



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0167457
(43) 공개일자 2024년11월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2809 (2013.01)
A61K 39/39558 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032140
(22) 출원일자(국제) 2023년02월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/013836
(87) 국제공개번호 WO 2023/164143
국제공개일자 2023년08월31일
(30) 우선권주장
63/313,932 2022년02월25일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버
로드 777
(72) 발명자
암바티 스리칸트 알.
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소오 밀 리버
로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
코드리 아피아
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소오 밀 리버
로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

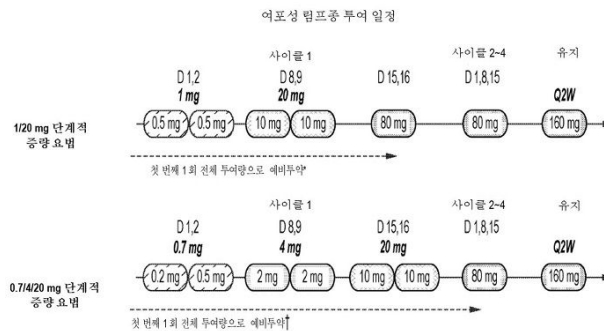
전체 청구항 수 : 총 122 항

(54) 발명의 명칭 오드로넥스타말을 사용한 사이토킨 방출 증후군의 완화를 위한 투여 용법

(57) 요약

사이토카인 방출 증후군 및 주입 관련 반응을 완화시키는 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체의 투여 요법이 개시된다. 상기 방법은 수주의 치료 기간에 걸쳐 스테로이드 및 항히스타민제의 투여와 함께 분획 투여를 사용한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/02 (2018.01)
C07K 16/2887 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07K 2317/31 (2013.01)

(72) 발명자

모하메드 헤삼

미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.

카사르 토로기 마수드

미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.

주 민

미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.

(30) 우선권주장

63/393,212	2022년07월28일	미국(US)
63/420,782	2022년10월31일	미국(US)
63/424,210	2022년11월10일	미국(US)
63/440,304	2023년01월20일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

B 세포 악성 종양을 치료하기 위해 대상체에게 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체를 투여하기 위한 투여 요법으로서,

0.7 mg의 상기 이중특이적 항체의 초기 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 초기 투여량은 0.2 mg의 상기 이중특이적 항체를 포함하는 제1 투여량 분획 및 0.5 mg의 상기 이중특이적 항체를 포함하는 제2 투여량 분획으로 분할되고, 상기 제1 투여량 분획은 상기 투여 요법의 1주차 동안 2일에 걸쳐 대상체에게 투여되고, 이어서 상기 제2 투여량 분획이 2일에 걸쳐 투여되는, 단계;

4 mg의 상기 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 제1 중간 투여량은 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 각각은 2 mg의 상기 이중특이적 항체를 포함하고, 상기 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 상기 투여 요법의 2주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계;

20 mg의 상기 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 제2 중간 투여량은 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 각각은 10 mg의 상기 이중특이적 항체를 포함하고, 상기 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 상기 투여 요법의 3주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계;

상기 이중특이적 항체의 전체 투여량을 상기 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 상기 대상체에게 매주 투여하는 단계; 및

상기 이중특이적 항체의 유지 투여량을 상기 투여 요법의 14주차에 상기 대상체에게 매주 투여하는 단계를 포함하되,

상기 이중특이적 항체는 인간 CD20에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 인간 CD3에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하고, 상기 제1 항원 결합 영역은 서열번호 7, 8, 및 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고; 상기 제2 항원 결합 영역은 서열번호 10, 11, 및 12의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, 투여 요법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 전체 투여량은 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 단일 투여량으로서 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 초기 투여량, 제1 중간 투여량, 또는 제2 중간 투여량을 투여했을 때, 상기 대상체가 사이토카인 방출 증후군의 3등급 사례를 경험하는 경우, 4주차 동안 상기 대상체에게 투여되는 상기 이중특이적 항체의 전체 투여량은 2개의 균등한 분획으로 분할되어 상기 전체 투여량의 2개의 분획이 투여 요법의 4주차 동안 2일에 걸쳐 투여되고, 상기 투여 요법의 5주차 내지 12주차 동안에는 상기 전체 투여량이 단일 투여량으로서 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 투여량은 상기 투여 요법의 14주차에 시작하여 2주마다 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 투여량은 상기 투여 요법의 후속 주에 시작하여 4주 또는

8주마다 상기 대상체에게 투여되고, 상기 후속 주는 상기 투여 요법의 적어도 36주차인, 투여 요법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 상기 초기 투여량의 제1 투여량 분획의 18 내지 96시간 후에 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간 간격으로 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간 간격으로 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 9

제3항에 있어서, 상기 전체 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간 간격으로 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2일은 연속일인, 투여 요법.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2일은 3일 이하의 간격을 두고 이격된 날인, 투여 요법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B 세포 악성 종양은 B 세포 비호지킨 림프종인, 투여 요법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 B 세포 악성 종양은 여포성 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 또는 변연부 림프종인, 투여 요법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체의 전체 투여량은 80 mg 내지 320 mg인, 투여 요법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체의 유지 투여량은 160 mg 내지 320 mg인, 투여 요법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 여포성 림프종이고, 상기 전체 투여량은 80 mg이고, 상기 유지 투여량은 160 mg인, 투여 요법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 여포성 림프종은 1~3a등급인, 투여 요법.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 미만성 거대 B 세포 림프종이고, 상기 전체 투여량은 160 mg이고, 상기 유지 투여량은 320 mg인, 투여 요법.

청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 미만성 거대 B 세포 림프종이고, 상기 전체 투여량은 320 mg이고, 상기 유지 투여량은 320 mg인, 투여 요법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 대상체는 이전 CAR-T 요법에 실패한, 투여 요법.

청구항 21

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 외투 세포 림프종이고, 상기 전체 투여량은 160 mg이고, 상기 유지 투여량은 320 mg인, 투여 요법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 대상체는 이전 브루톤 티로신 키나아제(BTK) 억제제 요법에 실패한, 투여 요법.

청구항 23

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 변연부 림프종이고, 상기 전체 투여량은 80 mg이고, 상기 유지 투여량은 160 mg인, 투여 요법.

청구항 24

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 여포성 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 또는 변연부 림프종 이외의 비호지킨 림프종이고, 상기 전체 투여량은 160 mg이고, 상기 유지 투여량은 320 mg인, 투여 요법.

청구항 25

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 공격형 림프종이고, 상기 전체 투여량은 160 mg이고, 상기 유지 투여량은 320 mg인, 투여 요법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 상기 대상체는 CD20+ B 세포 악성 종양에 대한 문서화된 기록을 가지고 있고, 이전 요법에 반응을 보이지 않는 활동성 질환이 있고, 표준 치료 옵션이 존재하지 않으며, 항-CD20 항체를 사용한 치료가 적절할 수 있거나; (b) 상기 대상체는 공격형 B-NHL에 대한 문서화된 기록을 가지고 있고, 일선 요법 후 1년 이내에 재발하였고, 자가 줄기 세포 이식(ASCT)으로 진행할 의도가 있는, 투여 요법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 재발성 또는 불응성 질환을 갖는, 투여 요법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 항-CD20 항체 및 알킬화제를 포함하는 적어도 2차의 이전 전신 요법에 대해 재발성 또는 불응성인, 투여 요법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 임의의 차수의 이전 요법에서 항-CD20 항체에 대해 불응성인, 투여 요법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 임의의 차수의 이전 요법에서 알킬화제 및 항-CD20 항체에 대해 이중 불응성인, 투여 요법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 ≥ 18 세의 인간인, 투여 요법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 정맥내 투여되는, 투여 요법.

청구항 33

B 세포 악성 종양을 치료하기 위해 대상체에게 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체를 투여하기 위한 투여 요법의
로서,

상기 이중특이적 항체의 초기 투여량 1 mg 또는 2 mg을 상기 투여 요법의 1주차 동안 상기 대상체에게 투여하는
단계;

상기 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량 10 mg 또는 26 mg을 상기 투여 요법의 2주차 동안 상기 대상체에게 투
여하는 단계;

상기 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량 50 mg 또는 100 mg을 상기 투여 요법의 3주차 동안 상기 대상체에게
투여하는 단계; 및

상기 이중특이적 항체의 전체 투여량을 상기 투여 요법의 4주차 및 후속 주차 동안 상기 대상체에게 투여하는
단계를 포함하되,

상기 이중특이적 항체는 인간 CD20에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 인간 CD3에 결합하는 제2 항원 결합 영역
을 포함하고, 상기 제1 항원 결합 영역은 서열번호 7, 8, 및 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상
보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경
쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고; 상기 제2 항원 결합 영역은 서열번호 10, 11, 및 12
의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14,
및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, 투
여 요법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 초기 투여량은 2 mg인, 방법.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 제1 중간 투여량은 26 mg인, 방법.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 중간 투여량은 100 mg인, 방법.

청구항 37

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전체 투여량은 200 mg, 400 mg, 또는 600 mg인, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 전체 투여량은 400 mg인, 방법.

청구항 39

제37항에 있어서, 상기 전체 투여량은 600 mg인, 방법.

청구항 40

제33항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전체 투여량은 3주마다 1회 상기 대상체에게 투여되는,
방법.

청구항 41

제33항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전체 투여량은 매주 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 전체 투여량은 3주 동안 매주 상기 대상체에게 투여된 다음, 상기 전체 투여량은 3주마다 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 43

제33항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 재발성 또는 불응성 질환을 갖는, 투여 요법.

청구항 44

제33항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 임의의 차수의 이전 요법에서 항-CD20 항체에 대해 불응성인, 투여 요법.

청구항 45

제33항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B 세포 악성 종양은 여포성 림프종인, 투여 요법.

청구항 46

제33항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B 세포 악성 종양은 미만성 거대 B 세포 림프종인, 투여 요법.

청구항 47

제33항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 ≥ 18 세의 인간인, 투여 요법.

청구항 48

제33항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 피하 투여되는, 방법.

청구항 49

B 세포 악성 종양을 치료하기 위해 대상체에게 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체를 투여하기 위한 투여 요법으로서,

상기 이중특이적 항체의 초기 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 초기 투여량은 상기 이중특이적 항체의 제1 투여량 분획 및 상기 이중특이적 항체의 제2 투여량 분획으로 분할되고, 상기 투여 요법의 1주차 동안 2일에 걸쳐 상기 제1 투여량 분획이 상기 대상체에게 투여된 다음 상기 제2 투여량 분획이 투여되는, 단계;

상기 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 제1 중간 투여량은 상기 이중특이적 항체의 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 상기 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 상기 투여 요법의 2주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계;

상기 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 제2 중간 투여량은 상기 이중특이적 항체의 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 상기 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 상기 투여 요법의 3주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계;

상기 이중특이적 항체의 전체 투여량을 상기 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 상기 대상체에게 매주 투여하는 단계; 및

상기 이중특이적 항체의 유지 투여량을 상기 투여 요법의 14주차에 상기 대상체에게 매주 투여하는 단계를 포함하되,

상기 초기 투여량, 상기 제1 중간 투여량, 상기 제2 중간 투여량, 상기 전체 투여량, 및 상기 유지 투여량은 다음과 같이 상기 대상체의 체중에 따라 달라지고:

(i) 상기 대상체의 체중이 40 kg 내지 164 kg인 경우, 상기 초기 투여량은 0.7 mg이고, 상기 초기 투여량의 제1 투여량 분획은 0.2 mg이고, 상기 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 0.5 mg이고, 상기 제1 중간 투여량은 4

mg이고, 상기 제1 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 2 mg을 포함하고, 상기 제2 중간 투여량은 20 mg이고, 상기 제2 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 10 mg을 포함하고, 상기 전체 투여량은 160 mg이고, 상기 유지 투여량은 320 mg임;

(ii) 상기 대상체의 체중이 20 kg 내지 39 kg인 경우, 상기 초기 투여량은 0.4 mg이고, 상기 초기 투여량의 제1 투여량 분획은 0.1 mg이고, 상기 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 0.3 mg이고, 상기 제1 중간 투여량은 2 mg이고, 상기 제1 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 1 mg을 포함하고, 상기 제2 중간 투여량은 12 mg이고, 상기 제2 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 6 mg을 포함하고, 상기 전체 투여량은 90 mg이고, 상기 유지 투여량은 150 mg임;

(iii) 상기 대상체의 체중이 10 kg 내지 19 kg인 경우, 상기 초기 투여량은 0.3 mg이고, 상기 초기 투여량의 제1 투여량 분획은 0.1 mg이고, 상기 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 0.2 mg이고, 상기 제1 중간 투여량은 1.6 mg이고, 상기 제1 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 0.8 mg을 포함하고, 상기 제2 중간 투여량은 8 mg이고, 상기 제2 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 4 mg을 포함하고, 상기 전체 투여량은 60 mg이고, 상기 유지 투여량은 100 mg임; 또는

(iv) 상기 대상체의 체중이 6 kg 내지 9 kg인 경우, 상기 초기 투여량은 0.24 mg이고, 상기 초기 투여량의 제1 투여량 분획은 0.07 mg이고, 상기 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 0.17 mg이고, 상기 제1 중간 투여량은 1.2 mg이고, 상기 제1 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 0.6 mg을 포함하고, 상기 제2 중간 투여량은 6 mg이고, 상기 제2 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 3 mg을 포함하고, 상기 전체 투여량은 45 mg이고, 상기 유지 투여량은 75 mg임;

상기 이중특이적 항체는 인간 CD20에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 인간 CD3에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하고, 상기 제1 항원 결합 영역은 서열번호 7, 8, 및 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고; 상기 제2 항원 결합 영역은 서열번호 10, 11, 및 12의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, 투여 요법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 전체 투여량은 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 단일 투여량으로서 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서, 상기 유지 투여량은 상기 투여 요법의 14주차에 시작하여 2주마다 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 52

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 상기 초기 투여량의 제1 투여량 분획의 18 내지 96시간 후에 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 53

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간 간격으로 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 54

제49항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간 간격으로 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 55

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2일은 연속일인, 투여 요법.

청구항 56

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2일은 3일 이하의 간격을 두고 이격된 날인, 투여 요법.

청구항 57

제49항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B 세포 악성 종양은 B 세포 비호지킨 림프종인, 투여 요법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 B 세포 악성 종양은 여포성 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 또는 변연부 림프종인, 투여 요법.

청구항 59

제49항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 상기 대상체에게 정맥내 투여되는, 투여 요법.

청구항 60

제49항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 < 18세의 인간인, 투여 요법.

청구항 61

여포성 림프종을 치료하기 위해 대상체에게 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체를 투여하기 위한 투여 요법으로서,

0.7 mg의 상기 이중특이적 항체의 초기 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 초기 투여량은 0.2 mg의 상기 이중특이적 항체를 포함하는 제1 투여량 분획 및 0.5 mg의 상기 이중특이적 항체를 포함하는 제2 투여량 분획으로 분할되고, 상기 제1 투여량 분획은 상기 투여 요법의 1주차 동안 2일에 걸쳐 대상체에게 투여되고, 이어서 상기 제2 투여량 분획이 2일에 걸쳐 투여되는, 단계;

4 mg의 상기 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 제1 중간 투여량은 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 각각은 2 mg의 상기 이중특이적 항체를 포함하고, 상기 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 상기 투여 요법의 2주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계;

20 mg의 상기 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 제2 중간 투여량은 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 각각은 10 mg의 상기 이중특이적 항체를 포함하고, 상기 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 상기 투여 요법의 3주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계;

상기 이중특이적 항체의 전체 투여량 40 mg 또는 80 mg을 상기 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 상기 대상체에게 매주 투여하는 단계; 및

상기 이중특이적 항체의 유지 투여량 80 mg 또는 160 mg을 상기 투여 요법의 14주차에 상기 대상체에게 매주 투여하는 단계를 포함하되,

상기 이중특이적 항체는 인간 CD20에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 인간 CD3에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하고, 상기 제1 항원 결합 영역은 서열번호 7, 8, 및 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고; 상기 제2 항원 결합 영역은 서열번호 10, 11, 및 12의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, 투여 요법.

청구항 62

미만성 거대 B 세포 림프종을 치료하기 위해 대상체에게 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체를 투여하기 위한 투여 요법으로서,

0.7 mg의 상기 이중특이적 항체의 초기 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 초기 투여량은 0.2 mg의

상기 이중특이적 항체를 포함하는 제1 투여량 분획 및 0.5 mg의 상기 이중특이적 항체를 포함하는 제2 투여량 분획으로 분할되고, 상기 제1 투여량 분획은 상기 투여 요법의 1주차 동안 2일에 걸쳐 대상체에게 투여되고, 이어서 상기 제2 투여량 분획이 2일에 걸쳐 투여되는, 단계;

4 mg의 상기 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 제1 중간 투여량은 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 각각은 2 mg의 상기 이중특이적 항체를 포함하고, 상기 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 상기 투여 요법의 2주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계;

20 mg의 상기 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 상기 제2 중간 투여량은 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 각각은 10 mg의 상기 이중특이적 항체를 포함하고, 상기 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 상기 투여 요법의 3주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계;

상기 이중특이적 항체의 전체 투여량 80 mg 또는 160 mg을 상기 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 상기 대상체에게 매주 투여하는 단계; 및

상기 이중특이적 항체의 유지 투여량 160 mg 또는 320 mg을 상기 투여 요법의 13주차 또는 14주차에 상기 대상체에게 매주 투여하는 단계를 포함하되,

상기 이중특이적 항체는 인간 CD20에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 인간 CD3에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하고, 상기 제1 항원 결합 영역은 서열번호 7, 8, 및 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고; 상기 제2 항원 결합 영역은 서열번호 10, 11, 및 12의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는, 투여 요법.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 전체 투여량은 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 단일 투여량으로서 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 64

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 투여량은 상기 투여 요법의 13주차 또는 14주차에 시작하여 2주마다 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 65

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 투여량은 4주마다 또는 8주마다 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 66

제61항 및 제63항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전체 투여량은 40 mg인, 투여 요법.

청구항 67

제61항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전체 투여량은 80 mg인, 투여 요법.

청구항 68

제62항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전체 투여량은 160 mg인, 투여 요법.

청구항 69

제61항 및 제63항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 투여량은 80 mg인, 투여 요법.

청구항 70

제61항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 투여량은 160 mg인, 투여 요법.

청구항 71

제62항 내지 제65항, 제67항, 및 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 투여량은 320 mg인, 투여 요법.

청구항 72

제61항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 상기 초기 투여량의 제1 투여량 분획의 18 내지 96시간 후에 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 73

제61항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간 간격으로 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 74

제61항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간 간격으로 상기 대상체에게 투여되는, 투여 요법.

청구항 75

제61항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 요법은 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손의 조합(CHOP)을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 CHOP는 상기 투여 요법의 1주차 이전 주 동안 투여되고, 상기 투여 요법의 3, 6, 9, 12, 및 15주차 동안 다시 투여되는, 투여 요법.

청구항 77

제75항 또는 제76항에 있어서, 상기 시클로포스파미드는 750 mg/m^2 의 투여량으로 투여되고, 상기 독소루비신은 50 mg/m^2 의 투여량으로 투여되고, 상기 빈크리스틴은 1.4 mg/m^2 의 투여량으로 투여되고, 상기 프레드니손은 100 mg의 투여량으로 투여되고, 상기 시클로포스파미드, 독소루비신, 및 빈크리스틴은 상기 투여 요법의 1주차 이전 주에 1회 투여되고, 상기 투여 요법의 3, 6, 9, 12, 15주차 각각에 1회 투여되고, 상기 프레드니손은 상기 투여 요법의 1주차 이전 주에 5 연속일 동안 투여되고, 상기 투여 요법의 3, 6, 9, 12, 및 15주차 각각에 5 연속일 동안 투여되는, 투여 요법.

청구항 78

제61항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 재발성 또는 불응성 질환을 갖는, 투여 요법.

청구항 79

제61항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 임의의 차수의 이전 요법에서 항-CD20 항체에 대해 불응성인, 투여 요법.

청구항 80

제61항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 알킬화제 및 항-CD20 항체에 대해 이중 불응성인, 투여 요법.

청구항 81

제61항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 자가 줄기 세포 이식을 받은, 투여 요법.

청구항 82

제61항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 전신 항림프종 요법으로 이전에 치료받은 적이 없는, 투여 요법.

청구항 83

제61항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 상기 대상체에게 정맥내 투여되는, 투여 요법.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체의 제1 항원 결합 영역은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하고, 상기 이중특이적 항체의 제2 항원 결합 영역은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함하는, 투여 요법.

청구항 85

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함하는, 투여 요법.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 이소형 IgG1의 중쇄 불변 영역인, 투여 요법.

청구항 87

제85항에 있어서, 상기 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 이소형 IgG4의 중쇄 불변 영역인, 투여 요법.

청구항 88

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 제1 중쇄 불변 영역 및 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 제2 중쇄 불변 영역을 포함하는, 투여 요법.

청구항 89

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 제1 중쇄 불변 영역 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 제2 중쇄 불변 영역을 포함하는, 투여 요법.

청구항 90

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는: 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 공통 경쇄와 쌍을 형성하고, 서열번호 1의 아미노산 잔기 1~452를 포함하는 제1 중쇄; 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 공통 경쇄와 쌍을 형성하고, 서열번호 2의 아미노산 잔기 1~448을 포함하는 제2 중쇄를 포함하는, 투여 요법.

청구항 91

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는: 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 공통 경쇄와 쌍을 형성하고, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 제1 중쇄; 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 공통 경쇄와 쌍을 형성하고, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 중쇄를 포함하는, 투여 요법.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 요법은 상기 초기 투여량의 제1 투여량 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에; 상기 제1 중간 투여량의 제1 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에; 및 상기 제2 중간 투여량의 제1 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 93

제92항에 있어서, 상기 초기 투여량의 제1 투여량 분획 및 상기 초기 투여량의 제2 투여량 분획이 연속일 동안 상기 대상체에게 투여되지 않는 경우, 상기 투여 요법은 상기 이중특이적 항체의 초기 투여량의 제2 투여량 분

획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 94

제92항 또는 제93항에 있어서, 상기 제1 중간 투여량의 제1 분획 및 상기 제1 중간 투여량의 제2 분획이 연속일 동안 상기 대상체에게 투여되지 않는 경우, 상기 투여 요법은 상기 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량의 제2 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 95

제92항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 중간 투여량의 제1 분획 및 상기 제2 중간 투여량의 제2 분획이 연속일 동안 상기 대상체에게 투여되지 않는 경우, 상기 투여 요법은 상기 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량의 제2 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 96

제92항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 요법은

상기 초기 투여량의 제1 투여량 분획을 투여하기 1 내지 3시간 전에; 상기 초기 투여량의 제2 투여량 분획을 투여하기 1 내지 3시간 전에; 및 상기 제1 중간 투여량 및 제2 중간 투여량의 각 분획을 투여하기 1 내지 3시간 전에 스테로이드의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계, 및

상기 초기 투여량의 제1 투여량 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에; 상기 초기 투여량의 제2 투여량 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에; 및 상기 제1 중간 투여량 및 제2 중간 투여량의 각 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에 항히스타민제의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 투여 요법은 상기 초기 투여량의 제1 투여량 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에; 상기 초기 투여량의 제2 투여량 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에; 및 상기 제1 중간 투여량 및 제2 중간 투여량의 각 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에 아세트아미노펜의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 98

제92항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 요법은 상기 초기 투여량의 제2 투여량 분획의 투여가 종료되고 20 내지 28시간 후에; 상기 제1 중간 투여량의 제2 분획의 투여가 종료되고 20 내지 28시간 후에; 및 상기 제2 중간 투여량의 제2 분획의 투여가 종료되고 20 내지 28시간 후에 스테로이드의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 99

제92항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 요법은

상기 투여 요법의 4주차 동안 상기 전체 투여량을 투여하기 1 내지 3시간 전에 스테로이드의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계, 및

상기 투여 요법의 4주차 동안 상기 전체 투여량을 투여하기 30 내지 60분 전에 항히스타민제의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 투여 요법은 상기 투여 요법의 4주차 동안 상기 전체 투여량을 투여하기 30 내지 60분 전에 아세트아미노펜의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 투여 요법은 상기 투여 요법의 4주차 동안 전체 투여량의 투여가 종료되고 20 내지 28 시간 후에 스테로이드의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 102

제92항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 투여량, 제1 중간 투여량, 또는 제2 중간 투여량을 투여했을 때, 상기 대상체가 사이토카인 방출 증후군의 3등급 사례를 경험하는 경우, 4주차 동안 상기 대상체에게 투여되는 상기 이중특이적 항체의 전체 투여량은 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되어 상기 전체 투여량의 2개의 분획이 상기 투여 요법의 4주차 동안 2일에 걸쳐 투여되고, 상기 투여 요법은 상기 전체 투여량의 제1 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 전체 투여량의 제1 분획 및 상기 전체 투여량의 제2 분획이 연속일에 대상체에게 투여되지 않는 경우, 상기 투여 요법은 상기 이중특이적 항체의 전체 투여량의 제2 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 104

제102항 또는 제103항에 있어서, 상기 투여 요법은

상기 전체 투여량의 제1 분획을 투여하기 1 내지 3시간 전에 스테로이드의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계, 및

상기 전체 투여량의 제1 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에 항히스타민제의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 105

제104항에 있어서, 상기 투여 요법은 상기 전체 투여량의 제1 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에 아세트아미노펜의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 106

제102항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 요법은

상기 투여 요법의 5주차 동안 상기 전체 투여량을 투여하기 1 내지 3시간 전에 스테로이드의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계, 및

상기 투여 요법의 5주차 동안 상기 전체 투여량을 투여하기 30 내지 60분 전에 항히스타민제의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 투여 요법은 상기 투여 요법의 5주차 동안 상기 전체 투여량을 투여하기 30 내지 60분 전에 아세트아미노펜의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 투여 요법은 상기 투여 요법의 5주차 동안 전체 투여량의 투여가 종료되고 20 내지 28 시간 후에 스테로이드의 투여량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 109

제92항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 스테로이드의 투여량을 투여하는 단계, 항히스타민제의 투여량을 투여하는 단계, 또는 아세트아미노펜의 투여량을 투여하는 단계는 상기 대상체에게 스테로이드의 투여량, 항히스타민제의 투여량, 또는 아세트아미노펜의 투여량을 각각 섭취하도록 지시하는 단계를 포함하는, 투여 요법.

청구항 110

제92항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 스테로이드의 투여량을 투여하는 단계 또는 항히스타민제의 투여량을 투여하는 단계는 상기 스테로이드의 투여량 또는 상기 항히스타민제의 투여량을 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 투여 요법.

청구항 111

제92항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스테로이드는 텍사메타손인, 투여 요법.

청구항 112

제111항에 있어서, 상기 스테로이드의 투여량은 20 mg인, 투여 요법.

청구항 113

제96항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항히스타민제는 디펜하이드라민인, 투여 요법.

청구항 114

제113항에 있어서, 상기 항히스타민제의 투여량은 25 mg인, 투여 요법.

청구항 115

제97항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아세트아미노펜의 투여량은 650 mg인, 투여 요법.

청구항 116

제1항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 요법은 항-IL-6 수용체 항체를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 투여 요법.

청구항 117

제116항에 있어서, 상기 항-IL-6 수용체 항체는 토실리주맙 또는 사릴루맙인, 투여 요법.

청구항 118

대상체에서 B 세포 암을 치료하는 방법으로서,

B 세포 암으로 진단된 대상체를 선별하는 단계; 및

제1항 내지 제117항 중 어느 한 항의 투여 요법에 따라 상기 이중특이적 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 119

제118항에 있어서,

- (a) 상기 대상체는 여포성 림프종의 진단을 받았고;
- (b) 상기 대상체는 1~3a등급의 여포성 림프종의 진단을 받았고;
- (c) 상기 대상체는 이전에 적어도 2차 이상의 전신 요법 후 재발성 또는 불응성 여포성 림프종의 진단을 받았고;
- (d) 상기 대상체는 여포성 림프종의 진단을 받았고 이전에 전신 항림프종 요법으로 치료받은 적이 없고;
- (e) 상기 대상체는 여포성 림프종으로 진단을 받았고, 상기 전체 투여량은 80 mg이고/이거나;
- (f) 상기 대상체는 여포성 림프종으로 진단을 받았고, 상기 유지 투여량은 160 mg 또는 320 mg인, 방법.

청구항 120

제118항에 있어서,

- (a) 상기 대상체는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)으로 진단을 받았고;

- (b) 상기 대상체는 DLBCL의 진단을 받았고, 상기 DLBCL은 신규 DLBCL이거나 더 낮은 등급의 신생물로부터 형질전환된 것이고;
- (c) 상기 대상체는 DLBCL의 진단을 받았고 이전에 적어도 2차의 전신 요법에 불응성이고;
- (d) 상기 대상체는 이전에 CAR-T 요법을 포함하는 적어도 2차의 전신 요법 후 재발성 또는 불응성 DLBCL의 진단을 받았고;
- (e) 상기 대상체는 DLBCL의 진단을 받았고 이전에 전신 항림프종 요법으로 치료받은 적이 없고;
- (f) 상기 대상체는 DLBCL의 진단을 받았고, 상기 전체 투여량은 160 mg이고/이거나;
- (g) 상기 대상체가 DLBCL의 진단을 받았고, 상기 유지 투여량은 320 mg인, 방법.

청구항 121

다음에 포함하는 약학적 키트: (i) 상기 이중특이적 항체를 함유하는 용기, 및 (ii) 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 투여 요법에 따라 상기 이중특이적 항체를 투여하기 위한 지침이 포함된 라벨.

청구항 122

제121항에 있어서, 상기 라벨은 제92항 내지 제115항 중 어느 한 항의 투여 요법에 따라 상기 스테로이드 및 히스타민제를 투여하고/하거나 제116항 또는 제117항의 항-IL-6 수용체 항체를 투여하기 위한 지침을 추가로 포함하는, 약학적 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록에 대한 참조

[0002] 본 출원은 2023년 2월 17일 생성되고 26,237 바이트를 함유한, 11150W001_Sequence로 명명된, ST.26 XML 포맷의 컴퓨터 판독 가능 서열 목록을 참조로서 포함한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 의학 분야에 속하며, 면역요법을 받는 환자에서 사이토카인 방출 증후군 또는 주입 관련 반응의 유형 및 중증도를 완화시키는 이중특이적 항-CD3 x 항-CD20 항체의 투여 요법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 특정 약물을 포함하여, 다양한 인자에 의해 유발될 수 있는 전신 염증 반응이다. T 세포-활성화 암 면역요법은 CRS의 특히 높은 위험을 수반하는데, 이는 일반적으로 이중특이적 항체 또는 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포가 항원에 결합하고, 이어서 방관자 면역 세포 및 내피 세포와 같은 비-면역 세포가 활성화됨으로써 유도되는 표적 효과(on-target effects)로 인한 것이다. 방관자 세포의 활성화는 다양한 사이토카인의 대규모 방출을 초래한다. IL-6, IL-10, 및 인터페론(IFN)- γ 는 CRS 환자의 혈청에서 상승하는 것으로 일관되게 확인된 핵심 사이토카인 중 일부이다. 종양 세포에 대해 지시된 T 세포 활성화 요법의 경우, 활성화된 T 세포 또는 종양 세포 자체에 의한 IFN- γ 의 대규모 방출에 의해 CRS가 촉발된다. 분비된 IFN- γ 는 다른 면역 세포, 가장 중요하게는 대식세포의 활성화를 유도하며, 이는 궁극적으로 IL-6, TNF- α , 및 IL-10과 같은 추가 사이토카인을 과량으로 생성한다. 특히, IL-6은 혈관 누출, 보체 활성화, 및 파종성 혈관내 응고를 유도하는 응고 연쇄반응을 포함하여, CRS의 주요 증상 중 많은 것에 영향을 미친다. 또한, IL-6은 심근 기능장애를 촉진함으로써 심근병증에 영향을 미칠 가능성이 있다. Shimabukuro-Vornhagen 등의 문헌[*Journal for Immunotherapy of Cancer*, 6:56, pp. 1-14, 2018]. 일부 경우에, CRS와 연관된 증상은 주입 시작 후 6시간 이내에 발생하는 경우 주입 관련 반응(IRR)으로 지칭되고, 주입 시작 후 6시간 이후에 발생하는 경우 CRS로 지칭된다.

[0006] 암 면역요법의 독성 관리는 어려운 임상적 문제이다. CRS 또는 IRR을 완화시키는 것은 특정 치료 요법, 예를 들어 CAR T 세포 및 T 세포를 표적화하는 하는 이중특이적 항체를 투여하는 것의 특징이다. 저등급 CRS는 일반적으로 항히스타민제, 해열제, 및 수액으로 대증적으로 치료된다. 중증 CRS는 생명을 위협하는 이상사례를 나타낼

수 있는데, 이는 신속하고 공격적인 치료를 필요로 한다. 중앙 부담의 감소, 투여되는 요법의 투여량 제한, 및 스테로이드의 예비투약은 항-사이토카인 치료의 사용이 그랬던 것처럼 중증 CRS의 발생률을 감소시켰다. 항-IL-6 항체인 토실리주맙(tocilizumab)은 일부 상황에서 중증 CRS에 대한 표준 초기 치료제가 되었다. 면역요법의 치료적 이익에 부정적인 영향을 미치지 않으면서도 생명을 위협하는 CRS의 잠재적 효과를 완화하기 위한 대안적인 전략이 여전히 필요하다.

발명의 내용

- [0007] 일 양태에서, 본 개시는 B 세포 악성 종양을 치료하기 위해 대상체에게 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체를 투여하기 위한 투여 요법을 제공하며, 상기 요법은: (a) 0.7 mg의 이중특이적 항체의 초기 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 초기 투여량은 0.2 mg의 이중특이적 항체를 포함하는 제1 투여량 분획 및 0.5 mg의 이중특이적 항체를 포함하는 제2 투여량 분획으로 분할되고, 제1 투여량 분획이 대상체에게 투여된 후에, 제2 투여량 분획이 투여 요법의 1주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; (b) 4 mg의 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 제1 중간 투여량은 2개의 동일한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 분획 각각은 2 mg의 이중특이적 항체를 포함하고, 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 투여 요법의 2주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; (c) 20 mg의 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 제2 중간 투여량은 2개의 동일한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 분획 각각은 10 mg의 이중특이적 항체를 포함하고, 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 투여 요법의 3주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; (d) 이중특이적 항체의 전체 투여량을 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 대상체에게 매주 투여하는 단계; 및 (e) 이중특이적 항체의 유지 투여량을 투여 요법의 14주차에 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는 인간 CD20에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 인간 CD3에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하고, 제1 항원 결합 영역은 서열번호 7, 8, 및 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3, 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고; 제2 항원 결합 영역은 서열번호 10, 11, 및 12의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3, 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 초기 투여량(0.7 mg)은 0.1 mg 및 0.6 mg, 0.15 mg 및 0.55 mg, 0.25 mg 및 0.45 mg, 또는 0.3 mg 및 0.4 mg과 같은 다른 분획으로 분할될 수 있다.
- [0008] 일부 구현예에서, 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 전체 투여량이 단일 투여량으로서 대상체에게 투여된다.
- [0009] 일부 구현예에서, 초기 투여량, 제1 중간 투여량, 또는 제2 중간 투여량을 투여했을 때, 대상체가 사이토카인 방출 증후군의 3등급 사례를 경험하는 경우, 4주차 동안 대상체에게 투여되는 이중특이적 항체의 전체 투여량은 2개의 균등한 분획으로 분할되어 전체 투여량의 2개의 분획이 투여 요법의 4주차 동안 2일에 걸쳐 투여되고, 투여 요법의 5주차 내지 12주차 동안에는 전체 투여량이 단일 투여량으로서 대상체에게 투여된다.
- [0010] 일부 구현예에서, 유지 투여량은 투여 요법의 14주차에 시작하여 2주마다 대상체에게 투여된다.
- [0011] 일부 구현예에서, 유지 투여량은 투여 요법의 후속 주에 시작하여 4주 또는 8주마다 대상체에게 투여되며, 여기서 후속 주차는 투여 요법의 적어도 36주차이다.
- [0012] 일부 구현예에서, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 초기 투여량의 제1 투여량 분획으로부터 18 내지 96시간 후에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 전체 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다.
- [0013] 일부 구현예에서, 2일은 연속일이다. 일부 구현예에서, 2일은 3일 이하의 간격을 두고 이격된 날이다.
- [0014] 일부 구현예에서, B-세포 악성 종양은 B-세포 비호지킨 림프종이다. 일부 경우에, B-세포 악성 종양은 여포성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 외투 세포 림프종, 또는 변연부 림프종이다.
- [0015] 일부 구현예에서, 이중특이적 항체의 전체 투여량은 80 mg 내지 320 mg이다.
- [0016] 일부 구현예에서, 이중특이적 항체의 유지 투여량은 160 mg 내지 320 mg이다.
- [0017] 일부 구현예에서, B-세포 악성 종양은 여포성 림프종이고, 전체 투여량은 80 mg이고, 유지 투여량은 160 mg 또

는 320 mg이다. 일부 경우에, 여포성 림프종은 1~3a등급이다.

- [0018] 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 미만성 거대 B 세포 림프종이고, 전체 투여량은 160 mg이고, 유지 투여량은 320 mg이다. 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 미만성 거대 B 세포 림프종이고, 전체 투여량은 320 mg이고, 유지 투여량은 320 mg이다. 일부 경우에, 대상체는 이전 CAR-T 요법에 실패한 적이 있다.
- [0019] 일부 구현예에서, B-세포 악성 종양은 외투 세포 림프종이고, 전체 투여량은 160 mg이고, 유지 투여량은 320 mg이다. 일부 경우에, 대상체는 이전에 브루톤 티로신 키나아제(BTK, Bruton tyrosine kinase) 억제제 요법에 실패한 적이 있다.
- [0020] 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 변연부 림프종이고, 전체 투여량은 80 mg이고, 유지 투여량은 160 mg이다.
- [0021] 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 여포성 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 또는 변연부 림프종 이외의 비호지킨 림프종이고, 전체 투여량은 160 mg이고, 유지 투여량은 320 mg이다.
- [0022] 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 공격형 림프종(aggressive lymphoma)이고, 전체 투여량은 160 mg이고, 유지 투여량은 320 mg이다.
- [0023] 일부 구현예에서, 대상체는 CD20+ B세포 악성종양에 대한 문서화된 기록을 가지고 있고, 이전 요법에 반응을 보이지 않는 활동성 질환이 있고, 대상체를 위한 표준치료 옵션이 없으며, 항-CD20 항체를 이용한 치료가 적절할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 공격형 B-NHL에 대한 문서화된 기록을 가지고 있고, 일선 요법 후 1년 이내에 재발하였고, 자가 줄기 세포 이식(ASCT)으로 진행할 의도가 있다.
- [0024] 일부 구현예에서, 대상체는 전신 항림프종 요법으로 이전에 치료되지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 재발성 또는 불응성 질환을 가지고 있다.
- [0025] 일부 구현예에서, 대상체는 항-CD20 항체 및 알킬화제를 포함하는 적어도 2회의 이전 차수의 전신 요법 후에 재발했거나 이에 대해 불응성이다.
- [0026] 일부 구현예에서, 대상체는 임의의 차수의 이전 요법에서 항-CD20 항체에 대해 불응성이다.
- [0027] 일부 구현예에서, 대상체는 임의의 차수의 이전 요법에서 알킬화제 및 항-CD20 항체에 대해 이중 불응성이다.
- [0028] 일부 구현예에서, 대상체는 ≥ 18 세의 인간이다.
- [0029] 본 개시의 상기 양태에서 논의된 다양한 구현예 중 어느 하나에서, 이중특이적 항체는 정맥내 투여될 수 있다.
- [0030] 일 양태에서, 본 개시는 B 세포 악성 종양을 치료하기 위해 대상체에게 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체를 투여하기 위한 투여 요법을 제공하며, 상기 투여 요법은: 투여 요법의 1주차 동안 이중특이적 항체의 초기 투여량 1 mg 또는 2 mg을 대상체에게 투여하는 단계; 투여 요법의 2주차 동안 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량 10 mg 또는 26 mg을 대상체에게 투여하는 단계; 투여 요법의 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량 50 mg 또는 100 mg을 대상체에게 투여하는 단계; 및 투여 요법의 4주차 동안 및 후속 주차 동안 이중특이적 항체의 전체 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 이중특이적 항체는 인간 CD20에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 인간 CD3에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하고, 제1 항원 결합 영역은 서열번호 7, 8, 및 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3, 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 제2 항원 결합 영역은 서열번호 10, 11, 및 12의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3, 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다.
- [0031] 일부 구현예에서, 초기 투여량은 2 mg이다. 일부 구현예에서, 제1 중간 투여량은 26 mg이다. 일부 구현예에서, 제2 중간 투여량은 100 mg이다. 일부 구현예에서, 전체 투여량은 200 mg, 400 mg, 또는 600 mg이다. 일부 경우에, 전체 투여량은 400 mg이다. 일부 경우에, 전체 투여량은 600 mg이다.
- [0032] 일부 구현예에서, 전체 투여량은 3주마다 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 전체 투여량은 매주 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 전체 투여량은 3주 동안 매주 대상체에게 투여된 다음, 전체 투여량은 3주마다 1회 대상체에게 투여된다.
- [0033] 일부 구현예에서, 대상체는 재발성 또는 불응성 질환을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 임의의 차수의 이전

요법에서 항-CD20 항체에 대해 불응성이다.

[0034] 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 여포성 림프종이다. 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 미만성 거대 B 세포 림프종이다.

[0035] 일부 구현예에서, 대상체는 ≥ 18 세의 인간이다.

[0036] 본 개시의 상기 양태에서 논의된 다양한 구현예 중 어느 하나에서, 이중특이적 항체는 피하 투여될 수 있다.

[0037] 일 양태에서, 본 개시는 B 세포 악성 종양을 치료하기 위해 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하기 위한 투여 요법을 제공하며, 상기 투여 요법은 다음을 포함한다: 이중특이적 항체의 초기 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 초기 투여량은 이중특이적 항체의 제1 투여량 분획 및 이중특이적 항체의 제2 투여량 분획으로 분할되되, 제1 투여량 분획이 대상체에게 투여되고, 이어서 제2 투여량 분획이 투여 요법의 1주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 제1 중간 투여량은 이중특이적 항체의 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되되, 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 투여 요법의 2주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 제2 중간 투여량은 이중특이적 항체의 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되되, 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 투여 요법의 3주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; 이중특이적 항체의 전체 투여량을 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 매주 대상체에게 투여하는 단계; 및 이중특이적 항체의 유지 투여량을 투여 요법의 14주차에 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 초기 투여량, 제1 중간 투여량, 제2 중간 투여량, 전체 투여량, 및 유지 투여량은 다음과 같이 대상체의 체중에 따라 달라지며: (i) 대상체의 체중이 40 kg 내지 165 kg 미만(예: 40~164 kg)인 경우, 초기 투여량은 0.7 mg이고, 초기 투여량의 제1 투여량 분획은 0.2 mg이고, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 0.5 mg이고, 제1 중간 투여량은 4 mg이고, 제1 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 2 mg을 포함하고, 제2 중간 투여량은 20 mg이고, 제2 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 10 mg을 포함하고, 전체 투여량은 160 mg이고, 제2 유지 투여량은 320 mg임; (ii) 대상체의 체중이 20 kg 내지 40 kg 미만(예: 20~39 kg)인 경우, 초기 투여량은 0.4 mg이고, 초기 투여량의 제1 투여량 분획은 0.1 mg이고, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 0.3 mg이고, 제1 중간 투여량은 2 mg이고, 제1 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 1 mg을 포함하고, 제2 중간 투여량은 12 mg이고, 제2 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 6 mg을 포함하고, 전체 투여량은 90 mg이고, 유지 투여량은 150 mg임; (iii) 대상체의 체중이 10 kg 내지 20 kg 미만(예: 10~19 kg)인 경우, 초기 투여량은 0.3 mg이고, 초기 투여량의 제1 투여량 분획은 0.1 mg이고, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 0.2 mg이고, 제1 중간 투여량은 1.6 mg이고, 제1 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 0.8 mg이고, 제2 중간 투여량은 8 mg이고, 제2 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 4 mg이고, 전체 투여량은 60 mg이고, 유지 투여량은 100 mg임; 또는 (iv) 대상체의 체중이 6 kg 내지 10 kg 미만(예: 6~9 kg)인 경우, 초기 투여량은 0.24 mg이고, 초기 투여량의 제1 투여량 분획은 0.07 mg이고, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 0.17 mg이고, 제1 중간 투여량은 1.2 mg이고, 제1 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 0.6 mg을 포함하고, 제2 중간 투여량은 6 mg이고, 제2 유지 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 3 mg이고, 전체 투여량은 45 mg이고, 유지 투여량은 75 mg임; 이중특이적 항체는 인간 CD20에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 CD3에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하고, 제1 항원 결합 영역은 서열번호 7, 8, 및 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 제2 항원 결합 영역은 서열번호 10, 11, 및 12의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다.

[0038] 일부 구현예에서, 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 전체 투여량이 단일 투여량으로서 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 투여량은 투여 요법의 14주차에 시작하여 2주마다 대상체에게 투여된다.

[0039] 일부 구현예에서, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 초기 투여량의 제1 투여량 분획으로부터 18 내지 96시간 후에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다.

[0040] 일부 구현예에서, 2일은 연속일이다. 일부 구현예에서, 2일은 3일 이하의 간격을 두고 이격된 날이다.

[0041] 일부 구현예에서, B-세포 악성 종양은 B-세포 비호지킨 림프종이다. 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 여포

성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 외투 세포 림프종, 또는 변연부 림프종이다.

[0042]

일부 구현예에서, 대상체는 < 18세의 인간이다.

[0043]

본 개시의 상기 양태에서 논의된 다양한 구현예 중 어느 하나에서, 이중특이적 항체는 정맥내 투여될 수 있다.

[0044]

일 양태에서, 본 개시는 여포성 림프종을 치료하기 위해 대상체에게 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체를 투여하기 위한 투여 요법을 제공하며, 상기 요법은: (a) 0.7 mg의 이중특이적 항체의 초기 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 초기 투여량은 0.2 mg의 이중특이적 항체를 포함하는 제1 투여량 분획 및 0.5 mg의 이중특이적 항체를 포함하는 제2 투여량 분획으로 분할되고, 제1 투여량 분획이 대상체에게 투여된 후에, 제2 투여량 분획이 투여 요법의 1주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; (b) 4 mg의 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 제1 중간 투여량은 2개의 동일한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 분획 각각은 2 mg의 이중특이적 항체를 포함하고, 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 투여 요법의 2주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; (c) 20 mg의 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 제2 중간 투여량은 2개의 동일한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 분획 각각은 10 mg의 이중특이적 항체를 포함하고, 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 투여 요법의 3주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; (d) 이중특이적 항체의 전체 투여량 40 mg 또는 80 mg을 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 대상체에게 매주 투여하는 단계; 및 (e) 이중특이적 항체의 유지 투여량 80 mg 또는 160 mg을 투여 요법의 14주차에 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는 인간 CD20에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 인간 CD3에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하고, 제1 항원 결합 영역은 서열번호 7, 8, 및 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3, 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고; 제2 항원 결합 영역은 서열번호 10, 11, 및 12의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3, 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 초기 투여량(0.7 mg)은 0.1 mg 및 0.6 mg, 0.15 mg 및 0.55 mg, 0.25 mg 및 0.45 mg, 또는 0.3 mg 및 0.4 mg과 같은 다른 분획으로 분할될 수 있다.

[0045]

일 양태에서, 본 개시는 미만성 거대 B 세포 림프종을 치료하기 위해 대상체에게 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체를 투여하기 위한 투여 요법을 제공하며, 상기 요법은: (a) 0.7 mg의 이중특이적 항체의 초기 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 초기 투여량은 0.2 mg의 이중특이적 항체를 포함하는 제1 투여량 분획 및 0.5 mg의 이중특이적 항체를 포함하는 제2 투여량 분획으로 분할되고, 제1 투여량 분획이 대상체에게 투여된 후에, 제2 투여량 분획이 투여 요법의 1주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; (b) 4 mg의 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 제1 중간 투여량은 2개의 동일한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 분획 각각은 2 mg의 이중특이적 항체를 포함하고, 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 투여 요법의 2주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; (c) 20 mg의 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 제2 중간 투여량은 2개의 동일한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되고, 분획 각각은 10 mg의 이중특이적 항체를 포함하고, 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 투여 요법의 3주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; (d) 이중특이적 항체의 전체 투여량 80 mg 또는 160 mg을 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 대상체에게 매주 투여하는 단계; 및 (e) 이중특이적 항체의 유지 투여량 160 mg 또는 320 mg을 투여 요법의 13주차 또는 14주차에 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 이중특이적 항체는 인간 CD20에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 인간 CD3에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하고, 제1 항원 결합 영역은 서열번호 7, 8, 및 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3, 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고; 제2 항원 결합 영역은 서열번호 10, 11, 및 12의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3, 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 초기 투여량(0.7 mg)은 0.1 mg 및 0.6 mg, 0.15 mg 및 0.55 mg, 0.25 mg 및 0.45 mg, 또는 0.3 mg 및 0.4 mg과 같은 다른 분획으로 분할될 수 있다.

[0046]

일부 구현예에서, 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 전체 투여량이 단일 투여량으로서 대상체에게 투여된다.

[0047]

일부 구현예에서, 유지 투여량은 투여 요법의 13주차에 시작하여 2주마다 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 유지 투여량은 투여 요법의 14주차에 시작하여 2주마다 대상체에게 투여된다.

[0048]

일부 구현예에서, 전체 투여량은 40 mg이다. 일부 구현예에서, 전체 투여량은 80 mg이다. 일부 구현예에서, 전체 투여량은 160 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 투여량은 80 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 투여량은 160 mg

이다. 일부 구현예에서, 유지 투여량은 320 mg이다.

- [0049] 일부 구현예에서, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 초기 투여량의 제1 투여량 분획으로부터 18 내지 96시간 후에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다.
- [0050] 일부 구현예에서, 투여 요법은 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손의 조합(CHOP)을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 요법은 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손의 조합(CVP)을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우에, CHOP/CVP는 투여 요법의 1주차 이전 1주일 동안 투여되고, 투여 요법의 3, 6, 9, 12, 및 15주차 동안 다시 투여된다. 일부 경우에, 시클로포스파미드는 750 mg/m^2 의 투여량으로 투여되고, 독소루비신은 50 mg/m^2 의 투여량으로 투여되고, 빈크리스틴은 1.4 mg/m^2 의 투여량으로 투여되고, 프레드니손은 100 mg의 투여량으로 투여되되, 시클로포스파미드, 독소루비신, 및 빈크리스틴은 투여 요법의 1주차 이전 주에 1회 투여되고, 투여 요법의 3, 6, 9, 12, 15주차 각각에 1회 투여되고, 프레드니손은 투여 요법의 1주차 이전 주에 5 연속일 동안 투여되고, 투여 요법의 3, 6, 9, 12, 및 15주차 각각에 5 연속일 동안 투여된다.
- [0051] 일부 구현예에서, 대상체는 재발성 또는 불응성 질환을 갖는다. 일부 경우에, 대상체는 임의의 차수의 이전 요법에서 항-CD20 항체에 대해 불응성이다. 일부 경우에, 대상체는 알킬화제 및 항-CD20 항체에 대해 이중 불응성이다.
- [0052] 일부 구현예에서, 대상체는 전신 항림프종 요법으로 이전에 치료받은 적이 없다(즉, 대상체는 이전에 치료받지 않음).
- [0053] 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 자가 줄기 세포 이식을 받았다.
- [0054] 일부 구현예에서, 이중특이적 항체는 대상체에게 정맥내 투여된다.
- [0055] 일부 구현예에서, 이중특이적 항체의 제1 항원 결합 영역은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하고, 이중특이적 항체의 제2 항원 결합 영역은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함한다.
- [0056] 일부 구현예에서, 이중특이적 항체는 인간 IgG 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 경우에, 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 이소형 IgG1의 중쇄 불변 영역이다. 일부 경우에, 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 이소형 IgG4의 중쇄 불변 영역이다.
- [0057] 일부 구현예에서, 이중특이적 항체는 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 제1 중쇄 불변 영역 및 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 제2 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0058] 일부 구현예에서, 이중특이적 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 제1 중쇄 불변 영역 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 제2 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0059] 일부 구현예에서, 이중특이적 항체는: 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 공통 경쇄와 쌍을 형성하고, 서열번호 1의 아미노산 잔기 1~452를 포함하는 제1 중쇄; 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 공통 경쇄와 쌍을 형성하고, 서열번호 2의 아미노산 잔기 1~448을 포함하는 제2 중쇄를 포함한다.
- [0060] 일부 구현예에서, 이중특이적 항체는: 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 공통 경쇄와 쌍을 형성하고, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 제1 중쇄; 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 공통 경쇄와 쌍을 형성하고, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 중쇄를 포함한다.
- [0061] 위에서 또는 본원에서 논의된 다양한 구현예 중 어느 하나에서, 투여 요법은 초기 투여량의 제1 투여량 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에; 제1 중간 투여량의 제1 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에; 및 제2 중간 투여량의 제1 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0062] 일부 구현예에서, 초기 투여량의 제1 투여량 분획 및 초기 투여량의 제2 투여량 분획이 연속일 동안 대상체에게 투여되지 않는 경우, 투여 요법은 이중특이적 항체의 초기 투여량의 제2 투여량 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 중간 투여

량의 제1 분획 및 제1 중간 투여량의 제2 분획이 연속일 동안 대상체에게 투여되지 않는 경우, 투여 요법은 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량의 제2 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 중간 투여량의 제1 분획 및 제2 중간 투여량의 제2 분획이 연속일 동안 대상체에게 투여되지 않는 경우, 투여 요법은 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량의 제2 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0063] 일부 구현예에서, 투여 요법은: 초기 투여량의 제1 투여량 분획을 투여하기 1 내지 3시간 전에; 초기 투여량의 제2 투여량 분획을 투여하기 1 내지 3시간 전에; 및 제1 중간 투여량 및 제2 중간 투여량의 각 분획을 투여하기 1 내지 3시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계, 및 초기 투여량의 제1 투여량 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에; 초기 투여량의 제2 투여량 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에; 제1 중간 투여량 및 제2 중간 투여량의 각 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에 항히스타민제의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0064] 일부 구현예에서, 투여 요법은 초기 투여량의 제1 투여량 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에; 초기 투여량의 제2 투여량 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에; 및 제1 중간 투여량 및 제2 중간 투여량의 각 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에 아세트아미노펜의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0065] 일부 구현예에서, 투여 요법은 초기 투여량의 제2 투여량 분획의 투여가 종료되고 20 내지 28시간 후에; 제1 중간 투여량의 제2 분획의 투여가 종료되고 20 내지 28시간 후에; 및 제2 중간 투여량의 제2 분획의 투여가 종료되고 20 내지 28시간 후에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0066] 일부 구현예에서, 투여 요법은: 투여 요법의 4주차 동안 전체 투여량을 투여하기 1 내지 3시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계, 및 투여 요법의 4주차 동안 전체 투여량을 투여하기 30 내지 60분 전에 항히스타민제의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0067] 일부 구현예에서, 투여 요법은 투여 요법의 4주차 동안 전체 투여량을 투여하기 30 내지 60분 전에 아세트아미노펜의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0068] 일부 구현예에서, 투여 요법은 투여 요법의 4주차 동안 전체 투여량의 투여가 종료되고 20 내지 28시간 후에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0069] 일부 구현예에서, 초기 투여량, 제1 중간 투여량, 또는 제2 중간 투여량을 투여했을 때, 대상체가 사이토카인 방출 증후군의 3등급 사례를 경험하는 경우, 4주차 동안 대상체에게 투여되는 이중특이적 항체의 전체 투여량은 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되어 전체 투여량의 2개의 분획이 투여 요법의 4주차 동안 2일에 걸쳐 투여되고, 투여 요법은 전체 투여량의 제1 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 전체 투여량의 제1 분획 및 전체 투여량의 제2 분획이 연속일에 대상체에게 투여되지 않는 경우, 투여 요법은 이중특이적 항체의 전체 투여량의 제2 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 투여 요법은: 전체 투여량의 제1 분획을 투여하기 1 내지 3시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계, 및 전체 투여량의 제1 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에 항히스타민제의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 투여 요법은 전체 투여량의 제1 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에 아세트아미노펜의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 투여 요법은: 투여 요법의 5주차 동안 전체 투여량을 투여하기 1 내지 3시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계, 및 투여 요법의 5주차 동안 전체 투여량을 투여하기 30 내지 60분 전에 항히스타민제의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 투여 요법은 투여 요법의 5주차 동안 전체 투여량의 투여가 종료되고 20 내지 28시간 후에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0070] 일부 구현예에서, 스테로이드의 투여량을 투여하는 단계, 항히스타민제의 투여량을 투여하는 단계, 또는 아세트아미노펜의 투여량을 투여하는 단계는 대상체에게 스테로이드의 투여량, 항히스타민제의 투여량, 또는 아세트아미노펜의 투여량을 각각 섭취하도록 지시하는 단계를 포함한다.

[0071] 일부 구현예에서, 스테로이드의 투여량을 투여하는 단계, 또는 항히스타민제의 투여량을 투여하는 단계는 스테로이드의 투여량 또는 항히스타민제의 투여량을 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

- [0072] 일부 구현예에서, 스테로이드는 텍사메타손이다. 일부 경우에, 스테로이드의 투여량은 20 mg이다.
- [0073] 일부 구현예에서, 항히스타민제는 디펜하이드라민이다. 일부 경우에, 항히스타민제의 투여량은 25 mg이다.
- [0074] 일부 구현예에서, 아세트아미노펜의 투여량은 650 mg이다.
- [0075] 위에서 또는 본원에서 논의된 다양한 구현예 중 어느 하나에서, 투여 요법은 항-IL-6 수용체 항체를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 항-IL-6 수용체 항체는 토실리주맙 또는 사릴루맙이다.
- [0076] 일 양태에서, 본 개시는 대상체에서 B 세포 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: B 세포 암의 진단을 받은 대상체를 선별하는 단계; 및 위에서 또는 본원에서 논의된 것과 같은 투여 요법에 따라 이중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0077] 치료 방법의 다양한 구현예에서: (a) 대상체는 여포성 림프종의 진단을 받았고; (b) 대상체는 1-3a등급의 여포성 림프종의 진단을 받았고; (c) 대상체는 이전에 적어도 2차 이상의 전신 요법 후 재발성 또는 불응성 여포성 림프종의 진단을 받았고; (d) 대상체는 여포성 림프종의 진단을 받았고, 이전에 전신 항림프종 요법으로 치료받은 적이 없고; (e) 대상체는 여포성 림프종의 진단을 받았고, 전체 투여량은 80 mg이고/이거나; (f) 대상체는 여포성 림프종의 진단을 받았고, 유지 투여량은 160 mg 또는 320 mg이다.
- [0078] 치료 방법의 다양한 구현예에서: (a) 대상체는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)의 진단을 받았고; (b) 대상체는 DLBCL의 진단을 받았고, DLBCL은 신규 DLBCL이거나 더 낮은 등급의 신생물로부터 변형된 것이고; (c) 대상체는 DLBCL의 진단을 받았고, 이전에 적어도 2차의 전신 요법에 대해 불응성이고; (d) 대상체는 이전에 CAR-T 요법을 포함하는 적어도 2차의 전신 요법 후 재발성 또는 불응성 DLBCL의 진단을 받았고; (e) 대상체는 DLBCL의 진단을 받았고, 이전에 전신 항림프종 요법으로 치료받은 적이 없고; (f) 대상체는 DLBCL의 진단을 받았고, 전체 투여량은 160 mg이고/이거나; (g) 대상체는 DLBCL 진단의 진단을 받았고, 유지 투여량은 320 mg이다.
- [0079] 본 개시는 위에서 본원에서 논의된 것과 같은 방법에 사용하기 위한 항-CD20 x 항-CD3 항체(예: 오드로넥스타맙)의 용도뿐만 아니라, 위에서 또는 본원에서 논의된 것과 같은 방법에 따라 대상체에서 B 세포 암(예: FL 또는 DLBCL)을 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 항-CD20 x 항-CD3 항체(예: 오드로넥스타맙)의 용도를 또한 고려한다.
- [0080] 일 양태에서, 본 개시는 다음을 포함하는 약학적 키트를 제공한다: (i) 이중특이적 항체를 함유하는 용기, 및 (ii) 전술한 바와 같은 요법에 따라 이중특이적 항체를 투여하기 위한 지침이 포함된 라벨.
- [0081] 일부 구현예에서, 라벨은 위에서 또는 본원에서 논의된 것과 같은 투여 요법에 따라 스테로이드 및 항히스타민제를 투여하기 위한 지침을 추가로 포함한다.
- [0082] 다양한 구현예에서, 위에서 또는 본원에서 논의된 임의의 구현예의 특징 또는 구성 요소 중 임의의 것이 조합될 수 있고, 이러한 조합은 본 개시의 범주 내에 포함된다. 위에서 또는 본원에서 논의된 임의의 특징 값은 위에서 또는 본원에서 논의된 다른 관련 값과 조합되어 범위의 상단과 하단을 나타내는 값을 갖는 범위를 열거할 수 있으며, 이러한 범위는 본 개시의 범주 내에 포함된다. 본원에서 논의된 방법 중 어느 하나에 사용하기 위한 치료 단백질, 또는 본원에서 논의된 방법 중 어느 하나에 사용하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서 치료 단백질의 용도도 본 개시의 범주 내에 포함된다.
- [0083] 다른 구현예는 다음의 상세한 설명을 검토함으로써 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0084] 도 1은 본 발명의 일 구현예에 따라 여포성 림프종 환자를 치료하기 위한 오드로넥스타맙 투여 요법을 도시한다. *각 분할 주입 또는 초기 투여량 단일 주입의 1 내지 3시간 전 20 mg 텍사메타손의 IV 투여; ^별제1 분할 주입의 12 내지 24시간 전 10 mg 텍사메타손의 경구 투여. 각각의 분할 또는 단일 주입일에: 주입의 1 내지 3시간 전에 텍사메타손 20 mg IV 투여; 주입의 30 내지 60분 전에 디펜하이드라민 25 mg IV 또는 경구 투여 및 아세트아미노펜 650 mg 경구 투여. CRS, 사이토카인 방출 증후군; D, 일; IV, 정맥내; Q2W, 2주마다.
- 도 2는 효능을 평가할 수 있는 재발성/불응성 여포성 림프종 환자의 대부분(N=121)이 오드로넥스타맙 단일요법 후 상당한 종양 수축을 가졌음을 보여준다. 도표는 종양 SPD(직경 곱의 합)의 베이스라인 대비 최상의 변화(%)를 보여준다. PD, 질병진행; CR/PR, 완전반응, 부분반응; NE, 평가 불가; SD, 안정 병변.
- 도 3은 효능을 평가할 수 있는 재발성/불응성 여포성 림프종 환자(N=121) 및 하위군에서 오드로넥스타맙 단일요

법의 항종양 효능을 보여준다. ASCT, 자가 줄기 세포 이식; CR, 완전반응; FLIPI, 여포성 림프종 국제 예후 지수; ORR, 객관적 반응률; POD24, 1차 요법 시작 후 24개월 이내의 질환 진행.

도 4는 오드로넥스타맙 단일요법으로 치료한 재발성/불응성 여포성 림프종 환자에서 반응 및 완전반응의 지속성을 보여준다. CI, 신뢰 구간; DOCR, 완전반응 지속기간; DOR, 반응 지속기간; NE, 추정 불가.

도 5는 오드로넥스타맙 단일요법으로 치료한 재발성/불응성 여포성 림프종 환자의 무진행 생존 기간 및 전체 생존 기간을 보여준다. CI, 신뢰 구간; NE, 추정 불가; OS, 전체 생존 기간; PFS, 무진행 생존 기간.

도 6은 본 발명의 일 구현예에 따라 미만성 거대 B 세포 림프종 환자를 치료하기 위한 오드로넥스타맙 투여 요법을 도시한다. *각 분할 주입 또는 초기 투여량 단일 주입의 1 내지 3시간 전 20 mg 텍사메타손의 IV 투여; ^{제1} 분할 주입의 12 내지 24시간 전 10 mg 텍사메타손의 경구 투여. 각각의 분할 또는 단일 주입일에: 주입의 1 내지 3시간 전에 텍사메타손 20 mg IV 투여; 주입의 30 내지 60분 전에 디펜하이드라민 25 mg IV 또는 경구 투여 및 아세트아미노펜 650 mg 경구 투여. CRS, 사이토카인 방출 증후군; D, 일; IV, 정맥내; Q2W, 2주마다.

도 7은 효능을 평가할 수 있는 DLBCL 환자(N=130) 및 하위군에서 오드로넥스타맙 단일요법의 항종양 효능을 보여준다. ASCT, 자가 줄기 세포 이식; CI, 신뢰 구간; CR, 완전반응; DLBCL, 미만성 거대 B 세포 림프종; ORR, 객관적 반응률.

도 8은 오드로넥스타맙 단일요법으로 치료한 BLBCL 환자에서 반응 및 완전반응의 지속성을 보여준다. CI, 신뢰 구간; DOCR, 완전반응 지속기간; DOR, 반응 지속기간; NE, 추정 불가.

도 9는 오드로넥스타맙 단일요법으로 치료한 재발성/불응성 DLBCL 환자의 무진행 생존 기간을 보여준다. CI, 신뢰 구간; NE, 평가 불가; PFS, 무진행 생존 기간.

도 10은 오드로넥스타맙 + 화학요법에 대한 사이클별 투여 계획을 보여준다. DLT 관찰 기간은 CID8(첫 번째 오드로넥스타맙 투여)에서 시작하는 첫 35일의 기간 내지 오드로넥스타맙 전체 투여량이 2회 투여되는 기간으로서 정의되며, 더 늦은 기간을 기준으로 한다.

도 11은 비교자로서 사용되는 리투시맙 + 화학요법에 대한 투여 계획을 주기별로 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0085] 본 발명을 기술하기 전에, 본 발명은 기술된 특정 방법 및 실험 조건에 한정되지 않는다는 것을 이해해야 하는데, 이는 이러한 방법 및 조건이 다양할 수 있기 때문이다. 또한 본 발명의 범위는 첨부된 청구항에 의해서만 한정되므로 본원에서 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 기술하기 위한 목적이며, 한정하는 것으로 의도되지 않음을 이해해야 한다.
- [0086] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 당해 기술분야의 통상의 기술을 가진 자에 의해 널리 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 용어 "약"은 인용된 특정 수치와 관련하여 사용될 때, 이러한 값이 인용된 값과 1% 이내에서 다를 수 있음을 의미한다. 예를 들어, "약 100"이라는 표현은 99와 101을 포함하고 그 사이의 모든 값(예: 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다.
- [0087] 본원에 기재된 방법 및 물질과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명을 실시하거나 또는 시험하는데 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질은 지금부터 기술된다. 본 명세서에 언급된 모든 특허, 출원 및 비특허 공개문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0088] **정의**
- [0089] 본원의 단백질, 폴리펩티드 및 단백질 단편에 대한 모든 언급은, 비인간-종에서 유래된 것으로서 명시적으로 달리 명시되지 않는 한, 각각의 단백질, 폴리펩티드 또는 단백질 단편의 인간 버전을 지칭하도록 의도된다. 따라서, "CD3" 및 "CD20"이란 표현은 비-인간 종에서 유래된 것으로서 달리 명시되지 않는 한 인간 CD3 및 인간 CD20을 각각 의미한다.
- [0090] "CD3"이라는 표현은, 다분자 T 세포 수용체(TCR)의 일부로서 T 세포에서 발현되는 항원으로서, 4개의 수용체 사슬(CD3-엡실론, CD3-델타, CD3-제타, 및 CD3-감마) 중 2개와 결합하여 형성된 동종이량체 또는 이종이량체로 이루어진 항원을 지칭한다.
- [0091] "CD3에 결합하는 항원 결합 도메인", "CD3에 결합하는 항원 결합 영역", "CD3에 결합하는 항체", 또는 "항-CD3

항체"는 단일 CD3 서브유닛(예를 들어, 엡실론, 델타, 감마, 또는 제타)을 특이적으로 인식하는 항체 및 이의 항원 결합 단편을 비롯하여, 2개의 CD3 서브유닛으로 이루어진 이량체 복합체(예를 들어, 감마/엡실론, 델타/엡실론, 및 제타/제타 CD3 이량체)를 특이적으로 인식하는 항체 및 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 가용성 CD3 및/또는 세포 표면에서 발현되는 CD3에 결합할 수 있다. 가용성 CD3은 천연 CD3 단백질을 비롯하여 재조합 CD3 단백질 변이체, 예컨대, 막관통 도메인이 없거나 달리 세포막과 미결합된 단량체 또는 이량체 CD3 작제물을 포함한다.

[0092] "CD20"이라는 표현은 성숙한 B 세포의 세포막에서 발현된 비당질화 인단백질을 지칭한다. CD20은 B 세포 종양 연관 항원으로 간주되는데, 이는 CD20이 B 세포 비호지킨 림프종(NHL) 및 다른 B 세포 악성 종양의 95% 초과에 의해 발현되지만 전구체 B 세포, 수지상 세포, 및 형질 세포에는 존재하지 않기 때문이다.

[0093] "CD20에 결합하는 항원 결합 도메인", "CD20에 결합하는 항원 결합 영역", "CD20에 결합하는 항체", 또는 "항-CD20 항체"는 CD20을 특이적으로 인식하는 항체 및 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0094] "사이토카인 방출 증후군(CRS)"은 발열, 빈호흡, 두통, 빈맥, 저혈압, 발진, 및/또는 저산소증을 특징으로 하는 장애이며, 이종특이적 항체의 주입을 시작하고 6시간 이상 경과한 후에 발생하거나 이종특이적 항체의 주입을 완료하고 2시간 이상 경과한 후에 발생하는(둘 중 더 늦은 시점에 발생하는) 이벤트로서 정의된다. CRS 등급은 실시예의 표 5, 6, 및 11에 정의되어 있다.

[0095] "주입 관련 반응(IRR)"은 이종특이적 항체의 주입을 시작하고 6시간 이내에 발생하고, 홍조, 빈맥, 저혈압, 호흡곤란, 기관지경련, 요통, 발열, 두드러기, 부종, 오심, 및 발진을 포함하지만 이에 한정되지 않는 전형적인 징후 및 증상과 연관된 이상사례를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 주입을 시작하고 6시간 이상 경과한 후에 발생하는 IRR의 징후 및 증상은 사이토카인 방출 증후군(CRS)으로서 식별된다.

[0096] 비호지킨 림프종은 다음 2가지 주요 예후군으로 나누어질 수 있다: 무통성(저등급; 서서히 성장하는) 림프종; 및 공격성(고등급; 빠르게 성장하는) 림프종. "공격성 림프종(aggressive lymphoma)"은 세계보건기구 분류에 기초한 다음 하위유형 중 하나를 특징으로 하는 림프종이다: WHO 분류에 의해 달리 명시되지 않은(NOS) 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL); 배중심 B-세포 유형; 활성화된 B-세포 유형; 원발성 종격동(흉선) 거대 B-세포 림프종; T-세포/조각구-풍부 거대 B-세포 림프종; 엡스타인-바 바이러스(EBV)+ DLBCL, NOS; MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6이 재배열된 고등급 B-세포 림프종; 고등급 B-세포 림프종, NOS; DLBCL과 전형적 호지킨 림프종의 중간 정도 특징을 갖는 B-세포 림프종, 미분류; 및 여포성 림프종, 3b 등급. 1~3a 등급 여포성 림프종은 무통성 림프종의 가장 흔한 형태이다.

[0097] 용어 "항체"는 특정 항원(예: CD20 또는 CD3)에 특이적으로 결합하거나 이와 특이적으로 상호작용하는 적어도 하나의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 임의의 항원 결합 분자 또는 분자 복합체를 의미한다. 용어 "항체"는 4개의 폴리펩티드 사슬, 즉 이황화 결합에 의해 상호 연결된 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 면역글로불린 분자뿐만 아니라 이의 다량체(예: IgM)도 포함한다. 용어 "항체"는 또한 4개의 폴리펩티드 사슬, 즉 이황화 결합에 의해 상호 연결된 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)로 이루어진 면역글로불린 분자를 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 V_H 로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인 C_H1 , C_H2 및 C_H3 을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 V_L 로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인을 포함한다(C_L1). V_H 영역 및 V_L 영역은, 더 보존적인 영역(프레임워크 영역(FR)으로 지칭됨)이 중간에 끼어 있는 초가변 영역(상보성 결정 영역(CDR)으로 지칭됨)으로 추가로 세분화될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 은 아미노 말단에서 카르복시 말단의 방향으로 다음 순서로 배열된 3개의 CDR과 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본 발명의 다른 구현예에서, 항체(또는 이의 항원 결합 부분)의 FR은 인간 생식선 서열과 동일하거나, 자연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 공통 서열은 둘 이상의 CDR의 병렬 분석에 기초하여 정의될 수 있다. 용어 "항체"는 달리 언급되지 않는 한 "이종특이적 항체"를 포함한다.

[0098] 용어 "항체"는 전체 항체 분자의 항원 결합 단편도 포함한다. 용어 항체의 "항원 결합 부분", 항체의 "항원 결합 단편" 등은 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 자연 발생 폴리펩티드 또는 당단백질, 효소적으로 수득될 수 있는 폴리펩티드 또는 당단백질, 합성 폴리펩티드 또는 당단백질, 또는 유전자 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원 결합 단편은, 예를 들어 단백질 분해 소화와 같은 임의의 적합한 표준 기술 또는 항체 가변 도메인 및 임의로 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 포함하는 재조합 유전자 조작 기술을 사용해 전체 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 이러한 DNA는 공지되어 있고/있거나, 예

를 들어 상업적인 공급원, (예를 들어, 파지-항체 라이브러리를 포함하는) DNA 라이브러리로부터 쉽게 이용할 수 있거나, 합성될 수 있다. 이러한 DNA는 서열화될 수 있고, 예를 들어 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적절한 구성으로 배열하기 위해, 또는 코돈을 도입하고, 시스테인 잔기를 생성하며, 아미노산을 변형, 첨가 또는 결실시키기 위해서 등, 화학적으로 또는 분자 생물학 기법을 사용하여 조작될 수 있다.

[0099] "이중특이적 항원 결합 분자"라는 표현은 적어도 제1 항원 결합 도메인 및 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질, 폴리펩티드, 또는 분자 복합체를 지칭한다. 이중특이적 항원 결합 분자 내의 각각의 항원 결합 도메인은, 단독으로 또는 하나 이상의 추가 CDR 및/또는 FR과 함께 특정 항원에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 CDR을 포함한다. 이중특이적 항원 결합 분자는 이중특이적 항체를 포함한다.

[0100] 항원 결합 단편의 비제한적 예는: (i) Fab 단편; (ii) F(ab')₂ 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 추가변 영역(예, CDR3 펩티드와 같은 단리된 상보성 결정 영역(CDR))을 모방하는 아미노산 잔기, 또는 제한된 FR3-CDR3-FR4 펩티드로 이루어진 최소 인지 단위를 포함한다. 다른 조작된 분자, 예컨대 도메인 특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결실 항체, 키메라 항체, CDR-이식 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 나노바디(예: 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 작은 모듈형 면역치료제(SMIP), 및 상어 가변 IgNAR 도메인 등도 "항원 결합 단편"이란 표현에 포함된다.

[0101] 항체의 항원 결합 단편은 일반적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함하게 된다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성일 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나 그것과 한 프레임에 있는 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. V_L 도메인과 결합된 V_H 도메인을 갖는 항원 결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 임의의 적절한 배열로 서로 상대적으로 위치할 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체일 수 있고, V_H-V_H, V_H-V_L 또는 V_L-V_L 이량체를 포함할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원 결합 단편은 단량체 V_H 또는 V_L 도메인을 포함할 수 있다.

[0102] 소정의 구현예에서, 항체의 항원 결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원 결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비제한적인 예시적 구성은 다음을 포함한다: (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; 및 (xiv) V_L-C_L. 위에서 열거된 임의의 예시적인 구성을 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 구성에서, 이러한 가변 및 불변 도메인은 직접적으로 상호간에 연결되거나 또는 전체 또는 부분적인 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 단일 폴리펩티드 분자의 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이에 가요성 또는 반가요성 연결을 초래하는 적어도 2개(예: 5, 10, 15, 20, 40, 60개 또는 그 이상)의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 또한, 본 발명의 항체의 항원 결합 단편은 위에 열거된 가변 및 불변 도메인 구성 중 어느 하나의 동중-이량체 또는 이중-이량체(또는 다른 다량체)를 서로 비공유 연결된 상태로 및/또는 (예: 이황화 결합(들)에 의해) 하나 이상의 단량체 V_H 또는 V_L 도메인과 비공유 연결된 상태로 포함할 수 있다.

[0103] 완전 항체 분자와 마찬가지로, 항원 결합 단편은 단일특이적이거나 다중특이적(예를 들어, 이중특이적)일 수 있다. 항체의 다중특이적 항원 결합 단편은 일반적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함하게 되며, 여기에서 각각의 가변 도메인은 별도의 항원에 특이적으로 결합할 수 있거나 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 본원에 개시된 예시적인 이중특이적 항체 포맷을 포함하여, 임의의 다중특이적 항체 포맷은 당업계에서 이용할 수 있는 일상적인 기술을 사용하여 본 발명의 항체의 항원 결합 단편의 맥락에서 사용하기에 적합할 수 있다.

[0104] 본 개시의 항체는 보체 의존적 세포독성(CDC) 또는 항체 의존적 세포 매개 세포독성(ADCC)을 통해 기능할 수 있다. "보체 의존적 세포독성"(CDC)은 보체의 존재 하에 본 발명의 항체에 의해 항원 발현 세포가 용해되는 것을 지칭한다. "항체 의존적 세포-매개 세포독성"(ADCC)은 Fc 수용체(FcRs)를 발현하는 비특이적 세포독성 세포(예: 자연 살해(NK) 세포, 호중구, 및 대식세포)가 표적 세포 상에서 결합된 항체를 인식하여 표적 세포의 용해를 유도하는 세포-매개 반응을 지칭한다. CDC 및 ADCC는 당업계에 공지되어 있고 이용 가능한 분석법을 사용하여 측정될 수 있다. (예를 들어 미국 특허 제5,500,362호 및 제5,821,337호, 및 Clynes 등의 문헌[(1998) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95:652-656] 참조). 항체의 불변 영역은 보체를 고정하고 세포 의존적 세포독성을 매개하는 항체의 능력에 있어서 중요하다. 따라서, 항체의 이소형은 항체가 세포독성을 매개하는 것이 바람직한지

여부를 기준으로 선택될 수 있다. 본 개시의 항체는 인간 IgG 중쇄를 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 이소형일 수 있다. 일부 경우에, 중쇄 불변 영역은 이소형 IgG1이다. 일부 경우에, 중쇄 불변 영역은 이소형 IgG4이다.

[0105] 소정의 구현예에서, 항체 또는 이중특이적 항체는 인간 항체이다. 용어 "인간 항체"는 인간 생식선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하도록 의도된다. 본 발명의 인간 항체는 인간 생식선 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기(예컨대, 시험관 내 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체 내 체세포성 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 예를 들어 CDR에 포함할 수 있고, 특히 CDR3에 포함할 수 있다. 그러나, 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유류 종(예: 마우스)의 생식선에서 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 이식된 항체를 포함하도록 의도되지는 않는다.

[0106] 본 발명의 항체는 일부 구현예에서, 재조합 인간 항체일 수 있다. 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 분리된 모든 인간 항체, 예를 들어 숙주 세포 내로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(상세하게 후술됨), 재조합 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체(상세하게 후술됨), 인간 면역글로불린 유전자의 유전자이식 동물(예: 마우스)로부터 단리된 항체(예를 들어, Taylor 등의 문헌[(1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295] 참조), 또는 인간 면역글로불린 유전자 서열을 다른 DNA 서열에 스플라이싱하는 것을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 항체를 포함하도록 의도된다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나 소정의 구현예에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관 내 돌연변이 유발(또는 인간 Ig 서열에 대해 유전자 도입된 동물이 사용되는 경우에서의, 생체 내 체세포성 돌연변이 유발)을 거치므로, 재조합 항체의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열은 인간 생식선 V_H 및 V_L 서열로부터 유래되고 이들과 관련되지만, 생체 내에서 인간 항체 생식선 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0107] 인간 항체는 힌지 비균질성과 연관된 2가지 형태로 존재할 수 있다. 제1 형태로, 면역글로불린 분자는 대략 150~160 kDa의 안정적인 4쇄 작제물을 포함하며, 여기에서 이량체는 사슬 간 중쇄 이황화 결합에 의해 함께 유지된다. 제2 형태에서, 이량체는 사슬 간 이황화 결합을 통해 연결되지 않으며, 공유 결합된 경쇄 및 중쇄(반수 항체)로 구성된 약 75~80 kDa의 분자가 형성된다. 이러한 형태는 친화성 정제 후에도 분리하기가 매우 어렵다.

[0108] 다양한 온전한 IgG 이소형에서 제2 형태의 출현 빈도는 항체의 힌지 영역 이소형과 관련된 구조적 차이로 인한 것이지만, 이에 한정되지는 않는다. 인간 IgG4 힌지의 힌지 영역에서의 단일 아미노산 치환은 인간 IgG1 힌지를 사용하여 전형적으로 관찰되는 수준으로 제2 형태의 외관을 상당히 감소시킬 수 있다(Angal 등의 문헌[(1993) Molecular Immunology 30:105]). 본 발명은 힌지, C_H2 또는 C_H3 영역에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 항체를 포함하며, 이는 예를 들어 생산에서 원하는 항체 형태의 수율을 개선하는 데 바람직할 수 있다.

[0109] 항체는 단리된 항체일 수 있다. "단리된 항체"는 이의 자연 환경의 적어도 하나의 성분으로부터 식별되어 분리된 및/또는 회수된 항체를 의미한다. 예를 들어, 유기체의 적어도 하나의 성분으로부터 분리 또는 제거된 항체, 또는 항체가 자연적으로 존재하거나 자연적으로 생산되는 조직이나 세포로부터 분리 또는 제거된 항체가 본 발명의 목적에 맞는 "단리된 항체"이다. 단리된 항체는 재조합 세포 내의 *in situ* 항체 또한 포함한다. 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 또는 단리 단계를 거친 항체이다. 소정의 구현예에 따르면, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학 물질을 실질적으로 갖지 않을 수 있다.

[0110] 용어 "에피토프"는 파라토프로 알려진 항체 분자의 가변 영역에서 특이적 항원 결합 부위와 상호 작용하는 항원 결정자를 지칭한다. 단일 항원은 하나 이상의 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 상이한 항체는 항원 상의 상이한 영역에 결합할 수 있고 상이한 생물학적 효능을 가질 수 있다. 에피토프는 입체적이거나 선형일 수 있다. 입체적 에피토프는 선형 폴리펩티드 사슬의 상이한 분절에서 유래된 공간적으로 병치된 아미노산에 의해 생산된다. 선형 에피토프는 폴리펩티드 사슬 내 인접한 아미노산 잔기에 의해 생성된 것이다. 특정 상황에서, 에피토프는 항원 상에 당류, 포스포릴기, 또는 술폰릴기의 모이어티를 포함할 수 있다.

[0111] 핵산 또는 이의 단편을 지칭할 때의 "실질적 동일성" 또는 "실질적으로 동일한"이란 용어는, 적절한 뉴클레오티드 삽입 또는 결실을 또 다른 핵산(또는 이의 상보성 가닥)과 최적으로 정렬한 경우, 후술한 바와 같은 임의의 알려진 서열 동일성 알고리즘(예: FASTA, BLAST 또는 Gap)에 의해 측정했을 때 뉴클레오티드 염기의 적어도 95%, 더 바람직하게는 적어도 96%, 97%, 98%, 또는 99%에서 뉴클레오티드 서열 동일성이 있음을 나타낸다. 기준 핵산 분자에 대한 실질적 동일성을 갖는 핵산 분자는, 특정 경우, 기준 핵산 분자에 의해 암호화된 폴리펩티드와 동일하거나 실질적으로 유사한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 암호화할 수 있다.

[0112] 폴리펩티드에 적용되는 바와 같이, 용어 "실질적인 유사성" 또는 "실질적으로 유사한"은, 예를 들어, 디폴트 갭 가중치를 사용하는 GAP 또는 BESTFIT 프로그램에 의해 최적으로 정렬되었을 때, 2개의 펩티드 서열이 적어도 95% 서열 동일성, 더욱 더 바람직하게는 적어도 98% 또는 99%의 서열 동일성을 공유함을 의미한다. 바람직하게는, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존적 아미노산 치환만큼 상이하다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 화학적 성질(예를 들어, 전하 또는 소수성)을 갖는 측쇄(R기)를 갖는 또 다른 아미노산 잔기에 의해 치환되는 것이다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은 단백질의 기능적 성질을 실질적으로 변화시키지 않을 것이다. 2개 이상의 아미노산 서열이 보존적 치환만큼 서로 상이한 경우, 서열 동일성 백분율 또는 유사성의 정도는 상향으로 조정되어 치환의 보존적 성질을 보정할 수 있다. 이러한 조정을 만드는 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어 Pearson의 문헌[(1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331]을 참조하며, 동 문헌은 참조로서 본원에 통합된다. 화학적 성질이 유사한 측쇄를 갖는 아미노산의 군의 예는 다음을 포함한다: (1) 지방족 측쇄: 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 및 이소류신; (2) 지방족-히드록실 측쇄: 세린 및 트레오닌; (3) 아미드 함유 측쇄: 아스파라긴 및 글루타민; (4) 방향족 측쇄: 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판; (5) 염기성 측쇄: 리신, 아르기닌, 및 히스티딘; (6) 산성 측쇄: 아스파르트산염 및 글루탐산염; 및 (7) 황 함유 측쇄: 시스테인 및 메티오닌. 바람직한 보존적 아미노산 치환기는: 발린-류신-이소류신, 페닐알라닌-티로신, 리신-아르기닌, 알라닌-발린, 글루탐산염-아스파르트산염, 및 아스파라긴-글루타민이다. 대안적으로, 보존적 치환은 Gonnet 등의 문헌에 개시된 PAM250 로그 우도 매트릭스에서 양의 값을 갖는 임의의 변화이다(Gonnet 등의 문헌[(1992) *Science* 256: 1443-1445]을 참조하고, 동 문헌은 본원에 참조로서 통합됨). "적당한 보존적" 치환은 PAM250 로그 우도 매트릭스에서 음의 값을 갖는 임의의 변화이다.

[0113] 서열 동일성으로도 지칭되는, 폴리펩티드에 대한 서열 유사성은 일반적으로 서열 분석 소프트웨어를 사용해 측정된다. 단백질 분석 소프트웨어는 보존적 아미노산 치환을 포함하는 다양한 치환, 결실 및 기타 변형에 배정된 유사성 측정치를 사용하여 유사한 서열들을 대조한다. 예를 들어, GCG 소프트웨어는, 상이한 종의 유기체 유래의 상동성 폴리펩티드와 같은 밀접하게 연관된 폴리펩티드 간의 서열 상동성이나 서열 동일성, 또는 야생형 단백질과 이의 mutein 사이의 서열 상동성이나 서열 동일성을 결정하기 위한 디폴트 파라미터와 함께 사용될 수 있는 Gap 및 Bestfit과 같은 프로그램을 포함한다. 예를 들어, GCG 버전 6.1 참조. 폴리펩티드 서열은 또한 GCG 버전 6.1의 프로그램인 FASTA를 사용해, 디폴트 파라미터 또는 권장 파라미터를 사용해 비교할 수 있다. FASTA (예를 들어, FASTA2 및 FASTA3)는 쿼리 및 검색 서열 사이의 가장 중첩된 영역의 정렬 및 서열 동일성 백분율을 제공한다(전술한 Pearson의 (2000) 문헌 참조). 상이한 유기체 유래의 다수의 서열이 포함된 데이터베이스와 본 발명의 서열을 비교할 때 바람직한 또 다른 알고리즘은 디폴트 파라미터를 사용하는 컴퓨터 프로그램인 BLAST, 특히 BLASTP 또는 TBLASTN이다. 예를 들어, Altschul 등의 문헌[(1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410] 및 Altschul 등의 문헌[(1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-402]을 참조하고, 이들 각각은 참조로서 본원에 통합된다.

[0114] 투여 용법

[0115] B 세포 악성 종양을 치료하기 위해 환자에게 이중특이적 항체를 투여함으로써 사이토카인 방출 증후군(CRS) 또는 주입 관련 반응(IRR)의 유병률 또는 중증도, 또는 둘 다를 완화하기 위한 투여 요법이 본 개시에서 제공된다. 본 발명의 소정의 구현예에 따르면, 이들 투여 요법은 정의된 시간 과정에 걸쳐 이중특이적 항체의 다회 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 투여 요법은 T 세포 결합 이중특이적 항체의 투여와 관련된 이상반응의 위험을 최소화하거나 제거하기 위해 예비투약(예: 스테로이드 및 항히스타민제)의 투여와 함께, 이중특이적 항체의 정의된 다회 투여량을 순차적으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. "순차적 투여"는 이중특이적 항체의 각 투여량이 상이한 시점에, 예를 들어 소정의 간격(예를 들어, 몇 시간, 수일, 수주, 또는 수개월)만큼 이격된 상이한 날에 대상체에게 투여되는 것을 의미한다. 본 발명은 이중특이적 항체의 분할된 투여량을 순차적으로 투여하고 이어서 이중특이적 항체의 단일 투여량을 투여하는 것을 포함하는 투여 요법을 포함한다. 본 투여 요법은 치료 효능을 향상시키는 데 바람직하지만, CRS 또는 IRR과 관련된 유해한 효과 없이 더 높은 투여량의 치료 단백질을 투여할 수 있게 한다. 임의의 특정 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 본 투여 요법은 치료 요법의 초기 단계 동안 CRS 및 IRR의 발생률 및 중증도를 최소화하기 위해 이중특이적 항체 투여에 대한 면역 반응의 프라이밍을 가능하게 하고, 이어서 CRS 또는 IRR과 연관된 유의한 이상반응 없이 치료 요법의 후속 단계 동안 이중특이적 항체의 더 높은 투여량을 투여할 수 있게 한다.

[0116] 본 발명에 따른 투여 요법은 B 세포 악성 종양을 치료하기 위해 항-CD3 x 항-CD20 이중 특이적 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 투여 요법은: (a) 이중특이적 항체의 초기 투여량 0.7 mg을 대상체에게 투여하는 단계로서, 초기 투여량은 0.2 mg의 이중특이적 항체를 포함하는 제1 투여량 분획 및 0.5 mg의 이중특이적 항체

를 포함하는 제2 투여량 분획으로 분할되고, 투여 요법의 1주차 동안 2일에 걸쳐 제1 투여량 분획이 대상체에게 투여되고, 이어서 제2 투여량 분획이 투여되는, 단계; (b) 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량 4 mg을 대상체에게 투여하는 단계로서, 제1 중간 투여량은 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되되, 분획 각각은 2 mg의 이중특이적 항체를 포함하고, 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 투여 요법의 2주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; (c) 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량 20 mg을 대상체에게 투여하는 단계로서, 제2 중간 투여량은 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되되, 각 분획은 10 mg의 이중특이적 항체를 포함하고, 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 투여 요법의 3주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; (d) 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 이중특이적 항체의 전체 투여량을 대상체에게 매주 투여하는 단계; 및 (e) 투여 요법의 14주차에 이중특이적 항체의 유지 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 초기 투여량(0.7 mg)은 0.1 mg 및 0.6 mg, 0.15 mg 및 0.55 mg, 0.25 mg 및 0.45 mg, 또는 0.3 mg 및 0.4 mg과 같은 다른 분획으로 분할될 수 있다.

[0117] 초기 투여량, 제1 중간 투여량, 또는 제2 중간 투여량을 대상체에게 투여했을 때, 3등급 이상의 CRS 사례가 없는 경우, 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 전체 투여량이 단일 투여량으로서 대상체에게 투여된다. 한 편, 초기 투여량, 제1 중간 투여량, 또는 제2 중간 투여량을 투여했을 때, 대상체가 사이토카인 방출 증후군의 3등급 사례를 경험하는 경우, 4주차 동안 대상체에게 투여되는 이중특이적 항체의 전체 투여량은 2개의 균등한 분획으로 분할되어 전체 투여량의 2개의 분획이 투여 요법의 4주차 동안 2일에 걸쳐 투여되고, 그 이후 투여 요법의 5주차 내지 12주차 동안에는 전체 투여량이 단일 투여량으로서 대상체에게 투여된다.

[0118] 전체 투여량의 매주 투여가 투여 요법의 4주차에서 12주차까지 진행되기 때문에, 격주(Q2W)로 투여되는 제1 유지 투여량의 투여는 투여 요법의 14주차에 시작될 것이다. 유지 투여량의 Q2W 투여는 무기한으로 계속되거나, 예를 들어, 대상체가 완전반응이 초기에 결정된 후 적어도 9개월 동안 지속적인 반응을 나타낸 경우에는 유지 투여량을 4주마다(Q4W) 투여하는 것으로 변경될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 유지 투여량은 투여 요법의 후속 주에 시작하여 4주마다 대상체에게 투여되며, 여기서 후속 주차는 투여 요법의 적어도 36주차이다. 다양한 구현예에서, 후속 주차는 투여 요법의 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 또는 60주차, 또는 그 이후의 주차일 수 있다. 유지 투여량의 이러한 Q4W 투여는 무기한 계속될 수도 있다.

[0119] 소정의 구현예에서, 전체 투여량의 매주 투여가 투여 요법의 4주차에서 6주차까지 진행되고, 격주(Q2W)로 투여되는 제1 유지 투여량의 투여는 투여 요법의 8주차에 시작될 것이다. 유지 투여량의 Q2W 투여는 적어도 2사이클 동안 계속될 수 있고, 그 후에는 유지 투여량을 8주마다(Q8W) 투여하는 것으로 변경될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 유지 투여량은 투여 요법의 후속 주에 시작하여 8주마다 대상체에게 투여되며, 여기서 후속 주차는 투여 요법의 적어도 18주차이다. 다양한 구현예에서, 후속 주차는 투여 요법의 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36주차, 또는 그 이후의 주차일 수 있다. 유지 투여량의 이러한 Q8W 투여는 무기한 계속될 수도 있다.

[0120] 소정의 구현예에서, 투여 요법은 이중특이적 항-CD20 x 항-CD3 항체(예: 오드로넥스타맵) 및 CHOP(시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손의 조합)를 포함하는 병용 요법을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 투여 요법은 이중특이적 항-CD20 x 항-CD3 항체(예: 오드로넥스타맵) 및 CVP(시클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손의 조합)를 포함하는 병용 요법을 포함할 수 있다. 이중특이적 항체가 CHOP 또는 CVP와 병용으로 투여되는 구현예에서, 첫 번째 CHOP/CVP 투여는 투여 요법의 첫 주의 이전 주에 투여될 수 있고(첫 주는 이중특이적 항체의 첫 번째 투여량이 투여될 때임), 이중특이적 항체의 제1 유지 투여량은 투여 요법의 (14주차 가 아니라) 13주차에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, CHOP/CVP는 첫 주(즉, 투여 요법의 0주차)의 이전 주에 투여되는 것에 추가하여 투여 요법의 3, 6, 9, 12, 및 15주차 동안에도 투여된다.

[0121] 일부 구현예에서, 시클로포스파미드는 750 mg/m^2 의 투여량으로 투여되고, 독소루비신은 50 mg/m^2 의 투여량으로 투여되고, 빈크리스틴은 1.4 mg/m^2 의 투여량으로 (그러나 모든 투여량에서 2 mg 이하로) 투여되고, 프레드니손은 100 mg의 투여량으로 투여되되, 시클로포스파미드, 독소루비신, 및 빈크리스틴은 투여 요법의 0주차에 1회 투여되고, 투여 요법의 3, 6, 9, 12, 15주차 각각에 1회 투여되고, 프레드니손은 투여 요법의 0주차에 5 연속일 동안 투여되고, 투여 요법의 3, 6, 9, 12, 및 15주차 각각에 5 연속일 동안 투여된다.

[0122] 전술한 바와 같이, 분할 투여량(즉, 초기, 제1 중간, 및 제2 중간 투여량의 분획)은 투여 요법의 관련된 주차 동안 2일에 걸쳐 투여된다. 이러한 맥락에서, 2일은 2역일(calendar days)(예: 월요일과 화요일, 또는 5월 10과 및 5월 11일)을 지칭한다. 일부 경우에, 2일은 연속일이다. 일부 경우에, 2일은 연속일이 아니지만, 3일 이하의

간격을 두고 이격된 2일이다. 예를 들어, 초기 투여량의 제1 투여량 분획은 월요일에 투여될 수 있고, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 수요일 또는 목요일에 투여될 수 있다. 일부 경우에, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 초기 투여량의 제1 투여량 분획으로부터 18 내지 96시간 후에 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 초기 투여량의 제1 투여량 분획으로부터 18 내지 72시간 후에 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 초기 투여량의 제1 투여량 분획으로부터 24 내지 48시간 후에 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 72시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 24 내지 48시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 18 내지 72시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 24 내지 48시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다. 전체 투여량이 2개의 분획으로 분할되는 경우에, 전체 투여량의 2개의 분획은 18 내지 96시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 전체 투여량의 2개의 분획은 18 내지 72시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 전체 투여량의 2개의 분획은 24 내지 48시간의 간격을 두고 대상체에게 투여된다. 이들 구현예 중 어느 하나에서, 2개의 분획의 투여 사이의 시간 간격(예: 18시간)에 관계없이, 2개의 분획은 상이한 역일에 투여된다.

[0123] 다양한 투여 요법 중 어느 하나에서, 대상체가 치료를 받고 있는 B 세포 악성 종양은 B 세포 비호지킨 림프종일 수 있다. 일부 경우에, B-세포 악성 종양은 여포성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 외투 세포 림프종, 또는 변연부 림프종이다. 다양한 구현예에서, 대상체는 특이적 B 세포 악성 종양의 진단을 받은 인간 성인(18세 이상)이다.

[0124] 투여 요법의 다양한 구현예에서, 이종특이적 항체의 전체 투여량은 40 mg 내지 320 mg 또는 80 mg 내지 320 mg 이다. 투여 요법의 다양한 구현예에서, 이종특이적 항체의 유지 투여량은 80 mg 내지 320 mg 또는 160 mg 내지 320 mg이다. 이종특이적 항체의 전체 투여량 및/또는 유지 투여량은 치료 중인 B 세포 악성 종양의 특정 유형에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 암이 여포성 림프종(예: 1~3a등급)인 경우, 전체 투여량은 80 mg이고 유지 투여량은 160 mg이다. 또 다른 예에서, 암이 미만성 거대 B 세포 림프종(예를 들어, 대상체가 이전의 CAR-T 요법에 실패한 DLBCL)인 경우, 전체 투여량은 160 mg이고 유지 투여량은 320 mg이거나, 전체 투여량은 320 mg이고 유지 투여량은 320 mg이다. 또 다른 예에서, 암이 외투 세포 림프종(예를 들어, 대상체가 이전의 브루톤 티로신 키나아제(BTK) 억제제 요법에 실패한 MCL)인 경우, 전체 투여량은 160 mg이고 유지 투여량은 320 mg이다. 또 다른 예에서, 암이 변연부 림프종인 경우, 전체 투여량은 80 mg이고 유지 투여량은 160 mg이다. 또 다른 예에서, 암이 여포성 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 또는 변연부 림프종 이외의 비호지킨 림프종인 경우, 전체 투여량은 160 mg이고 유지 투여량은 320 mg이다. 또 다른 예에서, 암이 공격형 림프종인 경우, 전체 투여량은 160 mg이고 유지 투여량은 320 mg이다.

[0125] 대상체는 본원의 투여 요법에서 논의된 투여량을 역주(calendar week)의 관점에서 순차적인 주차에(즉 1주차 다음에 2주차, 2주차 다음에 3주차, 등) 투여 받는 것으로 고려되지만, 일부 경우에는 다음 주차가 이전 주차의 바로 다음 역주차가 아닌 방식으로, 투여량의 투여가 지연될 수 있다. 예를 들어, 투여 요법의 1주차는 1역주에 상응할 수 있고, 투여 요법의 2주차는 3역주차 또는 4역주차에 해당할 수 있다.

[0126] 다양한 구현예에서, 투여 요법은 초기 투여량의 제1 투여량 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에; 제1 중간 투여량의 제1 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에; 및 제2 중간 투여량의 제1 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 초기 투여량의 제1 투여량 분획 및 초기 투여량의 제2 투여량 분획이 연속일(연속 역일) 동안 대상체에게 투여되지 않는 경우들에서, 투여 요법은 이종특이적 항체의 초기 투여량의 제2 투여량 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 유사하게, 제1 중간 투여량의 제1 분획 및 제1 중간 투여량의 제2 분획이 연속일에 대상체에게 투여되지 않는 경우, 및/또는 제2 중간 투여량의 제1 분획 및 제2 중간 투여량의 제2 분획이 연속일에 대상체에게 투여되지 않는 경우, 투여 요법은 이종특이적 항체의 제1 중간 투여량의 제2 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계 및/또는 이종특이적 항체의 제1 중간 투여량의 제2 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 각각 포함한다.

[0127] 투여 요법의 일부 구현예에서, 대상체는 재발성 또는 불응성 질환을 갖는다. 투여 요법의 일부 구현예에서, 대상체는 임의의 차수의 이전 요법에서 항-CD20 항체에 대해 불응성이다.

- [0128] 투여 요법의 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 치료받지 않았다. 즉, 대상체는 이전에 임의의 전신 항림프종 요법으로 치료받은 적이 없다.
- [0129] 투여 요법의 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 여포성 림프종이다. 투여 요법의 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 미만성 거대 B 세포 림프종이다.
- [0130] 투여 요법의 일부 구현예에서, 대상체는 ≥ 18 세의 인간이다.
- [0131] 진술한 투여 요법의 다양한 구현예에서, 이중특이적 항체는 대상체에게 정맥내 투여된다.
- [0132] 투여 요법의 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 대상체에게 피하(SC) 투여된다.
- [0133] 예시적인 SC 투여 요법은: 투여 요법의 1주차 동안 이중특이적 항체의 초기 투여량 1 mg 또는 2 mg을 대상체에게 투여하는 단계; 투여 요법의 2주차 동안 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량 10 mg 또는 26 mg을 대상체에게 투여하는 단계; 투여 요법의 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량 50 mg 또는 100 mg을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 이중특이적 항체는 인간 CD20에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 인간 CD3에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하고, 제1 항원 결합 영역은 서열번호 7, 8, 및 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3, 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 제2 항원 결합 영역은 서열번호 10, 11, 및 12의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3, 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다.
- [0134] SC 투여 요법의 일부 구현예에서, 초기 투여량은 2 mg이다. SC 투여 요법의 일부 구현예에서, 제1 중간 투여량은 26 mg이다. SC 투여 요법의 일부 구현예에서, 제2 중간 투여량은 100 mg이다. SC 투여 요법의 일부 구현예에서, 전체 투여량은 200 mg, 400 mg, 또는 600 mg이다. 일부 경우에, 전체 투여량은 400 mg이다. 일부 경우에, 전체 투여량은 600 mg이다.
- [0135] SC 투여 요법의 일부 구현예에서, 전체 투여량은 3주마다 1회 대상체에게 투여된다. SC 투여 요법의 일부 구현예에서, 전체 투여량은 매주 대상체에게 투여된다. SC 투여 요법의 일부 경우에, 전체 투여량은 3주 동안 매주 대상체에게 투여된 다음, 전체 투여량은 3주마다 1회 대상체에게 투여된다.
- [0136] SC 투여 요법의 일부 구현예에서, 대상체는 재발성 또는 불응성 질환을 갖는다. SC 투여 요법의 일부 구현예에서, 대상체는 임의의 차수의 이전 요법에서 항-CD20 항체에 대해 불응성이다.
- [0137] SC 투여 요법의 일부 구현예에서, 대상체는 이전에 치료받지 않았다. 즉, 대상체는 이전에 임의의 전신 항림프종 요법으로 치료받은 적이 없다.
- [0138] SC 투여 요법의 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 여포성 림프종이다. SC 투여 요법의 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 미만성 거대 B 세포 림프종이다.
- [0139] SC 투여 요법의 일부 구현예에서, 대상체는 ≥ 18 세의 인간이다.
- [0140] 일부 구현예에서, 투여 요법은 소아 대상체(예를 들어, 18세 미만)에게 이중특이적 항체를 투여하도록 의도된다.
- [0141] 예시적인 소아 투여 요법은 다음을 포함한다: 이중특이적 항체의 초기 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 초기 투여량은 이중특이적 항체의 제1 투여량 분획 및 이중특이적 항체의 제2 투여량 분획으로 분할되되, 제1 투여량 분획이 대상체에게 투여되고, 이어서 제2 투여량 분획이 투여 요법의 1주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; 이중특이적 항체의 제1 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 제1 중간 투여량은 이중특이적 항체의 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되되, 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 투여 요법의 2주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; 이중특이적 항체의 제2 중간 투여량을 대상체에게 투여하는 단계로서, 제2 중간 투여량은 이중특이적 항체의 2개의 균등한 분획(제1 분획 및 제2 분획)으로 분할되되, 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 투여 요법의 3주차 동안 2일에 걸쳐 투여되는, 단계; 이중특이적 항체의 전체 투여량을 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 매주 대상체에게 투여하는 단계; 및 이중특이적 항체의 유지 투여량을 투여 요법의 14주차에 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 초기 투여량, 제1 중간 투여량, 제2 중간 투여량, 전체 투여량, 및 유지 투여량은 다음과 같이 대상체의 체중에 따라 달라지며: (i) 대상체의 체중이 40 kg 내지 165 kg 미만인 경우, 초기 투여량은 0.7 mg이고, 초기 투여량의 제1 투여량 분획은 0.2 mg이고, 초기 투여량의 제2

투여량 분획은 0.5 mg이고, 제1 중간 투여량은 4 mg이고, 제1 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 2 mg을 포함하고, 제2 중간 투여량은 20 mg이고, 제2 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 10 mg을 포함하고, 전체 투여량은 160 mg이고, 제2 유지 투여량은 320 mg임; (ii) 대상체의 체중이 20 kg 내지 40 kg 미만인 경우, 초기 투여량은 0.4 mg이고, 초기 투여량의 제1 투여량 분획은 0.1 mg이고, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 0.3 mg이고, 제1 중간 투여량은 2 mg이고, 제1 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 1 mg을 포함하고, 제2 중간 투여량은 12 mg이고, 제2 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 6 mg을 포함하고, 전체 투여량은 90 mg이고, 유지 투여량은 150 mg임; (iii) 대상체의 체중이 10 kg 내지 20 kg 미만인 경우, 초기 투여량은 0.3 mg이고, 초기 투여량의 제1 투여량 분획은 0.1 mg이고, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 0.2 mg이고, 제1 중간 투여량은 1.6 mg이고, 제1 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 0.8 mg이고, 제2 중간 투여량은 8 mg이고, 제2 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 4 mg이고, 전체 투여량은 60 mg이고, 유지 투여량은 100 mg임; 또는 (iv) 대상체의 체중이 6 kg 내지 10 kg 미만인 경우, 초기 투여량은 0.24 mg이고, 초기 투여량의 제1 투여량 분획은 0.07 mg이고, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 0.17 mg이고, 제1 중간 투여량은 1.2 mg이고, 제1 중간 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 0.6 mg을 포함하고, 제2 중간 투여량은 6 mg이고, 제2 유지 투여량의 2개의 균등한 분획은 각각 3 mg이고, 전체 투여량은 45 mg이고, 유지 투여량은 75 mg임; 이중특이적 항체는 인간 CD20에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 CD3에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하고, 제1 항원 결합 영역은 서열번호 7, 8, 및 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하고, 제2 항원 결합 영역은 서열번호 10, 11, 및 12의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함한다.

- [0142] 소아 투여 요법의 일부 구현예에서, 전체 투여량은 투여 요법의 4주차 내지 12주차 동안 단일 투여량으로서 대상체에게 투여된다. 소아 투여 요법의 일부 구현예에서, 유지 투여량은 투여 요법의 14주차에 시작하여 2주마다 대상체에게 투여된다.
- [0143] 소아 투여 요법의 일부 구현예에서, 초기 투여량의 제2 투여량 분획은 초기 투여량의 제1 투여량 분획의 18 내지 96시간 후에 대상체에게 투여된다. 소아 투여 요법의 일부 구현예에서, 제1 중간 투여량의 2개의 분획은 18 시간 내지 96시간 간격으로 대상체에게 투여된다. 소아 투여 요법의 일부 구현예에서, 제2 중간 투여량의 2개의 분획은 18시간 내지 96시간 간격으로 대상체에게 투여된다.
- [0144] 소아 투여 요법의 일부 구현예에서, 2일은 연속일이다. 소아 투여 요법의 일부 구현예에서, 2일은 3일 이하의 간격을 두고 이격된 날이다.
- [0145] 소아 투여 요법의 일부 구현예에서, B 세포 악성 종양은 B 세포 비호지킨 림프종이다. 소아 투여 요법의 일부 구현예에서, B-세포 악성 종양은 여포성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 외투 세포 림프종, 또는 변연부 림프종이다.
- [0146] 소아 투여 요법의 다양한 구현예 중 어느 하나에서, 이중특이적 항체는 정맥내 투여될 수 있다.
- [0147] 다양한 구현예에서, 투여 요법은: 초기 투여량의 제1 투여량 분획을 투여하기 1 내지 3시간 전에; 초기 투여량의 제2 투여량 분획을 투여하기 1 내지 3시간 전에; 및 제1 중간 투여량 및 제2 중간 투여량의 각 분획을 투여하기 1 내지 3시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계, 및 초기 투여량의 제1 투여량 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에; 초기 투여량의 제2 투여량 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에; 제1 중간 투여량 및 제2 중간 투여량의 각 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에 항히스타민제의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계, 및 초기 투여량의 제1 투여량 분획을 투여하기 30분 내지 60분 전에; 초기 투여량의 제2 투여량 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에; 및 제1 중간 투여량 및 제2 중간 투여량의 각 분획을 투여하기 30분 내지 60분 전에 아세트아미노펜의 투여량을 임의로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0148] 다양한 구현예에서, 투여 요법은 초기 투여량의 제2 투여량 분획의 투여가 종료되고 20 내지 28시간 후에; 제1 중간 투여량의 제2 분획의 투여가 종료되고 20 내지 28시간 후에; 및 제2 중간 투여량의 제2 분획의 투여가 종료되고 20 내지 28시간 후에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0149] 초기 투여량, 제1 중간 투여량, 또는 제2 중간 투여량이 대상체에게 투여되고, 4주차 동안 전체 투여량이 단일 투여량으로서 대상체에게 투여될 때, 대상체가 3등급 이상의 CRS 사례를 경험하지 않는 다양한 구현예에서, 투여 요법은: 투여 요법의 4주차 동안 전체 투여량을 투여하기 1 내지 3시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체

에게 투여하는 단계; 및 투여 요법의 4주차 동안 전체 투여량을 투여하기 30 내지 60분 전에 항히스타민제의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계, 및 투여 요법의 4주차 동안 전체 투여량을 투여하기 30 내지 60분 전에 아세트아미노펜의 투여량을 임의로 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또한, 일부 구현예에서, 투여 요법은 투여 요법의 4주차 동안 전체 투여량의 투여가 종료되고 20 내지 28시간 후에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0150] 초기 투여량, 제1 중간 투여량, 또는 제2 중간 투여량이 대상체에게 투여되고, 4주차 동안 대상체에게 투여되는 이중특이적 항체의 전체 투여량이 2개의 균등한 분획(제1 및 제2 분획)으로 분할될 때, 대상체가 3등급 이상의 CRS 사례를 경험하는 구현예들에서, 투여 요법은: 전체 투여량의 제1 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계; 전체 투여량의 제1 분획을 투여하기 1 내지 3시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계; 및 전체 투여량의 제1 분획을 투여하기 30 내지 60분 전에 항히스타민제의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계, 및 전체 투여량의 제1 투여량을 투여하기 30 내지 60분 전에 아세트아미노펜의 투여량을 임의로 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0151] 전체 투여량의 제1 분획 및 전체 투여량의 제2 분획이 연속일에 대상체에게 투여되지 않는 경우들에, 투여 요법은 이중특이적 항체의 전체 투여량의 제2 분획을 투여하기 12 내지 24시간 전에 스테로이드 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0152] 또한, 초기 투여량, 제1 중간 투여량, 또는 제2 중간 투여량이 대상체에게 투여될 때, 대상체가 3등급 이상의 CRS 사례를 경험하는 경우들에, 투여 요법은: 투여 요법의 5주차 동안 전체 투여량을 투여하기 1 내지 3시간 전에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계; 및 투여 요법의 5주차 동안 전체 투여량을 투여하기 30 내지 60분 전에 항히스타민제의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계; 및 투여 요법의 5주차 동안 전체 투여량을 투여하기 30 내지 60분 전에 아세트아미노펜의 투여량을 임의로 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또한, 일부 구현예에서, 투여 요법은 투여 요법의 5주차 동안 전체 투여량의 투여가 종료되고 20 내지 28시간 후에 스테로이드의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0153] 다양한 구현예에서, 스테로이드의 투여량을 투여하는 단계, 항히스타민제의 투여량을 투여하는 단계, 또는 아세트아미노펜의 투여량을 투여하는 단계는 대상체에게 스테로이드의 투여량, 항히스타민제의 투여량, 또는 아세트아미노펜의 투여량을 각각 섭취하도록 지시하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 대상체는 스테로이드, 항히스타민제, 또는 아세트아미노펜을 경구 자가 투여할 수 있고, 결과적으로 투여 행위는 단지 약물을 자가 투여하기 위한 지침이다. 다른 경우에, 스테로이드의 투여량을 투여하는 단계, 또는 항히스타민제의 투여량을 투여하는 단계는 스테로이드의 투여량 또는 항히스타민제의 투여량을 정맥내 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 스테로이드 또는 항히스타민제는 의사에 의해, 예를 들어 정맥내 또는 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0154] 다양한 구현예에서, 스테로이드는 텍사메타손이고, 일부 경우에 투여량은 20 mg이다. 다른 구현예에서, 스테로이드는 또 다른 동등한 스테로이드이다.

[0155] 다양한 구현예에서, 항히스타민제는 디펜하이드라민이고, 투여량은 25 mg이다. 다른 구현예에서, 항히스타민제는 또 다른 동등한 항히스타민제이다.

[0156] 다양한 구현예에서, 아세트아미노펜의 투여량은 650 mg이다. 일부 경우에, 예를 들어, 이중특이적 항체의 투여량을 투여하기 전 4시간 이내에 대상체가 아세트아미노펜을 투여받았거나 복용한 경우, 또는 대상체가 아세트아미노펜에 알러지가 있는 경우, 아세트아미노펜은 투여 요법의 일부로서 투여되지 않을 수 있다.

[0157] 다양한 구현예에서, 투여 요법은 항-IL6 요법(예: 사릴루맙 또는 토실리주맙과 같은 항-IL6 수용체 항체)을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0158] 이중특이적 항체의 1차 전체 투여량을 단일 투여량으로 투여한 후(즉, 투여 요법의 4주차 또는 5주차에), 대상체가 임의의 등급의 IRR 또는 CRS를 경험하지 않는 경우들에, 스테로이드(예: 텍사메타손)의 후속 전체 투여량을 10 mg으로 감소시킬 수 있다. 유사하게, 스테로이드 투여량(예: 10 mg 텍사메타손)이 감소된 상태로 전체 투여량을 투여한 후, 대상체가 임의의 등급의 IRR 또는 CRS를 경험하지 않는 경우, 이중특이적 항체의 후속 투여량이 예비투약 없이 투여될 수 있다.

[0159] 진술한 투여 요법의 구현예 중 어느 하나에서, 이중특이적 항체는 본원에서 또는 아래에서 논의된 바와 같을 수 있다.

[0160] **이중특이적 항체**

- [0161] 본 개시의 다양한 구현예에서, 이중특이적 항체는 서열번호 7, 8 및 9의 아미노산 서열을 각각 포함하는 A1-HCDR1, A1-HCDR2, 및 A1-HCDR3; 서열번호 10, 11, 및 12의 아미노산 서열을 각각 포함하는 A2-HCDR1, A2-HCDR2, 및 A2-HCDR3; 및 서열번호 13, 14, 및 15의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LCDR1, LCDR2, LCDR3을 포함한다.
- [0162] 일부 구현예에서, 제1 항원 결합 도메인은 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 HCVR 및 서열번호 6의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 LCVR을 포함하고, 제2 항원 결합 도메인은 서열번호 5의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 HCVR 및 서열번호 6의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 LCVR을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 항원 결합 도메인은 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 HCVR 및 서열번호 6의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 LCVR을 포함하고, 제2 항원 결합 도메인은 서열번호 5의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 HCVR 및 서열번호 6의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 LCVR을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 항원 결합 도메인은 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 HCVR 및 서열번호 6의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 LCVR을 포함하고, 제2 항원 결합 도메인은 서열번호 5의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 HCVR 및 서열번호 6의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 LCVR을 포함한다.
- [0163] 다양한 구현예에서, 제1 항원 결합 도메인은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함하고, 제2 항원 결합 도메인은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 LCVR을 포함한다.
- [0164] 본 발명은 또한, 제1 C_H3 도메인 및 제2 Ig C_H3 도메인을 포함하는 이중특이적 항체를 포함하며, 여기서 제1 및 제2 Ig C_H3 도메인은 적어도 하나의 아미노산만큼 서로 상이하고, 적어도 하나의 아미노산 차이는 아미노산 차이가 없는 이중특이적 항체와 비교해 단백질 A에 대한 이중특이적 항체의 결합을 감소시킨다. 일 구현예에서, 제1 Ig C_H3 도메인은 단백질 A에 결합하고, 제2 Ig C_H3 도메인은 H95R 변형(IMG T 엑손 넘버링에 의함; EU 넘버링에 의하면 H435R임)과 같이 단백질 A 결합을 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 함유한다. 제2 C_H3은 Y96F 변형(IMG T 넘버링에 의함; EU 넘버링은 Y436F)을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제8,586,713호를 참조한다. 제2 C_H3에서 발견할 수 있는 추가의 변형은 다음을 포함한다: IgG1 항체의 경우 D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, 및 V82I(IMG T에 의함; EU에 의하면 D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, 및 V422I); IgG2 항체의 경우 N44S, K52N, 및 V82I(IMG T에 의함; EU에 의하면 N384S, K392N, 및 V422I); 및 IgG4 항체의 경우 Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q, 및 V82I(IMG T에 의함; EU에 의하면 Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q, 및 V422I).
- [0165] 일부 구현예에서, 이중특이적 항체는 제1 항원 결합 도메인 및 제2 항원 결합 도메인 각각의 HCVR에 각각 부착된 인간 IgG 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 경우에, 중쇄 불변 영역은 이소형 IgG1이다. 일부 경우에, 중쇄 불변 영역은 이소형 IgG4이다. 일부 구현예에서, 제1 항원 결합 도메인의 HCVR에 부착된 중쇄 불변 영역 또는 제2 항원 결합 도메인의 HCVR에 부착된 중쇄 불변 영역은 변형이 없는 동일한 이소형의 중쇄에 비해 단백질 A 결합을 감소시키는 아미노산 변형을 함유하지만, 상기 중쇄 불변 영역 둘 다가 이러한 아미노산 변형을 함유하지는 않는다. 일부 경우에, 변형은 이소형 IgG1 또는 IgG4의 중쇄에서의 H435R 치환(EU 넘버링)을 포함한다. 일부 경우에, 변형은 이소형 IgG1 또는 IgG4의 중쇄에서의 H435R 치환 및 Y436F 치환(EU 넘버링)을 포함한다.
- [0166] 소정의 구현예에서, Fc 도메인은 2개 이상의 면역글로불린 이소형으로부터 유래된 Fc 서열을 조합하는 키메라일 수 있다. 예를 들어, 키메라 Fc 도메인은 인간 IgG1, 인간 IgG2, 또는 인간 IgG4 C_H2 영역 유래의 C_H2 서열의 일부 또는 전부를 포함할 수 있고, 인간 IgG1, 인간 IgG2, 또는 인간 IgG4 유래의 C_H3 도메인의 일부 또는 전부를 포함할 수 있다. 키메라 Fc 도메인은 또한 키메라 힌지 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 키메라 힌지는 인간 IgG1, 인간 IgG2, 또는 인간 IgG4 힌지 영역 유래의 "하부 힌지" 서열과 조합된, 인간 IgG1, 인간 IgG2, 또는 인간 IgG4 힌지 영역 유래의 "상부 힌지" 서열을 포함할 수 있다. 본원에 제시된 항원 결합 분자 중 어느 하나에 포함될 수 있는 키메라 Fc 도메인의 특정 실시예는 N-말단에서 C-말단 방향으로 다음을 포함한다: [IgG4 C_H1] - [IgG4 상부 힌지] - [IgG2 하부 힌지] - [IgG4 CH2] - [IgG4 CH3]. 본원에 제시된 항원 결합 분자 중 어느 하나에 포함될 수 있는 키메라 Fc 도메인의 또 다른 실시예는 N-말단에서 C-말단 방향으로 다음을 포함한다: [IgG1 C_H1] - [IgG1 상부 힌지] - [IgG2 하부 힌지] - [IgG4 CH2] - [IgG1 CH3]. 본 발명의 항원 결합 분자 중 어느 하나에 포함될 수 있는 키메라 Fc 도메인의 이런 저런 예시는 2014년 8월 28일에 공개된 미국 특허

공개 2014/0243504에 기술되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 이들 일반적인 구조적 배열을 갖는 키메라 Fc 도메인 및 이의 변이체는 변경된 Fc 수용체 결합을 가질 수 있고, 이는 결국 Fc 작동자 기능에 영향을 미친다.

- [0167] 일부 구현예에서, 이종특이적 항체는 키메라 힌지를 포함한다. 예를 들어, 키메라 힌지는, 일 구현예에서, 인간 IgG1 힌지 영역 또는 인간 IgG4 힌지 영역으로부터 유래된 제1아미노산 서열, 또는 "상부 힌지(upper hinge)" 서열, 및 인간 IgG2 힌지 영역으로부터 유래된 제2 아미노산 서열, 또는 "하부 힌지(lower hinge)" 서열을 포함한다. 소정의 구현예에서, 제1 또는 "상부 힌지" 서열은 EU 넘버링에 따른 위치 216 내지 227의 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 또는 "하부 힌지" 서열은 EU 넘버링에 따른 위치 228 내지 236의 아미노산 잔기를 포함한다. 항체 중쇄 불변 영역이 이소형 IgG4의 중쇄 불변 영역인 일부 경우에, 키메라 힌지는 인간 IgG4의 상부 힌지 서열(EU 넘버링에 따른 위치 216 내지 227), 및 인간 IgG2의 하부 힌지 서열(EU 넘버링에 따른 위치 228 내지 236)을 포함한다. 항체 중쇄 불변 영역이 이소형 IgG1의 중쇄 불변 영역인 일부 경우에, 키메라 힌지는 인간 IgG1의 상부 힌지 서열(EU 넘버링에 따른 위치 216 내지 227), 및 인간 IgG2의 하부 힌지 서열(EU 넘버링에 따른 위치 228 내지 236)을 포함한다. 중쇄 불변 영역이 이소형 IgG1이고 항체가 키메라 힌지를 포함하는 일부 구현예에서, 달리 IgG1 중쇄 불변 영역의 CH2 도메인은 이소형 IgG4의 CH2 도메인이다. 달리 명시되지 않는 한, IgG1 또는 IgG4 중쇄 불변 영역에 대한 언급은 키메라 힌지(예를 들어, 각각 IgG1 또는 IgG4 상부 힌지 서열, 및 IgG2 하부 힌지 서열)를 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 예를 들어, IgG1 중쇄 불변 영역에 대한 언급은 IgG2 하부 힌지 서열을 포함하는 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함하고, IgG4 중쇄 불변 영역에 대한 언급은 IgG2 하부 힌지 서열을 포함하는 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0168] 일부 구현예에서, 이종특이적 항체는 서열번호 16, 17, 18, 및 19로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 이종특이적 항체는 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 이종특이적 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0169] 다양한 구현예에서, 이종특이적 항체는 제1 항원 결합 도메인의 HCVR을 함유하는 제1 중쇄 및 제2 항원 결합 도메인의 HCVR을 함유하는 제2 중쇄를 포함하되, 제1 중쇄는 서열번호 1의 아미노산 서열의 잔기 1~452를 포함하고, 제2 중쇄는 서열번호 2의 아미노산 서열의 잔기 1~448을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 제1 및 제2 항원 결합 도메인의 LCVR을 함유하는 공통 경쇄를 추가로 포함하되, 공통 경쇄는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0170] 위에서 또는 본원에서 논의된 약학적 조성물 중 어느 하나의 다양한 구현예에서, 항체는 제1 항원 결합 도메인의 HCVR을 함유하는 제1 중쇄 및 제2 항원 결합 도메인의 HCVR을 함유하는 제2 중쇄를 포함하되, 제1 중쇄는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 중쇄는 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 제1 및 제2 항원 결합 도메인의 LCVR을 함유하는 공통 경쇄를 추가로 포함하되, 공통 경쇄는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0171] 제1 항원 결합 도메인 및 제2 항원 결합 도메인은 직접적으로 또는 간접적으로 서로 연결되어 본 발명의 이종특이적 항체를 형성할 수 있다. 대안적으로, 제1 항원 결합 도메인과 제2 항원 결합 도메인은 각각 별도의 다량체화 도메인에 연결될 수 있다. 하나의 다량체화 도메인과 또 다른 다량체화 도메인을 결합시키면 2개의 항원 결합 도메인 간의 결합이 용이해져, 이종특이적 항원 결합 분자가 형성된다. "다량체화 도메인"은 동일하거나 유사한 구조 또는 구성의 제2 다량체화 도메인과 결합하는 능력이 있는 임의의 거대분자, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드 또는 아미노산이다. 예를 들어, 다량체화 도메인은 면역글로불린 C_H3 도메인을 포함하는 폴리펩티드일 수 있다. 다량체화 도메인의 비제한적인 예는 (C_H2-C_H3 도메인을 포함하는) 면역글로불린의 Fc 부분, 예를 들어 이소형 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4뿐만 아니라 각 이소형 군 내의 임의의 알로타입(allo type)으로부터 선택된 IgG의 Fc 도메인이다.
- [0172] 본 개시의 이종특이적 항체는 일반적으로 2개의 다량체화 도메인, 예를 들어 각각 개별적으로 별개 항체 중쇄의 일부분인 2개의 Fc 도메인을 포함할 것이다. 제1 및 제2 다량체화 도메인은, 예를 들어, IgG1/IgG1, IgG2/IgG2, IgG4/IgG4와 같은 동일한 IgG 이소형일 수 있다. 대안적으로, 제1 및 제2 다량체화 도메인은 예를 들어, IgG1/IgG2, IgG1/IgG4, IgG2/IgG4 등과 같은 상이한 IgG 이소형일 수 있다.
- [0173] 특정 구현예에서, 다량체화 도메인은 Fc 단편 또는 적어도 하나의 시스테인 잔기를 함유하는 1개 내지 약 200개

아미노산 길이의 아미노산 서열이다. 다른 구현예에서, 다량체화 도메인은 시스테인 잔기, 또는 짧은 시스테인을 함유하는 펩티드이다. 다른 다량체화 도메인은 류신 지퍼, 나선-루프 모티프, 또는 이중 코일 모티프를 포함하거나 이들로 이루어진 펩티드 또는 폴리펩티드를 포함한다.

[0174] **결합 특성**

[0175] 항체(예: 이중특이적 항체)가 예를 들어 세포 표면 단백질 또는 이의 단편과 같은 소정의 항원에 결합하는 것의 맥락에서의 "결합(binding)"은 최소 2개의 엔티티 또는 분자 구조 간의 상호작용 또는 결합, 예컨대 항체-항원 상호작용을 일반적으로 지칭한다.

[0176] 예를 들어, 결합 친화도는 항원을 리간드로서 사용하고 항체, Ig, 항체 결합 단편, 또는 Fc-함유 단백질을 분석물(또는 항-리간드)로서 사용해, 예를 들어, BIAcore 3000 기기에서 표면 플라스몬 공명(SPR) 기술로 결정했을 때, 약 10^{-7} M 이하, 예컨대 약 10^{-8} M 이하, 예컨대 약 10^{-9} M 이하의 K_D 값에 상응한다. 형광 활성화 세포 분류(FACS) 결합 검정과 같은 세포 기반 결합 전략도 일상적으로 사용되며, FACS 데이터는 방사성 리간드 경쟁 결합 및 SPR과 같은 다른 방법과 잘 상관된다(Benedict, CA의 문헌[J Immunol Methods. 1997, 201(2):223-31]; Geuijen, CA 등의 문헌[J Immunol Methods. 2005, 302(1-2):68-77]).

[0177] 따라서, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단백질은 비특이적 항원(예: BSA, 카제인)에 결합하기 위한 친화도보다 적어도 10배 더 낮은 K_D 값에 상응하는 친화도를 갖는 소정의 항원 또는 세포 표면 분자(수용체)에 결합한다. 본 발명에 따르면, 비특이적 항원보다 10배 이하인 K_D 값에 상응하는 항체의 친화도는 검출 불가능한 결합으로 간주될 수 있지만, 이러한 항체는 본 발명의 이중특이적 항체의 생산을 위해 제2 항원 결합 아암과 쌍을 이룰 수 있다.

[0178] 용어 " K_D "(M)는 특정 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수, 또는 항원에 결합하는 항체 또는 항체-결합 단편의 평형 해리 상수를 지칭한다. K_D 와 결합 친화도 사이에는 역관계가 존재하므로, K_D 값이 작을수록 친화도가 높아진다(강해진다). 따라서, "더 높은 친화도" 또는 "더 강한 친화도"란 용어는 상호작용을 형성하는 더 높은 능력, 따라서 더 작은 K_D 값에 관한 것이고; 반대로 "더 낮은 친화도" 또는 "더 약한 친화도"란 용어는 상호작용을 형성하는 더 낮은 능력, 따라서 더 큰 K_D 값에 관한 것이다. 일부 경우에, 특정 분자(예: 항체)의 또 다른 상호작용 파트너 분자(예: 항원 Y)에 대한 결합 친화도(또는 K_D)와 비교했을 때 동 분자(예: 항체)의 이의 상호작용 파트너 분자(예: 항원 X)에 대한 더 높은 결합 친화도는 더 큰 K_D 값(더 낮거나, 더 약한 친화도)을 더 작은 K_D (더 높거나, 더 강한 친화도) 나누어서 결정된 결합비로서 표현될 수 있으며, 경우에 따라, 예를 들어 5배 또는 10배 더 큰 결합 친화도로서 표현될 수 있다.

[0179] 용어 " k_d "(sec⁻¹ 또는 1/s)는 특정 항체-항원 상호작용의 해리 속도 상수, 또는 항체 또는 항체-결합 단편의 해리 속도 상수를 지칭한다. 상기 값은 k_{off} 값으로도 지칭된다.

[0180] 용어 " k_a "(M⁻¹ x sec⁻¹ 또는 1/M)는 특정 항체-항원 상호작용의 결합 속도 상수, 또는 항체 또는 항체-결합 단편의 결합 속도 상수를 지칭한다.

[0181] 용어 " K_A "(M⁻¹ 또는 1/M)는 특정 항체-항원 상호작용의 결합 평형 상수, 또는 항체 또는 항체-결합 단편의 결합 평형 상수를 지칭한다. 결합 평형 상수는 k_a 를 k_d 로 나누어서 구한다.

[0182] 용어 "EC₅₀" 또는 "EC₅₀"은 반수 최대 유효 농도를 지칭하며, 베이스라인과 특정 노출 시간 후 최대 반응의 절반에 해당하는 반응을 유도하는 항체 농도를 포함한다. EC₅₀은 본질적으로 항체의 최대 효과의 50%가 관찰되는 항체의 농도를 나타낸다. 소정의 구현예에서, EC₅₀ 값은, 예를 들어, FACS 결합 검정에 의해 결정했을 때, CD3 또는 중앙 연관 항원(예: CD20)을 발현하는 세포에 대한 본 발명의 항체의 최대 결합의 절반을 제공하는 농도와 동일하다. 따라서, EC₅₀ 또는 반수 최대 유효 농도 값이 증가하면 감소되거나 더 약한 결합이 관찰된다.

[0183] 일 구현예에서, 결합 감소는 반수 최대량으로 표적 세포에 결합할 수 있게 하는 EC₅₀ 항체 농도의 증가로서 정의될 수 있다.

[0184] 또 다른 구현예에서, EC_{50} 값은 T 세포 세포독성 활성화에 의해 표적 세포의 반수 최대 고갈을 유도하는 본 발명의 항체의 농도를 나타낸다. 따라서, 세포독성 활성화(예: T 세포 매개 종양 세포 살해)의 증가는 EC_{50} 또는 반수 최대 유효 농도 값이 감소할 때 관찰된다.

[0185] 서열 변이체

[0186] 본 개시의 항체(예: 이중 특이적 항체)는 개별 항원 결합 도메인이 유래된 상응하는 생식선 서열과 비교했을 때 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 본원에 개시된 아미노산 서열을, 예를 들어, 공개된 항체 서열 데이터베이스로부터 이용할 수 있는 생식선 서열과 비교함으로써 쉽게 확인할 수 있다. 본 발명의 항원 결합 분자는 본원에 개시된 예시적인 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 유래된 항원 결합 단편을 포함하며, 여기서 하나 이상의 프레임워크 영역 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산은 항체가 유래된 생식선 서열의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이 되거나, 또 다른 인간 생식선 서열의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이 되거나, 상응하는 생식선 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환으로 돌연변이 될 수 있다(이러한 서열 변화는 본원에서 "생식선 돌연변이"로서 통칭한다). 당업자는, 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열에서 출발하여, 하나 이상의 개별 생식선 돌연변이 또는 이들의 조합을 포함하는 다수의 항체 및 항원 결합 단편을 쉽게 생산할 수 있다. 소정의 구현예에서, V_H 및/또는 V_L 도메인 내의 프레임워크 및/또는 CDR 잔기의 전부는, 항원 결합 도메인이 유래된 원래의 생식선 서열에서 발견되는 잔기로 다시 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 특정한 잔기만이, 예를 들어, FR1의 처음 8개의 아미노산 또는 FR4의 마지막 8개의 아미노산 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기, 또는 CDR1, CDR2 또는 CDR3에서 발견되는 돌연변이된 잔기만이 원래의 생식선 서열로 다시 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 생식선 서열(즉, 항원 결합 도메인이 유래된 원래의 생식선 서열과 상이한 생식선 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 또한, 항원 결합 도메인은 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 2개 이상의 생식선 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있는데, 예를 들어, 특정 개별 잔기는 특정 생식선 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이 되는 반면, 원래의 생식선 서열과 상이한 특정한 다른 잔기는 유지되거나, 상이한 생식선 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이 된다. 일단 획득되면, 하나 이상의 생식선 돌연변이를 포함하는 항원 결합 단편은, 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화도, 개선되거나 강화된 길항성 또는 작용성 생물학적 특성(경우에 따라), 감소된 면역원성 등과 같은 하나 이상의 원하는 특성에 대해 쉽게 시험될 수 있다. 이러한 일반적인 방식으로 획득된 하나 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 항원 결합 분자는 본 발명에 포함된다.

[0187] 본 발명은 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본원에 개시된 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 어느 하나의 변이체를 포함하는 항체를 또한 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 본원에 제시된 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열에 비해, 예를 들어, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환을 갖는 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항체를 포함한다.

[0188] pH 의존적 결합

[0189] 본 발명은 pH 의존적 결합 특성을 갖는 항체(예: 이중특이적 항체)를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 중성 pH에 비해 산성 pH에서, 예를 들어 CD20과 같은 종양 항원에 대한 결합 감소를 나타낼 수 있다. 대안적으로는, 본 발명의 항체는 중성 pH에 비해 산성 pH에서, 예를 들어 CD20과 같은 종양 항원에 대한 강화된 결합을 나타낼 수 있다. "산성 pH"란 표현은 약 6.2 미만, 예를 들어, 약 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, 또는 그 이하의 pH 값을 포함한다. "중성 pH"란 표현은 약 7.0 내지 약 7.4의 pH를 의미한다. "중성 pH"란 표현은 약 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35 및 7.4의 pH 값을 포함한다.

[0190] 소정의 경우에, "중성 pH와 비교해 산성 pH에서에 대한 결합 감소"는, 산성 pH에서 이의 항원에 결합하는 항체의 K_D 값 대 중성 pH에서 이의 항원에 결합하는 항체의 K_D 값의 비(또는 그 반대의 비)로서 표현된다. 예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 약 3.0 이상의 산성 K_D /중성 K_D 비를 나타내는 경우, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은, 본 발명의 목적을 위해, "중성 pH에 비해 산성 pH에서 예를 들어 CD20에 대한 결합 감소"를 나타내는 것으로서 간주될 수 있다. 특정 예시적인 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편에 대한 산성 K_D /중성 K_D 비는 약 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,

또는 그 이상일 수 있다.

[0191] pH-의존적 결합 특징을 가진 항체는, 예를 들면 중성 pH에 비해 산성 pH에서 특정 항원에 대한 감소된 (또는 향상된) 결합에 대해 항체 집단을 스크리닝함으로써 획득할 수 있다. 추가적으로, 아미노산 수준에서 항원 결합 도메인을 변형시켜 pH 의존적 특징을 갖는 항체를 획득할 수 있다. 예를 들어, (예를 들어 CDR 내의) 항원 결합 도메인의 하나 이상의 아미노산을 히스티딘 잔기로 치환함으로써, 중성 pH에 비해 산성 pH에서 항원 결합이 감소된 항체를 획득할 수 있다.

[0192] **Fc 변이체**

[0193] 본 개시의 특정 구현예에 따르면, 예를 들어, 중성 pH에 비해 산성 pH에서 FcRn 수용체에 대한 항체 결합을 강화시키거나 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 항체 및 이중특이적 항원 결합 분자가 제공된다. 예를 들어, 본 발명은 Fc 도메인의 C_H2 또는 C_H3 영역에서 돌연변이를 포함하는 항체를 포함하며, 여기서 돌연변이(들)는 산성 환경에서(예를 들어, pH가 약 5.5 내지 6.0 범위인 엔도솜에서) FcRn에 대한 Fc 도메인의 친화도를 증가시킨다. 이러한 돌연변이는, 동물에게 투여되는 경우 항체의 혈청 반감기를 증가시킬 수 있다. 이러한 Fc 변형의 비제한적인 예는, 예를 들어, 위치 250(예: E 또는 Q)에서의 변형; 250 및 428(예: L 또는 F)에서의 변형; 252(예: L/Y/F/W 또는 T), 254(예: S 또는 T), 및 256(예: S/R/Q/E/D 또는 T)에서의 변형; 또는 위치 428 및/또는 433(예: H/L/R/S/P/Q 또는 K) 및/또는 434(예: H/F 또는 Y)에서의 변형; 또는 위치 250 및/또는 428에서의 변형; 또는 위치 307 또는 308(예: 308F, V308F) 및 434에서의 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 변형은 428L(예컨대, M428L) 및 434S(예컨대, N434S) 변형; 428L, 259I(예컨대, V259I), 및 308F(예컨대, V308F) 변형; 433K(예컨대, H433K) 및 434(예컨대, 434Y) 변형; 252, 254, 및 256(예컨대, 252Y, 254T, 및 256E) 변형; 250Q 및 428L 변형(예컨대, T250Q 및 M428L); 및 307 및/또는 308 변형(예컨대, 308F 또는 308P)을 포함한다.

[0194] 예를 들어, 본 발명은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이의 하나 이상의 쌍 또는 군을 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 항체 및 이중특이적 항원 결합 분자를 포함한다: 250Q 및 248L(예: T250Q 및 M248L); 252Y, 254T 및 256E(예: M252Y, S254T, 및 T256E); 428L 및 434S(예: M428L 및 N434S); 및 433K 및 434F(예: H433K 및 N434F). 전술한 Fc 도메인 돌연변이 및 본원에 개시된 항체 가변 도메인 내의 다른 돌연변이의 모든 가능한 조합은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0195] **항체의 제조**

[0196] 특정 항원에 특이적인 항원 결합 도메인은 당업계에 공지된 임의의 항체 생성 기술에 의해 제조할 수 있다. 수득된 후, 2개의 상이한 항원(예: CD3 및 CD20)에 특이적인 2개의 상이한 항원 결합 도메인을 일상적인 방법을 사용하여 서로에 대해 적절히 배열하여 본 개시의 이중특이적 항체를 생산할 수 있다. 소정의 구현예에서, 본 개시의 이중특이적 항체의 개별 성분(예를 들어, 중쇄 및 경쇄) 중 하나 이상은 키메라 항체, 인간화 항체, 또는 완전한 인간 항체로부터 유래된다. 이러한 항체를 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 본 개시의 이중특이적 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 중 하나 이상은 VELOCIMMUNE[®] 기술을 사용하여 제조할 수 있다. VELOCIMMUNE[®] 기술(또는 임의의 다른 인간 항체 생성 기술)을 사용해, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖고 특정 항원(예: CD3 또는 CD20)에 대한 고 친화도 키메라 항체를 먼저 단리한다. 항체의 특성을 분석하여 친화도, 선택도, 에피토프 등을 포함하는 바람직한 특성에 맞게 선택한다. 마우스 불변 영역을 원하는 인간 불변 영역으로 치환하여 본 발명의 이중특이적 항원 결합 분자에 혼입될 수 있는 완전한 인간 중쇄 및/또는 경쇄를 생성한다.

[0197] 유전자 조작된 동물을 사용해 인간 이중특이적 항원 결합 분자를 만들 수도 있다. 예를 들어, 내인성 마우스 면역글로불린 경쇄 가변 서열을 재배열할 수 없고 발현할 수 없는 유전적으로 변형된 마우스를 사용될 수 있으며, 여기서 마우스는 내인성 마우스 카파 유전자좌에서 마우스 카파 불변 유전자에 작동 가능하게 연결된 인간 면역글로불린 서열에 의해 암호화된 1개 또는 2개의 인간 경쇄 가변 도메인만을 발현한다. 이러한 유전적으로 변형된 마우스를 사용해, 1개 또는 2개의 상이한 인간 경쇄 가변 영역 유전자 분절로부터 유래된 가변 도메인을 포함하는 동일한 경쇄와 결합되는 2개의 상이한 중쇄를 포함하는 완전한 인간 이중특이적 항체를 생산할 수 있다. (예를 들어 US 2011/0195454 참조). 완전한 인간은 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 면역글로불린 도메인의 각 폴리펩티드의 전장에 걸쳐 인간 서열로부터 유래된 DNA에 의해 암호화된 아미노산 서열을 포함하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편 또는 면역글로불린 도메인을 지칭한다. 일부 경우에, 완전한 인간 서열은 인간에 대한 내인성 단백질로부터 유래된다. 다른 경우에, 완전한 인간 단백질 또는 단백질 서열은 각각의 성분 서열이 인간 서열로부터 유래된 키메라 서열을 포함한다. 임의의 하나의 이론에 구속되는 것은 아니지만, 키메라 단백질 또

는 키메라 서열은 일반적으로, 예를 들어 임의의 야생형 인간 면역글로불린 영역 또는 도메인과 비교하여, 성분 서열의 접합부에서 면역원성 에피토프의 생성을 최소화하도록 설계된다.

[0198] **생물학적 동등물**

[0199] 본 발명은, 본원에 개시된 예시적인 분자의 아미노산 서열과는 다르지만 동일한 항원(들)에 결합하는 능력을 보유한 아미노산 서열을 갖는 항원 결합 분자를 포함한다. 이러한 변이체 분자는 부모 서열과 비교했을 때 아미노산의 하나 이상의 추가, 결실, 또는 치환을 포함할 수 있지만, 기술된 항체(예: 이중특이적 항체)와 본질적으로 동등한 생물학적 활성을 나타낼 수 있다.

[0200] 본 발명은 본원에 제시된 예시적인 항체 중 어느 하나와 생물학적으로 동등한 항원 결합 분자를 포함한다. 2개의 항원 결합 단백질 또는 항체가, 예를 들어, 유사한 실험 조건 하에 동일한 몰 투여량(1회 투여량 또는 다회 투여량)으로 투여되었을 때 흡수 속도 및 정도에 있어서 유의한 차이를 보이지 않는 약학적 등가물 또는 약학적 대안인 경우, 이들은 생물학적으로 동등한 것으로 간주된다. 일부 항원 결합 단백질이 흡수 정도에 있어서는 동등하지만 흡수 속도가 다른 경우, 이들은 등가물 또는 약학적 대안으로서 간주될 것이고, 여전히 생물학적으로 동등한 것으로 간주될 수 있는데, 그 이유는, 흡수 속도에 있어서의 이러한 차이는 의도적이고 표지에 반영되어 있으며, 예를 들어, 만성적으로 사용될 때 효과적인 신체 약물 농도를 달성하는 데 반드시 필요하지 않으며, 특정한 연구 의약품에 대해 의학적으로 유의하지 않은 것으로 간주되기 때문이다.

[0201] 일 구현예에서, 2개의 항원 결합 단백질이 안전성, 순도 및 효능에 있어서 임상적으로 의미 있는 차이가 없는 경우, 이들은 생물학적으로 동등하다.

[0202] 일 구현예에서, 환자가 기준 생성물을 사용하는 치료와 생물학적 생성물을 사용하는 치료 사이에서 1회 이상 전환할 수 있고, 이러한 전환이 없는 연속 요법과 비교했을 때 면역원성에 있어서의 임상적으로 유의한 변화를 포함하여 예상되는 이상 반응의 위험 증가 또는 효과의 감소가 없는 경우, 2개의 항원 결합 단백질은 생물학적으로 동등하다.

[0203] 일 구현예에서, 2개의 항원 결합 단백질 둘 모두가 사용 조건(들)에 대한 공통의 메커니즘 또는 공통의 작용 메커니즘(들)에 의해 이러한 메커니즘이 알려진 정도까지 작용하는 경우, 이들은 생물학적으로 동등하다.

[0204] 생물학적 동등성은 생체내 방법 및 시험관내 방법에 의해 입증될 수 있다. 생물학적 동등성 측정에는, 예를 들어: (a) 항체의 농도 또는 이의 대사가 혈액, 혈장, 혈청, 또는 기타 생물학적 유체에서 시간의 함수로서 측정되는, 인간 또는 다른 포유동물의 생체 내 시험; (b) 인간의 생체 내 생체이용률 데이터와 연관되었거나 이를 합리적으로 예측할 수 있게 하는 시험관 내 시험; (c) 항체(또는 이의 표적)의 적절한 급성 약리학적 효과가 시간의 함수로서 측정되는, 인간 또는 다른 포유동물의 생체 내 시험; 및 (d) 항원 결합 단백질의 안전성, 효능, 또는 생체이용률이나 생물학적 동등성을 확립하는 잘 조절된 임상 시험이 있다.

[0205] 본원에 제시된 예시적인 항체(예: 이중특이적 항체)의 생물학적으로 동등한 변이체는, 예를 들어, 잔기 또는 서열의 다양한 치환을 만들거나 생물학적 활성에 필요하지 않은 말단 또는 내부 잔기 또는 서열을 결실함으로써 삭제할 수 있다. 예를 들어, 생물학적 활성에 필수적인 시스테인 잔기를 결실시키거나 다른 아미노산과 치환하여, 변성 시에 불필요하거나 부정확한 분자내 이황화 브리지가 형성되는 것을 방지할 수 있다. 다른 맥락에서, 생물학적으로 동등한 항체 및 항원 결합 단백질은 분자의 글리코실화 특징을 변형시키는, 예를 들어, 글리코실화를 제거하거나 없애는 돌연변이를 일으키는 아미노산 변화를 포함하는, 본원에서 제시된 예시적인 이중특이적 항원 결합 분자의 변이체를 포함할 수 있다.

[0206] **치료 제형 및 전달**

[0207] 본 발명은 본 개시의 항체(예: 이중특이적 항체)를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 개시의 예시적인 이중특이적 항체의 특정 약학적 조성물은, 예를 들어 WO 2021/119135에 제공되어 있다.

[0208] 다양한 전달 시스템, 예를 들어 캡슐화된 리포솜, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 돌연변이체 바이러스를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개 세포내 섭취 등이 알려져 있고, 본 발명의 약학적 조성물을 투여하는 데 사용될 수 있다(예를 들어, Wu 등의 문헌[1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432] 참조). 도입 방법은 피내, 근육 내, 복강 내, 정맥 내, 피하, 비강 내, 경막 외 및 구강 경로를 포함하되 이들로 제한되지는 않는다. 조성물은 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들면 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부의 내벽(예를 들어, 구강 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고, 기타 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신 투여이거나 국소 투여일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 치료 단백질은 정맥내 주입

또는 피하 주사를 통해 투여된다.

- [0209] 본 발명의 약학적 조성물은 표준 바늘 및 주사기를 사용하여 피하로 또는 정맥 내로 전달될 수 있다. 또한, 피하 전달의 경우, 펜 전달 장치가 본 발명의 약학적 조성물을 전달하는 데 용이하게 적용된다. 이러한 펜 전달 장치는 재사용식이거나 일회용일 수 있다. 재사용식 펜 전달 장치에는 일반적으로 약학적 조성물이 담긴 교체식 카트리지가 사용된다. 일단 카트리지 내의 모든 약학적 조성물이 투여되어 카트리지가 비면, 빈 카트리지를 쉽게 폐기하고 약학적 조성물이 담긴 새로운 카트리지로 교체할 수 있다. 그러면, 펜 전달 장치를 재사용할 수 있다. 일회용 펜 전달 장치에는 교체식 카트리지가 없다. 오히려, 일회용 펜 전달 장치는 약학적 조성물이 장치 내의 저장조에 미리 담긴 상태로 제공된다. 일단 저장조의 약학적 조성물이 비게 되면, 전체 장치가 폐기된다.
- [0210] 다수의 재사용식 펜 전달 장치 및 자가주입 전달 장치가 본 발명의 약학적 조성물을 피하 전달하는 데 적용된다. 예로서 몇 가지만 거명하자면, AUTOPEN[®](Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC[®] 펜 (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), HUMALOG MIX 75/25[®] 펜, HUMALOG[®] 펜, HUMALIN 70/30[®] 펜(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN[®] I, II 및 III(Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR[®](Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD[®] 펜(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN[®], OPTIPEN PRO[®], OPTIPEN STARLET[®], 및 OPTICLIK[®](sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)이 포함되지만, 이들로 한정되지는 않는다. 본 발명의 약학적 조성물을 피하 전달하는 데 적용되는 일회용 펜 전달 장치의 예를 몇 가지만 거명하자면, SOLOSTAR[®] 펜(sanofi-aventis), FLEXPEN[®](Novo Nordisk), 및 KWIKPEN[®](Eli Lilly), SURECLICK[®] Autoinjector(Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET[®](Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN(Dey, L.P.), 및 HUMIRA[®] 펜(Abbott Labs, Abbott Park IL)이 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다.
- [0211] 주사식 제제는 정맥 내, 피하, 피 내 및 근육 내 주사, 적가 주입 등을 위한 투여량 형태를 포함할 수 있다. 이들 주사식 제제는 공개적으로 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0212] 본 개시의 약학적 조성물은 이중특이적 항체를 함유하는 용기 및 본원에서 논의된 투여 요법 중 어느 하나 또는 그 이상에 따라 이중특이적 항체를 투여하기 위한 지침이 포함된 라벨을 포함하는 키트에 포함될 수 있다. 일부 경우에, 라벨은 CRS 및/또는 IRR의 위험을 완화하기 위해 스테로이드 및/또는 항히스타민제를 투여하기 위한 지침도 포함한다.
- [0213] **항원 결합 분자의 치료적 용도**
- [0214] 본 발명은 B 세포 악성 종양의 치료를 위해 본 개시의 이중특이적 항체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 이중특이적 항체는 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물에 함유될 수 있다. "대상체" 또는 "~를 필요로 하는 대상체"라는 표현은 암의 하나 이상의 증상 또는 징후를 나타내는 인간 또는 비인간 동물(예를 들어, 종양을 발현하거나 아래 본원에서 언급된 암 중 어느 하나를 앓고 있는 대상물)을 의미한다.
- [0215] 일부 구현예에서, 이중특이적 항-CD3 x 항-CD20 항체는 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 원발성 종격 B 세포 림프종, 림프구성 림프종, 또는 버킷 림프종을 포함하는 B 세포 악성 종양을 치료하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 암은 여포성 림프종이다. 일부 구현예에서, 암은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 일부 구현예에서, 암은 외투 세포 림프종이다. 일부 구현예에서, 암은 변연부 림프종이다.
- [0216] 비호지킨 림프종(NHL)은 가장 흔한 혈액암이다. NHL의 이중 군 중에서, 85~90%는 B 세포 기원이며 여포성 림프종(FL), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 변연부 림프종(MZL), 및 여러 다른 B-NHL을 포함한다. 화학요법과 조합된 항-CD20 항체는 B-NHL의 치료를 위한 표준 치료이다. 그러나, 초기 반응에도 불구하고 많은 환자가 재발하며, 종종 후속 차수의 요법에서는 반응 지속기간이 점진적으로 짧아지고 결과도 나빠진다. 따라서, 일부 구현예에서, 항원 결합 분자는 CD3+ T 세포 및 CD20+ B 세포에 결합하는 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체로서, T 세포 매개 세포독성을 통해 CD20+ 종양 세포를 표적화한다. 일부 경우에, 항-CD3 x CD20 이중특이적 항체는 항-CD20 단일특이적 항체를 이용한 이전 요법에 실패한 대상체에서 B 세포암(예: NHL)을 치료하기 위한 것이다.
- [0217] CAR-T 요법에 대한 반응이 완전반응 미만인 환자의 경우, 결과는 일반적으로 좋지 않으며, 표준 치료의 치료 옵션이 없다. 따라서, 일부 경우에, 본 발명의 항-CD3 x CD20 이중특이적 항체는 이전 CAR-T 요법에 실패했거나

이전 CAR-T 요법(예: 항-CD19 CAR-T 요법)에 반응하지 않는 대상체에서 B 세포암(예: DLBCL과 같은 NHL)을 치료하기 위한 것이다.

[0218] 일 구현예에서, 오드로넥스타맙은 이전에 적어도 2회의 전신 요법 후 재발성 또는 불응성 여포성 림프종(FL)을 앓고 있는 성인 환자의 치료에 사용된다.

[0219] 일 구현예에서, 오드로넥스타맙은 여포성 림프종 또는 DLBCL의 진단을 받았고 이전에 임의의 전신 항림프종 요법으로 치료받은 적이 없는 성인 환자의 치료에 사용된다.

[0220] 재발성 또는 불응성 여포성 림프종(R/R FL)의 경우, 투여는 정맥내(IV) 주입을 통해 이루어질 수 있다. 치료는, 예를 들어 아래 표 1에 나타낸 바와 같이, 사이클 1에서의 단계적 증량 투여, 사이클 2~4에서의 주 1회 투여, 이어서 질환 진행 시까지 2주마다 유지 투여로 이루어진다.

[0221] 단일 치료 사이클(FL의 경우)은 21일로 구성된다.

[0222] 사이클 1: 단계적 증량 - 오드로넥스타맙을 4시간 주입으로서 투여한다. 오드로넥스타맙의 권장 시작 투여량은 1일차에 0.2 mg이다. 내약성이 있는 경우, 2일차에 0.5 mg을 투여한다. 내약성이 있는 경우, 8일차에 2 mg 및 9일차에 2 mg의 투여량을 투여한다. 내약성이 있는 경우, 15일차에 10 mg 및 16일차에 10 mg의 투여량을 투여한다. 내약성이 있는 경우, 사이클 2를 투여한다.

[0223] 사이클 2~4: 매주 80 mg - 사이클 2의 1일차에 80 mg을 4시간 주입으로서 투여한다. 내약성이 있는 경우, 주입 시간은 모든 후속 투여에 대해 1시간으로 감소될 수 있다. 1일차, 8일차, 및 15일차에 80 mg의 투여량을 투여한다.

[0224] 유지: 160 mg 2주마다 - 사이클 4 후, 오드로넥스타맙 160 mg을 2주마다 1시간 주입으로서 투여한다. 환자가 9개월 동안 완전 관해 상태인 경우, 4주마다 160 mg, 또는 8주마다 320 mg의 투여량을 투여한다.

표 1

[0225] R/R FL의 치료를 위한 권장 오드로넥스타맙 투여량 및 일정

투여 사이클의 일차		오드로넥스타맙의 IV 투여량(mg)	투여 지침
사이클 1 (단계적 증량)	1일차	0.2	4시간 주입으로서 투여함
	2일차 ^a	0.5	
	8일차	2	
	9일차 ^b	2	
	15일차	10	
	16일차 ^c	10	
사이클 2~4	1일차	80	사이클 2의 1일차에 80 mg을 4시간 주입으로서 투여함. 내약성이 있는 경우, 주입 시간은 모든 후속 투여에 대해 1시간으로 감소될 수 있음.
	8일차	80	
	15일차	80	
유지 (2주마다)	2주 후 사이클 4의 15일차에 시작함.	160	1시간 주입으로서 투여함. 환자가 9개월 동안 완전 관해 상태인 경우, 4주마다 160 mg의 투여량을 투여함.
^{a.} 2일차의 투여량은 2, 3, 또는 4일차에 투여될 수 있음. ^{b.} 9일차의 투여량은 9, 10, 또는 11일차에 투여될 수 있음. ^{c.} 16일차의 투여량은 16, 17, 또는 18일차에 투여될 수 있음.			

- [0226] 일 구현예에서, 오프로넥스타맵은 이전에 적어도 2회의 전신 요법 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)을 앓고 있는 성인 환자의 치료에 사용된다.
- [0227] 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)의 경우, 투여는 정맥내(IV) 주입을 통해 이루어질 수 있다. 치료는, 예를 들어 아래 표 2에 나타난 바와 같이, 사이클 1에서의 단계적 증량 투여, 사이클 2~4에서의 주 1회 투여, 이어서 질환 진행 시까지 2주마다 유지 투여로 이루어진다.
- [0228] 단일 치료 사이클(DLBCL의 경우)은 21일로 구성된다.
- [0229] 사이클 1: 단계적 증량 - 오프로넥스타맵을 4시간 주입으로서 투여한다. 오프로넥스타맵의 권장 시작 투여량은 1일차에 0.2 mg이다. 내약성이 있는 경우, 2일차에 0.5 mg을 투여한다. 내약성이 있는 경우, 8일차에 2 mg 및 9일차에 2 mg의 투여량을 투여한다. 내약성이 있는 경우, 15일차에 10 mg 및 16일차에 10 mg의 투여량을 투여한다. 내약성이 있는 경우, 사이클 2를 투여한다.
- [0230] 사이클 2~4: 매주 160 mg - 사이클 2의 1일차에 160 mg을 4시간 주입으로서 투여함. 내약성이 있는 경우, 주입 시간은 모든 후속 투여에 대해 1시간으로 감소될 수 있음. 1일차, 8일차 및 15일차에 160 mg의 투여량을 투여한다.
- [0231] 유지: 320 mg 2주마다 - 사이클 4 후, 오프로넥스타맵 320 mg을 2주마다 1시간 주입으로서 투여한다. 환자가 9개월 동안 완전 관해 상태인 경우, 4주마다 320 mg의 투여량을 투여함.

표 2

[0232] R/R DLBCL의 치료를 위한 권장 오프로넥스타맵 투여량 및 일정

투여 사이클의 일차		오프로넥스타맵의 IV 투여량(mg)	투여 지침
사이클 1 (단계적 증량)	1일차	0.2	4시간 주입으로서 투여함
	2일차 ^a	0.5	
	8일차	2	
	9일차 ^b	2	
	15일차	10	
	16일차 ^c	10	
사이클 2~4	1일차	160	사이클 2의 1일차에 80 mg을 4시간 주입으로서 투여함. 내약성이 있는 경우, 주입 시간은 모든 후속 투여에 대해 1시간으로 감소될 수 있음.
	8일차	160	
	15일차	160	
유지 (2주마다)	2주 후 사이클 4의 15일차에 시작함.	320	1시간 주입으로서 투여함. 환자가 9개월 동안 완전 관해 상태인 경우, 4주마다 160 mg의 투여량을 투여함.

^a. 2일차의 투여량은 2, 3, 또는 4일차에 투여될 수 있음.

^b. 9일차의 투여량은 9, 10, 또는 11일차에 투여될 수 있음.

^c. 16일차의 투여량은 16, 17, 또는 18일차에 투여될 수 있음.

- [0233] 위에서 또는 본원에서 언급된 적응증에서, 아래 표 3A에 상세히 기술된 바와 같은 예비투약의 투여는 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및/또는 주입 관련 반응(IRR)의 위험을 감소시키는 데 바람직할 수 있다. 표 3B는 CRS의

관리를 위한 특정 옵션을 기술한다.

[표 3A] 예비투약

치료 사이클의 일차	예비투약	오드로넥스타맙 주입 대비 투여
사이클 1: 1, 2, 8, 9, 15, 16 일차 사이클 2: 1 일차	10 mg 덱사메타손 경구 또는 이와 동등한 투여량의 스테로이드	주입 12~24 시간 전 두 번째 주입이 연속일에 이루어지지 않는 경우 반복함.
	20 mg 덱사메타손 IV	주입 1~3 시간 전
	항히스타민제(예: 디펜하이드라민 25 mg 경구 또는 IV)	주입 30~60 분 전
	아세트아미노펜 650 mg 경구	주입 30~60 분 전
사이클 1: 3, 10, 17 일차 사이클 2: 2 일차	10 mg 덱사메타손 경구 또는 이와 동등한 투여량의 스테로이드	주입 24 시간 후
사이클 2: 8 일차	10 mg 덱사메타손 IV	주입 1~3 시간 전
	항히스타민제(예: 디펜하이드라민 25 mg 경구 또는 IV)	주입 30~60 분 전
	아세트아미노펜 650 mg 경구	30-60 주입 수분 전

[0234]

[표 3B] CRS 에 대한 등급화 및 관리 지침

CRS 등급	코르티코스테로이드	토실리주맙	기타
1 등급 CRS 발열 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	해결될 때까지 24 시간마다 덱사메타손 10 mg IV(또는 동등한 코르티코스테로이드) 투여	3 일 후에도 개선되지 않는 경우, 2 등급으로서 관리하는 것을 고려함	이중특이적 항체의 투여를 일시 중단하고, 증상이 해결되면 재개함.
2 등급 CRS 발열 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 비강 캐놀라에 의한 저유량 산소(≤ 6 L/분)를 필요로 하는 저산소증, 또는 체액에 반응하는 저혈압	12~24 시간마다 덱사메타손 10 mg IV(또는 동등한 코르티코스테로이드)를 투여함 호전이나 신속한 진행이 없는 경우, 6~12 시간마다 덱사메타손을 10~20 mg IV(또는 동등한 코르티코스테로이드)로 증량함	토실리주맙 8 mg/kg 을 1 시간에 걸쳐 정맥내 투여함(800 mg 을 초과하지 않음) 1 차 투여 후 CRS 의 징후 및 증상이 임상적으로 개선되지 않는 경우, 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복함 24 시간 최대 투여는 3 회로 제한하고, 총 최대 투여는 4 회로 제한함	이중특이적 항체의 투여를 일시 중단하고, 증상이 해결되면 재개함.
3 등급 CRS 발열 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 양압 환기를 필요로 하는 저산소증 및/또는 다수의 증압제 사용을 필요로 하는 저혈압	6~12 시간마다 덱사메타손 10~20 mg IV(또는 동등한 코르티코스테로이드)를 투여함	2 등급마다	이중특이적 항체의 투여를 일시 중단하고, 증상이 해결되면 재개함.

[0235]

[0236]

예비투약은 IRR 및/또는 CRS를 경험하지 않고도 투여량에 내약성이 생길 때까지 사이클 2의 8일차 이후에도 계속될 수 있다. > 65세인 환자 또는 동반이환이 있는 환자의 경우 항-IL6 요법(예: 토실리주맙)의 조기 사용이 권장된다.

병용요법

본 발명은 본원에 기술된 예시적인 항체(예: 이중특이적 항체) 중 어느 하나를 포함하는 약학적 조성물을 하나 이상의 추가 치료제와 병용 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명의 항원 결합 분자와 조합되거나 병용으로 투여될 수 있는 예시적인 추가 치료제는, 예를 들어, 항종양제(예를 들어, 본원의 다른 곳에서 개시된 것과 같은 화학요법제)를 포함한다. 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 방사선요법 또는 조혈 줄기 세포 이식을 포함하는 요법이다. 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 면역조절제일 수 있다. 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 단일론 항체, 항체 약물 접합체, 항종양제에 접합된 이중특이적 항체, 관문 억제제(예: PD-1 또는 CTLA-4 또는 이들의 조합), 또는 이들의 조합일 수 있다.

추가적인 치료적 활성 성분(들)은 본 발명의 항원 결합 분자의 투여 직전에, 동시에, 또는 직후에 투여될 수 있다; (본 개시의 목적을 위해, 이러한 투여 요법은 항원 결합 분자를 추가적인 치료적 활성 성분과 "병용" 투여하는 것으로 간주된다).

본 발명은, 본 발명의 항원 결합 분자가 본원의 다른 곳에서 기술된 것과 같은 하나 이상의 추가적인 치료적 활성 성분(들)과 공동 제형화된 약학적 조성물을 포함한다.

서열

본원에 참조된 서열 및 상응하는 서열번호의 요약은 아래 표 4에 나타나 있다. 서열번호 1~3의 중쇄 및 공통 경쇄, 서열번호 4~6의 HCVR 및 LCVR, 및 서열번호 7~15의 CDR을 포함하는 항-CD3 x 항-CD20 항체는 본원에서 오드로넥스타맵(odronextamab)으로도 지칭된다.

표 4**서열 요약**

서열번호	설명
1	항-CD20 중쇄
2	항-CD3 중쇄
3	공통 항-CD20 및 항-CD3 경쇄
4	항-CD20 HCVR
5	항-CD3 HCVR
6	공통 항-CD20 및 항-CD3 LCVR
7	항-CD20 HCDR1
8	항-CD20 HCDR2
9	항-CD20 HCDR3
10	항-CD3 HCDR1
11	항-CD3 HCDR2
12	항-CD3 HCDR3
13	공통 항-CD20 및 항-CD3 LCDR1
14	공통 항-CD20 및 항-CD3 LCDR2
15	공통 항-CD20 및 항-CD3 LCDR3
16	IgG4 중쇄 불변 영역
17	H435R/Y436F를 갖는 IgG4 중쇄 불변 영역
18	IgG1 중쇄 불변 영역
19	H435R/Y436F를 갖는 IgG1 중쇄 불변 영역

실시예

다음 실시예는 당업자에게 본 발명의 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시된 것으로, 본 발명자들이 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력을 기울였으나 약간의 실험 오차와 편차는 고려되어야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부(parts)는 중량 부(parts by weight)이고, 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압이거나 거의 대기압이다.

실시예 1: CD20+ B 세포 악성 종양 환자에서 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체의 임상적 평가

본 임상시험은 IV 주입으로서 투여되는 오드로넥스타맵(항-CD3 x 항-CD20)의 공개 표지, 다기관, 투여량 증량

임상시험이다. 본 임상시험은 B-NHL 및 CLL 코호트에 대한 투여량 증량 부분, 및 공격형 림프종 및 여포성 림프종 1~3a등급에 대한 CAR-T 요법(이전 CAR-T 요법 제외)이 실패한 후의 DLBCL에 대한 질환 특이적 확장으로 구성된다.

[0248] 치료 기간은 12회의 주 1회(QW) 투여에 이어서 질환 진행까지 또는 임상시험 계획서에 정의된 그 밖의 치료 중단 사유가 발생하는 시점까지의 2주마다 1회(Q2W) 투여로 구성된다. 또한, 환자가 완전반응(CR)을 보였으며 최초 CR 결정 후 최소 9개월 동안 지속적인 반응을 보인 경우에는 배정된 투여량의 임상시험약 투여 빈도가 Q2W에서 4주마다 1회(Q4W)로 감소될 것이다.

[0249] 환자는 오드로넥스타맵을 치료 1주차 동안 0.7 mg의 초기 투여량으로 투여 받고(0.2 mg/0.5 mg의 분할 투여량으로 투여됨), 이어서 치료 2주차에 4 mg의 중간 투여량 1로 투여 받고(2 mg/2 mg의 분할 투여량으로 투여됨), 치료 3주차에 20 mg의 중간 투여량 2로 투여 받은 다음(10 mg/10 mg의 분할 투여량으로 투여됨), 치료 4주차 내지 12주차까지 전체 투여량을 배정받아 QW로 투여 받고, 이어서 Q2W로 투여 받는다. 초기 투여량(0.7 mg), 중간 투여량 1(4 mg) 및 중간 투여량 2(20 mg)는 항상 2일에 걸쳐, 바람직하게는 연속일에, 연속일이 아닌 경우 3일 이하의 간격을 두고 분할 주입으로서 투여되며, 이는 이들 투여가 치료 3주차가 지나도록 지연되는 경우에도 마찬가지이다. QW 투여량 투여는 전체 초기 투여량과 전체 중간 투여량 1 및 2를 투여받고 내약성을 보인 경우에만 진행한다. 초기 투여량 및 중간 투여량에 이어서 치료 4주차 이후에 환자가 3등급 CRS를 경험하지 않는 경우, 오드로넥스타맵 QW 투여량이 1회 주입으로서 투여될 것이다. 그러나, 환자가 초기 투여량 또는 중간 투여량 투여 시 3등급 CRS를 경험하는 경우에, 오드로넥스타맵의 첫 QW 투여량이 2일에 걸쳐 분할 주입으로서 투여될 것이다.

[0250] 각 분할 초기 투여량, 각 분할 중간 투여량, 각 분할 QW 투여량(해당하는 경우), 단회 주입되는 QW 투여량의 첫 투여 시 오드로넥스타맵 주입 시작 전에 예비투약이 필요하며, 예비투약은 실시예 3에 상술된대로 실시한다. 첫 QW 투여량이 1회 주입으로서 투여된 후 임의 등급의 IRR/CRS를 경험하지 않는 경우, 시험자는 실시예 3에 상술된대로 5주차에 오드로넥스타맵의 후속 투여에 대해 텍사메타손 예비투약의 테이퍼링을 시작할 수 있다. 토실리주맙 사용을 강화해서 적용하는 것은 임의의 시점에 관찰되는 ≥ 3 등급 CRS 사례의 비율에 따라 달라진다.

[0251] 환자는 4주 유도 기간 동안 배정된 투여량으로 오드로넥스타맵을 QW 투여 받은 후, 추가로 8회의 QW 투여를 받은 뒤 질환 진행 또는 임상시험계획서에 정의된 그 밖의 투여 중단 사유가 발생하는 시점까지 배정된 투여량을 Q2W 투여 받는다. 환자가 CR을 나타냈고, 최초 CR 결정 후 최소 9개월 동안 지속적인 반응을 보인 경우에는 배정된 투여량으로 임상시험약을 투여하는 빈도를 Q2W에서 Q4W 간격으로 감소시킨다. 환자는 Q2W에서 Q4W 투여로 전환하기 전에 최소 3회의 이전 투여량에 대해 전체 투여량을 Q2W로 투여받아야 한다.

[0252] 선정 기준

[0253] 본 시험 선정에 적합하려면 시험대상자가 다음 기준에 부합해야 한다:

[0254] 1. CD20+ B세포 악성종양에 대한 문서화된 기록이 있으며, 이전 요법에 반응을 보이지 않는 활성 질환이 있고, 표준치료 옵션이 존재하지 않으며, 항-CD20 항체를 이용한 치료가 적절할 수 있는 자:

[0255] • NCI 실무그룹 기준 2007에 따라 B-NHL이 확인된 자

[0256] • 만성 림프구성 백혈병 국제 워크숍(IWCLL) 실무그룹 기준 2008에 따라 CLL이 확인된 자

[0257] - 소림프구성 림프종(SLL) 환자는 CLL 아암에 등록된 후 B-NHL 평가를 받게 됨

[0258] **참고:** 등록 직전 표준치료로 CD20 음성 림프절(NHL) 생검을 실시한 환자는 이전에 문서화된 CD20+ 질병이 있고 약 6개월 이내에 리툽시맙이나 다른 CD20 표적 항체 요법을 이용한 이전 치료 경험이 있다면 시험에 참여할 자격이 유지된다.

[0259] 2. B-NHL 환자는 이전에 항-CD20 항체 요법으로 치료받은 경험이 있어야 한다. CLL 환자의 경우 해당 환자가 BTK 억제제 또는 PI3K 억제제에 실패한 이력이 있고 치료 의사의 판단상 제1상 임상시험에 등록하기에 적합하다면 항-CD20 항체 요법을 이용한 이전 치료 이력이 요구되지는 않는다. 불응성은 마지막 치료 후 ≤ 6 개월 내에 반응(SD/PD)을 보이지 않거나 재발하는 것으로 정의된다.

[0260] • FL 1~3a등급 확장 코호트에 선정되기 위해서는 환자가 이전에 항-CD20 항체와 알킬화제를 포함한 전신 요법을 최소 2차수 이상 받았어야 한다. 환자는 레날리도마이드 + 리툽시맙 병용요법에 실패한 이력이 있거나(승인

된 경우) 시험자의 판단상 이 치료를 받기에 적절하지 않아야 한다.

• CAR-T 요법에 실패한 DLBCL 환자를 등록하는 질병 특이적 확장 코호트에 선정되기 위해서는 환자가 림프구 고갈 요법 및 CAR-T 주입의 독성으로부터 회복되었어야 한다. 이전 CAR-T 요법이 시험 등록 전 가장 최근 차수의 요법이어야 할 필요는 없다.

• 공격형 림프종 확장 코호트에 배정되는 공격형 림프종 환자는 이전에 항-CD20 항체로 구성된 요법을 적어도 1회 받았어야 한다. 이전에 CAR-T 요법을 투여받은 환자는 이 코호트에 포함되지 않는다.

• 공격형 림프종 확장 코호트에 적합한 림프종 환자는 WHO 분류에 따른 다음 아형을 포함한다:

- 달리 분류되지 않은(NOS) DLBCL

- 배중심 B세포 유형

- 활성화 B세포 유형

(참고: DLBCL에는 새로운 DLBCL과 지연성 림프종/CLL에서 형질전환된 DLBCL이 모두 포함된다)

- 원발성 중격(흉선) 거대 B세포 림프종

- T세포/조직구 풍부 거대 B세포 림프종

- 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV) + DLBCL, NOS

- MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열이 있는 고등급 B세포 림프종

- 고등급 B세포 림프종, NOS

- DLBCL과 전형적 호지킨 림프종 사이 중간 정도의 특징을 가진 분류 불가능한 B세포 림프종

- 소포 림프종 3b등급

3. 모든 환자(B세포 NHL 및 CLL)는 CT 또는 MRI 스캔(CT 스캔이 실행 불가능한 경우)상 2차원적으로 측정 가능한 병변(최장 직경 ≥ 1.5 cm)이 최소 1개 이상 문서화되어 있어야 한다.

4. CLL 환자는 백혈구(white blood cell, WBC)가 $\leq 200 \times 10^9/L$ 여야 한다. 임상시험 변경계획서 16 기준으로, CLL 환자의 등록은 마감되었다.

5. ≥ 8 세일 것

6. 동부종양학협력그룹(ECOG) 전신수행상태 ≤ 1

7. 최소 6개월의 기대 여명

8. 다음으로 문서화된 적절한 골수 기능이 있는 자:

a. 혈소판 수 $\geq 75 \times 10^9/L$

b. Hb 수치 ≥ 9 g/dL

c. ANC $\geq 1 \times 10^9/L$

참고: 세포 수가 위에 제시된 역치 미만인 환자는 시험자의 판단상 그 이유가 기저 질환에 의한 골수 침윤 또는 비장 격리로 인한 것으로 여겨지는 경우 등록이 고려될 수 있다.

• 골수 침범 또는 비장 격리가 있는 환자는 다음 혈액학적 매개변수를 충족해야 한다.

- 혈소판 수 $\geq 25 \times 10^9/L$. 환자는 혈소판 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맙 첫 투여 전 3일 이내에 혈소판 수혈 요법을 받지 않았어야 한다.

- 헤모글로빈 ≥ 7.0 g/dL

- 절대 호중구 수(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/L$. 환자는 ANC 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맙 첫 투여 전 2일 이내에 과립구 집락자극인자를 투여받지 않았어야 한다.

- [0289] 9. 다음으로 문서화된 적절한 장기 기능이 있는 자:
- [0290] • 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 및 알라닌 아미노전이효소(ALT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$
- [0291] • 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
- [0292] **참고:** 길버트 증후군이 있는 환자는 베이스라인 대비 총 빌리루빈의 변화가 없는 경우 이 요건을 충족하지 않아도 된다.
- [0293] • Cockcroft-Gault 공식으로 계산한 크레아티닌 청소율 $\geq 50 \text{ mL/분}$
- [0294] **참고:** 시험자의 판단상 실험실 결과 이상이 기저 질환에 기인한 경우, 환자를 등록 대상으로 고려할 수 있다.
- [0295] **참고:** Cockcroft-Gault 공식으로 계산한 크레아티닌 청소율이 경계선에 있는 환자는 크레아티닌 청소율 측정치(24시간 소변 또는 기타 신뢰할 수 있는 방법에 기반)가 $\geq 50 \text{ mL/분인 경우 등록 대상으로 고려할 수 있다.}$
- [0296] 10. 시험자의 판단상 환자에게 유의한 위험 없이 생검을 실시할 수 있는 접근 가능 병변이 있는 경우, 투여 전 필수 종양 생검을 받을 의향이 있는 자.
- [0297] 11. 병원 방문 및 연구 관련 절차를 준수할 의향 및 능력이 있음
- [0298] 12. 직접 또는 시험대상자의 대리인이 서명한 시험대상자 동의서를 제공하는 자
- [0299] 제외 기준
- [0300] 다음 기준 중 하나라도 해당하는 환자는 시험에서 제외된다.
- [0301] 1. 원발성 중추신경계(CNS) 림프종이 있거나 비원발성 CNS NHL이 CNS에 침범한 것으로 알려져 있거나 의심되는 자
- [0302] 2. 다음과 같은 관련 CNS 병리 병력이 있거나 현재 존재하는 자:
- [0303] • 간질, 발작, 불완전마비, 실어증, 졸중, 중증 뇌 손상, 소뇌 질환, 기질성뇌증후군, 정신병, 또는
- [0304] • 뇌 MRI상 염증성 병변 및/또는 혈관염의 존재에 대한 증거
- [0305] 3. 시험약 첫 투여 전 반감기의 5배 또는 28일 중 더 짧은 기간 이내에 표준 항종양 화학요법(비생물학적)을 받은 자.
- [0306] 4. 시험약 첫 투여 전 14일 이내에 표준 방사선요법을 받은 자.
- [0307] **참고:** 증상성 림프절/병변에 대한 고식적 방사선요법은 방사선조사된 병변 또는 림프절이 종양 평가의 표적 병변에 포함되지 않는 경우 허용된다.
- [0308] 5. 동종 조혈모세포 이식을 받은 자
- [0309] 6. 시험약 첫 투여 전 12주 이내에 리톡시맙, 알렘투주맙이나 다른 임상시험용 또는 상용 생물학적 제제를 사용한 치료를 받은 자.
- [0310] **참고:** 즉각적인 치료가 필요한 공격형 림프종 환자의 경우 휴약 기간을 28일로 줄일 수 있다.
- [0311] 7. 시험약 첫 투여 전 28일 이내에 면역억제 요법(생물학적 제제 제외)을 받은 자.
- [0312] 8. 시험약 첫 투여 전 28일 이내에 임상시험용 비생물학적 제제를 사용한 치료를 받은 자.
- [0313] 9. 시험약과 유사한 화학적 또는 생물학적 조성의 화합물에 기인한 알레르기 반응 병력이 있는 자.
- [0314] 10. 테트라사이클린 항생제군의 화합물에 대한 과민증 병력이 있는 자.
- [0315] 11. 치료를 받고 있는 동시 활동성 악성종양이 있는 자.
- [0316] 12. 알려진 활동성 세균, 바이러스, 진균, 미코박테리아 또는 기타 감염이 있거나 첫 투여 전 4주 이내에 입원 또는 IV 항감염제를 사용한 치료를 요하는 중대한 감염 에피소드가 있는 자.
- [0317] 13. 유의한 심혈관 질환(예: 뉴욕심장학회 Class III 또는 IV 심장 질환, 이전 6개월 이내의 심근경색, 불안정

부정맥 또는 불안정 협심증) 및/또는 유의한 폐질환(예: 폐쇄성 폐질환 및 증상성 기관지연축 병력)을 포함하나 이에 국한되지 않는, 임상시험 수행을 방해하거나 환자를 유의한 위험에 처하게 할 수 있는 유의한 동반 질환 또는 의학적 상태의 증거.

[0318] **참고:** 심장 질환 병력이 있는 환자는 적절한 심장 예비력 및 기능을 보장하기 위해 오드로렉스타맙 첫 투여 전에 ECHO 또는 다중게이트 획득 스캔(multi-gated acquisition scan, MUGA)으로 평가해야 한다.

[0319] 14. 최대 10 mg/day까지의 프레드니손 또는 이와 동등한 약물을 이용한 다른(비종양 및 비면역억제) 적응증에 대한 코르티코스테로이드 사용을 제외하고, 전신 코르티코스테로이드 치료를 진행 중인 자.

[0320] 15. 인체 면역결핍 바이러스(HIV) 감염, 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 또는 C형 간염 바이러스(HCV) 감염.

[0321] 감염이 조절되는 B형 간염(HepBsAg+) 환자(혈청 B형 간염 바이러스 DNA가 검출 한계 미만이고 B형 간염에 대한 항바이러스 요법을 받고 있는 환자)는 감염을 관리하는 의사와 협의 하에 허용된다.

[0322] 16. 알로푸리놀 및 라스부리카제 모두에 대한 알려진 과민성.

[0323] 17. 임신 중이거나 모유수유 중인 여성.

[0324] 18. 최초 임상시험약 투여 전에, 시험 기간 동안, 시험약 마지막 투여 후 최소 6개월 동안 매우 효과적인 피임법을 실천할 의향이 없는 가임 여성* 또는 남성. 매우 효과적인 피임법에는 스크리닝 전 2회 이상의 월경 주기에 시작된 배란 억제와 관련된 복합(에스트로겐 및 프로게스테겐 함유) 호르몬 피임제(경구, 질내, 경피) 또는 프로게스테겐 단독 호르몬 피임제(경구, 주사, 이식제)의 안정적 사용; 자궁내 장치; 자궁내 호르몬 분비 시스템; 양측 난관결찰술; 정관절제술을 받은 파트너 §; 및/또는 성적 금욕절, 껌이 포함된다.

[0325] * 폐경 후 상태인 여성이 가임 여성으로 간주되지 않기 위해서는 최소 12개월 동안 무월경 상태여야 한다. 자궁절제술 또는 난관결찰술의 기록이 있는 여성은 임신검사 및 피임이 필요하지 않다.

[0326] † 성적 금욕은 시험약 투여와 관련된 위험이 있는 전체 기간 동안 이성과 성관계를 하지 않는 것으로 정의되는 경우에만 매우 효과적인 방법으로 간주된다. 성적 금욕의 신뢰성은 임상시험 기간, 시험대상자가 선호하는 평소 생활양식과 관련하여 평가해야 한다.

[0327] ‡ 주기적 금욕(달력법, 증상제온법, 배란후기법), 제외사정(중절성교), 살정제 단독, 수유성 무월경법(LAM)은 허용 가능한 피임법이 아니다. 여성용 콘돔과 남성용 콘돔을 함께 사용해서는 안 된다.

[0328] 19. 임상시험약 첫 투여 전 28일 이내에 생백신을 투여한 자.

표 5

CRS 독성 등급 평가

CRS 파라미터	등급 1	등급 2	등급 3	등급 4
발열 ¹	체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$
동반 질환				
저혈압	없음	승압제 불필요	바소프레신의 포함 여부와 관계없이 승압제 필요	다수의 승압제 필요(바소프레신 제외)
및/또는 ²				
저산소증	없음	저유량 비강 캐놀라 ³ 또는 블로바이(blow-by) 필요	고유량 비강 캐놀라 ³ , 안면 마스크, 재호흡 방지 마스크, 또는 벤투리 마스크 필요	양압 필요(예: CPAP, BiPAP, 삽관, 및 기계식 환기)

CPAP= 지속 기도 양압; BiPAP= 이중 기도 양압.

CRS와 관련된 장기 독성은 CTCAE v4.03에 따라 등급을 분류할 수 있으나, CRS 등급 분류에는 영향을 미치지 않음.

¹ 발열은 일체의 다른 원인에 기인하지 않은 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 의 체온으로 정의됨. CRS가 발생한 환자가 해열제 또는 항사이토카인 요법(예: 토실리주맙 또는 스테로이드)을 받는 경우, 후속 CRS 중증도 등급을 분류하는 데 발열이 더 이상 필요하지 않음. 이 경우, CRS 등급은 저혈압 및/또는 저산소증에 의해 결정됨.

² CRS 등급은 더 중증인 사례(기타 모든 원인에서 비롯되지 않는 저혈압 또는 저산소증)로 결정됨. 예를 들어 체온이 39.5°C 이고, 승압제 한 가지가 필요한 저혈압과 저유량 비강 캐놀라가 필요한 저산소증이 있는 환자는 3등급 CRS로 분류됨.

³ 저유량 비강 캐놀라는 산소가 ≤ 6 L/분으로 전달되는 것으로서 정의된다. 저유량은 또한 때때로 소아에서 사용되는 블로바이 산소 전달을 포함함. 고유량 비강 캐놀라는 산소가 >6 L/분으로 전달되는 것으로서 정의됨.

[0330] 실시예 2: 재발성 또는 불응성 B 세포 비호지킨 림프종 환자에서 항-CD3 x 항-CD20 이중특이적 항체의 임상 평가

[0331] 본 임상시험은 이전 전신 요법 후 재발했거나 이에 불응성인 B-NHL 환자를 대상으로 IV 주입으로 투여되는 오프로넥스타맙(항-CD3 x 항-CD20)에 대한 제2상, 공개 표지, 다중 코호트, 다기관 임상시험이다. 본 임상시험은 각각 독립적으로 병행 등록되는 5개의 질환 특이적 코호트로 구성된다. DLBCL 코호트의 환자들을, 2가지 상이한 오프로넥스타맙 투여 요법이 사용되는 본 코호트의 초기 단계에 아암 1 또는 아암 2에 1:1로 무작위배정하였다. 코호트 배정은 임상시험 등록 시점에 환자의 진단 및 치료 이력에 기초하였다.

[0332] 치료 기간은 질병진행 시점까지 또는 임상시험계획서에 정의된 다른 치료 중단 사유가 발생하는 시점까지의 12회의 매주 투여 및 이에 이어지는 2주마다 1회(Q2W) 투여를 포함하였다. 추가로, 환자가 CR을 나타냈고, CR이 처음 결정된 후 적어도 9개월 동안 지속적인 반응을 보인 경우, 현지 조사원 평가에 기초하여, 배정된 투여량으로 임상시험 약물을 투여하는 빈도를 Q2W에서 4주마다 1회(Q4W) 간격으로 감소시켰다. 환자가 Q2W 투여에서 Q4W 투여로 전환하기 전에, 배정된 QW 전체(명목) 투여량을 적어도 3회의 이전 투여 동안 Q2W 투여 일정으로 투여받았어야 한다.

[0333] 오프로넥스타맙을 0.7 mg(0.2/0.5 mg)의 초기 분할 투여량으로 단일 제제로서 정맥내(IV) 투여하고, 이어서 4 mg의 중간 분할 투여량 1로 투여한 다음 20 mg의 중간 분할 투여량 2로 투여하였다. 후속하여, 각 질환 특이적 코호트에서의 투여는 다음과 같았다:

[0334] • FL 1~3a등급 코호트: 80 mg QW에 이어서 160 mg Q2W

[0335] • DLBCL 코호트 아암 1: 160 mg QW에 이어서 320 mg Q2W

[0336] • DLBCL 코호트 아암 2: 320 mg QW에 이어서 320 mg Q2W

[0337] • BTK 억제제 요법 후 MCL: 160 mg QW에 이어서 320 mg Q2W

[0338] • MZL: 80 mg QW에 이어서 160 mg Q2W

[0339] • 기타 B-NHL: 160 mg QW에 이어서 320 mg Q2W

[0340] DLBCL 코호트의 환자들을, 2가지 상이한 오프로넥스타맙 투여 요법이 사용되는 본 코호트의 초기 단계에 아암 1 또는 아암 2에 1:1로 무작위배정하였다. 아암 1의 환자들은 QW 투여 동안 160 mg의 QW 전체 투여량을 투여받은 후 Q2W 투여 동안 320 mg을 투여받았다. 아암 2의 환자들은 QW 투여 동안 320 mg의 QW 전체 투여량을 투여받은 후 Q2W 투여 동안 320 mg을 투여받았다.

[0341] 별도로 5개의 독립적으로 등록하는 질환 특이적 코호트 각각에 대한 임상시험 모집단은 다음과 같이 구성하였다:

[0342] • FL 1~3a 등급 코호트: 항-CD20 항체와 알킬화제를 포함하여 이전에 최소 2차 이상의 전신 요법 후 재발했거나 이에 대해 불응성인 FL 1~3a 등급 환자; 환자는, 시험자에 따르면 이러한 치료를 받는 것이 적절하지 않은

것으로 승인되었거나 간주되어 레날리도마이드 및 리툽시맙 병용 치료를 받았지만 실패한 적이 있어야 함.

- [0343] • DLBCL 코호트: 항-CD20 항체와 알킬화제를 포함하여 이전에 최소 2차 이상의 전신 요법 후 재발했거나 이에 대해 불응성인 DLBCL 환자. 새로운 DLBCL 또는 더 낮은 등급의 신생물(예: FL 또는 CLL)에서 형질전환된 DLBCL 환자는 등록할 수 있다. 그러나 이전 CLL로부터 DLBCL 형질전환이 있는 환자는 백혈병 CLL 성분이 없는 경우에만 등록할 수 있다. 형질전환된 DLBCL 환자의 경우 더 낮은 등급의 신생물에 대해 투여된 이전 전신 요법은 적합성 결정을 위한 목적으로 이전 차수 치료 중 하나로 간주되지 않는다.
- [0344] • MZL 코호트: 이전에 최소 2차 이상의 전신 요법에서 재발했거나 이에 대해 불응성인 MZL 환자.
- [0345] • 기타 B-NHL 코호트: 이전에 최소 2차 이상의 전신 요법에서 재발했거나 이에 대해 불응성인 기타 B-NHL 아형(WM, SLL, CLL, 버킷 림프종 및 11q 이상을 동반하는 버킷 유사 림프종 제외) 환자.
- [0346] • BTK 억제제 요법 후 MCL 코호트: 이전에 브루톤 티로신 키나아제(BTK) 억제제 요법 1에 실패한 MCL 환자.
- [0347] 초기 투여량(0.7 mg [0.2/0.5 mg]), 4 mg의 중간 투여량 1 및 20 mg의 중간 투여량 2를 2일(연속일이 바람직하지만, 3일 이하의 간격으로 이격된 2일)에 걸쳐 분할 주입으로서 항상 투여하였으며, 이들 투여량이 치료 3주차가 지나도록 지연된 경우에도 마찬가지였다. 전체 초기 투여량, 전체 중간 투여량 1, 및 중간투여량 2를 투여했고 내약성이 있었던 경우, QW 전체(명목) 투여량의 투여를 진행하였다.
- [0348] 초기 투여량, 중간 투여량 1, 및 중간 투여량 2를 투여했을 때 3등급 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 경험하지 않은 환자의 경우, 오프로넥스타맙의 전체 QW 투여량을 단일 주입으로서 투여하였다. 환자는 중간 투여량 1 이전에 전체 초기 투여량을 투여받았고; 환자는 중간 투여량 2 이전에 전체 중간 투여량 1을 투여받았고, 전체 단일 주입을 투여받기 전에 전체 중간 투여량 2를 투여받았다. 치료 4주차 이후의 투여량으로, 오프로넥스타맙을 단일 주입으로서 투여하였다.
- [0349] 단일 주입으로서 투여한 첫 번째 전체 QW 투여량이 내약성이 있는 경우, 후속 투여량을 이전의 내약성에 따라 1 내지 4시간에 걸쳐 단일 주입으로서 투여하였다.
- [0350] 치료 기간은 질병진행 시점까지 또는 임상시험계획서에 정의된 다른 치료 중단 사유가 발생하는 시점까지의 12 회의 QW 투여 및 이에 이어지는 Q2W 투여를 포함하였다. 추가로, 환자가 CR을 나타냈고, CR이 처음 결정된 후 적어도 9개월 동안 지속적인 반응을 보인 경우, 현지 조사원 평가에 기초하여, 배정된 투여량으로 임상시험 약물을 투여하는 빈도를 Q2W에서 Q4W 간격으로 감소시켰다. 환자가 Q2W 투여에서 Q4W 투여로 전환하기 전에, 배정된 전체 QW 투여량을 적어도 3회의 이전 투여 동안 Q2W 투여 일정으로 투여받았어야 한다. 질병진행 시점까지 또는 임상시험계획서에 없는 항림프종 요법을 시작하 때까지 환자들을 유효성에 대해 추적관찰하였다.
- [0351] 선정 기준
- [0352] 본 시험 선정에 적합하려면 시험대상자가 다음 기준에 부합해야 한다:
- [0353] 1. 18세 이상
- [0354] 2. **FL 1~3a등급 코호트만 해당:** FL 1~3a등급 진단의 중앙 조직병리학적 확인은 임상시험 등록 전에 획득해야 한다. FL 3b등급 환자는 이 코호트에 적합하지 않지만 "기타 B-NHL" 코호트에 포함될 수 있다. 여포성 림프종 아형결정은 세계보건기구(WHO) 분류에 기초한다.
- [0355] 3. 질환 특이적 코호트:
- [0356] 환자는 시험자의 판단상 시험 등록 시점에 림프종에 대한 전신 요법이 필요하고 해당 적응증에 대해 확립된 유익성이 있는 일체의 다른 승인된 요법에 대해서는 적절하지 않은 것으로 간주되어야 한다. 불응성은 마지막 치료 후 ≤6개월 내에 반응(SD/PD)을 보이지 않거나 재발하는 것으로 정의된다.
- [0357] • **FL 1~3a 등급 코호트:** 항-CD20 항체와 알킬화제를 포함하여 이전에 최소 2차 이상의 전신 요법 후 재발했거나 이에 대해 불응성인 FL 1~3a 등급 환자; 환자는, 시험자에 따르면 이러한 치료를 받는 것이 적절하지 않은 것으로 승인되었거나 간주되어 레날리도마이드 및 리툽시맙 병용 치료를 받았지만 실패한 적이 있어야 함.
- [0358] • **DLBCL 코호트:** 항-CD20 항체와 알킬화제를 포함하여 이전에 최소 2차 이상의 전신 요법 후 재발했거나 이에 대해 불응성인 DLBCL 환자. 새로운 DLBCL 또는 더 낮은 등급의 신생물(예: FL 또는 CLL)에서 형질전환된 DLBCL

환자는 등록할 수 있다. 그러나 이전 CLL로부터 DLBCL 형질전환이 있는 환자는 백혈병 CLL 성분이 없는 경우에만 등록할 수 있다. 형질전환된 DLBCL 환자의 경우 더 낮은 등급의 신생물에 대해 투여된 이전 전신 요법은 적합성 결정을 위한 목적으로 이전 차수 치료 중 하나로 간주되지 않는다.

WHO 분류를 근거로 한 다음 아형이 적합하다:

- 달리 분류되지 않은(NOS) DLBCL
- 배중심 B세포 유형
- 활성화 B세포 유형

• **BTK 억제제 요법 후 MCL 코호트:** 이전에 브루톤 티로신 키나아제(BTK) 억제제 요법에 실패한 MCL 환자.

• **MZL 코호트:** 이전에 최소 2차 이상의 전신 요법에서 재발했거나 이에 대해 불응성인 MZL 환자.

WHO 분류를 근거로 한 다음 아형이 적합하다:

- 점막 연관 림프 조직의 결절외 MZL(MALT 림프종)
- 결절 변연부 림프종
- 비장 변연부 림프종

• **기타 B-NHL 코호트:** FL 1~3a등급, DLBCL, MCL, 또는 MZL 이외의 B-NHL 환자로서, 이전에 적어도 2차의 전신 요법에서 재발했거나 이에 대해 불응성인 환자.

WHO 분류를 근거로 한 다음 아형이 적합하다:

- 원발성 종격(흉선) 거대 B세포 림프종
- T세포/조직구 풍부 거대 B세포 림프종
- 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV) + DLBCL, NOS
- MYC 및 BCL2 및/또는 BCL6 재배열이 있는 고등급 B세포 림프종
- 고등급 B세포 림프종, NOS
- DLBCL과 전형적 호지킨 림프종 사이 중간 정도의 특징을 가진 분류 불가능한 B세포 림프종
- 소포 림프종 3b등급

발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM, 림프형질세포 림프종), 소림프구성 백혈병(SLL) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL), 버킷 림프종, 및 11q 이상을 갖는 버킷-유사 림프종 환자는 제외된다.

4. 진단 영상검사(컴퓨터 단층촬영[CT] 또는 자기공명영상[MRI])에 의해 문서화된 단면 영상에서 측정 가능한 질환(단축 직경과 관계없이 최대 횡단 직경[GTD]이 ≥ 1.5 cm인 적어도 1개의 이차원적으로 측정 가능한 결절 병변으로서 정의됨).

5. 동부종양학협력그룹(ECOG) 전신수행상태 0 또는 1.

6. 다음에 의해 문서화했을 때 골수 기능이 적절한 자:

a. 혈소판 수 $\geq 50 \times 10^9/L$. 환자는 혈소판 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맙 첫 투여 전 7일 이내에 혈소판 수혈 요법을 받지 않았어야 한다.

b. 헤모글로빈 ≥ 9.0 g/dL

c. 절대 호중구 수(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$. 환자는 ANC 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맙 첫 투여 전 2일 이내에 과립구 콜로니 자극인자를 투여받지 않았어야 한다.

• 골수 침범 또는 비장 격리가 있는 환자는 다음 혈액학적 매개변수를 충족해야 한다.

- 혈소판 수 $\geq 25 \times 10^9/L$. 환자는 혈소판 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타

맵 첫 투여 전 3일 이내에 혈소판 수혈 요법을 받지 않았어야 한다.

[0387]

- 헤모글로빈 ≥ 7.0 g/dL

[0388]

- 절대 호중구 수(ANC, Absolute neutrophil count) $\geq 0.5 \times 10^9/L$. 환자는 ANC 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맵 첫 투여 전 2일 이내에 파립구 집락자극인자를 투여받지 않았어야 한다.

[0389]

7. 간 기능이 적절한 자:

[0390]

a. 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상 상한(ULN) (간의 림프종 침윤에 기인한 경우 $\leq 3 \times$ ULN)

[0391]

b. 알라닌 아미노전이효소(ALT) 및 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) $\leq 2.5 \times$ ULN(간의 림프종 침윤에 기인하는 경우 $\leq 5 \times$ ULN)

[0392]

c. 알칼라인 포스파타아제(ALP) $\leq 2.5 \times$ ULN(간의 림프종 침윤에 기인한 경우 $\leq 5 \times$ ULN)

[0393]

참고:

[0394]

* 간 림프종 침윤의 존재와 관계없이, 총 빌리루빈 $>1.5 \times$ ULN과 동시에 AST $>2.5 \times$ ULN 및/또는 ALT $>2.5 \times$ ULN인 환자는 제외된다.

[0395]

* 알려진 길버트 증후군이 있는 환자는, 현지 일반 모집단에 대한 총 빌리루빈 값이 $>4 \times$ 정상 상한(ULN)인 경우 제외된다.

[0396]

8. 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ ULN, 또는 Cockcroft-Gault 공식에 의해 계산된 크레아티닌 청소율 ≥ 50 mL/분.

[0397]

참고: 계산된 크레아티닌 청소율이 <50 mL/분인 환자는 측정된 크레아티닌 청소율(24시간 소변 채취 또는 기타 신뢰할 수 있는 방법을 근거로)이 ≥ 50 mL/분인 경우 등록을 고려할 수 있다.

[0398]

9. 베이스라인 시 종양 생검을 받을 의향이 있음. 시험자가 베이스라인 종양 생검을 안전하게 획득할 수 없다고 판단한 경우 의뢰자는 의학 모니터요원과 상의하여 승인을 받은 후에만 생검 요건에 대한 예외를 둘 수 있다.

[0399]

10. 시험의 목적과 위험을 이해하고, 서명하고 날짜를 기재한 시험대상자 동의서와 보호 대상 건강 정보 사용에 대한 허가를 제공할 수 있음(국가 및 현지 시험대상자 개인정보보호 규정에 따름).

[0400]

11. 시험기관 방문 및 시험 관련 절차를 준수할 의향 및 능력이 있음.

[0401]

12. 임상시험 환자 또는 법적으로 허용 가능한 대리인이 서명한 시험대상자 동의서를 제공함

[0402]

13. 시험 관련 설문지를 이해하고 작성할 능력이 있음

[0403]

제외 기준

[0404]

다음 기준 중 하나라도 해당하는 환자는 시험에서 제외하였다/제외된다.

[0405]

1. 원발성 중추신경계(CNS) 림프종 또는 비-원발성 CNS NHL에 의한 알려진 침범(의심되는 CNS 림프종은 필수 두부 CT 또는 MRI 외에 적절하게 요추 천자로 평가해야 함).

[0406]

2. 시험약 첫 투여 전 반감기의 5배 또는 28일 중 더 짧은 기간 이내에 전신 항림프종 요법을 사용한 치료.

[0407]

3. 동종 조혈모세포 이식 이력.

[0408]

4. 임의의 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T) 요법을 사용한 이전 치료.

[0409]

5. 시험약 개시로부터 72시간 이내에 1일 10 mg을 초과하는 프레드니손 또는 소염제 등가량으로 지속적인 전신 코르티코스테로이드 치료.

[0410]

6. 신경변성 질환 또는 CNS 운동 장애의 병력. 시험 등록 전 12개월 이내에 발작의 병력이 있는 환자는 제외됨

[0411]

7. 시험약 첫 투여 전 28일 이내에 복제능이 있는 백터로 백신 접종을 받음.

- [0412] 8. 잠재적 근치요법을 받은 비흑색종 피부암 또는 자궁경부 상피내암 또는 확정적 국소 조절과 근치 목적으로 효과적으로 치료된 것으로 간주된 일체의 기타 종양을 제외하고, 지난 5년 이내의 B-NHL을 제외한 다른 악성종양.
- [0413] 9. 유의한 심혈관 질환(예: 뉴욕심장학회 Class III 또는 IV 심장 질환, 이전 6개월 이내의 심근경색, 불안정 부정맥 또는 불안정 협심증) 및/또는 유의한 폐질환(예: 폐쇄성 폐질환 및 증상성 기관지연축 병력)을 포함하나 이에 국한되지 않는, 시험 수행을 방해하거나 환자를 유의한 위험에 처하게 할 수 있는 유의한 동반 질환 또는 의학적 상태의 증거.
- [0414] 10. 심초음파 또는 다중 게이트 획득(MUGA) 스캔으로 측정된 심장 박출률 <40%
- [0415] 11. 시험약 첫 투여 전 2주 이내에 입원 또는 IV 항감염제 치료가 필요한 모든 감염.
- [0416] 12. 조절되지 않는 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염, B형 또는 C형 간염 바이러스 감염; 또는 기타 조절되지 않는 감염.
- [0417] a. 감염이 조절되는(검출 불가능한 바이러스 부하 및 자연적으로 또는 안정적 항바이러스 요법으로 350 cells/마이크로리터를 초과하는 CD4 수) HIV 환자는 허용된다.
- [0418] b. 감염이 조절되는(혈청 B형 간염 바이러스 DNA 중합효소 연쇄 반응[PCR]이 검출 한계 미만 및 B형 간염에 대한 항바이러스 요법 투여) B형 간염(HepBsAg+) 시험대상자는 허용된다.
- [0419] c. C형 간염 바이러스 항체 양성(HCV Ab+) 환자로서, 감염이 통제된 환자(자발적으로 또는 이전의 성공적인 항-HCV 요법의 과정에 반응하여 PCR에 의해 HCV RNA가 검출되지 않는 환자)는 허용된다.
- [0420] 13. 시험약 또는 부형제와 화학적 또는 생물학적 조성이 유사한 화합물에 기인한 중증 알레르기 반응의 병력. 중증 알레르기 반응은 이 목적을 위해 입원 및/또는 에피네프린 치료가 필요한 것으로 정의된다.
- [0421] 14. 알로푸리놀과 라스부리카제에 대한 알려진 과민성
- [0422] 15. 혈청 β -hCG 임신 검사 결과가 양성인 가임 여성(WOCBP)은 이 시험에 부적합하다.
- [0423] 16. 임신 중이거나 모유수유 중인 여성.
- [0424] 17. 최초 투여량/첫 투여 시작 전, 시험 기간 동안, 마지막 투여량 투여 후 최소 6개월 동안 매우 효과적인 피임법을 실천할 의향이 없는 가임 여성* 또는 남성. 정자 기증은 시험 기간 동안과 시험약 마지막 투여 후 6개월 동안 금지됨. 매우 효과적인 피임법에는 다음이 포함된다.
- [0425] a. 스크리닝 전 2회 이상의 월경 주기에 개시된 배란 억제와 연관된 복합(에스트로겐 및 프로게스토겐 함유) 호르몬 피임제(경구, 질내, 경피) 또는 프로게스토겐 단독 호르몬 피임제(경구, 주사제, 이식제)의 안정적 사용
- [0426] b. 자궁내 장치(IUD); 자궁내 호르몬 분비 시스템(IUS)
- [0427] c. 양측 난관 결찰술
- [0428] d. 파트너가 정관절제술을 받음(단, 정관절제술을 받은 남성 파트너가 시험 참여자의 유일한 성적 파트너이며 그 파트너가 절제술의 외과적 성공에 대한 의학적 평가를 받은 경우).
- [0429] e. 및/또는 성적 금욕^{†, ‡}
- [0430] * 가임 여성은 영구적으로 불임이 아닌 한, 초경 이후부터 폐경 후가 될 때까지 생식력이 있는 여성으로 정의된다. 영구 불임법에는 자궁절제술, 양측 난관절제술, 양측 난소절제술이 포함된다.
- [0431] 폐경 후의 상태는 다른 의학적 원인 없이 12개월 동안 무월경인 상태로 정의된다. 호르몬 피임법이나 호르몬 대체 요법을 사용하지 않는 여성에서 폐경 후 상태를 확인하기 위해 폐경 후 범위 내 높은 난포자극 호르몬(FSH) 수치를 사용할 수 있다. 그러나, 12개월의 무월경이 없을 때, 단일 FSH 측정만으로는 폐경 후 상태가 발생한 것으로 판단하기에 불충분하다. 상기 정의는 임상시험 촉진그룹(CTFG, Clinical Trial Facilitation Group) 지침에 따른 것이다.
- [0432] 자궁절제술 또는 난관결찰술의 기록이 있는 여성은 임신검사 및 피임이 필요하지 않다.

[0433] [†] 성적 금욕은 시험약과 연관된 위험이 있는 전체 기간 동안 이성과의 성교를 하지 않는 것으로 정의되는 경우에만 매우 효과적인 방법으로 간주된다. 성적 금욕의 신뢰성은 임상시험 기간, 시험대상자가 선호하는 평소 생활양식과 관련하여 평가해야 한다.

[0434] [‡] 주기적 금욕(달력법, 증상체온법, 배란후기법), 체외사정(중절성교), 살정제 단독, 수유성 무월경법 (lactational amenorrhea method, LAM)은 허용 가능한 피임법이 아니다. 여성용 콘돔과 남성용 콘돔을 함께 사용해서는 안 된다.

[0435] 18. 항-CD20 x 항-CD3 이중특이 요법을 사용한 이전 치료.

표 6

[0436] CRS 독성 등급 평가

CRS 파라미터	등급 1	등급 2	등급 3	등급 4
발열 ¹	체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$
동반 질환				
저혈압	없음	승압제 불필요	바소프레신의 포함 여부와 관계없이 승압제 필요	다수의 승압제 필요(바소프레신 제외)
밋/또는 ²				
저산소증	없음	저유량 비강 캐놀라 ³ 또는 블로바이(blow-by) 필요	고유량 비강 캐놀라 ³ , 안면 마스크, 재호흡 방지 마스크, 또는 벤투리 마스크 필요	양압 필요(예: CPAP, BiPAP, 삽관, 및 기계식 환기)

CPAP= 지속 기도 양압; BiPAP= 이중 기도 양압.

CRS와 관련된 장기 독성은 CTCAE v4.03에 따라 등급을 분류할 수 있으나, CRS 등급 분류에는 영향을 미치지 않음.

¹ 발열은 일체의 다른 원인에 기인하지 않은 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 의 체온으로 정의됨. CRS가 발생한 환자가 해열제 또는 항사이토카인 요법(예: 토실리주맙 또는 스테로이드)을 받는 경우, 후속 CRS 중증도 등급을 분류하는 데 발열이 더 이상 필요하지 않음. 이 경우, CRS 등급은 저혈압 및/또는 저산소증에 의해 결정됨.

² CRS 등급은 더 중증인 사례(기타 모든 원인에서 비롯되지 않은 저혈압 또는 저산소증)로 결정됨. 예를 들어 체온이 39.5°C 이고, 승압제 한 가지가 필요한 저혈압과 저유량 비강 캐놀라가 필요한 저산소증이 있는 환자는 3등급 CRS로 분류됨.

³ 저유량 비강 캐놀라는 산소가 ≤ 6 L/분으로 전달되는 것으로서 정의된다. 저유량은 또한 때때로 소아에서 사용되는 블로바이 산소 전달을 포함함. 고유량 비강 캐놀라는 산소가 >6 L/분으로 전달되는 것으로서 정의됨.

[0437] 여포성 림프종에 대한 결과

[0438] 본원에서 논의된 바와 같이, 오드로넥스타맙은 B 세포 상의 CD20 및 T 세포 상의 CD3에 결합하여 악성 B 세포의 T 세포 매개 세포독성을 유발하는 힌지 안정화된 인간 IgG4-계열 CD20 X CD3 이중특이적 항체이다. (실시예 4에서 논의된) 제1상 임상시험에서, 이전에 2차 이상의 요법을 투여 받았고 ≥ 5 mg의 오드로넥스타맙 투여량으로 치료받은 FL 1~3a등급 환자의 ORR은 91%였고 CR 비율은 72%였다. 반응은 지속적이었고, 4년 무진행 생존(PFS)률은 54%였다. R/R FL 환자를 대상으로 한 제2상 투여량은 매주 80 mg으로 결정하였다. 다음은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 포함하는 급성 독성을 최소화하면서 효능을 유지하도록 설계된 단계적 증량 요법을 통합한 제2상 임상시험에서 FL 1~3a등급 코호트의 사전 지정 분석의 결과이다.

[0439] 제2상 임상시험에서, 항-CD20 항체 및 알킬화제를 포함하여 이전에 ≥ 2 차의 요법 후에 재발했거나 이에 대해 불응성인 FL 1~3a등급 성인 환자를 등록시켰다. 오드로넥스타맙을 21일 사이클로 IV 투여하되, 사이클 1(C1) 동안에 스테로이드로 예방하면서 투여량을 주별로 단계적 증량하여 급성 독성의 위험을 완화하였다. 초기 단계적 증량 요법은 C1의 1일차(D1) 및 C1D2에 걸쳐 1 mg 분할 투여량, 및 C1D8 및 C1D9에 걸쳐 20 mg 분할 투여량, 이어서 C1D15에 80 mg 전체 투여량(1/20 요법)으로 구성하였다. 임상시험 동안 중간 단계적 증량 투여량을 추가함으로써 1/20 요법을 수정하여 CRS 위험을 추가로 완화하였다. 변형된 요법은 C1D1(0.2 mg) 및 C1D2(0.5 mg)에 걸쳐 0.7 mg 분할 투여량, C1D8 및 C1D9에 걸쳐 4 mg 분할 투여량, 및 C1D15 및 C1D16에 걸쳐 20 mg 분할 투여

량에 이어서 C2D1에 80 mg 전체 투여량을 구성하였다(0.7/4/20 요법). C4 종료 시까지 매주 80 mg 투여를 계속하였다. C4 후, 160 mg의 오드로넥스타맵을 투여하는 유지 치료가 질병진행까지 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 2주마다 이루어졌다. 일차 평가변수는 Lugano 2014 기준에 따라 독립적 중앙 검토(ICR)에 의해 평가된 ORR이었다. CRS는 2019 ASTCT 기준을 사용하여 평가하였다.

[0440] 2022년 4월 20일 현재, 96명의 환자를 안전성에 대해 평가할 수 있었고; 85명을 유효성에 대해 평가할 수 있었다. 연령 중앙값은 59세(범위 22~84세), 52%는 남성, 58%는 FLIPI 3~5이고, 15.6%에서 거대 종양이 있었고, 이전 요법 차수 중앙값은 3(범위 2~13)이었다. 74%는 마지막 요법에 대해 불응성이었고, 79%는 이전 항-CD20 요법에 대해 불응성이었고, 48%에서 2년 이내에 질병진행이 나타났다(POD24). 임상시험 추적관찰 기간 중앙값은 17.3개월이었다. ICR에 의해 확인된 ORR 및 CR 비율은 각각 81%(69/85) 및 75%(64/85)였다. ORR 및 CR 비율은 ≥ 65 세의 환자, POD24, FLIPI 3~5, 및 마지막 차수의 요법에 대해 불응성인 환자를 포함하는 고위험 하위군에 걸쳐 일관되게 나타났다; ORR 및 CR 비율은 0.7/4/20 단계적 증량 요법으로 치료한 환자의 하위군에 대해서도 일관되게 나타났다. 반응은 지속되었고, 반응 지속기간 중앙값 및 CR 지속기간 중앙값 모두 18.2개월이었다. PFS 중앙값은 20.2개월이었고 OS 중앙값은 도달하지 않았다(95% CI 23.0개월 내지 추정 불가).

[0441] TEAE는 95명(99%)의 환자에서 발생했으며, 86명(90%)에서 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었다. 안전성 평가가 가능한 전체 모집단에서, 가장 흔한 TEAE(모든 등급에서 $>30\%$)는 CRS(51%), 발열(32%), 빈혈(31%), 및 주입 관련 반응(31%)이었다. C1에서 0.7/4/20 단계적 증량 요법을 구현한 후, 환자의 39%에서 1등급 CRS가 관찰되었으며, ≥ 2 등급 CRS는 보고되지 않았다. 모든 CRS 사례는 해결되었고, 1명의 환자만이 CRS 관리를 위해 토실리주맵을 투여받았다. 1/20 요법에서 ICANS가 3%인 것과 비교하여, 단계적 증량 투여로 변경한 후 ICANS는 보고되지 않았다. 치료 관련 5등급 AE는 2명(2%)의 환자에서 보고되었고, 6명(6%)의 환자에서 치료 관련 AE는 중단되었다.

[0442] 제1상 임상시험과 일관되게, 제2상 임상시험에서 이전에 ≥ 2 차의 요법을 투여받은 FL 1~3a등급 환자에서 오드로넥스타맵은 설득력 있는 유효성을 나타냈으며, 환자의 75%가 ICR에 의해 확인된 CR을 달성하였다. 반응의 지속성 및 유리한 생존 결과는 예후가 일반적으로 나쁜, 고도로 사전 치료한 높은 R/R FL의 맥락에서 임상적으로 중요하다. 0.7/4/20 단계적 증량 요법의 전체 내약성 프로파일은 양호했으며, C1 동안 1등급 CRS만 관찰되었다.

[0443] 미만성 거대 B세포 림프종에 대한 결과

[0444] 본원에서 논의된 바와 같이, 오드로넥스타맵은 B 세포 상의 CD20 및 T 세포 상의 CD3에 결합하여 악성 B 세포의 T 세포 매개 세포독성을 유발하는 한지 안정화된 인간 IgG4-계열 CD20 X CD3 이중특이적 항체이다. (실시예 4에서 논의된) 제1상 임상시험에서, 오드로넥스타맵은 이전에 ≥ 2 차의 요법을 투여받은 DLBCL 환자에서 고무적인 활성을 입증하였다. ≥ 80 mg의 투여량의 오드로넥스타맵으로 치료한 DLBCL 환자의 ORR은 53%였고 CR 비율은 53%였다. 반응은 지속적이었고, 12개월차에 반응이 계속될 확률이 88%였다. R/R DLBCL 환자를 대상으로 확장하기 위한 제2상 투여량은 매주 160 mg으로 결정하였다. 다음은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 포함하는 급성 독성을 최소화하면서 효능을 유지하도록 설계된 단계적 증량 요법을 통합한 제2상 임상시험에서 160 mg DLBCL 코호트의 사전 지정 분석의 결과이다.

[0445] 제2상 임상시험에서, 항-CD20 항체 및 알킬화제를 포함하여 이전에 ≥ 2 차의 요법 후에 재발했거나 이에 대해 불응성인 성인 DLBCL 환자를 등록시켰다. 오드로넥스타맵을 21일 사이클로 IV 투여하되, 사이클 1(C1) 동안에 스테로이드로 예방하면서 투여량을 주별로 단계적 증량하여 급성 독성의 위험을 완화하였다. 초기 단계적 증량 요법은 C1의 1일차(D1) 및 C1D2에 걸쳐 1 mg 분할 투여량, 및 C1D8 및 C1D9에 걸쳐 20 mg 분할 투여량, 이어서 C1D15에 160 mg 전체 투여량(1/20 요법)으로 구성하였다. 임상시험 동안 중간 단계적 증량 투여량을 추가함으로써 1/20 요법을 수정하여 CRS 위험을 추가로 완화하였다. 변형된 요법은 C1D1(0.2 mg) 및 C1D2(0.5 mg)에 걸쳐 0.7 mg 분할 투여량, C1D8 및 C1D9에 걸쳐 4 mg 분할 투여량, 및 C1D15 및 C1D16에 걸쳐 20 mg 분할 투여량에 이어서 C2D1에 160 mg 전체 투여량을 구성하였다(0.7/4/20 요법). C4 종료 시까지 매주 160 mg 투여를 계속하였다. C4 후, 320 mg의 오드로넥스타맵을 투여하는 유지 치료가 질병진행까지 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 2주마다 이루어졌다. 일차 평가변수는 Lugano 2014 기준에 따라 독립적 중앙 검토(ICR)에 의해 평가된 ORR이었다. CRS는 2019 ASTCT 기준을 사용하여 평가하였다.

[0446] 2022년 4월 20일 현재, 121명의 DLBCL 환자를 안전성에 대해 평가할 수 있었고; 90명을 유효성에 대해 평가할 수 있었다. 연령 중앙값 67세(범위 24~88세), 남성 60%, 앤아버 병기(Ann Arbor stage) III~IV기 80%, IPI 점수 ≥ 3 이 58%, 이전 요법 차수 중앙값 2(범위 2~8). 56%는 일차 불응성이었고 65%는 이종 불응성이었다. 임상시험 추적관찰 기간 중앙값은 17.1개월이었다. ICR에 의해 확인된 ORR 및 CR 비율은 각각 53%(48/90) 및

37%(33/90)였다. ORR 및 CR 비율은 고위험 하위군 및 0.7/4/20 단계적 증량 요법으로 치료한 환자 하위군에서 전체적으로 일관되었다. CR은 지속적이었고; CR 지속기간 중앙값은 도달하지 않았고(95% CI: 10.2개월~추정 불가), 9개월차에 CR이 계속될 확률은 70%였다.

[0447] TEAE는 117명(97%)의 환자에서 발생했으며, 102명(84%)에서 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었다. 안전성 평가가 가능한 전체 모집단에서, 가장 흔한 TEAE(모든 등급에서 >30%)는 CRS(53%), 발열(41%), 및 빈혈(34%)이었다. C1에서 0.7/4/20 단계적 증량 요법을 구현한 후, ≥3등급 CRS 사례는 관찰되지 않았다. 1등급 및 2등급 CRS는 DLBCL 환자의 35% 및 13%에서만 각각 관찰되었다. 모든 CRS 사례는 보조 조치로 해결되었고, 환자의 20%가 토실리주맙을 투여받았으며, CRS 관리를 위해 승압제 또는 기계적 환기가 필요한 환자는 없었다. 단계적 증량 투여로 전환한 후 2명의 환자(3%)에서만 ICANS가 보고되었고, 2명의 환자 모두 낮은 등급이었으며, ICANS는 1/20 요법을 받은 6%의 환자에서 발생했다. 치료 관련 5등급 AE는 2명의 환자(2%)에서 발생하였고, 치료 관련 AE로 인해 8명의 환자(7%)는 오드로넥스타맙의 투여를 중단하였다.

[0448] [0268] 제2상 임상시험에서, 오드로넥스타맙은 치료가 어렵고 고도로 공격형 R/R DLBCL 환자 모집단에 서 임상적으로 유의미한 효능, 지속적인 CR, 및 유리한 안전성을 입증하였다. 본 제2상 임상시험의 결과는 제1 상에서 관찰된 활성을 확인시켜주고, 오드로넥스타맙이 CAR-T 요법 전과 후 모두에서 설득력 있는 활성 및 내약 성이 있는 안전성 프로파일을 가지고 있음을 종합적으로 입증한다.

[0449] C1 동안의 0.7/4/20 오드로넥스타맙 단계적 증량 투여 요법은 다른 이중특이적 항체 및 CAR-T 요법에서 일관되 게 관찰된 고등급 CRS의 위험을 완화시킨다. 또한, 0.7/4/20 요법에서는 저등급 ICANS만이 보고되었다.

[0450] 실시예 3: 오드로넥스타맙 IV 투여에 적용되는 예비투약

[0451] 다음 예비투약은 본원의 실시예에서 논의된 것과 같이, 오드로넥스타맙의 초기 투여량 투여에서부터 1회 주입으 로서의 첫 주1회(QW) 투여량 투여까지 적용될 것이다.

[0452] 첫 QW 투여 후에 환자가 임의의 등급의 주입 관련 반응(IRR) 및/또는 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 경험하는 경우, 전체 QW 투여량에 대해 IRR 및/또는 CRS 없이 내약성이 나타날 때까지 다음과 같이 예비투약을 지속할 것 이다:

[0453] 1. 예정된 첫 번째 분할 주입을 시작하기 12 내지 24시간 전 및, 비연속일에 투여되는 경우, 각 오드로넥스타맙 투여량별로 예정된 두 번째 분할 주입 이전:

[0454] a. 텍사메타손 20 mg PO 또는 동등 투여량의 스테로이드;

[0455] 2. 오드로넥스타맙의 각 분할 주입일 및 전체 QW 투여량의 1회 주입 당일의 예비투약:

[0456] a. 치료 당일에 주입을 시작하기 1 내지 3시간 전에 텍사메타손 20 mg IV

[0457] b. 30 내지 60분 전에 디펜하이드라민 25 mg IV 또는 PO(이와 동등한 다른 항히스타민제로 대체 가능)

[0458] c. 30~60분 전에 아세트아미노펜 650 mg PO(환자가 오드로넥스타맙 주입 전 지난 4시간 이내에 아세트 아미노펜을 투여받았거나 이에 알려지가 있는 경우 제외)

[0459] 3. 두 번째 분할 주입 종료 또는 첫 번째 전체 QW 투여량 1회 주입 종료로부터 24(±4)시간:

[0460] a. 텍사메타손 20 mg PO 또는 동등 투여량의 스테로이드

[0461] 텍사메타손 20 mg을 IV 투여에 대해 임의의 등급의 IRR 및/또는 CRS를 경험하지 않고 전체 QW 투여량이 1회 주 입으로 투여된 후 첫 투여량 투여:

[0462] a. 치료 당일에 주입을 시작하기 1 내지 3시간 전에 텍사메타손 10 mg IV

[0463] b. 30 내지 60분 전에 디펜하이드라민 25 mg IV 또는 PO(이와 동등한 다른 항히스타민제로 대체 가능)

[0464] c. 30~60분 전에 아세트아미노펜 650 mg PO(환자가 오드로넥스타맙 주입 전 지난 4시간 이내에 아세트 아미노펜을 투여받았거나 이에 알려지가 있는 경우 제외)

[0465] 10 mg로 감량한 텍사메타손 IV에 대해 임의의 등급의 IRR 및/또는 CRS를 경험하지 않고도 1회 주입에 내약성이 있는 경우, 후속 투여량에 대한 예비투약은 불필요함.

[0466] 항-IL6 요법(예: 토실리주맙)은 1시간에 걸쳐 8 mg/kg으로 주입되며, 투여량은 800 mg을 초과하지 않음.

- [0467] **실시예 4: 재발성 또는 불응성 B 세포 비호지킨 림프종에서 인간 CD20xCD3 이중특이적 항체인 오드로넥스타맙**
- [0468] 오드로넥스타맙은 CD3+ T 세포 및 악성 B 세포에 결합하는 인지 안정화된 완전한 인간 IgG4-계열 CD20xCD3 이중 특이적 항체이다. 다음은 재발성/불응성(R/R) B 세포 비호지킨 림프종(B-NHL) 환자를 대상으로 한 오드로넥스타 맙의 최초 인체 임상시험의 소견이다.
- [0469] 본 제1상 임상시험에는 이전에 CD20에 대한 항체 요법으로 치료한 CD20-양성 재발성/불응성(R/R) B 세포 악성 종양 환자를 등록시켰다. ≥ 18 세이고, ECOG 수행 상태가 ≤ 1 인 적격의 환자들은 다음으로 이루어진 오드로넥스 타맙을 정맥내 투여받았다: 사이클 1에 단계적 증량 투여, 이어서 사이클 2~4 동안에 0.1~320 mg 범위의 목표 투여량 수준으로 매주 치료. 유지 치료는 질병진행이 나타날 때까지 2주마다 이루어졌다. 일차 평가변수는 안전 성, 약동학, 최대 내약 투여량뿐만 아니라 예비 항종양 활성이었다.
- [0470] 총 145명의 환자가 등록하였다(투여량 증량, n=94; 투여량 확장, n=51). 환자는 중앙값 3의 이전 요법(범위: 1~11)으로 치료받았고, 42명(29.0%)은 이전 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법으로 치료받았고, 119명 (82.1%)은 마지막 차수의 요법에 대해 불응성이었다. 추적관찰 기간 중앙값은 4.2개월이었다(사분위간 범위 1.6~11.5). 투여량 증량 동안, 오드로넥스타맙을 320 mg의 최대 투여량으로 매주 투여하였는데, 투여량 제한 독 성은 관찰되지 않았다. R/R 여포성 림프종(FL) 1~3a등급 환자에서의 투여량 확장을 위해 권장 투여량으로 오드 로넥스타맙 80 mg을 선택하였고, R/R 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 환자에서의 확장을 위해 오드로넥스타 맙 160 mg을 선택하였다. 가장 흔한 이상사례는 발열, 사이토카인 방출 증후군(CRS), 오한, 빈혈, 및 피로였다. CRS 및 신경독성은 주로 낮은 등급이었고, 치료 중단을 초래하지 않았다.
- [0471] 모든 투여량에 걸쳐 오드로넥스타맙으로 치료한 모든 B-NHL 아형 환자에 대한 객관적 반응률(ORR)은 51%였고, 37%는 완전 반응을 나타냈다. ≥ 5 mg의 오드로넥스타맙 투여량으로 치료한 FL 1~3a 환자(n=32)에서, ORR은 91% 였고, 72%는 완전 반응을 나타냈다. 이전에 CAR T로 치료받은 적이 없고 ≥ 80 mg의 오드로넥스타맙 투여량으로 치료한 DLBCL 환자(n=15)에서, ORR은 53%였고, 이들 모두는 완전 반응을 나타냈다. 이전에 CAR T로 치료받은 적 이 있고 ≥ 80 mg의 오드로넥스타맙 투여량으로 치료한 DLBCL 환자(n=30)에서, ORR은 33%였고, 27%는 완전 반 응을 나타냈다. 반응은 지속적인 것으로 나타났으며, FL 1~3a 환자, CAR T로 치료받은 적이 없는 DLBCL 환자, 및 이전에 CAR T로 치료받은 후의 DLBCL 환자 중 60%, 88%, 및 100%가 각각 12개월차에 완전 반응이 진행 중이었다.
- [0472] 임상시험 설계 및 치료
- [0473] 문서화된 B-NHL을 가진 ≥ 18 세의 환자로서, 적어도 하나의 측정 가능한 병변이 있고, 이전에 항-CD20 항체로 치 료받은 적이 있고, 동부 종양학 협력 그룹 수행 상태(ECOG PS)가 0 또는 1이며, 혈액학적 기능 및 기관 기능이 적절한 환자는 등록에 적합하였다. 원발성 중추신경계(CNS) 림프종 환자 또는 이전에 동종이계 줄기 세포 이식 을 받은 환자는 제외시켰다.
- [0474] 투여량을 증량하는 동안 전통적인 3+3 투여량 증량 설계를 구현하였다. 환자들은 사이클 1에서 단계적 증량 투 여 일정에 따라 오드로넥스타맙을 정맥내 투여받았고, 이어서 사이클 2~4 동안 0.1~320 mg 범위의 목표 투여량 수준으로 매주 치료받았다(각 사이클은 21일이었음). 유지 치료가 질병진행까지 또는 허용할 수 없는 독성이 나 타날 때까지 2주마다 이루어졌다. 스테로이드 예방, 분할 투여, 및 단계적 증량 투여를 포함하여 사이토카인 방 출 증후군(CRS)의 위험을 완화하기 위한 예방적 조치를 투여량 증량 과정 동안 구현하였다.
- [0475] 단계적 증량 투여 전에 토실리주맙을 현장에서 이용할 수 있음을 확인하였다. 오드로넥스타맙을 사이클 1 동안 (1, 2, 8, 9, 15, 16일차) 4시간에 걸쳐 정맥내 투여하였고, 첫 번째 전체 투여량은 사이클 2의 1일차에 투여하 였다. 사이클 2~4 동안 및 유지 치료 동안 후속 투여에 대한 주입 시간을 60분으로 줄였다. 사이클 1 동안 각각 의 주입이 종료된 후 및 사이클 2의 1일차에 약 24시간 동안 입원 환경에서 환자를 모니터링하였다. 후속 투여 량은 외래 환경에서 투여하였다. 사이클 1 동안 CRS의 위험을 추가로 완화하기 위해 예비투약을 투여하였으며, 자세한 전체 내용은 실시예 3에 제공되어 있다. 간략하게, 주입 1일 전, 주입 당일, 및 주입 1일 후에 예방적 스테로이드를 투여하였다. 추가로, 주입 30~60분 전에 아세트아미노펜 및 디펜하이드라민을 투여하였다. 사이클 2의 8일차 투여량에 대해 스테로이드 예비투약을 테이퍼링하였고, 후속 투여를 위해 모든 예비투약을 중단하였 다. 목표 투여량 수준에서의 치료는 사이클 2~4의 1, 8, 및 15일차에 이루어졌고, 그 후 2주마다 유지 투여량을 투여하였다.
- [0476] 환자는, CRS의 관리를 위한 지지 요법 약물(해열제, 코르티코스테로이드, 정맥내 체액, 승압제, 토실리주맙, 산 소, 및 기계적 환기를 포함함); 종양 용해 증후군(TLS)의 관리를 위한 요산 저하제; 및 폐포자충 폐렴 예방제,

IVIG 보충제, 및 이전에 단순 포진 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 또는 B형 간염 바이러스 감염증에 걸린 환자를 위한 적절한 항바이러스 예방제를 포함하여, 현지 기관 지침에 따른 항감염 예방제를 필요에 따라 투여받을 수 있게 하였다. 혈액 제제의 수혈 및 과립구 콜로니 자극 인자 사용은 표준 치료에 따라 허용되었다.

[0477] 임상시험 평가변수 및 평가

[0478] 일차 목적은 안전성, 내약성, 및 투여량 제한 독성(DLT)을 평가하는 것이었다. 이차 목적은 항종양 활성, 약동학(PK), 및 면역원성을 평가하는 것이었다.

[0479] 일차 평가변수는 오드로넥스타맙의 최대 내약 투여량(MTD) 및/또는 제2상 투여량을 결정하기 위한 이상사례(AE) 및 DLT의 발생률로 평가한 안전성이었다. 주요 이차 평가변수는 객관적 반응률(ORR), 반응 지속기간(DoR), 및 무진행 생존 기간(PFS)에 의해 측정했을 때의 약동학, 면역원성, 및 항종양 활성을 포함하였다. 치료 유발 기간은 임상시험 약물의 첫 투여로부터 임상시험 약물의 마지막 투여 후 90일까지의 시간으로서 정의하였다. 상대 투여량 강도는 실제 투여량 강도(단위 시간당 투여된 투여량)를 계획된 투여량 강도로 나눈 것으로서 정의하였다. AE의 중증도는 미국 국립암연구소 이상사례 공통용어기준 버전 4.03을 사용하여 등급을 매기고, CRS는 환자 등록일에 따라 기준에 따라 등급을 매겼다. 시험자 평가에 따르면, AE는 임상시험 약물과 관련이 있는 것으로 간주되었다.

[0480] 오드로넥스타맙의 항종양 활성은 객관적 반응률(ORR)로서 측정하였으며, NCI-국제실무그룹의 악성 림프종에 대한 수정된 반응 기준에 따라 루가노(Lugano) 분류를 사용하여 12주마다 평가하였다.

[0481] 오드로넥스타맙 농도 측정을 위한 혈액 샘플은 1주차 내지 12주차 동안은 조밀한 PK 샘플링으로, 그 이후에는 덜 조밀한 샘플링으로 수집하였다. 혈청 중 오드로넥스타맙 농도는 0.003 mg/L를 정량화 하한으로 하여, 검증된 효소 결합 면역흡착 검정을 사용하여 측정하였다. 기술 통계를 사용하여, 시간 경과에 따른 혈청 내 오드로넥스타맙 농도를 요약하였다.

[0482] 이전에 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR T) 치료를 받지 않은 FL 또는 DLBCL 환자를 대상으로 투여량 증량 동안 2 내지 320 mg의 투여량 범위에 걸쳐 오드로넥스타맙 IV 요법으로 치료한 후 이들 환자의 최상의 전체 반응 데이터를 사용하여 로지스틱 회귀를 이용해 예비 노출-반응(E-R) 분석을 수행하였다. 이 분석은 12주의 치료 기간 동안 노출 척도(평균 농도[C_{avg}] 또는 시간 경과에 따른 곡선 아래 면적[AUC], 및 12주치의 투여 전 농도[C_{min}])과 ORR 및 완전 반응(CR) 비율 간의 관계를 평가하였다.

[0483] 통계 분석

[0484] 3+3 설계 및 투여량 수준의 수에 기초하여, 투여량 증량을 위한 102명의 B-NHL 환자의 샘플 크기를 결정하였다. 총 130명의 B-NHL 환자를 확장 코호트에 포함시켜 권장 투여량의 안전성과 효능을 추가로 평가하도록 계획하였다. 본 임상시험에서는 공식적인 통계 가설을 이행하지 않았다. 임상시험의 투여량 증량 및 투여량 확장 부분의 모든 B-NHL 환자를 분석을 위해 풀링하였다. 베이스라인 특성 및 안전성 분석을 위해, 치료된 모든 환자를 포함시켰고, 데이터도 투여량 군별로 평가하였다. 12주차에 반응 평가를 받을 기회가 있었던 환자를 대상으로 B-NHL 아형 및 투여량 군별로 유효성 평가변수를 분석하였다. 연속형 변수의 경우, 계산에 반영된 환자 수(n), 평균, 중앙값, 표준편차, 최소값, 최대값을 포함하는 기술 통계를 제시하였다. 범주형 또는 순서형 변수의 경우, 범주별로 빈도 및 백분율을 표시하였다. 이벤트까지 걸린 시간 변수의 경우, 해당하는 경우 카플란-마이어 방법에 의해 중앙값 및 95% 신뢰 구간(CI)을 제공하였다. 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법을 사용하여 양측 95% 정확 이항 CI로 ORR(루가노 분류에 따른 CR/PR의 최상의 전체 반응을 보인 환자 비율) 및 CR 비율(루가노 분류에 따른 CR의 최상의 전체 반응을 보인 환자 비율)을 요약하였다. 최상의 전체 반응을 평가할 수 없었던 환자는 비반응자로서 간주하였다. 반응 지속기간(최초 CR/PR에서부터 질병 진행 또는 사망까지 걸린 시간), CR 지속기간(최초 CR에서부터 질병 진행 또는 사망까지 걸린 시간), PFS(치료 시작에서부터 질병 진행 또는 사망까지 걸린 시간)를 카플란-마이어 추정에 의해 분석하였고; 질병 진행이 없거나 사망하지 않은 환자는 데이터 마감일 또는 그 이전에 마지막 적절한 종양 평가에서 중도 절단하였다.

[0485] 결과

[0486] 총 145명의 환자가 등록하였으며, 94명은 임상시험의 투여량 증량 부분에 등록하였고 51명은 투여 연장 부분에 등록하였다. 145명의 B-NHL 환자 중, 98명(68%)은 공격형 B-NHL(DLBCL, n=85; MCL, n=12; FL 3b등급, n=1) 환자였고, 47명(32%)은 무통성 B-NHL(FL 1~3a등급, n=40; MZL, n=6; 발덴스트롬 거대글로불린혈증, n=1) 환자였다. DLBCL 환자 중, 35명은 이전 CD19에 대한 CAR T 요법의 실패 후에 등록하였다.

- [0487] 환자 인구통계는 다음과 같이 요약된다: 연령 중앙값은 67세(사분위간 범위 57~73세)였고, 대부분의 환자(n=101; 70%)는 남성이었다. 임상시험 등록 시, 모든 환자의 ECOG PS는 0(n=58; 40%) 또는 1(n=87; 60%)이었고, 85%(n=123)는 앤 아버(Ann Arbor) III~IV기 질환을 가졌고, 34%(n=49)는 거대 종양(bulky disease)을 가졌다. 환자는 자가 줄기 세포 이식(ASCT; n=12; 8%) 및 CAR T 요법(n=42; 29%)을 포함하여, 이전 차수의 중앙값이 3인 전신 요법(사분위간 범위 2~5)으로 치료를 받은 집중적으로 전치료된 불응성 모집단을 포함하였다. 전반적으로, 119명(82%)의 환자는 마지막 차수의 요법에 대해 불응성이었고; 123명(85%)은 임의의 차수의 요법에서 항-CD20 항체에 대해 불응성이었고, 100명(69%)은 임의의 차수의 요법에서 알킬화제 및 항-CD20 항체에 대해 이중 불응성이었다.
- [0488] 데이터 마감일에, 7명(5%)의 환자가 계속 치료를 받고 있었고(모두 투여량 확장 코호트에 포함됨), 33명(23%)이 치료를 완료했으며, 105명(72%)은 주로 질병진행(n=63, 43%)으로 인해 치료를 중단했다. 추적관찰 기간 중앙값은 4.2개월이었다(사분위간 범위 1.6~11.5). 투여량 증량 동안, 오드로넥스타맵을 최대 투여량인 320 mg까지 매주 투여하였고; DLT는 관찰되지 않았고, MTD에 도달하지 않았으며, 독성의 투여량 의존적 증가는 없었다. 7명의 환자(5%)가 오드로넥스타맵으로 재치료를 받았고, 이 중 3명은 FL, 3명은 DLBCL, 1명은 MCL 환자였다. 재치료 받은 환자 중 6명은 <5 mg의 투여량을 투여받았고, 1명은 160 mg의 투여량을 투여받았으며; 재치료의 모든 사례는 임상시험의 투여량 증가 단계에 등록된 환자에서 발생하였다.
- [0489] 환자들은 중앙값 10회의 투여량(사분위간 범위 4~20)으로 오드로넥스타맵을 투여받았고, 노출 중앙값은 13.1주(사분위간 범위 5.0~32.9주)였다. 상대 투여량 강도 중앙값은 1.0이었다. 임상 활성은 모든 투여량 군에서 관찰되었으며, 오드로넥스타맵 ≥5 mg을 투여받은 FL 환자(n=32), 및 오드로넥스타맵 ≥80 mg을 투여받은 DLBCL 환자(n=45)에서 실질적으로 증가하였다.
- [0490] IV 주입 후, 주입 종료 동안 또는, 투여량을 분할한 경우, 1주차의 2일차 및 2주차의 2일차에 주입 후 4시간 동안 피크 오드로넥스타맵 혈청 농도가 관찰되었다. 오드로넥스타맵의 혈청 농도 중앙값은 일반적으로 투여량 의존적 방식으로 증가하였다. 오드로넥스타맵은 표적 매개 약물 배치와 함께 비선형 PK 특성을 나타냈다. 3주차와 12주차 사이에 12 mg 내지 320 mg 범위의 전체 투여량에서, 매주 투여 시의 약물 축적 비율은 피크 농도 중앙값의 경우 최대 3배였고 저점 농도 중앙값의 경우 약 2배 내지 6배였다.
- [0491] 예비 노출-반응(E-R) 분석은, 투여량 증량 동안 등록한 이전에 CAR T 요법으로 치료받지 않은 40명의 FL 환자 및 38명의 DLBCL 환자의 데이터를 사용하여 12주 치료 기간 동안 노출 척도와 ORR 및 CR 비율 간의 관계를 평가하였다. C_{avg} 및 AUC와 비교하여, 12주차에 C_{min} 은 이전에 CAR T로 치료받지 않은 FL 또는 DLBCL 환자에서의 임상 반응과 최상의 상관관계를 제공하였다. 양의 관계는 FL 및 DLBCL 환자에서 12주차에 ORR 또는 CR의 확률과 C_{min} 사이에서 관찰되었으며, 최고 CR 비율은 ≥80 mg의 투여량에서 관찰되었다.
- [0492] 오드로넥스타맵에 대한 면역원성은 낮았다. 이용 가능한 항약물 항체(ADA) 데이터가 있는 137명의 B-NHL 환자 중, 오드로넥스타맵 2 mg을 투여받은 1명의 환자에서 매우 낮은 역가의 치료 유발성 ADA가 나타났는데, 이는 안전성 추적관찰의 최종 방문(마지막 투여 후 30일차)에서만 나타났다.
- [0493] 145명의 환자 모두는 임의의 등급의 치료 유발성 이상사례(TEAE)를 적어도 1회 경험하였고, 환자의 93%(n=135)는 치료와 관련된 TEAE를 적어도 1회 경험하였다. 모든 등급의 가장 빈번한 TEAE는 발열(n=107; 74%), CRS(n=89; 61%), 오한(n=68; 47%), 빈혈(n=55; 38%), 및 피로(n=47; 32%)였다. ≥3등급 TEAE는 119명의 환자(82%)에서 발생하였는데; 환자의 >10%에서 발생한 것은 빈혈(n=36; 25%; 치료 관련: n=22; 15%), 림프구감소증(n=28; 19%; 치료 관련: n=24; 17%), 저인산혈증(n=27; 19%; 치료 관련: n=18; 12%), 호중구 감소증(n=27; 19%; 치료 관련: n=21; 14%), 및 혈소판 감소증(n=20; 14%; 치료 관련: n=11; 8%)을 포함하였다. 열성 호중구 감소증은 4명의 환자(3%; 치료 관련: n=3; 2%)에서 발생했다. 전체적으로, 71명(49%)의 환자가 감염증을 경험하였고, 33명(23%)의 환자가 ≥3등급 감염증을 경험하였으며(3등급, n=28; 19%; 4등급, n=1; 1%; 5등급, n=4; 3%), 이 중 가장 빈번한 것은 폐렴(n=12; 8%)이었다.
- [0494] 주입 관련 반응(IRR), CRS, CNS/ICANS 유사 사례, 종양 용해 증후군(TLS), 및 감염증을 포함하여 특별 관심 TEAE가 발생했다. 대부분의 CRS 사례는 1등급(n=52; 36%) 또는 2등급(n=27; 19%)이었다. 3등급 CRS 사례는 9명(6%)의 환자에서 발생하였고, 투여량 확장 동안 1명의 MCL 환자(1%)가 5등급 TLS의 맥락에서 4등급 CRS 사례를 경험했다. CRS는 주로 사이클 1(단계적 증량 투여)에 국한되었고, 보조 조치로 중앙값 2일 이내에 해결되었다. 모든 ≥3등급 CRS 사례는 사이클 1 동안 CRS 위험 완화 조치의 최적화 전에 발생했다. 토실리주맵을 사용하여 7명(5%)의 환자에서 ≥3등급 CRS를 관리하였으며, CRS로 인해 치료를 중단해야 하는 환자는 없었다. ICANS-유사

사례는 18명(12%)의 환자에서 관찰되었으며, 4명(2.8%)의 환자에서 3등급 사례(혼돈 상태, 졸음, 뇌병증, 실어증, 및 인지 장애, 각각 n=1)가 있었다. 대부분의 신경학적 TEAE는 일시적이었고 중양값 3일 이내에 해결되었으며; 치료 중단으로 이어진 사례는 없었으며, 4등급 또는 5등급 사례는 없었다.

[0495] 중대한 TEAE는 145명의 환자 중 89명(61%)에서 발생했으며, 가장 빈번한 것은 CRS(n=41, 28%), 발열(n=11, 8%), 폐렴(n=9, 6%), 및 IRR(n=6, 4%)이었다. 68명(47%)의 환자가 치료의 첫 4주 내에 중대한 TEAE를 경험하였고, 88명(61%)의 환자에서는 중대한 TEAE가 연장되거나 이로 인해 환자가 새로 입원해야 하였다.

[0496] 145명의 환자 중, 70명(48%)의 환자가 치료 일시 중단/지연을 초래하는 TEAE를 경험하였고, 14명(10%)의 환자가 투여량 감량을 초래하는 TEAE를 경험하였다. 12명(8%)의 환자가 TEAE로 인해 오드로넥스타맵을 중단하였고; 10건의 TEAE는 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었고(1등급 사이토메갈로바이러스 감염증, n=1; 1등급 보행 장애, n=1; 3등급 폐렴, n=2; 3등급 용혈, n=1; 3등급 특소플라스마증, n=1; 3등급 피로, n=2; 4등급 AST 상승, n=1; 5등급 TLS, n=1), 3건은 치료와 관련이 없었다(이전에 척추 수술을 받은 환자에서 3등급 목 농양, n=1; 3등급 장치 관련 감염증, n=1; 백혈병, n=1). 17명의 환자가 치료 중 또는 마지막 투여 후 30일 이내에 사망했는데, 이들 사망자 중 12명은 질병진행으로 인해 사망했고, 4명은 AE로 인해 사망했는데 이 중 3명은 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었다(림프종이 위를 침범한 환자에서의 위 천공[n=1; 임상시험약 마지막 투여와 사례 발생 사이의 시간 = 6일], 폐 감염증[n=1; 22일], 및 TLS[n=1, 3일]). 1건의 치명적인 심정지 사례는 조사원에 의해 임상시험 약물과 관련이 없는 것으로 간주되었다(임상시험 약물의 마지막 투여 후 22일차에 발생함). 1명의 환자에서, 사망의 주요 원인은 식도위암의 재발/진행이었다.

[0497] 오드로넥스타맵으로 재치료를 받은 환자(n=7)에서 추가적인 안전성 신호는 없었다. 이들 환자 가운데 가장 빈번한 TEAE는 오심(n=4), 빈혈(n=3), 및 요통(n=3)이었다. 1명의 환자에게서 1등급 CRS가 나타났고 4건의 ≥3등급 TEAE가 보고되었다: 저나트륨혈증, 저인산혈증, 림프구감소증, 및 추간관 돌출증(모두 n=1). 재치료를 받는 환자에서는 치료 중단을 유발하는 중대한 TEAE 또는 TEAE가 보고되지 않았다.

[0498] 전반적으로, 투여를 받은 모든 환자를 대상으로, 모든 투여량 수준에서 투여량-안전성 관계는 관찰되지 않았다.

[0499] 항종양 활성은 모든 투여량 군(0.03~320 mg)에 걸쳐 및 모든 림프종 아형에서 관찰되었다. 투여를 받은 145명의 환자 중, 142명을 대상으로 12주차에 반응 평가를 통해 유효성에 대한 평가를 할 수 있었다. ORR은 모든 환자에 대해 51%(n=72; 95% CI: 42~59)였고, CR 비율은 37%(n=52; 95% CI: 29~45)였다. FL 1~3a등급 환자(n=40)에서, ORR 및 CR 비율은 각각 78%(n=31; 95% CI: 62~89%) 및 63%(n=25; 95% CI: 46~77)였다. 반응은 초기에 발생했으며, CR까지 걸린 시간 중양값은 2.6개월이었다(사분위간 범위 2.5~2.9). 반응 지속기간(DoR)의 중양값은 12.7개월이었고(95% CI: 6.1, 추정 불가[NE]; 관찰된 범위: 1.2~53.0+; 사분위간 범위 4.4~19.9), CR 지속기간(DoC R)의 중양값은 14.5개월이었다(95% CI: 8.8, NE; 관찰된 범위: 0.0+~53.0+; 사분위간 범위 3.9~19.9). 오드로넥스타맵 ≥5 mg으로 치료한 R/R FL 환자(n=32)에서, ORR 및 CR 비율은 각각 91%(n=29; 95% CI: 75~98) 및 72%(n=23; 95% CI: 53~86)였고, 반응 지속기간(DoR) 중양값은 15.8개월(95% CI: 6.4, NE; 사분위간 범위 5.2~19.9)이었으며, 가장 긴 CR은 53.0+개월 현재 여전히 진행 중이었다. CR이 유지될 추정 확률은 12개월차에 60%(95% CI: 34~79)였고, 48개월차에 54%(95% CI: 28~74)였다. 무진행 생존 기간(PFS) 중양값은 17.1개월이었다(95% CI: 7.5, NE).

[0500] 오드로넥스타맵(0.03~320 mg)으로 치료받은 이전에 CAR T 치료를 받지 않은 모든 DLBCL 환자(n=49)에서, ORR 및 CR 비율은 각각 39%(n=19; 95% CI: 25~54) 및 24%(n=12; 95% CI 13~39)였다. CR까지 걸린 시간 중양값은 2.3개월이었고(사분위간 범위 1.0~2.8), DoR 중양값은 4.4개월이었고(95% CI: 2.9, NE; 관찰된 범위: 1.5~41.4+; 사분위간 범위 2.8~21.0), DoCR 중양값은 도달하지 않았다(95% CI: 4.0, NE; 관찰된 범위: 2.9~34.9+; 사분위간 범위 4.2~21.4). 공격형 림프종에 대한 활성 투여량 범위인 것으로 결정된 환자로서, 오드로넥스타맵 ≥80 mg으로 치료한 환자에서(n=15), ORR은 53%(n=8; 95% CI: 27~79)였고, 모든 반응은 완전반응이었으며, DoR 중양값은 도달하지 않았고(95% CI: 2.9, NE; 사분위간 범위 4.4~21.2), 가장 긴 CR은 32.4+개월차에 진행 중이었다. 12개월 및 24개월차에 CR이 유지될 추정 확률은 각각 88%(95% CI: 39~98) 및 66%(95% CI: 16~91)였다. PFS 중양값은 11.5개월이었다(95% CI: 0.5, NE).

[0501] 오드로넥스타맵(0.03~320 mg)으로 치료받은 이전에 CAR T 치료를 받은 모든 DLBCL 환자(n=33)에 걸쳐, ORR 및 CR 비율은 각각 33%(n=11; 95% CI: 18~52) 및 24%(n=8; 95% CI 11~42)였다. CR까지 걸린 시간 중양값은 1.5개월이었고(사분위간 범위 0.8~2.6), DoR 중양값은 도달하지 않았고(95% CI: 1.6, NE; 관찰된 범위: 0.0+~20.5+; 사분위간 범위 1.6~12.8), DoCR 중양값도 도달하지 않았다(95% CI: NE, NE; 관찰된 범위: 0.0+~20.5+; 사분위간 범위 2.6~15.8). 오드로넥스타맵 ≥80 mg으로 치료한 환자(n=30)에서, ORR 및 CR 비율은 각각 33%(n=10;

95% CI: 17~53) 및 27%(n=8; 95% CI: 12~46)였고, DoR 중앙값은 도달하지 않았으며(95% CI: 1.6, NE; 사분위간 범위 1.6~12.8), 가장 긴 CR은 20.5+개월 현재 진행 중이었다. 오프로넥스타맙 ≥ 80 mg으로 치료한 DLBCL 환자의 이 특정 군에서 중요한 것은, 12개월차에 CR을 유지할 추정 확률이 100%(95% CI: NE, NE)였다는 것이다. PFS 중앙값은 2.0개월이었다(95% CI: 0.9, 2.8).

[0502] 오프로넥스타맙으로 재치료를 받은 환자 중 추가 반응을 달성한 환자는 없었다.

[0503] 논의

[0504] 본 최초 인체 적용 임상시험에서, 오프로넥스타맙 단일요법은 집중적으로 전치료한, 매우 불응성인, 난치성 B-NHL 환자의 환경에서 고무적인 항종양 활성, 강력한 반응 지속성, 및 전반적으로 관리 가능한 안전성 프로파일을 나타냈다. 단계적 증량 투여는, 주로 1차 주기 동안 발생하고 지지 요법 조치로 중앙값 2일 이내에 해결된 CRS의 위험을 완화하는 데 효과적이었다. 대부분의 환자는 치료 지연을 최소화하면서 완전한 목표 투여량 노출을 달성하였으며; DLT를 경험한 환자는 없었고 MTD에는 도달하지 않았다. R/R FL 1~3a등급 환자에서, 80 mg을 추가 확장을 위한 권장 투여량으로서 선택하고, 160 mg을 R/R DLBCL 환자에 대한 권장 투여량으로서 선택하였다. 본 임상시험은, 임상시험의 투여량 증량 및 투여량 확장 부분 동안 치료된 환자를 포함하는 CD20xCD3 이중특이적 항체에 대한 장기 치료 결과를 보고하는 첫 번째 임상시험이다.

[0505] 초기 단계 임상시험은 종종 다양하고 이종인 환자 풀을 등록시킨다. 전반적으로, 본 임상시험에 등록된 환자의 베이스라인 특성은 같은 시기의 CD20xCD3 이중특이적 항체의 임상시험에서 나타난 것과 일치하였다. 환자 모집단은 이전에 집중적으로 치료받은 더 나이가 많은 환자를 포함하였으며, 이들 중 대부분은 이전 알킬화제 및 항-CD20 요법 모두에 대해 이중 불응성이었다. 그러나, 주목할 만한 한 가지 차이는, 본 임상시험에 등록된 환자의 29%가 임상시험 등록 시점에 이전 CAR T 요법에 실패했다는 것인데, 이는 글로피타맙 및 에폭시타맙 각각에 대한 최근 임상시험에서 보고된 2% 및 9% 비율보다 상당히 더 높다. 이와 같이, 본 임상시험에 포함된 모집단은 특히 불량한 예후를 구현할 수 있는데, 이는 이들 환자가 CAR T 요법 및 이들의 관련 사전 컨디셔닝 요법에 고유의 잠재적 장기 독성에 노출되었을 것이기 때문이다. 이전 ASCT를 받은 환자의 비율은 8%였는데, 이는 CD20xCD3 이중특이적 항체를 조사한 일부 최근 임상시험보다 수치적으로 더 낮지만, 이는 노인이라는 속성 및 이 환자 모집단에서 관찰된 화학요법에 대한 불응성 비율이 더 높다는 것에 의해 부분적으로 설명될 수 있다.

[0506] 일시적인 사이토카인 방출을 초래하는 급성 면역 반응은 T 세포 관여 요법의 빈번한 부작용이다. 스테로이드의 예비투약 및 단계적 증량 투여는, 투여 경로가 정맥내 또는 피하인지에 관계없이, CD20xCD3 이중특이적 항체로 치료한 후 CRS의 발생을 완화시키는 데 사용되어 왔다. 본 임상시험에서, 단계적 증량 투여 및 추가의 예방적 조치를 임상시험 과정에 걸쳐 체계적으로 도입하였고, CRS의 위험을 효과적으로 완화시켰다. 대부분의 경우, CRS는 사이클 1에 국한되었고, 등급이 낮았으며(1 또는 2), 지지 요법을 통해 후유증 없이 해결되었다. CRS로 인해 치료를 중단하거나 유의한 치료 지연을 경험한 환자는 없었다. 오프로넥스타맙을 정맥내 투여하여 치료한 후 ≥ 3 등급 CRS의 빈도는 7%였다. 모든 ≥ 3 등급 CRS 사례는 사이클 1 동안 3가지 단계를 포함하도록 단계적 증량 투여 일정을 최적화하기 전에 발생했다. ≥ 3 등급 CRS의 보고된 비율은 정맥내 투여된 다른 CD20xCD3 이중특이적 항체에서 보고된 발생률과 유사하다. R/R B-NHL 환자를 대상으로 글루피타맙을 정맥내 투여하는 제1상 임상시험에서, ≥ 3 등급 CRS는 RP2D로 치료한 환자의 6%에서 관찰되었다.² 정맥내 모수네투주맙(mosunetuzumab), 플라모타맙(plamotamab), 및 IGM-2323의 경우, ≥ 3 등급 CRS에 대해 보고된 비율은 1% 내지 6% 범위였다. R/R B-NHL 환자를 대상으로 엡코리타맙(epcoritamab)도 조사하였는데, 피하 투여 경로를 사용하는 제1/2상 임상시험에서 현재까지 보고된 ≥ 3 등급 CRS 사례는 없었다.

[0507] CAR T 요법은 R/R B-NHL을 관리함에 있어서 기본 치료이며, 새로운 데이터는 CAR T 요법이 일부 DLBCL 환자에게서 최초 재발이 나타났을 때의 새로운 접근법이 될 수 있음을 시사한다. 그러나, 많은 환자가 재발 후에는 CAR T 요법에 적합하지 않은 후보로 남게 되는데, 이는 이들 환자가 긴급 진행성 표현형을 갖게 되고, 성분채집술, 생체의 유전자 조작, 및 T 세포 증식이 필요하고, 혈구감소증의 연장을 초래할 수 있는 집중적 사전 컨디셔닝이 투여 전에 필요하기 때문이다. CD20xCD3 이중특이적 항체 요법과 CAR T 요법 둘 다는 T 세포가 악성 B 세포 살해를 유발하도록 이를 재유도하기 때문에, CRS와 같은 초기 독성은 두 부류의 요법 모두에서 관찰된다. 본 임상시험에서, 오프로넥스타맙을 투여받은 환자들은 CRS 사례가 가장 흔히 발생하는 사이클 1 단계적 증량 투여 동안 관찰을 위해 입원하였다. (실시에 1 및 2에 상세히 기술된 바와 같이) 변형된 단계적 증량 요법을 구현하는 진행 중인 임상시험에서 데이터가 축적되면, 입원에 대한 요건을 재평가할 수 있고, 전적으로 외래 환경 내에서 오프로넥스타맙을 투여하는 것이 가능할 수 있다.

[0508] B-NHL 환자에서, T 세포 관여 요법에서 신경독성이 관찰되었다. 글로피타맙(glofitamab)의 제1상 임상시험은 12

개의 조건으로 이루어진 의뢰자 유래 목록을 사용하여 환자의 5%에서 ICANS 유사 사례를 보고했으며, 앵코리타맵의 제1/2상 임상시험에서 보고된 신경학적 증상의 발생률은 6%였다. 오드로넥스타맵 치료한 후, CNS/ICANS 유사 사례는 주로 1등급 또는 2등급이었고, 3등급 사례를 경험한 환자는 단 4명(3%)이었다. 4등급 또는 5등급 신경학적 TEAE를 경험하거나, 신경학적 TEAE로 인해 오드로넥스타맵 치료를 중단한 환자는 없었다. ICANS 유사 사례를 보고하기 위한 표준화된 기준이 없기 때문에, 교차 연구 비교의 유용성은 다소 제한적이다.

[0509] R/R B-NHL 환자를 위한 안전하고 효과적이며 접근 가능한 치료 옵션에 대한 충족되지 않은 요구가 매우 높다. 이러한 충족되지 않은 요구는 CAR T 요법 후 진행된 환자의 환경에서 증폭되며, 이 경우 구제 요법의 예후는 여전히 나쁘다. 본 임상시험은, CAR T 요법 후 진행된 환자를 포함하여, 집중적으로 전 치료를 받은 R/R B-NHL 환자에게 오드로넥스타맵이 지속적이고 임상적으로 관련된 이익을 제공할 수 있다는 증거를 제공한다.

[0510] 본 임상시험에서, ≥ 80 mg의 치료적으로 관련된 투여량의 오드로넥스타맵으로 치료하는 것은 이전에 CAR T 요법을 투여받지 않은 R/R DLBCL 환자에서 ORR이 53%(모든 CR)인 것과 관련이 있었으며, CR의 88%는 12개월차에 진행 중일 것으로 추정하였다. 중요하게는, ORR 및 CR 비율(각각 33% 및 27%)은 이전 CAR T 요법 후 진행된 DLBCL 환자에서 더 낮았지만, 100%의 완전 관해가 12개월차에 진행 중일 것으로 추정되었다. 이러한 결과는 구제 화학요법을 넘어서는 옵션이 거의 존재하지 않는 CAR T 후 환경에서 임상적으로 중요한 진전을 나타내는 것일 수 있다.

[0511] CD20xCD3 이중특이적 항체의 투여량 증량 임상시험의 초기 관찰이 R/R DLBCL 환자에서 보고되었다. 최근에, IV 글로피타맵은 권장 투여량으로 치료받은 14명의 환자에서 각각 79% 및 71%의 ORR 및 CR 비율을 나타냈다. 피하 앵코리타맵의 경우의 결과도 보고되었는데, 결과는 48 mg 이상의 투여량으로 치료한 11명의 환자에서 각각 91% 및 55%의 ORR 및 CR 비율이 나타났다. 플라모타맵(plamotamab)의 최초 인체 적용 임상시험에서, 모든 비호지킨 림프종 환자의 ORR은 43%인 반면, DLBCL 환자의 하위군의 경우 38%였다. IGM-2323에 대한 예비 데이터는 DLBCL 환자에서 31%의 ORR을 나타낸다. 이들 제제에 대한 반응 및 CR의 지속성을 평가하기 위해 장기 추적관찰이 필요하다.

[0512] CAR T 요법은 적어도 2차의 이전 요법 후에 진행된 FL 환자를 위한 옵션으로서 최근에 이용할 수 있게 되었다. 이러한 환자 모집단을 대상으로한 액시캅타진 실로류셀(aticabtagene ciloleucel)의 최근 승인은 단일 아암 ZUMA-5 임상시험의 결과에 의해 뒷받침되었다. 본 임상시험에서, 액시캅타진 실로류셀 요법은 91%의 ORR을 나타냈고, 60%는 완전반응이었다. 12개월 및 18개월차에 관해가 진행 중인 비율은 각각 76% 및 74%였다. CAR T 요법이 B-NHL을 관리함에 있어서 중요한 진전을 나타내지만, 중증 독성의 가능성, 제조의 복잡성, 및 지역사회에서 접근하기 위한 잠재적 장벽으로 인해 모든 FL 환자에게 이 치료를 받을 자격이 주어지지 않을 수 있다. 본 임상시험에서, 오드로넥스타맵은 R/R FL 환자에서 ≥ 5 mg의 투여량으로 91%의 ORR 및 72%의 CR 비율을 나타냈는데, 이들 중 대부분은 집중적으로 사전 치료를 받은 환자들이다. 중요하게는, 48개월차에 완전 관해가 진행 중일 비율은 54%로 추정되었다. 본 임상시험은 4년차에 완전 반응자의 절반을 초과하는 환자에서 관해의 지속성을 입증하는 CD20xCD3 이중특이적 항체의 첫 번째 임상시험이다. 오드로넥스타맵 투여는 2차 이상의 요법을 진행한 후 CAR T 요법의 후보로 간주될 수 있는 R/R FL 환자에게 중요한 기성품(off-the-shelf) 및 편리한 옵션을 제공할 수 있다. 다른 임상시험은 R/R FL 환자에서 CD20xCD3 이중특이적 항체에 의한 초기 경험을 보고하였다. 정맥내 모수테두주맵은 최근에 각각 79% 및 58%의 ORR 및 CR 비율을 보고하였고, 피하 앵코리타맵에 대한 최초 인체 적용 임상시험에서 얻은 초기 데이터는 평가가 가능한 10명의 R/R FL 환자에서 각각 90% 및 50%의 ORR 및 CR 비율을 보고하였다. 이들 임상시험의 보다 장기적인 추적 관찰이 대기 중이다.

[0513] 본 임상시험에서 치료한 환자들은 단계적 증량 투여량을 포함하여 오드로넥스타맵 요법을 중앙값 10회의 투여량으로 투여받았다. 비록 치료 요법이 진행 시까지 치료를 허용하도록 투여량 확장 동안 개정되었지만, 일부 환자는 더 짧은 치료 기간으로 지속적인 반응을 달성할 수 있었다. 이러한 부류의 제제에 대한 최적의 치료 기간은 아직 결정되지 않았다. 제한된 사이클의 요법에 이어서 재치료를 위한 옵션을 투여받은 환자 또는 진행 시까지 요법을 계속 투여받는 환자 간에 임상 결과에 있어서 차이가 있는지 여부는 알려져 있지 않다. 본 임상시험에서, 환자의 하위 집합은 제한된 사이클의 치료를 받았고, 7명은 진행 후에 재치료를 받았으며, 이 경우는 대부분 더 낮은 투여량으로 치료를 받았다. 재치료 시 반응을 경험한 환자는 없었다. 최근의 임상시험은 CD20의 소실이 오드로넥타맵에 대해 획득된 내성과 연관될 수 있음을 시사한다. 대부분의 환자가 저투여량으로 재치료를 받았지만, 일부 경우에 CD20의 소실을 포함하는 획득된 내성은 재치료에서 관찰된 효능 부족을 설명할 수 있으므로, 이는 지속적인 투여라는 권장 치료 패러다임을 뒷받침한다. 향후 임상 연구에 정보를 제공할 수 있는 CD20xCD3 이중특이적 항체 부류에 대한 내성 메커니즘을 기술하기 위한 추가 연구가 필요하다.

- [0514] CD20xCD3 이중특이적 항체 약물 부류의 개발은 B-NHL 환자의 삶을 개선할 수 있는 엄청난 가능성을 예고하며, 진행 중인 임상시험에서 집중적인 초점 영역이다. 실시예 1 및 2에 상세히 기술된 바와 같이, 오프로넥스타맙 단일요법이 계속 조사된다. 비록 현재까지 보고된 결과는 관리 가능한 내약성 프로파일을 갖는 매우 고무적인 단일요법 활성을 나타내지만, 오프로넥스타맙을 관문 억제제 또는 공자극 항체와 같은 다른 면역 조절제와 병용하는 무화학 요법은 치료가 가장 어려운 B-NHL 환자에 대한 결과를 개선할 중요한 기회를 제공할 수 있다. 요약하면, 오프로넥스타맙은 집중적으로 전 치료를 받은 고도로 불응성 B-NHL 환자에서 유망한 임상 활성, 관리 가능한 안전성, 및 지속적인 반응을 입증하였다. 오프로넥스타맙은, 급속 진행성 질환을 가진 환자를 포함하여 B-NHL 환자를 위한 기성품의 편의성을 제공할 가능성이 있으며, 단일요법으로서 및 다른 요법과의 병용요법으로서의 오프로넥스타맙에 대한 추가 조사가 뒷받침된다.
- [0515] **실시예 5: 이전에 CD20에 대한 항체 요법으로 치료받은 CD20+ B 세포 악성 종양 환자에서 항-CD3 x 항-CD20 이 중특이적 항체의 임상 평가**
- [0516] 본 임상시험은 재발성/불응성 B 세포 악성종양 환자를 대상으로 SC 주사로 투여되는 오프로넥스타맙을 평가하는 공개 표지, 다기관 임상시험이다. B-NHL에 대한 오프로넥스타맙 SC 임상시험에는 다음이 포함된다.
- [0517] • 소포 림프종(FL) 1~3a등급 및 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL) 환자의 투여량 확인 코호트
- [0518] • FL 1~3a등급 및 DLBCL에 대한 투여 빈도를 탐색하기 위한 확장 코호트
- [0519] 각 환자의 총 시험 참여 기간은 질병 진행, 동의 철회, 그 밖의 시험 참여 중단 기준 부합, 또는 사망 중 하나 이상의 발생에 따라 달라진다.
- [0520] 본 시험은 다음을 포함하는 3개의 기간으로 구성된다:
- [0521] **스크리닝 기간(최대 28일):** 스크리닝 기간은 시험대상자 동의서(ICF) 서명 시 시작되며 환자가 임상시험 참여에 적합한 것으로 확인되어 투여를 개시하거나, 환자가 참여에 적합하지 않은 것으로 확인되어 스크리닝 탈락으로 지정될 때 종료된다.
- [0522] **투여 기간:** 투여 기간은 투여를 개시하는 것으로 시작되며 질병 진행 또는 임상시험 계획서에 정의된 그 밖의 투여 중단 사유가 발생하는 시점까지 지속된다. 투여 빈도는 코호트에 따라 다르다.
- [0523] **추적관찰 기간:** 투여 중단 후, 환자는 마지막 투여 후 첫 90일(안전성 추적관찰 기간) 또는 다른 항림프종 요법을 시작할 때 중 먼저 발생하는 시점까지 안전성 및 유효성에 대한 추적관찰을 받는다. 질병 진행 이외의 사유로 투여를 중단하는 환자는 안전성 추적관찰 후 연장 추적관찰을 지속한다(1년차 종료 시까지 Q12W로 질병 반응 평가를 실시하고 이후 6개월마다 평가 실시). 연장 추적관찰 후, 모든 시험 환자는 사망, 추적관찰 실패, 환자의 추적관찰 동의 철회, 또는 의뢰자의 시험 종료 중 먼저 발생하는 시점까지 생존 상태에 대해 Q12W 간격으로 추적관찰을 받는다.
- [0524] 최대 102명의 환자가 예정되어 있다. 실제 표본 크기는 DLT가 관찰된 환자 수와 추가적인 단계적 증량 투여 용법의 시행 여부에 따라 달라진다. 권장 제2상 투여량(RP2D) 시점에 투여량 확인 부분에 등록되어 있는 동일한 질병 아형/용법의 환자는 분석을 위해 상응하는 확장 코호트에 포함된 것으로 계수할 것이다.
- [0525] • 투여량 확인 부분의 경우, FL 및 DLBCL 각각에 대해 최대 2가지 투여량 확인 요법을 평가할 것으로 가정하고 약 24명의 환자를 등록시킬 것이다. 각 투여량 확인 요법 질환 코호트에 최대 6명의 환자를 등록시킬 것이다.
- [0526] • 확장 부분의 경우, 각 코호트에 총 15명의 환자를 등록시킬 것이다(투여량 확인 코호트에서 추가된 환자 포함).
- [0527] o FL 확장에서는 2개 코호트에 최대 24명의 FL 1~3a등급 환자를 등록시킬 것이다(분석을 위해, FL 투여량 확인 코호트의 환자 6명을 FL 코호트 1에서 계수할 것이다).
- [0528] o DLBCL 확장에서는 4개 코호트에 최대 54명의 DLBCL 환자를 등록시킬 것이다(분석을 위해, DLBCL 투여량 확인 코호트의 환자 6명을 DLBCL 코호트 1에서 계수할 것이다).
- [0529] 환자는 CD20+ B세포 악성종양이 문서화되어 있으며, 이전 요법 후 재발했거나 이전 요법에 반응을 보이지 않는 활동성 질병이 있고, 선택할 수 있는 표준치료가 없으며, 항-CD20 항체를 이용한 치료가 적절할 수 있어야

한다.

- [0530] 환자들은 배정된 투여량의 오드로넥스타map을 21일 사이클에서 투여받는다. 사이클 1에는 단계적 증량 용법이 완료될 때까지 매주 실시되는 단계적 증량 투여량 투여가 포함된다. 단계적 증량 용법은 초기 투여량, 중간 투여량 1 및 2를 포함한다. 사이클 1의 단계적 증량 투여 후, 질병 진행 또는 임상시험 계획서에 정의된 그 밖의 투여 중단 사유가 발생하는 시점까지 전체 투여량으로 21일마다 투여 사이클을 실시한다. 투여 기간 동안 투여 요법(투여 빈도)은 코호트에 따라 달라질 수 있다. 한 사이클의 기간은 달리 명시되지 않는 한 3주(21일)로서 정의된다. 사이클 1의 사이클 기간은 단계적 증량 용법이 완료될 때까지 연장될 수 있다. 단계적 증량 용법은 초기 투여량, 중간 투여량 1 및 2로 이루어진다.
- [0531] FL의 경우: 치료 기간은 사이클 1의 1일차, 8일차, 15일차 투여가 이루어지거나 단계적 증량 용법이 완료될 때까지 투여가 이루어지는 3주 단계적 증량 요법; 이어서 사이클 2~사이클 8의 Q3W 투여(각 사이클의 1일차에 투여가 이루어지는 21일 사이클); 이어서 사이클 9에서부터 시작하는 연장 치료로 이루어진다. 연장 치료 사이클은 질병 진행 또는 임상시험 계획서에 정의된 그 밖의 투여 중단 사유가 발생하는 시점까지 지속되며, FL 투여량 확인 및 확장 코호트(FL 코호트 1 및 FL 코호트 2)에서 사이클 9에서부터의 투여 빈도는 다음과 같다:
- [0532] • FL 투여량 확인 코호트 및 FL 코호트 1: 각 사이클의 1일차에 400 mg SC 투여되는 21일 사이클.
- [0533] • FL 코호트 2: 각 사이클의 1일차에 400 mg SC 투여되는 8주 사이클.
- [0534] DLBCL(이전에 CAR-T 치료를 받거나 받지 않은 환자)의 경우: 투여 기간은 사이클 1의 1일차, 8일차, 및 15일차에 투여가 이루어지거나 단계적 증량 용법이 완료될 때까지 투여가 이루어지는 3주 단계적 증량 요법; 이어서 사이클 2의 1일차, 8일차, 및 15일차에 전체 투여량이 투여되는 기간; 이어서 사이클 3에서부터 질병 진행 또는 임상시험 계획서에 정의된 그 밖의 투여 중단 사유가 발생하는 시점까지, 다음 코호트별 연장 치료 사이클(DLBCL 투여량 확인 코호트 및 확장 코호트[DLBCL 코호트 1~4])로 구성된다:
- [0535] • DLBCL 투여량 확인 코호트 및 DLBCL 코호트 1: 각 사이클의 1일차에 400 mg SC 투여되는 21일 사이클
- [0536] • DLBCL 코호트 2: 사이클의 1일차에 600 mg SC 투여되는 21일 사이클.
- [0537] • DLBCL 코호트 3: 사이클 3의 1일차, 8일차, 및 15일차 400 mg SC 투여되는 21일 사이클, 이어서 사이클 4 및 그 이후의 각 사이클의 1일차에는 400 mg SC 투여됨
- [0538] • DLBCL 코호트 4(CAR-T 요법에 실패한 DLBCL): RP2D가 투여되는 21일 사이클(코호트 1~3에서 선택됨). 이 코호트는 확장 코호트 1~3을 통합하여 CAR-T 요법 이력이 있는 DLBCL 환자가 15명 미만일 경우 개방된다.
- [0539] 선정 기준
- [0540] 본 임상시험 선정에 적합하려면 환자는 다음 기준에 부합해야 한다:
- [0541] 1. CD20+ B세포 악성종양에 대한 문서화된 기록이 있으며, 이전 요법에 반응을 보이지 않는 활성 질환이 있고, 표준치료 옵션이 존재하지 않으며, 항-CD20 항체를 이용한 치료가 적절할 수 있는 자: WHO 분류 2017에 정의된 바와 같은 요법을 필요로 하는 B-NHL이 확진된 자
- [0542] **참고:** 등록 직전 표준치료로 CD20 음성 림프절(NHL) 생검을 실시한 환자는 이전에 문서화된 CD20+ 질병이 있고 약 6개월 이내에 리툽시맵이나 다른 CD20 표적 항체 요법을 이용한 이전 치료 경험이 있다면 시험에 참여할 자격이 유지된다.
- [0543] 2. B-NHL 환자는 이전에 항-CD20 항체 요법으로 치료받은 경험이 있어야 한다. 불응성은 마지막 치료 후 ≤6개월 내에 반응(SD/PD)을 보이지 않거나 재발하는 것으로 정의된다.
- [0544] • FL 1~3a등급 확장 코호트에 선정되기 위해서는 환자가 이전에 항-CD20 항체와 알킬화제를 포함한 전신 요법을 최소 2차수 이상 받았어야 한다. 환자는 레날리도마이드 + 리툽시맵 병용요법에 실패한 이력이 있거나(승인된 경우) 시험자의 판단상 이 치료를 받기에 적절하지 않아야 한다.
- [0545] • CAR-T 요법에 실패한 DLBCL 환자를 등록하는 질병 특이적 확장 코호트에 선정되기 위해서는 환자가 림프구 고갈 요법 및 CAR-T 주입의 독성으로부터 회복되었어야 한다. 이전 CAR-T 요법이 시험 등록 전 가장 최근 차수

의 요법이어야 할 필요는 없다. 등록 전, CAR-T 요법과 관련된 이전 독성과 그 해소에 관해 시험자와 의학 모니터링 간에 구두로 의사소통하고 문서화해야 한다.

• 공격성 림프종 확장 코호트에 배정되는 공격성 림프종 환자는 이전에 항-CD20 항체로 구성된 요법을 최소 1차수 이상 받았어야 한다. 이전에 CAR-T 요법을 투여받은 환자는 이 코호트에 포함되지 않는다.

• FL 1~3a등급 및 DLBCL 환자는 이전에 항-CD20 항체와 알킬화제를 포함한 전신 요법을 최소 2차수 이상 받았어야 한다.

3. 모든 환자는 CT 또는 MRI 스캔(CT 스캔이 실행 불가능한 경우)상 2차원적으로 측정 가능한 병변(최장 직경 ≥ 1.5 cm)이 최소 1개 이상 문서화되어 있어야 한다.

4. ≥ 18 세일 것

5. 동부종양학협력그룹(ECOG) 전신수행상태 ≤ 1

6. 최소 6개월의 기대 여명

7. 다음으로 문서화된 적절한 골수 기능이 있는 자:

a. 혈소판 수 $\geq 75 \times 10^9/L$

b. Hb 수치 ≥ 9 g/dL

c. ANC $\geq 1 \times 10^9/L$

참고: 세포 수가 위에 열거된 임계값 미만인 환자는 등록을 고려할 수 있다.

• 골수 침범 또는 비장 격리가 있는 환자는 다음 혈액학적 매개변수를 충족해야 한다.

- 혈소판 수 $\geq 25 \times 10^9/L$. 환자는 혈소판 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맙 첫 투여 전 3일 이내에 혈소판 수혈 요법을 받지 않았어야 한다.

- 헤모글로빈 ≥ 7.0 g/dL

- 절대 호중구 수(ANC, Absolute neutrophil count) $\geq 0.5 \times 10^9/L$. 환자는 ANC 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맙 첫 투여 전 2일 이내에 과립구 집락자극인자를 투여받지 않았어야 한다.

8. 다음으로 문서화된 적절한 장기 기능이 있는 자:

• 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 및 알라닌 아미노전이효소(ALT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$

• 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$

참고: 길버트 증후군이 있는 환자는 베이스라인 대비 총 빌리루빈의 변화가 없는 경우 이 요건을 충족하지 않아도 된다.

• Cockcroft-Gault 공식으로 계산한 크레아티닌 청소율 ≥ 50 mL/분

참고: 시험자의 판단상 실험실 결과 이상이 기저 질환에 기인한 경우, 환자를 등록 대상으로 고려할 수 있다.

참고: Cockcroft-Gault 공식으로 계산한 크레아티닌 청소율이 경계선에 있는 환자는 크레아티닌 청소율 측정치(24시간 소변 또는 기타 신뢰할 수 있는 방법에 기반)가 ≥ 50 mL/분인 경우 등록 대상으로 고려할 수 있다.

9. 시험자의 판단상 환자에게 유의한 위험 없이 생검을 실시할 수 있는 접근 가능 병변이 있는 경우, 투여 전 필수 종양 생검을 받을 의향이 있는 자.

제외 기준

다음 기준 중 어느 하나를 충족시키는 환자는 임상시험에서 제외된다:

1. 원발성 중추신경계(CNS) 림프종이 있거나 비원발성 CNS NHL이 CNS에 침범한 것으로 알려져 있거나 의심

되는 자

2. 다음과 같은 관련 CNS 병리 병력이 있거나 현재 존재하는 자:

- 간질, 발작, 불완전마비, 실어증, 졸중, 중증 뇌 손상, 소뇌 질환, 기질성뇌증후군, 정신병, 또는
- 뇌 MRI상 염증성 병변 및/또는 혈관염의 존재에 대한 증거

3. 시험약 첫 투여 전 반감기의 5배 또는 28일 중 더 짧은 기간 이내에 표준 항종양 화학요법(비생물학적)을 받은 자.

4. 시험약 첫 투여 전 14일 이내에 표준 방사선요법을 받은 자.

참고: 증상성 림프절/병변에 대한 고식적 방사선요법은 방사선조사된 병변 또는 림프절이 종양 평가의 표적 병변에 포함되지 않는 경우 허용된다.

5. 동종 조혈모세포 이식을 받은 자

6. 시험약 첫 투여 전 12주 이내에 리툭시맙, 알렘투주맙이나 다른 임상시험용 또는 상용 생물학적 제제를 사용한 치료를 받은 자.

7. 시험약 첫 투여 전 28일 이내에 면역억제 요법(생물학적 제제 제외)을 받은 자.

8. 시험약 첫 투여 전 28일 이내에 임상시험용 비생물학적 제제를 사용한 치료를 받은 자.

9. 시험약과 유사한 화학적 또는 생물학적 조성의 화합물에 기인한 알레르기 반응 병력이 있는 자.

10. 테트라사이클린 항생제군의 화합물에 대한 과민증 병력이 있는 자.

11. 치료를 받고 있는 동시 활동성 악성종양이 있는 자.

12. 알려진 활동성 세균, 바이러스, 진균, 미코박테리아 또는 기타 감염이 있거나 첫 투여 전 4주 이내에 입원 또는 IV 항감염제를 사용한 치료를 요하는 중대한 감염 에피소드가 있는 자.

13. 유의한 심혈관 질환(예: 뉴욕심장학회 Class III 또는 IV 심장 질환, 이전 6개월 이내의 심근경색, 불안정 부정맥 또는 불안정 협심증) 및/또는 유의한 폐질환(예: 폐쇄성 폐질환 및 증상성 기관지연축 병력)을 포함하나 이에 국한되지 않는, 임상시험 수행을 방해하거나 환자를 유의한 위험에 처하게 할 수 있는 유의한 동반 질환 또는 의학적 상태의 증거.

참고: 심장 질환 병력이 있는 환자는 적절한 심장 예비력 및 기능을 보장하기 위해 오드로넥스타맙 첫 투여 전에 ECHO 또는 다중게이트 획득 스캔(multi-gated acquisition scan, MUGA)으로 평가해야 한다.

14. 최대 10 mg/일까지의 프레드니손 또는 이와 동등한 약물을 이용한 다른(비종양 및 비면역억제) 적응증에 대한 코르티코스테로이드 사용을 제외하고, 전신 코르티코스테로이드 치료를 진행 중인 자.

15. 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염 또는 만성 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV), C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV) 감염 또는 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 감염(혈액 PCR 분석상 검출 가능한 수치로 관찰됨)이 있는 자.

a. 감염이 조절되는 B형 간염(HepBsAg+) 환자(혈청 B형 간염 바이러스 DNA가 검출 한계 미만이고 B형 간염에 대한 항바이러스 요법을 받고 있는 환자)는 감염을 관리하는 의사와 협의 하에 허용된다.

b. 스크리닝 시 검출 가능한 CMV 수치를 보이는 환자는 적절한 항바이러스 요법으로 치료를 받고 적합성 재고 전 PCR 분석(최소 7일 간격)을 통해 최소 2회 이상 검출 불가능한 CMV 수치를 보여야 한다.

16. 알로푸리놀 및 라스부리카제 모두에 대한 알려진 과민성.

17. 임신 중이거나 모유수유 중인 여성.

18. 최초 시험약 투여 전에, 시험 기간 동안, 시험약 마지막 투여 후 최소 6개월 동안 매우 효과적인 피임법을 실천할 의향이 없는 가임 여성* 또는 남성.

19. 임상시험약 첫 투여 전 28일 이내에 생백신을 투여한 자.

본 시험에서는 SC 투여 빈도를 평가하기 위해 FL에 대한 2가지 연장 투여 용법과 DLBCL에 대한 3가지 투여 용법

을 조사한다. 제안된 SC 투여 용법은 사이클 1에서의 단계적 증량(2 mg/26 mg/100 mg), 사이클 2에서의 400 mg (전체 투여량), 이후 사이클의 400 mg 또는 600 mg을 포함한다(표 7 및 표 8).

표 7

[0597]

FL 등급 1~3a 확장 코호트에서 오드로넥스타맙 SC 요법

FL 코호트	사이클* 1			사이클* 2			사이클* 3~8			사이클* 9 및 이후(W25+)
투여일	D1	D8	D15	D1	D8	D15	D1	D8	D15	D1
FL 코호트 1	2 mg	26 mg	100 mg	400 mg	-	-	400 mg	-	-	400 mg Q3W
FL 코호트 2	2 mg	26 mg	100 mg	400 mg	-	-	400 mg	-	-	400 mg Q8W

*1사이클 = 달리 명시되지 않는 한 21일

표 8

[0598]

DLBCL 확장 코호트에서 오드로넥스타맙 SC 요법

DLBCL 코호트	사이클* 1			사이클* 2			사이클* 3			사이클* 4 및 이후(W10+)		
투여일	D1	D8	D15	D1	D8	D15	D1	D8	D15	D1	D8	D15
DLBCL 코호트 1	2 mg	26 mg	100 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	-	-	400 mg	-	-
DLBCL 코호트 2	2 mg	26 mg	100 mg	400 mg	400 mg	400 mg	600 mg	-	-	600 mg	-	-
DLBCL 코호트 3	2 mg	26 mg	100 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	-	-
DLBCL 코호트 4(CAR-T 요법 실패 후)	2 mg	26 mg	100 mg	400 mg	400 mg	400 mg	RP2D					

*1사이클 = 21일

[0599]

SC-1N 또는 SC-2N 코호트(통합)에서, 2명 이상의 환자가 ≥ 3 등급 CRS를 경험하는 경우, CRS 사례가 발생한 후의 투여량에 따라 단계적 증량 용법을 다음과 같이 변경한다(표 9 및 표 10).

표 9

[0600]

FL 1~3a등급 파트 B의 투여량 확인(SC 투여)

치료 기간						
코호트	사이클 1			사이클 2		사이클 3~8
	단계적 증량 용법*					Q3W
	D1	D8	D15	D1	D8	D1
SC-1N	2 mg	26 mg	100 mg	400 mg	n/a	400 mg
2명 이상의 환자가 ≥ 3등급 CRS†를 경험하는 경우 대체 (아래의) 단계적 증량 용법을 선택한다						
SC-1Na	2 mg	26 mg	50 mg	(400 mg)	n/a	(400 mg)
SC-1Nb	2 mg	26 mg	50 mg	200 mg	(400 mg)	(400 mg)
SC-1Nc	2 mg	10 mg	50 mg	200 mg	(400 mg)	(400 mg)
SC-1Nd	1 mg	10 mg	50 mg	200 mg	(400 mg)	(400 mg)

*초기(사이클 1) 단계적 증량 용법은 해당 단계적 증량 용법이 완료될 때까지 주 1회 단계적 증량 투여량으로 연장될 수 있다.

† SC-1N 또는 SC-2N(통합)으로 인해 CRS가 ≥ 3 등급인 환자가 2명 이상인 경우, 두 아형 모두의 투여량 확인 코호트에 대한 단계적 증량 용법이 조절될 것이다.

표 10

[0601]

DLBCL의 투여량 확인 (SC 투여)

치료 기간							
코호트	사이클 1			사이클 2			사이클 3
	단계적 증량 용법*						Q3W
	D1	D8	D15	D1	D8	D15	D1
SC-2N	2 mg	26 mg	100 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
2명 이상의 환자가 ≥3등급 CRS†를 경험하는 경우 대체 (아래의) 단계적 증량 용법을 선택한다							
SC-2Na	2 mg	26 mg	50 mg	(400 mg)	(400 mg)	(400 mg)	(400 mg)
SC-2Nb	2 mg	26 mg	50 mg	200 mg	(400 mg)	(400 mg)	(400 mg)
SC-2Nc	2 mg	10 mg	50 mg	200 mg	(400 mg)	(400 mg)	(400 mg)
SC-2Nd	1 mg	10 mg	50 mg	200 mg	(400 mg)	(400 mg)	(400 mg)
*초기(사이클 1) 단계적 증량 용법은 해당 단계적 증량 용법이 완료될 때까지 주 1회 단계적 증량 투여량으로 연장될 수 있다.							
† 1SC-2N 또는 SC-2N(통합)으로 인해 CRS가 ≥3등급인 환자가 2명 이상인 경우, 두 아형 모두의 투여량 확인 코호트에 대한 단계적 증량 용법이 조절될 것이다.							

[0602]

시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 전임상 연구에서, 오드로넥스타맙의 SC 투여는 낮은 혈청 사이토카인 수준과 연관이 있었고, IV 투여와 유사한 수준으로 지속적인 B 세포 고갈을 유도하였다. 따라서, 환자에게 오드로넥스타맙을 SC 투여하면 약물 투여 프로세스를 단순화할 수 있고, 전반적인 환자 편의성을 개선할 수 있고, 사이토카인 방출을 추가로 약화시킴으로써 내약성을 향상시킬 수 있을 것으로 예상된다.

표 11

[0603]

CRS 독성 등급 평가

CRS 파라미터	등급 1	등급 2	등급 3	등급 4
발열 ¹	체온 ≥38℃	체온 ≥38℃	체온 ≥38℃	체온 ≥38℃
동반 질환				
저혈압	없음	승압제 불필요	바소프레신의 포함 여부와 관계없이 승압제 필요	다수의 승압제 필요(바소프레신 제외)
밋/또는 ²				
저산소증	없음	저유량 비강 캐놀라 ³ 또는 블로바이(blow-by) 필요	고유량 비강 캐놀라 ³ , 안면 마스크, 재호흡 방지 마스크, 또는 벤투리 마스크 필요	양압 필요(예: CPAP, BiPAP, 삽관, 및 기계식 환기)
CPAP= 지속 기도 양압; BiPAP= 이중 기도 양압. CRS와 관련된 장기 독성은 CTCAE v4.03에 따라 등급을 분류할 수 있으나, CRS 등급 분류에는 영향을 미치지 않음. ¹ 발열은 일체의 다른 원인에 기인하지 않은 ≥38℃의 체온으로 정의됨. CRS가 발생한 환자가 해열제 또는 항사이토카인 요법(예: 토실리주맙 또는 스테로이드)을 받는 경우, 후속 CRS 중증도 등급을 분류하는 데 발열이 더 이상 필요하지 않음. 이 경우, CRS 등급은 저혈압 및/또는 저산소증에 의해 결정됨. ² CRS 등급은 더 중증인 사례(기타 모든 원인에서 비롯되지 않는 저혈압 또는 저산소증)로 결정됨. 예를 들어 체온이 39.5℃이고, 승압제 한 가지가 필요한 저혈압과 저유량 비강 캐놀라가 필요한 저산소증이 있는 환자는 3등급 CRS로 분류됨. ³ 저유량 비강 캐놀라는 산소가 ≤6 L/분으로 전달되는 것으로서 정의됨. 저유량은 또한 때때로 소아에서 사용되는 블로바이 산소 전달을 포함함. 고유량 비강 캐놀라는 산소가 >6 L/분으로 전달되는 것으로서 정의됨.				

[0604]

실시예 6: 오드로넥스타맙 SC 투여에 적용되는 예비투약

[0605]

다음 예비투약은 오드로넥스타맙 초기 투여량부터 첫 전체 투여량까지 적용된다. 환자가 첫 전체 투여량 투여 시 임의 등급의 CRS를 경험하는 경우, CRS를 경험하지 않고도 전체 투여량에 대한 내약성이 나타날 때까지 예비투약을 계속한다:

[0606]

1. 단계적 증량 투여 동안 오드로넥스타맙의 SC 주사를 시작하기로 계획한 시간의 12 내지 24시간 전 및

오드로넥스타맙의 첫 번째 전체 투여량을 투여하기 12 내지 24시간 전:

- [0607] a. 텍사메타손 10 mg 경구(PO) 또는 이와 동등한 투여량의 스테로이드
- [0608] 2. 단계적 증량 투여 동안 오드로넥스타맙의 SC 주사 당일 및 오드로넥스타맙의 첫 번째 전체 투여량의 투여 당일:
- [0609] a. 치료 당일에 SC 주사 1~3시간 전에 텍사메타손 20 mg IV 또는 PO
- [0610] b. 30~60분 전에 디펜하이드라민 25 mg IV 또는 PO(이와 동등한 또 다른 항히스타민제로 대체 가능)
- [0611] c. 30~60분 전에 아세트아미노펜 650 mg PO(환자가 오드로넥스타맙 주사 전 지난 4시간 이내에 이를 투여받았거나 아세트아미노펜에 알레르기가 있는 경우 제외)
- [0612] 3. 단계적 증량 투여 동안 오드로넥스타맙을 주사하고 24($\pm$ 4)시간 후 및 오드로넥스타맙의 첫 번째 전체 투여량을 투입하고 24($\pm$ 4)시간 후:
- [0613] a. 텍사메타손 10 mg PO 또는 동등한 투여량의 스테로이드
- [0614] 텍사메타손 20 mg을 전체 투여량으로 IV 또는 PO 투여한 후, 이에 대해 임의의 등급의 CRS를 경험하지 않은 경우의 첫 번째 투여량 투여
- [0615] 4. 첫 전체 투여량 투여 후 오드로넥스타맙 SC 주사 당일의 예비투약:
- [0616] a. 치료 당일에 SC 주사 1~3시간 전에 텍사메타손 10 mg IV 또는 PO
- [0617] b. 30~60분 전에 디펜하이드라민 25 mg IV 또는 PO(이와 동등한 또 다른 항히스타민제로 대체 가능)
- [0618] c. 30~60분 전에 아세트아미노펜 650 mg PO(환자가 오드로넥스타맙 SC 주사 전 지난 4시간 이내에 이를 투여받았거나 아세트아미노펜에 알레르기가 있는 경우 제외)
- [0619] 텍사메타손 10 mg IV 또는 PO로 감량했을 때 임의의 등급의 CRS를 경험하지 않고 SC 주사에 내약성이 나타난 경우, 후속 투여량에 대한 예비투약이 필요하지 않다.

[0620] **실시예 7: 무통성 또는 공격형 비호지킨 림프종이 있는 성인 환자를 위한 오드로넥스타맙 피하 투여량 선택을 뒷받침하는 모델링 및 시뮬레이션**

[0621] 오드로넥스타맙은 CD20 발현 세포 및 T 세포 상의 CD3에 결합하는 힌지 안정화된 인간 CD20 XCD3 IgG4-계열 이중특이적 항체로서, T 세포 수용체 인식과 무관하게 T 세포 매개 세포독성을 유발한다. 이전에 치료받은 CD20-양성 B 세포 악성 종양 환자를 대상으로 한 정맥내(IV) 오드로넥스타맙에 대한 연구가 진행 중이며 유망한 효능을 나타냈다. IV 요법은 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험을 완화하기 위해 3주에 걸쳐 0.7/4/20 mg의 투여량이 (2일에 걸쳐 분할된 각 투여량으로) 투여되는 사이클 1에서의 단계적 증량 투여를 포함한다. 이어서, 오드로넥스타맙은 사이클 2~4 동안 무통성 비호지킨 림프종(NHL)의 경우 80 mg 주 1회(QW)로 투여되고, 공격형 NHL의 경우 160 mg QW로 투여된다. 전반적인 내약성, 환자 편의성, 및 병원 자원 이용 감소의 추가 개선을 위해, 오드로넥스타맙의 피하(SC) 투여를 탐색하고 있다. 모델링 및 시뮬레이션에 기초하여 이 분석을 수행하여 임상 시험을 위한 SC 요법을 결정하였다.

[0622] 분석에는 6단계가 포함되었다: 1) 실시예 1 및 2에 기술된 임상시험에 참여한 B 세포 NHL 환자로부터 관찰된 농도 데이터로 IV 오드로넥스타맙 PK 파라미터를 추정하기 위해 모집단 약동학(PK) 모델을 개발하는 단계; 2) SC PK 프로파일 시뮬레이션에 사용될 모델에 대해 (Regeneron IgG4-계열 항체의 데이터에 기초한) 예상 흡수율 상수 및 (시노물구스 원숭이를 대상으로 한 SC 오드로넥스타맙의 임상시험에 기초한) 예상 SC 생체이용률 파라미터를 추가하는 단계; 3) 무통성 및 공격형 NHL 환자에서 IV 요법의 임상적 효능에 대한 목표 노출 파라미터를 식별하기 위해 노출-반응 분석을 수행하는 단계; 4) SC PK 프로파일을 시뮬레이션하여 평가된 최고 IV 투여량의 최대 농도(C_{max})를 초과하지 않으면서 효능에 대한 목표 노출을 달성하는 요법을 식별하는 단계; 5) SC 단계적 증량 투여 후 인터류킨(IL)-6 프로파일을 예측하기 위한 정량적 시스템 약리학(QSP) 모델을 개발하는 단계; 및 6) IL-6 수준이 IV 요법의 IL-6 수준을 초과할 것으로 예상되지 않는 요법을 선택하기 위해 오드로넥스타맙 SC 요법을 시뮬레이션하는 단계.

- [0623] 모델링 및 시뮬레이션 결과에 기초하여, 단계적 증량 투여를 위해 선택된 제안된 SC 요법은 무통성 및 공격성 NHL 모두에 대해 사이클 1에서 2/26/100 mg(분할 투여 없음)이었다. 첫 주 동안의 시뮬레이션된 C_{max} 중앙값은 0.7 mg IV를 분할 투여(0.2/0.5 mg)한 것보다 2 mg SC에서 더 낮았다. C_{max} 까지 걸릴 것으로 예측된 시간은 SC 투여 시 약 4일이었고, 이는 IV 투여 시보다 훨씬 더 늦었다(C_{max} 는 주입 종료 근처에서 발생함). C_{max} 까지의 걸리는 시간이 길수록 CRS의 위험이 감소될 수 있으며, 이는 대부분 분할 투여량으로 IV 투여한 후 1~2일 이내에 발생한다. 제안된 SC 투여량은 무통성 NHL의 경우 사이클 1 후 3주마다(Q3W) 400 mg이고, 공격형 NHL의 경우 사이클 2에서 400 mg QW 및 사이클 2 후 400 mg Q3W이다. 임상 관찰에 기초하여 시험하기 위해, 무통성 및 공격형 NHL에 대한 추가 SC 요법을 제안하였다.
- [0624] 시뮬레이션 결과에 따르면, 제안된 SC 요법은 대부분의 증량 반응이 발생할 것으로 예상되는 시점은 초기 4 사이클에 치료에 걸쳐 필요한 유효 오드로넥스타맙 농도를 유지한다. SC QSP 모델을 사용하여 획득한 시뮬레이션된 IL-6 프로파일은 제안된 SC 단계적 증량 투여 요법(2/26/100 mg)의 사이클 1 동안 피크 IL-6 값이 0.7/4/20 mg IV의 피크 IL-6 값을 초과하지 않을 것임을 보여주었다.
- [0625] 오드로넥스타맙의 SC 투여는 IV 투여보다 더 간단하고 더 편리할 수 있다. PK 및 IL-6 모델링 및 시뮬레이션 분석은 B 세포 NHL 환자의 치료에 대한 효능을 유지하면서 전반적인 내약성을 개선할 수 있는 SC 요법을 식별하여 임상 평가할 수 있게 하였다.
- [0626] **실시예 8: 모델링 및 시뮬레이션 접근법을 통한, 공격형 비호지킨 림프종에 대한 오드로넥스타맙 소아 투여 요법의 선택**
- [0627] 오드로넥스타맙은 CD20 발현 세포 및 T 세포 상의 CD3에 결합하는 힌지안정화된 인간 CD20 XCD3 IgG4-계열 이중특이적 항체로서, T 세포 수용체 인식과 무관하게 T 세포 매개 세포독성을 통해 CD20+ 세포를 표적화한다. 재발성/불응성 CD20+ B 세포 악성 종양을 앓고 있는 성인 환자를 대상으로 한 오드로넥스타맙의 임상 연구가 진행 중이다. 환자에서 고무적인 효능이 보고되었다. 미국에서는 매년 약 800건의 소아 비호지킨 림프종(NHL)의 새로운 사례가 진단된다. 소아 환자, 특히 화학면역요법 후 재발성/불응성 질환이 있고 결과가 좋지 않은 환자를 위한 개선된 치료 방법이 필요하다. 재발성/불응성 B 세포 NHL(B-NHL) 소아 환자를 대상으로 한 오드로넥스타맙의 임상시험을 계획 중이다. 이 분석의 목적은 성인에서 달성된 것과 유사한 노출을 달성할 수 있는 정맥내(IV) 요법을 결정하여 소아 환자를 대상으로 시험하기 위한 것이었다.
- [0628] 분석은 6단계로 수행하였다: 1) IV 오드로넥스타맙을 투여받은 성인의 데이터를 이용해 모집단 약동학(PK) 모델을 개발하고 체중(WT)이 약물 제거(CL) 및 분포 용적(V)에 미치는 영향을 평가하는 단계; 2) 2017~2018년 국립 보건 및 영양 검사 설문조사 데이터베이스로부터 유래된 인구통계학으로 가상 소아 모집단을 생성하는 단계; 3) WT 및 연령이 CL 및 V에 미치는 효과를 적절하게 적용하여 성인의 파라미터로부터 소아 모델 파라미터를 외삽하고, 1세 미만의 영아에 대한 체중 효과에 더하여 비특이적 제거에 대한 성숙 효과를 감안하는 단계; 4) 외삽된 소아 모집단 모델 파라미터를 사용하여 6개월 내지 18세의 가상 소아 환자를 대상으로 4개의 체중 대역(≥ 40 kg, 20~39 kg, 10~19 kg, 6~9 kg)에서 오드로넥스타맙 PK 프로파일을 시뮬레이션하는 단계; 5) 성인 환자 노출과 일치시키는 것을 목적으로, 각 매주(QW) 투여 기간 및 2주마다(Q2W) 투여 기간 동안 각 체중 대역에서 오드로넥스타맙 약물 양을 조정하는 단계; 및 6) 2개의 기준에 기초하여 시험하기 위한 소아 요법을 선택하는 단계. 첫째, 안전성을 위해, 사이클 1 단계적 증량 투여 동안 최대 농도(C_{max}) 중앙값은 성인 값의 80~125% 이내일 것. 둘째, 효능을 위해, 사이클 2 이후 정태 최소 농도(C_{min}) 중앙값은 성인 값 미만일 것.
- [0629] 재발성/불응성 B-NHL 환자에서 0.03~320 mg 범위의 IV 투여 후 혈청 중 오드로넥스타맙 농도는 이중지수적 감쇠를 나타냈는데, 이는 평행한 1차 제거 및 Michaelis-Menten의 변형된 제거 조건을 이용한 2구획 모델에 의해 적절히 기술되었다. 후자는 농도 의존적일 뿐만 아니라 시간 의존적이다. 체중은 선형 CL 및 V에 대한 유의한 공변량인 것으로 밝혀졌다. PK 파라미터 추정치를 사용하여, 표 12에 나타난 바와 같이 소아 환자를 위한 체중 대역별 오드로넥스타맙 IV 투여 요법에 대한 시뮬레이션을 수행하였다. 성인 요법과 마찬가지로, C_{max} 값을 제한하고 CRS의 위험을 완화하기 위해 사이클 1 동안 분할된 투여량의 단계적 증량 투여를 수행하였다. 체중이 ≥ 40 kg인 소아는 성인 요법을 투여받게 되고, 체중이 <40 kg인 소아는 감량된 투여량을 투여받게 된다.
- [0630] 제안된 요법은 단계적 증량 투여(1~3주차) 동안 및 매주 및 격주 치료 기간 동안 성인 요법과 유사한 오드로넥스타맙 노출을 달성할 것으로 예측되었다. 단계적 증량 투여량에서 C_{max} 의 유의한 차이는 예측되지 않았으며; 성인 대비 소아 WT군에 대한 C_{max} 중앙값의 비율은 0.831~1.24 이내였다. 정태에서의 C_{min} 값 중앙값은 성인에서 관

찰된 값보다 낮지 않았으며, 체중군 전반에 걸쳐 C_{min} 의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

[0631] 전체 소아 모집단에 대한 균일한 체중 기반 투여량(mg/kg)을 평가하기 위해 추가적인 탐색적 시뮬레이션을 수행하였다. 이러한 접근법은 체중이 ≥ 20 kg인 개체에서의 목표 초과 농도 및 체중이 6-9 kg인 개체에서의 목표 미만 농도로 인해 WT 대역별로 계층화된 요법보다 열등하였다.

[0632] 모델링 및 시뮬레이션 접근법은 소아 B-NHL 환자에게 사용하기에 적합할 수 있는 투여 요법의 식별을 가능하게 하였다. 예측된 PK 프로파일에 기초하면, WT 대역별로 계층화된 소아 투여 요법은 급성 독성의 위험을 증가시키지 않고도 성인에서 관찰된 오드로넥스타맙의 효능을 보존해야 한다.

표 12

가상 환자를 대상으로 한 시뮬레이션에 기초하여 제안된 체중 단계별 투여 요법

연령	체중 범위 (kg)	투여량(분할) (mg) 1 주차	투여량(분할) (mg) 2 주차	투여량(분할) (mg) 3 주차	QW 투여량 (mg) 4~12 주차	Q2W 투여량 (mg) >12 주차
≥ 18 세	40~164	0.7 (0.2/0.5)	4 (2/2)	20 (10/10)	160	320
< 18 세	40~164	0.7 (0.2/0.5)	4 (2/2)	20 (10/10)	160	320
< 18 세	20~39	0.4 (0.1/0.3)	2 (1/1)	12 (6/6)	90	150
< 18 세	10~19	0.3 (0.1/0.2)	1.6 (0.8/0.8)	8 (4/4)	60	100
< 18 세	6~9	0.24 (0.07/0.17)	1.2 (0.6/0.6)	6 (3/3)	45	75

1~3 주차에 투여된 투여량을 각 주의 1 일차와 2 일차로 분할하였다. 분할 투여량(mg)은 괄호 안에 표시되어 있다.

QW, 주 1 회; Q2W, 2 주마다 1 회; WT, 체중.

1~3 주차에 투여된 투여량을 각 주의 1 일차와 2 일차로 분할하였다. 분할 투여량(mg)은 괄호 안에 표시되어 있다.

QW, 주 1 회; Q2W, 2 주마다 1 회; WT, 체중.

[0633]

[0634] **실시예 9: 고등급 사이토카인 방출 증후군의 위험을 감소시키기 위한 정맥내 오드로넥스타맙의 단계적 증량 요법**

[0635] 오드로넥스타맙은 CD20 발현 세포 및 T 세포 상의 CD3에 결합하는 힌지 안정화된 인간 CD20 X CD3 IgG4-계열 이중특이적 항체로서, T 세포 수용체 인식과 무관하게 T 세포 매개 세포독성을 통해 CD20+ 세포를 표적화한다. 일시적 사이토카인 방출은 T 세포 관여 이중특이적 항체(T-cell engaging bispecific antibodies) 치료에서, 특히 초기 주차에 흔히 발생한다. 이는 심각하고 잠재적으로 생명을 위협하는 이상사례인 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험 증가와 연관이 있다. 사이토카인 방출의 강도는 특히 치료의 첫 3주 동안 약물 노출과 분명한 연관이 있으므로, 전체 치료 투여량에 앞서 더 낮은 투여량을 투여하는 것(즉, 단계적 증량 투여)이 CRS의 위험을 완화하기 위한 접근법이다.

[0636] 정맥내(IV) 오드로넥스타맙은 B 세포 비호지킨 림프종(B-NHL) 환자에서 고무적인 효능을 나타냈다. 일반적으로, CRS는 저등급(Gr)이었고, 단계적 증량 투여 요법(1~2주차에 1 mg/20 mg을 2일에 걸쳐 분할 투여) 및 스테로이드 예방을 사용했음에도 불구하고 B-NHL 조직학 전반에 걸쳐 환자의 7%에서 Gr ≥ 3 의 발생이 있었다. 본 실시예의 목적은 Gr $\geq$ CRS의 발생률을 감소시키는 단계적 증량 요법을 결정하는 것이었다.

[0637] 다음의 단계적 증량 투여 조건을 평가하였다: 1) 약동학 모델 기반 시뮬레이션을 통한 분할 투여 및 더 많은 중간 투여량의 추가를 포함하여, 투여량이 1~3주차의 피크 오드로넥스타맙 농도에 미치는 효과; 2) 다양한 투여 시나리오 하에서 정량적 시스템 약리학(QSP) 모델을 이용한 인터류킨(IL)-6(CRS와 연관된 대리 사이토카인)의 예상 시간 프로파일; 3) 예비투약의 유형 및 시기가 CRS의 발생에 미치는 영향; 및 4) ≥ 3 등급 CRS에 대한 위험 인자로서의 베이스라인 사이토카인 수준.

[0638] 전술한 바와 같은 다수의 인자의 평가에 기초하여, 단계적 증량 투여 요법은 1주차에 0.7 mg(2일에 걸쳐 0.2/0.5 mg 분할); 2주차에 4 mg(2/2 분할); 및 3주차에 20 mg(10/10 분할)으로 구성된다. 예비투약의 초기 투여(대 각 분할 투여량의 투여 당일에만 투여하는 것 대비 첫 번째 분할 투여의 12~24시간 전 및 각 분할 투여량의 투여 당일에 투여하는 것)는 베이스라인(치료 전) 사이토카인 수준을 유의하게 감소시켰다.

[0639] 이전에 시험된 요법과 비교하여, 새로운 요법은 총 초기 투여량(1주차)을 30%만큼 (1 mg에서 0.7 mg으로) 감소시켰고, 1일차에는 60%만큼 (0.5 mg에서 0.2 mg으로) 더 현저하게 감소시켰다. 그 결과, 1일차에 평균 관찰된

피크 약물 농도를 약 50% 감소하였고 21.1 pg/mL의 치료 후 중앙값 피크 IL-6 농도(범위 0.6~1163)를 얻었는데, 이는 1일차에 0.5 mg의 농도와 비교하여 17% 감소에 상응한다(중앙값 25.5 pg/mL[범위 0.8~3560]).

[0640] QSP 시뮬레이션에 따르면, 1주차 1일차의 투여량 감소 및 2주차의 4 mg 중간 투여량의 추가는 이전에 시험된 1 mg(0.5/0.5)/20 mg(10/10) 투여량과 비교하여 사이토카인 방출의 강도를 감소시켰다. 이러한 새로운 요법을 여포성 림프종 및 미만성 거대 B 세포 림프종 환자를 대상으로 한 임상시험에서 시험하였다. 2022년 4월 기준으로, 이 요법으로 치료한 첫 100명의 환자에서 Gr $\geq$ 3 CRS는 없었다.

[0641] 중요하게는, 오프로넥스타맙 IV 단계적 증량 투여 요법이 1~3주차 동안 원래 요법과 비교하여 더 낮은 오프로넥스타맙 농도를 나타내긴 했지만, 농도는 첫 전체 투여량이 투여된 후 유사하였고, 4주차 후에는 저점 농도가 유사하였다. 이는, 두 요법 모두에서 질환의 치료에 유익한 동일한 치료 수준이 달성됨을 나타낸다.

[0642] 이러한 오프로넥스타맙 투여 요법은 원래 요법과 비교하여 CRS 위험이 더 낮고 베이스라인 사이토카인 수준이 더 낮은 것과 연관이 있었다. 약물 노출은 CRS의 위험이 더 큰 첫 3주 동안 더 낮았지만, 전체 투여량을 투여한 후에는 원래 요법의 약물 노출과 비슷하였는데, 이는 효능에 필요한 오프로넥스타맙 투여량 수준이 유지된다는 것을 보장한다.

[0643] **실시예 10: B 세포 비호지킨 림프종 환자에서 정맥내 오프로넥스타맙 단일요법에 의해 매개되는 사이토카인 방출을 평가하기 위한 정량적 시스템 약리학 모델링 프레임워크**

[0644] 오프로넥스타맙은 CD20 발현 세포 및 T 세포 상의 CD3에 결합하는 인지 안정화된 인간 CD20 XCD3 IgG4-계열 이중특이적 항체로서, T 세포 수용체 인식과 무관하게 T 세포 매개 세포독성을 통해 CD20+ 세포를 표적화한다. 오프로넥스타맙 투여 후 T 세포 활성화는 순환 사이토카인의 수준을 일시적으로 증가시킬 수 있으며, 이는 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험과 연관되어 왔다. CRS는 모든 T 세포 관여 이중특이적 항체에 대해 인식된 안전성 검토항목이며, 이는 주로 첫 치료 사이클 동안 발생한다.

[0645] 본 임상시험은 정맥내(IV) 오프로넥스타맙 단일요법을 투여받는 B 세포 비호지킨 림프종(B-NHL) 환자에서 사이토카인 프로파일, 특히 인터류킨(IL)-6(CRS와 연관된 대리 사이토카인)을 평가하기 위해 수행하였다. 정량적 시스템 약리학(QSP) 모델링은 질병 생물학에 대한 이해와 관심 약물의 작용 메커니즘에 기초하여 이를 통합하는 새로운 수학적 모델링 접근법이다. 약물 연구 및 임상 개발에 기인하는 다양한 질문은 QSP 접근법을 사용하여 평가하고 해결할 수 있다. 본 실시예의 목적은 개선된 안전성 프로파일을 달성하기 위한 단계적 증량 투여 요법을 QSP 모델을 사용하여 결정하는 것이었다.

[0646] 오프로넥스타맙 약동학(PK) 데이터, T 세포 및 B 세포의 세포 동역학, 및 B-NHL 환자의 질환 특성을 사용하여 QSP 모델을 개발하였다. IL-6 프로파일을 기술하기 위해, 반기체적 모델을 채택하고 수정하였다. 반복 투여 후 IL-6 방출의 관찰된 약독화를 설명하기 위해 시변 음성 피드백 루프(time-variant negative feedback loop)를 통합하였다. 생체 내 및 시험관 내 전임상 데이터 및 관련 문헌 정보를 이용해 모델 파라미터를 생성하고, 오프로넥스타맙 단일요법으로 치료한 환자로부터 임상적으로 관찰된 IL-6 데이터, 관찰된 혈청 중 오프로넥스타맙 농도, B 세포 계수, CD8+ T 세포 계수, 및 임상 연구에서 얻은 중앙 크기 데이터로 보정하였다.

[0647] 보정된 모델을 사용하여 상이한 오프로넥스타맙 투여 요법과 연관된 IL-6 방출의 시간 프로파일을 평가하였다. 이들 평가는 B-NHL 환자의 가상 모집단(투여 요법 당 n=300)을 사용하여 수행하였다.

[0648] 보정된 QSP 모델을 사용하여, 1~4주차에 상이한 투여량 수준을 시험하되, 각 주차의 투여량을 분할하거나 분할하지 않고 시험하는 것, 각 주차의 2일에 걸쳐 투여량을 분할하는 비율, 및 치료의 전체 투여량을 제공하기 2~4 주전부터 단계적 증량 투여하는 기간을 포함하여, 상이한 제안된 단계적 증량 투여 시나리오로 IL-6 프로파일을 시뮬레이션하였다. 시뮬레이션은 1주차, 2주차, 및 3주차에 투여량을 분할하는 것이 치료 초기 주차에 IL-6 방출 가능성을 감소시킨다는 것을 시사하였다. 최고 IL-6 피크는 1주차에 발생할 것으로 예상되며, 1주차의 2일에 걸쳐 0.7 mg 투여량을 불균일한 비율(0.2/0.5 mg)로 분할하면 1일차에 가장 높은 IL-6 방출을 매개하지만 2일차에는 IL-6 방출을 유사하거나 낮게 유지하게 될 것이다. 2주차의 IL-6 방출이 높을 수 있기 때문에, 4 mg의 낮은 투여량(2/2 분할)이 >4 mg의 투여량보다는 적은 IL-6을 방출할 것으로 예상된다. 다양한 투여 시나리오에 대한 시뮬레이션 결과를 비교한 후, 1주차에 0.7(0.2/0.5) mg, 2주차에 4(2/2) mg, 및 3주차에 20(10/10) mg을 투여하는 단계적 증량 투여 요법을 임상시험에서 시험하기 위해 식별하였다.

[0649] 또한, QSP 모델은 오프로넥스타맙의 PK 파라미터의 변동성을 포함하였고, 가상 B-NHL 모집단에서 오프로넥스타맙의 PK 프로파일을 예측할 수 있었으며, 1 mg(1주차), 20 mg(2주차), 및 160 mg(3주차)의 이전에 시험한 단계적 증량 투여 요법 후 관찰된 오프로넥스타맙 농도와 유사한 노출을 나타냈다. 이 모델을 통해, IV 오프로넥스

타입 분할 투여 요법 후 시간 경과에 따른 CD8+ T 세포 및 B 세포 프로파일도 예측할 수 있었다.

- [0650] 이 QSP 모델은 오프로넥스타입 치료 후에 CRS와 관련된 안전성 검토 항목을 해결하기 위해 개발되었다. 본 실시예는 QSP 모델링이 오프로넥스타입으로 치료한 림프종 환자에서 더 높은 등급(즉, 2등급 및 3등급) CRS의 위험을 최소화하기 위한 오프로넥스타입 단계적 증량 투여를 결정할 수 있게 하는 강력한 도구임을 입증하였다.
- [0651] **실시예 11: 정량적 시스템 약리학 모델링 접근법을 통해 오프로넥타입의 피하 투여의 단계적 증량 투여 동안 IL-6 방출의 동역학 평가**
- [0652] 오프로넥스타입은 CD20 발현 세포 및 T 세포 상의 CD3에 결합하는 힌지 안정화된 인간 CD20 XCD3 IgG4-계열 이 중독이적 항체로서, T 세포 수용체 인식과 무관하게 T 세포 매개 세포독성을 유발한다. 오프로넥스타입 투여 후 T 세포 활성화는 순환 사이토카인 농도를 일시적으로 그러나 임상적으로 유의하게 증가시킬 수 있다. 이는 T 세포 관여 요법의 가장 중요한 안전성 검토 항목 중 하나인 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 초래할 수 있다. 대부분의 사이토카인 방출은 초기 치료 주차에 발생하므로, 전체 치료 투여량의 투여 전 단계적 증량 투여 전략이 사이토카인 방출 수준을 완화시키고 CRS의 발생을 약화시키는 성공적인 전략인 것으로 보인다.
- [0653] 본 임상시험은 B 세포 비호지킨 림프종(B-NHL) 환자를 대상으로 사이클 1 단계적 증량 투여(1~3주차) 동안 오프로넥스타입 피하(SC) 주사 후 인터류킨(IL)-6 프로파일을 평가하기 위해 수행하였다. 약물-질환 상호작용에 대한 이해를 개선하는 데 도움이 될 수 있고 전임상 및 임상 환경에서 가상 시나리오를 평가하는 데 사용될 수 있는 새로운 수학적 모델링 접근법인 정량적 시스템 약리학(QSP) 모델을 개발하고, 임상시험에서 조사하기에 적합한 오프로넥타입의 SC 단계적 증량 투여량을 식별하는 데 적용하였다.
- [0654] 오프로넥스타입의 정맥내(IV) 투여 후 IL-6 프로파일(CRS와 연관된 대리 사이토카인)을 기술할 수 있는 QSP 모델을 이전에 개발하였고, 임상 연구(실시예 10)의 약리학 데이터를 사용하여 보정하였다. 오프로넥스타입의 SC 투여 후 IL-6 프로파일의 기술할 수 있게 하는 관련 성분(예: 약물 흡수 구획, 림프절 구획)을 추가하여 IV QSP 모델을 업데이트하였다. 문헌에 보고된 SC 투여 하에 다른 CD20 XCD3 이중독이적 항체의 IL-6 농도 데이터를 사용하여 모델 파라미터를 보정하였다.
- [0655] 오프로넥스타입 SC 단계적 증량 관심 투여량을 제안하고, 이들 요법의 IL-6 프로파일을 SC QSP 모델로 시뮬레이션하였다. 각 투여 시나리오에서, 300명의 가상 환자에서 IL-6 프로파일을 시뮬레이션하였다. 요법 선택을 위한 사이토카인 방출 기준은, SC 단계적 증량 요법의 피크 IL-6 농도가 이전에 시험된 IV 요법에서 관찰된 피크 IL-6 농도보다 낮아야 한다는 것이었다.
- [0656] 시뮬레이션 결과는 예측된 IL-6 프로파일이 분할 투여 여부와 관계없이 유사함을 나타냈는데; CRS 관리를 위한 IV 요법에는 분할 투여가 효과적으로 사용되었다. 2 mg의 SC 투여에서 1주차에 예측된 최고 피크 IL-6 값은 0.7 mg의 IV 투여(1주차에 2일에 걸쳐 0.2 mg 및 0.5 mg 분할)보다 상당히 낮았다. 예측된 최고 IL-6 농도는 2 mg SC의 경우 150 pg/mL였고, 0.7 mg IV의 경우 2,100 pg/mL였는데, 이는 90% 넘게 감소했음을 나타낸다. 4주차에 예측된 IL-6 프로파일은 160 mg IV 투여량 또는 400 mg SC 투여량 간에 유사하였다. 다중 SC 투여 시나리오의 IL-6 프로파일의 비교에 기초하여, 1주차에 2 mg, 2주차에 26 mg, 및 3주차에 100 mg의 SC 단계적 증량 투여량에 이어서 400 mg의 전체 투여량을 선택하였다. 제안된 SC 요법은 안전성 및 효능 평가를 위해 실시예 5에 기술된 임상시험에서 시험 중이다.
- [0657] QSP 모델링은 B-NHL 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가할 오프로넥타입 SC 단계적 증량 투여 요법의 선택을 뒷받침하였다. SC 오프로넥스타입에 대해 선택된 단계적 증량 요법은 전반적인 편의성을 단순화하고 개선하면서 효과적인 치료 투여량까지 적절한 단계적 증량을 가능하게 한다. 시뮬레이션은 SC 투여의 경우 분할 투여가 필요하지 않음을 시사하는데, 이는 전체 병원 자원 부담 및 입원환자 모니터링 요건을 추가로 감소시킬 수 있다.
- [0658] **실시예 12: 재발성/불응성(R/R) 여포성 림프종(FL) 1~3a등급 환자에서의 오프로넥스타입: 주요 2상 임상시험의 사전 지정 분석 결과**
- [0659] ECOG 수행 상태가 0 또는 1인 재발성/불응성(항-CD20 항체 및 일킬화제를 포함하여, ≥ 2 의 이전 요법에 대해 불응성이거나 이후 재발한) 여포성 림프종(1~3a 등급) 환자를 대상으로 한 오프로넥스타입 단일 요법의 제2상 임상시험의 결과가 아래에 제시되어 있다.
- [0660] 본 임상시험은 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험을 추가로 완화시키기 위해, 도 1에 도시된 바와 같이, 1/20 mg 단계적 증량 투여 요법으로 시작한 다음, 0.7/4/20 mg 단계적 증량 투여 요법으로 변형하였다. 변형된 투여 요법에서, 초기 투여량(0.7 mg)을 0.2 mg 및 0.5 mg의 2개의 투여량 분획으로 분할하여 투여 요법의 1주차 동안

2일에 걸쳐 투여하고, 이어서 첫 중간 투여량(4 mg)을 2 mg의 2개의 투여량 분획으로 분할하여 투여 요법의 2주차 동안 2일에 걸쳐 각각 투여하고, 이어서 두 번째 중간 투여량(20 mg)을 10 mg씩 2개의 투여량 분획으로 분할하여 투여 요법의 3주차 동안 2일에 걸쳐 각각 투여하였다. 그런 다음, 전체 투여량(80 mg)을 투여 요법의 4 내지 12주차 동안 주 1회 투여하고, 이어서 유지 투여량(160 mg)의 오드로넥타말을 격주로 투여하였다.

[0661] 치료된 환자(N=131)의 베이스라인 특성은 이전에 자가 줄기 세포 이식(ASCT)을 받은 30.5%, 이전에 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3K)로 치료받은 13.7%, 이전에 면역조절제로 치료받은 13.7%, 마지막 차수 요법에 대해 불응성인 71.0%, 항-CD20 항체 요법에 대해 불응성인 74.8%, 알킬화제/항-CD20 항체 요법에 대해 이중 불응성인 43.5%, 및 1차 요법을 시작한 후 24개월 이내에 질병 진행이 나타난 48.1%의 환자를 포함하였다.

[0662] 131명의 환자의 배치는 아래 표 13에 나타나 있다.

표 13

FL 환자의 배치

사이클 1 단계적 증량 요법 (1/20 mg) / (0.7/4/20 mg)	51.9% / 48.1%
노출 기간 중앙값, 주 (범위)	22.1 (0.4~137.0)
투여 횟수 중앙값 (범위)	19 (1~61)
사이클 수 중앙값 (범위)	9.1 (0.1~66.5)
사이클 1 완료됨	95.4%
≥4 사이클 완료됨	80.9%
치료 진행 중	42.7%
치료 중단됨/질환 진행	57.3%
환자 또는 의사의 결정/동의 철회	19.8%
이상사례	17.6%
사망	9.9%
	9.9%

[0664] 효능을 평가할 수 있는 121명의 환자에 대한 객관적 반응률은 아래 표 14에 나타나 있으며, 여기에는 1/20 단계적 증량 투여 요법과 0.7/4/20 단계적 증량 투여 요법 간의 비교가 포함되어 있다. 사이클 1 단계적 증량 요법과 관계없이 12주차에 일관된 효능이 관찰되었으며, 대부분의 환자가 완전 반응을 달성하였다.

표 14

FL 환자에 대한 객관적 반응률

최상의 전체 반응	독립적 중앙 검토 (N=121)
객관적 반응률 (ORR)*	81.8% [95% CI; 73.8~88.2%]
완전반응	75.2%
부분반응	6.6%
안정한 질환	5.8%
진행성 질환	4.1%
12주차 반응 평가	1/20 단계적 증량 투여 요법
ORR	72.1% [95% CI; 59.9~82.3%]
완전반응	61.8%
12주차 반응 평가	0.7/4/20 단계적 증량 투여 요법
ORR	75.5% [95% CI; 61.7~86.2%]
완전반응	71.7%
* 완전 반응 + 부분 반응; CI, 신뢰 구간	

[0666] 효능을 평가할 수 있는 이들 121명의 환자에 대한 추가 효능 데이터가 도 2, 도 3, 도 4, 및 도 5에 도시되어 있는데, 이 데이터는 재발성/불응성 FL 환자의 대부분에서 상당한 중앙 수축이 나타났고(도 2), 고위험 하위군에서 일관된 항종양 활성이 있었고(도 3), 관찰된 반응이 지속 가능한 것으로 나타났으며(도 4), 치료가 무진행

생존 기간 및 전체 생존 기간에 긍정적인 영향을 미쳤음(도 5)을 확인시켜 준다.

[0667]

1/20 단계적 증량 투여 요법 또는 0.7/4/20 단계적 증량 투여 요법을 투여받는 환자에서의 CRS 및 기타 이상사례의 비율/등급 비교를 포함하여, 임상시험에서 오드로넥스타맙 투여의 안전성 프로파일은 아래 표 15, 16, 및 17에 나타나 있다. 표 16에서 나타난 것과 같이, 0.7/4/20 단계적 증량 투여 요법은 2등급 및 3등급 CRS의 발생률을 감소시켰고, 재발성/불응성 여포성 림프종 환자의 약 절반에서는 CRS(대부분 1등급)가 나타났다. 모든 CRS 사례는 증양값 2일 이내에 해결되었고(범위 1~51), CRS 관리를 위해 기계적 환기 또는 ICU 입원이 필요한 환자는 없었다.

표 15

[0668]

오드로넥스타맙 안전성 프로파일 (N=131)

치료 유발성 AE, n (%)	모든 사례	TRAE
TEAE	131 (100%)	118 (90.1%)
≥3등급 TEAE	102 (77.9%)	73 (55.7%)
중대한 AE	81 (61.8%)	53 (40.5%)
5등급 TEAE	17 (13.0%)	3 (2.3%)*
COVID-19 관련	7 (4.5%)	---
치료 중단으로 이어짐	15 (11.5%)	10 (7.6%)**
* 5등급 TRAE: 폐렴, PML, 전신 진균증(각각 n=1) ** 치료 중단으로 이어진 TRAE: IRR(n=3), ALT 증가, 관절통, CRS, 간질, PML, 진전, 바이러스 기관지염, 체중 감소(각각 n=1) AE, 이상 사례; ALT, 알라닌 아미노전이효소; CRS, 사이토카인 방출 증후군; IRR, 주입 관련 반응; PML, 진행성 다초점 백질뇌병증; TEAE, 치료 유발성 이상 사례; TRAE, 치료 관련 AE		

표 16

[0669]

사이토카인 방출 증후군

n (%)	1/20 요법 (N=68)	0.7/4/20 요법 (N=63)
모든 등급의 CRS	38 (55.9%)	36 (57.1%)
1등급	22 (32.4%)	28 (44.4%)
2등급	12 (17.6%)	7 (11.1%)
3등급	4 (5.9%)	1 (1.6%)
4등급	0	0
5등급	0	0
코르티코스테로이드	11 (16.2%)	17 (27.0%)
토실리주맙	9 (13.2%)	12 (19.0%)
승압제	4 (5.9%)	1 (1.6%)

표 17

[0670]

모든 관심 사례

n (%)	1/20 요법 (N=68)	0.7/4/20 요법 (N=63)
모든 등급의 ICANS	1 (1.5%)	0
≥3등급	0	0
모든 등급의 주입 관련 반응	21 (30.9%)	16 (25.4%)
≥3등급	4 (5.9%)	2 (3.2%)
모든 등급의 감염	51 (75.0%)	35 (55.6%)
≥3등급	28 (41.2%)	14 (22.2%)
모든 등급의 증양 용해 증후군	1 (1.5%)	0
≥3등급	1 (1.5%)	0
ICANS, 면역 효과기 세포 연관 신경독성 증후군		

- [0671] 전반적으로, 이들 결과는 집중적으로 전치료받은 재발성/불응성 여포성 림프종 환자에서 오드로넥스타맙 단일요법이 효과적이었음을 입증한다(ORR 81.8%, CR 75.2%, 반응자의 92%가 완전 반응자, 무진행 생존 기간 중앙값이 20.2개월인 지속적인 반응). 또한, 오드로넥스타맙 단일요법은 특히 변형된 0.7/4/20 단계적 증량 투여 요법에 서 관리 가능한 안전성 프로파일을 나타냈다.
- [0672] 2022년 9월 18일 데이터 마감일 현재, 0.7/4/20 mg의 변형된 단계적 증량 요법으로 치료받은 166명의 환자 중 86명(51.9%)이 CRS를 경험하였고, 관찰된 가장 높은 등급의 CRS는 62명(37.3%)의 환자에서 1등급, 21명(12.7%)의 환자에서 2등급, 3명(1.8%)의 환자에서 3등급이었다. 수정된 (0.7/4/20) 단계적 증량 용법은 CRS 사례의 발생률과 중증도를 추가로 감소시키는 데 성공적이었다. 모든 등급의 CRS 사례의 발생률은 1/20 요법의 경우 183/300명(61%)에서 수정된 요법의 경우 86/166명(51.8%)으로 감소했으며, 3등급 이상의 CRS 사례는 1/20 용법의 경우 8.7%에서 수정된 용법의 경우 1.8%로 감소했다. 또한, 2등급 이상의 CRS 사례의 전체 발생률은 1/20 요법의 경우 28.3%에서 수정된 용법의 경우 14.5%로 감소했다.
- [0673] **실시예 13: 재발성/불응성(R/R) 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 환자에서의 오드로넥스타맙: 주요 2상 임상시험의 사전 지정 분석 결과**
- [0674] ECOG 수행 상태가 0 또는 1인 재발성/불응성(항-CD20 항체 및 일킬화제를 포함하여, ≥ 2 의 이전 요법에 대해 불응성이거나 이후 재발한) 미만성 거대 B 세포 림프종(WHO 2016 분류 기준) 환자를 대상으로 한 오드로넥스타맙 단일 요법의 제2상 임상시험의 결과가 아래에 제시되어 있다.
- [0675] 본 임상시험은 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험을 추가로 완화시키기 위해, 도 6에 도시된 바와 같이, 1/20 mg 단계적 증량 투여 요법으로 시작한 다음, 0.7/4/20 mg 단계적 증량 투여 요법으로 변형하였다. 변형된 투여 요법에서, 초기 투여량(0.7 mg)을 0.2 mg 및 0.5 mg의 2개의 투여량 분획으로 분할하여 투여 요법의 1주차 동안 2일에 걸쳐 투여하고, 이어서 첫 중간 투여량(4 mg)을 2 mg의 2개의 투여량 분획으로 분할하여 투여 요법의 2주차 동안 2일에 걸쳐 각각 투여하고, 이어서 두 번째 중간 투여량(20 mg)을 10 mg씩 2개의 투여량 분획으로 분할하여 투여 요법의 3주차 동안 2일에 걸쳐 각각 투여하였다. 그런 다음, 전체 투여량(160 mg)을 투여 요법의 4내지 12주차 동안 주 1회 투여하고, 이어서 유지 투여량(320 mg)의 오드로넥타맙을 격주로 투여하였다.
- [0676] 치료된 환자(N=140)의 베이스라인 특성은, 이전에 자가 줄기 세포 이식(ASCT)을 받은 15.7%, 일차 불응성인 57.1%, 임의의 이전 차수 요법에 대해 불응성인 90.7%, 마지막 차수 요법에 대해 불응성인 86.4%, 임의의 차수 요법에서 항-CD20 항체 요법에 대해 불응성인 78.6%, 및 임의의 차수 요법에서 알킬화제/항-CD20 항체 요법에 대해 이중 불응성인 65.7%를 포함하였다.
- [0677] 140명의 환자의 배치는 아래 표 18에 나타나 있다.

표 18

DLBCL 환자의 배치

사이클 1 단계적 증량 요법 (1/20 mg) / (0.7/4/20 mg)	47.9% / 52.1%
노출 기간 중앙값, 주 (범위)	14.9 (0.9~118.9)
투여 횟수 중앙값 (범위)	15 (1~52)
사이클 수 중앙값 (범위)	5 (0~57)
사이클 1 완료됨	91.4%
≥ 4 사이클 완료됨	58.6%
치료 진행 중	24.3%
치료 중단됨/질환 진행	75.7%
환자 또는 의사의 결정/동의 철회	41.4%
이상사례	10.7%
사망	9.3%
	12.9%

- [0679] 효능을 평가할 수 있는 130명의 환자에 대한 객관적 반응률은 아래 표 19에 나타나 있으며, 여기에는 1/20 단계적 증량 투여 요법과 0.7/4/20 단계적 증량 투여 요법 간의 비교가 포함되어 있다. 사이클 1 단계적 증량 요법과 관계없이 12주차에 일관된 효능이 관찰되었으며, 반응자의 62%가 완전 반응을 달성하였다.

표 19

[0680]

DLBCL 환자에 대한 객관적 반응률

최상의 전체 반응	독립적 중앙 검토 (N=130)
객관적 반응률 (ORR)*	49.2% [95% CI; 40.4~58.1%]
완전반응	30.8%
부분반응	18.5%
안정한 질환	3.8%
진행성 질환	22.3%
12주차 반응 평가	1/20 단계적 증량 투여 요법
ORR	46.3% [95% CI; 34.0~58.9%]
완전반응	26.9%
12주차 반응 평가	0.7/4/20 단계적 증량 투여 요법
ORR	42.9% [95% CI; 30.5~56.0%]
완전반응	20.6%
* 완전 반응 + 부분 반응; CI, 신뢰 구간	

[0681]

이전에 CAR-T 요법으로 치료를 받았고, 효능을 평가할 수 있는 31명의 환자에 대한 객관적 반응률은 아래 표 20에 나타나 있다.

표 20

[0682]

전 CAR-T로 치료받은 DLBCL 환자에 대한 객관적 반응률

최상의 전체 반응	독립적 중앙 검토 (N=31)
객관적 반응률 (ORR)*	48.4% [95% CI; 30.2~66.9%]
완전반응	32.3%
부분반응	16.1%
안정한 질환	6.5%
진행성 질환	9.7%
* 완전 반응 + 부분 반응; CI, 신뢰 구간; NE, 판정 불가	

[0683]

효능을 평가할 수 있는 130명의 환자에 대한 추가 효능 데이터가 도 7, 도 8, 및 도 9에 도시되어 있는데, 이 데이터는 고위험 하위군에서 일관된 항종양 활성이 있었고(도 7), 관찰된 반응이 지속 가능한 것으로 나타났으며(도 8), 치료가 무진행 생존 기간에 긍정적인 영향을 미쳤음을(도 9) 확인시켜 준다.

[0684]

1/20 단계적 증량 투여 요법 또는 0.7/4/20 단계적 증량 투여 요법을 투여받는 환자에서의 CRS 및 기타 이상사례의 비율/등급 비교를 포함하여, 임상시험에서 오드로넥스타맙 투여의 안전성 프로파일은 아래 표 21, 22, 및 23에 나타나 있다. 표 22에서 나타난 것과 같이, 0.7/4/20 단계적 증량 투여 요법은 2등급 및 3등급 CRS의 발생률을 감소시켰고, 재발성/불응성 DLBCL 환자의 약 절반에서는 CRS(대부분 1등급)가 나타났다. 모든 CRS 사례는 중앙값 2일 이내에 해결되었고(범위 1~133), CRS 관리를 위해 기계적 환기 또는 ICU 입원이 필요한 환자는 없었다.

표 21

[0685]

오드로넥스타맙 안전성 프로파일 (N=140)

치료 유발성 AE, n (%)	모든 사례	TRAE
TEAE	139 (99.3%)	123 (87.9%)
≥3등급 TEAE	110 (78.6%)	74 (52.9%)
중대한 AE	85 (60.7%)	64 (45.7%)
5등급 TEAE	20 (14.3%)	5 (3.6%)*
COVID-19 관련	5 (3.65%)	1 (0.7%)
치료 중단으로 이어짐	14 (10.0%)	11 (7.9%)**

* 5등급 TRAE: CMV 재활성화, COVID-19, 간질 폐 질환, 폐렴, CMV 폐렴, 진균성 폐렴, 및 녹농균 패혈증(각각 n=1)
 ** 치료 중단으로 이어진 TRAE: CRS, 뇌병증(각각 n=2), CMV 재활성화, 폐렴, PJP 폐렴, 진균성 폐렴, 실어증, 호중구 수 감소, 기침, 간질 폐 질환, 심실상 빈맥, 빈맥, 췌장염, 경화성 담관염, 및 패혈성 쇼크(각각 n=1)
 NCI-CTCAE v5.0에 따른 AE. Lee 2019 기준에 따른 CRS.
 AE, 이상 사례; CMV, 사이토메갈로바이러스; CRS, 사이토카인 방출 증후군; IRR, 주입 관련 반응; PJP, 폐포자충 폐렴 TEAE, 치료 유발성 이상 사례; TRAE, 치료 관련 AE

표 22

사이토카인 방출 증후군

n (%)	1/20 요법 (N=67)	0.7/4/20 요법 (N=73)
모든 등급의 CRS	38 (56.7%)	39 (53.4%)
1등급	21 (31.3%)	28 (38.4%)
2등급	12 (17.9%)	10 (13.7%)
3등급	5 (7.5%)	1 (1.4%)
4등급	0	0
5등급	0	0
코르티코스테로이드	13 (19.4%)	15 (20.5%)
토실리주맙	10 (14.9%)	19 (26.0%)
승압제	5 (7.5%)	1 (1.4%)

표 23

모든 관심 사례

n (%)	1/20 요법 (N=67)	0.7/4/20 요법 (N=73)
모든 등급의 ICANS	3 (4.5%)	1 (1.4%)
≥3등급	1 (1.5%)*	0
모든 등급의 주입 관련 반응	16 (23.9%)	8 (11.0%)
≥3등급	0	0
모든 등급의 감염	40 (59.7%)	43 (58.9%)
≥3등급	27 (40.3%)	19 (26.0%)
모든 등급의 종양 용해 증후군	1 (1.5%)	0
≥3등급	1 (1.5%)	0
*3등급 ICANS 사례 = 뇌병증. ICANS, 면역 효과기 세포 연관 신경독성 증후군		

전반적으로, 이들 결과는 집중적으로 사전 치료된 재발성/불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에서 오프로넥스타맙 단일요법이 CAR-T 전과 후 모두에서 효과적이었음을 입증한다(ORR 49.2%, CR 30.8%, 및 완전 반응 지속 기간 중앙값이 17.9개월인 지속적인 반응). 또한, 오프로넥스타맙 단일요법은 특히, 수정된 0.7/4/20 단계적 증량 투여 요법에서 관리 가능한 안전성 프로파일을 나타냈다.

2022년 9월 18일 현재, 0.7/4/20 mg의 수정된 단계적 증량 요법으로 치료받은 166명의 환자 중 86명(51.8%)이 CRS를 경험했다. 관찰된 최고 등급의 CRS(사이토카인 방출 증후군)는 62명(37.3%)의 참여자에서 1등급, 21명(12.7%)의 참여자에서 2등급, 및 3명(1.8%)의 참여자에서 3등급이었다. 수정된 단계적 증량 용법은 CRS 사례의 발생률과 중증도를 감소시키는 데 성공적이었다. 모든 등급의 CRS 사례의 발생률은 1/20 요법의 경우 183/300명(61%)에서 수정된 요법의 경우 86/166명(51.8%)으로 감소했으며, 3등급 이상의 CRS 사례는 1/20 용법의 경우 8.7%에서 수정된 용법의 경우 1.8%로 감소했다. 2등급 이상의 CRS 사례의 전체 발생률은 1/20 요법의 경우 28.3%에서 수정된 용법의 경우 14.5%로 감소했다.

실시예 14: 이전에 치료받지 않은 여포성 림프종 참여자를 대상으로 한 항-CD20 x 항-CD3 이중특이적 항체인 오프로넥스타맙(REGN1979) 대 시험자 선택의 임상 평가

[0691] 본 임상시험은 이전에 치료받지 않은 여포성 림프종 시험대상자의 치료를 위한 오드로넥스타맙의 유효성과 안전성을 시험자가 선택한 화학요법(리툽시맙-CHOP, 리툽시맙-CVP, 또는 리툽시맙-벤다무스틴)과 비교하기 위한 공개 표지, 다기관, 무작위 배정, 제3상 임상시험이다. 파트 1(안전성 준비기)에서는, 파트 2(무작위 배정 단계)로 진행하기 위한 오드로넥스타맙 단일요법의 의도된 투여량을 시험할 것이다. 오드로넥스타맙의 권장 투여량의 효능 및 안전성은 파트 2에서 시험자가 선택한 화학요법과 비교하여 평가될 것이다. 모든 시험대상자는 6 사이클의 유도를 받게 된다. 사이클 6의 유도가 종료된 후, 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 보인 시험대상자는 임상시험 아암에 따라 오드로넥스타맙 또는 리툽시맙 중 하나를 사용하는 단일요법에 의한 유지 요법 기간을 계속할 것이다. 치료 도중에 질환이 재발/진행되거나 유도가 종료된 후 안정 병변(SD) 단계에 있는 시험대상자는 치료를 중단하고 안전성 및 생존 추적관찰을 계속하게 된다.

[0692] 고위험 FL(여포성 림프종 국제 예후 지수 1[FLIPI 1] 점수 3~5)을 가진 시험대상자는 안전성 도입 파트(12~24명의 환자)에 등록하게 된다. 약 446명의 시험대상자가 등록하게 되고, (A) 유도를 위한 오드로넥스타맙에 이어서 오드로넥스타맙 유지 투여량, 또는 (B) 시험자가 선택한 면역화학요법에 이어서 리툽시맙 유지 투여량 중 하나를 투여받도록 1:1 비율로 무작위 배정된다. 요법(CHOP, CVP, 또는 벤다무스틴)의 선택은 시험자의 임상적 판단에 따른다. 오드로넥스타맙을 투여 받도록 배정된 시험대상자의 경우, 오드로넥스타맙은 파트 1 동안 선택된 투여량으로 6 사이클 동안 단일요법으로서 투여된다(표 24 참조). 사이클 6이 종료된 후, 24주차 스캔 평가에 기반하여, CR 또는 PR이 나타난 시험대상자는 최대 12회 투여량 동안 또는 질병 진행, 추적관찰 실패, 또는 동의 철회 중 더 빠른 시점까지 오드로넥스타맙 단일 요법을 320 mg의 투여량으로 Q8W 투여하여 치료를 계속할 것이다. 리툽시맙을 화학요법과 병용 투여하도록 배정된 시험대상자의 경우, 치료는 표준 지침에 따른 6 사이클의 유도 화학요법에 이어서 리툽시맙 단일요법을 Q8W 간격으로(CR 및 PR이 나타난 시험대상자만) 최대 12회 투여하거나, 질병 진행, 추적관찰 실패, 또는 동의 철회 중 더 빠른 시점까지 투여하는 것이다.

표 24

[0693] 오드로넥스타맙 투여량 감량 개요

투여량 수준 (DL)	오드로넥스타맙 투여량					
	초기 투여량	중간 투여량 1	중간 투여량 2	전체 투여량	2x 전체 투여량	Q8W 유지 투여량
	사이클 1			사이클 2 내지 4	사이클 5 및 6	사이클 7 내지 18
1	QW 0.7 mg (분할 0.2/0.5)	QW 4 mg (분할 2/2)	QW 20 mg (분할 10/10)	80 mg	160 mg	320 mg
-1	QW 0.7 mg (분할 0.2/0.5)	QW 4 mg (분할 2/2)	QW 20 mg (분할 10/10)	40 mg	80 mg	320 mg

[0694] 임상시험 모집단은 세계보건기구(WHO) 분류에 기반하여 이전에 치료받지 않은 CD20⁺ FL을 가진 18세 이상의 시험대상자로 구성될 것이다.

[0695] 선정 기준: 시험대상자는 본 시험 선정에 적합하려면 다음 기준을 반드시 충족해야 한다.

[0696] 1. CD20⁺ FL 1~3a등급, II기 거대 종양, 또는 III기/IV기의 진단을 받은 자: CD20⁺ FL 1~3a등급의 국소 조직병리학적 확인은 반드시 임상시험 등록 전에 획득해야 함. 생검은 임상시험 등록 전 18개월 이내에 획득해야 함. 상응하는 종양 생검 샘플은 중앙 실험실에 제출해야 함.

[0697] 파트 1(안전성 준비기)만 해당: 3 내지 5의 FLIP1 점수.

[0698] 2. 표시된 대로 치료가 필요함: 다음 중 ≥ 1 의 존재: B 증상, 큰 종양 덩어리(3개 이상의 영역에서 직경 >3 cm인 림프종 또는 1개 영역에서 직경 >6 cm인 림프종을 특징으로 함), 및/또는 림프종 관련 합병증의 존재.

[0699] 3. CT 또는 MRI에 의한 단면 영상검사에서 측정 가능한 질환이 있을 것(측정 가능한 질환은 단축 직경과 관계없이 가장 큰 횡방향 직경(GTD)이 > 1.5 cm인 적어도 1개의 2차원적으로 측정 가능한 결절 병변 또는 GTD가 > 1cm인 결절외 질환으로서 정의됨).

- [0700] 4. 동부종양학협력그룹(ECOG) 전신수행상태 0~2.
- [0701] 5. 18세의 연령³
- [0702] 6. 다음에 의해 문서화했을 때 골수 기능이 적절한 자:
- [0703] a. 혈소판 수³ $50 \times 10^9/L$. 시험대상자는 혈소판 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맵 첫 투여 전 7일 이내에 혈소판 수혈 요법을 받지 않았어야 한다.
- [0704] b. 헤모글로빈³ 9.0 g/dL
- [0705] c. 절대 호중구 수(ANC)³ $1.0 \times 10^9/L$. 시험대상자는 ANC 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맵 첫 투여 전 2일 이내에 G-CSF를 투여받지 않았어야 한다.
- [0706] d. 골수 침범 또는 비장 격리가 있는 시험대상자는 다음 혈액학적 매개변수를 충족해야 한다.
- [0707] • 혈소판 수³ $25 \times 10^9/L$. 시험대상자는 혈소판 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맵 첫 투여 전 3일 이내에 혈소판 수혈 요법을 받지 않았어야 한다.
- [0708] • 헤모글로빈³ 7.0 g/dL
- [0709] • $ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$. 시험대상자는 ANC 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맵 첫 투여 전 2일 이내에 G-CSF를 투여받지 않았어야 한다.
- [0710] 7. 간 기능이 적절한 시험대상자:
- [0711] a. 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상 상한(ULN) (간의 림프종 침윤에 기인한 경우 $\leq 3 \times$ ULN).
- [0712] b. 알라닌 아미노전이효소(ALT) 및 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) $\leq 2.5 \times$ ULN(간의 림프종 침윤에 기인하는 경우 $\leq 5 \times$ ULN).
- [0713] c. 알칼라인 포스파타아제(ALP) $\leq 2.5 \times$ ULN(간의 림프종 침윤에 기인한 경우 $\leq 5 \times$ ULN).
- [0714] **참고:**
- [0715] * 간 림프종 침윤의 존재와 관계없이, 총 빌리루빈 $>1.5 \times$ ULN과 동시에 AST $>2.5 \times$ ULN 및/또는 ALT $>2.5 \times$ ULN인 시험대상자는 제외된다.
- [0716] * 알려진 길버트 증후군이 있는 시험대상자는 현지 일반 모집단에서 총 빌리루빈 값이 $>4 \times$ ULN인 경우 제외된다.
- [0717] 8. Cockcroft-Gault 공식으로 계산한 크레아티닌 청소율³ 50 mL/분.
- [0718] **참고:** 계산된 크레아티닌 청소율이 <50 mL/분인 시험대상자는 측정된 크레아티닌 청소율(24시간 소변 채취 또는 기타 신뢰할 수 있는 방법을 근거로)이 ≥ 50 mL/분인 경우 등록을 고려할 수 있다.
- [0719] 9. 임상시험의 목적과 위험을 이해할 수 있어야 하고, 임상시험 참가자 또는 법적으로 허용 가능한 대표자가 시험대상자 동의서와 (국가 및 현지 시험대상자 개인정보보호 규정에 따른) 보호 대상 건강 정보 사용에 대한 허가를 제공할 수 있을 것.
- [0720] 10. 시험기관 방문 및 시험 관련 절차를 준수할 의향 및 능력이 있음.
- [0721] 11. 시험 관련 설문지를 이해하고 작성할 능력이 있을 것.
- [0722] **제외 기준:** 다음 기준 중 어느 것이라도 충족하는 시험대상자는 시험에서 제외된다:
- [0723] 1. 중추 신경계(CNS) 림프종 또는 연수막 림프종이 있는 시험대상자.
- [0724] a. 원발성 CNS 림프종, 또는 비원발성 CNS 림프종에 의한 알려진 침범(완전관해로 치료된 경우에도 제외됨).

- [0725] b. 림프종에 의한 CNS 침범이 의심되는 경우, 적절한 CNS 영상(MRI 또는 CT) 및 요추 천자에 의해 반드시 평가해야 함.
- [0726] 2. 고등급 또는 미만성 거대 B 세포 림프종으로 전환한 조직학적 증거가 있는 시험대상자.
- [0727] 3. 발텐스트롬 마크로글로불린혈증(WM, 림프형질세포 림프종), 3b등급 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 또는 소림프구성 림프종이 있는 시험대상자.
- [0728] 4. 임의의 전신 항림프종 요법을 이용한 치료.
- [0729] 5. 최근의 대수술(배정된 임상시험 치료를 시작하기 전 4주 이내).
- [0730] 6. 배정된 임상시험 치료제의 첫 투여로부터 14일 이내의 표준 방사선요법.
- [0731] 7. 고형 장기 이식 이력.
- [0732] 8. 임상시험 약물을 시작하기 전 72시간 이내에 10 mg/일을 초과하는 프레드니손 또는 소염제 등가량으로 지속적인 전신 코르티코스테로이드 치료.
- [0733] 9. 시험대상자가 적절하고 확실하게 치료를 받고 적어도 3년 동안 암이 없는 경우를 제외하고, NHL 이외의 악성 종양을 가진 경우로서, 호르몬 요법 또는 국소 방사선요법(즉, 펠릿)으로 치료된 국소화된 전립선암, 제자리 자궁경부 상피암, 제자리 유방암, 또는 확실하게 치료된 비흑색종 피부암을 제외함.
- [0734] 10. 임상시험 수행을 방해하거나 시험대상자를 상당한 위험에 빠뜨릴 수 있는 임이의 다른 유의한 활성 질환 또는 의학적 상태로서, 유의한 심혈관 질환(예: 뉴욕심장학회 부류 III 또는 IV 심장 질환, 이전 6개월 이내의 심근경색, 불안정한 부정맥, 또는 불안정 협심증); 유의한 폐 질환(예: 폐색성 폐질환 및 대증적 기관지연축의 병력); 또는 위장관, 간, 신장, 내분비, 혈액학적, 자가면역, 정신과, 또는 신경 장애를 포함하지만 이에 한정되지는 않음.
- [0735] 11. 간질, 발작, 마비, 실어증, 무력감, 중증 뇌 손상, 소뇌 질환, 기질성 뇌 증후군, 정신병, 염증성 병변, 및/또는 혈관염과 같은 관련 CNS 병리의 병력 또는 현재 유관한 CNS 병리.
- [0736] 12. 임상시험약 첫 투여 전 28일 이내에 복제능이 있는 백터로 백신 접종을 받은 경우.
- [0737] 13. 심초음파 또는 다중 게이트 획득(MUGA) 스캔으로 측정된 심장 박출률 <50%.
- [0738] 14. 임신부 또는 모유 수유 여성.
- [0739] 15. 초기 투여량/첫 치료 시작 전, 임상시험 기간 동안, 마지막 투여 후 적어도 6개월 동안 매우 효과적인 피임법을 실천할 의향이 없는 가임 여성(WOCBP)* 또는 남성. 정자 기증은 임상시험 기간 동안과 임상시험약 마지막 투여 후 6개월 동안 금지됨. 매우 효과적인 피임법에는 다음이 포함된다:
- [0740] a. 스크리닝 전 2회 이상의 월경 주기 중에 시작된 배란 억제와 연관된 복합(에스트로겐 및 프로게스토겐 함유) 호르몬 피임약(경구, 질내, 경피) 또는 프로게스토겐 단독 호르몬 피임약(경구, 주사제, 삽입형)의 안정적 사용;
- [0741] b. 자궁내 장치(IUD); 자궁내 호르몬 방출 시스템(IUS);
- [0742] c. 양측 난관 폐색/결찰;
- [0743] d. 정관절제술을 받은 파트너(단, 남성 정관절제술을 받은 파트너가 WOCBP 시험대상자의 유일한 성적 파트너이고 정관절제술을 받은 파트너가 해당 절차에 대한 수술 성공에 대한 의학적 평가를 받은 경우); 및/또는
- [0744] e. 성적 금욕.
- [0745] 16. 시험자가 평가했을 때, 임상시험 결과를 교란시키거나 임상시험 참여로 인해 시험대상자에게 추가적인 위험을 제기할 수 있는 임상적으로 유의한 심혈관, 호흡기, 간, 신장, 위장관, 내분비, 혈액학적, 정신과적, 또는 신경학적 질환의 이력.
- [0746] 17. 지난 6개월 이내에 활성이었던 결핵 또는 전신 진균 질환의 병력이 있는 경우.
- [0747] 18. 감염증:

- [0748] • 배정된 임상시험 치료의 첫 투여 전 2주 이내에 입원 또는 IV 항감염제 치료가 필요한 감염증. 감염증이 제거되었거나 임상시험 요법 시작 전까지 잘 조절되었다는 증거가 있어야 함.
- [0749] • 임상시험 등록 시점 또는 임상시험 등록 전 2주 이내에 활성 감염증(세균, 바이러스, 진균, 미코박테리아, 기생충, 또는 기타)의 증거가 있고, 현재 치료를 요하는/요하거나 면역억제 후 파종성 질환 또는 중증 감염을 야기할 가능성이 있는 경우.
- [0750] • PCR로 정의된 활성 COVID-19 감염증.
- [0751] • 인간 면역결핍 바이러스(HIV), B형 간염(HBV), 또는 C형 간염(HCV)에 의한 조절되지 않는 감염증.
- [0752] 말초 혈액 PCR 검정에서 검출 가능한 수치로 확인했을 때의 사이토메갈로바이러스(CMV) 감염증. 스크리닝 시 검출 가능한 CMV 수치를 보이는 환자는 적절한 항바이러스 요법으로 치료를 받아야 하며, 적합성에 대해 재고하기 전 PCR 검정(최소 7일 간격)을 통해 최소 2회 이상 검출 불가능한 CMV 수치를 나타내야 함.
- [0753] 참고: 감염증이 조절된(바이러스 부하를 검출할 수 없고, 자연적으로 또는 안정한 항바이러스 요법에 의해 CD4 계수가 350개의 세포/ μL 를 초과함) HIV 시험대상자는 허용됨.
- [0754] 참고: B형 간염 표면 항원이 양성이거나 B형 간염 코어 항체가 양성인 시험대상자는 전문의의 평가를 받아야 하며, 임상시험에 참여가 허용되기 전에 항바이러스 예방을 고려해야 함.
- [0755] 참고: C형 간염 바이러스 항체가 양성(HCV Ab+)인 시험대상자로서, 감염이 조절된 시험대상자(자발적으로 또는 이전의 성공적인 항-HCV 요법의 과정에 반응하여 PCR에 의해 HCV RNA가 검출되지 않는 시험대상자)는 허용됨.
- [0756] 19. 알러지/과민증:
- [0757] a. 임상시험약 또는 부형제와 화학적 또는 생물학적 조성이 유사한 화합물에 기인한 중증 알러지 반응의 이력.
- [0758] b. 알로푸리놀 및 라스부리카제 모두에 대한 알려진 과민성.
- [0759] 20. 임상시험용 생물학적 제제의 경우 스크리닝 방문 전 90일 또는 최소 5 반감기 이내(더 긴 기간 기준), 또는 소분자 또는 다른 임상시험용 의약품의 경우 스크리닝 전 최소 4주 이내에 특정 면역요법을 포함하여 생물학적 제제 또는 요법을 포함하는 다른 임상시험용 의품을 평가하는 임상시험에 참여한 적이 있음
- [0760] 21. 사법당국 또는 행정당국에 의해 내려진 명령에 의해 시설에 입소되어 있는 시험대상자.
- [0761] 본 임상시험에서 투여되는 임상시험 중재(들)는 아래 표 25에 나타나 있다.

표 25

투여된 임상시험 중재

	아암 1	아암 2					
중재 명칭	오드로넥스타맙	리툽시맙	CP	DX	VC	PN	BD
투여량 수준(들)	표 26 참조	375 mg/m^2	750 mg/m^2	50 mg/m^2	1.4 mg/m^2	100 mg	90 mg/m^2
투여 경로	IV 주입	IV 주입	IV	IV	IV	PO	IV

CP-시클로포스파미드; DX-독소루비신; VC-빈크리스틴; PN-프레드니손; BD-벤다무스틴

- [0763] 투여되는 오드로넥스타맙의 투여량은 고정 투여량이며 환자의 체중이나 체표면적에 따라 달라지지 않는다. 유도 치료 기간 동안, 사이클 1에서 오드로넥스타맙을 단계적 증량 투여량으로 IV 투여하여 CRS 위험을 완화시킨다. 사이클 1은 0.7 mg의 초기 투여량(사이클 1의 1일차에 0.2 mg 및 사이클 1의 2일차에 0.5 mg으로 분할됨), 4 mg의 중간 투여량 1(사이클 1의 8일차에 2 mg 및 사이클 1의 9일차에 2 mg으로 분할됨), 및 20 mg의 중간 투여량 2(사이클 1의 15일차에 10 mg 및 사이클 1의 16일차에 10 mg으로 분할됨)로 이루어질 것이다. 사이클 2에서 사이클 4까지, 오드로넥스타맙은 1, 8, 및 15일차에 80 mg으로 IV 투여되고, 사이클 5와 사이클 6에, 오드로넥스타맙은 사이클 5의 8일차 및 사이클 6의 1 및 15일차에 160 mg으로 IV 투여될 것이다(표 26). 단일요법 유지 치

료 기간 동안, 오드로넥스타맙은 320 mg으로 IV Q8W 투여될 것이다(표 26). 유지 치료 기간 동안, 오드로넥스타맙의 첫 번째 투여량(320 mg)은 사이클 6의 15일차에 마지막 투여량(160 mg)이 투여되고 6주 후에 투여될 것이다.

표 26

오드로넥스타맙 투여

오드로넥스타맙 투여 요법										
사이클 1 1일차	사이클 1 2일차	사이클 1 8일차	사이클 1 9일차	사이클 1 15일차	사이클 1 16일차	사이클 2~4 1, 8, 및 15일차	사이클 5 8일차	사이클 6 1 및 15일차	M1 내지 M12 1일차	
초기 (0.7 mg)		중간 1 (4 mg)		중간 2 (20 mg)		전체 투여량	2x 전체 투여량	2x 전체 투 여량	유지 Q8W	
0.2 mg	0.5 mg	2 mg	2 mg	10 mg	10 mg	80 mg	160 mg	160 mg	320 mg	

초기 투여량, 중간 투여량 1, 및 중간 투여량 2의 경우, 치료제는 2회의 별도 주입으로 분할되어 분리된 2일에 투여될 것이며, 분리된 2일은 바람직하게는 연속일이지만, 연속하지 않는 경우 3일 이하의 간격만큼 이격된다. 사이클 1 동안의 각각의 분할 주입 및 첫 번째 전체 투여량 QW 주입(사이클 2의 1일차)은 4시간에 걸쳐 이루어져야 한다. 후속 치료제는 단일 주입 또는 2회의 별도 주입으로서 투여될 수 있고, 내약성에 따라 적어도 1시간에 걸쳐 투여될 수 있다.

CRS의 위험을 완화시키고 중증도를 감소시키기 위한 예비투약은 실시예 3에 상세히 기술되어 있다. CRS 독성 등급은, 예를 들어 표 6에 나타나 있다.

본 임상시험의 경우, 리톡시맙 또는 바이오시밀러의 사용이 허용된다. 리톡시맙은 반드시 기관 지침에 따라 또는 완제의약품 패키지 삽입물 상의 지침에 따라 투여해야 한다. 리톡시맙은 각 사이클의 1일차에 375 mg/m²의 투여량으로 IV 투여될 것이다. 리톡시맙의 투여 빈도 및 기간은, 유도 화학요법(CHOP/CVP)과 병용하는 경우 21일의 6 사이클 동안 Q3W로 각각 투여되고, 유도 벤다무스틴과 병용하는 경우 28일의 6 사이클 동안 Q4W로 각각 투여된다(유도 치료 단계). 병용 치료 기간이 완료된 후 또는 화학요법이 조기 종료된 후, 시험대상자가 독성, 질병 진행, 또는 후속 림프종 요법의 시작으로 인해 또는 (시험대상자 또는 시험자의) 재량을 이유로 치료를 조기 중단하지 않는 한, (시험대상자에게서 CR 또는 PR이 나타나는 경우) 리톡시맙이 최대 12회의 유지 투여량 단일요법 Q8W로 계속될 것이다. 리톡시맙 및 화학요법 투여는 표 27에 기술되어 있다. 제형 및 투여를 포함하여, CHOP/CVP 및 벤다무스틴에 대한 자세한 내용은 완제의약품 패키지 삽입물을 참조한다. 사이클 6의 1일차의 투여로부터 후 8주차에, (CR 또는 PR이 나타난) 시험대상자는 Q8W 일정으로 리톡시맙 단일요법의 유지 치료 기간을 시작할 것이다.

표 27

CHOP/CVP 및 벤다무스틴 투여량

시험자 선택 아암	약물	투여량	경로	일	사이클 길이(일)/사이클 수
CHOP	시클로포스파미드	750 mg/m ²	IV	1	21 일/ 6 사이클
	독소루비신	50 mg/m ²	IV	1	21 일/ 6 사이클
	빈크리스틴	1.4 mg/m ² (최대 2 mg)	IV	1	
	프레드니손	100 mg	PO	1~5	
CVP	시클로포스파미드	750 mg/m ²	IV	1	21 일/ 6 사이클
	빈크리스틴	1.4 mg/m ² (최대 2 mg)	IV	1	21 일/ 6 사이클
	프레드니손	100 mg	PO	1~5	
벤다무스틴	벤다무스틴	90 mg/m ²	IV	1~2	28 일/ 6 사이클

실시예 15: 이전에 치료받지 않은 미만성 거대 B 세포 림프종 시험대상자를 대상으로 항-CD20 x 항-CD3 이중특이적 항체인 오드로넥스타맙(REGN1979)과 CHOP (O-CHOP)의 병용 요법 대 리톡시맙과 CHOP (O-CHOP)의 병용 요

법에 대한 임상 평가

[0770] 본 임상시험은 국제 예후 지수(IPI) 점수가 2 이상이고 이전에 치료받지 않은 DLBCL 시험대상자를 대상으로 오드로넥스타맙과 CHOP(O-CHOP)의 병용요법을 리툭시맙과 CHOO(R-CHOP)의 병용요법과 비교하는 제3상, 공개 표지, 무작위 배정, 다기관 임상시험이다. 본 임상시험은 2개의 파트로 구성된다:임상시험의 파트 1은 O-CHOP의 안전성 및 내약성을 평가하고 파트 2에 대해 O-CHOP의 의도된 투여 요법을 결정하기 위한 안전성 준비기이고; 파트 2는 R-CHOP와 비교하여 O-CHOP의 효능 및 안전성을 평가하는 본 임상시험의 무작위 배정 파트이다.

[0771] 모든 시험대상자는 파트 1에서 (리툭시맙 없이) 오드로넥스타맙만을 투여받게 된다. 최대 48명의 시험대상자가 등록하여 표 28에 따라 더 낮은 투여량 수준 1(DL1)로 치료를 받은 다음 DL2로 증량하게 된다. O-CHOP의 투여량 제한 독성(DLT) 및 내약성도 평가하게 된다. 표 28은 파트 1에서 (CHOP와의) 병용을 위한 오드로넥스타맙의 투여 계획을 제공한다(안전성 준비기). 투여 수준은 80 mg 오드로넥스타맙 전체 투여량(DL 1)으로 시작될 것이다. CHOP 투여량은 투여량 수준 전체에 걸쳐 동일하게 유지되며; CHOP는 모든 DL에 대해 사이클 1의 1일차(C1D1)에 시작된다. CHOP는 총 6 사이클 동안 21일마다 투여된다(1 사이클 = 21일). 오드로넥스타맙은 모든 DL에 대해 C1D8에 개시될 것이다.

표 28

오드로넥스타맙 투여량 증량 개요

사이클	일	투여 개요	DL 1 오드로넥스타맙 투여 량 (mg)	DL 2 오드로넥스타맙 투여 량 (mg)
C1	D1	N/A	N/A	N/A
	D8	초기 투여량	0.2	0.2
	D9		0.5	0.5
	D15	중간 투여량 1	2	2
	D16		2	2
C2	D1	중간 투여량 2	10	10
	D2		10	10
	D8	QW	80	160
	D15		80	160
C3	D1	QW	80	160
	D8		80	160
	D15		80	160
C4	D1	QW	80	160
	D8		80	160
	D15		80	160
C5	D1	Q2W	80	160
	D8		160	320
C6	D1	Q2W	160	320
	D15		160	320

C = 사이클; D = 일; QW = 매주; Q2W = 2주마다
참고: DL1을 견딜 수 없는 경우, 더 낮은 투여량을 고려하기 위해 데이터를 평가할 것이다. 화학요법제의 투여량은 모든 투여량 수준에서 변하지 않는다.

[0773] 파트 2에서, 약 840명의 시험대상자가 등록하게 되고, O-CHOP 또는 R-CHOP 중 하나를 투여받도록 1:1 비율로 무작위 배정된다. 적어도 546명의 시험대상자가 ≥ 3 의 IPI 점수로 등록하게 된다. 어느 아암에서도 유지 요법은 없을 것이다. 아암 간의 교차는 허용되지 않는다. 무작위 배정은 국제 예후 지수(2 대 3 대 4 내지 5) 및 연령(< 65 대 ≥ 65 세)에 따라 계층화될 것이다. 임상시험 치료제는 의학 모니터링 요원이 달리 허용하지 않는 한, 무작위 배정 후 5일 이내에 시작된다. O-CHOP를 투여 받도록 배정된 시험대상자의 경우, 오드로넥타맙은 6 사이클의 유도 CHOP와 병용으로 투여될 것이다. R-CHOP를 투여 받도록 배정된 시험대상자의 경우, 치료는 표준 지침에 따르며, 6 사이클의 유도 CHOP를 투여 받는다.

[0774] 임상시험 모집단은 이전에 치료받지 않은 중간 내지 고위험의 미만성 거대 B 세포 림프종을 앓고 있는 18세 이

상의 시험대상자로 구성될 것이다.

[0775] 선정 기준: 시험대상자는 본 시험 선정에 적합하려면 다음 기준을 반드시 충족해야 한다:

[0776] 1. 2016 WHO의 림프 신생물 분류에 따라 다음 진단 중 하나를 포함하고, 이전에 치료 받지 않은 CD20+ DLBCL이 문서화된 림프종 시험대상자*:

[0777] a. 배중심 B 세포 유형, 활성화된 B 세포 유형을 포함하여, 달리 명시되지 않은(NOS) **DLBCL.

[0778] b. MYC, bcl-2, 및/또는 bcl-6이 재배열된 고등급 B 세포 신생물

[0779] 파트 1만 해당: 시험대상자가 적격하기 위해서는 고위험 특징 중 적어도 하나를 가져야 한다. 고위험 특성은 IPI 점수 3~5점, 근원세포(비-GCB 유형), 이중유전자이상(double-hit) 또는 삼중유전자이상(triple-hit) 림프종(2016년 WHO의 림프 신생물 분류에 따라 MYC, bcl-2, 및/또는 bcl-6이 재배열된 고등 B세포 신생물로서 분류됨), TP53 돌연변이, CDKN2A 소실 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다(Sehn 및 Salles의 2021 문헌).

[0780] *DLBCL의 국소 조직병리학적 확인은 임상시험 등록 전에 획득해야 함. 생검은 임상시험 등록 전 3개월 이내에 획득했어야 함. 임상시험 등록을 위해, 중앙 실험실에 제출하기 위한 종양 조직을 이용할 수 있어야 함.

[0781] **신규한 것 또는 여포성 림프종의 진단으로부터 조직학적으로 변환된 것

[0782] 2. 진단 영상(컴퓨터 단층촬영[CT] 또는 자기 공명 영상[MRI])에 의해 문서화된, LDi가 1.5 cm보다 큰 적어도 하나의 결절 병변 또는 LDi가 1.0 cm보다 큰 적어도 하나의 결절외 병변을 갖는 측정 가능한 질환이 있을 것.

[0783] 3. ≥ 18 세

[0784] 4. 동부종양학협력그룹(ECOG) 전신수행상태 ≤ 2

[0785] 5. 기대 수명 ≥ 12 개월

[0786] 6. 국제 예후 지수(IPI) ≥ 2

[0787] 7. 다음에 의해 측정했을 때, 혈액학적 기능이 적절할 것:

[0788] a. 혈소판 수 $\geq 75 \times 10^9/L$. 시험대상자는 본 적합성 요건을 충족하기 위해 배정된 임상시험 치료제의 첫 투여의 7일 이내에 혈소판 수혈을 받지 않았을 수 있음.

[0789] b. 절대 호중구 수(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$. 시험대상자는 본 적합성 요건을 충족하기 위해 배정된 임상시험 치료제의 첫 투여의 2일 이내에 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF)를 투여받지 않았을 수 있다.

[0790] c. 헤모글로빈 수치 ≥ 9 g/dL

[0791] 참고: 세포 수가 위에 나열된 임계값 미만인 시험대상자의 경우, 시험자의 판단상, 그 이유가 기저 질환에 의한 골수 침윤 또는 비장 격리로 인한 것으로 여겨지는 경우, 이들 시험대상자의 등록을 고려할 수 있다.

[0792] 골수 침범 또는 비장 격리가 있는 시험대상자는 다음 혈액학적 파라미터를 충족해야 한다:

[0793] a. 혈소판 수 $\geq 25 \times 10^9/L$. 혈소판 적합성 기준을 충족하기 위해서는, 시험대상자가 임상시험 치료제의 첫 투여 전 3일 이내에 혈소판 수혈 요법을 받지 않았을 수 있다.

[0794] b. 절대 호중구 수(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/L$. ANC 적합성 기준을 충족하기 위해서는, 시험대상자가 임상시험 치료제의 첫 투여 전 2일 이내에 과립구 콜로니 자극인자를 투여받지 않았을 수 있다.

[0795] c. 헤모글로빈 ≥ 7.0 g/dL

[0796] 8. 다음에 의해 문서화했을 때, 기관 기능이 적절할 것:

[0797] a. 심초음파 또는 다중 게이트 획득(MUGA) 스캔으로 측정된 심장 박출률 $>50\%$

[0798] b. 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상 상한치(ULN) (간의 림프종 침윤에 기인하는 경우 $\leq 3 \times$ ULN)

- [0799] c. 알라닌 아미노전이효소(ALT) 및 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) $\leq 3 \times \text{ULN}$ (간의 림프종 침윤에 기인하는 경우 $\leq 5 \times \text{ULN}$)
- [0800] d. 알칼라인 포스파타아제(ALP) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (간의 림프종 침윤에 기인한 경우 $\leq 5 \times \text{ULN}$)
- [0801] e. 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, 또는 Cockcroft-Gault 공식에 의해 계산된 크레아티닌 청소율 $\geq 50 \text{ mL/분}$
- [0802] 참고: 간 림프종 침윤의 존재와 관계없이, 총 빌리루빈 $>1.5 \times \text{ULN}$ 과 동시에 AST $>3 \times \text{ULN}$ 및/또는 ALT $>3 \times \text{ULN}$ 인 시험대상자는 제외된다.
- [0803] 참고: 알려진 길버트 증후군이 있는 시험대상자는 총 빌리루빈 값이 $>4 \times \text{ULN}$ 인 경우 제외된다.
- [0804] 참고: 계산된 크레아티닌 청소율이 $<50 \text{ mL/분}$ 인 시험대상자는 측정된 크레아티닌 청소율(24시간 소변 채취 또는 기타 신뢰할 수 있는 방법을 근거로)이 $\geq 50 \text{ mL/분}$ 인 경우 등록을 고려할 수 있다.
- [0805] 9. 임상 방문 및 임상시험 관련 절차를 준수할 의사가 있고 능력이 있을 것.
- [0806] 10. 임상시험대상자 또는 법적으로 허용되는 대리인이 서명한 사전 동의서를 제공할 것.
- [0807] 11. 필요한 경우, 신체 보조를 통해 연구 관련 설문지를 이해하고 작성할 수 있음.
- [0808] 제외 기준: 다음 기준 중 어느 것이라도 충족하는 시험대상자는 시험에서 제외된다:
- [0809] 1. 원발성 중추신경계(CNS) 림프종이 있거나 비원발성 CNS NHL이 CNS에 침범한 것으로 알려져 있는 자
- [0810] 2. 다음과 같은 관련 CNS 병리 병력이 있거나 현재 존재하는 자:
- [0811] a. 간질, 발작, 불완전마비, 실어증, 졸중, 중증 뇌 손상, 소뇌 질환, 기질성뇌증후군, 정신병, 또는
- [0812] b. 뇌 MRI상 염증성 병변 및/또는 혈관염의 존재에 대한 증거
- [0813] 3. 말초 신경병증 ≥ 3 등급
- [0814] 4. 잠재적 근치요법을 받은 비흑색종 피부암 또는 자궁경부 상피내암, 또는 확정적 국소 조절과 근치 목적으로 효과적으로 치료된 것으로 간주된 일체의 기타 종양을 제외하고, 지난 5년 이내의 (B 세포 NHL을 제외한) 다른 악성종양
- [0815] 5. 유의한 심혈관 질환(예: 뉴욕심장학회 부류 III 또는 IV 심장 질환, 이전 6개월 이내의 심근경색, 불안정 부정맥 또는 불안정 협심증) 및/또는 유의한 폐질환(예: 폐색성 폐질환 및 대증적 기관지연축 병력)을 포함하나 이에 국한되지 않는, 시험 수행을 방해하거나 환자를 유의한 위험에 처하게 할 수 있는 임의의 다른 활성 질환 또는 의학적 상태
- [0816] 6. 임의의 전신 항림프종 요법을 이용한 치료
- [0817] 7. 임상시험 치료 시작 28일 전 또는 약물의 5 반감기 중 더 짧은 기간 이내의 임의의 임상시험용 요법
- [0818] 8. 최근의 대수술(임상시험 치료를 시작하기 전 4주 이내)
- [0819] 9. 임상시험 치료제의 첫 투여로부터 14일 이내의 표준 방사선요법
- [0820] 10. 이전의 장기 이식
- [0821] 11. 알러지/과민증:
- [0822] a. 알로푸리놀 및 라스부리카제 모두에 대한 알려진 과민증
- [0823] b. CHOP 또는 리툭시마에 포함된 화학적 또는 생물학적 성분이 유사한 화합물에 기인하는 알러지 반응 또는 과민증의 병력
- [0824] 12. 감염증:
- [0825] a. 임상시험 등록 시점 또는 임상시험 등록 전 2주 이내에 활성 감염증(세균, 바이러스, 진균, 미코박테리아, 기생충, 또는 기타)의 증거가 있고, 현재 치료를 요하는/요하거나 면역억제 후 파종성 질환 또는 중증 감염을 야기할 가능성이 있는 경우. 감염증이 제거되었거나 임상시험 요법 시작 전까지 잘 조절되었다는

증거가 있어야 함.

- [0826] b. 활성 COVID-19 감염증
- [0827] c. 인간 면역결핍 바이러스(HIV), B형 간염(HBV), 또는 C형 간염(HCV)에 의한 조절되지 않는 감염증
- [0828] d. 말초 혈액 중합효소 연쇄 반응(PCR) 검정에서 검출 가능한 수준에 의해 나타난, 사이토메갈로바이러스(CMV) 감염증. 스크리닝 시 검출 가능한 CMV 수치를 보이는 환자는 적절한 항바이러스 요법으로 치료를 받고 적합성 재고 전 PCR 분석(최소 7일 간격)을 통해 최소 2회 이상 검출 불가능한 CMV 수치를 보여야 한다.
- [0829] 참고: 감염이 조절된(검출 불가능한 바이러스 부하 및 자연적으로 또는 안정적 항바이러스 요법에서 CD4 수치 350 초과) HIV 환자는 허용된다.
- [0830] 참고: B형 간염 표면 항원이 양성이거나 B형 간염 코어 항체가 양성인 환자는 전문의의 평가를 받아야 하며, 임상시험 참여를 허락받기 전에 감염이 조절된 것으로 (혈청 B형 간염 바이러스 DNA PCR이 검출 한계 미만이고 B형 간염에 대해 항바이러스 요법으로 치료를 받음) 간주되어야 한다.
- [0831] 참고: HCV 항체가 양성인 환자로서, 감염이 조절된 환자(자발적으로 또는 이전의 성공적인 항-HCV 요법의 과정에 반응하여 PCR에 의해 HCV RNA가 검출되지 않는 환자)는 허용됨.
- [0832] 13. 임상시험 첫 번째 투여량을 투여하기 전 28일 이내에 생백신 투여(COVID-19 백신은 첫 번째 투여량을 투여하기 전 1주일 이내에 투여될 수 있음)
- [0833] 14. 사법당국 또는 행정당국에 의해 내려진 명령에 의해 시설에 입소되어 있는 시험대상자(독일 내 현장만 해당됨).
- [0834] 15. 의뢰자가 사전 승인한 경우를 제외하고, 시험기관 시험팀의 일원 및/또는 그 직계 가족인 자.
- [0835] 16. 임신부 또는 모유 수유 여성.
- [0836] 17. 초기 투여량/첫 치료 시작 전, 임상시험 기간 동안, 마지막 투여 후 적어도 6개월 동안 매우 효과적인 피임법을 실천할 의향이 없는 가임 여성(WOCBP)* 또는 남성. 정자 기증은 임상시험 기간 동안과 배정된 시험약 마지막 투여 후 6개월 동안 금지된다. 매우 효과적인 피임법에는 다음이 포함된다:
- [0837] a. 스크리닝 전 2회 이상의 월경 주기 중에 시작된 배란 억제와 연관된 복합(에스트로겐 및 프로게스테로겐 함유) 호르몬 피임약(경구, 질내, 경피) 또는 프로게스테로겐 단독 호르몬 피임약(경구, 주사제, 삽입형)의 안정적 사용
- [0838] b. 자궁내 장치(IUD); 자궁내 호르몬 방출 시스템(IUS)
- [0839] c. 양측 난관 결찰술/폐색
- [0840] d. 정관절제술을 받은 파트너(단, 남성 정관절제술을 받은 파트너가 WOCBP 시험대상자의 유일한 성적 파트너이고 정관절제술을 받은 파트너가 해당 절차에 대한 수술 성공에 대한 의학적 평가를 받은 경우)
- [0841] e. 성적 금욕
- [0842] 본 임상시험에서 투여되는 임상시험 중재(들)는 아래 표 25에 나타나 있다.

표 29

투여된 임상시험 중재

	아암 1: O-CHOP	아암 2: R-CHOP	CHOP			
중재 명칭	오드로넥스타맙	리툽시맙	CP	DX	VC	PN
투여량 수준 (s)	표 30 참조	375 mg/m ²	750 mg/m ²	50 mg/m ²	1.4 mg/m ²	100 mg
투여 경로	IV 주입	IV 주입	IV	IV	IV	PO
CP-시클로포스파미드; DX-독소루비신; VC-빈크리스틴; PN-프레드니손						

[0844] 오드로넥스타맵은 21일의 6 사이클 동안 CHOP와 병용으로(O-CHOP) 투여된다. C1D1에 CHOP를 투여하고 C1D8에 오드로넥스타맵 투여를 시작하여 CRS 위험을 감소시킨다. 유도 치료 기간 동안, 사이클 1과 2에 오드로넥스타맵을 단계적 증량 투여량으로 정맥내 투여하여 CRS 위험을 완화시킨다. 단계적 투여량 증량은 0.7 mg 초기 투여량(C1D8에 0.2 mg, C1D9에 0.5 mg으로 분할), 4 mg 중간 투여량 1(C1D15에 2 mg, C1D16에 2 mg으로 분할), 이후 20 mg 중간 투여량 2(C2D1에 10 mg, C2D2에 10 mg으로 분할)로 구성된다. C2D8에서부터 C5D1까지, 오드로넥스타맵은 (사이클 2를 제외하고) 1, 8, 및 15일차에 80 또는 160 mg으로 매주 정맥내 투여된다. C5D8에서부터, 오드로넥스타맵의 Q2W 투여는 C5D8 및 C6D1 및 C6D15에 투여로 시작될 것이다. 표 30 참조.

표 30

[0845] 오드로넥스타맵 투여

오드로넥스타맵 투여 요법							
초기 (0.7 mg)		중간 1 (4 mg)		중간 2 (20 mg)		매주 투여량 (QW)	2주마다 투여량 (Q2W)
사이클 1 8일차	사이클 1 9일차	사이클 1 15일차	사이클 1 16일차	사이클 2 1일차	사이클 2 2일차	사이클 2: 8일차, 15일차 사이클 3 내지 4: 1일차, 8일차, 및 15일차 사이클 5: 1일차	사이클 5: 8일차 사이클 6: 1일차 및 15일차
0.2 mg	0.5 mg	2 mg	2 mg	10 mg	10 mg	80 또는 160 mg	160 또는 320 mg

[0846] 초기 투여량, 중간 투여량 1, 및 중간 투여량 2의 경우, 치료제는 2회의 별도 주입으로 분할되어 분리된 2일에 투여될 것이며, 분리된 2일은 바람직하게는 연속일이지만, 연속하지 않는 경우 3일 이하의 간격만큼 이격된다. 사이클 1 및 사이클 2 동안의 각각의 분할 주입 및 첫 번째 전체 투여량 QW 주입(C2D8)은 4시간에 걸쳐 이루어져야 한다. 후속 치료제는 단일 주입 또는 2회의 별도 주입으로서 내약성에 따라 적어도 1시간에 걸쳐 투여될 수 있다. C2D8에 전체 투여량의 투여는, 초기 투여량(0.7 mg) 및 중간 투여량 1(4 mg) 및 중간 투여량 2(20 mg)가 투여되고 내약성이 있는 경우에만 진행될 것이다(의도된 투여량의 >90%를 투여받은 시험대상자는 전체 투여량을 투여받은 것으로 간주됨).

[0847] 오드로넥스타맵-화학요법 병용은 6 사이클(1 사이클 = 21일) 동안 투여될 것이고, 시험대상자가 병용 치료의 하나의 성분을 중단하는 경우, 다른 하나의 성분은 유도 기간의 6 사이클이 종료될 때까지 투여될 수 있다. 치료 기간 동안, 화학요법과 오드로넥스타맵이 동일한 날에 투여되는 당일에, 화학요법은 오드로넥스타맵 주입을 시작하기 전에 투여되고 완료되어야 한다. CHOP의 투여량 및 투여에 대한 세부 사항은 아래 표 31에 기술되어 있다. 사이클별 오드로넥스타맵 + CHOP의 투여 개요도는 도 10에 도시되어 있다.

[0848] 본 임상시험의 경우, 리툽시맵 바이오시밀러의 사용이 허용된다. 리툽시맵은 반드시 기관 지침에 따라 또는 완제의약품 패키지 삽입물 상의 지침에 따라 투여해야 한다. 리툽시맵은 각 사이클의 1일차에 375 mg/m²의 투여량으로 정맥내 투여될 것이다.

[0849] 리툽시맵의 빈도 및 기간은 21일 길이의 6 사이클 동안(치료 기간) CHOP와 병용으로 3주마다(Q3W)이다. 사이클별 리툽시맵 + CHOP의 투여 개요도는 도 11에 도시되어 있다.

[0850] CHOP는 반드시 표준 치료(SoC), 기관 지침에 따라 또는 완제의약품 패키지 삽입물 상의 지침에 따라 투여해야 한다. 제형 및 투여를 포함하여, CHOP에 대한 자세한 내용은 완제의약품 패키지 삽입물을 참조한다.

표 31

[0851]

CHOP 투여량

	약물	투여량	경로	일	사이클 길이(일)/사이클 수
CHOP	시클로포스파미드	750 mg/m ²	IV	1	21일/ 6 사이클
	독소루비신	50 mg/m ²	IV	1	21일/ 6 사이클
	빈크리스틴	1.4 mg/m ² (최대 2 mg)			
	프레드니손	100 mg	PO	1~5	6 사이클
PO = 경구; IV = 정맥내					

[0852]

CRS의 위험을 완화시키고 중증도를 감소시키기 위한 예비투약은 실시예 3에 상세히 기술되어 있다. CRS 독성 등급은, 예를 들어 표 6에 나타나 있다.

[0853]

실시예 16: 이전에 치료받지 않은 여포성 림프종 시험대상자를 대상으로, 화학요법과 병용하는 리툭시맙 대비 화학요법과 병용하는 항-CD20 x 항-CD3 이중특이적 항체인 오드로넥스타맙(REGN1979)의 임상 평가

[0854]

본 임상시험은 이전에 치료받지 않은 여포성 림프종 시험대상자를 대상으로 화학요법과 병용하는 리툭시맙과 비교하여 화학요법과 병용하는 오드로넥스타맙에 대한 제3상, 공개 표지, 무작위 배정, 다기관 임상시험이다. 본 임상시험은 2개의 파트로 구성된다: 임상시험의 파트 1은 파트 2에 대해 화학요법과 병용하는 오드로넥스타맙의 안전성과 내약성을 평가하고 의도된 투여 요법을 결정하기 위한 안전성 준비기이고; 파트 2는 임상시험의 무작위 배정 파트로서, 화학요법과 병용하는 리툭시맙과 비교하여 화학요법과 병용하는 오드로넥스타맙의 효능과 안전성을 평가한다.

[0855]

파트 1(안전성 준비기)에서, 화학요법(시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 총칭하여 [CHOP] 또는 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손, 총칭하여 [CVP])과 병용하는 오드로넥스타맙의 안전성을 일차 목표로 평가할 것이고, 파트 2에서는 화학요법(CHOP 또는 CVP)과 병용하는 리툭시맙 대비 화학요법(CHOP 또는 CVP)과 병용하는 오드로넥스타맙의 항종양 활성을 일차 목표로 평가할 것이다. 본원에 개시된 바와 같이, CHOP 또는 CVP를 사용하는 화학요법은 단순히 '화학요법'으로 지칭될 것이다. 최대 48명의 시험대상자가 등록될 수 있다. 오드로넥스타맙은 더 낮은 투여량(40 mg의 투여량 수준 1)으로 시작하며, 내약성이 있는 경우, 80 mg의 투여량 수준 2로 투여량 증량이 예정되어 있다. 오드로넥스타맙-CHOP 및 오드로넥스타맙-CVP의 투여량제한 독성(DLT) 및 내약성을 평가하게 된다. 모든 시험대상자는 파트 1에서 오드로넥스타맙을 시험자가 선택한 화학요법(CHOP 또는 CVP)과 함께 투여받게 된다. 시험대상자는 6 사이클의 오드로넥스타맙을 화학요법과 병용하여 투여받게 된다. 오드로넥스타맙의 첫 투여량은 CRS 위험을 완화하기 위해 화학요법 개시하고 1주일 후에(C1D8에) 투여될 것이다. 사이클 6이 종료된 후(W24 평가), CR 또는 PR이 나타난 시험대상자는 오드로넥스타맙의 단일요법이 투여되는 유지 요법 기간으로 계속할 것이다. 치료 도중 재발하거나 유도 후 안정병변(SD) 상태인 시험대상자는 안전성 추적관찰 및 유효성 추적관찰을 계속한다. 표 32는 파트 1에서 (CHOP와의) 병용을 위한 오드로넥스타맙의 투여 계획을 제공한다(안전성 준비기). 투여 수준은 80 mg 오드로넥스타맙 전체 투여량(DL 1)으로 시작될 것이다. CHOP/CVP 투여량은 투여량 수준 전체에 걸쳐 동일하게 유지되며; CHOP/CVP는 모든 DL에 대해 사이클 1의 1일차(C1D1)에 시작된다. CHOP/CVP는 총 6 사이클 동안 21일마다 투여된다(1 사이클 = 21일). 오드로넥스타맙은 모든 DL에 대해 C1D8에 개시될 것이다.

표 32

[0856]

오드로넥스타맙 투여량 증량 개요

사이클	일	투여 개요	DL 1 오드로넥스타맙 투여량 (mg)	DL 2 오드로넥스타맙 투여량 (mg)
C1	D1	N/A	N/A	N/A
	D8	초기 투여량	0.2	0.2
	D9		0.5	0.5
	D15	중간 투여량 1	2	2
	D16		2	2
C2	D1	중간 투여량 2	10	10

	D2	QW	10	10
	D8		40	80
	D15		40	80
C3	D1	QW	40	80
	D8		40	80
	D15		40	80
C4	D1	QW	40	80
	D8		40	80
	D15		40	80
C5	D1	Q2W	40	80
C6	D8		80	160
	D1		80	160
	D15		80	160

C = 사이클; D = 일; QW = 매주; Q2W = 2주마다
참고: DL1을 견딜 수 없는 경우, 더 낮은 투여량을 고려하기 위해 데이터를 평가할 것이다. 화학요법제의 투여량은 모든 투여량 수준에서 변하지 않는다. 사이클 C7 내지 18 동안, 320 mg이 8주마다 투여될 수 있다.

[0857] 약 669명의 시험대상자가 등록하고, (A) 유지 요법 없이 화학요법과 병용하여 오드로넥스타말을 투여받거나, (B) 화학요법과 병용하여 오드로넥스타말을 투여받고, 이어서 오드로넥스타말 유지 요법을 투여받거나, (C) 화학요법과 병용하여 리툽시말을 투여받고, 이어서 리툽시말 유지 요법을 투여받도록 1:1:1 비율로 무작위 배정될 것이다. 화학요법(CHOP 또는 CVP)의 선택은 시험자의 임상적 판단에 따르며 무작위 배정 전에 이루어진다. 무작위 배정은 여포성 림프종 국제 예후 지수 1(FLIPI 1) 점수(0 또는 1[저위험], 2[중간 위험], 또는 3 내지 5[고위험]), 화학요법의 선택, 가장 긴 병변 직경(≤ 6 대 >6 cm), 및 연령(<65 대 ≥ 65 세)에 따라 계층화될 것이다. 오드로넥스타말을 화학요법과 병용하여 투여 받도록 배정된 시험대상자의 경우, 오드로넥스타말은 6 사이클의 유도 화학요법과 병용하여 투여될 것이다. 아암 B에서, CR 또는 PR이 나타난 시험대상자를 대상으로 한 오드로넥스타말 단일요법은 최대 12회 투여량 동안 또는 질병 진행, 추적관찰 실패, 또는 동의 철회 중 더 빠른 시점까지 320 mg의 투여량으로 8주마다(Q8W) 계속될 것이다. 리툽시말을 화학요법과 병용 투여하도록 배정된 시험대상자의 경우(아암 C), 치료는 표준 지침에 따른 6 사이클의 유도 화학요법에 이어서 리툽시말 단일요법을 Q8W 간격으로(CR 및 PR이 나타난 시험대상자만) 최대 12회 투여하거나, 질병 진행, 추적관찰 실패, 또는 동의 철회 중 더 빠른 시점까지 투여하는 것이다.

[0858] 임상시험 모집단은 세계보건기구(WHO) 분류에 기반하여 이전에 치료받지 않은 CD20⁺ FL을 가진 18세 이상의 시험대상자로 구성될 것이다.

[0859] 선정 기준: 시험대상자는 본 시험 선정에 적합하려면 다음 기준을 반드시 충족해야 한다.

[0860] 1. CD20⁺ FL 1~3a등급, II기 거대 종양, 또는 III기/IV기의 진단을 받은 자: CD20⁺ FL 1~3a등급의 국소 조직병리학적 확인은 반드시 임상시험 등록 전에 획득해야 함. 생검은 임상시험 등록 전 18개월 이내에 획득해야 함. 상응하는 종양 생검 샘플은 중앙 실험실에 제출해야 함.

[0861] 파트 1(안전성 준비기)만 해당: 3 내지 5의 FLIPI1 점수.

[0862] 2. 표시된 대로 치료가 필요함: 다음 중 ≥ 1 의 존재: B 증상, 큰 종양 덩어리(3개 이상의 영역에서 직경 >3 cm인 림프종 또는 1개 영역에서 직경 >6 cm인 림프종을 특징으로 함), 및/또는 림프종 관련 합병증의 존재.

[0863] 3. CT 또는 MRI에 의한 단면 영상검사에서 측정 가능한 질환이 있을 것(측정 가능한 질환은 단축 직경과 관계없이 가장 큰 횡방향 직경(GTD)이 > 1.5 cm인 적어도 1개의 2차원적으로 측정 가능한 결절 병변 또는 GTD가 > 1 cm인 결절외 질환으로서 정의됨).

[0864] 4. 동부종양학협력그룹(ECOG) 전신수행상태 0~2.

[0865] 5. 18세의 연령³

[0866] 6. 다음에 의해 문서화했을 때 골수 기능이 적절한 자:

- [0867] a. 혈소판 수³ $50 \times 10^9/L$. 시험대상자는 혈소판 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맙 첫 투여 전 7일 이내에 혈소판 수혈 요법을 받지 않았어야 한다.
- [0868] b. 헤모글로빈³ 9.0 g/dL
- [0869] c. 절대 호중구 수(ANC)³ $1.0 \times 10^9/L$. 시험대상자는 ANC 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맙 첫 투여 전 2일 이내에 G-CSF를 투여받지 않았어야 한다.
- [0870] d. 골수 침범 또는 비장 격리가 있는 시험대상자는 다음 혈액학적 매개변수를 충족해야 한다.
- [0871] • 혈소판 수³ $25 \times 10^9/L$. 시험대상자는 혈소판 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맙 첫 투여 전 3일 이내에 혈소판 수혈 요법을 받지 않았어야 한다.
- [0872] • 헤모글로빈³ 7.0 g/dL
- [0873] • $ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$. 시험대상자는 ANC 적합성 기준을 충족하기 위해 오드로넥스타맙 첫 투여 전 2일 이내에 G-CSF를 투여받지 않았어야 한다.
- [0874] 7. 간 기능이 적절한 시험대상자:
- [0875] a. 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상 상한(ULN) (간의 림프종 침윤에 기인한 경우 $\leq 3 \times$ ULN).
- [0876] b. 알라닌 아미노전이효소(ALT) 및 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) $\leq 2.5 \times$ ULN(간의 림프종 침윤에 기인하는 경우 $\leq 5 \times$ ULN).
- [0877] c. 알칼라인 포스파타아제(ALP) $\leq 2.5 \times$ ULN(간의 림프종 침윤에 기인한 경우 $\leq 5 \times$ ULN).
- [0878] **참고:**
- [0879] * 간 림프종 침윤의 존재와 관계없이, 총 빌리루빈 $>1.5 \times$ ULN과 동시에 AST $>2.5 \times$ ULN 및/또는 ALT $>2.5 \times$ ULN인 시험대상자는 제외된다.
- [0880] * 알려진 길버트 증후군이 있는 시험대상자는 현지 일반 모집단에서 총 빌리루빈 값이 $>4 \times$ ULN인 경우 제외된다.
- [0881] 8. Cockcroft-Gault 공식으로 계산한 크레아티닌 청소율³ 50 mL/분.
- [0882] **참고:** 계산된 크레아티닌 청소율이 <50 mL/분인 시험대상자는 측정된 크레아티닌 청소율(24시간 소변 채취 또는 기타 신뢰할 수 있는 방법을 근거로)이 ≥ 50 mL/분인 경우 등록을 고려할 수 있다.
- [0883] 9. 임상시험의 목적과 위험을 이해할 수 있어야 하고, 임상시험 참가자 또는 법적으로 허용 가능한 대표자가 시험대상자 동의서와 (국가 및 현지 시험대상자 개인정보보호 규정에 따른) 보호 대상 건강 정보 사용에 대한 허가를 제공할 수 있을 것.
- [0884] 10. 시험기관 방문 및 시험 관련 절차를 준수할 의향 및 능력이 있음.
- [0885] 11. 시험 관련 설문지를 이해하고 작성할 능력.
- [0886] **제외 기준:** 다음 기준 중 어느 것이라도 충족하는 시험대상자는 시험에서 제외된다:
- [0887] 1. 중추 신경계(CNS) 림프종 또는 연수막 림프종이 있는 시험대상자.
- [0888] a. 원발성 CNS 림프종, 또는 비원발성 CNS 림프종에 의한 알려진 침범(완전관해로 치료된 경우에도 제외됨).
- [0889] b. 림프종에 의한 CNS 침범이 의심되는 경우, 적절한 CNS 영상(MRI 또는 CT) 및 요추 천자에 의해 반드시 평가해야 함.
- [0890] 2. 고등급 또는 미만성 거대 B 세포 림프종으로 전환한 조직학적 증거가 있는 시험대상자.
- [0891] 3. 발텐스트롬 마크로글로불린혈증(WM, 림프형질세포 림프종), 3b등급 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈

병, 또는 소림프구성 림프종이 있는 시험대상자.

- [0892] 4. 임의의 전신 항림프종 요법을 이용한 치료.
- [0893] 5. 최근의 대수술(배정된 임상시험 치료를 시작하기 전 4주 이내).
- [0894] 6. 배정된 임상시험 치료제의 첫 투여로부터 14일 이내의 표준 방사선요법.
- [0895] 7. 고형 장기 이식 이력.
- [0896] 8. 임상시험 약물을 시작하기 전 72시간 이내에 10 mg/일을 초과하는 프레드니손 또는 소염제 등가량으로 지속적인 전신 코르티코스테로이드 치료.
- [0897] 9. 시험대상자가 적절하고 확실하게 치료를 받고 적어도 3년 동안 암이 없는 경우를 제외하고, NHL 이외의 악성 종양을 가진 경우로서, 호르몬 요법 또는 국소 방사선요법(즉, 펠릿)으로 치료된 국소화된 전립선암, 제자리 자궁경부 상피암, 제자리 유방암, 또는 확실하게 치료된 비흑색종 피부암을 제외함.
- [0898] 10. 임상시험 수행을 방해하거나 시험대상자를 상당한 위험에 빠뜨릴 수 있는 임이의 다른 유의한 활성 질환 또는 의학적 상태로서, 유의한 심혈관 질환(예: 뉴욕심장학회 부류 III 또는 IV 심장 질환, 이전 6개월 이내의 심근경색, 불안정한 부정맥, 또는 불안정 협심증); 유의한 폐 질환(예: 폐색성 폐질환 및 대증적 기관지연축의 병력); 또는 위장관, 간, 신장, 내분비, 혈액학적, 자가면역, 정신과, 또는 신경 장애를 포함하지만 이에 한정되지는 않음.
- [0899] 11. 간질, 발작, 마비, 실어증, 무력감, 중증 뇌 손상, 소뇌 질환, 기질성 뇌 증후군, 정신병, 염증성 병변, 및/또는 혈관염과 같은 관련 CNS 병리의 병력 또는 현재 유관한 CNS 병리.
- [0900] 12. 임상시험약 첫 투여 전 28일 이내에 복제능이 있는 백터로 백신 접종을 받은 경우.
- [0901] 13. 심초음파 또는 다중 게이트 획득(MUGA) 스캔으로 측정된 심장 박출물 <50%.
- [0902] 14. 임신부 또는 모유 수유 여성.
- [0903] 15. 초기 투여량/첫 치료 시작 전, 임상시험 기간 동안, 마지막 투여 후 적어도 6개월 동안 매우 효과적인 피임법을 실천할 의향이 없는 가임 여성(WOCBP)* 또는 남성. 정자 기증은 임상시험 기간 동안과 임상시험약 마지막 투여 후 6개월 동안 금지됨. 매우 효과적인 피임법에는 다음이 포함된다:
 - [0904] a. 스크리닝 전 2회 이상의 월경 주기 중에 시작된 배란 억제와 연관된 복합(에스트로겐 및 프로게스토겐 함유) 호르몬 피임약(경구, 질내, 경피) 또는 프로게스토겐 단독 호르몬 피임약(경구, 주사제, 삽입형)의 안정적 사용;
 - [0905] b. 자궁내 장치(IUD); 자궁내 호르몬 방출 시스템(IUS);
 - [0906] c. 양측 난관 폐색/결찰;
 - [0907] d. 정관절제술을 받은 파트너(단, 남성 정관절제술을 받은 파트너가 WOCBP 시험대상자의 유일한 성적 파트너이고 정관절제술을 받은 파트너가 해당 절차에 대한 수술 성공에 대한 의학적 평가를 받은 경우); 및/또는
 - [0908] e. 성적 금욕.
- [0909] 16. 시험자가 평가했을 때, 임상시험 결과를 교란시키거나 임상시험 참여로 인해 시험대상자에게 추가적인 위험을 제기할 수 있는 임상적으로 유의한 심혈관, 호흡기, 간, 신장, 위장관, 내분비, 혈액학적, 정신과적, 또는 신경학적 질환의 이력.
- [0910] 17. 지난 6개월 이내에 활성이었던 결핵 또는 전신 진균 질환의 병력이 있는 경우.
- [0911] 18. 감염증:
 - [0912] • 배정된 임상시험 치료의 첫 투여 전 2주 이내에 입원 또는 IV 항감염제 치료가 필요한 감염증. 감염증이 제거되었거나 임상시험 요법 시작 전까지 잘 조절되었다는 증거가 있어야 함.
 - [0913] • 임상시험 등록 시점 또는 임상시험 등록 전 2주 이내에 활성 감염증(세균, 바이러스, 진균, 미코박테리아, 기생충, 또는 기타)의 증거가 있고, 현재 치료를 요하는/요하거나 면역억제 후 파종성

질환 또는 중증 감염을 야기할 가능성이 있는 경우.

[0914] • PCR로 정의된 활성 COVID-19 감염증.

[0915] • 인간 면역결핍 바이러스(HIV), B형 간염(HBV), 또는 C형 간염(HCV)에 의한 조절되지 않는 감염증.

[0916] 말초 혈액 PCR 검정에서 검출 가능한 수치로 확인했을 때의 사이토메갈로바이러스(CMV) 감염증. 스크리닝 시 검출 가능한 CMV 수치를 보이는 환자는 적절한 항바이러스 요법으로 치료를 받아야 하며, 적합성에 대해 재고하기 전 PCR 검정(최소 7일 간격)을 통해 최소 2회 이상 검출 불가능한 CMV 수치를 나타내야 함.

[0917] 참고: 감염증이 조절된(바이러스 부하를 검출할 수 없고, 자연적으로 또는 안정한 항바이러스 요법에 의해 CD4 계수가 350개의 세포/ μ L를 초과함) HIV 시험대상자는 허용됨.

[0918] 참고: B형 간염 표면 항원이 양성이거나 B형 간염 코어 항체가 양성인 시험대상자는 전문의의 평가를 받아야 하며, 임상시험에 참여가 허용되기 전에 항바이러스 예방을 고려해야 함.

[0919] 참고: C형 간염 바이러스 항체가 양성(HCV Ab+)인 시험대상자로서, 감염이 조절된 시험대상자(자발적으로 또는 이전의 성공적인 항-HCV 요법의 과정에 반응하여 PCR에 의해 HCV RNA가 검출되지 않는 시험대상자)는 허용됨.

[0920] 19. 알러지/과민증:

[0921] a. 임상시험약 또는 부형제와 화학적 또는 생물학적 조성이 유사한 화합물에 기인한 중증 알러지 반응의 이력.

[0922] b. 알로푸리놀 및 라스부리카제 모두에 대한 알려진 과민성.

[0923] 20. 임상시험용 생물학적 제제의 경우 스크리닝 방문 전 90일 또는 최소 5 반감기 이내(더 긴 기간 기준), 또는 소분자 또는 다른 임상시험용 의약품의 경우 스크리닝 전 최소 4주 이내에 특정 면역요법을 포함하여 생물학적 제제 또는 요법을 포함하는 다른 임상시험용 의품을 평가하는 임상시험에 참여한 적이 있음

[0924] 21. 사법당국 또는 행정당국에 의해 내려진 명령에 의해 시설에 입소되어 있는 시험대상자.

[0925] 본 임상시험에서 투여되는 임상시험 중재는 아래 표 33에 나타나 있다.

[0926]

표 33

[0927] 투여된 임상시험 중재

	아암 1: O-화학요법	아암 2: R-화학요법	화학요법			
중재 명칭	오드로넥스타맙	리툽시맙	CP	DX	VC	PN
투여량 수준	표 34 참조	375 mg/m ²	750 mg/m ²	50 mg/m ²	1.4 mg/m ²	100 mg
투여 경로	IV 주입	IV 주입	IV	IV	IV	PO
CP-시클로포스파미드; DX-독소루비신; VC-빈크리스틴; PN-프레드니손						

[0928] 오드로넥스타맙은 21일의 6 사이클 동안 화학요법과 병용으로 투여될 것이다. C1D1에 CHOP 또는 CVP를 투여하고 C1D8에 오드로넥스타맙 투여를 시작하여 CRS 위험을 감소시킨다. 유도 치료 기간 동안, 사이클 1과 2에 오드로넥스타맙을 단계적 증량 투여량으로 정맥내 투여하여 CRS 위험을 완화시킨다. 단계적 투여량 증량은 0.7 mg 초기 투여량(C1D8에 0.2 mg, C1D9에 0.5 mg으로 분할), 4 mg 중간 투여량 1(C1D15에 2 mg, C1D16에 2 mg으로 분할), 이후 20 mg 중간 투여량 2(C2D1에 10 mg, C2D2에 10 mg으로 분할)로 구성된다. C2D8에서부터 C5D1까지, 오드로넥스타맙은 (사이클 2를 제외하고) 1, 8, 및 15일차에 40 또는 80 mg으로 매주 정맥내 투여된다. C5D8에서부터, 오드로넥스타맙의 Q2W 투여는 C5D8 및 C6D1 및 C6D15에 투여로 시작될 것이다. 표 34 참조. 사이클 7에서 18까지, Q8W 유지 요법은 320 mg의 오드로넥타맙을 포함한다.

표 34

오드로넥스타맙 투여

오드로넥스타맙 투여 요법							
초기 (0.7 mg)		중간 1 (4 mg)		중간 2 (20 mg)		매주 투여량 (QW)	2주마다 투여량 (Q2W)
사이클 1 8일차	사이클 1 9일차	사이클 1 15일차	사이클 1 16일차	사이클 2 1일차	사이클 2 2일차	사이클 2: 8일차, 15일차 사이클 3 내지 4: 1일차, 8일차, 및 15일차 사이클 5: 1일차	사이클 5: 8일차 사이클 6: 1일차 및 15일차
0.2 mg	0.5 mg	2 mg	2 mg	10 mg	10 mg	40 또는 80 mg	80 또는 160 mg

[0930] 초기 투여량, 중간 투여량 1, 및 중간 투여량 2의 경우, 치료제는 2회의 별도 주입으로 분할되어 분리된 2일에 투여될 것이며, 분리된 2일은 바람직하게는 연속일이지만, 연속하지 않는 경우 3일 이하의 간격만큼 이격된다. 사이클 1 및 사이클 2 동안의 각각의 분할 주입 및 첫 번째 전체 투여량 QW 주입(C2D8)은 4시간에 걸쳐 이루어져야 한다. 후속 치료제는 단일 주입 또는 2회의 별도 주입으로서 내약성에 따라 적어도 1시간에 걸쳐 투여될 수 있다. C2D8에 전체 투여량의 투여는, 초기 투여량(0.7 mg) 및 중간 투여량 1(4 mg) 및 중간 투여량 2(20 mg)가 투여되고 내약성이 있는 경우에만 진행될 것이다(의도된 투여량의 >90%를 투여받은 시험대상자는 전체 투여량을 투여받은 것으로 간주됨).

[0931] 오드로넥스타맙-화학요법 병용은 6 사이클(1 사이클 = 21일) 동안 투여될 것이고, 시험대상자가 병용 치료의 하나의 성분을 중단하는 경우, 다른 하나의 성분은 유도 기간의 6 사이클이 종료될 때까지 투여될 수 있다. 치료 기간 동안, 화학요법과 오드로넥스타맙이 동일한 날에 투여되는 당일에, 화학요법은 오드로넥스타맙 주입을 시작하기 전에 투여되고 완료되어야 한다. CHOP/CVP의 투여량 및 투여에 대한 세부 사항은 아래 표 35에 기술되어 있다. 사이클별 오드로넥스타맙 + CHOP/CVP의 투여 개요도는 도 10에 도시되어 있다.

[0932] 오드로넥스타맙 투여는 화학요법의 1주 후에 시작될 것이다. 병용 투여 기간이 완료된 후(또는 화학요법이 조기 종료된 후), 파트 1 또는 파트 2 아암 B의 시험대상자는 최대 12회의 유지 투여량 동안 오드로넥스타맙을 단일 요법으로서 계속 투여받게 될 것이다(CR 또는 PR을 보인 시험대상자만).

[0933] 본 임상시험의 경우, 리툽시맙 바이오시밀러의 사용이 허용된다. 리툽시맙은 반드시 기관 지침에 따라 또는 완제의약품 패키지 삽입물 상의 지침에 따라 투여해야 한다. 리툽시맙은 각 사이클의 1일차에 375 mg/m^2 의 투여량으로 정맥내 투여될 것이다.

[0934] 리툽시맙의 빈도 및 기간은 21일 길이의 6 사이클 동안(치료 기간) 화학요법과 병용으로 3주마다(Q3W)이다. 사이클별 리툽시맙 + 화학요법의 투여 개요도는 도 11에 도시되어 있다.

[0935] 화학요법은 반드시 표준 치료(SoC), 기관 지침에 따라 또는 완제의약품 패키지 삽입물 상의 지침에 따라 투여해야 한다. 제형 및 투여를 포함하여, CHOP/CVP에 대한 자세한 내용은 완제의약품 패키지 삽입물을 참조한다.

표 35

화학요법 투여량

SOC 아암	약물	투여량	경로	일	사이클 길이(일)/사이클 수
CHOP	시클로포스파미드	750 mg/m^2	IV	1	21일/ 6 사이클
	독소루비신	50 mg/m^2	IV	1	
	빈크리스틴	1.4 mg/m^2 (최대 2 mg)	IV	1	
	프레드니손	100 mg	PO	1~5	
CVP	시클로포스파미드	750 mg/m^2	IV	1	21일/ 6 사이클
	빈크리스틴	1.4 mg/m^2 (최대 2 mg)	IV	1	21일/ 6 사이클
	프레드니손	100 mg	PO	1~5	

PO = 경구; IV = 정맥내

- [0937] CRS의 위험을 완화시키고 중증도를 감소시키기 위한 예비투약은 실시예 3에 상세히 기술되어 있다. CRS 독성 등급은, 예를 들어 표 6에 나타난 것과 같다.
- [0938] 실시예 17: 이전에 치료받지 않은 미만성 거대 B 세포 림프종 참여자를 대상으로 한 항-CD20 x 항-CD3 이중특이적 항체인 오드로넥스타맙(REGN1979) 대 시험자 선택의 임상 평가
- [0939] 본 임상시험은 이전에 치료받지 않은 BLBCL 시험대상자의 치료를 위한 오드로넥스타맙의 유효성과 안전성을 시험자가 선택한 화학요법(리툰시맙-CHOP, 리툰시맙-CVP, 또는 리툰시맙-벤다무스틴)과 비교하기 위한 공개 표지, 다기관, 무작위 배정, 제3상 임상시험이다. 파트 1(안전성 준비기)에서는, 파트 2(무작위 배정 단계)로 진행하기 위한 오드로넥스타맙 단일요법의 의도된 투여량을 시험할 것이다. 오드로넥스타맙의 권장 투여량의 효능 및 안전성은 파트 2에서 시험자가 선택한 화학요법과 비교하여 평가될 것이다. 모든 시험대상자는 6 사이클의 유도를 받게 된다. 사이클 6의 유도가 종료된 후, 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 보인 시험대상자는 임상시험 아암에 따라 오드로넥스타맙 또는 리툰시맙 중 하나를 사용하는 단일요법에 의한 유지 요법 기간을 계속할 것이다. 치료 도중에 질환이 재발/진행되거나 유도가 종료된 후 안정 병변(SD) 단계에 있는 시험대상자는 치료를 중단하고 안전성 및 생존 추적관찰을 계속하게 된다.
- [0940] 12~24명의 환자가 안전성 준비기에 등록하게 된다. 약 446명의 시험대상자가 등록하게 되고, (A) 유도를 위한 오드로넥스타맙에 이어서 오드로넥스타맙 유지 투여량, 또는 (B) 시험자가 선택한 면역화학요법에 이어서 리툰시맙 유지 투여량 중 하나를 투여받도록 1:1 비율로 무작위 배정된다. 요법(CHOP, CVP, 또는 벤다무스틴)의 선택은 시험자의 임상적 판단에 따른다. 오드로넥스타맙을 투여 받도록 배정된 시험대상자의 경우, 오드로넥스타맙은 파트 1 동안 선택된 투여량으로 6 사이클 동안 단일요법으로서 투여된다(표 36 참조). 사이클 6이 종료된 후, 24주차 스캔 평가에 기반하여, CR 또는 PR이 나타난 시험대상자는 최대 12회 투여량 동안 또는 질병 진행, 추적관찰 실패, 또는 동의 철회 중 더 빠른 시점까지 오드로넥스타맙 단일 요법을 320 mg의 투여량으로 Q8W 투여하여 치료를 계속할 것이다. 리툰시맙을 화학요법과 병용 투여하도록 배정된 시험대상자의 경우, 치료는 표준 지침에 따른 6 사이클의 유도 화학요법에 이어서 리툰시맙 단일요법을 Q8W 간격으로(CR 및 PR이 나타난 시험대상자만) 최대 12회 투여하거나, 질병 진행, 추적관찰 실패, 또는 동의 철회 중 더 빠른 시점까지 투여하는 것이다.

표 36

[0941] 오드로넥스타맙 투여량 감량 개요

투여량 수준 (DL)	오드로넥스타맙 투여량					
	초기 투여량	중간 투여량 1	중간 투여량 2	전체 투여량	2x 전체 투여량	Q8W 유지 투여량
	사이클 1			사이클 2 내지 4	사이클 5 및 6	사이클 7 내지 18
2	QW 0.7 mg (분할 0.2/0.5)	QW 4 mg (분할 2/2)	QW 20 mg (분할 10/10)	160 mg	320 mg	320 mg
1	QW 0.7 mg (분할 0.2/0.5)	QW 4 mg (분할 2/2)	QW 20 mg (분할 10/10)	80 mg	160 mg	320 mg
-1	QW 0.7 mg (분할 0.2/0.5)	QW 4 mg (분할 2/2)	QW 20 mg (분할 10/10)	40 mg	80 mg	320 mg

- [0942] 임상시험 모집단은 이전에 치료받지 않은 중간 내지 고위험의 미만성 거대 B 세포 림프종을 앓고 있는 18세 이상의 시험대상자로 구성될 것이다
- [0943] 선정 기준: 시험대상자는 본 시험 선정에 적합하려면 다음 기준을 반드시 충족해야 한다:
- [0944] 1. 2016 WHO의 림프 신생물 분류에 따라 다음 진단 중 하나를 포함하고, 이전에 치료 받지 않은 CD20+ DLBCL이 문서화된 림프종 시험대상자*:

- [0945] a. 배중심 B 세포 유형, 활성화된 B 세포 유형을 포함하여, 달리 명시되지 않은(NOS) **DLBCL.
- [0946] b. MYC, bcl-2, 및/또는 bcl-6이 재배열된 고등급 B 세포 신생물
- [0947] 파트 1만 해당: 시험대상자가 적격하기 위해서는 고위험 특징 중 적어도 하나를 가져야 한다. 고위험 특성은 IPI 점수 3~5점, 근원세포(비-GCB 유형), 이중유전자이상(double-hit) 또는 삼중유전자이상(triple-hit) 림프종(2016년 WHO의 림프 신생물 분류에 따라 MYC, bcl-2, 및/또는 bcl-6이 재배열된 고등 B세포 신생물로서 분류됨), TP53 돌연변이, CDKN2A 소실 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다(Sehn 및 Salles의 2021 문헌).
- [0948] *DLBCL의 국소 조직병리학적 확인은 임상시험 등록 전에 획득해야 함. 생검은 임상시험 등록 전 3개월 이내에 획득했어야 함. 임상시험 등록을 위해, 중앙 실험실에 제출하기 위한 종양 조직을 이용할 수 있어야 함.
- [0949] **신규한 것 또는 여포성 림프종의 진단으로부터 조직학적으로 변환된 것
- [0950] 2. 진단 영상(컴퓨터 단층촬영[CT] 또는 자기 공명 영상[MRI])에 의해 문서화된, LDi가 1.5 cm보다 큰 적어도 하나의 결절 병변 또는 LDi가 1.0 cm보다 큰 적어도 하나의 결절의 병변을 갖는 측정 가능한 질환이 있을 것.
- [0951] 3. ≥ 18 세
- [0952] 4. 동부종양학협력그룹(ECOG) 전신수행상태 ≤ 2
- [0953] 5. 기대 수명 ≥ 12 개월
- [0954] 6. 국제 예후 지수(IPI) ≥ 2
- [0955] 7. 다음에 의해 측정했을 때, 혈액학적 기능이 적절할 것:
- [0956] a. 혈소판 수 $\geq 75 \times 10^9/L$. 시험대상자는 본 적합성 요건을 충족하기 위해 배정된 임상시험 치료제의 첫 투여의 7일 이내에 혈소판 수혈을 받지 않았을 수 있음.
- [0957] b. 절대 호중구 수(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$. 시험대상자는 본 적합성 요건을 충족하기 위해 배정된 임상시험 치료제의 첫 투여의 2일 이내에 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF)를 투여받지 않았을 수 있다.
- [0958] c. 헤모글로빈 수치 ≥ 9 g/dL
- [0959] 참고: 세포 수가 위에 나열된 임계값 미만인 시험대상자의 경우, 시험자의 판단상, 그 이유가 기저 질환에 의한 골수 침윤 또는 비장 격리로 인한 것으로 여겨지는 경우, 이들 시험대상자의 등록을 고려할 수 있다.
- [0960] 골수 침범 또는 비장 격리가 있는 시험대상자는 다음 혈액학적 파라미터를 충족해야 한다:
- [0961] a. 혈소판 수 $\geq 25 \times 10^9/L$. 혈소판 적합성 기준을 충족하기 위해서는, 시험대상자가 임상시험 치료제의 첫 투여 전 3일 이내에 혈소판 수혈 요법을 받지 않았을 수 있다.
- [0962] b. 절대 호중구 수(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/L$. ANC 적합성 기준을 충족하기 위해서는, 시험대상자가 임상시험 치료제의 첫 투여 전 2일 이내에 과립구 콜로니 자극인자를 투여받지 않았을 수 있다.
- [0963] c. 헤모글로빈 ≥ 7.0 g/dL
- [0964] 8. 다음에 의해 문서화했을 때, 기관 기능이 적절할 것:
- [0965] a. 심초음파 또는 다중 게이트 획득(MUGA) 스캔으로 측정된 심장 박출률 $>50\%$
- [0966] b. 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상 상한치(ULN) (간의 림프종 침윤에 기인하는 경우 $\leq 3 \times$ ULN)
- [0967] c. 알라닌 아미노전이효소(ALT) 및 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) $\leq 3 \times$ ULN (간의 림프종 침윤에 기인하는 경우 $\leq 5 \times$ ULN)
- [0968] d. 알칼라인 포스파타아제(ALP) $\leq 2.5 \times$ ULN(간의 림프종 침윤에 기인한 경우 $\leq 5 \times$ ULN)
- [0969] e. 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ ULN, 또는 Cockcroft-Gault 공식에 의해 계산된 크레아티닌 청소

율 ≥ 50 mL/분

[0970] 참고: 간 림프종 침윤의 존재와 관계없이, 총 빌리루빈 $>1.5 \times \text{ULN}$ 과 동시에 AST $>3 \times \text{ULN}$ 및/또는 ALT $>3 \times \text{ULN}$ 인 시험대상자는 제외된다.

[0971] 참고: 알려진 길버트 증후군이 있는 시험대상자는 총 빌리루빈 값이 $>4 \times \text{ULN}$ 인 경우 제외된다.

[0972] 참고: 계산된 크레아티닌 청소율이 <50 mL/분인 시험대상자는 측정된 크레아티닌 청소율(24시간 소변 채취 또는 기타 신뢰할 수 있는 방법을 근거로)이 ≥ 50 mL/분인 경우 등록을 고려할 수 있다.

[0973] 9. 임상 방문 및 임상시험 관련 절차를 준수할 의사가 있고 능력이 있을 것.

[0974] 10. 임상시험대상자 또는 법적으로 허용되는 대리인이 서명한 사전 동의서를 제공할 것.

[0975] 11. 필요한 경우, 신체 보조를 통해 연구 관련 설문지를 이해하고 작성할 수 있음.

[0976] 제외 기준: 다음 기준 중 어느 것이라도 충족하는 시험대상자는 시험에서 제외된다:

[0977] 1. 원발성 중추신경계(CNS) 림프종이 있거나 비원발성 CNS NHL이 CNS에 침범한 것으로 알려져 있는 자

[0978] 2. 다음과 같은 관련 CNS 병리 병력이 있거나 현재 존재하는 자:

[0979] a. 간질, 발작, 불완전마비, 실어증, 졸중, 중증 뇌 손상, 소뇌 질환, 기질성뇌증후군, 정신병, 또는

[0980] b. 뇌 MRI상 염증성 병변 및/또는 혈관염의 존재에 대한 증거

[0981] 3. 말초 신경병증 ≥ 3 등급

[0982] 4. 잠재적 근치요법을 받은 비흑색종 피부암 또는 자궁경부 상피내암, 또는 확정적 국소 조절과 근치 목적으로 효과적으로 치료된 것으로 간주된 일체의 기타 종양을 제외하고, 지난 5년 이내의 (B 세포 NHL을 제외한) 다른 악성종양

[0983] 5. 유의한 심혈관 질환(예: 뉴욕심장학회 부류 III 또는 IV 심장 질환, 이전 6개월 이내의 심근경색, 불안정 부정맥 또는 불안정 협심증) 및/또는 유의한 폐질환(예: 폐색성 폐질환 및 대증적 기관지연축 병력)을 포함하나 이에 국한되지 않는, 시험 수행을 방해하거나 환자를 유의한 위험에 처하게 할 수 있는 임의의 다른 활성 질환 또는 의학적 상태

[0984] 6. 임의의 전신 항림프종 요법을 이용한 치료

[0985] 7. 임상시험 치료 시작 28일 전 또는 약물의 5 반감기 중 더 짧은 기간 이내의 임의의 임상시험용 요법

[0986] 8. 최근의 대수술(임상시험 치료를 시작하기 전 4주 이내)

[0987] 9. 임상시험 치료제의 첫 투여로부터 14일 이내의 표준 방사선요법

[0988] 10. 이전의 장기 이식

[0989] 11. 알러지/과민증:

[0990] a. 알로푸리놀 및 라스부리카제 모두에 대한 알려진 과민증

[0991] b. CHOP 또는 리툭시맙에 포함된 화학적 또는 생물학적 성분이 유사한 화합물에 기인하는 알려진 반응 또는 과민증의 병력

[0992] 12. 감염증:

[0993] a. 임상시험 등록 시점 또는 임상시험 등록 전 2주 이내에 활성 감염증(세균, 바이러스, 진균, 미코박테리아, 기생충, 또는 기타)의 증거가 있고, 현재 치료를 요하는/요하거나 면역억제 후 파종성 질환 또는 중증 감염을 야기할 가능성이 있는 경우. 감염증이 제거되었거나 임상시험 요법 시작 전까지 잘 조절되었다는 증거가 있어야 함.

[0994] b. 활성 COVID-19 감염증

[0995] c. 인간 면역결핍 바이러스(HIV), B형 간염(HBV), 또는 C형 간염(HCV)에 의한 조절되지 않는 감염증

- [0996] d. 말초 혈액 중합효소 연쇄 반응(PCR) 검정에서 검출 가능한 수준에 의해 나타난, 사이토메갈로바이러스(CMV) 감염증. 스크리닝 시 검출 가능한 CMV 수치를 보이는 환자는 적절한 항바이러스 요법으로 치료를 받고 적합성 재고 전 PCR 분석(최소 7일 간격)을 통해 최소 2회 이상 검출 불가능한 CMV 수치를 보여야 한다.
- [0997] 참고: 감염이 조절된(검출 불가능한 바이러스 부하 및 자연적으로 또는 안정적 항바이러스 요법에서 CD4 수치 350 초과) HIV 환자는 허용된다.
- [0998] 참고: B형 간염 표면 항원이 양성이거나 B형 간염 코어 항체가 양성인 환자는 전문의의 평가를 받아야 하며, 임상시험 참여를 허락받기 전에 감염이 조절된 것으로 (혈청 B형 간염 바이러스 DNA PCR이 검출 한계 미만이고 B형 간염에 대해 항바이러스 요법으로 치료를 받음) 간주되어야 한다.
- [0999] 참고: HCV 항체가 양성인 환자로서, 감염이 조절된 환자(자발적으로 또는 이전의 성공적인 항-HCV 요법의 과정에 반응하여 PCR에 의해 HCV RNA가 검출되지 않는 환자)는 허용됨.
- [1000] 13. 임상시험 첫 번째 투여량을 투여하기 전 28일 이내에 생백신 투여(COVID-19 백신은 첫 번째 투여량을 투여하기 전 1주일 이내에 투여될 수 있음)
- [1001] 14. 사법당국 또는 행정당국에 의해 내려진 명령에 의해 시설에 입소되어 있는 시험대상자(독일 내 현장만 해당됨).
- [1002] 15. 의뢰자가 사전 승인한 경우를 제외하고, 시험기관 시험팀의 일원 및/또는 그 직계 가족인 자.
- [1003] 16. 임산부 또는 모유 수유 여성.
- [1004] 17. 초기 투여량/첫 치료 시작 전, 임상시험 기간 동안, 마지막 투여 후 적어도 6개월 동안 매우 효과적인 피임법을 실천할 의향이 없는 가임 여성(WOCBP)* 또는 남성. 정자 기증은 임상시험 기간 동안과 예정된 시험약 마지막 투여 후 6개월 동안 금지된다. 매우 효과적인 피임법에는 다음이 포함된다:
- [1005] a. 스크리닝 전 2회 이상의 월경 주기 중에 시작된 배란 억제와 연관된 복합(에스트로겐 및 프로게스테오겐 함유) 호르몬 피임약(경구, 질내, 경피) 또는 프로게스테오겐 단독 호르몬 피임약(경구, 주사제, 삽입형)의 안정적 사용
- [1006] b. 자궁내 장치(IUD); 자궁내 호르몬 방출 시스템(IUS)
- [1007] c. 양측 난관 결찰술/폐색
- [1008] d. 정관절제술을 받은 파트너(단, 남성 정관절제술을 받은 파트너가 WOCBP 시험대상자의 유일한 성적 파트너이고 정관절제술을 받은 파트너가 해당 절차에 대한 수술 성공에 대한 의학적 평가를 받은 경우)
- [1009] e. 성적 금욕
- [1010] 본 임상시험에서 투여되는 임상시험 중재(들)는 아래 표 37에 나타나 있다.

표 37

투여된 임상시험 중재

	아암 1	아암 2					
중재 명칭	오드로넥스타맙	리톡시맙	CP	DX	VC	PN	BD
투여량 수준	표 38 참조	375 mg/m ²	750 mg/m ²	50 mg/m ²	1.4 mg/m ²	100 mg	90 mg/m ²
투여 경로	IV 주입	IV 주입	IV	IV	IV	PO	IV
CP-시클로포스파미드; DX-독소루비신; VC-빈크리스틴; PN-프레드니손; BD-벤다무스틴							

- [1012] 투여되는 오드로넥스타맙의 투여량은 고정 투여량이며 환자의 체중이나 체표면적에 따라 달라지지 않는다. 유도 치료 기간 동안, 사이클 1에서 오드로넥스타맙을 단계적 증량 투여량으로 IV 투여하여 CRS 위험을 완화시킨다. 사이클 1은 0.7 mg의 초기 투여량(사이클 1의 1일차에 0.2 mg 및 사이클 1의 2일차에 0.5 mg으로 분할됨), 4 mg의 중간 투여량 1(사이클 1의 8일차에 2 mg 및 사이클 1의 9일차에 2 mg으로 분할됨), 및 20 mg의 중간 투여량 2(사이클 1의 15일차에 10 mg 및 사이클 1의 16일차에 10 mg으로 분할됨)로 이루어질 것이다. 사이클 2에서 사이클 4까지, 오드로넥스타맙은 1, 8, 및 15일차에 160 mg으로 IV 투여되고, 사이클 5와 사이클 6에, 오드로넥스

타맵은 사이클 5의 8일차 및 사이클 6의 1 및 15일차에 320 mg으로 IV 투여될 것이다(표 38). 단일요법 유지 치료 기간 동안, 오드로넥스타맵은 320 mg으로 IV Q8W 투여될 것이다(표 38). 유지 치료 기간 동안, 오드로넥스타맵의 첫 번째 투여량(320 mg)은 사이클 6의 15일차에 마지막 투여량(320 mg)이 투여되고 6주 후에 투여될 것이다.

표 38

오드로넥스타맵 투여

오드로넥스타맵 투여 요법									
사이클 1 1일차	사이클 1 2일차	사이클 1 8일차	사이클 1 9일차	사이클 1 15일차	사이클 1 16일차	사이클 2~4 1, 8, 및 15일차	사이클 5 8일차	사이클 6 1 및 15일차	M1 내지 M12 1일차
초기 (0.7 mg)		중간 1 (4 mg)		중간 2 (20 mg)		전체 투여량	2x 전체 투여량	2x 전체 투여량	유지 Q8W
0.2 mg	0.5 mg	2 mg	2 mg	10 mg	10 mg	160 mg	320 mg	320 mg	320 mg

초기 투여량, 중간 투여량 1, 및 중간 투여량 2의 경우, 치료제는 2회의 별도 주입으로 분할되어 분리된 2일에 투여될 것이며, 분리된 2일은 바람직하게는 연속일이지만, 연속하지 않는 경우 3일 이하의 간격만큼 이격된다. 사이클 1 동안의 각각의 분할 주입 및 첫 번째 전체 투여량 QW 주입(사이클 2의 1일차)은 4시간에 걸쳐 이루어져야 한다. 후속 치료제는 단일 주입 또는 2회의 별도 주입으로서 투여될 수 있고, 내약성에 따라 적어도 1시간에 걸쳐 투여될 수 있다.

CRS의 위험을 완화시키고 중증도를 감소시키기 위한 예비투약은 실시예 3에 상세히 기술되어 있다. CRS 독성 등급은, 예를 들어 표 6에 나타나 있다.

본 임상시험의 경우, 리툽시맙 또는 바이오시밀러의 사용이 허용된다. 리툽시맙은 반드시 기관 지침에 따라 또는 완제의약품 패키지 삽입물 상의 지침에 따라 투여해야 한다. 리툽시맙은 각 사이클의 1일차에 375 mg/m²의 투여량으로 IV 투여될 것이다. 리툽시맙의 투여 빈도 및 기간은, 유도 화학요법(CHOP/CVP)과 병용하는 경우 21일의 6 사이클 동안 Q3W로 각각 투여되고, 유도 벤다무스틴과 병용하는 경우 28일의 6 사이클 동안 Q4W로 각각 투여된다(유도 치료 단계). 병용 치료 기간이 완료된 후 또는 화학요법이 조기 종료된 후, 시험대상자가 독성, 질병 진행, 또는 후속 림프종 요법의 시작으로 인해 또는 (시험대상자 또는 시험자의) 재량을 이유로 치료를 조기 중단하지 않는 한, (시험대상자에게서 CR 또는 PR이 나타나는 경우) 리툽시맙이 최대 12회의 유지 투여량 단일요법 Q8W로 계속될 것이다. 리툽시맙 및 화학요법 투여는 표 39에 기술되어 있다. 제형 및 투여를 포함하여, CHOP/CVP 및 벤다무스틴에 대한 자세한 내용은 완제의약품 패키지 삽입물을 참조한다. 사이클 6의 1일차의 투여로부터 후 8주차에, (CR 또는 PR이 나타난) 시험대상자는 Q8W 일정으로 리툽시맙 단일요법의 유지 치료 기간을 시작할 것이다.

표 39

CHOP/CVP 및 벤다무스틴 투여량

시험자 선택 아암	약물	투여량	경로	일	사이클 길이(일)/사이클 수
CHOP	시클로포스파미드	750 mg/m ²	IV	1	21일/ 6 사이클
	독소루비신	50 mg/m ²	IV	1	21일/ 6 사이클
	빈크리스틴	1.4 mg/m ² (최대 2 mg)	IV	1	
	프레드니손	100 mg	PO	1~5	
CVP	시클로포스파미드	750 mg/m ²	IV	1	21일/ 6 사이클
	빈크리스틴	1.4 mg/m ² (최대 2 mg)	IV	1	21일/ 6 사이클
	프레드니손	100 mg	PO	1~5	

벤다무스틴	벤다무스틴	90 mg/m ²	IV	1~2	28일/6사이클
-------	-------	----------------------	----	-----	----------

- [1018] 실시예 18: 재발성/불응성 공격형 B 세포 비호지킨 림프종 환자에서 표준 치료 요법 대비 오드로넥스타맙의 임상 평가
- [1019] 본 임상시험은 재발성/불응성(R/R) 공격형 B-NHL을 가진 시험대상자를 대상으로 표준 치료(SOC)(아암 2; 구제 요법에 이어서 자가 줄기 세포 이식[ASCT]) 대비 오드로넥스타맙 단일요법(아암 1) 무진행 생존을 비교하는 공개 표지, 다기관, 무작위 배정, 제3상 임상시험이다.
- [1020] 아암 1의 시험대상자는 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험을 완화시키기 위해, 사이클 1(C1)에서의 단계적 증량 투여와 함께 4 사이클(사이클당 21일)의 유도 치료를 정맥내(IV) 투여받게 된다. 사이클 1은 0.7 mg 초기 투여량(사이클 1의 1일차[C1D1]에 0.2 mg 및 C1D2에 0.5 mg으로 분할됨), 4 mg 중간 투여량 1(C1D8에 2 mg 및 C1D9에 2 mg으로 분할됨), 이어서 20 mg 중간 투여량 2(C1D15에 10 mg 및 C1D16에 10 mg으로 분할됨)로 구성된다. 사이클 2에서부터 사이클 4까지, 오드로넥스타맙은 사이클 D1, D8, 및 D15에 160 mg의 제2상 권장 투여량(RP2D)으로 정맥내 투여된다.
- [1021] 유도 치료 동안 질병진행이 없는 시험대상자는, 치료 시작 후 1년이 될 때까지 또는 질병진행이 나타날 때까지 또는 임의의 원인으로 인해 사망할 때까지(먼저 발생하는 것 기준) 오드로넥스타맙 320 mg으로 2주마다(Q2W) 유지 치료를 계속하게 된다.
- [1022] 아암 2(SOC)의 시험대상자는 최대 3 사이클의 구제 요법(이포스파미드, 카보플라틴, 에토포시드 ± 리툭시맙 [ICE ± R], 또는 텍사메타손, 시스플라틴, 시타라빈 ± 리툭시맙[DHAP ± R], 또는 켄시타빈, 텍사메타손, 시스플라틴 ± 리툭시맙[GDP ± R])을 투여받고, 완전반응(CR)/부분반응(PR)이 나타난 후에는 ASCT를 계속하게 된다. 화학요법 독성 또는 준최적 반응이 나타난 시험대상자의 경우, 사전 정의된 구제 요법 간의 전환이 허용되며 이는 사건으로서 계수되지 않는다. 구제 요법 후 또는 ASCT 치료 기간 중 임의의 시점에 최적의 반응이 없는 시험대상자의 경우, 시험대상자는 아암 1당 1년 동안 오드로넥스타맙 치료를 받도록 교차될 수 있으며, 이는 교차 전에 아암 2에서 사건으로서 기록될 것이다.
- [1023] 임상시험 모집단은 (2016년 세계보건기구[WHO] 분류에 기반하여) R/R 공격형 B-NHL을 앓고 있고 항-CD20 항체 및 안트라사이클린-함유 일차 요법에 대해 불응성이거나 12개월 이내에 재발한 18세 이상의 시험대상자로 구성될 것이다.
- [1024] 다음 기준에 부합하는 시험대상자는 본 임상시험에 등록하게 된다:
- [1025] • 일차 요법 후 1년 이내에 R/R이 나타났고, 공격형 B-NHL이 문서화되어 있고, ASCT를 진행할 의향이 있는 시험대상자
- [1026] • 진단 영상(CT 또는 MRI)에 의해 문서화된, LDi가 1.5 cm보다 큰 적어도 하나의 결절 병변 또는 LDi가 1.0 cm보다 큰 적어도 하나의 결절의 병변을 갖는 측정 가능한 질환이 있을 것
- [1027] • ECOG 전신수행상태 0 또는 1
- [1028] • 적절한 혈액학적, 간, 신장, 폐, 및 심장 기능의 증거
- [1029] 유도 치료 기간 동안, 사이클 1에서 오드로넥스타맙을 단계적 증량 투여량으로 IV 투여하여 CRS 위험을 완화시킨다. 사이클 1은 0.7 mg 초기 투여량(C1D1에 0.2 mg, C1D2에 0.5 mg으로 분할), 4 mg 중간 투여량 1(C1D8에 2 mg 및 C1D9에 2 mg으로 분할), 이후 20 mg 중간 투여량 2(C1D15에 10 mg 및 C1D16에 10 mg으로 분할)로 구성된다.
- [1030] 사이클 2에서부터 사이클 4까지, 오드로넥스타맙은 사이클 D1, D8, 및 D15에 160 mg으로 정맥내 투여된다. 유지 치료 1에서 시작하여(및 최대 18회 투여량까지), 단일요법 유지 치료 동안 오드로넥스타맙은 320 mg 투여량으로 IV Q2W 투여될 것이다.
- [1031] 구제 요법은 최대 3 사이클 동안 라벨에 따라 투여되며 다음 중 하나로부터 선택될 것이다:
- [1032] • 다음과 같이 투여되는 ICE±R(이포스파미드, 카보플라틴, 에토포시드 ± 리툭시맙):

- [1033] 1일차에 리톡시맙 375 mg/m², 2일차에 이포스파마이드 5 gm/m², 1 내지 3일차에 에토포시드 100 mg/m², 2일차에 카보플라틴 AUC = 5(투여량은 800 mg이 최대임)
- [1034] • 다음과 같이 투여되는 DHAP ± R(텍사메타손, 시스플라틴, 시타라빈 ± 리톡시맙):
- [1035] 1일차에 리톡시맙 375 mg/m², 1 내지 4일차에 텍사메타손 40 mg, 1일차에 시스플라틴 100 mg/m², 및 2일차에 각 2 gm/m²의 시타라빈 2회 투여량
- [1036] • 다음과 같이 투여되는 GDP±R(젬시타빈, 텍사메타손, 시스플라틴 ± 리톡시맙):
- [1037] 1일차에 리톡시맙 375 mg/m², 1일차에 시스플라틴 75 mg/m², 1 내지 4일차에 텍사메타손 40 mg, 및 1 및 8일차에 젬시타빈 1 gm/m²
- [1038] 시험대상자가 임상시험 등록 전에 이미 채취한 줄기 세포를 가지고 있지 않는 한, 이 시점 동안 현지 기관 지침에 따라 백혈구성분채집술을 실시하게 된다. ASCT는 SOC에 따라 투여되며, 표준 컨디션닝 요법 및 ASCT 후 회복기간을 포함한다.
- [1039] CRS의 위험을 완화시키고 중증도를 감소시키기 위한 예비투약은 실시예 3에 상세히 기술되어 있다. CRS 독성 등급은, 예를 들어 표 6에 나타난 것과 같다.
- [1040] **실시예 19: 재발성/불응성 변연부 림프종(R/R MZL)의 치료를 위한 항-CD20 x 항-CD3 이중특이적 항체인 오드로넥스타맙(REGN1979)의 임상 평가**
- [1041] 변연부 림프종(MZL)은 3개의 아형인, 점막 연관 림프 조직의 결절 외 MZL, 결절 MZL, 및 비장 MZL을 포함하는 이중 질환이다. R/R MZL의 치료는, 45~80%의 ORR을 달성하는 리톡시맙 기반 면역화학적요법을 포함하는 다른 무통성 B 세포 비호지킨 림프종(B-NHL) 아형(예: 여포성 림프종[FL])의 치료와 유사하다. 리톡시맙 기반 요법에서 진행 후의 옵션은 BTK 억제제 이브루티닙을 포함하는데, 이브루티닙은 R/R MZL에서의 중추 임상시험에서 46%의 ORR을 나타냈지만 CR은 3%에 불과하였다. 전반적으로, 현재 요법을 사용하고도 진행된 후에 이용 가능한 옵션은 제한적이며, R/R MZL에 대한 보다 효과적인 치료에 대한 필요성이 남아 있다.
- [1042] 오드로넥스타맙은 CD20-발현 B-NHL 세포 및 T 세포 상의 CD3에 결합하는 이중특이적 항체이다. 제1상 임상시험에서, 오드로넥스타맙 단일요법은 MZL을 포함하여 다양한 R/R B-NHL 아형에서 항종양 활성 및 관리 가능한 안전성 프로파일을 나타냈다(n=6; ORR 67%). 제2상 임상시험에서, 오드로넥스타맙은 집중적으로 전치료를 R/R FL 환자에서 82%의 ORR 및 75%의 CR 비율을 유도하였다. 무통성 B-NHL 아형에서의 이러한 긍정적인 데이터는 R/R MZL에서 오드로넥스타맙의 평가를 뒷받침한다.
- [1043] 본 임상시험은 다음 5개의 질환 특이적 코호트를 포함하는 R/R B-NHL 환자를 대상으로 한 오드로넥스타맙의 공개 표지 임상시험이다: FL, 미만성 거대 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, MZL, 및 기타 B-NHL. 각 코호트는 별도로 평가될 것이며, 환자들은 북미, 유럽, 아시아 태평양 지역의 시험기관들로부터 모집될 것이다. MZL 코호트는, 질병 진행 또는 다른 임상시험계획서에 정의된 치료 중단 사유가 발생할 때까지 오드로넥스타맙 단일요법을 IV 투여받게 될 78명의 환자를 포함할 예정이다. 오드로넥스타맙은 첫 21일 사이클(C) 동안 다음으로 이루어진 단계적 증량 요법에 따라 투여된다: C1 1일차(D)(0.2 mg) 및 C1D2(0.5 mg)에 분할되는 0.7 mg, C1D8 및 C1D9에 분할되는 4 mg, 및 C1D15 및 C1D16에 분할되는 20 mg. 전체 80 mg 투여량은 C2 내지 C4 동안 QW로 투여된 다음, C5부터 그 이후로는 160 mg Q2W로 투여된다. 환자가 CR을 달성하고, CR이 처음 결정된 후 ≥9개월 동안 지속적인 반응을 보이는 경우, 투여 간격은 Q2W에서 Q4W로 줄어든 것이다.
- [1044] MZL 코호트에 적합한 환자는 ≥18세이고; ≥2차의 이전 전신 요법에 대해 불응성이고; ECOG 전신수행상태 ≤1이고; 골수 기능 및 간 기능이 적절한 환자들이다. 이전에 동종이체 줄기 세포 이식 또는 CAR T 치료를 받은 환자는 제외될 것이다.
- [1045] 일차 평가변수는 ORR이다(Lugano 분류; 독립적 중앙 검토에 의해 평가됨). 주요 이차 평가변수는 ORR(시험자 평가); CR 비율; 무진행 생존 기간; 전체 생존 기간; 반응 지속기간; 안전성; 약동학; 및 환자 보고 삶의 질 결과를 포함한다.
- [1046] 2023년 1월 현재, 19명의 MZL 환자가 등록하였다.

[1047] 본 발명은 본원에 기술된 특정 구현예에 의해 그 범위가 제한되지 않는다. 실제로, 본원에 기술된 것들 외에, 본 발명의 다양한 변형은 전술된 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범위 이내에 포함되는 것으로 의도된다.

표 40

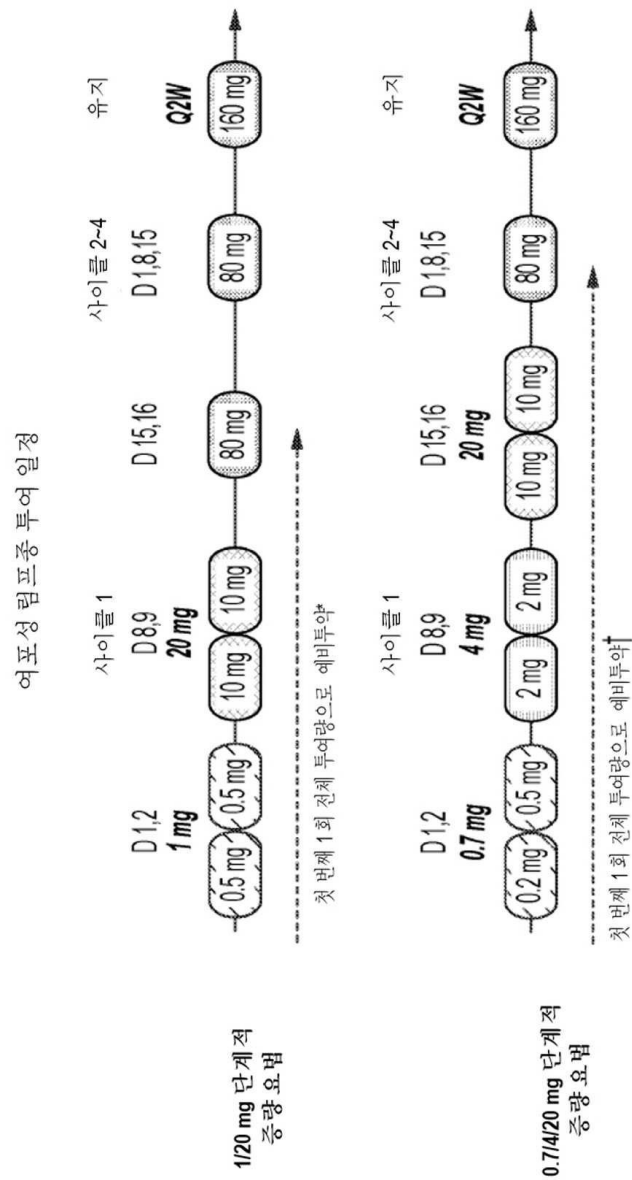
[1048] ST.26-포맷된 서열 목록에서 제외된 서열

서열번호	서열
14	GAS

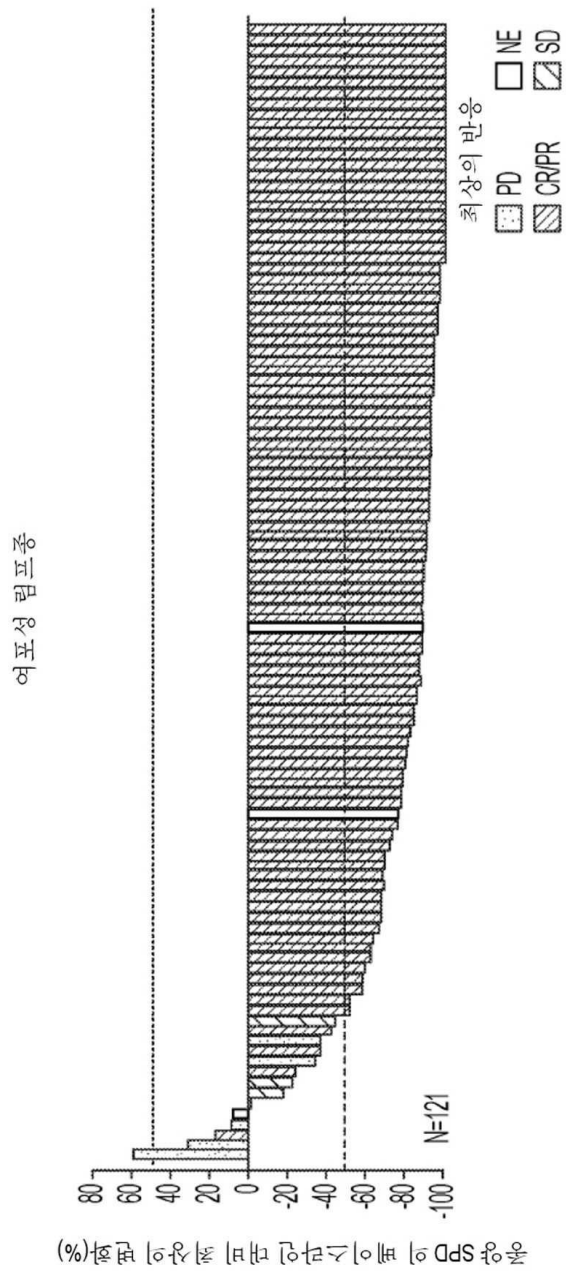
[1049] *****

도면

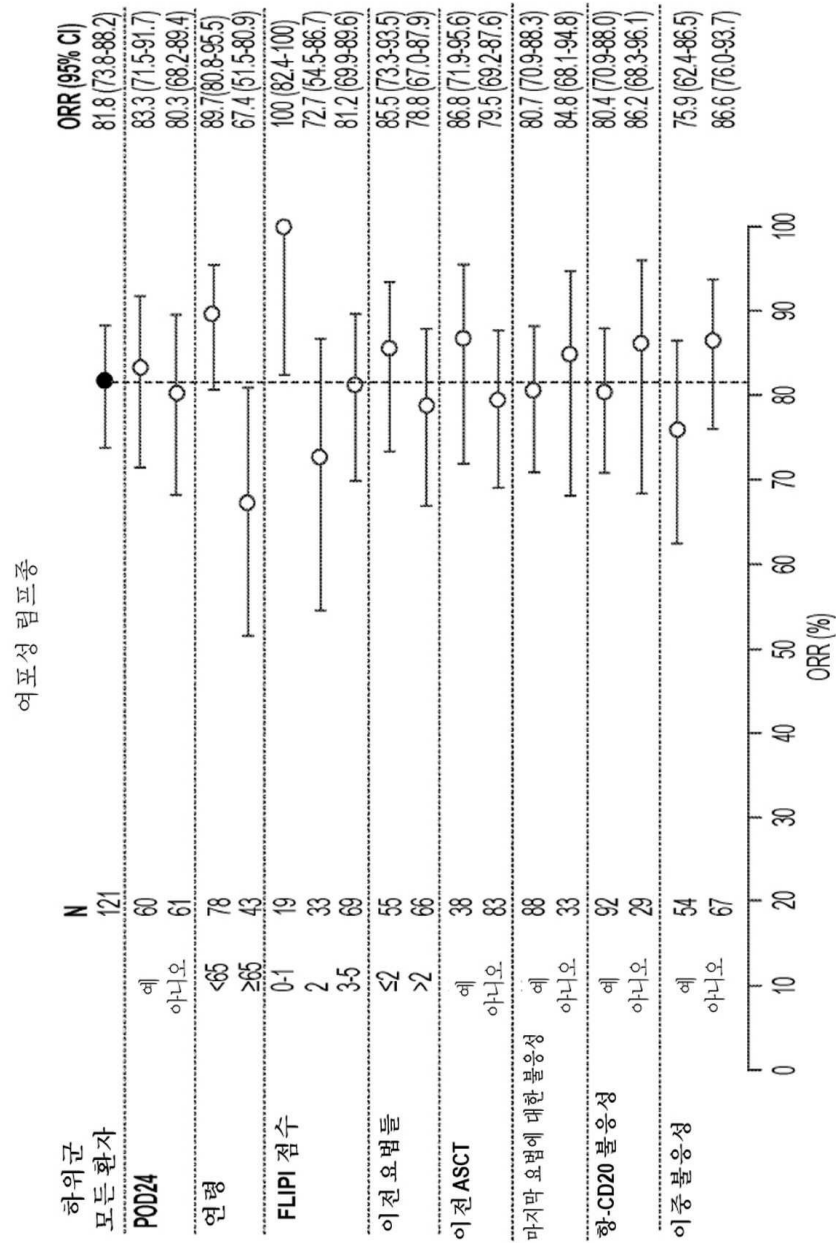
도면1



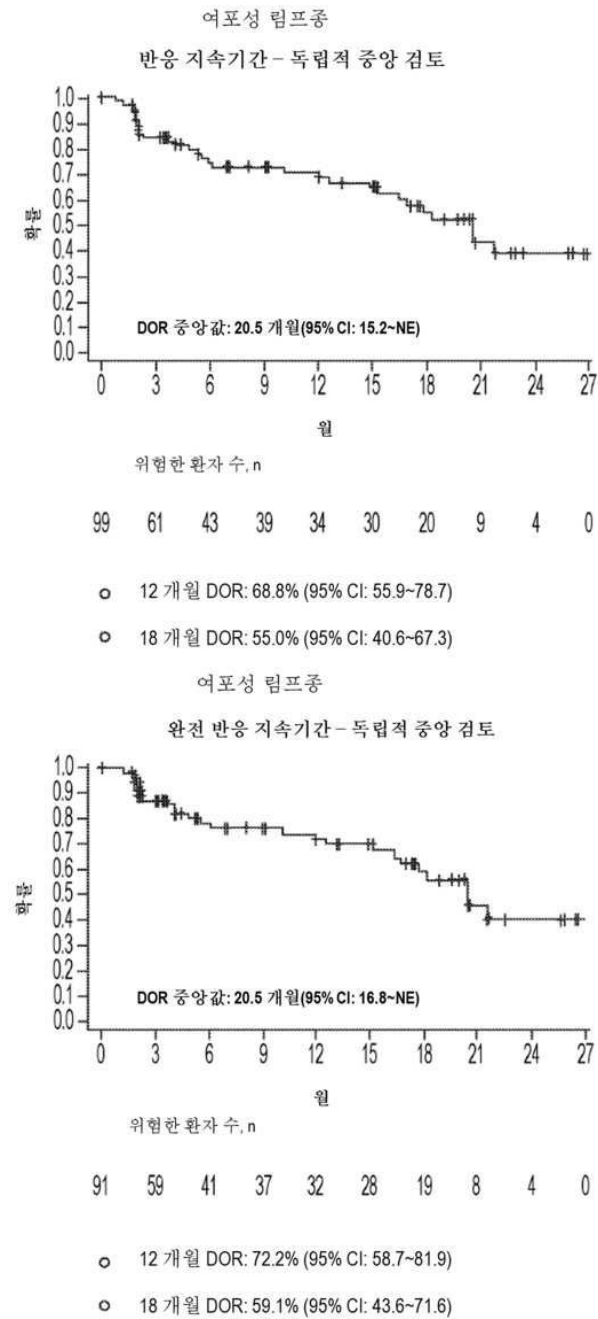
도면2



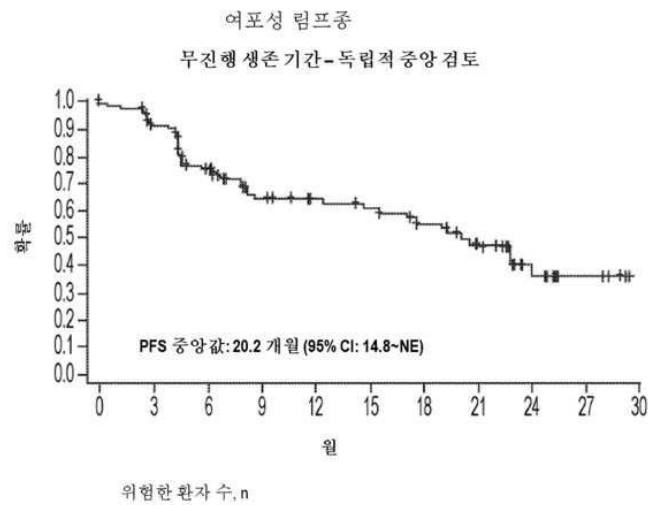
도면3



도면4

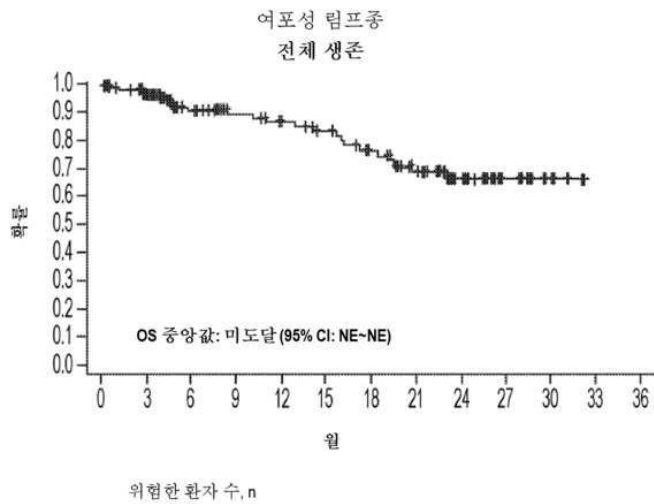


도면5



○ 12 개월 PFS 비율: 64.0% (95% CI: 52.7~73.3)

○ 18 개월 PFS 비율: 55.3% (95% CI: 43.1~65.8)

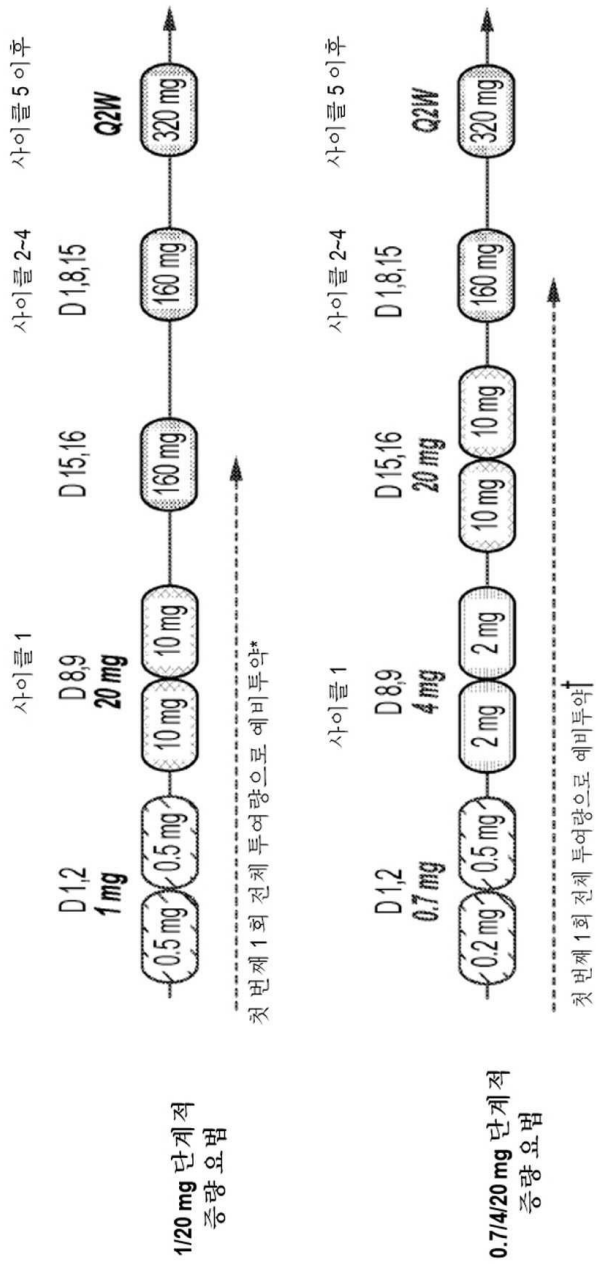


○ 12 개월 OS 비율: 86.1% (95% CI: 77.0~91.9)

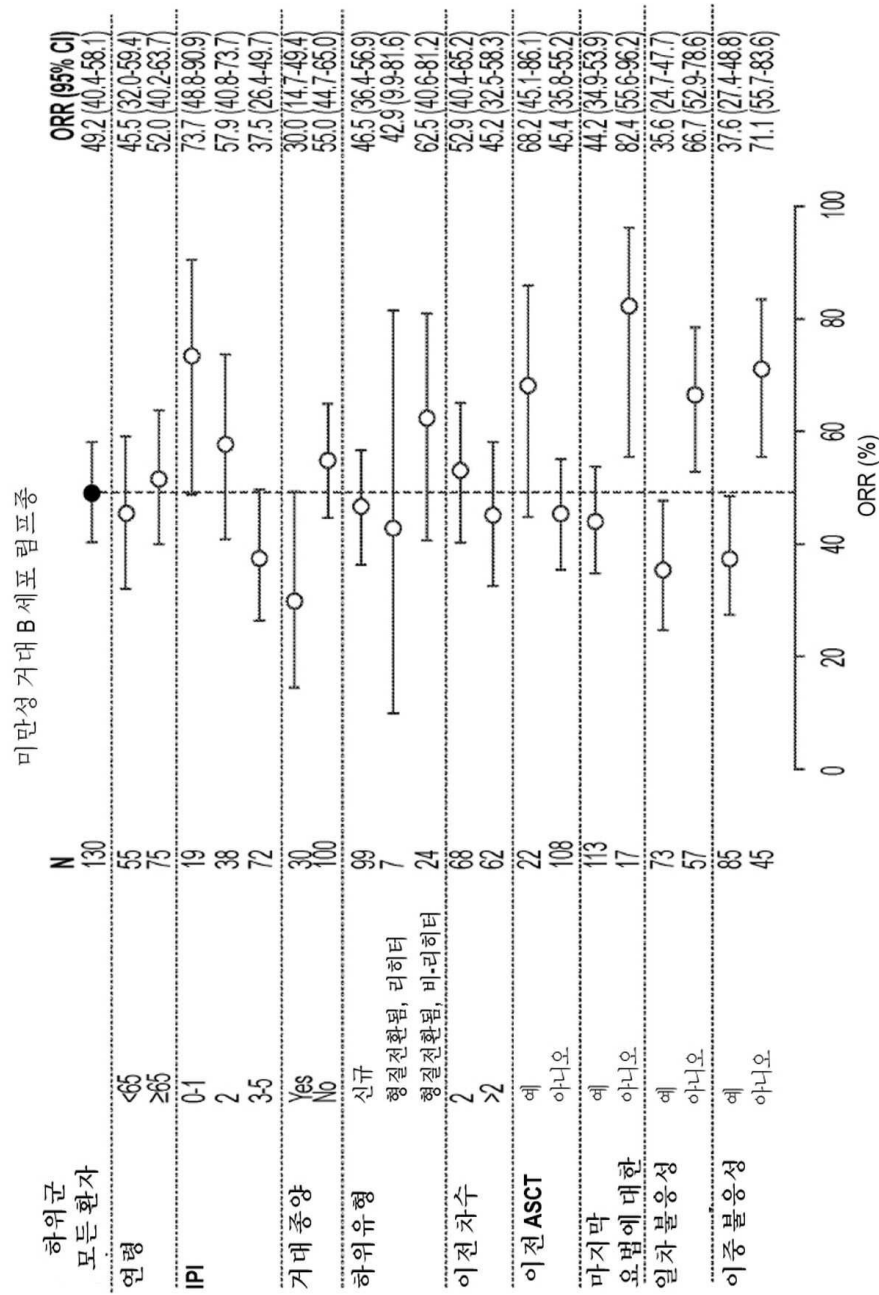
○ 18 개월 OS 비율: 76.3% (95% CI: 64.8~84.5)

도면6

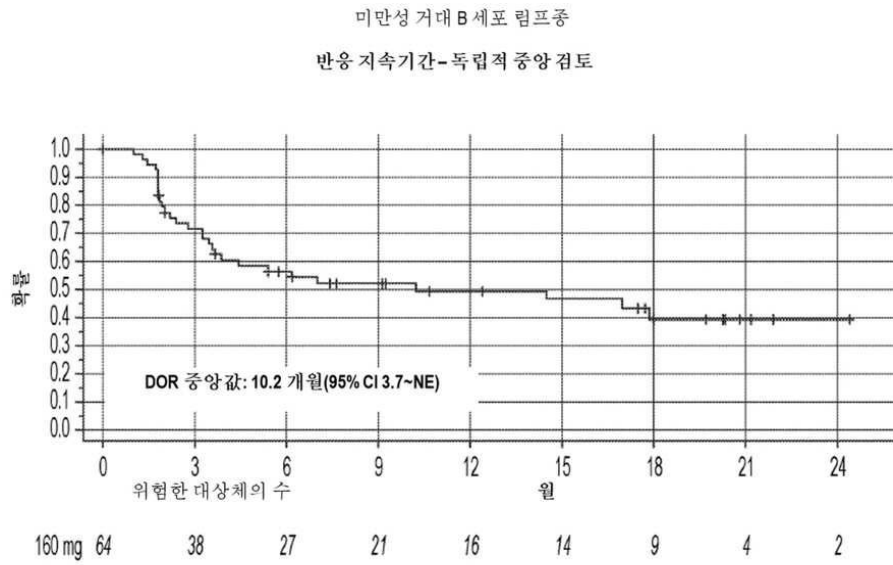
미만성 거대 B 세포 림프종 투여 일정



도면7

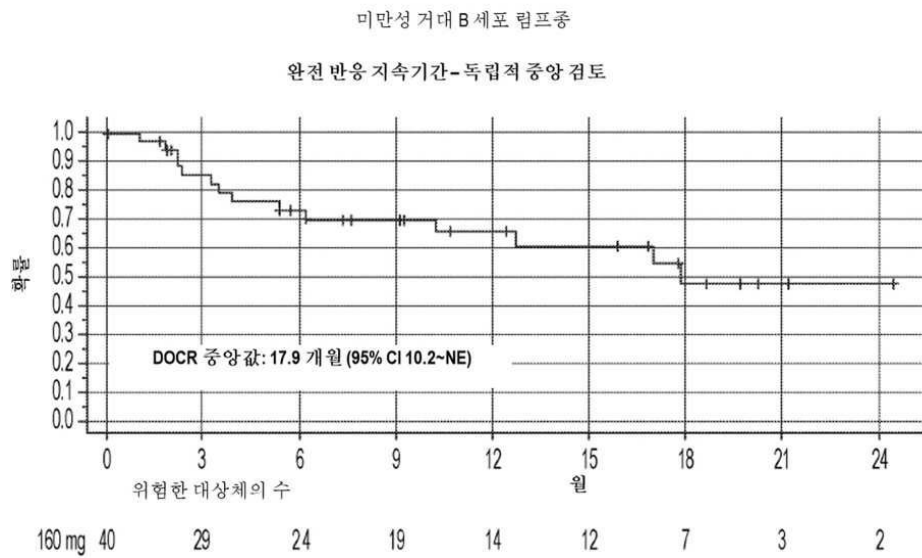


도면8



○ 12 개월 DOR: 49.4% (95% CI: 35.0~62.2)

○ 18 개월 DOR: 38.9% (95% CI: 23.9~53.6)

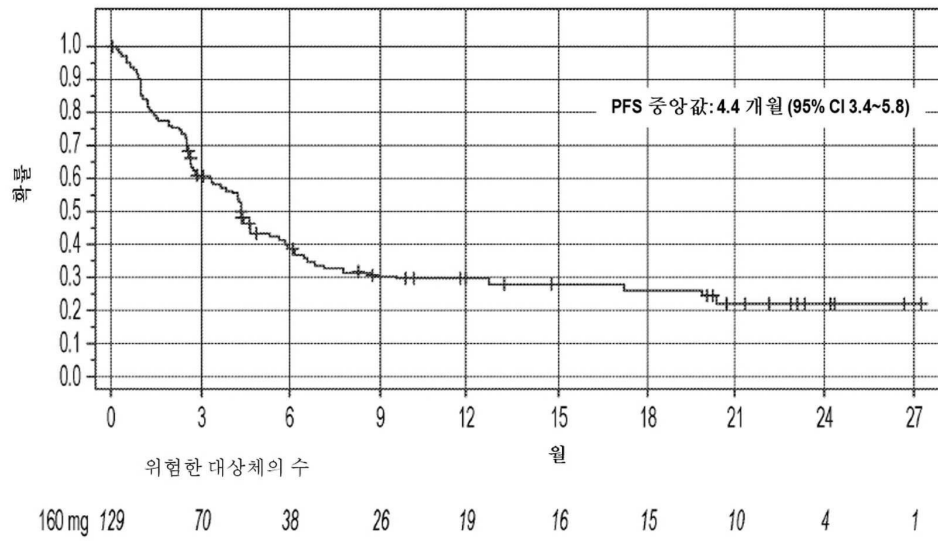


○ 12 개월 DOR: 66.4% (95% CI: 47.1~80.1)

○ 18 개월 DOR: 48.3% (95% CI: 26.1~67.4)

도면9

미만성 거대 B 세포 림프종
무진행 생존 기간-독립적 중앙 검토

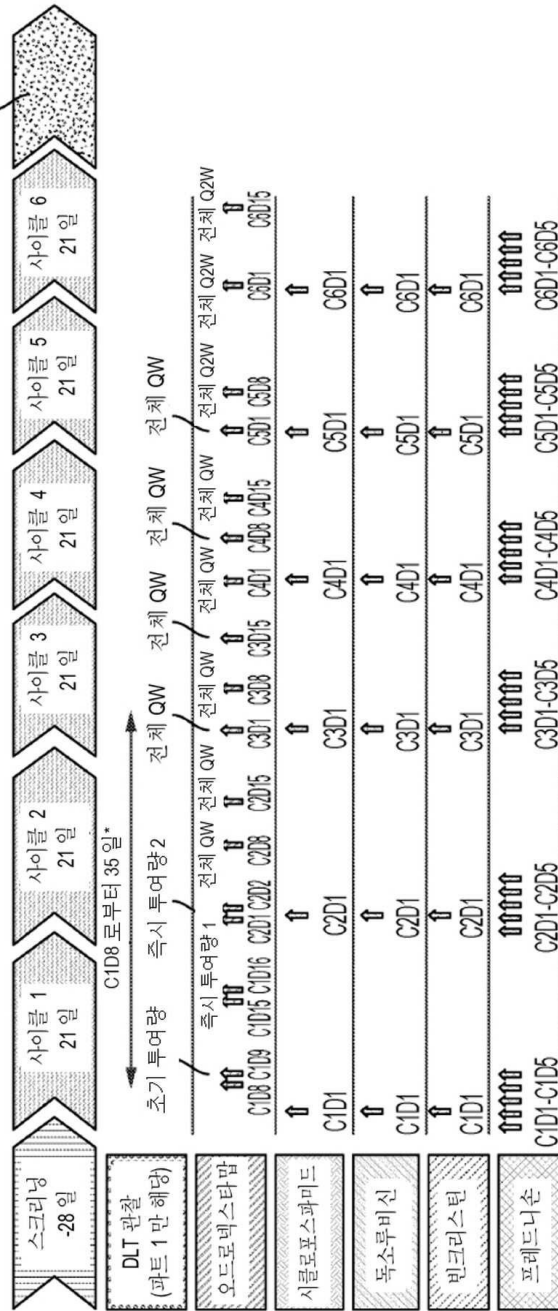


- 12 개월 PFS 비율: 29.5% (95% CI: 21.1~38.5)
- 18 개월 PFS 비율: 26.2% (95% CI: 17.8~35.4)
- 24 개월 PFS 비율: 22.4% (95% CI: 14.1~32.0)

도면10

임상 추적 관찰
및 생존
추적 관찰

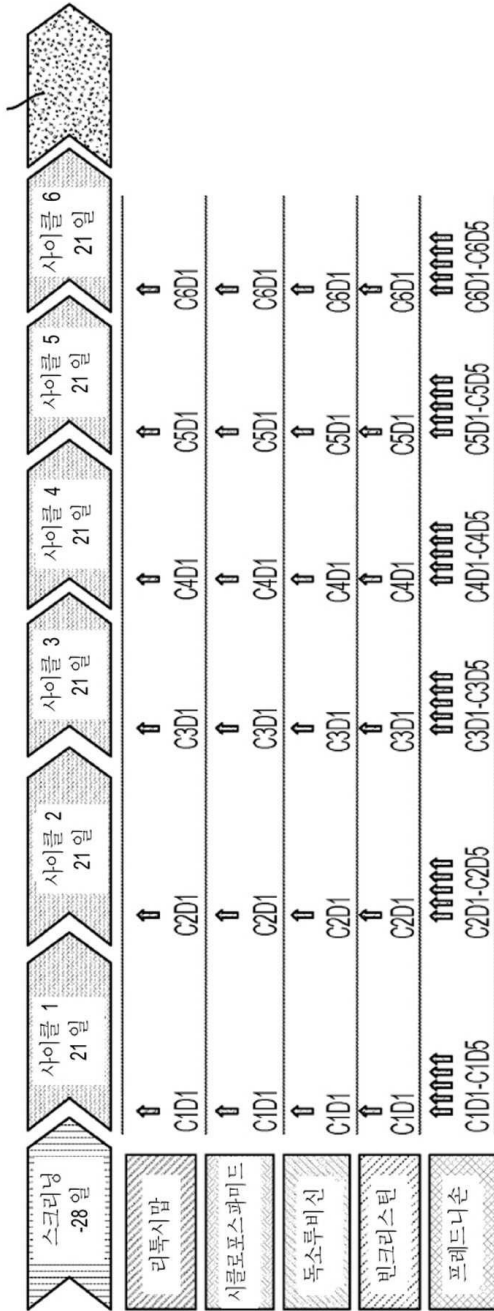
사이클별 오드로베스타맙 + 화학요법에 대한 투여 계획



도면11

임상 추적관찰
및 생존
추적관찰

사이클별 리투시맵 + 화학요법에 대한 투여 계획



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.