(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119894512 A
(43)申请公布日 2025.04.25

(21)申请号 202380054315.1
(22)申请日 2023.07.27
(30)优先权数据
63/393158 2022.07.28 US
63/411785 2022.09.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/071113 2023.07.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/026401 EN 2024.02.01
(71)申请人 艾伯维公司
地址 美国伊利诺伊州
(72)发明人 A·W·弗里德曼
M-E·F·穆罕默德
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 郭慧 彭昶
(51)Int.Cl.
*A61K 31/4985*(2006.01)
*A61P 37/02*(2006.01)
*A61P 29/00*(2006.01)

权利要求书5页 说明书35页 附图14页

(54)发明名称

治疗系统性红斑狼疮的方法

(57)摘要

本公开涉及用于使用选择性JAK1抑制剂乌帕替尼治疗系统性红斑狼疮(SLE)的方法。

CN 119894512 A

1.一种治疗患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮的人患者的方法,所述方法包括向所述患者每日一次口服施用30mg乌帕替尼。

2.一种治疗患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮的人患者的方法,所述方法包括向所述患者每日一次口服施用15mg乌帕替尼。

3.一种治疗患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮的人患者的方法,所述方法包括向所述患者每日一次口服施用45mg乌帕替尼。

4.根据权利要求3所述的方法,其中所述45mg乌帕替尼是诱导剂量,随后向所述患者每日一次口服施用维持剂量。

5.根据权利要求4所述的方法,其中所述维持剂量为30mg。

6.根据权利要求4所述的方法,其中所述维持剂量为15mg。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在第一次每日施用之后52周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

8.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后52周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

9.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后52周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

10.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后52周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

11.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法使得类固醇负荷的降低,如在第52周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

12.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第52周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

13.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后48周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

14.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后48周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

15.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后48周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

16.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后48周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

17.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法使得类固醇负荷的降低,如在第48周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

18.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第48周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

19.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之

后24周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

20.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后24周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

21.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后24周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

22.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后24周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

23.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法使得类固醇负荷的降低,如在第24周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

24.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第24周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

25.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后20周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

26.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后20周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

27.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后20周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

28.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后20周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

29.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法使得类固醇负荷的降低,如在第20周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

30.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第20周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

31.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后16周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

32.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后16周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

33.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后16周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

34.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后16周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

35.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法使得类固醇负荷的降低,如在第16周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

36.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第16周每个受试者红斑的数量和

类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

37.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后12周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

38.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后12周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

39.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后12周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

40.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后12周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

41.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法使得类固醇负荷的降低,如在第12周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

42.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第12周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

43.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后8周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

44.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后8周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

45.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后8周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

46.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后8周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

47.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法使得类固醇负荷的降低,如在第8周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

48.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第8周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

49.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后4周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

50.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后4周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

51.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后4周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

52.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法在所述第一次每日施用之后4周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

53.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法使得类固醇负荷的降低,如

在第4周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

54.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第4周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

55.根据权利要求1至54中任一项所述的方法,其中所述方法使得抗dsDNA自身抗体以及补体C3和C4的水平显著降低。

56.根据权利要求1至55中任一项所述的方法,其中所述方法使得循环记忆B细胞、初始B细胞和总B细胞数量的显著增加。

57.根据权利要求1至56中任一项所述的方法,其中所述患者对一种或多种改善病情的抗风湿药物应答不足或不耐受。

58.根据权利要求1至57中一项所述的方法,其中所述患者对甲氨蝶呤应答不足或不耐受。

59.根据权利要求1至58中任一项所述的方法,其中所述患者对抗疟药应答不足或不耐受。

60.根据权利要求1至59中任一项所述的方法,其中所述患者对免疫调节剂应答不足或不耐受。

61.根据权利要求1至60中任一项所述的方法,其中所述患者对皮质类固醇应答不足或不耐受。

62.根据权利要求1至61中任一项所述的方法,其中所述患者对泼尼松(或泼尼松当量药物)、抗疟药、硫唑嘌呤、麦考酚酸、来氟米特、环孢素、他克莫司或甲氨蝶呤应答不足或不耐受。

63.根据权利要求1至62中任一项所述的方法,其中所述患者对贝利木单抗应答不足或不耐受。

64.根据权利要求1至63中任一项所述的方法,其中所述患者对利妥昔单抗应答不足或不耐受。

65.根据权利要求1至64中任一项所述的方法,其中所述患者对阿尼鲁单抗应答不足或不耐受。

66.根据权利要求1至65中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用抗疟药治疗。

67.根据权利要求1至66中一项所述的方法,其中所述患者伴随用免疫调节剂治疗。

68.根据权利要求1至67中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用皮质类固醇治疗。

69.根据权利要求1至68中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用泼尼松(或泼尼松当量药物)、抗疟药、硫唑嘌呤、麦考酚酸、来氟米特、环孢素、他克莫司或甲氨蝶呤治疗。

70.根据权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用甲氨蝶呤治疗。

71.根据权利要求1至70中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用硫唑嘌呤治疗。

72.根据权利要求1至71中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用麦考酚酸莫酯治疗。

73.根据权利要求1至72中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用麦考酚酸钠治疗。

74.根据权利要求1至73中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用羟氯喹治疗。

75.根据权利要求1至74中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用氯喹治疗。

76.根据权利要求1至75中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用奎纳克林治疗。

77.根据权利要求1至76中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用来氟米特治疗。

78.根据权利要求1至77中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用环孢素治疗。

79.根据权利要求1至78中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用他克莫司治疗。

80.根据权利要求1至79中任一项所述的方法,其中所述患者伴随用泼尼松或泼尼松当量药物治疗。

# 治疗系统性红斑狼疮的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年7月28日提交的美国临时申请号63/393,158的权益并且要求2022年9月30日提交的美国临时申请号63/411,785的权益,这些美国临时申请中的每一篇全文以引用方式并入本文。

## 技术领域

[0003] 本公开涉及用选择性JAK1抑制剂乌帕替尼治疗系统性红斑狼疮(SLE)的方法。

## 背景技术

[0004] 系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫疾病,其特征在于针对细胞核和细胞质抗原的抗体、多系统炎症、临床表现多变以及复发和缓解交替的病程。SLE在受侵犯的器官中会引起广泛的炎症和组织损伤,这些受侵犯的器官可包括关节、皮肤、脑、肺、肾和血管。SLE的症状根据受侵犯的器官而不同,但可包括疲劳、皮疹、发烧和关节疼痛或肿胀。

[0005] 目前,没有治愈SLE的方法,并且现有疗法集中于通过控制症状和使红斑爆发最小化来改善生活质量,主要通过使用免疫抑制药物诸如羟氯喹和皮质类固醇,以及免疫调节剂诸如贝利木单抗和阿尼鲁单抗。尽管有这些治疗,但对于SLE患者仍然存在显著的未满足的治疗需要。本文提供了治疗SLE的方法。

## 发明内容

[0006] 本公开提供了用选择性JAK1抑制剂乌帕替尼治疗系统性红斑狼疮(SLE)的方法。治疗方法通常包括向对其有需要的患者施用治疗有效量的乌帕替尼。

[0007] 在一个方面,提供了治疗患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮的人患者的方法,该方法包括向患者每日一次口服施用30mg乌帕替尼。

[0008] 在另一个方面,提供了治疗患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮的人患者的方法,该方法包括向患者每日一次口服施用15mg乌帕替尼。

[0009] 在又一个方面,提供了治疗患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮的人患者的方法,该方法包括向患者每日一次口服施用45mg乌帕替尼。在一些实施方案中,45mg乌帕替尼是诱导剂量,随后向患者每日一次口服施用维持剂量。在一些实施方案中,维持剂量为30mg。在一些实施方案中,维持剂量为15mg。

[0010] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后52周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0011] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后52周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0012] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后52周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0013] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后52周使得狼疮低疾病活动状态

(LLDAS)应答。

[0014] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第52周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0015] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第52周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0016] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后48周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0017] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后48周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0018] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后48周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0019] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后48周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

[0020] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第48周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0021] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第48周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0022] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后24周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0023] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后24周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0024] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后24周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0025] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后24周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

[0026] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第24周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0027] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第24周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0028] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后20周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0029] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后20周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0030] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后20周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0031] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后20周使得狼疮低疾病活动状态

(LLDAS)应答。

[0032] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第20周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0033] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第20周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0034] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后16周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0035] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后16周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0036] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后16周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0037] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后16周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

[0038] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第16周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0039] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第16周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0040] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后12周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0041] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后12周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0042] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后12周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0043] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后12周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

[0044] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第12周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0045] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第12周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0046] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后8周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0047] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后8周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0048] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后8周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0049] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后8周使得狼疮低疾病活动状态

(LLDAS)应答。

[0050] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第8周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0051] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第8周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0052] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后4周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0053] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后4周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0054] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后4周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0055] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后4周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

[0056] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第4周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0057] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第4周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0058] 在一些实施方案中,该方法使得抗dsDNA自身抗体以及补体C3和C4的水平显著降低。

[0059] 在一些实施方案中,该方法使得循环记忆B细胞、初始B细胞和总B细胞数量的显著增加。

[0060] 在一些实施方案中,患者对一种或多种改善病情的抗风湿药物应答不足或不耐受。

[0061] 在一些实施方案中,患者对甲氨蝶呤应答不足或不耐受。

[0062] 在一些实施方案中,患者对抗疟药应答不足或不耐受。

[0063] 在一些实施方案中,患者对免疫调节剂应答不足或不耐受。

[0064] 在一些实施方案中,患者对皮质类固醇应答不足或不耐受。

[0065] 在一些实施方案中,患者对泼尼松(或泼尼松当量药物)、抗疟药、硫唑嘌呤、麦考酚酸、来氟米特、环孢素、他克莫司或甲氨蝶呤应答不足或不耐受。

[0066] 在一些实施方案中,患者对贝利木单抗应答不足或不耐受。

[0067] 在一些实施方案中,患者对利妥昔单抗应答不足或不耐受。

[0068] 在一些实施方案中,患者对阿尼鲁单抗应答不足或不耐受。

[0069] 在一些实施方案中,患者伴随用抗疟药治疗。

[0070] 在一些实施方案中,患者伴随用免疫调节剂治疗。

[0071] 在一些实施方案中,患者伴随用皮质类固醇治疗。

[0072] 在一些实施方案中,患者伴随用泼尼松(或泼尼松当量药物)、抗疟药、硫唑嘌呤、麦考酚酸、来氟米特、环孢素、他克莫司或甲氨蝶呤治疗。

## 附图说明

[0073] 图1是根据本公开的实施方案的临床研究的示意图。

[0074] 图2是对于用安慰剂和乌帕替尼30mg QD治疗的受试者的主要终点(实现SRI-4和类固醇剂量≤10mg泼尼松当量QD)随时间变化的应答速率的图示。

[0075] 图3是对于用安慰剂和乌帕替尼30mg QD治疗的受试者实现SRI-4随时间变化的应答速率的图示。

[0076] 图4是对于用安慰剂和乌帕替尼30mgQD治疗的受试者实现BICLA随时间变化的应答速率的图示。

[0077] 图5A是SLE应答者指数(SRI-4)和类固醇剂量≤10mg泼尼松当量QD的有效性终点在第24周时乌帕替尼有效性的暴露-应答四分位数图。

[0078] 图5B是基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)的有效性终点在第24周时乌帕替尼有效性的暴露-应答四分位数图。

[0079] 图5C是SLE应答者指数(SRI-4)的有效性终点在第24周时乌帕替尼有效性的暴露-应答四分位数图。

[0080] 图6是对于用安慰剂和乌帕替尼30mg QD治疗的受试者的主要终点(实现SRI-4和类固醇剂量≤10mg泼尼松当量QD)在48周内应答速率的图示。

[0081] 图7是对于用安慰剂和乌帕替尼30mg QD治疗的受试者实现SRI-4在48周内应答速率的图示。

[0082] 图8是对于用安慰剂和乌帕替尼30mgQD治疗的受试者实现BICLA在48周内应答速率的图示。

[0083] 图9是用安慰剂和乌帕替尼30mgQD治疗的受试者在48周内首次起红斑的时间的图示。

[0084] 图10A是SLE应答者指数(SRI-4)和类固醇剂量≤10mg泼尼松当量QD的有效性终点在第48周时乌帕替尼有效性的暴露-应答四分位数图。

[0085] 图10B是基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)的有效性终点在第48周时乌帕替尼有效性的暴露-应答四分位数图。

[0086] 图10C是SLE应答者指数(SRI-4)的有效性终点在第48周时乌帕替尼有效性的暴露-应答四分位数图。

## 具体实施方式

[0087] 此书面描述使用示例来公开本发明,并且还使本领域的任何技术人员能够实践本发明,包含制备和使用所公开组合物中的任何组合物,以及执行所公开方法或过程中的任何方法或过程。本发明的专利权范围由权利要求限定,并且可以包含本领域的技术人员能想到的其他示例。如果这种其他示例具有并非不同于权利要求的字面语言的要素或者如果这种其他示例包含等效要素,则这种其他示例旨在处于权利要求的范围之内。

[0088] I.定义

[0089] 此章节和整个公开中使用的章节标题不旨在是限制性的。

[0090] 在阐述数值范围的情况下,明确设想的是所述范围内的每个中间数字具有相同的精确度。例如,对于范围6至9,设想了除了6和9之外的数字7和8,并且对于范围6.0至7.0,明

确设想了数字6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9和7.0。以相同的方式,所有所阐述比率还包含落入更宽比率内的所有子比率。

[0091] 除非上下文另外清楚地指明,否则单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包含复数指代物。

[0092] 术语“约”通常是指本领域的技术人员认为等同于所阐述值(即,具有相同的功能或结果)的数字范围。在许多情况下,术语“约”可以包含四舍五入到最接近的有效数字的数字。

[0093] 如本文所用,术语“患者”是指成人。术语“患者”和“受试者”在本文可互换使用。

[0094] “药学上可接受的盐”是指那些保留游离碱的生物有效性和性质并且通过与例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等无机酸或者诸如磺酸、羧酸、有机磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、苯甲酸、水杨酸、乳酸、单苹果酸、单草酸、诸如单酒石酸等酒石酸(例如,(+)-酒石酸或(-)-酒石酸或它们的混合物)、氨基酸(例如,(+)-氨基酸或(-)-氨基酸或它们的混合物)等有机酸等反应获得的盐。可以通过本领域技术人员已知的方法来制备这些盐。

[0095] 缩写

[0096] Ab:抗体

[0097] ACR:美国风湿病学会

[0098] ADL:日常生活活动

[0099] AE:不良事件

[0100] AESI:特别关注的不良事件

[0101] Ag:抗原

[0102] ALT:丙氨酸转氨酶

[0103] ANA:抗核抗体

[0104] ANC:绝对嗜中性粒细胞计数

[0105] 抗dsDNA:抗双链DNA

[0106] AO:如观察到的

[0107] AST:天冬氨酸转氨酶

[0108] AUC:血浆/血清浓度-时间曲线下面积

[0109] AUC/D:剂量归一化AUC

[0110] $AUC_{0-24}$:从时间0小时至24小时的血浆/血清浓度-时间曲线下面积

[0111] $AUC_{24}$:在24小时处血浆/血清浓度-时间曲线下面积

[0112] $AUC_{inf}$:从时间0至外推至无限时间的血浆/血清浓度-时间曲线下面积

[0113] $AUC_{ss}$:给药间隔期间的稳态血浆/血清浓度-时间曲线下面积

[0114] $AUC_{t}$:从时间0至最后可测量浓度的时间的血浆/血清浓度-时间曲线下面积

[0115] axSpA:轴向脊柱关节炎

[0116] BCG:卡介苗

[0117] BCR:B细胞受体

[0118] BCRP:乳腺癌抗性蛋白

[0119] bDMARD:生物性改善病情抗风湿药物

[0120] BL:基线

[0121] BMBT:颊粘膜出血时间

[0122] B/P:全血-血浆分配比

[0123] BP:血压

[0124] CAC:心血管裁定委员会

[0125] Cardiac:心血管

[0126] CD:克罗恩病

[0127] CIA:胶原诱导的关节炎

[0128] CIS:原位癌

[0129] CL/F:表观清除率

[0130] CLL:慢性淋巴细胞白血病

[0131] CLASI:皮肤型红斑狼疮疾病面积和严重性指数

[0132] CLp:总血浆清除率

[0133] CLr:肾清除率

[0134] Cmax:观察到的最大血清或血浆浓度

[0135] Cmax/D:剂量归一化Cmax

[0136] CMH:Cochran-Mantel-Haenszel

[0137] CNS:中枢神经系统

[0138] COVID-19:冠状病毒疾病2019

[0139] CPK:肌酸磷酸激酶

[0140] CRF:病例报告形式

[0141] csDMARD:传统合成改善病情抗风湿药物

[0142] CT:计算机断层摄影术

[0143] CTCAE:不良事件的常用术语标准

[0144] CVA:脑血管意外

[0145] CXR:胸部X射线

[0146] CYP3A:细胞色素P4503A同种型亚族

[0147] CYP1A2:细胞色素P4501A2同种型亚族

[0148] CYP2B6:细胞色素P4502B6同种型亚族

[0149] CYP2C19:细胞色素P4502C19同种型亚族

[0150] DAP12L DNAX活化蛋白

[0151] DMC:数据监测委员会

[0152] DNA:脱氧核糖核酸

[0153] dsDNA:双链脱氧核糖核酸

[0154] $EC_{50}$:半数最大有效浓度

[0155] ECG:心电图

[0156] eCRF:电子病例报告形式

[0157] Emax:体外测定的最大诱导作用

[0158] EU:欧盟

[0159] EudraCT:欧洲临床试验数据库

[0160] FACIT:慢性疾病疗法的功能评估

[0161] FAS:全分析集

[0162] FcR:Fc受体

[0163] FMO:含有黄素的单加氧酶

[0164] FSH:促卵泡激素

[0165] Fu:未结合级分

[0166] GCA:巨细胞动脉炎

[0167] GCP:良好临床实践

[0168] GCSF:粒细胞集落刺激因子

[0169] GFR:肾小球滤过率

[0170] GI:胃肠

[0171] GM-CSF:粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

[0172] GPVI:糖蛋白VI

[0173] GSH:谷胱甘肽

[0174] GVHD:移植物抗宿主病

[0175] HB:乙型肝炎

[0176] HBc Ab:乙型肝炎核心抗体

[0177] HBs Ag:乙型肝炎表面抗原

[0178] HBV:乙型肝炎病毒

[0179] HCV:丙型肝炎病毒

[0180] HCV Ab:丙型肝炎病毒抗体

[0181] hERG:人ether-a-go-go相关基因

[0182] HIV:人免疫缺陷病毒

[0183] HIV Ab:HIV抗体

[0184] IC50:产生50％抑制的抑制浓度

[0185] ICH:国际协调会议

[0186] IEC:独立伦理委员会

[0187] IEC/IRB:独立伦理委员会/机构审查委员会

[0188] IERC:内部执行审查委员会

[0189] IFN:干扰素

[0190] IgE:免疫球蛋白E

[0191] IgG:免疫球蛋白G

[0192] IgM:免疫球蛋白M

[0193] IM:肌内注射

[0194] IMP:试验药品

[0195] IRB:机构审查委员会

[0196] IRT:交互应答技术

[0197] IU:国际单位

[0198] IUD:宫内节育器

[0199] IUS:宫内激素释放系统

[0200] ITAM:基于免疫受体酪氨酸的活化基序IV:静脉注射

[0201] IVIG:静脉注射免疫球蛋白

[0202] JAK:Janus激酶

[0203] JAK1:Janus激酶1

[0204] JAK2:Janus激酶2

[0205] JAK3:Janus激酶3

[0206] JIA:幼年特发性关节炎

[0207] Km:速率达到最大值的1/2时的浓度

[0208] LLDAS:狼疮低疾病活动状态

[0209] LTE:长期扩展

[0210] LupusQoL:狼疮生活质量问卷

[0211] MACE:主要不良心血管事件

[0212] MDCK-MDR1:用人MDR1基因转染的Madin-Darby犬肾细胞

[0213] MDRD:肾脏疾病中饮食的改变

[0214] MedDRA:用于监管活动的医学词典

[0215] MI:心肌梗塞

[0216] MMRM:重复测量的混合效应模型

[0217] MPV:平均血小板体积

[0218] MTX:甲氨蝶呤

[0219] N/A:不适用

[0220] NCI:国家癌症研究所

[0221] NMSC:非黑色素瘤皮肤癌

[0222] NRI-C:在结合多个推断处理

[0223] 由于COVID-19缺失的数据时的非应答者推断

[0224] NRS:数值评估量表

[0225] NSAID:非甾体抗炎药物

[0226] OC:观察病例

[0227] Papp:表观渗透系数

[0228] PBMC:外周血单核细胞

[0229] PCR:聚合酶链反应

[0230] PD:过早中止

[0231] P-gp:P-糖蛋白

[0232] PhGA:医师综合评估

[0233] PI:主要研究者

[0234] PK:药代动力学

[0235] PO:经口(口服)

[0236] PPD:纯化的蛋白衍生物(结核菌素)

[0237] PRN:根据需要

[0238] PRO:患者报告结局

[0239] PtGA:患者总体评估

[0240] QD:每日一次

[0241] QTc:针对心率校正的QT间期

[0242] QTcF:使用Fridericia公式校正心率的QT间期

[0243] QTcV:用Van de Water公式校正的QT间期

[0244] RA:类风湿性关节炎

[0245] Rac:累积比

[0246] RANK:核因子κB的受体活化剂

[0247] RBC:红细胞

[0248] RCT:随机临床试验

[0249] REML:约束最大似然

[0250] RNA:核糖核酸

[0251] ROA:施用途径

[0252] SAE:严重不良事件

[0253] SAP:统计分析计划

[0254] SAR:严重不良反应

[0255] SELENA:红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估

[0256] SF-36:36项简表健康调查

[0257] SFI:SLEDAI红斑指数

[0258] SLE:系统性红斑狼疮

[0259] SLEDAI:系统性红斑狼疮疾病活动指数

[0260] SLEDAI-2K:系统性红斑狼疮疾病活动指数2000

[0261] SJC:肿胀关节记数

[0262] SLICC:系统性红斑狼疮国际合作诊所

[0263] Sm/RNP:Smith/核糖核蛋白

[0264] SRI:SLE应答者指数

[0265] SSc:系统性硬化症

[0266] SUSAR:怀疑的未预期严重不良反应

[0267] Syk:脾酪氨酸激酶

[0268] TAMD:治疗区域MD

[0269] TB:结核病

[0270] TBNK:T淋巴细胞、B淋巴细胞和天然杀伤淋巴细胞

[0271] TEAE:治疗引发不良事件

[0272] TJC:触痛关节计数

[0273] TNF:肿瘤坏死因子

[0274] trFRET:时间分辨荧光共振能量传递

[0275] UC:溃疡性结肠炎

[0276] UK:英国

[0277] ULN:正常上限

[0278] UPCR:尿蛋白与肌酸酐的比率

[0279] US:美国

[0280] vs:对

[0281] Vss/F:稳态下的表观分布体积

[0282] WBC:白细胞

[0283] WOCBP:具有生育潜力的女性

[0284] 终点定义:

[0285] SLE应答者指数(SRI)-4定义如下,所有标准与基线相比:

[0286] • 系统性红斑狼疮疾病活动指数2000(SLEDAI-2K)评分降低≥4分。

[0287] • PhGA没有恶化,即在3分医师综合评估(PGA)视觉模拟量表(VAS)中,相对于基线增加<0.3分。

[0288] • 没有新的不列颠群岛狼疮评估组(BILAG)A或超过1个新的BILAGB疾病活动评分(即,没有器官系统自基线B/C/D/E变化至A,并且不超过1个器官系统自基线C/D/E变化至B)。

[0289] 基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)定义如下:

[0290] • 器官系统的改善:

[0291] ■所有初始(基线)A和B评分的改善,即基线处的所有BILAG A评分改善至B或C或D,并且基线处的所有BILAG B评分改善至C或D。

[0292] ■与基线相比,没有新的BILAG A或多于一个新的BIRAG B评分(即,自基线B/C/D/E至A没有器官系统变化,并且自基线C/D/E至B没有超过1个器官系统变化)。

[0293] • 总体状况没有恶化,即PhGA相对于基线增加<0.3分。

[0294] • 疾病活动的改善:SLEDAI-2K总分自基线没有增加。

[0295] 狼疮低疾病活动状态(LLDAS)定义如下:

[0296] • SLEDAI-2K评分≤4。

[0297] • 在主要器官系统中无活动:定义为在除皮肤粘膜和肌骨骼以外的任何BILAG系统中无类别A或B。

[0298] • 与先前评估相比没有新的狼疮疾病活动:在任何BILAG系统中,与先前评估相比的新的狼疮疾病活动被定义为类别A或B,其中

[0299] “新”或“更差”的项目评分导致A或B类别。

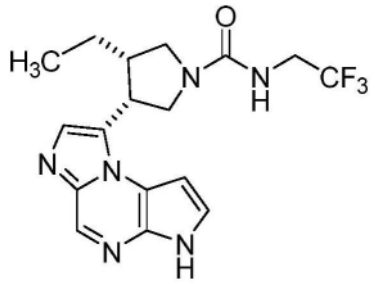
[0300] • PhGA≤1(0级-3级)。

[0301] • 类固醇剂量≤每日7.5mg。

[0302] • 良好耐受的标准维持剂量的免疫抑制药物和批准的生物药,不包括试验药物。定义为伴随的免疫抑制剂和抗疟药物在基线剂量之上没有增加。

[0303] II.JAK1抑制

[0304] 乌帕替尼((3S,4R)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺)或其药学上可接受的盐或固态形式是一种口服Janus激酶(JAK)抑制剂,对JAK1受体显示出独特的选择性。乌帕替尼具有如下所示的结构:

[0305] 

[0306] 本申请中所述的乌帕替尼的剂量强度基于递送至患者的活性成分中存在的无水游离碱乌帕替尼的重量。例如,“15mg乌帕替尼”或“UPA 15MG”是指活性成分中存在的15mg量的中性乌帕替尼游离碱,不包括活性成分中也可存在的溶剂化物或水合物(包括半水合物)或药学上可接受的盐的反阴离子的任何共形成物(例如,溶剂或水分子)。因此,例如,“15mg乌帕替尼”的施用包括施用15.4mg结晶乌帕替尼游离碱半水合物(每个乌帕替尼游离碱分子含有1/2水共形成物分子),向患者递送15mg无水游离碱乌帕替尼。

[0307] 本申请中所述的乌帕替尼的剂量强度基于递送至患者的活性成分中存在的无水游离碱乌帕替尼的重量。例如,“30mg乌帕替尼”或“UPA 30MG”是指活性成分中存在的30mg量的中性乌帕替尼游离碱,不包括活性成分中也可存在的溶剂化物或水合物(包括半水合物)或药学上可接受的盐的反阴离子的任何共形成物(例如,溶剂或水分子)。因此,例如,“30mg乌帕替尼”的施用包括施用30.7mg结晶乌帕替尼游离碱半水合物(每个乌帕替尼游离碱分子含有1/2水共形成物分子),向患者递送30mg无水游离碱乌帕替尼。

[0308] 本申请中所述的乌帕替尼的剂量强度基于递送至患者的活性成分中存在的无水游离碱乌帕替尼的重量。例如,“45mg乌帕替尼”或“UPA 45MG”是指活性成分中存在的45mg量的中性乌帕替尼游离碱,不包括活性成分中也可存在的溶剂化物或水合物(包括半水合物)或药学上可接受的盐的反阴离子的任何共形成物(例如,溶剂或水分子)。因此,例如,“45mg乌帕替尼”的施用包括施用46.1mg结晶乌帕替尼游离碱半水合物(每个乌帕替尼游离碱分子含有1/2水共形成物分子),向患者递送45mg无水游离碱乌帕替尼。

[0309] III.用乌帕替尼治疗系统性红斑狼疮

[0310] 如上文所述,乌帕替尼具有抗炎性质,并且因此根据本公开预测其在减少患者中与活动性SLE相关的体征和症状方面是有效的。特别地,预期经由乌帕替尼的Janus激酶1(JAK1)抑制会破坏T细胞激活和I型干扰素(IFN)信号传导。不受理论的束缚,据信JAK1的抑制将导致狼疮疾病活动的改善,并且与目前的SLE护理标准相比,用乌帕替尼治疗具有提供更大临床有效性同时维持可接受的安全特性的潜力。为了探索乌帕替尼在SLE中的安全、耐受和有效性,已经进行了若干I期和II期临床研究。

[0311] 因此,一方面提供了治疗患有系统性红斑狼疮的人患者的方法。在一些实施方案中,提供了治疗正在接受标准疗法的患有系统性红斑狼疮的人患者的方法。在一些实施方案中,提供了治疗患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮的人患者的方法。在一些实施方案中,提供了治疗正在接受标准疗法的患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮的人患者的方法。在一些实施方案中,提供了治疗患有中度至重度系统性红斑狼疮的人患者的方法。在一些实施方案中,提供了治疗正在接受标准治疗的患有中度至重度系统性红斑狼疮的人患者的方法。在一些实施方案中,提供了用活动性自身抗体阳性系统性红斑狼疮治疗人患者的方法。在一些实施方案中,提供了治疗正在接受标准疗法的具有活动性自身抗体阳性的

系统性红斑狼疮的人患者的方法。

[0312] 在一些实施方案中,患者正在接受的标准疗法包括皮质类固醇、抗疟药或它们的组合。在一些实施方案中,标准疗法包括泼尼松(或泼尼松当量药物)和抗疟药。在一些实施方案中,标准疗法包括抗疟药,诸如羟氯喹。在一些实施方案中,标准疗法还包括硫唑嘌呤、麦考酚酸、来氟米特、环孢素、他克莫司、甲氨蝶呤或它们的组合。

[0313] 在另一个方面,提供了治疗患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮的人患者的方法,该方法包括向患者每日一次口服施用30mg乌帕替尼。

[0314] 在另一个方面,提供了治疗患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮的人患者的方法,该方法包括向患者每日一次口服施用15mg乌帕替尼。

[0315] 在另一个方面,提供了治疗患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮的人患者的方法,该方法包括向患者每日一次口服施用45mg乌帕替尼。

[0316] 在又一个方面,提供了治疗患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮的人患者的方法,该方法包括向患者每日一次口服施用诱导剂量的乌帕替尼一段时间。在一些实施方案中,诱导剂量为45mg,每日施用一次。

[0317] 在一些实施方案中,诱导剂量后施用维持剂量。在一些实施方案中,维持剂量为30mg。在一些实施方案中,维持剂量为15mg。

[0318] 因此,在一些实施方案中,该方法包括向患者每日一次口服施用45mg诱导剂量的乌帕替尼一段时间,随后向患者每日一次口服施用30mg或15mg维持剂量。

[0319] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后52周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0320] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后52周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0321] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后52周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0322] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后52周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

[0323] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第52周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0324] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第52周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0325] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后48周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0326] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后48周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0327] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后48周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0328] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后48周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

[0329] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第48周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0330] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第48周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0331] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后24周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0332] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后24周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0333] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后24周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0334] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后24周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

[0335] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第24周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0336] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第24周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0337] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后20周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0338] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后20周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0339] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后20周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0340] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后20周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

[0341] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第20周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0342] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第20周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0343] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后16周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0344] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后16周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0345] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后16周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0346] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后16周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

[0347] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第16周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0348] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第16周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0349] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后12周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0350] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后12周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0351] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后12周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0352] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后12周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

[0353] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第12周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0354] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第12周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0355] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后8周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0356] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后8周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0357] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后8周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0358] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后8周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

[0359] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第8周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0360] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第8周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0361] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后4周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg。

[0362] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后4周使得SLE应答者指数(SRI)-4应答。

[0363] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后4周使得基于BILAG的联合狼疮评估(BICLA)应答。

[0364] 在一些实施方案中,该方法在第一次每日施用之后4周使得狼疮低疾病活动状态(LLDAS)应答。

[0365] 在一些实施方案中,该方法使得类固醇负荷的降低,如在第4周泼尼松当量类固醇剂量自基线的变化评估的。

[0366] 在一些实施方案中,该方法,依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第4周每个受试者红斑的数量和类型(轻度/中度、重度和任何),使得每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量减少。

[0367] 在一些实施方案中,该方法使得抗dsDNA自身抗体以及补体C3和C4的水平显著降低。在一些实施方案中,该方法使得循环记忆B细胞、初始B细胞和总B细胞数量的显著增加。

[0368] 在一些实施方案中,患者对一种或多种改善病情的抗风湿药物应答不足或不耐受。在一些实施方案中,患者对甲氨蝶呤应答不足或不耐受。在一些实施方案中,患者对抗TNF生物药应答不足或不耐受。在一些实施方案中,患者对抗疟药应答不足或不耐受。

[0369] 在一些实施方案中,患者对免疫调节剂应答不足或不耐受。

[0370] 在一些实施方案中,患者对皮质类固醇应答不足或不耐受。

[0371] 在一些实施方案中,患者对泼尼松(或泼尼松当量药物)、抗疟药、硫唑嘌呤、麦考酚酸、来氟米特、环孢素、他克莫司或甲氨蝶呤应答不足或不耐受。

[0372] 在一些实施方案中,患者伴随用抗疟药治疗。

[0373] 在一些实施方案中,患者伴随用免疫调节剂治疗。

[0374] 在一些实施方案中,患者伴随用皮质类固醇治疗。

[0375] 在一些实施方案中,患者伴随用甲氨蝶呤治疗。在一些实施方案中,患者伴随用≤20mg/周甲氨蝶呤和伴随用≤5mg/周叶酸治疗。

[0376] 在一些实施方案中,患者伴随用硫唑嘌呤治疗。在一些实施方案中,患者伴随用≤150mg/天的硫唑嘌呤治疗。

[0377] 在一些实施方案中,患者伴随用麦考酚酸莫酯治疗。在一些实施方案中,患者伴随用≤2,000mg/天麦考酚酸莫酯治疗。

[0378] 在一些实施方案中,患者伴随用麦考酚酸钠治疗。在一些实施方案中,患者伴随用≤1,440mg/天麦考酚酸钠治疗。

[0379] 在一些实施方案中,患者伴随用羟氯喹治疗。在一些实施方案中,患者伴随用≤400mg/天羟氯喹治疗。

[0380] 在一些实施方案中,患者伴随用氯喹治疗。在一些实施方案中,患者伴随用≤500mg/天氯喹治疗。

[0381] 在一些实施方案中,患者伴随用奎纳克林治疗。在一些实施方案中,患者伴随用≤100mg/天奎纳克林治疗。

[0382] 在一些实施方案中,患者伴随用来氟米特治疗。在一些实施方案中,患者伴随用≤20mg/天来氟米特治疗。

[0383] 在一些实施方案中,患者伴随用环孢素治疗。在一些实施方案中,患者伴随用按血清水平给药的环孢素治疗。

[0384] 在一些实施方案中,患者伴随用他克莫司治疗。在一些实施方案中,患者伴随用按血清水平给药的他克莫司治疗。

[0385] 在一些实施方案中,患者伴随用皮质类固醇(泼尼松当量药物)治疗。在一些实施方案中,患者伴随用≤20mg/天皮质类固醇治疗,降低不快于每周5mg QD。在一些实施方案

中,无论基线剂量如何,皮质类固醇每周增加不超过5mg QD至25mg的最大剂量,截至治疗的第8周。

[0386] IV.药物组合物和施用途径

[0387] 乌帕替尼可通过其本身或以药物组合物的形式向人患者施用,其中乌帕替尼以治疗或改善如本文所描述的疾病或病状的剂量与生物学上合适的载剂或赋形剂混合。这些化合物的混合物也可以以简单混合物形式或以合适的调配药物组合物的形式向患者施用。

[0388] 本公开的药物组合物可以以本身已知的方式进行制备,例如,借助于常规混合、溶解、制粒、制糖衣、研磨、乳化、包封、包埋或冻干方法。

[0389] 因此,可使用包括赋形剂和助剂的一种或多种生理学上可接受的载剂以常规方式调配根据本公开使用的药物组合物,所述赋形剂和助剂有助于将活性化合物加工成药学上可以使用的制剂。适当的调配取决于所选择的施用途径。

[0390] 范例

[0391] 实施例1:乌帕替尼在系统性红斑狼疮(SLE)中的安全性和有效性

[0392] 这是2期研究(M19-130),为了研究在患有中度至重度活动性系统性红斑狼疮的受试者中给予的乌帕替尼的安全性和有效性。

[0393] 研究群体和待登记的受试者数量

[0394] 大约130名18岁至65岁(含)的成年男性或女性受试者并且在筛选的至少24周前就有SLE的临床诊断,符合根据1982年美国风湿病学会(ACR)的1997年更新的11项修订的SLE分类标准中的至少4项,或符合2012年系统性红斑狼疮国际合作诊所(SLICC)分类标准中的至少4项,包括至少1项临床标准和1项免疫学标准。受试者必须患有活动性SLE,SLEDAI-2K≥6,如筛选和基线时报告和独立裁定的(临床评分≥4,不包括狼疮头痛和/或器质性脑综合征)。如果所需进入分的4分用于关节炎,则还必须有最少3个触痛和3个肿胀关节。

[0395] 有效性终点

[0396] 主要终点

[0397] 主要有效性终点是在第24周实现SLE应答者指数(SRI)-4和类固醇剂量≤10mg泼尼松当量每日一次(QD)。SLE应答者指数(SRI)-4被定义为系统性红斑狼疮疾病活动指数2000(SLEDAI-2K)评分降低≥4分而没有总体状况恶化(在医师的总体评价中没有恶化[PhGA],增加<0.3分)或在新的器官系统中发展显著的疾病活动(没有新的不列颠群岛狼疮评估组([BILAG])A或>1个新的BILAG B)。

[0398] 次要终点

[0399] 评价以下次要有效性终点:

[0400] 1.在第24周实现SRI-4

[0401] 2.在第24周实现基于BILAG的联合狼疮评价(BICLA)应答

[0402] 3.在第24周实现狼疮低疾病活动状态(LLDAS)

[0403] 4.类固醇负荷,如在第24周自基线的变化评估的5.依据红斑狼疮中雌激素的安全性全国评估(SELENA)SLEDAI红斑指数(SFI)评估截至第24周每个受试者红斑的数量和类型,每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量

[0404] 另外的终点

[0405] 除非另有说明,否则在所有访视中评价以下另外的有效性终点:

[0406] 1.实现SRI-4

[0407] 2.在第24周和第48周,实现SRI-5、SRI-6、SRI-7、SRI-8和类固醇剂量≤10mg泼尼松当量QD

[0408] 3.实现SRI-5、SRI-6、SRI-7、SRI-8

[0409] 4.实现BICLA应答

[0410] 5.实现LLDAS

[0411] 6.实现SLEDAI-2K自基线减少≥4分

[0412] 7.类固醇负荷,如自基线的变化评估的8.依据SELENA SFI评估截至第24周和第48周每个受试者红斑的数量和类型,每个患者年(分别地和总体地)轻度、中度或重度红斑的数量

[0413] 9.依据SELENA SFI,在第一研究药物施用之后直至第24周和第48周首次起红斑的时间

[0414] 10.实现触痛或肿胀狼疮关节50%减少定义为触痛或肿胀关节≥50%减少(从总共≥6个受侵犯的关节开始)

[0415] 11.皮肤型红斑狼疮疾病面积和严重性指数(CLASI)活动评分(从CLASI≥10开始)实现50%降低

[0416] 12.SLEDAI-2K自基线的变化

[0417] 13.BILAG自基线的变化

[0418] 14.PhGA自基线的变化

[0419] 15.患者总体评估(PtGA)自基线的变化

[0420] 16.慢性病疗法功能评估(FACIT)自基线的变化-在第2、12、24和48周的疲劳

[0421] 17.在第2、12、24和48周36项简表健康调查(SF-36)自基线的变化

[0422] 18.在第2、12、24和48周自基线狼疮生活质量问卷(LupusQoL)的变化

[0423] 19.在第2、12、24和48周自基线疼痛数值评估量表(NRS)的变化

[0424] 安全性终点

[0425] 常规安全性评估包括不良事件(AE)监测、身体检查、生命体征测量、心电图(ECG)和临床实验室检测(血液学、化学和尿检,作为整个研究期间安全性和耐受性的测量)。在导致死亡、住院患者住院治疗或现有住院治疗的延长、持续或显著残疾/失能或先天性异常的任何剂量下评估SAE。

[0426] 常规评估以下安全领域以鉴定与免疫抑制相关的任何主要安全性发现或与各类疗法相关的潜在风险:严重和/或机会感染、带状疱疹、活动性TB、恶性肿瘤(所有类型)、裁定的胃肠(GI)穿孔、裁定的心血管事件(例如,严重不良心血管事件[MACE])、贫血症、嗜中性白细胞减少症、淋巴细胞减少症、肾功能障碍、肝脏病症以及裁定的栓塞和血栓栓塞事件(非心脏、非中枢神经系统[CNS]),包括定义为肺栓塞和深静脉血栓的静脉血栓形成事件。特定的毒性管理措施用于严重感染、严重GI事件、心血管事件(MACE)、恶性肿瘤、ECG异常和选择实验室异常。此外,从最后一次研究药物给药开始,进行30天随访电话呼叫,以确定任何正在持续的AE/SAE的状态或任何新的AE/SAE的发生。建立非盲的内部DMC以确保研究的整体完整性和进行。每隔一定时间进行DMC检查。通过AbbVie进行对来自乌帕替尼的所有临床研究的新兴安全性数据的常规系统综述。独立的外部心血管裁定委员会(CAC)裁定所有

盲性心血管和脑血管事件、栓塞/血栓形成事件和死亡,如CAC图表中所定义。

[0427] 药代动力学终点

[0428] 使用描述统计学在每个采样时间点汇总乌帕替尼血浆浓度。混合效应建模方法可用于估计人口中心值以及乌帕替尼口服清除率(CL/F)和分布容积(Vss/F)的个体值的经验贝叶斯估计。如果在解释数据中有用,则可估计另外的参数和药代动力学(PK)/药效学关系。

[0429] 生物标志物研究

[0430] 在整个研究的特定时间点收集生物样本(全血、外周血单核细胞[PBMC]、血浆和血清)以评价已知的和/或新型疾病相关的或药物相关的生物标志物。生物标志物的类型可包括核酸、蛋白质、脂质、RNA、DNA和/或代谢物。本研究的目的是分析样品中有助于理解SLE、相关病症和对乌帕替尼或类似化合物治疗有应答的生物标志物。

[0431] I型IFN是狼疮疾病发病机制的关键驱动因子,并且高IFN特征与活动性SLE相关。大约60%的狼疮患者在血液中表达升高的I型IFN基因特征,表明这些个体中更高的I型IFN活性。预期JAK1抑制会破坏I型IFN信号传导;因此,表达I型基因特征的狼疮患者更可能受益于乌帕替尼治疗。使用经验证的测定评价由4个基因(IFI6、IFI27、IFIT1和MX1)组成的I型IFN RNA特征,使用I型IFN基因表达测定评分将IFN高的临界点设置为≥-0.25,IFN低的临界点设为<-0.25(-0.25是临界点的上限)。

[0432] 在筛选时由于COVID-19实验室访问而不能收集或分析IFN评分的情况下,该受试者仍入组该研究并指定评分不适用于筛选访视。如果收集,则在第4周和第24周访视时抽取的样品可用于分析。

[0433] 这些结果有力地将IFN高和低群体二分化。除非当地法规或限制禁止,否则在筛选样品和后续时间点进行测定(IFN特征样品未在中国各地点采集)。筛选值被用作受试者富集的标准,目的是招募80%的具有高复合核心的研究受试者。将研究分层以包括大约80%的高IFN评分群体允许在受试者群体中增加置信度。

[0434] 研究还可包括分析可能与SLE、相关病症或受试者对治疗有应答相关的基因、表观遗传学、基因表达和蛋白质组生物标志物。该研究在本质上是探索性的,并且结果可能没有包括在临床研究报告中。从所有受试者收集和分析所需的生物标志物样品,除非当地法规或限制另有规定(在这种情况下,通过适当的知情同意书提供了收集/分析的选择)。

[0435] 试验计划

[0436] 该研究被设计为研究乌帕替尼在具有中度至重度活动性SLE的受试者中的安全性和有效性,尽管有标准的护理疗法。研究持续时间包括42天最大筛选期、48周随机、安慰剂对照、双盲、平行组治疗期和30天随访电话。当所有受试者完成第24周访视或中止研究时,进行第24周初步分析。在整个研究中,地点和受试者保持盲性。研究团队保持盲性直到第24周初步分析。在筛选、基线和第2、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44和48周/提前中止(PD)时进行研究访视。从最后一次研究药物给药开始,进行30天随访电话呼叫,以确定任何正在持续的不良事件(AE)/严重不良事件(SAE)的状态或任何新的AE/SAE的发生。

[0437] 长期扩展(LTE)研究是在当地主管机关和伦理委员会许可的地点在单独的协议(LTE研究M20-186)下进行的。在第48周,受试者从研究的初始随机部分进入扩展部分。当50%的计划受试者完成他们的第24周评估时,进行计划的非盲性中期分析。该分析的目的

是重新评估研究M19-130中的治疗方案和扩展到LTE研究M20-186中的益处/风险。临时分析由AbbVie的独立团队进行,该团队与盲性研究团队分离并分开。研究M19-130团队保持盲性截至第24周初布分析。

[0438] 关键入排标准

[0439] 以下是该研究的关键入排标准:

[0440] • 成年男性或女性,筛选时为18岁至65岁(含)。

[0441] • 在筛选的至少24周前就有SLE的临床诊断,符合根据1982年ACR的1997年更新的11项修订的SLE分类标准中的至少4项,或符合2012年SLICC分类标准中的至少4项,包括至少1项临床标准和1项免疫学标准。

[0442] • 在筛选时,必须具有以下至少一项:

[0443] ■抗核抗体试验(ANA)+(滴度≥1:80)

[0444] ■抗双链DNA(抗dsDNA)+

[0445] ■抗Smith+

[0446] ■SLEDAI-2K≥6,尽管筛选时报告和独立裁定了背景疗法(临床评分≥4,不包括狼疮头痛和/或器质性脑综合征)。如果所需进入分的4分用于关节炎,则还必须有最少3个触痛和3个肿胀关节。如果受试者具有皮疹并且主要研究者(PI)认为其可归因于SLE,则受试者同意收集皮肤照片用于裁定(在基线访视时重新确认)。

[0447] ■在筛选期间,PhGA≥1。

[0448] • 必须在基线和整个研究中用泼尼松(或泼尼松当量药物)(≤20mg)、抗疟药、硫唑嘌呤(≤150mg)、麦考酚酸(≤2g)、来氟米特(≤20mg)、环孢素、他克莫司和/或甲氨蝶呤(MTX)(≤20mg)进行背景治疗,稳定30天。

[0449] • 上述不允许联合与除泼尼松(或当量药物)和抗疟药以外的免疫调节剂。不得使用大于或等于40mg泼尼松当量的静脉注射(IV)或肌内注射(IM)皮质类固醇。

[0450] 研究药物和治疗持续时间

[0451] 研究药物作为含有30mg乌帕替尼和/或匹配的安慰剂的1片膜包衣片剂每日一次口服,进食或不进食,持续24周。

[0452] 总体研究设计和计划

[0453] 这是具有第24周主要终点的多中心、随机、双盲和安慰剂对照的2期研究,以研究乌帕替尼在患有中度至重度活动性SLE的受试者中的安全性和有效性。该研究持续到第48周,以进一步评估超过24周的每种治疗的有效性和安全性的维持。

[0454] 大约130名男性和女性受试者(18岁至65岁,含)被诊断为中度至重度活动性SLE(在筛选的至少24周前的SLE临床诊断,符合根据1982年美国风湿病学会[ACR]的1997年更新的11项修订的SLE分类标准中的至少4项,或符合2012年系统性红斑狼疮国际合作诊所[SLICC]分类标准中的至少4项,包括至少1项临床标准和1项免疫学标准),尽管有标准的护理疗法,但被随机化如下:

[0455] 第1组:乌帕替尼30mg QD(n=65)

[0456] 第2组:乌帕替尼安慰剂QD(n=65)

[0457] 基于以下因素将随机分组分层:

[0458] • 基线皮质类固醇剂量高于10mg泼尼松当量(≤10mg或>10mg)

[0459] • 筛选SLEDAI-2K(<10或≥10)

[0460] • 高对低对不适用的IFN评分(大约80%高)(该分层因素不适用于中国的受试者)

[0461] • 基线免疫抑制剂(硫唑嘌呤、他克莫司、环孢素、甲氨蝶呤

[0462] [MTX]、麦考酚酸或来氟米特)(是/否)

[0463] 研究持续时间包括42天最大筛选期和48周随机、安慰剂对照、双盲、平行组治疗期,带有30天随访电话。在整个研究中,地点和受试者保持盲性。当所有受试者完成第24周访视或中止研究时,进行第24周初步分析。研究团队保持盲性直到第24周初步分析。从最后一次研究药物给药开始,进行30天随访电话呼叫,以确定任何正在持续的AE/SAE的状态或任何新的AE/SAE的发生。

[0464] 该研究的示意图示于图1中。长期扩展(LTE)研究是在当地主管机关和伦理委员会许可的地点在单独的协议(LTE研究M20-186)下进行的。在第48周,受试者从研究的初始随机部分进入扩展部分。当50%的计划受试者完成第24周评估时,由AbbVie的独立团队进行非盲性中期分析。

[0465] 对照组的选择

[0466] 这是一个平行组研究,由接受乌帕替尼或匹配的安慰剂的治疗组组成,以评估在患有中度或重度活动性SLE的受试者中每日一次持续24周的乌帕替尼的安全性和有效性。安慰剂作为有效性评估的参考。

[0467] 测量的适当性

[0468] 该研究中的所有有效性和安全性测量是用于评估用免疫抑制剂疗法治疗的患有SLE的受试者中的疾病活动性的标准。第一次安全性评价在第2周进行,后续访视中也进行了安全性评价。本研究中的所有临床和实验室程序都是标准的,并被普遍接受。

[0469] 受试者群体的适合性

[0470] 符合该研究的是18岁至65岁(含)的成年男性或女性受试者,在筛选的至少24周前就有SLE的临床诊断,符合根据1982年ACR的1997年更新的11项修订的SLE分类标准中的至少4项,或符合2012年SLICC分类标准中的至少4项,包括至少1项临床标准和1项免疫学标准,并且在筛选时符合以下中的至少一项:阳性抗核抗体(ANA)(滴度≥1:80)、抗双链DNA(dsDNA)或抗Smith抗体。基于目前对药物的了解,这些选择标准能在患有活动性SLE的个体中识别出乌帕替尼治疗的预期目标群体。

[0471] 入排标准

[0472] 受试者必须满足所有以下标准,才能入选本研究。除了对以下问题均予肯定回答之外,任何其他回答都会导致被排除,不能参加研究。

[0473] 人口统计学和实验室评估

[0474] 1.成年男性或女性,筛选时为18岁至65岁(含)。

[0475] 2.在筛选期间,实验室值不得符合以下标准

[0476] 在第一次研究药物给药之前:

[0477] • 血清天冬氨酸转氨酶(AST)>2.0×正常值上限(ULN);

[0478] • 血清丙氨酸转氨酶(ALT)>2.0×ULN;

[0479] • 通过简化的4变量肾脏疾病饮食修正(MDRD)公式估算肾小球滤过率(GFR)<40mL/min/1.73m$^2$;

[0480] • 绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)<1,000/μL;

[0481] • 血小板计数<50,000/μL;

[0482] • 血红蛋白<9g/dL。

[0483] 3.在筛选时,已知与静脉血栓形成事件相关的所有3种抗磷脂抗体必须不得具有阳性滴度:狼疮抗凝剂、抗β2糖蛋白1和抗心磷脂抗体。

[0484] 疾病活动

[0485] 1.在筛选的至少24周前就有SLE的临床诊断,符合根据1982年ACR的1997年更新的11项修订的SLE分类标准中的至少4项,或符合2012年SLICC分类标准中的至少4项,包括至少1项临床标准和1项免疫学标准。

[0486] 2.在筛选时,必须具有以下至少一项:

[0487] • ANA+(滴度≥1:80)

[0488] • 抗dsDNA+

[0489] • 抗Smith+

[0490] 3.SLEDAI-2K≥6,尽管筛选时报告和独立裁定了背景疗法(临床评分≥4,不包括狼疮头痛和/或器质性脑综合征):

[0491] • 如果所需入口分的4分用于关节炎,则还必须有最少三个触痛和三个肿胀关节。

[0492] • 如果所需临床评分的4分是针对可归因于活动性狼疮肾炎的蛋白尿,则其必须是0.5g/天当量(0.5mg/mg)。

[0493] • 如果受试者具有皮疹并且主要研究者(PI)认为其可归因于SLE,则受试者必须同意收集皮肤照片用于裁定。

[0494] • 在基线访视时必须重新确认评分。

[0495] 4.在筛选期间,PhGA≥1。

[0496] 5.在整个研究中,受试者必须接受背景治疗。在基线之前和整个研究期间,以下背景治疗必须稳定30天

[0497] • 抗疟药、泼尼松(或泼尼松当量药物)(≤20mg)、硫唑嘌呤(≤150mg)、麦考酚酸(≤2g)、来氟米特(≤20mg)、环孢素、他克莫司和/或MTX(≤20mg)。

[0498] • 背景治疗允许联合抗疟药和/或泼尼松(或当量药物),允许联合来自上列的一种其他的免疫抑制剂(不允许多种)。

[0499] 受试者病史

[0500] 1.不得具有活动性狼疮肾炎(进行性IV类或>1g/天当量[1mg/mg]蛋白尿)或在最近6个月内经历诱导疗法。

[0501] 2.不得接受血液透析(或其他形式的肾替代疗法)。

[0502] 3.不得具有如SLEDAI-2K或BILAG(不包括狼疮头痛)的CNS部分所定义的活动性神经精神SLE。

[0503] 4.不得具有任何活动性、慢性或复发性病毒感染或细菌感染,基于研究者的临床评估,该病毒感染或细菌感染使得受试者成为不适于该研究的候选者,包括乙型肝炎病毒(HBV)或丙型肝炎病毒(HCV)、复发性或散播性(甚至单次发作)带状疱疹、散播性(甚至单次发作)单纯性疱疹或HIV。活动性HBV、HCV和HIV被定义为:

[0504] • HBV:乙型肝炎表面抗原(HBs Ag)阳性(+)或在乙型肝炎核心抗体(HBc Ab)阳性

(+)受试者的HBV DNA聚合酶链反应(PCR)定性测试上检测到的敏感性;(以及仅在中国和日本的乙型肝炎表面抗体[HBs Ab]阳性[+]受试者)。

[0505] 5.不得具有活动性TB或潜伏性TB,并且未完成潜伏性TB的整个预防过程。

[0506] 6.除了成功治疗的非黑素瘤皮肤癌(NMSC)或宫颈原位癌(CIS)外,不得具有任何恶性肿瘤病史。

[0507] 7.在最近6个月内不得具有临床上显著的药物或酗酒史(根据研究者的判断)。

[0508] 8.根据研究者的判断,不得具有GI穿孔(除阑尾炎或穿透损伤之外)、憩室炎或显著增加的GI穿孔风险的病史。

[0509] 9.不得具有任何可能干扰药物吸收的病症,包括但不限于短肠综合征(例如,排除具有胃旁路手术史的受试者)。不排除具有胃束带术/胃分段病史的受试者。

[0510] 10.不得是器官移植的接受者。

[0511] 11.不得具有临床显著医学病征病史,或研究者认为会干扰受试者参与本研究或使受试者不适合接受研究药物的任何其他原因。

[0512] 12.在第一次研究药物给药之前30天内不得具有需要用胃肠外抗感染药治疗或14天内口服抗感染药治疗的活动性感染。

[0513] 13.不得确诊COVID-19。基线访视必须是从体征/症状发作或阳性SARS-CoV-2测试开始至少14天;有症状的受试者必须已经恢复,定义为在不使用解热药的情况下退烧并改善症状。

[0514] 14.不得怀疑感染COVID-19。具有提示COVID-19、已知暴露或高风险行为的体征/症状的受试者应当经历分子(例如,PCR)测试以排除SARS-CoV-2感染或必须从潜在暴露开始无症状14天。

[0515] 15.不得具有对研究药物(及其赋形剂)和/或同类其他产品的成分有过敏反应或显着敏感性的病史。

[0516] 16.不得具有任何下列心血管病症的病史:

[0517] • 最近病史(在过去6个月内)为脑血管意外(CVA)、心肌梗塞

[0518] • (MI)、冠脉支架术、冠脉搭桥手术。

[0519] • 不受控制的高血压,定义为持续收缩压(BP)>160mm Hg或舒张BP>100mm Hg。对于患有已知高血压的受试者,受试者的BP必须在目前稳定的抗高血压药物治疗下稳定至少30天。

[0520] • 研究者认为,参与该方案会使受试者面临风险的任何其他情况。

[0521] 17.筛选时不得具有任何临床相关或显著的ECG异常,包括具有使用Fridericia校正公式(QTcF)校正心率(QTc)的QT间期>480毫秒的心电图。对于心室传导延迟(QRS>120毫秒)的受试者,需要咨询心脏科医生。

[0522] 18.仅对于日本受试者:不得具有β-D-葡聚糖的阳性结果或β-D-葡聚糖的2个连续的不确定结果(筛选肺孢子菌(Pneumocystisjiroveci)感染)。

[0523] 先前/伴随药物

[0524] 1.在计划随机化的30天内,不得使用大于或等于40mg泼尼松当量推注的静脉注射(IV)或肌内注射(IM)皮质类固醇。在第一次研究药物给药之前的前8周,不得用关节内、触发点或压痛点、粘液囊内或腱鞘内皮质类固醇治疗。

[0525] 2.受试者必须是未接受过治疗的,或者如果目前没有从中获益,则在第一次研究药物给药之前每个可适用的冲洗期已经中止以下治疗,或者应当是药物的平均终末消除半衰期的至少5倍:

[0526] • 血浆取出法≥6个月

[0527] • 对于贝利木单抗(Benlysta®),≥3个月

[0528] • 利妥昔单抗≥1年,或如果B细胞已恢复至≥50B细胞/微升,则≥6个月

[0529] • 环磷酰胺≥3个月

[0530] • 阿巴西普、任何抗肿瘤坏死因子(TNF)疗法和所有其他生物制剂≥4周

[0531] 3.受试者不得在第一次研究药物给药之前30天内接受静脉注射免疫球蛋白(IVIG)。

[0532] 4.之前不得接触JAK抑制剂(包括但不限于乌帕替尼、托法替尼、巴瑞替尼和非戈替尼)或BTK抑制剂14天或更长时间,或不得对其有任何不耐受。在第一次研究药物给药之前,JAK和BTK抑制剂的冲洗期≥30天或半衰期的5倍,以较长者为准。

[0533] 5.为了避免在研究期间不允许的免疫抑制药物的组合(参见上述标准10),先前暴露于以下药物的受试者可能需要在入组之前完成如下所述的冲洗期,或者应该是药物的平均终末消除半衰期的至少五倍:

[0534] • 在MTX、硫唑嘌呤、他克莫司、环孢素、麦考酚酸的第一次研究药物给药之前≥4周。

[0535] • 如果没有遵循消除程序,或坚持消除程序(即使用消胆胺11天,或使用活性炭或根据当地标签冲洗30天),则在来氟米特的第一次研究药物给药之前≥8周。

[0536] 6.之前不得暴露于IFN kinoid疫苗接种。

[0537] 7.在研究基线的3个月内不得预先暴露于抗IFN疗法,包括抗IFN和抗IFN受体。

[0538] 8.在第一次研究药物给药之前30天或药物的5个半衰期(以较长者为准)内不得接受任何试验药物治疗,或目前正在参加另一项临床研究。

[0539] 9.在第一次研究药物给药之前,受试者必须中止所有高效阿片制剂至少1周和常规中药至少30天。

[0540] 10.受试者不得在第一次研究药物给药之前30天内(对于日本为56天)接受任何活疫苗。

[0541] 违禁药物和疗法

[0542] 当受试者接受研究药物时,禁止具有冲洗期的药物和疗法。除了在入排标准中列出的药物外,当受试者服用研究药物时禁止下列药物:

[0543] • 环磷酰胺

[0544] • 贝利木单抗

[0545] • 利妥昔单抗

[0546] • 粒细胞集落刺激因子(GCSF)

[0547] • IVIG

[0548] • 强细胞色素P4503A同种型亚族(CYP3A)或细胞色素P4501A2同种型亚族(CYP1A2)抑制剂和诱导剂(示例见于表1中)

[0549] • 中药

[0550] • 前24周内的选择性手术。

[0551] • 高效麻醉剂(除非在住院期间施用),包括(但不限于):

[0552] ○羟考酮

[0553] ○羟吗啡酮

[0554] ○芬太尼

[0555] ○羟甲左吗喃

[0556] ○丁丙诺啡

[0557] ○美沙酮

[0558] ○氢吗啡酮

[0559] ○吗啡

[0560] ○度冷丁

[0561] ○值得注意的是,低效力麻醉剂被允许优化SLE药物。

[0562] 表1.常用的强CYP3A或CYP1A2抑制剂和诱导剂的示例

[0563]

| 强 CYP3A 抑制剂 | 强 CYP3A 诱导剂 |
|---|---|
| 博赛泼维 | 卡马西平 |
| 可比司他 | 苯妥英 |
| 克拉霉素 | 利福平 |
| 考尼伐坦 | 利福喷汀 |
| 葡萄柚（水果或果汁） | 贯叶连翘 |
| 茚地那韦 | |
| 伊曲康唑 | |
| 酮康唑 | |
| 洛匹那韦/利托那韦 | |
| 咪拉地尔 | |
| 奈法唑酮 | |
| 奈非那韦 | |
| 泊沙康唑 | |
| 利托那韦 | |
| 沙奎那韦 | |
| 特拉普韦 | |
| 泰利霉素 | |
| 醋竹桃霉素 | |

[0564]

| 伏立康唑 | |
|---|---|
| 强 CYP1A2 抑制剂强 CYP1A2 诱导剂 | 强 CYP1A2 抑制剂强 CYP1A2 诱导剂 |
| 氟伏沙明 | 利福平 |
| 环丙沙星 | |
| 依诺沙星 | |
| 扎鲁司特 | |

[0565] 伴随药物/疗法

[0566] 鼓励研究者在稳定或改善的受试者中使类固醇减量。研究者可能已经决定在任何时候都不开始减量或推迟减量。到第16周,目标类固醇剂量为≤10mg QD。类固醇剂量可增加,每周不超过5mg QD至最多25mg,如根据直至第8周的救援需要。允许使类固醇目标减量至≤10mg,直至第16周。在第16和24周之间不允许类固醇剂量的变化。在第24周开始,每次

PI判断再次允许类固醇减量,目标为≤10mg QD。在第24周没有实现≤10mg QD的类固醇目标的受试者被认为对于主要终点是无应答者。在第8和48周之间需要援救治疗的受试者被认为是来自该受试者进行援救治疗的访视的无应答者。为了安全目的,类固醇剂量可根据需要增加或减少。每周需要增加超过5mg QD的受试者被认为是无应答者。在研究期间需要关节内注射的受试者被认为是无应答者。如果被认为是无应答者的受试者没有服用违禁药物,则允许他们继续服用研究药物,由研究者自行决定。

[0567] 受试者必须在整个研究期间保持他们的背景疗法。背景疗法的唯一允许的变化是类固醇减量。如果适用,则受试者继续给予他们稳定剂量的非甾体抗炎药(NSAID)、对乙酰氨基酚和低效力麻醉剂。对于作为背景疗法的一部分的NSAID、对乙酰氨基酚/醋氨酚、曲马多、可待因、氢可酮和丙氧芬,不允许剂量的改变,包括起始剂量,但方案限定的援救疗法除外。允许根据需要服用以下药物(PRN),但不在任何研究访视之前24小时内服用:NSAID、对乙酰氨基酚/醋氨酚、曲马多、可待因、氢可酮和丙氧芬。在耐受性(或其他安全性)问题的情况下,NSAID和/或对乙酰氨基酚的剂量可能已经被减少或通过另一种NSAID的替代而中止。

[0568] 受试者在入组时或在研究期间接受的任何药物或疫苗(包括非处方药或处方药、维生素和/或草本补充剂)必须已经通过治疗后访视(30天随访电话)记录。受试者必须能够在初始研究药物施用之前30天安全地中止任何违禁药物。为了符合研究资格,受试者必须在中止使用任何违禁药物之前同意进行研究。参见表2允许的伴随药物的列表。

[0569] 表2.允许的伴随药物

[0570]

| 允许的伴随药物/疗法注释/注解 | 允许的伴随药物/疗法注释/注解 |
|---|---|
| 甲氨蝶呤 | ≤20mg/周伴随用叶酸≥5mg/周 |
| 硫唑嘌呤 | ≤150mg/天 |
| 麦考酚酸莫酯 | ≤2,000mg/天 |
| 麦考酚酸钠 | ≤1,440mg/天 |
| 羟氯喹 | ≤400mg/天 |
| 氯喹 | ≤500mg/天 |
| 奎纳克林 | ≤100mg/天 |
| 来氟米特 | ≤20mg/天 |
| 环孢素 | 按血清水平给药 |
| 他克莫司 | 按血清水平给药 |
| 皮质类固醇(泼尼松当量药物) | ≤20mg/天,降低不快于 5mg QD/周。无论基线剂量如何,每周增加不超过 5mg QD,最大剂量为 25mg,截至第 8 周 |

[0571] 受试者的退出和研究的中止

[0572] 由于任何原因,包括但不限于疾病进展或缺乏对治疗的应答,受试者可要求在任何时间中止参与研究。研究者可在任何时间出于任何原因中止任何受试者的研究治疗,包括但不限于疾病进展、对治疗的应答缺乏、安全问题或未能遵守方案。

[0573] 在第24周,研究者评估并记录了继续研究是否符合受试者的最佳利益。如果发生以下任何情况,则受试者立即中止研究药物:

[0574] • 狼疮症状的发展或恶化需要引入某些违禁药物或剂量,而继续使用研究药物会使受试者面临风险。以下情况需要立即中止研究药物:

[0575] ○环磷酰胺

[0576] ○贝利木单抗

[0577] ○利妥昔单抗

[0578] ○多于一个的下列物质的组合:硫唑嘌呤、麦考酚酸、来氟米特、MTX、环孢素或他克莫司

[0579] ○血浆取出法

[0580] ○高剂量皮质类固醇(≥60mg泼尼松当量口服或肠胃外)

[0581] ○IVIG

[0582] •临床显著异常的实验室结果或AE,排除了研究药物的继续,如由研究者确定的•严重感染(例如肺炎、败血症),不能通过抗感染治疗充分控制,或使受试者面临继续参与试验的风险。

[0583] •研究者认为这符合受试者的最佳利益。

[0584] •受试者请求退出研究药物或研究,或发起人决定在中间分析之后中止1个或多个治疗组。

[0585] •受试者发展了被认为是临床显著的并且与研究药物具有合理的关系可能性的ECG变化,或确认的绝对QTcF值>500毫秒,或确认自基线增加≥60毫秒。

[0586] •受试者的QTcF自基线增加≥60毫秒,研究者将评价、确认该值并停止治疗。

[0587] •受试者在研究期间的任何时间发展出活动性或潜伏性TB。

[0588] •受试者在服用研究药物时怀孕。

[0589] •恶性肿瘤,子宫颈的局部NMSC或CIS除外。

[0590] •受试者明显不顺从研究程序,包括研究药物剂量不一致,这使得受试者面临继续参与试验的风险。

[0591] •受试者发展了GI穿孔。

[0592] •如果确诊为深静脉血栓、肺栓塞或非心脏、非神经动脉血栓。

[0593] •受试者发展了由SLEDAI-2K或BILAG的CNS部分定义的活动性神经精神SLE(不包括狼疮头痛)。

[0594] •受试者发展了IV类狼疮肾炎(通过活组织检查确认)。

[0595] 研究药物

[0596] 由AbbVie制造的乌帕替尼或匹配的安慰剂(表3)在第1天施用(基线)并且在每天大致相同的时间服用。指导受试者口服研究药物,并且每天从分配瓶中仅服用1片乌帕替尼或安慰剂,进食或不进食。指导受试者每天从每个分配瓶中仅服用1个胶囊或片剂。如果受试者忘记在他们常规安排的给药时间服用他们的乌帕替尼或匹配的安慰剂,则他们应该在他们记得的时候立即服用忘记的剂量,只要是在他们下一次安排的给药之前至少10小时。否则,他们将在下一次安排的给药时间服用下一个剂量。在受试者剂量日记上记录受试者剂量。指导受试者在每次研究访视时将所有药物容器(即使空的)返回至研究地点人员。研究地点人员记录了顺从性。乌帕替尼和匹配的安慰剂包装在瓶中,其量足以适应研究设计。每个试剂盒根据当地要求进行标记,并且该标记保持固定在试剂盒上。收到后,将研究药物按指定储存在标签上并保持在安全位置。每个试剂盒含有唯一的试剂盒编号。该试剂盒编号经由交互式应答技术(IRT)分配给受试者,并编码在受试者的对应研究访视时分配的适当研究药物。在分配给受试者之前,现场工作人员填写了标签上的所有空白处。研究药物仅

用于进行该研究。

[0597] 表3.研究药物

[0598]

| | 试验产品 | 试验产品安慰剂 |
|---|---|---|
| 试验产品名称 | 乌帕替尼（ABT-494） | 乌帕替尼（ABT-494）安慰剂 |
| 活性成分 | 乌帕替尼（ABT-494） | 不适用 |
| 施用模式/途径（ROA） | 口服 | 口服 |
| 剂型 | 膜包衣片剂 | 膜包衣片剂 |
| 剂量和单位 | 30mg | 不适用 |
| 施用频率 | 每日 | 每日 |
| 储存条件 | 室温（15℃-25℃） | 室温（15℃-25℃） |

[0599] N/A＝不适用

[0600] 随机化/药物分配

[0601] 所有受试者在筛选访视时由IRT分配唯一标识号。对于重新筛选的受试者,使用在初始筛选访视时由IRT分配的筛选编号。IRT分配了随机化编号,该随机化编号根据由AbbVie处的统计部门生成的随机化时间表对受试者的治疗组分配进行编码。基于以下因素将随机分组分层:

[0602] • 基线皮质类固醇剂量高于10mg泼尼松当量(≤10mg或>10mg)

[0603] • 筛选SLEDAI-2K(<10或≥10)。

[0604] • 高对低对不适用的IFN评分(大约80％高)

[0605] • 这种分层因素不适用于中国的受试者。

[0606] • 基线免疫抑制剂(硫唑嘌呤、他克莫司、环孢素、MTX、麦考酚酸或来氟米特)(是/否)

[0607] 一旦大约20％的IFN特征低的总受试者被随机化,则可暂停此类受试者的进一步入组。研究者、研究现场人员和受试者在整个研究期间对每个受试者的治疗保持盲性。为了保持盲性,提供用于研究的乌帕替尼片剂和匹配的安慰剂片剂在外观上是相同的。

[0608] 来自第24周中期分析的结果

[0609] 人口统计学

[0610] 表4中提供了汇总临床研究的安慰剂组和乌帕替尼30mg QD治疗组中受试者的人口统计学的表。

[0611] 表4.研究组的人口统计学特征。

[0612]

| 人口统计学特征，<br>平均值（SD）或n（%） | 组 | |
|---|---|---|
| | PBO<br>（N=75） | UPA 30mg<br>（N=62） |
| 性别<br>雌性 | 75（100） | 57（91.9） |
| 年龄（岁） | 41.7（12.05） | 42.5（11.89） |
| 体重（kg） | 70.06（21.142） | 73.06（21.919） |
| 体重指数（kg/M^2） | 27.20（7.472） | 27.44（7.365） |
| 种族<br>白人<br>黑人或非裔美国人<br>美洲印第安人/阿拉斯加原住民<br>夏威夷土著/其他太平洋岛民<br>亚裔<br>其他<br>多重 | <br>43（57.3）<br>4（5.3）<br>3（4.0）<br>0<br>23（30.7）<br>0<br>2（2.7） | <br>34（54.8）<br>9（14.5）<br>0<br>0<br>13（21.0）<br>0<br>6（9.7） |

[0613]

| 人口统计学特征，<br>平均值（SD）或n（%） | 组 | |
|---|---|---|
| 地区<br>北美<br>南美洲/中美洲<br>西欧<br>东欧<br>亚洲日本<br>亚洲其他人<br>其他 | <br>23（30.7）<br>15（20.0）<br>4（5.3）<br>7（9.3）<br>9（12.0）<br>14（18.7）<br>3（4.0） | <br>26（41.9）<br>11（17.7）<br>9（14.5）<br>3（4.8）<br>4（6.5）<br>6（9.7）<br>3（4.8） |

[0614] 表5中提供了临床研究的安慰剂组和乌帕替尼30mg QD治疗组中受试者的基线疾病特征表。

[0615] 表5.研究组的基线疾病特征。

[0616]

| 基线疾病特征 | | |
|---|---|---|
| 基线疾病特征，<br>平均值（SD）或 n（%） | 组 | |
| | PBO<br>（N=75） | UPA 30mg<br>（N=62） |
| SLEDAI-2K 评分 | 9.0（3.91） | 9.0（2.77） |
| 患者对疾病活动评分的总体评估 | （N=73）<br>49.1（27.21） | （N=60）<br>50.4（23.72） |
| 医师对疾病活动评分的总体评估 | 1.75（0.440） | 1.70（0.438） |
| SF-36 生理要素汇总评分 | （N=74）<br>40.3（10.10） | （N=60）<br>38.2（9.12） |
| SF-36 心理要素汇总评分 | （N=74）<br>42.4（12.11） | （N=60）<br>43.7（12.27） |
| 抗 dsDNA 状态<br>阳性<br>阴性 | <br>33（44.0）<br>42（56.0） | <br>28（45.2）<br>34（54.8） |
| SDAI2K-蛋白尿<br>否<br>是 | <br>0<br>75（100） | <br>0<br>62（100） |
| SDAI2K-关节炎<br>否<br>是 | <br>7（9.3）<br>68（90.7） | <br>0<br>62（100） |
| SDAI2K-皮疹<br>否<br>是 | <br>32（42.7）<br>43（57.3） | <br>27（43.5）<br>35（56.5） |
| SDAI2K-低补体<br>否<br>是 | <br>42（56.0）<br>33（44.0） | <br>30（48.4）<br>32（51.6） |

[0617]

| | | |
|---|---|---|
| C3 状态（<90.0mg/dL） | | |
| 否 | 41（54.7） | 38（61.3） |
| 是 | 34（45.3） | 24（38.7） |
| C4 状态（<10.0mg/dL） | | |
| 否 | 54（72.0） | 50（80.6） |
| 是 | 21（28.0） | 12（19.4） |
| 皮质类固醇的使用 | | |
| 否 | 19（25.3） | 20（32.3） |
| 是 | 56（74.7） | 42（67.7） |
| 免疫抑制剂的使用 | | |
| 否 | 47（62.7） | 37（59.7） |
| 是 | 28（37.3） | 25（40.3） |

[0618] 表6中提供了临床研究的安慰剂和乌帕替尼30mg QD治疗组中受试者处置的汇总。

[0619] 表6.受试者处置

[0620]

| 受试者处置，n（%） | 组 | |
|---|---|---|
| | PBO（N=75） | UPA 30mg（N=62） |
| 随机 | 75（100） | 62（100） |
| 完成研究 | 27（36.0） | 24（38.7） |
| 从研究中退出（主要原因） | 17（22.7） | 11（17.7） |
| 不良事件 | 2（2.7） | 3（4.8） |
| 受试者退出 | 6（8.0） | 5（8.1） |
| 失去随访 | 2（2.7） | 2（3.2） |
| COVID-19感染 | 0 | 0 |
| COVID-19后勤限制 | 0 | 0 |
| 其他 | 7（9.3） | 1（1.6） |
| 基于临时分析的赞助者决定 | 0 | 0 |
| 从研究中退出（所有原因） | 17（22.7） | 11（17.7） |
| 不良事件 | 4（5.3） | 4（6.5） |
| 受试者退出 | 7（9.3） | 5（8.1） |
| 失去随访 | 2（2.7） | 2（3.2） |
| COVID-19感染 | 0 | 0 |
| COVID-19后勤限制 | 0 | 0 |
| 其他 | 7（9.3） | 2（3.2） |
| 基于临时分析的赞助者决定 | 0 | 0 |
| 完成24周的研究期 | 66（88.0） | 56（90.3） |
| 完成研究药物 | 31（41.3） | 25（40.3） |
| 中止研究药物（主要原因） | | |

[0621]

| 受试者处置，n（%） | 组 | |
|---|---|---|
| | PBO（N=75） | UPA 30mg（N=62） |
| 不良事件 | 5（6.7） | 5（8.1） |
| 同意退出 | 3（4.0） | 6（9.7） |
| 失去随访 | 2（2.7） | 2（3.2） |
| 缺乏有效性 | 4（5.3） | 0 |
| COVID-19感染 | 0 | 0 |
| COVID-19后勤限制 | 0 | 0 |
| 其他 | 5（6.7） | 0 |
| 基于临时分析的赞助者决定 | 0 | 0 |
| 中止研究药物（所有原因） | 19（25.3） | 13（21.0） |
| 不良事件 | 5（6.7） | 6（9.7） |
| 同意退出 | 4（5.3） | 6（9.7） |
| 失去随访 | 2（2.7） | 2（3.2） |
| 缺乏有效性 | 4（5.3） | 1（1.6） |
| COVID-19感染 | 0 | 0 |
| COVID-19后勤限制 | 0 | 0 |
| 其他 | 5（6.7） | 1（1.6） |
| 基于临时分析的赞助者决定 | 0 | 0 |

[0622] 有效性

[0623] 如图2提供了在24周内用安慰剂和乌帕替尼30mgQD治疗的受试者的主要终点(实

现SRI-4和类固醇用量≤10mg泼尼松当量QD)随时间变化的应答率的图示。乌帕替尼30mg显示比安慰剂更高的有效性(51.6%对36.0%;层调整的治疗差异:14.0%;p=0.067)。

[0624] 如图3提供了在24周内用安慰剂和乌帕替尼30mgQD治疗的受试者实现SRI-4随时间变化的应答率的图示。乌帕替尼30mg在第24周在SRI-4方面显示比安慰剂更高的有效性(53.6%对37.3%,p=0.046)。

[0625] 如图4提供了在24周内用安慰剂和乌帕替尼30mgQD治疗的受试者实现BICLA随时间变化的应答率的图示。乌帕替尼30mg在第24周在BICLA方面显示比安慰剂更高的有效性(58.1%对40.0%,p=0.056)。

[0626] 表7中提供了对于全分析集的主要和次要终点和相关统计的表格汇总,其进一步显示在第24周在LLDAS中乌帕替尼30mg实现了比安慰剂更大的有效性(p<0.001),以及截至第24周更低的红斑率(p=0.075)。

[0627] 表7.全分析集中主要和次要终点的结果汇总

[0628]

| 终点 | PBO (N=75) | UPA 30mg (N=62) |
|---|---|---|
| 主要终点 | | |
| 在第 24 周，SRI-4 和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg；n（%） | 27（36.0） | 32（51.6） |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 14.0 [-1.0, 29.1]，p=0.067 |
| 次要终点 | | |
| 在第 24 周的 SRI-4；n（%） | 28（37.3） | 33（53.2） |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 15.3 [0.2, 30.3]，p=0.046 |
| 在第 24 周的 BICLA；n（%） | 30（40.0） | 36（58.1） |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 15.6 [-0.4, 31.6]，p=0.056 |
| 在第 24 周的 LLDAS；n（%） | 10（13.3） | 27（43.5） |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 29.5 [16.4, 42.5]，p<0.001 |
| 在第 24 周的泼尼松当量类固醇剂量；LS 平均变化（SE） | （N=56） -0.66（0.461） | （N=48） -0.64（0.486） |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 0.03 [-1.02, 1.08]，p=0.961 |
| 每 SELENA SLEDAI 红斑指数的红斑截至第 24 周 | | |
| 轻度/中度；事件/PY [95% CI] | 2.01 [1.53, 2.49] | 1.66 [1.19, 2.13] |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | -0.35 [-1.03, 0.32]，p=0.304 |
| 重度；事件/PY [95% CI] | 0.36 [0.16, 0.56] | 0.07 [-0.03, 0.17] |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | -0.29 [-0.52, -0.07]，p=0.011 |
| 任何红斑；事件/PY [95% CI] | 2.37 [1.85, 2.90] | 1.73 [1.25, 2.21] |
| Diff (- PBO) [95% CI]，p 值 | | -0.64 [-1.35, 0.07]，p=0.075 |

[0629] CI:置信区间。

[0630] 治疗差异的P值基于分类终点的CMH测试和连续终点的MMRM,控制分层因子,并基于截至第24周的红斑率的正态近似。

[0631] 药代动力学

[0632] 对于乌帕替尼30mg QD,患有SLE的受试者中模型估计的中值(90%预测间隔)稳态(SS)$C_{平均}$为28.4(19.1-46.6)ng/mL。

[0633] 用于有效性终点的暴露-应答

[0634] 图5A至图5C中显示了乌帕替尼稳态(SS)$C_{平均}$和第24周的有效性应答之间关系的四分位数图。具体而言,图5A是SLE应答者指数(SRI-4)和类固醇剂量≤10mg泼尼松当量QD的有效性终点在第24周时乌帕替尼有效性的暴露-应答四分位数图,图5B是基于BILAG的联合狼疮评价(BICLA)的有效性终点在第24周时乌帕替尼有效性的暴露-应答四分位数图,并且图5C是SLE应答者指数(SRI-4)的有效性终点在第24周时乌帕替尼有效性的暴露-应答四分位数图。基于逻辑回归分析,在第24周,乌帕替尼血浆暴露与SRI-4和类固醇用量≤10mg泼尼松当量、SRI-4和BICLA具有统计学显著关系($p<0.05$)。

[0635] 在研究中评价的乌帕替尼血浆暴露(与30mg QD相关)下没有实现有效性的平台期。

[0636] 最高乌帕替尼稳态(SS)$C_{平均}$四分位数(其将等同于45mg QD暴露)始终与跨三个终点观察到的最高应答相关,并且是乌帕替尼暴露-应答趋势的主要驱动。与乌帕替尼30mgUPAQD的38%(31%至46%)、39%(32%至46%)和40%(32%至47%)相比,安慰剂在第24周实现SRI-4和类固醇剂量≤10mg泼尼松当量QD、BICLA和SRI-4的受试者的暴露-应答模型预测中值(90%预测区间)百分比分别为50%(42%至58%)、57%(50%至65%)和55%(47%至62%)。乌帕替尼45mg QD给药预计提供比30mg QD大6%至8%的应答。

[0637] 生物标志物分析

[0638] 与基线相比,乌帕替尼30mg治疗组显示C3、C4补体和IgM的含量显著降低,以及抗dsDNA自身抗体和IgG的含量显著降低。还观察到增加的循环记忆B细胞、初始B细胞和总B细胞。

[0639] 实施例2:乌帕替尼在系统性红斑狼疮(SLE)中的安全性和有效性

[0640] 这是实施例1的2期研究的扩展。具体而言,将实施例1的研究进一步延长24周至总共48周,以进一步评估超过24周的乌帕替尼30mg治疗的有效性和安全性的维持。该研究的示意图示于图1中。总的来说,该研究包括乌帕替尼30mg组中的62名受试者和安慰剂组中的75名受试者。

[0641] 结果

[0642] 有效性

[0643] 在表8和图6至图9中呈现了来自连续组的所选有效性终点的第24周和第48周结果。值得注意的是,表8中第24周的结果是基于最终数据库;因此,它们与实施例1的对应表7中的24周值略有不同。

[0644] 在第24周之后,在两个乌帕替尼30mg组中,BICLA和SRI-4中的应答率通常维持,而安慰剂比率维持稳定(SRI-4)或降低(BICLA)。乌帕替尼30mg显示出比安慰剂在第48周实现BICLA更高的应答率(53.2%对25.3%;层调整的治疗差异:30.8%;$p<0.001$)。乌帕替尼30mg显示出比安慰剂在第48周实现SRI-4更高的应答率(45.2%对32.0%;层调整的治疗差异:13.4%;$p=0.075$)。与安慰剂相比,乌帕替尼30mg也显示红斑减少和首次起红斑的时间的延迟。总之,这些数据表明乌帕替尼30mg QD在患有中度至重度SLE的受试者中提供了超过单独的背景药物治疗的额外益处。

[0645] 表8.在第24周和第48周的有效性结果(全分析集;连续组)

[0646]

| 终点 | PBO（N=75） | UPA 30mg（N=62） |
|---|---|---|
| SRI-4 和泼尼松当量类固醇剂量≤10mg | | |
| 第 *24* 周；n（%） | 28（37.3） | 34（54.8） |
| Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 16.9 [1.8, 31.9]，p=0.028 |
| 第 *48* 周；n（%） | 24（32.0） | 27（43.5） |
| Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 12.0 [-2.7, 26.7]，p=0.109 |
| SRI-4 | | |
| 第 *24* 周；n（%） | 29（38.7） | 35（56.5） |
| Adj. Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 18.1 [3.0, 33.2]，p=0.018 |
| 第 *48* 周；n（%） | 24（32.0） | 28（45.2） |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 13.4 [-1.4, 28.2]，p=0.075 |
| BICLA | | |
| 第 *24* 周；n（%） | 32（42.7） | 36（58.1） |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 13.9 [-2.2, 30.1]，p=0.091 |
| 第 *48* 周；n（%） | 19（25.3） | 33（53.2） |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 30.8 [17.6, 44.1]，p<0.001 |
| LLDAS | | |
| 第 *24* 周；n（%） | 10（13.3） | 28（45.2） |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 31.0 [18.1, 44.0]，p<0.001 |
| 第 *48* 周；n（%） | 18（24.0） | 31（50.0） |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 26.6 [12.9, 40.4]，p<0.001 |
| 泼尼松当量类固醇剂量 | | |
| 第 *24* 周；LS 平均变化（SE） | （N=56）<br>-0.65（0.471） | （N=48）<br>-0.62（0.496） |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 0.03 [-1.05, 1.10]，p=0.963 |
| 第 *48* 周；LS 平均变化（SE） | （N=40）<br>-1.49（0.503） | （N=38）<br>-1.20（0.524） |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 0.28 [-0.90, 1.46]，p=0.636 |

[0647]

| 终点 | PBO（N=75） | UPA 30mg（N=62） |
|---|---|---|
| 每 SELENA SLEDAI 红斑指数的红斑 | | |
| 截至第 24 周 | | |
| 轻度/中度；事件/PY [95% CI] | 2.45 [1.92, 2.99] | 1.76 [1.28, 2.25] |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | -0.69 [-1.41, 0.03]，p=0.059 |
| 重度；事件/PY [95% CI] | 0.36 [0.16, 0.56] | 0.10 [-0.01, 0.22] |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | -0.26 [-0.49, -0.02]，p=0.033 |
| 任何红斑；事件/PY [95% CI] | 2.81 [2.24, 3.38] | 1.87 [1.37, 2.36] |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | -0.95 [-1.70, -0.19]，p=0.014 |
| 截至第 48 周 | | |
| 轻度/中度；事件/PY [95% CI] | 2.50 [2.09, 2.90] | 1.88 [1.50, 2.26] |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | -0.62 [-1.17, -0.06]，p=0.029 |
| 重度；事件/PY [95% CI] | 0.33 [0.18, 0.47] | 0.16 [0.05, 0.27] |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | -0.17 [-0.35, 0.02]，p=0.074 |
| 任何红斑；事件/PY [95% CI] | 2.82 [2.39, 3.25] | 2.04 [1.64, 2.43] |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | -0.78 [-1.37, -0.20]，p=0.008 |
| 在具有总共>=6 个受侵犯的关节的受试者中，触痛或肿胀狼疮关节 50%减少 | | |
| 第 24 周；n（%） | 38/59（64.4） | 40/59（67.8） |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 4.9 [-10.4, 20.1]，p=0.532 |
| 第 48 周；n（%） | 26/59（44.1） | 34/59（57.6） |
| Adj.Diff[1] (- PBO) [95% CI]，p 值 | | 14.6 [-1.1, 30.4]，p=0.069 |

[0648] CI:置信区间。

[0649] [1]Adj.Diff:除红斑外的层调整的治疗差异,如所观察到的进行汇总。

[0650] 治疗差异的P值基于分类终点的CMH测试和连续终点的MMRM,控制分层因子,并基于截至第24周或截至第48周的红斑率的正态近似。

[0651] 用于有效性终点的暴露-应答

[0652] 在第48周,乌帕替尼与SRI-4和类固醇用量≤10mg泼尼松当量、SRI-4和BICLA存在明显的暴露-应答关系(p<0.05)。图10A至图10C显示了乌帕替尼$C_{平均}$和第48周有效性应答之间关系的四分位数图(分别为SRI-4和类固醇剂量≤10mg泼尼松当量、SRI-4以及BICLA)。基于逻辑回归分析,乌帕替尼与第48周有效性终点(SRI-4和类固醇剂量≤10mg泼尼松当量QD、BICLA和SRI-4)中的每一者存在暴露-应答关系(p<0.05)。

[0653] 与乌帕替尼30mg UPA QD的34%(25%至44%)、25%(18%至34%)和32%(24%至42%)相比,安慰剂在第48周实现SRI-4和类固醇剂量≤10mg泼尼松当量QD、BICLA和SRI-4的受试者的暴露-应答模型预测中值(90%预测区间)百分比分别为50%(41%至58%)、56%(47%至64%)和54%(45%至61%)。乌帕替尼30mgQD给药预计提供比15mgQD大8%至16%的有效性应答。

[0654] 生物标志物

[0655] 第48周预定的生物标志物分析证实了在第24周观察到的趋势。即,用乌帕替尼30mg QD治疗导致抗dsDNA自身抗体的显著降低和早期降低(JAK抑制剂的已知作用),随后补体C3和C4水平逐渐正常化。


研究示意图
筛选期
（42天）
双盲治疗期
随访期
（约30天）
乌帕替尼30mg QD（N=65）
安慰剂QD（N=65）
BL 2 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
QD：每日一次

图1

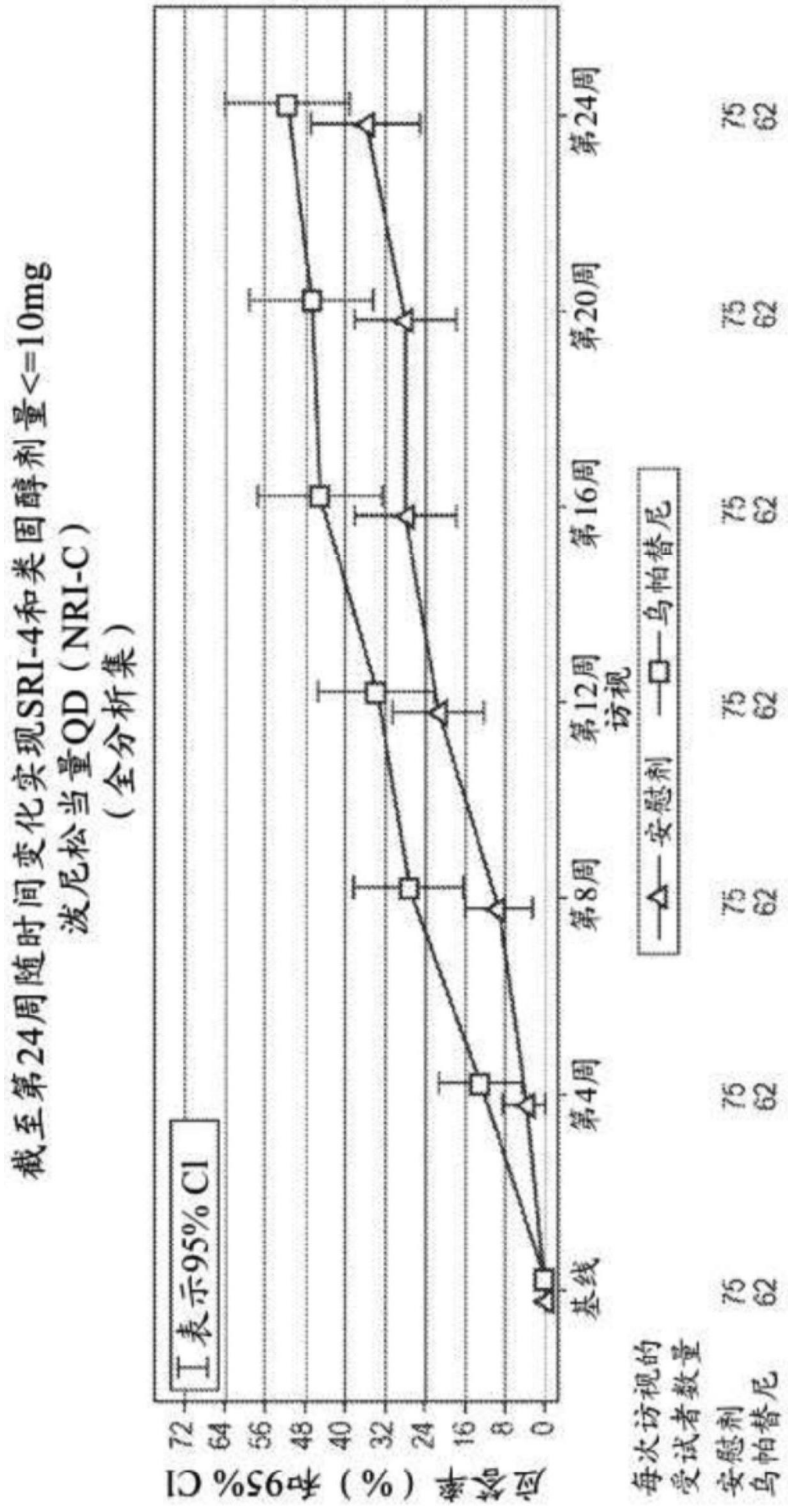

截至第24周随时间变化实现SRI-4和类固醇剂量<=10mg
波尼松当量QD（NRI-C）
（全分析集）
表示95% CI
应答率（%）和95% CI
72
64
56
48
40
32
24
16
8
0
基线
第4周
第8周
第12周
第16周
第20周
第24周
访视
安慰剂
乌帕替尼
每次访视的受试者数量
安慰剂
乌帕替尼
75
62

图2

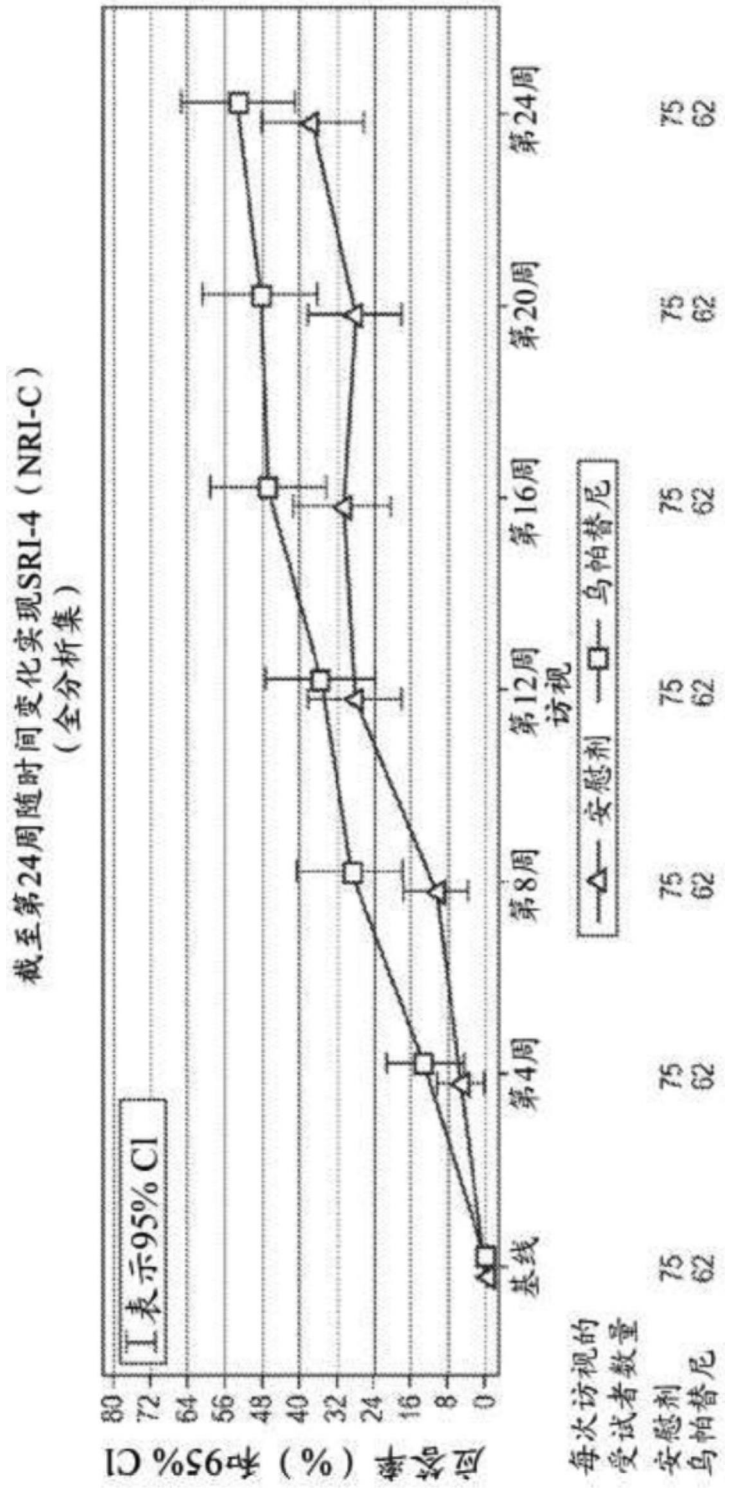

截至第24周随时间变化实现SRI-4（NRI-C）
（全分析集）
I表示95% CI
回应率（%）95% CI
80
72
64
56
48
40
32
24
16
8
0
基线
第4周
第8周
第12周
访视
第16周
第20周
第24周
安慰剂
乌帕替尼
每次访视的
受试者数量
安慰剂 75 75 75 75 75 75
乌帕替尼 62 62 62 62 62 62

图3

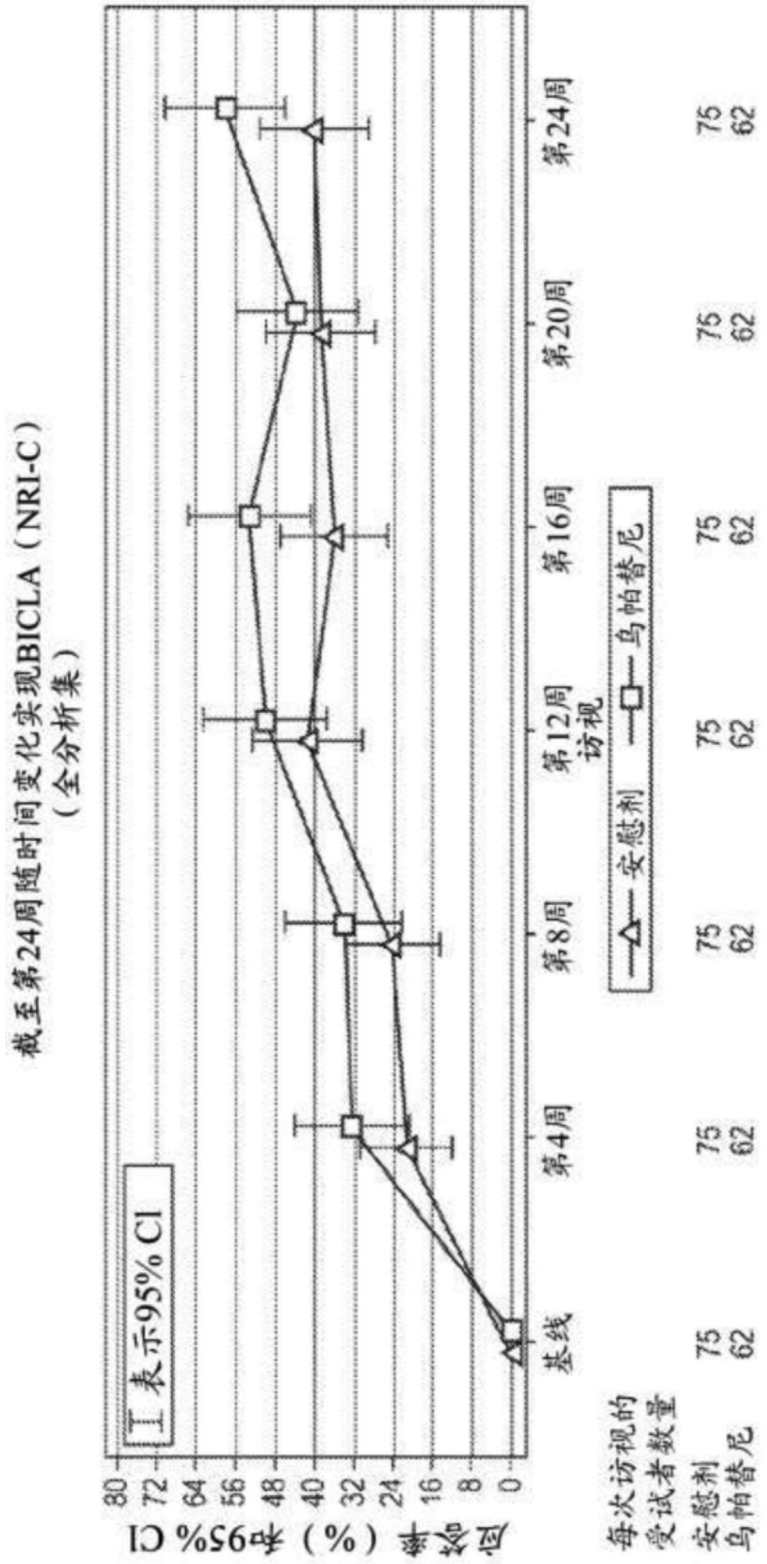

截至第24周随时间变化实现BICLA（NRI-C）
（全分析集）
I 表示95% CI
80
72
64
56
48
40
32
24
16
8
0
基线
第4周
第8周
第12周
访视
第16周
第20周
第24周
安慰剂
乌帕替尼
每次访视的
受试者数量
安慰剂 75 75 75 75 75 75
乌帕替尼 62 62 62 62 62 62

图4

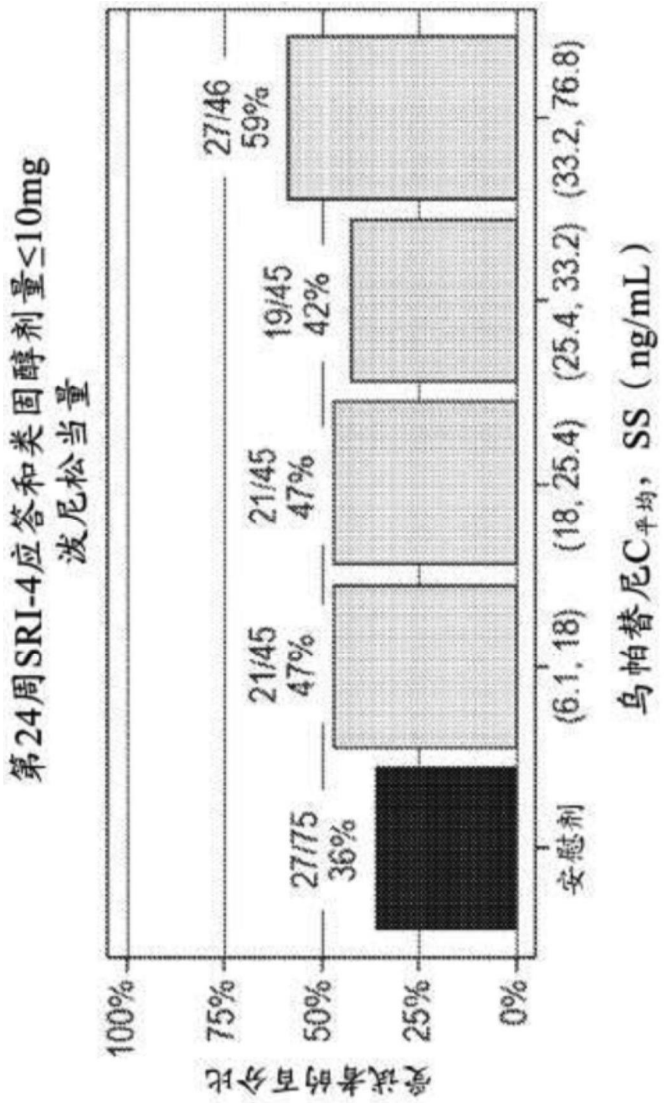

第24周SRI-4应答和类固醇剂量≤10mg
泼尼松当量
100%
75%
50%
25%
0%
27/175
36%
21/45
47%
21/45
47%
19/45
42%
27/46
59%
安慰剂
(6.1, 18)
(18, 25.4)
(25.4, 33.2)
(33.2, 76.8)
乌帕替尼C平均，SS（ng/mL）

图5A

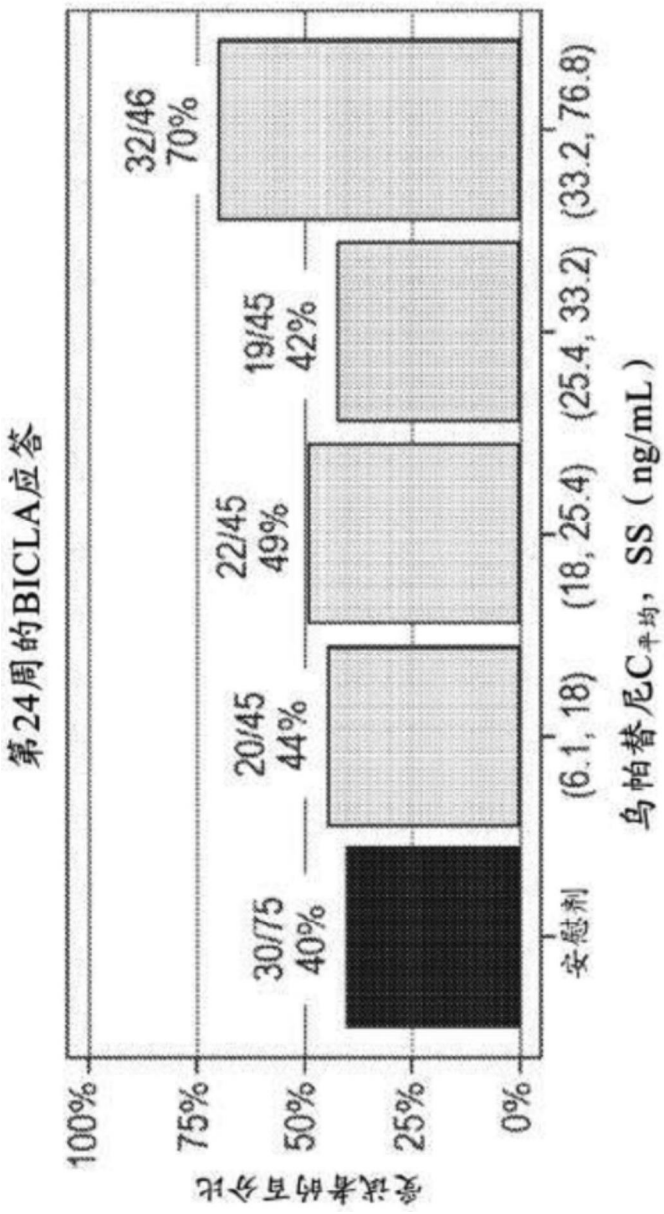

第24周的BICLA应答
100%
75%
50%
25%
0%
30/75
40%
20/45
44%
22/45
49%
19/45
42%
32/46
70%
安慰剂
(6.1, 18)
(18, 25.4)
(25.4, 33.2)
(33.2, 76.8)
乌帕替尼C平均，SS（ng/mL）

图5B

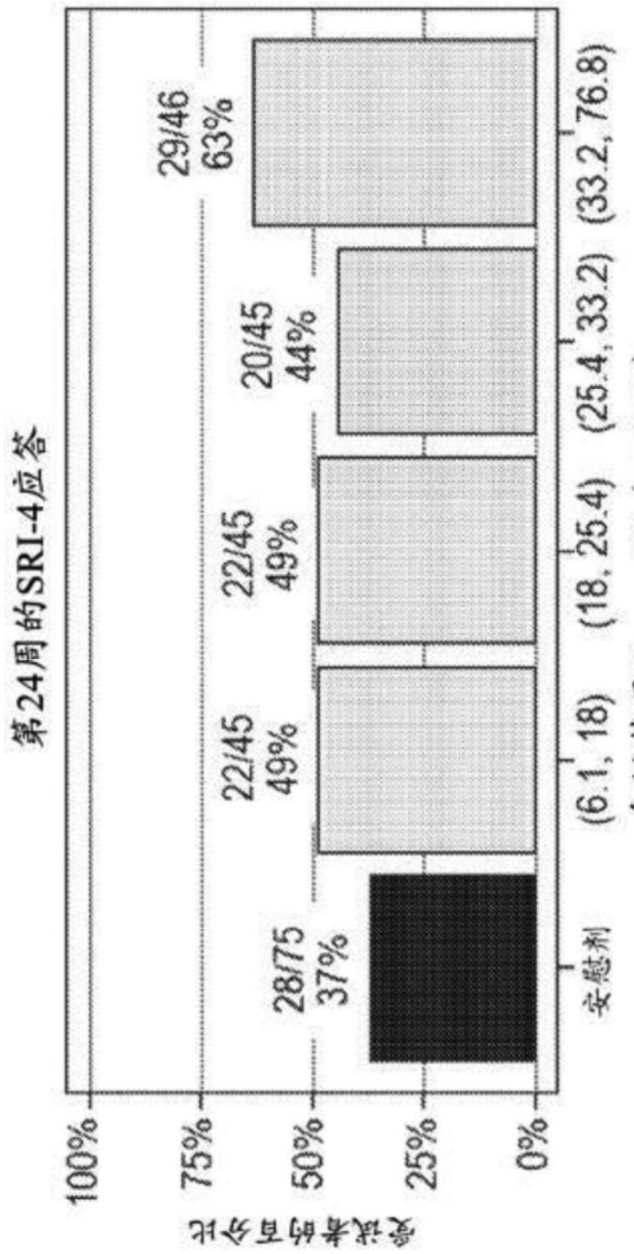

第24周的SRI-4应答
100%
75%
50%
25%
0%
受试者的百分比
28/75
37%
22/45
49%
22/45
49%
20/45
44%
29/46
63%
安慰剂
(6.1, 18)
(18, 25.4)
(25.4, 33.2)
(33.2, 76.8)
乌帕替尼C平均，SS（ng/mL）

图5C

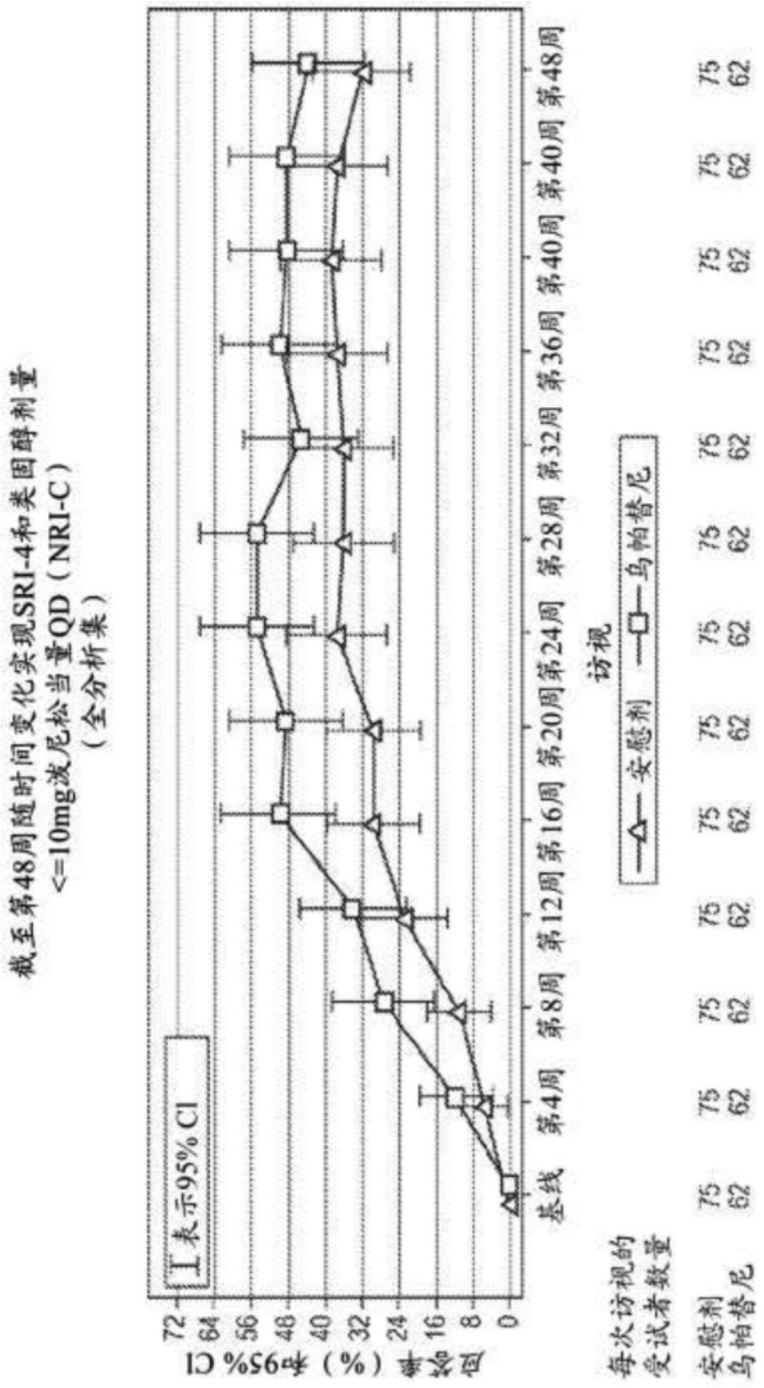

截至第48周随时间变化实现SRI-4和类固醇剂量
<=10mg波尼松当量QD（NRI-C）
（全分析集）
I 表示95% CI
72
64
56
48
40
32
24
16
8
0
基线 第4周 第8周 第12周 第16周 第20周 第24周 第28周 第32周 第36周 第40周 第40周 第48周
访视
安慰剂
乌帕替尼
每次访视的
受试者数量
安慰剂 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75
乌帕替尼 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62

图6

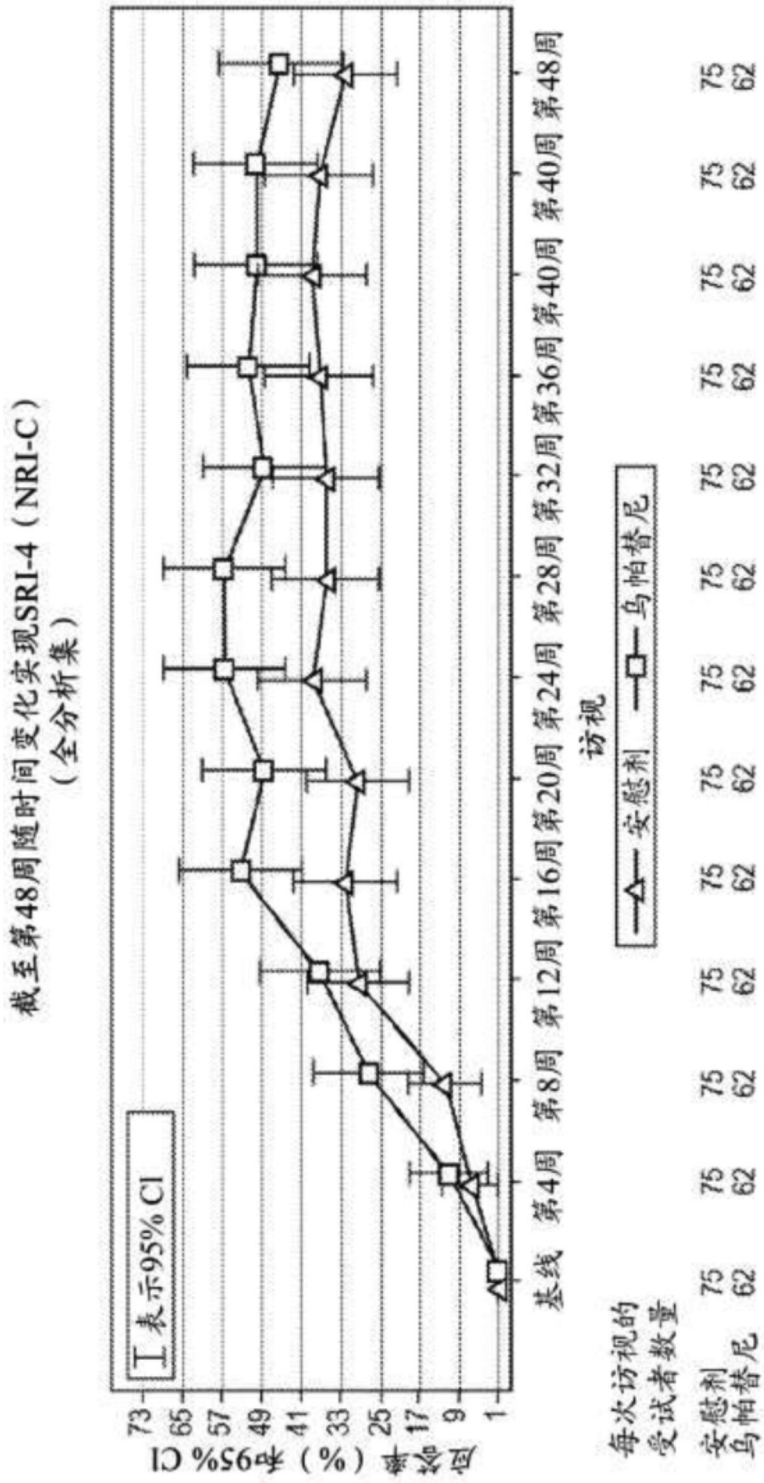

截至第48周随时间变化实现SRI-4（NRI-C）
（全分析集）
I 表示95% CI
应答率（%）95% CI
73
65
57
49
41
33
25
17
9
1
基线 第4周 第8周 第12周 第16周 第20周 第24周 第28周 第32周 第36周 第40周 第40周 第48周
访视
安慰剂
乌帕替尼
每次访视的
受试者数量
安慰剂 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75 75
乌帕替尼 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62 62

图7

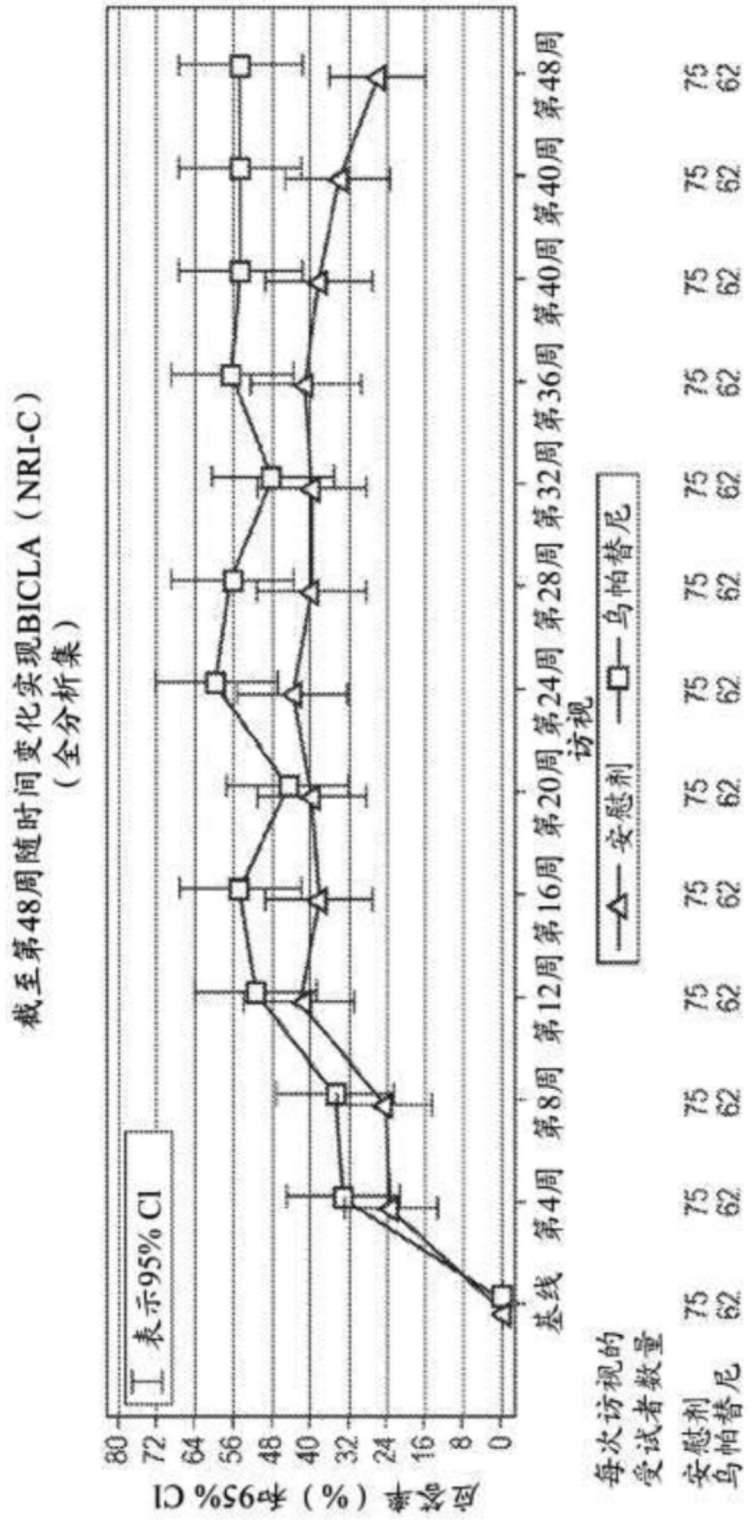

截至第48周随时间变化实现BICLA（NRI-C）
（全分析集）
表示95% CI
应答率（%）和95% CI
80
72
64
56
48
40
32
24
16
8
0
基线
第4周
第8周
第12周
第16周
第20周
第24周
第28周
第32周
第36周
第40周
第40周
第48周
访视
安慰剂
乌帕替尼
每次访视的受试者数量
安慰剂 乌帕替尼
75 62

图8

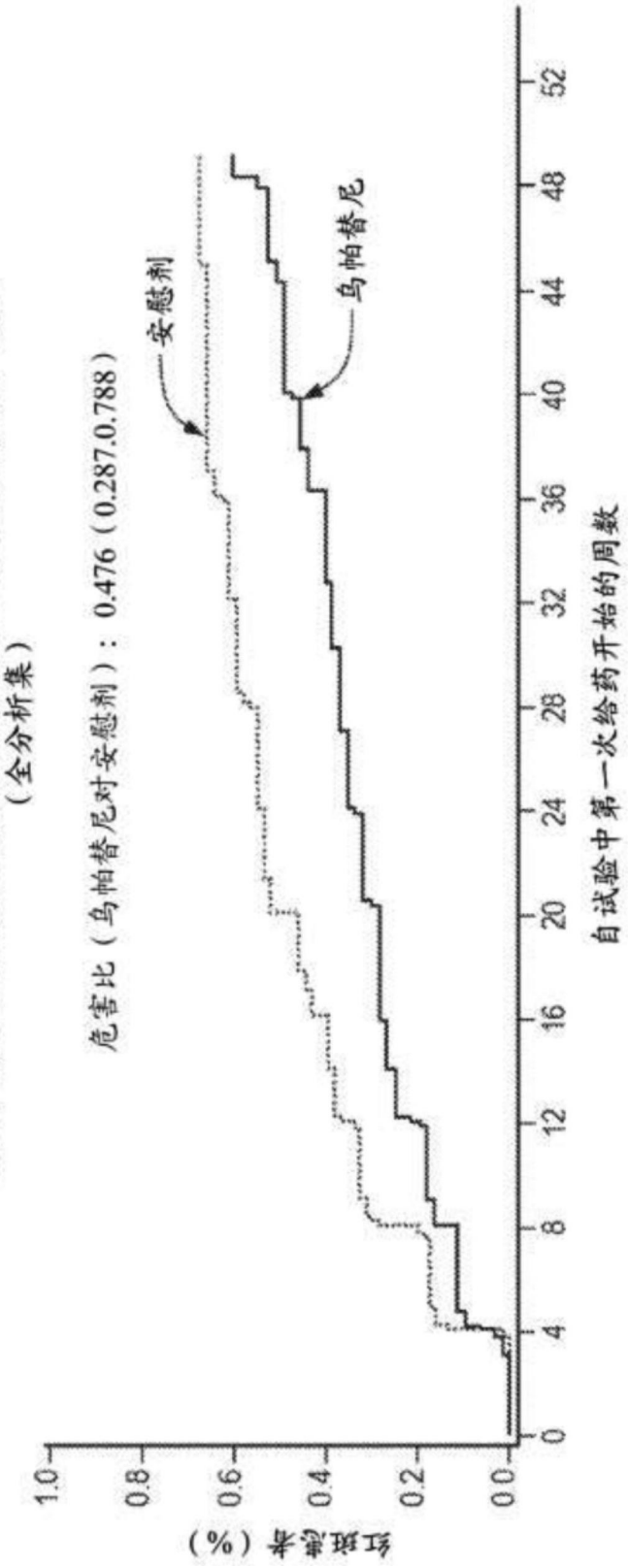

截至第48周随时间变化依据SELENA SFI首次起红斑的时间（AO）
（全分析集）
危害比（乌帕替尼对安慰剂）： 0.476（0.287.0.788）
安慰剂
乌帕替尼
红斑患者（%）
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
自试验中第一次给药开始的周数

图9

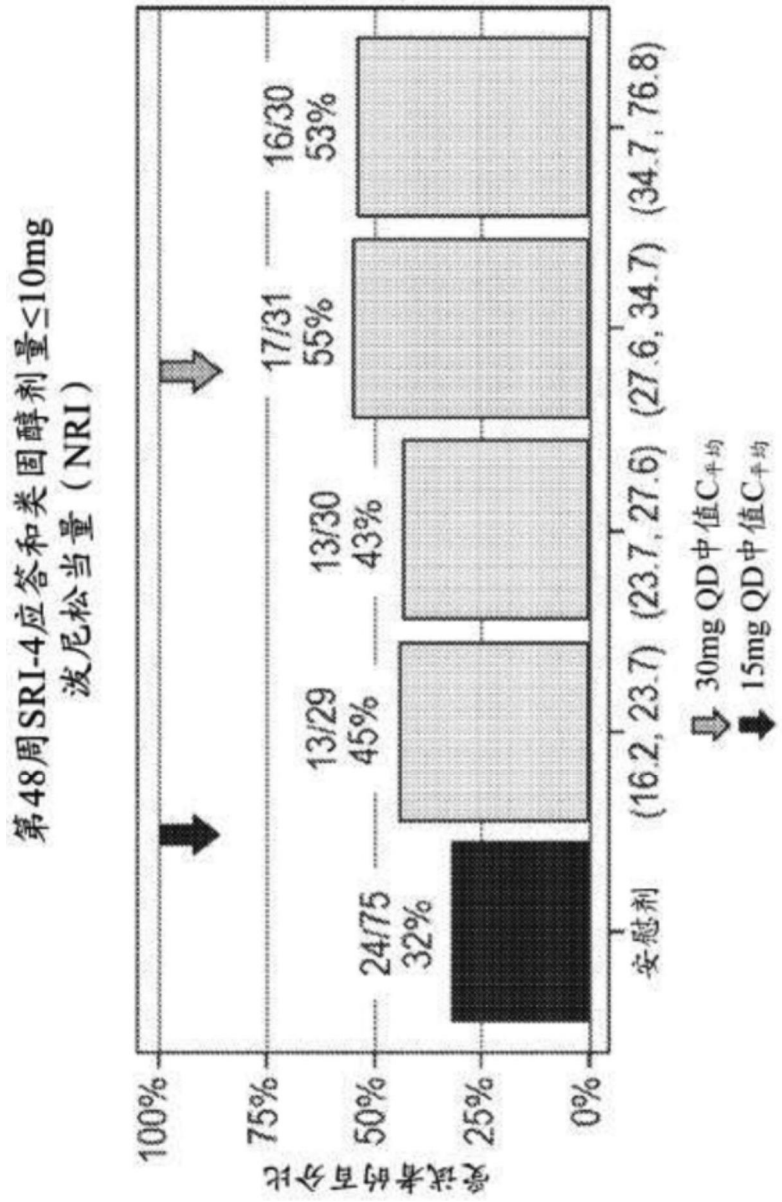

第48周SRI-4应答和类固醇剂量≤10mg
波尼松当量（NRI）
受试者的百分比
100%
75%
50%
25%
0%
24/75
32%
13/29
45%
13/30
43%
17/31
55%
16/30
53%
安慰剂
(16.2, 23.7)
(23.7, 27.6)
(27.6, 34.7)
(34.7, 76.8)
30mg QD中值C平均
15mg QD中值C平均

图10A

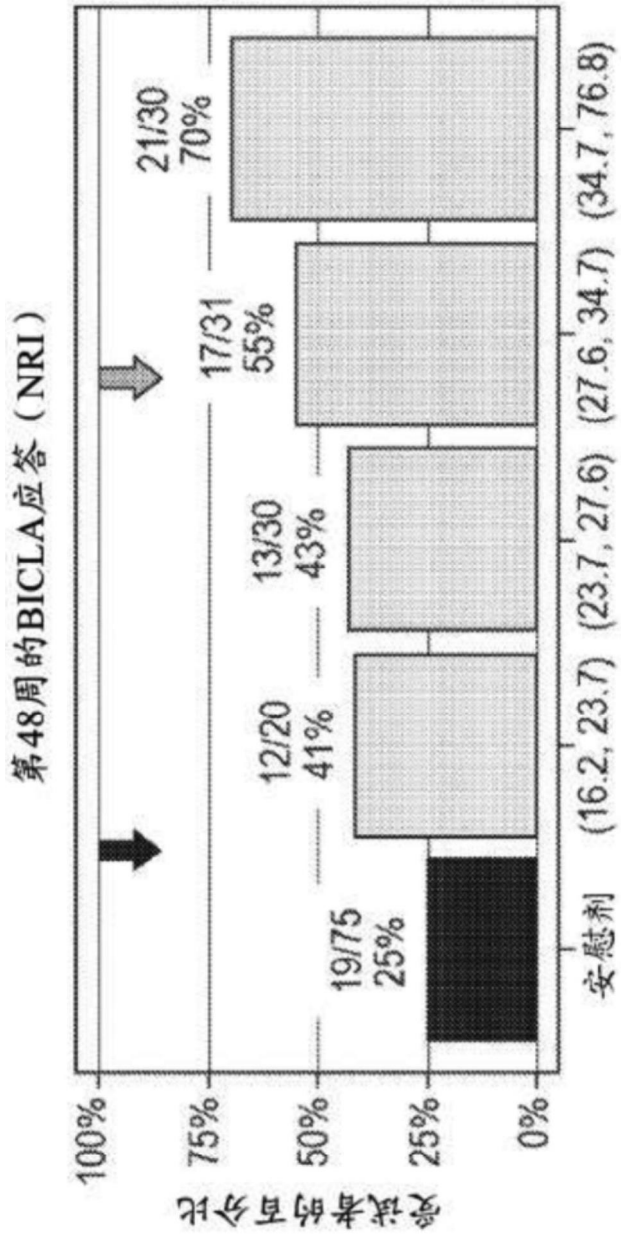

第48周的BICLA应答（NRI）
受试者的百分比
100%
75%
50%
25%
0%
安慰剂
19/75
25%
(16.2, 23.7)
12/20
41%
(23.7, 27.6)
13/30
43%
(27.6, 34.7)
17/31
55%
(34.7, 76.8)
21/30
70%

图10B

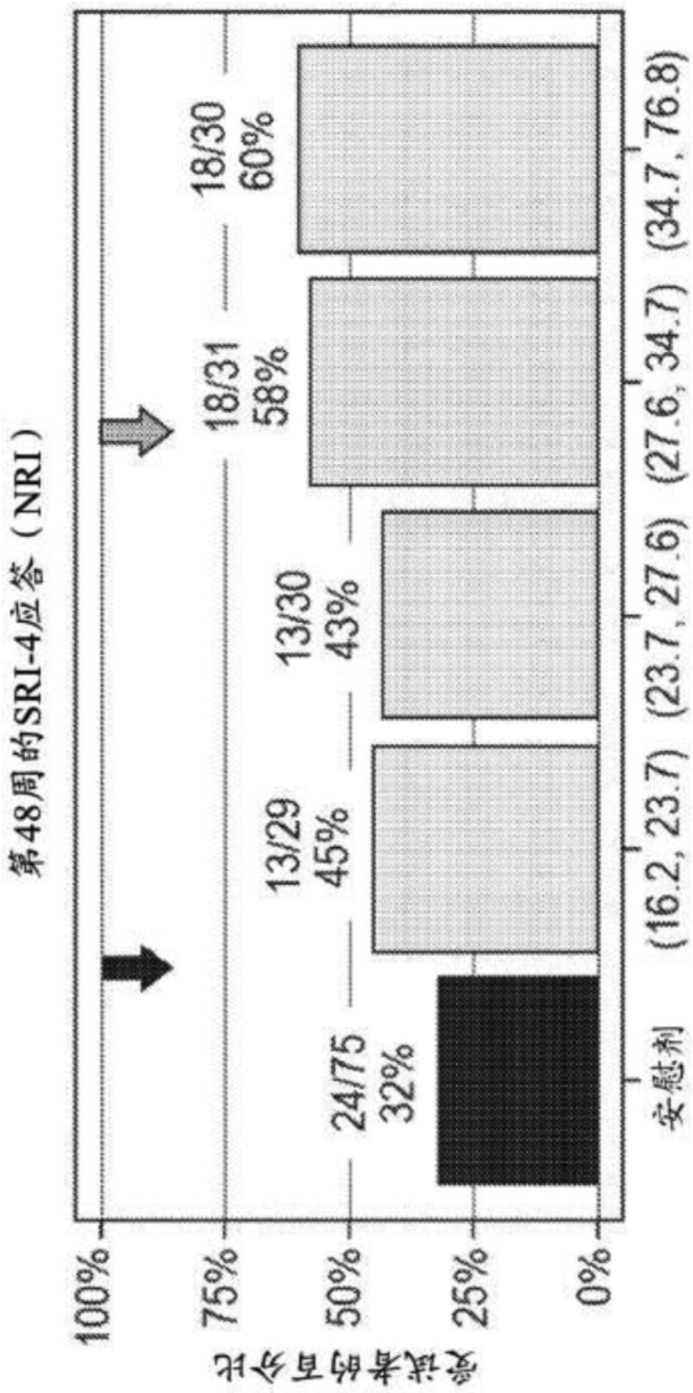

第48周的SRI-4应答（NRI）
受试者的百分比
100%
75%
50%
25%
0%
24/75
32%
13/29
45%
13/30
43%
18/31
58%
18/30
60%
安慰剂
(16.2, 23.7)
(23.7, 27.6)
(27.6, 34.7)
(34.7, 76.8)

图10C