



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119405797 A

(43) 申请公布日 2025. 02. 11

(21) 申请号 202411323911.8

C07K 16/18 (2006.01)

(22) 申请日 2019.10.30

A61P 7/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/752,563 2018.10.30 US

(62) 分案原申请数据

201980070341.7 2019.10.30

(71) 申请人 亚力兄制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 L·福勒斯 R·普拉丹

D·L·谢里登 M·瓦利 X·高

(74) 专利代理机构 广州文冠倪律知识产权代理

事务所(普通合伙) 44348

专利代理师 何锦标 张玉颖

(51) Int. Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

权利要求书4页 说明书61页 附图1页

(54) 发明名称

用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH)
的抗C5抗体的皮下剂量和施用

(57) 摘要

提供了阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 的临床治疗方法,所述方法包括向患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是根据特定临床剂量方案(即,以特定剂量并根据特定给药时间表)皮下施用(或供皮下施用)。在一个实施方案中,所述患者先前已经用依库珠单抗(Soliris®)治疗。

1. 可穿戴式递送系统 (OBDS), 其在与单次使用注射器共同包装的无菌、单次使用、预填充药筒组件中包含245mg拉伐珠单抗。

2. 根据权利要求1所述的OBDS, 其中所述OBDS是机电器械。

3. 根据前述任一权利要求所述的OBDS, 其中所述注射器包括29号针。

4. 根据前述任一权利要求所述的OBDS, 其中所述预填充药筒是3.5mL药筒。

5. 根据前述任一权利要求所述的OBDS, 其包含供皮下施用的在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg拉伐珠单抗 (70mg/mL)。

6. 根据前述任一权利要求所述的OBDS, 其中所述拉伐珠单抗是在约pH7.4下配制的。

7. 根据前述任一权利要求所述的OBDS, 其中所述OBDS被配置为自行施用。

8. 用于在治疗PNH的方法中使用的拉伐珠单抗, 其中拉伐珠单抗使用权利要求1至7任一项所述的OBDS皮下施用。

9. 根据权利要求8所述的用于在治疗PNH的方法中使用的拉伐珠单抗, 其中拉伐珠单抗的每个皮下剂量使用两个根据权利要求1至7任一项所述的OBDS以约490mg的剂量皮下施用。

10. 一种治疗患有阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 的人类患者的方法, 所述方法包括在施用周期期间, 向所述患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO: 19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列, 以及分别如SEQ ID NO: 4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列, 其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是通过以下方式施用:

(a) 在所述施用周期的第1天静脉内施用以下剂量一次:

i. 对于体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者为2400mg, 或

ii. 对于体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者为2700mg; 以及

(b) 在所述施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

11. 一种治疗患有阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 的人类患者的方法, 所述方法包括在施用周期期间, 向所述患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段, 所述抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO: 19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列; 分别如SEQ ID NO: 4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列; 以及结合至人新生儿Fc受体 (FcRn) 的变体人Fc恒定区, 其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代, 所述残基各自以EU编号, 其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是通过以下方式施用:

(a) 在所述施用周期的第1天静脉内施用以下剂量:

i. 对于体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者为2400mg, 或

ii. 对于体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者为2700mg; 以及

(b) 在所述施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

12. 根据权利要求10或11所述的方法, 其中将所述抗C5抗体或其抗原结合片段通过以下方式施用给体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者:

(a) 在所述施用周期的第1天静脉内施用2400mg剂量一次; 以及

(b) 在所述施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

13. 根据权利要求10至12中任一项所述的方法, 其中将所述抗C5抗体或其抗原结合片

段通过以下方式施用给体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者:

(a) 在所述施用周期的第1天静脉内施用 2700mg 剂量一次;以及

(b) 在所述施用周期的第15天和之后每周皮下施用 490mg 剂量。

14. 根据权利要求10至13中任一项所述的方法,其中在所述施用周期的第15天和之后七周以 490mg 剂量皮下施用所述抗C5抗体或其抗原结合片段。

15. 根据权利要求10至14中任一项所述的方法,其中所述施用周期是总共治疗10周。

16. 根据权利要求10至15中任一项所述的方法,其中在所述施用周期之后,每周一次皮下施用 490mg 剂量的所述抗C5抗体或其抗原结合片段,持续长达3个月、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、两年,或在所述患者的余生中长期施用。

17. 根据权利要求10至16中任一项所述的方法,其中所述患者先前已用依库珠单抗治疗。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述施用周期在所述患者的最后一剂依库珠单抗之后至少两周开始。

19. 根据权利要求17或18所述的方法,其中在所述施用周期的第1天之前,所述患者已经用依库珠单抗治疗了至少6个月。

20. 根据权利要求17、18或19中任一项所述的方法,其中所述患者先前曾每2周用 900mg 剂量的依库珠单抗治疗。

21. 根据权利要求10至20中任一项所述的方法,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:12中所示的重链可变区和SEQ ID NO:8中所示的轻链可变区。

22. 根据权利要求10至21中任一项所述的方法,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段还包含SEQ ID NO:13中所示的重链恒定区。

23. 根据权利要求10至22中任一项所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包括含SEQ ID NO:14中所示氨基酸序列的重链多肽和含SEQ ID NO:11中所示氨基酸序列的轻链多肽。

24. 根据权利要求10至23中任一项所述的方法,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段在 $\text{pH } 7.4$ 和 25°C 下以在 $0.1\text{nM} \leq K_D \leq 1\text{nM}$ 范围内的亲和力解离常数(K_D)结合至人C5。

25. 根据权利要求10至24中任一项所述的方法,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段在 $\text{pH } 6.0$ 和 25°C 下以 $K_D \geq 10\text{nM}$ 结合至人C5。

26. 根据权利要求10至25中任一项所述的方法,其中所述治疗在所述施用周期期间维持 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高的所述抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。

27. 根据权利要求10至26中任一项所述的方法,其中所述治疗引起终末补体抑制。

28. 根据权利要求10至27中任一项所述的方法,其中如通过乳酸脱氢酶(LDH)水平所评估,所述治疗引起溶血减少。

29. 根据权利要求10至28中任一项所述的方法,其中所述治疗产生至少一种选自以下组的治疗效果:疲劳、腹痛、呼吸困难、贫血、吞咽困难、胸痛和勃起功能障碍减轻或停止。

30. 根据权利要求10至29中任一项所述的方法,其中所述治疗使溶血相关血液生物标志物向正常水平转变:游离血红蛋白、触珠蛋白、网织红细胞计数、PNH红细胞(RBC)克隆和D-二聚体。

31. 根据权利要求10至30中任一项所述的方法,其中所述治疗使慢性疾病相关生物标

志物向正常水平转变:估计的肾小球滤过率(eGFR)和点尿:白蛋白:肌酐和血浆脑利钠肽(BNP)。

32.根据权利要求10至31中任一项所述的方法,其中所述治疗使得对于输血的需求和/或主要不良血管事件(MAVE)减少。

33.根据权利要求10至32中任一项所述的方法,其中如通过慢性病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表第4版和欧洲癌症研究与治疗组织的生活质量调查问卷-核心30量表评估,所述治疗使生活质量相较于基线变化。

34.根据权利要求10至33中任一项所述的方法,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是使用可穿戴式递送系统(OBDS)皮下施用。

35.根据权利要求10至34中任一项所述的方法,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是经皮下自行施用给患者。

36.根据权利要求10至35中任一项所述的方法,其中所述抗体是拉伐珠单抗。

37.根据权利要求36所述的方法,其中供皮下施用的所述拉伐珠单抗包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。

38.根据权利要求36所述的方法,其中供皮下施用的所述拉伐珠单抗包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。

39.用于在治疗人类患者的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的方法中使用的抗C5抗体,其中所示抗C5抗体包含如SEQ ID NO:14所示的重链多肽和如SEQ ID NO:11所示的轻链多肽,并且被以400mg至600mg的剂量皮下施用。

40.根据权利要求39所述的用于在治疗人类患者的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的方法中使用的抗C5抗体,其中所述抗体是拉伐珠单抗。

41.根据权利要求39或40所述的用于在治疗人类患者的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的方法中使用的抗C5抗体,其中所述方法包括以490mg剂量每周皮下施用所述抗C5抗体。

42.根据权利要求39至41中任一项所述的用于在治疗人类患者的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的方法中使用的抗C5抗体,其中所述方法包括每周一次皮下施用490mg剂量的所述抗C5抗体,持续长达3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年、2年、3年或在所述患者的余生中长期施用。

43.根据权利要求39至42中任一项所述的用于在治疗人类患者的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的方法中使用的抗C5抗体,其中所述方法进一步包括在皮下施用所述抗C5抗体之前静脉内施用初始剂量的所述抗C5抗体。

44.一种用于通过以400mg至600mg的剂量皮下施用包含抗C5抗体或其抗原结合片段的药物组合物治疗人类患者的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的试剂盒,所述试剂盒包括:

(a)一定剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域;和

(b)有关在权利要求10至43中任一项所述的方法中使用所述抗C5抗体或其抗原结合片

段的说明书。

45. 根据权利要求44所述的试剂盒,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段通过以下方式施用给体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $<60\text{kg}$ 的患者:

- (a) 在施用周期的第1天静脉内施用2400mg剂量一次;以及
- (b) 在所述施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

46. 根据权利要求44所述的试剂盒,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段通过以下方式施用给体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $<100\text{kg}$ 的患者:

- (a) 在所述施用周期的第1天静脉内施用2700mg剂量一次;以及
- (b) 在所述施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

47. 根据权利要求44至46中任一项所述的试剂盒,其中所述抗C5抗体是拉伐珠单抗。

48. 一种适用于通过以400mg至600mg的剂量皮下施用包含抗C5抗体的药物组合物治疗人类患者的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的试剂盒,所述试剂盒包括:

- (a) 药物组合物,其包含抗C5抗体,所述抗C5抗体包含如SEQ ID NO:14所示的重链多肽和如SEQ ID NO:11所示的轻链多肽;
- (b) 药学上可接受的载体;以及
- (c) 注射器或可穿戴式递送系统(OBDS)。

49. 根据权利要求48所述的试剂盒,其中所述抗C5抗体是拉伐珠单抗。

50. 一种供在治疗周期中施用的抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是通过以下方式施用:

- (a) 在施用周期的第1天静脉内施用以下剂量:
 - i. 对于体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $<60\text{kg}$ 的患者为2400mg,或
 - ii. 对于体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $<100\text{kg}$ 的患者为2700mg;以及
- (b) 在所述施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

51. 根据权利要求50所述的抗体,其中所述患者先前已用依库珠单抗治疗。

52. 根据权利要求50或51所述的抗体,其中所述抗体在用于PNH患者的多次皮下剂量之后被确定为安全、可耐受、有效的并且具有足够非免疫原性。

用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的抗C5抗体的皮下剂量和施用

[0001] 本申请为2021年04月23日进入中国国家阶段、申请号为201980070341.7、申请日为2019年10月30日、发明名称为“用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的抗C5抗体的皮下剂量和施用”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求美国临时申请第62/752,563号(2018年10月30日提出申请)的优先权和权益,该案全部内容以引用的方式并入本文中。

背景技术

[0004] 补体系统与机体其它免疫系统共同作用以抵御细胞和病毒病原体的入侵。有至少25种补体蛋白,已发现这些蛋白质是血浆蛋白和膜辅因子的复杂集合。血浆蛋白占脊椎动物血清中球蛋白的约10%。补体成分通过一系列复杂但精确的酶促裂解和膜结合事件相互作用,以此实现其免疫防御功能。由此引起的补体级联使得产生具有调理、免疫调控和溶解功能的产物。与补体激活有关的生物活性的简明概要提供于例如第16版的The Merck Manual中。

[0005] 尽管功能正常的补体系统提供强大防御力来抵御微生物感染,但补体路径的不当调控或激活已牵涉到多种病症的发病,包括阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,PNH)。PNH是由慢性不受控制的补体激活所引起的一种极其罕见的病症。由此引起的炎症和细胞损伤导致该疾病的破坏性临床表现。

[0006] PNH是主要通过血管内溶血和血小板激活引起的一种疾患,其中不受控制的补体活性会导致全身并发症(参见Socié G等人,French Society of Haematology.Lancet.1996;348(9027):573-577;和Brodsky,R.,Blood.2014;124(18):2804-2811)。持续的血管内溶血可能由多种应激因素触发,如感染或体力消耗,由此导致平滑肌收缩(游离血红蛋白)、慢性贫血和增加的严重血栓栓塞风险。血栓栓塞是引起PNH患者死亡的最常见原因,可导致肺高压以及如肝脏、肾脏、脑和肠之类重要器官的终末器官损伤(Hillmen,P.等人,Am.J.Hematol.2010;85(8):553-559)。由于具有这些不良的病理过程,PNH患者的生活质量(QoL)下降,其中可能包括使人虚弱的疲劳、慢性疼痛、身体机能差、呼吸急促、腹痛、勃起功能障碍、需要抗凝血、输血并且在一些情况下需要透析(Weitz,IC.等人,Thromb Res.2012;130(3):361-368)。

[0007] PNH患者有很高的发病和死亡风险。因此,本发明的目的是提供治疗PNH患者的改进方法。

发明内容

[0008] 本文提供了用于治疗人类患者的PNH的组合物和方法,所述方法包括向该患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是根据特定临床剂量方案(即,以特定剂量并根据特定给药时间表)皮下施用(或供皮下施用)。在一个实施方案

中,患者先前已经用依库珠单抗(eculizumab)(Soliris®)治疗。

[0009] 示例性抗C5抗体是拉伐珠单抗(ravulizumab)(又称为Ultomiris™、ALXN1210和抗体BNJ441),该抗体包含分别具有SEQ ID NO:14和11中所示序列的重链和轻链,或其抗原结合片段和变体。在其它实施方案中,所述抗体包含拉伐珠单抗的重链和轻链互补决定区(CDR)或可变区(VR)。因此,在一个实施方案中,所述抗体包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的拉伐珠单抗重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8中所示序列的拉伐珠单抗轻链可变(VL)区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体分别包含如SEQ ID NO:19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,以及如SEQ ID NO:4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列。

[0010] 在另一个实施方案中,所述抗体包含分别具有如SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8中所示氨基酸序列的VH和VL区。在另一个实施方案中,所述抗体包含如SEQ ID NO:13中所示的重链恒定区。在另一个实施方案中,所述抗体包含如SEQ ID NO:14中所示的重链多肽和如SEQ ID NO:11中所示的轻链多肽。在另一个实施方案中,所述抗体包含结合至人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,所述残基各自以EU编号。

[0011] 在另一个实施方案中,所述抗体包含分别如SEQ ID NO:19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列;和分别如SEQ ID NO:4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列;以及结合至人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,所述残基各自以EU编号。

[0012] 在另一个实施方案中,所述抗体与上述抗体竞争结合和/或结合至C5上的相同表位。在另一个实施方案中,所述抗体与上述抗体具有至少约90%的可变区氨基酸序列同一性(例如与SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8具有至少约90%、95%或99%的可变区同一性)。

[0013] 在另一个实施方案中,所述抗体在pH 7.4和25℃下以在 $0.1\text{nM} \leq K_D \leq 1\text{nM}$ 范围内的亲和力解离常数(K_D)结合至人C5。在另一个实施方案中,所述抗体在pH 6.0和25℃下以 $K_D \geq 10\text{nM}$ 结合至人C5。在又一个实施方案中,所述抗体的[(所述抗体或其抗原结合片段在pH 6.0和25℃下对人C5的 K_D)/(所述抗体或其抗原结合片段在pH 7.4和25℃对人C5的 K_D)]大于25。

[0014] 一方面,提供了向PNH患者皮下施用剂量在400mg-600mg之间的抗C5抗体或其抗原结合片段(例如拉伐珠单抗)的方法。在一个实施方案中,向PNH患者皮下施用剂量在450-550mg之间的抗C5抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中,向PNH患者皮下施用以下剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段:约400mg、405mg、410mg、420mg、425mg、430mg、435mg、440mg、445mg、450mg、455mg、460mg、465mg、470mg、475mg、480mg、485mg、490mg、495mg、500mg、505mg、510mg、515mg、520mg、525mg、530mg、535mg、540mg、545mg、550mg、555mg、560mg、565mg、570mg、575mg、580mg、585mg、590mg、595mg或600mg。在另一个实施方案中,向PNH患者皮下施用约490mg剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段。

[0015] 在另一个实施方案中,每周一次向PNH患者皮下施用约490mg剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段(例如持续两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、1年、2年、3年,或长期施用,例如持续患者的余生)。

[0016] 在另一方面,提供了治疗PNH患者的方法,其中向所述患者静脉内施用初始剂量(例如负荷剂量)的抗C5抗体或其抗原结合片段(例如拉伐珠单抗),随后皮下施用抗C5抗体或其抗原结合片段(例如两周后)。在一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段的静脉内剂量是基于患者的体重。例如,在一个实施方案中,在用抗C5抗体或其抗原结合片段进行皮下治疗之前,对体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者静脉内施用2400mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中,在用抗C5抗体或其抗原结合片段进行皮下治疗之前,对体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者静脉内施用2700mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。

[0017] 在另一个实施方案中,在施用周期的第1天,向患者静脉内施用一定剂量(例如2400mg或2700mg)的抗C5抗体或其抗原结合片段,随后在施用周期的第15天和之后每周皮下施用抗C5抗体或其抗原结合片段(例如490mg剂量)(例如持续两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、1年、2年、3年,或长期施用,例如持续患者的余生)。

[0018] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有PNH的人类患者的方法,该方法包括在施用周期内,向所述患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是通过以下方式施用:

[0019] (a) 在施用周期的第1天静脉内施用以下剂量一次:

[0020] i. 对于体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者为2400mg,或

[0021] ii. 对于体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者为2700mg;以及

[0022] (b) 在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

[0023] 在另一个实施方案中,按以下方式向体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的PNH患者施用所述抗C5抗体或其抗原结合片段:(a) 在施用周期的第1天静脉内施用2400mg剂量一次;和(b) 在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

[0024] 在另一个实施方案中,按以下方式向体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的PNH患者施用所述抗C5抗体或其抗原结合片段:(a) 在施用周期的第1天静脉内施用2700mg剂量一次;和(b) 在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

[0025] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有PNH的人类患者的方法,该方法包括在施用周期期间,向所述患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO:19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是通过以下方式施用:

[0026] (a) 在施用周期的第1天静脉内施用以下剂量一次:

[0027] i. 对于体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者为2400mg,或

[0028] ii. 对于体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者为2700mg;以及

[0029] (b) 在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

[0030] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有PNH的人类患者的方法,该方法包括在施用周期期间,向所述患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO:19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列;分别如SEQ ID NO:4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列;以及结合至人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸

428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,所述残基各自以EU编号,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是通过以下方式施用:

[0031] (a) 在施用周期的第1天静脉内施用以下剂量:

[0032] i. 对于体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者为2400mg,或

[0033] ii. 对于体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者为2700mg;以及

[0034] (b) 在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

[0035] 在一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段(例如拉伐珠单抗)被配制成供静脉内施用(例如以初始负荷剂量施用)。例如,在一个实施方案中,供静脉内施用的配制物包含在10mM磷酸钠、150mM氯化钠、0.02%聚山梨醇酯80和注射用水中的300mg拉伐珠单抗(10mg/mL)。在另一个实施方案中,供静脉内施用的配制物由在10mM磷酸钠、150mM氯化钠、0.02%聚山梨醇酯80和注射用水中的300mg拉伐珠单抗(10mg/mL)组成。在另一个实施方案中,供静脉内施用的拉伐珠单抗被配制成在30mL的单次使用小瓶中的无菌且不含防腐剂的浓缩水溶液(10 mg/mL)形式。

[0036] 在一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段(例如拉伐珠单抗)被配制成供皮下施用。例如,在一个实施方案中,供皮下施用的配制物包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施方案中,供皮下施用的配制物由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg拉伐珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施方案中,供皮下施用的配制物包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施方案中,供皮下施用的配制物由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg拉伐珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗是在pH 7.4下配制。

[0037] 根据本文所描述的方法皮下施用抗C5抗体或其抗原结合片段(例如拉伐珠单抗)可通过任何适合方式实现。另外,抗C5抗体或其抗原结合片段可由医学专业人员皮下施用或自行施用。在一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段是使用可穿戴式递送系统(on-body delivery system, OBD S)皮下施用的。在一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗被提供于3.5mL的单次使用药筒中。在另一个实施方案中,含供皮下施用的拉伐珠单抗的每个药筒含有在50 mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施方案中,含供皮下施用的拉伐珠单抗的每个药筒含有在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗被配制为在3.5mL的单次使用预填充药筒中的无菌且不含防腐剂的浓缩水溶液(70mg/mL),所述预填充药筒被设计成用于单次使用的可穿戴式递送系统。

[0038] 在一个实施方案中,施用周期是总共治疗10周。在另一个实施方案中,在施用周期后,每周一次皮下施用490mg剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段,持续长达3个月、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、两年或长期施用,例如持续患者的余生。在一些实施方案中,根据本文所描述的方法治疗的患者先前已经用补体抑制剂治疗。在一个实施方案中,患者先前已经用依库珠单抗治疗。在另一个实施方案中,患者先前已经用依库珠单抗治疗了至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至

少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月。在一个特定实施方案中,患者先前已经用依库珠单抗治疗了至少6个月。在另一个实施方案中,患者先前已经每2周一次用900mg剂量的依库珠单抗治疗。在另一个实施方案中,治疗是在患者接受最后一剂依库珠单抗后至少两周开始。

[0039] 在一些实施方案中,根据本文所描述的方法治疗的患者在起始治疗之前三年内或在起始治疗时接种了针对脑膜炎球菌感染的疫苗。在一个实施方案中,在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周接受治疗的患者还用适当的预防性抗生素进行治疗,直至疫苗接种后2周。在另一个实施方案中,对根据本文所描述的方法治疗的患者接种针对脑膜炎球菌血清型A、C、Y、W135和/或B的疫苗。

[0040] 另一方面,本文所描述的治疗方案足以维持抗C5抗体或其抗原结合片段的特定血清谷值浓度。例如,在一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、205、210、215、220、225、230、240、245、250、255、260、265、270、280、290、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395或400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 与200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之间。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在约175 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0041] 在一些实施方案中,为了获得有效应答,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持每毫升患者血液有至少50 μg 、55 μg 、60 μg 、65 μg 、70 μg 、75 μg 、80 μg 、85 μg 、90 μg 、95 μg 、100 μg 、105 μg 、110 μg 、115 μg 、120 μg 、125 μg 、130 μg 、135 μg 、140 μg 、145 μg 、150 μg 、155 μg 、160 μg 、165 μg 、170 μg 、175 μg 、180 μg 、185 μg 、190 μg 、195 μg 、200 μg 、205 μg 、210 μg 、215 μg 、220 μg 、225 μg 、230 μg 、235 μg 、240 μg 、245 μg 、250 μg 、255 μg 或或260 μg 抗体。在另一个实施方案中,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持每毫升患者血液有在50 μg 与250 μg 之间的抗体。在另一个实施方案中,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持每毫升患者血液有在100 μg 与200 μg 之间的抗体。在另一个实施方案中,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持每毫升患者血液有约175 μg 抗体。

[0042] 本文所提供的治疗方法的功效可使用任何适合的方式评估。在一个实施方案中,对于PNH患者,治疗产生至少一种选自以下组的治疗效果:疲劳、腹痛、呼吸困难、贫血[血红蛋白<10g/dL]、吞咽困难、胸痛和勃起功能障碍减轻或停止。

[0043] 在另一个实施方案中,治疗引起终末补体抑制。

[0044] 在另一个实施方案中,治疗使得对输血的需求减少。

[0045] 在另一个实施方案中,治疗使血红蛋白稳定性相对于患者的治疗前基线增加。

[0046] 在另一个实施方案中,治疗使溶血相关血液生物标志物向正常水平转变,所述溶

血相关血液生物标志物选自以下组:游离血红蛋白、触珠蛋白、网织红细胞计数、PNH红细胞(RBC)克隆和D-二聚体。

[0047] 在另一个实施方案中,治疗使突破性溶血相对于依库珠单抗治疗减少。在另一个实施方案中,在治疗期间,治疗使突破性溶血消除。在另一个实施方案中,治疗使突破性溶血相较于治疗前突破性溶血的基线量减少。

[0048] 在另一个实施方案中,治疗使主要不良血管事件(MAVE)减少。在另一个实施方案中,治疗使慢性疾病相关生物标志物向正常水平转变,所述生物标志物选自以下组:估计的肾小球滤过率(eGFR)和点尿:白蛋白:肌酐和血浆脑利钠肽(BNP)。

[0049] 在另一个实施方案中,如通过慢性病治疗功能评估(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy,FACIT)-疲劳量表第4版和欧洲癌症研究与治疗组织(European Organisation for Research and Treatment of Cancer)的生活质量调查问卷-核心30量表评估,治疗使生活质量相较于基线变化。

[0050] 在一个特定实施方案中,使用了乳酸脱氢酶(LDH)水平来评价对疗法的反应性(例如通过乳酸脱氢酶(LDH)水平评估的溶血减少指示PNH的至少一种体征得到改善)。例如,在一个实施方案中,本文所描述的治疗使得LDH水平正常化。

[0051] 在一个实施方案中,根据所公开的方法治疗的患者的LDH水平降低至接近正常水平或在比被视为正常水平的值高10%或20%的范围内(例如在105-333IU/L(国际单位/升)范围内)。在另一个实施方案中,在整个治疗维持期内,患者的LDH水平正常化。在另一个实施方案中,所治疗患者的LDH水平在治疗维持期间的至少至少95%的时间里正常化。在另一个实施方案中,所治疗患者的LDH水平在治疗维持期间的至少至少90%、85%或80%的时间里正常化。

[0052] 在一个实施方案中,根据所公开的方法治疗的患者的LDH水平降低至正常水平范围内或在比被视为正常水平上限的值低10%、20%、30%、40%或50%的范围内(例如在105-333IU/L(国际单位/升)范围内)。

[0053] 在另一方面,提供了一种抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,通过以下方式施用:

[0054] (a) 在施用周期的第1天静脉内施用以下剂量:

[0055] i. 对于体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者为2400mg,或

[0056] ii. 对于体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者为2700mg;以及

[0057] (b) 在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

[0058] 还提供了试剂盒,该试剂盒包括药物组合物,该药物组合物含有适合用于本文所描述的方法中的治疗有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,如拉伐珠单抗,以及药学上可接受的载体。例如,在一个实施方案中,提供了一种用于治疗人类患者的PNH的试剂盒,该试剂盒包含:(a)一定剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域;和(b)有关在本文所描述的方法中使用抗C5抗体或其抗原结合片段的说明书。在一个实施方案中,按以下方式向体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者施用所述抗C5抗体或其抗原结合片段:(a)在施用周期的第1天静脉内施用

2400mg剂量一次;和(b)在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。在另一个实施方案中,按以下方式向体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者施用所述抗C5抗体或其抗原结合片段:(a)在施用周期的第1天静脉内施用2700mg剂量一次;和(b)在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。在一个特定实施方案中,抗C5抗体是拉伐珠单抗。

[0059] 还提供了一种器械,该器械包括与可穿戴式注射器共包装的含供皮下施用的拉伐珠单抗的预填充药筒。在一个实施方案中,所述器械是无菌的、供单次使用的、一次性的和/或机电器械。在另一个实施方案中,可穿戴式注射器包括29号针。在另一个实施方案中,预填充药筒是3.5mL的药筒。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg拉伐珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg拉伐珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗是在约pH 7.4下配制。

附图说明

[0060] 图1是描绘在当前用依库珠单抗治疗的PNH成年患者中皮下施用对比静脉内施用拉伐珠单抗的III期非劣效性研究设计的示意图。

具体实施方式

[0061] I. 定义

[0062] 如本文所使用,术语“受试者”或“患者”是人类患者(例如患有阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的患者)。

[0063] 阵发性睡眠性血红蛋白尿症是一种获得性溶血病,最常见于成年人(Brodsky RA., Blood. 2015;126:2459-65)。该疾病始于在PIGA基因中获得体细胞突变的造血干细胞的克隆扩增(Brodsky RA., Blood. 2014;124:2804-1)。因此,PNH血细胞缺乏糖磷脂酰肌醇(GPI)锚蛋白,并且缺乏膜结合的补体抑制蛋白CD55和CD59。在无CD55存在下,血细胞膜表面上补体蛋白C3裂解产物的沉积增加,从而导致C5裂解成C5a和C5b。PNH患者的病理和临床表现是由不受控制的终末补体激活引起。

[0064] C5a是一种强效的过敏毒素、趋化因子和细胞激活分子,介导多种促炎性生和促血栓形成活性(Matis LA等人, Nat. Med. 1995;1:839-42;Prodinger等人, Complement. In: Paul WE编辑, Fundamental immunology (第4版). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. 第967-95页)。C5b募集终末补体成分C6、C7、C8和C9,形成促炎性、促血栓形成性溶细胞性成孔分子C5b-9,在正常情况下,该过程在红细胞(RBC)膜上将被CD59阻断。然而,在PNH患者中,这些最终步骤在未检查的情况下就进行,最终引起溶血和游离血红蛋白的释放,以及血小板激活(Hi11等人 Blood 2013;121:4985-96)。PNH的体征和症状可归因于慢性、不受控制的补体C5裂解,以及C5a和C5b-9释放导致RBC溶血,这些共同引起(Hi11等

人, Blood 2013;121:4985-96; Brodsky RA ., Blood.2014;124:2804-1): 细胞内游离血红蛋白和乳酸脱氢酶 (LDH) 释放到循环中作为溶血的直接后果、血红蛋白不可逆地结合一氧化氮 (NO) 并使其失活, 以及 NO 合成的抑制; 由于血管舒张性 NO 缺乏而引起血管收缩和组织床缺血; 以及可能表现为腹痛、吞咽困难和勃起功能障碍的微血栓; 血小板激活; 以及促炎性和促血栓形成状态。

[0065] 大部分 PNH 患者经历肾功能不全和肺高压 (Hillmen 等人, Am J Hematol.2010;85:553-9. [勘误见于 Am J Hematol.2010;85:911]; Hill 等人, Br. J Haematol.2012;158:409-14.; Hill 等人, Blood 2013;121:4985-96)。患者还会在包括腹部或中枢神经系统在内的不同部位经历静脉或动脉血栓形成 (Brodsky RA ., Blood.2014;124:2804-1)。

[0066] 如本文所使用, “有效治疗” 是指产生有益效果, 例如改善疾病或病症的至少一种症状的治疗。有效治疗可以指减轻 PNH 的至少一种症状 (例如疲劳、腹痛、呼吸困难、贫血、吞咽困难、胸痛或勃起功能障碍)。有益效果可呈现相对于基线改善的形式, 即, 相对于在根据所述方法起始治疗之前得到的测量值或观察结果有所改善。

[0067] 术语 “有效量” 是指提供期望的生物学、治疗和/或预防结果的试剂的量。所述结果可以是疾病的体征、症状或病因中的一种或多种的减少、改善、缓解、减轻、延迟和/或缓和, 或者生物系统的任何其它所期望的改变。在一个实施例中, “有效量” 是经临床证明可缓和 PNH 的至少一种症状 (例如疲劳、腹痛、呼吸困难、贫血、吞咽困难、胸痛或勃起功能障碍) 的抗 C5 抗体或其抗原结合片段的量。有效量可分一次或多次施用进行施用。

[0068] 如本文所使用, 术语 “诱导” 和 “诱导阶段” 可互换使用, 并且是指治疗的第一阶段。

[0069] 如本文所使用, 术语 “维持” 和 “维持阶段” 可互换使用, 并且是指治疗的第二阶段。在某些实施方案中, 治疗将持续至观察到临床益处或直至出现无法管理的毒性或疾病进展。

[0070] 如本文所使用, 术语 “负荷剂量” 是指施用给患者的初始剂量。例如, 负荷量可以是 2400mg 或 2700mg。负荷剂量可根据体重来调定。在一个实施方案中, 负荷剂量是经静脉内施用给患者。在另一个实施方案中, 负荷剂量是经皮下施用给患者。

[0071] 如本文所使用, 术语 “维持剂量” 是指在负荷剂量之后施用给患者的剂量。例如, 维持剂量可以是约 400mg、405mg、410mg、420mg、425mg、430mg、435mg、440mg、445mg、450mg、455mg、460mg、465mg、470mg、475mg、480mg、485mg、490mg、495mg、500mg、505mg、510mg、515mg、520mg、525mg、530mg、535mg、540mg、545mg、550mg、555mg、560mg、565mg、570mg、575mg、580mg、585mg、590mg、595mg 或 600mg 的剂量。在一个实施方案中, 抗 C5 抗体或其抗原结合片段的维持剂量是 490mg。在一个实施方案中, 负荷剂量是经皮下施用给患者。

[0072] 如本文所使用, 术语 “血清谷值水平” 是指试剂 (例如抗 C5 抗体或其抗原结合片段) 或药物在血清中存在的最低水平。相比而言, “峰值血清水平” 是指试剂在血清中的最高水平。“平均血清水平” 是指随着时间的流逝血清中试剂的平均水平。

[0073] 在一个实施方案中, 所述治疗方案足以维持抗 C5 抗体或其抗原结合片段的特定血清谷值浓度。例如, 在一个实施方案中, 治疗使抗 C5 抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在 50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、

345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395或400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高浓度。在一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 与200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之间。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在约175 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0074] 在一些实施方案中,为了获得有效应答,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持每毫升患者血液有至少50 μg 、55 μg 、60 μg 、65 μg 、70 μg 、75 μg 、80 μg 、85 μg 、90 μg 、95 μg 、100 μg 、105 μg 、110 μg 、115 μg 、120 μg 、125 μg 、130 μg 、135 μg 、140 μg 、145 μg 、150 μg 、155 μg 、160 μg 、165 μg 、170 μg 、175 μg 、180 μg 、185 μg 、190 μg 、195 μg 、200 μg 、205 μg 、210 μg 、215 μg 、220 μg 、225 μg 、230 μg 、235 μg 、240 μg 、245 μg 、250 μg 、255 μg 或或260 μg 抗体。在另一个实施方案中,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持每毫升患者血液有在50 μg 与250 μg 之间的抗体。在另一个实施方案中,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持每毫升患者血液有在100 μg 与200 μg 之间的抗体。在另一个实施方案中,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持每毫升患者血液有约175 μg 抗体。

[0075] 在另一个实施方案中,为了获得有效应答,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持最低游离C5浓度。例如,在一个实施方案中,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或更低的游离C5浓度。在另一个实施方案中,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持在0.309与0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间的游离C5浓度。在另一个实施方案中,在整个治疗期间,本文所描述的治疗使游离C5浓度降低超过99%。在另一个实施方案中,在整个治疗期间,治疗使游离C5浓度降低超过99.5%。

[0076] 术语“抗体”描述了包含至少一个抗体源性抗原结合位点(例如VH/VL区或Fv或CDR)的多肽。抗体包括已知形式的抗体。例如,抗体可以是人抗体、人源化抗体、双特异性抗体或嵌合抗体。抗体也可以是Fab、Fab'2、ScFv、SMIP、**Affibody®**、纳米抗体或结构域抗体。抗体还可以是以下同型中的任一种:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgAsec、IgD和IgE。抗体可以是天然存在的抗体,或者可以通过蛋白质工程技术(例如通过突变、缺失、取代、与非抗体部分缀合)改变的抗体。例如,抗体可包括一个或多个变体氨基酸(与天然存在的抗体相比较),这些变体氨基酸将改变抗体的特性(例如功能特性)。例如,本领域已知许多这样的改变,这些改变会影响例如在患者中的半衰期、效应功能和/或对抗体的免疫应答。术语抗体还包括人工或工程改造的多肽构建体,所述构建体包含至少一个抗体源性抗原结合位点。

[0077] II. 抗C5抗体

[0078] 本文所描述的抗C5抗体结合至补体成分C5(例如人C5)并抑制C5裂解成片段C5a和C5b。适用于本发明的抗C5抗体(或由其得到的VH/VL结构域)可使用本领域众所周知的方法产生。或者,可以使用本领域公认的抗C5抗体。还可以使用与这些本领域公认的抗体中的任一种竞争结合C5的抗体。

[0079] 依库珠单抗(又称为**Soliris**[®])是包含分别具有SEQ ID NO:10和11中所示序列的重链和轻链的抗C5抗体,或其抗原结合片段和变体。依库珠单抗描述于PCT/US1995/005688和美国专利第6,355,245号中,传授内容或各案以引用的方式并入本文。在一个实施方案中,抗C5抗体包含具有SEQ ID NO:7中所示序列的依库珠单抗VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8中所示序列的依库珠单抗VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:1、2和3中所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:4、5和6中所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8中所示氨基酸序列的VH和VL区。

[0080] 示例性抗C5抗体是拉伐珠单抗或其抗原结合片段和变体,该抗体包含分别具有SEQ ID NO:14和11中所示序列的重链和轻链。拉伐珠单抗(又称为Ultomiris[™]、BNJ441和ALXN1210)在PCT/US2015/019225和美国专利第9,079,949号中有描述,传授内容或各案以引用的方式并入本文。在本文件通篇,术语拉伐珠单抗、Ultomiris[™]、BNJ441和ALXN1210可互换使用,但都是指同一抗体。拉伐珠单抗选择性结合至人补体蛋白C5,由此抑制该补体蛋白在补体激活过程中裂解成C5a和C5b。这种抑制作用防止促炎性介体C5a的释放和溶细胞性成孔膜攻击复合物(MAC) C5b-9的形成,同时保留补体激活的近端或早期成分(例如C3和C3b),而这些成分对于微生物调理作用和免疫复合物清除至关重要。

[0081] 在其它实施方案中,所述抗体包含拉伐珠单抗的重链和轻链CDR或可变区。例如,在一个实施方案中,所述抗体包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的拉伐珠单抗VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8中所示序列的拉伐珠单抗VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:19、18和3中所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:4、5和6中所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8中所示氨基酸序列的VH和VL区。

[0082] 另一种示例性抗C5抗体是抗体BNJ421或其抗原结合片段和变体,该抗体包含分别具有SEQ ID NO:20和11中所示序列的重链和轻链。BNJ421(又称为ALXN1211)在PCT/US2015/019225和美国专利第9,079,949号中有描述,传授内容或各案以引用的方式并入本文。

[0083] 在其它实施方案中,所述抗体包含BNJ421的重链和轻链CDR或可变区。例如,在一个实施方案中,所述抗体包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的BNJ421 VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8中所示序列的BNJ421 VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:19、18和3中所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:4、5和6中所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8中所示氨基酸序列的VH和VL区。

[0084] CDR的确切边界是根据不同方法以不同方式界定。在一些实施方案中,轻链或重链可变结构域内CDR或构架区的位置可如Kabat等人[(1991) "Sequences of Proteins of Immunological Interest", NIH出版号91-3242, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD]所定义。在这种情况下,CDR可被称为"Kabat CDR"(例如"Kabat

LCDR2”或“Kabat HCDR 1”)。在一些实施方案中,轻链或重链可变区CDR的位置可如Chothia等人(1989)Nature 342:877-883所定义。因此,这些区域可以被称为“Chothia CDR”(例如“Chothia LCDR2”或“Chothia HCDR3”)。在一些实施方案中,轻链和重链可变区CDR的位置可以如Kabat-Chothia组合定义所定义。在此类实施方案中,这些区域可以被称为“组合的Kabat-Chothia CDR”。Thomas等人[(1996)Mol Immunol 33(17/18):1389-1401]举例说明了根据Kabat和Chothia定义进行的CDR边界鉴别。

[0085] 在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体包括含以下氨基酸序列或由以下氨基酸序列组成的重链CDR1:GHIFSNIWIQ(SEQ ID NO:19)。在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体包括含以下氨基酸序列或由以下氨基酸序列组成的重链CDR2:EILPGSGHTEYTENFKD(SEQ ID NO:18)。在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体包括含以下氨基酸序列的重链可变区:QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGHTEYTENFKDRTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGLTVTVSS(SEQ ID NO:12)。

[0086] 在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体包括含以下氨基酸序列的轻链可变区:

[0087] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWIYQQKPGKAPKLLIYGATNLTADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLTNLTPLTFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:8)。

[0088] 另一种示例性抗C5抗体是美国专利第8,241,628号和第8,883,158号中所描述的7086抗体。在一个实施方案中,所述抗体包含7086抗体的重链和轻链CDR或可变区(参见美国专利第8,241,628号和第8,883,158号)。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:21、22和23中所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:24、25和26中所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:27中所示序列的7086抗体VH区和具有SEQ ID NO:28中所示序列的7086抗体VL区。

[0089] 另一种示例性抗C5抗体是也在美国专利第8,241,628号和第8,883,158号中描述的8110抗体。在一个实施方案中,所述抗体包含8110抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:29、30和31中所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:32、33和34中所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含具有SEQ ID NO:35中所示序列的8110抗体的VH区和具有SEQ ID NO:36中所示序列的8110抗体VL区。

[0090] 另一种示例性抗C5抗体是US2016/0176954A1中所描述的305L05抗体。在一个实施方案中,所述抗体包含305L05抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:37、38和39中所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:40、41和42中所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含具有SEQ ID NO:43中所示序列的305LI5抗体VH区和具有SEQ ID NO:44中所示序列的305LI5抗体VL区。

[0091] 另一种示例性抗C5抗体是Fukuzawa T.等人,Rep.2017年4月24日;7(1):1080)中所描述的SKY59抗体。在一个实施方案中,所述抗体包含SKY59抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包括含SEQ ID NO:45的重链和含SEQ ID NO:46的轻链。

[0092] 另一种示例性抗C5抗体是US20170355757中所描述的REGN3918抗体(又称为H4H12166PP)。在一个实施方案中,所述抗体包括含SEQ ID NO:47的重链可变区和含SEQ ID NO:48的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗体包括含SEQ ID NO:49的重链和含SEQ ID NO:50的轻链。

[0093] 在另一个实施方案中,所述抗体与上述抗体(例如依库珠单抗、拉伐珠单抗、7086抗体、8110抗体、305L05抗体、SKY59抗体或REGN3918抗体)竞争结合和/或结合至C5上的相同表位。在另一个实施方案中,所述抗体与上述抗体具有至少约90%的可变区氨基酸序列同一性(例如至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的可变区同一性)。

[0094] 在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体可包含结合至人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,该结合的亲和力大于作为该变体人Fc恒定区来源的天然人Fc恒定区对FcRn的亲和力。例如,相对于作为变体人Fc恒定区来源的天然人Fc恒定区,所述Fc恒定区可包含一个或多个(例如两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个或更多个)氨基酸取代。在6.0的pH值下,取代可增加含变体Fc恒定区的IgG抗体与FcRn的结合亲和力,同时维持相互作用的pH依赖性。

[0095] 增强抗体Fc恒定区对FcRn的结合亲和力的取代是本领域中已知的并且包括例如(1) Dall'Acqua等人(2006) J Biol Chem 281:23514-23524所述的M252Y/S254T/T256E三重取代;(2) Hinton等人(2004) J Biol Chem 279:6213-6216和Hinton等人(2006) J Immunol 176:346-356中所描述的M428L或T250Q/M428L取代;以及(3) Petkova等人(2006) Int Immunol 18(12):1759-69中所描述的N434A或T307/E380A/N434A取代。例如,在Datta-Mannan等人(2007) J Biol Chem 282(3):1709-1717中描述了额外取代对:P257I/Q311I、P257I/N434H和D376V/N434H,该文献的公开内容以引用的方式整体并入本文。用于测试抗体Fc恒定区中的一个或多个取代是否增加在pH 6.0下Fc恒定区对FcRn的亲和力(同时维持相互作用的pH依赖性)的方法在本领域中是已知的,并且在工作实施例举例说明。参见例如PCT/US2015/019225和美国专利第9,079,949号,各案的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0096] 在一些实施方案中,所述变体恒定区在EU氨基酸残基255处具有缬氨酸的取代。在一些实施方案中,所述变体恒定区在EU氨基酸残基309处具有天冬酰胺的取代。在一些实施方案中,所述变体恒定区在EU氨基酸残基312处具有异亮氨酸的取代。在一些实施方案中,所述变体恒定区在EU氨基酸残基386处具有取代。

[0097] 在一些实施方案中,所述变体Fc恒定区相对于作为其来源的天然恒定区包含不超过30个(例如不超过29个、28个、27个、26个、25个、24个、23个、22个、21个、20个、19个、18个、17个、16个、15个、14个、13个、12个、11个、10个、九个、八个、七个、六个、五个、四个、三个或两个)氨基酸取代、插入或缺失。在一些实施方案中,所述变体Fc恒定区包含一个或多个选自以下组的氨基酸取代:M252Y、S254T、T256E、N434S、M428L、V259I、T250I和V308F。在一些实施方案中,所述变体人Fc恒定区包含在天然人IgG Fc恒定区428位的甲硫氨酸和434位的天冬酰胺,所述残基各自以EU编号。在一些实施方案中,所述变体Fc恒定区包含428L/434S双取代,如例如美国专利第8,088,376号中所述。

[0098] 在一些实施方案中,相对于天然人Fc恒定区,所述变体恒定区在氨基酸位置237、

238、239、248、250、252、254、255、256、257、258、265、270、286、289、297、298、303、305、307、308、309、311、312、314、315、317、325、332、334、360、376、380、382、384、385、386、387、389、424、428、433、434或436(EU编号)处包含取代。在一些实施方案中,所述取代选自以下组:甲硫氨酸取代237位的甘氨酸;脯氨酸取代238位的丙氨酸;赖氨酸取代239位的丝氨酸;异亮氨酸取代248位的赖氨酸;丙氨酸、苯丙氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸取代250位的苏氨酸二苯丙氨酸、色氨酸或酪氨酸取代252位的甲硫氨酸;苏氨酸取代254位的丝氨酸;谷氨酸取代255位的精氨酸;天冬氨酸、谷氨酸或谷氨酰胺取代256位的苏氨酸;丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、天冬酰胺、丝氨酸、苏氨酸或缬氨酸取代257位的脯氨酸;组氨酸取代258位的谷氨酸;丙氨酸取代265位的天冬氨酸二苯丙氨酸取代270位的天冬氨酸;丙氨酸或谷氨酸取代286位的天冬酰胺;组氨酸取代289位的苏氨酸;丙氨酸取代297位的天冬酰胺;甘氨酸取代298位的丝氨酸;丙氨酸取代303位的缬氨酸;丙氨酸取代305位的缬氨酸;丙氨酸、天冬氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、天冬酰胺、脯氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、丝氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸取代307位的苏氨酸;丙氨酸、苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、谷氨酰胺或苏氨酸取代308位的缬氨酸;丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、脯氨酸或精氨酸取代309位的亮氨酸或缬氨酸;丙氨酸、组氨酸或异亮氨酸取代311位的谷氨酰胺;丙氨酸或组氨酸取代312位的天冬氨酸;赖氨酸或精氨酸取代314位的亮氨酸;丙氨酸或组氨酸取代315位的天冬酰胺;丙氨酸取代317位的赖氨酸;甘氨酸取代325位的天冬酰胺;缬氨酸取代332位的异亮氨酸;亮氨酸取代334位的赖氨酸;组氨酸取代360位的赖氨酸;丙氨酸取代376位的天冬氨酸;丙氨酸取代380位的谷氨酸;丙氨酸取代382位的谷氨酸;丙氨酸取代384位的天冬酰胺或丝氨酸;天冬氨酸或组氨酸取代385位的甘氨酸;脯氨酸取代386位的谷氨酰胺;谷氨酸取代387位的脯氨酸;丙氨酸或丝氨酸取代389位的天冬酰胺;丙氨酸取代424位的丝氨酸;丙氨酸、天冬氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、天冬酰胺、脯氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸取代428位的甲硫氨酸;赖氨酸取代433位的组氨酸;丙氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、丝氨酸、色氨酸或酪氨酸取代434位的天冬酰胺;以及组氨酸取代436位的酪氨酸或苯丙氨酸,都是EU编号。

[0099] 在一些实施方案中,由于抗体工程改造,这些突变的精确位置可能偏离天然人Fc恒定区位置。例如,当用于IgG2/4嵌合Fc时,428L/434S双取代可对应于如在BNJ441(拉伐珠单抗)中发现并在美国专利第9,079,949号中所描述的M429L和N435S变体中的429L和435S,该专利的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0100] 在一些实施方案中,适用于本文所描述的方法中的抗C5抗体包括含SEQ ID NO:14中所示氨基酸序列的重链多肽和/或含SEQ ID NO:11中所示氨基酸序列的轻链多肽。或者,在一些实施方案中,适用于本文所描述的方法中的抗C5抗体包括含SEQ ID NO:20中所示氨基酸序列的重链多肽和/或含SEQ ID NO:11中所示氨基酸序列的轻链多肽。

[0101] 在一个实施方案中,所述抗体在25℃和pH 7.4下(以及另外地,在生理条件下)结合至C5的亲合力解离常数(K_D)是至少0.1nM(例如至少0.15nM、0.175nM、0.2nM、0.25nM、0.275nM、0.3nM、0.325nM、0.35nM、0.375nM、0.4nM、0.425nM、0.45nM、0.475nM、0.5nM、0.525nM、0.55nM、0.575nM、0.6nM、0.625nM、0.65nM、0.675nM、0.7nM、0.725nM、0.75nM、0.775nM、0.8nM、0.825nM、0.85nM、0.875nM、0.9nM、0.925nM、0.95nM或0.975nM)。在一些实

施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段的 K_D 不超过1nM(例如不超过0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM或0.2nM)。

[0102] 在其它实施方案中,解离商数 $[(\text{抗体在pH } 6.0 \text{ 和 } 25^\circ\text{C} \text{ 下对C5的} K_D) / (\text{抗体在pH } 7.4 \text{ 和 } 25^\circ\text{C} \text{ 下对C5的} K_D)]$ 大于21(例如大于22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500或8000)。

[0103] 用于确定抗体是否结合至蛋白质抗原和/或抗体对蛋白质抗原的亲力的方法是本领域已知的。例如,可以使用多种技术检测和/或定量抗体与蛋白质抗原的结合,如但不限于蛋白质印迹、斑点印迹、表面等离子体共振 (SPR) 法(例如BIAcore系统;Pharmacia Biosensor AB,Uppsala,Sweden和Piscataway,N.J.)或酶联免疫吸附测定 (ELISA)。参见例如Benny K.C.Lo(2004)“Antibody Engineering:Methods and Protocols,”Humana Press (ISBN:1588290921);Johne等人(1993)J Immunol Meth 160:191-198;Jonsson等人(1993)Ann Biol Clin 51:19-26;和Jonsson等人(1991)Biotechniques11:620-627。另外,用于测量亲和力(例如解离常数和缔合常数)的方法阐述于工作实施例中。

[0104] 如本文所使用,术语“ k_a ”是指抗体与抗原缔合的速率常数。术语“ k_d ”是指抗体从抗体/抗原复合物解离的速率常数。并且术语“KD”是指抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。平衡解离常数是从动力学速率常数的比率 $K_D = k_d / k_a$ 推导得到。此类测定值优选在 25°C 或 37°C 下测量(参见工作实施例)。例如,可通过表面等离子体共振 (SPR),在BIAcore 3000仪器上使用抗Fc捕获法固定抗体,在pH 8.0、7.4、7.0、6.5和6.0下确定抗体与人C5结合的动力学。

[0105] 在一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段阻止C5蛋白(例如人C5蛋白)产生C5a和/或C5b活性片段或其活性。通过这种阻止作用,抗体抑制例如C5a的促炎性作用和在细胞表面处C5b-9膜攻击复合物(MAC)的产生。

[0106] 用于确定本文所描述的特定抗体是否抑制C5裂解的方法是本领域已知的。人补体成分C5的抑制可降低受试者体液中补体的细胞溶解能力。体液中存在的补体的细胞溶解能力的这种降低可通过本领域众所周知的方法测量,如通过常规溶血测定法,如Kabat和Mayer(编辑),“Experimental Immunochemistry,第2版,”135-240,Springfield,IL,CC Thomas(1961),第135-139页所述的溶血测定法;或该测定法的常规变化形式,如例如Hillmen等人(2004)N Engl J Med 350(6):552中所述的鸡红细胞溶血法。用于确定候选化合物是否抑制人C5裂解成C5a和C5b形式的方法是本领域已知的,并在Evans等人(1995)Mol Immunol 32(16):1183-95中有描述。例如,可通过本领域众所周知的方法测量体液中C5a和C5b的浓度和/或生理活性。对于C5b,可以使用如本文所论述的溶血测定法或针对可溶性C5b-9的测定法。也可使用本领域已知的其它测定法。使用这些或其它适合类型的测定法,可筛选出能够抑制人补体成分C5的候选试剂。

[0107] 可使用免疫技术,如但不限于ELISA,测量C5和/或其分裂产物的蛋白质浓度,以确定抗C5抗体或其抗原结合片段抑制C5转化成生物活性产物的能力。在一些实施方案中,测量C5a的产生。在一些实施方案中,使用了C5b-9新表位特异性抗体检测终末补体的形成。

[0108] 溶血测定法可用于确定抗C5抗体或其抗原结合片段对补体激活的抑制活性。例

如,可使用涂有溶血素的绵羊红细胞或用抗鸡红细胞抗体敏化的鸡红细胞作为靶细胞,在体外血清测试溶液中确定抗C5抗体或其抗原结合片段对经典补体路径介导的溶血的影响。通过将100%溶解视为等于在无抑制剂存在下发生的溶解来对溶解百分比进行归一化。在一些实施方案中,所述经典补体路径是由人IgM抗体激活,例如Wieslab®经典路径补体试剂盒(Wieslab®COMPL CP310,Euro-Diagnostica,Sweden)中所使用。简单点说,在人IgM抗体存在下,将测试血清与抗C5抗体或其抗原结合片段一起培育。通过使混合物与酶缀合的抗C5b-9抗体和荧光底物接触,并在适当波长下测量吸光度,来测量所产生的C5b-9的量。作为对照,在无抗C5抗体或其抗原结合片段存在下培育测试血清。在一些实施方案中,测试血清是用C5多肽重构的缺乏C5的血清。

[0109] 未敏化的兔或豚鼠红细胞可用作靶细胞,以确定抗C5抗体或其抗原结合片段对替代路径介导的溶血的影响。在一些实施方案中,血清测试溶液是用C5多肽重构的缺乏C5的血清。通过将100%溶解视为等于在无抑制剂存在下发生的溶解来对溶解百分比进行归一化。在一些实施方案中,所述替代补体路径由脂多糖分子激活,例如Wieslab®替代路径补体试剂盒(Wieslab®COMPL AP330,Euro-Diagnostica,Sweden)中所使用。简单点说,在脂多糖存在下,将测试血清与抗C5抗体或其抗原结合片段一起培育。通过使混合物与酶缀合的抗C5b-9抗体和荧光底物接触,并在适当波长下测量荧光度,来测量所产生的C5b-9的量。作为对照,在无抗C5抗体或其抗原结合片段存在下培育测试血清。

[0110] 在一些实施方案中,使用CH 50eq测定法定量C5活性或其抑制作用。CH50eq测定法是一种用于测量血清中总经典补体活性的方法。这是一种溶解测定法测试,使用了抗体敏化的红细胞作为经典补体路径的激活剂,并使用各种稀释度的测试血清来确定实现50%溶解所需的量(CH50)。溶血百分比可例如使用分光光度计确定。CH50eq测定法可间接测量终末补体复合物(TCC)的形成,因为TCC本身直接引起所测量的溶血作用。

[0111] 该测定法是本领域技术人员众所周知并且通常实践的。简单点说,为了激活经典补体路径,将未稀释的血清样本(例如重构的人血清样本)添加到含有抗体敏化的红细胞的微量测定孔中,由此产生TCC。接下来,将激活的血清在微量测定孔中稀释,这些微量测定孔涂有捕获试剂(例如与TCC的一种或多种成分结合的抗体)。激活样本中存在的TCC与涂布微量测定孔表面的单克隆抗体结合。洗涤各孔,并将可检测地标记并识别结合的TCC的检测试剂添加到每个孔中。可检测标记可以是例如荧光标记或酶标记。测定法的结果是以每毫升CH50单位当量(CH50 U Eq/mL)表示。

[0112] 抑制作用例如当涉及终末补体活性时,包括使终末补体在例如溶血测定法或CH50eq测定法中的活性相较于对照抗体(或其抗原结合片段)在类似条件和等摩尔浓度下的作用有至少5%(例如至少6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或60%)降低。如本文所使用,基本上抑制是指给定活性(例如终末补体活性)的至少40%(例如至少45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%或更高百分比)的抑制。在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体相对于依库珠单抗的CDR(即,SEQ ID NO:1-6)含有一个或多个氨基酸取代,但在溶血测定法或CH50eq测定法中保留依库珠单抗的至少30%(例如至少31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、55%、60%、65%、

70%、75%、80%、85%、90%或95%)的补体抑制活性。

[0113] 本文所描述的抗C5抗体在人体中的血清半衰期是至少20天(例如至少21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天、35天、36天、37天、38天、39天、40天、41天、42天、43天、44天、45天、46天、47天、48天、49天、50天、51天、52天、53天、54天或55天)。在另一个实施方案中,本文所描述的抗C5抗体在人体中的血清半衰期是至少40天。在另一个实施方案中,本文所描述的抗C5抗体在人体中的血清半衰期是约43天。在另一个实施方案中,本文所描述的抗C5抗体在人体中的血清半衰期在39-48天之间。用于测量抗体的血清半衰期的方法是本领域已知的。在一些实施方案中,本文所描述的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清半衰期比依库珠单抗的血清半衰期长至少20%(例如至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、400%、500%),该血清半衰期是例如在工作实施例中所描述的小鼠模型系统之一(例如C5缺陷型/NOD/scid小鼠或hFcRn转基因小鼠模型系统)中测量。

[0114] 在一个实施方案中,所述抗体与本文所描述的抗体竞争结合和/或结合至C5上的相同表位。与两种或更多种抗体相关的术语“结合至相同表位”是指如通过给定方法所确定,抗体结合至相同的氨基酸残基区段。用于确定抗体是否与本文所描述的抗体结合至“C5上的相同表位”的技术包括例如表位定位法,如关于抗原:抗体复合物的晶体的x射线分析,这些方法提供了对表位的原子级解析;以及氢/氘交换质谱法(HDX-MS)。其它方法监测抗体与抗原的肽抗原片段或抗原的突变型变体的结合,其中由于抗原序列内氨基酸残基的修饰而导致的结合丧失通常被认为是表位成分的指示。另外,也可以使用计算组合方法进行表位定位。这些方法依赖于所关注抗体从组合噬菌体展示肽库中亲和分离特定短肽的能力。具有相同VH和VL或相同CDR1、2和3序列的抗体有望结合至相同的表位。

[0115] “与另一种抗体竞争结合至靶标的抗体”是指抑制(部分地或完全地抑制)另一种抗体与该靶标的结合的抗体。可以使用已知的竞争实验来确定两种抗体是否彼此竞争结合至靶标,即一种抗体是否抑制以及在何种程度上抑制另一种抗体与靶标的结合。在某些实施方案中,抗体与另一种抗体竞争结合靶标并使另一种抗体与靶标的结合抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。抑制或竞争的水平取决于哪种抗体是“封闭抗体”(即,先与靶标一起培育的冷抗体)而可能有所不同。竞争性抗体结合至相同的表位、重叠的表位或邻近的表位(例如通过空间位阻所证实)。

[0116] 用于本文所描述的方法中的本文所描述的抗C5抗体或其抗原结合片段可使用多种本领域公认的技术产生。单克隆抗体可通过本领域技术人员熟悉的各种技术获得。简单点说,来自用所希望抗原免疫的动物的脾细胞通常通过与骨髓瘤细胞融合来永生(参见Kohler和Milstein, Eur. J. Immunol. 6:511-519(1976))。替代性永生方法包括用爱泼斯坦巴尔病毒(Epstein Barr Virus)、癌基因或逆转录病毒转化,或本领域众所周知的其它方法。筛选由单个永生细胞得到的集落以产生对抗原具有所希望的特异性和亲和力的抗体,并且可通过各种技术提高由此类细胞产生的单克隆抗体的产率,包括注射至脊椎动物宿主的腹膜腔中。或者,可根据Huse等人, Science 246:1275-1281(1989)中概述的一般方案,通过筛选来自人B细胞的DNA库来分离编码单克隆抗体或其结合片段的DNA序列。

[0117] III. 组合物

[0118] 另外,本文提供了用于本文所描述的治疗方法的组合物(例如配制物),所述组合物包含抗C5抗体或其抗原结合片段。在一个实施方案中,所述组合物包含抗C5抗体,所述抗体在具有SEQ ID NO:12中所示序列的重链可变区中包含CDR1、CDR2和CDR3结构域,并且在具有SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区中包含CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,抗C5抗体包含重链和轻链,所述重链和轻链分别具有SEQ ID NO:14和11中所示的序列。在另一个实施方案中,抗C5抗体包含重链和轻链,所述重链和轻链分别具有SEQ ID NO:20和11中所示的序列。

[0119] 所述组合物可被配制成药物溶液,例如以施用给受试者用于治疗或预防PNH。所述药物组合物一般将包括药学上可接受的载体。如本文所使用,“药学上可接受的载体”是指并且包括生理上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。所述组合物可包括药学上可接受的盐,例如酸加成盐或碱加成盐;糖;碳水化合物;多元醇;和/或张力调节剂。

[0120] 这些组合物可以根据标准方法配制。药物配制是一项众所周知的技术,并且在例如Gennaro(2000)“Remington:The Science and Practice of Pharmacy,”第20版,Lippincott,Williams&Wilkins (ISBN:0683306472);Ansel等人(1999)“Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,”第7版,Lippincott Williams&Wilkins Publishers (ISBN:0683305727);以及Kibbe(2000)“Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association,”第3版 (ISBN:091733096X)中有进一步描述。在一些实施方案中,组合物可被配制成例如有适合浓度且适于在2-8℃(例如4℃)储存的缓冲溶液形式。在一些实施方案中,组合物可被配制成适于在低于0℃的温度下(例如在-20℃或-80℃下)储存。在一些实施方案中,组合物可被配制成适于在2-8℃下(例如在4℃下)储存长达2年(例如一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、10个月、11个月、1年、1¹/₂年或2年)。因此,在一些实施方案中,本文所描述的组合物在2-8℃下(例如在4℃下)可稳定储存至少1年。

[0121] 药物组合物可呈多种形式。这些形式包括例如液体、半固体和固体剂型,如液体溶液(例如注射溶液和输注溶液)、分散液或混悬液、片剂、丸剂、粉剂、脂质体和栓剂。优选的形式部分地取决于预定施用方式和治疗应用。例如,含有打算全身或局部递送的组合物的组合物可以呈注射溶液或输注溶液形式。因此,组合物可被配制成通过肠胃外方式(例如通过静脉内、皮下、腹膜内肌肉内注射)施用。如本文所使用,“肠胃外施用(Parenteral administration)”、“经肠胃外施用(administered parenterally)”和其它语法上相当的短语是指除经肠和表面施用以外的施用方式,通常通过注射施用,并且包括但不限于静脉内、鼻内、眼内、肺、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、真皮内、肺内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外、大脑内、颅内、颈动脉内和胸骨内注射和输注。

[0122] 在一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段(例如拉伐珠单抗)被配制成供静脉内施用。例如,在一个实施方案中,供静脉内施用的配制物包含在10mM磷酸钠、150mM氯化钠、0.02%聚山梨醇酯80和注射用水中的300mg拉伐珠单抗(10mg/mL)。在一个实施方案中,供静脉内施用的配制物由在10mM磷酸钠、150mM氯化钠、0.02%聚山梨醇酯80和注射用水中的300mg拉伐珠单抗(10mg/mL)组成。在另一个实施方案中,供静脉内施用的拉伐珠单抗被

配制或在30mL的单次使用小瓶中的无菌且不含防腐剂的浓缩水溶液(10mg/mL)形式。

[0123] 在一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段(例如拉伐珠单抗)被配制或供皮下施用。例如,在一个实施方案中,供皮下施用的配制物包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施方案中,供皮下施用的配制物由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg拉伐珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施方案中,供皮下施用的配制物包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。在一个实施方案中,供皮下施用的配制物由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg拉伐珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗是在pH 7.4下配制。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗被提供于3.5mL的单次使用药筒中。在另一个实施方案中,含供皮下施用的拉伐珠单抗的每个药筒含有在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施方案中,含供皮下施用的拉伐珠单抗的每个药筒含有在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗被配制为在3.5mL的单次使用预填充药筒中的无菌且不含防腐剂的浓缩水溶液(70mg/mL),所述预填充药筒被设计成用于单次使用可穿戴式递送系统中。

[0124] IV. 方法

[0125] 本文提供了用于治疗人类患者的PNH的组合物和方法,所述方法包括向该患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是根据特定临床剂量方案(即,以特定剂量并根据特定给药时间表)皮下施用(或供皮下施用)。在一个实施方案中,患者先前已经用依库珠单抗(Soliris®)治疗。

[0126] 一方面,提供了向PNH患者皮下施用剂量在400mg-600mg之间的抗C5抗体或其抗原结合片段(例如拉伐珠单抗)的方法。在一个实施方案中,向PNH患者皮下施用剂量在450-550mg之间的抗C5抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中,向PNH患者皮下施用以下剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段:约400mg、405mg、410mg、420mg、425mg、430mg、435mg、440mg、445mg、450mg、455mg、460mg、465mg、470mg、475mg、480mg、485mg、490mg、495mg、500mg、505mg、510mg、515mg、520mg、525mg、530mg、535mg、540mg、545mg、550mg、555mg、560mg、565mg、570mg、575mg、580mg、585mg、590mg、595mg或600mg。在另一个实施方案中,向PNH患者皮下施用约490mg剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段。

[0127] 在另一个实施方案中,每周一次向PNH患者皮下施用约490mg剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段(例如持续两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、1年、2年、3年,或长期施用,例如持续患者的余生)。

[0128] 在另一方面,提供了治疗PNH患者的方法,其中向所述患者静脉内施用初始剂量(例如负荷剂量)的抗C5抗体或其抗原结合片段(例如拉伐珠单抗),随后皮下施用抗C5抗体或其抗原结合片段(例如两周后)。在一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段的静脉内剂量是基于患者的体重。例如,在一个实施方案中,在用抗C5抗体或其抗原结合片段进行皮下治疗之前,对体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者静脉内施用2400mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中,在用抗C5抗体或其抗原结合片段进行皮下治疗之前,对体重 $\geq$

60kg至<100kg的患者静脉内施用2700mg的抗C5抗体或其抗原结合片段。

[0129] 在另一个实施方案中,在施用周期的第1天,向患者静脉内施用一定剂量(例如2400mg或2700mg)的抗C5抗体或其抗原结合片段,随后在施用周期的第15天和之后每周皮下施用抗C5抗体或其抗原结合片段(例如490mg剂量)(例如持续两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月、1年、2年、3年,或长期施用,例如持续患者的余生)。

[0130] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有PNH的人类患者的方法,该方法包括在施用周期内,向所述患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是通过以下方式施用:

[0131] (a) 在施用周期的第1天静脉内施用以下剂量一次:

[0132] i. 对于体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者为2400mg,或

[0133] ii. 对于体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者为2700mg;以及

[0134] (b) 在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

[0135] 在另一个实施方案中,按以下方式向体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的PNH患者施用所述抗C5抗体或其抗原结合片段:(a) 在施用周期的第1天静脉内施用2400mg剂量一次;和(b) 在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

[0136] 在另一个实施方案中,按以下方式向体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的PNH患者施用所述抗C5抗体或其抗原结合片段:(a) 在施用周期的第1天静脉内施用2700mg剂量一次;和(b) 在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

[0137] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有PNH的人类患者的方法,该方法包括在施用周期期间,向所述患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO:19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是通过以下方式施用:

[0138] (a) 在施用周期的第1天静脉内施用以下剂量一次:

[0139] i. 对于体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者为2400mg,或

[0140] ii. 对于体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者为2700mg;以及

[0141] (b) 在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

[0142] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有PNH的人类患者的方法,该方法包括在施用周期期间,向所述患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO:19、18和3中所示的CDR1、CDR2和CDR3重链序列;分别如SEQ ID NO:4、5和6中所示的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列;以及结合至人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,所述残基各自以EU编号,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段是通过以下方式施用:

[0143] (a) 在施用周期的第1天静脉内施用以下剂量:

[0144] i. 对于体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者为2400mg,或

[0145] ii. 对于体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者为2700mg;以及

[0146] (b) 在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。

[0147] 在一个实施方案中,施用周期是总共治疗10周。在另一个实施方案中,在施用周期后每周一次皮下施用490mg剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段长达3个月、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月、两年或长期施用,例如持续患者的余生。

[0148] 在一些实施方案中,根据本文所描述的方法治疗的患者先前已经用补体抑制剂治疗。在一个实施方案中,患者先前已经用依库珠单抗治疗。在另一个实施方案中,患者先前已经用依库珠单抗治疗了至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月。在一个特定实施方案中,该患者先前已经用依库珠单抗治疗了至少6个月。在另一个实施方案中,将抗C5抗体或其抗原结合片段(例如拉伐珠单抗)施用给患者,其中该患者在施用周期的第1天之前已经用依库珠单抗治疗了至少约1个月、至少约2个月。至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或至少约12个月。在另一个实施方案中,将抗C5抗体或其抗原结合片段施用给患者,其中该患者在施用周期的第1天之前已经用依库珠单抗治疗了至少约1年。在另一个实施方案中,将抗C5抗体或其抗原结合片段施用给患者,其中该患者在施用周期的第1天之前已经用依库珠单抗治疗了至少约6个月。

[0149] 在一些实施方案中,将抗C5抗体或其抗原结合片段施用给患者,其中该患者先前已经每2周一次用约600mg、约700mg、约800mg或约900mg剂量的依库珠单抗进行了治疗。在另一个实施方案中,将抗C5抗体或其抗原结合片段施用给患者,其中该患者先前已经每2周一次([q2w])用约900mg剂量的依库珠单抗进行了治疗。

[0150] 在一些实施方案中,将抗C5抗体或其抗原结合片段(例如拉伐珠单抗)施用给患者,其中施用周期在患者施用最后一剂依库珠单抗之后至少约两周、至少约三周、至少约四周、至少约六周、至少约七周或至少约八周开始。在另一个实施方案中,将抗C5抗体或其抗原结合片段(例如拉伐珠单抗)施用于给患者,其中施用周期在患者施用最后一剂依库珠单抗之后至少两周开始。

[0151] 在一些实施方案中,根据本文所描述的方法治疗的患者在起始治疗之前三年内或在起始治疗时接种了针对脑膜炎球菌感染的疫苗。在一个实施方案中,在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周接受治疗的患者还用适当的预防性抗生素进行治疗,直至疫苗接种后2周。在另一个实施方案中,对根据本文所描述的方法治疗的患者接种针对脑膜炎球菌血清型A、C、Y、W135和/或B的疫苗。

[0152] 在另一方面,所描述的治疗方案足以维持抗C5抗体或其抗原结合片段的特定血清谷值浓度。例如,在一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395或400 μ g/ml或更高浓度。在一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在100 μ g/ml或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在150 μ g/ml或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在200 μ g/ml或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段

的血清谷值浓度维持在250 μ g/ml或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在300 μ g/ml或更高浓度。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在100 μ g/ml与200 μ g/ml之间。在另一个实施方案中,治疗使抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度维持在约175 μ g/ml。

[0153] 在一些实施方案中,为了获得有效应答,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持每毫升患者血液有至少50 μ g、55 μ g、60 μ g、65 μ g、70 μ g、75 μ g、80 μ g、85 μ g、90 μ g、95 μ g、100 μ g、105 μ g、110 μ g、115 μ g、120 μ g、125 μ g、130 μ g、135 μ g、140 μ g、145 μ g、150 μ g、155 μ g、160 μ g、165 μ g、170 μ g、175 μ g、180 μ g、185 μ g、190 μ g、195 μ g、200 μ g、205 μ g、210 μ g、215 μ g、220 μ g、225 μ g、230 μ g、235 μ g、240 μ g、245 μ g、250 μ g、255 μ g或或260 μ g抗体。在另一个实施方案中,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持每毫升患者血液有在50 μ g与250 μ g之间的抗体。在另一个实施方案中,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持每毫升患者血液有在100 μ g与200 μ g之间的抗体。在另一个实施方案中,施用给患者的抗C5抗体的量和频率使得维持每毫升患者血液有约175 μ g抗体。

[0154] V. 结果

[0155] PNH的症状包括但不限于疲劳(例如疲倦、日常活动困难、注意力难集中、头晕、虚弱)、疼痛(例如胃痛、腿痛或肿胀、胸痛、背痛)、深色尿、呼吸急促、贫血、吞咽困难、皮肤和/或眼睛发黄、勃起功能障碍、血凝块、肾脏疾病、器官损害、中风或心脏病发作。根据本文所公开的方法治疗的患者优选地经历至少一种PNH体征的改善。例如,治疗可产生至少一种选自以下组的治疗效果:疲劳、腹痛、呼吸困难、吞咽困难、胸痛和勃起功能障碍减轻或停止。

[0156] LDH是血管内容血的标志物(Hill, A.等人, Br. J. Haematol., 149:414-25, 2010; Hillmen, P.等人, N. Engl. J. Med., 350:552-9, 2004; Parker, C.等人, Blood, 106:3699-709, 2005)。红血细胞含有大量的LDH,并且在体外(Van Lente, F.等人, Clin. Chem., 27:1453-5, 1981)和体内(Kato, G.等人, Blood, 107:2279-85, 2006)无细胞血红蛋白与LDH浓度之间的相关性已有报导。溶血的后果与贫血无关(Hill, A.等人, Haematologica, 93(s1):359Abs.0903, 2008; Kanakura, Y.等人, Int. J. Hematol., 93:36-46, 2011)。在基线时以及随后在整个治疗期中连续获得的LDH浓度是溶血的重要量度。LDH高出正常上限 ≥ 1.5 倍(LDH $> 1.5 \times \text{ULN}$)的PNH患者的无细胞血浆血红蛋白基线水平明显升高,并且LDH与无细胞血浆血红蛋白之间存在显著相关性(Hillmen, P.等人, N. Engl. J. Med., 355:1233-43, 2006)。正常LDH值范围是105-333IU/L(国际单位/升)。

[0157] 已公布的数据支持LDH作为PNH患者血管内容血的可靠、客观且直接的量度,并且被专家们认为是补体介导的溶血的最佳量度,而补体介导的溶血是PNH疾病活动性的标志(Dale J.等人, Acta Med Scand., 191(1-2):133-136, 1972; Parker C.等人, Blood. 106(12):3699-3709, 2005; Canalejo K等人, Int J Lab Hemat., 36(2):1213-1221, 2013)。由依库珠单抗临床计划得到的结果显示,未治疗(安慰剂)的患者体内的LDH浓度仍明显升高且未发生变化,而依库珠单抗治疗的患者的血清LDH立即降低(在治疗开始后1周内)至正常或接近正常水平(Brodsky RA等人, Blood, 111(4):1840-1847, 2008; Hillmen P等人, Am J Hematol., 85(8):553-559, 2010. Erratum in Am J Hematol. 2010; 85(11):911)。这种降低反映了症状的快速减轻和疲劳的改善(Hillmen P等人, Am J Hematol., 85(8):553-559, 2010; Brodsky RA等人, Blood, 111(4):1840-1847, 2008)。

[0158] LDH水平可以使用任何适合的测试或测定法来测量,例如Ferri FF编辑的Ferri's Clinical Advisor 2014.Philadelphia:Pa:Elsevier Mosby;2014:Section IV-Laboratory tests and interpretation of results中所描述的那些。LDH浓度可以在从患者获得的各种样本中,特别是在血清样本中测量。如本文所使用,术语“样本”是指来自受试者的生物材料。尽管血清LDH浓度很值得关注,但是样本也可以来自其它来源,包括例如单个细胞、多个细胞、组织、肿瘤、生物流体、生物分子或前述任一种的上清液或提取物。实例包括为进行活组织检查而取出的组织、在切除过程中取出的组织、血液、尿液、淋巴组织、淋巴液、脑脊髓液、粘液和粪便样本。所使用的样本将根据测定法的形式、检测方法以及要测定的肿瘤、组织、细胞或提取物的性质而有所不同。用于制备样本的方法是本领域已知的,并且可以容易地进行修改以获得与所用方法相容的样本。

[0159] 在一个实施方案中,使用了LDH水平来评价对疗法的反应性(例如通过LDH水平评估的溶血减少指示至少一种PNH体征的改善)。例如,在一个实施方案中,本文所描述的治疗使得LDH水平正常化。在另一个实施方案中,根据所公开的方法治疗的患者的LDH水平降低至接近正常水平或降低至比视为正常水平的值高10%或20%的范围内(例如在105-333IU/L(国际单位/升)范围内)。在另一个实施方案中,在起始治疗之前,患者的LDH水平高出正常上限 ≥ 1.5 倍($LDH \geq 1.5 \times ULN$)。在另一个实施方案中,在整个治疗维持期内,患者的LDH水平正常化。在另一个实施方案中,所治疗患者的LDH水平在治疗维持期的至少95%时间里正常化。在另一个实施方案中,所治疗患者的LDH水平在治疗维持期的至少90%、85%或80%时间里正常化。在一个实施方案中,在起始治疗之前,患者的LDH水平高出正常上限 ≥ 1.5 倍($LDH \geq 1.5 \times ULN$)。

[0160] 在另一个实施方案中,治疗使突破性溶血相对于依库珠单抗治疗减少。在另一个实施方案中,治疗使突破性溶血在治疗期间消除。在另一个实施方案中,治疗使突破性溶血相较于治疗前突破性溶血的基线量减少。

[0161] 在另一个实施方案中,治疗使得对输血的需求减少。在另一个实施方案中,治疗使避免输血的几率增加。在另一个实施方案中,治疗使避免输血的几率的增加至少50%。在另一个实施方案中,治疗使避免输血的几率的增加至少60%。在另一个实施方案中,治疗使避免输血的几率增加超过70%。在所有情况下,所述避免输血的几率是相对于治疗前需要接受输血的频率来量度。

[0162] 在另一个实施方案中,治疗使得主要不良血管事件(MAVE)减少(例如血栓性静脉炎/深静脉血栓形成、肺栓塞、心肌梗塞、短暂性脑缺血发作、不稳定性心绞痛、肾静脉血栓形成/肾动脉血栓形成/肾小球血栓形成、肾梗死、急性外周血管闭塞、肠系膜/内脏静脉/动脉血栓形成或梗塞、肝/门静脉血栓形成、脑动脉闭塞/脑血管意外、脑静脉闭塞、肾动脉血栓形成或多发梗塞性痴呆),这将在实施例进一步详述。

[0163] 在另一个实施方案中,治疗使溶血相关血液生物标志物向正常水平转变,所述溶血相关血液生物标志物选自以下组:游离血红蛋白、触珠蛋白、网织红细胞计数、PNH红细胞(RBC)克隆和D-二聚体。在另一个实施方案中,治疗使血红蛋白稳定性相对于患者的治疗前基线增加。

[0164] 在另一个实施方案中,治疗使慢性疾病相关生物标志物向正常水平转变,所述生物标志物选自以下组:估计的肾小球滤过率(eGFR)和点尿:白蛋白:肌酐和血浆脑利钠肽

(BNP)。

[0165] 在另一个实施方案中,如通过慢性病治疗功能评估 (FACIT) -疲劳量表第4版和欧洲癌症研究与治疗组织的生活质量调查问卷-核心30量表所评估且如实施例进一步详述,治疗使生活质量相较于基线变化。在另一个实施方案中,如通过慢性病治疗功能评估 (FACIT) -疲劳量表第4版和欧洲癌症研究与治疗组织的生活质量调查问卷-核心30量表相对于患者的未治疗基线分数有至少7分变化所评估,治疗使生活质量相较于基线变化。

[0166] VI. 试剂盒

[0167] 本文还提供了试剂盒,所述试剂盒包括药物组合物,该药物组合物含有适合用于前述方法中的治疗有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,如拉伐珠单抗,以及药学上可接受的载体。试剂盒任选地还可以包括说明书,所述说明书例如包含施用时间表,以允许从业者(例如医师、护士或患者)施用其中包含的组合物,由此将组合物施用给患有PNH的患者。该试剂盒还可以包括注射器或可穿戴式递送系统 (OBDS)。

[0168] 在一个实施方案中,提供了一种用于治疗人类患者的PNH的试剂盒,该试剂盒包括:(a)一定剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段,该抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:12中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域;和(b)有关在本文所描述的方法中使用抗C5抗体或其抗原结合片段的说明书。在一个实施方案中,按以下方式向体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者施用所述抗C5抗体或其抗原结合片段:(a)在施用周期的第1天静脉内施用2400mg剂量一次;和(b)在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。在另一个实施方案中,按以下方式向体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者施用所述抗C5抗体或其抗原结合片段:(a)在施用周期的第1天静脉内施用2700mg剂量一次;和(b)在施用周期的第15天和之后每周皮下施用490mg剂量。在一个特定实施方案中,抗C5抗体是拉伐珠单抗。

[0169] VII. 器械

[0170] 还提供了一种器械(例如可穿戴式递送系统 (OBDS)),该器械包括与可穿戴式注射器共包装的含供皮下施用的拉伐珠单抗的预填充药筒。在一个实施方案中,所述器械是无菌的、供单次使用的、一次性的和/或机电器械。在另一个实施方案中,可穿戴式注射器包括29号针。在另一个实施方案中,预填充药筒是3.5mL的药筒。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的262.5mg拉伐珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗包含在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗由在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用水中的245mg拉伐珠单抗(70mg/mL)组成。在另一个实施方案中,供皮下施用的拉伐珠单抗是在约pH 7.4下配制。

[0171] 与本文所描述的供皮下施用的拉伐珠单抗联合使用的示例性器械是由West Pharmaceuticals有限公司制造的可穿戴式递送系统 (OBDS),该器械目前在美国已被批准与依库珠单抗(Repatha®)一起作为组合剂使用并且在欧盟被CE标记为IIA类医疗器械。所述器械是一种紧凑、无菌、单次使用、一次性的机电(电池供电,由微处理器控制)、研究用医

疗器械,带有29号集成针头(由West Pharmaceuticals有限公司制造),被设计成与活塞封盖的预填充Crystal**Zenith**[®]和伸缩螺杆组件(TSA)结合使用。

[0172] 以下实施例仅是示例性的,并且不应以任何方式解释为限制本公开的范围,因为在阅读了本公开之后,本领域技术人员将对许多变化和等效内容显而易见。

[0173] 本申请通篇所引用的所有参考文献、Genbank条目、专利以及公布的专利申请的内容均清楚地以引用的方式并入本文。

[0174] 实施例

[0175] 实施例1:3期临床试验

[0176] 在目前使用依库珠单抗治疗的患有阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的成年患者中,对皮下施用对比静脉内施用的拉伐珠单抗进行一项3期随机化、平行分组、多中心、开放标记、药代动力学、非劣效性研究。

[0177] 1. 目标

[0178] 主要目标是比较阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)患者通过可穿戴式递送系统(OBDS)皮下(SC)施用拉伐珠单抗与静脉内(IV)施用拉伐珠单抗的药代动力学(PK),所述PNH患者在进入研究之前在临床上稳定并且先前已经用依库珠单抗治疗了至少6个月。基于已确定的PK暴露与拉伐珠单抗IV的临床疗效之间的关系,拉伐珠单抗SC对比拉伐珠单抗IV的PK非劣效性使得能够将由拉伐珠单抗IV得到的功效和安全性数据与拉伐珠单抗SC相关联。本研究假设第71天的拉伐珠单抗SC血清C_谷不劣于第71天的拉伐珠单抗IV血清C_谷。本研究还旨在展示拉伐珠单抗SC和拉伐珠单抗OBDS(一种药物-器械组合产品)的安全性和耐受性。

[0179] 下表1中概述了主要和次要目标及其终点。

[0180] 表1:目标和终点

[0181]

目标	终点
主要	主要 PK 终点
在成年 PNH 患者中评价拉伐珠单抗 SC 对比拉伐珠单抗 IV 的 PK 非劣效性	第 71 天的血清拉伐珠单抗 C _谷
次要	PK 终点
表征拉伐珠单抗 SC 的 PK	C _谷 随时间的变化
	PD 终点
表征拉伐珠单抗 SC 的 PD	游离血清 C5 浓度随时间的变化
	免疫原性终点
表征拉伐珠单抗 SC 的免疫原性	随时间推移, 治疗出现的 ADA 的发生率
	HRQoL 和治疗满意度终点
评价拉伐珠单抗 SC 的 HRQoL 和治疗满意度	- 从基线至第 183 天, FACIT-疲劳量表第 4 版的变化 - 从基线至第 183 天, EORTC QLQ-C30 第 3.0 版的变化 - 在基线和第 183 天通过 TASQ 分数衡量的报告的治疗满意度和患者偏好
	安全性终点

目标	终点
评价拉伐珠单抗 SC 和拉伐珠单抗 OBDS 的安全性	● 体检、生命体征、心电图和实验室评估随时间的变化 ● 不良事件和严重不良事件的发生率 ● 器械不良作用和严重器械不良作用的发生率
[0182]	功效终点
评价拉伐珠单抗 SC 的功效	● LDH 随时间的变化 ● 突破性溶血的发生率 ● 实现输血避免 ● 实现稳定的血红蛋白
	性能终点
评估拉伐珠单抗 OBDS 的性能	● 报告的全剂量施用尝试的结果(包括器械失效/故障)

[0183] 缩写: ADA=抗药物抗体; C5=补体成分5; $C_{谷}$ =给药前浓度; EORTC=欧洲癌症研究与治疗组织; FACIT=慢性病治疗功能评估; HRQoL=健康相关生活质量; IV=静脉内; LDH=乳酸脱氢酶; OBDS=可穿戴式递送系统; PD=药效学; PK=药代动力学; QLQ-C30=生活质量调查问卷-核心30量表; SC=皮下; TASQ=治疗用药满意度调查问卷。

[0184] 2. 总体设计

[0185] 这是一项3期随机化、开放标记、平行分组的多中心研究,旨在评价成年PNH患者通过OBDS皮下(SC)施用对比静脉内(IV)施用拉伐珠单抗的PK非劣效性,所述PNH患者在进入研究之前在临床上稳定并且先前已经用依库珠单抗治疗了至少6个月。本研究的概述描绘于图1中。

[0186] 本研究由4周的筛选期、10周的随机化治疗期和42周的扩展期组成。进入研究定义为提供知情同意书的日期。患者根据体重分组($\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 和 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$),然后以2:1的比例随机分配至接受拉伐珠单抗SC或拉伐珠单抗IV。

[0187] 在随机化治疗期间的所有剂量(包括SC剂量在内)均由现场研究团队的经过训练的成员在诊所施用。研究治疗的第1天是在距患者接受最后一剂依库珠单抗的12至16天发生。研究药物施用和给药前PK样本收集的时间对于确保足够数量的患者有可评价的PK数据至关重要。

[0188] 研究包括至少105名患者(拉伐珠单抗SC组有70名患者;拉伐珠单抗IV组有35名患者)。针对样本量重估进行中期分析并且样本量可以增加至最多144名患者。下表2中描述了

拉伐珠单抗IV和SC配制物。

[0189] 表2:研究药物配制物

	治疗	配制物	递送机制
[0190]	拉伐珠单抗 IV	在含有 150 mM 氯化钠、0.02% 聚山梨醇酯 80 和注射用水中的 10 mM 磷酸钠 pH 7.0 中的 10 mg/mL 拉伐珠单抗	静脉内输注
	拉伐珠单抗 SC	在含有 25 mM 精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯 80 和注射用水的 50 mM 磷酸钠 pH 7.4 中的 70mg/mL 拉伐珠单抗	通过 OBDS 进行皮下输注

[0191] 缩写:IV=静脉内;OBDS=可穿戴式递送系统;SC=皮下。

[0192] 拉伐珠单抗OBDS是以试剂盒形式提供,该试剂盒在与单次使用注射器共同包装的无菌、单次使用预填充药筒组件中包含245mg拉伐珠单抗SC。使用两个试剂盒递送全部490mg剂量的拉伐珠单抗SC。

[0193] 拉伐珠单抗IV的负荷剂量和维持剂量是基于在每次给药访视时给药前患者的体重。

[0194] 随机分配至拉伐珠单抗SC组的患者在第1天接受负荷剂量的拉伐珠单抗IV,随后在第15天和之后qw接受维持剂量的拉伐珠单抗SC,持续总计10周的研究治疗。使用两个拉伐珠单抗OBDS试剂盒递送拉伐珠单抗SC的全部维持剂量。随机分配至拉伐珠单抗IV组的患者在第1天接受负荷剂量的拉伐珠单抗IV,随后在第15天接受维持剂量的拉伐珠单抗IV。下表3中阐述了在26周的随机化治疗期间的剂量。

[0195] 表3:在26周的随机化治疗期间的剂量

治疗组	随机化治疗期(10 周)		扩展期(42 周)
[0196] 拉伐珠单抗 SC	第 1 天的负荷剂量： 拉伐珠单抗 IV 2400 mg ^a 或拉伐珠单抗 IV 2700 mg ^b	第 15 天、第 22 天、第 29 天、第 36 天、第 43 天、第 50 天、第 57 天和第 64 天的 SC 剂量： 拉伐珠单抗 SC 490 mg ^c (每次每周剂量，2 个拉伐珠单抗 OBDS 试剂盒)	第 71 天及 qw 至第 365 天的维持剂量： 拉伐珠单抗 SC 490 mg ^d (每次每周剂量，2 个拉伐珠单抗 OBDS 试剂盒)
治疗组	随机化治疗期(10 周)		扩展期(42 周)
[0197] 拉伐珠单抗 IV		第 15 天的维持剂量： 拉伐珠单抗 IV 3000 mg ^a 或拉伐珠单抗 IV 3300 mg ^b	

[0198] ^a体重组 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 。

[0199] ^b体重组 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 。

[0200] ^c在诊所由现场研究团队的经过训练的成员施用。

[0201] ^d由患者自行施用。

[0202] 缩写：IV=静脉内；OBDS=可穿戴式递送系统；qw=每周；SC=皮下。

[0203] 第71天是随机化治疗期的结束，也是扩展期的开始。给药前完成的所有第71天评估均被视为随机化治疗期的一部分。第71天的给药是扩展期的开始。在扩展期间，(1) 随机分配至拉伐珠单抗SC组的患者在第71天及之后每周直至扩展期结束(第365天)，持续接受使用2个OBDS试剂盒施用的490mg拉伐珠单抗SC；以及(2) 随机分配至拉伐珠单抗IV组的患者在第71天及之后每周直至扩展期结束(第365天)，改为使用2个OBDS试剂盒施用的490mg拉伐珠单抗SC。

[0204] 在扩展期间的拉伐珠单抗SC剂量是由患者在家自行施用，但以下必须在诊所施用拉伐珠单抗SC的情况除外：(1) 第71天的490mg剂量的拉伐珠单抗SC由患者在诊所自行施用

作为在家自行施用所需训练计划的一部分；(2) 与研究访视重合的剂量由患者在诊所自行施用；以及 (3) 在不能在家施用的地区/国家，在扩展期间可以在诊所施用拉伐珠单抗SC。

[0205] 3. 活动时间表

[0206] 表4中提供了拉伐珠单抗SC组且表5中提供了拉伐珠单抗IV组的筛选和随机化治疗期的活动时间表 (SoA)。第71天是随机化治疗期的结束。在给药前执行第71天的所有评估。第71天的给药是扩展期的开始。表6中提供了扩展期的SoA。扩展期的第一剂拉伐珠单抗SC是在诊所自行施用，作为在家中自行施用所需训练计划的一部分。

[0207] 表4: 拉伐珠单抗皮下治疗组: 研究访视和活动时间表 - 筛选至随机化治疗期结束 (续)

[0208]

研究日	筛选 -28 至-1	1	1 5	2 2	2 9	3 6	4 3	5 0	57	64	71 b
研究周			2	3	4	5	6	7	8	9	10
剂量窗(从第1天第一次剂开始的标称时间, 以小时为单位) ^a			± 1	± 6	± 6	± 6	± 6	± 6	± 1	± 1	± 1
签署知情同意书	X										
纳入/排除	X	X									
病史和人口统计数据	X										
确认或施用脑膜炎球菌疫苗 ^c	X	X									
HIV 测试	X										
PNH 克隆大小 ^d	X	X									X
身高	X										
体重	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠测试 ^e	X	X	X								X
随机化		X									

[0209]

研究日	筛选 -28 至-1	1	1 5	2 2	2 9	3 6	4 3	5 0	57	64	71 b
研究周			2	3	4	5	6	7	8	9	10
拉伐珠单抗 IV 负荷剂量施用 ^f		X									
拉伐珠单抗 IV 施用 ^g			X	X	X	X	X	X	X	X	
输注部位评价 ^h		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PK/PD 采样(给药前 30 分钟内) ⁱ		X	X	X					X	X	X
给药后 PK/PD 采样(给药后 30 分钟内)		X									
免疫原性(ADA)(给药前 30 分钟内) ^h		X					X				X
PNH 症状	X	X	X				X				X
FACIT-Fatigue	X	X					X				X
EORTC QLQ-C30	X	X					X				X
TASQ-IV ^{j,k}	X	X	X								
TASQ-SC ^j							X				X
生命体征 ^l	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性, 12 导联心电图	X										X
化学测试, 包括 LDH ^m	X	X	X		X		X		X		X
血液学, 包括凝血	X	X	X		X		X		X		X
尿液分析和尿液化学	X	X	X		X		X		X		X
体检	X										
简要体检 ⁿ		X	X		X		X		X		X
审核安全卡		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
突破性溶血 ^o		←持续监测→									

[0210]	研究日	筛选 -28 至-1	1	1 5	2 2	2 9	3 6	4 3	5 0	57	64	71 b
	研究周			2	3	4	5	6	7	8	9	10
	不良事件/器械不良作用	←持续监测→										
	伴随药物	←持续监测→										
	记录输血和输血参数	←持续监测→										

[0211] ^a在随机化治疗期间指定的就诊日给药。

[0212] ^b随机化治疗期的第71天评估是在第71天给药前执行。

[0213] ^c在起始研究药物之前三年内或在起始研究药物时,所有患者均接种了针对脑膜炎球菌感染的疫苗。

[0214] ^d在筛选时和第1天通过高灵敏度流式细胞术测量白细胞(粒细胞和单核细胞)和红细胞克隆的大小;在第71天仅测量红细胞克隆的大小。

[0215] ^e仅育龄女性患者:在筛选时和第71天进行血清妊娠测试;在所有其它要求的时间点进行尿液妊娠测试。在指定访视日,在对育龄女性患者施用拉伐珠单抗之前,尿液测试结果必须为阴性。

[0216] ^f在第1天的评估之后,在第1天基于体重施用拉伐珠单抗IV剂量(对于 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者为2400mg且对于 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者为2700mg)。

[0217] ^g在第15天及之后每周施用490mg的拉伐珠单抗SC维持剂量。

[0218] ^h新出现或恶化的异常情况报告为AE

[0219] ⁱ在给药前尽可能早的但应在30分钟内收集用于PK/PD/ADA分析的血清样本。从用于IV给药的对侧臂收集样本。样本不是从肝素化管线中收集的。

[0220] ^j在筛选时,患者在接受依库珠单抗剂量的24小时内完成TASQ-IV。

[0221] ^k随机分配至拉伐珠单抗SC组的患者在筛选时、在第1天和第15天完成TASQ-IV,然后在第43天和第71天完成TASQ-SC。

[0222] ^l在给药日,在施用研究药物之前获得生命体征。

[0223] ^m仅在筛选期间测量促卵泡激素水平,以确认绝经后状态。

[0224] ⁿ简要体检由基于研究人员(或指定人员)的判断和患者症状的身体系统相关检查组成。在简要体检中检查至少1个身体系统。

[0225] ^o如果怀疑发生突破性溶血事件,则收集血液样本的LDH、PK、PD和ADA参数,并将其送至中央实验室进行分析。如果在预定的访视时未发生疑似突破性事件,则会进行非预定的访视以评价患者并收集所需的血液样本。

[0226] 缩写:ADA=抗药物抗体;ECG=心电图;EORTC QLQ-C30=欧洲癌症研究与治疗组织生活质量调查问卷-核心30量表;FACIT-Fatigue=慢性病治疗功能评估-疲劳量表;HIV=人免疫缺陷病毒;IV=静脉内;LDH=乳酸脱氢酶;PD=药效学;PK=药代动力学;PNH=阵

发性睡眠性血红蛋白尿症;qw=每周;SC=皮下;TASQ=治疗用药满意度调查问卷。

[0227] 表5:拉伐珠单抗静脉内治疗组:研究访视和活动时间表-筛选至随机化治疗期结束 (续)

[0228]

表 1: 拉伐珠单抗静脉内治疗组: 研究访视和活动时间表-筛选至随机化治疗期结束

[0229]

研究日	筛选 -28 至 -1	1	15	22	2 9	3 6	4 3	5 0	5 7	6 4	71 ^b
研究周			2	3	4	5	6	7	8	9	10
剂量窗(从第 1 天 第一次剂开始的 标称时间,以小时 为单位) ^a			± 1								± 1
签署知情同意书	X										
纳入/排除	X	X									
病史和人口统计 数据	X										
确认或施用脑膜 炎球菌疫苗 ^c	X	X									
HIV 测试	X										
PNH 克隆大小 ^d	X	X									X
身高	X										
体重	X	X	X								X
妊娠测试 ^e	X	X	X								X
随机化		X									
拉伐珠单抗 IV 负 荷剂量施用 ^f		X									
拉伐珠单抗 SC 施 用 ^g			X								
输注部位评价 ^h		X	X								
PK/PD 采样(给药 前 30 分钟内) ⁱ		X	X								X

[0230]

给药后 PK/PD 采样(给药后 30 分钟内)		X	X						X ^j		
免疫原性 (ADA)(给药前 30 分钟内) ⁱ		X					X				X
PNH 症状	X	X	X				X				X
FACIT-Fatigue	X	X					X				X
EORTC QLQ-C30	X	X					X				X
TASQ-IV	X ^k	X					X				X
生命体征 ^l	X	X	X		X		X		X		X
安全性, 12 导联心电图	X										X
化学测试, 包括 LDH ^m	X	X	X		X		X		X		X
血液学, 包括凝血	X	X	X		X		X		X		X
尿液分析和尿液化学	X	X	X		X		X		X		X
体检	X										
简要体检 ⁿ		X	X		X		X		X		X
审核安全卡		X	X		X		X		X		X
突破性溶血 ^o		←持续监测→									
不良事件		←持续监测→									
伴随药物		←持续监测→									
记录输血和输血参数		←持续监测→									

[0231] a在随机化治疗期间指定的就诊日给药。

[0232] b随机化治疗期的第71天评估是在第71天给药前执行。

[0233] c在起始研究药物之前3年内或在起始研究药物时,所有患者均接种了针对脑膜炎球菌感染的疫苗。

[0234] d在筛选时和第1天通过高灵敏度流式细胞术测量白细胞(粒细胞和单核细胞)和

红细胞克隆的大小;在第71天仅测量红细胞克隆的大小。

[0235] ^e仅育龄女性患者。在筛选时和第71天进行血清妊娠测试;在所有其它要求的时间点进行尿液妊娠测试。在指定访视日,在对育龄女性患者施用拉伐珠单抗之前,尿液测试结果必须为阴性。

[0236] ^f在第1天的评估之后,在第1天基于体重施用拉伐珠单抗IV剂量(对于 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者为2400mg且对于 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者为2700mg)。

[0237] ^g第15天基于体重施用拉伐珠单抗的维持剂量:对于体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 60\text{kg}$ 的患者为3000mg且对于体重 $\geq 60\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$ 的患者为3300mg。

[0238] ^h新出现或恶化的异常情况报告为AE

[0239] ⁱ在给药前尽可能早的但应在30分钟以内收集用于PK/PD/ADA分析的血清样本。从用于IV给药的对侧臂收集样本。样本不是从肝素化管线中收集的。

[0240] ^j在第57天不施用拉伐珠单抗剂量;在第57天的评估期间随时收集样本。

[0241] ^k在筛选期间,患者在接受一定剂量依库珠单抗的24小时内完成TASQ-IV。

[0242] ^l在给药日,在施用研究药物之前获得生命体征。

[0243] ^m仅在筛选期间测量促卵泡激素水平,以确认绝经后状态。

[0244] ⁿ简要体检由基于研究人员(或指定人员)的判断和患者症状的身体系统相关检查组成。在简要体检中检查至少1个身体系统。

[0245] ^o如果怀疑发生突破性溶血事件,则收集血液样本的LDH、PK、PD和ADA参数,并将其送至中央实验室。如果在预定的访视时未发生疑似突破性事件,则会进行非预定的访视以评价患者并收集所需的血液样本。

[0246] 缩写:ADA=抗药物抗体;AE=不良事件;ECG=心电图;EORTCQLQ-C30=欧洲癌症研究与治疗组织生活质量调查问卷-核心30量表;FACIT-Fatigue=慢性病治疗功能评估-疲劳量表;HIV=人免疫缺陷病毒;IV=静脉内;LDH=乳酸脱氢酶;PD=药效学;PK=药代动力学;PNH=阵发性睡眠性血红蛋白尿症;TASQ=治疗用药满意度调查问卷。

[0247] 表6:研究访视和活动时间表-扩展期

[0248]

研究日	7 1 ^a	7 8 ^b	85	99	127	1 8 3	23 9	29 5	351	365 ^c /ET	安全 性随 访
研究周	1 0		12	14	18	2 6	34	42	50	52	
访视窗(± 天)	N A		1	1	1	1	1	1	1	1	
针对剂量 施用进行 患者训练 _d	X										
拉伐珠单 抗 SC 施 用	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
电话检查		X									X ^j

[0249]

研究日	7 1 ^a	7 8 ^b	85	99	127	1 8 3	23 9	29 5	351	365 ^c /ET	安全 性随 访
研究周	1 0		12	14	18	2 6	34	42	50	52	
输注部位 评价 ^k	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
PK/PD 采 样 ^e	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
免疫原性 (ADA) ^e			X	X	X	X	X	X	X	X	
PNH 症 状				X	X	X		X		X	
FACIT-F atigue					X	X	X	X	X	X	
EORTC QLQ-C3 0					X	X	X	X	X	X	
TASQ-S C					X	X	X	X	X	X	
患者偏好 调查问卷					X	X					
生命体征 ^f			X	X	X	X	X	X	X	X	
安全性, 12 导联 心电图										X	
化 学 测 试, 包括 LDH			X	X	X	X	X	X	X	X	
血液学, 包括凝血			X	X	X	X	X	X	X	X	

[0250]

研究日	7 1 ^a	7 8 ^b	85	99	127	1 8 3	23 9	29 5	351	365 ^c /ET	安全性随访
研究周	1 0		12	14	18	2 6	34	42	50	52	
尿液分析和尿液化学			X	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠测试 ^g			X	X	X	X	X	X	X	X	
体重			X	X	X	X	X	X	X	X	
简要体检 ^h			X	X	X	X	X	X	X		
体检										X	
审核安全卡			X	X	X	X	X	X	X	X	
通过电子日记进行治疗依从性监测		←每周—剂→									
突破性溶血 ⁱ	←持续监测→									X	
记录输血和输血参数	←持续监测→									X	
伴随药物	←持续监测→										
不良事件	←持续监测→										

[0251] ^a第71天的给药是扩展期的开始。第71天490mg剂量的拉伐珠单抗SC是在诊所自行施用,作为所需训练计划的一部分。

[0252] ^b非访视日:在首个居家给药日通过电话与患者联系以确保询问患者所施用的研究药物剂量、患者电子日记的完成情况以及器械状况。

[0253] ^c在第365天或ET访视时完成所有研究评估后,转换成PNH替代疗法的患者可以这

样做。

[0254] ^d现场研究小组的合格成员提供初步的(并在适当时提供不间断的)示范性培训,内容涉及如何使用2个所需的OBDS试剂盒正确地自行施用拉伐珠单抗SC。与研究访视日重合的剂量在诊所自行施用。

[0255] ^e给药前收集血清样本用于PK/PD/ADA分析。样本不是从肝素化管线中收集的。

[0256] ^f在施用研究药物之前获得生命体征。

[0257] ^g仅针对育龄女性患者。仅在ET进行血清妊娠测试;在所有其它时间点进行尿液妊娠测试。在指定访视日,在对育龄女性患者施用拉伐珠单抗之前,尿液测试结果必须为阴性。

[0258] ^h简要体检由基于研究人员(或指定人员)的判断和患者症状的身体系统相关检查组成。在简要体检中必须检查至少1个身体系统。

[0259] ⁱ如果怀疑发生突破性溶血事件,则收集血液样本的LDH、PK、PD和ADA参数,并将其送至中央实验室进行分析。如果在预定的访视时未发生疑似突破性事件,则会进行非预定的访视以评价患者并收集所需的血液样本。

[0260] ^j在施用最后一剂研究药物后30天进行电话随访并且电话随访仅限于不良事件和伴随药物的监测。

[0261] ^k新出现或恶化的异常情况报告为AE

[0262] 缩写:ADA=抗药物抗体;ECG=心电图;EORTC QLQ-C30=欧洲癌症研究与治疗组织生活质量调查问卷-核心30量表;ET=提早终止;FACIT-Fatigue=慢性病治疗功能评估-疲劳量表;LDH=乳酸脱氢酶;NA=不适用;OBDS=可穿戴式递送系统;PD=药效学;PK=药代动力学;PNH=阵发性睡眠性血红蛋白尿症;SC=皮下;TASQ=治疗用药满意度调查问卷。

[0263] 4. 纳入标准

[0264] 患者必须符合所有纳入标准且不满足排除标准。在随机分组之前,对患者资格进行审查和确认。未能通过任何资格标准的患者可以重新筛选一次。患者如果符合以下所有标准,则有资格参加研究:

[0265] 1. 签署知情同意书时,患者必须年满18岁。

[0266] 2. 在进入研究前,根据标记的PNH推荐剂量用依库珠单抗治疗(900mg,每14天±2天)至少6个月,并且在进入研究前2个月内未漏服剂量且在访视窗外未服用超过2次剂量。

[0267] 3. 根据中央实验室测定,在筛选时乳酸脱氢酶水平 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (正常上限)。必须在预定施用依库珠单抗剂量的24小时内或即将施用之前(即,在依库伊单抗谷值水平下)获取样本。

[0268] 4. 通过高灵敏度流式细胞术评价证实PNH的确诊(Borowitz MJ等人,Cytometry B Clin Cytom.2010;78(4):211-230)。

[0269] 5. 在起始研究药物之前3年内或在起始研究药物时,接种了针对脑膜炎球菌的疫苗以降低脑膜炎球菌感染(脑膜炎奈瑟氏菌(Nmeningitidis))的风险。

[0270] 6. 体重 $\geq 40\text{kg}$ 至 $< 100\text{kg}$,并且研究人员认为在研究持续时间内可能会保持在该体重范围内。

[0271] 7. 育龄女性患者和有育龄女性伴侣的男性患者在治疗时以及在施用最后一剂研究药物后至少8个月内必须遵循方案规定的避孕指导。

[0272] 8. 患者(或其合法授权的代表)必须愿意并且能够提供书面知情同意书,并遵守所有研究访视和程序,包括自行施用拉伐珠单抗SC剂量以及使用任何数据收集器械直接记录患者数据。

[0273] 5. 排除标准

[0274] 患者如果满足以下任何标准,则将被排除在研究之外:

[0275] 1. 在进入研究之前的6个月内,超过1次LDH值 $>2 \times \text{ULN}$ 。

[0276] 2. 在进入研究之前6个月内有主要不良血管事件(MAVE)。

[0277] 3. 筛选时血小板计数 $<30,000$ 个/ mm^3 (30×10^9 个/升)。

[0278] 4. 筛选时绝对中性粒细胞计数 <500 个/微升 (0.5×10^9 个/升)。

[0279] 5. 有骨髓移植史。

[0280] 6. 有脑膜炎奈瑟氏菌感染史。

[0281] 7. 有无法解释的感染史。

[0282] 8. 在第1天施用研究药物之前14天内,发生活动性全身细菌、病毒或真菌感染。

[0283] 9. 在第1天施用研究药物之前7天内出现发热 $\geq 38^\circ\text{C}$ (100.4°F)。

[0284] 10. 人免疫缺陷病毒(HIV)感染(通过HIV-1或HIV-2抗体效价证明)。

[0285] 11. 在筛选的5年内有恶性病史,但经过治疗且无复发迹象的非黑色素瘤皮肤癌或子宫颈原位癌除外。

[0286] 12. 使患者无法参与临床研究的严重心脏、肺、肾、内分泌或肝脏疾病(例如活动性肝炎)史或正在持续的疾病。

[0287] 13. 使患者不太可能耐受方案的要求的不稳定性医学状况(例如心肌缺血、活动性胃肠道出血、严重充血性心力衰竭,预计在第1天的6个月内需要进行大手术、同时患有与PNH无关的慢性贫血)。

[0288] 14. 对研究药物中所含任何成分的过敏史,包括对鼠类蛋白质过敏史。

[0289] 15. 计划怀孕或目前处于妊娠期或哺乳期的女性患者。

[0290] 16. 在筛选时或在第1天妊娠测试结果呈阳性的女性患者。

[0291] 17. 已知可能会干扰患者全程参与研究、给患者带来额外风险或混淆研究结果的医学或心理状况或风险因素。

[0292] 18. 在筛选前1年内已知或怀疑的药物或酒精滥用史或依赖史。

[0293] 19. 无法完成SC自行施用的要求。

[0294] 20. 在随机化治疗期间无法每周前往诊所就诊或无法满足研究药物的后勤要求。

[0295] 21. 如果在进入研究之前至少2周内未执行稳定方案,则禁止同时使用抗凝剂。

[0296] 22. 在本研究的第1天起始研究药物之前30天内或在所述研究产品的5个半衰期内(以时间较长者为准)参与另一项研究或使用任何实验性疗法(参与观察性研究[例如PNH登记]除外)。

[0297] 23. 曾在任何时间接受任何其它实验性C5拮抗剂。

[0298] 6. 研究药物和医疗器械

[0299] a. 拉伐珠单抗

[0300] 拉伐珠单抗SC是在pH 7.4下配制并且被提供于3.5mL的单次使用药筒中。每个拉伐珠单抗SC药筒含有在50mM磷酸钠、25mM精氨酸、5%蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80和注射用

水中的245mg或262.5mg拉伐珠单抗(70mg/mL)。拉伐珠单抗IV是在pH 7.0下配制并且被提供于30mL的单次使用小瓶中。每个拉伐珠单抗IV小瓶含有在10mM磷酸钠、150mM氯化钠、0.02%聚山梨醇酯80和注射用水中的300mg拉伐珠单抗(10 mg/mL)。

[0301] 拉伐珠单抗SC和拉伐珠单抗IV配制物均适合人类使用,并根据现行的良好生产规范制造。表7中呈现了有关拉伐珠单抗SC和拉伐珠单抗IV配制物的详细信息。表8和表9分别呈现了拉伐珠单抗SC和拉伐珠单抗IV组的剂量参考表。

[0302] 表7:施用的研究药物

[0303]

	拉伐珠单抗 SC (测试疗法)	拉伐珠单抗 IV(参考疗法)
剂型	装在 3.5 mL 的单次使用预填充药筒中的无菌且不含防腐剂的浓缩水溶液(70 mg/mL), 被设计用于单次使用的可穿戴式递送系统中	装在 30 mL 的单次使用小瓶中的无菌且不含防腐剂的浓缩水溶液(10 mg/mL)
施用途径	通过拉伐珠单抗 OBDS 进行 SC 输注 ^a	通过稀释至市售生理盐水(0.9%氯化钠注射液; 国家指定的药典)中进行 IV 输注

[0304]

	拉伐珠单抗 SC (测试疗法)	拉伐珠单抗 IV(参考疗法)
包装与供应	拉伐珠单抗的主容器封闭件是用丁基橡胶塞封盖的环状烯烃聚合物 crystal zenith 药筒和伸缩螺杆组件。 拉伐珠单抗 OBDS 与预填充药筒和器械一起包装在试剂盒中。	美国药典/欧洲药典 1 型硼硅酸盐玻璃小瓶，并用带铝顶封的丁基橡胶塞和可掀盖塞住。 研究药物以试剂盒形式提供。
研究药物的物理描述	透明至半透明，略带黄色，几乎没有颗粒	透明至半透明，略带白色，几乎没有颗粒
制造商	Alexion 或合同生产组织	Alexion 或合同生产组织

[0305] a拉伐珠单抗OBDS是预填充药筒的药物-器械组合产品，其中含有拉伐珠单抗和 West SmartDose器械，共包装以供SC施用。

[0306] 缩写：IV=静脉内；OBDS=可穿戴式递送系统；SC=皮下。

[0307] 表8:拉伐珠单抗皮下组的剂量参考表

[0308]

剂量类型	体重 (kg) ^a	剂量 (mg)	拉伐珠单抗体积(mL)	生理盐水体积 (mL)	总体积 (mL)	最短输注持续时间分钟(小时)	最大输注速度 (mL/h)
负荷剂量	≥40 至 <60	2400 ^a	240	240	480	114 (1.9)	253

[0309]

剂量类型	体重 (kg) ^a	剂量 (mg)	拉伐珠单抗体积 (mL)	生理盐水体积 (mL)	总体积 (mL)	最短输注持续时间 分钟(小时)	最大输注速度 (mL/h)
(IV)	≥60 至 <100	2700 ^a	270	270	540	102 (1.7)	318
维持剂量 (SC)	≥40 至 <100	490	3.5 mL×2	NA	7.0mL	9 分钟 (0.15) ^b	23.3

[0310] 注意:药剂手册中提供了其它剂量制备说明。

[0311] ^a拉伐珠单抗IV剂量。[0312] ^b SC输注速率已预编程到器械中。根据使用说明,大概是九分钟。缩写:IV=静脉内;NA=不适用;SC=皮下。

[0313] 表9:拉伐珠单抗静脉内组的剂量参考表

[0314]

剂量类型	体重 (kg) ^a	剂量 (mg)	拉伐珠单抗体积 (mL)	生理盐水体积 (mL)	总体积 (mL)	最短输注持续时间 分钟(小时)	最大输注速度 (mL/h)
负荷剂量(IV)	≥40 至 <60	2400	240	240	480	114 (1.9)	253
	≥60 至 <100	2700	270	270	540	102 (1.7)	318
维持剂量(IV)	≥40 至 <60	3000	300	300	600	140 (2.4)	250
	≥60 至 <100	3300	330	330	660	120 (2.0)	330

[0315]

剂量类型	体重(kg) ^a	剂量(mg)	拉伐珠单抗体积(mL)	生理盐水体积(mL)	总体积(mL)	最短输注持续时间(分钟(小时))	最大输注速度(mL/h)
扩展期(SC)	≥40 至 <100	490	3.5 mL×2	NA	7.0mL	9 分钟(0.15)	23.3

[0316] 注意:药剂手册中提供了其它剂量制备说明。

[0317] a剂量方案是基于最后记录的研究访视体重。

[0318] 缩写:IV=静脉内;NA=不适用;SC=皮下。

[0319] 在随机化治疗期间,现场研究小组的经过训练的成员每周都会在诊所对患者施用拉伐珠单抗SC。在扩展期间,并且在完成必要的培训后,患者每周自行在家进行输注,除非评估时间表中另有规定。

[0320] 患者遵循书面使用说明(“IFU”)。如果可穿戴式递送系统(OBDS)故障而导致没有递送任何剂量或递送部分剂量,则患者使用新的OBDS来确保患者接受至少490mg拉伐珠单抗SC。

[0321] 拉伐珠单抗IV不能以静脉推注或团注的方式施用。拉伐珠单抗IV输注液是使用无菌技术制备。如表8和9中所示,患者所需的拉伐珠单抗剂量应进一步稀释。在制备好一名患者的给药溶液后,该溶液应仅施用给该患者。药物是通过输注泵,使用静脉输液管施用。在输注拉伐珠单抗IV期间需要使用0.2微米过滤器。研究药物小瓶仅供一次性使用,并且小瓶中残留的任何药物产品不得用于另一名患者。

[0322] 给药溶液的开封后使用期在环境温度下是6小时。给药溶液的有效期和时间是从第一个小瓶破裂时开始计算。剂量应在有效期和时间内施用。

[0323] b. 可穿戴式递送系统(OBDS)

[0324] 拉伐珠单抗OBDS药物-器械组合产品由一个装有拉伐珠单抗SC的预填充药筒和一个可穿戴式注射器组成。拉伐珠单抗OBDS是一种紧凑、无菌、单次使用的可穿戴式机电输注器械,该器械可通过不锈钢29号针以固定的速率将固定剂量的拉伐珠单抗从预填充药筒组件施用至SC组织中。根据医疗器械指令93/42/EEC的定义,该器械是一种无菌、单次使用的外科侵入性有源医疗器械,供暂时性使用。该器械含有不可拆卸的电池,并且包括生物相容性粘合剂贴片。在完成给药后,将带有粘合剂的器械从皮肤上取下。

[0325] 主容器封闭件(药筒)由一个带有氯丁基弹性体隔膜的5mL CZ药筒、一个氯丁基弹性体活塞和一个旋入活塞的TSA组成。预填充CZ药筒与可穿戴式注射器共同包装于一个两隔室的泡罩托盘中。预填充药筒组件是在患者即将使用之前装载至器械中。所述器械被设计成仅与所提供的3.5mL预填充药筒一起使用。

[0326] 在将药筒装载至所述器械中,将该器械粘附到皮肤上并启动器械后,可在不到10分钟的递送时间内递送3.5mL剂量。

[0327] 在随机化治疗期并由现场研究团队的合格成员完成了有关器械使用的培训之后,所有患者均按照SoA中的说明自行施用拉伐珠单抗SC剂量。

[0328] 拉伐珠单抗OBDS药物-器械组合产品由2个部件组成:一个装有拉伐珠单抗的预填充药筒和一个可穿戴式注射器。将预填充药筒和器械组成部件共同包装于热成型泡罩包装中,该包装在装有该器械的隔室上方带有Tyvek盖,用以提供无菌屏障。次级包装由一个装有泡罩包装的空纸箱和一个带有相关说明的小册子标签组成。标识追溯标签贴在Tyvek盖的泡罩上,序列号标签贴在器械的一侧,并且每个药筒上贴有一个面板标签。

[0329] c.处理、储存管理和施用

[0330] 下文将论述有关研究药物(作为拉伐珠单抗OBDS试剂盒的一部分的拉伐珠单抗IV和拉伐珠单抗SC)的制备、处理、储存、管理和施用的详细信息,不论是在诊所内施用还是在家自行施用。

[0331] 对于拉伐珠单抗IV和拉伐珠单抗SC的临床施用,在收到所有必需的文件后,根据适用法规,将研究药物试剂盒分发到每个地点。当研究药物试剂盒到达研究场所时,药剂师或指定人员立即将研究药物试剂盒从货运冷藏箱中取出,并在2℃至8℃(35°F至47°F)的冷藏条件下,将其避光储存于原始纸箱中。施用前,将拉伐珠单抗IV混合药物产品和拉伐珠单抗OBDS试剂盒放在环境温度下。该材料不得加热(例如通过使用微波或其它热源加热)。仅授权的现场工作人员可以提供或施用研究药物。患者接受现场研究团队合格成员的培训,以在第71天使用拉伐珠单抗OBDS自行施用,并在指定的时间自行施用。所有研究药物均应根据标记的储存条件储存在安全、环境受控且有监控(手动或自动)的区域中,并且仅限研究人员和授权的现场工作人员接近。研究人员、机构、药剂师或医疗机构负责人(如果适用的话)负责研究药物的计数、核对和记录维护(即,接收、核对和最终处置记录)。除非机构程序要求立即销毁用过的拉伐珠单抗IV研究药物,否则将对用过的和未使用的IV研究药物小瓶都执行计数。拉伐珠单抗OBDS是单次使用的器械,在施用药物后立即放置在生物废物容器中。对用过的和未使用的药筒和器械都执行计数。在研究结束时,将对供应、分配和随后销毁或归还的研究药物试剂盒量执行最终核对。

[0332] 对于在家施用拉伐珠单抗SC,应根据地区和当地要求,向患者提供拉伐珠单抗OBDS试剂盒以在扩展期内每周一次自行施用。在收到拉伐珠单抗OBDS试剂盒后,患者应立即按照使用说明进行储存。患者在每个给药日都要遵循培训说明和使用说明,以确保适当施用其拉伐珠单抗剂量,并使用电子日记来记录自行施用和结果。

[0333] d.既往疗法和伴随疗法

[0334] 患者在开始筛选之前28天内直至施用第一剂研究药物时所服用或接受过的先前药物(包括维生素和中草药制剂),包括排除标准和程序中论述的那些(任何治疗性干预措施,如手术/活组织检查或物理疗法),都应记录在患者的电子病例报告表(eCRF)中。此外,收集在施用第一剂研究药物之前3年内的脑膜炎球菌疫苗接种史。在第一次施用研究药物之前1年内接受的浓缩红细胞输血应记录在患者的eCRF中。

[0335] 在研究过程中经历的所有药物使用和程序均应记录在患者的原始文件/病历和eCRF中。此记录包括所有处方药、中草药制品、维生素、矿物质、非处方药以及当前用于PNH的药物。除非患者转换成PNH替代治疗方法,否则应记录下从第一次输注研究药物至患者施用最后一剂研究药物之后的30天内的伴随用药。伴随用药的任何变化也应记录在患者的原始文件/病历和eCRF中。研究人员可酌情给予被认为对于研究期间患者的标准护理或对于任何不良事件的治疗必需的任何伴随用药,以及容许的下述药物。但是,研究人员有责任确

保将所有药物的详细信息完整记录在患者的原始文件/病历和eCRF中。

[0336] 如果在进入研究之前至少2周内未执行稳定剂量方案,则禁止同时使用抗凝剂。除患者指定的研究治疗方法外,禁止使用补体抑制剂。

[0337] e. 剂量或治疗组改变

[0338] 在随机化治疗期间接受拉伐珠单抗IV的患者在扩展期开始时改用拉伐珠单抗SC 490mg qw,并在研究持续时间内持续进行此治疗。

[0339] 在随机化治疗期间,如果施用拉伐珠单抗IV的任何患者在第71天之前体重 $\geq 100\text{kg}$,则将该患者的数据从主要终点分析中排除并且该患者退出该项研究。如果在第71天患者的体重 $\geq 100\text{kg}$,则该患者的数据将被纳入主要分析中。在完成第71天的给药前评估后,该患者退出研究。在随机化治疗期间,如果施用拉伐珠单抗SC的任何患者的体重 $\geq 100\text{kg}$,则该患者将停止治疗。该患者的数据不被纳入主要终点分析中,除非是在第71天评估时第一次观察到此患者的这种体重。如果施用拉伐珠单抗SC的任何患者的体重 $\geq 100\text{kg}$,则该患者将停止治疗。本研究中不容许其它剂量或治疗组改变。

[0340] 7. 研究评估和程序

[0341] 表4-6总结了研究程序及其时间安排。方案豁免或免责是不允许的。

[0342] 在表4-6中指定的时间点收集血液和尿液样本。在研究过程中测量以下疾病相关实验室参数:乳酸脱氢酶、网织红细胞计数、通过高灵敏度流式细胞术评价的阵发性睡眠性血红蛋白尿症RBC克隆大小(Borowitz MJ等人,Cytometry B Clin Cytom.2010;78(4):211-230),以及估计的肾小球滤过率(使用肾脏病饮食改良公式(Modification of Diet in Renal Disease formula)计算)。

[0343] 实现避免输血定义为患者在施用第一剂研究药物之后仍没有输血并且不需要输血。

[0344] 突破性溶血定义为如由中央实验室评估的在高LDH $>2 \times \text{ULN}$ 存在下至少1种新出现的或恶化的血管内容血症状或体征(疲劳、血红蛋白尿、腹痛、呼吸急促[呼吸困难]、贫血[血红蛋白 $<10\text{g/dL}$]、包括血栓形成在内的MAVE、吞咽困难或勃起功能障碍)。

[0345] 稳定的血红蛋白定义为从基线至所关注时期结束时,在无输血存在下避免血红蛋白水平自基线降低 $\geq 2\text{g/dL}$ 。

[0346] 研究人员或指定人员评估每名患者的PNH体征和症状,所述体征和症状可包括以下:疲劳、胸痛、腹痛、呼吸困难、吞咽困难、勃起功能障碍以及红色/深色尿或血红蛋白尿。

[0347] 在施用研究药物之前以及在表4-6中指定的时间点,对患者施用两个经过验证的HRQoL量表。慢性病治疗功能评估(FACIT)-疲劳量表4.0版是一系列HRQoL调查问卷,涉及由慢性病引起的疲劳症状的管理。FACIT-Fatigue是一个13项调查问卷,用于评估自我报告的疲劳及其对前7天日常活动和功能的影响。患者以5分制对每个项目评分:0分(完全没有)至4分(非常多)。总分数在0至52分之间,分数越高表明HRQoL越好。

[0348] 欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)生活质量调查问卷-核心30量表(QLQ-C30)3.0版是被开发用于评估癌症患者的HRQoL的调查问卷。调查问卷包括以下子量表:整体健康状况、功能量表(身体功能、角色功能、情感功能、认知功能和社交活动)、症状量表(疲劳、恶心和呕吐以及疼痛)和单项(呼吸困难、失眠、食欲不振、便秘、腹泻和经济困难)。与HRQoL相关的问题有三十个,其中前28个问题的评分为4分制(1分=完全没有至4分=非常多),而最后

2个问题是探查患者的整体健康状况且HRQoL评分为1分(极差)至7分(极佳)。每个子量表的范围是0%至100%,其中高分数表示较高的反应水平。因此,功能量表的高分数代表高水平的机能,但症状量表的高分数代表高水平的症状/问题。

[0349] 在表4-6中指定的时间点还向患者提供了治疗满意度和患者偏好调查问卷(PPQ)。治疗用药满意度调查问卷(TASQ)是一项经过验证的调查问卷,用于评估患者对依库珠单抗IV、拉伐珠单抗IV或拉伐珠单抗SC治疗的想法和满意度(Theodore-Oklota C等人, Validation of atreatment satisfaction questionnaire in non-Hodgkin lymphoma: assessing the change fromintravenous to subcutaneous administration of rituximab.Patient Preference and Adherence.2016;10:1767-1776)。TASQ通过5个领域对治疗满意度进行评分:身体影响、心理影响、对ADL的影响、便利性和满意度。每个领域最多提供5个反应选项,分数越低,则表明反应更积极。通过将5个领域各自相加来完成评分。

[0350] 患者偏好调查问卷(PPQ)评估了相对于依库珠单抗IV,患者对于拉伐珠单抗SC的总体偏好。PPQ将偏好记录为‘IV.’、‘SC.’或‘无偏好’,并在3级量表上将偏好评为‘非常强’,‘相当强’或‘不是很强’。在评分的同时,还要求患者提供其治疗偏好的2个主要原因。选项包括‘感觉情绪困扰减少’、‘在诊所需要的时间减少’、‘输注部位疼痛程度减轻’、‘在施用期间感觉更舒适’或‘其它原因’。

[0351] 8.安全性评估

[0352] 研究人员或指定人员与患者见面,讨论严重不良血管事件(MAVE)的潜在安全风险。关于MAVE的描述,包括诊断方法(例如磁共振成像、超声、血管造影)、诊断日期和解决日期(或进行中),都被收集在eCRF中作为患者医疗史(基线之前)的一部分并贯穿整个研究过程。MAVE的定义如下:血栓性静脉炎/深静脉血栓形成、肺栓塞、心肌梗塞、短暂性脑缺血发作、不稳定性心绞痛、肾静脉血栓形成、急性外周血管闭塞、肠系膜/内脏静脉血栓形成或梗死、肠系膜/内脏动脉血栓形成或梗死、肝/门静脉血栓形成(Budd-Chiari综合征)、脑动脉闭塞/脑血管意外、脑静脉闭塞、肾动脉血栓形成、坏疽(非创伤性;非糖尿病性)、截肢(非创伤性;非糖尿病性)和/或真皮血栓形成。

[0353] 体检包括以下评估:总体外观;皮肤;头、耳、眼、鼻和喉;颈部;淋巴结;胸部;心脏;腹腔;肢体;中枢神经系统;和肌肉骨骼系统。简要体检由基于研究人员(或指定人员)的判断和患者症状的身体系统相关检查组成。生命体征测量是在患者休息至少5分钟后进行,并且包括收缩压和舒张压(BP;mm Hg)、心率(心跳/分钟)、呼吸速率(呼吸/分钟)和体温(°C或°F)。

[0354] 如表4-6所概述,使用ECG机器获得单个12导联心电图(ECG),该机器将自动计算心率并测量PR、QRS、QT和QTc间隔。在收集ECG之前,患者须仰卧约5至10分钟,并且在ECG收集期间保持仰卧,但保持清醒。研究人员或指定人员负责复核ECG,以评估ECG是否在正常限值内并确定结果的临床意义。这些评估都将标示于eCRF上。

[0355] 实验室评估是在中央实验室设施处测试。跟踪任何有临床意义的异常结果,直至解决或稳定。如果怀疑发生突破性溶血事件,则必须进行非预定的访视,此时,中央实验室将收集样本对LDH、PK、PD和ADA进行分析。除非研究人员判断与潜在疾病相关的有临床意义的异常实验室检查结果的严重程度高于预期的患者状况,否则这些结果不会被视为AE。

[0356] 分析尿液样本。如果肉眼观察分析的结果异常,则对尿液样本执行显微镜检查。另

外,还分析尿液样本以测量蛋白质和肌酐,由此计算尿蛋白:肌酐的比率。

[0357] 入组前,所有患者均需进行针对HIV-1和HIV-2的人免疫缺陷病毒测试。HIV阳性患者不得入组。

[0358] 在施用研究药物之前,收集血液样品以测试血清中针对拉伐珠单抗的ADA的存在。适当时,可以进行抗体反应的进一步表征,包括结合和中和抗体、PK/PD、安全性和拉伐珠单抗的活性。根据表4-6,评价从所有患者收集的血清样本中抗拉伐珠单抗的抗体。筛检血清样本中结合至拉伐珠单抗的抗体,并报告确定呈阳性的样本的效价。试验委托人执行或监督经过验证的测定法,以检测并表征抗拉伐珠单抗的抗体。

[0359] 患者(或适当时,由护理人员、代理人或患者合法授权的代表)向研究人员或合格的指定人员报告不良事件(AE)和严重不良事件(SAE)。器械不良事件(ADE)是与研究用医疗器械的使用有关的AE。由研究人员或合格的指定人员确定ADE和严重ADE(SADE)。

[0360] 不良事件是在被施用药物产品的患者中发生的任何意外医疗事件,未必与治疗有因果关系。因此,不良事件可以是与医疗产品的使用在时间上相关的任何不利或不希望的体征(例如异常的实验室检查结果)、症状或疾病,无论是否被认为与该医疗产品有关。符合不良事件定义的事件包括:(1)任何异常的实验室测试结果(血液学、临床化学或尿液分析)或其它安全性评估(例如ECG、放射线扫描、生命体征测量),包括相对于基线恶化或在研究人员的医学和科学判断中被认为具有临床意义(即,与潜在疾病的进展无关)的那些;(2)慢性或间歇性既往症的加重,包括该病症的频率和/或强度增加;(3)在施用研究药物之后检测到或诊断出新的病症,即使该病症可能在研究开始之前就已经存在;以及(4)可疑药物相互作用的体征、症状或临床后遗症。“缺乏功效”或“预期的药理作用失败”本身不作为不良事件或严重不良事件报告。这种情况被记录在功效评估中。但是,由缺乏功效导致的体征、症状和/或临床后遗症将会作为不良事件或严重不良事件报告,即使这些满足定义。

[0361] 不符合不良事件定义的事件包括:(1)内科或外科程序(例如内窥镜检查、阑尾切除术):导致该程序的状况是AE。没有发生不利医疗事件的情况(例如在签署ICF之前计划进行择期手术而住院、出于社会原因或为方便起见而入院);(2)在研究开始时已经存在或检测到的既往疾病或病症的预期日常波动并且没有恶化;(3)缺乏药物作用不是临床研究中的AE,因为临床研究的目的是确定药物作用;或(4)用药错误(包括产品的有意误用、滥用和过量)或除方案中定义的用途以外的使用都不被视为不良事件,除非由于用药错误导致意外医疗事故。

[0362] 如果一个事件不是上述定义中的不良事件,则即使该事件满足了严重的状况,也不可视为严重不良事件(例如因所研究疾病的体征/症状而住院、由于疾病进展而死亡)。严重不良事件定义为在任何剂量下均符合以下标准之一的任何不利医学事件。

[0363] 1.导致死亡。

[0364] 2.危及生命。在‘严重’的定义中,术语‘危及生命’是指在事件发生时患者有死亡风险的事件。它不是指比较严重的话可能会导致死亡的事件。

[0365] 3.需要住院或延长现有住院时间。一般说来,住院意味着患者已被留在医院或急诊室(通常至少需要过夜)进行观察和/或治疗,而这在医师的办公室或门诊环境中是不适合的。住院期间发生的并发症是不良事件。如果并发症延长住院时间或满足任何其它严重标准,则该事件是严重的。当对是否发生或有必要“住院”存有疑问时,应将不良事件视为严

重事件。相对于基线没有恶化的既往症的择期住院治疗不被视为AE。

[0366] 4. 导致永久残疾/丧失行动能力。术语残疾是指对个人履行正常生活功能的能力的重大破坏。

[0367] 5. 先天性畸形/出生缺陷。

[0368] 此定义不打算包括医学意义相对较小的经历,如无并发症的头痛、恶心、呕吐、腹泻、流感和意外创伤(例如脚踝扭伤),这些可能会干扰或妨碍日常生活功能,但并不构成重大破坏。

[0369] 可疑且非预期的严重不良反应(SUSAR)是IB中未列出,但研究人员鉴别为与研究产品或程序有关的严重事件。美国第21篇联邦法规(CFR)312.32和欧盟临床试验指令2001/20/EC及相关详细指导文件或成员国的国家法规要求都要求报告SUSAR。

[0370] 与使用研究用医疗器械有关的不良事件包括由研究用医疗器械在使用说明、部署、安装、操作方面的不足或不当或其任何故障引起的任何不良事件。

[0371] 器械不良事件(ADE)包括由使用错误或有意误用引起的任何事件。使用错误是指导致器械反应不同于制造商或用户所预期的反应的操作或操作失误。受试者的意外生理反应本身并不构成使用错误。

[0372] 严重器械不良作用(SADE)是导致SAE特有的任何后果的ADE。

[0373] 非预期的严重器械不良作用(USADE)是一种SADE,根据其性质、发生率、严重程度或结果,USADE在当前版本的拉伐珠单抗OBDS IB中尚未标识为预期事件。

[0374] 器械缺陷是指与研究用医疗器械的属性、质量、耐用性、可靠性、安全性或性能有关的不足。这可能是由于故障、误用、用户错误、标记不当或制造商提供的信息不足而引起的。

[0375] 与任何终末补体拮抗剂相同,使用拉伐珠单抗会增加患者对脑膜炎球菌感染(脑膜炎奈瑟氏球菌)的易感性。为了降低脑膜炎球菌感染的风险,所有患者必须在起始研究药物之前3年内或起始研究药物之时接种脑膜炎球菌感染疫苗。在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周起始研究药物治疗的患者在接种疫苗之后2周内都应接受适当预防性抗生素的治疗。

[0376] 可行的话,建议使用针对血清型A、C、Y、W135和B的疫苗以预防常见的致病性脑膜炎球菌血清型。患者必须根据当前国家疫苗接种指南或当地疫苗接种实践,使用补体抑制剂(例如依库珠单抗)进行疫苗接种或疫苗再接种。

[0377] 接种疫苗可能不足以预防脑膜炎球菌感染。根据官方指导和当地实践,可考虑适当使用抗菌剂。所有患者应接受关于脑膜炎球菌感染早期体征的监测,如果怀疑感染,应立即进行评价,并在必要时用适当抗生素治疗。为了提高风险意识并促进对患者研究过程中所经历的任何潜在感染体征或症状的快速披露,应向患者提供安全卡,以便随时携带。每次访视都应对潜在风险、体征和症状进行额外的讨论和解释。

[0378] 输注部位反应是局限在SC或IV药物施用部位的反应,并且可能包括如红斑、瘙痒和瘀伤等反应。输注相关反应是全身性反应,这些反应可能是免疫或非免疫介导的,一般在用药后数小时内发生。免疫介导的反应可包括过敏反应(例如过敏症),而非免疫介导的反应是非特异性的(例如头痛、头晕、恶心)。监测这些反应是本研究常规安全性评估的一部分。

[0379] 输注相关反应定义为在IV或SC输注期间或开始IV或SC输注的24小时内发生并且

被研究人员评估为可能、大概或确定与研究药物相关的全身性AE (例如发热、发冷、潮红、心率和BP改变、呼吸困难、恶心、呕吐、腹泻和全身性皮疹)。

[0380] 根据IFU中的要求,使用报告的全剂量施用尝试的结果 (包括器械失效/故障) 来评估器械性能。

[0381] 9. 药代动力学评估

[0382] 收集PK样本的时间对于本研究的主要终点至关重要。第1天开始施用剂量的时间是所有后续剂量和相关样本的标称时间。在分配的PK访视窗之外外获取的样本被视为方案偏差。下一次样本收集的时间仍是相对于第1天开始剂量施用的标称时间而言。在表4-6中指示的时间点和窗内,收集在施用研究药物之前的血液样本以确定血清药物浓度。在SC组的第1天以及IV组的第1天和第15天,在输注结束后30分钟内收集给药后的血液样本。在IV组的第57天,血液样本是在现场访视期间收集;在第57天不施用任何剂量。记录下每个样本采集的日期和时间 (24小时制)。

[0383] 如果发生突破性溶血,则需要额外的PK样本。未使用的样本可以保留长达5年时间,以根据需要执行其它与拉伐珠单抗相关的评估。

[0384] 随时间评价血清拉伐珠单抗浓度,其中以主要终点 (第71天的C_谷) 作为所关注的主要PK参数。也可探索其它PK参数。

[0385] 10. 药效学

[0386] 随时间评价游离C5浓度。在表4-6中指示的时间点和窗内,收集在施用研究药物之前的血液样本。在SC组的第1天以及IV组的第1天和第15天,在输注结束后30分钟内收集给药后的血液样本。在IV组的第57天,血液样本是在现场访视期间收集;在第57天不施用任何剂量。在分配的访视窗之外获得的样本被视为方案偏差。如果发生突破性溶血,则需要额外的PD样本。未使用的样本可以保留长达5年时间,以根据需要执行额外评估。

[0387] 11. 统计方法和计划的分析

[0388] 统计假设是,通过OBDS用拉伐珠单抗SC治疗的患者在第71天的C_谷浓度不劣于用拉伐珠单抗IV治疗的患者的浓度。

[0389] 假设C_谷的几何平均值的比率 (SC/IV) 是1.03并且变异系数是0.4,则使用单侧检验,在α水平是0.05且PK非劣效性边界 (NIB) 是0.8下测定,拉伐珠单抗SC组中的62名患者且拉伐珠单抗IV比较组中的31名患者将有90%的可能性检测到非劣效性。α水平和NIB分别是基于美国食品与药品管理局 (US Food and Drug Administration) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency) 的指导文件“Standard Approaches to Establishing Bioequivalence”和“Guideline on the Investigation of Bioequivalence”中的建议。此样本量增加至105名患者 (拉伐珠单抗SC组中70名患者且拉伐珠单抗IV组中35名患者),以解释高达10%的患者无法满足PK分析集中的纳入标准的可能性。进行中期分析以评价无效性并执行样本量重估。此样本量重估可使得增加至多达144名患者 (拉伐珠单抗SC组中达到96名患者且拉伐珠单抗IV比较组中达到48名患者)。

[0390] 为便于分析,表10中定义了群体。

[0391] 表10: 群体

[0392]

群体	描述
----	----

[0393]

群体	描述
入组	所有签署 ICF 并随机分组的患者。
PD 分析集	所有接受至少 1 剂拉伐珠单抗并具有可评价的 PD 数据的患者。
PK 分析集	所有具有可评价的 PK 数据 ^a 的患者, 且对于这些患者: 1. 到第 64 天的所有剂量均符合计划剂量和方案规定的给药时间窗 2. 在方案指定的 PK 时间窗内, 收集在第 71 天的给药前 PK 样本
根据方案分析集	PK 分析集中的所有患者均满足本研究的所有关键资格标准)
全分析集	所有接受至少 1 剂拉伐珠单抗的患者。
安全性分析集	所有接受至少 1 剂拉伐珠单抗的患者。根据患者实际接受的研究药物对其进行分析。

[0394] 缩写: ICF=知情同意书; PD=药效学; PK=药代动力学。

[0395] 可评价的 PK 数据定义为在样本收集、储存、运输和生物分析过程中由符合样本完整性要求的样本所产生的未缺失的结果。

[0396] 在所有患者在随机化治疗期内完成了所有方案要求的评估后, 进行主要分析, 以评价拉伐珠单抗 SC 相较于拉伐珠单抗 IV 的血清 C_{50} 的非劣效性。主要分析是基于 PK 分析集执行的。

[0397] 主要终点是第 71 天的血清拉伐珠单抗 C_{50} 。利用双侧 90% CI, 计算从拉伐珠单抗 SC 组得到的几何平均 C_{50} 与从拉伐珠单抗 IV 组得到的几何平均 C_{50} 的比率。如果所述几何平均值的比率 (拉伐珠单抗 SC/拉伐珠单抗 IV) 的 90% CI 的下限大于 80% 的 NIB, 则认为拉伐珠单抗 SC 治疗不劣于拉伐珠单抗 IV 治疗。

[0398] 为了获得以上参考的 90% CI, 使用方差分析来分析所考虑的 C_{50} 数据。除配制物 (SC 或 IV) 外, 统计分析模型还考虑了体重。在分析之前, 使用对数变换对数据进行变换。计算并构造关于对数变换的参数的平均差的点估计和 CI。然后, 将它们逆变换为以比率标度呈现。敏感性分析是通过对具有可评价 PK 数据的全分析集 (FAS) 患者和符合方案集 (PP S) 重复进行主要分析来进行的。

[0399] 对全分析集 (FAS) 执行次要分析。如果适用, 从随机化治疗期得到的结果将按治疗组并行显示, 无需进行正式比较。患者经 SC 施用拉伐珠单抗时随时间推移的数据摘要是基于自首次暴露于拉伐珠单抗 SC 起的时间。扩展期的开始是自随机分配至 SC 组的患者施用第

一剂拉伐珠单抗SC起56天,而同时,最初随机分配至IV组的患者接受第一剂拉伐珠单抗SC。这种暴露差异要考虑在内,并且例如,第183天(自施用第一剂拉伐珠单抗SC起)的摘要使用了由随机分配至SC组的患者在研究第183天得到的数据以及随机分配至IV组的患者在研究第239天得到的数据。

[0400] 对来自全分析集(FAS)的具有可评价的PK数据的所有患者执行药代动力学分析。由于这是一项多中心的患者研究,故在推断样本收集或处理错误时,可以考虑对PK或PD数据进行截取。

[0401] 使用FACIT-Fatigue第4版调查问卷以及EORTC QLQ-C303.0版调查问卷对生活质量进行评价。使用关于观测值的连续变量的描述性统计以及相较于基线的变化,汇总在基线时和第183天,以及每个适用的基线后时间点由这些调查问卷得到的数据。使用TASQ分数评价患者对治疗的满意度。使用关于观测值的连续变量的描述性统计以及相较于基线的变化,汇总在基线时和第183天,以及每个适用的基线后时间点的这些数据

[0402] 使用关于观测值的连续变量的描述性统计以及相较于基线的变化,汇总在基线时和每个适用的基线后时间点的乳酸脱氢酶数据。

[0403] 通过提供在每个适用的基线后时间点具有突破性溶血的患者的数量和比例,以及双侧95%CI,随时间汇总突破性溶血患者的数量和比例。以类似方式汇总不需要输血的患者的数量和比例以及具有稳定血红蛋白的患者的数量和比例。

[0404] 所有安全性分析都是针对安全性评价数据集(Safety Set)进行,安全性评价数据集定义为接受至少1剂拉伐珠单抗的所有患者。以下定义用于不良事件和器械不良事件(ADE)。治疗前不良事件是指在征得知情同意后但在首次输注研究药物之前开始的任何不良事件。治疗出现的AE(TEAE)是在首次输注研究药物期间或之后开始的任何不良事件。根据定义,所有ADE都是在开始首次输注期间或之后发生。

[0405] 治疗出现的不良事件(TEAE)的发生率是总体上根据系统器官分类(SOC)和首选术语、严重程度以及与治疗的关系来汇总。还汇总了SAE的发生率。ADE的发生率和严重器械不良事件(SADE)是以类似方式,根据SOC和首选术语以及严重程度汇总。所有AE和ADE均使用第18版或更新版的《监管活动医学词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)》编码。体检结果中相对于基线的不良变化被归类为AE,并作相应地分析。

[0406] 汇总所有适用的研究访视时在心电图、生命体征和实验室评估中观察到的值和相对于基线(在施用拉伐珠单抗之前的最后一次评估)的变化。对于根据正常范围值可归类为正常、低或高的实验室结果,汇总所有适用的研究访视时分类中相对于基线的偏移。

[0407] 汇总所有适用的研究访视时ECG间隔(PR、RR、QT和QTcF)相对于基线的变化。使用Fridericia公式(QTcF)对QT间隔进行心率校正。

[0408] 对于免疫原性数据,汇总针对拉伐珠单抗产生ADA的患者数量和比例以及效价值。可对随时间推移具有至少1次阳性ADA结果的患者比例(曾经呈阳性)和始终呈阴性的患者比例进行研究。

[0409] 当评估了50%的计划患者($n=105$) (即,拉伐珠单抗SC组中的34名患者和拉伐珠单抗IV比较组中的17名患者)的主要终点时,执行中期分析。预期这将产生至少45名符合PK分析集纳入标准的患者。分析的初始部分是评估无效性,以便使试验委托人在不太可能导致显著最终结果的情况下尽早停止研究。这样可以节省资源,并且在不可能出现非劣效性

的情况下,不会使其他患者暴露于研究药物。

[0410] 在无效性评估之后,但使用相同的患者和数据集,执行中期样本量重估分析,以基于主要终点的估计来重新评估研究所需的样本量。使用基于20%的非劣势性条件检验效能 (conditional power for noninferiority,CPni) 的无约束的无效性边界,因此,如果试验委托人决定继续研究,即使超出无效性边界,也不会影响主要分析的I类错误率。

[0411] 样本量重估 (SSR) 分析也基于使用在此中期分析获得的结果计算的CPni。CPni是在假设 ‘观察到的效果’ 值的情况下计算;也就是说,群体平均 $C_{\text{容}}$ 等于在样本量重估时的样本平均 $C_{\text{容}}$ 。最大患者总数是144。样本量不得低于105名患者的计划样本量。如果105名患者的计划总样本量的CPni是至少90%,则不用增加样本量。基于此样本量重估分析做出的决策遵循以下原则:

[0412] 如果 $CP_{\text{min}} \leq CP_{\text{ni}} < 0.9$,则按144名患者的上限适量地增加样本量,以使CPni增加到90%。范围 $CP_{\text{min}} \leq CP_{\text{ni}} < 0.9$ 称为非劣效性的希望区域。确切地说,如果CPni处于其希望区域内,则此决策原则将样本量增加到144名患者或将CPni提升至90%所需数量中的较少者。

[0413] 表11:无效性分析和样本量重估的标准

[0414]		决策
	CPni ≤ 20%	由于无效性而考虑停止
	20% < CPni < CPmin%	继续至 N = 105
[0415]		决策
	CPmin% ≤ CPni < 90%	增加至 N = 144 或 CPni = 90%所需 N 中较小者
	90% ≤ CPni	继续至 N = 105

[0416] 缩写:CPmin=CPni=非劣效性的条件检验效能;N=[患者]数量。

[0417] 希望区域的下限CPmin是根据Mehta和Pocock (Mehta,2011) 中解释的方法确定且在此处未明确说明以避免在基于此样本量重估分析作出任何决策之后可能出现的研究偏差。

[0418] 序列概述

[0419]

SEQ ID NO:1
GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO:2
EILPGSGSTEYTENFKD
SEQ ID NO:3
YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO:4
GASENIYGALN
SEQ ID NO:5
GATNLAD
SEQ ID NO:6
QNVLNTPLT
SEQ ID NO:7
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAP GQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVMTTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:8

[0420]

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCGASENIYGALNWWYQQKPGK
APKLLIYGA
TNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNT
LTFGQGTK
VEIK

SEQ ID NO:9

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPHKPSNTKV
DKTVERKC
CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
QEDPEVQF
NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKV
SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
LVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ
EGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:10

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNIYWIQWVRQAP
GQGLEWM
GEILPGSGSTEYTENFKDRVMTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA
VYYCAR
YFFGSSPNWYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSNFGTQTYT
CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF
NSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:11

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCGASENIYGALNWDYQKPGK
APKLLIYG
ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLT
PLTFGQ
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEEKHKVYACE
VTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

SEQ ID NO:12

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIYWIQWVRQAP
GQGLEW
MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED
TAVYYC
ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:13

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTK
VDKTVR
KCCVECPAPCPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD
VSQEDPE
VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
SLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGN
VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:14

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIYWIQWVRQAP
GQGLEWM
GEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED
TAVYYCAR
YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
PSSNFGTQTYT

[0421]

[0422]

CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCAPPVAGPSVFLFPPK
PKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF
NSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG
SFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:15

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKV
DKTVERKC
CVECPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS
HEDPEVQF
NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLN
GKEYKCKV
SNKGLPAIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
LVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:16

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAP
GQGLEWM
GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA
VYYCAR
YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS
ESTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVTSSNF
GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCAPPVAGPS
VFLFPPKP
KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAK
TKPREEQ
FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAIEKTISK
TKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTP
PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY

[0423]

TQKSLSLS PGK
SEQ ID NO:17
GASENIYHALN
SEQ ID NO:18
EILPGSGHTEYTENFKD
SEQ ID NO:19
GHIFSNIYWIQ
SEQ ID NO:20
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNIYWIQWVRQAP GQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSNFGTQT YTCNVDPHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:21
SYAIS
SEQ ID NO:22
GIGPFFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO:23
DTPYFDY
SEQ ID NO:24
SGDSIPNYYVY
SEQ ID NO:25

[0424]

DDSNRPS
SEQ ID NO:26
QSFDSLNAEV
SEQ ID NO:27
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPG QGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDVAVYYCARDTPYFD YWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:28
DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAP VLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYC QSFDSLNAEVFGGGTK LTVL
SEQ ID NO:29
NYIS
SEQ ID NO:30
IIDPDDSYTEYSPSFQG
SEQ ID NO:31
YEYGGFDI
SEQ ID NO:32
SGDNIGNSYVH
SEQ ID NO:33
KDNRPS
SEQ ID NO:34
GTYDIESYV
SEQ ID NO:35
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGK GLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDI WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:36
SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAP

[0425]

VLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTV L
SEQ ID NO:37
SSYYVA
SEQ ID NO:38
AIYTGSGATYKASWAKG
SEQ ID NO:39
DGGYDYPHTAMHY
SEQ ID NO:40
QASQNIGSSLA
SEQ ID NO:41
GASKTHS
SEQ ID NO:42
QSTKVGSSYGNH
SEQ ID NO:43
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAP GKGLEWVGAIYTGSGATYKASWAKGRFTISKDTSKNQVVL MTNMDPVDATYYCASDGGYDYPHTAMHYWGQGTLLTVSS
SEQ ID NO:44
DVVMQTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQNIGSSLAWYQQKPGQ APRLLIYGASKTHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATY YCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:45
QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQAP GKGLEWVGAIYTGSGAEYKAWEAKGRVTISKDTSKNQVVL MTNMDPVDATYYCASDAGYDYPHTAMHYWGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLRGPKVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVLHEALHAHYTRKELSLSP

SEQ ID NO:46

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIISSSLAWYQQKPGKA
PKLLIYGASETESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
QNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C

SEQ ID NO:47

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGK
GLEWIGYIYYSGSSNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTA
ADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:48

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGK
APKLLIYAASSLQSGVPSRFAGRSGTDFTLTISLQPEDFATYY
CLQDFNYPWTFGQGTKVEIK

[0426]

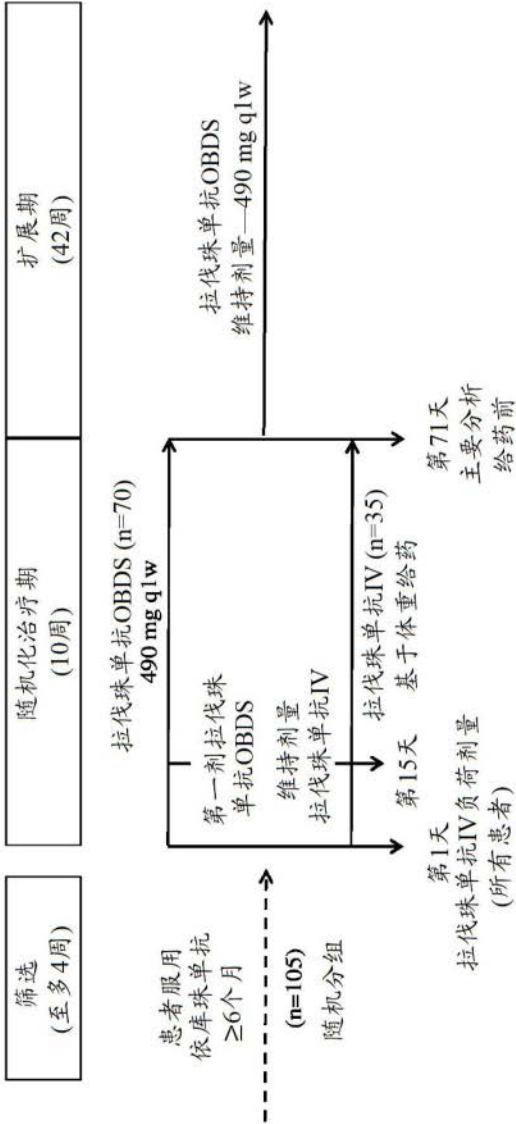
SEQ ID NO:49

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGK
GLEWIGYIYYSGSSNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTA
ADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF
PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD
KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
REPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLGLK

SEQ ID NO:50

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGK
APKLLIYAASSLQSGVPSRFAGRSGTDFTLTISLQPEDFATYY
CLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

研究设计



拉伐珠单抗SC剂量：第1天负荷剂量(IV)对于体重≥40 kg至<60 kg的患者是2400 mg且对于体重≥60 kg至<100 kg的患者是2700 mg；第15天和所有后续SC剂量对于所有患者是490 mg qw。

拉伐珠单抗IV剂量：第1天负荷剂量(IV)对于体重≥40 kg至<60 kg的患者是2400 mg且对于体重≥60 kg至<100 kg的患者是2700 mg；第15天维持剂量(IV)对于体重≥40 kg至<60 kg的患者是3000 mg且对于体重≥60 kg至<100 kg的患者是3300 mg。

扩展期维持剂量(SC)对于所有患者是490 mg qw。

缩写：IV=静脉内；OBDS=可穿戴式递送系统；qw=每周；SC=皮下。

图1