



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107530403 A

(43)申请公布日 2018.01.02

(21)申请号 201580058159.1

(74)专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 11280

(22)申请日 2015.11.06

代理人 郭广迅

(30)优先权数据

14192114.8 2014.11.06 EP

(51)Int.Cl.

A61K 38/21(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 47/60(2017.01)

2017.04.26

A61P 31/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61P 35/00(2006.01)

PCT/US2015/059410 2015.11.06

A61P 19/08(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/073825 EN 2016.05.12

(71)申请人 药华医药股份有限公司

地址 中国台湾台北市

(72)发明人 林国钟 C·克拉德

O·扎格特舒尔茨

权利要求书3页 说明书9页 附图2页

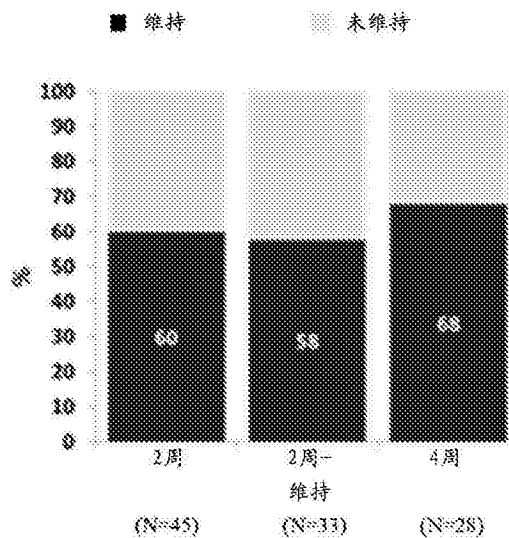
(54)发明名称

用于长效型干扰素的剂量方案

(57)摘要

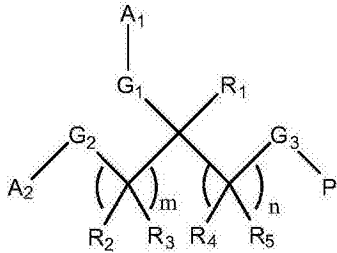
一种聚乙二醇化第I型干扰素,用于治疗有需要个体的感染性疾病、癌症或骨髓增生疾病,其中50至540 μg剂量的聚乙二醇化第I型干扰素是以规律间隔投至该个体历时一段治疗期间,该间隔为3至8周。

具有维持的血液学反应的患者%



1. 一种治疗一个体中的感染性疾病、癌症或骨髓增生疾病的方法,该方法包含以一为3至8周的规律间隔,投予有需要的个体50至540 μg 剂量的一聚乙二醇化第I型干扰素历时一段治疗期间。

2. 如权利要求1所述的方法,其中该聚乙二醇化第I型干扰素为一具有式I的共轭物:



式 I

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 与 R_5 的每一个独立地为H、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} 环烷基,或 C_{3-8} 杂环烷基;

A_1 与 A_2 每一个独立地为一聚合物部分;

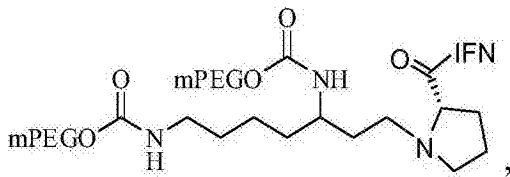
G_1 、 G_2 与 G_3 每一个独立地为一键结或一联结用官能基;

P为干扰素- α 部分;

m为0或整数1-10;以及

n为整数1-10。

3. 如权利要求2所述的方法,其中该共轭物为



其中mPEG具分子量20kD,以及IFN为干扰素- α_{2b} 。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中该骨髓增生疾病为骨髓增殖性肿瘤(MPN)、与嗜酸性粒细胞和PDGFRA、PDGFRB或FGFR1的异常相关的骨髓或淋巴肿瘤、骨髓增生异常或骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)、骨髓增生异常症候群(MDS)、急性骨髓性白血病与相关肿瘤、系统歧异不明的急性白血病,或B淋巴细胞性白血病/淋巴瘤。

5. 如权利要求4所述的方法,其中该骨髓增生疾病为骨髓纤维化、真性红细胞增多症,或原发性血小板增多症。

6. 如权利要求5所述的方法,其中该间隔为4至8周。

7. 如权利要求6所述的方法,其中该间隔为4周。

8. 如权利要求5-7中任一项所述的方法,其中该治疗期间为至少2至12个月。

9. 如权利要求8所述的方法,其中该治疗期间为至少12个月。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的方法,其中投予一固定剂量的聚乙二醇化第I型干扰素。

11. 如权利要求1-10任一项所述的方法,其中该个体先前已投予一种第I型干扰素,每周一次,历时至少2至12个月。

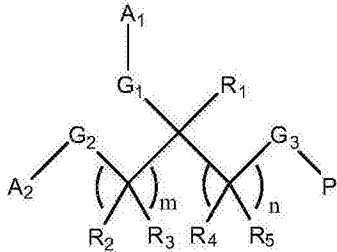
12. 如权利要求11所述的方法,其中该个体先前已投予12.5至25 μg 剂量的第I型干扰素,每周一次,历时至少2至12个月。

13. 一种治疗一个体中的骨髓增生疾病的方法,该方法包含:

以一第一规律间隔,投予有需要的个体50至540 μ g剂量的一聚乙二醇化第I型干扰素,历时一第一治疗期间,该第一间隔为1至4周,以及

以一第二规律间隔,投予有需要的个体50至540 μ g剂量的该聚乙二醇化第I型干扰素,历时一第二治疗期间,该第二间隔为3至8周。

14. 如权利要求13所述的方法,其中该聚乙二醇化第I型干扰素为具有式I的共轭物:



式 I

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 与 R_5 的每一个独立地为H、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} 环烷基,或 C_{3-8} 杂环烷基;

A_1 与 A_2 每一个独立地为一聚合物部分;

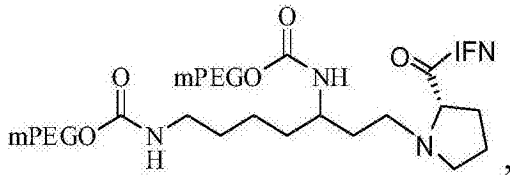
G_1 、 G_2 与 G_3 每一个独立地为一键结或一联结用官能基;

P为干扰素- α 部分;

m为0或整数1-10;以及

n为整数1-10。

15. 如权利要求14所述的方法,其中该共轭物为



其中mPEG具有分子量20kD,以及IFN为干扰素- α_{2b} 。

16. 如权利要求15所述的方法,其中该骨髓增生疾病为骨髓纤维化、真性红细胞增多症,或原发性血小板增多症。

17. 如权利要求13-16中任一项所述的方法,其中在该第二治疗期间,每一给定期间的投予个体该聚乙二醇化第I型干扰素的总量,低于在该第一治疗期间每一给定期间的投予总量。

18. 如权利要求17所述的方法,其中该第一治疗期间持续直至个体出现(i)至少一项血液学参数正常化,及/或(ii) JAK2V617F等位基因负担(allelicburden)降低至少50%。

19. 如权利要求18所述的方法,其中该至少一项血液学参数为血容比、白血球计数(WBC)或血小板计数。

20. 如权利要求19所述的方法,其中该血容比小于45%、WBC小于或等于 $10 \times 10^9/L$,以及血小板计数小于或等于 $400 \times 10^9/L$ 。

21. 如权利要求20所述的方法,其中该第一间隔为1至2周。

22. 如权利要求21所述的方法,其中该第二间隔为4周。

23. 如权利要求13-22中任一项所述的方法,其中该第二治疗期间为至少2至12个月。

24. 如权利要求13-23中任一项所述的方法,其中该第一治疗期间为至少2至12个月。

25. 如权利要求13-24中任一项所述的聚乙二醇化第I型干扰素的使用,其中于该第一治疗期间,投予固定剂量的聚乙二醇化第I型干扰素。

26. 如权利要求13-25中任一项所述的方法,其中于该第二治疗期间,投予固定剂量的聚乙二醇化第I型干扰素。

27. 如权利要求25或26所述的方法,其中在该第二治疗期间投予的固定剂量,低于在该第一治疗期间投予的固定剂量。

28. 如权利要求25或26所述的方法,其中在该第一治疗期间与该第二治疗期间投予相同的固定剂量。

29. 一种聚乙二醇化第I型干扰素,是供用于治疗一有需要个体的感染性疾病、癌症或骨髓增生疾病,其中50至540 μg 剂量的聚乙二醇化第I型干扰素是以一规律间隔投至该个体历时一段治疗期间,该间隔为3至8周。

30. 一种聚乙二醇化第I型干扰素,是供用于治疗一个体中的骨髓增生疾病,其中50至540 μg 剂量的聚乙二醇化第I型干扰素是以一第一规律间隔投至一有需要的个体历时一第一治疗期间,该第一间隔为1至4周,以及随后,50至540 μg 剂量的聚乙二醇化第I型干扰素是以一第二规律间隔投至该个体历时一第二治疗期间,该第二间隔为3至8周。

用于长效型干扰素的剂量方案

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请案是申明于2014年11月6日提申的欧洲专利申请案号14192114.8的优先权。

[0003] 发明背景

[0004] 干扰素 (IFNs) 是宿主细胞对于病原体如病毒、细菌、寄生虫和肿瘤细胞存在的反应而制造并释放出的蛋白质。在典型情况下,受病毒感染的细胞会释放干扰素,使附近区域的细胞增加抗病毒的防御。

[0005] IFNs属于一大类被称为细胞因子的糖蛋白。干扰素被如此命名,是因为它们“干扰”病毒复制的能力,以保护细胞免受病毒感染。目前已在动物中,包括人类,辨识出超过20种不同的干扰素基因和蛋白质。它们通常分为三类:第I型干扰素、第II型干扰素,和第III型干扰素。所有三种类型的IFN对于打击病毒感染和调节免疫系统皆相当重要。

[0006] 目前已发展出重组性IFNs,并可于商业上购得。

[0007] 由于其各种生物活性,已建议使用IFNs治疗数种病症,如感染性疾病与癌症。然而,使用IFNs一般受限于数种缺点,包括致免疫性,此会导致中和性抗体形成并缺乏临床反应,以及半生期短,此代表需频繁投药以维持蛋白质的治疗有效浓度。

[0008] 这些问题可经由将IFNs共轭至聚合物,如聚乙二醇上而解决。数种不同类型的IFN目前已核准使用于人体,包括聚乙二醇化干扰素- α -2b (Peginteron) 与聚乙二醇化干扰素- α -2a (Pegasys)。这些聚乙二醇化药物一周注射一次,而非传统干扰素- α 的每周注射2或3次。当与抗病毒药物利巴韦林 (ribavirin) 一同使用时,聚乙二醇化干扰素可有效治疗C型肝炎。

[0009] 然而,虽然干扰素-聚合物共轭物具临床上的益处,它们也有一些不利的副作用,如类流感症状、体温升高、身体不适、疲劳、头痛、肌肉疼痛、痉挛、头晕、头发稀疏和抑郁症。也经常观察到红斑、疼痛和注射点上有硬块。

[0010] 当需要长期治疗时,副作用是特别重要的考虑因素。减少投药频率和投药总累积量,可减少副作用并提高耐受性。然而,以往此种尝试并没有表现出任何满意的治疗效果。

[0011] 发明概述

[0012] 在一观点中,于此描述一种治疗个体的感染性疾病、癌症或骨髓增生疾病的方法,该方法包含投予有需要的个体50至540 μ g剂量的聚乙二醇化第I型干扰素,以规律间隔2至4周投药一段治疗期间(即3、4、5、6、7、或8周)。

[0013] 在一实施方案中,该骨髓增生疾病为骨髓纤维化、真性红细胞增多症,或原发性血小板增多症。

[0014] 在另一观点中,于此涵盖一种治疗个体骨髓增生疾病的方法,该方法包含:投予有需要的个体50至540 μ g剂量的聚乙二醇化第I型干扰素,于第一治疗期间内以第一规律间隔投药,该第一间隔为1至4周,以及投予有需要的个体50至540 μ g剂量的聚乙二醇化第I型干扰素,于第二治疗期间内以第二规律间隔投药,该第二间隔为3至8周。

[0015] 在一实施方案中,该聚乙二醇化第I型干扰素为:



[0017] 在第二治疗期间的每一特定期间,该聚乙二醇化第I型干扰素投至个体的总量,低于在第一治疗期间的每一特定期间。

[0018] 在一实施方案中,该第一治疗期间持续至个体出现 (i) 至少一项血液学参数正常化,及/或 (ii) JAK2V617F等位基因负担 (allelic burden) 降低至少50%。

[0019] 在一特定实施方案中,该第一间隔为1至2周,以及该第二间隔为4周。

[0020] 于此亦描述一种用于治疗有需要个体的感染性疾病、癌症或骨髓增生疾病的聚乙二醇化第I型干扰素,其中50至540μg剂量的聚乙二醇化第I型干扰素是投至有需要的个体一段治疗期间,以规律间隔投药,该间隔为3至8周。

[0021] 一或多个实施方案的细节是以后附图示与下列说明进行详细描述。实施方案的其他特征、主旨与优点,将由下列叙述与图示,以及申请专利范围而更臻清楚。

[0022] 附图简述

[0023] 图1为柱状图,显示在转换到4周的治疗方案前后,任一血液学反应的维持。

[0024] 图2为柱状图,显示在转换到4周的治疗方案前后,任一分子反应的维持。

[0025] 发明详述

[0026] 下列数据令人惊讶地显示,与每周一次或二周一次的治疗方案相较,投予长间隔的聚乙二醇化第I型干扰素,可提供有效甚至增强的个体反应。降低注射频率亦清楚且明显地增进耐受性,并降低副作用。这些数据进一步显示连续投予低剂量的聚乙二醇化干扰素,是诱导分子反应的一个重要变量。亦显示出长期投予低剂量的聚乙二醇化第I型干扰素具多效性,如诱发免疫监控 (immune-surveillance)。

[0027] 因此,于此描述的方法涉及以规律间隔投予聚乙二醇化第I型干扰素,以治疗有需要的个体 (如患有感染性疾病、癌症或骨髓增生疾病的个体)。

[0028] 以规律间隔投药的聚乙二醇化第I型干扰素选自于由干扰素-α、干扰素-β、干扰素-ω、干扰素-λ与干扰素-τ组成的族群。更特别的是,其为干扰素-α_{2b}或2a。

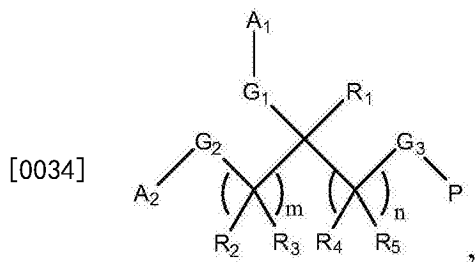
[0029] 在一较佳实施方案中,聚乙二醇化干扰素-α-2b是以规律间隔投药。

[0030] 含有peg-干扰素-α-2b、无水磷酸氢二钠、磷酸二氢钠二水合物、蔗糖和聚山梨醇酯80的冷冻干燥配方,是由Schering Corporation, Kenilworth, NJ贩卖,商品名称为PEGIntron®小瓶与PEG-Intron® Redipen (请见PEG-Intron® Product Information, Rev. 2/05.)。Redipen®为双格玻璃匣,其中一格含有PEGIntron,而另一格含有注射用的无菌水。制造商建议PEG-Intron®小瓶于室温储存 (即25°C),而PEG-Intron Redipen匣则于冷藏储存 (即2°至8°C)。

[0031] 由人类蛋白质制造的聚乙二醇化干扰素-α-2b可以商标名Pegasys®购得。

[0032] 在一实施方案中,单-聚乙二醇化、经脯胺酸取代的干扰素-α-2b,是以规律间隔投药。

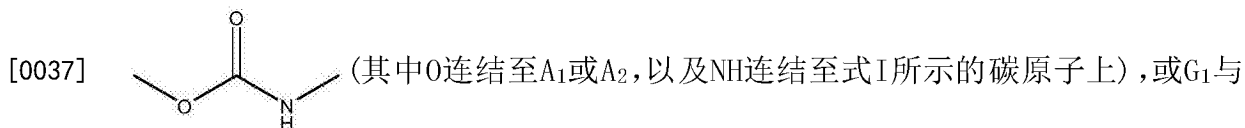
[0033] 该聚乙二醇化第I型干扰素可为具有式I的共轭物:



式 I

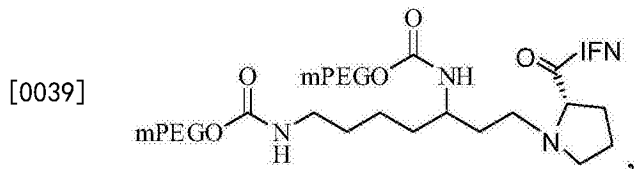
[0035] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 与 R_5 的每一个独立地为H、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、芳基、杂芳基、 C_{3-8} 环烷基,或 C_{3-8} 杂环烷基; A_1 与 A_2 每一个独立地为一聚合物部分(moiety); G_1 、 G_2 与 G_3 每一个独立地为一键结或联结用官能基; P 为干扰素- α 部分; m 为0或整数1-10;以及 n 为整数1-10。

[0036] 请参照上式,该共轭物可具有下列特征之一或多个: G_3 为一键结,以及 P 为干扰素- α 部分,其中该N-端的胺基连结至 G_3 ; A_1 与 A_2 为聚烯基氧化物部分,其具分子量2-100kD(较佳10-30kD), G_1 与 G_2 的每一个为



G_2 的每一个为尿素、磺酰胺或酰胺(其中N连结至式I所示的碳原子上); m 为4, n 为2,以及 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 与 R_5 的每一个为H;以及干扰素- α 部分为经修饰的干扰素- α 部分,含有1-4个额外胺基酸残基。

[0038] 在一实施方案中,该共轭物为AOP2014/P1101,其具下式:



[0040] 其中mPEG具分子量20kD,以及IFN为干扰素- α_{2b} (如人类干扰素- α_{2b})。

[0041] 式I共轭物详细描述于W02009/023826A1。尤其是,W02009/023826A1揭示制造AOP2014/P1101的方法。

[0042] 于此描述的任一方法与用途中,聚乙二醇化第I型干扰素可以技术上已知的方法投药,如经由皮下或静脉内路径。聚乙二醇化第I型干扰素可配制为可注射配方。

[0043] 在一观点中,聚乙二醇化第I型干扰素是投至有需要个体中一段时间(即治疗期间),剂量为50至540 μ g,以规律间隔,其为至少3周如至少3、4、5、6、7、8或更多周。例如,药剂可每3、4、5、6、7或8周投药一次。亦包含以天数或月数定义的间隔。21至56日(如21、25、26、27、28、29、30、31、35、42、49与56日)、一个月或二个月的规律间隔可用于本方法中。

[0044] 术语“剂量”是指化合物一次投至个体的量。

[0045] 术语“间隔”是指二次连续投药间的时间。

[0046] 治疗期间可为至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月。在一实例中,该治疗期间为2、3或更多年。

[0047] 在治疗期间投予的剂量范围为50至540 μ g。该剂量可为50 μ g,至多55 μ g,尤其至多

60 μ g, 尤其至多65 μ g, 尤其至多75 μ g, 尤其至多80 μ g, 尤其至多85 μ g, 尤其至多90 μ g, 尤其至多95 μ g, 尤其至多100 μ g, 尤其至多105 μ g, 尤其至多110 μ g, 尤其至多115 μ g, 尤其至多120 μ g, 尤其至多125 μ g, 尤其至多130 μ g, 尤其至多135 μ g, 尤其至多140 μ g, 尤其至多145 μ g, 尤其至多150 μ g, 尤其至多155 μ g, 尤其至多160 μ g, 尤其至多165 μ g, 尤其至多170 μ g, 尤其至多175 μ g, 尤其至多180 μ g, 尤其至多185 μ g, 尤其至多190 μ g, 尤其至多195 μ g, 尤其至多200 μ g, 尤其至多205 μ g, 尤其至多210 μ g, 尤其至多215 μ g, 尤其至多225 μ g, 尤其至多230 μ g, 尤其至多235 μ g, 尤其至多240 μ g, 尤其至多245 μ g, 尤其至多250 μ g, 尤其至多255 μ g, 尤其至多260 μ g, 尤其至多265 μ g, 尤其至多270 μ g, 尤其至多275 μ g, 尤其至多280 μ g, 尤其至多285 μ g, 尤其至多290 μ g, 尤其至多295 μ g, 尤其至多300 μ g, 尤其至多305 μ g, 尤其至多310 μ g, 尤其至多315 μ g, 尤其至多320 μ g, 尤其至多325 μ g, 尤其至多330 μ g, 尤其至多335 μ g, 尤其至多340 μ g, 尤其至多345 μ g, 尤其至多350 μ g, 尤其至多400 μ g, 尤其至多450 μ g, 尤其至多500 μ g, 或至多540 μ g。

[0048] 在另一实施方案中, 在治疗期间授予的剂量为50至500 μ g, 尤其是50至100 μ g, 或者是100至150 μ g, 或者是150至200 μ g, 或者是200至250 μ g, 或者是250至300 μ g, 或者是300至350 μ g, 或者是350至400 μ g, 或者是400至450 μ g, 或者是450至500 μ g, 或500至540 μ g。

[0049] 在任何治疗期间, 聚乙二醇化第I型干扰素可以固定剂量投药, 代表每一次皆授予相同剂量, 或仅有最微小的差异(如剂量变异或偏差小于10%, 尤其是小于5%, 尤其是小于1%)。此外, 可在治疗期间以规律间隔授予不同剂量。例如, 干扰素可于某段期间以规律间隔特定剂量投药, 之后其可以相同规律间隔的不同剂量(高于或低于第一次投药)投药。

[0050] 该个体可为之前未经干扰素治疗者, 或已经某一剂量(如12.5、15、18.75或25 μ g)的第I型干扰素, 每周一次或每二周一次投药。

[0051] 以规律间隔授予聚乙二醇化第I型干扰素、可用于治疗骨髓增生疾病(MPD)、选自于骨髓增生性肿瘤(MPN)、特别选自慢性骨髓性白血病、BCR-ABL1阳性、慢性嗜中性白血病、真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化、原发性血小板增多症、非特定的慢性嗜酸性粒细胞性白血病、肥大细胞增多症、无法分类的骨髓增生性肿瘤; 与粒细胞和嗜酸性粒细胞及PDGFRA、PDGFRB或FGFR1异常相关的骨髓与淋巴瘤, 特别是与PDGFRA重排相关的骨髓与淋巴瘤、与PDGFRB重排相关的骨髓与淋巴瘤、与FGFR1异常相关的骨髓与淋巴瘤; 骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN), 特别是慢性粒细胞白血病、非典型慢性粒细胞白血病、BCR-ABL1阴性、青少年粒细胞白血病、临时实体: 难治性贫血伴随环形铁粒幼细胞和血小板增多症; 骨髓增生异常症候群(MDS), 特别是难治性贫血细胞减少伴随未分类发育不良、难治性贫血、难治性粒细胞减少、难治性血小板减少症、难治性贫血伴随环形铁粒幼细胞、难治性贫血细胞减少伴随多系发育异常、难治性贫血伴随原始细胞过多、骨髓增生异常症候群伴随单独del(5q)、无法分类的骨髓增生异常症候群、儿童骨髓增生异常症候群; 急性骨髓性白血病与相关肿瘤, 特别是急性骨髓性白血病伴随复发性基因异常、AML伴随t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, AML伴随inv(16)(p13.1q22)或t(16;16)(p13.1;q22); CBF β -MYH11, APL伴随t(15;17)(q22;q12); PML-RARA, AML伴随t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL, AML伴随t(6;9)(p23;q34); DEKNUP214, AML伴随inv(3)(q21q26.2)或t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1, AML(巨核细胞)伴随t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1、急性髓性白血病伴随骨髓发育不良相关变化、与治疗相关的骨髓瘤、急性骨髓性白血病, 不另外指明、AML伴随最小分化、AML伴随未成熟化、AML伴随成熟化、急性单核细胞白血病、急性单核母细胞/单核细胞白血

病、急性红细胞性白血病、纯红细胞性白血病、红细胞性白血病、红细胞/粒细胞、急性巨核细胞白血病、急性嗜碱细胞白血病、急性全骨髓增生骨髓纤维化、骨髓瘤，与唐氏症相关的骨髓增生、短暂异常骨髓形成、与唐氏症相关的骨髓性白血病、急浆细胞样树突细胞瘤；不明谱系急性白血病，特别是急性未分化型白血病、混合表型急性白血病伴随t(9;22)(q34;q11.2)；BCR-ABL1，混合表型急性白血病伴随t(v;11q23)；MLL重排，混合表型急性白血病、B-骨髓，NOS，混合表型急性白血病、T-骨髓，NOS，B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤，尤其是B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤，NOS，B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤伴随复发性基因异常、B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤伴随t(9;22)(q34;q11.2)；BCR-ABL 1、B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤伴随t(v;11q23)；MLL重排、B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤伴随t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)、B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤伴随超二倍体、B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤伴随亚二倍体、B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤伴随t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH、B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤伴随t(1;19)(q23;p13.3)；TCF3-PBX1。

[0052] 在一实施方案中，该个体患有骨髓增生疾病，如骨髓纤维化、真性红细胞增多症，或原发性血小板增多症。

[0053] 有需要的个体可以聚乙二醇化第I型干扰素治疗，使用某一药剂方案一段期间，之后转换为不同的药剂方案。

[0054] 更特别的是，授予有需要的个体50至540 μ g剂量的聚乙二醇化第I型干扰素，于第一治疗期间以第一规律间隔投药，该第一间隔为1至4周(如1、2、3或4周)，以及之后，授予有需要的个体50至540 μ g剂量的聚乙二醇化第I型干扰素，于第二治疗期间以第二规律间隔投药，该第二间隔至少3周(如3、4、5、6、7或8周)。

[0055] 对于聚乙二醇化第I型干扰素药剂方案有良好反应的个体，可转换为另一方案，其中干扰素以较低剂量或较长间隔投药，或两方案皆采用。

[0056] 在一实施方案中，在第二治疗期间的每一特定期间(如1周、2周、4周、1个月或2个月)，聚乙二醇化第I型干扰素投至个体的总量低于(如较低20%、30%、40%、45%、50%或更多)在第一治疗期间的每一特定期间。例如，在第二治疗期间的每月干扰素投药总量可低于(如较低20%、30%、40%、45%、50%或更多)在第一治疗期间的每月干扰素投药总量。

[0057] 在第一治疗期间授予的剂量与在第二治疗期间授予的剂量可相同，但间隔不同。或者，在第二治疗期间授予的剂量可低于在第一治疗期间授予的剂量。

[0058] 该第一治疗期间与第二治疗期间可分别为至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多个月(如2、3或更多年)。

[0059] 该第一治疗期间可持续至个体显示出对于该治疗有良好反应。个体是否对于该治疗有良好反应，可由熟习此技术领域者，以技术上可接受的标准决定。

[0060] 在一实施方案中，该个体转换为第二治疗方案，当他或她出现(i)至少一项血液学参数正常化，及/或(ii) JAK2V617F等位基因负担降低至少50%。

[0061] 特别的是，由于转换为第二治疗方案，可使JAK2V617F等位基因负担进一步降低，其中该治疗间隔为3至8周。更特别的是，该JAK2V617F等位基因负担的降低可为60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%，或至多99%，特别是在1、2或更多年的治疗期间。

[0062] 血液学参数“正常化，”当其值被认为足以减轻疾病相关的不良事件(例如，血栓形成或贫血)，或其减轻个体的风险时。血容比、白血球数目(WBC)或血小板数目为示范性血液

学参数。血容比小于45% (前两个月未进行静脉切开术)、血小板数目小于 $400 \times 10^9/L$ 和白血球数目小于 $10 \times 10^9/L$,每一个皆可视为正常化的血液学参数。

[0063] 其他良好反应的指标可包括正常脾大小 (经由超音波测量)、无任何血栓栓塞事件,以及静脉切开术需求降低至少50%。

[0064] 若个体在第二治疗方案下持续出现良好反应,则该个体可转换为另一方案,其进一步降低聚乙二醇化第I型干扰素的投药频率或剂量 (或二者皆是)。

[0065] 以下的具体实施例应解释为仅用于说明,而非以任何方式限制本揭示的其余部分。毋需进一步详细说明,一般相信本领域的技术人员能够基于本文描述而利用本发明至其最大限度。本文引用的所有文献皆完整并入本案。

[0066] 实施例1

[0067] AOP2014/P1101为下一代长效型聚乙二醇化IFN- α -2b,主要仅由一种异构物组成,与其他市售的聚乙二醇化干扰素不同。

[0068] 研究设计

[0069] 第I/II期单臂剂量递增研究,使用世代延伸,包括51位患有PV的病患,其未经细胞减量手术 (cytoreduction therapy *naïve*) 或预处理。AOP2014/P1101是皮下投药,剂量范围为50-540 μ g每二周。主要目标是定义出最大耐受剂量,以及观察长期安全性与血液参数正常化和分子异常化的药效。

[0070] 对于治疗反应良好并参与研究超过一年的病患,转换为“每四周一次”的调整行程。研究药物的剂量在转换后必须保持不变,导致总药剂暴露量减少 (大约一半)。此转换成果于此呈现。

[0071] 结果

[0072] 在转换选项之前,病患依据第II期投药规定每二周投药一次 (期间A-暴露期间中位数为34周,平均每月剂量为484 μ g)。33位病患每二周投药一次超过一年 (期间B-暴露期间中位数为12周,平均每月剂量为413 μ g),显示治疗有帮助,是评估为适于转换。之后28位病患转换为每四周一次行程 (期间C-暴露期间中位数为42周,平均每月剂量为221 μ g)。9位病患在转换后的剂量为100 μ g或更低。参与病患的基础特征如表1所示。

[0073] 表1:基础信息

参数	数值
安全性族群, 病患数(所有接受治疗者)	51
参与试验的年龄, 岁, 中位数(最小值-最大值)	56 (35-82)
男性, n (%)	31 (61%)
脾肿大 (长度>12cm, 于超声波检查), 病患数 (%)	31 (61%)
超声波上的脾长度, 中位数, cm (最小值-最大值)	13.1 (8.0-22.0)
筛选前3个月进行静脉切开术的患者, n (%)	31 (61%)
筛选前3个月进行静脉抽血的数目, 中位数(范围)	2 (1-8)
参与试验前的PV病史, 月, 中位数(Q1-Q3)	17.0 (3.6-68.8)
治疗史上的主要心血管事件, 病患数(%)	11 (22%)
预处理HU, 病患数 (%)	17 (33%)
[0074] Hct, %, 中位数(最小值-最大值)	44.8 (36.9-53.8)
血小板, G/L, 中位数(最小值-最大值)	429 (148-1016)
WBC, G/L, 中位数(最小值-最大值)	11.1 (4.7-30.9)
JAK2V617F-阳性	100%
%V617F等位基因负担, 中位数(最小值-最大值)	41% (2%- 100%)
安全族群, 病患数	51
参与第 I 期	25
参与第 II 期	26
追踪期间, 周, 中位数(最小值-最大值)	80 (4-170)
治疗期间的可评估病患> 1年	30
经目前比较分析的各臂	
期间A, 2-周方案: 所有病患, 排除在18周前中断者(V5)	45
[0075] 期间B, 2-周方案 - 为了目的而维持: 完成一年治疗且适于转换但在某段期间并未转换	33
期间C, 4-周方案: 所有转换为4周行程的病患	28

[0076] 注意: 同一患者如果未立即转换, 但在第1年后仍然在维持2周行程, 之后转换为4周行程, 可能会在参与期间内被计数两次

[0077] 转换后, 血液学参数正常化, 并在一年治疗后维持稳定, 且可能继续维持(血容比, 中位数, %-期间A: 43, 期间B: 43, 期间C: 42; WBC, 中位数, G/l-期间A: 6.1, 期间B: 5.9, 期间

C:5.7;血小板,中位数,G/1-期间A:246,期间B:211,期间C:204)。

[0078] 在转换之后,大多数患者的脾长度在正常范围内保持稳定(平均值,单位cm-期间A:11.4,期间B:8.3,期间C:10.3)。

[0079] 最好的个体反应为完全反应,在期间A有42%的病患维持,在期间B有55%的病患维持,在期间C有67%的病患维持,而对于部分血液学反应者,其结果分别为60%、71%与67%。分子反应会随着时间不断改善,在期间A有31%的病患维持最佳,在期间B有42%的病患维持最佳,在期间C有75%的病患维持最佳。降低施加频率和总暴露剂量,可使所有与药物相关的不良事件发生率下降,从0.17/0.09(期间A)与0.3/0.09(期间B),下降至0.08/0.03(期间C)(以每位病患每周暴露的不良事件平均值[AE]测量)。

[0080] 在转换为4周方案前后,任一血液学反应的维持示于图1与表2。

[0081] 表2:在三比较臂间的任一血液学反应的维持

[0082]	4周 vs. 2周 p (McNemar)=0.782		2周		
			未维持	维持	总数
	4周	未维持	3 10.7%	6 21.4%	9 32.1%
		维持	7 25.0%	12 42.9%	19 67.9%
	总数	10 35.7%	18 64.3%	23 100.0%	
[0083]	4周 vs. 2周-维持 p (McNemar)=0.564		2周 - 维持		
			未维持	维持	总数
	4周	未维持	3 11.5%	5 19.2%	8 30.8%
		维持	7 26.9%	11 42.3%	18 69.2%
	总数	10 38.5%	16 61.5%	26 100.0%	

[0084] 在转换为4周方案前后,任一分子反应的维持示于图2与表3。

[0085] 表3:在三比较臂间的任一分子反应的维持

4周 vs. 2周 p (McNemar)=0.020		2周		
		未维持	维持	总数
4周	未维持	4 14.3%	3 10.7%	7 25.0%
	维持	12 42.9%	9 32.1%	21 75.0%
	总数	16 57.1%	12 42.9%	28 100.0%
4周 vs. 2周-维持 p (McNemar)=0.052		2周 - 维持		
		未维持	维持	总数
4周	未维持	4 15.4%	3 11.5%	7 26.9%
	维持	10 38.5%	9 34.0%	19 73.1%
	总数	14 53.8%	12 46.2%	26 100.0%

[0087] 在前瞻性研究中默认终点的数据显示,在先前每二周治疗一次有反应病患中,进一步降低AOP2014/P1101投药频率至每四周一次的可行性。降低注射频率并未与缺乏反应有关,但明显增进耐受性。最后,个体中JAK2等位基因负担的持续降低,表示干扰素暴露期间,而非剂量,对于降低分子反应相当重要。上述发现说明对于PV的干扰素- α -相关效应为多效性(如诱发免疫监测),其可于AOP2014/P1101较低量时持续维持。

[0088] 实施例2

[0089] 第I/II期单臂剂量递增研究,使用世代延伸,包括至少30位患有原发性血小板增多症的病患,其未经细胞减量手术(cytoreduction therapy naïve)或预处理。AOP2014/P1101是皮下投药,剂量范围为50-540 μ g每二周。主要目标是定义出最大耐受剂量,以及观察长期安全性与血液参数正常化和分子异常化的药效。

[0090] 转换为“每四周一次”行程的选项,是针对治疗反应良好并参与研究超过一年的病患进行。每二周投药一次超过一年,并显示治疗有帮助的病患,是评估为适于转换。之后病患转换为每四周投药一次行程。研究药物的剂量在转换后维持不变,导致总药剂暴露量减少(大约一半)。

[0091] 其他实施方案

[0092] 在本说明书中揭示的所有特征可以任何组合进行结合。在本说明书中揭示的每个特征可经相同、等效或类似目的的替代特征取代。因此,除非明确声明,否则揭示的每个特征仅为一系列等效或类似特征的一实施例。

[0093] 从上面的描述,本领域的技术人员可容易地确定所描述实施方案的必要特征,在不脱离其精神和范围的前提下,可以进行实施方案的各种改变和修饰,以使其适合各种用途和条件。因此,其它实施方案亦包含于申请专利范围内。

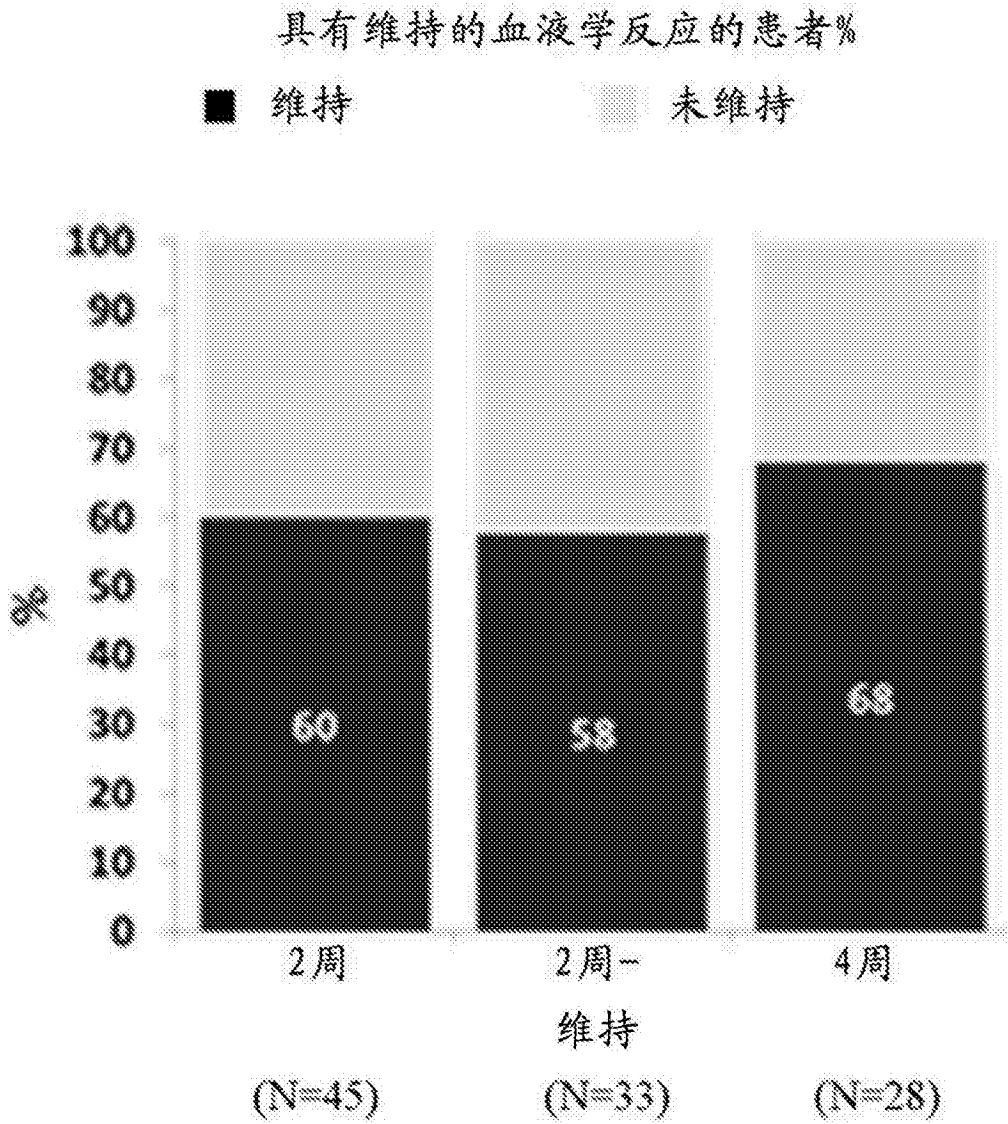


图1

具有维持的分子反应的患者%

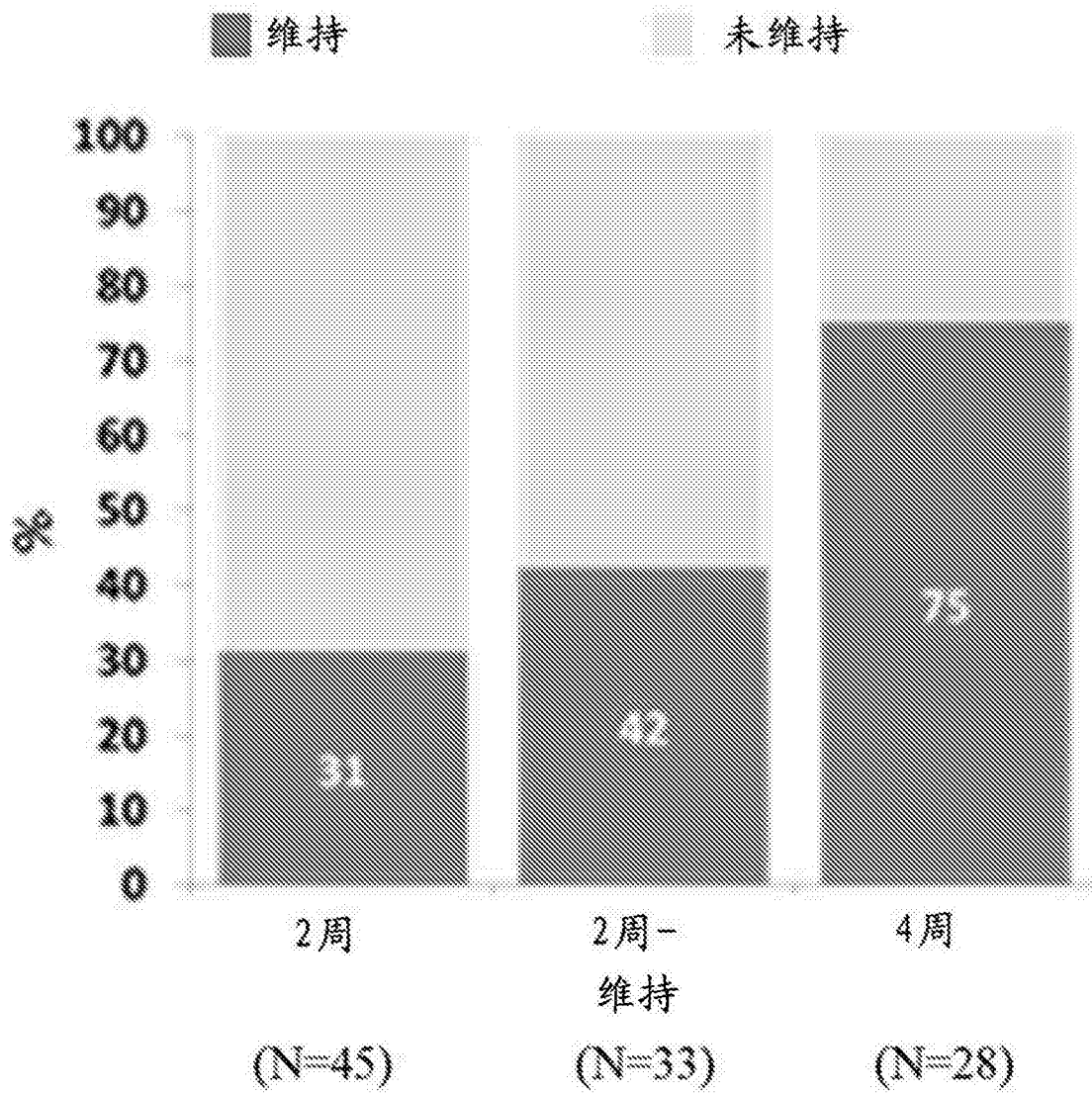


图2