



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103260624 B

(45) 授权公告日 2015.06.03

(21) 申请号 201180060414.8

(22) 申请日 2011.12.06

(30) 优先权数据

61/420,742 2010.12.07 US

61/542,996 2011.10.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013.06.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/063460 2011.12.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/078591 EN 2012.06.14

(73) 专利权人 泰华制药工业有限公司

地址 以色列佩塔迪克瓦

(72) 发明人 诺拉·塔克斯克 丹·巴-佐哈尔

迪娜·科夫勒

(74) 专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限公司

公司 31224

代理人 刘粉宝

(51) Int. Cl.

A61K 31/47(2006.01)

(56) 对比文件

W0 2007146248 A2, 2007.12.21, 摘要, 说明书第1-2页, 权利要求1, 30.

W0 2007146248 A2, 2007.12.21, 摘要, 说明书第1-2页, 权利要求1, 30.

US 20090081259 A1, 2009.03.26, 摘要, 说明书199段.

US 07560100 B, 2009.07.14, 说明书第1, 5, 6, 23 栏, 权利要求37.

US 20090148462 A1, 2009.06.11, 摘要, 说明书52段.

审查员 李钢

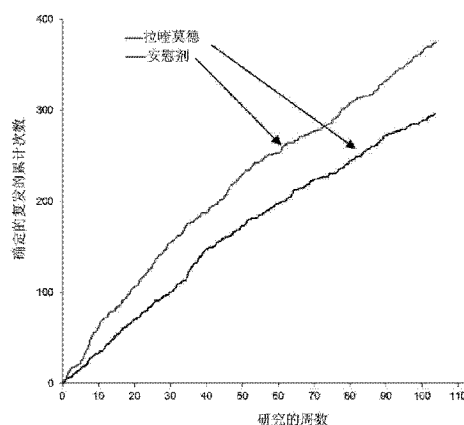
权利要求书3页 说明书46页 附图4页

(54) 发明名称

拉喹莫德用于在多发性硬化症患者中减少疲劳、改善功能状态和改善生活品质的用途

(57) 摘要

本发明提供减少或抑制多发性硬化症人类患者疲劳水平的进展、改善或抑制多发性硬化症人类患者功能状态的退化及改善或抑制多发性硬化症人类患者一般健康状况的退化的方法,所述方法包含向所述人类患者经口授予拉喹莫德或其药学上可接受的盐。本发明还提供一种向人类个体提供神经保护的方法,所述方法包含向所述人类个体经口授予拉喹莫德或其药学上可接受的盐。



1. 拉喹莫德 (laquinimod) 或其药学上可接受的盐在制备用于减少或抑制多发性硬化症人类患者疲劳水平的进展的药物中的用途, 其中所述药物经制备用于经口投予持续超过 24 周的时间。

2. 如权利要求 1 所述的用途, 其中所述患者是复发缓解型多发性硬化症的人类患者。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的用途, 其中所述罹患疲劳的患者是通过他或她的修改的疲劳影响量表 (MFIS) 分数评估。

4. 如权利要求 3 所述的用途, 与未接受所述拉喹莫德治疗的患者相比, 用于使所述人类患者的 MFIS 分数降低。

5. 如权利要求 3 或 4 所述的用途, 与所述拉喹莫德治疗开始时的所述患者相比, 用于使所述人类患者的 MFIS 分数降低。

6. 如权利要求 4 或 5 所述的用途, 用于所述 MFIS 分数在拉喹莫德治疗开始的 24 个月内降低。

7. 拉喹莫德或其药学上可接受的盐在制备用于改善或抑制多发性硬化症人类患者功能状态的退化的药物中的用途, 所述罹患功能状态的退化的多发性硬化症人类患者是通过他或她的简短形式的一般健康状况调查 (SF-36) 个体报告的问卷分数评估, 其中所述药物经制备用于经口投予持续超过 24 周的时间。

8. 如权利要求 7 所述的用途, 其中所述患者是复发缓解型多发性硬化症的人类患者。

9. 如权利要求 7 所述的用途, 与未接受所述拉喹莫德治疗的患者相比, 用于使所述人类患者的 SF-36 分数降低。

10. 如权利要求 7 所述的用途, 与所述拉喹莫德治疗开始时的所述患者相比, 用于使所述人类患者的 SF-36 分数降低。

11. 如权利要求 9 或 10 所述的用途, 用于使所述患者的 SF-36 心理方面总分 (MSC) 降低。

12. 如权利要求 9 到 11 中任一权利要求所述的用途, 用于使所述患者的 SF-36 身体方面总分 (PSC) 降低。

13. 如权利要求 9 到 12 中任一权利要求所述的用途, 用于使所述 SF-36 分数在拉喹莫德治疗开始的 24 个月内降低。

14. 拉喹莫德或其药学上可接受的盐在制备用于改善或抑制多发性硬化症人类患者一般健康状况的退化的药物中的用途, 所述罹患一般健康状况的退化的多发性硬化症人类患者是通过他或她的 EQ-5D 标准化问卷分数评估, 其中所述药物经制备用于经口投予持续超过 24 周的时间。

15. 如权利要求 14 所述的用途, 其中所述患者是复发缓解型多发性硬化症的人类患者。

16. 如权利要求 14 所述的用途, 与未接受所述拉喹莫德治疗的患者相比, 用于使所述人类患者的 EQ-5D 分数增加。

17. 如权利要求 16 所述的用途, 与所述拉喹莫德治疗开始时的所述患者相比, 用于使所述人类患者的 EQ-5D 分数增加。

18. 如权利要求 16 或 17 所述的用途, 用于使所述 EQ-5D 分数在拉喹莫德治疗开始的 24 个月内增加。

19. 如权利要求 1 到 18 中任一权利要求所述的用途, 其中所述药物经制备用于每天投予且包括 0.3-0.9mg 拉喹莫德。

20. 如权利要求 19 所述的用途, 其中所述药物包括 0.6mg 拉喹莫德。

21. 如权利要求 1 到 20 中任一权利要求所述的用途, 其中所述拉喹莫德是拉喹莫德钠。

22. 拉喹莫德或其药学上可接受的盐在制备用于向人类个体提供神经保护的药物中的用途, 其中所述药物经制备用于经口投予。

23. 如权利要求 24 所述的用途, 其中所述药物经制备用于每天投予且包括多于 0.6mg 拉喹莫德。

24. 如权利要求 22 所述的用途, 其中所述药物经制备用于每天投予且包括少于 0.6mg 拉喹莫德。

25. 如权利要求 22 所述的用途, 其中药物经制备用于以多于每天一次的频率投予。

26. 如权利要求 22 所述的用途, 其中所述药物经制备用于以少于每天一次的频率投予。

27. 如权利要求 22 到 26 中任一权利要求所述的用途, 其中所述个体罹患进行性形式的多发性硬化症。

28. 如权利要求 22 到 26 中任一权利要求所述的用途, 其中所述个体未患复发缓解型多发性硬化症。

29. 如权利要求 22 到 28 中任一权利要求所述的用途, 其中所述个体未患胰岛素依赖型糖尿病、全身性红斑狼疮、狼疮肾炎、狼疮关节炎、类风湿性关节炎、发炎性肠病、克隆氏病 (crohn's disease)、牛皮癣、发炎性呼吸病症、动脉粥样硬化、中风、阿尔茨海默氏症 (Alzheimer's disease) 或 BDNF 相关性疾病。

30. 如权利要求 22 到 29 中任一权利要求所述的用途, 其中所述个体正经历复发发作。

31. 如权利要求 24 到 30 中任一权利要求所述的用途, 其中所述个体是不能走动的。

32. 如权利要求 24 到 31 中任一权利要求所述的用途, 其中所述个体具有大于 5.5 的换算的库茨科 (Kurtzke) EDSS 分数。

33. 如权利要求 24 到 32 中任一权利要求所述的用途, 其中所述个体未曾经历以下任一者:

a) 在拉喹莫德治疗开始前的 12 个月中至少一次有记录的复发;

b) 在拉喹莫德治疗开始前的 24 个月中至少两次有记录的复发; 或

c) 在拉喹莫德治疗开始前的 12 个月与 24 个月之间一次有记录的复发, 以及在拉喹莫德治疗开始前的 12 个月内所执行的 MRI 中至少一个有记录的 T₁-Gd 增强的病变。

34. 如权利要求 22 到 33 中任一权利要求所述的用途, 其中所述个体从拉喹莫德治疗开始前的首发症状起具有不到 6 个月的疾病持续时间。

35. 如权利要求 22 到 34 中任一权利要求所述的用途, 其中所述个体不到 18 岁或超过 55 岁。

36. 如权利要求 22-35 中任一权利要求所述的用途, 用于减少神经元功能障碍、神经元损伤、神经元退化或神经元细胞凋亡。

37. 如权利要求 36 所述的用途, 用于减少中枢神经系统中的神经元功能障碍、减少中枢神经系统中的神经元损伤、减少中枢神经系统中的神经元退化或减少中枢神经系统中的

神经元细胞凋亡。

拉喹莫德用于在多发性硬化症患者中减少疲劳、改善功能状态和改善生活品质的用途

[0001] 本申请案要求 2010 年 12 月 7 日申请的美国临时申请第 61/420,742 号和 2011 年 10 月 4 日申请的美国临时申请第 61/542,996 号的权益,各申请的全部内容据此以引用的方式并入本文中。

[0002] 在本申请案通篇,各种公开文献都是通过第一著者和发表年份来提及的。对于这些公开文献的完整引用呈现在参考文献部分中。参考文献部分中所引用的公开文献的公开内容据此以全文引用的方式并入本申请中,以便更完整地描述截至本文所述的本发明的日期为止的技术现状。

技术领域

[0003] 无

背景技术

[0004] 多发性硬化症 (MS) 是一种影响了全世界超过一百万人的神经病。它是引起年轻和中年成人神经失能的最常见原因,并且对个体和其家人、朋友及负责健康护理的人造成重大的身体、心理、社会 and 财政影响。(EMEA 指南,2006)

[0005] 普遍认为,MS 是由可能由感染引发的某种自体免疫过程加上遗传倾向性所介导。它是一种损伤中枢神经系统 (CNS) 的髓磷脂的慢性发炎性病况。MS 发病机理的特征在于,自体反应性 T 细胞从针对髓磷脂抗原的循环浸润到 CNS 中。(比亚特马尔 (Biartmar),2002) 除 MS 的发炎阶段之外,轴突损失也在疾病过程的早期出现,并且范围会随时间扩大,导致后续发生进行性、永久性神经功能缺损并且经常导致重度残疾。(诺伊豪斯 (Neuhaus),2003) 与此疾病相关的症状包括疲劳、强直、共济失调、虚弱、膀胱和肠紊乱、性功能障碍、疼痛、震颤、突发性表现、视觉障碍、心理问题和认知功能障碍。(EMEA 指南,2006)

[0006] 各种 MS 疾病阶段和 / 或类型描述于 多发性硬化症治疗学 (Multiple Sclerosis Therapeutics) 中。(邓茨 (Duntiz),1999) 其中,复发缓解型多发性硬化症 (RRMS) 是在最初诊断时最常见的形式。许多患有 RRMS 的个体最初经历 5-15 年的复发缓解过程,然后发展为继发进展型 MS (SPMS) 疾病过程。复发是由炎症和脱髓鞘引起,而神经传导的恢复和缓解伴随有炎症消退、脱髓鞘轴突上钠通道的再分配和髓鞘再生。(诺伊豪斯,2003 ;诺斯沃西 (Noseworthy),2000)

[0007] 在 2001 年 4 月,与美国国家 MS 学会 (National MS Society of America) 关联的国际专家组介绍了多发性硬化症的诊断准则。这些准则后来称为麦克唐纳准则 (McDonald Criteria)。麦克唐纳准则利用了 MRI 技术并且旨在代替波塞尔准则 (Poser Criteria) 和更早的舒马赫准则 (Schumacher Criteria)。(麦克唐纳 (McDonald),2001) 麦克唐纳准则在 2005 年 3 月由国际专家组进行了修订。(波尔曼 (Polman),2005)

[0008] 在 MS 的复发阶段用疾病缓解疗法进行干预被认为能减少和 / 或防止神经退化累积。(霍菲尔德 (Hohlfeld),2000 ;德斯特凡诺 (De Stefano),1999) 当前存在六种被批准用

于复发性 MS (RMS) (包括 RRMS 和 SPMS) 的疾病缓解药物。(疾病缓解药物手册 (The Disease Modifying Drug Brochure), 2006) 这些药物包括干扰素 β 1-a (Avonex[®] 和 Rebif[®])、干扰素 β 1-b (Betaseron[®])、醋酸格拉替雷 (glatiramer acetate) (Copaxone[®])、米托蒽醌 (mitoxantrone) (Novantrone[®]) 和那他珠单抗 (natalizumab) (Tysabri[®])。其中大多数被认为可充当免疫调节剂。米托蒽醌和那他珠单抗被认为可充当免疫抑制剂。然而, 其各自的作用机制仅得到部分阐明。免疫抑制剂或细胞毒性剂被用于常规疗法失败之后的一些个体中。然而, 由这些药剂诱导的免疫反应的变化与 MS 的临床功效之间的关系远未得到确定。(EMA 指南, 2006)

[0009] 其它治疗方法包括对症治疗, 意思是指用以改善由疾病造成的症状的所有疗法 (EMA 指南, 2006); 和用皮质类固醇进行的急性复发的治疗。虽然类固醇不能长时间影响 MS 的过程, 但对于一些个体, 它们可减小发作的持续时间和严重程度。

[0010] 拉喹莫德 (Lacquinimod)

[0011] 拉喹莫德钠是一种具有高口服生物可用性的新颖合成化合物, 已提出将其作为口服制剂用于治疗 MS。(波尔曼, 2005; 桑德伯格-沃尔海姆 (Sandberg-Wollheim), 2005)

[0012] 研究显示, 拉喹莫德减少复发性 MS 中活动性 MRI 病变的发生。(波尔曼, 2005) 然而, 单独 MRI 脑病变减少的临床重要性仍然不确定。尽管 MRI 病变在一些研究中被用作主要结果量度, 但其它研究已提出, RRMS 患者的 MRI 异常与临床疾病活动性之间的相关性较弱, 并且这种量度应被用作次要结果而非作为临床反应的替代标志。(拉迪克 (Rudick), 1999; 三木 (Miki), 1999; 巴尔克霍夫 (Barkhof), 1999) 此外, 根据药品监管机构, 例如欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA), 尚未证明 MRI 结果与临床结果之间的相关性强到足以接受 MRI 结果作为关键研究中得到验证的替代终点。因此, 根据 EMA, 临床试验的相关功效参数是残疾的累积与复发率 (对于 RRMS)。(EMA 指南, 2006) 因此, 复发率和残疾进展是目前公认的 RRMS 治疗有效性的指标, 但对于拉喹莫德, 早先未曾确定这些指标。

[0013] EMA MS 临床试验指南还说明, RRMS 的年复发率通常较低, 并且一般经历多年进展成残疾。因此, 用旨在缓解疾病过程的产品进行的验证性研究应大规模长时间进行, 以足以有相当大比例的患者经历复发或显示残疾进展。两年被认为是证实功效的最短持续时间。(EMA 指南, 2006)

[0014] 此外, 关于用于 MS 治疗的拉喹莫德的有效剂量, 现有文献得到不同结论。一项研究中显示, 每天 0.3mg 的口服剂量减少复发性 MS (包括 RRMS 和 SPMS) 中活动性 MRI 病变的发生 (波尔曼, 2005), 而另一项研究显示相同剂量与安慰剂相比既无 MRI 也无临床作用 (科米 (Comi), 2007)。

发明内容

[0015] 本发明提供一种减少或抑制多发性硬化症人类患者疲劳水平的进展的方法, 所述方法包含向人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐, 以便由此减少或抑制多发性硬化症人类患者疲劳水平的进展。

[0016] 本发明也提供一种改善或抑制多发性硬化症人类患者功能状态的退化的方法, 所述方法包含向人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐, 以便由此改善或抑制多发性硬化症人类患者功能状态的退化。

[0017] 本发明还提供一种改善或抑制多发性硬化症人类患者一般健康状况的退化的方法,所述方法包含向人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便由此改善或抑制多发性硬化症人类患者一般健康状况的退化。

[0018] 本发明还提供一种向人类个体提供神经保护的方法,所述方法包含向人类个体经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便由此向人类个体提供神经保护。

附图说明

[0019] 图 1:ALLEGRO 结果 - 确定的复发的累计次数 :拉喹莫德和安慰剂治疗的患者随时间的确定的复发的次数。

[0020] 图 2:ALLEGRO 结果 - 达到 3 个月的确定的残疾进展的时间 :有关拉喹莫德和安慰剂治疗的患者的 3 个月确定的 EDSS 进展的风险的存活曲线。

[0021] 图 3:ALLEGRO 结果 -GdE 病变的数目 :在基线、12 个月和 24 个月时 GdE 病变的数目及 24 个月时的累计数目。

[0022] 图 4:ALLEGRO 结果 - 脑体积变化百分比 :拉喹莫德和安慰剂治疗的患者的脑体积变化百分比。

具体实施方式

[0023] 本发明提供一种减少或抑制多发性硬化症人类患者疲劳水平的进展的方法,所述方法包含向人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便由此减少或抑制多发性硬化症人类患者疲劳水平的进展。在一个实施例中,患者是复发缓解型多发性硬化症的人类患者。

[0024] 在一个实施例中,通过患者的修改的疲劳影响量表 (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS) 分数来评估疲劳水平。在另一个实施例中,与未接受拉喹莫德治疗的患者相比,投予拉喹莫德使人类患者的 MFIS 分数降低。在另一个实施例中,与拉喹莫德治疗开始时的患者相比,投予拉喹莫德使人类患者的 MFIS 分数降低。在又一个实施例中,MFIS 分数在拉喹莫德治疗开始的 24 个月内降低。

[0025] 本发明也提供一种改善或抑制多发性硬化症人类患者功能状态的退化的方法,所述方法包含向人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便由此改善或抑制多发性硬化症人类患者功能状态的退化。在一个实施例中,患者是复发缓解型多发性硬化症的人类患者。

[0026] 在一个实施例中,通过患者的简短形式的一般健康状况调查 (Short-Form GeneralHealth survey ;SF-36) 个体报告的问卷分数来测量患者的功能状态。在另一个实施例中,与未接受拉喹莫德治疗的患者相比,投予拉喹莫德使人类患者的 SF-36 分数降低。在另一个实施例中,与拉喹莫德治疗开始时的患者相比,投予拉喹莫德使人类患者的 SF-36 分数降低。在另一个实施例中,患者的 SF-36 心理方面总分 (mental component summaryscore, MSC) 降低。在另一个实施例中,患者的 SF-36 身体方面总分 (physical componentsummary score,PSC) 降低。在又一个实施例中,SF-36 分数在拉喹莫德治疗开始的 24 个月内降低。

[0027] 本发明还提供一种改善或抑制多发性硬化症人类患者一般健康状况的退化的方

法,所述方法包含向人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便由此改善或抑制多发性硬化症人类患者一般健康状况的退化。在一个实施例中,患者是复发缓解型多发性硬化症的人类患者。

[0028] 在一个实施例中,通过患者的 EQ-5D 标准化问卷分数来评估患者的一般健康状况。在另一个实施例中,与未接受拉喹莫德治疗的患者相比,投予拉喹莫德使人类患者的 EQ-5D 分数增加。在另一个实施例中,与拉喹莫德治疗开始时的患者相比,投予拉喹莫德使人类患者的 EQ-5D 分数增加。在又一个实施例中, EQ-5D 分数在拉喹莫德治疗开始的 24 个月内增加。

[0029] 在一个实施例中,以 0.3-0.9mg 拉喹莫德的日剂量投予拉喹莫德。在另一个实施例中,以 0.6mg 拉喹莫德的日剂量投予拉喹莫德。在另一个实施例中,以拉喹莫德钠形式投予拉喹莫德。在又一个实施例中,投药持续超过 24 周的时间。

[0030] 本发明还提供一种向人类个体提供神经保护的方法,所述方法包含向人类个体经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便由此向人类个体提供神经保护。

[0031] 在一个实施例中,以多于 0.6mg 拉喹莫德的日剂量投予拉喹莫德。在另一个实施例中,以少于 0.6mg 拉喹莫德的日剂量投予拉喹莫德。在另一个实施例中,以多于每天一次的频率投予拉喹莫德。在另一个实施例中,以少于每天一次的频率投予拉喹莫德。

[0032] 在一个实施例中,个体罹患进行性形式的多发性硬化症。在另一个实施例中,个体未患复发缓解型多发性硬化症。在另一个实施例中,个体未患胰岛素依赖型糖尿病、全身性红斑狼疮、狼疮肾炎、狼疮关节炎、类风湿性关节炎、炎性肠病、克隆氏病 (crohn' s disease)、牛皮癣、炎性呼吸病症、动脉粥样硬化、中风、阿尔茨海默氏症 (Alzheimer' s disease) 或 BDNF 相关性疾病。

[0033] 在一个实施例中, BDNF 相关性疾病是帕金森氏病 (Parkinson' s disease)、亨廷顿氏症 (Huntington' s disease)、肌萎缩性侧索硬化、抑郁症、焦虑症、色素性视网膜炎、勃起功能障碍、记忆障碍、雷特综合症 (Rett syndrome)、阿尔茨海默氏症、两极型病症或急性躁狂。在另一个实施例中,抑郁症是抑郁、癌症患者的抑郁、帕金森氏病患者的抑郁、心肌梗塞后抑郁、具有人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的患者的抑郁、亚综合征性有症状性抑郁 (subsyndromal symptomatic depression)、不育女性的抑郁、小儿抑郁、重度抑郁、单次发作的抑郁、复发性抑郁、儿童虐待诱发的抑郁、分娩后抑郁、DSM-IV 重度抑郁、难治性重度抑郁、严重抑郁、精神病性抑郁、中风后抑郁、神经病理性疼痛、躁郁症 (包括伴有混合发作的躁郁症和伴有抑郁发作的躁郁症)、季节性情感障碍、两极性抑郁 BP I、两极性抑郁 BP II 或伴有心境恶劣的重度抑郁。在又一个实施例中,焦虑症是广泛性焦虑、恐慌症、恐怖症、创伤后应激障碍、强迫症、分离性焦虑或儿童焦虑。

[0034] 在一个实施例中,个体正经历复发发作。在另一个实施例中,个体是不能走动的。在另一个实施例中,个体的换算的库茨科 EDSS 分数 (converted Kurtzke EDSS score) 大于 5.5。在另一个实施例中,个体未曾经历以下任一者 :a) 在拉喹莫德治疗开始前的 12 个月中至少一次有记录的复发 ;b) 在拉喹莫德治疗开始前的 24 个月中至少两次有记录的复发 ;或 c) 在拉喹莫德治疗开始前的 12 个月与 24 个月之间一次有记录的复发,以及在拉喹莫德治疗开始前的 12 个月内所执行的 MRI 中至少一次有记录的 T₁-Gd 增强的病变。在另一个实施例中,从拉喹莫德治疗开始前的首发症状起,个体具有不到 6 个月的疾病持续时间。

在另一个实施例中,个体不到 18 岁或超过 55 岁。

[0035] 在一个实施例中,授予拉喹莫德减少神经元功能障碍、减少神经元损伤、减少神经元退化和 / 或减少神经元细胞凋亡。在另一个实施例中,授予拉喹莫德减少中枢神经系统中的神经元功能障碍、减少中枢神经系统中的神经元损伤、减少中枢神经系统中的神经元退化和 / 或减少中枢神经系统中的神经元细胞凋亡。在又一个实施例中,授予拉喹莫德减少周边神经系统 (PNS) 中的神经元功能障碍、减少周边神经系统 (PNS) 中的神经元损伤、减少周边神经系统 (PNS) 中的神经元退化和 / 或减少周边神经系统 (PNS) 中的神经元细胞凋亡。

[0036] 本发明还提供拉喹莫德,它用于维持或降低多发性硬化症人类患者的疲劳水平,用于维持或改善多发性硬化症人类患者的功能状态,用于维持或改善多发性硬化症人类患者的一般健康状况,及用于向人类个体提供神经保护。

[0037] 本发明还提供一种降低复发缓解型多发性硬化症人类患者的复发率的方法,所述方法包含以 0.6mg 拉喹莫德的日剂量向患者经口授予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便由此降低复发率。

[0038] 在一个实施例中,复发率降低至少 30%。在另一个实施例中,复发率降低至少 70%。在一个实施例中,以拉喹莫德钠形式授予拉喹莫德。

[0039] 在一个实施例中,拉喹莫德是作为单药疗法授予以用于复发缓解型多发性硬化症。在另一个实施例中,拉喹莫德是作为辅助疗法与另一复发缓解型多发性硬化症治疗一起授予。在又一个实施例中,所述另一复发缓解型多发性硬化症治疗是授予干扰素 β 1-a、干扰素 β 1-b、醋酸格拉替雷、米托蒽醌或那他珠单抗。

[0040] 在一个实施例中,投药持续超过 24 周的时间。

[0041] 本发明还提供一种降低复发缓解型多发性硬化症人类患者在预定时期内经历确定的复发的可能性的方法,所述方法包含以 0.6mg 拉喹莫德的日剂量向患者经口授予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便由此降低复发缓解型多发性硬化症人类患者在预定时期内经历确定的复发的可能性。在一个实施例中,所述预定时期是 12 个月。在另一个实施例中,所述预定时期是 24 个月。

[0042] 在一个实施例中,与未接受拉喹莫德治疗的患者相比,复发率或复发的可能性 (风险) 降低至少 20%。在另一个实施例中,与未接受拉喹莫德治疗的患者相比,复发率或复发的可能性 (风险) 降低至少 25%。在另一个实施例中,与未接受拉喹莫德治疗的患者相比,复发率或复发的可能性 (风险) 降低至少 30%。在又一个实施例中,与未接受拉喹莫德治疗的患者相比,复发率或复发的可能性 (风险) 降低至少 70%。

[0043] 在一个实施例中,复发是需要住院或 IV 类固醇治疗的严重复发。在另一个实施例中,与未接受拉喹莫德治疗的患者相比,需要住院的患者的年复发率降低至少 20% 或至少 25%。

[0044] 本发明另外提供一种减小复发缓解型多发性硬化症人类患者的复发的严重程度或持续时间的方法,所述方法包含以 0.6mg 拉喹莫德的日剂量向患者经口授予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便由此减小复发缓解型多发性硬化症人类患者的复发的严重程度或持续时间。

[0045] 在一个实施例中,授予拉喹莫德使无复发的患者的比数增加。在另一个实施例中,

与未接受拉啞莫德治疗的患者相比,接受拉啞莫德的患者具有大约 55% 的更佳无复发比数。

[0046] 在本发明的其它实施例中,与未接受拉啞莫德治疗的患者相比,患者的年复发率在治疗的第一年降低。在一个实施例中,所述降低是至少 20%。

[0047] 在一个实施例中,与未接受拉啞莫德治疗的患者相比,患者经历严重到足以需要住院的复发的风险降低。在另一个实施例中,所述风险降低至少 20% 或至少 30%。在另一个实施例中,与未接受拉啞莫德治疗的患者相比,患者经历严重到足以需要 IV 类固醇治疗的复发的风险降低。在另一个实施例中,与未接受拉啞莫德治疗的患者相比,所述风险降低至少 20% 或至少 30%。

[0048] 本发明还提供一种改善复发缓解型多发性硬化症人类患者的生活品质和一般健康状况的方法,所述方法包含以 0.6mg 拉啞莫德的日剂量向患者经口投予拉啞莫德或其药学上可接受的盐,以便由此改善患者的生活品质和一般健康状况。

[0049] 本发明还提供一种减少复发缓解型多发性硬化症人类患者身体残疾的累积的方法,所述方法包含以 0.6mg 拉啞莫德的日剂量向患者经口投予拉啞莫德或其药学上可接受的盐,以便由此减少缓解型多发性硬化症人类患者身体残疾的累积。

[0050] 在一个实施例中,通过个体的 MS 功能复合量表 (MS Functional Composite, MSFC) 分数的进展来评估身体残疾的累积。在另一个实施例中,患者的 MSFC 分数在首次拉啞莫德治疗的 3 个月内提高。在另一个实施例中,患者的 MSFC 分数在首次拉啞莫德治疗的 6 个月内提高。在另一个实施例中,患者的 MSFC 分数在首次拉啞莫德治疗的 12 个月内提高。在另一个实施例中,患者的 MSFC 分数在首次拉啞莫德治疗的 18 个月内提高。在另一个实施例中,患者的 MSFC 分数在首次拉啞莫德治疗的 24 个月内提高。

[0051] 在一个实施例中,通过达到由库茨科扩展的残疾状态量表 (Expanded Disability Status Scale, EDSS) 分数所测量的确定的疾病进展的时间来评估身体残疾的累积。

[0052] 在一个实施例中,在投予拉啞莫德之前,患者的 EDSS 分数为 0-5.5。在另一个实施例中,确定的疾病进展是 EDSS 分数的 1 分增加。在一个实施例中,在投予拉啞莫德之前,患者的 EDSS 分数为 5.5 或更大。在另一个实施例中,确定的疾病进展是 EDSS 分数的 0.5 分增加。

[0053] 在一个实施例中,与未接受拉啞莫德治疗的患者相比,达到确定的疾病进展的时间增加至少 30%。在另一个实施例中,与未接受拉啞莫德治疗的患者相比,达到确定的疾病进展的时间增加 20-60%。在另一个实施例中,与未接受拉啞莫德治疗的患者相比,达到确定的疾病进展的时间增加 30-50%。在另一个实施例中,与未接受拉啞莫德治疗的患者相比,达到确定的疾病进展的时间增加至少 50%。

[0054] 在一个实施例中,与未接受拉啞莫德治疗的患者相比,投予拉啞莫德使患者出现确定的进展的风险降低至少 30%。在另一个实施例中,与未接受拉啞莫德治疗的患者相比,投予拉啞莫德使患者出现确定的进展的风险降低至少 35%。在另一个实施例中,与未接受拉啞莫德治疗的患者相比,投予拉啞莫德使患者出现确定的进展的风险降低至少 40%。在一个实施例中,风险降低是在首次拉啞莫德治疗的 3 个月内发生。在另一个实施例中,风险降低是在首次拉啞莫德治疗的 6 个月内发生。在另一个实施例中,风险降低是在首次拉啞

莫德治疗的 12 个月内发生。在另一个实施例中,风险降低是在首次拉喹莫德治疗的 18 个月内发生。在另一个实施例中,风险降低是在首次拉喹莫德治疗的 24 个月内发生。

[0055] 在一个实施例中,以拉喹莫德钠形式投予拉喹莫德。在一个实施例中,拉喹莫德是作为单药疗法投予以用于复发缓解型多发性硬化症。在另一个实施例中,拉喹莫德是作为辅助疗法与另一复发缓解型多发性硬化症治疗一起投予。在又一个实施例中,所述另一复发缓解型多发性硬化症治疗是投予干扰素 β 1-a、干扰素 β 1-b、醋酸格拉替雷、米托蒽醌或那他珠单抗。

[0056] 在一个实施例中,投药持续超过 24 周的时间。在本文所述任一方法的另一个实施例中,投药持续超过 36 周的时间。在本文所述任一方法的另一个实施例中,投药持续超过 48 周的时间。

[0057] 本发明还提供一种含 0.6mg 拉喹莫德的药物口服单位剂型,它用于降低复发缓解型多发性硬化症人类患者的复发率,或用于降低复发缓解型多发性硬化症人类患者在预定时期内经历确定的复发的可能性,或用于减小复发缓解型多发性硬化症人类患者的复发的严重程度或持续时间。

[0058] 本发明还提供一种含 0.6mg 拉喹莫德的药物口服单位剂型,它用于减少复发缓解型多发性硬化症人类患者身体残疾的累积。

[0059] 本发明还提供一种减少复发缓解型多发性硬化症人类患者脑萎缩的进展的方法,所述方法包含以 0.6mg 拉喹莫德的日剂量向人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便由此减少人类患者脑萎缩的进展。

[0060] 本发明还提供一种含 0.6mg 拉喹莫德的药物口服单位剂型,它用于减少复发缓解型多发性硬化症人类患者的脑萎缩。

[0061] 本发明还提供一种降低复发缓解型多发性硬化症人类患者的 MRI 监测的疾病活动性的方法,所述方法包含以 0.6mg 拉喹莫德的日剂量向人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便由此降低复发缓解型多发性硬化症人类患者的 MRI 监测的疾病活动性。

[0062] 在一个实施例中,MRI 监测的疾病活动性是 T_1 加权的影像上增强的病变的累计数目、 T_1 扫描上新低强度病变的累计数目和新 T_2 病变的累计数目。在另一个实施例中,MRI 监测的疾病活动性是 Gd 增强的病变的平均累计数目、Gd 增强的病变计数、 T_2 可见病变的变化或脑体积的变化。

[0063] 在本发明的另一个实施例中,以 0.6mg 拉喹莫德的日剂量向复发缓解型多发性硬化症人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐提高了无疾病或疾病活动性的患者的比数。在一个实施例中,与未接受拉喹莫德治疗的患者相比,无疾病的患者的比数增加至少 50%或至少 55%。在另一个实施例中,无疾病活动性的患者的比数增加至少 40%或至少 45%。

[0064] 本发明还提供一种降低复发缓解型多发性硬化症人类患者的 MRI 监测的疾病活动性的方法,所述方法包含以 0.6mg 拉喹莫德的日剂量向人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐,以便由此降低复发缓解型多发性硬化症人类患者的 MRI 监测的疾病活动性。

[0065] 在一个实施例中,MRI 监测的疾病活动性是 T_1 加权的影像上增强的病变的累计数

目、 T_1 扫描上新低强度病变的累计数目和新 T_2 病变的累计数目。在另一个实施例中, MRI 监测的疾病活动性是 Gd 增强的病变的平均累计数目、Gd 增强的病变计数、 T_2 可见病变的变化或脑体积的变化。

[0066] 本发明还提供一种含 0.6mg 拉喹莫德的药物口服单位剂型, 它用于降低复发缓解型多发性硬化症人类患者的 MRI 监测的疾病活动性。

[0067] 在本发明的另一个实施例中, 以 0.6mg 拉喹莫德的日剂量向复发缓解型多发性硬化症人类患者经口投予拉喹莫德或其药学上可接受的盐提高了无疾病或疾病活动性的患者的比数。在一个实施例中, 与未接受拉喹莫德治疗的患者相比, 无疾病的患者的比数增加至少 50% 或至少 55%。在另一个实施例中, 与未接受拉喹莫德治疗的患者相比, 无疾病活动性的患者的比数增加至少 40% 或至少 45%。

[0068] 对于前述实施例, 预期本文所公开的每一实施例可适用于其它公开的每一实施例。

[0069] 如本申请中所使用的拉喹莫德的药学上可接受的盐包括锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、锰盐、铜盐、锌盐、铝盐和铁盐。拉喹莫德的盐制剂和其制备工艺描述于例如美国专利申请公开第 2005/0192315 号和 PCT 国际申请公开第 W02005/074899 号中, 所述公开案据此以引用的方式并入本申请中。

[0070] 剂量单位可以包含单一化合物或其化合物混合物。剂量单位可以制备用于口服剂型, 例如片剂、胶囊、丸剂、粉剂和颗粒剂。

[0071] 拉喹莫德可与针对预定投药形式并且按照常规医药实践适合地选择的适合药物稀释剂、增量剂、赋形剂或载剂 (在本文中统称为药学上可接受的载剂) 混合投予。所述单位将呈适于经口投予的形式。拉喹莫德可单独投予, 但一般与药学上可接受的载剂混合, 并且以片剂或胶囊、脂质体的形式或以聚结粉末的形式共投予。适合固体载剂的实例包括乳糖、蔗糖、明胶和琼脂。胶囊或片剂可容易地调配并且可被制成易于吞咽或咀嚼; 其它固体形式包括颗粒剂和松散粉剂。片剂可含有适合粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和熔融剂。

[0072] 可用于调配本发明的口服剂型的技术、药学上可接受的载剂和赋形剂的具体实例描述于例如美国专利申请公开第 2005/0192315 号、PCT 国际申请公开第 W02005/074899 号、第 W02007/047863 号和第 W02007/146248 号中。

[0073] 用于制造适用于本发明中的剂型的一般技术和组合物描述于以下参考文献中: 7 现代药剂学 (7Modern Pharmaceuticals), 第 9 章和第 10 章 (班克和罗兹 (Banker & Rhodes) 编, 1979); 药物剂型: 片剂 (Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets) (利伯曼 (Lieberman) 等人, 1981); 安塞尔 (Ansel), 药物剂型导论 (Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms) 第 2 版 (1976); 雷明顿药学大全 (Remington's Pharmaceutical Sciences), 第 17 版 (麦克出版公司 (Mack Publishing Company), 宾夕法尼亚州伊斯顿 (Easton Pa.), 1985); 制药科学进展 (Advances in Pharmaceutical Sciences) (大卫甘德顿 (David Ganderton), 特雷弗琼斯 (Trevor Jones) 编, 1992); 制药科学进展, 第 7 卷 (大卫甘德顿, 特雷弗琼斯, 詹姆斯麦金蒂 (James McGinity) 编, 1995); 用于药物剂型的水性聚合物包衣 (Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms) (药物与制药科学 (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), 系列 36 (詹

姆斯麦金蒂编,1989);颗粒药物载剂:治疗应用(Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications);药物与制药科学(Drugs and the Pharmaceutical Sciences),第61卷(阿兰罗兰(Alain Rolland)编,1993);胃肠道的药物递送(Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract)(埃利斯霍伍德生物学图书(Ellis Horwood Books in the Biological Sciences). 制药技术丛书(Series in Pharmaceutical Technology);J.G. 哈迪(J.G. Hardy),S.S. 戴维斯(S.S. Davis),克莱夫 G. 威尔逊(Clive G. Wilson)编);现代药剂学(Modern Pharmaceutics),药物与制药科学(Drugs and the Pharmaceutical Sciences),第40卷(吉尔伯特 S. 班克(Gilbert S. Banker),克里斯托弗 T. 罗兹(Christopher T. Rhodes)编)。这些参考文献据此以全文引用的方式并入本申请中。

[0074] 片剂可含有适合粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和熔融剂。举例来说,对于以片剂或胶囊的剂量单位形式经口投予,可将活性药物组分与口服无毒的药理学上可接受的惰性载剂(例如乳糖、明胶、琼脂、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、磷酸二钙、硫酸钙、甘露糖醇、山梨糖醇、微晶纤维素等)组合。适合粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米淀粉、天然和合成胶(例如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠)、聚维酮(povidone)、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、硬脂酸、硬脂基富马酸钠、滑石等。崩解剂包括(但不限于)淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土(bentonite)、三仙胶(xanthan gum)、交联羧甲基纤维素钠、羟乙酸淀粉钠等。

[0075] 术语

[0076] 如本文所用,并且除非另外说明,否则以下术语各自应具有下文所阐述的定义。

[0077] “0.6mg 拉喹莫德的剂量”意指制剂中拉喹莫德酸的量是0.6mg,与制剂形式无关。因此,当呈盐(例如拉喹莫德钠盐)形式时,提供0.6mg 拉喹莫德的剂量所需的盐形式的重量由于存在另一盐离子而会多于0.6mg。

[0078] “复发缓解型多发性硬化症”或“RRMS”是以明确地确定的急性发作以及完全恢复或在恢复后伴有后遗症和残留缺陷为特征,其中在疾病复发之间的时期以缺乏疾病进展为特征。(卢布林(Lublin),1996)

[0079] “确定的复发”定义为一种或一种以上新的神经学异常的出现或者一种或一种以上早先观测到的神经学异常的再现,其中临床状态的变化持续至少48小时,并且紧接于距前一次复发发作至少三十(30)天的神经状态改善之后。此准则不同于仅需要24小时症状持续时间的复发的临床定义。(EMA 指南,2006)因为“在研究中”复发的定义必须得到如下文论述的客观神经学评估的支持,所以神经学缺陷必须持续足够久以消除假性复发。

[0080] 只有当个体的症状伴随有观测到与以下至少一项相一致的客观神经变化时,一个事件才是复发:EDSS分数与前一次评估相比增加至少0.5;7种FS功能中有2种或2种以上的分数与前一次评估相比有一级的增加;或一项FS分数与前一次评估相比有2级的增加。

[0081] 另外,个体不得经历任何急性代谢变化,例如发烧或其它医学异常。肠/膀胱功能或认知功能的变化不得作为EDSS或FS分数变化的唯一原因。

[0082] “复发率”是每单位时间确定的复发的次数。“年复发率(Annualized relapse rate)”是每一患者的确定的复发次数的平均值乘以365并且除以患者服用研究药物的天

数。

[0083] “扩展的残疾状态量表”或“EDSS”是一种常用以将患有多发性硬化症的人的状况归类并且标准化的评级系统。分数范围从 0.0（表示正常的神经检查）到 10.0（表示由于 MS 而死亡）。分数是基于神经测试和对功能系统（FS）的检查，所述功能系统是中枢神经系统中控制身体功能的区域。功能系统是：锥体（行走能力）、小脑（协调）、脑干（语言和吞咽）、感觉（触觉和疼痛）、肠和膀胱功能、视觉、心理和其它（包括因 MS 所致的任何其它神经发现）。（库茨科 JF (Kurtzke JF), 1983)

[0084] EDSS 的“确定的进展”，或如由 EDSS 分数所测量的“确定的疾病进展”被定义为 EDSS 在基线 EDSS 在 0 与 5.0 之间时相对于基线有 1 分增加，或在基线 EDSS 是 5.5 时有 0.5 分增加。为了被视为确定的进展，变化（1 分或 0.5 分）必须持续至少 3 个月。另外，不能在复发期间确定进展。

[0085] “不良事件”或“AE”意指在被授予医疗产品的临床试验个体发生的任何不幸的医学事件，并且它与治疗不具有因果关系。因此，不良事件可能是任何不利并且非预期的征象，包括与使用研究的医疗产品在时间上相关的异常实验室发现、症状或疾病，不管是否被视为与研究医疗产品相关。

[0086] “步行指数”或“AI”是一种由豪泽 (Hauser) 等人开发的通过评估行走 25 英尺所需的时间和辅助程度来评估活动能力的评级量表。分数范围从 0（无症状并且完全能活动）到 10（卧床不起）。患者被要求尽可能快速并且安全地行走标记的 25 英尺路程。检查人记录下所需要的时间和辅助类型（例如手杖、助行器、拐杖）。（豪泽, 1983)

[0087] “EQ-5D”是一种用作适用于一系列健康状况和治疗的临床结果的量度的标准化问卷工具。它提供有关健康状况的简单描述性概评和单一指数值，可用于健康护理的临床和经济评估以及群体健康调查中。EQ-5D 是由“EuroQoL”小组所开发，这一小组包含来自英国、芬兰、荷兰、挪威和瑞典的七个中心的国际性多语种、多学科研究人员组成的网络。EQ-5D 问卷是在公共领域中进行并且可以从 EuroQoL 获得。

[0088] “Gd 增强的病变”是指在使用钆造影剂的造影研究中出现的由血脑屏障破坏引起的病变，其。由于 Gd 增强的病变通常在病变形成的六周时间内发生，故钆增强提供了关于病变时间的信息。

[0089] “磁化传递成像 (Magnetization Transfer Imaging)”或“MTI”是基于体相水 (bulkwater) 质子与大分子质子之间的磁化相互作用（经由两极和 / 或化学交换）。通过向大分子质子施加偏共振射频脉冲，这些质子的饱和度则被传递到体相水质子。结果是信号取决于组织大分子与体相水之间的 MT 幅度而减小（可见质子的净磁化减少）。“MT”或“磁化传递”是指纵向磁化从运动受限的水的氢核传递到以许多自由度移动的水的氢核。利用 MTI，可以看到存在或不存在大分子（例如在膜或脑组织中）。（梅塔 (Mehta), 1996 ; 格罗斯曼 (Grossman), 1994)

[0090] “磁化共振波谱法 (Magnetization Resonance Spectroscopy)”或“MRS”是一种与磁共振成像 (MRI) 相关的专门技术。MRS 被用来测量身体组织中不同代谢物的水平。MR 信号产生对应于“被激发”的同位素的不同分子排列的共振波谱。此特征被用来诊断某些代谢障碍、尤其是影响脑的代谢障碍（罗森 (Rosen), 2007），以及提供有关肿瘤代谢的信息（戈尔德 (Golder), 2007）。

[0091] “修改的疲劳影响量表”或“MFIS”是一种被开发用以评估疲劳对患有 MS 的人的生活的影响的经过验证的特定个体报告的结果量度。此工具提供了对疲劳在生理、认知和社会心理功能方面的影响的评估。全长 MFIS 由 21 个项目组成,而缩略型式具有 5 个项目。(菲斯克 (Fisk) 等人,1994)

[0092] “MS 功能复合量表”或“MSFC”是对 MS 的临床结果量度。MSFC 包含 MS 的三个关键临床因素 (clinical dimension) 的定量功能量度:腿功能 / 步行、臂 / 手功能和认知功能。关于要素量度的分数被换算成标准分数 (z 分数),对其求平均值以形成单一 MSFC 分数。(费希尔 (Fischer),1999)

[0093] “SF-36”是一个具有 36 个问题的多目的、简短形式的健康状况调查,它得到有关功能健康和幸福感分数的 8 项量表概评以及基于心理测量的身心健康概括性量度和基于偏好的健康效用指数 (health utility index)。与针对特定年龄、疾病或治疗组的量度相对,它是一种通用量度。此调查是由罗得岛州普罗维登斯 (Providence, RI) 的质量度量公司 (QualityMetric, Inc.) 开发,并且可以从该公司获得。

[0094] “T1 加权的 MRI 影像”是指突出 T1 造影的 MR 影像,由此可以观察病变。T1 加权的 MRI 影像中的异常区域是“低强度”并且以暗点形式出现。这些点一般是较早的病变。

[0095] “T2 加权的 MRI 影像”是指突出 T2 造影的 MR 影像,由此可以观察病变。T2 病变表示新发炎症活动。

[0096] “药学上可接受的载剂”是指适合用于人类和 / 或动物而没有过度不良副作用 (例如毒性、刺激和过敏反应) 并且与合理的利益 / 风险比率相称的载剂或赋形剂。它可以是用于向个体递送本发明化合物的药学上可接受的溶剂、悬浮剂或媒剂。

[0097] 应了解,在提供参数范围时,这一范围内的所有整数和其十分位数也由本发明提供。举例来说,“5-10%”包括 5.0%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4% 等,直到 10.0%。

[0098] 参考以下实验详情将更好地理解本发明,但本领域的技术人员将易于理解,详述的具体实验仅说明本发明,而本发明更完整地描述于之前的权利要求书中。

[0099] 实验详情

[0100] 实例 1:临床试验 (第 III 期)- 评估口服拉啶莫德在预防 MS 进展方面的作用

[0101] 执行多国 (24 个国家)、多中心 (大约 139 个地点)、随机化、双盲、平行组、安慰剂对照的临床试验 (“ALLEGRO”或 MS-LAQ-301) 以评估向患有复发缓解型多发性硬化症 (RRMS) 的个体每天经口投予 0.6mg 拉啶莫德持续 24 个月时间的功效、安全性和耐受性。

[0102] 将一千一百零六 (1106) 名患者平等地随机分为 0.6mg 拉啶莫德或安慰剂,并且以双盲方式进行治疗,并且在各组之间平衡基线特征。研究的主要终点是在双盲治疗时期期间确定的复发的次数,此对应于年复发率 (ARR- 复发次数除以所有患者的总暴露数)。次要终点包括如通过在 3 个月时确定的扩展的残疾状态量表 (EDSS) 变化所测量的残疾,以及钆增强 (GdE) 和新 / 扩大的 T2MRI 病变的累计数目。

[0103] 研究标题

[0104] 执行多国、多中心、随机化、双盲、平行组、安慰剂对照研究以评估向患有复发缓解型多发性硬化症 (RRMS) 的个体每天经口投予 0.6mg 拉啶莫德的安全性、耐受性和功效。

[0105] 研究持续时间

[0106] 筛选期:1 个月。

[0107] 双盲治疗期 :24 个月,每天一次经口投予 0.6mg 日剂量的拉喹莫德或相配的安慰剂。

[0108] 在对群体进展进行不知情的变化和把握度 (power) 再评估 (计划在第一位个体完成 20 个月的治疗之前进行) 后,双盲研究持续时间可以延长到 30 个月。此举是计划用于增强检测拉喹莫德对残疾累积的作用的统计把握度。有关延长研究持续时间的建议基于预先确定的规则。

[0109] 研究群体

[0110] 复发缓解型多发性硬化症 (RRMS)。

[0111] 研究设计

[0112] 将合格的个体按 1 : 1 平等地随机分到以下治疗组之一中 :

[0113] 1. 拉喹莫德胶囊 0.6mg :每天一次经口投予一粒 0.6mg 拉喹莫德胶囊。0.6mg 拉喹莫德胶囊含有每一胶囊 0.6mg 拉喹莫德酸与葡甲胺 (meglumine),并且根据 2007 年 12 月 21 日公开的 PCT 国际申请公开第 WO/2007/146248 号 (参看第 10 页第 5 行到第 11 页第 3 行) 中公开的方法制造。

[0114] 2. 与拉喹莫德相配的安慰剂组 :每天一次投予一粒胶囊。

[0115] 在以下 12 个预定的双盲阶段随访月份在研究地点评估个体 : -1 (筛选)、0 (基线)、1、2、3、6、9、12、15、18、21 和 24 (终止 / 提早中断)。在延长研究 6 个月的情况下,在第 27 个月和第 30 个月 (延长的研究终止 / 提早中断),在研究地点评估个体,在此情况下第 24 个月是正常的预定随访期。

[0116] 对于所有患者,每 3 个月评估 EDSS,每 6 个月评估 MSFC,并且每年执行 MRI。一小组患者 (n = 189) 在第 3 个月和第 6 个月经历额外的 MRI 扫描。向成功地完成研究的个体提供进入为期 1 年的开放标记延长研究 (open label extension) 的机会。中断研究的患者经历最后一次终止随访,并且除由于不良事件而中断的患者以外,不再进行进一步评估。

[0117] 在以下规定时间点执行以下评估 :

[0118] 1. 在每一次研究随访时测量生命体征。

[0119] 2. 在第 -1 (筛选)、0 (基线)、1、3、6、12、18 和 24 个月 (终止 / 提早中断核心研究) 执行身体检查。在延长研究 6 个月的情况下,在第 30 个月 (延长的研究终止 / 提早中断) 再执行检查。

[0120] 3. 执行以下安全性临床实验室测试 :

[0121] a. 有差分的全血细胞计数 (CBC) - 所有预定随访期。在第 0 月 (基线) 和第 24/30 个月 (终止 / 提早中断) 将网织红细胞计数加到 CBC。

[0122] b. 血清化学 (包括电解质、肝酶、直接和总胆红素及胰淀粉酶和 CPK) 和尿分析 - 所有预定随访期。

[0123] c. 在基线 (第 0 月) 和其后每一预定研究随访期 (在现场),对在有生育可能的女性执行快速尿 β -hCG 测试。

[0124] d. 在所有预定随访期,对有生育可能的女性执行 β -hCG 测试。

[0125] e. 从第 3 个月的随访之后开始,每 28 ($\pm$ 2) 天对有生育可能的女性执行快速尿 β -hCG 测试。在预定测试执行之后的 72 小时内,用电话联络个体并且询问关于测试的具体问题。在疑似怀孕 (阳性尿 β -hCG 测试结果) 的情况下,呼叫者确保研究药物已被中断并

且通知个体尽快带着所有研究药物到达现场。

[0126] 4. 炎症标记物（血清常规 C- 反应蛋白和纤维蛋白原）- 筛选、基线和其后所有预定随访期。

[0127] 5. 在前 3 个月期间，现场人员每两周定期拨打电话。向个体提供预先确定的有关暗示血管血栓症的征象 / 症状的问题的清单。

[0128] 6. 在第 -1（筛选；如果 QT_c 少于 450 毫秒，那么间隔最多 30 分钟再执行记录）、0（基线；三次记录，间隔 15 分钟）、1、2、3、6、12、18 和 24 个月（终止 / 提早中断）执行 ECG。在延长研究 6 个月的情况下，在第 30 个月（延长的研究终止 / 提早中断）执行 ECG。

[0129] 7. 在第 -1 月（筛选）（如果在筛选随访之前 7 个月内未执行的话）执行胸部 X 射线检查。

[0130] 8. 在整个研究期间监测不良事件（AE）。

[0131] 9. 在整个研究期间监测伴随的药物治疗。

[0132] 10. 在第 -1 月（筛选）、第 0 月（基线）以及在研究期和延长研究时期期间每 3 个月执行神经学评估，包括扩展的残疾状态量表（EDSS）、25 英尺行走测试 / 步行指数（AI）、功能系统（FS）。

[0133] 11. 在第 -1（筛选）（三次实践，仅出于训练目的）、0（基线）、6、12、18 和 24 个月（终止 / 提早中断）评估 MS 功能复合量表（MSFC）。在延长研究 6 个月的情况下，在第 30 个月（延长的研究终止 / 提早中断）执行最后一次 MSFC。

[0134] 12. 在第 0、6、12、18 和 24 个月（终止 / 提早中断），通过修改的疲劳影响量表（MFIS）评估个体报告的疲劳。在延长研究 6 个月的情况下，在第 30 个月（延长的研究终止 / 提早中断）再执行 MFIS。

[0135] 13. 在第 0 月（基线）和第 24 个月（研究终止 / 提早中断），通过 EuroQoL（EQ5D）问卷评估一般健康状况。在延长研究 6 个月的情况下，在第 30 个月（延长的研究终止 / 提早中断）而非第 24 个月执行最后一次 EuroQoL（EQ5D）。

[0136] 14. 在第 0 月（基线）和其后每 6 个月直到终止 / 提早中断为止，通过简短形式的一般健康状况调查（SF-36）个体报告的问卷来评估一般健康状况。

[0137] 15. 个体在第 0（基线）、6、12、18 和 24 个月（终止 / 提早中断）经历 5 次双目低对比度视力评估，在每一评估中使用 100%、2.5% 和 1.25% 对比度水平图 [斯隆字母表（Sloan letter）或特姆博林 E 字视力表（Tumbling-E）]。在延长研究 6 个月的情况下，在第 30 个月（延长的研究终止 / 提早中断）再执行双目低对比度视力评估。

[0138] 16. 在第 0、1、12 和 24 个月，从所有个体收集血清样品以便研究拉啉莫德的可能作用机制及炎症的其它生物标记物和 MS 疾病的可能生物标记物。在延长研究 6 个月的情况下，在第 30 个月（延长的研究终止 / 提早中断）而非第 24 个月执行最后一次血清样品收集。

[0139] 17. 个体在第 0（基线）、12 和 24 个月（终止 / 提早中断）经历 3 次 MRI 扫描。在延长研究 6 个月的情况下，在第 30 个月（延长的研究终止 / 提早中断）再执行 MRI。

[0140] 18. 群体 PK 研究（PPK）：在第 1、12 和 24 个月，从所有个体收集血液样品用于 PPK 评估。在延长研究 6 个月的情况下，在第 30 个月（延长的研究终止 / 提早中断）而非第 24 月执行最后一次 PPK 评估。

[0141] 19. 在研究期间确定 / 监测复发。因为“在研究中”复发的定义必须得到客观神经学评估的支持,所以神经学缺陷必须持续足够久以消除假性复发。因此,在此临床试验中,复发是一种或一种以上新神经学异常的出现或者一种或一种以上早先观测到的神经学异常的再现,其中临床状态的变化持续至少 48 小时,并且紧接于距前一次复发发作至少三十(30) 天的神经状态改善之后。

[0142] 20. 允许用于复发的治疗是每天 1 克静脉内甲基泼尼松龙(Methylprednisolone),持续最多连续 5 天。

[0143] 下表 1 中显示了患者的基线疾病特征：

[0144] 表 1：

[0145]

特征	每天 0.6 mg 拉唑莫德 (n=550)	安慰剂 (n=556)	全部 (N = 1106)
在筛选之前的一年中的复发 平均值(SD) 中值 范围	1.2(0.7) 1.0 0.0 到 4.0	1.3(0.7) 1.0 0.0 到 5.0	1.2(0.7) 1.0 0.0 到 5.0
在筛选之前的 2 年中的复发	1.9(1.0)	1.9(1.0)	1.9(1.0)

[0146]

平均值(SD) 中值 范围	2.0 0.0 到 7.0	2.0 0.0 到 7.0	2.0 0.0 到 7.0
EDSS 平均值(SD) 中值 范围	2.6(1.3) 2.5 0.0 - 5.5	2.6(1.3) 2.5 0.0 - 6.0	2.6(1.3) 2.5 0.0 到 6.0
距首发症状的时间 (年) 平均值(SD) 中值 范围	8.7(6.9) 7.0 0.5 到 34.5	8.7(6.7) 7.0 0.4 到 32.8	8.6(6.8) 7.0 0.4 到 34.5
疾病改善治疗的历史 次数 (%)	206 210(38.2%)	212 221(39.7%)	418 431(38.9%)
干扰素 β -1a	132	123	
干扰素 β -1b	76	82	
干扰素	4	3	
醋酸格拉替雷	84	89	
T1 GdE 病变的数目 平均值(SD) 中值 范围	1.7(3.9) 0.0 0.0 - 30.0	2.0(5.7) 0.0 0.0 - 84.0	1.9(4.9) 0.0 0.0 - 84.0
T2 病变的体积, mm^3 几何平均值 (CV%) 中值 范围	7.27(46.1) 6.3 0.0 到 82.1	7.31(44.8) 6.8 0.0 到 77.5	7.29(45.5)
标准化的脑体积, cm^3 平均值(SD) 中值 范围	1578.9(94.3) 1578.0 1312.0 到 1823.0	1584.7(92.1) 1590 1299.0 到 1824.0	1581.3(93.2) 1583.0 1299.0 到 1824.0

[0147] 再同意的准则

[0148] 在确诊 MS 复发 (如协议中所定义) 或 EDSS 增加 ≥ 2.0 分持续 ≥ 3 个月后, 采取以下行动:

[0149] 1. 以知情同意书形式书面提醒个体当前可用的 MS 药物和终止研究的机会。

[0150] 2. 如果个体选择继续按相同治疗分配参与研究, 那么要求他 / 她再签署知情同意书。

[0151] 对于以下的管理, 适当地设定安全性停止规则: 1) 升高的肝酶; 2) 发炎事件; 3) 血栓形成事件; 和 4) 胰腺炎。

[0152] 辅助研究:

[0153] 1. 频繁的 MRI (仅选定的国家和地区): 在第 0、3、6、12 和 24 个月时以及在研究延长的情况下在第 30 个月时获得由扫描取得的 T₁-Gd 增强的病变的累计数目。在第 3 个月和第 6 个月再执行 MRI 用于辅助研究。

[0154] 2. 磁化传递 (MT) (仅选定的国家和地区): 从基线到第 12 个月和第 24/30 个月磁

化传递 MRI 的变化。在第 0 (基线)、12 和 24 个月 (终止 / 提早中断) 评估 MT。在延长研究 6 个月的情况下, 在第 30 个月 (延长的研究终止 / 提早中断) 而非第 24 个月执行最后一次 MT。

[0155] 3. 磁化共振波谱法 (MRS) (仅选定的国家和地点): 从基线到第 24/30 个月磁共振波谱的变化 (病变中 NAAS : Cr 比率, 白质看起来正常)。在第 0 月 (基线) 和第 24 个月 (终止 / 提早中断) 评估 MRS。在延长研究 6 个月的情况下, 在第 30 个月 (延长的研究终止 / 提早中断) 而非第 24 个月执行最后一次 MRS。

[0156] 4. 遗传药理学 (PGx) 评估: 在筛选时从所有个体收集血液样品用于 PGx 参数分析。

[0157] 5. 除在主要研究 (频繁进行 MRI 群组) 中进行的测量之外, 进行脑萎缩测量, 定义为从一次扫描到下一次扫描的脑体积变化百分比。

[0158] 6. 收集全血和血清样品 (仅选定的国家和地点) 用于评估对用拉喹莫德治疗的免疫反应并对可能的作用机制进行进一步研究。在第 0、1、3、6、12 和 24 个月收集全血样品。在第 0、1、6、12 和 24 个月 (即使研究延长到 30 个月) 收集血清样品。

[0159] 7. 针对临床、MRI 和安全性参数评估 PGx 与对拉喹莫德的反应之间的关系。

[0160] 入选 / 排除准则

[0161] 入选准则

[0162] 1. 个体必须通过修订的麦克唐纳准则 (波尔曼, 2005) 所定义确诊处于复发缓解型疾病过程并备有文件记录。

[0163] 2. 个体必须是能走动的, 并且换算的库茨科 EDSS 分数是 0 到 5.5。

[0164] 3. 在筛选之前 30 天 (第 -1 月), 个体必须处于稳定的神经状况并且未用皮质类固醇治疗 [静脉内 (iv)、肌内 (im) 和 / 或口服 (po)]。

[0165] 4. 个体必须经历过以下之一:

[0166] a. 在筛选之前的 12 个月中至少一次有记录的复发。

[0167] b. 在筛选之前的 24 个月中至少两次有记录的复发。

[0168] c. 在筛选之前的 12 与 24 个月之间一次有记录的复发, 以及在筛选前的 12 个月内所执行的 MRI 中至少一个有记录的 T1-Gd 增强的病变。

[0169] 5. 个体年龄必须在 18 岁与 55 岁之间, 包括 18 岁和 55 岁。

[0170] 6. 在筛选之前, 个体的疾病必须持续至少 6 个月时间 (从首发症状起)。

[0171] 7. 有生育可能的女性必须实施可接受的节育方法。此研究中可接受的节育方法包括: 手术绝育、子宫内避孕器 (intrauterine device)、口服避孕药、避孕贴片、长效可注射避孕药、配偶的输精管切除术或双阻隔避孕法 (具有杀精子剂的避孕套或隔膜)。

[0172] 8. 在进入研究之前, 个体必须能够签署一份书面知情同意书并且注明日期。

[0173] 9. 个体必须在研究持续时间内自愿并且能够遵照协议要求。

[0174] 排除准则

[0175] 1. 具有进行性形式的 MS 的个体。

[0176] 2. 在第 -1 月 (筛选) 与第 0 月 (基线) 之间复发发作、不稳定神经状况或用皮质类固醇或 ACTH 进行任何治疗 [静脉内 (iv)、肌内 (im) 和 / 或口服 (po)]。

[0177] 3. 在筛选之前的 6 个月内使用实验或研究性药物和 / 或参与药物临床研究。

- [0178] 4. 在筛选随访之前的 6 个月内,使用免疫抑制剂(包括米托蒽醌(Novantrone®))或细胞毒性剂。
- [0179] 5. 早先使用以下任一者:那他珠单抗(Tysabri®)、克拉屈滨(caldribine)、拉喹莫德。
- [0180] 6. 在筛选随访之前的 2 个月内,曾用醋酸格拉替雷(copaxone®)、干扰素-β(1a 或 1b)或静脉内免疫球蛋白(IVIG)治疗。
- [0181] 7. 在筛选随访之前的 2 个月内,全身皮质类固醇治疗持续≥连续 30 天。
- [0182] 8. 早先全身照射或全身淋巴照射。
- [0183] 9. 早先干细胞治疗、自体骨髓移植或同种异体骨髓移植。
- [0184] 10. 已知的结核病史。
- [0185] 11. 在基线随访之前的两周,急性感染。
- [0186] 12. 在基线之前的两周,重大创伤或手术。
- [0187] 13. 在基线随访之前的 2 周(对于氟西汀(fluxetine)来说是 1 个月)内,使用 CYP3A4 的抑制剂。
- [0188] 14. 在筛选随访之前的 2 年内,使用胺碘酮(amiodarone)。
- [0189] 15. 怀孕或母乳喂养。
- [0190] 16. 在筛选时,血清 ALT 或 AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的升高。
- [0191] 17. 在筛选时,血清直接胆红素 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 。
- [0192] 18. 从以下获得的 QTc 间隔为 450 毫秒(根据机器输出值):
- [0193] a. 筛选随访时的两次 ECG 记录,或
- [0194] b. 由 3 次基线 ECG 记录计算的平均值。
- [0195] 19. 如通过病史、身体检查、ECG、实验室测试或胸部 X 射线所确定,个体患有不应参与安全和完整研究的在临床上显著或不稳定的医学病状或手术病状。这些病状可以包括:
- [0196] a. 不能通过研究协议所容许的标准治疗充分控制的心血管或肺部病症。
- [0197] b. 会影响研究药物吸收的胃肠病症。
- [0198] c. 肾病或代谢疾病。
- [0199] d. 任何形式的慢性肝病。
- [0200] e. 已知的人类免疫缺乏病毒(HIV)阳性状态。
- [0201] f. 长 QT 综合症的家族史。
- [0202] g. 药物和/或酒精滥用史。
- [0203] h. 重度精神障碍。
- [0204] 20. 已知 Gd 敏感史。
- [0205] 21. 不能成功地进行 MRI 扫描。
- [0206] 22. 不能授予拉喹莫德的已知的药物过敏,例如对甘露糖醇、葡甲胺或硬脂基富马酸钠过敏。
- [0207] 结果量度
- [0208] 在筛选、基线和之后每三个月直到第 24 个月执行神经学评估,包括安全性评估。由两名神经病学家进行患者的神经学评估和一般医学评估,以便将知情(unblinding)的

可能性最小 ;由经过专门训练并且有执照的检查神经病学家评估神经状况,并且治疗神经病学家基于 EDSS/ 功能系统分数确定个体是否经历了复发。

[0209] 主要终点是在双盲研究时期期间确定的复发的次数。复发定义为持续至少 48 小时并且在神经状态改善持续至少 30 天之后一种或一种以上新神经学异常的出现或者一种或一种以上早先观测到的神经学异常的再现。只有当个体的症状伴随有观测到与以下至少一项相一致的客观神经变化时,一个事件才被算作是复发:EDSS 分数增加至少 0.5 ;七种功能系统中有两种或两种以上有一级的增加 ;或一种功能系统中有两级的增加。根据治疗神经病学家的决定,复发的标准化治疗是每天 1 克静脉内甲基泼尼松龙,持续最多连续五天。

[0210] 次要终点是如由 EDSS 和多发性硬化症功能复合量表 (MSFC) 测量的残疾进展。确定的残疾进展定义为 EDSS 在基线 EDSS 在 0 与 5.0 之间时相对于基线的增加 ≥ 1.0 分,或在基线 EDSS ≥ 5.5 时增加 ≥ 0.5 分。为了确定 EDSS 进展,这些增加必须持续至少三个月。其它预先确定的残疾终点包括在 24 个月时不具有确定的残疾进展的患者的比例 ;确定的残疾进展 (定义为对于基线 EDSS 为 0 到 5.0 或 ≥ 5.5 来说,EDSS 分数变化 ≥ 1.0 分)持续六个月 ;如由平均 EDSS 及 EDSS 从基线到最后一个观测值 (LOV) 的平均变化所测量的身体残疾的累积。

[0211] 对于 MSFC 来说,量度是在 24 个月时的总 MSFC z 分数 (包括在 12 个月之后终止的患者)。在筛选时执行 9 孔插棒测试 (9-hole peg test,9HPT) 和同步听觉连续加法测试 (Paced Auditory Serial Addition Test,PASAT) 三次以减少在试验期间混杂的训练效应。

[0212] MRI 相关的次要终点是第 12 个月和第 24 个月时 GdE 病变的累计数目 ;及第 12 个月和第 24 个月时新 T2 病变 (相对于早先的扫描) 的累计数目 ;MRI 探索终点包括使用 SIENA 得到的脑体积的变化百分比。¹⁰

[0213] 其它 MRI 方法详情如下 :在所有患者中,在第 0、12 和 24 个月执行 MRI 扫描。在现场登记研究参与者之前,需要他们根据严格研究成像协议,使用最小场强是 1.5T 的扫描仪使患有确定性 MS 的志愿患者成像两次,并进行重新定位。使用快速 (fast)/ 快速 (turbo) 自旋回波 (重复时间 [TR] = 2200-3500ms,回波时间 [TE] = 14-50/90-120ms,回波链长 = 2-7,切片厚度 = 3mm,并且邻近轴向切片 = 44) 序列来获得质子密度和 T2 加权的影像。获取高分辨率造影前 3D T1 加权的序列 (TR = 8-15ms,TE = 3-5ms,反转时间 = 1.1s,切片数目 160,切片厚度 1.2mm,翻转角度 [FA] = 10-15,取向矢状) 用于对脑萎缩进行定量。最后,在注射 0.1mmol/kg 钆之后 5 分钟获得 T1 加权的影像 (1.5T 扫描仪 :常规自旋回波序列 ;TR = 600-650ms,TE = 10-20ms,切片厚度 = 3mm,并且邻近轴向切片 = 44 ;3.0T 扫描仪 :3D 序列 ;TR = 5-9ms,TE = 2-5ms,FA = 15,切片厚度 = 3mm,并且邻近轴向切片 = 44)。获得一系列轴向、冠状和矢状影像以产生轴向参考扫描用于后续在随访期间对每一患者进行仔细的重新定位。将轴向切片定位成与连接胼胝体的最下前部分和下后部分的线平行。

[0214] 在 MRI-AC 使用预定的准则复核影像品质。通过两名有经验的观测者共同进行 GdE 和 T2 高强度病变的鉴定。对总 GdE 病变和新 GdE 病变及新 / 扩大的 T2 高强度病变的数目进行计数。然后由经过训练的技术人员使用半自动分割技术基于局部阈值 (吉姆 4.0 (Jim4.0) ;新那普斯系统 (Xinapse System),英国莱斯特 (Leicester, UK)) 描画所鉴定的病变的轮廓,并且自动地计算病变体积。在造影后 T1 加权的影像上,用标准化

萎缩的结构影像评估 (Structural Image Evaluation of Normalized Atrophy, SIENA) 软件和断面法 (SIENAX) (可获自 FMRIB 软件库 (FMRIB Software Library), 牛津大学 (OxfordUniversity), 英国牛津; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/siena/siena>) 测量脑体积变化百分比和断面标准化脑体积。

[0215] 主要结果量度

[0216] 在双盲研究时期期间, 确定的复发的次数 (和年复发率)。

[0217] 次要结果量度

[0218] 1. 在研究时期期间到确定的 EDSS 进展时测量的身体残疾累积 (确定的 EDSS 进展定义为 EDSS 分数在基线 EDSS 在 0 与 5.0 之间时相对于基线有 1 分增加, 或在基线 EDSS 是 5.5 时有 0.5 分增加, 3 个月后确定。在复发期间不能确定进展)。

[0219] 2. 残疾, 在治疗期结束 (第 24/30 个月) 时由 MSFC 分数评估。

[0220] 3. 在第 12 个月和第 24 个月 (及在延长研究 6 个月的情况下第 30 个月) 获得的扫描上新 T2 病变的累计数目。

[0221] 4. 在第 12 个月和第 24 个月 (及在延长研究 6 个月的情况下第 30 个月) 获得的 T1 加权的影像上增强的病变的累计数目。

[0222] 安全性和耐受性结果量度

[0223] 1. 不良事件。

[0224] 2. 生命体征。

[0225] 3. 体重。

[0226] 4. 身体检查。

[0227] 5. 心电图 (ECG) 发现。

[0228] 6. 临床实验室参数。

[0229] 7. 过早地中断研究的个体的比例 (%)、中断原因和退出的时间。

[0230] 8. 由于 AE 而过早地中断研究的个体的比例 (%) 和退出的时间。

[0231] 其它探索终点

[0232] 以探索方式执行以下评估:

[0233] 1. 评估在第 12 个月和第 24 个月 (及在延长研究 6 个月的情况下第 30 个月) 的增强的 T₁ 扫描上新低强度病变的累计数目。

[0234] 2. 如由修改的疲劳影响量表 (MFIS) 评估的个体报告的疲劳。

[0235] 3. 通过 EuroQoL (EQ5D) 问卷评估的一般健康状况。

[0236] 4. 通过简短形式的一般健康状况调查 (SF-36) 个体报告的问卷评估的一般健康状况。

[0237] 5. 在研究时期期间第一次确定的复发的时间。

[0238] 6. 在研究时期期间需要住院和 / 或 IV 类固醇的确定的复发的比率。

[0239] 7. 无复发个体的比例。

[0240] 8. 如从基线到第 12 个月、从第 12 个月到第 24/30 个月和从基线到第 24/30 个月的变化所定义的 T₂ 病变体积的变化。

[0241] 9. 如从基线到第 12 个月、从第 12 个月到第 24/30 个月和从基线到第 24/30 个月的变化所定义的 T₁ 低强度病变体积的变化。

[0242] 10. 如从基线到第 12 个月、从第 12 个月到第 24/30 个月和从基线到第 24/30 个月的脑体积变化百分比所定义的脑萎缩。

[0243] 11. 从所有个体收集血清样品以便研究拉啞莫德的可能作用机制及炎症的其它生物标记物和 MS 疾病的可能的生物标记物。在第 0 (基线)、1、12 和 24 个月 (即使研究延长到 30 个月) 收集这些样品。

[0244] 12. 群体 PK- 评估群体模型与不同协变量的适合性 (协变量为例如: 性别、年龄、伴随的药物治疗、体重、AE 特征、习惯)。

[0245] 13. 如由在 2 米距离处在 100%、2.5% 和 1.25% 对比度水平斯隆字母表 / 特姆博林 E 字视力表上正确读取的字母数目所评估的从基线到第 24/30 个月 (终止 / 提早中断) 的双目视力变化。

[0246] 统计分析

[0247] 对于在研究时期期间确定的复发的总次数的分析是基于基线调整的拟似然 (超散布) 泊松回归 (Poisson Regression)。使用以治疗组作为协变量的泊松回归, 以每一组中所有患者的确定的复发的总次数除以该组中的总患者年数来计算意向治疗 (ITT) 群组每一组的 ARR。除治疗组之外, 还包括以下协变量: 基线 EDSS 分数、(先前 2 年的复发次数 +1) 的对数和地区或地理地区。

[0248] 身体残疾累积的分析是基于科克斯比例危险性模型 (Cox's Proportional Hazard model)。MSFC 的分析是基于基线调整的协方差分析。次要 MRI 终点的分析是基于基线调整的负二项回归 (Negative Binomial Regression)。为了控制 I 型误差, 仅在发现主要终点的显著作用之后分析次要终点。同样, 在次要终点分析中通过应用以下守门方法 (gate-keeping approach) 来进一步控制研究的总体 I 型误差: 在第 12 个月和第 24 个月时同时测试新 / 扩大的 T2 的累计数目和 GdE 病变的累计数目两者, 并且需要其在 $p < 0.05$ 下是统计学显著的, 或当一个终点在 5% 水平下不具有统计学显著性时, 另一终点需要在 $p < 0.025$ 下显著。如果满足以上条件, 那么研究进入到对确定的 EDSS 进展终点的分析, 如果此终点在 5% 水平下显著, 那么对总 MSFC z 分数进行分析。

[0249] 样本量的计算是基于以下假设: 在一年中确定的复发的次数表现出超散布的泊松分布, 并且预计的 ARR 在未治疗个体中是 0.65, 在安慰剂组中由于安慰剂作用而为 0.6, 并且在拉啞莫德组中基于复发率与安慰剂相比有 25% 或更大降低而为 0.45。模拟研究显示, 830 名个体 (每一组 415 名个体) 将提供大约 90% 的把握度能检测到显著 ARR 变化。为了对预期在 24 个月内 20% 的退出率进行校正, 将样本调整为 1000 名个体 (每一组 500 名个体)。

[0250] 使用 ITT 群组进行的确定的残疾进展的风险分析是基于科克斯比例风险模型, 这一模型针对基线 EDSS、先前 2 年的复发次数 +1 的对数和地区或地理地区进行了调整。使用基线调整的 ANCOVA (SAS@PROC GLM) 分析第 24 个月的 MSFC, 其中以基线 MSFC 作为 1 个自由度协变量并且以基线 EDSS 分数、先前 2 年的复发率 +1 的对数和地区或地理地区作为其它协变量。第 24 个月的 MSFC z 分数和次要 MRI 终点的分析仅包括在第 12 个月随访之前未中断试验的患者。

[0251] 次要 MRI 终点, 即在第 12 个月和第 24 个月时 GdE 和新 / 扩大的 T2 病变的累计数目的分析涉及基线调整的负二项回归, 其中“偏移量 (offset)”采用相对暴露的对数

来对提早终止的患者进行调整。此模型包括在基线时增强的病变的数目和国家或地理地区作为协变量。在新 / 扩大的 T2 病变分析的情况下,还加入了基线 T2 病变体积。使用霍赫贝格针对邦费罗尼方法的升级修改法 (Hochberg' s step-up modification to Bonferroni' smethod),对从这两个终点的分析获得的两个 P 值同时测试 MRI 次要终点分析,其中总体 I 型误差是 5%。脑萎缩终点的分析涉及基线调整的协方差分析 (ANCOVA)。协变量是基线时 GdE 病变的数目和国家或地区。在 5% 的显著性水平下,分析所有探索终点。

[0252] 结果

[0253] ALLEGRO 试验的结果表明,拉唑莫德治疗有效地降低年复发率、减缓残疾进展、减少脑萎缩并且减少新病变的发生。在下表 2 中呈现了研究结果的概要:

[0254] 表 2:

[0255]

	拉唑莫德, 每天 0.6 mg (n=550)	安慰剂 (n=556)	作用
复发			
年复发率 ^a			
调整的平均值(SE)	0.304(0.022)	0.394-0.395 (0.027)	23%降低
风险比率(95% CI)	0.770(0.650 - 0.911))		
在研究期间无复发 ^b			
调整的比例	62.90%	52.24%	无复发的比数有
比数比(95% CI)	1.550(1.205 - 1.994)		55%增加

[0256]

第一次确定的复发的风险 ^c 风险比(95% CI) 95%置信区间	0.718 0.595 - 0.866		
需要住院和/或 IV 类固醇的年 复发率 ^d 调整的平均值(SE) 风险比(95% CI)	0.242(0.020) 0.723(0.606-0.862)	0.334(0.025)	27%降低
到第一次确定的复发的时间 残疾			第一次确定的复发的 风险有 28%降低
在 3 个月时确定的 EDSS 进展 的风险 ^e 风险比(95% CI)	0.641(0.452-0.908)		
到确定的 (3 个月) EDSS 进展 的时间	9.8%进展	14%进展	进展的风险有 36% 降低
在 LOV 下无确定的残疾进展 的患者 (%) ^f	496(90.2%)	478(86.0%)	
在 6 个月时确定的 EDSS 进展 的风险 ^g 危险比(95% CI)	0.516(0.337 - 0.790)		
在 LOV 下的平均 EDSS 分数 (SE) ^h 95%置信区间 中值 范围	2.68(0.046) (2.59 - 2.77) 2.5 0.0 到 8.0	2.790(0.046) (2.70 - 2.88) 2.5 0.0 到 8.5	
MSFC			
在 24 个月时的总 z 分数(包括 在 12 个月之后过早终止) ⁱ 平均值(95% CI)	0.056(-0.000 到 0.112)	0.0376(-0.020 到 0.94)	进展的风险有 34% 降低
MRI			
在第 12 个月和第 24 个月时 GdE 病变的累计数目 ^j 具有数据的患者的数目 平均值(SE) 中值 范围 风险比(95% CI)	479 1.332(0.14) 0.00 0 到 49 0.629(0.488-0.809)	464 2.119(0.22) 1.00 0 到 91	37%减少
在第 12 个月和第 24 个月时新 扩大的 T2 病变的累计数目 ^k 具有数据的患者的数目 平均值(SE) 风险比(95% CI)	479 5.032(0.079) 0.704(0.584-0.849)	464 7.148(0.075)	30%减少
从基线到第 24 个月的脑体积 变化百分比 ^l 具有数据的患者的数目	382	381	32.8%降低

[0257]

第 24 个月的调整的平均变化 调整的平均差异 (95% CI)	-0.871 0.426(0.267 - 0.585)	-1.297	
第 12 个月的 BA	-0.358%	-0.763%	53%减少
第 0 月的 T2 体积	7.27	7.315	
第 12 个月的 T2 体积	8.005	8.441	5%
第 24 个月的 T2 体积	8.111	8.509	5%
BL 到 M24	11.5%	16%	
第 0 月的低强度 T1 体积	2.65	2.65	
第 12 个月的低强度 T1 体积	2.805	2.894	~1%
第 24 个月的低强度 T1 体积	2.829	2.891	~1%
BL 到 M24	7%	9%	
第 12 个月+第 24 个月的累计 新低强度 T1	1.468	2.002	27%减小

[0258] ^a基线调整的拟似然（超散布）泊松回归分析，包括基线 EDSS 分数、先前 2 年的复发率 +1 的对数和国家或地理地区作为协变量。

[0259] ^b基线调整的逻辑回归分析，其中协变量是基线 EDSS、先前 2 年的复发次数 +1 的对数和国家或地理地区。

[0260] ^c针对基线 EDSS、先前 2 年的复发次数 +1 的对数和地理地区调整的科克斯模型回归分析。

[0261] ^d基线调整的拟似然（超散布）泊松回归分析，包括基线 EDSS 分数、先前 2 年的复发率 +1 的对数和国家或地理地区作为协变量。

[0262] ^e针对基线 EDSS、先前 2 年的复发次数 +1 的对数和地理地区调整的科克斯模型回归分析。

[0263] ^f使用卡方测试 (chi square test) 计算 p 值。

[0264] ^g针对基线 EDSS、先前 2 年的复发次数 +1 的对数和地理地区调整的科克斯模型回归分析。

[0265] ^h基线调整的 ANCOVA，以地理地区、基线 EDSS 和先前 2 年的复发率 +1 的对数作为协变量。

[0266] ⁱ基线调整的 ANCOVA，以基线 MSFC 作为 1 个自由度协变量并且以基线 EDSS 分数、先前 2 年的复发率 +1 的对数和国家或地理地区作为协变量。

[0267] ^j基线调整的负二项回归，其中用偏移量来对缺乏暴露的提早终止进行调整，并且以基线 GdE 病变和国家或地理地区作为协变量。

[0268] ^k基线调整的负二项回归，其中用偏移量来对缺乏暴露的提早终止进行调整，并且以基线 GdE 病变和国家或地理地区作为协变量。

[0269] ^l基线调整的 ANCOVA，以基线 GdE 病变的数目和国家或地理地区作为协变量。

[0270] 在下表 3 中呈现了事后研究结果的概要：

[0271] 表 3：

[0272]

	安慰剂	拉唑莫德	作用
第 1 年的 ARR	0.452	0.343	24%降低
不恢复	0.08	0.06	24%降低
完全恢复	0.179	0.155	13%降低
退出者的 ARR	0.872	0.640	26%降低
未确定的复发	0.112	0.094	17%降低
需要住院的复发	0.114	0.071	38%降低
需要 IV 类固醇的复发	0.359	0.263	27%降低
通过中值复发持续时间得到的 ARR:			
≤34 天	0.243	0.153	37%降低
>34 天 (n 约 100)	0.976	0.964	1.3%降低
新 T1 低强度病变			
- M12	1.461	1.074	27%减少
- M24	1.806	1.230	32%减少
无 T1 低强度病变			
- M12	50.2%	56.3%	28%比数
- M24	43.1%	52.8%	47%比数
从 M12 到 M24 的 BA	-0.561	-0.548	
在所有扫描下 pt 的 BA:			
BL 到 M12 的变化	-0.746	-0.337	60%
BL 到 M24 的变化	-1.268	-0.855	57%
BL 到 M24 的 BVC %			
无 MRI 是	-1.078	-0.533	45.5%
无 MRI 否	-1.346	-1.001	65.5%
M12 的 GdE 计数	1.142	0.731	36%减少
M24 的 GdE 计数	0.793	0.482	39%减少
M12 的无 GdE 病变	59.9%	69%	49%比数
M24 的无 GdE 病变	62.8%	74.5%	72%比数
M12 的 GdE 体积	1.109	1.058	4.5%
M24 的 GdE 体积	1.091	1.045	4.7%
M12 的无 T2 病变	24.2%	30.8%	39%比数
M24 的无 T2 病变	15.4%	20.3%	40%比数
M12 的新 T2 病变数目	4.23	2.81	33.5%
M24 的新 T2 病变数目	6.50	4.45	31.5%
M24 的 BV 变化%			
GdE=0	-1.218	-0.859	30%降低
GdE>0	-1.380	-0.881	37%降低
通过早先的药物治疗得到的 T1 GdE 的累计数目:	1.937	1.135	42%减少

[0273]

-原始 -非原始	2.562	1.746	32%减少
通过早先的药物治疗得到的新 T2 的累计数目: -原始 -非原始	7.403 6.661	4.967 5.075	33%减少 24%减少
通过早先的药物治疗得到的 T1 低强度: -原始 -非原始	2.189 1.627	1.585 1.217	28%减少 25%减少
通过早先的药物治疗得到的 BV 变化%: -原始 -非原始	-1.327 -1.241	-0.82 -0.954	38%减少 23%减少
到确定的 (3 个月) EDSS 进展的时间	14% 进展	9.8%进展	进展的风险有 36% 降低
M24 时的 MSFC	0.037	0.056	进展的风险有 34% 降低

[0274] * 恢复是指在发作之前和之后的 EDSS

[0275] 口服拉唑莫德减少严重复发并且减缓残疾进展

[0276] 复发终点:

[0277] 与安慰剂患者相比,拉唑莫德患者在 24 个月的治疗时期期间 ARR 显著降低 (0.304 ± 0.022 相较于 0.395 ± 0.027 , $p = 0.0024$, 表 2)。此结果是稳固的并且在所有分析组中都一致。与安慰剂相比,在拉唑莫德治疗之后,其它复发相关量度(例如达到第一次复发的时间和无复发比率)也有明确地改变。无复发患者的百分比对于拉唑莫德个体来说是 62.9% 并且对于安慰剂个体来说是 52.24% ($p = 0.0006$, 表 2), 相当于无复发的比数有 55% 增加。与安慰剂参与者相比,拉唑莫德患者达到第一次复发的时间延长(达到第一次复发的时间增加 28.2%, $p = 0.0005$) 并且复发风险显著降低。发现与安慰剂组中的患者相比,用拉唑莫德治疗的患者需要住院和 / 或静脉内类固醇治疗的年复发率(研究的一个探索终点)显著更低 ($p = 0.0003$)。拉唑莫德患者需要 IV 类固醇的年复发率有 27% 降低 (0.263 相较于 0.359 , $p < 0.0001$)。需要住院的年复发率是 0.071 相较于 0.114 , $p < 0.0001$, 拉唑莫德患者有 38% 降低。基于复发率降低,可以说拉唑莫德降低了复发缓解型多发性硬化症人类患者在预定时期内经历确定的复发的可能性。

[0278] 残疾终点:

[0279] ALLEGRO 结果明确显示,拉唑莫德降低了 RRMS 患者的复发严重程度和残疾累积。

[0280] 在此研究中,有关残疾的次要终点包括在 3 个月时确定的残疾进展(在基线 EDSS 为 0-5.0 时 EDSS 分数的变化 ≥ 1.0 分,或在基线 EDSS ≥ 5.5 时变化 ≥ 0.5 分) 的风险。预先确定的其它残疾终点包括在 6 个月时确定的残疾进展的风险、在最后一个观测值 (LOV) 下的残疾进展的风险和确定的残疾进展持续 3 个月的患者比例。

[0281] 对于拉唑莫德患者,在 3 个月之后确定的 EDSS 分数显著降低 36% (危险比 = 0.641 , 95% CI : $0.452-0.908$, $p = 0.0122$; 表 2 和图 2)。6 个月的确定的 EDSS 进展的风险也有 48% 降低 (HR = 0.516 , 95% CI : $0.337-0.790$, $p = 0.0023$)。通过使用在最后一次可用随访时需要 EDSS 变化持续的更严格方法所得到的确定的进展的风险降低 35% 增强了此观测结果 (危险比 = 0.656 , $p = 0.036$)。在 24 个月之后具有确定的 EDSS 进展的患者的

比例对于拉喹莫德来说是 9.8% 并且对于安慰剂来说是 14.0% ($p = 0.038$; 表 2)。事后小组分析表明, 进展的 33/54 (61.1%) 拉喹莫德和 53/78 (67.9%) 安慰剂患者还在研究期间出现复发。MSFC 分数从基线到第 24 个月有很少总体变化, 并且在 24 个月时拉喹莫德与安慰剂治疗的患者的调整的平均总 MSFC z 分数之间未发现显著差异 (z 分数分别为 0.056 和 0.037, $p = 0.5893$)。如由例如患者的 EDSS 分数测量的达到确定的进展疾病活动性的时间和其风险的显著减小表明了拉喹莫德具有神经保护性质。

[0282] 此临床发现得到了 MRI 测量 (定义为探索终点) (例如脑萎缩的进展和 T1 低强度病变计数) 的支持。下文更详细地论述 MRI 结果。

[0283] 口服拉喹莫德减少神经退化的 MRI 标记物

[0284] ALLEGRO 试验的次要终点包括如由 MRI 测量的疾病活动性, 包括钆增强的 T1 病变和新 T2 高强度病变的计数。所述研究评估了拉喹莫德对组织损伤的各种常规 (T1 低强度和脑体积) 和高级 (磁化传递 (MT) 成像和质子磁共振波谱 (^1H -MRS)) MRI 测量的作用。在基线、12 个月和 24 个月时执行针对新 T1 低强度病变的常规 MRI 扫描并使用 SIENA 得到脑体积。在 10 个地点 ($n = 93$) 在三个时间点获得 MT MRI, 并且在 6 个地点 ($n = 39$) 在基线和最后一次研究随访时从 ^1H -MRS 获得位于中央白质中的感兴趣体积 (volume of interest, VOI) 的 NAA/Cr 比率。

[0285] 发现与安慰剂相比, 拉喹莫德使 GdE 病变的平均累计数减少 37% (风险比 = 0.629, $p = 0.0003$; 图 3)。在第 12 个月和第 24 个月时拉喹莫德患者的新 / 扩大的 T2 病变的平均累计数也减少 30% (风险比 = 0.704, $p = 0.0002$)。与安慰剂组相比, 拉喹莫德组中新低强度 T1 病变的平均累计数 (在第 12 个月和在第 24 个月 - 在第 12 个月之后的终止 / 提早终止) 减少 26.7% (分别是 1.47 相较于 2.00, $p = 0.0039$)。平均 MTR 全脑从基线到最后一个观测值 (LOV) 的变化对于安慰剂患者 ($n = 40$) 来说减小 -0.438, 而相反, 对于拉喹莫德患者来说保持稳定 (+0.045 变化, $n = 44$), 表示出 0.483 的差异 ($p = 0.0180$)。在同一方向上, T2 可见病变的平均 MTR 对于安慰剂患者 ($n = 40$) 来说减小 -0.335, 并且对于拉喹莫德患者来说是稳定的 (-0.005 变化, $n = 43$), 表示出 0.330 的差异 ($p = 0.1007$)。从基线到第 24 个月 NAA/Cr 的调整的平均变化对于拉喹莫德患者 ($n = 12$) 来说是 0.087, 并且对于安慰剂患者 ($n = 15$) 来说是 -0.145 ($p = 0.1738$)。

[0286] 与拉喹莫德组相比, 安慰剂组中脑体积变化百分比以较大比率进展, 分别是 从基线到 12 个月时的 -0.763 相较于 -0.358, 以及从基线到 24 个月时的 -1.297 相较于 -0.871 (调整的平均差异 = 0.426, $p < 0.0001$, 图 4), 反映了通过拉喹莫德治疗, 脑萎缩减少 51.7% 和 32.8%。

[0287] MRI 数据显示, 拉喹莫德在预防不可逆组织损失方面具有明显作用并且与其对残疾进展的影响一致。

[0288] 拉喹莫德维持或改善患者的疲劳和功能状态

[0289] 作为患者报告的探索终点, 使用修改的疲劳影响量表 (MFIS) 评估疲劳并且使用简短形式 (SF)-36 一般健康状况调查来评估功能状态。在基线、第 6、12、18 和 24 个月的门诊随访时完成两种测量, 并且使用针对基线 EDSS、先前 2 年的复发率和国家 / 地区调整的 ANCOVA 进行分析。在下表 4 中呈现了生活品质 (QOL) 结果的概要:

[0290] 表 4:

[0291]

探索性	安慰剂	拉喹莫德	作用	p
MFIS 个体报告的疲劳—修改的疲劳影响量表	34.4	31.9	-2.53	0.004
在第 24 个月时用 0.6 mg 拉喹莫德治疗者的平均总 MFIS 分数保持稳定, 而用安慰剂治疗者的平均总 MFIS 分数增加了, 反映出因疲劳所致的功能残疾增加。从患者的观点来看, 平均起来, 在第 24 个月时 0.6 mg 拉喹莫德与因疲劳所致的功能残疾的关联性低于安慰剂				
SF36-SFMHD 心理方面总分	-2.314	-0.47	1.848	0.001
在第 24 个月时用 0.6 mg 拉喹莫德治疗者的 MCS 分数保持稳定, 而用安慰剂治疗者的 MCS 分数下降。平均起来, 在第 24 个月时患者对其心理健康状况的自我评估在 0.6 mg 拉喹莫德的情况下比在安慰剂的情况下要好				
SF36-SFPHD 身体方面总分	-1.169	-0.519	0.65	0.1354
在第 24 个月时用 0.6 mg 拉喹莫德治疗者的 PCS 分数保持稳定, 而用安慰剂治疗者的 PCS 分数下降。平均起来, 在第 24 个月时患者对其身体健康状况的自我评估在 0.6 mg 拉喹莫德的情况下比在安慰剂的情况下要好				
EQ5D 通过 Euroqol 问卷, 用 5 量纲 EQ-5D 描述性概评 (活动能力、自理、常见活动、疼痛或不适, 和焦虑或抑郁) 来评估一般健康状况	68.6	71.0	-2.366	0.0267
个体的 EQ-5D 量纲分析的结果显示, 在第 24 个月时用 0.6 mg 拉喹莫德治疗者维持其健康状况, 而用安慰剂治疗者报告健康状况的平均衰退。在第 24 个月的治疗之间健康状况具有最多变化的量纲是活动能力、自理, 和焦虑或抑郁				
活动能力			1.497	0.0181

[0292]

自理			2.251	0.0337
常见活动			1.129	0.4051
疼痛不适			1.036	0.8024
焦虑或抑郁			1.425	0.0113

[0293] 在基线时, 疲劳是关于健康个体所公布的平均分数的超过两倍: 对于拉喹莫德患者来说是 31.1 (0.79) 并且对于安慰剂患者来说是 30.6 (0.73)。在试验期间, 与用拉喹莫德治疗者是 31.9 (0.71) 相比, 疲劳在安慰剂患者中加重, 在第 24 个月时调整的平均分数是 34.4 (0.71), 即拉喹莫德的治疗作用是 -2.53 ($p = 0.004$)。调整的平均 MFIS 分量表分数相对于基线的变化显示出拉喹莫德组的显著改善: 在 24 个月时的认知 ($p = 0.05$); 在 24 个月时的身体 ($p = 0.02$); 和在 12 个月时的社会心理 ($p = 0.02$)。对于 SF-36 来说, 拉喹莫德与安慰剂之间对心理方面总分的调整的治疗作用差异是 1.68 ($p = 0.004$), 并且有关活力、社会功能和情感角色 (role emotional) 的分量表有助于此作用。尽管拉喹莫德在 24 个月内的身体方面总分 (PCS) 保持稳定并且安慰剂组的 PCS 下降, 但差异并未达到统计学显著性 ($p = 0.13$)。在 24 个月内, 拉喹莫德相较于安慰剂, PCS 分量表中有两项显示改善: 身体功能 ($p = 0.016$) 和身体角色 (role physical) ($p = 0.010$)。

[0294] ALLEGRO 试验的结果表明, 与安慰剂患者的疲劳和功能状态相比, 用拉喹莫德治疗的患者的疲劳和功能状态得到维持或改善, 并且这些作用支持了在残疾进展和复发率方面

看到的稳固的临床作用。

[0295] 安全性和耐受性

[0296] 在拉喹莫德组中未出现死亡,并且在安慰剂组中出现 3 例死亡(损伤、自杀和与肺炎相关的并发症)。拉喹莫德患者报告总共 122 例严重不良事件(SAE),并且安慰剂患者报告 90 例。在拉喹莫德治疗的患者中报告了较高的阑尾炎发病率(5 例相较于安慰剂组中的 1 例)。在所有病例中,在无其它并发症的情况下执行阑尾切除术,并且患者继续研究治疗。总的说来,存在 14 例在两组间均匀分布的赘瘤(拉喹莫德组中 8 例并且安慰剂组中 6 例),其中在癌症类型方面有较大可变性。

[0297] 在拉喹莫德组和安慰剂组中分别存在 3309 例和 2965 例不良事件,其中有 87%和 81%的患者报告 1 例或 1 例以上事件。与安慰剂相比,拉喹莫德组中 3 种最常见的不良事件(排除下文论述的肝酶升高)是腹痛($n = 32, 5.8\%$ 相较于 $n = 16, 2.9\%$)、背痛($n = 90, 16.4\%$ 相较于 $n = 50, 9\%$)和咳嗽($n = 41, 7.5\%$ 相较于 $n = 25, 4.5\%$)。这些不良事件很少与研究中断相关(拉喹莫德患者的 3%和安慰剂患者的 1%)。在研究期间,较多的拉喹莫德患者($n = 27, 4.9\%$;相较于安慰剂中的 $n = 11, 2.0\%$)显示肝转氨酶、特别是丙氨酸转氨酶(ALT)移到异常值,即 ≥ 3 倍的正常上限($3 \times \text{ULN}$)并且 $< 5 \times \text{ULN}$ 。有 7 名拉喹莫德患者和 2 名安慰剂患者由于 $\text{ALT} \geq 3 \times \text{ULN}$ 并且 $< 5 \times \text{ULN}$ 而中断治疗。相比之下,ALT 升高 $\geq 5 \times \text{ULN}$ 在两个组中出现得同样频繁(8 相较于 8)并且导致相同的中断比率。高达 $5 \times \text{ULN}$ 的升高通常在前 6 个月内出现,并且在不中断研究的情况下或在退出的 2 个月内都是可逆转的。如由胆红素的伴随升高或凝血测试(海氏定律(Hy's Law))所证明,不存在肝衰竭情况和肝功能不全情况(坦普勒(Temple), 2006)。

[0298] 讨论

[0299] 基于拉喹莫德对组织损伤累积的作用(如对残疾的临床量度和疾病负担的 MRI 量度的一致作用所指示)、其经口投予途径和其安全性特征,拉喹莫德是一种用于复发缓解型 MS 的有希望的疗法。

[0300] 拉喹莫德对表征 MS 的复发缓解过程的炎性活动具有显著作用。在复发率(研究的主要终点)降低以及活动性 MRI 病变减少方面观察到所述作用。复发率降低与在疾病活动性的 MRI 量度上所观察到的作用高度一致,这对于其它疾病缓解治疗(DMT)来说并非始终如此(IFNB 多发性硬化症研究组(IFNB Multiple Sclerosis Study Group), 1993;雅各布斯(Jacobs), 1996;PRISMS 研究组(PRISMS Study Group), 1998)。此外,拉喹莫德对确定的残疾进展具有显著作用,所述确定的残疾进展被视为 MS 的核心结果量度。尽管安慰剂组中具有疾病进展的患者的总比例是适度的,但由于所述作用是由敏感性分析(包括更严格的残疾进展准则,例如 6 个月确定期和在最后一次可用随访时 EDSS 变化的持续性)确定,故拉喹莫德组中的减少是真实现象。小组分析显示,两组中的残疾进展主要是由发作引起,拉喹莫德治疗的患者发作不太严重并且接着有较好的恢复。此与显示出药物对病变数目的中度作用和对病变内轴突损伤的显著作用的临床前研究相符(索恩(Thöne), 2011)。拉喹莫德减少 MS 中不可逆组织损伤累积的特有性质得到了脑组织损失进展的显著减少的进一步支持,它在幅度方面类似于早先关于对炎性活动有较大影响的其它 DMT 所报告的幅度(卡波斯(Kappos), 2010;拉迪克, 1999;索尔马尼(Sormani), 2004;米勒(Miller), 2007)。对于 MSFC 未观测到显著作用,这可能由于在两组中观察到的平均纵向变化极小。实际作用

可能由于在安慰剂组中 MSFC 分数存在改善而其它试验显示劣化而具有不明显的纵向 MSFC 要素变化 (卡波斯, 2010 ; 科恩 (Cohen), 2010)。

[0301] ALLEGRO 研究进一步确定了在第 II 期中展现的拉喹莫德的极好的安全性特征。在试验中严重不良事件的比率没有增加。一个安全性信号是肝酶升高, 这在拉喹莫德治疗组中出现得更频繁, 达到两倍。这些升高大多在第一个治疗期中发生并且通常是适度的 ; 超过 $5 \times \text{ULN}$ 的值在拉喹莫德组和安慰剂组中出现得同样频繁。肝酶升高常常是可逆转的, 甚至是在 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的患者中也是, 并且从不与肝功能不全或衰竭的临床、成像或实验室征象相关。耐受性问题的一个可能的信号是腹痛, 它在拉喹莫德组中发生的比较频繁并且较频繁地导致治疗中断。与 ALT 升高一样, 在治疗暴露的早期中有报告腹痛。值得注意的是, 早先在罗喹美克 (roquinimex) 的情况下观察到的安全性问题 (诺斯沃西, 2000), 例如浆膜炎、心血管事件和血栓症并未作为 ALLEGRO 研究中的信号出现。

[0302] 在此研究中观察到的结果是独特的。从在安慰剂对照背景下用对残疾进展具有证明的作用的其它药物进行的关键研究所获得的数据显示了对复发的作用有关的作用的幅度。在迄今所有其它药物的情况下, 所述对残疾进展的作用等于或低于对 ARR 的作用。

[0303] 相比之下, 此研究的结果显示, 拉喹莫德对残疾进展 (这是多发性硬化症的一个较为重要的长期量度) 的作用明显高于其它药物, 表明拉喹莫德的这一作用未必是其消炎性质的衍生物而且由单纯神经保护作用构成, 如在动物模型中所观察到的。因此, 此研究显示, 拉喹莫德不仅对于借助其消炎性质治疗 MS 来说有效, 它还提供神经保护作用以保护神经细胞免于神经元损伤或退化。

[0304] 结论

[0305] 此第 III 期研究支持拉喹莫德作为治疗 RRMS 的新选择, 它使复发和残疾进展减少并且除短暂肝酶升高以外无安全性信号。未观察到感染或恶性肿瘤明显增加。用拉喹莫德治疗与年复发率降低 (从安慰剂患者的 0.395 ± 0.027 到拉喹莫德患者的 0.304 ± 0.022 ; $p = 0.0024$) 和确定的 EDSS 进展风险降低相关 (危险比 = 0.641, 95% CI : 0.452–0.908, $p = 0.0122$)。在第 24 个月, 拉喹莫德的 GdE 和新 / 扩大的 T2 病变的平均累计数降低 ($p = 0.0003$ 和 $p = 0.0002$), 并且脑体积减小的比率降低 ($p < 0.0001$)。

[0306] 实例 2 : 临床试验 (第 III 期) – Avonex® 和拉喹莫德的效益 – 风险评估

[0307] 在患有 RRMS 的个体执行多国、多中心、随机化、平行组临床试验 (“BRAVO”)。BRAVO 是以双盲和评级者不知情 (rater-blinded) 设计进行以评估拉喹莫德相对于安慰剂以及干扰素 β -1a (Avonex®) 参照组的功效、安全性和耐受性。此研究还旨在执行口服拉喹莫德与可注射干扰素 β -1a (Avonex®) 之间的比较性效益 / 风险评估。

[0308] 此研究的主要目标是通过测量在治疗时期期间确定的复发次数来评估 0.6mg 日剂量的拉喹莫德在患有 RRMS 的个体中的功效。此研究的次要目标包括通过评估在治疗期结束时的 MSFC 分数来评估 0.6mg 日剂量的拉喹莫德对残疾累积的作用 ; 通过确定在治疗期结束时相对于基线的脑体积变化百分比来评估 0.6mg 日剂量的拉喹莫德对脑萎缩发生的作用 ; 和通过测量在治疗时期期间达到确定的 EDSS 进展的时间来评估 0.6mg 日剂量的拉喹莫德对身体残疾累积的作用。

[0309] 有关 MS 临床试验的 2006 EMEA 指南规定, 需要对新型治疗与已得到批准的治疗进行比较的活性对照平行组试验, 以便至少在旨在预防复发的治疗中得到所述新型治疗的比

较性效益 / 风险比。用安慰剂、测试产品和活性对照物进行的三组研究是优选的设计。

[0310] **Avonex[®]** (干扰素 β -1a) 是一种具有 166 个氨基酸的糖蛋白,它是通过重组 DNA 技术,使用引入了人类干扰素 β 基因的基因工程改造的中国仓鼠 (Chinese Hamster) 卵巢细胞产生。**Avonex[®]**的氨基酸序列与天然人类干扰素 β 的氨基酸序列相同。

[0311] **Avonex[®]**是一种适用于治疗患有复发形式的 MS 的患者的市售药物,它可以减缓身体残疾的累积并且降低临床恶化的频率。展现出功效的多发性硬化症患者包括经历过第一次临床发作并且具有与 MS 一致的 MRI 特征的患者。

[0312] **Avonex[®]**的推荐剂量是每周一次肌内注射 30mcg。

[0313] 研究标题

[0314] 对患有复发缓解型多发性硬化症 (RRMS) 的个体执行多国、多中心、随机化、平行组研究以评估在双盲设计中拉喹莫德相对于安慰剂以及在评级者不知情设计中干扰素 β -1a (**Avonex[®]**)参照组的功效、安全性和耐受性。

[0315] 研究持续时间

[0316] 筛选期:1 个月或至多 30 天。

[0317] 治疗期:24 个月,每天一次经口投予拉喹莫德 0.6 毫克、相配的口服安慰剂或每周一次肌内投予干扰素 β -1a (**Avonex[®]**) 30mcg。

[0318] 向成功地完成研究的个体提供进入为期 1 年的开放标记延长研究的机会,其中每天投予拉喹莫德 0.6mg。

[0319] 在此研究中一个月被定义为 30 ± 4 天。

[0320] 研究群体

[0321] 患有 RRMS 的个体。

[0322] 个体数目

[0323] 大约 1200 名个体。

[0324] 在招募期结束之前,执行不知情复发率和样本量再评估。基于新估计的群体复发率,可以增加样本量。

[0325] 不替换退出者。

[0326] 研究设计

[0327] 治疗组

[0328] 将合格的个体以 1 : 1 : 1 比率 (口服拉喹莫德 : 口服安慰剂 : **Avonex[®]**) 随机化并且分配到以下三个治疗组之一中 :

[0329] 1. 拉喹莫德 0.6mg, 每天一次口服 (400 名个体)。

[0330] 2. 相配的安慰剂 (对于拉喹莫德), 每天一次口服 (400 名个体)。

[0331] 3. 干扰素 β -1a (**Avonex[®]**) 30mcg, 每周一次肌内注射 (400 名个体)。

[0332] 途径和剂型

[0333] 0.6mg 组 : 每天一次经口投予含有 0.6mg 拉喹莫德的一粒胶囊。0.6mg 拉喹莫德胶囊含有每一胶囊 0.6mg 拉喹莫德酸与葡甲胺。

[0334] 0.6mg 拉喹莫德胶囊是根据 2007 年 12 月 21 日公开的 PCT 国际申请公开第 WO/2007/146248 号 (参看第 10 页第 5 行到第 11 页第 3 行) 中公开的方法制造。

[0335] 与拉喹莫德的相配的安慰剂组 : 每天一次投予一粒胶囊。

[0336] 不知情法

[0337] 以双盲方式管理口服治疗的个体。使分配到Avonex®注射治疗的个体和其治疗神经病学家 / 医师对治疗分配知情,但检查神经病学家 / 医师以不知情方式(覆盖可能的 IM 注射部位)进行神经病学评估。

[0338] 在规定时间内点的评估

[0339] 在治疗阶段期间,在以下总计 12 个预定的随访月份在研究地点评估个体:-1(筛选)、0(基线)、1、2、3、6、9、12、15、18、21 和 24(终止/提早中断)。

[0340] 在研究期间,在规定时间内点执行以下评估(不管治疗分配如何):

[0341] 1. 在每次研究随访时测量生命体征(体温、脉搏、血压)。

[0342] 2. 在第-1(筛选)、0(基线)、1、3、6、12、18 和 24 个月(终止/提早中断)执行身体检查。

[0343] 3. 进行以下安全性临床实验室测试:

[0344] a. 血液学和有差分的全血细胞计数(CBC)-所有预定随访期。在第 0 月(基线)和第 24/30 个月(终止/提早中断)以及在血红蛋白显著减少的情况下将网织红细胞计数加到 CBC。

[0345] b. 血清化学(包括电解质、肝酶、直接和总胆红素、CPK 及胰淀粉酶)和尿分析-所有预定随访期。

[0346] c. 在第 0(基线)、6、12、18 和 24 个月(终止/提早中断)测量血清 TSH、T3 和游离 T4。

[0347] d. 在基线(第 0 月;所有个体)和其后每一预定研究随访期(在现场;仅被分配到口服治疗的个体)对有生育可能的女性执行快速尿 β -hCG 测试。

[0348] e. 在每一次研究随访时,对有生育可能的女性执行 β -hCG 测试。

[0349] f. 从第 3 个月的随访之后开始,每 28(± 2) 天对有生育可能的女性(仅被分配到口服治疗的那些)执行快速尿 β -hCG 测试。在预定测试执行之后的 72 小时内,用电话联络个体并且询问关于测试的具体问题。在疑似怀孕(阳性尿 β -hCG 测试结果)的情况下,呼叫者确保研究药物已被中断并且通知个体尽快带着所有研究药物到达现场。

[0350] 4. 在所有预定随访期测量炎症标记物(血清常规 C-反应蛋白和纤维蛋白原)。

[0351] 5. 收集血清样品用于评估免疫参数和对用拉喹莫德或Avonex®治疗的反应以及对拉喹莫德的可能作用机制进行进一步研究或用于检测感染剂。在第 0、12 和 24 个月收集这些样品。

[0352] 6. 在研究的前 3 个月期间,现场人员每两周及在第 1 个月和第 2 个月的随访后十四(± 2) 天定期拨打电话,向患者询问有关暗示血管血栓症的征象或症状的问题,并且向个体提供预先确定的有关暗示血管血栓症的征象/症状的问题的清单。在疑似发生血栓形成事件的情况下,要求个体立即到达现场以便进一步评估。第 1 个月和第 2 个月随访后十四(± 2) 天,向患者询问有关暗示血管血栓症的征象或症状的问题。

[0353] 7. 在第-1(筛选;如果 QTc > 450 毫秒,那么间隔最多 30 分钟再执行记录)、0(基线;三次记录,间隔 15 分钟)、1、2、3、6、12、18 和 24 个月(终止/提早中断)执行 ECG。

[0354] 8. 在第-1月(筛选)(如果在筛选随访之前 6 个月内未执行的话)执行胸部 X 射线检查。

- [0355] 9. 在整个研究期间监测并且记录不良事件 (AE)。
- [0356] 10. 在整个研究期间监测伴随的药物治疗。
- [0357] 11. 在第 -1 月 (筛选)、第 0 月 (基线) 及其后每 3 个月直到终止 / 提早中断为止, 执行神经学评估, 包括神经系统状态 [功能系统 (FS)、扩展的残疾状态量表 (EDSS; 换算的量表)、步行指数 (AI)] 和定时 25 英尺行走测试。(在筛选随访时, 出于实践目的, 执行定时 25 英尺行走测试 3 次, 作为 MSFC 的一部分)。
- [0358] 12. 在第 -1 (筛选) (三次实践, 仅出于训练目的)、0 (基线)、6、12、18 和 24 个月 (终止 / 提早中断) 评估 MS 功能复合量表 (MSFC)。
- [0359] 13. 在第 0 月 (基线) 和第 24 个月 (终止 / 提早中断), 通过 EuroQoL (EQ5D) 问卷评估一般健康状况。
- [0360] 14. 在第 0 月 (基线) 和其后每 6 个月直到终止 / 提早中断 (包括终止 / 提早中断) 为止, 通过简短形式的一般健康状况调查 (SF-36) 个体报告的问卷来评估一般健康状况和生活品质参数。
- [0361] 15. 在第 0 (基线)、2、6、12、18 和 24 个月 (终止 / 提早中断) 通过修改的疲劳影响量表 (MFIS) 评估个体报告的疲劳。
- [0362] 16. 所有个体在第 0 (在基线随访之前的 13-7 天)、12 和 24 个月 (终止 / 提早中断) 经历 3 次 MRI 扫描。个体在钆授予 (第 12 个月) 之前和之后经历 MRI 扫描。
- [0363] 17. 所有个体在第 0 (基线)、6、12、18 和 24 个月 (终止 / 提早中断) 经历 5 次双目低对比度视力评估, 在每一评估中使用 1.25%、2.5% 和 100% 对比度水平图 [斯隆字母表或特姆博林 E 视力表]。
- [0364] 18. 在筛选随访时执行针对凝血因子 V 莱顿突变 (Factor V Leiden mutation, FVLM) 的血液测试。
- [0365] 19. 在筛选随访时执行针对 B 和 C 型肝炎病毒的血清学测试。
- [0366] 20. 在整个研究期间确定 / 监测 / 评估复发。因为“在研究中”复发的定义必须得到客观神经学评估的支持, 所以神经学缺陷必须持续足够久以消除假性复发。因此, 在 Bravo 中, 确定的复发是一种或一种以上新神经学异常的出现或者一种或一种以上早先观测到的神经学异常的再现, 其中临床状态的变化持续至少 48 小时, 并且紧接于距前一次复发发作至少三十 (30) 天的神经状态改善之后。
- [0367] 21. 允许用于复发的治疗是每天 1 克静脉内甲基泼尼松龙, 持续最多连续 5 天。
- [0368] 22. 使用工作效率和活动性损害 - 一般健康状况 (WPAI-GH) 问卷来评估一般健康状况和症状严重程度对工作的影响 (第 3、6、9、12、15、18 和 21 个月) (仅对来自美国地点的所有个体执行此评估)。
- [0369] 23. 在随访期间执行的评估的顺序如下:
- [0370] a. 简短形式的一般健康状况调查 (SF-36) 个体报告的问卷 (第 6、12 和 18 个月)
- [0371] b. 修改的疲劳影响量表 (MFIS) (第 2、6、12 和 18 个月)
- [0372] c. 工作效率和活动性损害 - 一般健康状况 (WPAIGH) 问卷 (仅对美国地点适用, 第 3、6、9、12、15、18 和 21 个月)
- [0373] d. MSFC 的 9 孔插棒和 PASAT 要素 (随后可以执行定时 25 英尺行走) (第 6、12 和 18 个月)

[0374] 24. 如上文所述的其余随访活动

[0375] 25. 对于被分配到口服治疗的个体,在终止随访日之前用一天服用研究药物的最后一次剂量。

[0376] 26. 对于被分配到注射的个体,在终止随访日不投予研究药物(Avonex®)。

[0377] 安全性参数 – 不良事件

[0378] 从个体签署知情同意书时起并且在整个研究期间直到终止随访之后 30 天为止,记录不良事件。

[0379] 安全性参数 – 安全性实验室评估

[0380] 执行以下测试:

[0381] 1. 血清化学:葡萄糖、肌酸酐(Creatinine)、胆红素(直接和总)、尿素、AST(SGOT)、ALT(SGPT)、GGT、胰淀粉酶、脂质特征(在研究中在筛选或基线随访时一次;12小时空腹是必须遵循的:总胆固醇、LDL 胆固醇、HDL 胆固醇和三酸甘油酯)、总蛋白质白蛋白、CRP(C 反应蛋白,常规分析)、碱性磷酸酶、CPK、T3、游离 T4 和 TSH[仅在第 0(基线)、6、12、18 和 24 个月(终止/提早中断)]。

[0382] 2. 电解质:钠、钾、钙和磷。

[0383] 3. 凝血:纤维蛋白原和 INR(在当地实验室中执行)

[0384] 4. 血液学:在第 0 月(基线)和第 24 个月(终止/提早中断随访)及在与基线水平相比血红蛋白有 $\geq 2\text{g/dL}$ 减少的任何情况下将血红蛋白、MCH、MCV、MCHC、血容比(Hematocrit)、红血球计数(RBC)、白血球计数+差分、血小板计数和网织红细胞计数加到 CBC。在这些情况下,网织红细胞计数的测量随每一 CBC 测试继续,直到血红蛋白值与基线血红蛋白之间的差异 $< 2\text{g/dL}$ 。

[0385] 5. 凝血因子 V 莱顿突变:在筛选随访时收集此样品(仅针对此突变)并且冷冻储存于中心实验室中。可以在研究期间的任何时间按 DMC 要求分析此样品。如果由于任何原因,个体筛选失败,那么将此样品销毁。

[0386] 6. 怀孕测试

[0387] 7. 尿分析:葡萄糖、酮、红血球、白血球和蛋白质

[0388] 8. 血清学(仅对于确定的肝酶异常执行):抗 A 型肝炎 IgM 抗体、B 型肝炎表面抗原、抗 B 型肝炎核心 IgM 抗体、抗 C 型肝炎 IgG 抗体、抗核抗体、抗平滑肌(Sm)抗体和抗肝-肾微粒体(LKM)-1 抗体

[0389] 安全性和药物警戒

[0390] 新病况或者原有病况的恶化被视为 AE。在研究开始之前存在并且在研究期间不恶化的稳定慢性病况不被视为 AE。

[0391] 记录发作日期、AE 的描述、严重程度、严重性、所采取的行动、与研究药物的关系、事件结果和消退日期。

[0392] 监测

[0393] 对于以下的管理,适当地设定安全性监测计划和停止规则:1) 升高的肝酶;2) 发炎事件;3) 血栓形成事件;和 4) 胰腺炎。

[0394] 辅助研究

[0395] 遗传药理学(PGt)评估:在由 EC/IRB 批准此辅助研究后,在第 0 月(基线)从签

署了知情同意书的所有个体收集血液样品以获得 PGt 参数。

[0396] 在所有地点关于临床、MRI 和安全性参数评估 PGt 与对拉喹莫德或对 Avonex® 的反应之间的关系。

[0397] 在第 0 月（基线）和其后每 3 个月直到第 24 个月（终止 / 提早中断）随访为止，通过工作效率和活动性损害 - 一般健康状况 (WPAI-GH) 问卷来评估一般健康状况和症状严重程度对工作的影响（仅对来自美国地点的所有个体执行此评估）。

[0398] 入选 / 排除准则

[0399] 入选准则

[0400] 1. 个体必须通过修订的麦克唐纳准则 [神经病学年鉴 (Ann Neurol) 2005 :58 : 840-846] 所定义确诊患有 MS 并备有文件记录，处于复发缓解型疾病过程。

[0401] 2. 在筛选和基线随访中个体都必须是能走动的，并且换算的库茨科 EDSS 分数是 0 到 5.5。

[0402] 3. 在筛选之前 30 天（第 -1 月）和在筛选（第 -1 月）与基线（第 0 月）随访之间，个体必须处于稳定的神经状况并且未用皮质类固醇治疗 [静脉内 (iv)、肌肉 (im) 和 / 或口服 (po)]。

[0403] 4. 个体必须经历过以下之一：

[0404] a. 在筛选之前的 12 个月中至少一次有记录的复发，或

[0405] b. 在筛选之前的 24 个月中至少两次有记录的复发，或

[0406] c. 在筛选之前的 12 与 24 个月之间一次有记录的复发，以及在筛选之前的 12 个月内所执行的 MRI 中至少一个有记录的 T1-Gd 增强的病变。

[0407] 5. 个体年龄必须在 18 岁与 55 岁之间，包括 18 岁和 55 岁。

[0408] 6. 有生育可能的女性必须实施可接受的节育方法。此研究中可接受的节育方法包括：手术绝育、子宫内避孕器、口服避孕药、避孕贴片、长效可注射避孕药、配偶的输精管切除或双阻隔避孕法（具有杀精子剂的避孕套或隔膜）。

[0409] 7. 在进入研究之前，个体必须能够签署一份书面知情同意书并且注明日期。

[0410] 8. 个体必须在研究持续时间内自愿并且能够遵照协议要求。

[0411] 排除准则

[0412] 1. 在第 -1 月（筛选）与第 0 月（基线）之间复发发作或用皮质类固醇或 ACTH 进行任何治疗（静脉内 [IV]、肌肉 [IM] 和 / 或口服 [PO]）。

[0413] 2. 患有进行性形式的 MS 的个体。

[0414] 3. 在筛选之前的 6 个月内使用实验或研究性药物和 / 或参与药物临床研究。

[0415] 4. 在筛选随访之前的 6 个月内，使用免疫抑制剂（包括米托蒽醌 (Novantrone®)）或细胞毒性剂。

[0416] 5. 早先使用以下任一者：那他珠单抗 (Tysabri®)、克拉屈滨、拉喹莫德、干扰素 β -1a (Avonex® 或 Rebif®)、干扰素 β -1b (Betaseron®/Betaferon®) 或用于 MS 的任何其它实验性干扰素 - β 。

[0417] 6. 在筛选随访之前的 2 个月内，曾用醋酸格拉替雷 (Copaxone®) 或 IVIG 治疗

[0418] 7. 在筛选随访之前的 2 个月内，慢性（超过连续 30 天）全身性 (IV、PO 或 IM) 皮质类固醇治疗。

- [0419] 8. 早先全身照射或总淋巴照射。
- [0420] 9. 早先干细胞治疗、自体骨髓移植或同种异体骨髓移植。
- [0421] 10. 已知的结核病史。
- [0422] 11. 在基线随访之前的两周内,急性感染。
- [0423] 12. 在基线随访之前的两周内,重大创伤或手术。
- [0424] 13. 已知的人类免疫缺乏病毒 (HIV) 阳性状态。
- [0425] 14. 在基线随访之前的 2 周内,使用 CYP3A4 的抑制剂。
- [0426] 15. 在筛选随访之前的 2 年内,使用胺碘酮。
- [0427] 16. 怀孕或母乳喂养。
- [0428] 17. 在筛选时,血清 ALT 或 AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的升高。
- [0429] 18. 在筛选时,血清直接胆红素 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 。
- [0430] 19. 从以下获得的 QTc 间隔 > 450 毫秒 (根据机器输出值):
- [0431] a. 筛选随访时的两次 ECG 记录,或
- [0432] b. 由 3 次基线 ECG 记录计算的平均值。
- [0433] 20. 如通过病史、身体检查、ECG、实验室测试或胸部 X 射线所确定,个体患有不应参与安全和完整研究的在临床上显著或不稳定的医学病状或手术病状。这些病状可以包括:
- [0434] a. 不能通过研究协议所容许的标准治疗充分控制的心血管或肺部病症。
- [0435] b. 会影响研究药物吸收的胃肠病症。
- [0436] c. 肾病、代谢疾病或血液疾病。
- [0437] d. 甲状腺疾病:不容许患有甲状腺机能亢进的个体参与研究。可以容许患有甲状腺机能减退的个体参与研究,条件是他/她在临床上甲状腺机能正常并且被认为是稳定的。
- [0438] e. 肝病,例如肝硬化。
- [0439] f. 长 QT 综合症的家族史。
- [0440] g. 药物和/或酒精滥用史。
- [0441] h. 当前重度精神病症,包括精神分裂症或严重抑郁,具有或不具有自杀想法。
- [0442] i. 癫痫病史,并且最后一次惊厥在筛选随访之前的 12 个月内发生。
- [0443] 21. 已知的钆敏感史。
- [0444] 22. 不能成功地经历 MRI 扫描。
- [0445] 23. 不能授予拉喹莫德的已知的药物过敏,例如对甘露糖醇、葡甲胺或硬脂基富马酸钠过敏。
- [0446] 24. 对天然或重组干扰素 β 、人白蛋白,或 Avonex[®] 制剂的任何其它组分的已知的过敏史。
- [0447] 其它不被允许的伴随药物治疗/疗法:干扰素、醋酸格拉替雷 (Copaxone[®])、那他珠单抗 (Tysabri[®])、CYP3A4 的抑制剂、米托蒽醌 (Novantrone[®])、口服类固醇、肠胃外类固醇 (除在允许治疗急性复发时所给与的以外)、化学治疗剂、4-氨基吡啶或 3,4-二氨基吡啶、IV 免疫球蛋白 (Ig) 及任何其它实验药剂和其它免疫抑制或免疫调节剂。
- [0448] CYP3A4 抑制剂 (在治疗期之前 2 周和期间不被允许) 的部分清单列于下:

[0449] 心脏药物 / 抗心律失常药剂, 例如胺碘酮 (amiodarone)、地尔硫卓 (diltazem)、硝苯地平 (nifedipine)、维拉帕米 (verapamil) 或米贝地尔 (mibefradil); 抗微生物剂, 例如红霉素 (Erythromycin)、克拉霉素 (Clarithromycin)、醋竹桃霉素 (Troleandomycin)、泰利霉素 (Telithromycin)、氟康唑 (Fluconazole)、伊曲康唑 (Itraconazole)、酮康唑 (Ketoconazole)、咪康唑 (Miconazole) 或伏立康唑 (Voriconazole); HIV 药物, 例如地拉韦啉 (Delavirdine), 或蛋白酶抑制剂, 例如茚地那韦 (indinavir)、利托那韦 (ritonavir) 等; 抗抑郁剂, 例如氟西汀 (fluoxetine)、氟伏沙明 (fluvoxamine) 或奈法唑酮 (nefazodone); 和其它 CYP3A4 抑制剂, 例如异烟肼 (isoniazid)、奎宁 (quinine)、西米替丁 (cimetidine)、齐留通 (zileuton) 或阿瑞吡坦 (aprepitant)。

[0450] 统计学考虑因素

[0451] 用于研究的样本量考虑因素是基于以下假设:

[0452] 1. 个别个体在一年期间的确定的复发次数反映了泊松过程, 其中个体比率是 λ_i , 并且在平均 $1/\theta$ 下, 此个别个体比率 λ_i 呈指数地分布, 其中 θ 是群体的年复发率。此方法以超散布泊松分布形式模拟确定的复发的总次数。

[0453] 2. 未治疗的患者群体的预计年复发率是每年 $\theta = 0.65$ 复发。

[0454] 3. 在安慰剂治疗组中, 预计年复发率由于安慰剂效应而是每年 $\theta = 0.6$ 复发。

[0455] 4. 当与安慰剂组相比时, 用拉喹莫德治疗使患者群体的年复发率降低 25% 或更多。也就是说, 拉喹莫德治疗的群体的预计年复发率是每年 $\theta = 0.45$ 复发或更少。

[0456] 使用拟似然 (超散布) 泊松回归 (SAS® PROC GENMOD) 解释以上基础假设进行的模拟研究披露, 总共 666 名个体 (每一组 333 名个体) 提供大约 80% 把握度能检测到安慰剂组与拉喹莫德组之间确定的复发的总次数有 25% 的统计学显著减少。此样本量还可达成 92% 的把握度能检测到拉喹莫德 0.6mg 治疗组与安慰剂组之间确定的复发的总次数有 30% 的统计学显著减少。

[0457] 对于在治疗时期期间确定的复发的总次数的分析是基于基线调整的拟似然 (超散布) 泊松回归。如在治疗期结束时由 MSFC 评估的残疾分析及如从基线到治疗期结束时的脑体积变化百分比所确定的脑萎缩分析是基于基线调整的协方差分析。由达到确定的 EDSS 进展的时间所测量的身体残疾累积的分析是基于科克斯比例危险性模型。

[0458] 途径和剂型

[0459] 拉喹莫德组: 每天一次, 优选在每天同一时刻, 用一杯水经口投予含有 0.6mg 拉喹莫德的一粒胶囊。

[0460] 0.6mg 拉喹莫德胶囊是根据 2007 年 12 月 21 日公开的 PCT 国际申请公开第 WO/2007/146248 号 (参看第 10 页第 5 行到第 11 页第 3 行) 中公开的方法制造。

[0461] 与拉喹莫德相配的安慰剂组: 每天一次, 优选在每天同一时刻, 用一杯水经口投予一粒胶囊。

[0462] Avonex® 组: 每周一次, 优选在同一天, 肌内投予一剂 30mcg 干扰素 β -1a (Avonex®) 的注射液。

[0463] 结果量度

[0464] 主要结果量度

[0465] 在治疗时期期间确定的复发的次数。

[0466] 次要结果量度

[0467] 通过采用分级法 (Hierarchical Approach) (即, 对于 0.6mg 拉喹莫德与安慰剂的比较来说, 仅在在前一终点的 p 值小于或等于 0.05 的情况下分析每一终点), 根据以下次序控制 I 型误差:

[0468] 1. 在治疗期结束时, 如由 MSFC 分数评估的残疾。

[0469] 2. 如从基线到治疗期结束时的脑体积变化百分比所确定的脑萎缩。

[0470] 3. 由达到确定的 EDSS 进展的时间所测量的身体残疾累积 (确定的 EDSS 进展定义为 EDSS 分数在基线在 0 与 5.0 之间时相对于基线的 1 分增加, 或在基线 EDSS 是 5.5 时的 0.5 分增加, 3 个月后确定。在复发期间不能确定进展)。

[0471] 安全性和耐受性结果量度

[0472] 1. 不良事件。

[0473] 2. 生命体征。

[0474] 3. ECG 发现。

[0475] 4. 临床实验室参数。

[0476] 5. 过早地中断研究的个体的比例 (%)、中断原因和退出的时间。

[0477] 6. 由于 AE 而过早地中断研究的个体的比例 (%) 和退出的时间。

[0478] 效益 / 风险评估

[0479] 针对同拉喹莫德组与安慰剂组之间的比较相同的终点, 将 Avonex® 参照组与安慰剂治疗组相比较。

[0480] 这些终点包括:

[0481] 1. 在治疗时期期间确定的复发的次数。

[0482] 2. 基于 EDSS 和 MSFC 神经学量表的残疾量度。

[0483] 3. MRI 参数。

[0484] 4. 如通过不良事件、生命体征、ECG 和临床实验室参数评估的安全性。

[0485] 5. 耐受性。

[0486] 6. 生活品质量表, 例如修改的疲劳影响量表 (MFIS), 一般健康状况, 如由 EuroQoL (EQ5D) 问卷和简短形式的一般健康状况调查 (SF-36) 个体报告的问卷所评估。

[0487] 两个活性组 (拉喹莫德与 Avonex®) 之间的效益 / 风险比的比较性评估是基于以下方面:

[0488] 1. 功效参数 (残疾、MRI 参数、其它复发相关的终点)。

[0489] 2. 安全性和耐受性。

[0490] 3. 生活品质。

[0491] 其它探索性终点

[0492] 以探索方式呈现以下评估:

[0493] 1. 在第 12 个月和第 24 个月 (终止 / 提早中断) 获得的 T1 加权的影像上增强的病变的总数目。

[0494] 2. 在第 12 个月获得的 T1 加权的影像上增强的病变的数目。

[0495] 3. 在第 24 个月 (终止 / 提早中断) 获得的 T1 加权的影像上增强的病变的数目。

[0496] 4. 在第 12 个月和第 24 个月 (终止 / 提早中断) 获得的增强的 T1 扫描上新低强

度病变（“黑洞”）的总数目。

[0497] 5. 在第 12 个月获得的增强的 T1 扫描上新低强度病变（“黑洞”）的总数目。

[0498] 6. 在第 24 个月（终止 / 提早中断）获得的增强的 T1 扫描上新低强度病变（“黑洞”）的总数目。

[0499] 7. 在第 12 个月和第 24 个月（终止 / 提早中断）获得的扫描上新 / 新扩大的 T2 病变的总数目。

[0500] 8. 在第 12 个月获得的扫描上新 / 新扩大的 T2 病变的数目。

[0501] 9. 在第 24（终止 / 提早中断）月获得的扫描上新 / 新扩大 T2 病变的总数目。

[0502] 10. 在第 0 月（基线）与第 24 个月（终止 / 提早中断）之间 T2 病变体积的变化。

[0503] 11. 在治疗期终止 / 提早中断时 T2 病变的体积。

[0504] 12. 从基线到第 24 个月（终止 / 提早中断）增强的 T1 扫描上低强度病变体积的变化。

[0505] 13. 如 a) 从基线到第 12 个月和 b) 从第 12 个月到第 24 个月（终止 / 提早中断）的脑体积变化百分比所确定的脑萎缩。

[0506] 14. 如由在距 2 米距离处在 1.25%、2.5% 和 100% 对比度水平斯隆字母表 / 特姆博林 E 视力表上正确读取的字母数目所评估的从基线到第 24 个月（终止 / 提早中断）的双目视力变化。

[0507] 15. 如由修改的疲劳影响量表 (MFIS) 评估的个体报告的疲劳。

[0508] 16. 在治疗时期期间达到第一次确定的复发的时间。

[0509] 17. 无复发个体的比例。

[0510] 18. 在治疗时期期间需要住院和 / 或 IV 类固醇的确定的复发的比率。

[0511] 19. 如通过 EuroQoL (EQ5D) 问卷所评估的一般健康状况。

[0512] 20. 如通过简短形式的一般健康状况调查 (SF-36) 个体报告的问卷所评估的一般健康状况和健康状况相关的生活品质。

[0513] 评估方法

[0514] 神经系统状态 - 在第 -1 月（筛选）、第 0 月（基线）和其后每 3 个月直到研究终止 / 提早中断为止，执行完整的神经学评估。神经学评估是对库茨科功能系统和扩展的残疾状态的标准化神经学检查和评估。

[0515] MS 功能复合量表由 3 项临床检查组成，其结果使用 z 分数组合。这三项临床检查包括 PASAT、定时 25 英尺行走和 9 孔插棒测试。在第 -1（筛选）（仅出于训练目的）、0（基线）、6、12、18 和 24 个月（终止 / 提早中断）随访时，执行 PASAT 和 9 孔插棒测试。在每次执行神经系统状态评估时执行定时 25 英尺行走测试。

[0516] 在第 0（基线）、6、12、18 和 24 个月（终止 / 提早中断）随访时，评估双目低对比度视力，以及评估 MSFC。

[0517] 所有个体在第 0（基线）、12 和 24 个月（终止 / 提早中断）经历 3 次 MRI 扫描（在钆投予之前和之后）。在每一次相关预定扫描时评估以下参数：

[0518] T₁加权的 MRI 扫描上 Gd 增强的病变的数目、新 / 新扩大的 T₂高强度病变的数目（参看早先的扫描）、T₂高强度病变的体积、钆增强的 T₁加权 MRI 扫描上新低强度病变（‘黑洞’）的数目（参看早先的扫描）、钆增强的 T₁加权 MRI 扫描上低强度病变的体积、脑体积

变化百分比（参看早先的扫描）和标准化脑体积（在基线时）。通过 MRI-AC 对所有 MRI 数据进行评估和定量。

[0519] 在第 0、2、6、12、18 和 24 个月（终止 / 提早中断）通过修改的疲劳影响量表 (MFIS) 评估个体报告的疲劳。

[0520] 在第 0 月（基线）和第 24 个月（终止 / 提早中断）通过 EuroQoL (EQ5D) 问卷来评估一般健康状况。

[0521] 还在第 0 月（基线）和其后每 6 个月直到终止 / 提早中断为止，通过简短形式的一般健康状况调查 (SF-36) 个体报告的问卷来评估一般健康状况。SF-36 是一种通用的自投予的健康状况相关性生活品质工具。在此研究中，此工具是在随访期间自投予。

[0522] 使用在基线随访时获得的 8.5ml 血液样品执行遗传药理学 (PGt) 评估（辅助研究）。

[0523] 通过工作效率和活动性损害 (WPAIGH) 问卷来评估经济影响（辅助研究，仅美国地点）。开发 WPAI-GH 是通过测量一般健康状况和症状严重程度对工作以及常见活动效率的影响来评估效率损失。此问卷是在第 0 月（基线）和其后每 3 个月投予，直到第 24 个月（终止 / 提早中断）随访。仅对所有来自美国地点的个体执行此评估。

[0524] 在第 0（基线）、12 和 24 个月（终止 / 提早中断）从所有个体收集血清样品。收集其用于评估免疫参数和对用拉喹莫德或 Avonex® 治疗的反应以及用于对拉喹莫德的可能作用机制进行进一步研究。

[0525] 在所有预定和非预定的随访期测量生命体征（体温、脉搏和血压）。在基线随访时，在第一次药物投予之后 30 和 60 分钟测量血压和脉搏。在休息 5 分钟之后，在坐姿下记录血压和脉搏。

[0526] 在筛选和第 24 个月（终止 / 提早中断）随访时测量体重。仅在第 -1 月（筛选）随访时测量身高。

[0527] 在第 -1（筛选）（如果根据机器输出值，QTc > 450 毫秒，那么间隔最多 30 分钟再执行记录）、0（基线）、1、2、3、6、12、18 和 24 个月（终止 / 提早中断）执行 ECG。在基线随访时，以 15 分钟间隔执行三次 ECG，通过对基线间隔时间结果求平均来充当积分的基线 ECG，用于与治疗时的值进行比较。

[0528] 在测量之前个体休息至少 10 分钟。在个体仰卧 5 分钟之后执行十二导联 ECG。

[0529] 在第 -1（筛选）、0（基线）、1、3、6、12、18 和 24 个月（终止 / 提早中断）执行身体检查。

[0530] 如果在筛选之前的 6 个月内未执行胸部 X 射线，那么在筛选（第 -1 月）时执行并且可以获得其报告。

[0531] 结果

[0532] 研究显示，如通过本文所述的研究终点所测量，每天经口投予 0.6mg 拉喹莫德使患者的病况改善。具体来说：

[0533] 每天经口投予 0.6mg 拉喹莫德使复发缓解型多发性硬化症患者的确定的复发的次数减少，这与复发率直接相关。

[0534] 如通过在治疗期结束时的 MSFC 分数和达到确定的 EDSS 进展的时间所测量，每天经口投予 0.6mg 拉喹莫德还使复发缓解型多发性硬化症患者的身体残疾累积减少。

[0535] 如通过从基线到治疗期结束时脑体积的变化百分比所测量,每天经口投予 0.6mg 拉喹莫德还使复发缓解型多发性硬化症患者的脑萎缩减少。

[0536] 如通过简短形式的一般健康状况调查 (SF-36) 所评估,每天经口投予 0.6mg 拉喹莫德还使复发缓解型多发性硬化症患者的一般健康状况改善。

[0537] 每天经口投予 0.6mg 拉喹莫德还预防或延迟复发缓解型多发性硬化症患者的复发。

[0538] 每天经口投予 0.6mg 拉喹莫德还降低复发缓解型多发性硬化症患者的严重复发的比率或复发的严重程度,其中严重复发是需要住院或静脉内类固醇治疗的复发。

[0539] 如通过修改的疲劳影响量表 (MFIS) 所评估,每天经口投予 0.6mg 拉喹莫德还使复发缓解型多发性硬化症患者的疲劳减少。

[0540] 如通过 EuroQoL (EQ5D) 问卷所评估,每天经口投予 0.6mg 拉喹莫德还改善复发缓解型多发性硬化症患者的生活品质。

[0541] 上述的结果是优于安慰剂的改善。

[0542] 上述的结果是优于干扰素 β -1a (Avonex[®]) 参照组的改善。

[0543] 与每周投予 30mcg 干扰素 β -1a (Avonex[®]) 相比,向复发缓解型多发性硬化症患者每天经口投予 0.6mg 拉喹莫德还具有有利的安全性和耐受性特征。

[0544] 当与每周投予 30mcg 干扰素 β -1a (Avonex[®]) 相比时,向复发缓解型多发性硬化症患者每天经口投予 0.6mg 拉喹莫德还提供有利的效益 / 风险比。

[0545] 与每周投予 30mcg 干扰素 β -1a (Avonex[®]) 相比,向复发缓解型多发性硬化症患者每天经口投予 0.6mg 拉喹莫德引起较少不良作用、不太严重的不良作用,并且很少由于不良作用而导致使用中断。

[0546] 参考文献

[0547] 1. PCT 国际申请公开第 W02007/047863 号,2007 年 4 月 26 日公开,国际申请日期 2006 年 10 月 18 日。

[0548] 2. PCT 国际申请公开第 W02007/146248 号,2007 年 12 月 21 日公开,国际申请日期 2007 年 6 月 12 日。

[0549] 3. 巴尔克霍夫 F. (Barkhof, F.) (1999) “多发性硬化症的 MRI :与扩展的残疾状态量表 (EDSS) 的相关性 (MRI in Multiple Sclerosis:Correlation with Expanded DisabilityStatus Scale(EDSS))”,多发性硬化症 (Multiple Sclerosis).5(4) : 283-286 (摘要)。

[0550] 4. 比亚特马尔 (Bjartmar) 和福克斯 (Fox) (2002) “多发性硬化症的病理机制和疾病进展 :治疗意义 (Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis:therapeutic implication)”,今日药物 (Drugs of Today). 38 :7-29。

[0551] 5. 布雷克斯 (Brex) 等人 (2002) “对 MRI 异常的纵向研究和由多发性硬化症引起的残疾 (A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiplesclerosis)”,新英格兰医学杂志 (N Engl J Med). 2002 年 1 月 17 日,346(3) : 158-64。

[0552] 6. 布伦马克 (Brunmark) 等人 (2002) “新口服活性免疫调节剂拉喹莫德 (ABR-215062) 有效抑制实验性自体免疫脑脊髓炎的发生和复发 (The new orally

activeimmunoregulator laquinimod(ABR-215062)effectively inhibits development and relapses ofexperimental autoimmune encephalomyelitis)”,神经免疫学杂志 (J Neuroimmunology). 130 :163-172。

[0553] 7. 科恩 (Cohen) 等人 (2010) “用于复发性多发性硬化症的口服芬戈莫德或肌肉干扰素 (Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis)”。新 英 格 兰 医 学 杂 志;362 :402-415。

[0554] 8. 科米 (Comi) 等人 (2007) LAQ/5062 研究组。“两种剂量的拉喹莫德对复发缓解型多发性硬化症患者的 MRI 监测的疾病活动性的作用：一种多中心、随机化、双盲、安慰剂对照的研究 (The Effect of Two Doses of Laquinimod on MRI-Monitored DiseaseActivity in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis:A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study)”，提供在：美国神经病学学会第 59 届年会 (59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology)；2007 年 4 月 28 日 -5 月 5 日；波士顿 (Boston)，麻萨诸塞州 (MA)。

[0555] 9. 科米等人 (2008) “拉喹莫德对复发缓解型多发性硬化症患者的 MRI 监测的疾病活动性的作用：一种多中心、随机化、双盲、安慰剂对照的第 IIb 期研究 (Effect oflaquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiplesclerosis:a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study)”，柳叶刀 (Lancet). 371 :2085-2092。

[0556] 10. 科米等人 (2009) LAQ/5062 临床咨询委员会与研究组。在复发性多发性硬化症患者中口服拉喹莫德的长期开放延长研究显示出有利的安全性和持续的低复发率及 MRI 活动性 (Long-term open extension of oral laquinimod in patients with relapsing multiplesclerosis shows favorable safety and sustained low relapse rate and MRI activity). [Ectrims 摘要 P443]. 多发性硬化症 (Mult Scler). 15(增刊 2) :S127。

[0557] 11. 科米等人 (2010) LAQ/5062 临床咨询委员会与研究组。拉喹莫德对复发缓解型多发性硬化症患者的 MRI 监测的疾病活动性的作用：多中心、随机化、双盲、平行组、安慰对照的研究的一种双盲活性延长研究 (The effect of laquinimod on MRI-monitoreddisease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis:a double-blind activeextension of the multicentre, randomised, double-blind, parallel-group placebo-controlledstudy). 多 发 性 硬 化 症. 16 : 1360-1366。

[0558] 12. 库特 (Cutter) 等人 (1999) “开发多发性硬化症功能复合量表作为临床试验结果量度 (Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcomemeasure)”，脑 (Brain). 122 :871-882。

[0559] 13. 德斯特凡诺 (De Stefano) 等人 (1999) “多发性硬化症患者中早期轴突损伤的证据 (Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis)”，神经病学 (Neurology). 52(增刊 2) :A378。

[0560] 14. 达 尼 茨 M. (Dunitz. M.) (1999) 多 发 性 硬 化 症 治 疗 学 (Multiple sclerosis therapeutics)，拉迪克 (Rudick) 和戈德金 (Goodkin) 编辑。伦敦：泰勒 - 弗朗西斯 (London :Taylor & Francis), 1999。

- [0561] 15. 杜雷利 (Durelli) 等人, 干扰素独立比较 (INCOMIN) 试验研究组 (Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group). (2002) “每隔一天干扰素 β -1b 与每周一次干扰素 β -1a 用于多发性硬化症的比较: 2 年的前瞻性随机化多中心研究的结果 (INCOMIN) (Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN))”, 柳叶刀. 359:1453-60。
- [0562] 16. 有关用于治疗多发性硬化症的医疗产品的临床研究的 EMEA 指南 (EMA Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis) (CPMP/EWP/561/98 修订 1, 2006 年 11 月)。
- [0563] 17. EPAR, **Rebif[®]**, 科技讨论 (Scientific Discussion)。
- [0564] 18. 费希尔 (Fischer) 等人 (1999) “多发性硬化症功能复合量表量度 (MSFC): 一种用以 MS 临床结果评估的综合方法 (The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment)”, 多发性硬化症. 5(4):244-250。
- [0565] 19. 菲斯克 (Fisk) 等人 (1994) “测量疲劳的功能影响: 疲劳影响量表的初期验证 (Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of Fatigue Impact Scale)”, 临床感染性疾病 (Clin Inf Dis). 18 增刊 1:S79-83。
- [0566] 20. 菲斯克等人 (1994) “疲劳对多发性硬化症患者的影响 (The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis)”, 加拿大神经科学杂志 (Can J Neurol Sci). 21:9-14。
- [0567] 21. 弗罗曼 (Frohman) 等人 (2003) “MRI 在疑似 MS 中的效用: 美国神经病学学会治疗学与技术评估小组委员会的报告 (The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology)”, 神经病学. 2003 年 9 月 9 日, 61(5):602-11。
- [0568] 22. 焦万诺尼 (Giovannoni) 等人 (2010) “用于复发性多发性硬化症的口服克拉屈滨的安慰剂对照试验 (A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis)”, 新英格兰医学杂志. 362:416-426。
- [0569] 23. 戈尔德 W. (Golder W.) (2007) “临床肿瘤学中的磁共振波谱 (Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology)”, 肿瘤学 (Onkologie). 27(3):304-9。
- [0570] 24. 格罗斯曼 (Grossman) 等人 (1994) “磁化传递: 理论和在神经放射学中的临床应用 (Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology)”, 放射影像学 (RadioGraphics). 14:279-290。
- [0571] 25. 哈通 (Hartung) 等人 (2005) “在多发性硬化症治疗期间针对干扰素 β 的中和抗体的作用: 基于国际共识会议的会议记录的专家意见 (Significance of neutralizing antibodies to interferon beta during treatment of multiple sclerosis: expert opinions based on the Proceedings of an International Consensus Conference)”, 欧洲神经病学杂志 (Eur J Neurol). 12:588-601。
- [0572] 26. 豪泽 (Hauser) 等人 (1983) “进行性多发性硬化症中的加强的免疫抑制

(Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis)”, 新英格兰医学杂志. 308 :173-180。

[0573] 27. 霍菲尔德 (Hohlfeld) 等人 (2000) “炎症的神经保护作用:多发性硬化症疗法的意义 (The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis)”, 神经免疫学杂志 (J Neuroimmunol). 107 :161-166。

[0574] 28. 雅各布斯 (Jacobs) 等人 (1996) “肌肉干扰素 β -1a 用于复发性多发性硬化症的疾病进展 (Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis)”, 神经病学年鉴 (Ann Neurol). 39 :285-294。

[0575] 29. 卡波斯 (Kappos) 等人 (2010) “复发性多发性硬化症中的口服芬戈莫德的安慰剂对照试验 (A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis)”, 新英格兰医学杂志. 362 :387-401。

[0576] 30. 库茨科 JF (Kurtzke JF). (1983) “多发性硬化症中的神经损伤分级:一种扩展的残疾状态量表 (EDSS) (Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS))”, 神经病学 33(11) :1444-1452。

[0577] 31. 卢布林 (Lublin) 和莱因戈尔德 (Reingold) (1996) “多发性硬化症的临床过程的定义 (Defining the clinical course of multiple sclerosis)”, 神经病学 (Neurol). 46 :907-911。

[0578] 32. 麦克唐纳 (McDonald), (2001) “国际专家组关于多发性硬化症诊断的准则 (Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis)”, 神经病学年鉴. 50 :121-127。

[0579] 33. 梅塔 (Mehta) 等人 (1996) “磁化传递磁共振成像:一种临床复核 (Magnetization transfer magnetic resonance imaging: a clinical review)”, 磁共振成像专题 (Topics in Magnetic Resonance Imaging) 8(4) :214-30。

[0580] 34. 三木 (Miki) 等人 (1999) “复发缓解型多发性硬化症:MR 影像的纵向分析-T2 病变体积变化与临床发现之间缺乏相关性 (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Longitudinal Analysis of MR Images-Lack of Correlation between Changes in T2 Lesion Volume and Clinical Findings)”, 放射学 (Radiology). 213 :395-399。

[0581] 35. 米勒 (Miller) 等人 (2007) “复发性 MS 中用那他珠单抗的安慰剂对照试验的 MRI 结果 (MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS)”, 神经病学. 68 :1390-1401。

[0582] 36. 诺伊豪斯 (Neuhaus) 等人 (2003) “多发性硬化症的免疫调节:从免疫抑制到神经保护 (Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection)”, 药理学趋势 (Trends Pharmacol Sci). 24 :131-138。

[0583] 37. 诺斯沃西 (Noseworthy) 等人 (2000) “多发性硬化症 (Multiple sclerosis)”, 新英格兰医学杂志. 343 :938-952。

[0584] 38. 诺斯沃西等人 (2000) “利诺胺在复发性和继发进展型 MS 中的作用。部分 1: 试验设计与临床结果 (Linomide in relapsing and secondary progressive MS. Part 1: Trial Design and clinical results)”, 神经病学. 54 :1726-1733。

[0585] 39. 帕尼基 H (Panitch H), 戈丁 DS (Goodin DS), 弗朗西斯 G (Francis G), 常

P(Chang P),科伊尔 PK(Coyle PK),奥康纳 P(O' Connor P),摩纳根 E(Monaghan E),李 D(Li D),温斯詹科尔 B(Weinsienker B),EVIDENCE(干扰素剂量-反应的证据:欧洲北美比较性功效研究组(EVIDENCE(Evidence of Interferon Dose-response:European North American Comparative Efficacy)) 和英属哥伦比亚大学 MS/MRI 研究组(University of British Columbia MS/MRI Research Group).(2002)“MS 的干扰素 β -1a 治疗方案的随机化比较研究(Randomized comparative study of interferon β -1a treatment regimens in MS)”,EVIDENCE 试验(The EVIDENCE Trial). 神经病学.59:1496-1506。

[0586] 40. 波尔曼(Polman)等人(2005)“多发性硬化症的诊断准则:麦克唐纳准则的2005年修订(Diagnostic criteria for multiple sclerosis:2005 revisions to the McDonald Criteria)”,神经病学年鉴(Annals of Neurology),第58卷第6期,第840-846页。

[0587] 41. 波尔曼等人(2005)“用拉喹莫德治疗使复发性 MS 中活动性 MRI 病变的发生减少(Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS)”,神经病学.64:987-991。

[0588] 42. 波尔曼等人(2006)“针对复发性多发性硬化症的那他珠单抗的随机化安慰剂对照试验(A randomized,placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis)”,新英格兰医学杂志.354:899-910。

[0589] 43. 波塞尔(Poser)等人(1983)“多发性硬化症的新诊断准则:研究方案的准则(New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:Guidelines for Research Protocols)”,神经病学年鉴,1983年3月,13(3):227-230。

[0590] 44. 普雷宁格罗瓦 J.(Preiningerova J.)(2009)“复发性多发性硬化症中的口服拉喹莫德疗法(Oral laquinimod therapy in relapsing multiple sclerosis)”,研究药物的专家观点(Expert Opin Investig Drugs).18:985-989。

[0591] 45. PRISMS 研究组. 复发性/缓解型多发性硬化症中干扰素 β -1a 的随机化双盲安慰剂对照研究(Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis). 柳叶刀,1998;352:1498-1506。

[0592] 46. 罗森 Y.(Rosen y.)(2007)“磁共振神经谱学的近期进展(The Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy)”,神经治疗学(Neurotherapeutics).27(3):330-45。

[0593] 47. 拉迪克(Rudick)等人(1999)“使用脑实质分数测量复发缓解型 MS 中的全脑萎缩:多发性硬化症合作研究组(Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS:Multiple Sclerosis Collaborative Research Group)”.神经病学.53:1698-1704。

[0594] 48. 拉迪克 R.(Rudick, R.)(1999)“用于复发缓解型多发性硬化症的疾病缓解药物和多发性硬化症治疗学的未来方向(Disease-Modifying Drugs for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Future Directions for Multiple Sclerosis Therapeutics)”,神经治疗学.56:1079-1084。

[0595] 49. 伦斯特龙(Runström)等人(2002)“用于治疗多发性硬化症的候选药物拉喹莫德(ABR-215062)抑制 IFN- β 基因剔除小鼠实验性自体免疫脑脊髓炎的发生

(Laquinimod(ABR-215062)a candidate drug for treatment of Multiple Sclerosis inhibits the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in IFN- β knock-out mice)”, (摘要), 医药谷学术出版社 (Medicon Valley Academy), 马尔默 (Malmö), 瑞典 (Sweden)。

[0596] 50. 桑德伯格-沃尔海姆 (Sandberg-Wollheim) 等人 (2005) “患者口服高剂量拉喹莫德的 48 周开放式安全性研究 (48-week open safety study with high-dose oral laquinimod inpatients)”, 多发性硬化症. 11 :S154(摘要)。

[0597] 51. SIENA 和 SIENAX, 可获自 FMRI 软件库 (FMRI Software Library), 牛津大学 Oxford University). 英国牛津; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/siena/siena>。

[0598] 52. 索伦森 PS. (Sorenson PS.) (2006) “针对干扰素- β 的中和抗体-测量、临床相关性和管理 (Neutralising antibodies to interferon- β -measurement, clinical relevance, and management)”, 神经病学杂志 (J Neurol). 253[增刊 6] :VI/16-VI/22。

[0599] 53. 索尔马尼 (Sormani) 等人 (2004) “用于多发性硬化症中的脑萎缩评估的两种不同技术的测量误差 (Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis)”, 神经病学. 62 :1432-1434。

[0600] 54. 坦普勒 R. (Temple R.) (2006) “海氏定律:预测严重肝脏毒性 (Hy's law : predicting serious hepatotoxicity)”, 药物流行病学与药物安全 (Pharmacoepidemiol Drug Saf). 15(4) :241-3。

[0601] 55. IFNB 多发性硬化症研究组 (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group). (1993) 干扰素 β -1b 对于复发缓解型多发性硬化症有效。I. 多中心、随机化、双盲、安慰剂对照试验的临床结果 (Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial). 神经病学; 43 :655-661。

[0602] 56. IFNB 多发性硬化症研究组. (1993) 干扰素 β -1b 对于复发缓解型多发性硬化症有效。II. 多中心、随机化、双盲、安慰剂对照试验的 MRI 分析结果 (Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial). 神经病学; 43 :662-667。

[0603] 57. 美国国家 MS 学会 (The National MS Society(USA)), 疾病缓解药物手册 (The Disease Modifying Drug Brochure), 2006 年 10 月 19 日。

[0604] 58. 索恩 (Thöne) 和 戈尔德 (Gold) (2011) “拉喹莫德:一种用于治疗复发缓解型多发性硬化症的有希望的口服药物 (Laquinimod: a promising oral medication for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis)”, 药物代谢与毒理学专家观点 (Expert Opin Drug Metab Toxicol). 2011 年 3 月; 7(3) :365-70。

[0605] 59. 美国食品和药物管理局 (US Food and Drug Administration), 药物评估与研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research). 周边与中枢神经系统 (PCNS) 咨询委员会 (Peripheral and Central Nervous System(PCNS) Advisory Committee). 美国健康与公共事业部 (US Department of Health and Human Services) 2006. 简报

文件 (BriefingDocument).Biogen Idec 生物制剂销售申请 (Biogen Idec Biologics Marketing Application)STN125104/15. 用于多发性硬化症的那他珠单抗 (Tysabri) (Natalizumab(Tysabri)forMultiple Sclerosis). 日期 2006 年 2 月 9 日. 第 45-48 页。

[0606] 60. 杨 (Yang) 等人, (2004) “拉喹莫德 (ABR-215062) 在路易斯大鼠中抑制实验性自体免疫脑脊髓炎的发生、调节 Th1/Th2 平衡并且诱导 Th3 细胞因子 TGF- β (Laquinimod(ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF- β in Lewis rats)”, 神经免疫学杂志 (J. Neuroimmunol). 156 :3-9。

[0607] 61. 邹 (Zou) 等人 (2002) “通过 ABR-215062 抑制实验性自体免疫神经炎与 Th1/Th2 平衡改变和发炎细胞向周边神经组织中的迁移受抑制相关 (Suppression of experimental autoimmune neuritis by ABR-215062 is associated with altered Th1/Th2 balance and inhibited migration of inflammatory cells into the peripheral nerve tissue)”, 神经药理学 (Neuropharmacology). 42 :731。

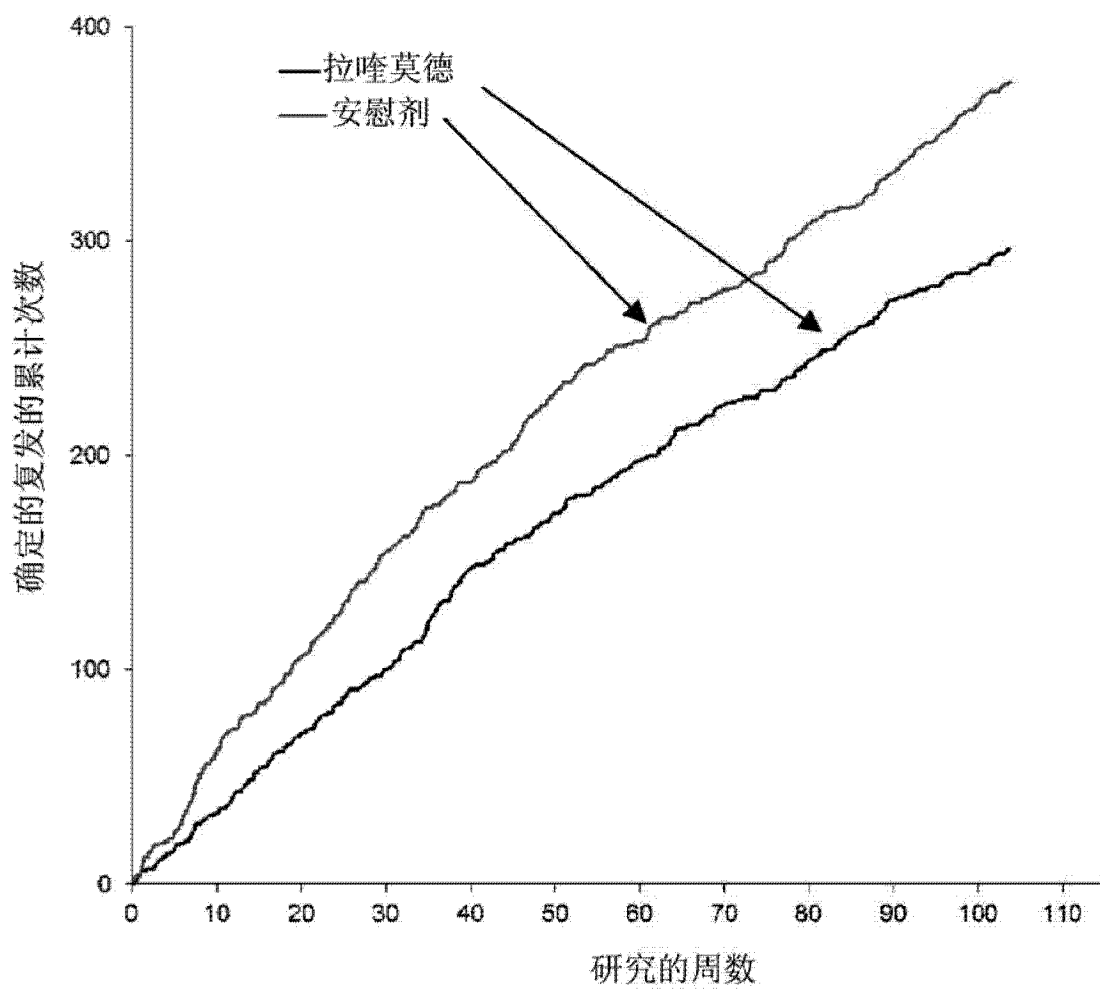


图 1

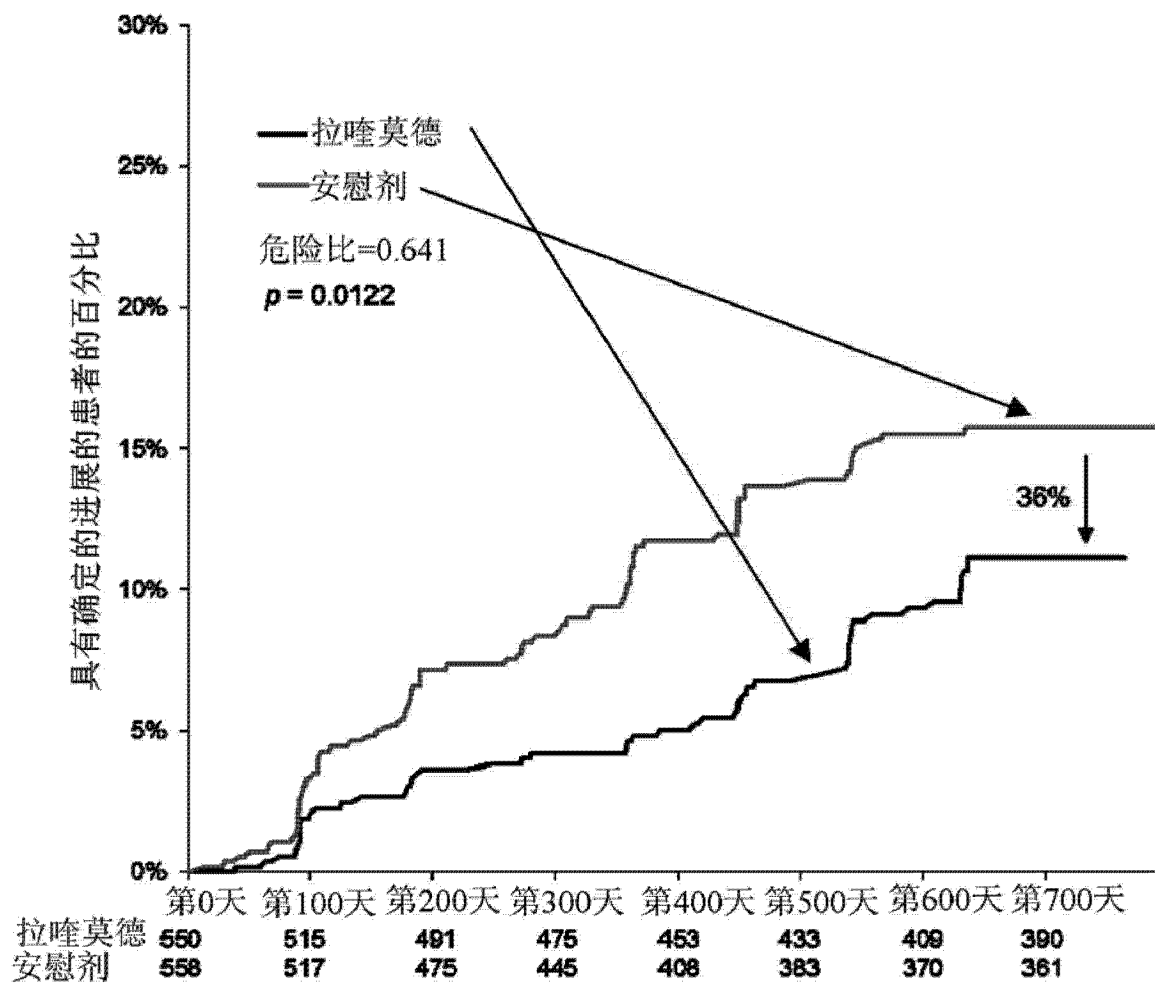


图 2

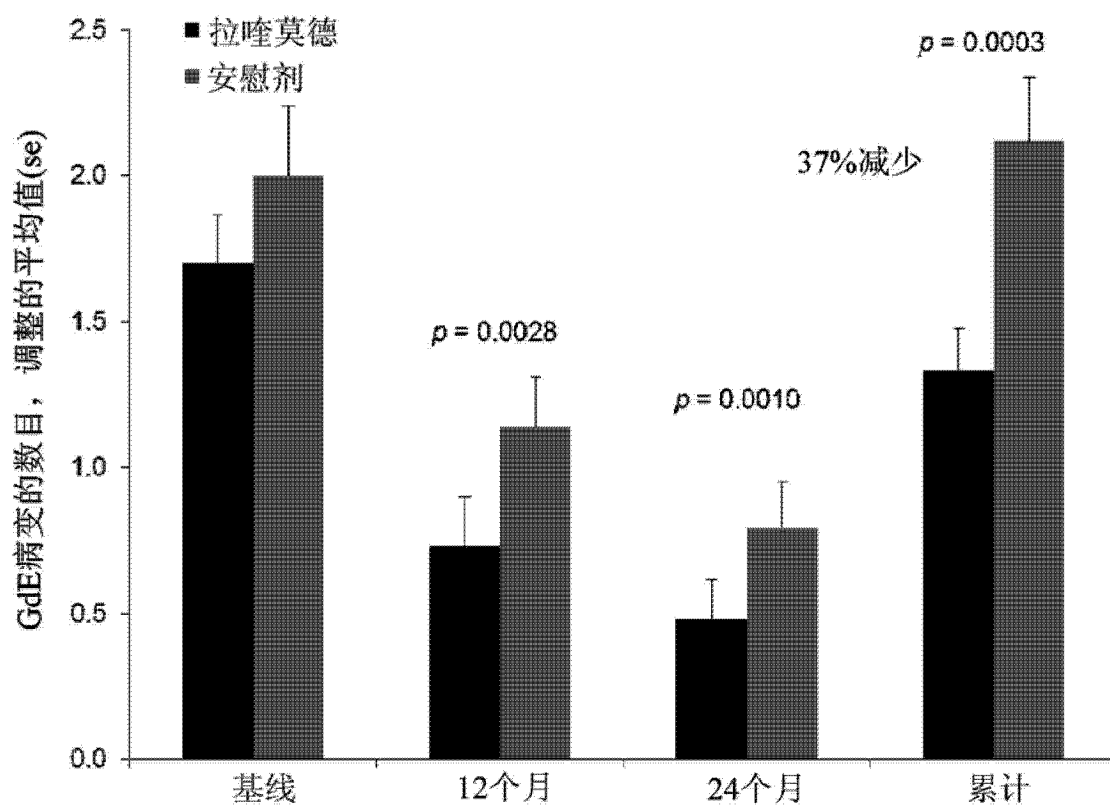


图 3

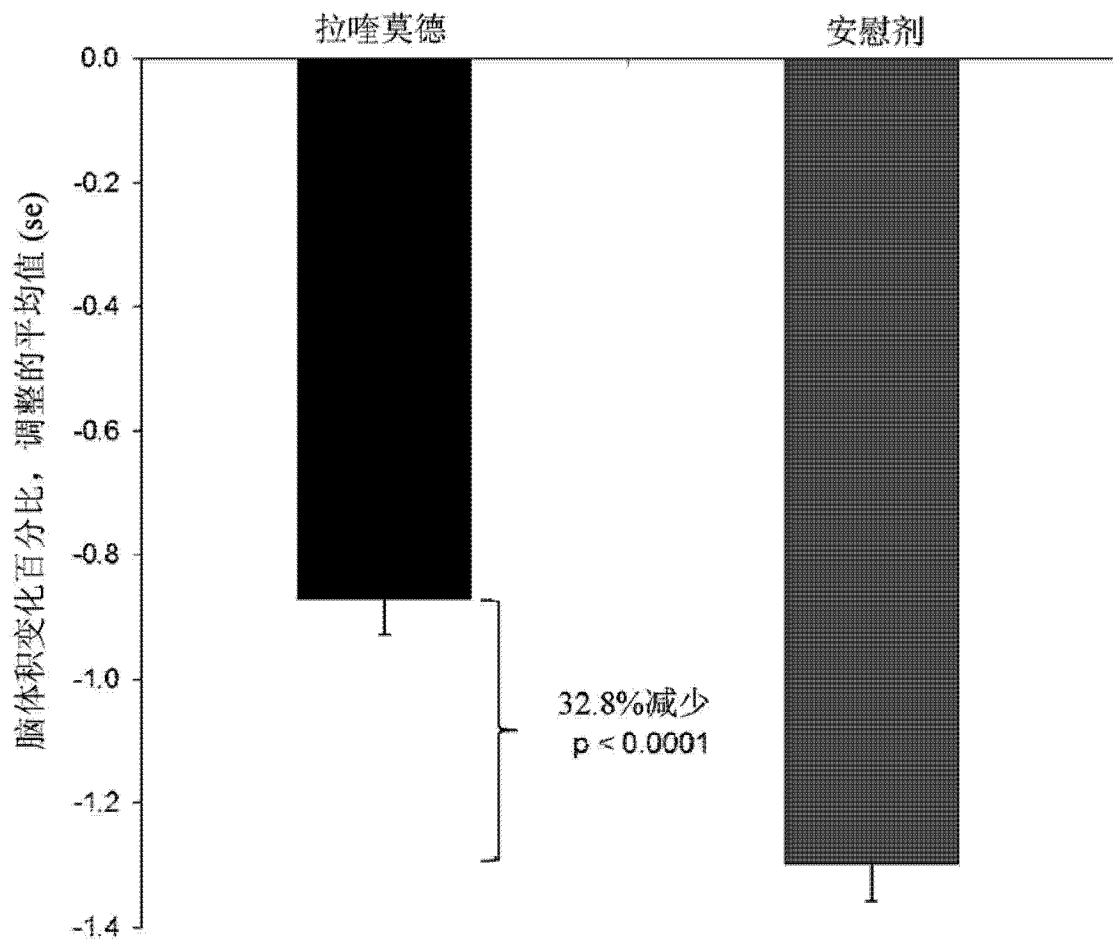


图 4