



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129116** (13) **C2**
(51) МПК

C07K 16/36 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2019 02899	(72) Винахідник(и): Йонейяма Коїтіро (JP), Шмітт Крістоф (CH)
(22) Дата подання заявки: 05.09.2017	(73) Володілець (володільці): ЧУГАІ СЕЙЯКУ КАБУСІКІ КАЙСЯ, 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 1158543, Japan (JP), Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, Basel, CH4070, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 23.01.2025	(74) Представник: Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/383,933, 62/437,281, 62/485,514	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2015194233 A1, 23.12.2015 Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A / MIDORI SHIMA ET AL. The new england journal of medicine. 2016. Vol. 374 (21). P. 2044 – 2053 EP 3159005 A1, 26.04.2017 Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors / J. OLDENBURG ET AL. The new england journal of medicine. 2017. Vol. 377 (9). P. 809 - 818 Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors / J. MAHLANGU ET AL. The new england journal of medicine. 2018. Vol. 379 (9). P. 811 - 822
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.09.2016, 21.12.2016, 14.04.2017	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.07.2019, Бюл.№ 13	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 22.01.2025, Бюл.№ 4	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/JP2017/031933, 05.09.2017	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ТА/АБО ЗМЕНШЕННЯ ЧАСТОТИ ЕПІЗОДІВ КРОВОТЕЧІ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ХВОРОБОЮ, ЯКА РОЗВИВАЄТЬСЯ ТА/АБО ПРОГРЕСУЄ ВНАСЛІДОК ЗНИЖЕННЯ АБО ДЕФІЦИТУ АКТИВНОСТІ ФАКТОРА ЗГОРТАННЯ КРОВІ VIII ТА/АБО АКТИВОВАНОГО ФАКТОРА ЗГОРТАННЯ КРОВІ VIII

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування хвороби та/або зменшення частоти епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), при якому здійснюють введення суб'єктові біспецифічного антитіла, яке розпізнає (а) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X, при тижневій навантажувальній дозі 3 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів та, після того, як завершено введення навантажувальних доз, введення підтримувальної дози антитіла суб'єктові один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла кожні чотири тижні в

UA 129116 C2

одноразовій дозі або багаторазовими розділеними дозами, де хворобу вибирають з групи, що складається з гемофілії А, набутої гемофілії А, хвороби Віллебранда та гемофілії А з виникненням інгібітору проти фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII.

Галузь техніки

Для цієї заявки заявляється пріоритет за попередньою заявкою на видачу патенту США № 62/383,933, поданою 6 вересня 2016 року, попередньою заявкою на патент США № 62/437,281, поданою 21 грудня 2016 року, та попередньою заявкою на патент США № 62/485,514, поданою 14 квітня 2017 року, при цьому повне розкриття винаходу, зроблене в цих попередніх заявках, включено шляхом посилань до цього опису.

Цей винахід відноситься взагалі до галузі терапевтичних засобів для лікування розладів згортання крові.

Попередній рівень техніки

Гемофілія - це геморагічна хвороба, спричинена природженим дефіцитом або дисфункцією фактора згортання крові VIII (FVIII) або фактора згортання крові IX (FIX). Перша хвороба називається гемофілією А, а друга хвороба називається гемофілією В. Гени обох факторів розташовані на Х-хромосомі, та оскільки генетичні дефекти мають пов'язану з Х-хромосомою рецесивну спадкову форму, то 99 % або більше пацієнтів, у яких розвивається ця хвороба, є чоловіками. Відомо, що коефіцієнт частоти цього захворювання становить приблизно 1 на 10000 новонароджених чоловічої статі, та співвідношення між гемофілією А та гемофілією В становить приблизно 5:1.

Суворість гемофілії А визначається активністю FVIII у крові. Пацієнтів з активністю менш ніж 1 % класифікують як пацієнтів з суворою формою гемофілії, пацієнтів з активністю від 1 % до 5 % класифікують як пацієнтів з помірною формою гемофілії, а пацієнтів з активністю від більш ніж 5 % до менш ніж 40 % класифікують як пацієнтів з легкою формою гемофілії. Пацієнти з суворою формою гемофілії, які становлять приблизно половину пацієнтів з гемофілією А, демонструють симптоми кровотечі декілька разів на місяць, та ця частота є помітно високою порівняно з частотою кровотеч у пацієнтів з помірною та легкою формами гемофілії.

Для лікування кровотечі у пацієнтів з гемофілією А фармацевтичні складки з FVIII зазвичай вводять за потребою (лікування за потребою). В останні роки фармацевтичні складки з FVIII також вводять профілактично для попередження епізодів кровотечі (регулярна замісна терапія; непатентні документи 1 та 2). Період напіввиведення фармацевтичних складків з FVIII з крові становить приблизно від 8 до 19 годин. Отже, для безперервного попередження фармацевтичні складки з FVIII вводять пацієнтам тричі на тиждень (непатентні документи 3 та 4). При лікуванні за потребою фармацевтичні складки з FVIII також додатково вводять з регулярними інтервалами, як необхідно для запобігання рецидиву кровотечі. Крім того, фармацевтичні складки з FVIII вводять здебільшого вдома, але, оскільки вони вводяться внутрішньовенно, проблема полягає у складності перев'язування кровоносної судини. Тому існує велика потреба у фармацевтичних агентах з меншими складнощами стосовно їх введення, порівняно з фармацевтичними складками з FVIII.

Іноді антитіла проти FVIII (інгібітори) розвиваються у пацієнтів з гемофілією А. Такі інгібітори протидіють дії фармацевтичних складків з FVIII. Для лікування кровотечі у пацієнтів, у яких утворилися інгібітори (пацієнтів з інгібіторами), вводяться агенти обхідної дії. Їх механізми дії не залежать від функції FVIII, тобто від функції каталізу активації фактора згортання крові X (FX) активованим фактором згортання крові IX (FIXa). Отже, у деяких випадках агенти обхідної дії не можуть повністю зупинити кровотечу. Нещодавно було отримано результати, що дозволяють припустити ефективність терапії регулярного введення агентів обхідної дії, однак, це суттєво не вплинуло на пригнічення кровотечі порівняно з фармацевтичними складками з FVIII. Отже, існує велика потреба у терапевтичних агентах, які можна вводити підшкірно, а також у терапевтичних агентах тривалої дії, які можна було б вводити з меншою частотою, незважаючи на присутність інгібіторів.

Нещодавно, як засіб розв'язання проблеми, було описано антитіло emicizumab (еміцизумаб) (ACE910, RO5534262), яке функціонально заміщує FVIII, та його застосування (патентні документи 1, 2, 3, 4 та 5, непатентні документи 5, 6, 7 та 8).

Еміцизумаб - це рекомбінантне гуманізоване біспецифічне антитіло, яке зв'язується з (a) FIX та/або FIXa та (b) FX та/або активованим фактором згортання крові FX (FXa) та імітує кофакторну функцію FVIII. Пацієнтів японського походження з суворою формою гемофілії А (з інгібіторами фактора VIII та без них) було відібрано для участі у відкритому нерандомізованому дослідженні еміцизумабу з проміжним підвищенням індивідуальної дози. Відібраних пацієнтів розподілили у групу 1, групу 2 або групу 3, та вони отримували підшкірно еміцизумаб у початковій дозі 1,0 мг на кілограм ваги тіла (група 1) або 3 мг на кілограм (групи 2 та 3) у тиждень 0 (день 1) з наступним введенням один раз на тиждень підшкірної дози 0,3, 1,0 або 3 мг на кілограм (групи 1, 2 та 3, відповідно) з тижня 1 до тижня 12. Початкова та підшкірна дози для групи 3 були такими ж самими. Еміцизумаб знизив середньорічну частоту кровотеч (ABR) у

пацієнтів, які мали гемофілію А з інгібіторами фактора VIII або без них (непатентний документ 9). Після завершення 12-тижневого дослідження пацієнти, що відповідали критеріям дослідження, змогли узяти участь у додатковому дослідженні (непатентний документ 10).

Перелік цитувань

5 Патентні документи

Патентний документ 1 - WO 2005/035754

Патентний документ 2 - WO 2005/035756

Патентний документ 3 - WO 2006/109592

Патентний документ 4 - WO 2012/067176

10 Патентний документ 5 - WO 2015/194233

Непатентні документи

Непатентний документ 1 - Blood 58, 1-13(1981)

Непатентний документ 2 - Nature 312, 330-337 (1984)

Непатентний документ 3 - Nature 312, 337-342 (1984)

15 Непатентний документ 4 - Biochim.Biophys.Acta 871, 268-278 (1986)

Непатентний документ 5 - Nature Medicine 18, 1570-1574(2012)

Непатентний документ 6 - PLOS ONE 8, 1-13(2013)

Непатентний документ 7 - J Thromb Haemost. 12, 206-213(2014)

Непатентний документ 8 - Blood 127(13), 1633-1641(2016)

20 Непатентний документ 9 - N Engl J Med. 374(21), 2044-2053(2016)

Непатентний документ 10 - XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Toronto, Canada, June 20-25, 2015. Abstr AS017.

Суть винаходу

Технічна задача

25 Завдання цього винаходу - запропонувати іншу ефективну фармацевтичну композицію або режим прийому препарату для лікування хвороби та/або зменшення частоти епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності FVIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa).

Вирішення задачі

30 Внаслідок цілеспрямованого дослідження авторам цього винаходу вдалося визначити ефективний режим прийому препарату для фармацевтичної композиції, яка містить біспецифічну антигензв'язувальну молекулу (антитіло), яка розпізнає (a) FIX та/або FIXa та (b) FX та/або FXa, для лікування хвороби та/або зменшення частоти епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності FVIII та/або FVIIIa.

35 Конкретно цей винахід стосується фармацевтичної композиції або режиму прийому препарату, що застосовується для лікування хвороби та/або зменшення частоти епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності FVIII та/або FVIIIa, та особливо стосується наступного:

40 [1] спосіб лікування хвороби та/або зменшення частоти епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові біспецифічного антитіла, яке розпізнає (a) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X, при тижневій навантажувальній дозі 3 мг/кг або

45 4,5 мг/кг антитіла протягом одного або більше тижнів або при навантажувальній дозі 6 мг/кг антитіла кожні два тижні протягом двох або більше тижнів; та, після того, як завершено введення навантажувальної дози (навантажувальних доз), введення підтримувальної дози антитіла суб'єктові один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла;

[2] спосіб за [1], де підтримувальну дозу 6 мг/кг антитіла вводять суб'єктові кожні чотири тижні або кожного місяця в одноразовій дозі або багаторазовими розділеними дозами;

[3] спосіб за [1] або [2], де антитіло вводять у щотижневій навантажувальній дозі 3 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів з наступним введенням підтримувальної дози;

55 [4] спосіб за [1] або [2], де антитіло вводять у щотижневій навантажувальній дозі 4,5 мг/кг антитіла протягом двох тижнів з наступним введенням підтримувальної дози;

[5] спосіб за [1] або [2], де антитіло вводять кожні два тижні у навантажувальній дозі 6 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів з наступним введенням підтримувальної дози;

60 [6] спосіб за будь-яким одним від [1] до [5], де підтримувальну дозу вводять в одноразовій дозі 6 мг/кг антитіла щомісяця або кожні чотири тижні;

[7] спосіб за будь-яким одним від [1] до [5], де підтримувальну дозу вводять двома одноразовими дозами антитіла, кожна з яких становить 3 мг/кг, щомісяця або кожні чотири тижні, де одну одноразову дозу підтримувальної дози 3 мг/кг антитіла вводять один раз кожні два тижні;

5 [8] спосіб за будь-яким одним від [1] до [5], де підтримувальну дозу вводять чотирма одноразовими дозами, кожна з яких становить 1,5 мг/кг антитіла, щомісяця або кожні чотири тижні, де одну одноразову дозу підтримувальної дози 1,5 мг/кг антитіла вводять один раз кожного тижня;

10 [9] спосіб за будь-яким одним від [1] до [8], який також включає, у випадку відсутності або недостатнього ефекту лікування хвороби та/або відсутності або недостатнього зменшення частоти епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, при введенні підтримувальної дози антитіла, припинення введення підтримувальної дози антитіла та початок введення альтернативної підтримувальної дози антитіла суб'єктові, при цьому альтернативна підтримувальна доза становить щотижневу дозу 3 мг/кг антитіла або вводиться кожні два тижні у дозі 6 мг/кг антитіла;

15 [10] спосіб лікування хвороби та/або зменшення частоти епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові біспецифічного антитіла, яке розпізнає (a) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X, при тижневій навантажувальній дозі 4,5 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів; а потім введення підтримувальної дози антитіла суб'єктові один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 9 мг/кг антитіла та вводиться кожні чотири тижні або щомісяця двома або чотирма розділеними дозами;

25 [11] спосіб лікування хвороби та/або зменшення частоти епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), при цьому спосіб передбачає введення суб'єктові біспецифічного антитіла, яке розпізнає (a) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X, при тижневій навантажувальній дозі 6 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів; а потім введення підтримувальної дози антитіла суб'єктові один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 12 мг/кг антитіла та вводиться кожні чотири тижні або щомісяця двома або чотирма розділеними дозами;

30 [12] спосіб за [10], який також включає, у випадку відсутності або недостатнього ефекту лікування хвороби та/або відсутності або недостатнього зменшення частоти епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, при введенні підтримувальної дози антитіла, припинення введення підтримувальної дози антитіла та початок введення альтернативної підтримувальної дози антитіла суб'єктові, при цьому альтернативна підтримувальна доза становить щотижневу дозу 4,5 мг/кг антитіла;

40 [13] спосіб за [11], який також включає, у випадку відсутності або недостатнього ефекту лікування хвороби та/або відсутності або недостатнього зменшення частоти епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, при введенні підтримувальної дози антитіла, припинення введення підтримувальної дози антитіла та початок введення альтернативної підтримувальної дози антитіла суб'єктові, при цьому альтернативна підтримувальна доза становить щотижневу дозу 6 мг/кг антитіла;

45 [14] спосіб за будь-яким одним від [1] до [13], де антитіло - це еміцизумаб; та

[15] спосіб за [14], де хворобу, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII, вибирають з групи, що складається з гемофілії А, набутої гемофілії А, хвороби Вілебранда та гемофілії А з виникненням інгібітору проти фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII.

Крім того, цей винахід стосується наступного:

50 [16] фармацевтична композиція для застосування у лікуванні хвороби та/або для зменшення епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), де композиція містить біспецифічне антитіло, яке розпізнає (a) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X, де біспецифічне антитіло вводиться у щотижневій навантажувальній дозі 3 мг/кг або 4,5 мг/кг антитіла протягом одного або більше тижнів або вводиться кожні два тижні у навантажувальній дозі 6 мг/кг антитіла протягом двох або більше тижнів та після завершення введення навантажувальної дози вводиться у

підтримувальній дозі один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла;

5 [17] фармацевтична композиція для застосування у лікуванні хвороби та/або для зменшення епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), де композиція містить біспецифічне антитіло, яке розпізнає (a) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X, де біспецифічне антитіло вводиться у щотижневій навантажувальній дозі 4,5 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів, а після цього 10 вводиться у підтримувальній дозі один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 9 мг/кг антитіла та вводиться кожні чотири тижні або щомісяця двома або чотирма розділеними дозами;

15 [18] фармацевтична композиція для застосування у лікуванні хвороби та/або для зменшення епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), де композиція містить біспецифічне антитіло, яке розпізнає (a) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X, де біспецифічне антитіло вводиться у щотижневій навантажувальній дозі 6 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів, а після цього 20 вводиться у підтримувальній дозі один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 12 мг/кг антитіла та вводиться кожні чотири тижні або щомісяця двома або чотирма розділеними дозами;

25 [19] продукт, який містить (i) контейнер; (ii) фармацевтичну композицію в контейнері, де композиція містить біспецифічне антитіло, яке розпізнає (a) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X; та (iii) документ з інструкцією щодо (a) введення біспецифічного антитіла у щотижневій навантажувальній дозі 3 мг/кг або 4,5 мг/кг антитіла протягом одного або 30 більше тижнів або введення кожні два тижні у навантажувальній дозі 6 мг/кг антитіла протягом двох або більше тижнів та (b) одного введення або більше введень підтримувальної дози біспецифічного антитіла після завершення введення (введень) навантажувальної дози, при цьому підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла;

35 [20] продукт, який містить (i) контейнер; (ii) фармацевтичну композицію в контейнері, де композиція містить біспецифічне антитіло, яке розпізнає (a) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X; та (iii) документ з інструкцією щодо (a) введення біспецифічного антитіла у щотижневій навантажувальній дозі 4,5 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів та (b) 40 одного введення або більше введень підтримувальної дози біспецифічного антитіла після завершення введення (введень) навантажувальної дози, при цьому підтримувальна доза становить 9 мг/кг антитіла та вводиться кожні чотири тижні або щомісяця двома або чотирма розділеними дозами;

45 [21] продукт, який містить (i) контейнер; (ii) фармацевтичну композицію в контейнері, де композиція містить біспецифічне антитіло, яке розпізнає (a) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X; та (iii) документ з інструкцією щодо (a) введення біспецифічного антитіла у щотижневій навантажувальній дозі 6 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів та (b) 50 одного введення або більше введень підтримувальної дози біспецифічного антитіла після завершення введення (введень) навантажувальної дози, при цьому підтримувальна доза становить 12 мг/кг антитіла та вводиться кожні чотири тижні або щомісяця двома або чотирма розділеними дозами;

55 [22] біспецифічне антитіло для застосування у лікуванні хвороби та/або для зменшення епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), де біспецифічне антитіло розпізнає (a) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X, та вводиться у щотижневій навантажувальній дозі 3 мг/кг або 4,5 мг/кг антитіла протягом одного або більше тижнів, або вводиться кожні два тижні у навантажувальній дозі 6 мг/кг антитіла протягом двох або більше тижнів, та після завершення введення (введень) навантажувальної дози вводиться у підтримувальній дозі один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла;

[23] біспецифічне антитіло для застосування у лікуванні хвороби та/або для зменшення епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), де біспецифічне антитіло розпізнає (а) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X та вводиться у щотижневій навантажувальній дозі 4,5 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів, а після цього вводиться у підтримувальній дозі один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 9 мг/кг антитіла та вводиться кожні чотири тижні або щомісяця двома або чотирма розділеними дозами;

[24] біспецифічне антитіло для застосування у лікуванні хвороби та/або для зменшення епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), де біспецифічне антитіло розпізнає (а) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X та вводиться у щотижневій навантажувальній дозі 6 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів, а після цього вводиться у підтримувальній дозі один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 12 мг/кг антитіла та вводиться кожні чотири тижні або щомісяця двома або чотирма розділеними дозами;

[25] застосування біспецифічного антитіла у виробництві фармацевтичної композиції для застосування у лікуванні хвороби та/або для зменшення епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), де біспецифічне антитіло розпізнає (а) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X, та вводиться у щотижневій навантажувальній дозі 3 мг/кг або 4,5 мг/кг антитіла протягом одного або більше тижнів, або вводиться кожні два тижні у навантажувальній дозі 6 мг/кг антитіла протягом двох або більше тижнів, та після завершення введення (введень) навантажувальної дози вводиться у підтримувальній дозі один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла;

[26] застосування біспецифічного антитіла у виробництві фармацевтичної композиції для застосування у лікуванні хвороби та/або для зменшення епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), де біспецифічне антитіло розпізнає (а) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X та вводиться у щотижневій навантажувальній дозі 4,5 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів, а після цього вводиться у підтримувальній дозі один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 9 мг/кг антитіла та вводиться кожні чотири тижні або щомісяця двома або чотирма розділеними дозами; та

[27] застосування біспецифічного антитіла у виробництві фармацевтичної композиції для застосування у лікуванні хвороби та/або для зменшення епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), де біспецифічне антитіло розпізнає (а) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (b) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X та вводиться у щотижневій навантажувальній дозі 6 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів, а після цього вводиться у підтримувальній дозі один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 12 мг/кг антитіла та вводиться кожні чотири тижні або щомісяця двома або чотирма розділеними дозами.

Стислий опис ілюстративного матеріалу

Фіг. 1

Фігура 1 демонструє змодельовану середньорічну частоту кровотеч в залежності від концентрації еміциумабу у плазмі. Вісь X показує концентрацію еміциумабу у плазмі (мкг/мл). Вісь Y показує сукупну кількість кровотеч впродовж 52 тижнів. Кола та суцільна лінія представляють змодельовані медіани, нанесені для кожної концентрації еміциумабу у плазмі. Заштрихована зона показує діапазон змодельованих процентилів від 5-го до 95-го.

Фіг. 2

Фігура 2 демонструє змодельовану зміну концентрації еміциумабу у плазмі з перебігом часу (щотижневе введення дози). Вісь X представляє час (тиждень) після першого введення еміциумабу. Вісь Y показує концентрацію еміциумабу у плазмі (мкг/мл). Кола та суцільна лінія

представляють змодельовані медіани, нанесені для кожної з усіх часових точок відбору зразків. Заштрихована зона показує діапазон змодельованих процентилів від 5-го до 95-го. Пунктирна лінія показує цільову експозицію (концентрацію у плазмі), яка становить 45 мкг/мл. Застосовували введення один раз на тиждень навантажувальної дози 3 мг/кг протягом перших чотирьох тижнів з наступним введенням один раз на тиждень підтримувальної дози 1,5 мг/кг.

Фіг. 3

Фігура 3 демонструє змодельовану зміну концентрації еміцизумабу у плазмі з перебігом часу (введення дози кожні два тижні). Вісь X представляє час (тиждень) після першого введення еміцизумабу. Вісь Y представляє концентрацію еміцизумабу у плазмі (мкг/мл). Кола та суцільна лінія представляють змодельовані медіани, нанесені для кожної з усіх часових точок відбору зразків. Заштрихована зона показує діапазон змодельованих процентилів від 5-го до 95-го. Пунктирна лінія показує цільову експозицію (концентрацію у плазмі), яка становить 45 мкг/мл. Застосовували введення один раз на тиждень навантажувальної дози 3 мг/кг протягом перших чотирьох тижнів з наступним введенням один раз на два тижні підтримувальної дози 3 мг/кг.

Фіг. 4

Фігура 4 демонструє змодельовану зміну концентрації еміцизумабу у плазмі з перебігом часу (введення дози кожні чотири тижні). Вісь X представляє час (тиждень) після першого введення еміцизумабу. Вісь Y представляє концентрацію еміцизумабу у плазмі (мкг/мл). Кола та суцільна лінія представляють змодельовані медіани, нанесені для кожної з усіх часових точок відбору зразків. Заштрихована зона показує діапазон змодельованих процентилів від 5-го до 95-го. Пунктирна лінія показує цільову експозицію (концентрацію у плазмі), яка становить 45 мкг/мл. Застосовували введення один раз на тиждень навантажувальної дози 3 мг/кг протягом перших чотирьох тижнів з наступним введенням один раз на чотири тижні підтримувальної дози 6 мг/кг.

Фіг. 5

Фігура 5 демонструє змодельоване розподілення середньорічної частоти кровотеч. Вісь X показує сукупну кількість кровотеч впродовж 52 тижнів. Вісь Y показує відсоток пацієнтів, кожен з яких має відповідну сукупну кількість кровотеч впродовж 52 тижнів (%). Смоги показують змодельовані співвідношення. Застосовували введення один раз на тиждень навантажувальної дози 3 мг/кг протягом перших чотирьох тижнів з наступним введенням один раз на тиждень підтримувальної дози 1,5 мг/кг.

Фіг. 6

Фігура 6 демонструє змодельоване розподілення середньорічної частоти кровотеч (введення дози один раз на два тижні). Вісь X показує сукупну кількість кровотеч впродовж 52 тижнів. Вісь Y показує відсоток пацієнтів, кожен з яких має відповідну сукупну кількість кровотеч впродовж 52 тижнів (%). Смоги показують змодельовані співвідношення. Застосовували введення один раз на тиждень навантажувальної дози 3 мг/кг протягом перших чотирьох тижнів з наступним введенням один раз на два тижні підтримувальної дози 3 мг/кг.

Фіг. 7

Фігура 7 демонструє змодельоване розподілення середньорічної частоти кровотеч (введення дози один раз на чотири тижні). Вісь X показує сукупну кількість кровотеч впродовж 52 тижнів. Вісь Y показує відсоток пацієнтів, кожен з яких має відповідну сукупну кількість кровотеч впродовж 52 тижнів (%). Смоги показують змодельовані співвідношення. Застосовували введення один раз на тиждень навантажувальної дози 3 мг/кг протягом перших чотирьох тижнів з наступним введенням один раз на чотири тижні підтримувальної дози 6 мг/кг.

Фіг. 8

Фігура 8 демонструє середньорічну частоту кровотеч для дослідження груп А, В та С у HAVEN 1 (приклад 2). ABR - середньорічна частота кровотеч; BPA - агент обхідної дії; RR - відносний ризик.

Фіг. 9

Фігура 9 демонструє порівняння у одних і тих же самих учасників стосовно кровотеч, що лікувалися, у учасників, які отримували профілактичне лікування еміцизумабом (група С). Кровотечі, що лікувалися протягом періоду, коли учасник отримував профілактичне лікування еміцизумабом, порівнюються з кровотечами, що лікувалися протягом періоду, коли той самий учасник отримував попереднє профілактичне лікування агентом обхідної дії (BPA) за 24 тижні перед початком участі у дослідженні HAVEN 1.

Фіг. 10

Фігура 10 демонструє мінімальні концентрації еміцизумабу, які спостерігалися з перебігом часу при введенні дози один раз на тиждень (введення один раз на тиждень навантажувальної

доза 3 мг/кг протягом перших чотирьох тижнів з наступним введенням один раз на тиждень підтримувальної дози 1,5 мг/кг) у HAVEN 1. SD - стандартне відхилення.

Фіг. 11

5 Фігура 11 демонструє порівняння у одних і тих же самих учасників стосовно кровотеч, що лікувалися, у учасників, які отримували профілактичне лікування еміцизумабом (група А). Кровотечі, що лікувалися протягом періоду, коли учасник отримував профілактичне лікування еміцизумабом, порівнюються з кровотечами, що лікувалися протягом періоду, коли той самий учасник отримував попереднє епізодичне лікування агентом обхідної дії (BPA) за 24 тижні перед початком участі у дослідженні HAVEN 1.

10 Фіг. 12

15 Фігура 12 демонструє розраховану для окремих пацієнтів середньорічну частоту кровотеч (ABR) для кровотеч, що лікувалися, у HAVEN 2. Порівняння у одних і тих же самих учасників включало пацієнтів, які раніше брали участь у NIS (неінтервенційному дослідженні), які брали участь у HAVEN 2 протягом принаймні 12 тижнів. Сім пацієнтів отримували профілактичне лікування агентами обхідної дії до початку дослідження, один отримував епізодичне лікування агентами обхідної дії. ABR - середньорічна частота кровотеч; BPA - агент обхідної дії; NIS - неінтервенційне дослідження.

Фіг. 13

20 Фігура 13 демонструє концентрації, що спостерігалися, та передбачені концентрації еміцизумабу з перебігом часу при введенні дози один раз на чотири тижні у фармакокінетичній ввідній частині дослідження HAVEN 4 (приклад 5). Еміцизумаб вводили підшкірно у дозі 6 мг/кг один раз кожні чотири тижні. Чорні суцільні лінії з точками демонструють окремі спостереження. Сіра пунктирна лінія показує передбачені значення. Сірі жирні лінії вказують на верхню та нижню границі 95 %-ого інтервалу передбачення.

25 Опис варіантів здійснення

Біспецифічна антигензв'язувальна молекула, яка розпізнає (a) фактор згортання крові IX (FIX) та/або активований фактор згортання крові IX (FIXa) та (b) фактор згортання крові X (FX) та/або активований фактор згортання крові X (FXa), переважно має активність функціонально заміщувати фактор згортання крові VIII (FVIII).

30 У цьому винаході фраза "функціонально заміщувати FVIII" означає, що розпізнаються (a) FIX та/або FIXa та (b) FX та/або FXa, та активацію FX стимулює FIXa (утворення FXa стимулюється FIXa). Активність стимулювання утворення FXa можна оцінити, застосовуючи, наприклад, систему вимірювання, яка включає FIXa, FX, синтетичний субстрат S-2222 (синтетичний субстрат FXa) та фосфоліпіди. Така система вимірювання показує кореляцію між суворістю хвороби та клінічними симптомами у випадках гемофілії А (Rosen S, Andersson M, Blomback M et al. Clinical applications of a chromogenic substrate method for determination of FVIII activity. *Thromb Haemost* 1985; 54: 811-23).

40 Такі антигензв'язувальні молекули (такі як антитіла), що розпізнають (a) FIX та/або FIXa та (b) FX та/або FXa, можна отримати згідно зі способами, описаними, наприклад, у WO2005/035756, WO2006/109592 та WO2012/067176. Специфічно, на основі послідовностей антитіл проти FIX та/або FIXa та антитіл проти FX та/або FXa можна отримати антитіла, застосовуючи методи генетичної рекомбінації, відомі фахівцям у цій галузі. Полінуклеотид (полінуклеотиди), що кодує (кодує) антитіло, можна побудувати на основі послідовностей антитіл проти FIX та/або FIXa та антитіл проти FX та/або FXa, та його можна вставити у вектор експресії, а потім експресувати у відповідних клітинах - хазяїнах (дивись, наприклад, Co, M. S. et al., *J. Immunol.* (1994) 152, 2968-2976; Better, M. and Horwitz, A. H., *Methods Enzymol.* (1989) 178, 476-496; Pluckthun, A. and Skerra, A., *Methods Enzymol.* (1989) 178, 497-515; Lamoyi, E., *Methods Enzymol.* (1986) 121, 652-663; Rousseaux, J. et al., *Methods Enzymol.* (1986) 121, 663-669; та Bird, R. E. and Walker, B. W., *Trends Biotechnol.* (1991) 9, 132-137).

50 У цьому винаході фрази "функціонально заміщує FVIII" та "функціонально заміщує FVIIIa" застосовуються взаємозамінним чином.

55 Такі біспецифічні антигензв'язувальні молекули можна виділити з вмісту клітин-хазяїнів або ззовні цих клітин (наприклад, з середовища), та їх можна очистити як по суті чисті та гомогенні антитіла. Виділення та очищення антитіл можна здійснювати, застосовуючи способи, що зазвичай застосовуються для виділення та очищення антитіл. Способи не обмежуються, та, наприклад, антитіла можна виділити та очистити, відповідним чином вибравши та комбінуючи колонки для колоночної хроматографії, фільтри, ультрафільтрацію, знесолювання, осадження розчинником, екстракцію розчинником, дистиляцію, імунопреципітацію, електрофорез на SDS-поліакриламідному гелі (з додецилсульфатом натрію), ізоелектричне фокусування, діаліз, перекристалізацію та їм подібне.

Біспецифічні антигензв'язувальні молекули цього винаходу включають антитіла, описані, наприклад, у WO2005/035756, WO2006/109592 та WO2012/067176.

Біспецифічна антигензв'язувальна молекула включає першу антигензв'язувальну ділянку та другу антигензв'язувальну ділянку, які здатні специфічно зв'язуватися з принаймні двома різними типами антигенів. Хоча перша антигензв'язувальна ділянка та друга антигензв'язувальна ділянка біспецифічної антигензв'язувальної молекули цього винаходу особливо не обмежуються, доки вони мають активність зв'язуватися з (а) FIX та/або FIXa та (b) FX та/або FXa, відповідно, приклади включають ділянки, необхідні для зв'язування з антигенами, такі як антитіла, каркасні ("скаффолд") молекули (антитіло-подібні молекули), та пептиди, та фрагменти, що містять такі ділянки. Каркасна молекула - це молекула, яка демонструє функцію зв'язування з молекулою-мішенню, та можна застосовувати будь-який поліпептид, доки він є конформаційно стабільним поліпептидом, який здатний зв'язуватися з принаймні одним антигеном-мішенню. Приклади таких поліпептидів включають варіабельні ділянки антитіл, фібронектин (WO 2002/032925), домен білка А (WO 1995/001937), А-домен рецептора LDL (WO 2004/044011, WO 2005/040229), анкірин (WO 2002/020565), а також молекули, описані у Nygren et al. (Current Opinion in Structural Biology, 7: 463-469 (1997); та Journal of Immunol Methods, 290: 3-28 (2004)), Binz et al. (Nature Biotech 23: 1257-1266 (2005)), та Hosse et al. (Protein Science 15: 14-27(2006)). Крім того, як описано у Curr Opin Mol Ther. 2010 Aug; 12(4): 487-95 та Drugs. 2008; 68(7): 901-12, можна також застосовувати молекули пептидів, які можуть зв'язуватися з антигенами-мішенями.

Біспецифічні антигензв'язувальні молекули можна отримати, застосовуючи, наприклад, методи генетичної рекомбінації (дивись, наприклад, роботу Vorrebaeck CAK and Larrick JW, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, опубліковану у Сполученому Королівстві MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Рекомбінантні антитіла можна отримати шляхом клонування ДНК, які кодують антитіла, від гібридом або клітин, що виробляють антитіла, таких як синтезовані лімфоцити, які виробляють антитіла, вставки їх у придатні вектори та з наступним введенням їх у хазяїнів (у клітини-хазяїни), щоб отримати антитіла.

Крім того, біспецифічні антигензв'язувальні молекули можуть бути повними антитілами та можуть також бути фрагментами антитіл, та низькомолекулярними антитілами, та модифікованими антитілами.

Наприклад, фрагменти антитіл та низькомолекулярні антитіла включають діатіла (Dbs), лінійні антитіла та молекули одноланцюгових антитіл (далі у цьому описі також позначаються як scFv). У цьому описі фрагмент "Fv" - це найменший фрагмент антитіла, та він включає повну ділянку розпізнавання антигену та ділянку зв'язування.

Біспецифічні антитіла включають антитіла людини, антитіла миші, антитіла щура та їм подібні, та їх походження не обмежується. Вони можуть також бути генетично модифікованими антитілами, такими як химерні антитіла та гуманізовані антитіла.

Способи отримання антитіл людини вже відомі. Наприклад, антитіло людини, яке представляє інтерес, можна отримати шляхом імунізації трансгенної тварини, яка є носієм усього репертуару генів антитіла людини, за допомогою антигену, що представляє інтерес (дивись міжнародні патентні публікації №№ WO 93/12227, WO 92/03918, WO 94/02602, WO 94/25585, WO 96/34096 та WO 96/33735).

Генетично модифіковані антитіла можна також отримати, застосовуючи відомі способи. Специфічно, наприклад, химерне антитіло - це антитіло, яке включає варіабельні ділянки Н-ланцюга та L-ланцюга антитіла імунізованої тварини та константні ділянки Н-ланцюга та L-ланцюга антитіла людини. Химерні антитіла можна отримати шляхом зшивання ДНК, які кодують варіабельні ділянки антитіла, яке походить від імунізованої тварини, з ДНК, які кодують константні ділянки антитіла людини, вставки цього у вектор експресії з наступним введенням цього у клітини-хазяїни, щоб отримати антитіла.

Гуманізоване антитіло - це модифіковане антитіло, яке також часто називають реконструйованим антитілом людини. Гуманізоване антитіло будують шляхом перенесення CDR антитіла, яке походить від імунізованої тварини, до гіперваріабельних ділянок антитіла людини. Загальні методи генетичної рекомбінації для їх отримання також відомі (дивись публікацію європейської патентної заявки № EP 239400; міжнародну патентну публікацію № WO 96/02576; Sato K et al., Cancer Research 1993, 53: 851-856; міжнародну патентну публікацію № WO 99/51743).

Конкретніше, біспецифічна антигензв'язувальна молекула цього винаходу - це біспецифічне антитіло, у якому зв'язані перший поліпептид та третій поліпептид та зв'язані другий поліпептид та четвертий поліпептид, та це переважно еміцизумаб (ACE910, RO5534262), описаний нижче:

(а) біспецифічне антитіло, яке включає перший поліпептид, який є Н-ланцюгом, що містить варіабельну ділянку Н-ланцюга, яка містить амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 за SEQ ID NO: 1, 2 та 3, відповідно; другий поліпептид, який є Н-ланцюгом, що містить варіабельну ділянку Н-ланцюга, яка містить амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 за SEQ ID NO: 6, 7 та 8, відповідно; та третій та четвертий поліпептид, які являють собою зазвичай загальний L-ланцюг, що містить варіабельну ділянку L-ланцюга, яка містить амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 за SEQ ID NO: 11, 12 та 13, відповідно;

(b) біспецифічне антитіло, яке включає перший поліпептид, який є Н-ланцюгом, що містить амінокислотну послідовність варіабельної ділянки Н-ланцюга за SEQ ID NO: 4;

другий поліпептид, який є Н-ланцюгом, що містить амінокислотну послідовність варіабельної ділянки Н-ланцюга за SEQ ID NO: 9; та третій та четвертий поліпептид, які являють собою зазвичай загальний L-ланцюг, що містить амінокислотну послідовність варіабельної ділянки L-ланцюга за SEQ ID NO: 14; або

(c) біспецифічне антитіло, яке включає перший поліпептид, який є Н-ланцюгом, що містить амінокислотну послідовність за SEQ ID NO: 5; другий поліпептид, який є Н-ланцюгом, що містить амінокислотну послідовність за SEQ ID NO: 10; та третій та четвертий поліпептид, які являють собою зазвичай загальний L-ланцюг, що містить амінокислотну послідовність за SEQ ID NO: 15 (Q499-z121/J327-z119/L404-k).

Фармацевтичні композиції цього винаходу, які застосовуються для терапевтичних або профілактичних цілей, можна отримати шляхом змішування терапевтичного агента, за необхідності, з придатними фармацевтично прийнятними носіями, наповнювачами та їм подібним, та їх можна виготовити у вигляді ліофілізованого фармацевтичного складу або фармацевтичного складу у вигляді розчину.

Вираз "терапевтичний агент" у цьому описі означає біспецифічні антигензв'язувальні молекули цього винаходу.

Приклади придатних фармацевтично прийнятних носіїв та наповнювачів включають стерилізовану воду, фізіологічний сольовий розчин, стабілізатори, допоміжні речовини, антиоксиданти (такі як аскорбінова кислота), буфери (такі як фосфат, цитрат, гістидин та інші органічні кислоти), антисептики, поверхнево-активні речовини (такі як ПЕГ та Tween), хелатори (такі як EDTA (ЕДТК)) та зв'язувальні агенти. Вони можуть також містити інші низькомолекулярні поліпептиди, білки, такі як сироватковий альбумін, желатин та імуноглобуліни, амінокислоти, такі як гліцин, глутамін, аспарагін, глутамінова кислота, аспарагінова кислота, метіонін, аргінін та лізин, цукри та вуглеводні, такі як полісахариди та моносахариди, та цукрові спирти, такі як маніт та сорбіт. При приготуванні водного розчину для ін'єкції, наприклад, можна застосовувати фізіологічний сольовий розчин та ізотонічні розчини, які містять глюкозу та інші ад'юванти, такі як D-сорбіт, D-маноза, D-маніт та натрію хлорид, та у комбінації можна застосовувати відповідні розріджувачі, такі як спирт (наприклад, етанол), поліспирти (такі як пропіленгліколь та ПЕГ), та неіонні поверхнево-активні речовини (такі як полісорбат 80, полісорбат 20, полксамер 188 та HCO-50). Внаслідок домішування гіалуронідази до фармацевтичного складу підшкірно можна вводити більший об'єм рідини (Expert Opin Drug Deliv. 2007 Jul; 4(4): 427-40). Крім того, фармацевтичні композиції цього винаходу можна попередньо завантажити у шприц. Між тим, фармацевтичний склад у вигляді розчину можна приготувати згідно зі способом, описаним у WO 2011/090088.

За необхідності антигензв'язувальні молекули цього винаходу можна включити у мікрокапсули (наприклад, мікрокапсули, виготовлені з гідроксиметилцелюлози, желатину та полі(метилметакрилату) або виготовити у вигляді колоїдних систем доставки ліків (наприклад, ліпосом, альбумінових мікросфер, мікроемульсії, наночастинок та нанокпсул) (дивись, наприклад, "Remington's Pharmaceutical Science 16th edition", Oslo Ed. (1980)). Відомі також способи виготовлення фармацевтичних агентів як фармацевтичних агентів з контрольованим вивільненням, та такі способи можна застосовувати до антигензв'язувальних молекул цього винаходу (Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15: 267-277 (1981); Langer, Chemtech. 12: 98-105 (1982); патент США № 3,773,919; публікація європейської патентної заявки № EP 58,481; Sidman et al., Biopolymers 22: 547-556 (1983); EP 133,988).

Переважаючий рідкий фармацевтичний склад є наступним:

від 20 мг/мл до 180 мг/мл еміцизумабу,

від 0,2 мг/мл до 1 мг/мл полксамеру 188,

від 10 мМ до 40 мМ гістидин-аспарагіновокислотного буфера,

від 100 мМ до 300 мМ аргініну, при рН від приблизно 4,5 до приблизно 6,5.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можна вводити пацієнтові будь-яким відповідним способом, наприклад, внутрішньовенно шляхом болюсної ін'єкції (введення ударної дози) або

тривалої інфузії протягом певного періоду, внутрішньом'язово, шляхом внутрічеревного введення, введення у спинний мозок, крізьшкірного введення, підшкірного введення, введення у суглоб, введення під язик, введення у синовіальну рідину, перорального введення, введення шляхом інгаляції, шляхом місцевого введення або зовнішнього введення. Переважним є внутрішньовенне введення або підшкірне введення.

Терміни "4 тижні" або "місяць", як використовуються у цьому описі, застосовуються взаємозамінним чином, а терміни "кожні 4 тижні", "4-тижнево", "кожного місяця" або "щомісяця", як використовуються у цьому описі, застосовуються взаємозамінним чином.

Терміни "кожні 2 тижні", "2-тижнево" або "двотижнево", як використовуються у цьому описі, застосовуються взаємозамінним чином.

"Підтримувальна" доза у цьому описі означає одну або більше доз терапевтичного агента, що вводиться пацієнтові протягом періоду лікування. Можна комбінувати різні підтримувальні дози та різні інтервали введення.

В одному аспекті підтримувальна доза становить від 0,3 мг/кг до 24 мг/кг антитіла.

В одному аспекті інтервал введення становить від одного тижня до 24 тижнів або 6 місяців.

В одному аспекті підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла. Підтримувальна доза 6 мг/кг означає, наприклад, введення загалом 6 мг/кг антитіла протягом 4 тижнів або кожного місяця одноразовою дозою або багаторазовими розділеними дозами.

У певному варіанті здійснення підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла, та її вводять одноразовою дозою, та інтервал введення становить 4 тижні (кожного місяця). У цьому випадку одна одноразова доза вводиться протягом місяця або 4 тижнів.

В іншому варіанті здійснення підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла, та її вводять двома розділеними дозами, кожна з яких містить 3 мг/кг антитіла, та інтервал введення становить два тижні (кожні 2 тижні). У цьому випадку дві дози вводять протягом місяця або 4 тижнів.

В іншому варіанті здійснення підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла, та її вводять чотирма розділеними дозами, кожна з яких містить 1,5 мг/кг антитіла, та інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня). У цьому випадку чотири дози вводять протягом місяця або 4 тижнів.

У певному варіанті здійснення підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла у вигляді одноразової дози, та інтервал введення становить 4 тижні (кожного місяця), та у цьому випадку одна доза вводиться протягом місяця або 4 тижнів.

В іншому варіанті здійснення підтримувальна доза становить 3 мг/кг антитіла в одноразовій дозі, та інтервал введення становить 2 тижні (кожні два тижні), та у цьому випадку дві дози вводять протягом місяця або 4 тижнів.

В іншому варіанті здійснення підтримувальна доза становить 1,5 мг/кг антитіла в одноразовій дозі, та інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня), та у цьому випадку чотири дози вводять протягом місяця або 4 тижнів.

В іншому аспекті підтримувальна доза становить 9 мг/кг антитіла. Підтримувальна доза 9 мг/кг означає, наприклад, введення загалом 9 мг/кг антитіла протягом 4 тижнів або кожного місяця одноразовою дозою або багаторазовими розділеними дозами. Це можна застосовувати до педіатричних пацієнтів або до такої особливої категорії пацієнтів, у яких з великою вірогідністю може спостерігатися нижча експозиція (концентрація у плазмі) препарату.

У певному варіанті здійснення підтримувальна доза становить 9 мг/кг антитіла, та її вводять двома розділеними дозами, кожна з яких містить 4,5 мг/кг антитіла, та інтервал введення становить два тижні (кожні 2 тижні). У цьому випадку дві дози вводять протягом місяця або 4 тижнів.

В іншому варіанті здійснення підтримувальна доза становить 9 мг/кг антитіла, та її вводять чотирма розділеними дозами, кожна з яких містить 2,25 мг/кг антитіла, та інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня). У цьому випадку чотири дози вводять протягом місяця або 4 тижнів.

У певному варіанті здійснення підтримувальна доза становить 4,5 мг/кг антитіла в одноразовій дозі, та інтервал введення становить два тижні (кожні 2 тижні), та у цьому випадку дві дози вводять протягом місяця або 4 тижнів.

В іншому варіанті здійснення підтримувальна доза становить 2,25 мг/кг антитіла в одноразовій дозі, та інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня), та у цьому випадку чотири дози вводять протягом місяця або 4 тижнів.

В іншому аспекті підтримувальна доза становить 12 мг/кг антитіла. Підтримувальна доза 12 мг/кг означає, наприклад, введення загалом 12 мг/кг антитіла протягом 4 тижнів або кожного місяця одноразовою дозою або багаторазовими розділеними дозами. Це можна застосовувати

до педіатричних пацієнтів або до такої особливої категорії пацієнтів, у яких з великою вірогідністю може спостерігатися нижча експозиція (концентрація у плазмі) препарату.

У певному варіанті здійснення підтримувальна доза становить 12 мг/кг антитіла, та її вводять двома розділеними дозами, кожна з яких містить 6 мг/кг антитіла, та інтервал введення становить два тижні (кожні 2 тижні). У цьому випадку дві дози вводять протягом місяця або 4 тижнів.

В іншому варіанті здійснення підтримувальна доза становить 12 мг/кг антитіла, та її вводять чотирма розділеними дозами, кожна з яких містить 3 мг/кг антитіла, та інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня). У цьому випадку чотири дози вводять протягом місяця або 4 тижнів.

У певному варіанті здійснення підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла в одноразовій дозі, та інтервал введення становить два тижні (кожні 2 тижні), та у цьому випадку дві дози вводять протягом місяця або 4 тижнів.

В іншому варіанті здійснення підтримувальна доза становить 3 мг/кг антитіла в одноразовій дозі, та інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня), та у цьому випадку чотири дози вводять протягом місяця або 4 тижнів.

В іншому аспекті можна застосовувати відмінну або альтернативну підтримувальну дозу та інтервал введення.

У певних варіантах здійснення відмінну або альтернативну підтримувальну дозу та інтервал введення можна застосовувати після вищезгаданих початкових підтримувальних доз та інтервалів введення. Більш специфічно, щоб застосовувати відмінну, альтернативну або модифіковану підтримувальну дозу та інтервал введення, можна модифікувати вищезгаданий режим підтримувальної дози, який полягає у введенні кожні 4 тижні 6 мг/кг антитіла, режим підтримувальної дози, який полягає у введенні кожні 4 тижні 9 мг/кг антитіла, та/або режим підтримувальної дози, який полягає у введенні кожні 4 тижні 12 мг/кг антитіла. Наприклад, після здійснення введення у будь-якому з наступних вищезгаданих режимів: режимі підтримувальної дози, який полягає у введенні кожні 4 тижні 6 мг/кг антитіла, режимі підтримувальної дози, який полягає у введенні кожні 4 тижні 9 мг/кг антитіла, та режимі підтримувальної дози, який полягає у введенні кожні 4 тижні 12 мг/кг антитіла, можна оцінити, чи було введення підтримувальної дози достатнім для лікування суб'єкта. Якщо виявилось, що введення підтримувальної дози було недостатнім, або не спричинило ніякого лікувального ефекту та/або профілактичного ефекту, або спричинило недостатній лікувальний ефект та/або профілактичний ефект, тоді можна припинити введення підтримувальної дози антитіла та розпочати введення модифікованої підтримувальної дози. Ефект введення підтримувальної дози можна оцінити принаймні через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 60 або більше тижнів після початку введення підтримувальної дози. Не існує особливих обмежень щодо кількості можливих разів змінювати підтримувальну дозу. Зміни підтримувальної дози можна робити декілька разів, наприклад, від одного до чотирьох разів. Іншими словами, від однієї до декількох, наприклад, від однієї до п'яти, відмінних підтримувальних доз можна застосовувати послідовно, а саме (0) введення підтримувальної дози, (1) припинення введення підтримувальної дози та початок введення першої модифікованої підтримувальної дози, (2) припинення введення першої модифікованої підтримувальної дози та початок введення другої модифікованої підтримувальної дози, (3) припинення введення другої модифікованої підтримувальної дози та початок введення третьої модифікованої підтримувальної дози, (4) припинення введення третьої модифікованої підтримувальної дози та початок введення четвертої модифікованої підтримувальної дози.

У деяких варіантах здійснення модифіковану підтримувальну дозу можна застосовувати з початку, не застосовуючи вищезгадані: режим підтримувальної дози, який полягає у введенні кожні 4 тижні 6 мг/кг антитіла, режим підтримувальної дози, який полягає у введенні кожні 4 тижні 9 мг/кг антитіла, та/або режим підтримувальної дози, який полягає у введенні кожні 4 тижні 12 мг/кг антитіла.

У певному варіанті здійснення модифікована підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла. Модифікована підтримувальна доза 6 мг/кг означає, наприклад, введення загалом 6 мг/кг антитіла протягом 2 тижнів або кожні 2 тижні одноразовою дозою або багаторазовими розділеними дозами.

У певному варіанті здійснення модифікована підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла, та її вводять одноразовою дозою, та модифікований інтервал введення становить 2 тижні (кожні 2 тижні). У цьому випадку одну одноразову дозу вводять протягом 2 тижнів.

В іншому варіанті здійснення модифікована підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла, та її вводять двома розділеними дозами, кожна з яких містить 3 мг/кг антитіла, та

модифікований інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня). У цьому випадку дві дози вводяться протягом 2 тижнів.

У певному варіанті здійснення модифікована підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла в одноразовій дозі, та модифікований інтервал введення становить 2 тижні (кожні 2 тижні), та у цьому випадку дві дози вводяться протягом місяця або 4 тижнів, або, іншими словами, одна одноразова доза вводиться протягом 2 тижнів.

В іншому варіанті здійснення модифікована підтримувальна доза становить 3 мг/кг антитіла в одноразовій дозі, та модифікований інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня), та у цьому випадку дві дози вводяться протягом 2 тижнів.

У певному варіанті здійснення модифікована підтримувальна доза становить 9 мг/кг антитіла. Модифікована підтримувальна доза 9 мг/кг означає, наприклад, введення загалом 9 мг/кг антитіла протягом 2 тижнів або кожні 2 тижні в одноразовій дозі або багаторазовими розділеними дозами. Це можна застосовувати до педіатричних пацієнтів або до такої особливої категорії пацієнтів, у яких з великою вірогідністю може спостерігатися нижча експозиція (концентрація у плазмі) препарату.

В іншому варіанті здійснення модифікована підтримувальна доза становить 9 мг/кг антитіла, та вона вводиться двома розділеними дозами, кожна з яких містить 4,5 мг/кг антитіла, та модифікований інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня). У цьому випадку дві дози вводяться протягом 2 тижнів.

В іншому варіанті здійснення модифікована підтримувальна доза становить 4,5 мг/кг антитіла в одноразовій дозі, та модифікований інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня), та у цьому випадку чотири дози вводяться протягом місяця або 4 тижнів, або іншими словами, дві дози вводяться протягом 2 тижнів.

У певному варіанті здійснення модифікована підтримувальна доза становить 12 мг/кг антитіла. Модифікована підтримувальна доза 12 мг/кг означає, наприклад, введення загалом 12 мг/кг антитіла протягом 2 тижнів або кожні 2 тижні в одноразовій дозі або багаторазовими розділеними дозами. Це можна застосовувати до педіатричних пацієнтів або до такої особливої категорії пацієнтів, у яких з великою вірогідністю може спостерігатися нижча експозиція (концентрація у плазмі) препарату.

В іншому варіанті здійснення модифікована підтримувальна доза становить 12 мг/кг антитіла, та вона вводиться двома розділеними дозами, кожна з яких містить 6 мг/кг антитіла, та модифікований інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня). У цьому випадку дві дози вводяться протягом 2 тижнів.

В іншому варіанті здійснення стосовно кожної розділеної дози, згаданої вище як модифікована підтримувальна доза, модифікована підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла в одноразовій дозі, та модифікований інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня), та у цьому випадку чотири дози вводяться протягом місяця або 4 тижнів, або, іншими словами, дві дози вводяться протягом 2 тижнів.

"Навантажувальна" доза у цьому описі зазвичай включає початкову дозу терапевтичного агента, що вводиться пацієнтові, після якої вводиться одна або більше підтримувальних доз цього агента. В одному аспекті навантажувальна доза означає певну кількість, яка надається при кожному окремому введенні, та введення можна виконувати від 0 до 24 разів, переважно, принаймні один раз, принаймні двічі, принаймні тричі, принаймні чотири рази або більше, а переважно двічі або чотири рази. Зазвичай, навантажувальні дози вводяться з розділеними інтервалами лікування, такими як з інтервалами від одного тижня до 4 тижнів, та переважно приблизно кожного тижня, приблизно кожні 2 тижні, приблизно кожні 3 тижні або приблизно кожні 4 тижні (кожного місяця). В одному аспекті навантажувальна доза становить від 0,3 мг/кг до 30 мг/кг, а переважно 3 мг/кг, 4,5 мг/кг або 6 мг/кг антитіла. Навантажувальні дози призначені для досягнення стану стабільної терапевтичної концентрації у плазмі якомога скоріше.

У певному варіанті здійснення навантажувальна доза становить 3 мг/кг, та інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня), та введення повторюється чотири рази.

В іншому варіанті здійснення навантажувальна доза становить 4,5 мг/кг, та інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня), та введення повторюється двічі або чотири рази.

В іншому варіанті здійснення навантажувальна доза становить 6 мг/кг, та інтервал введення становить один тиждень (кожного тижня), та введення повторюється чотири рази.

В іншому варіанті здійснення навантажувальна доза становить 6 мг/кг, та інтервал введення становить два тижні (кожні 2 тижні), та введення повторюється двічі.

Кількість разів введення підтримувальної дози особливо не обмежується, та кількість разів становить, наприклад, принаймні один раз, принаймні двічі, принаймні тричі, принаймні чотири

(IV-i) 4,5 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) або (IV-ii) 9 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні.

Режим EQ: (I) введення навантажувальної дози (I-i) 3 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) протягом чотирьох тижнів, (I-ii) 4,5 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) протягом двох тижнів або (I-iii) 6 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні протягом чотирьох тижнів, з наступним (II) введенням підтримувальної дози (II-i) 2,25 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня), (II-ii) 4,5 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні або (II-iii) 9 мг/кг антитіла один раз кожні чотири тижні (кожного місяця), з наступним (III) введенням першої модифікованої підтримувальної дози (III-i) 3 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня), (III-ii) 6 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні або (III-iii) 12 мг/кг антитіла один раз кожні чотири тижні (кожного місяця), з наступним (IV) введенням другої модифікованої підтримувальної дози (IV-i) 4,5 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) або (IV-ii) 9 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні, з наступним (V) введенням третьої модифікованої підтримувальної дози (V-i) 6 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) або (V-ii) 12 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні.

Режим ER: (I) введення навантажувальної дози (I-i) 3 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) протягом чотирьох тижнів, (I-ii) 4,5 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) протягом двох тижнів або (I-iii) 6 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні протягом чотирьох тижнів, з наступним (II) введенням підтримувальної дози (II-i) 2,25 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня), (II-ii) 4,5 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні або (II-iii) 9 мг/кг антитіла один раз кожні чотири тижні (кожного місяця), з наступним (III) введенням першої модифікованої підтримувальної дози (III-i) 3 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня), (III-ii) 6 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні або (III-iii) 12 мг/кг антитіла один раз кожні чотири тижні (кожного місяця), з наступним (IV) введенням другої модифікованої підтримувальної дози (IV-i) 6 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) або (IV-ii) 12 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні.

Режим ES: (I) введення навантажувальної дози (I-i) 3 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) протягом чотирьох тижнів, (I-ii) 4,5 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) протягом двох тижнів або (I-iii) 6 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні протягом чотирьох тижнів, з наступним (II) введенням підтримувальної дози (II-i) 2,25 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня), (II-ii) 4,5 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні або (II-iii) 9 мг/кг антитіла один раз кожні чотири тижні (кожного місяця), з наступним (III) введенням модифікованої підтримувальної дози (III-i) 4,5 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) або (III-ii) 9 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні.

Режим ET: (I) введення навантажувальної дози (I-i) 3 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) протягом чотирьох тижнів, (I-ii) 4,5 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) протягом двох тижнів або (I-iii) 6 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні протягом чотирьох тижнів, з наступним (II) введенням підтримувальної дози (II-i) 2,25 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня), (II-ii) 4,5 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні або (II-iii) 9 мг/кг антитіла один раз кожні чотири тижні (кожного місяця), з наступним (III) введенням першої модифікованої підтримувальної дози (III-i) 4,5 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) або (III-ii) 9 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні, з наступним (IV) введенням другої модифікованої підтримувальної дози (IV-i) 6 мг/кг антитіла один раз кожного тижня (щотижня) або (IV-ii) 12 мг/кг антитіла один раз кожні два тижні.

У деяких варіантах здійснення режими винаходу можна застосовувати до пацієнтів, які страждають від кровотечі або надмірної кровотечі. Режими винаходу можна застосовувати у способі для профілактики та/або лікування кровотечі у таких пацієнтів, або для підвищення активності згортання крові у таких пацієнтів, або для зменшення надмірної кровотечі у таких пацієнтів. У цьому описі "профілактика" або "лікування" кровотечі означає зменшення частоти епізодів кровотечі або зниження ймовірності кровотечі у пацієнта. У певних варіантах здійснення надмірна кровотеча у таких пацієнтів є наслідком зниження або дефіциту активності FVIII та/або FVIIIa. У певному варіанті здійснення пацієнти, які страждають на кровотечу, мають гемофілію, яка може бути гемофілією A або суворою формою гемофілії A.

У деяких варіантах здійснення режими винаходу можна застосовувати до пацієнтів з гемофілією A та переважно до пацієнтів з гемофілією A, які мають інгібітори FVIII, та/або до пацієнтів з гемофілією A, які не мають інгібіторів FVIII.

У деякому варіанті здійснення режими винаходу можна застосовувати до пацієнтів з суворою формою гемофілії A.

У деяких варіантах здійснення режими винаходу можна застосовувати до дорослих пацієнтів, та/або до педіатричних пацієнтів, та/або до такої особливої категорії пацієнтів, у яких

з великою вірогідністю може спостерігатися нижча експозиція (концентрація у плазмі) препарату.

5 Режим введення дози визначається, наприклад, з урахуванням ефектів та безпеки. Крім того, режим введення дози визначається з урахуванням зручності для пацієнта у межах діапазону, який не ослаблює ефективність та безпеку. Наприклад, режим введення дози для пацієнта з гемофілією А можна визначити з урахуванням ефектів профілактики кровотечі у пацієнтів та клінічно прийнятної безпеки.

10 Хвороба, що супроводжує кровотечу, або хвороба, що є наслідком кровотечі, може включати хворобу, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності FVIII та/або FVIIIa.

Хвороба, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності FVIII та/або FVIIIa, - це, наприклад, гемофілія А, гемофілія А з виникненням інгібітору проти FVIII/FVIIIa, набута гемофілія А та хвороба Вілебранда, однак, хвороба особливо не обмежується ними.

15 У деяких варіантах здійснення режими винаходу можна застосовувати для профілактики епізодів кровотечі та зменшення частоти епізодів кровотечі у пацієнтів з дефіцитом FVIII та інгібіторами.

20 У деяких варіантах здійснення режими винаходу можна застосовувати для профілактики епізодів кровотечі та зменшення частоти епізодів кровотечі у пацієнтів з дефіцитом FVIII без інгібіторів.

У деяких варіантах здійснення режими винаходу можна застосовувати для профілактики епізодів кровотечі та зменшення частоти епізодів кровотечі у пацієнтів з набутим дефіцитом FVIII та з інгібіторами.

25 У деяких варіантах здійснення режими винаходу можна застосовувати для профілактики епізодів кровотечі та зменшення частоти епізодів кровотечі у пацієнтів з набутим дефіцитом FVIII без інгібіторів.

У деяких варіантах здійснення режими винаходу можна застосовувати для профілактики епізодів кровотечі та зменшення частоти епізодів кровотечі у пацієнтів з дефіцитом фактора Вілебранда.

30 У деяких варіантах здійснення режими винаходу можна застосовувати для профілактики епізодів кровотечі та зменшення частоти епізодів кровотечі у пацієнтів з набутим дефіцитом фактора Вілебранда.

Термін "пацієнт з інгібіторами", як застосовується у цьому описі, означає пацієнта з гемофілією А, який має інгібітори FVIII.

35 Термін "пацієнт без інгібіторів", як застосовується у цьому описі, означає пацієнта з гемофілією А, який не має інгібіторів FVIII.

40 Цим винаходом пропонується продукт, який включає принаймні (i) контейнер; (ii) фармацевтичну композицію у контейнері, яка містить біспецифічну антигензв'язувальну молекулу, яка розпізнає (a) FIX та/або FIXa та (b) FX та/або FXa; та (iii) документ з інструкцією введення антигензв'язувальної молекули згідно з будь-яким одним з режимів введення дози, описаних вище. Крім того, разом з продуктом до упаковки можуть бути включені етикетка, шприц, голка до шприца, фармацевтично прийнятне середовище, просочена спиртом вата, лейкопластир та їм подібне. Контейнер - це, наприклад, флакон, скляний флакон або шприц, та вони можуть бути виготовлені з різноманітних матеріалів, таких як скло або пластик. До продукту можуть додаватися пристрої для полегшення введення. Фармацевтична композиція зберігається у контейнері, та горловина контейнера герметично закрита пробкою або їй подібним. Наприклад, етикетка, на якій вказано, що фармацевтична композиція призначена для профілактики або лікування вибраних патологічних станів, приєднана до контейнера. Документ (iii) може включати інструкції, які обумовлюють навантажувальну дозу, підтримувальну дозу, частоту або інтервали введення згідно з режимами введення доз, як описано вище.

50 Лікування гемофілії означає, наприклад, припинення кровотечі шляхом введення композиції пацієнту з гемофілією, у якого дійсно спостерігаються симптоми кровотечі (лікування кровотечі), та/або зменшення частоти кровотеч шляхом введення композиції пацієнтові, у якого спостерігалася кровотеча, для профілактики маніфестації симптомів кровотечі заздалегідь (профілактика кровотечі), проте не обмежується ними. Лікування та профілактику кровотечі можна розуміти як такі, що у певних випадках мають однакове значення, та таке лікування та профілактику кровотечі можна назвати профілактичною терапією або терапією регулярного введення терапевтичного агента (біспецифічних антигензв'язувальних молекул цього винаходу).

Профілактика гемофілії означає, наприклад, зменшення частоти випадків гемофілії або зниження ймовірності гемофілії.

У цьому описі кровотеча, яку досліджують та включають до кількості епізодів кровотечі у пацієнта, - це, наприклад, кровотеча, яка потребує гемостатичного лікування фармацевтичними складами з фактором згортання крові. Фармацевтичні складки з фактором згортання крові означають, наприклад, фармацевтичні складки з FVIII та агенти обхідної дії (фармацевтичні складки з комплексом активованого протромбіну, фармацевтичні складки з рекомбінантним FVIIa та їм подібні).

Кількість кровотеч на рік (середньорічну частоту кровотеч (ABR)) розраховують як, наприклад: (кількість епізодів кровотечі x 365,25)/кількість днів спостереження.

Цим винаходом пропонується фармацевтична композиція, яка містить біспецифічну антигензв'язувальну молекулу, яка розпізнає (a) FIX та/або FIXa та (b) FX та/або FXa, як ефективнішу фармацевтичну композицію для профілактики та/або лікування кровотечі, хвороби, що супроводжує кровотечу, або хвороби, спричиненої кровотечею, при цьому хвороба включає хвороби, які розвиваються та/або прогресують внаслідок зниження та/або дефіциту активності FVIII та/або FVIIIa, або режим введення її дози.

Усі посилання на попередній рівень техніки, процитовані у цьому описі, включено до посилань цього опису.

Приклади

Цей винахід конкретно проілюстровано далі з посиланням на приклади, проте їх не слід розглядати як обмежувальні.

Приклад 1

Ефективні режими дозування з подовженими інтервалами введення та/або підвищенням дози

Створення моделі доза - експозиція - відповідь

Популяційну фармакокінетичну модель (PopPK) еміцизумабу створили, застосовуючи кількісно вимірні дані концентрації еміцизумабу у плазмі від 42 здорових суб'єктів (непатентний документ 8) та 18 пацієнтів і гемофілією А, які мають або не мають інгібітори FVIII (непатентні документи 9 та 10). Крім того, співвідношення експозиція - відповідь стосовно ефективності еміцизумабу до профілактики кровотечі кількісно охарактеризували на основі підходу моделювання часу до повторення події (RTTE), застосовуючи дані початку кровотечі від тих самих 18 пацієнтів (непатентні документи 9 та 10).

Однокамерну модель з абсорбцією першого порядку та елімінацією першого порядку застосовували як структурну популяційну фармакокінетичну модель, щоб побудувати часовий графік концентрації еміцизумабу у плазмі. Оцінки параметрів популяційної фармакокінетичної моделі (PopPK), які включають впливи коваріатів, наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Оцінки параметрів популяційної фармакокінетичної моделі

Параметр	Одиниця	Оцінка ⁰
Структура моделі		
CL/F ^{b)}	л/день	0,222
V _d /F ^{b)}	л	10,2
t _{1/2,abs}	день	1,56
Вплив коваріату		
Час початку впливу впливового ADA на CL/F після введення еміцизумабу	день	33,4
Вплив впливових ADA на CL/F ^{c)}	-	2,01
Вплив BW на CL/F ^{d)}	-	0,75 (фіксований)
Вплив BW на V _d /F ^{d)}	-	1 (фіксований)
Вплив PAT на CL/F ^{c)}	-	0,232
Вплив PAT на V _d /F ^{c)}	-	0,175
Варіативність між пацієнтами ^{e)}		
Дисперсія CL/F		0,0737
Дисперсія V _d /F	-	0,0455
Дисперсія t _{1/2,abs}	-	0,502
Коваріація CL/F і V _d /F	-	0,0278
Залишкова мінливість, що не має пояснення ^{f)}		

Адитивна похибка ^{g)}	мкг/мл	0,0149
Пропорційна похибка ^{b)}	%	12,8

CL/F - видимий загальний кліренс, V_d/F - видимий об'єм дистрибуції, t_{1/2,abs} - період напівабсорбції першого порядку, ADA - впливові антитіла до ліків, BW - вага тіла, PAT - пацієнт.

^{a)}оцінено із застосуванням програмного забезпечення NONMEM версії 7.2.0 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, США), ^{b)}стандартизовано згідно зі звичайною вагою тіла 70 кг, ^{c)}параметризовано як логарифмічно перетворене співвідношення геометричних середніх, ^{d)}параметризовано як алометрична експонента (передбачається, що працює як степенева функція), ^{e)}передбачається, що відповідає моделі експоненціальної похибки, ^{f)}передбачається, що відповідає комбінованій моделі адитивної плюс пропорційної похибок, ^{g)}параметризовано як стандартне відхилення, ^{h)}параметризовано як коефіцієнт варіації.

Моделювання RTTE мало справу з епізодами кровотечі, які виникали як перед (тобто, протягом приблизно 6 місяців), так і після початку введення еміцизумабу, та потребувало застосування, за необхідності, лікарських засобів на основі фактора згортання крові незалежно від ділянки кровотечі. Нестационарна модель ризиків як структурна модель часу до повторення події (RTTE) складалася з постійного коефіцієнта початкового ризику (лямбда) для розрахунку частоти кровотеч, коли здійснюється лікування, за необхідності, з використанням лікарських засобів на основі фактора згортання крові, та моделі E_{max} для розрахунку впливу профілактики кровотечі еміцизумабом як функції концентрації еміцизумабу у плазмі. Модельне рівняння моделі RTTE наведено нижче, а оцінки параметрів наведені у таблиці 2.

Мат. 1

$$h(t) = \lambda \times \left(1 - \frac{\frac{C_p(t)}{EC_{50}} + E_{PLX}}{1 + \frac{C_p(t)}{EC_{50}} + E_{PLX}} \right),$$

де: h(t) - ризик початку кровотечі у час t, C_p(t) - передбачена за допомогою популяційної фармакокінетичної моделі концентрація еміцизумабу в плазмі у час t, λ (лямбда) - початковий ризик початку кровотечі (середньорічна частота кровотеч), EC₅₀ - концентрація еміцизумабу в плазмі для досягнення половини максимального профілактичного впливу на початок кровотечі, E_{PLX} - вплив профілактичної терапії з використанням лікарських засобів на основі фактора згортання крові, коли продовжується.

Таблиця 2

Оцінки параметрів моделі часу до повторення події

Параметр	Одиниця	Оцінка ^{a)}
Структура моделі		
λ (лямбда)	рази/рік	21,9
EC ₅₀	мкг/мл	1,19
E _{PLX}	-	0,314
Варіативність між пацієнтами ^{b)}		
Дисперсія λ	-	0,340
Дисперсія EC ₅₀	-	2,53

Лямбда - початковий ризик початку кровотечі (середньорічна частота кровотеч), EC₅₀ - концентрація еміцизумабу в плазмі для досягнення половини максимального профілактичного впливу на початок кровотечі, E_{PLX} - вплив профілактичної терапії з використанням лікарських засобів на основі фактора згортання крові, коли продовжується.

^{a)}оцінено із застосуванням програмного забезпечення NONMEM версії 7.2.0 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, США), ^{b)}передбачається, що відповідає моделі експоненціальної похибки.

Визначення ефективної експозиції та обґрунтування підвищення дози

Змодельований за моделлю RTTE взаємозв'язок між середньорічною частотою кровотеч (ABR) та концентрацією еміцизумабу у плазмі наведено на фігурі 1. Очікується, що завдяки концентрації еміцизумабу у плазмі, яка становить 45 мкг/мл або більше, можна досягти медіани

ABR, яка дорівнює нулю, що вказує на те, що кровотеча не розпочнеться протягом року у 50 % або більше пацієнтів.

Подальше покращення результату впливу профілактики кровотеч стосовно медіани ABR не очікується при концентраціях еміцизумабу у плазмі, які дорівнюють 45 мкг/мл або більше. Однак, внаслідок варіативності між пацієнтами стосовно впливу ліків та початкової ABR залишиться значна частина пацієнтів з ABR>0 навіть за таких концентрацій еміцизумабу у плазмі. Тому, ймовірно, що внаслідок підвищення концентрації еміцизумабу у плазмі (дози еміцизумабу) далі знизиться ABR у пацієнтів з недостатнім припиненням кровотеч. Крім того, у випадку з особливою популяцією, якав більшості випадків демонструє нижчу експозицію (наприклад, педіатричні пацієнти), підвищення дози еміцизумабу повинно мити сенс, щоб підвищити концентрацію еміцизумабу у плазмі, внаслідок чого далі знизиться ABR.

Визначення ефективної дози та обґрунтування подовження інтервалу введення

Як дози для досягнення цільового рівня експозиції, який становить 45 мкг/мл, було запропоновано один раз на тиждень навантажувальну дозу 3 мг/кг протягом перших чотирьох тижнів з наступним введенням один раз на тиждень підтримувальної дози 1,5 мг/кг або введенням один раз кожні два тижні підтримувальної дози 3 мг/кг. Повторювані навантажувальні дози призначені для досягнення стану стійкої концентрації у плазмі якомога раніше. Змодельовані за популяційною фармакокінетичною моделлю (PopPK) часові графіки концентрації еміцизумабу у плазмі для запропонованих режимів дозування показані на фігурі 2 та фігурі 3. Моделювання вказують на те, що більше половини пацієнтів мусять досягти цільового рівня експозиції 45 мкг/мл при сталому стані (тобто після 4 тижнів і далі) при обох режимах дозування.

Не було передбачено, що інший запропонований режим дозування, який полягає у введенні один раз на тиждень навантажувальної дози 3 мг/кг протягом перших 4 тижнів з наступним введенням один раз на 4 тижні підтримувальної дози 6 мг/кг, досягне цільового рівня експозиції 45 мкг/мл як медіанного залишкового рівня сталого стану, при цьому внаслідок цього утвориться вищий піковий рівень завдяки більшому відхиленню піку-западини (фігура 4). Однак, стосовно ефективності було передбачено, що змодельовані за моделлю PopPK/RTTE розподіли ABR будуть подібними серед режимів дозування (фігури 5, 6 та 7). Це дозволяє припустити, що, при заданій дозі на одне введення для підтримувальної дози, яка перебільшує дозу введення для навантажувальної дози, наслідком подовження інтервалу введення буде те, що ефективність профілактики кровотеч буде подібна до інших режимів дозування з підтримувальною дозою на одне введення, яка є нижчою або дорівнює навантажувальній дозі.

Приклад 2

Рандомізоване багатоцентрове відкрите клінічне дослідження фази III для оцінки ефективності, безпеки та фармакокінетики профілактичного лікування еміцизумабом порівняно з лікуванням без профілактики у пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами (HAVEN 1)

Цим багатоцентровим відкритим дослідженням оцінювали безпеку, ефективність та фармакокінетику профілактичного лікування еміцизумабом або терапії регулярного введення еміцизумабу у пацієнтів, яких раніше лікували епізодично або профілактично агентами обхідної дії. Пацієнтів, яких раніше лікували агентами обхідної дії, випадковим чином розподілили у групи 2:1; перших, які отримували профілактичне лікування еміцизумабом (група А), порівнювали з другими пацієнтами, які не отримували профілактичного лікування (група В), та їх розподілили по групах А та В згідно з кількістю кровотеч, які у них відбувалися протягом останніх 24 тижнів до початку участі у дослідженні (менш ніж [$<$] 9, або більш ніж або дорівнює [\geq] 9 кровотечам); пацієнти групи В мали можливість перейти до профілактики еміцизумабом після 24 тижнів від початку дослідження. Пацієнти, які отримували профілактичне лікування агентами обхідної дії, перейшли до профілактики еміцизумабом (група С) з початку дослідження; включення в дослідження тривало 24 тижні після того, як останній пацієнт потрапив до груп А або В, або доки приблизно 50 пацієнтів було включено до групи С, незалежно від того, що відбувалося першим. Пацієнти, які отримували епізодичне або профілактичне лікування агентами обхідної дії та які раніше брали участь у неінтервенційному дослідженні (NIS) BH29768, проте непридатні потрапити до груп А або В до їх закриття, мали можливість потрапити до групи D протягом 24 тижнів після того, як останній пацієнт потрапив до груп А або В, або доки приблизно 35 пацієнтів потрапили до групи D, незалежно від того, що відбувалося першим. Подібно до пацієнтів груп А та С, пацієнти групи D отримували профілактичне лікування еміцизумабом з початку дослідження. Усі пацієнти продовжували отримувати стандартний догляд/стандартне фонове лікування за допомогою їхньої звичайної терапії агентами обхідної дії для лікування виниклих кровотеч на фоні профілактичного лікування, якщо це необхідно.

Група А: епізодичне лікування + ліки дослідження (профілактика еміцизумабом)

Пацієнтів з інгібіторами (пацієнтів, які відповідають критеріям включення, які мають діагноз вродженої гемофілії А будь-якого ступеню суворості, та в історії хвороби яких задокументовано інгібітор з високим титром (тобто 5 або більше одиниць Бетесда (BU)), які отримували епізодичне лікування агентами обхідної дії до початку участі у дослідженні, розподілили по групах випадковим чином для отримання профілактики еміцизумабом, коли вони почали випробування.

Група В: епізодичне лікування (без профілактики)

Пацієнтів з інгібіторами, які отримували епізодичне лікування агентами обхідної дії до початку участі у дослідженні, випадковим чином розподілили по групах для продовження епізодичного лікування агентами обхідної дії, коли вони почали випробування; вони мали можливість перейти до профілактики еміцизумабом після 24 тижнів після початку дослідження.

Група С: ліки дослідження (профілактика еміцизумабом) + епізодичне лікування

Пацієнти з інгібіторами, які отримували профілактичне лікування агентами обхідної дії до початку участі у дослідженні, отримували профілактику еміцизумабом, коли вони почали випробування.

Група D: ліки дослідження (профілактика еміцизумабом) + епізодичне лікування

Пацієнти, які отримували епізодичне або профілактичне лікування агентами обхідної дії та які раніше брали участь у неінтервенційному дослідженні ВН29768, але непридатні потрапити до груп А або В до їх закриття, мали можливість потрапити до групи D, у якій вони отримували профілактику еміцизумабом, коли вони почали випробування.

Еміцизумаб вводили підшкірно у дозі 3 мг/кг/тиждень протягом 4 тижнів з наступним введенням 1,5 мг/кг/тиждень аж до кінця дослідження.

Головний очікуваний результат полягав у зменшенні частоти кровотеч у пацієнтів, які отримували введений підшкірно еміцизумаб у дозі 3 мг/кг/тиждень протягом 4 тижнів з наступним введенням 1,5 мг/кг/тиждень, порівняно з пацієнтами, які не отримували цих ліків. Кількість кровотеч суттєво знизилася у пацієнтів, які отримували ліки, що докладніше описується нижче.

ПОПУЛЯЦІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні брали участь 109 пацієнтів. Усі пацієнти були чоловічої статі та мали середній вік 28 років (діапазон 12-75; таблиця 3); середній вік у групі С був нижчим, що відповідало вищому попередньому застосуванню профілактичних агентів обхідної дії у цій молодшій групі. Незважаючи на те, що більшість пацієнтів мали сувору форму гемофілії, 7/109 пацієнтів мали легку або помірну форми хвороби. Приблизно 40 % пацієнтів у групах А, В та D отримували попередню стимуляцію імунної толерантності (ITI), при цьому 67 % пацієнтів у групі С попередньо зазнали ITI. Більшість пацієнтів (69,7 %) мали суглоби-мішені, при цьому 69,7 % мали більш ніж 1 суглоб-мішень. Середня (діапазон) тривалість лікування еміцизумабом становила 24,0 тижня (3,0-47,9) взагалі. Середня (діапазон) тривалість лікування еміцизумабом становила: у групі А - 29,5 (3,3-47,9) тижня; у групі В - 8,0 (4,0-16,0) тижня; у групі С - 19,0 (5,9-45,0) тижня та у групі D-5,8(3,0-14,0) тижня.

Таблиця 3-1

Демографічні характеристики пацієнтів та початкові характеристики

	Групи дослідження				Загальна (N=109)
	А: Профілактика еміцизумабом (N=35)	В: Без профілактики (N=18)	С: Профілактика еміцизумабом (N=49)	D: Профілакт. еміцизумаб. (N=7)	
Стать, n (%)					
Чоловіча	35(100)	18(100)	49(100)	7(100)	109(100)
Вік, роки					
Середній (мін.-макс.)	38,0(12-68)	35,5(13-65)	17,0(12-75)	26,0(19-49)	28,0(12-75)
Вік, n (%)					
<18 років	4(11,4)	2(11,1)	26(53,1)	0(0)	32(29,4)
≥18 років	31(88,6)	16(88,9)	23(46,9)	7(100)	77(70,6)
Ступінь суворості гемофілії на початку, n (%)					
Легка	2(5,7)	0(0)	1(2,0)	0(0)	3(2,8)

Помірна	2(5,7)	0(0)	1(2,0)	1(14,3)	4(3,7)
Суворі	31(88,6)	18(100)	47(95,9)	6(85,7)	102(93,6)
Випадки кровотечі впродовж 24 тижнів до початку участі у дослідженні, n (%)					I
<9	11(31,4)	5(27,8)	23(46,9)	4(57,1)	43(39,4)
≥9	24(68,6)	13(72,2)	26(53,1)	3(42,9)	66(60,6)
Суглоби-мішені, * n (%)					
Ні	10(28,6)	5(27,8)	15(30,6)	3(42,9)	3(30,3)
Так	25(71,4)	13(72,2)	34(69,4)	4(57,1)	76(69,7)
1	7(28,0)	3(23,1)	10(29,4)	3(75,0)	23(30,3)
>1	18(72,0)	10(76,9)	24(70,6)	1(25,0)	53(69,7)

Найвищий зареєстрований в історії хвороби титр інгібіторів (BU)					
N	32	16	47	6	101
Значення (SD)	288,9(472,8)	706,8(1450,0)	815,7(1148,1)	528,9(793,4)	614,5(1037,9)
Середнє	84,5	102,0	309,0	240,0	180,0
Мін.-Макс.	5-1570	18-4500	11-5000	28-2125	5-5000
<5 BU, n/N (%)	0/35(0)	0/18(0)	0/49(0)	0/7(0)	0/109(0)
≥5 BU, n/N (%)	32/35(91,4)	16/18(88,9)	47/49(95,9)	6/7(85,7)	101/109(92,7)
Невідомо, n/N (%)	3/35(8,6)	2/18(11,1)	2/49(4,1)	1/7(14,3)	8/109(7,3)

Таблиця 3-2

Епізодичне застосування засобів згортання крові впродовж 24 тижнів до початку участі у дослідженні, n (%)					
Будь-який засіб	35(100)	18(100)	23(47)	7(100)	83(76)
aPCC	27(77,1)	13(72,2)	15(65,2)	5(71,4)	60(72,3)
rFVIIa	22(62,9)	17(94,4)	15(65,2)	5(71,4)	59(71,1)
Фактор VIII	1(2,9)	0(0)	1(4,3)	2(28,6)	4(4,8)
Інше	1(2,9)	0(0)	0(0)	1(14,3)	2(2,4)
Профілактичне застосування засобів згортання крові впродовж 24 тижнів до початку участі у дослідженні, n (%)					
Будь-який засіб	0(0)	0(0)	49(100)	0(0)	49(45)
aPCC	0(0)	0(0)	36(73,5)	0(0)	36(73,5)
rFVIIa	0(0)	0(0)	15(30,6)	0(0)	15(30,6)
Фактор VIII	0(0)	0(0)	1(2,0)	0(0)	1(2,0)
Інше	0(0)	0(0)	1(2,0)	0(0)	1(2,0)

* % на основі кількості пацієнтів з суглобами-мішенями, усі числа основані на даних eCRF, aHeNIS.

aPCC - концентрати активованого комплексу протромбіну;

NIS - неінтервенційне дослідження;

rFVIIa - рекомбінантний фактор VIIa

ЕФЕКТИВНІСТЬ

- 5 Відбувалося статистично суттєве та клінічно значуще 87 %-ве зменшення частоти кровотеч у групі А (профілактика еміциумабом) порівняно з групою В (без профілактики); ABR (середньорічна частота кровотеч) (95 % CI) 2,9 (1,69; 5,02) порівняно з 23,3 (12,33; 43,89), $p < 0,0001$ (фігура 8 та таблиця 4). Статистично суттєве та клінічно значуще скорочення також спостерігалось в усіх вторинних пов'язаних з кровотечами кінцевих результатах, включаючи спонтанні кровотечі, кровотечі в суглобах та суглобах-мішенях та усі кровотечі. Взагалі у 62,9 % (22/35) пацієнтів, яких випадковим чином розподілили до групи профілактики еміциумабом, не відбувалося жодної кровотечі (фігура 8 та таблиця 4).

Кровотечі у групах дослідження

Кровотечі	Групи дослідження		
	A: профілактика еміцизумабом (N=35)	B: без профілактики (N=18)	C: профілактика еміцизумабом (N=49)
Кровотечі, що лікувалися (BPA)			
ABR, на основі моделі ^a (95 % CI)	2,9(1,69; 5,02)	23,3(12,33; 43,89)	5,1(2,28; 11,22)
% скорочення (RR), значення p	87 %(0,13), p<0,0001		--
Медіана ABR, розрахована (IQR)	0,0(0,0; 3,7)	18,8(13,0; 35,1)	0,0(0,0; 1,7)
Усі кровотечі (що лікувалися / не лікувалися BPA)			
ABR, на основі моделі ³ (95 % CI)	5,5(3,58; 8,60)	28,3(16,79; 47,76)	6,5(3,43; 12,43)
% скорочення (RR), значення p	80 %(0,20), p<0,0001		--
Медіана ABR, розрахована (IQR)	2,0(0,0; 9,9)	30,2(18,3; 39,4)	0,0(0,0; 6,0)
Спонтанні кровотечі, що лікувалися			
ABR, на основі моделі ^a (95 % CI)	1,3(0,73;2,19)	16,8(9,94; 28,30)	3,1(1,20; 8,02)
% скорочення (RR), значення p	92 %(0,08), p<0,0001		--
Медіана ABR, розрахована (IQR)	0,0(0,0; 3,3)	15,2(6,6; 30,4)	0,0(0,0; 0,0)
Кровотечі суглобів, що лікувалися			
ABR, на основі моделі ^a (95 % CI)	0,8(0,26; 2,20)	6,7(1,99; 22,42)	0,6(0,21; 1,48)
% скорочення (RR), значення p	89 %(0,11), 0,0050		--
Медіана ABR, розрахована (IQR)	0,0(0,0; 0,0)	1,0(0,0; 14,4)	0,0(0,0; 0,0)
Кровотечі суглобів-мішеней, що лікувалися			
ABR, на основі моделі ^a (95 % CI)	0,1(0,03; 0,58)	3,0(0,96;9,13)	0,3(0,10;0,95)
% скорочення (RR), значення p	95 %(0,05), 0,0002		--
Медіана ABR, розрахована (IQR)	0,0(0,0; 0,0)	1,0 (0,0; 6,5)	0,0(0,0; 0,0)
Пацієнти без кровотеч, % (95 % CI)	62,9(44,9; 78,5)	5,6(0,1; 27,3)	69,4(54,6; 81,7)

^a Негативна біноміальна модель.
 ABR - середньорічна частота кровотеч; BPA - агент обхідної дії; CI - довірчий інтервал;
 IQR - міжквартильний розмах; RR - відносний ризик

Порівняння у одних і тих же самих учасників для учасників, які раніше брали участь у неінтервенційному дослідженні, показало, що внаслідок профілактики еміцизумабом значно знизилася частота кровотеч порівняно з попередньою профілактикою агентами обхідної дії (79 %: відносний ризик 0,21; p=0,0003 [група C]); дані окремих учасників наведено на фігурі 9, а відповідні дані порівнянь у одних і тих же самих учасників, що одержували профілактику еміцизумабом, порівняно з епізодичним лікуванням агентами обхідної дії (група A) наведено на фігурі 11. Порівняння у одних і тих же самих учасників, що одержували профілактику еміцизумабом, порівняно з попереднім епізодичним лікуванням агентами обхідної дії продемонструвало значне зменшення ризику кровотеч, що потребують лікування (92 %: відносний ризик 0,08; p<0,0001 [група A]).

Профілактика еміцизумабом пов'язувалася зі статистично суттєвим та клінічно значущим покращенням пов'язаної зі здоров'ям якості життя (HRQoL) та станом здоров'я порівняно з показниками без профілактики. Різниця упорядкованих середніх значень, які спостерігалися під час дослідження, та клінічно важливі різниці, визначені в опублікованій літературі (Wyrwich et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. Haemophilia. 2015;21(5):578-584.; Walters and Brazier. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Qual Life Res. 2005; 14(6): 1523-1532.; Pickard et al. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.), відповідно, були наступними: субшкала фізичного здоров'я Haem-A-QoL, 21,55 (p=0,0029) та 10 пунктів; загальна кількість балів Haem-A-QoL, 14,01 (p=0,0019) та 7 пунктів; EQ-5D-5L VAS, -9,72 (p=0,0171) та 7 пунктів; та показник корисності EQ-5D-5L Index, -0,16 (p=0,0014) та 0,07 пунктів.

РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ТА ФАРМАКОДИНАМІКИ

Середньої мінімальної концентрації еміцизумабу у крові, яка становила більше 50 мкг/мл, досягли за 4 тижні шляхом введення навантажувальної дози 3 мг/кг/тиждень, та вона зберігалася протягом усього курсу дослідження шляхом введення підтримувальної дози 1,5 мг/кг/тиждень (фігура 10). Лікування еміцизумабом не впливало на D-димер та фрагмент 1.2 протромбіну.

Приклад 3

Ефективність, безпечність та фармакокінетика (PK) профілактичного (Px) еміцизумабу (ACE910), що вводиться один раз на тиждень, у педіатричних (<12 років) пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами (PwHAWI): проміжний аналіз непорівняльного багато центрального відкритого дослідження фази 3 (HAVEN 2)

У дослідженні брали участь PwHAWI віком <12 років (або віком 12-17 років, якщо їх вага не перебільшувала 40 кг), яких раніше лікували агентами обхідної дії (BPA), щоб отримати профілактику еміцизумабом протягом 52 або більше тижнів. Показники ефективності включали середньорічну частоту кровотеч (ABR) та зменшення кровотеч порівняно з частотою кровотеч в історії хвороби (неінтервенційне дослідження).

Учасники отримували щотижнево підшкірне (SC) введення еміцизумабу протягом визначеного періоду, що становив 52 тижні. Усі учасники продовжували отримувати стандартний догляд/стандартне фонове лікування звичайними для них агентами обхідної дії для лікування кровотеч епізодично, за необхідності, на фоні профілактичного лікування.

Еміцизумаб вводили підшкірно один раз на тиждень протягом 52 тижнів по 3 міліграми на кілограм на тиждень (мг/кг/тиждень) протягом 4 тижнів та потім по 1,5 мг/кг/тиждень. Режим слід було адаптувати, спираючись на ефективність/припинення кровотеч.

Проміжний аналіз включав 20 PwHAWI віком 3-12 років (середній вік 8,5); 19 пацієнтів віком менше 12 років брали участь в аналізах ефективності (таблиця 5). Медіана часу спостереження становила 12,1 тижня (діапазон 7,1-14,1). Загалом 18/19 (94,7 %) PwHAWI мали нуль кровотеч, які потребували б лікування, та 12/19 (63,2 %) не мали кровотеч під час дослідження. В цілому повідомлялося про 14 кровотеч у 7 PwHAWI; при цьому жодна кровотеча не виникла у суглобі або м'язі. Суттєве скорочення середньорічної частоти кровотеч (ABR) у дослідженні порівняно з середньорічною частотою кровотеч (ABR) у неінтервенційному дослідженні (NIS) спостерігали у 8 PwHAWI, включених до порівнянь у одних і тих же самих учасників (фігура 12); 8/8 мали 100 % зменшення кількості кровотеч, що потребують лікування, 5/8 мали 100 % зменшення кількості усіх кровотеч, а усі PwHAWI мали >75 % зменшення усіх кровотеч. Середньої мінімальної концентрації еміцизумабу >50 мкг/мл досягли після 4 тижнів, та ця концентрація підтримувалася.

Профілактика (Px) еміцизумабом була безпечною та попереджала/зменшувала кровотечі у педіатричних PwHAWI, демонструючи клінічно значуще скорочення середньорічної частоти кровотеч (ABR) порівняно з середньорічною частотою кровотеч (ABR) в історіях хвороби. Фармакокінетика (PK) була подібною фармакокінетиці, що спостерігається у дорослих PwHAWI (пацієнтів з гемофілією А). Ці проміжні дані демонструють спроможність еміцизумабу зменшувати лікування та полегшувати перебіг хвороби у педіатричних PwHAWI.

Таблиця 5

Випадки кровотечі у дослідженні HAVEN 2

Кровотечі ^a	Середня ABR ^b (95 % CI) N=10	% PwHAWI з нулем кровотеч (95 % CI) N=19
Кровотечі, що потребують лікування	0,4(0,00; 4,51)	94,7(74,0; 99,9)
Усі кровотечі	3,7(0,94; 9,81)	63,2(38,4; 83,7)
Спонтанні кровотечі, що потребують лікування	0,4(0,00; 4,51)	94,7(74,0; 99,9)

^a Опитування щодо кровотеч/лікування, виконане людиною, яка здійснює регулярний догляд пацієнта, за допомогою електронного портативного пристрою. Кровотечі визначалися на основі критеріїв ISTH (Blanchette VS, et al. J Thromb Haemost 2014; 12:1935-39). Кровотечі, що потребують лікування, - це кровотечі, що потребують лікування агентами обхідної дії. Усі кровотечі - це кровотечі, що потребують та не потребують лікування агентами обхідної дії.

^b ABR розрахована для пацієнтів у дослідженні HAVEN 2 за 12 або більше тижнів

Приклад 4

Рандомізоване багатоцентрове відкрите клінічне дослідження фази III у пацієнтів віком 12 років або старших для оцінки ефективності, безпеки та фармакокінетики профілактичного лікування еміцизумабом порівняно з лікуванням без профілактики у пацієнтів з суворою формою гемофілії А без інгібіторів проти FVIIІ (HAVEN 3)

Це рандомізоване багатоцентрове відкрите клінічне дослідження фази 3 у пацієнтів віком 12 років або старших призначене для оцінки ефективності, безпеки та фармакокінетики профілактики еміцизумабом порівняно з лікуванням без профілактики у пацієнтів з суворою формою гемофілії А без інгібіторів проти FVIII (HAVEN 3).

Учасники отримували профілактику еміцизумабом у визначеній дозі шляхом підшкірної ін'єкції до закінчення дослідження (максимально до 2 років).

- Експериментальний: еміцизумаб (профілактика за допомогою FVIII до початку дослідження)

Учасники, які отримували профілактику за допомогою FVIII до початку участі у дослідженні, отримували профілактику еміцизумабом у дозі 3 мг/кг/тиждень підшкірно протягом 4 тижнів з наступним введенням 1,5 міліграма на кілограм на тиждень (мг/кг/тиждень) еміцизумабу підшкірно до закінчення дослідження (максимально до 2 років).

- Експериментальний: еміцизумаб 1,5 мг/кг/тиждень

Учасники, які отримували епізодичне лікування за допомогою FVIII до початку участі у дослідженні, отримували профілактику еміцизумабом у дозі 3 мг/кг/тиждень підшкірно протягом 4 тижнів з наступним введенням 1,5 мг/кг/тиждень еміцизумабу підшкірно до закінчення дослідження (максимально до 2 років).

- Експериментальний: еміцизумаб 3 мг/кг/2 тижні

Учасники, які отримували епізодичне лікування за допомогою FVIII до початку участі у дослідженні, отримували профілактику еміцизумабом у дозі 3 мг/кг/тиждень підшкірно протягом 4 тижнів з наступним введенням 3 мг/кг один раз кожні 2 тижні (3 мг/кг/2 тижні) еміцизумабу підшкірно до закінчення дослідження (максимально до 2 років).

- Активний препарат як контрольний: без профілактики

Учасників, які отримували епізодичне лікування за допомогою FVIII до початку участі у дослідженні, випадковим чином розподілили по групах для продовження епізодичного лікування за допомогою FVIII, коли вони розпочали випробування; вони мали можливість перейти до профілактики еміцизумабом після 24 тижнів після початку дослідження.

Вимірювання первинних результатів:

Кількість кровотеч протягом часу

Вимірювання вторинних результатів:

Зменшення кількості кровотеч протягом часу [часова рамка: початок, 24 тижні]

Зменшення кількості кровотеч у суглобах протягом часу [часова рамка: початок, 24 тижні]

Зменшення кількості кровотеч у суглобах-мішенях протягом часу [часова рамка: початок, 24 тижні]

Пов'язана зі здоров'ям якість оцінки життя [часова рамка: 24 тижні]

Мінімальна концентрація у плазмі (C_{trough}) еміцизумабу [часова рамка: (попередня доза) кожного тижня протягом тижнів 1-4, кожні 2 тижні протягом тижнів 5-8, кожні 4 тижні протягом тижнів 9-24, кожні 8 тижнів протягом тижнів 25-48, кожні 12 тижнів після цього (максимально до 2 років)].

Приклад 5

Багатоцентрове відкрите нерандомізоване дослідження з метою оцінювання ефективності, безпеки, фармакокінетики та фармакодинаміки еміцизумабу, що вводиться у дозі 6 міліграмів на кілограм (мг/кг) кожні 4 тижні, у учасників з гемофілією А з інгібіторами проти FVIII або без них (HAVEN 4)

Цим багатоцентровим відкритим нерандомізованим дослідженням оцінювали ефективність, безпеку, фармакокінетику та фармакодинаміку еміцизумабу, що вводиться у дозі 6 міліграмів на кілограм (мг/кг) один раз кожні 4 тижні (Q4W), у учасників з гемофілією А з інгібіторами проти фактора VIII (FVIII) або без них. Дослідження складалося з 2 частин: фармакокінетичної (PK) ввідної частини з наступною розширеною частиною.

Еміцизумаб вводили згідно з дозою та розкладом, описаними у відповідних групах.

- Експериментальний: еміцизумаб: розширена частина

Учасники отримували еміцизумаб у навантажувальній дозі 3 мг/кг один раз кожного тижня підшкірно протягом початкових 4 тижнів з наступним введенням підтримувальної дози 6 мг/кг один раз кожні 4 тижні підшкірно протягом мінімум 24 тижнів.

- Експериментальний: еміцизумаб: фармакокінетична (PK) ввідна частина Учасники отримували еміцизумаб у дозі 6 мг/кг один раз кожні 4 тижні підшкірно протягом мінімум 24 тижнів.

Вимірювання первинних результатів:

5 Розширена частина: кількість епізодів кровотечі протягом часу [часова рамка: розширена частина: день 1 до завершення дослідження (мінімум 24 тижні, до приблизно 20 місяців)]

10 На момент припинення збору даних, 10 квітня 2017 року, 7 пацієнтів з суворою формою гемофілії А залучилися до групи фармакокінетичної ввідної частини, 4 пацієнти без інгібіторів та 3 пацієнти з інгібіторами, серед яких 6 пацієнтів були віком 18 років або старшими, та брали участь протягом мінімум 6 тижнів. Індивідуальні фармакокінетичні профілі, що спостерігалися, були у межах інтервалу 95 %-го передбачення, розрахованого за допомогою комп'ютера для популяційної фармакокінетичної моделі на основі клінічних даних, отриманих від режиму введення 1,5 мг/кг QW (фігура 13, сірі жирні суцільні лінії вказують на верхню та нижню границі інтервалу 95 %-го передбачення). Фармакокінетичні параметри еміцизумабу, що походять від
15 єдиного підшкірного введення 6 мг/кг еміцизумабу (таблиця 6), відповідали значенням, які спостерігалися у попередніх дослідженнях з еміцизумабом (Uchida et al. Blood 2016; 127 (13): 1633-1641). Під час періоду спостереження (медіана, 8 тижнів) повідомлялося про 14 побічних ефектів (АЕ) у 5 пацієнтів у час припинення збору даних, включаючи 1 суворий побічний ефект ступеню 3 (погіршення гіпертензії); жоден побічний ефект не вважали пов'язаним з ліками дослідження. Не було виявлено жодного антитіла проти ліків. Також 6 з 7 пацієнтів не мали
20 кровотеч під час прийому еміцизумабу Q4W; 1 пацієнт мав 3 спонтанні носові кровотечі, які не потребували лікування, у 12-й, 14-й та 21-й день дослідження.

Таблиця 6

Підсумок фармакокінетичних параметрів після єдиної підшкірної дози 6 мг/кг еміцизумабу				
	T _{max} (день)	C _{max} (мкг/мл)	AUC _{День28} (день*мкг/мл)	T _{1/2} (день)
Значення*	6,95 (3,99-7,18)	31,8 (19,3)	662,5 (19,7)	30,2 (35,8)
* Медіана (діапазон) для T _{max} та середнє геометричне (CV%) для усіх інших параметрів				

25 Попередні дані від дослідження HAVEN 4 продемонстрували, що дозування еміцизумабу Q4W у 6 мг/кг на одне введення показало фармакокінетичну поведінку, яка відповідала попереднім передбаченням, внаслідок якої отримали очікувану стійку концентрацію, яка в середньому була подібною до клінічно підтвердженого режиму дозування (тобто, 1,5 мг/кг/QW).
30 Результати безпеки та ефективності від цієї фармакокінетичної ввідної групи дозволили відкрити розширену групу HAVEN 4 та створили перспективну підтримку для режиму профілактики еміцизумабом Q4W для контролю гемофілії А. Дослідження HAVEN 4 є повним за кількістю учасників (N=48, включаючи пацієнтів з фармакокінетичної ввідної групи).

Приклад 6

35 Багатоцентрове відкрите клінічне випробування фази 3 для оцінювання ефективності, безпеки та Фармакокінетики підшкірного введення еміцизумабу у педіатричних пацієнтів з гемофілією А з інгібіторами

40 Протокол дослідження HAVEN 2 (дивись приклад 3) було доповнено для оцінювання додаткових двох розкладів дозування еміцизумабу (один раз кожні 2 тижні (Q2W) та один раз кожні 4 тижні (Q4W), а також первинно запланованого розкладу дозування (один раз на тиждень (QW)).

45 В цілому це нерандомізоване багатоцентрове відкрите клінічне дослідження фази III включає дітей з гемофілією А, які мали інгібітори проти FVIII. Діти з гемофілією А та задокументованим в історії хвороби титром інгібіторів проти FVIII (5 одиниць Бетесда або більше) зараз мають отримувати лікування агентами обхідної дії. Дослідження включає
50 пацієнтів, віком від 12 до 17 років, вага яких становить менш ніж 40 кг на час повідомлення про згоду.

Пацієнти, включені у групу А, отримують введення еміцизумабу з навантажувальною дозою 3 мг/кг на одне введення один раз на тиждень (QW) протягом перших 4 тижнів та підтримувальною дозою 1,5 мг/кг на одне введення один раз на тиждень (QW) після цього протягом мінімум загалом 52 тижнів. Пацієнти, включені у групи В та С, отримують введення еміцизумабу з такою ж самою навантажувальною дозою 3 мг/кг один раз на тиждень (QW) протягом перших 4 тижнів та підтримувальною дозою 3 мг/кг один раз кожні 2 тижні (Q2W)

(група В) або 6 мг/кг один раз кожні 4 тижні (Q4W) (група С) після цього протягом мінімум загалом 52 тижнів. Під час періоду лікування протягом 52 тижнів окремим пацієнтам можна підвищувати дозу, якщо у них не відбувається оптимальне припинення кровотеч за допомогою еміцизумабу.

5 Аналізи ефективності оцінюють клінічний вплив профілактичного еміцизумабу на кількість кровотеч протягом певного часу (тобто, на частоту кровотеч) та характеризують ефективність підвищення дози на рівень для одного й того ж пацієнта. Кровотечі, які мають різні визначення кровотеч, такі як кровотечі, що потребують лікування, усі кровотечі, спонтанні кровотечі, що потребують лікування, кровотечі у суглобах, що потребують лікування, та кровотечі у суглобах-мішенях, що потребують лікування, аналізуються окремо. Первинний аналіз виконувався через 10 52 тижні після того, як останній пацієнт у первинній групі, яка складалася з усіх пацієнтів, включених у групу А до закриття включення у групу для пацієнтів віком 2 роки або старших, був включений або вилучений з групи достроково, незалежно від того, що відбувається першим. У дослідженні не планувалося тестування жодної формальної гіпотези.

15 Результати проміжного аналізу у групі А наведено у прикладі 3.

Приклад 7

Багатоцентрове відкрите дослідження фази III, яким оцінюються ефективність, безпека та фармакокінетика еміцизумабу, що вводиться кожні 2 або 4 тижні, у педіатричних пацієнтів віком менш ніж 12 років з гемофілією А без інгібіторів проти фактора VIII

20 Це дослідження - багатоцентрове відкрите нерандомізоване дослідження, розроблене для оцінювання ефективності, безпеки та фармакокінетики еміцизумабу, що вводиться підшкірно у дозі 3 мг/кг за одне введення один раз кожні 2 тижні (група Q2W) або у дозі 6 мг/кг за одне введення один раз кожні чотири тижні (група Q4W), у педіатричних пацієнтів з гемофілією А без інгібіторів. Дослідження включає мінімум 6 пацієнтів віком менш ніж 12 років з гемофілією А без інгібіторів у кожній групі.

Група дослідження Q2W отримує навантажувальну дозу 3 мг/кг еміцизумабу, що вводиться підшкірно один раз на тиждень (QW) протягом перших 4 тижнів, з наступним введенням підтримувальної дози 3 мг/кг, що вводиться підшкірно один раз кожні 2 тижні (Q2W) протягом принаймні загалом 24 тижнів. Група Q4W отримує навантажувальну дозу 3 мг/кг еміцизумабу, що вводиться підшкірно один раз на тиждень (QW) для перших 4 доз, з наступним введенням підтримувальної дози 6 мг/кг, що вводиться підшкірно один раз кожні 4 тижні (Q4W) протягом принаймні загалом 24 тижнів. Після лікування еміцизумабом протягом 12 тижнів вищу дозу можна обрати для пацієнтів, які відповідають критеріям недостатнього припинення кровотеч.

35 Аналізи ефективності дозволяють оцінити клінічні ефекти профілактики еміцизумабом на основі частоти кровотеч (bleeding rate) протягом визначеного періоду. Кровотечі, які мають різні відмінні визначення, такі як кровотечі, що потребують застосування факторів згортання крові для гемостазу, спонтанні кровотечі, кровотечі у суглобах, кровотечі у суглобах-мішенях та усі кровотечі, аналізуються окремо. Первинний аналіз ефективності виконується у кожній групі, коли усі пацієнти завершили лікування протягом 24 тижнів або були виключені з дослідження, незалежно від того, що відбувається першим. У дослідженні не планувалося тестування жодної формальної гіпотези.

40

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

- 5 <110> ЧУГАІ СЕЙЯКУ КАБУСІКІ КАЙСЯ (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) Ф.
Хоффманн-Ля Рош АГ (F. Hoffmann-La Roche AG)
- 10 <120> СПОСОБИ ЗАСТОСУВАННЯ БІСПЕЦИФІЧНОГО АНТИТІЛА, ЯКЕ РОЗПІЗНАЄ
ФАКТОР КООГУЛЯЦІЇ ІХ ТА/АБО АКТИВОВАНИЙ ФАКТОР КООГУЛЯЦІЇ ІХ ТА ФАКТОР
КООГУЛЯЦІЇ Х ТА/АБО АКТИВОВАНИЙ ФАКТОР КООГУЛЯЦІЇ Х
- <130> C1-A1611P
- <150> US 62/383,933
<151> 2016-09-06
- 15 <150> US 62/437,281
<151> 2016-12-21
- 20 <150> US 62/485,514
<151> 2017-04-14
- <160> 15
- <170> PatentIn version 3.5
- 25 <210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
- 30 <220>
<223> CDR1 варіабельної ділянки важкого ланцюга
- <400> 1
- 35 Tyr Tyr Asp Ile Gln
1 5
- <210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
- 40 <220>
<223> CDR2 варіабельної ділянки важкого ланцюга
- 45 <400> 2
- Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys
1 5 10 15
- Gly
- 50 <210> 3
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
- 55 <220>

<223> CDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга

<400> 3

5 Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 4

<211> 123

<212> PRT

10 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельна ділянка важкого ланцюга

15 <400> 4

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5

20 <211> 448

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

25 <223> Важкий ланцюг

<400> 5

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30
 Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Thr Gly Arg Gln Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

5 <210> 6
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR1 варіабельної ділянки важкого ланцюга

10 <400> 6

```
Asp Asn Asn Met Asp
1           5
```

15 <210> 7
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

20 <220>
 <223> CDR2 варіабельної ділянки важкого ланцюга

<400> 7

```
Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
1           5           10           15
```

25 Asp
 <210> 8
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

30 <220>
 <223> CDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга

35 <400> 8

```
Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu
1           5           10
```

40 <210> 9
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

45 <220>
 <223> Варіабельна ділянка важкого ланцюга

<400> 9

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 10
 <211> 444
 5 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 10 <223> Важкий ланцюг

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30
 Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60
 Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

- 5
 <210> 11
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 варіабельної ділянки легкого ланцюга

5 <400> 11

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala
1 5 10

<210> 12

10 <211> 7

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

15 <223> CDR2 варіабельної ділянки легкого ланцюга

<400> 12

Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser
1 5

20

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

25

<220>

<223> CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга

<400> 13

30

Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr
1 5

<210> 14

<211> 107

<212> PRT

35

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельна ділянка легкого ланцюга

40

<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 15
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Легкий ланцюг

10 <400> 15

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

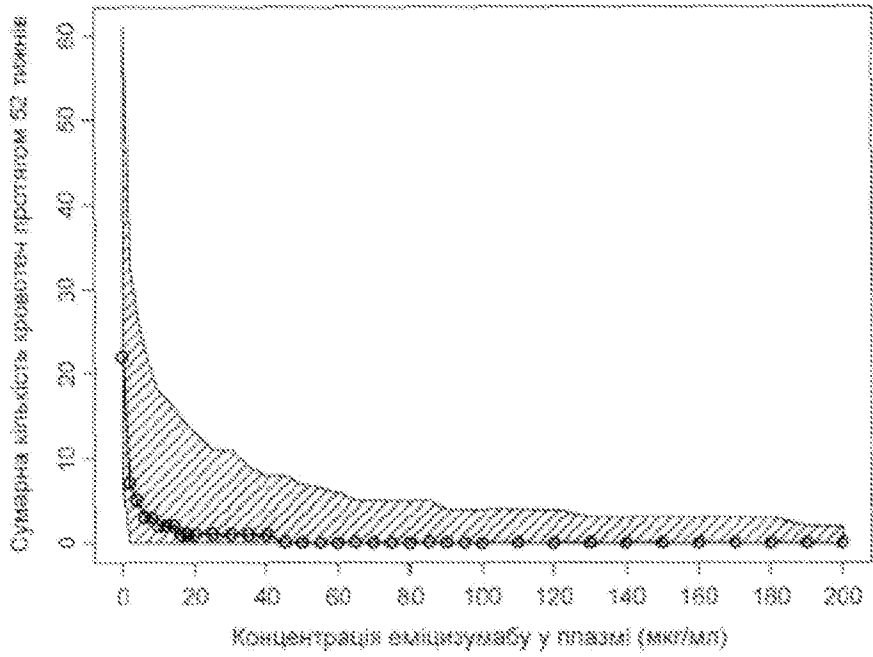
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

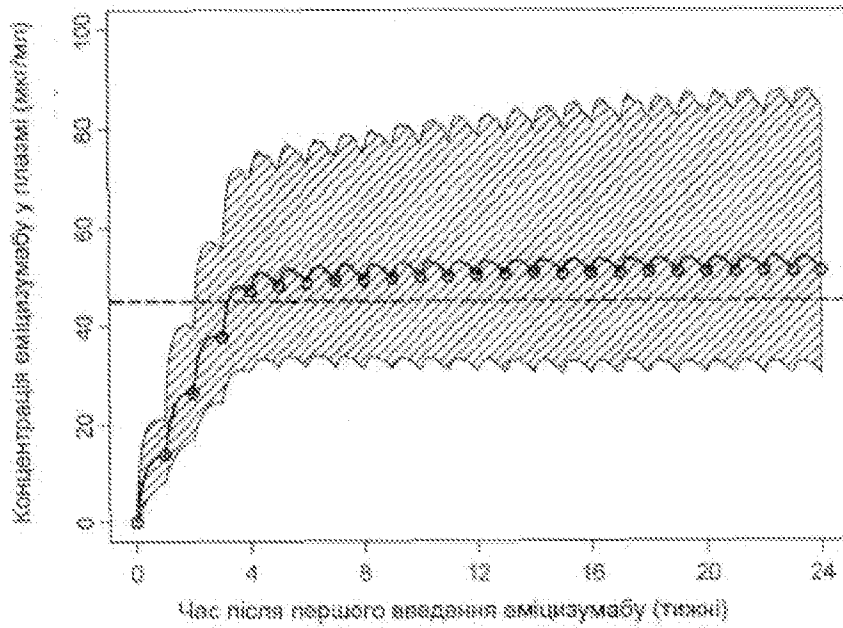
1. Спосіб лікування хвороби та/або зменшення частоти епізодів кровотечі, пов'язаних з хворобою, яка розвивається та/або прогресує внаслідок зниження або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII (FVIIIa), при якому здійснюють введення суб'єктові біспецифічного антитіла, яке розпізнає (а) фактор згортання крові IX та/або активований фактор згортання крові IX та (б) фактор згортання крові X та/або активований фактор згортання крові X, при тижневій навантажувальній дозі 3 мг/кг антитіла протягом чотирьох тижнів та, після того, як завершено введення навантажувальних доз, введення підтримувальної дози антитіла суб'єктові один або більше разів, при цьому підтримувальна доза становить 6 мг/кг антитіла кожні чотири тижні в одноразовій дозі або багаторазовими розділеними дозами, де хворобу вибирають з групи, що складається з гемофілії А, набутої гемофілії А, хвороби Віллебранда та гемофілії А з виникненням інгібітору проти фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII, і де біспецифічне антитіло являє собою біспецифічне антитіло, яке включає перший поліпептид, який є Н-ланцюгом, що містить амінокислотну послідовність за SEQ ID NO: 5, другий поліпептид, який є Н-ланцюгом, що містить амінокислотну послідовність за SEQ ID NO: 10, та однакові третій та четвертий поліпептиди, кожний з яких являє собою L-ланцюг, що містить амінокислотну послідовність за SEQ ID NO: 15.
2. Спосіб за п. 1, де підтримувальну дозу вибирають з (а)-(с):
 - 25 (а) підтримувальної дози, яку вводять в одноразовій дозі 6 мг/кг антитіла кожні чотири тижні;
 - (б) підтримувальної дози, яку вводять двома одноразовими дозами антитіла, кожна з яких становить 3 мг/кг, кожні чотири тижні, де одну одноразову дозу у 3 мг/кг з підтримувальної дози антитіла вводять один раз кожні два тижні; та
 - 30 (с) підтримувальної дози, яку вводять чотирма одноразовими дозами, кожна з яких становить 1,5 мг/кг антитіла, кожні чотири тижні, де одну одноразову дозу у 1,5 мг/кг з підтримувальної дози антитіла вводять один раз кожного тижня.
3. Спосіб за п. 1 або 2, де біспецифічне антитіло - це еміцизумаб.

Взаємозв'язок "експозиція-відповідь"



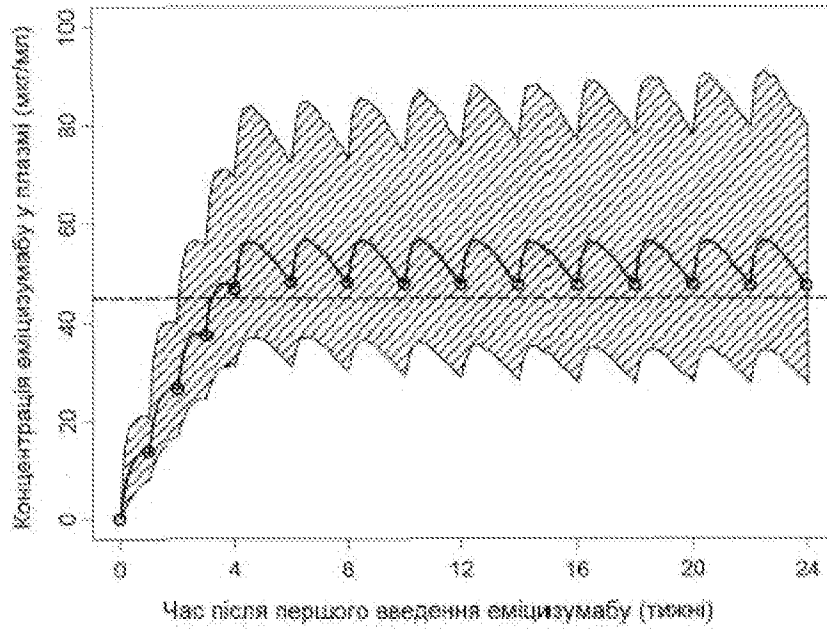
Фіг. 1

3 мг/л один раз на тиждень протягом перших 4 тижнів з наступним введенням 1,5 мг/л один раз на тиждень.



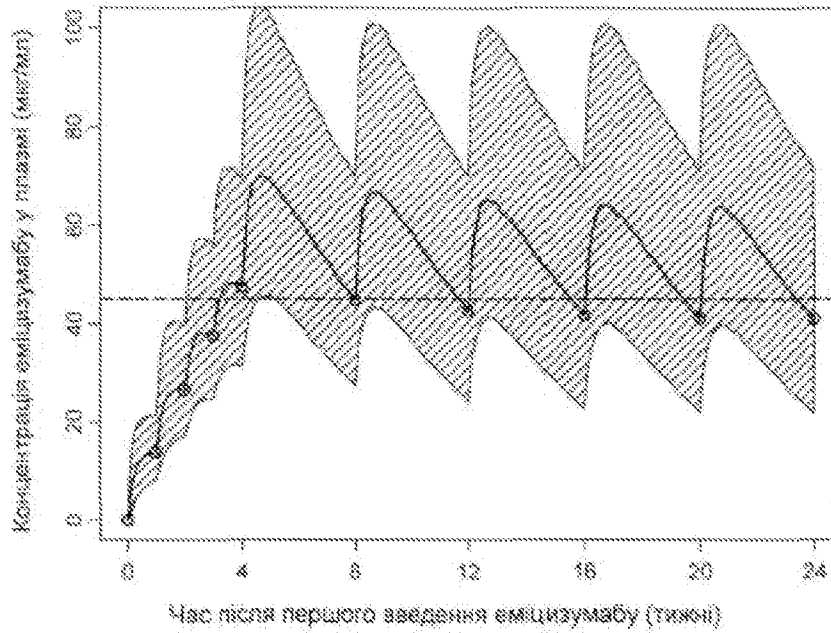
Фіг. 2

3 мг/кг один раз на тиждень протягом перших 4 тижнів з наступним введенням 3 мг/кг один раз кожні два тижні



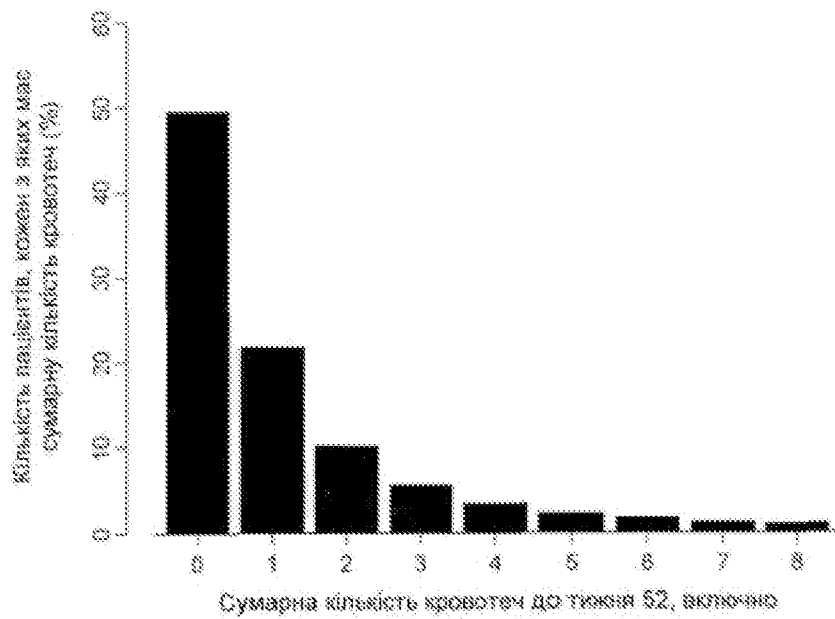
Фіг. 3

3 мг/кг один раз на тиждень протягом перших 4 тижнів з наступним введенням 6 мг/кг один раз кожні чотири тижні



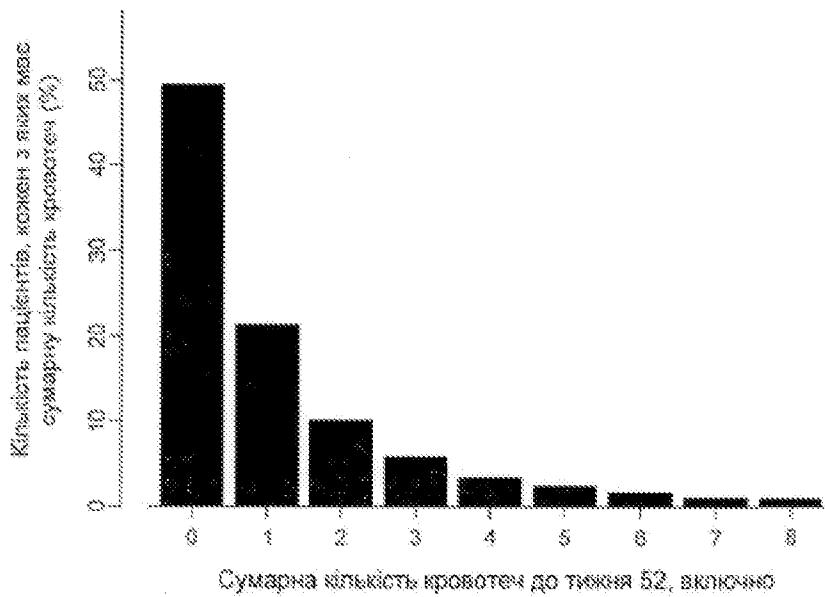
Фіг. 4

3 мг/кг один раз на тиждень протягом перших 4 тижнів з наступним введенням 1,5 мг/кг один раз на тиждень



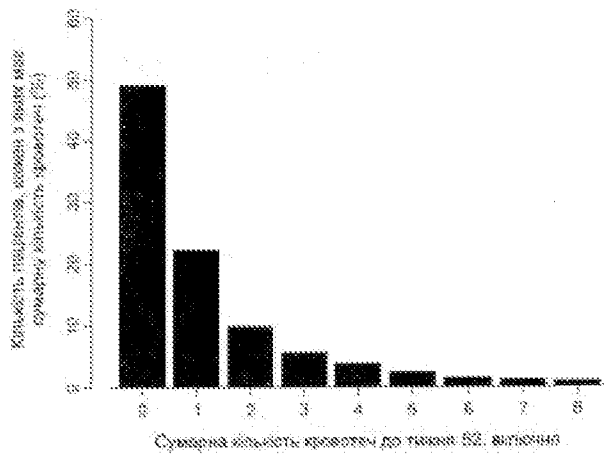
Фиг. 5

3 мг/кг один раз на тиждень протягом перших 4 тижнів з наступним введенням 3 мг/кг один раз кожні два тижні



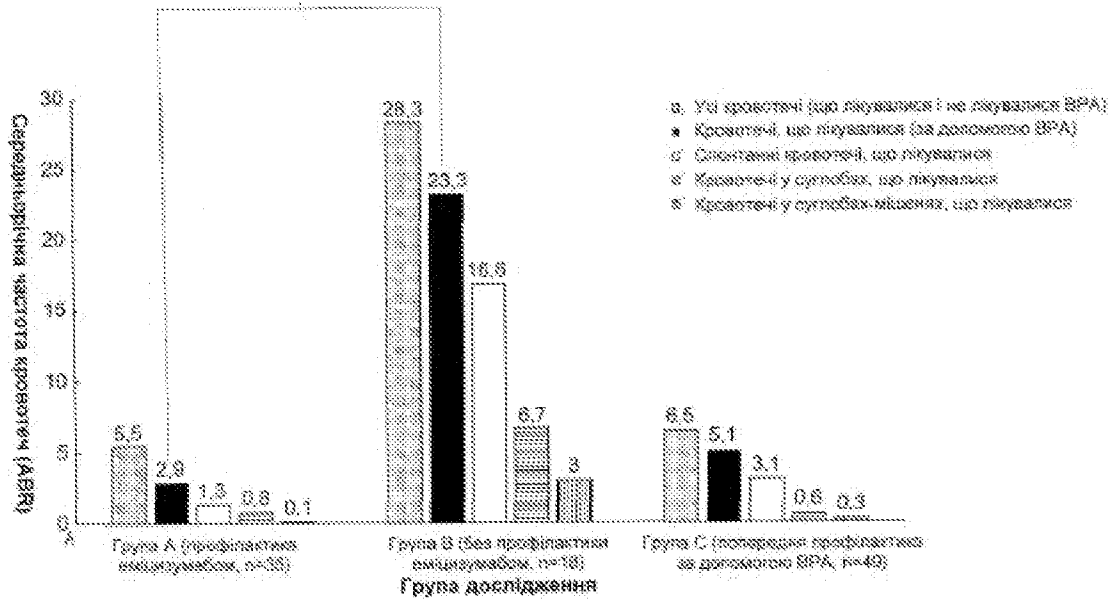
Фиг. 6

3 мейл один раз на тиждень, протягом перших 4 тижнів з наступним введенням 3 мейл один раз кожні чотири тижні

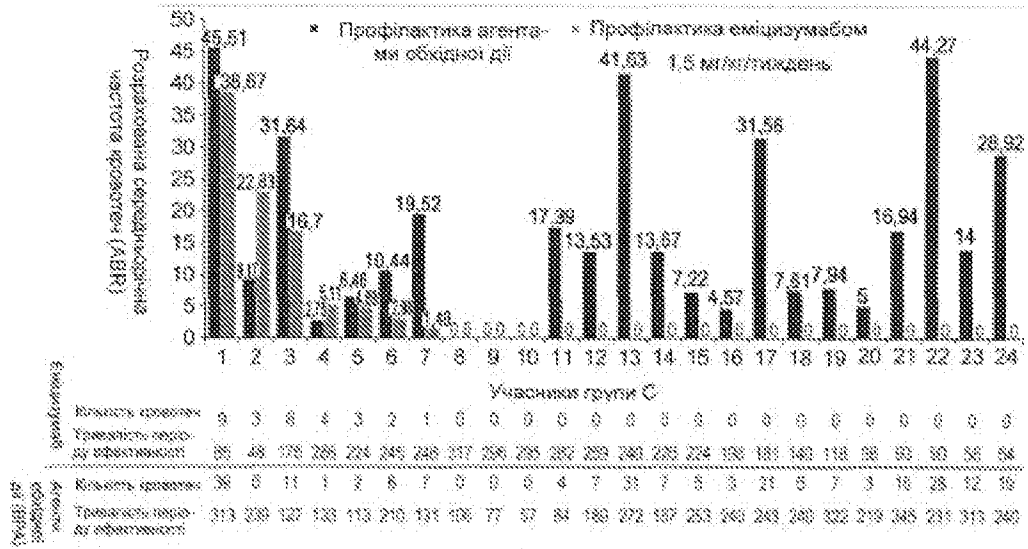


Фіг. 7

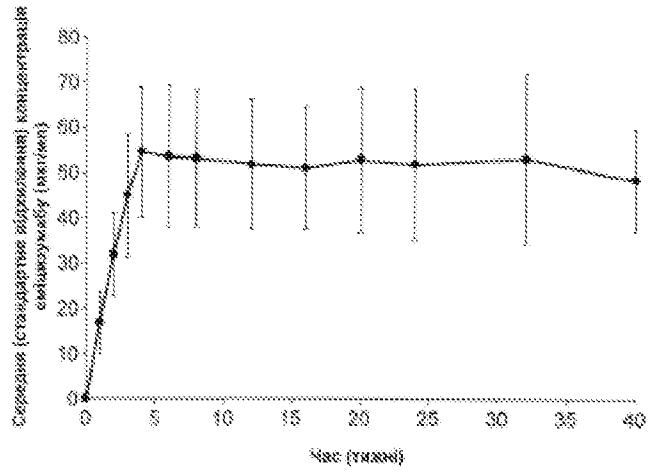
87%-ве скорочення середньої частоти лейкоцитів
RR 0.13, p<0.0001



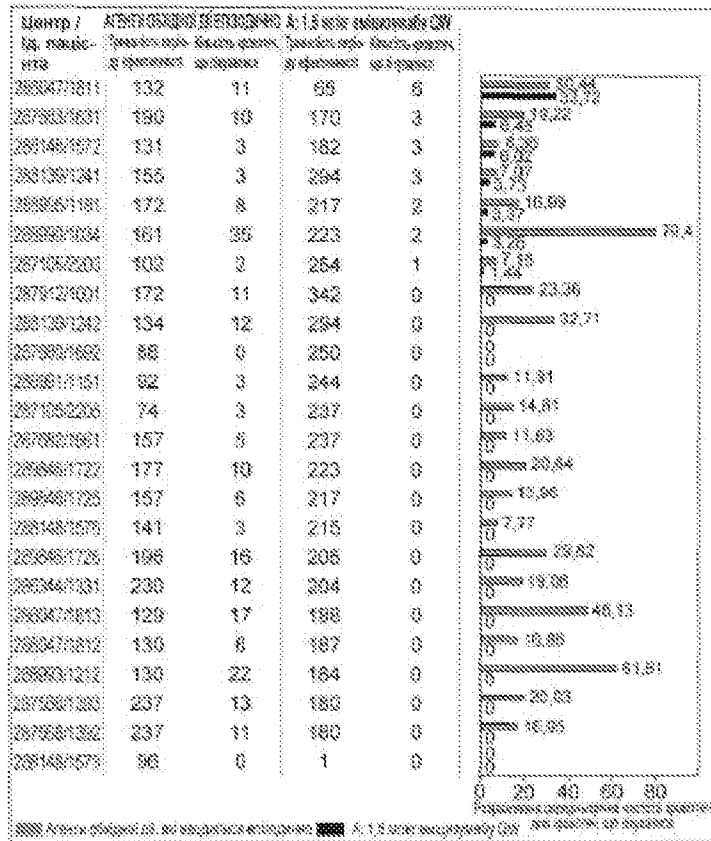
Фіг. 8



Фиг. 9

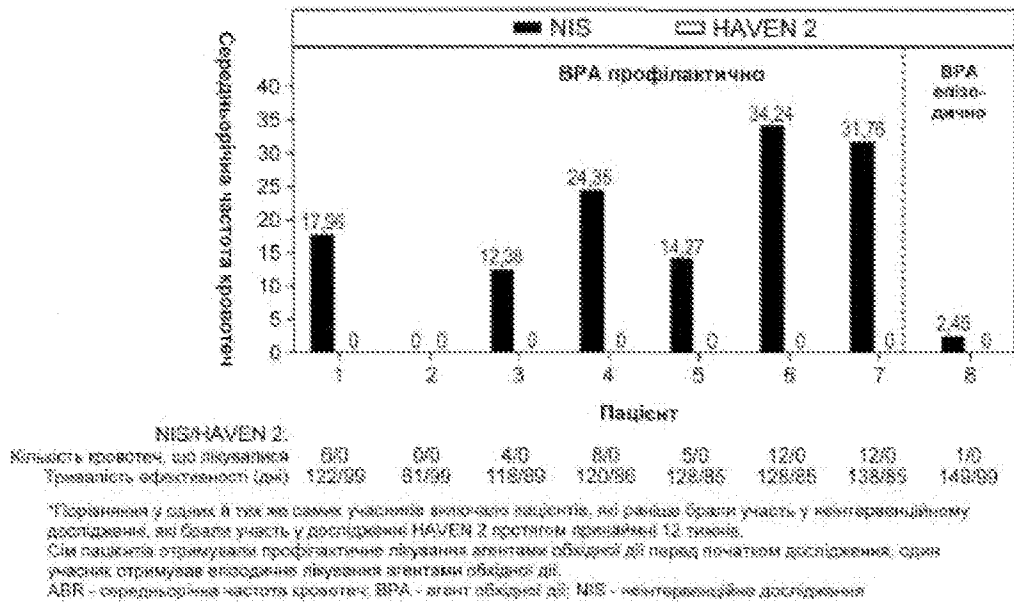


Фиг. 10

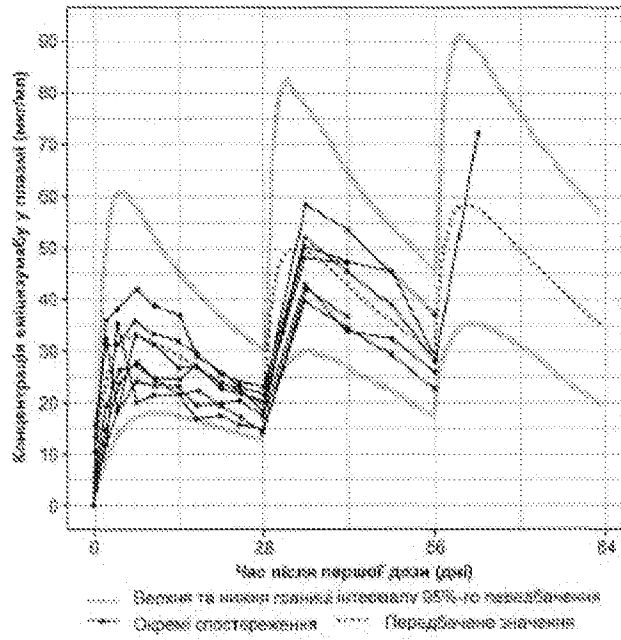


Фіг. 11

Розрахована середньорічна частота кровотеч у окремих пацієнтів: порівняння у одних й тих же самих осіб, кровотечі, що лікувалися*



Фіг. 12



Фіг. 13