



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116234571 A

(43) 申请公布日 2023.06.06

(21) 申请号 202180046409.5

N·米特雷德

(22) 申请日 2021.06.30

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

63/046133 2020.06.30 US

专利代理人 罗文锋 林毅斌

63/052093 2020.07.15 US

(51) Int.CI.

63/071092 2020.08.27 US

A61K 39/395 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/00 (2006.01)

2022.12.29

A61P 37/02 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/039911 2021.06.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/006283 EN 2022.01.06

(71) 申请人 维埃拉生物股份有限公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 W·里斯 E·卡茨 M·史密斯

权利要求书5页 说明书42页

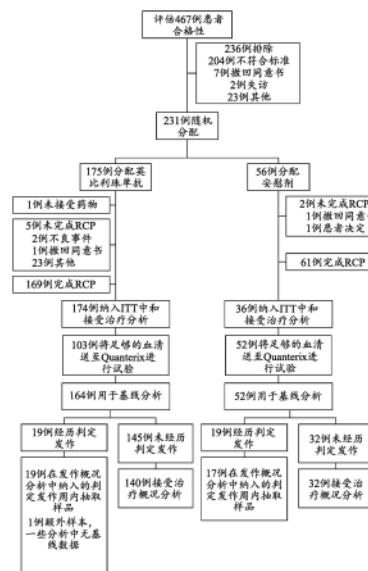
序列表6页 附图40页

(54) 发明名称

治疗视神经脊髓炎谱系障碍的方法

(57) 摘要

本文披露了治疗视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的方法。具体地,提供了治疗例如通过血清神经胶质纤维酸性蛋白浓度被鉴定为具有较高或较低水平的NMOSD疾病活动性的受试者的NMOSD的方法。



1. 一种减轻有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD) 相关损伤的方法, 该方法包括向该有需要的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物, 从而减轻该NMOSD相关损伤, 其中该有需要的受试者具有至少约160pg/mL的血清神经胶质纤维星形细胞蛋白 (sGFAP) 浓度。

2. 如权利要求1所述的方法, 其中该sGFAP浓度为至少约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更大。

3. 如权利要求2所述的方法, 其中该sGFAP浓度为至少约170pg/mL。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的方法, 其中静脉内施用该包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物。

5. 如权利要求4所述的方法, 其中该静脉内施用的剂量为约300mg。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的方法, 其中重复该施用至少两次。

7. 如权利要求6所述的方法, 其中每6个月重复该施用。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的方法, 其中该减轻NMOSD相关损伤由以下项中的至少一项确定:

(a) 与该施用之前该有需要的受试者的NMOSD相关发作的基线次数相比, 该施用之后该有需要的受试者的NMOSD相关发作的次数减少; 或者

(b) 与缺乏该施用的在其他方面相当的对照受试者相比, 该施用后之后该有需要的受试者的NMOSD相关发作的次数减少。

9. 如权利要求8所述的方法, 其中该NMOSD相关发作的基线次数在该施用前的第一时间段内确定, 其中通过该施用减少的NMOSD相关发作的次数在该施用后的第二时间段内确定, 并且其中该第一时间段和该第二时间段的长度相等。

10. 如权利要求9所述的方法, 其中该第一时间段和该第二时间段为至少一年。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的方法, 其中减轻该NMOSD相关损伤包括减少该有需要的受试者中严重性被分级为重度的NMOSD相关发作。

12. 如权利要求1-10中任一项所述的方法, 其中减轻该NMOSD相关损伤包括消除该有需要的受试者中严重性被分级为重度的NMOSD相关发作。

13. 如权利要求1-10中任一项所述的方法, 其中减轻该有需要的受试者的NMOSD相关损伤包括:

(a) 减少磁共振成像 (MRI) 病变的数量;

(b) 降低新MRI病变的增长率; 或者

(c) (a) 和 (b) 两者。

14. 如权利要求1-10中任一项所述的方法, 其中减轻该有需要的受试者的NMOSD相关损伤包括:

(a) 降低扩展残疾状态量表 (EDSS) 评分的恶化率; 或者

(b) 改善该EDSS评分。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的方法, 该方法进一步包括通过确定至少约160pg/mL的sGFAP浓度来鉴定该有需要的受试者。

16. 一种预防有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD) 复发的方法, 该方法包

括向该有需要的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,从而预防NMOSD复发,其中该有需要的受试者具有约165pg/mL的血清神经胶质纤维酸性蛋白(sGFAP)浓度。

17. 如权利要求16所述的方法,其中该sGFAP浓度为约:166pg/mL、167pg/mL、168pg/mL、169pg/mL、170pg/mL、171pg/mL、172pg/mL、173pg/mL或更高。

18. 如权利要求17所述的方法,其中该sGFAP浓度为约170pg/mL。

19. 如权利要求15-17中任一项所述的方法,其中静脉内施用该包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物。

20. 如权利要求19所述的方法,其中该静脉内施用的剂量为约300mg。

21. 如权利要求15-20中任一项所述的方法,其中重复该施用至少两次。

22. 如权利要求21所述的方法,其中每6个月重复该施用。

23. 如权利要求15-22中任一项所述的方法,其中该预防在该施用后持续至少1年。

24. 如权利要求15-22中任一项所述的方法,其中该预防在该施用后持续至少2年。

25. 如权利要求15-24中任一项所述的方法,其中该施用具有以下效果:(a)与该施用前的sGFAP浓度相比,降低该有需要的受试者的sGFAP浓度;(b)与该有需要的受试者的基线sGFAP浓度相比,降低该有需要的受试者的sGFAP浓度;或者(c)降低缺乏该施用的在其他方面相当的有需要的受试者的sGFAP浓度。

26. 如权利要求15-25中任一项所述的方法,其中该预防使得该有需要的受试者的MRI病变减少,如通过以下项确定:(a)MRI病变数量减少;(b)MRI病变尺寸减小;或者(c)(a)和(b)两者。

27. 如权利要求15-26中任一项所述的方法,其中该预防使得该有需要的受试者的EDSS评分改善。

28. 一种抑制被诊断为患有视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的受试者的NMOSD相关发作的方法,该方法包括:

(a)将该受试者鉴定为处于NMOSD相关发作风险中,其中如果该受试者具有相对于基线sGFAP浓度增加的sGFAP浓度,则将该受试者鉴定为处于风险中的受试者;以及

(b)以有效抑制该NMOSD相关发作的量向该处于风险中的受试者施用治疗,其中该施用在该鉴定后至多一周进行。

29. 如权利要求28所述的方法,其中该sGFAP浓度的增加包括相对于该基线sGFAP浓度增加至少10倍。

30. 如权利要求28所述的方法,其中该sGFAP浓度的增加包括相对于该基线sGFAP浓度增加至少20倍。

31. 如权利要求28-30中任一项所述的方法,其中该处于NMOSD相关发作风险中的受试者未经历包含英比利珠单抗或其衍生物的NMOSD治疗。

32. 如权利要求28所述的方法,其中该sGFAP浓度的增加包括相对于该基线sGFAP浓度增加50%至150%;其中该处于NMOSD相关发作风险中的受试者正经历NMOSD治疗,并且其中该治疗包括英比利珠单抗或其衍生物。

33. 如权利要求28-32中任一项所述的方法,其中该治疗包括类固醇、血浆置换、免疫吸附或补体抑制剂中的一种或多种。

34. 如权利要求28-32中任一项所述的方法,其中该治疗包括依库丽单抗、沙利珠单抗、

乌妥昔单抗、雷夫利珠单抗、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇中的一种或多种。

35. 如权利要求20-34中任一项所述的方法,其中该施用在该鉴定后至多24小时进行。

36. 如权利要求20-35中任一项所述的方法,其中抑制该NMOSD相关发作包括: (a) 减少NMOSD相关发作的次数;或者 (b) 预防NMOSD相关发作。

37. 如权利要求36所述的方法,该方法包括 (a) ,其中该减少包括减少严重性被分级为重度的NMOSD相关发作的次数。

38. 如权利要求28-35中任一项所述的方法,其中抑制该NMOSD相关发作包括被分级为重度恢复的从该NMOSD相关发作恢复。

39. 如权利要求28-35中任一项所述的方法,其中抑制该NMOSD相关发作使得该处于NMOSD相关发作风险中的受试者的新MRI病变得到预防。

40. 如权利要求28-35中任一项所述的方法,其中抑制该NMOSD相关发作使得该处于NMOSD相关发作风险中的受试者的NMOSD相关残疾减轻。

41. 如权利要求40所述的方法,其中该NMOSD相关残疾的减轻是该处于NMOSD相关发作风险中的受试者的EDSS评分恶化的减弱。

42. 如权利要求28-32中任一项所述的方法,其中该治疗包括英比利珠单抗或其衍生物。

43. 一种治疗有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的方法,该方法包括向该有需要的受试者施用治疗有效量的B细胞耗竭疗法,其中该受试者具有约160pg/mL的血清神经胶质纤维酸性蛋白(sGFAP)浓度。

44. 如权利要求43所述的方法,其中该sGFAP浓度为约:165pg/mL、166pg/mL、167pg/mL、168pg/mL、169pg/mL、170pg/mL、171pg/mL、172pg/mL、173pg/mL或更大。

45. 如权利要求44所述的方法,其中该有需要的受试者具有约170pg/mL至171pg/mL的sGFAP浓度。

46. 如权利要求43-45中任一项所述的方法,其中该B细胞耗竭疗法包括英比利珠单抗或其衍生物。

47. 如权利要求43-46中任一项所述的方法,其中该B细胞耗竭疗法的治疗有效量为约300mg。

48. 一种减轻有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)相关残疾的方法,该方法包括向该有需要的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,从而减轻该NMOSD相关残疾,其中该有需要的受试者具有: (a) 相对于该有需要的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者 (b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

49. 如权利要求48所述的方法,该方法进一步包括鉴定该有需要的受试者。

50. 一种减轻被诊断为患有视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的受试者的NMOSD相关残疾的方法,该方法包括向被诊断为患有NMOSD的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,其中被诊断为患有NMOSD的受试者具有: (a) 相对于该被诊断为患有NMOSD的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者 (b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

51. 一种治疗有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的方法,该方法包括:

(a) 鉴定处于增加的NMOSD相关残疾风险中的有需要的受试者,如通过以下方面确定:

(i) 血清神经丝轻链(sNfL)水平相对于该有需要的受试者的基线水平增加;或者 (ii) sNfL水平相对于在其他方面相当的对照受试者增加;以及

(b) 向在(a)中鉴定的该受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,从而治疗该NMOSD。

52. 一种治疗有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的方法,该方法包括向该有需要的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,从而治疗该NMOSD,其中该有需要的受试者具有:相对于该有需要的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者 (b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

53. 如权利要求48-52中任一项所述的方法,其中相对于基线水平,该有需要的受试者具有约1.0、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2.0或更大的血清NfL倍数变化。

54. 如权利要求48-53中任一项所述的方法,其中该有需要的受试者具有约160pg/mL、约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更大的sGFAP浓度。

55. 一种治疗被怀疑患有视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的受试者的方法,该方法包括向该受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,其中该受试者具有一种或多种NMOSD相关症状和以下项中的至少一项:

(a) 相对于该受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者

(b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

56. 一种治疗被怀疑患有视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的受试者的方法,该方法包括:

(a) 鉴定受试者具有一种或多种NMOSD相关症状;

(b) 确定在(a)中鉴定的受试者是否处于增加的NMOSD相关残疾风险中,如通过以下方面确定: (i) 血清神经丝轻链(sNfL)水平相对于在(a)中鉴定的受试者的基线水平增加;或者 (ii) sNfL水平相对于在其他方面相当的对照受试者增加;以及

(c) 向从(b)中被确定为处于增加的NMOSD相关残疾风险中的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物。

57. 一种治疗有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的方法,该方法包括以有效治疗该有需要的受试者的NMOSD的量施用治疗,其中该有需要的受试者具有: (a) 相对于该有需要的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者 (b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

58. 一种治疗被怀疑患有视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的受试者的方法,该方法包括向该被怀疑患有NMOSD的受试者施用治疗,其中该被怀疑患有NMOSD的受试者具有一种或多种NMOSD相关症状和以下项中的至少一项:

(a) 相对于该被怀疑患有NMOSD的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者

(b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

59. 如权利要求57或权利要求58所述的方法,其中该治疗包括依库丽单抗、沙利珠单抗、乌妥昔单抗、雷夫利珠单抗、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇中的一种或多种。

## 治疗视神经脊髓炎谱系障碍的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年6月30日提交的美国临时申请号US 63/046,133;2020年7月15日提交的US 63/052,093;以及2020年8月27日提交的US 63/071,092的权益,将这些申请中的每一个通过援引以其全文特此并入。

[0003] 关于序列表的声明

[0004] 与本申请相关的序列表以文本格式代替纸质副本提供,并且特此通过援引并入本说明书中。包含序列表的文本文件的名称为HOPA\_029\_01W0\_SeqList\_ST25.nrl。该文本文件为约10KB,创建于2021年6月29日,并通过EFS-Web以电子方式提交。

### 背景技术

[0005] 视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)是一种罕见的慢性自身免疫性中枢神经系统炎性障碍(Cree BA等人,Mult Scler.[多发性硬化]2016;22(7):862-872)。其典型特征在于视神经炎和长节段横贯性脊髓炎的反复发作,而脑和脑干炎症则较少见。发作起来可能很严重,而恢复起来通常不完全,从而导致累积性残疾。

[0006] 传统上,将免疫抑制剂诸如皮质类固醇和吗替麦考酚酯(Trebst C等人,J Neurol.[神经学杂志]2014;261(1):1-16)和利妥昔单抗(rituximab)(一种CD20 B细胞耗竭抗体)(Cree BA等人,Neurology.[神经病学]2005;64(7):1270-1272;Damato V等人,JAMA Neurol.[美国医学会杂志·神经病学],2016;73(11):1342-1348)用作维持疗法以预防发作,但它们的有效性的临床证据有限并且基于无对照或回顾性研究。最近已经证明许多新疗法是有效的(Pittock SJ等人,N Engl J Med.[新英格兰医学杂志]2019;381(7):614-625;Yamamura T等人,N Engl J Med.[新英格兰医学杂志],2019;381(22):2114-2124;Fujihara K.,Curr Opin Neurol.[神经病学最新观点]2019;32(3):385-394),包括英比利珠单抗(inebilizumab),这是一种人源化亲和力优化的无岩藻糖基化免疫球蛋白G1 $\kappa$ 单克隆抗体(Chen D等人,J Clin Med.[临床医学杂志],2016;5(12);Cree B等人,Lancet [柳叶刀],2019;394(10206):1352-1363)。英比利珠单抗与B细胞特异性表面抗原CD19结合,并耗竭广泛的B细胞。

[0007] 本领域需要进一步改善NMOSD受试者的治疗选择,进而减缓或停止由于他们的NMOSD相关疾病活动性(尤其包括NMOSD相关发作)而引起的损伤累积。鉴定NMOSD相关疾病活动性升高的NMOSD受试者的能力将在每次受试者更易遭受NMOSD相关损伤时为临床医生提供适当调整或选择受试者的NMOSD治疗方案的机会。

### 发明内容

[0008] 提供了减轻有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)相关损伤的方法,这些方法包括向有需要的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,从而减轻NMOSD相关损伤,其中有需要的受试者具有至少约160pg/mL的血清神经胶质纤维星形细胞蛋白(sGFAP)浓度。在各方面,sGFAP浓度为至少约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约

168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更高。在各方面, sGFAP浓度为至少约170pg/mL。在各方面, 静脉内施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物。在各方面, 静脉内施用的剂量为约300mg。在各方面, 重复施用至少两次。在各方面, 每6个月重复施用。在各方面, 减轻NMOSD相关损伤由以下项中的至少一项确定: (a) 与该施用之前该有需要的受试者的NMOSD相关发作的基线次数相比, 该施用之后该有需要的受试者的NMOSD相关发作的次数减少; 或者 (b) 与缺乏施用的在其他方面相当的对照受试者相比, 施用后之后有需要的受试者的NMOSD相关发作的次数减少。在各方面, NMOSD相关发作的基线次数在施用前的第一时间段内确定, 其中通过施用减少的NMOSD相关发作的次数在施用后的第二时间段内确定, 并且其中第一时间段和第二时间段的长度相等。在各方面, 第一时间段和第二时间段为至少一年。在各方面, 减轻NMOSD相关损伤包括减少有需要的受试者中严重性被分级为重度的NMOSD相关发作。在各方面, 减轻NMOSD相关损伤包括消除有需要的受试者中严重性被分级为重度的NMOSD相关发作。在各方面, 减轻有需要的受试者的NMOSD相关损伤包括: (a) 减少磁共振成像 (MRI) 病变的数量; (b) 降低新MRI病变的增长率; 或者 (c) (a) 和 (b) 两者。在各方面, 减轻有需要的受试者的NMOSD相关损伤包括: (a) 降低扩展残疾状态量表 (EDSS) 评分的恶化率; 或者 (b) 改善EDSS评分。在各方面, 这些方法进一步包括通过确定至少约160pg/mL的sGFAP浓度来鉴定有需要的受试者。

[0009] 提供了预防有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD) 复发的方法, 这些方法包括向有需要的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物, 从而预防NMOSD复发, 其中有需要的受试者具有约165pg/mL的血清神经胶质纤维酸性蛋白 (sGFAP) 浓度。在一些方面, sGFAP浓度为约: 166pg/mL、167pg/mL、168pg/mL、169pg/mL、170pg/mL、171pg/mL、172pg/mL、173pg/mL或更高。在各方面, sGFAP浓度为约170pg/mL。在各方面, 静脉内施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物。在各方面, 静脉内施用的剂量为约300mg。在各方面, 重复施用至少两次。在各方面, 每6个月重复施用。在各方面, 预防在施用后持续至少1年。在各方面, 预防在施用后持续至少2年。在各方面, 施用具有以下效果: (a) 与该施用前的sGFAP浓度相比, 降低该有需要的受试者的sGFAP浓度; (b) 与该有需要的受试者的基线sGFAP浓度相比, 降低该有需要的受试者的sGFAP浓度; 或者 (c) 降低缺乏该施用的在其他方面相当的有需要的受试者的sGFAP浓度。在各方面, 预防使得有需要的受试者的MRI病变减少, 如通过以下项确定: (a) MRI病变数量减少; (b) MRI病变尺寸减小; 或者 (c) (a) 和 (b) 两者。在各方面, 预防使得有需要的受试者的EDSS评分改善。

[0010] 还提供了抑制被诊断为患有视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD) 的受试者的NMOSD相关发作的方法, 这些方法包括: (a) 将该受试者鉴定为处于NMOSD相关发作风险中, 其中如果该受试者具有相对于基线sGFAP浓度增加的sGFAP浓度, 则将该受试者鉴定为处于风险中的受试者; 以及 (b) 以有效抑制NMOSD相关发作的量向处于风险中的受试者施用治疗, 其中施用在鉴定后至多一周进行。在各方面, sGFAP浓度的增加包括相对于基线sGFAP浓度增加至少10倍。在各方面, sGFAP浓度的增加包括相对于基线sGFAP浓度增加至少20倍。在各方面, 处于NMOSD相关发作风险中的受试者未经历包含英比利珠单抗或其衍生物的NMOSD治疗。在各方面, sGFAP浓度的增加包括相对于基线sGFAP浓度增加50%至150%; 其中该处于NMOSD相关发作风险中的受试者正经历NMOSD治疗, 并且其中该治疗包括英比利珠单抗或其衍生物。在各方面, 治疗包括类固醇、血浆置换、免疫吸附或补体抑制剂中的一种或多种。在各方面,

面,治疗包括依库丽单抗、沙利珠单抗、乌妥昔单抗、雷夫利珠单抗、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇中的一种或多种。在各方面,施用在鉴定后至多24小时进行。在各方面,抑制NMOSD相关发作包括: (a) 减少NMOSD相关发作的次数; 或者 (b) 预防NMOSD相关发作。在各方面,这些方法包括 (a), 其中减少包括减少严重性被分级为重度的NMOSD相关发作的次数。在各方面,抑制NMOSD相关发作包括被分级为重度恢复的从NMOSD相关发作恢复。在各方面,抑制NMOSD相关发作使得处于NMOSD相关发作风险中的受试者的新MRI病变得得到预防。在各方面,抑制NMOSD相关发作使得处于NMOSD相关发作风险中的受试者的NMOSD相关残疾减轻。在各方面,NMOSD相关残疾的减轻是处于NMOSD相关发作风险中的受试者的EDSS评分恶化的减弱。在各方面,治疗包括英比利珠单抗或其衍生物。

[0011] 还提供了治疗有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD) 的方法,这些方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的B细胞耗竭疗法,其中受试者具有约160pg/mL的血清神经胶质纤维酸性蛋白 (sGFAP) 浓度。在各方面,sGFAP浓度为约:165pg/mL、166pg/mL、167pg/mL、168pg/mL、169pg/mL、170pg/mL、171pg/mL、172pg/mL、173pg/mL或更大。在各方面,有需要的受试者具有约170pg/mL至171pg/mL的sGFAP浓度。在各方面,B细胞耗竭疗法包括英比利珠单抗或其衍生物。在一些方面,B细胞耗竭疗法的治疗有效量为约300mg。

[0012] 提供了减轻有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD) 相关残疾的方法,这些方法包括向有需要的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,从而减轻NMOSD相关残疾,其中有需要的受试者具有: (a) 相对于该有需要的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链 (sNfL) 水平; 或者 (b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。在各方面,这些方法进一步包括鉴定有需要的受试者。

[0013] 提供了减轻被诊断为患有NMOSD的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD) 相关残疾的方法,这些方法包括向被诊断为患有NMOSD的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,其中被诊断为患有NMOSD的受试者具有: (a) 相对于该被诊断为患有NMOSD的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链 (sNfL) 水平; 或者 (b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

[0014] 提供了治疗有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD) 的方法,这些方法包括: (a) 鉴定处于增加的NMOSD相关残疾风险中的有需要的受试者,如通过以下方面确定: (i) 血清神经丝轻链 (sNfL) 水平相对于该有需要的受试者的基线水平增加; 或者 (ii) sNfL水平相对于在其他方面相当的对照受试者增加; 以及 (b) 向在 (a) 中鉴定的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,从而治疗NMOSD。

[0015] 提供了治疗有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD) 的方法,这些方法包括向有需要的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,从而治疗NMOSD,其中有需要的受试者具有:相对于该有需要的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链 (sNfL) 水平; 或者 (b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。在各方面,相对于基线水平,有需要的受试者具有约1.0、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2.0或更大的血清Nf1倍数变化。在各方面,有需要的受试者具有约160pg/mL、约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更大的sGFAP浓度。

[0016] 提供了治疗被怀疑患有视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD) 的受试者的方法,这些方

法包括向受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,其中受试者具有一种或多种NMOSD相关症状和以下项中的至少一项: (a) 相对于该受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者(b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

[0017] 提供了治疗被怀疑患有视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的受试者的方法,这些方法包括: (a) 鉴定受试者具有一种或多种NMOSD相关症状; (b) 确定在(a)中鉴定的受试者是否处于增加的NMOSD相关残疾风险中,如通过以下方面确定: (i) 血清神经丝轻链(sNfL)水平相对于在(a)中鉴定的受试者的基线水平增加;或者(ii) sNfL水平相对于在其他方面相当的对照受试者增加;以及(c) 向从(b)中被确定为处于增加的NMOSD相关残疾风险中的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物。

[0018] 提供了治疗有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的方法,这些方法包括以有效治疗有需要的受试者的NMOSD的量施用治疗,其中有需要的受试者具有: (a) 相对于该有需要的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者(b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

[0019] 提供了治疗被怀疑患有视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的受试者的方法,这些方法包括向被怀疑患有NMOSD的受试者施用治疗,其中被怀疑患有NMOSD的受试者具有一种或多种NMOSD相关症状和以下项中的至少一项: (a) 相对于该被怀疑患有NMOSD的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者(b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。在各方面,治疗包括依库丽单抗、沙利珠单抗、乌妥昔单抗、雷夫利珠单抗、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇中的一种或多种。

[0020] 本披露提供了减轻处于增加的NMOSD相关损伤风险中的受试者的NMOSD相关损伤的方法。在这些方法中,将受试者鉴定为处于增加的NMOSD相关损伤风险中。如果受试者具有约160pg/mL、约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更大的sGFAP浓度,则将受试者鉴定为处于增加的NMOSD相关损伤风险中。将VIB551静脉内施用于处于增加的风险中的受试者以减轻NMOSD相关损伤。

[0021] 在各方面,如果受试者具有约170pg/mL或更大的sGFAP浓度,则将受试者鉴定为处于增加的风险中。在某些方面,以每6个月300mg的剂量静脉内施用VIB551。在各方面,减轻NMOSD相关损伤包括相对于处于增加的风险中的受试者的NMOSD相关发作的基线次数减少处于增加的风险中的受试者的NMOSD相关发作的次数,其中发作的基线次数在施用VIB551前的第一时间段内确定,其中通过施用VIB551减少的发作的次数在施用VIB551后的第二时间段内确定,并且其中第一时间段和第二时间段的长度相等。在一个方面,第一时间段和第二时间段为至少一年。在各方面,减轻NMOSD相关损伤包括降低严重性被分级为重度的处于增加的风险中的受试者的NMOSD相关发作的可能性。在某些方面,减轻NMOSD相关损伤包括预防严重性被分级为重度的处于增加的风险中的受试者的NMOSD相关发作。在各方面,减轻NMOSD相关损伤包括减少处于增加的风险中的受试者的磁共振成像(MRI)病变的数量或降低新MRI病变的增长率。在一个方面,减轻NMOSD相关损伤包括降低处于增加的风险中的受试者的扩展残疾状态量表(EDSS)评分的恶化率或改善EDSS评分。

[0022] 本披露还提供了预防被诊断为患有NMOSD的受试者的NMOSD复发或降低其可能性的方法。在这些方法中,将受试者鉴定为用于预防NMOSD复发的受试者。如果受试者具有小

于约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL、约173pg/mL、约174pg/mL、约175pg/mL、约176pg/mL或约181pg/mL的sGFAP浓度,则将受试者鉴定为用于预防NMOSD复发的受试者。将VIB551施用于被鉴定为受试者的受试者以预防NMOSD复发或降低其可能性。

[0023] 在各方面,如果受试者具有小于约170pg/mL的sGFAP浓度,则将受试者鉴定为受试者。在各方面,以每6个月300mg的剂量静脉内施用VIB551。在各方面,预防包括至少1年的时间段。在各方面,相对于基线sGFAP浓度或与对照受试者的sGFAP相比,施用降低受试者的sGFAP浓度,并且其中预防包括至少2年的时间段。在某些方面,预防使得受试者的MRI病变减少。在各方面,预防使得受试者的EDSS评分改善。

[0024] 本披露还提供了抑制被诊断为患有NMOSD的受试者的NMOSD相关发作的方法。在这些方法中,将受试者鉴定为处于NMOSD相关发作风险中。如果相对于受试者的基线sGFAP浓度或与对照受试者相比,受试者的sGFAP浓度增加,则将受试者鉴定为处于NMOSD相关发作风险中。在各方面,在鉴定后至多一周向处于风险中的受试者施用治疗以抑制NMOSD相关发作。

[0025] 在各方面,sGFAP浓度的增加包括至少10倍的增加;并且其中处于风险中的受试者未经历包含VIB551的NMOSD治疗。在各方面,sGFAP浓度的增加包括至少20倍的增加;并且其中处于风险中的受试者未经历包含VIB551的NMOSD治疗。在各方面,sGFAP浓度的增加包括50%至150%的增加;并且其中处于风险中的受试者正经历NMOSD治疗,其中治疗包含VIB551。在各方面,疗法包括类固醇、血浆置换、免疫吸附或补体抑制剂中的一种或多种。在各方面,治疗包括依库丽单抗、沙利珠单抗、乌妥昔单抗、雷夫利珠单抗、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇中的一种或多种。在某些方面,施用在鉴定后至多24小时进行。

[0026] 在各方面,抑制NMOSD相关发作包括降低NMOSD相关发作的可能性或预防NMOSD相关发作。在各方面,抑制NMOSD相关发作包括降低NMOSD相关发作的可能性或防止NMOSD相关发作在严重性上被分级为重度。在一个方面,抑制NMOSD相关发作包括被分级为重度恢复的从NMOSD相关发作恢复。在各方面,抑制NMOSD相关的发作使得处于风险中的受试者的新MRI病变得到预防。在某些方面,抑制NMOSD相关发作使得处于风险中的受试者的NMOSD相关残疾减轻。在各方面,NMOSD相关残疾的减轻是处于风险中的受试者的EDSS评分恶化的减弱。在各方面,疗法包含VIB551。

[0027] 本披露还提供了治疗受试者的NMOSD的方法。在这些方法中,当受试者具有约160pg/mL、约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更大的sGFAP浓度时,向受试者施用治疗有效量的B细胞耗竭疗法。在各方面,受试者具有约170pg/mL至171pg/mL的sGFAP浓度。在一个方面,B细胞耗竭疗法是VIB551,并且治疗有效量包括300mg的剂量。

[0028] 本披露还提供了减轻被诊断为患有NMOSD的受试者的NMOSD相关残疾的方法,这些方法包括:鉴定受试者处于增加的NMOSD相关残疾风险中,其中如果受试者相对于基线水平具有增加的血清神经丝轻链(NfL)水平,则鉴定受试者处于增加的风险中;以及向受试者施用VIB551。本披露还提供了减轻被诊断为患有NMOSD的受试者的NMOSD相关残疾的方法,这些方法包括向相对于受试者的基线水平或与对照受试者的血清NfL水平相比具有增加的血

清Nf1水平的受试者施用VIB551。

[0029] 本披露还提供了治疗受试者的NMOSD的方法,这些方法包括:鉴定受试者处于增加的NMOSD相关残疾风险中,其中如果受试者相对于基线水平具有增加的血清神经丝轻链(NfL)水平,则鉴定受试者处于增加的风险中;以及向受试者施用VIB551。本披露还提供了治疗受试者的NMOSD的方法,这些方法包括向相对于基线水平具有增加的血清Nf1水平的受试者施用VIB551。

[0030] 在各方面,相对于基线水平,受试者具有约1.0、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2.0或更大的血清Nf1倍数变化。在各方面,受试者具有约160pg/mL、约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更大的sGFAP浓度。

[0031] 本披露还提供了治疗被怀疑患有NMOSD的受试者的方法,这些方法包括向相对于基线水平具有增加的血清Nf1水平的受试者施用VIB551。在各方面,受试者还包括一种或多种NMOSD相关症状。

[0032] 本披露还提供了治疗被怀疑患有NMOSD的受试者的方法,这些方法包括:鉴定受试者具有一种或多种NMOSD相关症状;鉴定受试者处于增加的NMOSD相关残疾风险中,其中如果受试者相对于基线水平具有增加的血清神经丝轻链(NfL)水平,则鉴定受试者处于增加的风险中;以及向受试者施用VIB551。

[0033] 本披露还提供了治疗受试者的NMOSD的方法,这些方法包括向相对于基线水平具有增加的血清Nf1水平的受试者施用治疗。本披露还提供了治疗被怀疑患有NMOSD的受试者的方法,这些方法包括向相对于基线水平具有增加的血清Nf1水平并且具有一种或多种NMOSD相关症状的受试者施用治疗。在各方面,治疗包括依库丽单抗、沙利珠单抗、乌妥昔单抗、雷夫利珠单抗、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇中的一种或多种。

[0034] 下面描述这些方面和其他方面。

## 附图说明

[0035] 并入本文并形成本说明书的一部分的附图示出了一些(但不是唯一的或排他的)示例实施例和/或特征。本文所披露的实施例和图应旨在被视为是示例性的而非限制性的。

[0036] 图1是N-MOMentum研究参与者的示例性临床试验报告统一标准(Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT)流程图。<sup>a</sup>这些受试者由于以下一项或多项原因而不符合合格标准:基线实验室值(n=68);视神经脊髓炎谱系障碍诊断或最小疾病标准(n=57);结核病试验阳性(n=32);肝炎(n=16);禁忌健康状况(n=13);近期发作后不稳定(n=10);在前6个月内接受禁忌药物(n=9);不能或不愿意参与(n=6);不能进行磁共振成像扫描(n=3);扩展残疾状态量表评分(n=1);RCP,随机对照期。ITT,意向治疗。

[0037] 图2A-2B.图2A提供的图表显示了各NMOSD、复发缓解型多发性硬化症(RRMS)和健康供体(HD)队列中的基线sGFAP浓度;虚线表示相对于HD平均值(170pg/mL)的2个标准偏差;方框和须线表示样品四分位数;使用曼-惠特尼(Mann-Whitney)U检验评价组间sGFAP浓度差异的统计学显著性。图2B根据受试者是水通道蛋白4-免疫球蛋白G血清阳性(AQP4+)、水通道蛋白4-免疫球蛋白G血清阴性(AQP4-)、髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白-免疫球蛋白G血

清阳性(MOG+)还是AQP4-/MOG-(双阴性;“DN”)按血清状态提供了健康供体、RRMS受试者和NMOSD受试者的基线sGFAP。方框和须线表示样品四分位数。

[0038] 图3A-3F.图3A根据年龄提供了健康供体的基线sGFAP。图3B根据年龄提供了NMOSD患者的基线sGFAP。图3C根据性别提供了健康供体的基线sGFAP。图3D根据性别提供了NMOSD患者的基线sGFAP。图3E根据族裔提供了健康供体的基线sGFAP。图3F根据族裔提供了健康供体的基线sGFAP。

[0039] 图4A-4E.图4A提供的图表显示了所有NMOSD试验参与者根据他们的基线sGFAP是否升高,直至第一次NMOSD发作的时间的卡普兰-梅尔(Kaplan-Meier)图,即无发作生存率。图4B显示了接受安慰剂的基线sGFAP浓度升高( $\geq 170\text{pg/mL}$ )或不升高( $< 170\text{pg/mL}$ )的NMOSD试验参与者在RCP期间直至第一次NMOSD发作的时间的卡普兰-梅尔图,即无发作生存率。图4C显示了施用英比利珠单抗的基线sGFAP浓度升高( $\geq 170\text{pg/mL}$ )或不升高( $< 170\text{pg/mL}$ )的NMOSD试验参与者在RCP期间直至第一次NMOSD发作的时间的卡普兰-梅尔图,即无发作生存率。对于图4B和图4C,均使用沃尔德检验(Wald's test)评估各组间直至首次判定发作的时间差异的统计学显著性;\* $P < .05$ ;\*\* $P < .001$ 。图4D显示了在接受安慰剂或英比利珠单抗且具有 $\geq 170\text{pg/mL}$ 的高基线sGFAP浓度的NMOSD试验参与者中,直至第一次NMOSD发作的时间的卡普兰-梅尔图,即无发作生存率。图4E显示了在接受安慰剂或英比利珠单抗且具有 $< 170\text{pg/mL}$ 的高基线sGFAP浓度的NMOSD试验参与者中,直至第一次NMOSD发作的时间的卡普兰-梅尔图,即无发作生存率。对于图4D和图4E,均使用沃尔德检验评估各组间直至首次判定发作的时间差异的统计学显著性;HR,风险比;英比利珠单抗=VIB551。

[0040] 图5A-5D.图5A提供的图表显示了在基线和导致判定的NMOSD发作的访视时对37例既经历判定的发作又提供sGFAP测量的NMOSD试验参与者中的每一例进行的sGFAP浓度测量的轮廓图;总体而言,29/37(78%)的样品高于170 $\text{pg/mL}$ 的健康供体范围。图5B提供了基线sGFAP水平和NMOSD试验参与者的sGFAP水平,这些试验参与者在NMOSD相关发作前四周的每一周中并且在NMOSD相关发作的大致时间经历了判定的发作。图5C提供了经AQP4+和安慰剂治疗的、经AQP4+和VIB551治疗的、经AQP4-MOG+和VIB551治疗的以及经DN和VIB551治疗的试验参与者在判定的发作期间的sGFAP浓度( $\text{pg/mL}$ )。在RCP期间,经AQP4-安慰剂治疗的受试者未经历发作。图5D提供了在经AQP4+和安慰剂治疗的、经AQP4+和VIB551治疗的、经AQP4-MOG+和VIB551治疗的以及经DN和VIB551治疗的试验参与者在判定的发作期间基线sGFAP的倍数变化。

[0041] 图6A显示了根据发作严重性在判定的NMOSD发作的1周内(之前或之后)的sGFAP浓度。通过视神经脊髓损伤量表来衡量发作严重性。图6B显示了根据域受累(domain involvement)在判定的NMOSD发作的1周内(之前或之后)的sGFAP浓度。在跨多个域的发作中,4例是轻度脊髓炎发作,1例来自脊髓炎重度发作组的样品显示出在健康供体范围内的sGFAP。方框和须线表示样品的分位数。使用曼-惠特尼U检验评价组间的统计学显著性。每个图中的虚线表示170 $\text{pg/mL}$  sGFAP的健康供体范围的边界;\*\* $P < .01$ ;\*\*\* $P < .001$ ;Ns,不显著。

[0042] 图7A-7D.sGFAP浓度预测安慰剂和英比利珠单抗治疗的参与者的发作严重性。图7A提供了在判定的NMOSD发作1周内经安慰剂治疗的试验参与者的sGFAP浓度的箱形图,按发作严重性分开。图7B提供了在判定的NMOSD发作1周内经安慰剂治疗的试验参与者的

sGFAP浓度的箱形图,按域受累分开。图7C提供了在判定的NMOSD发作1周内经英比利珠单抗治疗的试验参与者的sGFAP浓度的箱形图,按发作严重性分开。图7D提供了在判定的NMOSD发作1周内经英比利珠单抗治疗的试验参与者的sGFAP浓度的箱形图,按域受累分开。通过视神经脊髓损伤量表来衡量发作严重性;方框和须线表示样品的分位数;使用曼-惠特尼U检验评价组间的显著性(n.s.-不显著,\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001);英比利珠单抗=VIB551。

[0043] 图8A-8D.图8A显示了在经安慰剂治疗的参与者中在判定的NMOSD发作期间的sGFAP浓度;使用威尔科克森符号秩检验评估相对于基线的增加的统计学显著性。图8B显示了在经英比利珠单抗治疗的参与者中在判定的NMOSD发作期间的sGFAP浓度;使用威尔科克森符号秩检验评估相对于基线的增加的统计学显著性。图8C显示了未经历判定的NMOSD发作的经安慰剂和英比利珠单抗治疗的参与者中sGFAP浓度相对于基线的变化,误差条表示四分位距,使用曼-惠特尼U检验评估相对于基线的百分比变化的统计学显著性;19/117的英比利珠单抗样品(16%)和9/26的安慰剂样品(35%)超出健康供体范围(费歇尔检验(Fisher's test);P=0.052)。图8D提供了条形图以显示在RCP结束时分别来自经安慰剂治疗的和经英比利珠单抗治疗的sGFAP浓度升高(>171pg/mL)的受试者的样品的比例。

[0044] 图9A-9E表明,在未经历判定发作的NMOSD受试者中,增加的sGFAP预示着增加的NMOSD相关疾病活动性。图9A提供了在RCP期间经历判定发作(浅灰色)、未经历判定发作但显示出相对于基线大于两倍的sGFAP增加(深灰色)以及既未经历发作也未显示出相对于基线大于两倍的sGFAP增加(中灰色)的患有NMOSD的受试者中,sGFAP相对于基线的纵向倍数变化的轮廓图。图9B提供的箱形图显示出在10例健康供体(HD)受试者中在三次抽血中观察到的sGFAP浓度。图9C提供了在RCP期间未经历判定委员会(AC)判定的发作,但显示出或未显示出大于两倍(FC)的sGFAP增加的受试者中观察到的新脊髓T2病变的比例。图9D提供了在RCP期间未经历判定委员会(AC)判定的发作,但显示出或未显示出大于两倍(FC)的sGFAP增加的受试者中观察到的具有新Gd阳性T1病变的受试者的比例。图9E提供的图表显示了相对于基线sGFAP增加大于两倍的参与者的比例。使用科克伦-阿米蒂奇检验评估组间差异的统计学显著性。

[0045] 图10A提供VIB551的VH(SEQ ID NO:1)氨基酸序列,而图10B提供VIB551的VL(SEQ ID NO:2)氨基酸序列。VIB551的VH CDR1(SEQ ID NO:3)、VH CDR2(SEQ ID NO:4)、VH CDR3(SEQ ID NO:5)、VL CDR1(SEQ ID NO:6)、VL CDR2(SEQ ID NO:7)和VL CDR3(SEQ ID NO:8)各自的氨基酸序列分别显示在其相应的VH和VL氨基酸序列中。

[0046] 图11显示了N-M0mentum研究的AQP4-IgG血清阳性对AQP4-IgG血清阴性亚组的处置、人口统计学和基线特征。1例受试者(AQP4-IgG血清阴性)随机分入英比利珠单抗组,但未接受治疗。缩写:AQP4,水通道蛋白-4;EDSS,(Kurtzke)扩展残疾状态量表;IgG,免疫球蛋白G;IgG1,免疫球蛋白G1;MOG,髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白。

[0047] 图12示出了AQP4-IgG血清阴性受试者在RCP期间的NMOSD发作。缩写:AC,判定委员会;AQP4,水通道蛋白-4;Gd+,钆-增强;IgG,免疫球蛋白G;IgG1,免疫球蛋白G1;MOG,髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白;NMO/NMOSD,视神经脊髓炎/视神经脊髓炎谱系障碍;ON,视神经;RCP,随机对照期。

[0048] 图13示出了AQP4-IgG血清阴性受试者在RCP(事后分析)期间的年度发作率。缩写:

AQP4,水通道蛋白-4;CI,置信区间;IgG,免疫球蛋白G;MOG,髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白;RCP,随机对照期。

[0049] 图14示出了AQP4-IgG血清阴性受试者在OLE期间的年度发作率。

[0050] 图15A-15D.证明在NMOSD受试者中神经元损伤的生物标志物升高。图15A示出了与HC和RRMS相比,NMOSD受试者的sGFAP水平增加。图15B示出了与HC和RRMS相比,NMOSD受试者的sNf1水平增加。图15C示出了与HC和RRMS相比,NMOSD受试者的sUCHL1水平增加。图15D示出了与HC和RRMS相比,NMOSD受试者的sTau水平增加。缩写:HC,健康对照;NMOSD,视神经脊髓炎谱系障碍;sGFAP,血清神经胶质纤维酸性蛋白;sNfL,可溶性神经丝轻链;sUCH-L1,可溶性泛素羧基末端水解酶L1。

[0051] 图16A-16D.证明NMOSD发作增加了生物标志物水平。图16A示出了安慰剂治疗的或英比利珠单抗治疗的受试者的sGFAP相对于基线的中位数Fc变化。图16B示出了安慰剂治疗的或英比利珠单抗治疗的受试者的sNf1相对于基线的中位数Fc变化。图16C示出了安慰剂治疗的或英比利珠单抗治疗的受试者的sTau相对于基线的中位数Fc变化。图16D示出了安慰剂治疗的或英比利珠单抗治疗的受试者的sUCHL1相对于基线的中位数Fc变化。缩写:FC,倍数变化;NMOSD,视神经脊髓炎谱系障碍;sGFAP,血清神经胶质纤维酸性蛋白;sNfL,可溶性神经丝轻链;sUCH-L1,可溶性泛素羧基末端水解酶L1。

[0052] 图17A-17D.证明生物标志物的基线升高与增加的发作风险显著相关。图17A示出了作为时间和sGFAP状态的函数的无发作的受试者百分比。图17B示出了作为时间和sNf1状态的函数的无发作的受试者百分比。图17C示出了作为时间和sTau状态的函数的无发作的受试者百分比。图17D示出了作为时间和sUCHL1状态的函数的无发作的受试者百分比。缩写:HR,风险比;NMOSD,视神经脊髓炎谱系障碍;sGFAP,血清神经胶质纤维酸性蛋白;sNfL,可溶性神经丝轻链;sUCH-L1,可溶性泛素羧基末端水解酶L1。

[0053] 图18提供了sGFAP基线对照回归分析,证明了除sGFAP以外的生物标志物与发作风险不独立相关。缩写:NMOSD,视神经脊髓炎谱系障碍;sGFAP,血清神经胶质纤维酸性蛋白;sNfL,可溶性神经丝轻链;sUCH-L1,可溶性泛素羧基末端水解酶L1

[0054] 图19证明了发作时的sNfL与发作随访时的EDSS变化具有最强的相关性。

## 具体实施方式

[0055] 定义

[0056] 虽然相信本领域的普通技术人员可以很好地理解以下术语,但阐述以下定义以便于对当前披露的主题进行解释。

[0057] 除非下文另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语旨在具有与本领域普通技术人员通常理解的相同含义。对本文所用技术的提及旨在指本领域通常理解的技术,包括对本领域技术人员而言将是显而易见的那些技术的变型形式和/或等效技术的替代形式。

[0058] 本文列出的任何范围旨在包括端点。例如,2-4的范围包括2和4以及它们之间的值。

[0059] 如本文所用,除非内容另有明确规定,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物。

[0060] 术语“约”或“大约”当紧接在数值之前时意指该值的加或减10%的范围。例如,除非本披露的上下文另有指示或与这种解释不一致,否则“约50”可以意指45至55,“约25,000”可以意指22,500至27,500等。在数值列表(诸如“约49、约50、约55……”)的上下文中,“约50”意指延伸至小于前后值之间的间隔的一半的范围,例如大于49.5至小于52.5。此外,短语“小于约”某个值或“大于约”某个值应根据本文提供的术语“约”的定义来理解。

[0061] 当提及核酸序列或蛋白序列时,术语“同一性”用于表示两个序列之间的相似性。除非另有指示,否则本文所述的百分比同一性使用可在万维网地址获得的BLAST算法使用默认参数确定:[blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi](http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi)。

## [0062] 概述

[0063] 本文提供了用于治疗或预防视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)以及相关残疾和症状的组合物及其使用方法。本文还描述了减轻处于增加的NMOSD相关损伤风险中的受试者的NMOSD相关损伤、预防被诊断为患有NMOSD的受试者的NMOSD复发、抑制被诊断为患有NMOSD的受试者的NMOSD相关发作以及治疗受试者的NMOSD的方法。在每种方法中,血清神经胶质纤维酸性蛋白(sGFAP)浓度可用于鉴定:有需要的受试者、对NMOSD治疗有需要的受试者或者对NMOSD治疗的调整有需要的受试者。在本文所披露的任何方法中,血清神经丝轻链(Nf1)水平相对于基线水平的增加可用于鉴定处于增加的NMOSD相关残疾风险中的受试者。在各方面,受试者是AQP4-IgG血清阴性的。在各方面,受试者是AQP4-IgG血清阳性的。

[0064] 包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物可在任何方法(包括但不限于本文所述的治疗NMOSD的方法)中施用。例如,如果将受试者鉴定为处于增加的NMOSD相关损伤风险中,或者如果将受试者鉴定为用于预防NMOSD复发或降低其可能性的受试者,则可向受试者施用英比利珠单抗或其衍生物,并且英比利珠单抗或其衍生物的施用可以每六个月300mg的剂量在静脉内进行。如本文所用,VIB551是具有如图10A和图10B所示的VH氨基酸序列和VL氨基酸序列的人源化抗体。VIB551也可称为MEDI551、英比利珠单抗或UPLIZNA<sup>TM</sup>。VIB551及其制备方法在作为WO 2008/031056公布的国际PCT专利申请PCT/US 2007/077916中描述,该专利申请特此通过援引并入(PCT/US 2007/077916将VIB551称为“16C4”)。在各方面,VIB551(也称为HZN551、MEDI551、UPLIZNA<sup>TM</sup>或英比利珠单抗;在美国申请号11/852,106和国际申请号PCT/US 20/29613中披露,这些申请通过援引以其全文并入本文)在本文所披露的任何方法中施用。VIB551的衍生物包括但不限于具有如图10A和图10B所示的VH氨基酸序列和VL氨基酸序列的抗体,而且在氨基酸残基中具有不改变VIB551的功能的一个或多个取代。在各方面,VIB551衍生物是具有如图10A或图10B所示的VH氨基酸序列和VL氨基酸序列的抗体,其具有1、2、3、4或5个氨基酸残基取代和/或缺失。在各方面,英比利珠单抗的衍生物包括与图10A或图10B所示的VH和VL序列相同的CDR氨基酸序列,但在图10A或图10B所示的VH和VL序列的框架区中可具有一个或多个氨基酸取代。在各方面,英比利珠单抗、其部分或其衍生物与SEQ ID N0:1-SEQ ID N0:10中的任一个具有至少约或至多约50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或高达约99%的同一性。在各方面,英比利珠单抗的VH对应于SEQ ID N0:1。在各方面,英比利珠单抗的VL对应于SEQ ID N0:2。在各方面,英比利珠单抗的VH CDR1(SEQ ID N0:3)、VH CDR2(SEQ ID N0:4)、VH CDR3(SEQ ID N0:5)、VL CDR1(SEQ ID N0:6)、VL CDR2(SEQ ID N0:7)和VL CDR3(SEQ ID N0:8)中每一者的氨基酸序列对应于上述序列中的每一个。在各方面,英比利珠单抗可包含含有SEQ ID N0:9

的氨基酸的重链和含有SEQ ID NO:10的氨基酸的轻链。在各方面,英比利珠单抗可具有SEQ ID NO:9的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:10的轻链氨基酸序列,而且在氨基酸残基中具有不改变英比利珠单抗的功能的一个或多个改变。氨基酸变化的数量可以是1个氨基酸残基变化、2个氨基酸残基变化、3个氨基酸残基变化、4个氨基酸残基变化或5个氨基酸残基变化。在各方面,SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:10的序列包含0-10、0-2、0-5、0-3或1-5个残基的氨基酸残基插入、缺失或修饰。在各方面,SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:10的序列包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或多达10个残基的氨基酸残基插入、缺失或修饰。

[0065] 在本文所述的方法中施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物可每6个月或大约6个月进行。例如,施用英比利珠单抗或其衍生物可每6个月、每180天、在约每170天与约每190天之间、在约每175天与约每185天之间、在约每175天与约每190天之间或在约每170天与约每185天之间进行。施用英比利珠单抗或其衍生物可约每26周、约每25周、约每27周、在约每25周与约每27周之间、在约每25周与约每26周之间或在约每26周与约每27周之间进行。

[0066] 在本文所述的方法中每六个月施用英比利珠单抗或其衍生物之前,可向受试者施用初始英比利珠单抗或英比利珠单抗衍生物剂量。如果施用初始剂量,则可在大约每6个月给药之前大约2周施用初始剂量。在每大约6个月给药之前大约2周施用初始剂量可以是在大约每6个月给药之前12天、13天、14天、15天或16天施用初始剂量。初始剂量可以或可以不与口服皮质类固醇共同施用。

[0067] 在本文所述的方法中静脉内施用的英比利珠单抗或其衍生物的剂量可为300mg或大约300mg。大约300mg的剂量可以是约250mg至约350mg的剂量,可以是约275mg至约325mg的剂量,可以是约290mg至约310mg的剂量,可以是约205mg至约305mg的剂量,或者可以是275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg或325mg的剂量。

[0068] 进一步考虑并且将理解的是,在本文所述的例如减轻处于增加的NMOSD相关损伤风险中的受试者的NMOSD相关损伤或预防被诊断为患有NMOSD的受试者的NMOSD复发的方法中,可向受试者施用替代性的治疗上可接受的NMOSD剂代替英比利珠单抗或其衍生物,例如向被鉴定为处于增加的NMOSD相关损伤风险中的受试者或者被鉴定为用于预防NMOSD复发或降低其可能性的受试者施用。替代性的治疗上可接受的NMOSD剂可以是除英比利珠单抗以外的B细胞耗竭疗法,诸如CD19抗体,例如MOR00208(也称为Xmab 5574或塔法西他单抗(tafasitamab);在美国专利申请号20170137516中披露);抗CD20抗体,例如利妥昔单抗(WO 94/11026中的抗体C2B8)、奥克雷珠单抗(Ocrelizumab)(也称为Ocrevus®或PR070769;在Vugmeyster, Y.等人,J. Immunother. [免疫治疗杂志]28 (2005) :212-219、WO 2004/056312和WO 2006/084264中披露)、奥法木单抗(Ofatumumab)(也称为HuMax-CD20或Azerra®;在WO 04/35607中作为抗体2F2披露)或奥滨尤妥珠单抗(Obinutuzumab)(也称为Gazyva®;在WO 2017/148880中披露);抗CD22抗体,例如依帕珠单抗(Epratuzumab)(US 5,789,554中的抗体hLL2);或者BLyS抑制剂,例如贝利木单抗(Belimumab)(也称为Lymphostat-B;在WO 02/02641中披露)、BR3-Fc(在WO 05/00351中披露)、AMG-623(也称为布利斯比莫德(blisibimod);PubChem SID:163312341)或Atacicept(美国专利申请公开号20060034852)。

[0069] 此外,替代性的可接受的NMOSD治疗剂可以是阻断补体组分诸如补体组分C5的NMOSD治疗剂,例如依库丽单抗(也称为Soliris®;美国专利6,355,245)。如果替代性的可接受的NMOSD治疗剂是依库丽单抗,则可以如下剂量向受试者施用依库丽单抗:大约900mg的剂量,每周一次,持续四周;在第四个900mg剂量后一周,大约1200mg的剂量,然后是在第一个900mg剂量后每两周900mg的剂量。

[0070] 另外,替代性的可接受的NMOSD治疗剂可以是结合并阻断白介素(IL)-6受体(R)的NMOSD治疗剂。如果替代性的可接受的NMOSD治疗剂结合并阻断IL-6R,则治疗剂可以是沙利珠单抗(也称为SA-237;在美国专利申请公开2018/0148509中披露)。如果治疗剂是沙利珠单抗,则可以如下剂量向受试者皮下施用沙利珠单抗:大约120mg的剂量,每隔一周一次,持续最初三个剂量;然后在施用最初三个剂量之后每四周一次。

[0071] 其他替代性的可接受的NMOSD治疗剂可包括硫唑嘌呤、泼尼松、硫唑嘌呤与泼尼松、麦考酚酯、甲氨蝶呤的组合,或甲氨蝶呤与皮质类固醇/环磷酰胺的组合,或本领域已知的其他治疗剂。

[0072] 在本文提供的方法中,NMOSD相关损伤在处于增加的NMOSD相关损伤风险中的受试者中减轻。如果受试者具有约160pg/mL、160pg/mL、约165pg/mL、165pg/mL、约166pg/mL、166pg/mL、约167pg/mL、167pg/mL、约168pg/mL、168pg/mL、约169pg/mL、169pg/mL、约170pg/mL、170pg/mL、约171pg/mL、171pg/mL、约172pg/mL、172pg/mL、约173pg/mL、173pg/mL、约174pg/mL、174pg/mL、约175pg/mL、175pg/mL、约176pg/mL、176pg/mL或更大的sGFAP浓度,则可将受试者鉴定为处于增加的NMOSD相关损伤风险中。此外,如果受试者具有介于约166pg/mL与约176pg/mL之间、介于约167pg/mL与约175pg/mL之间、介于约168pg/mL与约174pg/mL之间或介于约169pg/mL与约173pg/mL之间或更大的sGFAP浓度,则可将受试者鉴定为处于增加的NMOSD相关损伤风险中。此外,如果受试者具有比健康供体的平均sGFAP浓度高出大约2个标准偏差或3个标准偏差或更大的sGFAP浓度,则可将受试者鉴定为处于增加的NMOSD相关损伤风险中。在各方面,受试者可包含约或大约170pg/mL的sGFAP浓度,例如170pg/mL或更大的sGFAP浓度。应当理解,sGFAP浓度的测量结果(例如170pg/mL)可以是考虑到由用于测量sGFAP浓度的装置(例如装置校准)或由获得sGFAP浓度的测量结果所需的样品处理或加工引起的任何偏差或变化(例如相对于170pg/mL)的sGFAP浓度。在各方面,受试者还具有相对于受试者的基线Nf1水平或与对照受试者相比增加的血清神经丝轻链(Nf1)水平。在各方面,受试者具有约160pg/mL、160pg/mL、约165pg/mL、165pg/mL、约166pg/mL、166pg/mL、约167pg/mL、167pg/mL、约168pg/mL、168pg/mL、约169pg/mL、169pg/mL、约170pg/mL、170pg/mL、约171pg/mL、171pg/mL、约172pg/mL、172pg/mL、约173pg/mL、173pg/mL、约174pg/mL、174pg/mL、约175pg/mL、175pg/mL、约176pg/mL、176pg/mL或更高的sGFAP浓度,以及相对于受试者的基线水平或与对照受试者相比增加的血清Nf1水平。

[0073] 在减轻处于增加的NMOSD相关损伤风险中的受试者的NMOSD相关损伤的方法中,通过这些方法减轻的NMOSD相关损伤可以是:处于增加的风险中的受试者的NMOSD相关发作的次数的减少、处于增加的风险中的受试者的NMOSD相关发作的严重性的降低、处于增加的风险中的受试者从NMOSD相关发作恢复的改善、处于增加的风险中的受试者的磁共振成像(MRI)病变的数量的减少、处于增加的风险中的受试者的新MRI病变的增长率的降低、处于增加的风险中的受试者的扩展残疾状态量表(EDSS)评分的恶化率的降低、处于增加的风险

中的受试者的EDSS评分的改善、处于增加的风险中的受试者的NMOSD相关疼痛的减轻或者处于增加的风险中的受试者的NMOSD相关残疾的减轻。在各方面,减轻有需要的受试者的NMOSD相关损伤包括: (a) 减少磁共振成像 (MRI) 病变的数量; (b) 降低新MRI病变的增长率; 或者 (c) (a) 和 (b) 两者。在各方面,降低增长率还可以指减少新MRI病变的出现或在一段时间内降低增长率。在各方面,该时间可以包括约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、13个月、14个月、15个月、16个月、17个月、18个月、19个月、20个月、21个月、22个月、23个月、24个月、25个月、26个月、27个月、28个月、29个月、30个月、31个月、32个月、33个月、34个月、35个月或36个月的时间段。

[0074] 如果在处于增加的NMOSD相关损伤风险中的受试者中减轻的NMOSD相关损伤是NMOSD相关发作的次数的减少,则受试者的NMOSD相关发作的次数可相对于受试者的NMOSD相关发作的基线次数减少。受试者的NMOSD相关发作的基线次数可以是受试者在施用VIB551或其衍生物之前的第一时间段期间经历的NMOSD相关发作的次数。相对于基线减少的受试者的NMOSD相关发作的次数可以是受试者在施用第一剂量的包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物后的第二时间段期间经历的发作次数。第一时间段和第二时间段的长度可以相等,也可以不相等。如果第一时间段和第二时间段的长度相等,则第一时间段和第二时间段的时间长度都可为大约6个月、6个月、大约12个月、12个月、大约18个月、18个月、大约24个月、24个月、大约30个月、30个月、大约36个月、36个月、大约42个月、42个月、大约48个月、48个月、大约54个月、54个月、大约60个月、60个月、大约6年、6年、大约7年、7年、大约8年、8年、大约9年、9年、大约10年或10年。应当理解,第一时间段和第二时间段的时间长度不必完全相同,即不必是完全相同的天数。相反,应当理解,如果第一时间段的天数大于或小于第二时间段的天数的10%、8%、6%、4%、2%或1%,则第一时间段和第二时间段可被认为长度相等。

[0075] 第一时间段(在施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物之前,并且是确定NMOSD相关发作的基线次数的时间段)可在施用英比利珠单抗或其衍生物的前一天结束。替代性地,第一时间段可在施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物之前至多2天、至多3天、至多4天、至多5天、至多6天、至多7天、至多8天、至多9天、至多10天、至多11天、至多12天、至多13天、至多14天或至多1个月结束。

[0076] 第二时间段(在施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物之后,并且是可减少NMOSD相关发作的次数的时间段)可在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物的当天开始。替代性地,第二时间段可在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物后至多2天、至多3天、至多4天、至多5天、至多6天、至多7天、至多8天、至多9天、至多10天、至多11天、至多12天、至多13天或至多14天开始。

[0077] 相对于受试者的基线或与对照受试者相比,在施用英比利珠单抗或其衍生物后,处于增加的NMOSD相关损伤风险中的受试者的NMOSD相关发作的次数在第二时间段期间可减少至少1、1、至少2、2、至少3、3、至少4、4、至少5或5。

[0078] 在减轻处于增加的NMOSD相关损伤风险中的受试者的NMOSD相关损伤的方法中, NMOSD相关损伤的减轻可以是受试者遭受重度NMOSD相关发作(例如严重性被分级为重度的发作)的可能性的降低。如果处于增加的风险中的受试者遭受重度NMOSD相关发作的可能性降低,则降低的可能性可以是受试者遭受重度NMOSD相关发作的预防。替代性地,降低的可

能性可以是受试者将遭受重度NMOSD相关发作的风险降低介于25%与100%之间、或介于50%与100%之间、或介于75%与100%之间、或介于25%与75%之间、或介于50%与75%之间,或者降低至少25%、至少50%或至少75%。

[0079] 相对于施用英比利珠单抗或其衍生物之前的时间段(例如,第一时间段),在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物之后的时间段(例如,第二时间段)内受试者经历的严重NMOSD相关发作的次数的减少可证明处于增加的风险中的受试者遭受重度NMOSD相关发作(例如严重性被分级为重度的发作)的可能性的降低,其中第一时间段和第二时间段的长度相等。如果第一时间段和第二时间段的长度相等,则第一时间段和第二时间段可为大约6个月、6个月、大约12个月、12个月、大约18个月、18个月、大约24个月、24个月、大约30个月、30个月、大约36个月、36个月、大约42个月、42个月、大约48个月、48个月、大约54个月、54个月、大约60个月、60个月、大约6年、6年、大约7年、7年、大约8年、8年、大约9年、9年、大约10年或10年。应当理解,第一时间段和第二时间段的时间长度不必完全相同,即不必是完全相同的天数。相反,应当理解,如果第一时间段的天数大于或小于第二时间段的天数的10%、8%、6%、4%、2%或1%,则第一时间段和第二时间段可被认为长度相等。

[0080] 在施用英比利珠单抗或其衍生物之前的第一时间段可在施用英比利珠单抗或其衍生物的前一天结束。替代性地,第一时间段可在施用英比利珠单抗或其衍生物之前至多2天、至多3天、至多4天、至多5天、至多6天、至多7天、至多8天、至多9天、至多10天、至多11天、至多12天、至多13天、至多14天或至多1个月结束。第二时间段(在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物之后,并且是可减少被分级为重度的NMOSD相关发作的次数的时间段)可以是在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物的当天开始的时间段。替代性地,第二时间段可在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物后至多2天、至多3天、至多4天、至多5天、至多6天、至多7天、至多8天、至多9天、至多10天、至多11天、至多12天、至多13天或至多14天开始。

[0081] 严重性被分级为重度的NMOSD相关发作(其可能性在处于增加的风险中的受试者中通过施用英比利珠单抗或其衍生物降低)可以是需要强化治疗干预、中断日常生活活动、显著影响受试者的临床状态或需要受试者住院治疗的任何NMOSD相关发作。严重性被分级为重度的NMOSD相关发作可以是如果影响脑则导致与NMOSD相关发作之前受试者的脑域子量表评分相比受试者的脑域子量表评分增加2分或更多分的NMOSD相关发作。严重性被分级为重度的NMOSD相关发作可以是如果影响受试者的视神经、脊髓或脑干中的任一种则导致与发作前受影响域的子量表评分相比时受影响域的子量表评分增加 $\geq 3$ 分的NMOSD相关发作,其中受影响域的子量表评分在NMOSD相关发作前小于2。严重性被分级为重度的NMOSD相关发作可以是如果影响受试者的视神经、脊髓或脑干中的任一种则导致与发作前受影响域的子量表评分相比时受影响域的子量表评分增加 $\geq 2$ 分的NMOSD相关发作,其中受影响域的子量表评分在NMOSD相关发作前 $\geq 2$ 。域子量表评分可根据表2中呈现的域数值分配来确定。

[0082] 在这些方法中,次数减少或被分级为严重发作的可能性降低的NMOSD相关发作可以是以新NMOSD症状的出现或现有NMOSD症状的恶化为特征的发作。表征NMOSD相关发作的新的症状或恶化的现有症状可以是眼部症状、脊髓症状、脑/脑干症状或它们的任何组合。

[0083] NMOSD相关发作如果以新的或恶化的眼部症状为特征,则可以眼部疼痛、新的视神经病变、扩大的视神经病变、视力模糊、视力丧失或者低对比度兰氏C字断环视力表

(Landolt C Broken Ring Chart)中下降5个或更多个字符为特征。NMOSD相关发作如果以新的或恶化的眼部症状为特征,则可进一步/替代性地满足以下标准中的任何一个或多个:最近一次临床访视时,高对比度兰氏C字断环视力表中下降>15个字符,如在之前受影响的眼睛中所测量,并且没有其他眼科原因;最近一次临床访视时,从数手指(CF)到不能感知光(NLP)下降≥2步,如在之前受影响的眼睛中所测量,并且没有其他眼科原因;最近一次临床访视时,低对比度兰氏C字断环视力表中下降≥7个字符,如在单只眼睛(单眼)中所测量,并且在受影响的眼睛中出现新的相对传入瞳孔缺陷(RAPD);最近一次临床访视时,低对比度兰氏C字断环视力表中下降≥7个字符,如在单只眼睛(单眼)中所测量,并且在对侧眼中出现之前记录的RAPD的丧失;最近一次临床访视时,高对比度兰氏C字断环视力表中下降≥5个字符,如在单只眼睛(单眼)中所测量,并且在受影响的眼睛中出现新的RAPD;最近一次临床访视时,高对比度兰氏C字断环视力表中≥5个字符下降,如在单只眼睛(单眼)中所测量,并且在对侧眼中出现之前记录的RAPD的丧失;最近一次临床访视时,从CF到NLP下降≥1步,如在之前受影响的眼睛中所测量,并且在受影响的眼睛中出现新的RAPD;最近一次临床访视时,从CF到NLP下降≥1步,如在之前受影响的眼睛中所测量,并且在对侧眼中出现之前记录的RAPD的丧失;最近一次临床访视时,低对比度兰氏C字断环视力表中下降≥7个字符,如在单只眼睛(单眼)中所测量,并且在相应的视神经中出现新的钆(Gd)增强的或新的/扩大的T2 MRI病变;最近一次临床访视时,高对比度兰氏C字断环视力表中下降≥5个字符,如在单只眼睛(单眼)中所测量,并且在相应的视神经中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变;最近一次临床访视时,从CF到NLP下降≥1步,如在之前受影响的眼睛中所测量,并且在相应的视神经中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变。

[0084] NMOSD相关发作如果以新的或恶化的脊髓症状为特征,则可以深部或神经根疼痛、四肢感觉异常、虚弱、括约肌功能障碍、莱尔米特氏(Lhermitte)征、新的脊髓病变或扩大的脊髓病变为特征。NMOSD相关发作如果以新的或恶化的脊髓症状为特征,则可进一步/替代性地满足以下标准中的任何一个或多个:与最近一次临床访视相比,相关(锥体、膀胱/肠、感觉)功能系统评分(FSS)中的至少一项恶化≥2分;如果之前的EDSS评分≥5·5,则与最近一次临床访视相比,EDSS评分恶化≥1分;当最近一次临床访视评分≥1时,与最近一次临床访视相比,相关(锥体、膀胱/肠、感觉)FSS中的至少两项恶化≥1分,并且在脊髓中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变;如果之前的EDSS评分≥5·5,则与最近一次访视相比,EDSS评分恶化≥0·5分,并且在脊髓中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变。

[0085] NMOSD相关发作如果以脑或脑干症状为特征,则可以恶心、复视、动眼神经麻痹、眩晕、顽固性呕吐、顽固性打嗝、构音障碍、吞咽困难、虚弱、脑病、下丘脑功能障碍、新的脑或脑干病变或者扩大的脑或脑干病变为特征。NMOSD相关发作如果以新的或恶化的现有症状为特征,则可进一步/替代性地满足以下标准中的任何一个或多个:孤立性(在最近一次临床访视中不存在)顽固性恶心、呕吐和/或打嗝持续>48小时,并且在脑干中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变;与最近一次临床访视相比,(脑干、小脑)FSS中的至少一项恶化≥2分,并且在脑干中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变;或者与最近一次临床访视相比,(大脑、感觉、锥体)FSS中的至少一项恶化≥2分(当前访视的评分≥3),并且在脑中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变,与临床表现一致。

[0086] 在减轻处于增加的NMOSD相关损伤风险中的受试者的NMOSD相关损伤的方法中,

NMOSD相关损伤的减轻可以是处于增加的风险中的受试者的MRI病变数量的减少或新MRI病变的增长率的降低。如果NMOSD相关损伤的减轻包括MRI病变数量的减少,则在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物后,MRI病变数量可减少至少1个病变、至少2个病变、至少3个病变、至少4个病变、至少5个病变、至少6个病变、至少7个病变、至少8个病变、至少9个病变或至少10个病变。MRI病变数量的减少可在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物后大约2个月、大约4个月、大约6个月、大约8个月、大约10个月、大约12个月、大约18个月或大约24个月内发生。替代性地,MRI病变数量的减少可在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物后2至12个月内、4至12个月内、6至12个月内或10至12个月内发生。

[0087] 如果NMOSD相关损伤的减轻包括新MRI病变的数量的增长率的降低,则相对于施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物之前新MRI病变的增长率,增长率可降低大约10%、10%、大约20%、20%、大约30%、30%、大约40%、40%、大约50%、50%、大约60%、60%、大约70%、70%、大约80%、80%、大约90%、90%或大约100%。替代性地,相对于施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物之前新MRI病变的增长率,MRI病变的增长率的降低可以是介于25%与100%之间、介于50%与100%之间、介于75%与100%之间、介于25%与75%之间或介于50%与75%之间的增长率的降低。

[0088] 新MRI病变的增长率的降低可通过将施用英比利珠单抗或其衍生物之前的第一时间段内受试者的新MRI病变的增长率与施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物之后的第二时间段内受试者的MRI病变的增长率进行比较来确定。第一时间段和第二时间段的时间长度可相等,并且时间长度可为大约6个月、6个月、大约12个月、12个月、大约18个月、18个月、大约24个月、24个月、大约30个月、30个月、大约36个月、36个月、大约42个月、42个月、大约48个月、48个月、大约54个月、54个月、大约60个月、60个月、大约6年、6年、大约7年、7年、大约8年、8年、大约9年、9年、大约10年或10年。应当理解,第一时间段和第二时间段的时间长度不必完全相同,即不必是完全相同的天数。相反,应当理解,如果第一时间段的天数大于或小于第二时间段的天数的10%、8%、6%、4%、2%或1%,则第一时间段和第二时间段可被认为长度相等。

[0089] 第一时间段可在施用英比利珠单抗或其衍生物之前至多1天、至多2天、至多3天、至多4天、至多5天、至多6天、至多7天、至多8天、至多9天、至多10天、至多11天、至多12天、至多13天、至多14天或至多1个月结束。第二时间段可从施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物的当天开始。替代性地,第二时间段可在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物后至多2天、至多3天、至多4天、至多5天、至多6天、至多7天、至多8天、至多9天、至多10天、至多11天、至多12天、至多13天、至多14天开始。

[0090] 在减轻处于增加的NMOSD相关损伤风险中的受试者的NMOSD相关损伤的方法中,数量减少或增长率降低的MRI病变可以是脑病变、脑干病变、脊髓病变、视神经病变或者脑、脑干、脊髓和视神经病变中的任两种或更多种的任何组合。MRI病变可以是有临床症状的病变或无临床症状的病变。MRI病变可被检测为T2病变和/或可使用钆作为造影剂检测和/或可被检测为钆T1病变。

[0091] 在减轻处于增加的NMOSD相关损伤风险中的受试者的NMOSD相关损伤的方法中,NMOSD相关损伤的减轻可包括处于增加的风险中的受试者的EDSS评分的改善或EDSS评分的恶化率的降低。如果NMOSD相关损伤的减轻包括受试者的EDSS评分的改善,则该改善可以是

在施用英比利珠单抗或其衍生物后受试者的EDSS评分降低至少.5分或至少1分或至少1.5分或至少2分。受试者的EDSS评分的降低可在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物后2周、1个月、1.5个月、2个月、2.5个月或3个月内发生。受试者的EDSS评分降低至少.5分、至少1分、至少1.5分或至少2分可以是一旦开始就可持续大约1个月、1个月、大约2个月、2个月、大约3个月、3个月、大约4个月、4个月、大约5个月、5个月、大约6个月、6个月、大约9个月、9个月、大约12个月、12个月、大约18个月、18个月、大约24个月或24个月的时间段的降低。应当理解,EDSS评分的任何持续降低是指受试者的EDSS评分相对于施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物之前受试者的EDSS评分降低,例如不要求受试者的EDSS评分在整个持续时间段内降低至相同数量或相同程度。

[0092] 如果NMOSD相关损伤的减轻包括EDSS评分的恶化率的降低,且受试者的基线EDSS评分为0,则处于增加的风险中的受试者的EDSS评分的恶化率的降低可以是在至少6个月、9个月、1年、1.5年、2年、3年、4年、5年、7.5年或10年的时间段内恶化至至多.5的EDSS评分、至多1的EDSS评分、至多1.5的EDSS评分或至多2的EDSS评分。如果受试者的基线EDSS评分为1至5,则处于增加的风险中的受试者的EDSS评分的恶化率的降低可以是在一段时间内受试者的EDSS评分恶化.5分或恶化不超过1分。基线评分为1至5的受试者恶化.5分或恶化不超过1分的时间段可以是至少6个月、9个月、1年、1.5年、2年、3年、4年、5年、7.5年或10年的时间段。如果受试者的基线EDSS评分为5.5或更高,则在施用英比利珠单抗或其衍生物后处于增加的风险中的受试者的EDSS评分的恶化率的降低可以是在一段时间内受试者的EDSS评分恶化不超过.5分。基线评分为5.5的受试者恶化不超过.5分的时间段可以是至少6个月、9个月、1年、1.5年、2年、3年、4年、5年、7.5年或10年的时间段。受试者的基线EDSS评分可在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物之前大约1个月、2周、1周、3天、2天或1天确定。

[0093] 在本文提供的方法中,NMOSD复发在被诊断为患有NMOSD的受试者中得以预防。本披露还提供了降低被诊断为患有NMOSD的受试者的NMOSD复发的可能性的方法。如果受试者具有小于约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL、约173pg/mL、约174pg/mL、约175pg/mL、约176pg/mL或约181pg/mL的sGFAP浓度,则可将受试者鉴定为用于预防NMOSD复发或降低NMOSD复发的可能性的受试者。

[0094] 如果受试者具有约165pg/mL、165pg/mL、约166pg/mL、166pg/mL、约167pg/mL、167pg/mL、约168pg/mL、168pg/mL、约169pg/mL、169pg/mL、约170pg/mL、170pg/mL、约171pg/mL、171pg/mL、约172pg/mL、172pg/mL、约173pg/mL、173pg/mL、约174pg/mL、174pg/mL、约175pg/mL、175pg/mL、约176pg/mL、176pg/mL、约181pg/mL或181pg/mL或更小的sGFAP浓度,则可将受试者鉴定为用于预防NMOSD复发或降低NMOSD复发的可能性的受试者。此外,如果受试者具有介于约165pg/mL与约181pg/mL之间、介于约167pg/mL与约175pg/mL之间、介于约168pg/mL与约174pg/mL之间或介于约169pg/mL与约173pg/mL之间或更小的sGFAP浓度,则可将受试者鉴定为用于预防NMOSD复发或降低其可能性的受试者。此外,如果受试者具有比健康供体的平均sGFAP浓度高出大约2个标准偏差或3个标准偏差的sGFAP浓度,则可将受试者鉴定为用于预防NMOSD复发或降低其可能性的受试者。在各方面,如果受试者具有大约或约170pg/mL(例如170pg/mL)或更小的sGFAP浓度,则可将受试者鉴定为用于预防NMOSD复发或降低其可能性的受试者。应当理解,近似sGFAP浓度(例如170pg/mL)可以是考虑到由用于测量sGFAP浓度的装置(例如装置校准)或获得sGFAP浓度的测量结果所需的样品处理或

加工引起的任何偏差或变化(例如相对于170pg/mL)的sGFAP浓度。

[0095] 被鉴定为用于预防NMOSD复发的受试者、包含小于约165pg/mL、165pg/mL、约166pg/mL、166pg/mL、约167pg/mL、167pg/mL、约168pg/mL、168pg/mL、约169pg/mL、169pg/mL、约170pg/mL、170pg/mL、约171pg/mL、171pg/mL、约172pg/mL、172pg/mL、约173pg/mL、173pg/mL、约174pg/mL、174pg/mL、约175pg/mL、175pg/mL、约176pg/mL、176pg/mL、约181pg/mL或181pg/mL或更小的sGFAP浓度的受试者在至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月或至少6个月内可能还没有经历NMOSD相关发作。

[0096] 在各方面,如果患有NMOSD的受试者具有相对于受试者的基线水平或与对照受试者相比增加的血清神经丝轻链(Nf1)水平,则将受试者鉴定为用于用英比利珠单抗治疗的受试者。在某些方面,如果受试者具有相对于基线水平或与对照受试者相比增加的血清NfL水平,则将受试者鉴定为处于增加的NMOSD相关残疾风险中。在各方面,向血清Nf1水平相对于基线水平或与对照受试者相比增加的被诊断为患有NMOSD的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物。在各方面,用英比利珠单抗或其衍生物治疗血清Nf1水平增加的被诊断为患有NMOSD的受试者,而不管他们是否已经发作。在各方面,提供了治疗受试者的NMOSD的方法,这些方法包括向血清Nf1水平相对于受试者的基线水平或与对照受试者相比增加的受试者施用包含英比利珠单抗的组合物。

[0097] 在各方面,本披露提供了治疗受试者的NMOSD的方法,这些方法包括向血清Nf1水平相对于基线水平或与对照受试者相比增加的受试者施用疗法或治疗。在各方面,疗法或治疗包括施用依库丽单抗、沙利珠单抗、乌妥昔单抗、雷夫利珠单抗、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇中的一种或多种。在各方面,治疗选自由以下项组成的组:依库丽单抗、沙利珠单抗、乌妥昔单抗、雷夫利珠单抗、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇。

[0098] 在各方面,血清Nf1的“基线”水平是指在NMOSD相关发作之前的时间测量的血清Nf1的水平。在各方面,相对于基线水平,受试者具有约1.0、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2.0或更大的倍数变化。在各方面,如本文所披露的任何方法中所述,用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物治疗血清Nf1水平相对于基线水平增加的受试者。

[0099] 受试者可能还没有经历的NMOSD相关发作可以是以新NMOSD症状的出现或现有NMOSD症状的恶化为特征的发作。如果这种NMOSD相关发作以新的NMOSD症状或恶化的现有NMOSD症状为特征,则该症状可以是眼部症状、脊髓症状、脑/脑干症状或它们的任何组合。

[0100] 如果受试者还没有经历新的或恶化的眼部症状,则新的或恶化的眼部症状可以是眼部疼痛、新的视神经病变、扩大的视神经病变、视力模糊、视力丧失或者低对比度兰氏C字断环视力表中下降5个或更多个字符。如果受试者还没有经历NMOSD相关发作,则受试者可能没有经历进一步/替代性地满足以下标准中任何一个或多个的新的或恶化的现有眼部症状:最近一次临床访视时,高对比度兰氏C字断环视力表中下降>15个字符,如在之前受影响的眼睛中所测量,并且没有其他眼科原因;最近一次临床访视时,从CF到NLP下降≥2步,如在之前受影响的眼睛中所测量,并且没有其他眼科原因;最近一次临床访视时,低对比度兰氏C字断环视力表中下降≥7个字符,如在单只眼睛(单眼)中所测量,并且在受影响的眼睛中出现新的相对传入瞳孔缺陷(RAPD);最近一次临床访视时,低对比度兰氏C字断环视力表

中下降≥7个字符,如在单只眼睛(单眼)中所测量,并且在对侧眼中出现之前记录的RAPD的丧失;最近一次临床访视时,高对比度兰氏C字断环视力表中下降≥5个字符,如在单只眼睛(单眼)中所测量,并且在受影响的眼睛中出现新的RAPD;最近一次临床访视时,高对比度兰氏C字断环视力表中≥5个字符下降,如在单只眼睛(单眼)中所测量,并且在对侧眼中出现之前记录的RAPD的丧失;最近一次临床访视时,从CF到NLP下降≥1步,如在之前受影响的眼睛中所测量,并且在受影响的眼睛中出现新的RAPD;最近一次临床访视时,从CF到NLP下降≥1步,如在之前受影响的眼睛中所测量,并且在对侧眼中出现之前记录的RAPD的丧失;最近一次临床访视时,低对比度兰氏C字断环视力表中下降≥7个字符,如在单只眼睛(单眼)中所测量,并且在相应的视神经中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变;最近一次临床访视时,高对比度兰氏C字断环视力表中下降≥5个字符,如在单只眼睛(单眼)中所测量,并且在相应的视神经中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变;最近一次临床访视时,从CF到NLP下降≥1步,如在之前受影响的眼睛中所测量,并且在相应的视神经中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变。

[0101] 如果受试者还没有经历NMOSD相关发作,则受试者可能没有经历新的或恶化的脊髓症状,诸如深部或神经根疼痛、四肢感觉异常、虚弱、括约肌功能障碍、莱尔米特氏征、新的脊髓病变或扩大的脊髓病变。如果受试者没有经历NMOSD相关发作,则受试者可能没有经历进一步/替代性地满足以下标准中任何一个或多个的新的或恶化的现有脊髓症状:与最近一次临床访视相比,相关(锥体、膀胱/肠、感觉)FSS中的至少一项恶化≥2分;如果之前的EDSS评分≥5·5,则与最近一次临床访视相比,EDSS评分恶化≥1分;当最近一次临床访视评分≥1时,与最近一次临床访视相比,相关(锥体、膀胱/肠、感觉)FSS中的至少两项恶化≥1分,并且在脊髓中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变;如果之前的EDSS评分≥5·5,则与最近一次访视相比,EDSS评分恶化≥0·5分,并且在脊髓中出现新的GD增强的或新的/扩大的T2 MRI病变。

[0102] 如果受试者还没有经历NMOSD相关发作,则受试者可能没有经历新的或恶化的脑或脑干症状,诸如恶心、复视、动眼神经麻痹、眩晕、顽固性呕吐、顽固性打嗝、构音障碍、吞咽困难、虚弱、脑病、下丘脑功能障碍、新的脑或脑干病变或者扩大的脑或脑干病变。如果受试者还没有经历NMOSD相关发作,则受试者可能没有经历进一步/替代性地满足以下标准中任何一个或多个的新的或恶化的现有脑或脑干症状:孤立性(在最近一次临床访视中不存在)顽固性恶心、呕吐和/或打嗝持续>48小时,并且在脑干中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变;与最近一次临床访视相比,(脑干、小脑)FSS中的至少一项恶化≥2分,并且在脑干中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变;或者与最近一次临床访视相比,(大脑、感觉、锥体)FSS中的至少一项恶化≥2分(当前访视的评分≥3),并且在脑中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变,与临床表现一致。

[0103] 如果将受试者鉴定为用于预防NMOSD复发或降低其可能性的受试者,则可向受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物。英比利珠单抗或其衍生物的施用可以每六个月300mg的剂量静脉内进行。

[0104] 向受试者施用英比利珠单抗或其衍生物使得预防受试者的NMOSD复发或降低NMOSD复发的可能性。预防受试者的NMOSD复发或降低NMOSD复发的可能性可以是预防受试者的NMOSD相关发作。预防受试者的NMOSD复发或降低NMOSD复发的可能性可替代性地预防

受试者的任何一种或多种NMOSD相关症状的恶化,即使一种或多种NMSOD相关症状不与NMOSD相关发作相关。

[0105] 如果预防受试者的NMOSD复发或降低NMOSD复发的可能性预防受试者的任何一种或多种NMOSD相关症状的恶化,则NMOSD相关症状可以是临床症状或可以是亚临床症状。NMOSD相关症状可包括一种或多种眼部症状、脊髓症状、脑症状或脑干症状。如果一种或多种NMOSD相关症状包括眼部症状,则眼部症状可以是眼部疼痛、新的视神经病变、扩大的视神经病变、视力模糊、视力丧失或者低对比度兰氏C字断环视力表中下降5个或更多个字符。如果一种或多种NMOSD相关症状包括脊髓症状,则NMOSD相关症状可以是深部或神经根疼痛、四肢感觉异常、虚弱、括约肌功能障碍、莱尔米特氏征、新的脊髓病变或扩大的脊髓病变。如果一种或多种NMOSD相关症状包括脑或脑干症状,则NMOSD相关症状可以是恶心、复视、动眼神经麻痹、眩晕、顽固性呕吐、顽固性打嗝、构音障碍、吞咽困难、虚弱、脑病、下丘脑功能障碍、新的脑或脑干病变或者扩大的脑或脑干病变。此外,NMOSD相关症状可包括被描述为表征NMOSD相关发作(其不存在将受试者鉴定为用于预防复发的受试者)的任何其他症状或标准。

[0106] 预防受试者的NMOSD复发或降低NMOSD复发的可能性可使得受试者的MRI病变减少。如果预防受试者的复发或降低其可能性使得受试者的MRI病变减少,则MRI病变的减少可指受试者的MRI病变的数量的减少、受试者的扩大MRI病变的数量的减少或者受试者的MRI病变和扩大MRI病变的组合数量的减少。受试者的MRI病变的减少可以是减少至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9或至少10个病变。受试者的MRI病变的减少可在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物后大约2个月、大约4个月、大约6个月、大约8个月、大约10个月、大约12个月、大约18个月或大约24个月内发生。替代性地,MRI病变数量的减少可在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物后2至12个月内、4至12个月内、6至12个月内、8至12个月内或10至12个月内发生。MRI病变可以是受试者的视神经、脊髓、脑或脑干中任何一种或多种中的病变。MRI病变可能是无症状的MRI病变。

[0107] 在某些方面,向被怀疑患有NMOSD的受试者施用包含英比利珠单抗或衍生物的组合物。如果受试者具有一种或多种NMOSD相关症状,则怀疑该受试者患有NMOSD。NMOSD相关症状可以是临床症状或可以是亚临床症状。NMOSD相关症状可包括一种或多种眼部症状、脊髓症状、脑症状或脑干症状。如果一种或多种NMOSD相关症状包括眼部症状,则眼部症状可以是眼部疼痛、新的视神经病变、扩大的视神经病变、视力模糊、视力丧失或者低对比度兰氏C字断环视力表中下降5个或更多个字符。如果一种或多种NMOSD相关症状包括脊髓症状,则NMOSD相关症状可以是深部或神经根疼痛、四肢感觉异常、虚弱、括约肌功能障碍、莱尔米特氏征、新的脊髓病变或扩大的脊髓病变。如果一种或多种NMOSD相关症状包括脑或脑干症状,则NMOSD相关症状可以是恶心、复视、动眼神经麻痹、眩晕、顽固性呕吐、顽固性打嗝、构音障碍、吞咽困难、虚弱、脑病、下丘脑功能障碍、新的脑或脑干病变或者扩大的脑或脑干病变。此外,NMOSD相关症状可包括被描述为表征NMOSD相关发作(其不存在将受试者鉴定为用于预防复发的受试者)的任何其他症状或标准。在各方面,向血清Nf1水平相对于基线水平增加的被怀疑患有NMOSD的受试者施用包含英比利珠单抗的组合物。在各方面,向血清Nf1水平相对于基线水平或与对照受试者相比增加的被怀疑患有NMOSD的受试者施用疗法。在各方面,治疗包括依库丽单抗、沙利珠单抗、乌妥昔单抗、雷夫利珠单抗、利妥昔单抗、硫唑

嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇中的一种或多种。

[0108] 预防受试者的NMOSD复发或降低其可能性可使得受试者的EDSS评分改善。如果预防受试者的NMOSD复发或降低其可能性使得受试者的EDSS评分改善，则该改善可以是在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物后受试者的EDSS评分降低至少.5分或至少1分或至少1.5分或至少2分。受试者的EDSS评分的降低可在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物后2周、1个月、1.5个月、2个月、2.5个月或3个月内开始。受试者的EDSS评分降低至少.5分、至少1分、至少1.5分或至少2分可以是一旦开始就可持续大约1个月、1个月、大约2个月、2个月、大约3个月、3个月、大约4个月、4个月、大约5个月、5个月、大约6个月、6个月、大约9个月、9个月、大约12个月、12个月、大约18个月、18个月、大约24个月或24个月的时间段的降低。应当理解，EDSS评分的任何持续降低是指受试者的EDSS评分相对于施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物之前受试者的EDSS评分降低，例如不要求受试者的EDSS评分在整个持续时间段内降低至相同数量或相同程度。

[0109] 预防被鉴定为用于预防NMOSD复发或降低其可能性的受试者的受试者的NMOSD复发或降低NMOSD复发的可能性可以是自施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物起至少1年的时间段。替代性地，预防被鉴定为用于预防NMOSD复发或降低其可能性的受试者的受试者的NMOSD复发或降低其可能性可以是自施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物起至少1.5年、至少2年、至少2.5年、至少3年、至少3.5年、至少4年、至少4.5年、至少5年或至少10年的时间段。

[0110] 在预防NMOSD复发或降低NMOSD复发的可能性的方法中，由于施用英比利珠单抗或其衍生物，受试者的sGFAP浓度可降低。如果受试者的sGFAP浓度降低，则该降低可以是2%至30%、5%至25%、5%至20%、10%至20%、10%至30%或5%至30%的降低。替代性地，受试者的sGFAP浓度可降低大约2%、2%、大约5%、5%、大约10%、10%、大约15%、15%、大约20%、20%、大约25%、25%、大约30%或30%。受试者的sGFAP浓度降低可以是一旦开始就可持续大约1个月、1个月、大约2个月、2个月、大约3个月、3个月、大约4个月、4个月、大约5个月、5个月、大约6个月、6个月、大约9个月、9个月、大约12个月、12个月、大约18个月、18个月、大约24个月或24个月的时间段的降低。应当理解，sGFAP浓度的任何持续降低是指受试者的sGFAP浓度相对于施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物之前受试者的sGFAP浓度降低，即不要求受试者的sGFAP浓度在整个持续时间段内降低相同数量或进一步降低。

[0111] 本文还描述了抑制被诊断为患有NMSOD的受试者的NMOSD相关发作的方法。在此类方法中，如果受试者具有相对于他或她的基线sGFAP浓度或与对照受试者相比增加的sGFAP浓度，则将受试者鉴定为处于NMOSD相关发作用风险中，例如鉴定为处于风险中的受试者。受试者的基线sGFAP浓度(sGFAP浓度相对于其的增加将受试者鉴定为处于风险中)可以是在他或她未经历NMOSD相关发作且不在经历NMOSD相关发作的一周或两周或三周内的任何时间的sGFAP浓度。

[0112] sGFAP浓度相对于基线sGFAP浓度的增加(其可将受试者鉴定为处于风险中的受试者)可根据受试者是否正经历包含英比利珠单抗或其衍生物的NMOSD治疗而不同。如果受试者未经历包含英比利珠单抗或其衍生物的NMOSD治疗，如果受试者的sGFAP浓度相对于基线或与对照受试者相比增加至少25倍、25倍、至少20倍、20倍、至少15倍、15倍、至少10倍、10倍、至少5倍、5倍、至少2倍、2倍、介于25倍与5倍之间、介于20倍与5倍之间、介于15倍与5倍

之间、介于10倍与5倍之间、介于25倍与10倍之间、介于25倍与15倍之间或介于25倍与20倍之间，则可将受试者鉴定为处于NMOSD相关发作用风险中。在各方面，sGFAP浓度的增加在大约以下时间段内发生或被检测到：1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、13个月、14个月、15个月、16个月、17个月、18个月、19个月、20个月、21个月、22个月、23个月、24个月、25个月、26个月、27个月、28个月、29个月、30个月、31个月、32个月、33个月、34个月、35个月或36个月。如果受试者的NMOSD治疗不包含英比利珠单抗或其衍生物，则受试者可能未经历任何NMOSD治疗，或者受试者可能经历本领域已知用于治疗NMOSD的任何非英比利珠单抗或非英比利珠单抗衍生物（例如硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇）的NMOSD治疗。

[0113] 如果受试者正经历包括施用英比利珠单抗或其衍生物的NMOSD治疗，如果受试者的sGFAP浓度相对于基线增加至少25%、25%、至少50%、50%、至少75%、75%、至少100%、100%、至少125%、125%、至少150%、150%、至少175%、175%、至少200%、200%、介于25%与200%之间、介于50%与200%之间、介于75%与200%之间、介于100%与200%之间、介于125%与200%之间、介于150%与200%之间、介于175%与200%之间、介于25%与50%之间、介于25%与75%之间、介于25%与100%之间、介于25%与125%之间、介于25%与150%之间、介于25%与175%之间、介于50%与150%之间、介于75%与125%之间、介于100%与200%之间或介于50%与100%之间，则将受试者鉴定为处于NMOSD相关发作用风险中。

[0114] 如果将受试者鉴定为处于NMOSD相关发作用风险中，即具有相对于基线sGFAP浓度增加的sGFAP浓度，则可向该处于风险中的受试者施用治疗。向处于风险中的受试者施用治疗可在受试者被鉴定为处于风险中的受试者后至多一周进行。替代性地，向处于风险中的受试者施用治疗可在受试者被鉴定为处于风险中的受试者后至多6天、至多5天、至多4天、至多3天、至多2天或至多1天进行。

[0115] 在各方面，在受试者被鉴定为处于风险中后至多约一周、至多6天、至多5天、至多4天、至多3天、至多2天或至多1天向处于风险中的受试者施用治疗。在各方面，治疗可包括高剂量类固醇、血浆置换、免疫吸附、补体抑制剂或在受试者被鉴定为处于风险中时不包括作为处于风险中的受试者的治疗方案的一部分的任何其他药剂中的一种或多种。在各方面，治疗选自由以下项组成的组：高剂量类固醇、血浆置换、免疫吸附和补体抑制剂。

[0116] 在各方面，在受试者被鉴定为处于风险中后至多一周、至多6天、至多5天、至多4天、至多3天、至多2天或至多1天内向处于风险中的受试者施用疗法。在各方面，如果在鉴定时处于风险中的受试者的治疗方案不包括包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物，则治疗可包括或可进一步包括包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物。如果向处于风险中的受试者施用的疗法包括或进一步包括包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物，则可以大约300mg的剂量向处于风险中的受试者施用英比利珠单抗或其衍生物。大约300mg的剂量可以是约250mg至约350mg的剂量，可以是约275mg至约325mg的剂量，可以是约290mg至约310mg的剂量，可以是约205mg至约305mg的剂量，或者可以是275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg或325mg的剂量。

[0117] 如果向处于风险中的受试者施用的疗法是英比利珠单抗或其衍生物，则在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物后，受试者可继续英比利珠单抗或其衍生物的疗法。如

果受试者继续英比利珠单抗或其衍生物的疗法,则可在第一剂量后大约两周向处于风险中的受试者施用第二英比利珠单抗或其衍生物剂量,并且可在前一次剂量后以大约6个月的时间间隔向处于风险中的受试者施用第三和后续剂量。所谓的大约6个月,应当理解,可在前一次剂量后以大约180天、介于170天与190天之间、介于175天与185天之间、介于175天与190天之间、介于170天与185天之间、大约26周、大约25周、大约27周、介于25周与27周之间、介于25周与26周之间或介于26周与27周之间的时间间隔向被鉴定为处于风险中的受试者施用第三和后续英比利珠单抗或其衍生物剂量。

[0118] 抑制处于风险中的受试者的NMOSD相关发作可降低处于风险中的受试者的NMOSD相关发作的可能性或预防其发作。如果抑制NMOSD相关发作降低处于风险中的受试者的NMOSD相关发作的可能性,则降低的可能性可使处于风险中的受试者遭受NMOSD相关发作的风险降低大约10%、10%、大约20%、20%、大约30%、30%、大约40%、40%、大约50%、50%、大约60%、60%、大约70%、70%、大约80%、80%、大约90%或90%。抑制处于风险中的受试者的NMOSD相关发作可替代性地预防受试者经历NMOSD相关发作或NMOSD相关发作的症状。

[0119] 抑制处于风险中的受试者的NMOSD相关发作可使得降低处于风险中的受试者遭受严重性被分级为重度的任何NMOSD相关发作的可能性或预防该情况。严重性被分级为重度的NMOSD相关发作可以是因此需要强化治疗干预、中断日常生活活动、显著影响受试者的临床状态或需要受试者住院治疗的NMOSD相关发作。严重性被分级为重度的NMOSD相关发作可以是如果影响脑则导致与NMOSD相关发作之前受试者的脑域子量表评分相比受试者的脑域子量表评分增加2分或更多分的NMOSD相关发作。严重性被分级为重度的NMOSD相关发作可以是如果影响受试者的视神经、脊髓或脑干中的任一种则导致与发作前受影响域的子量表评分相比时受影响域的子量表评分增加 $\geq 3$ 分的NMOSD相关发作,其中受影响域的子量表评分在NMOSD相关发作前小于2。严重性被分级为重度的NMOSD相关发作可以是如果影响受试者的视神经、脊髓或脑干中的任一种则导致与发作前受影响域的子量表评分相比时受影响域的子量表评分增加 $\geq 2$ 分的NMOSD相关发作,其中受影响域的子量表评分在NMOSD相关发作前 $\geq 2$ 。域子量表评分可根据表2中呈现的域数值分配来确定。

[0120] 抑制处于风险中的受试者的NMOSD相关发作可引起被分级为重度恢复的从NMOSD相关发作恢复。如果从影响脑的NMOSD相关发作恢复包括在对发作的随访中受试者的脑子量表评分改善大于1,则该从发作恢复可被分级为重度恢复。如果从影响受治疗者的视神经、脊髓或脑干的NMOSD相关发作恢复在对发作的随访中使受治疗者的受影响(视神经、脊髓或脑干)域子量表评分改善 $\geq 2$ ,则该从发作恢复被分级为重度恢复。对发作的随访(此时评估受试者在受影响域中的子量表评分以确定恢复的分级)可在NMOSD相关发作后大约2周、4周、6周、8周、10周、12周、14周或16周进行。域子量表评分可根据表2中呈现的域数值分配来确定。

[0121] 在抑制NMOSD相关发作的方法中,NMOSD相关发作可以是以新NMOSD症状的出现或现有NMOSD症状的恶化为特征的发作。表征NMOSD相关发作的新的症状或恶化的现有症状可以是眼部症状、脊髓症状、脑/脑干症状或它们的任何组合。

[0122] 如果NMOSD相关发作以眼部症状为特征,则眼部症状可以是眼部疼痛、新的视神经病变、扩大的视神经病变、视力模糊、视力丧失或者低对比度兰氏C字断环视力表中下降5个

或更多个字符。如果NMOSD相关发作以新的或恶化的现有眼部症状为特征，则其可进一步/替代性地满足以下标准中的任何一个或多个：最近一次临床访视时，高对比度兰氏C字断环视力表中下降>15个字符，如在之前受影响的眼睛中所测量，并且没有其他眼科原因；最近一次临床访视时，从CF到NLP下降≥2步，如在之前受影响的眼睛中所测量，并且没有其他眼科原因；最近一次临床访视时，低对比度兰氏C字断环视力表中下降≥7个字符，如在单只眼睛（单眼）中所测量，并且在受影响的眼睛中出现新的RAPD；最近一次临床访视时，低对比度兰氏C字断环视力表中下降≥7个字符，如在单只眼睛（单眼）中所测量，并且在对侧眼中出现之前记录的RAPD的丧失；最近一次临床访视时，高对比度兰氏C字断环视力表中下降≥5个字符，如在单只眼睛（单眼）中所测量，并且在受影响的眼睛中出现新的RAPD；最近一次临床访视时，高对比度兰氏C字断环视力表中≥5个字符下降，如在单只眼睛（单眼）中所测量，并且在对侧眼中出现之前记录的RAPD的丧失；最近一次临床访视时，从CF到NLP下降≥1步，如在之前受影响的眼睛中所测量，并且在受影响的眼睛中出现新的RAPD；最近一次临床访视时，从CF到NLP下降≥1步，如在之前受影响的眼睛中所测量，并且在对侧眼中出现之前记录的RAPD的丧失；最近一次临床访视时，低对比度兰氏C字断环视力表中下降≥7个字符，如在单只眼睛（单眼）中所测量，并且在相应的视神经中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变；最近一次临床访视时，高对比度兰氏C字断环视力表中下降≥5个字符，如在单只眼睛（单眼）中所测量，并且在相应的视神经中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变；最近一次临床访视时，从CF到NLP下降≥1步，如在之前受影响的眼睛中所测量，并且在相应的视神经中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变。

[0123] 如果NMOSD相关发作以脊髓症状为特征，则脊髓症状可以是深部或神经根疼痛、四肢感觉异常、虚弱、括约肌功能障碍、莱尔米特氏征、新的脊髓病变或扩大的脊髓病变。如果NMOSD相关发作以新的或恶化的脊髓症状为特征，则其可进一步/替代性地满足以下标准中的任何一个或多个：与最近一次临床访视相比，相关（锥体、膀胱/肠、感觉）FSS中的至少一项恶化≥2分；如果之前的EDSS评分≥5·5，则与最近一次临床访视相比，EDSS评分恶化≥1分；当最近一次临床访视评分≥1时，与最近一次临床访视相比，相关（锥体、膀胱/肠、感觉）FSS中的至少两项恶化≥1分，并且在脊髓中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变；如果之前的EDSS评分≥5·5，则与最近一次访视相比，EDSS评分恶化≥0·5分，并且在脊髓中出现新的GD增强的或新的/扩大的T2 MRI病变。

[0124] 如果NMOSD相关发作以脑或脑干症状为特征，则脑或脑干症状可以是恶心、复视、动眼神经麻痹、眩晕、顽固性呕吐、顽固性打嗝、构音障碍、吞咽困难、虚弱、脑病、下丘脑功能障碍、新的脑或脑干病变或者扩大的脑或脑干病变。如果NMOSD相关发作以新的或恶化的脑/脑干症状为特征，则其可进一步/替代性地满足以下标准中的任何一个或多个：孤立性（在最近一次临床访视中不存在）顽固性恶心、呕吐和/或打嗝持续>48小时，并且在脑干中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变；与最近一次临床访视相比，（脑干、小脑）FSS中的至少一项恶化≥2分，并且在脑干中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变；或者与最近一次临床访视相比，（大脑、感觉、锥体）FSS中的至少一项恶化≥2分（当前访视的评分≥3），并且在脑中出现新的Gd增强的或新的/扩大的T2 MRI病变，与临床表现一致。

[0125] 在抑制NMOSD相关发作的方法中，向被鉴定为处于风险中的受试者施用治疗可使得预防处于风险中的受试者的新MRI病变。如果治疗的施用使得预防处于风险中的受试者

的新MRI病变，则MRI病变可以是有临床症状的或无临床症状的病变。MRI病变可以是脑病变、脑干病变、脊髓病变、视神经病变，或者脑、脑干、脊髓和视神经病变中的任何两种或更多多种的任何组合。MRI病变可以是被检测为T2病变和/或使用钆作为造影剂检测的病变。

[0126] 在抑制NMOSD相关发作的方法中，向被鉴定为处于风险中的受试者施用治疗可使得减轻处于风险中的受试者的NMOSD相关残疾。NMOSD相关残疾的减轻可以是处于风险中的受试者的NMOSD相关残疾恶化的减弱，或者其可以是NMOSD相关残疾的减少。处于风险中的受试者的减轻的NMOSD相关残疾可以是神经残疾或神经残疾的表现。处于风险中的受试者的减轻的NMOSD相关残疾可以是以眼部疼痛、色觉丧失、总体视力丧失、视力模糊、复视、总体虚弱或瘫痪、手臂或腿部虚弱或瘫痪、神经根疼痛、不可控制的打嗝、不可控制的恶心或呕吐、膀胱或肠控制丧失、瘫痪和/或疲劳中的一种或多种为特征的残疾。

[0127] 处于风险中的受试者的残疾恶化的减弱可以是处于风险中的受试者的EDSS评分恶化的减弱。如果处于风险中的受试者的基线EDSS评分为0，则处于风险中的受试者的EDSS评分在一段时间内恶化至.5的评分、或不超过1的评分、或不超过1.5的评分、或不超过2的评分。基线评分为0的处于风险中的受试者恶化至.5、不超过1、不超过1.5或不超过2的评分的时间段可以是至少6个月、9个月、1年、1.5年、2年、3年、4年、5年、7.5年或10年。如果处于风险中的受试者的基线EDSS评分为1至5，则处于风险中的受试者的EDSS评分恶化的减弱可以是处于风险中的受试者的EDSS评分在一段时间内恶化减小.5分或不超过1分。基线评分为1至5的处于风险中的受试者恶化.5分或不超过1分的时间段可以是至少6个月、9个月、1年、1.5年、2年、3年、4年、5年、7.5年或10年。如果减轻NMOSD相关残疾是处于风险中的受试者的EDSS评分恶化的减弱，并且处于风险中的受试者的基线EDSS评分为5.5或更高，则恶化的减弱可以是处于风险中的受试者的EDSS评分恶化不超过.5分。基线评分为5.5的处于风险中的受试者恶化不超过.5分的时间段可以是至少6个月、9个月、1年、1.5年、2年、3年、4年、5年、7.5年或10年。处于风险中的受试者的基线EDSS评分可在施用第一剂量的英比利珠单抗或其衍生物之前大约1个月、2周、1周、3天、2天或1天确定。

[0128] 本说明书还提供了治疗受试者的NMOSD的方法。在这些方法中，当受试者具有约160pg/mL、160pg/mL、约165pg/mL、165pg/mL、约166pg/mL、166pg/mL、约167pg/mL、167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、169pg/mL、约170pg/mL、170pg/mL、约171pg/mL、171pg/mL、约172pg/mL、172pg/mL、约173pg/mL、173pg/mL或更大的sGFAP浓度时，可向受试者施用治疗有效量的B细胞耗竭疗法。此外，当受试者具有介于约160pg/mL与约176pg/mL之间、介于约167pg/mL与约175pg/mL之间、介于约168pg/mL与约174pg/mL之间或介于约169pg/mL与约173pg/mL之间或更大的sGFAP浓度时，可向受试者施用治疗有效量的B细胞耗竭疗法。此外，当受试者具有比健康供体的平均sGFAP浓度高出大约2个标准偏差或大约3个标准偏差或更大的sGFAP浓度时，可向受试者施用治疗有效量的B细胞耗竭疗法。在各方面，受试者可具有大约或约170pg/mL的sGFAP浓度，例如170pg/mL或更大的sGFAP浓度。应当理解，sGFAP浓度的测量结果（例如170pg/mL）可以是考虑到由用于测量sGFAP浓度的装置（例如装置校准）或获得sGFAP浓度的测量结果所需的样品处理或加工引起的任何偏差或变化（例如相对于170pg/mL）的sGFAP浓度。

[0129] 当受试者具有约160pg/mL、约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更大的sGFAP浓度时，向受

试者施用的B细胞耗竭疗法可以是B细胞耗竭疗法。B细胞耗竭疗法可以是抗CD19抗体,诸如VIB551或其衍生物。B细胞耗竭疗法可以是耗竭受试者的所有或选择的B细胞亚群的任何疗法。B细胞耗竭疗法可以是抗CD20抗体,诸如利妥昔单抗、奥克雷珠单抗或奥法木单抗。B细胞耗竭疗法可以是抗CD22抗体,诸如依帕珠单抗。B细胞耗竭疗法可抑制B淋巴细胞刺激因子(BLyS),诸如贝利木单抗、BR3-Fc、AMG-623或Atacicept。

[0130] 在治疗受试者的NMOSD的方法中,当受试者具有约160pg/mL、约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更大的sGFAP浓度时,施用治疗有效量的B细胞耗竭疗法可由此减轻受试者的NMOSD相关损伤、减少受试者的NMOSD相关发作的次数、降低受试者的NMOSD相关发作的可能性、降低受试者中严重性被分级为重度的NMOSD相关发作的可能性、减少受试者的MRI病变的数量、减少受试者的新MRI病变的增长率、减小受试者的EDSS评分恶化、改善受试者的EDSS评分或改善受试者从NMOSD相关发作恢复。

[0131] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验即可确定本文所述的各方面的许多等效形式。此类等效形式旨在包含在所附权利要求中。

[0132] 通过援引并入

[0133] 本文引用的所有参考文献、文章、出版物、专利、专利公开和专利申请出于所有目的通过援引以其全文并入。然而,对本文引用的任何参考文献、文章、出版物、专利、专利出版物和专利申请的提及不是也不应被视为承认或以任何形式暗示它们构成有效的现有技术或形成世界上任何国家的公知常识的一部分。

[0134] 编号的实施例

[0135] 虽然有所附权利要求书,但本披露还考虑以下编号的实施例。

[0136] 1. 一种减轻处于增加的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)相关损伤风险中的患者的NMOSD相关损伤风险的方法,该方法包括:将患者鉴定为处于增加的NMOSD相关损伤风险中,其中如果患者具有约160pg/mL、约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更大的血清神经胶质纤维星形细胞蛋白(sGFAP)浓度,则将患者鉴定为处于增加的风险中;向处于增加的风险中的患者施用VIB551;以及减轻处于增加的风险中的患者的NMOSD相关损伤。

[0137] 2. 如实施例1所述的方法,其中如果患者具有约170pg/mL或更大的sGFAP浓度,则将患者鉴定为处于增加的风险中。

[0138] 3. 如实施例2所述的方法,其中以每6个月300mg的剂量静脉内施用VIB551。

[0139] 4. 如实施例1-3中任一项所述的方法,其中减轻NMOSD相关损伤包括相对于处于增加的风险中的患者的NMOSD相关发作的基线次数减少处于增加的风险中的患者的NMOSD相关发作的次数,其中发作的基线次数在施用VIB551前的第一时间段内确定,其中通过施用VIB551减少的发作的次数在施用VIB551后的第二时间段内确定,并且其中第一时间段和第二时间段的长度相等。

[0140] 5. 如实施例4所述的方法,其中第一时间段和第二时间段为至少一年。

[0141] 6. 如实施例1-3中任一项所述的方法,其中减轻NMOSD相关损伤包括降低严重性被分级为重度的处于增加的风险中的患者的NMOSD相关发作的可能性。

[0142] 7. 如实施例1-3中任一项所述的方法,其中减轻NMOSD相关损伤包括预防严重性被

分级为重度的处于增加的风险中的患者的NMOSD相关发作。

[0143] 8. 如实施例1-3中任一项所述的方法,其中减轻NMOSD相关损伤包括减少处于增加的风险中的患者的磁共振成像(MRI)病变的数量或降低新MRI病变的增长率。

[0144] 9. 如实施例1-3中任一项所述的方法,其中减轻NMOSD相关损伤包括降低处于增加的风险中的患者的扩展残疾状态量表(EDSS)评分的恶化率或改善EDSS评分。

[0145] 10. 一种预防被诊断为患有NMOSD的患者的NMOSD复发的方法,该方法包括:将患者鉴定为用于预防NMOSD复发的候选者,其中如果患者有以下情况,则将患者鉴定为候选者:包含小于约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL、约173pg/mL、约174pg/mL、约175pg/mL、约176pg/mL或约181pg/mL的sGFAP浓度;向候选者施用VIB551;以及预防候选者的复发。

[0146] 11. 如实施例10所述的方法,其中如果患者具有小于约170pg/mL的sGFAP浓度,则将患者鉴定为候选者。

[0147] 12. 如实施例11所述的方法,其中以每6个月300mg的剂量静脉内施用VIB551。

[0148] 13. 如实施例10-12中任一项所述的方法,其中预防包括至少1年的时间段。

[0149] 14. 如实施例10-12中任一项所述的方法,其中相对于基线sGFAP浓度,施用降低候选者的sGFAP浓度,并且其中预防包括至少2年的时间段。

[0150] 15. 如实施例10-12中任一项所述的方法,其中预防使得候选者的MRI病变减少。

[0151] 16. 如实施例10-12中任一项所述的方法,其中预防使得候选者的EDSS评分改善。

[0152] 17. 一种抑制被诊断为患有NMOSD的患者的NMOSD相关发作的方法,该方法包括:将患者鉴定为处于NMOSD相关发作风险中,其中如果患者具有相对于基线sGFAP浓度增加的sGFAP浓度,则将患者鉴定为处于风险中的患者;向处于风险中的患者施用疗法,其中施用在鉴定后至多一周进行;以及抑制处于风险中的患者的NMOSD相关发作。

[0153] 18. 如实施例17所述的方法,其中sGFAP浓度的增加包括至少10倍的增加;并且其中处于风险中的患者未经历包含VIB551的NMOSD治疗。

[0154] 19. 如实施例17所述的方法,其中sGFAP浓度的增加包括至少20倍的增加;并且其中处于风险中的患者未经历包含VIB551的NMOSD治疗。

[0155] 20. 如实施例17所述的方法,其中sGFAP浓度的增加包括50%至150%的增加;并且其中处于风险中的患者正经历NMOSD治疗,其中治疗包含VIB551。

[0156] 21. 如实施例17-20中任一项所述的方法,其中疗法包括类固醇、血浆置换、免疫吸附或补体抑制剂中的一种或多种。

[0157] 22. 如实施例18或19所述的方法,其中治疗包括依库丽单抗、沙利珠单抗、乌妥昔单抗、雷夫利珠单抗、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇中的一种或多种。

[0158] 23. 如实施例17-20中任一项所述的方法,其中施用在鉴定后至多24小时进行。

[0159] 24. 如实施例17-20中任一项所述的方法,其中抑制NMOSD相关发作包括降低NMOSD相关发作的可能性或预防NMOSD相关发作。

[0160] 25. 如实施例17-20中任一项所述的方法,其中抑制NMOSD相关发作包括降低NMOSD相关发作的可能性或防止NMOSD相关发作在严重性上被分级为重度。

[0161] 26. 如实施例17-20中任一项所述的方法,其中抑制NMOSD相关发作包括被分级为

重度恢复的从NMOSD相关发作恢复。

[0162] 27. 如实施例17-20中任一项所述的方法,其中抑制NMOSD相关的发作使得处于风险中的患者的新MRI病变得到预防。

[0163] 28. 如实施例17-20中任一项所述的方法,其中抑制NMOSD相关发作使得处于风险中的患者的NMOSD相关残疾减轻。

[0164] 29. 如实施例28所述的方法,其中NMOSD相关残疾的减轻是处于风险中的患者的EDSS评分恶化的减弱。

[0165] 30. 如实施例17-19中任一项所述的方法,其中疗法包含VIB551。

[0166] 31. 一种治疗受试者的NMOSD的方法,该方法包括当受试者具有约160pg/mL、约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更大的sGFAP浓度时,向受试者施用治疗有效量的B细胞耗竭疗法。

[0167] 32. 如实施例31所述的方法,其中受试者具有约170pg/mL至171pg/mL的sGFAP浓度。

[0168] 33. 如实施例32所述的方法,其中B细胞耗竭疗法是VIB551,并且治疗有效量包括300mg的剂量。

[0169] 34. 一种减轻被诊断为患有NMOSD的患者的NMOSD相关残疾的方法,该方法包括:将患者鉴定为处于增加的NMOSD相关残疾风险中,其中如果患者相对于基线水平具有增加的血清神经丝轻链(NfL)水平,则将患者鉴定为处于增加的风险中;以及向患者施用VIB551。

[0170] 35. 一种减轻被诊断为患有NMOSD的患者的NMOSD相关残疾的方法,该方法包括向相对于基线水平具有增加的血清Nf1水平的患者施用VIB551。

[0171] 36. 一种治疗患者的NMOSD的方法,该方法包括:将患者鉴定为处于增加的NMOSD相关残疾风险中,其中如果患者相对于基线水平具有增加的血清神经丝轻链(NfL)水平,则将患者鉴定为处于增加的风险中;以及向患者施用VIB551。

[0172] 37. 一种治疗患者的NMOSD的方法,该方法包括向相对于基线水平具有增加的血清Nf1水平的患者施用VIB551。

[0173] 38. 如实施例34-37中任一项所述的方法,其中相对于基线水平,患者具有约1.0、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2.0或更大的血清Nf1倍数变化。

[0174] 39. 如实施例34-38中任一项所述的方法,其中患者具有约160pg/mL、约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更大的sGFAP浓度。

[0175] 40. 一种治疗被怀疑患有NMOSD的患者的方法,该方法包括向相对于基线水平具有增加的血清Nf1水平并且具有一种或多种NMOSD相关症状的患者施用VIB551。

[0176] 41. 一种治疗被怀疑患有NMOSD的患者的方法,该方法包括:将患者鉴定为具有一种或多种NMOSD相关症状;将患者鉴定为处于增加的NMOSD相关残疾风险中,其中如果患者相对于基线水平具有增加的血清神经丝轻链(NfL)水平,则将患者鉴定为处于增加的风险中;以及向患者施用VIB551。

[0177] 42. 一种治疗患者的NMOSD的方法,该方法包括向相对于基线水平具有增加的血清

Nf1水平的患者施用疗法。

[0178] 43. 一种治疗被怀疑患有NMOSD的患者的方法,该方法包括向相对于基线水平具有增加的血清Nf1水平并且具有一种或多种NMOSD相关症状的患者施用疗法。

[0179] 44. 如实施例42或实施例43所述的方法,其中疗法包括依库丽单抗、沙利珠单抗、鸟妥昔单抗、雷夫利珠单抗、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇中的一种或多种。

[0180] 45. 一种减轻有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)相关损伤的方法,该方法包括向该有需要的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,从而减轻该NMOSD相关损伤,其中该有需要的受试者具有至少约160pg/mL的血清神经胶质纤维星形细胞蛋白(sGFAP)浓度。

[0181] 46. 如实施例45所述的方法,其中sGFAP浓度为至少约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更大。

[0182] 47. 如实施例46所述的方法,其中sGFAP浓度为至少约170pg/mL。

[0183] 48. 如实施例45-47中任一项所述的方法,其中静脉内施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物。

[0184] 49. 如实施例48所述的方法,其中静脉内施用的剂量为约300mg。

[0185] 50. 如实施例45-49中任一项所述的方法,其中重复施用至少两次。

[0186] 51. 如实施例50所述的方法,其中每6个月重复施用。

[0187] 52. 如实施例45-51中任一项所述的方法,其中减轻NMOSD相关损伤由以下项中的至少一项确定: (a) 与该施用之前该有需要的受试者的NMOSD相关发作的基线次数相比,该施用之后该有需要的受试者的NMOSD相关发作的次数减少; 或者 (b) 与缺乏施用的在其他方面相当的对照受试者相比,施用后之后有需要的受试者的NMOSD相关发作的次数减少。

[0188] 53. 如实施例52所述的方法,其中NMOSD相关发作的基线次数在施用前的第一时间段内确定,其中通过施用减少的NMOSD相关发作的次数在施用后的第二时间段内确定,并且其中第一时间段和第二时间段的长度相等。

[0189] 54. 如实施例53所述的方法,其中第一时间段和第二时间段为至少一年。

[0190] 55. 如实施例45-54中任一项所述的方法,其中减轻NMOSD相关损伤包括减少有需要的受试者中严重性被分级为重度的NMOSD相关发作。

[0191] 56. 如实施例45-54中任一项所述的方法,其中减轻NMOSD相关损伤包括消除有需要的受试者中严重性被分级为重度的NMOSD相关发作。

[0192] 57. 如实施例45-54中任一项所述的方法,其中减轻有需要的受试者的NMOSD相关损伤包括: (a) 减少磁共振成像(MRI)病变的数量; (b) 降低新MRI病变的增长率; 或者 (c) (a) 和 (b) 两者。

[0193] 58. 如实施例45-54中任一项所述的方法,其中减轻有需要的受试者的NMOSD相关损伤包括: (a) 降低扩展残疾状态量表(EDSS)评分的恶化率; 或者 (b) 改善EDSS评分。

[0194] 59. 如实施例45-57中任一项所述的方法,该方法进一步包括通过确定至少约160pg/mL的sGFAP浓度来鉴定有需要的受试者。

[0195] 60. 一种预防有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)复发的方法,该方

法包括向该有需要的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,从而预防NMODS复发,其中该有需要的受试者具有约165pg/mL的血清神经胶质纤维酸性蛋白(sGFAP)浓度。

[0196] 61.如实施例60所述的方法,其中sGFAP浓度为约:166pg/mL、167pg/mL、168pg/mL、169pg/mL、170pg/mL、171pg/mL、172pg/mL、173pg/mL或更高。

[0197] 62.如实施例61所述的方法,其中sGFAP浓度为约170pg/mL。

[0198] 63.如实施例59-61中任一项所述的方法,其中静脉内施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物。

[0199] 64.如实施例63所述的方法,其中静脉内施用的剂量为约300mg。

[0200] 65.如实施例59-64中任一项所述的方法,其中重复施用至少两次。

[0201] 66.如实施例65所述的方法,其中每6个月重复施用。

[0202] 67.如实施例59-66中任一项所述的方法,其中预防在施用后持续至少1年。

[0203] 68.如实施例59-66中任一项所述的方法,其中预防在施用后持续至少2年。

[0204] 69.如实施例59-68中任一项所述的方法,其中施用具有以下效果:(a)与该施用前的sGFAP浓度相比,降低该有需要的受试者的sGFAP浓度;(b)与该有需要的受试者的基线sGFAP浓度相比,降低该有需要的受试者的sGFAP浓度;或者(c)降低缺乏该施用的在其他方面相当的有需要的受试者的sGFAP浓度。

[0205] 70.如实施例59-69中任一项所述的方法,其中预防使得有需要的受试者的MRI病变减少,如通过以下项确定:(a)MRI病变数量减少;(b)MRI病变尺寸减小;或者(c)(a)和(b)两者。

[0206] 71.如实施例59-70中任一项所述的方法,其中预防使得有需要的受试者的EDSS评分改善。

[0207] 72.一种抑制被诊断为患有视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的受试者的NMOSD相关发作的方法,该方法包括:(a)将该受试者鉴定为处于NMOSD相关发作用风险中,其中如果该受试者具有相对于基线sGFAP浓度增加的sGFAP浓度,则将该受试者鉴定为处于风险中的受试者;以及(b)以有效抑制NMOSD相关发作的量向处于风险中的受试者施用治疗,其中施用在鉴定后至多一周进行。

[0208] 73.如实施例72所述的方法,其中sGFAP浓度的增加包括相对于基线sGFAP浓度增加至少10倍。

[0209] 74.如实施例72所述的方法,其中sGFAP浓度的增加包括相对于基线sGFAP浓度增加至少20倍。

[0210] 75.如实施例72-74中任一项所述的方法,其中处于NMOSD相关发作用风险中的受试者未经历包含英比利珠单抗或其衍生物的NMOSD的治疗。

[0211] 76.如实施例72所述的方法,其中sGFAP浓度的增加包括相对于基线sGFAP浓度增加50%至150%;其中该处于NMOSD相关发作用风险中的受试者正经历NMOSD治疗,并且其中该治疗包括英比利珠单抗或其衍生物。

[0212] 77.如实施例72-76中任一项所述的方法,其中治疗包括类固醇、血浆置换、免疫吸附或补体抑制剂中的一种或多种。

[0213] 78.如实施例72-76中任一项所述的方法,其中治疗包括依库丽单抗、沙利珠单抗、鸟妥昔单抗、雷夫利珠单抗、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇中

的一种或多种。

[0214] 79. 如实施例64-78中任一项所述的方法,其中施用在鉴定后至多24小时进行。

[0215] 80. 如实施例64-79中任一项所述的方法,其中抑制NMOSD相关发作包括: (a) 减少NMOSD相关发作的次数;或者 (b) 预防NMOSD相关发作。

[0216] 81. 如实施例80所述的方法,该方法包括 (a) ,其中减少包括减少严重性被分级为重度的NMOSD相关发作的次数。

[0217] 82. 如实施例72-79中任一项所述的方法,其中抑制NMOSD相关发作包括被分级为重度恢复的从NMOSD相关发作恢复。

[0218] 83. 如实施例72-79中任一项所述的方法,其中抑制NMOSD相关发作使得处于NMOSD相关发作风险中的受试者的新MRI病变得到预防。

[0219] 84. 如实施例72-79中任一项所述的方法,其中抑制NMOSD相关发作使得处于NMOSD相关发作风险中的受试者的NMOSD相关残疾减轻。

[0220] 85. 如实施例84所述的方法,其中NMOSD相关残疾的减轻是处于NMOSD相关发作风险中的受试者的EDSS评分恶化的减弱。

[0221] 86. 如实施例72-76中任一项所述的方法,其中治疗包括英比利珠单抗或其衍生物。

[0222] 87. 一种治疗有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的方法,该方法包括向该有需要的受试者施用治疗有效量的B细胞耗竭疗法,其中该受试者具有约160pg/mL的血清神经胶质纤维酸性蛋白(sGFAP)浓度。

[0223] 88. 如实施例87所述的方法,其中sGFAP浓度为约:165pg/mL、166pg/mL、167pg/mL、168pg/mL、169pg/mL、170pg/mL、171pg/mL、172pg/mL、173pg/mL或更大。

[0224] 89. 如实施例88所述的方法,其中有需要的受试者具有约170pg/mL至171pg/mL的sGFAP浓度。

[0225] 90. 如实施例87-89中任一项所述的方法,其中B细胞耗竭疗法包括英比利珠单抗或其衍生物。

[0226] 91. 如实施例87-90中任一项所述的方法,其中B细胞耗竭疗法的治疗有效量为约300mg。

[0227] 92. 一种减轻有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)相关残疾的方法,该方法包括向该有需要的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,从而减轻该NMOSD相关残疾,其中该有需要的受试者具有: (a) 相对于该有需要的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者 (b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

[0228] 93. 如实施例92所述的方法,该方法进一步包括鉴定有需要的受试者。

[0229] 94. 一种减轻被诊断为患有视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的受试者的NMOSD相关残疾的方法,该方法包括向被诊断为患有NMOSD的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,其中被诊断为患有NMOSD的受试者具有: (a) 相对于该被诊断为患有NMOSD的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者 (b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

[0230] 95. 一种治疗有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的方法,该方法包

括: (a) 鉴定处于增加的NMOSD相关残疾风险中的有需要的受试者,如通过以下方面确定: (i) 血清神经丝轻链(sNfL)水平相对于该有需要的受试者的基线水平增加;或者 (ii) sNfL水平相对于在其他方面相当的对照受试者增加;以及 (b) 向在(a)中鉴定的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,从而治疗NMOSD。

[0231] 96. 一种治疗有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的方法,该方法包括向该有需要的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,从而治疗该NMOSD,其中该有需要的受试者具有:相对于该有需要的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者 (b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

[0232] 97. 如实施例92-96中任一项所述的方法,其中相对于基线水平,有需要的受试者具有约1.0、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2.0或更大的血清NfL倍数变化。

[0233] 98. 如实施例92-97中任一项所述的方法,其中有需要的受试者具有约160pg/mL、约165pg/mL、约166pg/mL、约167pg/mL、约168pg/mL、约169pg/mL、约170pg/mL、约171pg/mL、约172pg/mL或约173pg/mL或更大的sGFAP浓度。

[0234] 99. 一种治疗被怀疑患有视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的受试者的方法,该方法包括向该受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物,其中该受试者具有一种或多种NMOSD相关症状和以下项中的至少一项: (a) 相对于该受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者 (b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

[0235] 100. 一种治疗被怀疑患有视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的受试者的方法,该方法包括: (a) 鉴定受试者具有一种或多种NMOSD相关症状; (b) 确定在(a)中鉴定的受试者是否处于增加的NMOSD相关残疾风险中,如通过以下方面确定: (i) 血清神经丝轻链(sNfL)水平相对于在(a)中鉴定的受试者的基线水平增加;或者 (ii) sNfL水平相对于在其他方面相当的对照受试者增加;以及 (c) 向从(b)中被确定为处于增加的NMOSD相关残疾风险中的受试者施用包含英比利珠单抗或其衍生物的组合物。

[0236] 101. 一种治疗有需要的受试者的视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的方法,该方法包括以有效治疗该有需要的受试者的NMOSD的量施用治疗,其中该有需要的受试者具有: (a) 相对于该有需要的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者 (b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

[0237] 102. 一种治疗被怀疑患有视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)的受试者的方法,该方法包括向该被怀疑患有NMOSD的受试者施用治疗,其中该被怀疑患有NMOSD的受试者具有一种或多种NMOSD相关症状和以下项中的至少一项: (a) 相对于该被怀疑患有NMOSD的受试者的基线水平增加的血清神经丝轻链(sNfL)水平;或者 (b) 相对于在其他方面相当的对照受试者增加的sNfL水平。

[0238] 103. 如实施例101或实施例102所述的方法,其中治疗包括依库丽单抗、沙利珠单抗、乌妥昔单抗、雷夫利珠单抗、利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或低剂量皮质类固醇中的一种或多种。

[0239] 实例

[0240] 实例1:设计临床试验以研究VIB551作为NMOSD治疗并确定sGFAP水平与NMOSD疾病活动性之间的关系

[0241] 研究VIB551作为NMOSD治疗的临床试验。在被称为“N-M0mentum研究”的临床试验中研究VIB551作为NMOSD治疗。N-M0mentum研究的全部细节已经公布(Cree B.等人,Lancet [柳叶刀],2019;394(10206):1352-1363)。简言之,N-M0mentum研究是一项国际性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的2/3期试验,具有开放标签扩展期(ClinicalTrials.gov, NCT02200770)。诊断为NMOSD(扩展残疾状态量表评分为≤8.0,并且前一年有至少一次发作或前2年有至少两次发作需要救援疗法)的成年人(年龄≥18岁)符合纳入条件。AQP4-IgG血清阳性和AQP4-IgG血清阴性受试者均合格。血清阴性受试者还必须满足Wingerchuk和同事描述的视神经脊髓炎的诊断标准(Wingerchuk DM等人,Neurology[神经病学],2006;66(10):1485-1489),并且必须由独立小组确认。

[0242] 在随机对照期(RCP)的第1天和第15天,向合格的受试者随机(3:1)静脉内施用VIB551 300mg或安慰剂。所有研究参与者在初始治疗期期间均接受口服皮质类固醇(每天20mg泼尼松或等效物)(第1-14天,逐渐减量至第21天),以使第一个VIB551剂量后即刻发作的风险最小化;在RCP期间不允许使用其他免疫抑制剂。受试者在RCP中持续长达28周或直至发生判定发作,研究访视在RCP的第1、8、15、29、57、85、113、155和197天进行。完成RCP后或在判定发作后,受试者可以进入至少1年的任选的开放标签VIB551治疗期。

[0243] 在215例研究参与者中,大多数是女性(194/215[90%]),大约一半是白人(110/215[51%])。164例用VIB551治疗,51例接受安慰剂。参与者的人口统计学在VIB551治疗组与安慰剂治疗组之间非常相似。参见表1。

[0244] 表1:基线时参与者人口统计学和特征(意向治疗sGFAP分析集)。

	人口统计学/特征	安慰剂 (n = 51)	VIB551 (n = 164)	RRMS (n = 23)	健康供体 (n = 25)
	年龄, 岁				
[0245]	平均值 (SD)	43.4 (14.0)	43.0 (11.2)	45.3 (12.3)	43.8 (8.3)
	中位数 (范围)	43.0 (20-74)	43.0 (18-73)	44.0 (21-63)	43.5 (29-60)
	性别				
	女性	45 (88.2)	149 (90.9)	14 (60.9)	11 (44.0)
	种族				

人口统计学/特征	安慰剂	VIB551	RRMS	健康供体
	(n = 51)	(n = 164)	(n = 23)	(n = 25)
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	5 (9.8)	13 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
亚洲人	7 (13.7)	38 (23.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
黑人或非裔美国人	5 (9.8)	15 (9.1)	3 (13.0)	2 (8.0)
白人	26 (51.0)	84 (51.2)	18 (78.3)	22 (88.0)
其他	8 (15.7)	13 (7.9)	1 (4.3)	0 (0.0)
检查的多个类别	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (4.3)	0 (0.0)
族裔				
[0246] 西班牙裔或拉丁裔	14 (27.5)	27 (16.5)	1 (4.3)	2 (8.0)
病程, 年				
平均值 (SD)	2.77 (3.54)	2.36 (3.32)	8.9 (9.9)	N/A
中位数 (范围)	1.25(0.2-16.9)	1.06 (0.1-22.2)	5.3 (0.2-36.0)	N/A
基线 EDSS 评分				
平均值 (SD)	4.16 (1.71)	3.80 (1.82)	3.9 (1.7)	N/A
中位数 (范围)	4.0 (1.0-8.0)	3.5 (0.0-8.0)	4.0 (0.0-6.5)	N/A
血清状态				
AQP4-IgG 血清阳性	47 (92.2)	151 (92.1)	N/A	N/A
AQP4-IgG 血清阴性	3 (5.8)	7 (4.3)	N/A	N/A
MOG-IgG 血清阳性	1 (2.0)	6 (3.7)	N/A	N/A

[0247] 除非另有说明,否则数据为n(%)。种族由参与者自行报告。

[0248] AQP4-IgG,水通道蛋白-4-免疫球蛋白G;EDSS,扩展残疾状态量表;ITT,意向治疗;N/A,不适用;MOG,髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白;RRMS,复发缓解型多发性硬化症;SD,标准偏差。

[0249] 主要终点是RCP期间判定的NMOSD发作开始的时间。发作被定义为与NMOSD相关的新症状的存在或现有症状的恶化,这些症状满足在神经方面被评价为发作的至少一个由方案定义的标准。研究人员评价了72小时内的潜在发作。由三名专家医师(两名神经病学家和一名神经眼科专家)组成的独立委员会在发作评估访视的17天内判定发作。

[0250] 根据视神经脊髓损伤量表(OPSIS)对NMOSD发作严重性进行分级,该量表基于受试者发作评估访视时神经功能的特定于域的评分相对于受试者之前的评估的变化,将发作表征为轻度或重度。根据受试者随访时特定于域的评分相对于受试者在发作评估访视时的评分的变化对发作恢复进行分级。

[0251] 根据表2中提供的描述指定神经功能的特定于域(即视神经炎、脊髓炎和脑)的子评分。

[0252] 表2:按域指定的子量表评分

域	子量表	描述
评分		
视神经炎	1	有暗点, 但 VA $\geq$ 50 个字符
	2	VA $\geq$ 35-49 个字符
	3	VA $\geq$ 20-34 个字符
	4	VA $\geq$ 1-19 个字符
	5	仅能数手指
	6	仅能感知光
	7	不能感知光
脊髓炎	0	正常
[0253]	1	体征异常 (反射亢进、巴宾斯基 (Babinski) 征), 但没有无力
	2	肢体受影响, 轻度无力 (MRC 为 5-级或 4+级)
	3	肢体受影响, 1 侧或 2 侧 UMN 肌肉中度无力 (3 级或 4 级)
	4	肢体受影响, 3 侧 UMN 肌肉中度无力 (3 级或 4 级)
	5	肢体受影响, 1 侧或多侧肌肉重度无力 (2 级)
	6	1 侧或多侧肢体出现一些麻痹 (0 级或 1 级) 肌肉
	7	1 侧或多侧肢体的所有肌肉出现麻痹 (0 级或 1 级)
脑	0	正常
	1	仅嗜睡或情绪变化
	2	轻度意识模糊/定向障碍 (能够管理所有自我护理功能); 轻度局灶性损伤 (轻度失语、失用、失认、厌食或嗜睡)

域	子量表 评分	描述	
		3	中度意识模糊/定向障碍（能够管理一些自我护理功能）；中度局灶性损伤（中度失语、失用、失认、厌食或嗜睡）
	4	重度意识模糊/定向障碍（无法管理自我护理功能）；中度局灶性损伤（失语，无法理解简单的一步命令或说出 5 个单词的句子；重度失用、失认、厌食或嗜睡）	
	5	恍惚或昏迷	
脑干	0	正常	
	1	仅有体征（不持续性眼球震颤、扫视追踪受损、视测距障碍、轻度面部无力或感觉丧失）	
[0254]	2	持续性共轭眼球震颤，不完全 INO，中度面部无力或感觉丧失，或者其他轻度残疾；轻度恶心和呕吐持续 48 小时或更长时间，没有其他原因，每天呕吐不超过 3 次；顽固性打嗝每小时 20 次以上，每天 6 小时以下	
	3	共轭眼球震颤（INO）或重度眼外肌无力，面部感觉丧失或面瘫（单侧或双侧），中度构音障碍或吞咽困难；中度恶心和呕吐持续 48 小时或更长时间，没有其他原因，每天呕吐 3 至 7 次；顽固性打嗝每小时 20 次以上，每天 6 至 12 小时	
	4	重度构音障碍或吞咽困难，几乎完全眼肌麻痹，或者颅神经/神经的其他重度残疾；重度恶心和呕吐持续 48 小时或更长时间，没有其他原因，每天呕吐发生 7 次以上；顽固性打嗝每小时 20 次以上，每天 12 小时以上	
	5	因延髓功能障碍而无法吞咽或说话；因脑干病变呼吸衰竭，需要插管	

[0255] INO, 核间性眼肌麻痹; MRC, 医学研究委员会; UMN, 上运动神经元; VA, 视敏度。

[0256] 使得将受试者的发作严重性分级为“重度”或“轻度”的神经功能的特定于域的子评分变化在表3中示出。

[0257] 表3: 对应于NMOSD发作严重性分级的子量表域评分变化

域	发作前访视时的子 量表评分	发作时的子量表评分	严重性
[0258]			

域	发作前访视时的子量表评分		发作时的子量表评分	严重性
	量表评分			
		< 2	< 3	轻度
[0259]	视神经炎、脊髓炎、 脑干		≥ 3	重度
		≥ 2	增加 1 分	轻度
			增加 ≥ 2 分	重度
[0260]	脑	不适用	增加 1 分	轻度
			增加 ≥ 2 分	重度

[0260] 使得将受试者的发作恢复分级为“重度”或“轻度”的神经功能的特定于域的子评分变化在表4中示出。

[0261] 表4:对应于NMOSD发作恢复分级的子量表域评分变化

域	发作时的 子量表评分	随访时的	恢复	
		改善		
[0262]	视神经炎、脊髓炎、 脑干	任何评分	≤ 2	轻度
		≥ 3	> 2	重度
	脑	任何评分	1	轻度
		≥ 2	> 1	重度

[0263] N-M0mentum研究中sGFAP水平的测定。N-Momentum研究的预定探索性结果是比较VIB551与安慰剂对sGFAP浓度的影响以及sGFAP作为NMOSD受试者的生物标志物的潜力。在RCP研究访视期间的基线时(第1天)、第15天、第29天、第57天、第85天、第113天、第155天和第197天以及在新的或恶化的NMOSD症状的任何评估访视期间,分析从参与者收集的血液样品的sGFAP浓度。N-M0mentum研究参与者的临床试验报告统一标准(CONSORT)流程图在图1中提供。还评估了无NMOSD个体的两个参考队列:健康供体(n=25)和RRMS受试者(n=23)。表1.对于参考队列,在单次基线访视时采集血液。如在来自患有MS或创伤性脑损伤的受试者的血清样品中所验证的(Abdelhak A等人,Sci Rep.[科学报告]2018;8(1):14798; Czeiter E等人,EBioMedicine.[电子生物医学]2020;56:102785),sGFAP浓度是通过单分子阵列(Simoa)技术使用Quanterix Simoa GFAP测定(美国马萨诸塞州列克星敦的Quanterix公司(Quanterix Corporation, Lexington, MA, USA))并根据制造商的说明运行样品确定的。

[0264] 使用曼-惠特尼U检验和科克伦-阿米蒂奇(Cochran-Armitage)检验评价组间sGFAP浓度差异的统计学显著性。使用威尔科克森(Wilcoxon)符号秩检验评估sGFAP浓度相对于基线的变化。

[0265] 来自N-M0mentum研究的总共215例参与者(包括198例AQP4-IgG血清阳性和17例AQP4血清阴性)提供了1260份系列和NMOSD发作相关样品用于sGFAP分析。

[0266] 实例2:与RRMS受试者和健康供体相比,NMOSD受试者的基线sGFAP水平升高

[0267] 与RRMS个体(2/23[9%])或健康供体(2/85[2.4%])相比,在研究基线时观察到明

显更多的NMOSD参与者(62/215[29%])的sGFAP水平升高;分别为P<.05和P<.001(图2A)。与年龄和性别匹配的健康供体(71.3(55.6-102.2)pg/mL)和RRMS个体(97.5(76.5-131.4)pg/mL)相比,NMOSD参与者的中位数(四分位距[IQR])sGFAP浓度为128.3(92.0-181.2)pg/mL。两例AQP4-IgG血清阴性参与者(一例为MOG-IgG血清阳性)具有升高的基线sGFAP水平(图2B)。对于NMOSD受试者和健康对照两者,均观察到sGFAP的适度但明显的年龄依赖性增加(图3A-图3F),而性别或族裔没有影响。

[0268] 根据既定的实验室程序(Marshall WJ, Bangert SK. Clinical Biochemistry: metabolic and clinical aspects[临床生物化学:代谢和临床方面].第2版:丘吉尔·利文斯通(Churchill Livingstone);2008),将升高的sGFAP浓度定义为高出健康供体平均浓度( $\geq 170$ pg/mL)  $\geq 2$ 个标准偏差(SD)。

[0269] 实例3:基线sGFAP水平升高的NMOSD受试者处于增加的NMOSD发作风险中

[0270] 患有NMOSD且基线sGFAP浓度升高的参与者处于增加的经历判定NMOSD发作风险中。对所有研究参与者的分析显示,在基线时sGFAP升高的19/62例受试者(31%)经历了判定NMOSD发作,而sGFAP未升高的19/153例受试者(12%)经历该发作,相当于RCP期间发作风险的三倍(HR[95%置信区间[CI],3.03[1.57-6.10];P=.001;图4A)。在安慰剂和英比利珠单抗(VIB551)组中均观察到类似的模式(对于安慰剂:HR[95% CI],2.35[0.94-5.87];P=.06,图4B;对于英比利珠单抗(VIB551):HR[95% CI],4.15[1.67-10.32];P=.002;图4C)。增加的基线sGFAP浓度与最近的研究前NMOSD发作或年龄/基线EDSS评分不相关(表5和表6)。

[0271] 表5:基线sGFAP与针对基线协变量调整的发作时间的风险回归结果

[0272]

变量名	HR(95%CI)	P值
基线sGFAP浓度 $\geq 170$ pg/mL	3.09(1.57-6.10)	.001
在RCP开始前60天内的发作	0.44(0.10-1.91)	.27
年龄,岁	0.98(0.96-1.02)	.21
基线EDSS评分	1.09(0.91-1.31)	.34

[0273]

表6:基线sGFAP与针对基线协变量调整的发作时间的风险回归结果

[0274]

变量名	HR(95%CI)	P值
基线sGFAP浓度 $\geq 170$ pg/mL	2.99(1.51-5.89)	.002
在RCP开始前90天内的发作	0.67(0.31-1.47)	.32
年龄,岁	0.98(0.96-1.02)	.21
基线EDSS评分	1.09(0.91-1.31)	.35

[0275]

实例4:VIB551降低NMOSD受试者的NMOSD相关发作风险,无论基线sGFAP水平如何

[0276] 根据治疗组对受试者进一步分析显示,VIB551疗法与NMOSD受试者的判定发作风险降低相关。在基线sGFAP浓度升高的受试者中,与安慰剂相比,VIB551使判定发作风险降低61%(HR[95% CI]0.39[0.15-0.96];P=.041;图4D)。在基线sGFAP水平未升高的受试者中,与安慰剂相比,VIB551使判定发作风险降低79%(HR[95%CI]0.21[0.08-0.51];P<.001;图4E)。

[0277] 实例5:NMOSD相关发作一周内的sGFAP水平增加

[0278] 在判定NMOSD发作期间(发作前或发作后1周内),在受试者中观察到sGFAP水平增

加。对于具有判定NMOSD发作的受试者,观察到sGFAP浓度相对于基线显著增加(中位数[IQR]:基线,168.4[128.9-449.7]pg/mL;发作,2160.1[302.7-9455.0]pg/mL;P=.0015;图5A)。与基线时的19个(共38个)样品(50%)相比,在29个(共37个)发作样品(78%)中观察到sGFAP浓度升高。相比之下,在发作前1周以上采集的样品中的sGFAP水平与基线水平相似(图5B)。MOG-IgG血清阳性或双血清阴性参与者的发作频率太低,无法对sGFAP的变化进行有意义的分析(图5C-图5D)。

[0279] 实例6:导致NMOSD相关发作的sGFAP浓度的增加程度预示发作严重性

[0280] sGFAP浓度升高也与判定NMOSD发作的严重性相关。具有重度判定发作的受试者在发作期间的sGFAP浓度显著高于具有轻度判定发作的受试者(中位数[IQR]:重度发作,34.32[8.72-107.53]pg/mL;轻度发作,1.06[0.85-7.43]pg/mL;P=.023;图6A)。另外,与轻度判定发作相比,重度判定发作期间所有域(包括仅影响视神经的发作)的sGFAP浓度倾向于更高(图6B)。这种趋势在VIB551和安慰剂治疗组中均是一致的(图7A-图7D)。

[0281] 根据研究治疗对参与者的分析显示,VIB551组在判定NMOSD发作期间的sGFAP浓度没有显著增加,并且经VIB551治疗的受试者的该浓度显著低于接受安慰剂的受试者(中位数[IQR]:VIB551[n=20],653.0[139.0-7227.8]pg/mL;安慰剂[n=17],3056.1[1091.5-15858.5]pg/mL;P=.048)。在接受安慰剂的参与者中,发作期间的sGFAP浓度显示出相对于基线的中位数倍数变化为20.2(P=.001;图8A),而在用VIB551治疗的参与者中没有观察到sGFAP浓度的相关增加(中位数倍数变化,1.1;P=.31;图8B)。在判定发作期间,与来自接受安慰剂的受试者的一个样品(共17个)相比,来自经VIB551治疗的受试者的七个样品(共20个)不具有升高的sGFAP浓度。

[0282] 实例7:VIB551降低无发作NMOSD受试者的sGFAP水平

[0283] 对于在RCP期间未经历判定NMOSD发作的受试者,sGFAP浓度随在第4周后因VIB551治疗而降低。相对于基线的降低从第16周(中位数[IQR]降低为12.9[-25.6,-1.6]%)到RCP结束具有统计学意义(P<.05;图8C)。相反,在RCP的任何时间点,没有发作的接受安慰剂的受试者的sGFAP都没有显著变化(图8C)。在RCP结束时(第28周),与VIB551组内16%(n/N=19/117)的受试者相比,安慰剂组内35%(n/N=9/26)的受试者具有升高的sGFAP浓度。

[0284] 实例8:即使在未经历NMOSD相关发作的NMOSD受试者中,sGFAP浓度的增加也表明NMOSD疾病活动性的增加

[0285] 在没有发作的161例参与者中,18例(11.2%)在至少一次样品抽取中显示出sGFAP浓度增加超过两倍。这些相对于基线的增加与在有发作的受试者中观察到的范围相当(图9A),并且远远超出在来自健康供体的纵向抽取中观察到的变化(图9B)。这18例sGFAP升高的参与者中有五例(28%)报告了被治疗研究者评定为发作但未被判定委员会(AC)确认的神经症状。值得注意的是,对于这18例参与者的总队列,在采样时间附近观察到不良事件发生率增加(表7)。

[0286] 表7:sGFAP增加的无发作受试者中不良事件和严重不良事件的概述

领域	发生AE而sGFAP未增加的受试者数量(%)	发生AE且sGFAP增加的受试者数量(%)	sGFAP未增加,中位数AI计数(Q1, Q3)	sGFAP增加,中位数AI计数(Q1, Q3)	sGFAP未增加,平均AE计数(SE M) q	sGFAP增加,平均AI计数(SE M) q	RR (95% CI)	NB回归P值
RCP中的任何AE	116/158 (73%)	15/18 (83%)	2(0, 4)	3(1, 4)	2.99 (2.66, -3.33)	4.67 (3.24, 6.09)	1.56 (2.81, -0.87)	.139
RCP中的任何SAE	7/158 (4%)	1/18 (6%)	0(0, 0)	0(0, 0)	0.06 (0.03, 0.08)	0.17 (0.00-0.33)	2.93 (26.9, -0.32)	.343
<b>[0287]</b>								
领域	发生AE而sGFAP未增加的样品数量(%)		发生AE且sGFAP增加的样品数量(%)		OR (95% CI)		费希尔精确检验P值	
样品7天内的任何AE	220/1015 (21.7%)		9/23 (39%)		2.32 (0.87-5.85)		.07	
样品14天内的任何AE	257/1015 (25.3%)		12/23 (52%)		3.21 (1.28-8.15)		.007	
样品30天内的任何AE	328/1015 (32.3%)		12/23 (52%)		2.29 (0.91-5.78)		.07	
样品45天内的任何AE	386/1015 (38.0%)		13/23 (57%)		2.12 (0.85-5.45)		.08	
<b>[0288]</b>								
领域	发生AE而sGFAP未增加的样品数量(%)		发生AE且sGFAP增加的样品数量(%)		OR (95% CI)		费希尔精确检验P值	
取样后7天内的SAE	5/1015 (0.5%)		2/23 (9%)		19.01 (1.72-124)		.009	
取样后14天内的SAE	9/1015 (0.9%)		2/23 (9%)		10.57 (1.05-55.8)		.02	
取样后30天内的SAE	13/1015 (1.3%)		2/23 (9%)		7.30 (0.75-35.6)		.04	
取样后45天内的SAE	16/1015 (1.6%)		2/23 (9%)		5.92 (0.62-27.9)		.06	

[0288] 此外,在sGFAP浓度增加超过两倍并且具有脊髓磁共振成像(MRI)扫描的16例无发作受试者的亚组中,9例(56%)呈现出新的或扩大的T2病变,而在既未经历发作也未显示出纵向sGFAP变化的143例受试者中,9例(6%)呈现出这些病变(图9C)。在钆增强的T1脊柱病变中观察到类似的模式(图9D)。从第12周开始,VIB551降低了sGFAP水平增加两倍的参与者的比例(图9E)。因此,sGFAP水平的增加是NMOSD相关疾病活动性的信号,例如与发作、呈现新的或扩大的MRI病变或者增加的临床症状相关。

[0289] 实例8:AQP4-IgG血清阴性受试者

[0290] 在高达90%的NMOSD受试者中检测到抗水通道蛋白-4(AQP4)(一种在星形胶质细胞上表达的水通道)的自身抗体(Jarius S和Wildemann B.Nat Rev Neurol[自然综述:神经病学]2010;6:383-92)。AQP4-IgG由CD19阳性(CD19+)B谱系浆母细胞产生,并且这些成浆细胞的存在与NMO的疾病活动性相关(Chihara N等人.Proc Natl Acad Sci USA[美国国家

科学院院刊]2011;108(9):3701-6;Kim W等人.J Clin Neurol[临床神经病学杂志]2011;7(3):115-27;Greenberg BM等人.Mult Scler[多发性硬化]2012;18(7):1022-6)。其余受试者均为AQP4-IgG血清阴性;该受试者群体的研究相对较少。最近的研究已经鉴定了对抗髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白(MOG)(一种在髓鞘和少突胶质细胞的外表面上表达的蛋白)的抗体呈阳性的AQP4-IgG血清阴性NMOSD受试者的子集(Kitley J等人.Neurology[神经病学]2012;79(12):1273-7;Mader等人.J Neuroinflamm[神经炎症杂志]2011;8:184)。

[0291] 在入组前,AQP4-受试者的病史和筛查数据由3位临床专家独立评估。使用2006年标准的诊断通过多数决定法确认。对髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白-IgG(MOG)血清学和年度发作率(AAR)进行事后检验。18/50例(36%)AQP4-受试者符合随机分组条件;将17例随机分组,4例为安慰剂(1MOG+),13例为英比利珠单抗(6MOG+)。由于受试者数量有限,对经治疗的参与者进行了研究中与研究前AAR比较,以评估治疗效果。86例前瞻性AQP4-IgG血清阴性受试者因不满足2006NMOSD诊断标准(主要是由于缺乏MRI结果)而未能通过筛查。图11示出了AQP4-IgG血清阳性与AQP4-IgG血清阴性亚组。可以看出,在血清阴性亚组中,男性受试者的比例更高,并且基于EDSS的基线残疾更大。

[0292] 如在图12中可以看出,3/17例AQP4-IgG血清阴性受试者在RCP期间具有AC确定的NMO/NMOSD发作。AQP4-IgG血清阴性受试者的所有3次发作均在英比利珠单抗治疗的组中并且发生在RCP的前3个月。在OLP的前6个月内,在剩余的10例英比利珠单抗治疗或4例安慰剂治疗的AQP4-IgG血清阴性受试者中没有观察到发作。图13示出了AQP4-IgG血清阴性受试者在RCP(事后分析)期间的年度发作率。由于接受安慰剂的AQP4-IgG血清阴性受试者的数量有限,比较了经治疗的受试者的研究中和研究前AAR的治疗效果。英比利珠单抗治疗后,到RCP结束时所有AQP4-IgG血清阴性组中的AAR均下降。AQP4-IgG血清阴性受试者的英比利珠单抗后AAR与AQP4-IgG血清阳性受试者的计算值相似(0.13;95% CI:0.09-0.18)。对于AQP4参与者(n=17),在研究前随访的23受试者年中发生了40次发作;研究前平均AAR(95%置信区间)为1.72(1.23-2.33)。对于MOG+参与者(n=7),在随访的8.3受试者年中发生了16次发作;研究前AAR为1.93(1.11-3.14)。对于双阴性参与者(n=10),在随访的15受试者年中发生了24次发作;研究前AAR为1.60(1.02-2.38)。接受英比利珠单抗后,到RCP结束时所有组中的AAR均下降:AQP4-(n=13),0.09(0.02-0.26)或34.2受试者年中3次发作;MOG+参与者(n=6),0.08(0.002-0.464),或12受试者年中1次发作;双阴性参与者(n=7),0.09(0.011-0.326),或22受试者年中2次发作。如在图14中可以看出,长期英比利珠单抗暴露可以维持该益处。在进入所有参与者接受英比利珠单抗的开放标签期(OLP)的120天时,AQP4-参与者(n=17)的AAR保持较低(0.069[0.014-0.202])。实际上,在OLP期间,在任何AQP4-、MOG+或双血清阴性受试者中都没有观察到发作。

[0293] 在17例AQP4-IgG血清阴性的随后在研究中接受治疗的受试者中,在第一次研究给药前的长达24个月期间观察到1.72的AAR(95%CI:1.23-2.33)。13例AQP4-IgG血清阴性受试者接受了英比利珠单抗治疗。RCP的AAR为0.09(95% CI:0.02-0.26),在MOG-IgG1血清阳性和MOG-IgG1血清阴性受试者中观察到ARR的类似下降。N-Momentum试验为正确诊断AQP4-NMOSD的困难提供了临幊上重要的见解,并表明英比利珠单抗可能对这些受试者的AAR有益。

[0294] 实例9:血清神经丝轻链水平(sNfL)与视神经脊髓炎的发作相关残疾相关

[0295] 视神经脊髓炎谱系障碍 (NMOSD) 中抗水通道蛋白4 (AQP4) 的致病性自身抗体会引起中枢神经系统损伤, 随后星形胶质细胞和神经元蛋白 (诸如神经胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、神经丝轻链 (NfL)、泛素羧基末端水解酶L1 (UCH-L1) 和Tau) 释放到循环中。使用单分子阵列 (SIMOA; Quanterix) 对1260份来自N-M0mentum参与者 (n=215) 和健康对照 (HC; n=25) 的系列和发作相关样品进行了血清生物标志物NfL、UCH-L1、Tau和sGFAP的测量。

[0296] 基线时, 生物标志物在NMOSD受试者子集中升高 (NfL, 16%; UCH-L1, 6%; Tau, 12%; sGFAP, 29%) ; NfL和UCH-L1水平与sGFAP相关 ( $r=0.53$  [ $p<0.001$ ] 和  $0.18$  [ $p=0.007$ ])。如图15所示, 与健康对照和患有复发缓解型多发性硬化症 (RRMS) 的受试者相比, 生物标志物浓度升高。与健康对照相比, 注意到NMOSD受试者的sGFAP (29%,  $p=3.0e-07$ )、sNfL (16%,  $p=3.4e-6$ ) 和sTau (12%,  $p=0.043$ ) 在统计学上显著增加。基线升高与发作风险增加显著相关 (NfL, 风险比 [HR] 2.5,  $p=0.01$ ; UCH-L1, HR 2.8,  $p=0.039$ ; Tau, HR 2.6,  $p=0.01$ ; sGFAP, HR 3.03,  $p<0.001$ )。在cox回归中控制基线sGFAP后, 其他标志物与发作风险不独立相关 (所有HR<2;  $p>0.05$ )。在整个队列中, 安慰剂比英比利珠单抗有更大比例的受试者发作 (39% 对比 12%)。

[0297] 如图16所示, 所有生物标志物水平在发作后均增加, 安慰剂组相对于基线的中位数倍数增加 (95% CI) 趋于高于英比利珠单抗, 达到sGFAP显著性: NfL, 1.49 (0.93-3.37) 对比 1.30 (0.84-2.14),  $p=0.4$ ; UCH-L1, 6.70 (1.59-52.4) 对比 1.85 (0.89-23),  $p=0.12$ ; Tau, 2.19 (0.96-9.46) 对比 1.09 (0.40-3.7),  $p=0.23$ ; sGFAP, 20.2 (4.4-98) 对比 1.11 (0.75-24.6),  $p=0.037$ 。如图17所示, 生物标志物的基线升高与增加的发作风险显著相关。所评估的所有生物标志物的基线升高导致发作风险显著增加 (sGFAP: HR, 3.03;  $p<0.001$ ; sNfL: HR, 2.5;  $p=0.01$ , sTau: HR, 2.6;  $p=0.01$ ; sUCHL: HR, 2.8;  $p=0.039$ )。

[0298] 如在图18中可以看出, sGFAP基线对照回归分析证明除sGFAP以外的生物标志物与发作风险不独立相关。具有高sTAU、sUCHL1和sNfL的受试者倾向于具有最高水平的sGFAP。控制sGFAP浓度水平的Cox回归分析揭示, 除sGFAP以外的标志物与增加的发作风险不独立相关 (风险比<2,  $p>0.05$ )。发作后, NfL与发作评估时的EDSS评分相关 ( $R, 0.55$ ;  $p<0.001$ ) ; 在控制NfL水平后, 其他生物标志物与EDSS不相关。如在图19中可以看出, 发作时的sNfL与发作随访时的EDSS变化具有最强的相关性 (发作后7天内进行EDSS评估和血清样品抽取)。在NMOSD中, 血清NfL、UCH-L1和Tau水平高于HC中的水平; 增加的基线sGFAP水平与更大的发作风险相关。尽管GFAP水平在发作后显示最大增加, 但NfL与发作相关残疾相关。

<110> 维埃拉生物股份有限公司(VIELA BIO, INC.)

<120> 治疗视神经脊髓炎谱系障碍的方法

<130> HOPA-029/01W0 308248-2020

<150> US 63/071,092

<151> 2020-08-27

<150> US 63/052,093

<151> 2020-07-15

<150> US 63/046,133

<151> 2020-06-30

<160> 10

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重组肽

<400> 1

Glu 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 Ser Ser

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Val Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val Arg Asp Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 重组多肽

&lt;400&gt; 2

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Phe  
 20 25 30  
 Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro  
 35 40 45  
 Lys Leu Leu Ile His Glu Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys  
 85 90 95  
 Glu Val Pro Phe Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 3

Ser Ser Trp Met Asn

1 5

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成肽

&lt;400&gt; 4

Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Val Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 5

Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val Arg Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 6

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 6

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Phe Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 7

Glu Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 8

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 9

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重组多肽

<400> 9  
 Glu 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 Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Val Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Ser Gly Phe Ile Thr Thr Val Arg Asp Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115 120 125  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
 130 135 140  
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 150 155 160  
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 170 175  
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180 185 190  
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
 195 200 205  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys  
 210 215 220  
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 225 230 235 240  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 245 250 255  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 260 265 270  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 275 280 285  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 305 310 315 320  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 325 330 335  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 340 345 350  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 355 360 365  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 375 380  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 390 395 400  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 405 410 415  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 425 430  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 440 445  
 Pro Gly Lys  
 450  
 <210> 10  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 重组多肽  
 <400> 10  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Phe  
 20 25 30  
 Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro  
 35 40 45  
 Lys Leu Leu Ile His Glu Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ser  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys  
 85 90 95

Glu Val Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105 110  
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
115 120 125  
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
130 135 140  
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
145 150 155 160  
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
165 170 175  
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
180 185 190  
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205  
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

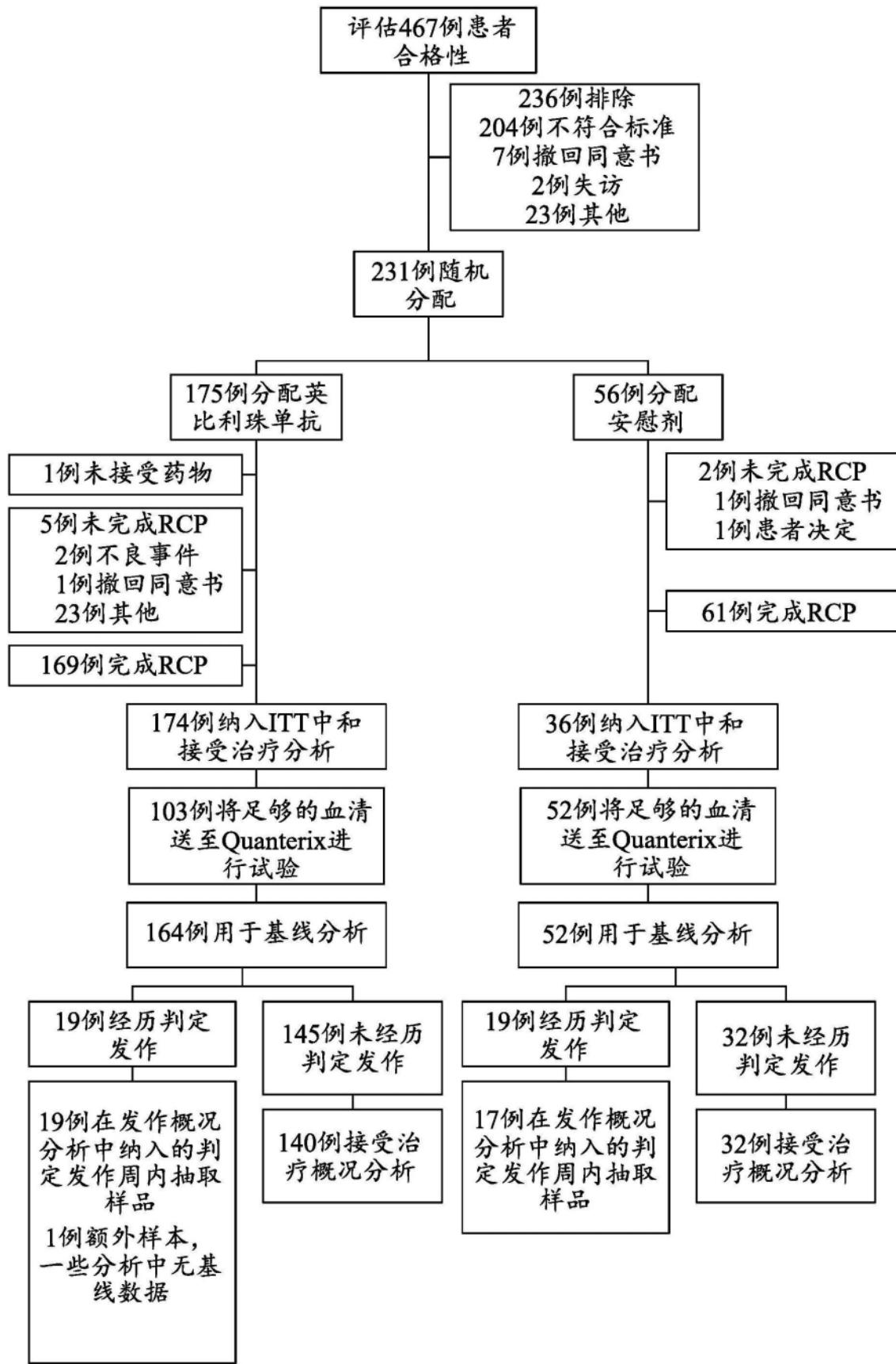


图1

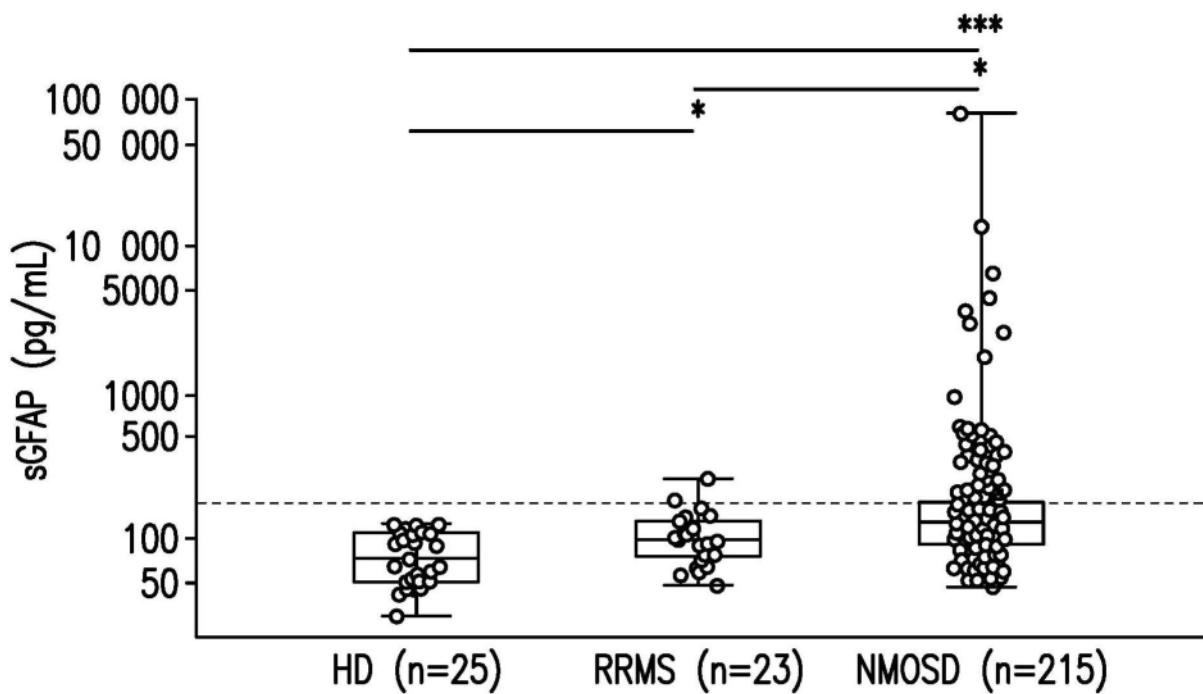


图2A

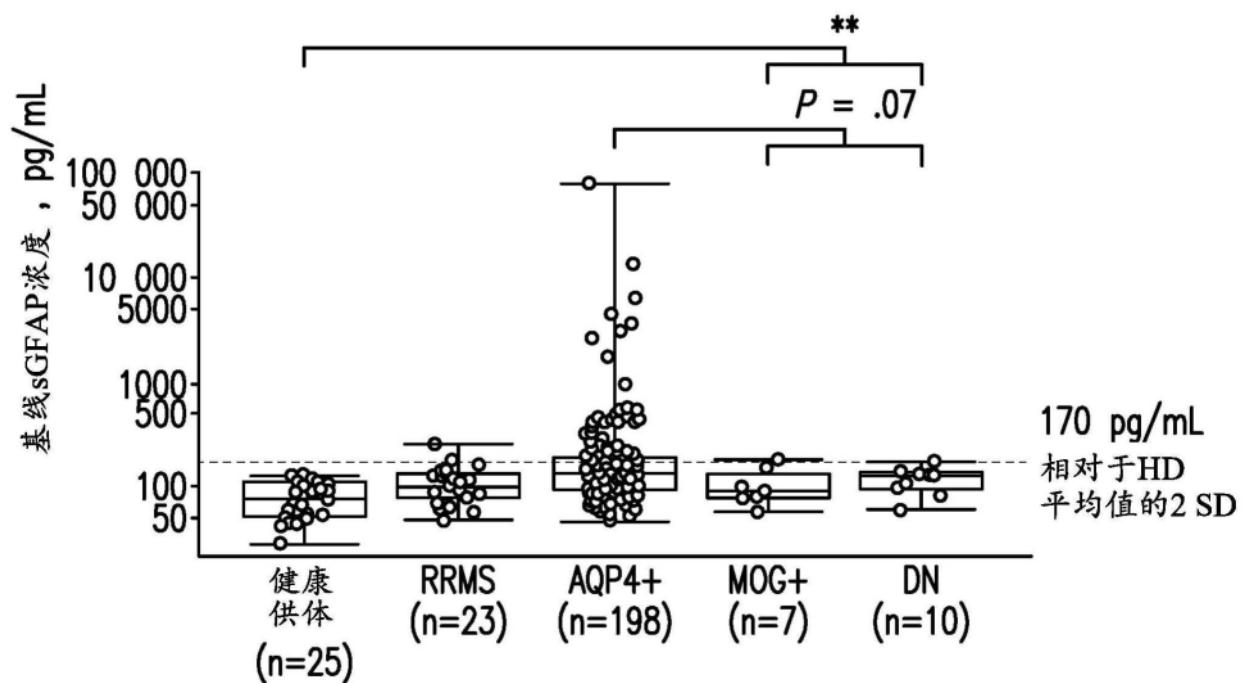


图2B

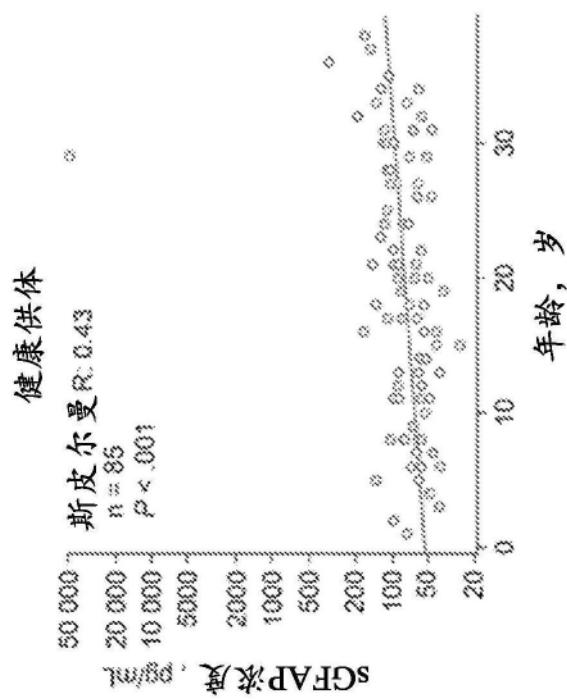


图3A

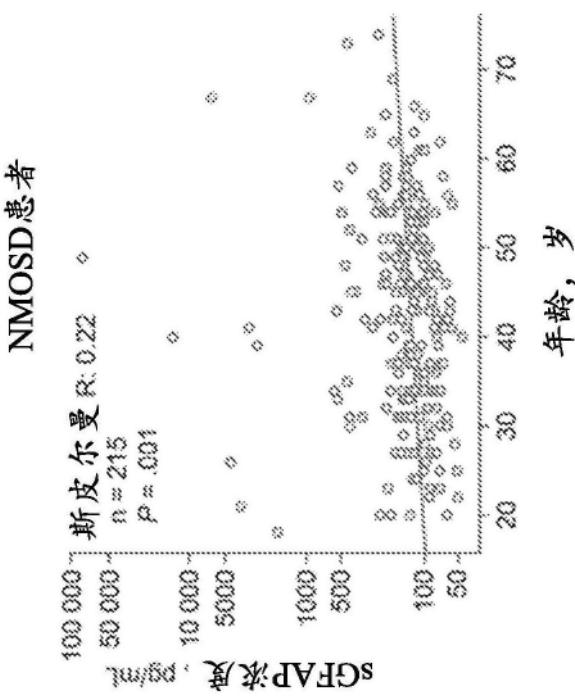


图3B

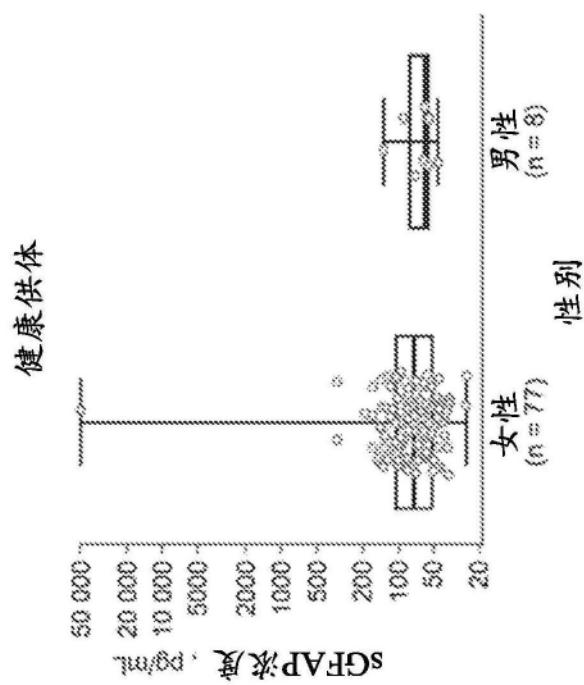


图3C

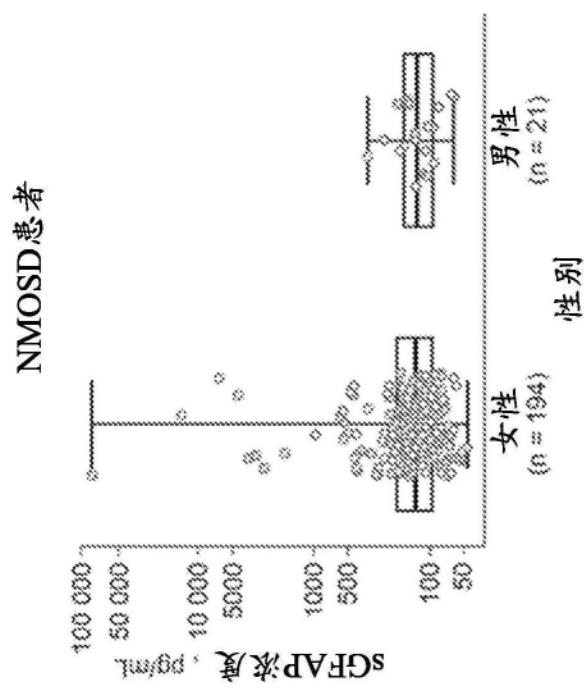


图3D

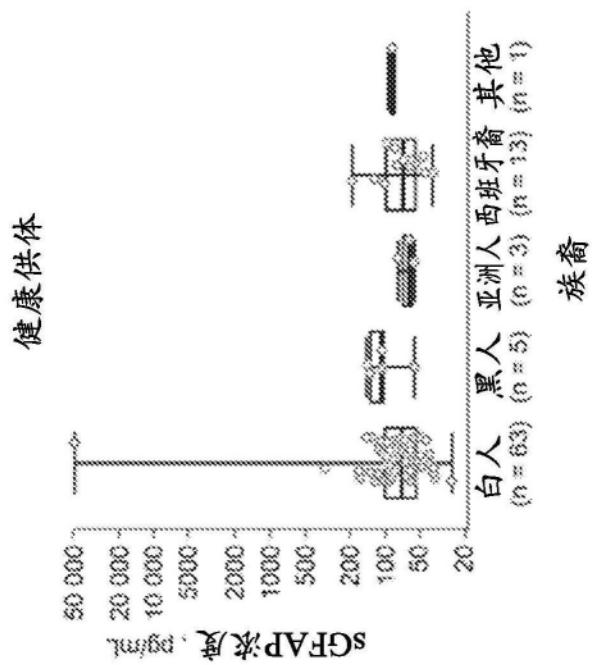


图3E

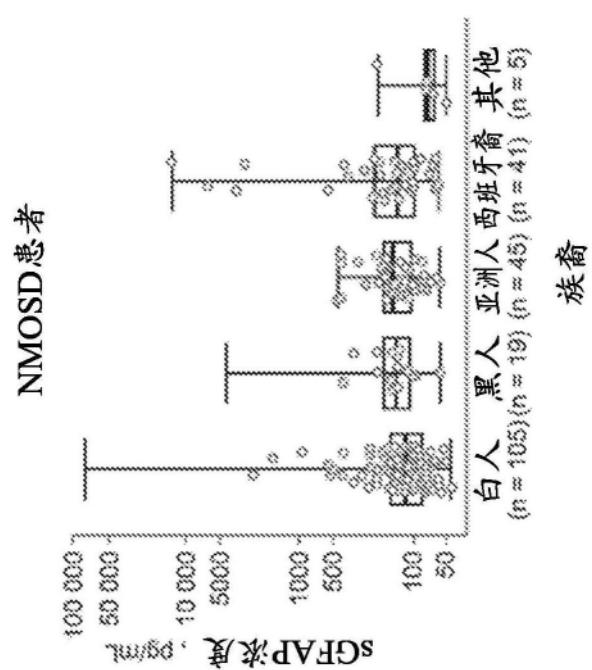


图3F

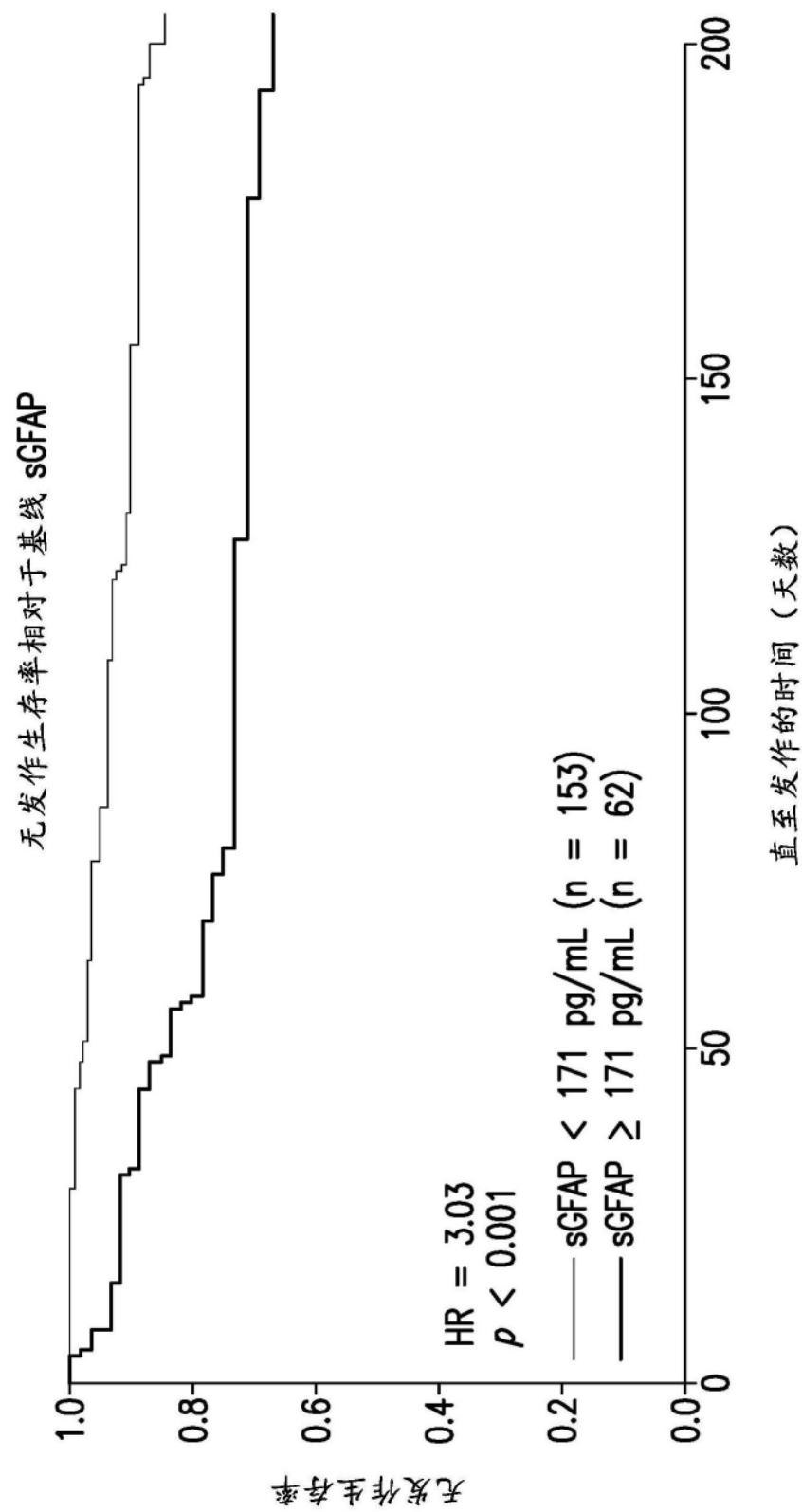


图4A

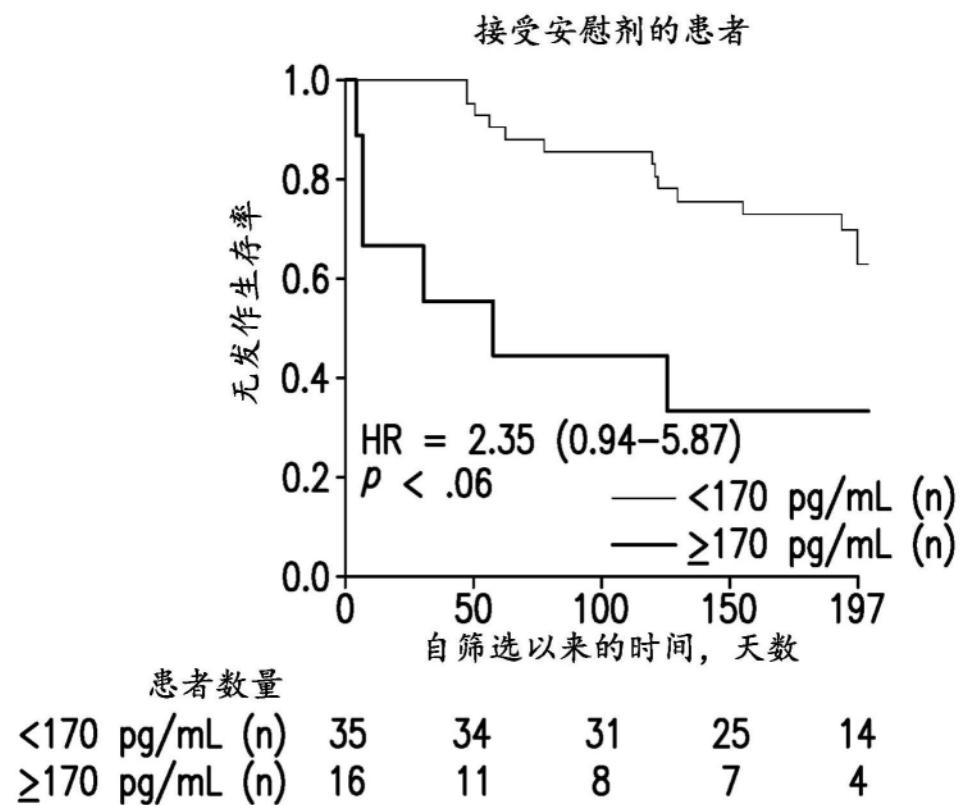


图4B

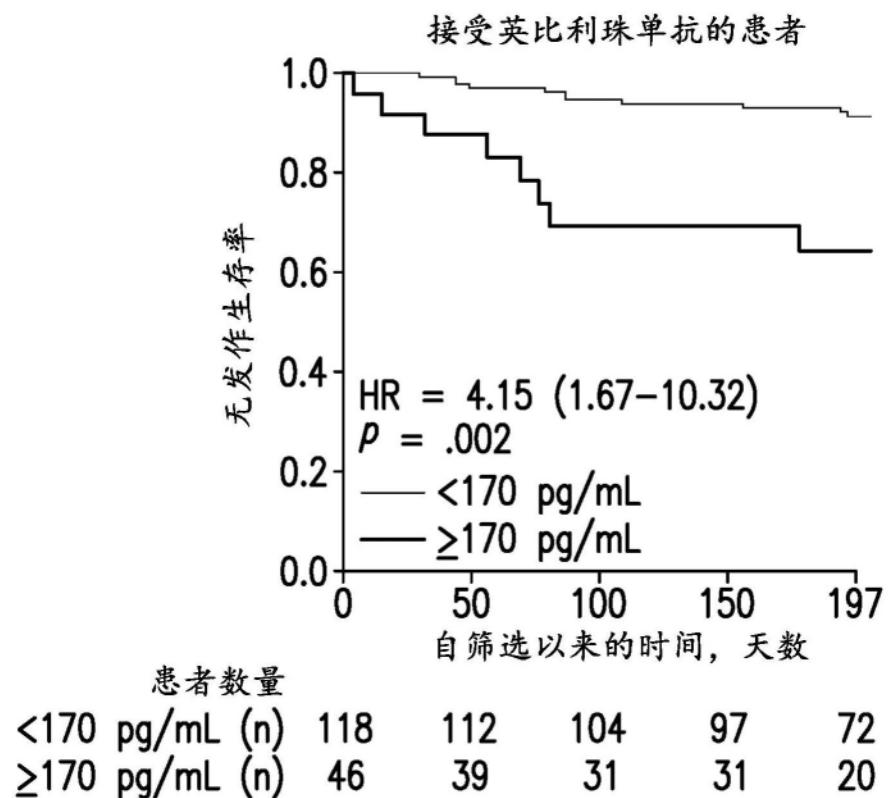


图4C

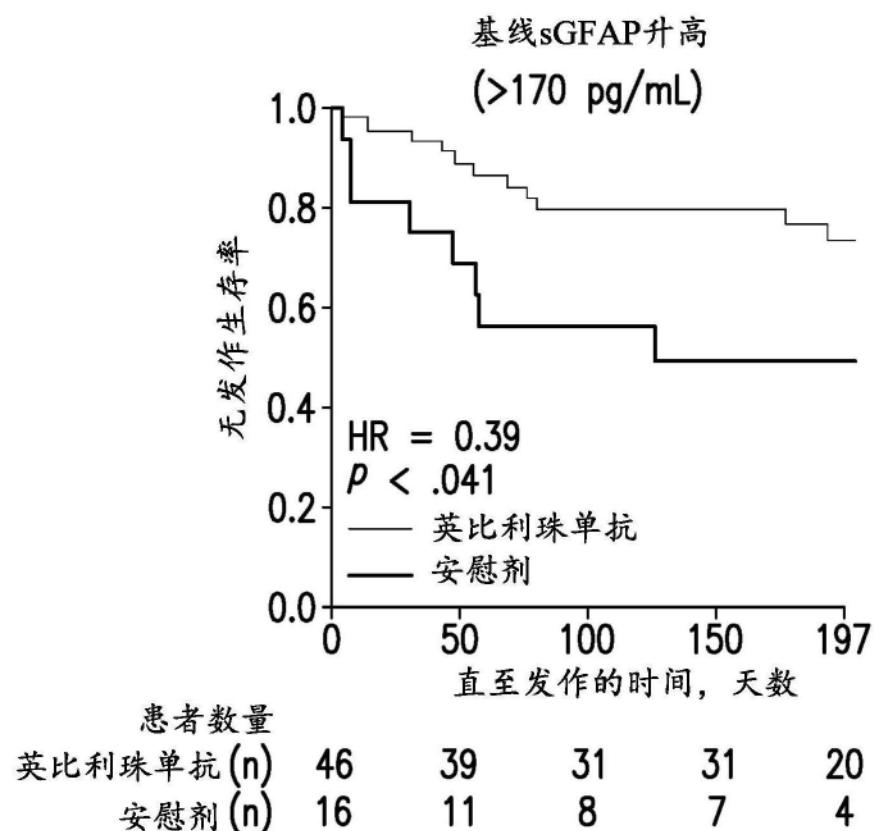


图4D

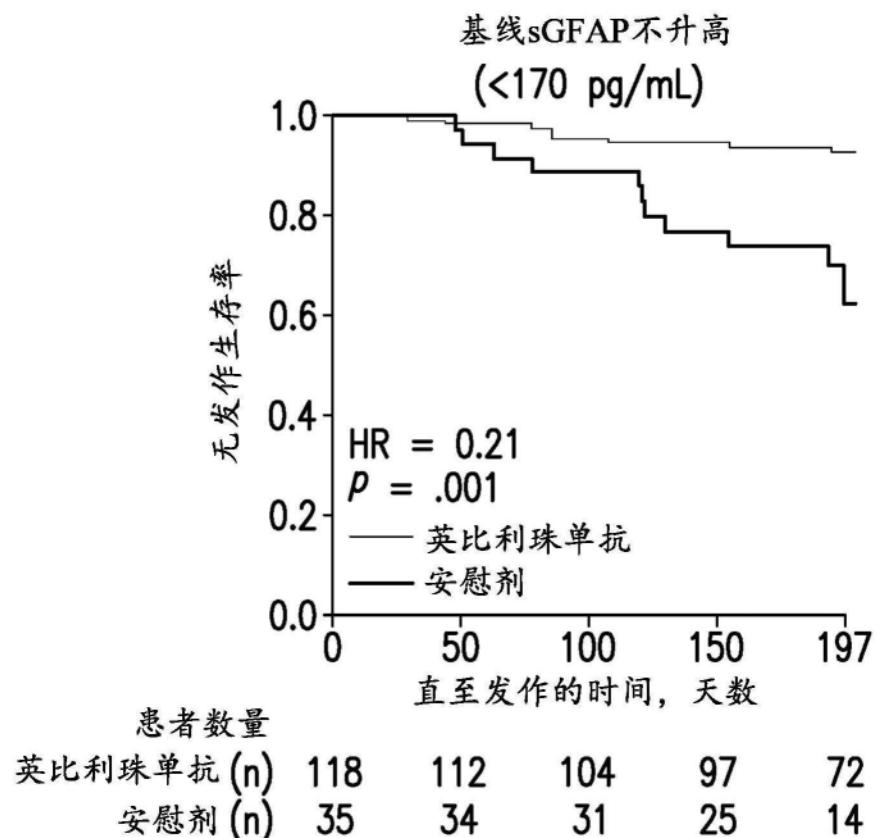


图4E

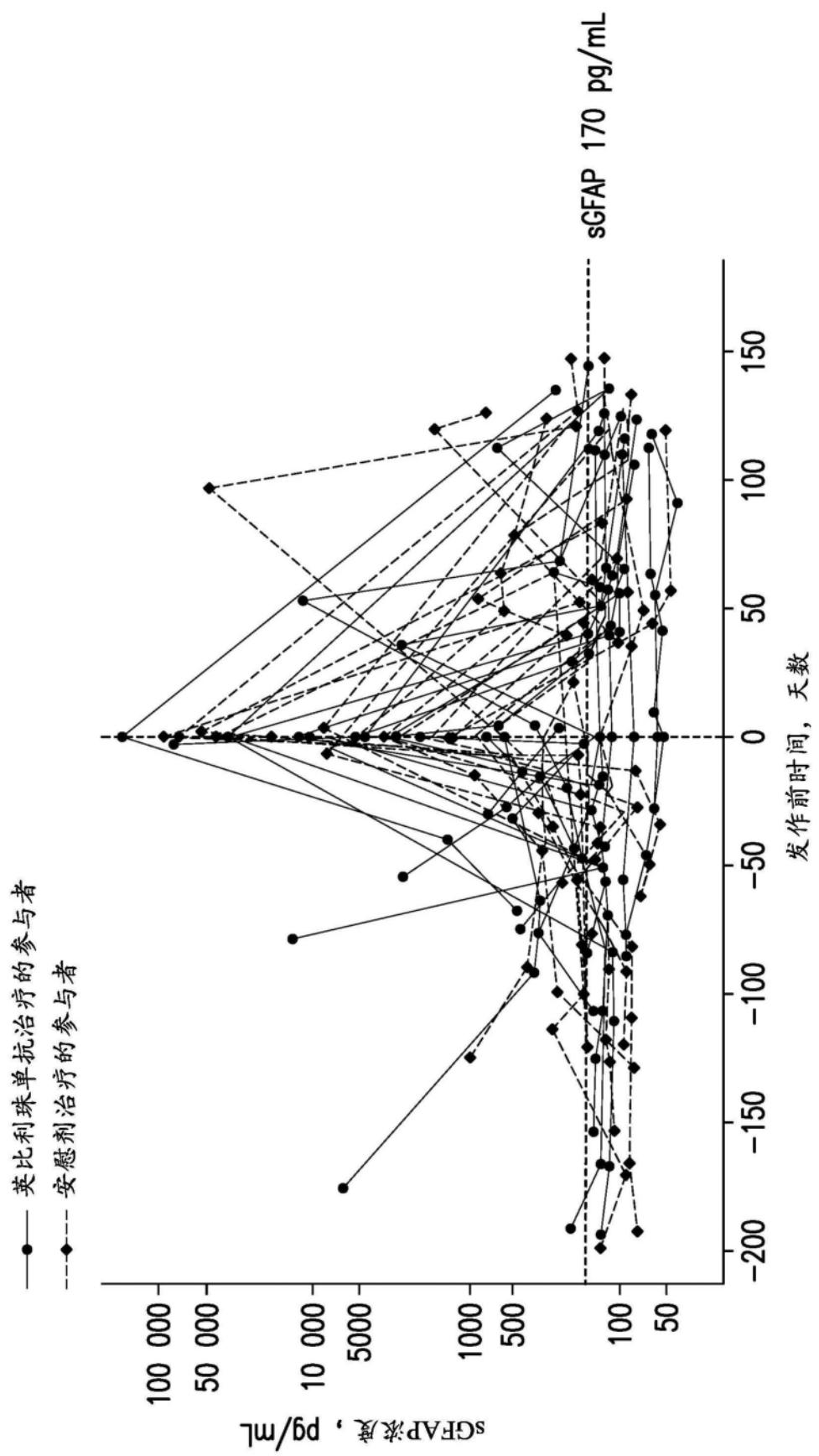
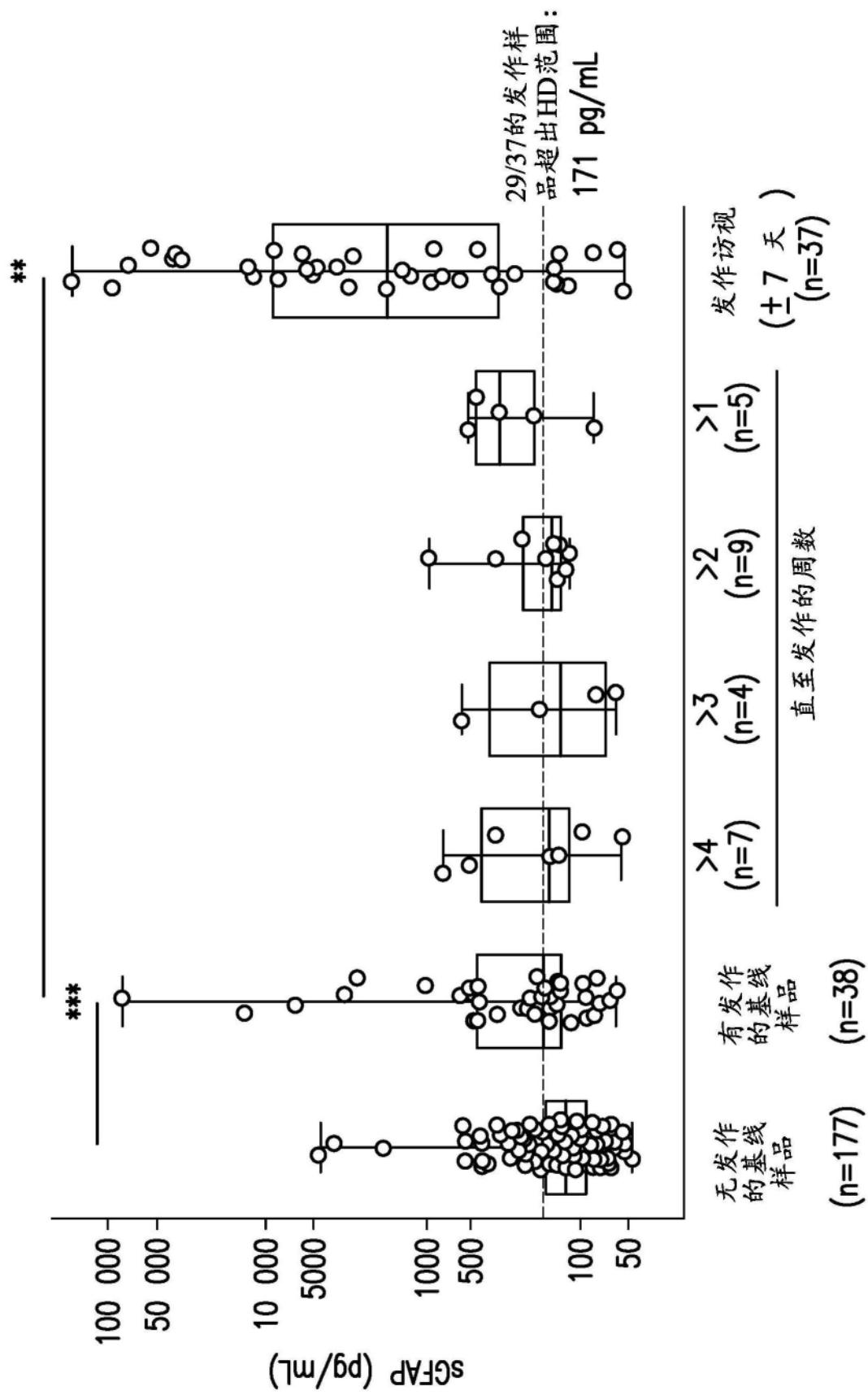


图5A



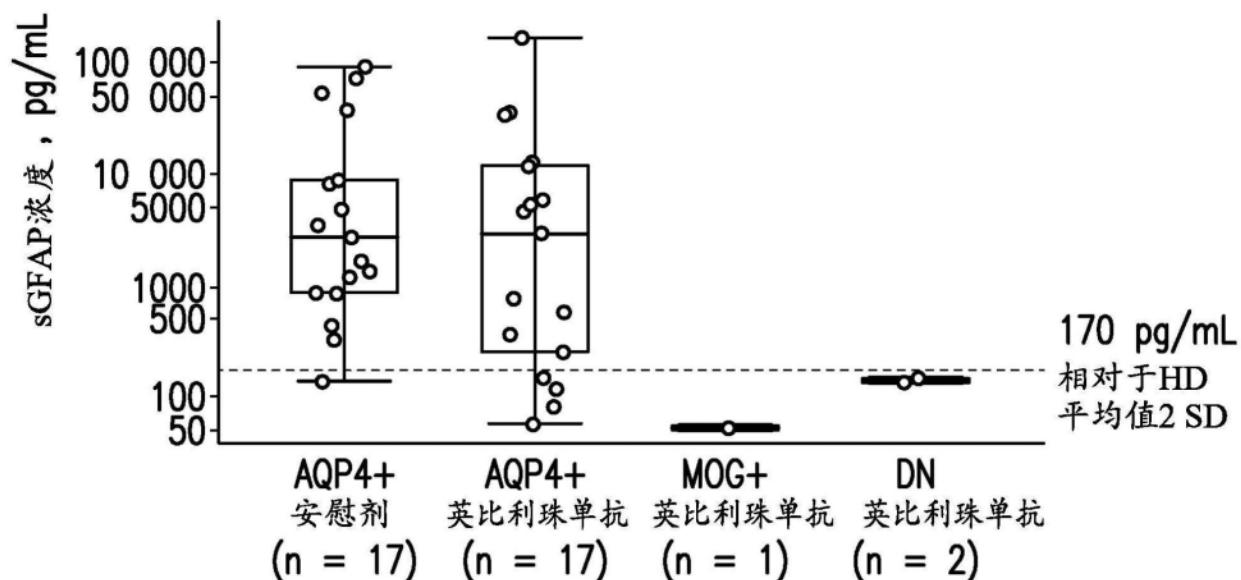


图5C

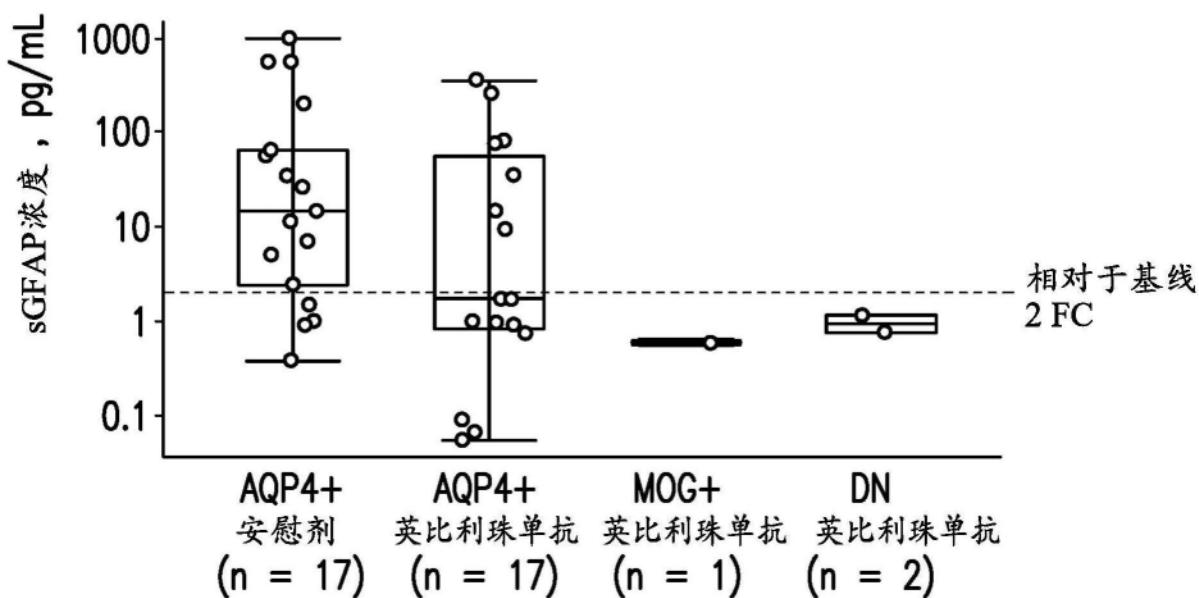


图5D

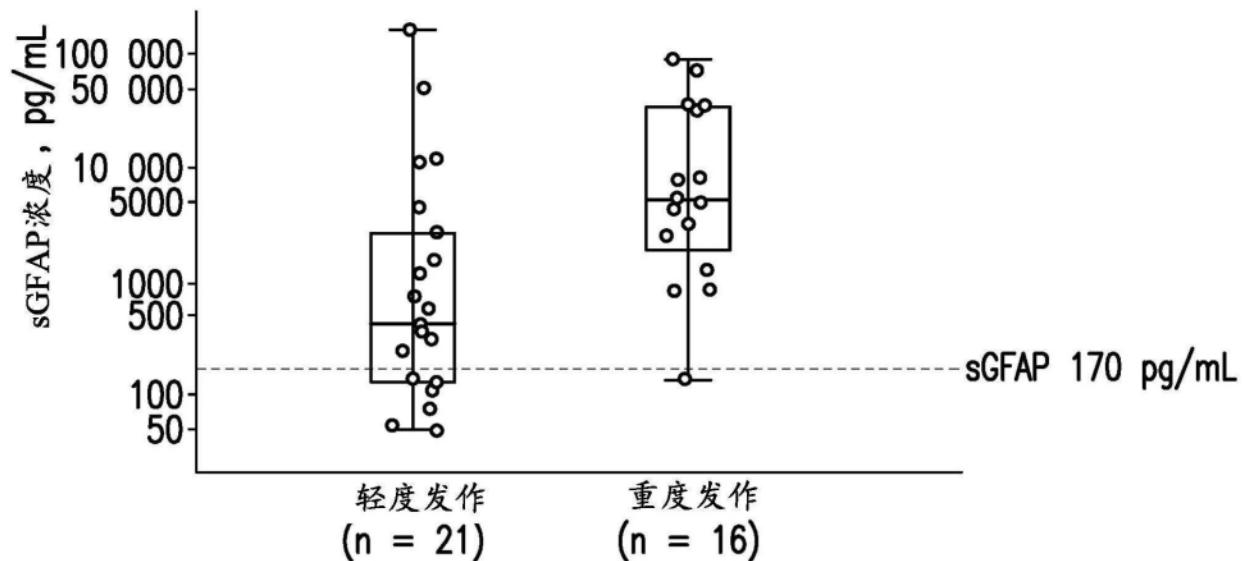


图6A

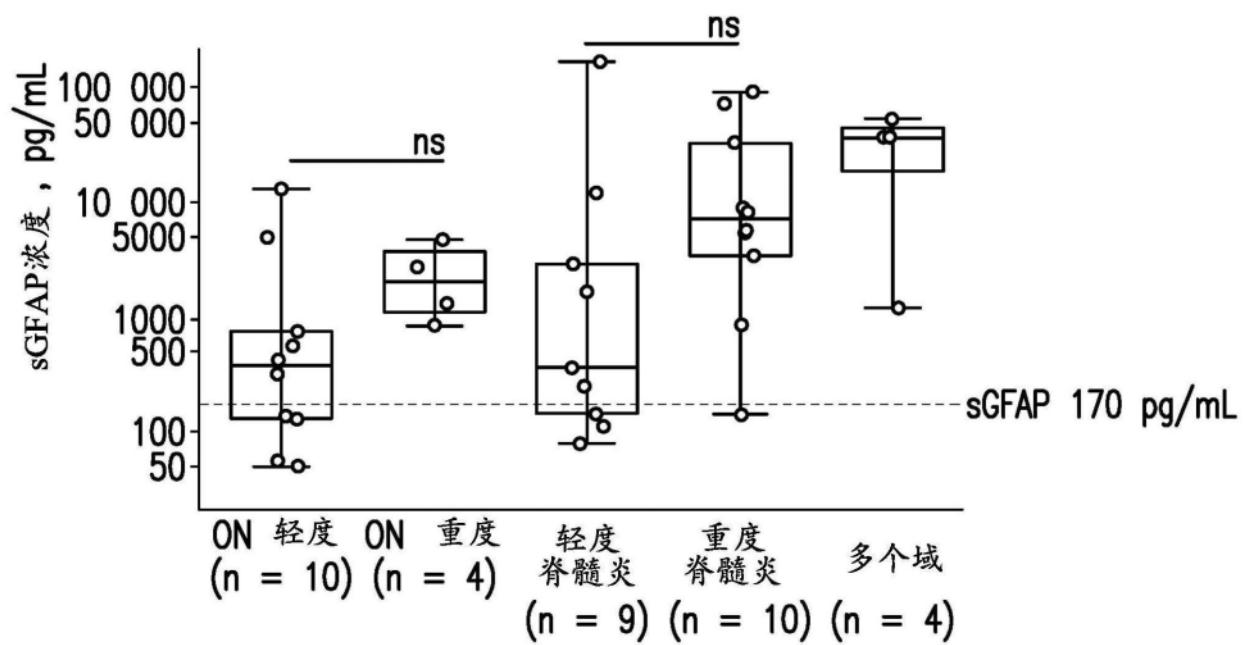


图6B

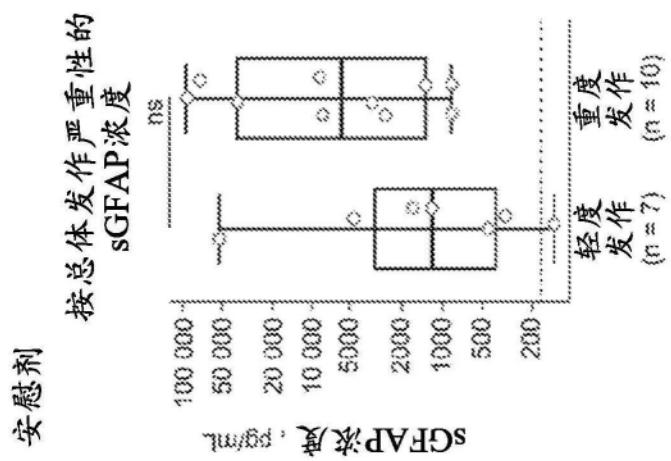


图 7A

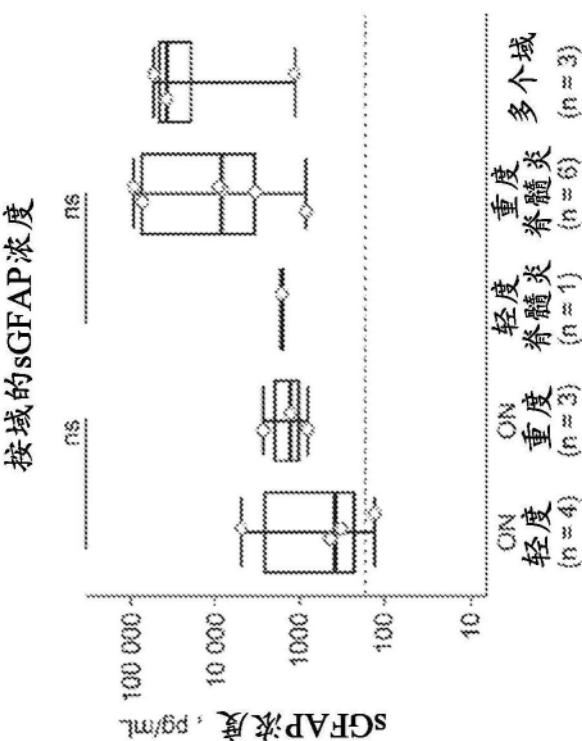


图 7B

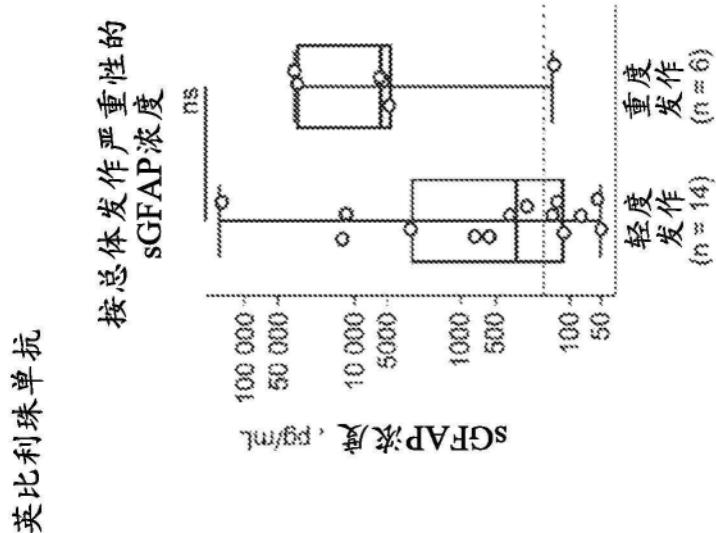


图7C

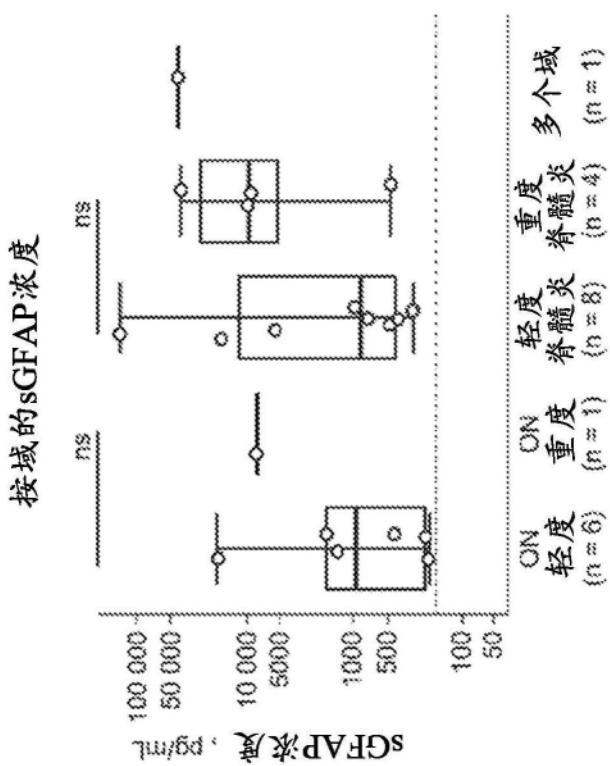


图7D

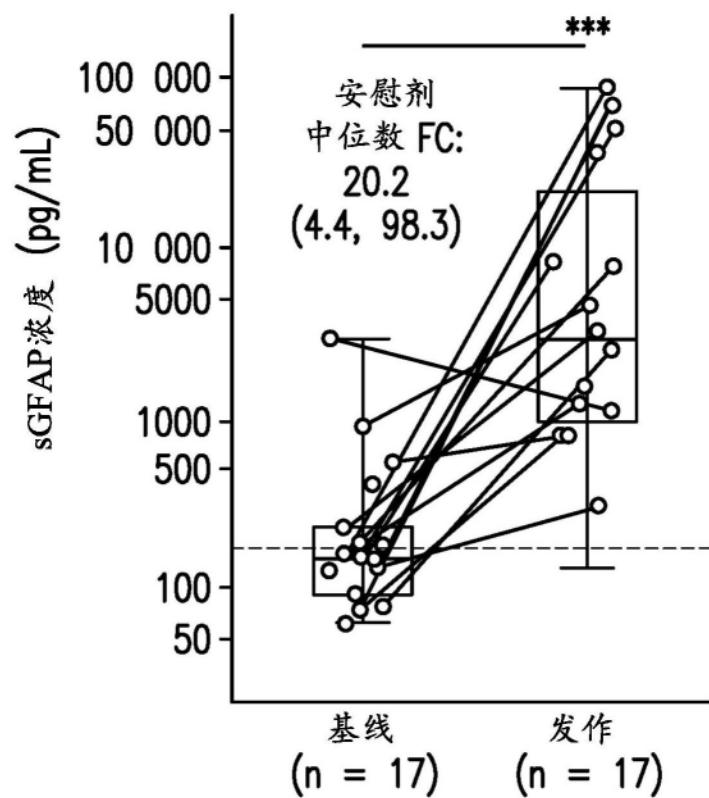


图8A

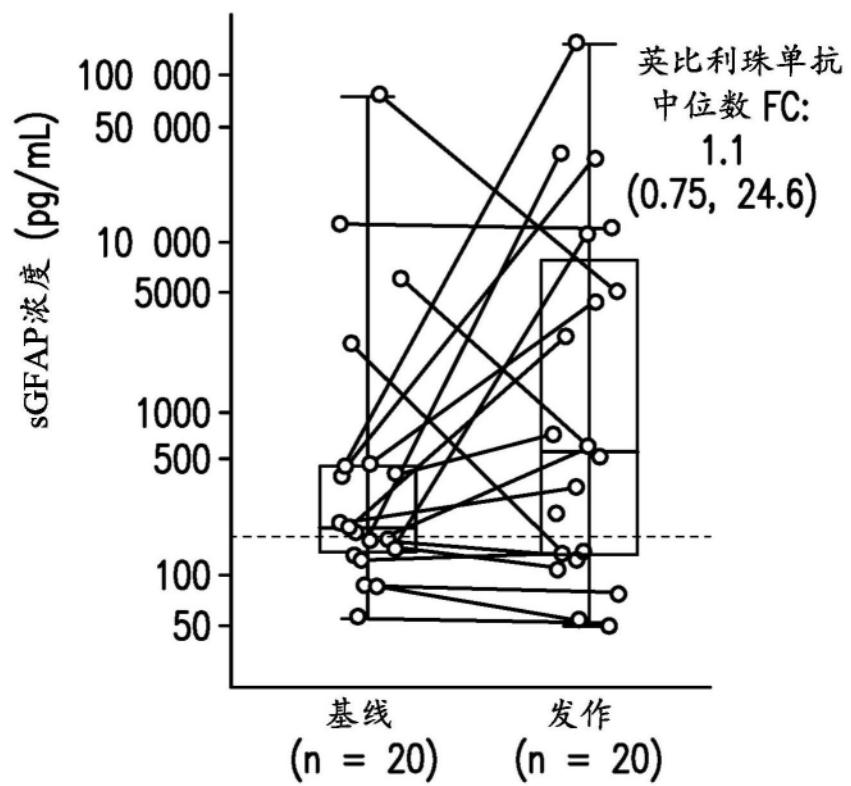


图8B

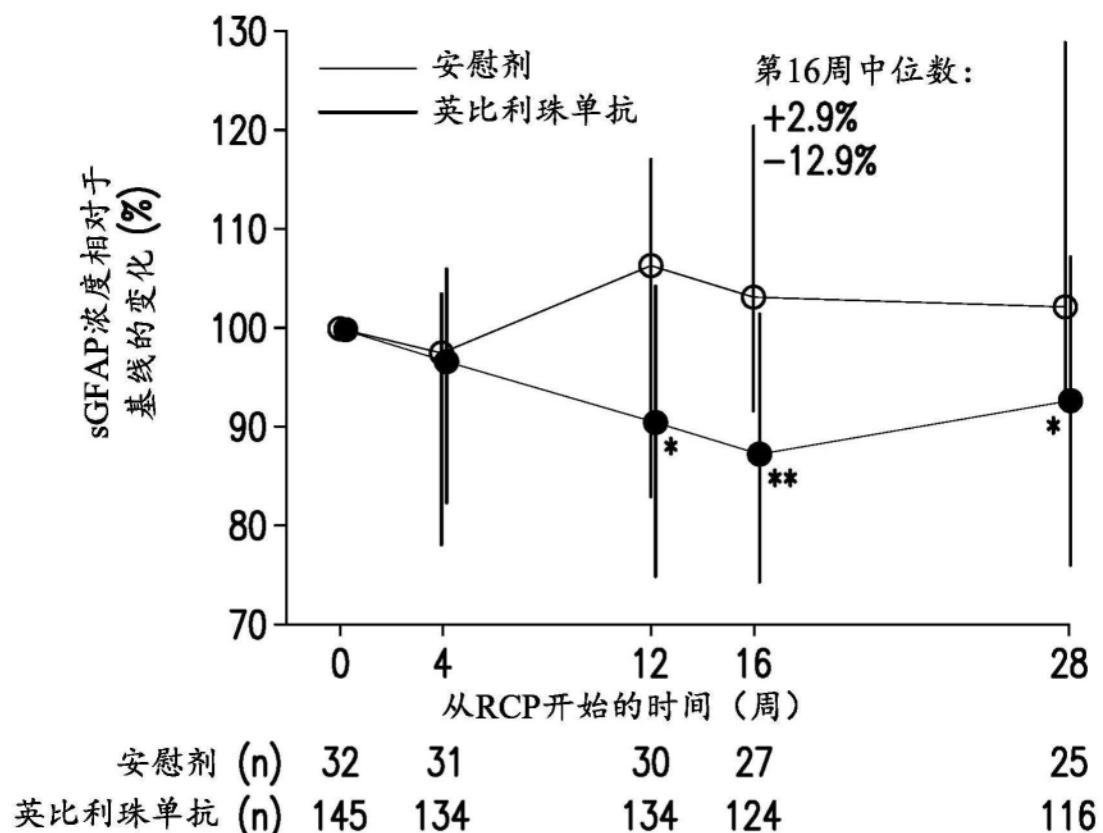


图8C

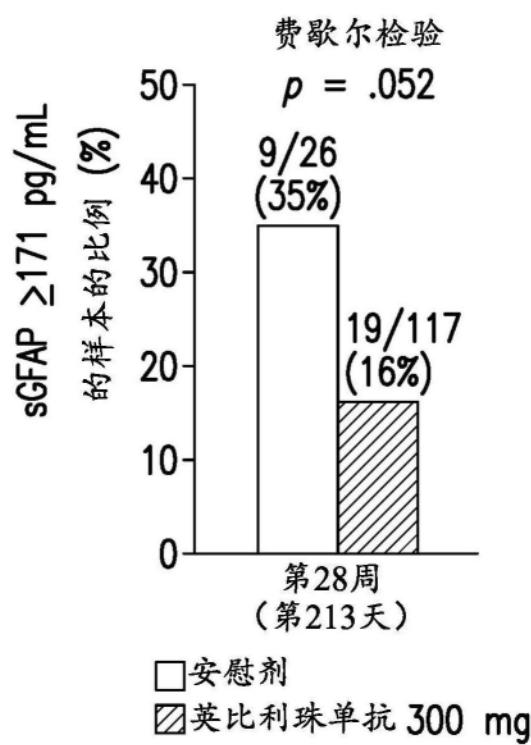


图8D

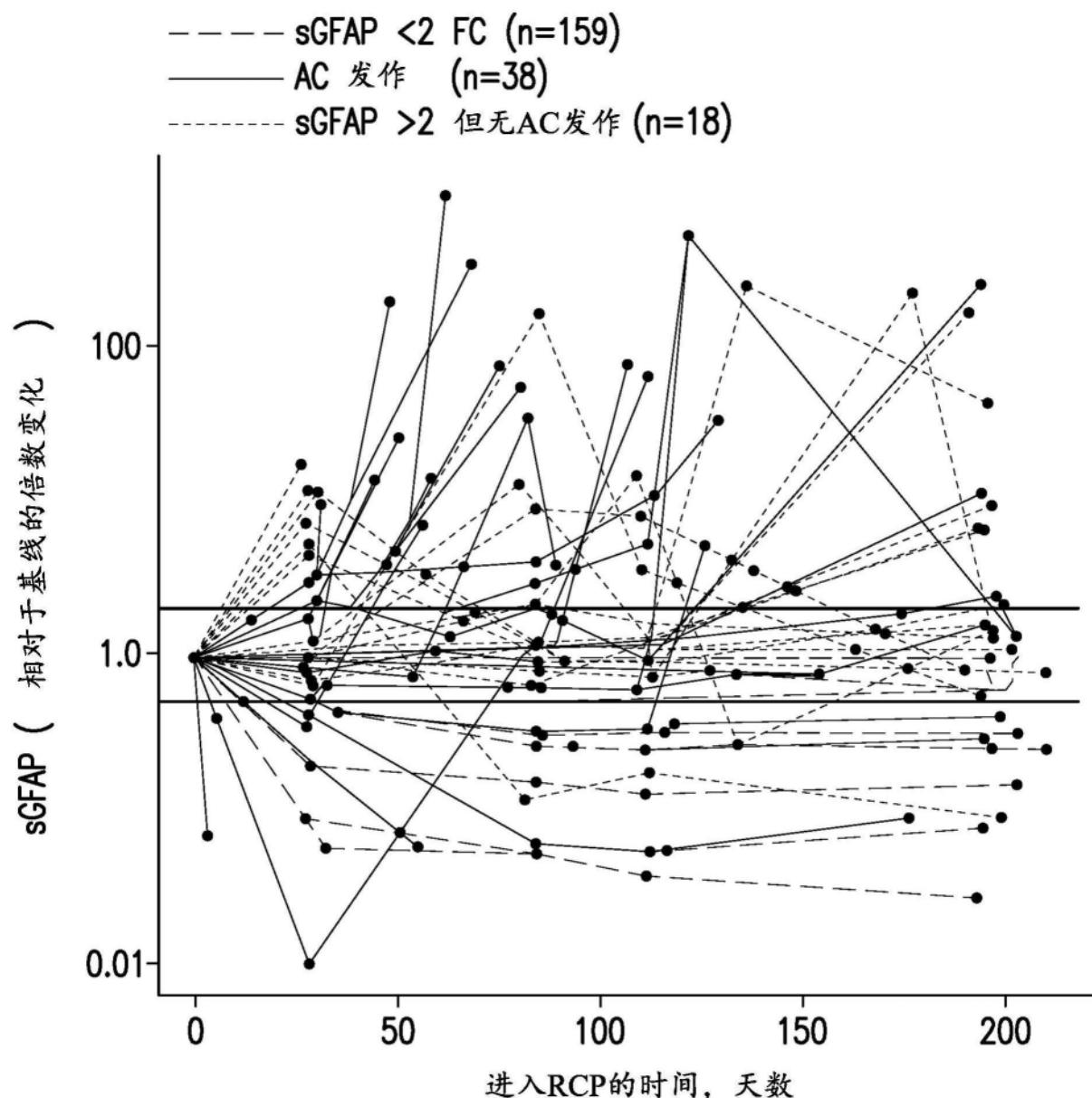


图9A

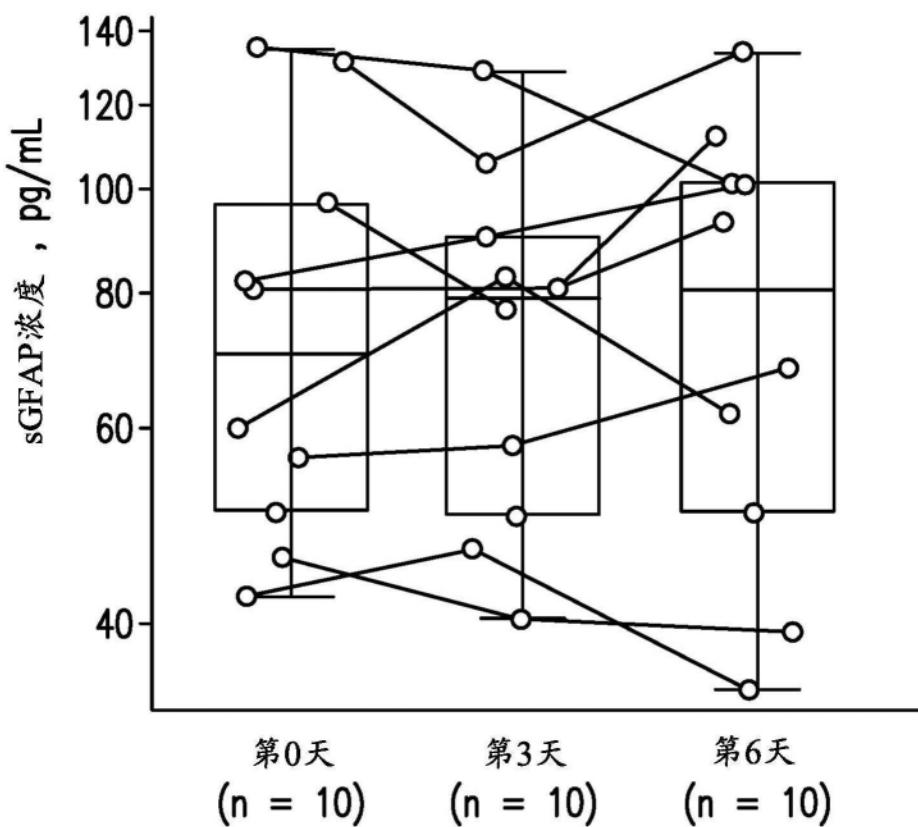


图9B

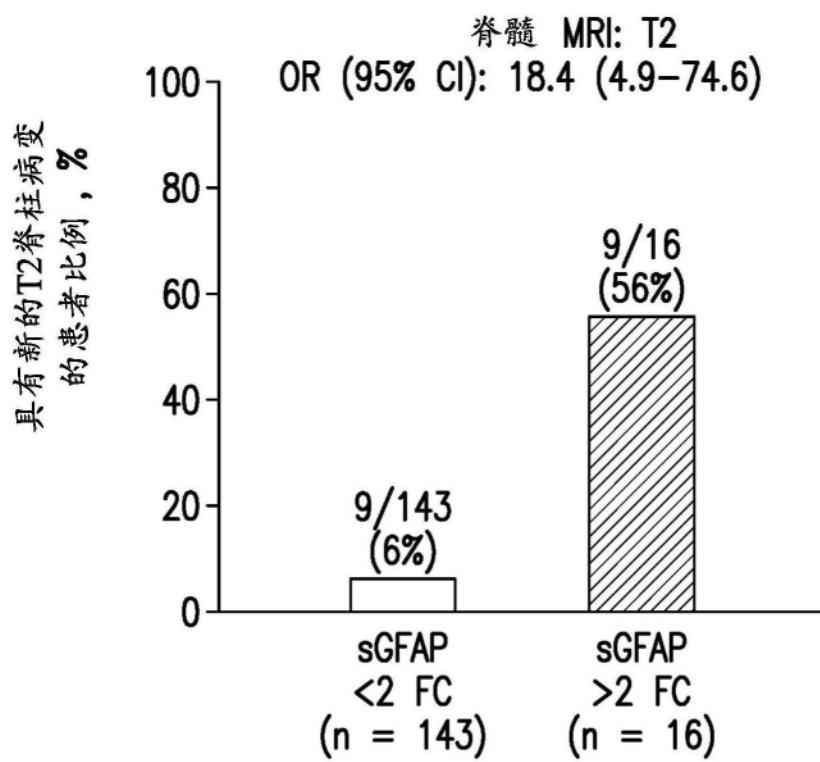


图9C

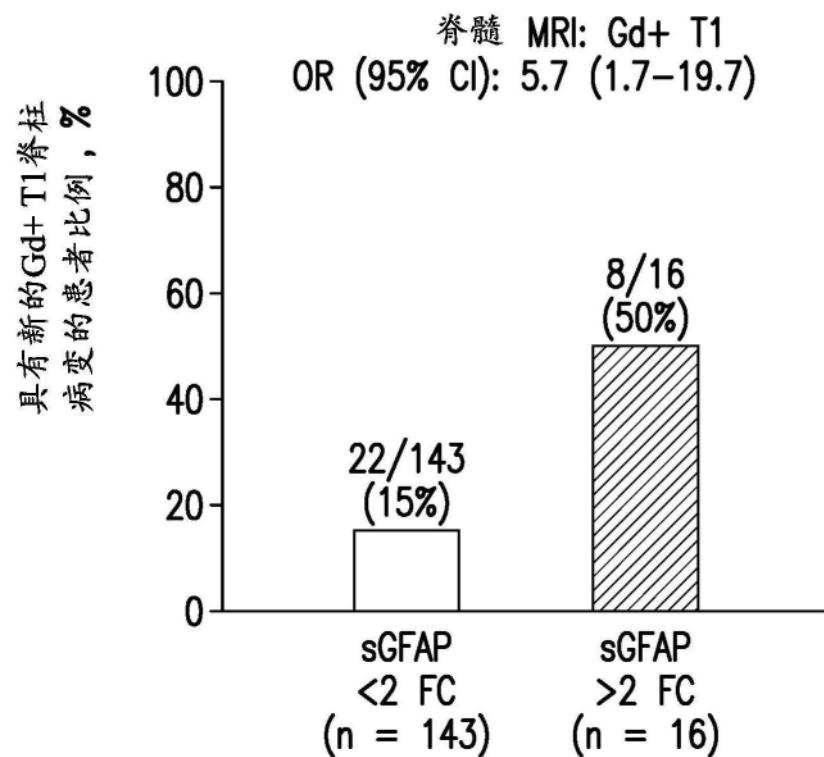


图9D

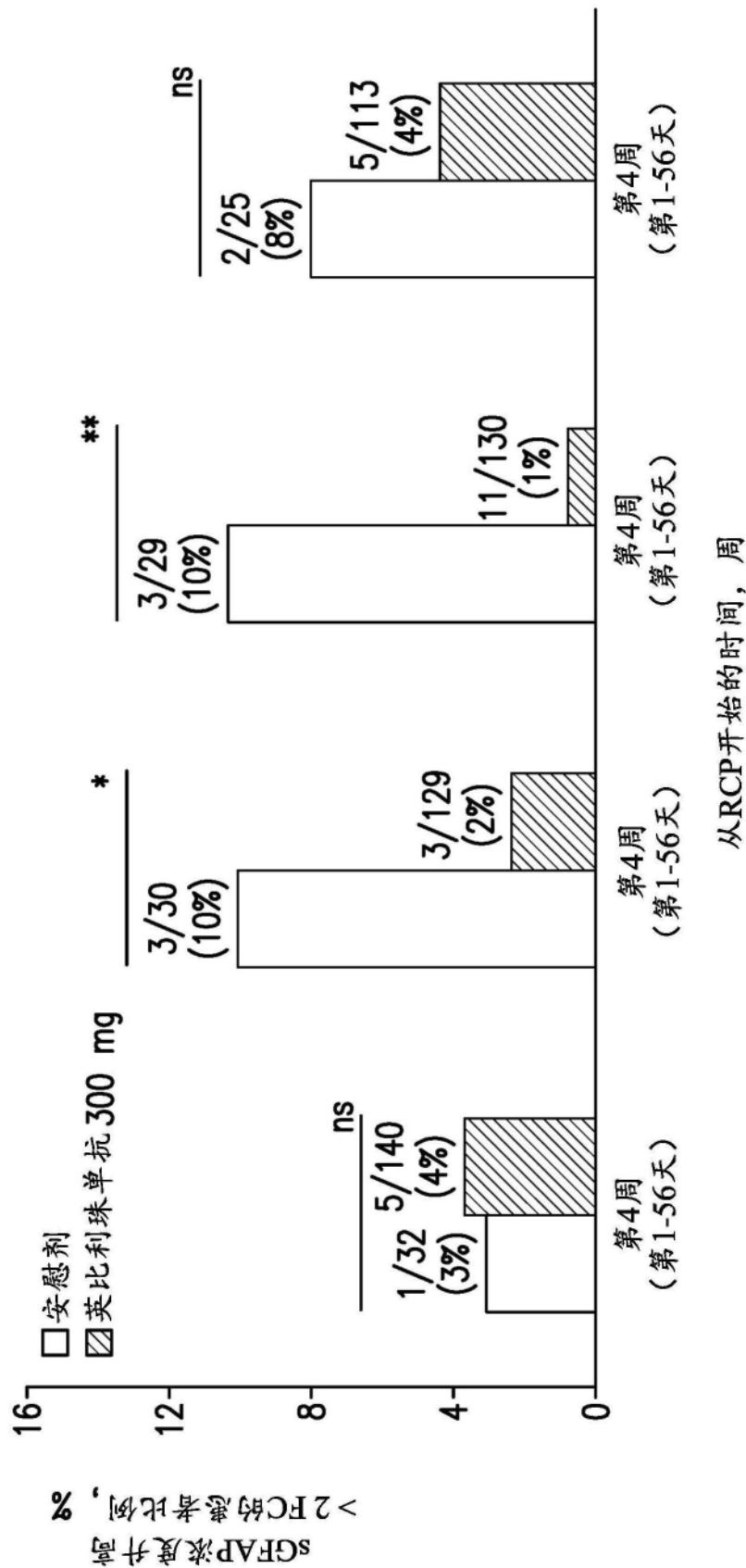


图9E

VIB551 VH:

E	V	Q	L	V	E	S	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L
R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	CDR1				
V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	CDR2			
D	G	D	T	N	Y	N	V	K	F	K	G	CDR2				
D	D	S	K	N	S	L	Y	L	Q	M	N	S	L	K	T	D
T	A	V	Y	Y	C	A	R	CDR3				S	G	F	I	T
CDR3		D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S		

图10A

VIB551 VL:

E I V L T Q S P D F Q S V T P K E K

V T I T C R A S E S V D T F G I S F

CDR1: M N W F Q Q K P D Q S P K L L I H  
CDR2: E

CDR2: A S N Q G S G V P S R F S G S G S G

T D F T L T I N S L E A E D A A T Y

Y C 
$$\begin{bmatrix} Q & Q & S & K & E & V & P & F & T \end{bmatrix}$$
 CDR3

K  
I  
E

图10B

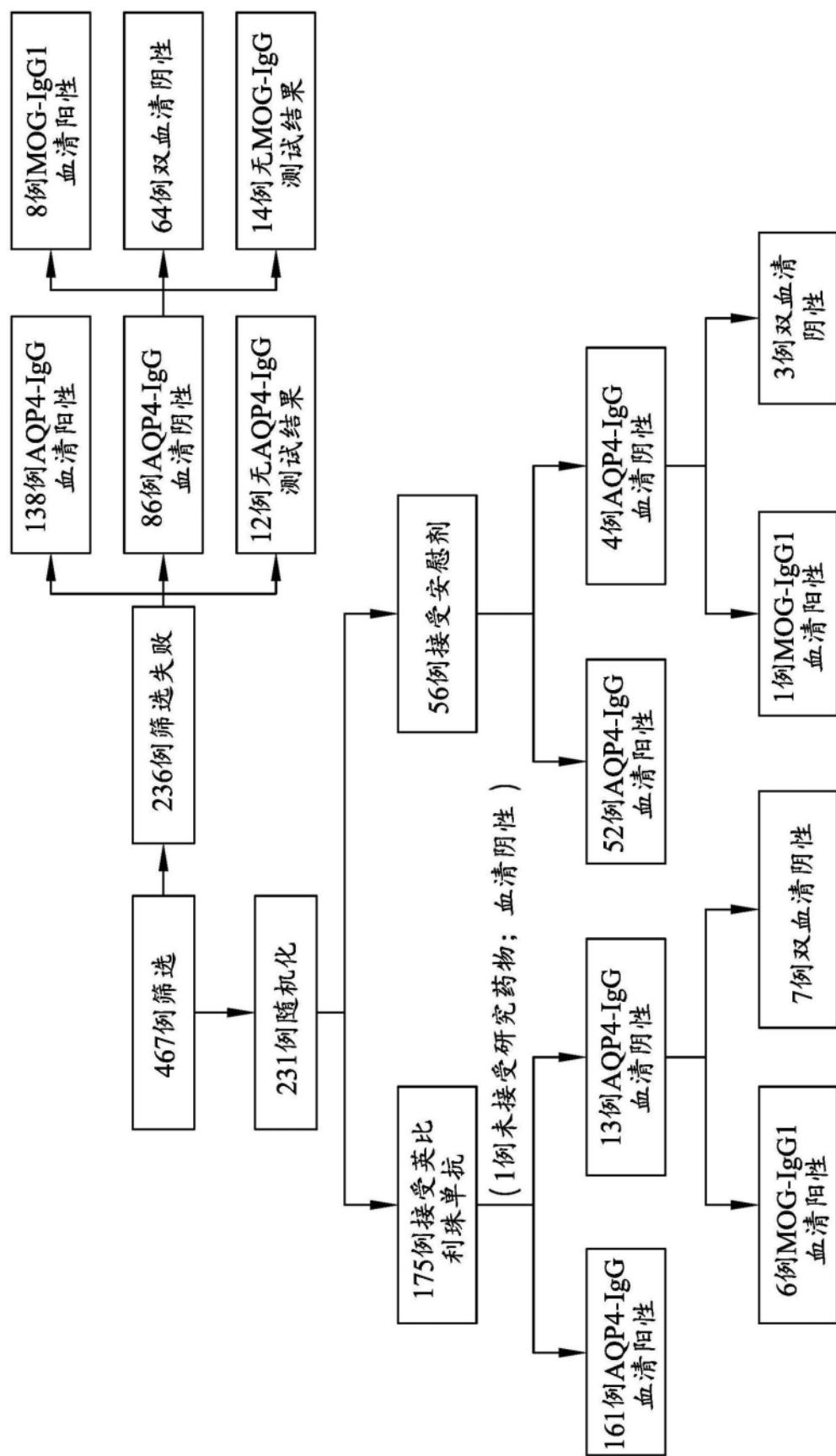


图11A

		AQP4- $\lg G$ 血清阳性 (n=213)	AQP4- $\lg G$ 血清阴性 (n=17)
年龄, 岁	平均值 (SD)	43.0 (12.3)	41.7 (10.6)
	中位数 (范围)	43.0 (18-74)	43.0 (22-56)
性别	女性	200 (93.9%)	9 (52.9%)
	男性	13 (6.1%)	8 (61.5%)
种族	美洲印第安人或阿拉斯加原住民	16 (7.5%)	3 (17.6%)
	亚洲人	45 (21.1%)	2 (11.8%)
	黑人或非裔美国人	19 (8.9%)	1 (5.9%)
	白人	110 (51.6%)	10 (58.8%)
	其他	22 (10.3%)	1 (5.9%)
	检查的多个类型	1 (0.5%)	0 (0%)
族裔	西班牙裔或拉丁裔	40 (18.8%)	3 (17.6%)
病程, 年	平均值 (SD)	2.59 (3.42)	1.23 (1.43)
	中位数 (范围)	1.13 (0.1-22.2)	0.87 (0.2-5.5)
最近发作类型	视神经炎	96 (45.1%)	10 (58.8%)
	脊髓炎	126 (59.2%)	7 (41.2%)
	大脑或脑干	14 (6.6%)	4 (23.5%)
钆增强病变	平均值 (SD)	1.1 (1.1)	0.6 (0.9)
	中位数 (范围)	1.0 (0-5)	0.0 (0-3)
EDSS 分数	平均值 (SD)	2.9 (2.5)	4.3 (3.1)
	中位数 (范围)	2.0 (1-7)	5.0 (1-7)

图 11B

AQP4 血清阴性 N = 17		
主要终点	安慰剂 N=4	英比利珠单抗 N=13
具有AC-确定 的发作的 患者 数 量	0	3 (23.1%)

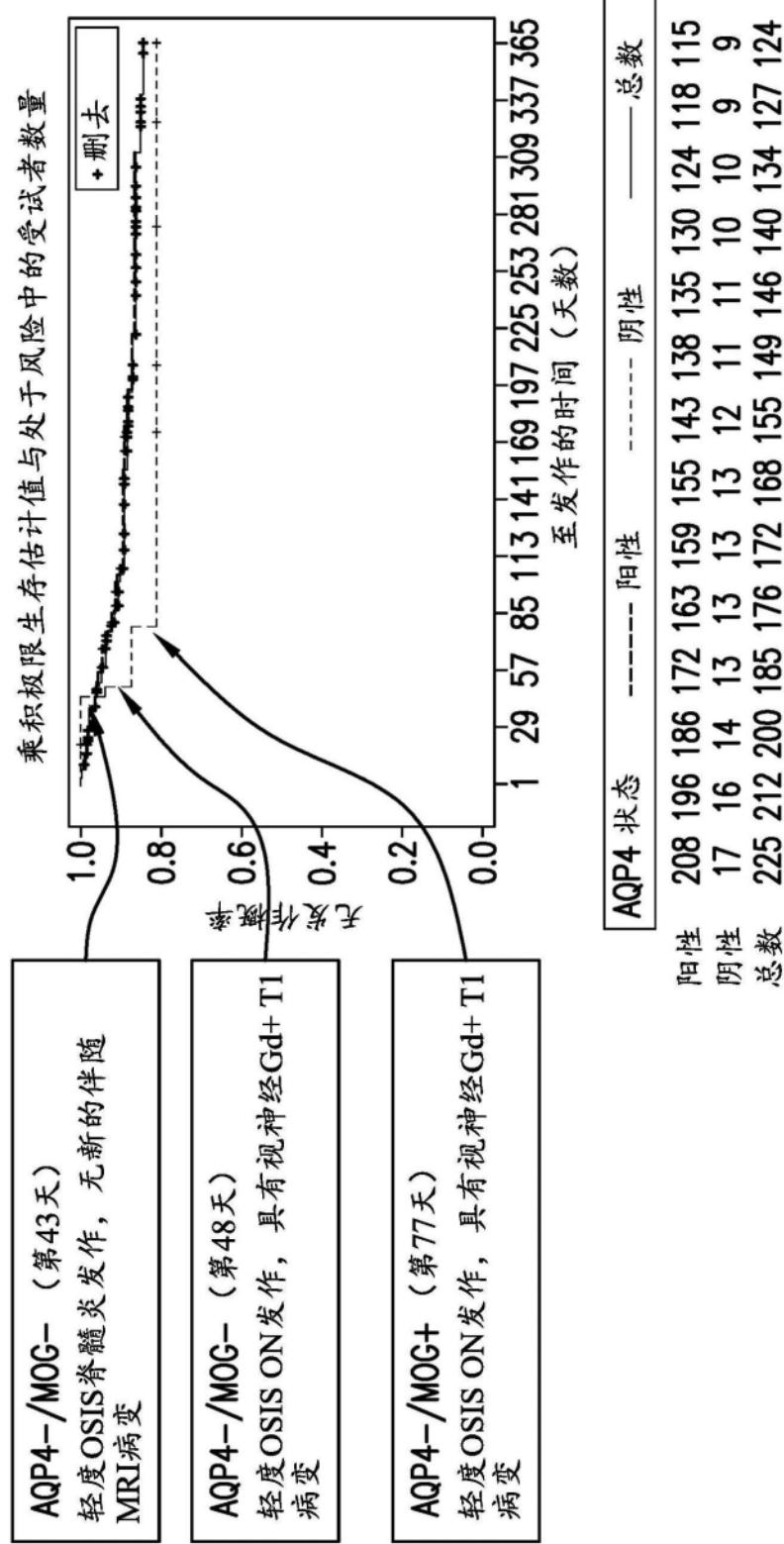
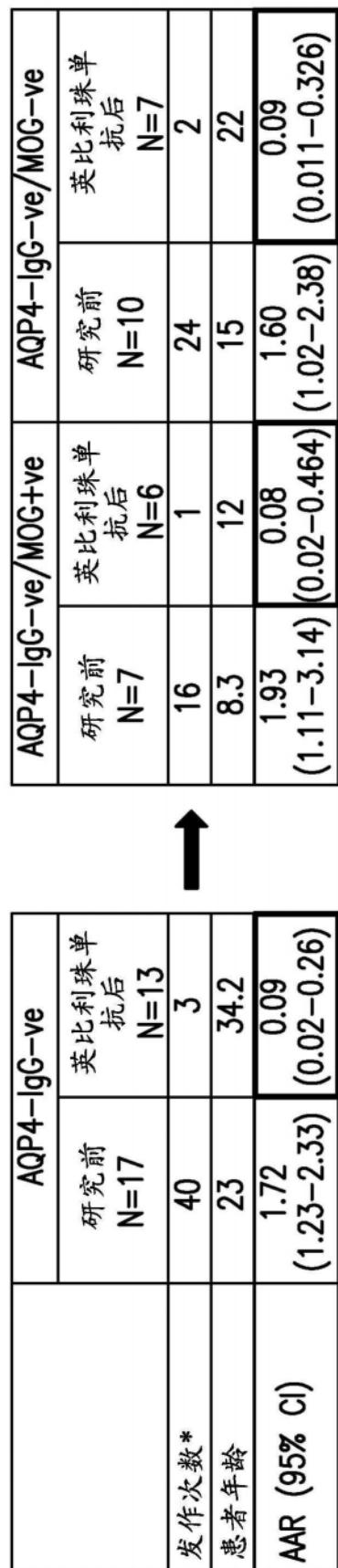


图12



**Table 1: AQP4-IgG-ve/MOG+ve**

	AQP4-IgG-ve/MOG+ve	
	研究前 N=7	英比利珠单 抗后 N=6
AQP4-IgG-ve/MOG+ve	16	1
研究前 N=10	24	2
英比利珠单 抗后 N=7		

**Table 2: AQP4-IgG-ve**

	AQP4-IgG-ve	
	研究前 N=17	英比利珠单 抗后 N=13
发作次数*	40	3
患者年龄	23	34.2
AAR (95% CI)	1.72 (1.23-2.33)	0.09 (0.02-0.26)

\*英比利珠单抗后AC确定的发作

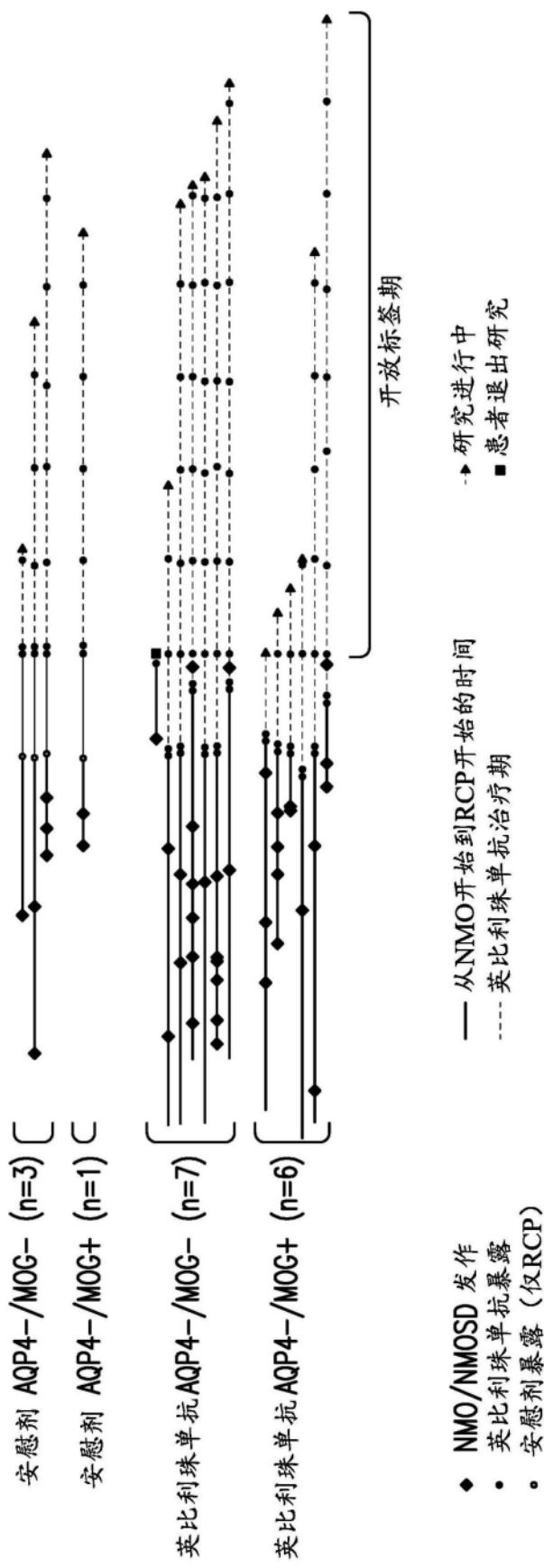


图 14

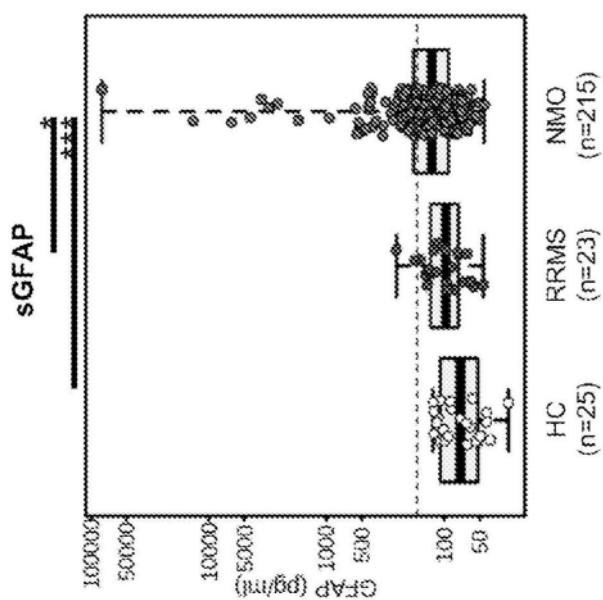


图15A

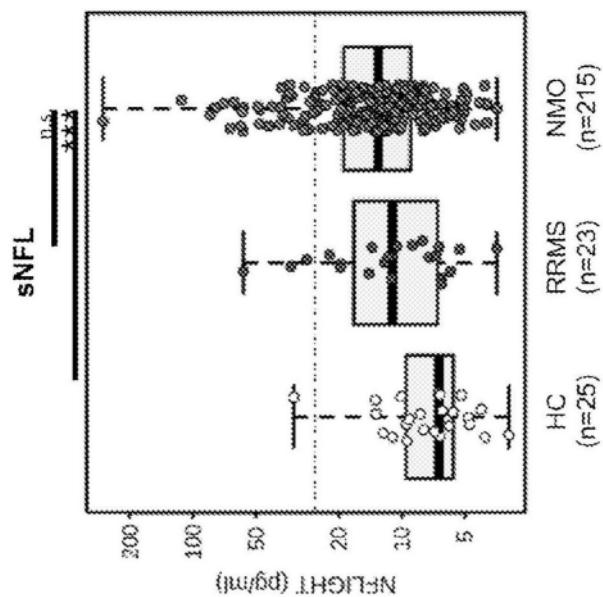


图15B

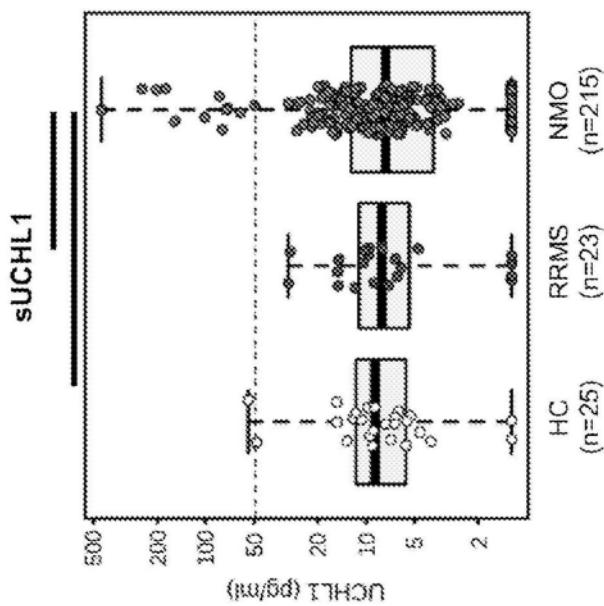


图15C

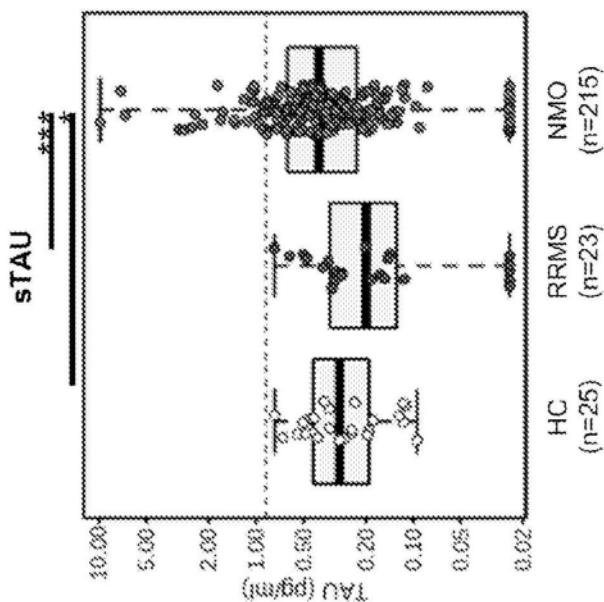


图15D

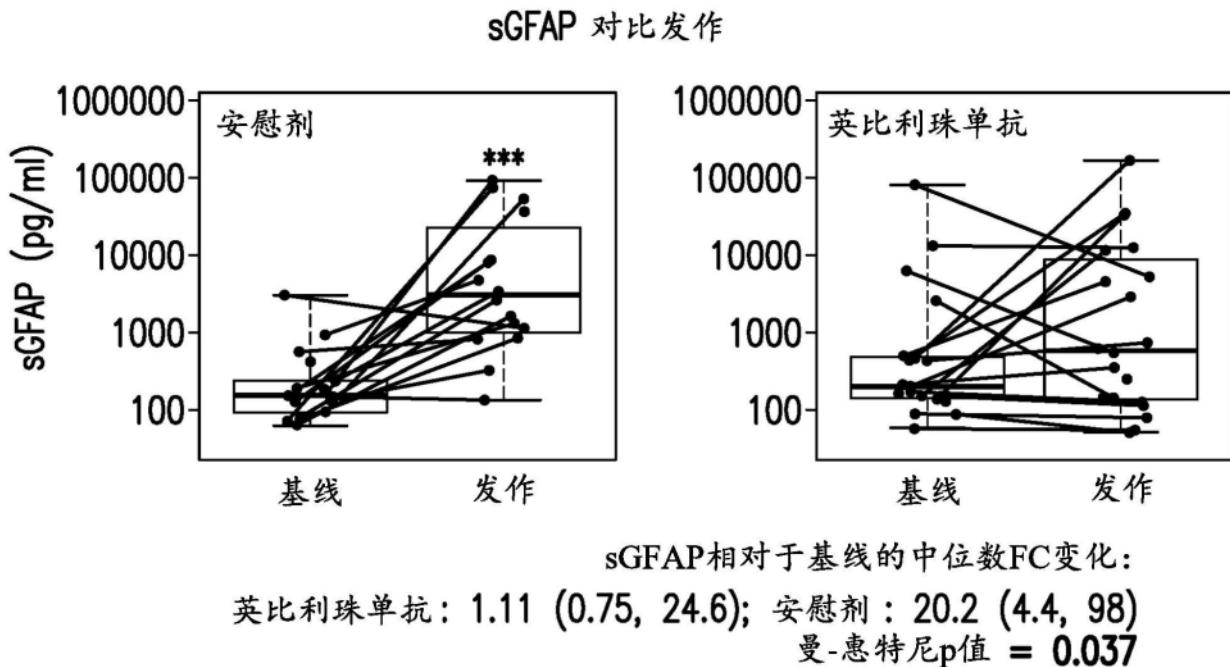


图16A

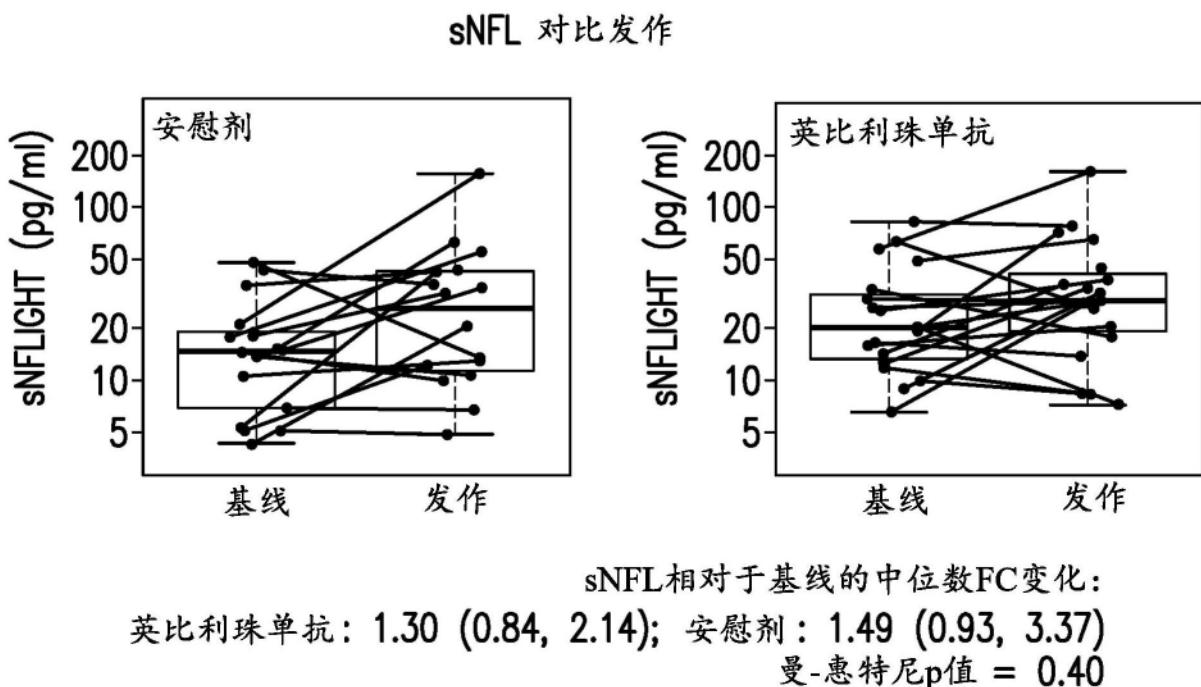
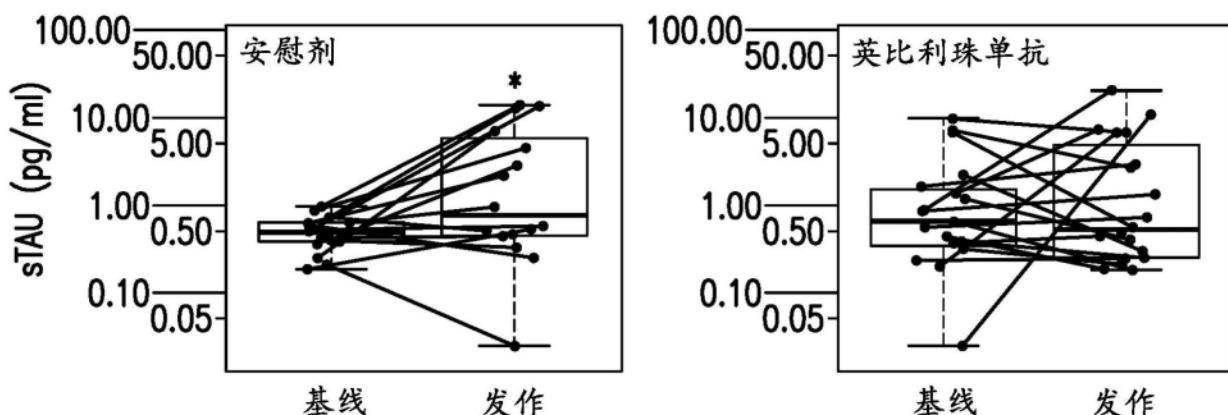


图16B

## sTAU 对比发作

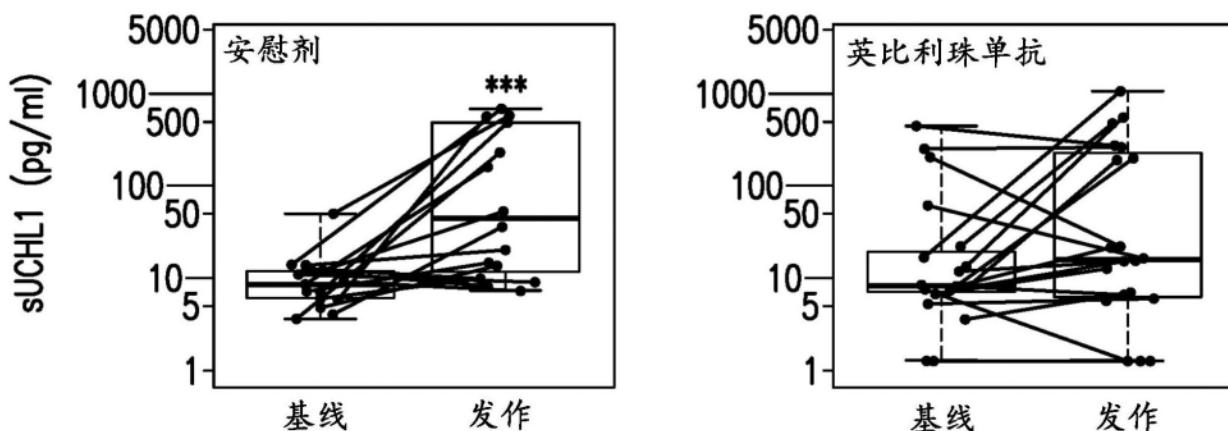


sTAU相对于基线的中位数FC变化:

英比利珠单抗 : 1.09 (0.40, 3.7); 安慰剂 : 2.19 (0.96, 9.46)  
 曼-惠特尼p值 = 0.23

图16C

## sUCHL1 对比发作



sUCHL1相对于基线的中位数FC变化:

英比利珠单抗: 1.85 (0.89, 23); 安慰剂: 6.70 (1.59, 52.4)  
 曼-惠特尼p值 = 0.12

图16D

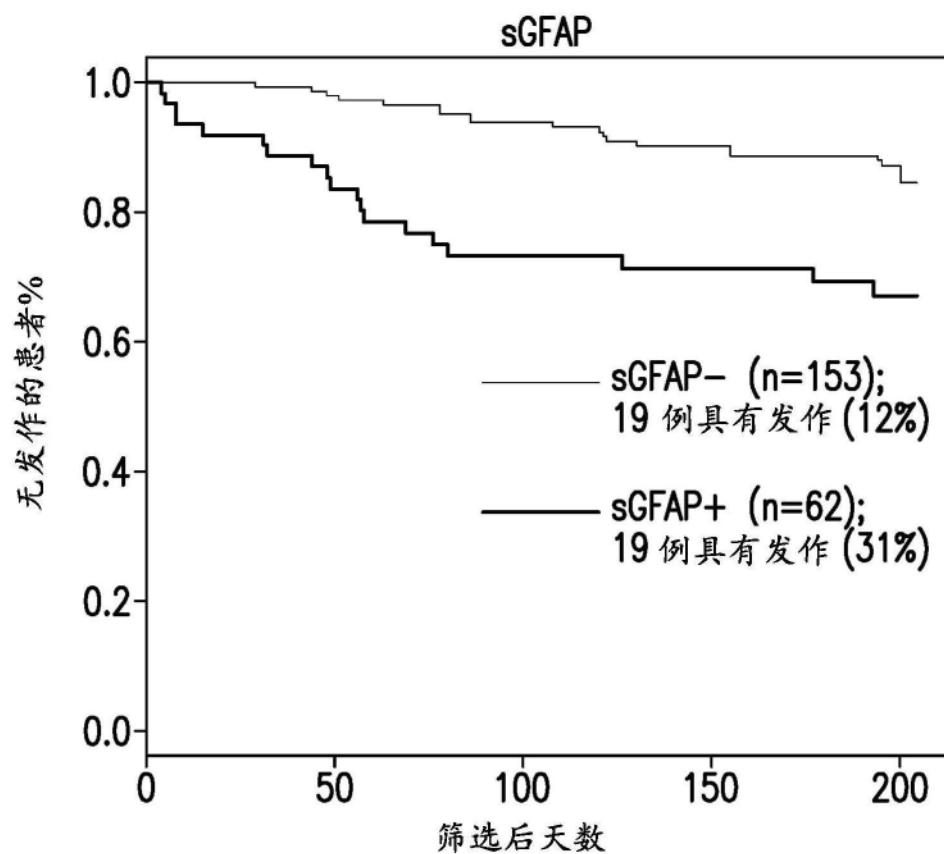


图17A

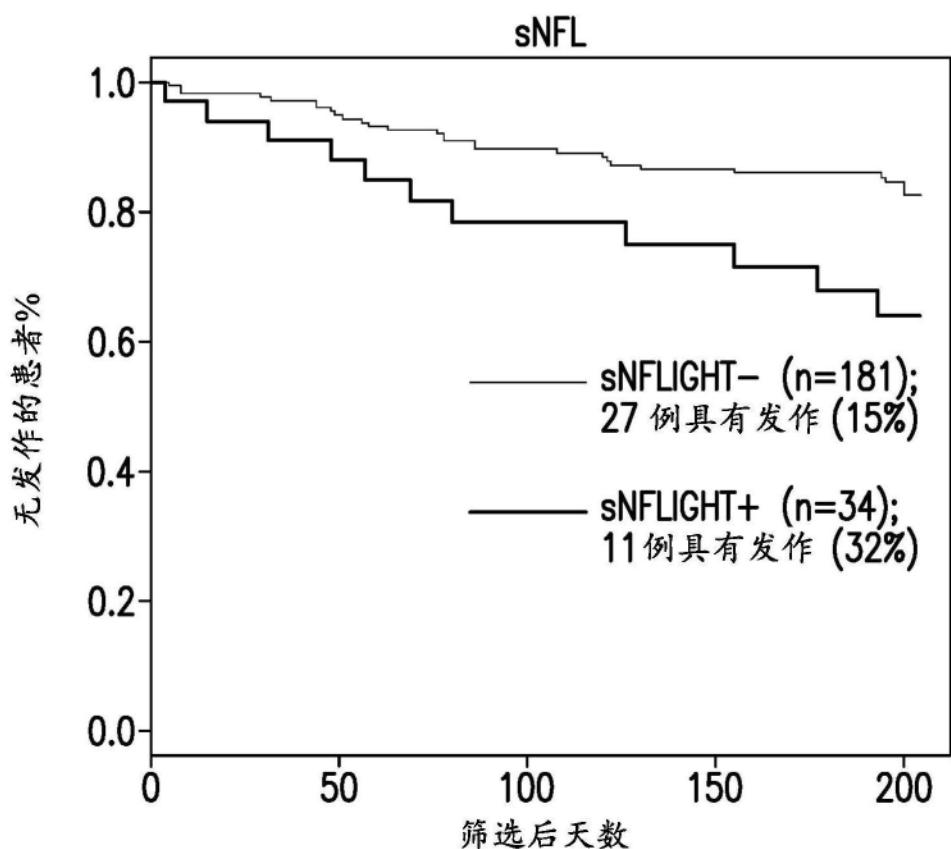


图17B

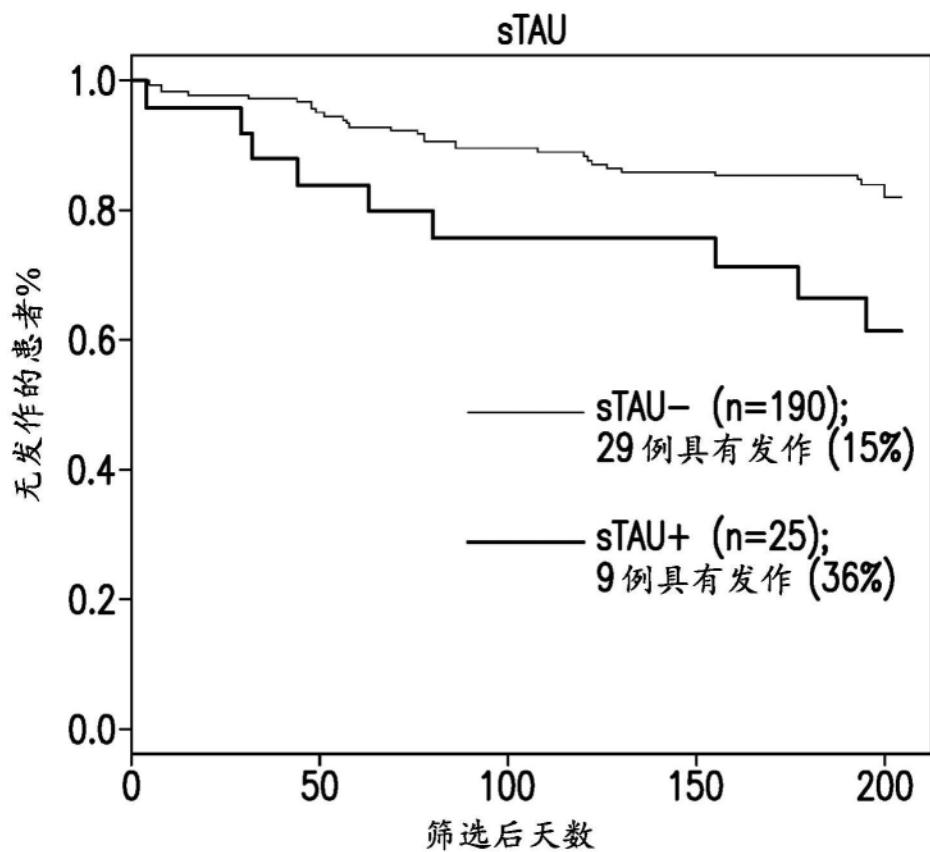


图17C

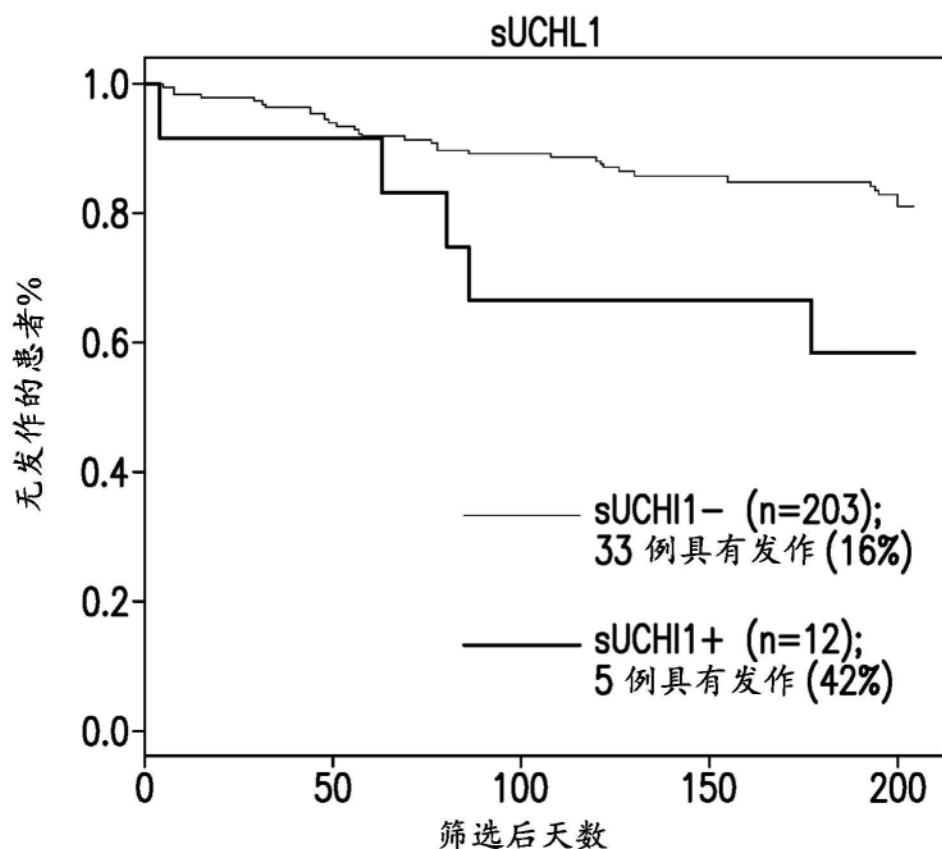


图17D

4种标志物的hi/lo多变量cox  
回归结果

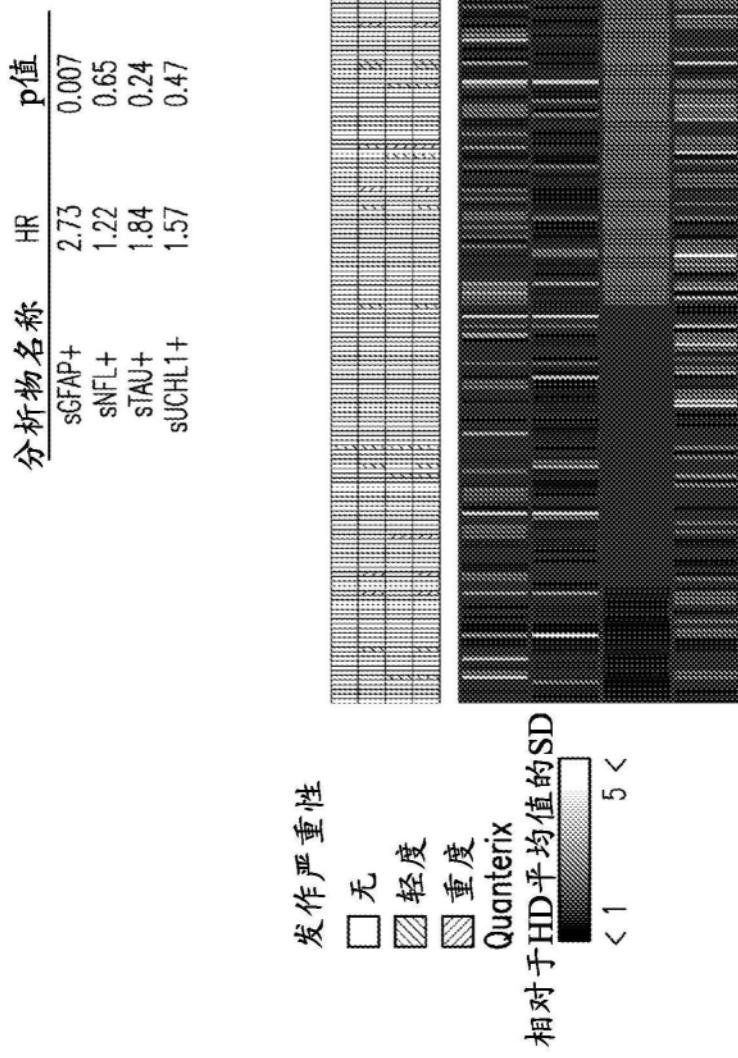


图18

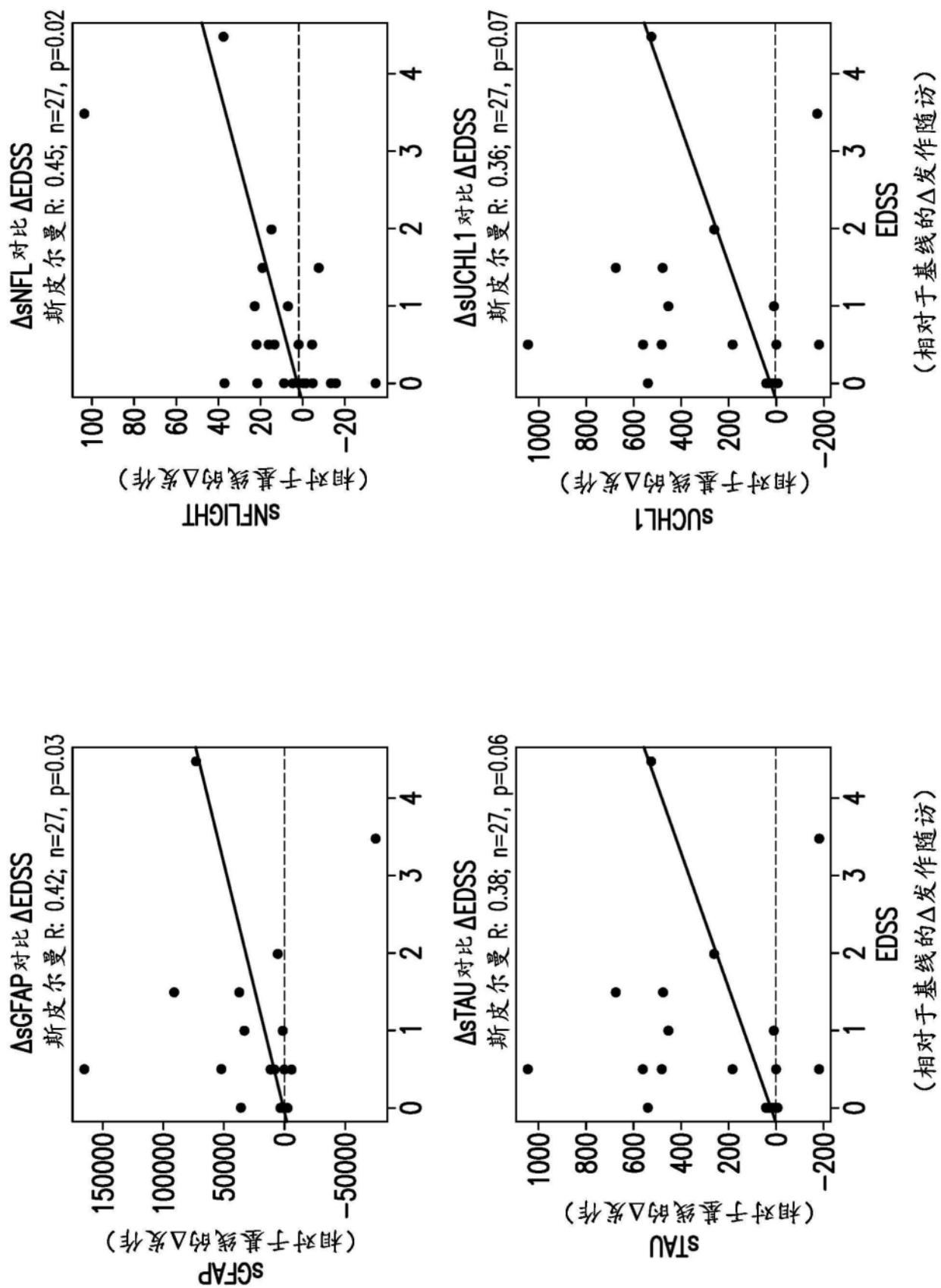


图19

quanterix 测量值变化对比EDSS变化的4向多元回归：

- 多重R平方, 0.47
- 调整后的R平方, 0.37
- p值, 0.008
- 对单个系数的T检验：

分析物名称	估计值 ( 95% CI)*	p值
sGFAP	0.00 (-0.003,0.003)	0.96
sNFL	2.9 (1.0,4.8)	0.006
sTAU	3.5 (-15.4,22.5)	0.70
sUCHL1	0.02 (-0.3,0.4)	0.89

\* 系数估计值反映了在quanterix测量中每100 pg/ml变化对应的EDSS变化

图19(续)