



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111936165 A

(43) 申请公布日 2020. 11. 13

(21) 申请号 201980023563.3

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

(22) 申请日 2019.03.28

代理人 胡志君 黄革生

(30) 优先权数据

62/650,314 2018.03.30 US

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.09.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/024633 2019.03.28

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2019/191464 EN 2019.10.03

(71) 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 J·B·卡纳万 S·W·弗里德里希

K·A·克鲁格 C·米尔希

J·L·塔特尔

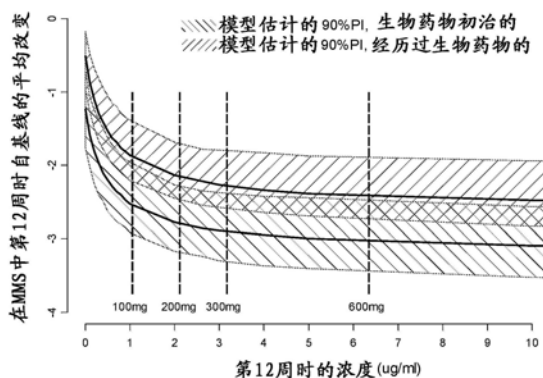
权利要求书10页 说明书39页 附图5页

(54) 发明名称

治疗溃疡性结肠炎的方法

(57) 摘要

本发明总体上涉及用抗IL-23p19抗体治疗溃疡性结肠炎,特别地涉及治疗该疾病的剂量方案。



缩略语: PI = 预测间隔; Bio Naive = 生物药物初治的 ; Bio Experienced = 经历过生物药物的。
 注: 预测间隔基于各自用N = 500对生物药物初治的患者和经历过生物药物的患者模拟500次重复试验。
 垂直虚线代表Q4W施用的固定IV剂量的中位预期第12周浓度。

相对于第12周mirikizumab浓度,
 模型模拟的第12周时改良Mayo评分变化

1. 一种治疗溃疡性结肠炎 (UC) 的方法, 包括向有需要的患者施用抗IL-23p19抗体, 所述方法包括:

a) 向患者施用至少一个诱导剂量的抗IL-23p19抗体, 其中诱导剂量包含50mg至1200mg抗体; 并且

b) 在施用最后诱导剂量后, 向患者施用至少一个维持剂量的抗IL-23p19抗体, 其中维持剂量包含150至400mg抗IL-23p19抗体。

2. 根据权利要求1所述的治疗UC的方法, 其中UC是中度至重度溃疡性结肠炎。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的治疗UC的方法, 其中患者是生物药初治的。

4. 根据权利要求1或权利要求2所述的治疗UC的方法, 其中患者是经历过生物药治疗的。

5. 根据权利要求1或权利要求2所述的治疗UC的方法, 其中患者是生物药治疗失败的或常规治疗失败的。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的治疗UC的方法, 其中至少一个诱导剂量包含200mg至1000mg抗IL-23p19抗体。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的治疗UC的方法, 其中至少一个诱导剂量包含200mg至600mg抗IL-23p19抗体。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的治疗UC的方法, 其中至少一个诱导剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的治疗UC的方法, 其中至少一个诱导剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的治疗UC的方法, 其中向患者施用一个、二或三个诱导剂量。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的治疗UC的方法, 其中按4周间隔施用二或三个诱导剂量。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的治疗UC的方法, 其中按4周间隔施用三个诱导剂量。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的治疗UC的方法, 其中通过静脉输注施用至少一个诱导剂量。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的治疗UC的方法, 其中, 如果在施用最后诱导剂量后4-12周, 患者尚未实现临床反应, 则向患者施用一个、二或三个延长型诱导剂量的抗IL-23p19抗体, 其中如果在施用最后的延长型诱导剂量后4-12周, 患者已经实现临床反应, 则向患者施用至少一个维持剂量的抗IL-23p19抗体, 并且其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS) 分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$, 伴随直肠出血(RB) 分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1。

15. 根据权利要求14所述的治疗UC的方法, 其中如果在施用最后诱导剂量后4周, 患者尚未实现临床反应, 则向患者施用一个、二或三个延长型诱导剂量。

16. 根据权利要求14或权利要求15所述的治疗UC的方法, 其中按4周间隔施用二或三个延长型诱导剂量。

17. 根据权利要求14或权利要求15所述的治疗UC的方法, 其中按4周间隔施用三个延长

型诱导剂量。

18. 根据权利要求14-17中任一项所述的治疗UC的方法, 其中一个、二或三个延长型诱导剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。

19. 根据权利要求14-18中任一项所述的治疗UC的方法, 其中一个、二或三个延长型诱导剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。

20. 根据权利要求14-19中任一项所述的治疗UC的方法, 其中通过静脉输注施用一个、二或三个延长型诱导剂量。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的治疗UC的方法, 其中至少一个维持剂量包含150mg、200mg、250mg或300mg抗IL-23p19抗体。

22. 根据权利要求1-21中任一项所述的治疗UC的方法, 其中至少一个维持剂量包含200mg抗IL-23p19抗体。

23. 根据权利要求1-22中任一项所述的治疗UC的方法, 其中向患者施用多个维持剂量并且其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后2至8周, 施用第一维持剂量。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的治疗UC的方法, 其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4至6周, 施用第一维持剂量。

25. 根据权利要求1-23中任一项所述的治疗UC的方法, 其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周, 施用第一维持剂量。

26. 根据权利要求23-25中任一项所述的治疗UC的方法, 其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4周, 施用第一维持剂量。

27. 根据权利要求23-26中任一项所述的治疗UC的方法, 其中在施用第一维持剂量后, 按4、8或12周间隔施用后续维持剂量。

28. 根据权利要求23-27中任一项所述的治疗UC的方法, 其中按4周间隔施用后续维持剂量。

29. 根据权利要求23-27中任一项所述的治疗UC的方法, 其中按8周间隔施用后续维持剂量。

30. 根据权利要求23-27中任一项所述的治疗UC的方法, 其中按12周间隔施用后续维持剂量。

31. 根据权利要求1-30中任一项所述的治疗UC的方法, 其中通过皮下注射施用维持剂量。

32. 根据权利要求1-31中任一项所述的治疗UC的方法, 其中, 如果患者在维持阶段期间出现反应丧失, 则向患者施用一个、二或三个拯救剂量的抗IL-23p19抗体, 其中如果在施用最后拯救剂量后4-12周, 患者实现临床反应, 则向患者施用一个或多个另外维持剂量的抗IL-23p19抗体, 其中反应丧失定义为: (a) 合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分 (b) 间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时, 合并的SF和RB评分 ≥ 4 , 同时确认阴性艰难梭菌(*Clostridium difficile*)检验和 (c) 内窥镜分项分值(ES)为2或3, 并且其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$, 伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1。

33. 根据权利要求32所述的治疗UC的方法, 其中按4周间隔施用二或三个拯救剂量。

34. 根据权利要求32所述的治疗UC的方法, 其中按4周间隔施用三个拯救剂量。

35. 根据权利要求32-34中任一项所述的治疗UC的方法, 其中一个、二或三个拯救剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。

36. 根据权利要求32-35中任一项所述的治疗UC的方法, 其中一个、二或三个拯救剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。

37. 根据权利要求32-36中任一项所述的治疗UC的方法, 其中通过静脉输注施用一个、二或三个拯救剂量。

38. 根据权利要求32-37中任一项所述的治疗UC的方法, 其中一个或多个另外维持剂量包含150mg、200mg、250mg或300mg抗IL-23p19抗体。

39. 根据权利要求32-38中任一项所述的治疗UC的方法, 其中一个或多个另外维持剂量包含200mg抗IL-23p19抗体。

40. 根据权利要求32-39中任一项所述的治疗UC的方法, 其中向患者施用多个另外维持剂量并且其中在施用最后拯救剂量后2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周, 施用第一另外维持剂量。

41. 根据权利要求40所述的治疗UC的方法, 其中在施用最后拯救剂量后4周, 施用第一另外维持剂量。

42. 根据权利要求40或权利要求41所述的治疗UC的方法, 其中在施用第一另外维持剂量后按4、8或12周间隔施用后续的另外维持剂量。

43. 根据权利要求40-42中任一项所述的治疗UC的方法, 其中按4周间隔施用后续的另外维持剂量。

44. 根据权利要求40-42中任一项所述的治疗UC的方法, 其中按8周间隔施用后续的另外维持剂量。

45. 根据权利要求40-42中任一项所述的治疗UC的方法, 其中按12周间隔施用后续的另外维持剂量。

46. 根据权利要求32-45中任一项所述的治疗UC的方法, 其中通过皮下注射施用另外维持剂量。

47. 根据权利要求1-46中任一项所述的治疗UC的方法, 其中抗IL-23p19抗体是mirikizumab、guselkumab、tildrakizumab、risankizumab或brazikumab。

48. 根据权利要求1-47中任一项所述的治疗UC的方法, 其中抗IL-23p19抗体是mirikizumab。

49. 根据权利要求1所述的治疗UC的方法, 所述方法包括:

a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab, 其中每个诱导剂量包含300mg的mirikizumab; 并且

b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab, 其中在施用最后诱导剂量后2-8周, 施用第一维持剂量并且其中每个维持剂量包含200mg的mirikizumab。

50. 根据权利要求49所述的治疗UC的方法, 其中在施用最后诱导剂量后4-6周, 施用第一维持剂量。

51. 根据权利要求49或权利要求50所述的治疗UC的方法, 其中在施用第一维持剂量后, 按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

52. 根据权利要求49或权利要求50所述的治疗UC的方法, 其中在施用第一维持剂量后,

按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

53. 根据权利要求1所述的治疗UC的方法,所述方法包括:

a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中,如果在施用最后诱导剂量后4周患者尚未实现临床反应,则向患者施用三个延长型诱导剂量的mirikizumab,并且其中每个诱导剂量和每个延长型诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量并且其中每个维持剂量包含200mg的mirikizumab。

54. 根据权利要求53所述的治疗UC的方法,其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量。

55. 根据权利要求53或权利要求54所述的治疗UC的方法,其中在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

56. 根据权利要求53或权利要求54所述的治疗UC的方法,其中在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

57. 根据权利要求1所述的治疗UC的方法,所述方法包括:

a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中每个诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量,

其中如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则按4周间隔向患者施用三个拯救剂量的mirikizumab,其中每个拯救剂量包含300mg的mirikizumab,

其中如果在施用最后拯救剂量后4周,患者实现临床反应,则向患者施用另外维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后拯救剂量后2-8周,施用第一另外维持剂量,

其中反应丧失定义为:(a) 合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分(b) 间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌检验和(c) 内窥镜分项分值(ES)为2或3,

其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1;并且

其中每个维持剂量和每个另外维持剂量包含200mg的mirikizumab。

58. 根据权利要求57所述的治疗UC的方法,其中在施用最后诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量并且在施用最后拯救剂量后4-6周,施用第一另外维持剂量。

59. 根据权利要求57或权利要求58所述的治疗UC的方法,其中在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

60. 根据权利要求57或权利要求58所述的治疗UC的方法,其中在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

61. 根据权利要求1所述的治疗UC的方法,所述方法包括:

a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中,如果在施

用最后诱导剂量后4周患者尚未实现临床反应,则向患者施用三个延长型诱导剂量的mirikizumab,并且其中每个诱导剂量和每个延长型诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量,

其中如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则按4周间隔向患者施用三个拯救剂量的mirikizumab,其中每个拯救剂量包含300mg的mirikizumab,

其中如果在施用最后拯救剂量后4周,患者实现临床反应,则向患者施用另外维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后拯救剂量后2-8周,施用第一另外维持剂量,

其中反应丧失定义为:(a) 合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分(b) 间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌检验和(c) 内窥镜分项分值(ES)为2或3,

其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1,

并且其中每个维持剂量和每个另外维持剂量包含200mg的mirikizumab。

62. 根据权利要求61所述的治疗UC的方法,其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量,并且在施用最后拯救剂量后4-6周,施用第一另外维持剂量。

63. 根据权利要求61或权利要求62所述的治疗UC的方法,其中在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

64. 根据权利要求61或权利要求62所述的治疗UC的方法,其中在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

65. 用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中所述治疗包括:

a) 向患者施用至少一个诱导剂量的抗IL-23p19抗体,其中诱导剂量包含50mg至1200mg抗体;并且

b) 在施用最后诱导剂量后,向患者施用至少一个维持剂量的抗IL-23p19抗体,其中维持剂量包含150至400mg抗IL-23p19抗体。

66. 根据权利要求65所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中UC是中度至重度溃疡性结肠炎。

67. 根据权利要求65或权利要求66所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中患者是生物药初治的。

68. 根据权利要求65或权利要求66所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中患者是经历过生物药治疗的。

69. 根据权利要求65或权利要求66所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中患者是生物药治疗失败的或常规治疗失败的。

70. 根据权利要求65-69中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中至少一个诱导剂量包含200mg至1000mg抗IL-23p19抗体。

71. 根据权利要求65-70中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中至少一个诱导剂量包含200mg至600mg抗IL-23p19抗体。

72. 根据权利要求65-71中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中至少一个诱导剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。

73. 根据权利要求65-72中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中至少一个诱导剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。

74. 根据权利要求65-73中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中向患者施用一个、二或三个诱导剂量。

75. 根据权利要求65-74中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中按4周间隔施用二或三个诱导剂量。

76. 根据权利要求65-74中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中按4周间隔施用三个诱导剂量。

77. 根据权利要求65-76中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中通过静脉输注施用至少一个诱导剂量。

78. 根据权利要求65-77中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中,如果在施用最后诱导剂量后4-12周,患者尚未实现临床反应,则向患者施用一个、二或三个延长型诱导剂量的抗IL-23p19抗体,其中如果在施用最后的延长型诱导剂量后4-12周,患者已经实现临床反应,则向患者施用至少一个维持剂量的抗IL-23p19抗体,并且其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1。

79. 根据权利要求78所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中如果在施用最后诱导剂量后4周,患者尚未实现临床反应,则向患者施用一个、二或三个延长型诱导剂量。

80. 根据权利要求78或权利要求79所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中按4周间隔施用二或三个延长型诱导剂量。

81. 根据权利要求78或权利要求79所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中按4周间隔施用三个延长型诱导剂量。

82. 根据权利要求78-81中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中一个、二或三个延长型诱导剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。

83. 根据权利要求78-82中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中一个、二或三个延长型诱导剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。

84. 根据权利要求78-83中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中通过静脉输注施用一个、二或三个延长型诱导剂量。

85. 根据权利要求65-84中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中至少一个维持剂量包含150mg、200mg、250mg或300mg抗IL-23p19抗体。

86. 根据权利要求65-85中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中至少一个维持剂量包含200mg抗IL-23p19抗体。

87. 根据权利要求65-86中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中向患者施用多个维持剂量并且其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后2至8周,施用第一维持剂量。

88. 根据权利要求87所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4至6周,施用第一维持剂量。

89. 根据权利要求87所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周,施用第一维持剂量。

90. 根据权利要求87-89中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4周,施用第一维持剂量。

91. 根据权利要求87-90中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中在施用第一维持剂量后,按4、8或12周间隔施用后续维持剂量。

92. 根据权利要求87-91中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中按4周间隔施用后续维持剂量。

93. 根据权利要求87-91中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中按8周间隔施用后续维持剂量。

94. 根据权利要求87-91中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中按12周间隔施用后续维持剂量。

95. 根据权利要求65-94中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中通过皮下注射施用维持剂量。

96. 根据权利要求65-95中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中,如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则向患者施用一个、二或三个拯救剂量的抗IL-23p19抗体,其中如果在施用最后拯救剂量后4-12周,患者实现临床反应,则向患者施用一个或多个另外维持剂量的抗IL-23p19抗体,其中反应丧失定义为:(a) 合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分(b) 间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌检验和(c) 内窥镜分项分值(ES)为2或3,并且其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1。

97. 根据权利要求96所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中按4周间隔施用二或三个拯救剂量。

98. 根据权利要求96所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中按4周间隔施用三个拯救剂量。

99. 根据权利要求96-98中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中一个、二或三个拯救剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。

100. 根据权利要求96-99中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中一个、二或三个拯救剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。

101. 根据权利要求96-100中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中通过静脉输注施用一个、二或三个拯救剂量。

102. 根据权利要求96-101中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中一个或多个另外维持剂量包含150mg、200mg、250mg或300mg抗IL-23p19抗体。

103. 根据权利要求96-102中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中一个或多个另外维持剂量包含200mg抗IL-23p19抗体。

104. 根据权利要求96-103中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中向患者

施用多个另外维持剂量并且其中在施用最后拯救剂量后2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周，施用第一另外维持剂量。

105. 根据权利要求104所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，其中在施用最后拯救剂量后4周，施用第一另外维持剂量。

106. 根据权利要求104或权利要求105所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，其中在施用第一另外维持剂量后，按4、8或12周间隔施用后续的另外维持剂量。

107. 根据权利要求104-106中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，其中按4周间隔施用后续的另外维持剂量。

108. 根据权利要求104-106中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，其中按8周间隔施用后续的另外维持剂量。

109. 根据权利要求104-106中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，其中按12周间隔施用后续的另外维持剂量。

110. 根据权利要求96-109中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，其中通过皮下注射施用另外维持剂量。

111. 根据权利要求65-110中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，其中抗IL-23p19抗体是mirikizumab、guselkumab、tildrakizumab、risankizumab或brazikumab。

112. 根据权利要求65-111中任一项所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，其中抗IL-23p19抗体是mirikizumab。

113. 根据权利要求1所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，所述治疗包括：

a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab，其中每个诱导剂量包含300mg的mirikizumab；并且

b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab，其中在施用最后诱导剂量后2-8周，施用第一维持剂量并且其中每个维持剂量包含200mg的mirikizumab。

114. 根据权利要求113所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，其中在施用最后诱导剂量后4-6周，施用第一维持剂量。

115. 根据权利要求113或权利要求114所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，其中在施用第一维持剂量后，按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

116. 根据权利要求113或权利要求114所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，其中在施用第一维持剂量后，按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

117. 根据权利要求1所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，所述治疗包括：

a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab，其中，如果在施用最后诱导剂量后4周患者尚未实现临床反应，则向患者施用三个延长型诱导剂量的mirikizumab，其中每个诱导剂量和每个延长型诱导剂量包含300mg的mirikizumab；并且

b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab，其中在施用最后诱导剂量后2-8周，施用第一维持剂量并且其中每个维持剂量包含200mg的mirikizumab。

118. 根据权利要求117所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4-6周，施用第一维持剂量。

119. 根据权利要求117或权利要求118所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体，其中在施用第一维持剂量后，按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

120. 根据权利要求117或权利要求118所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

121. 根据权利要求1所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,所述治疗包括:

a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中每个诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量,

其中如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则按4周间隔向患者施用三个拯救剂量的mirikizumab,

其中每个拯救剂量包含300mg的mirikizumab,

其中如果在施用最后拯救剂量后4周,患者实现临床反应,则向患者施用另外维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后拯救剂量后2-8周,施用第一另外维持剂量,

其中反应丧失定义为:(a) 合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分(b) 间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌检验和(c) 内窥镜分项分值(ES)为2或3,

其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1,

并且其中每个维持剂量和每个另外维持剂量包含200mg的mirikizumab。

122. 根据权利要求121所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中在施用最后诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量并且在施用最后拯救剂量后4-6周,施用第一另外维持剂量。

123. 根据权利要求121或权利要求122所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

124. 根据权利要求121或权利要求122所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

125. 根据权利要求1所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,所述治疗包括:

a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中,如果在施用最后诱导剂量后4周患者尚未实现临床反应,则向患者施用三个延长型诱导剂量的mirikizumab,其中每个诱导剂量和每个延长型诱导剂量包含300mg的mirikizumab,

其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1,并且

b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量,

其中如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则按4周间隔向患者施用三个拯救剂量的mirikizumab,其中每个拯救剂量包含300mg的mirikizumab,

其中如果在施用最后拯救剂量后4周,患者实现临床反应,则向患者施用另外维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后拯救剂量后2-8周,施用第一另外维持剂量,

其中反应丧失定义为:(a) 合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分

(b) 间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌检验和(c)内窥镜分项分值(ES)为2或3,

其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1,

并且其中每个维持剂量和每个另外维持剂量包含200mg的mirikizumab。

126. 根据权利要求125所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量,并且在施用最后拯救剂量后4-6周,施用第一另外维持剂量。

127. 根据权利要求125或权利要求126所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

128. 根据权利要求125或权利要求126所述的用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

治疗溃疡性结肠炎的方法

[0001] 本发明涉及治疗溃疡性结肠炎的方法。溃疡性结肠炎(UC)是一种以结肠中炎症为特征的不明原因慢性病。患者具有间歇性病情加剧,期间散布缓解阶段;主要症状是便中带血、腹泻和腹痛,这降低总体生活质量。许多UC患者出现重度临床病程:大约30%在诊断的10年内需要结肠切除(Ordás等人,Lancet,第380卷,第9853期,第1606-1619页,2012)。UC的治疗目标是诱导和维持缓解(包含无类固醇下缓解)。用于治疗UC的常规药物包括5-氨基水杨酸(5-ASA)、类固醇类和免疫抑制药物如硫唑嘌呤(AZA)和6-巯基嘌呤(6-MP)。但是,多达40%的UC患者对常规药物无反应或对常规药物不维持反应并且需要二次药物治疗或结肠切除(Burger D等人,Gastroenterology,第140卷,第6期,第1827-1837页,2011)。因此,已经研究多种靶向特定免疫途径的生物药作为UC的潜在治疗药。抗肿瘤坏死因子- α (抗TNF- α)单克隆抗体和最近的整联蛋白受体拮抗药—维多珠单抗(Vedolizumab)已经由美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准。

[0002] 白介素-23(IL-23)(细胞因子的白介素-12(IL-12)家族成员)是一种由二个亚基组成的异二聚体蛋白:为IL-12共有的p40亚基和IL-23特有的p19亚基。IL-23由抗原呈递细胞如树状细胞和巨噬细胞产生并且关键地参与辅助T细胞17(Th17)细胞的维持和扩增。用IL-23刺激这些细胞诱导一个独特的炎症特征标识,其包括白介素-17A、白介素-17F、白介素-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子 α 、趋化因子配体20、趋化因子配体22和IL-23受体。除Th17细胞之外,许多天然免疫细胞也响应于IL-23并且在抗感染性方面和在许多自身免疫性/炎症性疾病(包括UC和克罗恩病(CD))中介导病理学方面均重要。数家企业正在寻求用IL-23靶向疗法治疗许多疾病。在自身免疫性疾病中展示临床获益的第一种生物药是优特克单抗(Ustekinumab),其是美国食品药品监督管理局批准的治疗银屑病、银屑病性关节炎和CD的单克隆抗体。优特克单抗结合IL-12和IL-23的共有p40亚基;因此,它靶向这两种细胞因子,而非特异性靶向IL-23。阻断IL-12途径可以防止Th1细胞诱导对产生Th17细胞的干扰素阻断,因此潜在地限制靶向p40的抗体的临床活性。特异性靶向IL-23p19亚基的药剂已经在银屑病和CD中展示临床活性(Kopp T等人,Nature,第521卷,第7551期,第222-226页,2015;Sands BE等人,Journal of Crohn's and Colitis,第9卷,增刊第1期,第S15-S16页,2015)。

[0003] 认为IL-23/Th17途径在UC中发挥作用(EI-Bassat H等人,Journal of Molecular Biomarkers&Diagnosis,第5卷,第5期,100191,2014)。然而,对UC中IL-23靶向疗法的临床评价尚待进行并且仍需要例如从治疗的疗效、安全性和/或耐受性方面产生患者有利结局的溃疡性结肠炎治疗选项。特别地,仍需要处于提供最佳疗效的剂量方案形式的治疗选项。

[0004] 因此,在本发明的第一方面,提供了一种治疗溃疡性结肠炎(UC)的方法,包括向有需要的患者施用有效量的抗IL-23p19抗体,所述方法包括:

[0005] a) 向患者施用至少一个诱导剂量的抗IL-23p19抗体,其中诱导剂量包含50mg至1200mg抗体;并且

[0006] b) 在施用最后诱导剂量后,向患者施用至少一个维持剂量的抗IL-23p19抗体,其中维持剂量包含150至400mg抗IL-23p19抗体。

[0007] 本发明的方法包括在诱导阶段向有需要的患者施用至少一个诱导剂量的抗IL-23p19抗体,以诱导所需的治疗效果,所需的治疗效果是临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解。如果在诱导阶段结束时患者实现所需的治疗效果,则随后向他/她施用至少一个维持剂量,以维持诱导阶段期间获得的至少一个治疗效果,所述治疗效果是临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解。

[0008] 不存在诱导阶段的最短或最长期限,但它一般是4周、8周或12周期间,同时诱导阶段结束是一般在已经施用最后诱导剂量后4或8周进行的诱导结束评估。例如,4周诱导阶段可以包括在第0周施用诱导剂量和在第4周时进行诱导结束评估。8周诱导阶段可以包括在第0周和第4周施用诱导剂量和在第8周时进行诱导结束评估。12周诱导阶段可以包括在第0周、第4周和第8周施用诱导剂量和在第12周时进行诱导结束评估。

[0009] 在本发明的一个实施方案中,溃疡性结肠炎是中度至重度溃疡性结肠炎。

[0010] 在本发明方法的又一个实施方案中,患者是生物药初治的。在本发明方法的一个备选实施方案中,患者经历过生物药治疗。在本发明方法的又一个备选实施方案中,患者是生物药治疗失败的或常规治疗失败的。

[0011] 在本发明方法的又一个实施方案中,至少一个诱导剂量包含200mg至1000mg抗IL-23p19抗体。

[0012] 在本发明方法的又一个实施方案中,至少一个诱导剂量包含200mg至600mg抗IL-23p19抗体。

[0013] 在本发明方法的又一个实施方案中,至少一个诱导剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。

[0014] 在本发明方法的一个优选实施方案中,至少一个诱导剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。

[0015] 在本发明方法的又一个实施方案中,向患者施用一个、二或三个诱导剂量。

[0016] 在本发明方法的又一个实施方案中,按4周间隔施用二或三个诱导剂量。

[0017] 在本发明方法的一个优选实施方案中,按4周间隔施用三个诱导剂量。

[0018] 在本发明方法的又一个实施方案中,通过静脉输注施用至少一个诱导剂量。

[0019] 在本发明方法的又一个实施方案中,如果在施用最后诱导剂量后4-12周,患者尚未实现临床反应,则向患者施用一个、二或三个延长型诱导剂量的抗IL-23p19抗体,其中如果在施用最后的延长型诱导剂量后4-12周,患者已经实现临床反应,则向患者施用至少一个维持剂量的抗IL-23p19抗体,并且其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1。

[0020] 本发明方法的这个实施方案包括如果在初始诱导阶段结束时患者未实现临床反应,则施用一个、二或三个另外诱导剂量一称作“延长型诱导剂量”,以使其区别于初始诱导剂量。在延长的诱导阶段期间的剂量和给药间隔一般与初始诱导阶段期间的剂量和给药间隔相同,但如果主治卫生保健专业人员有理由认为患者可以从改变中获益,则可以改变,如抗IL-23p19抗体的剂量增加或给药更频繁。如果患者在延长的诱导阶段结束时实现临床反应,则施用至少一个维持剂量的抗IL-23p19抗体,以维持临床反应或其他所需的治疗效果,如临床缓解、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解。

[0021] 向患者施用最后的延长型诱导剂量后4-12周,施用第一维持剂量。这个4-12周时间兼顾在施用最后的延长型诱导剂量和延长诱导结束评估之间的时间变化。该变化可以源自延长的诱导阶段中给药频率的变化。例如,在延长的诱导阶段中给药频率是每4周并且在施用最后的延长型诱导剂量后4周,进行延长诱导结束评估。如果患者已经实现临床缓解,则第一维持剂量可以在诱导结束评估访视(即,在施用最后的延长型诱导剂量后4周)施用或可以在计划此后不久进行的后续访视施用。备选地,在延长的诱导阶段中给药频率是每8周并且在施用最后的延长型诱导剂量后8周,进行延长诱导结束评估。如果患者已经实现临床缓解,则第一维持剂量可以在诱导结束评估访视(即,在施用最后的延长型诱导剂量后8周)施用或可以在计划此后不久进行的后续访视施用。

[0022] 在本发明方法的又一个实施方案中,如果在施用最后诱导剂量后4周,患者尚未实现临床反应,则向患者施用一个、二或三个延长型诱导剂量。

[0023] 在本发明方法的又一个实施方案中,按4周间隔施用二或三个延长型诱导剂量。

[0024] 在本发明方法的一个优选实施方案中,按4周间隔施用三个延长型诱导剂量。

[0025] 在本发明方法的又一个实施方案中,一个、二或三个延长型诱导剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。

[0026] 在本发明方法的一个优选实施方案中,一个、二或三个延长型诱导剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。

[0027] 在本发明方法的又一个实施方案中,通过静脉输注施用一个、二或三个延长型诱导剂量。

[0028] 在本发明方法的又一个实施方案中,至少一个维持剂量包含150mg、200mg、250mg或300mg抗IL-23p19抗体。

[0029] 在本发明方法的一个优选实施方案中,至少一个维持剂量包含200mg抗IL-23p19抗体。

[0030] 在本发明方法的又一个实施方案中,向患者施用多个维持剂量并且其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后2至8周,施用第一维持剂量。

[0031] 优选地,在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4至6周,施用第一维持剂量。

[0032] 备选地,优选地在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周,施用第一维持剂量。

[0033] 仍进一步优选地,在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4周,施用第一维持剂量。

[0034] 在本发明方法的又一个实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4、8或12周间隔施用后续维持剂量。

[0035] 优选地,按4周间隔施用后续的维持剂量。

[0036] 备选地,优选地按8周间隔施用后续维持剂量。

[0037] 备选地,优选地按12周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0038] 在本发明方法的又一个实施方案中,通过皮下注射施用维持剂量。

[0039] 在本发明方法的又一个实施方案中,如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则向患者施用一个、二或三个拯救剂量的抗IL-23p19抗体,其中如果在施用最后拯救剂量后

4-12周,患者实现临床反应,则向患者施用一个或多个另外维持剂量的抗IL-23p19抗体,其中反应丧失定义为:(a)合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分(b)间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌(*Clostridium difficile*)检验和(c)内窥镜分项分值(ES)为2或3,并且其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1。

[0040] 本发明的这个实施方案包括如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则施用一个、二或三个拯救剂量的抗IL-23p19抗体。拯救剂量是为以下目的向患者施用的抗IL-23p19抗体剂量:再诱导/再实现在诱导阶段结束时实现的治疗效果,所述治疗效果是临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解。在拯救给药阶段期间的拯救剂量和给药间隔一般与初始诱导阶段期间的剂量和给药间隔相同,但如果主治卫生保健专业人员有理由认为患者可以从改变中获益,则可以改变,如抗IL-23p19抗体的剂量增加或给药更频繁。

[0041] 如果在拯救给药阶段结束时患者实现临床反应,则维持疗法重启并且向患者施用一个或多个另外维持剂量的抗IL-23p19抗体。这些维持剂量称作“另外维持剂量”,以确定它们为维持疗法重启时所施用的维持剂量。另外维持剂量是向患者施用以维持或延续在拯救阶段期间施用拯救剂量后实现的临床反应或其他所需治疗效果(如临床缓解、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解)的抗IL-23p19抗体剂量。在重启的维持疗法期间的另外维持剂量和给药间隔一般与初始维持阶段期间的维持剂量和给药间隔相同,但如果主治卫生保健专业人员有理由认为患者可以从改变中获益,则可以改变,如抗IL-23p19抗体的剂量增加或给药更频繁。

[0042] 向患者施用最后拯救剂量后4-12周,施用第一另外维持剂量。这个4-12周时间兼顾在施用最后拯救剂量和拯救结束评估之间的时间变化。该变化可以源自拯救阶段中给药频率的变化。例如,在拯救阶段中给药频率是每4周并且在施用最后的延长型诱导剂量后4周,进行延长诱导结束评估。如果患者已经实现临床缓解,则第一另外维持剂量可以在拯救结束评估访视(即,在施用最后拯救剂量后4周)施用或可以在计划此后不久进行的后续访视施用。备选地,在拯救阶段中给药频率是每8周并且在施用最后拯救剂量后8周,进行拯救结束评估。如果患者已经实现临床反应,则第一另外维持剂量可以在诱导结束评估访视(即,在施用最后拯救剂量后8周)施用或可以在计划此后不久进行的后续访视施用。

[0043] 在本发明方法的又一个实施方案中,按4周间隔施用二或三个拯救剂量。

[0044] 在本发明方法的一个优选实施方案,按4周间隔施用三个拯救剂量。

[0045] 在本发明方法的又一个实施方案中,一个、二或三个拯救剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。

[0046] 优选地,一个、二或三个拯救剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。

[0047] 在本发明方法的又一个实施方案中,通过静脉输注施用一个、二或三个拯救剂量。

[0048] 在本发明方法的又一个实施方案中,一个或多个另外维持剂量包含150mg、200mg、250mg或300mg抗IL-23p19抗体。

[0049] 在本发明方法的一个优选实施方案中,一个或多个另外维持剂量包含200mg抗IL-23p19抗体。

[0050] 在本发明方法的又一个实施方案中,向患者施用多个另外维持剂量并且其中在施用最后拯救剂量后2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周,施用第一另外维持剂量。

[0051] 优选地,在施用最后拯救剂量后4周,施用第一另外维持剂量。

[0052] 在本发明方法的又一个实施方案中,在施用第一另外维持剂量后,按4、8或12周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0053] 优选地,按4周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0054] 备选地,优选地按8周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0055] 进一步备选地优选地,按12周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0056] 在本发明方法的又一个实施方案中,通过皮下注射施用另外维持剂量。

[0057] 在本发明方法的又一个实施方案中,抗IL-23p19抗体是mirikizumab、guselkumab、tildrakizumab、risankizumab或brazikumab。

[0058] 在本发明方法的一个优选实施方案中,抗IL-23p19抗体是mirikizumab。

[0059] 在本发明方法的又一个实施方案中,该方法包括:

[0060] a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中每个诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

[0061] b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量并且其中每个维持剂量包含200mg的mirikizumab。

[0062] 在本发明方法的一个优选实施方案中,在施用最后诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量。

[0063] 在本发明方法的又一个优选的实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

[0064] 在本发明方法的一个备选的优选实施方案中,在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

[0065] 在本发明方法的又一个实施方案中,该方法包括:

[0066] a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中,如果在施用最后诱导剂量后4周患者尚未实现临床反应,则向患者施用三个延长型诱导剂量的mirikizumab,并且其中每个诱导剂量和每个延长型诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

[0067] b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量并且其中每个维持剂量包含200mg的mirikizumab。

[0068] 在本发明方法的一个优选实施方案中,在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量。

[0069] 在本发明方法的又一个优选的实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

[0070] 在本发明方法的一个备选的优选实施方案中,在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

[0071] 在本发明方法的又一个实施方案中,该方法包括:

[0072] a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中每个诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

[0073] b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量,

[0074] 其中如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则按4周间隔向患者施用三个拯救剂量的mirikizumab,其中每个拯救剂量包含300mg的mirikizumab,

[0075] 其中如果在施用最后拯救剂量后4周,患者实现临床反应,则向患者施用另外维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后拯救剂量后2-8周,施用第一另外维持剂量,

[0076] 其中反应丧失定义为:(a) 合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分(b) 间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌(*Clostridium difficile*)检验和(c) 内窥镜分项分值(ES)为2或3,

[0077] 其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1;并且

[0078] 其中每个维持剂量包含200mg的mirikizumab。

[0079] 在本发明方法的一个优选实施方案中,在施用最后诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量并且在施用最后拯救剂量后4-6周,施用第一另外维持剂量。

[0080] 在本发明方法的又一个优选的实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

[0081] 在本发明方法的一个备选的优选实施方案中,在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

[0082] 在本发明方法的又一个实施方案中,该方法包括:

[0083] a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中,如果在施用最后诱导剂量后4周患者尚未实现临床反应,则向患者施用三个延长型诱导剂量的mirikizumab,并且其中每个诱导剂量和每个延长型诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

[0084] b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量,

[0085] 其中如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则按4周间隔向患者施用三个拯救剂量的mirikizumab,其中每个拯救剂量包含300mg的mirikizumab,

[0086] 其中如果在施用最后拯救剂量后4周,患者实现临床反应,则向患者施用另外维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后拯救剂量后2-8周,施用第一另外维持剂量,

[0087] 其中反应丧失定义为:(a) 合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分(b) 间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌(*Clostridium difficile*)检验和(c) 内窥镜分项分值(ES)为2或3,

[0088] 其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1,

[0089] 并且其中每个维持剂量和每个另外维持剂量包含200mg的mirikizumab。

[0090] 在本发明方法的一个优选实施方案中,在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量并且在施用最后拯救剂量后4-6周,施用第一另外维持剂量。

[0091] 在本发明方法的又一个优选的实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

[0092] 在本发明方法的一个备选的优选实施方案中,在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

[0093] 在本发明的又一个方面,提供了用于治疗UC的抗IL-23p19抗体,其中所述治疗包括:

[0094] a) 向患者施用至少一个诱导剂量的抗IL-23p19抗体,其中诱导剂量包含50mg至1200mg抗体;并且

[0095] b) 在施用最后诱导剂量后,向患者施用至少一个维持剂量的抗IL-23p19抗体,其中维持剂量包含150至400mg抗IL-23p19抗体。

[0096] 在本发明的一个实施方案中,UC是中度至重度溃疡性结肠炎。

[0097] 在本发明的又一个实施方案中,患者是生物药初治的。在本发明的一个备选实施方案中,患者经历过生物药治疗。在本发明的又一个备选实施方案中,患者是生物药治疗失败的或常规治疗失败的。

[0098] 在本发明的又一个实施方案中,至少一个诱导剂量包含200mg至1000mg抗IL-23p19抗体。

[0099] 在本发明的又一个实施方案中,至少一个诱导剂量包含200mg至600mg抗IL-23p19抗体。

[0100] 在本发明的又一个实施方案中,至少一个诱导剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。

[0101] 在本发明的一个优选实施方案中,至少一个诱导剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。

[0102] 在本发明的又一个实施方案中,向患者施用一个、二或三个诱导剂量。

[0103] 在本发明的又一个实施方案中,按4周间隔施用二或三个诱导剂量。

[0104] 在本发明的一个优选实施方案中,按4周间隔施用三个诱导剂量。

[0105] 在本发明的又一个实施方案中,通过静脉输注施用至少一个诱导剂量。

[0106] 在本发明的又一个实施方案中,如果在施用最后诱导剂量后4-12周,患者尚未实现临床反应,则向患者施用一个、二或三个延长型诱导剂量的抗IL-23p19抗体,其中如果在施用最后的延长型诱导剂量后4-12周,患者已经实现临床反应,则向患者施用至少一个维持剂量的抗IL-23p19抗体,并且其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1。

[0107] 在本发明的又一个实施方案中,如果在施用最后诱导剂量后4周,患者尚未实现临床反应,则向患者施用一个、二或三个延长型诱导剂量。

[0108] 在本发明的又一个实施方案中,按4周间隔施用二或三个延长型诱导剂量。

- [0109] 在本发明的一个优选实施方案中,按4周间隔施用三个延长型诱导剂量。
- [0110] 在本发明的又一个实施方案中,一个、二或三个延长型诱导剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。
- [0111] 在本发明的一个优选实施方案中,一个、二或三个延长型诱导剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。
- [0112] 在本发明的又一个实施方案中,通过静脉输注施用一个、二或三个延长型诱导剂量。
- [0113] 在本发明的又一个实施方案中,至少一个维持剂量包含150mg、200mg、250mg或300mg抗IL-23p19抗体。
- [0114] 在本发明的一个优选实施方案中,至少一个维持剂量包含200mg抗IL-23p19抗体。
- [0115] 在本发明的又一个实施方案中,向患者施用多个维持剂量并且其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后2至8周,施用第一维持剂量。
- [0116] 优选地,在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4至6周,施用第一维持剂量。
- [0117] 备选地,优选地在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周,施用第一维持剂量。
- [0118] 进一步优选地,在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4周,施用第一维持剂量。
- [0119] 在本发明的又一个实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4、8或12周间隔施用后续维持剂量。
- [0120] 优选地,按4周间隔施用后续的维持剂量。
- [0121] 备选地,优选地按8周间隔施用后续的另外维持剂量。
- [0122] 进一步备选地优选地,按12周间隔施用后续的维持剂量。
- [0123] 在本发明的又一个实施方案中,通过皮下注射施用维持剂量。
- [0124] 在本发明的又一个实施方案中,如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则向患者施用一个、二或三个拯救剂量的抗IL-23p19抗体,其中如果在施用最后拯救剂量后4-12周,患者实现临床反应,则向患者施用一个或多个另外维持剂量的抗IL-23p19抗体,其中反应丧失定义为:(a) 合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分(b)间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌(*Clostridium difficile*)检验和(c)内窥镜分项分值(ES)为2或3,并且其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1。
- [0125] 在本发明的又一个实施方案中,按4周间隔施用二或三个拯救剂量。
- [0126] 在本发明的一个优选实施方案中,按4周间隔施用三个拯救剂量。
- [0127] 在本发明的又一个实施方案中,一个、二或三个拯救剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。
- [0128] 在本发明的一个优选实施方案中,一个、二或三个拯救剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。
- [0129] 在本发明的又一个实施方案中,通过静脉输注施用一个、二或三个拯救剂量。

[0130] 在本发明的又一个实施方案中,一个或多个另外维持剂量包含150mg、200mg、250mg或300mg抗IL-23p19抗体。

[0131] 在本发明的一个优选实施方案中,一个或多个另外维持剂量包含200mg抗IL-23p19抗体。

[0132] 在本发明的一个优选实施方案中,向患者施用多个另外维持剂量并且其中在施用最后拯救剂量后2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周,施用第一另外维持剂量。

[0133] 优选地,在施用最后拯救剂量后4周,施用第一另外维持剂量。

[0134] 在本发明的又一个实施方案中,在施用第一另外维持剂量后,按4、8或12周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0135] 优选地,按4周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0136] 备选地,优选地按8周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0137] 进一步备选地优选地,按12周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0138] 在本发明的又一个实施方案中,通过皮下注射施用另外维持剂量。

[0139] 在本发明的又一个实施方案中,抗IL-23p19抗体是mirikizumab、guselkumab、tildrakizumab、risankizumab或brazikumab。

[0140] 在本发明的一个优选实施方案中,抗IL-23p19抗体是mirikizumab。

[0141] 在本发明的又一个实施方案中,治疗包括:

[0142] a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中每个诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

[0143] b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量并且其中每个维持剂量包含200mg的mirikizumab。

[0144] 在本发明的一个优选实施方案中,在施用最后诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量。

[0145] 在本发明的又一个优选的实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

[0146] 在本发明的一个备选的优选实施方案中,在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用另外的mirikizumab维持剂量。

[0147] 在本发明的又一个实施方案中,治疗包括:

[0148] a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中,如果在施用最后诱导剂量后4周患者尚未实现临床反应,则向患者施用三个延长型诱导剂量的mirikizumab,其中每个诱导剂量和每个延长型诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

[0149] b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量并且其中每个维持剂量包含200mg的mirikizumab。

[0150] 在本发明的一个优选实施方案中,在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量。

[0151] 在本发明的又一个优选的实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

[0152] 在本发明的一个备选的优选实施方案中,在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

[0153] 在本发明的又一个实施方案中,治疗包括:

[0154] a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中每个诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

[0155] b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量,

[0156] 其中如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则按4周间隔向患者施用三个拯救剂量的mirikizumab,

[0157] 其中每个拯救剂量包含300mg的mirikizumab,

[0158] 其中如果在施用最后拯救剂量后4周,患者实现临床反应,则向患者施用另外维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后拯救剂量后2-8周,施用第一另外维持剂量,

[0159] 其中反应丧失定义为:(a) 合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分(b) 间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌(*Clostridium difficile*)检验和(c) 内窥镜分项分值(ES)为2或3,

[0160] 其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1,

[0161] 并且其中每个维持剂量和每个另外维持剂量包含200mg的mirikizumab。

[0162] 在本发明的一个优选实施方案中,在施用最后诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量并且在施用最后拯救剂量后4-6周,施用第一另外维持剂量。

[0163] 在本发明的又一个优选的实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

[0164] 在本发明的一个备选的优选实施方案中,在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

[0165] 在本发明的又一个实施方案中,治疗包括:

[0166] a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中,如果在施用最后诱导剂量后4周患者尚未实现临床反应,则向患者施用三个延长型诱导剂量的mirikizumab,其中每个诱导剂量和每个延长型诱导剂量包含300mg的mirikizumab。

[0167] 其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1,并且

[0168] b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量,

[0169] 其中如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则按4周间隔向患者施用三个拯救剂量的mirikizumab,其中每个拯救剂量包含300mg的mirikizumab,

[0170] 其中如果在施用最后拯救剂量后4周,患者实现临床反应,则向患者施用另外维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后拯救剂量后2-8周,施用第一另外维持剂量,

[0171] 其中反应丧失定义为:(a) 合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加

≥2分 (b) 间隔≥7天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分≥4,同时确认阴性艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 检验和 (c) 内窥镜分项分值 (ES) 为2或3,

[0172] 其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分 (MMS) 分项分值下降≥2分和距基线下降≥30-35%,伴随直肠出血 (RB) 分项分值下降≥1或RB分项分值为0或1,

[0173] 并且其中每个维持剂量和每个另外维持剂量包含200mg的mirikizumab。

[0174] 在本发明的一个优选实施方案中,在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量并且在施用最后拯救剂量后4-6周,施用第一另外维持剂量。

[0175] 在本发明的又一个优选的实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

[0176] 在本发明的一个备选的优选实施方案中,在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

[0177] 在本发明的又一个方面,提供抗IL-23p19抗体在制造用于治疗UC的药物中的用途,其中所述治疗包括:

[0178] a) 向患者施用至少一个诱导剂量的抗IL-23p19抗体,其中诱导剂量包含50mg至1200mg抗体;并且

[0179] b) 在施用最后诱导剂量后,向患者施用至少一个维持剂量的抗IL-23p19抗体,其中维持剂量包含150至400mg抗IL-23p19抗体。

[0180] 在本发明的一个实施方案中,UC是中度至重度溃疡性结肠炎。

[0181] 在本发明的又一个实施方案中,患者是生物药初治的。在本发明的一个备选实施方案中,患者经历过生物药治疗。在本发明的又一个备选实施方案中,患者是生物药治疗失败的或常规治疗失败的。

[0182] 在本发明的又一个实施方案中,至少一个诱导剂量包含200mg至1000mg抗IL-23p19抗体。

[0183] 在本发明的又一个实施方案中,至少一个诱导剂量包含200mg至600mg抗IL-23p19抗体。

[0184] 在本发明的又一个实施方案中,至少一个诱导剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。

[0185] 在本发明的一个优选实施方案中,至少一个诱导剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。

[0186] 在本发明的又一个实施方案中,向患者施用一个、二或三个诱导剂量。

[0187] 在本发明的又一个实施方案中,按4周间隔施用二或三个诱导剂量。

[0188] 在本发明的一个优选实施方案中,按4周间隔施用三个诱导剂量。

[0189] 在本发明的又一个实施方案中,通过静脉输注施用至少一个诱导剂量。

[0190] 在本发明的又一个实施方案中,如果在施用最后诱导剂量后4-12周,患者尚未实现临床反应,则向患者施用一个、二或三个延长型诱导剂量的抗IL-23p19抗体,其中如果在施用最后的延长型诱导剂量后4-12周,患者已经实现临床反应,则向患者施用至少一个维持剂量的抗IL-23p19抗体,并且其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分 (MMS) 分项分值下降≥2分和距基线下降≥30-35%,伴随直肠出血 (RB) 分项分值下降≥1或RB分项分值为0

或1。

[0191] 在本发明的又一个实施方案中,如果在施用最后诱导剂量后4周,患者尚未实现临床反应,则向患者施用一个、二或三个延长型诱导剂量。

[0192] 在本发明的又一个实施方案中,按4周间隔施用二或三个延长型诱导剂量。

[0193] 在本发明的一个优选实施方案中,按4周间隔施用三个延长型诱导剂量。

[0194] 在本发明的又一个实施方案中,一个、二或三个延长型诱导剂量包含50mg、100mg、200mg、250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。

[0195] 在本发明的一个优选实施方案中,一个、二或三个延长型诱导剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。

[0196] 在本发明的又一个实施方案中,通过静脉输注施用一个、二或三个延长型诱导剂量。

[0197] 在本发明的又一个实施方案中,至少一个维持剂量包含150mg、200mg、250mg或300mg抗IL-23p19抗体。

[0198] 在本发明的一个优选实施方案中,至少一个维持剂量包含200mg抗IL-23p19抗体。

[0199] 在本发明的又一个实施方案中,向患者施用多个维持剂量并且其中在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后2至8周,施用第一维持剂量。

[0200] 优选地,在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4至6周,施用第一维持剂量。

[0201] 备选地,优选地在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周,施用第一维持剂量。

[0202] 进一步优选地,在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4周,施用第一维持剂量。

[0203] 在本发明的又一个实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4、8或12周间隔施用后续维持剂量。

[0204] 优选地,按4周间隔施用后续的维持剂量。

[0205] 备选地,优选地按8周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0206] 进一步备选地优选地,按12周间隔施用后续的维持剂量。

[0207] 在本发明的又一个实施方案中,通过皮下注射施用维持剂量。

[0208] 在本发明的又一个实施方案中,如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则向患者施用一个、二或三个拯救剂量的抗IL-23p19抗体,其中如果在施用最后拯救剂量后4-12周,患者实现临床反应,则向患者施用一个或多个另外维持剂量的抗IL-23p19抗体,其中反应丧失定义为:(a) 合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分(b) 间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌(*Clostridium difficile*)检验和(c) 内窥镜分项分值(ES)为2或3,并且其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1。

[0209] 在本发明的又一个实施方案中,按4周间隔施用二或三个拯救剂量。

[0210] 在本发明的一个优选实施方案中,按4周间隔施用三个拯救剂量。

[0211] 在本发明的又一个实施方案中,一个、二或三个拯救剂量包含50mg、100mg、200mg、

250mg、300mg或600mg抗IL-23p19抗体。

[0212] 在本发明的一个优选实施方案中,一个、二或三个拯救剂量包含300mg抗IL-23p19抗体。

[0213] 在本发明的又一个实施方案中,通过静脉输注施用一个、二或三个拯救剂量。

[0214] 在本发明的又一个实施方案中,一个或多个另外维持剂量包含150mg、200mg、250mg或300mg抗IL-23p19抗体。

[0215] 在本发明的一个优选实施方案中,一个或多个另外维持剂量包含200mg抗IL-23p19抗体。

[0216] 在本发明的一个优选实施方案中,向患者施用多个另外维持剂量并且其中在施用最后拯救剂量后2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周,施用第一另外维持剂量。

[0217] 优选地,在施用最后拯救剂量后4周,施用第一另外维持剂量。

[0218] 在本发明的又一个实施方案中,在施用第一另外维持剂量后,按4、8或12周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0219] 优选地,按4周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0220] 备选地,优选地按8周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0221] 进一步备选地优选地,按12周间隔施用后续的另外维持剂量。

[0222] 在本发明的又一个实施方案中,通过皮下注射施用另外维持剂量。

[0223] 在本发明的又一个实施方案中,抗IL-23p19抗体是mirikizumab、guselkumab、tildrakizumab、risankizumab或brazikumab。

[0224] 在本发明的一个优选实施方案中,抗IL-23p19抗体是mirikizumab。

[0225] 在本发明的又一个实施方案中,治疗包括:

[0226] a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中每个诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

[0227] b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量并且其中每个维持剂量包含200mg的mirikizumab。

[0228] 在本发明的一个优选实施方案中,在施用最后诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量。

[0229] 在本发明的又一个优选的实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

[0230] 在本发明的一个备选的优选实施方案中,在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用另外的mirikizumab维持剂量。

[0231] 在本发明的又一个实施方案中,治疗包括:

[0232] a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中,如果在施用最后诱导剂量后4周患者尚未实现临床反应,则向患者施用三个延长型诱导剂量的mirikizumab,其中每个诱导剂量和每个延长型诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

[0233] b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量并且其中每个维持剂量包含200mg的mirikizumab。

[0234] 在本发明的一个优选实施方案中,在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量。

[0235] 在本发明的又一个优选的实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

[0236] 在本发明的一个备选的优选实施方案中,在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量。

[0237] 在本发明的又一个实施方案中,治疗包括:

[0238] a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中每个诱导剂量包含300mg的mirikizumab;并且

[0239] b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量,

[0240] 其中如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则按4周间隔向患者施用三个拯救剂量的mirikizumab,

[0241] 其中每个拯救剂量包含300mg的mirikizumab,

[0242] 其中如果在施用最后拯救剂量后4周,患者实现临床反应,则向患者施用另外维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后拯救剂量后2-8周,施用第一另外维持剂量,

[0243] 其中反应丧失定义为:(a) 合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分(b) 间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌(*Clostridium difficile*)检验和(c) 内窥镜分项分值(ES)为2或3,

[0244] 其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1,

[0245] 并且其中每个维持剂量和每个另外维持剂量包含200mg的mirikizumab。

[0246] 在本发明的一个优选实施方案中,在施用最后诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量并且在施用最后拯救剂量后4-6周,施用第一另外维持剂量。

[0247] 在本发明的又一个优选的实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

[0248] 在本发明的一个备选的优选实施方案中,在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

[0249] 在本发明的又一个实施方案中,治疗包括:

[0250] a) 按4周间隔通过静脉输注向患者施用三个诱导剂量的mirikizumab,其中,如果在施用最后诱导剂量后4周患者尚未实现临床反应,则向患者施用三个延长型诱导剂量的mirikizumab,其中每个诱导剂量和每个延长型诱导剂量包含300mg的mirikizumab。

[0251] 其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1,并且

[0252] b) 按4周或12周间隔通过皮下注射向患者施用维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后诱导剂量后2-8周,施用第一维持剂量,

[0253] 其中如果患者在维持阶段期间出现反应丧失,则按4周间隔向患者施用三个拯救

剂量的mirikizumab,其中每个拯救剂量包含300mg的mirikizumab,

[0254] 其中如果在施用最后拯救剂量后4周,患者实现临床反应,则向患者施用另外维持剂量的mirikizumab,其中在施用最后拯救剂量后2-8周,施用第一另外维持剂量,

[0255] 其中反应丧失定义为:(a)合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分(b)间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌(*Clostridium difficile*)检验和(c)内窥镜分项分值(ES)为2或3,

[0256] 其中临床反应定义为实现9分改良Mayo评分(MMS)分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随直肠出血(RB)分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1,

[0257] 并且其中每个维持剂量和每个另外维持剂量包含200mg的mirikizumab。

[0258] 在本发明的一个优选实施方案中,在施用最后诱导剂量或最后的延长型诱导剂量后4-6周,施用第一维持剂量并且在施用最后拯救剂量后4-6周,施用第一另外维持剂量。

[0259] 在本发明的又一个优选的实施方案中,在施用第一维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按4周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

[0260] 在本发明的一个备选的优选实施方案中,在施用第一维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab维持剂量,并且在施用第一另外维持剂量后,按12周间隔施用后续的mirikizumab另外维持剂量。

[0261] 附图简述

[0262] 图1显示临床研究中群体PK模型估计的mirikizumab平均血清浓度。

[0263] 图2显示每个剂量组中相对于mirikizumab平均浓度而言的诱导终点在第12周时的比率。

[0264] 图3绘制了基于临床反应(上半小图)或临床缓解(下半小图)状态的患者中诱导期间模型估计的mirikizumab平均浓度。

[0265] 图4绘制了基于临床反应(上半小图)或临床缓解(下半小图)状态的患者中诱导期间第12周mirikizumab观测浓度。

[0266] 图5绘制了相对于第12周mirikizumab浓度,模型模拟的第12周时改良Mayo评分(MMS)变化

[0267] 发明详述

[0268] UC是一种形式的结肠炎,肠的、通常结肠的炎性疾病,其包括特征性溃疡。活动疾病的症状通常包括混有血液的腹泻,通常伴随不同程度的腹痛,从轻度不适至严重痛苦的抽筋。

[0269] 存在众多评估疾病严重程度的方法,包括Mayo评分、改良Mayo评分(MMS)和溃疡性结肠炎疾病活动度指数(UCDAI)。

[0270] Mayo评分是包含以下4个分项分值的复合手段:

[0271] (i) 排便频率(SF):SF分项分值是患者报告的指标。该项依据一个4分量表,相对于相同时间内患者的正常排便数,报告24小时时间内的排便次数。排便定义为患者排便或排泄仅血液、血液和黏液或仅黏液时前往厕所的行程。患者记录24小时时间内排过的总排便数。该患者的参考“正常”SF一般是在研究伊始或观察阶段记录。当患者处于缓解时,该患者的正常SF属于报告的SF,或如果患者从未实现缓解,属于UC体征和症状初始发作之前报告

的SF。

	<u>排便频率分项分值</u>	<u>评分</u>
	受试者排便次数正常	0
[0272]	超过正常 1 至 2 次排便	1
	超过正常 3 至 4 次排便	2
	比正常多 5 次或更多次排便	3

[0273] (ii) 直肠出血 (RB) :RB 分项分值是患者报告的指标。该项依据 4-分量表报告给定日每直肠排泄的最严重血量。

	<u>直肠出血分项分值</u>	<u>评分</u>
	未见血液	0
[0274]	不到一半时间粪便带血丝	1
	明显血液(多于仅血丝)或	
	大部分时间粪便带血丝	2
	仅排泄血液	3

[0275] (iii) 内窥镜分项分值 (ES) :ES 是医师报告的指标,依据 4-分量表,其报告柔性乙状结肠镜检查或结肠镜检查时粘膜的最差外观。与现行临床实务一致,从 ES 为 1 的排除定义脆性。

	<u>内窥镜分项分值</u>	<u>评分</u>
	正常或无活动病情	0
[0276]	轻微病情(红斑、血管分型减少)	1
	中等病情(红斑明显、	
	缺少血管分型、脆性、侵蚀)	2
	重度病情(自发出血、溃疡)	3

[0277] (iv) 医师全局评估 (PGA) :PGA 是医师报告的指标,其依据 4-分量表总结对患者 UC 疾病活动度的评估。

	<u>医师全局评估</u>	<u>评分</u>
	正常	0
[0278]	轻微病情	1
	中等病情	2
	重度病情	3

[0279] 每个分项分值均依据 4-分量表评定,范围从 0 至 3,以产生最大 Mayo 评分 12。

[0280] MMS 是对原始 Mayo 指标参考所做的改良 (Schroeder 等人, New Eng J Med, 317 (26) :1625-1629, 1987) 并且包括 Mayo 评分中 4 个分项分值的 3 个。它不包括医师全局评估。MMS 评价三个分项分值,各自按 0 至 3 评分,最大总分为 9。下表总结了用于评定的相应 MMS 分量表。

[0281] 表 1:改良 Mayo 评分

改良 Mayo 评分(MMS)			
指数	排便频率(SF)	直肠出血(RB)	内窥镜检查评分(ES)
[0282] MMS	0=这位患者的每日排便数正常	0= 未见血液	0 = 正常或无活动病情
	1=这位患者的每日排便数多 1 至 2 次	1= 不到一半时间粪便带血丝	1 = 轻微病情(红斑、血管分型减少)
	2=比正常多 3 至 4 次排便	2=大部分时间粪便带明显血液	2 = 中等病情(红斑明显、缺少血管分型、脆性、侵蚀)
	3=比正常多 5 次至更多次排便	3 = 仅排泄血液	3 = 重度病情(自发出血、溃疡)

[0283] 具有Mayo评分6-12或MMS 4-9、同时各自ES \geq 2的患者定义为患有中度至重度活动性溃疡性结肠炎。

[0284] 如本文所用,术语“经历过生物药治疗”涉及已经施用过生物药(例如,抗TNF- α 抗体)以治疗UC、尤其治疗中度至重度UC的患者。可以已经或可以尚未向这类患者施用治疗UC的常规药物。治疗UC的常规药物包括5-氨基水杨酸(5-ASA)、类固醇类和免疫抑制药物如硫唑嘌呤(AZA)和6-巯基嘌呤(6-MP)。

[0285] 如本文所用,术语“经历生物药治疗失败”涉及已经施用过生物药(例如,抗TNF- α 抗体)以治疗UC、尤其治疗中度至重度UC的患者。可以已经或可以尚未向这类患者施用治疗UC的常规药物。治疗UC的常规药物包括5-氨基水杨酸(5-ASA)、类固醇类和免疫抑制药物,如硫唑嘌呤(AZA)和6-巯基嘌呤(6-MP)。这类患者对UC的生物药(如抗TNF抗体或抗整联蛋白抗体)或对janus激酶(JAK)抑制剂(如托法替尼(tofacitinib))无充分反应、丧失反应或不耐受。在术语“经历生物药治疗失败”的语境下,反应不充分意指尽管按使用时按产品标签适用的已批准诱导给药进行诱导给药,有持续活动性疾病的体征和症状。在术语“经历生物药治疗失败”的语境下,反应丧失定义为在先前临床获益后批准的维持给药期间,活动疾病的体征和症状复现(即便临床获益,停药不符合作为已经出现UC生物药疗法失败或正在对其不耐受的条件)。在术语“经历生物药治疗失败”的语境下,不耐受意指英夫单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、戈利木单抗(golimimumab)、维多珠单抗、托法替尼(tofacitinib)或其他已批准生物药或JAK抑制剂不耐受史(包括但不限于输注相关事件、脱髓鞘、充血性心力衰竭,或导致剂量减少或药物停用的任何其他药物相关AE)。

[0286] 如本文所用,术语“生物药初治的(biologic-naïve)”涉及尚未施用过生物药(例如,抗TNF- α 抗体)以治疗UC、尤其治疗中度至重度UC的患者。可以已经或可以尚未向这类患者施用治疗UC的常规药物。治疗UC的常规药物包括5-氨基水杨酸(5-ASA)、类固醇类和免疫抑制药物,如硫唑嘌呤(AZA)和6-巯基嘌呤(6-MP)。

[0287] 如本文所用,术语“经历常规治疗失败”涉及对以下药物至少之一反应不充分、丧失反应或不耐受的患者:

[0288] (i) 皮质类固醇

[0289] -皮质类固醇难治性结肠炎定义为即便按至少30mg/天的剂量口服泼尼松(或等同

物)最少2周,有活动性UC的体征和/或症状。

[0290] -皮质类固醇依赖性结肠炎,定义为(a)不能在启用皮质类固醇类的3个月内减少皮质类固醇类低于泼尼松10mg/天的等同量,同时无活动性UC体征和/或症状复返和(b)在完成一个皮质类固醇类疗程的3个月内复发。

[0291] -皮质类固醇类不耐受史包括但不限于与皮质类固醇治疗相关的Cushing综合征、骨质减少/骨质疏松症、高血糖症或神经精神病学副作用,包括失眠。

[0292] (ii)免疫调节剂:

[0293] -即使用以下者之一治疗至少3月,有持续活动性疾病的体征和/或症状:

[0294] (a)口服AZA(≥ 1.5 mg/kg/天)或6-MP(≥ 0.75 mg/kg/天),或

[0295] (b)如依据硫鸟嘌呤代谢物检验判定的在治疗范围内口服AZA或6-MP,或

[0296] (c)如依据硫鸟嘌呤代谢物检验判定的在治疗范围内联用硫嘌呤和别嘌呤醇

[0297] -至少一种免疫调节剂不耐受史,包括但不限于恶心/呕吐、腹痛、胰腺炎、肝功能检验异常和淋巴细胞减少症

[0298] 经历常规治疗失败的患者从未经历适用于治疗UC的生物药用药(抗TNF抗体或抗整合蛋白抗体)失败,或未展示对其不耐受。

[0299] 使用MMS,如本文所用,“临床缓解”定义为RB分项分值为0,SF分项分值为0或1(伴随距基线下降 ≥ 1 分),和ES为0或1(排除脆性)。使用MMS,如本文所用,临床反应定义为实现9分MMS分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30-35\%$,伴随RB分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1。使用MMS,如本文所用,“内窥镜下缓解”定义为实现Mayo ES为0。使用MMS,如本文所用,“内窥镜下痊愈”定义为已经实现Mayo ES为0或1。使用MMS,如本文所用,“对症缓解”定义为已经实现SF=0或SF=1,伴随距基线下降 ≥ 1 分,和RB=0。使用MMS,如本文所用,“反应丧失”定义为:(a)合并的排便频率(SF)和直肠出血(RB)评分距基线增加 ≥ 2 分(b)间隔 ≥ 7 天的2次连续访视时,合并的SF和RB评分 ≥ 4 ,同时确认阴性艰难梭菌(*Clostridium difficile*)检验和(c)内窥镜分项分值(ES)为2或3。

[0300] 如本文所用,“授予”或“给药”指施用某物质(例如,抗IL-23p19抗体)以实现治疗目标(例如,治疗溃疡性结肠炎)。

[0301] 如本文所用,“诱导阶段”指治疗患者的阶段,其包括向患者施用抗IL-23p19抗体,以诱导临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解,这些术语各自如上文定义。不存在诱导阶段的最短或最长期限,但它一般是4周、8周或12周期间。诱导结束阶段一般是在已经施用最后诱导剂量后4或8周进行的诱导结束评估。

[0302] 如本文所用,“诱导剂量”指为了诱导临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解(这些术语各自如上文定义)而向患者施用的首剂抗IL-23p19抗体。“诱导剂量”可以是单次给药或备选地一组剂量给药。在诱导阶段期间施用“诱导剂量”。

[0303] 如本文所用,“延长的诱导阶段”指治疗患者的阶段,其包括为了诱导临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解(这些术语各自如上文定义)而要求向患者施用抗IL-23p19抗体,原因在于初始诱导阶段期间临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解未实现。“延长的诱导阶段”可以是4、8或12周期间。

[0304] 如本文所用,“延长型诱导剂量”指抗IL-23p19抗体的另外诱导剂量,其中向患者施用所述的另外诱导剂量,旨在诱导临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/

或对症缓解(这些术语各自如上文定义),原因在于初始诱导阶段期间临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解未实现。“延长型诱导剂量”可以是单次给药或备选地一组剂量给药。不存在延长的诱导阶段的最短或最长期限,但它一般是4周、8周或12周期间。延长的诱导结束阶段一般是在已经施用最后的延长型诱导剂量后4或8周进行的延长诱导结束评估评估。“延长型诱导剂量”在延长的诱导阶段期间施用。

[0305] 如本文所用,“维持阶段”指这样的治疗阶段,其包括向患者施用抗IL-23p19抗体,以维持所需的治疗效果,所需的治疗效果是临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解,这些术语各自如上文定义。“维持阶段”跟随诱导阶段或延长的诱导阶段,并且因此一旦实现所需的治疗效果—临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解即启动。

[0306] 如本文所用,“维持剂量”指抗IL-23p19抗体的后续剂量,其中施用所述后续剂量以维持或延续所需的治疗效果,即,临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解,这些术语各自如上文定义。在诱导剂量后施用“维持剂量”。“维持剂量”可以是单次给药或备选地一组剂量给药。

[0307] 在患者在维持阶段期间出现丧失反应的情况下,在施用一个或多个拯救剂量后再实现所需的治疗效果并且在维持疗法时重启,则维持剂量称作“另外维持剂量”。在治疗的维持阶段期间施用“维持剂量”或“另外维持剂量”。在重启的维持阶段期间的另外维持剂量和给药间隔一般与初始维持阶段期间的剂量和给药间隔相同,但如果主治卫生保健专业人员有理由认为患者可以从改变中获益,则可以改变,如抗IL-23p19抗体的剂量增加或给药更频繁。

[0308] 如本文所用,术语“拯救剂量”指IL-23p19抗体的剂量,其中向已经形成丧失反应的患者施用所述剂量,以再诱导/再实现在诱导阶段结束时实现的治疗效果,所述治疗效果是临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解,这些术语各自如上文定义。

[0309] 如本文所用,术语“拯救阶段”指治疗患者的阶段,其包括向患者施用抗IL-23p19抗体,以再诱导在诱导阶段结束时实现的治疗效果,所述治疗效果是临床缓解、临床反应、内窥镜下缓解、内窥镜下痊愈和/或对症缓解,这些术语各自如上文定义。“拯救阶段”可以是4、8或12周期间。

[0310] 在拯救阶段期间的拯救剂量和给药间隔一般与初始诱导阶段期间的剂量和给药间隔相同,但如果主治卫生保健专业人员有理由认为患者可以从改变中获益,则可以改变,如抗IL-23p19抗体的剂量增加或给药更频繁。

[0311] 如本文所用,术语“治疗”、“处置”或“处理”指阻止、延缓、减轻、减少或逆转现有症状、病症、病状或疾病的进展或严重程度,或缓和病状的症状和/或体征。有益或所需的临床结果包括,但不限于,减轻症状、减弱疾病或病症的程度、使疾病或病症稳定(即,其中疾病或病症没有加重)、延迟或减缓疾病或病症进展、缓和疾病或病症或缓解疾病或病症(无论是局部或总体缓解),无论可检出或不可检出。那些需要治疗的患者包括那些患有疾病的患者。

[0312] 如本文所用,术语“抗体”还意在涵盖抗体、其消化片段、指定部分和变体,包括抗体模拟物、模拟抗体结构和/或功能的抗体部分或其指定片段或部分,包括单链抗体及其片

段。功能性片段包括与人IL-23结合的抗原结合片段。例如,本发明涵盖能够与IL-12/23结合的抗体片段或其部分,包括但不限于Fab(例如,借助木瓜蛋白酶消化)、Fab'(例如,借助胃蛋白酶消化和部分还原)和F(ab')₂(例如,借助胃蛋白酶消化)、facb(例如,借助纤溶酶消化)、pFc'(例如,借助胃蛋白酶或纤溶酶消化),Fd(例如,借助胃蛋白酶消化、部分还原和再聚集)、Fv或scFv(例如,借助分子生物学技术)片段(参见,例如Collig等人,Current Protocols in Immunology,John Wiley&Sons,NY,NY,(1994-2001))。

[0313] 可以通过酶促切割、合成技术或重组技术产生这类片段,如本领域已知和/或如本文所述。也可以使用其中已经在天然终止位点上游引入一个或多个终止密码子的抗体基因,以各种截短形式产生抗体。例如,可以设计编码F(ab')₂重链部分的组合基因,以包含编码重链CH1结构域和/或较链区的DNA序列。抗体的各种部分可以借助常规技术化学地连接在一起,或可以使用基因工程技术作为连续性蛋白质制备。

[0314] 如本文所用,“抗IL-23p19抗体”指与人IL-23的p19亚基结合、但不与人IL-23的p40亚基结合的抗体。抗IL-23p19抗体因此与人IL-23结合,但不与人IL-12结合。

[0315] 可以在本发明方法中使用的抗IL-23p19抗体的实例包括guselkumab、tildrakizumab、risankizumab、mirikizumab和brazikumab。

[0316] Guselkumab,CAS注册号1350289-85-8,是与IL-23的p19亚基结合的全人IgG1λ单克隆抗体。美国专利号7,935,344中描述了该抗体及其产生方法。

[0317] Tildrakizumab,CAS注册号1326244-10-3,是靶向人IL-23的p19亚基的人源化IgG1κ单克隆抗体。美国专利号8,293,883中描述了该抗体及其产生方法。

[0318] Risankizumab,CAS注册号1612838-76-2,是靶向人IL-23的p19亚基的人源化IgG1κ单克隆抗体。美国专利号8,778,346中描述了该抗体及其产生方法。

[0319] Mirikizumab,CAS注册号1884201-71-1,是靶向人IL-23的p19亚基的人源化IgG4-κ单克隆抗体。美国专利号9,023,358中描述了该抗体及其产生方法。

[0320] Brazikumab,CAS注册号1610353-18-8,是靶向人IL-23的p19亚基的人源化IgG2-λ单克隆抗体。美国专利号8,722,033中描述了该抗体及其产生方法。

[0321] 可以通过肠胃外途径(例如,皮下、静脉内、腹膜内、肌内或经皮)施用抗IL-23p19抗体或包含该抗体的药物组合物。

[0322] 术语“静脉输注”指将药剂经历超过大约15分钟、通常大约30至90分钟之间的一段时间引入动物或人类患者的静脉中。

[0323] 术语“皮下注射”指在动物或人类患者的皮肤下,优选在皮肤和下方组织之间的袋内部,通过相对缓慢、持久的递送从药物容器引入药剂。将皮肤向上且远离下方组织捏起或牵引可以产生所述袋(pocket)。

[0324] 用于本发明方法的包含抗IL-23p19抗体的药物组合物可以通过本领域熟知的方法制备(例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(1995),A.Gennaro等人,Mack Publishing Co.)并且包含如本文中公开的抗体,和一种或多种可药用载体、稀释剂或辅料。

实施例

[0325] 实施例1:临床研究

[0326] 概览

[0327] 该研究是一项在中度至重度溃疡性结肠炎 (UC) 患者中 mirikizumab 的 II 期、多中心、随机分配、双盲、平行、安慰剂对照研究。中度至重度 UC 定义为 MMS 为 6 至 12, 同时内窥镜分项分值 ≥ 2 。该研究包括一个长达最长 28 天的筛选阶段、一个 12 周设盲静脉内疗法阶段、一个针对第 12 周时反应者的 92 周皮下疗法阶段和一个针对第 12 周时非反应者的 92 周静脉内和皮下延长阶段。

[0328] 目标

[0329] 主要目标是检验以下假设: 在 12 周治疗后 (第 12 周), mirikizumab 治疗在诱导临床缓解方面优于安慰剂。次要目标包括以下者:

[0330] • 评估 mirikizumab 治疗的安全性和耐受性;

[0331] • 在第 12 周评估 mirikizumab 诱导临床反应的疗效;

[0332] • 评估第 12 周和第 52 周时的内窥镜下缓解;

[0333] • 在第 52 周评估 mirikizumab 维持治疗对临床缓解、内窥镜下缓解和临床反应的耐久性的影响; 和

[0334] • 表征 mirikizumab 的药物代谢动力学 (PK) 特征。

[0335] 使用 MMS 定义终点, 所述 MMS 是不包括医师全局评估 (PGA) 的 9 分 Mayo 评分。集中读取内镜检查。在第 12 周和第 52 周还确定内窥镜下痊愈率。终点定义如下:

[0336] • 临床缓解: 已经实现以下 Mayo 分项分值: 直肠出血 (RB) 分项分值为 0, 排便频率 (SF) 分项分值为 0 或 1 (伴随 ≥ 1 分距基线下降), 和内窥镜检查分项分值为 0 或 1。

[0337] • 临床反应: 已经实现 9 分 Mayo 分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 35\%$, 伴随 RB 分项分值下降 ≥ 1 或 RB 分项分值为 0 或 1。

[0338] • 内窥镜下缓解: 已经实现 Mayo ES 为 0。

[0339] • 内窥镜下痊愈: 已经实现 Mayo ES 为 0 或 1。

[0340] 方法

[0341] 该研究包含一个筛选阶段、二个针对第 12 周时反应者的治疗阶段 (一个 12 周设盲静脉内诱导阶段和一个 92 周皮下维持阶段) 和二一个针对第 12 周时愿意继续参与研究的非反应者的治疗阶段 (一个 12 周设盲静脉内诱导阶段和一个 92 周静脉内和皮下延长阶段)。大约三分之二随机分组接受研究治疗的患者先前已经暴露于至少一种生物药疗法 (TNF 拮抗剂或维多珠单抗), 并且大约三分之一患者是生物药疗法初治的。

[0342] a) 筛选阶段

[0343] 在基线访视之前 ≤ 28 天, 对患者评价研究合格性。在基线访视, 满足合格性标准的患者同等地随机分配至 4 个诱导治疗组的 1 个组。

[0344] 符合资格的患者是初始筛选时年龄 18-75 年的男性或女性患者, 所述患者患有如 Mayo 评分 6 至 12 (或 MMS 4-9) 所定义的中度至重度活动性 UC, 在研究治疗首剂之前 14 天内内窥镜分项分值 ≥ 2 , 且具有 UC 延伸临近直肠 (≥ 15 cm 的受累结肠) 的证据。

[0345] 患者必须:

[0346] (a) 是生物药疗法初治的 (例如 TNF 拮抗剂或维多珠单抗) 并且具有以下至少 1 项:

[0347] - 对当前口服或 IV 皮质类固醇类或免疫调节剂 (6-MP 或 AZA) 治疗的反应不充分或对其不耐受或

[0348] -皮质类固醇依赖史(不能在无UC复返情况下成功递减皮质类固醇类)

[0349] 或

[0350] (b) 还已经按批准用于治疗UC的剂量接受1种或更多种生物药剂治疗(如TNF拮抗剂或维多珠单抗或实验性UC治疗药;生物药或口服激酶抑制剂),具有或没有不响应于或不耐受这种治疗的详细记录史。

[0351] 患者可以正在接受治疗剂量的以下药物:

[0352] (a) 口服5-ASA化合物:如果开具的剂量已经在基线之前稳定至少两周;

[0353] (b) 口服皮质类固醇疗法(泼尼松 \leq 20mg/天或等同量):如果开具的剂量已经在基线之前稳定至少2周;

[0354] (c) AZA或6-MP:如果开具的剂量已经在基线之前稳定至少8周。

[0355] b) 诱导阶段

[0356] 一个12周诱导阶段旨在与安慰剂相比,确立在第0周、第4周和第8周IV施用的mirikizumab的疗效和安全性。在第0周(基线),患者入选四个诱导治疗组(安慰剂组、50mg mirikizumab组、200mg mirikizumab组或600mg mirikizumab组),以适当地评价临床反应和缓解终点。入选试验的患者跨治疗组基于先前暴露于治疗UC的生物药疗法分层。在第0周、第4周和第8周施用设盲研究药物(mirikizumab或安慰剂)。

[0357] 基于mirikizumab的血浆浓度,基于暴露量的剂量调整用于两个mirikizumab剂量组。如果第4周访视和第8周访视的预测谷浓度降至低于预先指定的阈值,则50-mg mirikizumab组和200-mg mirikizumab组患者中的剂量水平可以在这些访视升高。600-mg mirikizumab剂量组中的患者在整个诱导阶段期间保持固定剂量。

[0358] c) 维持阶段

[0359] 维持阶段旨在探索SC Q4W或Q12W施用的200mg mirikizumab治疗的临床反应和缓解的安全性和耐久性。设盲mirikizumab诱导给药时实现反应的患者重新随机分配至两个mirikizumab维持治疗组(每4周[Q4W]皮下(SC)200mg或每12周[Q12W]SC 200mg)之一。实现临床反应的安慰剂组患者保持使用安慰剂。在第12周出现临床反应的患者在维持阶段继续参与研究至多到第52周。进入mirikizumab维持给药阶段的患者根据其第12周缓解状态分层。

[0360] d) 延长阶段

[0361] 在诱导阶段随机分配但在第12周末出现临床反应的患者具有继续参与研究延长阶段或退出研究的选项。延长阶段由诱导部分和维持部分组成,所述部分是初始研究设计中诱导阶段和维持阶段的修改形式。在延长阶段诱导期间,患者接受在延长第0周、第4周和第8周IV施用的600mg或1000mg mirikizumab。延长阶段诱导给药时出现临床反应的患者有机会继续接受延长阶段维持疗法,而延长阶段期间的非反应者退出研究。继续进入延长阶段维持治疗的患者接受SC Q4W施用的200mg mirikizumab(揭盲)。

[0362] 研究总结

[0363] 意向治疗(ITT)群体中存在总计249位患者。人口统计特征在mirikizumab组(总数)和安慰剂组(总数)之间平衡。249位随机分配的患者当中,100位患者是女性。平均年龄(\pm 标准偏差)是42.6岁(\pm 13.9岁)。

[0364] 疾病特征在总mirikizumab治疗组和安慰剂组之间平衡。大约42%的患者在基线

时具有中度活跃性疾病 (Mayo评分为6至8:安慰剂组中42.9%;总mirikizumab组中41.8%),而大约58%的患者在基线时具有严重活动性疾病 (Mayo评分为9至12:安慰剂组中57.1%;总mirikizumab组中58.2%)。在MMS方面,基线时的粪便钙防卫蛋白和C反应蛋白(CRP)各组之间均平衡。

[0365] 就基线时接受口服皮质类固醇或5-氨基水杨酸类的患者比例而言,总mirikizumab组和安慰剂组之间不存在显著差异。与总mirikizumab组相比,基线时更大比例的安慰剂组患者接受巯嘌呤疗法(总mirikizumab组中23.1%;安慰剂组中39.7%)。

[0366] 结果:总结

[0367] 内窥镜下视频由专家不知道治疗分组和时间点集中读取。使用逻辑回归分析进行临床缓解率(主要结局)、临床反应率、内窥镜下痊愈率、内窥镜下缓解率和对症缓解率的比较。基线特征在各治疗组之间相似。大部分患者(63%)已经暴露于一种生物药疗法或经历一种生物药疗法失败。

[0368] 在第12周,与安慰剂治疗的患者相比,mirikizumab 200-mg治疗的患者中临床缓解率更高($p < 0.01$),但mirikizumab 50-mg或mirikizumab 600-mg治疗的患者中则并非如此(表)。与安慰剂组相比,全部mirikizumab组的第12周时临床反应率均更高($p < 0.05$)。与安慰剂治疗的患者相比,50-mg组和200-mg组的内窥镜下痊愈率更高($p < 0.05$)。全部组之间内窥镜下缓解率相似。与安慰剂治疗的患者相比,mirikizumab 200mg组和600mg组的对症缓解率更高($p < 0.01$)。尽管mirikizumab暴露量随剂量而增加,但疗效并未遵循常见的平稳剂量或暴露反应(plateauing dose or exposure response)。各治疗组间存在相似的严重不良事件(SAE)率和治疗期间发生的不良事件(TEAE)率。

[0369] 总之,第12周结局数据显示,200-mg mirikizumab组的患者在第12周对治疗的反应好于安慰剂组或50-mg mirikizumab组的患者。另外,200-mg mirikizumab组的患者在第12周对治疗的反应好于600-mg mirikizumab组的患者。

[0370] 基于该研究的维持阶段可获得的疗效数据,观察到两种mirikizumab SC剂量方案即200mg Q4W和200mg Q12W在第52周具有相似的临床缓解率、临床反应率和内窥镜下痊愈率。各组之间进入维持阶段的患者的基线(BL)特征相似。在BL时,52.7%的患者先前已经接受过生物药。在第52周,46.8%(Q4W)和37.0%(Q12W)患者处于临床缓解。另外,80.9%(Q4W)患者和76.1%(Q12W)患者具有临床反应,并且57.4%(Q4W)患者和47.8%(Q12W)患者具有ES=0/1。在那些第12周时处于临床缓解的患者当中,61.1%(Q4W)患者和38.5%(Q12W)患者在第52周仍处于临床缓解。在那些第12周时处于临床反应(但非缓解)的患者当中,37.9%(Q4W)患者和36.4%(Q12W)患者在第52周实现临床缓解。在维持阶段期间,1位患者因不良事件(AE)而停止研究,并且两个治疗组之间报告了相似的治疗期间发生的AE频率和严重AE频率。Mirikizumab因此展示持久疗效(依据多个指标评估),在整个维持阶段期间没有非预期的安全性信号并有少数因AE所致停药。

[0371] mirikizumab浓度数据分析显示暴露量按比例随剂量增加。暴露是有意义的第12周MMS距基线变化预测物,但是在个体患者暴露量和临床反应或缓解之间不存在强的相关性。

[0372] 在维持期间,Q12W方案产生更为间歇的mirikizumab浓度特征,而Q4W浓度特征更一致。Q4W方案还产生与200-mg诱导队列中产生的第12周谷浓度相似的谷浓度。

[0373] Mirikizumab总体上良好耐受,伴有少数因不良事件(AEs)所致停药。不存在有临床意义的安全性结果,并且剂量关系在诱导阶段或维持阶段不明显。在全部组中,治疗期间发生的不良事件(TEAE)通常在严重程度方面为轻度或中度。不存在死亡。

[0374] 结果:第12周-疗效

[0375] 内窥镜下视频由不知道治疗分组和时间点的专家集中读取。使用逻辑回归分析进行临床缓解率(主要结局)、临床反应率、内窥镜下痊愈率、内窥镜下缓解率和对症缓解率的比较。

[0376] 表2中总结了第12周时主要终点、次要终点和关键探索性终点数据(非反应者、插补[NRI]、ITT人群)。

[0377] 表2:第12周时疗效指标的总结

	安慰剂 IV Q4W (N = 63)	Miri IV Q4W 50 mg ^a (N = 63)	Miri IV Q4W 200 mg ^a (N = 62)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 61)
临床缓解				
Nx	59	61	60	57
n (%)	3 (4.8%)	10 (15.9%)	14 (22.6%)	7 (11.5%)
95% CIb	(0.0%, 10.0%)	(6.8%, 24.9%)	(12.2%, 33.0%)	(3.5%, 19.5%)
相对于安慰剂的差异		11.1%	17.8%	6.7%
95% CIb		(0.7%, 21.6%)	(6.2%, 29.5%)	(-2.9%, 16.3%)
[0378] 相对于安慰剂的 p 值 ^c		0.066	0.004	0.142
临床反应				
Nx	59	61	60	57
n (%)	13 (20.6%)	26 (41.3%)	37 (59.7%)	30 (49.2%)
95% CIb	(10.6%, 30.6%)	(29.1%, 53.4%)	(47.5%, 71.9%)	(36.6%, 61.7%)
相对于安慰剂的差异		20.6%	39.0%	28.5%
95% CIb		(4.9%, 36.4%)	(23.3%, 54.8%)	(12.5%, 44.6%)
相对于安慰剂的 p 值 ^c		0.014	<0.001	0.001
内窥镜下痊愈				
Nx	59	61	60	57

	安慰剂 IV Q4W (N = 63)	Miri IV Q4W 50 mg ^a (N = 63)	Miri IV Q4W 200 mg ^a (N = 62)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 61)
n (%)	4 (6.3%)	15 (23.8%)	19 (30.6%)	8 (13.1%)
95% CI ^b	(0.3%, 12.4%)	(13.3%, 34.3%)	(19.2%, 42.1%)	(4.6%, 21.6%)
相对于安慰剂的差异		17.5%	24.3%	6.8%
95% CI ^b		(5.3%, 29.6%)	(11.3%, 37.3%)	(-3.6%, 17.2%)
相对于安慰剂的 p 值 ^c		0.012	<0.001	0.215
组织学缓解				
Nx	53	54	55	52
n (%)	10 (18.9%)	7 (13.0%)	25 (45.5%)	19 (36.5%)
95% CI ^b	(8.3%, 29.4%)	(4.0%, 21.9%)	(32.3%, 58.6%)	(23.5%, 49.6%)
相对于安慰剂的差异		-5.9%	26.6%	17.7%
95% CI ^b		(-19.7%, 7.9%)	(9.7%, 43.4%)	(0.9%, 34.5%)
相对于安慰剂的 p 值 ^c		0.411	0.004	0.044
内窥镜下缓解				
Nx	59	61	60	57
n (%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)
95% CI ^b	(0.0%, 4.7%)	(0.0%, 7.5%)	(0.0%, 7.6%)	(0.0%, 4.8%)
相对于安慰剂的差异		1.6%	1.6%	0.1%
95% CI ^b		(-3.7%, 6.9%)	(-3.7%, 7.0%)	(-4.4%, 4.5%)
相对于安慰剂的 p 值 ^c		NA	NA	NA

[0380] 缩略语:CI=置信区间;ES=内窥镜分项分值;ITT=ITT群体;IV=静脉内;Miri=mirikizumab;N=分析群体中的患者人数;n=指定类别下的患者人数;NA=不适用;NRI=非反应者插补;Nx=分析中数据未遗失的患者人数;Q4W=每4周;RB=直肠出血;SF=排便频率;vs=相对于。

[0381] a总计73%的50-mg组患者和44%的200-mg组患者在第12周之前接受基于暴露量的剂量调整,分别产生100mg和250mg的mirikizumab平均剂量。

[0382] b使用Wald方法计算置信区间。

[0383] c以地理区域和既往生物药经历作为因素进行逻辑回归分析。

[0384] 注:通过n/Nx*100%计算反应百分数。第12周时临床缓解定义为实现RB Mayo分项分值为0,SF Mayo分项分值为0或1(伴随距基线下降1分)和Mayo ES为0或1。第12周时临床反应定义为在第12周实现9分Mayo分项分值(包含分项分值RB、SF、和内窥镜下研究结果#结果)下降(包括)≥2分及距基线下降≥35%,伴随RB分项分值下降≥1或RB分项分值为0或1。内窥镜下痊愈定义为实现0或1的内窥镜下结果分项分值。组织学缓解定义为粘膜固有层内中性粒细胞、上皮内中性粒细胞和侵蚀参数或溃疡参数的Geboes组织学分项分值为0。内窥镜下缓解在第12周定义为在第12周实现Mayo内窥镜下评分为0。

[0385] 在第12周,与安慰剂治疗的患者相比,200-mg mirikizumab治疗的患者中临床缓解率更高(p<0.01),但50-mg mirikizumab或600-mg mirikizumab治疗的患者中则并非如此。与安慰剂组相比,全部mirikizumab组的第12周时临床反应率均更高(p<0.05)。与安慰剂治疗的患者相比,50-mg mirikizumab组和200-mg mirikizumab组的内窥镜下痊愈率更高(p<0.05)。全部组之间内窥镜下缓解率相似。与安慰剂治疗的患者相比,mirikizumab

200mg组和600mg组的对症缓解率更高 ($p < 0.01$)。

[0386] 总之,相对于安慰剂,在第12周在该研究的50-mg和200-mg IV Q4W组中观察到显著疗效并且在200-mg IV Q4W组中观察到最大疗效。插补于应用基于暴露的剂量调整,50-mg队列患者和200-mg队列患者接受的总体平均诱导剂量分别是100mg和250mg。尽管 mirikizumab 暴露按比例随剂量增加,但600-mg mirikizumab组的患者在第12周对治疗的反应并未好于200-mg mirikizumab组的患者。

[0387] 结果:第12周-依据既往生物药疗法的疗效

[0388] 为了确定生物药疗法初治患者是否比先前已经暴露于生物药的患者具有更好的临床结果,依据既往生物药亚组(经历过生物药治疗与生物药初治)研究临床缓解、临床反应和内窥镜下痊愈数据。

[0389] 与经历过生物药治疗的患者相比,生物药初治患者中第12周时临床缓解率、临床反应率和内窥镜下痊愈率更高(参见表3-5)。

[0390] 生物药初治200-mg mirikizumab组中的临床缓解率高于安慰剂组(36.4%相对8.7%, $p = 0.035$,表3)。

[0391] 在生物药初治200-mg mirikizumab组(72.7%相对34.8%, $p = 0.017$)和经历过生物药治疗200-mg mirikizumab(52.5%相对12.5%, $p < 0.001$)组与600-mg mirikizumab(42.1%相对12.5%, $p = 0.005$)组中的临床反应率高于安慰剂组(表4)。

[0392] 在生物药初治50-mg mirikizumab(37.5%相对8.7%, $p = 0.036$)组和200-mg mirikizumab组(50.0%相对8.7%, $p = 0.003$,表5)中的内窥镜下痊愈率高于安慰剂组。

[0393] 表3:亚组分析-依据既往经历过生物药治疗与既往生物药物初治的第12周时基于MMS的临床缓解率

亚组	安慰剂 IV Q4W	Miri IV Q4W	Miri IV Q4W	Miri IV Q4W
	(N = 63)	50 mg ^a (N = 63)	200 mg ^a (N = 62)	600 mg (N = 61)
既往生物药疗法				
Ns	40	39	40	38
n (%)	1 (2.5%)	3 (7.7%)	6 (15.0%)	3 (7.9%)
生物药初治				
Ns	23	24	22	23
n (%)	2 (8.7%)	7 (29.2%)	8 (36.4%)*	4 (17.4%)

[0395] 缩略语:IV=静脉内;Miri=mirikizumab;n=分析群体中的患者人数;N=指定类别下的患者人数;NRI=非反应者插补;Ns=每个亚组中的患者人数;Q4W=每4周。

[0396] a.总计73%的50-mg组患者和44%的200-mg组患者在第12周之前接受基于暴露的剂量调整,分别产生100mg和250mg的mirikizumab平均剂量。

[0397] 注:相对于安慰剂的p值:* $p < 0.05$ 。p-值来自Fisher精确检验。通过 $n/Ns * 100\%$ 计算反应百分数。

[0398] 表4:亚组分析-依据既往经历过生物药治疗与既往生物药物初治的第12周时基于MMS的临床反应率

	安慰剂 IV Q4W (N = 63)	Miri IV Q4W 50 mg ^a (N = 63)	Miri IV Q4W 200 mg ^a (N = 62)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 61)
[0399] 既往生物药疗法				
Ns	40	39	40	38
n (%)	5 (12.5%)	11 (28.2%)	21 (52.5%)*	16 (42.1%)*
[0400] 生物药初治				
Ns	23	24	22	23
n (%)	8 (34.8%)	15 (62.5%)	16 (72.7%)*	14 (60.9%)

[0401] 缩略语:IV=静脉内;Miri=mirikizumab;n=分析群体中的患者人数;N=指定类别下的患者人数;NRI=非反应者插补;Ns=每个亚组中的患者人数;Q4W=每4周。

[0402] a.总计73%的50-mg组患者和44%的200-mg组患者在第12周之前接受基于暴露的剂量调整,分别产生100mg和250mg的Miri平均剂量。

[0403] 注:相对于安慰剂的p值:*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001。p-值来自Fisher精确检验。通过n/Ns*100%计算反应百分数。

[0404] 表5:亚组分析-依据既往经历过生物药治疗与既往生物药物初治的第12周时内窥镜下痊愈率

	安慰剂 IV Q4W (N = 63)	Miri IV Q4W 50 mg ^a (N = 63)	Miri IV Q4W 200 mg ^a (N = 62)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 61)
[0405] 既往生物药疗法				
Ns	40	39	40	38
n (%)	2 (5.0%)	6 (15.4%)	8 (20.0%)	4 (10.5%)
生物药初治				
Ns	23	24	22	23
n (%)	2 (8.7%)	9 (37.5%)*	11 (50.0%)*	4 (17.4%)

[0406] 缩略语:IV=静脉内;Miri=mirikizumab;n=分析群体中的患者人数;N=指定类别下的患者人数;NRI=非反应者插补;Ns=每个亚组中的患者人数;Q4W=每4周。

[0407] a.总计73%的50-mg组患者和44%的200-mg组患者在第12周之前接受基于暴露的剂量调整,分别产生100mg和250mg的Miri平均剂量。

[0408] 注:相对于安慰剂的p值:*p<0.05;**p<0.01。p-值来自Fisher精确检验。通过n/Ns*100%计算反应百分数。

[0409] 与经历过生物药治疗的患者相比,接受了mirikizumab的生物药初治患者中的临床缓解率、临床反应率和内窥镜下痊愈率更高。

[0410] 结果:维持阶段-第52周

[0411] 在第12周处于临床反应的患者重新随机分配以接受200-mg mirikizumab SC Q4W或200-mg mirikizumab SC Q12W。维持时,不存在随机撤药至安慰剂组现象。表6a和表6b中总结了第52周时中期主要终点、次要终点和关键探索性终点数据。表7中总结了第52周时最终主要终点、次要终点和关键探索性终点数据。

[0412] 在表6a和表6b中所示的中期第52周读出时每周疗效指标的比率在mirikizumab Q4W和Q12W维持组之间相当,例外是内窥镜下缓解,其在Q12W组中数值上更高。

[0413] 表6a: 第52周时疗效指标的总结

	200 mg Miri SC Q4W			200 mg Miri SC Q12W		
	n/N	%	(95% CI)	n/N	%	(95% CI)
[0414] 临床缓解	10/23	43.48%	(23.2%, 63.7%)	9/23	39.13%	(19.2%, 59.1%)
临床反应	18/23	78.26%	(61.4%, 95.1%)	16/23	69.57%	(50.8%, 88.4%)
内窥镜下痊愈	12/23	52.17%	(31.8%, 72.6%)	13/23	56.52%	(36.3%, 76.8%)
内窥镜下缓解	3/23	13.04%	(0.0%, 26.8%)	10/23	43.48%	(23.2%, 63.7%)
对症缓解	18/24	75.00%	(57.7%, 92.3%)	14/23	60.87%	(40.9%, 80.8%)
对症反应	18/24	75.00%	(57.7%, 92.3%)	16/23	69.57%	(50.8%, 88.4%)

[0415] 缩略语:CI=置信区间;Miri=mirikizumab;N=维持阶段期间停药或具有第52周访视可用数据的患者人数;n=指定类别下的患者人数;Q4W=每4周;Q12W=每12周;SC=皮下。

[0416] 注:使用Wald方法计算置信区间。

[0417] 表6b: 第52周时的持久临床缓解

	200 mg Miri SC Q4W			200 mg Miri SC Q12W		
	n/Nx	%	(95% CI)	n/Nx	%	(95% CI)
[0418]	6/8	75.0%	(45.0%, 100%)	3/5	60.00%	(17.1%, 100%)

[0419] 缩略语:CI=置信区间;Miri=mirikizumab;Nx=具有第52周访视可用数据的第12周缓解者人数;n=指定类别下的患者人数;Q4W=每4周;Q12W=每12周;SC=皮下。

[0420] 注:通过n/Nx*100%计算反应百分数。使用Wald方法计算置信区间。第52周时的持久临床缓解定义为在第12周具有临床缓解的患者在第52周时的临床缓解。

[0421] 表7: 第52周时主要终点、次要终点和关键探索性终点数据。

		治疗组(第 12 周临床反应者)		
除非另外说明, 否则为均数 ± SD.	Miri 200mg Q4W (N=47)	Miri 200mg Q12W (N=46)	总 miri (N=93)	
基线特征				
年龄, 岁	41.3 (14.1)	38.9 (12.4)	40.1 (13.3)	
男性, n (%)	27 (57.4)	22 (47.8)	49 (52.7)	
体重, kg	74.6 (17.3)	72.5 (18.0)	73.5 (17.5)	
[0422] 伴同 UC 疗法, n (%)	皮质类固醇	22 (46.8)	19 (41.3)	41 (44.1)
	5-ASA	37 (78.7)	40 (87.0)	77 (82.8)
	硫嘌呤类	15 (31.9)	9 (19.6)	24 (25.8)
先前生物药疗法次数, n (%)	0	21 (44.7)	23 (50.0)	44 (47.3)
	1	12 (25.5)	17 (37.0)	29 (31.2)
	2	10 (21.3)	5 (10.9)	15 (16.1)
	≥3	4 (8.5)	1 (2.2)	5 (5.4)
改良 Mayo 评分	6.0 (1.4)	6.1 (1.4)	-	
第 52 周(NRI)				
临床缓解, n (%)	22 (46.8)	17 (37.0)	39 (41.9)	
临床反应, n (%)	38 (80.9)	35 (76.1)	73 (78.5)	
ES=0/1 ^c , n (%)	27 (57.4)	22 (47.8)	49 (52.7)	
ES = 0 ^d , n (%)	7 (14.9)	13 (28.3)	20 (21.5)	
对症缓解, n (%)	36 (76.6)	30 (65.2)	66 (71.0)	
TEAE, n (%)	36 (76.6)	31 (67.4)	67 (72.0)	
SAE, n (%)	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (3.2)	
因 AE 停药, n (%)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	
<p>^a 临床缓解: 9 分 Mayo 评分: 直肠出血(RB)分项分值=0, 排便频率分项分值=0 或 1 伴随距基线下降≥1 分, 并且内窥镜检查分项分值=0 或 1</p> <p>^b 临床反应: 9 分 Mayo 评分下降≥2 分 s 和距基线下降≥35%, 及 RB 分项分值下降≥1 或 RB 分项分值为 0 或 1</p> <p>^c ES = 0/1: 集中读取的 Mayo 内窥镜下分项分值=0 或 1</p> <p>^d ES = 0: 集中读取的 Mayo 内窥镜分项分值=0</p> <p>^e 对症缓解: 排便频率分项分值=0 或 1 和直肠出血分项分值=0</p> <p>^lSandborn WJ 等人在 DDW 2018: 882 展示-Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-23 Therapy with Mirikizumab (LY3074828) in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis in a Phase 2 Study (II 期研究中采用 Mirikizumab (LY3074828)的抗白介素 23 疗法在中度至重度溃疡性结肠炎患者内的疗效和安全性). Gastroenterology. 2018 May 31;154(6):S-1360。</p> <p>AE = 不良事件; Nx =可评价患者人数; NRI = 非反应者插补; SAE = 严重不良事件; TEAE = 治疗期间发生的不良事件</p>				
[0424]	在第52周最终读出时,在那些第12周时处于临床缓解的患者当中,61.1% (Q4W) 患			

者和38.5% (Q12W) 患者在第52周仍处于临床缓解。在那些第12周时处于临床反应(但非缓解)的患者当中,37.9% (Q4W) 患者和36.4% (Q12W) 患者在第52周实现临床缓解。Mirikizumab因而展示持久疗效。

[0425] 结果:延长阶段-第12周

[0426] 随机分组接受安慰剂或mirikizumab诱导治疗且在第12周不处于临床反应的患者有资格进入延长阶段,所述阶段包括两个部分:一个12周延长诱导阶段,后续一个28周延长维持阶段。在延长诱导阶段,患者在第0周、第4周和第8周接受持续的600-mg mirikizumab IV Q4W固定剂量诱导治疗,同时在延长第12周评估疗效。为了探索更高的延长诱导剂量是否可能与改善的结局相关,剂量增至1000-mg mirikizumab IV Q4W。

[0427] 接受延长诱导mirikizumab治疗的患者中,50.0%经600-mg mirikizumab IV Q4W治疗者和43.8%经1000-mg mirikizumab IV Q12W治疗者分别实现临床反应,15.0%的患者和9.4%的患者实现临床缓解,20.0%的患者和15.6%的患者实现内窥镜下评分为0/1,并且0%的患者和3.0%的患者在延长的诱导阶段结束时(第24周)具有内窥镜下评分0。在安慰剂非反应者当中,接受12周600mg或1000mg mirikizumab IV Q4W的58.0%的患者和71.9%的患者分别实现临床反应,25.0%的患者和25.0%的患者实现临床缓解,25.0%的患者和37.5%的患者实现内窥镜下评分为0/1,并且0%的患者和9.4%的患者在延长的诱导结束时(第24周)实现内窥镜下评分为0。在延长的诱导阶段期间,治疗期间发生的不良事件(AEs)、AE所致停药和严重AE在各治疗组之间相似。

[0428] 表8:延长诱导治疗组(第12周临床非反应者)

第 24 周	延长诱导 mirikizumab 非反应者				延长诱导安慰剂非反应者			
	OL	EI	Miri	Miri	OL	EI	Miri	Miri
	600mg Q4W (N=20)		1000mg Q12W (N=64)		600mg Q4W (N=12)		1000mg Q4W (N=32)	
临床反应 ^a , n (%)	10 (50.0)		28 (43.8)		7 (58.3)		23 (71.9)	
临床缓解 ^b , n (%)	3 (15.0)		6 (9.4)		3 (25.0)		8 (25.0)	
ES=0/1 ^c , n (%)	4 (20.0)		10 (15.6)		3 (25.0)		12 (37.5)	
ES = 0 ^d , n (%)	0 (0)		2 (3.1)		0 (0)		3 (9.4)	
治疗期间发生的 AE, n (%)	12 (60.0)		31 (48.4)		5 (41.7)		14 (43.8)	
严重 AE, n (%)	0 (0.0)		2 (3.1)		1 (8.3)		3 (9.4)	
因 AE 退出研究, n (%)	0 (0.0)		3 (4.7)		0 (0.0)		1 (3.1)	
^a 临床反应: 9 分 MMS 下降≥2 分和距基线下降≥35%, 及直肠出血(RB)下降≥1 或 RB 分项分值为 0 或 1 ^b 临床缓解: 9 分 Mayo 评分: RB 分项分值 = 0, 排便频率分项分值 = 0 或 1 伴随距基线下降≥1 分, 并且内窥镜检查分项分值 = 0 或 1 ^c ES = 0/1: 集中读取的 Mayo 内窥镜下分项分值 = 0 或 1 ^d ES = 0: 集中读取的 Mayo 内窥镜分项分值 = 0 AE = 不良事件; EI = 延长的诱导; OL = 开放标签; NR = 在诱导第 12 周无临床反应(非反应者)								

[0429]

[0430] 采用mirikizumab的延长诱导和维持给药展示疗效(依据多个指标评估)直至研究

第52周。重要地,用mirikizumab额外12周延长诱导允许43.8-50.0%的mirikizumab诱导非反应者实现临床反应。采用mirikizumab 200mg SC Q4W,65.8%的这些患者在第52周具有临床反应。

[0431] 结果:安全性

[0432] Mirikizumab良好耐受,伴有少数因不良事件(AEs)所致停药。安慰剂组和mirikizumab治疗组之间的严重不良事件(SAE)发生率和治疗期间发生的不良事件(TEAE)的发生率相似,在诱导阶段或维持阶段无明显剂量关系。研究期间不存在死亡。表9-表11中显示诱导阶段、维持阶段和扩展研究阶段的AE概览。

[0433] 表9:不良事件概览-诱导阶段

	PBO IV Q4W (N = 63)	Miri IV Q4W 50 mg* (N = 63)	Miri IV Q4W 200 mg* (N = 62)	Miri IV Q4W 600 mg (N = 60)	Miri 总 计 (n = 185)	总计 (n = 248)	p-值 a Miri 总 计与 PBO
[0434]	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
患者人数							
死亡 ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	>0.999
SAEs	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (5.0)	5 (2.7)	7 (2.8)	>0.999
因 AE 而停止参与研究	3 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (1.6)	6 (2.4)	0.173
TEAEs	32 (50.8)	36 (57.1)	32 (51.6)	32 (53.3)	100 (54.1)	132 (53.2)	0.664
[0435]							
与以下有关的 TEAE 研究者决定的研究 治疗 ^d	10 (15.9)	12 (19.0)	7 (11.3)	11 (18.3)	30 (16.2)	40 (16.1)	>0.999

[0436] 缩略语:AE=不良事件;IV=静脉内;Miri=mirikizumab;n=每个事件类型具有至少1例不良事件的患者人数;N=安全性群体中的患者人数;PBO=安慰剂;Q4W=每4周;SAE=严重不良事件;TEAE=治疗期间发生的不良事件;vs=相对于。

[0437] ^a使用Fisher精确检验进行组间比较。不进行重复度修正。

[0438] ^b可以在超过1类别中计数患者。

[0439] ^c死亡也作为SAE和因AE停药纳入。

[0440] ^d纳入如研究者所判定的认定与研究治疗有关的事件。

[0441] *总计73%的50-mg组患者和44%的200-mg组患者在第12周之前接受基于暴露的剂量调整,分别产生100mg和250mg的Miri平均剂量。

[0442] 表10:不良事件概览-维持阶段

	PBO SC Q4W (N = 13)	200 mg Miri SC Q4W (N = 47)	200 mg Miri SC Q12W (N = 45)	Miri 总 计 (N = 92)	总计 (N = 105)	p-值 a Miri Q4W 与 Miri Q12W
患者人数	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
[0443] 死亡 ^c	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	>0.999
SAEs	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (2.2)	2 (1.9)	>0.999
因 AE 而停止参与研究	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	>0.999
TEAEs	7 (53.8)	29 (61.7)	21 (46.7)	50 (54.3)	57 (54.3)	0.209
与以下有关的 TEAE 研究者决定的研究治疗 ^d	3 (23.1)	15 (31.9)	3 (6.7)	18 (19.6)	21 (20.0)	0.003

[0444] 缩略语:AE=不良事件;Miri=mirikizumab;n=每个事件类型具有至少1例不良事件的患者人数;N=安全性群体中的患者人数;PBO=安慰剂;Q4W=每4周;Q12W=每12周;SAE=严重不良事件;SC=皮下;TEAE=治疗期间发生的不良事件;vs=相对于。

[0445] ^a使用Fisher精确检验进行组间比较。不进行重复度修正。

[0446] ^b可以在超过1类别中计数患者。

[0447] ^c死亡也作为SAE和因AE停药纳入。

[0448] ^d纳入如研究者所判定的认定与研究治疗有关的事件。

[0449] 表11:不良事件概览-延长诱导和延长维持

	扩展 开放标签 600 mg Miri IV Q4W (N = 32)	扩展 开放标签 1000 mg Miri IV Q12W (N = 95)	扩展 开放标签 200 mg Miri SC Q4W (N = 44)
患者人数	n (%)	n (%)	n (%)
[0450] 死亡 ^b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs	1 (3.1)	5 (5.3)	1 (2.3)
因 AE 而停止参与研究	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
TEAEs	17 (53.1)	38 (40.0)	23 (52.3)
依据研究者与研究治疗有关的 TEAE	4 (12.5)	9 (9.5)	2 (4.5)

[0451] 缩略语:AE=不良事件;IV=静脉内;Miri=mirikizumab;n=每个事件类型具有至少1例不良事件的患者人数;N=安全性群体中的患者人数;Q4W=每4周;Q12W=每12周;SAE=严重不良事件;SC=皮下;TEAE=治疗期间发生的不良事件。

[0452] ^a可以在超过1类别中计数患者。

[0453] ^b死亡也作为SAE和因AE停药纳入。

[0454] ^c纳入如研究者所判定的认定与研究治疗有关的事件。

[0455] 结果:药代动力学(PK)和暴露/反应建模

[0456] i) 群体PK分析总结

[0457] 在诱导阶段、维持阶段和延长阶段期间总计2828份血清mirikizumab浓度样品取自229位患者并且用于PK分析。使用群体PK方法分析浓度数据。发现采用SC维持剂量一级吸收的二室模型最佳地描述mirikizumab的PK。估计的常见群体清除率是0.023L/hr(估计值的SD为2.8%(SEE)),并且表观清除率的患者间随机变异性是32%(CV)。估计的SC生物利

用率是42%。

[0458] 中央室分布容积与室外周分布容积和室间清除率的估计常见群体值分别是3.5L、1.4L和0.0064L/hr。总计303份样品(9%)低于mirikizumab测定法的定量下限(100ng/mL)。排除这些样品与PK建模中的标准插补或条件性估计模型比较,并且对估计的PK参数影响不明显。

[0459] 图1显示使用PK模型估计的个体患者清除率值连同参考线所计算的mirikizumab平均血清浓度,所述参考线表示将在何处预计300-mg IV固定剂量的中位平均浓度。

[0460] 群体PK模型用来评价以下协变量的影响:年龄、性别、BMI、体重、族裔、剂量水平、吸烟状态、注射部位、既往生物用药状态、基线白蛋白、随时间改变的白蛋白、基线CRP、基线粪便钙防卫蛋白、基线MMS、基线RB分项分值、疾病程度、免疫原性(ADA+/-、TE-ADA+/-、ADA滴度、中和性ADA+/-)。发现具有统计显著影响的唯一因素为随时间改变的白蛋白对清除率和体重对中央室容积分布。

[0461] ii) 维持期间观测的浓度的总结

[0462] 在200-mg mirikizumab SC Q4W组中,首份样品于首剂后2至10天采集,并且全部后续样品在给药之前收集并且因此代表谷浓度。Q4W方案产生维持阶段期间始终如一的谷浓度。这些谷浓度类似于诱导阶段中第12周时200-mg mirikizumab IV诱导组内观察到的谷浓度。

[0463] 在200-mg mirikizumab SC Q12W组中,首份样品也于首剂后2至10天采集,并且后续样品在给药后4、8或12周收集。在第24周、第48周和72周采集的样品于给药之前取得并且代表谷浓度。这个给药组中的大部分患者具有低于定量限(BQL)的谷浓度。基于各次给药之间的长时间间隔,预计到这点。SC Q12W方案产生比Q4W方案更为间歇的浓度特征。

[0464] iii) 观测的暴露-反应数据总结

[0465] 图2显示每个诱导组中相对于平均浓度中位数的观测临床反应、临床缓解、内窥镜下应答和对症反应。暴露量以剂量成比例方式增加。已标出终点的平均暴露量-反应关系遵循相同的总体模式,比率在安慰剂组与50-mg组之间和在50-mg组与200-mg组之间升高,但随后比率在200-mg组与600-mg组之间降低。

[0466] 图3和图4显示个体患者平均浓度或第12周观测浓度,依据患者是否实现临床反应或缓解来分组。这些曲线显示相比未实现这些终点的那些患者,在实现反应或缓解的患者中存在明显的个体患者浓度重叠。曲线还显示,600-mg组中观察到的较低疗效不归因于一些患者中的低暴露量,因为50-mg队列和200-mg队列中的患者按类似于或低于600-mg组中最低个体患者的暴露量实现了临床反应和缓解。在600-mg组中具有三分位数1和三分位数2中第12周最低观测浓度在未实现缓解的患者中类似于50-mg组和200-mg组中实现缓解的患者的浓度。

[0467] iv) 基于模型的分析总结

[0468] 使用MMS探索暴露量和疗效之间的关系。对MMS的直接评估提供了暴露量-疗效关系的分辨率,因为如与二元临床反应和缓解终点相比,它是具有更多层级的指标。通过评价从基线至第12周的MMS变化,评价MMS,并且将具有最大MMS距基线下降的患者解读为已经实现最佳疗效。该模型中评价以下协变量:基线白蛋白、基线CRP、基线粪便钙防卫蛋白、既往生物药治疗状态、疾病程度、基线MMS、基线SF分项分值、基线RB分项分值、基线ES、吸烟状

态、体重和患者是否有过基于暴露量的剂量调整。

[0469] mirikizumab暴露量和第12周时MMS降低之间的关系表明,低于300mg的剂量可以导致疗效降低并且300mg剂量将产生91%采用mirikizumab时可能的最大效果。另外,预期300mg剂量产生这样的中位平均浓度,其覆盖该研究中200-mg队列内观察到的大部分个体患者暴露量(参见图5)。

[0470] 在维持阶段中,如与产生更间歇的浓度特征的Q12W方案相比,随Q4W剂量方案观察到更一致的浓度特征。Q4W方案还产生与200-mg诱导组中产生的实现最佳疗效的第12周谷浓度相似的谷浓度。在第52周实现临床反应或临床缓解的患者还倾向于具有更高的维持浓度。这些结果表明,200-mg SC Q4W方案比200-mg Q12W方案更可能提供更好的维持疗效。

[0471] 实施例2:临床研究

[0472] A部分

[0473] 概览

[0474] 该研究是一项多中心、随机分配、双盲、平行组、安慰剂对照研究,旨在与安慰剂相比,历经12周诱导阶段评价mirikizumab的安全性和疗效。研究群体包括对UC的皮质类固醇或免疫调节剂疗法反应不充分、丧失反应或不耐受(这项研究中称作“经历常规治疗失败”)的中等至重度活动性UC患者和对UC的生物药疗法反应不充分、丧失反应或不耐受(这项研究中称作“经历生物药治疗失败”)的那些患者。截止第12周完成A部分的患者将在A部分内部完成治疗后随访或有资格参与B部分。

[0475] 在第12周评估之前停止治疗的患者或那些不能或不是愿意参与B部分的患者将在其最后访视后16周完成治疗后随访。该研究包括一个多达最长28天的筛选阶段和一个12周设盲静脉内疗法阶段。

[0476] 目标

[0477] 主要目标是检验以下假设:在中度至重度活动性溃疡性结肠炎(UC)患者中,mirikizumab在第12周诱导临床缓解方面优于安慰剂。

[0478] 次要目标包括以下:

[0479] • 与安慰剂相比,评价mirikizumab治疗在第12周诱导临床反应的疗效;

[0480] • 与安慰剂相比,评价mirikizumab治疗在第12周诱导内窥镜下缓解的疗效;

[0481] • 与安慰剂相比,评价mirikizumab治疗在第4周和第12周诱导对症缓解的疗效;

[0482] • 与安慰剂相比,评价mirikizumab治疗在第12周在经历生物药治疗失败的群体中诱导临床反应的疗效;和

[0483] • 评价至对症反应的时间和至对症缓解的时间。

[0484] 使用MMS,定义终点。集中读取内镜检查。在第12周还确定内窥镜下痊愈率。终点定义如下:

[0485] • 临床缓解:已经实现以下MMS分项分值:直肠出血(RB)分项分值为0,排便频率(SF)分项分值为0或1(伴随 ≥ 1 分距基线下降),和内窥镜分项分值(ES)为0或1(排除脆性)。

[0486] • 临床反应:已经实现9分Mayo分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30\%$,伴随RB分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1。

[0487] • 内窥镜下缓解:已经实现Mayo ES为0。

[0488] • 内窥镜下痊愈:已经实现Mayo ES为0或1。

- [0489] • 对症缓解:SF=0、或SF=1伴随距基线下降 ≥ 1 分,和RB=0。
- [0490] • 对症反应:复合SF和RB距基线下降至少30%。
- [0491] 方法
- [0492] 该研究包括一个筛选阶段和一个12周设盲静脉内诱导阶段。
- [0493] a) 筛选阶段
- [0494] 在基线访视之前 ≤ 28 天,对患者评价研究合格性。在基线访视,满足合格性标准的患者同等地随机分配至4个诱导治疗组的1个组。
- [0495] 符合资格的患者是初始筛选时年龄18-80岁的男性或女性患者。患者必须具有:
- [0496] i) 基线(第0周)之前持续时间 ≥ 3 个月的既定诊断UC,后者包括内窥镜下UC证据和支持UC诊断的组织病理学报告;
- [0497] ii) 如改良Mayo评分(MMS)为4至9伴内窥镜分项分值(ES) ≥ 2 所定义的中度至重度活动性UC,内窥镜检查在基线之前10天内进行;
- [0498] iii) UC延伸临近直肠的证据(直肠乙状结肠接界的远端,距肛门边缘大约10-15cm存在)。
- [0499] iv) 如下记录:
- [0500] a) 在基线之前12个月内监测结肠镜检查(根据本地标准进行):
- [0501] -全结肠炎持续时间 > 8 年的患者,或
- [0502] -左侧结肠炎持续时间 > 12 年的患者,或
- [0503] -原发性硬化性胆管炎患者。
- [0504] 或
- [0505] b) 在a)未进行最近结直肠癌监测(根据本地标准进行)的患者中。根据研究者的决定,可以进行结肠镜检查(而非柔性乙状结肠镜检查)作为该研究的筛选内窥镜检查。在原始记录中没有可用结肠镜检查报告的患者将在筛选时接受结肠镜检查。
- [0506] 患者可以正在接受治疗剂量的以下药物:
- [0507] (a) 口服5-ASA化合物:如果开具的剂量已经在基线之前稳定至少两周;
- [0508] (b) 口服皮质类固醇疗法(泼尼松 ≤ 20 mg/天或等同量,或布地奈德缓释片剂9mg/天[布地奈德MMX]):如果开具的剂量已经在筛选内窥镜检查之前稳定至少2周;或
- [0509] (c) AZA,6-MP和甲氨蝶呤:如果这些免疫调节剂已经在筛选内窥镜检查之前至少8周按稳定剂量开具。
- [0510] b) 诱导阶段
- [0511] 该研究包括在12周诱导阶段期间比较mirikizumab与安慰剂的静脉内施用:
- | 治疗组 | 说明 |
|------------------------|-----------------------------|
| [0512] Mirikizumab剂量组1 | 300 mg作为静脉输注给予(第0周、第4周、第8周) |
| 对照 | 安慰剂作为静脉输注给予(第0周、第4周、第8周) |
- [0513] Mirikizumab或安慰剂的静脉输注将经历至少30分钟进行。
- [0514] 主要终点是在第12周的临床缓解(mirikizumab对比安慰剂)。临床缓解基于MMS。
- [0515] MMS和从评估Mayo评分导出的复合SF和RB评分用来确定主要和次要终点。
- [0516] B部分
- [0517] 概览

[0518] B部分是一项评价200mg mirikizumab Q4W SC维持第40周时治疗反应的安全性和疗效(即,与A部分(52周连续治疗)组合)的多中心、随机分配、双盲、安慰剂对照的、平行组研究。研究群体包括完成A部分的中等至重度活动性UC患者。A部分包括对UC的常规(非生物药)疗法反应不充分、丧失反应或不耐受(“经历常规治疗失败”)的患者和对UC的生物药疗法反应不充分、丧失反应或不耐受(“经历生物药治疗失败”)的那些患者。

[0519] A部分期间采用设盲mirikizumab治疗时实现临床反应的患者按2:1随机分配接受设盲的200mg mirikizumab Q4W SC或设盲的安慰剂。在其诱导研究对设盲安慰剂有反应的患者在B部分中仍接受设盲安慰剂。如果患者丧失反应,将300mg mirikizumab Q4W静脉内(IV)开放标签拯救疗法施用3剂。

[0520] A部分期间采用设盲mirikizumab或设盲安慰剂时未实现临床反应的患者接受施用3剂300mg mirikizumab Q4W IV开放标签延长诱导疗法。实现延迟临床反应(使用诱导研究基线限定)的患者接受开放标签200mg mirikizumab Q4W SC。在A部分的第12周未实现临床反应的延长诱导研究非反应者停药。

[0521] 目标

[0522] 主要目标是检验以下假设:在采用mirikizumab被诱导成有临床缓解的患者当中,mirikizumab在维持第40周时(第52周连续治疗)临床缓解方面优于安慰剂。这包括确定A部分中处于第12周时临床缓解和处于第40周时临床缓解(即,存在持久临床缓解)的患者的比例。

[0523] 次要目标包括以下:

[0524] • 与安慰剂相比,评价mirikizumab在采用mirikizumab被诱导成有临床反应的患者当中实现第40周时临床缓解的疗效。

[0525] • 与安慰剂相比,评价mirikizumab在采用mirikizumab被诱导成有临床反应的患者当中实现第40周内内镜下缓解的疗效。

[0526] • 与安慰剂相比,评价mirikizumab在采用mirikizumab被诱导成有临床反应且在诱导基线时接受皮质类固醇类的患者当中实现无手术下免用皮质类固醇缓解的疗效。

[0527] • 在生物药剂已经对其失效或造成不耐受的中的患者亚组中,评价采用mirikizumab被诱导成有临床反应的患者当中第40周时临床缓解的疗效。

[0528] • 在生物药剂已经对其失效或造成不耐受的中的患者亚组中,评价采用mirikizumab被诱导成有临床反应的患者当中第40周内内镜下缓解的疗效。

[0529] • 在生物药剂已经对其失效或造成不耐受的中的患者亚组中,评价采用mirikizumab被诱导成有临床缓解的患者当中第40周时临床缓解的疗效。

[0530] • 与安慰剂相比,评价mirikizumab在采用mirikizumab被诱导成有临床缓解且在诱导基线时接受皮质类固醇类的患者当中实现无手术下免用皮质类固醇缓解的疗效。

[0531] 使用MMS,定义终点。集中读取内镜检查。在第52周还确定内镜下痊愈率。终点定义如下:

[0532] • 临床缓解:已经实现以下MMS分项分值:直肠出血(RB)分项分值为0,排便频率(SF)分项分值为0或1(伴随1分距基线下降),和内镜下缓解分项分值(ES)为0或1(排除脆性)。

[0533] • 临床反应:已经实现9分Mayo分项分值下降 ≥ 2 分和距基线下降 $\geq 30\%$,伴随RB分项分值下降 ≥ 1 或RB分项分值为0或1。

- [0534] • 内窥镜下缓解:已经实现Mayo ES为0。
- [0535] • 内窥镜下痊愈:已经实现Mayo ES为0或1。
- [0536] • 对症缓解:SF=0、或SF=1伴随距基线下降 ≥ 1 分,和RB=0。
- [0537] • 对症反应:复合SF和RB距基线下降至少30%。
- [0538] • 无手术下免用皮质类固醇缓解定义为:
- [0539] -临床缓解;和
- [0540] -在评估之前不使用皮质类固醇 ≥ 12 周
- [0541] 方法
- [0542] 患者群体
- [0543] 完成A部分和符合合格性要求的中等至重度活动性UC患者入选于该研究中。该研究入选在A部分中采用设盲mirikizumab或安慰剂给药时实现临床反应或临床缓解的患者以及在A部分期间采用设盲mirikizumab或安慰剂时未实现临床反应的患者。
- [0544] 治疗分配
- [0545] 维持研究治疗分配取决于患者是否在A部分响应于研究药物给药及他们是否在该研究期间如下出现丧失反应(LOR):
- [0546] i) 来自A部分的Mirikizumab反应者
- [0547] A部分中采用设盲mirikizumab治疗时实现临床反应的患者按2:1比率随机分配接受设盲的200mg mirikizumab Q4W SC或设盲的安慰剂SC Q4W(随机撤药)。基于经历生物药治疗失败状态(是或否)、诱导缓解状态(是或否)、皮质类固醇使用情况(是或否)和地区(北美洲/欧洲/其他),将随机分配分层以实现组间可比性。对于B部分的剩余部分,患者将继续接受随机化分组情况,除非他们形成次生LOR。
- [0548] 反应丧失(LOR)定义为:
- [0549] -合并的SF+RB评分距B部分基线增加 ≥ 2 分;
- [0550] -在连续2次访视时合并的SF+RB评分 ≥ 4 (间隔 ≥ 7 天、并且同时确认阴性艰难梭菌检验);和
- [0551] -依据集中读取的内窥镜分项分值(ES)为2或3所确认
- [0552] 根据剂量方案继续SC给药直至内窥镜检查确定LOR是否得到证实。如果在第12周或其之后,基于内窥镜检查证实LOR(和艰难梭菌粪便毒素检验为阴性),则用开放标签300mg mirikizumab Q4W IV对患者拯救治疗3剂。
- [0553] 如果从最近SC剂量起 ≥ 7 天,一旦依据集中读取的内窥镜检查确认LOR,就可以施用第一IV拯救剂量。后续剂量将每4周给予,总共3剂。
- [0554] 如果内窥镜检查未确认次生LOR,患者继续接受SC研究药物给药,维持计划内给药间隔。如果继续研究药物给药,则在第40周提前终止访视(ETV)或计划外访视(UV)进行附加的内镜检查。
- [0555] 考虑按照研究者的观点,在完成LOR拯救疗法后(在第一IV拯救剂量后12周)收到临床获益的患者入选长期扩展研究C部分以接受进一步SC给药。
- [0556] 一旦启用LOR IV拯救疗法,则B部分中进一步SC给药不可用。
- [0557] ii) 来自A部分的安慰剂反应者
- [0558] 在A部分采用设盲安慰剂时实现临床反应的患者继续在维持研究的剩余部分接受

设盲安慰剂。Q4W施用安慰剂SC注射剂以维持研究设盲。如果在第12周或其之后,基于内窥镜检查证实LOR(和艰难梭菌粪便毒素检验为阴性),则用开放标签mirikizumab 300mg Q4W IV对患者拯救治疗3剂。相同的LOR评估和程序应当如对来自A部分的mirikizumab反应者所述那样进行。

[0559] iii) 来自A部分的Mirikizumab和安慰剂非反应者

[0560] A部分中未对设盲mirikizumab或设盲安慰剂实现临床反应的患者在第0周、第4周和第8周接受300mg mirikizumab IV开放标签延长诱导疗法并且在第12周接受内窥镜检查。

[0561] 在第12周采用延长的mirikizumab诱导疗法时实现延迟临床反应(与诱导研究基线相比)的患者随后接受开放标签200mg mirikizumab Q4W SC,始于第12周。患者继续接受这个剂量方案并且在第40周经历内窥镜检查。

[0562] 考虑按照研究者的观点收到临床获益的患者入选长期扩展研究C部分以接受进一步SC给药。

[0563] 与诱导基线相比,在第12周末对mirikizumab IV延长型诱导疗法实现临床反应的患者停用研究药物并且接受提前终止研究药物程序,包括治疗后随访。

[0564] iv) 治疗后随访阶段

[0565] 患者将接受最长16周治疗后随访阶段:

[0566] -IV施用末剂时停用研究药物的患者在治疗结束访视后4周和16周返回治疗后随访。

[0567] -SC施用末剂时停用研究药物的患者在治疗结束访视后4周和12周返回治疗后随访。

[0568] -随后进入长期扩展研究C部分的患者不需要完成治疗后随访阶段。

[0569] C部分

[0570] 概览

[0571] C部分是一项在已经参与首用者mirikizumab UC研究(包括但不限于实施例1和B部分中所述的研究)的中度至重度活动性UC患者中评价mirikizumab的疗效和安全性的单组、门诊患者、开放标签、多中心、长期扩展研究。

[0572] 目标

[0573] 主要目标是评价mirikizumab的长期疗效。次要目标是评价长期mirikizumab疗法对组织学缓解(粘膜痊愈)的影响。

[0574] 方法

[0575] 来自实施例1研究和B部分的患者有资格入选C部分。

[0576] 患者群体

[0577] 实施例1研究是一项在中度至重度UC患者中研究mirikizumab的疗效和安全性的随机分配、双盲、安慰剂对照研究。该研究组成如下:一个12周双盲诱导阶段,后接一个维持阶段(至多到144周)或延长阶段(12周延长诱导,直至132周延长维持),持续至多总计156周。有资格考虑入选C部分的研究患者包括以下者:

[0578] • 在研究结束/提前终止访视时完成维持阶段第52周内窥镜检查访视及评估的患者,或

[0579] • 在研究结束/提前终止访视时完成延长阶段第40周内窥镜检查访视及评估的患者。

[0580] 在其最后实施例1研究访视时,患者可以正在接受设盲的mirikizumab 200mg SC Q4W、设盲的mirikizumab 200mg SC Q12W、设盲的安慰剂SC Q4W或揭盲的(开放标签)mirikizumab 200mg SC Q4W。在实施例1研究中其最后访视时接受设盲安慰剂SC的患者将在C部分首次接受mirikizumab。

[0581] B部分是一项在完成12周诱导治疗的中度至重度活动性UC患者中评价SC Q4W施用的200mg mirikizumab维持第40周(连续治疗第52周)时治疗反应的疗效和安全性的随机分配、双盲、安慰剂对照的研究。

[0582] 有资格考虑入选AMAP的研究患者包括以下者:

[0583] • 接受设盲SC mirikizumab疗法或安慰剂疗法时完成第40周访视,同时B部分期间未出现反应丧失(LOR)的患者

[0584] • 对IV mirikizumab重新诱导有反应后,接受开放标签SC mirikizumab时完成第40周访视的患者,

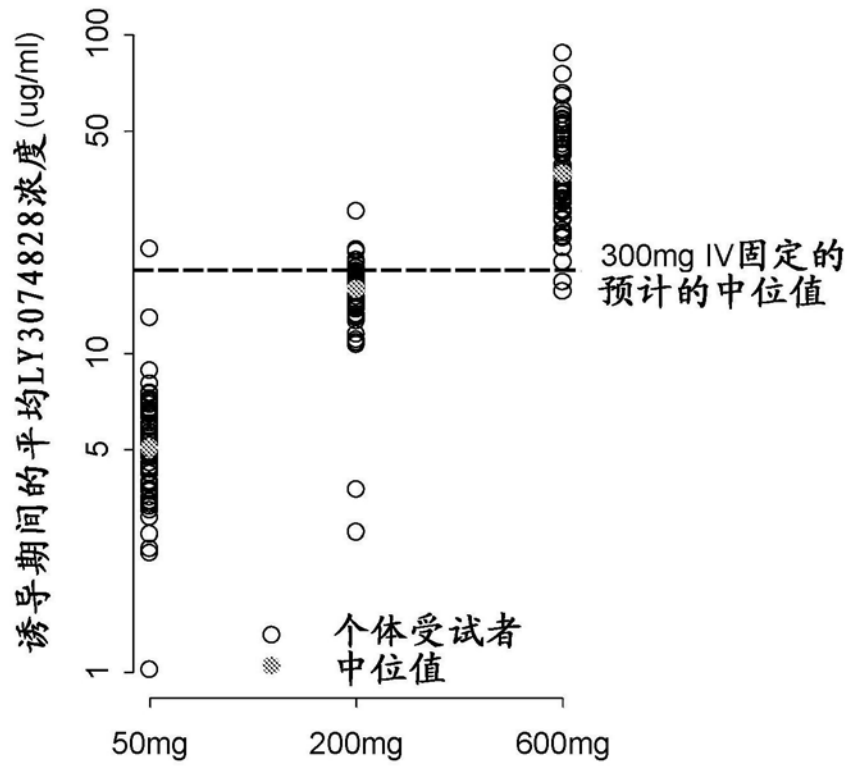
[0585] • 在因LOR接受IV拯救后完成B部分提前终止访视和并且在其最后B部分访视时具有临床获益的患者,

[0586] 患者可以正在接受设盲的mirikizumab 200mg SC Q4W、设盲的安慰剂SC Q4W、开放标签(揭盲)mirikizumab 300mg IV或开放标签mirikizumab 200mg SC Q4W。在B部分中其最后访视时接受设盲安慰剂SC的患者将在C部分首次接受mirikizumab。

[0587] 研究治疗

[0588] 每4周皮下施用Mirikizumab 200mg。在C部分患者接受开放标签mirikizumab,无论他们在参与起源研究结束时是否正在接受设盲或揭盲(开放标签)的mirikizumab或设盲的安慰剂。在C部分期间mirikizumab拯救不可用。

[0589] 在C部分的第52周(第1年)、第100周(第2年)和第160周(第3年)进行内窥镜检查。首用者研究中进行的最后内窥镜检查可以用作C部分的基线。在C部分第0周的8个月内尚未进行过内窥镜检查的C部分患者在第0周接受内窥镜检查。全结肠炎持续时间>8年、左侧结肠炎持续时间>12年或患原发性硬化性胆管炎的患者需要针对UC相关异型增生和恶性肿瘤的结直肠癌监测结肠镜检查。具有结直肠癌家族史、个人结直肠癌风险升高史、年龄>50岁,或具有其他已知风险因素的患者还需要结肠镜检查以监视结直肠癌。

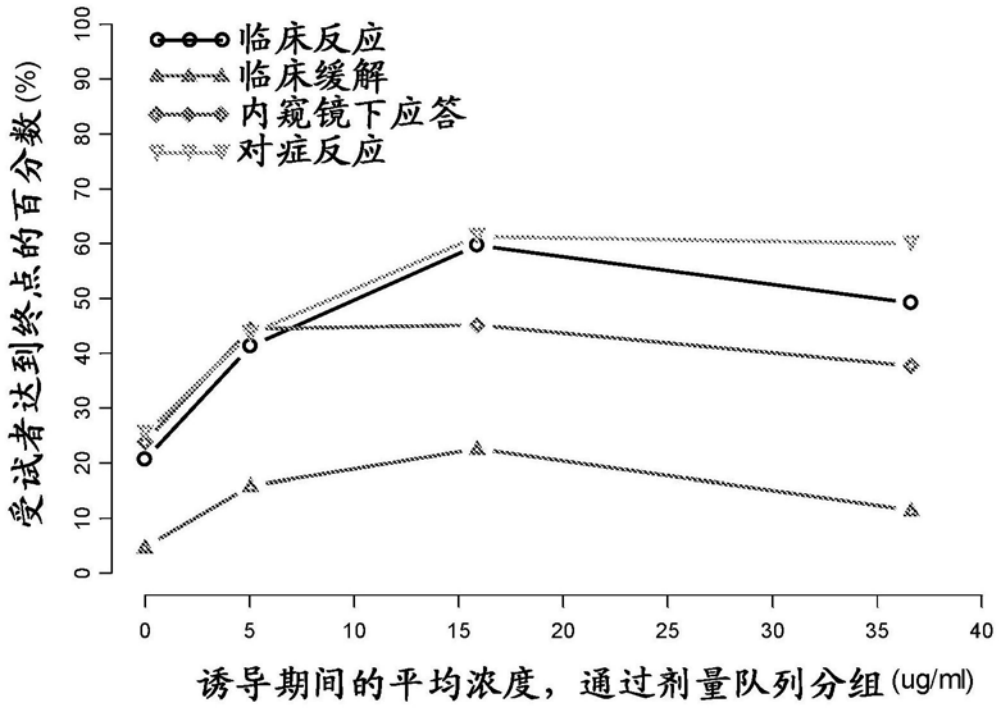


缩略语：IV = 静脉内。

注：虚线表示预期300 mg固定IV剂量的中位平均浓度。
诱导期间50 mg队列和200 mg队列中的总体平均剂量
分别是100 mg和250 mg。

群体PK模型估计的mirikizumab平均血清浓度

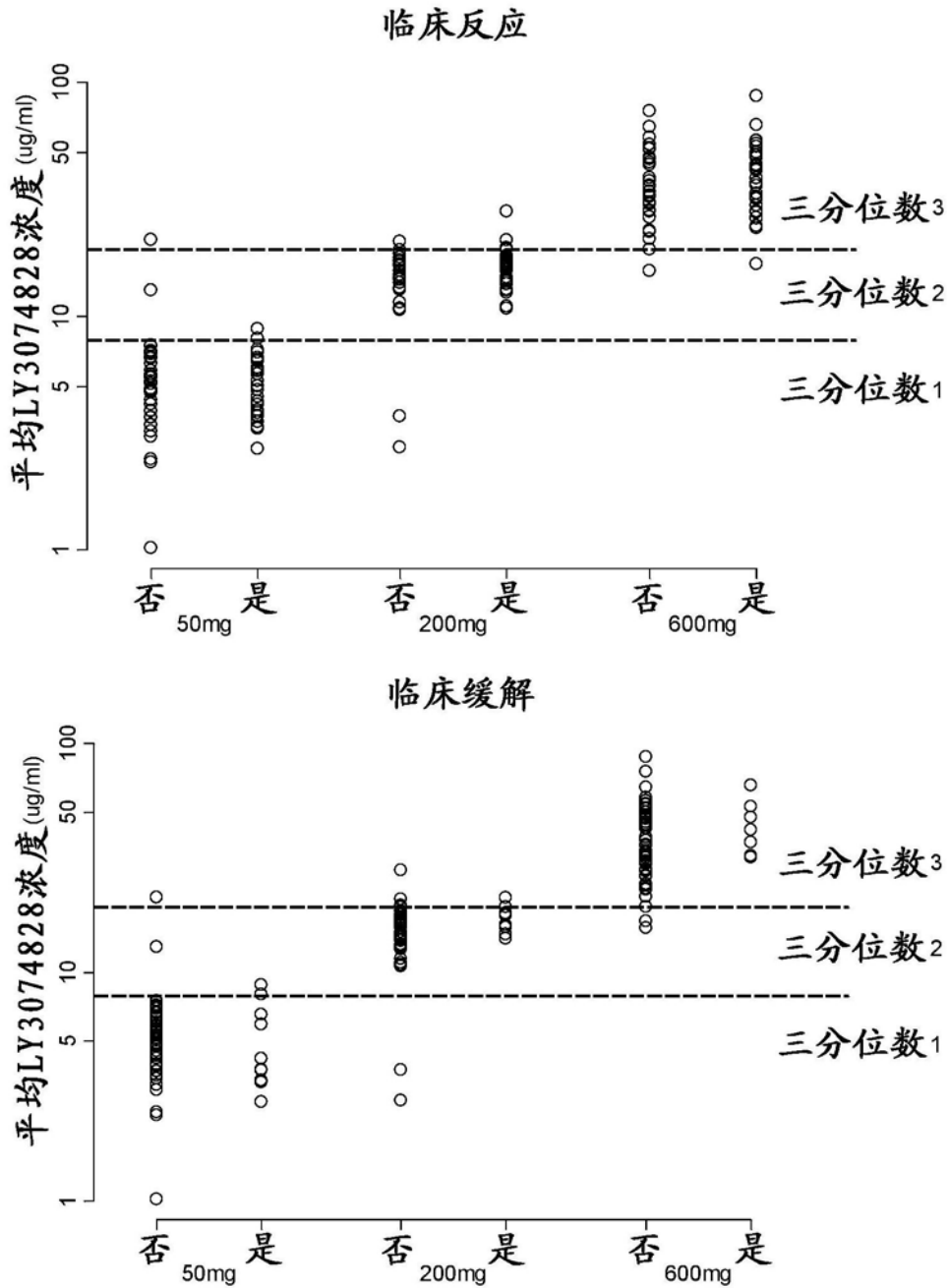
图1



注：浓度点从左至右是安慰剂组、50 mg组、200 mg组和600 mg组中PK模型估计的平均浓度的中位值处

每个剂量组中相对于mirikizumab平均浓度而言，目的诱导终点在第12周时的比率

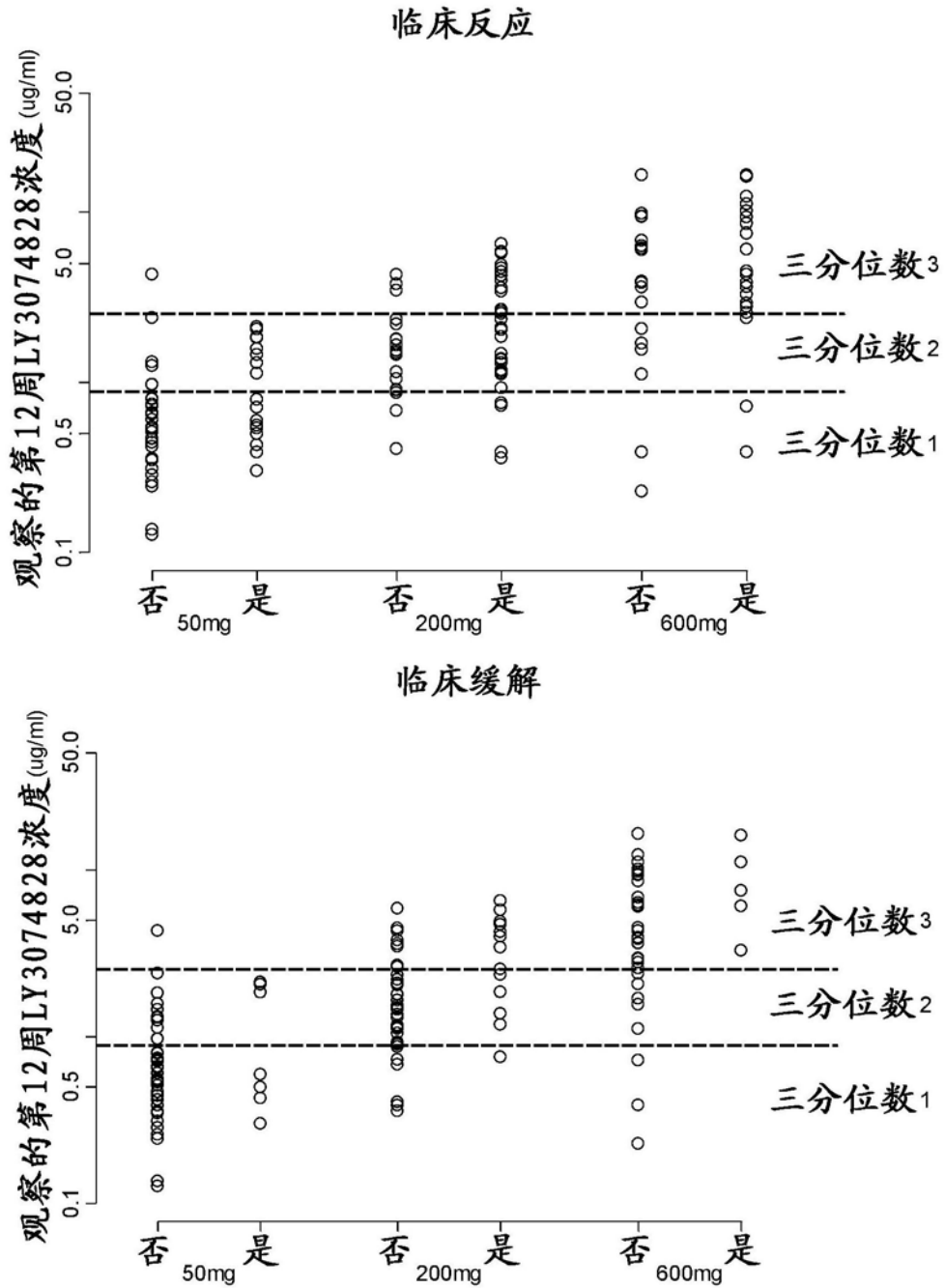
图2



注：标有三分位数1、2和3的区域是接受LY3074828 (mirikizumab) 的全部患者的模型估计平均浓度的三分位数。诱导期间50 mg组和200 mg组中的总体平均剂量分别是100 mg和250 mg。

基于临床反应(上半小图)或临床缓解(下半小图)状态的患者中诱导期间模型估计的mirikizumab平均浓度

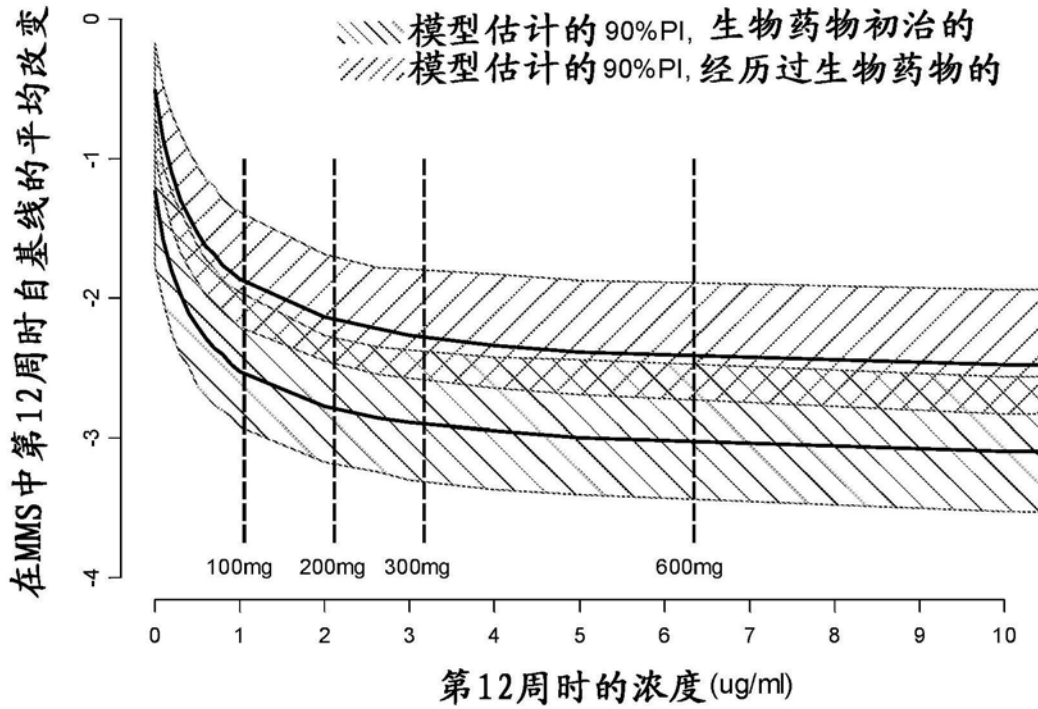
图3



注：标有三分位数1、2和3的区域是接受LY3074828 (mirikizumab) 的全部患者第12周的观察浓度的三分位数。诱导期间50 mg组和200 mg组中的总体平均剂量分别是100 mg和250 mg。

基于临床反应(上半小图)或临床缓解(下半小图)状态的患者中诱导期间观察的第12周mirikizumab浓度

图4



缩略语: PI = 预测间隔; Bio Naive = 生物药物初治的 ;
Bio Experienced = 经历过生物药物的。
注: 预测间隔基于各自用N = 500对生物药物初治的
患者和经历过生物药物的患者模拟500次重复试验。
垂直虚线代表Q4W施用的固定IV剂量的中位预期第12周浓度。

相对于第12周mirikizumab浓度,
模型模拟的第12周时改良Mayo评分变化

图5