



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112771077 B

(45) 授权公告日 2025.05.02

(21) 申请号 201980063765.0

(22) 申请日 2019.08.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112771077 A

(43) 申请公布日 2021.05.07

(30) 优先权数据
62/726,137 2018.08.31 US
62/774,019 2018.11.30 US
62/861,100 2019.06.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.03.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/049027 2019.08.30

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/047389 EN 2020.03.05

(73) 专利权人 瑞泽恩制药公司
地址 美国纽约州

(72) 发明人 C·布朗斯坦 I·洛伊
L·L·阿德里安斯

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
专利代理师 张莉 黄革生

(51) Int.Cl.

G07K 16/28 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

(56) 对比文件

EP 3252078 A1,2017.12.06

Rajat Bannerji, et al. Safety and Preliminary Clinical Activity of REGN1979, an Anti-CD20 x Anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with B-NHL Previously Treated with CD20-Directed Antibody Therapy. Blood. 2017, 第130卷 (第 Supplement 1期), 结果和结论.

Rajat Bannerji, et al. Safety and Preliminary Clinical Activity of REGN1979, an Anti-CD20 x Anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with B-NHL Previously Treated with CD20-Directed Antibody Therapy. Blood. 2017, 第130卷 (第 Supplement 1期), 结果和结论.

审查员 李雪莹

权利要求书1页 说明书45页
序列表(电子公布) 附图1页

(54) 发明名称

针对CD3/CD20双特异性抗体的减轻细胞因子释放综合征的给药策略

(57) 摘要

公开了针对治疗性蛋白质(例如,T细胞活化双特异性抗体)的减轻细胞因子释放综合征和输注相关反应的施用方案。所述方法采用初始部分给药,其中任选地施用在给药方案的过程内以最大每周给药中断的另外的药剂,如类固醇或细胞因子拮抗剂。

1. 双特异性抗体在制造用于治疗先前CAR-T疗法失败的难治性CD20+B细胞弥漫性大B细胞淋巴瘤的药物中的用途,其中所述双特异性抗体是双特异性抗CD20 x抗CD3抗体,其包含:

第一抗原结合臂,所述第一抗原结合臂结合人CD3并且包含重链可变区(HCVR)以及轻链可变区(LCVR),其中所述HCVR包含分别由氨基酸序列SEQ ID NO:19、20和21组成的互补决定区HCDR1、HCDR2和HCDR3,所述LCVR包含分别由氨基酸序列SEQ ID NO:22、23和24组成的互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3;以及

第二抗原结合臂,所述第二抗原结合臂结合人CD20并且包含HCVR以及LCVR,所述HCVR包含分别由氨基酸序列SEQ ID NO:16、17和18组成的互补决定区HCDR1、HCDR2和HCDR3,以及所述LCVR包含分别由SEQ ID NO:22、23和24的氨基酸序列组成的互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中与人CD3结合的第一抗原结合臂的HCVR和LCVR分别由SEQ ID NO:14和15的氨基酸序列组成,与人CD20结合的第二抗原结合臂的HCVR和LCVR分别由SEQ ID NO:13和15的氨基酸序列组成。

3. 根据权利要求2所述的用途,其中所述双特异性抗CD20 x抗CD3抗体包括由SEQ ID NO:11的氨基酸序列或包含SEQ ID NO:11的残基1-448的氨基酸序列组成的第一重链、由SEQ ID NO:10的氨基酸序列或包含SEQ ID NO:10的残基1-452的氨基酸序列组成的第二重链、以及由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成的共同轻链。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中将所述药物与类固醇、抗组胺药、对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药(NSAID)、IL-6拮抗剂或IL-6R拮抗剂组合施用于受试者。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述药物与第二治疗剂组合施用于受试者。

6. 根据权利要求5所述的用途,其中所述第二治疗剂

(a) 包括以下中的至少一种:利妥昔单抗(rituximab)、奥比妥珠单抗(obinutuzumab)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、多柔比星(doxorubicin)、长春新碱(vincristine)、强的松(prednisone)、强的松龙(prednisolone)、苯达莫司汀(bendamustine)、来那度胺(lenalidomide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、艾代拉尼西(idelalisib)、库潘尼西(copanlisib)、达维利西(duvelisib)、依托泊苷(etoposide)、甲基强的松龙(methylprednisolone)、阿糖胞苷(cytarabine)、顺铂(cisplatin)、美司钠(mesna)、异环磷酰胺(ifosfamide)、米托蒽醌(mitoxantrone)和甲基苄肼(procarbazine);

(b) 包括环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和强的松的组合;

(c) 包括异环磷酰胺、顺铂和依托泊苷的组合;

(d) 包括吉西他滨(gemcitabine)和奥沙利铂(oxaliplatin)的组合;

(e) 包括来那度胺和利妥昔单抗的组合;或者

(d) 是来那度胺。

针对CD3/CD20双特异性抗体的减轻细胞因子释放综合征的给药策略

[0001] 对序列表的参考

[0002] 本申请通过引用并入以计算机可读形式作为文件10496W001-Sequence提交的序列表,其创建于2019年8月30日并含有162,944个字节。

技术领域

[0003] 本发明属于医学领域,并且涉及针对治疗性抗体(例如,靶向T细胞的双特异性抗体)的减轻经受免疫疗法的患者的细胞因子释放综合征或输注相关反应的患病率和严重程度给药策略和施用方案。

背景技术

[0004] 细胞因子释放综合征(CRS)是可以由多种因素(包含某些药物)触发的全身性炎症性应答。T细胞活化癌症免疫疗法携带特别高的CRS风险,这通常是由于双特异性抗体或嵌合抗原受体(CAR)T细胞与其抗原结合并且随后活化旁观者免疫细胞和非免疫细胞(如内皮细胞)。旁观者细胞的活化导致一系列细胞因子的大量释放。IL-6、IL-10和干扰素(IFN)- γ 是被发现在患有CRS的患者的血清中持续升高的核心细胞因子。在针对肿瘤细胞的T细胞活化疗法中,CRS是通过经活化的T细胞或肿瘤细胞自身大量释放IFN- γ 而触发的。分泌的IFN- γ 诱导其它免疫细胞(最重要的是巨噬细胞)的活化,这进而产生过量的另外的细胞因子,如IL-6、TNF- α 和IL-10。特别是IL-6会导致CRS的许多主要症状,包含血管渗漏以及补体和凝血级联(包含弥散性血管内凝血)的活化。另外,IL-6可能通过促进心肌功能障碍而导致心肌病。Shimabukaro-Vornhagen等人,《癌症免疫疗法杂志(Journal for Immunotherapy of Cancer)》,6:56,第1-14页,2018。在一些情况下,如果与CRS相关的症状在输注开始后少于六小时发生,则所述症状被称为输注相关反应(IRR),并且如果在输注开始后六小时以后出现,则其被称为CRS。

[0005] 对癌症免疫疗法的毒性的管理是具有挑战性的临床问题。减轻CRS或IRR是施用某些治疗形式(例如,CAR T细胞和靶向T细胞的双特异性抗体)的标志。低级CRS通常用抗组胺、解热药和流体进行对症治疗。严重CRS可能表示需要迅速且积极的治疗的危及生命的不良事件。减轻肿瘤负担、限制所施用的疗法的剂量以及用类固醇进行术前用药与使用抗细胞因子治疗一样降低了严重CRS的发病率。在一些情况下,托珠单抗(Tocilizumab,抗IL-6抗体)已经成为严重CRS的标准初始治疗。然而,使用剂量限制和治疗以最小化细胞因子活性可能对免疫疗法的功效产生有害影响。因此,仍然需要替代性策略以在不会负面影响免疫疗法的治疗性益处的前提下减轻CRS的潜在的危及生命的影响。

发明内容

[0006] 在一方面,本发明提供了一种以用于减轻细胞因子释放综合征或输注相关反应的副作用的给药方案向受试者施用治疗性蛋白质的方法,所述方法包括:(i)在所述给药方案

的第1周内施用所述治疗性蛋白质的初级剂量 (D1) 的部分,其中所述初级剂量包括不超过10mg的所述治疗性蛋白质,第一剂量部分 (F1D1) 包括总初级剂量的40%到60%并且在第1周的第1天施用于所述受试者,并且第二剂量部分 (F2D1) 包括总初级剂量的剩余40%到60%并且在施用所述F1D1后12到96小时施用于所述受试者; (ii) 在所述给药方案的第2周内施用所述治疗性蛋白质的次级剂量 (D2) 的部分,其中所述次级剂量不超过所述治疗性蛋白质的最大每周剂量的一半,第一剂量部分 (F1D2) 包括总次级剂量的40%到60%,第二剂量部分 (F2D2) 包括总次级剂量的剩余40%到60%,并且所述F2D2在所述给药方案的第2周期间在施用所述F1D2后12到96小时施用于所述受试者;以及 (iii) 在所述给药方案的随后一周内以单剂量向所述受试者施用所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量。

[0007] 在一些情况下,所述F2D1在施用所述F1D1后24到96小时施用于所述受试者。在一些情况下,所述F2D1在施用所述F1D1后18到72小时施用于所述受试者。在一些情况下,所述F2D2在施用所述F1D2后24到96小时施用于所述受试者。在一些情况下,所述F2D2在施用所述F1D2后18到72小时施用于所述受试者。在一些情况下,所述随后一周是所述给药方案的第3周。在一些情况下,所述随后一周是所述给药方案的第4周。在一些情况下,所述随后一周是所述给药方案的第14周。在一些情况下,所述随后一周是所述给药方案的第4周到第36周中的任一周。

[0008] 在一些实施例中,所述方法进一步包括: (i) 在所述给药方案的第3周内施用所述治疗性蛋白质的三级剂量 (D3) 的部分,其中所述三级剂量不小于所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量的一半并且不超过所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量,第一剂量部分 (F1D3) 包括总三级剂量的40%到60%,第二剂量部分 (F2D3) 包括总三级剂量的剩余40%到60%,并且所述F2D3在所述给药方案的第3周期间在施用所述F1D3后12到96小时施用于所述受试者;以及 (ii) 在所述给药方案的随后一周内以单剂量向所述受试者施用所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量。

[0009] 在一些情况下,所述F2D3在施用所述F1D3后24到96小时施用于所述受试者。在一些情况下,所述F2D3在施用所述F1D3后18到72小时施用于所述受试者。

[0010] 在一些情况下,所述随后一周是所述给药方案的第4周。在一些情况下,所述随后一周是所述给药方案的第14周。在一些情况下,所述随后一周是所述给药方案的第4周到第36周中的任一周。在各个实施例中,所述三级剂量在所述给药方案的第4周到第12周内以单剂量施用。

[0011] 在一方面,本发明提供了一种以用于减轻细胞因子释放综合征或输注相关反应的副作用的给药方案向受试者施用治疗性蛋白质的方法,所述方法包括: (i) 在所述给药方案的第1周内施用所述治疗性蛋白质的初级剂量 (D1) 的部分,其中所述初级剂量包括不超过10mg的所述治疗性蛋白质,第一剂量部分 (F1D1) 包括总初级剂量的40%到60%并且在第1周的第1天施用于所述受试者,并且第二剂量部分 (F2D1) 包括总初级剂量的剩余40%到60%并且在施用所述F1D1后12到96小时施用于所述受试者; (ii) 在所述给药方案的第2周内施用所述治疗性蛋白质的次级剂量 (D2) 的部分,其中所述次级剂量等于所述治疗性蛋白质的最大每周剂量,第一剂量部分 (F1D2) 包括总次级剂量的50%,第二剂量部分 (F2D2) 包括总次级剂量的50%,并且所述F2D2在所述给药方案的第2周期间在施用所述F1D2后12到96小时施用于所述受试者;以及 (iii) 在所述给药方案的随后一周内以单剂量向所述受试

者施用所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量。

[0012] 在一方面,本发明提供了一种以用于减轻细胞因子释放综合征或输注相关反应的副作用的给药方案向受试者施用治疗性蛋白质的方法,所述方法包括:(i)在所述给药方案的第1周内施用所述治疗性蛋白质的初级剂量(D1)的部分,其中所述初级剂量包括不超过10mg的所述治疗性蛋白质,其中D1在第1周内的随后几天以多个剂量部分(例如,F1D1、F2D1、F3D1、F4D1、F5D1)施用于所述受试者;(ii)在所述给药方案的第2周内施用所述治疗性蛋白质的次级剂量(D2)的部分,其中所述次级剂量等于或小于所述治疗性蛋白质的最大每周剂量,并且在第2周内的随后几天以多个部分(例如,F1D2、F2D2、F3D2、F4D2、F5D2)施用于所述受试者;以及(iii)在所述给药方案的随后一周内以MD的多个部分或以单剂量向所述受试者施用所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量(MD)。

[0013] 在一些实施例中,第二剂量部分(F2)在施用所述第一剂量部分(F1)后12到96(例如,24到72)小时施用于所述受试者;任选地,第三剂量部分(F3)在施用所述第二剂量部分(F2)后不少于24小时施用于所述受试者;任选地,第四剂量部分(F4)在施用所述第三剂量部分(F3)后不少于24小时施用于所述受试者;并且任选地,第五剂量部分(F5)在所述给药方案的第1、2或3周期间在施用所述第四剂量部分(F4)后不少于24小时施用于所述受试者。

[0014] 在一些实施例中,本公开的所述方法进一步包括在所述给药方案的维持阶段期间施用一个或多个“维持”剂量,所述维持阶段在所述方案的每周阶段完成之后。在一些情况下,每个维持剂量在前一剂量后2周、3周或4周施用。在一个实施例中,所述维持剂量是以单剂量施用的所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量。

[0015] 在一些情况下,所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量(MD)在所述给药方案的每周阶段期间以单剂量施用于所述受试者持续1到8周、1到12周或1到16周。在一些情况下,所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量在所述给药方案的维持阶段期间以单剂量每两周一次施用于所述受试者,所述维持阶段在所述给药方案的每周阶段完成之后。在一些情况下,所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量在所述给药方案的维持阶段期间以单剂量每三周一次施用于所述受试者,所述维持阶段在所述给药方案的每周阶段完成之后。在一些情况下,所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量在所述给药方案的维持阶段期间以单剂量每四周一次施用于所述受试者,所述维持阶段在所述给药方案的每周阶段完成之后。在一些实施例中,所述维持阶段为长达86周的时间段。在一些实施例中,所述维持阶段为长达87周的时间段。在一些实施例中,所述维持阶段为长达88周的时间段。在一些实施例中,所述维持阶段大于86周、大于100周、大于150周、大于200周或大于250周。在一些实施例中,所述维持阶段为至少24周。在一些实施例中,所述维持阶段为24周。

[0016] 在各个实施例中,所述初级剂量为1mg。在各个实施例中,所述次级剂量为20mg。在各个实施例中,所述三级剂量为40mg。在各个实施例中,所述三级剂量为80mg。在各个实施例中,所述三级剂量为160mg。在各个实施例中,所述三级剂量为320mg。

[0017] 在各个实施例中,所述F1D1包括总初级剂量的50%,并且所述F2D1包括总初级剂量的50%。在各个实施例中,所述F1D2包括总次级剂量的50%,并且所述F2D2包括总次级剂量的50%。在各个实施例中,所述F1D3包括总三级剂量的50%,并且所述F2D3包括总三级剂量的50%。

[0018] 在一些情况下,所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量(MD)为5mg到320mg。在各

个实施例中,所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量为6-320mg、10-320mg、5-40mg、5-80mg、5-160mg、12-40mg、18-80mg、40-80mg、80-160mg、160-320mg、5mg、6mg、7mg、8mg、12mg、18mg、27mg、40mg、80mg、160mg或320mg。在一些实施例中,所述最大每周剂量为80mg。在一些实施例中,所述最大每周剂量为160mg。在一些实施例中,所述最大每周剂量为320mg。

[0019] 在一些情况下,所述治疗性蛋白质的维持剂量为5mg到320mg。在各个实施例中,所述治疗性蛋白质的所述维持剂量为6-320mg、10-320mg、5-40mg、5-80mg、5-160mg、12-40mg、18-80mg、40-80mg、80-160mg、160-320mg、5mg、6mg、7mg、8mg、12mg、18mg、27mg、40mg、80mg、160mg或320mg。在一些实施例中,所述维持剂量为80mg。在一些实施例中,所述维持剂量为160mg。在一些实施例中,所述维持剂量为320mg。

[0020] 在一些情况下,每个剂量或剂量部分在1到6小时的时间段内施用于所述受试者。

[0021] 在一些实施例中,所述受试者已经被诊断患有癌症。在一些情况下,所述癌症是B细胞恶性肿瘤。在一些情况下,所述B细胞恶性肿瘤是CD20+B细胞恶性肿瘤。在一些情况下,所述癌症是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、慢性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、成淋巴细胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)。在一些情况下,所述癌症选自胰腺癌、头颈癌、前列腺癌、恶性神经胶质瘤、骨肉瘤、结肠直肠癌、胃癌、恶性间皮瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、滑膜肉瘤、甲状腺癌、乳腺癌、黑色素瘤、鳞状细胞癌、食道癌、透明细胞肾细胞癌、嫌色性肾细胞癌、大嗜酸粒细胞瘤、移行细胞癌、尿路上皮癌、膀胱腺癌或膀胱小细胞癌。在一些实施例中,所述受试者已经被诊断患有滤泡性淋巴瘤(FL)。在一些情况下,所述FL为1-3a级。在一些实施例中,所述受试者已经被诊断患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一个实施例中,所述受试者已经被诊断患有复发性/难治性DLBCL。在一些情况下,被诊断患有DLBCL的所述受试者先前的CAR-T疗法失败。在一些实施例中,所述受试者已经被诊断患有套细胞淋巴瘤(MCL)。在一些情况下,被诊断患有MCL的所述受试者先前的布鲁顿氏酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase,BTK)抑制剂疗法失败。在一些实施例中,所述受试者已经被诊断患有边缘区淋巴瘤(MZL)。

[0022] 在一些情况下,所述受试者是人、成年人或人类儿童(年龄小于十八)。

[0023] 在各个实施例中,所述治疗性蛋白质是抗体或其抗原结合片段。在一些情况下,所述抗体是完全人抗体。在一些情况下,所述抗体是双特异性抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中,所述双特异性抗体或抗原结合片段包括与T细胞抗原结合的第一抗原结合臂。在一些情况下,所述T细胞抗原是CD3。在一些情况下,所述T细胞抗原是CD28。在一些实施例中,所述双特异性抗体或抗原结合片段包括与肿瘤细胞抗原结合的第二抗原结合臂。在一些情况下,所述肿瘤细胞抗原选自由以下组成的组:AFP、ALK、BAGE蛋白、BCMA、BIRC5(存活蛋白)、BIRC7、 β -连环蛋白、bcr-abl、BRCA1、BORIS、CA9、碳酸酐酶IX、胱天蛋白酶-8、CALR、CCR5、CD19、CD20(MS4A1)、CD22、CD40、CD70、CDK4、CEA、细胞周期蛋白-B1、CYP1B1、EGFR、EGFRvIII、ErbB2/Her2、ErbB3、ErbB4、ETV6-AML、EpCAM、EphA2、Fra-1、FOLR1、GAGE蛋白(例如,GAGE-1、2)、GD2、GD3、GloboH、磷脂酰肌醇聚糖-3、GM3、gp100、Her2、HLA/B-raf、HLA/k-ras、HLA/MAGE-A3、hTERT、LMP2、MAGE蛋白(例如,MAGE-1、2、3、4、6和12)、MART-1、间皮素、

ML-IAP、Muc1、Muc2、Muc3、Muc4、Muc5、Muc16 (CA-125)、MUM1、NA17、NY-BR1、NY-BR62、NY-BR85、NY-ES01、p15、p53、PAP、PAX3、PAX5、PCTA-1、PLAC1、PRLR、PRAME、PSMA (FOLH1)、RAGE蛋白、Ras、RGS5、Rho、SART-1、SART-3、STEAP1、STEAP2、TAG-72、TGF- β 、TMPRSS2、汤-诺氏抗原 (Thompson-nouvelle antigen, Tn)、TRP-1、TRP-2、酪氨酸酶和尿斑素-3 (uropalakin-3)。

[0024] 在一些实施例中,所述肿瘤细胞抗原是CD20。在一些情况下,所述双特异性抗体是抗CD20 \times 抗CD3抗体。在一些情况下,所述抗CD20 \times 抗CD3抗体是REGN1979。

[0025] 在一些实施例中,所述肿瘤细胞抗原是BCMA。在一些情况下,所述双特异性抗体是抗BCMA \times 抗CD3抗体。

[0026] 在一些实施例中,所述肿瘤细胞抗原是PSMA。在一些情况下,所述双特异性抗体是抗PSMA \times 抗CD3抗体。

[0027] 在一些实施例中,所述肿瘤细胞抗原是MUC16。在一些情况下,所述双特异性抗体是抗MUC16 \times 抗CD3抗体。

[0028] 在一些实施例中,所述肿瘤细胞抗原是STEAP2。在一些情况下,所述双特异性抗体是抗STEAP2 \times 抗CD3抗体。

[0029] 在各个实施例中,在施用所述最大每周剂量持续所述给药方案的持续时间之后,所述治疗性蛋白质维持在处于或高于约2000微克/升 (mcg/L) 的血清浓度下。在一些情况下,在施用所述最大每周剂量持续所述给药方案的持续时间之后,所述治疗性蛋白质维持在处于或高于约2600mcg/L的血清浓度下。在一些实施例中,在施用所述最大每周剂量持续所述给药方案的持续时间之后,所述治疗性蛋白质维持在处于或高于约3700mcg/L的血清浓度下。

[0030] 在一些实施例中,所述治疗性蛋白质与选自以下的第二药剂组合施用于所述受试者:类固醇、抗组胺、对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药 (NSAID)、IL-6拮抗剂或IL-6R拮抗剂。在一些情况下,所述类固醇是地塞米松 (dexamethasone)。在一些情况下,所述NSAID是吲哚美辛 (indomethacin)。在一些情况下,所述IL-6拮抗剂是抗IL-6抗体,或者所述IL-6R拮抗剂是抗IL-6R抗体。在一些实施例中,所述抗IL-6R抗体是萨瑞鲁单抗 (sarilumab)。在各个实施例中,在第一次施用所述最大每周剂量持续所述给药方案的持续时间之后,所述第二药剂的施用被消除。在其它实施例中,所述第二药剂在施用所述治疗性蛋白质前 (例如,所述F1D1、所述F2D1、所述F1D2、所述F2D2、所述F1D3和/或所述F2D3前约一到三小时) 施用。在其它实施例中,所述治疗性蛋白质通过在一段时间 (如1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时或更多小时) 内输注来施用。

[0031] 在各个实施例中,所述治疗性蛋白质与第二治疗剂组合施用于所述受试者。在一些实施例中,所述第二治疗剂包括以下中的至少一种:利妥昔单抗 (rituximab)、奥比妥珠单抗 (obinutuzumab)、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、多柔比星 (doxorubicin)、长春新碱 (vincristine)、强的松 (prednisone)、强的松龙 (prednisolone)、苯达莫司汀 (bendamustine)、来那度胺 (lenalidomide)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan)、艾代拉尼西 (idelalisib)、库潘尼西 (copanlisib)、达维利西 (duvelisib)、依托泊苷 (etoposide)、甲基强的松龙 (methylprednisolone)、阿糖胞苷 (cytarabine)、顺铂 (cisplatin)、美司钠 (mesna)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、米托蒽醌 (mitoxantrone) 和甲基苄肼 (procarbazine)。在一些情况下,所述第二治疗剂包括环磷酰

胺、多柔比星、长春新碱和强的松的组合。在一些情况下,所述第二治疗剂包括异环磷酰胺、顺铂和依托泊苷的组合。在一些情况下,所述第二治疗剂包括吉西他滨(gemcitabine)和奥沙利铂(oxaliplatin)的组合。在一些情况下,所述第二治疗剂包括来那度胺和利妥昔单抗的组合。在一些情况下,所述第二治疗剂是来那度胺。

[0032] 在一方面,本发明包含一种治疗受试者的B细胞癌症的方法,所述方法包括:(a) 选择被诊断患有B细胞癌症的受试者;以及(b) 利用用于减轻细胞因子释放综合征或输注相关反应的副作用的给药方案根据上文或本文所讨论的方法中的任何方法向所述受试者施用治疗性蛋白质。在一些实施例中,所述受试者先前已经用抗CD20抗体疗法治疗。在一些实施例中,所述受试者先前已经用CAR-T疗法治疗。在一些情况下,所述B细胞癌症选自以下组成的组:滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤和边缘区淋巴瘤。

[0033] 在上文或本文所讨论的实施例中的任何实施例中,3级CRS和IRR的发病率小于10%。在一些情况下,3级CRS和IRR的发病率小于7.5%或小于7%。在一些实施例中,当CRS和IRR的发病率小于10%、小于9%、小于8%、小于7.5%或小于7%时,所述最大每周剂量为80mg或更大。在实施例中的任何实施例中,以单剂量施用的任何剂量可以在不超过1小时内施用。

[0034] 在各个实施例中,上文或本文所讨论的任何实施例的特征或组分中的任何特征或组分可以组合,并且此类组合涵盖在本公开的范围。上文或本文所讨论的任何特定值可以与上文或本文所讨论的另一个相关值组合以列举具有表示范围的上端和下端的值的范围,并且此类范围涵盖在本公开的范围。在本文所讨论的方法中的任何方法中使用的治疗性蛋白质或治疗性蛋白质在制造在本文所讨论的方法中的任何方法中使用的药物中的用途涵盖在本公开的范围。

[0035] 通过阅读随后的详细描述,其它实施例将变得显而易见。

附图说明

[0036] 图1展示了CRS/IRR在用不同剂量水平的REGN1979进行的疗法的前五周期间的发病率。

具体实施方式

[0037] 在描述本发明之前,应当理解的是本发明不限于所描述的具体方法和实验条件,因为此类方法和条件可以变化。还应理解,本文所使用的术语仅出于描述具体实施例的目的,而不旨在是限制性的,因为本发明的范围仅受所附权利要求限制。

[0038] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。当用于提及具体所列举的数值时,术语“约”意指数值可以与所列举的值相差不超过1%。例如,表述“约100”包含99和101以及其之间的所有值(例如,99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0039] 尽管在本发明的实践或测试中可以使用类似于或等同于本文所描述的方法和材料的任何方法和材料,但现在描述了优选的方法和材料。本说明书中提及的所有专利、申请和非专利出版物均通过引用整体并入本文。

[0040] 表述“CD3”是指作为多分子T细胞受体(TCR)的一部分在T细胞上表达的抗原,并且

所述抗原由以下四个受体链中的两个受体链缔合形成的同二聚体或异二聚体组成:CD3- ϵ 、CD3- δ 、CD3- ζ 和CD3- γ 。人CD3- ϵ 包括如SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列;人CD3- δ 包括如SEQ ID NO:2中所示的氨基酸序列;人CD3- ζ 包括如SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列;并且人CD3- γ 包括如SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列。

[0041] 本文对蛋白质、多肽和蛋白质片段的所有提及旨在指代相应蛋白质、多肽或蛋白质片段的人类形式,除非明确指出其来自非人物种。因此,表述“CD3”意指人CD3,除非指定为来自非人物种,例如“小鼠CD3”、“猴CD3”等。

[0042] “结合CD3的抗原结合结构域”、“结合CD3的抗体”或“抗CD3抗体”包含特异性识别单个CD3亚基(例如, ϵ 、 δ 、 γ 或 ζ)的抗体和其抗原结合片段,以及特异性识别两个CD3亚基的二聚体复合物(例如, γ/g 、 δ/ϵ 和 ζ/ζ CD3二聚体)的抗体和其抗原结合片段。本发明的抗体及抗原结合片段可以结合可溶性CD3和/或在细胞表面表达的CD3。可溶性CD3包含天然CD3蛋白以及如单体和二聚体CD3构建体等重组CD3蛋白变体,其缺乏跨膜结构域或以其它方式与细胞膜无关。

[0043] 表述“CD20”是指在成熟B细胞的细胞膜上表达的非糖基化的磷蛋白。因为CD20由多于95%的B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)和其它B细胞恶性肿瘤表达,但其在树突状细胞和浆细胞上不存在,所以其被认为是B细胞肿瘤相关抗原。人CD20蛋白具有SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列。

[0044] “结合CD20的抗原结合结构域”、“结合CD20的抗体”或“抗CD20抗体”包含特异性识别CD20的抗体和其抗原结合片段。

[0045] 表述“BCMA”是指B细胞成熟抗原。BCMA(也被称为TNFRSF17和CD269)是在恶性浆细胞上表达的细胞表面蛋白,并且在调节B细胞成熟和分化成免疫球蛋白产生浆细胞中发挥核心作用。人BCMA的氨基酸序列示出在SEQ ID NO:6中。

[0046] “结合BCMA的抗原结合结构域”、“结合BCMA的抗体”或“抗BCMA抗体”包含特异性识别BCMA的抗体和其抗原结合片段。

[0047] 表述“PSMA”是指前列腺特异性膜抗原,也称为叶酸水解酶1(FOLH1)。PSMA是无脱落膜内在糖蛋白,其在前列腺上皮细胞中高度表达并且是前列腺癌的细胞表面标志物。人PSMA的氨基酸序列示出在SEQ ID NO:7中。

[0048] “结合PSMA的抗原结合结构域”、“结合PSMA的抗体”或“抗PSMA抗体”包含特异性识别PSMA的抗体和其抗原结合片段。

[0049] 表述“MUC16”是指粘蛋白16。MUC16是在卵巢癌中高度表达的单次跨膜结构域高度糖基化的膜内在糖蛋白。人MUC16的氨基酸序列示出在SEQ ID NO:8中。

[0050] “结合MUC16的抗原结合结构域”、“结合MUC16的抗体”或“抗MUC16抗体”包含特异性识别MUC16的抗体和其抗原结合片段。

[0051] 表述“STEAP2”是指前列腺2的六次跨膜上皮抗原。STEAP2是六次跨膜内在蛋白,其在前列腺上皮细胞中高度表达并且是前列腺癌的细胞表面标志物。STEAP2是由定位在人染色体区域7q21处的STE4P2基因编码的490氨基酸蛋白质。人STEAP2的氨基酸序列示出在SEQ ID NO:9中。

[0052] “结合STEAP2的抗原结合结构域”、“结合STEAP2的抗体”或“抗STEAP2抗体”包含特异性识别STEAP2的抗体和其抗原结合片段。

[0053] 术语“治疗性蛋白质”包含用于预防、治疗或改善受试者的任何病状、疾病或病症的任何多肽,包含抗体和其抗原结合片段以及双特异性抗体和其抗原结合片段。

[0054] 术语“抗原结合分子”包含抗体和抗体的抗原结合片段,包含例如双特异性抗体。

[0055] 术语“抗体”意指包括至少一个与特定抗原(例如,CD20、BCMA、PSMA、MUC16、STEAP2或CD3)特异性结合或相互作用的互补决定区(CDR)的任何抗原结合分子或分子复合物。术语“抗体”包含包括四条多肽链、通过二硫键相互连接的两条重(H)链和两条轻(L)链以及其多聚体(例如,IgM)的免疫球蛋白分子。术语“抗体”还包含由四条多肽链、通过二硫键相互连接的两条重(H)链和两条轻(L)链组成的免疫球蛋白分子。每个重链包括重链可变区(本文缩写为HCVR或 V_H)和重链恒定区。重链恒定区包括三个结构域: C_H1 、 C_H2 和 C_H3 。每个轻链包括轻链可变区(本文缩写为LCVR或 V_L)和轻链恒定区。轻链恒定区包括一个结构域(C_L1)。可以将 V_H 区和 V_L 区进一步细分为被称作互补决定区(CDR)的高变区,其间散布着更保守的被称作构架区(FR)的区域。每个 V_H 和 V_L 由三个CDR和四个FR构成,按以下顺序从氨基端到羧基端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本发明的不同实施例中,抗体(或其抗原结合部分)的FR可以与人种系序列相同,或者可以是天然的或经人工修饰的。可以基于两个或更多个CDR的并列分析来定义氨基酸共有序列。除非另有说明,否则术语“抗体”包含“双特异性抗体”。

[0056] 术语“抗体”还包含完整抗体分子的抗原结合片段。术语抗体的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”等包含任何天然存在的、可酶促获得的、合成的或基因工程化的多肽或糖蛋白,其特异性结合抗原以形成复合物。抗体的抗原结合片段可以例如使用任何合适的标准技术(如蛋白水解消化或重组基因工程技术,所述技术涉及操纵和表达编码抗体可变结构域以及任选的恒定结构域的DNA)衍生自完整抗体分子。此类DNA是已知的和/或易于从例如商业来源、DNA文库(包含例如噬菌体-抗体文库)获得,或可以合成。可以通过化学方法或通过分子生物学技术对DNA进行测序和操作,例如,将一个或多个可变结构域和/或恒定结构域排列成合适的构型、或引入密码子、产生半胱氨酸残基、修饰、添加或缺失氨基酸等。

[0057] 表述“双特异性抗原结合分子”是指包括至少第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域的蛋白质、多肽或分子复合物。双特异性抗原结合分子内的每个抗原结合结构域包括至少一个CDR,所述至少一个CDR单独地或与一个或多个另外的CDR和/或FR组合地与特定抗原特异性结合。双特异性抗原结合分子包含双特异性抗体。

[0058] 抗原结合片段的非限制性实例包含:(i) Fab片段;(ii) F(ab')₂片段;(iii) Fd片段;(iv) Fv片段;(v) 单链Fv(scFv)分子;(vi) dAb片段;以及(vii) 由模拟抗体的高变区的氨基酸残基组成的最小识别单位(例如,分离的互补决定区(CDR),如CDR3肽)或受约束的FR3-CDR3-FR4肽。其它工程化分子如结构域特异性抗体、单结构域抗体、结构域缺失抗体、嵌合抗体、CDR嫁接抗体、双抗体、三抗体、四抗体、微抗体、纳米抗体(例如,单价纳米抗体、二价纳米抗体等)、小型模块化免疫药物(SMIP)和鲨鱼变异IgNAR结构域也涵盖在表述“抗原结合片段”内。

[0059] 抗体的抗原结合片段通常包括至少一个可变结构域。可变结构域可以具有任何大小或氨基酸组成,并且将通常包括与一个或多个框架序列相邻或在所述框架内的至少一个CDR。在具有与 V_L 结构域相关联的 V_H 结构域的抗原结合片段中, V_H 结构域和 V_L 结构域可以以

任何合适的布置相对于彼此定位。例如,可变区可以是二聚体,并且含有 V_H-V_H 、 V_H-V_L 或 V_L-V_L 二聚体。可替代地,抗体的抗原结合片段可以含有单体 V_H 或 V_L 结构域。

[0060] 在某些实施例中,抗体的抗原结合片段可以含有至少一个与至少一个恒定结构域共价连接的可变结构域。可以在本发明的抗体的抗原结合片段内发现的可变结构域和恒定结构域的非限制性示例性构型包含:(i) V_H-C_H1 ; (ii) V_H-C_H2 ; (iii) V_H-C_H3 ; (iv) $V_H-C_H1-C_H2$; (v) $V_H-C_H1-C_H2-C_H3$; (vi) $V_H-C_H2-C_H3$; (vii) V_H-C_L ; (viii) V_L-C_H1 ; (ix) V_L-C_H2 ; (x) V_L-C_H3 ; (xi) $V_L-C_H1-C_H2$; (xii) $V_L-C_H1-C_H2-C_H3$; (xiii) $V_L-C_H2-C_H3$; 以及 (xiv) V_L-C_L 。在可变区和恒定区的任何构型(包含上文所列出的示例性构型中的任何示例性构型)中,可变结构域和恒定结构域可以彼此直接连接或可以通过完整或部分铰链或连接子区域连接。铰链区可以由至少2个(例如,5个、10个、15个、20个、40个、60个或更多个)氨基酸组成,所述氨基酸导致单个多肽分子中相邻可变结构域和/或恒定结构域之间的柔性或半柔性连接。此外,本发明的抗体的抗原结合片段可以包括上文所列出的任何可变结构域和恒定结构域构型的同二聚体或异二聚体(或其它多聚体),其彼此非共价缔合和/或与一个或多个单体 V_H 或 V_L 结构域共价缔合(例如,通过一个或多个二硫键)。

[0061] 与完整抗体分子一样,抗原结合片段可以是单特异性的或多特异性的(例如,双特异性的)。抗体的多特异性抗原结合片段通常包括至少两个不同的可变结构域,其中每个可变结构域能够与单独的抗原或同一抗原上的不同表位特异性结合。可以使用本领域可用的常规技术将任何多特异性抗体形式(包含本文公开的示例性双特异性抗体形式)适用于本发明抗体的抗原结合片段背景下。

[0062] 本发明的抗体可以通过补体依赖性细胞毒性反应(CDC)或抗体依赖性细胞介导的细胞毒性反应(ADCC)起作用。“补体依赖性细胞毒性反应”(CDC)是指在补体存在下本发明抗体对抗原表达细胞的裂解。“抗体依赖性细胞介导的细胞毒性反应”(ADCC)是指细胞介导的反应,其中表达Fc受体(FcR)的非特异性细胞毒性细胞(例如,自然杀伤(NK)细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞)识别靶细胞上的结合抗体,并且从而导致靶细胞的裂解。可以使用本领域熟知和可用的测定法来测量CDC和ADCC。(参见例如,美国专利第5,500,362号和第5,821,337号以及Clynes等人(1998)《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.)》(USA) 95:652-656)。抗体的恒定区对于抗体固定补体和介导细胞依赖性细胞毒性的能力是重要的。因此,可以基于抗体是否需要介导细胞毒性来选择抗体的同种型。本公开的抗体可以包含人IgG重链。在各个实施例中,重链可以属于IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型。

[0063] 在本发明的某些实施例中,抗体或双特异性抗体是人抗体。术语“人抗体”旨在包含具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。本发明的人抗体可以包含并非由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变),例如在CDR中,并且具体地在CDR3中。然而,术语“人抗体”不旨在包含其中衍生自如小鼠等另一种哺乳动物物种的种系的CDR序列已经移植到人框架序列上的抗体。

[0064] 在一些实施例中,本发明的抗体可以是重组人抗体。术语“重组人抗体”旨在包含通过重组方式制备、表达、产生或分离的所有人抗体,如使用转染到宿主细胞内的重组表达载体表达的抗体(在下文中进一步描述)、从重组的组合人抗体库中分离的抗体(在下文中进一步描述)、从人免疫球蛋白基因转基因动物(例如,小鼠)中分离的抗体(参见例如,

Taylor等人,(1992),《核酸研究(Nucl. Acids Res.)》,20:6287-6295)或通过任何其它方式制备、表达、产生或分离的抗体,所述其它方式涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接到其它DNA序列上。此类重组人抗体具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。然而,在某些实施例中,此类重组人抗体经历体外诱变(或,当使用转基因人Ig序列的动物时,经历体内体细胞诱变),并且因此重组抗体的 V_H 区和 V_L 区的氨基酸序列是如下序列:虽然衍生自人种系 V_H 序列和 V_L 序列并与之相关,但可能并非天然体内存在于人抗体种系库中。

[0065] 人抗体可以以与铰链异质性相关的两种形式存在。在一种形式中,免疫球蛋白分子包括约150-160kDa的稳定四链构建体,其中二聚体通过链间重链二硫键保持在一起。在第二种形式中,二聚体不通过链间二硫键连接,并且形成约75-80kDa的分子,其由共价偶联的轻链和重链(半抗体)构成。即使在亲和纯化之后,这些形式也极难分离。

[0066] 在各种完整IgG同种型中出现第二种形式的频率是基于但不限于与抗体的铰链区同种型相关的结构差异。人IgG4铰链的铰链区中的单个氨基酸取代可以将第二种形式(Angal等人(1993)《分子免疫学(Molecular Immunology)》30:105)的出现显著降低到通常使用人IgG1铰链所观察到的水平。本发明涵盖在铰链、 C_H2 区或 C_H3 区具有一个或多个突变的抗体,其可能是例如,在生产中所期望的,以提升所期望的抗体形式的产量。

[0067] 本发明的抗体可以是分离的抗体。“分离的抗体”意指已经从其天然环境的至少一种组分中鉴定和分离和/或回收的抗体。例如,已经从生物体的至少一种组分或从抗体天然存在或天然产生的组织或细胞中分离或除去的抗体是用于本发明的目的的“分离的抗体”。分离的抗体还包含重组细胞内的原位抗体。分离的抗体是已经经历至少一个纯化或分离步骤的抗体。根据某些实施例,分离的抗体可以基本上不含其它细胞物质和/或化学品。

[0068] 如与衍生抗体的对应种系序列相比,本文所公开的抗体在重链和轻链可变结构域的框架和/或CDR区中包括一个或多个氨基酸取代、插入和/或缺失。通过将本文所公开的氨基酸序列与可从例如公共抗体序列数据库获得的种系序列进行比较,可以容易地确定此类突变。本发明包含衍生自本文所公开的任何氨基酸序列的抗体和其抗原结合片段,其中一个或多个框架和/或CDR区内的一个或多个氨基酸突变为衍生抗体的种系序列的一个或多个对应的残基、或突变为另一种人种系序列的一个或多个对应的残基、或突变为一个或多个对应的种系残基的保守氨基酸取代(此类序列变化在本文中统称为“种系突变”)。从本文所公开的重链和轻链可变区序列开始,本领域普通技术人员可以容易地产生包括一个或多个个体种系突变或其组合的许多抗体和抗原结合片段。在某些实施例中, V_H 结构域和/或 V_L 结构域内的全部框架和/或CDR残基突变回在衍生抗体的原始种系序列中所发现的残基。在其它实施例中,仅将某些残基突变回原始种系序列,例如,仅在FR1的前8个氨基酸内或在FR4的最后8个氨基酸内发现的突变后的残基,或仅在CDR1、CDR2或CDR3内发现的突变后的残基。在其它实施例中,一个或多个框架和/或CDR残基中的一个或多个突变为不同种系序列(即,与最初衍生抗体的种系序列不同的种系序列)的一个或多个对应的残基。此外,本发明的抗体可以含有框架和/或CDR区内的两个或更多个种系突变的任何组合,例如其中某些个体残基突变为特定种系序列的对应残基,而与原始种系序列不同的某些其它残基可以维持或突变为不同种系序列的对应残基。一旦获得,可以容易地测试含有一个或多个种系突变的抗体和抗原结合片段的一种或多种所期望的特性,如经改善的结合特异性、增加的结合亲和力、经改善或增强的拮抗或激动的生物学特性(视情况而定)、降低的免疫原性等。以

这种通用方式获得的抗体和抗原结合片段涵盖在本发明内。

[0069] 本发明还包含包括具有一个或多个保守取代的本文所公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的变体的抗体。例如,本发明包含具有相对于本文所阐述的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列具有例如10个或更少、8个或更少、6个或更少、4个或更少等等的保守氨基酸取代的HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的抗体,WO 2014/047231或WO 2017/053856中所公开的抗CD3抗体,WO 2014/047231中所公开的双特异性抗CD20×抗CD3抗体,WO 2017/023761中所公开的抗PSMA或抗PSMA×抗CD3抗体,WO 2018/067331中所公开的抗MUC16或抗MUC16×抗CD3抗体,WO 2018/058001中所公开的抗STEAP2或抗STEAP2×抗CD3抗体,或US 62/700,596(于2018年7月19日提交的)中所公开的抗BCMA或抗BCMA×抗CD3抗体,所述文献中的每个文献通过引用并入本文。

[0070] 术语“表位”是指与称为互补位的抗体分子的可变区中的特定抗原结合位点相互作用的抗原决定簇。单个抗原可以具有多于一个表位。因此,不同的抗体可以结合抗原上的不同区域,并且可以具有不同的生物学效应。表位可以是构象的或线性的。构象表位通过来自线性多肽链的不同区段的空间并列的氨基酸产生。线性表位是由多肽链中的相邻氨基酸残基产生的表位。在某些情况下,表位可以包含抗原上的糖、磷酸基或磺酰基的部分。

[0071] 当提及核酸或其片段时,术语“基本同一性”或“基本相同”表示当通过适当的核苷酸插入或缺失与另一种核酸(或其互补链)最佳对齐时,如通过如FASTA、BLAST或Gap等任何众所周知的序列同一性算法所测量的为至少约95%,更优选地至少约96%、97%、98%或99%的核苷酸碱基的核苷酸序列同一性,如下所讨论的。在某些情况下,具有与参考核酸分子基本同一性的核酸分子可以编码具有与由参考核酸分子编码的多肽相同或基本上类似的氨基酸序列的多肽。

[0072] 当应用于这些多肽时,术语“基本类似性”或“基本上类似”意指如通过程序GAP或BESTFIT使用默认间隙权重最佳对齐时的两个肽序列在共享至少95%的序列同一性,甚至更优选地至少98%或99%的序列同一性。优选地,不相同的残基位置因保守氨基酸取代而不同。“保守氨基酸取代”是一个氨基酸残基被具有化学特性(例如,电荷或疏水性)类似的侧链(R基团)的另一个氨基酸残基取代的氨基酸取代。通常,保守氨基酸取代不会实质上改变蛋白质的功能特性。在两个或更多个氨基酸序列因保守取代而彼此不同的情况下,可以向上调整序列同一性百分比或相似性程度,以校正取代的保守性质。用于作出此调整的方法是本领域技术人员所熟知的。参见例如,Pearson(1994)《分子生物学方法(Methods Mol.Biol.)》24:307-331,所述文献通过引用并入本文。具有化学特性类似的侧链的氨基酸基团的实例包含(1)脂肪族侧链:甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸;(2)脂肪族羟基侧链:丝氨酸和苏氨酸;(3)含酰胺的侧链:天冬酰胺和谷氨酰胺;(4)芳香族侧链:苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸;(5)碱性侧链:赖氨酸、精氨酸和组氨酸;(6)酸性侧链:天冬氨酸和谷氨酸;以及(7)含硫侧链是半胱氨酸和蛋氨酸。优选的保守氨基酸取代基是:缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸、苯丙氨酸-酪氨酸、赖氨酸-精氨酸、丙氨酸-缬氨酸、谷氨酸-天冬氨酸和天冬酰胺-谷氨酰胺。可替代地,保守替代是公开于通过引用并入本文的以下文献中的PAM250对数似然矩阵中具有正值的任何变化:Gonnet等人(1992)《科学(Science)》256:1443-1445。“适度保守”替代是PAM250对数似然矩阵中具有非负值的任何变化。

[0073] 通常使用序列分析软件测量也称为序列同一性的多肽的序列相似性。蛋白质分析

软件使用分配给各种取代、缺失和其它修饰(包含保守氨基酸取代)的类似性的度量来匹配类似的序列。例如,GCG软件含有如Gap和Bestfit等程序,所述程序可以与默认参数一起使用,以确定紧密相关的多肽,如来自不同生物体物种的同源多肽之间或野生型蛋白质与其突变蛋白之间的序列同源性或序列同一性。参见例如,6.1版GCG。还可以使用使用默认或推荐的参数的FASTA来比较多肽序列,所述FASTA为6.1版GCG中的程序。FASTA(例如,FASTA2和FASTA3)提供了询问序列与搜索序列之间的最佳重叠区的比对和序列同一性百分比(Pearson(2000),同上)。当比较本发明的序列与含有大量来自不同生物体的序列的数据库时,另一个优选的算法是使用默认参数的计算机程序BLAST,尤其是BLASTP或TBLASTN。参见例如,各自通过引用并入本文的Altschul等人(1990)《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》215:403-410以及Altschul等人(1997)《核酸研究》25:3389-402。

[0074] 给药策略和施用方案

[0075] 创建了给药策略,其提供通过向患者施用治疗性蛋白质以进行各种疗法来减轻细胞因子释放综合征(CRS)或输注相关反应(IRR)的患病率或严重程度或两者的施用方案。根据本发明的某些实施例,这些策略包含可以在限定的时间过程内施用于受试者的多个剂量的治疗性蛋白质或抗原结合分子(例如,抗体或双特异性抗体)以创建方案。根据本发明的这个方面的方法包括向受试者依次施用多个剂量的本发明的治疗性蛋白质。“依次施用”意指每个剂量的治疗性蛋白质在不同时间点施用于受试者,例如,在隔开预定间隔(例如,数小时、数天、数周或数月)的不同日期。本发明包含包括以下的方法:向患者依次施用治疗性蛋白质的分开初级剂量,然后所述治疗性蛋白质的分开次级剂量,任选地然后所述治疗性蛋白质的分开三级剂量,然后所述治疗性蛋白质的最大每周剂量的单剂量。本发明施用方案允许对于增强治疗功效是令人期望的但不会产生与CRS或IRR相关的有害影响的更高剂量的治疗性蛋白质。在不旨在受任何特定理论束缚的情况下,本发明施用方案提供了在治疗方案的初始阶段期间引发对施用治疗性蛋白质的免疫应答以使CRS和IRR的患病率和严重程度最小化,所述施用方案然后允许在治疗方案的随后阶段期间在不会产生与CRS或IRR相关的显著不良事件的情况下施用较高剂量的治疗性蛋白质。

[0076] 一种示例性施用方案包含:(i)在所述给药方案的第1周(W1)内施用所述治疗性蛋白质的初级剂量的部分,其中所述初级剂量包括不超过1mg的所述治疗性蛋白质,第一剂量部分(F1D1)包括所述初级剂量的50%并且在第1周的第1天施用于所述受试者,并且第二剂量部分(F2D1)包括总初级剂量的50%并且在施用所述F1D1后96小时内施用于所述受试者;(ii)在所述给药方案的第2周(W2)内施用所述治疗性蛋白质的次级剂量的部分,其中所述次级剂量不超过所述治疗性蛋白质的最大每周剂量的一半,第一剂量部分(F1D2)包括所述次级剂量的50%,第二剂量部分(F2D2)包括所述次级剂量的50%,并且所述F1D2和所述F2D2在所述给药方案的第2周期间在彼此的96小时内施用于所述受试者;以及(iii)在所述给药方案的随后一周(Ws)内以单剂量向所述受试者施用所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量。

[0077] 另一种示例性施用方案包含:(i)在所述给药方案的第1周(W1)内施用所述治疗性蛋白质的初级剂量的部分,其中所述初级剂量包括不超过1mg的所述治疗性蛋白质,第一剂量部分(F1D1)包括所述初级剂量的50%并且在第1周的第1天施用于所述受试者,并且第二剂量部分(F2D1)包括总初级剂量的50%并且在施用所述F1D1后96小时内施用于所述受试

者；(ii) 在所述给药方案的第2周 (W2) 内施用所述治疗性蛋白质的次级剂量的部分, 其中所述次级剂量不超过所述治疗性蛋白质的最大每周剂量的一半, 第一剂量部分 (F1D2) 包括所述次级剂量的50%, 第二剂量部分 (F2D2) 包括所述次级剂量的50%, 并且所述F1D2和所述F2D2在所述给药方案的第2周期间在彼此的96小时内施用于所述受试者；(iii) 在所述给药方案的第3周 (W3) 内施用所述治疗性蛋白质的三级剂量的部分, 其中所述三级剂量不小于所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量的一半并且不超过所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量, 第一剂量部分 (F1D3) 包括所述三级剂量的50%, 第二剂量部分 (F2D3) 包括所述三级剂量的50%, 并且所述F1D3和所述F2D3在所述给药方案的第3周期间在彼此的96小时内施用于所述受试者；以及 (iv) 在所述给药方案的随后一周 (Ws) 内以单剂量向所述受试者施用所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量。

[0078] 在各个实施例中, 所述治疗性蛋白质的所述初级剂量的范围可以为0.1mg到10mg或更多。在一些情况下, 所述治疗性蛋白质的所述初级剂量为0.5mg到10mg、1-10mg、2-5mg或5-10mg。在一些情况下, 所述治疗性蛋白质的所述初级剂量为0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10mg。在各个实施例中, 所述治疗性蛋白质的所述初级剂量包括包含上文所列出的任何值作为范围的上端或下端的范围(例如, 1-5mg)。

[0079] 在各个实施例中, 所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量为5mg到320mg。在一些实施例中, 所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量为大于5mg高达320mg。在一些实施例中, 所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量为6-320mg、10-320mg、5-40mg、5-80mg、5-160mg、12-40mg、18-80mg、40-80mg、80-160mg、160-320mg、5mg、6mg、7mg、8mg、12mg、18mg、27mg、40mg、80mg、160mg或320mg。在一些情况下, 所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量为5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、45、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或320mg。在各个实施例中, 所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量包括包含上文所列出的任何值作为范围的上端或下端的范围(例如, 200-300mg)。

[0080] 在各个实施例中, 所述次级剂量包括所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量的50%。在一些情况下, 所述次级剂量包括所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量的49%、48%、47%、46%、45%、44%、43%、42%、41%、40%、39%、38%、37%、36%、35%、34%、33%、32%、31%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%或10%。在一些情况下, 所述治疗性蛋白质的所述次级剂量包括包含上文所列出的任何值作为范围的上端或下端的所述最大每周剂量的百分比范围(例如, 35-50%)。

[0081] 在各个实施例中, 所述三级剂量包括所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量的50%。在一些情况下, 所述三级剂量包括所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量的51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%。在一些情况下, 所述治疗性蛋白质的所述三级剂量包括包含上文所列出的任何值作为范围的上端或下端的所述最大每周剂量

的百分比范围(例如,50-75%)。

[0082] 在各个实施例中,所述初级、次级和/或三级剂量的所述第一剂量部分和所述第二剂量部分各自包括所述剂量的50%。在一些情况下,所述初级、次级和/或三级剂量的所述第一剂量部分和所述第二剂量部分包括所述总剂量的不同百分比(总计100%)。例如,所述第一剂量部分可以包括所述剂量的45%,并且所述第二剂量部分可以包括所述剂量的55%。可替代地,所述第一剂量部分可以包括所述剂量的55%,并且所述第二剂量部分可以包括所述剂量的45%。在各个实施例中,所述第一和第二剂量部分可以分别包含所述初级、次级或三级剂量的10%/90%、15%/85%、20%/80%、25%/75%、30%/70%、35%/65%、40%/60%、46%/54%、47%/53%、48%/52%、49%/51%或反之亦然。

[0083] 在各个实施例中,所述初级、次级和/或三级剂量(D1、D2和/或D3)可以分成两个或更多个部分。上文讨论了将剂量分成两个部分的各种选项。然而,在一些情况下,所述剂量分成3个、4个或5个部分。例如,所述初级剂量可以分成5个部分,每个部分包括总初级剂量的20%,并且每个剂量部分(F1D1、F2D1、F3D1、F4D1和F5D1)可以在施用方案的第一周期间的连续五天施用于所述受试者。在其它情况下,所述总剂量(例如,所述初级剂量)的百分比可能在每个剂量部分之间有所不同。例如,如果所述初级剂量分成3个部分,则所述第一剂量部分(F1D1)可以包含总初级剂量的30%,所述第二剂量部分(F2D1)可以包含总初级剂量的30%,并且所述第三剂量部分(F3D1)可以包含总初级剂量的剩余40%。本文明确设想了等于所述总剂量的100%的部分剂量的百分比和数量的其它组合。

[0084] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量包括1mg,所述第一剂量部分(F1D1)和所述第二剂量部分(F2D1)中的每个剂量部分包括500mcg,所述次级剂量包括6mg,所述第一剂量部分(F1D2)和所述第二剂量部分(F2D2)中的每个剂量部分包括3mg,所述三级剂量包括12mg,所述第一剂量部分(F1D3)和所述第二剂量部分(F2D3)中的每个剂量部分包括6mg,并且所述最大每周剂量包括12mg的所述治疗性蛋白质。

[0085] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量包括1mg,所述第一剂量部分(F1D1)和所述第二剂量部分(F2D1)中的每个剂量部分包括500mcg,所述次级剂量包括9mg,所述第一剂量部分(F1D2)和所述第二剂量部分(F2D2)中的每个剂量部分包括4.5mg,所述三级剂量包括18mg,所述第一剂量部分(F1D3)和所述第二剂量部分(F2D3)中的每个剂量部分包括9mg,并且所述最大每周剂量包括18mg的所述治疗性蛋白质。

[0086] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量包括1mg,所述第一剂量部分(F1D1)和所述第二剂量部分(F2D1)中的每个剂量部分包括500mcg,所述次级剂量包括13.5mg,所述第一剂量部分(F1D2)和所述第二剂量部分(F2D2)中的每个剂量部分包括6.75mg,所述三级剂量包括27mg,所述第一剂量部分(F1D3)和所述第二剂量部分(F2D3)中的每个剂量部分包括13.5mg,并且所述最大每周剂量包括27mg的所述治疗性蛋白质。

[0087] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量包括1mg,所述第一剂量部分(F1D1)和所述第二剂量部分(F2D1)中的每个剂量部分包括500mcg,所述次级剂量包括20mg,所述第一剂量部分(F1D2)和所述第二剂量部分(F2D2)中的每个剂量部分包括10mg,所述三级剂量包括40mg,所述第一剂量部分(F1D3)和所述第二剂量部分(F2D3)中的每个剂量部分包括20mg,并且所述最大每周剂量包括40mg的所述治疗性蛋白质。

[0088] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量包括1mg,所述第一剂量部

分 (F1D1) 和所述第二剂量部分 (F2D1) 中的每个剂量部分包括500mcg,所述次级剂量包括20mg,所述第一剂量部分 (F1D2) 和所述第二剂量部分 (F2D2) 中的每个剂量部分包括10mg,所述三级剂量包括60mg,所述第一剂量部分 (F1D3) 和所述第二剂量部分 (F2D3) 中的每个剂量部分包括30mg,并且所述最大每周剂量包括80mg的所述治疗性蛋白质。

[0089] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量包括1mg,所述第一剂量部分 (F1D1) 和所述第二剂量部分 (F2D1) 中的每个剂量部分包括500mcg,所述次级剂量包括20mg,所述第一剂量部分 (F1D2) 和所述第二剂量部分 (F2D2) 中的每个剂量部分包括10mg,所述三级剂量包括80mg,所述第一剂量部分 (F1D3) 和所述第二剂量部分 (F2D3) 中的每个剂量部分包括40mg,并且所述最大每周剂量包括160mg的所述治疗性蛋白质。

[0090] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量包括1mg,所述第一剂量部分 (F1D1) 和所述第二剂量部分 (F2D1) 中的每个剂量部分包括500mcg,所述次级剂量包括20mg,所述第一剂量部分 (F1D2) 和所述第二剂量部分 (F2D2) 中的每个剂量部分包括10mg,所述三级剂量包括120mg,所述第一剂量部分 (F1D3) 和所述第二剂量部分 (F2D3) 中的每个剂量部分包括60mg,并且所述最大每周剂量包括240mg的所述治疗性蛋白质。

[0091] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量包括1mg,所述第一剂量部分 (F1D1) 和所述第二剂量部分 (F2D1) 中的每个剂量部分包括500mcg,所述次级剂量包括20mg,所述第一剂量部分 (F1D2) 和所述第二剂量部分 (F2D2) 中的每个剂量部分包括10mg,所述三级剂量包括160mg,所述第一剂量部分 (F1D3) 和所述第二剂量部分 (F2D3) 中的每个剂量部分包括80mg,并且所述最大每周剂量包括320mg的所述治疗性蛋白质。

[0092] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量 (D1) 包括1mg,所述初级剂量的所述第一剂量部分 (F1D1) 和所述第二剂量部分 (F2D2) 中的每个剂量部分包括500mcg,所述次级剂量 (D2) 包括3mg,所述次级剂量的所述第一剂量部分 (F1D2) 和所述第二剂量部分 (F2D2) 中的每个剂量部分包括1.5mg,并且所述最大每周剂量包括3mg的所述治疗性蛋白质。

[0093] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量 (D1) 包括3mg,所述初级剂量的所述第一剂量部分 (F1D1) 和所述第二剂量部分 (F2D2) 中的每个剂量部分包括1.5mg,所述次级剂量 (D2) 包括9mg,所述次级剂量的所述第一剂量部分 (F1D2) 和所述第二剂量部分 (F2D2) 中的每个剂量部分包括4.5mg,并且所述最大每周剂量包括9mg的所述治疗性蛋白质。

[0094] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量 (D1) 包括5mg,所述初级剂量的所述第一剂量部分 (F1D1) 和所述第二剂量部分 (F2D2) 中的每个剂量部分包括2.5mg,所述次级剂量 (D2) 包括15mg,所述次级剂量的所述第一剂量部分 (F1D2) 和所述第二剂量部分 (F2D2) 中的每个剂量部分包括7.5mg,并且所述最大每周剂量包括15mg的所述治疗性蛋白质。

[0095] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量 (D1) 包括10mg,所述初级剂量的所述第一剂量部分 (F1D1) 和所述第二剂量部分 (F2D2) 中的每个剂量部分包括5mg,所述次级剂量 (D2) 包括30mg,所述次级剂量的所述第一剂量部分 (F1D2) 和所述第二剂量部分 (F2D2) 中的每个剂量部分包括15mg,并且所述最大每周剂量包括30mg的所述治疗性蛋白质。

[0096] 在各个实施例中,在施用所述最大每周剂量持续所述给药方案的持续时间之后,所述治疗性蛋白质以维持至少约2000mcg/L的血清浓度的剂量施用。在一些情况下,在施用所述最大每周剂量持续所述给药方案的持续时间之后,所述治疗性蛋白质以维持至少约2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200、3300、3400或3500mcg/L的血清浓度的剂量施用。

[0097] 在各个实施例中,在施用所述最大每周剂量持续所述给药方案的持续时间之后,所述治疗性蛋白质以维持至少约2600mcg/L的平均血清浓度的剂量施用。在一些情况下,在施用所述最大每周剂量持续所述给药方案的持续时间之后,所述治疗性蛋白质以维持至少约2000、2100、2200、2300、2400、2500、2700、2800、2900、3000、3100、3200、3300、3400、3500、3600、3700、3800、3900或4000mcg/L的平均血清浓度的剂量施用。

[0098] 在各个实施例中,所述给药方案的所述随后一周(W_s)是第3周(W3)、第4周(W4)、第5周(W5)、第6周(W6)、第7周(W7)、第8周(W8)、第9周(W9)、第10周(W10)、第11周(W11)、第12周(W12)、第13周(W13)、第14周(W14)、第15周(W15)、第16周(W16)、第17周(W17)、第18周(W18)、第19周(W19)、第20周(W20)、第21周(W21)、第22周(W22)、第23周(W23)、第24周(W24)、第25周(W25)、第26周(W26)、第27周(W27)、第28周(W29)、第30周(W30)、第31周(W31)、第32周(W32)、第33周(W33)、第34周(W34)、第35周(W35)或第36周(W36)。

[0099] 在各个实施例中,在所述给药方案的任何给定周内的所述第二部分剂量在施用第一部分剂量后24、36、48、60、72、84或96小时内施用。

[0100] 在各个实施例中,所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量在所述给药方案的每周阶段期间以单剂量施用于所述受试者持续1到8周或持续1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、13周、14周、15周、16周、17周、18周、19周、20周、21周、22周、23周、24周、25周、26周或更多周。在一些情况下,所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量在包含上文所列出的任何值作为范围的上端或下端的周范围(例如,1-12周)内以单剂量施用于所述受试者。

[0101] 在各个实施例中,所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量在所述给药方案的每两周、每三周、每四周或每五周阶段(维持阶段)期间以单剂量(维持剂量)每两周一次持续长达24周或持续长达25周、26周、27周、28周、29周、30周、31周、32周、33周、34周、35周、36周、37周、38周、39周、40周、41周、42周、43周、44周、45周、46周、47周、48周、49周、50周、51周、52周、53周、54周、55周、56周、57周、58周、59周、60周、61周、62周、63周、64周、65周、66周、67周、68周、69周、70周、71周、72周、73周、74周、75周、76周、77周、78周、79周、80周、81周、82周、83周、84周、85周、86周、87周、88周、89周、90周、95周、100周、110周、120周、130周、140周、150周、160周、170周、180周、190周、200周、210周、220周、230周、240周、250周、260周或更多周施用于所述受试者,所述维持阶段可以在所述给药方案的所述每周阶段(即,所述最大每周剂量的每周给药或所述初级、次级和(任选地)三级剂量的分开给药)完成之后。在一些情况下,所述治疗性蛋白质的所述最大每周剂量在包含上文所列出的任何值作为范围的上端或下端的周范围(例如,24-86周)内以单剂量(维持剂量)每两周一次、每三周一次或每四周一次施用于所述受试者。

[0102] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量包括1mg,所述第一剂量部分(F1D1)和所述第二剂量部分(F2D1)中的每个剂量部分包括500mcg,所述次级剂量包括

20mg,所述第一剂量部分(F1D2)和所述第二剂量部分(F2D2)中的每个剂量部分包括10mg,所述三级剂量包括80mg,所述第一剂量部分(F1D3)和所述第二剂量部分(F2D3)中的每个剂量部分包括40mg,并且所述最大每周剂量包括160mg的所述治疗性蛋白质,其中所述三级剂量在所述给药方案的第4周到第12周期间以单剂量(即,80mg)每周(QW)施用,并且所述最大每周剂量从所述给药方案的第14周以后以单剂量(即,160mg)每两周一次(Q2W)施用。

[0103] 在一些情况下,上文所鉴定的给药方案是用于在治疗侵袭性淋巴瘤(例如,套细胞淋巴瘤或边缘区淋巴瘤)的方法中使用的。

[0104] 在所述给药方案的一个示例性实施例中,所述初级剂量包括1mg,所述第一剂量部分(F1D1)和所述第二剂量部分(F2D1)中的每个剂量部分包括500mcg,所述次级剂量包括20mg,所述第一剂量部分(F1D2)和所述第二剂量部分(F2D2)中的每个剂量部分包括10mg,所述三级剂量包括160mg,所述第一剂量部分(F1D3)和所述第二剂量部分(F2D3)中的每个剂量部分包括80mg,并且所述最大每周剂量包括320mg的所述治疗性蛋白质,其中所述三级剂量在所述给药方案的第4周到第12周期间以单剂量(即,160mg)每周(QW)施用,并且所述最大每周剂量从所述给药方案的第14周以后以单剂量(即,320mg)每两周一次(Q2W)施用。

[0105] 在一些情况下,上文所鉴定的给药方案是用于在治疗侵袭性淋巴瘤(例如,套细胞淋巴瘤或边缘区淋巴瘤)的方法中使用的。在一些情况下,上文所鉴定的给药方案是用于在治疗滤泡性淋巴瘤(例如,1-3a级)的方法中使用的。在一些情况下,上文所鉴定的给药方案是用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(包含例如先前的CAR-T疗法失败的患者的复发性或难治性DLBCL)。

[0106] 在各个实施例中,所述治疗性蛋白质的每个剂量或部分剂量在1-4小时、1-5小时或1-6小时的时间段内施用于所述受试者(例如,通过输注)。在一些情况下,所述剂量或部分剂量在1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时或12小时或更多小时的时间段内施用。在一些情况下,所述治疗性蛋白质的每个剂量或部分剂量在包含上文所列出的任何值作为范围的上端或下端的时间范围(例如,1-8小时)内施用于所述受试者。在各个实施例中,每个最大每周剂量以单次输注施用。

[0107] 在本文所讨论的施用方案的一些实施例中,第二药剂作为预处理或与治疗性蛋白质组合地施用。在一些情况下,在施用初级部分剂量和次级部分剂量之前,并且任选地在三级部分剂量之前,类固醇(如地塞米松)作为预处理施用于所述患者。在一些实施例中,所述地塞米松在所述第一剂量部分(F1D1)前约一到三小时施用于所述患者。在某些实施例中,所述地塞米松剂量通过静脉内输注来施用。在一些情况下,在初级、次级和任选的三级剂量施用期间,细胞因子拮抗剂(如抗IL-6抗体或抗IL-6R抗体)与治疗性蛋白质组合地施用。在一些情况下,在施用初级部分剂量和任选地次级部分剂量之前,并且任选地在三级部分剂量之前,抗CD20单特异性抗体(例如,利妥昔单抗)是作为预处理施用于所述患者的。在实施例中,所述第二药剂的预处理或组合施用以开始于例如所述给药方案的第3周、第4周、第5周或第6周的所述最大每周剂量的单剂量施用中断,以便不人为地抑制细胞因子活性并且由此阻碍所述治疗性蛋白质的治疗效果。

[0108] 术语“初级剂量”、“次级剂量”和“三级剂量”是指施用本发明的抗原结合分子的时间序列。因此,“初级剂量”是在治疗方案开始时施用的剂量;“次级剂量”是在所述初级剂量(包含所述初级剂量的所有剂量部分)之后施用的剂量;并且“三级剂量”是在所述次级剂量

(包含所述次级剂量的所有剂量部分)后施用的剂量。所述初级、次级和三级剂量(或其剂量部分)可以含有一定量的本文所讨论的治疗性蛋白质。在一些情况下,“初级剂量”和“次级剂量”以及任选的“三级剂量”可以被称为“加载剂量”,而随后的最大每周剂量可以被称为“维持剂量”。在一些情况下,“初级剂量”可以被称为“初始剂量”。在一些情况下,“次级剂量”可以被称为“中间剂量”。在一些情况下,“三级剂量”可以被称为“递升剂量”。

[0109] 短语“前一剂量”是指在多次施用的序列中,在没有中间剂量的情况下在所述序列中的下一个剂量之前施用于患者的抗原结合分子的剂量。

[0110] 抗原结合分子

[0111] 与本发明相关地使用的抗体可以是单特异性、双特异性或多特异性的。多特异性抗体可以对一种靶多肽的不同表位具有特异性,或者可以含有对多于一种的靶多肽具有特异性的抗原结合结构域。参见例如,Tutt等人,1991,《免疫学期刊(J. Immunol.)》147:60-69;Kufer等人,2004,《生物科技趋势(Trends Biotechnol.)》22:238-244。本发明的抗体和双特异性抗体可以与另一种功能分子(例如,另一种肽或蛋白质)连接或共表达。例如,抗体或其片段可以与一种或多种其它分子实体(如另一种抗体或抗体片段)功能性连接(例如,通过化学偶联、遗传融合、非共价缔合或以其它方式),以产生具有第二种或另外的结合特异性的双特异性或多特异性抗体片段。

[0112] 本发明包含具有本文所阐述的抗体的HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的抗体,WO 2014/047231或WO 2017/053856中所公开的抗CD3抗体,WO 2014/047231中所公开的双特异性抗CD20×抗CD3抗体,WO 2017/023761中所公开的抗PSMA或抗PSMA×抗CD3抗体,WO 2018/067331中所公开的抗MUC16或抗MUC16×抗CD3抗体,WO 2018/058001中所公开的抗STEAP2或抗STEAP2×抗CD3抗体,或US 62/700,596(于2018年7月19日提交的)中所公开的抗BCMA或抗BCMA×抗CD3抗体,所述文献中的每个文献通过引用并入本文。

[0113] 在本文中使用的表述“抗CD3抗体”、“抗CD20抗体”、“抗PSMA抗体”、“抗MUC16抗体”、“抗STEAP2抗体”、“抗BCMA抗体”等旨在包含单特异性抗体以及包括相应的抗原结合臂的双特异性抗体(例如,CD3)两者。因此,本发明包含双特异性抗体,其中免疫球蛋白的一个臂结合人CD3,并且免疫球蛋白的另一个臂对例如人CD20、人PSMA、人MUC16、人STEAP2或人BCMA具有特异性。

[0114] 在某些实施例中,CD3结合臂结合到人CD3并诱导人T细胞活化。在某些实施例中,CD3结合臂弱结合到人CD3并诱导人T细胞活化。在其它实施例中,CD3结合臂弱结合到人CD3并在双特异性或多特异性抗体的背景下诱导肿瘤相关抗原表达细胞杀伤。在其它实施例中,CD3结合臂与人和食蟹猴(猴)CD3结合或弱缔合,但是结合相互作用无法通过本领域已知的体外测定检测到。在某些实施例中,供本发明使用的双特异性抗体或抗原结合片段包括与CD28、ICOS、HVEM、CD27、4-1BB、OX40、DR3、GITR、CD30、SLAM、CD2、2B4、CD226、TIM1或TIM2结合以诱导T细胞活化的抗原结合臂。

[0115] 在本发明的某些示例性实施例中,双特异性抗原结合分子是双特异性抗体。双特异性抗体的每个抗原结合结构域包括重链可变结构域(HCVR)和轻链可变结构域(LCVR)。在包括第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域的双特异性抗原结合分子(例如,双特异性抗体)的背景下,第一抗原结合结构域的CDR可以用前缀“A1”表示,并且第二抗原结合结构域的CDR可以用前缀“A2”表示。因此,第一抗原结合结构域的CDR在本文中可以被称为A1-

HCDR1、A1-HCDR2和A1-HCDR3；并且第二抗原结合结构域的CDR在本文中可以被称为A2-HCDR1、A2-HCDR2和A2-HCDR3。

[0116] 在一个实施例中，所述治疗性蛋白质是被称为REGN1979的双特异性抗CD20×抗CD3抗体。REGN1979包括：抗CD20结合臂，其包括包括SEQ ID NO:10的氨基酸序列的重链；抗CD3结合臂，其包括包括SEQ ID NO:11的氨基酸序列的重链和包括SEQ ID NO:12的氨基酸序列的共同轻链（对应于抗CD20结合臂和抗CD3结合臂两者）。在一些情况下，抗体的成熟形式可能不包含SEQ ID NO:10和11的C端赖氨酸残基。因此，在一些情况下，REGN1979的抗CD20结合臂包括包括SEQ ID NO:10的残基1-452的重链，并且REGN1979的抗CD3结合臂包括包括SEQ ID NO:11的残基1-448的重链。REGN1979还包括所附序列表中所示的HCVR、LCVR和CDR序列。抗CD20 HCVR对应于SEQ ID NO:13，抗CD3 HCVR对应于SEQ ID NO:14，并且共同LCVR对应于SEQ ID NO:15。抗CD20 HCDR1-HCDR2-HCDR3结构域分别对应于SEQ ID NO:16-17-18。抗CD3 HCDR1-HCDR2-HCDR3结构域分别对应于SEQ ID NO:19-20-21。共同LCDR1-LCDR2-LCDR3结构域分别对应于SEQ ID NO:22-23-24。

[0117] 上文或本文所讨论的双特异性抗原结合分子可以是双特异性抗体。在一些情况下，双特异性抗体包括人IgG重链恒定区。在一些情况下，人IgG重链恒定区是同种型IgG1。在一些情况下，人IgG重链恒定区是同种型IgG4。在各个实施例中，双特异性抗体包括相对于同一同种型的野生型铰链减少Fc γ 受体结合的嵌合铰链。在一些情况下，本发明的双特异性抗原结合分子包括Brinkmann等人，《MABS》，9(2):182-212,2017中所讨论的形式中的任何一种形式，所述文献通过引用并入本文中。

[0118] 第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域可以彼此直接或间接连接以形成本发明的双特异性抗原结合分子。可替代地，第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域可以各自连接到单独的多聚化结构域。一个多聚化结构域与另一个多聚化结构域的缔合促进了两个抗原结合结构域之间的缔合，从而形成双特异性抗原结合分子。“多聚化结构域”是具有与具有相同或相似结构或构成的第二多聚化结构域缔合的能力的任何大分子、蛋白质、多肽、肽或氨基酸。例如，多聚化结构域可以是包括免疫球蛋白C_H3结构域的多肽。多聚化组分的非限制性实例是免疫球蛋白的Fc部分（包括C_H2-C_H3结构域），例如，选自同种型IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的IgG以及每个同种型组内的任何同种型的Fc结构域。

[0119] 本发明的双特异性抗原结合分子通常包括两个多聚化结构域，例如，两个Fc结构域，其各自独立地是单独的抗体重链的一部分。第一多聚化结构域和第二多聚化结构域可以是如IgG1/IgG1、IgG2/IgG2、IgG4/IgG4等相同的IgG同种型。可替代地，第一多聚化结构域和第二多聚化结构域可以是如IgG1/IgG2、IgG1/IgG4、IgG2/IgG4等不同的IgG同种型。

[0120] 在某些实施例中，多聚化结构域是Fc片段或含有至少一个半胱氨酸残基的长度为1到约200个氨基酸的氨基酸序列。在其它实施例中，多聚化结构域是半胱氨酸残基或含短半胱氨酸的肽。其它多聚化结构域包含包括亮氨酸拉链、螺旋环基序或卷曲螺旋基序或由所述亮氨酸拉链、螺旋环基序或卷曲螺旋基序组成的肽或多肽。

[0121] 可以使用任何双特异性抗体形式或技术来制备本发明的双特异性抗原结合分子。例如，具有第一抗原结合特异性的抗体或其片段可以与如具有第二抗原结合特异性的另一种抗体或抗体片段等一种或多种其它分子实体功能性连结（例如，通过化学偶联、遗传融合、非共价缔合或以其它方式），以产生双特异性抗原结合分子。可以在本发明的背景下使

用的具体示例性双特异性形式包含但不限于以下:例如,基于scFv的或双抗体双特异性形式、IgG-scFv融合、双可变结构域(DVD)-Ig、四杂交瘤(Quadroma)、结节入孔(knobs-into-holes)、共同轻链(例如,具有旋钮入孔的共同轻链等)、CrossMab、CrossFab, (SEED) body、亮氨酸拉链、DuobodV、IgG1/IgG2、双作用Fab (DAF)-IgG以及Mab²双特异性形式(参见例如, Klein等人,2012,mAbs 4:6,1-11,以及其中引用的参考文献,用于回顾前述格式)。

[0122] 在本发明的双特异性抗原结合分子的背景下,如与天然存在形式的Fc结构域相比,多聚化结构域,例如,Fc结构域可以包括一个或多个氨基酸变化(例如,插入、缺失或取代)。例如,本发明包含双特异性抗原结合分子,其在Fc结构域中包括一个或多个修饰,所述修饰带来在Fc与FcRn之间具有修饰的结合相互作用(例如,增强或减弱)的修饰后的Fc结构域。在一个实施例中,双特异性抗原结合分子包括在C_H2区或C_H3区中的修饰,其中所述修饰增加Fc结构域在酸性环境中(例如,在pH范围为约5.5到约6.0的内体中)对FcRn的亲合力。此类Fc修饰的非限制性实例包含例如第250位(例如,E或Q)处的修饰;第250和428位(例如,L或F)处的修饰;第252(例如,L/Y/F/W或T)、254(例如,S或T)和256(例如,S/R/Q/E/D或T)位处的修饰;或在第428和/或433(例如,L/R/S/P/Q或K)和/或434(例如,H/F或Y)位处的修饰;或第250位和/或第428位处的修饰;或第307位或第308位(例如,308F、V308F)和第434位处的修饰。在一个实施例中,修饰包括428L(例如,M428L)和434S(例如,N434S)修饰;428L、259I(例如,V259I)和308F(例如,V308F)修饰;433K(例如,H433K)和434(例如,434Y)修饰;252、254和256(例如,252Y、254T和256E)修饰;250Q和428L修饰(例如,T250Q和M428L);以及307和/或308修饰(例如,308F或308P)。

[0123] 本发明还包含双特异性抗原结合分子,其包括第一C_H3结构域和第二Ig C_H3结构域,其中第一C_H3结构域和第二Ig C_H3结构域彼此相差至少一个氨基酸,并且其中如与缺乏氨基酸差异的双特异性抗体相比,至少一个氨基酸差异减少双特异性抗体与蛋白A的结合。在一个实施例中,第一IgC_H3结构域结合蛋白A,并且第二IgC_H3结构域含有降低或消除蛋白A结合的突变,如H95R修饰(通过IMGT外显子编号;H435R,通过EU编号)。第二C_H3可以进一步包括Y96F修饰(通过IMGT;Y436F,通过EU)。参见例如,参见美国专利第8,586,713号。可以在第二C_H3内找到的进一步修改包含:在IgG1抗体的情况下,D16E、L18M、N44S、K52N、V57M和V82I(通过IMGT;D356E、L358M、N384S、K392N、V397M和V422I,通过EU);在IgG2抗体的情况下,N44S、K52N和V82I(IMGT;N384S、K392N和V422I,通过EU);以及在IgG4抗体的情况下,Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q和V82I(通过IMGT;Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q和V422I,通过EU)。

[0124] 在某些实施例中,Fc结构域可以是嵌合的,其组合衍生自多于一种的免疫球蛋白同种型的Fc序列。例如,嵌合Fc结构域可以包括衍生自人IgG1 C_H2区、人IgG2 C_H2区或人IgG4 C_H2区的C_H2序列的部分或全部以及衍生自人IgG1、人IgG2或人IgG4的C_H3序列的部分或全部。嵌合Fc结构域还可以含有嵌合铰链区。例如,嵌合铰链可以包括衍生自人IgG1铰链区、人IgG2铰链区或人IgG4铰链区的“上铰链”序列与衍生自人IgG1铰链区、人IgG2铰链区或人IgG4铰链区的“下铰链”序列的组合。可以包含在本文所示的任何抗原结合分子中的嵌合Fc结构域的具体实例包括,从N端到C端:[IgG4 CH1]-[IgG4上铰链]-[IgG2下铰链]-[IgG4 CH2]-[IgG4 CH3]。可以包含在本文所列出的任何抗原结合分子中的嵌合Fc结构域的另一实例包括,从N端到C端:[IgG1 CH1]-[IgG1上铰链]-[IgG2下铰链]-[IgG4 CH2]-

[IgG1 CH3]。可以包含在本发明的任何抗原结合分子中的嵌合Fc结构域的这些和其它实例描述于整体并入本文的2014年8月28日公开的美国公开2014/0243504中。具有这些通用结构排列的嵌合Fc结构域及其变体可以具有改变的Fc受体结合,其反过来影响Fc效应子功能。

[0125] 抗原结合分子的结合特性

[0126] 在抗体、免疫球蛋白、抗体结合片段或含Fc的蛋白质与例如预定抗原(如细胞表面蛋白质)或其片段的结合的背景下,术语“结合”通常是指最少两个实体或分子结构之间的相互作用或缔合,如抗体-抗原相互作用。

[0127] 例如,当通过例如,表面等离子体共振 (SPR) 技术在BIAcore 3000仪器中使用抗原作为配体和抗体,Ig、抗体结合片段或含Fc的蛋白质作为分析物(或抗配体)进行测定时,结合亲和力通常与约 10^{-7} M或更低的 K_D 值,如约 10^{-8} M或更低,如约 10^{-9} 或更低相对应。还常规使用如荧光激活细胞分选 (FACS) 结合测定等基于细胞的结合策略,并且FACS数据与其它方法具有较强相关,如放射性配体竞争结合和SPR (Benedict, CA,《免疫方法期刊 (J Immunol Methods)》1997, 201 (2) :223-31; Geuijen, CA等人,《免疫方法期刊》2005, 302 (1-2) :68-77)。

[0128] 因此,本发明的抗体或抗原结合蛋白结合到预定的抗原或细胞表面分子(受体),所述抗原或细胞表面分子具有与 K_D 值相对应的亲和力,所述亲和力比所述抗原或细胞表面分子结合到非特异性抗原(例如,BSA、酪蛋白)的亲和力低至少十倍。根据本发明,等于或小于非特异性抗原的十倍的与 K_D 值相对应的抗体的亲和力可以被认为是不可检测的结合,但是这种抗体可以与第二抗原结合臂配对,用于产生本发明的双特异性抗体。

[0129] 术语“ K_D ”(M)是指特定抗体-抗原相互作用的解离平衡常数或抗体或抗体结合片段与抗原结合的解离平衡常数。 K_D 与结合亲和力之间存在反比关系,因此 K_D 值越小,亲和力越高,即越强。因此,术语“较高亲和力”或“较强亲和力”涉及较高的形成相互作用的能力并因此涉及较小的 K_D 值,并且相反,术语“较低亲和力”或“较弱亲和力”涉及较低的形成相互作用的能力,并且因此 K_D 值更大。在一些情况下,与分子(例如,抗体)对另一个相互作用的配偶体分子(例如,抗原Y)的结合亲和力相比,特定分子(例如,抗体)对与其相互作用的配偶体分子(例如,抗原X)更高的结合亲和力(或 K_D)可以表述为通过将较大的 K_D 值(较低或较弱的亲和力)除以较小的 K_D (较高或较强的亲和力),例如视情况可以表述为5倍或10倍大的结合亲和力而确定的结合比。

[0130] 术语“ k_d ”(秒⁻¹或1/s)是指特定抗体-抗原相互作用的解离速率常数或抗体或抗体结合片段的解离速率常数。所述值也称为 k_{off} 值。

[0131] 术语“ k_a ”(M⁻¹×秒⁻¹或1/M)是指特定抗体-抗原相互作用的缔合速率常数或抗体或抗体结合片段的缔合速率常数。

[0132] 术语“ K_A ”(M⁻¹或1/M)是指特定抗体-抗原相互作用的缔合平衡常数或抗体或抗体结合片段的缔合平衡常数。通过将 k_a 除以 k_d 获得缔合平衡常数。

[0133] 术语“EC50”或“EC₅₀”是指半数最大有效浓度,其包含在指定的暴露时间后介于基线与最大值中间诱导响应的抗体的浓度。EC₅₀基本上代表抗体的浓度,其中观察到其最大效应的50%。在某些实施例中,EC₅₀值等于本发明的抗体的浓度,所述抗体如通过例如FACS结合测定确定的与表达例如CD3或肿瘤相关抗原(例如,CD20)的细胞进行半数最大结合。因

此,观察到降低的或较弱的结合,所述结合具有增大的 EC_{50} 或最大有效浓度值的半数。

[0134] 在一个实施例中,降低的结合可以定义为增大的 EC_{50} 抗体浓度,其能够结合最大值半数的靶细胞。

[0135] 在另一个实施例中, EC_{50} 值代表本发明抗体的浓度,所述抗体通过T细胞细胞毒活性引发最大值半数的靶细胞的耗竭。因此,观察到增大的细胞毒活性(例如,T细胞介导的肿瘤细胞杀伤),其具有降低的 EC_{50} 或最大值半数的有效浓度值。

[0136] 序列变体

[0137] 如与衍生单个抗原结合结构域的相应种系序列相比,本发明的抗体和双特异性抗原结合分子可以在重链和轻链可变结构域的框架和/或CDR区中包括一个或多个氨基酸取代、插入和/或缺失。通过将本文所公开的氨基酸序列与可从例如公共抗体序列数据库获得的种系序列进行比较,可以容易地确定此类突变。本发明的抗原结合分子可以包括衍生自本文公开的任何示例性氨基酸序列的抗原结合结构域,其中一个或多个框架和/或CDR区内的一个或多个氨基酸突变为衍生抗体的种系序列的一个或多个对应的残基、或突变为另一种人种系序列的一个或多个对应的残基、或突变为一个或多个对应的种系残基的保守氨基酸取代(此类序列变化在本文中统称为“种系突变”)。从本文所公开的重链和轻链可变区序列开始,本领域普通技术人员可以容易地产生包括一个或多个个体种系突变或其组合的许多抗体和抗原结合片段。在某些实施例中, V_H 结构域和/或 V_L 结构域内的框架和/或CDR残基的全部突变回在最初衍生抗原结合结构域的原始种系序列中所发现的残基。在其它实施例中,仅将某些残基突变回原始种系序列,例如,仅在FR1的前8个氨基酸内或在FR4的最后8个氨基酸内发现的突变后的残基,或仅在CDR1、CDR2或CDR3内发现的突变后的残基。在其它实施例中,框架中和/或一个或多个CDR残基的一个或多个突变为不同种系序列(即,与最初衍生抗原结合结构域的种系序列不同的种系序列)的一个或多个对应的残基。此外,本发明的抗原结合结构域可以含有框架和/或CDR区内的两个或更多个种系突变的任何组合,例如,其中某些个体残基突变为特定种系序列的对应残基,而与原始种系序列不同的某些其它残基可以维持或突变为不同种系序列的对应残基。一旦获得,可以容易地测试含有一个或多个种系突变的抗原结合结构域的一种或多种所期望的特性,如经改善的结合特异性、增加的结合亲和力、经改善或增强的拮抗或激动的生物学特性(视情况而定)、降低的免疫原性等。包括以这种通用方式获得的抗原结合结构域的双特异性抗原结合分子涵盖在本发明内。

[0138] pH依赖性结合

[0139] 本发明包含具有pH依赖性结合特征的抗体和双特异性抗原结合分子。例如,如与中性pH相比,本发明的抗体在酸性pH下可以展现出与例如肿瘤抗原(如CD20)的结合降低。可替代地,如与中性pH相比,本发明的抗体在酸性pH下可以展现出与例如肿瘤抗原(如CD20)的结合增强。表述“酸性pH”包含小于约6.2的pH值,例如,约6.0、5.95、5.9、5.85、5.8、5.75、5.7、5.65、5.6、5.55、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0或更小。表述“中性pH”意指pH为约7.0到约7.4。表述“中性pH”包含约7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35和7.4的pH值。

[0140] 在某些情况下,“如与中性pH相比在酸性pH下的结合降低”是就在酸性pH下结合到抗原的抗体的 K_D 值与在中性pH下结合到其抗原抗体的 K_D 值的比率而言表述的(反之亦然)。

例如,如果抗体或其抗原结合片段展现出约3.0或更大的酸性/中性 K_D 比率,则为了本发明的目的可以认为抗体或其抗原结合片段展现出“如与中性pH相比在酸性pH下与例如CD20的结合降低”。在某些示例性实施例中,本发明的抗体或抗原结合片段的酸性/中性 K_D 比率可以为约3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、100.0或更大。

[0141] 具有pH依赖性结合特征的抗体可以通过以下获得:例如,通过筛选如与中性pH相比在酸性pH下与特定抗原的结合降低(或增强)的抗体群。另外,氨基酸水平上的抗原结合结构域的修饰可以产生具有pH依赖性特征的抗体。例如,通过用组氨酸残基取代抗原结合结构域(例如,在CDR内)的一个或多个氨基酸,可以获得在相对于中性pH的酸性pH下与抗原的结合降低的抗体。

[0142] 包括Fc变体的抗体

[0143] 根据本发明的某些实施例,提供了抗体和双特异性抗原结合分子,其包括Fc结构域,所述Fc结构域包括例如如与中性pH相比增强或减少抗体与FcRn受体在酸性pH下的结合的一个或多个突变。例如,本发明包含在Fc结构域的 C_H2 区或 C_H3 区中包括突变的抗体,其中一个或多个突变增加Fc结构域在酸性环境中(例如,在pH范围为约5.5到约6.0的内体中)对FcRn的亲和力。当施用于动物时,此类突变可以导致抗体的血清半衰期增加。此类Fc修饰的非限制性实例包含例如第250位(例如,E或Q)处的修饰;第250和428位(例如,L或F)处的修饰;第252(例如,L/Y/F/W或T)、254(例如,S或T)和256(例如,S/R/Q/E/D或T)位处的修饰;或在第428和/或433(例如,H/L/R/S/P/Q或K)和/或434(例如,H/F或Y)位处的修饰;或第250位和/或第428位处的修饰;或第307位或第308位(例如,308F、V308F)和第434位处的修饰。在一个实施例中,修饰包括428L(例如,M428L)和434S(例如,N434S)修饰;428L、259I(例如,V259I)和308F(例如,V308F)修饰;433K(例如,H433K)和434(例如,434Y)修饰;252、254和256(例如,252Y、254T和256E)修饰;250Q和428L修饰(例如,T250Q和M428L);以及307和/或308修饰(例如,308F或308P)。

[0144] 例如,本发明包含抗体和双特异性抗原结合分子,所述分子包括Fc结构域,所述Fc结构域包括选自以下组成的组的一个或多个突变对或突变组:250Q和248L(例如,T250Q和M248L);252Y、254T和256E(例如,M252Y、S254T和T256E);428L和434S(例如,M428L和N434S);以及433K和434F(例如,H433K和N434F)。前述Fc结构域突变的所有可能的组合和本文公开的抗体可变结构域内的其它突变都在本发明的范围内。

[0145] 抗原结合结构域的制备和双特异性分子的构建

[0146] 对特异性抗原特异的抗原结合结构域可以通过本领域已知的任何抗体产生技术制备。一旦获得,对两种不同抗原(例如,CD3和CD20)特异的两种不同的抗原结合结构域可以相对于彼此适当地排列,以使用常规方法产生本发明的双特异性抗原结合分子。(本文其它地方提供了可以用于构建本发明的双特异性抗原结合分子的示例性双特异性抗体形式的讨论)。在某些实施例中,本发明的多特异性抗原结合分子的一种或多种个体组分(例如,重链和轻链)衍生自嵌合抗体、人源化抗体或完全人抗体。制备此类抗体的方法是本领域熟知的。例如,可以使用VELOCIMMUNE™技术制备本发明的双特异性抗原结合分子的一条或多条重链和/或轻链。使用VELOCIMMUNE™技术(或任何它他人抗体产生技术),将高亲和力嵌合

抗体最初分离为具有人可变区和小鼠恒定区的特定抗原(例如,CD3或CD20)。对抗体进行表征和选择以获得包含亲和力、选择性、表位等的所期望的特性。用所期望的人恒定区替代小鼠恒定区以产生可以掺入本发明的双特异性抗原结合分子中的完全人重链和/或轻链。

[0147] 基因工程动物可以用于制备人双特异性抗原结合分子。例如,可以使用无法重排和表达内源性小鼠免疫球蛋白轻链可变序列的经基因修饰的小鼠,其中小鼠仅表达由人免疫球蛋白序列编码的一个或两个人轻链可变结构域,所述人免疫球蛋白序列与内源性小鼠 κ 基因座处的小鼠 κ 恒定基因可操作地连接。这种经遗传修饰的小鼠可以用于产生包括两条不同的重链的完全人双特异性抗原结合分子,所述重链与包括衍生自两个不同人轻链可变区基因区段中的一个的可变结构域的相同轻链缔合。(参见例如,US 2011/0195454)。完全人是指包括由DNA编码的氨基酸序列的抗体或其抗原结合片段或免疫球蛋白结构域,所述DNA衍生自在抗体或其抗原结合片段或免疫球蛋白结构域的每个多肽的整个长度内的人序列。在一些情况下,完全人序列衍生自人内源性蛋白质。在其它情况下,完全人蛋白质或蛋白质序列包括嵌合序列,其中每个组分序列衍生自人序列。虽然不受任何一种理论的束缚,但例如与任何野生型人免疫球蛋白区域或结构域相比,通常设计嵌合蛋白或嵌合序列以使组分序列的连接处的免疫原性表位的产生最小化。

[0148] 生物等效性

[0149] 本发明涵盖具有不同于本文所公开的示例性分子的氨基酸序列的氨基酸序列但保留结合一个或多个相同抗原的能力的抗原结合分子。当与亲本序列比较时,此类变体分子可以包括氨基酸的一个或多个添加、缺失或取代,但展现出与所描述的抗体或双特异性抗原结合分子的生物活性基本相同的生物活性。

[0150] 本发明包含与本文所列出的任何示例性抗原结合分子生物等效的抗原结合分子。如果例如两种抗原结合蛋白或抗体是吸收速率和吸收程度在相似的实验条件下以相同的摩尔剂量施用(单剂量或多剂量)时不显示显著差异的药物等效物或药物替代物,则其被认为是生物等效的。如果一些抗原结合蛋白在吸收程度上等效但其吸收速率不等效,则其被认为是等效物或药物替代物,并且可以被认为是生物等效的,因为这种有意的并且反映在标签上的吸收速率的差异在例如长期使用对于获得有效的身体药物浓度并非必需的,并且对于所研究的特定药物产品而言被认为是医学上无关紧要的。

[0151] 在一个实施例中,如果两种抗原结合蛋白的安全性、纯度和效力没有临床上有意差异,则其是生物等效的。

[0152] 在一个实施例中,如与没有这种转换的持续治疗相比,如果患者可以在参考产品和生物产品之间转换一次或多次而没有预期的副作用风险增加,包含免疫原性的临床显著变化或有效性降低,则两种抗原结合蛋白是生物等效的。

[0153] 在一个实施中,如果两种抗原结合蛋白均通过用于所述病症或使用条件的共同机制或作用机制起作用(只要这些机制是已知的),则其是生物等效的。

[0154] 生物等效性可以通过体内和体外方法证明。生物等效性测量包含例如:(a)在人或其它哺乳动物中进行的体内测试,其中在血液、血浆、血清或其它生物流体中测量抗体或其代谢物的浓度随时间的变化;(b)与人体内生物利用度数据相关并且可合理预测的体外测试;(c)在人或其它哺乳动物中进行的体内测试,其中测量抗体(或其靶标)的适当急性药理作用随时间的变化;以及(d)在建立抗原结合蛋白的安全性、疗效或生物利用度或生物等效

性的好对照的临床试验中。

[0155] 本文所列出的示例性抗体和双特异性抗原结合分子的生物等效变体可以通过例如进行残基或序列的各种取代或缺失非生物活性所必需的末端或内部残基或序列来构建。例如,可以缺失非生物活性所必需的半胱氨酸残基或用其它氨基酸替代,以防止在复性时形成不必要的或不正确的分子内二硫键。在其它情况下,生物等效抗原结合蛋白可以包含本文所列出的示例性抗体和双特异性抗原结合分子的变体,所述变体包括改变分子的糖基化特性的氨基酸变化,例如消除或去除糖基化的突变。

[0156] 治疗性调配物和递送

[0157] 本发明提供了包括本发明的抗原结合分子的药物组合物。本发明的药物组合物与合适的载剂、赋形剂和其它提供经改善的转移、递送、耐受性等的试剂一起调配。在所有药物化学家已知的处方集中可以找到许多适当的调配物:雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences),麦克出版公司(Mack Publishing Company),伊斯顿,宾夕法尼亚州。这些调配物包含例如,粉末、糊剂、软膏、凝胶、蜡、油、脂质、含有囊泡的脂质(阳离子或阴离子)(如LIPOFECTIN™,生命科技(Life Technologies),卡尔斯巴德,加利福尼亚州)、DNA缀合物、无水吸收膏、水包油和油包水乳液、乳液聚乙二醇(各种分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和含有聚乙二醇的半固体混合物。还参见Powell等人“用于肠胃外制剂的赋形剂的汇编(Compendium of excipients for parenteral formulations)”PDA(1998)《药物科学与技术杂志(J Pharm Sci Technol)》52:238-311。

[0158] 各种递送系统是已知的并且可以用于施用本发明的药物组合物,例如,在脂质体、微粒、微胶囊内包封、能够表达突变病毒的重组细胞、受体介导的胞吞作用(参见例如,Wu等人1987《生物化学杂志(J. Biol. Chem.)》262:4429-4432)。引入的方法包含但不限于皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和口服途径。可以通过任何方便的途径施用组合物,例如通过输注或团注注射、通过上皮或皮肤粘膜内层(例如,口腔粘膜、直肠和肠道粘膜等)吸收,并且可以与其它生物活性剂一起施用。施用可以是全身性的或局部的。在一个实施例中,本发明的治疗性蛋白质通过静脉内输注施用。

[0159] 可以用标准针头和注射器皮下或静脉内递送本发明的药物组合物。另外,就皮下递送而言,笔递送装置易于应用于递送本发明的药物组合物。这种笔递送装置可以是可重复使用的或一次性的。可重复使用的笔递送装置通常利用含有药物组合物的可更换药筒。一旦已经施用了药筒内的全部药物组合物,并且药筒是空的,就可以轻易地丢弃空药筒,并且用含有药物组合物的新药筒更换。然后可以重复使用笔递送装置。在一次性笔递送装置中,没有可更换的药筒。相反,一次性笔递送装置预装有固持在装置内的贮存器中的药物组合物。一旦贮存器中的药物组合物清空,就丢弃整个装置。

[0160] 许多可重复使用的笔和自动注射器递送装置应用于皮下递送本发明的药物组合物。实例包含但不限于AUTOPEN™(Owen Mumford公司(Owen Mumford, Inc.),伍德斯托克,UK)、DISETRONIC™笔(Disetronic Medical Systems,波道夫,瑞士)、HUMALOG MIX 75/25™笔、HUMALOG™笔、HUMALIN70/30™笔(礼来公司(Eli Lilly and Co.),印第安纳波利斯,印第安纳州)、NOVOPEN™I、II和III(诺和诺德(Novo Nordisk),哥本哈根,丹麦)、NOVOPEN JUNIOR™(诺和诺德,哥本哈根,丹麦)、BD™笔(贝迪医疗(Becton Dickinson),富兰克林湖,新泽西州)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™以及OPTICLIK™(赛诺菲(sanofi-

aventis), 法兰克福市, 德国), 仅举几例。应用于皮下递送的本发明的药物组合物的一次性笔递送装置的实例包含但不限于SOLOSTAR™笔(赛诺菲)、FLEXPEN™(诺和诺德)以及KWIKPEN™(礼来)、SURECLICK™自我注射器(安进(Amgen), 千橡市, 加利福尼亚州)、PENLET™(Haselmeier, 斯图加特, 德国)、EPIPEN(Dey公司(Dey, L.P.))以及HUMIRA™笔(雅培实验室(Abbott Labs), 雅培科技园IL), 仅举几例。

[0161] 在某些情况下, 药物组合物可以在控释系统中递送。在一个实施例中, 可以使用泵(参见Langer, 同上文; Seffon, 1987, 《CRC: 生物医学工程评论(CRC Crit. Ref. Biomed.) Eng.》, 14:201)。在另一个实施例中, 可以使用聚合物材料; 参见, 《控释医学应用(Medical Applications of Controlled Release)》, Langer和Wise(编辑), 1974, CRC出版社, 波卡拉顿, 佛罗里达州。在又一个实施例中, 控释系统可以放置在组合物靶标附近, 因此仅需要全身剂量的一小部分(参见例如, Goodson, 1984, 控释的医学应用(Medical Applications of Controlled Release), 同上, 第2卷, 第115-138页)。其它控释系统在Langer, 1990, 《科学(Science)》, 249:1527-1533的评论中讨论。

[0162] 可注射制剂可以包含用于静脉内、皮下、皮内和肌内注射、滴注等的剂型。这些可注射制剂可以通过公知的方法制备。例如, 可注射制剂可以通过例如, 将上述抗体或其盐溶解、悬浮或乳化在无菌水性介质或常规用于注射的油性介质中来制备。作为用于注射的水性介质, 例如, 有生理盐水、含有葡萄糖的等渗溶液以及其它助剂等, 其可以与适当的增溶剂如醇(例如, 乙醇)、多元醇(例如, 丙二醇、聚乙二醇)、非离子表面活性剂[例如, 聚山梨醇酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50mol)加合物)]等组合使用。作为油性介质, 可以采用例如, 芝麻油、大豆油等, 其可以与如苯甲酸苄酯、苯甲醇等增溶剂组合使用。如此制备的注射剂优选地填充在适当的安瓿中。

[0163] 抗原结合分子的治疗用途

[0164] 本发明包含包括向有需要的受试者施用包括治疗性蛋白质的治疗性组合物的方法。治疗性组合物可以包括本文所公开的任何抗体或双特异性抗原结合分子以及药学上可接受的载剂或稀释剂。表述“有需要的受试者”意指表展现出一种或多种癌症症状或征兆的人或非人动物(例如, 表达肿瘤或患有下文提及的任何癌症的受试者)。

[0165] 本发明的抗体和双特异性抗原结合分子(以及包括其的治疗性组合物)尤其可用于治疗任何其中免疫应答的刺激、活化和/或靶向将会有益的疾病或病状。具体地说, 本发明的抗体或双特异性抗原结合分子可以用于治疗、预防和/或改善与CD20、PSMA、MUC16、STEAP2或BCMA的表达或活性或CD20+、PSMA+、MUC16+、STEAP2+或BCMA+细胞的增殖相关或由其介导的任何疾病或病症。实现本发明的治疗方法的作用机制包含例如通过CDC、细胞凋亡、ADCC、吞噬作用或通过一些机制中的两种或更多种的组合在存在效应细胞的情况下杀死表达此类抗原的细胞。

[0166] 本发明的抗原结合分子可以用于治疗例如在脑和脑膜、头和颈、口咽、肺和支气管树、胃肠道、雄性和雌性生殖道、肌肉、骨骼、皮肤和附属结构、结缔组织、脾脏、免疫系统、血液形成细胞和骨髓、肝脏和泌尿道、肾脏、膀胱和/或特殊的感觉器官(如眼睛)中产生的原发性和/或转移性肿瘤。在某些实施例中, 本发明的抗体和双特异性抗原结合分子用于治疗以下癌症中的一种或多种癌症, 但不限于以下癌症: 胰腺癌、头颈癌、前列腺癌、恶性神经胶质瘤、骨肉瘤、结肠直肠癌、胃癌(例如, 伴有MET扩增的胃癌)、恶性间皮瘤、多发性骨髓瘤、

卵巢癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、滑膜肉瘤、甲状腺癌、乳腺癌、黑色素瘤、乳腺癌(例如,导管或导管内乳腺癌)、鳞状细胞癌、食道癌、透明细胞肾细胞癌、嫌色性肾细胞癌、(肾)大嗜酸粒细胞瘤、(肾)移行细胞癌、尿路上皮癌、(膀胱)腺癌或(膀胱)小细胞癌。根据本发明的某些实施例,所述抗体或双特异性抗体可用于治疗患有难治性或难以治疗的癌症(例如,去势性前列腺癌)的患者。

[0167] 在一些实施例中,所述抗原结合分子是可用于治疗表达CD20的癌症(包含非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、成淋巴细胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤)的双特异性抗CD3×抗CD20抗体。在一些实施例中,所述癌症是滤泡性淋巴瘤。在一些实施例中,所述癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些实施例中,所述癌症是套细胞淋巴瘤。在一些实施例中,所述癌症是边缘区淋巴瘤。在一些实施例中,所述癌症是滤泡性淋巴瘤并且所述双特异性抗体的最大每周剂量为80mg。在一些实施例中,所述癌症是DLBCL并且所述双特异性抗体的最大每周剂量为80mg。在一些实施例中,所述癌症是DLBCL并且所述双特异性抗体的最大每周剂量为160mg。在一些实施例中,所述癌症是DLBCL并且所述双特异性抗体的最大每周剂量为320mg。在任何这些实施例或本文所讨论的其它实施例中,癌症患者可能已经用抗CD20单特异性抗体疗法进行了预处理。

[0168] 非霍奇金淋巴瘤(NHL)是最常见的血液恶性肿瘤。在一组异质性NHL中,85-90%属于B细胞起源并且包含滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)和几种其它B-NHL。抗CD20抗体与化疗组合是治疗B-NHL的标准护理;然而,尽管有初始应答,但许多患者会复发,通常应答持续时间在随后的疗法线中逐渐缩短并且预后较差。因此,在一些实施例中,所述抗原结合分子是通过T细胞介导的细胞毒性与CD3+T细胞和靶向CD20+肿瘤细胞的CD20+B细胞结合的双特异性抗CD3×抗CD20。在一些情况下,所述抗CD3×CD20双特异性抗体用于治疗先前用抗CD20单特异性抗体进行的疗法失败的受试者的B细胞癌症(例如,NHL)。

[0169] 对于对CAR-T疗法应答不完全的患者,预后通常较差,并且没有标准护理的治疗选项。因此,在一些情况下,本发明的所述抗CD3×CD20双特异性抗体用于治疗先前的CAR-T疗法失败或对先前的CAR-T疗法(例如,抗CD19 CAR-T疗法)无应答的受试者的B细胞癌症(例如,NHL,如DLBCL)。

[0170] 在一些实施例中,所述抗原结合分子是可用于治疗表达PSMA的癌症(包含前列腺癌、肾癌、膀胱癌、结肠直肠癌和胃癌)的双特异性抗CD3×抗PSMA抗体。在一些实施例中,所述癌症是前列腺癌(例如,去势抵抗性前列腺癌)。

[0171] 在一些实施例中,所述抗原结合分子是可用于治疗表达MUC16的癌症(包含卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、肝内胆管癌-肿块型、子宫颈腺癌、胃肠道腺癌)的双特异性抗CD3×抗MUC16抗体。在一些实施例中,所述癌症是卵巢癌。

[0172] 在一些实施例中,所述抗原结合分子是可用于治疗表达STEAP2的癌症(包含前列腺癌、膀胱癌、宫颈癌、肺癌、结肠癌、肾癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、子宫癌、卵巢癌)的双特异性抗CD3×抗STEAP2抗体。在一些实施例中,所述癌症是前列腺癌(例如,去势抵抗性前列腺癌)。

[0173] 在一些实施例中,所述抗原结合分子是可用于治疗表达BCMA的癌症(包含多发性骨髓瘤或其它B细胞或浆细胞癌症(如瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、伯基特淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤)、非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤)的双特异性抗CD3×抗BCMA抗体。在一些实施例中,所述癌症是多发性骨髓瘤。

[0174] 组合疗法

[0175] 本发明提供了包括施用药物组合物的方法,所述药物组合物包括本文所描述的任何示例性抗体和双特异性抗原结合分子与一种或多种另外的治疗剂的组合。可以与本发明的抗原结合分子组合或与其组合施用的示例性另外的治疗剂包含例如抗肿瘤剂(例如,化学治疗剂,包含美法仑(melphalan)、长春新碱(安可平(Oncovin))、环磷酰胺(癌得星(Cytoxan))、依托泊苷(VP-16)、多柔比星(阿霉素(Adriamycin))、脂质体多柔比星(多喜(Doxil))、奥博达莫司汀(obendamustine,苯达莫司汀(Treanda))或已知对治疗受试者的浆细胞肿瘤有效的任何其它化学治疗剂)。在某些实施例中,所述第二治疗剂是包括放射疗法或造血干细胞移植的方案。在某些实施例中,所述第二治疗剂可以是免疫调节剂。在某些实施例中,所述第二治疗剂可以是蛋白酶体抑制剂,包含硼替佐米(bortezomib,万珂(Velcade))、卡非佐米(carfilzomib/Kyprolis)、伊沙佐米(ixazomib/Ninlaro)。在某些实施例中,所述第二治疗剂可以是组蛋白脱乙酰基酶抑制剂,如帕比司他(panobinostat/Farydak)。在某些实施例中,第二治疗剂可以是单克隆抗体、抗体药物缀合物、与抗肿瘤剂缀合的双特异性抗体、免疫检查点抑制剂或其组合。本发明的药物组合物(例如,包括如本文所公开的双特异性抗原结合分子的药物组合物)还可以作为包括选自以下的一种或多种治疗组合的治疗方案的一部分来施用:与本文所描述的单克隆抗体不同的单克隆抗体,其可以与浆细胞表面上的不同抗原相互作用;双特异性抗体,其一个臂与肿瘤细胞表面上的抗原结合并且另一个臂与T细胞上的抗原结合;抗体药物缀合物;与抗肿瘤剂缀合的双特异性抗体;检查点抑制剂,例如靶向PD-1或CTLA-4的检查点抑制剂;或其组合。在某些实施例中,所述检查点抑制剂可以选自PD-1抑制剂,如派姆单抗(pembrolizumab,健泽得(Keytruda))、纳武利尤单抗(nivolumab,欧狄沃(Opdivo))或西米普利单抗(cemiplimab)。在某些实施例中,所述检查点抑制剂可以选自PD-L1抑制剂,如阿特珠单抗(atezolizumab/Tecentriq)、阿维鲁单抗(avelumab/Bavencio)或度伐鲁单抗(Durvalumab/Imfinzi)。在某些实施例中,所述检查点抑制剂可以选自CTLA-4抑制剂,如易普利姆玛(ipilimumab,伊匹单抗(Yervoy))。上文描述了可以与本发明的抗体结合使用的其它组合。

[0176] 本发明还包含治疗组合,其包括本文提及的任何抗原结合分子和VEGF、Ang2、DLL4、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、EGFRvIII、cMet、IGF1R、B-raf、PDGFR- α 、PDGFR- β 、FOLH1(PSMA)、PRLR、STEAP1、STEAP2、TMPRSS2、MSLN、CA9或尿斑素中的一个或多个的抑制剂,其中所述抑制剂是适体、反义分子、核酶、siRNA、肽体、纳米抗体或抗体片段(例如,Fab片段;F(ab')₂片段;Fd片段;Fv片段;scFv;dAb片段;或其它工程化分子,如双抗体、三抗体、四抗体、微抗体和最小识别单元)。本发明的抗原结合分子还可以与抗病毒剂、抗生素、镇痛药和/或NSAID组合施用和/或共同调配。本发明的抗原结合分子还可以作为治疗方案的一部分施用,所述治疗方案还包含放射治疗和/或常规化疗。

[0177] 一种或多种另外的治疗活性成分可以在施用本发明的抗原结合分子之前、同时或

之后施用；(出于本公开的目的,此类施用方案被认为是抗原结合分子与另外的治疗活性组分“组合”施用)。

[0178] 本发明包含药物组合物,其中本发明的抗原结合分子与一种或多种如本文其它地方所描述的另外的治疗活性组分共同配制。

[0179] 实例

[0180] 提出以下实例以向本领域普通技术人员提供如何制备和使用本发明的方法和组合物的完整公开和描述,并且不旨在限制发明人认为是其发明的范围。已经做出努力以确保关于所使用的数字(例如,量、温度等)的准确性,但是应当考虑一些实验误差和偏差。除非另外指明,否则份数是重量份,分子量是平均分子量,温度是摄氏度,并且压力是或接近大气压。

[0181] 实例1:双特异性抗体的临床评价和剂量递增

[0182] 下文所描述临床研究是一项开放性多中心第1阶段研究,旨在研究REGN1979(一种抗CD20×抗CD3双特异性单克隆抗体)在患有先前用CD20引导的抗体疗法治疗的CD20+B细胞恶性肿瘤的患者中的安全性和耐受性。

[0183] 目的:这项研究的主要目的是评估REGN1979静脉内(IV)施用的安全性、耐受性和剂量限制性毒性(DLT)以及研究REGN1979在包括嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法失败后的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、侵袭性淋巴瘤(与CAR-T疗法失败后的DLBCL不同)、滤泡性淋巴瘤(FL)1-3a级和慢性淋巴细胞白血病(CLL)的扩增群组中的抗肿瘤活性。研究的次要目的是:(1)表征REGN1979的药代动力学(PK)分布;(2)评估REGN1979的免疫原性;(3)研究REGN1979施用于患有CD20+B细胞恶性肿瘤(先前用抗CD20抗体疗法治疗的非霍奇金淋巴瘤[NHL]或慢性淋巴细胞白血病[CLL])的患者的初步抗肿瘤活性;以及(4)研究REGN1979在这项研究的剂量递增部分中的初步抗肿瘤活性。对患有CLL的患者进行了微小残留病(MRD)评估。这项研究的探索性目的是评价可能与作用机制、观察到的毒性以及潜在的抗肿瘤活性相关的生物标志物,包含但不限于:(1)对炎性标志物(例如,C-反应蛋白[CRP])进行细胞因子谱分析和评估;(2)外周血B细胞和T细胞亚群和免疫表型分析;以及(3)外周血中的基因表达的变化。

[0184] 研究设计:将患者分配到由初始起始剂量组成的剂量水平(DL)群组中,然后增加递升剂量以进行第二次和随后的剂量施用。基于适应征(NHL或CLL)纳入患者。在每个DL处,存在2个群组(每个适应征一个群组),其中每个NHL群组3到6名患者,并且每个CLL群组1到6名患者。将患有小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)的患者纳入CLL组并接受NHL评估。

[0185] 最初示出临床益处并且随后复发或进展或对治疗的应答欠佳的患者可能已经在复发或进展时用被认为可耐受的最高DL的REGN1979重新治疗。

[0186] 在初次施用REGN1979前28天内,患者经历了筛选程序以确定资格。基于适应征(NHL或CLL)将患者按主办者确认资格的顺序依次纳入,直到每个群组按照方案标准填满为止。

[0187] 在每个DL处,存在NHL和CLL的单独的独立剂量递增群组。每个DL由初始剂量和第二和随后剂量组成,所述第二和随后剂量高于起始剂量,条件是可以耐受初始剂量。

[0188] 对于患有NHL的患者,按照传统的3+3剂量递增设计进行剂量递增。基于观察到的毒性,每个群组计划安排三到6名患者。

[0189] 对于患有CLL的患者,按照经过改良的滴定成分加速的3+3进行剂量递增。根据观察到的毒性,每个群组计划安排1到6名患者。

[0190] 在完成剂量递增阶段后,并且在确定建议剂量以供进一步研究后,在患有NHL的患者中,将针对以下开放三个扩增群组:1) 患有CAR-T疗法失败后的DLBCL的患者(20名患者)、2) 侵袭性淋巴瘤(与CAR-T疗法失败后的DLBCL不同)(40名患者;其中20名患者各自被纳入侵袭性淋巴瘤群组1[160mg递升剂量]和群组2[80mg递升剂量]中)以及3) 患有复发性/难治性滤泡性淋巴瘤1-3a级的患者(60名患者;其中30名患者各自被纳入群组1[80mg递升剂量]和群组2[160mg递升剂量]中)。将这些扩增群组(除侵袭性淋巴瘤群组2和滤泡性淋巴瘤群组1之外)中扩增群组的REGN1979的每周递升剂量设置为每周160mg,然后用320mg REGN1979进行Q2W维持治疗。在侵袭性淋巴瘤群组2和滤泡性淋巴瘤群组1中,REGN1979的每周递升剂量为80mg,并且REGN1979的Q2W维持剂量为160mg。对于分配到80mg的递升剂量的患者,在初始剂量递增后,患者在4周诱导期期间每周接受80mg,然后接受另外的8个每周剂量,并且进行160mg Q2W治疗直至进展,并在患者在初次出现CR后已经示出持久应答持续至少9个月后选择中断治疗。对于分配到160mg的递升剂量的患者,在初始剂量递增后,患者在4周诱导期期间每周接受160mg,然后接受另外的8个每周剂量,并且进行320mg Q2W治疗直至进展,并在患者在初次出现CR后已经示出持久应答持续至少9个月后选择中断治疗。

[0191] 在患有NHL患者中研究了利妥昔单抗引入剂量在首次施用REGN1979前的实用性以测定这种干预是否可以降低输注相关反应(IRR)和细胞因子释放综合征(CRS)的发病率和严重程度。在利妥昔单抗引入群组中,在每周治疗期间使用160mg的递升剂量并在Q2W维持治疗期间使用320mg的递升剂量来施用REGN1979。随后,将用最佳剂量方案和剂量对另外的24名患者进行治疗;连同利妥昔单抗引入组中以最佳剂量治疗的6名患者,总共对30名患者进行了安全性和耐受性审核。

[0192] 在剂量递增部分的第一DL中,相同适应征内的前3名患者在初次研究药物施用之间需要48小时的等待期。无论适应征如何,第一DL中的随后的患者未在同一天进行治疗。在随后的群组中,如果在先前的群组中或在群组中未观察到意外毒性,则前3名患者的初次输注间隔至少24小时施用。

[0193] 在每个群组的患者被纳入、被治疗并完成DLT观察期之后,一旦安全性数据已经由主办者和一个或多个研究者审核,就确定开放随后的DL群组以进行纳入(或扩增当前的开放DL群组)。

[0194] DLT观察期被定义为治疗的前28天,其在这项研究中与诱导期相对应。在诱导期间,每周施用4次REGN1979来对患者进行治疗。

[0195] 为了能够进行DLT评估,单独的患者必须接受REGN1979的至少前2次施用(第1周第1天[“初始或初级剂量”]和第2周第1天[“次级和随后剂量”])或经历DLT。被纳入DL11及以上的患者必须接受REGN1979的至少前3次施用(第1周初始剂量,第2周中间或次级剂量和第3周较高的三级或递升剂量)或经历DLT。另外地,必须已经在第一次施用后至少28天和第二次施用后至少21天对患者进行了评价。

[0196] 下表1示出了NHL和CLL患者的剂量递增和群组。

[0197] 表1. 剂量递增和群组

[0198]

剂量水平	初始剂量 (mcg)	中间剂量 (mcg)	最大剂量 (递升剂量) (mcg)	NHL	n	CLL	n
DL1	30	-	100	群组 1	3-6	群组 1	1-6
DL2	100	-	300	群组 2	3-6	群组 2	1-6
DL3	300	-	1000	群组 3	3-6	群组 3	1-6
DL4	1000	-	2000	群组 4	3-6	群组 4	1-6
DL5	1000	-	3000	群组 5	3-6	群组 5	1-6
DL6	1000	-	4000	群组 6	3-6	群组 6	1-6
DL7	1000	-	5000	群组 7	3-6	群组 7	1-6
DL8	1000	-	6000	群组 8	3-6	群组 8	1-6
DL9	1000	-	7000	群组 9	3-6	群组 9	1-6
DL10	1000	-	8000	群组 10	3-6	群组 10	1-6
DL11	1000	6,000	12,000	群组 11	3-6	群组 11	1-6
DL12	1000	9,000	18,000	群组 12	3-6	群组 12	1-6
DL13	1000	13,500	27,000	群组 13	3-6	群组 13	1-6
DL14	1000	20,000	40,000	群组 14	3-6	群组 14	1-6
DL15	1000	20,000	80,000	群组 15	3-6	群组 15	1-6
DL16	1000	20,000	160,000	群组 16	3-6	群组 16	1-6
DL17	1000	20,000	320,000	群组 17	3-6	群组 17	1-6

[0199] 在这项研究中,每个剂量水平包括初始REGN1979剂量、然后递升剂量;对于DL11及以上群组,在达到递升剂量前已经添加次级剂量(参见表1)。初始(初级)剂量、中间(次级)剂量(如果适用)和递升(三级)剂量的第一次施用各自任选地分开至少2天。DL7和较高的最大剂量群组中的所有患者接受初始(初级)剂量和中间(次级)剂量的分开给药(例如,部分给药)。DL11和较高的最大剂量群组中的患者接受初始(初级)剂量、中间(次级)剂量和第一递升(三级)剂量、然后递升剂量(最大每周剂量)的分开给药(例如,部分给药)。

[0200] 研究持续时间:治疗期为9个月。患者将用多达24个剂量的REGN1979进行治疗-在4周诱导期期间的4个每周剂量,然后另外的8个每周剂量,并且在维持期期间每月两次(Q2W)施用12个或更多个剂量直至进展,并在患者实现完全应答后的9个月之后选择中断治疗。可以在治疗结束后针对疗效和安全性对患者进行长达15个月的随访。

[0201] 研究群体:假设纳入直至DL17并且完全纳入所有扩增群组,则在跨美国和德国的大约15个地点计划安排至多370名患者。在剂量递增阶段期间,对于两种适应征(NHL和CLL),至多204名患者将被纳入剂量递增群组直至DL17。至多100名患者(包括90名NHL患者(20名CAR-T疗法失败后的DLBCL患者、40名CAR-T疗法失败后的侵袭性淋巴瘤患者[与CAR-T疗法失败后的DLBCL不同]、30名FL 1-3a级患者)以及10名CLL患者)将被纳入疾病特异性扩增群组。至多42名患者将被纳入利妥昔单抗引入群组以确定最佳剂量方案。一旦确定最佳的利妥昔单抗引入剂量方案,另外的24名患者就将被纳入利妥昔单抗引入扩增并且将与来自自用最佳剂量方案和剂量治疗的上述利妥昔单抗引入组的6名患者组合。因此,将以最佳的

利妥昔单抗引入剂量方案和剂量对总共30名患者进行评价。

[0202] 患者必须已经被文件记录患有CD20+B细胞恶性肿瘤并且其活动性疾病对先前的疗法无应答,对于所述患者而言不存在标准护理选项并且对于所述患者而言用抗CD20抗体进行治疗可能是适当的。患有NHL的患者必须先前已经用CD20引导的抗体疗法治疗。

[0203] 入选标准:患者必须符合以下标准才有资格入选研究:

[0204] 1. 已经被文件记录患有CD20+B细胞恶性肿瘤并且其活动性疾病对先前的疗法无应答,对于其而言不存在标准护理选项并且对于其而言用抗CD20抗体进行治疗可能是适当的:

[0205] • 由2007年的NCI工作组标准 (Cheson 2007,附录2) 确认的B-NHL;以及

[0206] • 由2008年的国际慢性淋巴细胞白血病研讨会 (IWCLL) 工作组标准 (Hallak2008,附录3) 确认的CLL-患有小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 的患者将被纳入CLL组并接受NHL评估。

[0207] 注意-在纳入前恰好按照标准护理进行CD20阴性淋巴结 (NHL) 活检的患者仍有资格进行研究,条件是患者先前已经被文件记录患有CD20+疾病并且先前在大约6个月内用利妥昔单抗或其它CD20引导的抗体疗法进行过治疗。个体情况可以与医学监查员进行讨论。

[0208] 2. 患有NHL的患者必须先前用抗CD20抗体疗法进行过治疗。患有CLL的患者不需要先前已经接受过用抗CD20抗体疗法进行的治疗,条件是患者的BTK抑制剂或PI3K抑制剂均失败且治疗医师认为患者进入第1阶段试验是适当的。为了入选FL 1-3a级扩增群组,患者必须先前已经接受至少2个先前的全身性疗法线,包含抗CD20抗体和烷化剂。为了入选将CAR-T疗法失败后的DLBCL患者纳入的疾病特异性扩增群组,患者必须已经从淋巴耗竭疗法和CAR-T输注的毒性中恢复。无需将先前的CAR-T疗法作为研究纳入之前的最新疗法线。

[0209] 3. 如果无法进行CT扫描,则所有患者 (B细胞NHL和CLL) 必须具有至少一个通过CT或MRI扫描记录的可二维测量的病变 ($\geq 1.5\text{cm}$)。

[0210] 4. 患有CLL患者必须具有 $\leq 200 \times 10^9/\text{L}$ 的白细胞 (WBC)

[0211] 5. 年龄 ≥ 18 岁

[0212] 6. 东部肿瘤协作组 (ECOG) 表现状态 ≤ 1

[0213] 7. 预期寿命为至少6个月

[0214] 8. 通过以下记录的充分的骨髓功能:a. 血小板计数 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$; b. Hb水平 $\geq 9\text{g/dL}$; c. ANC $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$

[0215] 注意-如果据研究者的见解认为患者的细胞计数低于上文所列阈值的原因是由于潜在的疾病引起的骨髓浸润,则可以考虑将所述患者纳入。在此类情况下,研究者必须与主办者讨论资格并获得书面的纳入批准。

[0216] 9. 通过以下记录的充分的器官功能:

[0217] • 天冬氨酸转氨酶 (AST) 和丙氨酸转氨酶 (ALT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$

[0218] • 总胆红素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$

[0219] 注意-患有吉尔伯特综合征 (Gilbert's syndrome) 的患者无需满足这个要求,条件是其总胆红素与其基线相比无变化。

[0220] • 通过Cockcroft-Gault计算出的肌酐清除率 ≥ 50 毫升/分钟

[0221] 注意-如果异常实验室结果据研究者的见解是由于潜在的疾病,则可以考虑纳入患者。在此类情况下,研究者必须与主办者讨论资格并获得书面的纳入批准。

- [0222] 注意-如果测得的肌酐清除率(基于24小时尿液或其它可靠方法) ≥ 50 毫升/分钟,则可以考虑纳入通过Cockcroft-Gault得出临界线肌酐清除率的患者。
- [0223] 10. 如果据研究者的见解可以对患者的可及病变进行活检而不会给患者带来重大风险,则愿意经历强制性肿瘤活检预处理。
- [0224] 11. 愿意并且能够遵守门诊访视和研究相关程序
- [0225] 12. 提供已签署的知情同意书。
- [0226] **排除标准:**满足以下标准中的任何标准的患者将被排除在这项研究之外:
- [0227] 1. 原发性中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤或已知的或疑似的非原发性CNS NHL累及中枢神经系统
- [0228] 2. 有CNS病理的病史或目前相关CNS病理,如
- [0229] • 癫痫、癫痫发作、轻度瘫痪、失语症、中风、严重脑损伤、小脑疾病、器质性脑综合征、精神病;或
- [0230] • 脑MRI上存在炎性病变和/或血管炎的证据
- [0231] 3. 在首次施用研究药物之前,在半衰期的5倍内或28天内两者中取较短的进行标准抗肿瘤化疗(非生物学)。
- [0232] 4. 首次施用研究药物的14天内进行标准放射疗法。
- [0233] 注意-允许对症状性淋巴结/病变进行消融放射疗法,条件是一个或多个经过辐照的病变或淋巴结没有作为进行肿瘤评估的目标病变被包含
- [0234] 5. 同种异体干细胞移植
- [0235] 6. 在首次施用研究药物前12周内,用利妥昔单抗、阿仑单抗(alemtuzumab)或其它研究性或商业性生物制剂进行治疗。
- [0236] 注意-对于需要立即治疗的患有侵袭性淋巴瘤的患者,冲洗期可以缩短到28天。这将需要与主办者进行讨论并获得书面批准。
- [0237] 7. 首次施用研究药物的28天内进行免疫抑制疗法(生物学除外)。
- [0238] 8. 在首次施用研究药物的28天内用研究性非生物剂进行治疗。
- [0239] 9. 有归因于具有与研究药物类似的化学或生物学组分的化合物的过敏反应的病史。
- [0240] 10. 有对四环素类抗生素组中的任何化合物超敏的病史。
- [0241] 11. 患者正在接受治疗的并发活动性恶性肿瘤。
- [0242] 12. 首次施用的4周内需要住院治疗或用IV抗感染药治疗的已知的活动性细菌感染、病毒感染、真菌感染、分枝杆菌或其它感染或任何主要感染发作。
- [0243] 13. 可能会干扰研究的进行或使患者处于重大风险中的重大并发疾病或医学病状的证据,包含但不限于重大心血管疾病(例如,纽约心脏协会III或IV级心脏病、前6个月内的心肌梗塞、不稳定的心律失常或不稳定的心绞痛)和/或重大肺疾病(例如,阻塞性肺疾病和有症状性支气管痉挛的病史)。
- [0244] 注意-有心脏疾病医学病史的患者应在首次施用REGN1979前通过ECHO或多深度采集扫描(MUGA)进行评估以确保足够的心脏储备和功能。
- [0245] 14. 正在进行全身性类固醇治疗,除用于其它(非肿瘤和非免疫抑制)适应征的类固醇之外,最多10毫克/天的强的松或等效物。

[0246] 15. 人免疫缺陷病毒 (HIV) 的感染或乙型肝炎病毒 (HBV) 或丙型肝炎病毒 (HCV) 的慢性感染。与管理感染的医师协商后允许感染受控 (血清乙型肝炎病毒DNA低于检测极限并且接受针对乙型肝炎的抗病毒疗法) 的患有乙型肝炎 (HepBsAg+) 的患者。

[0247] 16. 已知对别嘌醇 (allopurinol) 和拉布立酶 (rasburicase) 两者超敏。

[0248] 17. 孕妇或母乳喂养妇女。

[0249] 18. 有生育能力的妇女*, 其不愿意在初次研究药物治疗之前、研究期间和最后一个剂量后至少6个月内进行高效避孕。高效避孕措施包含稳定使用组合的 (含雌性激素和孕激素的) 激素避孕 (口服、阴道内、经皮) 或仅含孕激素的激素避孕 (口服、可注射、可植入) 以及在筛选前抑制开始2个或更多个月经周期的排卵; 宫内节育器; 子宫内激素释放系统; 双侧输卵管结扎; 切除输精管的伴侣; 和/或性禁欲†, ‡。

[0250] *绝经后妇女必须闭经至少12个月才不会将其考虑为具有生育能力。文件记录有子宫切除或输卵管结扎术的妇女无需进行妊娠测试和避孕。

[0251] †性禁欲只有在定义为在与研究治疗相关的整个风险期期间避免进行异性性交的时候才被考虑为高效方法。性禁欲的可靠性需要关于临床试验的持续时间和患者的优选和通常的生活方式来评估。

[0252] ‡定期禁欲 (日历、排卵期、排卵后方法)、戒断 (性交中断)、仅用杀精子剂和哺乳性闭经方法 (LAM) 是不可接受的避孕方法。女用避孕套和男用避孕套不应一起使用。

[0253] 19. 首次施用研究药物的28天内进行活疫苗施用

[0254] 20. 临床现场研究团队的成员和/或他/她直系亲属, 除非主办者事先批准。

[0255] 治疗: 将REGN1979以液体形式提供在无菌的一次性小瓶中。每个小瓶含有浓度为2mg/mL的REGN1979。药房手册中为现场提供了详细的制备和施用说明。为REGN1979研究药物制备提供稀释剂。

[0256] 患者在4周诱导期期间每周接受REGN1979, 然后另外8个每周剂量和Q2W剂量直至进展, 达到按照其分配的群组的剂量。

[0257] 仅在利妥昔单抗引入群组 and 扩增中, 在第一剂量的REGN1979前一天 [即, 在研究日 (-1)] 施用单剂量的利妥昔单抗 (375mg/m²)。REGN1979开始于第1周第1天, 并且REGN1979的治疗期为9个月。患者用多达24个剂量的REGN1979进行治疗: 在4周诱导期期间的4个每周剂量, 然后另外的8个每周剂量, 并且在维持期期间Q2W施用12个或更多个剂量, 直至进展。在利妥昔单抗引入群组中, 在每周治疗期间使用160mg的递升剂量并在Q2W维持治疗期间使用320mg的递升剂量来施用REGN1979。还可以对REGN1979的递升剂量低于160mg每周治疗且低于320mg REGN1979 Q2W维持治疗的剂量组进行评价。随后, 用最佳剂量方案和剂量对另外的24名患者进行评价; 连同利妥昔单抗引入组中用最佳剂量方案和剂量治疗的6名患者, 总共对30名患者进行了安全性和耐受性审核。

[0258] 端点

[0259] 主要: 主要端点是安全性 (具体地, 不良事件 [AE] 和DLT) 以将最大耐受剂量 (MTD) 和/或最佳生物剂量 (OBD) 确定为REGN1979的推荐的第2阶段剂量 (RP2D); 以及如通过CAR-T疗法失败后的DLBCL患者的扩增群组、侵袭性淋巴瘤 (与CAR-T疗法失败后的DLBCL不同) 扩增群组1和2、FL 1-3a级扩增群组和CLL扩增群组中的客观应答率 (ORR) 测量到的功效。

[0260] 次要: 次要端点为:

- [0261] • 药代动力学:REGN1979的浓度
- [0262] • 免疫原性:抗REGN1979抗体
- [0263] • 抗肿瘤活性:
- [0264] -客观应答率 (ORR)
- [0265] • 按照NCI国际工作组 (NCI-WG) 的经过修订的恶性淋巴瘤的应答标准 (Response Criteria for Malignant Lymphoma) 进行肿瘤应答评估
- [0266] • 按照用于诊断和治疗CLL的国际慢性淋巴细胞白血病研讨会指南进行肿瘤应答评估
- [0267] • 对于被纳入NHL扩增群组的患者,按照卢加诺分类 (Lugano Classification) 进行肿瘤应答评估
- [0268] -无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)
- [0269] -患有CLL的患者的微小残留病 (MRD)
- [0270] 探索性端点包含:
- [0271] • 药效动力学 (PD) 措施,包含:
- [0272] -B细胞和T细胞亚群和表型
- [0273] -循环细胞因子水平
- [0274] -CRP
- [0275] -外周血中的基因表达的变化
- [0276] 程序和评估
- [0277] 基线程序:脑MRI、心电图 (ECG)、人免疫缺陷病毒 (HIV)、丙型肝炎病毒 (HCV) 和乙型肝炎病毒 (HBV) 测试以及凝血。
- [0278] 安全程序:医学病史、体检、症状评估、体力状态评价、临床实验室测试、生命体征、AE和伴随用药。
- [0279] 功效程序:肿瘤评估,包含CT或MRI扫描、18F-氟脱氧葡萄糖-正电子放射断层造影术 (FDG-PET) 扫描、骨髓穿刺和活检、淋巴结和/或肿瘤活检以及外周血样品 (仅用于CLL患者)。收集用于进行PK和抗药物抗体 (ADA) 评估的血液样品。收集生物标志物样品以监测细胞因子产生的变化、促炎性细胞因子的血清水平以及淋巴细胞亚群和活化状态的变化。另外,这些样品允许对影响潜在的疾病的临床过程或调节治疗副作用的变异进行肿瘤或体细胞遗传分析。
- [0280] 统计学计划:研究设计是基于对于患有NHL的患者而言每DL有3到6名患者的传统的3+3设计以及对于患有CLL的患者而言每DL有1到6名患者的经过改良的滴定成分加速的3+3设计。所纳入的患者的确切数量将取决于观察到协议定义的DLT和其中急性效应 (除相关实验室异常之外) 在72小时内解析到≤1级或基线的2级或更高级的治疗相关毒性的患者 (NHL和CLL) (在加速滴定成分期间为CLL) 的数量以及扩增当前定义的DL或开放另外的DL较低的群组的需要。
- [0281] 患者纳入正在进行并且计划安排至多370名患者。在剂量递增阶段期间,对于两种适应征 (NHL和CLL),至多204名患者将被纳入剂量递增群组直至DL17。至多100名患者 (包括90名NHL患者 (20名CAR-T疗法失败后的DLBCL患者、40名CAR-T疗法失败后的侵袭性淋巴瘤患者 [与CAR-T疗法失败后的DLBCL不同] 和30名FL 1-3a级患者) 以及10名CLL患者) 将被纳

入疾病特异性扩增群组。至多42名患者将被纳入利妥昔单抗引入群组以确定最佳剂量方案。另外的24名患者将被纳入利妥昔单抗引入扩增并且将与来自用最佳剂量方案和剂量治疗的上述利妥昔单抗引入群组的6名患者组合。因此,将以最佳的利妥昔单抗引入剂量方案和剂量对总共30名患者进行评价。

[0282] 数据仅使用描述性统计数据进行汇总。通常,数据通过DL和适应征(NHL或CLL)进行汇总。在NHL适应征内,数据还将通过CAR-T疗法失败后的DLBCL、侵袭性淋巴瘤(与CAR-T疗法失败后的DLBCL不同)群组1和2以及FL 1-3a级的子组和剂量进行汇总。在NHL适应征内,数据还将通过惰性和侵袭性NHL的亚组进行汇总。人口统计和基线特征按组进行描述性汇总。

[0283] 在安全分析集(SAF)上进行安全性汇总和分析。安全性的主要分析是基于治疗紧急性AE(TEAE)。这个分析包括得出关于REGN1979的安全性的结论的基础。这项研究所报告的所有AE均使用当前可用版本的《用于监管活动的医学词典(the Medical Dictionary for Regulatory Activities)》(MedDRA®)进行编码。编码将采用最低水平术语。列出了逐字文本、首选术语(PT)和主要系统器官类别(SOC)。对功效和基线变量进行的分析是在功效分析集(FAS)上进行的。将在相应的群组中的所有患者已经在此之前完成24周访视或已经中断研究之后单独地对包括CAR-T疗法失败后的DLBCL、侵袭性淋巴瘤(与CAR-T疗法失败后的DLBCL不同)群组1和2、FL 1-3a级和CLL的扩增群组进行功效分析。

[0284] 结果:以5到320mg的最大每周剂量施用的患者的结果指示CRS的发病率低。观察到接受低至12mg的最大每周剂量的患者中的REGN1979的血清浓度接近或超过已经证明在Raji肿瘤异种移植小鼠模型中有效的血清浓度水平(数据未示出)。接受低至40mg的最大每周剂量的患者维持超过已经证明在Raji肿瘤异种移植小鼠模型中有效的最小浓度水平(2000µg/L)的血清浓度(数据未示出)。另外,在以这些水平治疗的患者中还观察到许多部分应答和完全应答,如下表2-9中所示出的。累积的REGN1979安全性和PK经历直至群组13N的DLT评价期(27,000mcg REGN1979)证明,CRS或IRR应答的管理算法(即,逐步的剂量递增、在REGN1979施用的最初几周内分开给药以及用类固醇进行术前用药)已经证明有效预防严重的CRS或IRR,尽管后续剂量群组中的给药逐步增加。在第1周至第4周内,分开给药为患者安全性提供了益处(现有数据),其中观察到的严重CRS/IRR的总发病率较少。特别地,本文所讨论的给药策略提供了用于将剂量递增到大于80mg、甚至160mg或更高的水平的更安全的策略,其中当较高的剂量达到并超过上文所讨论的期望的血清浓度时,较不严重的事件会在第3周和第4周内出现。图1展示了接受多达320mg的最大剂量的患者的CRS/IRR的发病率。迄今为止,没有患者由于CRS/IRR不良事件而中断。

[0285] 表2. 滤泡性淋巴瘤1-3a级中观察到的应答

	CD20 × CD3 [†]			
	< 5 mg (N = 7)	5-12 mg (N = 5)	18-40 mg (N = 6)	160 mg (N = 1)
[0286] 总体应答率, n (%)	1 (14.3)	5 (100)	5 (83.4)	1 (100)
完全应答, n (%)	1 (14.3)	4 (80)	4 (66.7)	0
部分应答, n (%)	0	1 (20)	1 (16.7)	1 (100)
稳定型疾病, n (%)	4 (57.1)	0	1 (16.7)	0
进行性疾病, n (%)	2 (28.6)	0	0	0
应答的持续时间, 中值 (95% CI), 月	5.3 N/A	N/A (5.75 – 未达到)	11.8 (4.37-11.83)	N/A

[0287] †没有患者以80mg REGN1979进行给药

[0288] 数据截止后(表2), 另外的两名可评价患者示出完全应答(CR), 一名患者为40mg并且第二名患者为320mg。

[0289] 表3. 弥漫性大B细胞淋巴瘤中观察到的应答

	CD20 × CD3					
	< 5 mg (N = 15)	5-12 mg (N = 11)	18-40 mg (N = 11)	80 mg (N = 3)	160 mg (N = 3)	320 mg (N = 2)
[0290] 总体应答率, n (%)	2 (13.3)	2 (18.2)	6 (54.5)	3 (100)	1 (33.3)	1 (50.0)
完全应答, n (%)	0	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (100)	1 (33.3)	1 (50.0)
部分应答, n (%)	2 (13.3)	1 (9.1)	4 (36.4)	0	0	0
稳定型疾病, n (%)	4 (26.7)	4 (36.4)	3 (27.3)	0	1 (33.3)	1 (50.0)
进行性疾病, n (%)	8 (53.3)	4 (36.4)	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0
缺少/无法评价, n (%)	1 (6.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0
应答的持续时间, 中值 (95% CI), 月	2.1 (1.5-2.6)	N/A	4.4 (2.5-未达到)	N/A	N/A	N/A

[0291] 在患有CR的三名80mg患者中, 两名患者的CART细胞疗法失败。表3中提到的所有完全应答都是完全代谢应答。

[0292] 在研究治疗中, 所有80mg、160mg和320mg剂量的CR都是正在进行的CR, 从而表明应答的持久性。

[0293] 表4. CAR-T疗法失败后的DLBCL中观察到的应答

	CD20 × CD3				
	3 mg (N = 1)	27 mg (N = 1)	40 mg (N = 1)	80 mg (N = 3)	160 mg (N = 1)
[0294] 总体应答率, n (%)	0	0		2 (66.7)	
完全应答, n (%)	0	0		2 (66.7)	
部分应答, n (%)	0	0		0	
稳定型疾病, n (%)	0	1 (100)		0	
进行性疾病, n (%)	1 (100)	0	1 (100)	1 (33.3)	1 (100)
缺少/无法评价, n (%)	0	0		0	

[0295] 表5. 套细胞淋巴瘤中观察到的应答

	CD20 × CD3		
	5-12 mg (N = 1)	18-40 mg (N = 1)	160 mg (N = 1)
[0296] 客观应答 (CR/PR)	1 (100%)	1 (100%)	0
完全应答	0	1 (100%)	0
部分应答	1 (100%)	0	0
稳定型疾病	0	0	0
进行性疾病	0	0	0
缺少/无法评价	0	0	1 (100%)

[0297] 表6. 边缘区淋巴瘤中观察到的应答

	CD20 × CD3		
	5-12 mg (N = 1)	18-40 mg (N = 1)	80 mg (N = 3)
[0298] 客观应答 (CR/PR)	0	1 (100%)	2 (66.7%)
完全应答	0	0	2 (66.7%)
部分应答	0	1 (100%)	0
稳定型疾病	0	0	0
进行性疾病	1 (100%)	0	1 (33.3%)

[0299] 表7. 患有MCL的患者的剂量水平应答

	CD20 × CD3					
	0.3 mg (N = 1)	2 mg (N = 1)	4 mg (N = 1)	8 mg (N = 1)	27 mg (N = 1)	160 mg (N = 1)
[0300] 客观应答 (CR/PR)	0	1 (100%)	0	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
完全应答	0	0	0	0	1 (100%)	1 (100%)
[0301] 部分应答	0	1 (100%)	0	1 (100%)	0	0
稳定型疾病	0	0	0	0	0	0
进行性疾病	1 (100%)	0	1 (100%)	0	0	0
缺少/无法评价	0	0	0	0	0	0

[0302] 表8. 患有MZL的患者的剂量水平应答

	CD20 × CD3			
	4 mg (N = 1)	5 mg (N = 1)	27 mg (N = 1)	80 mg (N = 3)
[0303] 客观应答 (CR/PR)	1 (100%)	0	1 (100%)	2 (66.7%)
完全应答	0	0	0	2 (66.7%)
部分应答	1 (100%)	0	1 (100%)	0
稳定型疾病	0	0	0	0
进行性疾病	0	1 (100%)	0	1 (33.3%)
缺少/无法评价	0	0	0	0

[0304] 表9. 患有其它NHL的患者的剂量水平应答

	CD20 × CD3			
	4 mg (N = 1)	12 mg (N = 1)	18 mg (N = 1)	27 mg (N = 1)
[0305] NHL 亚型	FL 级未知	瓦尔登斯特伦 巨球蛋白血症	FL 3b 级	FL 级未知
客观应答 (CR/PR)	0	0	1 (100%)	0
完全应答	0	0	1 (100%)	0
部分应答	0	0	0	0
稳定型疾病	1 (100%)	0	0	0
进行性疾病	0	0	0	0
缺少/无法评价	0	1 (100%)	0	1 (100%)

[0306] 通常,在用REGN1979治疗的重度预治疗的复发性/难治性B-NHL患者(包含在先前的CAR T细胞疗法后进展的一些患者)中广泛观察到活性,包含:

[0307] (i) FL 1-3a级:剂量 \geq 5mg时,12/13(92.3%)ORR;8/13CR(61.5%);

[0308] (ii) DLBCL:剂量为80-160mg时,4/6(66.7%)ORR(全部CR),其中两名患者在CD19引导的CAR T细胞疗法失败后实现CR;

[0309] (iii) MCL:剂量 \geq 5mg时,3/3应答,包含一个CR;

[0310] (iv) MZL:剂量 \geq 5mg时,3/5应答,包含两个CR;

[0311] (v) 已证明患有B-NHL的患者的耐受性高达每周320mg的剂量,其中在患有B-NHL的患者中未观察到DLT;

[0312] (vi) 大多数不良事件的严重程度为轻度到中度;

[0313] (vii) 报告有49.4%的患者感染(14.8%3-4级感染,其中两名患者死亡(2.5%));

[0314] (viii) 没有患者由于CRS或神经学不良事件而中断治疗。在最初的96名患者中,仅有七名患者经历了3级CRS;以及

[0315] (ix) 地塞米松没有抑制REGN1979的细胞毒性、适度影响T细胞活化的上调并且抑制细胞因子释放。

[0316] 实例2:双特异性抗体的临床评价

[0317] 下文所描述临床研究是一项开放性多中心第2阶段研究,旨在评估REGN1979(一种抗CD20×抗CD3双特异性抗体)在患有复发性或难治性滤泡性淋巴瘤的患者中的抗肿瘤活性和安全性。

[0318] 目的:这项研究的主要目的是评估单一药剂REGN1979在滤泡性淋巴瘤(FL)已经复发或至少2个先前的全身性疗法线(包含抗CD20抗体和烷化剂)难治的患者中的如通过根据

由独立中央审核对恶性淋巴瘤中的应答进行的卢加诺分类 (Cheson, 2014) 的客观应答率 (ORR) 测量到的抗肿瘤活性。这项研究的次要目的是: (1) 评估单一药剂 REGN1979 在患有复发性或难治性 FL 的患者中的抗肿瘤活性, 如通过以下测量到的: (a) 如通过本地研究者评价评估的根据卢加诺分类 (Cheson, 2014年) 的 ORR、(b) 如通过独立中央审核和本地研究者评价评估的根据卢加诺分类的完全应答 (CR) 率、(c) 如通过独立中央审核和本地研究者评价评估的根据卢加诺分类的无进展生存期 (PFS)、(d) 总生存期 (OS)、(e) 如通过独立中央审核和本地研究者评价评估的根据卢加诺分类的应答持续时间 (DOR)、(f) 如通过独立中央审核和本地研究者评价评估的根据卢加诺分类的疾病控制率 (DCR)、(g) 如通过独立中央审核和本地研究者评价评估的根据卢加诺分类的疾病控制持续时间 (DDC); (2) 评价 REGN1979 的安全性和耐受性; (3) 评估 REGN1979 的药代动力学 (PK); (4) 评估 REGN1979 的免疫原性; 并且 (5) 评估 REGN1979 对生活质量的影 响, 如通过验证工具欧洲癌症研究和治疗组织生活质量调查问卷 (EORTC QLQ-C30) 和 EuroQoL 5 维 3 级 (EQ-5D-3L) 测量到的。

[0319] 研究设计: 研究由以下组成: 长达 28 天的筛选期、长达 98 周的总治疗期 (其包含 12 个每周 (QW) 剂量、然后长达 86 周的每 2 周 (Q2W) 给药) 和 96 周的治疗后随访期。

[0320] REGN1979 以单一药剂形式静脉内 (IV) 施用, 初始 (初级) 剂量为 1mg, 然后的中间 (次级) 剂量为 20mg, 并且随后在 12 次 QW 治疗的给药方案中的标称 (三级和最大每周) 剂量为 80mg, 然后给药 80mg REGN1979 Q2W。

[0321] 纳入遵循开放性单臂设计。

[0322] 筛选期开始于签署知情同意书 (ICF) 并且在已经确认患者有资格进行研究且开始治疗时或以确定患者无资格且已经被指定为筛选失败结束。

[0323] 治疗期开始于初次施用 REGN1979 并且由 12 次 REGN1979 的 QW 输注、然后持续 86 周的 Q2W 给药组成, 除非患者由于疾病进展、开始随后的淋巴瘤疗法、不良事件 (AE) 或任何其它原因而中断研究治疗, 否则总治疗期为 98 周的研究药物给药。

[0324] 治疗后随访期将为最后一个剂量的研究治疗后的 96 周。每 12 周将随访所有患者的生存状况, 直至死亡、失去随访、患者撤回随访同意或主办者终止研究 (取其中较早的)。对于出于除疾病进展、开始随后的淋巴瘤疗法或死亡以外的任何原因而中断研究治疗的患者, 将在治疗后随访期内每 12 周对疾病应答进行评估, 直到疾病进展、死亡、开始随后的淋巴瘤疗法或患者撤回随访同意 (取其中较早的) 时为止。

[0325] 研究持续时间: 每名患者的研究持续时间 (排除筛选期) 将为大约 194 周, 除非患者出现疾病进展或开始随后的疗法, 或直到死亡、失去随访、患者撤回随访同意或主办者终止研究为止。研究的结束定义为对最后一名患者的最后一次访视。

[0326] 研究群体: 将在至多 100 个地点纳入至多 481 名患者。研究群体将由年龄为 18 岁及以上且先前经过治疗的 FL 1 到 3a 级已经复发或至少 2 个先前的全身性疗法线 (包含抗 CD20 抗体和烷化剂) 难治的患者组成。纳入前将进行对 FL 诊断的中央组织病理学确认。患有 FL 3b 级的患者无资格。难治性疾病被定义为在最后一次治疗的 6 个月内对标准方案或进展缺乏应答。

[0327] 入选标准: 每名患者必须符合以下标准才有资格入选研究:

[0328] 1. 年龄 18 岁或以上

[0329] 2. 研究纳入前必须获得对 FL 1 到 3a 级诊断的中央组织病理学确认。患有 FL 3b 级

的患者无资格。滤泡性淋巴瘤亚分型是基于世界卫生组织 (WHO) 分类 (Swerdlow, 2017)。

[0330] 3. 疾病必须已经复发或必须是 ≥ 2 个先前的全身性疗法线难治的, 包含抗CD20抗体和烷化剂。在研究纳入时, 患者据研究者的见解应当需要针对FL的疗法。

[0331] 4. 通过诊断成像 (计算机断层扫描 [CT] 或磁共振成像 [MRI]) 记录的横截面成像 (定义为无论短轴直径如何, 在最大横向直径 (GTD) 中有至少1个 $\geq 1.5\text{cm}$ 的二维可测量结节病变) 上的可测量疾病。

[0332] 5. 东部肿瘤协作组 (ECOG) 表现状态为0或1。

[0333] 6. 通过以下记录的充分的骨髓功能: (a) 血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 。为了符合血小板资格标准, 患者可以在第一剂量的REGN1979前7天内尚未接受血小板灌输; (b) 血红蛋白 $\geq 9.0\text{g/dL}$; (c) 中性粒细胞绝对计数 (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 。为了符合ANC资格标准, 患者可以在第一剂量的REGN1979前2天内尚未接受粒细胞集落刺激因子。

[0334] 7. 充足的肝功能: (a) 总胆红素 $\leq 1.5 \times$ 正常上限 (ULN) (如果归因于肝淋巴瘤浸润, 则 $\leq 3 \times$ ULN); (b) 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) $\leq 2.5 \times$ ULN (如果归因于肝淋巴瘤浸润, 则 $\leq 5 \times$ ULN); (c) 碱性磷酸酶 (ALP) $\leq 2.5 \times$ ULN (如果归因于肝淋巴瘤浸润, 则 $\leq 5 \times$ ULN); 注意- 不管是否存在肝淋巴瘤浸润, $\text{AST} > 2.5 \times$ ULN和/或 $\text{ALT} > 2.5 \times$ ULN、总胆红素 $> 1.5 \times$ ULN的患者将被排除, 并且患有已知的吉尔伯特综合征的患者无需满足这个总胆红素要求, 条件是值与基线相比无变化。

[0335] 8. 血清肌酐 $\leq 1.5 \times$ ULN, 或通过Cockcroft-Gault公式计算出的肌酐清除率 ≥ 50 毫升/分钟; 注意- 如果测得的肌酐清除率 (基于24小时尿液采集或其它可靠方法) ≥ 50 毫升/分钟, 则可以考虑纳入计算出的肌酐清除率 < 50 毫升/分钟的患者。

[0336] 9. 愿意在基线时经历肿瘤活检。如果研究者已经确定不能安全地获得基线肿瘤活检, 则主办者只有在与医疗监查员讨论并获得批准后才能例外批准对活检的需求。

[0337] 10. 能够理解研究的目的和风险并提供经过签署和注明日期的知情同意书以及使用受保护健康信息 (根据国家和地方受试者的隐私法规) 的授权。

[0338] 11. 愿意并且能够遵守门诊访视和研究相关程序。

[0339] 12. 提供研究患者或法定代理人签署的知情同意书。

[0340] 13. 能够理解并完成与研究相关调查问卷。

[0341] 排除标准: 满足以下标准中的任何标准的患者将被排除在这项研究之外:

[0342] 1. 原发性中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤或已知的非原发性CNS NHL累及 (除强制性头部CT或MRI之外, 疑似的CNS淋巴瘤还应通过腰椎穿刺进行评价)。

[0343] 2. 在首次施用研究药物之前, 在5个半衰期内或28天内两者中取较短的用任何全身性抗淋巴瘤疗法进行治疗。

[0344] 3. 有同种异体干细胞移植的病史。

[0345] 4. 先前用任何嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T) 疗法进行治疗。

[0346] 5. 在研究药物开始的72小时内, 每天用超过10mg的强的松或抗炎等效物进行持续的全身性类固醇治疗。

[0347] 6. 有神经退行性病状或CNS运动障碍的病史。有不受控癫痫症 (定义为研究纳入前12个月内的任何癫痫) 的病史。

[0348] 7. 在首次研究药物施用前28天内用具有复制潜力的载体进行疫苗接种。

[0349] 8. 过去5年中除FL以外的另一种恶性肿瘤,除已经经历了潜在治愈性疗法的非黑色素瘤皮肤癌或原位宫颈癌或被认为已经用明确的局部控制和治愈性意图有效治疗的任何其它肿瘤之外。

[0350] 9. 可能会干扰研究的进行或使患者处于重大风险中的重大并发疾病或医学病状的证据,包括但不限于重大心血管疾病(例如,纽约心脏协会III或IV级心脏病、前6个月内的心肌梗塞、不稳定的心律失常或不稳定的心绞痛)和/或重大肺疾病(例如,阻塞性肺疾病和有症状性支气管痉挛的病史)。

[0351] 10. 通过超声心动图或多深度采集(MUGA)扫描得出心脏射血分数 $<40\%$ 。

[0352] 11. 在首次施用研究药物的2周内需要住院治疗或用IV抗感染药治疗的任何感染。

[0353] 12. 人免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎或丙型肝炎的不受控感染;或其它不受控感染,以下除外:(a) 允许感染受控的患有HIV的患者(自发地或采用稳定的抗病毒方案无法检测到病毒载量且CD4计数超过350细胞/微升);(b) 允许感染受控(血清乙型肝炎病毒DNA聚合酶链反应[PCR]低于检测极限并且接受针对乙型肝炎的抗病毒疗法)的患有乙型肝炎(HepBsAg+)的患者;(c) 允许感染受控(自发地或对先前成功的抗HCV疗法过程作出应答而无法通过PCR检测到HCV RNA)的呈丙型肝炎病毒抗体阳性(HCVAb+)的患者。

[0354] 13. 有归因于具有与研究药物或赋形剂的化学或生物学组分类似的化学或生物学组分的化合物的严重过敏反应的病史。出于这个目的,严重过敏反应被定义为需要住院和/或用肾上腺素治疗的过敏反应。

[0355] 14. 已知对别嘌呤醇和拉布立酶两者超敏。

[0356] 15. 临床现场研究团队的成员或他/她直系亲属,除非主办者事先批准。

[0357] 16. 筛选访视时血清 β -hCG妊娠测试呈阳性的妇女。如果呈阳性,则必须通过超声排除妊娠以使患者有资格。

[0358] 17. 根据司法或行政机关发布的命令被送入机构的患者。

[0359] 18. 孕妇或母乳喂养妇女。

[0360] 19. 有生育能力的妇女*,或不愿意在第一次治疗的初始剂量/开始之前、研究期间和最后一个剂量后至少6个月内进行高效避孕的男性。高效避孕措施包含:(a) 稳定使用组合的(含雌性激素和孕激素的)激素避孕(口服、阴道内、经皮)或仅含孕激素的激素避孕(口服、可注射、可植入)以及在筛选前抑制开始2个或更多个月经周期的排卵;(b) 宫内节育器(IUD);子宫内激素释放系统(IUS);(c) 双侧输卵管结扎;(d) 切除输精管的伴侣;(e) 和/或性禁欲^{†, ‡}。

[0361] 绝经后妇女必须闭经至少12个月才不会将其考虑为具有生育能力。文件记录有子宫切除或输卵管结扎术的妇女无需进行妊娠测试和避孕。

[0362] [†]性禁欲只有在定义为在与研究药物相关的整个风险期期间避免进行异性性交的时候才被考虑为高效方法。性禁欲的可靠性需要关于临床试验的持续时间和受试者的优选和通常的生活方式来评估。

[0363] [‡]定期禁欲(日历、排卵期、排卵后方法)、戒断(性交中断)、仅用杀精子剂和哺乳性闭经方法(LAM)是不可接受的避孕方法。女用避孕套和男用避孕套不应一起使用。

[0364] 治疗: REGN1979将在第1周期间通过IV输注以1mg的初始剂量、在第2周期间以20mg的中间剂量并在随后的施用期间以80mg或160mg的标称剂量进行施用。对于初始剂量、中间

剂量和第一标称剂量(分别为初级剂量、次级剂量和三级剂量),治疗将被分成2次单独的输注,每次输注在最好连续但相隔不超过3天的2天(例如,第1周第1天和第1周第2天)中的每天持续4小时。随后的治疗(最大每周剂量;例如,320mg)可以以单次输注或以2次单独的输注来施用并且可以取决于耐受性在1到4个小时内施用。研究治疗包括12次QW施用、然后持续86周的Q2W给药,总共98周的研究药物给药。

[0365] 端点:这项研究的主要端点是FL已经复发或至少2个先前的全身性疗法线(包含抗CD20抗体和烷化剂)难治的患者的从第一剂量直到第一剂量后的194周的ORR,如通过对恶性淋巴瘤中的应答进行的卢加诺分类(Cheson, 2014)且根据独立中央审核测量到的。次要端点为:(1)如通过本地研究者评价评估的根据卢加诺分类的从第一剂量直到第一剂量后的194周的ORR;(2)如通过独立中央审核和本地研究者评价评估的根据卢加诺分类的从第一剂量直到第一剂量后的194周的CR率;(3)如通过独立中央审核和本地研究者评价评估的根据卢加诺分类的从第一剂量直到第一剂量后的194周PFS;(4)从第一剂量直到第一剂量后的194周的OS;(5)如通过独立中央审核和本地研究者评价评估的根据卢加诺分类的从第一剂量直到第一剂量后的194周的DOR;(6)如通过独立中央审核和本地研究者评价评估的根据卢加诺分类的从第一剂量直到第一剂量后的194周的DCR;(7)如通过独立中央审核和本地研究者评价评估的根据卢加诺分类的从第一剂量直到第一剂量后的194周的DDC;(8)从第一剂量直到第一剂量后的194周的治疗紧急不良事件(TEAE)的发病率和严重程度;以及(9)如通过验证工具EORTC QLQ-C30和EQ-5D-3L测量到的从第一剂量直到第一剂量后的194周的患者报告的预后的评分的变化。

[0366] 程序和评估:对于所有患者,将使用计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)和¹⁸F-氟脱氧葡萄糖-正电子放射断层造影术(FDG-PET)程序对疾病进行放射学评估。根据卢加诺分类标准的肿瘤应答将通过独立中央放射学审核来判定。将进行骨髓穿刺、骨髓活检、淋巴结和/或肿瘤活检,并且样品将进行组织学评价并且可以用于其它研究,包含免疫组织化学。安全性将通过生命体征、体检、东部合作肿瘤小组(ECOG)表现状态、心电图(ECG)、AE发病率和伴随用药报告的评估来评价。实验室评价包含全血细胞计数的差异、血液化学值、血清免疫球蛋白G(IgG)、血清妊娠测试(如果相关)、铁蛋白和C反应蛋白(CRP)。将收集用于进行PK和抗药物抗体(ADA)评估的血液样品。将收集外周血样品以评估生物标志物的变化(例如,细胞因子产生、促炎性细胞因子的血清水平以及淋巴细胞亚群和活化状态的变化)。另外,这些样品将允许对影响潜在的疾病的临床过程或调节治疗副作用的变异进行肿瘤或体细胞遗传分析。生活质量评估将使用自我管理的EORTC QLQ-C30和EQ-5D-3L调查问卷来进行。

[0367] 统计学计划:这项研究旨在评价REGN1979对于FL已经复发或至少2个先前的全身性疗法线难治的患者的功效和安全性。对主要功效端点进行的分析将在所有患者完成28周的研究治疗期评估并已经评估肿瘤应答或退出研究后进行。样品大小的调整-ORR的主要端点采用单阶段精确二项式设计。基于样品大小100计算观察到的ORR的双侧95%置信区间。对于100名患者,如果观察到的ORR为至少60%、66%、70%和75%,则95%CI的下限将分别排除49%、55%、60%和65%的ORR;即,ORR与如下表10中所示出的49%、55%、60%和65%显着不同。

[0368] 表10.观察到的ORR的双侧95%准确置信区间给定100名患者的样品大小

	应答者数量	观察到的 ORR	95% CI-下部	95% CI-上部
[0369]	60	0.60	0.497	0.697
	66	0.66	0.558	0.752
[0370]	70	0.70	0.6002	0.788
	75	0.75	0.653	0.831

[0371] 对于100名患者的样品大小,如果REGN1979的真实治疗效果是64%、70%、75%或80%,则观察到的95%CI的下限的概率为82%、83%、89%或91%以分别排除49%、55%、60%或65%。样品大小将进一步增加10%以解决过早退出研究的患者。因此,总样品大小将为112名患者。

[0372] 统计学方法:人口统计和基线特征将进行描述性汇总。主要功效端点是基于独立中央审核的根据卢加诺分类的ORR。ORR将与双侧95%置信区间一起进行汇总。最佳总体应答无法评价的患者将被视为非应答者。根据卢加诺分类的如通过研究者审核测定的ORR、根据卢加诺分类的通过本地研究者评价和独立中央审核的CR率和DCR的次要功效端点将与双侧95%置信区间一起进行汇总。其它次级功效端点(包含DOR、DDC、PFS和OS)将根据卢加诺分类使用Kaplan-Meier方法通过中值及其95%置信区间进行汇总。疾病控制率将与双侧置信区间一起汇总。通过验证工具EORTC QLQ-C30和EQ-5D-3L测量的生活质量将通过描述性统计数据汇总。包含药物暴露、AE、实验室数据、生命体征和ECOG表现状态的安全性观察和测量将进行汇总并在表格和列表中呈现。

[0373] 中期分析:中期分析将在前50名患者已经在28周时完成肿瘤评估或已经较早退出研究后进行。ORR和相关的95%置信区间将进行汇总。由于这个中期分析的主要目的是对ORR进行点估计并表征点估计的精度,因此没有与这个中期分析相关的假设测试。因此,I型错误调整不适用于这个计划的中期分析。对于其它功效端点,还将呈现双侧95%置信区间。

[0374] 本研究中或另外的研究中可以包含对REGN1979进行的另外的功效研究,包含(a)以三线或以上(3L+)疗法的患有滤泡性淋巴瘤(1-3a级)的患者、(b)以二线或以上(2L+)疗法的适合进行全剂量化疗的患有滤泡性淋巴瘤(1-3a级)的患者、(c)以2L+疗法的不适合进行全剂量化疗的患有滤泡性淋巴瘤(1-3a级)的患者、(d)先前未经治疗且适合进行全剂量化疗的患有滤泡性淋巴瘤(1-3a级)的患者、(e)先前未经治疗且不适合进行全剂量化疗的患有滤泡性淋巴瘤(1-3a级)的患者、(f)以一线(1L)疗法对标准护理的适合进行全剂量化疗的患有滤泡性淋巴瘤(1-3a级)的患者、(g)以1L疗法对标准护理的不适合进行全剂量化疗的患有滤泡性淋巴瘤(1-3a级)的患者、(h)以2L+疗法对标准护理的适合进行全剂量化疗的患有滤泡性淋巴瘤(1-3a级)的患者、(i)以2L+疗法对标准护理的不适合进行全剂量化疗的患有滤泡性淋巴瘤(1-3a级)的患者和/或(j)与标准护理组合的患有滤泡性淋巴瘤的患者。

[0375] 本研究中或另外的研究中可以包含对REGN1979进行的另外的功效研究,包含(a)患有从头开始或转化为3L+疗法的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的患者;(b)患有CAR-T疗法失败后的DLBCL的患者;(c)以2L+疗法的有资格进行自体HSCT(造血干细胞移植)的患有DLBCL的患者;(d)以2L+疗法的无资格进行HSCT的患有DLBCL的患者;(e)先前未经治疗、分子预后因子(非生发中心B、双重命中或三重命中)较差且适合进行全剂量化疗的患有DLBCL的患者;(f)先前未经治疗的DLBCL患者、分子预后因子(非生发中心B、双重命中或三重命中)较差且不适合进行全剂量化疗的患有DLBCL的患者;(g)初次接受

CAR-T的患有DLBCL的患者；(h) 最大每周剂量为320mg的患有DLBCL的患者；(i) 与标准护理组合的患有DLBCL的患者；(j) 以1L疗法对标准护理的进行全剂量化学免疫疗法的患有DLBCL的患者；(k) 以1L疗法对标准护理的不适合进行全剂量化学免疫疗法的患有DLBCL的患者；(l) 以2L+疗法对标准护理的有资格进行自体HSCT的患有DLBCL的患者和/或 (m) 以2L+疗法对标准护理的无资格进行自体HSCT的患有DLBCL的患者。

[0376] 本研究中或另外的研究中可以包含对REGN1979进行的另外的功效研究, 包含 (a) 以2L+疗法的患有BTK抑制剂失败后的套细胞淋巴瘤 (MCL) 的患者、(b) 以2L+疗法的患有边缘区淋巴瘤 (MZL) 的患者和/或 (c) 以2L+疗法的患有成淋巴细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤或其它B-NHL亚型的患者。

[0377] 本研究中或另外的研究中可以包含对REGN1979进行的另外的功效研究, 包含 (a) 已经在第一剂量的REGN1979前一天接受单剂量的利妥昔单抗的患有CD20+B细胞恶性肿瘤的患者。仅在这个利妥昔单抗引入群组 and 扩增中, 在第一剂量的REGN1979前一天[即, 在研究日(-1)]将施用单剂量的利妥昔单抗 ($375\text{mg}/\text{m}^2$)。REGN1979将开始于第1周第1天, 并且REGN1979的治疗期将为9个月。患者将用多达24个剂量的REGN1979进行治疗: 在4周诱导期间的4个每周剂量, 然后另外的8个每周剂量, 并且在6个月的维持期期间Q2W施用12个剂量。在这个利妥昔单抗引入群组的第一部分中, REGN1979将使用80mg的递升剂量来施用。一旦鉴定出最佳剂量方案, 就将以最佳剂量方案对递升剂量为320mg REGN1979的有6名患者的另外的剂量组进行评价。还可以对REGN1979的递升剂量介于80mg与320mg之间的剂量组进行评价。随后, 将用最佳剂量方案和最佳剂量对另外的24名患者进行评价; 连同利妥昔单抗引入组中以最佳剂量治疗的6名患者, 总共将对30名患者进行安全性和耐受性审核。

[0378] 在具有标准护理的任何组合研究中, 组合可以包含REGN1979加CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和强的松)、ICE (异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷)、Gem-Ox (吉西他滨和奥沙利铂)、来那度胺或来那度胺加利妥昔单抗。

[0379] 本发明不被在本文所描述的具体实施例限于一定的范围。事实上, 除了本文所描述的那些之外, 本发明的各种修改对于本领域技术人员来说将从前面的描述中变得显而易见。此类修改旨在落入所附权利要求书的范围内。

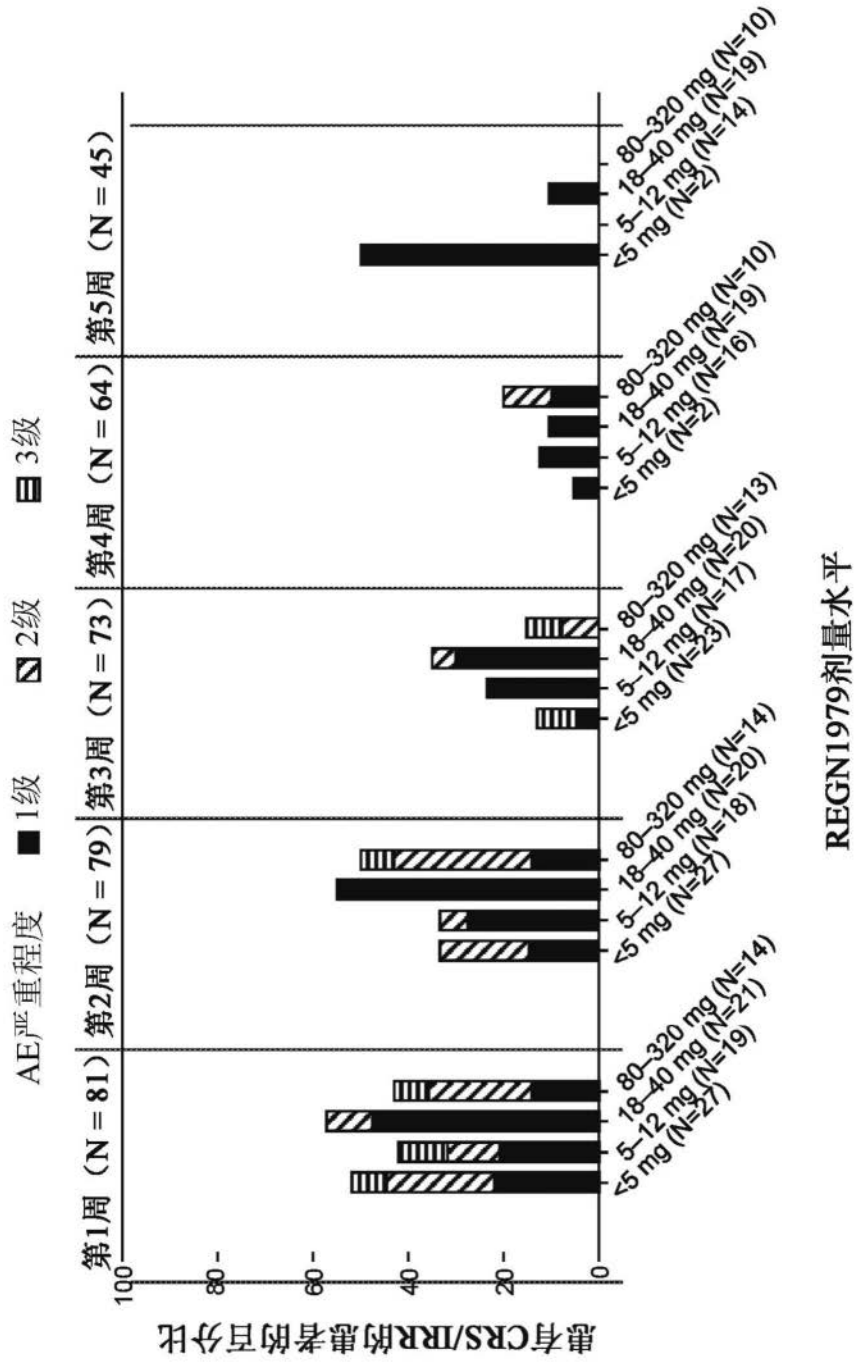


图1