



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110545722 B

(45) 授权公告日 2023. 02. 03

(21) 申请号 201880026828.0
(22) 申请日 2018.03.01
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110545722 A

(43) 申请公布日 2019.12.06
(30) 优先权数据
62/465,622 2017.03.01 US
62/485,705 2017.04.14 US
62/607,188 2017.12.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.10.23
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/020551 2018.03.01
(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/160905 EN 2018.09.07

(73) 专利权人 恩多风投资有限公司
地址 爱尔兰博尔斯布里奇

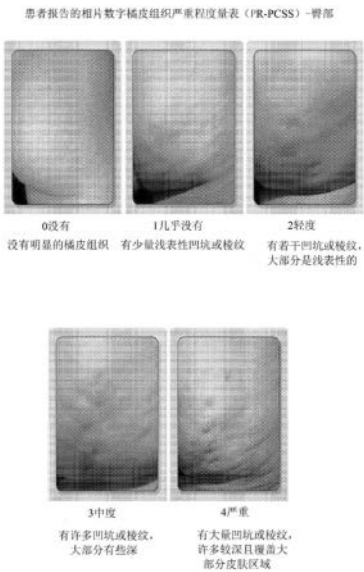
(72) 发明人 J·戴维森 M·麦克莱恩 刘艮舟
(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002
专利代理师 过晓东

(51) Int.Cl.
A61B 5/103 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/107 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61Q 19/06 (2006.01)
(56) 对比文件
Neil S Sadick.Collagenase Clostridium
Histolyticum for the Treatment of
Edematous Fibrosclerotic Panniculopathy
(Cellulite): A Randomized Trial.《Dermatol
Surg》.2019,

审查员 陈煜
权利要求书1页 说明书39页 附图11页

(54) 发明名称
用于评估和治疗橘皮组织的装置和方法

(57) 摘要
本公开涉及一种通过利用相片数字量表来对人类受试者的大腿或臀部上的橘皮组织严重程度进行评级的方法,该相片数字量表提供了从医生到医生以及从患者到患者的可靠结果。



1. 一种用于对人类受试者的受影响区域中橘皮组织严重程度进行评级的经验证的相片数字量表,所述数字量表包括:

3-10个示出一个或多个示例患者的受影响区域的图像,所述示例患者的所述图像中的所述受影响区域与所述人类受试者的受影响区域相对应,其中每个图像具有不同的严重程度,包括数值、描述或二者兼有,所述严重程度基于凹坑的数量和深度,所述数字量表包括CR-PCSS量表或PR-PCSS量表;

其中所述受影响区是臀部或大腿;以及

其中所述数字量表采用重测信度分析进行验证。

2. 根据权利要求1所述的数字量表,其中所述量表包括示出至少2个示例患者的受影响区域的图像。

3. 根据权利要求1所述的数字量表,其中所述量表包括5个图像。

4. 根据权利要求1所述的数字量表,其中所述量表包括显示没有明显脂肪团的受影响区域的图像和显示严重脂肪团的受影响区域的图像。。

5. 根据权利要求1所述的数字量表,其中所述量表是CR-PCSS量表。

6. 根据权利要求1所述的数字量表,其中所述量表是PR-PCSS量表。

7. 根据权利要求4所述的数字量表,其中显示没有明显脂肪团的受影响区域的图像的数值低于显示有严重脂肪团的受影响区域的图像。

8. 根据权利要求7所述的数字量表,其中显示没有明显脂肪团的受影响区域的图像的数值为0。

9. 根据权利要求8所述的数字量表,其中显示有严重脂肪团的受影响区域的图像的数值为4。

10. 根据权利要求4-9中任一权利要求所述的数字量表,其中显示没有明显脂肪团的受影响区域的图像不包含凹坑、凹陷、凸起区域或其任何组合。

11. 根据权利要求4-9中任一权利要求所述的数字量表,其中显示有严重脂肪团的受影响区域的图像包含覆盖大部分受影响区域的大量深凹或隆起,以及大量起伏和严重深度的隆起和凹陷交替区域,或二者兼有。

用于评估和治疗橘皮组织的装置和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2017年3月1日提交的美国临时申请序列第62/465,622号、2017年4月14日提交的序列第62/485,705号以及2017年12月18日提交的序列第62/607,188号的优先权,在法律允许的最大范围内,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及评估和治疗水肿性胶原纤维硬化 (EFP或橘皮组织) 的领域。

背景技术

[0004] 水肿性胶原纤维硬化 (EFP), 通常称为橘皮组织, 定义为皮下组织的局部代谢紊乱, 其导致皮肤的轮廓异常。该病症表现为皮肤凹坑, 特别是在臀-股区域。EFP是由以下原因造成: 皮下脂肪小叶通过皮下连接而突出和/或穿过皮下层并将真皮连接到下层筋膜的胶原隔膜缩短。这会形成凹凸不平的表面。EFP是一种医疗状况, 其导致皮肤出现可能在美容上不可接受的改变, 并且估计影响了85%至98%的青春期后女性。

[0005] 尚未完全了解EFP的病理生理学, 但存在3种主要理论: 由细胞间基质的过度亲水性引起的水肿、区域微循环的改变, 以及女性相对于男性的胶原性皮下组织的不同解剖构造。

[0006] 已知EFP与全身性肥胖症不同。在全身性肥胖症中, 脂肪细胞经历肥大和增生, 其不限于骨盆、大腿和腹部。在EFP的区域, 脂肪细胞的生理和生化特性与其他地方的脂肪组织不同。一般, 代谢稳定的脂肪细胞是EFP易发区域的特征; 因此, 与具有最大响应性的内脏脂肪相比, 在EFP组织中对儿茶酚胺诱导的脂解作用的响应性较低。

[0007] 皮下脂肪叶通过薄的、通常是刚性的胶原结缔组织束彼此分开, 该胶原结缔组织穿过脂肪层并将真皮连接到下层筋膜。这些隔膜可稳定皮下组织并分割脂肪。在EFP中, 纤维化导致的胶原隔膜的缩短引起在骨小梁的插入点处的收缩, 造成表征EFP的凹陷。患有EFP的女性中, 具有较薄的垂直皮下隔膜的百分比高于男性。体重增加会使EFP更加明显, 但即使在较瘦身体中也可能存在。遗传学也可能发挥作用, 因为EFP倾向于在家族中运行。

[0008] 已经尝试一些疗法治疗橘皮组织; 但是, 还没有经批准的药理学治疗。尽管存在多种治疗形式, 但几乎没有科学证据表明任何这些治疗是有益的。事实上, 许多证据都是轶事的、主观的或仅基于患者的自我评估。针对EFP的一些历史治疗包括减肥、外用药剂、按摩、抽脂、美塑疗法、射频、皮下切除和动力皮下切除, 以及激光治疗; 这些治疗方法中的一些可能会增大副作用的风险。

[0009] 仍然需要安全有效的疗法来改善患有橘皮组织的女性的美学效果。为了有效地治疗橘皮组织, 治疗方法可能需要破坏由胶原构成的真皮隔膜并使皮肤凹陷, 而这另许多女性烦恼。

[0010] XIAFLEX® (胶原酶溶组织梭状芽胞杆菌 (*Clostridium histolyticum*), 或CCH, 或EN3835) 是一种生物制剂, 其在美国、欧盟、加拿大、澳大利亚和日本被批准用于治疗患有

掌腱膜挛缩症 (DC) 并伴有明显索状组织的成年患者, 并且在美国和欧盟 XIAFLEX® 被批准用于在疗法开始时治疗患有阴茎硬结症 (PD) 并伴有明显斑块和至少 30 度的阴茎弯曲畸形。XIAFLEX® (在欧洲也称为 XIAPEX) 包括来自溶组织梭状芽胞杆菌的两种胶原酶亚型的组合。总之, 胶原酶亚型被认为能够协同作用以破坏胶原结构的结合。先前针对后外侧大腿或臀部患有 EFP 的 150 个女性进行的剂量范围研究显示, 与安慰剂相比, 多达 3 次的 0.84mg 的 CCH 注射显著改善了 EFP 外观 ($P < 0.05$)。Goldman MP 等人《美国皮肤病学会杂志 (J AM ACAD DERMATOL)》(2015; 72 (增刊 5) 摘要 1721)。

[0011] 治疗结果可由医师和/或患者进行评估。为此, 美国食品和药物管理局 (FDA) 发布了行业指南: “患者报告的结果指标: 用于医疗产品开发以支持标签申请” (2009)。其描述了 FDA 如何审查和评估现有的、修改的或新创建的患者报告结果仪器, 用于支持批准的医疗产品标签的申请。

[0012] 已经通过使用各种相片数字和其他量表以多种方式评估橘皮组织的外观。这些量表包括 Hexsel 橘皮组织严重度量表 (“Hexsel CSS”) 和整体美容程度改善量表 (“GAIS”)。Hexsel 等人在《欧洲皮肤病学会杂志 (J. EUR. ACAD. DERMATOL. Venereol.)》(2009 年 5 月; 23 (5): 523-8) 中的 “一种经验证的相片数字橘皮组织严重程度量表” 中描述了 Hexsel CSS。简言之, Hexsel CSS 在五种临床形态学特征上对患者的橘皮组织进行评分: (A) 明显凹陷的数量; (B) 凹陷的深度; (C) 皮肤表面改变的形态学外观; (D) 松弛、弛缓或松垂皮肤的等级; (E) 最初由 Nurnberger 和 Muller 描述的分类量表 (Nurnberger 等人, “所谓的橘皮组织: 一种虚构的疾病”《皮肤病外科肿瘤杂志 (J. DERMATOL. SURG. ONCOL.)》(1978; 4: 221-229)。通过使用 20 张独立的相片 (即, 5 种形态特征各 4 张), 每个项目的严重程度为 0 到 3 级, 并且合并以提供最终得分总和, 数字范围为 0 到 15。基于最终的数字得分, 将橘皮组织进一步分为轻度、中度或重度。

[0013] 虽然据报道, 总的来看, Hexsel CSS 在用于臀部和大腿后部的橘皮组织时是可靠且一致的, 但是 “松弛、弛缓或松垂皮肤的大小等级不利于量表的最终的一致性”。Almeida 等人: “对西班牙女性人群应用橘皮组织严重程度量表的观察者内和观察者间信度”《欧洲皮肤病学会杂志 (J. EUR. ACAD. DERMATOL. VENEREOL.)》(2013 年 6 月; 27 (6): 694-8)。此外, 由于所需步骤的数量, Hexsel CSS 并未提供用于评估橘皮组织严重程度的简明手段。其较复杂且依赖于用户将多个子类别的结果合并得到最终得分。

[0014] GAIS 是 5 点量表, 对比研究者判断的预处理对整体美容程度改善进行评级。一般来说, 片面的评级类别是 “更差”、“没有变化”、“改善”、“很大改善” 和 “非常大改善”。

[0015] 因此, 现有技术的这些量表具有许多缺点, 包括缺少从医生到医生和从患者到患者的准确性。因此, 本领域仍需要一种用于对橘皮组织的性质和程度进行评估、量化和评级的可靠、一致的方法。

发明内容

[0016] 本公开满足上述需要, 并且涉及可用于橘皮组织的诊断、评估和治疗的新颖的、经验证的量表。其进一步涉及治疗橘皮组织的方法, 特别是将从溶组织梭状芽胞杆菌获得或衍生的治疗有效量的胶原酶 (例如, XIAFLEX®) 施用于有需要的受试者, 并且随后利用该新颖的量表评估改善的程度。本公开的量表可以与针对橘皮组织的任何治疗剂或治疗一起

使用以：(a) 建立治疗前基线；(b) 在治疗期间评估进展；或 (c) 在治疗后评估疗效。

[0017] 在一个实施例中，本公开提供了一系列3到15个相片、图解、图示、计算机图像、3D模型、MRI图像、温谱图、超声波图等，其分别具有不同的橘皮组织严重程度评级或级别。量表由医师/临床医生和患者使用。本文所述的特定胶原酶治疗的功效可以基于包括临床医生评级和患者评级的复合终点，其中用于相同受试者的两个量表中均显示改善，即，同时以临床医生量表和患者量表展示预先设定的改善级别。

[0018] 在另一个实施例中，本公开描述了一种用于评估人类受试者的臀部或大腿的橘皮组织的严重程度的量表，该量表包括示出人的臀部或大腿区域的3至10个相片、图解、模型、图像或图示，该相片、图解、模型、图像或图示基于橘皮组织的特征按照不同类别来组织，所述类别表示严重程度的级别；特征选自由以下组成的群组：凹坑的数量和深度；并且其中当量表由多个临床医生采用时，至少40%的临床医生为受试者的橘皮组织的区域指定相同的严重程度级别。在某些实施例中，临床医生在至少50%的患者，或者至少60%、或至少70%、或至少80%、或至少90%或约100%的患者中提供相同的严重程度级别。

[0019] 在另一方面，提供了用于对患者进行临床评估的量表和方法，该评估包括通过应用本发明的量表进行的基线评估。量表可以包括对应于不同严重程度类别的成行或成列的相片。例如，量表可以包括对应于不同严重程度类别的相片行随附的标签和基于词语的描述。基于词语的描述或标签可以包含以下词语：没有、几乎没有、轻度、中等和严重。这些词语之后是解释性词语，其描述了在指示严重程度类别的照片行中常见的一个或多个特征。

[0020] 在另一个实施例中，本公开涉及经验证的5点相片数字量表，例如临床医生报告的相片数字橘皮组织严重程度量表 (CR-PCSS) 和患者报告的相片数字橘皮组织严重程度量表 (PR-PCSS)。参见图2A-E、图3A-E、图4A-E图5A-E。这些相片数字量表被设计成将橘皮组织的严重程度量化为5个级别。这些经验证的CR-PCSS和PR-PCSS量表特别适用于 (a) 建立治疗前基线；(b) 在治疗期间评估进展；或 (c) 在治疗后评估疗效。

[0021] 在使用量表过程中，临床医生或患者将一个象限 (左臀部、右臀部、左后外侧大腿或右后外侧大腿) (也称为患者的治疗区域) 与CR-PCSS (参见针对临床医生的图3和图5) 或PR-PCSS (参见针对患者的图2和图4) 上的图片、标签和叙述语进行比较，并将患者的橘皮组织状况与CR-PCSS或PR-PCSS的严重程度的级别中的一个进行匹配。五个严重程度级别为：没有、几乎没有、轻度、中等和严重。为评估臀部和评估大腿设计单独的量表；两者均使用相同的5点严重程度级别，但针对每个区域定制了不同的描述。

[0022] 还公开了一种评估人类受试者的橘皮组织严重程度的方法，包括：(a) 选择大腿或臀部上要评估的受影响区域；(b) 将大腿或臀部的受影响区域与一系列相片进行比较，每张相片具有如图2至图5中所描述的数字；(c) 识别外观上与大腿或臀部的受影响区域最接近的相片；(d) 读取与所识别的相片相对应的数字；(e) 识别契合度最接近大腿或臀部或大腿或臀部的受影响区域的标签；其中利用量表在至少50%的评估者之间产生一致性。

[0023] 在一些实施例中，当使用CR-PCSS量表的方法由多个临床医生采用时，在对患者进行筛选和第1天预处理时，至少40%的临床医生给予患者的橘皮组织区域相同的橘皮组织严重程度评级。或者，在其他实施例中，临床医生在约50%、或约60%、或约70%、或约80%、或约90%、或约100%的患者中提供此类相同的评级。

[0024] 还公开了一种用于治疗或减轻有需要的患者的橘皮组织的方法，包括：(a) 使用一

个或多个经验证的量表建立基线来评估患者的橘皮组织的严重程度；(b) 将治疗有效量的CCH注射到患者的大腿或臀部的受影响区域；以及(c) 使用一个或多个经验证的量表来评估这种注射带来的改善。

[0025] 在一个方面，在一次或多次注射中，每次治疗期注射的CCH的量为约0.01mg至2mg。在本发明中可以使用任何合适的胶原酶组合物。相隔约10至60天，可能发生1至8次的治疗期。

[0026] 在另一实施例中，在治疗后约71天，相较于基线，接受胶原酶治疗的患者的CR-PCSS和PR-PCSS得分均具有大于等于2点的改善，或者在治疗后约71天，相较于基线，CR-PCSS和PR-PCSS得分均具有大于等于1点的改善。在治疗后约6个月时，相较于基线，这些患者的CR-PCSS和PR-PCSS得分具有大于等于2点的改善，或者在治疗后约6个月时，相较于基线，CR-PCSS和PR-PCSS得分均具有大于等于1点的改善；或者在治疗后约12个月时，相较于基线，CR-PCSS和PR-PCSS得分均具有大于等于2点的改善；或者在治疗后约12个月时，相较于基线，CR-PCSS和PR-PCSS得分均具有大于等于1点的改善。此外，在治疗后约22天、43天、90天或180天，相较于基线，这些患者的CR-PCSS和PR-PCSS得分均具有大于等于2点或大于等于1点的改善。

[0027] 在一些实施例中，在治疗后约6个月时，相较于基线，患者的CR-PCSS和PR-PCSS得分均表现出大于等于3点的改善，或者在治疗后约12个月时，相较于基线，CR-PCSS和PR-PCSS得分均具有大于等于3点的改善，或者在治疗后约12个月时，相较于基线，CR-PCSS和PR-PCSS得分均具有大于等于3点的改善。此外，在治疗后约22天、43天、90天或180天，相较于基线，这些患者的CR-PCSS和PR-PCSS得分均有大于等于3点的改善。在另一方面，胶原酶治疗表现出耐久性(如本文所定义的)。

[0028] 根据以下描述、附图、示例和权利要求，本发明量表、方法等的其他实施例将是显而易见的。从前面和后面的描述中可以理解，本文所述的各个和每个特征，以及这些特征中的两个或更多的各个和每个组合，被包含在本公开的范围之内，前提是此类组合中包含的特征是不相互矛盾的。另外，可以从任何实施例或方面明确排除任何特征或特征的组合。在以下描述和权利要求中阐述了另外的方面和实施例，特别是当结合所附示例和附图考虑时。

附图说明

[0029] 该专利或申请文件包含至少一幅彩色附图。具有彩色附图的本专利或专利申请公开的副本将在请求和支付必要费用后由专利局提供。

[0030] 通过参考以下参考附图的详细描述，将更容易理解实施例的前述特征，其中：

[0031] 图1是橘皮组织的解剖结构的图示。

[0032] 图2A至图2E是描绘大腿的PR-PCSS的一系列相片。

[0033] 图3A至图3E是描绘大腿的CR-PCSS的一系列相片。

[0034] 图4A至图4E是描绘臀部的PR-PCSS的一系列相片。

[0035] 图5A至图5E是描绘臀部的CR-PCSS的一系列相片。

[0036] 图6A和图6B是一系列相片，其描绘了分别用CCH或安慰剂治疗的两名患者臀部上的橘皮组织的治疗前和治疗后的情况，并且相应地，分别在CR-PCSS和PR-PCSS评级方面具

有2点改善的反应或者评级无变化。

[0037] 图7是可用于对橘皮组织凹坑施用CCH或安慰剂的注射技术的图示。

[0038] 图8是研究设计的示意图。

[0039] 图9是报告了在CCH或安慰剂治疗后第71天的主要和次要终点的复合反应的图表。

[0040] 图10A和图10B是描绘用CCH治疗的患者臀部上的橘皮组织的治疗前和治疗后情况的一系列相片,并示出了相较于基线评估的2点复合反应。

[0041] 图11A和图11B是描绘用CCH治疗的患者臀部上的橘皮组织的治疗前和治疗后情况的一系列相片,并示出了相较于基线评估的1点复合反应。

[0042] 图12A和图12B是描绘用CCH治疗的患者臀部上的橘皮组织的治疗前和治疗后情况的一系列相片,并示出了基于PR-PCSS的1点反应。

[0043] 图13A和图13B是描绘用安慰剂治疗的患者臀部上的橘皮组织治疗前和治疗后情况的一系列照片,并示出了CR-PCSS或PR-PCSS得分没有变化。

[0044] 图14是示出治疗组基于来自2b期研究的所有可用数据按照CR-PCSS从基线到第71天的变化的概率分布的条形图。

[0045] 图15是示出治疗组基于来自2b期研究的所有可用数据的CR-PCSS中从基线到第71天的变化的累积分布函数(CDF)的条形图。

[0046] 图16是示出治疗组基于来自2b期研究的所有可用数据按照CR-PCSS从基线到第71天的变化的概率分布的条形图。

[0047] 图17是示出治疗组基于来自2b期研究的所有可用数据按照CR-PCSS从基线到第71天的变化的累积分布函数(CDF)的条形图。

[0048] 本申请文件包含至少一副彩色附图。具有彩色附图的本专利申请公开的副本将在请求并支付必要的费用时由专利局提供给第三方。

具体实施方式

[0049] 现在将在本文中充分描述各个方面和实施例。然而,这些方面和实施例可以按照不同的形式体现并且不应被解释为是限制性的;相反地,提供这些实施例使得本公开可以透彻和完整,并且可以充分向本领域技术人员传达本发明主题的范围。本文引用的所有出版物、专利和专利申请,无论上文或下文,均通过引用整体并入本文。

[0050] A. 定义

[0051] 除非另有定义,否则本文使用的所有术语和短语包括术语和短语在本领域中已经获得的含义,除非清楚地指出相反情况或从使用术语或短语的上下文中清楚地可见。尽管与本文所述那些类似或等同的任何方法和材料可用于实践或测试本发明,但现在描述特定的方法和材料。

[0052] 除非另有说明,否则各个数值的使用被描述为近似值,就好像这些值之前有单词“约”或“近似”。类似地,除非另有明确说明,否则本申请中指定的各种范围内的数值被描述为近似值,好像所述范围内的最小值和最大值之前均有单词“约”或“近似”。以这种方式,可以使用高于和低于所述范围的变化来实现与范围内的值基本相同的结果。如本文所用,当提及数值时,对于与所公开主题最密切相关的本领域普通技术人员或与所讨论的范围和元素相关的领域,术语“约”和“近似”应具有其简单和普通的含义。从严格的数字边界扩大的

数量取决于许多因素。例如,可以考虑的一些因素包括元素的临界性和/或给定变化量将对所要求保护的主题的性能产生的影响,以及本领域技术人员已知的其他考虑因素。如本文中所使用的,对不同数值使用不同数量的有效数字并不意味着限制词语“约”或“近似”的使用将如何用于拓宽特定数值或范围。因此,一般来说,“约”或“近似”拓宽了数值。此外,范围的公开旨在作为连续范围,包括最小值和最大值之间的每个值和通过使用术语“约”或“近似”所提供的对范围的扩展。因此,本文中对数值范围的叙述仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独值的简写方法,并且每个单独值并入本说明书中,如同其在本文中单独引用一样。

[0053] 本文中所使用的“受影响区域”是指用CCH或任何其他针对橘皮组织的治疗剂或治疗进行治疗的橘皮组织的象限(下文定义)或其他区域。

[0054] 本文中所使用的“临床医生报告的相片数字橘皮组织严重程度量表(CR-PCSS)”是图3A至图3E和图5A至图5E中所示的由医师/临床医生使用的相片数字量表,其被设计用于将橘皮组织的严重程度量化为5个级别。

[0055] 本文中所使用的“复合反应者”是指按照PR-PCSS和CR-PCSS均具有至少2个橘皮组织严重程度级别改善的患者。

[0056] 本文中所使用的“耐久性”是指:1)从受试者成为2级复合反应者的就诊日期到2次连续就诊的第一日期为止,在该第一日期评估评级回复并保持在基线评级;2)从受试者成为1级复合反应者的就诊日期到2次连续就诊的第一日期为止,在该第一日期评估评级回复并保持在基线评级。

[0057] 本文中所使用的“图像”表示相片、图解、图示、模型、3D模型、计算机生成的图像、MRI图像等。

[0058] “任选的”或“任选地”是指随后描述的元素、组分或情况可以出现或可以不出现,从而使得描述包括其中该元素、组分或情况出现的实例和不出现的实例。

[0059] 如本文中所使用的“患者报告的相片数字橘皮组织严重程度量表(PR-PCSS)”是图2A至图2E和图4A至图4E中所示的相片数字量表,其被设计用于将橘皮组织的严重程度量化为5个级别。

[0060] 如本文中所使用的“相片数字”是指使用一系列相片、图解、图示、模型、3D模型、计算机生成的图像、MRI图像、图像等,各自在量表中指定了不同级别的橘皮组织严重程度。

[0061] 本文中所使用的“象限”是指患者的左臀部、右臀部、左后外侧大腿或右后外侧大腿。

[0062] 术语“受试者”或“患者”在本文中可互换使用,并且指人类或其他哺乳动物。

[0063] 如本文中所使用的,术语“治疗有效量”是指刺激或促使所需有益结果所需要的生物活性剂的量。所采用的生物活性剂的量将是递送实现期望结果所需量的生物活性剂所必需的量。在实践中,这将根据所递送的特定生物活性剂、递送部位以及将生物活性剂递送到受影响区域的皮肤中的溶解和释放动力学而有较大变化。

[0064] 本文中所使用的术语“治疗期”是指在单次就诊时用治疗有效量的至少一种可用于治疗橘皮组织的活性剂对受影响区域的进行一次或多次注射或治疗。

[0065] 本文中所使用的术语“经验证”、“有效性”或“验证”是指证明特定量表是准确和可靠的过程,包括视觉评估的可重复性以确保可以始终如一地获得相同的结果。验证进一步

检查了量表的精度、准确度和灵敏度,以确认其所采取的量度是可靠、可重复且稳健的。

[0066] B. 引言

[0067] 本公开的发明满足了对可靠且一致的量表的需要,以有效地对橘皮组织进行评级,并且特别是用于对其进行治疗。这种量表对于临床医生和患者计量治疗效果是很重要的。因此,客观量化对于通过比较治疗前后橘皮组织的严重程度来衡量治疗效果是至关重要的。

[0068] C. 在本公开中使用的治疗剂

[0069] 本公开涉及从溶组织梭状芽胞杆菌获得或衍生(例如,重组)的胶原酶的施用。本公开的量表与治疗剂相结合使用以治疗和评估橘皮组织。在一个实施例中,存在一种用于治疗或减轻有需要的患者的橘皮组织的方法,包括:(a)使用一个或多个经验证的相片数字量表建立基线来评估患者橘皮组织的严重程度;(b)将包含经分离和纯化的胶原酶I和胶原酶II的药物组合物以约1:1的比例注射到其中存在橘皮组织的受影响区域,其各自具有至少95%的纯度,量约为0.01mg至约5mg(基于胶原酶I/II成分);(b)使用一个或多个经验证的相片数字量表来评估由这种注射所带来的改善。

[0070] 在一个方面,上述胶原酶I和II混合物可以通过一次或多次注射以每治疗期约0.01mg至5mg的量注射,例如,剂量被等分为约3至约20次注射。按照一次或多次注射中,混合物的剂量可以包括约0.1mg至1mg、或0.25mg至0.75mg、或0.1mg至2mg、或0.25mg至1.75mg、或0.5mg至1mg、0.1mg至3mg、或0.25mg至2.75mg、或0.5mg至2.5mg、或0.75mg至2.25mg、或1mg至2mg、或0.1mg至4mg、或0.25mg至3.75mg、或0.5mg至3.5mg、或0.75mg至3mg、或1mg至3mg、或约0.05mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1mg、1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg、2mg、2.25mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.25mg、3.5mg、3.75mg、4.0mg、4.25mg、4.5mg、4.75mg或5mg。在另一个实施例中,按照一次或多次注射中,施用的剂量为约0.06mg、0.48mg、0.84mg或1.68mg。例如,按照12次注射,施用约0.06mg、0.48mg、0.84mg或1.68mg。

[0071] 以上所提到的胶原酶混合物的剂量也可以按照每次注射mg来表示,例如每次注射约0.001mg至0.5mg、每次注射约0.01mg至约5mg、或约0.005mg至约0.1mg、或每次注射约0.005mg、0.04mg或0.07mg。胶原酶混合物可以采用包含胶原酶和药学上可接受的赋形剂的药物制剂的形式。

[0072] 例如,可以将约0.84mg的上述胶原酶混合物等分为12次注射施用于受影响区域,每15至25天一次,总剂量为每治疗期约0.84mg(即 $0.07\text{mg} \times 12 = 0.84\text{mg}$)。图7是可用于将胶原酶混合物施用于橘皮组织凹坑的注射技术的一个示例。在一个实施例中,可以采用XIAFLEX®作为胶原酶制剂。在美国专利第7,811,560号、9757435号、9744138号和WO 2012/125948号中公开了可能适合的其他胶原酶。

[0073] 更具体地,可以采用具有以下比活性的各种胶原酶组合物,即约10,000ABC单位/mg至约25,000ABC单位/mg、或约15,000ABC单位/mg、或约17,500ABC单位/mg、或约20,000ABC单位/mg、或约22,500ABC单位/mg、或约10,000ABC单位/0.58mg、或17,241ABC单位/mg,其中“mg”是指组合物(不同于赋形剂和其他成分)中存在的胶原酶的量。因此,本发明设想每治疗期注射约500ABC单位至约50,000ABC单位,或每治疗期注射约10,000ABC单位至约25,000ABC单位。

[0074] 在另一个实施例中,每次注射的胶原酶剂量为约50ABC单位至约2,500ABC单位,或约85ABC单位至约2,000ABC单位,或约150ABC单位至约1,750ABC单位,或约200ABC单位为约1,500ABC单位,或约300ABC单位至约1,250ABC单位,或约500ABC单位至约1,000ABC单位。

[0075] 尽管优选地以约1:1的比例使用胶原酶I和II混合物,但是也可以采用其他比例,例如0.1-2:1、或0.25-2:1、或0.5-2:1、或0.75-2:1、或1:0.1-2、或1:0.25-2、或1:0.5-2、或1:0.75-2。胶原酶I和II各自可具有至少80%、或85%、或90%、或91%、或92%、或93%、或94%、或95%、或96%、或97%、或98%、或99%、或100%的面积纯度,如通过反相HPLC所测量的。

[0076] 注射的胶原酶组合物的体积范围可以为每次注射0.01mL至3mL,或每治疗期总共约0.2mL至15mL。

[0077] 本公开不限于胶原酶,因为针对橘皮组织的任何治疗剂或治疗的有效性可以通过本文公开的量表来测量。

[0078] D. 本发明中使用的量表

[0079] 1. 量表的描述

[0080] 本公开涉及经验证的量表,以在视觉上表征人类患者的橘皮组织的性质、程度和严重程度。量表可以包括约3至15个相片、图解、图示、3D模型、计算机图像、MRI图像等,其中它们按橘皮组织严重程度的级别分类。量表可以是患者报告的或医生报告的。级别将患者的一个象限(左臀部、右臀部、左后外侧大腿或右后外侧大腿)与量表的图片、标签和叙述语进行比较,并将患者的橘皮组织状况与量表中严重程度的级别之一进行匹配。在一个实施例中,量表具有5个级别、6个级别、7个级别或8个级别。

[0081] 在一个方面,申请人尤其发现,其经验证的5点相片数字量表(CR-PCSS和PR-PCSS)比已知量表更可靠、可重复并且误差较小。这些量表在将量表应用于相同患者的许多评估者之间提供了大约40%、或50%、或60%、或70%、或80%以上的一致性。与现有已知量表相比,这种评分者内和评分者间的可靠性得到显著改善。

[0082] 本文所公开的量表标识橘皮组织的各种特征,所述特征选自由以下组成的群组:凹坑的位置,它们的尺寸、宽度、直径和数量,它们的深度、形状以及它们的分布(凹坑之间的间隔)。在某些实施例中,特征在于凹坑沿长轴至少1cm深但不大于2cm。

[0083] 除了在以下部分中详细描述 CR-PCSS 和 PR-PCSS 之外,在本公开中可以使用若干其他量表。例如,这些量表包括 Hexsel 橘皮组织严重程度量表(CSS),其由橘皮组织的五种临床形态学特征组成,如表1中所示。

[0084] 表1:橘皮组织严重程度量表(CSS)

[0085]

A	明显凹陷的数量	0=没有凹陷 1=少量：1-4 个凹陷可见 2=中等量：5-9 个凹陷 3=大量：10 个或更多个凹陷
B	凹陷的深度	0=没有凹陷 1=浅表性凹陷 2=中等深度凹陷 3=深度凹陷
C	皮肤表面改变的形态学外观	0=没有凸起区域 1=橘皮状外观 2=茅屋芝士状外观 3=床垫状外观
D	松弛、弛缓或松垂皮肤的等级	0=没有松弛、弛缓或松垂皮肤 1=轻微打褶形外观 2=中等打褶形外观 3=严重打褶形外观
E	通过 Nürnberg 和 Müller ^a 的分类量表	阶段 0=当受试者站立和躺下时没有凹坑。捏肤测试显示出“皱褶和皱纹”，但是没有床垫状外观。 阶段 1=在受试者站立或躺下时没有凹坑，但是捏肤测试显示出床垫状外观。阶段 2=当站立且未躺下时自发地显现凹坑。 阶段 3=当站立和躺下时凹坑自发地确实出现。

[0086] Hexsel等人2009

[0087] a在处于站立位置且臀肌放松时评价受试者。然而，如果受试者没有明显的凹陷，则要求他们收缩臀肌或施加捏肤测试(用拇指和食指捏住皮肤)以区分零或1的得分/等级。

[0088] 2.CR-PCSS

[0089] 临床医生报告的相片数字橘皮组织严重程度量表(CR-PCSS)指的是图3A至3E和图5A至5E中所示的相片数字量表，它们被医师/临床医生用于将橘皮组织的严重程度量化为5个级别。更具体地，CR-PCSS中每个级别的特征如下：

[0090] a.CR-PCSS臀部(图5A至图5E)

[0091] i.CR-PCSS评级：0-没有

[0092] • 皮肤看起来光滑

[0093] • 即使经过仔细检查也没有明显的凹坑或棱纹

- [0094] ii.CR-PCSS评级:1-几乎没有
- [0095] • 非常少量的凹坑/棱纹
- [0096] • 所有的凹坑非常浅或者是浅表性的
- [0097] • 凹坑/棱纹在不仔细查看的情况下难以注意到
- [0098] iii.CR-PCSS评级:2-轻度
- [0099] • 若干明显的凹坑/棱纹
- [0100] • 大多数凹坑都被认为不是很深
- [0101] • 臀部的大部分皮肤光滑,凹坑散布在一个特定区域周围或集中在该一个特定区域。
- [0102] iv.CR-PCSS评级:3-中等
- [0103] • 许多显著的凹坑/棱纹,大部分是非常明显的
- [0104] • 一些凹坑可以被认为是有些深的,但是大部分是中等深的,并且也可能具有若干较浅的凹坑
- [0105] • 凹坑/棱纹将大体上散步在臀部的整个区域上
- [0106] v.CR-PCSS评级:4-严重
- [0107] • 大量非常明显的凹坑/棱纹
- [0108] • 许多凹坑/棱纹可以被认为相当深的
- [0109] • 臀部大部分上的凹坑/棱纹可能是显而易见的;可以看到很少的或者看不到光滑的皮肤
- [0110] b.CR-PCSS大腿(图3A至图3E)
- [0111] i.CR-PCSS评级:0-没有
- [0112] • 皮肤看起来光滑
- [0113] • 即使经过仔细检查也没有明显的凹坑或棱纹
- [0114] ii.CR-PCSS评级:1-几乎没有
- [0115] • 非常少量的凹坑/起伏
- [0116] • 所有的凹坑/起伏非常浅或者是浅表性的
- [0117] • 凹坑/起伏在不仔细查看的情况下难以注意到
- [0118] iii.CR-PCSS评级:2-轻度
- [0119] • 若干明显的凹坑/起伏
- [0120] • 大多数凹坑/起伏都被认为不是很深
- [0121] • 大腿的大部分皮肤光滑,凹坑/起伏散布在一个特定区域周围或集中在该一个特定区域。
- [0122] iv.CR-PCSS评级:3-中等
- [0123] • 许多显著的凹坑/起伏,大部分是非常明显的
- [0124] • 一些凹坑/起伏可以被认为是有些深的,但是大部分是中等深的,并且也可能具有若干较浅的起伏
- [0125] • 凹坑/起伏将大体上散步在大腿的整个区域上
- [0126] v.CR-PCSS评级:4-严重
- [0127] • 大量非常明显的凹坑/起伏

[0128] • 许多凹坑/起伏可以被认为是相当深的

[0129] • 大腿大部分上的凹坑/起伏可能是显而易见的;可以看到很少的或者看不到光滑的皮肤

[0130] 3.PR-PCSS

[0131] 患者报告的相片数字橘皮组织严重程度量表 (PR-PCSS) 指的是图2A至2E和图4A至4E中所示的相片数字量表,患者使用相片数字量表将他们的橘皮组织的严重程度量化为5个级别。更具体地,PR-PCSS如下所述:

[0132] a.PR-PCSS臀部(图4A至图4E)

[0133] i.PR-PCSS评级:0-没有

[0134] • 没有明显的橘皮组织

[0135] ii.PR-PCSS评级1-几乎没有

[0136] • 少量浅表性凹坑或棱纹

[0137] iii.PR-PCSS评级:2-轻度

[0138] • 若干凹坑或棱纹,大部分是浅表性的

[0139] iv.PR-PCSS评级:3-中等

[0140] • 许多凹坑或棱纹,大部分有些深

[0141] v.PR-PCSS评级:4-严重

[0142] • 大量凹坑或棱纹,许多较深且覆盖大部分皮肤区域

[0143] b.PR-PCSS大腿(图2A至图2E)

[0144] i.PR-PCSS评级:0-没有

[0145] • 没有明显的橘皮组织

[0146] ii.PR-PCSS评级1-几乎没有

[0147] • 少量浅表性凹坑或棱纹

[0148] iii.PR-PCSS评级:2-轻度

[0149] • 若干凹坑或棱纹,大部分是浅表性的

[0150] iv.PR-PCSS评级:3-中等

[0151] • 许多凹坑或棱纹,大部分有些深

[0152] v.PR-PCSS评级:4-严重

[0153] • 大量凹坑或棱纹,许多较深且覆盖大部分皮肤区域

[0154] E.CR-PCSS和PR-PCSS的开发和验证

[0155] 1.引言

[0156] 开发针对臀部和腿部的临床医生报告的相片数字橘皮组织严重程度量表 (CR-PCSS),临床医生使用该量表来评估臀部和后外侧大腿上的橘皮组织,并且开发针对臀部和腿部的患者报告的相片数字橘皮组织严重程度量表 (PR-PCSS) 患者使用该量表在相同的区域(即左臀部、右臀部、左后外侧大腿和右后外侧大腿)对自身的橘皮组织进行评级。为了支持对橘皮组织的临床医生评估和患者自我评估,CR-PCSS和PR-PCSS量表使用臀部和后外侧大腿的相同的五个参考图片,它们的橘皮组织严重程度的级别不同,具体地根据凹坑的数量和深度而不同。每个参考图片都标有相关的严重程度级别:没有、几乎没有、轻度、中等和严重,并附有叙述语。CR-PCSS量表在图3A-E、图5A-E中给出,PR-PCSS量表在图2A-E、图4A-E

中给出。

[0157] CR-PCSS工具内容和初步的内容有效性支持通过概念启发和认知询问建立。目标是为研究人员开发一种简单的评估工具,该工具本质上是静态的、非比较性的,并且包括与临床有意义的等级相对应的反应类别。在临床环境中,CR-PCSS将在治疗前用于评估初始橘皮组织严重程度,然后在治疗完成后再次用于评估治疗后的橘皮组织严重程度。

[0158] 2. 量表验证

[0159] 通过相片的CR-PCSS验证

[0160] 为了评估工具的信度,在重测信度研究中评估CR-PCSS,其间五名临床医生对总共200个摄影图像评级,这些图像表示范围从没有到严重的橘皮组织严重程度的级别,来自三种不同来源的164个可用的受试者。一半的摄影图像是臀部区域,一半是大腿区域。通过在相隔大约两周的两个时间点进行的评估来评估量表的评分者内和评分者间信度。评分者内信度评估个体临床医生或患者的评级。评分者间信度评估由一组临床医生或患者指定的评级。

[0161] CR-PCSS表现出良好的信度,对于ICC (C, 1) 和ICC (A, 1) 臀部量表的评分者内信度范围为从0.80到0.89 (McGraw&Wong, 1996), 对于ICC (C, 1) 和ICC (A, 1) 大腿量表的评分者内信度范围为从0.75到0.86 (McGraw&Wong, 1996)。95%置信区间 (CI) 的大多数下限均高于0.75。ICC (C, 1) 是指评估间的一致性, ICC (A, 1) 是指评估之间的绝对一致性。

[0162] 使用ICC (C, 1) 和ICC (A, 1) 计算每个评分者的评分者内信度。所有ICC (C, 1) 和ICC (A, 1) 点估计均超过0.80。临床医生对臀部图像的评级的大多数ICC (C, 1) 和ICC (A, 1) 置信区间下限大于0.70。例外是, ICC (A, 1) 的临床医生4, 其下限为0.632。ICC (C, 1) 的范围为从0.840 (0.771, 0.889) 至0.903 (0.860, 0.934), ICC (A, 1) 的范围为从0.804 (0.632, 0.887) 至0.894 (0.833, 0.931) [表2]。评估之间的临床医生一致性百分比范围为从临床医生4的53%到临床医生5的76%。

[0163] 表2. 臀部: 临床医生的评分者内信度 (N=100个图像)

临床医生ID	ICC (C, 1)	ICC (A, 1)	一致性百分比
临床医生1	0.903 (0.860, 0.934)	0.894 (0.833, 0.931)	73 (73.0%)
临床医生2	0.885 (0.835, 0.921)	0.868 (0.772, 0.919)	73 (73.0%)
临床医生3	0.881 (0.828, 0.918)	0.882 (0.829, 0.919)	70 (70.0%)
临床医生4	0.840 (0.771, 0.889)	0.804 (0.632, 0.887)	53 (53.0%)
临床医生5	0.896 (0.850, 0.929)	0.886 (0.822, 0.926)	76 (76.0%)

[0165] 缩略语: ID=标识; CI=置信区间; ICC=组内相关; SD=标准偏差

[0166] 所有的ICC (C, 1) 和ICC (A, 1) 点估计超过了0.70, 同时若干超过了0.80。在5种情况的3种中, 对大腿图像评级的临床医生的ICC (C, 1) 置信限下限大于0.70。ICC (C, 1) 范围为从0.766 (0.672, 0.836) 至0.859 (0.797, 0.903), 而ICC (A, 1) 范围为从0.750 (0.412, 0.875) 至0.860 (0.799, 0.904) [表3]。评估之间的临床医生一致性百分比范围为从临床医生4的53%到临床医生1的75%。

[0167] 表3. 大腿: 临床医生的评分者内信度 (N=100个图像)

临床医生ID	ICC (C, 1)	ICC (A, 1)	一致性百分比
临床医生1	0.859 (0.797, 0.903)	0.860 (0.799, 0.904)	75 (75.0%)

临床医生2	0.766 (0.672,0.836)	0.752 (0.642,0.830)	61 (61.0%)
临床医生3	0.781 (0.692,0.874)	0.780 (0.690,0.847)	69 (69.0%)
临床医生4	0.820 (0.744,0.875)	0.750 (0.412,0.875)	53 (53.0%)
临床医生5	0.803 (0.720,0.863)	0.769 (0.608,0.859)	64 (64.0%)

[0169] 缩略语:ID=标识;CI=置信区间;ICC=组内相关;SD=标准偏差

[0170] 使用ICC (C,1:评估间的一致性程度)和ICC (A,1:评估间的绝对一致性程度),在评估1和评估2的评分者之间计算评分者间信度。在评估1(表4)处,针对臀部图像的临床医生之间评级一致性百分比范围为从53%(临床医生2和临床医生4)到72%(临床医生3和临床医生5)。在评估2(表5)处,临床医生之间评级一致性百分比范围为从56%(临床医生2和临床医生4)到73%(临床医生3和临床医生5)。

[0171] 表4.臀部:临床医生之间评级一致性百分比,评估1(N=100)

[0172]

临床医生ID	临床医生1	临床医生2	临床医生3	临床医生4	临床医生5
临床医生1	-				
临床医生2	62 (62.0%)	-			
临床医生3	68 (68.0%)	63 (63.0%)	-		
临床医生4	68 (68.0%)	65 (65.0%)	61 (61.0%)	-	
临床医生5	70 (70.0%)	61 (61.0%)	72 (72.0%)	60 (60.0%)	-

[0173] 缩略语:ID=标识

[0174] 表5.臀部:临床医生之间评级一致性百分比,评估2(N=100)

[0175]

临床医生 ID	临床医生 1	临床医生 2	临床医生 3	临床医生 4	临床医生 5
临床医生 1	-				
临床医生 2	61(61.0%)	-			
临床医生 3	69(69.0%)	57(57.0%)	-		
临床医生 4	69(69.0%)	56(56.0%)	72(72.0%)	-	
临床医生 5	68(68.0%)	58(58.0%)	73(73.0%)	69(69.0%)	-

[0176]

[0177] 缩略语:ID=标识

[0178] 在评估1和评估2处的ICC置信区间下限大于0.70。在评估1处,ICC (C,1)为0.856 (0.813,0.892)且ICC (A,1)为0.839 (0.785,0.883)。在评估2处,ICC (C,1)为0.845 (0.799,0.884)且ICC (A,1)为0.834 (0.782,0.877) [表6]。

[0179] 表6.臀部:评分者间信度,评估1和评估2(N=100)

[0180]

评估	ICC (C,1)	ICC (A,1)
评估1	0.856 (0.813,0.892)	0.839 (0.785,0.883)
评估2	0.845 (0.799,0.884)	0.834 (0.782,0.877)

[0181] 缩略语:CI=置信区间;ICC=组内相关

[0182] 在评估1处,针对大腿图像的临床医生之间评级一致性百分比范围为从39%(临床医生2和临床医生4)到65%(临床医生1和临床医生5) [表7]。在评估2处,临床医生之间评级

一致性百分比范围为从39% (临床医生2和临床医生4) 到70% (临床医生1和临床医生5) [表8]。

[0183] 表7. 大腿: 临床医生之间评级一致性百分比, 评估1 (N=100)

临床医生ID	临床医生1	临床医生2	临床医生3	临床医生4	临床医生5
临床医生1	-				
临床医生2	62 (62.0%)	-			
临床医生3	60 (60.0%)	57 (57.0%)			
临床医生4	48 (48.0%)	39 (39.0%)	55 (55.0%)		
临床医生5	65 (65.0%)	48 (48.0%)	63 (63.0%)	64 (64.0%)	

[0185] 缩略语: ID=标识

[0186] 表8. 大腿: 临床医生之间评级一致性百分比, 评估2 (N=100)

临床医生ID	临床医生1	临床医生2	临床医生3	临床医生4	临床医生5
临床医生1	-				
临床医生2	48 (48.0%)	-			
临床医生3	69 (69.0%)	39 (39.0%)			
临床医生4	61 (61.0%)	54 (54.0%)	65 (65.0%)		
临床医生5	70 (70.0%)	47 (47.0%)	69 (69.0%)	58 (58.0%)	

[0188] 缩略语: ID=标识

[0189] 在评估1和评估2处的ICC置信区间下限大于0.70。在评估1处, ICC (C, 1) 为0.765 (0.702, 0.821) 且ICC (A, 1) 为0.718 (0.616, 0.798)。在评估2处, ICC (C, 1) 为0.766 (0.704, 0.822) 且ICC (A, 1) 为0.731 (0.643, 0.803) [表9]。

[0190] 表9. 大腿: 评分者间信度, 评估1和评估2 (N=100)

评估	ICC (C, 1)	ICC (A, 1)
评估1	0.765 (0.702, 0.821)	0.718 (0.606, 0.798)
评估2	0.766 (0.704, 0.822)	0.731 (0.643, 0.803)

[0192] 缩略语: CI=置信区间; ICC=组内相关

[0193] 主要研究要点包括:

[0194] i. 5名临床医生中有4名在2项臀部橘皮组织严重程度的评估之间就100张图像中大于或等于70%的图像达成一致,

[0195] ii. 5名临床医生中有4名在2项大腿橘皮组织严重程度评估之间就100张图像中大于或等于60%的图像达成一致; 以及

[0196] iii. 100张相片的临床医生评级的评分者间信度一致百分比范围为臀部约53%至约76%, 大腿约53%至约75%。

[0197] 通过相片的PR-PCSS验证

[0198] 通过对26名患有橘皮组织的受试者的概念引出询问和通过对23名患有橘皮组织的受试者的认知询问来评估PR-PCSS内容有效性。为了评估工具的可靠性, 先前在99名具有不同级别的橘皮组织严重程度的受试者的样本中评估了PR-PCSS的重测信度。

[0199] 在间隔约14天的两次调查就诊中使用PR-PCSS单独地评估大腿和臀部区域的橘皮

组织。在相隔约两周的两个时间点,受试者使用Canfield的Vectra®相机拍摄的高质量相片对其橘皮组织严重程度进行自我评定。PR-PCSS表现出针对臀部量表的可接受的信度,同时臀部量表对于ICC(C,1)和ICC(A,1)的评分者内估计范围为从0.86到0.87,且大腿量表对于ICC(C,1)和ICC(A,1)为从0.83到0.86,对于所有区域95%置信区间(CI)的下界在0.75以上。

[0200] 使用ICC(C,1:评估间一致性程度)和ICC(A,1:评估间的绝对一致性程度)来计算患者的评分者内信度[表10]。对于左臀部和右臀部,ICC(C,1)和ICC(A,1)在每个象限内是相同的:左臀部=0.87(95%CI:0.813,0.911),右臀部=0.86(95%CI:0.794,0.901)。在象限内这种结果的相似性对于大腿评级也是显而易见的:对于左大腿,ICC(C,1)为0.86(95%CI:0.793,0.901),且ICC(A,1)为0.86(95%CI:0.795,0.902)。对于右大腿,ICC(C,1)在四舍五入后为0.83(95%CI:0.755,0.881),且ICC(A,1)为0.83(95%CI:0.756,0.882)。

[0201] 表10.针对就诊1和就诊2的评分者内信度(n=99)

	评分者内信度	
	ICC(C,1)(95%CI)	ICC(C,1)(95%CI)
[0202] 左臀部	0.870(0.813,0.911)	0.870(0.813,0.911)
右臀部	0.856(0.794,0.901)	0.857(0.794,0.901)
左大腿	0.856(0.793,0.901)	0.858(0.795,0.902)
右大腿	0.828(0.755,0.881)	0.830(0.756,0.882)

[0203] CR-PCSS现场评估,重测信度

[0204] 申请人进一步进行非干预性研究以评估由临床医生评估的CR-PCSS在活体(“亲自”)患者中的评分者内信度和评分者间信度,以及其与PR-PCSS的一致性。更具体地,本研究旨在评估(1)两种自我评级方法的可比性:一种使用镜像进行现场评估,另一种使用相片,以及(2)临床医生和自我评级之间的关联。

[0205] 在基线和第2天评估CR-PCSS的重测信度。为了最大限度地减少临床医生对记忆的依赖,在第2天改变了患者的顺序,并且不允许临床医生进行视觉或声音提示或接触患者。CR-PCSS临床医生评估中包括的相同患者使用PR-PCSS,经由基线处的相片或镜像且14天后使用另一种方法来对橘皮组织严重程度进行自我评级,方法顺序是随机指定的。使用组内相关系数(ICC)估计评分者内和评分者间CR-PCSS信度,并计算对应的95%置信区间(CI)。在基线处计算左臀部或右臀部以及左大腿或右大腿的CR-PCSS与PR-PCSS评级的一致性。

[0206] 包括作为CR-PCSS评分者的六名临床医生主要是男性(n=5;83.3%),平均行医21.3年(范围,4-54年)并且专门从事整形手术(n=3;50%)或皮肤病学(n=3;50%)。76名患者的平均年龄为45.1岁(范围,18-71岁),大部分为白人(n=53;69.7%);大多数人自我认定大腿和臀部都有橘皮组织(n=58;76.3%)。对于左臀部和右臀部,基线和第2天之间CR-PCSS的临床医生评分者内信度的总体平均(95%CI)ICC点估计值分别为0.81(0.73,0.90)和0.81(0.72,0.90),对于左大腿和右大腿为0.78(0.67,0.90)和0.79(0.67,0.90),表明ICC象限间的ICC的可靠性。在基线处,对于左右臀部,临床医生评分者间信度的总体平均(95%CI)ICC点估计值分别为0.76(0.69,0.83)和0.76(0.68,0.82),对于左大腿和右大

腿为0.74 (0.67, 0.81) 和0.75 (0.68, 0.82)。对于所有区域CR-PCSS的评分者内信度和评分者间信度被认为在可接受范围内, 95%CI下限估计值接近或高于0.70, 上限估计值约为0.90。在基线处, 对于左臀部和右臀部, CR-PCSS和PR-PCSS (跨方法) 之间的一致性 (ICC [95%CI]) 为0.51 (0.32, 0.66) 和0.56 (0.38, 0.70), 对于左侧右大腿为0.61 (0.44, 0.73) 和0.67 (0.53, 0.78)。

[0207] 通过比较两个评估点处的得分的描述性表格和使用ICC来评估评分者内信度。描述性分析发现, 对于臀部评级, 临床医生跨两次就诊在49%-79%的时间自身达成一致, 并且在89%和92%的时间之间在一个级别内完全一致。对于大腿评级, 完全一致的比率为41%-82%的时间, 在93%-94%的时间在一个级别内一致。临床医生一致性的这些高变异率是值得注意的, 并且在每种情况下, 临床医生6 (上述方案偏离) 或临床医生3具有最低的自身一致率。平均评分者内ICC在可接受的范围内并且在两个臀部区域内均一致 (左臀部ICC (A, 1) 0.81, 95%CI 0.725至0.901; 右臀部ICC (A, 1) 0.81, 95%CI 0.718至0.897)。对于大腿区域, 平均ICC在两个大腿区域均可接受且相似 (左大腿ICC (A, 1) 0.78, 95%CI 0.670至0.899; 右大腿ICC (A, 1) 0.79, 95%CI 0.671至0.901)。

[0208] 总的来说, 对于所有区域通过ICC计算的评分者内信度在可接受范围内, 其中95%置信区间下限估计值接近或高于0.70, 上限估计值约0.90。相对于大腿区域, 基于ICC的数值, 观察到臀部区域具有更高水平的评分者内信度。

[0209] 表11. 按区域划分的临床医生的总体平均评分者内信度

区域	评分者内信度	
	总体平均 ICC (SD)	
	[95%CI]	
	ICC(C,1)(95%CI)	ICC(C,1)(95%CI)
左臀部	0.83(0.07), (0.747,0.904)	0.81(0.08), (0.725,0.901)
右臀部	0.82(0.07), (0.743,0.900)	0.81(0.09), (0.718,0.897)
左大腿	0.80(0.09), (0.709,0.891)	0.78(0.11), (0.670,0.899)
右大腿	0.80(0.10), (0.696,0.901)	0.79(0.11), (0.671,0.901)

[0211] 平均评分者内ICC在可接受的范围内并且在两个臀部区域内均一致 (左臀部ICC (A, 1) 0.81, 95%CI 0.725至0.901; 右臀部ICC (A, 1) 0.81, 95%CI 0.718至0.897)。对于大腿区域, 平均ICC在两个大腿区域均可接受且相似 (左大腿ICC (A, 1) 0.78, 95%CI 0.670至0.899; 右大腿ICC (A, 1) 0.79, 95%CI 0.671至0.901)。

[0212] 总的来说, 对于所有区域通过ICC计算的评分者内信度在可接受范围内, 其中95%置信区间下限估计值接近或高于0.70, 上限估计值约0.90。相对于大腿区域, 基于ICC的数值, 观察到臀部区域具有更高水平的评分者内信度。

[0213] 同样地, 以描述性方式 (第3.1.3节) 并使用ICC来评估评分者间信度。臀部评级间的一致率为使得至少有四位临床医生在区域 (左和右) 和就诊间的68%至74%的评级达成一致。对于大腿, 至少有四位临床医生在区域和就诊间在71%至82%的时间达成一致。与第

2天相比,在基线处观察到的评分者间一致性水平略高。

[0214] 在两个臀部区域上,观察到通过ICC评估的基线评分者间信度在0.76的可接受范围内(左臀部ICC(A,1) 0.76,95%CI 0.691至0.827;右臀部ICC(A,1) 0.76,95%CI 0.68至0.823)且第2天约0.70(左臀部ICC(A,1) 0.71,95%CI 0.577至0.805;右臀部ICC(A,1) 0.70,95%CI 0.56至0.795)。对于两个大腿区域,观察到通过ICC评估的基线评分者间信度在0.74和0.75的可接受范围内(左大腿ICC(A,1) 0.74,95%CI 0.67至0.811;右大腿ICC(A,1) 0.75,95%CI 0.677至0.817)且第2天约0.70(左大腿ICC(A,1) 0.699,95%CI 0.562至0.798;右大腿ICC(A,1) 0.704,95%CI 0.566至0.803)。总体而言,对于所有区域通过ICC计算的评分者间信度在可接受范围内。

[0215] CR-PCSS与PR-PCSS的一致性

[0216] 临床医生和受试者之间通过相片(左臀部)的评分者间信度,即CR-PCSS和PR-PCSS之间的评分者间信度在所有六名临床医生之间进行计算,并使用ICC(C,1)和ICC(A,1)计算受试者评级。使用相片或镜像针对PR-PCSS上的每种受试者评级方法生成ICC值。随机选择临床医生评级,并由每个受试者的基线和第14+3天评估合并受试者相片评级。在下表中,“随机临床医生A”和“随机临床医生B”是随机选择的临床医生以与每个受试者匹配。每次的次序都不同。

[0217] 表11. 左臀部:CR-PCSS和PR-PCSS之间的评分者间信度(相片)(N=75)

[0218]	评分者间信度	
	ICC (C,1)	ICC (A,1)
	(95% CI)	(95% CI)
随机临床医生 A	0.486(0.293,0.641)	0.460(0.256,0.623)
[0219] 随机临床医生 B	0.641(0.487,0.757)	0.629(0.467,0.749)

[0220] 注意:对于该分析,单独地针对每个受试者从6个临床医生中随机选择临床医生评级(随机临床医生A)。对于随机临床医生B,重复该随机选择过程。

[0221] 受试者评级基于使用来自基线和第14天合并的相片的PR-PCSS自我评级。

[0222] 比较两个随机选择的临床医生评级和来自其橘皮组织的摄影图像(N=75)的组合受试者评级之间的评分者间信度。对于随机临床医生A,ICC(C,1)为0.486(0.293,0.641)且ICC(A,1)为0.460(0.256,0.623)。对于随机临床医生B,ICC(C,1)为0.641(0.487,0.757)且ICC(A,1)为0.629(0.467,0.749)[表11]。

[0223] 表12. 左臀部:CR-PCSS和PR-PCSS一致(镜像)(N=75)

[0224]	评分者间信度	
	ICC (C,1)	ICC (A,1)
	(95% CI)	(95% CI)
随机临床医生 A	0.507(0.319,0.657)	0.504(0.316,0.654)
随机临床医生 B	0.634(0.478,0.752)	0.637(0.48,0.754)

[0225] 注意:对于该分析,单独地针对每个受试者从6个临床医生中随机选择临床医生评

级(临床医生1)。对于临床医生2,重复该随机选择过程。

[0226] 受试者评级基于使用来自基线和第14天合并的镜像的PR-PCSS自我评级。

[0227] 比较两个随机选择的临床医生评级和来自其橘皮组织的镜像图像(N=75)的受试者评级之间的评分者间信度。对于随机临床医生A,ICC(C,1)为0.507(0.319,0.657)且ICC(A,1)为0.504(0.316,0.654)。对于随机临床医生B,ICC(C,1)为0.504(0.316,0.654)且ICC(A,1)为0.637(0.48,0.754)受试者[表12]。

[0228] 表13.右臀部CR-PCSS和PR-PCSS一致(相片)(N=75)

	评分者间信度	
	ICC (C,1)	ICC (A,1)
	(95% CI)	(95% CI)
[0229]		
随机临床医生 A	0.468(0.272,0.627)	0.439(0.231,0.608)
随机临床医生 B	0.524(0.339,0.67)	0.498(0.299,0.654)

[0230] 注意:对于该分析,单独地针对每个受试者从6个临床医生中随机选择临床医生评级(临床医生1)。对于临床医生2,重复该随机选择过程。

[0231] 受试者评级基于使用来自基线和第14天合并的相片的PR-PCSS自我评级。

[0232] 比较两个随机选择的临床医生评级和来自其橘皮组织的摄影图像(N=75)的受试者评级之间的评分者间信度。对于随机临床医生A评级,ICC(C,1)为0.468(0.272,0.627)且ICC(A,1)为0.439(0.231,0.608)。对于随机临床医生B,ICC(C,1)为0.524(0.339,0.67)且ICC(A,1)为0.498(0.299,0.654)受试者[表13]。

[0233] 表14.右臀部CR-PCSS和PR-PCSS一致(镜像)(N=75)

	评分者间信度	
	ICC (C,1)	ICC (A,1)
	(95% CI)	(95% CI)
[0234]		
随机临床医生 A	0.606(0.441,0.731)	0.601(0.435,0.727)
随机临床医生 B	0.679(0.536,0.784)	0.677(0.533,0.783)

[0235] 注意:对于该分析,单独地针对每个受试者从6个临床医生中随机选择临床医生评级(临床医生1)。对于临床医生2,重复该随机选择过程。

[0236] 受试者评级基于使用来自基线和第14天合并的镜像的PR-PCSS自我评级。

[0237] 比较两个随机选择的临床医生评级和来自其橘皮组织的镜像图像(N=75)的受试者评级之间的评分者间信度。对于随机临床医生A,ICC(C,1)为0.606(0.441,0.731)且ICC(A,1)为0.601(0.435,0.727)。对于随机临床医生B,ICC(C,1)为0.679(0.536,0.784)且ICC(A,1)为0.677(0.533,0.783)[表14]。

[0238] 表15.左大腿CR-PCSS和PR-PCSS一致(相片)(N=75)

[0239]	评分者间信度	
	ICC (C,1)	ICC (A,1)
	(95% CI)	(95% CI)
随机临床医生 A	0.582(0.41,0.713)	0.518(0.253,0.694)
随机临床医生 B	0.664(0.516,0.773)	0.543(0.116,0.757)

[0240] 注意:对于该分析,单独地针对每个受试者从6个临床医生中随机选择临床医生评级(临床医生1)。对于临床医生2,重复该随机选择过程。

[0241] 受试者评级基于使用来自基线和第14天合并的相片的PR-PCSS自我评级。

[0242] 比较两个随机选择的临床医生评级和来自其橘皮组织的摄影图像(N=75)的受试者评级之间的评分者间信度。对于随机临床医生A,ICC(C,1)为0.582(0.41,0.713)且ICC(A,1)为0.518(0.253,0.694)。对于随机临床医生B,ICC(C,1)为0.664(0.516,0.773)且ICC(A,1)为0.543(0.116,0.757)受试者[表15]。

[0243] 表16.左大腿CR-PCSS和PR-PCSS一致(镜像)(N=75)

[0244]	评分者间信度	
	ICC (C,1)	ICC (A,1)
	(95% CI)	(95% CI)
随机临床医生 A	0.599(0.432,0.726)	0.599(0.432,0.726)
随机临床医生 B	0.617(0.456,0.74)	0.620(0.458,0.742)

[0245] 注意:对于该分析,单独地针对每个受试者从6个临床医生中随机选择临床医生评级(临床医生1)。对于临床医生2,重复该随机选择过程。

[0246] 受试者评级基于使用来自基线和第14天合并的镜像的PR-PCSS自我评级。

[0247] 比较两个随机选择的临床医生评级和来自其橘皮组织的镜像图像(N=75)的受试者评级之间的评分者间信度。对于随机临床医生A,ICC(C,1)为0.599(0.432,0.726)且ICC(A,1)为0.599(0.432,0.726)。对于随机临床医生B,ICC(C,1)为0.617(0.456,0.74)且ICC(A,1)为0.620(0.458,0.742)受试者[表16]。

[0248] 表17.右大腿:CR-PCSS和PR-PCSS一致(相片)(N=75)

[0249]	评分者间信度	
	ICC (C,1)	ICC (A,1)
	(95% CI)	(95% CI)
随机临床医生 A	0.640(0.486,0.756)	0.575(0.300,0.742)
随机临床医生 B	0.690(0.551,0.792)	0.558(0.093,0.776)

[0250] 注意:对于该分析,单独地针对每个受试者从6个临床医生中随机选择临床医生评级(临床医生1)。对于临床医生2,重复该随机选择过程。

[0251] 受试者评级基于使用来自基线和第14天合并的相片的PR-PCSS自我评级。

[0252] 比较两个随机选择的临床医生评级和来自其橘皮组织的摄影图像(N=75)的受试

者评级之间的评分者间信度。对于随机临床医生A评级, ICC (C, 1) 为0.640 (0.486, 0.756) 且 ICC (A, 1) 为0.575 (0.300, 0.742)。对于随机临床医生B评级, ICC (C, 1) 为0.690 (0.551, 0.792) 且 ICC (A, 1) 为0.558 (0.093, 0.776) [表17]。

[0253] 表18. 右大腿: CR-PCSS和PR-PCSS一致 (镜像) (N=75)

	评分者间信度	
	ICC (C,1) (95% CI)	ICC (A,1) (95% CI)
[0254]		
[0255]	随机临床医生 A	0.615(0.452,0.738)
	随机临床医生 B	0.642(0.488,0.758)

[0256] 注意: 对于该分析, 单独地针对每个受试者从6个临床医生中随机选择临床医生评级 (临床医生1)。对于临床医生2, 重复该随机选择过程。

[0257] 受试者评级基于使用来自基线和第14天合并的镜像的PR-PCSS自我评级。

[0258] 比较两个随机选择的临床医生评级和来自其橘皮组织的镜像图像 (N=75) 的受试者评级之间的评分者间信度。对于随机临床医生A, ICC (C, 1) 为0.615 (0.452, 0.738) 且 ICC (A, 1) 为0.617 (0.455, 0.74)。对于随机的临床医生B, ICC (C, 1) 为0.642 (0.488, 0.758) 且 ICC (A, 1) 为0.639 (0.484, 0.755) [表18]。

[0259] 表19. 左臀部: CR-PCSS和PR-PCSS一致 (基线)

	评分者间信度	
	ICC (C,1) (95% CI)	ICC (A,1) (95% CI)
[0260]		
	随机临床医生 A	0.515(0.328,0.663)
	随机临床医生 B	0.668(0.521, 0.776)

[0261] 注意: 对于该分析, 单独地针对每个受试者从6个临床医生中随机选择临床医生评级 (临床医生1)。对于临床医生2, 重复该随机选择过程。

[0262] 受试者评级基于利用通过基线就诊合并的相片和镜像的PR-PCSS自我评级。

[0263] 在基线处比较两个随机选择的临床医生评级和来自两种方法 - 镜像和相片 - 合并分析的受试者评级之间的评分者间信度。对于随机临床医生B, ICC (C, 1) 为0.15 (0.328, 0.663) 且 ICC (A, 1) 为0.505 (0.317, 0.655)。对于随机临床医生B, ICC (C, 1) 为0.668 (0.521, 0.776) 且 ICC (A, 1) 为0.667 (0.521, 0.776) [表19]。

[0264] 表20. 右臀部CR-PCSS和PR-PCSS一致 (基线)

	评分者间信度	
	ICC (C,1)	ICC (A,1)
	(95% CI)	(95% CI)
[0265]		
随机临床医生 A	0.563(0.387,0.699)	0.557(0.381,0.695)
随机临床医生 B	0.592(0.423,0.721)	0.59(0.421,0.719)

[0266] 注意:对于该分析,单独地针对每个受试者从6个临床医生中随机选择临床医生评级(临床医生1)。对于临床医生2,重复该随机选择过程。

[0267] 受试者评级基于利用通过基线就诊合并的相片和镜像的PR-PCSS自我评级。

[0268] 在基线处比较两个随机选择的临床医生评级和来自两种方法-镜像和相片-合并分析的受试者评级之间的评分者间信度。对于随机的临床医生A,ICC (C,1) 为0.563 (0.387, 0.699) 且ICC (A,1) 为0.557 (0.381, 0.695)。对于随机的临床医生B,ICC (C,1) 为0.592 (0.423, 0.721) 且ICC (A,1) 为0.59 (0.421, 0.719) [表20]。

[0269] 表21. 左大腿CR-PCSS和PR-PCSS一致(基线)

	评分者间信度	
	ICC (C,1)	ICC (A,1)
	(95% CI)	(95% CI)
[0270]		
随机临床医生 A	0.609(0.445,0.733)	0.607(0.443,0.732)
随机临床医生 B	0.615(0.452,0.738)	0.592(0.413,0.725)

[0271] 注意:对于该分析,单独地针对每个受试者从6个临床医生中随机选择临床医生评级(临床医生1)。对于临床医生2,重复该随机选择过程。

[0272] 受试者评级基于利用通过基线就诊合并的相片和镜像的PR-PCSS自我评级。

[0273] 在基线处比较两个随机选择的临床医生评级和来自两种方法-镜像和相片-合并分析的受试者评级之间的评分者间信度。对于随机临床医生A,ICC (C,1) 为0.609 (0.445, 0.733) 且ICC (A,1) 为0.607 (0.443, 0.732)。对于随机临床医生B,ICC (C,1) 为0.615 (0.452, 0.738) 且ICC (A,1) 为0.592 (0.413, 0.725) [表21]。

[0274] 在两个臀部区域上,观察到通过ICC评估的基线评分者间信度在0.76的可接受范围内(左臀部ICC (A,1) 0.76,95%CI 0.691至0.827;右臀部ICC (A,1) 0.76,95%CI 0.68至0.823) 且第2天约0.70(左臀部ICC (A,1) 0.71,95%CI 0.577至0.805;右臀部ICC (A,1) 0.70,95%CI 0.56至0.795)。

[0275] 对于两个大腿区域,观察到通过ICC评估的基线评分者间信度在0.74和0.75的可接受范围内(左大腿ICC (A,1) 0.74,95%CI 0.67至0.811;右大腿ICC (A,1) 0.75,95%CI 0.677至0.817) 且第2天约0.70(左大腿ICC (A,1) 0.699,95%CI 0.562至0.798;右大腿ICC (A,1) 0.704,95%CI 0.566至0.803)。总体而言,对于所有区域通过ICC计算的评分者间信度在可接受范围内。

[0276] 以上描述了评估CR-PCSS和PR-PCSS的两个综合性研究。CR-PCSS研究目的是在利用对活体受试者中橘皮组织严重程度的现场评估过程中提供对CR-PCSS的重测信度的稳健

评估,因为先前所有对量表的验证工作都是利用相片进行的。进行PR-PCSS研究以评估用镜像和照片进行的自我评级之间的方法一致性。其他研究目标是评估CR-PCSS与PR-PCSS的可比性。

[0277] 这些分析支持以下结论:随着时间的推移,作为对橘皮组织严重程度的评估,该量表对于所有区域表现出良好的信度。针对评分者内信度的点估计几乎都在可接受的范围内。平均ICC (A,1) 为0.81 (SD=0.08),范围为从0.69至0.91,置信区间的下限范围为从0.53至0.86。ICC (C,1) 的可比结果都略高。

[0278] 针对PR-PCSS与CR-PCSS的对应性以及针对镜像相对于相片自我评级的可比性评估PR-PCSS的结果。ICC分析的结果表明,临床医生更倾向于使用镜像而非相片的受试者自身评级,ICC (A,1) 对于镜像的范围为0.50至0.68,对于相片为0.44至0.63。

[0279] PR-PCSS方法比较

[0280] 通过交替相片和镜像评估的日子,在每个区域计算受试者之间的PR-PCSS方法的可比性。这是通过利用ICC (C,1:评估间一致性程度) 和ICC (A,1:评估间的绝对一致性程度) 来计算的。评估使用基线镜像和第14+3天相片进行自我评估的受试者中每个区域的评分者内信度。八个点估计中有七个大于0.7,除了左大腿的ICC (A,1) 为0.696之外。下限置信区间范围广泛,为从0.304到0.669。ICC (C,1) 范围为从右臀部的0.745 (0.556,0.861) 到左臀部的0.815 (0.669,0.901)。ICC (A,1) 范围为从左大腿的0.696 (0.304,0.860) 到左臀部的0.811 (0.662,0.899)。

[0281] 评估使用基线镜像和第14+3天相片进行自我评估的受试者中每个区域的评分者内信度。所有八个点估计小于0.7。下限置信区间范围广泛,为从0.068到0.495。ICC (C,1) 范围从右大腿的0.601 (0.358,0.768) 到左臀部的0.697 (0.495,0.829)。ICC (A,1) 范围为从右大腿的0.484 (0.068,0.730) 到左臀部的0.683 (0.471,0.821)。

[0282] 在所有六名临床医生之间计算CR-和PR-PCSS之间的评分者间信度,并使用ICC (C,1) 和ICC (A,1) 计算受试者评级。使用相片或镜像针对PR-PCSS上的每种受试者评级方法生成ICC值。随机选择临床医生评级,并由每个受试者的基线和第14+3天评估合并受试者相片评级。在下表中,“随机临床医生A”和“随机临床医生B”是随机选择的临床医生以与每个受试者匹配。每次的次序都不同。

[0283] 通过交替相片和镜像评估的日子,在每个区域计算受试者之间的PR-PCSS方法的可比性。这是通过利用ICC (C,1:评估间的一致性程度) 和ICC (A,1:评估间的绝对一致性程度) 来计算的。

[0284] 评估使用基线镜像和第14+3天相片进行自我评估的受试者中每个区域的评分者内信度。八个点估计中有七个大于0.7,除了左大腿的ICC (A,1) 为0.696之外。下限置信区间范围广泛,为从0.304到0.669。ICC (C,1) 范围为从右臀部的0.745 (0.556,0.861) 到左臀部的0.815 (0.669,0.901)。ICC (A,1) 范围为从左大腿的0.696 (0.304,0.860) 到左臀部的0.811 (0.662,0.899)。

[0285] 评估使用基线镜像和第14+3天相片进行自我评估的受试者中每个区域的评分者内信度。所有八个点估计小于0.7。下限置信区间范围广泛,从0.068到0.495。ICC (C,1) 范围从右大腿的0.601 (0.358,0.768) 到左臀部的0.697 (0.495,0.829)。ICC (A,1) 范围从右大腿的0.484 (0.068,0.730) 到左臀部的0.683 (0.471,0.821)。

[0286] 总之, 申请人证明了CR-PCSS在活体受试者中的重测信度和评分者间信度。当将临床医生评级与受试者自我评级进行比较时, CR-PCSS和PR-PCSS产生可接受的可比评级。CR-PCSS被确定为评估臀部和腿部的橘皮组织严重程度的可靠工具, 并与PR-PCSS良好相关。因此, CR-PCSS和PR-PCSS是评估橘皮组织严重程度的有效且可靠的工具。

[0287] F. 量表在评估和治疗中的使用

[0288] 1. 一般而言

[0289] 在一个实施例中, 本公开提供了一种用于对人类受试者的大腿或臀部上的橘皮组织严重程度进行评级的方法, 包括:

[0290] a. 评估出现橘皮组织迹象的受试者大腿或臀部表面的象限;

[0291] b. 评估受试者橘皮组织的严重程度, 包括使用经过验证的相片数字量表或CR-PCSS或PR-PCSS量表; 以及

[0292] c. 使用图像将受试者橘皮组织的严重程度分类成严重程度逐渐增加的至少五个等级。

[0293] 如本文中所述且在图3A至图3E中所示, 存在一种用于对人类受试者大腿上的橘皮组织的严重程度进行评级的方法, 包括:

[0294] a. 评估受试者出现橘皮组织迹象的大腿表面的象限;

[0295] b. 评估受试者的橘皮组织的严重程度, 包括使用CR-PCSS量表; 以及

[0296] c. 使用图像将受试者的橘皮组织的严重程度分类成严重程度逐渐增加的至少五个等级, 其中分类成最低等级 (0) 表示没有凹陷或凸起区域, 等级1表示少量凹陷或起伏, 大部分为浅表深度, 等级2表示有若干起伏, 深度较浅且有轻微突起区域, 等级3表示有许多起伏, 大多数为中等深度且有突起和凹陷的相间区域, 等级4表示有大量起伏, 一些很深且有突起和凹陷相间区域。

[0297] 如本文中所述且在图2A至图2E中所示, 存在一种用于对人类受试者大腿上的橘皮组织的严重程度进行评级的方法, 包括:

[0298] a. 评估受试者出现橘皮组织迹象的大腿表面的象限;

[0299] b. 评估受试者的橘皮组织的严重程度, 包括使用PR-PCSS量表; 以及

[0300] c. 使用图像将受试者的橘皮组织的严重程度分类成严重程度逐渐增加的至少五个等级, 其中分类成最低等级 (0) 表示没有明显的橘皮组织, 等级1表示有少量浅表性凹坑或棱纹, 等级2表示有若干凹坑或棱纹, 大部分是浅表性的, 等级3表示有许多凹坑或棱纹, 大部分有点深, 等级4表示有大量凹坑或棱纹, 许多较深且覆盖了大部分皮肤区域。

[0301] 如本文中所述且在图4A至图4E中所示, 存在一种用于对人类受试者臀部上的橘皮组织的严重程度进行评级的方法, 包括:

[0302] a. 评估受试者出现橘皮组织迹象的臀部表面的象限;

[0303] b. 评估受试者的橘皮组织的严重程度, 包括使用PR-PCSS量表; 以及

[0304] c. 使用图像将受试者的橘皮组织的严重程度分类成严重程度逐渐增加的至少五个等级, 其中分类成最低等级 (0) 表示没有明显的橘皮组织, 等级1表示有少量浅表性凹坑或棱纹, 等级2表示有若干凹坑或棱纹, 大部分是浅表性的, 等级3表示有许多凹坑或棱纹, 大部分有点深, 等级4表示有大量凹坑或棱纹, 许多较深且覆盖了大部分皮肤区域。

[0305] 如本文中所述且在图5A至图5E中所示, 存在一种用于对人类受试者臀部上的橘皮

组织的严重程度进行评级的方法,包括:

[0306] a. 评估受试者出现橘皮组织的迹象的臀部表面的象限;

[0307] b. 评估受试者的橘皮组织的严重程度,包括使用CR-PCSS量表;以及

[0308] c. 使用图像将受试者的橘皮组织的严重程度分类成严重程度逐渐增加的至少五个等级,其中分类成最低等级(0)表示没有凹坑或明显的橘皮组织,等级1表示有少量凹坑,大部分为浅表深度,等级2表示有若干凹坑,大多数深度较浅,等级3表示有许多凹坑,大多数为中等深度,等级4表示有大量凹坑,一些很深。

[0309] 该方法任选地包括单独地或与CR-PCSS相结合地使用PR-PCSS。

[0310] 还存在一种评估人受试者的橘皮组织严重程度的方法,包括:

[0311] a. 选择受试者大腿或臀部中要评估的部分;

[0312] b. 将大腿或臀部的该部分与一系列相片进行比较,每张相片都有如图2至图5中所描述的对应该数字;

[0313] c. 识别外观上与大腿或臀部的选定部分最接近的相片;

[0314] d. 读取与所识别的相片相对应的数字;

[0315] 其中利用量表在至少50%的评估者间产生一致性。

[0316] 在其他实施例中,当CR-PCSS量表由多个临床医生采用时,在对患者进行筛选和第1天治疗时,至少40%的临床医生给予患者相同的评级。或者,这些临床医生在约50%、或约60%、或约70%、或约80%、或约90%、或约100%的患者中提供此类相同的评级。

[0317] 2. 临床医生使用CR-PCSS

[0318] 在实践中,如果临床医生正在评估左臀部或右臀部,则使用CR-PCSS臀部量表(图5A至图5E)。如果评估左后外侧大腿或右后外侧大腿,则使用CR-PCSS大腿量表(图3A至图3E)。接下来,临床医生确定CR-PCSS上带有标签和叙述语的橘皮组织的哪个图片与接受评估的象限中的橘皮组织最相似。可以现场地或者通过临床医生分析图像来完成量表与患者的匹配。将最接近象限的橘皮组织的橘皮组织严重程度得分被指定给特定就诊的象限。在一个实施例中,如果临床医生认为患者的象限恰好处于两个严重程度级别之间,则临床医生将选择较高的严重程度级别。

[0319] 在另一个实施例中,象限的数字图像是用高质量数码相机(例如,Canfield Scientific的VECTRA3-D相机)拍摄的。随后将该数字图像显示在高分辨率显示器上。然后,象限的图像一次出现一个,且临床医生将评估图像并对其橘皮组织严重程度进行评级,然后进行下一个图像。作为数字图像的替代,对其他图像(例如,照片)进行评估和评级。

[0320] 3. 患者使用CR-PCSS

[0321] 在实践中,如果患者正在评估其左臀部或右臀部,则使用PR-PCSS臀部量表(图4A至图4E)。如果评估左后外侧大腿或右后外侧大腿,则使用PR-PCSS大腿量表(图2A至图2E)。接下来,患者确定PR-PCSS上带有标签和叙述语的橘皮组织的哪个图片与接受评估的象限中的橘皮组织最相似。可以现场地(通过镜像)或通过分析图像来完成得分与象限的匹配。将最接近象限的橘皮组织的橘皮组织严重程度得分指定给特定就诊的象限。在一个实施例中,如果患者认为她的象限恰好处于两个严重程度级别之间,则患者将选择较高的严重程度级别。

[0322] G. 治疗方法、治疗终点和疗效

[0323] 本公开提供了一种治疗有需要的人类患者的橘皮组织的方法,包括:(a)提供药物制剂,所述药物制剂包含从溶组织梭状芽胞杆菌获得或衍生的胶原酶I和胶原酶II的混合物,其中所述混合物具有约5,000ABC单位/mg至25,000ABC单位/mg的比活性;以及(b)以约0.1mg至5mg的剂量将所述药物制剂注射到橘皮组织的胶原性隔膜网络,其中在治疗后第71天,相较于基线,患者的CR-PCSS有大于等于2点的改善。此外,在第71天,相较于基线,CR-PCSS和PR-PCSS均显示出大于等于2点的改善。在另一个方面,在治疗后第71天,这种治疗可以使得CR-PCSS和PR-PCSS之一或两者相较于基线有大于等于1点或大于等于3点的改善。此外,在治疗后约6个月或约12个月,可以看到CR-PCSS和PR-PCSS之一或两者均有大于等于3点、或大约等于2点、或大于等于1点的改善。此外,在治疗后约22天、43天、90天或180天,相较于基线,这些患者的CR-PCSS和PR-PCSS得分均可以有大于等于3点、或大于等于2点、或大于等于1点的改善。在治疗后约15天、25天、35天、45天、55天、65天、75天、85天或95天可以看到改善。

[0324] 上述治疗方法可包括约1至10个治疗期或约2至5个治疗期,或约3个治疗期。每个治疗期可以包括施用胶原酶I和II的混合物作为药物制剂中的唯一活性成分。胶原酶I和II可以以约1:1的比例或上述其他比例存在。胶原酶I和II各自可以具有通过RP-HPLC所测量的至少80%的面积纯度,或者具有通过RP-HPLC所测量的至少85%、或至少90%、或至少95%、或至少100%的面积纯度。另选地,本文所述的其他量表可以代替CR-PCSS和PR-PCSS,以评估在一个或多个治疗期之后的第71天、第6个月或第12个月时的治疗有效性或者橘皮组织外观的改善。

[0325] 这种治疗可以用于统计学上显着的人类患者群体,特别是女性患者,其中这些患者表现出统计学上显着的改善,如通过CR-PCSS和PR-PCSS得分大于等于2点的改善所测量的。经历这种改善的患者的百分比可以是至少10%、或至少20%、或至少25%、或至少30%、或至少35%、或至少40%、或至少45%、或至少50%、或至少55%、或至少60%、或至少65%、或至少70%、或至少75%、或至少80%、或至少85%、或至少90%。在治疗之后的第71天、或第6个月、或第12个月,CR-PCSS和PR-PCSS均表现出大于等于1点或大于等于3点的改善的患者也可见类似的改善百分比。当使用GAIS、CSI、SR-CIS、SCTA、SGA-C、GAIS-C、S-GAIS和I-GAIS中的一种或多种进行治疗之后的第71天、或第6个月、或第12个月测量时,治疗同样在患者群体中显示出统计学上显著的改善。

[0326] 在另一个实施例中,患者将接受最多三次CCH注射治疗就诊(0.84mg/治疗区域,每次就诊为两个治疗区域),每次治疗就诊大约间隔21天。每次就诊期间,在每个受影响的区域(左臀部和右臀部)上对橘皮组织凹坑施加12次注射。在治疗的开始和结束时,由每位患者和临床医生同时使用两种经验证的相片数字橘皮组织严重程度量表(例如CR-PCSS和PR-PCSS)来评估橘皮组织严重程度。主要终点是复合反应者分析表现出至少2级的复合改善,该改善由患者和临床医生根据橘皮组织严重程度量表的相片数字量表独立报告。关键的次要终点可以包括按照患者报告的评估经历至少1级或2级改善的受试者的百分比、具有1级复合改善的受试者的百分比、满意的受试者的百分比、按照橘皮组织影响量表相较于基线发生变化(即患者与其橘皮组织相关的自我感知),以及按照整体美容效果改善量表(GAIS)至少有1级或2级改善的受试者的百分比。在另一个实施例中,患者每次就诊时接受对1至4个受影响区域的治疗。

[0327] 在进一步方面,当CR-PCSS量表由多个临床医生采用时,在对患者进行筛选和治疗前1天时,至少40%的临床医生给予患者的橘皮组织区域相同的橘皮组织严重程度评级。在其他实施例中,在对患者进行筛选且紧接着第一次治疗期之前(即,治疗前1天)时,至少50%、60%、70%、80%、90%或100%的临床医生给予患者的橘皮组织区域相同的橘皮组织严重程度评级。这种评级的一致性也可以在以下时间点处看到:筛选、治疗前1天、治疗后第30天、治疗后第60天、治疗后第120天、治疗后第180天以及治疗后12个月。多个临床医生可包括2至10名临床医生。进一步地,可以通过以下中的一种或多种采用CR-PCSS和PR-PCSS评估橘皮组织严重程度:现场评估、观察橘皮组织区域的数字图像、观察橘皮组织的相片,以及观察橘皮组织区域的镜像图像。

[0328] 在一个实施例中,将胶原酶注射到受影响区域,如图7中所示。注射的间距可在约0.1cm至约15cm、或约1cm至约10cm、或约0.5cm至约2cm之间变化。

[0329] 进一步地,在某些实施例中,CR-和PR-PCSS之间的临床医生和受试者之间的评分者间信度可以包括:

[0330] • 左臀部(镜像或相片):对于ICC(C,1)约0.2至约0.8,对于ICC(A,1)约0.2至约0.8。

[0331] • 右臀部(镜像或相片):对于ICC(C,1)约0.2至约0.8,对于ICC(A,1)约0.2至约0.8。

[0332] • 左大腿(镜像或相片):对于ICC(C,1)约0.3至约0.9,对于ICC(A,1)约0.1至约0.8。

[0333] • 右大腿(镜像或相片):对于ICC(C,1)约0.3至约0.9,对于ICC(A,1)约0.2至约0.3。

[0334] 在其他实施例中,使用CR-PCSS的评分者内信度,针对臀部评级,临床医生在约40%至约90%的时间自身达成一致。对于大腿评级,他们在40%至90%的时间达成一致。左右臀部的评分者内ICC范围为从约0.6至0.95(ICC(A,1)),95%CI约为0.6至0.95。对于大腿区域,ICC的范围为从约0.6至0.95(ICC(A,1)),95%CI约为0.6至0.95。

[0335] CR-PCSS评分者间信度显示出约60%至95%的临床医生对大腿和臀部区域达成一致。ICC范围可以为从约0.5至约0.9(ICC(A,1))。

[0336] 在另一个方面,治疗方法评估2级复合反应者(按照PR-PCSS和CR-PCSS同时具有至少2级的橘皮组织严重程度改善的患者)的效果的耐久性,得到在统计学上显着的数字,指示了在6个月和12个月时的效果耐久性。在某些实施例中,至少约30%、或35%、40%、或45%、或50%、或55%、或60%、或65%、或70%、或75%、或80%、或85%、或90%、或95%、或100%的患者表现出这种耐久性。

[0337] H. 示例

[0338] 以下示例被包含以说明本公开的某些实施例。然而,根据本公开,本领域技术人员应当理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以对所公开的具体实施例进行修改并仍然获得相同或相似的结果。因此,所提出的所有内容都应被解释为说明性的而非限制性的。

[0339] 示例1-CCH用于治疗EFP的功效和安全性

[0340] 在用于治疗橘皮组织的CCH的2a期临床试验中,申请人证实三种剂量的CCH

(XIAFLEX®) (低 (0.06mg)、中 (0.48mg) 和高 (0.84mg)) 显示出在橘皮组织的外观方面的改善,该改善通过研究人员的试验终点以及根据适合用于橘皮组织的整体美容效果改善量表 (GAIS) 的患者得分所测量。相较于安慰剂,对于两个终点,中剂量组和高剂量组均在橘皮组织外观方面显示出统计学上显著的改善 (通过GAIS得分所测量),同时 p 值 <0.05 。在中高剂量组中,68%的患者报告对其治疗结果“满意”或“非常满意”,而相比而言,随机安慰剂组仅有34%的患者。所有剂量组均对CCH耐受良好,大多数不良事件 (AE) 为轻度至中度并且主要局限于局部注射区域。

[0341] 申请人接下来进行了2b期临床试验,试验招募了375名在美国年龄为18岁或以上的患有中度或重度橘皮组织的女性。每个受试者接受最多三个治疗期的CCH (0.84mg/期) 或安慰剂,每次治疗期间间隔约21天。在每个治疗期期间,在整个治疗象限 (左臀部或右臀部或左后外侧大腿或右后外侧大腿) 上向橘皮组织凹坑施用12次注射。在研究期间开始和结束时 (最后一次治疗后28天),由每位患者和临床医生使用两种相片数字橘皮组织严重程度量表 (上述PR-PCSS和CR-PCSS量表) 来评估橘皮组织严重程度。患者人口统计资料和其他信息包括:

[0342] ■ 左或右臀部或后外侧大腿上中度或重度EFP

[0343] - 在大于等于1个象限中的CR-PCSS和PR-PCSS得分为3至4,Hexsel CSS总得分小于等于13

[0344] ■ 没有瘢痕疙瘩状伤疤或伤口愈合异常的病史

[0345] ■ 待治疗区域中无活动性皮肤改变 (例如,皮疹、湿疹、皮肤癌)

[0346] ■ 在过去12个月内未选择身体侧面抽脂

[0347] ■ 选择的治疗象限中无以下情况:

[0348] - 在过去12个月期间进行注射 (例如美塑疗法)、激光治疗或外科手术

[0349] - 过去6个月期间击碎脂肪团

[0350] - 过去3个月期间进行按摩治疗

[0351] - 过去2周期间用过EFP乳膏

[0352] 更具体地,患者群体和人口统计资料如下:

[0353] 招募了375名患者 (平均年龄46.5岁;白人86.4%)

[0354]

群体	CCH 0.84 mg	安慰剂
ITT (安全), *n	189	186
mITT, †n	177	184
参数 (ITT 群体)		
平均年龄 (范围)	47.2(18-69)	45.8(19-70)
种族, n (%)		
白	167(88.4)	157(84.4)
黑	15(7.9)	26(14.0)

	其他	7(3.7)	3(1.6)
[0355]	BMI 类别, n (%)		
	体重不足 (<18.5 kg/m ²)	2(1.0)	1(0.5)
	正常 (18.5 至 25 kg/m ²)	51(27.0)	50(26.9)
	体重超重 (25 至 30 kg/m ²)	68(36.0)	72(38.7)
	肥胖 (≥30 kg/m ²)	68(36.0)	63(33.9)

[0356] *所有随机指定的接受大于等于1次的研究药物注射的患者。

[0357] †ITI群体中具有注射后大于等于1的CR-PCSS和PR-PCSS得分的所有患者。

[0358] BMI = 体重指数; CH = 胶原酶溶组织梭状芽胞杆菌; ITT = 意向治疗; mITT = 修改意向治疗。

[0359] 2b期试验是随机化、双盲且进行安慰剂对照的。主要终点是第71天的复合反应者的比例,该复合反应者定义为按照临床医生报告的 (CR-PCSS) 相较于基线在严重程度具有2点改善和按照患者报告的 (PR-PCSS) 具有2点改善的受试者。其他终点包括1点反应者的综合、根据CR-PCSS和PR-PCSS具有1点和2点改善的反应者的百分比、由患者和临床医生使用整体美容效果改善量表 (GAIS) 对改善情况进行的评估;受试者满意度,以及在Hexsel橘皮组织严重程度量表方面的变化。包括在其右臀部或左臀部或后外侧大腿的至少1个象限上患有中度至重度水肿性胶原纤维硬化的成年女性。如果患者有一个以上符合条件的象限,则随机指定象限。患者按1比1随机化以接受安慰剂或胶原酶溶组织梭状芽胞杆菌 (EN3835或 XIAFLEX®), 0.84mg注射到所选象限的凹坑中。患者最多可接受3个治疗期。每个治疗期包括在所选象限中进行12次 XIAFLEX®注射 (0.3mL)。每治疗期间隔约21天。图8是研究设计的示意图。

[0360] 主要终点是在第71天复合反应者的百分比 (定义为相较于基线在临床医生报告的相片数字橘皮组织严重程度量表和患者报告的相片数字橘皮组织严重程度量表方面均具有大于等于2点的改善的个体)。

[0361] 主要终点是在第71天复合反应者的百分比 (定义为相较于基线在临床医生报告的相片数字橘皮组织严重程度量表和患者报告的相片数字橘皮组织严重程度量表方面均具有大于等于1点的改善的个体)。

[0362] 在第71天,评估研究人员-整体和受试者-整体美容效果改善量表和Hexsel橘皮组织严重程度量表。

[0363] 在筛选的489名患者中,189名被随机指定接受胶原酶溶组织梭状芽胞杆菌 (CCH) 0.84mg, 186名接受安慰剂并且进行至少1次注射 (安全和意向治疗 [ITT] 群体)。

[0364] 在ITT群体中评估主要终点 (即,相较于基线在临床医生报告的相片数字橘皮组织严重程度量表 [CR-PCSS] 和患者报告的相片数字橘皮组织严重程度 [PR-PCSS] 量表方面具有大于等于2点改善的患者百分比)。

[0365] 所有次要功效分析在修改意向治疗群体中进行 (即,随机指定的接受至少1次注射并且具有注射后至少1的CR-PCSS和PR-CSS得分的患者)。

[0366] 在ITT群体中,平均患者年龄、种族和体重指数类别和CCH和安慰剂组中的相似。在

意向治疗群体中：

[0367] • 与安慰剂相比，在第71天，在接受胶原酶溶组织梭状芽胞杆菌 (CCH) 的患者中，在统计学上更高百分比的患者在临床医生和患者报告的相片数字橘皮组织严重程度得分上均有大于等于2点的改善 (主要终点; $P < 0.001$)

[0368] • 与安慰剂相比，在第71天，在接受CCH的患者中，在统计学上更高百分比的患者在临床医生和患者报告的相片数字橘皮组织严重程度得分上均有大于等于1点的改善 (次要终点; $P < 0.001$)

[0369] • 在第71天，使用胶原酶溶组织梭状芽胞杆菌与安慰剂相比，观察到各种研究人员和患者量表的统计学上显著的改善 (所有均为 $P < 0.001$)

[0370] • 相较于接收安慰剂的患者 (26.9%)，接受胶原酶溶组织梭状芽胞杆菌 (CCH; 82.0%) 的患者中有更高百分比的患者报告了治疗突发不良事件 (AE)，但CCH组的大多数AE强度较轻 (65.7% [468/712]；强度数据未示出)

[0371] • 只有大约4%的AE导致患者中断CCH治疗

[0372] • 治疗相关的AE在CCH组的81.5%患者和安慰剂组的18.3%的患者中出现。

[0373] • 两组中最常见的治疗相关AE是注射部位瘀伤 (CCH, 75.1%；安慰剂, 12.9%) 和注射部位疼痛 (CCH, 59.3%；安慰剂, 5.4%)

[0374] • 相较于安慰剂，利用CCH的进行治疗显着改善了临床医生和患者对EFP外观的评级

[0375] 关键阶段2b试验结果还包括：

[0376] • 相较于安慰剂，接受CCH的受试者在综合研究者和患者对橘皮组织外观评估的主要终点方面表现出统计学上特别显著的改善，如通过CR-PCSS和PR-PCSS得分的两点改善所测量的， p 值 < 0.001

[0377] • 相较于安慰剂，接受CCH的受试者在综合研究者和患者对橘皮组织外观评估方面表现出统计学上特别显著的改善，如通过CR-PCSS和PR-PCSS得分的一点改善所测量的， p 值 < 0.001

[0378] • 相较于安慰剂受试者，显著高比例的CCH受试者报告对其橘皮组织治疗“满意”或“非常满意”， p 值 < 0.001

[0379] • 相较于安慰剂受试者，显著高比例的CCH受试者报告其橘皮组织区域的整体外观“改善”或“很大改善”或“非常大改善”，如通过受试者和研究人员所评估， p 值 < 0.001

[0380] • 所有剂量组均对CCH耐受良好，大多数不良事件 (AE) 为轻度至中度，主要局限于局部注射区域；相较于安慰剂组中的96%，CCH组中所有相关AE中92%为轻度至中度；最常见的AE是已预期的，包括注射部位瘀伤 (约75%) 和注射部位疼痛 (约59%)

[0381] • 图6A和图6B是一系列相片，其分别描绘了用CCH或安慰剂治疗的两名患者的臀部上的橘皮组织的治疗前和治疗后的情况，并且分别在CR-PCSS和PR-PCSS评级方面具有2点改善的反应或者评级无变化。

[0382] • 图9是报告了在CCH或安慰剂治疗后第71天的主要和次要终点的复合反应的图表。

[0383] • 图10A和图10B是描绘用CCH治疗的患者臀部上的橘皮组织的治疗前和治疗后情况的一系列相片，并示出了相较于基线评估的2点复合反应。

[0384] • 图11A和图11B是描绘用CCH治疗的患者臀部上的橘皮组织的治疗前和治疗后情况的一系列相片,并示出了相较于基线评估的1点复合反应。

[0385] • 图12A和图12B是描绘用CCH治疗的患者臀部上的橘皮组织的治疗前和治疗后情况的一系列相片,并示出了基于PR-PCSS的1点反应。

[0386] • 图13A和图13B是描绘用安慰剂治疗的患者臀部上的橘皮组织治疗前和治疗后情况的一系列照片,并且示出了CR-PCSS或PR-PCSS得分没有变化。

[0387] • 总体而言,CCH治疗通常耐受良好

[0388] -由AE引起的患者中断率低(3.7%)

[0389] -有必要进一步对EFP(橘皮组织)的CCH进行临床评估

[0390] 在下表中提供了其他功效测量和关于安全性的进一步细节。

[0391] 其他功效测量*

[0392]	参数	CCH 0.84 mg	安慰剂	P 值
		(n=177)	(n=184)	
	在第 71 天,相较于基线具有大于等于 1 个级别改善的患者			
[0393]	CR-PCSS	96(54.2)	53(28.8)	<0.001
	PR-PCSS	128(72.3)	95(51.6)	<0.001
	I-GAIS	110(62.9)	60(32.8)	<0.001
	S-GAIS	128(73.1)	80(43.7)	<0.001
	在第 71 天,相较于基线的平均变化	-1.7(2.2)	-0.9(2.0)	<0.001
	Hexsel CSS			

[0394] *利用使用LOCF分析的mITT群体。

[0395] CCH=胶原酶溶组织梭状芽胞杆菌;CSS=橘皮组织严重程度量表;I-GAIS=研究人员-整体美容效果改善量表;LOCF=末次观测值结转;mITT=修改意向治疗;S-GAIS=受试者-整体美容效果改善量表。

[0396] 安全性

[0397]	具有 AE 的患者, n (%)	CCH 0.84 mg (n=189)	安慰剂 (n=186)
	任何 AE	183(81.0)	33(17.7)
	任何治疗相关的 AE	154(81.5)	34(18.3)
	治疗相关的 AE (在任一组中>5%)		
	注射部位瘀伤	142(75.1)	23(12.4)
	注射部位疼痛	112(59.3)	10(5.4)
	注射部位结节	27(14.3)	0
	注射部位瘙痒	21(11.1)	1(0.5)
	注射部位肿胀	14(7.4)	1(0.5)
	注射部位硬结	11(5.8)	0
	注射部位肿块	10(5.3)	1(0.5)
	由于 AE 导致中断	7(3.7)	1(0.5)

[0398] CCH组中大多数(92.3%)AE的强度为轻度或中度CCH=胶原酶溶组织梭状芽胞杆菌;AE=治疗突发不良事件。

[0399] 2b期研究的结果表明,治疗(间隔约21天的3次就诊)改善了治疗区域的橘皮组织严重程度,如通过2级复合反应者分析的主要终点所评估。与接受安慰剂的患者相比(1.6%),在接受0.84mg的EN3835的患者中,基于臀部和大腿的患者PR-PCSS和临床医生CR-PCSS在橘皮组织外观上均具有大于等于2级改善的反应者的比例在统计学上显著更大(10.6%, $p<0.001$);EN3835治疗受试者的PR-PCSS中的1级(或更高)反应者(72.3%)显著多于安慰剂组中的1级反应者(51.6%)($p<0.001$);与安慰剂组(44.0%)相比,在0.84mg的EN3835组(73.1%)中观察到基于受试者S-GAIS的橘皮组织外观上的统计学显著改善($p<0.001$);与安慰剂组中仅35.9%的受试者相比,0.84mg的EN3835组中62.9%的受试者对其橘皮组织治疗的结果感到满意或非常满意($p<0.001$)。在接受臀部治疗的受试者($n=187$)中,与接受安慰剂的受试者相比,接受0.84mg的EN3835的受试者中2级复合反应者的比例在统计学上显著更高;经EN3835治疗的受试者按照PR-PCSS为1级(或更高)反应者显著多于安慰剂组中的1级反应者。

[0400] CR-PCSS和PR-PCSS的可靠性和有效性的其他证据在统计上进行了分析,以支持了CR-PCSS和PR-PCSS的可靠性和有效性。更具体地,左右臀部之间的一致性表明两种量表都可用于产生非常高水平的一致性,同时临床医生的结果显示出更高的一致性(即比使用PR-PCSS的患者高约5%、10%、15%、20%、30%)。临床医生在评级上表现出良好的评分者间信度。这些结果支持使用CR-PCSS和CR-PCSS工具作为治疗橘皮组织的终点。

[0401] 进一步地,图14和图15示出,相较于经安慰剂治疗的患者,在第71天经EN3835治疗的受试者实现在CR-PCSS上的-3、-2、-1(分别降低3级、2级或1级的橘皮组织严重程度)的变化概率更高。积极治疗使得在所有变化得分水平上的患者百分比更高,从而提供EN3835的临床有效性。图16和图17示出,相较于经安慰剂治疗的患者,在第71天经EN3835治疗的受

试者实现在PR-PCSS上的-3、-2、-1 (分别降低3级、2级或1级的橘皮组织严重程度)的变化的概率更高。积极治疗使得在所有变化得分水平上的患者百分比更高,从而提供EN3835的临床有效性。

[0402] 该研究还证明了EN3835具有良好的耐受性,没有与EN3835相关的严重不良事件(SAE)。共有4项研究(1项试验,2项1期和2项2期研究)得到了安全性结果,其中435名成年女性接受EN3835皮下注射,表明大多数治疗突发不良事件(TEAE)是短暂、不严重的、轻度或中度强度,并且与EN3835的局部施用有关。EN3835的3次治疗就诊后的免疫原性谱表明,大于90%的经EN3835治疗的受试者对于胶原酶I和/或胶原酶II抗体是血清反应阳性的;EN3835的这种情况类似于Dupuytren的挛缩和Peyronie疾病程序中观察到的情况。

[0403] 示例2-利用用于测量橘皮组织严重程度的现有量表的临床医生报告的和患者报告的橘皮组织严重程度量表的比较

[0404] Hexsel橘皮组织严重程度量表(CSS)是一种当前用于测量橘皮组织严重程度的评估工具。Hexsel CSS对橘皮组织的5个领域(明显凹陷的数量、凹陷深度、形态学皮肤表面改变、皮肤松弛、弛缓或松垂,以及Nürnberg和Müller分类)中的每一个评级,从“0”(无变化)到“3”(最严重)。

[0405] 在2期试验中,在筛选时,使用PR-PCSS对患有水肿性胶原纤维硬化(橘皮组织)的成年女性的臀部和后外侧大腿的4个解剖学象限进行评级。临床医生使用CR-PCSS和Hexsel CSS对相同的4个象限进行评估并报告橘皮组织严重程度。在筛选和第1天,在大于等于1个象限具有中度或重度橘皮组织(即,CR-PCSS得分为3或4,PR-PCSS得分为3或4,以及Hexsel CSS得分小于等于13)的患者被随机分配,接受1个橘皮组织象限的药物治疗或安慰剂。CR-PCSS、PR-PCSS和Hexsel CSS在筛选时和第1、22、43和71天完成。受试者整体美容效果改善量表(S-GAIS)在第71天完成,该量表评估患者评定的橘皮组织改善,级别为从3(“非常大改善”)到-3(“非常差”)。使用斯皮尔曼等级相关评估CR-PCSS和Hexsel CSS之间、CR-PCSS和PR-PCSS之间,以及第1天至第71天的PR-PCSS的平均变化和第71天的S-GAIS得分之间的一致性。

[0406] 将总共375名患者随机分配接收治疗并接受大于1次的治疗期(意向治疗人群[ITT])。筛选时(N=1500)CR-PCSS、PR-PCSS和Hexsel CSS的评级包括在相关性计算中。CR-PCSS得分与整体Hexsel CSS总分($P<0.001$)和大腿($P<0.001$)和臀部($P<0.001$)Hexsel CSS总分显著相关。同样,总体上($P<0.001$)且在每个目标区域内(对于两个均为 $P<0.001$)观察到临床医生和患者评级量表(CR-PCSS和PR-PCSS)之间的显著相关性。对于修改ITT群体中的患者(ITT中具有大于等于1的注射后CR-PCSS和PR-CSS评估的患者, $n=352$)中,PR-PCSS得分的平均变化与S-GAIS的美学变化评级相关($P<0.001$)。

[0407] 基于申请人的研究结果,CR-PCSS是比5领域Hexsel量表更容易的、用于医师评估橘皮组织(即单项)的方式)。CR-PCSS和Hexsel CSS总分之间以及PR-PCSS和S-GAIS之间的正相关支持CR-PCSS和PR-PCSS在标准量表(Hexsel CSS和S-GAIS)方面的有效性。PR-PCSS与CR-PCSS相关($P<0.001$),表明2个量表类似地评估疾病状态(即,橘皮组织严重程度的静态评估)。

[0408] 示例3-评估橘皮组织严重程度:新临床医生报告和患者报告的相片数字量表之间的重测信度和一致性

[0409] 背景:临床医生报告的相片数字橘皮组织严重程度量表 (CR-PCSS) 和患者报告的相片数字橘皮组织严重程度量表 (PR-PCSS) 是能够可靠、有效评估橘皮组织严重程度的工具。这项非介入性研究的目的是评估CR-PCSS在临床医生评估的活体 (“亲自”) 患者中的评分者内和评分者间信度以及其与PR-PCSS的一致性。

[0410] 方法:CR-PCSS和PR-PCSS是5点相片数字量表,包括5个照片,其根据评估区域的凹坑的数量和深度:左臀部或右臀部(臀部量表),或左后外侧大腿或由后外侧大腿(大腿量表)按照橘皮组织严重程度的增加顺序排列,带有对应的标签(0=没有,1=几乎没有,2=轻度,3=中度,4=严重)和文本描述。在基线和第2天评估CR-PCSS的重测信度。为了最大限度地减少临床医生对记忆的依赖,在第2天改变了患者的顺序,并且不允许临床医生进行视觉或声音提示或接触患者。CR-PCSS临床医生评估中包括的相同患者使用PR-PCSS,经由基线处的相片或镜像且14天后使用另一种方法来对橘皮组织严重程度进行自我评级,方法顺序是随机指定的。使用组内相关系数 (ICC) 估计评分者内和评分者间CR-PCSS信度,并计算对应的95%置信区间 (CI)。在基线处计算左臀部或右臀部以及左大腿或右大腿的CR-PCSS与PR-PCSS评级的一致性。

[0411] 结果:包括作为CR-PCSS评分者的六名临床医生主要是男性 ($n=5; 83.3\%$), 平均行医21.3年(范围,4-54年)并且专门从事整形手术 ($n=3; 50\%$) 或皮肤病学 ($n=3; 50\%$)。75名患者的平均年龄为44.8岁(范围,18-71岁),大部分为白人 ($n=52; 69.3\%$); 大多数人自我认定大腿和臀部都有橘皮组织 ($n=57; 76\%$)。对于左臀部和右臀部,基线和第2天之间CR-PCSS的临床医生评分者内信度的总体平均 (95%CI) ICC点估计值分别为0.81 (0.73, 0.90) 和0.81 (0.72, 0.90), 对于左大腿和右大腿为0.78 (0.67, 0.90) 和0.79 (0.67, 0.90), 表明ICC象限间的可靠性。在基线处,对于左臀部和右臀部,临床医生评分者间信度的总体平均 (95%CI) ICC点估计值分别为0.76 (0.69, 0.83) 和0.76 (0.68, 0.82), 对于左大腿和右大腿为0.74 (0.67, 0.81) 和0.75 (0.68, 0.82)。对于所有区域,CR-PCSS的评分者内信度和评分者间信度被认为在可接受范围内,95%CI下限估计值接近或高于0.70, 上限估计值约为0.90。在基线处,对于左臀部和右臀部,CR-PCSS和PR-PCSS (方法间) 之间的一致性 (ICC [95%CI]) 为0.51 (0.32, 0.66) 和0.56 (0.38, 0.70), 对于左大腿和右大腿为0.61 (0.44, 0.73) 和0.67 (0.53, 0.78)。

[0412] 结论:CR-PCSS是一种用于评估臀部和腿部的橘皮组织严重程度的可靠工具,并与PR-PCSS良好相关。

[0413] 示例4-在治疗水肿性胶原纤维硬化过程中EN3835的3期随机化双盲安慰剂对照试验

[0414] 在每个试验中,将进行两个3期随机化双盲安慰剂对照试验以评估EN3835在约420名成年女性中治疗EFP的功效和安全性。在参加本研究之前14天内,将对受试者进行研究合格性筛选。通过受试者使用患者报告的相片数字橘皮组织严重程度量表 (PR-PCSS) 和通过研究者使用临床医生报告相片数字橘皮组织严重程度量表 (CR-PCSS) 进行独立评估而具有中度或重度级别的橘皮组织的2个治疗区域 (双侧臀部) (也称为象限) 的受试者将符合资格。臀部的合格性将在第1天予以确认。一旦确认臀部的合格性,则受试者将被随机分配到治疗组 (每臀部0.84mg的EN3835或安慰剂), 在研究部位内按照1:1的比例。每个受试者将接受治疗过程,其包括最多3次治疗就诊 (会话), 相隔21天 (即,第1天、第22天和第43天)。每次

治疗就诊将包括两个臀部各12次注射 (EN3835 0.07mg/注射的每次注射0.3mL,或安慰剂的每次注射0.3mL;每臀部0.84mg (3.6mL)),总体积为7.2mL (1.68mg)。

[0415] 表2:研究治疗组

	每次注射剂 量 ^a /受试者 数量	每次注射的 注射量	每次治疗就 诊的注射次 数	每次治疗就 诊的剂量 (mg)	每次治疗就 诊的注射量 (mg)	累积 EFP 剂 量
[0416]	EN3835 0.07 mg/N=210	0.3 mL	每臀部 12 次 × 2 臀部 =24 次注射	每臀部 0.84 mg × 2 臀部 =1.68 mg (每臀部 12 次注射 × 0.07 mg/注射臀部 × 2 臀部)	每臀部 3.6 mL × 2 臀部 =7.2 mL (24 次注射 × 0.3 mL)	5.04 mg (3 次 治疗就诊 × 每 臀部 0.84 mg × 2 臀部)
	安慰剂/=210	0.3 mL	每臀部 12 次	-	每臀部 3.6 mL	-
[0417]			× 2 臀部 =24 次注射		× 2 臀部 =7.2 mL (24 次注射 × 0.3 mL)	

[0418] a每次注射的研究药物为0.3mL,按照三个0.1mL等分试样施用。

[0419] 受试者、研究者,现场人员和Endo人员将不知道目标和非目标臀部的标识。

[0420] 在第71天(研究结束/提前终止),拍摄每个臀部的相片并由受试者利用PR-PCSS进行评估。研究人员将使用CR-PCSS对每个臀部进行现场评估。整体评估将由患者和研究人员共同完成。

[0421] 入选标准包括:

[0422] 1.自愿签署知情同意书并注明日期

[0423] 2.女性年龄大于等于18岁

[0424] 3.在筛查就诊时,2个双侧臀部各自具有:

[0425] a.受试者 (PR-PCSS) 报告的得分3分或4分 (中度或重度), 以及

[0426] b.研究人员 (CR-PCSS) 报告的得分3分或4分 (中度或重度)

[0427] 4.第1天就诊时,2个双侧臀部各自具有:

[0428] a.受试者 (PR-PCSS) 报告的得分3分或4分 (中度或重度), 以及

[0429] b.研究人员 (CR-PCSS) 报告的得分3分或4分 (中度或重度)

[0430] 可以在两个臀部的每一个中按照12次皮下注射施用剂量为0.84mg的EN3835 (按照每次注射三个0.1mL等分试样施用0.3mL注射量),总剂量为1.68mg,总体积为7.2mL (每臀部3.6mL)。每次治疗就诊向两个臀部内注射总数量为24次的注射。以21天间隔进行3次治疗,即在第1天、第22天和第43天施用治疗。

[0431] 研究药物将进行皮下注射。每个注射部位将接受单次研究药物皮肤注射,研究药物以三个0.1mL等分试样施用至位置A、B和C(总注射体积为0.3mL),如图7中所示。在每次治疗就诊期间,将准备8个注射器(每个臀部4个注射器)用于给药。每个注射器含有0.9mL的研究药物(即每个注射器中注射3次)。在每次治疗就诊期间,将对两个臀部中的每一个施用12次皮肤注射,每次注射0.3mL。

[0432] 如图7中所示,每个注射部位的药物施用如下:

[0433] 针尖位置A:将针头以垂直于注射部位处的皮肤表面90°的角度定位,并通过轻轻推动注射器柱塞注射一份0.1mL的研究药物。

[0434] 针尖位置B:轻轻拔出针头(但不要从注射部位取出)且与垂直方向呈约45°(但不超过45°)在凹坑的长轴上方重新定位,并通过轻轻推动注射器柱塞注射一份0.1mL的研究药物的等分试样)。

[0435] 针尖位置C:轻轻拔出针头(但不要从注射部位取出)且与垂直方向呈约45°(但不超过45°)在凹坑的长轴下方重新定位,并通过轻轻推动注射器柱塞注射一份0.1mL的研究药物的等分试样)。

[0436] 在每次治疗就诊期间,将对两个臀部中的每一个施用12次皮肤注射,每次注射0.3mL。如果凹坑是细长的槽状凹坑,则包含注射沉积点A、B和C的平面应垂直于皮肤并垂直于凹坑的长轴。在治疗后,受试者将保持俯卧至少5分钟。在治疗就诊1、2和3期间,将记录所治疗的凹坑总数和所施用的注射总数。

[0437] 研究的持续时间约为84天(包括筛选阶段)。研究的筛选阶段将长达14天。

[0438] 将根据以下评估标准评估功效:

[0439] i.受试者在观察目标臀部的数字图像的同时使用PR-PCSS:针对目标臀部的5级量表范围为从0(无橘皮组织)到4(严重橘皮组织)(第1天(基线)和第22天、第43天和第71天)

[0440] ii.受试者在观察非目标臀部的数字图像的同时使用PR-PCSS:针对非目标臀部的5级量表范围为从0(无橘皮组织)到4(严重橘皮组织)(第1天(基线)和第22天、第43天和第71天)

[0441] iii.研究人员通过现场评估使用CR-PCSS:针对目标臀部的5级量表范围为从0(无橘皮组织)到4(严重橘皮组织)(第1天(基线)和第22天、第43天和第71天)

[0442] iv.研究人员通过现场评估使用CR-PCSS:针对目标臀部的5级量表范围为从0(无橘皮组织)到4(严重橘皮组织)(第1天(基线)和第22天、第43天和第71天)

[0443] v.研究人员通过现场评估使用CR-PCSS:针对非目标臀部的5级量表范围为从0(无橘皮组织)到4(严重橘皮组织)(第1天(基线)和第22天、第43天和第71天)

[0444] vi.研究人员整体美容效果改善量表(I-GAIS):针对目标臀部的7级量表范围为从3(非常大改善)到-3(非常差)(第22天、第43天和第71天)

[0445] vii.研究人员整体美容效果改善量表(I-GAIS):针对非目标臀部的7级量表范围为从3(非常大改善)到-3(非常差)(第22天、第43天和第71天)

[0446] viii.受试者整体美容效果改善量表(S-GAIS):针对目标臀部的7级量表范围为从3(非常大改善)到-3(非常差)(第22天、第43天和第71天)

[0447] ix.受试者整体美容效果改善量表(S-GAIS):针对非目标臀部的7级量表范围为从3(非常大改善)到-3(非常差)(第22天、第43天和第71天)

[0448] x. 患者报告的橘皮组织影响量表 (PR-CIS) : 6 个问题, 每个问题的回答包括范围从 0 (一点也不) 到 10 (极度) 的数字评级量表 (NRS)

[0449] xi. 受试者自我评级量表 (SSRS) : 7 级量表, 范围为从 0 (非常不满意) 到 6 (非常满意) (第 1 天 (基线) 和第 71 天)

[0450] xii. 受试者对橘皮组织治疗评估的满意度: 同时针对目标和非目标臀部的 5 级量表, 范围为从 2 (非常满意) 到 -2 (非常不满意) (第 71 天)

[0451] 主要终点是在第 71 天的 2 级复合反应者的比例, 该 2 级复合反应者定义为具有以下情况的受试者:

[0452] i. 根据研究人员对目标臀部的现场评估, 相较于基线 (第 1 天就诊), 严重程度按照 CR-PCSS 有至少 2 级严重程度改善, 以及

[0453] ii. 根据受试者在观察目标臀部的数字图像的同时进行的评估, 相较于基线, 严重程度按照 PR-PCSS 有至少 2 级严重程度改善。

[0454] 如果该受试者的随机目标臀部满足这些标准, 则受试者将被视为反应者。

[0455] 可以存在 8 个关键的次要终点, 按照层级顺序分为三族, 每族 2 到 4 个终点。

[0456] • 族 #1 - 四个终点:

[0457] - 1 级 PR-PCSS 反应者的比例, 其被定义为相较于第 1 天在第 71 天按照对目标臀部的 PR-PCSS 严重程度评级具有大于等于 1 级改善的患者

[0458] - 2 级 PR-PCSS 反应者的比例, 其被定义为相较于第 1 天在第 71 天按照对目标臀部的 PR-PCSS 严重程度评级具有大于等于 2 级改善的患者

[0459] - 相较于第 1 天在第 71 天的目标臀部的 1 级复合反应者的比例 (定义为通过研究人员现场评估, 相较于基线, 按照目标臀部的 CR-PCSS 严重程度具有至少 1 级严重程度的改善, 以及相较于基线, 按照目标臀部的 PR-PCSS 严重程度具有至少 1 级的严重程度改善的患者)

[0460] - 相较于第 1 天在第 71 天的非目标臀部的 2 级复合反应者的比例

[0461] • 族 #2 - 两个终点:

[0462] - 1 级 SSRS 响应者的比例, 其被定义为在第 71 天至少略微满意的受试者 (SSRS 评级 > 4)

[0463] - 在第 71 天相较于基线 (第 1 天) PR-CIS 总分的变化

[0464] • 族 #3 - 两个终点:

[0465] - 1 级 S-GAIS 反应者的比例, 其被定义为在第 71 天在对目标臀部的 S-GAIS 评估中具有大于等于 1 级改善 (改善、很大改善、非常大改善) 的受试者

[0466] - 2 级 S-GAIS 反应者的比例, 其被定义为在第 71 天在对目标臀部的 S-GAIS 评估中具有大于等于 2 级改善 (很大改善、非常大改善) 的受试者

[0467] 示例 5 - 耐久性评估

[0468] 在上述 2b 期研究的随访中评估耐久性。耐久性被定义为: 1) 受试者成为 2 级复合反应者的就诊日期到 2 次连续就诊的第一日期为止, 在该第一日期评估评级回复并保持在基线评级; 2) 受试者成为 1 级复合反应者的就诊日期到 2 次连续就诊的第一日期为止, 在该第一日期评估评级回复并保持在基线评级。

[0469] 评估设计为具有观察阶段, 之后是治疗阶段 (以治疗未治疗的治疗区域或未成功的治疗区域) 和相关的观察阶段。从在 6 个月时评估的 237 名受试者和在 9 个月时评估的 72 名

受试者收集盲法评估 (CR-PCSS和PR-PCSS)。在这些受试者中,55名用EN3835治疗,并且在对照研究中显示出至少1级的改善。在这55名复合反应者中,有54名在观察阶段期间进行了评估。登记为1级和2级复合反应者的处置如表3中所示。在研究EN3835-201过程中观察到的20个积极治疗的2级复合反应者中,19名受试者登记参加研究EN3835-202。

[0470] 表3:受试者处置-观察阶段

[0471]	进行了1年长期随访的1级积极复合反应者^a	
	登记	55
	完成	47(85.5%)
	中断	8(14.5%)
	失访	7(12.7%)
	受试者退出	1(1.8%)
	进行了1年长期随访的2级积极复合反应者^b	
	登记	19(34.5%)
	完成	16(29.1%)
	中断	3(5.5%)

[0473] a 1级积极复合反应者:在研究EN3835-201过程中用EN3835治疗的受试者,其按照CR-PCSS和PR-PCSS均至少有1级改善。

[0474] b 2级积极复合反应者:在研究EN3835-201过程中用EN3835治疗的受试者,其按照CR-PCSS和PR-PCSS均具有至少2级改善。

[0475] 注意:百分比基于“登记”的数量。

[0476] 在EN3835-202的OL观察期的非盲部分的6个月和12个月以及在盲法评估阶段的6个月和9个月时,通过复合反应者的级别来汇总这些复合反应者的耐久性。

[0477] 2级复合反应者的耐久性

[0478] 在研究EN3835-202过程中,在19和16个两级复合反应者中评估了在6个月(第180天)和12个月(第360天)时的药物作用的耐久性,该两级复合反应者即为在第71天按照PR-PCSS和CR-PCSS分别具有至少2级橘皮组织严重程度改善的受试者。在2级复合反应者中,即在按照PR-PCSS和CR-PCSS均具有至少2级橘皮组织严重程度改善的受试者中,100% (n=19) 和100% (n=16) 分别在6个月和12个月时表现出效果耐久性(即,没有受试者在连续2次就诊时回复到基线;参见表4)

[0479] 表4:2级积极复合反应者^a的数量和比例-开放标签阶段

[0480]		持续时间-180天(N=19)		持续时间-360天(N=16)	
		失败 ^b	比例	失败 ^b	比例
	2级积极复合反应者	0	0%	0	0%

[0481] a 2级积极复合反应者:在研究EN3835-201中用EN3835治疗且按照CR-PCSS和PR-PCSS均具有至少2级改善的受试者。

[0482] b失败者为CR-PCSS和PR-PCSS评级回复到其基线或更差的复合反应者。注意：百分比基于每列中的“N”。

[0483] 为了进一步支持2级复合反应者的效果耐久性，在研究EN3835-202的初始阶段中对橘皮组织严重程度的评估由研究者和受试者进行，同时他们仍然对受试者已经在DBPC研究(EN3835-201)中接受的治疗不知情。在EN3835-202的这种盲法阶段，100%的2级复合反应者分别在6个月(n=18)和9个月(第270天;n=6)显示出EN3835的耐久作用(表5)。

[0484] 表5:2级积极复合反应者_a的数量和比例-盲法阶段

[0485]	持续时间-180 天 (N=18)		持续时间-270 天 (N=6)	
		失败 ^b	比例	失败 ^b
	2 级积极复合反应者	0	0%	0

[0487] a 2级积极复合反应者：在研究EN3835-201过程中用EN3835治疗且按照CR-PCSS和PR-PCSS均具有至少2级改善的受试者。

[0488] b失败者为CR-PCSS和PR-PCSS评级回复到基线或更差的复合反应者。注意：百分比基于每列中的“N”。

[0489] 1级复合反应者的耐久性

[0490] 在当前进行的OL扩展研究(研究EN3835-202)过程中，在54和47个两级复合反应者中评估了在6个月(第180天)和12个月(第360天)时的药物作用的耐久性，该两级复合反应者即为在第71天按照PR-PCSS和CR-PCSS分别具有至少1级橘皮组织严重程度改善的受试者。在这些复合反应者中，92.6% (即100%-失败率=%耐久性复合反应者)和97.9%分别在6个月和12个月时表现出耐久性(即，只有4个(7.4%)和1个(2.1%)受试者连续2次就诊时回复到基线)(表6)。

[0491] 表6:1级积极复合反应者_a的数量和比例-开放标签阶段

[0492]	持续时间-180 天 (N=54)		持续时间-360 天 (N=47)	
		失败 ^b	比例	失败 ^b
	1 级积极复合反应者	4	7.4%	1

[0493] a 1级积极复合反应者：在研究EN3835-201过程中用EN3835治疗且按照CR-PCSS和PR-PCSS均具有至少1级改善的受试者。

[0494] b失败者为CR-PCSS和PR-PCSS评级回复到基线或更差的复合反应者。注意：百分比基于每列中的“N”。

[0495] 为了进一步支持1级复合反应者的效果耐久性，在研究EN3835-202的初始阶段中对橘皮组织严重程度的评估由研究者和受试者进行，同时他们仍然对受试者已经在DBPC研究(EN3835-201)中接受的治疗不知情。在EN3835-202的这一盲法阶段，在51和16个可评估复合反应者中，分别有92.2%和100%的1级复合反应者在6个月和9个月(第270天)时显示出EN3835的耐久作用(表7)。治疗盲法在允许盲法评估的最长间隔的时间点(第270天)被打破。

[0496] 表7:1级积极复合反应者_a的数量和比例-盲法阶段

[0497]		持续时间-180 天 (N=51)		持续时间-270 天 (N=16)	
		失败 ^b	比例	失败 ^b	比例
[0498]	1 级积极复合反应者	4	7.8%	0	0%

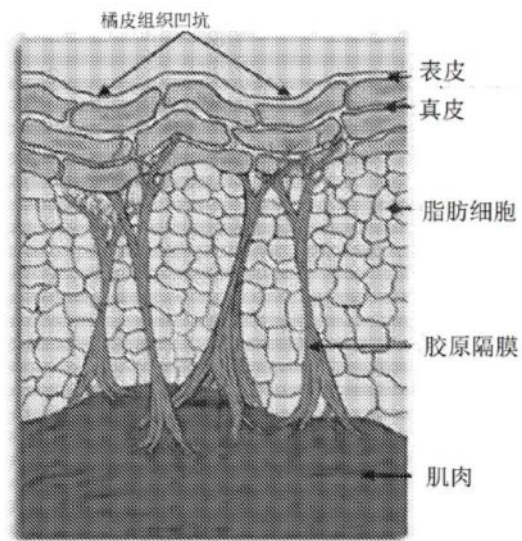
[0499] a 1级积极复合反应者：在研究EN3835-201过程中用EN3835治疗且按照CR-PCSS和PR-PCSS均具有至少1级改善的受试者。

[0500] b失败者为CR-PCSS和PR-PCSS评级回复到基线或更差的复合反应者。注意：百分比基于每列中的“N”。

[0501] 总结耐久性评估，在研究EN3835-202的OL或双盲 (DB) 阶段中，在6个月时，大于等于92%的1级或2级复合反应者显示出6个月时的效果耐久性。在EN3835-202的OL阶段中，大于97%的1级或2级复合反应者显示出12个月时的耐久性；这一耐久性进一步通过9个月 (第270天) 时的DB评估得到支持，该DB评估显示在该时间点经评估的复合反应者100%具有持久的药物效果。迄今为止的结果支持EN3835对橘皮组织的耐久性长达一年。

[0502] 以上描述的本发明的实施例仅旨在是示例性的；对于本领域技术人员来说，许多变化和修改是显而易见的。所有这些变化和修改旨在落入由任何所附权利要求限定的本发明的范围内。

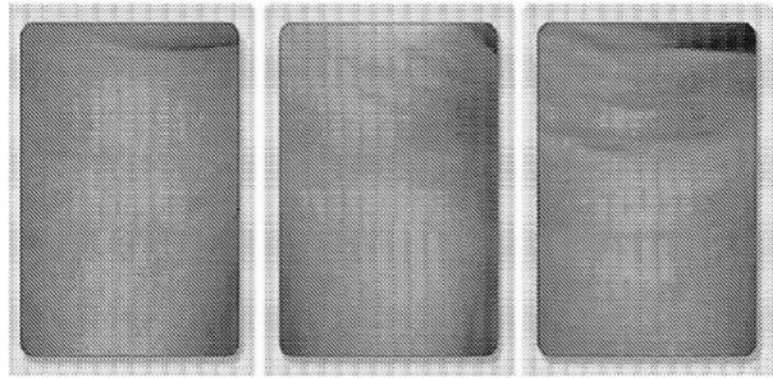
橘皮组织的解剖结构



Draclos ZD.橘皮组织病理生理学。见：Goldman MP and Hexsel D 编辑的《橘皮组织：病例生理学和治疗》第二版，纽约，期刊全文数据库：2010:24-6

图1

患者报告的相片数字橘皮组织严重程度量表 (PR-PCSS) - 大腿



0没有
没有明显的
橘皮组织

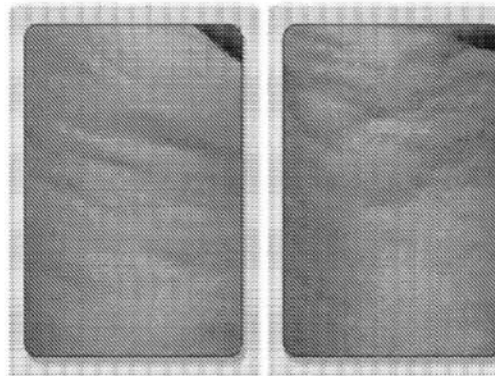
图2A

1几乎没有
少量浅表性
凹坑或棱纹

图2B

2轻度
有若干凹坑或棱纹,
大部分是浅表性的

图2C



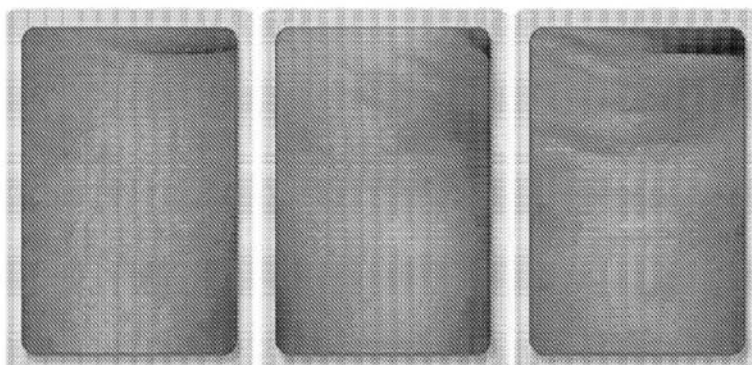
3中度
有许多凹坑或棱纹,
大部分有些深

图2D

4严重
有大量凹坑或棱纹,
许多较深且覆盖大
部分皮肤区域

图2E

临床医生报告的相片数字橘皮组织严重程度量表 (CR-PCSS) - 大腿



0没有
没有凹陷或凸起区域

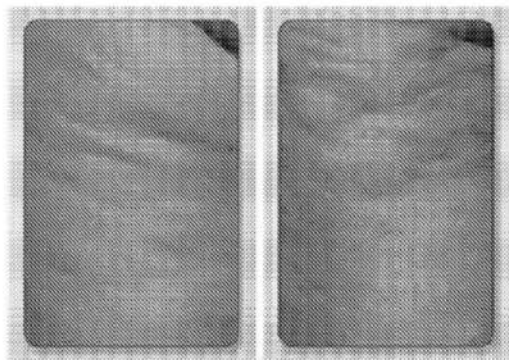
1几乎没有
有少量凹陷或起伏，
大部分为浅表深度

2轻度
有若干起伏，
深度较浅且有
轻微突起区域

图3A

图3B

图3C



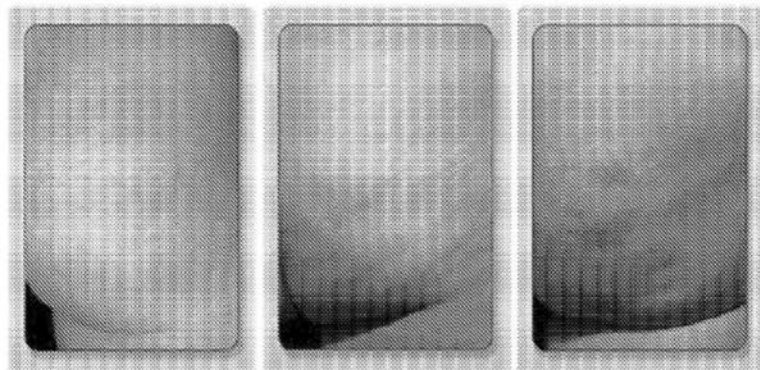
3中度
有许多起伏，大多数为
中等深度且有突起和凹
陷相间区域

4严重
有大量起伏，一些很深且
有突起和凹陷相间区域

图3D

图3E

患者报告的相片数字橘皮组织严重程度量表 (PR-PCSS) - 臀部



0没有
没有明显的橘皮组织

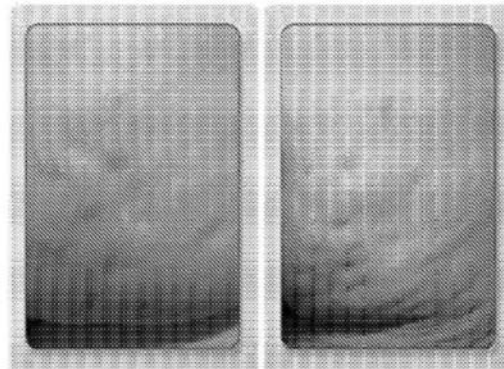
1几乎没有
有少量浅表性凹坑或棱纹

2轻度
有若干凹坑或棱纹，
大部分是浅表性的

图4A

图4B

图4C



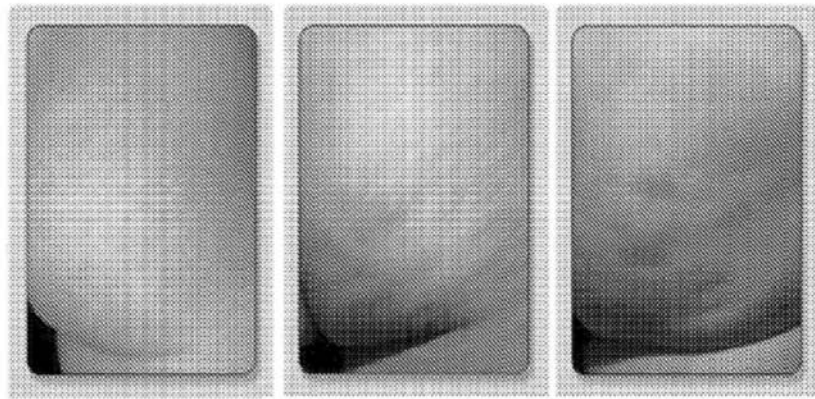
3中度
有许多凹坑或棱纹，
大部分有些深

4严重
有大量凹坑或棱纹，
许多较深且覆盖大
部分皮肤区域

图4D

图4E

临床医生报告的相片数字橘皮组织严重程度量表（CR-PCSS）-臀部



0没有
没有凹陷或明显的橘皮组织

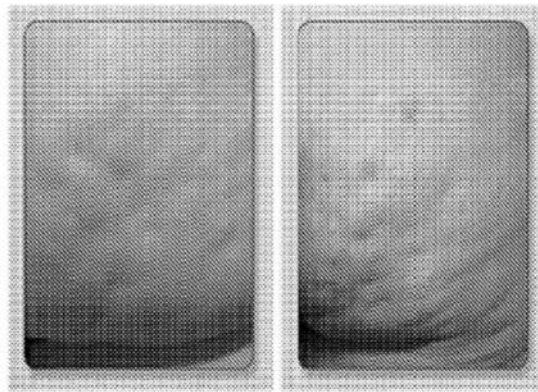
图5A

1几乎没有
有少量凹坑，
大部分为浅表性深度

图5B

2轻度
有若干凹坑，
大部分深度较浅

图5C



3中度
有许多凹坑，
大部分深度中等

图5D

4严重
有大量凹坑，一些很深

图5E

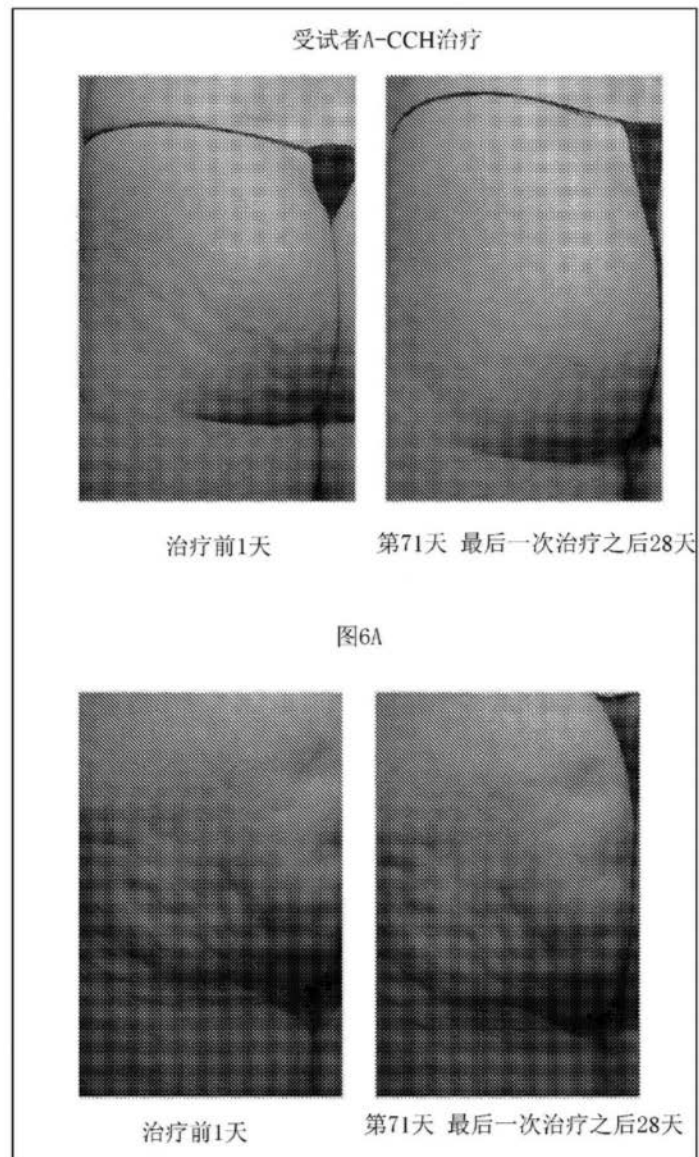


图6B

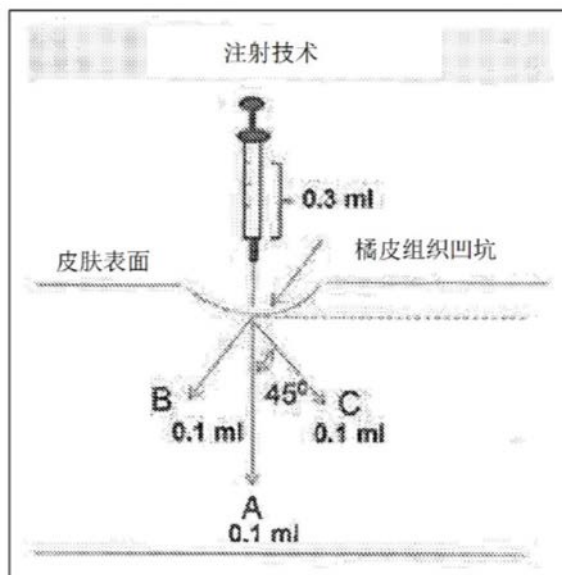


图7

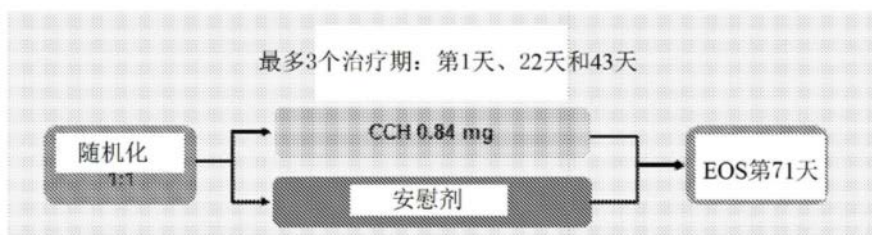


图8

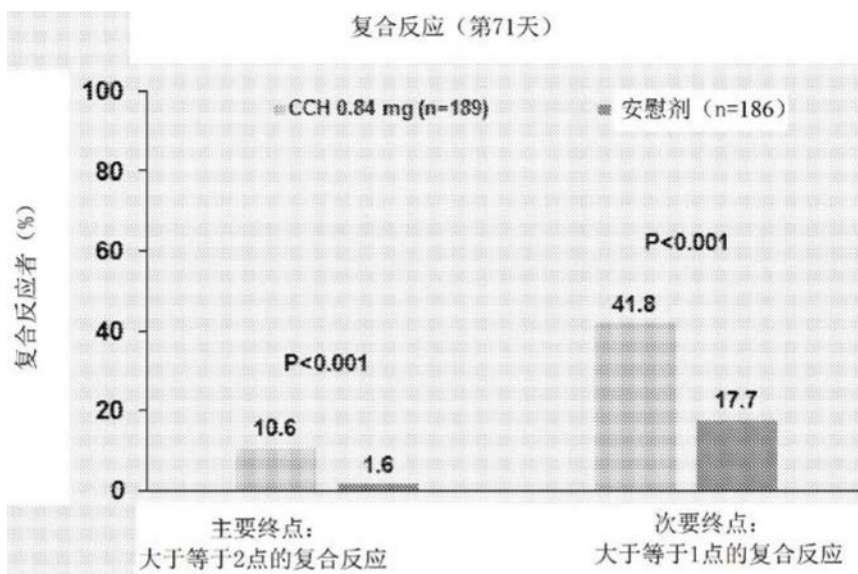


图9

患者A (CCH) : 2点的复合反应

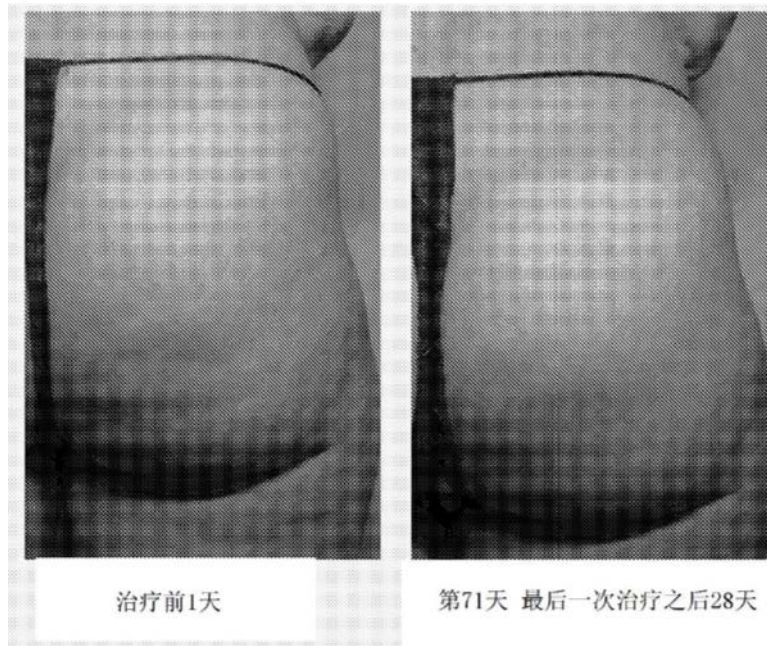
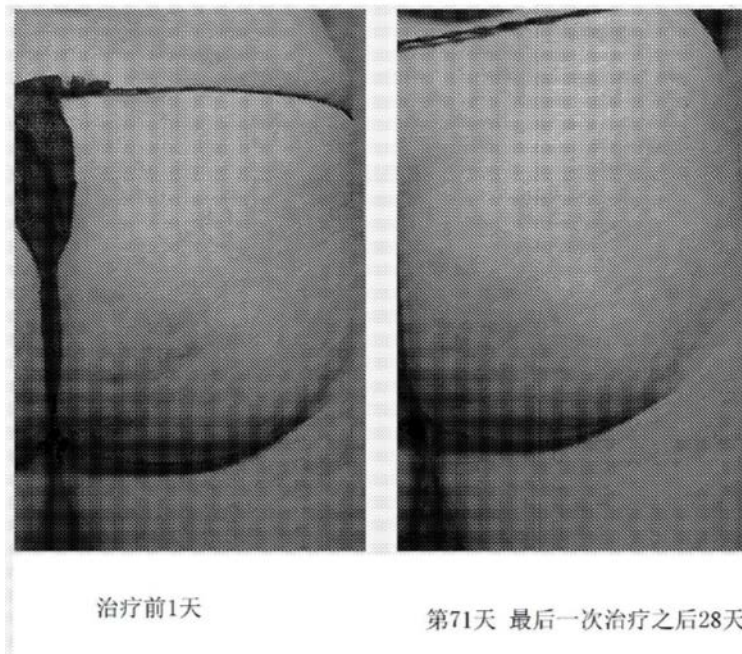


图10A

图10B

患者B (CCH) : 1点的复合反应



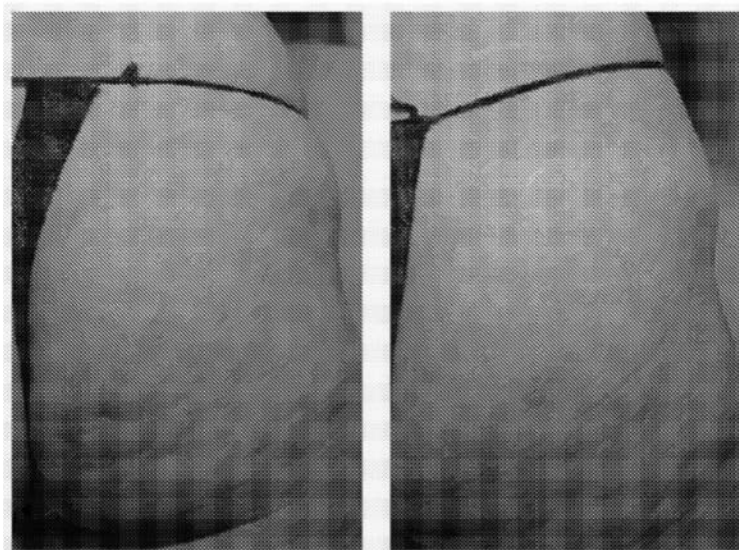
治疗前1天

第71天 最后一次治疗之后28天

图11A

图11B

患者C (CCH) : 1点的PR-PCSS反应



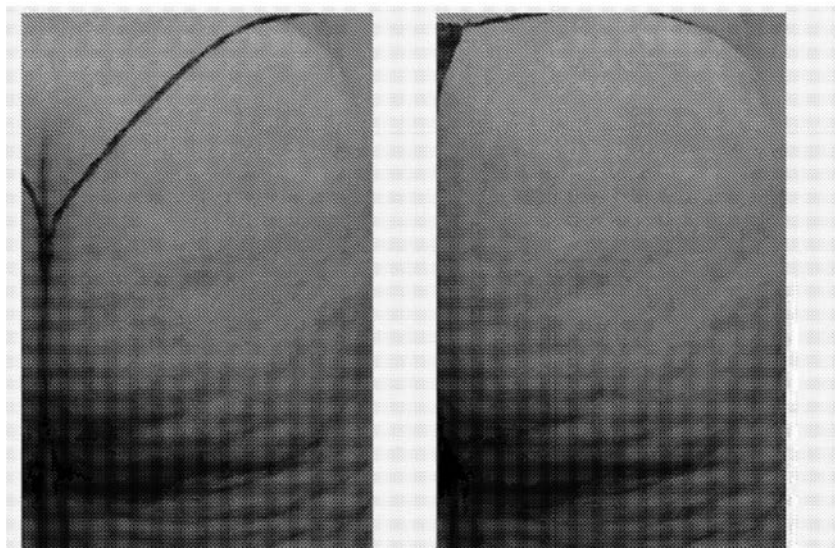
治疗前1天

第71天 最后一次治疗之后28天

图12A

图12B

患者D (安慰剂) : CR-PCSS或PR-PCSS得分上没有变化



治疗前1天

第71天 最后一次治疗之后28天

图13A

图13B

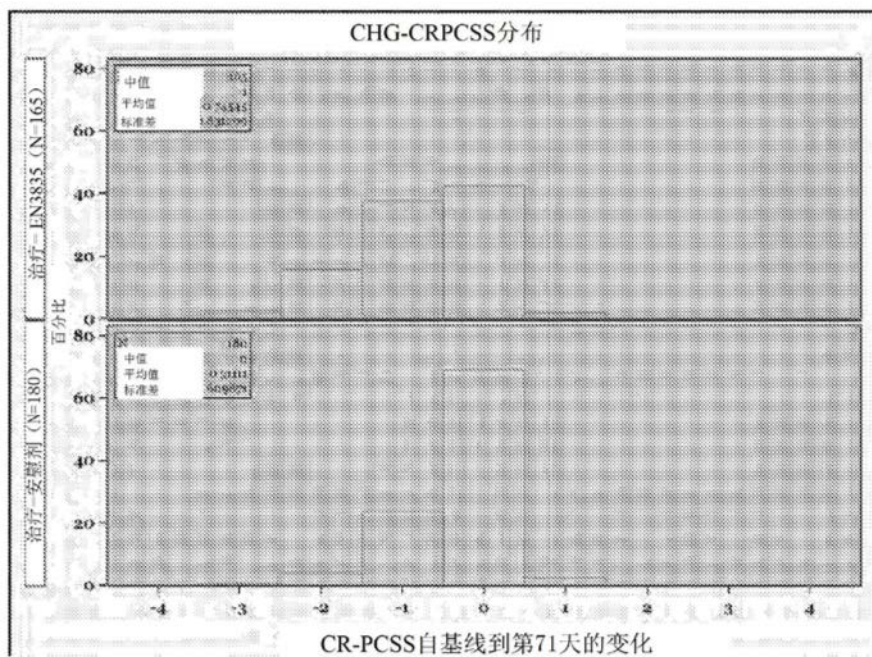


图14

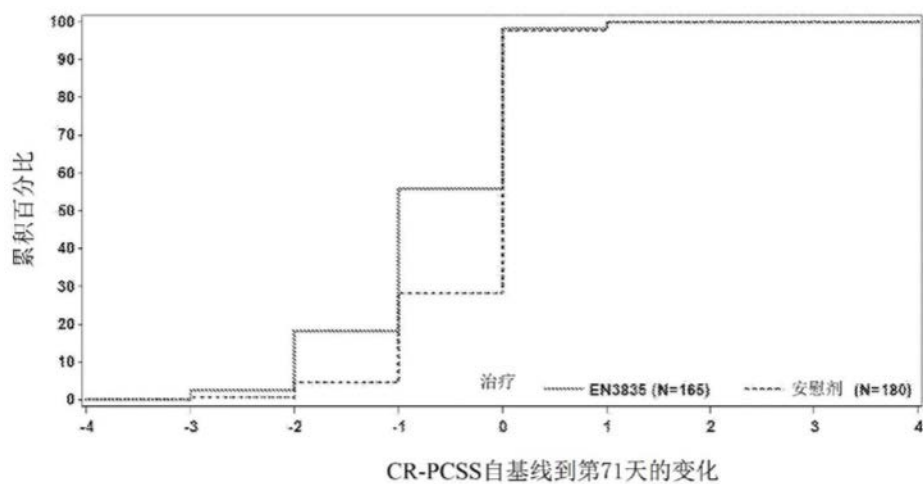


图15

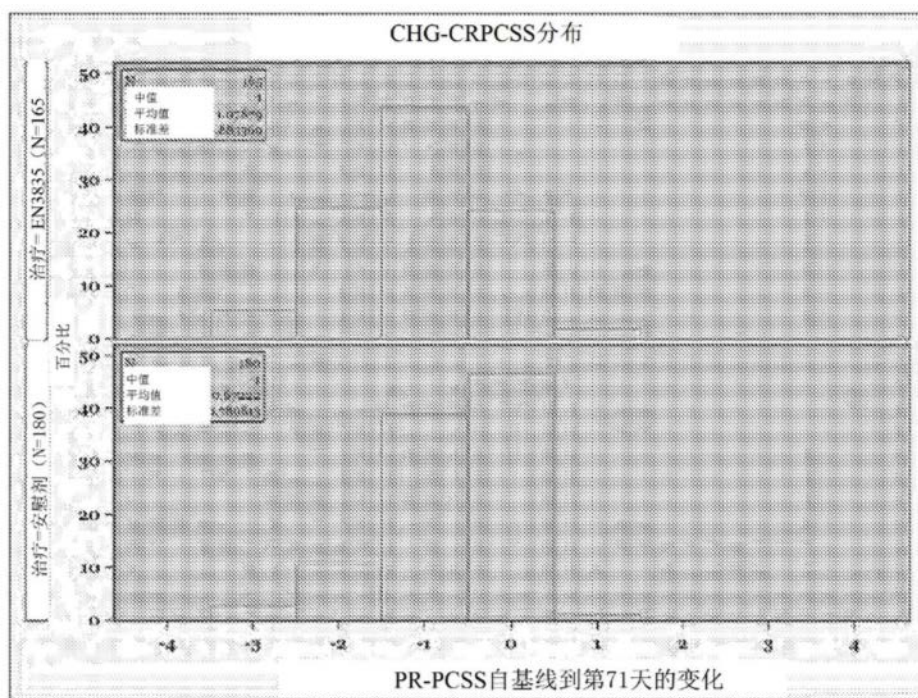


图16

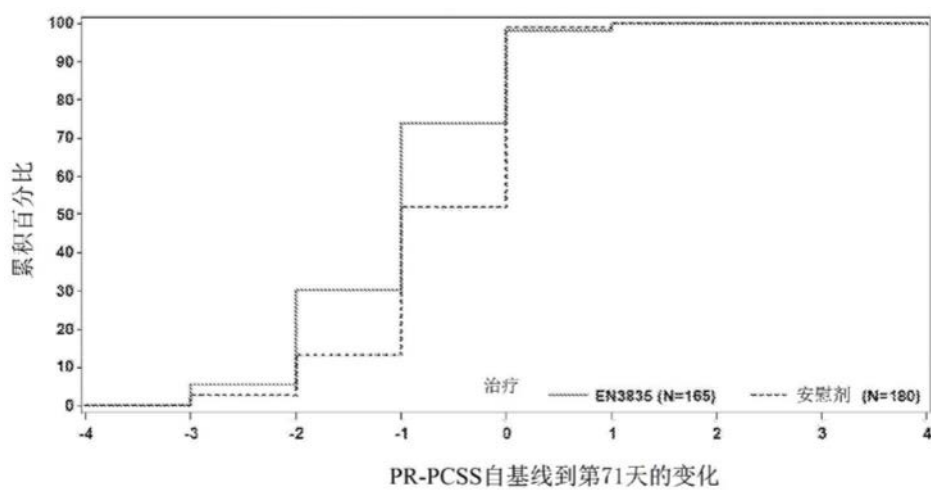


图17