



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114401742 B

(45) 授权公告日 2024.05.24

(21) 申请号 202080064158.9

A61K 31/167 (2006.01)

(22) 申请日 2020.09.10

A61P 25/00 (2006.01)

G07K 16/28 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114401742 A

(56) 对比文件

(43) 申请公布日 2022.04.26

CN 104684553 A, 2015.06.03

CN 106573014 A, 2017.04.19

(30) 优先权数据

CN 109641965 A, 2019.04.16

19196789.2 2019.09.11 EP

US 2010158903 A1, 2010.06.24

20154736.1 2020.01.30 EP

AMIT BAR-OR ET AL. "Subcutaneous

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.10

ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study". NEUROLOGY. 2018, 第90卷 (第20期), e1805-e1814.

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/075332 2020.09.10

Novartis. "A randomized, double-blind,

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/048280 EN 2021.03.18

ouble-dummy parallel-group study comparing the efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis". Clinical Trial Protocol. 2018, 1-86.

(73) 专利权人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔

L KAPPOS ET AL. "Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: baseline characteristics of two pivota phase 3 trials (ASCLEPIOS land ASCLEPIOS =I) P965". MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL. 2018, 第24卷 (第2期), 526-527.

(72) 发明人 K·拉马纳坦 D·A·赫林
M·巴格 M·梅尔施海姆克
M·齐恩 R·平吉力

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100
专利代理师 杨昀 余颖

审查员 邢维玲

(51) Int. Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

权利要求书2页 说明书20页 附图2页

(54) 发明名称
通过转换疗法治疗RMS

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗或预防复发型多发性硬化症的抗-CD20单克隆抗体奥法木单抗, 其中奥法木单抗用于已经用奥法木单抗以外的疾病修正疗法治疗过的患者。

1. 奥法木单抗在制备用于在复发型多发性硬化症患者中治疗或预防因用奥法木单抗以外的疾病修正疗法治疗而发展出的突破性疾病的药物中的用途,其中,所述突破性疾病为:

在过去一年中至少有一次有记录的复发或在过去两年中有两次复发,
在过去12个月内MRI扫描上存在至少一个Gd+病灶,和/或
在过去12个月内存在新增或扩大的T2病灶。

2. 如权利要求1所述的用途,其中所述患者有至多1或2或3种疾病修正疗法的治疗史。

3. 如权利要求1所述的用途,其中在第一次给予奥法木单抗之前,给予所述疾病修正疗法持续至少6个月。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中早期的所述疾病修正疗法的药物选自醋酸格拉替雷、富马酸二甲酯(DMF)、达克珠单抗、芬戈莫德、那他珠单抗和拉喹莫德。

5. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中早期的所述疾病修正疗法的药物是口服给予的。

6. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中早期的所述疾病修正疗法的药物选自特立氟胺、富马酸二甲酯和芬戈莫德。

7. 如权利要求6所述的用途,其中:

- (a) 早期的所述疾病修正疗法的药物是芬戈莫德;
- (b) 早期的所述疾病修正疗法是富马酸二甲酯。

8. 如权利要求7所述的用途,其中芬戈莫德以0.5 mg的日剂量给予。

9. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中早期的所述疾病修正疗法的药物选自:那他珠单抗、利妥昔单抗、奥瑞珠单抗、阿仑单抗、达克珠单抗和醋酸格拉替雷。

10. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中早期的所述疾病修正疗法为静脉内抗-CD20疗法。

11. 如权利要求10所述的用途,其中,

(a) 所述患者先前已经接受了至少2个连续疗程的静脉内奥瑞珠单抗或利妥昔单抗治疗;

(b) 最后一剂在奥法木单抗给药前4-9个月给予;和/或

(c) 奥法木单抗经皮下给予。

12. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述患者在第一次给予奥法木单抗之前的一个月内神经病学稳定。

13. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述患者在第一次给予奥法木单抗之前的EDSS评分为1-4。

14. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中奥法木单抗在复发后给予。

15. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中奥法木单抗在检测到至少一个Gd+病灶之后给予。

16. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中奥法木单抗在检测到新增或扩大的T2病灶之后给予。

17. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述早期疾病修正疗法在奥法木单抗给药开始之前中止。

18. 如权利要求17所述的用途,其中所述早期疾病修正疗法的中止导致反弹。
19. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中在所述早期疾病修正疗法中所用药物的半衰期在患者中达到之前,开始给予奥法木单抗。
20. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中奥法木单抗给药开始于1天至3周的洗脱期之后。
21. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中奥法木单抗给药在无洗脱期的情况下开始。
22. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中如果所述早期疾病修正治疗没有充分减少丘脑体积的损失,给予奥法木单抗。
23. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中奥法木单抗减少所述丘脑体积的损失。
24. 如权利要求23所述的用途,其中奥法木单抗减少所述丘脑体积的损失低于每年0.65%。
25. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中如果所述早期疾病修正治疗没有充分实现MSIS-29评分的降低,给予奥法木单抗。
26. 如权利要求25所述的用途,其中所述早期疾病修正治疗降低所述MSIS-29评分小于2.5。
27. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中奥法木单抗以每4周10-30 mg的剂量给予。
28. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中奥法木单抗以每4周20 mg的剂量给予。
29. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中奥法木单抗经皮下给予。
30. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中奥法木单抗以负荷剂量给予。
31. 如权利要求30所述的用途,其中作为负荷剂量,20 mg奥法木单抗在第0周、第1周和第2周给予。
32. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中奥法木单抗不以负荷剂量给予。
33. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中复发型多发性硬化症选自复发缓解型多发性硬化症(RRMS)、继发进展型多发性硬化症(SPMS)和临床孤立综合征。
34. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中预先用药在给予第一剂奥法木单抗之前给予所述患者。
35. 如权利要求34所述的用途,其中所述预先用药包括对乙酰氨基酚、抗组胺药和/或类固醇。
36. 如权利要求34所述的用途,其中所述预先用药在奥法木单抗注射前30-60分钟给予。
37. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中在第一剂奥法木单抗之前,未给予预先用药。
38. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中避免反弹或复发疾病活动。

通过转换疗法治疗RMS

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗或预防复发型多发性硬化症的抗-CD20单克隆抗体奥法木单抗(ofatumumab),其中奥法木单抗用于已经用奥法木单抗以外的疾病修正疗法(disease-modifying therapy)治疗过的患者。

背景技术

[0002] 多发性硬化症(MS)是一种慢性、免疫介导的中枢神经系统疾病,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。尽管无法治愈该疾病,但可以使用多种疾病修正疗法(DMT),其通常减缓疾病进展。

[0003] DMT包括给予疾病修正药物(disease-modifying drug)(DMD)。批准用于治疗MS的药物的示例有醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、克拉屈滨(cladribine)、芬戈莫德(fingolimod)、那他珠单抗(natalizumab)、特立氟胺(teriflunomide)、米托蒽醌(mitoxantrone)或富马酸二甲酯(dimethyl fumarate)(DMF)。

[0004] 虽然这些DMT通常会显著降低复发率和MRI疾病活动(disease activity),从而延缓残疾恶化的时间,但这些DMT各自均普遍与(严重的)不良事件相关联。例如,那他珠单抗可能导致致命的机会性感染(即进展型多灶性白质脑病或PML)的风险增加。芬戈莫德可能与S1P-相关的安全风险相关联,例如治疗开始时的缓慢性心律失常、黄斑水肿、高血压和肝转氨酶升高。

[0005] 鉴于用于治疗MS的现有药物具有相关风险,仍然需要鉴定降低、最小化或克服这些风险的方法。特别是仍然需要解决当患者中止早期治疗时(例如当患者从早期疾病修正疗法(DMT)(例如芬戈莫德或DMF)转变(transition)为另一种DMT时)出现的这些和其他风险。

[0006] 这是因为多发性硬化症(MS)的治疗可能跨越数十年,因此,经常需要改变治疗计划以适应不断变化的情况。转换药物或完全中止免疫调节剂可能会使患者容易复发或疾病进展。在一些情况下,撤药后,临床上和在MRI上会发现严重的MS疾病活动。当该疾病活动与治疗开始前观察到的模式不成比例时,据称患者经历了反弹。

[0007] 计划妊娠是DMT中止的常见原因。在动物研究中,DMT已与出生缺陷相关联,因此建议在受孕前停用芬戈莫德。

[0008] 一些已获批的MS药物与反弹有关,即在撤出超过患者DMT前基线的DMT后严重的疾病再激活。例如,人们讨论了那他珠单抗和芬戈莫德的反弹问题(Barry B.等.:芬戈莫德反弹:临床经验和管理的综述(Fingolimod Rebound:A Review of the Clinical Experience and Management Considerations.)Neurol Ther(2019)8:241-250)。因此,需要降低、最小化或克服中止DMT(例如那他珠单抗或芬戈莫德)后反弹的风险。

[0009] 此外,已经在用DMT(例如芬戈莫德)治疗下出现突破性疾病(breakthrough disease)的患者中报道了反弹,因此需要改进突破性疾病患者的治疗策略。

[0010] 因此,位于本发明下的问题是为需要优化治疗的MS患者提供改进的治疗策略。例

如,MS为复发缓解型MS (relapsing-remitting MS) (RRMS),待优化的治疗为DMT。优化治疗的原因可能包括不良反应、治疗失败、突破性疾病、疾病进展、合并症、生命周期事件(如妊娠和哺乳)和/或不断演变的患者偏好。

[0011] 因此,治疗的任何中断或改变,例如转换疗法时,会使患有活动性MS的患者容易复发。

[0012] 治疗中断或改变的原因包括不良反应、治疗失败、疾病进展、合并症、生命周期事件(如妊娠和哺乳)和不断演变的患者偏好。由于已经报道了类似于免疫重建炎症综合征(IRIS)的暴发性MS反弹事件伴随着MS治疗撤出,对临床医生而言,了解使患者处于严重疾病再激活风险的那些情况是很重要的。

[0013] 因此,如果治疗被中断或改变,则需要减少或最小化这种易损性(vulnerability)。

[0014] 尽管存在上述已知需求,但尚无DMT之间成功转变的可靠循证建议。需要考虑从具有免疫作用的药物(例如芬戈莫德或DMF)转换时的附加免疫系统效应的风险,并与反弹或复发疾病活动的风险进行平衡。

[0015] 在本领域中,已经提出将用利妥昔单抗或奥瑞珠单抗进行的B细胞耗竭作为管理DMT停用后复发和反弹的治疗策略。特别地,利妥昔单抗被提出作为管理芬戈莫德停用后反弹的治疗策略。然而,在Hatcher等发表的一系列文章中,一病例在利妥昔单抗输注后1天表现出临床恶化(Hatcher等,多发性硬化症患者停用芬戈莫德治疗后的反弹综合征(Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment), JAMA Neurol. 2016; 73 (7) : 790-4.)。另外两个病例表现出持续的Gd-增强病灶,尽管使用类固醇和利妥昔单抗治疗。

[0016] 在另一份报告中,注意到在芬戈莫德停用后患反弹疾病的两名患者在开始使用奥瑞珠单抗1周后出现临床恶化和新的Gd-增强MRI病灶(Schmidt S, Schulten T., 芬戈莫德停用后用奥瑞珠单抗治疗出现严重反弹并伴有偶发性短暂加重:两例报告(Severe rebound after cessation of fingolimod treated with ocrelizumab with coincidental transient aggravation: report of two cases.) Ther Adv Neurol Disord. 2019; 12: 1-6.)。尽管在芬戈莫德撤出后3个多月后免疫重建,但是两名患者在给予奥瑞珠单抗后表现出显著的扩展残疾状态量表(Expanded Disability Status Scale) (EDSS) 进展。这在图1中的一位患者身上显示。

[0017] 患有高度活动性RRMS的两位患者在芬戈莫德治疗下均表现出突破性疾病,需要优化治疗,并随后在芬戈莫德停用后出现严重反弹的临床和MRI特征。早在芬戈莫德中止后4-6周,两名患者的反弹就发生了。Schmidt和Schulten提出反弹可以通过被困于次级淋巴器官中的TH17 T细胞的释放侵入中枢神经系统来解释。药效动力学数据显示在治疗停用后数天淋巴细胞计数开始快速恢复。由于奥瑞珠单抗耗竭前B细胞(pre-B cell)以及成熟和记忆B细胞,它会破坏B细胞传输的调节信号。例如,B细胞产生致病性Th1和Th17细胞的调节性IL-10抑制分化并分泌IL-35、14、15,这是最近发现的在自身免疫攻击期间至关重要的调节性细胞因子。调节性B细胞也分泌TGF- β 。鉴于某些B细胞亚群的调节功能,似乎合理的是即使在芬戈莫德治疗停用之后数周从外周免疫系统去除这些B细胞也可能促使两名患者的继发性恶化。

[0018] 因此,考虑到现有技术,B细胞耗竭尚未成为用于管理DMT(例如那他珠单抗或芬戈莫德)停用后复发和反弹的有希望的途径。

[0019] 发明概述

[0020] 尽管在现有技术中没有这种教导,但本发明出人意料地提供了通过给予另一种B细胞耗竭剂来有效地降低疾病再激活、复发和反弹风险的治疗策略。

[0021] 具体地,完全出人意料地发现,用奥法木单抗进行B细胞耗竭提供了强大且有效的治疗策略以管理DMT(例如那他珠单抗或芬戈莫德)停用后的严重复发和反弹。当奥法木单抗治疗在0-6个月内开始时,这种治疗策略最高效。

[0022] 如上所述,需要降低、最小化或克服中止DMT(例如那他珠单抗或芬戈莫德)后反弹的风险。本发明出人意料地满足了该需求。

[0023] 尽管那他珠单抗和芬戈莫德的作用模式不同,但是那他珠单抗和芬戈莫德共有的“抗迁移(anti-trafficking)”策略减少了淋巴细胞进入CNS,这可能有助于解释为什么这些药物停药后可能会出现反弹现象。虽然需要进一步研究,但是芬戈莫德拥有比简单的抗迁移功能更复杂的作用模式,可能会增加有益过程,同时防止免疫系统内的不利过程。例如,在外周血CD4+细胞中信使RNA表达的小型分析研究中,芬戈莫德治疗与890个不同基因的转录水平改变有关。这些基因中有许多影响抑制炎症和的自身免疫的细胞因子分泌、Toll-样受体表达以及可能涉及T细胞功能的细胞粘附分子。令人惊讶的是,已经发现奥法木单抗减少了所述反弹现象,虽然它似乎不直接影响那些被认为导致反弹的过程。

[0024] 出乎意料的是,在用芬戈莫德或另一种不同于奥法木单抗的DMT的有突破性疾病活动的患者中,奥法木单抗有可能减少反弹的风险。

[0025] 不囿于理论,据信奥法木单抗赦免(spare)调节信号(例如由B细胞传输的),甚至可能是调节T或B细胞本身(的亚群)。其证于:Theil等,2019,成像质谱流式和单细胞基因组学揭示了奥法木单抗治疗后食蟹猴B细胞群的差异性耗竭和再生(Imaging Mass Cytometry and Single-Cell Genomics Reveal Differential Depletion and Repletion of B-Cell Populations Following Ofatumumab Treatment in Cynomolgus Monkeys.)Frontiers in Immunology(2019),卷10:1-11。因此,在停用DMT治疗(如芬戈莫德治疗)后给予奥法木单抗显著降低继发性恶化(如突破性疾病活动后的反弹)的风险是合理的。

[0026] 综上所述,DMT中止(例如芬戈莫德中止)后的反弹可能因开始使用另一种DMT(如奥瑞珠单抗)治疗而加重。因此,依次应用强效免疫调节和免疫抑制药物有潜在的隐患和不良后果。特别地,奥瑞珠单抗可能会在芬戈莫德停用后使反弹恢复复杂化。因此,完全预料不到的是,奥法木单抗不会导致这种并发症,或至少显著降低其风险。

[0027] 实验性芬戈莫德撤出导致淋巴细胞性S1P1受体过度表达,导致淋巴细胞从淋巴结排出,复发病状的严重程度增加。芬戈莫德撤出也可能导致星形细胞S1P1过度表达和下游的炎症反应,可能由NF- κ B激活和炎症细胞因子释放和一氧化氮所介导。由于S1P和/或其受体的过度表达也可能在突破性疾病的病因中起作用,奥法木单抗同时适合治疗突破性疾病和复发综合征(例如因反弹现象而发生的那些)是合理的。

[0028] 此外,完全出乎意料的是,用奥法木单抗进行B-细胞耗竭提供了一种有效的策略以避免孕妇或妊娠前DMT治疗的不良风险。

[0029] 因此,本发明的主题为用于治疗或预防复发型多发性硬化症的奥法木单抗,其中奥法木单抗用于已经用奥法木单抗以外的疾病修正疗法(DMT)治疗过的患者。DMT如下定义。下文说明的所有优选实施方式也适用于本发明的使用。

[0030] 本发明的另一个主题是治疗或预防复发型多发性硬化症的方法,其中该方法包括向患有复发型多发性硬化症的患者给予奥法木单抗,所述患者已接受奥法木单抗以外的疾病修正疗法。下文说明的所有优选实施方式也适用于本发明的方法。

[0031] 本发明的另一个主题为用于生产用于治疗或预防复发型多发性硬化症的药物的奥法木单抗,其中该药物用于已经用奥法木单抗以外的疾病修正疗法治疗过的患者。下文说明的所有优选实施方式也适用于本发明的该主题。

具体实施方式

[0032] 在一个优选的实施方式中,除奥法木单抗以外的疾病修正疗法是早期DMT。这意味着,在一个优选实施方式中,患者从早期DMT转换为奥法木单抗。换言之,本发明涉及用于治疗或预防复发型多发性硬化症的奥法木单抗,其中奥法木单抗用于从疾病修正疗法转变的患者。

[0033] 在本发明的实施方式中,不向患有活动性HBV感染的患者给予奥法木单抗。

[0034] 在本发明的一个优选实施方式中,在开始奥法木单抗给药之前中止除奥法木单抗以外的疾病修正疗法。

[0035] 在本发明的一个优选实施方式中,在除奥法木单抗以外的疾病修正疗法中所用药物的半衰期在患者中到达之前,开始给予奥法木单抗。

[0036] 在本发明的一个优选实施方式中,在早期DMT(例如醋酸格拉替雷、奥瑞珠单抗、克拉屈滨、芬戈莫德、那他珠单抗、特立氟胺、米托蒽醌或富马酸二甲酯())中止之后立即开始奥法木单抗治疗。在本文中,立即意指在早期DMT(例如醋酸格拉替雷、奥瑞珠单抗、克拉屈滨、芬戈莫德、那他珠单抗、特立氟胺、米托蒽醌或富马酸二甲酯)中止之后一周,优选三天,更优选两天,更优选一天,最优选在12小时内。

[0037] 在本发明的另一个实施方式中,在早期DMT(例如醋酸格拉替雷、奥瑞珠单抗、克拉屈滨、芬戈莫德、那他珠单抗、特立氟胺、米托蒽醌或富马酸二甲酯)中止之前开始奥法木单抗治疗。例如,早期DMT可以持续,直到给予负荷剂量方案的奥法木单抗。负荷剂量方案可包括在剂量方案的第1天、第7天和第14天皮下(s.c.)注射20mg奥法木单抗;或者,负荷剂量方案可包括在剂量方案的第0天、第7天和第14天皮下注射20mg奥法木单抗。

[0038] 奥法木单抗疗法和早期DMT(例如醋酸格拉替雷、奥瑞珠单抗、克拉屈滨、芬戈莫德、那他珠单抗、特立氟胺、米托蒽醌或富马酸二甲酯)可以平行进行。也就是说,奥法木单抗给药是在早期DMT的给药停止之前开始的。例如,所述疗法可以平行进行1天、3天、1周、2周或1个月。

[0039] 在本发明的实施方式中,当除奥法木单抗以外的疾病修正疗法(例如早期的DMT)已经失疗时,开始奥法木单抗治疗。例如,早期DMT中所用的药物可能被洗脱。优选地,药物是DMD。因此,奥法木单抗治疗可以在早期DMT的药物(例如DMD)被洗脱时开始。在这种情况下,早期DMT是第一DMT,而奥法木单抗是第二DMT。在优选的实施方式中,如果在中止第一DMT之前,直到已经给予最后一剂第一DMT药物时,药物的半衰期已经消逝了25%,优选

50%，更优选75%，甚至更优选85%，最优选95%，那么第一DMT的药物就被认为是被洗脱。

[0040] 在替代性实施方式中，如果在患者的样品（如血液或血清）中仅能检测到作为第一DMT药物的最后一剂的30%、优选20%、更优选10%、甚至更优选5%、最优选2.5%或更少的量，则认为第一DMT的药物被洗脱。在一个特别优选的实施方式中，所述量可以用 $C_{\text{最大值}}$ 代替，即，在第一DMT中止之前，第一DMT药物最后一剂给予之后，该第一DMT药物在血清中达到的最大（或峰值）血清浓度。

[0041] 在本发明的实施方式中，奥法木单抗治疗在停止早期疾病修正疗法（如芬戈莫德）后0-6个月内，更优选1-5个月内，更优选2-4个月内，甚至更优选在第三个月内开始。更具体地，奥法木单抗治疗可以在停止早期DMT（如芬戈莫德）后4-16周，更优选5-15周，更优选6-14周，更优选7-13周，更优选8-12周，更优选9-11周，更优选约10周开始。替代性地，奥法木单抗治疗可以在停止早期DMT（如芬戈莫德）后10周前，更优选9周前，更优选8周前，更优选7周前，更优选6周前，更优选5周前，更优选4周前开始。

[0042] 或者，奥法木单抗治疗在早期DMT停用后3-18周，更优选4-17周，更优选5-16周，更优选6-15周，更优选7-14周，更优选8-13周，更优选9-12周，更优选10-11周，更优选约10.5周开始。

[0043] 在本发明的一个优选实施方式中，奥法木单抗给药在无洗脱期的情况下开始。

[0044] 在本发明的一个优选实施方式中，患者已经用除奥法木单抗以外的疾病修正疗法治疗了至少6个月，更优选至少7个月，更优选至少8个月，更优选至少9个月，更优选至少10个月，更优选至少11个月，更优选至少12个月。患者可能已经用除奥法木单抗以外的DMT治疗例如长达10年、长达8年、长达6年、长达4年或长达2年。

[0045] 在一个特别优选的实施方式中，根据本发明使用奥法木单抗预防或减少反弹。反弹如下定义。反弹可在停止其他疾病修正疗法（例如芬戈莫德）后0-6个月内，或1-5个月内，或2-4个月内，甚至更优选第三个月内表现出来。更具体地，反弹可能在停止其他疾病修正疗法（例如芬戈莫德）后4-16周，或5-15周，或6-14周，或7-13周，或8-12周，或9-11周，或约10周表现出来。或者，反弹可以在停用其他或早期疾病修正疗法（例如芬戈莫德）后3-18周，或4-17周，或5-16周，或6-15周，或7-14周，或8-13周，或9-12周，或10-11周，更优选约10.5周表现出来。

[0046] 在本发明的一个优选实施方式中，除奥法木单抗以外的疾病修正疗法缺乏功效。例如，如果正在接受疾病修正疗法（DMT）的患者出现疾病活动的迹象，如复发或病灶，则存在缺乏功效。缺乏功效可以被定义为没有停止或没有适当地减缓疾病的进展。换言之，本发明涉及使用奥法木单抗来治疗对早期DMT无反应者。

[0047] 在一个优选的实施方式中，奥法木单抗被给予对DMT治疗（例如抗-CD20治疗）反应不佳（suboptimal response）的患者。在一个优选的实施方式中，反应不佳发生在过去6个月内。在一个优选的实施方式中，反应不佳可能以复发、 ≥ 2 个活动性钆增强[Gd+]病灶、任何新增/扩大的T2病灶和/或临床恶化为表征。

[0048] 在本发明的一个优选实施方式中，在检测到至少一个Gd+病灶后给予奥法木单抗。术语Gd+病灶如下定义。

[0049] 在本发明的一个优选实施方式中，在检测到新的或扩大的T2病灶后给予奥法木单抗。术语T2病灶如下所述。

[0050] 在本发明的实施方式中,患者因接受其他疾病修正疗法(例如因接受早期DMT)的治疗而出现突破性疾病。在本发明的另一个实施方式中,避免了疾病活动的反弹或复发。

[0051] 通常,突破性疾病由一个或多个临床报告的复发或一个或多个MRI活动的迹象来证明,其中MRI活动包括Gd+增强和/或新增或扩大的T2病灶。请参考下文给出的突破性疾病的定义。

[0052] 突破性疾病可在停止其他疾病修正疗法(例如芬戈莫德)前0-6个月内,或1-5个月内,或2-4个月内,甚至更优选第三个月内表现出来。更具体地,突破性疾病可能在停止其他疾病修正疗法(例如芬戈莫德)前4-16周,或5-15周,或6-14周,或7-13周,或8-12周,或9-11周,或约10周表现出来。或者,突破性疾病可以在停用其他疾病修正疗法(例如芬戈莫德)前3-18周,或4-17周,或5-16周,或6-15周,或7-14周,或8-13周,或9-12周,或10-11周,更优选约10.5周表现出来。

[0053] 在本发明的替代性优选实施方式中,患者缺乏对于其他或早期疾病修正疗法的耐受性。因此,在优选的实施方式中,奥法木单抗被给予由于不良事件中止早期DMT的患者。

[0054] 优选地,缺乏耐受性与不良事件(例如头痛、头晕、恶心、感染(如带状疱疹)、黄斑水肿、输注相关反应或复发性感染)的存在有关。

[0055] 在本发明的实施方式中,患者具有除奥法木单抗以外的一种、两种或三种疾病修正疗法的治疗史。

[0056] 术语“两种或三种疾病修正疗法”优选指两种或三种不同的药物。

[0057] 在本发明的一个优选实施方式中,患者在第一次给予奥法木单抗之前的一个月神经病学稳定。术语“神经病学稳定”如下定义。

[0058] 在本发明的一个优选实施方式中,奥法木单抗在复发(也可以称为“急性复发”)后给予。术语复发如下定义。

[0059] 此外,丘脑体积可以作为与神经变性(neurodegeneration)相关的标志物。据Azevedo等报道,丘脑萎缩出现在疾病早期,反映了MS病理学的几个方面,包括灰质损伤,并与肢体障碍和认知障碍密切相关。因此,丘脑体积已被提议作为与MS神经变性特征相关的潜在有吸引力的MRI指标。Azevedo等发现与健康对照(HC)相比,MS对象的丘脑体积显著更快减少,估计MS对象每年下降-0.71%(95%置信区间[CI]=-0.77%至-0.64%),HC每年-0.28%(95%CI=-0.58%至0.02%)(差异 $p=0.007$)。在整个MS病程和MS临床亚型中,下降率是一致的,参见“多发性硬化症中的丘脑萎缩:整个疾病中神经变性的磁共振成像标记物(Thalamic Atrophy in Multiple Sclerosis:A Magnetic Resonance Imaging Marker of Neurodegeneration throughout Disease)”,Ann Neurol.2018年2月;83(2):223-234.doi:10.1002/ana.25150。

[0060] 在本发明中,意外地发现给予奥法木单抗导致丘脑体积损失的有利减少。参考下文实验部分。

[0061] 因此,在本发明的一个优选实施方式中,当早期疾病修正治疗没有充分减少丘脑体积的损失时,给予奥法木单抗。与未治疗的基线相比,减少丘脑体积的损失小于30%或小于25%或小于20%可以被认为是没有充分减少。在这方面,未治疗的基线损失可被认为是每年0.71%。

[0062] 例如,如果给予早期疾病修正治疗没有将丘脑体积损失减少到每年0.70%以下或

每年0.65%以下或每年0.60%以下,则可以给予奥法木单抗。或者,如果给予早期疾病修正治疗没有将丘脑体积损失减少到24个月内1.40%以下或1.3%以下或1.2%以下,则可以给予奥法木单抗。

[0063] 在这方面,本发明的另一个主题是用于治疗或预防复发型多发性硬化症的奥法木单抗,其中奥法木单抗减少丘脑体积的损失,优选地低于每年0.70%或低于每年0.65%或低于每年0.60%。例如,损失可以减少到每年0.30%至0.70%或每年0.40%至0.65%或每年0.45%至0.60%。或者,本发明涉及用于治疗或预防复发型多发性硬化症的奥法木单抗,其中奥法木单抗减少丘脑体积的损失,在24个月内低于1.40%或低于1.3%或低于1.2%。例如,损失可以减少到24个月内0.6%至1.40%或0.8%至1.3%或0.9%至1.2%。

[0064] MSIS-29(定义见下文)是一种临床上有用且科学合理的从患者角度衡量MS影响的测量方法,适用于临床研究和流行病学研究。它被认为是一种可靠、有效和响应式的PRO(患者报告的结局指标(Patient Reported Outcomes))测量,补充其他疾病严重程度指标以改进我们对MS影响的理解。

[0065] 在本发明中,意外地发现给予奥法木单抗导致如下定义的MS影响量表(impact scale)MSIS-29的有利降低。参考下文实验部分。

[0066] 因此,在本发明的一个优选实施方式中,当早期疾病修正治疗下MSIS-29评分的降低没有充分实现时,给予奥法木单抗。MSIS-29评分降低小于2.5或小于2.0或小于1.5可以被视为没有充分降低。

[0067] 例如,如果给予早期疾病修正治疗没有使MSIS-29评分在24个月内降低1.5或2.0或2.5,则可以给予奥法木单抗。

[0068] 在这方面,本发明的另一个主题是用于治疗或预防复发型多发性硬化症的奥法木单抗,其中奥法木单抗降低了MSIS-29评分。优选地,奥法木单抗在24个月内将MSIS-29评分降低至少1.5,更优选至少2.0,还更优选至少2.5。降低可能高达3.0或3.5或4.0。

[0069] 在本发明的一个优选实施方式中,患者在首次给予奥法木单抗之前具有1至4的EDSS评分。EDSS是指扩展残疾状态量表(Expanded Disability Status Scale),定义如下。

[0070] 在优选的实施方式中,无论体重、性别、年龄、种族或基线B细胞计数如何,都可以给予奥法木单抗。例如,优选体重为60kg的35岁女性接受与体重90kg的50岁男性相同的剂量。具体地,体重、性别、年龄、种族或基线B细胞计数对奥法木单抗的药代动力学无具有临床意义的影响。

[0071] 在优选的实施方式中,将奥法木单抗给予由于副作用(例如严重的输注相关反应或复发性感染)而中止早期DMT(如抗-CD20治疗)的患者。

[0072] 通常,术语DMT在本领域中是已知的并且定义如下。对于本发明,合适的DMT的示例是用以下药物的治疗:特立氟胺、来氟米特、富马酸二甲酯、芬戈莫德、那他珠单抗、利妥昔单抗、奥瑞珠单抗、阿仑单抗、达克珠单抗、醋酸格拉替雷(glatirameracetate)和拉喹莫德。

[0073] 在本发明的优选实施方式中,口服给予除奥法木单抗以外的疾病修正疗法。合适的DMT的示例是特立氟胺、来氟米特、拉喹莫德、富马酸二甲酯和芬戈莫德。

[0074] 在本发明的特别优选实施方式中,除奥法木单抗以外的疾病修正疗法是芬戈莫德。优选地,芬戈莫德以每天一次0.5mg的剂量给药。在一个替代性实施方式中,芬戈莫德以

0.1mg至2.5mg的日剂量给药,例如0.25mg。

[0075] 在本发明的特别优选实施方式中,除奥法木单抗以外的疾病修正疗法是富马酸二甲酯(DMF)。优选地,DMF以120mg至480mg的日剂量给药,特别是480mg。

[0076] 在本发明的特别优选实施方式中,除奥法木单抗以外的疾病修正疗法是拉喹莫德。优选地,拉喹莫德以0.2至1.0mg的日剂量给药,优选0.6mg。

[0077] 在本发明的特别优选实施方式中,除奥法木单抗以外的疾病修正疗法是特立氟胺。优选地,特立氟胺以6至18mg的日剂量给药,优选14mg。

[0078] 在本发明的优选实施方式中,通过注射给予除奥法木单抗以外的疾病修正疗法。合适的DMT的示例是那他珠单抗、利妥昔单抗、奥瑞珠单抗、阿仑单抗、达克珠单抗和醋酸格拉替雷。

[0079] 在本发明的优选实施方式中,除奥法木单抗以外的疾病修正疗法是那他珠单抗。优选地,那他珠单抗每4周通过静脉内注射给药,剂量为100至500mg,优选300mg。

[0080] 在本发明的优选实施方式中,除奥法木单抗以外的疾病修正疗法是达克珠单抗。优选地,达克珠单抗每月一次皮下注射给药,剂量为50至250mg,优选150mg。

[0081] 在本发明的优选实施方式中,除奥法木单抗以外的疾病修正疗法是醋酸格拉替雷。优选地,醋酸格拉替雷以20mg/mL的剂量通过皮下注射每天一次的方案给药,或以40mg/mL的剂量通过皮下注射每周3次给药。

[0082] 在本发明的优选实施方式中,除奥法木单抗以外的疾病修正疗法是利妥昔单抗。优选地,利妥昔单抗以每6-12个月500或1,000mg的剂量给药,特别是静脉内给药。

[0083] 在本发明的优选实施方式中,除奥法木单抗以外的疾病修正疗法是奥瑞珠单抗。优选地,奥瑞珠单抗以每6个月600mg的剂量给药,特别是静脉内给药。

[0084] 优选地,患者先前已经接受了至少2个(例如2-5个)连续疗程的静脉内奥瑞珠单抗或利妥昔单抗治疗。可以给予最后一剂,例如在奥法木单抗给药前4-9个月。

[0085] 根据本发明,奥法木单抗在从静脉内抗-CD20治疗转变的RMS患者中保持了功效。

[0086] 在优选的实施方式中,奥法木单抗被给予过去6个月对抗-CD20治疗反应不佳(例如复发、 ≥ 2 个活动性钆增强[Gd+]病灶、任何新增/扩大的T2病灶、临床恶化)的患者和/或因不良事件(例如严重输注相关反应或复发性感染)而中止抗-CD20治疗的患者。

[0087] 在本发明的优选实施方式中,除奥法木单抗以外的疾病修正疗法是阿仑单抗。优选地,阿仑单抗以12mg/天的剂量给药,以静脉输注的方式给药。

[0088] 在本发明的优选实施方式中,奥法木单抗以每4周10-30mg的剂量给药,优选每4周20mg。优选地,奥法木单抗通过皮下注射(s.c.)给药。

[0089] 在本发明的优选实施方式中,奥法木单抗以负荷剂量给药。术语负荷剂量如下定义。在优选的实施方式中,给予3个负荷剂量。优选在开始奥法木单抗治疗之后的第0周和第1周和第2周中。这意味着,第0周的第一次负荷剂量构成了治疗的开始。在替代性优选的实施方式中,在开始奥法木单抗治疗后的第1天,以及第5-9天,优选第7天,以及第12-16天,优选第14天,给予三个负荷剂量。这意味着,第1天的第一次负荷剂量构成了治疗的开始。

[0090] 在本发明的优选实施方式中,负荷剂量为10-30mg,优选20mg奥法木单抗。

[0091] 优选的奥法木单抗的剂量为:

[0092] • 初始剂量20mg,在第0、1和2周通过皮下注射,然后

[0093] • 后续剂量20mg,从第4周开始每月一次通过皮下注射。

[0094] 如果错过了奥法木单抗的注射,优选尽快给药,不要等到下一次计划给药时再给药。后续剂量应按推荐的间隔给予。

[0095] 在本发明的替代性实施方式中,奥法木单抗不以负荷剂量给药。

[0096] 在本发明的优选实施方式中,在给予第一剂奥法木单抗之前,给予患者预先用药 (premedication)。优选地,该预先用药包括对乙酰氨基酚、抗组胺药和/或类固醇。甲基强的松龙 (methylprednisolone) 可以是优选的类固醇。100mg静脉内注射 (iv) 可以是优选的剂量。优选地,在奥法木单抗注射前30至60分钟给予预先用药。

[0097] 在特别优选的实施方式中,在第一剂奥法木单抗之前不给予预先用药。

[0098] 在本发明的优选实施方式中,给予奥法木单抗以治疗复发型多发性硬化症 (MS), 包括临床孤立综合征 (clinically isolated syndrome)、复发缓解型疾病 (relapsing-remitting disease) 和活动性继发进展型疾病 (active secondary progressive disease), 优选在成人中。

[0099] 在本发明的优选实施方式中,复发型多发性硬化症选自复发缓解型多发性硬化症 (relapsing remitting multiple sclerosis) (RRMS) 和继发进展型多发性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis) (SPMS), 特别是RRMS。下文定义了这些术语。

[0100] 在本发明的替代性实施方式中,待治疗的患者不符合以下一个或多个标准:

[0101] • 被诊断为患有无疾病活动的继发进展型多发性硬化症或原发进展型多发性硬化症

[0102] • 符合视神经脊髓炎 (neuromyelitis optica) 的标准

[0103] • 处于哺乳期

[0104] • 患有除多发性硬化症以外的活动性、慢性免疫系统疾病或患有免疫缺陷综合症

[0105] • 具有符合进展型多灶性白质脑病 (PML) 的神经病学发现或证实的PML

[0106] • 患有活动性全身感染或获得性免疫缺陷综合征,或在筛查时人类免疫缺陷病毒抗体检测为阳性

[0107] • 有患有或发展出肝炎、梅毒或结核病的风险

[0108] • 在治疗开始前的2个月内接受过任何活疫苗或减毒活疫苗。

[0109] 优选地,奥法木单抗是胃肠外给药,例如表皮、静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眼内、心脏内、皮内、腹膜内、肌腱内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下 (subcapsular)、蛛网膜下、脊柱内、颅内、胸腔内、硬膜外和胸骨内注射和输注。优选的给药途径是皮下注射。

[0110] 在本发明的实施方式中,根据常规程序将奥法木单抗组合物配制成适于向人类静脉内给药的药物组合物。静脉内给予的组合物通常是溶于无菌等渗水性缓冲液的溶液。在合适的情况下,该组合物还可以包括增溶剂和局部麻醉剂 (例如利多卡因 (lignocaine)) 以减轻注射部位的疼痛。通常,这些组分可以单独提供或者也可以以单位剂型混合在一起,例如,密封容器如安瓿或药囊中干燥的冻干粉末或无水浓缩物,指明活性剂的量。

[0111] 通过输液给予该组合物时,可用含有无菌药物级水或盐水的输液瓶分配该组合物。

[0112] 通过注射给予该组合物时,可提供无菌注射用水或盐水的安瓿,以便在给药前与药物成分混合。

[0113] 在一个实施方式中,奥法木单抗的制剂可以根据WO 2009/009407中公开的制剂配制。

[0114] 在一个实施方式中,奥法木单抗配制成抗体制剂,其中奥法木单抗以约20-300mg/mL、50-300mg/mL、100-300mg/mL、150-300mg/mL、200-300mg/mL或250-300mg/mL的量存在,优选50mg/mL。

[0115] 在一个实施方式中,奥法木单抗配制成抗体制剂,其中该制剂包含10-100mM乙酸钠、25-100mM氯化钠、0.5-5%精氨酸游离碱、0.02-0.2mM EDTA、0.01-0.2%聚山梨酸酯80 (polysorbate 80)、并调节至pH 5.0-7.0。优选地,奥法木单抗制剂包含50mM乙酸钠、51mM氯化钠、1%精氨酸游离碱、0.05mMEDTA、0.02%聚山梨酸酯80,并调节至pH 5.5。

[0116] 在一个实施方式中,奥法木单抗制剂在预充式注射器或自动注射器中提供。优选使用用于皮下注射给药的预充式自动注射器。

[0117] 在优选的实施方式中,奥法木单抗注射液是用于皮下使用的无菌、不含防腐剂的溶液。优选地,每个20mg/0.4mL预装笔或预装注射器递送0.4mL溶液。优选地,每0.4mL含有20mg奥法木单抗和精氨酸(4mg)、依地酸二钠(0.007mg)、聚山梨酸酯80(0.08mg)、三水乙酸钠(2.722mg)、氯化钠(1.192mg)和注射用水,USP的pH值为5.5。可以加入盐酸以调节pH。

[0118] 在优选的实施方式中,奥法木单抗制剂旨在用于患者自我给药,优选通过皮下注射。

[0119] 在优选的实施方式中,所述制剂在腹部、大腿或外上臂皮下给药。在优选实施方式中,所述制剂不给予痣,疤痕或皮肤柔软、瘀伤、发红、坚硬或不完整的区域。

[0120] 在实施方式中,所述奥法木单抗制剂的第一次注射可以在医疗服务专业人员的指导下进行。如果发生注射相关反应,建议对症治疗。给药前,优选将笔或预装注射器从冰箱中取出并使其达到室温,例如约15至30分钟。在优选的实施方式中,本发明的奥法木单抗制剂是透明至微乳白色和无色至微棕黄色溶液,可如下获得:

[0121] • 注射:20mg/0.4mL在单剂预装笔中,例如Sensoready®笔

[0122] • 注射:20mg/0.4mL在单剂预装注射器中。

[0123] 在优选的实施方式中,每4周20mg的皮下奥法木单抗剂量导致平均AUC_{tau}为约400-550、更优选450-500,例如483mcg h/mL和/或平均C_{最大值}为1.0-2.5,更优选1.2-1.7,例如,稳态时为1.43mcg/mL。在优选的实施方式中,在重复的奥法木单抗20mg剂量皮下给药后,稳态分布容积可以是4.5-6.5,更优选5.0-6.0,例如5.42L。

[0124] 皮下给药后,奥法木单抗可通过淋巴系统吸收。

附图说明

[0125] 图1显示了患者在给予奥瑞珠单抗后表现出显著的扩展残疾状态量表(Expanded Disability Status Scale)(EDSS)进展,虽然芬戈莫德撤出后3个多月后免疫重建。

[0126] 图2显示了新鲜分离的原代人B细胞的奥法木单抗诱导的CDC

[0127] 图3显示了延迟添加补体后,奥法木单抗有效诱导CDC

[0128] 定义

[0129] 抗体:

[0130] 如本文所用,术语“抗体”是指具有特异性结合至抗原的能力的免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子的片段或其任一衍生物。结合优选在典型的生理条件下持续相当长的一段时间。如本文所用,术语抗体的“抗原结合部分”是指保留特异性结合至抗原(例如CD20)的能力的抗体片段。关于进一步的定义,参考WO 2018/033841,特别是第9-13页。

[0131] 突破性疾病(Breakthrough disease)

[0132] 出于本发明的目的,突破性疾病定义为:

[0133] 在过去一年中至少有一次有记录的复发或在过去两年中有两次复发,

[0134] 在过去12个月内MRI扫描上存在至少一个Gd+病灶,和/或

[0135] 在过去12个月内存在新增或扩大的T2病灶。

[0136] CD20:

[0137] CD20分子(也称为人B淋巴细胞限制性分化抗原或Bp35)是一种疏水性跨膜蛋白,分子量约为35kD,位于前-B淋巴细胞和成熟B淋巴细胞上。CD20存在于超过90%来自外周血或淋巴器官的B细胞表面,并在早期前-B细胞发育过程中表达,并一直保持到浆细胞分化。CD20存在于正常B细胞和恶性B细胞上。CD20蛋白的85个氨基酸羧基末端区域位于胞质内。参考GenBank登录号NP_690605中的描述。

[0138] 疾病修正疗法(DMT)

[0139] 此处之所以使用术语“疾病修正疗法”是因为仍然没有针对多发性硬化症(MS)的治愈性疗法,但几种疾病修正药物(DMD)已被批准用于MS。通常,用于RMS的DMT降低复发的频率和/或严重程度。因此,虽然DMT不能治愈RMS患者,但是它们可以减少患者的复发次数和严重程度。

[0140] EEDS

[0141] 扩展残疾状态量表(EDSS)是一种量化多发性硬化症残疾和监测残疾水平随时间变化的方法。

[0142] EDSS标度范围为0-10,以0.5个单位为增量表示更高的残疾水平。评分是基于神经科医生的检查。

[0143] EDSS阶段1.0至4.5指的是能够在没有任何辅助的情况下行走的MS患者,其基于八个功能系统(FS)的损伤测量:

[0144] • 锥体-肌肉无力或四肢移动困难

[0145] • 小脑-共济失调、失去平衡、协调性或震颤

[0146] • 脑干-言语、吞咽和眼球震颤的问题

[0147] • 感官-麻木或感觉丧失

[0148] • 肠和膀胱功能

[0149] • 视觉功能-视力问题

[0150] • 大脑功能-思维和记忆问题

[0151] • 其他。

[0152] 功能系统(FS)代表大脑中负责特定任务的神经元网络。各FS的评分范围为0(无残疾)到5或6(更严重的残疾)。参考:Kurtzke JF. 评定多发性硬化症中的神经病学损害:扩展残疾状态量表(EDSS) (Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis:An

Expanded Disability Status Scale (EDSS).) *Neurology*. 1983年11月; 33(11):1444-52。

[0153] Gd+病灶

[0154] 钆(“对比剂(contrast)”)是在MRI扫描期间注入人静脉的一种化合物。由于血脑屏障,钆通常不能从血流进入大脑或脊髓。但是在大脑或脊髓内的活动性炎症期间,例如在MS复发期间,血脑屏障被破坏,从而允许钆通过。因此,钆可以进入大脑或脊髓并泄漏到MS病灶中,将其照亮,并在MRI上创建一个高亮的点。这种MS病灶被称为钆增强病灶或Gd+病灶。

[0155] 半衰期

[0156] 生物物质(例如DMT的药物)的半衰期是通过生物过程去除一半所述物质所需的时间。当去除率大致呈指数时使用此概念。在医学语境下,半衰期明确描述了在生物体的全血中循环时物质的血浆浓度减半(血浆半衰期)其稳态所需的时间。

[0157] 负荷剂量

[0158] 负荷剂量是药物的初始剂量,优选初始较高剂量,可在治疗(例如DMT)过程开始时给予,然后用维持剂量接替,优选下降至较低维持剂量。

[0159] 神经病学稳定

[0160] 一种以精神状态或意识水平缺少变化为特征的临床状态。这种状态可包括控制癫痫发作;无新的神经病学缺陷,例如失语、共济失调、构音障碍、轻瘫(paresis)、瘫痪(paralysis)、视野缺失或失明,并被定义为神经病学稳定性。

[0161] 多发性硬化症影响量表(MSIS-29)

[0162] MSIS-29第2版是一份29项的自填问卷,包括2个领域:身体的和心理。反应以4-点顺序量表(4-point ordinal scale)记录,范围从1(完全没有)到4(非常),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,问题设计为确定患者对过去2周中MS对其日常生活影响的看法。参考:Hobart J和Cano S(2009),“改进对多发性硬化症治疗干预的评估:新心理测量方法的作用(Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis:the role of new psychometric methods)”, *Health Technol Assess*;13(12):iii,ix-x,1-177.NS R0到Hobart J,Lamping D,Fitzpatrick R,等(2001),“多发性硬化症影响量表(MSIS-29):一种新的基于患者的转归度量(The Multiple Sclerosis Impact Scale(MSIS-29):a new patient-based outcome measure)”, *Brain*;124(Pt 5):962-73。

[0163] 奥法木单抗:

[0164] 奥法木单抗是针对CD20蛋白的人单克隆抗体。奥法木单抗可以特异性结合至CD20分子的小胞外环和大胞外环。奥法木单抗的Fab结构域可以结合至CD20分子,而Fc结构域介导免疫效应物功能,以导致体外B细胞裂解。具体地,奥法木单抗是重组人单克隆免疫球蛋白G1(IgG1)抗体,其结合至例如B细胞上表达的人CD20。奥法木单抗在鼠NS0细胞系中生产,由两条IgG1重链和两条κ轻链组成,分子量约为146kDa。

[0165] 奥法木单抗描述于EP 1 558 648 B1和EP 3 284 753 B1。进一步参考drugbank.ca登录号DB06650和《世卫组织药物信息》(WHO Drug Information),第20卷,第1号,2006中的描述。在实施方式中,蛋白质化学式为 $C_{6480}H_{10022}N_{1742}O_{2020}S_{44}$ 且蛋白质平均重量为约146100Da。

[0166] 奥法木单抗的代谢途径可以是通过普遍存在的蛋白水解酶降解为小肽和氨基酸。奥法木单抗可以通过两种方式消除：与其他IgG分子一样的非靶点依赖性途径(target-independent route)和涉及结合至B细胞的靶点介导途径。

[0167] 奥法木单抗的半衰期稳态时可以约为16天,尤其是在皮下给药重复的20mg剂量之后。

[0168] 奥法木单抗优选不与通过细胞色素P450系统或其他药物代谢酶代谢的化学药物共有共同清除途径。优选地,奥法木单抗不参与药物代谢酶表达的调节。

[0169] 患者

[0170] 术语“患者”优选指人患者,优选成年人。

[0171] 反弹

[0172] 在DMT撤出后超过患者DMT前基线的严重疾病再激活被认为是反弹事件。参考: Barry等,芬戈莫德反弹:临床经验和管理考虑的综述(Fingolimod Rebound:A Review of the Clinical Experience and Management Considerations.)Neurol Ther(2019)8: 241-250。

[0173] 复发

[0174] 复发可定义为新的神经病学缺损或神经病学恶化发作,优选持续时间超过24小时。换言之,复发可被视为神经功能障碍(neurologic dysfunction)的离散发作(在本领域中也称为“发作(attack)”、“突然爆发(flare-up)”或“恶化(exacerbation)”),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无症状进展或残疾积累(缓解)的时期。

[0175] 复发被认为是由中枢神经系统(CNS)内炎症事件位点出现新增或扩大的脱髓鞘斑块引起的。

[0176] 经修订的麦当劳准则(McDonald criteria)(Thompson等2018)

[0177] 根据经修订的麦当劳准则,如果髓鞘损伤呈空间上播散(disseminated in space)(DIS),则可能进行MS诊断,如在MRI中发现:

[0178] -在至少两个或四个CNS位置至少有一个T2亮病灶:大脑的近皮质、室周(periventricular)和幕下区域以及脊髓。(T2是最常见的MRI扫描,用于在大脑和脊髓中检测新旧髓鞘损伤区域和诊断MS)。

[0179] -这些病灶不需要钆增强(对比材料)。

[0180] 关于髓鞘损伤时间上播散(dissemination in time)(DIT),MRI证据为:

[0181] -与基线扫描相比,随访MRI时的新增T2和/或钆增强损伤(与基线后的时间无关)。2005年的修订版要求开始和第一次发作之间至少经过30天。

[0182] -在任何时间同时存在无症状的钆增强和非增强损伤。

[0183] 进展型原发MS(PPMS)有特殊的诊断要求。具体地,经修订的麦当劳准则要求至少一年的证实的进展(前瞻性或回顾性地完成),加上以下三个发现中的两个:

[0184] -脑中DIS的证据,见于三个关键大脑区域(室周(periventricular)、近皮质(juxtacortical)或幕下(infratentorial))中至少一个T2病灶。

[0185] -脊髓中DIS的证据,基于至少两个T2病灶DIS(≥ 2 T2损伤);

[0186] -阳性CSF干预(CSF involvement),再次见于存在寡克隆条带和/或高IgG指数。

[0187] RRMS

[0188] 复发-缓解型多发性硬化症 (MS) 的特征在于复发,例如,定义为新增神经病学缺损或神经病学恶化发作,持续超过24小时,通常没有发烧或感染。

[0189] 缓解期间没有明显疾病进展。在不同的时间点,RRMS可以进一步表征为活动的(有复发和/或新增MRI活动的证据)或不活动的,以及恶化的(在复发后特定时间段内证实的残疾增加)或不恶化的。参考:Lublin 2014,Neurology.2014 Jul 15;83(3):278-286。

[0190] RMS

[0191] 术语RMS(复发型多发性硬化症)涵盖了RRMS、SPMS和临床孤立综合征(clinically isolated syndrome) (CIS)。

[0192] 原发进展型MS (PPMS)

[0193] PPMS的特征在于从症状出现开始就恶化的神经功能(残疾积累),无早期复发或缓解。PPMS可以在不同的时间点进一步表征为活动的(有偶尔复发和/或新增MRI活动的证据)或不活动的,以及有进展的(随时间变化的客观度量的疾病恶化的证据,具有或不具有复发或新增MRI活动)或无进展。参考:Lublin 2014。

[0194] 每个人患PPMS的经历都是独特的。PPMS可以具有短暂的疾病稳定期,其有或没有复发或新增MRI活动,以及残疾增加发生期,其有或没有新增复发或MRI病灶。

[0195] 继发进展型MS (SPMS)

[0196] SPMS在初始复发-缓解病程后出现。大多数被诊断患有RRMS的人将最终转变为继发进展型病程,其中随着时间推移,发生神经功能的进展型恶化(残疾积累)。SPMS可以在不同的时间点进一步表征为活动的(有复发和/或新增MRI活动的证据)或不活动的,以及有进展的(随时间变化的客观度量的疾病恶化的证据,具有或不具有复发)或无进展。参考:Lublin 2014。

[0197] 每个人患SPMS的经历都是独特的。SPMS在复发-缓解MS之后出现。残疾随时间推移逐渐增加,其有或没有疾病活动的证据(复发或MRI变化)。在SPMS中,可能出现偶尔复发,以及稳定期。

[0198] 临床孤立综合征 (CIS) :

[0199] 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,其提示多发性硬化症 (MS) 。CIS表现可以是单灶性或多灶性的,通常可能涉及视神经、脑干、小脑、脊髓或大脑半球。参考:Miller等,临床孤立综合征 (Clinically isolated syndromes) ,Lancet Neurol.2012;11:157-169。

[0200] T1和T2病灶

[0201] T1和T2涉及用于生成磁共振图像的不同的MRI方法。具体地,T1和T2指的是磁脉冲和图像记录之间所用的时间。这些不同的方法用于检测中枢神经系统中的不同结构或化学物质。T1和T2病灶指是否使用T1或T2方法检测病灶。T1 MRI图像通过高亮活动性炎症区域来提供关于当前疾病活动的信息。T2 MRI图像提供有关疾病负荷或病灶负荷(新旧病灶区域的总量)的信息。

[0202] 洗脱 (Wash-out)

[0203] 术语洗脱指临床治疗之间这样的时期(优选不同DMT之间的时期),其中在第二治疗(例如第二DMT)开始之前,允许患者部分或全部地洗脱作为第一治疗递送的任何药物(例如第一DMT)。在洗脱期,患者优选不接受任何其他药物(例如用于治疗MS的DMT)。优选地,药

物是疾病修正药物 (DMD)。

[0204] 在优选的实施方式中,如果在中止第一DMT之前,直到已经给予最后一剂第一DMT的药物时,药物的半衰期已经消逝了25%,优选50%,更优选75%,甚至更优选85%,最优选95%,那么认为洗脱第一DMT的药物。

[0205] 在替代性实施方式中,如果在患者的样品(如血液或血清)中仅可以检测到作为第一DMT的药物给予的最后一剂的30%、优选20%、更优选10%、甚至更优选5%、最优选2.5%或更少的量,则认为洗脱第一DMT的药物。在特别优选的实施方式中,所述量可以用 $C_{\text{最大值}}$ 代替,即,在第一DMT中止之前,第一DMT的药物最后一剂给予之后,该第一DMT的药物在血清中达到的最大(或峰值)血清浓度。

[0206] 可以通过PAGE、Western印迹、ELISA、HPLC和质谱、毛细管电泳、傅里叶变换红外光谱、圆二色性、DLS、热位移测定、NMR、X射线、色谱和荧光光谱中的一种或多种进行第一DMT的检测。

[0207] 实施例

[0208] 实施例1:

[0209] 体外数据显示抗-CD20抗体之间在诱导补体依赖性细胞毒性 (CDC) 方面的差异

[0210] 在体内,抗-CD20抗体可通过细胞和/或补体依赖性机制介导B细胞杀伤。CDC是奥法木单抗诱导的B细胞裂解的重要机制。

[0211] 制备PBMC(外周血单核细胞)并通过离心收获人原代B细胞,并以 2×10^5 个细胞/mL重悬于分析培养基(RPMI 1640+Glutamax,补充有0.1%BSA和20mM HEPES)。然后,B细胞在v-型底96孔板中同时与3倍系列稀释的抗体和作为补体来源的人血清(30%)在37°C、5%CO₂下孵育1小时。洗涤细胞,用SYTOX蓝(SYTOX Blue)染色(0.25 μ M),然后在FACS Fortessa上通过流式细胞术分析B细胞裂解。细胞死亡以SYTOX蓝⁺(SYTOX Blue⁺)细胞定义。结果示于图2,证明了与奥瑞珠单抗和利妥昔单抗相比,奥法木单抗在原代人B细胞中对CDC有力的浓度依赖性诱导。

[0212] 在第二个实验中,如前所述,B细胞与抗体孵育,尽管无补体来源。如前所述洗涤细胞。6小时后,添加补体来源。尽管只有低解离率(off-rate)抗体保持结合至细胞并结合补体,在延迟添加补体后,奥法木单抗有力地诱导CDC。这在图3中示出。

[0213] 图2:新鲜分离的原代人B细胞的奥法木单抗诱导的CDC

[0214] 图3:延迟添加补体后,奥法木单抗有效地诱导CDC

[0215] 因此,令人惊讶的是,奥法木单抗提供了激活补体因子和诱导CDC的能力。在效力和效率方面,奥法木单抗在这方面与奥瑞珠单抗明显不同。

[0216] 实施例2:

[0217] 患者数据显示转换后复发和Gd+病灶减少

[0218] 如下所述,研究了已经接受奥法木单抗以外DMT治疗的患者给予奥法木单抗的效果

[0219] 1. 奥法木单抗

[0220] 奥法木单抗在预充式注射器中提供,用于含20mg奥法木单抗的皮下给药(50mg/ml,0.4ml含量)。与奥法木单抗预充式注射器匹配的安慰剂具有与研究药物相同的外观。

[0221] 对照治疗可以是特立氟胺(Aubagio®)14mg。

[0222] 奥法木单抗组:在第1、7、14天、第4周(研究第1月)以及此后每4周,皮下注射20mg奥法木单抗+每天一次口服与特立氟胺匹配的安慰剂胶囊。

[0223] 符合条件的患者可以1:1的比率随机分配到活性奥法木单抗20mg组或活性特立氟胺14mg组。随机分配是按地理区域和MS亚型(RRMS, SPMS)分层。

[0224] 2. 患者群体

[0225] 符合纳入本研究的患者必须满足以下标准:

[0226] 根据2010经修订的麦当劳准则(Polman等2011)诊断为MS。

[0227] 复发性MS:具有疾病活动的继发进展型(SPMS)病程,或复发-缓解型病程(RRMS),如Lublin等,2014所定义的。

[0228] 筛查时残疾状态,EDSS评分为0-5.5(含)。

[0229] 患者先前接受了选自醋酸格拉替雷、富马酸二甲酯(DMF)、达克珠单抗、芬戈莫德、那他珠单抗和拉喹莫德的DMT治疗。

[0230] 必备记录:筛查前在过去1年间1次复发或在过去2年间2次复发,或在随机分配前年份间阳性Gd-增强MRI扫描。注意:如果之前年份无阳性Gd增强扫描,则可以使用筛查MRI扫描。

[0231] 随机分配前1个月内神经学稳定

[0232] 3. 结果

[0233] 3.1接受用芬戈莫德作为早期DMT治疗的患者的结果

[0234] a) 复发意外下降

[0235] 下表显示了第一项研究的结果,纳入研究之前和之后(在第12个月和第24个月的研究中)的复发数。

药物	观察变量	N	平均值
OMB	NURLP12	39	1.26
	NURLP24a	39	2.28
	NCFRLP12	39	0.23
	NCFRLP24	39	0.31

[0237] 在上表中,使用以下缩写:

缩写	解释
N	N:可评估患者数
NURLP12	过去12个月内复发数(筛查)
NURLP24a	过去24个月内复发数(筛查)
NCFRLP12	直到第一剂后12个月的复发数
NCFRLP24	直到第一剂后24个月的复发数

[0239] 该表显示,在随机分配至奥法木单抗(研究1)的患者中,每次访视(即基线、12个月和24个月)评估了27名患者。筛查前12个月内,复发数为每名患者约1.26。在治疗转换后,该比率意外地下降到12个月内约0.23,和24个月期间约0.30。

[0240] 奥法木单抗组的下降出乎意料地大。该下降比对照组大。

[0241] b) Gd-增强T1病灶意外减少

[0242] 对于Gd病灶数获得了以下结果。

[0243]	药物	分析访视	N	平均值
	OMB	基线	37	2.95
		第48周	36	0.03
		第96周	27	0

[0244] 该表显示,令人意外地是,在随机分配至奥法木单抗的患者中,Gd+病灶数出乎意料地减少。

[0245] 3.2接受用DMF作为早期DMT治疗的结果

[0246]	药物	观察变量	N	平均值
	OMB	NURLP12	56	1.11
		NURLP24a	56	2
		NCFRLP12	56	0.21
		NCFRLP24	56	0.39

[0247]	药物	分析访视	N	平均值
	OMB	基线	55	2.02
		第48周	52	0
		第96周	33	0

[0248] 3.3接受用达克珠单抗作为早期DMT治疗的结果

	药物	观察变量	N	平均值
[0249]	OMB	NURLP12	11	1
		NURLP24a	11	1.18
		NCFRLP12	11	0
		NCFRLP24	11	0

[0250]	药物	分析访视	N	平均值
--------	----	------	---	-----

	OMB	基线	11	0.18
[0251]		第 48 周	10	0
		第 96 周	2	0

[0252] 3.4接受用那他珠单抗作为早期DMT治疗的结果

[0253]	药物	观察变量	N	平均值
	OMB	NURLP12	30	1.2
		NURLP24a	30	2.37
		NCFRLP12	30	0.13
		NCFRLP24	30	0.2

[0254]	药物	分析访视	N	平均值
	OMB	基线	28	2.5
		第48周	27	0.04

	第96周	20	0
--	------	----	---

[0255] 4.5接受用醋酸格拉替雷作为早期DMT治疗的患者的结果

药物	观察变量	N	平均值
OMB	NURLP12	156	1.21
	NURLP24a	156	2.13
	NCFRLP12	156	0.10
	NCFRLP24	156	0.17

[0256]

药物	分析访视	N	平均值
OMB	基线	154	1.52
	第 48 周	147	0.02

[0257]

	第 96 周	128	0.02
--	--------	-----	------

[0258]

[0259] 实施例3:

[0260] 临床试验

[0261] 实施例2中上述结果在以下所述临床试验中证实。

[0262] 1. 群体

[0263] 研究群体由患有RMS的成年对象组成。该研究在全球约120-170个中心进行。

[0264] 符合纳入本研究对象必须满足所有以下标准:

[0265] 1. 根据2017年修订的麦当劳准则诊断为MS。

[0266] 2. 复发型MS:MS的复发型(RMS),包括RMS和继发进展型MS(SPMS)。

[0267] 3. 筛查时残疾状态,EDSS评分为0-4(含)。

[0268] 4. 具有最多3次DMT的MS治疗史

[0269] 5. 对象转变自芬戈莫德或富马酸二甲酯,所述芬戈莫德或富马酸二甲酯在首次研究药物给药前被作为上一种DMT给予至少6个月

[0270] 6. 当参与者在转变前充分使用芬戈莫德或富马酸二甲酯时存在突破性疾病活动,通过一次或多次临床报告的复发或一次或多次MRI活动迹象(例如Gd+增强,新增或扩大的T2病灶)证明

[0271] 7. 在首次研究药物给药前1个月内神经病学稳定。

[0272] 2. 治疗药物、治疗组、治疗时间

[0273] 奥法木单抗在自动注射器(AI)中提供,用于含20mg奥法木单抗的皮下给药(50mg/ml, 0.4ml含量)。奥法木单抗(透明至乳白色,无色至淡黄色,基本无颗粒的液体)。

[0274] 这是一组开放标签治疗研究。

[0275] 计划的治疗持续时间是96周。

[0276] 3. 转变期优选包括从先前DMT的洗脱

[0277] 出于本研究的目的,我们将转变期定义为停止当前治疗(芬戈莫德或DMF)与开始奥法木单抗治疗之间的时间。转变的确切计时基于研究者的临床判断。

[0278] 在洗脱期,对象可以不接受用于治疗MS的任何其他DMT。

[0279] 4.规定和进行研究治疗的说明

[0280] 研究药物(奥法木单抗注射剂)是在第1次访视时开始给予。然后在整个治疗期间,在计划访视时分发药物。从第4周开始,应以4周为间隔(+/-3天)给予皮下注射剂。

[0281] 为了评估研究药物初始剂量的耐受性,在给药后密切监测对象的任何反应,包括与注射相关的反应。

[0282] 在第1次访视时,对象现场(at site)接受皮下注射。对象或护理人员在研究人员的监督下注射研究药物。

[0283] 第1次访视后,对象可以自行在家注射研究药物或由接受过研究人员就适当技术和安全预防培训的护理人员注射研究药物。在允许居家给药之前,必须证明并记录自我给药注射的能力。第2次注射(第7天)由指定的现场人员远程监督,以支持自我/居家给药并根据需要提供额外的培训。对象返回现场进行第2周和第4周的给药。

[0284] 实施例4:临床试验显示丘脑体积损失减少和MSIS-29改善

[0285] 背景

[0286] 在3期ASCLEPIOS I/II试验中,奥法木单抗的功效优于特立氟胺,参见ECTRIMS在线图书馆.Hauser S.等09/13/19;279581;336。在ASCLEPIOS I和II研究中,与Aubagio®(特立氟胺)相比,用奥法木单抗的MS患者的年复发率(ARR)分别降低50.5%(0.11比0.22)和58.5%(0.10比0.25)(两项研究 $p < 0.001$)。与Aubagio®相比,奥法木单抗显示出对钆(Gd) T1病灶的高度显著抑制,这证明对新增炎症活动有显著抑制。在预先指定的汇集分析中,与Aubagio®相比,奥法木单抗在3个月内证实的残疾进展(CDP)的相对风险降低34.4%($p = 0.002$),在6个月内CDP的相对风险降低32.5%($p = 0.012$)。

[0287] 目的和方法

[0288] 在ASCLEPIOS I中,患者被随机分配(1:1),以每4周(在第1、7和14天的初始负荷方案20mg皮下剂量之后)接受皮下注射奥法木单抗20mg或每日一次口服特立氟胺14mg,持续长达30个月。包括这样的患者,其年龄在18-55岁,筛查时扩展残疾状态量表(EDSS)评分(根据Kurtzke,Neurology.1983年11月;33(11):1444-52)为0-5.5,在过去1年内经历 ≥ 1 次复发或在过去2年内经历 ≥ 2 次复发,或在随机分配前1年内经历阳性钆-增强(Gd+)MRI扫描。

[0289] 结果

[0290] (i) 丘脑体积损失

[0291] 与特立氟胺相比,奥法木单抗在第24个月和基线之间显著地减少了丘脑体积的损失(平均百分比改变-1.00比-1.40,平均差0.40, $p = 0.002$)。

[0292] (ii) MSIS-29

[0293] 从患者的角度来说,MSIS-29评分越高表明MS对日常生活的影响越大。与特立氟胺相比,奥法木单抗治疗减少了MS对患者日常生活的影响:在所有时间点,即第6个月,(-2.75比-0.44,平均差-2.30, $p = 0.017$),第12个月(-2.43比0.17,平均差-2.59, $p = 0.009$),第18个月(-2.37比0.67,平均差-3.05, $p = 0.005$),第24个月(-2.6比0.59,平均差-3.19, $p = 0.008$)和第30个月(-3.21比0.55,平均差-3.76, $p = 0.026$),奥法木单抗组的MSIS-29身体影响评分相对于基线的平均改变显著大于特立氟胺治疗组(表14.2-7.1)。

[0294] 根据MSIS-29心理影响评分衡量,与特立氟胺治疗组相比,奥法木单抗治疗与MS对

患者日常生活的影响降低更大有关。然而,治疗组之间的差异仅在第12个月达到统计学显著性。

[0295] 结论

[0296] (i)

[0297] 丘脑体积是与神经变性相关的基于MRI的标志物,以加快神经保护治疗的发展。根据现有技术,MS对象的丘脑体积减少估计每年减少-0.71%,而健康对照组每年减少-0.28%,参见Azevedo 2018。当与现有技术的可用数据相比时,使用特立氟胺治疗(2年内-1.4%)似乎对丘脑体积的损失没有有益效果。相反,转换为奥法木单抗作为疾病修正治疗显示出有希望的结果。

[0298] (ii)

[0299] 对无临床和MRI疾病活动的患者(即有NEDA-4的患者)的比例和健康相关生活质量度量MSIS-20的分析显示有益效果并支持证明奥法木单抗治疗效果的稳健性。

[0300] 实施例5:奥法木单抗功效在从静脉内抗-CD20疗法转变的复发型MS患者中保持

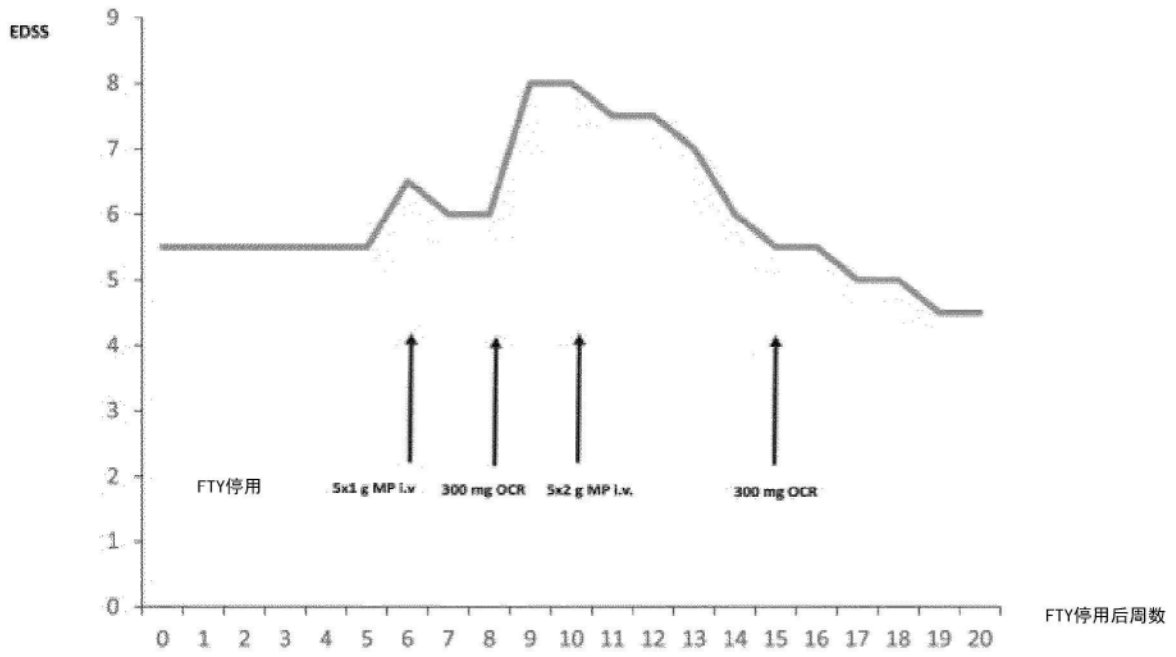
[0301] 背景:使用抗-CD20单克隆抗体(mAb)在患有复发型多发性硬化症(RMS)的患者中进行B细胞耗竭降低了年复发率和磁共振成像上的炎性病灶活动且延迟了证实的残疾恶化的时间。抗-CD20单克隆抗体奥瑞珠单抗和利妥昔单抗在临床上通过静脉输注给药;奥法木单抗使用预充式注射器或自动注射器(AI)笔皮下给药,便于自我给药。

[0302] 目的:为期12个月的前瞻性、单组、多中心临床试验,证实奥法木单抗在从静脉内抗-CD20单克隆抗体疗法转变的RMS患者中保持功效。

[0303] 方法:在美国的10-20个中心大约100名患有RMS的成年人入组。符合条件的患者先前接受过2-5个连续疗程的静脉内奥瑞珠单抗或利妥昔单抗(除外其他抗-CD20单克隆抗体)治疗,最后一次给药是在基线前4-9个月。其他纳入标准是筛查时扩展残疾状态量表评分5.5或更低,和CD19 B细胞耗竭至低于抗-CD20疗法基线的1%。排除这样的患者:过去6个月对抗-CD20治疗反应不佳(复发、 ≥ 2 个活动性钆增强[Gd+]病灶、任何新增/扩大的T2病灶、临床恶化),或因严重输注相关反应或复发性感染而中止抗-CD20疗法,或有进展型疾病。所有参与者在第1天、第7天和第14天接受AI笔皮下给予奥法木单抗20mg,然后在第1-12个月中每月接受一次。主要终点是第12个月时Gd+病灶计数没有改变或减少。次要终点是在第6个月和第12个月时参与者保留和治疗满意度、安全性、耐受性和免疫生物标志物变化。有6个月的中期分析。

[0304] 结果:通过在先前用奥瑞珠单抗或利妥昔单抗治疗过的患者中基于用AI笔的每月皮下药物递送产生维持功效、保留和满意度数据,该试验补充了RMS中的奥法木单抗3期程序。

[0305] 结论:该试验提供了在从静脉内抗-CD20疗法转变的RMS患者中奥法木单抗保持功效的重要数据。



Schmidt和Schulten报道的病例2停用芬戈莫德 (FTY) 后的临床演变。
iv, 静脉内; MP, 甲基强的松龙; OCR, 奥瑞珠单抗。

图1

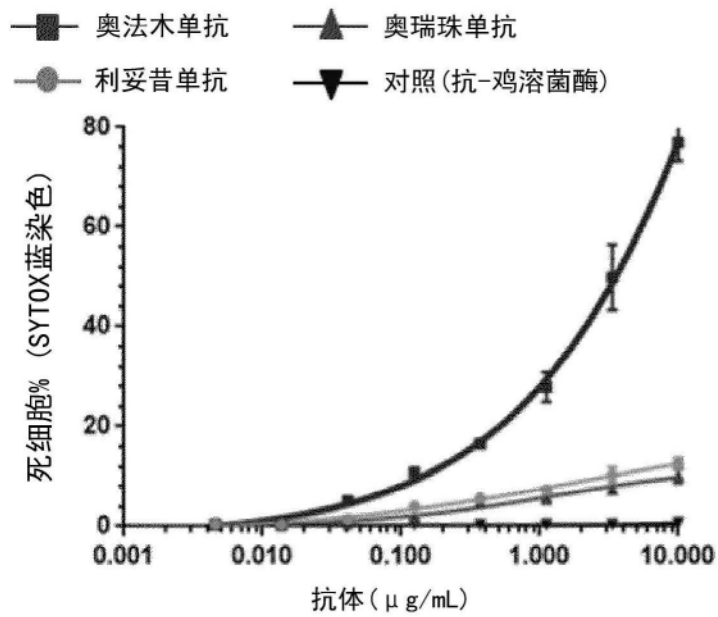


图2

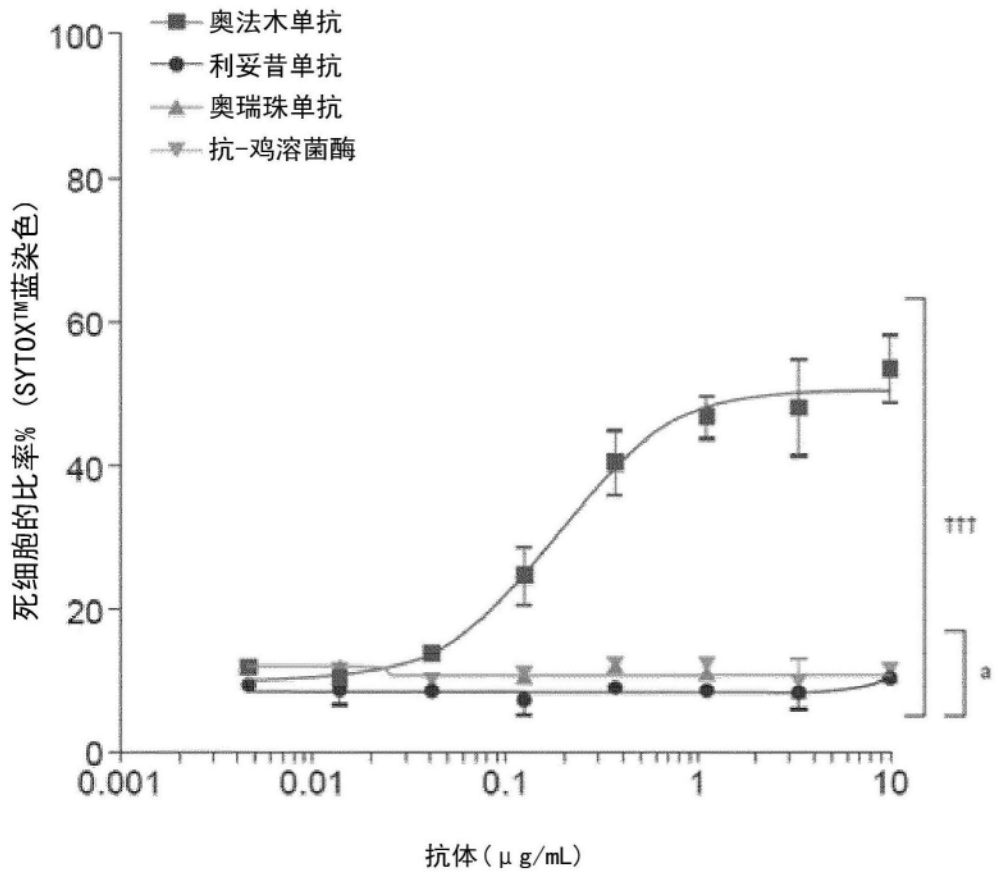


图3