(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113614105 A
(43)申请公布日 2021.11.05

(21)申请号 202080016936.7

(22)申请日 2020.01.24

(30)优先权数据
62/796,953 2019.01.25 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/014998 2020.01.24

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/154626 EN 2020.07.30

(71)申请人 亚力兄制药公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 L·佩顿 C·米克斯 R·普拉丹 A·达莫科什 E·S·斯文森 X·高

(74)专利代理机构 北京彩和律师事务所 11688
代理人 张红春

(51)Int.Cl.
C07K 16/18(2006.01)
A61P 7/00(2006.01)
C07K 16/40(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/46(2006.01)

权利要求书4页 说明书69页 附图23页

(54)发明名称

用于治疗非典型溶血性尿毒综合征(AHUS)的抗C5抗体的剂量和施用

(57)摘要

提供了使用抗C5抗体或其抗原结合片段临床治疗非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)的方法。

CN 113614105 A

1.一种治疗患有非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)的人患者的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO:19、18和3中列出的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6中列出的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段:

(a)在第1天以2400mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以2700mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3000mg的剂量向体重≥100kg的患者施用一次;以及

(b)在第15天和此后每八周以

3000mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以3300mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3600mg的剂量向体重≥100kg的患者施用。

2.一种治疗患有非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)的人患者的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO:19、18和3中列出的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,分别如SEQ ID NO:4、5和6中列出的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列,以及结合至人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,各自采用EU编号,其中所述治疗效应:

(a)在第1天以2400mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以2700mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3000mg的剂量向体重≥100kg的患者施用一次;以及

(b)在第15天和此后每八周以

3000mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以3300mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3600mg的剂量向体重≥100kg的患者施用。

3.如权利要求1或2所述的方法,其中所述患者先前已

用依库珠单抗治疗过。

4.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗在所述患者的最后一剂依库珠单抗后至少两周开始。

5.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者在所述治疗的第1天之前已经用依库珠单抗治疗了至少6个月。

6.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者先前已用每2周900mg剂量的依库珠单抗进行了治疗。

7.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗C5抗体包含SEQ ID NO:12中描绘的重链可变区和SEQ ID NO:8中描绘的轻链可变区。

8.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗C5抗体还包含SEQ ID NO:13中描绘的重链恒定区。

9.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗体包含含有SEQ ID NO:14中描绘的氨基酸序列的重链多肽和含有SEQ ID NO:11中描绘的氨基酸序列的轻链多肽。

10.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗C5抗体在pH 7.4和25℃下以在0.1nM至1nM的范围内的亲和解离常数(K_D)结合至人C5。

11.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗C5抗体在pH 6.0和25℃下以K_D≥10nM结合至人C5。

12.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中向体重≥40至<60kg的患者施用所述抗C5抗体:

(a)在第1天一次以2400mg的剂量;以及

(b)在第15天和此后每八周以

3000mg的剂量。

13.如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中向体重≥60至<100kg的患者施用所述抗C5抗体:

(a)在第1天一次以2700mg的剂量;以及

(b)在第15天和此后每八周以

3300mg的剂量。

14.如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中向体重≥100kg的患者施用所述抗C5抗体:

(a)在第1天一次以3000mg的剂量;以及

(b)在第15天和此后每八周以

3600mg的剂量。

15.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗在所述治疗期间维持100μg/ml或更大的所述抗C5抗体的血清谷值浓度。

16.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗在所述治疗期间维持200μg/ml或更大的所述抗C5抗体的血清谷值浓度。

17.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗维持

0.309至0.5μg/mL或以下的游离C5浓度。

18.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗在整个所述治疗期间使游离C5浓度降低大于99%。

19.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗在整个所述治疗期间使游离C5浓度降低大于99.5%。

20.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述治疗后每八周以3000mg、3300mg或3600mg的剂量施用所述抗C5抗体,持续至多两年。

21.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗C5抗体被配制用于静脉内施用。

22.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗是总计26周的治疗。

23.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗产生末端补体抑制。

24.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中如通过乳酸脱氢酶(LDH)水平所评估,与基线相比,所述治疗使得溶血减少。

25.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗使得LDH水平正常化。

26.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗使得在所述治疗期期间消除突破性溶血。

27.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗产生向正常水平的溶血相关血液生物标志物的转变,所述溶血相关生物标志物选自由以下组成的组:游离血红蛋白、触珠蛋白、网织红细胞计数、PNH红细胞(RBC)克隆和D-二聚体。

28.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗产生至少一种选自由以下组

成的组的治疗效应:严重高血压、蛋白尿、尿毒症、嗜睡、疲劳、易怒、血小板减少症、微血管病性溶血性贫血和肾功能损害与基线相比减轻或停止。

29.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗产生向正常水平的因子Ba、可溶性肿瘤坏死因子受体1[sTNFR1])、可溶性血管粘附分子1[sVCAM1]、血栓调节蛋白、D-二聚体和胱抑素C的转变。

30.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中与基线相比,所述治疗产生血红蛋白稳定的增加。

31.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中与基线相比,所述治疗产生对输血的需求的减少。

32.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗产生主要不良血管事件(MAVE)的减少。

33.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗产生生活质量相对于基线的变化,如通过慢性疾病疗法的功能性评估(FACIT)-疲劳量表第4版和欧洲癌症研究和治疗组织,生活质量调查问卷-核心30量表所评估。

34.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗使得血小板正常化。

35.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗使得血清肌酐相对于基线提高≥25%。

36.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗产生完全TMA应答。

37.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗产生改良的完全TMA应答。

38.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者的慢性肾病(CKD)在开始治疗后改善一个或多个分期。

39.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗产生向正常水平的eGFR的转变。

40.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗产生针对美国设置的EQ-5D-3L时间权衡值(US TTO)>0.94。

41.一种用于治疗人患者的aHUS的药盒,所述药盒包括:

(a)一定剂量的抗C5抗体,所述抗C5抗体包含具有SEQ ID NO:12中列出的序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8中列出的序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域:以及

(b)在前述权利要求中任一项所述的方法中使用所述抗C5抗体的说明书。

42.如权利要求41所述的药盒,其中向体重≥40至<60kg的患者施用所述抗C5抗体:

(a)在第1天一次以2400mg的剂量;以及

(b)在第15天。

43.如权利要求41所述的药盒,其中向体重≥60至<100kg的患者施用所述抗C5抗体:

(a)在第1天一次以2700mg的剂量;以及

(b)在第15天和此后每八周以

3300mg的剂量。

44.如权利要求41所述的药盒,其中向体重≥100kg的患者施用所述抗C5抗体:

(a)在第1天一次以3000mg的剂量;以及

(b)在第15天和此后每八周以3600mg的剂量。

45.一种用于施用的抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:12中列出的序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:8中列出的序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段:

(a)在第1天以2400mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以2700mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3000mg的剂量向体重≥100kg的患者施用一次;以及

(b)在第15天和此后每八周以

3000mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以3300mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3600mg的剂量向体重≥100kg的患者施用。

用于治疗非典型溶血性尿毒综合征(AHUS)的抗C5抗体的剂量和施用

[0001] 背景

[0002] 补体系统与身体的其他免疫系统协同作用,以抵御细胞和病毒病原体的侵入。存在至少25种补体蛋白,发现所述补体蛋白是血浆蛋白和膜辅因子的复杂集合。血浆蛋白占脊椎动物血清中球蛋白的约10%。补体组分通过在一系列复杂但精确的酶裂解和膜结合事件中相互作用来实现其免疫防御功能。由此产生的补体级联导致产生具有调理、免疫调控和裂解功能的产物。例如,在The Merck Manual,第16版中提供了与补体活化相关的生物活性的简明概述。

[0003] 虽然功能正常的补体系统提供针对感染微生物的稳健防御,但补体途径的不当调控或活化一直牵涉于多种病症的发病机制中,包括非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)。aHUS是由慢性不受控制的补体活化驱动的极罕见病症。由此产生的炎症和细胞损伤导致这些疾病的破坏性临床表现。

[0004] 溶血性尿毒综合征(HUS)的特征在于血小板减少症、微血管病性溶血性贫血和急性肾功衰竭。HUS被归类为两种类型之一:腹泻相关(D+ HUS;也称为产志贺毒素大肠杆菌(STEC)-HUS或典型HUS)和非腹泻性或非典型HUS(aHUS)。D+ HUS是最常见的形式,占病例的大于90%,并且由具有志贺样毒素产生细菌(例如大肠杆菌O157:H7)的先前疾病引起。

[0005] aHUS可以是遗传性的、获得性的或特发性的。aHUS的可遗传形式可与许多人补体组分的突变相关,包括例如补体因子H(CFH)、膜辅因子蛋白(MCP)、补体因子I(CFI)、C4b结合蛋白(C4BP)、补体因子B(CFB)和补体组分3(C3)。参见例如,Caprioli等人(2006)Blood 108:1267-1279。编码CD55的基因中的某些突变虽然尚未牵涉于aHUS中,但与aHUS的严重程度相关。参见例如,Esparza-Gordillo等人(2005)Hum Mol Genet 14:703-712。

[0006] aHUS罕见,并且死亡率高达25%。许多患有这种疾病的患者将持续存在永久性神经或肾损害,例如,至少50%的aHUS患者进展为终末期肾衰竭(ESRF)。参见例如,Kavanagh等人(2006)British Medical Bulletin 77 and 78:5-22。直到最近,患有aHUS的患者的治疗选择是有限的,并且通常涉及血浆输注或血浆置换。在一些情况下,aHUS患者经历单侧或双侧肾切除术或肾移植(参见Artz等人(2003)Transplantation 76:821-826)。然而,在治疗的患者中疾病复发是常见的。

[0007] 患有aHUS的患者具有高发病率和死亡率的风险。因此,本发明的一个目的是提供用于治疗患有aHUS的患者的改进的方法。

发明内容

[0008] 本文提供了用于治疗人患者(例如,18岁或以上的成人患者)的aHUS的组合物和方法,所述方法包括向所述患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段根据特定临床剂量方案(即,以特定的剂量且根据特定给药时间表)施用(或用于施用)。

[0009] 任何合适的抗C5抗体或其抗原结合片段均可用于本文所述的方法中。示例性抗C5

抗体是雷夫利珠单抗(也称为ULTOMIRIS®、ALXN1210和抗体BNJ441),其包含分别具有SEQ ID NO:14和11中所示序列的重链和轻链,或其抗原结合片段和变体。在其他实施方案中,抗体包含雷夫利珠单抗的重链和轻链互补决定区(CDR)或可变区(VR)。因此,在一个实施方案中,所述抗体包含雷夫利珠单抗的具有SEQ ID NO:12中所示序列的重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及雷夫利珠单抗的具有SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变(VL)区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含分别如SEQ ID NO:19、18和3中列出的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6中列出的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列。在另一个实施方案中,所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列的VH区和VL区。在另一个实施方案中,所述抗体包含如SEQ ID NO:13中列出的重链恒定区。

[0010] 在另一个实施方案中,所述抗体包含结合至人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,各自采用EU编号。

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

[0012] 在另一个实施方案中,所述抗体在pH 7.4和25℃下结合至人C5,亲和解离常数(K_D)在0.1nM至1nM的范围内。在另一个实施方案中,所述抗体在pH 6.0和25℃下结合至人C5,K_D≥10nM。在又一个实施方案中,抗体的[(所述抗体或其抗原结合片段在pH 6.0和25℃下对人C5的K_D)/(所述抗体或其抗原结合片段在pH 7.4和25℃下对人C5的K_D)]大于25。

[0013] 另一种示例性抗C5抗体是美国专利号8,241,628和8,883,158中描述的7086抗体。在一个实施方案中,所述抗体包含7086抗体的重链和轻链CDR或可变区(参见美国专利号8,241,628和8,883,158)。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:21、22和23中列出的序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:24、25和26中列出的序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含7086抗体的具有SEQ ID NO:27中列出的序列的VH区和7086抗体的具有SEQ ID NO:28中列出的序列的VL区。

[0014] 另一种示例性抗C5抗体是也在美国专利号8,241,628和8,883,158中描述的8110抗体。在一个实施方案中,所述抗体包含8110抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:29、30和31中列出的序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:32、33和34中列出的序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含8110抗体的具有SEQ ID NO:35中列出的序列的VH区和8110抗体的具有SEQ ID NO:36中列出的序列的VL区。

[0015] 另一种示例性抗C5抗体是US2016/0176954A1中描述的305LO5抗体。在一个实施方案中,所述抗体包含305LO5抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:37、38和39中列出的序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:40、41和42中列出的序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3

结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含305LO5抗体的具有SEQ ID NO:43中列出的序列的VH区和305LO5抗体的具有SEQ ID NO:44中列出的序列的VL区。

[0016] 另一种示例性抗C5抗体是Fukuzawa T.,等人,Rep.2017年4月24日;7(1):1080)中描述的SKY59抗体。在一个实施方案中,所述抗体包含SKY59抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:45的重链和含有SEQ ID NO:46的轻链。

[0017] 另一种示例性抗C5抗体是US20170355757中描述的REGN3918抗体(也称为H4H12166PP)。在一个实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:47的重链可变区和含有SEQ ID NO:48的轻链可变区。在另一个实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:49的重链和含有SEQ ID NO:50的轻链。

[0018] 在另一个实施方案中,所述抗体与上述抗体(例如依库珠单抗、雷夫利珠单抗、7086抗体、8110抗体、305LO5抗体、SKY59抗体或REGN3918抗体)竞争结合和/或结合至C5上的同一表位。在另一个实施方案中,所述抗体与上述抗体具有至少约90%可变区氨基酸序列同一性(例如,至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%可变区同一性)。

[0019] 在一个实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段的剂量是基于患者的体重。例如,在一个实施方案中,将2400mg或3000mg的抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥40至<60kg的患者。在另一个实施方案中,将2700mg或3300mg的抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥60至<100kg的患者。在另一个实施方案中,将3000mg或3600mg的抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者。在某些实施方案中,调整剂量方案以提供最佳的所需应答(例如,有效应答)。

[0020] 在另一个实施方案中,施用抗C5抗体或其抗原结合片段持续一个或多个施用周期。在一个实施方案中,施用周期是26周。在一个实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段在施用周期的第1天施用一次,在施用周期的第15天施用一次,以及此后每八周施用。在一个实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段在所述施用周期后每八周施用一次,持续长达两年的扩展期(例如,以3000mg、3300mg或3600mg的剂量)。

[0021] 在另一个实施方案中,施用抗C5抗体或其抗原结合片段持续一个或多个施用周期。在一个实施方案中,施用周期是26周。在另一个实施方案中,所述治疗包括至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11个周期。在另一个实施方案中,所述治疗在人患者的一生中持续。

[0022] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有aHUS的人患者的方法,所述方法包括向所述患者施用(例如,在施用周期期间)有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO:19、18和3中列出的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6中列出的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段:

[0023] (a)在第1天以2400mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以2700mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3000mg的剂量向体重≥100kg的患者施用一次;以及

[0024] (b)在第15天和此后每八周以

[0025] 3000mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以3300mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3600mg的剂量向体重≥100kg的患者施用。

[0026] 在另一个实施方案中，提供了一种治疗患有aHUS的人患者的方法，所述方法包括向所述患者施用(例如，在施用周期期间)有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段，所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO:19、18和3中列出的CDR1、CDR2和CDR3重链序列，分别如SEQ ID NO:4、5和6中列出的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列，以及结合至人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区，其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代，各自采用EU编号，其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段：

[0027] (a)在第1天以2400mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以2700mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3000mg的剂量向体重≥100kg的患者施用一次；以及

[0028] (b)在第15天和此后每八周以

[0029] 3000mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以3300mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3600mg的剂量向体重≥100kg的患者施用。

[0030] 在另一个实施方案中，将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥40至<60kg的患者：

[0031] (a)在第1天一次以2400mg的剂量；以及

[0032] (b)在第15天和此后每八周以

[0033] 3000mg的剂量。

[0034] 在另一个实施方案中，将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥60至<100kg的患者：

[0035] (a)在第1天一次以2700mg的剂量；以及

[0036] (b)在第15天和此后每八周以

[0037] 3300mg的剂量。

[0038] 在另一个实施方案中，将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者：

[0039] (a)在第1天一次以3000mg的剂量；以及

[0040] (b)在第15天和此后每八周以

[0041] 3600mg的剂量。

[0042] 在一些实施方案中，患者先前尚未用补体抑制剂治疗过(例如，患者是补体抑制剂治疗初治患者)。

[0043] 在其他实施方案中，所述患者先前已用一种抗C5抗体或其抗原结合片段治疗，并且在治疗过程中转换为另一种抗C5抗体。例如，在某些实施方案中，在治疗过程中施用不同的抗C5抗体。在一个实施方案中，在单独的治疗期和扩展期期间施用不同的抗C5抗体。例如，在一个实施方案中，在治疗期(例如，26周)期间用依库珠单抗治疗患者，随后例如在扩展期期间用另一种抗C5抗体(例如，雷夫利珠单抗、7086抗体、8110抗体、305LO5抗体、SKY59抗体或REGN3918抗体)治疗。在另一个实施方案中，在诱导期期间的施用周期的第1、8、15和22天以600mg的剂量向患者施用依库珠单抗，然后在施用周期的第19天和此后每两周施用900mg依库珠单抗的维持剂量(例如，总计26周)，然后用雷夫利珠单抗治疗长达两年的扩展期。在另一个实施方案中，用雷夫利珠单抗治疗所述患者(例如，持续26周)，随后例如在扩展期期间用另一种抗C5抗体(例如，依库珠单抗、7086抗体、8110抗体、305LO5抗体、SKY59抗体或REGN3918抗体)治疗。

[0044] 示例性替代抗C5抗体包括但不限于(i)雷夫利珠单抗;(ii)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含分别包含SEQ ID NO:21、22和23的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域以及分别包含SEQ ID NO:24、25和26的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域;(iii)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:27的重链可变区和含有SEQ ID NO:28的轻链可变区;(iv)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含分别包含SEQ ID NO:29、30和31的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域以及分别包含SEQ ID NO:32、33和34的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域;(v)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:35的重链可变区和含有SEQ ID NO:36的轻链可变区;(vi)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含分别包含SEQ ID NO:37、38和39的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别包含SEQ ID NO:40、41和42的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域;(vii)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:43的重链可变区和含有SEQ ID NO:44的轻链可变区;(viii)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:45的重链和含有SEQ ID NO:46的轻链;(ix)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:47的重链可变区和含有SEQ ID NO:48的轻链可变区;以及(x)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:49的重链和含有SEQ ID NO:50的轻链。

[0045] 在一些实施方案中,患者先前已用抗C5抗体或其抗原结合片段(例如依库珠单抗)治疗至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月,之后转换为另一种抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,雷夫利珠单抗)。在一个特定实施方案中,患者先前已用依库珠单抗治疗至少6个月。

[0046] 在另一个实施方案中,其中患者(例如,aHUS患者)用第一抗C5抗体进行治疗,然后转向用第二不同的抗C5抗体治疗,尤其是在所述第二不同的抗C5抗体与所述第一抗C5抗体相比结合至C5上的不同表位时,施用方案将所述第一抗C5抗体的半衰期考虑在内。例如,为了确保在施用第二(不同的)抗C5抗体之前从患者体内清除(例如“洗出”)第一抗C5抗体(例如,避免与聚集、免疫复合物形成等相关的问题),将所述第一抗C5抗体的半衰期考虑在内。在一个实施方案中,直到在第一抗C5抗体的最后施用之后对应于所述第一抗C5抗体的半衰期的2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7或7.5倍的持续时间已经过去才施用第二(不同的)抗C5抗体。

[0047] 在另一个实施方案中,患者先前已用依库珠单抗进行了治疗,然后转换为用第二(不同的)抗C5抗体(例如,雷夫利珠单抗、7086抗体、8110抗体、305LO5抗体、SKY59抗体或REGN3918抗体)治疗。在依库珠单抗是第一施用的抗体的一个实施方案中,例如直到在依库珠单抗的最后施用后至少36、45、54、63、72、81、90、99、108、117或126天已经过去才施用第二(不同的)抗C5抗体。

[0048] 在另一个实施方案中,患者先前已用雷夫利珠单抗进行了治疗,然后转换为用不同的抗C5抗体(例如,依库珠单抗、7086抗体、8110抗体、305LO5抗体、SKY59抗体或REGN3918抗体)治疗。在雷夫利珠单抗是第一施用的抗体的一个实施方案中,例如直到在雷夫利珠单抗的最后施用后至少100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、375或400天已经过去才施用第二(不同的)抗C5抗体。

[0049] 另外或可替代地，在转换为用第二(不同的)抗C5抗体治疗之前，使用技术来清除第一抗C5抗体或增强第一抗C5抗体的清除。示例性技术包括但不限于血浆取出法或输血。在另一个实施方案中，在施用第二(不同的)抗C5抗体之前，施用针对第一抗C5抗体(例如，抗依库珠单抗抗体、抗雷夫利珠单抗抗体、抗7086抗体、抗8110抗体、抗305LO5抗体、抗SKY59抗体或抗REGN3918抗体)的抗体以清除所述第一抗C5抗体或增强所述第一抗C5抗体的清除。

[0050] 在另一个实施方案中，将抗C5抗体或其抗原结合片段(例如，雷夫利珠单抗)施用于患者，其中治疗(例如，施用周期)在患者的最后一剂依库珠单抗后至少约两周、至少约三周、至少约四周、至少约六周、至少约七周或至少约八周开始。在另一个实施方案中，将抗C5抗体或其抗原结合片段(例如，雷夫利珠单抗)施用于患者，其中治疗(例如，施用周期)在患者的最后一剂依库珠单抗后至少两周开始。

[0051] 在一些实施方案中，根据本文所述的方法治疗的患者在开始治疗之前的3年内或开始治疗时已经针对脑膜炎球菌感染进行了疫苗接种。在一个实施方案中，在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周内接受治疗的患者还用适当的预防性抗生素进行治疗直到疫苗接种后2周。在另一个实施方案中，根据本文所述方法治疗的患者针对脑膜炎球菌血清型A、C、Y、W135和/或B进行疫苗接种。

[0052] 在另一方面，所描述的治疗方案足以维持抗C5抗体或其抗原结合片段的特定血清谷值浓度。例如，在一个实施方案中，在治疗期间所述治疗维持50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、205、210、215、220、225、230、240、245、250、255、260、265、270、280、290、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395或400μg/ml或更大的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在一个实施方案中，所述治疗维持100μg/ml或更大的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在另一个实施方案中，所述治疗维持150μg/ml或更大的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在另一个实施方案中，所述治疗维持200μg/ml或更大的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在另一个实施方案中，所述治疗维持250μg/ml或更大的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在另一个实施方案中，所述治疗维持300μg/ml或更大的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在另一个实施方案中，所述治疗维持介于100μg/ml与200μg/ml之间的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在另一个实施方案中，所述治疗维持约175μg/ml的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。

[0053] 在另一个实施方案中，为了获得有效应答，以维持每毫升患者血液至少50μg、55μg、60μg、65μg、70μg、75μg、80μg、85μg、90μg、95μg、100μg、105μg、110μg、115μg、120μg、125μg、130μg、135μg、140μg、145μg、150μg、155μg、160μg，165μg、170μg，175μg、180μg、185μg、190μg，195μg、200μg、205μg、210μg、215μg、220μg、225μg、230μg、235μg、240μg、245μg、250μg、255μg或260μg抗体的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施方案中，以维持每毫升患者血液介于50μg与250μg之间抗体的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施方案中，以维持每毫升患者血液介于100μg与200μg之间抗体的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施方案中，以维持每毫升患者血液约175μg抗体的量和频率向患者施用抗C5抗体。

[0054] 在另一个实施方案中，为了获得有效应答，以维持最小游离C5浓度的量和频率向患者施用抗C5抗体。例如，在一个实施方案中，以维持0.2μg/mL、0.3μg/mL、0.4μg/mL、0.5μg/mL或以下的游离C5浓度的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施方案中，以维持0.309至0.5μg/mL或以下的游离C5浓度的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施方案中，本文所述的治疗在整个治疗期期间使游离C5浓度降低大于99％。在另一个实施方案中，所述治疗在整个治疗期期间使游离C5浓度降低大于99.5％。

[0055] 抗C5抗体或其抗原结合片段可通过任何合适的方式施用于患者。在一个实施方案中，抗体被配制用于静脉内施用。

[0056] 可使用任何合适的手段来评估本文提供的治疗方法的功效。在一个实施方案中，对于aHUS患者，治疗产生至少一种选自由以下组成的组的治疗效应：严重高血压、蛋白尿、尿毒症、嗜睡/疲劳、易怒、血小板减少症、微血管病性溶血性贫血和肾功能损害(例如，急性肾衰竭)的减轻或停止。

[0057] 在其他实施方案中，所述治疗产生末端补体抑制。

[0058] 在其他实施方案中，所述治疗产生向正常水平的溶血相关血液生物标志物的转变，所述溶血相关生物标志物选自由以下组成的组：游离血红蛋白、触珠蛋白、网织红细胞计数、PNH红细胞(RBC)克隆和D-二聚体。

[0059] 在另一个实施方案中，所述治疗产生血红蛋白稳定性从患者的治疗前基线增加。在另一个实施方案中，所述治疗产生血红蛋白的≥20g/L增加。在另一个实施方案中，所述治疗使得从基线至第183天在没有输血的情况下避免血红蛋白水平从基线降低≥2g/dL。

[0060] 在其他实施方案中，所述治疗使得血小板正常化(≥150x10^9/L)。在其他实施方案中，所述治疗使得血小板正常化(≥150x10^9/L)持续至少28天(例如，至少28天、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年或2年)。

[0061] 在其他实施方案中，所述治疗使得LDH正常化(≤246U/L)。在其他实施方案中，所述治疗使得LDH正常化(≤246U/L)持续至少28天(例如，至少28天、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年或2年)。

[0062] 在其他实施方案中，治疗使得血清肌酐从基线提高≥25％。在其他实施方案中，所述治疗使得血清肌酐从基线提高≥25％持续至少28天(例如，至少28天、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年或2年)。

[0063] 在其他实施方案中，所述治疗产生完全TMA应答(即血小板正常化(≥150x10^9/L)、LDH正常化(≤246U/L)和血清肌酐从基线提高≥25％)。在其他实施方案中，所述治疗产生完全TMA应答持续至少28天(例如，至少28天、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年或2年)。

[0064] 在其他实施方案中，所述治疗产生改进的完全TMA应答(即，血小板正常化(≥150x10^9/L)、LDH正常化(≤246U/L)，并且如果患者在基线时进行透析，则患者停止透析，或者对于在基线时停止透析的患者，血清肌酐与基线相比提高≥25％)。在其他实施方案中，所述治疗产生改进的完全TMA应答持续至少28天(例如，至少28天、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年或2年)。

[0065] 在其他实施方案中，所述治疗使得对输血的需求减少。在另一个实施方案中，所述治疗使避免输血增加大于70％。在另一个实施方案中，所述治疗使得从基线至第183天避免

输血。

[0066] 在其他实施方案中，所述治疗使得在治疗期期间消除突破性溶血。在另一个实施方案中，与治疗前突破性溶血的基线量相比，所述治疗使得突破性溶血减少。

[0067] 在其他实施方案中，所述治疗使得主要不良血管事件(MAVE)减少。

[0068] 在其他实施方案中，所述治疗产生生活质量相对于基线的变化，如通过慢性疾病疗法的功能性评估(FACIT)-疲劳量表第4版和欧洲癌症研究和治疗组织，生活质量调查问卷-核心30量表所评估。在一个实施方案中，所述治疗产生生活质量相对于基线的变化，如经FACIT-疲劳量表通过一个或多个(例如，1、2或3个)点所评估。在另一个实施方案中，所述治疗产生生活质量相对于基线的变化，如通过FACIT-疲劳量表通过3个点所评估，在开始治疗后150天或更多天(例如，150天、151天、152天、153天、154天、155天、156天、157天、158天、159天、160天、161天、162天、163天、164天、165天、166天、167天、168天、169天、170天、171天、172天、173天、174天、175天、176天、177天、178天、179天、180天、181天、182天、183天、184天、185天、186天、187天、188天、189天、190天、191天、192天、193天、194天、195天、196天、197天、198天、199天、200天、205天、210天、215天、220天或225天)。

[0069] 慢性肾病(CKD)分期基于国家肾脏基金会慢性肾病分期进行分类。CKD的分期和相应的估计肾小球滤过率(eGFR)值如下：1期：eGFR>＝90(正常)，2期：eGFR 60-89，3A期：eGFR 45-59，3B期：eGFR 30-44，4期：eGFR 15-29，以及5期：eGFR<15(包括透析：末期)。1期被认为是最好的类别。5期被认为是最差的类别。eGFR的改善(例如，>15)对应于CKD分期的改善(例如，较低的CKD分期)。因此，在其他实施方案中，患者的慢性肾病(CKD)在开始治疗后改善一个或多个分期。例如，患者的CKD改善一、二、三、四或五个分期)。在另一个实施方案中，患者的CKD在开始治疗后150天或更多天(例如，150天、151天、152天、153天、154天、155天、156天、157天、158天、159天、160天、161天、162天、163天、164天、165天、166天、167天、168天、169天、170天、171天、172天、173天、174天、175天、176天、177天、178天、179天、180天、181天、182天、183天、184天、185天、186天、187天、188天、189天、190天、191天、192天、193天、194天、195天、196天、197天、198天、199天、200天、205天、210天、215天、220天或225天)改善一个或多个分期。

[0070] 在其他实施方案中，与基线相比，所述治疗使得eGFR增加。在其他实施方案中，所述治疗产生向正常eGFR水平(例如≥90)的转变。在其他实施方案中，与基线相比，所述治疗使得eGFR增加，并且患者的CKD改善一个或多个分期。在其他实施方案中，与基线相比，所述治疗产生向正常eGFR水平(例如，≥90)的转变，并且患者的CKD改善一个或多个分期。

[0071] 在其他实施方案中，所述治疗产生针对美国的EQ-5D-3L时间权衡值设置(US TTO)>0.94。

[0072] 在另一方面，提供了一种用于施用至患有aHUS的患者的抗C5抗体或其抗原结合片段，所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:12中列出的序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域，以及具有SEQ ID NO:8中列出的序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域：

[0073] (a)在第1天以2400mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以2700mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3000mg的剂量向体重≥100kg的患者施用一次；以及

[0074] (b)在第15天和此后每八周以

[0075] 3000mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以3300mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3600mg的剂量向体重≥100kg的患者施用。

[0076] 在一个实施方案中，所述抗体在用于aHUS患者的多次IV剂量后被确定为安全、可耐受且

[0077] 足够无免疫原性。

[0078] 进一步提供了药盒，所述药盒包括适合用于本文所述的方法中的治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物含有抗C5抗体或其抗原结合片段(如抗体雷夫利珠单抗)和药学上可接受的载体。在一个实施方案中，所述药盒包含：

[0079] (a)一定剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段，所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:12中列出的序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域，以及具有SEQ ID NO:8中列出的序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域：以及

[0080] (b)在本文所述的方法中使用所述抗C5抗体或其抗原结合片段的说明书。

[0081] 在一个实施方案中，将2400或3000mg的抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥40至<60kg的患者。在另一个实施方案中，将2700mg或3300mg的抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥60至<100kg的患者。在另一个实施方案中，将3000mg或3600mg的抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者。

附图说明

[0082] 图1描绘用于ALXN1210-aHUS-311的研究设计。

[0083] 图2总结ALXN1210-aHUS-311的主要、次要和安全性终点。

[0084] 图3总结ALXN1210-aHUS-311的纳入和排除标准。

[0085] 图4示出ALXN1210-aHUS-311的患者处置。

[0086] 图5列出具有确认的完全TMA应答的派生实例的数据。

[0087] 图6是示出在初级评价期间与初级完全TMA应答相关的关键功效数据的维恩图。

[0088] 图7是描绘达到完全TMA应答的时间的图表。

[0089] 图8是描绘平均血清浓度(μg/mL)对时间(线性标度)的图表。基于体重的给药产生最大、稳态和谷值暴露，如所预测，没有出人意料的药代动力学结果。

[0090] 图9是描绘在初级评价期间和通过数据切割与初级完全TMA应答相关的关键功效数据的一系列条形图。95％置信区间由每个条形顶部的线条表示。

[0091] 图10示出在初始26周评价期间的总体和亚组的完全TMA应答。

[0092] 图11描绘随时间推移的完全TMA应答状态(空心圆圈)的关键功效结果，包括血小板计数正常化(空心三角形)、血液学正常化(+)、血清肌酐相对于基线提高25％(空心正方形)和LDH正常化(X)。

[0093] 图12示出随时间推移相对于基线的平均eGFR变化(mL/min/1.73m2)和95％置信区间。

[0094] 图13示出从基线至第183天的慢性肾病(CKD)分期转变。

[0095] 图14示出随时间推移相对于基线所观察到的和基于模型的血小板的平均变化(10^9/L)和95％置信区间。

[0096] 图15示出随时间推移观察到的平均血小板(10^9/L)和95％置信区间。

[0097] 图16示出随时间推移相对于基线所观察到的和基于模型的LDH的平均变化(U/L)和95%置信区间。

[0098] 图17示出随时间推移观察到的平均LDH(U/L)和95%置信区间。

[0099] 图18示出随时间推移相对于基线所观察到的和基于模型的血红蛋白(HGB)的平均变化(g/L)和95%置信区间。

[0100] 图19示出随时间推移观察到的平均HGB(g/L)和95%置信区间。

[0101] 图20示出随时间推移相对于基线的平均FACIT疲劳变化和95%置信区间。FACIT分数在0-52的范围内,分数越高表示疲劳越少。

[0102] 图21示出随时间推移相对于基线的平均EQ-5D-3L变化和95%置信区间。

[0103] 图22描绘从基线至第183天随时间推移的血清游离补体C5浓度(μg/L)。

[0104] 图23比较研究ALXN1210-aHUS-311与依库珠单抗成人研究(C10-004)之间的研究群体和结果。

具体实施方式

[0105] I.抗C5抗体

[0106] 本文所述的抗C5抗体结合至补体组分C5(例如,人C5)并抑制C5裂解为片段C5a和C5b。如上所述,此类抗体还具有例如相对于用于治疗目的的其他抗C5抗体(例如,依库珠单抗)改善的药代动力学性质。

[0107] 术语"抗体"描述包含至少一个抗体来源的抗原结合位点(例如,VH/VL区或Fv,或CDR)的多肽。抗体包括已知形式的抗体。例如,抗体可以是人抗体、人源化抗体、双特异性抗体或嵌合抗体。抗体还可以是Fab、Fab'2、ScFv、SMIP、亲和体®、纳米抗体或结构域抗体。抗体还可具有以下同种型中的任一种:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgAsec、IgD和IgE。抗体可以是天然存在的抗体或者可以是通过蛋白质工程化技术(例如,通过突变、缺失、取代、缀合至非抗体部分)而改变的抗体。例如,抗体可包括一个或多个变体氨基酸(与天然存在的抗体相比),所述一个或多个变体氨基酸改变抗体的性质(例如,功能性质)。例如,众多此类改变是本领域中已知的,所述改变例如影响在患者中的半衰期、效应子功能和/或对抗体的免疫应答。术语抗体还包括包含至少一个抗体来源的抗原结合位点的人工或工程化的多肽构建体。

[0108] 可使用本领域中熟知的方法产生适用于本发明的抗C5抗体(或源自其的VH/VL结构域)。或者,可使用本领域公认的抗C5抗体。也可使用与任何这些本领域公认的抗体竞争结合至C5的抗体。

[0109] 依库珠单抗(也称为SOLIRIS®)是包含分别具有SEQ ID NO:1、2和3中列出的序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域以及分别具有SEQ ID NO:4、5和6中列出的序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域的抗C5抗体。依库珠单抗包含具有SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列的轻链可变区。依库珠单抗的可变区描述于PCT/US1995/005688和美国专利号6,355,245中,其教义特此以引用的方式并入。依库珠单抗包含含有SEQ ID NO:10中列出的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:11中列出的氨基酸序列的轻链。依库珠单抗的完整重链和轻链描述于PCT/US2007/006606中,其

教义特此以引用的方式并入。

[0110] 示例性抗C5抗体是包含分别具有SEQ ID NO:14和11中所示的序列的重链和轻链的雷夫利珠单抗，或其抗原结合片段和变体。雷夫利珠单抗(也称为ULTOMIRIS®、BNJ441和ALXN1210)描述于PCT/US2015/019225和美国专利号:9,079,949中，其教义特此以引用的方式并入。术语雷夫利珠单抗、BNJ441和ALXN1210在本文件中可互换使用，但均指同一抗体。雷夫利珠单抗选择性地结合至人补体蛋白C5，在补体活化期间抑制其裂解为C5a和C5b。这种抑制阻止了促炎介质C5a的释放和溶细胞成孔膜攻击复合物(MAC)C5b-9的形成，同时保留对于微生物的调理作用和免疫复合物的清除而言必不可少的补体活化的近端或早期组分(例如，C3和C3b)。

[0111] 在其他实施方案中，所述抗体包含雷夫利珠单抗的重链和轻链CDR或可变区。例如，在一个实施方案中，所述抗体包含具有SEQ ID NO:12中列出的序列的雷夫利珠单抗的VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域，以及具有SEQ ID NO:8中列出的序列的雷夫利珠单抗的VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中，抗体包含分别具有SEQ ID NO:19、18和3中列出的序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域，以及分别具有SEQ ID NO:4、5和6中列出的序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中，所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列的VH区和VL区。

[0112] 另一种示例性抗C5抗体是抗体BNJ421，其包含分别具有SEQ ID NO:20和11中所示的序列的重链和轻链，或其抗原结合片段和变体。BNJ421(也称为ALXN1211)描述于PCT/US2015/019225和美国专利号9,079,949中，其教义特此以引用的方式并入。

[0113] 在其他实施方案中，所述抗体包含BNJ421的重链和轻链CDR或可变区。因此，在一个实施方案中，所述抗体包含具有SEQ ID NO:12中列出的序列的BNJ421的VH区的CDR1、CDR2和CDR3结构域，以及具有SEQ ID NO:8中列出的序列的BNJ421的VL区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中，抗体包含分别具有SEQ ID NO:19、18和3中列出的序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域，以及分别具有SEQ ID NO:4、5和6中列出的序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0114] CDR的精确边界已根据不同的方法进行了不同的定义。在一些实施方案中，轻链或重链可变结构域内的CDR或框架区的位置可如Kabat等人[(1991)“Sequences of Proteins of Immunological Interest.”NIH出版号91-3242，美国卫生与公共服务部，Bethesda,MD]所界定。在此类情况下，CDR可称为“Kabat CDR”(例如，“Kabat LCDR2”或“Kabat HCDR1”)。在一些实施方案中，轻链或重链可变区的CDR的位置可由Chothia等人(1989)Nature 342:877-883所定义。因此，这些区域可称为“Chothia CDR”(例如，“Chothia LCDR2”或“Chothia HCDR3”)。在一些实施方案中，所述轻链和重链可变区的CDR的位置可由Kabat-Chothia组合定义所定义。在此类实施方案中，这些区域可称为“组合的Kabat-Chothia CDR”。Thomas等人[(1996)Mol Immunol 33(17/18):1389-1401]根据Kabat和Chothia定义举例说明CDR边界的鉴定。

[0115] 在另一个实施方案中，所述抗体包含分别具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:8中列出的氨基酸序列的VH区和VL区。在另一个实施方案中，所述抗体包含如SEQ ID NO:13中列出的重链恒定区。在另一个实施方案中，所述抗体包含如SEQ ID NO:14中列出的重链多肽和如SEQ ID NO:11中列出的轻链多肽。在另一个实施方案中，所述抗体包含结合至人新生

儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,各自采用EU编号。

[0116] 在另一个实施方案中,所述抗体包含分别如SEQ ID NO:19、18和3中列出的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6中列出的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列,以及结合至人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代,各自采用EU编号。

[0117] 在另一个实施方案中,本文所述的抗C5抗体包含重链CDR1,所述重链CDR1包含以下氨基酸序列或由以下氨基酸序列组成:GHIFSNYWIQ(SEQ ID NO:19)。在另一个实施方案中,本文所述的抗C5抗体包含重链CDR2,所述重链CDR2包含以下氨基酸序列或由以下氨基酸序列组成:EILPGSGHTEYTENFKD(SEQ ID NO:18)。

[0118] 在另一个实施方案中,所述抗体在pH 7.4和25℃下结合至人C5,亲和解离常数(K_D)在0.1nM至1nM的范围内。在另一个实施方案中,所述抗体在pH 6.0和25℃下结合至人C5,K_D≥10nM。在又一个实施方案中,抗体的[(所述抗体或其抗原结合片段在pH 6.0和25℃下对人C5的K_D)/(所述抗体或其抗原结合片段在pH 7.4和25℃下对人C5的K_D)]大于25。

[0119] 另一种示例性抗C5抗体是美国专利号8,241,628和8,883,158中描述的7086抗体。在一个实施方案中,所述抗体包含7086抗体的重链和轻链CDR或可变区(参见美国专利号8,241,628和8,883,158)。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:21、22和23中列出的序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:24、25和26中列出的序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含7086抗体的具有SEQ ID NO:27中列出的序列的VH区和7086抗体的具有SEQ ID NO:28中列出的序列的VL区。

[0120] 另一种示例性抗C5抗体是也在美国专利号8,241,628和8,883,158中描述的8110抗体。在一个实施方案中,所述抗体包含8110抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:29、30和31中列出的序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:32、33和34中列出的序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含8110抗体的具有SEQ ID NO:35中列出的序列的VH区和8110抗体的具有SEQ ID NO:36中列出的序列的VL区。

[0121] 另一种示例性抗C5抗体是US2016/0176954A1中描述的305LO5抗体。在一个实施方案中,所述抗体包含305LO5抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含分别具有SEQ ID NO:37、38和39中列出的序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别具有SEQ ID NO:40、41和42中列出的序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中,所述抗体包含305LO5抗体的具有SEQ ID NO:43中列出的序列的VH区和305LO5抗体的具有SEQ ID NO:44中列出的序列的VL区。

[0122] 另一种示例性抗C5抗体是Fukuzawa T.,等人,Rep.2017年4月24日;7(1):1080)中描述的SKY59抗体。在一个实施方案中,所述抗体包含SKY59抗体的重链和轻链CDR或可变区。在另一个实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:45的重链和含有SEQ ID NO:46的轻链。

[0123] 另一种示例性抗C5抗体是US20170355757中描述的REGN3918抗体(也称为H4H12166PP)。在一个实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:47的重链可变区和含有SEQ ID NO:48的轻链可变区。在另一个实施方案中,所述抗体包含含有SEQ ID NO:49的重链和含有SEQ ID NO:50的轻链。

[0124] 在另一个实施方案中,所述抗体与上述抗体(例如依库珠单抗、雷夫利珠单抗、7086抗体、8110抗体、305LO5抗体、SKY59抗体或REGN3918抗体)竞争结合和/或结合至C5上的同一表位。在另一个实施方案中,所述抗体与上述抗体具有至少约90%可变区氨基酸序列同一性(例如,至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%可变区同一性)。

[0125] 在一些实施方案中,本文描述的抗C5抗体可包含与天然人Fc恒定区相比,以更大的亲和力结合至人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,所述变体人Fc恒定区源自所述天然人Fc恒定区。例如,所述Fc恒定区可包含相对于天然人Fc恒定区的一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个或更多个)氨基酸取代,变体人Fc恒定区源自所述天然人Fc恒定区。所述取代可在pH 6.0下增加含有变体Fc恒定区的IgG抗体对FcRn的结合亲和力,同时维持相互作用的pH依赖性。用于测试抗体的Fc恒定区中的一个或多个取代是否在pH 6.0下增加Fc恒定区对FcRn的亲和力(同时维持相互作用的pH依赖性)的方法是本领域已知的并且在工作实施例中举例说明。参见例如,PCT/US2015/019225和美国专利号9,079,949,其各自的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0126] 增强抗体Fc恒定区对FcRn的结合亲和力的取代是本领域已知的,并且包括例如(1)Dall'Acqua等人(2006)J Biol Chem 281:23514-23524描述的M252Y/S254T/T256E三重取代;(2)Hinton等人(2004)J Biol Chem 279:6213-6216和Hinton等人(2006)J Immunol 176:346-356中描述的M428L或T250Q/M428L取代;以及(3)Petkova等人(2006)Int Immunol 18(12):1759-69中描述的N434A或T307/E380A/N434A取代。额外的取代配对:P257I/Q311I、P257I/N434H和D376V/N434H描述于例如Datta-Mannan等人(2007)J Biol Chem 282(3):1709-1717中,其公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0127] 在一些实施方案中,变体恒定区在EU氨基酸残基255处具有缬氨酸的取代。在一些实施方案中,变体恒定区在EU氨基酸残基309处具有天冬酰胺的取代。在一些实施方案中,变体恒定区在EU氨基酸残基312处具有异亮氨酸的取代。在一些实施方案中,变体恒定区在EU氨基酸残基386处具有取代。

[0128] 在一些实施方案中,变体Fc恒定区包含相对于其所来源的天然恒定区的不超过30个(例如,不超过29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2)个氨基酸取代、插入或缺失。在一些实施方案中,变体Fc恒定区包含一个或多个选自由以下组成的组的氨基酸取代:M252Y、S254T、T256E、N434S、M428L、V259I、T250I和V308F。在一些实施方案中,变体人Fc恒定区包含位置428处的甲硫氨酸和位置434处的天冬酰胺,各自采用EU编号。在一些实施方案中,变体Fc恒定区包含如例如美国专利号8.088,376中所述的428L/434S双重取代。

[0129] 在一些实施方案中,这些突变的精确位置可由于抗体工程化而从天然人Fc恒定区位置偏移。例如,当在IgG2/4嵌合Fc中使用时,428L/434S双重取代可对应于如在BNJ441(雷夫利珠单抗)中发现并在美国专利号9,079,949中进行了描述的M429L和N435S变体中的

429L和435S,其公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0130] 在一些实施方案中,相对于天然人Fc恒定区,变体恒定区在氨基酸位置237、238、239、248、250、252、254、255、256、257、258、265、270、286、289、297、298、303、305、307、308、309、311、312、314、315、317、325、332、334、360、376、380、382、384、385、386、387、389、424、428、433、434或436(EU编号)处包含取代。在一些实施方案中,所述取代选自由以下组成的组:位置237处甲硫氨酸取代甘氨酸;位置238处丙氨酸取代脯氨酸;位置239处赖氨酸取代丝氨酸;位置248处异亮氨酸取代赖氨酸;位置250处丙氨酸、苯丙氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸取代苏氨酸;位置252处苯丙氨酸、色氨酸或酪氨酸取代甲硫氨酸;位置254处苏氨酸取代丝氨酸;位置255处谷氨酸取代精氨酸;位置256处天冬氨酸、谷氨酸或谷氨酰胺取代苏氨酸;位置257处丙氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、天冬酰胺、丝氨酸、苏氨酸或缬氨酸取代脯氨酸;位置258处组氨酸取代谷氨酸;位置265处丙氨酸取代天冬氨酸;位置270处苯丙氨酸取代天冬氨酸;位置286处丙氨酸或谷氨酸取代天冬酰胺;位置289处组氨酸取代苏氨酸;位置297处丙氨酸取代天冬酰胺;位置298处甘氨酸取代丝氨酸;位置303处丙氨酸取代缬氨酸;位置305处丙氨酸取代缬氨酸;位置307处丙氨酸、天冬氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、天冬酰胺、脯氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、丝氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸取代苏氨酸;位置308处丙氨酸、苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、谷氨酰胺或苏氨酸取代缬氨酸;位置309处丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、脯氨酸或精氨酸取代亮氨酸或缬氨酸;位置311处丙氨酸、组氨酸或异亮氨酸取代谷氨酰胺;位置312处丙氨酸或组氨酸取代天冬氨酸;位置314处赖氨酸或精氨酸取代亮氨酸;位置315处丙氨酸或组氨酸取代天冬酰胺;位置317处丙氨酸取代赖氨酸;位置325处甘氨酸取代天冬酰胺;位置332处缬氨酸取代异亮氨酸;位置334处亮氨酸取代赖氨酸;位置360处组氨酸取代赖氨酸;位置376处丙氨酸取代天冬氨酸;位置380处丙氨酸取代谷氨酸;位置382处丙氨酸取代谷氨酸;位置384处丙氨酸取代天冬酰胺或丝氨酸;位置385处天冬氨酸或组氨酸取代甘氨酸;位置386处脯氨酸取代谷氨酰胺;位置387处谷氨酸取代脯氨酸;位置389处丙氨酸或丝氨酸取代天冬酰胺;位置424处丙氨酸取代丝氨酸;位置428处丙氨酸、天冬氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、天冬酰胺、脯氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸取代甲硫氨酸;位置433处赖氨酸取代组氨酸;位置434处丙氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、丝氨酸、色氨酸或酪氨酸取代天冬酰胺;以及位置436处组氨酸取代酪氨酸或苯丙氨酸,全部采用EU编号。

[0131] 在一些实施方案中,用于本文所述的方法中的合适抗C5抗体包含含有SEQ ID NO:14中描绘的氨基酸序列的重链多肽和/或含有SEQ ID NO:11中描绘的氨基酸序列的轻链多肽。或者,在一些实施方案中,用于本文所述的方法中的抗C5抗体包含含有SEQ ID NO:20中描绘的氨基酸序列的重链多肽和/或含有SEQ ID NO:11中描绘的氨基酸序列的轻链多肽。

[0132] 在一个实施方案中,所述抗体在pH 7.4和25℃下(以及,在其他方面,在生理条件下)以至少0.1(例如,至少0.15、0.175、0.2、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.375、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.525、0.55、0.575、0.6、0.625、0.65、0.675、0.7、0.725、0.75、0.775、0.8、0.825、0.85、0.875、0.9、0.925、0.95或0.975)nM的亲和解离常数(K_D)结合至C5。在一些实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段的K_D不大于1(例如,不大于0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3或0.2)nM。

[0133] 在其他实施方案中,[(在pH 6.0下在C下所述抗体对C5的K_D)/(在pH 7.4下25℃下所述抗体对C5的K_D)]大于21(例如,大于22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500或8000)。

[0134] 用于确定抗体是否结合至蛋白质抗原和/或抗体对蛋白质抗原的亲和力的方法是本领域中已知的。例如,可使用多种技术来检测和/或定量抗体与蛋白质抗原的结合,所述技术如但不限于蛋白质印迹法、斑点印迹法、表面等离子体共振(SPR)法(例如,BIAcore系统;Pharmacia Biosensor AB,Uppsala,Sweden and Piscataway,N.J.)或酶联免疫吸附测定(ELISA)。参见例如,Benny K.C.Lo(2004)"Antibody Engineering:Methods and Protocols,"Humana Press(ISBN:1588290921);Johne等人(1993)J Immunol Meth 160:191-198;Jonsson等人(1993)Ann Biol Clin 51:19-26;以及Jonsson等人(1991)Biotechniques 11:620-627。此外,在工作实施例中阐述了用于测量亲和力(例如,解离和缔合常数)的方法。

[0135] 如本文所用,术语"k_a"是指抗体与抗原缔合的速率常数。术语"k_d"是指抗体从抗体/抗原复合物解离的速率常数。并且术语"K_D"是指抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。平衡解离常数是从动力学速率常数的比率$K_D=k_a/k_d$推导的。此类测定优选在25℃或37℃下测量(参见工作实施例)。例如,抗体与人C5结合的动力学可在pH 8.0、7.4、7.0、6.5和6.0下通过表面等离子体共振(SPR)在BIAcore 3000仪器上使用抗Fc捕获方法来固定抗体而测定的。

[0136] 在一个实施方案中,抗C5抗体或其抗原结合片段阻断C5蛋白(例如,人C5蛋白)的C5a和/或C5b活性片段的产生或活性。通过这种阻断作用,抗体抑制例如C5a的促炎作用和细胞表面处C5b-9膜攻击复合物(MAC)的产生。

[0137] 用于确定本文所述的特定抗体是否抑制C5裂解的方法是本领域已知的。人补体组分C5的抑制可降低受试者体液中补体的细胞裂解能力。体液中存在的补体的细胞裂解能力的这种降低可通过本领域中熟知的方法来测量,例如像通过常规溶血测定,如Kabat和Mayer(编著),"Experimental Immunochemistry,第2版,"135-240,Springfield,IL,CC Thomas(1961),第135-139页所描述的溶血测定,或所述测定的常规变型如,例如Hillmen等人(2004)N Engl J Med 350(6):552中描述的鸡红细胞溶血方法。用于确定候选化合物是否抑制人C5裂解为C5a和C5b形式的方法是本领域已知的,并且在Evans等人(1995)Mol Immunol 32(16):1183-95中进行了描述。例如,体液中C5a和C5b的浓度和/或生理活性可通过本领域中熟知的方法来测量。对于C5b,可使用如本文论述的溶血测定或用于可溶性C5b-9的测定。也可使用本领域中已知的其他测定。使用这些或其他合适类型的测定,可筛选能够抑制人补体部分C5的候选剂。

[0138] 免疫学技术如但不限于ELISA可用于测量C5和/或其分裂产物的蛋白质浓度以确定抗C5抗体或其抗原结合片段抑制C5转化为生物活性产物的能力。在一些实施方案中,测量C5a产生。在一些实施方案中,C5b-9新表位特异性抗体用于检测末端补体的形成。

[0139] 溶血测定可用于确定抗C5抗体或其抗原结合片段对补体活化的抑制活性。为了确定抗C5抗体或其抗原结合片段对体外血清测试溶液中经典补体途径介导的溶血的影响,例

如,用溶血素包被的绵羊红细胞或用抗鸡红细胞抗体致敏的鸡红细胞用作靶细胞。通过考虑100%裂解等于在不存在抑制剂的情况下发生的裂解,将裂解百分比归一化。在一些实施方案中,经典补体途径通过人IgM抗体活化,例如,如在Wieslab®经典途径补体试剂盒(Wieslab®COMPL CP310,Euro-Diagnostica,Sweden)中所使用的。简言之,在人IgM抗体存在下,将测试血清与抗C5抗体或其抗原结合片段一起孵育。通过将混合物与酶缀合的抗C5b-9抗体和荧光底物接触并测量适当波长处的吸光度来测量产生的C5b-9的量。作为对照,测试血清在不存在抗-C5抗体或其抗原结合片段的情况下孵育。在一些实施方案中,测试血清是用C5多肽重构的C5缺陷型血清。

[0140] 为了确定抗C5抗体或其抗原结合片段对替代途径介导的溶血的影响,未致敏的兔或豚鼠红细胞可用作靶细胞。在一些实施方案中,血清测试溶液是用C5多肽重构的C5缺陷型血清。通过考虑100%裂解等于在不存在抑制剂的情况下发生的裂解,将裂解百分比归一化。在一些实施方案中,替代补体途径通过脂多糖分子活化,例如,如在Wieslab®替代途径补体试剂盒(Wieslab®COMPL AP330,Euro-Diagnostica,Sweden)中所使用的。简言之,在脂多糖存在下,将测试血清与抗C5抗体或其抗原结合片段一起孵育。通过将混合物与酶缀合的抗C5b-9抗体和荧光底物接触并测量适当波长处的荧光来测量产生的C5b-9的量。作为对照,测试血清在不存在抗-C5抗体或其抗原结合片段的情况下孵育。

[0141] 在一些实施方案中,使用CH50eq测定来定量C5活性或其抑制。CH50eq测定是用于测量血清中的总经典补体活性的方法。这种测试是裂解测定,其使用抗体敏化红细胞作为经典补体途径的活化剂以及测试血清的各种稀释液来测定给出50%裂解(CH50)所需的量。可例如使用分光光度计来测定溶血百分比。CH50eq测定提供对末端补体复合物(TCC)形成的间接测量,因为TCC本身直接负责所测量的溶血。

[0142] 所述测定是熟知的并且通常由本领域的技术人员实践。简言之,为了活化经典补体途径,将未稀释的血清样品(例如,重构的人血清样品)添加至含有抗体敏化红细胞的微量测定孔中以由此产生TCC。接着,将活化的血清在微量测定孔中稀释,所述孔涂覆有捕获试剂(例如,结合TCC的一种或多种组分的抗体)。存在于活化样品中的TCC结合至涂覆微量测定孔的表面的单克隆抗体。洗涤所述孔并且将可检测地标记并且识别结合的TCC的检测试剂添加至每个孔。可检测的标记可以是例如荧光标记或酶标记。测定结果以CH50单位当量/毫升(CH50 U Eq/mL)表示。

[0143] 抑制(例如,当其涉及末端补体活性时)包括与在类似条件和等摩尔浓度下对照抗体(或其抗原结合片段)的作用相比,例如在溶血测定或CH50eq测定中末端补体的活性降低至少5%(例如,至少6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或60%)。如本文所用,显著抑制是指对给定活性(例如,末端补体活性)的至少40%(例如,至少45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%或更高)抑制。在一些实施方案中,本文所述的抗C5抗体含有相对于依库珠单抗的CDR(即,SEQ ID NO:1-6)的一个或多个氨基酸取代,但在溶血测定或CH50eq测定中仍保留依库珠单抗的至少30%(例如,至少31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%)的补体抑制活性。

[0144] 本文所述的抗C5抗体在人中具有至少20(例如,至少21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54或55)天的血清半衰期。在另一个实施方案中,本文所述的抗C5抗体在人中具有至少40天的血清半衰期。在另一个实施方案中,本文所述的抗C5抗体在人中具有大约43天的血清半衰期。在另一个实施方案中,本文所述的抗C5抗体在人中具有介于39-48天之间的血清半衰期。用于测量抗体的血清半衰期的方法是本领域已知的。在一些实施方案中,本文所述的抗C5抗体或其抗原结合片段具有比依库珠单抗的血清半衰期高至少20%(例如,至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、400%、500%)的血清半衰期,例如,如在工作实施例中描述的小鼠模型系统之一(例如,C5缺陷型/NOD/scid小鼠或hFcRn转基因小鼠模型系统)中测量的。

[0145] 在一个实施方案中,抗体与本文所述的抗体竞争结合和/或结合至C5上的同一表位。关于两种或更多种抗体的术语"结合至同一表位"是指抗体结合至相同的氨基酸残基区段,如通过给定方法确定的。用于确定抗体是否与本文所述的抗体结合至"C5上的同一表位"的技术包括例如表位作图方法,如抗原:抗体复合物晶体的x射线分析,其提供表位的原子分辨率和氢/氘交换质谱(HDX-MS)。其它方法监测抗体与肽抗原片段或抗原的突变变型的结合,其中归因于抗原序列内的氨基酸残基修饰的结合损失常被视为指示表位组分。此外,也可使用用于表位作图的计算组合方法。这些方法依赖于目标抗体能够使特定短肽自组合噬菌体展示肽文库亲和性分离。预期具有相同VH和VL或相同CDR1、2和3序列的抗体结合至同一表位。

[0146] "与另一种抗体竞争结合至靶标"的抗体是指抑制(部分或完全)另一种抗体与靶标的结合的抗体。两种抗体是否相互竞争结合至靶标(即一种抗体是否抑制另一种抗体与靶标的结合以及抑制到何种程度)可使用已知的竞争实验来确定。在某些实施方案中,抗体与另一种抗体竞争并抑制另一种抗体与靶标的结合至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。抑制或竞争的水平可不同,这取决于哪种抗体是"阻断抗体"(即首先与靶标孵育的冷抗体)。竞争抗体结合至同一表位、重叠的表位或相邻的表位(例如,如通过空间位阻所证明的)。

[0147] 在本文描述的方法中使用的本文描述的抗C5抗体或其抗原结合片段可使用多种本领域公认的技术产生。单克隆抗体可通过本领域技术人员熟悉的各种技术获得。简言之,将来自用所需抗原免疫的动物的脾细胞永生化,通常通过与骨髓瘤细胞融合(参见,Kohler&Milstein,Eur.J.Immunol.6:511-519(1976))。永生化的替代方法包括用爱泼斯坦巴尔病毒、致癌基因或逆转录病毒转化,或本领域熟知的其他方法。筛选由单个永生化细胞产生的菌落,以产生对抗原具有所需特异性和亲和力的抗体,并且可通过各种技术增强由此类细胞产生的单克隆抗体的产量,所述技术包括注射到脊椎动物宿主的腹腔中。或者,可根据Huse,等人,Science 246:1275-1281(1989)所概述的一般方案,通过从人B细胞筛选DNA文库来分离编码单克隆抗体或其结合片段的DNA序列。

[0148] II.组合物

[0149] 此外,本文提供了包含抗C5抗体或其抗原结合片段的组合物。在一个实施方案中,所述组合物包含抗C5抗体,所述抗体包含具有SEQ ID NO:12中列出的序列的重链可变区中

的CDR1、CDR2和CDR3结构域以及具有SEQ ID NO:8中列出的序列的轻链可变区中的CDR1、CDR2和CDR3结构域。在另一个实施方案中，抗C5抗体包含分别具有SEQ ID NO:14和11中所示的序列的重链和轻链。在另一个实施方案中，抗C5抗体包含分别具有SEQ ID NO:20和11中所示的序列的重链和轻链。

[0150] 所述组合物可配制为药物溶液，例如用于施用于受试者以治疗或预防补体相关病症，如aHUS。药物组合物通常将包含药学上可接受的载体。如本文所用，“药学上可接受的载体”是指并且包括生理学上可相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣剂、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。所述组合物可包含药学上可接受的盐，例如酸加成盐或碱加成盐、糖、碳水化合物、多元醇和/或张力调节剂。

[0151] 可根据标准方法配制组合物。药物制剂是确立已久的技术，并且在例如Gennaro(2000)“Remington:The Science and Practice of Pharmacy,”第20版,Lippincott,Williams&Wilkins(ISBN:0683306472);Ansel等人(1999)“Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,”第7版,Lippincott Williams&Wilkins Publishers(ISBN:0683305727);以及Kibbe(2000)“Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association,”第3版(ISBN:091733096X)中进行了进一步描述。在一些实施方案中，组合物可被配制为例如合适浓度的缓冲溶液并且适合于在2℃-8℃(例如,4℃)下储存。在一些实施方案中，组合物可被配制用于在低于0℃的温度(例如,-20℃或-80℃)下储存。在一些实施方案中，所述组合物可被配制用于在2℃-8℃(例如4℃)下储存至多2年(例如,一个月、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、10个月、11个月、1年、11/2年或2年)。因此，在一些实施方案中，本文所述的组合物在2℃-8℃(例如,4℃)下稳定储存至少1年。

[0152] 药物组合物可呈多种形式。这些形式包括例如液体、半固体和固体剂型，诸如液体溶液(例如,可注射溶液和可输注溶液)、分散液或悬浮液、片剂、丸剂、粉末、脂质体和栓剂。优选的形式部分取决于预期施用模式和治疗应用。例如，含有意图用于全身或局部递送的组合物的组合物可呈可注射或可输注溶液的形式。因此，所述组合物可被配制用于通过肠胃外模式(例如静脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射)施用。如本文所用，“肠胃外施用”、“肠胃外施用的”和其他语法上等效的短语是指除肠内和局部施用以外的施用模式，通常通过注射，并且包括但不限于静脉内、鼻内、眼内、肺部、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、肺内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外、脑内、颅内、颈内和胸骨内注射和输注。

[0153] 在一个实施方案中，所述组合物包含注射用雷夫利珠单抗(也称为ULTOMIRIS®、抗体BNJ441或ALXN1210)。在一个实施方案中，注射液是无菌的、澄清至半透明的、略带白色的、用于静脉内使用的不含防腐剂的溶液。在另一个实施方案中，每个单剂量小瓶含有300mg注射用雷夫利珠单抗，浓度为10mg/mL且pH为7.0。在另一个实施方案中，注射用雷夫利珠单抗需要稀释至5mg/mL的最终浓度。在另一个实施方案中，每mL还包含聚山梨醇酯80(0.2mg)(植物来源)、氯化钠(8.77mg)、磷酸氢二钠(1.78mg)、磷酸二氢钠(0.46mg)和注射用水。

[0154] III.治疗方法

[0155] 本文提供了用于治疗人患者的aHUS的方法，所述方法包括向所述患者施用抗C5抗

体或其抗原结合片段,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段根据特定临床剂量方案(即,以特定的剂量且根据特定给药时间表)施用(或用于施用)。

[0156] 如本文所用,术语“诱导”和“诱导期”可互换使用并且是指临床试验中的第一治疗阶段。

[0157] 如本文所用,术语“维持”和“维持期”可互换使用并且是指临床试验中的第二治疗阶段。在某些实施方案中,只要观察到临床益处或直到出现不可控制的毒性或疾病进展,治疗就继续。

[0158] 如本文所用,术语“受试者”或“患者”是人患者(例如,患有补体相关疾患的患者)。在一个实施方案中,补体相关疾患是非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)。患有aHUS的患者的病理学和临床表现也受末端补体活化驱动。更具体地,C5的活化和补体活化的失调导致内皮损伤、血小板消耗和血栓性微血管病(TMA)事件,其特征在于血小板减少、机械血管内溶血和肾损伤。重要的是,大约20%的患者还经历疾病的肾外表现,包括中枢神经系统、心脏、胃肠、四肢远端和严重的全身器官受累(Loirat,等人,Orphanet.J.Rare Dis.2011;6:60)。aHUS的症状是罕见病或肾病医学领域的技术人员众所周知的,并且包括例如严重高血压、蛋白尿、尿毒症、嗜睡/疲劳、易怒、血小板减少症、微血管病性溶血性贫血和肾功能损害(例如,急性肾衰竭)。

[0159] aHUS可以是遗传性的、获得性的或特发性的。当同一家族的两个或更多个(例如,三个、四个、五个或六个或更多个)成员相隔至少六个月受到疾病的影响并且已排除对常见触发剂的暴露时,或者当在受试者中鉴定出一个或多个aHUS相关基因突变(例如,CFH、MCP/CD46、CFB或CFI中的一个或多个突变)时,aHUS可被认为是遗传性的。例如,受试者可患有CFH相关的aHUS、CFB相关的aHUS、CFI相关的aHUS或MCP相关的aHUS。高达30%的遗传性aHUS与CFH中的突变相关,12%与MCP中的突变相关,5%-10%与CFI中的突变相关,并且不到2%与CFB中的突变相关。遗传性aHUS可以是多重的(即家族性;两个或更多个受影响的家庭成员)或单一的(即家族中的单一事件)。当可鉴定潜在环境因素(例如,药物、全身性疾病或不会导致志贺样外毒素的病毒或细菌因子)或触发物时,aHUS可被认为是获得性的。当没有明显的触发物(遗传或环境)时,aHUS可被认为是特发性的。

[0160] 可进行实验室测试以确定人受试者是否患有血小板减少症、微血管病性溶血性贫血或急性肾功能不全。血小板减少症可由医学专业人员诊断为以下中的一种或多种:(i)血小板计数低于150,000/mm^3(例如,低于60,000/mm^3);(ii)血小板存活时间减少,反映循环中血小板破坏增强;(iii)在外周涂片中观察到巨大血小板,这与血小板生成的二次活化一致。医学专业人员可将微血管病性溶血性贫血诊断为以下中的一种或多种:(i)血红蛋白浓度低于10mg/dL(例如,低于6.5mg/dL);(ii)血清乳酸脱氢酶(LDH)浓度增加(>460U/L);(iii)高胆红素血症、网织红细胞增多症、循环游离血红蛋白和低或不可检测的触珠蛋白浓度;(iv)在外周涂片中检测到具有锯齿形细胞或盔状细胞的典型方面的碎片红细胞(裂红细胞),库姆斯氏测试(Coombs test)呈阴性。参见例如,Kaplan等人(1992)“Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura,”Informa Health Care(ISBN 0824786637)和Zipfel(2005)“Complement and Kidney Disease,”Springer(ISBN 3764371668)。C3和C4的血液浓度也可用作补体活化或失调的量度。此外,受试者的状况还可通过将受试者鉴定为在与aHUS相关的基因(如CFI、CFB、CFH或MCP(同上))中携带一个或

多个突变来进一步表征。用于检测基因中的突变的合适方法包括例如DNA测序和核酸阵列技术。参见例如,Breslin等人(2006)Clin Am Soc Nephrol 1:88-99和Goicoechea de Jorge等人(2007)Proc Natl Acad Sci USA 104:240-245。

[0161] 如本文所用,“有效治疗”是指产生有益作用,例如改善疾病或病症的至少一种症状的治疗。有益作用可呈相对于基线的改进的形式,即,相对于在根据所述方法开始治疗之前所得测量或观察结果的改进。在aHUS的情况下,例如,有效治疗可指减轻选自由以下组成的组的一种或多种症状:严重高血压、蛋白尿、尿毒症、嗜睡/疲劳、易怒、血小板减少症、微血管病性溶血性贫血和/或肾功能损害(例如,急性肾衰竭))。

[0162] 术语“有效量”是指提供所需的生物、治疗和/或预防结果的剂的量。所述结果可以是疾病的病征、症状或病因中的一个或多个的减少、改善、缓和、减轻、延迟和/或缓解,或生物系统的任何其他所需的改变。在一个实例中,“有效量”是经临床证明可减轻aHUS的至少一种症状(例如,严重高血压、蛋白尿、尿毒症、嗜睡/疲劳、易怒、血小板减少症、微血管病性溶血性贫血和肾功能损害(例如急性肾衰竭))的抗C5抗体或其抗原结合片段的量。有效量可在一次或多次施用中施用。

[0163] 在一个实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段的剂量是基于患者的体重。例如,在一个实施方案中,将2400mg或3000mg的抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥40至<60kg的患者。在另一个实施方案中,将2700mg或3300mg的抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥60至<100kg的患者。在另一个实施方案中,将3000mg或3600mg的抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者。在某些实施方案中,调整剂量方案以提供最佳的所需应答(例如,有效应答)。

[0164] 在另一个实施方案中,施用抗C5抗体或其抗原结合片段持续一个或多个施用周期。在一个实施方案中,施用周期是26周。在一个实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段在施用周期的第1天施用一次,在施用周期的第15天施用一次,以及此后每八周施用。在一个实施方案中,所述抗C5抗体或其抗原结合片段在所述施用周期后每八周施用一次,持续长达两年的扩展期(例如,以3000mg、3300mg或3600mg的剂量)。

[0165] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有aHUS的人患者的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO:19、18和3中列出的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,以及分别如SEQ ID NO:4、5和6中列出的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列,其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段:

[0166] (a)在第1天以2400mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以2700mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3000mg的剂量向体重≥100kg的患者施用一次;以及

[0167] (b)在第15天和此后每八周以

[0168] 3000mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以3300mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3600mg的剂量向体重≥100kg的患者施用。

[0169] 在另一个实施方案中,提供了一种治疗患有aHUS的人患者的方法,所述方法包括向所述患者施用(例如,在施用周期期间)有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含分别如SEQ ID NO:19、18和3中列出的CDR1、CDR2和CDR3重链序列,分别如SEQ ID NO:4、5和6中列出的CDR1、CDR2和CDR3轻链序列,以及结合至人新生儿Fc受体(FcRn)的变体人Fc恒定区,其中所述变体人Fc CH3恒定区在对应于天然人IgG Fc恒定

区的甲硫氨酸428和天冬酰胺434的残基处包含Met-429-Leu和Asn-435-Ser取代，各自采用EU编号，其中所述抗C5抗体或其抗原结合片段：

[0170] (a)在第1天以2400mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以2700mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3000mg的剂量向体重≥100kg的患者施用一次；以及

[0171] (b)在第15天和此后每八周以

[0172] 3000mg的剂量向体重≥40至<60kg的患者、以3300mg的剂量向体重≥60至<100kg的患者或以3600mg的剂量向体重≥100kg的患者施用。

[0173] 在另一个实施方案中，将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥40至<60kg的患者：

[0174] (a)在第1天一次以2400mg的剂量；以及

[0175] (b)在第15天和此后每八周以

[0176] 3000mg的剂量。

[0177] 在另一个实施方案中，将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥60至<100kg的患者：

[0178] (a)在第1天一次以2700mg的剂量；以及

[0179] (b)在第15天和此后每八周以

[0180] 3300mg的剂量。

[0181] 在另一个实施方案中，将抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者：

[0182] (a)在第1天一次以3000mg的剂量；以及

[0183] (b)在第15天和此后每八周以

[0184] 3600mg的剂量。

[0185] 在一些实施方案中，患者先前尚未用补体抑制剂治疗过(例如，所述患者是补体抑制剂治疗初治患者)。

[0186] 在其他实施方案中，患者先前已用一种抗C5抗体或其抗原结合片段治疗，并且在治疗过程中转换为另一种抗C5抗体。例如，在某些实施方案中，在治疗过程中施用不同的抗C5抗体。在一个实施方案中，在单独的治疗期和扩展期期间施用不同的抗C5抗体。例如，在一个实施方案中，在治疗期(例如，26周)期间用依库珠单抗治疗患者，随后例如在扩展期期间用另一种抗C5抗体(例如，雷夫利珠单抗、7086抗体、8110抗体、305LO5抗体、SKY59抗体或REGN3918抗体)治疗。在另一个实施方案中，在诱导期期间的施用周期的第1、8、15和22天以600mg的剂量向患者施用依库珠单抗，然后在施用周期的第19天和此后每两周施用900mg依库珠单抗的维持剂量(例如，总计26周)，然后用雷夫利珠单抗治疗长达两年的扩展期。在另一个实施方案中，用雷夫利珠单抗治疗所述患者(例如，持续26周)，随后例如在扩展期期间用另一种抗C5抗体(例如，依库珠单抗、7086抗体、8110抗体、305LO5抗体、SKY59抗体或REGN3918抗体)治疗。

[0187] 示例性替代抗C5抗体包括但不限于(i)雷夫利珠单抗；(ii)抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段包含分别包含SEQ ID NO:21、22和23的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域以及分别包含SEQ ID NO:24、25和26的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域；(iii)抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:27的重链可变区和含有SEQ ID NO:28的轻链可变区；(iv)抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片

段包含分别包含SEQ ID NO:29、30和31的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域以及分别包含SEQ ID NO:32、33和34的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域;(v)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:35的重链可变区和含有SEQ ID NO:36的轻链可变区;(vi)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含分别包含SEQ ID NO:37、38和39的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及分别包含SEQ ID NO:40、41和42的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域;(vii)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:43的重链可变区和含有SEQ ID NO:44的轻链可变区;(viii)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:45的重链和含有SEQ ID NO:46的轻链;(ix)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:47的重链可变区和含有SEQ ID NO:48的轻链可变区;以及(x)抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:49的重链和含有SEQ ID NO:50的轻链。

[0188] 在一些实施方案中,患者先前已用抗C5抗体或其抗原结合片段(例如依库珠单抗)治疗至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月或至少24个月,之后转换为另一种抗C5抗体或其抗原结合片段(例如,雷夫利珠单抗)。在一个特定实施方案中,患者先前已用依库珠单抗治疗至少6个月。

[0189] 在另一个实施方案中,其中患者(例如,aHUS患者)用第一抗C5抗体进行治疗,然后转向用第二不同的抗C5抗体治疗,尤其是在所述第二不同的抗C5抗体与所述第一抗C5抗体相比结合至C5上的不同表位时,施用方案将所述第一抗C5抗体的半衰期考虑在内。例如,为了确保在施用第二(不同的)抗C5抗体之前从患者体内清除(例如"洗出")第一抗C5抗体(例如,避免与聚集、免疫复合物形成等相关的问题),将所述第一抗C5抗体的半衰期考虑在内。在一个实施方案中,直到在第一抗C5抗体的最后施用之后对应于所述第一抗C5抗体的半衰期的2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7或7.5倍的持续时间已经过去才施用第二(不同的)抗C5抗体。

[0190] 在另一个实施方案中,患者先前已用依库珠单抗进行了治疗,然后转换为用第二(不同的)抗C5抗体(例如,雷夫利珠单抗、7086抗体、8110抗体、305LO5抗体、SKY59抗体或REGN3918抗体)治疗。在依库珠单抗是第一施用的抗体的一个实施方案中,例如直到在依库珠单抗的最后施用后至少36、45、54、63、72、81、90、99、108、117或126天已经过去才施用第二(不同的)抗C5抗体。

[0191] 在另一个实施方案中,患者先前已用雷夫利珠单抗进行了治疗,然后转换为用不同的抗C5抗体(例如,依库珠单抗、7086抗体、8110抗体、305LO5抗体、SKY59抗体或REGN3918抗体)治疗。在雷夫利珠单抗是第一施用的抗体的一个实施方案中,例如直到在雷夫利珠单抗的最后施用后至少100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、375或400天已经过去才施用第二(不同的)抗C5抗体。

[0192] 另外或可替代地,在转换为用第二(不同的)抗C5抗体治疗之前,使用技术来清除第一抗C5抗体或增强第一抗C5抗体的清除。示例性技术包括但不限于血浆取出法或输血。在另一个实施方案中,施用针对第一抗C5抗体的抗体以清除第一抗C5抗体或增强第一抗C5抗体的清除(例如,抗依库珠单抗抗体、抗雷夫利珠单抗抗体、抗7086抗体、抗8110抗体、抗305LO5抗体、抗SKY59抗体或抗REGN3918抗体),然后施用第二(不同的)抗C5抗体。

[0193] 在另一个实施方案中，将抗C5抗体或其抗原结合片段(例如，雷夫利珠单抗)施用于患者，其中施用周期在患者的最后一剂依库珠单抗后至少约两周、至少约三周、至少约四周、至少约六周、至少约七周或至少约八周开始。在另一个实施方案中，将抗C5抗体或其抗原结合片段(例如，雷夫利珠单抗)施用于患者，其中治疗(例如，施用周期)在患者的最后一剂依库珠单抗后至少两周开始。

[0194] 在一些实施方案中，根据本文所述的方法治疗的患者在开始治疗之前的3年内或开始治疗时已经针对脑膜炎球菌感染进行了疫苗接种。在一个实施方案中，在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周内接受治疗的患者还用适当的预防性抗生素进行治疗直到疫苗接种后2周。在另一个实施方案中，根据本文所述方法治疗的患者针对脑膜炎球菌血清型A、C、Y、W135和/或B进行疫苗接种。

[0195] 如本文所用，术语“血清谷值水平”是指剂(例如，抗C5抗体或其抗原结合片段)或药物在血清中存在的最低水平。相反，“峰值血清水平”是指血清中剂的最高水平。“平均血清水平”是指随时间推移血清中剂的平均水平。

[0196] 在一个实施方案中，所描述的治疗方案足以维持抗C5抗体或其抗原结合片段的特定血清谷值浓度。例如，在一个实施方案中，所述治疗维持50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、205、210、215、220、225、230、240、245、250、255、260、265、270、280、290、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395或400μg/ml或更大的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在一个实施方案中，所述治疗维持100μg/ml或更大的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在另一个实施方案中，所述治疗维持150μg/ml或更大的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在另一个实施方案中，所述治疗维持200μg/ml或更大的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在另一个实施方案中，所述治疗维持250μg/ml或更大的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在另一个实施方案中，所述治疗维持300μg/ml或更大的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在另一个实施方案中，所述治疗维持介于100μg/ml与200μg/ml之间的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。在另一个实施方案中，所述治疗维持约175μg/ml的抗C5抗体或其抗原结合片段的血清谷值浓度。

[0197] 在另一个实施方案中，为了获得有效应答，以维持每毫升患者血液至少50μg、55μg、60μg、65μg、70μg、75μg、80μg、85μg、90μg、95μg、100μg、105μg、110μg、115μg、120μg、125μg、130μg、135μg、140μg、145μg、150μg、155μg、160μg，165μg、170μg，175μg、180μg、185μg、190μg，195μg、200μg、205μg、210μg、215μg、220μg、225μg、230μg、235μg、240μg、245μg、250μg、255μg或260μg抗体的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施方案中，以维持每毫升患者血液介于50μg与250μg之间抗体的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施方案中，以维持每毫升患者血液介于100μg与200μg之间抗体的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施方案中，以维持每毫升患者血液约175μg抗体的量和频率向患者施用抗C5抗体。

[0198] 在另一个实施方案中，为了获得有效应答，以维持最小游离C5浓度的量和频率向患者施用抗C5抗体。例如，在一个实施方案中，以维持0.2μg/mL、0.3μg/mL、0.4μg/mL、0.5μg/mL或以下的游离C5浓度的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施方案中，以维持

0.309至0.5μg/mL或以下的游离C5浓度的量和频率向患者施用抗C5抗体。在另一个实施方案中，本文所述的治疗在整个治疗期期间使游离C5浓度降低大于99％。在另一个实施方案中，所述治疗在整个治疗期期间使游离C5浓度降低大于99.5％。

[0199] IV.结果

[0200] 本文提供了用于治疗患者的aHUS的方法，所述方法包括向所述患者施用抗C5抗体或其抗原结合片段。

[0201] aHUS的症状包括但不限于严重高血压、蛋白尿、尿毒症、嗜睡/疲劳、易怒、血小板减少症、微血管病性溶血性贫血和肾功能损害(例如，急性肾衰竭)。根据本文公开的方法治疗的患者优选经历aHUS的至少一种病征的改善。

[0202] 在其他实施方案中，所述治疗产生末端补体抑制。

[0203] 在其他实施方案中，所述治疗产生向正常水平的溶血相关血液生物标志物的转变，所述溶血相关生物标志物选自由以下组成的组：游离血红蛋白、触珠蛋白、网织红细胞计数、PNH红细胞(RBC)克隆和D-二聚体。

[0204] 在另一个实施方案中，所述治疗产生血红蛋白稳定性从患者的治疗前基线增加。在另一个实施方案中，所述治疗产生血红蛋白的≥20g/L增加。在另一个实施方案中，所述治疗使得从基线至第183天在没有输血的情况下避免血红蛋白水平从基线降低≥2g/dL。

[0205] 在其他实施方案中，所述治疗使得血小板正常化(≥150x10^9/L)。在其他实施方案中，所述治疗使得血小板正常化(≥150x10^9/L)持续至少28天(例如，至少28天、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年或2年)。

[0206] 在其他实施方案中，所述治疗使得LDH正常化(≤246U/L)。在其他实施方案中，所述治疗使得LDH正常化(≤246U/L)持续至少28天(例如，至少28天、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年或2年)。

[0207] 在其他实施方案中，治疗使得血清肌酐从基线提高≥25％。在其他实施方案中，所述治疗使得血清肌酐从基线提高≥25％持续至少28天(例如，至少28天、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年或2年)。

[0208] 在其他实施方案中，所述治疗产生完全TMA应答(即血小板正常化(≥150x10^9/L)、LDH正常化(≤246U/L)和血清肌酐从基线提高≥25％)。在其他实施方案中，所述治疗产生完全TMA应答持续至少28天(例如，至少28天、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年或2年)。

[0209] 在其他实施方案中，所述治疗产生改进的完全TMA应答(即，血小板正常化(≥150x10^9/L)、LDH正常化(≤246U/L)，并且如果患者在基线时进行透析，则患者停止透析，或者对于在基线时停止透析的患者，血清肌酐与基线相比提高≥25％)。在其他实施方案中，所述治疗产生改进的完全TMA应答持续至少28天(例如，至少28天、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年或2年)。

[0210] 在其他实施方案中，所述治疗使得对输血的需求减少。在另一个实施方案中，所述治疗使避免输血增加大于70％。在另一个实施方案中，所述治疗使得从基线至第183天避免输血。

[0211] 在其他实施方案中，所述治疗使得在治疗期期间消除突破性溶血。在另一个实施方案中，与治疗前突破性溶血的基线量相比，所述治疗使得突破性溶血减少。

[0212] 在其他实施方案中,所述治疗使得主要不良血管事件(MAVE)减少。

[0213] 在其他实施方案中,所述治疗产生生活质量相对于基线的变化,如通过慢性疾病疗法的功能性评估(FACIT)-疲劳量表第4版和欧洲癌症研究和治疗组织,生活质量调查问卷-核心30量表所评估。在一个实施方案中,所述治疗产生生活质量相对于基线的变化,如经FACIT-疲劳量表通过一个或多个(例如,1、2或3个)点所评估。在另一个实施方案中,所述治疗产生生活质量相对于基线的变化,如通过FACIT-疲劳量表通过3个点所评估,在开始治疗后150天或更多天(例如,150天、151天、152天、153天、154天、155天、156天、157天、158天、159天、160天、161天、162天、163天、164天、165天、166天、167天、168天、169天、170天、171天、172天、173天、174天、175天、176天、177天、178天、179天、180天、181天、182天、183天、184天、185天、186天、187天、188天、189天、190天、191天、192天、193天、194天、195天、196天、197天、198天、199天、200天、205天、210天、215天、220天或225天)。

[0214] 慢性肾病(CKD)分期基于国家肾脏基金会慢性肾病分期进行分类。CKD的分期和相应的估计肾小球滤过率(eGFR)值如下:1期:eGFR>=90(正常),2期:eGFR 60-89,3A期:eGFR 45-59,3B期:eGFR 30-44,4期:eGFR 15-29,以及5期:eGFR<15(包括透析:末期)。1期被认为是最好的类别。5期被认为是最差的类别。eGFR的改善(例如,>15)对应于CKD分期的改善(例如,较低的CKD分期)。因此,在其他实施方案中,患者的慢性肾病(CKD)在开始治疗后改善一个或多个分期。例如,患者的CKD改善一、二、三、四或五个分期)。在另一个实施方案中,患者的CKD在开始治疗后150天或更多天(例如,150天、151天、152天、153天、154天、155天、156天、157天、158天、159天、160天、161天、162天、163天、164天、165天、166天、167天、168天、169天、170天、171天、172天、173天、174天、175天、176天、177天、178天、179天、180天、181天、182天、183天、184天、185天、186天、187天、188天、189天、190天、191天、192天、193天、194天、195天、196天、197天、198天、199天、200天、205天、210天、215天、220天或225天)改善一个或多个分期。

[0215] 在其他实施方案中,与基线相比,所述治疗使得eGFR增加。在其他实施方案中,所述治疗产生向正常eGFR水平(例如≥90)的转变。在其他实施方案中,与基线相比,所述治疗使得eGFR增加,并且患者的CKD改善一个或多个分期。在其他实施方案中,与基线相比,所述治疗产生向正常eGFR水平(例如,≥90)的转变,并且患者的CKD改善一个或多个分期。

[0216] 在其他实施方案中,所述治疗产生针对美国的EQ-5D-3L时间权衡值设置(US TTO)>0.94。

[0217] V.药盒和单位剂型

[0218] 本文还提供了药盒,所述药盒包括适合用于本文所述的方法中的治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物含有抗C5抗体或其抗原结合片段(如雷夫利珠单抗)和药学上可接受的载体。所述药盒还可任选地包括说明书,例如,包括施用时间表,以允许从业者(例如,医师、护士或患者)施用其中含有的组合物以向患有aHUS的患者施用所述组合物。所述药盒还可包括注射器

[0219] 任选地,所述药盒包括单剂量药物组合物的多个包装,每个包装含有有效量的抗C5抗体或其抗原结合片段,用于根据以上提供的方法单次施用。药盒中还可包括施用所述药物组合物所需的仪器或装置。例如,药盒可提供一个或多个含有一定量抗C5抗体或其抗原结合片段的预填充注射器。

[0220] 在一个实施方案中，本发明提供了一种用于治疗人患者的aHUS的药盒，所述药盒包括：

[0221] (a)一定剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段，所述抗C5抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:12中列出的序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域，以及具有SEQ ID NO:8中列出的序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域：以及

[0222] (b)用于根据本文所述的任何方法使用所述抗C5抗体或其抗原结合片段的说明书。

[0223] 在一个实施方案中，所述药盒包括一定剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段，其中将所述抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥40至<60kg的患者：

[0224] (a)在第1天一次以2400mg的剂量；以及

[0225] (b)在第15天和此后每八周以

[0226] 3000mg的剂量。

[0227] 在另一个实施方案中，所述药盒包括一定剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段，其中将所述抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥60至<100kg的患者：

[0228] (a)在第1天一次以2700mg的剂量；以及

[0229] (b)在第15天和此后每八周以

[0230] 3300mg的剂量。

[0231] 在另一个实施方案中，所述药盒包括一定剂量的抗C5抗体或其抗原结合片段，其中将所述抗C5抗体或其抗原结合片段施用于体重≥100kg的患者：

[0232] (a)在第1天一次以3000mg的剂量；以及

[0233] (b)在第15天和此后每八周以

[0234] 3600mg的剂量。

[0235] 以下实施例仅是说明性的并且不应被解释为以任何方式限制本公开的范围，因为在阅读本公开之后，许多变化和等效物将对于本领域技术人员而言变得清楚。

[0236] 在本申请中引用的所有参考文献、Genbank条目、专利和公布的专利申请的内容以引用的方式明确并入本文。

[0237] 实施例

[0238] 实施例1：雷夫利珠单抗(ALXN1210)在患有非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)的补体抑制剂初治成人患者中的3期、单臂、多中心研究

[0239] 在患有非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)的补体抑制剂治疗初治成人和青少年患者中进行雷夫利珠单抗(ALXN1210-aHUS-311)的单臂研究。图1示出研究设计。

[0240] aHUS是血栓性微血管病(TMA)，最常由编码补体替代途径(APC)中涉及的蛋白质的基因的突变或由针对APC调控蛋白的自身抗体引起(Noris，等人，Clin.J.Am.Soc.Nephrol.2010;5:1844-59)。患有aHUS的患者有因内皮损伤引起的危及生命的疾病表现的风险，包括血小板减少症、血管内溶血、急性肾衰竭和肾外组织损伤。重要的是，大约20％的患者经历疾病的肾外表现，包括中枢神经系统、心脏、胃肠、四肢远端和严重的全身器官受累(Loirat，等人，Orphanet J.Rare Dis.2011;6:60和Brodsky，Blood.2015;126:2459-65)。在可用依库珠单抗之前，患有aHUS的患者在疾病急性进展期的死亡率高达15％(Noris，等人，Clin.J.Am.Soc.Nephrol.2010;5:1844-59)和Sellier-

Leclerc,J.Am.Soc.Nephrol.2007;18:2392-2400)。多达50％的患者通常在发病一年内进展为终末期肾病(ESKD),并且需要透析或肾移植来维持生命。慢性、不受控制的终末补体活化,特别是补体组分5(C5)的活化和补体活性的失调是aHUS的发病机制和这种疾病的破坏性表现的核心。因此,靶向阻断C5、同时选择性抑制C5a和C5b-9的生成代表了治疗的重要治疗机制。

[0241] 1.目标

[0242] 所述研究的主要目标是评估雷夫利珠单抗在患有aHUS的补体抑制剂治疗初治青少年和成人患者中抑制补体介导的TMA的功效,所述TMA的特征在于血小板减少症、溶血和肾损害。

[0243] 所述研究的次要目标是(1)表征雷夫利珠单抗在此患者群体中的安全性和耐受性,(2)通过另外的量度(例如,透析需求状态、达到完全TMA应答的时间、随时间推移的完全TMA应答状态、估计的肾小球滤过率(eGFR)的观察值和相对于基线的变化、慢性肾病(CKD)分期(如在选定的目标天数进行评估,并且与基线相比分类为改善、稳定(无变化)或恶化)、血液学参数(血小板、LDH、血红蛋白)的观察值和相对于基线的变化、血红蛋白相对于基线的≥20g/L增加(相隔至少4周获得的持续至少2次连续测量值)、生活质量(QoL)相对于基线的变化(如通过EuroQol 5维度3级(EQ-5D-3L;所有患者)所测量、慢性疗法的功能性评估(FACIT)-疲劳版本4(患者<18岁)和儿科FACIT疲劳(患者<18岁)问卷))评价雷夫利珠单抗的功效,(3)通过随时间推移血清雷夫利珠单抗浓度的变化和随时间推移游离C5浓度的变化表征雷夫利珠单抗的PK/药效学(PD),以及(4)评价雷夫利珠单抗的长期安全性和功效。

[0244] 2.终点

[0245] 所述研究的主要、次要和安全性终点总结在图2中。主要功效终点是26周初始评价期内的完全TMA应答,如通过血液学参数(血小板计数和LDH)正常化和血清肌酐相对于基线≥25％改善所证明的,并通过相隔至少4周获得的2次连续测量得以证实。

[0246] 研究的次要功效终点如下:

[0247] A.透析需求状态;

[0248] B.达到完全TMA应答的时间;

[0249] C.随时间推移的完全TMA应答状态;

[0250] D.eGFR的观察值和相对于基线的变化;

[0251] E.CKD分期,如由研究者在选定的目标天数进行评价,并且与基线相比分类为改善、稳定(无变化)或恶化;

[0252] F.血液学参数(血小板、LDH、血红蛋白)的观察值和相对于基线的变化;

[0253] G.血红蛋白相对于基线的≥20g/L增加,间隔至少4周获得的持续至少2次连续测量值;

[0254] H.QoL相对于基线的变化,如通过EQ-5D-3L(所有患者)、FACIT疲劳版本4(患者≥18岁)和儿科FACIT疲劳(患者<18岁)问卷)所测量。

[0255] 此研究的药代动力学(PK)和药效学(PD)终点是随时间推移血清雷夫利珠单抗浓度的变化和随时间推移游离C5浓度的变化。

[0256] 雷夫利珠单抗的安全性和耐受性通过身体检查、生命体征、心电图(ECG)、实验室评估以及AE和SAE的发生率进行评价。还评估了产生抗药物抗体(ADA)的患者的比例。

[0257] PD作用的探索性生物标志物包括但不限于补体失调的标志物(例如,因子Ba)、血管炎症的标志物(例如,可溶性肿瘤坏死因子受体1[sTNFR1])、内皮活化/损伤的标志物(例如,可溶性血管粘附分子1[sVCAM1]、血栓调节蛋白)、凝血(例如,D-二聚体)和肾损伤(例如,胱抑素C)的水平相对于基线的变化。另外的评估可包括尿液中的雷夫利珠单抗排泄、鸡红细胞(cRBC)溶血、总C5、针对补体蛋白的自身抗体(例如,抗因子H)和APC活性(例如,改良的哈姆氏测试、补体沉积测定)的测量。

[0258] 可进行探索性遗传学以研究已知与aHUS相关的基因中的遗传变体,以及鉴定与aHUS、补体失调或雷夫利珠单抗的代谢或功效相关的新遗传变体。患者可选择不提供用于探索性遗传学的样品,但仍可参与研究。

[0259] 3.研究设计的总结

[0260] 研究ALXN1210-aHUS-311是3期、开放标签、单臂、多中心研究,以评价通过静脉内(IV)输注施用于青少年(12至<18岁)和成人(≥18岁)的患有aHUS的患者的雷夫利珠单抗的安全性和功效。所述研究正在招募大约55名患者接受雷夫利珠单抗。图1示出研究设计。所有患者均是补体抑制剂治疗初治的,并且包括至少6名且至多10名青少年(筛选时12至<18岁)患者和至少10名且至多25名先前接受过肾移植的患者。

[0261] 所述研究包括至多7天的筛选期、26周的初始评价期和至多2年的扩展期。剂量是基于患者最后记录的研究随访体重(表5)。患者在第1天接受负载剂量的雷夫利珠单抗IV(对于体重≥40至<60kg的患者2400mg,对于体重≥60至<100kg的患者2700mg,对于体重≥100kg的患者3000mg),然后在第15天和此后每8周一次(q8w)维持剂量的雷夫利珠单抗IV(对于体重≥40至<60kg的患者3000mg,对于体重≥60至<100kg的患者3300mg,对于体重≥100kg的患者3600mg)总计治疗26周。在初始评价期之后,患者进入扩展期并接受雷夫利珠单抗直至产品注册或批准(根据国家特定法规)或至多2年,以先到者为准。试验结束被定义为最后一位患者的最后一次随访。

[0262] 这项3期、开放标签、单臂研究评价用雷夫利珠单抗治疗的安全性和功效。虽然此研究没有计划正式的比较分析,但在用依库珠单抗治疗的历史对照组患者中观察到的结果的背景下评价了来自雷夫利珠单抗治疗的患者的结果。历史对照组由在C08-002A/B、C10-003和C10-004前瞻性注册研究中用依库珠单抗治疗的aHUS患者组成,对于所述研究设计和实施,可能影响作用大小的目标特征类似于当前研究。此外,对照组仅限于年龄≥12岁且在依库珠单抗治疗前进行PE/PI 4周或更短时间的患者,以进一步符合当前研究的资格标准。

[0263] 用于筛选和初始评价期的评估时间表显示在表1中。用于扩展期的评估时间表显示在表2中。根据研究者的判断,允许在指定随访之外进行额外的(计划外的)随访。程序、测试和评估由研究者自行决定进行。在计划外随访中进行的任何测试、程序或评估都记录在电子病例报告表(eCRF)上。本地实验室或中心实验室分析用于计划外随访测试。然而,如果要使用本地实验室测试,则在计划外随访时收集重复样品进行中心实验室测试。

[0264] 表1:研究随访和评估的时间表:筛选到初始评价期结束

[0265]

时期	筛选	初步评价期															
研究日	−7至−1	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183[V]/ET
窗口(天)	N/A		±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2

[0266]

时期	**筛选**	**初步评价期**															
研究日	**–7至–1**	**1**	**8**	**15**	**22**	**29**	**43**	**57**	**71**	**85**	**99**	**113**	**127**	**141**	**155**	**169**	**183[V]/ET**
窗口(天)	**N/A**		**±2**	**±3**	**±3**	**±3**	**±3**	**±3**	**±3**	**±3**	**±5**	**±5**	**±5**	**±5**	**±5**	**±5**	**±2**
知情同意	X																
脑膜炎球菌疫苗接种的确认或施用[a]	X																
病史和人口统计数据	X																
ADAMTS13	X																
HIV筛选[b]	X																
肺炎链球菌HUS测试	X																
ST-HUS筛选[c]	X																
高度	X																
重量	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠测试[d]	X	X		X					X				X				X
FACIT-		X	X			X			X				X				X

[0267]

时期	筛选	初步评价期															
研究日	–7至–1	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183[v]/ET
窗口(天)	N/A		±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2
疲劳问卷/儿科FACIT-疲劳问卷[e,f]																	
EQ-5D-3L问卷[f]		X	X			X			X				X				X
患者报告的aHUS症状问卷[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
资源利用患者问卷[f]		X				X			X				X				X
身体检查	X																X
简化身体检查[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
评估aHUS的肾外体征或症状	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0268]

时期	筛选	初步评价期															
研究日	–7至–1	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183[v]/ET
窗口(天)	N/A		±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2
生命体征[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全12导联ECG[i]	X							X									X
化学[j]	X[u]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LDH同工酶[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学，包括游离红白蛋白和凝血[l]	X[u]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿液分析和尿液化学	X	X		X		X		X		X		X		X			X
PK/PD采样[m]		X[m]		X[m]		X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]
尿样[n]		X		X		X			X								
探索性APC活性[o]		X		X			X		X		X		X		X		X
探索性生		X		X					X				X				X

[0269]

时期	筛选	初步评价期															
研究日	−7至−1	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183[y]/ET
窗口(天)	N/A		±2	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±2
物标志物[p]																	
探索性遗传样品[q]		X															
免疫原性(ADA)[r]		X							X				X				X
审查安全卡		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
伴随药物[s]		←连续监测→															
记录血浆置换		←连续监测→															
不良事件		←连续监测→															
ALXN1210施用[t]		X		X					X				X				

[0270] 缩写:ADA＝抗药物抗体;ADAMTS13＝具有血小板反应蛋白1型基序的解整合素和金属蛋白酶,成员13;aHUS＝非典型溶血性尿毒

[0271] 综合征;APC＝补体替代途径;ECG＝心电图;EQ-5D-3L＝EuroQol5维度3级;ET＝提前终止;FACIT＝慢性疾病疗法的功能性评估;HUS＝溶血性尿毒综合征;LDH＝乳酸脱氢酶;N/A＝不适用;PD＝药效学;PK＝药代动力学;QoL＝生活质量;ST-HUS＝志贺毒素相关溶血性尿毒综合征。

[0272] [a]所有患者都在开始研究药物之前的3年内或开始研究药物时针对脑膜炎球菌感染进行了疫苗接种。在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周开始研究药物治疗的患者接受用适当预防性抗生素进行的治疗直到疫苗接种后2周。在开始雷夫利珠单抗治疗之前未疫苗接种的患者在脑膜炎球菌疫苗接种之前和之后至少2周接受预防性抗生素。

[0273] [b]人免疫缺陷病毒1型和人免疫缺陷病毒2型筛选。

[0274] [c]用于志贺毒素酶免疫测定的粪便样品。

[0275] [d]仅有生育潜能的女性患者。筛选时和第183天的血清妊娠测试;在所有其他所需时间点的尿妊娠测试。在潜在研究随访时向有生育潜能的女性患者施用研究药物之前,需要阴性尿检结果。

[0276] [e] FACIT疲劳版本4用于筛选时年龄≥18岁的患者。儿科FACIT疲劳用于筛选时年龄<18岁的患者。

[0277] [f]在给药日,在给药前进行患者报告的评估。

[0278] [g]简化的身体检查包括基于研究者(或指定人员)判断和患者症状的身体系统相关检查。对至少1个身体系统进行检查以进行简化检查。

[0279] [h]生命体征测量在患者休息至少5分钟后进行,并且包括收缩和舒张BP(毫米汞柱[mmHg])、脉搏血氧仪、心率(拍/分钟)、呼吸频率(次/分钟)以及口腔或鼓室温度(摄氏度[℃]或华氏度[℉])。在给药日,在给药前测量生命体征。

[0280] [i]在筛选、第57天给药前和第183天采集单一12导联ECG。患者在ECG采集前大约5至10分钟仰卧,并且在ECG采集期间保持仰卧但清醒。

[0281] [j]在给药日在给药前收集临床安全实验室测量值。根据化学评估确定符合资格的LDH。仅在筛选期间测量促卵泡激素水平以确认绝经后状态。

[0282] [k]用于LDH同工酶测试的血清样品取决于样品测试可用性仅在雷夫利珠单抗给药前的任何/所有时间点在选定地点采集。

[0283] [l]评估安全性,以及主要和次要终点。

[0284] [m]用于PK/PD分析的血清样品在第1天、第15天、第71天和第127天,在给药前(输注开始前0.5小时内)和输注结束时(EOI)(EOI后0.5小时内);并且在第29天、第43天、第57天、第85天、第99天、第113天、第141天、第155天和第169天的任何时间;并且在第183天给药前采集(注意用于PK/PD的额外样品在第183天采集作为扩展期的一部分)。输注结束样品取自患者相对的未输注手臂。所有采集时间都记录在eCRF中。

[0285] [n]在第1天、第15天和第71天和输注结束时(EOI)(EOI后0.5小时内)以及第29天的任何时间采集用于药物测量的尿液样品。

[0286] [o]血清样品的采集是在给药日给药前并且对于不给药的天数在一天中的任何时间。所有采集时间都记录在eCRF中。

[0287] [p]用于探索性生物标志物分析的血清、血浆和尿液的采集在基线时和治疗后时间点就在雷夫利珠单抗给药之前采集。

[0288] [q]可在研究期间的任何时间采集同意进行遗传测试的那些患者的单次全血采集。

[0289] [r]在第1天、第71天和第127天给药前采集ADA血清样品。第183天采集发生在扩展期的第一次给药之前。所有采集时间都记录在eCRF中。如果测试结果为阳性,则基于测量的滴度和安全性评估,每3个月重复测试一次,直到结果变为阴性或稳定。

[0290] [s]必须在所有研究随访时收集伴随药物,并针对禁用药物清单进行检查。

[0291] [t]雷夫利珠单抗的剂量基于患者最后记录的研究随访体重。

[0292] [u]本地实验室或中心实验室分析可用于确定筛选时的资格。然而,如果使用当地实验室测试,则在这次随访诊时采集LDH、血小板计数、血红蛋白和血清肌酐的重复样品用于中心实验室测试。

[0293] [v]主要功效终点评估是在第183天给药前。第183天的给药是扩展期的开始。

[0294] 表2:研究随访和评估的时间表:扩展期

[0295]

时期	**扩展期**													
研究日	**183[l]**	**239**	**295**	**351**	**407**	**463**	**519**	**575**	**631**	**687**	**743**	**799**	**855**	**911/ET/EOS**
窗口(天)	**±2**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**
重量		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠测试[a]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACIT-疲劳问卷/儿科FACIT-疲劳问卷[b,c]				X				X			X			X
EQ-5D-3L问卷[c]				X				X			X			X
患者报告的		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0296]

时期	扩展期													
研究日	183[i]	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911/ET/EOS
窗口(天)	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
aHUS症状问卷[c]														
资源利用患者问卷[c]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体检查														X
简化身体检查[d]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
评估aHUS的肾外体征或症状		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生命体征[e]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全12导联ECG[f]														X
化学		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学和凝血[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿液分析和尿液化学		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK/PD采样[h]	X[h]			X[h]				X[h]			X[h]			X[h]
探索性生物标		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0297]

时期	扩展期													
研究日	183[l]	239	295	351	407	463	519	575	631	687	743	799	855	911/ET/EOS
窗口(天)	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7
志物[i]														
免疫原性(ADA)[j]				X[j]				X[j]			X[j]			X[j]
审查安全卡		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
伴随药物[k]	←连续监测→													
记录血浆置换	←连续监测→													
不良事件	←连续监测→													
ALXN1210施用[l]	X[l]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

[0298] 缩写:ADA=抗药物抗体;aHUS=非典型溶血性尿毒综合征;

[0299] ECG=心电图;EOS=研究结束;EQ-5D=EuroQol五维;ET=

[0300] 提前终止;FACIT=慢性疾病疗法的功能性评估;PD

[0301] =药效学;PK=药代动力学;QoL=生活质量

[0302] [a]仅有生育潜能的女性患者。仅在ET时血清妊娠测试;在所有其他所需时间点的尿妊娠测试。在所指示的研究随访时向有生育潜能的女性患者施用雷夫利珠单抗之前,需要阴性尿检结果。

[0303] [b] FACIT疲劳版本4用于筛选时年龄≥18岁的患者。儿科FACIT疲劳用于筛选时年龄<18岁的患者。

[0304] [c]在给药日,在给药前进行患者报告的评估。

[0305] [d]简化的身体检查包括基于研究者判断和患者症状的身体系统相关检查。

[0306] [e]生命体征测量在患者休息至少5分钟后进行,并且包括收缩和舒张BP(毫米汞柱[mmHg])、脉搏血氧仪、心率(拍/分钟)、呼吸频率(次/分钟)以及口腔或鼓室温度(摄氏度[℃]或华氏度[℉])。在给药日,在给药前测量生命体征。

[0307] [f]在第911天或ET采集单一12导联ECG。患者在ECG采集前大约5至10分钟必须仰卧,并且在ECG采集期间保持仰卧但清醒。

[0308] [g]安全性评估,以及主要和次要终点。

[0309] [h]用于PK/PD分析的血清样品在第351天、第575天和第743天在给药前(在开始输注之前的0.5小时内)和EOI(在EOI后的0.5小时内);在第183天EOI(在EOI后的0.5小时内);以

及在第911天或ET的任何时间采集。输注结束样品取自患者相对的未输注手臂。所有采集时间都记录在eCRF中。

[0310] [i]用于探索性生物标志物分析的血清、血浆和尿液在所指示的时间点就在雷夫利珠单抗给药前;以及在第911天或ET的任何时间采集。所有采集时间都记录在eCRF中。

[0311] [j]在第351天、第575天和第743天采集给药前血清样品。还在第911天或ET的任何时间采集血清样品。所有采集时间都记录在eCRF中。如果测试结果为阳性,则基于测量的滴度和安全性评估,每3个月重复测试一次,直到结果变为阴性或稳定。

[0312] [k]在所有研究随访时收集伴随药物,并针对禁用药物清单进行检查。

[0313] [l]扩展期以第183天给药开始时开始。雷夫利珠单抗的剂量基于患者最后记录的研究随访体重。

[0314] 4.研究群体

[0315] 总计大约55名患有记录的aHUS的患者在全球大约200个研究地点招募并分配至用雷夫利珠单抗治疗。所述研究招募至少6名且至多10名青少年(筛选时12至<18岁)患者和至少10名且至多25名先前接受过肾移植的患者。

[0316] 可重新筛选不符合参与本研究标准(筛选失败)的个体。患者最多可重新筛选2次。不允许前瞻性批准招募和入选标准的方案偏差,也称为方案豁免或免除。

[0317] 图3中列出纳入和排除标准的总结。如果患者符合所有以下标准且不符合任何排除标准,则他们有资格入选研究:

[0318] 同意时年龄≥12岁且体重≥40kg的男性或女性患者。

[0319] • TMA的证据,包括血小板减少症、溶血证据和肾功能障碍,基于以下筛选随访实验室发现:血小板计数<150,000/微升(μL),和LDH≥1.5×正常上限(ULN),和血红蛋白≤年龄和性别的正常下限(LLN),以及成人(≥18岁)的血清肌酐水平≥ULN,或青少年(12至<18岁)筛选时年龄≥第97.5个百分位(因急性肾损伤而需要透析的患者也有资格)。

[0320] • 在肾移植患者中:在当前肾移植前已知aHUS病史,或没有已知aHUS病史,并且在暂停给予钙调磷酸酶抑制剂([CNI];例如,环孢菌素、他克莫司)或哺乳动物雷帕霉素靶标抑制剂([mTORi];例如,西罗莫司、依维莫司)最少4天且最多7天后持续存在TMA的证据。

[0321] • 在产后发生TMA的患者中,在分娩当天后>3天内持续存在TMA的证据。

[0322] • 为了降低脑膜炎球菌感染(脑膜炎奈瑟氏菌)的风险,所有患者都在开始研究药物之前的3年内或开始研究药物时针对脑膜炎球菌感染进行了疫苗接种。在开始雷夫利珠单抗治疗前不到2周接受脑膜炎球菌疫苗的患者接受用适当预防性抗生素进行的治疗直到疫苗接种后2周。在开始雷夫利珠单抗治疗之前未疫苗接种的患者在脑膜炎球菌疫苗接种之前和之后至少2周接受预防性抗生素。

[0323] • 根据国家和地方疫苗接种时间表指南,<18岁的患者必须已针对b型流感嗜血杆菌(Hib)和肺炎链球菌疫苗接种。

[0324] • 有生育潜能的女性患者和具有有生育潜能的女性伴侣的男性患者在治疗期间和最后一剂研究药物后8个月内必须遵循方案指定的避免怀孕的指南。

[0325] • 愿意并能够给予书面知情同意书并遵守研究随访时间表。对于<18岁的患者,患者的法定监护人必须愿意并能够给予书面知情同意书,并且患者必须愿意给予书面知情同意书。

[0326] 在筛选时采集的样品可在当地或中心实验室进行测试。如果当地实验室测试用于LDH、血小板计数、血红蛋白和血清肌酐，则采集重复样品用于中心实验室测试，以确保用于分析的基线和基线后测量值由中心实验室得到。虽然当地实验室结果可用于加快资格评估，但这些纳入标准的最终确定是基于中心实验室结果。

[0327] 如果患者满足以下标准中的任一项，则将其从研究入选中排除：

[0328] A.已知“具有血小板反应蛋白1型基序的解整合素和金属蛋白酶，成员13”(ADAMTS13)缺陷(活性<5％)。

[0329] B.志贺毒素相关溶血性尿毒综合征(ST-HUS)。

[0330] C.肺炎链球菌相关溶血性尿毒综合征(HUS)，如通过阳性直接库姆斯氏测试和肺炎链球菌感染(例如培养、抗原测试)所证明。

[0331] D.已知的人免疫缺陷病毒(HIV)感染。

[0332] E.未消退的全身性脑膜炎球菌病。

[0333] F.确诊为持续败血症的患者定义为筛选开始前7天内阳性血液培养物且未使用抗生素治疗。

[0334] G.在研究者看来会混淆aHUS的准确诊断或妨碍控制aHUS疾病的能力的存在或疑似存在活动性和未经治疗的全身性细菌感染。

[0335] H.怀孕或哺乳期。

[0336] I.心脏、肺、小肠或肝脏移植。

[0337] J.在肾移植患者中，以下任一项：

[0338] a.根据Banff 2013标准，符合急性抗体介导的排斥(AMR)的诊断的移植4周内急性肾功能障碍，或

[0339] b.符合急性AMR的临床诊断的移植4周内急性肾功能障碍，且供体特异性抗体(DSA)升高。

[0340] c.多囊性肾病史。

[0341] K.在呈现收缩压(SBP)≥170mmHg的≥18岁患者中，或呈现高血压临床诊断的12至<18岁患者中，以下中的任一项：

[0342] a.血压(BP)降低至≤140mmHg不到4天后，TMA的持续证据(纳入标准编号2)。

[0343] b.已知左心室肥厚。

[0344] c.超声时已知的小且高回声的肾脏。

[0345] L.鉴定的药物暴露相关的HUS。

[0346] M.在当前TMA的筛选开始之前，接受PE/PI持续28天或更长时间。

[0347] N.筛选的5年内恶性肿瘤病史，但已接受治疗且无复发证据的非黑素瘤皮肤癌或宫颈原位癌除外。

[0348] O.在筛选开始前的最后90天内进行骨髓移植(BMT)/造血干细胞移植(HSCT)。

[0349] P.与维生素B12缺乏有关的HUS。

[0350] Q.已知的系统性硬化症(硬皮病)、系统性红斑狼疮(SLE)或抗磷脂抗体阳性或综合征。

[0351] R.慢性透析(定义为定期透析作为ESKD的肾脏替代疗法)。

[0352] S.在筛选开始前8周内接受慢性静脉内免疫球蛋白(IVIg)的患者，除非有无关的

医疗疾患(例如低丙种球蛋白血症);或在筛选开始前12周内接受慢性利妥昔单抗疗法。

[0353] T.接受其他免疫抑制疗法如类固醇、mTORi(例如西罗莫司、依维莫司)、CNI(例如环孢菌素或他克莫司)的患者被排除在外,除非:a)建立的移植后抗排斥方案的一部分,或b)患者已确认需要免疫抑制疗法的抗补体因子抗体,或c)类固醇正用于治疗除aHUS以外的疾病(例如哮喘)。

[0354] U.在此研究第1天开始研究药物之前30天内或在所述研究产品的5个半衰期内(以较大者为准)参与另一项干预性治疗研究或使用任何实验性疗法。

[0355] V.依库珠单抗或其他补体抑制剂的先前使用。

[0356] W.对鼠蛋白或赋形剂之一过敏。

[0357] X.在研究者看来可能通过参与研究增加患者的风险或混淆研究结果的任何医学或心理疾患。

[0358] Y.筛选开始前1年内已知或疑似药物或酒精滥用或依赖史。

[0359] 排除标准编号1的实验室结果在首次给药前可能无法获得。排除标准编号A的后期结果可能导致患者停药和更换。

[0360] 患者有权在任何时间退出研究。如果患者撤回同意,则执行为提前终止(ET)随访指定的评估。退出研究的患者不会被替换。如果研究者或发起人有理由相信停止治疗对患者最有利,则患者可中止研究药物。

[0361] 先前肾移植发展AMR(C4d阳性肾活检)且对其利妥昔单抗被认为是适当的疗法的患者必须退出研究并接受标准护理疗法。中止的主要原因和任何其他原因记录在eCRF上。

[0362] 如果患者因正在进行的AE或显著超出参考范围且在临床上显著的未消退的实验室结果而中止研究,则研究者尝试提供随访,直到实现实验室结果或不良事件的令人满意的临床消退。

[0363] 发起人或主管当局可出于合理原因终止研究。保证终止研究的情况包括但不限于:(1)发现参与研究的患者的意外、严重或不可接受的风险,(2)发起人决定暂停或中止研究药物的测试、评价或开发,(3)研究者未能遵守批准的方案、相关指南和/或法规,以及(4)研究者故意向发起人和/或监管机构提交虚假信息。

[0364] 如果在任何时候确定患者的筛选数据不满足一项或多项以下纳入/排除标准(纳入标准编号2或排除标准编号1),则在接受至少1剂研究产品(例如,用于确认合格标准的患者当地实验室数据随后由中心实验室确定不再符合合格标准),则患者将中止研究并可被更换。对提前终止的患者进行提前终止程序,并直至患者最后一剂研究药物后60天收集所有AE。

[0365] 研究结束被定义为最后一名患者在扩展期内最后一次随访的日期。

[0366] 5.研究治疗

[0367] 雷夫利珠单抗(一种由两条448个氨基酸的重链和两条214个氨基酸的轻链组成的人源化抗C5单克隆抗体)是由人恒定区和移植到人框架轻链和重链可变区上的鼠互补决定区组成的IgG2/4κ免疫球蛋白。雷夫利珠单抗和依库珠单抗共有超过99%的一级氨基酸序列同一性,并且具有非常相似的药理学。

[0368] 雷夫利珠单抗药物产品作为无菌、不含防腐剂的10-mg/mL溶液在一次性小瓶中提供用于临床研究,并且被设计用于通过稀释到市售盐水(0.9%氯化钠注射液;国家特定药

典)进行输注以通过静脉内输注施用。表3和当前IB提供额外的信息。

[0369] 表3:研究药物

[0370]

产品名称	雷夫利珠单抗
剂型	用于输注的浓缩溶液(10 mg/mL)
施用途径	静脉内输注
物理描述	透明至半透明，略带白色，几乎无颗粒
制造商	Alexion Pharmaceuticals, Inc.或合同制制造组织

[0371] 雷夫利珠单抗包装在美国药典(USP)/欧盟药典(EP)1型硼硅酸盐玻璃小瓶中，并用丁基橡胶塞与铝制外密封件和翻转型盖加塞。研究药物以药盒形式提供。根据适用法规，在收到所有所需的基本文件后，将雷夫利珠单抗发放至每个地点。

[0372] 研究药物药盒到达研究地点后，药剂师(或经过培训的指定人员)立即从运输冷却器中取出研究药物药盒，并将它们在2℃至8℃(35℉至47℉)的冷藏条件下并避光储存在原始纸箱中。雷夫利珠单抗未冷冻。将研究药物储存在安全、限制访问的储存区，并每天监测温度。

[0373] 药物产品在施用前处于室温。除了环境空气温度外，不加热材料(例如，通过使用微波或其他热源)。

[0374] 雷夫利珠单抗不作为静脉内推注或弹丸式注射施用。使用无菌技术制备研究药物的输注液。将患者所需剂量的雷夫利珠单抗按表4中指定的体积进一步稀释到市售盐水(0.9%氯化钠;国家特定药典)中。使用静脉内管施用设置通过输注泵向患者施用稀释剂中的雷夫利珠单抗溶液。需要使用在线过滤器进行输注。

[0375] 表4:雷夫利珠单抗剂量制备的给药参考图表

[0376]

剂量类型	体重(kg)[a]	剂量(mg)	ALXN 1210体积(mL)	盐水体积(mL)	总体积(mL)	最小输注持续时间分钟(小时)	最大输注速率(mL/小时)
负载量	≥40 至< 60	2400	240	240	480	114 (1.9)	253
	≥60 至< 100	2700	270	270	540	102 (1.7)	333
	≥100	3000	300	300	600	108 (1.8)	333
维持	≥40 至< 60	3000	300	300	600	138 (2.3)	267
	≥60 至< 100	3300	330	330	660	120 (2.0)	333
	≥100	3600	360	360	720	132 (2.2)	333

[0377] 有关另外剂量制备说明，参考药房手册。

[0378] [a]在最后一次研究随访时记录的体重。

[0379] 研究药物的剂量仅由药剂师或具有医学资格的工作人员准备和分配。研究药物仅分配给经确认有资格参与本研究的入选患者。一旦为患者准备了研究药物，就只能将其施用于所述患者。研究药物的小瓶仅供一次性使用，并且小瓶中剩余的任何药物产品均不得

用于另一患者。输注管或输注袋中剩余的任何药物不得用于另一患者。

[0380] 所有临床研究材料都储存在安全的地方，并且由经过适当培训的人员分配和分发。保留接收、分配和销毁的研究用产品的量的详细记录。除非另有通知，否则空小瓶和带有残留材料的小瓶在销毁之前保存以由研究监督员进行检查和问责，或按照临床研究药物的当地药房标准操作程序(SOP)处理。为满足有关药物问责制的监管要求，在研究结束时，所有剩余的雷夫利珠单抗库存将根据适用法规进行核对和销毁或返回给Alexion。

[0381] 患者接受雷夫利珠单抗持续26周。雷夫利珠单抗以大约2小时内缓慢静脉内输注的形式施用。雷夫利珠单抗不作为静脉内推注或弹丸式注射施用。

[0382] 初始评价期间的雷夫利珠单抗的剂量方案是基于患者最后一次记录的研究随访体重(表5)。患者在第1天静脉内接受负载剂量的雷夫利珠单抗，然后在第15天和之后q8w(每八周)静脉内接受维持剂量的雷夫利珠单抗。

[0383] 表5:负载和维持治疗方案

[0384]

体重[a]	负载剂量(第 1 天)	维持剂量(第 15 天、第 71 天和第 127 天)
≥ 40 至< 60 kg	2400 mg	3000 mg
≥ 60 至< 100 kg	2700 mg	3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	3600 mg

[0385] [a]在最后一次研究随访时记录的体重。

[0386] 在初始评价期之后，所有患者都转入至多2年的扩展期，在此期间所有患者接受雷夫利珠单抗q8w(每八周一次)。所有剂量施用的实际时间都记录在患者的eCRF中。

[0387] 这是开放标签研究。符合所有入选标准的患者在基线随访(第1天)时被分配至使用雷夫利珠单抗进行的研究治疗。交互式语音或网络响应系统(IxRS)用于将含有雷夫利珠单抗的小瓶分配给每位患者。

[0388] 其他单克隆抗体的输注一直与输注反应相关，通常在输注期间或输注完成后不久发生。

[0389] 患者在筛选开始之前28天内(或记录脑膜炎球菌疫苗接种的3年内)直到第一剂雷夫利珠单抗服用或经历的先前药物(包括维生素和草药制剂)—包括排除标准和程序(任何治疗干预，如手术/活检或物理疗法)中论述的那些—被记录在患者的eCRF上。

[0390] 出于分析目的，紧接第一雷夫利珠单抗剂量后14天时期内的任何透析不被视为“新透析”。

[0391] 在研究期间进行的所有药物使用和程序都记录在患者的源文件/病历和eCRF中。此记录包括所有处方药物、草药产品、维生素、矿物质、非处方药和当前药物。从第一次输注研究药物到患者最后一剂研究药物后56天，记录伴随药物。伴随药物的任何变化也记录在患者的源文件/病历和eCRF中。对于研究期间患者的护理标准或任何AE的治疗认为必要的任何伴随药物以及下文描述的允许的药物均由研究者自行决定给予。然而，研究者有责任确保关于所有药物的详细信息完整记录在患者的源文件/病历和eCRF中。

[0392] 禁止患者在第一剂研究药物后的任何时间接受任何以下药物和程序:依库珠单抗或其他补体抑制剂，使用任何其他研究药物或装置作为临床试验的一部分，IVIg(除非用于

不相关的医疗需求，例如低丙种球蛋白血症)，利妥昔单抗，第一剂量后的PE/PI，以及在第一剂量的雷夫利珠单抗后的第一48小时期内的新的透析，除非如根据(1)对利尿剂无响应的血容量过多，(2)难治性电解质紊乱，或(3)新发尿毒症脑病所评估有迫切的医疗需求。例外情况必须在施用透析之前由发起人逐案例批准。

[0393] 在某些情况下允许以下伴随药物和程序，但具有以下限制：在筛选前或研究期间不允许使用其他免疫抑制疗法(如类固醇、mTORi[例如，西罗莫司、依维莫司]、CNI[例如，环孢菌素或他克莫司])除非：a)已建立的移植后抗排斥方案的一部分，或b)患者已确认需要免疫抑制疗法的抗补体因子抗体抗体，或c)类固醇正用于除aHUS以外的疾患(例如，哮喘)。

[0394] 任何接受其他补体抑制剂(包括依库珠单抗)或在第一剂研究药物后进行PE/PI的患者退出研究。

[0395] 由于其作用机制，使用雷夫利珠单抗增加患者对感染的易感性。为了降低感染风险，所有患者都针对脑膜炎奈瑟氏球菌、Hib和肺炎链球菌进行了疫苗接种。

[0396] 患者在接受第一剂雷夫利珠单抗之前的3年内或接受第一剂雷夫利珠单抗时针对脑膜炎奈瑟氏球菌进行了疫苗接种。在接受脑膜炎球菌疫苗后不到2周用药物治疗的患者接受用适当预防性抗生素进行的治疗直到疫苗接种后2周。建议在适用的情况下使用针对血清型A、C、Y、W135和B的疫苗，以预防常见的病原性脑膜炎球菌血清型。根据当前国家疫苗接种指南或当地使用补体抑制剂(例如依库珠单抗)进行疫苗接种的实践，对患者进行疫苗接种或重新疫苗接种。

[0397] 认识到，一些在接受第一剂雷夫利珠单抗之前3年内未针对脑膜炎奈瑟氏球菌疫苗接种的患者可能无法在第一剂量时接受疫苗接种。在开始雷夫利珠单抗治疗之前未疫苗接种的患者在脑膜炎球菌疫苗接种之前和之后至少2周接受预防性抗生素。

[0398] 接种疫苗可能不足以预防脑膜炎球菌感染。应根据官方指南和当地实践考虑适当使用抗细菌剂。监测所有患者是否有脑膜炎球菌感染的早期迹象，如果疑似感染，则立即评价，并在必要时用适当抗生素进行治疗。

[0399] 为了提高风险意识并促进患者在研究过程中经历的任何潜在感染迹象或症状的快速披露，为患者提供了安全卡以随时随身携带。对潜在风险、体征和症状的额外论述和解释在特定时间点作为患者安全卡审查和整个研究的一部分发生，如评估时间表(表1和表2)中所描述。

[0400] 在接受第一剂雷夫利珠单抗之前或之时，根据国家和地方疫苗接种时间表指南，患者针对b型流感嗜血杆菌(Hib)和肺炎链球菌进行了疫苗接种。脑膜炎奈瑟氏球菌、Hib和肺炎链球菌的疫苗接种状态记录在患者的eCRF上。

[0401] 在研究者或指定人员的监督下，在受控环境中向患者施用研究药物，从而确保遵守研究药物施用。研究者或指定人员确保所有患者充分了解遵守研究方案所需的特定给药方案，确保患者在研究期间的指定时间点接受适当的剂量，并在输注期间进行充分的安全性监测。

[0402] 在接受研究药物之前，认为自己已绝经的女性患者必须提供基于闭经至少1年和血清促卵泡激素(FSH)水平升高(>30IU/L)(例如，在没有激素替代疗法、膳食植物雌激素的情况下)的组合的绝经证据。

[0403] 有生育潜能的女性患者使用高效的避孕方法(如下文所定义)，从筛选开始并在最

后一剂研究药物后持续至少8个月。高效避孕方法*包括:与抑制排卵相关的激素避孕、宫内节育器、宫内激素释放系统、双侧输卵管阻塞、切除输精管的伴侣(前提是所述伴侣是患者唯一的性伴侣)、性禁欲(定义为避免与研究药物治疗相关的整个风险期间的异性性交;需要根据临床研究的持续时间和患者的优选和惯常生活方式评价禁欲的可靠性)、男性避孕套与任一宫颈帽、膈膜或带杀精剂的海绵的组合(双重屏障方法)。具有有生育潜能的女性配偶/伴侣或怀孕或哺乳的配偶或伴侣的男性患者同意在治疗期间和最后一剂研究药物后至少8个月内使用双重屏障避孕法(男性避孕套加女性伴侣的适当屏障方法)。即使具有输精管切除术的手术成功的记录的医学评估,也需要双重屏障避孕。

[0404] 男性患者在治疗期间和最后一剂研究药物后至少8个月内不捐献精子。

[0405] 6.功效评估

[0406] 主要功效评估是26周初始评价期内的完全TMA应答。完全TMA应答的标准是(1)血小板计数正常化,(2)LDH正常化,以及(3)血清肌酐相对于基线提高≥25%。

[0407] 通过相隔至少4周获得的2次连续测量值确认的满足所有完全TMA应答标准的患者被分类为达到主要功效终点。

[0408] 在研究期间测量了以下次要功效评估:

[0409] A.透析需求状态

[0410] B.达到完全TMA应答的时间

[0411] C.随时间推移的完全TMA应答状态

[0412] D.eGFR的观察值和相对于基线的变化

[0413] E.CKD分期,如由研究者在选定的目标天数进行评价,并且与基线相比分类为改善、稳定(无变化)或恶化

[0414] F.血液学参数(血小板、LDH、血红蛋白)的观察值和相对于基线的变化

[0415] G.血红蛋白相对于基线的≥20g/L增加,间隔至少4周获得的持续至少2次连续测量值

[0416] H.QoL相对于基线的变化,如通过EQ-5D-3L(所有患者)、FACIT疲劳版本4(患者<18岁)和儿科FACIT疲劳(患者<18岁)问卷))所测量。

[0417] 7.安全性评估

[0418] 研究者或其指定人员与患者会面,以论述雷夫利珠单抗的潜在安全性风险,并让研究者有机会解决患者关于研究的任何安全性问题。

[0419] 从获得知情同意时到研究完成,对AE的收集进行监测。研究者跟踪任何AE直到结束(消退或稳定)。在患者退出研究的情况下,如果可能,AE监测持续到最后一位患者的最后一次研究随访。临床和实验室评估的定时按照评估时间表(表1和2)进行。跟踪任何临床上显著的异常结果,直到消退或稳定。

[0420] 对人口统计参数进行审查,包括年龄、性别、种族和民族。获取并记录完整的病史。记录体重和身高。身高仅在筛选时测量。

[0421] 患者的aHUS病史(包括首次aHUS症状的发作和诊断日期)在筛选随访时记录。

[0422] 在筛选随访时记录患者的病史,包括先前和伴随的疾患/病症。除了脑膜炎球菌疫苗接种外,还记录了筛选开始前28天(或脑膜炎球菌疫苗接种记录的3年)内的药物(处方药或非处方药,包括维生素和/或草药补充剂)使用。

[0423] 身体检查包括以下评估:总体外观;皮肤;头部、耳朵、眼睛、鼻子和喉咙;脖子;淋巴结;胸部;心脏;腹腔;四肢;中枢神经系统;和肌肉骨骼系统。简化的身体检查包括基于研究者判断和患者症状的身体系统相关检查。生命体征测量在患者休息至少5分钟后进行,并且包括收缩和舒张BP(毫米汞柱[mmHg])、脉搏血氧仪、心率(拍/分钟)、呼吸频率(次/分钟)以及口腔或鼓室温度(摄氏度[℃]或华氏度[℉])。

[0424] 在评估时间表(表1和2)中指定的时间进行血清妊娠、血液学、化学、凝血和尿液分析的样品。在每次研究药物施用之前采集用于实验室评估的样品。

[0425] 在筛选时采集的样品可在当地或中心实验室进行测试。如果当地实验室测试用于LDH、血小板计数、血红蛋白和血清肌酐,则采集重复样品用于中心实验室测试,以确保用于分析的基线和基线后测量值由中心实验室得到。在来自地方和中心实验室的重复样品的情况下,使用中心实验室的结果进行分析。

[0426] 由于潜在疾病,预计一些实验室值可能超出正常值范围。研究者在评估这些值的临床显著性时应使用医学判断。临床显著性被定义为具有医学相关性并导致医疗保健的变化的实验室测量值的任何变化。如果注意到相对于基线值的临床上显著的实验室变化,则所述变化作为AE记录在AE eCRF上。研究者针对所有临床显著的超出范围的值评估与研究治疗的关系。研究者通过额外的实验室评估继续监测患者,直到(1)值已恢复到正常范围或基线水平,或(2)根据研究者的判断,超出正常范围的值与施用研究药物或其他方案特定的程序无关。

[0427] 对于有生育潜能的女性,根据评估时间表(表1和2)进行血清或尿液妊娠测试(即β-人绒毛膜促性腺激素[β-hCG])。分析血液样品的血液学参数。

[0428] 分析血液样品的血清化学参数。间接胆红素是根据总胆红素值和直接胆红素值计算的;因此,如果直接胆红素低于定量限,则无法获得间接胆红素结果。在筛选期间测量绝经后女性患者的血清FSH水平,以确认她们的绝经后状态。

[0429] 化学评估在评估时间表(表1和2)中指定的时间点进行。使用≥18岁患者的肾病饮食改良配方和<18岁患者的肾病饮食改良Schwartz配方,针对采集血清化学的所有随访计算eGFR。

[0430] 分析血液样品的凝血参数。

[0431] 分析尿液样品。如果宏观分析结果异常,则对尿液样品进行显微镜检查。还分析尿液样品以测量蛋白质和肌酐,以计算尿液总蛋白质:肌酐比率。

[0432] 对于每位患者,根据评估时间表(表1和2)采集单一12导联数字ECG。患者在ECG采集前大约5至10分钟必须仰卧,并且在ECG采集期间保持仰卧但清醒。研究者或指定人员负责审查ECG以评估ECG是否在正常限值内并确定结果的临床显著性。这些评估显示在CRF上。

[0433] 在研究药物施用前,采集血液样品以测试血清中针对雷夫利珠单抗的ADA的存在和滴度,如评估时间表(参见表1和表2)中所示。如果测试结果为阳性,则基于测量的滴度和安全性评估,测试可每3个月重复一次,直到结果变为阴性或稳定。可酌情进行抗体应答的进一步表征,包括结合抗体和中和抗体、PK/PD、安全性和雷夫利珠单抗的活性。

[0434] AE是施用药物产品的患者中的任何不良医学事件,并且不一定与这种治疗有因果关系。因此,AE可以是任何不利或非预期的体征(例如,异常的实验室发现)、症状或与药物产品的使用在时间上相关的疾病,无论是否被认为与药物产品相关。

[0435] 未发生不良医疗事件发生的情况(例如,如果在研究开始前计划进行择期手术住院,因社会原因或方便而入院),以及在研究开始时存在或检测到的不恶化的预先存在的一种或多种疾病或一种或多种疾患的预期逐日波动不是AE。

[0436] 缺乏药物效应在临床研究中不是AE,因为临床研究的目的是确立药物效应。

[0437] 用药错误(包括故意误用、滥用和过剂量产品)或除方案中定义的使用以外的使用不被视为AE,除非存在由于用药错误导致的不良医疗事件。

[0438] 母亲或父亲暴露于研究产品期间发生的妊娠病例应在研究者/研究中心知晓后24小时内报告。收集有关胎儿结局和母乳喂养的数据用于监管报告和安全性评价。

[0439] 从签署同意书时开始记录不良事件。在知情同意之后但在研究药物施用之前报告的AE被认为是治疗前AE。

[0440] 以下事件是本研究中已鉴定的重要风险:脑膜炎球菌感染。

[0441] AE的严重程度使用不良事件通用术语标准(CTCAE)4.03版或更高版本进行分级。为每个AE术语提供了分级(严重性)量表。每个CTCAE术语都是根据监管活动医学词典(MedDRA®)的最低级别术语(LLT)。每个LLT都被编码为MedDRA优选术语。等级是指AE的严重程度。CTCAE将等级划分为1至5,每种AE的严重程度都有独特的临床描述(表6)。

[0442] 表6:不良事件严重程度分级量表

[0443]

等级	描述
1级	轻度;无症状或轻度症状;仅临床或诊断性观察;未指示干预
2级	中度:指示进行最小程度的、局部或无创干预;限制年龄适当的工具性日常生活活动(ADL)[a]
3级	严重或医学显著的,但不立即危及生命;指示住院或住院时间延长;失能;限制自我护理ADL[b]
4级	危及生命的后果;表示紧急干预。
5级	与AE有关的死亡。

[0444] 缩写:ADL=日常生活活动;AE=不良事件

[0445] [a]工具性ADL是指准备饭菜、购买杂货或衣服、使用电话、管理金钱等。

[0446] [b]自我护理ADL是指洗澡、穿衣和脱衣、自己吃饭、上厕所、服药,并且不是卧床不起。

[0447] AE严重程度的任何变化都根据eCRF完成指南中的特定指南进行记录。严重程度和严重性是有区别的:严重程度描述AE的强度,而术语严重性是指符合严重不良事件(SAE)的特定标准的AE。

[0448] 研究者必须根据研究者的医学判断和观察到的与事件相关的症状(表7)为所有AE(严重和非严重)提供因果关系评估(不相关、不太可能、可能、很可能或明确)。这种评估记录在eCRF和任何另外的表格(酌情)中。

[0449] 表7:因果关系评估描述

[0450]

评估	描述
不相关/无关	表明研究产品与报告的事件之间没有因果关系。
不太可能相关	表明临床表现与除研究产品以外的原因高度一致，但不能绝对确定归因，并且不能充满信心地排除研究产品与AE之间的关系。
可能相关	表明使用研究产品进行的治疗可能已经引起或促成了AE(即，事件遵循自药物施用的时间起的合理时间顺序和/或遵循对研究产品的已知应答模式，但也可能由其他因素产生)。
很可能相关	表明事件与研究产品施用之间存在合理的时间顺序，并且所述事件与研究产品之间可能存在因果关系。这将基于研究产品的已知药理作用、已知或先前报告的对研究产品或药物类别的不良反应，或基于研究者的临床经验的判断。
确实相关	与研究产品、其他条件(并发疾病、并发药物反应或疾病状态的进展/表达)的时间关系似乎无法解释事件，与已知的药物特征、中止时的改善、再次激发时的再次出现相对应。

[0451] 严重不良事件(SAE)是以下任何不良医疗事件：

[0452] • 导致死亡

[0453] • 危及生命(即，患者在事件发生时有死亡风险)

[0454] • 需要住院病人住院或延长现有住院时间

[0455] • 导致持续或严重的残疾/丧失能力

[0456] • 是先天性异常/出生缺陷

[0457] 可能不导致死亡、立即危及生命或需要住院的重要医疗事件可被视为严重不良事件，当根据适当医疗判断，它们可能危害患者或者可能需要干预以预防以上所列结果之一。

[0458] 疑似意外严重不良反应(SUSAR)是未在IB中列出并且研究者鉴定为与研究产品或程序相关的严重事件。美国联邦法规(CFR)第21篇312.32和欧盟临床试验指令2001/20/EC以及参与国的相关详细指南或国家监管要求要求报告SUSAR。

[0459] 从签署ICF直到ET患者最后一剂研究药物后60天或直到完成研究的患者最后一剂研究药物后56天收集所有AE(严重和非严重)。所有AE在研究者或其工作人员意识到它们的发生后都记录在eCRF上。

[0460] 无论研究者对因果关系的评估如何，都会记录所有SAE。报告被认为与研究药物有因果关系的SAE没有时间限制。研究者可在任何时间自由报告SAE，而不考虑因果关系。

[0461] 对于所有SAE，研究者必须提供以下信息：适当的和要求的随访信息、SAE的因果关

系、SAE的治疗/干预、SAE的结果以及支持性医疗记录和实验室/诊断信息。

[0462] 本研究期间收集所有患者和男性患者的女性配偶/伴侣的妊娠数据。妊娠期间的暴露(也称为子宫内暴露)可能是母体暴露或父亲暴露后通过精液传播药物产品的结果。妊娠本身不被视为AE,除非怀疑研究产品可能干扰了避孕药物的有效性。然而,妊娠并发症和妊娠异常结果是AE,并且可能符合SAE的标准(例如,异位妊娠、自然流产、宫内胎儿死亡、新生儿死亡或先天性异常)。没有并发症的选择性流产不应报告为AE。

[0463] 8.药代动力学和药效学评估

[0464] 用于测定血清药物浓度和PD评估的血液样品在研究药物施用之前和之后在评估时间表(参见表1和表2)中指示的时间点采集。记录每次采样的实际日期和时间(24小时制)。任何给定患者的PK采样时间点数不超过当前计划的时间点数。

[0465] 用于PK和PD评估的血液样品是从与用于输注药物的手臂相对的手臂采集的。用于PK/PD评估如下:(1)血清雷夫利珠单抗浓度随时间推移的变化和(2)游离C5浓度的变化。

[0466] 9.探索性评估

[0467] 对于探索性生物标志物分析,提供了相对于基线的实际、变化和变化百分比的汇总统计数据。

[0468] 可通过图形显示评估雷夫利珠单抗浓度与探索性生物标志物之间的关系或临床益处与关键探索性生物标志物之间的相关性。还可进行临床结果、PK/PD、遗传特征和生物标志物水平之间的探索性分析和潜在关系。如果评价,则总结APC活性和自身抗体结果。

[0469] 可进行探索性遗传学以研究已知与aHUS相关的基因中的遗传变体,以及鉴定与aHUS、补体失调或雷夫利珠单抗的代谢或功效相关的新遗传变体。

[0470] aHUS中已知临床相关的遗传突变由研究者与适当的遗传咨询一起传达给患者或患者的监护人。未知临床显著性的遗传变体不会传达给患者或其研究者。

[0471] 使用资源利用患者问卷和患者报告的aHUS症状问卷评估aHUS的另外体征或症状。

[0472] aHUS的肾外体征或症状的组成部分,包括生命体征和临床实验室,可在基线和基线后时间点以及针对相对于基线的变化进行描述性总结。可提供按患者分类的列表。

[0473] 对体征、症状和资源利用的分析可包括使用或不使用重复测量的分类结果的标准方法。

[0474] 如果缺失第1天评估,则筛选评估用作基线评估。

[0475] 对于在26周初始评价期(主要终点)期间的完全TMA应答的评价,在研究中缺失作为完全TMA应答的定义一部分的功效评估的患者使用末次观测值结转(LOCF)。对于在第26周之前中止研究的患者,他们截至中止时的数据用于评估完全TMA应答。

[0476] QoL工具的缺失数据按照每个工具的说明中的规定进行处理。

[0477] 在所有患者完成或退出26周初始评价期后,计划在26周初始评价期结束时对本研究进行中期分析。此外,在2年扩展期结束时进行第二次分析以总结长期功效、安全性和PK参数。

[0478] 实施例2:雷夫利珠单抗(ALXN1210)在患有非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)的补体抑制剂初治成人患者中的3期、单臂、多中心研究的数据

[0479] 以下是来自雷夫利珠单抗(ALXN1210-aHUS-311)在患有非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)的补体抑制剂初治患者中的单臂研究的数据的总结,所述研究基本上根据上述实施

例1中描述的方案进行。初始评价期是26周，随后是至多2年的扩展期。研究设计在图1中示出。

[0480] 所述研究的目标是评估雷夫利珠单抗在患有aHUS的补体抑制剂治疗初治成人患者中抑制补体介导的血栓性微血管病(TMA)的功效，所述TMA的特征在于血小板减少症、溶血和肾损害。主要终点是初始26周评价期内的完全TMA应答。所述研究的主要、次要和安全性终点总结在图2中。纳入和排除标准的总结在图3中列出。

[0481] 入选要求是(1)至少6名青少年(延迟到ALXN1210-aHUS-312)，(2)至少10名先前肾移植的患者(8名入选)，以及(3)至少30名患者第1天基于中心实验室结果满足TMA实验室标准(32名入选)。

[0482] 数据切割包括来自所有患者的初始评价期的数据，加上截至2019年10月的任何可用扩展期数据。

[0483] 五十八(58)名受试者入选并接受了至少一个剂量(包括在安全组中)，两名受试者入选并更换(第一剂量后被视为不合格并按照方案中预先指定的那样中止)，五十六(56)受试者在全分析组中，十一(11)名受试者中止治疗，并且九(9)名受试者中止研究。图4中列出患者处置的示意图。治疗依从性是100％。基线人口统计学在表8中列出，基线疾病特征在表9中列出，并且基线实验室值在表10中列出。

[0484] 表8:基线人口统计数据

[0485]

变量	统计数据	总体 (N=56)
第一次输注时的年龄(岁)	平均值(SD)	40.1 (19.5-76.6)
类别	n(%)	
18 至< 30 岁		11 (19.6)
30 至< 40 岁		17 (30.4)
40 至< 50 岁		15 (26.8)
50 至< 60 岁		5 (8.9)
>= 60 岁		8 (14.3)
性别: 男性	n (%)	19 (33.9)
种族，非西班牙裔或拉丁美洲裔	n (%)	41 (73.2)
人种	n (%)	
亚洲人		15 (26.8)

[0486]

白人		29 (51.8)
未知		8 (14.3)
其他		4 (7.1)
第一次输注时的体重(kg)	平均值(SD)	72.9 (17.6)

[0487] 表9:基线疾病特征

[0488]

变量	统计数据	总体 (N=56)
首次出现aHUS症状时的年龄(岁)	平均值(SD)	41.5 (15.8)
aHUS的治疗前肾外体征或症状	n(%)	52 (92.9)
进入研究之前进行肾移植	n(%)	8 (14.3)
基线时的CKD分期	n(%)	
1		0 (0.0)
2		3 (5.4)
3a		1 (1.8)
3b		2 (3.6)
4		9 (16.1)
5		40 (71.4)
丢失		1 (1.8)
第一剂量5天内透析	n(%)	29 (51.8)

[0489] 表10:基线实验室值

[0490]

变量	统计数据	总体 (N=56)
基线血小板(x 10^9/L)	平均值(SD)	118.5 (86.44)
	最小值，最大值	18，473

[0491]

基线 LDH (U/L)	平均值(SD)	702.4 (557.96)
	最小值，最大值	229.5，3249
基线肌酐(umol/L)	平均值(SD)	362.5 (240.26)
	最小值，最大值	51，1027
基线 eGFR(mL/分钟/1.73m$^{2)}$	平均值(SD)	15.9 (14.8)
	最小值，最大值	4，80
基线 HGB (g/L)	平均值(SD)	86.3 (14.87)
	最小值，最大值	60.5，140
在第 1 天满足 TMA 标准(中心实验室)	n(%)	32 (57.1)

[0492] TMA标准：血小板计数<150x109/L，LDH≥1.5×正常上限(ULN)，血红蛋白≤正常下限(LLN)，以及血清肌酐水平≥ULN。

[0493] TMA应答定义在表11中列出。当同时满足所有标准且满足每个标准持续至少28天时，实现了应答。从血小板输血当天到输血后3天获得的血小板值被排除在所有分析之外。患者透析期间获得的所有血清肌酐值都排除在所有分析之外。当患者在基线时进行透析时，则用作基线值的第一个有效肌酐值是透析后≥6天的第一次评估。如果患者在整个26周初始评价期间进行透析，则不计算基线肌酐。

[0494] 表11：完全TMA应答定义

[0495]

应答终点	**血小板标准**	**LDH 标准**	**肾功能标准**
完全 TMA 应答 (主要)	正常化 (≥150 x 10^9/L)	正常化 (≤246 U/L)	血清肌酐相对于 BL 的≥25%提高
改良的完全 TMA 应答 (次要)	正常化	正常化	在 BL 时停止透析的患者：血清肌酐相对于基线≥ 25% 提高

[0496]

			在 BL 时进行透析的患者: 停止透析
血液学正常化和肾功能保留 (C10-004 中的主要终点，在 AJKD 中报告)	正常化	正常化	肌酐降低或相对于 BL 增加不到 25%

[0497] 关键功效结果在表12-14中列出。图5是推导实施例，其示出第57天确认的完全TMA应答的结果，包括112天的血小板正常化、35天的LDH正常化和70天的肌酐提高≥25%。

[0498] 当所有标准同时满足并且每个标准满足至少28天时，满足了完全TMA应答的标准，。完全TMA应答的组成部分以及其他次要功效终点显示对治疗的一致应答。如图9所示，53.6%(30/56)的患者在初始评价期间达到了完全TMA应答。33.9%(19/56)的患者具有部分应答。

[0499] 血液学正常化包括同时血小板计数正常化和LDH正常化。每个标准满足至少28天。73.2%(41/56)的受试者在初始评价期间达到血液学正常化(参见表12)。83.9%(47/56)的受试者在初始评价期间达到血小板计数正常化(参见表12、图10、图14和图15)。

[0500] 76.8%(43/56)的受试者在初始评价期间实现了LDH正常化(参见表12、图10、图16和图17)。

[0501] 表12:关键功效结果:初始评价期间的初级完全TMA应答

[0502]

	应答者		
	总计	**n**	**比例(95% CI)**
完全 TMA 应答	56	30	0.536 (0.396，0.675)
血小板计数正常化	56	47	0.839 (0.734，0.944)
LDH 正常化	56	43	0.768 (0.648，0.887)
血清肌酐 相对于基线提高 25%	56	33	0.589 (0.452，0.727)
血液学正常化	56	41	0.732 (0.607，0.857)

[0503]

[0504] 如图6所示，存在三十(30)名完全TMA应答者。五十六(56)名受试者中有四十(40)名(71.4%)实现血红蛋白(HGB)应答(增加≥20g/L)。在三十(30)名完全TMA应答者中，四(4)名没有血红蛋白(HGB)应答。图10示出在26周初始评价期间按亚组细分的总体完全TMA应答。

[0505] 图7示出达到完全TMA应答的时间。达到完全TMA应答的中值时间是86天。没有应答的患者在最后一次随访或研究中止的日期进行审查。

[0506] 图11示出随时间推移的完全TMA状态(空心圆圈)，包括血小板计数正常化(空心三角形)、血液学正常化(+)、血清肌酐相对于基线提高25%(空心正方形)和LDH正常化(X)。

[0507] 有七(7)名无应答者。无应答者的数据列于表13中。

[0508] 表13:关键功效结果:初级评价期间的无应答者(0/3组成部分)

[0509]

人口统计数据	频率(N=7)	注释
亚洲人	5	
男性	4	
CKD @基线	• 6: 5 期 • 1: 4 期	

[0510]

年龄(岁)	76，74，73，67，57，57，46	分布的较旧部分
先前肾移植	2	
中止	6 • 2 例死亡 • 2 例 AE • 1 例医师决定 • 1 例方案违背	0044-602，0747-601 0573-602，0738-602 044-603 044-604
透析		
基线	5	
FUP 结束	6	1 保持停止(044-604)。在第 22 天、第 85 天和第 99 天时具有正常 PTLS。LDH 降低但不正常，SCR 降低但<25%。PV 是由于接受新鲜血浆导致的。

[0511] 如表14所示，58.6％(17/29)在基线时进行透析的患者到最后一次可用的随访时脱离。在基线时停止透析的27名患者中，21名(78％)在最后一次随访时仍然停止透析。

[0512] 表14：关键功效结果：随时间推移的透析状态

[0513]

		最后一次 FUP 的透析状态		**总计**
		进行	停止	
基线时的透析状态	进行	12	17	29
	停止	6	21	27
总计		18	38	56

[0514] 关于药代动力学/药效学，在第一剂量至初始评价期后获得的所有游离C5结果中，99.53％≤0.5mg/mL，即末端补体抑制的定义阈值(参见图22)。基于体重的给药产生最大、稳态和谷值暴露，如所预测，没有出人意料的药代动力学发现(参见图8)。

[0515] 表15中列出关键安全性结果的概述。针对安全性评价的患者包括接受≥1剂研究药物的所有患者(N＝58)。由于不合格(STEC-HUS的鉴定)，这些患者中的两名被排除在根据方案的功效分析之外。

[0516] 表15:关键安全性结果:关键安全性的概述

[0517]

	总体 (N=58)	
不良事件类别	n (%)	事件
任何不良事件(AE) - 治疗相关 - 非治疗相关	58 (100.0) 20 (34.5) 58 (100.0)	818 58 760
任何严重不良事件(SAE)	30 (51.7)	71
致命 TEAE(1)	3 (5.2)	3
死亡，治疗前	1(1.7)	1
TEAE 导致药物 d/c	3 (5.2)	3
TESAE 导致药物 d/c	3 (5.2)	3
TEAE 导致研究 d/c	3 (5.2)	3
TESAE 导致研究 d/c	3 (5.2)	3
研究药物输注期间的 TEAE	4 6.9)	6
药物输注期间的 TESAE	0 (0.0)	0
脑膜炎球菌感染	0 (0.0)	0
相关 AE	20 (34.5)	58
相关 SAE	2 (3.4)	2

[0518] (1)总体而言,观察到4例死亡:1例来自治疗前AE(脑动脉血栓形成),3例来自非相关治疗紧急AE,其中2例为败血性休克和1例颅内出血)

[0519] 存在4例死亡:1例来自治疗前不良事件(脑动脉血栓形成),以及3例来自非相关治疗紧急不良事件(2例败血性休克,1例颅内出血)。接受最少一剂雷夫利珠单抗的患者的死亡总结在表16中列出。

[0520] 表16:接受最少一个雷夫利珠单抗剂量的患者中死亡的总结

[0521]

死亡原因	年龄	治疗中的时间	关键时间点
脑动脉血栓形成	77	患者接受了 1 个剂量，但由于阳性志贺毒素测试而被排除在功效分析之外	第一剂量前：因脑动脉血栓形成和癫痫在 ICU 中。 在第一剂量当天：接受机械通气。 大约 10 天后癫痫和皮质梗死，停止支持性护理。 死亡：第 15 天
败血性休克	76	患者接受了 2 剂研究药物	第一剂量前：近期休克(败血症或低血容量)。ARD 和多重感染。患者服用抗生素、心血管药物、胰岛素、西罗莫司、泼尼松龙和强心药。 在第一剂量当天：接受机械通气。 第 6 天：由于导管中的棒状杆菌和葡萄牙念珠菌(Candido lusitaniae)引起的新的败血性休克(在第一剂量前采集的尖端进行培养)。 死亡：第 25 天
败血性休克	73	患者接受了 1 剂	第一剂量前：近期缺血性中风、脑病、呼吸衰竭，以及因感染使用多种抗生素。 第一剂量当天：接受机械通气，肺吸出物中假单胞菌。

[0522]

			败血性休克发作：第2天 死亡：第3天
脑动脉血栓形成	46	患者接受了3剂研究药物	第一剂量前：不受控制的高血压；CKD 5期，开始研究药物时需要透析 ；血小板减少症、贫血和 高钙血症。 第93天：患者因意识丧失入院。鉴定了右侧脑室内出血和颅内出血。手术后，高血压和意识丧失持续存在，并且停止支持性护理。 死亡：第107天

[0523] 如表17所示，最常见的不良事件是头痛(N＝21)、腹泻(N＝18)、呕吐(N＝15)、恶心(N＝13)和高血压(N＝13)。如表18所示，最常见的严重不良事件是肺炎(N＝3)。三名受试者因不良事件而中止研究。没有脑膜炎球菌病例。

[0524] 表17：关键安全性结果：关键安全性的概述[至少4名患者中存在AE]

[0525]

	总体 (N=58)	
优选术语	n (%)	E
任何AE	58 (100.0)	818
腹泻	18 (31.0)	24
呕吐	15 (25.9)	18
恶心	13 (22.4)	16
便秘	8 (13.8)	10
腹痛	7 (12.1)	10

消化不良	4 (6.9)	4
头痛	21 (36.2)	28
眩晕	4 (6.9)	4
尿路感染	10 (17.2)	21
鼻咽炎	8 (13.8)	12
肺炎	4 (6.9)	5
发热	10 (17.2)	11
外周水肿	9 (15.5)	13
疲劳	7 (12.1)	8
疼痛	4 (6.9)	5
咳嗽	10 (17.2)	10
呼吸困难	10 (17.2)	13
低钾血症	9 (15.5)	18
高钾血症	4 (6.9)	8
维生素 D 缺乏	4 (6.9)	4
脱发	6 (10.3)	6
皮肤干燥	6 (10.3)	6
皮疹	5 (8.6)	5
高血压	13 (22.4)	20
低血压	4 (6.9)	4
关节痛	10 (17.2)	12
背痛	6 (10.3)	6
肌肉痉挛	5 (8.6)	5
四肢疼痛	5 (8.6)	6
丙氨酸转氨酶升高	5 (8.6)	7
天冬氨酸转氨酶升高	4 (6.9)	4
贫血	8 (13.8)	8
血小板减少症	4 (6.9)	4
焦虑	8 (13.8)	12
失眠症	4 (6.9)	4
视力模糊	4 (6.9)	4

[0526]

[0527] 表18:关键安全性结果:关键安全性的概述[至少2名患者中存在SAE]

[0528]

	总体 (N=58)	
优选术语	**n (%)**	**E**
任何 SAE	30 (51.7)	71
肺炎	3 (5.2)	3
败血性休克	2 (3.4)	2
尿路感染	2 (3.4)	4
非典型溶血性尿毒综合征	2 (3.4)	2
高血压	3 (5.2)	5
恶性高血压	2 (3.4)	5

[0529] 71.4%(40/56)的受试者在初始评价期间实现了血红蛋白(HGB)应答(参见表19和图6)。图18示出随时间推移相对于基线所观察到的和基于模型的HGB的平均变化和95%置信区间。图19示出随时间推移观察到的平均HGB和95%置信区间。

[0530] 表19:关键功效结果:HGB应答(HGB相对于基线增加≥确认结果)

[0531]

	N 比例(95% CI)
HGB 应答; 第 26 周	40 0.714 (0.587, 0.842)
HGB 应答; 数据截止或 EOS	43
	0.768 (0.648, 0.887)

[0532] 慢性肾病(CKD)分期基于国家肾脏基金会慢性肾病分期进行分类。CKD的分期和相应的估计肾小球滤过率(eGFR)值如下:1期:eGFR>=90(正常),2期:eGFR 60-89,3A期:eGFR 45-59,3B期:eGFR 30-44,4期:eGFR 15-29,以及5期:eGFR<15(包括透析:末期)。1期被认为是最好的类别。5期被认为是最差的类别。eGFR的改善(例如,>15)对应于CKD分期的改善(例如,较低的CKD分期)。

[0533] 图12示出相对于基线的平均eGFR和95%置信区间。图13示出从基线到第183天CKD/eGFR类别的变化。数据呈现为n(%)。eGFR类别以mL/min/1.73m^{2}显示。基线是基于开始治疗前最后可用的eGFR得出的。下三角形(由倾斜的黑线表示)表示从基线至第183天的改善,上三角形(由点表示)表示恶化,并且白色单元格表示没有变化。

[0534] 此外,如表20和图13所示,四十七(47)名受试者中的三十二(32)名从基线到第183天的CKD分期变化改善(六名到5级,七名到4级,五名到3级,四名到2级,并且十名到1级)。四十七(47)名受试者中的十三(13)名保持不变。十三(13)名中的两(2)名恶化。

[0535] 表20:关键安全性结果:次要,CKD转变

[0536]

随访	状态[a]	统计数据	总体
第 183 天	改善的[b]	n/m	32/47
		比例(95% CI)[d]	0.681 (0.529，0.809)
	恶化[c]	n/m	2/13
		比例(95% CI)[d]	0.154 (0.019，0.454)
	保持相同	n/m	13/47
		比例(95% CI)[d]	0.277 (0.156，0.426)

[0537] (a)与基线时的CKD分期相比。

[0538] (b)排除在基线时处于1级的那些,因为他们不可能改善。

[0539] (b)排除在基线时处于5级的那些,因为他们不可能恶化。

[0540] (d)所述比例的95%置信区间(95%CI)是基于使用Clopper-Pearson方法的精确置信限。

[0541] 表21和图20示出随时间推移疲劳的变化。图20中的数据显示为平均值(误差条，95%CI)。观察到疲劳的快速改善,即到第8天时改善中值为9分。在第183天,在84.1%(37/44)的患者中观察到临床上有意义的疲劳改善(≥3分)。从基线到第183天,中值增加为20分。

[0542] 表21:关键安全性结果:FACIT-相对于基线提高3分

[0543]

随访	统计数据	总体 (N=56)
第 8 天	n/m	31/49
	比例(95% CI)	0.633 (0.483，0.766)
第 29 天	n/m	**37/48**
	比例(95% CI)	**0.771 (0.627，0.880)**
第 71 天	n/m	38/47
	比例(95% CI)	0.809 (0.667，0.909)
第 127 天	n/m	37/45
	比例(95% CI)	0.822 (0.679，0.920)
第 183 天	n/m	37/44
	比例(95% CI)	0.841 (0.699，0.934)

[0544] EQ-5D-3L是使用根据为美国设置的时间权衡值(US TTO)以及对视觉模拟量表(VAS)问题的回答进行评分的指数而评估的。US TTO>0.94表示完全健康。基线来自第1天的值。图21示出平均EQ-5D-3L和95％置信区间。关于免疫原性，观察到一名患者具有抗药物抗体(ADA)的治疗紧急阳性结果，没有中和抗体且对药代动力学/药效学没有明显影响(参见表22)。

[0545] 表22:关键安全性结果:安全性概述:免疫原性抗药物抗体

[0546]

	总体 (N=58)		
随访	m	阳性 n (%)	阴性 n (%)
基线	57	18 (31.6)	39 (68.4)
第 71 天	52	2 (3.8)	50 (96.2)
第 127 天	49	0 (0.0)	49 (100.0)
第 183 天	47	0 (0.0)	47 (100.0)
第 351 天	17	0 (0.0)	17 (100.0)
直到第 183 天	54	2 (3.7)	52 (96.3)
整个随访	54	2 (3.7)	52 (96.3)

[0547]

[0548] 图22描绘随时间推移的血清游离补体C5浓度(半对数标度)。水平虚线表示血清游离C5浓度为0.5μg/mL，末端补体的完全抑制定义为血清游离C5浓度≤0.5μg/mL。以下第1天的游离C5样品被排除在外，因为它们被认为在生物学上是不可信的。通过配对PK数据证实了排除，因为PK和游离C5样品是从同一抽血中采集的。[N＝2，第1天给药前样品/N＝1，第1天输注结束样品]。如图22所证明，雷夫利珠单抗在8周给药间隔内显示出即刻、完全和持续的末端补体抑制。

[0549] 最后，当前使用雷夫利珠单抗(ALXN1210-aHUS-311)的研究与依库珠单抗成人研究(C10-004)之间的研究群体在第183天相似。然而，如图23所示，就以下次要临床参数而言，与依库珠单抗相比，雷夫利珠单抗产生改善的读数:a)eGFR类别/慢性肾病(CKD)分期和(b)估计的肾小球滤过率(eGFR)增加。具体而言，在本研究中用雷夫利珠单抗治疗的患者中，68％实现了eGFR类别/CKD分期的至少一个分期的改善，并且eGFR平均增加35±35。相比之下，在研究C10-004中用依库珠单抗治疗的患者中，仅63％实现了eGFR类别/CKD分期的至少一个分期的改善，并且eGFR平均增加29±24。当前研究中的“完全TMA应答”相当于C10-004中的“改良的完全TMA应答”。

[0550] 总之，雷夫利珠单抗在8周给药间隔内提供了持续的对C5的即时和完全抑制。54％的患者实现了完全TMA应答，这与依库珠单抗的数据相似(研究C10-004中为56％)。血小板

计数迅速提高。此外，肾功能明显改善。具体地，58.6％的基线时透析患者在研究结束时不需要透析。此外，没有鉴定意外的安全性问题。因此，来自本研究的结果支持在患有补体介导的TMA的成人患者中以8周给药间隔使用雷夫利珠单抗。

[0551] 序列总结

SEQ ID NO:1 GYIFSNYWIQ
SEQ ID NO:2 EILPGSGSTEYTENFKD
SEQ ID NO:3 YFFGSSPNWYFDV
SEQ ID NO:4 GASENIYGALN
SEQ ID NO:5 GATNLAD
SEQ ID NO:6 QNVLNTPLT
SEQ ID NO:7 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAP GQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCARY FFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:8 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGK APKLLIYGA

TNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTP LTFGQGTK VEIK
SEQ ID NO:9 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKV DKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAP GQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:11 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGK APKLLIYG ATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLN TPLTFGQ

[0553]

[0554]

GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
SEQ ID NO:12 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAP GQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:13 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTK VDKTVER KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGN VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:14 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAP GQGLEWM GEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY

TLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:15 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKV DKTVERKC CVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS HEDPEVQF NWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKV SNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:16 [0555] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAP GQGLEWM GEILPGSGSTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCAR YFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVTSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPS VFLFPPKP KDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAK TKPREEQ FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTP PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLS PGK
SEQ ID NO:17 GASENIYHALN

[0556]

SEQ ID NO:18 EILPGSGHTEYTENFKD
SEQ ID NO:19 GHIFSNYWIQ
SEQ ID NO:20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHIFSNYWIQWVRQAP GQGLEW MGEILPGSGHTEYTENFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYC ARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:21 SYAIS
SEQ ID NO:22 GIGPFFGTANYAQKFQG
SEQ ID NO:23 DTPYFDY
SEQ ID NO:24 SGDSIPNYYVY
SEQ ID NO:25 DDSNRPS
SEQ ID NO:26

[0557]

QSFDSSLNAEV
SEQ ID NO:27 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPG QGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDTPYFD YWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:28 DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAP VLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYC QSFDSSLNAEVFGGGTK LTVL
SEQ ID NO:29 NYIS
SEQ ID NO:30 IIDPDDSYTEYSPSFQG
SEQ ID NO:31 YEYGGFDI
SEQ ID NO:32 SGDNIGNSYVH
SEQ ID NO:33 KDNDRPS
SEQ ID NO:34 GTYDIESYV
SEQ ID NO:35 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGK GLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDI WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:36 SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQA PVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTV L
SEQ ID NO:37

SSYYVA
SEQ ID NO:38 AIYTGSGATYKASWAKG
SEQ ID NO:39 DGGYDYPTHAMHY
SEQ ID NO:40 QASQNIGSSLA
SEQ ID NO:41 GASKTHS
SEQ ID NO:42 QSTKVGSSYGNH
SEQ ID NO:43 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSHSSYYVAWVRQAP GKGLEWVGAIYTGSGATYKASWAKGRFTISKDTSKNQVVLT MTNMDPVDTATYYCASDGGYDYPTHAMHYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:44 DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIGSSLAWYQQKPGQ APRLLIYGASKTHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATY YCQSTKVGSSYGNHFGGGTKVEIK
SEQ ID NO:45 QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTVHSSYYMAWVRQA PGKGLEWVGAIFTGSGAEYKAEWAKGRVTISKDTSKNQVVLT MTNMDPVDTATYYCASDAGYDYPTHAMHYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELRRGPKVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVLHEALHAHYTRKELSLSP
SEQ ID NO:46

[0558]

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSSLAWYQQKPGKA PKLLIYGASETESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QNTKVGSSYGNTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
SEQ ID NO:47 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGK GLEWIGYIYYSGSSNYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO:48 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCLQDFNYPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:49 [0559] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGK GLEWIGYIYYSGSSNYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCAREGNVDTTMIFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:50 AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFAGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCLQDFNYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C

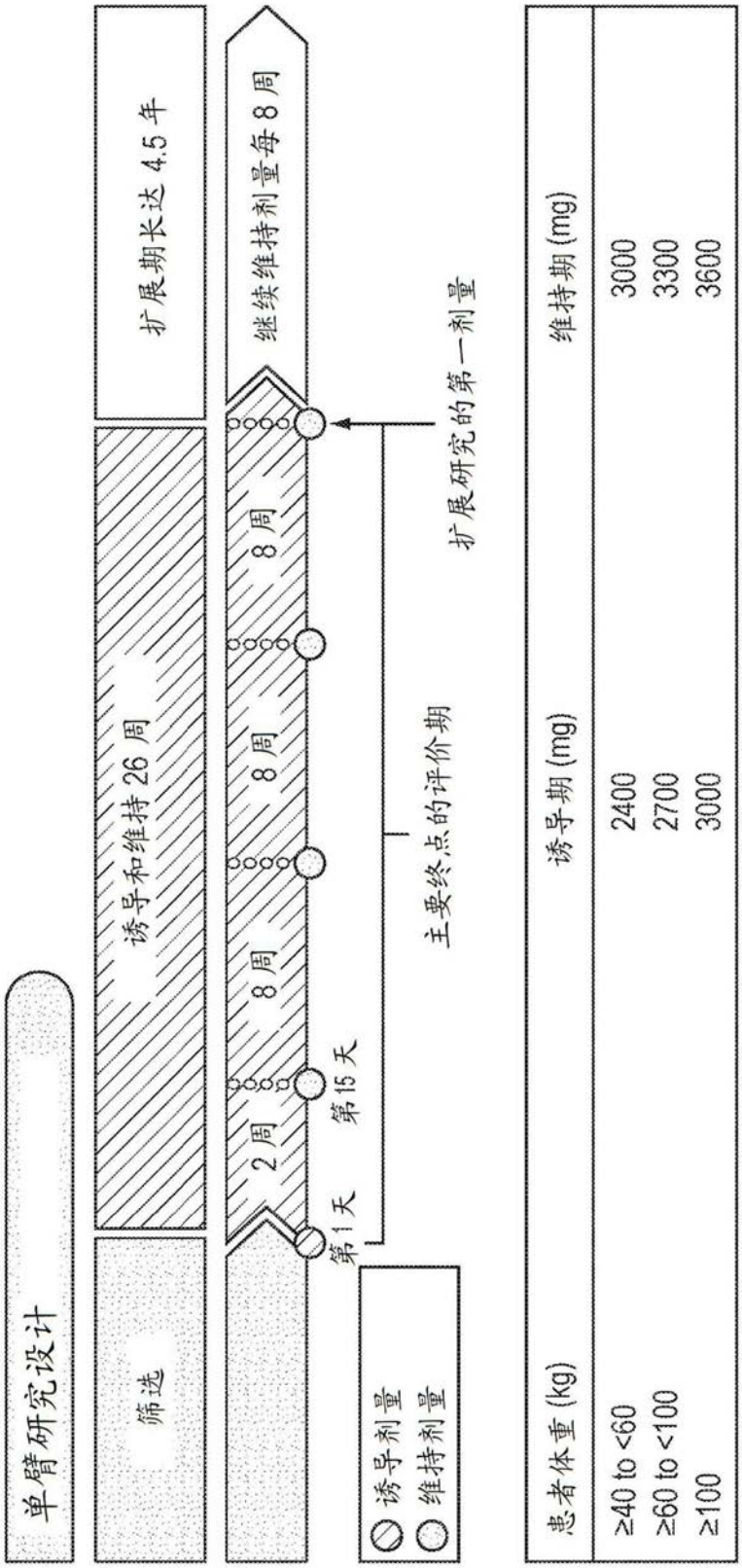

单臂研究设计
筛选
诱导和维持 26 周
扩展期长达 4.5 年
继续维持剂量每 8 周
2 周
8 周
8 周
8 周
第 1 天
第 15 天
主要终点的评价期
扩展研究的第一剂量
诱导剂量
维持剂量
患者体重 (kg)
诱导期 (mg)
维持期 (mg)
≥40 to <60
2400
3000
≥60 to <100
2700
3300
≥100
3000
3600

图1

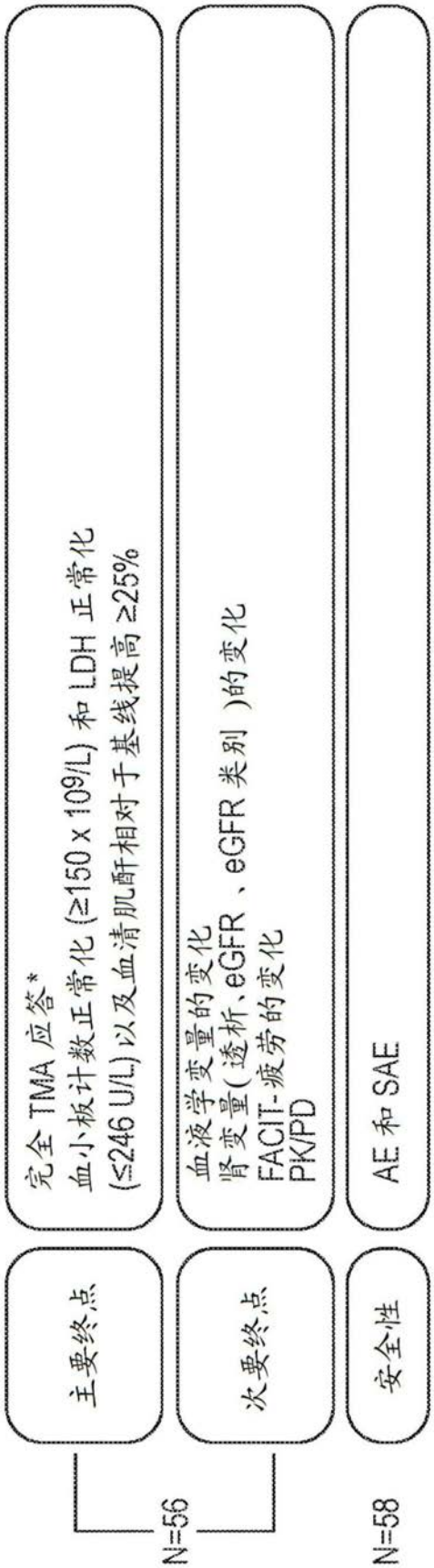

主要终点
次要终点
安全性
N=56
N=58
完全 TMA 应答*
血小板计数正常化 (≥150 x 10⁹/L) 和 LDH 正常化
(≤246 U/L) 以及血清肌酐相对于基线提高 ≥25%
血液学变量的变化
肾变量(透析、eGFR 、eGFR 类别)的变化
FACIT-疲劳的变化
PK/PD
AE 和 SAE

图2

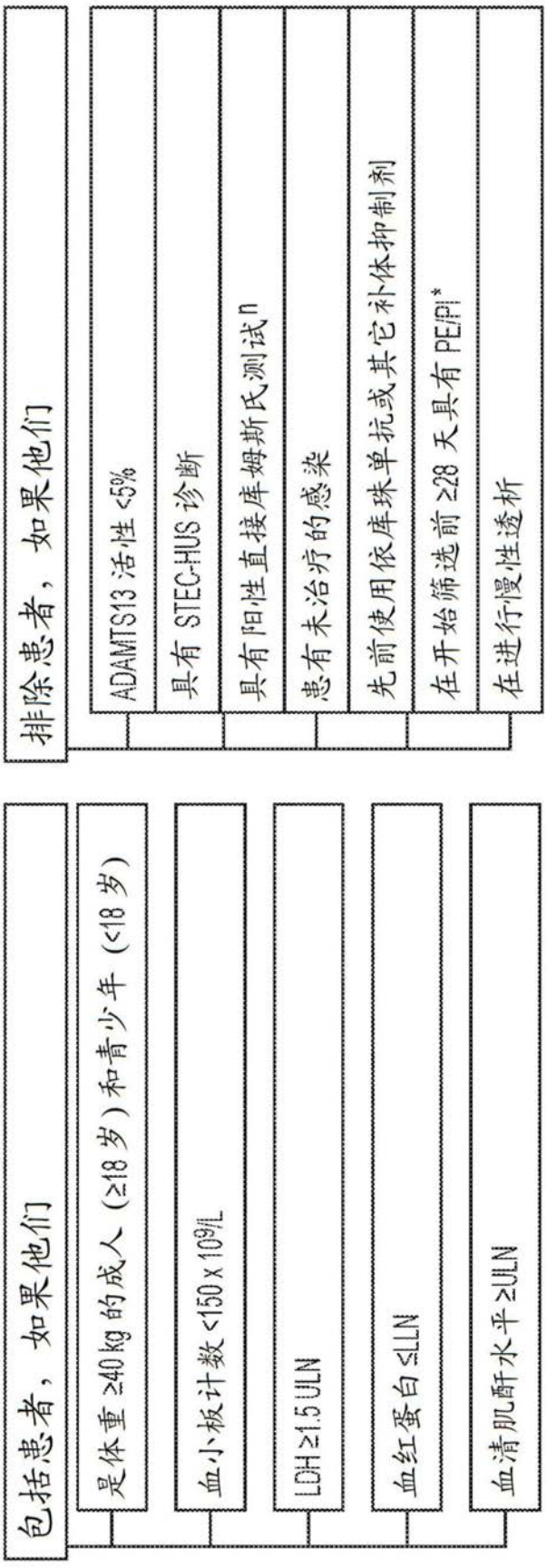

包括患者，如果他们
是体重≥40 kg 的成人（≥18 岁）和青少年（<18 岁）
血小板计数 <150 x 10⁹/L
LDH ≥1.5 ULN
血红蛋白 ≤LLN
血清肌酐水平 ≥ULN
排除患者，如果他们
ADAMTS13 活性 <5%
具有 STEC-HUS 诊断
具有阳性直接库姆斯氏测试[n]
患有未治疗的感染
先前使用依库珠单抗或其它补体抑制剂
在开始筛选前 ≥28 天具有 PE/PI[*]
在进行慢性透析

图3

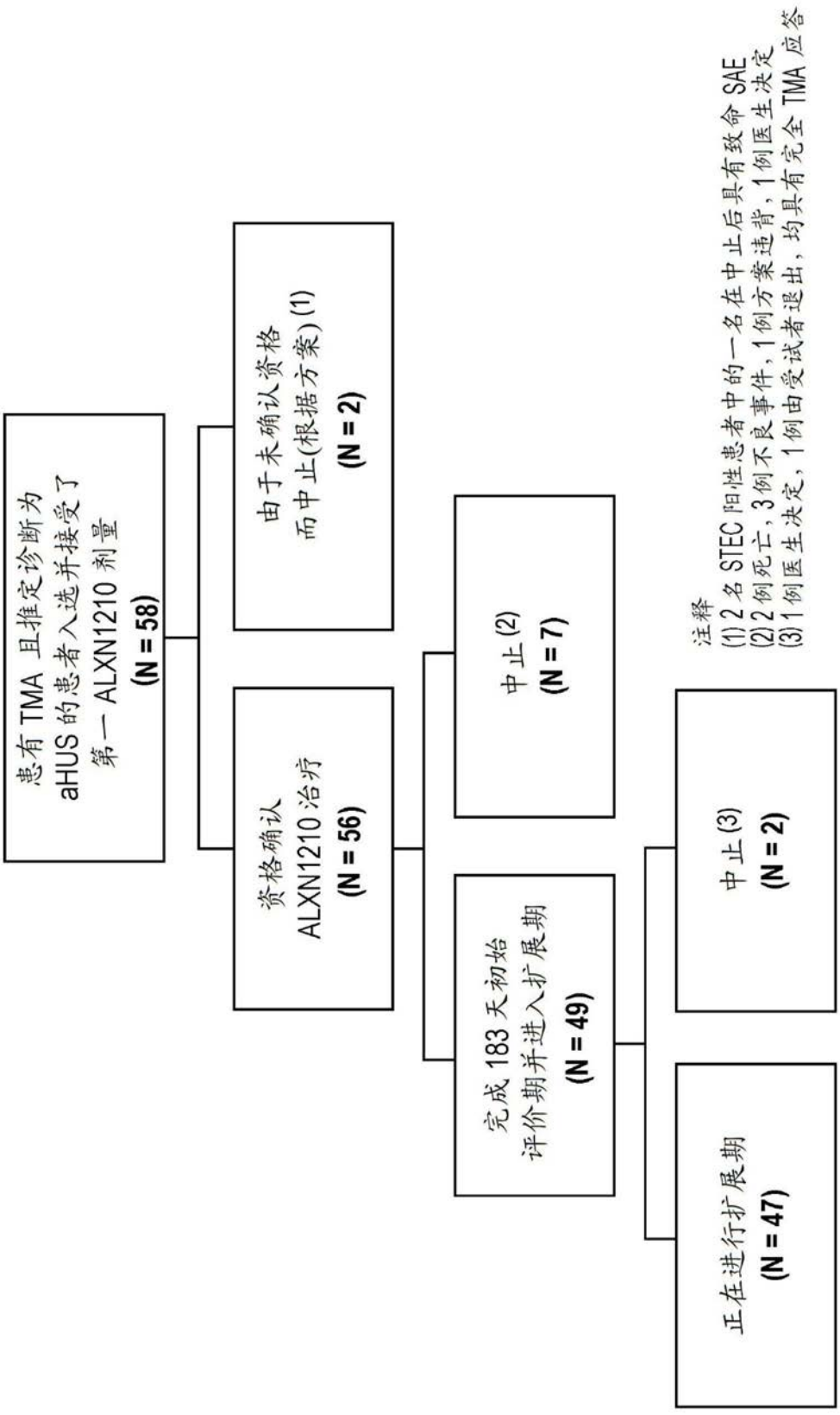

患有 TMA 且推定诊断为
aHUS 的患者入选并接受了
第一 ALXN1210 剂量
(N = 58)
由于未确认资格
而中止(根据方案)(1)
(N = 2)
资格确认
ALXN1210 治疗
(N = 56)
中止 (2)
(N = 7)
完成 183 天初始
评价期并进入扩展期
(N = 49)
中止 (3)
(N = 2)
正在进行扩展期
(N = 47)
注释
(1) 2 名 STEC 阳性患者中的一名在中止后具有致命 SAE
(2) 2 例死亡，3 例不良事件，1 例方案违背，1 例医生决定
(3) 1 例医生决定，1 例由受试者退出，均具有完全 TMA 应答

图4

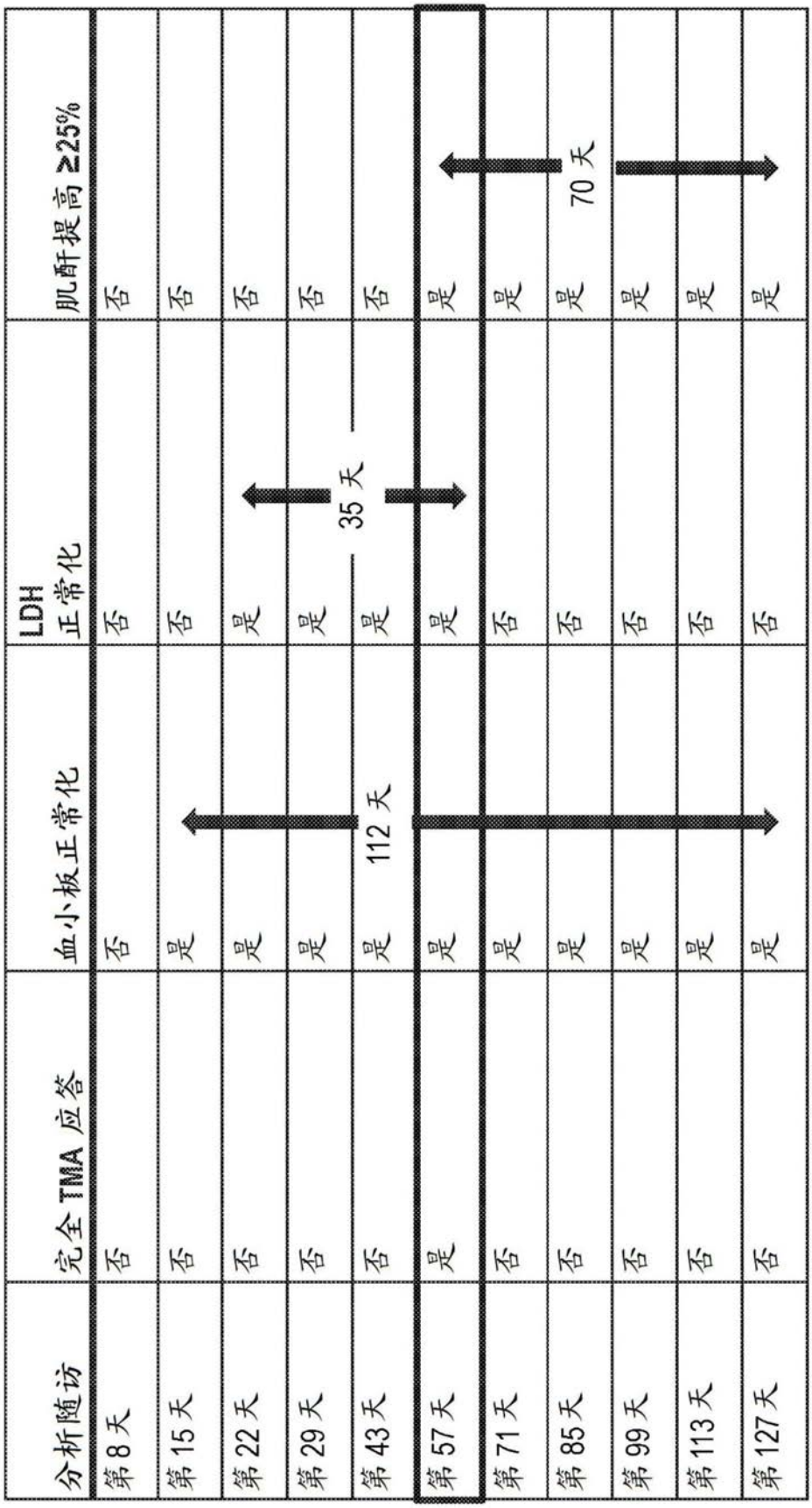

分析随访
完全 TMA 应答
血小板正常化
LDH 正常化
肌酐提高 ≥25%
第 8 天
第 15 天
第 22 天
第 29 天
第 43 天
第 57 天
第 71 天
第 85 天
第 99 天
第 113 天
第 127 天
否
是
35 天
112 天
70 天

图5

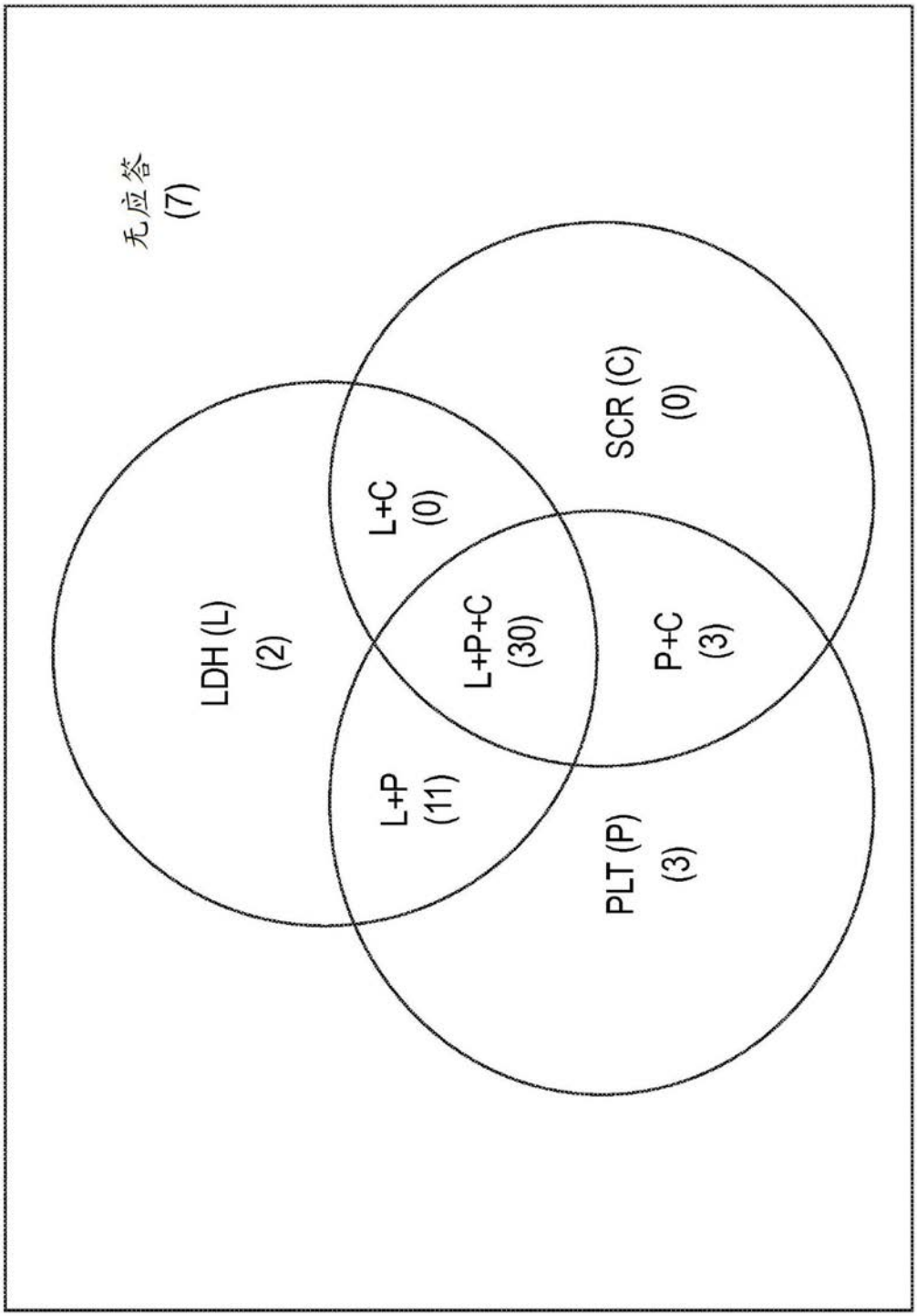


图6

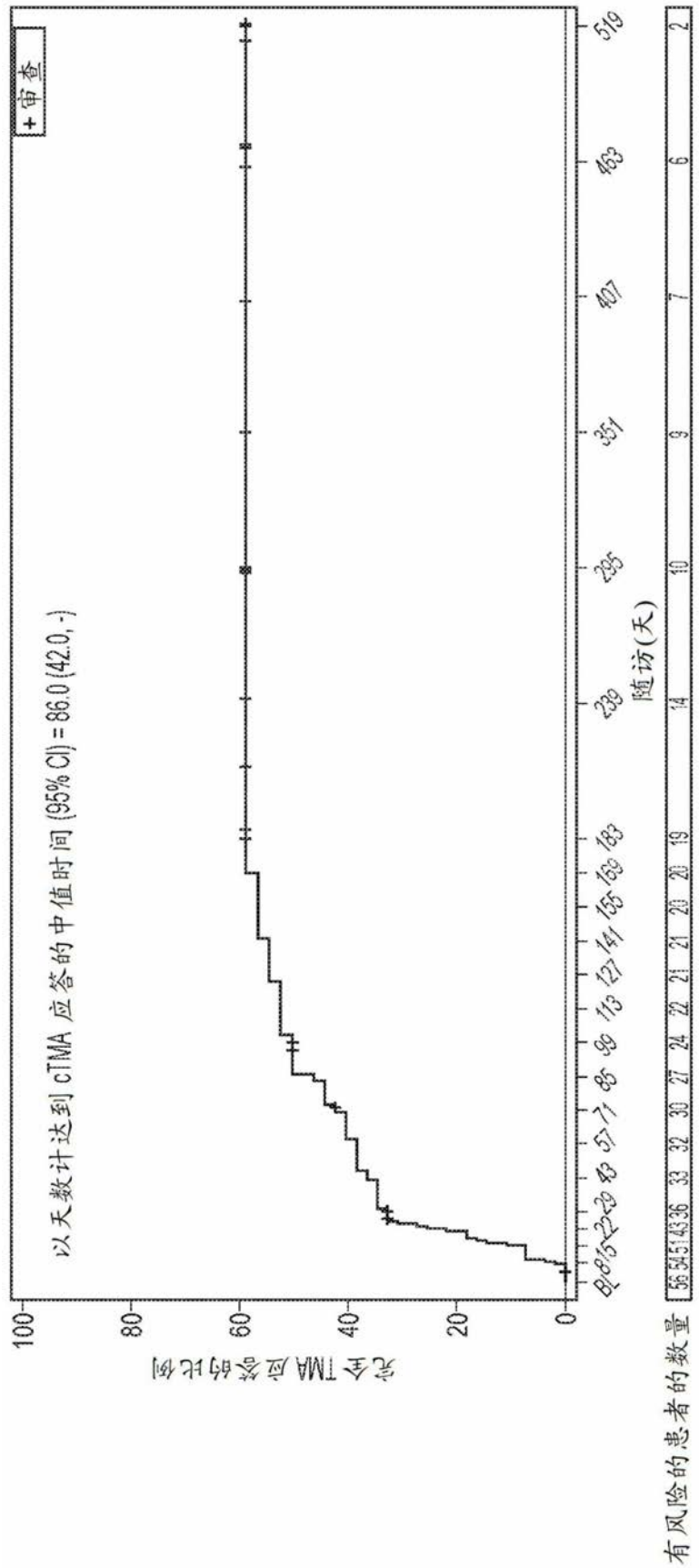

+审查
以天数计达到 cTMA 应答的中值时间 (95% CI) = 86.0 (42.0, -)
100
80
60
40
20
0
随访(天)
0 15 29 43 57 71 85 99 113 127 141 155 169 183 239 295 351 407 463 519
有风险的患者的数量
56 54 51 43 36 33 32 30 27 24 22 21 21 20 20 19 14 10 9 7 6 2

图7

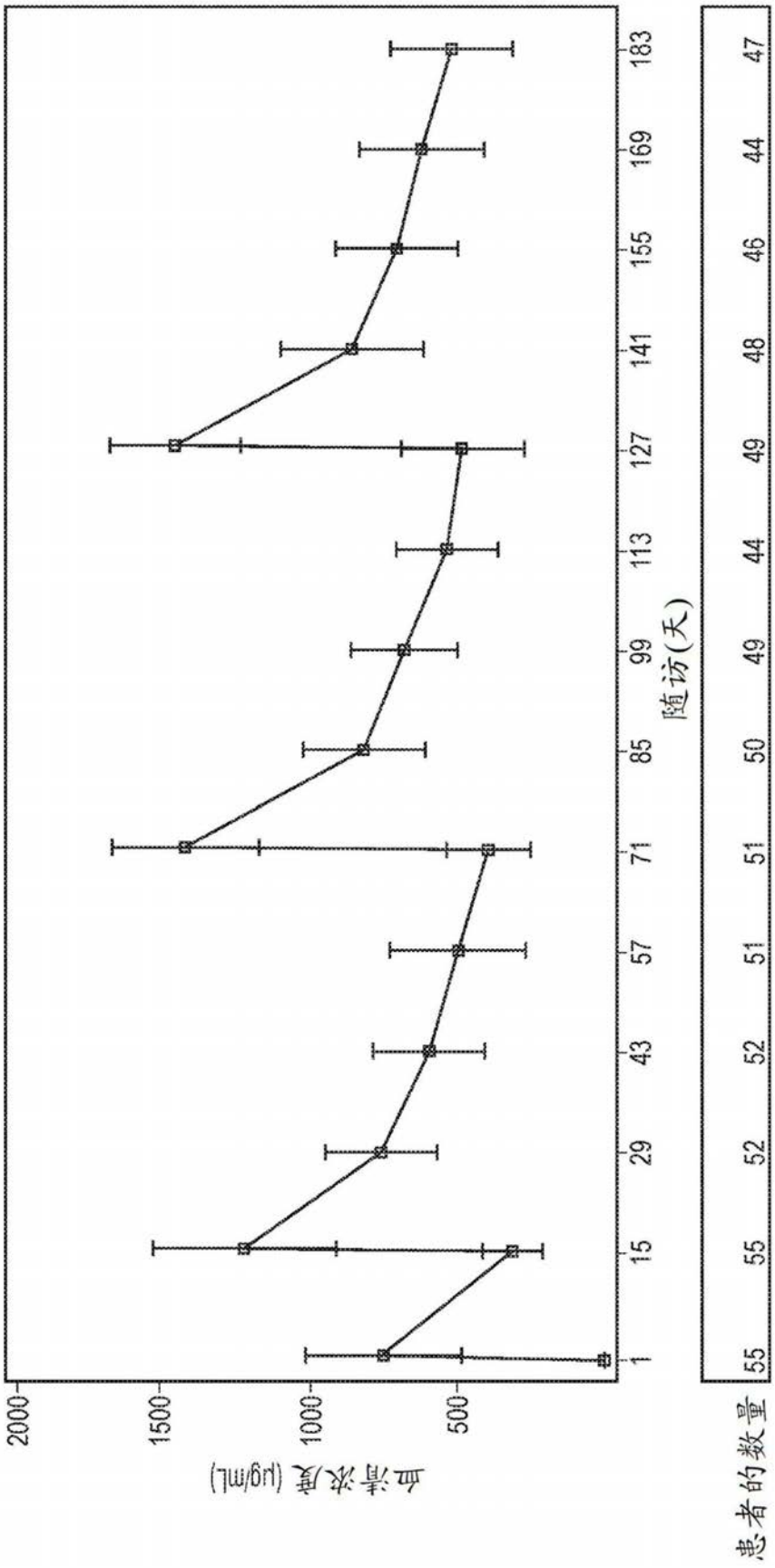

血清浓度 (μg/mL)
2000
1500
1000
500
1
15
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
随访(天)
患者的数量
55
55
52
52
51
51
50
49
44
49
48
46
44
47

图8

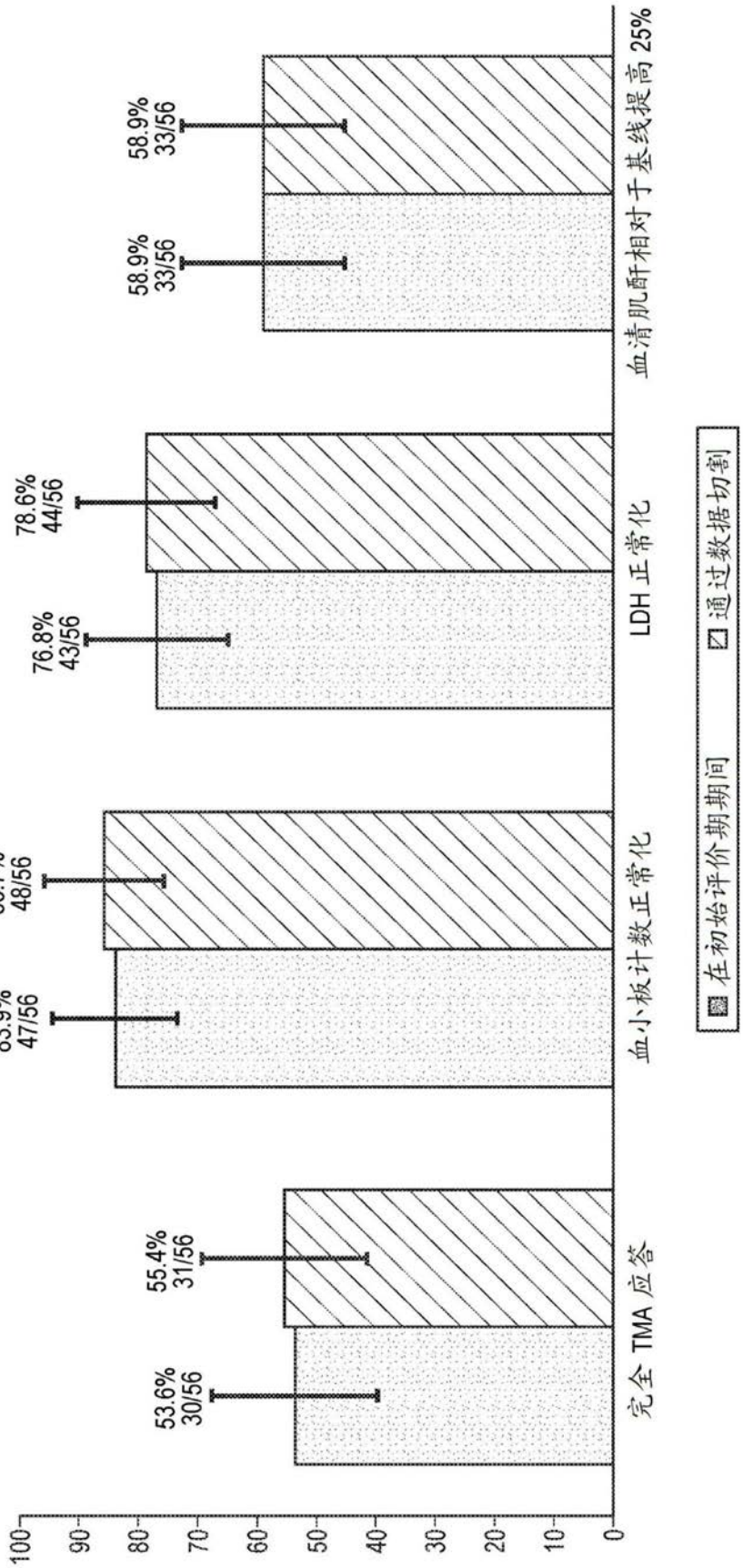

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
53.6%
30/56
55.4%
31/56
83.9%
47/56
85.7%
48/56
76.8%
43/56
78.6%
44/56
58.9%
33/56
58.9%
33/56
完全 TMA 应答
血小板计数正常化
LDH 正常化
血清肌酐相对于基线提高 25%
在初始评价期期间
通过数据切割

图9

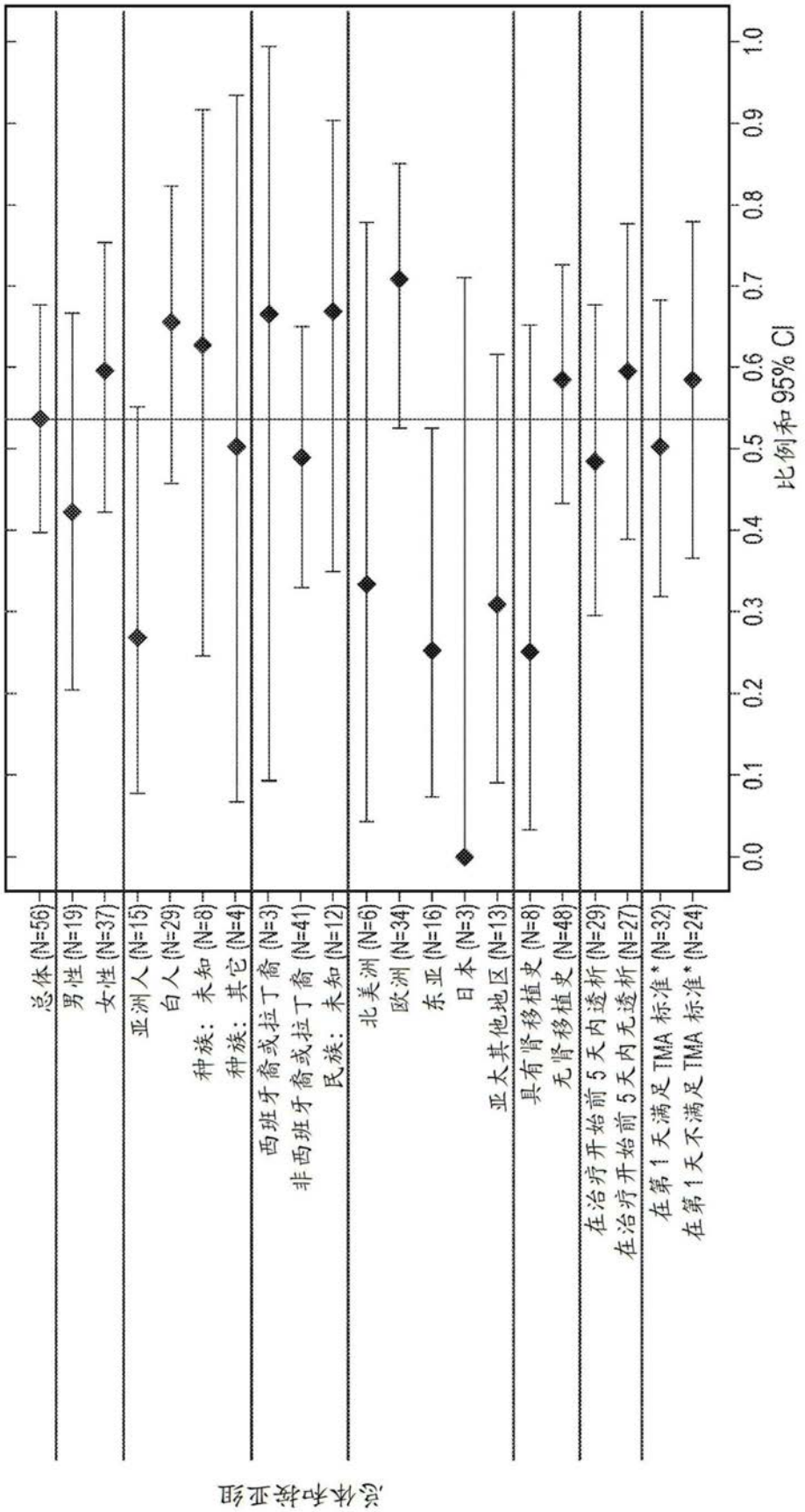

总体 (N=56)
男性 (N=19)
女性 (N=37)
亚洲人 (N=15)
白人 (N=29)
种族：未知 (N=8)
种族：其它 (N=4)
西班牙裔或拉丁裔 (N=3)
非西班牙裔或拉丁裔 (N=41)
民族：未知 (N=12)
北美洲 (N=6)
欧洲 (N=34)
东亚 (N=16)
日本 (N=3)
亚太其他地区 (N=13)
具有肾移植史 (N=8)
无肾移植史 (N=48)
在治疗开始前5天内透析 (N=29)
在治疗开始前5天内无透析 (N=27)
在第1天满足TMA标准* (N=32)
在第1天不满足TMA标准* (N=24)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
比例和95% CI
总体和亚组

图10

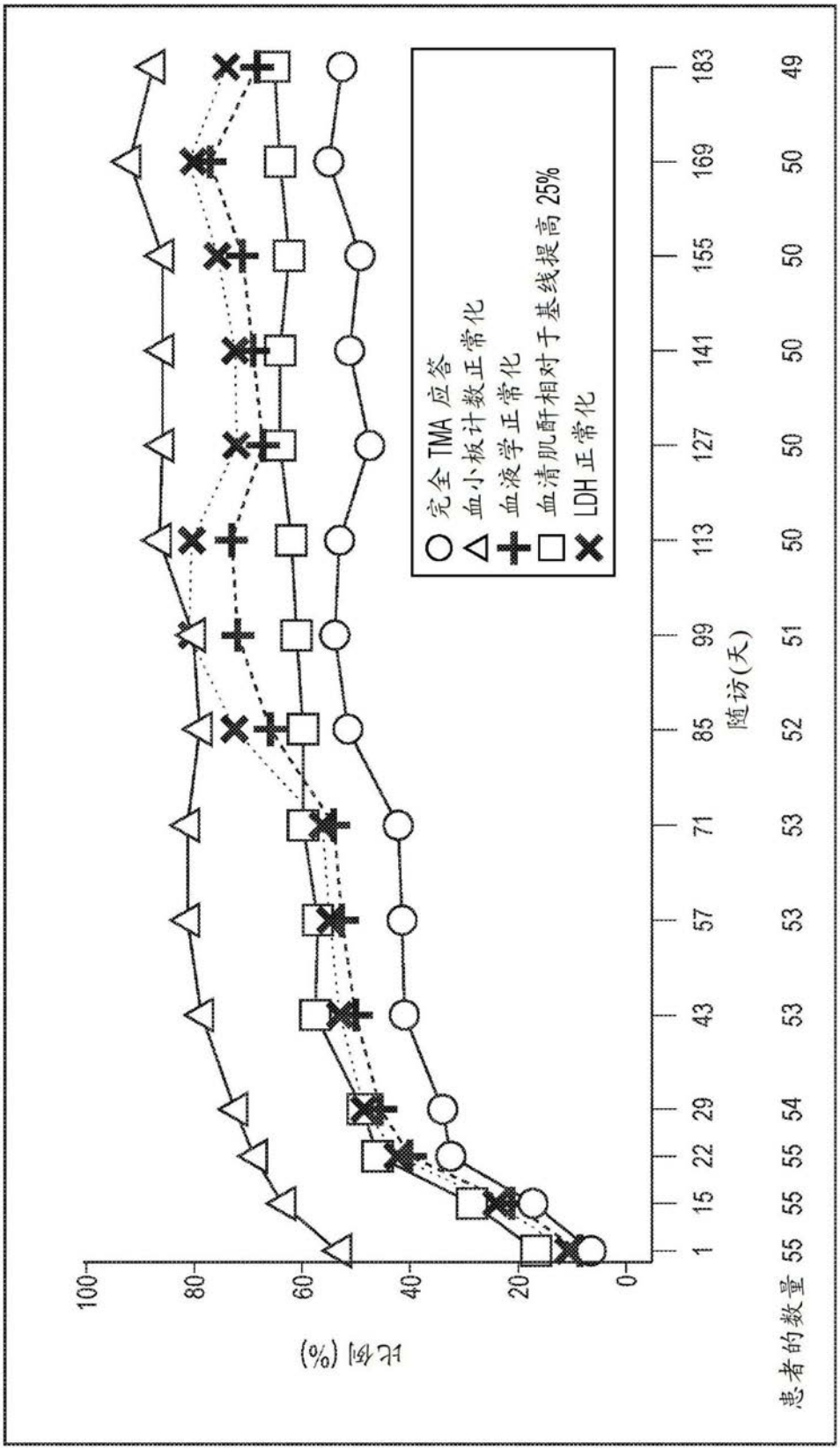

比例(%)
100
80
60
40
20
0
○ 完全 TMA 应答
△ 血小板计数正常化
+ 血液学正常化
□ 血清肌酐相对于基线提高 25%
× LDH 正常化
患者的数量 55 55 55 54 53 53 53 52 51 50 50 50 50 50 49
1 15 22 29 43 57 71 85 99 113 127 141 155 169 183
随访(天)
随时间推移观察到的血小板计数值(平均值 [25% CI]) 。CI，置信区间 LDH，乳酸脱氢酶；TMA，血栓性微血管病。

图11

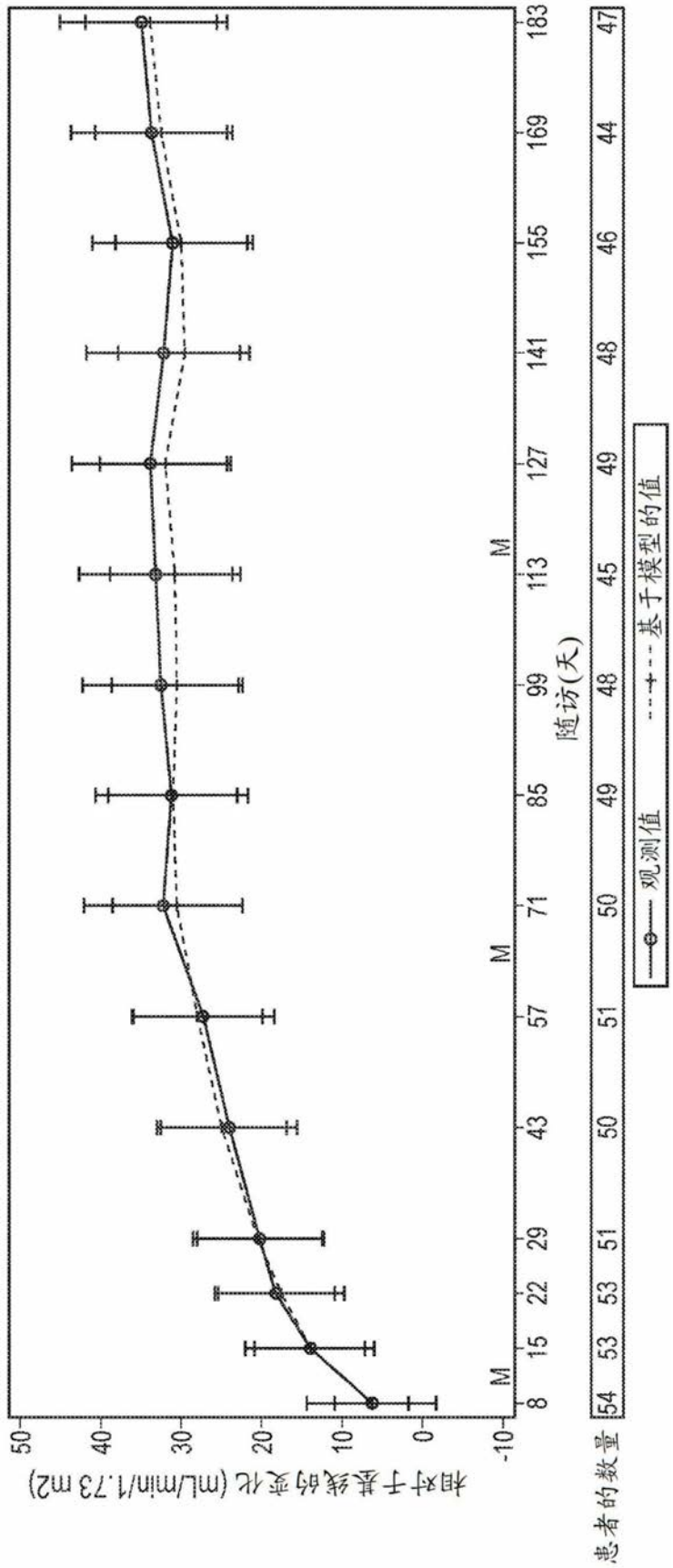
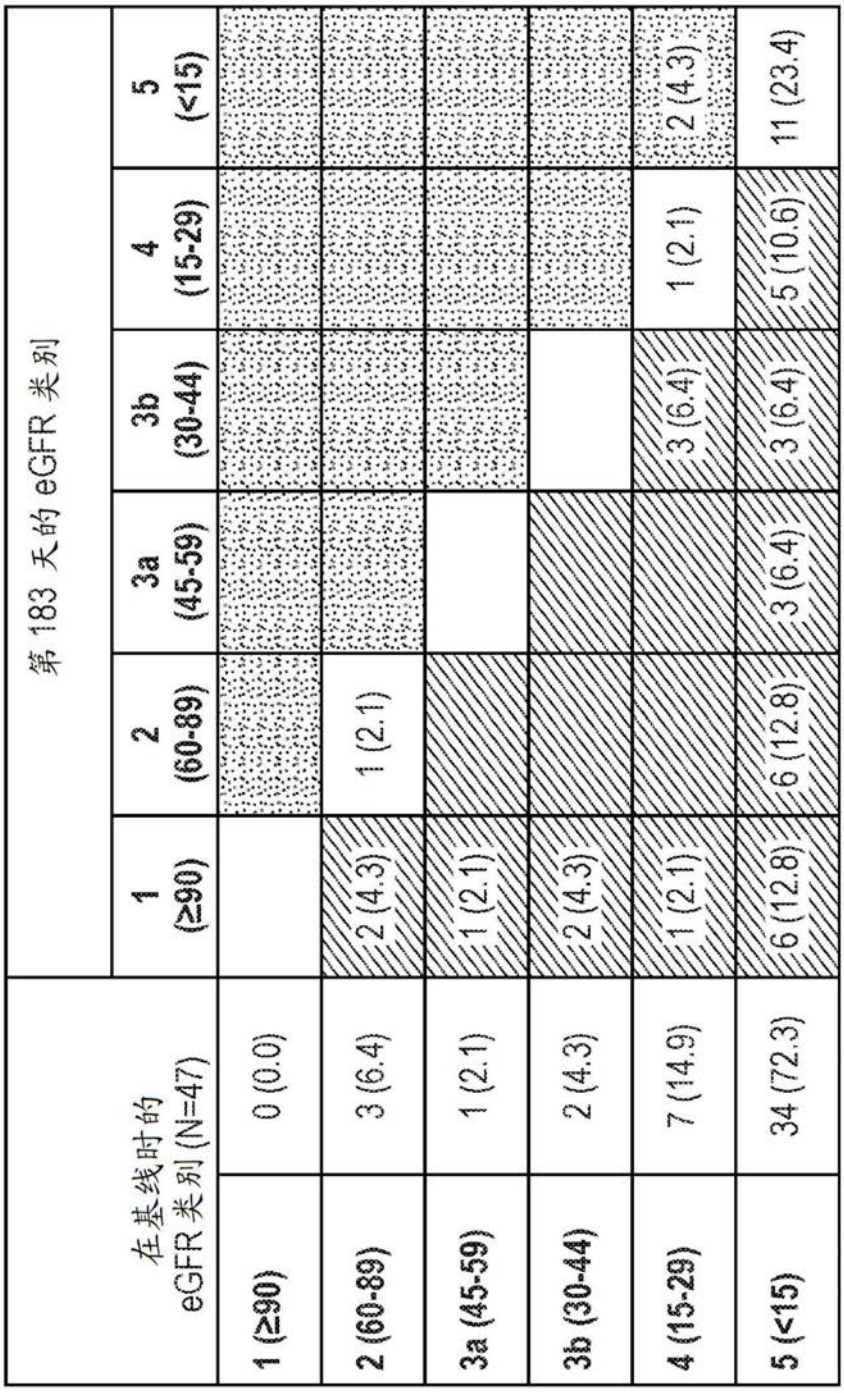

相对于基线的变化 (mL/min/1.73 m2)
50
40
30
20
10
0
-10
M
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
随访(天)
患者的数量
54
53
53
51
50
51
50
49
48
45
49
48
46
44
47
观测值
基于模型的值

图12



在基线时的 eGFR 类别 (N=47)		第 183 天的 eGFR 类别					
		1 (≥90)	2 (60-89)	3a (45-59)	3b (30-44)	4 (15-29)	5 (<15)
1 (≥90)	0 (0.0)						
2 (60-89)	3 (6.4)	2 (4.3)	1 (2.1)				
3a (45-59)	1 (2.1)	1 (2.1)					
3b (30-44)	2 (4.3)	2 (4.3)					
4 (15-29)	7 (14.9)	1 (2.1)			3 (6.4)	1 (2.1)	2 (4.3)
5 (<15)	34 (72.3)	6 (12.8)	6 (12.8)	3 (6.4)	3 (6.4)	5 (10.6)	11 (23.4)

数据呈现为 n (%)。eGFR 类别以 mL/min/1.73m^2 示出。▨ 单元格表示相对于基线到第 183 天的改善，▩ 单元格表示恶化，并且白色单元格表示没有变化。eGFR，估计的肾小球滤过率。

图13

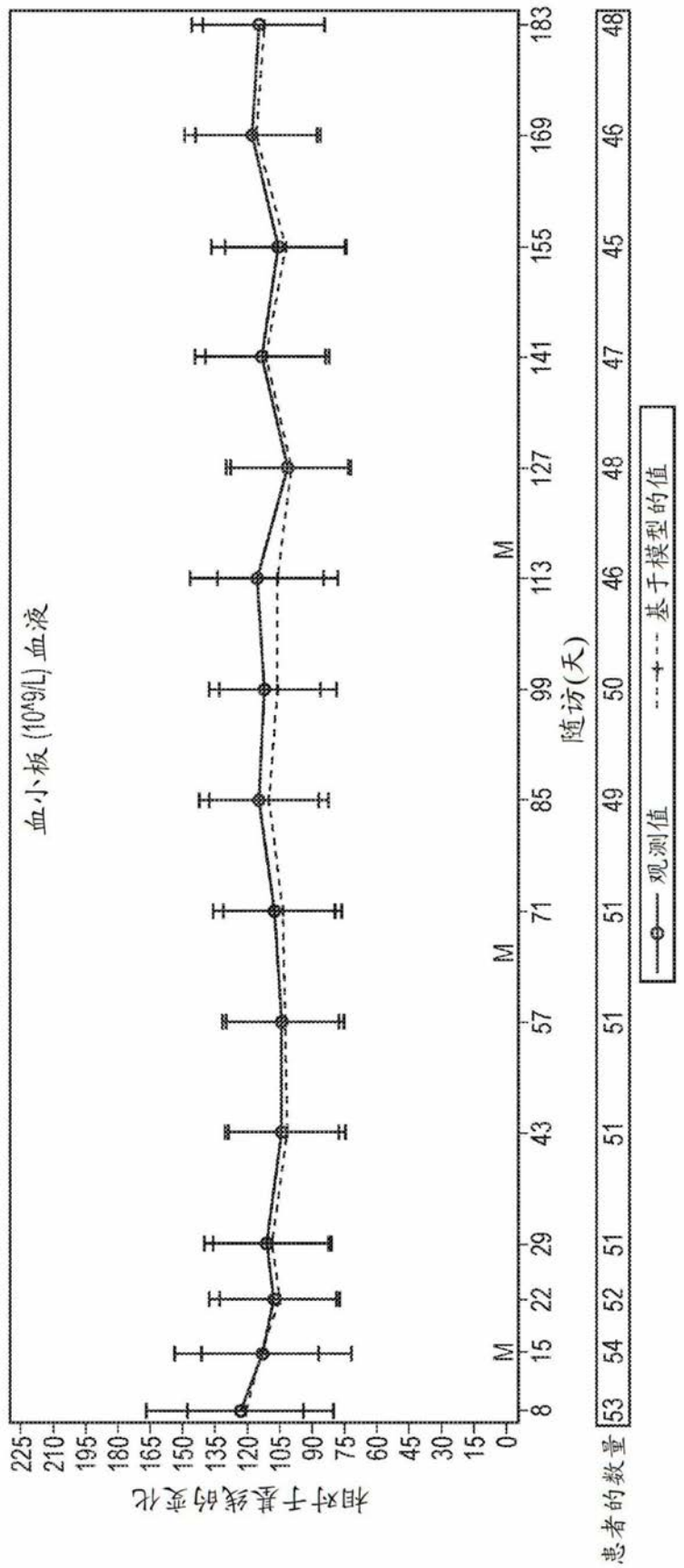

血小板 (10^9/L) 血液
相对于基线的变化
225
210
195
180
165
150
135
120
105
90
75
60
45
30
15
0
M
随访(天)
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
患者的数量
53
54
52
51
51
51
51
49
50
46
48
47
45
46
48
观测值
基于模型的值

图14

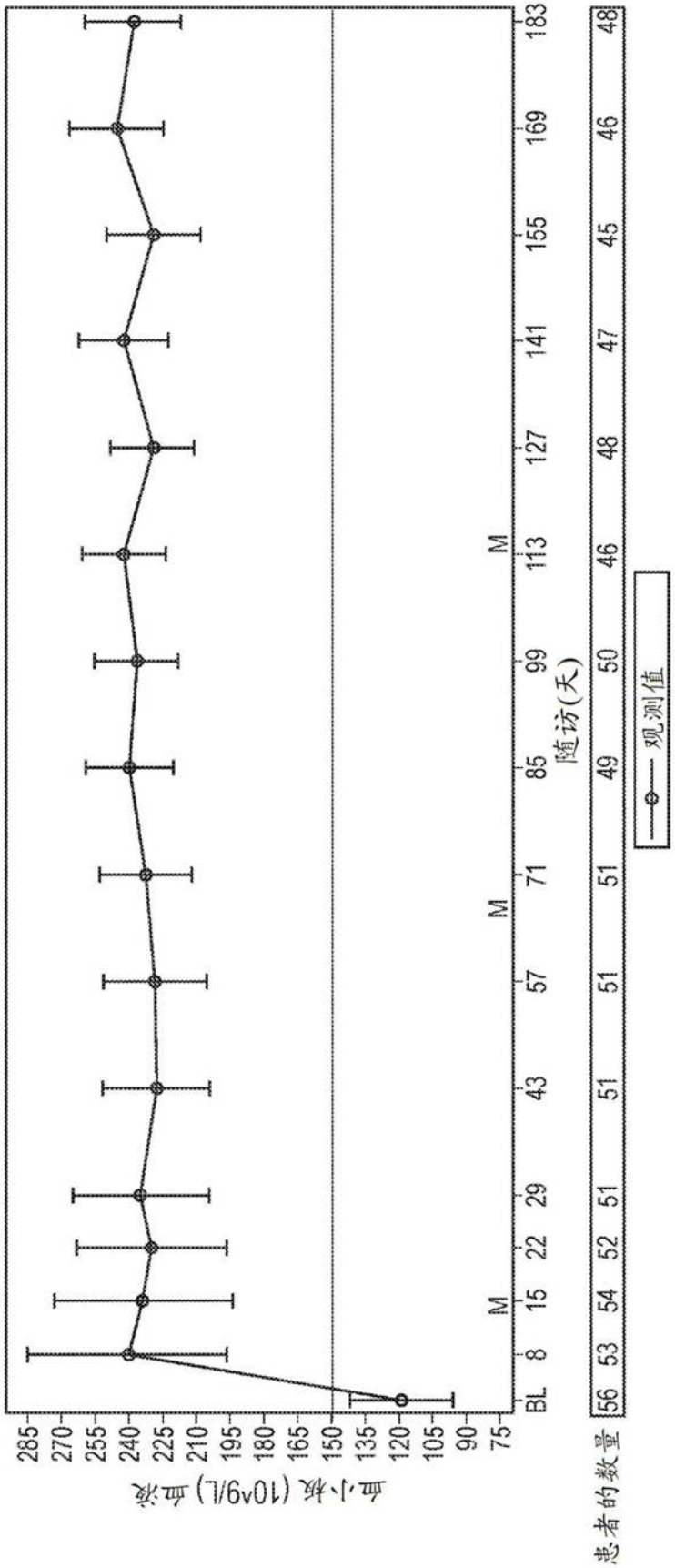

血小板 (10^9/L) 血浆
285
270
255
240
225
210
195
180
165
150
135
120
105
90
75
BL
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
M
M
M
随访(天)
患者的数量
56 53 54 52 51 51 51 49 50 46 48 47 45 46 48
观测值

图15

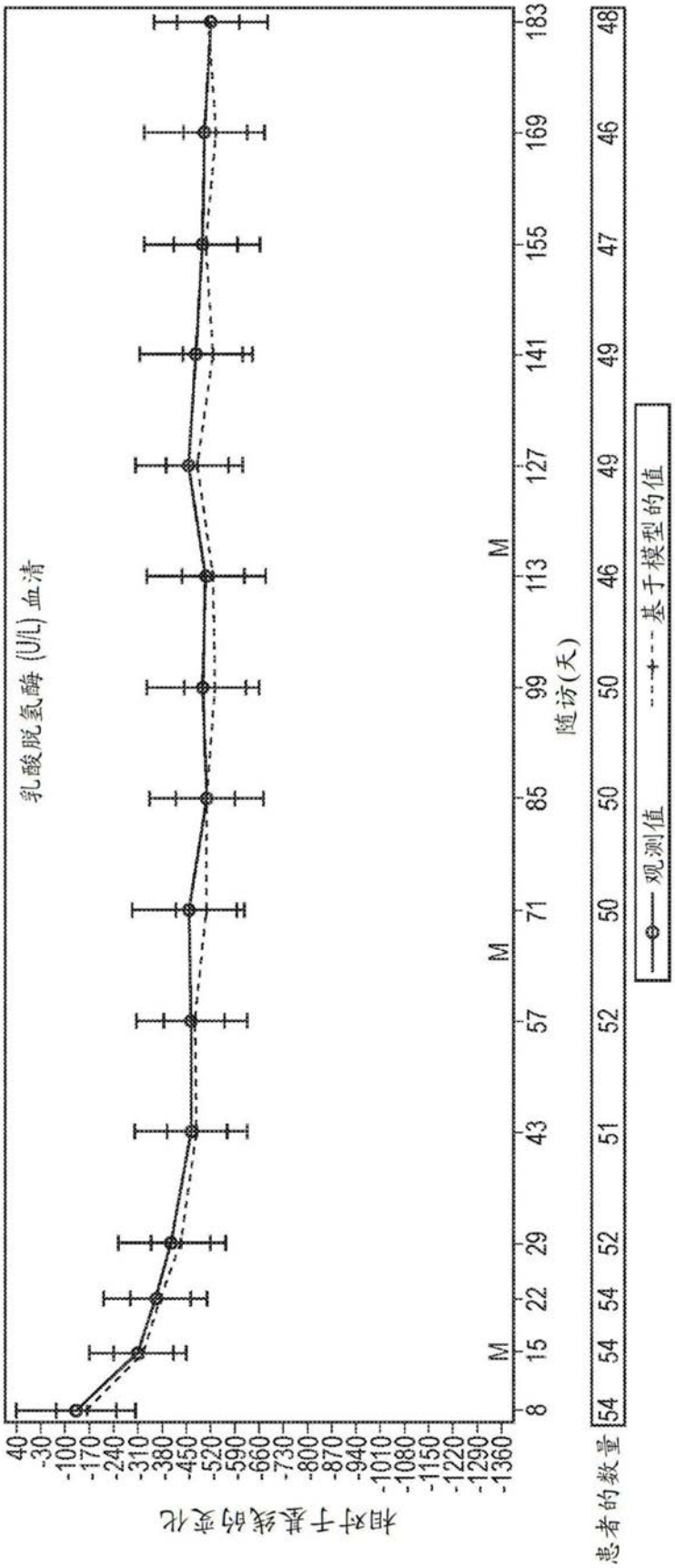


图16

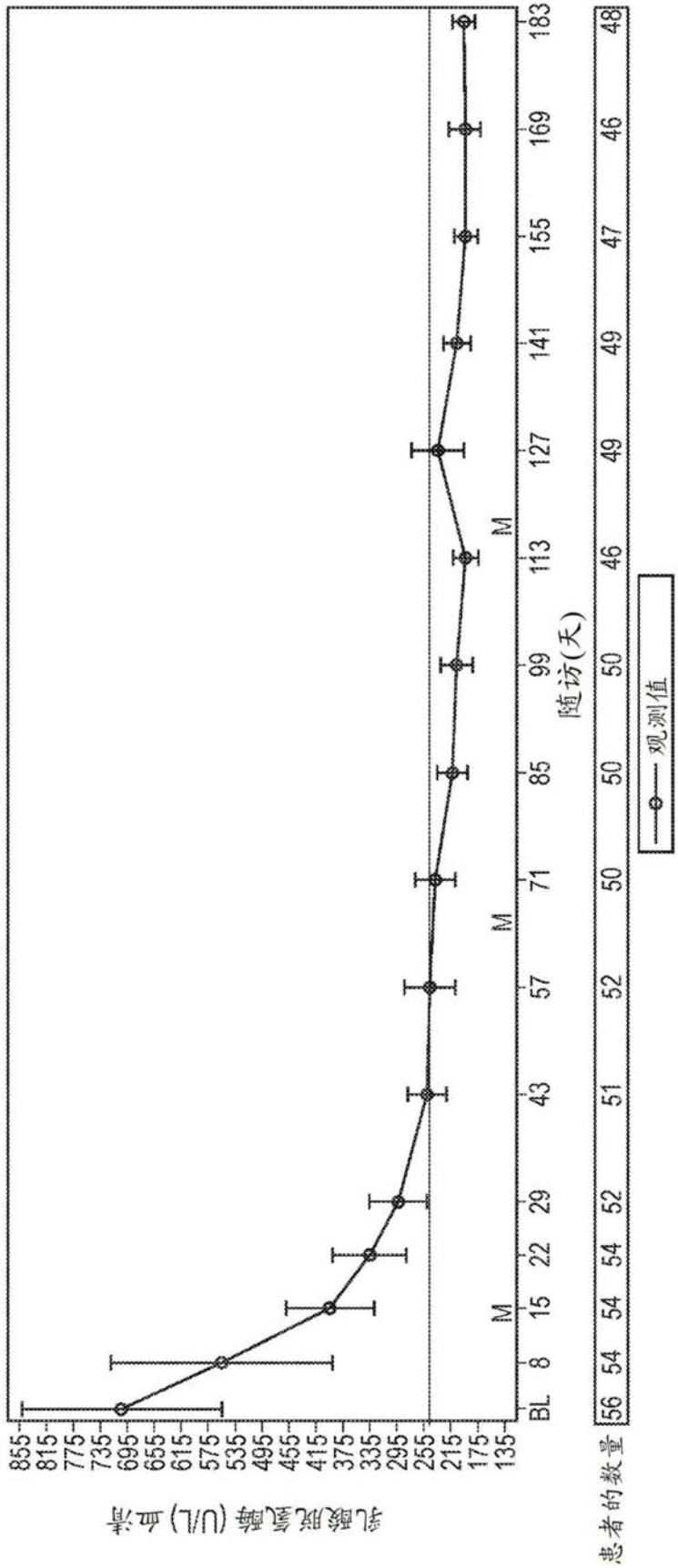

乳酸脱氢酶 (U/L) 血清
855
815
775
735
695
655
615
575
535
495
455
415
375
335
295
255
215
175
135
BL
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
M
随访(天)
患者的数量
56
54
54
54
52
51
52
50
50
50
49
49
47
46
48
观测值

图17

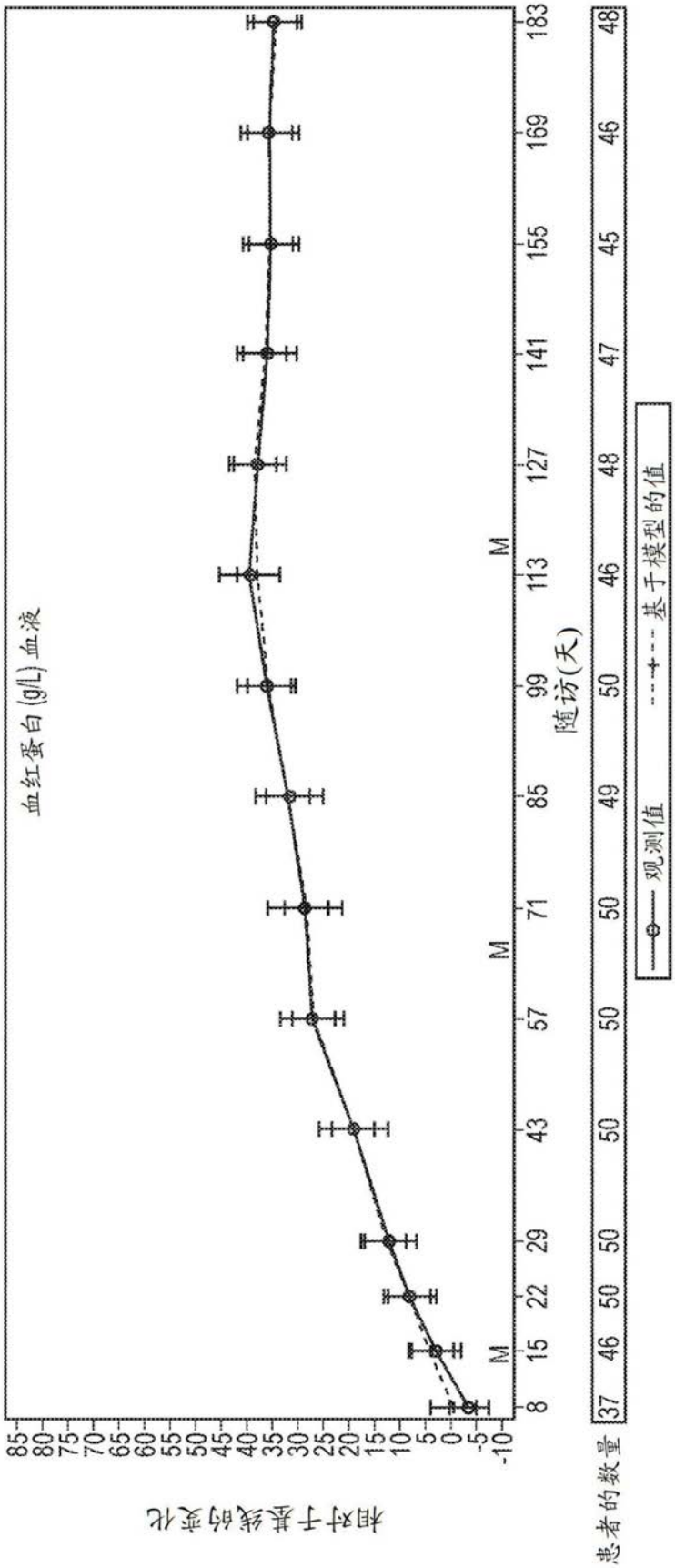

血红蛋白(g/L)血液
相对于基线的变化
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
-10
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
M
随访(天)
患者的数量
37 46 50 50 50 50 50 50 49 50 46 48 47 45 46 48
观测值
基于模型的值

图18

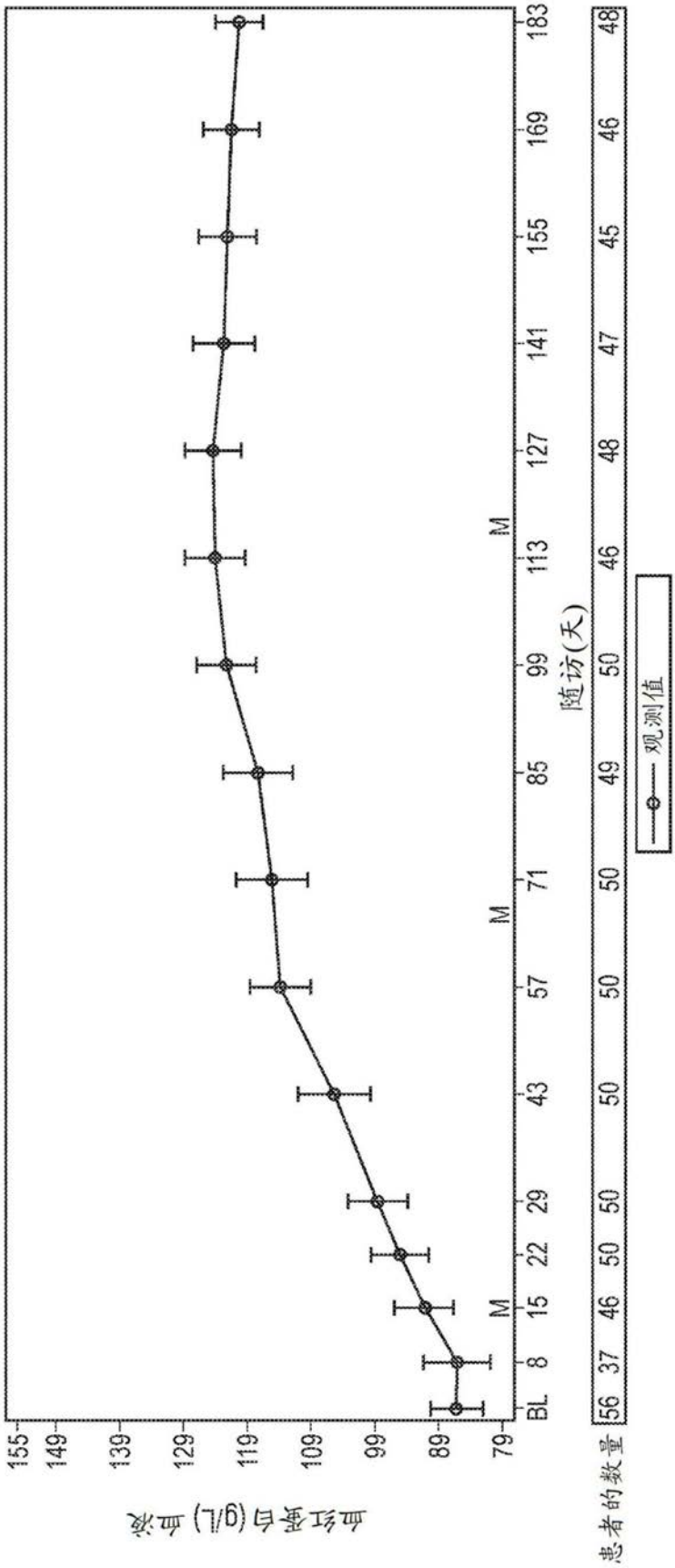

血红蛋白(g/L)血液
155
149
139
129
119
109
99
89
79
BL
8
15
22
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
M
随访(天)
患者的数量
56 37 46 50 50 50 50 50 50 49 50 46 48 47 45 46 48
观测值

图19

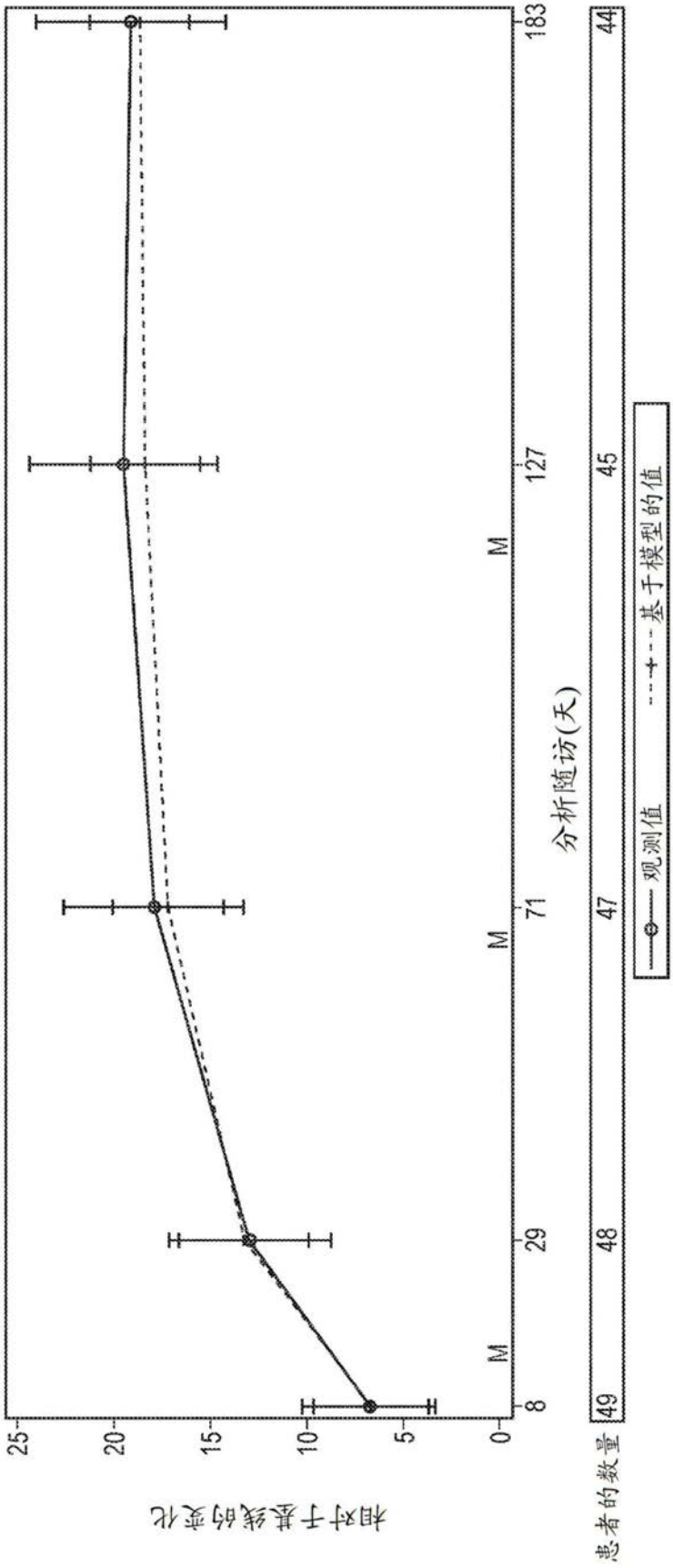

相对于基线的变化
25
20
15
10
5
0
M
8
29
71
127
183
分析随访(天)
患者的数量
49
48
47
45
44
观测值
基于模型的值

图20

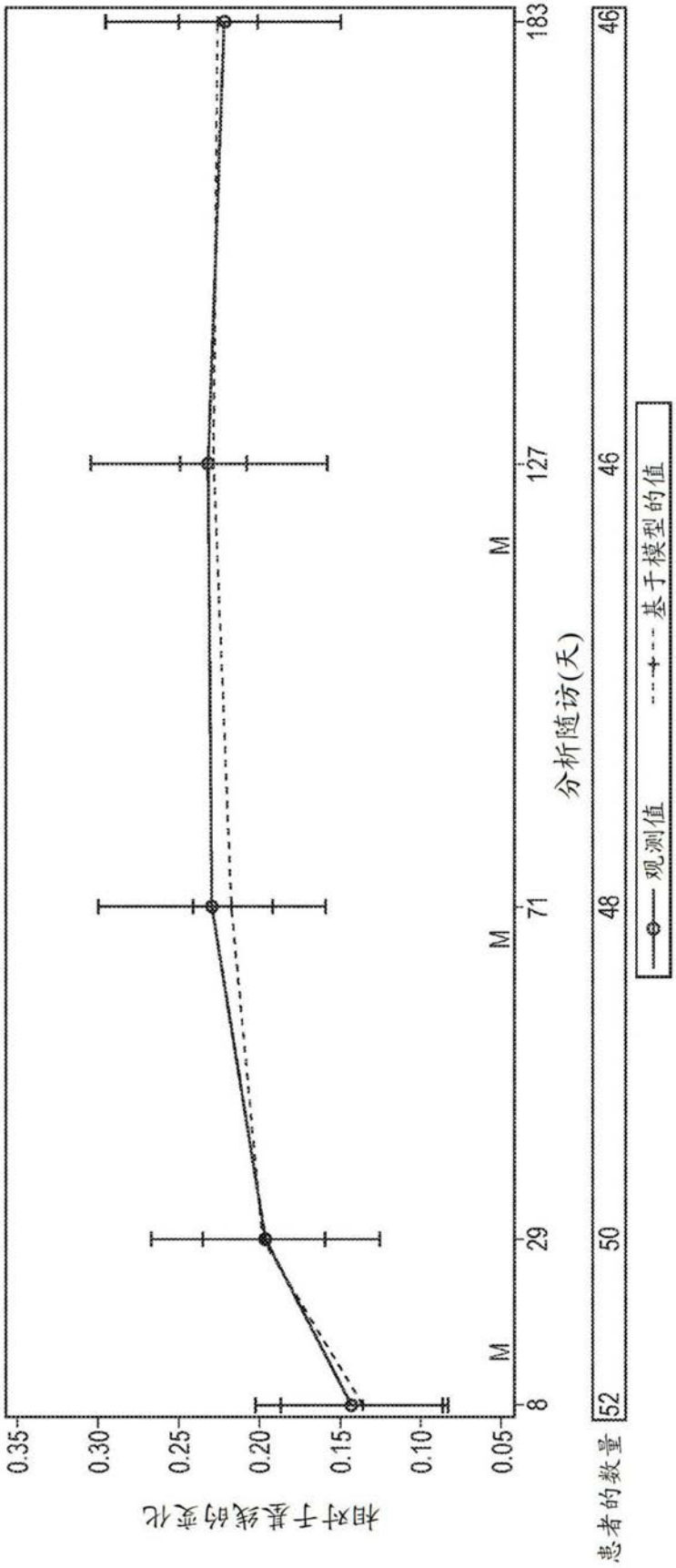

相对于基线的变化
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
8
29
71
127
183
M
M
M
分析随访(天)
患者的数量
52
50
48
46
46
观测值
基于模型的值

图21

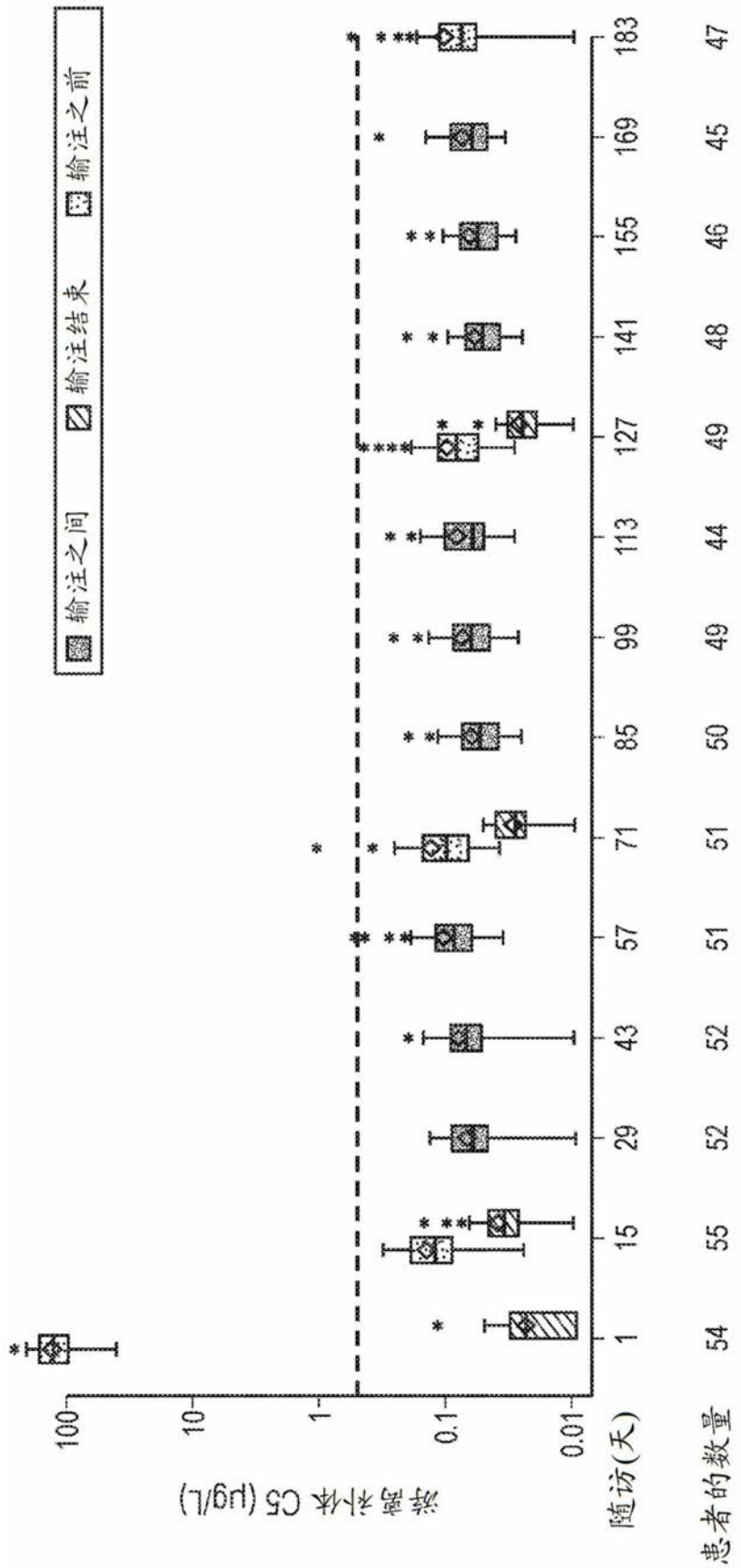
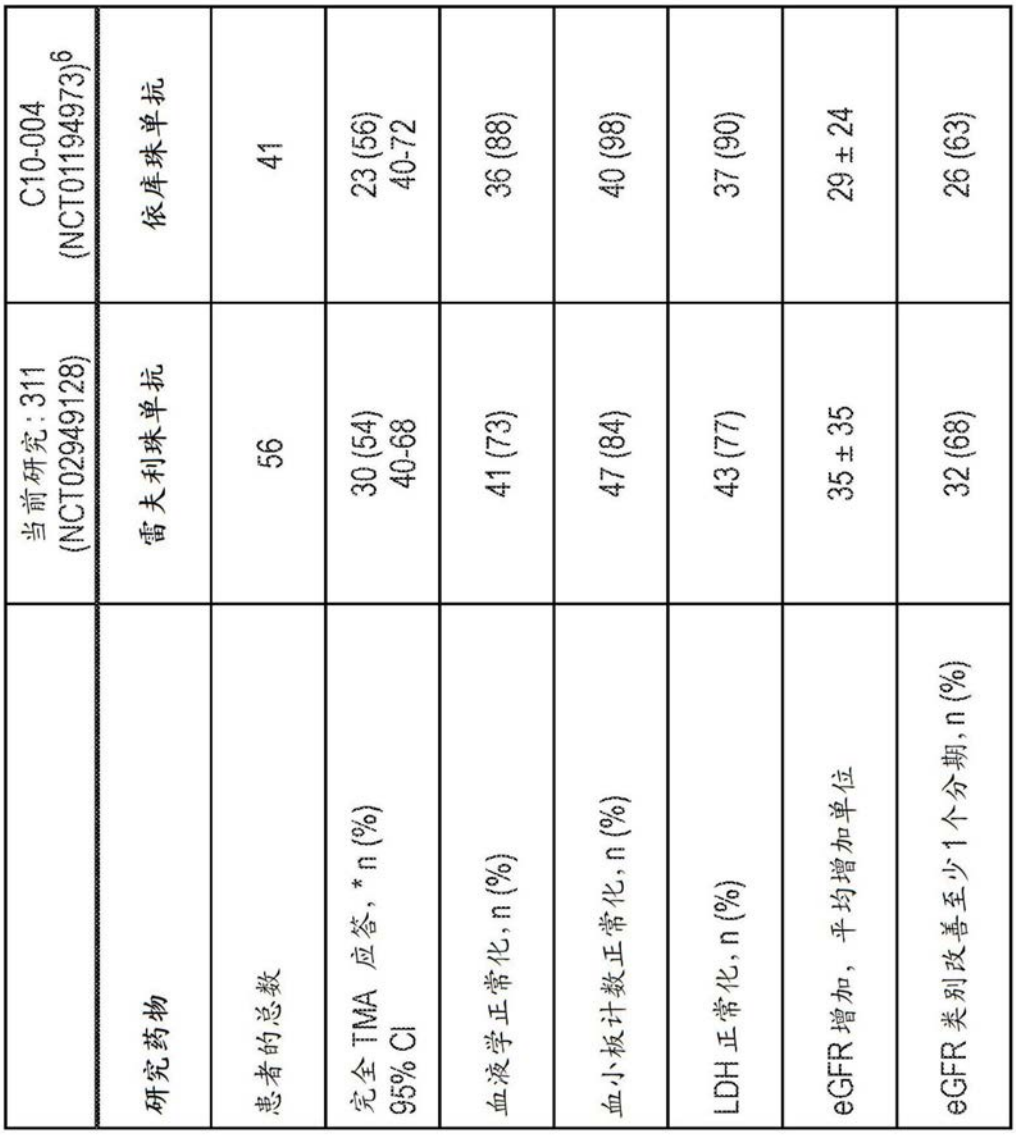

输注之间
输注结束
输注之前
游离补体 C5 (μg/L)
100
10
1
0.1
0.01
随访(天)
1
15
29
43
57
71
85
99
113
127
141
155
169
183
患者的数量
54
55
52
52
51
51
50
49
44
49
48
46
45
47

图22



	当前研究：311 (NCT02949128)	C10-004 (NCT01194973)[6]
研究药物	**雷夫利珠单抗**	**依库珠单抗**
患者的总数	56	41
完全 TMA 应答，* n (%) 95% CI	30 (54) 40-68	23 (56) 40-72
血液学正常化，n (%)	41 (73)	36 (88)
血小板计数正常化，n (%)	47 (84)	40 (98)
LDH 正常化，n (%)	43 (77)	37 (90)
eGFR 增加，平均增加单位	35 ± 35	29 ± 24
eGFR 类别改善至少 1 个分期，n (%)	32 (68)	26 (63)

图23