

© 2020 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 24.08.2020
Принята к печати 04.09.2020

Контактная информация:
Бакиров Булат Ахатович,
д-р. мед. наук, доцент, заведующий
кафедрой госпитальной терапии №2
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Адрес: 450075, Уфа, ул. Блюхера, 3
E-mail: bakirovb@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-164-172

Современные и разрабатываемые биотехнологические препараты для лечения патологии системы комплемента при пароксизмальном ночной гемоглобинурии

Д.А. Кудлай^{1,2}, Б.А. Бакиров³, В.Н. Павлов³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

²АО «ГЕНЕРИУМ», Москва

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное заболевание крови, развивающееся в результате соматической мутации гена фосфатидилинозитол гликана класса А (*PIG-A*) в стволовых кроветворных клетках и проявляющееся гемолитической анемией, костномозговой недостаточностью, тромбозами, нарушением функции почек и другими тяжелыми клиническими синдромами. Лечение ПНГ является сложной клинической задачей, требующей комплексного подхода. В последнее десятилетие таргетная терапия с применением ингибитора терминального этапа активации комплемента антитела экулизумаб играет ключевую роль в лечении ПНГ. Экулизумаб является первым гуманизированным моноклональным анти-C5-антителом, подтвердившим эффективное ингибирование системы комплемента и одобренным во многих странах в качестве стандарта лечения ПНГ. С 2019 г. в Российской Федерации широко используется для лечения ПНГ первый биоаналог экулизумаба (Элизария), подтвердивший в ходе клинических исследований аналогичные оригинальному препарату эффективность и безопасность. В настоящее время продолжают разрабатываться препараты ингибиторов комплемента, которые подразделяются по механизму действия на ингибиторы C5-компонента комплемента (терминальная часть) и ингибиторы ранних фаз каскада комплемента (проксимальная часть). К новым препаратам относятся моноклональные антитела, малые молекулы, небольшие пептидные ингибиторы и малые интерферирующие РНК, а также рекомбинантные белки, полученные на основе эндогенных регуляторов активации комплемента.

Ключевые слова: система комплемента, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, комплемент-опосредованный гемолиз, антикомплемментарная терапия, экулизумаб, биоаналоги, моноклональные антитела

Кудлай Д.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 164–172.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-164-172

Biotechnological products for the treatment of complement system disorders including paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: currently available and in development

D.A. Kudlay^{1,2}, B.A. Bakirov³, V.N. Pavlov³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (the Sechenov University), Moscow

²JSC GENERIUM, Moscow

³Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired clonal blood disorder caused by somatic mutations in phosphatidylinositol glycan, class A gene (*PIG-A*) in hematopoietic stem cells which manifests as haemolytic anemia, bone marrow failure, thromboses, impaired renal function, and other severe clinical symptoms. The management of PNH is a clinical challenge requiring a comprehensive approach. Over the past decade, target therapy with eculizumab, an antibody inhibitor of terminal complement activation, has played a key role in the treatment of PNH. Eculizumab is the first humanized anti-C5 monoclonal antibody that was proven effective in inhibiting the complement system and was approved as a standard treatment for PNH in many countries. Elizaria, the first biosimilar version of eculizumab, whose similarity to the original drug in terms of efficacy and safety was demonstrated in clinical trials, has been widely used in Russia since 2019. New complement inhibitors classified by their mechanism of action into inhibitors targeting complement component C5 (the terminal pathway) and those targeting early phases of complement activation cascade (the proximal pathway) are currently in development. These new drugs include monoclonal antibodies, small molecules, small peptide inhibitors, small interfering RNA, and recombinant proteins based on endogenous regulators of complement activation.

Key words: complement system, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, complement-mediated hemolysis, anti-complement therapy, eculizumab, biosimilars, monoclonal antibodies

Kudlay D.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 164–172.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-164-172

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 24.08.2020

Accepted 04.09.2020

Correspondence:
Bulat A. Bakirov,
Dr. med. sci., Associate Professor, Head
of Department of Hospital Therapy №2
of Bashkir State Medical University
of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: Russia, 450075, Ufa,
Blukhera st., 3
E-mail: bakirovb@gmail.com

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное заболевание крови, развивающееся в результате соматической мутации гена фосфатидилинозитол гликана класса А (*PIG-A*) в стволовых кроветворных клетках [1]. ПНГ проявляется гемолитической анемией, костномозговой недостаточностью, тромбозами, нарушением функции почек и другими тяжелыми клиническими синдромами [1–3]. Заболеваемость ПНГ составляет примерно 1–1,5 случая на 1 млн человек в мире и преимущественно выявляется у людей в возрасте от 30 до 59 лет [4]. Классическая гемолитическая форма ПНГ может проявляться в любом возрасте с пиком в 30–40 лет с одинаковой частотой у женщин и мужчин. Медиана возраста больных на момент установки диагноза составляет 42 года [5].

Соматическая мутация в X-сцепленном гене *PIG-A* одного или нескольких клонов гемопоэтических стволовых клеток при ПНГ приводит к снижению биосинтеза гликозилфосфатидилинозитола, связывающего с мембраной клетки белки, в частности CD55 и CD59, ингибирующие образование мембраноатакующего комплекса (МАК) и активацию C3-конвертазы системы комплемента [6]. Отсутствие этих связанных с мембраной белков нарушает регуляцию системы комплемента, что приводит к лизису эритроцитов под воздействием МАК, а также комплемент-зависимой агрегации и активации тромбоцитов [7, 8].

Анемия при ПНГ часто является многофакторной и может быть результатом сочетания гемолиза и недостаточности костного мозга. Внутрисосудистый гемолиз с умеренной или тяжелой анемией, выраженный ретикулоцитоз и увеличение до 10-кратного активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) являются характерными проявлениями классической ПНГ, в ряде случаев сочетающихся с гемоглобинурией [2, 9]. Тромбоз приводит к тяжелым клиническим состояниям и является наиболее распространенной причиной смертности при ПНГ [10]. Тромбоз при ПНГ может быть различной локализации, однако венозный тромбоз встречается чаще, чем артериальный. Часто тромбообразование затрагивает внутрибрюшные (печеночный, портальный, брыжеечный, селезеночный и т. д.) и церебральные (сагиттальный и кавернозный синусы) вены, при этом тромбоз печеночных вен (синдром Бадда–Киари) является наиболее распространенным вариантом при ПНГ. Тромбоз глубоких вен, легочная эмболия и тромбоз кожи также относительно распространены [2, 11]. Тромбоэмболические осложнения являются основной и непосредственной причиной смерти у больных ПНГ, составляя 40–67% летальных исходов. Профилактическое назначение варфарина является недостаточным, и было показано, что тромботиче-

ские эпизоды выявляются примерно в 10 случаях на 100 пациентов в год [10, 12].

Прямым следствием внутрисосудистого гемолиза и высвобождения свободного гемоглобина при ПНГ является появление симптомов дистонии гладкой мускулатуры в виде боли в животе, спазма пищевода, дисфагии и эректильной дисфункции. Механизм нарушения тонуса гладкой мускулатуры связан с замедлением утилизации свободного гемоглобина, который при накоплении приводит к истощению запасов оксида азота (II) (NO). Дефицит NO в результате накопления свободного гемоглобина способствует дисрегуляции тонуса гладких мышц, а также активации тромбоцитов [2, 13]. Боли в животе могут быть вызваны ишемией и тромбозами мезентериальных сосудов, часто выявляются осложнения в виде легочной гипертензии, а также возможно развитие почечной недостаточности [14, 15].

Возможно, генетические факторы могут играть более важную роль в развитии заболевания и тромбоэмболических осложнений, чем факторы образа жизни у пациентов, что подтверждается результатами исследования отличий клинических характеристик между больными ПНГ азиатской и неазиатской рас. Азиатская когорта имела значительно более высокий размер клона ПНГ в гранулоцитах, более высокие уровни ЛДГ и более низкий уровень гемоглобина. Однако частота клинических проявлений, включая боли в животе и спине, легкое кровотечение, усталость, головную боль в начале исследования и частоту тромбоэмболии, была значительно ниже в азиатской, чем в неазиатской когорте ($p < 0,01$) [16].

Таргетное ингибирование системы комплемента

В настоящее время таргетное ингибирование терминального этапа активации комплемента с помощью анти-C5-моноклонального антитела (экулизумаб) играет ключевую роль в лечении ПНГ [17]. Гуманизированное моноклональное антитело экулизумаб стало первым эффективным ингибитором комплемента, одобренным Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в качестве стандарта лечения ПНГ с 2007 г. [18, 19].

С 2019 г. в Российской Федерации начал широко использоваться в клинической практике первый биоаналог экулизумаба (Элизария) [20, 21]. В ходе проведенных клинических исследований были установлены сопоставимость фармакокинетических параметров и концентрации МАК на фоне лечения Элизарией и оригинальным препаратом, а также одинаковый профиль безопасности и иммуногенности. При сравнительной оценке эффективности средние значения LDH AUC составили $62957,6 \pm 46066,5$ Ед/л*дней

(95% доверительный интервал (ДИ) (38410,4; 87504,7)) в группе исследуемого препарата и $49702,6 \pm 26182,1$ Ед/л*дней (95% ДИ (34585,5; 64819,7)) в группе оригинального препарата. При межгрупповом сравнении статистически значимых отличий по LDH AUC и другим параметрам оценки эффективности выявлено не было ($p > 0,05$) [22]. Также эффективность биоаналогичного препарата подтверждалась стойким снижением концентрации МАК и 4-кратным уменьшением средних значений ЛДГ в течение 1 мес с 1286,4 до 280,9 Ед/л, сопровождаясь выраженным снижением активности гемолитического процесса на фоне индукции терапии в дозе 600 мг 1 раз в неделю [23]. Результаты проведенных исследований подтвердили биоаналогичность Элизарии оригинальному препарату в соответствии с современными регуляторными требованиями [24].

Новое поколение антикомплементарных лекарственных средств для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии

Клиническая разработка экулизумаба для лечения ПНГ, а затем и других заболеваний была уникальным опытом с точки зрения как научного, так и практического успеха. Этот растущий интерес в области терапии комплемента породил серию доклинических и клинических программ для разработки новых антикомплементарных препаратов. Терапевтические агенты, влияющие на активность комплемента, могут быть сгруппированы на основе различных факторов. Можно выделить 2 основных класса ингибиторов комплемента: ингибиторы С5-компонента комплемента (терминальной части) и ингибиторы ранних фаз каскада комплемента (проксимальной части), нацеленные либо на ключевое звено каскада (расщепление С3-компонента), либо на специфичные пути, инициирующие систему комплемента при ПНГ, включающие белки альтернативного пути, такие как фактор комплемента D, фактор В и пропердин. Эти ингибиторы проксимальной части включают моноклональные антитела, малые соединения, а также рекомбинантные белки, полученные на основе эндогенных регуляторов активности комплемента [25].

Новые ингибиторы терминальной части комплемента

В настоящее время в разработке находится группа новых анти-С5-агентов в дополнение к биоаналогам экулизумаба, исследование которых было начато для оценки их эффективности в лечении ПНГ. Большинство из них представляют собой моноклональные антитела, такие как экулизумаб, но в этот список входят также небольшие пептидные ингибиторы и малые интерферирующие РНК [25].

Разработка данных препаратов имеет своей целью выявление преимуществ в сравнении с экулизумабом, а также решение других клинических задач, в основном касающихся качества жизни пациента за счет уменьшения кратности инфузий при увеличении интервала между введениями и/или переключения с внутривенного пути введения препарата на подкожный или пероральный [25, 26].

ALXN1210 (равулизумаб, Alexion) является первым из терапевтических ингибиторов комплемента второго поколения и представляет собой другое анти-С5-моноклональное антитело, которое было получено путем специфических аминокислотных модификаций экулизумаба в целях улучшения его фармакокинетического профиля [27]. Равулизумаб – новое анти-С5-моноклональное антитело с режимом внутривенного введения каждые 8 нед было исследовано у пациентов с ПНГ, ранее не получавших терапию экулизумабом, а также у ранее леченных пациентов [28, 29]. Новый ингибитор С5-компонента системы комплемента равулизумаб разрешен к применению в США, Европе и Японии для терапии ПНГ.

В исследование III фазы (ALXN1210-PNH-302; NCT03056040) были включены взрослые пациенты, получавшие терапию экулизумабом более 6 мес и с уровнем ЛДГ в $\leq 1,5$ раза выше верхней границы нормы [30]. Первая группа (E-R) получала препарат экулизумаб в основной период исследования с последующим переходом на равулизумаб через 26 нед терапии в период продления (extension). Вторая группа (R-R) получала равулизумаб в течение всех 52 нед. У пациентов оценивали изменение уровня ЛДГ, явления прорывного гемолиза, эпизоды трансфузий, улучшение по шкале FACIT-Fatigue, а также изменение уровня С5 в плазме и осложнения, связанные с терапией. По результатам исследования из 192 пациентов, получавших терапию, 191 человек был переведен в период продления исследования. Повышение уровня ЛДГ в группах E-R и R-R отмечено в 5,8% и 8,8% случаев соответственно. В группе R-R явления прорывного гемолиза в период 0–26 нед не были выявлены, в период 27–52 нед было отмечено 3 эпизода. В группе E-R у 5 пациентов наблюдались явления прорывного гемолиза в период 0–26 нед, в период 27–52 нед, когда пациенты были переведены на терапию равулизумабом, был отмечен только 1 эпизод. Анализ необходимости в трансфузиях и оценка шкалы FACIT-Fatigue не показали существенных отличий в обеих группах. Наиболее частыми осложнениями, связанными с терапией, в группе R-R были инфекция органов дыхания – 9%, головная боль и назофарингиты – 6%. В группе E-R: головная боль – 10%, инфекции органов дыхания – 8%, назофарингит – 7%. У 8% пациентов в группе R-R и у

5% больных в группе E-R выявлены серьезные нежелательные явления, не приведшие к летальному исходу и перерыву в терапии. В исследовании было установлено, что данный ингибитор C5-компонента системы комплемента не уступает экулизумабу по влиянию на активность системы комплемента, контролю гемолиза, клиническим исходам и частоте развития прорывного гемолиза. Переносимость и безопасность равулизумаба существенно не отличались от таковых при применении экулизумаба [29, 30].

SKY59 (R0711268/ кровалимаб, Roche) – это еще одно анти-C5-моноклональное антитело длительного действия, созданное с использованием технологии SMART-Ig, которое использует pH-зависимое связывание с мишенью C5, что в конечном итоге приводит к глубокой рециркуляции моноклонального антитела [31, 32]. Это моноклональное антитело было получено в целях использования остатков гистидина для достижения pH-зависимого связывания с антигеном, что в конечном итоге способствует диссоциации иммунного комплекса в компартменте лизосом с низким pH через изменения поверхностного заряда моноклонального антитела [32]. При этом повышенная диссоциация способствует разложению C5-компонента комплемента, высвобождаемого в лизосомы. Тем самым предотвращается накопление C5-компонента, обычно наблюдаемое при терапии экулизумабом и рециркуляции антитела в плазму посредством его распознавания FcRn. Спроектированное моноклональное антитело SKY59, генерируемое с помощью этой технологии, имеет гораздо более длительный период полураспада *in vivo* у обезьян *Cynomolgus*, что обеспечивает устойчивую блокаду C5 даже после подкожного введения. Поскольку SKY59 связывает эпитопы C5, отличные от экулизумаба, было показано, что SKY59 эффективно блокирует даже полиморфный C5-вариант R885H, по крайней мере, *in vitro* [31]. Взятые вместе результаты из частей 2 и 3 продемонстрировали, что SKY59 является эффективным ингибитором C5 с превосходной биодоступностью после подкожного введения небольшого объема при использовании еженедельно или даже с более длительными интервалами [33]. Концентрация гемоглобина повысилась, по крайней мере, на 10 г/л у не леченных пациентов и оставалась стабильной у пациентов, переходящих с экулизумаба. Наблюдалось несколько эпизодов прорывного внутрисосудистого гемолиза, в основном связанных с сопутствующими событиями, запускающими активацию комплемента. Интересно, что в отличие от свободного C5-компонента, содержание общего C5 в плазме крови значительно изменялось во время лечения, в то время как у не леченных пациентов наблюдалось повышение концентрации со

140 (73,6–184) мкг/мл до 215 (109–331) мкг/мл, у пациентов, переходящих с экулизумаба, наблюдалось ее снижение с 295 (205–354) мкг/мл до 228 (184–305) мкг/мл [33]. Эти данные, хотя и предварительные, по-видимому, демонстрируют специфическую активность по утилизации C5 для SKY59 по сравнению с экулизумабом, однако следует признать, что в этом исследовании общее содержание C5, наблюдаемое на терапии экулизумабом, оказалось довольно высоким по сравнению с тем, что отмечалось в других исследованиях [34].

Ожидается, что способность увеличить контроль C5-компонента комплемента, благодаря применению технологии SMART-Ig, приведет к улучшению контроля прорывного гемолиза у пациентов с ПНГ по сравнению с антителами без этой технологии. Для растворимых мишеней этот подход обеспечивает более строгие критерии, чем концентрация антител, поскольку он определяет способность лекарственного средства связывать свободную мишень в любое время. Следовательно, эта способность должна оказаться полезной для определения дозы моноклональных антител, связывающих растворимую мишень [35].

Для оценки безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности у здоровых добровольцев, наивных (ранее не леченных) пациентов и лиц с ПНГ, ранее получавших терапию, провели открытое исследование фазы I/II. В исследование были включены 29 пациентов. Концентрация SKY59 превышала предварительно заданную концентрацию 100 мкг/мл, результатом чего стало полное и устойчивое ингибирование пути терминального комплемента как у больных, ранее получавших терапию экулизумабом, так и у наивных пациентов. Безопасность соответствовала известному профилю ингибирования C5-компонента комплемента. Как и ожидалось, образование лекарств-мишеней лекарственных комплексов (DTDC) наблюдалось у всех 19 пациентов, переходивших на SKY59, что проявлялось в преходящих мягких или умеренных васкулитных кожных реакциях у 2 пациентов. Оба события разрешены при продолжении лечения кровалимабом. Препарат назначали подкожно 680 мг (4 мл), вводили 1 раз каждые 4 нед, что обеспечило полное и длительное ингибирование концевой цепи комплемента у пациентов с ПНГ [36].

LFG316 (Novartis) также является анти-C5-моноклональным антителом. Эта молекула в настоящее время исследуется у наивных пациентов с ПНГ в рамках исследования фазы II [37]. Данное исследование проводится у пациентов с ПНГ, резистентных к экулизумабу из-за полиморфизма C5 – R885H [38]. LFG316 первоначально разрабатывалось для местного применения при возрастной макулярной

дегенерации, однако дополнительные результаты исследований, например фармакокинетика LFG316 после системного введения, а также предварительные результаты клинического исследования пока не опубликованы.

REGN3918 (Regeneron) является анти-C5-моноклональным антителом, которое связывает как дикий тип, так и вариант R885H человеческого C5. В I фазе клинического исследования на здоровых добровольцах REGN3918 хорошо переносился и приводил к дозозависимому ингибированию конечного пути комплемента, оцениваемого по гемолитической активности (CH50). Этот препарат демонстрирует благоприятный профиль фармакокинетики, так как он обладает хорошей биодоступностью даже после подкожного введения. Однократная внутривенная нагрузочная доза с последующим еженедельным подкожным введением приводила к длительному ингибированию активности C5-компонента комплемента [39]. В настоящее время запланированы дальнейшие исследования у пациентов с ПНГ.

ABP959 (Amgen) – моноклональное антитело, блокирующее C5-компонент комплемента, которое было разработано и исследуется как биоаналог оригинального препарата экулизумаб. Рандомизированное исследование I фазы было проведено в Австралии для сравнительного анализа фармакокинетики и фармакодинамики с оригинальным препаратом (результаты не опубликованы). В настоящее время проводится исследование III фазы данной молекулы в Европе (EudraCT Number 2017-001418-27) для подтверждения аналогичности по эффективности и безопасности оригинальному препарату [40].

RA101495 (Rapharma) является ведущим соединением нового класса малых синтетических макроциклических пептидов, разработанных для ингибирования C5-компонента комплемента [41]. Доклинические данные продемонстрировали эффективность данной молекулы в предотвращении гемолиза ПНГ *in vitro* [42]. RA101495 продемонстрировал безопасность и хорошую переносимость здоровыми добровольцами после однократного подкожного введения [4]. Многократные ежедневные подкожные введения подтвердили безопасность препарата и приводили к полному (> 95%) и устойчивому ингибированию терминального пути комплемента [43].

В то же время были разработаны дополнительные макроциклические пептиды против C5-компонента с высокой пероральной биодоступностью [44]. С учетом результатов доклинических данных предполагается, что уровни воздействия, необходимые для терапевтической эффективности у людей, могут быть достигнуты [45].

Coversin (Akari) является другим рекомбинантным экспрессируемым ингибитором C5-компо-

нента комплемента. Молекула данного соединения с молекулярной массой 16 кДа была получена из слюны клеща *Ornithodoros moubata*. Механизм действия заключается в связывании C5-компонента, тем самым предотвращая его расщепление всеми C5-конвертазами [46]. Его потенциальная эффективность в отношении ПНГ подтверждается результатами исследований *in vitro*, демонстрирующими возможность коверсином предотвращать лизис эритроцитов ПНГ даже в образцах у пациентов с полиморфизмом R885H [47]. Коверсин показал отличную биодоступность и безопасность после подкожного введения. Первое исследование (NCT02591862) было успешно проведено у пациентов с ПНГ, резистентных к экулизумабу из-за полиморфизма C5 [48]. Затем было проведено открытое исследование фазы II у наивных пациентов с ПНГ, в котором определяли дозу коверсина, назначаемого подкожно в целях адекватного контроля гемолиза [49]. Протокол включал начальный режим нагрузки (разовая нагрузочная доза 60 мг, далее 1–3 дозы по 30 мг каждые 12 ч) с последующим назначением дважды в день 15 или 22,5 мг; далее с 29-го дня пациенты переходили на ежедневную инъекцию в дозе 30 или 45 мг [50]. Из 8 пациентов 1 был исключен из исследования из-за сопутствующей патологии, не связанной с данным препаратом, остальные продолжили лечение в рамках дополнительного исследования [38], 6 пациентов в настоящее время получают суточную дозу 45 мг и 1 пациент – 30 мг [50]. Все пациенты самостоятельно вводят препарат без необходимости госпитализации.

ALN-CC5 (Alnylam) – в дополнение к моноклональному антителу и небольшим пептидным молекулам была разработана другая стратегия ингибирования C5, направленная на вмешательство в выработку эндогенного C5-компонента посредством интерференции РНК. Первым в своем классе средством для этой стратегии является ALN-CC5 – si-РНК-дуплекс, специфичный для C5, который продемонстрировал высокую эффективность в подавлении выработки C5 в печени животных [51]. Клиническая программа ALN-CC5 началась с фазы I/II исследования (NCT02352493), включающей как здоровых добровольцев, так и не леченных пациентов с ПНГ [28]. Было обнаружено, что у 32 включенных в исследование здоровых субъектов ALN-CC5 является безопасным и высокоэффективным, что приводит к снижению уровня C5 в плазме > 99% [52]; это было связано с глубоким ингибированием (> 95%) сывороточной активности комплемента. В том же исследовании 6 пациентов с ПНГ получали лечение ALN-CC5 в еженедельной дозе 200 или 400 мг [28, 53]. Среди этих пациентов 3 были наивными и, следовательно, проходили лечение в виде монотерапии, тогда как

3 получали ALN-CC5 в качестве дополнительного лечения с экулизумабом [53]. Исследуемый препарат показал свою безопасность, так как ни одно нежелательное явление не требовало прекращения терапии; результаты были различными в 2 группах пациентов независимо от того, что у всех больных продукция C5 была ингибирована > 98%. Все вместе эти данные демонстрируют, что монотерапия ALN-CC5 может приводить к субоптимальному контролю внутрисосудистого гемолиза при ПНГ, с другой стороны, после применения в комбинации с экулизумабом ALN-CC5 обеспечивает более эффективное ингибирование C5, чего до сих пор не наблюдалось при применении моноклональных антител, направленных на ингибирование C5-компонента комплемента. Однако данные о длительном ингибировании C5 на основе интерференции РНК, так же как и в отношении эффективности повторного лечения, отсутствуют. Клиническое исследование комбинированного лечения экулизумабом и молекулой ALN-CC5 в настоящее время продолжается у пациентов с плохим ответом на терапию экулизумабом в целях улучшения их клинического ответа [54].

Ингибиторы проксимальной части комплемента

Необходимо отметить, что ингибиторы проксимального комплемента не изучены так же глубоко, как терапевтические соединения, направленные на анти-C5. Нужно учитывать данные, что C3-опосредованный внесосудистый гемолиз может ограничивать терапевтический эффект при лечении экулизумабом [55, 56]. Рядом авторов была выдвинута гипотеза о том, что блокада проксимальной части каскада комплемента выше от C5-компонента представляет собой многообещающую стратегию для терапии C3-опосредованного внесосудистого гемолиза, возникающего при ПНГ во время лечения экулизумабом. Действительно, понимание системы комплемента представляет несколько альтернативных целей в каскаде комплемента [57, 58]. В настоящее время область проксимальных ингибиторов комплемента включает ингибиторы C3-компонента (аналоги компстатина AMY-101 и APL-2) и селективные ингибиторы альтернативного пути, нацеленные либо на фактор комплемента D, либо на фактор комплемента В.

AMY-101 (Amyndas) является аналогом компстатина, который был открыт в 1990-е годы профессором Дж. Ламбрисом [59]. Компстатин связывается с наивным C3-компонентом системы комплемента человека и приматов и с его активным фрагментом C3b, предотвращая конвертазную активность связанного с компстатином C3bBb и расщепление связанного с компстатином C3 в C3b посредством предварительно образованных конвертаций C3 [59]. Компстатин и его аналоги являются ингибиторами C3,

которые полностью отключают активацию каскада комплемента по всем активирующим путям, включая петлю амплификации [60]. Согласно опубликованной информации, AMY-101 безопасен, хорошо переносится и демонстрирует профиль фармакокинетики и фармакодинамики, который может поддерживать терапевтическую схему эффективного ингибирования C3-компонента комплемента посредством подкожного введения каждые 48 ч [61]. Имеются данные исследования фазы II, в котором изучалась эффективность применения AMY-101 в качестве монотерапии как у наивных пациентов, так и у больных, получавших ранее лечение экулизумабом с плохим ответом на терапию [62].

APL-2 (Apeilis) является еще одним аналогом компстатина, который модифицирован посредством пегилирования в целях увеличения его периода полувыведения *in vivo* [63]. В 2 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях I фазы были изучены безопасность, переносимость, фармакокинетика и фармакодинамика по эскалации дозирования APL-2 у здоровых добровольцев [65]. В общей сложности 24 добровольца получали однократные дозы в диапазоне от 45 до 1440 мг подкожно и 16 человек – множественные подкожные инъекции в диапазоне от 30 до 270 мг. О серьезных побочных эффектах, а также о событиях, приводящих к прекращению приема лекарственного препарата, не сообщалось. В рамках этого исследования было назначено более 5000 подкожных инъекций APL-2 (270 мг или выше) для системного лечения более 700 пациентов с ПНГ. Препарат показал свою безопасность даже при высоком риске инфекционных осложнений на фоне проводимой вакцинации и антибиотикопрофилактики. Основываясь на этих данных, компания Апеллис начала большое исследование III фазы на пациентах с ПНГ с субоптимальным гематологическим ответом на экулизумаб (гемоглобин < 105 г/л). В данном исследовании после короткого периода сопутствующего лечения пациенты будут рандомизированы для продолжения монотерапии экулизумабом или APL-2 [65].

ACH-4471 (Achillion) представляет собой пероральный ингибитор фактора D, который продемонстрировал ингибирующую антигемолитическую активность при ПНГ *in vitro* [66]. Он был выбран среди большинства молекул-кандидатов за лучшие показатели фармакокинетики [67]. В клиническом исследовании II фазы по оценке эффективности, безопасности и фармакокинетики ACH-4471 у ранее не леченных пациентов с ПНГ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03053102) препарат использовался в виде монотерапии. Первичной конечной точкой исследования было изменение уровня ЛДГ, тогда как концентрация гемоглобина и биомаркеров системы

комплемента были включены в качестве вторичных конечных точек [68]. Параллельно было начато второе исследование у пациентов с ПНГ с плохим ответом на терапию экулизумабом, определяемое потребностью в гемотрансфузиях (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03472885). В данном исследовании АСН-4471 назначался в качестве дополнительной терапии к экулизумабу в 3 разных дозах (100, 150 или 200 мг) трижды в день [69]. В соответствии с фактическими причинами, которые привели к клинической разработке ингибиторов проксимального комплемента при ПНГ, основной конечной точкой этого исследования является изменение уровня гемоглобина [70].

LNP023 (Novartis) относится к малым молекулам химического происхождения, основным механизмом действия которого является ингибирование фактора В системы комплемента. Подобно молекулам против фактора D [70], LNP023 предотвращает гемолиз и C3-опсонизацию ПНГ эритроцитов *in vitro* [71]. В настоящее время проводится клиническое исследование II фазы LNP023 в качестве дополнительной терапии у пациентов с плохим ответом на экулизумаб, проявляющимся повышением ЛДГ > 1,5 раза выше верхней границы нормы [72]. Данное исследование (Eudra CT Number 2017-000888-33) направлено на изучение безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности LNP023, назначаемого в фиксированной дозе перорально в дозе 200 мг 2 раза

в день. В исследование были включены 15 пациентов с ПНГ. Результаты исследования пока не опубликованы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что область изучения патологии системы комплемента достаточно обширна, точки приложения новых молекул различны и еще не до конца изучены. В настоящее время расширяется клиническое применение биоаналоговых препаратов, подтвердивших в ходе клинических исследований аналогичные оригинальному препарату эффективность и безопасность. Очевидно, что научные и клинические исследования будут продолжаться и уже в ближайшие годы могут быть получены новые данные о механизме патологических изменений системы комплемента, а также разработаны препараты с высокой степенью эффективности и безопасности, повышающие качество жизни пациентов с ПНГ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Кудлай Д.А. является сотрудником АО «ГЕНЕРИУМ». Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kudlay D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Bakirov B.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3297-1608>

Pavlov V.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Литература

- Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В., Шилова Е.Р., Цветаева Н.В., Михайлова Е.А. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Клиническая фармакология и терапия 2015; 24 (1): 18–26.
- Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2014; 124 (18): 2804–11. DOI: 10.1182/blood-2014-02-522128
- Hill A., DeZern A.E., Kinoshita T., Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers 2017; 18 (3): 17028. DOI: 10.1038/nrdp.2017.28
- Socie G., Schrezenmeier H., Muus P., Lisukov I., Roth A., Kulasekararaj A., et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. Intern Med J 2016; 46 (9): 1044–53. DOI: 10.1111/imj.13160
- Johnson R., Hillmen P. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Nature's gene therapy? J Clin Pathol: Mol Pathol 2002; 55 (3): 145–52. DOI: 10.1136/mp.55.3.145
- Kinoshita T. Congenital defects in the expression of the glycosylphosphatidylinositol-anchored complement regulatory proteins CD59 and decay-accelerating factor. Semin. Hematol. 2018; 55 (3): 136–40. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.004
- Parker C., Omine M., Richards S., Nishimura J.-I., Bessler M., Ware R., et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005; 106 (12): 3699–709. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1717
- Parker C.J. Update on the Diagnosis and Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016; 2016 (1): 208–16. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.208
- Hillmen P., Lewis S.M., Bessler M., Luzzatto L., Dacie J.V. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1995; 333 (19): 1253–8. DOI: 10.1056/NEJM199511093331904
- Hill A., Kelly R.J., Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2013; 121 (25): 4985–96; quiz 5105. DOI: 10.1182/blood-2012-09-311381
- Weitz I.C. Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Semin Thromb Hemost 2011; 37 (3): 315–21. DOI: 10.1055/s-0031-1273095
- Hillmen P., Muus P., Duhrsen U., Risitano A.M., Schubert J., Luzzatto L., et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007; 110 (12): 4123–8. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095646
- Moyo V.M., Mukhina G.L., Garrett E.S., Brodsky R.A. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. Br J Haematol 2004; 126 (1): 133–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04992.x
- Hill A., Rother R.P., Wang X., Morris S.M. Jr, Quinn-Senger K., Kelly R., et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal

- haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2010; 149 (3): 414–25. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08096.x
15. Hillmen P., Elebute M., Kelly R., Urbano-Ispizua A., Hill A., Rother R.P., et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010; 85 (8): 553–9. DOI: 10.1002/ajh.21757
 16. Sakurai M., Jang J.H., Chou W.-C., Kim J.S., Wilson A., Nishimura J.-I., et al. Comparative study on baseline clinical characteristics of Asian versus non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / *International Journal of Hematology* October 2019; 110 (4): 411–8. DOI: 10.1007/s12185-019-02699-7
 17. Кулагин А.Д. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: современные представления о редком заболевании. *Клиническая онкогематология* 2019; 12 (1): 4–20.
 18. Brodsky R.A., Young N.S., Antonioli E., Risitano A.M., Schrezenmeier H., Schubert J., et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; 111 (4): 1840–7. DOI: 10.1182/blood-2007-06-094136
 19. European Medicines Agency (EMA). Soliris: EPAR – Product Information. Summary of product characteristics. London: EMA; 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris#product-information-section>
 20. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л., Генералова Г.А., Панкратенко Т.Е., Абасеева Т.Ю. и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия* 2019; 98 (5): 225–9.
 21. Lavrishcheva I.V., Jakovenko A.A., Kudlay D.A. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urology & Nephrology Open Access Journal* 2020; 8 (2): 37–40.
 22. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., Garchenko E., Markova O., Zuev E., Kudlay D. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 3748. DOI: 10.1182/blood-2019-125693
 23. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., Давыдкин И.Л., Константинова Т.С., Шамрай В.С. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив* 2020; 92 (7): 77–84. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000818.
 24. Иванов П., Секарёва Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2014; 1: 21–36.
 25. Risitano A., Marotta S. Toward complement inhibition 2.0: Next generation anticomplement agents for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2018; 93 (4): 564–77. DOI: 10.1002/ajh.25016
 26. Mastellos D., Ricklin D., Lambris J. Clinical promise of next-generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18 (9): 707–29. DOI: 10.1038/s41573-019-0031-6
 27. Sheridan D., Yu Z.X., Zhang Y., Patel R., Sun F., Lasaro M.A., et al. Design and pre-clinical characterization of ALXN1210: a novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS ONE* 2018; 13: e0195909. DOI: 10.1371/journal.pone.0195909
 28. A Phase 1/2 Study of an Investigational Drug, ALN-CC5, in Healthy Adult Volunteers and Patients With PNH. *ClinicalTrials.gov*. A service of the U.S. National Institutes of Health. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02352493>
 29. Kulasekararaj A.G., Hill A., Rottinghaus S.T., Langemeijer S., Wells R., Gonzalez-Fernandez F.A., et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019; 133 (6): 540–9. DOI: 10.1182/blood-2018-09-876805
 30. Kulasekararaj A. Hill A.J., Langemeijer S., Wells R.A., González-Fernández F., Gayà A., et al. One-Year Efficacy and Safety from a Phase 3 Trial of Ravulizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Receiving Prior Eculizumab Treatment. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 2231.
 31. Fukuzawa T., Sampei Z., Haraya K., Ruike Y., Shida-Kawazoe M., Shimizu Y., et al. Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases. *Sci Rep* 2017; 7: 1080. DOI: 10.1038/s41598-017-01087-7
 32. Sampei Z., Haraya K., Tachibana T., Fukuzawa T., Shida-Kawazoe M., Gan S.W., et al. Antibody engineering to generate SKY59, a long-acting anti-C5 recycling antibody. *PLoS ONE* 2018; 13: e0209509. DOI:10.1371/journal.pone.0209509
 33. Roth A., Egyed M., Ichikawa S., Kim J.S., Nagy Z., Weisinger J.G., et al. The SMART Anti-hC5 antibody (SKY59/R07112689) shows good safety and efficacy in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2018; 132: 535. DOI: 10.1182/blood-2018-99-113274
 34. Peffault de Latour R., Schrezenmeier H., Bacigalupo A., Blaise D., de Souza C.A., Vigouroux S., et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2012; 97:1666–73. DOI: 10.3324/haematol.2012.062828
 35. Sostelly A., Soubret A., Bucher C., Bua-tois S., Charoin J.E., Jordan G., et al. Characterizing C5 Inhibition with the SMART-Ig Anti-hC5 Antibody Crovalimab in PNH Patients Using Free Available Paratopes. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 1227. DOI: 10.1182/blood-2019-126911
 36. Röth A., Nishimura J.-I., Nagy Z., Gaál-Weisinger J., Panse J., Yoon S.-S., et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2020; 135 (12): 912–20. DOI: 10.1182/blood.2019003399
 37. Proof of Concept Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of LFG316 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *ClinicalTrials.gov*. A service of the U.S. National Institutes of Health. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02534909>
 38. Nishimura J., Yamamoto M., Hayashi S., Ohyashiki K., Ando K., Brodsky A.L., et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med* 2014; 370 (7): 632–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1311084
 39. Weyne J., Ni Y., DelGizzi R., Godin S., Morton L., Prasad S., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of REGN3918, a human antibody against complement factor C5, in healthy volunteers. *Blood* 2018; 132: 1039. DOI: 10.1182/blood-2018-99-112262
 40. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety Of Abp 959 Compared With Eculizumab in Adult Subjects With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *EU Clinical Trials Register*. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=2017--001418-27>
 41. Josephson K., Ricardo A., Szostak J.W. mRNA display: from basic principles to macrocycle drug discovery. *Drug Discov Today* 2014; 19: 388–99. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.10.011
 42. Ricardo A., Arata M., DeMarco S., Dhamnaskar K., Hammer R., Fridkis-Hareli M., et al. Preclinical evaluation of RA101495, a potent cyclic peptide inhibitor of C5 for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2015; 126: 939.

43. Phase 2 Safety and Efficacy Study of Zilucoplan (RA101495) to Treat PNH Patients ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03078582?term=RA101495&draw=2&rank=3>
44. Ricardo A., Hoarty M.D., Blain J.C., DeMarco S.J., Galullo V., Hale M.R., et al. Discovery of orally bioavailable small molecules for inhibition of complement C5. *Haematologica* 2017; 102: 189.
45. Ricardo A., Hale M., Zhong M., Reves J., Savegh C., Sherry K., et al. Characterization or orally bioavailable small molecule inhibitors of complement C5. *HemaSphere* 2018; 2: 730.
46. Nunn M.A., Sharma A., Paesen G.C., Adamson S., Lissina O., Willis A.C., et al. Complement inhibitor of C5 activation from the soft tick *Ornithodoros moubata*. *J Immunol* 2005; 174: 2084–91. DOI: 10.4049/jimmunol.174.4.2084
47. Weston-Davies W.H., Nunn M.A., Pinto F.O., Mackie I.J., Richards S.J., Machin S.J., et al. Clinical and immunological characterisation of coversin, a novel small protein inhibitor of complement C5 with potential as a therapeutic agent in PNH and other complement mediated disorders. *Blood* 2014; 124: 4280.
48. Coversin in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) in Patients with resistance to eculizumab due to complement C5 polymorphisms. ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02591862>
49. COBALT: Coversin Global Study: An Open-Label, Safety and Efficacy Trial in PNH Patients. EU Clinical Trials Register. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016--002067-33>
50. Hill A., Windyga J., Robak T., Hellman A., Kulasekararaj A., Weston-Davies W., et al. Results of COBALT, a phase II clinical trial of coversin in PNH. *HemaSphere* 2018; 2: 109.
51. Borodovsky A., Yucius K., Sprague A., Butler J., Fishman S., Nguyen T., et al. Development Of RNAi therapeutics targeting the complement pathway. *Blood* 2013; 122: 2471.
52. Hill A., Taubel J., Bush J., Borodovsky A., Kawahata N., Mclean H., et al. A subcutaneously administered investigational RNAi therapeutic (ALN-CC5) targeting complement C5 for treatment of PNH and complement-mediated diseases: interim phase 1 study results. *Blood* 2015; 126: 2413.
53. Hill A., Valls A.G., Griffin M., Munir T., Borodovsky A., Kawahata N., et al. A subcutaneously administered investigational RNAi therapeutic (ALN-CC5) targeting complement C5 for treatment of PNH and complement-mediated diseases: preliminary phase 1/2 study results in patients with PNH. *Blood* 2016; 128: 3891.
54. A Phase 2, Open-label, Single Dose, Study of Subcutaneously Administered ALN-CC5 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria who are Inadequate Responders to Eculizumab. EU Clinical Trials Register. Available online at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016--002943-40>
55. Risitano A.M., Notaro R., Marando L., Serio B., Ranaldi D., Seneca E., et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009; 113: 4094–100. DOI: 10.1182/blood-2008-11-189944
56. Hill A., Rother R.P., Arnold L., Kelly R., Cullen M.J., Richards S.J., et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica* 2010; 95: 567–73. DOI: 10.3324/haematol.2009.007229
57. Holers V.M. The complement system as a therapeutic target in autoimmunity. *Clin Immunol* 2003; 107: 140–51. DOI: 10.1016/S1521-6616(03)00034-2
58. Morgan B.P., Harris C.L. Complement, a target for therapy in inflammatory and degenerative diseases. *Nature reviews. Drug Discov* 2015; 14: 857–77. DOI: 10.1038/nrd4657
59. Sahu A., Kay B.K., Lambris J.D. Inhibition of human complement by a C3-binding peptide isolated from a phage-displayed random peptide library. *J Immunol* 1996; 157 (2): 884–91.
60. Ricklin D., Lambris J.D. Compstatin: a complement inhibitor on its way to clinical application. *Adv Exp Med Biol* 2008; 632: 273–92. DOI: 10.1007/978-0-387-78952-1_20
61. Amyndas Pharmaceuticals press release about positive preliminary results from a Phase 1 clinical trial of its C3-targeted complement inhibitor, AMY-101, 2017. Available at: <https://www.amyndas.com/amyndas-pharmaceuticals-announces-positive-results-from-a-phase-i-trial-of-its-new-complement-c3-inhibitor-amy-101/>
62. Lambris J., Reis E., Berger N., Lang M.H., Nilsson B., Smith R., et al. An update on the clinical development of compstatin (AMY-101). In: 11th International Conference on Complement Therapeutics. Chania 2018: 142.
63. Qu H., Ricklin D., Bai H., Chen H., Reis E.S., Maciejewski M., et al. New analogs of the clinical complement inhibitor compstatin with subnanomolar affinity and enhanced pharmacokinetic properties. *Immunobiology* 2013; 218: 496–505. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.06.003
64. Grossi F.V., Bedwell P., Deschatelets P., Edis L., Francois C.G., Johnson P.J., et al. APL-2, a complement C3 inhibitor for the potential treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Phase I data from two completed studies in healthy volunteers. *Blood* 2016; 128: 1251.
65. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500549>
66. Morgan B.P., Thanassi J., Podos S., Phadke A., Gadachanda V., Pais G., et al. Novel small-molecule inhibitors targeting complement factor D for therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124: 4817.
67. Wiles J., Podos S., Thanassi J., Phadke A., Gadachanda V., Pais G., et al. Preclinical evaluation of orally bioavailable small-molecule inhibitors of complement factor D as a potential treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124: 4819.
68. A Treatment Study of ACH-0144471 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03053102>
69. A Treatment Study of ACH-0144471 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) With Inadequate Response to Eculizumab. ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03472885>
70. Maibaum J., Liao S.M., Vulpetti A., Ostermann N., Rاندl S., Rudisser S., et al. Small-molecule factor D inhibitors targeting the alternative complement pathway. *Nat Chem Biol* 2016; 12: 1105–10. DOI: 10.1038/nchembio.2208
71. Schubart A., Maibaum J., Anderson K., Sellner H., MacSweeney A., Littlewood-Evans A., et al. Small-molecule factor B inhibitors for oral treatment of alternative pathway driven diseases. In: 9th International Conference on Complement Therapeutics. Rhodes; 2016.
72. Study of Safety, Efficacy, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LNP023 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03439839>