(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119546641 A
(43)申请公布日 2025.02.28

(21)申请号 202380053369.6
(22)申请日 2023.07.17
(30)优先权数据
63/368,825 2022.07.19 US
63/384,051 2022.11.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2023/057257 2023.07.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/018350 EN 2024.01.25
(71)申请人 诺华股份有限公司
地址 瑞士
(72)发明人 V·贝兹利亚克 T·劳尼切克
E·马图拉诺 M·斯坦科维奇
P·厄本
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 胡志君 黄革生
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
A61P 7/04(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)

权利要求书6页 说明书22页
序列表（电子公布） 附图5页

(54)发明名称

用BAFF或BAFF受体抑制性抗体的AIHA的治疗

(57)摘要

本披露涉及抑制BAFF途径的分子,特别是抗体或其结合片段,特别是抗BAFF-R抗体,例如伊利尤单抗,用于在治疗自身免疫性溶血性贫血(AIHA),特别是温型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)中使用。

CN 119546641 A

1.一种抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,用于在治疗受试者的温型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)中使用。

2.如权利要求1所述的抗体或其结合片段,所述抗体或其结合片段是抗BAFF抗体或其结合片段。

3.如权利要求1或2所述的抗体或其结合片段,所述抗体或其结合片段是抗BAFF-R抗体或其结合片段。

4.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述wAIHA是原发性wAIHA。

5.如权利要求1-3中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述wAIHA是继发性wAIHA。

6.如权利要求1-5中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述wAIHA是原发性或继发性wAIHA并且所述受试者对至少一条治疗线响应不足或在至少一条治疗线后复发,包括类固醇耐药、依赖或不耐受的患者。

7.如权利要求3-6中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含分别具有SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,以及分别具有SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

8.如权利要求3-7中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链。

9.如权利要求3-8中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段是伊利尤单抗或其结合片段。

10.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段是无岩藻糖基化的。

11.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,所述抗体或其结合片段是贝利木单抗。

12.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段将以约1至约27mg/kg的剂量施用给有需要的受试者。

13.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段将以约1mg/kg至约10mg/kg的剂量施用给有需要的受试者。

14.如权利要求12或13所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述抗体是抗BAFF-R抗体。

15.如权利要求12至14中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述抗体是伊利尤单抗。

16.如权利要求14或15所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段将以约3mg/kg的剂量施用给有需要的受试者。

17.如权利要求14或15所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段将以约9mg/kg的剂量施用给有需要的受试者。

18.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中将所述抗体或其结合片段静脉内(i.v.)施用给有需要的受试者。

19.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段将每4周(每月,+/-3天)一次施用给有需要的受试者。

20.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述抗体是伊利尤单抗,其中伊利尤单抗将每4周(每月,+/-3天)一次以3mg/kg的剂量静脉内施用给有需要的受试者。

21.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抗体或其结合片段,其中所述抗体是伊利尤单抗,其中伊利尤单抗将每4周(每月,+/-3天)一次以9mg/kg的剂量静脉内施用给有需要的受试者。

22.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述受试者实现完全响应。

23.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述受试者实现持久响应。

24.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段将施用不超过6剂或不超过4剂。

25.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段将施用至少4剂。

26.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段将施用总共约8剂、约6剂或约4剂。

27.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述抗体是伊利尤单抗,其中伊利尤单抗将施用总共4剂。

28.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段分别将在第1天第一剂量施用后长达约12个月、长达约9个月、长达约6个月、长达约4个月、长达约3个月的时间段内施用。

29.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述受试者的血红蛋白血液浓度在施用所述抗体或其结合片段后达到约10g/dL或更高,其中优选地所述抗体或其结合片段为伊利尤单抗。

30.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述受试者的血红蛋白血液浓度在施用所述抗BAFF-R抗体或其结合片段后比基线增加了约2g/dL或更高,其中优选地所述抗体或其结合片段为伊利尤单抗。

31.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述受试者的血红蛋白血液浓度在施用所述抗BAFF-R抗体或其结合片段后达到约10g/dL或更高且比基线增加了2g/dL或更高,其中优选地所述抗体或其结合片段为伊利尤单抗。

32.如权利要求29至31中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述血红蛋白血液浓度的增加发生在第3剂施用之后。

33.如权利要求29至32中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述血红蛋白血液浓度的增加维持至少连续3周,优选至少连续8周。

34.如权利要求29至33中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述血红蛋白血液浓度的增加在约第9周至约第25周之间维持至少连续3周,优选至少连续8周。

35.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中将所述抗体或其结合片段作为单一疗法施用。

36.如权利要求1-34中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段将与一种或多种另外的药剂组合施用。

37.如权利要求36所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述一种或多种另外的药剂是支持性护理,其中优选所述支持性护理选自由皮质类固醇,特别是泼尼松或泼尼松龙或等效物,丹那唑和促红细胞生成素(例如促红细胞生成素α、β或δ)组成的组。

38.如权利要求36或37所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述一种或多种另外的药剂是皮质类固醇,特别是当逐渐减少皮质类固醇时施用抑制BAFF途径的所述抗体或其结合片段。

39.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述受试者在至少一条先前治疗线中失败。

40.如权利要求39所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述先前治疗线是相同或不同的wAIHA治疗。

41.如权利要求40所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述不同治疗包括用皮质类固醇,例如泼尼松龙、泼尼松或其等效物治疗,或用B细胞耗竭剂,例如利妥昔单抗治疗。

42.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述受试者的血红蛋白血液浓度为约10g/dL或更低、约9g/dL或更低、约8g/dL或更低、约7g/dL或更低、约6g/dL或更低或约5g/dL或更低。

43.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述治疗在4剂、6剂、8剂、9剂或12剂后停止。

44.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述治疗在实现完全响应后停止。

45.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述治疗在实现持久响应后停止。

46.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述受试者实现无治疗缓解(TFR)。

47.如权利要求46所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述TFR的时间段为约5年、4年、3年、2年、18个月、16个月、14个月、12个月、9个月、6个月或3个月。

48.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述受试者在TFR后复发,其中优选地抑制BAFF途径的所述抗体或其结合片段是伊利尤单抗;并且其中优选地所述受试者在TFR之前施用伊利尤单抗。

49.如前述权利要求中任一项所述用于使用的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段,其中所述受试者为12至17岁的青少年。

50.抑制BAFF途径的抗体或其结合片段在制备用于治疗温型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)的药品中的用途。

51.一种治疗受试者,特别是有需要的受试者的温型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)的

方法,所述方法包括施用典型地治疗有效量的抑制BAFF途径的抗体或其结合片段。

52.如权利要求51所述的方法,其中所述抗体或其结合片段是抗BAFF抗体或其结合片段。

53.如权利要求51所述的方法,其中所述抗体或其结合片段是抗BAFF-R抗体或其结合片段。

54.如权利要求51-53中任一项所述的方法,其中所述wAIHA是原发性wAIHA。

55.如权利要求51-53中任一项所述的方法,其中所述wAIHA是继发性wAIHA。

56.如权利要求51-55中任一项所述的方法,其中所述wAIHA是原发性或继发性wAIHA,并且其中所述受试者对至少一条治疗线响应不足或在至少一条治疗线后复发,包括类固醇耐药、依赖或不耐受的患者。

57.如权利要求53-56中任一项所述的方法,其中所述抗体或其结合片段包含分别具有SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,以及分别具有SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

58.如权利要求53-57中任一项所述的方法,其中所述抗BAFF-R抗体包含分别具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链。

59.如权利要求53-58中任一项所述的方法,其中所述抗BAFF-R抗体或其结合片段是伊利尤单抗或其结合片段。

60.如权利要求53-59中任一项所述的方法,其中所述抗体或其片段是无岩藻糖基化抗体。

61.如权利要求52、54-58或权利要求60中任一项所述的方法,其中所述抗体或其片段是贝利木单抗。

62.如权利要求51至61中任一项所述的方法,其中将所述抗体或其结合片段以约1至约27mg/kg的剂量施用给有需要的受试者。

63.如权利要求51至62中任一项所述的方法,其中将所述抗体或其结合片段以约1mg/kg至约10mg/kg的剂量施用给有需要的受试者。

64.如权利要求62或63所述的方法,其中所述抗体或其结合片段是抗BAFF-R抗体。

65.如权利要求62至64中任一项所述的方法,其中所述抗体是伊利尤单抗或其结合片段。

66.如权利要求64或65所述的方法,其中将所述抗体或其结合片段以约3mg/kg的剂量施用给有需要的受试者。

67.如权利要求64或65所述的方法,其中将所述抗体或其结合片段以约9mg/kg的剂量施用给有需要的受试者。

68.如权利要求51至67中任一项所述的方法,其中将所述抗体或其结合片段静脉内(i.v.)施用给有需要的受试者。

69.如权利要求51至68中任一项所述的方法,其中将所述抗体或其结合片段每4周(每月,+/-3天)一次施用给有需要的受试者。

70.如权利要求51至69中任一项所述的方法,其中所述抗体是伊利尤单抗,其中将伊利尤单抗每4周(每月,+/-3天)一次以3mg/kg的剂量静脉内施用给有需要的受试者。

71.如权利要求51至69中任一项所述的方法,其中所述抗体是伊利尤单抗,其中将伊利尤单抗每4周(每月,+/-3天)一次以9mg/kg的剂量静脉内施用给有需要的受试者。

72.如权利要求51至71中任一项所述的方法,其中所述受试者实现完全响应。

73.如权利要求51至72中任一项所述的方法,其中所述受试者实现持久响应。

74.如权利要求51至73中任一项所述的方法,其中将所述抗体或其结合片段施用不超过6剂或不超过4剂。

75.如权利要求51至74中任一项所述的方法,其中将所述抗体或其结合片段施用至少4剂。

76.如权利要求51至75中任一项所述的方法,其中将所述抗体或其结合片段施用总共约8剂、约6剂或约4剂。

77.如权利要求51至76中任一项所述的方法,其中所述抗体是伊利尤单抗,其中将伊利尤单抗施用总共4剂。

78.如权利要求51至77中任一项所述的方法,其中将所述抗体或其结合片段分别在第1天第一剂量施用后长达约12个月、长达约9个月、长达约6个月、长达约4个月、长达约3个月的时间段内施用。

79.如权利要求51至78中任一项所述的方法,其中所述受试者的血红蛋白血液浓度在施用所述抗体或其结合片段后达到约10g/dL或更高。

80.如权利要求51至79中任一项所述的方法,其中所述受试者的血红蛋白血液浓度在施用所述抗BAFF-R抗体或其结合片段后比基线增加了约2g/dL或更高。

81.如权利要求51至80中任一项所述的方法,其中所述受试者的血红蛋白血液浓度在施用所述抗BAFF-R抗体或其结合片段后达到约10g/dL或更高且比基线增加了2g/dL或更高。

82.如权利要求79至81中任一项所述的方法,其中所述血红蛋白血液浓度的增加发生在第3剂施用之后。

83.如权利要求79至82中任一项所述的方法,其中所述血红蛋白血液浓度的增加维持至少3周,优选至少连续8周。

84.如权利要求79至83中任一项所述的方法,其中所述血红蛋白血液浓度的增加在约第9周至约第25周之间维持至少连续3周,优选至少连续8周。

85.如权利要求51至84中任一项所述的方法,其中将所述抗体或其结合片段作为单一疗法施用。

86.如权利要求51-84中任一项所述的方法,其中将所述抗体或其结合片段与一种或多种另外的药剂组合施用。

87.如权利要求86所述的方法,其中所述一种或多种另外的药剂是支持性护理,其中优选所述支持性护理选自由皮质类固醇,特别是泼尼松或泼尼松龙或等效物,丹那唑和促红细胞生成素(例如促红细胞生成素α、β或δ)组成的组。

88.如权利要求86或87所述的方法,其中所述一种或多种另外的药剂是皮质类固醇,特别是当逐渐减少皮质类固醇时施用抑制BAFF途径的所述抗体或其结合片段。

89.如权利要求51至88中任一项所述的方法,其中所述受试者在至少一条先前治疗线中失败。

90.如权利要求89所述的方法,其中所述先前治疗线是相同或不同的wAIHA治疗。

91.如权利要求90所述的方法,其中所述不同治疗包括用皮质类固醇,例如泼尼松龙、泼尼松或其等效物治疗,或用B细胞耗竭剂,例如利妥昔单抗治疗。

92.如权利要求51至91中任一项所述的方法,其中所述受试者的血红蛋白血液浓度为约10g/dL或更低、约9g/dL或更低、约8g/dL或更低、约7g/dL或更低、约6g/dL或更低或约5g/dL或更低。

93.如权利要求51至92中任一项所述的方法,其中所述治疗在4剂、6剂、8剂、9剂、12剂后停止。

94.如权利要求51至93中任一项所述的方法,其中所述治疗在实现完全响应后停止。

95.如权利要求51至94中任一项所述的方法,其中所述治疗在实现持久响应后停止。

96.如权利要求51至95中任一项所述的方法,其中所述受试者实现无治疗缓解(TFR)。

97.如权利要求96所述的方法,其中所述TFR持续约5年、4年、3年、2年、18个月、16个月、14个月、12个月、9个月、6个月或3个月的时间段。

98.如权利要求51至97中任一项所述的方法,其中所述受试者在TFR后复发。

用BAFF或BAFF受体抑制性抗体的AIHA的治疗

技术领域

[0001] 本发明涉及抑制BAFF途径的分子,其用于治疗自身免疫性溶血性贫血(AIHA),特别是温型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)。本发明涉及治疗AIHA的方法,特别是治疗温型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)的方法,方法包括向有需要的受试者通常以治疗有效量施用抑制BAFF途径的分子。优选地,所述分子是与BAFF结合或与BAFF-R结合的抗体或其结合片段,特别是伊利尤单抗(ianalumab)。

[0002] 序列表

[0003] 本申请含有已经以ASCII格式电子递交的序列表,并且将该序列表通过引用以其全文特此并入。

背景技术

[0004] 溶血性贫血是一种基于溶血的贫血,通过针对红细胞的自身抗体对红细胞(RBC)进行不规则破坏。该疾病可能是原发性或继发性的(药物诱导的,或与淋巴组织增生性疾病、自身免疫疾病或感染性疾病、免疫缺陷、实体瘤或移植相关)。

[0005] 自身免疫性溶血性贫血(AIHA)是一组以自身抗体引发的RBC破坏为特征的异质性障碍。AIHA可以根据自身抗体的性质进行分类(参见Berentsen S.,Seminars in Hematology[血液学论文集]55(2018),141-149)。

[0006] (AIHA)可以在两种基本变体中发现:血清学上,病例通常被分类为温抗体-(wAIHA)或冷抗体介导的AIHA(cAIHA)。自身免疫性溶血过程的第一步是抗原-抗体反应,导致自身抗体沉积在红细胞表面,伴有或不伴有补体固定。

[0007] 在cAIHA的变体冷凝集素病(CAD)中,其发病机制已被证明完全依赖于经典补体途径(Berentsen 2018)。RBC表面的抗原结合IgM(冷凝集素)结合C1q并诱导经典补体途径。顺序反应导致C3b的形成。升温到37℃后,IgM从细胞中分离,使凝集的RBC分离。但是,C3b仍然结合。C3b包被的RBC被单核吞噬系统隔离,主要在肝脏中。在存活的RBC上,C3b被裂解,留下大量的C3d分子。在某些情况下,补体激活在C3b步骤之后进行,C5裂解,导致末端途径激活和血管内溶血。在CAD中,自身抗体主要是单克隆的,超过90%为IgMK类。

[0008] wAIHA占AIHA患者的48%-70%。wAIHA的特征是主要多克隆免疫球蛋白(主要是IgG)与RBC抗原(Rh蛋白或糖蛋白A-D)的结合。这种结合被称为“温型”,因为它发生在大多数温度下,但在37℃下最大。这些RBC抗原的密度通常不足以固定补体,但在某些情况下补体也会连接在RBC上。然后,调理的RBC被修饰(成为球形红细胞),并最终被淋巴器官和脾脏中巨噬细胞/活化淋巴细胞上的Fcγ RIII或C3b受体清除(血管外溶血)(Jager等人2020,Blood Rev[血液评论])。

[0009] 据报道,与继发性wAIHA相比,原发性wAIHA的频率略低,假设所有wAIHA的35%-50%是原发性(Lechner和Jäger 2010,Blood[血液]第1831-8页)。原发性wAIHA是儿童中最常见的类型。对于原发性wAIHA,药物治疗的主要适应症是症状性贫血。在轻度和部分补偿性溶血性贫血(例如,血红蛋白(Hb)水平>10g/dL)的患者中,在权衡其潜在负担和益处后,

通常在不进行治疗的情况下对患者进行监测,即“观察和等待”策略。自发缓解非常罕见,大多数患者需要治疗,因为疾病通常是急性和严重的,然而,许多接受治疗的患者没有实现或维持完全缓解。

[0010] wAIHA也可以继发于基础疾病,或者它可以由各种药物以及器官移植引起(Kalfa2016)。在成人中,与wAIHA相关的最常见基础疾病是淋巴组织增生性恶性肿瘤,例如慢性淋巴细胞白血病(CLL)和结缔组织疾病,尤其是SLE。在儿童中,继发性wAIHA最常报告的原因是Evans综合征(ES)、自身免疫性疾病和感染。继发性wAIHA的管理取决于基础病因。虽然与自身免疫性疾病如SLE或ES相关的继发性wAIHA使用类似的方法进行管理,即使用类固醇和免疫抑制剂,但与淋巴组织增生性疾病、免疫缺陷和其他病症相关的继发性wAIHA应根据年龄和基础疾病按照当前指南进行靶向治疗。

[0011] 迄今为止,还没有批准的治疗AIHA特别是wAIHA的疗法。

附图说明

[0012] 图1:从数据驱动的PK/PD模型中获得伊利尤单抗PK(上小图)和B细胞计数(中小图)的模拟,从假设驱动的组织RO模型中获得下小图的模拟。阴影区域是90%预测区间(第5至第95百分位数),粗线是预测中位数。上小图中的黑色虚线表示如研究CVAY736A2201中在原发性干燥综合征患者中确定的300mg q4w sc的谷浓度1.8μg/mL。灰色虚线表示0.025μg/mL的LLOQ、10个细胞/μL的B细胞耗竭阈值和90%组织受体占有率(RO)。

[0013] 图2:参与原发性干燥综合征试验的患者在第12周和第24周从基线的自身抗体减少(表示为相对于基线的几何平均比率):SSAro52(图2A)、SSAro60(图2B)和SSB自身抗体(图2C)。

[0014] 图3:参与系统性红斑狼疮(SLE)试验的患者在第12周和第24周从基线的自身抗体减少(表示为相对于基线的几何平均比率):C1q(图3A)和抗dSDNA(图3B)。

具体实施方式

[0015] 在没有批准的AIHA(例如wAIHA)疗法的情况下,现有的治疗选择是有限的。可用的疗法大多是症状性的,疗效有限,治疗停止后响应通常不持久/持续,并且可能与显著的副作用以及对生活质量的负面影响有关。这突出了对AIHA(例如wAIHA)新疗法的需求,其可以诱导持久响应或完全响应,允许停止治疗,并且患者的血红蛋白水平保持在正常范围内或至少高于10g/dL(无治疗缓解[TFR])。

[0016] 现已发现,抑制BAFF途径可导致AIHA(例如wAIHA)的治疗。因此在一方面,本发明提供了抑制BAFF途径的分子,用于治疗人类自身免疫性溶血性贫血,例如wAIHA。

[0017] 分子为小化学分子或大生物分子,如抗体或其结合片段。分子也可以是干扰BAFF途径蛋白表达的RNA分子。此外,分子可以是肽,例如BAFF拮抗剂,例如与BAFF-R结合但不激活BAFF-R的BAFF类似物。

[0018] 在一个实施例中,分子是BAFF抑制剂。通常,BAFF抑制剂与BAFF结合并阻止BAFF与其受体BAFF-R结合。替代地或额外地,BAFF抑制剂与BAFF结合并加速BAFF从血流中清除。

[0019] 在一个实施例中,分子是BAFF-R抑制剂。通常,BAFF-R抑制剂与BAFF-R结合并阻止BAFF-R与BAFF结合。替代地,BAFF-R抑制剂与BAFF-R结合,虽然不阻止BAFF-R与BAFF结合,

但会改变BAFF-R的构象,从而阻止或减少由BAFF结合触发的BAFF-R激活(变构抑制)。

[0020] 在一个实施例中,分子是抗体或其结合片段。

[0021] 在一个实施例中,抗体或其结合片段是BAFF抑制剂,其也称为抗BAFF抗体或其结合片段。在一个实施例中,抗BAFF抗体或其结合片段是贝利木单抗(belimumab)或其结合片段。在一个实施例中,抗BAFF抗体或其结合片段是替布利珠单抗或其结合片段。

[0022] 在一个实施例中,抗体或其结合片段包含分别具有SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,以及分别具有SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:16的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0023] 在一个实施例中,抗体或其结合片段包含分别具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链。

[0024] 在一个实施例中,抗体或其结合片段是BAFF-R抑制剂,其也称为抗BAFF-R抗体或其结合片段。在一个实施例中,抗BAFF-R抗体或其结合片段是伊利尤单抗或其结合片段。

[0025] B细胞在自身免疫性疾病的发病机制中起重要作用。使用抗CD20单克隆抗体利妥昔单抗耗竭B细胞是治疗自身免疫性疾病(包括wAIHA)的既定方法。然而,利妥昔单抗的使用与一些限制有关,包括B细胞耗竭不足,尤其是在组织中,以及在自身免疫性疾病难治性和慢性中起关键作用的利妥昔单抗耐受性B细胞的持久性(Mahévas等人2015,J Autoimmun[自身免疫杂志]第22-30页,Crickx等人2021,Sci Transl Med.[科学转化医学])。

[0026] 最近的研究表明,BAFF-R信号传导途径参与B细胞效应物功能的激活,例如抗体产生、同种型类别转换、B细胞增殖、成熟和存活(Mackay和Schneider 2009,Nat Rev Immunol[自然免疫学评论]第491-502页)。BAFF过表达导致B细胞免疫耐受的破坏,从而导致自身免疫性疾病(Mackay和Browning 2002,Nat Rev Immunol[自然免疫学评论]第465-75页)。在各种自身免疫性疾病中发现可溶性BAFF(B细胞激活因子)浓度增加,包括干燥综合征(SS)和寻常型天疱疮(PV)。在低血红蛋白(<8g/dL)和高乳酸脱氢酶活性的wAIHA患者中检测到血清BAFF水平升高(Xu等人2015,Int J Hematol[国际血液学杂志]第394-400页)。

[0027] 用单克隆抗体贝利木单抗(BENLYSTA®美国处方信息)已经成功地证明了靶向自体免疫性疾病如系统性红斑狼疮(SLE)和狼疮肾炎(LN)中的BAFF途径以改善临床结果。最近的一项临床研究(Mahevas等人,Haematologica[血液学]2020第2449-2457页)在15名患有持续性或难治性ITP(一种与wAIHA病理生理学相关的自身免疫性疾病)的患者中测试了抗BAFF抗体贝利木单抗(5剂10mg/kg i.V.,持续长达12周)与利妥昔单抗(2剂1000mg i.V.,持续长达2周)。80%患者对这种组合有响应,并保持了12个月的响应。

[0028] 还表明,由于使用无岩藻糖基化抗体,增强的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)可以改善自身免疫性疾病如狼疮肾炎(LN)的临床结果(Furie等人2021,Ann Rheum Dis[风湿病年鉴])。

[0029] 伊利尤单抗是针对BAFF-R的糖工程化(无岩藻糖基化)全人IgG1单克隆抗体,参见例如WHO Drug Information[WHO药物信息],第34卷,第2期,第426-7页,2020,“建议INN:列表123,根据“第280-281页ianalumabum”。该抗体可以优选在缺乏岩藻糖基转移酶的宿主细胞中表达,例如在具有失活FUT8基因(例如$FUT8^{-/-}$)的哺乳动物细胞系中表达,以提供功能性非岩藻糖基化抗体。

[0030] 伊利尤单抗在B细胞表面表达,从而靶向B细胞及其功能具有两种主要作用模式:

[0031] 1.通过由于其岩藻糖缺陷的Fc区增强的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)直接裂解和耗竭表达BAFF-R的B细胞;以及

[0032] 2.BAFF受体阻断,中断BAFF介导的B细胞激活、成熟、增殖和存活的信号传导。

[0033] 在临床前研究中,伊利尤单抗显著增强了针对B细胞的ADCC和NK细胞的细胞因子产生,并且与批准的抗CD20抗体(包括利妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗和奥法木单抗)相比,在耗竭B细胞方面更有效(McWilliams等人2019)。

[0034] 伊利尤单抗的抗原特异性是针对BAFF受体BAFF-R(Syn:BR3),其在未成熟和成熟B细胞表面表达直至淋巴母细胞阶段。因此,表达CD20但不表达BAFF-R的祖B细胞和前B细胞预计不会受到伊利尤单抗的影响。因此,与现有的耗竭B细胞的抗CD20抗体疗法相比,伊利尤单抗靶向更窄谱的分化程度更高的B细胞。

[0035] 到目前为止,伊利尤单抗已经在自身免疫性疾病和血液系统恶性肿瘤的多种适应症中进行了研究。来自正在进行和已完成的研究的数据显示,使用伊利尤单抗治疗通常是安全且耐受性良好的。其中,伊利尤单抗在一项II期研究中证明了对原发性干燥综合征(pSS)的疗效(BowmanSJ,等人(2021))。

[0036] 通过其双重作用机制,伊利尤单抗有望通过有效的B细胞耗竭(ADCC)结合BAFF-R阻断克服目前可用的B细胞耗竭疗法(如利妥昔单抗)的上述限制,从而阻止BAFF驱动的致病性反弹和耐药机制,并因此为治疗AIHA,特别是wAIHA提供基础。更一般地说,用靶向1)BAFF受体途径以及2)B细胞耗竭的双重作用方法的有希望的治疗可以解决AIHA中未满足的医疗需求,特别是wAIHA,在CD20阴性B细胞的情况下也是如此。

[0037] 因此,抑制BAFF的分子,如抗BAFF和抗BAFF-R抗体(抗BAFF受体抗体),特别是伊利尤单抗,在血液系统自身免疫性疾病(包括AIHA特别是wAIHA)中的发展是由以下一种、一种以上或全部支持:

[0038] B细胞耗竭是治疗AIHA(例如wAIHA)的既定治疗措施;

[0039] BAFF-R途径抑制已被证明在非血液系统自身免疫性疾病中是有效和安全的(SLE和LN中的BENLYSTA®);

[0040] BAFF阻断结合B细胞耗竭已被证明在ITP中是有效和安全的,ITP是与wAIHA属于同一血液系统自身免疫性疾病家族的病症(Mahévas等人2021);

[0041] 伊利尤单抗的临床研究已证明其在其他自身免疫性疾病(例如,RA、pSS)中的疗效;

[0042] 根据480名在几种自身免疫性疾病中暴露于伊利尤单抗的患者的数据,伊利尤单抗显示出有利的获益风险概况。

[0043] 在AIHA特别是wAIHA的情况下使用抗BAFF-R抗体允许短期治疗,特别是与用于治疗干燥病等的治疗期限相比。此外,虽然对于迄今为止已知的其他抗B细胞治疗,例如利妥昔单抗,会产生耐药性(这似乎至少部分与BAFF的过度补偿生物合成有关),但抗BAFF-R抗体的双重作用机制应为这种耐药性的产生提供障碍。在目前治疗中使用的BAFF-R阻断抗体可能不会发现这种耐药性。此外,抑制BAFF-R而不是BAFF配体的优点可能是BAFF与BAFF-R以外的其他可能的BAFF结合位点(如TNFRSF13B/TACI、TNFRSF13、TNFRSF13C或TNFRSF17/BCMA)的相互作用可能较少或不受影响,因此基于抑制此类其他结合位点的副作用减少或消除。

[0044] 在一个实施例中,本发明分别涉及抗BAFF抗体,例如贝利木单抗,或抗BAFF-R抗体,例如伊利尤单抗,或其结合片段,特别是伊利尤单抗,用于治疗原发性wAIHA或继发性wAIHA。在一个实施例中,继发性wAIHA不是由于淋巴组织增生性疾病(例如CLL)、免疫缺陷或其他需要靶向治疗或免疫抑制剂治疗的免疫疾病。

[0045] 原发性和几种继发性wAIHA的发病机制和临床表现相似,并且与B细胞免疫耐受的破坏有关。因此,预期这些患者将收益于本发明。

[0046] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIHA)的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含分别具有SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3,以及分别具有SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0047] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIHA)的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含分别具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH和具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL。

[0048] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIHA)的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区。

[0049] 选择剂量、方案、施用途径和治疗持续时间的目的是:1)实现B细胞的快速、深刻和一致的耗竭,2)完全抑制血液和组织中的BAFF-R途径,以及3)在有限的治疗持续时间内,诱导治疗期结束后维持的快速和持久的响应,允许患者在足够的血红蛋白水平下停止治疗。

[0050] 因此,在一个实施例中,本发明分别涉及抗BAFF抗体,例如贝利木单抗,或抗BAFF-R抗体,例如伊利尤单抗,或其结合片段,特别是伊利尤单抗,其中所述抗体或其结合片段将以约1至30mg/kg范围内的剂量施用,特别是约1至27mg/kg,更特别地在约1至10mg/kg范围内的剂量施用。

[0051] 在一个实施例中,本发明分别涉及抗BAFF抗体,例如贝利木单抗,或抗BAFF-R抗体,例如伊利尤单抗,或其结合片段,特别是伊利尤单抗,每2、3、4、6或8周,特别是每4周(+/-3天)一次施用给有需要的受试者。

[0052] 在一个实施例中,施用通过静脉途径或皮下途径,特别是通过静脉途径。

[0053] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIHA)的抗BAFF-R抗体或其结合片段,其中所述抗BAFF-R抗体或其结合片段(例如伊利尤单抗)将以约1至10mg/kg、约3mg/kg至9mg/kg、约3mg/kg或约9mg/kg的剂量施用。在一个实施例中,抗BAFF-R抗体或其结合片段(例如伊利尤单抗)将每4周(+/-3天)一次施用给有需要的受试者。在一个实施例中,伊利尤单抗将以3mg/kg的剂量每四周(+/-3天)一次施用。在一个实施例中,伊利尤单抗将以9mg/kg的剂量每四周(+/-3天)一次施用。在一个实施例中,施用通过静脉途径或皮下途径,特别是通过静脉途径。

[0054] 在一个实施例中,本发明分别涉及抗BAFF抗体,例如贝利木单抗,或抗BAFF-R抗体,例如伊利尤单抗,或其结合片段,特别是伊利尤单抗,其中所述抗体或其结合片段将施用不超过12剂、不超过9剂、不超过6剂、不超过4剂。在一个实施例中,所述抗体或其结合片段将施用至少3剂或至少4剂。在一个实施例中,所述抗体或其结合片段将施用4至9剂、4至8剂或4至6剂。

[0055] 在一个实施例中,抗BAFF-R抗体或其结合片段,例如伊利尤单抗,用于治疗AIHA,例如wAIHA,其中所述抗体或其结合片段将共施用8剂、6剂或4剂,特别是共4剂。在一个实施例中,其中剂量连续施用,通常每四周(每月)。

[0056] 在一个实施例中,本发明涉及抗BAFF-R抗体或其结合片段,例如伊利尤单抗,用于治疗AIHA(例如wAIHA),其中所述抗BAFF-R抗体或其结合片段将分别在第1天第一剂量施用后长达约12个月、约9个月、约6个月或约5个月的时间段内施用;或者其中所述抗BAFF-R抗体或其结合片段将分别在第1天第一剂量施用后长达约4个月,优选约3个月的时间段内施用;或者其中所述抗BAFF-R抗体或其结合片段将分别在第1天第一剂量施用后长达20周(+/-3天)的时间段内施用;或者其中所述抗BAFF-R抗体或其结合片段将在第1天第一剂量施用后长达16周(+/-3天)的时间段内施用;或者其中所述抗BAFF-R抗体或其结合片段将在第1天第一剂量施用后长达12周(+/-3天)的时间段内施用。

[0057] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIAH)的伊利尤单抗,或涉及治疗AIHA(例如wAIHA)的方法,其包括在有需要的受试者中施用通常为治疗有效量的伊利尤单抗,其中所述受试者实现完全响应(CR),通常在第2剂之后或更可能在第3剂之后或在第4剂之后。CR通过以下任一种、任两种或所有效应来判断:

[0058] (1)血红蛋白正常化(Hb水平≥约11g/dL(女性)或≥约12g/dL(男性));

[0059] (2)无溶血证据(间接胆红素、LDH、触珠蛋白和/或网织红细胞水平正常);

[0060] (3)无红细胞输血。

[0061] 在一个实施例中,完全响应是指血红蛋白的正常化(Hb水平≥11g/dL(女性)或≥12g/dL(男性))。在一个实施例中,通过实现上述所有效应来判断CR。

[0062] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIAH)的伊利尤单抗,或涉及治疗AIHA(例如wAIHA)的方法,其包括在有需要的受试者中施用通常为治疗有效量的伊利尤单抗,其中所述受试者实现持久响应,通常在第2剂之后或更可能在第3剂之后或更可能在第4剂之后,优选每月剂量,优选剂量范围为3mg/Kg至9mg/Kg。此处使用的术语“持久响应”通过以下一种或两种效应(二元效应)来判断,并且效应持续至少3、4、5、6、7周:

[0063] (1)受试者的血红蛋白血液浓度已达到10g/dL;

[0064] (2)受试者的血红蛋白血液浓度比基线增加了约2g/dL或更多

[0065] 在一个优选的实施例中,效应持续至少连续8周。在另一个优选的实施例中,具有二元效应的持久响应持续至少连续8周。

[0066] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIAH)的伊利尤单抗,或涉及治疗AIHA(例如wAIHA)的方法,其包括在有需要的受试者中施用通常为治疗有效量的伊利尤单抗,其中血红蛋白血液浓度

[0067] (1)男性受试者已达到约10g/dL或更高,约11g/dL或更高,优选约12g/dL或更高;或

[0068] (2)女性受试者维持约9g/dL或更高,约10g/dL或更高,优选约11g/dL,维持约10g/dL或更高,约11g/dL或更高,

[0069] 在治疗期间或之后,通常在第2剂之后或更可能在第3剂之后或在第4剂之后。

[0070] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIAH)的伊利尤单抗,或涉及治疗AIHA(例如wAIHA)的方法,其包括在有需要的受试者中施用通常为治疗有效量的伊利尤

单抗,其中所述受试者在治疗期间和之后确实需要输血,通常在第2剂之后或更可能在第3剂或第4剂之后。在一个实施例中,受试者从治疗的第1天开始至少4个月、至少6个月、至少9个月、至少1年、至少18个月、至少两年或至少三年不需要输血。

[0071] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIAH)的伊利尤单抗,或涉及治疗AIHA(例如wAIHA)的方法,其包括在有需要的受试者中施用通常为治疗有效量的伊利尤单抗,其中所述受试者在治疗期间和之后没有溶血的证据,通常在第2剂之后或更可能在第3剂或第4剂之后。溶血的证据包括选自由胆红素、LDH、触珠蛋白和网织红细胞组成的组的一种、两种、三种或所有生物标志物的异常。在一个实施例中,受试者从治疗的第1天开始至少4个月、至少6个月、至少9个月、至少1年、至少18个月、至少两年或至少三年没有溶血的证据。

[0072] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIAH)的伊利尤单抗,或涉及治疗AIHA(例如wAIHA)的方法,其包括在有需要的受试者中施用通常为治疗有效量的伊利尤单抗,其中在施用伊利尤单抗之后,有需要的受试者的血红蛋白血液浓度在治疗期间或之后比基线增加了约1g/dL或更多,特别是约2g/dL或更多,特别是约3g/dL或更多,特别是约4g/dL或更多,通常在第2剂之后或更可能在第3剂或第4剂之后。

[0073] 进一步根据前述实施例中的任一个,受试者的血红蛋白血液浓度是在第3剂施用时,第3剂施用之前或之后,通常在同一天测量。在一个实施例中,受试者的血红蛋白血液浓度在第一次施用后第9周至第25周之间测量,特别是当药物每四周给药一次时。

[0074] 在一个实施例中,受试者的血红蛋白血液浓度每周、每两周或每月测量。在一个实施例中,受试者的血红蛋白血液浓度每两周测量,直到第25周,此后每月一次,将第一次施用作为第1周第1天。

[0075] 在一个实施例中,根据前述实施例中的任一个所述的本发明的用途,特别是使用伊利尤单抗,其中治疗在8剂后、6剂后或优选在4剂后停止。通常这些剂量是连续施用的。通常将药物每四周施用。

[0076] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIAH)的伊利尤单抗,或涉及治疗AIHA(例如wAIHA)的方法,其包括在有需要的受试者中施用通常为治疗有效量的伊利尤单抗,其中当受试者实现完全响应时,治疗停止,通常和典型地,当完全响应持续至少三周时,通常为三周或一个月,在此期间至少进行2次测量。

[0077] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIAH)的伊利尤单抗,或涉及治疗AIHA(例如wAIHA)的方法,其包括在有需要的受试者中施用通常为治疗有效量的伊利尤单抗,其中当受试者的血红蛋白血液浓度达到10g/dL或更高并持续时,治疗停止,通常和典型地,持续至少三周,通常为三周或一个月,在此期间至少进行2次测量。

[0078] 在另一实施例中,当受试者的血红蛋白血液浓度如下时,治疗停止

[0079] (1)维持约10g/dL或更高连续3周;以及

[0080] (2)从基线增加≥2g/dL连续3周。

[0081] 受试者的血红蛋白血液浓度通常在第一次施用后第9周至第25周之间测量,特别是当药物每四周给药一次时。

[0082] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIAH)的伊利尤单抗,或涉及治疗AIHA(例如wAIHA)的方法,其包括在有需要的受试者中施用通常为治疗有效量的伊利尤

单抗,其中响应持续时间为至少约3个月、至少约6个月、至少约9个月、或至少约12个月。在另一实施例中,反应持续时间为约12个月、约15个月、约18个月或约24个月。

[0083] 术语“响应持续时间”,如本文所用,特别是在临床试验环境中,例如实例2,是指先前达到持久响应(二元效应至少连续8周)的受试者:从第一次血红蛋白评估显示持久响应到确认持久响应丧失的时间,定义为以下事件中的第一个:

[0084] • 至少连续两次每周评估中血红蛋白水平低于10g/dL*(2次复发评估中第一次的日期将被视为复发日期),

[0085] • 开始任何抢救或禁止治疗,

[0086] • 死亡(无论原因如何)。

[0087] 以下治疗被视为抢救药物:

[0088] • 未列入禁用药物的任何其他wAIHA指导治疗

[0089] • 与入组前剂量相比,支持性护理的剂量增加>20%,这符合专家的建议和意见。以入组前剂量重新开始允许的支持性治疗或在剂量减少后恢复到入组前剂量水平不被视为抢救药物。

[0090] • 从第8周第1天开始,输血被认为是抢救治疗,因为它可能会影响Hb水平并混淆伊利尤单抗的疗效。

[0091] 禁用药物是活的或活的减毒疫苗、i.v.或口服免疫抑制药物、利妥昔单抗、贝利木单抗或其他单克隆抗体、以及其他实验疗法。

[0092] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIAH)的伊利尤单抗,或涉及治疗AIHA(例如wAIHA)的方法,方法包括在有需要的受试者中施用通常为治疗有效量的伊利尤单抗,其中受试者进入无治疗缓解(TFR)阶段。本文中使用的术语“无治疗缓解(TFR)”是指受试者因疾病表现暂时或永久减少或消退而停止治疗的一段时间。在TFR中,受试者通常且典型地维持血红蛋白血液浓度约10g/dL或更高,典型且优选地,女性为约11g/dL或更高,男性为约12g/dL或更高。在TFR中,受试者通常不接受输血。在TFR中,治疗医生通常不认为受试者需要任何治疗。

[0093] 在一个实施例中,受试者的无治疗缓解(TFR)持续至少约3个月、至少约6个月、至少约9个月、至少约12个月或长达约2年、长达约3年、长达约4年。

[0094] 术语“复发”,如本文所用,是指血红蛋白下降到正常水平以下(例如,对于男性约12g/dL及以上,对于女性约11g/dL及以上)并且通常保持低于正常水平一段时间。在大多数情况下,术语“复发”是指血红蛋白下降到约10g/dL以下。时间段通常用于至少2个连续测量,通常连续测量间隔不到2个月、间隔不到一个月、间隔不到3周、间隔不到2周、间隔一周。

[0095] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIAH)的伊利尤单抗,或涉及治疗AIHA(例如wAIHA)的方法,方法包括在有需要的受试者中施用通常为治疗有效量的伊利尤单抗,其中受试者在TFR后复发。TFR可以通过施用(1)抗BAFF抗体,例如贝利木单抗;(2)抗BAFF-R抗体,例如伊利尤单抗,或其结合片段;或(3)上述两者都不是,而是另一种wAIHA治疗来实现。在一个实施例中,TFR通过施用伊利尤单抗来实现。

[0096] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗AIHA(例如wAIAH)的伊利尤单抗,或涉及治疗AIHA(例如wAIHA)的方法,其包括在有需要的受试者中施用通常为治疗有效量的伊利尤单抗,其中受试者在TFR后复发,TFR通过施用伊利尤单抗(再治疗)来实现。在另一实施例

中,受试者接受与实现TFR之前接受的相同的给药方案。受试者未接受伊利尤单抗治疗。在一个实施例中,受试者接受的剂量少于他在实现TFR之前接受的剂量。在一个实施例中,受试者接受的剂量多于他在实现TFR之前接受的剂量。在这些再治疗实施例中使用的术语"剂量"是指单次施用的量、给药间隔、总治疗持续时间或上述任一种、两种或全部组合。

[0097] 在一个实施例中,本发明涉及抗BAFF-R抗体或其结合片段,例如伊利尤单抗,用于根据前述实施例中任一个使用,其中抗BAFF-R抗体或其结合片段作为或将要作为AIHA(例如wAIHA)的单一疗法施用。

[0098] 在一个实施例中,本发明分别涉及抗BAFF抗体,例如贝利木单抗,或抗BAFF-R抗体,例如伊利尤单抗,或其结合片段,特别是伊利尤单抗,用于治疗人温型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA),其中受试者在至少一条先前治疗线中失败。先前治疗可以是相同或不同的wAIHA治疗。

[0099] 不同的wAIHA治疗包括但不限于用皮质类固醇,例如泼尼松龙、泼尼松或其等效物治疗,用B细胞耗竭剂,例如利妥昔单抗治疗。在一个实施例中,施用抗BAFF-R抗体或其结合片段,例如伊利尤单抗,同时逐渐减少皮质类固醇。在一个实施例中,受试者在根据本发明施用前至少12周未接受B细胞耗竭剂,例如利妥昔单抗。在一个替代实施例中,受试者在用本发明治疗之前,特别是在用伊利尤单抗治疗之前接受B细胞耗竭剂,例如利妥昔单抗。通常,冲洗期为根据本发明施用前至少12周。

[0100] 在一个实施例中,本发明涉及用于根据前述实施例中任一个使用的抗BAFF-R抗体或其结合片段,其中抗BAFF-R抗体或其结合片段将与一种或多种额外药剂组合施用。一种或多种药剂包括但不限于皮质类固醇,特别是泼尼松或泼尼松龙或其等效物,特别是在低剂量方案中(例如15mg/天或更少,例如1至10,例如2至5mg/天泼尼松(龙))或同时逐渐减少皮质类固醇;丹那唑(例如200mg,每日3次);和促红细胞生成素(例如促红细胞生成素α、β或δ10 00单位/周)。

[0101] 在一个实施例中,本发明分别涉及抗BAFF抗体,例如贝利木单抗,或抗BAFF抗体,例如伊利尤单抗,或其结合片段,特别是伊利尤单抗,其中抗体或其结合片段将施用给受试者,其中所述受试者患有原发性或继发性wAIHA并且所述受试者对至少一条治疗线响应不足或在至少一条治疗线后复发,包括类固醇耐药、依赖或不耐受的患者。典型地,受试者患有wAIHA,其先前已通过抗IgG或抗IgA特异性阳性直接抗球蛋白试验(DAT)证明。

[0102] 类固醇耐药性:服用至少1mg/kg泼尼松(龙)后3周内未能获得血液学响应。类固醇依赖:需要继续剂量>10mg/天的泼尼松(龙)来维持响应。类固醇不耐受:副作用或过敏/类过敏反应,导致类固醇永久终止。

[0103] 在一个实施例中,本发明分别涉及抗BAFF抗体,例如贝利木单抗,或抗BAFF抗体,例如伊利尤单抗,或其结合片段,特别是伊利尤单抗,用于治疗wAIHA,其中所述受试者的血红蛋白血液浓度为10g/mL或更低、9g/dL或小于9g/dL、8g/dL或小于8g/dL、7g/dL或小于7g/dL、6g/dL或小于6g/dL、5g/dL或小于5g/dL。在一个实施例中,受试者的血红蛋白血液浓度为10g/mL或更低。通常,受试者与出现贫血相关的症状有关。

[0104] 在一个实施例中,受试者的中性粒细胞大于1000/mm^3

[0105] 在一个实施例中,受试者的血清肌酐正常或低于1.5×正常上限(ULN)。

[0106] 在一个实施例中,受试者为12至17岁的青少年。在食蟹猴中使用伊利尤单抗的毒

理学研究在以下年龄范围内进行:2.2至3.5岁(初步单/多剂量研究);5至6岁(4周研究);4至5岁(13周研究);4至6岁(26周研究)。在这些研究中没有发现与人类相关的安全问题。年龄转换遵循一般概念,即灵长类动物的1年被认为相当于人类的4年(Baldrick 2010)。这涵盖了8.8-24岁的人类年龄范围,从而涵盖了计划纳入拟议的3期试验的青少年患者的年龄。

[0107] 在一方面,本发明涉及治疗患有自身免疫性溶血性贫血(AIHA)(例如温型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA))的受试者的方法,其中所述方法包括向有需要的受试者分别施用通常为治疗有效量的抗BAFF抗体,例如贝利木单抗,或抗BAFF抗体,例如伊利尤单抗,或其结合片段,特别是伊利尤单抗。所述方法特别包括前述实施例中的任一个。

[0108] 在一方面,本发明分别涉及抗BAFF抗体,例如贝利木单抗,或抗BAFF抗体,例如伊利尤单抗,或其结合片段,特别是伊利尤单抗在制备用于治疗患有自身免疫性溶血性贫血(AIHA),例如温型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)的受试者的药品中的用途。所述用途特别包括前述实施例中的任一个。

[0109] 定义

[0110] 如本文所用的,以下术语旨在具有以下含义:

[0111] 一个/种,所述/该:如本文所用,术语“一个/种(a/an)”、“所述/该(the)”以及在本披露的上下文中(尤其在权利要求的上下文中)使用的类似术语应被解释为涵盖单数和复数二者,除非本文中另外指示或与上下文明显相矛盾。因此,术语“一个”(或“一种”)、“一个或多个”和“至少一个”在本文中可以互换使用。它们可以代表“一个或多个”,特别是当抗BAFF-R抗体或其结合片段被提及时,代表“一个”,指相同氨基酸序列的抗BAFF-R抗体或其结合片段。

[0112] “约”特别旨在包括该词后面的特定数值的偏差±20%,例如±10%,例如±5%,或±2%,并且包括所提及的数值本身。

[0113] 和/或:术语“和/或”意指列表的组分或特征中的每一者或两者或全部、尤其是其中两个或更多个是替代或累积方式的可能的变体,包括两个替代的任何子组合。它可以替换为“一个或多个或全部”。

[0114] 另外的药剂:为方便起见,与抗BAFF-R抗体、或抗BAFF抗体或其结合片段组合使用的药剂在本文中称为“另外的”药剂。

[0115] 抗体:术语“抗体”是指包含至少一种免疫球蛋白可变结构域序列的蛋白质,例如,免疫球蛋白链或其片段。术语“抗体”包括,例如,单克隆抗体(包括具有免疫球蛋白Fc区的全长抗体)。抗体包含全长抗体、或者全长免疫球蛋白链、或者全长抗体或全长免疫球蛋白链的抗原结合片段或功能片段。抗体也可以是多特异性抗体,例如其包含多个免疫球蛋白可变结构域序列,其中该多个中的第一免疫球蛋白可变结构域序列对第一表位具有结合特异性,并且该多个中的第二免疫球蛋白可变结构域序列对第二表位具有结合特异性。

[0116] 抗BAFF-R抗体和抗BAFF抗体或其结合片段:如文中使用,术语“抗BAFF-R抗体”是指与BAFF-R结合的抗体。如文中使用,术语“抗BAFF抗体”是指与BAFF结合的抗体。如文中使用,术语“结合片段”是指能够结合BAFF-R表位的抗体的一部分,特别是参与BAFF与BAFF-R结合和/或负面影响BAFF对BAFF-R激活的表位。抗体(或其结合片段)与BAFF-R或BAFF的结合抑制BAFF-R与BAFF的结合,从而减少BAFF/BAFF-R复合物的形成,和/或减少BAFF-R的激活。适当地,与合适的对照相比(例如不存在抗体或其结合片段的样品,例如在ELISA中),抗

体或其结合片段可以减少BAFF/BAFF-R复合物的形成和/或将BAFF-R的激活减少至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或更多。额外地或替代地,抗体或其结合片段可以解离预形成的BAFF/BAFF-R复合物。在一个合适的实施例中,抗体或其结合片段可以解离至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或更多的预形成的BAFF/BAFF-R复合物。如前所述,可以将该特性与合适的对照(例如,不存在抗体或其结合片段的样品)进行比较。特定实施例涉及包含以下互补决定序列(CDR)的抗体或其结合片段:CDR-H1(SEQ ID NO:3)、CDR-H2(SEQ ID NO:4)、CDR-H3(SEQ ID NO:5)、CDR-L1(SEQ ID NO:6)、CDR-L2(SEQ ID NO:7)和CDR-L3(SEQ ID NO:8)。本发明的特定实施例包括伊利尤单抗或其结合片段作为抗BAFF-R抗体或其结合片段。

[0117] BAFF-R:术语“BAFF-R”是指B细胞活化因子受体蛋白。BAFF-R也称为TNF受体超家族成员13C(TNFRSF13C)。人和鼠氨基酸和核酸序列可以在公共数据库中找到,例如GenBank、UniProt和Swiss-Prot。例如,人BAFF-R的氨基酸序列可以作为UniProt/Swiss-Prot登录号Q96RJ3找到,并且编码人BAFF-R的核苷酸序列可以登录号NM_052945.4找到。它主要在B淋巴细胞和T细胞亚群上表达。

[0118] 组合:术语“组合”或“与……组合”并不旨在暗示疗法或治疗剂必须同时施用和/或将这些疗法或治疗剂配制用于一起递送,尽管这些递送方法也在本文所述的范围内。组合中的治疗剂可以与一种或多种其他另外的疗法或治疗剂同时、在其之前或之后施用。这些治疗剂或治疗方案可以以任何顺序施用。通常,每种药剂将以针对该药剂确定的剂量和/或时间表施用。还将进一步理解,该组合中使用的另外的治疗剂可以一起施用或以不同的组合物分开施用。通常,预期组合中使用的另外的治疗剂以不超过它们单独使用时的水平的水平使用。在一些实施例中,组合中使用的水平将低于单独使用的水平。

[0119] 有效量:术语“有效量”或“治疗有效量”或“药学有效量”意指当施用至受试者时足以引起所需要或希望的响应的活性剂的量或数量,或换言之,足以引起可察觉的生物学响应的量。所述量优选涉及在治疗上或在更广泛意义上也在预防上有效对抗如本文披露的疾病或障碍的进展的量。

[0120] 患者/受试者:如本文所用,术语“患者”或“受试者”应理解为意指人。除非指出时,否则术语“患者”或“受试者”在本文中可互换地使用。

[0121] 需要:如本文所用,如果受试者将在生物学上、在医学上或在生活质量上从治疗中获益,则这种受试者是“需要”这种治疗的。

[0122] 治疗(Treat、treating、treatment):如本文所用,术语“治疗(treat、treating或treatment)”(可以相互交换)任何疾病或障碍在一个实施例中是指改善疾病或障碍(例如,减缓或阻止或减少疾病或其至少一种临床症状或病理特征的发展)。在另一个实施例中,“治疗”是指减轻或改善疾病的至少一种身体参数或病理特征,例如,包括不能被受试者辨别的那些。在又另一个实施例中,“治疗”是指在身体上(例如,稳定至少一种可辨别的或不可辨别的症状)或在生理上(例如,稳定身体参数)或在这两个方面调节疾病或障碍。在又另一个实施例中,“治疗”是指预防或延迟疾病或障碍,或与其相关联的至少一种症状或病理特征的发作或发展或进展。在又另一个实施例中,“治疗”是指预防或延迟疾病进展至更晚

期或更严重的病症。对要治疗的患者的益处是统计上显著的,或者对于患者或医师至少是可察觉的。

[0123] 抗BAFF-R抗体(特别是伊利尤单抗)或其结合片段和另外的药剂可以同时、在相同或分开的组合物中、或依次施用。对于依次施用,可以首先施用抗BAFF-R抗体或其结合片段,并且可以其次施用另外的药剂,或者可以颠倒施用顺序。

[0124] 在一方面,本发明提供了一种用于分开、依次或同时或并行使用本发明组合伴侣的产品,特别是包含两种或更多种分开药物组合物的试剂盒,其中至少一种分别含有抗BAFF-R抗体,特别是伊利尤单抗或其结合片段,并且其中至少另一种包含另外的药剂。在一个实施例中,试剂盒包含用于单独地保留所述组合物的装置,如容器、分开的瓶、或分开的箔袋。此类试剂盒的实例是泡罩包装,如典型地用于包装片剂、胶囊等。

[0125] 实例

[0126] 以下实例说明本发明而不限制其范围。

[0127] 实例1药代动力学-药效学建模

[0128] 使用顺序PK/PD(Zhang,J Pharmacokinet Pharmacodyn[药代动力学和药效学杂志];30(6):387-404.2003)方法建立群体PK/PD模型来描述各种自身免疫性疾病患者的伊利尤单抗浓度和CD19+B细胞计数。

[0129] 群体PK/PD模型

[0130] 将具有线性清除率的双室群体PK模型拟合到来自RA患者和pSS患者研究的i.v.和s.c.数据。PK/PD模型根据基线时的B细胞计数(基础)、B细胞死亡率(kout)、B细胞的外周区室体积(Vb)、B细胞的区室间转换率(Qb)、伊利尤单抗对B细胞死亡率的最大刺激作用(Emax)和VAY736效应为半最大值的伊利尤单抗浓度(EC50)进行参数化。

[0131] PK组织受体占有率(RO)结构模型

[0132] 由于群体PK/PD模型所描述的循环B细胞动力学不一定能预测临床疗效,因此还开发了假设驱动的组织受体占有率(RO)模型,并用于考虑在准稳态假设下伊利尤单抗和可溶性BAFF(sBAFF)对BAFF-R的竞争性结合。以下等式将PK($C_{伊利尤单抗}(t)$,nM)与伊利尤单抗的BAFF-R结合(ROVAY(t),%)联系起来:

[0133] $$RO_{伊利尤单抗}(t)=\frac{C_{伊利尤单抗}(t)/Kd_{伊利尤单抗}}{1+C_{伊利尤单抗}(t)/Kd_{伊利尤单抗}+C_{sBAFF}/Kd_{sBAFF}}\times 100$$

[0134] 其中C_{sBAFF}是组织中的可溶性BAFF浓度(nM),$Kd_{伊利尤单抗}$和Kd_{sBAFF}分别是伊利尤单抗与BAFF-R和sBAFF与BAFF-R的解离常数。上述等式假设配体与受体相比合理过量。进一步假设sBAFF浓度近似恒定,而伊利尤单抗浓度随时间变化。

[0135] 为了确定BAFF-R在虚构疾病相关组织中的占有率,在内部实验的支持下,做出了以下假设:

[0136] 伊利尤单抗的组织:血清浓度比:1:5

[0137] • sBAFF的组织:血清浓度比:4:1

[0138] 表1列出了用于组织受体占有率预测的所有参数。

[0139] 表1组织受体占有率模型参数

[0140]

参数	定义	值	来源
$Kd_{伊利尤单抗}$	伊利尤单抗的解离常数	0.046 nM	体外实验

[0141]

参数	定义	值	来源
Kd_{sBAFF}	sBAFF 的解离常数	0.73 nM	体外实验
$m_{伊利尤单抗}$	伊利尤单抗的分子量	150 kDa	测量
m_{sBAFF}	sBAFF 的分子量	17 kDa	测量
血清中的 CsBAFF	可溶性 BAFF 浓度	2.7 ng/mL	CVAY736X2201 数据的周中位数
$R_{伊利尤单抗}$	伊利尤单抗的组织:血清浓度比	1/5	AIN457（皮肤）（Shah 和 Betts 2013）
R_{sBAFF}	sBAFF 的组织:血清浓度比	4/1	“任意”假设

[0142] wAIHA中拟议的3期研究的剂量选择模拟

[0143] 假设伊利尤单抗的PK在目标wAIHA患者群体中与在其他自身免疫性疾病中观察到的相当。此外,根据现有文献,ITP患者的基线B细胞与先前在pSS的伊利尤单抗研究中测量的那些相当(Toffoletti等人2008)。鉴于ITP和wAIHA在病理生理学上的相似性,wAIHA中相似水平的B细胞被用作基线。因此,在wAIHA患者中拟议的3期研究中,使用最终群体PK/PD模型来支持剂量和方案选择。

[0144] 此外,相同的假设驱动的组织RO模型也被假定适用于自身免疫性疾病和wAIHA,因此使用了表1中所述的PK-RO模型。对于wAIHA患者,只有血清中可溶性BAFF浓度水平固定在较低水平1.817ng/mL,而不是自身免疫性疾病中的2.7ng/mL。值得注意的是,AIHA患者报告的血清BAFF浓度为1358.7±141.0pg/mL(Xu等人2015),选择1.817ng/mL的固定水平进行保守组织RO预测,距离平均值约3个标准偏差。

[0145] 使用以下标准进行PKPD模拟以支持4周剂量间隔的选择:

[0146] • 给药窗口内的B细胞耗竭(<10个细胞/μL);

[0147] • 基于表1中所述的假设模型的组织RO(90%阈值);

[0148] • 伊利尤单抗PK通过Ctrough>1.8μg/mL评估,这是300mg q4ws.c.的稳态谷浓度,该剂量在pSS患者的多剂量、剂量范围发现研究CVAY736A2201中导致最高临床响应(第52周CSR A2201)。

[0149] PKPD模拟图1表明,对于wAIHA患者的3期研究,可以考虑每4周(q4w)i.v.施用3mg/kg和9mg/kg伊利尤单抗剂量和剂量方案,治疗期为16周(共4剂)。3mg/kg iv q4w的较低剂量导致一半模拟患者的谷值高于1.8ug/mL,>95%患者的预测组织RO>90%(表2)。9mg/kg i.V.q4w的较高剂量可以增加患者对PK和组织RO的覆盖率。

[0150] 表2拟议给药方案的PK、B细胞和组织RO的特征

[0151]

	3 mg/kg q4w i.v.	9 mg/kg q4w i.v.
PK 动力学		
在最后一剂伊利尤单抗下 Ctrough > 1.8 μg/mL 的患者%	50%	92%
在最后一剂伊利尤单抗下 Ctrough（μg/mL）的中位数（90% PI）	1.8 [0.5-5.9]	5.5 [1.5-15.7]
最后一剂伊利尤单抗后 Cmax（μg/mL）的中位数（90% PI）	62 [36.7-100]	182.9 [110.3-301.2]
最后一剂伊利尤单抗后 AUC0-28d（天*μg/mL）的中位数（90% PI）	295.8 [166-540.6]	880.5 [470.2-1543.3]
伊利尤单抗浓度 <LLOQ 的 > 95%患者自上次给药后的时间	20 周	22 周
B 细胞动力学		
在最后一剂伊利尤单抗下总 B 细胞计数的中位数（90% PI）	2.1 [0.4-14.8]	2 [0.4-14.9]
在最后一剂伊利尤单抗下总 B 细胞计数 <10 个细胞/μL 的患者%	91%	90%
B 细胞恢复自上次给药后的时间*	27 周	28 周
B 细胞恢复的患者%*	61%	60%
随访结束时总 B 细胞计数的中位	68.5 [11.8-384.8]	62.9 [11-412.7]

[0152]

	3 mg/kg q4w i.v.	9 mg/kg q4w i.v.
数（90% PI）**		
随访结束时总B细胞计数 >50个细胞/μL的患者%**	61%	60%
随访结束时总B细胞计数 >80个细胞/μL的患者%**	44%	43%
组织RO动力学		
最后一剂伊利尤单抗时预测RO***的中位数（90% PI）	97.1 [90.9-99.1]	99 [96.4-99.7]
最后一剂伊利尤单抗时预测RO*** >90%的患者%	96%	100%

[0153] LLOQ＝0.025μg/mL

[0154] *B细胞恢复定义为基线的≥80％或≥50个细胞/μL。

[0155] **随访结束定义为停止伊利尤单抗治疗后1年。

[0156] ***预测的组织RO基于最后一剂伊利尤单抗之前的谷浓度计算。

[0157] 在pSS患者中单次i.v.剂量10mg/kg后的研究中(平均Cmax 213μg/mL和AUCinf 1140天*μg/mL,n＝12)和在CLL患者中i.v.剂量9mg/kg q2w后的研究中(周期3平均Cmax 262μg/mL和AUC0-28d,ss3730天*μg/mL,4周内2次剂量,q2w,n＝4),伊利尤单抗9mg/kg i.V.剂量后最后一剂后的平均模拟暴露量(Cmax 192μg/mL和AUC0-28d931天*μg/mL)在先前在最高测试i.v.剂量下观察到的范围内。

[0158] 临床前物种和伊利尤单抗每月i.v.剂量9mg/kg后的平均模拟暴露量之间的比较暴露量表明,对于每月9mg/kg i.v.剂量,Cmax和AUC分别观察到14至15倍和4.3至5.6倍安全裕度,表明最高伊利尤单抗剂量9mg/kg i.v.q4w 9是安全的。

[0159] 实例2:伊利尤单抗治疗wAIHA(III期研究)

[0160] 一项临床研究确定了伊利尤单抗(VAY736)在先前治疗失败的患者中治疗wAIHA的有用性。

[0161] 这是一项具有开放标签交叉期的随机、双盲、安慰剂对照试验,以评估伊利尤单抗相对于安慰剂在先前治疗失败的温型自身免疫性溶血性贫血(wAIHA)患者中的疗效和安全性。

[0162]

目标	终点
主要	
证明在 wAIHA 患者中，与安慰剂相比，任一剂量的伊利尤单抗都能诱导持久的血红蛋白（Hb）响应。关注的主要临床问题是：在至少一条治疗线失败的 ≥18 岁 wAIHA 患者中，无论提前停止研究治疗或暂时中断/延迟治疗，以及在没有抢救或禁止治疗的情况下，在诱导持久血红蛋白响应方面，任一剂量的伊利尤单抗与安慰剂（有或没有支持性护理）的效果如何？	二元变量，指示参与者在没有抢救或禁止治疗的情况下，是否在 W9 和 W25 之间至少连续 8 周达到持久响应（Hb 增加）
次要	
关键次要目标： 证明与安慰剂相比，任一剂量的伊利尤单抗都能维持持久的血红蛋白响应	响应持续时间
其他次要目标： 评估每个治疗组达到持久响应/响应/完全响应的时间	从随机化到实现持久响应，到首次响应，到第一次完全响应的时间
评估每个治疗组的响应质量	响应率、完全响应率和血红蛋白水平
评估每个治疗组对抢救治疗的需求	接受抢救治疗并按抢救治疗类型的参与者人数和比例 每种类型的抢救治疗的时间标准化

[0163]

目标	终点
	数量 时间标准化输血次数与基线相比的变化
评估伊利尤单抗的安全性	不良事件（AE）频率和其他安全参数
表征伊利尤单抗的药代动力学（PK）	第一剂和最后一剂后血清中的伊利尤单抗浓度和 PK 参数
评估每个治疗组的 B 细胞水平和免疫球蛋白水平	B 细胞水平： ●CD19+ B 细胞计数的频率和绝对数量与基线相比的变化 ●首次出现 B 细胞恢复的时间，定义为基线的 ≥80%或 ≥50 个细胞/μL 免疫球蛋白： ●免疫球蛋白水平与基线相比的变化
评估针对伊利尤单抗的免疫原性	血清中抗药物抗体（ADA）随时间的发生率和滴度
评估每个治疗组的生活质量（QoL）	专门患者报告结果（PRO）

[0164] 感兴趣的治疗包括在有或没有允许的支持性护理的情况下,每4周i.v.施用(作为2小时输注)伊利尤单抗或安慰剂,分4剂,持续4个周期。在先前治疗失败的wAIHA成年患者中,与安慰剂相比,施用两种不同剂量水平的伊利尤单抗(3和9mg/kg)。i.v.施用途径是优选的,因为使用该途径已经实现了在临床环境中对疾病具有确定且有利的安全性的最高和靶向暴露。i.v.途径还具有引起局部部位反应的风险较低的优点,如s.c.给药所观察到的,并且对此观察到剂量依赖性。

[0165] 在27名原发性干燥综合征(pSS)患者中进行的一项安慰剂对照、概念验证研究CVAY736X2201首次证明了伊利尤单抗短疗程的潜在临床益处。在这项研究中,在单次i.v.剂量的伊利尤单抗(3mg/kg或10mg/kg)后观察到循环B细胞的有效耗竭和明显的疗效迹象,其持续存在于较高剂量组中直至研究结束的临床结果子集。因此,3期研究选择16周的伊利尤单抗治疗持续时间(4次输注q4w)。

[0166] 将90名参与者以1:1:1的比率随机分配到3mg/kg或9mg/kg的伊利尤单抗或安慰剂。随机分层因子是随机化前先前暴露于利妥昔单抗(是与否)。

[0167] 支持性护理(在随机化进入研究之前应稳定至少4周)可以包括类固醇(泼尼松

(龙)高达15mg/天)、促红细胞生成素α、β或δ10000单位/周、或达那唑200mg三次/天。如果上述支持性护理不够,并且受试者在伊利尤单抗发展其治疗效果之前需要额外的支持以维持血红蛋白的安全水平,则允许输注红细胞和静脉注射免疫球蛋白(IVIG)。

[0168] 为了避免由于输血和IVIG(i.v.免疫球蛋白)的影响而对疗效产生潜在的混淆,已经实施了4周的冲洗;只有在此冲洗期后测得的血红蛋白值才会用于评估疗效终点(持久响应、响应、完全响应)。

[0169] 禁用药物是活的或活的减毒疫苗、i.v.或口服免疫抑制药物、利妥昔单抗、贝利木单抗或其他单克隆抗体、以及其他实验疗法。

[0170] 如果临床上有指示(例如确保患者安全),治疗医生还可以施用抢救药物。研究者应根据当地实践开具抢救治疗处方,但上段列出的药物除外。以下治疗被视为抢救药物:

[0171] 口未列入禁用药物的任何其他wAIHA指导治疗

[0172] 口与入组前剂量相比,支持性护理的剂量增加>20%,这符合专家的建议和意见。以入组前剂量重新开始允许的支持性治疗或在剂量减少后恢复到入组前剂量水平不被视为抢救药物。

[0173] 口从第8周第1天开始,输血被认为是抢救治疗,因为它可能会影响Hb水平并混淆伊利尤单抗的疗效。

[0174] 有资格纳入本研究的参与者是18岁及以上的男性或女性患者。原发性或继发性wAIHA(先前通过抗IgG或抗IgA特异性阳性直接抗球蛋白试验(DAT)证明)且对至少一条治疗线响应不足或在至少一条治疗线后复发的患者,包括类固醇耐药、依赖或不耐受的患者。

[0175] 筛查时患者的血红蛋白浓度<10g/dL,与存在贫血相关症状相关(理由:血红蛋白水平低于10g/dL的患者患有失代偿性溶血性贫血,因此需要治疗以增加血红蛋白水平),以及

[0176] 在随机化前,支持性护理的剂量必须稳定至少4周

[0177] 符合以下任何标准的参与者不具有纳入此研究的资格。

[0178] • 患有继发于涉及骨髓的血液病或其他需要免疫抑制剂的免疫性疾病的wAIHA患者,或存在其他形式的AIHA(冷或中度)、Evan综合征或其他血细胞减少症

[0179] • 随机化前12周内先前使用B细胞耗竭疗法

[0180] • 活跃的病毒、细菌或其他感染(包括结核病或SARS-CoV-2)

[0181] • 已知原发性或继发性免疫缺陷病史,或人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性或丙型肝炎病毒(HCV)或乙型肝炎病毒(HBV)阳性

[0182] • 随机化前4周内进行活疫苗接种或活减毒疫苗接种

[0183] • 或有以下情况的患者:

[0184] 口中性粒细胞:<1000/mm^3

[0185] 口血清肌酐>1.5×正常上限(ULN)

[0186] 有以下情况的患者:

[0187] 口中性粒细胞:<1000/mm^3

[0188] 口血清肌酐>1.5×正常上限(ULN)

[0189] 随机治疗期(16周):

[0190] 在第1周第1天,将患者以1:1:1的比率随机分配到以下三组中的一组:A组(伊利尤

单抗3mg/kg,静脉内注射,每4周)、B组(伊利尤单抗9mg/kg,静脉内注射,每4周)或C组(安慰剂,静脉内注射,每4周)。在此16周的随机治疗阶段,参与者总共接受4剂研究治疗,每4周在以下访视中一剂:第1周第1天、第5周第1天、第9周第1天和第13周第1天。研究治疗通过i.v.输注在2小时(+/-15min)内施用。除研究治疗外,患者还接受术前用药(皮质类固醇、扑热息痛/对乙酰氨基酚或NSAID和抗组胺药,根据当地机构指南),以减轻潜在的全身输注相关反应的风险,并且所有治疗组也允许支持性护理(参见前段)。随机治疗阶段是主要终点评估期(见上文)。在完成16周随机治疗期后,所有参与者进入随访期以监测有效性和安全性,或安慰剂治疗参与者进入开放标签延长期,这取决于参与者对研究治疗的反应。

[0191] • 在治疗期间(第周第1天至第16周)和主要终点随访期间,就诊频率为每隔一周(q2w);在最后一剂后的前20周内每月进行一次安全检查,然后在最后一剂后的最多2年内每季度进行一次;在最后一剂后的前2年内每月进行一次疗效检查,然后每季度一次,直到确认失去持久响应或研究结束

[0192] 主要终点是二元变量,指示患者在达到持久响应之前没有抢救药物或禁止治疗的情况下,在第9周第1天和第25周第1天之间是否达到持久响应(Hb≥10g/dL且比基线增加≥2g/dL,至少连续8次每周评估)。

[0193] 关键次要疗效终点/变量是:响应持续时间,定义为

[0194] • 对于先前达到持久响应的参与者:从第一次血红蛋白评估显示持久响应(如主要终点中定义)到确认持久响应丧失的时间,定义为以下事件中的第一个:

[0195] • 至少连续两次每周评估中血红蛋白水平低于10g/dL*(2次复发评估中第一次的日期将被视为复发日期),

[0196] • 开始任何抢救或禁止治疗,

[0197] • 死亡(无论原因如何);

[0198] • 对于根据主要终点定义未达到持久响应的参与者:响应持续时间为零天。

[0199] 实例3参与原发性干燥综合征(pSS)试验的患者自身抗体的减少。

[0200] 在原发性干燥综合征(pSS)试验中,190名pSS患者用皮下伊利尤单抗(5、50、150或300mg q4w,持续24周)或安慰剂治疗(Bowman SJ,Fox R,Dörner T等人(2021)Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab(VAY736)in patients with:a randomised,double-blind,placebo-controlled,phase 2b dose-finding trial.[皮下伊利尤单抗(VAY736)在患者中的安全性和疗效:一项随机化、双盲、安慰剂对照、2b剂量探索试验]Lancet[柳叶刀];399(10320):161-171)。该研究显示,伊利尤单抗对ESSDAI具有显著的剂量响应效应,刺激的唾液流量增加,在最高剂量下观察到最大效应。

[0201] 对于VAY736在本试验中对自身抗体的影响的定量数据解释,使用试剂盒FIDIS™ Connective Profile在相同稀释度下对基线和治疗后样品的SSA Ro52kd/TRIM21、SSRo60kd和SSB自身抗体进行分析。

[0202] 以下数据表示在基线、第12周和第24周使用最佳稀释度在VAY736治疗组中获得的SSAro52(图2A)、SSAro60(图2B)和SSB自身抗体(图2C)的数据。数据表示为与基线相比的变化%。结果清楚地表明,VAY736中三种自身抗体的减少在5mg、50和300mg剂量之间呈剂量依赖性,安慰剂中自身抗体的这种减少在第24周达到最大值,下降4%,而50和300mg VAY736治疗组为12%至16%。

[0203] 实例4:参与系统性红斑狼疮(SLE)试验的患者自身抗体的减少

[0204] 此研究是一项在接受标准护理治疗的SLE患者中进行的双盲、随机分配、安慰剂对照的多中心双臂研究,以评估每月一次s.c.施用的剂量300mg的伊利尤单抗(相对安慰剂)。本研究的剂量方案为300mg s.c.伊利尤单抗,每月一次,治疗期为18个月。

[0205] 关键纳入标准

[0206] 在筛选时满足11条美国风湿病学会1997年SLE分类标准中的≥4条

[0207] 筛选前患者诊断为SLE至少6个月

[0208] 在与SLE诊断一致的模式中,ANA筛选(≥1:80)时血清滴度升高,至少包括抗双链DNA(抗ds DNA)或抗Ro(SSA)或抗La(SSB)或抗核核糖核蛋白(抗RNP)或抗Smith(抗Sm)

[0209] 目前根据以下接受皮质类固醇和/或抗疟疾和/或沙利度胺治疗和/或其他DMARD:

[0210] 在皮质类固醇是单一标准护理药物的情况下:在随机化之前至少8周,口服剂量≤30mg/d,并且在随机化之前,处于稳定剂量≥2周

[0211] 在口服皮质类固醇不作为单一标准护理药物的情况下:在随机化之前至少8周,泼尼松或等效药物的稳定口服剂量≤30mg/d,并且在随机化之前,处于稳定剂量≥2周

[0212] 在筛选前至少12周,抗疟治疗和/或沙利度胺治疗和/或以下DMARD之一:甲氨蝶呤或咪唑衍生物(例如硫唑嘌呤、咪唑立宾)或霉酚酸衍生物(例如霉酚酸酯),并且在随机化之前,处于稳定剂量≥8周。

[0213] 筛选时SLEDAI-2K得分≥6,与其他DMARD的组合是不允许的在筛选时,BILAG-2004得分如下:

[0214] -在黏膜皮肤区域或肌肉骨骼区域中的任一者中至少有一个“A”,或

[0215] -在黏膜皮肤区域或肌肉骨骼区域中的任一者中有一个“B”,并且在第二个区域中至少有一个“A”或“B”

[0216] 在筛选时,体重至少40kg

[0217] 关键排除标准

[0218] 在筛选之前,有接受以下药物的历史:

[0219] -在12周内:i.v.高剂量皮质类固醇、钙调神经磷酸酶抑制剂或其他口服DMARD,除了如纳入标准6中所列出的

[0220] -在24周内:环磷酰胺或生物制剂例如静脉内Ig、血浆去除术、抗TNF-mAb、CTLA4-Fc Ig(阿巴西普(abatacept))或BAFF靶向剂(例如贝利木单抗)

[0221] -在筛选前52周内,施用任何B细胞耗竭疗法(例如,抗CD20 mAb、抗CD22 mAb、抗-CD52 mAb)或TACI-Ig(阿巴西普),并且在筛选时,B细胞计数<50个细胞/μL

[0222] 如通过蛋白尿高于6g/天或使用点尿蛋白与肌酸酐比的等效物所限定的严重狼疮肾病,或血清肌酸酐大于2.5mg/dL(221.05μmol/L),或需要免疫抑制诱导或超过方案定义的限制的维持治疗

[0223] 功效评估:

[0224] • SRI-4(SLE应答者指数)

[0225] • 医师整体评估视觉模拟量表(PhGA-VAS)

[0226] • 患者整体评估(VAS)

[0227] • 通过BILAG-2004得分的突然加剧比率

[0228] • 狼疮低疾病活动性状态(LLDAS)

[0229] 结果:

[0230] 在持续的泼尼松龙减量≤5mg/d下,在第28周实现复合主要终点SRI-4的研究患者在伊利尤单抗组中的比例比安慰剂组高出42%。对于中度或重度突然加剧的发生率(分别为45%相比于73%)和首次突然加剧的时间(分别为未达到中位数相比于11.9周),伊利尤单抗也优于安慰剂。在第28周,伊利尤单抗和安慰剂之间的差异是:实现SRI-4应答的患者比例为50%,减少的皮质类固醇使用为34%,这两种结果的主要联合终点为43%,狼疮低疾病活动性状态(LLDAS)为20%,以及基于BILAG的联合的狼疮评估(BICLA)为31%。在28周设盲治疗期间以及开放标签治疗期间(第28周至第52周)和随后的安全性随访期间,伊利尤单抗耐受性良好,没有检测到任何新的安全性信号。

[0231] VAY736对C1q自身抗体的影响使用BUHLMANN实验室提供的酶免疫测定法(EIA)测定,产品参考号EK-AC1 QA-U。

[0232] 以下数据表示在基线、第12周和第24周获得的数据。数据表示为相对于基线的几何平均比率。结果清楚地表明,在第29周,VAY736的抗C1q自身抗体相对于基线的比率降低近40%,而安慰剂为18%(图3A)。

[0233] VAY736对抗dSDNA自身抗体的作用通过INOVA QUANTA Lite SC ELISA测定。

[0234] 在基线、第12周和第24周获得的数据表示为相对于基线的几何平均比率(图3B)。结果清楚地表明,在第29周,VAY736的抗dSDNA自身抗体相对于基线的比率降低近40%,而安慰剂为10%。

[0235] 结论:所有这些数据表明,VAY736降低了pSS或SLE患者的自身抗体。这种作用是VAY736剂量和时间依赖性的。自身抗体升高在AIHA(例如wAIHA)的发生和进展中起重要作用,自身抗体通过用VAY736的治疗而减少。

[0236] 实例5伊利尤单抗作用的临床前研究

[0237] 最常用的免疫血小板减少症小鼠模型是短期被动模型,其测量在注射抗血小板抗体后的血小板水平,该抗体诱导通过吞噬细胞消除血小板(Crow A.R等人,Br J Haematology[英国血液学杂志],2001,115(3),679-86)。然而,该模型不适合研究慢性ITP,特别是免疫细胞在疾病建立中的作用。最近开发的ITP活性模型(Chow L等人Blood[血液](2010)115(6):1247-1253)与人类严重ITP的临床特征相似,更准确地代表了慢性ITP的免疫缺陷。事实上,已经描述依赖于B细胞和T细胞的存在来诱导血小板水平的持续降低。在该模型中,向CD61缺陷小鼠注射野生型血小板,以产生免疫响应,然后将来自小鼠的脾细胞转移到严重联合免疫缺陷(SCID)小鼠中,这在一周内诱导血小板水平的强烈降低。需要CD19和CD8阳性群体以诱导循环血小板水平持续降低。

[0238] 由于伊利尤单抗耗竭小鼠B细胞,因此我们期望在该小鼠模型中看到对慢性ITP的作用。将来自针对血小板CD61免疫的小鼠的脾细胞转移到SCID小鼠中。用2至4次注射1)PBS,2)10mg/kg伊利尤单抗或3)100mg/kg伊利尤单抗治疗小鼠。每周给小鼠放血,持续4周,以评估其血小板计数。预计血小板计数会随时间增加,证实了伊利尤单抗在慢性ITP中的疗效。伊利尤单抗在该模型中的疗效将证实其在治疗B细胞介导的血细胞减少症(如ITP)以及潜在的wAIHA中的潜力。

[0239] 虽然已经说明和描述了各种具体的实施例,但应当理解,在不脱离一种或多种本

披露的精神和范围的情况下,可以进行各种改变。

[0240] 本申请中引用的所有出版物、专利、专利申请和其他文献出于所有目的通过引用以其全文并入本文中,其程度如同每个单独的出版物、专利、专利申请或其他文献出于所有目的被单独指出以通过引用并入。在本文并入的一个或多个参考文献和本披露的教导之间存在任何不一致的情况下,预期的是本说明书的教导。

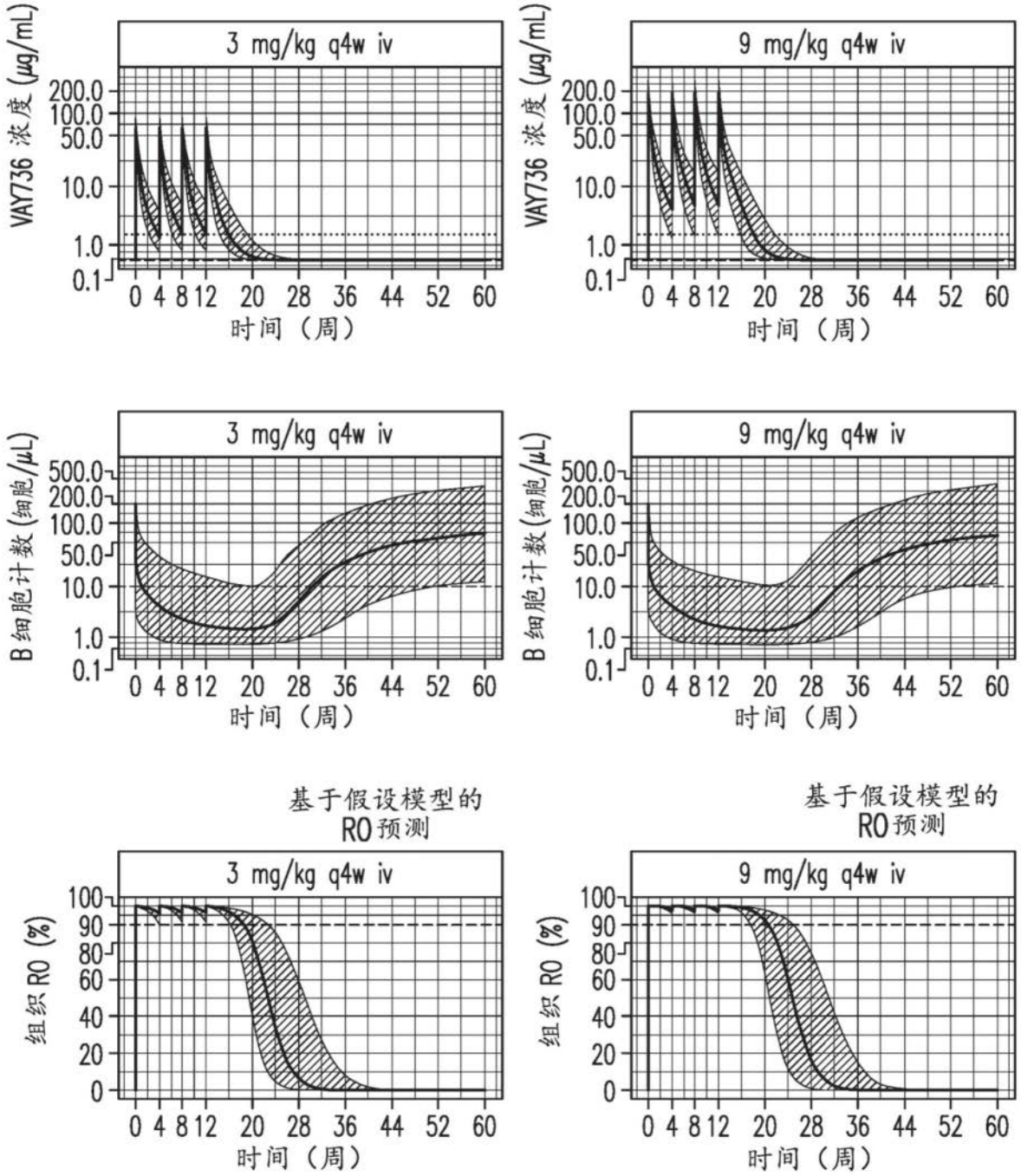

3 mg/kg q4w iv
9 mg/kg q4w iv
VAY736 浓度 (μg/mL)
200.0
100.0
50.0
10.0
1.0
0.1
0 4 8 12 20 28 36 44 52 60
时间（周）
B 细胞计数 (细胞/μL)
500.0
200.0
100.0
50.0
10.0
1.0
0.1
基于假设模型的
RO 预测
组织 RO (%)
100
90
80
60
40
20
0

图1

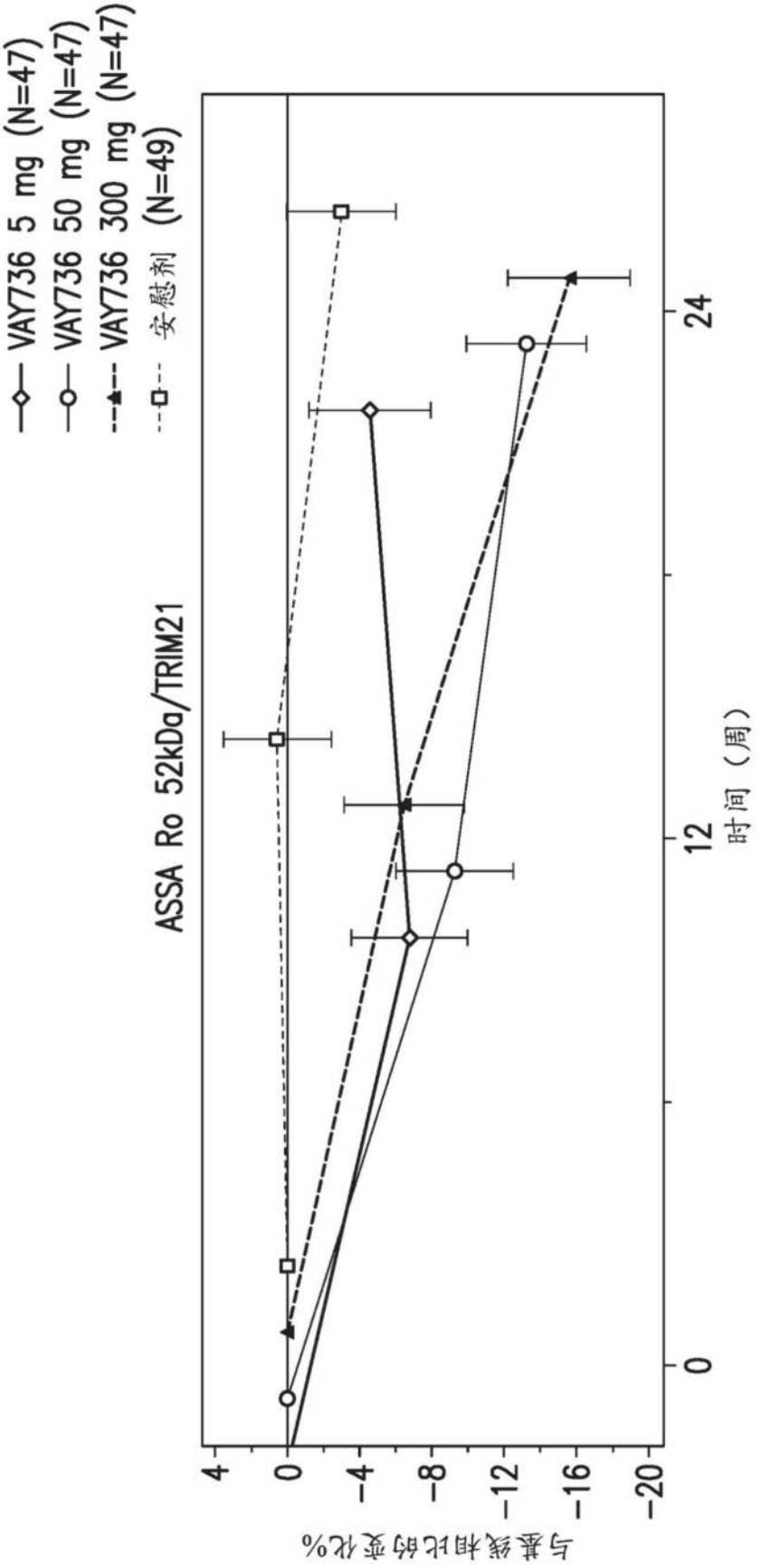

VAY736 5 mg (N=47)
VAY736 50 mg (N=47)
VAY736 300 mg (N=47)
安慰剂 (N=49)
ASSA Ro 52kDa/TRIM21
与基线相比的变化%
4
0
-4
-8
-12
-16
-20
0
12
24
时间（周）

图2A

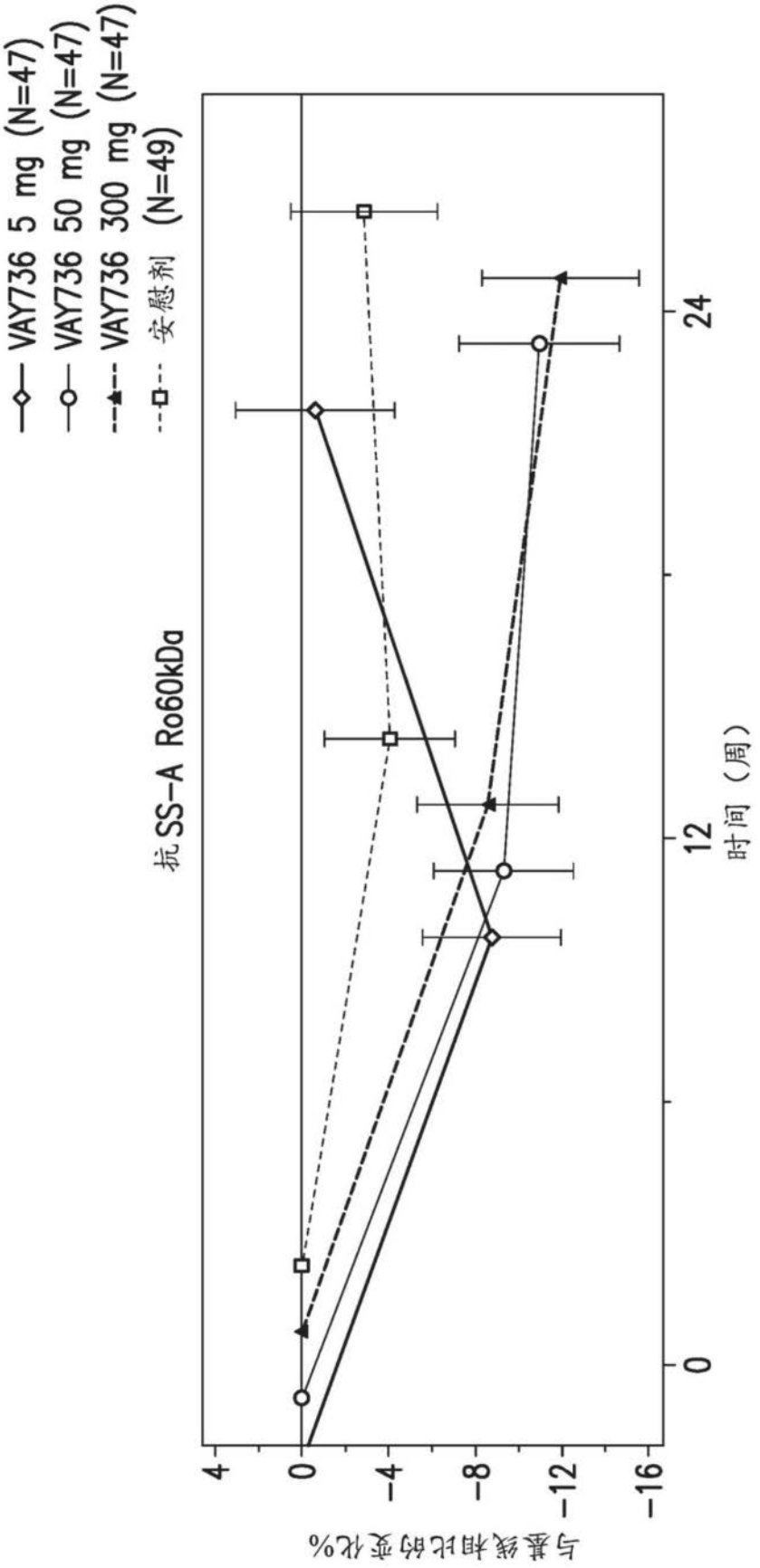

VAY736 5 mg (N=47)
VAY736 50 mg (N=47)
VAY736 300 mg (N=47)
安慰剂 (N=49)
抗SS-A Ro60kDa
与基线相比的变化%
4
0
-4
-8
-12
-16
0
12
24
时间（周）

图2B

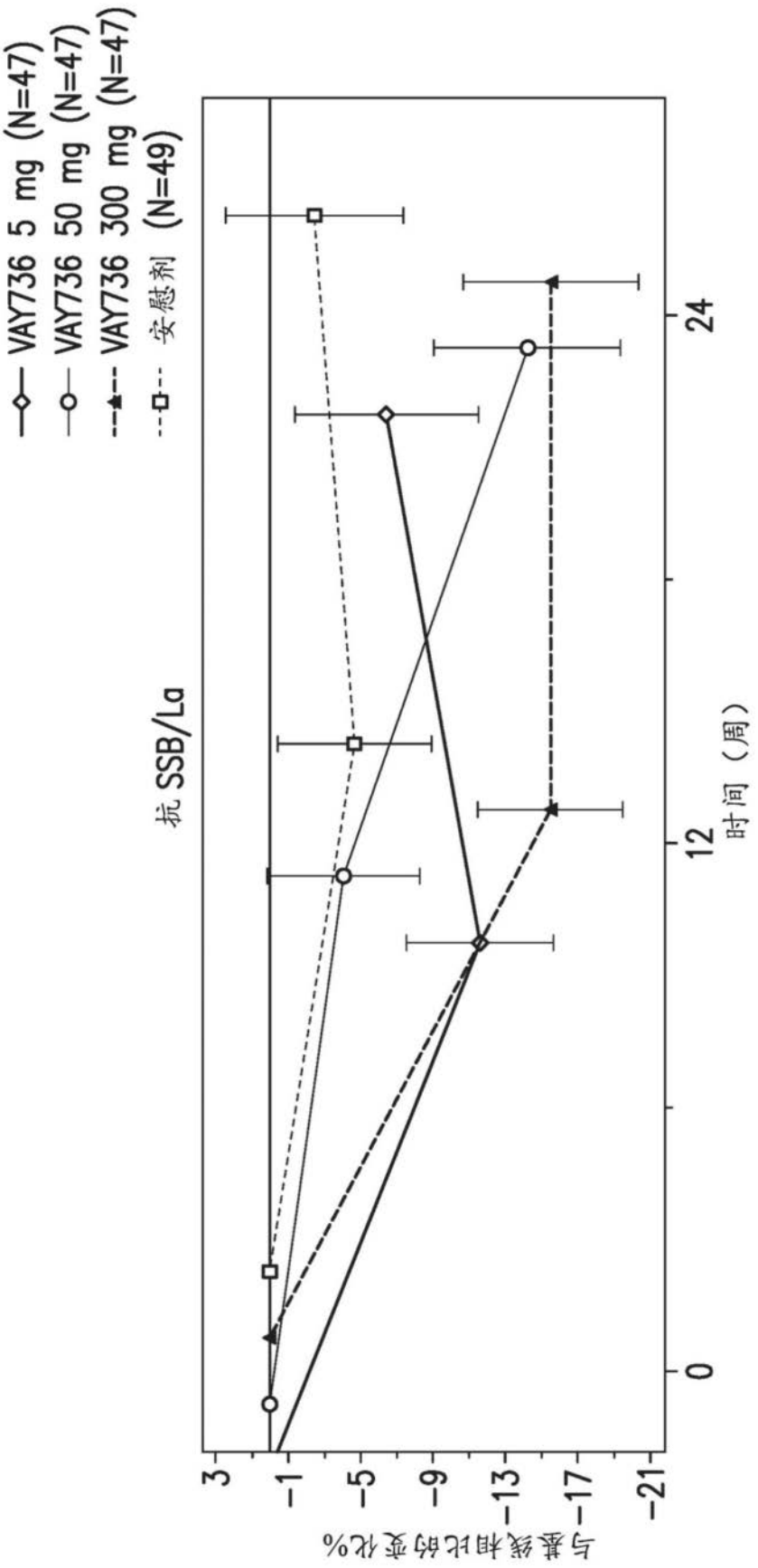

VAY736 5 mg (N=47)
VAY736 50 mg (N=47)
VAY736 300 mg (N=47)
安慰剂 (N=49)
抗 SSB/La
与基线相比的变化%
3
-1
-5
-9
-13
-17
-21
0
12
24
时间（周）

图2C

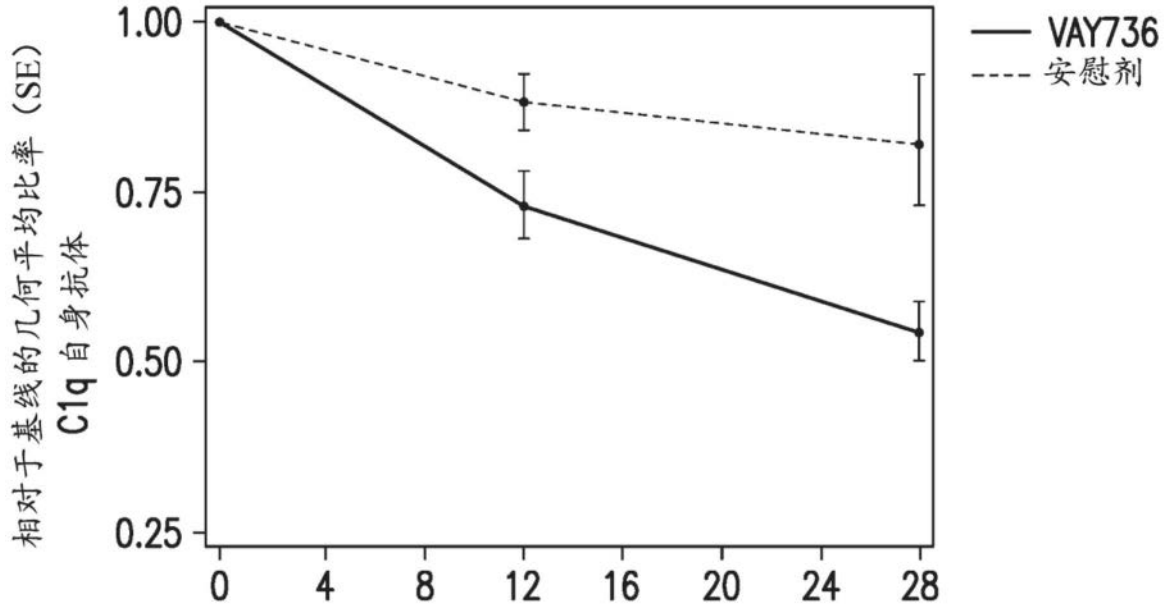

相对于基线的几何平均比率（SE）
C1q 自身抗体
1.00
0.75
0.50
0.25
0
4
8
12
16
20
24
28
VAY736
安慰剂

图3A

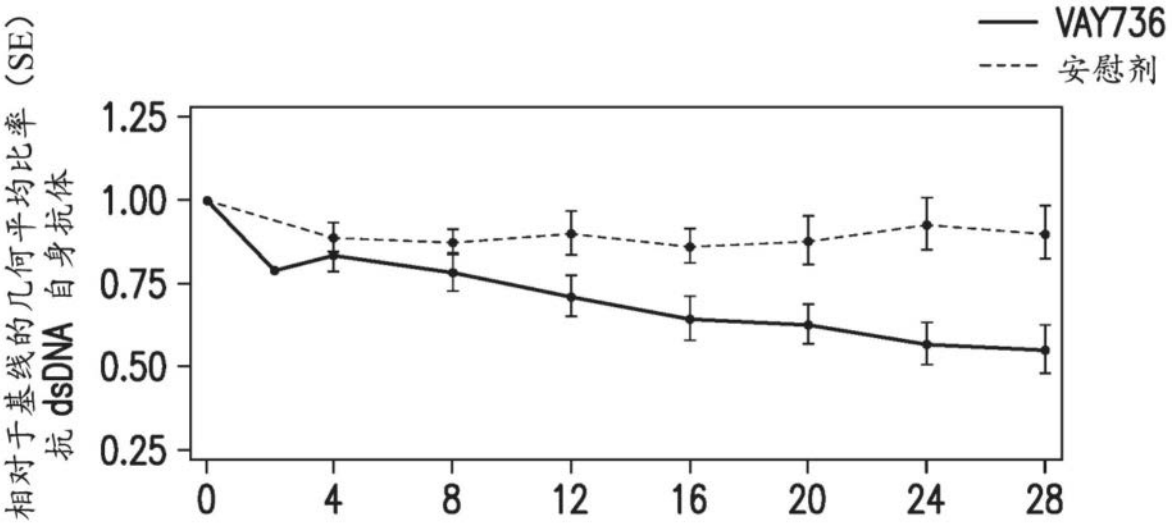

相对于基线的几何平均比率（SE）
抗 dsDNA 自身抗体
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0
4
8
12
16
20
24
28
VAY736
安慰剂

图3B