



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110678201 A

(43)申请公布日 2020.01.10

(21)申请号 201880035726.5

(22)申请日 2018.05.30

(30)优先权数据

17173712.5 2017.05.31 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.11.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/064229 2018.05.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/220040 EN 2018.12.06

(71)申请人 莫佛塞斯公司

地址 德国普兰奈格

(72)发明人 P·凯莱曼 M·施瓦尔茨

M·温德尔里奇 S·黑格

D·韦内特

(74)专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322

代理人 顾小曼

(51)Int.Cl.

A61K 39/395(2006.01)

A61K 31/00(2006.01)

C07K 16/28(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书17页

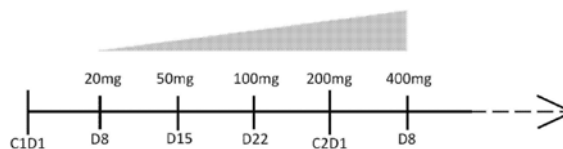
序列表12页 附图2页

(54)发明名称

抗CD19抗体和维奈托克组合治疗的治疗模式

(57)摘要

本公开提供了用于治疗非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的抗CD19抗体和维奈托克。根据特定的治疗模式,向患有非霍奇金淋巴瘤(NHL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和/或小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)的患者施用抗CD19抗体、尤其是MOR00208和维奈托克,以减轻治疗相关的肿瘤溶解综合征。



1. 一种组合,其包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂,用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中在首次施用所述BCL-2抑制剂之前至少7天施用所述抗CD19抗体。

2. 根据权利要求1所述的组合,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后每周、每两周或每月施用一次,其中所述BCL-2抑制剂在第8天首次施用。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的组合,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次。

4. 根据权利要求3所述的组合,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,并且至少在接下来的3个月每两周施用一次。

5. 根据权利要求4所述的组合,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的组合,其中在第4天有额外的抗CD19抗体剂量。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的组合,其中所述BCL-2抑制剂在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg,然后是日剂量400mg。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的组合,其中所述抗CD19抗体和所述BCL-2抑制剂分开施用。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的组合,其中所述BCL-2抑制剂是维奈托克。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的组合,其中所述抗CD19抗体包括:包括序列SYVMH (SEQ ID NO:1)的HCDR1区、包括序列NPYNDG (SEQ ID NO:2)的HCDR2区、包括序列GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO:3)的HCDR3区、包括序列RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO:4)的LCDR1区、包括序列RMSNLNS (SEQ ID NO:5)的LCDR2区和包括序列MQHLEYPIT (SEQ ID NO:6)的LCDR3区。

11. 根据权利要求9所述的组合,其中所述抗CD19抗体包括:

包括序列

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKY
NEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYVCARGTYYYGTRVFDYWGGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 10)

的可变重链;和

序列

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNS
GVPDRFSGSGSGTEFTLTSSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 11)

的可变轻链。

12. 根据权利要求9或10所述的组合,其中所述抗CD19抗体包括重链恒定结构域,所述重链恒定结构域包括序列

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12) 。

13. 根据权利要求10-12中任一项所述的组合, 其中所述抗CD19抗体包括轻链恒定结构域, 所述轻链恒定结构域包括序列

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 13) 。

14. 根据权利要求10-13中任一项所述的组合, 其中所述抗CD19抗体以12mg/kg的浓度施用。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的组合, 其用于治疗慢性淋巴细胞性白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤, 其中所述非霍奇金淋巴瘤选自滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、粘膜-相关淋巴样组织、边缘区、弥散性大B细胞、伯基特氏和套细胞。

抗CD19抗体和维奈托克组合治疗的治疗模式

发明领域

[0001] 本公开提供了用于治疗非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的包括抗CD19抗体和维奈托克(venetoclax)的治疗模式(treatment paradigm)。根据特定的治疗模式,向患有非霍奇金淋巴瘤(NHL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和/或小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)的患者施用抗CD19抗体、尤其是MOR00208和维奈托克,以减轻治疗(mitigate therapy)相关的肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome)。

背景技术

[0002] B细胞是在体液免疫反应中起重要作用的淋巴细胞。它们在大多数哺乳动物的骨髓中产生,占循环淋巴库(circulating lymphoid pool)的5-15%。B细胞的主要功能是制造针对各种抗原的抗体,并且是适应性免疫系统的重要组成部分。由于它们在调节免疫系统中的关键作用,B细胞调节异常与多种疾病例如淋巴瘤和白血病有关。这些疾病包括非霍奇金淋巴瘤(NHL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)。

[0003] NHL是起源于淋巴细胞的异质性恶性肿瘤。在美国,估计发病率为65,000/年,死亡数约为20,000(美国癌症协会(American Cancer Society),2006;和SEER癌症统计审查(SEER Cancer Statistics Review))。该病可在所有年龄段发生,通常发病于40岁以上的成年人,且发病率随年龄增长而增加。尽管可能涉及任何主要器官,NHL的特征是积累在淋巴结、血液、骨髓和脾脏中的淋巴细胞的克隆增殖。病理学家和临床医生当前使用的分类系统是世界卫生组织(WHO)肿瘤分类,它将NHL归类为前体和成熟的B细胞或T细胞肿瘤。PDQ目前将NHL划分为无痛性(indolent)或侵袭性,用于进入临床试验。无痛性NHL组主要由滤泡亚型、小淋巴细胞性淋巴瘤、MALT(与粘膜相关的淋巴样组织)和边缘区组成;无痛性涵盖了大约50%的初诊B细胞NHL患者。侵袭性NHL包括组织学诊断主要为弥漫性大B细胞(DLBL、DLBCL或DLCL)(所有初诊患者中40%具有弥漫性大细胞)、伯基特氏和套细胞的患者。

[0004] 除了NHL外,还有几种类型的白血病由B细胞调节异常引起。

[0005] 慢性淋巴细胞性白血病(也称为“慢性淋巴样白血病”或“CLL”),是由B淋巴细胞异常积累引起的一种成人白血病。在CLL中,恶性淋巴细胞可能看起来正常并且成熟,但是它们不能有效地应对感染。CLL是成人中最常见的白血病形式。男性患CLL的可能性是女性的两倍。然而,关键风险因素是年龄。超过75%的新病例在超过50岁的患者中得到诊断。每年诊断出超过10,000例病例,死亡率将近5,000/年(美国癌症协会,2006;和SEER癌症统计审查)。CLL是一种无法治愈的疾病,但在大多数情况下进展缓慢。许多患有CLL的人多年来过着正常和积极的生活。由于其发作缓慢,早期CLL通常不予治疗,因为据信早期CLL干预不会改善生存时间或生活质量。取而代之的是,随着时间的流逝对状况进行监视。最初的CLL治疗方法取决于确切的诊断和疾病的进展而变化。有数十种用于CLL治疗的药物。联合化疗方案,例如FCR(氟达拉滨(fludarabine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)和利妥昔单抗(rituximab))和BR(依鲁替尼(Ibrutinib)和利妥昔单抗),在初诊和复发的CLL中均有效。同种异体骨髓(干细胞)移植由于其风险而很少用作CLL的一线治疗。

[0006] 另一类白血病是小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL), 它被认为是CLL的变异体, 其缺乏CLL诊断所要求的克隆性淋巴细胞增多, 但其他方面共享病理和免疫表型特征 (Camp等, 2011)。SLL的定义要求存在淋巴结肿大和/或脾肿大。而且, 外周血中B淋巴细胞的数量不应超过 $5 \times 10^9/L$ 。在SLL中, 应尽可能通过淋巴结活检的组织病理学评估来确认诊断 (Hallek等, 2008)。在美国, SLL的发生率约为CLL的25% (Dores等, 2007)。

[0007] 人CD19分子是在人B细胞表面上表达的结构上不同的细胞表面受体, 包括但不限于前B细胞、处于早期发育的B细胞 (即未成熟的B细胞)、终末分化成浆细胞的成熟B细胞和恶性B细胞。CD 19在大多数前B型急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、非霍奇金淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)、前淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病、常见的急性淋巴细胞性白血病和一些空急性 (Null-acute) 淋巴细胞性白血病中都有表达 (Nadler等, J. Immunol., 131:244-250 (1983); Loken等, Blood, 70:1316-1324 (1987); Uckun等, Blood, 71:13-29 (1988); Anderson等, 1984. Blood, 63:1424-1433 (1984); Scheuermann, Leuk. Lymphoma, 18:385-397 (1995))。CD 19在浆细胞上的表达进一步表明它可能在分化的B细胞肿瘤例如多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、瓦尔登斯特罗姆氏肿瘤 (Waldenstrom's tumors) 上表达 (Grossbard等, Br. J. Haematol, 102:509-15 (1998); Treon等, Semin. Oncol, 30:248-52 (2003))。

[0008] 因此, 在非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤 (包括本文所述的每种亚型) 的治疗中, CD19抗原是免疫疗法的靶标。

[0009] MOR00208 (以前称为XmAb5574) 是与CD19结合的Fc改造的人源化单克隆抗体。相对于未修饰的抗体, 由于XmAb改造的突变, MOR00208 Fc与Fc γ R的结合增加, 显著增强了体外抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC)、抗体依赖性细胞介导的吞噬作用 (ADCP) 和对肿瘤的直接细胞毒性作用 (细胞凋亡)。没有显示MOR00208介导补体依赖性细胞毒性。在以前的研究中, MOR00208与氟达拉滨、苯达莫司汀 (bendamustine)、艾代拉里斯 (idelalisib) 以及维奈托克 (venetoclax) 组合使用。对于单独的MOR00208组合配偶体, 观察到协同活性 (WO2013/24097、WO2013/024095、WO2017/032679和WO2018/078123)。此外, 靶向CD19的嵌合抗原受体 (CAR) T细胞和BCL-2抑制剂ABT-737、navitoclax组合用于治疗B细胞恶性肿瘤 (Karlsson等, Cancer Gene Therapy, vol. 20, no. 7, 2013-06.21, 第386-393页)。

[0010] MOR00208已经或正在CLL、ALL和NHL的多个临床试验中进行研究。在当前的II期临床试验 (COSMOS) 中, 研究了MOR00208加上维奈托克在复发性或难治性CLL、SLL患者中的疗效和安全性。维奈托克也称作GDC-0199、ABT-199和RG7601, 是一种BCL-2抑制剂, 适用于治疗如通过经FDA批准的测试所检测患有具有17p缺失、至少接受过至少一次在先治疗的慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 患者。维奈托克描述于美国专利号8,546,399和9,174,982中, 在此将其全文并入作为引证。

[0011] 然而, 用抗CD19抗体的治疗以及用维奈托克的治疗并非没有副作用。肿瘤溶解综合征 (TLS) 是使用维奈托克治疗的主要风险。在具有建议的风险分层、给药方案和预防的CLL患者 (N=66) 中有6%报告了TLS和相关的实验室异常。另外, 迄今为止在MOR00208治疗下, 五名患者 (4%) 发展出TLS。ALL适应症中有3名 (14%), NHL中有1名 (1%), CLL中有1名 (4%)。

[0012] 肿瘤溶解综合征 (TLS) 是一种代谢综合症, 其由具有抗肿瘤细胞杀伤的肿瘤细胞

的突然杀伤以及随后的释放有大量钾、磷酸盐和核酸进入体循环的细胞内容物的释放所致。核酸对尿酸的分解代谢导致高尿酸血症；尿酸排泄的明显增加会导致尿酸在肾小管中沉淀和肾血管收缩、自动调节受损、肾血流减少、氧化和炎症，从而导致急性肾损伤。高磷血症伴有磷酸钙沉积在肾小管中，也会引起急性肾损伤。高浓度的尿酸和磷酸盐会增加急性肾损伤的风险，因为在磷酸钙的存在下尿酸会更容易沉淀，反之亦然，这会导致高钾血症、高磷血症、低血钙症、贫血和急性肾衰竭。它通常发生在具有大块、快速增殖、对治疗有反应的肿瘤的患者中 (Jagasia等, 造血肿瘤的并发症 (Complications of hematopoietic neoplasms) Wintrobe MM, Greer JP, Foerster J等, Wintrobe's Clinical Hematology. 第11版. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, Vol II: 1919-44)。

[0013] 然而，基于MOR00208和维奈托克的组合的疗法提供了用于治疗CLL、NHL和/或ALL的富有前景的疗法，但是基于MOR00208和维奈托克的相加/重叠的细胞毒性，其潜在地要承受TLS风险的增加。

[0014] 尽管大多数不良事件是可容许 (tolerable) 和可接受的，但是确定此类疗法的最佳可容许剂量是一直不变的目标，以减轻如TLS的副作用。因此，本公开的目的是提供一种用于MOR00208和维奈托克的组合的治疗模式，其降低了不利的炎症反应例如TLS的风险，并且可以在不对MOR00208和维奈托克组合治疗的疗效产生不利影响的情况下施用。

发明内容

[0015] 本公开首次提供了一种包括抗CD19抗体 (特别是MOR00208) 和BCL-2抑制剂 (特别是维奈托克) 的组合疗法的治疗模式，其减轻了治疗相关的TLS综合征的风险。

[0016] 新的治疗将组合治疗转化成安全性更好的方式，而不会延迟为有需要的患者提供护理。为了防止同时使用两种药物而增加TLS风险，MOR00208的治疗将会在以20mg的最低剂量开始使用维奈托克进行递增治疗 (ramp-up treatment) 前一周开始。第一周施用MOR00208 (第1天为初始剂量和第4天为负荷剂量 (loading dose)) 显著降低了绝对淋巴细胞计数 (ALC)，接近或甚至低于在 **Venclexta®** 处方信息中描述的肿瘤负荷评估的 $25 \times 10^9/L$ 的临界阈值，由此减轻了随后在每周维奈托克递增的阶段中MOR00208与维奈托克组合治疗的TLS风险。

[0017] 根据 **Venclexta®** 处方信息，维奈托克剂量是在5周内按照每周递增的方案 (schedule) 进行施用，直至建议的日剂量400mg。从第8天开始，为期5周的递增给药方案 (dosing schedule) 旨在逐步减轻肿瘤负荷 (去除 (debulk))，从而降低发生肿瘤溶解综合征 (TLS) 的风险。

[0018] 一方面，本公开提供一种组合，其包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂，用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者，其中在首次施用所述BCL-2抑制剂之前至少7天施用所述抗CD19抗体。

[0019] 在另一方面，本公开提供包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂的组合在治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者中的用途，其中在首次施用所述BCL-2抑制剂之前至少7天施用所述抗CD19抗体。

[0020] 在另一个方面，本公开提供包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂的组合在制造用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者的药物

中的用途,其中在首次施用所述BCL-2抑制剂之前至少7天施用所述抗CD19抗体。

[0021] 在另一方面,本公开提供用于治疗患者中的非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的方法,其中该方法包括施用包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂的组合,其中在首次施用所述BCL-2抑制剂之前至少7天施用所述抗CD19抗体。

[0022] 在一个实施方式中,患者是人类患者。

[0023] 在一个实施方式中,所述抗CD19抗体和所述BCL-2抑制剂分开施用。在一个实施方式中,在首次施用所述BCL-2抑制剂之前至少7天施用所述抗CD19抗体。在另一个实施方式中,在首次施用所述BCL-2抑制剂之前至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21天施用所述抗CD19抗体。

[0024] 在一个实施方式中,本公开提供包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂的组合,用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后每周、每两周或每月施用一次,其中所述BCL-2抑制剂在第8天以起始剂量首次施用,剂量每周递增(ramp-up)。在另一个实施方式中,抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次。在另一个实施方式中,抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次。在另一个实施方式中,抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次。在再另一个实施方式中,抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次,并且在第4天有额外的剂量。在另一个实施方式中,在第4天有额外的抗CD19抗体的剂量。

[0025] 在一个实施方式中,本公开提供包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂的组合,用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,每周、每两周或每月施用一次,并且其中所述BCL-2抑制剂在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg。在另一个实施方式中,BCL-2抑制剂在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg,然后是日剂量400mg。

[0026] 在一个实施方式中,本公开提供包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂的组合,用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次,并且其中所述BCL-2抑制剂在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg。在另一个实施方式中,BCL-2抑制剂在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg,然后是日剂量400mg。

[0027] 在一个实施方式中,所述BCL-2抑制剂是维奈托克。

[0028] 在一个实施方式中,所述抗CD19抗体包括:包括序列SYVMH(SEQ ID NO:1)的HCDR1区、包括序列NPYNDG(SEQ ID NO:2)的HCDR2区、包括序列GTYYYGTRVFDY(SEQ ID NO:3)的HCDR3区、包括序列RSSKSLQNVNGNTYLY(SEQ ID NO:4)的LCDR1区、包括序列RMSNLNS(SEQ ID NO:5)的LCDR2区和包括序列MQHLEYPIT(SEQ ID NO:6)的LCDR3区。

[0029] 在另一个实施方式中,所述抗CD19抗体包括:

[0030] 包括序列

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKY
[0031] NEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO: 10)

的可变重链;和

[0032] 序列

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNS
[0033] GVPDRFSGSGSGTEFTLTSSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 11)

的可变轻链。

[0034] 在另一个实施方式中,所述抗CD19抗体包括重链恒定结构域,所述重链恒定结构域包括序列

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGSPDV
[0035] FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12)。

[0036] 在另一个实施方式中,所述抗CD19抗体包括轻链恒定结构域,所述轻链恒定结构域包括序列

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
[0037] KD STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 13)。

[0038] 在另一个实施方式中,所述抗CD19抗体包括:

[0039] 包括序列

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGSPDV
[0040] FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12)

的重链恒定结构域;和

[0041] 包括序列

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
[0042] KDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 13)

的轻链恒定结构域。

[0043] 在另一个实施方式中,所述抗CD19抗体以12mg/kg的浓度施用。

[0044] 在另一个实施方式中,本公开提供一种组合,其用于治疗慢性淋巴细胞性白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤,其中所述非霍奇金淋巴瘤选自滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、粘膜-相关淋巴样组织、边缘区、弥漫性大B细胞、伯基特氏和套细胞。

附图说明

[0045] 图1示出维奈托克的递增。

[0046] 图2显示MOR00208的可变结构域的氨基酸序列。

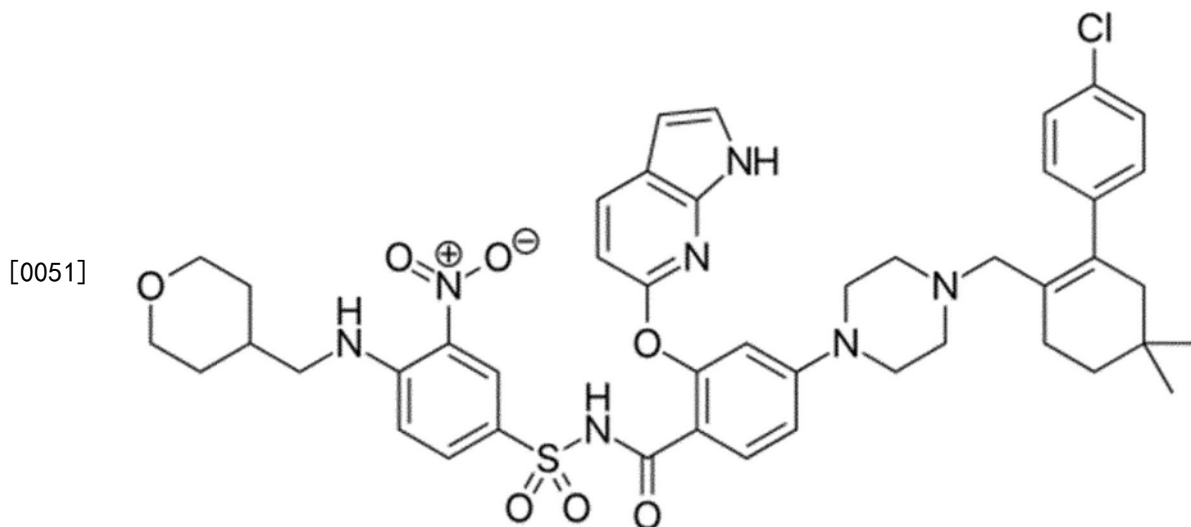
[0047] 图3显示MOR00208的Fc区的氨基酸序列。

具体实施方式

[0048] 术语“抗体”是指单克隆抗体,其包括任意同种型,例如IgG、IgM、IgA、IgD和IgE。IgG抗体由通过二硫键连接的两条相同的重链和两条相同的轻链组成。每条重链和轻链均含有恒定区和可变区。每个可变区包括三个称作“互补决定区”(“CDR”)或“高变区”的链段,其主要负责结合抗原的表位。它们被称作CDR1、CDR2和CDR3,其从N端开始顺序编号。CDR以外的可变区保守性更高的部分称为“框架区”。“抗体片段”是指含有至少一个可变重链或可变轻链的Fv、scFv、dsFv、Fab、Fab'F(ab')₂片段或其他片段,每个均含有CDR和框架区。

[0049] Bcl-2 (B细胞淋巴瘤2) 在人中由BCL2基因编码,是通过诱导(促凋亡)或抑制(抗凋亡)细胞凋亡来调节细胞死亡(细胞凋亡)的Bcl-2调节蛋白家族的创始成员。Bcl-2通过NCBI基因编号596引用。Bcl-2尤其被视作是重要的抗凋亡蛋白质,因此被归类为致癌基因(oncogene)。Bcl-2的命名源自B细胞淋巴瘤2,因为它是最初在滤泡性淋巴瘤中涉及染色体14和18的染色体易位中描述的一系列蛋白质的第二个成员。直系同源物(如小鼠中的Bcl2)已在众多可获得完整基因组数据的哺乳动物中得以识别。

[0050] “BCL-2抑制剂”是一类通过抑制抗凋亡B细胞淋巴瘤2 (Bcl-2) 蛋白质发挥作用、从而导致细胞的程序性细胞死亡的药物。BCL-2抑制剂包括维奈托克。维奈托克由Abbvie and Genentech销售(商品名VENCLEXTATM,也称作GDC-0199、ABT-199和RG7601)。维奈托克目前被标记为用于治疗如经FDA批准的测试所检测具有17p缺失、并且至少接受过一次在先治疗的慢性淋巴细胞性白血病(CLL)的患者。维奈托克的分子式是4-(4-([2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基-1-环己烯-1-基]甲基)-1-哌嗪基)-N-([3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺,具有以下结构:



靶向Bcl-2。反义DNA或RNA链是非编码的并且与编码链(其是分别产生RNA或蛋白质的模板)互补。反义药物是与mRNA杂交并使之失活的短RNA序列,其防止蛋白质的形成。人淋巴瘤细胞的增殖(具有t(14;18)易位)可以通过靶向Bcl-2mRNA的起始密码子区的反义RNA得以抑制。体外研究导致鉴定出Genasense,它与Bcl-2mRNA的前6个密码子互补。这些在淋巴瘤的I/II期试验中显示出成功的结果。2004年启动了一项大型的III期试验。截至2016年,该药物尚未获得批准,其开发者已经停业。

[0055] ABT-737和ABT-263:2000年中期,雅培公司(Abbott Laboratories)开发了一种新型的Bcl-2、Bcl-xL和Bcl-w抑制剂,称为ABT-737。该化合物是靶向这些Bcl-2家族蛋白质、但不靶向A1或Mcl-1的一组BH3模拟小分子抑制剂(SMI)的一部分。ABT-737优于以前的BCL-2抑制剂,其对Bcl-2、Bcl-xL和Bcl-w的亲和力更高。体外研究表明,来自B细胞恶性肿瘤患者的原代细胞对ABT-737敏感。在动物模型中,它可以改善生存率,导致肿瘤消退并治愈高比例的小鼠。在利用患者异种移植物进行的临床前研究中,ABT-737显示出治疗淋巴瘤和其他血液癌症的疗效。由于其不利的药理特性,ABT-737不适合临床试验,而其衍生物ABT-263对小细胞肺癌(SCLC)细胞系具有相似的活性,并已进入临床试验。

[0056] 本文使用的术语“递增”是指在预定时间段将剂量从第一设定点增加到另一设定点。

[0057] “VH”是指抗体或抗体片段的免疫球蛋白重链的可变区。“VL”是指抗体或抗体片段的免疫球蛋白轻链的可变区。

[0058] 术语“CD19”是指称为CD19的蛋白质,具有以下同义词:B4、B淋巴细胞抗原CD19、B淋巴细胞表面抗原B4、CVID3、分化抗原CD19、MGC12802和T细胞表面抗原Leu-12。

[0059] 人CD19具有以下氨基酸序列:

MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPF
LKLSLGLPLGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQMQGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELF
RWNVSDLGGLGCGLKNRSSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSL
NQLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMW
V
[0060] VMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWKVSAVTLAYLI
FCLCSLVGILHLQRALVLRKRKRMTDPTRRFFKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLPTPTSGLG
RAQRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRSPPGVGPEEEEEEGEGYEEPDSEEDSEFY
ENDSNLGQDQLSQDGSQYENPEDEPLGPEDEDSFSNAESYENEDEELTQPVARTMDFLSP
HGSAWDPSREATSLGSQSYEDMRGILYAAPQLRSIRGQPGPNHEEDADSYENMDNPDGP
DPAWGGGGGRMGWSTR. (SEQ ID NO: 7)

[0061] “MOR00208”是抗CD19抗体。可变结构域的氨基酸序列在图2中提供。图3中提供了MOR00208的重链和轻链Fc区的氨基酸序列。“MOR00208”和“XmAb 5574”作为同义词使用,描述图2和3中所示的抗体。MOR00208抗体描述于序列号为12/377,251的美国专利申请中,在此将其全文并入作为引证,其描述了名为4G7 H1.52 Hybrid S239D/I332E/4G7 L1.155(后来称作MOR00208)的抗体:

[0062] >4G7 H1.52 Hybrid S239D/I332E

[0063] EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGGQTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 14)

[0064] >4G7 L1.155

[0065] DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRM
SNLNSGVLPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPRQAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 15)

[0066] 其他的CD19特异性抗体描述于美国专利号7,109,304 (Immunomedics),在此将其全文并入作为引证;美国申请序列号11/917,750 (Medarex),在此将其全文并入作为引证;美国申请序列号11/852,106 (Medimmune),在此将其全文并入作为引证;美国申请序列号11/648,505 (Merck Patent GmbH),在此将其全文并入作为引证;美国专利号7,968,687 (Seattle Genetics),在此将其全文并入作为引证;和美国申请序列号12/710,442 (Glenmark Pharmaceuticals),在此将其全文并入作为引证。

[0067] “Fc区”是指抗体的恒定区,其在人中可以是IgG1、2、3、4亚类或其他的。人Fc区的序列可在IMGT网站上获得。

[0068] “组合”是指一个以上的项目,例如化合物,例如抗体和维奈托克。

[0069] 本公开还涉及组合、含有所述组合的药物和药物组合物。本发明的组合的两个组分,例如,CD19特异性抗体和维奈托克可以在物理上或时间上一起、同时、分开或随后 (subsequently) 施用。

[0070] 维奈托克目前口服,目前每天给药一次。MOR00208目前是静脉内施用,目前每周一次 (“每周”)或每两周一次 (“每两周”)或每月一次 (“每月”)给药。

[0071] 优选地,两种药物的施用允许两种药物同时在患者体内具有活性。例如,如果MOR00208每周给药一次,维奈托克每天给药一次,则两种药物的活性物质同时存在于患者体内。在一个实施方式中,在维奈托克施用之前和/或与之分开施用MOR00208。

[0072] 同时意味着在两种组分 (药物) 同时在患者体内具有活性的时间施用的两种组分。

[0073] 一起施用可以表示同时施用。

[0074] 组合的组分可以配制成不同的药物组合物。药物组合物包含活性药剂,例如用于人治疗用途的抗体。药物组合物可以包括可接受的载体或赋形剂。

[0075] “施用”或“给药”包括但不限于通过可注射形式递送,例如诸如静脉内、肌内、真皮内或皮下途径或粘膜途径,例如作为鼻喷雾剂或气雾剂用于吸入或者作为可摄入的溶液、胶囊或片剂。

[0076] 化合物或组合的“治疗有效量”是指足以治愈、减轻或部分阻止给定疾病或病症及其并发症的临床表现的量。对于特定治疗目的有效的量将取决于疾病或损伤的严重程度以

及受试者的体重和一般状态。应当理解,通过构建数值的矩阵并测试矩阵中的不同点,使用常规实验,可以确定合适的剂量,所有这些都在受过训练的医师或临床科学家的普通技能之内。

[0077] 实施方式

[0078] 由于维奈托克和其他BCL-2抑制剂的作用机理相似,因此,据信在用示例性的抗CD19抗体和维奈托克以外的BCL-2抑制剂的组合治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤时,本文所公开的给药模式也应当是有效的,并且减轻TLS的风险。

[0079] 由于示例性的抗CD19抗体和其他抗CD19抗体均结合CD19,因此,据信在用任何抗CD19抗体和B细胞淋巴瘤2 (Bcl-2) 蛋白抑制剂的组合治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤时,本文所公开的给药模式也应当是有效的,并且减轻TLS的风险,其中抗CD19抗体例如描述于美国专利申请序列号12/377,251 (Xencor)、W02005012493、W02010053716 (Immunomedics); W02007002223 (Medarex); W02008022152 (Xencor); W02008031056 (Medimmune); WO 2007/076950 (Merck Patent GmbH); WO 2009/052431 (Seattle Genetics); 和WO 2010095031 (Glenmark Pharmaceuticals), 在此将其均全文并入作为引证。

[0080] 在一个实施方式中,本公开提供包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂的组合,用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后每周、每两周或每月施用一次,其中BCL-2抑制剂在第8天以起始剂量首次施用,剂量每周递增。

[0081] 在一个实施方式中,本公开提供包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂的组合,用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后每周、每两周或每月施用一次,其中BCL-2抑制剂在第8天以起始剂量首次施用,剂量每周递增,直至日剂量为400mg。

[0082] 在另一个实施方式中,抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次。在另一个实施方式中,抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次。在另一个实施方式中,抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次。在再另一个实施方式中,抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次,并且在第4天有额外的剂量。在另一个实施方式中,在第4天有额外的抗CD19抗体的剂量。

[0083] 在一个实施方式中,本公开提供包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂的组合,用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,每周、每两周或每月施用一次,并且其中所述BCL-2抑制剂在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg。在另一个实施方式中,BCL-2抑制剂在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg,然后是日剂量400mg。在另一个实施方式中,在第4天有额外的抗CD19抗体的剂量。

[0084] 在一个实施方式中,本公开提供包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂的组合,用于治疗

患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次,并且其中所述BCL-2抑制剂在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg。在另一个实施方式中,BCL-2抑制剂在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg,然后是每日剂量400mg。在另一个实施方式中,在第4天有额外的抗CD19抗体的剂量。

[0085] 在一个实施方式中,本公开提供包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂的组合,用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,每周、每两周或每月施用一次,并且其中所述BCL-2抑制剂在第8天首次施用,起始剂量为10mg、15mg或20mg,然后是每周递增的剂量20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg或50mg,50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg,100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg或200mg,和200mg、250mg、300mg、350mg或400mg。在另一个实施方式中,BCL-2抑制剂在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg或50mg,50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg,100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg或200mg,然后是日剂量200mg、250mg、300mg、350mg或400mg。在另一个实施方式中,在第4天有额外的抗CD19抗体的剂量。

[0086] 在一个实施方式中,本公开提供包括抗CD19抗体和BCL-2抑制剂的组合,用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次,并且其中所述BCL-2抑制剂在第8天首次施用,起始剂量为10mg、15mg或20mg,然后是每周递增的剂量20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg或50mg,50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg,100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg或200mg,和200mg、250mg、300mg、350mg或400mg。在另一个实施方式中,BCL-2抑制剂在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg或50mg,50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg,100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg或200mg,然后是日剂量200mg、250mg、300mg、350mg或400mg。

[0087] 在另一个实施方式中,所述抗CD19抗体以12mg/kg的浓度施用。

[0088] 在实施方式中,BCL-2抑制剂是维奈托克。

[0089] 在实施方式中,组合的组分抗CD19抗体和维奈托克被分开施用。在一个实施方式中,在施用抗CD19抗体之前施用维奈托克。

[0090] 在实施方式中,组合的组分在两种组分(药物)同时在患者体内具有活性的时间施用。“协同作用”意味着两种药物同时在患者体内具有活性。在实施方式中,组合的组分在物理上或时间上一起、同时、分开或随后施用。在实施方式中,组合的组分同时施用。

[0091] 在实施方式中,所述组合是药物组合物。在实施方式中,组合物包括可接受的载体。在实施方式中,组合以有效量施用。

[0092] 在实施方式中,非霍奇金淋巴瘤是滤泡性淋巴瘤。在实施方式中,非霍奇金淋巴瘤是小淋巴细胞性淋巴瘤。在实施方式中,非霍奇金淋巴瘤是粘膜-相关淋巴样组织。在实施

方式中,非霍奇金淋巴瘤是边缘区淋巴瘤。在实施方式中,非霍奇金淋巴瘤是弥散性大B细胞淋巴瘤。在实施方式中,非霍奇金淋巴瘤是伯基特氏淋巴瘤。在实施方式中,非霍奇金淋巴瘤是套细胞淋巴瘤。

[0093] 在一个方面中,本公开提供包括MOR00208抗体和维奈托克的组合,用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中MOR00208抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次,并在第4天有额外的MOR00208抗体的剂量,并且其中维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg。在另一个实施方式中,维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg,然后是日剂量400mg。在一个实施方式中,MOR00208以12mg/kg的浓度施用。

[0094] 在一个方面中,本公开提供包括抗CD19抗体和维奈托克的组合,用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次,并在第4天有额外的剂量,并且其中维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg。在另一个实施方式中,维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg,然后是日剂量400mg。

[0095] 在一个实施方式中,所述抗CD19抗体包括:包括序列SYVMH (SEQ ID NO:1)的HCDR1区、包括序列NPYNDG (SEQ ID NO:2)的HCDR2区、包括序列GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO:3)的HCDR3区、包括序列RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO:4)的LCDR1区、包括序列RMSNLNS (SEQ ID NO:5)的LCDR2区和包括序列MQHLEYPIT (SEQ ID NO:6)的LCDR3区。

[0096] 在另一个实施方式中,所述抗CD19抗体包括:

[0097] 包括序列

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTTY

[0098] NEKFQGRVTISDSDKSIATYMEISSLRSEDTAMYYCARGTYTYGTRVFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 10)

的可变重链;和

[0099] 序列

[0100] DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNLNS
GVPDRFSGSGSGTEFTLTISILEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 11)

的可变轻链。

[0101] 在另一个实施方式中,所述抗CD19抗体包括重链恒定结构域,所述重链恒定结构域包括序列

[0102] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12)

。

[0103] 在另一个实施方式中,所述抗CD19抗体包括轻链恒定结构域,所述轻链恒定结构域包括序列

[0104] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KD STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 13) 。

[0105] 在另一个实施方式中,所述抗CD19抗体包括:

[0106] 包括序列

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
[0107] VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAKEEKTISCKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12)

的重链恒定结构域;和

[0108] 包括序列

[0109] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 13)

的轻链恒定结构域。

[0110] 在一个方面中,本公开提供包括抗CD19抗体和维奈托克的组合,用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次,并在第4天有额外的剂量,并且其中维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg,其中所述抗CD19抗体包括:

[0111] 包括序列

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
[0112] VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAKEEKTISCKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12)

的重链恒定结构域;和

[0113] 包括序列

[0114] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 13)

的轻链恒定结构域。

[0115] 在另一个实施方式中,维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg,然后是日剂量400mg。

[0116] 在一个方面中,本公开提供包括抗CD19抗体和维奈托克的组合,用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者,其中所述抗CD19

抗体在第1天、第4天、第8天施用,并在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次,并且其中维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg。在另一个实施方式中,维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg,然后是日剂量400mg。

[0117] 在另一方面,本公开提供包括抗CD19抗体和维奈托克的组合在治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者中的用途,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次,并在第4天有额外的剂量,并且其中维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg。在另一个实施方式中,维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg,然后是日剂量400mg。

[0118] 在另一方面,本公开提供包括抗CD19抗体和维奈托克的组合在制造用于治疗患有非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的患者的药物中的用途,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次,并在第4天有额外的剂量,并且其中维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg。在另一个实施方式中,维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg,然后是日剂量400mg。

[0119] 在另一方面,本公开提供了用于治疗患者中的非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤的方法,其中所述方法包括施用包括抗CD19抗体和维奈托克的组合,其中所述抗CD19抗体在第1天首次施用后,在前3个月每周施用一次,在接下来的3个月每两周施用一次,此后每月一次,并在第4天有额外的剂量,并且其中维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg。在另一个实施方式中,维奈托克在第8天首次施用,起始剂量为20mg,然后是每周递增的剂量50mg、100mg、200mg和400mg,然后是日剂量400mg。

[0120] 实施例

[0121] 研究

[0122] 这是MOR00208组合维奈托克的多中心、开放标签II期研究,用于治疗经BTK抑制剂作为单一药剂或者作为组合疗法的一部分预先治疗过的复发/难治性(R/R) CLL或R/R SLL成年患者。在欧洲和美国登记了共计120名患者。该研究的主要目的是确定MOR00208和维奈托克的组合的安全性和有效性。

[0123] 该研究将包括安全磨合期(safety run-in phase),每种组合治疗登记有10-12名患者。MOR00208将以12.0mg/kg的剂量以静脉内(IV)输注施用,维奈托克的日剂量为400mg口服片剂。

[0124] 为了减轻TLS的风险,用MOR00208进行初始治疗后,在从第1周期第8天(C1D8)起以20mg开始进行维奈托克治疗7天,然后是每周递增的给药方案,直至推荐的日剂量400mg。

[0125] 一旦10位患者完成了至少5周的组合治疗,安全磨合期即以对所有经治疗的患者的安全性数据的评估结束。所有10-12名患者将相隔至少一周的时间依次给药。

[0126] 前10名患者完成至少5周的组合治疗后,将由IDMC进行安全性评估。评估将由IDMC

进行,如前所述。重要的是,所有参加安全磨合期的患者都应在前两次维奈托克剂量递增的当天(C1D8和C1D15)住院。

[0127] 评估组合疗法安全性的标准在该试验的安全管理计划(the Safety Management Plan)中规定。

[0128] 当知晓各个安全磨合期的结果时,开始研究。如果安全性评估导致建议的维奈托克剂量减少,则主办者(sponsor)将重新考虑剂量并相应地修改方案。

[0129] 将对试验中的每个队列进行期中分析,以检查无效性和安全性。在进行期中分析时,各个队列将不会再登记更多的患者。这些期中分析将基于登记的患者直至期中分析的时间点的反应评估和安全性数据,上述时间点定义为第40名患者开始治疗后3个月。

[0130] 一旦招募了40名患者,招募计划在每次与主办者讨论时暂停。然后,根据主办者的决定,在进行期中分析后将重新开始招募。

[0131] 在研究过程中,MOR00208在28天的周期内以12.0mg/kg输注施用。从第1周期至第3周期,每个周期由每周一次的输注组成(在第1天、第8天、第15天和第22天)。在第1周期中,在第4天施用额外的负荷剂量。从第4周期至第6周期,MOR00208每两周施用一次,在每个周期的第1天和第15天输注。此后,从第7周期第1天开始,在每个周期的第1天施用MOR00208。

[0132] 维奈托克从第1周期第8天开始自行施用(self-administered),并且在以后的每个周期的第1天自行施用。维奈托克的治疗可以根据临床和实验室发现,以逐步降低的方式进行调整或中止。在由于怀疑与维奈托克有关的副作用而停止了维奈托克治疗的情况下,患者可以继续MOR00208治疗。

[0133] 用于确定主要终点(ORR)和次要疗效结果(secondary efficacy outcomes)的肿瘤评估由独立放射学/临床审查委员会(Independent Radiology/Clinical Review Committee,IRC)通过对放射和临床数据的集中审查来评估。

[0134] 进行性疾病将需要停用研究药物。因进行性疾病而停止治疗的患者将在EOT后每3个月接受生存随访3年。因进行性疾病或撤消同意以外的原因停止治疗的患者将接受肿瘤评估,直到发生PD。然后,他们将每3个月接受生存随访一次。

[0135] 研究人员可以酌情决定让受益于治疗的患者在第24周期后继续进行MOR00208治疗。该研究的总持续时间限于首名患者首次访问以来的5年。取决于相对于研究开始的入组时间,每名患者的研究参与持续时间不同。

[0136] 患者入选标准

[0137] 诊断/试验人群

[0138] 1. 年龄 ≥ 18 岁。

[0139] 2. 慢性淋巴细胞性白血病(CLL)或小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL):

[0140] a) 符合IWCLL诊断标准的CLL或SLL的诊断史;

[0141] b) 通过淋巴结活检在组织学上确诊为SLL,并记录在医疗记录中;

[0142] c) 根据IWCLL指南规定的治疗适应症。

[0143] 3. 患者必须同时具有以下两项:

[0144] a) 接受BTK抑制剂(例如依鲁替尼)时的复发性¹或难治性²疾病或此类治疗不耐受;

[0145] b) 至少一个月的用BTK抑制剂的单一-药剂或组合治疗必须是患者最近的在先抗癌治疗;

[0146] ¹复发性疾病定义为先前在最近的BTK抑制剂治疗中达到PR或CR的受试者中的进行性疾病；

[0147] ²难治性疾病定义为先前在最近的BTK抑制剂治疗中未达到PR或CR或者在接受最近的BTK抑制剂治疗12个月后具有稳定的病情作为最佳反应的受试者中的进行性疾病。

[0148] 4. 美国东部肿瘤协作组织 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体能状况为0至2。

[0149] 5. 具有自体或异体干细胞移植既往病史的患者在入选该研究之前, 必须表现出完全的血液学恢复, 而没有任何活动性移植物抗宿主疾病的证据。

[0150] 6. 筛选时患者必须符合以下实验室标准:

[0151] • 足够的骨髓功能如下:

[0152] a) 绝对中性粒细胞计数 (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$;

[0153] b) 在没有临床上明显出血证据的情况下, 血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$;

[0154] c) 血红蛋白 $\geq 8.0g/dL$;

[0155] • 足够的肝和肾功能如下:

[0156] d) 总血清胆红素 $\leq 1.5 \times ULN$ 或 $\leq 3 \times ULN$ (在有记录的CLL累及肝脏的情况下) (对于吉尔伯特病 (Gilbert's disease) 患者, 只要直接胆红素正常, 允许血清胆红素至多 $3 \times ULN$);

[0157] e) ALT和AST $\leq 2.5 \times ULN$ 或 $< 3 \times ULN$ (在有记录的CLL累及肝脏的情况下);

[0158] f) 使用标准Cockcroft-Gault公式计算的血清肌酐清除率必须: $\geq 50mL/min$ 。

[0159] 其他入选标准

[0160] 7. 具有生育能力 (childbearing potential) 的女性 (FCBP; 请参阅附录F) 必须:

[0161] a) 通过筛查时的血清妊娠试验阴性以及开始研究治疗前的尿妊娠试验阴性证实未怀孕;

[0162] b) 在研究期间和最后一次研究药物给药后3个月内, 不要哺乳和献血或捐卵 (注: 禁止所有女性患者在上述时限内献血);

[0163] c) 同意在研究过程中进行持续的妊娠试验, 直至研究治疗结束后3个月。即使患者进行完全和持续的性节制, 这仍然适用;

[0164] d) 如果节制异性间的性行为符合她的生活方式, 则承诺继续节制异性间的性行为, 或在研究期间和最后一次研究药物给药后3个月内, 同意使用并能够依从使用高效避孕措施;

[0165] e) 使用激素避孕药的FCBP应该增加屏障方法作为第二种避孕方式, 因为目前尚不知晓艾代拉里斯 (idelalisib) 或维奈托克是否可以影响激素避孕药的有效性。

[0166] 8. 男性必须使用高效的避孕方法, 且不得间断, 如果患者与FCBP性活跃, 在参与研究期间和最后一次研究药物给药后3个月内不得献血或捐精。

[0167] 研究治疗

[0168] 在该开放标签研究中, 如期进行由MOR00208和维奈托克组成的治疗, 直到疾病进展、毒性不可接受或由于任何其他原因停止, 以先到者为准。

[0169] 每位调查员都有责任确保, 来自主办者的研究药物和其他研究材料以及来自适当供应商的其他药物, 根据所有适用的监管指南正确地得以接收、记录、处理和安全且妥善地

存储,并按照该方案使用。调查员可以将这些任务委托给其他人(根据当地法律和法规)。参与研究的每个站点都会保存药物问责表,并在监控访问期间进行检查。在研究期间所有给患者开的剂量和所有剂量变化都必须记录在eCRF中。

[0170] 必须按照研究药物制备手册(the Study Drug Preparation Manual)、MOR00208 研究人员手册(Investigator Brochure,IB)和其他安全相关文件(例如,美国FDA的维奈托克处方信息)中的描述来处理和/或制备研究药物。

[0171] MOR00208

[0172] MOR00208药品(DP)必须在2-8℃的冷藏条件下以其原始包装在适当的存储设施中存储,该存储设施只能由药剂师、研究者或指定的人员访问。

[0173] MOR00208 DP是淡黄色的冻干物,以一次性使用的20mL玻璃小瓶提供。每个小瓶含有200mg MOR00208,用于用5mL注射用水(WFI)重构。在25mM柠檬酸钠、200mM海藻糖和0.02% (w/v) 聚山梨醇酯20中,pH 6.0下重构产生40mg/mL的MOR00208。每个产品小瓶是要在5mL重构溶液中递送200mg MOR00208。重构后的溶液为无色至微黄色,基本上没有外来颗粒。它可能含有少许白色至带白色的产品相关颗粒。

[0174] 为用于施用,将MOR00208稀释在市售的具有0.9% (w/v) 氯化钠的250mL输注容器中用于注射。

[0175] 将MOR00208以12.0mg/kg的剂量静脉给药。在研究的前3个月(3个周期),每个周期将由该周期的第1天、第8天、第15天和第22天输注MOR00208组成。另外,在周期1的第4天施用负荷剂量。此后,从第4周期至第6周期,MOR00208每两周(每14天)施用一次,在每个周期的第1天和第15天进行输注,从第7周期第1天起,每个周期的第1天按月进行输注。

[0176] 单独的MOR00208输注液是在无菌条件下制备的,并根据研究药物制备手册中提供的主办者的指导,在研究部位施用。通常,用WFI重构后,小瓶的MOR00208必须尽快使用。残留在小瓶中的所有溶液都必须丢弃。稀释用于输注后,应尽快进行MOR00208的施用。

[0177] 对于首次输注,在最初的30分钟内,静脉(IV)输注速率应为70mL/h,随后速率增加至125mL/h;总输注时间理想地不应超过2.5小时。所有随后的MOR00208输液在大约2小时的时间内,以125mL/h的恒定速率IV施用。MOR00208不应作为IV推注或大丸剂(bolus)施用。

[0178] 维奈托克

[0179] 市售用于口服给药的维奈托克片剂以含有10mg或100mg维奈托克作为活性成分的浅黄色薄膜衣片剂或含有50mg维奈托克作为活性成分的米黄色薄膜衣片剂提供。它们应储存在30℃ (86°F) 以下。

[0180] 维奈托克的剂量应当按照每周递增的方案(schedule)施用5周,直至推荐的日剂量400mg。图1说明了这种初始递增。递增阶段的给药方案如下,维奈托克的日剂量为:组合治疗的第一周为20mg,第二周为50mg,第三周为100mg,第四周为200mg,并且第5周及其后为400mg。从C1D8开始,5周的递增给药方案设计成逐渐减轻肿瘤负荷(去除),并降低肿瘤溶解综合征(TLS)的风险。TLS风险水平和TLS预防的患者特异性因素评估应在维奈托克的首次剂量之前进行。

[0181] 根据递增方案,前4周的维奈托克治疗剂在各个维奈托克片剂的泡罩(blister)中提供。一旦递增阶段完成,400mg的剂量是使用提供在瓶子中的100mg片剂实现。

[0182] 维奈托克应当每天口服一次,直到观察到疾病进展或不可接受的毒性。维奈托克

片剂应当每天大约在同一时间随餐和水服用。片剂应整体吞下, 吞咽前不得咀嚼、压碎或弄碎。如果患者在通常服用时间的8小时内错过给药, 则患者应尽快服用错过的剂量, 并恢复正常的每日给药方案。如果患者错过给药超过了8小时, 则患者不应服用错过的剂量, 并应当在次日回复通常的给药方案。如果患者在服药后呕吐, 当天不应服用额外的剂量。下一次处方剂量应在通常的时间服用。

序列表

<110> 莫佛塞斯公司

<120> 抗CD19抗体和维奈托克组合治疗的治疗模式

<130> MS268

<150>

<151>

<160> 15

<170> BiSSAP 1.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 1

Ser Tyr Val Met His

1 5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 2

Asn Pro Tyr Asn Asp Gly

1 5

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 3

Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 4

Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Gln	Asn	Val	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Tyr
1				5				10						15	

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 5

Arg	Met	Ser	Asn	Leu	Asn	Ser
1				5		

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 6

Met	Gln	His	Leu	Glu	Tyr	Pro	Ile	Thr
1				5				

<210> 7

<211> 556

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> CD19

<400> 7

Met	Pro	Pro	Pro	Arg	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Leu	Phe	Leu	Thr	Pro	Met
1				5					10					15	
Glu	Val	Arg	Pro	Glu	Glu	Pro	Leu	Val	Val	Lys	Val	Glu	Glu	Gly	Asp
				20				25					30		
Asn	Ala	Val	Leu	Gln	Cys	Leu	Lys	Gly	Thr	Ser	Asp	Gly	Pro	Thr	Gln
				35				40					45		
Gln	Leu	Thr	Trp	Ser	Arg	Glu	Ser	Pro	Leu	Lys	Pro	Phe	Leu	Lys	Leu
				50				55					60		

Ser	Leu	Gly	Leu	Pro	Gly	Leu	Gly	Ile	His	Met	Arg	Pro	Leu	Ala	Ile
65					70					75					80
Trp	Leu	Phe	Ile	Phe	Asn	Val	Ser	Gln	Gln	Met	Gly	Gly	Phe	Tyr	Leu
			85						90					95	
Cys	Gln	Pro	Gly	Pro	Pro	Ser	Glu	Lys	Ala	Trp	Gln	Pro	Gly	Trp	Thr
			100						105					110	
Val	Asn	Val	Glu	Gly	Ser	Gly	Glu	Leu	Phe	Arg	Trp	Asn	Val	Ser	Asp
			115						120					125	
Leu	Gly	Gly	Leu	Gly	Cys	Gly	Leu	Lys	Asn	Arg	Ser	Ser	Glu	Gly	Pro
			130						135					140	
Ser	Ser	Pro	Ser	Gly	Lys	Leu	Met	Ser	Pro	Lys	Leu	Tyr	Val	Trp	Ala
145					150					155					160
Lys	Asp	Arg	Pro	Glu	Ile	Trp	Glu	Gly	Glu	Pro	Pro	Cys	Leu	Pro	Pro
				165					170					175	
Arg	Asp	Ser	Leu	Asn	Gln	Ser	Leu	Ser	Gln	Asp	Leu	Thr	Met	Ala	Pro
			180						185					190	
Gly	Ser	Thr	Leu	Trp	Leu	Ser	Cys	Gly	Val	Pro	Pro	Asp	Ser	Val	Ser
			195						200					205	
Arg	Gly	Pro	Leu	Ser	Trp	Thr	His	Val	His	Pro	Lys	Gly	Pro	Lys	Ser
			210						215					220	
Leu	Leu	Ser	Leu	Glu	Leu	Lys	Asp	Asp	Arg	Pro	Ala	Arg	Asp	Met	Trp
225					230					235					240
Val	Met	Glu	Thr	Gly	Leu	Leu	Leu	Pro	Arg	Ala	Thr	Ala	Gln	Asp	Ala
				245					250					255	
Gly	Lys	Tyr	Tyr	Cys	His	Arg	Gly	Asn	Leu	Thr	Met	Ser	Phe	His	Leu
			260						265					270	
Glu	Ile	Thr	Ala	Arg	Pro	Val	Leu	Trp	His	Trp	Leu	Leu	Arg	Thr	Gly
			275						280					285	
Gly	Trp	Lys	Val	Ser	Ala	Val	Thr	Leu	Ala	Tyr	Leu	Ile	Phe	Cys	Leu
			290						295					300	
Cys	Ser	Leu	Val	Gly	Ile	Leu	His	Leu	Gln	Arg	Ala	Leu	Val	Leu	Arg
305					310					315					320
Arg	Lys	Arg	Lys	Arg	Met	Thr	Asp	Pro	Thr	Arg	Arg	Phe	Phe	Lys	Val
				325					330					335	
Thr	Pro	Pro	Pro	Gly	Ser	Gly	Pro	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gly	Asn	Val	Leu
				340					345					350	
Ser	Leu	Pro	Thr	Pro	Thr	Ser	Gly	Leu	Gly	Arg	Ala	Gln	Arg	Trp	Ala
			355						360					365	
Ala	Gly	Leu	Gly	Gly	Thr	Ala	Pro	Ser	Tyr	Gly	Asn	Pro	Ser	Ser	Asp

370	375	380
Val Gln Ala Asp Gly Ala Leu Gly Ser Arg Ser Pro Pro Gly Val Gly		
385	390	395
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Tyr Glu Glu Pro Asp Ser Glu Glu		400
	405	410
Asp Ser Glu Phe Tyr Glu Asn Asp Ser Asn Leu Gly Gln Asp Gln Leu		415
	420	425
Ser Gln Asp Gly Ser Gly Tyr Glu Asn Pro Glu Asp Glu Pro Leu Gly		430
	435	440
Pro Glu Asp Glu Asp Ser Phe Ser Asn Ala Glu Ser Tyr Glu Asn Glu		445
	450	460
Asp Glu Glu Leu Thr Gln Pro Val Ala Arg Thr Met Asp Phe Leu Ser		470
465	470	475
Pro His Gly Ser Ala Trp Asp Pro Ser Arg Glu Ala Thr Ser Leu Gly		480
	485	490
Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Met Arg Gly Ile Leu Tyr Ala Ala Pro Gln		495
	500	505
Leu Arg Ser Ile Arg Gly Gln Pro Gly Pro Asn His Glu Glu Asp Ala		510
	515	520
Asp Ser Tyr Glu Asn Met Asp Asn Pro Asp Gly Pro Asp Pro Ala Trp		525
	530	540
Gly Gly Gly Gly Arg Met Gly Thr Trp Ser Thr Arg		
545	550	555
<210> 8		
<211> 450		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 重链RefMab33		
<400> 8		
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln		
1	5	10
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala		15
	20	25
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu		30
	35	40
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser		45
	50	55
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val		60

65	70	75	80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr			
	85	90	95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln			
	100	105	110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
	115	120	125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala			
	130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
	165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
	180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
	195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
	210	215	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
225	230	235	240
Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
	245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
	260	265	270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
	275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg			
	290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
305	310	315	320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu			
	325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
	340	345	350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
	355	360	365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
370	375	380	

Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met
385					390					395					400
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
				405					410					415	
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
			420				425						430		
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
		435					440					445			
Gly	Lys														
450															
<210>	9														
<211>	213														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	轻链RefMab33														
<400>	9														
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Arg	Val	Gly	Tyr	Met
		20						25					30		
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
	35						40					45			
Asp	Thr	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				
Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Asp
65				70					75					80	
Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Pro	Phe	Thr
			85					90					95		
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro
		100						105					110		
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr
		115					120					125			
Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys
		130					135				140				
Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu
145				150						155				160	
Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			165						170				175		

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 10

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 10

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ser Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 11

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 11

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gln Asn Val

20	25	30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile		
65	70	75
Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln His		
85	90	95
Leu Glu Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110

<210> 12
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成构建体

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 13
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成构建体
 <400> 13
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105
 <210> 14
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成构建体
 <400> 14
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ser Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240

Gly	Pro	Asp	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
					245				250					255	
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
				260				265						270	
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
				275			280					285			
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe
				290			295					300			
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315				320	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu
				325					330					335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
				340				345						350	
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
				355				360					365		
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
				370			375					380			
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
385					390					395				400	
Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
				405					410					415	
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
				420				425					430		
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
				435				440					445		
Pro	Gly	Lys													
				450											
<210>	15														
<211>	219														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成构建体														
<400>	15														
Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10						15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Gln	Asn	Val
				20				25					30		

Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
35				40				45							
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Met	Ser	Asn	Leu	Asn	Ser	Gly	Val	Pro
50				55				60							
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
65				70				75				80			
Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	His
85				90				95							
Leu	Glu	Tyr	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
100				105				110							
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
115				120				125							
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
130				135				140							
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
145				150				155				160			
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
165				170				175							
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
180				185				190							
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
195				200				205							
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
210				215											

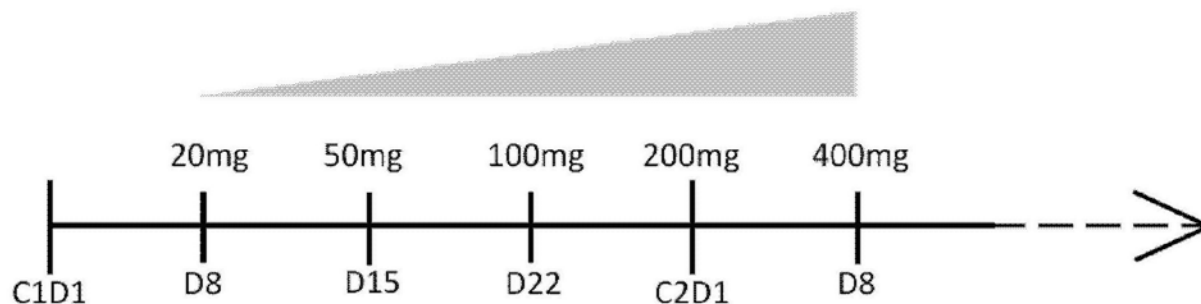


图1

MOR00208 可变重链结构域的氨基酸序列为 (CDR 为黑体, 并加下划线):

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFT**SYVMHW**VRQAPGKGLEWIGYIN**NPYNDG**TKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARG**GTYYYGTRVFDY**
WG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 10)

MOR00208 可变轻链结构域的氨基酸序列为(CDR 为黑体, 并加下划线):

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSC**RSSKSLQNVNGNTYLY**WFQQKPGQSPQLLIY**RMSNLNS**GVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYC**MQHLEYPIT**FGAGTKLEIK
(SEQ ID NO: 11)

MOR00208 HCDR1 的氨基酸序列为: SYVMH (SEQ ID NO: 1)

MOR00208 HCDR2 的氨基酸序列为: NPYNDG (SEQ ID NO: 2)

MOR00208 HCDR3 的氨基酸序列为: GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3)

MOR00208 LCDR1 的氨基酸序列为: RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4)

MOR00208 LCDR2 的氨基酸序列为: RMSNLNS (SEQ ID NO: 5)

MOR00208 LCDR3 的氨基酸序列为: MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6)

图2

Fc 区的序列

MOR00208 重链 Fc 区的氨基酸序列为:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPP
MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO: 12).

MOR00208 轻链 Fc 区的氨基酸序列为:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(SEQ ID NO: 13)

图3