(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115427068 A
(43)申请公布日 2022.12.02

(21)申请号 202180027438.7
(22)申请日 2021.04.09
(30)优先权数据
20169007.0 2020.04.09 EP
20176057.6 2020.05.22 EP
63/076,628 2020.09.10 US
63/166,054 2021.03.25 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.10.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/059285 2021.04.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/204994 EN 2021.10.14
(71)申请人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 R·平吉利 M·梅尔舍姆克
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 胡志君 黄革生
(51)Int.Cl.
A61K 39/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)

权利要求书2页 说明书26页 附图16页

(54)发明名称

奥法妥木单抗治疗MS同时维持血清IgG

(57)摘要

本发明涉及奥法妥木单抗用于治疗多发性硬化(MS),其中该治疗是长期治疗,并且其中在治疗期间维持血清IgG水平。本发明还涉及B细胞和/或T细胞抑制剂用于治疗MS,所述治疗包括监测血清IgG水平,如果血清IgG水平降低,则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂,和/或所述治疗包含评估患者感染风险提高的素质,如果鉴定到该素质,则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂。本发明还涉及奥法妥木单抗用于治疗多发性硬化,其中治疗血清IgG水平降低的患者和/或其中治疗具有与血清Ig水平特别是血清IgG水平相关的风险因素的患者。

CN 115427068 A

1.B细胞和/或T细胞抑制剂用于治疗多发性硬化,所述治疗包括:

(a)任选地施用非奥法妥木单抗的B细胞和/或T细胞抑制剂,

(b)监测血清IgG水平,

(c)如果血清IgG水平降低,则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂。

2.根据权利要求1所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂,其中在步骤(c)中,如果血清IgG水平低于正常下限,则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂。

3.根据权利要求1所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂,其中在步骤(c)中,如果血清IgG水平低于900mg/dl的浓度,则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂。

4.根据权利要求1所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂,其中在步骤(c)中,如果血清IgG水平低于治疗开始时基线水平的80%,则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂。

5.B细胞和/或T细胞抑制剂用于治疗多发性硬化,所述治疗包括:

(a)任选地施用非奥法妥木单抗的B细胞和/或T细胞抑制剂,

(b)评估患者感染风险提高的素质,

(c)如果鉴定到感染风险提高的素质,则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂。

6.根据权利要求5所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂,其中评估细菌感染、真菌感染、病毒感染的素质。

7.根据前述权利要求中任一项所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂,其中步骤(a)中的B细胞或T细胞抑制物是奥克立珠单抗或利妥昔单抗。

8.根据前述权利要求中任一项所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂,其中步骤(b)中的监测是每1-12个月进行一次。

9.奥法妥木单抗用于治疗多发性硬化,其中该治疗是长期治疗,并且其中血清IgG水平维持在一个范围内,其中所述范围基本上与未经治疗的患者中相同。

10.根据权利要求9所述的用于治疗的奥法妥木单抗,其中该血清IgG水平在500至1800mg/dl的范围内。

11.奥法妥木单抗用于治疗多发性硬化,其中治疗血清IgG水平降低的患者。

12.根据权利要求11所述的用于治疗的奥法妥木单抗,其中治疗开始时降低的血清IgG水平是低于900mg/dl。

13.根据权利要求11或12所述的用于治疗的奥法妥木单抗,其中治疗开始时降低的血清IgG水平是低于正常下限。

14.根据权利要求11至13所述的用于治疗的奥法妥木单抗,其中血清IgM水平从基线的变化小于100mg/dl。

15.奥法妥木单抗用于治疗多发性硬化,其中治疗具有与血清Ig水平特别地是血清IgG水平相关的风险因素的患者。

16.根据权利要求15所述的用于治疗的奥法妥木单抗,其中该风险因素是代谢异常,特别地是肥胖和代谢综合征。

17.根据权利要求15所述的用于治疗的奥法妥木单抗,其中该风险因素是嗜好,特别地是饮酒和/或吸烟。

18.根据权利要求15所述的用于治疗的奥法妥木单抗,其中该风险因素是恶性肿瘤。

19.根据权利要求18所述的用于治疗的奥法妥木单抗,其中治疗以下患者:

具有已知恶性肿瘤风险因素,

正在积极监测恶性肿瘤复发和/或

患有已知的活动性恶性肿瘤。

20.根据权利要求11至19所述的用于治疗的奥法妥木单抗,其中该治疗是长期治疗。

21.根据前述权利要求中任一项所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂或奥法妥木单抗,其中奥法妥木单抗以每4周10至30mg、优选地每4周20mg的剂量施用。

22.根据前述权利要求中任一项所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂或奥法妥木单抗,其中奥法妥木单抗皮下施用。

23.根据前述权利要求中任一项所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂或奥法妥木单抗,其中奥法妥木单抗以负荷剂量施用。

24.根据权利要求23所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂或奥法妥木单抗,其中在第0、1和2周施用20mg奥法妥木单抗作为负荷剂量。

25.根据前述权利要求中任一项所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂或奥法妥木单抗,其中多发性硬化选自复发性多发性硬化,特别地是临床孤立综合征(CIS)、复发缓解型多发性硬化(RRMS)和继发性进行性多发性硬化(SPMS)。

26.根据前述权利要求中任一项所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂或奥法妥木单抗,其中多发性硬化选自原发性进行性多发性硬化(PPMS)或进行性复发性多发性硬化(PRMS)。

27.根据前述权利要求中任一项所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂或奥法妥木单抗,其中在施用第一个剂量的奥法妥木单抗之前对患者施用预用药。

28.根据权利要求27所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂或奥法妥木单抗,其中该预用药包括对乙酰氨基酚、抗组胺药和/或类固醇。

29.根据权利要求27或28所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂或奥法妥木单抗,其中在奥法妥木单抗注射之前30至60分钟施用预给药。

30.根据权利要求1至26中任一项所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂或奥法妥木单抗,其中在第一个剂量的奥法妥木单抗之前不施用预用药。

31.根据前述权利要求中任一项所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂或奥法妥木单抗,其中治疗急性感染或先前感染COVID-19的患者。

32.根据前述权利要求中任一项所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂或奥法妥木单抗,其中该治疗在COVID-19感染期间继续。

33.根据权利要求1至31中任一项所述用途的B细胞和/或T细胞抑制剂或奥法妥木单抗,其中该治疗在COVID-19感染期间中断,并在克服感染后继续。

奥法妥木单抗治疗MS同时维持血清IgG

[0001] 本发明涉及奥法妥木单抗(ofatumumab)用于治疗多发性硬化(MS),其中该治疗是长期治疗,并且其中血清IgG水平维持在接近未经治疗的患者的范围内。本发明还涉及B细胞和/或T细胞抑制剂用于治疗MS,该治疗包括监测血清IgG水平,如果血清IgG水平降低,则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂,和/或该治疗包括评估患者感染风险提高的素质(predisposition),如果鉴定到该素质,则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂。本发明还涉及奥法妥木单抗用于治疗多发性硬化,其中治疗血清IgG水平降低的患者和/或其中治疗具有与血清Ig水平尤其是血清IgG水平相关的风险因素的患者。

[0002] 多发性硬化(MS)是一种免疫介导的中枢神经系统慢性疾病,其特征在于炎症、脱髓鞘和轴突/神经元破坏,最终导致严重残疾。尽管该疾病没有治愈方法,但有多种疾病改善治疗(DMT)可供使用,通常可减缓疾病进展。

[0003] 尽管传统上将大多数用于MS的疾病改善治疗概念化为通过基于T细胞的机制发挥作用,但越来越多的数据表明,这些DMT对B细胞也有明显的作用。共同的主题包括促进幼稚B细胞而不是记忆或浆母细胞(阿仑单抗(alemtuzumab));使B细胞细胞因子转向抗炎基调(β干扰素、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)、芬戈莫德(fingolimod));增加B-reg(β干扰素、醋酸格拉替雷、芬戈莫德和富马酸二甲酯);减少抗原呈递所需的B细胞上II类MHC表达和共刺激分子(β干扰素和富马酸二甲酯);隔离淋巴样器官中的B细胞(芬戈莫德);阻断VLA-4介导的B细胞向CNS转运(那他珠单抗(natalizumab));或B细胞的直接细胞溶解(阿仑单抗、特立氟胺(teriflunomide)、米托蒽醌(mitoxantrone)),参见Greenfield等,Ann Neurol.2018January;83(1):13-26.

[0004] Greenfield进一步报告称,单克隆抗体(mAb)利妥昔单抗(rituximab)、奥克立珠单抗(ocrelizumab)和奥法妥木单抗均为抗CD20抗体,目前在临床上用于MS。

[0005] 利妥昔单抗是一种嵌合的小鼠-人单克隆抗体,于1997年批准用于B细胞淋巴瘤,实际上是最早开发用于临床的单克隆抗体之一。利妥昔单抗主要通过补体依赖性细胞毒性(CDC)耗竭B细胞,但也具有显著的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)活性。

[0006] 奥克立珠单抗现在批准用于复发和原发性进展型MS,与利妥昔单抗的不同之处在于其具有人源化抗体骨架。与利妥昔单抗相比,奥克立珠单抗显示出比CDC更大的ADCC,并且还通过多种机制耗竭B细胞,包括凋亡和抗体依赖性细胞吞噬。

[0007] 奥法妥木单抗是一种批准用于难治性慢性淋巴细胞白血病的全人单克隆抗体,其CDC活性高于ADCC活性,是目前唯一一种使用皮下而非静脉给药方案测试的抗CD20单克隆抗体。

[0008] 其他抗CD20单克隆抗体包括奥妥珠单抗(obinutuzumab),一种靶向与利妥昔单抗部分相同的CD20表位的人源化IgG1,但设计为由于其开/关结合率而诱导更大的细胞死亡,以及乌妥昔单抗(ublituximab),这是一种针对与所有FcγRIIIa受体的更高亲和力进行糖改造的抗CD20抗体,产生比利妥昔和奥法妥木单抗更高的ADCC,尤其是在低CD20表达的细胞中。

[0009] 然而,据报道,B细胞耗竭疗法治疗会导致免疫球蛋白IgG、IgM和/或IgA的血清水

平降低，参见例如B.Wildemann博士2020年1月25日在“8.Heidelberger Patiententag”的陈述。据报道，IgG水平降低会使感染风险提高三倍，据报道，IgM水平降低会使感染风险提高一倍。在这方面，必须记住，MS治疗通常是终身治疗。

[0010] 例如，在RTX(利妥昔单抗)治疗下，患者血清中的IgG和IgM水平出现显著的时间依赖性下降(IgG:$p=2.2\times10^{-5}$，IgM:$p=4.0\times10^{-4}$)。整体IgG水平每年下降5.1％，IgM水平下降5.0％，参见Klein等，ECTRIMS Online Library，09/13/19;278658;P1618。

[0011] T.Derfuss等(“Serum immunoglobulin levels and risk of serious infections in the pivotal Phase III trials of ocrelizumab in multiple sclerosis and their open-label extensions”，ECTRIMS Online Library.Derfuss T.09/11/19;279399;65)评估了5.5年的血清Ig水平。他们观察到血清Ig水平降低，与严重感染率增加明显相关。IgG的相关性最强，IgM或IgA的相关性较弱。血清Ig水平的降低以每年约3-4％的平均速率进展(参见图5)。IgG水平降低与严重感染之间存在明显的相关。

[0012] 此外，奥克立珠单抗处方信息描述免疫球蛋白降低与严重感染之间的相关如下：“在研究的控制期内，奥克立珠单抗治疗导致总免疫球蛋白降低，主要由IgM降低驱动。临床试验数据显示IgG水平降低(IgM或IgA水平降低较少)与严重感染之间的相关。”

[0013] 综上所述，据报道，临床试验中与B细胞耗竭治疗(如奥克立珠单抗疗法)相关的最常见不良事件之一是血清中免疫球蛋白(例如IgG)的减少。从长期来看，血清免疫球蛋白水平的降低是至关重要的和不希望的。

[0014] 因此，本发明的潜在问题是为MS患者提供改进的治疗策略，特别是长期治疗。具体而言，本发明的目的是提供B细胞耗竭MS治疗，而不会不期望地影响免疫球蛋白的血清水平。

[0015] 这个问题出人意料地通过施用奥法妥木单抗得到解决。

[0016] 完全令人惊讶的是，与其他B细胞耗竭治疗相比，奥法妥木单抗疗法是有利的，因为它不导致现有技术中已知的免疫球蛋白(例如IgG)的减少。因此，对免疫系统的负面影响的缺失或改善为长期治疗的患者开辟了新的途径。这是一个重要的临床益处，将在下文详细解释。

[0017] 因此，本发明的主题涉及B细胞和/或T细胞抑制剂用于治疗多发性硬化，该治疗包括：

[0018] (a)任选地施用优选非奥法妥木单抗的B细胞和/或T细胞抑制剂，

[0019] (b)监测血清Ig水平，尤其是是血清IgG水平，

[0020] (c)如果血清IgG水平降低，则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂；和/或

[0021] 该治疗包括：

[0022] (a)任选地施用优选非奥法妥木单抗的B细胞和/或T细胞抑制剂，

[0023] (b)评估患者感染风险提高的素质，

[0024] (c)如果鉴定到感染风险提高的素质，则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂。

[0025] 本发明的另一个主题是奥法妥木单抗用于治疗多发性硬化，其中该治疗是长期治疗，并且其中血清IgG水平保持在一个范围内，其中该范围在未经治疗的患者中基本相同。

[0026] 在本发明的上下文中，“未经治疗的患者”是指诊断患有MS或临床孤立综合征(clinically isolated syndrome;CIS)且未施用B细胞和/或T细胞抑制剂的患者。在优选实施方案中，未经治疗的患者呈现500至1800mg/dl范围内的IgG水平，尤其是700至1600mg/dl，更尤其是900至1400mg/dl。尤其是，未经治疗患者呈现从500mg/dl、550mg/dl、600mg/dl、650mg/dl，700mg/dl、750mg/dl、800mg/dl、850mg/dl、900mg/dl至1400mg/dl、1500mg/dl、1600mg/dl、1700mg/dl、1800mg/dl的IgG水平。

[0027] 本发明的另一个主题是奥法妥木单抗用于治疗多发性硬化，其中治疗血清IgG水平降低的患者。

[0028] 本发明的另一个主题是奥法妥木单抗用于治疗多发性硬化，其中治疗具有与血清Ig水平、尤其是血清IgG水平相关的风险因素的患者。

[0029] 在本发明的一个实施方案中，不对具有活动性HBV感染、尤其是具有通过乙型肝炎表面抗原[HBsAg]和抗HBV测试阳性结果确认的活动性HBV感染的患者施用奥法妥木单抗。对于HBsAg阴性且乙型肝炎核心抗体阳性[HBcAb+]或HBV携带者[HBsAgs+]，可以施用或不施用奥法妥木单抗。

[0030] 优选实施方案的描述

[0031] 通常，本发明涉及多发性硬化的治疗。在优选实施方案中，本发明涉及复发性多发性硬化(RMS)的治疗。尤其是，本发明涉及复发缓解型多发性硬化(RRMS)的治疗。备选地，本发明涉及继发性进行性MS(SPMS)的治疗。进一步备选地，本发明涉及临床孤立综合征(CIS)的治疗。再进一步备选地，本发明涉及原发性进行性多发性硬化(PPMS)或进行性复发性多发性硬化(PRMS)的治疗。

[0032] 通常，在本治疗的用途的步骤(a)中，可以施用非奥法妥木单抗的B细胞和/或T细胞抑制剂。

[0033] 通常，非奥法妥木单抗的B细胞和/或T细胞抑制剂可以是抑制B细胞和/或T细胞活性并且适合作为多发性硬化的疾病改善治疗(DMT)的任何药物。这种抑制B细胞和/或T细胞活性的B细胞和/或T细胞抑制剂可导致B细胞和/或T细胞的耗竭，或者可以以其他方式干扰B细胞和/或T细胞活性。导致B细胞耗竭的经批准药物的实例是例如奥克立珠单抗、利妥昔单抗、奥妥珠单抗和乌妥昔单抗。

[0034] 其他B细胞和/或T细胞抑制剂的实例是例如克拉屈滨(cladribine)、芬戈莫德、那他珠单抗、特立氟胺等。

[0035] 在优选实施方案中，步骤(a)中的B细胞和/或T细胞抑制剂是奥克立珠单抗或利妥昔单抗。

[0036] 在本发明的第一方面，在步骤(b)中，监测至少一种血清免疫球蛋白(Ig)水平。

[0037] 在优选实施方案中，监测IgG和IgM。尤其是，监测IgG。

[0038] 通常，监测步骤可以通过测量各血清Ig水平来进行，优选定期进行。在优选实施方案中，血清Ig水平可以例如每月、每两个月、每三个月、每六个月或每年测量。在优选实施方案中，步骤(b)中的监测每1-12个月、尤其是每3-9个月进行。IgG水平可由治疗神经科医生例如在定期访问期间确定。

[0039] 在本发明的第一方面，在步骤(c)中，如果血清IgG水平降低，则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂。换言之，如果血清IgG水平不希望地低，则使用奥法妥木单抗

作为DMT进行MS治疗或继续MS治疗。在本发明的优选实施方案中，在步骤(c)中施用奥法妥木单抗作为用于治疗MS的唯一活性成分，即施用的唯一疾病改善药物。

[0040] 根据本发明，“降低的血清IgG水平”、“不希望地低的血清IgG水平”、“已降低的血清IgG水平”和“正在降低的血清IgG水平”指的是低于900mg/dl、850mg/dl、800mg/dl、750mg/dl、700mg/dl、650mg/ml、600mg/dl、550mg/dl或500mg/dl的浓度的血清IgG水平，和/或低于正常下限的血清IgG水平，和/或DMT治疗开始时基线水平的80％以下、70％以下、60％以下或50％以下的血清IgG水平。

[0041] 在优选实施方案中，在步骤(c)中，如果血清IgG水平低于900mg/dl、850mg/dl、800mg/dl、750mg/dl、700mg/dl、650mg/ml、600mg/dl、550mg/dl或500mg/dl的浓度，则选择奥法妥木单抗。

[0042] 在优选实施方案中，在步骤(c)中，如果血清IgG水平低于正常下限(正常下限在下文称为“LLN”)，则选择奥法妥木单抗。

[0043] 通常，IgG、IgA和IgM的正常下限(LLN)可定义为IgG＝700mg/dl或565mg/dI，IgM＝40mg/dl，IgA＝70mg/dl。

[0044] 因此，血清IgG水平＜700mg/dl或＜565mg/dl表示血清IgG水平低于LLN，血清IgM水平＜40mg/dl表示血清IgM水平低于LLN，血清IgA水平＜70mg/dl表示血清IgA水平低于LLN。在优选实施方案中，在步骤(c)中，如果血清IgG水平是DMT治疗开始时基线水平的80％以下、70％以下、60％以下或50％以下，则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂。换言之，在DMT开始时测量血清Ig水平并将其设置为基线值，尤其是在DMT开始时测量血清IgG水平并将其设置为基线值。一旦测得的水平在该基线值以下，尤其是该基线值的80％以下、70％以下、60％以下或50％以下，则选择奥法妥木单抗作为DMT。

[0045] 在本发明的第二个方面，在步骤(b)中，评估患者感染风险、尤其是感染风险提高的素质。在优选实施方案中，评估细菌感染、真菌感染、病毒感染的素质。

[0046] 用于评估患者感染风险(如细菌感染、真菌感染和病毒感染)提高的素质的方法为本领域公知。对于患者感染风险提高素质的评估，优选免疫球蛋白水平为指示。

[0047] 在本发明的第二个方面，在步骤(c)中，如果鉴定到感染风险提高的素质，换言之，如果该素质提高，则选择奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂。在本发明的优选实施方案中，在步骤(c)中施用奥法妥木单抗作为用于治疗MS的唯一活性成分，即施用的唯一疾病改善药物。

[0048] 本发明的另一个主题是奥法妥木单抗用于治疗或预防多发性硬化，其中奥法妥木单抗用于已用优选非奥法妥木单抗的B细胞和/或T细胞抑制剂治疗的患者。本发明的另一个主题是用于治疗或预防多发性硬化的方法，其中该方法包括对患有多发性硬化的患者施用奥法妥木单抗，该患者已接受优选非奥法妥木单抗的B细胞和/或T细胞抑制剂。

[0049] 通常，非奥法妥木单抗的B细胞和/或T细胞抑制剂可视为早期疾病改善治疗(DMT)。这意味着，在本发明的优选实施方案中，患者从早期DMT切换到奥法妥木单抗。该治疗优选包括施用非奥法妥木单抗的B细胞和/或T细胞抑制剂。换言之，本发明涉及奥法妥木单抗用于治疗或预防多发性硬化，其中奥法妥木单抗用于从疾病改善治疗过渡的患者，所述治疗优选包括施用非奥法妥木单抗的B细胞和/或T细胞抑制剂。

[0050] 在优选实施方案中，患者由于早期DMT不提供稳定的Ig(例如IgG)水平而切换。尤

其是，患者由于早期DMT尤其是在长期治疗期间导致Ig水平(例如IgG水平)逐渐降低而切换。

[0051] 如上所述，本发明的主题是奥法妥木单抗用于治疗多发性硬化，其中该治疗是长期治疗，并且其中血清IgG水平保持在一个范围内，其中该范围在未经治疗的患者中基本相同。

[0052] 在优选实施方案中，血清IgG水平的范围为500至1800mg/dl，尤其是700至1600mg/dl，更尤其是900至1400mg/dl。如上所述，本发明的主题是奥法妥木单抗用于治疗多发性硬化，其中治疗血清IgG水平降低的患者。

[0053] 在优选实施方案中，治疗开始时降低的血清IgG水平为900mg/dl以下、850mg/dl以下、800mg/dl以下、750mg/dl以下、700mg/dl以下、650mg/dl以下、600mg/dl以下、550mg/dl或500mg/dl以下。在另一优选实施方案中，治疗开始时降低的血清IgG是低于正常下限。

[0054] 在备选的优选实施方案中，血清IgM水平从基线的变化为100至600mg/dl，优选小于500mg/dl、小于400mg/dl、小于300mg/dI、小于200mg/dl或小于100mg/dl。

[0055] 如上所述，本发明的主题是奥法妥木单抗用于治疗多发性硬化，其中治疗具有与血清Ig水平、尤其是血清IgG水平相关的风险因素的患者。

[0056] 根据本发明，与血清Ig水平、尤其是血清IgG水平相关的风险因素可以是代谢异常，如肥胖和/或代谢综合征;或嗜好，如饮酒和/或吸烟。

[0057] 在优选实施方案中，风险因素与滥用药物有关，尤其是酒精和/或尼古丁。

[0058] 在本发明的优选实施方案中，用于治疗MS的奥法妥木单抗用于长期治疗。长期治疗指的是在延长的时期内使用奥法妥木单抗。例如，奥法妥木单抗可使用2年、3年、4年、5年、10年以上。奥法妥木单抗可使用长达5年、10年、15年、20年或终身。

[0059] 在本发明的优选实施方案中，按每4周10至30mg、优选每4周20mg的剂量施用奥法妥木单抗。

[0060] 优选地，奥法妥木单抗肠胃外施用，例如通过表皮、静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、皮内、腹腔内、腱内、经气管、皮下、表皮下、关节内、包膜下、蛛网膜下、椎管内、颅内、胸内、硬膜外或胸骨内注射或输注。优选的施用途径是皮下注射(sc)。

[0061] 在本发明的优选实施方案中，以负荷剂量(loading dose)施用奥法妥木单抗。术语负荷剂量定义如下。在优选实施方案中，优选在开始奥法妥木单抗治疗后的第0周、第1周和第2周施用三个负荷剂量。这意味着第0周的第一个负荷剂量构成治疗的开始。在备选的优选实施方案中，在开始奥法妥木单抗治疗后的第1天，第5-9天、优选第7天，以及第12-16天、优选第14天，施用三个负荷剂量。这意味着第1天的第一个负荷剂量构成治疗的开始。

[0062] 在本发明的优选实施方案中，负荷剂量为10-30mg、优选20mg奥法妥木单抗。

[0063] 在本发明的备选实施方案中，在没有负荷剂量的情况下施用奥法妥木单抗。

[0064] 在本发明的优选实施方案中，在施用第一个剂量的奥法妥木单抗之前，对患者施用预用药(premedication)。优选地，预用药包含选自对乙酰氨基酚、抗组胺药和类固醇的化合物。甲基强的松龙可以是优选的类固醇。100mg iv可以是优选剂量。优选地，在奥法妥木单抗注射之前30至60分钟施用预给药。

[0065] 在一个具体的优选实施方案中，在第一个剂量的奥法妥木单抗之前不施用预用药。

[0066] 在本发明的优选实施方案中，复发性多发性硬化是临床孤立综合征(CIS)或复发缓解型多发性硬化(RRMS)或继发性进行性多发性硬化(SPMS)。这些术语定义如下。

[0067] 在本发明的优选实施方案中，施用奥法妥木单抗作为用于治疗MS的唯一活性成分。换言之，奥法妥木单抗优选是施用的唯一疾病改善药物。

[0068] 在优选实施方案中，可以不考虑体重、性别、年龄、种族或基线B细胞计数而施用奥法妥木单抗。例如，优选体重为60公斤的35岁女性接受与体重为90公斤的50岁男性相同的剂量。尤其是，体重、性别、年龄、种族或基线B细胞计数对奥法妥木单抗的药代动力学没有临床意义的影响。

[0069] 在一个优选实施方案中，对由于副作用，例如恶性肿瘤、严重输注相关反应或复发性感染等副作用而停止或中断、优选停止早期DMT(例如抗CD20治疗)的患者施用奥法妥木单抗。

[0070] 例如，与对照组相比，在临床试验中观察到奥克立珠单抗(Ocrevus®)治疗的患者中恶性肿瘤(包括乳腺癌)数量增加。奥克立珠单抗的SmPC建议，积极监测恶性肿瘤复发的患者应考虑个体利益/风险。患有已知活动性恶性肿瘤的患者不应使用奥克立珠单抗治疗。

[0071] 如上所述，据报道，与B细胞耗竭治疗(如奥克立珠单抗治疗)相关的副作用和不良事件与免疫球蛋白(如IgG)减少有关。在本发明中，令人惊讶地发现，奥法妥木单抗治疗与其他B细胞耗竭治疗相比是有利的，因为它不会导致长期免疫球蛋白(例如IgG)减少，因此为长期治疗的患者开辟了新的途径。

[0072] 因此，在本发明的一个优选实施方案中，奥法妥木单抗用于治疗MS，其中对具有已知恶性肿瘤风险因素的患者施用奥法妥木单抗。在本发明的另一个优选实施方案中，奥法妥木单抗用于治疗MS，其中对正在积极监测恶性肿瘤复发的患者施用奥法妥木单抗。在本发明的备选实施方案中，奥法妥木单抗用于治疗MS，其中对患有已知活动性恶性肿瘤的患者施用奥法妥木单抗。

[0073] MSIS-29(见下文定义)是从患者角度对MS影响的临床有用且科学合理的测量，适用于临床研究和流行病学研究。它被认为是可靠、有效和响应性好的PRO(患者报告的结果)指标，补充了用于提高我们对MS影响的理解的疾病严重性的其他指标。

[0074] 在本发明中，出乎意料地发现，奥法妥木单抗的施用导致下文定义的MS影响量表MSIS-29的有利降低。参考下文实验章节。

[0075] 在这方面，本发明的另一个主题是奥法妥木单抗用于治疗或预防复发性多发性硬化，其中奥法妥木单抗降低MSIS-29评分。优选地，奥法妥木单抗在24个月内使MSIS-29评分降低至少1.5，更优选至少2.0，更优选地至少2.5。该降低可能是多达3.0或3.5或4.0。

[0076] 在本发明的一个实施方案中，按照常规方法配制奥法妥木单抗组合物作为适于对人类静脉内施用的药物组合物。通常，用于静脉内施用的组合物是无菌等渗水性缓冲液中的溶液。根据需要，该组合物还可包含增溶剂和局部麻醉剂，如利多卡因，以减轻注射部位的疼痛。通常，这些成分在指示活性剂的量的密封容器(如安瓿或小袋)中以单位剂型(例如干燥冻干粉末或无水浓缩物)单独或混合在一起提供。

[0077] 在组合物通过输注尤其是皮下注射(s.c.)施用时，可使用含有无菌药用级水或盐水的输注瓶进行分配。

[0078] 在组合物通过注射施用时，可提供一安瓿无菌注射用水或盐水，以便可以在施用

前混合成分。

[0079] 在一个实施方案中，可以按照WO 2009/009407中公开的配方配制奥法妥木单抗制剂。

[0080] 在一个实施方案中，将奥法妥木单抗配制为抗体制剂，其中奥法妥木单抗以约20-300mg/mL、50-300mg/mL、100-300mg/mL、150-300mg/mL、200-300mg/mL或250-300mg/mL、优选以50mg/mL的量存在。

[0081] 在一个实施方案中，将奥法妥木单抗配制为抗体制剂，其中该制剂包含10至100mM乙酸钠、25至100mM氯化钠、0.5％至5％精氨酸游离碱、0.02至0.2mM EDTA、0.01％至0.2％聚山梨酯80，并调节至pH 5.0至7.0。优选地，奥法妥木单抗制剂包含50mM乙酸钠、51mm氯化钠、1％精氨酸游离碱、0.05mM EDTA、0.02％聚山梨酯80，并调节至pH 5.5。

[0082] 奥法妥木单抗的优选剂量为：

[0083] 在第0周、第1周和第2周通过皮下注射进行20mg的起始给药，随后

[0084] 从第4周开始，每月一次通过皮下注射进行20mg的后续给药。

[0085] 如果错过奥法妥木单抗的一次注射，优选应尽快施用，不要等到下一个计划剂量。后续剂量应按推荐的间隔施用。

[0086] 在一个实施方案中，在预填充注射器或自动注射器中、优选在单剂量预填充注射器中或单剂量预填充自动注射器中提供奥法妥木单抗制剂。优选地，使用设计用于s.c.施用的预填充自动注射器。

[0087] 在优选实施方案中，奥法妥木单抗注射液是用于皮下使用的无菌、无防腐剂溶液。优选地，每个20mg/0.4ml预填充笔或预填充注射器递送0.4mL溶液。优选地，每0.4mL含有20mg奥法妥木单抗以及USP级的精氨酸(4mg)、依地酸二钠(0.007mg)、聚山梨酯80(0.08mg)、三水合乙酸钠(2.722mg)、氯化钠(1.192mg)和注射用水，pH为5.5的USP。可添加盐酸以调节pH。

[0088] 在优选实施方案中，奥法妥木单抗制剂预期用于患者自主施用，优选通过皮下注射。

[0089] 在优选实施方案中，该制剂在腹部、大腿或外上臂皮下施用。在优选实施方案中，该制剂不施用到痣、疤痕或皮肤柔软、擦伤、发红、坚硬或不完整的区域。

[0090] 在一个实施方案中，该奥法妥木单抗制剂的第一次注射可以在保健专业人员的指导下进行。如果出现注射相关反应，建议对症治疗。在施用前，优选从冰箱中取出注射笔或预填充注射器，并使其达到室温，例如约15至30分钟达到室温。在优选实施方案中，本发明的奥法妥木单抗制剂是透明至略乳白色以及无色至略棕黄色溶液，如下所示：

[0091] • 注射液：20mg/0.4mL单剂量预填充笔，如Sensoready®笔

[0092] • 注射液：20mg/0.4mL，单剂量预填充注射器。

[0093] 在优选实施方案中，每4周皮下注射20mg奥法妥木单抗剂量产生稳态时约400至550、更优选450至500、例如483mcg h/mL的平均AUC_{tau}，和/或1.0至2.5、更优选1.2至1.7、例如1.43mcg/mL的平均C_{max}。在优选实施方案中，在皮下反复施用奥法妥木单抗20mg剂量后，稳态分布体积可以是4.5至6.5、更优选5.0至6.0、例如5.42L。

[0094] 皮下施用后，奥法妥木单抗可通过淋巴系统吸收。

[0095] 在本发明的优选实施方案中，优选在成人中施用奥法妥木单抗用于治疗复发形式

的多发性硬化(MS),以包括临床孤立综合征、复发缓解型疾病和活动性继发性进行性疾病。

[0096] 在本发明的优选实施方案中,在具有活动性感染(例如COVID-19)的患者中延迟奥法妥木单抗施用,直到感染得到解决。备选地,可以在感染期间,例如在COVID-19感染期间施用奥法妥木单抗。因此,可以在感染期间,例如在COVID-19感染期间继续施用奥法妥木单抗。

[0097] 在本发明的另一个优选实施方案中,如临床指示,监测奥法妥木单抗治疗开始、期间和停止后的免疫球蛋白水平,直到B细胞充满。如果患者出现严重的机会性感染或复发性感染,如果免疫球蛋白水平表明免疫功能受损,则考虑停止奥法妥木单抗治疗。

[0098] 本发明的另一个主题是用于治疗多发性硬化的方法,该治疗包括:

[0099] (a)任选地对有需要的患者施用优选非奥法妥木单抗的B细胞和/或T细胞抑制剂,

[0100] (b)监测血清Ig水平,尤其是血清IgG水平,

[0101] (c)如果血清IgG水平降低,则选择并施用奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂;和/或

[0102] 该治疗包括:

[0103] (a)任选地对有需要的患者施用非奥法妥木单抗的B细胞和/或T细胞抑制剂,

[0104] (b)评估患者感染风险提高的素质,

[0105] (c)如果鉴定到感染风险提高的素质,则选择并施用奥法妥木单抗作为B细胞和/或T细胞抑制剂。

[0106] 本发明的另一个主题是用于治疗多发性硬化的方法,该治疗包括对有需要的患者施用奥法妥木单抗,其中该治疗是长期治疗,并且其中在治疗期间维持血清IgG水平。

[0107] 本发明的另一个主题是用于治疗多发性硬化的方法,该治疗包括对有需要的患者施用奥法妥木单抗,其中治疗血清IgG水平降低的患者。

[0108] 本发明的另一个主题是用于治疗多发性硬化的方法,该治疗包括对有需要的患者施用奥法妥木单抗,其中治疗具有与血清Ig水平尤其是血清IgG水平相关的风险因素的患者。

[0109] 本发明的另一个主题是用于制备用于上述治疗的药物的方法。

[0110] 定义

[0111] 术语“治疗”可定义为对患者应用或施用例如奥法妥木单抗,其中目的是消除、减少或缓解疾病(如多发性硬化(MS))的症状。具体而言,术语“治疗”包括达到对患者具有临床意义的效果,例如,在治疗RMS时达到年度复发率的临床意义上的降低。

[0112] 如本文所使用,如果患者将在医学上或在生活质量方面受益,则患者可以“需要”治疗。

[0113] 本文中所用的术语“患者”可以是哺乳动物,例如灵长类动物,优选高级灵长类,尤其优选人类(例如,具有或处于本文所述疾病风险的患者)。优选地,患者是成年人。一般而言,老年患者也包括在内,但是,优选18至60岁的患者。本文所用的术语“施用”奥法妥木单抗可指向需要治疗的患者提供奥法妥木单抗。“联合”一种或多种其他治疗剂的施用包括以任何顺序和任何施用途径同时(并行)和依次施用。

[0114] 本文所用的“治疗有效量”可指有效(即达到具有临床意义的效果的)奥法妥木单抗的量。

[0115] 术语“不良事件(adverse event)”(AE)可涉及患者或临床调查中的任何不良医疗事件,其中受试者施用的药品不一定与该治疗具有因果关系。因此,不良事件(AE)可以是与使用药物(研究)产品暂时相关的任何不利和意外的迹象(包括异常实验室发现)、症状或疾病,无论是否与药物(试验)产品相关。

[0116] 短语“治疗方案”可指用于治疗疾病或预防疾病状况或疾病发展的方案,例如所使用的给药方案。治疗方案可包括诱导方案、负荷方案和维持方案。

[0117] RRMS

[0118] 复发-缓解型多发性硬化(Relapsing-remitting multiple sclerosis;RRMS)可以以复发为特征,定义为新的神经功能缺损或持续超过24小时的神经功能恶化发作,优选是在没有发烧或感染的情况下。

[0119] 在缓解期间,可以没有明显的疾病进展。在不同的时间点,RRMS可能进一步表现为活动性(有复发和/或新的MRI活动证据)或不活动性,以及恶化(复发后特定时间段内经确认的失能增加)或不恶化。参考Lublin,Neurology.2014年7月15日;83(3):278-286。

[0120] RMS

[0121] 术语RMS(复发性多发性硬化(relapsing multiple sclerosis))包括RRMS、SPMS和临床孤立综合征(CIS)。

[0122] 原发性进行性MS(Primary progressive MS;PPMS)

[0123] PPMS的特征是从症状开始,神经功能恶化(失能累积),没有早期复发或缓解。PPMS可在不同时间点进一步表征为活动性(偶尔复发和/或新MRI活动的证据)或不活动性,以及进展(根据随时间变化的客观测量,疾病恶化的证据,有或无复发或新MRI活性)或无进展。参考Lublin 2014。

[0124] 每个人的PPMS经历都是独特的。PPMS可以有短暂的疾病稳定期,有或没有复发或新MRI活动,以及在MRI上有或没有新的复发或病变的情况下出现失能增加的时期。

[0125] 继发性进展性MS(Secondary progressive MS;SPMS)

[0126] SPMS遵循初始复发-缓解过程。大多数诊断患有RRMS的人最终将过渡到继发性进展性病程,其中随着时间的推移,神经功能逐渐恶化(失能累积)。SPMS可在不同时间点进一步表征为活动性(有复发和/或新MRI活动的证据)或不活动性,以及进展(根据随时间变化的客观测量,疾病恶化的证据,有或无复发)或无进展。参考Lublin 2014。

[0127] 每个人的SPMS经验都是独特的。SPMS在复发缓解型MS后发生。随着时间的推移,失能逐渐增加,有或无疾病活动迹象(MRI上的复发或变化)。在SPMS中,可以出现偶尔的复发,以及稳定期。

[0128] 复发(Relapse)

[0129] 复发可以定义为新的神经功能缺损或神经功能恶化发作,优选持续24小时以上。换言之,复发可视为神经功能障碍的离散发作(在本领域中也称为“发作”、“爆发”或“恶化”),优选持续至少24小时。通常,复发之后是完全或部分恢复,以及一个没有症状进展或失能累积(缓解)的时期。

[0130] 本文中所用的“B细胞抑制剂”通常可涉及消除、减少或减弱B细胞生物学功能的任何物质。B细胞抑制剂可中断B细胞生物学功能(例如细胞因子分泌或对顺式和/或反式刺激的反应)所必需的信号转导途径。B细胞抑制剂也可以干扰从干/祖细胞产生B细胞或对其成

熟产生负面影响。此外,B细胞抑制剂可以通过抑制与其他细胞群如T细胞的相互作用而起作用。备选地,B细胞抑制剂可以通过隔离(例如进入淋巴样组织如脾脏)或通过裂解(例如通过CDC、ADCC、吞噬或其他过程)耗竭B细胞。一些B细胞亚群可表达CD20。

[0131] 本文中所用的B细胞可涉及淋巴细胞亚型的一种白细胞类型。B细胞通过分泌抗体如免疫球蛋白(例如IgG)在适应性免疫系统的体液免疫成分中发挥作用。此外,B细胞可呈递抗原并分泌细胞因子。与T细胞和自然杀伤细胞不同,B细胞在其细胞膜上表达B细胞受体(BCR)。BCR允许B细胞与特异性抗原结合,从而启动针对该特异性抗原的抗体应答。

[0132] 本文所用的T细胞抑制剂可涉及消除、减少和/或减弱T细胞生物学功能的任何物质。T细胞抑制剂可中断T细胞生物学功能(例如细胞因子分泌或对顺式和/或反式刺激的反应)所必需的信号转导途径。T细胞抑制剂也可以干扰从干/祖细胞产生T细胞或对其成熟产生负面影响。此外,T细胞抑制剂可通过抑制与其他细胞群如B细胞的相互作用而起作用。备选地,T细胞抑制剂可以通过隔离(例如进入淋巴样组织如脾脏)或通过裂解(例如通过CDC、ADCC、吞噬或其他过程)耗竭T细胞。

[0133] 本文中所用的T细胞可以涉及在胸腺中发育的一种淋巴细胞类型。T细胞可以通过在细胞表面存在T细胞受体而与其他淋巴细胞相区别。

[0134] 临床孤立综合征(CIS):

[0135] 临床孤立综合征(CIS)可以指中枢神经系统(CNS)炎性脱髓鞘症状的单一临床发作,其提示多发性硬化(MS)。CIS表现可以是单灶性或多灶性的,通常可以涉及视神经、脑干、小脑、脊髓或大脑半球。参考Miller等,Clinically isolated syndromes,Lancet Neurol.2012;11:157-169。

[0136] 多发性硬化影响量表(MSIS-29)

[0137] MSIS-29第2版是一份29项的自填问卷,包括两个领域:生理和心理。在范围从1(完全没有)到4(极端)的4分顺序量表上作答,分数越高,反映对日常生活的影响越大。MSIS-29大约需要5分钟完成,问题旨在确定患者对过去2周内MS对其日常生活影响的看法。参考Hobart J和Cano S(2009),"Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis:the role ofnew psychometric methods",Health Technol Assess;13(12):iii,ix-x,1-177。NS RO to Hobart J,Lamping D,Fitzpatrick R等(2001),"The Multiple Sclerosis Impact Scale(MSIS-29):a new patient-based outcome measure",Brain;124(Pt 5):962-73。

[0138] 奥法妥木单抗:

[0139] 奥法妥木单抗是针对CD20蛋白的人单克隆抗体。奥法妥木单抗可特异性结合CD20分子的小胞外环和大胞外环。奥法妥木单抗的Fab结构域可结合CD20分子,Fc结构域介导免疫效应子功能以导致体外B细胞裂解。具体而言,奥法妥木单抗是结合表达在例如B细胞上的人CD20的重组人单克隆免疫球蛋白G1(IgG1)抗体。奥法妥木单抗在鼠NS0细胞系中产生,由两条IgG1重链和两条κ轻链组成,分子量约为146kDa。

[0140] 在EP 1558648B1和EP 3284753B1中描述了奥法妥木单抗。还参考drugbank.ca登录号DB06650和WHO Drug Information,第20卷,第1期,2006中的描述。在一个实施方案中,蛋白质化学式为$C_{6480}H_{10022}N_{1742}O_{2020}S_{44}$,蛋白质平均重量约为146100Da。在美国,奥法妥木单抗以商品名Kesimpta®销售。

[0141] 奥法妥木单抗的代谢途径可以通过普遍存在的蛋白水解酶降解为小肽和氨基酸。奥法妥木单抗可以通过两种方式消除:与其他IgG分子一样的靶标非依赖性途径和与B细胞结合相关的靶标介导途径。

[0142] 奥法妥木单抗在稳态下的半寿期约为16天,尤其是在反复20mg剂量皮下施用后。

[0143] 奥法妥木单抗优选不与由细胞色素P450系统或其他药物代谢酶代谢的化学药物共享共同的清除途径。优选地,奥法妥木单抗不参与药物代谢酶表达的调节。

[0144] 患者

[0145] 术语“患者”优选指人患者,优选成人。

[0146] 负荷剂量

[0147] 负荷剂量是药物的初始剂量,优选初始较高剂量,其可以在治疗(例如DMT)开始时施用,然后过渡到维持剂量,优选低于负荷剂量。

[0148] 免疫球蛋白(Ig)和亚型IgG、IgA、IgM、IgD和IgE是众所周知的,例如在Berg/Tymoczko/Stryer“Biochemie”,第5版,1015-1018页中描述。本申请关注IgG和IgM尤其是IgG的血清水平。

[0149] 血清免疫球蛋白(Ig)水平可在临床实践中常规测定。在本申请中,血清Ig水平可优选通过免疫比浊测定法测定。优选使用罗氏**cobas®**分析仪,尤其是**cobas®**分析仪的模块c。在优选实施方案中,可使用**cobas®**c 311分析仪测定Ig水平。进一步优选的是,按照**cobas®**说明页“IgG-2 Tina quant IgG Gen.2”(优选2016年02月的11.0版)中的描述进行IgG测量,并按照说明页“IgM-2 Tin quant IgM Gen.1”(优选2018年11月的13.0版)中的描述进行IgM测量。

[0150] 测量前,血清样品优选保持在2-8℃。

[0151] 附图简述:

[0152] 图1描述实施例1的临床试验的设置以及IgG和IgM的测量。

[0153] 图2显示血清IgG水平从基线的变化。

[0154] 图3显示血清IgM水平从基线的变化。

[0155] 图4显示IgG水平(基线访问后期间任何时间的至少一次)<LLN和<50%LLN的患者比例。

[0156] 图5显示在施用现有技术的抗CD20抗体(奥克立珠单抗)后IgG水平的降低。图5最先作为T.Derfuss等:“Serum immunoglobulin levels and risk of serious infections in the pivotal Phase III trials of奥克立珠单抗in multiple sclerosis and their open-label extensions”,ECTRIMS Online Library.Derfuss T.09/11/19;279399;65的一部分公开。

[0157] 图6显示奥克立珠单抗治疗(合并的OPERA,见图1)两年(96周)后导致IgG水平降低约5%,而奥法妥木单抗则导致增加约3%。

[0158] 图7显示血清IgM和IgG水平从基线的变化。随着时间的推移,平均IgM和IgG水平很好地保持在参考范围内。在两项研究(ASCLEPIOS I和II)的两个治疗组中,均观察到的IgM水平从基线降低。在两项研究(ASCLEPIOS I和II)的两个治疗组中,均观察到IgG水平在第36周之前从基线降低,并在此后恢复。在奥法妥木单抗治疗的患者中,在72周时IgG水平恢复基线水平。

[0159] 图8显示IgM和IgG水平＜LLN、＜10％LLN和＜20％LLN的患者比例。在基线后的任何时间和第96周，与特立氟胺相比，使用奥法妥木单抗的患者IgM水平低于LLN和低于LLN10％的比例较高。在基线后的任何时间，与特立氟胺相比，使用奥法妥木单抗的患者IgG水平低于LLN的比例较低。在第96周，没有任何奥法妥木单抗患者的IgG水平低于LLN 20％。

[0160] 图9显示IgM和IgG水平≥LLN、≥10％LLN和≥20％LLN的患者比例。在基线后的任何时间，与特立氟胺(＞90％)相比，约82-89％使用奥法妥木单抗的患者的IgM水平处于或高于LLN，与特立氟胺(＞77％)相比，＞85％使用奥法妥木单抗的患者的IgG水平处于或高于LLN。

[0161] 图10和图11显示与免疫球蛋白水平相关的严重感染的发生率。

[0162] 图12显示血清IgG水平从基线的变化。

[0163] 图13显示血清IgM水平从基线的变化。

[0164] 图14是OMB长期组中按访问窗口以及第48、96和144周完成者绘制的IgG参数绝对值图。

[0165] 图15是OMB长期组中按访问窗口和基线值四分位数绘制的IgG参数绝对值图。

[0166] 图16是OMB长期组中按访问窗口以及第48、96和144周完成者绘制的IgM参数绝对值图。

[0167] 图17是OMB长期组中按访问窗口和基线值四分位数绘制的IgM参数绝对值图。

实施例

[0168] 实施例1

[0169] 背景

[0170] 奥法妥木单抗是首个在3期ASCLEPIOS I/II试验中证明相对特立氟胺优效的完全人抗CD20单克隆抗体，参见Hauser S.等09/13/19;279581;336。在ASCLEPIOS I和II研究中，与Aubagio®(特立氟胺)相比，使用奥法妥木单抗的MS患者的年复发率(ARR)分别降低50.5％(0.11vs.0.22)和58.5％(0.10vs.0.25)(两项研究均p＜0.001)。与Aubagio®相比，奥法妥木单抗显示出对钆(Gd)T1损伤的高度显著抑制，证明对新的炎症活动的深度抑制。在预先指定的合并分析中，与Aubagio®相比，奥法妥木单抗显示在3个月确认失能进展(CDP)中相对风险降低为34.4％(p＝0.002)，在6个月CDP中相对风险降低为32.5％(p＝1.012)。

[0171] 目的

[0172] 为了测定血清免疫球蛋白(Ig)水平并研究IgG或IgM水平与新的治疗选择之间的相关性，用奥法妥木单抗治疗多发性硬化患者。

[0173] 方法

[0174] ASCLEPIOS I和II是双盲、双模拟、活性对比药对照的、平行组、创新、自适应设计、多中心试验。患者随机(1:1)接受每4周一次的20mg奥法妥木单抗sc注射(在第1、7和14天的20mg sc剂量的初始负荷方案后)或每天一次口服14mg特立氟胺，持续至多30个月。这些研究具有灵活的持续时间，根据预先规定的标准，在盲核治疗期间终止。纳入筛查时扩展失能状态量表(EDSS)评分(根据Kurtzke,Neurology.1983年11月;33(11):1444-52)为0-5.5的

年龄在18-55岁的患者，其在过去一年中复发≥1次或在过去2年中复发≥2次或在随机化前一年期间的钆增强(Gd+)MRI扫描为阳性。

[0175] 在基线、第4周、第12周和每12周监测血清IgG/IgM水平，见图1。正常下限(LLN)定义为IgG 7g/L和IgM 0.4g/L。结果包括IgG/IgM水平明显低的患者比例以及明显低的IgM/IgM水平与感染发生率之间的相关性。

[0176] 结果

[0177] a)B细胞耗竭

[0178] 奥法妥木单抗组的大多数患者(77.0%)的CD19+B细胞低于LLN，早在第1周就报告了这一情况，且CD19+B细胞低于LLN的患者比例在第2周进一步增加(95.0%)。几乎所有使用奥法妥木单抗初始负荷方案(第1天、7和14天3个每周20mg剂量)的患者均达到了B细胞耗竭。

[0179] 到第12周，几乎所有患者(99.3%)的CD19+B细胞都低于LLN，在整个治疗期间，＞96%的患者维持CD19+B细胞耗竭。从第2周开始，中位CD19+B细胞计数为零。相比之下，在整个研究治疗期间，特立氟胺组中至多4.5%的患者的B细胞低于LLN。中位CD19+B细胞计数在直到第120周的所有时间点都高于LLN。

[0180]

访问窗口	OMB 20mg N=465 n/M（%）	TER 14mg N=462 n/M（%）
基线	5/464（1.1）	8/462（1.7）
第 1 周	338/439（77.0）	9/443（2.0）
第 2 周	420/442（95.0）	7/437（1.6）
第 4 周	440/450（97.8）	14/444（3.2）
第 12 周	440/443（99.3）	13/439（3.0）
第 24 周	422/429（98.4）	9/419（2.1）
第 36 周	415/420（98.8）	5/408（1.2）
第 48 周	397/404（98.3）	5/394（1.3）

[0181]

第 60 周	385/398（96.7）	8/382（2.1）
第 72 周	379/386（98.2）	3/304（1.0）
第 84 周	260/263（98.9）	4/195（2.1）
第 96 周	161/162（99.4）	1/121（0.8）
第 108 周	93/95（97.9）	3/67（4.5）
第 120 周	28/28（100）	0/16

[0182] b)Ig水平

[0183]

		OMB 20mg N=946		
访问窗口	统计	基线	治疗后	变化
免疫球蛋白 G (g/L)，血浆/血清				
基线	n	945		
	平均值	10.178		
	SD	2.1663		
	SE	0.0705		
	最小值	5.78		
	中位数	10.000		
	最大值	24.08		
第 4 周	n	938	938	938
	平均值	10.2	9.9	-0.2
第 12 周	n	925	925	925
	平均值	10.190	10.060	-0.130
第 24 周	n	902	902	902
	平均值	10.203	9.858	-0.345
第 36 周	n	873	873	873
	平均值	10.206	9.664	-0.541
第 48 周	n	846	846	846
	平均值	10.211	9.765	-0.446
第 60 周	n	817	817	817
	平均值	10.205	9.992	-0.212
第 72 周	n	799	799	799
	平均值	10.216	10.216	0.000
第 84 周	n	584	584	584
	平均值	10.234	10.312	0.078
第 96 周	n	370	370	370
	平均值	10.197	10.445	0.248
第 108 周	n	217	217	217

[0184]

		OMB 20mg N=946		
访问窗口	统计	基线	治疗后	变化
	平均值	10.119	10.340	0.221
第 120 周	n	96	96	96
	平均值	10.2	10.5	0.3

[0185] 血清IgG水平从基线的变化如图2所示。血清IgM水平从基线的变化如图3所示。

[0186] Ig水平低于LLN的患者比例如图4针对IgG所示。

[0187] IgG＜LLN的首次下降后观察到的感染：

[0188] 奥法妥木单抗N＝134:61(45.5%)

[0189] 特立氟胺N＝214:78(36.4%)

[0190] 结论

[0191] 在接受奥法妥木单抗治疗的患者中，第72周及其后IgG水平没有下降。此外，在第36周有一个转折点，此时IgG水平下降的趋势逆转，最终导致从大约第72周开始IgG净增加。因此，提供不会对血清免疫球蛋白水平产生不利影响的长期MS治疗。对Ig尤其是IgG水平，从而对免疫系统的负面影响的缺失或改善，尤其是在长期治疗中为患者提供了优势。

[0192] 实施例2

[0193] 方法

[0194] 在综合分析中，比较了实施例1的结果和Derfuss等人获得的结果。

[0195] 结果

[0196] 两年(96周)后，奥克立珠单抗治疗(合并的OPERA，见图5)导致IgG水平降低约5％，而奥法妥木单抗导致增加约3％。见图6。

[0197] 结论

[0198] 奥法妥木单抗长期维持甚至增加IgG水平，而奥克立珠单抗导致IgG水平降低。

[0199] 实施例3

[0200] 在从静脉抗CD20治疗过渡的复发性MS患者中维持奥法妥木单抗的功效

[0201] 背景：使用抗CD20单克隆抗体(mAb)的复发性多发性硬化(RMS)患者中B细胞的耗竭降低了磁共振成像上的年复发率和炎性病灶活性，并延迟了确认失能恶化的时间。临床上通过静脉输注施用抗CD20单抗奥克立珠单抗和利妥昔单抗；奥法妥木单抗通过预填充注射器或自动注射(AI)笔皮下施用，便于自主施用。

[0202] 目的：为期12个月、前瞻性、单臂、多中心临床试验，确认奥法妥木单抗在从静脉抗CD20 mAb治疗过渡的RMS患者中的功效维持。

[0203] 方法：在美国10-20个中心登记了约100名患有RMS的成人。合格患者之前接受过2-5个连续疗程的静脉注射奥克立珠单抗或利妥昔单抗(排除其他抗CD20单抗)治疗，最后一个剂量在基线前4-9个月。其他入组标准为筛查时扩展失能状态量表评分5.5或更低，CD19 B细胞耗竭至抗CD20治疗基线的1％以下。排除在过去6个月内对抗CD20治疗反应不佳(复发，≥2个活动性钆增强[Gd+]病变、任何新的/扩大的T2病变、临床恶化)或因严重输注相关反应或复发感染或疾病进展而中断抗CD20治疗的患者。所有参与者在第1、7天和14天接受通过自动注射笔施用的皮下20mg奥法妥木单抗，然后在第1-12个月每月一次。主要终点是第12个月Gd+损伤计数无变化或减少。次要终点是参与者保留以及免疫生物标志物、治疗满意度、安全性和耐受性在第6和12个月的变化。有6个月的中期分析。

[0204] 结果：通过基于在之前用奥克立珠单抗或利妥昔单抗治疗的患者中用自动注射笔进行每月皮下药物递送产生维持疗效、保留和满意度数据，该试验补充了RMS中的奥法妥木单抗3期计划。

[0205] 结论：该试验提供了关于奥法妥木单抗在从静脉抗CD20治疗过渡的RMS患者中的维持功效的重要数据。

[0206] 实施例4

[0207] 原发性免疫缺陷

[0208] 大多数原发性抗体缺乏患者出现窦肺道复发性细菌感染，包括复发性中耳炎、鼻窦炎和肺炎脓毒症(Gupta S 2017)。此外，这些患者中的多达25％出现自身免疫表现，其中最常见的缺陷是自身免疫性溶血性贫血和自身免疫性血小板减少症(Goldstein MF等

2006.Selective IgM immunodeficiency:retrospective analysis of 36adult patients with review of the literature.Ann Allergy Asthma Immunol.2006年12月;97(6):717-30;Yel L等2009.Clinical and immunological features in IgM deficiency.IhtArchAllergy Immunol.2009;150(3):291-8.)。在反复感染严重、复杂、涉及多个部位、对治疗有抗性、由非典型有机体引起或存在于家庭成员中时,应怀疑原发性免疫缺陷。在一般临床实践中,治疗MS患者的医生知道MS DMT的免疫抑制作用和与感染相关的MS风险,因此应基于体检结果以相关病史或发现评估患者免疫状态。

[0209] 继发性免疫球蛋白缺乏和感染风险

[0210] 已报道了接受抗CD20治疗的MS患者中的血清免疫球蛋白下降和感染风险。根据所使用的测量仪器、人群背景(例如门诊患者或住院患者、社会人口学特征)和研究设计(例如免疫球蛋白测定、正常值、监测频率等)或用于显示或驳斥相关性的方法,比率可以有所不同。

[0211] 在用利妥昔单抗治疗超过11年、PY(患者年)为14816、超过1246名患者随访>5年的3595名患者中,863名(24%)患者出现IgM<LLN至少4个月,而143/3595名(4%)患者出现IgG<LLN至少4个月。对于这些Ig种类,每100PY的严重感染率在出现低Ig之前(IgM 2.80,95%CI 2.09-3.75;IgG 6.75,95%CI 4.48-10.15)和期间/之后(IgM 3.84,95%CI 3.20-4.62;IgG 8.16,95%CI 5.86-11.36)相似。在出现低IgG水平之前和之后,出现低IgG水平的患者中的严重感染率高于从未出现低IgG的患者的相应感染率,且高于全部暴露人群中的相应感染率,这表明这些患者可以具有更高的出现严重感染事件的固有风险(van Vollenhoven RF,Fleischmann RM,Furst DE,Lacey S,Lehane PB.Longterm Safety of Rituximab:Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11Years.J Rheumatol.2015;42(10):1761-1766.doi:10.3899/jrheum.15005)。

[0212] 另一项在单个中心用利妥昔单抗治疗700名患者的研究回顾了风湿和肌肉骨骼疾病治疗期间的严重感染和低丙种球蛋白血症的影响,结果显示Ig与感染风险之间的相关性类似。对于IgM,基线时低IgM患者(10.6/100PY)、治疗期间获得低IgM的患者(9.8/100PY)和正常IgM患者(9.2/100PY)的严重感染率相似(Md YusofMY等.Predicting Severe Infection and Effects of Hypogammaglobulinemia During Therapy With Rituximab in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases.Arthritis Rheumatol.2019;71(11):1812-1823)。然而,基线时低IgG患者(16.4/100PY)和在利妥昔单抗(RTX)治疗期间或之后获得低IgG的患者(21.3/100PY)的严重感染率比正常IgG患者(9.7/100PY)高。2002年至2010年间177名接受利妥昔单抗治疗的多系统自身免疫病患者的单中心回顾性研究支持了这一观点。根据IgM水平,受感染影响的患者比例(正常IgM 37%vs.低IgM 43%)无差异(Marco H,Smith RM,Jones RB等The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease.BMC Musculoskelet Disord.2014;15:178.2014年5月25日发表doi:10.1186/1471-2474-15-178)。

[0213] 然而,已知与类风湿性关节炎患者使用利妥昔单抗后丙种球蛋白水平降低相关的因素包括背景慢性皮质类固醇使用和年龄增长(van Vollenhoven RF,Emery P,Bingham CO 3rd等Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid

arthritis clinical trials[发表的更正出现在J Rheumatol.20100ct;37(10):2198中].J Rheumatol.2010;37(3):558-567)。与使用其他抗CD20疗法治疗的多发性硬化患者的基线特征相比,这显著不同。

[0214] 在奥克立珠单抗治疗的多发性硬化患者中,临床研究中超过5.5年的治疗揭示,IgG与感染的相关性最强(6.50/100PY vs.2.11/100PY),IgM的相关性较小(3.66/100PY vs.1.88/100PPY)(https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279399/tobias.derfuss.serum.immunoglobulin.1evels.and.risk.of.serious.infecti)。

[0215] 因此,可以假设,在用抗CD20疗法治疗的患者中,与IgM下降相比,IgG下降更具临床意义。

[0216] Kesimpta、奥克立珠单抗和Rituxan之间的药理差异

[0217] 在药理学上,与其他抗CD20疗法如利妥昔单抗或奥克立珠单抗相比,奥法妥木单抗具有独特的作用机制。尽管所有这些抗体都与B细胞上的CD20受体结合,但非临床数据表明奥法妥木单抗具有许多独特的特性。未观察到奥法妥木单抗与奥克立珠单抗相比在ADCC活性上存在相关差异,而利妥昔单抗的活性较低[临床药理学总结(Summary of clinical pharmacology)(SCP)-图12]。此外,B细胞结合研究显示,与利妥昔单抗相比,奥法妥木单抗的解离速率(即抗体从CD20受体解离的速率)较低,这具有功能上的重要意义[非临床概述]。

[0218] 奥克立珠单抗和利妥昔单抗均以高剂量静脉注射,分别为600mg和2000mg,因此,在它们最终到达淋巴系统之前,必须通过血液循环系统和器官,包括肝脏和脾脏。相比之下,按20mg剂量皮下施用的奥法妥木单抗通过淋巴管经间接途径进入全身循环(Richter等2012),与高剂量静脉内施用途径相比,这促成了更低的剂量达到等同的临床功效、更好的耐受性和更低的临床风险(即无低IgG、无中性粒细胞减少、更快的CD20充满)。临床上,奥法妥木单抗与其他抗CD20 mMb的不同之处在于以下测量的临床特征:

[0219] • 正如CD20治疗预期的那样,奥法妥木单抗治疗与某种水平的IgM下降相关,但大多数患者保持高于LLN。平均血清IgM的下降仅主要发生在前48周。

[0220] • 与奥克立珠单抗相反,在ASCLEPIOS研究中,观察到奥法妥木单抗(OMB)治疗的患者在第96周的平均血清IgG值从基线提高了2.2%(+0.249g/L)。而在特立氟胺组中,在第96周观察到平均IgG值从基线降低了4.1%(-0.421g/L)。

[0221] • 在MS患者中,奥法妥木单抗治疗没有出现中性粒细胞减少的风险。中性粒细胞计数的平均值和中位数值保持在正常范围内,根据研究G2301和研究G2302中访问窗口的总结统计,基线中性粒细胞数在研究过程中未预测任何下降。

[0222] • 在Pool C2中,研究治疗中断后,与特立氟胺组的35名患者中有22名(62.9%)相比,在最后一个给药日期后达到第48周的奥法妥木单抗组的40名患者中有28名(70.0%)显示B细胞充满(B细胞处于或高于LLN或基线)。在研究OMS11102中,在研究后约48周,除一名受试者外,所有受试者的B细胞均充满[OMS1115102-第8.2.3章节]。

[0223] • 根据奥克立珠单抗USPI,在来自临床研究的51名MS患者中,B细胞计数恢复到基线或LLN的中位时间为最后一次奥克立珠单抗输注后72周(范围27-175周),在最后一次输注后2.5年内,90%患者的B细胞计数上升到基线或LLN。

[0224] • 根据Rituxan标签,大多数类风湿性关节炎患者显示外周B细胞耗竭至少6个月。一小部分患者(～4%)在单个治疗疗程后具有持续超过3年的延长外周血B细胞耗竭。

[0225] MS研究中的血清免疫球蛋白和奥法妥木单抗

[0226] 在Pool C2中,血清免疫球蛋白结果证明,随着时间的推移,平均血清IgM水平良好地保持在参考范围内(年龄＞19岁的患者的参考范围:0.40-2.30g/L)(图12和13)。尽管从基线到第48周,平均IgM值下降了30.9%(-0.420g/L),但与前48周完成者相比,第96周完成者的平均IgM下降斜率较低(38.8%,-0.537g/L)。在第48周和第96周完成者中,平均血清IgM水平良好地保持在参考范围内。

[0227] 免疫球蛋白导致停药

[0228] 尽管血清IgG和/或血清IgM＜LLN是研究G2301和G2302的排除标准,但治疗中断时明显低的IgG/M水平的方案建议定义为IgG低于LLN 20%的水平和IgM低于LLN 10%的水平。从临床实践的角度来看,这些方案规定的阈值可以认为相当保守。

[0229] 总的来说,在基线后的任何时间,944名用奥法妥木单抗治疗的患者中有167名(17.7%)报告IgM低于LLN。在这167名患者中,只有32名患者(3.2%)停止了奥法妥木单抗治疗,而其余大多数患者在正在进行的临床研究中继续用奥法妥木单抗治疗。在这32名(3.2%)停止用奥法妥木单抗治疗的患者中

[0230] • 奥法妥木单抗组的32名患者中的6名患者和特立氟胺组的7名患者中的2名患者报告了研究药物停药后感染。这些感染主要是上呼吸道或泌尿道感染;

[0231] • MS临床研究中未报告严重机会性感染病例;

[0232] • 所有患者均未接受针对IgG/M下降的免疫球蛋白替代治疗。

[0233] 在MS等慢性疾病中,由于临床研究的双盲性质,治疗医师无法继续按照方案研究治疗中断,以避免疾病活动和潜在复发的任何风险。因此,停药率可以由方案规定的阈值触发,并启动MS疾病活动的替代治疗。

[0234] 免疫球蛋白和感染风险

[0235] 下表2.1提供了IgM/IgG水平低于正常下限(＜LLN[g/L]:IgM,0.4;IgG,7.0)的患者比例的概述,并分析了IgM/IgG水平与发生在IgM/IgG水平的任何下降之前一个月和之后一个月的感染发生率的相关性(＜LLN vs.≥LLN)。

[0236] 总体而言,在基线后的任何时间,944名用奥法妥木单抗治疗的患者中的167名(17.7%)报告了IgM低于LLN。在这167名患者中

[0237] • 124名(74.3%)具有至少有一次IgM＜LLN发作的患者根据方案暂时中断奥法妥木单抗治疗;

[0238] • 大多数患者在正在进行的临床研究中继续接受奥法妥木单抗治疗,没有停止研究治疗;

[0239] • 与维持IgM＞LLN的患者(400名患者,51.5%)相比,具有IgM＜LLN的下降的患者(52名患者,31.1%)的总体感染发生率较低;

[0240] • 严重感染的模式也与总体感染一致,与IgM＜LLN的下降1个月前至1个月后感染的患者(2名患者,1.2%)相比,维持IgM＞LLN的患者(18名患者,2.3%)的严重感染发生率更高。IgM＜LLN组中的两种严重感染(上呼吸道感染、尿道感染)本质上都不是机会性的,通常是MS患者中预期发生的;

[0241] • 最常报告的感染不良事件(AE,≥2%)为上呼吸道感染、尿道感染和口腔疱疹,与IgM≥LLN的总体患者和总体MS患者群体一致;

[0242] • 与IgM≥LLN的患者一致,IgM＜LLN组患者中的大多数感染为轻度至中度,患者通过标准护理恢复,感染不是治疗限制性的。

[0243] 与基线相比,血清IgG的平均值未随时间降低。与特立氟胺组(22.9%;214/934)相比,奥法妥木单抗组(14.2%;134/944)基线后访问期间任何时间IgG低于LLN的患者比例较少。在第96周完成者中,没有患者报告免疫球蛋白G水平低于20%LLN的方案规定下降[SCS附录1表C23.53][SCS附录1-表C23.5-3a]。

[0244] 总体而言,在用奥法妥木单抗进行的任何MS临床试验中,均未发现PML或乙型肝炎再激活病例,也未发现任何严重的潜在OI,如播散性带状疱疹。数据回顾显示,奥法妥木单抗治疗未提高恶性肿瘤发病率。尽管对于任何免疫调节剂,恶性肿瘤的风险仍然是潜在的,但数据并未表明任何恶性肿瘤的风险提高。

[0245] 表0-1 IgG/M＜LLN vs.IgG/M≥LLN的患者亚组中IgG或IgM的任何下降1个月前至1个月后开始的导致中断和停药以及治疗出现的感染的IgG相关AE汇总

[0246]

标准	IgM <LLN N=167 n (%)	IgM ≥LLN N=777 n (%)	IgG <LLN N=134 n (%)	IgG ≥LLN N=810 n (%)
具有至少一次 Ig 下降发作的患者数	167 (100%)	NA	134 (100%)	NA
Ig 下降的治疗中断的患者数	124 (74.3%)	NA	2 (1.5%)	NA
Ig 下降的治疗停止的患者数	30 (1.8%)	NA	4 (3.0%)	NA
Ig 下降的具有至少一个感染 AE 的患者数	52 (31.1%)	400 (51.5%)	37 (27.6%)	410 (50.6%)
按等级分类的具有至少 1 个感染 AE 的患者数	22 (13.2%)	202 (26.0%)	18 (13.4%)	204 (25.2%)
1 级	27 (16.2%)	183 (23.6%)	18 (13.4%)	186 (23.0%)
2 级	3 (1.8%)	14 (1.8%)	1 (0.7%)	18 (2.2%)
3 级	0	1 (0.1%)	0	2 (0.2%)
4 级				
按结果分类的具有至少一个感染 AE 的患者数	3 (1.8%)	12 (1.5%)	1 (0.7%)	13 (1.6%)
未恢复/未消退	47 (28.1%)	383 (49.3%)	36 (26.9%)	391 (48.3%)
已恢复/已消退	2 (1.2%)	2 (0.3%)	0	3 (0.4%)
恢复中/消退中	0	3 (0.4%)	0	2 (0.2%)
带后遗症恢复/消退	0	0	0	0
致死	0	0	0	1 (0.1%)
未知				

[0247]

标准	IgM <LLN N=167 n (%)	IgM ≥LLN N=777 n (%)	IgG <LLN N=134 n (%)	IgG ≥LLN N=810 n (%)
具有至少一个感染 SAE 的患者数	2 (1.2)	18 (2.3)	3 (2.2)	21 (2.6)
上呼吸道感染	1 (0.6)	-	1 (0.7%)	-
尿道感染	1 (0.6)	-	1 (0.7%)	-
接受感染治疗的患者数	44 (26.3%)	359 (46.2%)	31 (23.1%)	365 (45.1%)
风险名称: 上呼吸道感染	31 (18.6)	310 (39.9)	26 (19.4)	307 (37.9)
鼻咽炎	14 (8.4)	140 (18.0)	12 (9.0)	143 (17.7)
上呼吸道感染	10 (6.0)	74 (9.5)	8 (6.0)	77 (9.5)
咽炎	4 (2.4)	21 (2.7)	2 (1.5)	24 (3.0)
鼻窦炎	4 (2.4)	24 (3.1)	2 (1.5)	21 (2.6)
流感	3 (1.8)	55 (7.1)	3 (2.2)	53 (6.5)
鼻炎	2 (1.2)	20 (2.6)	3 (2.2)	20 (2.5)
风险名称: 尿道感染	12 (7.2)	95 (12.2)	9 (6.7)	95 (12.2)
尿道感染	11 (6.6)	81 (10.4)	9 (6.7)	81 (10.4)
风险名称: 疱疹病毒感染	5 (3.0)	40 (5.1)	4 (3.0)	42 (5.2)
口腔疱疹	2 (1.2)	22 (2.8)	2 (1.5)	23 (2.8)
来源: T040 表 C2 5-1.2; T040 表 C2 5-2.1				

[0248] 总结

[0249] Kesimpta(奥法妥木单抗)可视为B细胞耗竭性抗体的主要类别。对来自包括免疫球蛋白和感染AE在内的临床前安全性和临床试验数据的综合分析揭示,与其他抗CD20治疗相比,奥法妥木单抗基于以下显示独特的机制和临床效果:

[0250] • 低剂量皮下施用;

[0251] • 治疗96周内平均血清IgG与基线相比无降低;

[0252] • 平均血清IgM水平随着时间的推移良好地保持在参考范围内;

[0253] • IgM下降的感染与免疫球蛋白无任何下降的患者相似,即大多数为不严重的1级或2级,且不限制治疗;

[0254] • 奥法妥木单抗治疗期间未发现细胞减少。

[0255] 从免疫球蛋白章节可见,每月以低皮下剂量给药的Kesimpta不同于每6个月以高剂量静脉内给药的其他CD20抗体。

[0256] 这些关键差异使其成为就对免疫球蛋白水平的影响而言的正向异类(outlier)。

[0257] 实施例5:长期研究

[0258] 患者接受长期治疗。患者每4周接受一次奥法妥木单抗20mg sc注射(第0、1和2周的20mg sc剂量初始负荷方案后)。

[0259] 暴露持续时间如下:

[0260]

暴露持续时间	长期 N=1026	新切换 N=677	总体 N=1703
任何暴露	1026 (100)	677 (100)	1703 (100)
累积暴露 - n (%)			
⩾1 周	1026 (100)	677 (100)	1703 (100)
≥2 周	1026 (100)	677 (100)	1703 (100)
≥3 周	1026 (100)	677 (100)	1703 (100)
≥4 周	1026 (100)	677 (100)	1703 (100)
≥8 周	1026 (100)	671 (99.1)	1697 (99.6)
≥12 周	1026 (100)	668 (98.7)	1694 (99.5)
≥24 周	1019 (99.3)	649 (95.9)	1668 (97.9)
≥36 周	1016 (99.0)	635 (93.8)	1651 (96.9)
≥48 周	1013 (98.7)	614 (90.7)	1627 (95.5)
≥60 周	1003 (97.8)	533 (78.7)	1536 (90.2)
≥72 周	989 (96.4)	348 (51.4)	1337 (78.5)
≥84 周	878 (85.6)	10 (1.5)	888 (52.1)
≥96 周	753 (73.4)	0	753 (44.2)
≥108 周	679 (66.2)	0	679 (39.9)
≥120 周	652 (63.5)	0	652 (38.3)
≥132 周	611 (59.6)	0	611 (35.9)
≥144 周	518 (50.5)	0	518 (30.4)
≥156 周	351 (34.2)	0	351 (20.6)
≥168 周	231 (22.5)	0	231 (13.6)
≥180 周	122 (11.9)	0	122 (7.2)
≥192 周	53 (5.2)	0	53 (3.1)
≥204 周	6 (0.6)	0	6 (0.4)
≥216 周	1 (0.1)	0	1 (0.1)
< 48 周 (1 年)	13 (1.3)	63 (9.3)	76 (4.5)
48 周至 96 周 (1 至 2 年)	260 (25.3)	614 (90.7)	874 (51.3)
96 周至 144 周 (2 至 3 年)	235 (22.9)	0	235 (13.8)

暴露持续时间	长期 N=1026	新切换 N=677	总体 N=1703
144 周至 192 周 (3 至 4 年)	466 (45.4)	0	466 (27.4)
> 192 周 (4 年)	52 (5.1)	0	52 (3.1)
暴露月数			
N	1026	677	1703
平均值	30.9	15.3	24.7
SD	9.26	3.61	10.72
最小值	3.7	1.0	1.0
Q1	21.8	14.1	16.9
中位数	33.2	16.6	20.4
Q3	38.1	17.6	35.0
最大值	50.5	20.2	50.5
患者年	2637.7	863.0	3500.7

[0261]

[0262] 人口统计学如下：

特征	长期 N=1026	新切换 N=676	总体 N=1702
年龄组- n (%)			
18 至 30 岁	245 (23.9)	116 (17.2)	361 (21.2)
31 至 40 岁	378 (36.8)	239 (35.4)	617 (36.3)
41 至 55 岁	400 (39.0)	287 (42.5)	687 (40.4)
> 55 岁	3 (0.3)	34 (5.0)	37 (2.2)

[0263]

[0264] 结果：

[0265] IgG和IgM水平的结果如图14-17所示。

[0266] 图14显示，在＞4年的长期随访中，IgG水平稳定。这对于下四分位数特别重要，见图15。

[0267] 随着时间的延长，可见IgM水平降低；然而，水平仍然高于正常下限，见图16和17。

[0268] 实施例6：接受奥法妥木单抗的复发性多发性硬化患者中COVID-19的特征和结果

[0269] 目的：报告每4周接受皮下奥法妥木单抗20mg的MS人群(pwMS)中COVID-19感染的临床特征

[0270] 方法：

[0271] 回顾了在开放标签扩展研究ALITHIOS中接受奥法妥木单抗的患者中的确诊或疑似COVID-19感染病例(数据截止日期：2020年12月21日)

[0272] 如果有SARS-CoV2阳性检测结果可用或者患者被报告诊断为COVID-19，则将COVID-19病例归类为确诊病例

[0273] 如果没有SARS-CoV2检测阳性或确定性诊断，则将COVID-19疑似病例归类为疑似病例

[0274] 评估了以下COVID-19病例特征：

[0275] 患者人口统计

[0276] COVID-19严重度分类*

[0277] 奥法妥木单抗治疗持续时间和使用奥法妥木单抗所采取的措施(治疗中断)

[0278] 干预措施和COVID-19结果

[0279] *严重标准基于ICH为监管报告义务而制定的监管报告定义,由致死、危及生命、住院和医学显著组成

[0280] 患者特征:总体人群

[0281] 患者人口统计和药物暴露情况如下表所示:

[0282] 长期组中45%(466/1026)的患者有3-4年的药物暴露

[0283] 新切换组中超过90%(614/677)的患者有1-2年的奥法妥木单抗暴露

[0284]

特征	奥法妥木单抗长期组 N=1026	奥法妥木单抗新切换组 N=677*	总体 N=1703*
年龄，平均值，岁	38	40	39
年龄组，患者%			
18-30	24	17	21
31-40	37	35	36
41-55	39	43	41
>55	0.3	5	2
性别，n (%)			
男性	296 (29)	220 (33)	516 (30)
女性	730 (71)	456 (68)	1186 (70)
暴露，月			
平均值	30.9	15.3	24.7
范围	3.7-50.5	1.0-20.2	1.0-50.5

[0285]

患者年	2637.7	863.0	3500.7

[0286] 结果:COVID-19病例概述

[0287] 截至2020年12月21日,在正在进行的奥法妥木单抗的开放标签、扩展ALITHIOS临床试验中,1703名患者中有35名确诊为COVID-19感染和/或COVID-19肺炎(表)。

[0288] 所有不严重病例均报告为完全恢复。

[0289] 21个病例无需改变奥法妥木单抗治疗,5个病例由于确诊COVID-19感染而暂时中断治疗。

[0290] 在6个严重病例中,5例完全恢复,1名患者的COVID-19结果为致死(详情如下)。

[0291] 该48岁患者无相关危险因素*(*相关共存病,如慢性肺部病症、糖尿病、高血压或恶性肿瘤),在大约3年7个月的奥法妥木单抗治疗后报告COVID-19症状(肺炎、发热、虚弱、咳嗽和呼吸困难)。该患者住院接受类固醇、抗病毒药物、抗生素和COVID-19恢复期血浆治疗。将该COVID-19结果报告为与奥法妥木单抗治疗无关。

[0292]

确诊病例	N=35
不严重(n=29)	
年龄，平均值（范围），岁	35.6 (范围 28-50)
性别	
女性	17
男性	12
COVID-19 结果	
已恢复	29
恢复中	0
进行中	0
严重(n=6)	
年龄，平均值（范围），岁	46 (范围 38-57)
性别	
女性	3
男性	3
COVID-19 结果	
已恢复	5
致死	1

[0293] 结果:COVID-19严重病例

[0294] 接受奥法妥木单抗治疗的患者中的6个严重COVID-19病例的特征如下：

[0295]

患者ID	年龄(岁)	性别	OMB治疗持续时间	COVID-19感染期间的OMB治疗	COVID-19症状	相关医学病症	COVID-19治疗	COID-19症状持续时间(天)	结果*
5409018	39	F	~3年1个月	中断	双侧肺炎	H/O呼吸道感染	羟基氯喹、抗病毒药物、抗生素	~50天	完全恢复
5608014	46	M	~2年11个月	中断	发烧、喉咙痛、不适、肺炎	动脉高压	地塞米松、抗病毒药物、抗生素	18天	完全恢复
5800043	57	M	~1年4个月	继续	发烧、虚弱、呼吸困难、肺炎	未报告	未报告	11天	完全恢复
5806001	38	M	~3年6个月	继续	发烧、咳嗽、虚弱、双侧间质性肺炎	耶氏肺孢子菌肺炎	类固醇、抗生素	10天	完全恢复
5801015	53	F	~3年4个月	中断	发烧、胸痛、恶心、肺炎、呼吸困难	上呼吸道感染	瑞德西韦	15天	完全恢复
5800004	48	F	~3年9个月	药物撤回	肺炎、发烧、咳嗽、虚弱、呼吸困难	H/O肝病、过敏、上呼吸道感染	瑞德西韦、COVID-19恢复期血浆、类固醇、抗生素	~30天	致死

[0296] ■奥法妥木单抗治疗在2名COVID 19患者中继续,在3名COVID 19患者中暂时中断

[0297] ■除1个病例未报告信息外,所有病例均存在在普通人群中鉴定为严重COVID 19结果的风险因素的预先存在的共存病(即呼吸系统疾病和高血压)

[0298] ■在所有6个病例中都将奥法妥木单抗治疗报告为与COVID 19病程或结局无关

[0299] COVID 19,2019年冠状病毒病;d,天;H/O,历史;m,月;OMB,奥法妥木单抗;f,女性;m,男性;y,年;

[0300] *最近一次随访时可获得的最新信息结果

[0301] 结论:

[0302] 在进行中的ALITHIOS研究的共1703名患者中,已报告35个COVID-19感染和/或COVID-19肺炎确诊病例。34个病例完全恢复;1个病例有致死结果。这些病例中没有一个疑似由奥法妥木单抗治引起。

[0303] 基于对已报告病例的回顾,使用奥法妥木单抗治疗的pwMS中COVID-19病例的临床表现和结果与MS人群(Richadson S等JAMA.2020;323:2052-2059;Sormani MP等Lancet

Neurol.2020年6月;19(6):481-482;Montero-Escribano P等Mult Scler Relat Disord.2020;42:102185;Safavi F等Mult Scler Relat Disord.2020;43:102195;Barzegar M等Mult Scler Relat Disord.2020;45:102276)和一般人群(Bchetnia M,等,J Infect Public Health.2020;13(11):1601-1610)的其他报告相似。

[0304] 新患者可以按照当地SARS-CoV2检测指南起始奥法妥木单抗治疗。

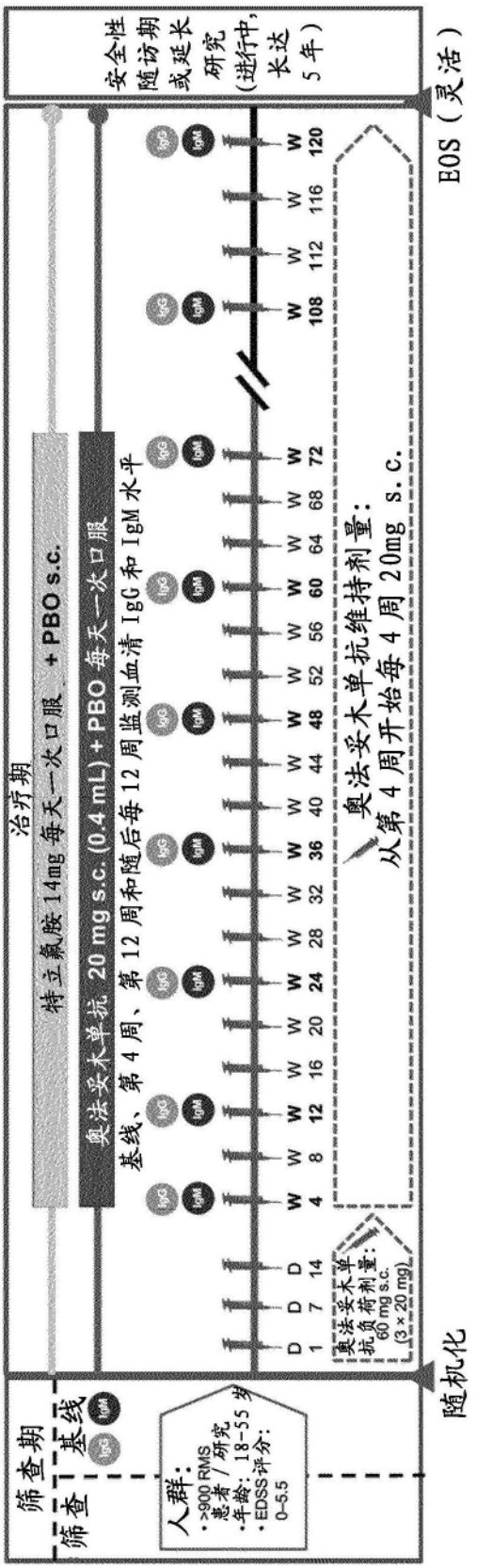

筛查期
筛查
基线
人群：
•>900 RMS患者/研究
•年龄：18–55岁
•EDSS评分：0–5.5
随机化
治疗期
特立氟胺 14mg 每天一次口服 + PBO s.c.
奥法妥木单抗 20 mg s.c. (0.4 mL) + PBO 每天一次口服
基线、第 4 周、第 12 周和随后每 12 周监测血清 IgG 和 IgM 水平
D 1 D 7 D 14 W 4 W 8 W 12 W 16 W 20 W 24 W 28 W 32 W 36 W 40 W 44 W 48 W 52 W 56 W 60 W 64 W 68 W 72 W 108 W 112 W 116 W 120
奥法妥木单抗负荷剂量：60 mg s.c.（3×20 mg）
奥法妥木单抗维持剂量：从第 4 周开始每 4 周 20mg s.c.
EOS（灵活）
安全性随访期或延长研究（进行中，长达 5 年）

图1

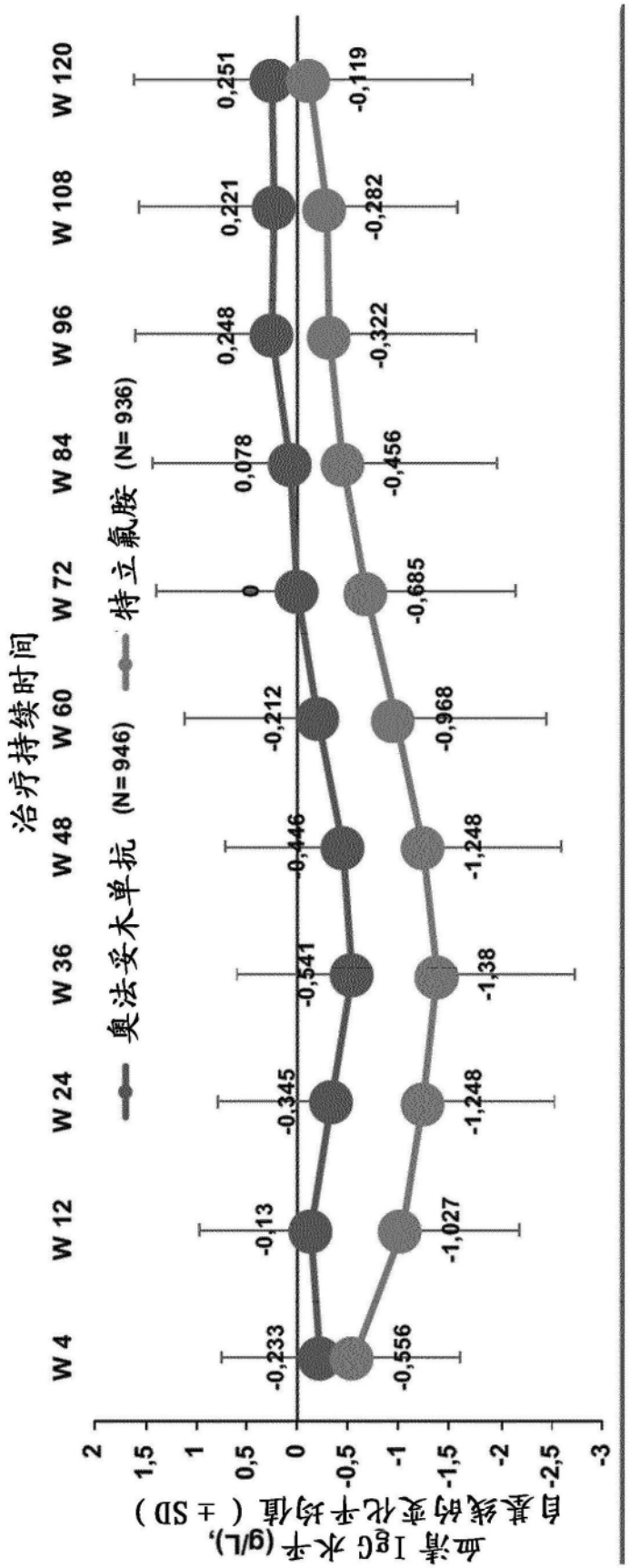

血清 IgG 水平 (g/L),
自基线的变化平均值 (± SD)
2
1,5
1
0,5
0
-0,5
-1
-1,5
-2
-2,5
-3
治疗持续时间
W 4
W 12
W 24
W 36
W 48
W 60
W 72
W 84
W 96
W 108
W 120
奥法妥木单抗 (N= 946)
特立氟胺 (N= 936)
-0,233
-0,13
-0,345
-0,541
-0,446
-0,212
0
0,078
0,248
0,221
0,251
-0,556
-1,027
-1,248
-1,38
-1,248
-0,968
-0,685
-0,456
-0,322
-0,282
-0,119

图2

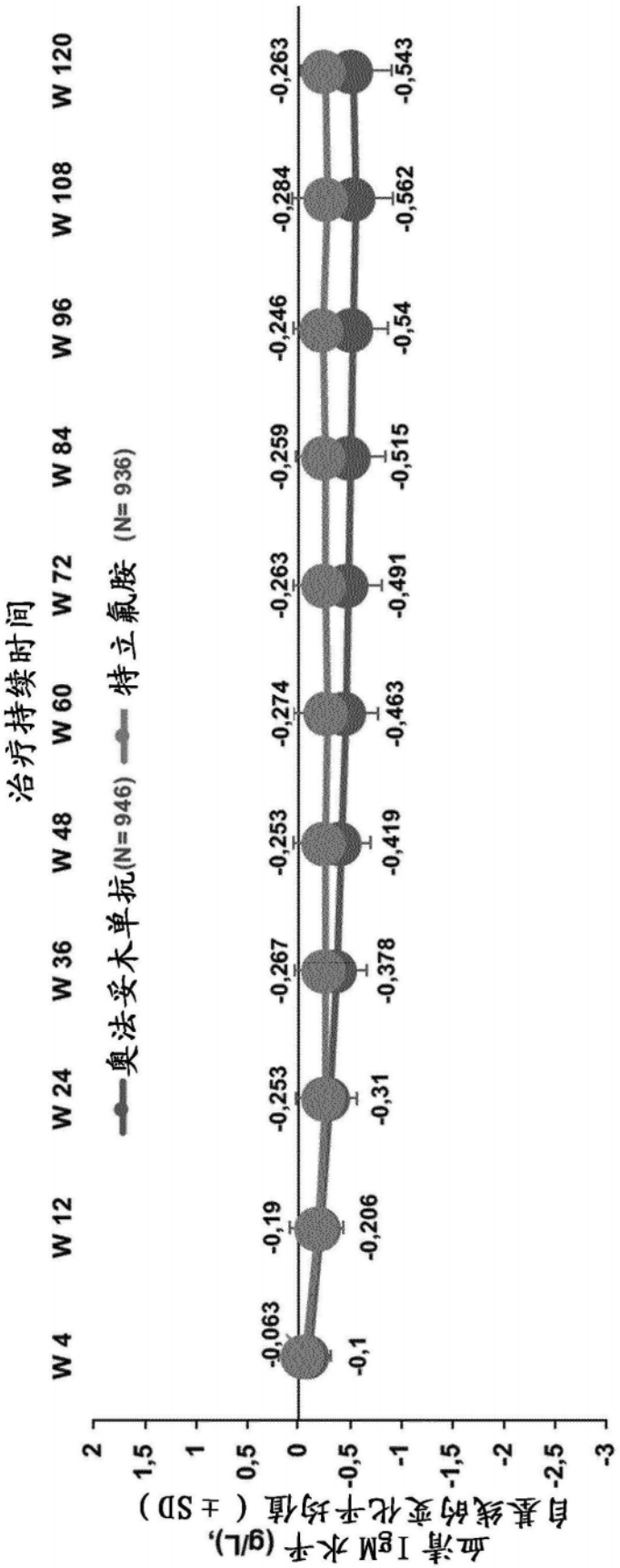

血清 IgM 水平 (g/L),
自基线的变化平均值 (± SD)
2
1,5
1
0,5
0
-0,5
-1
-1,5
-2
-2,5
-3
W 4
W 12
W 24
W 36
W 48
W 60
W 72
W 84
W 96
W 108
W 120
治疗持续时间
奥法妥木单抗(N=946)
特立氟胺 (N=936)
-0,063
-0,19
-0,253
-0,267
-0,253
-0,274
-0,263
-0,259
-0,246
-0,284
-0,263
-0,1
-0,206
-0,31
-0,378
-0,419
-0,463
-0,491
-0,515
-0,54
-0,562
-0,543

图3

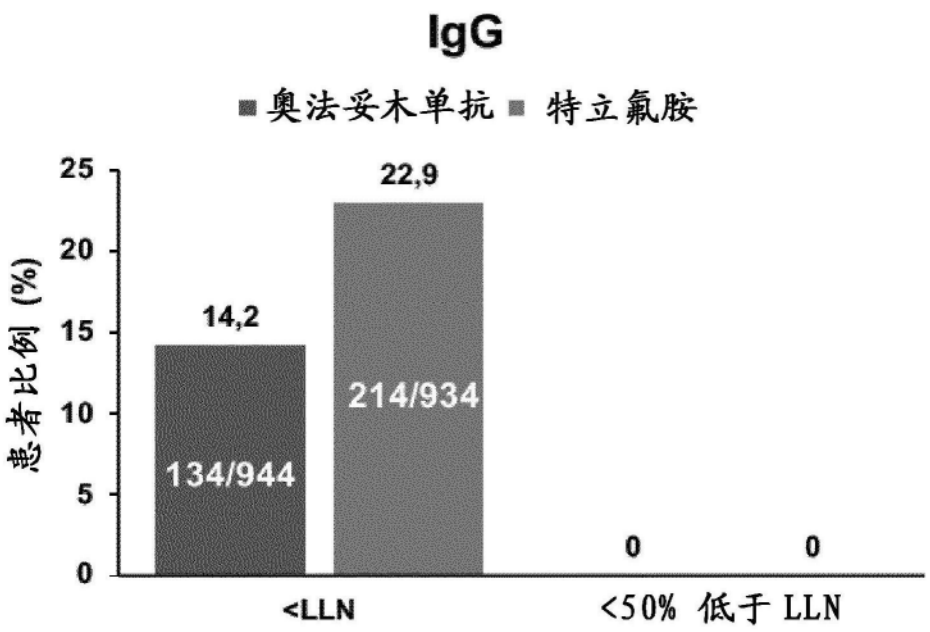
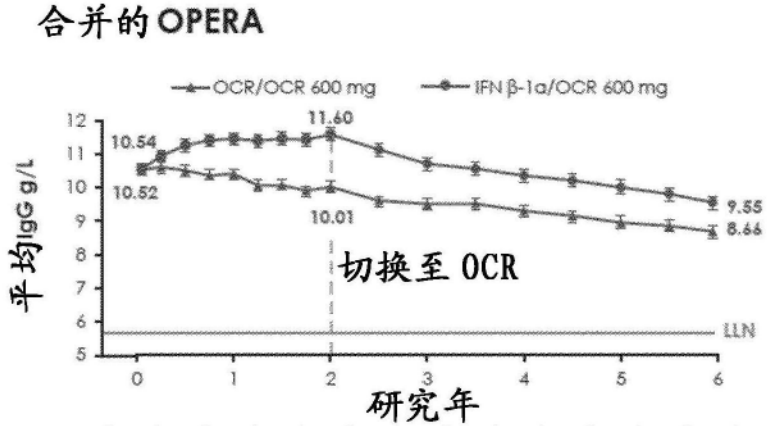
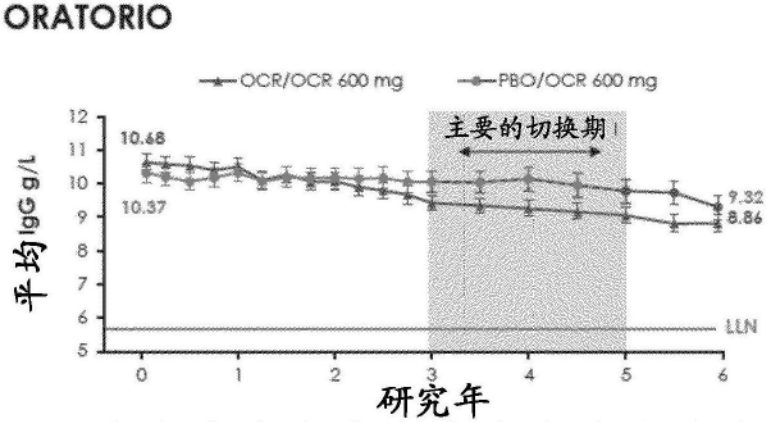

IgG
奥法妥木单抗
特立氟胺
患者比例 (%)
25
20
15
10
5
0
14,2
134/944
22,9
214/934
0
0
<LLN
<50% 低于 LLN

图4



治疗 / 周	BL	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288
IFN/OCR	824	772	711	677	653	582	583	570	565	544	540	522	522
OCR/OCR	823	781	757	741	719	658	647	640	620	611	612	587	595



治疗 / 周	BL	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288
OCR/OCR	484	465	455	440	426	413	403	395	375	351	321	311	280
PBO/OCR	239	228	217	205	193	179	165	159	155	153	145	143	136

- 前 6 年（288 周）内，OCR 治疗以每年 -0.32g/L（每年 -3.0%）的平均速率降低血清 IgG 浓度
- IgA 水平随时间的变化轨迹与 IgG 相似

图5

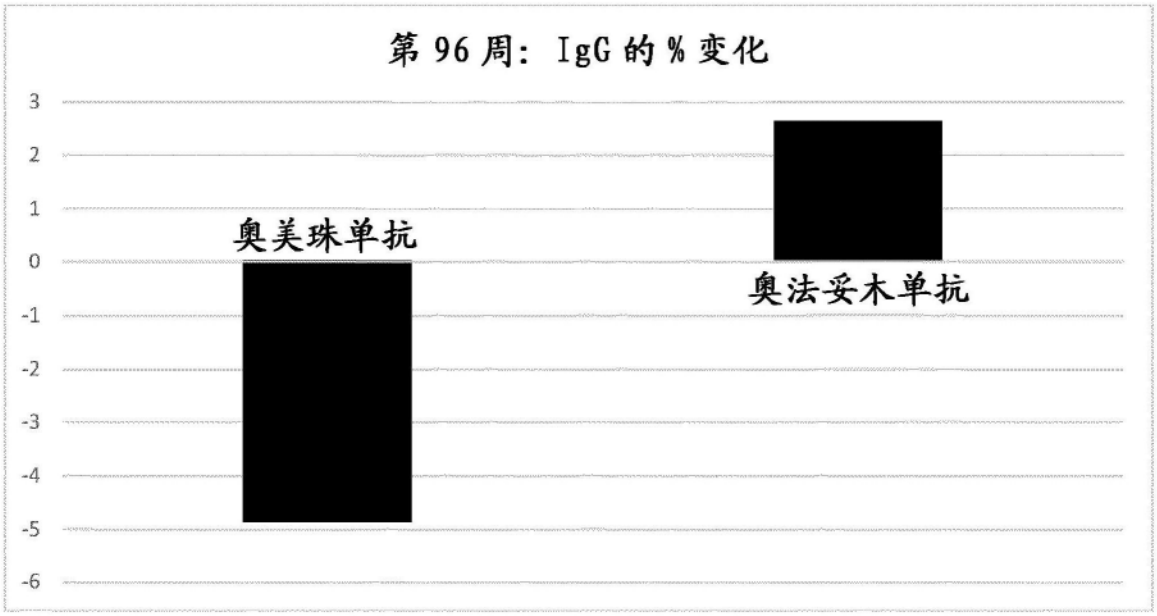
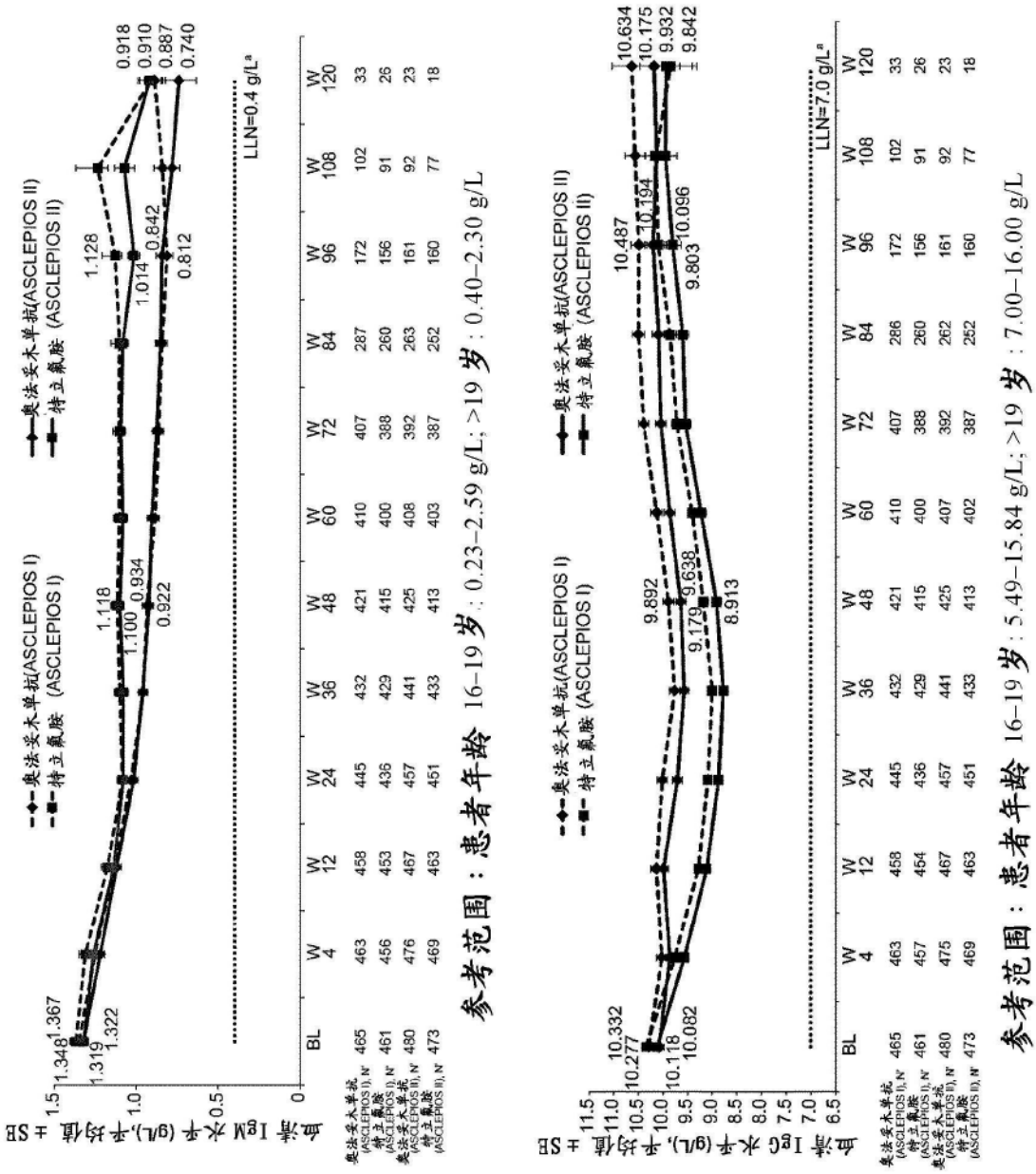


图6



[a] 对于具有多个参考范围的参数，用 19 岁以上女性（因为人群的大多数由成年女性组成）的参考范围来显示正常限值范围。
BL，基线；Ig，免疫球蛋白；LLN，正常下限；
N′，每个时间点在每个治疗臂中的患者总数；SE，标准误差；W，周；

图7

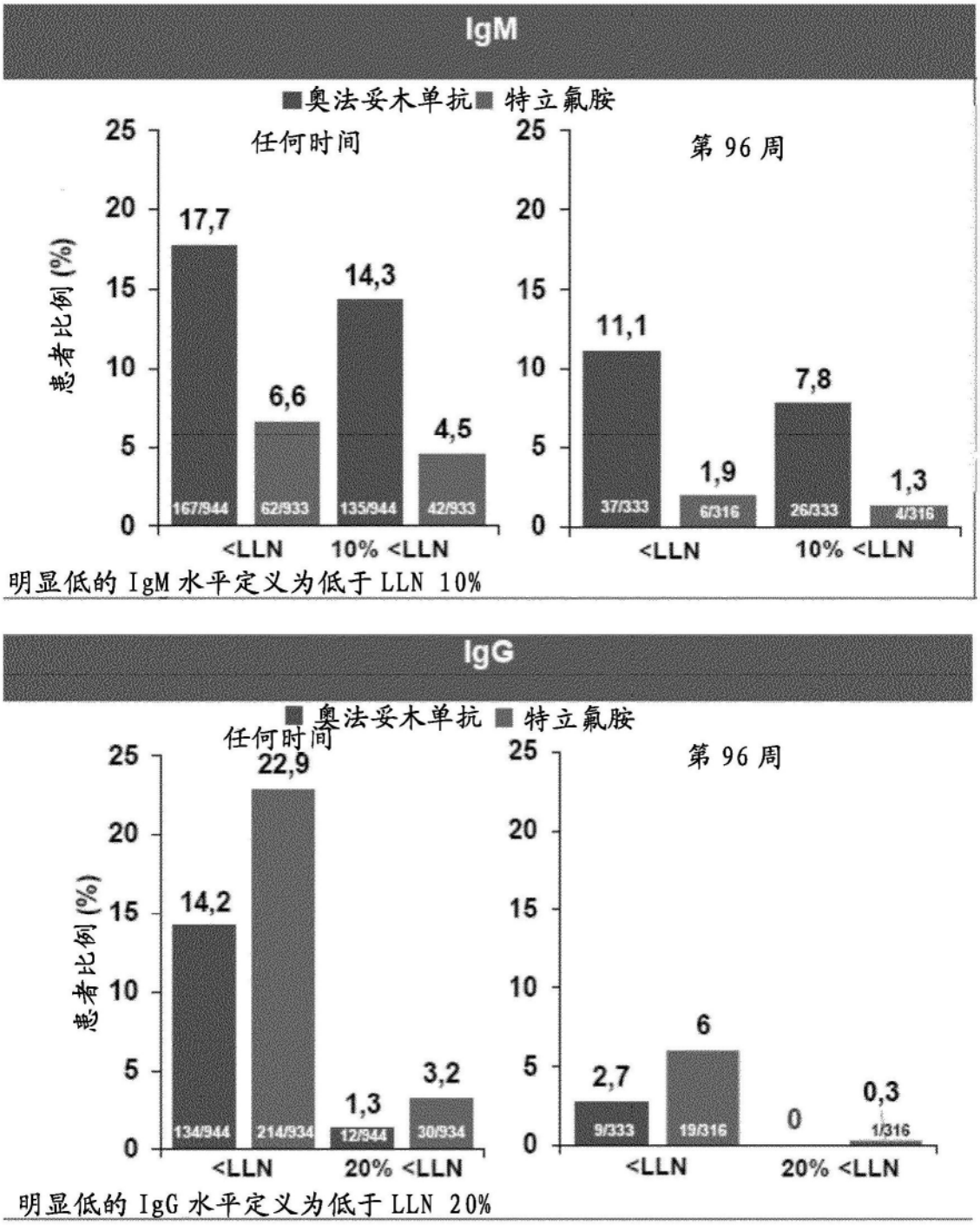

IgM
奥法妥木单抗 特立氟胺
任何时间
第 96 周
患者比例 (%)
25
20
15
10
5
0
17,7
6,6
14,3
4,5
11,1
1,9
7,8
1,3
167/944
62/933
135/944
42/933
37/333
6/316
26/333
4/316
<LLN
10% <LLN
明显低的 IgM 水平定义为低于 LLN 10%
IgG
奥法妥木单抗 特立氟胺
任何时间
第 96 周
患者比例 (%)
22,9
14,2
1,3
3,2
2,7
6
0
0,3
134/944
214/934
12/944
30/934
9/333
19/316
1/316
<LLN
20% <LLN
明显低的 IgG 水平定义为低于 LLN 20%

图8

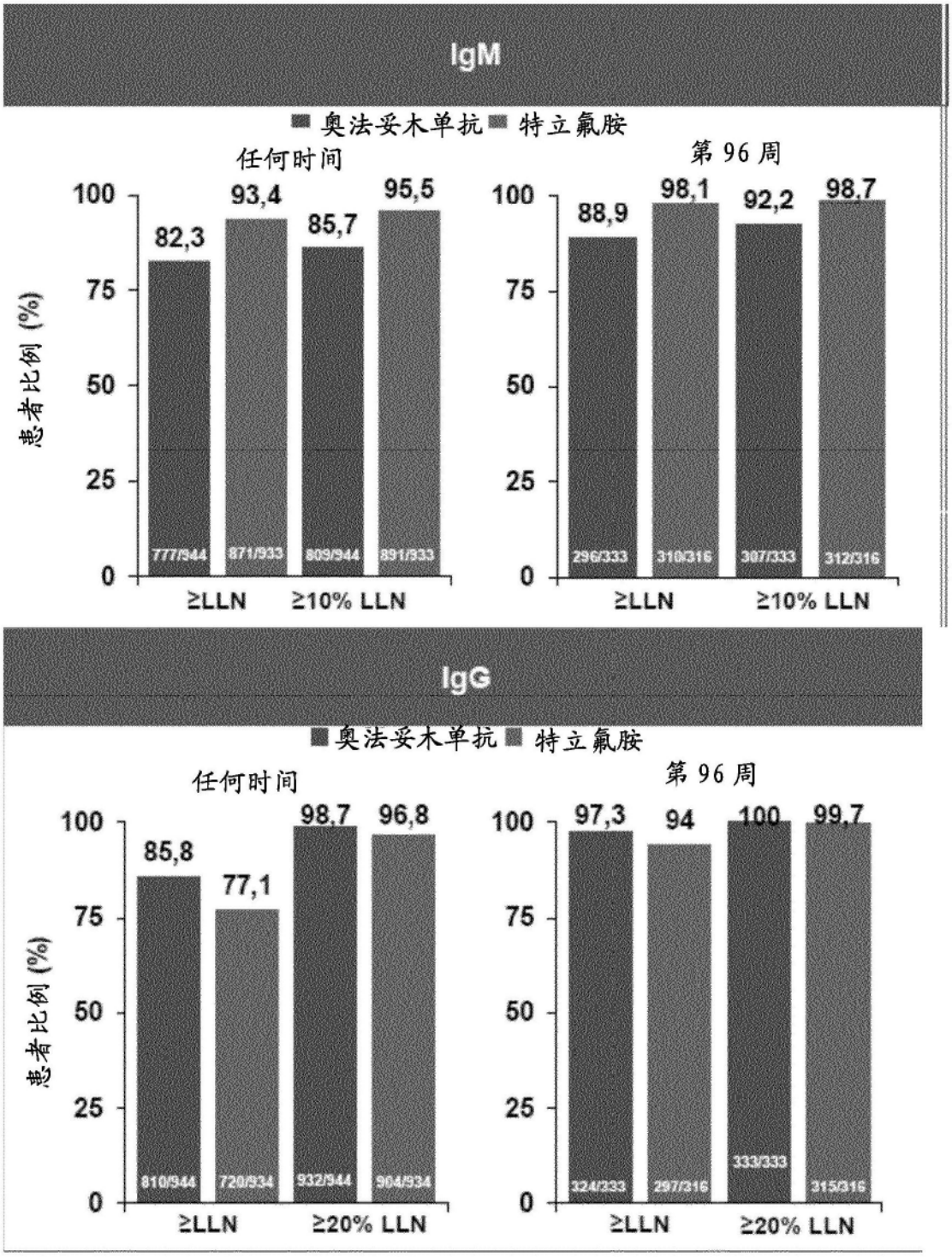

IgM
奥法妥木单抗
特立氟胺
任何时间
第 96 周
患者比例 (%)
100
75
50
25
0
82,3
93,4
85,7
95,5
777/944
871/933
809/944
891/933
88,9
98,1
92,2
98,7
296/333
310/316
307/333
312/316
≥LLN
≥10% LLN
IgG
奥法妥木单抗
特立氟胺
任何时间
第 96 周
患者比例 (%)
85,8
77,1
98,7
96,8
810/944
720/934
932/944
904/934
97,3
94
100
99,7
324/333
297/316
333/333
315/316
≥LLN
≥20% LLN

图9

	合并的奥法妥木单抗 N=946		IgM <LLN (N=167[a])		IgM ≥LLN (N=777[b])		IgG <LLN (N=134)		IgG ≥LLN (N=810)	
	n (%)	IR	n (%)	IR[c]	n (%)	IR[c]	n (%)	IR[c]	n (%)	IR[c]
具有至少一个感染的患者	**488 (51.6)**	**51.14**	**52 (31.1)**	**69.61**	**400 (51.5)**	**50.24**	**37 (27.6)**	**80.30**	**410 (50.6)**	**49.54**
具有至少一个严重感染的患者	24 (2.5)	1.44	2 (1.2)	2.02	18 (2.3)	1.39	3 (2.2)	4.77	21 (2.6)	1.58
上呼吸道感染 (PT)	1 (0.1)	0.06	1 (0.6)	1.01	0	0	1 (0.7)	1.56	0	0
尿道感染 (PT)	3 (0.3)	0.18	1 (0.6)	1.01	2 (0.3)	0.15	1 (0.7)[d]	1.58[d]	0[d]	0[d]

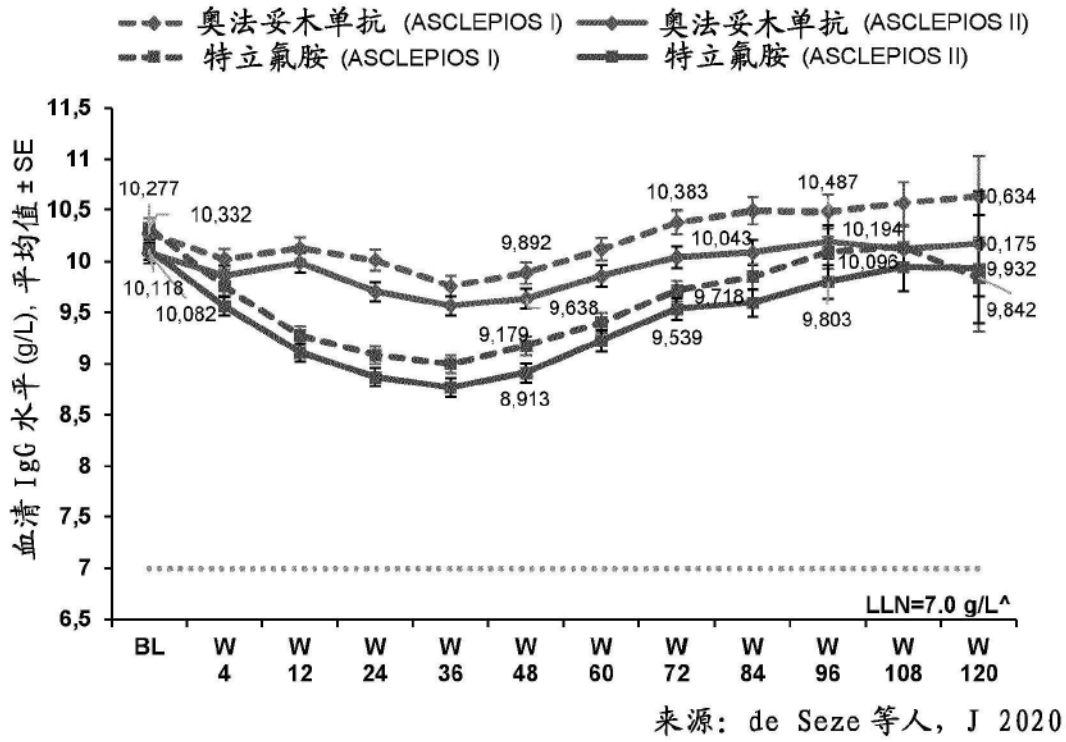
图10

	IgM		IgG	
	<LLN (N=167[a])	≥LLN (N=777[b])	<LLN (N=134)	≥LLN (N=810)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
具有至少一个感染的患者	52 (31.1)	400 (51.5)	37 (27.6)	410 (50.6)
接受针对感染的伴随治疗的患者	44 (26.3)	359 (46.2)	31 (23.1)	365 (45.1)
具有至少一个感染的患者，按等级分类[c]				
1 级	22 (13.2)	202 (26.0))	18 (13.4)	204 (25.2)
2 级	27 (16.2)	183 (23.6)	18 (13.4)	186 (23.0)
3 级	3 (1.8)	14 (1.8)	1 (0.7)	18 (2.2)
4 级	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
具有至少一个感染的患者，按所采取的措施分类[d]				
药物撤回	2 (1.2)	1 (0.1)	1 (0.7)	2 (0.2)
药物中断	3 (1.8)	16 (2.1)	3 (2.2)	17 (2.1)

[a] 在基线访问后期间任何时间至少有一次 IgM/IgG <LLN 的患者数；b 在基线访问后期间任何时间至少一次不存在 IgM/IgG <LLN 的患者数；c 具有多个事件的患者按以下等级：4 级、3 级、2 级、1 级仅在最严重的等级下计数一次；d 具有多个事件的患者按以下等级：药物撤回、药物中断仅在所采取的最严重的行动下计数一次。
Ig，免疫球蛋白；IR，发生率；LLN，正常下限；PY，患者年龄；RMS，复发性多发性硬化。

图11

(i) 随时间的自基线的血清 IgG 水平



来源: de Seze 等人, J 2020

图12

(ii) 随时间的自基线的血清 IgM 水平

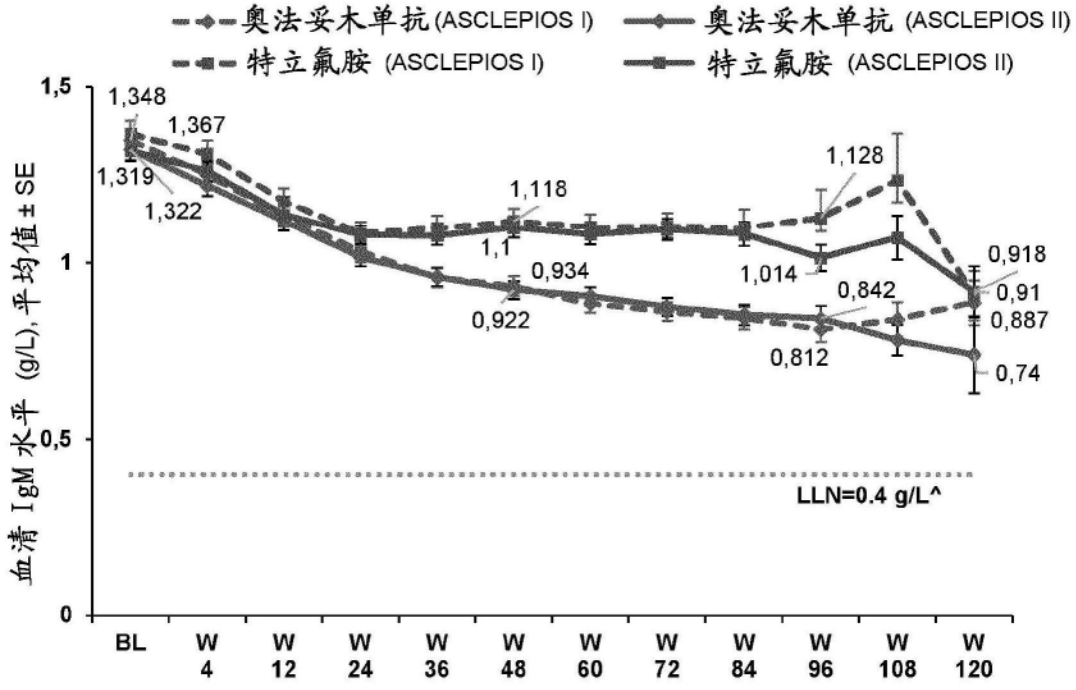


图13

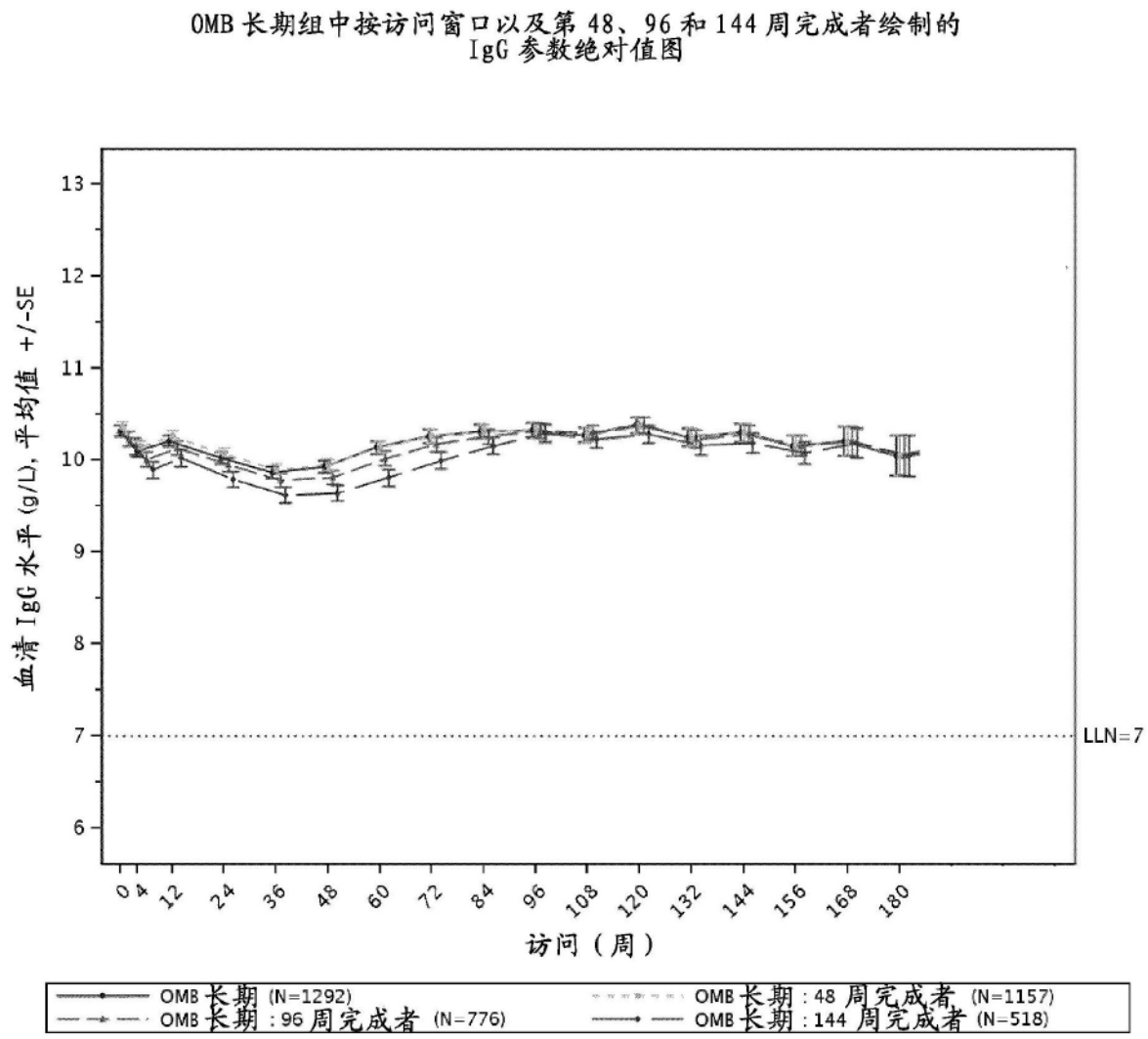

OMB 长期组中按访问窗口以及第 48、96 和 144 周完成者绘制的
IgG 参数绝对值图
血清 IgG 水平 (g/L), 平均值 +/-SE
13
12
11
10
9
8
7
6
LLN=7
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144 156 168 180
访问（周）
OMB 长期 (N=1292)
OMB 长期：96 周完成者 (N=776)
OMB 长期：48 周完成者 (N=1157)
OMB 长期：144 周完成者 (N=518)

图14

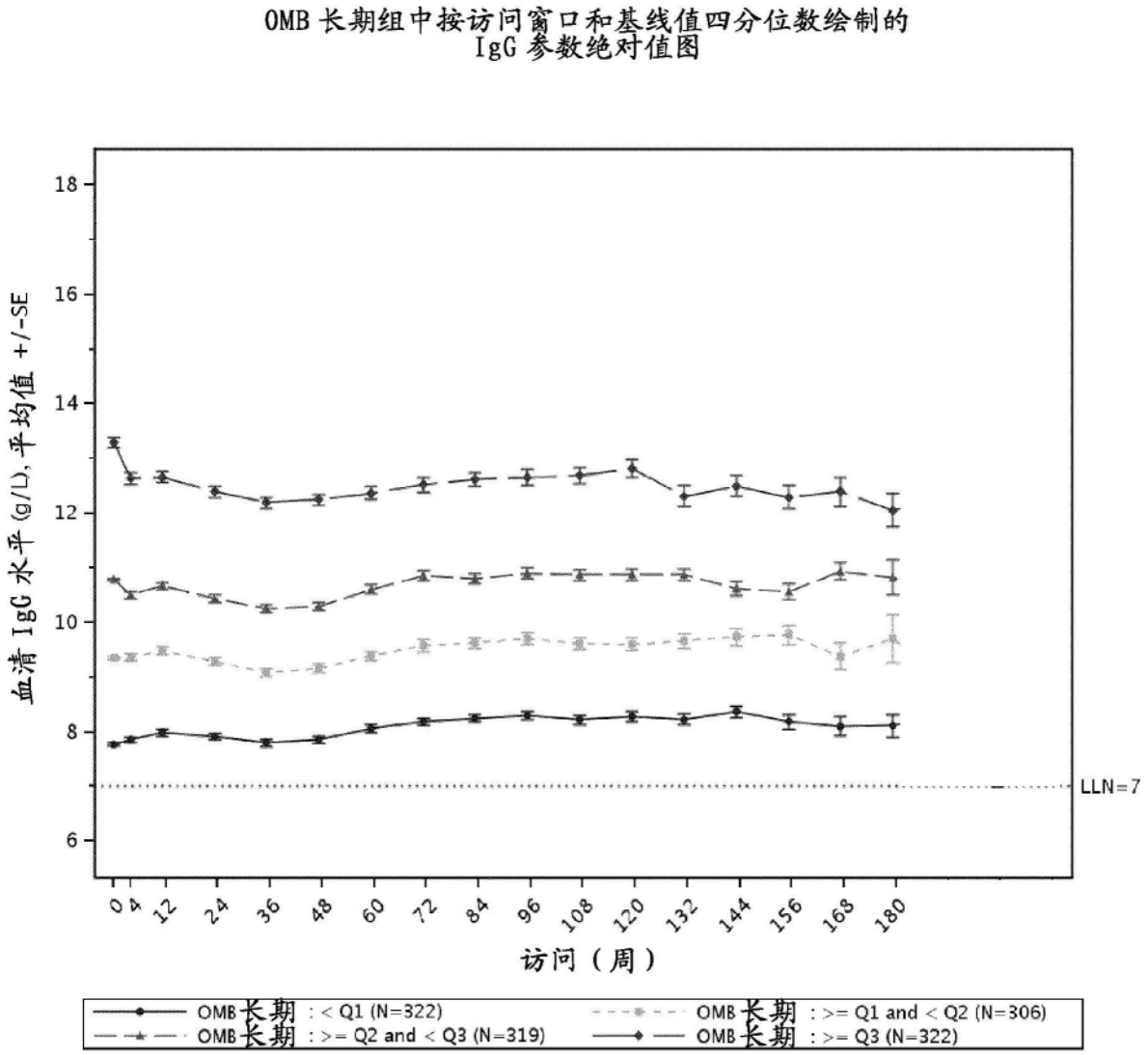

OMB 长期组中按访问窗口和基线值四分位数绘制的
IgG 参数绝对值图
血清 IgG 水平 (g/L), 平均值 +/-SE
18
16
14
12
10
8
6
LLN=7
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144 156 168 180
访问（周）
OMB长期 : < Q1 (N=322)
OMB长期 : >= Q1 and < Q2 (N=306)
OMB长期 : >= Q2 and < Q3 (N=319)
OMB长期 : >= Q3 (N=322)

图15

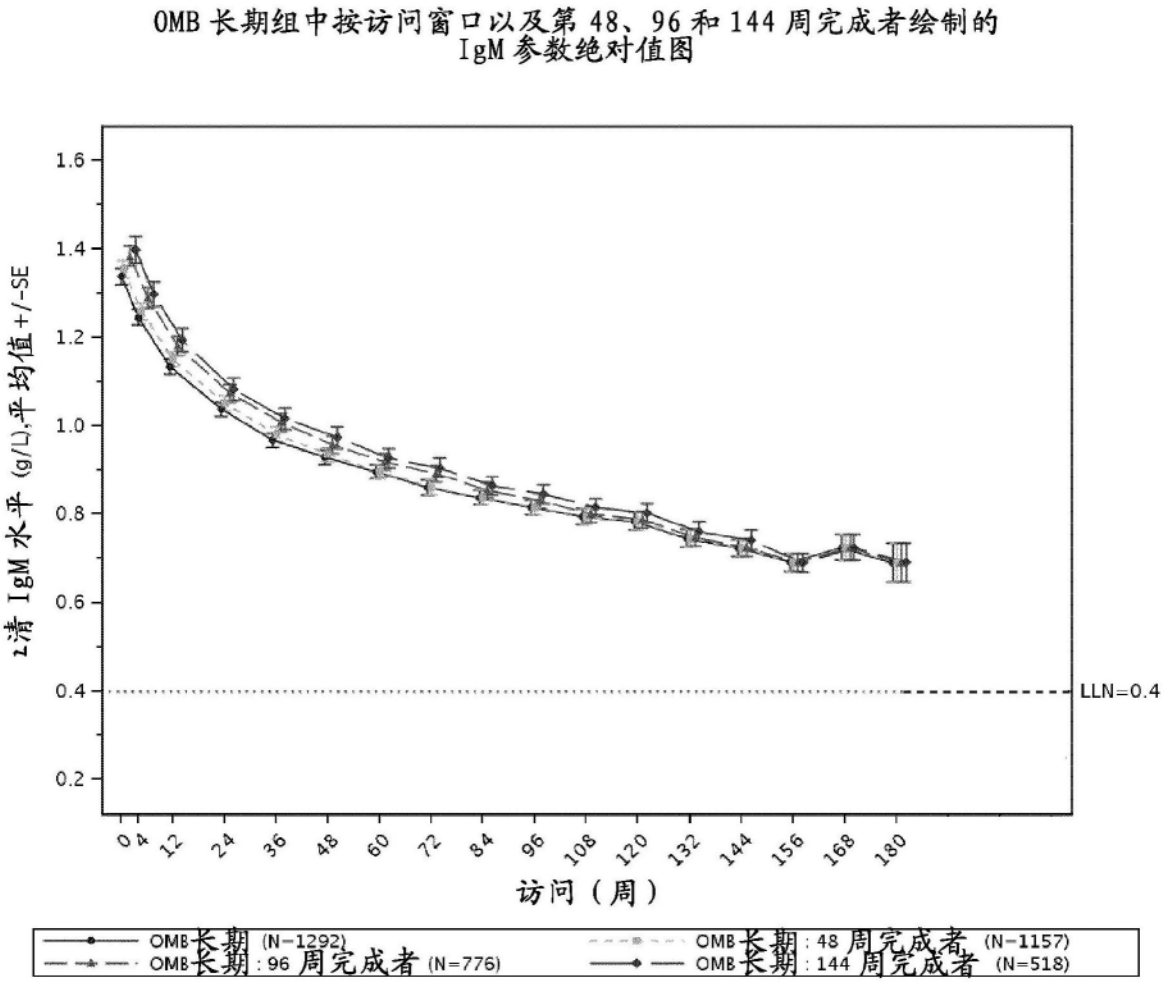

OMB 长期组中按访问窗口以及第 48、96 和 144 周完成者绘制的
IgM 参数绝对值图
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
LLN=0.4
0 4 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144 156 168 180
访问（周）
OMB长期 (N=1292)
OMB长期：48 周完成者 (N=1157)
OMB长期：96 周完成者 (N=776)
OMB长期：144 周完成者 (N=518)

图16

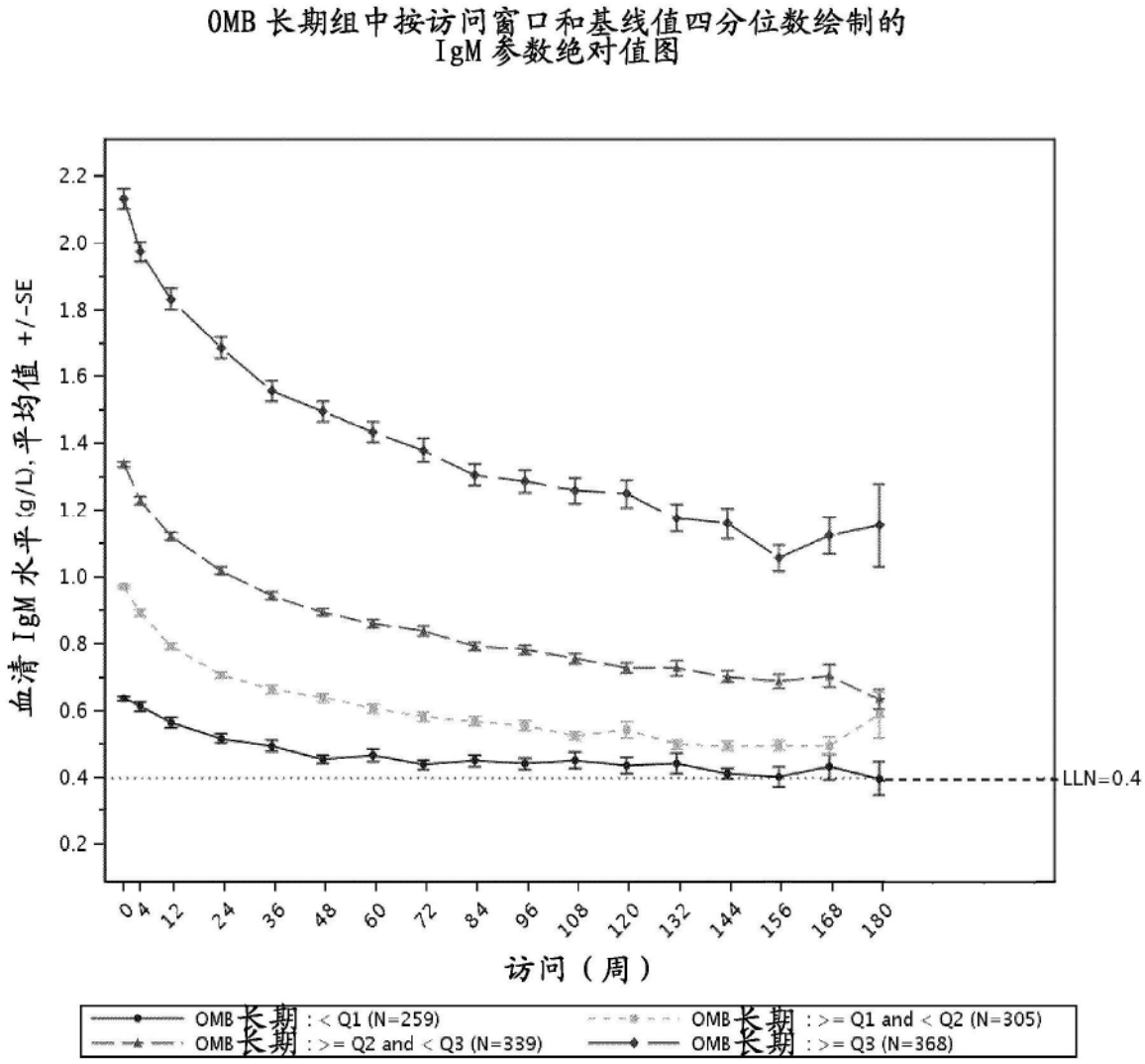

OMB 长期组中按访问窗口和基线值四分位数绘制的
IgM 参数绝对值图
血清 IgM 水平(g/L),平均值 +/-SE
2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
LLN=0.4
0 4
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
132
144
156
168
180
访问（周）
OMB 长期 : < Q1 (N=259)
OMB 长期 : >= Q1 and < Q2 (N=305)
OMB 长期 : >= Q2 and < Q3 (N=339)
OMB 长期 : >= Q3 (N=368)

图17