



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113677366 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 19

(21) 申请号 202080030747.5

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2020.04.15

代理人 任晓华 彭昶

(30) 优先权数据

62/836910 2019.04.22 US

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 1/00 (2006.01)

2021.10.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/028273 2020.04.15

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/219314 EN 2020.10.29

(71) 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 S·W·弗里德里希 P·F·波拉克

J·L·塔特尔

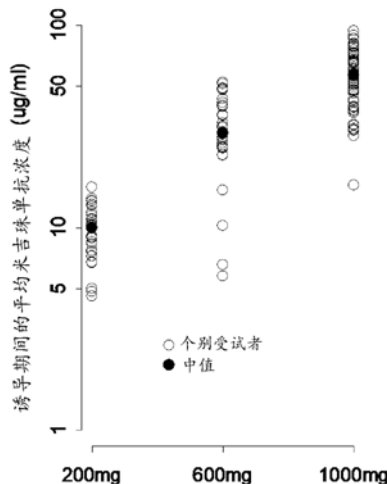
权利要求书5页 说明书28页 附图7页

(54) 发明名称

用于治疗克罗恩氏病的方法中的米吉珠单抗

(57) 摘要

本发明总体涉及用抗IL-23p19抗体治疗克罗恩氏病,尤其用于治疗该疾病的给药方案。



实施例1中描述的研究中的诱导时段期间的米吉珠单抗的平均血清浓度。

1. 用于治疗克罗恩氏病 (CD) 的方法, 其包括向患者施用米吉珠单抗, 所述方法包括:
  - a) 向所述患者施用至少一个诱导剂量的米吉珠单抗, 其中所述诱导剂量包含约200 mg至约1200 mg的米吉珠单抗; 和
  - b) 在施用最后一个诱导剂量之后向所述患者施用至少一个维持剂量的米吉珠单抗, 其中所述维持剂量包含约100 mg至约600 mg的米吉珠单抗。
2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述CD是中度至重度CD。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的治疗CD的方法, 其中所述患者是常规治疗失败的。
4. 根据权利要求1或权利要求2所述的治疗CD的方法, 其中所述患者是经历生物制剂治疗的。
5. 根据权利要求1或权利要求2所述的治疗CD的方法, 其中所述患者是生物制剂治疗失败的。
6. 根据权利要求1-4中任一项所述的治疗CD的方法, 其中所述至少一个诱导剂量包含约200 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg或约1200 mg的米吉珠单抗。
7. 根据权利要求1-6中任一项所述的治疗CD的方法, 其中所述至少一个诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗。
8. 根据权利要求1-7中任一项所述的治疗CD的方法, 其中向所述患者施用一个、两个、三个或四个诱导剂量。
9. 根据权利要求1-8中任一项所述的治疗CD的方法, 其中以约4周间隔向所述患者施用三个诱导剂量。
10. 根据权利要求1-9中任一项所述的治疗CD的方法, 其中所述至少一个诱导剂量通过静脉内输注施用。
11. 根据权利要求1-10中任一项所述的治疗CD的方法, 其中如果所述患者在施用最后一个诱导剂量之后约4至约12周末实现内窥镜反应, 则向所述患者施用至少一个延长诱导剂量的米吉珠单抗, 其中如果所述患者在施用最后一个延长诱导剂量之后约4至约12周已实现内窥镜反应, 则向所述患者施用至少一个维持剂量的米吉珠单抗, 且其中内窥镜反应被定义为SES-CD评分从基线降低50%。
12. 根据权利要求11所述的治疗CD的方法, 其中如果所述患者在施用最后一个诱导剂量之后约4周末实现内窥镜反应, 则向所述患者施用所述至少一个延长诱导剂量。
13. 根据权利要求11或权利要求12所述的治疗CD的方法, 其中以约4周间隔施用多个延长诱导剂量。
14. 根据权利要求11至13中任一项所述的治疗CD的方法, 其中以约4周间隔施用三个延长诱导剂量。
15. 根据权利要求11至14中任一项所述的治疗CD的方法, 其中所述延长诱导剂量包含约200 mg、约600 mg、约900 mg或约1000 mg的米吉珠单抗。
16. 根据权利要求11-15中任一项所述的治疗CD的方法, 其中所述延长诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗。
17. 根据权利要求11-16中任一项所述的治疗CD的方法, 其中所述一个、两个或三个延

长诱导剂量通过静脉内输注施用。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的治疗CD的方法,其中所述至少一个维持剂量包含约100 mg、约150 mg、约200 mg、约250 mg、约300 mg、约350 mg、约400 mg、约500 mg或约600 mg的米吉珠单抗。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的治疗CD的方法,其中所述至少一个维持剂量包含约200 mg或约300 mg的米吉珠单抗。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的治疗CD的方法,其中在施用最后一个诱导剂量之后2-16周施用所述至少一个维持剂量。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的治疗CD的方法,其中在施用最后一个诱导剂量之后约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约12周或约16周施用所述至少一个维持剂量。

22. 根据权利要求1-21中任一项所述的治疗CD的方法,其中在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述至少一个维持剂量。

23. 根据权利要求1-21中任一项所述的治疗CD的方法,其中在施用最后一个诱导剂量之后约8周施用所述至少一个维持剂量。

24. 根据权利要求1-20中任一项所述的治疗CD的方法,其中向患者施用多个维持剂量且其中在施用最后一个诱导剂量之后2至16周施用第一个维持剂量。

25. 根据权利要求24所述的治疗CD的方法,其中在施用最后一个诱导剂量之后约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约12周或约16周施用所述第一个维持剂量。

26. 根据权利要求24或权利要求25所述的治疗CD的方法,其中在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述第一个维持剂量。

27. 根据权利要求24或权利要求25所述的治疗CD的方法,其中在施用最后一个诱导剂量之后约8周施用所述第一个维持剂量。

28. 根据权利要求24-27中任一项所述的治疗CD的方法,其中在施用第一个维持剂量之后以约4周、约8周或约12周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

29. 根据权利要求24-28中任一项所述的治疗CD的方法,其中在施用第一个维持剂量之后以约4周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

30. 根据权利要求24-28中任一项所述的治疗CD的方法,其中在施用第一个维持剂量之后以约8周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

31. 根据权利要求1-28中任一项所述的治疗CD的方法,其中所述维持剂量通过皮下注射施用。

32. 根据权利要求1-5中任一项所述的治疗CD的方法,所述方法包括:

a) 通过静脉内注射向所述患者施用三个诱导剂量的米吉珠单抗,其中每个诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗;和

b) 以约4周或约8周间隔通过皮下注射向所述患者施用维持剂量的米吉珠单抗,其中在施用最后一个诱导剂量之后约4周或约8周施用所述第一个维持剂量,且其中每个维持剂量包含约200 mg或约300 mg的米吉珠单抗,

其中所述CD是中度至重度CD。

33. 根据权利要求32所述的治疗CD的方法,其中以约4周间隔施用三个诱导剂量的米吉

珠单抗,且在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述第一个维持剂量。

34. 用于治疗CD的米吉珠单抗,所述治疗包括:

a) 向所述患者施用至少一个诱导剂量的米吉珠单抗,其中所述诱导剂量包含约200 mg至约1200 mg的米吉珠单抗;和

b) 在施用最后一个诱导剂量之后向所述患者施用至少一个维持剂量的米吉珠单抗,其中所述维持剂量包含约100 mg至约600 mg的米吉珠单抗。

35. 根据权利要求34所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中所述CD是中度至重度CD。

36. 根据权利要求34或权利要求35所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中所述患者是常规治疗失败的。

37. 根据权利要求34或权利要求35所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中所述患者是经历生物制剂治疗的。

38. 根据权利要求34或权利要求35所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中所述患者是生物制剂治疗失败的。

39. 根据权利要求34-38中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中所述至少一个诱导剂量包含约200 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg或约1200 mg的米吉珠单抗。

40. 根据权利要求34-39中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中所述至少一个诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗。

41. 根据权利要求34-40中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中向所述患者施用一个、两个、三个或四个诱导剂量。

42. 根据权利要求34-41中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中以约4周间隔向所述患者施用三个诱导剂量。

43. 根据权利要求34-42中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中所述至少一个诱导剂量通过静脉内输注施用。

44. 根据权利要求34-43中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中如果所述患者在施用最后一个诱导剂量之后约4至约12周末实现内窥镜反应,则向所述患者施用至少一个延长诱导剂量的米吉珠单抗,其中如果所述患者在施用最后一个延长诱导剂量之后约4至约12周已实现内窥镜反应,则向所述患者施用至少一个维持剂量的米吉珠单抗,且其中内窥镜反应被定义为SES-CD评分从基线降低50%。

45. 根据权利要求44所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中如果所述患者在施用最后一个诱导剂量之后约4周末实现内窥镜反应,则向所述患者施用所述至少一个延长诱导剂量。

46. 根据权利要求44或权利要求45所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中以约4周间隔施用多个延长诱导剂量。

47. 根据权利要求44至46中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中以约4周间隔施用三个延长诱导剂量。

48. 根据权利要求44至47中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中所述延长诱导剂量包含约200 mg、约600 mg、约900 mg或约1000 mg的米吉珠单抗。

49. 根据权利要求44-48中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中所述延长诱导

剂量包含约900 mg的米吉珠单抗。

50. 根据权利要求44-49所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中所述一个、两个或三个延长诱导剂量通过静脉内输注施用。

51. 根据权利要求34-50中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中所述至少一个维持剂量包含约100 mg、约150 mg、约200 mg、约250 mg、约300 mg、约350 mg、约400 mg、约500 mg或约600 mg的米吉珠单抗。

52. 根据权利要求34-51中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中所述至少一个维持剂量包含约200 mg或约300 mg的米吉珠单抗。

53. 根据权利要求34-52中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中在施用最后一个诱导剂量之后2-16周施用所述至少一个维持剂量。

54. 根据权利要求34-53中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中在施用最后一个诱导剂量之后约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约12周或约16周施用所述至少一个维持剂量。

55. 根据权利要求34-54中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述至少一个维持剂量。

56. 根据权利要求34-54中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中在施用最后一个诱导剂量之后约8周施用所述至少一个维持剂量。

57. 根据权利要求34-52中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中向患者施用多个维持剂量且其中在施用最后一个诱导剂量之后2至16周施用第一个维持剂量。

58. 根据权利要求57所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中在施用最后一个诱导剂量之后约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约12周或约16周施用所述第一个维持剂量。

59. 根据权利要求57或权利要求58所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述第一个维持剂量。

60. 根据权利要求57或权利要求58所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中在施用最后一个诱导剂量之后约8周施用所述第一个维持剂量。

61. 根据权利要求57-60中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中在施用第一个维持剂量之后以约4周、约8周或约12周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

62. 根据权利要求57-61中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中在施用第一个维持剂量之后以约4周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

63. 根据权利要求57-61中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中在施用第一个维持剂量之后以约8周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

64. 根据权利要求34-63中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,其中所述维持剂量通过皮下注射施用。

65. 根据权利要求34-38中任一项所述的用于治疗CD的米吉珠单抗,所述治疗包括:

a) 通过静脉内注射向所述患者施用三个诱导剂量的米吉珠单抗,其中每个诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗;和

b) 以约4周或约8周间隔通过皮下注射向所述患者施用维持剂量的米吉珠单抗,其中在施用最后一个诱导剂量之后约4周或约8周施用所述第一个维持剂量,且其中每个维持剂

量包含200 mg或300 mg的米吉珠单抗，

其中所述CD是中度至重度CD。

66. 根据权利要求65所述的用于治疗CD的米吉珠单抗，其中以约4周间隔施用三个诱导剂量的米吉珠单抗，且在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述第一个维持剂量。

## 用于治疗克罗恩氏病的方法中的米吉珠单抗

[0001] 本发明总体涉及用结合人IL-23的p19亚基的抗体来治疗克罗恩氏病(CD)的方法。

[0002] CD是具有环境、遗传和免疫学影响的未知病因的慢性疾病。影响口腔至肛门的胃肠道的任何部分的透壁性炎症(通常呈现为非连续病变)是CD的普通特征(Baumgart D C和Sandborn WJ, Lancet, Vol. 369, 第1641-57页, 2007)。症状包括慢性腹泻(经常出血且含有脓液或黏液)、腹痛、体重减轻、发热、疲乏、贫血、直肠出血和腹内饱胀感。症状取决于疾病的严重程度和疾病位置,其中大部分患者经历脓肿、瘘管、狭窄或需要手术干预的阻塞。复发-缓解型症状(意味着许多患者具有间插有缓解时段的间歇性疾病发作)在CD中非常常见(Lichtenstein G R等人, American Journal of Gastroenterology, Vol. 113, 第481-517页, 2018)。临床实践中的治疗目标是控制症状并使肠道黏膜愈合。

[0003] 正寻求用IL-23靶向疗法治疗自身免疫/炎症性疾病。展示在自身免疫疾病中的临床益处的首个此类生物制剂是优特克单抗(ustekinumab),其为经食品与药物管理局(FDA)批准用于治疗牛皮癣、牛皮癣性关节炎和CD的单克隆抗体。优特克单抗结合IL-12和IL-23的共同p40亚基;因此,其靶向两种细胞因子,而非特异性靶向IL-23。IL-12途径的阻断可防止Th1细胞诱导的Th17细胞发育的干扰素阻断,因此潜在地限制靶向p40的抗体的临床活性。实验研究表明,单独阻断IL-23/Th17/IL-17免疫轴足以治疗自身免疫炎症(Monteleone G等人, Mediators of Inflammation, 电子出版, 2009年5月27日)。特异性靶向IL-23 p19亚基的药剂已展示在牛皮癣中的临床活性(Sofen H等人, J Allergy Clin Immunol. Vol. 133, No. 4, 第1032-1040页, 2014; Kopp T等人, Nature, Vol. 521, No. 7551, 第222-226页, 2015; Krueger J G等人, J Allergy Clin Immunol., Vol. 136, No. 1, 第116-124 e7页, 2015)。IL-23 p19-特异性抗体也已展示在CD中的临床活性(Sands B E等人, Gastroenterology, Vol. 148, No. 4, 增刊1, S163-S164, 摘要830, 2015; Feagan B G等人, Gastroenterology, Vol. 150, No. 4, 增刊1, S1266, 摘要812a, 2016)。

[0004] 用抗IL-23 p19抗体的CD治疗方案公开于WO 2014/143540 A1和WO 2017/048901 A1中。

[0005] 仍然需要产生对患者有利的结果(例如,就治疗的效力、安全性和/或耐受性而言)的CD的治疗选择。具体而言,仍然需要呈米吉珠单抗的给药方案形式的治疗选择,其在治疗CD方面提供最佳效力。

[0006] 因此,在本发明的第一个方面,提供了用于治疗CD的方法,其包括向患者施用米吉珠单抗,所述方法包括:

a) 向所述患者施用至少一个诱导剂量的米吉珠单抗,其中所述诱导剂量包含约200 mg至约1200 mg的米吉珠单抗;和

b) 在施用最后一个诱导剂量之后,向所述患者施用至少一个维持剂量的米吉珠单抗,其中所述维持剂量包含约100 mg至约600 mg的米吉珠单抗。

[0007] 在本发明的方法的一个进一步实施方案中,所述CD是中度至重度CD。

[0008] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,所述患者是常规治疗失败的。

- [0009] 在本发明的方法的一个替代实施方案中,所述患者是经历生物制剂治疗的。
- [0010] 在本发明的方法的一个替代的进一步实施方案中,所述患者是生物制剂治疗失败的。
- [0011] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,所述至少一个诱导剂量包含约200 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg或约1200 mg的米吉珠单抗。
- [0012] 在本发明的方法的一个优选实施方案中,所述至少一个诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗。
- [0013] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,向所述患者施用一个、两个、三个或四个诱导剂量。
- [0014] 在本发明的方法的一个优选实施方案中,以约4周间隔向所述患者施用三个诱导剂量。
- [0015] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,所述至少一个诱导剂量通过静脉内输注施用。
- [0016] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,如果所述患者在施用最后一个诱导剂量之后约4至约12周末实现内窥镜反应,则向所述患者施用至少一个延长诱导剂量的米吉珠单抗,其中如果所述患者在施用最后一个延长诱导剂量之后约4至约12周已实现内窥镜反应,则向所述患者施用至少一个维持剂量的米吉珠单抗,且其中内窥镜反应被定义为SES-CD评分从基线降低50%。
- [0017] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,如果所述患者在施用最后一个诱导剂量之后约4周末实现内窥镜反应,则向所述患者施用所述至少一个延长诱导剂量。
- [0018] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,其中以约4周间隔施用多个延长诱导剂量。
- [0019] 在本发明的方法的一个进一步优选实施方案中,以约4周间隔施用三个延长诱导剂量。
- [0020] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,所述延长诱导剂量包含约200 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg或约1200 mg的米吉珠单抗。
- [0021] 优选地,所述延长诱导剂量包含约200 mg、约600 mg、约900 mg或约1000 mg的米吉珠单抗。
- [0022] 进一步优选地,所述延长诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗。
- [0023] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,所述一个、两个或三个延长诱导剂量通过静脉内输注施用。
- [0024] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,所述至少一个维持剂量包含约100 mg、约150 mg、约200 mg、约250 mg、约300 mg、约350 mg、约400 mg、约500 mg或约600 mg的米吉珠单抗。
- [0025] 在本发明的方法的一个进一步优选实施方案中,所述至少一个维持剂量包含约300 mg的米吉珠单抗。
- [0026] 在本发明的方法的一个替代优选实施方案中,所述至少一个维持剂量包含约200

mg的米吉珠单抗。

[0027] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后2-16周施用所述至少一个维持剂量。

[0028] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约12周或约16周施用所述至少一个维持剂量。

[0029] 在本发明的方法的又一个进一步优选实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述至少一个维持剂量。

[0030] 在本发明的方法的一个替代的进一步优选实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约8周施用所述至少一个维持剂量。

[0031] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,向患者施用多个维持剂量且其中在施用最后一个诱导剂量之后2至16周施用第一个维持剂量。

[0032] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约12周或约16周施用所述第一个维持剂量。

[0033] 在本发明的方法的又一个进一步优选实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述第一个维持剂量。

[0034] 在本发明的方法的一个替代的进一步优选实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约8周施用所述第一个维持剂量。

[0035] 在本发明的方法的又一个进一步实施方案中,在施用第一个维持剂量之后以约4周、约8周或约12周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

[0036] 在本发明的方法的又一个进一步优选实施方案中,在施用第一个维持剂量之后以约4周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

[0037] 在本发明的方法的又一个进一步优选实施方案中,在施用第一个维持剂量之后以约8周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

[0038] 在本发明的方法的又一个进一步优选实施方案中,所述维持剂量通过皮下注射施用。

[0039] 在本发明的方法的又一个进一步优选实施方案中,所述方法包括:

a) 通过静脉内注射向所述患者施用三个诱导剂量的米吉珠单抗,其中每个诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗;和

b) 以约4周或约8周间隔通过皮下注射向所述患者施用维持剂量的米吉珠单抗,其中在施用最后一个诱导剂量之后约4周或约8周施用所述第一个维持剂量,且其中每个维持剂量包含200 mg或300 mg的米吉珠单抗,

其中所述CD是中度至重度CD。

[0040] 在本发明的又一个进一步实施方案中,所述患者是常规治疗失败的。

[0041] 在本发明的一个替代实施方案中,所述患者是经历生物制剂治疗的。

[0042] 在本发明的一个进一步替代实施方案中,所述患者是生物制剂治疗失败的。

[0043] 在本发明的方法的又一个进一步优选实施方案中,以约4周间隔施用三个诱导剂量的米吉珠单抗,且在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述第一个维持剂量。

[0044] 在本发明的一个进一步方面,提供了用于治疗CD的米吉珠单抗,所述治疗包括:

a) 向所述患者施用至少一个诱导剂量的米吉珠单抗,其中所述诱导剂量包含约200 mg至约1200 mg的米吉珠单抗;和

b) 在施用最后一个诱导剂量之后,向所述患者施用至少一个维持剂量的米吉珠单抗,其中所述维持剂量包含约100 mg至约600 mg的米吉珠单抗。

[0045] 在本发明的一个实施方案中,所述CD是中度至重度CD。

[0046] 在本发明的一个进一步实施方案中,所述患者是常规治疗失败的。

[0047] 在本发明的一个替代实施方案中,所述患者是经历生物制剂治疗的。

[0048] 在本发明的一个进一步替代实施方案中,所述患者是生物制剂治疗失败的。

[0049] 在本发明的又一个进一步实施方案中,所述至少一个诱导剂量包含约200 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg或约1200 mg的米吉珠单抗。

[0050] 在本发明的一个优选实施方案中,所述至少一个诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗。

[0051] 在本发明的又一个进一步实施方案中,向所述患者施用一个、两个、三个或四个诱导剂量。

[0052] 在本发明的一个进一步优选实施方案中,以约4周间隔向所述患者施用三个诱导剂量。

[0053] 在本发明的一个替代的进一步优选实施方案中,所述至少一个诱导剂量通过静脉内输注施用。

[0054] 在本发明的又一个实施方案中,如果所述患者在施用最后一个诱导剂量之后约4至约12周末实现内窥镜反应,则向所述患者施用至少一个延长诱导剂量的米吉珠单抗,其中如果所述患者在施用最后一个延长诱导剂量之后约4至约12周已实现内窥镜反应,则向所述患者施用至少一个维持剂量的米吉珠单抗,且其中内窥镜反应被定义为SES-CD评分从基线降低50%。

[0055] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,如果所述患者在施用最后一个诱导剂量之后约4周末实现内窥镜反应,则向所述患者施用所述至少一个延长诱导剂量。

[0056] 在本发明的又一个进一步实施方案中,以约4周间隔施用多个延长诱导剂量。

[0057] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,以约4周间隔施用三个延长诱导剂量。

[0058] 在本发明的又一个进一步实施方案中,所述延长诱导剂量包含约200 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg或约1200 mg的米吉珠单抗。

[0059] 优选地,所述延长诱导剂量包含约200 mg、约600 mg、约900 mg或约1000 mg的米吉珠单抗。

[0060] 进一步优选地,所述延长诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗。

[0061] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,所述一个、两个或三个延长诱导剂量通过静脉内输注施用。

[0062] 在本发明的又一个进一步实施方案中,所述至少一个维持剂量包含约100 mg、约150 mg、约200 mg、约250 mg、约300 mg、约350 mg、约400 mg、约500 mg或约600 mg的米吉珠单抗。

[0063] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,所述至少一个维持剂量包含约300 mg的米吉珠单抗。

[0064] 在本发明的一个替代优选实施方案中,所述至少一个维持剂量包含约200 mg的米吉珠单抗。

[0065] 在本发明的又一个进一步实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后2-16周施用所述至少一个维持剂量。

[0066] 在本发明的又一个进一步实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约12周或约16周施用所述至少一个维持剂量。

[0067] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述至少一个维持剂量。

[0068] 在本发明的一个替代的进一步优选实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约8周施用所述至少一个维持剂量。

[0069] 在本发明的又一个进一步实施方案中,向患者施用多个维持剂量且其中在施用最后一个诱导剂量之后2至16周施用第一个维持剂量。

[0070] 在本发明的又一个进一步实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约12周或约16周施用所述第一个维持剂量。

[0071] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述第一个维持剂量。

[0072] 在本发明的一个替代的进一步优选实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约8周施用所述第一个维持剂量。

[0073] 在本发明的又一个进一步实施方案中,在施用第一个维持剂量之后以约4周、约8周或约12周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

[0074] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,在施用第一个维持剂量之后以约4周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

[0075] 在本发明的一个替代的进一步优选实施方案中,在施用第一个维持剂量之后以约8周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

[0076] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,所述维持剂量通过皮下注射施用。

[0077] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,所述治疗包括:

a) 通过静脉内注射向所述患者施用三个诱导剂量的米吉珠单抗,其中每个诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗;和

b) 以约4周或约8周间隔通过皮下注射向所述患者施用维持剂量的米吉珠单抗,其中在施用最后一个诱导剂量之后约4周或约8周施用所述第一个维持剂量,且其中每个维持剂量包含200 mg或300 mg的米吉珠单抗,

其中所述CD是中度至重度CD。

[0078] 在本发明的又一个进一步实施方案中,所述患者是常规治疗失败的。

[0079] 在本发明的一个替代实施方案中,所述患者是经历生物制剂治疗的。

[0080] 在本发明的一个进一步替代实施方案中,所述患者是生物制剂治疗失败的。

[0081] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,以约4周间隔施用三个诱导剂量的米吉珠单抗,且在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述第一个维持剂量。

[0082] 在本发明的又一个进一步方面,提供了米吉珠单抗在制备用于治疗CD的药物中的用途,所述治疗包括:

a) 向所述患者施用至少一个诱导剂量的米吉珠单抗,其中所述诱导剂量包含约200 mg至约1200 mg的米吉珠单抗;和

b) 在施用最后一个诱导剂量之后,向所述患者施用至少一个维持剂量的米吉珠单抗,其中所述维持剂量包含约100 mg至约600 mg的米吉珠单抗。

[0083] 在本发明的一个实施方案中,所述CD是中度至重度CD。

[0084] 在本发明的一个进一步实施方案中,所述患者是常规治疗失败的。

[0085] 在本发明的一个替代实施方案中,所述患者是经历生物制剂治疗的。

[0086] 在本发明的一个替代的进一步实施方案中,所述患者是生物制剂治疗失败的。

[0087] 在本发明的又一个进一步实施方案中,所述至少一个诱导剂量包含约200 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg或约1200 mg的米吉珠单抗。

[0088] 在本发明的一个优选实施方案中,所述至少一个诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗。

[0089] 在本发明的又一个进一步实施方案中,向所述患者施用一个、两个、三个或四个诱导剂量。

[0090] 在本发明的一个进一步优选实施方案中,以约4周间隔向所述患者施用三个诱导剂量。

[0091] 在本发明的一个替代的进一步优选实施方案中,所述至少一个诱导剂量通过静脉内输注施用。

[0092] 在本发明的又一个实施方案中,如果所述患者在施用最后一个诱导剂量之后约4至约12周末实现内窥镜反应,则向所述患者施用至少一个延长诱导剂量的米吉珠单抗,其中如果所述患者在施用最后一个延长诱导剂量之后约4至约12周已实现内窥镜反应,则向所述患者施用至少一个维持剂量的米吉珠单抗,且其中内窥镜反应被定义为SES-CD评分从基线降低50%。

[0093] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,如果所述患者在施用最后一个诱导剂量之后约4周末实现内窥镜反应,则向所述患者施用所述至少一个延长诱导剂量。

[0094] 在本发明的又一个进一步实施方案中,以约4周间隔施用多个延长诱导剂量。

[0095] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,以约4周间隔施用三个延长诱导剂量。

[0096] 在本发明的又一个进一步实施方案中,所述延长诱导剂量包含约200 mg、约300 mg、约400 mg、约500 mg、约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg或约1200 mg的米吉珠单抗。

[0097] 优选地,所述延长诱导剂量包含约200 mg、约600 mg、约900 mg或约1000 mg的米吉珠单抗。

[0098] 进一步优选地,所述延长诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗。

[0099] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,所述一个、两个或三个延长诱导剂量通过静脉内输注施用。

[0100] 在本发明的又一个进一步实施方案中,所述至少一个维持剂量包含约100 mg、约

150 mg、约200 mg、约250 mg、约300 mg、约350 mg、约400 mg、约500 mg或约600 mg的米吉珠单抗。

[0101] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,所述至少一个维持剂量包含约300 mg的米吉珠单抗。

[0102] 在本发明的一个替代优选实施方案中,所述至少一个维持剂量包含约200 mg的米吉珠单抗。

[0103] 在本发明的又一个进一步实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后2-16周施用所述至少一个维持剂量。

[0104] 在本发明的又一个进一步实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约12周或约16周施用所述至少一个维持剂量。

[0105] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述至少一个维持剂量。

[0106] 在本发明的一个替代的进一步优选实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约8周施用所述至少一个维持剂量。

[0107] 在本发明的又一个进一步实施方案中,向患者施用多个维持剂量且其中在施用最后一个诱导剂量之后2至16周施用第一个维持剂量。

[0108] 在本发明的又一个进一步实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约12周或约16周施用所述第一个维持剂量。

[0109] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述第一个维持剂量。

[0110] 在本发明的一个替代的进一步优选实施方案中,在施用最后一个诱导剂量之后约8周施用所述第一个维持剂量。

[0111] 在本发明的又一个进一步实施方案中,在施用第一个维持剂量之后以约4周、约8周或约12周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

[0112] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,在施用第一个维持剂量之后以约4周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

[0113] 在本发明的一个替代的进一步优选实施方案中,在施用第一个维持剂量之后以约8周间隔施用一个或多个进一步维持剂量。

[0114] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,所述维持剂量通过皮下注射施用。

[0115] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,所述治疗包括:

a) 通过静脉内注射向所述患者施用三个诱导剂量的米吉珠单抗,其中每个诱导剂量包含约900 mg的米吉珠单抗;和

b) 以约4周或约8周间隔通过皮下注射向所述患者施用维持剂量的米吉珠单抗,其中在施用最后一个诱导剂量之后约4周或约8周施用所述第一个维持剂量,且其中每个维持剂量包含200 mg或300 mg的米吉珠单抗,

其中所述CD是中度至重度CD。

[0116] 在本发明的又一个进一步实施方案中,所述患者是常规治疗失败的。

[0117] 在本发明的一个替代实施方案中,所述患者是经历生物制剂治疗的。

[0118] 在本发明的一个进一步替代实施方案中,所述患者是生物制剂治疗失败的。

[0119] 在本发明的又一个进一步优选实施方案中,以约4周间隔施用三个诱导剂量的米吉珠单抗,且在施用最后一个诱导剂量之后约4周施用所述第一个维持剂量。

[0120] 附图简述

图1举例说明实施例1中描述的研究中的诱导时段期间的米吉珠单抗的平均血清浓度。基于使用个别受试者清除率值的群体PK分析和诱导时段期间接受的总剂量估计的平均浓度。具有低异常浓度的受试者主要为中断研究且未接受所有计划的米吉珠单抗施用的受试者的结果。

[0121] 图2举例说明实施例1中描述的研究中的维持时段期间的米吉珠单抗的平均血清浓度。基于使用个别受试者清除率值的群体PK分析和维持时段期间接受的剂量估计的平均浓度。

[0122] 图3描绘实施例1的研究中群体药代动力学模型-估计的清除率相对于体重的结果。

[0123] 图4描绘实施例1的研究中群体药代动力学模型-估计的中心分布体积相对于体重的结果。

[0124] 图5描绘实施例1的研究中第12周内窥镜反应的模型拟合的视觉预测检查。

[0125] 图6描绘实施例1的研究中第12周内窥镜缓解的模型拟合的视觉预测检查。

[0126] 图7举例说明针对实施例2的研究感兴趣的米吉珠单抗剂量和暴露的第12周内窥镜反应和内窥镜缓解率的模拟结果。

[0127] 详述

存在CD疾病活动水平的各种测量,包括但不限于克罗恩氏病的简单内窥镜评分(SES-CD)(Daperno M等人, *Gastrointest Endosc.*, Vol. 60, No. 4, 第505-512页, 2004)和克罗恩氏病活动指数(CDAI)。

[0128] SES-CD为基于4个内窥镜变量(溃疡的存在和大小、由溃疡覆盖的表面的比例、受疾病影响的表面的比例和狭窄的存在和严重程度)对CD进行的内窥镜评分系统,其在5个回肠结肠段(回肠;右结肠、横结肠和左结肠;和直肠)中进行评估。4个内窥镜变量各自从0至3评分:溃疡的存在和大小(无=评分0;直径0.1 cm至0.5 cm=评分1;0.5 cm至2 cm=评分2;>2 cm=评分3);溃疡表面的程度(无=0;<10%=1;10%至30%=2;>30%=3);受影响的表面的程度(无=0;<50%=1;50%至75%=2;>75%=3);和狭窄的存在和类型(无=0;单个,可穿过=1;多个,可穿过=2;不可穿过=3)。总和作为所有肠段中所有内窥镜评分的总和获得。评分范围为0至56,其中较高评分指示较严重疾病。

[0129] 克罗恩氏病活动指数(CDAI是由3位患者报告和5位医师报告/实验室项目(身体体征和实验室参数[血容比])的组合构成的8项疾病活动量度。在7天时段内对患者反应求和且随后对所有项目加权,产生0至600分的总评分范围。参见患者报告结果(PRO)的额外描述(例如,CDAI-SF、CDAI-AP和CDAI-健康)的附录10.8。

[0130] PRO包括以下:

● 排便计数(BMC)

● 克罗恩氏病活动指数-排便频率(CDAI-SF)

注意:将布里斯托粪便量表(Bristol Stool Scale)用作参考以完成CDAI-SF。

● 克罗恩氏病活动指数-腹痛(CDAI-AP)

- 克罗恩氏病活动指数-健康 (CDAI-健康)
- 腹痛NRS
- 紧急NRS
- 患者整体严重程度的等级 (PGRS)
- 慢性疾病疗法-疲劳的功能性评价 (FACIT-疲劳)
- 炎性肠病调查表 (IBDQ)。

[0131] 如本文所用,术语“经历生物制剂治疗的”是指患者已经被施用生物制剂(例如,抗TNF- $\alpha$ 抗体)用于治疗CD,尤其用于治疗中度至重度CD。此类患者可能已被施用或可能未被施用用于治疗CD的常规药物。用于治疗CD的常规药物包括氨基水杨酸盐、6-巯基嘌呤(6-MP)或硫唑嘌呤(AZA)、皮质类固醇、5-氨基水杨酸(5-ASA)和类固醇。

[0132] 如本文所用,术语“生物制剂治疗失败的”是指患者已经被施用生物制剂(例如,抗TNF- $\alpha$ 抗体)用于治疗CD,尤其用于治疗中度至重度CD。此类患者可能已经被施用或可能未被施用用于治疗CD的常规药物。用于治疗CD的常规药物包括氨基水杨酸盐、6-巯基嘌呤(6-MP)或硫唑嘌呤(AZA)、皮质类固醇、5-氨基水杨酸(5-ASA)和类固醇。此类患者对CD的生物性疗法(诸如抗TNF抗体)反应不充分、反应缺失或不耐受。在术语“生物制剂治疗失败的”的情况下,反应不充分意指持续活动性疾病的体征和症状,尽管使用时在产品标记中指示的经批准诱导剂量下诱导治疗。在术语“生物制剂治疗失败的”的情况下,反应缺失定义为在先前临床益处之后在经批准维持给药期间,活动性疾病的体征和症状复发(尽管具有临床益处但中断不符合对CD生物制剂疗法无效或不耐受)。在术语“生物制剂治疗失败的”的情况下,不耐受意指英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、聚乙二醇化赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、维多珠单抗(vedolizumab)、那他珠单抗(natalizumab)或其他批准的生物制剂的历史(包括但不限于输注相关的事件、脱髓鞘作用、充血性心脏衰竭或导致药物的剂量减少或中断的任何其他药物相关AE)。

[0133] 如本文所用,术语“未经历生物制剂治疗的”是指患者未被施用生物制剂(例如,抗TNF- $\alpha$ 抗体)用于治疗CD,尤其用于治疗中度至重度CD。此类患者可能已被施用或可能未被施用用于治疗CD的常规药物。用于治疗CD的常规药物包括氨基水杨酸盐、6-巯基嘌呤(6-MP)或硫唑嘌呤(AZA)、皮质类固醇、5-氨基水杨酸(5-ASA)和类固醇。

[0134] 如本文所用,术语“常规治疗失败的”是指患者对以下药物中的至少一者反应不充分、反应缺失或不耐受:5-氨基水杨酸(ASA)化合物;皮质类固醇;AZA、6-MP或甲氨蝶呤(MTX)或CD-特异性抗生素。常规治疗失败的患者既未对指定用于治疗CD的生物药物(抗TNF抗体或抗整合素抗体)无效,也未证明对其有不耐受性。

[0135] 如本文所用,“中度至重度CD”定义为CD诊断 $\geq 3$ 个月,具有活动性CD并在研究治疗的第一剂量之前14天内具有回肠结肠疾病的受试者的SES-CD评分 $\geq 7$ (中心读取)或具有分离回肠疾病的受试者的SES-CD评分 $\geq 4$ 。

[0136] 如本文所用,“临床益处”定义为具有内窥镜反应(SES-CD评分从基线降低50%),或SES-CD评分从基线降低25%,并结合排便频率(SF)或腹痛(AP)评分从基线降低40%。

[0137] 如本文所用,“内窥镜反应”定义为SES-CD评分从基线降低50%。

[0138] 如本文所用,“内窥镜缓解SES-CD $\leq 4$ ”定义为总SES-CD评分 $\leq 4$ 且相对于基线至少减小2分且无 $> 1$ 子评分。

[0139] 如本文所用,“内窥镜缓解SES-CD 0-2”定义为 $\leq 2$ 的总SES-CD评分。

[0140] 如本文所用,“PRO的临床缓解”定义为未加权日平均SF $\leq 2.5$ 或 $\leq 3$ (使用布里斯托粪便量表类别6或7[Lewis和Heaton 1997]定义的液态或极软粪便(即液态或水样粪便)的数目[如从克罗恩氏病活动指数CAI得出]),且未加权日平均AP $\leq 1$ (AP[4分量表:0=无、1=轻度、2=中度、3=重度])且SF和AP两者都不差于基线。

[0141] 如本文所用,“PRO的临床反应”定义为SF和/或AP减少至少30%且不差于基线。

[0142] 如本文所用,“CAI的临床缓解”定义为CAI评分 $< 150$ 。

[0143] 如本文所用,“CAI的临床反应”定义为相比于基线CAI评分减少 $\geq 100$ 分,和/或在CAI的临床缓解中。

[0144] 如本文所用,“剂量”或“给药”是指施用物质(例如,米吉珠单抗)以实现治疗目标(例如,治疗CD)。

[0145] 如本文所用,“诱导时段”是指如下患者的治疗时段,其包含向患者施用米吉珠单抗以便诱导内窥镜反应、内窥镜缓解SES-CD $\leq 4$ 、内窥镜缓解SES-CD 0-2、PRO的临床缓解、PRO的临床反应、CAI的临床缓解或CAI的临床反应,这些术语各自如上文所定义。“诱导时段”没有最小或最大持续时间,但其持续时间通常为约4周、约8周或约12周。诱导时段的结束通常是在已施用最后一个诱导剂量之后约4周或约8周进行的诱导结束评估。

[0146] 如本文所用,“诱导剂量”是指向患者施用的第一剂量的米吉珠单抗,以便诱导内窥镜反应、内窥镜缓解SES-CD $\leq 4$ 、内窥镜缓解SES-CD 0-2、PRO的临床缓解、PRO的临床反应、CAI的临床缓解或CAI的临床反应,这些术语各自如上文所定义。“诱导剂量”可以是单次剂量,或替代地一组剂量。“诱导剂量”在诱导时段期间施用。

[0147] 如本文所用,“延长诱导时段”是指如下患者的治疗时段,其包含向患者施用为诱导内窥镜反应、内窥镜缓解SES-CD $\leq 4$ 、内窥镜缓解SEQ-CD 0-2、PRO的临床缓解、PRO的临床反应、CAI的临床缓解或CAI的临床反应所需的米吉珠单抗,这些术语各自如上文所定义,因为内窥镜反应、内窥镜缓解SES-CD $\leq 4$ 、内窥镜缓解SES-CD 0-2、PRO的临床缓解、PRO的临床反应、CAI的临床缓解、CAI的临床反应在初始诱导时段期间未实现。“延长诱导时段”的持续时间可以是约4周、约8周或约12周。

[0148] 如本文所用,“延长诱导剂量”是指向患者施用的进一步诱导剂量的米吉珠单抗,以便诱导内窥镜反应、内窥镜缓解SES-CD $\leq 4$ 、内窥镜缓解SES-CD 0-2、PRO的临床缓解、PRO的临床反应、CAI的临床缓解、CAI的临床反应,这些术语各自如上文所定义,因为内窥镜反应、内窥镜缓解SES-CD $\leq 4$ 、内窥镜缓解SES-CD 0-2、PRO的临床缓解、PRO的临床反应、CAI的临床缓解或CAI的临床反应未在初始诱导时段期间实现。“延长诱导剂量”可以是单次剂量,或替代地一组剂量。“延长诱导时段”没有最小或最大持续时间,但其持续时间通常为约4周、约8周或约12周。延长诱导时段的结束通常是在已施用最后一个延长诱导剂量之后约4周或约8周进行的延长诱导结束评估。“延长诱导剂量”在延长诱导时段期间施用。

[0149] 如本文所用,“维持时段”是指如下治疗时段,其包含向患者施用米吉珠单抗以便维持所需治疗作用、所需治疗作用内窥镜反应、内窥镜缓解SES-CD $\leq 4$ 、内窥镜缓解SES-CD 0-2、PRO的临床缓解、PRO的临床反应、CAI的临床缓解或CAI的临床反应,这些术语各自如上文所定义。“维持时段”在诱导时段或延长诱导时段之后,且因此在实现所需治疗作用(内窥镜反应、内窥镜缓解SES-CD $\leq 4$ 、内窥镜缓解SES-CD 0-2、PRO的临床缓解、PRO的临床反

应、CDAI的临床缓解或CDAI的临床反应)后就开始。

[0150] 如本文所用,“维持剂量”是指向患者施用以维持或继续所需治疗作用的后续剂量的米吉珠单抗,所述治疗作用即内窥镜反应、内窥镜缓解SES-CD $\leq$ 4、内窥镜缓解SES-CD 0-2、PRO的临床缓解、PRO的临床反应、CDAI的临床缓解或CDAI的临床反应,这些术语各自如上文所定义。在诱导剂量之后施用“维持剂量”。“维持剂量”可以是单次剂量,或替代地为一组剂量。

[0151] 如本文所用,术语“治疗(treating/treat/treatment)”是指限制、减缓、减轻、减少或逆转现有症状、病症、病况或疾病的发展或严重程度,或改善病况的临床症状和/或体征。有益或所需临床结果包括但不限于症状缓解、疾病或病症的程度减轻、疾病或病症稳定(即,其中疾病或病症不恶化)、疾病或病症进展延迟或减缓、疾病或病症改善或缓和,和疾病或病症缓解(不论部分或全部),不论可检测或不可检测。需要治疗的那些包括已具有该疾病的那些。

[0152] 如本文所用,“抗IL-23p19抗体”是指结合人IL-23的p19亚基但不结合人IL-23的p40亚基的抗体或其片段。抗IL-23p19抗体因此结合人IL-23但不结合人IL-12。

[0153] 米吉珠单抗(CAS注册号1884201-71-1)是靶向人IL-23的p19亚基的人源化IgG4- $\kappa$ 单克隆抗体。抗体和其制备方法描述于美国专利号9,023,358中。

[0154] 米吉珠单抗或包含其的药物组合物可通过肠胃外途径(例如,皮下、静脉内、腹膜内、肌肉内或经皮)施用。

[0155] 术语“静脉内输注”是指经大于近似15分钟、通常近似30至90分钟的时段将药剂引入动物或人类患者的静脉中。

[0156] 术语“皮下注射”是指通过从药物容器相对缓慢的持续递送,将药剂引入动物或人类患者的皮肤下,优选皮肤和皮下组织之间的凹穴内。向上捏或牵拉皮肤且远离皮下组织可产生凹穴。

[0157] 用于本发明的方法中的包含米吉珠单抗的药物组合物可通过本领域中众所周知的方法制备(例如,Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第19版(1995), (A. Gennaro等人, Mack Publishing Co.)且包含如本文所公开的抗体和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

## 实施例

[0158] 实施例1:临床研究

### 概览

可进行2期研究以确定米吉珠单抗在具有中度至重度CD的受试者中是否安全和有效。此类研究可评估安全性且确定通过CD活动性量度和关键患者报告结果(PRO)量度的改善而定义的临床活动。

[0159] 目标

此类II期研究的主要目标将证明用米吉珠单抗治疗在第12周诱导内窥镜反应方面优于安慰剂。次要目标可包括以下:

- 评估用米吉珠单抗治疗的安全性和耐受性;
- 评估米吉珠单抗对在第52周具有内窥镜反应的受试者的比例的影响;

- 评估在第12周内窥镜缓解中米吉珠单抗的效力优于安慰剂；
- 评估米吉珠单抗对在第52周具有内窥镜缓解的受试者的比例的影响；
- 评估在第12周PRO缓解中米吉珠单抗的影响优于安慰剂；
- 评估米吉珠单抗对在第52周具有PRO缓解的受试者的比例的影响；
- 评估在第12周和第52周米吉珠单抗对健康结果/生活质量量度的影响；和
- 表征米吉珠单抗的PK概况。

[0160] 终点可使用SES-CD评分定义。内窥镜检查可在中心读取。内窥镜愈合的速率可在第12周和第52周测定。终点定义如下：

- |                           |  |
|---------------------------|--|
| ● 内窥镜反应：                  | SES-CD 总评分从基线降低 $\geq 50\%$  |
| ● 内窥镜缓解 SES-CD $\leq 4$ ： | SES-CD 总评分 $\leq 4$ 且相对于基线至少减小 2 分且无 $>1$ 子评分  |
| ● 内窥镜缓解 SES-CD 0-2：       | SES-CD 总评分 $\leq 2$  |
| ● PRO 的临床缓解               | 未加权日平均 SF $\leq 3$ (使用布里斯托粪便量表类别 6 或 7[Lewis 和 Heaton 1997]定义的液态或极软粪便(即液态或水样粪便)的数目[如从克罗恩氏病活动指数 CDAI 得出])，且未加权日平均 AP $\leq 1$ (AP [4 分量表：0=无、1=轻度、2=中度、3=重度])且 SF 和 AP 两者都不差于基线 |
| ● PRO 的临床反应               | SF 和/或 AP 减少至少 30%且不差于基线   |
| ● CDAI 的临床缓解              | CDAI 评分 $< 150$  |
| ● CDAI 的临床反应              | 相比于基线的 CDAI 评分减少 $\geq 100$ 分和/或 CDAI 的临床缓解  |

[0161] 方法

此研究可以是多中心、随机、平行组、安慰剂对照的试验，其中约191人被随机化。受试者可分级为以下类别，并在任一组中入选的确切数目将取决于各受试者群体的入选率：

- i) 最少近似30%的受试者可未经生物性CD疗法(包括实验生物性CD疗法)；和
- ii) 至少50%的受试者经历先前的生物性CD疗法(包括经历实验生物性CD疗法)。

[0162] 该研究包含以下时段：

筛选(近似4周)：

在基线访视之前 $\leq 28$ 天可针对研究合格性评估受试者。除非特别定义，否则仅当受试者在筛选时段(其为研究处理开始之前 $\leq 28$ 天)内满足所有以下标准时，他们可符合研究的条件：

受试者的类型和疾病特征

- i) 在基线之前 $\geq 3$ 个月已诊断为具有CD
- ii) 具有活动性CD，其定义为在基线时绝对SF $\geq 4$ (定义为布里斯托粪便量表类别6或7的软状或水样粪便)和/或AP $\geq 2$

在研究处理的第一剂量之前14天内，具有回肠-结肠疾病的受试者SES-CD评分 $\geq 7$ (中心读取)或具有分离回肠疾病的受试者SES-CD评分 $\geq 4$ 。

[0163] 先前IBD治疗

A) 受试者必须已接受针对CD的先前治疗(根据如下“a)”或“b)”或两者的组合)：

a) 对用氨基水杨酸盐、6-巯基嘌呤(6-MP)或硫唑嘌呤(AZA)、口服或IV皮质类固醇治疗反应不充分或不耐受史或皮质类固醇依赖史(不能成功地逐渐减少皮质类固醇而没

有CD恢复)

或

b) 已接受用 $\geq 1$ 种生物剂(诸如TNF拮抗剂、维多珠单抗、实验生物性CD治疗剂)的治疗,有或无对此类治疗未能起反应或不耐受的记录史:

- 治疗必须根据以下时间线中断:

- 抗TNF疗法在基线之前至少8周
- 维多珠单抗治疗在基线之前至少12周
- 实验生物性CD疗法在基线之前至少8周。

[0164] B) 可接受治疗剂量的以下药物:

a) 口服5-氨基水杨酸(ASA)化合物:如果处方剂量在筛选结肠镜检查之前已稳定至少3周或在筛选结肠镜检查之前停止治疗至少3周;

b) 口服皮质类固醇必须处于 $\leq 20$ mg/天的强的松-等同剂量或 $\leq 9$ mg/天的布地奈德(budesonide),并在筛选结肠镜检查之前已处于稳定剂量至少3周。如果在基线之前停止口服皮质类固醇治疗,则其必须在筛选结肠镜检查之前至少3周停止;

c) AZA、6-MP或甲氨蝶呤(MTX):如果在筛选内窥镜检查之前处方剂量已稳定至少约4周。已停止用AZA、6-MP或MTX的疗法的受试者必须在筛选内窥镜检查之前至少约4周停止该药物以视为入选合格。

c) CD-特异性抗生素:如果处方剂量在基线之前已稳定约4周或在筛选内窥镜检查之前至少3周停止治疗。

[0165] 治疗组的分配

可使用交互式网络反应系统(IWRS),通过计算机产生的随机序列确定对治疗组的分配。为实现组之间的可比性,基于受试者的先前疗法将受试者分级至这些组(如下);此分级由IWRS控制。

[0166] ● 最少近似30%的受试者可未经生物性CD疗法(包括实验生物性CD疗法)。

● 至少50%的受试者可经历先前的生物性CD疗法(包括经历实验生物性CD疗法)。

● 对于时段2,可将在基线处分配至米吉珠单抗的受试者随机分组为基线治疗分配或300 mg SC米吉珠单抗Q4W - 除安慰剂组中的所有受试者和在第12周SES-CD评分相对于基线无任何改善(通过中央读取器测定)的米吉珠单抗治疗组中的受试者之外,其接受1000 mg静脉内(IV)米吉珠单抗Q4W。优选地,在双重虚拟设计中,所有受试者在时段2期间均接受米吉珠单抗或安慰剂的IV和SC施用。

[0167] 时段1(第0周至第12周):

12周诱导给药时段可被设计以评估在第0周、第4周、第8周静脉内(IV)施用的米吉珠单抗的效力和安全性。在基线处,可将受试者在4个治疗组中以2:1:1:2分配随机分组且基于先前暴露于用于治疗CD的生物性疗法分级:

米吉珠单抗剂量组 1	1000 mg IV 米吉珠单抗 Q4W
米吉珠单抗剂量组 2	600 mg IV 米吉珠单抗 Q4W
米吉珠单抗剂量组 3	200 mg IV 米吉珠单抗 Q4W
安慰剂	IV 施用的安慰剂 Q4W

[0168] 时段1可被设计以在具有中度至重度克罗恩氏病的受试者中建立米吉珠单抗相对

于安慰剂的效力(内窥镜变化和关键PRO)和安全性。如根据方案所允许,受试者可继续针对CD的背景药物疗法;因此,在此受试者群体中选择安慰剂作为比较剂为合理的以有效评估米吉珠单抗的安全性和效力。

[0169] 时段2(第12周至第52周):

在时段2(第12周至第52周)允许在基线治疗方案的情况下继续评估效力和安全性和探索SC给药,除了安慰剂组中的所有受试者和在第12周SES-CD评分相对于基线无任何改善的米吉珠单抗治疗组中的受试者。

[0170] 时段2受试者可从第12周至第48周接受IV和皮下(SC)给药两者以维持盲法。Q4W进行给药。随机分组基于内窥镜反应(即,实现SES CD评分从基线降低50%)分级。

[0171] 在时段1中接受安慰剂的所有受试者在时段2中应接受IV米吉珠单抗1000 mg和SC安慰剂。接受米吉珠单抗并在第12周实现其SES CD评分相对于基线改善(定义为任何数值降低)的患者可随机分组至继续时段1的IV治疗分配和SC安慰剂,或IV安慰剂和SC米吉珠单抗300 mg。接受米吉珠单抗且未实现改善(即其SES CD评分等于或高于基线)的受试者应接受IV米吉珠单抗1000 mg和SC安慰剂。

[0172] 时段3(第52周至第104周):

时段3意欲为被视为受临床益处的受试者提供延长疗法且提供对临床益处的安全性和耐久性的长期评估。

[0173] 具有定义为具有内窥镜反应(SES-CD评分从基线降低50%),或SES-CD评分从基线降低25%,且结合SF或AP评分从基线降低40%的临床益处的所有受试者可继续进行研究治疗且继续至时段3并在第52周开始接受300 mg SC米吉珠单抗Q4W开放标记直至第104周。在第52周未接受临床益处的受试者应中断治疗且进入16周跟踪期。

[0174] 或者,如果根据研究者的判断判定具有临床益处,则患者可继续进行至时段3。

[0175] 跟踪:

在第104周,受试者停止治疗且对受试者进行安全性跟踪额外16周。

[0176] 统计分析

主要终点为第12周内窥镜反应率(定义为SES-CD降低50%)。对于内窥镜反应,假定的米吉珠单抗和安慰剂的比率分别为35%和15%。

[0177] 主要终点和其他分类效力变量的治疗比较可使用模型中的治疗、地理区域和先前生物性CD疗法使用(是/否)的逻辑回归分析(Logistic regression)进行。除非另外规定,否则可对意向治疗群体(ITT)进行效力和健康结果分析。

[0178] 进行基本上如上文在此实施例1中所述的II期研究。

[0179] 结果:患者群体

时段1

在意向治疗(ITT)群体中存在191个受试者:安慰剂组中的64个受试者、米吉珠单抗200 mg IV组中的31个受试者、米吉珠单抗600 mg IV组中的32个受试者和米吉珠单抗1000 mg IV组中的64个受试者。

[0180] 在接受至少1个剂量的191个受试者中,176个受试者(92.1%)完成时段1,而15个受试者(7.9%)未完成时段1。除米吉珠单抗600 mg IV组之外,治疗组之间的早期中断是平衡的(安慰剂7.8%、200 mg IV 6.5%、600 mg IV 12.5%、1000 mg IV 6.3%)。600 mg IV组中所

指出的较高中断率反映在AE的中断率中。在早期中断的15个受试者中,8个(4.2%)由于AE而早期中断:安慰剂组中的4个受试者(6.3%)、米吉珠单抗200 mg IV组中的1个受试者(3.2%)和米吉珠单抗600 mg IV组中的3个受试者(9.4%)。此附件的章节1.9中进一步讨论由AE引起的研究早期中断。米吉珠单抗1000 mg IV组中的两个受试者由于受试者决定(“受试者的停药”)而早期中断。

#### [0181] 时段2

在时段2中的继续治疗的176个受试者中,28个受试者截至中期分析数据库锁定日期而中断。在时段2结束时(第52周)中断的28个受试者中,11个由于AE而中断:米吉珠单抗1000 mg IV组中的1个受试者、米吉珠单抗300 mg SC组中的1个受试者、对于NI的米吉珠单抗1000 mg IV组中的3个受试者、和安慰剂/1000 mg米吉珠单抗IV组中的6个受试者。八个受试者由于受试者决定(“受试者的停药”)而早期中断。

[0182] 在时段2中的继续治疗的176个受试者中,39个受试者截至最终分析数据库锁定日期而中断。在时段2结束时(第52周)中断的39个受试者中,12个由于AE而中断:米吉珠单抗1000 mg IV组中的1个受试者、米吉珠单抗300 mg SC组中的1个受试者、对于NI的米吉珠单抗1000 mg IV组中的3个受试者和安慰剂/1000 mg米吉珠单抗IV组中的7个受试者。

[0183] 结果:人口统计数据 and 疾病特征

#### 人口统计特征

人口统计特征在总米吉珠单抗组和安慰剂之间平衡。在191个随机分组的受试者中,98个受试者(51.3%)为女性。平均年龄(±标准偏差)为38.65岁(±12.86岁)。总共159个受试者(83.2%)为白人。

[0184] 平均基线重量为72.71 kg(±15.71 kg)。平均基线身体质量指数(BMI)为25.18 kg/m<sup>2</sup>(±4.88 kg/m<sup>2</sup>)。

#### [0185] 疾病特征

疾病特征在总米吉珠单抗治疗组和个别给药组与安慰剂之间平衡。总体而言,62.8%的受试者已先前暴露于生物性疗法,且此百分比在各治疗组之间平衡。重要基线疾病特征,诸如疾病持续时间、先前生物制剂使用和疾病活动(CDAI、内窥镜评分和PRO),在4个治疗组之间大致平衡。在米吉珠单抗200 mg组中具有切除史的患者百分比低于其他治疗组。

#### [0186] 在基线的伴随和先前CD药物

在时段1基线的伴随和先前CD药物显示于表1a中

	PBO N=64	米吉珠单抗 200 mg N=31	米吉珠单抗 600 mg N=32	米吉珠单抗 1000 mg N=64
先前生物制剂使用, n (%) <sup>a</sup>	43 (67.2)	19 (61.3)	19 (59.4)	39 (60.9)
先前生物制剂失败, n (%) <sup>b</sup>	38 (58.3)	15 (48.4)	16 (50.0)	31 (48.4)
先前维多珠单抗使用, n (%)	14 (21.9)	5 (16.1)	5 (15.6)	6 (9.4)
先前抗 TNF 暴露, n (%)				
0	25 (39.1)	14 (45.2)	14 (43.8)	26 (40.6)
1	16 (25.0)	10 (32.3)	9 (28.1)	22 (34.4)
2	22 (34.4)	7 (22.6)	5 (15.6)	14 (21.9)
3+	1 (1.6)	0	4 (12.5)	2 (3.1)
口服皮质类固醇使用 n (%)	21 (32.8)	14 (45.2)	7 (21.9)	15 (23.4)
免疫抑制剂使用, n (%)	19 (29.7)	12 (38.7)	10 (31.3)	21 (32.8)

<sup>a</sup>尽管允许先前使用诱导剂量的优特克单抗 (UST), 但无患者进行先前UST治疗。

<sup>b</sup>对药物反应不充分、反应缺失或不耐受

表1a: 在时段1基线的伴随和先前CD药物。

[0187] 关于在基线接受皮质类固醇或免疫抑制剂的受试者的比例, 总米吉珠单抗组或个别给药组和安慰剂之间不存在有意义的差异。

[0188] 在时段2的伴随和先前CD药物显示于表1b中

	米吉珠单抗 200 mg		米吉珠单抗 600 mg		米吉珠单抗 1000 mg		PBO 米吉珠单抗 1000 mg IV N=59	所有米吉珠单抗 1000 mg IV 用于 N=30
	米吉珠单抗 200 mg IV N=9	米吉珠单抗 300 mg SC N=10	米吉珠单抗 600 mg IV N=9	米吉珠单抗 300 mg SC N=11	米吉珠单抗 1000 mg IV N=23	米吉珠单抗 300 mg SC N=25		
先前生物制剂使用, n (%) <sup>a</sup>	5 (55.6)	5 (50.0)	5 (55.6)	7 (63.6)	15 (65.2)	15 (60.0)	39 (66.1)	20 (66.7)
先前生物制剂失败, n (%) <sup>b</sup>	4 (44.4)	4 (40.0)	4 (44.4)	6 (54.5)	11 (47.8)	11 (44.0)	32 (54.2)	18 (60.0)
先前维多珠单抗使用 n (%)	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (22.2)	2 (18.2)	2 (8.7)	3 (12.0)	12 (20.3)	3 (10.0)
先前抗 TNF 暴露 n (%)								
0	5 (55.6)	5 (50.0)	5 (55.6)	4 (36.4)	9 (39.1)	10 (40.0)	24 (40.7)	11 (36.7)
1	2 (22.2)	3 (30.0)	2 (22.2)	3 (27.3)	9 (39.1)	9 (36.0)	15 (25.4)	11 (36.7)
2	2 (22.2)	2 (20.0)	1 (11.1)	2 (18.2)	5 (21.7)	4 (16.0)	19 (32.2)	8 (26.7)
3+	0	0	1 (11.1)	2 (18.2)	0	2 (8.0)	1 (1.7)	0
口服皮质类固醇使用 n (%)	5 (55.6)	6 (60.0)	1 (11.1)	2 (18.2)	2 (8.7)	3 (12.0)	19 (32.2)	12 (40.0)
免疫抑制剂使用 n (%)	5 (55.6)	3 (30.0)	1 (11.1)	3 (27.3)	6 (26.1)	9 (36.0)	18 (30.5)	13 (43.3)

<sup>a</sup>尽管允许先前使用诱导剂量的优特克单抗 (UST), 但无患者进行先前UST治疗。

<sup>b</sup>对药物反应不充分、反应缺失或不耐受

表1b: 在时段2伴随和先前CD药物。

[0189] 结果: 效力

时段1

主要终点为在第12周的内窥镜反应 (定义为SES-CD降低50%)。数据显示随着米吉珠单抗剂量增加而效力增加 (或改善): 安慰剂组中10.9%, 95% CI (3.3%, 18.6%) 的受试者、米吉珠单抗200 mg IV中25.8%, 95% CI (10.4%, 41.2%) 的受试者、米吉珠单抗600 mg IV中

37.5%，95% CI (20.7%，54.3%)的受试者、和米吉珠单抗1000 mg IV中43.8%，95%CI (31.6%，55.9%)的受试者达到内窥镜反应的终点。在经历生物制剂治疗的受试者的亚组分析中，在第12周具有内窥镜反应的受试者的比例(其中1000 mg剂量与600 mg剂量相比)在数值上较大，其中46.2%相对于31.6%反应。

[0190] 在第12周使用基于PRO的定义评价临床缓解。PRO的临床缓解(2.5, 1)在此研究中定义为SF $\leq$ 2.5和AP $\leq$ 1且不差于基线。与安慰剂相比，具有PRO的临床缓解(2.5, 1)的受试者的比例在600 mg和1000 mg剂量下显著较高，其中600 mg的缓解率(28.1%，95% CI [12.5%，43.7%])在数值上高于1000 mg的缓解率(21.9%，95% CI [11.7%，32.0%])。使用定义为SF $\leq$ 3.0和AP $\leq$ 1且不差于基线的PRO的临床缓解(3, 1)，实施例2中的截止定义，与安慰剂相比，600 mg和1000 mg剂量的具有临床缓解的受试者的比例显著更高，其中600 mg剂量的缓解率(28.1%，95% CI [12.5%，43.7%])与1000 mg剂量的缓解率(28.1%，95% CI [17.1%，39.1%])相同。

[0191] 在第12周的效力测量值的概述呈现于表2中

	PBO IV Q4W (N = 64)	Miri IV Q4W 200 mg (N = 31)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 32)	Miri IV Q4W 1000 mg (N = 64)
内窥镜反应 <sup>a</sup>				
Nx	59	29	29	60
n (%)	7 (10.9)	8 (25.8)	12 (37.5)	28 (43.8)
95% CI <sup>b</sup>	(3.3, 18.6)	(10.4, 41.2)	(20.7, 54.3)	(31.6, 55.9)
相对于安慰剂的差值		14.9%	26.6%	32.8%
95% CI <sup>b</sup>		(-2.3, 32.1)	(8.1, 45.0)	(18.5, 47.2)
相对于安慰剂的p值 <sup>c</sup>		0.079*	0.003*	<0.001*
未经生物制剂治疗的受试者中的内窥镜反应				
N	21	12	13	25
n (%)	2 (9.5)	5 (41.7)	6 (46.2)	10 (40.0)
95% CI <sup>b</sup>	(0.0, 22.1)	(13.8, 69.6)	(19.1, 73.3)	(20.8, 59.2)
相对于安慰剂的差值		32.1%	36.6%	30.5%
95% CI <sup>b</sup>		(1.6, 62.7)	(6.8, 66.5)	(7.5, 53.4)
相对于安慰剂的p值 <sup>c</sup>		0.071*	0.033*	0.041*
生物制剂暴露的受试者中的内窥镜反应				
N	43	19	19	39
n (%)	5 (11.6)	3 (15.8)	6 (31.6)	18 (46.2)
95% CI <sup>b</sup>	(2.0, 21.2)	(0.0, 32.2)	(10.7, 52.5)	(30.5, 61.8)
相对于安慰剂的差值		4.2%	20.0%	34.5%
95% CI <sup>b</sup>		(-14.8, 23.2)	(-3.0, 42.9)	(16.2, 52.9)
相对于安慰剂的p值 <sup>c</sup>		0.692	0.077*	<0.001*
内窥镜缓解 <sup>d</sup>				
Nx	59	29	29	60
n (%)	1 (1.6)	2 (6.5)	5 (15.6)	13 (20.3)
95% CI <sup>b</sup>	(0.0, (4.6)	(0.0, 15.1)	(3.0, 28.2)	(10.5, 30.2)
相对于安慰剂的差值		4.9%	14.1%	18.8%
95% CI <sup>b</sup>		(-4.3, 14.1)	(1.1, 27.0)	(8.4, 29.1)
相对于安慰剂的p值 <sup>c</sup>		0.241	0.032*	0.009*
PRO的临床缓解(2.5, 1) <sup>e</sup>				
Nx	58	26	29	56
n (%)	4 (6.3)	4 (12.9)	9 (28.1)	14 (21.9)
95% CI <sup>b</sup>	(0.3, 12.2)	(1.1, 24.7)	(12.5, 43.7)	(11.7, 32.0)
相对于安慰剂的差值		6.7%	21.9%	15.6%
95% CI <sup>b</sup>		(-6.6, 19.9)	(5.2, 38.5)	(3.9, 27.4)
相对于安慰剂的p值 <sup>c</sup>		0.346	0.005*	0.025*
PRO的临床缓解(3, 1) <sup>f</sup>				
Nx	58	26	29	56

n (%)	6 (9.4%)	5 (16.1)	9 (28.1)	18 (28.1)
95% CI <sup>b</sup>	(2.2, 16.5)	(3.2, 29.1)	(12.5, 43.7)	(17.1, 39.1)
相对于安慰剂的差值		6.8%	18.8%	18.8%
95% CI <sup>b</sup>		(-8.0, 21.5)	(1.6, 35.9)	(5.6%, 31.9%)
相对于安慰剂的p值 <sup>c</sup>		0.402	0.020*	0.014*

缩写:AP=腹痛;CI=置信区间;ITT=意向治疗群体;IV=静脉内;Miri=米吉珠单抗;n=指定类别中的受试者数目;NRI=无反应者设算;Nx=无丢失数据的分析中的受试者数目;PBO=安慰剂;PRO=患者报告结果;Q4W=每4周;SES-CD=CD的简单内窥镜评分;SF=排便频率;vs=相对于。

- <sup>a</sup> 内窥镜反应定义为SES-CD从基线降低 $\geq 50\%$ 。  
<sup>b</sup> 使用Wald方法计算置信区间。  
<sup>c</sup> 使用地理区域和先前生物制剂经验作为因子的逻辑回归分析。  
<sup>d</sup> 内窥镜缓解定义为总评分SES-CD  $\geq 4$ ,其中无子评分 $> 1$ 。  
<sup>e</sup> PRO的临床缓解(2.5,1):SF $\leq 2.5$ 和AP $\geq 1$ 且不差于基线。  
<sup>f</sup> PRO的临床缓解(3,1):SF $\leq 3$ 和AP $\leq 1$ 且不差于基线。

\*p $< 0.10$

表2:在第12周的效力测量值的概述。

#### [0192] 时段2

##### a) 再随机分组

接受米吉珠单抗并在第12周实现其SES CD评分相对于基线的任何改善的受试者随机分组以继续时段1治疗分配(米吉珠单抗1000 mg IV、600 mg IV或200 mg IV Q4W和SC施用的安慰剂,或安慰剂IV Q4W和米吉珠单抗300 mg SC Q4W)。此再随机分组经设计以解决相比于SC给药持续IV给药是否存在益处的问题,以及评估代表广泛范围的暴露的各种给药组之间的可能效力差异。

[0193] 在数据库锁定用于中期分析时,再随机分组中191个入选受试者中的46个已完成第52周或早期中断(200/200 mg IV-5;600/600 mg IV-6;1000/1000 mg IV-12;和300 mg SC-23)。在第52周的效力测量值概述于表3中。

[0194] 在此整个再随机分组中,在50%至66.7%的患者中观察到内窥镜反应。接受300 mg SC的患者中的内窥镜反应率为65.2%,其与其他IV给药组所观察到的比率相当。与接受300 mg SC的患者中的34.8%相比,内窥镜缓解的比率为16.7%至33.3%(200 mg IV-20.0%,600 mg IV-16.7%,1000 mg IV-33.3%)。300 SC方案相比于IV方案之间的暴露如所预期地增加,且如所预期地,随着越来越高的IV方案而增加。

[0195] 无论以2.5或3.0的SF截止值评价,PRO的临床缓解显示相同结果。在600 mg IV、1000 mg IV和300 mg SC给药组中,PRO的临床缓解的患者的百分比相似(25.0%至33.3%),而对于200 mg IV组更高(80%)。

[0196] 在数据库锁定用于最终分析时,将总共87个患者经再随机分组并在第52周完成或早期中断:

- i) 200/200 mg IV - n = 9 个患者, 2 个中断;
- ii) 600/600 mg IV - n = 9 个患者, 1 个中断;
- iii) 1000/1000 mg IV - n = 23 个患者, 5 个中断; 和
- iv) 300 mg SC - n = 46 个患者, 5 个中断

[0197] 在第52周的效力测量值概述于表4中。对于第12周的内窥镜改善者, IV和SC组在第52周的内窥镜反应率分别为58.5% (24/41) 和58.7% (27/46)。在第12周具有内窥镜反应的那些中, 在第52周IV-C和SC组中分别有69.6% (16/23) 和66.7% (16/24) 的受试者也具有内窥镜反应。报导组合随机分组 (IV+SC) 的其他次要和探索性终点 (表4)。

[0198] 来自此再随机分组的结果支持SC给药与IV给药相当的效力, 且随着在IV给药情况下见到的暴露增加, 效力缺乏任何明显变化。

[0199] b) 非随机分组

已接受米吉珠单抗且未实现其SES CD评分的改善的受试者在时段2中接受IV米吉珠单抗1000 mg和SC安慰剂。另外, 在时段1中接受安慰剂的所有受试者在时段2中接受IV米吉珠单抗1000 mg和SC安慰剂。这些患者分配至最高IV剂量以评价最大暴露对初始缺乏内窥镜改善的患者的任何影响, 和评价较短暴露持续时间 (9个月) 对先前已随机分组至安慰剂的患者的影响。出于这些原因, 这2组中的患者代表独立患者群体, 与由于没有内窥镜改善或未治疗疾病持续12周而随机分组至1000 mg IV的患者相比, 其具有不同的基本基线特征。因此, 在评估长期暴露于1000 mg IV中, 分别分析这些组。

[0200] 在数据库锁定用于中期分析时, 191个入选受试者中的46个已完成第52周或早期中断 (1000 mg IV/NI-14, 安慰剂/1000 mg IV-32)。

[0201] 在时段1中未改善 (NI) 的受试者中的14.3%中, 和在时段1中接受安慰剂的患者中的46.9%中观察到内窥镜反应。后一结果与在再随机给药组中观察到的内窥镜反应率相当, 而在无内窥镜改善的那些中观察到的比率较低。内窥镜缓解与内窥镜反应的结果相似, 其中内窥镜未改善且然后接受1000 mg IV的患者的内窥镜缓解率为7.1%, 而接受安慰剂、随后接受1000 mg IV的患者的内窥镜缓解率为15.6%。

[0202] 在第52周PRO的临床缓解 (2.5, 1) 的结果对于1000 mg IV/NI组为21.4%, 且对于在安慰剂/1000 mg组中的患者为34.4%。PRO的临床缓解 (3.0, 1) 的结果是类似的。

[0203] 在数据库锁定用于最终分析时, 直至第12周无改善或接受安慰剂的总共89个患者接受治疗至第52周或中断如下:

- i) 未改善者1000 mg IV - n = 30 个患者, 7 个中断
  - a) 200 mg IV 时段 1: 10/29 (34.5%)
  - b) 600 mg IV 时段 1: 8/29 (27.6%)
  - c) 1000 mg IV 时段 1: 12/60 (20.0%)
- ii) 安慰剂 1000 mg IV - n = 59 个患者, 19 个中断

[0204] 在时段1中未改善 (NI) 的受试者中的20%中, 和在时段1中接受安慰剂的患者中的42.4%中观察到内窥镜反应。内窥镜缓解与内窥镜反应的结果相似。内窥镜未改善且然后接受1000 mg IV的患者的内窥镜缓解率为13.3%, 而接受安慰剂、随后接受1000 mg IV的患者的内窥镜缓解率为18.6%。

[0205] 第52周PRO的临床缓解(2.5,1)的结果对于1000 mg IV/NI组为36.7%,且对于在安慰剂/1000 mg组中的患者为40.7%。PRO的临床缓解(3.0,1)的结果是类似的。

[0206] NI和PBO组的结果与IV和SC组合组相当,除了NI组中的PRO缓解、CDAI缓解和内窥镜终点在数值上较低。CDAI评分在整个维持时段中减小

	Miri 200 mg IV/200 mg IV Q4W (N =5) <sup>a</sup>	Miri 600 mg IV/600 mg IV Q4W (N = 6)	Miri 1000 mg IV/1000 mg IV (N = 12)	Miri IV/300 mg SC Q4W (N = 23)	对于NI,Miri 1000 mg IV Q4W (N = 14)	PBO/1000 mg IV Q4W (N = 32)
内窥镜反应 <sup>b</sup>						
Nx	4	5	9	20	9	20
n (%)	3 (60)	4 (66.7%)	6 (50.0)	15 (65.2)	2 (14.3)	15 (46.9)
95% CI	(17.14, 100)	(28.9, 100)	(21.7, 78.3)	(45.8, 84.7)	(0, 32.6)	(29.6, 64.2)
内窥镜缓解 <sup>c</sup>						
Nx	4	5	9	20	9	20
n (%)	1 (20.0)	1 (16.7)	4 (33.3)	8 (34.8)	1 (7.1)	5 (15.6)
95% CI	(0, 55.1)	(0, 46.5)	(6.7, 60.0)	(15.3, 54.2)	(0, 20.6)	(3.0, 28.2)
PRO的临床缓解(2.5, 1) <sup>d</sup>						
Nx	4	5	8	17	8	19
n (%)	4 (80.0)	2 (33.3)	3 (25.0)	6 (26.1)	3 (21.4)	11 (34.4)
95% CI <sup>b</sup>	(44.9, 100)	(0, 71.1)	(0.5, 49.5)	(8.1, 44.0)	(0, 42.9)	(17.9, 50.8)
PRO的临床缓解(3, 1) <sup>e</sup>						
Nx	4	5	8	17	8	19
n (%)	4 (80.0)	2 (33.3)	3 (25.0)	6 (26.1)	4 (28.6)	11 (34.4)
95% CI	(44.9, 100)	(0, 71.1)	(0.5, 49.5)	(8.1, 44.0)	(4.9, 52.2)	(17.9, 50.8)

缩写:CI=置信区间;IV=静脉内;Miri=米吉珠单抗;N=在维持时段期间中断或具有可供用于第52周访视的数据的受试者的数目;n=指定类别中的受试者数目;PRO=患者报告结果;Q4W=每4周;SC=皮下;SES-CD=克罗恩氏病的简单内窥镜评分。

注意:使用Wald方法计算置信区间。

<sup>a</sup> N包括已完成或中断研究的所有患者。

<sup>b</sup> 内窥镜反应定义为SES-CD从基线降低 $\geq 50\%$ 。

<sup>c</sup> 内窥镜缓解定义为总评分SES-CD  $\geq 4$ ,且无子评分 $>1$ 。

<sup>d</sup> 定义为:PRO的临床缓解(2.5,1):SF $\leq 2.5$ 和AP $\leq 1$ 且不差于基线。

<sup>e</sup> 3期中的提议终点定义。PRO的临床缓解(3,1):SF  $\leq 3$ 和AP  $\leq 1$ 且不差于基线。

表3:第52周的效力测量值的概述;时段2-中期分析

	再随机分组至维持给药的诱导改善者								诱导 NI	诱导 PBO
	诱导 - 200 mg IV		诱导 - 600 mg IV		诱导 - 1000 mg IV		诱导 -所有 IV		1000 mg IV n=30	1000 mg IV n=59
	200 mg IV n=9	300 mg SC n=10	600 mg IV n=9	300 mg SC n=10	1000 mg IV n=23	300 mg SC n=25	所有 IV n=41	300 mg SC n=46		
SES-CD反 应 a, n (%)	4 (44.4)	5 (50.0)	7 (77.8)	8 (72.7)	13 (56.0)	14 (56.0)	24 (58.5)	27 (58.7)	6 (20.0)	25 (42.4)
SES-CD缓 解 b, n (%)	0 (0.0)	4 (40.0)	2 (22.2)	4 (36.4)	6 (26.1)	7 (28.0)	8 (19.5)	15 (32.6)	4 (13.3)	11 (18.6)
经调节的 SES-CD 缓解 c, n (%)	1 (11.1)	4 (40.0)	2 (22.2)	4 (36.4)	6 (26.1)	7 (28.0)	8 (19.5)	15 (32.6)	4 (13.3)	11 (18.6)
PRO缓解 d, n (%)	7 (77.8)	5 (50.0)	5 (55.6)	5 (45.5)	7 (30.4)	11 (44.0)	19 (46.3)	21 (45.7)	11 (36.7)	24 (40.7)
PRO (3,1) 缓解 e, n (%)	7 (77.8)	6 (60.0)	5 (55.6)	5 (45.5)	8 (34.8)	11 (44.0)	20 (48.8)	22 (47.8)	12 (40.0)	24 (40.7)
PRO反应 f, n (%)	7 (77.8)	7 (70.0)	6 (66.7)	9 (81.8)	15 (65.2)	17 (68.0)	28 (68.3)	33 (71.7)	18 (60.0)	36 (61.0)
CDAI反应 g, n (%)	7 (77.8)	7 (70.0)	5 (55.6)	10 (90.9)	10 (43.5)	15 (60.0)	22 (53.7)	32 (69.6)	14 (46.7)	31 (52.5)
CDAI缓解 h, n (%)	7 (77.8)	6 (60.0)	4 (44.4)	9 (81.8)	5 (21.7)	11 (44.0)	16 (39.0)	26 (56.5)	7 (23.3)	24 (40.7)

<sup>a</sup> SES-CD反应:SES-CD评分从基线降低50%;

<sup>b</sup> SES-CD缓解:对于回肠-结肠疾病,SES-CD评分 $<4$ ,或对于分离的回肠疾病,SES-CD评分 $<2$ ,且无子评分 $>1$ ;

<sup>c</sup> 经调节的SES-CD缓解:对于回肠-结肠疾病,SES-CD评分 $\leq 4$ ,或对于分离回肠疾病,SES-CD评分 $<2$ ,且无子评分 $>1$ ;

<sup>d</sup> PRO缓解:SF $\leq 2.5$ 和AP $\leq 1$ 且不差于基线;

<sup>e</sup> PRO (3,1)缓解:SF $\leq 3$ 和AP $\leq 1$ 且不差于基线;

<sup>f</sup> PRO反应:在不差于基线的情况下AP或SF减少30%或更多;

<sup>g</sup> CDAI反应:CDAI评分从基线减少100分或更多或CDAI评分 $<150$ ;

<sup>h</sup> CDAI缓解:CDAI评分 $<150$ 分。NI=未改善者(SES-CD总评分无变化或增加至少1分)。

表4:第52周的效力测量值的概述;时段2-最终分析。

[0207] 结果:安全性

研究时段的不良事件(AE)的概览对于时段1呈现于表5a中且对于时段2呈现于表5b中

	PBO IV Q4W (N = 64)	米吉珠单抗 IV Q4W 200 mg (N = 31)	米吉珠单抗 IV Q4W 600 mg (N = 32)	米吉珠单抗 IV Q4W 1000 mg (N = 64)	总米吉珠单抗 (n = 127)
受试者的数目 <sup>a</sup>	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TEAEs	45 (70.3)	18 (58.1)	21 (65.6)	42 (65.6)	81 (63.8)
SAEs	7 (10.9)	0 (0.0)	3 (9.4)	2 (3.1)	5 (3.9)
由AE引起的研究中 中断	3 (4.7)	1 (3.2)	3 (9.4)	0 (0.0)	4 (3.1)

<sup>a</sup> 受试者可在超过1个类别中计数。还包括死亡作为SAE和由AE导致的中断。

表5a:不良事件安全性群体的概览,时段1(第0周至第12周)

	米吉珠单抗 200mg		米吉珠单抗 600mg		米吉珠单抗 1000mg		PBO	所有米吉 珠单抗
	米吉珠单抗 200 mg IV N=9	米吉珠单抗 300 mg SC N= 10	米吉珠单抗 600 mg IV N= 9	米吉珠单抗 300 mg SC N= 11	米吉珠单抗 1000 mg IV N= 23	米吉珠单抗 300 mg SC N= 25		
TEAE, n (%)	7 (77.8)	6 (60.0)	5 (55.6)	9 (81.8)	19 (82.6)	20 (80.0)	45 (76.3)	21 (70.0)
SAE, n (%) <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	2 (8.0)	8 (13.6)	3 (10.0)
由AE导致的 中断 n (%)	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	7 (11.9)	3 (10.0)

<sup>a</sup> 观察到的SAE为:过敏性反应、克罗恩氏病、艰难梭菌感染、脱水、过敏、低钾血症、回肠穿孔、肠阻塞、非心胸疼痛、骨关节炎、腹膜炎、肾盂肾炎

表5b:不良事件安全群体的概览,时段2(第13周至第52周)。

[0208] 米吉珠单抗被良好耐受,其中在时段1中4个受试者(3.1%)和时段2中12个受试者(5.7%)由于不良事件(AE)而中断。在时段1中,安慰剂组中严重不良事件(SAE)的发生率高于米吉珠单抗治疗组中的发生率且未观察到剂量关系。时段1中安慰剂和米吉珠单抗治疗组的TEAE发生率是类似的,其中未观察到剂量关系。

[0209] 时段1中观察到的SAE数目在以下群组中较高:(a)在时段1中施用安慰剂和时段2中施用1000 mg米吉珠单抗IV和(b)在时段1中未改善者并在时段2中施用1000 mg米吉珠单抗IV。然而,样品大小不支持以下结论:施用1000 mg米吉珠单抗IV导致SAE发生率较高,尤其当用来自在时段1中施用1000 mg米吉珠单抗IV和在时段2中施用1000 mg米吉珠单抗IV的改善者群组的SAE数据检查时。

[0210] 结果:PK和暴露-反应分析

a) PK分析-诱导和维持时段期间米吉珠单抗血清暴露的概述

图1显示在时段1(诱导时段)期间的米吉珠单抗的平均浓度,其使用通过群体PK分析估计的个别受试者清除率和各受试者在诱导时段期间接受的总剂量来计算。如这些图中所示,米吉珠单抗的血清暴露随剂量而增加,其中在整个所评估的剂量中个别受试者的暴露存在一些重叠。注意,相对于同一治疗组中的其他受试者,一些个别受试者具有极低的平均浓度。这主要是这些受试者从研究中途退出且未接受所有计划剂量的结果,其导致其在整个12周诱导时段内的低平均浓度。

[0211] 图2显示受试者在维持时段期间米吉珠单抗的平均浓度,所述受试者在诱导期间显示内窥镜效力改善且随机分组以继续其在诱导期间接受的IV剂量或切换至Q4W 300 mg SC给药。300 mg SC Q4W方案产生所评估的4个方案的最低平均浓度;然而,200 mg IV Q4W方案产生类似暴露。由300 mg SC Q4W方案产生的谷浓度也类似于由200 mg IV Q4W方案产生的谷浓度。

[0212] b) 群体PK分析的概述

在此研究的中期分析的时间点,在PK分析中包括来自诱导时段、延长时段和维持

时段的186个患者中的总共1814个血清米吉珠单抗浓度样品。使用群体PK方法分析这些浓度数据。发现对SC维持剂量具有一阶吸收的2室模型最好地描述米吉珠单抗的PK。所估计的典型群体全身性清除率为0.028 L/h (估计值的4.3%标准误差),且表观清除率中的患者可变性之间的随机差异为24%(变化系数%)。所估计的SC生物利用度为42%。估计的中心和外围分布体积和室间清除率的典型群体值分别为3.2 L、4.2 L和0.067 L/h。总共24个样品(1.2%)低于米吉珠单抗测定的定量下限(100 ng/mL)。排除这些样品与PK建模中的标准设算或条件性估计方法相比较,且未注意到对估计PK参数的影响。

[0213] 群体PK模型用于评估以下共变量的影响:年龄、性别、BMI、体重、种族来源、剂量水平、注射部位、先前生物制剂状态、基线白蛋白、时变白蛋白、基线C-反应蛋白(CRP)、基线粪便钙卫蛋白、基线胆红素、基线SES-CD评分、基线CDAI评分、基线PRO2评分(PRO2是包含来自CDAI的SF和AP项目的2项指数[加权])且推导如下:PRO2=(SF的7天平均值)\*2+(AP评分的7天平均值)\*5,和免疫原性(ADA+/-、TE-ADA+/-、ADA滴度、中和ADA+/-)。发现基线SES-CD评分、体重和时变白蛋白对清除率具有统计学上显著的影响,且发现体重对中心分布体积具有统计学上显著的影响。

[0214] 具有较低体重的患者倾向于具有较低清除率(图3)和较低中心分布体积(图4)。与此研究中观察到的71 kg的中值体重相比并使用模型估计的关系,通常预期体重为40 kg的受试者的清除率低22%且分布体积低28%。这些影响的量级相对于清除率和分布体积的整体随机变化较小。在模型中包括体重使清除率的随机可变性降低14%且分布体积的随机可变性降低34%。这些结果指示体重对米吉珠单抗的PK不具有临床上相关的影响。

[0215] 具有较低基线SES-CD评分的患者倾向于具有较低清除率且具有较高白蛋白浓度的患者倾向于具有较低清除率。基线SES-CD评分也倾向于随着基线白蛋白浓度降低而增加。研究中的中值基线SES-CD评分为11。在具有小于11的基线SES-CD评分的研究中的患者具有比具有大于或等于11的基线SES-CD评分的患者低23%的中值模型估计的清除率(0.023 vs 0.030 L/h)。这些模型估计的清除率值解释在那些患者中观察到的基线SES-CD评分和基线白蛋白浓度两者的影响。在模型中包括基线SES-CD评分和白蛋白分别使清除率中的随机可变性降低25%和17%。基于基线SES-CD评分和白蛋白对清除率影响的量级和模型中随机可变性的降低的量级,这些共变量对米吉珠单抗的清除率不具有临床上相关的影响。

[0216] c) 在第52周的米吉珠单抗暴露和效力评分之间观察到的关系

评价第12周至第52周的SES-CD、PRO2和CDAI的绝对变化和维持时段期间PK模型估计的 $C_{avg}$ 之间的关系(数据未显示)。类似于诱导时段,观察到的关系显示治疗组中个别受试者间的评分变化的较大重叠。在维持治疗组中不存在可辨别的暴露-反应趋势。

[0217] 鉴于在第52周缺乏观察到的暴露-反应的倾向,没有对第52周数据进行基于模型的暴露-反应评估。

[0218] d) 第12周临床效力终点的基于模型的暴露-反应分析的概述

使用逻辑回归模型评估个别患者中的米吉珠单抗暴露和在第12周实现内窥镜反应、内窥镜缓解或PRO缓解的概率之间的关系。模型也用于评估在第12周SES-CD评分的变化和米吉珠单抗暴露之间的关系。假定米吉珠单抗暴露和这些终点之间的最大作用( $E_{max}$ )关系,但还测试线性模型。在模型中评估的暴露量度是在第12周观察到的浓度、在第12周PK模型估计的浓度和PK模型估计的 $C_{avg}$ 。还在这些模型中评估以下共变量:基线白蛋白、基线

CRP、基线粪便钙蛋白、先前生物制剂治疗状态、疾病持续时间、基线SES-CD、基线CDAI、基线SF子评分、基线AP子评分和体重。

[0219] 在内窥镜反应模型中,所有评估的暴露量度在其拟合所观察数据的能力方面类似,其中PK模型估计第12周浓度,提供具有最低不确定性的半最大作用浓度(EC<sub>50</sub>)的估计值。内窥镜反应模型能够检测相对于安慰剂的显著治疗作用( $p < 0.001$ )和显著暴露-反应( $p = 0.003$ )。发现评估的共变量无一在内窥镜反应模型中具有显著影响。视觉预测检查用于验证模型(图5)且其显示在整个治疗组中观察到的和模型预测的内窥镜反应率之间的一致性。

[0220] 在内窥镜缓解模型中,PK模型估计第12周浓度,提供具有最低不确定性的EC<sub>50</sub>的估计值。内窥镜缓解模型能够检测相对于安慰剂的显著治疗作用( $p < 0.001$ )和暴露-反应的强烈趋势( $p = 0.03$ )。发现评估的共变量无一在内窥镜缓解模型中具有显著影响。视觉预测检查用于验证模型(图6)且其显示在整个治疗组中观察到的和模型预测的内窥镜缓解率之间的一致性。

[0221] SES-CD评分在第12周的变化模型拟合未检测到米吉珠单抗暴露和SES-CD评分变化之间的显著关系。在第12周PRO缓解的模型拟合也未检测到米吉珠单抗暴露和PRO缓解之间的显著关系。由于对于这些终点未检测到显著的暴露-反应关系,所以并未显示模型拟合和模拟概况。

[0222] 图7显示针对III期感兴趣的米吉珠单抗剂量和暴露的模拟的内窥镜反应和内窥镜缓解率。

[0223] e) PK和暴露-反应分析的概述

在此研究中米吉珠单抗的PK是剂量成比例的,与较早期研究一致且对于单克隆抗体是典型的。尽管血清白蛋白、基线SES-CD评分和体重是影响米吉珠单抗PK的统计学上显著因素,但这些因素相对于随机PK可变性的影响的量级和个别患者中的效力并非强烈依赖于实施例2的研究中感兴趣的范围内的暴露的观察结果表明这些患者因素在实施例2的研究中对PK或效力将不具有临床上相关的影响。

[0224] 在此研究和基于模型的第12周内窥镜反应的分析中观察到的个别患者的米吉珠单抗暴露和第12周SES-CD、PRO和CDAI评分之间的关系的检查表明在600和1000 mg剂量之间实现接近最大效力。米吉珠单抗暴露和PRO缓解之间关系的基于模型的分析表明,实现PRO缓解的受试者的概率并非强烈依赖于在此研究中评估的暴露范围内的米吉珠单抗暴露。在维持时段中,评估的剂量方案产生广泛范围的米吉珠单抗暴露。在维持治疗组中,在米吉珠单抗暴露和第52周效力之间无可辨别的关系。

[0225] 实施例2:临床研究

#### 概览

可在具有中度至重度CD的患者中进行米吉珠单抗的III期、多中心、随机分组、双盲、双虚拟、平行组、活性对照和安慰剂对照、持续治疗(treat-through)的设计研究。更具体地,可在具有中度至重度CD的参与者中研究在第一时段中的三个干预组和在第一时段中的四个干预组:

- 每4周静脉内施用3个剂量的900 mg米吉珠单抗,然后每4周皮下施用300 mg;
- 静脉内施用一个剂量的约6 mg/kg优特克单抗,然后每8周皮下施用90 mg;

**● 安慰剂**

- 当时段1结束(第12周)时,反应者继续接受安慰剂;和
- 第12周的无反应者(NR)接受如上文所述的米吉珠单抗。

[0226] 组合治疗时段的总持续时间为至多52周。对于各参与者,包括筛选和治疗后跟踪时段的研究参与的最大总持续时间为72周。

[0227] 使用双虚拟设计,任一活性组中的参与者接受安慰剂以匹配另一活性组。安慰剂组中的参与者接受双虚拟安慰剂施用。

[0228] 目标

主要目标是评估在治疗中度至重度CD中,用米吉珠单抗治疗是否优于安慰剂,如通过在第52周的内窥镜反应和在第52周的PRO的临床缓解所估计。次要目标包括以下:

- 评估与安慰剂相比用米吉珠单抗治疗在第12周的内窥镜反应中的效力;
- 评估与安慰剂相比用米吉珠单抗治疗在第12周的PRO的临床缓解中的效力;
- 评估与安慰剂相比用米吉珠单抗治疗在第52周的内窥镜缓解中的效力;
- 评估与安慰剂相比用米吉珠单抗治疗在第52周的无皮质类固醇PRO临床缓解或内窥镜缓解中的效力;
- 评估与安慰剂相比用米吉珠单抗治疗在第52周的PRO临床缓解的稳定性中的效力;
- 评估与安慰剂相比用米吉珠单抗治疗在第52周的内窥镜反应的耐久性中的效力;
- 评估与安慰剂相比用米吉珠单抗治疗在第12周的内窥镜缓解中效力;
- 评估在第52周实现内窥镜反应中米吉珠单抗是否优于优特克单抗;
- 评估在第52周实现内窥镜缓解中米吉珠单抗是否优于优特克单抗;和
- 评估在第52周CDAI的临床缓解中米吉珠单抗是否非次于优特克单抗。

[0229] 终点可使用SES-CD评分定义。内窥镜检查可在中心读取。内窥镜愈合的速率可在第12周和第52周测定。终点定义如下:

- 内窥镜反应:SES-CD评分从基线减少50%。
- 内窥镜缓解:对于回肠结肠疾病,具有SES-CD评分 $<4$ ,或对于分离回肠疾病,SES-CD评分 $<2$ ,且无子评分 $>1$ 。
- PRO的临床缓解:具有日平均AP评分 $\leq 1$ (且不差于基线)和日平均SF $\leq 3.0$ (使用布里斯托粪便量表类别6或7定义的液态或极软粪便(即液态或水样粪便)的绝对数目)(且不差于基线)。

[0230] 方法

可进行III期、多中心、随机、双盲、双虚拟、平行组、安慰剂和活性对照、持续治疗研究以评估与安慰剂和优特克单抗相比米吉珠单抗的安全性和效力。研究群体应包括具有中等至严重活动性CD的参与者,其对CD的常规或生物性疗法反应不充分、反应缺失或不耐受。

[0231] 研究可以是在时段1中具有三个组和时段2中具有四个组的平行双盲治疗研究。

[0232] 参与者可以6:3:2比率随机分组以分别接受:

- 每4周静脉内施用3个剂量的900 mg米吉珠单抗,然后每4周皮下施用300 mg;

- 静脉内施用一个剂量的约6 mg/kg优特克单抗,然后每8周皮下施用90 mg;
- 安慰剂
  - 当时段1结束(第12周)时,反应者继续接受安慰剂;和
  - 第12周对于安慰剂无反应者(NR)将接受如上文所述的米吉珠单抗。

[0233] 为了维持盲法,参与者以双虚拟方式接受安慰剂。在以下研究时段中,各参与者的研究参与的最大总持续时间为72周:

- i) 筛选:至多4周;
- ii) 干预时段1:12周;
- iii) 干预时段2:40周;和
- iv) 治疗后跟踪:12至16周。

[0234] i) 筛选(近似4周)

除非下文另外规定,否则仅当具有CD的参与者在筛选期间满足所有以下标准时才符合入选条件:

a) 患者特征

- 是在初始筛选时年龄 $\geq 18$ 和 $\leq 80$ 岁的男性或女性患者

b) 疾病特征

● 通过临床、内窥镜和组织学标准证实,在入选之前至少3个月已诊断有确立的CD或瘘管性CD。注意:在随机分组之前,源文件必须有可供使用的支持CD的诊断的组织病理学报告,以便满足此纳入标准。如果在随机分组之前,源文件没有可供使用的支持CD的诊断的组织病理学报告,则研究者可在筛选内窥镜检查中出于此目的获得额外活检样品(送至局部病理组织学实验室)。

● 在基线(第2次访视)时具有如未加权日平均SF $\geq 4$ (如布里斯托粪便量表类别6或7定义为软状或水样粪便)和/或未加权日平均AP $\geq 2$ 所定义的中等至严重活动性CD。

● 在研究治疗的第一个剂量之前14天内,具有回肠-结肠疾病的患者的中心读取SES-CD评分 $\geq 7$ 或具有分离回肠疾病的患者的中心读取SES-CD评分 $\geq 4$ 。

● 具有结肠直肠癌家族病史、增加的结肠直肠癌风险的个人病史、年龄 $> 50$ 岁或其他已知风险因素的参与者必须根据本地指南在结肠直肠癌监测上更新。如果不存在,则可在筛选期间根据本地指南进行阴性结肠直肠癌监测的该记录。

[0235] c) 先前药物失败标准

● 参与者必须对纳入标准[A]或[B]中所描述的药物中的至少一者反应不充分、反应缺失或不耐受。对于这些标准中指定的相关药物,需要符合失败的剂量、频率、施用途径和持续时间的记录。

[0236] [A] 常规药物失败的患者:对以下药物中的至少一者反应不充分、反应缺失或不耐受的患者:

- 皮质类固醇
  - 皮质类固醇难治性疾病,其定义为活动性CD的体征和症状,尽管口服强的松(或等效物)在至少30mg/天的剂量下持续最少4周。
  - 皮质类固醇-依赖性疾病,其定义为:
    - a. 不能在起始皮质类固醇的3个月内将皮质类固醇减少至低于10mg/天的强的松

等效物或低于3mg/天的布地奈德,而无活动性CD的体征和/或症状的恢复;或

b. 在完成皮质类固醇过程3个月内复发。

- 皮质类固醇不耐受史(其包括具有足够严重副作用的证据以致妨碍用皮质类固醇继续治疗,包括但不限于库欣氏综合征(Cushing's syndrome)、骨质减少/骨质疏松、高血糖症或神经精神副作用,包括失眠,与皮质类固醇治疗相关)。

- 免疫调节剂:

- 尽管用以下中之一者治疗至少3个月,但存在持续活动性疾病的体征和/或症状:

- 口服AZA( $\geq 1.5$  mg/kg/天)或6-MP( $\geq 0.75$  mg/kg/天)或甲氨蝶呤25 mg(每周肌内[IM]或SC);或

- 如通过硫鸟嘌呤代谢物测试所判断的治疗范围内的口服AZA或6-MP;或

- 如通过硫鸟嘌呤代谢物测试所判断的治疗范围内的硫代嘌呤和别嘌呤醇(allopurinol)的组合。

- 对至少一种免疫调节剂不耐受(包括但不限于恶心/呕吐、腹痛、胰腺炎、肝功能测试)和对批准用于治疗CD的生物药物(抗TNF抗体或抗整合素抗体)既不无效也不显示出不耐受的历史。尽管具有临床益处但中断不符合对CD常规疗法无效或不耐受。

[0237] [B] 生物制剂治疗失败的患者:对批准用于CD的生物性疗法(诸如抗TNF抗体或抗整合素抗体)反应不充分、反应缺失或不耐受的参与者。研究者必须能够记录诱导和/或维持剂量使用的充分历史。参与者应满足以下标准之一:

- 反应不充分:持续活动性疾病的体征和症状,尽管使用时在产品标记中指示的批准诱导剂量下进行诱导治疗,或

- 反应缺失:在先前临床益处之后在用批准维持给药治疗期间,活动性疾病的体征和症状的复发,或

- 不耐受:对英夫利昔单抗、阿达木单抗、聚乙二醇化赛妥珠单抗、维多珠单抗、那他珠单抗或其他批准的生物制剂的不耐受史(包括但不限于输注相关的事件、脱髓鞘作用、充血性心脏衰竭或导致药物的剂量减少或中断的任何其他药物相关AE)。尽管具有临床益处但中断不符合对CD生物性疗法失败或不耐受。

[0238] 不满足纳入标准[B]的先前暴露于批准生物性疗法的参与者必须仍满足纳入标准[A]以便符合参与该研究的条件。

[0239] 先前暴露于用于治疗CD的研究疗法的参与者必须仍符合纳入标准[A]或[B]。

[0240] 出于此研究的目的,满足纳入标准[A]和[B]两者的参与者视为“生物制剂治疗失败的”。

[0241] ii) 时段1(第0周至第12周)

满足入选的所有标准的参与者可随机分组至双盲治疗。为了实现组之间的可比性,可基于这些因素将参与者分级至治疗组:a)生物制剂失败状态(是/否);b)基线皮质类固醇使用(是/否);c)基线SES-CD总评分( $< 12$ ,  $\geq 12$ );d)区域(北美/欧洲/其他);和e)基线SF $\geq 7$ 和/或基线AP $\geq 2.5$ (是/否)。此分级通过交互式网络反应系统(IWRS)控制。在时段1中存在三个干预组:

米吉珠单抗剂量组 1	900 mg IV 米吉珠单抗 Q4W
优特克单抗剂量组 2	一个剂量的约 6 mg/kg IV, 然后 90 mg SC Q8W
安慰剂	IV Q4W 施用的安慰剂

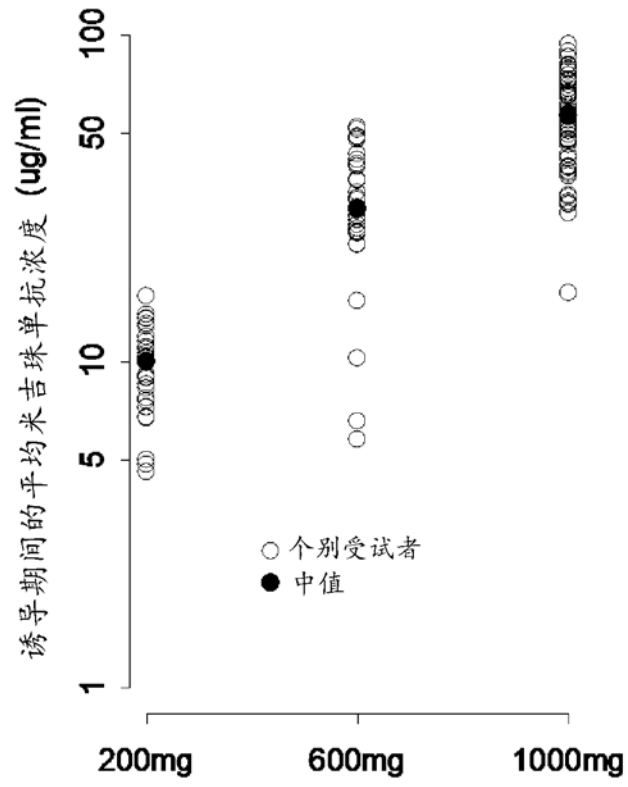
[0242] ii) 时段2 (第12周至第52周)

在时段2中可存在四个干预组:

米吉珠单抗剂量组 1	300 mg SC 米吉珠单抗 Q4W
优特克单抗剂量组 2	90 mg SC 优特克单抗 Q8W
在第 12 周安慰剂无反应者	900 mg IV 米吉珠单抗 Q4W, 随后 300 mg SC 米吉珠单抗 Q4W
在第 12 周安慰剂反应者	SC Q4W 施用安慰剂 (第 12 周之后无抢救疗法)

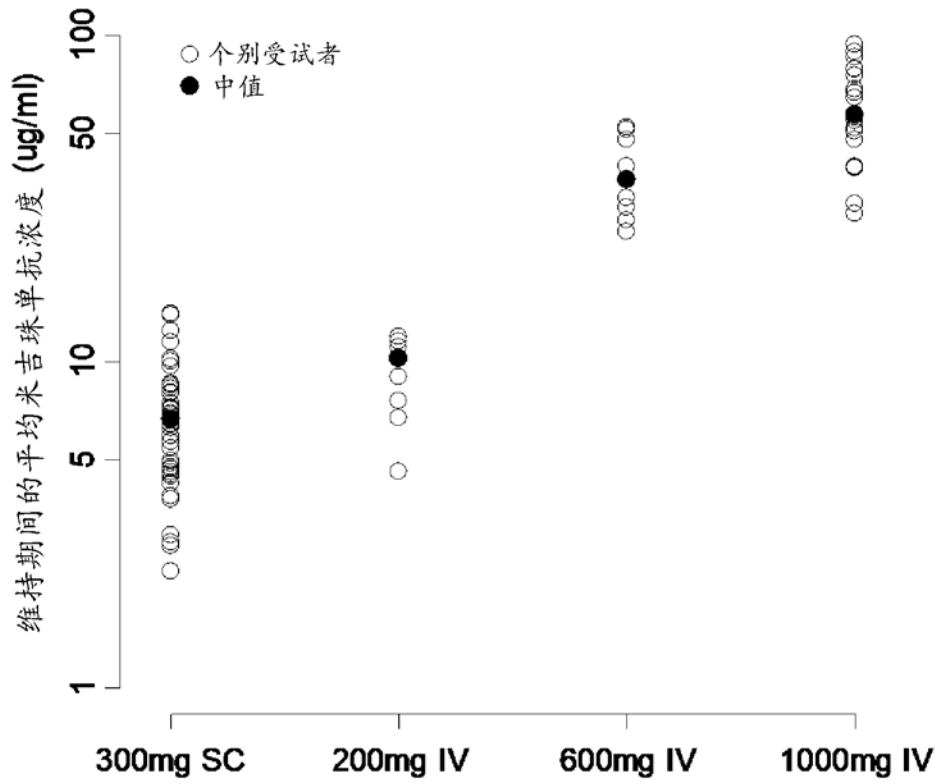
[0243] iii) 跟踪

如果完成此研究的参与者是符合条件的, 则可向他们给予入选延长研究中的选择。不满足延长研究的入选标准或不选择参与延长研究的参与者返回两个治疗后跟踪访视。第一个此类跟踪访视可以是在最后一个剂剂量之后4周。第二个此类跟踪访视可在最后一个剂剂量之后12至16周。



实施例1中描述的研究中的诱导时段期间的米吉珠单抗的平均血清浓度。

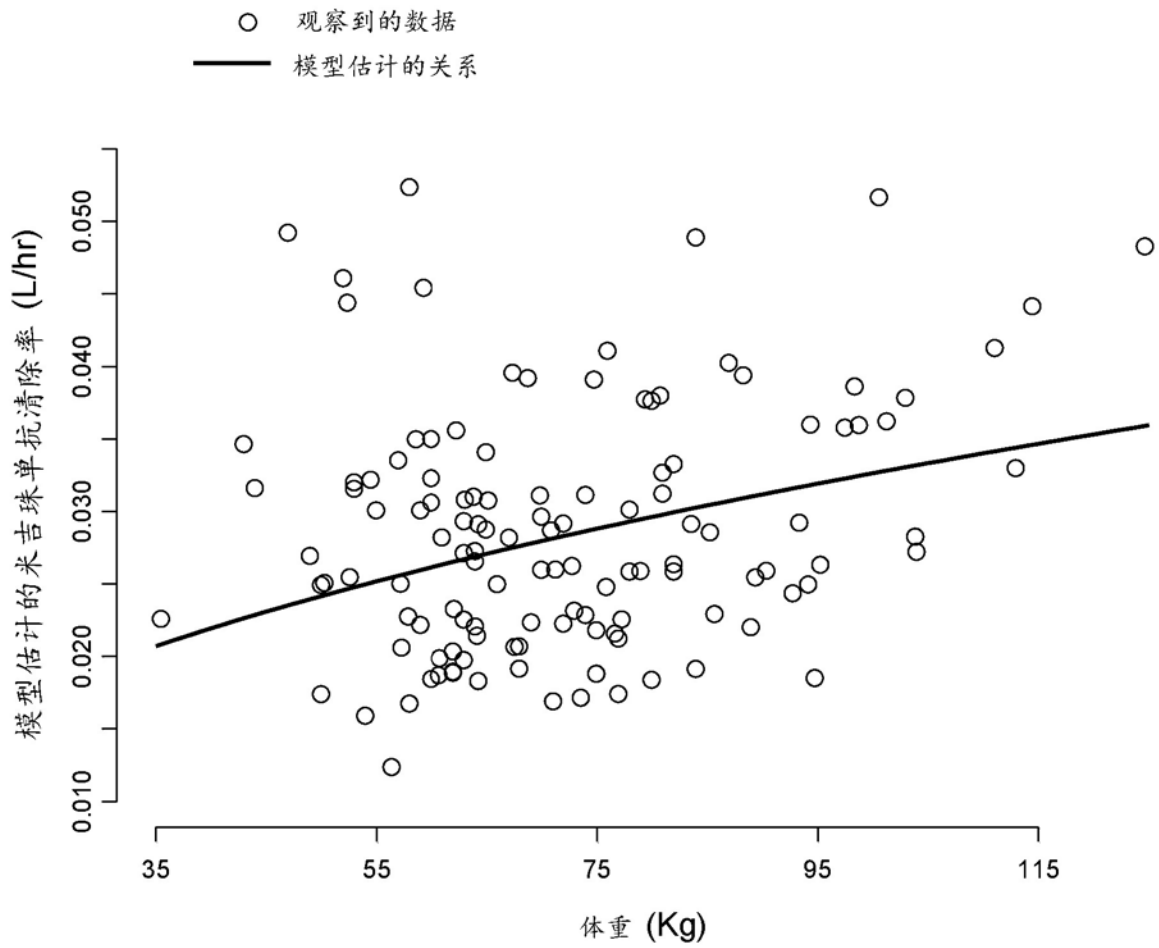
图 1



缩写：IV = 静脉内；PK = 药代动力学；SC = 皮下

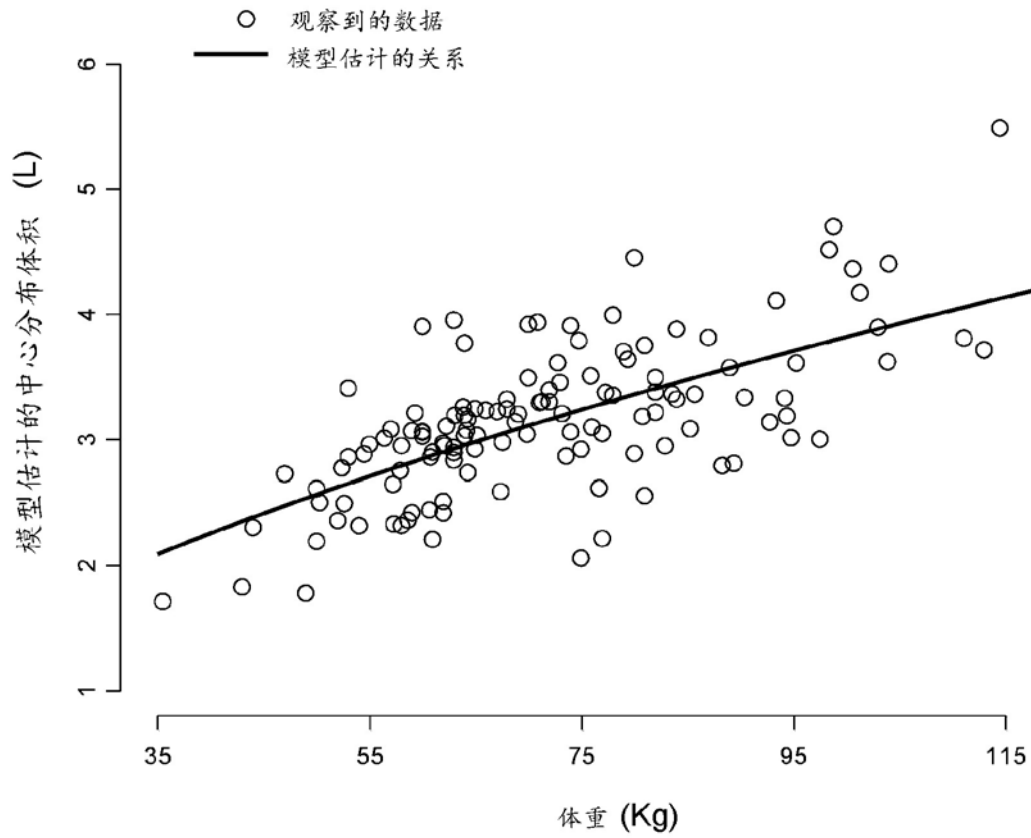
实施例1中描述的研究中的维持时段期间的米吉珠单抗的平均血清浓度。

图 2



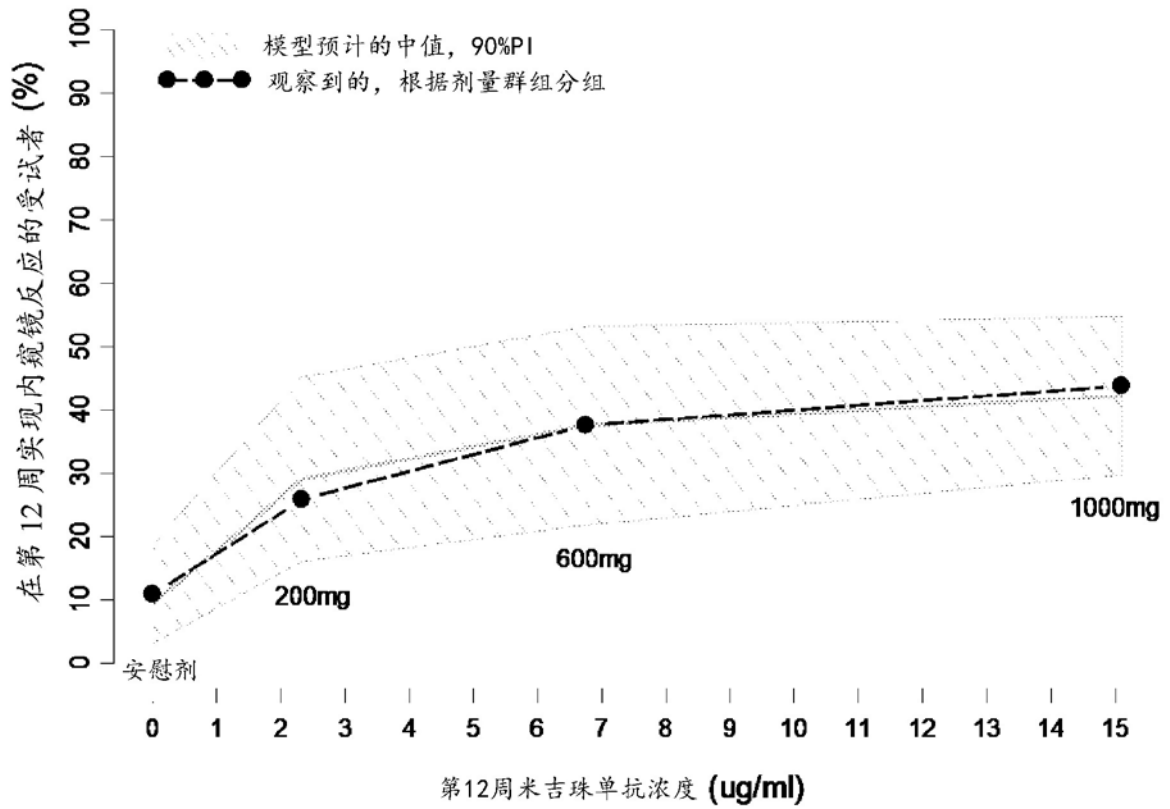
实施例1的研究中群体药代动力学模型-估计的清除率相对于体重的结果。

图 3



实施例1的研究中群体药代动力学模型-估计的中心分布体积相对于体重的结果。

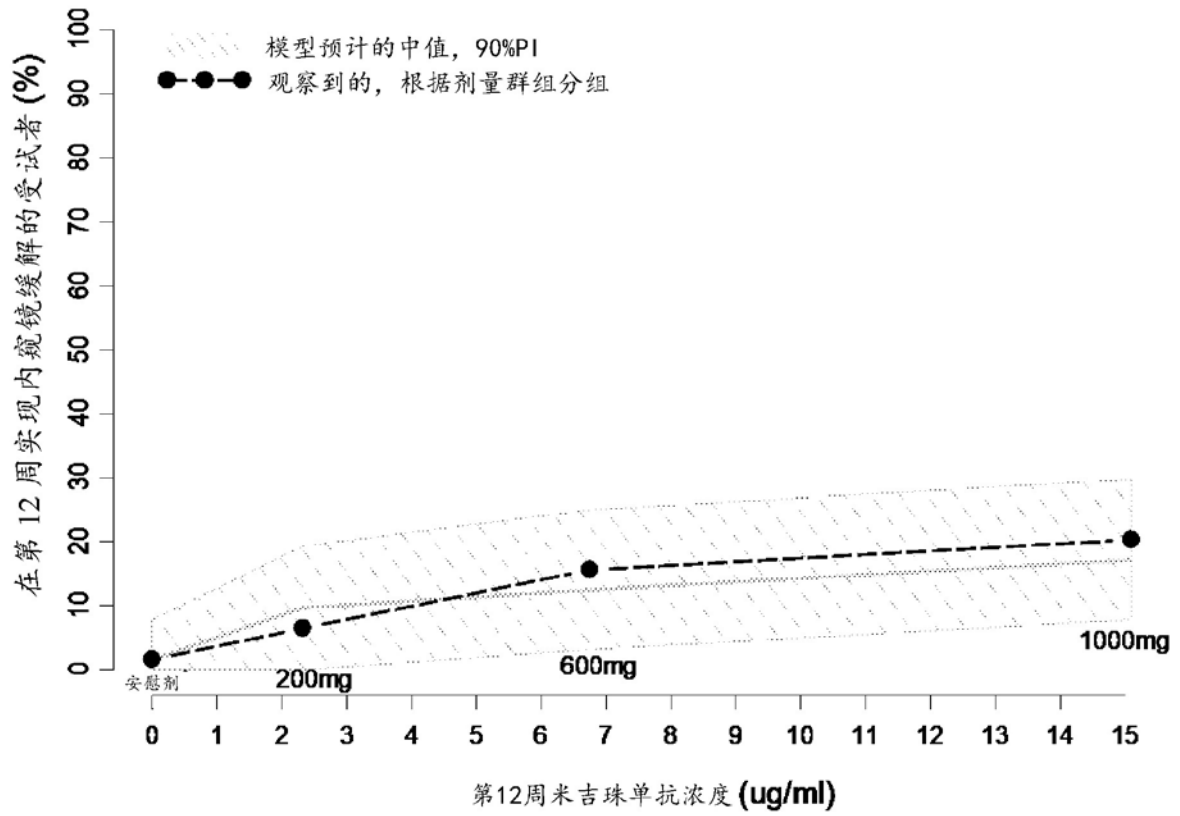
图 4



缩写: PI = 预测区间

实施例1的研究中第12周内窥镜反应的  
模型拟合的视觉预测检查。

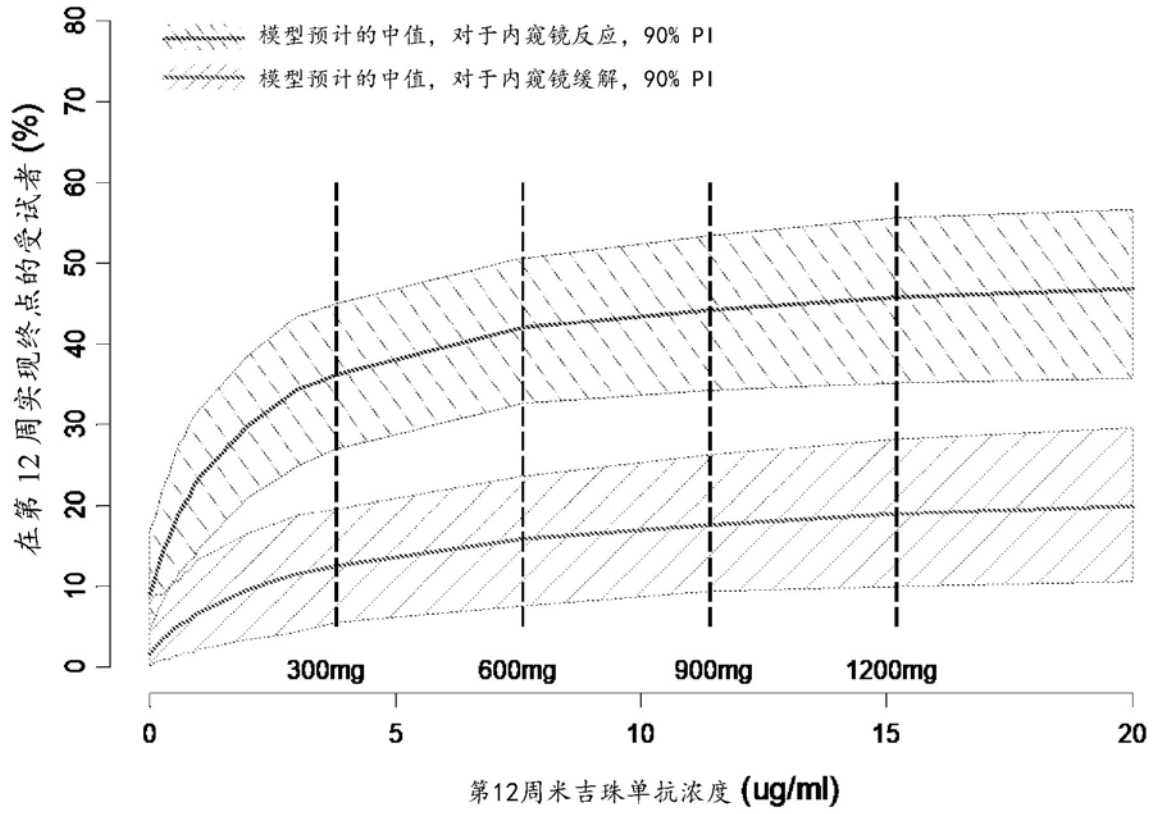
图 5



缩写: PI = 预测区间

实施例1的研究中第12周内窥镜缓解的模型拟合的视觉预测检查。

图 6



缩写：PI = 预测区间

针对实施例2的研究所感兴趣的米吉珠单抗剂量和暴露的第12周时内窥镜反应和内窥镜缓解率的模拟结果。

图 7