



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0032930
(43) 공개일자 2024년03월12일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>G16H 50/30</i> (2018.01) <i>G16H 20/17</i> (2018.01) <i>G16H 20/40</i> (2018.01) <i>G16H 50/20</i> (2018.01) <i>G16H 50/70</i> (2018.01) <i>G16H 70/60</i> (2018.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 <i>G16H 50/30</i> (2018.01) <i>G16H 20/17</i> (2021.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7004153 (22) 출원일자(국제) 2022년07월08일 심사청구일자 2024년02월05일 (85) 번역문제출일자 2024년02월05일 (86) 국제출원번호 PCT/US2022/036557 (87) 국제공개번호 WO 2023/287663 국제공개일자 2023년01월19일</p> <p>(30) 우선권주장 63/221,323 2021년07월13일 미국(US) (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인 제넨테크, 인크. 미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우 쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1</p> <p>에프. 호프만-라 로슈 아게 스위스 체하-4070 바젤 그렌자체스트라체 124</p> <p>(72) 발명자 그리핀, 에밀리 피시온 미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔 에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내</p> <p>맥콜, 브루스 미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔 에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 양영준, 김영</p> |
|---|--|

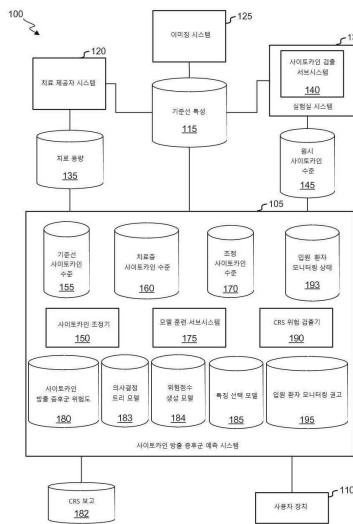
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 **사이토카인 방출 증후군을 예측하기 위한 다변량 모델**

(57) 요약

치료를 받은 후 적어도 역치 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험하는 대상체의 위험도를 예측하기 위한 기술이 제공된다. 위험도는 (예를 들어) 기준선 특성의 세트, 위험-점수 생성 모델, 치료중 사이토카인 수준 및/또는 치료 투여량을 기반으로 예측할 수 있다. 위험도는 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링할지 여부에 대한 권고에 상응하는 출력을 생성하는 데 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G16H 20/40 (2021.08)

G16H 50/20 (2018.01)

G16H 50/70 (2018.01)

G16H 70/60 (2021.08)

(72) 발명자

닐센, 티나 게리츠

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게 내

벨로우소브, 안톤

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게 내

(30) 우선권주장

63/263,787 2021년11월09일 미국(US)

63/341,203 2022년05월12일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

암 진단을 받은 대상체의 기준선 특성의 세트를 식별하는 단계이며,

상기 기준선 특성의 세트는 치료 개시 전의 하나 이상의 기준선 시점에 속하고,

상기 기준선 특성의 세트 각각은

암의 병기,

인구통계학적 속성,

하나 이상의 종양의 크기,

백혈구 수치, 및/또는

젖산 탈수소효소 수준

을 특징으로 하는 것인 단계,

위험-점수 생성 모델을 사용하여 기준선 특성의 세트를 처리함으로써 숫자형 사이토카인 방출 증후군 위험 점수를 생성하는 단계,

숫자형 사이토카인 방출 증후군 위험 점수에 기초하여, 대상체가 치료를 받은 후 적어도 역치 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도를 예측하는 단계,

상기 예측된 위험도에 기초하여, 치료 완료 후 입원 환자(in-patient) 모니터링을 통해 대상체를 모니터링할지 여부에 대한 권고에 상응하는 결과를 결정하는 단계, 및

상기 결과를 출력하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 기준선 특성의 세트 중 적어도 하나가 암의 병기를 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 기준선 특성의 세트 중 적어도 하나가 젖산 탈수소효소 수준을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 기준선 특성의 세트 중 적어도 하나가 백혈구 수치를 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 기준선 특성의 세트 중 적어도 하나가 하나 이상의 종양의 크기를 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 기준선 특성의 세트 중 적어도 하나가 인구통계학적 속성을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 예측된 위험도에 기초하여, 치료 완료 후 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링할지 여부에 대한

권고에 상응하는 결과를 결정하는 단계
를 더 포함하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 결과는 치료 완료 후 입원 환자 모니터링을 통해 상기 대상체를 모니터링하라는 권고에 상응하며,
상기 방법은

상기 결과에서 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도가 높은 것으로 나타난 경우, 치료 완료 후 적어도 24시간 동안 의료 시설에서 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하는 단계

를 더 포함하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

사이토카인의 치료중 수준을 식별하는 단계이며,

상기 사이토카인의 치료중 수준은 치료 투여 동안 또는 치료 완료 후 1시간 이내에 상기 대상체로부터 수집된 치료중 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 것인 단계,

사이토카인의 치료중 수준, 및 치료 개시 전 대상체로부터 수집된 기준선 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인의 기준선 수준에 기초하여, 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화를 결정하는 단계

를 더 포함하며,

상기 예측된 위험도는 치료중 사이토카인 배수 변화에 추가로 기초하는 것인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

치료의 적어도 일부의 투여량을 식별하는 단계

를 더 포함하며,

상기 예측된 위험도는 상기 투여량에 추가로 기초하는 것인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 위험-점수 생성 모델이 회귀 모델을 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 치료가 T-세포 면역요법의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 치료가 글로피타맙 또는 모수네투주맙의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 14

사이토카인의 치료중 수준을 식별하는 단계이며,

상기 사이토카인의 치료중 수준은 치료 투여 동안 또는 치료 완료 후 1시간 이내에 상기 대상체로부터 수집된 치료중 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 것인 단계,

사이토카인의 치료중 수준, 및 치료 개시 전 대상체로부터 수집된 기준선 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인의 기준선 수준에 기초하여, 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화를 결정하는 단계,

상기 치료의 적어도 일부의 투여량을 식별하는 단계,

치료중 사이토카인 배수 변화 및 투여량에 기초하여, 대상체가 치료의 적어도 일부의 투여량을 받은 후 적어도 역치 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도를 예측하는 단계,

상기 예측된 위험도에 기초하여, 치료 완료 후 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링할지 여부에 대한 권고에 상응하는 결과를 결정하는 단계, 및

상기 결과를 출력하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 대상체의 기준선 특성의 세트를 식별하는 단계이며,

상기 기준선 특성의 세트는 치료 개시 전의 하나 이상의 기준선 시점에 속하고,

상기 기준선 특성의 세트 각각은

종양 부하,

암의 병기,

종양 확산,

하나 이상의 종양의 크기,

인구통계학적 속성 및/또는

백혈구 수치, 및/또는

젖산 탈수소효소 수준

을 특징으로 하는 것인 단계

를 더 포함하고,

상기 예측된 위험도는 상기 기준선 특성의 세트에 추가로 의존하는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

위험-점수 생성 모델로 기준선 특성의 세트를 처리함으로써 사이토카인 방출 증후군 위험 점수를 생성하는 단계를 더 포함하며,

상기 예측된 위험도는 사이토카인 방출 증후군 위험 점수에 기초하는 것인 컴퓨터 구현 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 위험-점수 생성 모델이 회귀 모델을 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 하나 이상의 파라미터가 가중치 세트를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 위험도가 사이토카인 방출 증후군 위험 점수 및 투여량의 선형 조합에 기초하여 결정되는 것인 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 상기 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도를 예측하는 것은 하나 이상의 역치 비교 수행을 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제14항에 있어서,

상기 결과는 치료 완료 후 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하라는 권고에 상응하며,

상기 방법은

상기 결과에서 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도가 높은 것으로 나타난 경우, 치료 완료 후 적어도 24시간 동안 의료 시설에서 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하는 단계

를 더 포함하는 방법.

청구항 22

제14항에 있어서,

상기 결과는 치료 완료 후 외래 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하라는 권고에 상응하며,

상기 방법은

상기 결과에서 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도가 낮은 것으로 나타난 경우, 외래 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하는 단계

를 더 포함하는 방법.

청구항 23

제14항에 있어서,

상기 대상체가 암 진단을 받았고,

상기 치료가 T-세포 면역요법의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제14항에 있어서,

상기 대상체가 암 진단을 받았고,

상기 치료가 글로피타맙 또는 모수네투주맙의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제14항에 있어서, 사이토카인의 기준선 수준에 기초하여 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화를 결정하는 단계가

사이토카인의 기준선 수준 또는 이의 처리된 버전의 로그를 계산하여 기준선 로그 값을 생성하고,

사이토카인의 치료중 수준 또는 이의 처리된 버전의 로그를 계산하여 치료중 로그 값을 생성하며,

치료중 로그 값으로부터 기준선 로그 값을 빼는 것

을 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제14항에 있어서, 사이토카인의 기준선 수준에 기초하여 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화를 결정하는 단계가

사이토카인의 기준선 수준과 상수 사이의 차이의 로그를 계산하여 기준선 로그 값을 생성하고,

사이토카인의 치료중 수준과 상수 사이의 차이의 로그를 계산하여 치료중 로그 값을 생성하며,

치료중 로그 값으로부터 기준선 로그 값을 빼는 것

을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제14항에 있어서, 사이토카인의 치료중 수준을 식별하는 단계가

치료 투여 동안 또는 치료 완료 후 하루 내에 대상체로부터 수집된 다중 치료중 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인 다중 예비 치료중 수준을 식별하고, 이때 상기 다중 치료중 샘플 각각은 상이한 시간에 수집되었고,

사이토카인의 치료중 수준을 사이토카인의 다중 예비 치료중 수준의 최대값으로 정의하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제14항에 있어서,

상기 치료는 활성 성분의 투여를 포함하고,

상기 치료에 앞서 다른 약물로 전처리가 실시되었던 것인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 치료중 수준이 활성 성분 투여 후 수집된 샘플을 사용하여 식별되었던 것인 방법.

청구항 30

제14항에 있어서, 상기 사이토카인이 종양 괴사 인자 알파, 인터루킨 6, 인터루킨 8, 인터루킨 10, 또는 대식세포(Macrophage) 염증성 단백질 1 베타를 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제14항에 있어서, 상기 사이토카인의 치료중 수준이

치료 투여 동안 대상체로부터 혈액 샘플을 수집하고,

사이토카인에 대한 포획 및 검출 항체를 사용하여 혈액 샘플을 처리함

으로써 결정되었던 것인 방법.

청구항 32

치료 개시 전 대상체로부터 수집된 기준선 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인의 기준선 수준을 결정하는 단계,

사이토카인의 치료중 수준을 결정하는 단계이며,

상기 사이토카인의 치료중 수준은 치료 투여 동안 또는 치료 완료 후 1시간 이내에 상기 대상체로부터 수집된 치료중 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 것인 단계,

치료의 적어도 일부의 투여량을 식별하는 단계,

사이토카인의 기준선 수준 및 사이토카인의 치료중 수준을 컴퓨팅 시스템에 입력하는 단계,

치료 완료 후 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하라는 권고에 상응하는 결과를 수신하는 단계, 및

치료 완료 후 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 치료 완료 후 적어도 4시간 동안 대면 모니터링(in-person monitoring)을 통해 대상체가 모니터링되는 것인 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, 상기 결과가, 상기 컴퓨팅 시스템에 의해

사이토카인의 기준선 수준 및 사이토카인의 치료중 수준에 기초하여 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화를 결정하고,

치료중 사이토카인 배수 변화 및 투여량에 기초하여, 대상체가 치료의 적어도 일부의 투여량을 받은 후 적어도 역치 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도를 예측함

으로써 생성되는 것인 방법.

청구항 35

치료 개시 전 대상체로부터 수집된 기준선 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인의 기준선 수준을 결정하는 단계,

사이토카인의 치료중 수준을 결정하는 단계이며,

상기 사이토카인의 치료중 수준은 치료 투여 동안 또는 치료 완료 후 1시간 이내에 상기 대상체로부터 수집된 치료중 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 것인 단계,

치료의 적어도 일부의 투여량을 식별하는 단계,

사이토카인의 기준선 수준 및 사이토카인의 치료중 수준을 컴퓨팅 시스템에 입력하는 단계,

치료 완료 후 외래 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하라는 권고에 상응하는 결과를 수신하는 단계, 및

치료 완료 후 외래 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서,

상기 결과를 수신하는 것에 응답하여, 대상체가 치료를 받은 의료 시설로부터의 퇴원을 위해 대상체를 대기시키는 단계

를 더 포함하는 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 결과가, 상기 컴퓨팅 시스템에 의해

사이토카인의 기준선 수준 및 사이토카인의 치료중 수준에 기초하여 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화를 결정하고,

치료중 사이토카인 배수 변화 및 투여량에 기초하여, 대상체가 치료의 적어도 일부의 투여량을 받은 후 적어도 역치 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도를 예측함

으로써 생성되는 것인 방법.

청구항 38

치료 투여 후 사이토카인 방출 증후군에 대한 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링할지 여부를 결정하기 위한 컴퓨터 예측의 용도로서,

상기 컴퓨터 예측은 위험-점수 생성 모델을 구현하는 컴퓨팅 장치에 의해 제공되며,

상기 위험-점수 생성 모델은

치료 개시 전 대상체로부터 수집된 기준선 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인의 기준선 수준, 및

치료 투여 동안 또는 치료 완료 후 1시간 이내에 대상체로부터 수집된 치료중 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인의 치료중 수준

에 기초하여 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화를 결정하고:

치료중 사이토카인 배수 변화에 기초하여, 대상체가 치료 투여 후 적어도 역치 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도를 예측하는 것인 용도.

청구항 39

하나 이상의 데이터 프로세서, 및

상기 하나 이상의 데이터 프로세서에서 실행될 때, 상기 하나 이상의 데이터 프로세서로 하여금 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 방법을 수행하게 하는 명령어를 포함하는 비일시적 컴퓨터 판독가능 저장 매체를 포함하는 시스템.

청구항 40

하나 이상의 데이터 프로세서로 하여금 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 방법을 수행하게 하도록 구성된 명령어를 포함하는 비일시적 기계 판독가능 저장 매체에 유형으로 구현된 컴퓨터 프로그램 제품.

청구항 41

제1항, 제14항, 제32항 및 제35항 중 어느 한 항의 방법 또는 제38항의 용도에 있어서, 상기 치료가 항체 또는 소분자를 포함하는 요법을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 또는 용도.

청구항 42

제1항, 제14항, 제32항 및 제35항 중 어느 한 항의 방법 또는 제38항의 용도에 있어서, 상기 치료가 항체 또는 소분자를 포함하는 요법을 투여하는 것을 포함하고, 투여되는 요법이 항체를 포함하는 것인 방법 또는 용도.

청구항 43

제1항, 제14항, 제32항 및 제35항 중 어느 한 항의 방법 또는 제38항의 용도에 있어서, 상기 치료가 항체 또는 소분자를 포함하는 요법을 투여하는 것을 포함하고, 투여되는 요법은 항원들 중 적어도 하나에 결합될 때 T-세포와 결합하는 다중특이적 항체를 포함하는 것인 방법 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 7월 13일에 출원된 미국 가출원 번호 63/221,323호, 2021년 11월 9일에 출원된 미국 가출원 번호 63/263,787호; 및 2022년 5월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 63/341,208호의 이익 및 우선권을 주장하며, 이들 출원 각각은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 본 문서에 포함된다.

배경 기술

[0003] 사이토카인 방출 증후군(및 사이토카인 방출 폭풍)은 바이러스 감염, 자가면역 질환 및 면역요법으로 인해 발생할 수 있는 잠재적으로 생명을 위협하는 상태이다. 사이토카인 방출 증후군은 사이토카인 수치가 급격히 증가하고 면역체계 조절 장애가 나타나는 것이 특징이다. 정상적인 상황에서는 일반적으로 항염증성 사이토카인과 전염증성 사이토카인 사이에 균형이 유지된다. 그러나 과도하게 활성화된 면역 반응은 림프구(T-세포, B-세포 및 자연 살해 세포)와 골수 세포(단핵구, 대식세포 및 수지상 세포)에서 전염증성 사이토카인의 분비를 크게 증가시킬 수 있다.

[0004] 암 면역요법을 받는 대상체에서 사이토카인 방출 증후군의 발생률은 면역요법제의 유형에 따라 크게 다르다. 사이토카인 방출 증후군은 약물 주입 후 몇 시간 이내에 발생할 수 있으며, CAR-T-세포 치료의 경우 최대 몇 주에

이를 수 있다. 대부분의 기존 단일클론 항체의 경우 사이토카인 방출 증후군의 발생률이 상대적으로 낮은 반면, T-세포 관련 암 면역요법은 사이토카인 방출 증후군을 유발할 위험도가 특히 높다. 따라서 치료의 표준은 치료 직후 및 치료 이후 사이토카인 방출 증후군의 증상에 대해 면역요법을 받는 대상체를 모니터링하는 것이다.

[0005] 사이토카인 방출 증후군의 위험도는 치료 유형 및 기저 질환과 관련된 요인에 의해 영향을 받는다. 사이토카인 방출 증후군을 유도할 수 있는 많은 제제는 첫 번째 투여 효과를 나타낸다. 즉, 가장 심각한 증상은 첫 번째 투여 후에만 발생하고 후속 투여 후에는 재발하지 않는다(Klinger et al. Blood 119: 6226-33 (2012)).

[0006] 반대 노력에도 불구하고, 어떤 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 것인지 예측하는 것은 아직 가능하지 않으며, 이러한 발생의 등급별 특성을 예측하는 것은 더욱 불가능하다. 오히려, 다양한 임상 증상과 사이토카인 방출 증후군 발생의 심각도가 계속해서 관찰되고 있으며, 기본적으로 사이토카인 방출 증후군을 신속하게 감지하고 치료할 수 있도록 선택된 치료법을 투여한 후 일관된 입원 환자 모니터링을 실시하는 것이 기본이다.

[0007] 사이토카인 방출 증후군은 발열, 오한, 피로, 메스꺼움, 두통, 근육통, 호흡 곤란, 빈맥, 저혈압, 간 기능 장애, 호흡 곤란 증후군, 급성 혈관 누출 증후군, 파종성 혈관 내 응고증, 신경 독성, 심장 기능 장애, 신부전, 및/또는 다발성 장기 부전을 유발할 수 있다. 발열, 메스꺼움, 피로, 두통, 권태감 등의 경미한 증상은 수액 및 진통제로 치료할 수 있으며, 동시에 대상체를 계속 모니터링할 수 있다. 과도한 전염증성 사이토카인 생성(즉, 사이토카인 방출 증후군)으로 인해 발생하는 더 심각한 증상의 경우 장기 손상과 사망을 예방하기 위해 코르티코스테로이드 및/또는 항사이토카인 요법을 통한 신속한 개입이 필요하다. 따라서 사이토카인 방출 증후군의 위험 인자 식별을 개선하는 것이 중요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0008] 일부 실시예에서, 암 진단을 받은 대상체의 기준선 특성의 세트를 식별하는 단계를 포함하는 방법이 제공되며, 여기서 기준선 특성의 세트는 암 치료 개시 전인 하나 이상의 기준선 시점에 속하고, 치료, 그리고 각각의 기준선 특성의 세트는: 암의 병기; 인구통계학적 속성; 하나 이상의 종양의 크기; 백혈구 수치; 및/또는 젖산 탈수소효소 수준을 특징으로 한다. 숫자형 사이토카인 방출 증후군 위험-점수는 위험-점수 생성 모델을 사용하여 기준선 특성의 세트를 처리하여 생성된다. 치료를 받은 후 대상체가 적어도 역치 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도는 수치적 사이토카인 방출 증후군 위험-점수에 기초하여 예측된다. 결과는 치료 완료 후 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링할지 여부에 대한 권장 사항에 상응하는 예측 위험도를 기반으로 결정된다. 결과가 출력된다.

[0009] 방법은 예측된 위험에 기초하여 결과를 결정하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 결과는 치료 완료 후 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링할지 여부에 대한 권장 사항에 상응한다. 결과는 치료 완료 후 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하라는 권고에 상응할 수 있으며, 여기서 방법은 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도가 높다는 것을 결과가 나타낼 때 치료가 끝난 후 적어도 24시간 동안 의료 시설에서 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하는 것을 추가로 포함한다.

[0010] 방법은 사이토카인의 치료중 수준을 식별하는 것 - 사이토카인의 치료중 수준은 치료가 투여되는 동안 또는 치료 완료의 1 시간 내에 대상체로부터 수집된 치료중 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타냄; 그리고 사이토카인의 치료중 수준에 기초하여, 그리고 치료 개시 전에 대상체로부터 수집된 기준선 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인의 기준선 수준에 기초하여, 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화를 결정하는 것 - 상기 예측 위험도는 치료중 사이토카인 배수 변화에 추가로 기초함 - 을 포함할 수 있다.

[0011] 방법은 치료의 적어도 일부의 투여량을 식별하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 예측 위험도는 추가로 투여량에 기초한다.

[0012] 위험-점수 생성은 회귀 모델을 포함할 수 있다.

[0013] 치료에는 T-세포 면역요법을 투여하는 것이 포함될 수 있다.

[0014] 치료에는 글로피타맙 또는 모수네투주맙을 투여하는 것이 포함될 수 있다.

- [0015] 일부 실시예에서, 사이토카인의 치료중 수준을 식별하는 것을 포함하는 방법이 제공되며, 여기서 사이토카인의 치료중 수준은 대상체로부터 수집된 치료중 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 반면, 치료가 투여 중이거나 치료 완료 후 1시간 이내에 이루어졌다. 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화는 사이토카인의 치료중 수준 및 치료 개시 전에 대상체로부터 수집된 기준선 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인의 기준선 수준에 기초하여 결정된다. 치료의 적어도 일부에 대한 투여량이 식별된다. 치료중 사이토카인 배수 변화 및 투여량에 기초하여, 대상체가 치료의 적어도 일부의 투여량을 받은 후 적어도 역치 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도가 예측된다. 결과는 치료 완료 후 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링할지 여부에 대한 권장 사항에 상응하는 예측 위험도를 기반으로 결정된다. 결과가 출력된다.
- [0016] 방법은 대상체의 기준선 특성의 세트를 식별하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 기준선 특성의 세트는 치료 개시 전의 하나 이상의 기준선 시점과 관련되고, 기준선 특성의 세트 각각은: 종양 부하; 암의 단계; 종양 확산; 하나 이상의 종양의 크기; 인구통계학적 속성; 백혈구 수치; 및/또는 젖산 탈수소효소 수준을 특징으로 하며; 여기서 예측된 위험도는 기준선 특성의 세트에 따라 달라진다.
- [0017] 방법은 위험-점수 생성 모델로 기준선 특성의 세트를 처리함으로써 사이토카인 방출 증후군 위험-점수를 생성하는 단계를 포함할 수 있으며, 여기서 예측된 위험도는 사이토카인 방출 증후군 위험-점수에 기초한다.
- [0018] 위험-점수 생성은 회귀 모델을 포함할 수 있다.
- [0019] 하나 이상의 파라미터는 가중치 세트를 포함할 수 있다.
- [0020] 위험도는 사이토카인 방출 증후군 위험-점수와 투여량의 선형 조합을 기반으로 결정될 수 있다.
- [0021] 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도를 예측하는 것은 하나 이상의 역치 비교를 수행하는 것을 포함할 수 있다.
- [0022] 결과는 치료 완료 후 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하라는 권고에 상응할 수 있으며, 방법은 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도가 높다는 것을 결과가 나타낼 때 치료 완료 후 적어도 24시간 동안 의료 시설에서 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하는 것을 포함할 수 있다.
- [0023] 결과는 치료 완료 후 외래 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하라는 권고에 상응할 수 있으며, 방법은 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도가 낮다고 결과가 나타낼 때 외래 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하는 것을 포함할 수 있다.
- [0024] 대상체는 암 진단을 받았을 수 있고, 치료는 T-세포 면역요법을 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0025] 대상체는 암 진단을 받았을 수 있고, 치료는 글로피타맙 또는 모수네투주맙의 투여를 포함할 수 있다.
- [0026] 사이토카인의 기준선 수준에 기초하여 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화를 결정하는 것은: 기준선 로그 값을 생성하기 위해 사이토카인의 기준선 수준 또는 이의 처리된 버전의 로그를 계산하는 단계; 사이토카인의 치료중 수준 또는 이의 처리된 버전의 로그를 계산하여 치료중 로그 값을 생성하는 단계; 및 치료중 로그 값에서 기준선 로그 값을 빼는 단계를 포함할 수 있다.
- [0027] 사이토카인의 기준선 수준에 기초하여 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화를 결정하는 것은: 사이토카인의 기준선 수준과 상수 사이의 차이의 로그를 계산하여 기준선 로그 값을 생성하는 단계; 치료중 사이토카인 수준과 상수 사이의 차이의 로그를 계산하여 치료중 로그 값을 생성하는 단계; 및 치료중 로그 값에서 기준선 로그 값을 빼는 단계를 포함할 수 있다.
- [0028] 사이토카인의 치료중 수준을 식별하는 것은: 치료가 투여되는 동안 또는 치료 완료 후 하루 내에 대상체로부터 수집된 다수의 치료중 샘플에서 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인의 다수의 예비 치료중 수준을 식별하는 것 - 다중 치료중 샘플 각각이 서로 다른 시간에 수집됨; 및 사이토카인의 치료중 수준을 사이토카인의 다중 예비 치료중 수준의 최대값으로 정의하는 것을 포함한다.
- [0029] 치료에는 활성 성분을 투여하는 것이 포함될 수 있으며; 치료에 앞서 다른 약물로 전처리를 실시했을 수도 있다.
- [0030] 치료중 수준은 활성 성분 투여 후 수집된 샘플을 사용하여 식별되었을 수 있다.
- [0031] 사이토카인은 종양 괴사 인자 알파, 인터루킨 6, 인터루킨 8, 인터루킨 10, 또는 대식세포 염증 단백질 1 베타를 포함할 수 있다.

- [0032] 사이토카인의 치료중 수준은 치료가 투여되는 동안 대상체로부터 혈액 샘플을 수집함으로써; 그리고 사이토카인에 대한 포획 및 검출 항체를 사용하여 혈액 샘플을 처리함으로써 결정될 수 있다.
- [0033] 일부 실시예에서, 치료 개시 전에 대상체로부터 수집된 기준선 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인의 기준선 수준을 결정하는 단계; 사이토카인의 치료중 수준을 결정하는 단계 - 사이토카인의 치료중 수준은 치료가 투여되는 동안 또는 치료 완료 후 1시간 이내에 대상체로부터 수집된 치료중 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타냄; 및 치료의 적어도 일부의 투여량을 식별하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 또한, 사이토카인의 기준선 수준과 사이토카인의 치료중 수준이 컴퓨팅 시스템에 입력된다. 치료 완료 후 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하라는 권장 사항에 상응하는 결과가 수신되고, 대상체는 치료 완료 후 입원 환자 모니터링을 통해 모니터링된다.
- [0034] 대상체는 치료 완료 후 적어도 4시간 동안 대면 모니터링을 통해 모니터링될 수 있다.
- [0035] 결과는 사이토카인의 기준선 수준 및 사이토카인의 치료중 수준에 기초하여 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화를 결정함으로써; 그리고 치료중 사이토카인 배수 변화 및 투여량에 기초하여, 치료의 적어도 일부의 투여량을 받은 후 대상체가 적어도 역치 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도를 예측함으로써, 컴퓨팅 시스템에 의해 생성될 수 있다.
- [0036] 일부 실시예에서, 치료 개시 전에 대상체로부터 수집된 기준선 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인의 기준선 수준을 결정하는 단계; 사이토카인의 치료중 수준을 결정하는 단계 - 사이토카인의 치료중 수준은 치료가 투여되는 동안 또는 치료 완료 후 1시간 이내에 대상체로부터 수집된 치료중 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타냄; 및 치료의 적어도 일부의 투여량을 식별하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 또한, 사이토카인의 기준선 수준과 사이토카인의 치료중 수준은 컴퓨팅 시스템에 입력되며; 치료 완료 후 외래 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하라는 권장 사항에 상응하는 결과가 수신되며, 대상체는 치료 완료 후 외래 환자 모니터링을 통해 모니터링된다.
- [0037] 대상체는 치료 완료 후 적어도 4시간 동안 대면 모니터링을 통해 모니터링될 수 있다.
- [0038] 결과는 사이토카인의 기준선 수준 및 사이토카인의 치료중 수준에 기초하여 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화를 결정함으로써; 그리고 치료중 사이토카인 배수 변화 및 투여량에 기초하여, 치료의 적어도 일부의 투여량을 받은 후 대상체가 적어도 역치 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도를 예측함으로써, 컴퓨팅 시스템에 의해 생성될 수 있다.
- [0039] 일부 실시예에서, 치료 투여 후 사이토카인 방출 증후군에 대해 입원 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링할지 여부를 결정하기 위해 컴퓨터 예측의 사용이 제공되며, 여기서 컴퓨터 예측은 위험 점수 생성 모델을 구현하는 컴퓨팅 장치에 의해 제공되며, 상기 위험 점수 생성 모델은: 치료 개시 전에 대상체로부터 수집된 기준선 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인의 기준선 수준; 및 치료가 투여되는 동안 또는 치료 완료 후 1시간 이내에 대상체로부터 수집된 치료중 샘플 내 사이토카인의 수준을 나타내는 사이토카인의 치료중 수준에 기초하여 사이토카인의 치료 중 사이토카인 배수 변화를 결정하고; 치료중 사이토카인 배수 변화에 기초하여 치료 투여 후 대상체가 적어도 역치 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도를 예측한다.
- [0040] 일부 실시예에서, 하나 이상의 데이터 프로세서와, 상기 하나 이상의 데이터 프로세서에서 실행될 때 상기 하나 이상의 데이터 프로세서로 하여금 여기서 개시되는 하나 이상의 방법의 일부 또는 전부를 수행하게 하는 명령어를 포함하는 비일시적 컴퓨터 판독가능 저장 매체를 포함하는 시스템이 제공된다.
- [0041] 일부 실시예에서, 비일시적 기계 판독가능 저장 매체에 유형으로 구현되고 하나 이상의 데이터 프로세서가 여기서 개시된 하나 이상의 방법 중 일부 또는 전부를 수행하도록 구성된 명령어를 포함하는 컴퓨터 프로그램 제품이 제공된다.
- [0042] 본 개시 내용의 일부 실시예는 하나 이상의 데이터 프로세서를 포함하는 시스템을 포함한다. 일부 실시예에서, 시스템은 하나 이상의 데이터 프로세서에서 실행될 때 하나 이상의 데이터 프로세서가 여기서 개시되는 하나 이상의 방법의 일부 또는 전부, 및/또는 하나 이상의 프로세스의 일부 또는 전부를 수행하게 하는 명령어를 포함하는 비일시적 컴퓨터 판독가능 저장 매체를 포함한다. 본 개시의 일부 실시예는 하나 이상의 데이터 프로세서가 여기서 개시되는 하나 이상의 방법의 일부 또는 전부 및/또는 하나 이상의 프로세스의 일부 또는 전부를 수행하도록 구성된 명령어를 포함하여 비일시적 기계 판독가능 저장 매체에 유형으로 구현된 컴퓨터 프로그램 제품을 포함한다.

- [0043] 본 명세서에 개시된 임의의 방법, 용도, 시스템 또는 컴퓨터 프로그램 제품과 관련하여, 치료는 항체 또는 소분자를 포함하는 요법을 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0044] 투여되는 요법은 항체를 포함할 수 있다.
- [0045] 항체는 CD20, CD52, CD30, CD40 또는 PD-1에 특이적으로 결합할 수 있다.
- [0046] 항체는 리툭시맙, 오비누투주맙, 알렘투주맙, 브렌투시맙, 다세투주맙, 또는 니볼루맙일 수 있다.
- [0047] 항체는 그의 항원 중 적어도 하나에 결합될 때 T-세포와 결합하는 다중특이적 항체일 수 있다.
- [0048] 다중특이적 항체는 적어도 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다.
- [0049] 다중특이적 항체는 추가로 적어도 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.
- [0050] 다중특이적 항체는 이중특이적 항체일 수 있다.
- [0051] 이중특이적 항체는 CD3 및/또는 CD20에 특이적으로 결합할 수 있다.
- [0052] 이중특이적 항체는 모수네투주맙 또는 글로피타맙일 수 있다.
- [0053] 요법은 옥살리플라틴 또는 레날리도마이드와 같은 소분자를 포함할 수 있다.
- [0054] 사용된 용어 및 표현은 제한이 아닌 설명의 용어로 사용되었으며, 그러한 용어 및 표현의 사용에 있어서 도시되고 설명된 특징과 동등한 것 또는 그 일부를 배제하려는 의도는 없다. 청구된 발명의 범위 내에서 다양한 변형이 가능하다는 것이 인정된다. 따라서, 청구된 본 발명은 실시예 및 선택적인 특징에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본 명세서에 개시된 개념의 수정 및 변형은 당업자에 의해 이루어질 수 있으며, 그러한 수정 및 변형이 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 속한다고 고려된다는 것이 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0055] 본 개시내용은 첨부된 도면과 함께 설명된다:
 - 도 1은 일부 실시예에 따른 사이토카인 위험 증후군 사건을 경험하는 한 명 이상의 개별 대상체의 위험도를 예측함으로써 차등 모니터링 또는 치료를 위해 대상체를 계층화하기 위한 예시적인 네트워크를 도시한다.
 - 도 2a는 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도를 예측하기 위한 프로세스의 흐름도를 예시한다.
 - 도 2b는 대상체의 사이토카인 방출 증후군에 대해 입원 환자 모니터링을 권장할지 외래 환자 모니터링을 권장할지 여부를 결정하기 위해 예측 위험도를 사용하는 프로세스를 보여준다.
 - 도 3은 오비누투주맙 및 글로피타맙을 포함하는 치료를 받은 다양한 코호트에서의 투여 시기를 나타낸다.
 - 도 4는 (비이진 기준선 특성을 이진 변수로 변환하기 위해 축소된 특징 세트 및 역치를 식별하기 위해) 특징 선택 모델, (이진 값을 감소된 기능 집합을 위험-점수로 변환하기 위해) 위험-점수 생성 모델, 및 (위험-점수 및 사이토카인 배수 변화를 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 발생할지에 대한 예측으로 변환하기 위해)의 사결정 트리 모델을 훈련하고 검증하는 데 사용되는 예시적인 데이터의 표현을 보여준다.
 - 도 5는 각각의 예시적인 분석 코호트에 대한 사이토카인 방출 증후군의 시기를 보여준다.
 - 도 6은 사이클 1의 첫 번째 주 동안 사이토카인 방출 증후군 사건을 경험한 각 코호트 내 예시적인 훈련 및 검증 데이터 세트의 대상체의 백분율을 보여준다.
 - 도 7은 다양한 기준선 특성(또는 "위험 요인")이 사이토카인 방출 증후군의 발생 예측에 기여한 정도와 모델의 파라미터가 학습된 방법을 식별하는 데 사용되는 예시적인 작업 흐름을 보여준다.
 - 도 8은 예시적인 데이터 세트에서 각각의 다중 기준선 특성이 사이토카인 방출 증후군(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상)의 발생을 예측한 정도를 보여주는 포레스트 플롯이다.
 - 도 9a는 사이토카인 방출 위험도를 예측하기 위해 다변량 로지스틱 회귀 모델을 사용할 수 있는 방법을 예시한다.
 - 도 9b는 사이토카인 방출 위험도가 예측 모델에서 투여량과 함께 어떻게 계산되고 사용될 수 있는지를 예시한다.

도 10은 위험-점수 생성 모델의 두 가지 버전으로부터의 위험-점수에 상응하는 예측된 음성 사례에 대한 예시적인 음성 예측 값(NPV)을 보여준다.

도 11은 2.5/10/30 mg 스텝-업 투여량 코호트의 검증 데이터 세트에 대한 예시적인 음성 예측 값 대 예측된 음성 사례를 보여준다.

도 12a는 사건이 발생할 것인지 발생하지 않을 것인지 예측되는지 여부를 구별하는 3개의 예시적인 역치 각각에 대한 사이토카인 방출 증후군 위험-점수(CRSRS)의 함수로서 발생하는 사이토카인 방출 증후군(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상)의 예시적인 확률을 보여준다.

도 12b는 검증 데이터 세트를 처리하기 위해 훈련된 의사결정 트리 모델을 사용하여 생성된 예측에 관한 통계를 보여준다.

도 13은 임상 연구 NP30179에 상응하는 예시적인 기준선 사이토카인 방출 증후군 위험-점수(CRSRS) 값의 분포를 보여준다.

도 14a 및 14b는 제1 글로피타맙 치료 주기 동안 IL-6 및 TNF- α (각각)의 예시적인 배수 변화를 보여준다.

도 15는 사이토카인 방출 증후군을 경험하지 않은 예시적인 대상체(왼쪽 플롯) 및 사이토카인 방출 증후군을 경험한 예시적인 대상체(오른쪽 플롯)에 대한 IL-6의 사이토카인 배수 변화를 대조한다.

도 16a-16b는 예시적인 치료중 사이토카인 배수 변화가 첫 번째 사이토카인 방출 증후군의 존재 또는 등급에 어떻게 의존하는지를 나타내는 상자 도표를 보여준다.

도 17a-17b는 2개의 사이토카인(IL-6, TNF- α) 각각의 예시적인 치료중 수준이 글로피타맙 치료의 첫 번째 주기에 걸쳐 어떻게 변화하는지 보여준다.

도 18a-18b는 각각 IL-6 및 TNF- α 에 대한 예시적인 대상체에 걸친 최대 log₂ 배수 변화를 보여준다.

도 19a-19b는 다양한 치료 관련 기간에 걸쳐 사이토카인 배수 변화의 예시적인 시간 경과를 보여주면서 치료 개시에 대한 사이토카인 방출 증후군의 발병 시간에 따라 대상체를 계층화하기 위해 생성되었다.

도 20a-20b는 임의의 유형의 사이토카인 방출 증후군이 발생했는지 여부에 기초하여 또는 적어도 2등급의 사이토카인 방출 증후군이 발생했는지 여부에 기초하여 차별화된 사례들에 걸쳐 사이토카인의 변화를 비교하는 예시적인 사이토카인 배수 변화 및 상자 그림의 시간 경과를 보여준다.

도 21a-21b는 다양한 투여량 그룹에 대한 사이토카인 방출 증후군 위험-점수에 대한 예시적인 사이토카인 배수 변화를 비교한다.

도 22는 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 발생할 확률(첫 번째 글로피타맙 투여량에 대해 조정됨)이 정규화된 버전의 사이토카인 방출 증후군 위험-점수와 어떻게 관련되는지에 대한 랜드마크 분석 결과를 보여준다.

도 23은 관찰된 임의의 사이토카인 방출 증후군의 등급이 사이토카인 방출 증후군 위험-점수 및 TNF- α 의 사이토카인 배수 변화 모두와 어떻게 관련되는지를 예시한다.

도 24는 전체 8-파라미터 점수 및 감소된 5-파라미터 점수 CRSRS.5p에 대한 단계적(모델-검증) 투여량 코호트에서 컷오프 값 세트에 대한 음성 예측 값 및 저-위험도 탐지율을 보여준다.

첨부된 도면에서, 유사한 구성요소 및/또는 특징은 동일한 참조 라벨을 가질 수 있다. 또한, 동일한 유형의 다양한 구성 요소는 대시로 참조 라벨을 따르고 유사한 구성 요소를 구별하는 두 번째 라벨을 사용하여 구별할 수 있다. 명세서에서 제1 참조라벨만을 사용하는 경우, 제2 참조라벨과 관계없이 동일한 제1 참조라벨을 갖는 유사 구성요소 중 어느 하나에 대하여 그 설명이 적용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 개요

본 명세서에 개시된 기술은 기준선 또는 치료중 데이터 포인트에 기초하여 대상체가 (예를 들어, 적어도 미리 정의된 심각도의) 사이토카인 방출 증후군을 경험할지 여부를 예측하기 위해 다변량 분석을 사용하는 것과 관련이 있다. 예측은 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도가 낮은지(예를 들어, 적어도 역치 등급) 및/또는 사이토카인 방출 증후군에 대한 외래 환자 모니터링을 위한 후보인지 결정되는 것을 예측하는 것을 포함

[0056]

[0057]

할 수 있다. 이러한 예측은 사이토카인 방출 증후군(예: 적어도 역치 등급)의 발생을 예측하는 출력을 생성하는데 사용되는 모델의 음성 예측 값을 최적화한 후에 이루어질 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 예측은 대상체가 사이토카인 방출 증후군(예를 들어, 적어도 역치 등급)을 경험할 위험도에 있는지 및/또는 사이토카인 방출 증후군에 대한 환자 입원 환자 모니터링의 후보자인지 여부를 예측하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 예측은 사이토카인 방출 증후군(예를 들어, 적어도 역치 등급)의 발생을 예측하는 출력을 생성하는데 사용되는 모델의 양성 예측 값을 최적화한 후에 이루어질 수 있다.

- [0058] 기준선 데이터 지점은 치료가 시작되기 전 및/또는 전처리와 다른 활성 성분의 첫 번째 비-전처리 투여량 사이의 하나 이상의 시점과 연관될 수 있다. 예를 들어, 기준선 데이터 포인트는 활성 성분의 첫 번째 투여량을 투여하기 전에 수집된 샘플을 처리하여 생성되었을 수 있으며/또는 기준선 데이터 포인트는 활성 성분의 첫 번째 비-전처리 투여 전 한 번에 수행된 평가와 관련된 의료 레코드에서 검색되었을 수 있다. 치료중 데이터 포인트는 치료 개시와 치료 종료 사이의 하나 이상의 시점(잠재적으로 완충액과 함께)과 연관될 수 있다. 예를 들어, 치료중 데이터 포인트는 활성 성분의 첫 번째(예: 비-프라이밍) 투여 및 치료 종료(잠재적으로 + 버퍼) 후에 이루어진 모든 측정치들 가운데서 특정 사이토카인의 최대 농도 수준과 동일하도록 정의될 수 있다.
- [0059] 다변량 분석 및 위험도 예측자는 기준선 시점의 특정 사이토카인 수준(또는 이의 처리된 버전)으로부터 치료중 시점의 특정 사이토카인 수준(또는 이의 처리된 버전)의 변화를 포함할 수 있다. 예를 들어, 사이토카인 수준의 처리된 버전은 사이토카인 수준과 0이 아닌 양의 상수(예: 1)의 합에 대한 로그(예: 로그 베이스 2)를 포함하도록 정의될 수 있다.
- [0060] 다변량 분석은 (하나 이상의 기준선 시점과 연관된) 대상체의 하나 이상의 기준선 특성을 기반으로 사이토카인 방출 증후군 위험-점수를 생성하는 것을 포함할 수 있다. 기준선 특성에는 중앙 부하를 특성화하는 하나 이상의 측정항목, 중앙 확산을 특징짓는 하나 이상의 측정항목; 정의된 신체 구성요소(예: 골수 또는 말초혈) 내에 있는 악성 세포의 존재 또는 정도를 특성화하는 하나 이상의 측정항목, 하나 이상의 인구통계학적 속성(예: 연령), 및/또는 동반질환의 발생률 또는 중증도를 특성화하는 하나 이상의 측정항목이 포함될 수 있다. 사이토카인 방출 증후군 위험-점수는 추가로 또는 대안적으로 치료중 활성 성분의 투여량에 기초하여 생성될 수 있다.
- [0061] 사이토카인 방출 증후군 위험-점수를 생성하는 것은 하나 이상의 기준선 특성(또는 다중 기준선 특성)을 모델 출력으로 변환하기 위해 다변량 회귀 모델(예: 선형 회귀 모델 또는 로지스틱 회귀 모델)을 사용하는 것을 포함할 수 있다. 모델 출력에는 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도에 대한 규모 또는 비규모 표현이 포함될 수 있다. 모델 출력은 정규화될 수 있다. 예를 들어, 모델 출력은 0과 1 사이의 숫자일 수 있으며, 여기서 값 1은 사이토카인 방출 증후군이 발생할 것으로 예상되는 가장 높은 위험도를 나타내고, 값 0은 사이토카인 방출 증후군이 발생할 것으로 예상되는 가장 낮은 위험도를 나타낸다.
- [0062] 다변량 모델은 다른 머신 러닝 모듈(예: 랜덤 포레스트 모델)의 출력을 통합할 수 있다. 다변량 모델은 파라미터 세트를 포함할 수 있으며, 여기서 각 파라미터에 대한 값은 훈련 데이터 세트를 사용하여 다변량 모델 및 다변량 머신 러닝 모델을 훈련함으로써 학습되었다. 파라미터 세트(예를 들어, 모델 가중치 세트)는 하나 이상의 기준선 특성 각각에 대해 하나 이상의 관련 파라미터를 포함할 수 있으며, 여기서 하나 이상의 파라미터는 모델 출력이 모델 출력에 의존하는 정도를 식별할 수 있다. 기준선 특성 및/또는 기준선 특성이 모델 출력을 예측하는 정도를 나타내는 유의성 값이다.
- [0063] 최종 사이토카인 방출 증후군 위험 예측변수는 기준선 특성(예: 사이토카인 방출 증후군 위험-점수의 파라미터)을 식별하거나 그로부터 파생된 용어에 기초하여 그리고 (예: 치료 또는 활성 성분의) 투여량 또는 약물 노출을 식별하거나 이로부터 파생된 다른 항목에 기초하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 결합된 사이토카인 방출 증후군 위험-점수는 사이토카인 방출 증후군 위험-점수와 투여량/노출의 선형 조합, 합계 또는 가중 합계로 정의될 수 있다.
- [0064] 위험 인자와 투여량/노출 정보를 결합한 예측 모델의 도움으로, 사이토카인 방출 증후군 위험-점수의 주어진 값(예를 들어 기준선에서 접근함)을 갖는 모든 대상체에 대해, 투여량 또는 노출이 사이토카인 방출 증후군의 예상 위험도를 제한하는 방식으로 조정될 수 있다.
- [0065] 사이토카인 방출 증후군 예측 모델은 하나 이상의 사이토카인 배수 변화를 사용하여 확장될 수 있다. 예를 들어, 사이토카인 방출 증후군 위험도는 사이토카인 방출 증후군 위험-점수 및 사이토카인 배수 변화에 기초하여 예측될 수 있다. 다른 예로서, 사이토카인 방출 증후군 위험도는 사이토카인 방출 증후군 위험-점수, 투여량/노출 및 사이토카인 배수 변화에 기초하여 예측될 수 있다. 또 다른 예에서, 사이토카인 방출 증후군 위험도는

투여량 및 사이토카인 배수 변화에 기초하여 예측될 수 있다. 또 다른 예로서, 특정 대상체에 대해 사이토카인 방출 증후군 위험도는 점수, 투여량 및 사이토카인 배수 변화에 기초하여 사이토카인 방출 증후군 위험도가 소정의 미리 정의된 값을 넘지 않는 최대 투여량/노출을 선택함으로써 최적화(제한)될 수 있다. 위험도는 수치적 위험(예: 확률을 나타냄), 범주형 위험(예: 높음, 중간, 낮음) 또는 이진 위험(예: 위험 여부)일 수 있다. 범주형 또는 이진형 위험도는 하나 이상의 역치 비교를 기반으로 생성될 수 있다. 예를 들어, 위험 점수가 위험 점수 역치를 넘거나 및/또는 사이토카인 배수 변화가 사이토카인 역치를 넘을 경우 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 겪을 위험도가 높다고 결정될 수 있고, 그렇지 않을 경우 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 겪을 위험도가 낮다고 결정될 수 있다.

[0066] 예측에 상응하는 결과가 출력될 수 있다(예를 들어, 제시되거나 전송될 수 있다). 결과에는 예상되는 사이토카인 방출 증후군 위험도가 포함될 수 있다. 결과에는 권장 조치, 기본 조치 또는 구현될 조치가 포함될 수 있다.

[0067] 사이토카인 방출 증후군 위험도는 치료 종료 시 대상체를 모니터링하도록 권장되는 조치를 식별하거나 그러한 접근법에 대한 권장 사항을 식별하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 입원 환자 모니터링 조건이 만족되면 주어진 대상체에게 입원 환자 모니터링(예: 대상체가 의료 시설에 입원하는 등)을 받는 것이 권장될 수 있다. 입원 환자 모니터링 조건은 (예를 들어) 위험도가 높은 것으로 정의된 경우 충족되도록 구성될 수 있다. 위험도가 낮음 이외의 범주로 정의된다. 위험도가 미리 정의된(예: 숫자 또는 범주형) 역치를 초과한다. 어떤 경우에는 위험도가 높거나, 위험도가 낮지 않은 범주이거나, 위험도가 미리 정의된 위험 역치를 초과하는 경우 대상체에 대한 입원 환자 모니터링이 제공된다.

[0068] 대안적으로 또는 추가로, 입원 환자 모니터링 조건이 만족되지 않으면 주어진 대상체를 퇴원시키고/시키거나 외래 환자 모니터링을 받는 것(예를 들어, 대상체를 의료 시설에 입원시키는 것)이 권장될 수 있다. 어떤 경우에는 위험도가 낮거나, 위험도가 높지 않은 범주이거나, 위험도가 미리 정의된 위험 역치를 초과하지 않는 경우 대상체 퇴원 및/또는 대상체에 대한 외래 환자 모니터링이 제공된다.

[0069] 사이토카인 방출 증후군 위험도(예를 들어, 위음성이 거의 없음)를 결정하는 것은 입원 환자 모니터링을 위한 자원 할당을 효율적으로 촉진하는 이점이 있다. 입원 환자 모니터링을 통해 모든 대상체를 주의 깊게 모니터링하는 것은 비용이 많이 들고 상당한 물리적 자원을 소비하며 시간 집약적이다. 한편, 대상체가 외래 환자 모니터링을 받는 것을 과도하게 포함하면 일부 대상체가 사이토카인 방출 증후군에 대한 즉각적인 치료를 받을 수 없는 결과를 초래할 수 있다. 따라서, 본 명세서에 개시된 기술은 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도가 상대적으로 높은 대상체에 대해 자원 집약적 모니터링을 제공하는 것을 우선시하는 동시에 즉각적인 개입(예를 들어, 사이토카인 방출 증후군에 대한 반응)을 필요로 하지 않을 것 같은 대상체들에 대해 덜 자원 집약적인 모니터링을 예비하는 것이다.

[0070] II. 정의

[0071] 본원에 사용된 용어 "사이토카인"은 세포 활성화 후 일시적으로 생성되어 면역, 염증 및 조혈을 증대하고 조절하는 데 도움을 주는 신호 분자를 의미한다. 사이토카인은 면역 체계의 특정 세포에 의해 분비되는 단백질, 펩타이드 및 당단백질의 큰 그룹 중 임의의 것일 수 있다. 이 분자들은 개별 세포의 기능을 조절하는 조절자 역할을 한다. 사이토카인은 자가분비, 측분비 또는 내분비 반응 조절자로 국소적으로 작용할 수 있으며, 그 작용은 표적 세포의 특정 세포 표면 수용체를 통해 발휘된다. 본원에 사용된 "자가분비" 또는 "자가분비 작용"은 사이토카인이 그것을 분비한 동일한 세포막의 수용체에 결합함으로써 그 작용을 발휘한다는 것을 의미한다. "측분비" 또는 "측분비 작용"은 사이토카인이 사이토카인을 생산하는 세포에 근접한 표적 세포의 수용체에 결합하는 것을 의미한다. "내분비" 또는 "내분비 작용"은 사이토카인이 순환을 통해 이동하고 신체 전체의 일부 표적 세포에 작용하는 것을 의미한다. 증가된 수준의 사이토카인, 예를 들어 IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, MIP1b, MCP1, IL-10, IFN- γ , TGF- β , 및 TNF- α 는 종종 사이토카인 방출 증후군과 관련이 있다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "사이토카인 방출 증후군" 또는 "CRS"는 면역요법, 예를 들어 T-세포 면역요법, 치료 항체, 키메라 항원 수용체(CAR)-T-세포 치료, 및 줄기세포 이식과 관련된 다기관 기능장애 및 발열을 특징으로 하는 급성 전신 염증 증후군을 의미한다. CRS는 암 면역요법의 결과로 발생할 수 있는 잠재적으로 생명을 위협하는 사이토카인 관련 독성이다. CRS는 많은 수의 림프구 및/또는 골수 세포가 활성화 시 염증성 사이토카인을 방출할 때 높은 수준의 면역 활성화로 인해 발생하며, 순환 사이토카인 수준의 상승, 급성 전신 염증 증상이 특징이다. CRS의 중증도와 증상 발현 시기는 면역세포 활성화 정도, 투여된 치료법 유형, 종양 부하 정도에 따라 달라진다. CRS의 증상에는 신경학적 독성, 심장 기능 장애, 파종성 혈관 내 응고, 성인 호흡 곤란 증후군, 신부전 및 간부전이 포함될 수 있다. 증상으로는 발열(엄격함("흔들리는 오한" - 오한(shivering)과 오한(chills)을

동반한 온도 상승)이 있거나 없음), 피로, 권태감, 근육통(근육통), 구토, 두통, 메스꺼움, 식욕부진, 관절통(관절통), 설사, 발진, 저산소혈증(낮은 혈액 산소), 빈호흡(빠른 호흡), 저혈압, 넓어진 맥압(수축기 혈압과 이완기 혈압의 차이), 잠재적으로 심박출량 감소(후기), 심박출량 증가(초기), 질소혈증(고농도 혈액 내 질소 물질), 저섬유소원혈증(혈액 응고 장애, 출혈이 있거나 없음), D-이량체 증가(혈전과 관련됨), 고빌리루빈혈증(적혈구 분해로 인한 과도한 혈액 빌리루빈), 아마노전이염(혈액 내 트랜스미나제 증가), 간 질환 및 간염과 관련됨), 혼돈, 섬망, 정신 상태 변화, 환각, 떨림, 발작, 보행 변화, 단어 찾기 어려움, 명백한 실어증(언어 및/또는 이해 및 쓰기에 영향을 미치는 언어 장애) 또는 운동량 측정 장애(시각적인 도움 없이 움직임을 정확하게 조정하지 못함)이 포함된다. CRS는 병원체에 대한 정상적인 반응(병원체가 존재하는 경우) 또는 사이토카인에 의한 기관 기능 장애(병원체가 존재하지 않는 경우)에 기인할 수 있는 것 이상의 염증을 특징으로 한다.

[0073] 본원에 사용된 용어 "입원 환자 모니터링"은 의료 시설에 함께 있는 대상체를 위해 의료 시설에서 제공되는 한 명 이상의 치료 제공자(예: 한 명 이상의 의사 및/또는 한 명 이상의 간호사)에 의해 수행되는 모니터링을 의미한다. 따라서, 대상체와 적어도 한 명의 치료 제공자는 물리적으로 동시에 동일한 의료 시설에 있을 수 있다. 의료 시설에는 (예를 들어) 병원, 진료소, 의원, 약물 주입 센터 등이 포함될 수 있다. 대상체는 입원 환자 모니터링 동안 의료 시설에 입원할 수 있다. 입원 환자 모니터링 기간은 적어도 (예를 들어) 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 96시간일 수 있다. 입원 환자 모니터링 기간은 (예를 들어) 2주, 1주, 5일, 4일, 3일 또는 2일보다 짧을 수 있다. 예를 들어, 대상체는 치료 투여가 완료된 후 2일 내지 4일 동안 입원 환자 모니터링을 받을 수 있다.

[0074] 본 명세서에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 원하는 항원 결합 활동을 나타내는 한, 단클론 항체, 다클론 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체) 및 항체 단편을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 항체 구조를 포함한다.

[0075] "항체 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예에는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 다이아몬드바디; 선형 항체; 단일 사슬 항체 분자(예: scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0076] 용어 "전장 항체", "온전한 항체" 및 "전체 항체"는 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나, 여기에 정의된 바와 같이, Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 여기에 정의된 바와 같다.

[0077] "결합 도메인"은 표적 에피토프, 항원, 리간드 또는 수용체에 특이적으로 결합하는 화합물 또는 분자의 일부를 의미한다. 결합 도메인에는 항체(예: 단클론, 다클론, 재조합, 인간화 및 키메라 항체), 항체 단편 또는 이의 부분(예: Fab 단편, Fab'₂, scFv 항체, SMIP, 도메인 항체, 디아바디, 미니바디, scFv-Fc, 아피바디, 나노바디 및 항체의 VH 및/또는 VL 도메인), 수용체, 리간드, 앵타머, 및 확인된 결합 파트너를 갖는 기타 분자를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0078] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 이 용어에는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역이 포함된다. 한 실시예에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226 또는 Pro230으로부터 중쇄의 카르복실 말단까지 연장된다. 그러나 Fc 영역의 C-말단 라이신(Lys447)은 존재할 수도 있고 존재하지 않을 수도 있다. 본원에서 달리 명시하지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역의 아마노산 잔기의 넘버링은 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991에 기술된, EU 인덱스라 불리는 EU 넘버링 시스템을 따른다.

[0079] 항체의 "클래스"는 항체의 중쇄가 보유하는 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 의미한다. 항체에는 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM의 5가지 주요 클래스가 있으며 이들 중 일부는 하위 클래스(아이소타입)(예: IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂)로 추가로 나눌 수 있다. 다양한 종류의 면역글로불린에 상응하는 중쇄 불변 도메인을 각각 α, δ, ε, γ 및 μ라고 한다.

[0080] "가변 영역" 또는 "가변 도메인"이라는 용어는 항체를 항원에 결합시키는 데 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 의미한다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인(각각 VH 및 VL)은 일반적으로 유사한 구조를 가지며, 각 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역(FR) 및 3개의 초가변 영역(HVR)을 포함한다. (예를 들어, Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007) 참조). 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원 결합 특이성을 부여하는데 충분할 수 있다. 또한, 특정 항원에 결합하는 항체는 각각 상보적인 VL 또는 VH

도메인의 라이브러리를 스크리닝하기 위해 항원에 결합하는 항체로부터 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 분리될 수 있다. 예를 들어, Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887(1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628(1991)을 참조할 수 있다.

- [0081] 본원에 사용된 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열이 초가변성("상보성 결정 영역" 또는 "CDR")이고/거나 구조적으로 정의된 루프("초가변 루프")를 형성하거나 및/또는 항원 접촉 잔기("항원 접촉")를 포함하는 항체 가변 도메인의 각 영역을 의미한다. 일반적으로 항체는 6개의 HVR로 구성된다. VH에 3개(H1, H2, H3), VL에 3개(L1, L2, L3)이다. 본 문서의 예시적인 HVR에는 다음이 포함된다.
- [0082] (a) 아미노산 잔기 26-32(L1), 50-52(L2), 91-96(L3), 26-32(H1), 53-55(H2) 및 96-101(H3)에서 발생하는 초가변 루프(Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));
- [0083] (b) 아미노산 잔기 24-34(L1), 50-56(L2), 89-97(L3), 31-35b(H1), 50-65(H2), 및 95-102(H3)에서 발생하는 CDR(Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));
- [0084] (c) 아미노산 잔기 27c-36(L1), 46-55(L2), 89-96(L3), 30-35b(H1), 47-58(H2) 및 93-101(H3)(MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)); 그리고
- [0085] (d) HVR 아미노산 잔기 46-56(L2), 47-56(L2), 48-56(L2), 49-56(L2), 26-35(H1), 26-35b(H1), 49-65(H2), 93-102(H3) 및 94-102(H3)를 포함하는 (a), (b) 및/또는 (c)의 조합.
- [0086] 달리 명시하지 않는 한, 가변 도메인의 HVR 잔기 및 다른 잔기(예를 들어, FR 잔기)는 본원에서 앞서 Kabat et al., 문헌에 따라 번호가 매겨져 있다.
- [0087] 본원에 사용된 용어 "단일클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 얻은 항체를 의미한다. 즉, 집단에 포함되는 개별 항체는 동일하고/하거나 동일한 에피토프에 결합하며, 자연적으로 발생하는 돌연변이를 포함하거나 단클론 항체 제제 생산 중에 발생하는 변형 항체는 제외하며, 이러한 변이체들은 일반적으로 소량으로 존재한다. 일반적으로 다양한 결정인자(에피토프)에 대한 다양한 항체를 포함하는 다클론 항체 제제와 달리, 단일클론 항체 제제의 각 단일클론 항체는 항원의 단일 결정인자에 대한 것이다. 따라서, 수식어 "단클론성"은 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 얻어지는 항체의 특성을 나타내며 임의의 특정 방법에 의한 항체 생산을 요구하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되는 단일클론 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지-디스플레이 방법 및 인간 면역글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 포함하는 형질 전환 동물을 이용하는 방법을 포함한, 그러나 이에 제한되지 않는 다양한 기술들에 의해 이루어질 수 있고, 단클론 항체를 제조하기 위한 이러한 방법 및 기타 예시적인 방법이 본원에 기술되어 있다
- [0088] "친화도"는 분자(예를 들어 항체)의 단일 결합 부위와 이의 결합 파트너(예를 들어 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총합의 강도를 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원(예를 들어, 항체와 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 내재적 결합 친화도를 의미한다. 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화력은 일반적으로 해리 상수(Kd)로 표시될 수 있다. 친화도는 본 명세서에 기술된 방법을 포함하여 당업계에 공지된 일반적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 결합 친화도를 측정하기 위한 구체적인 설명 및 예시적 실시예는 하기에 기재되어 있다.
- [0089] 특정 측면에서, 항체는 다중특이적 항체, 예를 들어 이중특이적 항체이다. "다중특이적 항체"는 적어도 2개의 서로 다른 부위, 즉 서로 다른 항원의 서로 다른 에피토프 또는 동일한 항원의 서로 다른 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 단일클론 항체이다. 다중특이적 항체는 또한 3개 이상의 결합 특이성을 가질 수 있다. 다중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편으로 제조될 수 있다.
- [0090] 다중특이적 항체를 제조하기 위한 기술에는 서로 다른 특이성을 갖는 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 재조합 공동 발현(Milstein and Cuello, *Nature* 305: 537 (1983) 참조) 및 "knob-in-hole" 엔지니어링(예를 들어, 미국 특허 번호 5,731,168 및 Atwell et al., *J. Mol. Biol.* 270:26(1997) 참조)이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 다중특이적 항체는 또한 항체 Fc-이종이합체 분자를 제조하기 위한 정전기 조정 효과를 조작하는 것(예를 들어 W02009/089004 참조); 2개 이상의 항체 또는 단편을 가교결합시키는 것(예를 들어, 미국 특허 번호 4,676,980, 및 Brennan et al., *Science*, 229: 81 (1985) 참조); 이중특이적 항체를 생성하기 위해 류신 지퍼를 사용하는 것(예를 들어, Kostelny et al., *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992) 및 W02011/034605 참조); 경쇄 잘못된 페어링 문제를 회피하기 위해 일반적인 경쇄 기술을 사용하는 것(예를 들어 W098/50431 참조); 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위해 "디아바디(diabody)" 기술을 사용하는 것(예를 들어, Hollinger et al.,

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993) 참조); 및 단일쇄 Fv(sFv) 이량체를 사용하는 것(예를 들어, Gruber et al., J. Immunol., 152:5368(1994) 참조); 및 예를 들어 문헌 Tutt et al. J. Immunol. 147:60(1991)에 기술된 바와 같이 삼중특이적 항체를 제조하는 것에 의해 만들어질 수도 있다.

[0091] 예를 들어 "문어 항체" 또는 DVD-Ig를 비롯한 3개 이상의 항원 결합 부위를 갖는 조작된 항체도 개시된 방법에 사용될 수 있다(예를 들어, WO2001/77342 및 WO2008/024715 참조). 3개 이상의 항원 결합 부위를 갖는 다중특이적 항체의 다른 예는 WO2010/115589, WO2010/112193, WO2010/136172, WO2010/145792 및 WO2013/026831에서 찾아볼 수 있다. 이중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편에는 "이중 작용 Fab" 또는 "DAF"도 포함된다(예를 들어 US 2008/0069820 및 WO2015/095539 참조).

[0092] 다중특이적 항체는 또한, 동일한 항원 특이성의 하나 이상의 결합 아암에서 도메인 교차를 갖는 비대칭 형태로, 즉 VH/VL 도메인(예를 들어, WO2009/080252 및 WO2015/150447 참조), CH1/CL 도메인(예를 들어 WO2009/080253 참조) 또는 완전한 Fab 아암(예를 들어 WO2009/080251, WO2016/016299 참조, 또한 Schaefer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108(2011) 1187-1191, 및 Klein et al., MAbs 8 (2016) 1010-20)을 교환함으로써 제공될 수 있다. 한 측면에서, 다중특이적 항체는 교차 Fab 단편을 포함한다. "교차 Fab 단편" 또는 "xFab 단편" 또는 "교차 Fab 단편"이라는 용어는 중쇄 및 경쇄의 가변 영역 또는 불변 영역이 교환된 Fab 단편을 의미한다. Cross-Fab 단편은 경쇄 가변 영역(VL)과 중쇄 불변 영역 1(CH1)로 구성된 폴리펩티드 사슬과 중쇄 가변 영역(VH)과 경쇄 불변 영역(CL)으로 구성된 폴리펩티드 사슬을 포함한다. 비대칭 Fab 아암은 또한 올바른 Fab 쌍을 지시하기 위해 도메인 인터페이스에 하전 또는 비하전 아미노산 돌연변이를 도입함으로써 조작될 수 있다. 예를 들어 WO2016/172485를 참조할 수 있다.

[0093] 다중특이적 항체에 대한 다양한 추가 분자 형식이 해당 분야에 알려져 있다(예를 들어 Spiess et al., Mol Immunol 67 (2015) 95-106 참조).

[0094] 특정 유형의 다중특이적 항체는 T-세포, T-세포 결합 항체를 모집할 수 있다. "T-세포 이중특이적 항체"는 다중특이적 항체의 일종으로, 두 개의 서로 다른 항원에 결합하도록 조작되었으며, 여기서 하나는 종양 세포를 표적으로 하고 다른 하나는 효과기 세포(보통 T-림프구)를 표적으로 한다. T-세포 이중항체가 T-세포와 종양세포에 결합하면, 종양세포와 T-세포가 가까워지고, T-세포가 활성화돼, 종양세포 파괴를 매개한다.

[0095] 이중특이적 항체 형식의 예에는 2개의 scFv 분자가 유연한 링커에 의해 융합된 "BiTE"(이중특이적 T-세포 참여자) 분자(예를 들어 WO2004/106381, WO2005/061547, WO2007/042261 및 WO2008/119567, Nagorsen and Bauerle, Exp Cell Res 317, 1255-1260 (2011) 참조); 디아바디(Holliger et al., Prot Eng 9, 299-305 (1996)) 및 이의 파생물, 예를 들어 직렬 디아바디("TandAb"; Kipriyanov et al., J Mol Biol 293, 41-56 (1999)); 디아바디 형식을 기반으로 하지만 추가 안정화를 위해 C-말단 이황화 가교를 특징으로 하는 "DART"(이중 친화도 재표적화) 분자(Johnson et al., J Mol Biol 399, 436-449 (2010)), 및 전체 하이브리드 마우스/랫 IgG 분자인 소위, 트리옴(Seimetz et al., Cancer Treat Rev 36, 458-467 (2010)에서 검토됨)가 포함된다. 특정 T-세포 이중특이적 항체 형식은 WO2013/026833, WO2013/026839, WO2016/020309; Bacac et al., Oncoimmunology5(8)(2016) e1203498에 기술되어 있다.

[0096] 용어 "항-CD3 항체" 및 "CD3에 결합하는 항체"는 충분한 친화도로 CD3에 결합하여 CD3을 표적화하는 진단제 및/또는 치료제로서 유용할 수 있는 항체를 의미한다. 한 실시예에서, 관련되지 않은 비-CD3 단백질에 대한 항-CD3 항체의 결합 정도는, 예를 들어 방사성면역검정(RIA)에 의해 측정할 때 CD3에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 실시예에서, CD3에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ 의 해리 상수(Kd)를 갖는다(예를 들어, 10^{-8} M 이하, 예를 들어 10^{-8} M 에서 10^{-13} M 사이, 예를 들어 10^{-9} M 에서 10^{-13} M 사이). 특정 실시예에서, 항-CD3 항체는 상이한 종으로부터의 CD3 사이에 보존되어 있는 CD3의 에피토프에 결합한다.

[0097] 본원에 사용된 용어 "분화 3 클러스터" 또는 "CD3"은 달리 명시하지 않는 한, 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 CD3을 지칭하며, 예를 들어 CD3 ϵ , CD3 γ , CD3 α 및 CD3 β 사슬을 포함한다. 이 용어는 "전체 길이", 비처리 CD3(예: 처리되지 않거나 변형되지 않은 CD3 ϵ 또는 CD3 γ)뿐만 아니라 세포에서 처리되어 생성되는 모든 형태의 CD3를 포함한다. 이 용어는 또한 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함하는 CD3의 자연 발생 변이체를 포함한다. CD3에는 예를 들어 207개 아미노산 길이의 인간 CD3 ϵ 단백질(NCBI RefSeq No. NP_000724; SEQ ID NO:45)과, 182개의 아미노산 길이의 인간 CD3 γ 단백질(NCBI RefSeq No. NP_000064; SEQ ID

NO:46)이 포함된다.

[0098] 본원에서 용어 "항-CD20 항체" 및 "CD20에 결합하는 항체"는 충분한 친화도로 CD20에 결합하여 CD20을 표적화하는 치료제로서 유용할 수 있는 항체를 지칭한다. 한 실시예에서, 관련되지 않은 비-CD20 단백질에 대한 항-CD20 항체의 결합 정도는, 예를 들어 방사면역분석법(RIA)에 의해 측정할 때 CD20에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 실시예에서, CD20에 결합하는 항체의 해리 상수(Kd)는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들어, 10^{-8} M 이하, 예를 들어 10^{-8} M 에서 10^{-13} M 사이, 예를 들어 10^{-9} M 에서 10^{-13} M 사이)이다. 특정 실시예에서, 항-CD20 항체는 상이한 종으로부터의 CD20 사이에 보존되어 있는 CD20의 에피토프에 결합한다.

[0099] 본원에 사용된 용어 "분화 20 클러스터" 또는 "CD20"은 영장류(예를 들어 인간) 및 설치류(예를 들어 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 CD20을 지칭한다. 달리 명시하지 않는 한, 이 용어는 "전체 길이"의 처리되지 않은 CD20뿐만 아니라 세포 내 처리로 인해 발생하는 모든 형태의 CD20을 포함한다. 이 용어는 또한 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함하는 CD20의 자연 발생 변이체를 포함한다. CD20은 예를 들어 인간 CD20 단백질(예를 들어, NCBI RefSeq Nos. NP_068769.2(SEQ ID NO:47) 및 NP_690605.1(SEQ ID NO:48) 참조)을 포함하며, 이는 길이가 297개의 아미노산이고, 예를 들어, 5' UTR의 일부가 결여된 변이체 mRNA 전사물(예를 들어, NCBI RefSeq 번호 NM_021950.3(SEQ ID NO:49) 참조) 또는 더 긴 변이체 mRNA 전사물(예를 들어, NCBI RefSeq 번호 NM_152866.2(SEQ ID NO:50) 참조)로부터 생성될 수 있다.

[0100] 용어 "항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체", "이중특이적 항-CD20/항-CD3 항체" 및 "CD20 및 CD3에 결합하는 항체" 또는 이의 변이체는 충분한 친화도로 CD20 및 CD3에 결합할 수 있어 항체가 CD20 및/또는 CD3을 표적화하는 진단제 및/또는 치료제로서 유용할 수 있는 다중특이적 항체(예: 이중특이적 항체)를 지칭한다. 한 실시예에서, CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체와, 관련되지 않은 비-CD3 단백질 및/또는 비-CD20 단백질의 결합 정도는 예를 들어 방사면역분석법(RIA)에 의해 측정된, CD3 및/또는 CD20에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 실시예에서, CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체는 해리 상수(Kd)가 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$ 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들어, 10^{-8} M 이하, 예를 들어 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들어 10^{-9} M 내지 10^{-13} M). 특정 실시예에서, CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이적 항체는 상이한 종으로부터의 CD3 사이에 보존되는 CD3의 에피토프 및/또는 상이한 종으로부터의 CD20 사이에 보존되는 CD20의 에피토프에 결합한다.

[0101] 본원에 사용된 용어 "결합하다", "~에 특이적으로 결합하다" 또는 "~에 특이적이다"는 측정 가능하고 재현 가능한 상호작용, 예를 들어, 생물학적 분자를 포함하는 이질적인 분자 집단이 존재하는 경우, 표적의 존재를 결정짓는 표적과 항체 사이의 결합을 의미한다. 예를 들어, 표적(에피토프일 수 있음)에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 표적에 결합하는 것보다 더 큰 친화성, 결합력, 더 쉽게 및/또는 더 긴 지속 시간으로 이 표적에 결합하는 항체이다. 한 실시예에서, 관련되지 않은 표적에 대한 항체의 결합 정도는, 예를 들어 방사면역측정법(RIA)에 의해 측정된 바와 같이 표적에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 실시예에서, 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 해리 상수(KD)는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 이다. 특정 실시예에서, 항체는 상이한 종으로부터의 단백질 중에서 보존되는 단백질 상의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 다른 실시예에서, 특정 바인딩은 배타적 바인딩을 포함할 수 있지만 반드시 필요한 것은 아니다. 본 명세서에 사용된 용어는, 예를 들어 표적에 대한 K_D 가 10^{-4} M 이하, 대안적으로 10^{-5} M 이하, 대안적으로 10^{-6} M 이하, 대안적으로 10^{-7} M 이하, 대안적으로 10^{-8} M 이하, 대안적으로 10^{-9} M 이하, 대안적으로 10^{-10} M 이하, 대안적으로 10^{-11} M 이하, 대안적으로 10^{-12} M 이하 또는 K_D 가 10^{-4} M 내지 10^{-6} M 또는 10^{-6} M 내지 10^{-10} M 또는 10^{-7} M 내지 10^{-9} M 범위인 분자에 의해 나타날 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 친화도 및 KD 값은 역으로 관련되어 있다. 항원에 대한 높은 친화도는 낮은 K_D 값으로 측정된다. 한 실시예에서, 용어 "특이적 결합"은 분자가 임의의 다른 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 에피토프에 실질적으로 결합하지 않고 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 상의 에피토프에 결합하는 결합을 의미한다.

[0102] 개시된 방법은 CD20 및 CD3에 결합하는 치료용 이중특이적 항체(즉, 항-CD20/항-CD3 항체)를 사용하여 CD20-양성 세포 증식성 장애, 예를 들어 B-세포 증식성 장애(예를 들어 비-호지킨 림프종(NHL))(예를 들어 미만성 거대

B-세포 림프종(DLBCL)(예를 들어 재발성 및/또는 불응성 DLBCL 또는 리히터 형질전환), 여포성 림프종(FL)(예를 들어 재발성 및/또는 또는 불응성 FL 또는 형질전환 FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 고등급 B-세포 림프종, 원발성 중격동(흉선) 거대 B-세포 림프종(PMLBCL)) 또는 만성 림프성 백혈병(CLL)을 치료할 수 있다.

[0103] 일부 경우에, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 INN(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances) 목록 117(WHO Drug Information, Vol. 31, No. 2, 2017, p. 303) 또는 CAS 등록 번호 1905409-39-3을 갖는 모수네투주맙이며, (1) 각각 서열 번호 17 및 18의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는 항-CD20 아암; 및 (2) 각각 서열번호 19 및 20의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는 항-CD3 아암을 가진다. 일부 경우에, 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 (1) 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 제1 결합 도메인을 포함하는 항-CD20 아암과, (2) 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 제2 결합 도메인을 포함하는 항-CD3 아암을 항-CD3 아암을 포함한다. 모수네투주맙의 다양한 요소(HVR, VH, VL, HC 및 LC)가 표 1에 나와 있다.

[0104] 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 4,816,567에 기술된 바와 같이 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 생산될 수 있다.

표 1

모수네투주맙의 아미노산 서열

[0105]

| 디스크립션 | 서열 | SEQ ID NO: |
|----------------|--|------------|
| CD20 아암 | | |
| CD20 HVR-H1 | GYTFTSYNMH | 1 |
| CD20 HVR-H2 | AIYPGNGDTS YNQKFKG | 2 |
| CD20 HVR-H3 | VVYYSNSYWY FDV | 3 |
| CD20 HVR-L1 | RASSVSYMH | 4 |
| CD20 HVR-L2 | APSNLAS | 5 |
| CD20 HVR-L3 | QQWSFNPPPT | 6 |
| CD20 VH | EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT SYNMHWVRQA PGKGLEWVGA IYPGNGDTSY NQKFKGRFTI SVDKSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVV YYSNSYWFYD VWGQGLVTV SS | 7 |
| CD20 VL | DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASSSVS YMHWYQQKPG KAPKPLIYAP SNLASGVPSR FSGSGSGTDF TLTISLQPE DFATYYCQQW SFNPPTFGQG TKVEIK | 8 |
| CD20 중쇄 | EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT SYNMHWVRQA PGKGLEWVGA IYPGNGDTSY NQKFKGRFTI SVDKSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARVV YYSNSYWFYD VWGQGLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VIVPSSSLGT QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSCDKTHT CPPCPAPPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NQYVDGVEVH NAKTKPREEQ YGSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL WCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTIP PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNI YTKQSLSLSP GK | 17 |
| CD20 경쇄 | DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASSSVS YMHWYQQKPG KAPKPLIYAP SNLASGVPSR FSGSGSGTDF TLTISLQPE DFATYYCQQW SFNPPTFGQG TKVEIKRTVA APSVFIFFPS DEQLKSGTAS VVCLLNFFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC | 18 |
| CD3 아암 | | |
| CD3 HVR-H1 | NYIYH | 9 |
| CD3 HVR-H2 | WIYPGDGNTK YNEKFKG | 10 |
| CD3 HVR-H3 | DSYSNYFYDY | 11 |
| CD3 HVR-L1 | KSSQSLNSR TRKNYLA | 12 |
| CD3 HVR-L2 | WASTRES | 13 |
| CD3 HVR-L3 | TQSFILRT | 14 |
| CD3 VH | EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYIHWVRQA PGQGLEWIGW IYPGDGNTKY NEKFKGRATL TADTSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARD YSNYFYDYWG QGTLVTVSS | 15 |
| CD3 VL | DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSL NSTRTRKNYLA WYQQKPGQPP KLLIYWASTR ESGVPDRFSG SSGTDFTLT ISSLQAEDVA VVYCTQSFIL RTFGQGTKVE IK | 16 |

| | | |
|--------|---|----|
| CD3 중쇄 | EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYIHWVRQA PGQGLEWIGW IYPGDGNTKY NEKFKGRATL TADTSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARDSDS YSNYFDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKVEPK SCDKTHTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMI SRTPE VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYGS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVLSLCA VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVLD DSDGSFFLVS KLTVDKSRWQ QGNVFCFSVM HEALHNHYTQ KLSLSLSPGK | 19 |
| CD3 경쇄 | DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSL NSRTRKNYLA WYQQKPGQPP KLLIYWASTR ESGVPDRFSG SSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCTQSFIL RTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNQSQESVTE QDSKDYSTSL SSTLTLKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNREGC | 20 |

[0106] 일부 실시예에서, 본원에 제공된 방법에 유용한 항-CD20/항-CD3 이중특이적 항체는 글로피타맵이다. 글로피타맵 (제안된 INN: 목록 121 WHO 약물 정보, Vol. 33, No. 2, 2019, 페이지 276, CD20-TCB, R07082859 또는 RG6026 으로도 알려짐)은 B-세포의 CD20에 대한 2가 결합과, T-세포의 CD3, 특히 CD3 엡실론 사슬(CD3ε)에 대한 1가 결합의 2:1 분자 구성을 가진 새로운 T-세포 결합 이중특이적 전장 항체이다. CD3 결합 영역은 유연한 링커를 통해 머리에서 꼬리까지 CD20 결합 영역 중 하나에 융합된다. 이 구조는 1:1 구성의 다른 CD20-CD3 이중특이적 항체에 비해 글로피타맵에 우수한 시험관 효능을 부여하고 전임상 DLBCL 모델에서 심오한 항종양 효능을 유도한다. CD20 이중가성은 경쟁적인 항-CD20 항체가 존재할 때 이러한 효능을 보존하여 이러한 체제를 사용한 전처리 또는 동시 치료 기회를 제공한다. 글로피타맵은 FcγRs 및 C1q에 대한 결합이 완전히 제거된 조작된 이중이량체 Fc 영역을 포함한다. 인간 CD20 발현 종양 세포와 T-세포에 있는 T-세포 수용체(TCR) 복합체의 CD3ε에 동시에 결합하여, T-세포 활성화, 증식 및 사이토카인 방출 외에도 종양 세포 용해를 유도한다. 글로피타맵에 의해 매개되는 B-세포의 용해는 CD20 특이적이며, CD20 발현이 없거나 CD20 발현 세포에 대한 T-세포의 동시 결합(가교 결합)이 없는 경우 발생하지 않는다. 킬링 외에도, T-세포에서는 T-세포 활성화 마커(CD25 및 CD69)의 증가, 사이토카인 방출(IFNγ, TNFα, IL-2, IL-6, IL-10), 세포독성 과립 방출(Granzyme B) 및 T-세포 증식으로 감지되는 것처럼 CD3 가교 결합으로 인한 활성화가 진행된다. 글로피타맵의 아미노산 서열은 표 2와 3에 나와 있다.

표 2

글로피타맵 아미노산 서열*

[0107]

| 서열 | SEQ ID NO: |
|---|------------|
| CD20 VH-CH1(EE)-CD3 VL-CH1-Fc (knob, P329G LALA) | |
| <u>QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR IFPGDGDYD NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVED YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKVEPK SCDGGGGSGG GGSQAVVTE PSLTVSPGGT VILTCGSSSTG AVTTSNYANW VQEKPGQAFR GLIGGTNKRRA PGTPARFSGS LLGGKAALTL SGAQPEDEAE YYCALWYSNL WVFGGGTKLT VLSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYLSL SVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPCPAPE AAGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALGAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP CRDELTKNQV SLWCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSP</u> | 21 |
| CD20 VH-CH1(EE)-Fc (hole, P329G LALA) | |
| <u>QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR IFPGDGDYD NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVED YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDEKVEPK SCDKTHTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMI SRTPE VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL GAPIEKTISK AKGQPREPQV CTLPPSRDEL TKNQVLSLCA VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVLD DSDGSFFLVS KLTVDKSRWQ QGNVFCFSVM HEALHNHYTQ KLSLSLSP</u> | 22 |
| CD20 VL-CL(RK) | |
| <u>DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSL HSNGITLYLW YLQKPGQSPQ LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCAQNLLEP YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDRKL KSGTASVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNQSQESVTE QDSKDYSTSL SSTLTLKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNREGC</u> | 23 |
| CD3 VH-CL | |

| | |
|---|----|
| EVQLLESQGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TYAMNWVRQA PGKGLEWVSR IRSKYNNYAT YYADSVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNLSLRA EDTAVYYCVR HGNFGNSYVS WFAYWGQGTLL VTVSSASVAA PSVFI FPPSD EQLKSGTASV VCLLNFFYPR EAKVQWKVDN ALQSGNSQES VTEQDSKDST YLSSTLTLS KADYKHKVY ACEVTHQGLS SPVTKSFNRG EC | 24 |
| 전장 Ab: HC-knob | |
| QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR IFPGDGDYDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVED YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSVTVV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDEKVEPK SCDGGGSGG GGSQAVVTE PSLTVSPGGT VTLTCGSSTG AVTTSNYANW VQEKPGQAFR GLIGGTNKRA PGTPARFSGS LLGGKAALTL SGAQPEDEAE YYCALWYSNL WVFGGGKTLT VLSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPE AAGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALGAPIE KTISKAKQP REPQVYTLPP CRDELTKNQV SLWCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKLSLS SPGK | 25 |
| 전장 Ab: HC-hole | |
| QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR IFPGDGDYDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVED YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSVTVV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDEKVEPK SCDKTHTCP CPAPAAAGP SVFLFPPKPK DTLMI SRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL GAPIEKTISK AKGQPREPQV CTLPPSRDEL TKNQVLSLCA VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQ QGNVVFSCSVM HEALHNHYTQ KLSLSLSPGK | 26 |
| LC-CD3 | |
| EVQLLESQGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TYAMNWVRQA PGKGLEWVSR IRSKYNNYAT YYADSVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNLSLRA EDTAVYYCVR HGNFGNSYVS WFAYWGQGTLL VTVSSASVAA PSVFI FPPSD EQLKSGTASV VCLLNFFYPR EAKVQWKVDN ALQSGNSQES VTEQDSKDST YLSSTLTLS KADYKHKVY ACEVTHQGLS SPVTKSFNRG EC | 27 |
| LC-CD20 | |
| DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSL LHSNGITYLYW YLQKPGQSPQ LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDGVV YYCAQNLELP YTFGGGKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDRKL KSGTASVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC | 28 |
| CD3 VH | |
| EVQLLESQGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS TYAMNWVRQA PGKGLEWVSR IRSKYNNYAT YYADSVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNLSLRA EDTAVYYCVR HGNFGNSYVS WFAYWGQGTLL VTVSSAS | 29 |
| CD3 VL | |
| QAVVTQEPSL TVSPGGTIVL TCGSSTGAVT TSNYANWVQE KPGQAFRGLI GGTNKRAPGT PARFSGSLG GKAALTLSGA QPEDEAEYYC ALWYSNLWVF GGGTKLTVLS S | 30 |
| CD20 VH | |
| QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR IFPGDGDYDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSS | 31 |
| CD20 VL | |
| QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR IFPGDGDYDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSS | 32 |
| * 밑줄 친 잔기는 가변 영역을 나타낸다. 굵은 글씨체 잔기는 PGLALA 구성성분을 나타낸다. 이탤릭체 잔기는 '전하 변형'을 나타낸다. | |

표 3

클로피타맵 CDR 서열 (Kabat)

| 디스크립션 | 서열 | SEQ ID NO: |
|-----------------------------|-----------------|------------|
| CD20 중쇄 CDRs (Kabat) | | |
| HCDR1 | YSWIN | 33 |
| HCDR2 | RIFPGDGDYNGKFKG | 34 |
| HCDR3 | NVFDGYWLVY | 35 |
| CD20 경쇄 CDRs (Kabat) | | |
| LCDR1 | RSSKSLLSNGITYLY | 36 |
| LCDR2 | QMSNLVS | 37 |
| LCDR3 | AQNLELPYT | 38 |

| CD3 중쇄 CDRs (Kabat) | | |
|---------------------|---------------------|----|
| HCDR1 | TYAMN | 39 |
| HCDR2 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 40 |
| HCDR3 | HGNFGNSYVSWFAY | 41 |
| CD3 경쇄 CDRs (Kabat) | | |
| LCDR1 | GSSTGAVTTSNYAN | 42 |
| LCDR2 | GTNKRAP | 43 |
| LCDR3 | ALWYSNLWV | 44 |

- [0109] 본 명세서에서 사용된 용어 "이중특이성 항체 치료"는 이중특이성 항체를 이용한 치료를 의미한다.
- [0110] 본원에 사용된 용어 "치료중" 기간은 치료 투여(또는 치료 주기)가 시작되면 개시되고 치료 투여(또는 치료 주기)가 완료될 때(미리 정의된 완충 시간 간격만큼 연장될 수 있음) 종료되는 기간을 의미한다. 예를 들어, 치료중 기간은 치료 투여가 끝난 후 30분 후에 종료될 수 있다. 치료중 기간에는 치료(또는 치료 주기)가 대상체에 주입되는 기간이 포함될 수 있다. 치료중 기간은 (예를 들어) 최소 15분, 최소 30분, 최소 1시간, 최소 2시간, 최소 3시간, 최소 4시간, 최소 6시간, 또는 최소 8 시간일 수 있다. 치료중 기간은 (예를 들어) 24시간 미만, 12시간 미만, 10시간 미만, 9시간 미만, 8시간 미만, 7시간 미만, 또는 6시간 미만일 수 있다. 예를 들어, 치료중 기간은 3~5시간일 수 있다. 다른 예로서, 치료중 기간은 7-9시간일 수 있다. 치료중 기간은 치료 투여의 중간에 상응하는 시점 및 치료 투여의 종료에 상응하는 시점과 같은 다수의 별개의 치료중 시점을 포함한다.
- [0111] 본원에 사용된 용어 "사이토카인의 치료중 수준" 또는 "치료중 사이토카인 수준"은 치료 기간 동안 수집된 생물학적 샘플(예를 들어, 혈액 샘플 또는 조직 샘플)에서 검출된 특정 사이토카인의 수준을 의미한다. 치료중 기간 동안 주어진 대상체로부터 다중 생물학적 샘플을 수집하고 각 샘플에 대해 사이토카인 수준을 측정할 경우, 치료중 사이토카인 수준은 이러한 사이토카인 수준의 최대값으로 정의될 수 있다. 사이토카인의 치료중 수준은 치료중 기간 동안 수집된 생물학적 샘플에 사이토카인의 포획 및 검출 항체를 도입하는 것(예를 들어)을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0112] 본원에서 사용된 용어 "기준선" 기간은 특정 기간의 투여 개시로 끝나는 기간을 의미한다. 기준선 기간은 치료가 시작되는 시점까지 연장될 수 있으며 이를 포함할 수 있다. 기준선 기간에는 전처리가 투여되는 기간이 포함될 수 있다.
- [0113] 본원에 사용된 용어 "사이토카인의 기준선 수준" 또는 "기준선 사이토카인 수준"은 기준선 기간 동안 수집된 생물학적 샘플(예: 혈액 샘플 또는 조직 샘플)에서 검출된 특정 사이토카인의 수준을 의미한다. 특정 사이토카인의 기준선 수준을 식별하기 위해 처리된 생물학적 샘플에는 치료 투여 시작 전 미리 정의된 시간에 또는 치료 투여 시작 전 미리 정의된 시간 간격 내에 수집된 샘플이 포함될 수 있다. 사이토카인의 기준선 수준은 기준선 기간 동안 수집된 생물학적 샘플에 사이토카인의 포획 및 검출 항체를 도입하는 방법(예를 들어)을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0114] 대상체의 "기준선 특성"이라는 용어는 기준선 기간 동안 검출된 대상체의 특성, 기준선 기간 이전에 검출되었으나 정적인 것으로 추정되는 특성, 정적인 특성, 또는 정의된 방식으로 변화하는 특성을 포함한다. 예를 들어, 대상체가 기준선 기간 이전에 특정 하위 유형의 질병으로 진단을 받았지만 기준선 기간 자체에는 하위 유형 진단이 포함되지 않은 경우, 대상체의 질병이 동일한 하위 유형으로 유지된다고 추정할 수 있다. 따라서 하위 유형은 기준선 특성이 될 수 있다. 또 다른 예로서, 대상체의 인종은 기준선 기간 이전, 기준선 기간 또는 치료 기간 중에 기록되었을 수 있지만 이러한 유형의 특성이 일반적으로 개인의 일생 동안 정적이라는 점을 고려하면 인종은 기록된 시기와 관계없이 기준선 특성으로 특성화된다. 한편, 보다 동적인 변수(예를 들어, 연령)의 경우, 기준선 특성은 기준선 기간 동안 검출된 값 및/또는 기준선 기간의 상대적인 시간에 기초하여 계산된 값으로 정의될 수 있다. 기준선 특성은 기준선 기간 동안 수집된 샘플의 평가를 기반으로 할 수도 있다. 예를 들어, 기준선 특성은 악성 세포가 존재하는지 여부 및/또는 (샘플이 수집된) 신체 구성 요소 내에 악성 세포가 존재하는 정도를 특성화할 수 있다. 기준선 특성은 기준선 기간 동안 수집된 하나 이상의 이미지에 기초하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 기준선 특성은 컴퓨터 단층촬영(CT) 이미지 또는 기타 의료 이미지를 기반으로 종양 부하 또는 종양 확산을 특성화할 수 있다. 기준선 특성에는 정적이거나 변화하는 인구통계학적 속성 및/또는 동반이환(예: 대상체가 동반이환을 갖고 있는지 여부, 대상체가 특정 유형의 동반이환을 가지고 있는지 여부 및/또는 대상체가 어떤 유형의 동반이환을 가지고 있는지를 나타냄)이 포함될 수 있다.

- [0115] 본 명세서에서 사용된 용어 "사이토카인 배수 변화"는 적어도 두 가지 사이토카인 수준을 사용하여 계산된 값을 의미한다. 적어도 2개의 사이토카인 값은 사이토카인의 기준선 수준 및 (동일한 대상체와 연관된) 사이토카인의 임의의 다른 수준을 포함할 수 있다. 예를 들어, 사이토카인의 임의의 다른 수준은 사이토카인의 또 다른 기준선 수준, 사이토카인의 치료중 수준, 또는 치료중 기간 후에 대상체로부터 수집된 샘플을 사용하여 결정된 사이토카인의 수준을 포함할 수 있다. 사이토카인 배수 변화는 사이토카인의 다른 수준의 로그에서 사이토카인의 기준선 수준의 로그를 뺀 값에 기초하거나 이와 동일하도록 정의될 수 있다. 로그는 임의의 양수 베이스의 것일 수 있다(예: 로그 베이스 2 또는 로그 베이스 10).
- [0116] 본원에 사용된 용어 "치료중 사이토카인 배수 변화"는 사이토카인의 다른 수준이 치료중 사이토카인 수준인 사이토카인 배수 변화를 의미한다.
- [0117] 본원에 사용된 용어 "사이토카인 방출 증후군 위험-점수"는 사이토카인 방출 증후군을 경험하는 대상체의 예측된 위험도를 나타내는 하나 이상의 기준선 특성을 사용하여 생성된 점수(일반적으로 숫자이지만 범주형일 수 있음)를 의미한다. 예측된 위험도는 임의의 등급, 적어도 역치 등급(예를 들어, 2등급 이상) 또는 특정 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험하는 대상체의 것일 수 있다. 예측된 위험도는 치료 투여의 개시 또는 완료로 시작하고 미리 정의된 시간 또는 일 수(예: 1일, 2일, 3일, 5일, 7일 또는 14일)의 지속시간을 갖는 시간 구간과 같은 주어진 시간 구간 내에 사이토카인 방출 증후군을 경험하는 대상체의 것일 수 있다.
- [0118] 본원에 사용된 용어 "사이토카인 방출 증후군 위험도"는 하나 이상의 사이토카인 값, 치료 투여량 또는 노출, 및 하나 이상의 위험-점수로부터 유도된 점수(일반적으로 범주형이지만 숫자일 수 있음)를 의미한다.
- [0119] 본 명세서에 사용된 용어 "데이터 레코드"는 하나 이상의 지수와 연관된 데이터의 컬렉션을 의미한다. 하나 이상의 지수는 (예를 들어) 특정 대상체, 특정 시간 및/또는 특정 기간의 식별에 상응할 수 있다. 예를 들어, 데이터 레코드에는 특정 시점에 수집된 특정 대상체에 대한 정보가 포함될 수 있다. 데이터 레코드에는 대상체(및 잠재적으로 시점과 같은 하나 이상의 다른 제약 조건)를 식별하는 쿼리를 제출하여 불러올 수 있는 데이터 모음이 포함될 수 있다. 예를 들어, 데이터 레코드에는 파일, 테이블의 행, 테이블의 열, 배열의 요소, 모든 서브셋이 하나 이상의 인덱스와 연관되어 있는 저장된 데이터의 서브셋, 등이 포함될 수 있다.
- [0120] 본원에 사용된 용어 "치료 투여량", "치료의 투여량" 또는 "치료의 적어도 일부의 투여량"은 치료의 투여량 또는 치료의 활성 성분의 투여량을 의미한다. 투여량은 치료 주기(예를 들어, 첫 번째 주기)와 함께 또는 전체 치료에 걸쳐 투여되는 투여량일 수 있다.
- [0121] III. 사이토카인 방출 증후군 위험도를 예측하여 차등 모니터링을 위한 대상체를 계층화하기 위한 예시적인 네트워크
- [0122] 도 1은 일부 실시예에 따라 사이토카인 위험 증후군 사건을 경험하는 한 명 이상의 개별 대상체의 위험도를 예측함으로써 차등 모니터링 또는 치료를 위해 대상체를 계층화하기 위한 예시적인 네트워크(100)를 도시한다. 네트워크(100)는 특정 대상체가 이후에 사이토카인 방출 증후군(예를 들어, 적어도 특정 등급 및/또는 미리 정의된 기간 내에)을 경험할 위험도를 예측하기 위해 사용자 장치(110)로부터 요청을 수신하는 사이토카인 방출 증후군 예측 시스템(105)을 포함한다. 사용자 장치(110)는 (예를 들어) 의사, 간호사, 의료 기술자 또는 임상 연구 코디네이터에 의해 작동될 수 있다. 요청은 이름 별로 및/또는 하나 이상의 식별자(예: 사회보장번호 또는 고유 식별자)를 통해 특정 대상체를 식별할 수 있다. 요청은 특정 대상체가 진단된 질병 및/또는 특정 대상체가 처방 및/또는 받은 치료를 식별할 수 있다.
- [0123] III.A. 예시적인 대상체 특성
- [0124] 특정 대상체는 비-호지킨 림프종과 같은 암으로 진단되었을 수 있다.
- [0125] III.A.1. 비-호지킨 림프종
- [0126] 비-호지킨 림프종은 세계에서 10번째로 흔한 암인 조직 및 분자 악성종양이다. 매년 전 세계적으로 280,000건이 넘는 새로운 비-호지킨 림프종이 진단된다. 특정 대상체는 임의의 지리적 지역에 거주하거나 태어났을 수 있다. 비-호지킨 림프종의 발생률은 지역에 따라 다르지만, 비-호지킨 림프종 발생률이 가장 높은 지역은 북미, 유럽, 호주뿐 아니라 아프리카와 남미의 여러 국가이다. 미국 암학회(American Cancer Society)에 따르면 비-호지킨 림프종은 미국에서 가장 흔한 암 중 하나로 전체 암의 약 4%를 차지한다. 2021년에는 미국에서 약 81,500명이 비-호지킨 림프종 진단을 받고, 약 20,720명이 이 암으로 사망할 것이다.
- [0127] 비-호지킨 림프종은 모든 연령에서 발생할 수 있으므로 특정 대상체는 모든 연령일 수 있다. 실제로 이는 어린

이, 청소년, 젊은 성인에게 가장 흔한 암 중 하나이다. 전반적으로, 남성이 일생 동안 비-호지킨 림프종에 걸릴 확률은 약 41명 중 1명이다. 여성의 경우 위험도는 약 53명 중 1명이다. 그러나 각 개인의 위험도는 여러 위험 요인의 영향을 받을 수 있다. 비-호지킨 림프종을 앓고 있는 많은 사람들은 뚜렷한 위험 요인이 없다. 여러 위험 요인이 있어도 비-호지킨 림프종이 발생하지 않을 수도 있다. 비-호지킨 림프종의 위험도를 증가시킬 수 있는 일부 요인은: 대부분의 사람들이 진단 당시 60세 이상이기 때문에 노년기; 면역억제제 사용; 특히 HIV, Epstein-Barr 바이러스 또는 Helicobacter pylori에 의한 감염; 잡초 및 살충제와 같은 특정 화학 물질에 대한 노출을 포함한다.

[0128] 비-호지킨 림프종은 호지킨 림프종을 제외한 모든 유형의 림프종에 대한 그룹명이다. 비-호지킨 림프종은 모두, 면역 체계의 일부인 림프구(백혈구)에서 발생하는 다양한 혈액암 그룹이다. 이 세포는 림프절, 비장, 흉선, 골수 및 기타 신체 부위에 있다. 비-호지킨 림프종은 일반적으로 피부, 위, 내장 등의 장기에서 발견되는 림프절과 림프 조직에서 발생하며, 일부 사례에서는 골수와 혈액에 침범하는 경우도 있다.

[0129] 비-호지킨 림프종은 림프절 또는 다른 림프 구조의 세포가 돌연변이를 겪을 때 발생한다. 이 질병은 감염과 싸우기 위해 항체를 생성하는 B 림프구(B-세포); B 림프구의 항체 생성을 돕는 등 여러 기능을 보유한 T 림프구(T-세포); 또는 바이러스 감염 세포나 종양 세포를 공격하는 자연 살해(NK) 세포 - 비-호지킨 림프종 사례의 약 85-90%가 대상체의 B-세포에서 시작됨 - 에서 시작될 수 있다. 돌연변이 또는 비정상적인 림프구는 통제할 수 없는 성장을 보이며 축적되어 종양을 형성하는 더 많은 비정상 세포를 생성한다. 결국, 비-호지킨 림프종을 치료하지 않고 방치하면 비정상 세포(예: 암세포)가 정상 백혈구를 몰아내고 면역 체계가 감염으로부터 효과적으로 보호할 수 없게 된다.

[0130] 비-호지킨 림프종의 초기 단계는 종종 무증상이다. 따라서 비-호지킨 림프종에 대한 알려진 위험 요인(예: HIV 감염, 장기 이식, 자가면역 질환 또는 이전 암 치료)이 있는 사람들에게는 정기적인 건강 검진이 중요하다. 이러한 사람들은 림프종에 자주 걸리지는 않지만 이들과 담당 의사는 일반적으로 림프종의 가능한 증상과 징후를 찾아본다. 비-호지킨 림프종 환자의 가장 흔한 증상 중 하나는 목, 겨드랑이 또는 사타구니에 있는 하나 이상의 림프절이 커지는 것이다. 때때로 질병은 뼈, 폐, 위장관 또는 피부와 같은 림프절 이외의 부위에서 시작된다. 이러한 상황에서 대상체는 특정 부위와 관련된 증상을 경험할 수 있다. 징후와 증상은 다양하지만, 일반적인 증상으로는, 설명할 수 없는 발열, 야간 발한, 지속적인 피로, 식욕 부진, 설명할 수 없는 체중 감소, 기침 또는 흉통, 복통, 팽만감, 가려운 피부, 비장 또는 간 비대, 발진 또는 피부 덩어리 등이 또한 포함된다. 특정 대상체는 위의 증상 중 하나 이상을 경험했거나 경험하고 있을 수 있다.

[0131] III.A.1.a. 비-호지킨 림프종 진단

[0132] 특정 대상체는 진단이 의심된 후(예를 들어, 증상에 기초하여) 비-호지킨 림프종으로 진단되었을 수 있다. 진단은 질병 관리에 효과적인 치료법의 처방을 용이하게 할 수 있다.

[0133] 신체 검사 외에도 감염이나 기타 질병을 배제하기 위해 혈액 및 소변 검사가 종종 수행될 수 있다. 예를 들어 X선, CT, MRI 또는 양전자 방출 단층촬영(PET)과 같은 영상 테스트를 사용하여 신체 전체의 종양을 발견할 수 있다. 비-호지킨 림프종 진단 및 아형을 식별하기 위해 관련 림프절 또는 기타 종양 부위의 생검이 사용되었을 수 있다. 추가 테스트에는 샘플에서 특정 유형의 암세포를 식별하기 위한 면역표현형검사 또는 유세포 분석; 세포의 염색체 변화나 이상을 찾기 위한 세포유전학적 분석; 및/또는 대상체의 암세포에서 차별적으로 발현된 유전자를 식별하기 위한 유전자 발현 프로파일링이 포함될 수 있다.

[0134] 특정 대상체는 세계보건기구(WHO)에 의해 확인된 60개 이상의 비-호지킨 림프종 하위유형 중 하나 이상과 같은, 임의의 종류의 비-호지킨 림프종으로 진단받았을 수 있다. 이러한 아형은 모양, 특정 세포 표면 단백질의 존재, 유전적 프로파일 등 림프종 세포의 특성에 따라 분류된다. 비-호지킨 림프종의 징후, 증상 및 치료는 질병의 아형과 진행 속도에 따라 달라질 수 있으므로, 특정 대상체에 대해 주어진 아형과 현재 진행을 치료하기 위한 치료법을 식별하려면 정확한 진단과 질병 진행 모니터링이 중요하다.

[0135] 병리학자는 종종 비-호지킨 림프종을 등급에 따라 설명한다. 고등급 림프종은 세포가 빠르게 성장하고 정상 세포와 형태(morphologies)가 다르다. 저등급 림프종에는 정상 세포와 훨씬 더 유사하고 천천히 증식하는 세포가 있다. 중급 림프종은 그 사이 어딘가에 속한다. 이러한 유형의 거동은 무통성 및 공격성으로도 설명된다.

[0136] 병리학자가 고등급 또는 중등급 림프종을 기술할 때 이러한 유형의 림프종은 일반적으로 체내에서 빠르게 성장하므로 이 두 유형의 림프종은 공격성 림프종으로 간주된다. 반면, 저등급 비-호지킨 림프종은 천천히 자라며 이러한 림프종을 무통성 림프종이라고 한다. 병리학자는 또한 비-호지킨 림프종을 여포성 림프종 또는 미만성

림프종으로 분류한다. 여포성 림프종에서는 암세포가 여포라고 불리는 구형 클러스터로 배열된다. 미만성 비-호지킨 림프종에서는 세포가 군집 없이 퍼져 있다. 일반적으로, 저등급 비-호지킨 림프종 또는 무통성 비-호지킨 림프종은 여포성으로 보이며, 중급 또는 고급 비-호지킨 림프종(공격성 비-호지킨 림프종)은 생검 슬라이드에서 미만성으로 보인다.

[0137] 공격성 림프종은 모든 비-호지킨 림프종 사례의 약 60%를 차지하며, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)은 가장 흔하고 공격적인 비-호지킨 림프종 아형이다. 무통성 림프종은 천천히 진행되고, 더 느리게 자라는 경향이 있으며, 처음 진단될 때 징후와 증상이 더 적다. 저등급 또는 무통성 하위 유형은 모든 비-호지킨 림프종 사례의 약 40%를 차지하며, 여포성 림프종(FL)은 무통성 비-호지킨 림프종의 가장 흔한 하위 유형이다. 어떤 경우에는 무통성 비-호지킨 림프종이 공격적인 비-호지킨 림프종으로 변할 수 있다. 대상체의 질병 진행 속도가 무통성과 공격성 사이에 있을 때, 대상체는 중간 등급의 질병을 앓고 있는 것으로 간주된다.

[0138] 표 4는 세포 유형(B-세포, T-세포 또는 NK 세포) 및 진행 속도(공격성 또는 무통성)로 분류된 WHO 분류에 기초한 비-호지킨 림프종 아형에 대한 진단 명칭 중 일부를 제공한다. 나열된 백분율은 가장 흔한 비-호지킨 림프종 아형의 진단 사례 빈도를 반영한다.

표 4

비-호지킨 림프종 아형의 진단 명칭

[0139]

| | |
|---|---|
| 성숙 B-세포 림프종(비호지킨 림프종 사례의 약 85%-90%) | |
| 공격성 | |
| ● | 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)(31%) |
| ● | 맨틀 세포 림프종(MCL)(공격성 또는 무통성으로 나타날 수 있음)(6%) |
| ● | 림프구성 림프종(2%) |
| ● | 버킷 림프종(BL)(2%) |
| ● | 원발성 종격동(흉선) 거대 B-세포 림프종(PMBCL)(2%) |
| ● | 변형된 여포성 및 변형된 점막 관련 림프 조직(MALT) 림프종 |
| ● | 이중 또는 삼중 히트(HBL)가 있는 고등급 B-세포 림프종 |
| ● | 원발성 피부 미만성 거대 B-세포 림프종, 다리형 |
| ● | 중추신경계의 원발성 미만성 거대 B-세포 림프종 |
| ● | 원발성 중추신경계(CNS) 림프종 |
| ● | 후천성 면역결핍 증후군(AIDS) 관련 림프종 |
| 무통성 | |
| ● | 여포성 림프종(FL)(22%) |
| ● | 변연부 림프종(MZL)(8%) |
| ● | 만성 림프구성 백혈병/소세포 림프구성 림프종(CLL/SLL)(6%) |
| ● | 위점막 관련 림프조직(MALT) 림프종(5%) |
| ● | 림프형질구성 림프종(1%) |
| ● | 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM) |
| ● | 결절변연부 림프종(NMZL)(1%) |
| ● | 비장 변연부 림프종(SMZL) |
| 성숙 T-세포 및 자연 살해(NK) 세포 림프종(비호지킨 림프종 사례의 약 10%-15%) | |
| 공격성 | |
| ● | 달리 명시되지 않은 말초 T-세포 림프종(PTCL)(6%) |
| ● | 전신 역형성 대세포 림프종(ALCL)(2%) |
| ● | 림프구성 림프종(2%) |
| ● | 간비장 감마/델타 T-세포 림프종 |
| ● | 피하 지방층염 유사 T-세포 림프종(SPTCL) |
| ● | 장질환형 장 T-세포 림프종 |
| ● | 원발성 피부 역형성 대세포 림프종 |
| ● | 혈관면역모세포성 T-세포 림프종(AITL) |
| 무통성 | |
| ● | 피부 T-세포 림프종(CTCL)(4%) |
| ● | 균상식육종(MF) |
| ● | 세자리 증후군(SS) |
| ● | 성인 T-세포 백혈병/림프종 |
| ● | 림프절외 NK/T-세포 림프종(ENK/TCL), 비강형 |

- [0140] 특정 대상체는 표 4에 표시된 임의의 림프종 아형으로 진단되었을 수 있고/있거나 및/또는 이를 가질 수 있다. 특정 대상체는 진단이 의심된 후(예를 들어, 증상을 기준으로 하여) 비-호지킨 림프종으로 진단되었을 수 있다. 진단은 질병 관리에 효과적인 치료법의 처방을 용이하게 할 수 있다.
- [0141] 진단에는 또한 암의 위치, 암에 영향을 준 림프절의 수, 및 질병이 원래 부위에서 신체의 다른 부위로, 가령, 간이나 폐에, 퍼졌는지 여부를 식별하기 위한 비-호지킨 림프종 등급 또는 병기 결정이 포함될 수 있다. 대부분의 림프종은 결절성 림프종이다. 즉, 림프절에서 발생한다. 그러나 림프종은 인체 어느 곳에서나 발생할 수 있다. 림프종이 주로 림프절에 존재하는 경우 이를 림프절 질환이라고 한다. 때때로 대부분의 림프종은 림프계의 일부가 아닌 기관(예: 위, 피부 또는 뇌)에 있을 수 있다. 이러한 경우 림프종을 림프절의 림프종이라고 한다. 결절 및 결절외는 질병의 원발 부위를 의미한다. 림프종은 림프절에서 발생할 수 있으며 이후 다른 구조에도 영향을 미칠 수 있다. 이러한 경우에는 림프절외 침범을 동반한 림프절 림프종이라고 한다.
- [0142] 특정 대상체는 다양한 단계의 다음 정의에 기초하여 비-호지킨 림프종의 등급을 배정받았을 수 있다:
- [0143] ● 1기: 암은 단일 영역 또는 기관, 일반적으로 하나의 림프절과 주변 영역에서 발견된다.
- [0144] ● 2기: 암이 횡격막의 같은 쪽(위 또는 아래)에 있는 두 개 이상의 림프절 영역에서 발견된다.
- [0145] ● 3기: 암이 횡격막 양쪽의 림프절에서 발견된다. 암이 림프계 외부에도 있는 경우 이를 3기라고 한다. 비장에 도 있는 3기 림프종은 3S기이다. 3S기이고 림프계 외부로 퍼진 경우 3E+S기이다.
- [0146] ● 4기: 암이 간, 폐, 뼈 등 림프계 외부의 하나 이상의 조직이나 기관으로 퍼졌으며 해당 기관에서 가깝거나 멀리 있는 림프절에서 발견될 수 있다.
- [0147] ● 5기: 사망.
- [0148] III.A.1.b. 비-호지킨 림프종의 치료
- [0149] 특정 대상체는 사이토카인 방출 증후군을 유발할 가능성이 있는 치료를 받도록 처방되었거나 이미 받았을 수 있다. 치료에는 (예를 들어) 아래의 섹션 III.A.1.b.i 또는 III.A.1.b.ii.에서 식별된 치료가 포함될 수 있다. 특정 대상체는 치료가 투여되기 전에 사전 치료를 받도록 추가로 처방되었을 수도 있고 이미 받았을 수도 있다. 전처리제의 조성 및/또는 전처리 내의 활성제는 처리제와 동일하거나 다를 수 있다.
- [0150] 비-호지킨 림프종에 대한 치료는 비-호지킨 림프종 아형, 진행 속도 및/또는 질병 단계에 따라 달라질 수 있다. 징후와 증상을 일으키지 않는 림프종은 수년간 치료가 필요하지 않을 수 있다. 일부 경우에, 초기 암의 크기가 작은 경우에는 조직검사를 통해 종양을 제거하고 더 이상 치료를 하지 않는 경우도 있다. 그러나 비-호지킨 림프종이 공격적이거나 징후와 증상을 유발하는 경우 치료가 처방되는 경우가 많다.
- [0151] 무통성 비-호지킨 림프종에 대한 치료는 관망 접근법부터 공격적인 치료법까지 다양할 수 있다.
- [0152] III.A.1.b.i. 무통성 아형
- [0153] 특정 대상체는 비-호지킨 림프종(예를 들어, 여포성 림프종)의 무통성 하위 유형으로 진단되었을 수 있다. 무통성 비-호지킨 림프종 관리는 예후 요인, 질병 단계, 연령 및 기타 의학적 상태에 따라 달라진다. 무통성 비-호지킨 림프종의 가장 흔한 유형인 여포성 림프종은 매우 느리게 자라는 질병이다. 일부 대상체에 대한 치료는 수 년 동안 권장되지 않을 수 있지만 다른 대상체는 광범위한 림프절 또는 장기 침범이 있어 즉각적인 치료 권고가 있을 수 있다. 소수의 대상체에서는 여포성 림프종이 더욱 공격적인 질병으로 변할 수 있다.
- [0154] 1등급 또는 2등급 여포성 림프종은 주기적인 검사 및 영상 테스트 또는 방사선 요법을 포함하는 관망 접근법(watch-and-wait approach)으로 치료될 수 있다. 방사선 요법은 암이 신체의 한 부분에만 존재하는 경우인 초기 비-호지킨 림프종을 치료하는 데 가장 자주 사용된다. 치료는 일반적으로 짧은 일일 세션으로 이루어지며 일반적으로 3주를 넘지 않는다. 어떤 경우에는 초기 단계의 무통성 비-호지킨 림프종은 화학요법, 화학요법과 방사선요법 조합 또는 화학요법과 면역요법 조합(예: 단클론항체요법)을 병용하여 치료할 수 있다. 리투시맵(Rituxan®)(Genentech, San Francisco, CA)은 다양한 유형의 B-세포 비-호지킨 림프종을 치료하는 데 사용되는 단클론 항체이다. 리투시맵은 모든 B-세포와 B-세포 비-호지킨 림프종 표면의 CD20을 표적으로 삼아 작용한다. 항체가 B-세포의 CD20에 부착되면 대상체의 면역 체계가 활성화되어 일부 림프종 세포를 파괴하거나 림프종 세포가 화학요법에 의해 파괴되기 더 쉽게 만든다. 리투시맵은 그 자체로 효과가 있을 수 있지만, 연구에 따르

면 대부분의 B-세포 비-호지킨 림프종 유형을 가진 대상체에 대해 화학요법에 추가하면 더 효과가 있는 것으로 나타났다. 또한, 무통성 림프종의 관해 후에는 관해 기간을 늘리기 위해 리툽시맵을 투여한다. 림프종에 사용하도록 FDA에서 승인한 CD20에 대한 다른 단일클론 항체가 있다: 오비누투주맵(Gazyva®), 오파투무맵(Arzerra®), 리툽시맵-abbs(Truxima®), 리툽시맵-arrx(Riabni®) 및 리툽시맵-pvvr (Ruxience®).

- [0155] 등급별로 림프종을 분류하는 것 외에도, 일부 대상체는 또한 재발성 또는 재발성 여포성 림프종을 갖는 것으로 분류된다. 여포성 림프종 국제 예후 지수(FIPI)는 여포성 림프종이 있는 대상체 중 누가 질병 재발 위험도가 더 높은지 예측하는 데 사용되는 점수 시스템이다. 다음 위험 요인(약어 NoLASH로 알려짐) 각각에 대해 1점이 할당된다:
 - 관련 노드 - 5개 이상
 - 젓산탈수소효소(LDH) 수준 - 정상 상한치보다 높음
 - 60세 이상 연령
 - 3등급 또는 4등급 질병
 - 헤모글로빈 농도-12g/dL 미만
- [0161] 위험도는 다음과 같이 분류된다: 저위험: 0~1점; 중간 위험: 2점; 고위험: 3~5점.
- [0162] 큰 림프절이 있는 2등급 여포성 림프종, 3등급 여포성 림프종, 또는 4등급 여포성 림프종 또는 진행성 재발성 여포성 림프종이 있는 대상체의 경우, 치료는 증상, 대상체의 연령 및 건강 상태, 질병 정도 및 대상체의 선택에 기초할 것이다. 다른 치료 옵션에는 증상을 유발하는 림프절 또는 큰 국소 종괴(있는 경우)에 대한 방사선 요법, 또는 면역요법(리툽시맵)과 함께 화학요법(단일 화학요법 약물 또는 화학요법 조합)이 포함된다.
- [0163] 화학요법제는 알킬화제(예를 들어, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 벤다무스틴, 이포스파미드), 백금 약물(예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴), 퓨린 유사체(예를 들어, 시타라빈(ara -C), 젬시타빈, 메토트렉세이트, 프랄라트렉세이트); 안트라사이클린(예: 독소루비신 또는 리포솜 독소루비신), 빈크리스틴, 미톡산트론, 에토포사이드(VP-16) 및 블레오마이신을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 종종 다른 그룹의 약물이 결합된다. 가장 일반적인 조합 중 하나는 시클로포스파미드, 독소루비신(하이드록시다우노루비신으로도 알려져 있음), 빈크리스틴(Oncovin®) 및 프레드니손을 포함하는 CHOP이라고 불린다. 또 다른 일반적인 조합인 CVP에는 독소루비신이 포함되지 않는다. CHOP 또는 CVP는 리툽시맵과 병용(CHOP-R 또는 CVP-R)하여 투여할 수 있다.
- [0164] 큰 림프절을 갖는 2등급 여포성 림프종, 3등급, 등급 여포성 림프종, 또는 진행성 등급 재발성 여포성 림프종을 가진 일부 대상체는 줄기 세포 이식(자가 및 동종) 또는 키나제 억제제를 이용한 표적 요법(예: 예를 들어, 이델라리십(Zydelig®), 코판리십(Aliqopa®) 및 듀벨리십(Copiktra™), 레날리도마이드(Revlimid®) 또는 타제 메토스타트(Tazverik™))로 치료될 수 있다.
- [0165] 대상체가 받을 예정이거나 받은 치료에는 이중특이적 항체가 포함될 수 있다. 이중특이적 항체는 난치성 또는 재발성 여포성 림프종의 대상체에게 면역치료제로 제공되거나 권장될 수 있다. 이중특이성 T-세포 결합 항체(BiTE) 및 노브-인투-홀(KIH) 이중특이성 항체는 두 개의 서로 다른 에피토프에 결합하도록 조작된 예시적인 항체 기반 분자이며, 여기서 하나는 악성 세포를 표적으로 하고 다른 하나는 효과기 세포(보통 T-림프구)를 표적으로 하여, 종양 세포 파괴를 증대한다. T-세포 의존적 이중특이적인 모수네투주맵(Mosunetuzumab)(Genentech) 및 T-세포 관련 이중특이적 항체인 CD20과 CD3 모두에 특이적으로 결합하는 KIH T-세포 이중특이적인 글로피타맵(glofitamab)(Genentech)은 재발성 여포성 림프종 및 미만성 거대 B-세포 림프종을 포함한, 여러 유형의 비-호지킨 림프종을 치료하는 데 사용할 수 있다.
- [0166] 글로피타맵(R07082859, RG6026으로도 알려짐) 및 모수네투주맵은 악성 B-세포에 관여하여 제거하도록 T-세포의 방향을 바꾸도록 설계된 연구용, 전장, CD20- 및 CD3-표적 T 세포 특이적 항체이다(Bacac et al. Clin. Cancer Res. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0455; Sun et al. Science Translational Medicine 7(287):287ra70; DOI:10.1126/scitranslmed.aaa4802). 이들 항체는 대부분의 B-세포 악성종양에서 발견되는 B-세포 표면 단백질인 CD20에 결합하는 동시에 T-세포 표면의 T-세포 수용체 구성요소인 CD3에도 결합하도록 설계됐다. 강력한 면역 자극을 유도하는 T-세포 지향 치료법은 사이토카인 방출 증후군의 위험을 초래하여 잠재적으로 투여량과 유용성을 제한한다. 글로피타맵과 모수네투주맵은 유인된 T-세포의 원치 않는 용해 및 표적 외 독성(예: 사이토카인 방출 증후군)을 완화하기 위해 Fc 결합 부위의 표적 돌연변이를 포함한다.

- [0167] 여포성 림프종은 미만성 거대 B-세포 림프종과 같은 공격성 거대 B-세포 림프종으로 전환될 위험도가 적다. 특정 대상체는 공격성 거대 B-세포 림프종으로 진단되었을 수 있다(예를 들어, 이전에 여포성 림프종으로 진단받은 후).
- [0168] 형질전환된 B-세포 여포성 림프종을 갖는 대상체는 단독으로 또는 화학요법과 병용하여 리톡시맙 요법으로부터 이익을 얻을 수 있다. 다른 옵션으로는 axicabtagene ciloleucel(Yescarta®)과 tisagenlecleucel(Kymriah®)이 있으며, 둘 다 CAR T-세포 치료법이다. 일반적인 CAR-T-세포 치료 프로토콜에서, T-세포는 대상체의 혈액에서 수집되어 T-세포가 표면에 키메라 항원 수용체(CAR)를 생성하도록 변형된다. 이러한 CAR-T-세포는 CAR이 대상체의 종양 세포에 있는 특정 항원에 결합하여 종양 세포를 죽이도록 대상체에게 재주입된다. 예를 들어, Lulla et al. "The Use of Chimeric Antigen Receptor T Cells in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma, *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 16(5): 375-386 (2018))을 참조할 수 있다. 위에 제시된 바와 같이, 이중특이적 항체 요법, 예를 들어 글로피타맙 또는 모수네투주맙을 사용하여 미만성 거대 B-세포 림프종을 치료할 수도 있다.
- [0169] 피부 T-세포 림프종(CTCL)은 비-호지킨 림프종 사례의 약 4%를 차지하는 무통성 비-호지킨 림프종의 그룹이다. CTCL은 주로 피부에서 발생하며 림프절, 혈액 및 기타 기관을 침범할 수도 있다. 균상 식육종은 CTCL의 가장 흔한 유형이며 눈에 띄는 피부 침범이 특징이다. 악성 림프구가 혈액에 들어가 축적되면 이 질병을 세자리(Sézary) 증후군이라고 한다. CTCL 치료는 피부 병변의 특성과 림프절에 질병이 있는지 여부에 따라 달라진다.
- [0170] 피부 병변을 치료하기 위해 국소 요법이 종종 사용된다. 여기에는 피부에 직접 적용되는 약물과 자외선 요법 또는 전자빔 요법을 통해 피부 병변을 빛에 노출시키는 것이 포함된다. 소랄렌(빛에 노출되면 활성화되는 약물)과 함께 자외선을 사용하는 병용 요법(PUVA)도 사용된다. 림프절 및 기타 부위에 광범위하게 침범된 경우에는 화학 요법이나 체외 광분반술을 사용할 수 있다. 광분반술은 성분채집술로 백혈구를 제거하고 소랄렌으로 처리한 다음, 자외선 A에 노출시킨 다음 대상체의 혈류로 되돌리는 과정이다.
- [0171] 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제(IV 주입으로 투여되는 로미덱신(Istodax®) 및 경구로 투여되는 보리노스타트(Zolinza®)) 및 IV에 의해 투여되는 단클론 항체(모가몰리주맙(Poteligeo®))는 이전에 전신 요법을 받은 적이 있는 재발성 또는 불응성 질환을 앓는 성인 대상체의 치료에 사용된다.
- [0172] III.A.1.b.ii. 공격성 아형
- [0173] 공격성 비-호지킨 림프종을 앓고 있는 대상체는 흔히 4가지 이상의 약물로 구성된 화학요법으로 치료된다. 대부분의 경우 이는 위에서 설명한 CHOP 또는 R-CHOP 병용 요법이다. 이 집중적인 다제 화학요법은 공격성 림프종에 매우 효과적일 수 있으며 치료가 이루어졌다. 예를 들어, 진단 및 병기 결정 과정에서 큰 비-호지킨 림프종이 발견되는 경우와 같이 특정 경우에는 화학요법에 방사선 요법이 추가될 수 있다.
- [0174] 공격성 비-호지킨 림프종에는 여러 유형이 있지만 미만성 거대 B-세포 림프종은 가장 흔한 비-호지킨 림프종 아형으로, 미국 내 모든 비-호지킨 림프종 사례의 약 31%를 차지한다. 이는 림프절에서 빠르게 자라며 흔히 비장, 간, 골수 또는 기타 기관을 침범한다. 일반적으로, 미만성 거대 B-세포 림프종은 목이나 복부의 림프절에서 발생하기 시작하며 거대 B-세포 덩어리가 특징이다. 또한 미만성 거대 B-세포 림프종 환자는 종종 B 증상(발열, 야간 발한 및 6개월에 걸쳐 체중의 10% 이상 감소)을 경험한다. 일부 대상체의 경우, 미만성 거대 B-세포 림프종이 초기 진단이 될 수 있다. 다른 대상체의 경우, 소림프구성 림프종 또는 여포성 림프종과 같은 무통성 림프종이 변형되어 미만성 거대 B-세포 림프종이 된다. 치료에는 CHOP, 용량 조절 EPOCH-R(용량 조절 에토포시드, 프레드니손, 빈크리스틴(Oncovin®), 시클로포스파미드, 하이드록시독소루비신(독소루비신) + 리톡시맙, 그리고 리톡시맙 및 인간 히알루로니다제(Rituxan Hycela™))가 포함된다. 이중특이적 항체 요법(예: 글로피타맙 또는 모수네투주맙)은 미만성 거대 B-세포 림프종을 치료하는 데에도 사용할 수 있다.
- [0175] 일부 유형의 공격성 비-호지킨 림프종은 표준 용량의 화학요법에 반응하지 않거나 재발 위험도가 높다. 의사는 이러한 사례 중 일부를 치료하기 위해 더 많은 양의 화학요법을 실시한 후 줄기 세포 이식을 고려할 수 있다. 어떤 경우에, 재발성 미만성 거대 B-세포 림프종은 예를 들어 Yescarta®, Kymriah® 또는 Breyanzi(lisocabtagene maraleucel)와 같은 CAR-T-세포 치료법을 통해 치료할 수 있다. Axicabtagene ciloleucel(Yescarta®)은 이전에 최소 2가지 유형의 치료를 받은 미만성 거대 B-세포 림프종 환자 치료용으로 승인된 CAR T-세포 치료제이다. Tisagenlecleucel(Kymriah®)은 이전에 2회 이상의 전신 치료를 받은 후 미만성 거대 B-세포 림프종을 포함한 난치성 B-세포 림프종 치료용으로 승인된 또 다른 CAR T-세포 치료제이다. 추가 CAR T-세포 치료법이 개발 중이며 임상 시험이 진행 중이다. Lisocabtagene maraleucel(Breyanzi®)은 2차 이

상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종을 앓는 성인의 치료용으로 승인된 CAR T-세포 치료제이다. 달리 명시되지 않지만, 미만성 거대 B-세포 림프종; 고등급 B-세포 림프종; 원발성 중격동 거대 B-세포 림프종; 및 여포성 림프종을 치료하는 데 사용할 수 있다.

[0176] 폴라투주맙 베도틴-피이크(Polatumuzumab vedotin-piiq)(Polivy®)는 CD79b를 표적으로 하는 단클론 항체이다. 폴라투주맙은 벤다무스틴 및 리톡시맙과 병용하여 최소 2회의 다른 치료 후에 재발한 미만성 거대 B-세포 림프종을 치료하는 데 사용된다.

[0177] Tafasitamab-cxix(Monjuvi®)는 CD19 분자를 표적으로 하는 단클론 항체이다. 자가 골수/줄기세포 이식을 받을 수 없는 환자의 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B-세포 림프종을 치료하기 위해 레날리도마이드와 함께 사용할 수 있다.

[0178] 버킷 림프종은 매우 빠르게 성장하고 퍼지는 공격적인 B-세포 아형이다. 이는 턱, 얼굴 뼈, 장, 신장, 난소, 골수, 혈액, 중추신경계(CNS) 및 기타 기관에 영향을 미칠 수 있다. 버킷 림프종은 뇌와 척수(CNS의 일부)로 퍼질 수 있다. 따라서 버킷 림프종의 확산을 예방하기 위한 치료는 모든 치료 요법에 자주 포함된다. 의사들은 일반적으로 이러한 비-호지킨 림프종 아형을 치료하기 위해 매우 공격적인 화학요법을 사용한다. 일반적으로 사용되는 요법에는: CODOX-M/IVAC(사이클로포스파마이드, 빈크리스틴(Oncovin®), 독소루비신 및 고용량 메토틱세이트)와 IVAC(이포스파미드, 에토포사이드 및 고용량 시타라빈)을 교대로 사용하는 방법; 하이퍼-CVAD(과분할된 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신(Adriamycin®) 및 텍사메타손)과 메토틱세이트 및 시타라빈을 교대로 사용하는 방법이 포함된다. 소규모 연구에서, 리톡시맙은 하이퍼-CVAD; 그리고 DA-EPOCH-R(용량 조정된 에토포사이드, 프레드니손, 빈크리스틴(Oncovin®), 시클로포스파미드, 독소루비신 + 리톡시맙)과 병용하여 사용되었다.

[0179] 공격성 또는 무통성 비-호지킨 림프종으로 나타날 수 있는 맨틀 세포 림프종(MCL)은 림프절 맨틀 구역의 림프구에서 유래하고, 비-호지킨 림프종 사례의 약 6%를 차지한다. 이는 림프절에서 시작하여 비장, 혈액, 골수 및 때로는 식도, 위 및 내장으로 퍼진다. 일부 대상체는 질병의 징후나 증상을 나타내지 않으므로 치료를 연기하는 것이 선택 사항일 수 있다. 그러나 대부분의 대상체는 진단 후 치료를 시작해야 한다. 표준 치료법은 자가 줄기세포 이식을 포함하거나 포함하지 않는 복합 화학요법이다. 일반적인 치료 요법에는 벤다무스틴과 리톡시맙 포함되며, 빈크리스틴 대신 보르테조미드를 사용하는 CHOP의 한 형태이다. 재발성 및 불응성 MCL에는 다음 체제가 사용된다: 경구 투여되는 아칼라브루티닙(Calquence®); IV 또는 피하 주사로 투여되는 보르테조미드(Velcade®); 경구 투여되는 이브루티닙(Imbruvica®); 경구 투여되는 자누브루티닙(Brukinsa™); 및 경구 투여되는 레날리도마이드(Revlimid®). 2차 치료 후 완화에 도달한 재발성 및 불응성 MCL 환자의 경우 표준 또는 감소된 강도의 조절 요법을 사용한 동종 이식을 고려할 수 있다. Brexucabtagene autoleucel(Tecartus®)은 재발성 또는 불응성 맨틀 세포 림프종이 있는 성인에게 승인되었다.

[0180] 말초 T-세포 림프종(PTCL)은 성숙 T-세포 및 자연 살해(NK) 세포에서 발생하는 희귀하고 공격적인 비-호지킨 림프종의 그룹이다. 이는 비-호지킨 림프종 사례의 약 10%를 차지한다. 달리 지정되지 않은 PTCL(PTCL NOS)은 PTCL의 가장 일반적인 하위 유형으로, PTCL 사례의 약 30%를 차지한다. 대부분의 PTCL 아형의 경우, 초기 치료는 일반적으로 CHOP, CHOEP(에토포사이드, 빈크리스틴, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 프레드니손) 또는 기타 다제 요법과 같은 복합 화학 요법이다. 대부분의 PTCL 환자는 재발하기 때문에 일부 의사는 고용량 화학요법에 이어 자가 줄기세포 이식을 권장한다. CD30 발현 PTCL의 경우, 브렌톡시맙 베도틴(Adcetris®)은 초기 치료로 시클로포스파미드, 독소루비신 및 프레드니손과 함께 사용하도록 승인되었다. 브렌톡시맙 베도틴은 항체-약물 접합체라고 불리는 또 다른 유형의 단클론 항체이다. 항체-약물 결합체는 암세포의 표적에 부착된 후, 소량의 화학요법이나 기타 독소를 종양 세포에 직접 방출한다. 화학요법과 병용된 브렌톡시맙 베도틴은 CD30 단백질을 발현하는 한, 달리 명시되지 않을 경우, 말초 T-세포 림프종과 같은 특정 유형의 말초 T-세포 림프종을 가진 성인을 치료하도록 승인되었다.

[0181] III.A.1.c. 비-호지킨 림프종 치료의 부작용

[0182] 비-호지킨 림프종에 대한 각 치료 유형은 경증부터 중증까지 다양할 수 있는 다양한 부작용 세트를 가지고 있다. 면역요법, 화학요법, 방사선 요법 또는 이들의 조합과 관련된 일반적인 부작용으로는 빈혈(낮은 적혈구), 혈소판 감소증(낮은 혈소판), 호중구 감소증(낮은 백혈구), 감염 위험, 메스꺼움, 구토, 장 문제, 피로, 뇌 혼미, 탈모, 말초 신경 장애, 피부 건조, 구강 점막염, 수면 장애, 조기 폐경 및 생식력 감소 등이 있다. 특히 면역요법은 폐 염증, 당뇨병, 뇌하수체염(뇌하수체 염증) 또는 사이토카인 방출 증후군과 같은 더 심각한 부작용을 유발할 수 있다. 따라서 의료 서비스 제공자는 일반적으로 면역요법, 특히 이중특이성 T-세포 결합 항체 또

는 CAR-T-세포 요법을 받은 비-호지킨 림프종 환자의 사이토카인 방출 증후군을 주의 깊게 모니터링한다.

[0183] III.B. 기준선 특성의 예시적인 주요 소스

[0184] 사이토카인 방출 증후군 예측 시스템(105)은 하나 이상의 소스(예를 들어, 하나 이상의 데이터 저장소 또는 하나 이상의 컴퓨팅 시스템)로부터 특정 대상체에 관한 정보를 요청 및/또는 불러올 수 있다. 예를 들어, 사이토카인 방출 증후군 예측 시스템(105)은 기준선 특성 데이터 저장소(115)로부터 대상체의 기준선 특성의 세트를 불러올 수 있다. (도 1은 기준선 특성 데이터 저장소(115)를 단일 데이터 저장소로 도시하지만, 기준선 특성은 대신에 여러 개의 별도 기준선 특성 데이터 저장소(115)에 저장되고 검색될 수 있다.) 각각의 기준선 특성은 기준선 기간 동안 탐지된 대상체의 특성, 기준선 기간 이전에 탐지되었지만 정적인 것으로 추정되는 특성, 정적 특성, 또는 정의된 방식으로 변경되는 특성을 포함한다. 기준선 특성은 치료 제공자 시스템(120), 이미징 시스템(125) 또는 실험실 시스템(130)으로부터 수신된 데이터를 기반으로 결정되었을 수 있다. 각각의 기준선 특성은 기준선 특성 데이터 저장소(115)에 저장될 수 있는 기준선 특성 데이터 레코드 내에 저장될 수 있다. 각각의 기준선 특성 데이터 레코드는 특정 대상체와 연관될 수 있다. 일부 사례에서, 기준선 특성 데이터 레코드는 특정 대상체가 기준선 특성을 통해 특성화되는 특정 시간과 연관된다.

[0185] III.B.1. 치료 제공자 시스템

[0186] 치료 제공자 시스템(120)은 특정 대상체의 하나 이상의 과거 또는 현재 특성, 특정 대상체의 하나 이상의 과거 또는 현재 의료 평가, 특정 대상체에게 이전에 처방되거나 투여된 하나 이상의 치료의 내역, 특정 대상체가 경험한 하나 이상의 의학 관련 사건을 나타내는 대상체 데이터를 검출하는 하나 이상의 컴퓨팅 시스템을 포함할 수 있다.

[0187] 특정 대상체의 과거 또는 현재 특성은 (예를 들어) 인구통계학적 특성(예: 나이, 인종, 성별), 지리적 특성(예: 주거 도시), 직업적 특성(예: 현재 또는 이전 직업 확인), 현재 또는 이전 증상, 병력 정보(예: 하나 이상의 이전 진단, 이전 유해 사례, 특정 대상체가 자체 보고한 동반 질환, 및/또는 하나 이상의 질병 유형에 관한 가족력)을 식별할 수 있다. 특정 대상체에 대한 과거 또는 현재 의학적 평가에는 (예를 들어) 기존 또는 새로운 진단(예: 질병, 질병의 단계, 질병의 하위 유형의 식별), 사무실 내 평가 결과(예: 주어진 작업이 얼마나 잘 수행되었는지, 의학적 이상이 관찰되었는지 여부, 활력 징후 등을 평가) 및/또는 의료 전문가가 진단한 동반 질환을 포함할 수 있다. (예를 들어) 동일하거나 다른 치료 제공자 시스템(120)과 관련된 의사 또는 간호사에 의해 의료 평가가 수행되었을 수 있다. 이전 치료의 내역은 특정 대상체에게 이전에 투여된 약물의 식별, 약물이 투여된 시기에 대한 표시(예: 하나 이상의 날짜 또는 1 년 이상의 연도 식별), 하나 이상의 약물 투여량, 투여 경로 및/또는 치료 일정(예: 투여받은 투여량 수 및 투여량의 상대적 시기 식별)을 포함할 수 있다. 특정 대상체가 경험한 의학적으로 관련된 사건에는 증상, 부작용, 수술 절차, 입원이 포함될 수 있다.

[0188] 대상체 데이터의 일부 또는 전부는 치료 제공자 시스템(120)의 입력 구성요소를 통해 수신된 입력을 처리함으로써 치료 제공자 시스템(120)에서 검출될 수 있다. 입력 구성요소에는 키보드, 카메라, 스캐너, 마이크, 마우스, 트랙 패드, 등을 포함할 수 있다. 입력은 (예를 들어) 치료 제공자의 의료 레코드, 특정 대상체가 작성한 양식, 치료 제공자의 처방전 주문 등에 상응할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 대상체 데이터의 일부 또는 전부는 전자 건강 레코드에서 추출된다.

[0189] 기준선 기간 동안 감지된 대상체 데이터, 기준선 기간 이전에 감지되었지만 정적이라고 추정되는 대상체 데이터, 정적인 대상체 데이터, 또는 정의된 방식으로 변화하는 대상체 데이터는 기준선 특성이며, 기준선 특성 데이터 저장소(115)에 저장될 수 있다. 기준선 특성은 특정 대상체의 식별자와 연관되어 저장될 수 있다.

[0190] 치료 제공자 시스템(120)은 현재 특정 대상체에게 처방되거나 투여되고 있는 치료의 하나 이상의 내역을 추가로 식별할 수 있다. 하나 이상의 치료 내역은 약물, 투여량, 투여 경로 및/또는 치료 일정을 식별할 수 있다. 하나 이상의 치료 내역은 전처리제, 전처리의 투여량, 또는 전처리의 시기(제1 치료 투여량에 상대적)를 식별할 수 있다. 전처리제는 CD3 이중특이적 항체가 아닌 제제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 전처리제는 오비누투주맙을 포함할 수 있다.

[0191] 치료 과정 동안 여러 가지 다른 용량의 약물(예: CD3 이중특이적 항체)이 투여되는 경우, 치료 일정은 상이한 용량들이 투여되는 상대적인 시간을 식별할 수 있다. 예를 들어, 치료 사양 세트는 첫 번째 치료일에 글로피타맙 10mg을 투여하고 첫 치료일 후 27일에 글로피타맙 16mg을 투여하도록 지정할 수 있다. 치료 과정 동안 다수의 서로 다른 약물이 투여되는 경우, 치료 일정은 서로 다른 약물이 투여되는 상대적인 시간을 식별할 수 있다. 예를 들어, 치료 사양 세트에서는 첫 번째 치료일에 글로피타맙 10mg을 투여하고 첫 번째 치료일 후 16일과 35

일에 글로피타말 10mg과 오비누툽주말 1000mg의 조합을 각각 투여하도록 지정할 수 있다. 하나 이상의 치료 투여량은 특정 대상체의 식별자와 연관되어 치료 투여량 데이터 저장소(135)에 저장될 수 있다. 일부 경우에, 치료 사양(치료 투여량 데이터 저장소(135)에 저장됨)은 치료(또는 상응하는 사전 치료)가 시작된 시간을 추가로 식별할 수 있다.

[0192] III.B.2 이미징 시스템

[0193] 이미징 시스템(125)은 의료 이미지를 수집 및/또는 평가하는 하나 이상의 컴퓨팅 시스템을 포함한다. 의료 영상은 예를 들어, 컴퓨터 단층 촬영(CT) 영상, 엑스레이, 자기 공명 영상(MRI) 영상, 양전자 방출 단층 촬영(PET) 영상, 디지털 병리 영상 등이 될 수 있다. 따라서, 의료 영상은 CT 기계, 엑스레이 기계, MRI 기계, PET 기계, 현미경 등을 이용하여 수집되었을 수 있다. 일부 예에서, 이미징 시스템(125)은 의료 이미지를 수집하는 기계 또는 장치를 포함한다. 일부 경우에, 의료 이미지는 원격 이미징 기계 또는 장치를 사용하여 수집되고 이미징 시스템(125)으로 전송된다(예를 들어, 이미징 시스템(125)이 이미지에 대한 요청을 전송하는 것에 응답하여).

[0194] 의료 이미지(예를 들어, CT 이미지, x-레이, MRI 스캔 또는 PET 스캔)는 잠재적으로 조영제가 특정 대상체에게 투여된 후에 특정 대상체의 일부를 영상화하여 수집되었을 수 있다. 의료 영상은 2차원 영상일 수도 있고, 3차원 영상일 수도 있다. 어떤 경우에는 여러 개의 2차원 이미지가 수집된다. 의료 영상은 하나 이상의 종양 주석을 식별하기 위해 컴퓨터 비전 알고리즘(예를 들어, 이미징 시스템(125)에서 실행됨)을 사용하거나 인간 주석자로부터의 주석(예를 들어, 이미징 시스템(125)에 의해 실행됨)을 기반으로 처리될 수 있다. 각 종양 주석은 종양의 일부를 묘사하는 의료 이미지의 일부를 식별할 수 있다. 예를 들어, 이미징 시스템(125)은 의료 이미지를 묘사하는 인터페이스를 제공할 수 있고, 이미징 시스템(125)은 의료 이미지의 어느 부분이 주석자에 의해 (입력을 통해) 이미징 시스템(125)에 의해 디스플레이되는 이미지에서 종양의 경계인 것으로 식별되었는지 나타내는 주석 데이터를 수신할 수 있다. 이미징 시스템(125)은 각각의 식별된 종양에 대해 하나 이상의 공간 측정법을 식별할 수 있다. 공간적 측정법은 (예를 들어) 종양의 부피, 종양의 면적, 종양의 가장 긴 축을 따른 길이(가장 긴 직경으로 지칭됨), 및/또는 종양의 종횡비를 포함할 수 있다.

[0195] 이미징 시스템(125)은 또한 기관의 각 묘사를 자동으로 감지하고(예를 들어, 컴퓨터 비전 알고리즘을 사용하여) 분류할 수 있거나, 묘사된 각 기관의 경계를 식별하는 주석자로부터의 입력을 수신할 수 있다. 그런 다음 이미징 시스템(125)은 주어진 종양과 기관의 주석을 사용하여 종양이 어떤 유형의 기관에 위치하는지 검출할 수 있다.

[0196] 이미징 시스템(125)은 검출된 종양의 총량, 종양의 총 부피(검출된 종양에 걸쳐 합산됨), 종양의 가장 긴 직경의 평균, 적어도 하나의 종양을 검출한 장기 유형의 수, 종양 부하, 및/또는 종양 전체에서 가장 긴 전체 종양 직경의 굵의 합과 같은, 종양 특성화 통계를 생성할 수 있다.

[0197] 종양 특성화 통계는 의료 이미지가 기준선 기간 동안 수집되었을 때 기준선 특성(기준선 특성 데이터 저장소(115)에 저장됨)으로 특성화될 수 있다. 일부 예에서, 기준선 특성(이후 기준선 특성 데이터 저장소(115)에 저장됨)은 수치적 종양 특성화 통계에 기초하여 정의된다. 예를 들어, 수치적 종양 특성화 통계를 하나 이상의 역치와 비교하여, 통계가 단일 역치를 초과하는지 여부에 대한 이진 지표를 생성할 수 있다. 또 다른 예로서, 수치적 종양 특성화 통계는 통계를 포함하는 하나 또는 다중 범위를 식별하기 위해 다중 역치와 비교될 수 있고, 범주형 지표는 카테고리를 식별할 수 있다.

[0198] 어떤 경우에는 의료 영상을 사용하여 림프절의 크기를 감지한다. 림프절이 커지면 림프종을 나타낼 수 있다. 따라서 기준 통계는 림프절의 추정 부피, 추정 단면적 또는 추정 최장 직경으로 정의될 수 있다.

[0199] 대안적으로, 의료 이미지(예: 디지털 병리학 이미지)는 특정 대상체로부터 샘플(예: 생검, 조직 샘플 및/또는 혈액 샘플)을 수집하고, 샘플을 고정하고, 샘플을 잠재적으로 슬라이스하거나 슬라이드 상에 액체 샘플을 떨어뜨리고, 샘플 조각을 염색함으로써 수집되었을 수 있다. 이미징 시스템(125)은 염색된 슬라이드를 그 후 이미징할 수 있거나, 원격 이미징 시스템이 염색된 절편을 이미징하여 이미징 시스템(125)이 이미지에 액세스할 수 있다.

[0200] 이미징 시스템(125)은 주어진 유형(예를 들어, 특정 세포 유형)의 임의의 생물학적 객체의 존재, 위치 및/또는 밀도를 검출하기 위해 이미지를 처리할 수 있다. 예를 들어, 이미징 시스템(125)은 각각의 종양 세포 및/또는 각각의 면역 세포의 지점 위치(또는 면적 또는 부피)를 검출할 수 있다. 이미징 시스템(125)은 임의의 종양 세포의 이진적 존재, 종양 세포의 밀도, 면역 세포의 밀도 등을 나타내기 위해 기준선 특성을 정의할 수 있다(그리고 기준선 특성 데이터 저장소(115)에 기준선 특성을 저장할 수 있다).

[0201] III.B.3. 실험실 시스템

[0202] 실험실 시스템(130)은 생물학적 샘플을 처리하여 하나 이상의 실험실 결과를 생성할 수 있다. 각 실험실 결과는 하나 이상의 생물학적 구조 각각의 존재, 개수, 농도 및/또는 유형을 식별할 수 있다. 생물학적 샘플은 의료 이미지(이미징 시스템(125)에 의해 처리됨)를 수집하는 데 사용되는 임의의 샘플과 다를 수 있다. 생물학적 샘플에는 혈액 샘플, 소변 샘플, 땀 샘플 또는 조직 샘플이 포함될 수 있다.

[0203] 생물학적 구조(실험실 시스템(130)에 의해 측정됨)는 세포 유형, 세포 단편 또는 단백질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 생물학적 구조는 백혈구, 단핵구, 혈소판, 헤모글로빈, 피브리노겐, C-반응성 단백질(CRP), 아스파르트레이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 및/또는 알칼리성 포스파타제(ALP)를 포함할 수 있다. 높은 백혈구 수, 높은 단핵구 수, 낮은 혈소판 수는 다양한 유형의 암(예: 림프종)과 일치할 수 있다. 낮은 헤모글로빈 수치는 특정 유형의 암(예: 비-호지킨 림프종) 또는 특정 유형의 암의 진행성 단계(예: 호지킨 림프종의 III기 또는 IV기)와 일치할 수 있다. 높은 수준의 피브리노겐 및/또는 C-반응성 단백질은 염증을 나타낼 수 있다. 높은 수준의 AST 및/또는 ALP는 암(예: 비-호지킨 림프종)이 간에 퍼졌다는 것을 나타낼 수 있다.

[0204] 생물학적 샘플이 기준선 기간 동안 수집된 경우, 실험실 결과는 기준선 특성으로 특성화되어 기준선 특성 데이터 저장소(115)에 저장될 수 있다.

[0205] 실험실 시스템(130)은 생물학적 샘플(또는 다른 생물학적 샘플)에서 하나 이상의 사이토카인 각각의 수준(예를 들어, 농도)을 모니터링하는 사이토카인 검출 서브시스템(140)을 포함한다. 실험실 시스템(130)은 대상체 식별자, 측정 시간 및/또는 사이토카인 식별자와 관련하여 원시 사이토카인 수준 데이터 저장소(145)에 각 사이토카인 수준을 저장한다. 예를 들어, 단일 사이토카인 수준 데이터 레코드는 개별 측정 시간 및 개별 대상체에 상응하도록 생성될 수 있으며, 측정 시간에 대상체로부터 수집된 샘플에서 검출된 각 사이토카인의 수준을 포함할 수 있다. 다른 예로서, 단일 사이토카인 수준 데이터 레코드는 개별 대상체에 상응하도록 생성될 수 있으며 대상체로부터 수집된 임의의 샘플에서 검출된 각 사이토카인의 수준을 포함할 수 있다. 단일 사이토카인 수준 데이터 레코드는 사이토카인 수준을 측정하는 데 사용된 샘플이 대상체로부터 수집된 시기를 나타내는 측정 시간과 각 사이토카인 수준을 연관시킬 수 있다. 각각의 측정 시간은 절대 시간일 수도 있고, 주어진 치료 기간의 시작에 대한 상대적인 시간일 수도 있다.

[0206] 한 예로서, 사이토카인 검출 서브시스템(140)은 혈액 샘플에서 다음 사이토카인 중 하나 이상의 각각의 수준을 검출할 수 있다: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, MIP1b, MCP1, IL-10, IFN- γ , TGF- β 및 TNF- α .

[0207] III.C. 예시적인 사이토카인 방출 증후군 예측 시스템

[0208] 사이토카인 방출 증후군 예측 시스템(105)은 하나 이상의 기준선 특성(기준선 특성 데이터 저장소(115)로부터), 하나 이상의 치료 투여량(치료 투여량 데이터 저장소(135)로부터) 및 하나 이상의 사이토카인 수준(원시 사이토카인 수준 데이터 저장소(145)로부터)을 처리하여, 머신 러닝 모델을 사용하여 특정 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도를 예측한다.

[0209] III.C.1. 사이토카인 방출 증후군

[0210] 사이토카인 방출 증후군은 비-호지킨 림프종을 치료할 때, 특히 치료 항체, CAR-T-세포 요법 또는 동종 이식으로 비-호지킨 림프종을 치료할 때 유발될 수 있는 조절되지 않는 염증 반응이다. 사이토카인 방출 증후군은 글로피타맙, 리톡시맙, 오비누투주맙, 알렘투주맙, 브렌톡시맙, 다세투주맙 또는 니블루맙과 같은 여러 항체 기반 치료법을 주입한 후에 발생할 수 있다. 사이토카인 방출 증후군은 비항체 기반 항암제(예: 옥살리플라틴 및 레날리도마이드) 투여 후에도 관찰되었다. 사이토카인 방출 증후군은 T-세포 관련 면역치료제 투여 후 발생하는 가장 빈번하고 심각한 부작용 중 하나이다. T-세포 결합 면역요법에는 이중특이적 항체 구조와 키메라 항원 수용체(CAR) T-세포 요법이 포함되며, 두 가지 모두 미만성 거대 B-세포 림프종을 비롯한 여러 혈액학적 악성 종양에서 치료 효능을 보였다. 사이토카인 방출 증후군은 치료 후 며칠 또는 몇 주 동안 발생할 수 있으며, 즉시-발병 사이토카인 방출 증후군으로 치료 후 곧 나타날 수도 있다. 일반적으로, 사이토카인 신호 전달은 빠르고 강력한 면역 반응을 유발한다. 이 반응은 일반적으로 균형을 이루며 악성 또는 감염된 세포가 제거되면 사라진다. 그러나 어떤 경우에는, 활성화된 세포가 계속해서 더 많은 사이토카인을 방출하고 사이토카인 방출을 위해 더 많은 세포를 활성화하는 이러한 양성 피드백 루프가 통제를 벗어나 지나치게 높은 수준의 염증성 사이토카인을 생성하는 사이토카인 증후군을 초래한다.

[0211] 사이토카인 방출 증후군은 종종 기관 발현 여부에 관계없이 발열, 저산소증, 저혈압 및 모세혈관 누출 증후군의

조합으로 나타난다. 사이토카인 방출 증후군은 면역요법의 영향을 받는 면역 세포(예: T-세포)에서 혈액으로 사이토카인이 대량으로 빠르게 방출되어 발생한다.

[0212] 사이토카인은 면역체계의 특정 세포에 의해 분비되는 단백질, 펩타이드 및 당단백질의 대규모 그룹이다. 사이토카인은 면역, 염증 및 조혈을 증대하고 조절하는 데 도움을 주기 위해 세포 활성화 후 일시적으로 생성되는 신호 분자이다. 이 분자는 개별 세포의 기능을 조절하는 조절자 역할을 한다. 사이토카인은 자가분비, 측분비 또는 내분비 반응 조절자로 국소적으로 작용할 수 있으며, 그 작용은 표적 세포의 특정 세포 표면 수용체를 통해 발휘된다. 본원에 사용된 자가분비 또는 자가분비 작용은 사이토카인이 그것을 분비한 동일한 세포막의 수용체에 결합함으로써 그 작용을 발휘한다는 것을 의미한다. 측분비 또는 측분비 작용은 사이토카인이 사이토카인을 생산하는 세포에 근접한 표적 세포의 수용체에 결합하는 것을 의미한다. 내분비 또는 내분비 작용은 사이토카인이 순환을 통해 이동하고 신체 전체의 일부 표적 세포에 작용하는 것을 의미한다.

[0213] 상승된 수준의 사이토카인, 예를 들어 IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, MIP1b, MCP1, IL-10, IFN- γ , TGF- β 및 TNF- α 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 사이토카인은 종종 사이토카인 방출 증후군과 관련이 있다. 아래 표 5에는 사이토카인 방출 증후군과 관련된 주요 사이토카인 및 그 효과가 나열되어 있다 (Yildizahan and Kaynar, Journal of Oncological Sciences, 4(3): 134-141 (2018)).

표 5

| 사이토카인 | 소스 | 표적 및 효과 |
|---------------|--|--|
| IFN- γ | NK 세포, Th1 세포 및 CTLs | 대식세포 활성화, Th1 세포 분화, B-세포 이소형 전환은 MHC 발현 및 T-세포에 대한 항원 처리를 증가 |
| TNF- α | 대식세포, NK 세포 및 T-세포 | r내피세포 활성화(염증), 호중구 및 대식세포의 살균 활성, 간에서 급성기 단백질의 합성 |
| IL1 β | 대식세포, DC, 섬유아세포, 내피세포, 간세포 | 내피세포 활성화(염증, 응고), 간에서 급성기 단백질 합성 |
| IL2 | T-세포 | T-세포와 NK 세포의 증식과 분화 B-세포 증식 및 항체 합성 |
| IL6 | T-세포, 단핵구, 대식세포, 섬유아세포, 내피세포 | 항체생성 B-세포의 면역반응 증식 증대 간에서 급성기 단백질의 골수 합성을 통한 호중구 생산 |
| IL10 | Th2 세포 및 대식세포 | 대식세포 및 DC에서 IL-12 발현을 억제 |
| IL12 | 대식세포 및 DC | Th1 세포 분화 NK 세포와 T-세포에서 IFN- γ 합성으로 세포 독성 증가 |
| IL8 | 대식세포, 상피 세포, 기도 근세포, 단핵구, T 림프구, 호중구, 혈관 내피 세포, 진피 섬유아세포, 각질세포, 간세포 | 림프구 및 호중구 화학주성 및 식균작용 유도(이동 세포의 유출; 히스타민과 같은 일부 매개체 방출), 호흡 과열, 내피세포, 대식세포, 비만세포 및 각질세포의 화학유인물질은 내피세포의 혈관신생 반응을 촉진하고, 암세포의 자가분비 성장인자 |
| 프랙탈카인 | 단핵구, 내피 세포, 대식세포, DC, 섬유아세포(TNF- α , IFN- γ 및 IL1- β 와 같은 사이토카인의 자극에 의해) | 막 결합 형태; 백혈구 부착 가용성 형태; 단핵구, NK 세포 및 T 림프구에 대한 화학유인물질 NK 세포 및 CTL에 대한 중요한 수용체 및 표면 마커 |

[0215] III.C.1.a. 메커니즘

[0216] 사이토카인 방출 증후군은 일반적으로 이종특이적 항체 또는 CAR T-세포 수용체가 항원에 결합하고, 후속적으로 방관자 면역 세포 및 비면역 세포, 예컨대 내피 세포가 활성화되어 유발되는 표적 효과에 기인한다. 방관자 세포가 활성화되면 다양한 사이토카인이 대량으로 방출된다. 숙주, 종양 및 치료제의 다양한 특성에 따라, T-세포 관련 치료법의 투여는 역조절 항상성 메커니즘을 압도하는 염증 회로를 시작하여, 대상체에 해로운 영향을 미칠 수 있는 사이토카인 증후군을 초래할 수 있다.

[0217] 면역요법의 투여 시, T-세포의 활성화 또는 면역 세포의 용해는 인터페론 감마(IFN- γ) 또는 종양 괴사 인자 알파(TNF- α)의 방출을 유도한다. TNF- α 는 발열, 전신 권태감, 피로 등 IFN- γ 와 유사한 독감 유사 증상을 유발하고 수양성 설사, 혈관 누출, 심근병증, 폐 손상 및 급성기 단백질(예: C-반응성 단백질) 합성을 담당한다. IFN- γ 는 발열, 오한, 두통, 현기증, 피로를 유발한다. 분비된 IFN- γ 는 대식세포, 수지상 세포, 기타 면역 세포 및 내피 세포의 활성화를 유도한다. 활성화된 대식세포는 IL-6, TNF- α , IL-10과 같은 염증성 사이토카인을

과도하게 생성한다. 중요한 것은 대식세포와 내피 세포가 T-세포와 다른 면역 세포를 활성화하여 사이토카인 증후군을 유발하는 인터루킨 6(IL-6)을 다량 생성한다는 것이다.

[0218] 인터루킨-6(IL-6)은 광범위한 면역 및 조절 활성화뿐만 아니라 급성 단계 반응을 유발하는 능력으로 인해 숙주 방어에서 중심 역할을 하는 항염증 및 전염증 특성을 갖는 다발성 사이토카인이다. IL-6은 사이토카인 방출 증후군에서 독성의 중심 매개체인 것으로 보인다. IL-6 신호전달은 광범위하게 발현되는 세포 관련 gp130(CD130)과 IL-6 수용체(IL-6R)(CD126)에 대한 결합을 필요로 한다. IL-6R은 대식세포, 호중구, 간세포 및 일부 T-세포에서 발현되며 IL-6 수준이 낮을 때 우세하게 나타나는 고전적인 신호 전달을 매개한다. 그러나 IL-6 수준이 상승하면, 가용성 IL-6R은 훨씬 더 광범위한 세포 배열에서 발생하는 트랜스 신호 전달을 시작할 수도 있다. IL-6의 항염증 특성은 고전적인 신호 전달을 통해 매개되는 반면, 전염증성 반응은 트랜스 신호 전달의 결과로 발생하는 것 같다. 사이토카인 방출 증후군과 관련하여 존재하는 높은 수준의 IL-6는 전염증성 IL-6 매개 신호 전달 계통을 시작할 가능성이 높다.

[0219] III.C.2. 전처리: 사이토카인 배수 변화 생성

[0220] 사이토카인 방출 증후군 예측 시스템(105)은 사이토카인 수준을 표준화된 시점과 정렬하고 사이토카인 배수 변화를 생성하는 사이토카인 조정기(150)를 포함한다. 예를 들어, 한 명 이상의 대상체 각각에 대해, 사이토카인 조정기(150)는 대상체에 대해 치료 또는 사전 치료가 시작된 시간을 불러올 수 있다(예를 들어, 치료 투여량 데이터 저장소(135)로부터). 다수의 대상체는 머신 러닝 모델을 훈련하는 데 사용되는 데이터와 연관된 대상체 세트를 포함할 수 있으며 특정 대상체를 포함할 수도 있다.

[0221] 다수의 대상체 각각에 대해, 사이토카인 조정기(150)는 기준선 시간을 정의하기 위해 치료 또는 사전 치료가 시작된 시간을 사용할 수 있다. 예를 들어, 기준선 시간은 치료 또는 사전 치료가 시작된 시간(또는 그러한 시작 전 미리 정의된 시간, 예를 들어 치료 시작 하루 전)에 종료되도록 정의될 수 있다. 일부 경우에, 기준선 시간은 미리 정의된 지속시간을 가지며, 사이토카인 조정기(150)는 기준선 시간에 대한 지속시간 및 종료 시간에 기초하여 기준선 시간의 시작을 식별할 수 있다. 일부 경우 기준선 시간은 종료 시간만을 기준으로 정의되므로 종료 시간 이전의 모든 시간은 기준선 시간 내에 속한다.

[0222] 다수의 대상체 각각에 대해, 사이토카인 조정기(150)는 (예를 들어, 원시 사이토카인 수준 데이터 저장소(145)로부터) 대상체에 대한 식별자와 연관되어 저장된 각 사이토카인 수준과 연관된 측정 시간을 (예를 들어, 원시 사이토카인 수준 데이터 저장소(145)로부터) 불러올 수 있다. 사이토카인 조정기(150)는 어떤 사이토카인 수준이 기준선 시간 내의 측정 시간과 연관되어 있는지를 검출하기 위해 기준선 시간 및 사이토카인 수준과 연관된 측정 시간을 사용할 수 있다. 사이토카인 조정기(150)는 기준선 시간 내의 측정 시간과 연관된 각각의 사이토카인 수준을 기준 사이토카인 수준(155)으로 특성화할 수 있다.

[0223] (훈련을 위해 사용될 데이터와 연관된) 대상체 세트 각각 및 특정 대상체에 대한 가능성에 대해, 사이토카인 조정기(150)는 치료 또는 치료 주기가 완료된 시간을 (예를 들어, 치료 투여량 데이터 저장소(135)로부터) 더 불러올 수 있다(종료되었다. 어떤 경우에는 치료 기간 또는 치료 주기의 지속시간이 알려져 있거나(예: 주어진 신뢰도 및 주어진 정밀도로), 치료 또는 치료 주기가 완료되거나 완료될 시간을 추정할 수 있도록 추정하였다.

[0224] 각각의 대상체 세트에 대해 그리고 잠재적으로 특정 대상체에 대해, 사이토카인 조정기(150)는 (예를 들어) 치료가 시작되거나 주기가 시작된 시간(예를 들어, 치료 투여량 데이터 저장소(135)로부터 검색된 데이터에서 식별된 바와 같음)을 시작하기 위해 치료중 기간을 정의할 수 있다. 치료중 기간의 시작은 기준선 시간의 종료와 다를 수 있다는 것이 이해될 것이다. 일부 경우에, 치료 사양은 치료 투여가 종료되거나 치료 주기의 투여가 종료되는 시간을 식별하고, 사이토카인 조정기(150)는 치료중 기간의 종료를 정의하여 해당 시간에 종료할 수 있다. 어떤 경우에는 치료 지속시간 또는 치료 주기의 지속시간이 알려져 있으며(예를 들어 주어진 신뢰도와 주어진 정밀도로), 사이토카인 조정기는 치료 기간의 지속시간 및 개시에 기초하여 치료중 기간의 종료를 정의할 수 있다.

[0225] 사이토카인 조정기(150)는 치료중 기간 내의 측정 시간과 어떤 사이토카인 수준이 연관되어 있는지를 검출하기 위해 치료중 기간 및 사이토카인 수준과 연관된 측정 시간을 사용할 수 있다. 사이토카인 조정기(150)는 치료중 사이토카인 수준(160)으로서 치료중 기간 내의 측정 시간과 연관된 각각의 사이토카인 수준을 특성화할 수 있다. 대상체 세트 각각에 대해, 사이토카인 조정기(150)는 치료 후 사이토카인 수준으로서 치료중 기간 이후의 측정 시간과 연관된 각각의 사이토카인 수준을 추가로 특성화할 수 있다.

[0226] 사이토카인 조정기(150)는 하나 이상의 기준선 사이토카인 수준(155) 및 하나 이상의 치료중 사이토카인 수준

(160)을 사용하여 적어도 하나의 사이토카인 배수 변화(170)를 생성할 수 있다. 사이토카인 배수 변화(170)는 다른 항으로부터 기준선 수준 항을 빼서 결정될 수 있다. 주어진 대상체에 대해, 기준선 수준 항은 적어도 하나의 기준선 사이토카인 수준(155)이거나 이에 기초하도록 정의될 수 있고, 다른 항은 적어도 하나의 치료중 사이토카인 수준(160)이거나 이를 기반으로 하도록 또는 적어도 하나의 다른 기준선 사이토카인 수준(155)이거나 이를 기반으로 하도록 정의될 수 있다.

[0227] 기준 사이토카인 수준은 기준선 기간의 특정 부분 내에 있는 측정 시간과 연관된 사이토카인 수준으로 정의될 수 있다. 예를 들어, 기준 사이토카인 수준은 전처리 전 6-8일 사이에 측정된 기준선 사이토카인 수준(155)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 사이토카인 배수 변화(170)는 기준 사이토카인 수준 및 원시 사이토카인 수준에 기초하여 주어진 대상체에 대해 측정된 각 사이토카인 수준에 대해 정의된다.

[0228] 기준선 수준의 항과 다른 항의 각 항에 대해서는 로그 함수를 이용하여 항을 결정할 수 있다. 그러나 0의 로그는 정의되지 않는다. 따라서, 해당 사이토카인 수준의 로그를 계산하는 대신, 해당 사이토카인 수준과 미리 정의된 양의 값을 합한 로그를 계산할 수도 있다. 미리 정의된 값을 예를 들어 분수, 1, 2 등일 수 있다.

[0229] III.C.3. 머신 러닝 모델 훈련

[0230] 사이토카인 방출 증후군 예측 시스템(105)은 하나 이상의 기준선 특성(115) 및 치료 투여량(135)에 기초하여 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 예측하기 위해 하나 이상의 머신 러닝 모델을 훈련시키는 모델 훈련 서비스 시스템(175)을 포함한다. 사이토카인 방출 증후군 예측 시스템은 또한 또는 대안적으로 사이토카인 배수 변화(170)에 기초하여 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 예측할 수 있다. 사이토카인 방출 증후군 예측 시스템(105)은 하나 이상의 기준선 사이토카인 수준(155)을 추가로 사용하여 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 예측할 수 있다. 머신 러닝 모델은 (예를 들어) 랜덤 포레스트 모델, 회귀 모델(예를 들어, 선형, 로지스틱 회귀 모델), 의사결정 트리 모델 및/또는 신경망을 포함할 수 있다.

[0231] 모델 훈련 서비스 시스템(175)이 예측 모델을 훈련하기 위해 사용하는 훈련 데이터는 대상체들의 세트와 연관될 수 있고, 치료 투여량과, 각 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험했는지 여부(및 시기)에 대한 표시, 그리고, 그러하다면, 사건의 등급을 포함할 수 있다. 사이토카인 방출 증후군의 등급을 결정하는 기준에는 섹션 III.A.1.a에 식별된 기준이 포함될 수 있다.

[0232] 모델 훈련 서비스 시스템(175)은 사이토카인 방출 증후군(CRS) 보고 데이터 저장소(182)로부터 사이토카인 방출 증후군 정보를 얻을 수 있다. CRS 보고 데이터 저장소(182)는 각각 대상체를 식별하는 다수의 CRS 보고 레코드, 그리고 각 CRS 사건에 대해 사이토카인 방출 증후군의 등급, 및 사이토카인 방출 증후군의 시간을 포함할 수 있다. 각각의 CRS 보고 레코드는 대상체와 관련된 치료 제공자 시스템(120)으로부터 수신된 데이터 또는 입력에 기초하여 생성될 수 있다(예를 들어, 대상체에게 치료를 투여하고 사이토카인 방출 증후군을 진단하고, 및/또는 사이토카인 방출 증후군을 치료하는 치료 제공자 시스템(120)에 상응하는 치료 제공자 덕분에). 따라서, 모델 훈련 서비스 시스템(175)은 CRS 보고 데이터 저장소(182)에 질의하여 대상체 세트 각각에 대해 사이토카인 방출 증후군(예를 들어, 적어도 역치 등급의)이 관찰되었는지 여부를 결정할 수 있다.

[0233] III.C.3.a. 기준선 파라미터, 투여량 및 사이토카인 수준 입력을 예측된 사이토카인 방출 증후군 위험도로 변환하기 위한 의사결정 트리 모델 훈련

[0234] 일부 예에서, 모델 훈련 서비스 시스템(175)은 대상체 세트 각각에 대해 사이토카인 방출 증후군(예를 들어, 적어도 역치 등급)이 발생했는지 여부에 대한 표시를 포함하는 훈련 데이터 요소, 관찰된 기준선 파라미터, 치료 투여량 및 하나 이상의 사이토카인 배수 변화(170)(예: 치료 기간에 상응)를 정의할 수 있다. 훈련 데이터는 대상체 세트에 상응하는 훈련 데이터 요소로 구성될 수 있다. 사이토카인 방출 증후군(예를 들어, 적어도 임계 등급의)이 관찰되었는지 여부에 대한 표시는 훈련 데이터 요소에 대한 라벨로 정의될 수 있다.

[0235] 일부 예에서, 모델 훈련 서비스 시스템(175)은 (단일 기준선 특성(115) 또는 기준선 사이토카인 방출 증후군 위험-점수(184)로서) 기준선 파라미터를 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)로 변환하는 것을 촉진하는 모델 파라미터들의 세트를 학습하도록 모델을 훈련할 수 있다. 일부 예에서, 모델 훈련 서비스 시스템은 기준선 파라미터, 치료 투여량(135) 및/또는 사이토카인 배수 변화(170)를 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)로 변환하는 것을 촉진하는 모델 파라미터들의 세트를 학습하도록 모델을 훈련시킬 수 있다. 학습 모델은 (예를 들어) 의사결정 트리 모델(183)을 포함할 수 있고 모델 파라미터는 의사결정 트리 역치들의 세트를 포함할 수 있다.

[0236] 예측 모델의 의사결정 트리 역치는 투여량 역치, 기준선 사이토카인 방출 증후군 위험-점수(CRSRS) 역치, 및 하나 이상의 사이토카인 수준 역치를 포함할 수 있다. 따라서, 의사결정 트리 모델(183)은 치료 투여량이 투여량

역치를 초과하는지 여부, 기준선 사이토카인 방출 증후군 위험-점수가 CRSRS 역치를 초과하는지 여부 및/또는 사이토카인 배수 변화(170)가 하나 이상의 사이토카인 수준 역치를 각각 초과하는지 여부를 결정할 수 있다. 예를 들어, 투여량이 투여량 역치를 초과하지 않는 경우와 비교하여 투여량이 투여량 역치를 초과하는 경우에는 상이한(예를 들어 더 낮은) 사이토카인 수준 역치가 사용될 수 있다. 일부 경우에, 각각의 훈련 데이터 요소는 다수의 사이토카인 배수 변화(170)를 포함한다. 의사결정 트리 모델(183)은 치료중 기간에 상응하는 각각의 "치료중" 사이토카인 배수 변화(170)를 식별하고, 역치 비교를 위해 최대 치료중 사이토카인 배수 변화를 이용하도록 구성될 수 있다.

[0237] III.C.3.b. 기준선 특성 입력을 위험 점수로 변환하기 위한 특징 선택 모델 및/또는 위험-점수 생성 모델의 훈련

[0238] 일부 예에서, 기준선 특성의 세트 중 적어도 일부(예를 들어, 기준선 특성 데이터 저장소(115)로부터 검색됨)를 사용하여(예를 들어, 치료 투여량 및 사이토카인 배수 변화(170)과 함께) 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 예측할 수 있다. 예를 들어, 위험-점수 생성 모델(184)은 기준선 특성의 세트 중 적어도 일부를 사이토카인 방출 증후군 위험-점수로 변환할 수 있으며, 이는 이후 의사결정 트리 모델(183)에 의해 단일 예측 변수로 사용되어, 사이토카인 증후군 위험도(180)를 예측할 수 있다.

[0239] 모델 훈련 서브시스템(175)은 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 예측하기 위해 위험-점수 생성 모델(184)에 의해 어떤 기준선 특성이 사용될지 식별하기 위해 특징 선택을 수행할 수 있다. 일부 예에서, 특징은 특징 선택 모델(185)을 사용하여 선택되며, 이는 각 기준선 특성에 대해 단변량 분석을 수행하도록 구성될 수 있다. 단변량 분석은 사이토카인 방출 증후군이 발생했는지 여부에 대한 표시와 특성 사이에 유의한 관계가 있는지 여부를 나타낼 수 있는 (적어도 1등급 심각도의 사례 또는 적어도 2등급 심각도의 사례와 같은 적어도 역치 등급의 것이었던) 유의성 값을 출력할 수 있다. 기준선 특성의 초기 서브세트는 사전 정의된 역치 미만(예: 0.1 미만 또는 0.3 미만)의 p-값을 갖는 기준선 특성으로 정의될 수 있다. 이 서브세트는 부동 정방향/역방향 다중 회귀 분석 또는 랜덤 포레스트 분석과 같은, 다변량 기술을 적용하여 185에 의해 더욱 세분화할 수 있다.

[0240] 일부 경우에, 특징 선택 모델(185)은 k-배 교차 검증을 수행할 수 있다. 교차 검증은 여러 번 수행될 수 있으며, 각 교차 검증 성능은 기준선 특성의 서브세트와 연관된다. 각 교차 검증 성능에 대해 그리고 각 배수에 대해, 훈련 데이터는 훈련 부분과, 모델 성능을 평가하는 데 사용되는 테스트 부분으로 나눌 수 있다. 특징 선택을 위해 사용되는 훈련 데이터는 대상체 세트 각각에 대해 기준선 통계 세트와, 사이토카인 방출 증후군(예를 들어, 적어도 임계 등급의)이 관찰되었는지 여부에 대한 표시를 포함할 수 있다.

[0241] 계층화 인자는 질병 조직학 및 치료 투여량을 포함하도록 정의될 수 있다. 따라서 특징 선택에 사용되는 훈련 및 테스트 데이터 세트는 테스트 데이터 세트에서와 마찬가지로 훈련 데이터 세트에 거의 동일한 질병 조직학 분포와, 테스트 데이터 세트에서와 마찬가지로 훈련 데이터 세트에 거의 동일한 치료 투여량 분포를 포함하도록 정의될 수 있다. 훈련 데이터 세트는 특징 선택 모델을 훈련하는 데 사용될 수 있으며, 테스트 데이터 세트는 성능 지표를 결정하는 데 사용될 수 있다. 해당 배수 전체의 성능 메트릭을 기반으로 각 기준선 특성 서브세트에 대한 성능 통계가 생성될 수 있다. 축소된 특징 세트는 최고 성능 및 안정성 통계와 관련된 서브세트로 정의될 수 있다.

[0242] 모델 훈련 서브시스템(175)은 축소된 특징 세트에 대한 값을 사이토카인 방출 증후군 위험-점수로 변환하기 위해 모델 파라미터 세트(예를 들어, 가중치 세트)를 학습하도록 위험-점수 생성 모델(184)을 훈련할 수 있다. 위험-점수 생성 모델(184)은 회귀 모델 또는 기준선 파라미터 값의 가중 합을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 모델 파라미터들의 세트를 학습하는 것은 축소된 특징 세트(예를 들어, 기준선 특성의 세트의 해당 하위 세트)에 표시된 각 기준선 특성에 대한 파라미터 값을 학습하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 파라미터는 축소된 특징 세트에 표시된 각 기준선 특성에 대한 가중치를 포함할 수 있다.

[0243] 모델 파라미터는 (예를 들어) 훈련 데이터에 하나 이상의 함수를 피팅함으로써 학습될 수 있다. 예를 들어, 모델 훈련 서브시스템은 축소된 특징 세트에 표시된 각 기준선 특성에 대한 가중치를 학습할 수 있으며, 여기서 가중치는 훈련 데이터의 분류 정확도와 안정성을 최대화하는 가중치로 식별될 수 있다. 각 가중치는 관련 파라미터 값 및 약물 투여량(노출) 측면에서 사이토카인 방출 증후군 확률비를 모델링하는 용량 조정 로지스틱 회귀 모델의 로그(사이토카인 방출 증후군 확률비)로부터 주로 파생될 수 있다. 랜덤 포레스트와 플로팅 특징 선택 실험에서와 같이 변수의 안정성에 대한 정보를 포함시켜 가중치를 추가로 조정할 수 있다.

[0244] 추가적으로 또는 대안적으로, 모델 훈련 서브시스템(175)은 머신 러닝 모델과 손실 함수를 반복적으로 사용함으

로써 손실 함수를 사용하여 위험-점수 생성 모델(184)의 파라미터를 학습할 수 있다. 예를 들어, 머신 러닝 모델은 축소된 특징 세트에 대한 파라미터 값을 사용하여 하나 이상의 예측 출력을 생성하고(예: 사이토카인 방출 증후군 발생 여부 예측), 예측 출력을 훈련 데이터의 라벨과 비교할 수 있으며, 비교 및 손실 함수에 기초하여 손실을 계산하고, 손실에 기초하여 위험-점수 생성 모델(184)의 파라미터를 조정할 수 있다. 이 프로세스는 여러 훈련 주기에 걸쳐 반복될 수 있다. 손실 또는 손실의 이동 평균이 미리 정의된 손실 역치 아래로 떨어진 후 및/또는 다수의 훈련 주기가 미리 정의된 훈련 주기 역치를 넘은 후, 모델 훈련 서브시스템(175)은 파라미터들의 세트를 수정할 수 있다.

[0245] 모델 훈련 서브시스템(175)은 위험-점수 생성 모델(184)을 훈련하거나, 위험-점수 생성 모델(184)의 훈련된 버전을 조정하거나, 모델 파라미터의 선택된 서브세트뿐만 아니라 하나 이상의 치료 사양(가령, 치료 투여량)마저도 변환하거나, 사이토카인 방출 증후군(예: 최소 역치 등급의)을 경험하는 주어진 대상체의 예측된 위험도로 변환시키는 후처리 알고리즘을 구성하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 위험-점수 생성 모델(184)의 파라미터는 기준선 특성의 서브세트에 대한 값을 포함하는 입력 데이터를 위험-점수 생성 모델(184)에 공급하는 것, 모델에 의해 출력되는 사이토카인 방출 증후군 위험-점수가 사이토카인 방출 증후군(가령, 적어도 역치 등급의)이 관찰되었는지 여부를 정확하게 예측하였는지 여부 및/또는 정도를 결정하는 것, 그리고 사이토카인 방출 증후군 위험-점수 출력이 정확하지 여부 및/또는 정도에 따라 손실을 계산하는 것에 의해 학습될 수 있다. 파라미터들의 세트는 대상체에게 투여된 치료 투여량과 관계없이 사용될 수 있거나, 다양한 파라미터들의 세트가 다중 치료 투여량 각각에 대해 학습될 수 있다. 다른 예로서, 위험-점수 생성 모델(184)은 기준선 특성에 기초하여 사이토카인 방출 증후군 위험-점수를 예측하기 위한 파라미터들의 세트를 학습하도록 먼저 훈련될 수 있다. 그런 다음 위험-점수 생성 모델(184)은 주어진 대상체에 대한 사이토카인 방출 증후군 위험도를 결정하기 위해 파라미터들의 세트, 기준선 특성 및 치료 투여량을 사용할 수 있다.

[0246] III.C.3.c. 위험-점수 및 사이토카인 수준 입력을 예측된 사이토카인 방출 증후군 위험도로 변환하기 위한 의사결정 트리 모델 훈련

[0247] 일부 예에서, 의사결정 트리 모델(183)은 하나 이상의 사이토카인 수준 및 위험-점수를 입력으로 수신하도록 구성된다. 위험-점수는 사이토카인 방출 증후군 위험-점수(180의 기준선 특성을 사용하여 결정됨)일 수 있다. 의사결정 트리 모델(183)은 추가 입력 변수로서 치료 투여량을 추가로 수신할 수 있다.

[0248] 모델 훈련 서브시스템(175)은 위험-점수 역치 및 하나 이상의 사이토카인 수준 역치를 포함할 수 있는 역치 세트를 학습하기 위해 의사결정 트리 모델(183)을 훈련할 수 있다. 따라서, 의사결정 트리 모델(183)은 위험-점수(180)가 위험-점수 역치를 초과하는지 여부 및/또는 사이토카인 배수 변화(170)가 하나 이상의 사이토카인 수준 역치 각각을 초과하는지 여부를 결정할 수 있다. 일부 사례에서(예를 들어, 의사결정 트리 모델(183)이 사이토카인 방출 증후군 위험-점수(180)를 입력으로 수신하는 경우), 역치 세트는 투여량 역치를 추가로 포함할 수 있고, 의사결정 트리 모델(183)은 투여량이 투여량 역치를 초과하는지 여부를 결정할 수 있다.

[0249] 하나 이상의 사이토카인 수준 역치는 다중 역치를 포함할 수 있다. 예를 들어, 사이토카인 방출 증후군 위험-점수가 위험-점수 역치를 초과하는 경우(위험-점수가 위험-점수 역치를 초과하지 않는 경우와 비교하여), 및/또는 투여량이 투여량 역치를 초과할 때(투여량이 투여량 역치를 초과하지 않을 때에 비해) 상이한(예: 더 낮은) 사이토카인 수준 역치가 사용될 수 있다. 일부 경우에, 각각의 훈련 데이터 요소는 다수의 사이토카인 배수 변화(170)를 포함한다. 의사결정 트리 모델(183)은 치료중 기간에 상응하는 각각의 "치료중" 사이토카인 배수 변화(170)를 식별하고, 역치 비교에 대한 최대 치료중 사이토카인 배수 변화를 사용하도록 구성될 수 있다.

[0250] III.C.4. 사이토카인 방출 증후군 위험도 예측

[0251] 사이토카인 방출 증후군 예측 시스템(105)은 특정 대상체에 상응하는 대상체-특정 입력 데이터 세트를 특정 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)로 변환하기 위해 하나 이상의 훈련된 머신 러닝 모델을 사용하는 CRS 위험 검출기(190)를 포함한다. 대상체-특정 데이터 세트에는 하나 이상의 기준선 특성(예: 중앙 부하, 중앙 확산, 말초 혈액 내 악성 세포의 존재 또는 양, 골수를 포함한 악성 세포의 존재 또는 양, 인구통계학적 특성, 연령, 기준선 LDH 수준, 기준선 WBC 수준 및/또는 동반질환)을 포함할 수 있다. 대상체-특이적 데이터 세트는 특정 대상체와 연관된 하나 이상의 사이토카인 배수 변화(170)와, 특정 대상체와 연관된 치료 투여량(예를 들어, 대상체에게 투여된 치료의 투여량, 대상체에 대해 처방된 치료의 투여량, 또는 대상체에 대해 고려되는 치료의 투여량을 나타냄)을 더 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 대상체-특이적 데이터 세트는 (1) 하나 이상의 기준선 특성; (2) 하나 이상의 기준선 특성 및 치료 투여량; 또는 (3) 하나 이상의 기준선 특성, 치료 투여량 및 하나 이상의 사이토카인 배수 변화(170)를 포함할 수 있다.

- [0252] CRS 위험 검출기(190)는 특정 대상체와 연관된 하나 이상의 사이토카인 배수 변화(170) 및 하나 이상의 다른 대상체-특정 값을 의사 결정 트리 모델(183)에 결합하여, (치료 투여량을 받은 후 사이토카인 방출 증후군을 경험하는 대상체의 예상 위험도를 나타내는) 특정 대상체에 대한 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 생성할 수 있다. 하나 이상의 대상체-특이적 값은 특정 대상체와 관련된 치료 및/또는 위험 점수를 포함할 수 있다. 예측 위험도에는 (예를 들어) 범주형 값(예: 매우 낮은 위험, 낮은 위험, 보통 위험, 높은 위험 또는 매우 높은 위험)을 나타냄) 또는 이진 값(예: 높은 위험 또는 높지 않은 위험)을 나타냄)이 포함될 수 있다.
- [0253] CRS 위험 검출기(190)는 입원 환자 모니터링 조건(193)에 접근하고 특정 대상체에 대해 생성된 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 사용하여 조건을 평가할 수 있다. 입원 환자 모니터링 조건(193)은 사이토카인 방출 증후군 위험도가 특정 값(예를 들어, 고위험)이거나 특정 역치보다 높을 때(예를 들어, 중간 또는 더 높은 위험) 충족되도록 구성될 수 있다.
- [0254] CRS 위험 검출기(190)는 상태 평가에 기초하여 사이토카인 방출 증후군 예측 시스템(105)에 의해 사용자 장치(110)에 이용될 출력을 선택하거나 생성할 수 있다. 예를 들어, 입원환자 모니터링 조건(193)이 만족되면 "입원 환자 모니터링 고려" 또는 "입원환자 모니터링 권장" 출력이 선택될 수 있고, 입원 환자 모니터링 조건이 만족되면 "외래환자 모니터링 고려" 또는 "외래환자 모니터링 권장" 출력이 선택될 수 있다. 출력은 (예를 들어) 하나 이상의 사이토카인 배수 변화(예를 들어, 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 생성하는 데 사용됨), 하나 이상의 숫자 위험-점수, 하나 이상의 원시 사이토카인 수준, 하나 이상의 기준선 특성 및/또는 또는 특정 대상체와 관련된 투여량을 더 포함할 수 있다.
- [0255] 사용자 장치(110)는 출력을 사용자에게 제시할 수 있다. 사용자(또는 다른 개체)는 권장 사항을 수락할지 여부를 결정할 수 있으며 그에 따라 입원 환자 또는 외래 환자 모니터링을 용이하게 할 수 있다.
- [0256] III.D. 예시적인 입원 환자 또는 외래 환자 모니터링
- [0257] 특정 대상체가 외래 환자로써 모니터링되는 경우, 특정 대상체는 섹션 III.D.1에서 확인된 증상 중 하나 이상 또는 전부를 모니터링하도록 그리고 어느 증상이 나타나면 치료 제공자에게 알리거나 의료 시설로 이동하도록 (예를 들어, 치료 제공자에 의해) 조언받을 수 있다.
- [0258] 특정 대상체가 입원 환자로써 모니터링되는 경우, 치료 제공자(예: 의사 및/또는 간호사)는 섹션 III.D.1에서 확인된 증상 중 하나 이상 또는 전부를 모니터링할 수 있고, 그리고 특정 대상체에게 그러한 증상이 있는지 모니터링하도록 요청할 수도 있다. 또한, 특정 대상체가 입원 환자로써 모니터링되는 경우, 임의의 사이토카인 방출 증후군을 신속하게 검출하는 것을 용이하게 하기 위해 하나 이상의 실험실 테스트를 주기적으로 수행할 수 있다(예: 사이토카인 수준을 검출하기 위해).
- [0259] III.D.1. 증상
- [0260] 사이토카인 방출 증후군 증상은 가벼운 독감 유사 증상부터 심각한 생명을 위협하는 증상까지 다양하다. 사이토카인 방출 증후군의 경미한 증상으로는 발열, 피로, 두통, 발진, 관절통, 근육통 등이 있다. 더 심각한 경우에는 저혈압과 고열이 특징이며, 혈관수축제가 필요한 순환 쇼크, 혈관 누출, 과중성 혈관 내 응고 및 다기관 시스템 부전과 함께 조절되지 않는 전신 염증 반응으로 진행될 수 있다. 호흡 증상은 사이토카인 방출 증후군이 있는 대상체에게 흔하다. 경미한 경우에는 기침과 빈호흡이 나타날 수 있지만 호흡곤란, 저산소혈증, 흉부 X선 검사에서 양측 혼탁을 동반한 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)으로 진행될 수 있다.
- [0261] 증상 발병 시기 및 사이토카인 방출 증후군 중증도는 면역치료제 및 면역 세포 활성화 정도에 따라 달라진다. CD20+ 악성 종양에 대한 리툭시맙 이후의 사이토카인 방출 증후군은 일반적으로 몇 분에서 몇 시간 내에 발생하며, 순환 림프구가 $>50 \times 10^9/L$ 인 대상체는 사이토카인 방출 증후군 증상의 비율이 증가했다(Winkler et al. Blood, 94(7): 2217-2224(1999)). 대조적으로, 증상 발병은 전형적으로 T-세포 주입 후 며칠(CAR T-세포 치료의 경우) 내지 몇 주(세포독성 T-세포(CTL) 치료의 경우)에 발생하며, 이는 최대 생체내 T-세포 확장과 일치한다(Lee et al. Blood, 124(2): 188-195 (2014)).
- [0262] 사이토카인 방출 증후군과 관련된 증상 및 중증도는 매우 다양하며, 이들 대상체의 동시 상태로 인해 관리가 복잡해질 수 있다. 발열은 사이토카인 방출 증후군의 특징이며 사이토카인 방출 증후군의 많은 특징이 감염을 모방한다. 대상체가 40.0° C를 초과하는 온도를 경험하는 것은 드문 일이 아니므로 사이토카인 방출 증후군 증상을 나타내는 모든 대상체에서 감염은 대안적인 설명으로 간주된다.
- [0263] 사이토카인 방출 증후군의 잠재적으로 생명을 위협하는 합병증에는 심장 기능 장애, 성인 호흡곤란 증후군, 신

경학적 독성, 신장 및/또는 간부전, 및 과중성 혈관내 응고가 포함된다. 특히 우려되는 점은 패혈증 및 스트레스 심근병증과 관련된 심근병증과 유사한 사이토카인 방출 증후군의 환경에서 급성 심장 독성이다. 사이토카인 방출 증후군과 관련하여 발생하는 신경학적 증상은 다양하다. 신경학적 증상은 사이토카인 방출 증후군의 다른 증상과 함께 나타날 수도 있고, 사이토카인 방출 증후군의 다른 증상이 해결될 때 나타날 수도 있다.

[0264] 사이토카인 방출 증후군은 또한 대식세포 활성화 증후군/혈구식세포성 림프조직구증(HLH)의 발견과 연관될 수 있으며, 증후군의 생리학은 일부 중복될 수 있다. HLH/MAS 유사 증후군이 발생하는 사이토카인 방출 증후군이 있는 대상체에서는 IL-18, IL-8, IP-10, MCP1, MIG 및 MIP1β와 같은 추가 사이토카인도 증가한다. 이러한 사이토카인은 또한 전형적인 HLH 및 MAS에서도 증가하는 것으로 보고되었다. 일부 대상체에게는 HLH/MAS가 발생하기 쉬운 유전적 변이가 있을 수 있다. 또한, IL-6는 사이토카인 방출 증후군의 설정에서, HLH 및 MAS의 특징인 T 및 NK 세포의 기능 장애 세포독성 활성을 유도함으로써 HLH/MAS의 발달을 촉진할 수도 있다.

[0265] 대규모 면역 세포 활성화 및 확장이 항종양 효능과 상관관계가 있기 때문에 종양 용해 증후군은 사이토카인 방출 증후군과 동시에 발생할 수도 있다.

[0266] III.D.2. 진단

[0267] 특정 대상체가 입원 환자로서 모니터링되는 경우, 치료 제공자는 사이토카인 방출 증후군이 있는 특정 대상체를 진단할지 여부를 결정할 수 있다(예를 들어, 하나 이상의 증상이 관찰된 후). 마찬가지로, 특정 대상체가 외래 환자로 모니터링되고 있지만 이후에 의료 시설에 도착하는 경우(예: 하나 이상의 사이토카인 방출 증후군 증상을 관찰한 후), 치료 제공자는 특정 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 앓고 있는지 여부를 결정할 수 있다.

[0268] 사이토카인 방출 증후군은 특정 대상체의 근본적인 의학적 상태와 관련하여 진단된다. 이 근본적인 문제는 이미 알려져 있거나 자체 진단이 필요할 수 있다. 비-호지킨 림프종 치료와 관련하여, 치료 선택에 영향을 미칠 수 있는 요인에는 특정 대상체의 비-호지킨 림프종 하위 유형, 대상체에게 투여된 치료법의 주기 및 유형이 자주 포함된다. 병력 및 신체 검사는 진단의 출발점을 제공한다.

[0269] 사이토카인 방출 증후군은 신체의 다양한 시스템에 영향을 미칠 수 있으므로 치료 제공자는 사이토카인 방출 증후군의 발생을 나타낼 수 있는 징후에 대해 대상체를 검사할 수 있다. 위에서 지적인 바와 같이, 비정상적으로 낮은 혈압, 발열 및 저산소증은 사이토카인 방출 증후군을 나타낼 수 있다.

[0270] 이상을 확인하기 위해 실험실 테스트가 수행될 수 있다. 하나 이상의 사이토카인 수치 증가, 면역 세포 수 감소; 신장 또는 간 손상 지표의 상승; C 반응성 단백질과 같은 염증성 지표의 상승; 혈액 응고 지표의 이상; 및 페리틴 증가는 모두 사이토카인 방출 증후군의 발생과 일치한다.

[0271] 의료 영상 촬영이 수행될 수 있다. 예를 들어, 흉부 X선이나 CT 스캔을 통해 사이토카인 방출 증후군으로 인한 폐 침범을 확인할 수 있다.

[0272] 신체 검사, 실험실 테스트, 의료 영상 등의 결과에 기초하여, 치료 제공자는 대상체에게 사이토카인 방출 증후군이 있는지 여부를 판단하고, 만약 그렇다면 대상체에게 사이토카인 방출 증후군의 등급을 할당할 수 있다. 사이토카인 방출 증후군의 등급화 또는 단계화는 치료 옵션을 안내한다. 사이토카인 방출 증후군이 발생했다고 결정하기 전에 치료 제공자는 신체 검사, 실험실 테스트, 의료 영상 등의 결과와 일치할 수 있는 다른 잠재적인 의학적 상태를 배제할 수 있다. 예를 들어, 치료 제공자는 감염, 호중구 감소성 패혈증, 종양 용해 증후군 또는 부신 부전 중 하나를 앓고 있는 것으로, 특정 대상체를 배제할 수 있는데, 이러한 조건에서 사이토카인 방출 증후군의 명확한 증거 없이 투여되는 항사이토카인 요법은 해로울 수 있기 때문이다.

[0273] 국립 암 연구소의 부작용에 대한 공통 용어 기준(The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)(CTCAE v4.0)은 항체 치료제와 관련된 사이토카인 방출 증후군에 대해 설계된 다음 등급 시스템을 포함한다. 표 6은 사이토카인 방출 증후군의 각 등급에 따른 특징적인 증상과 치료 권장 사항을 보여준다.

[0274] 3등급

표 6

[0275]

| | 증상 | 치료 |
|------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 등급 1 | 발열, 구역, 피로, 두통, 근육통, 권태감 등의 경증 체질 증상 | 동시 세균 감염에 대한 대중 치료±경험적 치료의 중단이 필요치않음 |

| | | |
|------|--|---|
| 등급 2 | 증상에는 적당한 개입이 필요함 ● 산소 요구량이 40% 미만인 저산소증 ● 저혈압은 수액이나 저용량 혈관수축제에 반응. ● 2등급 장기 독성 | 치료중단 필요, 대증 치료에 빠른 반응 동반질환이나 연령에 따라 면역억제치료는 선택사항 |
| 등급 3 | 증상에는 적극적인 개입이 필요함 ● 산소 요구량이 40%를 초과하는 저산소증 ● 저용량 승압제에 반응하지 않는 저혈압 (고용량 승압제 또는 다중 승압제 필요) ● 응고병증, 신장 기능 장애, 심장 기능 장애 등의 3등급 장기 독성 또는 4등급 경엽엽 | 대증 치료 및 치료중단에도 불구하고 증상이 장기간 지속. 중환자실에서는 면역억제 치료(토실리주맙±코르티코스테로이드)를 포함한 ICU 공격적인 개입에 대한 모니터링이 필요 |
| 등급 4 | 생명을 위협하는 증상 및 독성 상태 ● 등급 4 기관 독성 (경사막염 제외) | 인공호흡기 지원 및 승압기가 필요 면역억제 치료(토실리주맙±코르티코스테로이드)를 통한 신속한 개입 |
| 등급 5 | 사망 | |

[0276] III.D.3. 사이토카인 방출 증후군의 치료

[0277] 특정 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 겪고 있는 것으로 감지되면, 치료 제공자는 이 섹션에서 식별된 치료를 실시하거나 제공할 수 있다. 사이토카인 방출 증후군의 관리는 모니터링 및 치료를 위한 등급 및 위험 적응 전략을 따를 수 있다(Shimabukuro-Vornhagen et al. J. Immunother. Cancer 6: 56 (2018)).

[0278] 저등급 사이토카인 방출 증후군은 항히스타민제, 해열제, 진통제 및 수액을 사용하여 증상에 따라 치료할 수 있다. 감별 진단을 배제하기 위해 추가 진단 테스트를 자주 수행할 수 있다. 감염을 확실하게 배제할 수 없는 경우 경험적 항생제 치료를 고려할 수 있다. 더욱이, 특정 대상체가 사이토카인 방출 증후군의 초기 징후를 나타내는 경우, 추가 악화 징후에 대해 대상체를 적극적으로 모니터링(입원 환자 모니터링을 통해)하는 빈도가 증가될 수 있다.

[0279] 중증 사이토카인 방출 증후군은 신속하고 공격적인 치료가 필요한, 생명 위협 상황을 나타낸다. 따라서, 특정 대상체가 심각한 사이토카인 방출 증후군을 경험하는 경우, 사이토카인 방출 증후군에 대한 치료가 즉시 투여될 수 있다. 사이토카인 방출 증후군 치료에는 코르티코스테로이드와 함께 또는 없이(예: 3등급 이상의 사이토카인 방출 증후군 또는 고위험 대상체의 2등급) 항사이토카인 요법, 예를 들어 토실리주맙이 포함될 수 있다. 어떤 경우에는 면역요법의 유형에 따라, 면역요법과 관련된 사이토카인 방출 증후군 및 신경학적 사건의 비율을 줄이기 위해 대상체가 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 나타날 때까지 기다리지 않고 항사이토카인 요법 없이 코르티코스테로이드를 1등급에 투여할 수 있다. 예를 들어, Liu et al. Blood Cancer J. 10(2): 15 (2020)을 참조할 수 있다. 또 다른 예로서, 블리나투모맙(급성 림프구성 백혈병 치료용 면역치료제)은 중증 사이토카인 방출 증후군의 검출에 반응하여 특정 대상체에게 투여될 수 있다.

[0280] IL-6은 면역요법, 예를 들어 CAR T-세포 요법 또는 이중특이적 T-세포 참여 요법 이후 사이토카인 방출 증후군이 있는 대상체의 혈청에서 상승하므로, 심각한 사이토카인 방출 증후군이 있는 것으로 진단된 경우 토실리주맙(항-IL-6 요법)이 특정 대상체에게 투여될 수 있다. IL-6은 T-세포 기능에 중요하지 않지만 위에서 설명한 대로 사이토카인 방출 증후군의 많은 증상을 유발하기 때문에 IL-6은 적합한 표적이 될 수 있다. 막 결합 수용체와 수용성 IL-6 수용체에 결합함으로써 토실리주맙은 고전적 신호 전달 경로와 트랜스 신호 전달 경로를 모두 방해할 수 있다. 연구에 따르면 IL-6(실특시맙)과 그 수용체(토실리주맙)에 대한 단클론 항체를 투여하면 사이토카인 방출 증후군 증상이 빠르게 해결되는 것으로 확인되었다(Shimabukuro-Vornhagen(2018)). 초기 단계 임상 시험에서 토실리주맙은 중증 또는 생명을 위협하는 사이토카인 방출 증후군이 있는 대상체에서 69%의 반응률을 보여주었다. 결과적으로, 토실리주맙은 CAR T-세포를 투여받은 대상체에서 중증 사이토카인 방출 증후군의 초기 치료에 종종 사용된다.

[0281] 2017년 8월, FDA는 2세 이상의 대상체에서 사이토카인 방출 증후군의 치료를 위해 토실리주맙을 승인했다. 사이토카인 방출 증후군에 대해 승인된 토실리주맙의 투여량은 체중이 30kg 미만인 환자의 경우 12mg/kg이고, 체중이 30kg 이상인 환자의 경우 8mg/kg이다. 발열과 저혈압은 일반적으로 토실리주맙에 반응하는 대상체에서 몇 시간 내에 호전된다. 그러나 일부 대상체에서는 며칠 동안 지지 치료를 계속해야 할 수도 있다. 토실리주맙의 반

감기는 매우 길지만(11~14일), 48시간 이내에 충분한 임상적 개선이 이루어지지 않는 경우 일반적인 접근법은 코르티코스테로이드를 사용하거나 사용하지 않으면서 용량을 반복하는 것이다. 환자가 높은 IL-6 수치를 유지하면서 여전히 호전되지 않는 경우, 고용량의 토실리주맙을 고려할 수 있다. 3등급 또는 4등급 사이토카인 방출 증후군이 발생한 대상체는 일반적으로 거의 즉시 치료(예: 코르티코스테로이드 유무에 관계없이 토실리주맙)를 투여받는다. IL-6 신호 전달의 차단으로 인해 C-반응성 단백질이 급격히 감소하기 때문에 토실리주맙 투여 후 C-반응성 단백질은 더 이상 사이토카인 방출 증후군 중증도의 지표로 사용될 수 없다는 점에 유의하는 것이 중요하다.

[0282] 사이토카인 방출 증후군의 치료를 위한 후기 임상 개발 단계에 있는 여러 다른 IL-6 표적화 단일클론 항체가 있다. 실룩시맙(Siltuximab)은 인간 IL-6에 결합하고 IL-6 수용체의 막 결합형 및 수용성 형태 모두와 상호작용하는 것을 방지하는 키메라 IgG 단일클론 항체이다. 클라자키주맙(Clazakizumab)은 IL-6를 표적으로 하는 또 다른 단일클론 항체이다.

[0283] 토실리주맙이 혈액 뇌 장벽을 통과하지 않기 때문에, 따라서 CNS에서 IL-6 신호 전달을 억제하지 못하기 때문에, IL-6을 직접 표적화하여 순환계에서 제거하는 단일클론 항체를 사용하여, 대상체가 심각한 사이토카인 방출 증후군 및 동시 신경독성을 겪고 있는 경우, 특정 대상체를 치료할 수 있다. HLHI/MAS가 사이토카인 방출 증후군의 일부로 발생하는 경우 특정 대상체를 치료하기 위해 코르티코스테로이드를 사용할 수 있다. T-세포 결합 면역요법을 받는 대상체에게 코르티코스테로이드를 사용하는 경우, 치료 지속시간은 면역요법의 효과에 대한 잠재적인 해로운 영향을 최소화하기 위해 가능한 한 짧게 유지될 수 있다.

[0284] 토실리주맙이나 글루코코르티코이드 모두 효과적이지 않은 경우, TNF- α 신호전달의 차단이 사용될 수 있다. 그러나 토실리주맙, 에타네르셉트(항-TNF 항체) 및 글루코코르티코이드에 반응하지 않는 중증 사이토카인 방출 증후군의 사례가 있다. 그러한 경우에는 IL-6 단클론 항체인 실룩시맙(siltuximab)과 같은 다른 면역억제제, 알렘 투주맙(alemtuzumab) 및 ATG와 같은 T-세포 고갈 항체 치료법, IL-1R 기반 억제제(anakinra) 또는 시클로포스파미드(cyclophosphamide)를 투여하거나 제공할 수 있다.

[0285] 사이토카인 방출 증후군에 대한 다른 실험적 치료법에는 이브루티닙이 포함된다. 또한, 사이토카인 흡착은 사이토카인 방출 증후군 치료에 효과적일 수 있다. 다른 치료 접근법에 비해 체외 사이토카인 흡착의 장점은 특정 수용체나 신호 전달 계통을 선택적으로 차단하지 않는다는 것이다. 대신, 이 방법은 다양한 염증 매개체(예: IL-6, TNF- α 및 인터페론과 같이 전 염증 및 항염증 기능을 가진 사이토카인)의 특히 증가된 농도를 감소시킨다. 이러한 방법에서는 대상체의 순환계에서 혈액을 채취하고, 혈액이 순환계로 되돌아가기 전에 사이토카인을 혈액에서 제거한다.

[0286] III.E. 예시적인 대안적 실시예

[0287] 위에서 설명되거나 도 1에 도시된 것에 대한 다양한 대안적인 실시예가 네트워크(100)와 관련하여 고려된다는 점이 이해될 것이다. 예를 들어, 입원 환자 모니터링 상태를 평가하기 위해 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 사용하는 대신에 또는 이에 더하여, CRS 위험 검출기(190)는 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 사용하여 특정 대상체를 임상 연구의 코호트에 할당한다. 코호트 할당은 사이토카인 방출 증후군 위험도 측면에서 코호트 사이에 높은 중복도가 있도록 정의하는 코호트 할당을 최적화하거나 우선순위를 지정하는 알고리즘 또는 기술을 기반으로 할 수 있다. 따라서, 코호트 할당은 코호트 할당 및 적어도 하나의 다른 대상체와 관련된 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 기반으로 생성될 수 있다. 사이토카인 방출 증후군 예측 시스템(105)의 출력은 코호트 할당을 식별할 수 있다.

[0288] 또 다른 예로서, 입원 환자 모니터링 상태(193)를 평가하기 위해 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 사용하는 대신 또는 이에 더하여, CRS 위험 검출기(190)는 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 사용하여 임상 연구에 대한 특정 적격성 기준이 충족되는지 여부를 결정한다. 특정 적격성 기준은 대상체가 특정 사이토카인 방출 증후군 위험도를 갖도록, 또는, 임상 연구에 등록되기 위한 적어도 일치 값인 사이토카인 방출 증후군 위험도를 갖도록, 요구할 수 있다. 따라서, 기준은 기준-특정 결과를 결정하기 위해 특정 대상체의 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 사용하여 평가될 수 있다. 기준이 충족되지 않으면 출력은 특정 대상체가 임상 연구에 부적격하다는 것을 나타낼 수 있다. 기준이 만족되면, 나머지 기준 각각의 만족 여부가 판단될 수 있으며, 대상체가 연구용으로 적격인지 여부가 출력될 수 있다.

[0289] 또 다른 예로서, 입원 환자 모니터링 상태(193)를 평가하기 위해 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 사용하는 대신 또는 그에 추가하여, CRS 위험 검출기(190)는 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)를 사용하여, 사이토

카인 방출 증후군이 발생할 가능성을 줄이기 위한 하나 이상의 제제의 권장, 제공 및/또는 투여 여부를 결정할 수 있다. 하나 이상의 제제에는 (예를 들어) 스테로이드 제제(예: 코르티코스테로이드 또는 메틸프레드니솔론) 또는 사이토카인 지향 치료제(IL-6 수용체 억제제, 예: 토실리주맙)가 포함될 수 있다.

[0290] IV. 사이토카인 방출 증후군 위험도를 예측하기 위한 대상체를 계층화하기 위한 예시적인 프로세스

[0291] IV.A. 사이토카인 방출 증후군의 위험도를 예측하기 위한 예시적인 프로세스

[0292] 도 2a는 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도를 예측하기 위한 프로세스(200a)의 흐름도를 예시한다. 프로세스(200a)는 사이토카인 조정기(150)가 기준선 사이토카인 수준(155)을 검출하는 블록(205)에서 시작한다. 기준선 사이토카인 수준(155)을 검출하는 것은 대상체와 관련된 하나 이상의 사이토카인 수준 데이터 레코드(예를 들어, 원시 사이토카인 수준 데이터 저장소(145)로부터) 또는 기준선 기간 내의 타임스탬프와 연관된 사이토카인 수준을 추출하기 위해 대상체와 연관된 입력을 처리하는 것을 포함할 수 있다.

[0293] 블록(210)에서, 사이토카인 조정기(150)는 치료중 사이토카인 수준(160)을 검출한다. 치료중 사이토카인 수준을 검출(160)하는 것은 대상체와 연관된 하나 이상의 사이토카인 수준 데이터 레코드(예를 들어, 원시 사이토카인 수준 데이터 저장소(145)로부터) 또는 대상체와 연관된 입력을 처리하여, 치료중 기간 내의 타임스탬프와 연관된 사이토카인 수준을 추출하는 것을 포함할 수 있다.

[0294] 블록(215)에서, 사이토카인 조정기(150)는 기준선 사이토카인 수준 및 치료중 사이토카인 수준에 기초하여 사이토카인 배수 변화(170)를 결정한다. 예를 들어, 사이토카인 배수 변화(170)는 치료중 사이토카인 수준에서 기준선 사이토카인 수준을 뺀 것으로 정의될 수 있다. 다른 예로서, 사이토카인 배수 변화(170)는 치료중 사이토카인 수준 더하기 상수의 로그 - 기준선 사이토카인 수준 더하기 상수의 로그로 정의될 수 있다.

[0295] 블록(220)에서, CRS 위험 검출기(190)는 하나 이상의 기준선 특성을 검출한다. 기준선 특성을 검출하는 것은 대상체와 관련된 하나 이상의 기준선 특성 데이터 레코드(예를 들어, 기준선 특성 데이터 저장소(115)로부터) 또는 기준선 특성을 추출하기 위해 대상체와 관련된 입력을 처리하는 것을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 하나 이상의 데이터 레코드 및/또는 하나 이상의 입력과 연관된 하나 이상의 타임스탬프가 검출되고, 블록(220)은 하나 이상의 타임스탬프 중 어느 것이 기준선 기간 내에 있는지 결정한 다음, 하나 이상의 상응하는 데이터 레코드 및/또는 입력으로부터 정보를 추출하는 것을 포함한다.

[0296] 블록(225)에서, CRS 위험 검출기(190)는 치료의 적어도 일부의 투여량이 식별되었는지 확인한다. 투여량은 (예를 들어) 대상체의 식별자로 치료 투여량 데이터 저장소(135)에 질의함으로써, 또는, 사용자 장치(110)로부터 수신된 입력 내에서 투여량을 검출함으로써, 식별될 수 있다. 투여량은 활성 성분의 투여량 또는 치료의 투여량을 포함할 수 있다. 투여량은 (예를 들어) 다주기 치료의 주기 내 투여량 또는 누적 투여량을 포함할 수 있다. 투여량은 대상체에게 이미 투여된 투여량, 대상체에게 투여 중인 투여량, 대상체를 위해 처방된 투여량, 또는 대상체의 치료 옵션으로 고려 중인 투여량(예: 활성 성분 또는 전체 치료의)을 포함할 수 있다.

[0297] 블록(230)에서, CRS 위험 검출기(190)는 머신 러닝 모델을 사용하여 기준선 특성 및 선택적으로 투여량을 처리함으로써 사이토카인 방출 증후군 위험-점수를 결정한다. 사이토카인 방출 증후군 위험-점수는 사이토카인 방출 증후군을 경험하는 대상체의 위험도(예를 들어, 적어도 역치 등급 및/또는 치료 개시로부터 미리 정의된 시간 구간 내)의 임시 예측을 나타낼 수 있다. 사이토카인 방출 증후군 위험-점수는 위험-점수 생성 모델(184)을 사용하여 결정될 수 있다. 사이토카인 방출 증후군 위험-점수는 (예를 들어) 위험-점수 생성 모델(184)에 대해 하나 이상의 학습된 파라미터(예를 들어, 2개 이상의 특성 각각과 연관된 파라미터)를 불러들임으로써, 그리고 파라미터와 기준선 특성 및 선택적으로 투여량을 사용하여 위험-점수를 생성함으로써, 결정될 수 있다.

[0298] 일부 예에서, 위험-점수가 생성되기 전에, CRS 위험 검출기(190)는 특징 선택 모델(185) 또는 특징 선택 모델(185)에 의해 생성된 결과를 사용하여, 위험-점수를 결정하는 데 사용될 기준선 특성의 서브세트를 검출한다. 그런 다음 블록(230)은 위험-점수를 결정하기 위해 기준선 특성의 서브세트(잠재적으로 투여량과 함께)을 선택적으로 사용할 수 있다.

[0299] 블록(235)에서, CRS 위험 검출기(190)는 CRSRS 및 (잠재적으로) 용량 및 사이토카인 배수 변화에 기초하여 (가령, 적어도 역치 등급의, 및/또는 미리 정의된 기간 내에) 사이토카인 방출 증후군을 경험하는 대상체의 위험도를 예측한다. 사이토카인 방출 증후군을 경험하는 대상체의 예상 위험도는 사이토카인 방출 증후군 위험도(180)일 수 있고 의사결정 트리 모델(183)을 사용하여 결정될 수 있다.

[0300] 블록(240)에서, 사이토카인 방출 증후군 예측 시스템(105)은 예측된 위험도에 기초한 결과를 출력한다. 결과는

프로세스(200s)를 개시한 사용자 장치(110) 및/또는 대상체와 관련된 치료 제공자 시스템(120)에 출력될 수 있다. 결과를 통해, 예측된 위험도를 식별할 수 있다. 결과는 추가로 또는 대안적으로, 예측된 위험에 기초하여 상태(예를 들어, 입원 환자 모니터링 상태(193)) 평가에 응답하여 식별된 조치(예를 들어, 수행될, 권장되거나 고려사항으로 제시됨)를 식별할 수 있다. 예를 들어, 결과는 대상체가 치료 후 미리 정의된 모니터링 기간 동안 입원 환자 모니터링을 받거나 고려되어야 함을 나타낼 수 있다. 다른 예로서, 결과는 대상체가 치료 후 미리 정의된 모니터링 기간 동안 외래 환자 모니터링을 받거나 고려되어야 함을 나타낼 수 있다. 결과는 (예를 들어) 전송이나 프리젠테이션을 통해 출력될 수 있다.

[0301] 프로세스(200)의 변형이 고려된다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 블록(205, 210, 215 및 225) 중 하나, 그 이상 또는 모두가 프로세스(200)에서 생략될 수 있다. 한 예시로서, 블록(205, 210, 215 및 225) 각각은 프로세스(200)에서 생략되고, 블록(230)에서 생성된 사이토카인 방출 증후군 위험-점수는 하나 이상의 기준선 특성에 (만, 예를 들어) 기초한다.

[0302] IV.B. 위험도 예측에 기초하여 입원 환자 또는 외래 환자 모니터링을 선택하기 위한 예시적인 프로세스

[0303] 도 2b는 대상체의 사이토카인 방출 증후군에 대해 입원 환자 모니터링을 권장할지 외래 환자 모니터링을 권장할지 여부를 결정하기 위해 예측 위험도를 사용하는 프로세스(200b)를 보여준다. 프로세스(200b)는 블록(220)에서 검출된 기준선 특성 중 일부 또는 전부를 포함할 수 있는 기준선 특성(255)에 액세스함으로써 시작된다. 기준선 특성은 (예를 들어 위험-점수 생성 모델(184)에 의해) 기준선 위험도(예를 들어 수치적 위험-점수 또는 범주형 점수)를 결정하는데 사용될 수 있고, 이는 또한 또는 대안적으로, 치료 투여량에 따라 달라질 수도 있다. 하나 이상의 기준선 사이토카인 수준도 결정할 수 있다(예: 기준선 기간 동안 수집된 샘플을 처리함으로써).

[0304] 블록(260)에서, 의사결정 트리 모델(183)은 기준 위험도가 높은지 여부를 결정할 수 있다. 예를 들어, 의사결정 트리 모델(183)은 위험도를 역치와 비교할 수 있다. 위험도가 낮은 것으로 판단되면 프로세스(200b)는 외래 환자 모니터링을 위한 초기 계획이 수립될 수 있는 블록(265)으로 진행된다. 예를 들어, 퇴원할 가능성이 높거나 치료 완료 시 의료 시설을 떠날 수 있다는 말을 대상체가 들을 수 있다. 한편, 위험도가 높다고 판단되면 프로세스(200b)는 블록(270)으로 진행하여 입원 환자 모니터링을 위한 초기 계획이 수립될 수 있다. 예를 들어, 퇴원할 가능성이 거의 없거나 치료 완료 시 의료 시설을 떠날 수 가능성이 별로 없다는 말을 대상체가 들을 수 있고, 대상체에게 입원 정보를 요청할 수 있으며/또는 치료 후 기간 동안 대상체를 위한 공간 또는 룸을 예약을 예약하는 데이터가 제정될 수 있다.

[0305] 블록(275)에서, 치료제 주입이 완료된다. 이때 및/또는 치료가 주입되는 동안, 하나 이상의 치료중 샘플이 대상체로부터 수집되었을 수 있으며, 샘플 내 하나 이상의 사이토카인의 하나 이상의 치료중 수준을 측정할 수 있다. 하나 이상의 치료중 사이토카인 수준과 하나 이상의 기준선 수준을 사용하여 사이토카인 배수 변화를 결정할 수 있다.

[0306] 대상체가 저위험도로 사전에 식별된 경우(블록(265)에서), 프로세스(200b)는 블록(275)에서 블록(280a)으로 진행된다. 블록(280a)에서, 사이토카인 배수 변화가 사이토카인 수준 역치 미만인지 여부가 결정된다. 일부 경우에, 사이토카인 수준 역치는 대상체에게 저위험 분류가 지정되었다는 사전 결정(블록(260))에 기초하여 선택된다. 사이토카인 배수 변화가 사이토카인 수준 역치 미만인 것으로 결정되면, 프로세스(200b)는 대상체가 외래 환자 모니터링을 통해 모니터링되는 블록(285)으로 진행된다. 그렇지 않은 경우, 프로세스(200b)는 대상체가 입원 환자 모니터링을 통해 모니터링되는 블록(290)으로 진행된다.

[0307] 대상체가 사전에 고위험으로 식별된 경우(블록(265)에서), 프로세스(200b)는 블록(275)에서 블록(280b)으로 진행된다. 블록(280b)에서, 사이토카인 배수 변화가 사이토카인 수준 역치를 초과하는지 여부가 결정된다. 일부 경우에, 사이토카인 수준 역치는 대상체에게 저위험 분류가 지정되었다는 사전 결정(블록(260))에 기초하여 선택된다. 따라서, 블록(280a)에서 고려되는 사이토카인 수준 역치는 블록(280b)에서 고려되는 사이토카인 수준 역치와 다를 가능성이 있다. 사이토카인 배수 변화가 사이토카인 수준 역치를 초과하는 것으로 결정되면, 프로세스(200b)는 대상체가 입원 환자 모니터링을 통해 모니터링되는 블록(290)으로 진행된다. 그렇지 않은 경우, 프로세스(200b)는 외래 환자 모니터링을 통해 대상체를 모니터링하는 블록(285)로 진행된다.

[0308] 입원 및/또는 외래 환자 모니터링(블록(290 또는 285))은 대상체가 실제로 그러한 유형의 모니터링을 받고, 치료 제공자가 입원(또는 대안적으로 외래 환자 모니터링)을 권장하며, 해당 모니터링 유형을 준비하기 위한 지침이 대상체에게 제공되어야 하며/또는 모니터링 유형에 대한 권장 사항이 대상체에게 제공되어야 한다는 것을 나타낼 수 있음이 이해될 것이다.

- [0309] IV. 예
- [0310] IV.A. 실시예 1: 사이토카인 방출 증후군의 발생을 예측하기 위한 예시적인 훈련 및 다변량 모델의 사용
- [0311] 임상 데이터 및 실험실 값을 사용하여 CD3-연관 이중특이적 암 면역요법(글로피타맙) 투여 후 사이토카인 방출 증후군의 발생률 및/또는 중증도를 예측하기 위해 다중 모델(위험-점수 생성 모델 및 의사결정 트리 모델)을 훈련시켰다. 다양한 변수가 사이토카인 방출 증후군의 발생률 및/또는 중증도를 예측하는 정도를 추가로 특성화했다. 또한 훈련된 모델을 사용하여 기준선 관찰 및 실험실 값을 기반으로 대상체 서브셋이 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군의 위험도가 낮은(<10%) 것으로 식별될 수 있는 정도를 결정했다.
- [0312] IV.A.1. 훈련/검증 데이터
- [0313] 머신 러닝 모델을 훈련하고 검증하는 데 사용된 데이터는 1상 다기관 용량 증량 연구(a Phase 1, multicenter, dose-escalation study)인 임상 연구 NP30179에서 나온 것이다. 연구의 한 가지 개입에는 1일차에 IV 주입을 통해 오비누툽주맙 1000mg을 투여하고 이후 하나 이상의 후속일에 글로피타맙(일정에 지정된 투여량으로)을 투여하는 것이 포함되었다. 이 개입에 상응하는 데이터가 분석되었다. 이 연구에서는 재발성/불응성 B-세포 비-호지킨 림프종 환자를 대상체로 효능, 안전성, 내약성 및 약동학을 평가했다.
- [0314] 본 실시예에서 평가된 코호트는 다음을 포함한다:
- [0315] 세 가지 고정 용량 코호트:
- [0316] ● MQ2W(1일차 전처리 후 단일 요법): 1일차에 오비누툽주맙 1000mg 투여, 8일, 22일, 36일 각각에 정의된 여러 투여량의 글로피타맙 중 하나를 투여(8일, 22일, 36일에 동일한 투여량이 투여된 경우; 그리고 투여량은 0.6mg-25mg 사이);
- [0317] ● MQ3W(1일차 전처리 후 단일 요법): 1일에 오비누툽주맙 1000mg 투여, 8일, 22일, 43일 각각에 정의된 여러 투여량의 글로피타맙 중 하나를 투여(8일, 22일, 36일에 동일한 투여량이 투여된 경우; 그리고 투여량은 0.6mg-25mg 사이);.
- [0318] ● CQ3W(1일차 전처리 후 병용 요법): 0일차에 오비누툽주맙 1000mg을 투여하고, 8일, 22일, 43일 각각에 여러 정의된 글로피타맙 투여량 중 하나를 투여하고 (동일한 글로피타맙 투여량은 22일과 36일에 각각 투여되었으며, 투여량은 0.6mg과 16mg 사이), 1000 mg 오비누툽주맙을 22일 및 43일에 투여;
- [0319] 하나의 분할 용량 코호트:
- [0320] ● 10/16 Q3W: 1일차에 1000mg 오비누툽주맙 투여, 22일차에 10mg 글로피타맙 투여, 그리고 43일차에 16mg 글로피타맙 투여; 그리고
- [0321] 2단계 용량 증가(SUD) 코호트:
- [0322] ● 2.5/10/16 SUD Q3W: 1일차에 1000mg 오비누툽주맙 투여, 8일차에 2.5mg 글로피타맙 투여, 15일차에 10mg 글로피타맙 투여, 22일차에 16mg 글로피타맙 투여, 43일차에 16mg 글로피타맙 투여; 그리고
- [0323] ● 2.5/10/30 SUD Q3W: 1일차에 오비누툽주맙 1000mg 투여, 8일차에 글로피타맙 2.5mg 투여, 15일차에 글로피타맙 10mg 투여, 22일차에 글로피타맙 30mg 투여, 43일차에 글로피타맙 30mg 투여.
- [0324] 도 3은 다양한 코호트에서의 투여 시기를 나타낸다. "주기 1"은 8일에 시작하도록 정의되었고, "주기 2"는 22일에 시작하도록 정의되었으며, "주기 3"은 36일(Q2W 요법) 또는 43일(Q3W 요법)에 시작하도록 정의되었다. 따라서 단일요법 고정 용량 코호트(MQ2W 및 MQ3W)와 병용 요법 고정 용량 코호트(CQ3W)는 주기 1 동안 투여된 치료제 유형과 관련하여 코호트 간에 다르지 않았으며 데이터는 이 주기에 초점을 맞춘 분석을 위해 결합되었다.
- [0325] 2.5/10/30 SUD Q3W 코호트가 검증 데이터 세트로 사용되었다.
- [0326] 비-호지킨 림프종 조직학(맨틀 세포 비-호지킨 림프종 조직학 제외)에 추가로 접근했다.
- [0327] 표 7은 치료 요법 및 비-호지킨 림프종의 하위 유형(공격성, 무통성 또는 알려지지 않음)으로 구분된 주기 1에서 완전한 치료 기록을 가진 다수의 대상체를 보여준다. 2.5/10/30 SUD Q3W 용량군은 검증 데이터 세트로 사용되었으며, 이 요법에 대한 대상체 수거 상자에 표시된다.

[0328]

주기 1의 레코드:

| 용량 군 | aNHL | iNHL | 미지값 | 모두 |
|--------------|------|------|-----|-----|
| 0.6 - 1.0 mg | 23 | 4 | 0 | 27 |
| 1.8 - 2.5 mg | 15 | 1 | 0 | 16 |
| 4.0 - 10 mg | 31 | 3 | 0 | 34 |
| 10/16 mg | 53 | 12 | 0 | 65 |
| 16 - 25 mg | 31 | 8 | 0 | 39 |
| 2.5/10/16 mg | 12 | 3 | 0 | 15 |
| 2.5/10/30 mg | 35 | 14 | 2 | 51 |
| 모두 | 200 | 45 | 2 | 247 |

[0329] 평탄 용량 코호트: 단일 및 병용 군에서 총 N

[0330] 분할 용량 코호트: 10/16 mg

[0331] SUD 코호트: 2.5/10/16 mg 및 2.5/10/30 mg

[0332] iNHL: FL 등급 1-3A

[0333] aNHL: DLBCL; PMBCL; Richters Tr; Tr FL; Tr MZL

[0334] 표 8은 주기 2에서 얼마나 많은 대상체(각 치료 요법 및 투여량 그룹에 대해)가 완전한 치료 기록을 가졌는지를 보여준다.

표 8

[0335]

| C2 완료 | 용량 군 | | | | | | | |
|-------|------------|------------|-----------|----------|------------|--------------|--------------|-----|
| | 0.6-1.0 mg | 1.8-2.5 mg | 4.0-10 mg | 10/16 mg | 16 - 25 mg | 2.5/10/16 mg | 2.5/10/30 mg | 모두 |
| N | 3 | 6 | 3 | 0 | 2 | 0 | 3 | 17 |
| Y | 24 | 10 | 31 | 65 | 37 | 15 | 48 | 230 |
| 모두 | 27 | 16 | 34 | 65 | 39 | 15 | 51 | 247 |

[0336] 혼련/검증 데이터에 표시된 각 대상체에 대해, 이용 가능한 경우 연구 데이터에서 다음 데이터가 식별되었다:

[0337] ● 대상체가 고정 용량 코호트에 속한 경우 투여된 글로피타밍의 투여량.

[0338] ● 투여된 전치료제(오비누투주맵)의 투여량이 200g/mL 미만인지 여부

[0339] ● 주기 1의 1일차(C1D1)에 측정/관찰된 다음 실험실 변수:

[0340] ○ 혈소판 수

[0341] ○ 단핵구 수준

[0342] ○ 헤모글로빈 수치

[0343] ○ 백혈구 수(WBC)

[0344] ○ 피브리노겐 수치

[0345] ○ 젓산 탈수소효소(LDH) 수준

[0346] ○ C반응성 단백질(CRP) 수준

[0347] ○ TNF-α 혈장 수준

[0348] ○ 인터루킨-6(IL6) 혈장 수치

[0349] ○ 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 수준

[0350] ○ 알칼리성 포스파타제(ALP) 수준

- [0351] ● Gz pre-Glofit(<200g/ml)
- [0352] ● 1일차 또는 그 이전에 측정/관찰된 다음 임상 변수:
- [0353] ○ 소세포 비-호지킨 림프종이 공격성 하위 유형(aNHL, 여포성 림프종을 포함하도록 정의됨: 1등급, 2등급 또는 3A등급) 또는 무통성 하위 유형(iNHL, 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 증격동 B-세포 림프종, 리히터 형질전환, 형질전환 여포성 림프종, 형질전환 변연부 림프종)을 포함하도록 정의됨)으로 특성화되었는지 여부
- [0354] ○ 대상체가 이전에 B-세포 림프구증가증을 앓았는지 여부
- [0355] ○ 대상체에게 동반질환이 있었는지 여부
- [0356] ○ 대상체에게 다음 중 임의의 것을 포함한 심장 동반 질환이 있었는지 여부:
 - [0357] ■ 심장 부정맥(부정맥, 심실상 부정맥, 심방 세동, 심방 조동, 심방 빈맥, 동서맥, 동성 빈맥, 심실상 수축기외, 심실상 빈맥, 빈맥, 발작성 빈맥, 심실기외수축 또는 심실성 빈맥);
 - [0358] ■ 심장 장애, 징후 및 증상 NEC(심장 장애 또는 고혈압성 심장 질환);
 - [0359] ■ 심장 판막 장애(대동맥판 협착증 또는 승모판 탈출증);
 - [0360] ■ 관상동맥 장애(급성 심근경색, 협심증, 동맥경화증 관상동맥, 심근경색 또는 심근허혈);
 - [0361] ■ 심부전(심부전 또는 만성 심부전);
 - [0362] ■ 심근 장애(심근병증, 세포독성 심근병증, 확장기 기능 장애 또는 허혈성 심근병증); 또는
 - [0363] ■ 심낭 장애(심낭염)
- [0364] ● 1일차에 측정/관찰된 다음과 같은 병리 기반 변수:
 - [0365] ○ 비-호지킨 림프종에 의한 골수(BM) 침윤이 검출되었는지 여부
 - [0366] ○ 비-호지킨 림프종에 의한 말초혈(PB) 침윤이 검출되었는지 여부
 - [0367] ○ 비-호지킨 림프종의 림프절외 침범이 발견되었는지 여부
 - [0368] ○ 가장 긴 전체 종양 직경의 곱의 합(SPD) 및/또는 종양 부하가 3000mm^2 이상인지 여부를 식별하는 종양 부하
 - [0369] ○ 앤아버 림프종 병기(및/또는 단계가 적어도 III 단계인지 여부)
- [0370] ● 1일차에 측정/관찰된 다음 인구통계학적 변수:
 - [0371] ○ 대상체의 연령(및/또는 대상체가 64세 이상인지 여부).
- [0372] 연구는 섹션 III.D.2의 표 9에 제시된 등급 기준을 사용하여 글로피타맙 주입 중 또는 주입 후에 발생하는 모든 사이토카인 방출 증후군을 모니터링하고 등급을 매겼다. 사이토카인 방출 증후군이 발생한 시간을 기록했다(예: 각 코호트에 대해 정의된 1일차를 기준으로).
- [0373] IV.A.2 모델 훈련 및 검증을 위한 데이터 분할
- [0374] 도 4는 특징 선택 모델(비-이진 기준선 특성을 이진 변수로 변환하기 위해 축소된 특징 세트 및 역치를 식별), 위험-점수 생성 모델(이진 값을 축소된 특징 세트로부터 위험 점수로 변환), 및 의사결정 트리 모델(위험-점수 및 사이토카인 배수 변화를 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 발생할지에 대한 예측으로 변환)을 훈련하고 검증하는 데 사용된 데이터를 보여준다.
- [0375] 무작위화되지 않거나 적절하게 계층화된 시험(예: NP30179)에 의해 제기된 모델 개발에 대한 과제는 여러 교란 현상을 나타낼 것으로 예상되는 다수의 대상체 하위 코호트이다. 예측 또는 예후 인자는 치료 코호트 및 대상체 하위군 전체에 걸쳐 불균형할 수 있다. 예를 들어, 글로피타맙의 투여량과 사이토카인 방출 증후군의 발생률에 혼동이 있을 수 있다.
- [0376] 따라서, 비중첩 훈련 및 검증 데이터 세트가 사용되었다. 훈련 데이터 세트에는 목표 2.5/10/30 SUD Q3W 치료 요법을 제외한 모든 사용 가능한 요법에 상응하는 데이터가 포함되었다. 특징 선택 모델은 훈련 데이터(n=196)

를 사용하여 훈련 세트의 어떤 기준선 특성이 첫 글로피타말 주입 후 7일 이내에 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 발생했는지 여부와 유의미한 관련이 있는지 확인했다. 축소된 특징 세트는 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군의 발현율과 유의미하게 관련된 각 기준선 특성을 포함하도록 정의되었다. 비이진 값을 갖는(예: 실수 값을 가짐) 축소된 특징 세트의 임의의 기준선 특성에 대해, 특징 선택 모델은 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군을 예측하지 못하는 기준선 특성의 다른 값으로부터 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군의 발생을 예측하는 기준선 특성의 값을 가장 정확하게 분리시키는 역치 및 기준선 특성과 연관시킬 가중치를 추가로 결정하였다. 공격성 및 모든 비-호지킨 림프종 조직학에 대해 별도의 축소된 특징 세트 및 역치가 결정되었다.

[0377] 예측 모델은 축소된 특징 세트(관련 가중치 및 임의의 역치 사용)를 위험-점수로 변환하기 위한 위험-점수 생성 모델을 포함하도록, 그리고 대상체별로 해석 가능하고 임상적으로 실행 가능한 출력 생성(예: 치료 후 잠재적인 사이토카인 방출 증후군을 모니터링하기 위해 입원 환자 모니터링을 사용할지 외래 환자 모니터링을 사용할지에 대한 권장 사항)을 위한 의사결정 트리를 또한 포함하도록 정의되었다.

[0378] 2.5/10/30 단계적 투여량(SUD) Q3W 치료 요법에 상응하는 데이터는 검증 SUD 코호트로 정의되었다. 따라서, 이 치료 요법을 받은 대상체에 상응하는 데이터를 사용하여 축소된 특징 세트 및 예측 모델에서 기준선 특성의 가중치를 검증했다.

[0379] 의사결정 트리 모델은 하나 이상의 역치(예: 위험 역치 및 사이토카인 수준 역치)를 사용하여, 주어진 대상체가 사이토카인 방출 증후군의 '저위험' 대 '고위험'에 있는지 예측한다. 훈련 데이터 세트는 무작위화되거나 계층화되지 않은 다중 용량 요법의 조합이었으며 2.5mg의 첫 번째 용량 주위에 많은 사례가 포함되지 않았다. 2.5/10/30 SUD의 현재 CRS 완화 전략도 이전 코호트의 전략과 정확하게 일치하지 않았다. 이러한 데이터 세트 특성은 목표 SUD 일정에 대한 정확한 분류기를 생성하는 방식으로 훈련 데이터 세트를 사용하여 분류기 결정 컷오프를 수정하는 데 어려움을 겪었다.

[0380] IV.A.3. 사이토카인 방출 증후군의 시기

[0381] 섹션 IV.A.1.에 언급된 바와 같이, NP30179 연구 데이터에는 사이토카인 방출 증후군 데이터가 포함되었다. 각 사이토카인 방출 증후군은 대상체, 치료 요법, 심각도 등급, 및 치료 요법 내에서 사이토카인 방출 증후군이 발생한 시기를 나타내는 시간 척도와 연관되어 있다. 따라서 시간 척도는 사이토카인 방출 증후군이 발생한 치료 주기와 사건의 주기 간 시간을 결정하는 데 사용되었다.

[0382] 도 5는 각 분석 코호트에 대한 사이토카인 방출 증후군의 시기를 보여준다. 각 사이토카인 방출 증후군은 기호로 표시된다. 주어진 대상체에 대해 다중 사이토카인 방출 증후군이 검출된 경우, 처음 관찰된 사건만이 도 5에 표시된다. (로그) OY 축 상의 기호 위치는 대상체에 대해 처음으로 관찰된 사이토카인 방출 증후군의 시기를 나타낸다. 증중도 등급은 미국 이식 및 세포 치료 협회(ASCTT) 합의 등급 권장 사항을 사용하여 결정되었다(위의 표 6 참조). 각 이벤트의 심각도 등급은 OX 축의 기호 위치와 기호 색상으로 표시된다.

[0383] 도 5에 도시된 바와 같이, 처음으로 나타나는 사이토카인 방출 증후군의 대부분은 치료 요법의 1주기 동안 발생했다. 대부분의 첫 번째 사건은 주기 1에서 첫 번째 주입이 끝난 후 하루 이내에 발생했다.

[0384] 또한, 단일요법의 투여량이 증가함에 따라 사이토카인 방출 증후군의 발생률도 증가했다. 예를 들어, 10~25mg의 글로피타말 투여량을 받은 코호트(10/16 코호트 및 16~25 코호트 중 하나 포함)에서 발생한 사이토카인 방출 증후군의 수가 4 내지 10mg 사이의 글로피타말을 받은 코호트에 비해 2배 이상 많았다. 유사하게, 1~2.5mg의 글로피타말 투여량을 받은 코호트에 비해 4~10mg의 글로피타말 투여량을 받은 코호트에서 발생한 사이토카인 방출 증후군의 수가 2배 이상 많았다.

[0385] 두 번째 주기의 사이토카인 방출 증후군은 균일 투여 단일요법 코호트 중 어느 것에서도 검출되지 않았다. 분할 용량 및 단계적 용량 코호트에서도 2주기 동안 사이토카인 방출 증후군은 거의 발생하지 않았다. 따라서 본 실시예에서 제시된 후속 분석은 1주기에서 발생한 사이토카인 방출 증후군을 예측하는 데 중점을 두었다.

[0386] IV.A.4. 사이토카인 방출 증후군의 용량 의존성

[0387] 도 6은 주기 1의 첫 번째 주 동안 사이토카인 방출 증후군 사건을 경험한 각 코호트 내 훈련 및 검증 데이터 세트의 대상체의 백분율을 보여준다. 파란색 막대는 모든 유형의 사이토카인 방출 증후군에 상응한다. 주황색 막대는 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군에 상응한다. 사이토카인 방출 사건의 발생률은 투여량과 상관관계가 있었다.

[0388] 1.8~2.5mg 단일요법 코호트에 대한 사이토카인 방출 증후군 발생률은 단계적 투여량(제1 투여량으로 2.5mg

사용)의 발생률과 다른 것으로 나타났다. 이러한 차이는 임상 모니터링 또는 완화 조치의 차이를 반영할 수 있다(예: 단계적 코호트의 많은 대상체에 대해 주입 시간이 최대 8시간까지 연장되기 때문). 대안적으로 또는 추가적으로 사이토카인 방출 증후군 차이는 기준선에서의 주요 위험 인자와 관련하여 이들 2개의 코호트의 차이의 결과일 수 있다(프로파일링된 기준선 위험도는 1.8-2.5mg 단일요법 코호트에 비해 단계적 용량 코호트에 대해 더 낮은 위험도를 가짐. 또한 도 13 참조).

[0389] IV.A.5. 예측 요인 학습 및 다변량 모델의 공식화

[0390] 도 7은 다양한 기준선 특성(또는 "위험 요인") 중 어느 정도가 사이토카인 방출 증후군의 발생 예측에 기여했는지와 모델의 파라미터가 학습된 방법을 식별하는 데 사용되는 작업흐름을 보여준다. 이 그림에 표시된 훈련 코호트는 각 고정 용량 코호트와 2.5/10/16 SUD Q3W 분할 용량 코호트를 포함했다. 총 196명의 대상체가 훈련 코호트에 포함되었다. 대상체 세트에는 공격성 비-호지킨 림프종 또는 무통성 비-호지킨 림프종으로 진단받은 대상체가 포함되었다.

[0391] 데이터는 3중 교차 검증을 위해 무작위로 계층화되었다. 층화 요인에는 비-호지킨 림프종 조직학(여포성 I-III A 기, 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종, 리히터 형질전환, 형질전환 여포성 림프종, 형질전환 변연부 림프종)이 포함되었다. 각 반복에서 약 130명의 대상체에 상응하는 데이터가 훈련에 사용되었고 약 65명의 대상체에 상응하는 데이터가 테스트에 사용되었다.

[0392] 교차 검증(훈련 데이터 사용)을 사용하여 사이토카인 방출 증후군의 발생을 예측하는 기준선 특성을 선택하여 (특정 선택 모델에 의해), 안정성 분석(위험-점수 생성 및 특징 선택 모델 기준) 및 회귀 모델 성능 추정(위험-점수 생성 모델 기준)을 위해 선택된 위험 요소를 사이토카인 방출 증후군의 예상 확률과 연관시키는 회귀 모델의 파라미터를 조정할 수 있다(위험-점수 생성 모델에 의해). 위험-점수 생성 모델에는 CRS 위험-점수(CRSRS) 및 글로피타맙 투여량에 대한 이변량 로지스틱 회귀 모델 또는 기준선 파라미터 값(CRSRS 결합 점수와 동일한 파라미터 세트) 및 글로피타맙 투여량에 대한 다변량 로지스틱 회귀 모델이 포함되었다. 사이토카인 방출 증후군 위험-점수를 예측하는 데 있어 기본 파라미터의 최종 세트와 단일 기준 파라미터의 가중치는 랜덤 포레스트 및 부동 회귀 모델링의 도움으로 마무리되었다. 예측 변수의 안정성은 계층화된 교차 검증 설정에서 평가되었다.

[0393] 2.5/10/30 SUD Q3W 분할 투여량 코호트를 검증에 사용되고 하나 이상의 임상적으로 관련된 위험-점수 역치를 확인했다. 보다 구체적으로, 위험-점수 생성 모델은 글로피타맙 2.5mg의 첫 번째 용량 이후 발생할 것으로 예상되는 사이토카인 방출 증후군(ASICT 등급 2+ CRS)의 예측 확률에 상응하는 수치 출력을 출력하도록 구성되었다. 예측 확률 척도에 대한 여러 역치의 성능이 검증 코호트에서 검증되었다.

[0394] 각각의 "모든 조직학" 데이터(대상체가 공격성 비-호지킨 림프종 또는 무통성 비-호지킨 림프종으로 진단된 데이터에 상응) 및 공격성 비-호지킨 림프종 (aNHL) 데이터에 대해 두 가지 유형의 분석을 수행했다. 첫 번째 분석에서는 위험-점수 생성 모델을 사용하여 다중 단변량 회귀를 수행하여, 첫 번째 글로피타맙 투여 이후 첫 주 이내에 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 관찰되었는지 여부를 각 다중 변수가 독립적으로 예측하는 정도를 결정했다.

[0395] IV.A.5.a. 개별 변수가 사건을 예측하는 정도를 평가하기 위한 단변량 분석

[0396] 도 8은 각각의 다중 기준선 특성이 사이토카인 방출 증후군(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상)의 발생을 예측한 정도를 보여주는 플롯이다. 각 기준선 특성의 용량 조정된 예측 강도는 요인 수준의 단위 변화당 승산비(Odds Ratio)로 제공된다. 신뢰 구간(다중 테스트에 대해 조정되지 않음)은 유의성을 해석하는 데 도움이 된다. 승산비는 주어진 특성이 사이토카인 방출 증후군 발생 여부를 예측하는 정도를 나타낸다. 더 큰 승산비는 표시된 요인 수준에서 사이토카인 방출 증후군의 위험도가 증가했음을 나타낸다. 승산비 통계는 단일 변수의 예측성을 단독으로 고려한다.

[0397] 랜덤 포레스트 및 부동(다변량) 회귀 실험을 통해 추가 입력이 제공되었다. 비-이진(예: 실수) 변수에 상응하는 축소된 특징 세트의 임의의 특징에 대해, 특징들은 비-이진 변수(예: 실수)를 사용하여 특정 불평등이 설정되었는지 여부(가령, 주어진 실수가 해당 특징에 대해 설정된 역치보다 작은지 여부)를 나타내는 이진 값으로 정의되었다.

[0398] 도 9a는 사이토카인 방출 위험도를 예측하기 위해 다변량 로지스틱 회귀 모델을 사용할 수 있는 방법을 예시한다. 그림은 모델의 출력, 글로피타맙 용량(1차 예측 인자)의 함수로 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군의 예측된 확률, 중앙 부하(SPD 분류), 말초 혈액 침윤 상태 및 앤아버 단계 범주(I 또는 II 대 III 또는 IV)를 도시

한다. 이러한 파라미터의 모든 특정 조합에서 모델은 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군의 특정 위험도를 예측한다. 글로피타맙 2.5mg 및 기타 기본 파라미터의 특정 값(세로 점선 및 빨간색 화살표로 표시)에서, 예측 위험도는 약 25%로 추정되었다.

[0399] IV.A.5.b. 사건 예측을 위한 결합 사이토카인 방출 증후군 위험-점수(CRSRS)

[0400] 결합된 사이토카인 방출 증후군 위험-점수(CRSRS)는 기준선에서 선택된(축소된 특징 세트) 대상체 특성의 가중 합계로 정의되었다. 위험-점수 생성 모델은 훈련 데이터의 분류 정확도와 안정성을 극대화하는 것으로 가중치를 정의했다. 각 가중치는 투여량과 해당 파라미터의 기준값으로부터 2등급 이상 CRS의 교차비를 예측하는 일변량 투여량 조정 로지스틱 회귀 분석의 로그(교차비)에서 주로 파생되었다. 랜덤 포레스트 및 부동 특징 선택 실험에서와 같이 특징의 안정성에 대한 정보를 포함하여 가중치를 추가로 조정했다(도 7 참조).

[0401] 이 예에서, 위험-점수 생성 모델(184)은 사이토카인 방출 증후군 위험-점수를 생성하도록 정의되었으며, 이는 특정 대상체에 대한 특정 글로피타맙 투여량에서 발생하는 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군의 확률을 예측한다. 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도는 사이토카인 방출 증후군 위험-점수와 치료 투여량을 기준으로 결정되었다.

[0402] 본 예에서, 의사결정 트리 모델은 사이토카인 방출 위험-점수와 용량의 합이 위험 점수 역치를 넘었는지 여부에 기초하여 사이토카인 방출 증후군이 발생할 것인지 여부에 대한 이진 예측으로 실수 사이토카인 방출 위험 점수를 변환하도록 구성된 분류기를 포함했다. 사이토카인 방출 위험-점수는 최소값 0, 최대값 8.5로 정의되었다.

[0403] 도 9b는 예측 모델에서 투여량과 함께 사이토카인 방출 위험-점수가 어떻게 계산되고 사용되는지를 예시한다. 도 9b에 도시된 바와 같이, 사이토카인 방출 위험-점수에 대한 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군의 발생률과 관련된 플롯의 기울기는 투여량에 대한 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군의 발생률과 관련된 플롯의 기울기가 보다 더 가파를 수 있다.

[0404] 표 9는 사이토카인 방출 증후군 위험-점수에 기여하는 기준선 특성(또는 이의 이진 변환)에 할당된 최종 가중치를 보여준다. 가장 높은 중량과 관련된 특성은 앤아버 단계가 최소 III인지 여부와, 종양 전체에서 가장 긴 전체 종양 직경의 곱의 합이 최소 3000mm²인지 여부를 나타낸다. 중간 체중과 관련된 특성은 대상체가 64세 이상인지, 골수 침윤이 관찰되는지, 그리고 말초혈액에서 비정형 세포가 검출되는지를 나타낸다. 최저 체중과 관련된 특성은 대상체가 심장 동반 질환이 있는지 여부, 백혈구 수가 4.5*10⁹ 세포/1보다 큰지 여부, 젓산 탈수소 효소가 280U/1보다 큰지 여부를 나타낸다.

표 9

[0405]

| 파라미터 및 컷오프 | 가중치 |
|---|------|
| 젓산탈수소효소(LDH) > 280 U/l | 00.5 |
| 백혈구 수 (WBC) > 4.5 * 10 ⁹ 세포/l | 00.5 |
| 연령 > 64 세 | 11 |
| 심장 동반 질환 | 00.5 |
| 골수 침윤 | 11 |
| 말초 혈액의 비정형 세포 | 12 |
| 앤 아머 스테이지 = III 또는 IV | 12 |
| 종양 직경의 곱의 합 (SPD) >= 3000 mm ² | 22 |

[0406] IV.A.6. 훈련 및 검증 데이터 세트의 성능

[0407] 도 10은 위험-점수 생성 모델의 두 가지 버전으로부터의 위험-점수에 상응하는 예측된 음성 사례에 대한 음성 예측 값(NPV)을 보여준다. 한 경우에, 위험-점수 생성 모델은 축소된 특징 세트에 표시된 기준선 특성의 이진 버전을, 결합된 사이토카인 방출 증후군 위험-점수(CRSRS, 파란색 선, 도 9b 참조)로 변환했다. 또 다른 경우, 위험-점수 생성 모델은 축소된 특징 세트에 표시된 원시 기준선 특성을 다변량 모델 출력(주황색 선, 도 9A 참조)으로 변환했다.

[0408] 도 10의 모든 지점은 뚜렷한 컷오프(예: 의사결정 트리 모델에서 사용됨)에 상응하며, 여기서 컷오프 위의 값은 최소 2등급의 사이토카인 방출 증후군이 발생했다는 예측에 상응하는 것으로 간주되었으며, 컷오프 아래의 값은 반대 예측으로 간주되었다. 각 컷오프 세트에 대해, 부정적 예측 값과 예측된 부정적 케이스 백분율이 컷오프에

대해 기록되었다.

- [0409] 도 10에서, OX 좌표는 해당 컷오프에서의 부정적인 콜 비율을 나타내며, 이는 의사결정 트리 모델에 의해 '저위험'으로 분류된 데이터 세트의 사례 비율이다. 각 점의 OY 좌표는 점 관련 컷오프에서 음의 예측 값을 식별한다. 음성 예측값은 저위험으로 분류된 대상체가 실제로 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 발생하지 않을 확률이다. 도 10에서 음영처리된 영역은 기회 범위로서, 대상체의 20~50%가 첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 발생할 확률이 10% 미만이었다.
- [0410] 도 10에 도시된 바와 같이, 음성 예측 값이 80~90%에 도달함에 따라 모델 변동성이 눈에 띄게 증가한다. 기회 범위는 "모든 조직학"과 공격적인 비-호지킨 림프종 데이터 모두에 존재한다.
- [0411] 표적 2.5/10/30 SUD 코호트에 대한 사이토카인 방출 증후군(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상)을 예측하는 성능을 특성화하기 위해, 첫 번째 글로피타맙 투여량은 2.5mg으로 정의되었다. 도 11은 2.5/10/30mg 단계적 투여량 코호트의 모델 검증 데이터 세트에 대한 음성 예측 값 대 예측된 음성 사례를 보여준다. 각 점은 위험-점수를 사이토카인 방출 증후군(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상)이 발생할지 여부에 대한 이진 예측으로 변환하기 위해 의사결정 트리 모델에서 사용하는 서로 다른 역치에 상응한다. 위험-점수와 투여량의 합이 역치보다 낮은 경우 분류기는 사이토카인 방출 증후군이 발생할 것이라는 예측에 상응하는 '저위험' 결과를 생성했다. 따라서 '저위험' 결과(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 발생할 것이라는 예측에 상응)에 상응하는 예측의 비율은 역치가 증가함에 따라 증가한다.
- [0412] 도 12a는 사건이 발생할 것인지 발생하지 않을 것인지 예측되는지 여부를 구별하는 3개의 예시적 역치 각각에 대해 사이토카인 방출 증후군 위험-점수(CRSRS)의 함수로 발생하는 사이토카인 방출 증후군(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상)이 발생할 확률을 보여준다. 낮은 역치는 이러한 이벤트가 더 많이 발생할 것이라고 예측하는 것과 일치한다.
- [0413] 도 12a의 표는 증후군 4.0에서 6.0으로 증가함에 따라 예측된 긍정적 사례 수가 17(49%)에서 7(20%)으로 감소하는 방법을 보여준다. 위험도가 낮고 사이토카인 방출 증후군(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상)을 경험한 적이 없는 것으로 예측된 대상체의 하위 모집단에 대한 데이터를 추가로 조사했다.
- [0414] 4.0의 컷오프 역치가 사용된 경우, 의사결정 나무 모델은 대상체의 51%가 사이토카인 방출 증후군(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상)을 경험하지 않을 것이라고 예측했으며, 관찰된 음성 예측 값이 1.0이 되도록 역치 미만의 점수를 가진 대상체에 대해 이러한 어떤 사건도 관찰되지 않았다. 6.0의 컷오프 역치가 사용된 경우, 의사결정 트리 모델은 대상체의 80%가 사이토카인 방출 증후군(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상)을 경험하지 않을 것이라고 예측했지만, 역치 미만 대상체의 14%에 대해서는 사건이 실제로 관찰되었다(음성 예측 값은 0.86이었다). 5.0의 컷오프 역치가 사용된 경우 의사결정 트리 모델은 대상체의 60%가 사이토카인 방출 증후군(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상)을 경험하지 않을 것으로 예측했으며 이러한 현상은 대상체의 5%에 대해서만 관찰되었다. 5.0의 역치 미만인 결과에 상응하는 대상체의 하위 모집단 중, 대상체의 95%가 긍정적인 경우와 부정적인 경우를 구별하는 데는 5.0 근처의 컷오프가 최적인 것처럼 보였다. 5.0의 역치 미만인 결과에 상응하는 대상체의 하위 모집단 중, 사이토카인 방출 증후군(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상)을 경험할 위험도가 낮은 것으로 예측된 대상체의 95%가 실제로 사건과 같은 경험을 하지 않았다.
- [0415] 훈련된 CRSRS 모델은 전체(모델 및 결정 컷오프) 검증 세트에서 CRS 위험 예측을 생성하는 데 추가로 사용되었다. 검증 세트의 각 대상체는 NHL 진단을 받았으며 NP30179 임상 연구에 참여했다. 각 점수를 두 가지 역치(4.0 또는 5.0) 중 하나와 비교하여, 첫 번째 글로피타맙 투여 후 대상체가 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군을 경험했는지 여부에 대한 이진 예측을 생성했다. 검증 세트에는 156명의 대상체로부터의 날짜가 포함되었다. 분석 데이터는 도 12b에 도시되어 있다.
- [0416] 도 12b의 플롯에 도시된 바와 같이, CRSRS 역치는 예측된 음성 사례의 백분율과 양의 상관관계를 유지하며, 음의 예측 값과 음의 상관관계를 유지한다. 표에서 볼 수 있듯이, 검증 데이터를 평가하기 위해 4.0의 컷오프 역치를 사용했을 때 훈련된 의사결정 트리 모델은 대상체의 42%가 사이토카인 방출 증후군(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상)을 경험하지 않을 것이라고 예측했으며, 이는 역치 미만의 점수를 가진 대상체의 98%에 대해 정확했다(0.98의 음성 예측 값으로 나타남)(2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군을 경험하지 않은 대상체의 검출 비율은 40%였다). 표준오차는 0.02이고, 신뢰구간은 0.92~0.99 였다.
- [0417] 검증 데이터를 평가하기 위해 5.0의 컷오프 역치를 사용했을 때, 훈련된 의사결정 트리 모델은 대상체의 52%가 사이토카인 방출 증후군(첫 번째 글로피타맙 투여 후 2등급 이상)을 경험하지 않을 것이라고 예측했고, 이는 역

치 미만의 점수를 가진 대상체의 98%에 대해 정확했다(음성 예측 값은 0.98임).

[0418] 특히, 훈련 데이터를 사용하여 결정된(도 12a에 도시된) 음성 사례의 예측된 백분율은 검증 데이터(도 12b에 도시된)를 사용하여 결정된 것과 매우 유사하다.

[0419] 추가로, 검증 세트와 관련하여, 기준선의 CRSRS와 글로피타말의 첫 번째 주입 후 발생하는 관찰된 사이토카인 방출 증후군의 등급 사이의 연관성이 CART 경험이 없는 대상체와 숙련된 대상체 모두에 대해, 그리고 텍사메타손이나 다른 코르티코스테로이드로 전처리된 것들 모두에 대해, 관찰되었다.

[0420] IV.A.7. 사이토카인 방출 증후군 위험-점수의 분포 및 속성

[0421] 도 13은 임상 연구 NP30179에 상응하는 기준선 사이토카인 방출 증후군 위험-점수(CRSRS) 값의 분포를 보여준다. 표시된 것처럼 분포는 2.3, 5.6, 5.6 정도의 모드를 갖는 다중 모드이다.

[0422] 또한, 기준선 위험도는 코호트에 따라 다를 수 있으며, 이는 동일한 치료 투여량을 받은 대상체 사이의 사이토카인 방출 증후군 관찰 간의 차이 중 일부를 설명할 수 있다. 이러한 검출 불일치는 이들 코호트에서 사이토카인 방출 증후군 발생률에서 관찰된 차이의 대부분을 설명할 수 있다. 도 13에 도시된 표는 이러한 용량 그룹(첫 번째 글로피타말 투여 후 2등급 이상)의 사이토카인 방출 증후군 위험-점수의 분포 통계를 요약한다. (도 6은 첫 번째 글로피타말 주입 후 주기 1에서 사이토카인 방출 증후군 발생률을 요약한 것이다.)

[0423] IV.B. 실시예 2: 사이토카인 수준의 조기 변화가 사이토카인 방출 증후군의 발생률 및 중증도를 예측할 수 있는 정도에 대한 예시적 분석

[0424] NP30179 연구에서 대상체 세트 각각(도 4의 상자에 표시된 바와 같이 훈련에 사용된 코호트 내에 있음)에 대해 사이토카인 데이터를 수집하고 분석하여 사이토카인 동역학과, 다양한 유형의 사이토카인 수준이 사이토카인 방출 증후군의 발생률 및/또는 중증도를 예측한 정도를 결정했다. 대상체 세트의 각 대상체는 비-호지킨 림프종으로 진단되었고 NP30179의 고정 용량 코호트 내에 있었고, 도 3에 표시된 바와 같이 C1D1에 대한 Gpt 이후 연구 8일차에 고정 용량의 글로피타말을 받았다. 표 10은 글로피타말의 각 투여량과, 대상체가 진단받은 비-호지킨 림프종의 하위 유형(공격성 또는 무통성)에 또한 기초하여, 대상체 세트의 분석을 보여준다.

표 10

[0425]

| ● C1의 용량 군 | TRT02P | CHGROUP | |
|---------------|--------------------------|---------|------|
| | | aNHL | iNHL |
| 0.6-1.0 mg | R07082859 600 UG | 15 | 14 |
| | R07082859 1000 UG | 7 | 0 |
| 1.8-2.5 mg | R07082859 1800 UG | 8 | 1 |
| | R07082859 4000 UG | 1 | 0 |
| 4.0-10 mg | R07082859 4000 UG | 11 | 2 |
| | R07082859 10000-16000 UG | 2 | 0 |
| 16-25 mg | R07082859 100000 UG | 13 | 0 |
| | R07082859 16000UG | 20 | 7 |
| | R07082859 25000UG | 5 | 0 |

[0426] 각 투여량 범위에 대해 표 11은 글로피타말 1차 투여 기간에 대한 분포를 보여준다. 표시된 바와 같이, 대부분의 주입은 4시간에 걸쳐 이루어졌다.

표 11

[0427]

| C1의 용량군 | TRT02P | 주입 지속시간 C1D8, h | | | |
|------------|--------------------------|-----------------|---|----|---|
| | | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 0.6-1.0 mg | R07082859 600 UG | 0 | 0 | 19 | 0 |
| | R07082859 1000 UG | 0 | 0 | 7 | 0 |
| 1.8-2.5 mg | R07082859 1800 UG | 0 | 0 | 8 | 1 |
| | R07082859 4000 UG | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 4.0-10 mg | R07082859 4000 UG | 0 | 0 | 12 | 1 |
| | R07082859 10000-16000 UG | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | R07082859 100000 UG | 1 | 0 | 11 | 1 |

| | | | | | |
|----------|-------------------|---|---|----|---|
| 16-25 mg | R07082859 16000UG | 0 | 2 | 24 | 1 |
| | R07082859 25000UG | 0 | 1 | 3 | 1 |

[0428] IV.B.1. 예시적인 사이토카인 역학

[0429] 도 14a 및 14b는 첫 번째 글로피타맙 치료 주기 동안 IL-6 및 TNF- α (각각)의 배수 변화를 보여준다. 각 라인은 사이토카인 방출 증후군(모든 등급)을 경험한 다른 대상체에 상응한다. 첫 번째 x 위치는 C1D1의 Gpt 사전 투여에 상응한다. 두 번째 x 위치는 C1D8의 글로피타맙 사전 투여에 상응한다. 모든 대상체의 사이토카인 수준 데이터는 글로피타맙을 처음 투여하기 전에 수집된 두 번째 시점으로 정규화되었다. 세 번째 x 위치(MI)는 글로피타맙 주입의 중간에 상응한다. 네 번째 x 위치(EOI)는 글로피타맙 주입 종료에 상응한다. 다섯 번째, 여섯 번째 및 일곱 번째 x 위치(6 H EOI, 24 H EOI 및 120 H EOI)는 글로피타맙 주입 종료 후 (각각) 6, 24 및 120시간에 상응한다.

[0430] 두 사이토카인의 피크는 치료 개시 후 관찰되었다. IL-6의 경우, 주입 종료(EOI) 시점에 피크가 발생하기 시작했다. TNF- α 의 경우, 주입 중간(MI) 시점에서 피크가 훨씬 더 일찍 발생하기 시작했다.

[0431] 도 15는 사이토카인 방출 증후군을 경험하지 않은 대상체(왼쪽 플롯) 및 사이토카인 방출 증후군을 경험한 대상체(오른쪽 플롯)에 대한 IL-6의 사이토카인 배수 변화를 대조한다. 특히, 화살표를 제외하면, 도 15의 오른쪽 플롯은 도 14a의 경우와 같다.

[0432] 주입 중간 시점과 주입 종료 시점을 포함하여 "치료중"(OT) 시점을 정의하고, 치료 시작 전 시점을 "기준선"(BL) 시점으로 정의했다(C1D8.투약 전). 도 15에 도시된 바와 같이, 치료 개시 후 시점(예를 들어, MI, EOI, 6H EOI 등)에서 IL-6의 배수 변화는 사이토카인 방출 증후군을 경험한 대상체 전체에서 일반적으로 실질적으로 양성이었다(오른쪽 그래프, 치료의 변화 - 녹색 화살표 - 를 가변성 Glofit 이전 가변성 - 빨간색 화살표 - 과 비교), 이 연관성은 사이토카인 방출 증후군을 경험하지 않은 대상체에서는 관찰되지 않았다(왼쪽 그래프).

[0433] 각 대상체에 대해 치료중 사이토카인 배수 변화는 다음과 같이 정의되어 계산되었다:

$$\log_2(1 + OT) - \log_2(1 + BL)$$

[0434]

[0435] 여기서 OT는 치료 기간 동안의 최대 사이토카인 수준(밀리리터당 피코그램 단위)이고, BL은 기준선 시점 동안의 사이토카인 수준(밀리리터당 피코그램 단위)이다. 이러한 치료중 사이토카인 배수 변화는 대상체에게 사이토카인 방출 증후군이 발생했는지 여부와 관찰된 사이토카인 방출 증후군의 등급에 따라 분리되었다.

[0436] 도 16a-16b는 치료중 TNF α 사이토카인 배수 변화가 첫 번째 사이토카인 방출 증후군의 존재 또는 등급에 어떻게 의존하는지를 나타내는 상자 도표를 보여준다. 각 점은 대상체가 받은 글로피타맙의 투여량을 나타내기 위해 색상으로 구분되어 있다.

[0437] 도 16a에서, x-값 0은 사이토카인 방출 증후군이 관찰되지 않았음을 나타낸다. 0이 아닌 각 x 값은 관찰된 사이토카인 방출 증후군의 등급을 나타낸다. 도에서. 도 16b에서, 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 관찰되는지 여부에 따라 데이터 포인트를 분리하였다.

[0438] 표시된 바와 같이, 치료중 사이토카인 배수 변화는 첫 번째 사이토카인 방출 증후군 사건의 등급에 걸쳐 증가했으며(왼쪽 플롯), 최소 2등급의 사이토카인 방출 증후군이 관찰되었는지 여부에 따라 정의된 그룹 간에 달랐다(오른쪽 플롯). 특히, 치료중 사이토카인 배수 변화는 더 높은 등급의 사이토카인 방출 증후군에서 더 높았다.

[0439] 치료중 사이토카인 배수 변화는 최대 사이토카인 수준에 1을 더한 로그와 기준 사이토카인 수준에 1을 더한 로그 사이의 차이를 포착하지만, 임의 시점의 사이토카인 수준과 기준선 시점에서 사이토카인 수준 간의 차이를 나타내는 다른 사이토카인 배수 변화를 계산할 수 있다. 즉, 사이토카인 배수 변화는 다음과 같이 정의될 수 있다.

$$\log_2(1 + T) - \log_2(1 + BL)$$

[0440]

[0441] 여기서 T는 임의 기간 동안의 사이토카인 수준(밀리리터당 피코그램 단위)이고 BL은 기준선 시점 동안의 사이토카인 수준(밀리리터당 피코그램 단위)이다.

- [0442] 기준선 사이토카인 수준이 사이토카인 방출 증후군과 연관되어 있는 경우, 사이토카인 배수 변화를 평가하여 사이토카인 수준과 사이토카인 방출 증후군 발생률 사이의 관계를 포획하지 못할 수 있다. 그러나 이 사이토카인 배수 변화 측정법은 대상체 내 변화를 특성화하고 대상체 간 변동성을 줄이는 것을 용이하게 할 수 있다. 이 사이토카인 배수 변화 측정법은 유도의 약동학적 개념을 포착하는 것을 더욱 촉진할 수 있다. 따라서, 본 예의 후속 사이토카인 수준 분석은 사이토카인 배수 변화 척도(또는 치료중 사이토카인 배수 변화)에 중점을 둔다.
- [0443] 사이토카인 배수 변화는 치료에 의한 유도의 약동학적 개념을 반영할 수 있다. 절대 배수 변화는 대상체 간의 기준선 변동성을 더 잘 보상하여 사이토카인 동역학 특성을 전달할 수 있다.
- [0444] IV.B.3. 초기 사이토카인 변화에 대한 용량의 효과 및 사이토카인 방출 증후군의 연관성
- [0445] 도 17a-17b는 2개의 사이토카인(IL-6, TNF- α) 각각의 치료중 수준이 글로피타맵 치료의 첫 번째 주기에 걸쳐 어떻게 변화하는지 보여준다. 각 도에 표시된 4개의 서브플롯은 4개의 서로 다른 투여량 범위에 상응한다. 각 기호는 대상체를 나타낸다. 기호의 색상은 대상체에게 사이토카인 방출 증후군이 있는지 여부와 그렇다면 사건의 등급을 나타낸다. 사이토카인 방출 증후군의 각 발생률과 중증도와, 각 투여량 범위에 대해, 평균 사이토카인 배수 변화도 발생률/중증도 및 투여량 범위와 관련된 대상체의 사이토카인 수준을 사용하여 계산되었다. 이들 평균값은 도 17a 및 도 17b에 실선으로 표시되어 있다.
- [0446] 이들 도면은 투여된 글로피타맵의 투여량과 사이토카인 유도 수준 사이에 명확한 의존성이 있음을 보여준다. 즉, 사이토카인 배수 변화의 최고 크기는 더 높은 투여량의 글로피타맵을 투여했을 때 더 커졌다.
- [0447] 또한, 사이토카인 배수 변화의 피크 크기는 사이토카인 방출 증후군의 중증도와 상관관계가 있다. 즉, 보다 높은 등급의 사이토카인 방출 증후군(예: 보라색 또는 빨간색 선으로 표시)은 보다 높은 최고 사이토카인 수준과 관련이 있다.
- [0448] 추가로, IL-6, TNF- α 및 IL-8과 관련하여, 최고 사이토카인 수준의 크기는 최고 사이토카인 수준의 시기와 상관관계가 있다. 보다 구체적으로, 보다 높은 최고 사이토카인 수준(및 보다 큰 심각도의 사이토카인 방출 증후군)은 보다 이른 최고 시간과 관련이 있다.
- [0449] 사이토카인 방출 증후군을 경험하지 않은 대상체의 경우, IL-6, TNF- α , IL-8 및 IL-10 사이토카인의 치료중 사이토카인 배수 변화와 투여량 사이의 의존성이 4mg 초과 글로피타맵의 투여량에서 나타났다. MIPb의 치료중 사이토카인 배수 변화와 투여량 사이의 의존성은 글로피타맵 2mg을 초과하는 투여량에서 나타났다. 10mg 투여량의 글로피타맵에서 대상체별 치료중 사이토카인 배수 변화의 평균은 IL-6의 경우 1.5배, TNF- α 의 경우 2배, IL-8의 경우 1.5배, MIPb의 경우 4배, IL-10의 경우 8배였다. 글로피타맵 20mg 투여량에서 대상체별 치료중 사이토카인 배수 변화의 평균은 다음과 같다: IL-6의 경우 16배, TNF- α 의 경우 8배, IL-8의 경우 4배, IL-8의 경우 100배, MIPb의 경우 100배, IL-10의 경우 100배.
- [0450] 사이토카인 방출 증후군을 경험한 대상체의 경우, 가장 낮은 투여량의 글로피타맵에서도 투여량 의존성이 시작되었다. IL-6의 치료중 사이토카인 배수 변화는 30-1000만큼 컸다.
- [0451] 도 18a-18b는 각각 IL-6 및 TNF- α 에 대한 대상체 전체의 최대 log₂ 배수 변화를 보여준다. 데이터는 치료 첫 번째 주기에서 0이 아닌 등급의 사이토카인 방출 증후군이 관찰되었는지 여부에 따라 분리되었다. 각각의 도 18a-18b에서, 왼쪽 서브플롯의 각 선은 첫 번째 주기에서 사이토카인 방출 증후군이 관찰되지 않은 대상체에 상응하고, 오른쪽 서브플롯의 각 선은 첫 번째 주기에서 사이토카인 방출 증후군이 관찰된 대상체에 상응한다. 이들 선 도표는 TNF- α 의 최고 피크가 주입 중간(MI) 시점에서 관찰된다는 것을 보여준다. 한편, IL-6의 최고 피크는 주입 종료(EOI) 또는 주입 후 6시간에 나타난다.
- [0452] IV.B.4. 초기 사이토카인 변화에 대한 용량 효과의 시기 및 사이토카인 방출 증후군의 연관성
- [0453] 사이토카인 수준의 역학이 사이토카인 방출 증후군 발생률의 역학과 연관되는 정도를 조사하기 위해, 도 19a 및 19b는 사이토카인 배수 변화의 시간 경과를 보여주기 위해 작성되었으며, 동시에 치료 개시에 대한 사이토카인 방출 증후군의 발병 시간에 따라 대상체를 계층화하였다.
- [0454] 열은 임의의 첫 번째 사이토카인 방출 증후군의 서로 다른 시점에 상응한다. 구체적으로 첫 번째 열은 사이토카인 방출 증후군이 발생하지 않은 경우에 상응한다. 두 번째, 세 번째, 네 번째, 다섯 번째 열은 각각 치료 주입 시작 후 2시간 미만, 주입 시작 후 2~4시간, 주입 시작 후 4~10시간 사이, 주입 시작 후 각각 10시간 이상에 사이토카인 방출 증후군이 발생한 사례에 상응한다.

- [0455] 서로 다른 행은 서로 다른 글로피타맵 투여량에 상응한다. 낮은 행은 높은 투여량에 상응한다.
- [0456] 각 라인은 단일 대상체에 상응하며 시간 경과에 따른 주어진 사이토카인의 사이토카인 배수 변화를 보여준다(주입 시작 시 개시). 선의 색상은 사이토카인 방출 증후군의 등급을 나타낸다(짙은 녹색 선은 그러한 사건이 발생하지 않았음을 나타냄).
- [0457] 사이토카인 방출 증후군 발병 시기는 음영 영역 내에 표시된다. 따라서 음영 처리되지 않은 영역 내에서 0보다 큰 사이토카인 배수 변화는 사이토카인 방출 증후군 발병에 앞서며, 임박한 사이토카인 방출 증후군의 지표 역할을 할 수 있다.
- [0458] IL-6(도 19a)와 관련하여, 모든 대상체는 아니지만 일부 대상체에서 사이토카인 방출 증후군이 나타나기 전에 양성 배수 변화가 검출되었다. TNF- α (도 19b)와 관련하여, 대상체가 사이토카인 방출 증후군을 경험하는 대부분의 경우는 특히 1mg을 넘는 글로피타맵 투여량에 대해 사이토카인 방출 증후군 발병 전 시간 구간 동안 사이토카인 배수 변화의 피크와 관련이 있었다.
- [0459] 사이토카인 유도 투여량의 관찰된 효과를 최소화하기 위해 1.8 내지 10mg 사이의 1차 글로피타맵 투여량에 상응하는 데이터만 처리한 보다 집중된 분석이 수행되었다. 또한 예측의 정확성을 평가하기 위해, 사이토카인 배수 변화가 주입 시작 전 시점 또는 주입 시작으로부터 4.0 시점 동안 0보다 컸을 때 "진짜" 예측(사이토카인 방출 증후군 발생)이 기록되었고, 그렇지 않을 경우 "거짓" 예측이 기록되었다.
- [0460] 도 20a-20b 각각과 관련하여, 왼쪽 서브플롯은 도 19a-19b에 도시된 데이터(1.8-10 mg 투여량 범위에 상응)의 서브셋을 보여준다. 예시된 바와 같이, 다수의 경우에, 사이토카인의 사이토카인 배수 변화는 4시간의 투여 기간 동안 $y=0$ 선을 넘지 않았다(따라서 기준선에 비해 사이토카인 수준의 증가를 나타내지 않았다).
- [0461] 오른쪽 서브플롯은 임의 유형의 사이토카인 방출 증후군이 발생했는지 여부에 따라 또는 적어도 2등급의 사이토카인 방출 증후군이 발생했는지 여부에 따라, 차별화된 사례에 걸쳐 사이토카인 수준의 사이토카인 배수 변화를 비교하는 상자 그림을 보여준다. 이 플롯은 사이토카인 방출 증후군이 발생한 경우(일반적으로 또는 적어도 2등급의 경우) 사이토카인 수준이 더 높다는 것을 보여준다.
- [0462] 진양성, 위양성, 진음성, 위음성 통계가 도 20a-20b에 추가로 도시되어 있다. 예측된 사건 발생은 4시간 이하의 x축 범위에서 사이토카인 \log_2 배수 변화가 0을 초과하는지 여부를 기반으로 했다.
- [0463] 제시된 데이터는 사이토카인 전반에 걸쳐 진양성이 위양성을 능가하고, 진음성이 위음성을 능가한다는 것을 나타낸다. 또한, 민감도, 특이성, 양성 예측 값 및 음성 예측 값은 사이토카인 전체에서 거의 모두 확률보다 높았다(> 0.5).
- [0464] IV.B.5. 사이토카인 방출 증후군 위험-점수와 사이토카인 수준의 변화 사이의 연관성
- [0465] 본원에 기술된 바와 같이, 다양한 사이토카인의 배수 변화는 사이토카인 방출 증후군 발생의 발생률 및 중증도를 예측한다. 또한, 실시예 1에 예시된 바와 같이(예를 들어, 도 8의 "위험-점수" 결과 참조), 사이토카인 방출 증후군 위험-점수(CRSRS)도 발병률을 예측했다.
- [0466] 잠재적으로, 배수 변화 사이토카인 수준의 예측성은 사이토카인 방출 증후군 위험-점수의 예측성과 부분적으로 또는 완전히 중복된다. 대안으로서, 잠재적으로 이러한 변수(배수 변화 사이토카인 수준 및 위험-점수)들의 조합은 변수 중 하나보다 더 많은 정보를 제공한다(더 정확한 예측을 지원한다).
- [0467] 이러한 문제를 조사하기 위해, 다차원 플롯이 생성되었다. 구체적으로, 도 21a-21b는 다양한 사이토카인(모든 투여량에 걸쳐)에 대한 사이토카인 방출 증후군 위험-점수에 사이토카인 수준의 최대 \log_2 배수 변화를 비교하는 산점도(scatter plots)를 보여준다. 사이토카인 방출 증후군 위험-점수는 섹션 IV.A.5.b에 공개된 기술에 따라 각 대상체에 대해 계산되었다.
- [0468] CRSRS 역치는 4.5로 정의되어, 4.5 이상의 사이토카인 방출 증후군 위험-점수는 저위험-점수와 비교하여 발생하는 적어도 2등급의 사이토카인 방출 증후군의 보다 높은 위험도를 나타내는 것으로 간주되었다. 또한, 먼저 사이토카인 방출 증후군 위험-점수가 4.5 미만인 모든 대상체에 걸쳐 최대 사이토카인 배수 변화를 식별한 다음, 해당 값들을 평균함으로써, 각 사이토카인에 대해 배수 변화 역치를 정의했다. 도 21a 및 도 21b 각각의 점선은 변화 배수 역치와 동일한 y 값을 가지며, CRSRS 역치와 동일한 보다 낮은 값으로 x 범위에 걸쳐 확장된다.
- [0469] 각각의 사이토카인에 대해, 이러한 역치는 (1) 대상체의 사이토카인 방출 증후군 위험-점수가 최소 4.5일 때; 그리고 (2) 대상체의 사이토카인의 최대 \log_2 배수 변화가 배수 변화 역치를 초과한 경우, 적어도 2등급의 사이

토카인 방출 증후군이 발생할 것임을 예측하는데 사용되었다. 이들 조건 중 하나(또는 둘 다)가 만족되지 않으면, 대상체는 적어도 2등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험하지 않을 것으로 예측되었다. 따라서, 도 20a-20b 각각에서, 점선 위의 각 데이터 점은 최소 2등급 사이토카인 방출 증후군에 상응하고, 점선 아래 또는 점선 왼쪽에 있는 각 기호는 최소 2등급의 사이토카인 방출 증후군에 상응하지 않는 것으로 예측되었다.

[0470] 점선 위의 각각의 빨간색 또는 보라색 기호(2등급, 3등급 또는 4등급 사이토카인 방출 증후군에 상응)는 진양성이다. 점선 아래 또는 점선 왼쪽에 있는 각각의 빨간색 또는 보라색 기호는 위음성이다. 점선 위의 각 녹색 또는 파란색 기호(사이토카인 방출 없음 증후군 또는 1등급 사이토카인 방출 증후군에 상응)는 위양성이다. 점선 아래 또는 점선 왼쪽에 있는 각 녹색 또는 파란색 기호는 진음성이다.

[0471] 평가된 5개의 사이토카인 모두에서, 최소 2등급의 사이토카인 방출 증후군의 대부분은 사이토카인 방출 증후군 위험-점수 및 각각의 역치를 초과하는 최대 log₂ 배수 변화와 관련이 있었다. 그러나 일부 위음성이 관찰되었다. 위음성 중 적어도 일부는 주입 기간 동안 피크 배수 변화에 도달하지 못한 동역학 프로파일을 갖는 사이토카인으로 인한 것일 수 있다.

[0472] 두 기준(CRSRS 역치 및 배수 변화 역치에 관한)을 모두 사용하면 개별 역치를 사용하는 것에 비해 더 높은 특이성 값이 생성되었다. 각 특이성 값은 진음성과 위양성의 합에 대한 진음성의 수로 정의되었다.

[0473] IV.B.6. 해석

[0474] 사이토카인 방출 증후군의 발생률 및 중증도는 모두 상당히 용량 의존적인 현상이며, 사이토카인 유도의 발생률 및 정도도 마찬가지이다. (예를 들어, 도 16a, 16b 및 19a-19b 참조). 사이토카인 방출 증후군 발생률 및 중증도를 예측하기 위한 사이토카인 신호의 예측 값을 평가하는 것은 비교군 및/또는 교란 요인에 대한 통제가 없는 1상 비무작위 연구에서 매우 어렵다.

[0475] 각각의 여러 사이토카인(예를 들어, TNF- α , IL-8, MIP1b, IL-6 및 IL-10)과 관련하여, 치료중 동역학과 사이토카인 방출 증후군의 발생률 및 중증도 사이의 연관성이 관찰되었다.

[0476] 사이토카인 수준이 사이토카인 방출 증후군 발생률 또는 등급을 예측하는지 여부를 결정하기 위해 사이토카인 수준만을 평가한 경우, 사이토카인 배수 변화는 합리적인 예측을 전달했다. 일부 사이토카인(예: IL-6)의 동역학은 주입 후 및 기준선 수준을 사용하여 사이토카인 배수 변화를 계산하는 것이 하나 이상의 사이토카인에 대해 치료중 및 기준선 수준을 사용하여 계산된 사이토카인 배수 변화와 비교하여 사이토카인 방출 증후군을 더 잘 예측할 수 있음을 시사할 수 있다. 사이토카인 배수 변화의 크기는 일부 사이토카인의 경우 상대적으로 작았다(TNF- α 및 IL-8의 경우 1.4~2배 증가). 이러한 대상체 그룹 간의 차이가 작은 경우, 충분한 신뢰성이나 정확도로 사이토카인 수준을 기반으로 사이토카인 방출 증후군을 예측하기 위해 높은 감도의 분석법을 개발하는 것이 유리하거나 잠재적으로 필요할 수도 있다.

[0477] 사이토카인 변화만으로는 양성 예측 값 및 음성 예측 값 모두의 측면에서, 중증 사이토카인 방출 증후군(2등급 이상)의 발생률을 확실하게 정확하게 예측하는 것이 불충분할 수 있다. 초기 사이토카인 변화를 기준선 사이토카인 방출 증후군 위험-점수와 결합하면, 향상된 예측 값을 얻을 수 있다.

[0478] IV.C. 실시예 3: 사이토카인 방출 증후군의 발생을 예측하기 위한 다변량 모델의 예시적인 훈련 및 사용

[0479] 사이토카인 방출 증후군 위험-점수가 사이토카인 방출 증후군(2등급 이상)의 발생률을 신뢰성 있게 예측하는 데 사용될 수 있는 정도를 결정하기 위해, 점수에 대한 점수 역치를 결정했다. 보다 구체적으로, 훈련 데이터를 사용하여 최소 2등급의 사이토카인 방출 증후군이 관찰된 사례와, 그러한 사건이 관찰되지 않거나 1등급의 사이토카인 방출 증후군이 관찰된 사례를 가장 잘 구분하는 역치를 학습했다. 도 22는 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 발생할 확률(첫 번째 글로피타맙 투여량에 대해 조정됨)이 정규화된 버전의 사이토카인 방출 증후군 위험-점수와 어떻게 관련되는지에 대한 랜드마크 분석 결과를 보여준다. 주입 종료 후에 발생하는 사건만 표시된다. 구체적으로, 각 데이터 포인트는 공격적인 비-호지킨 림프종으로 진단받고 글로피타맙 치료를 받은 대상체를 나타낸다. 기호의 색상은 관찰된 사이토카인 방출 증후군의 등급을 나타낸다(해당되는 경우, 사이토카인 방출 증후군이 관찰되지 않았음을 나타내는 진한 녹색 기호가 있음). y축을 따라 지터가 발생했고, 이는 기호의 y값이 사이토카인 방출 증후군이나 대상체의 어떠한 특성도 나타내지 않음을 의미한다.

[0480] 사이토카인 데이터가 이용가능한 89명의 대상체 중, 사이토카인 방출 증후군 위험-점수를 점수 역치와 비교한 결과, 대상체 중 41명(46%)이 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도가 높은 것으로 예측되었고, 48명의 대상체(54%)는 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군을 경험할 위험도가 낮다고

예측되었다. 고위험군으로 예측된 대상체 중 23명은 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군을 경험한 반면, 18명은 그렇지 않았다. 위험도가 낮은 것으로 예측된 대상체 중 4명은 2등급 사이토카인 방출 증후군을 경험했고(4명의 대상체 중 누구도 3등급 이상의 사이토카인 방출 증후군을 경험하지 않았음), 44명의 대상체는 그렇지 않았다.

[0481] 도 22 및 23은 관찰된 임의의 사이토카인 방출 증후군의 등급이 사이토카인 방출 증후군 위험-점수 및 TNF- α 의 사이토카인 배수 변화 둘 다와 어떻게 관련되는지를 보여준다. 따라서, 도 22에 나타난 각 데이터 포인트는 도 23에 표현된 상응하는 데이터 포인트를 가지며, 여기서 x축 값은 동일하다. 다만, 도 23의 y축 값은 TNF- α 의 사이토카인 배수 변화를 나타낸다. 도 23은 도 22에 도시된 바와 같이 x축(사이토카인 방출 증후군 위험-점수에 상응)을 따라 동일한 점수 역치를 보여준다.

[0482] 도 23은 TNF- α 의 사이토카인 배수 변화에 대한 역치에 상응하는, y축을 따른 2개의 사이토카인 변화 역치(훈련 데이터를 사용하여 학습됨)를 추가로 묘사한다. 구체적으로, TNF- α 의 사이토카인 배수 변화에 대한 다양한 사이토카인 변화 역치가 확인되었으며, 여기서 점수 역치보다 높은 사이토카인 방출 증후군 위험 점수에 대해 선택된 사이토카인 변화 역치에 비해 점수 역치 미만의 사이토카인 방출 증후군 위험 점수에 대해 TNF- α 의 사이토카인 배수 변화에 대한 보다 높은 사이토카인 변화 역치가 선택되었다.

[0483] 이 분석에서, 각 대상체에 대해 사이토카인 방출 증후군 위험-점수를 사용하여 TNF- α 에 대한 컷오프를 식별했으며, 여기서 5의 사이토카인 방출 증후군 위험-점수를 사용하여 적어도 2등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험하는 저위험 및 고위험의 대상체 간을 구별할 수 있도록 역치를 선택했다. 도 23에 도시된 바와 같이, 관찰된 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군의 대부분은 고위험으로 예측된 대상체(28명 중 24명)에서 관찰되었다. 또한, 2등급 이상의 사이토카인 방출 증후군이 관찰되지 않은 대부분의 사례는 저위험으로 예측된 대상체(54명 대상체)에 상응하며 정확하게 예측되었다(위음성만 포함). 따라서, TNF- α 의 사이토카인 배수 변화와 사이토카인 방출 증후군 위험-점수 모두를 기반으로 생성된 예측의 정확성, 정밀성 및 재현율은 사이토카인 방출 증후군 위험-점수에만 기반한 것보다 우수했다.

[0484] IV.D. 실시예 4: 예시적인 기준선 특성 가중치

[0485] 실시예 1에서, 표 9는 기준선 특성들의 세트(또는 이들의 이진 변환)에 할당된 가중치를 보여주었으며, 가중치는 사이토카인 방출 증후군 위험-점수를 생성하는 데 사용되었다. 그러나 어떤 경우에는 표 9에서 식별된 기준선 특성에 상응하는 모든 변수에 대한 값을 사용할 수 없다. 예를 들어, 말초 혈액에서 비정형 세포를 검출하는 테스트(예: 혈액 도말 테스트)는 정기적으로 수행되지 않는다. 또한, 치료 여부를 결정해야 하는 시점에서는(골수 침윤 여부를 판단하기 위한) 골수 검체를 채취하지 못하거나, 침윤 분석 결과를 입수하지 못할 수도 있다.

[0486] 따라서, 사이토카인 방출 증후군 위험-점수는 기준선 특성의 축소된 세트에 기초할 수 있다. 표 12는 기준선 특성의 예시적인 축소 세트를 식별한다. 기준선 특성의 축소 세트의 각 특성에 대한 가중치는 전체 기준선 특성 세트를 분석할 때 결정된 가중치와 동일하게 정의되었다.

표 12

[0487]

| 파라미터 및 컷오프 | 가중치 |
|--|-----|
| 젖산탈수소효소 (LDH) > 280 U/l | 0.5 |
| 백혈구 수 (WBC) > 4.5×10^9 세포/l | 0.5 |
| 연령 > 64 세 | 1 |
| 앤 아버 스테이지= III 또는 IV | 2 |
| 종양 직경의 곱의 합 (SPD) $\geq 3000 \text{ mm}^2$ | 2 |

[0488] 기준선 특성의 축소 세트가 사용되는 경우, 예측된 출력의 신뢰도가 감소될 수 있다. 따라서, 사이토카인 방출 증후군의 예측된 발생과 사이토카인 방출 증후군의 예측된 비발생을 구별하기 위한 신뢰도 컷오프는 검증 코호트(2.5/10/30mg SUD)의 데이터 분석을 기반으로 5에서 4로 낮아졌다.

[0489] 도 24는 SUD 코호트(n=109, aNHL 사례)의 컷오프 값 세트에 대한 음성 예측 값 및 저위험 탐지율을 보여준다. 왼쪽 패널은 원래 사이토카인 방출 증후군 위험-점수(표 9에 식별된 8가지 기준선 특성을 사용하여 계산된 CRSRS)에 상응하는 데이터를 보여주고, 오른쪽 패널은 기준선 특성의 축소 세트(표 12에 식별된 CRSRS.5p)에 상

응하는 데이터를 보여준다.

[0490]

표 13은 2개의 조정된 신뢰도 컷오프(4 또는 5) 각각을 사용하고 2개의 기준선 특성의 세트 각각에 대한 예측에 대한 예시적인 성능 메트릭을 보여준다. 구체적으로, 표 13은 표 9에서 확인된 기준선 특성을 이용하여 예측을 했을 때의 성능 지표를 나타내고, 표는 표 12에서 확인된 기준선 특성을 이용하여 예측을 했을 때의 성능 지표를 나타낸다. 또한, 각 표의 첫 번째 행은 4.0의 컷오프에 상응하고(실제 값 출력을 이진 예측으로 변환), 각 표의 두 번째 행은 컷오프 5.0에 상응한다. 누락된 값은 0으로 대체되어 '기본 사례' 시나리오에 상응하며, 기준선 위험도를 과소평가할 수 있다. 4의 조정된 신뢰도 컷오프를 사용하여 축소된 분류기의 예측 성능은 8가지 기준선 특성을 사용한 분류기의 성능과 비슷했다.

표 13

| CRSRS 컷오프 | 예측 음성 사례, N (%) | NPV (SE) | 위험도 N | 예측 양성 사례, N (%) | PPV (SE) | 민감도 | 특이도 |
|-----------|-----------------|-------------|-------|-----------------|-------------|------|------|
| 4.0 | 46 (42%) | 0.98 (0.02) | 1° | 63 (58%) | 0.27 (0.06) | 0.94 | 0.50 |
| 5.0 | 57 (52%) | 0.95 (0.03) | 3** | 52 (48%) | 0.30 (0.06) | 0.83 | 0.59 |

°1 DLBCL; **1 DLBCL, 1 trFL, 1 FL3B

[0491]

표 14

| CRSRS 컷오프 | 예측 음성 사례, N (%) | NPV (SE) | 위험도 N | 예측 양성 사례, N (%) | PPV (SE) | 민감도 | 특이도 |
|-----------|-----------------|-------------|-------|-----------------|-------------|------|------|
| 4.0 | 50 (46%) | 0.96 (0.02) | 2° | 59 (54%) | 0.27 (0.06) | 0.90 | 0.53 |
| 5.0 | 61 (44%) | 0.93 (0.03) | 4** | 48 (44%) | 0.29(0.06) | 0.80 | 0.63 |

°1 DLBCL, 1 FL3B; **1 DLBCL, 1 FL3B, 2 trFL

[0492]

IV. 추가 고려 사항

[0493]

본 개시의 일부 실시예는 하나 이상의 데이터 프로세서를 포함하는 시스템을 포함한다. 일부 실시예에서, 시스템은 하나 이상의 데이터 프로세서에서 실행될 때 하나 이상의 데이터 프로세서로 하여금 여기서 개시되는 하나 이상의 방법의 일부 또는 전부 및/또는 하나 이상의 프로세스의 일부 또는 전부를 수행하게 하는 명령어를 포함하는 비일시적 컴퓨터 판독가능 저장 매체를 포함한다. 본 개시의 일부 실시예는 하나 이상의 데이터 프로세서로 하여금 여기서 개시되는 하나 이상의 방법의 일부 또는 전부 및/또는 하나 이상의 프로세스의 일부 또는 전부를 수행하도록 구성된 명령어를 포함하는, 비일시적 기계 판독가능 저장 매체에 유형으로 구현된 컴퓨터 프로그램 제품을 포함한다.

[0494]

사용된 용어 및 표현은 제한이 아닌 설명의 용어로 사용되었으며, 그러한 용어 및 표현의 사용에 있어서 도시되고 설명된 특징과 동등한 것 또는 그 일부를 배제하려는 의도는 없다. 청구된 발명의 범위 내에서 다양한 변형이 가능하다는 것이 인정된다. 따라서, 청구된 본 발명은 실시예 및 선택적인 특징에 의해 구체적으로 개시되었지만, 여기에 개시된 개념의 수정 및 변형은 당업자에 의해 이루어질 수 있으며, 이러한 수정 및 변형은 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다는 것을 이해해야 한다.

[0495]

설명은 바람직한 예시적 실시예만을 제공하며, 본 개시의 범위, 적용 가능성 또는 구성을 제한하려는 의도는 아니다. 오히려, 바람직한 예시적 실시예의 설명은 당업자에게 다양한 실시예를 구현하기 위한 가능한 설명을 제공할 것이다. 첨부된 청구범위에 설명된 정신과 범위를 벗어나지 않으면서 요소의 기능과 배열에 다양한 변화가 이루어질 수 있다는 것이 이해된다.

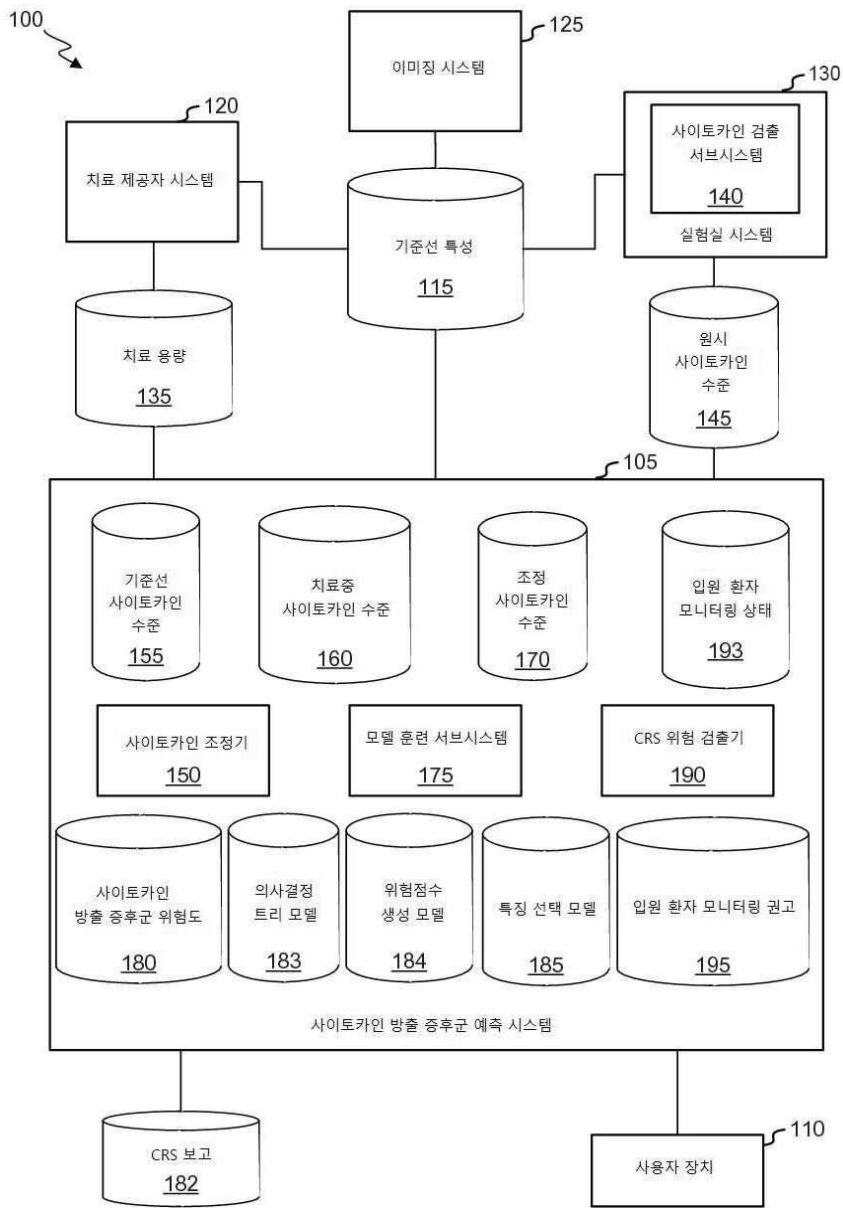
[0496]

실시예의 철저한 이해를 제공하기 위해 특정 세부사항이 다음 설명에 제공된다. 그러나 실시예는 이러한 특정 세부 사항 없이도 실시될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 불필요한 세부사항으로 실시예를 모호하게 하지 않기 위해 회로, 시스템, 네트워크, 프로세스 및 기타 구성요소는 블록도 형식의 구성요소로 표시될 수 있다. 다른 경우에, 실시예를 모호하게 하는 것을 피하기 위해 잘 알려진 회로, 프로세스, 알고리즘, 구조 및 기술이 불필요한 세부 사항 없이 표시될 수 있다.

[0497]

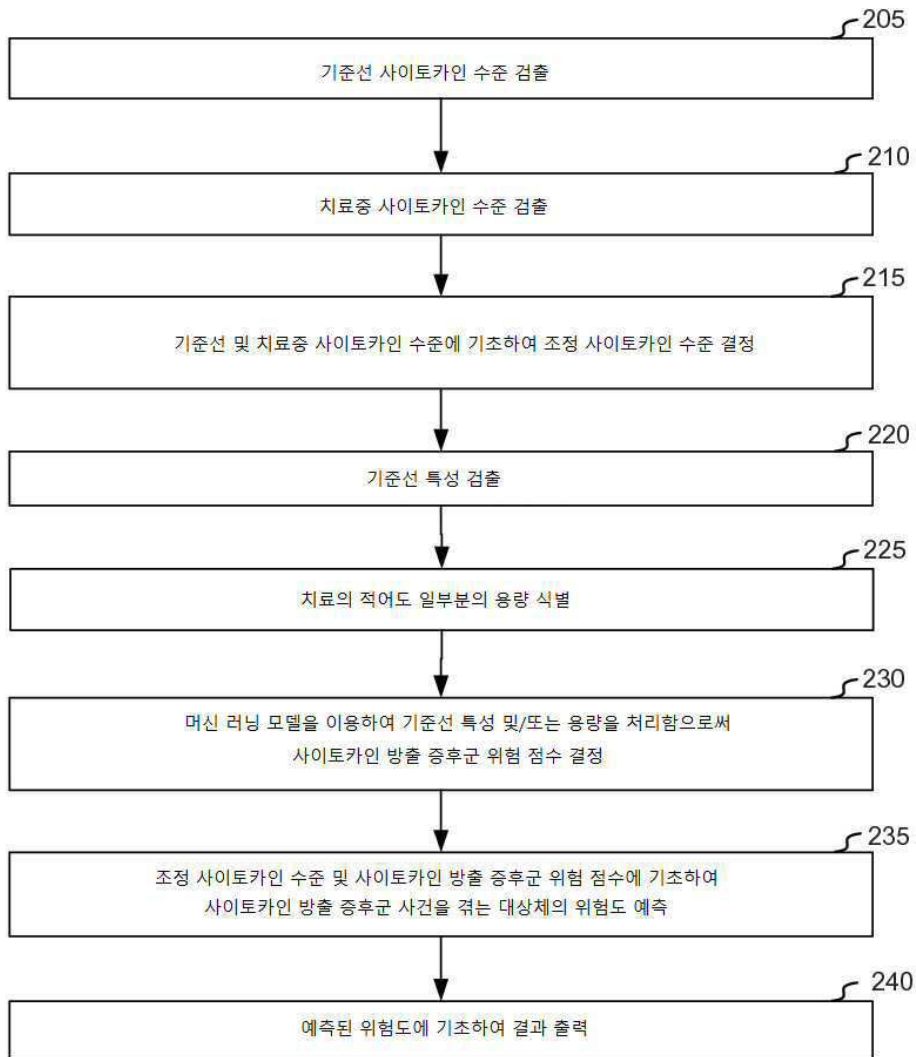
도면

도면1



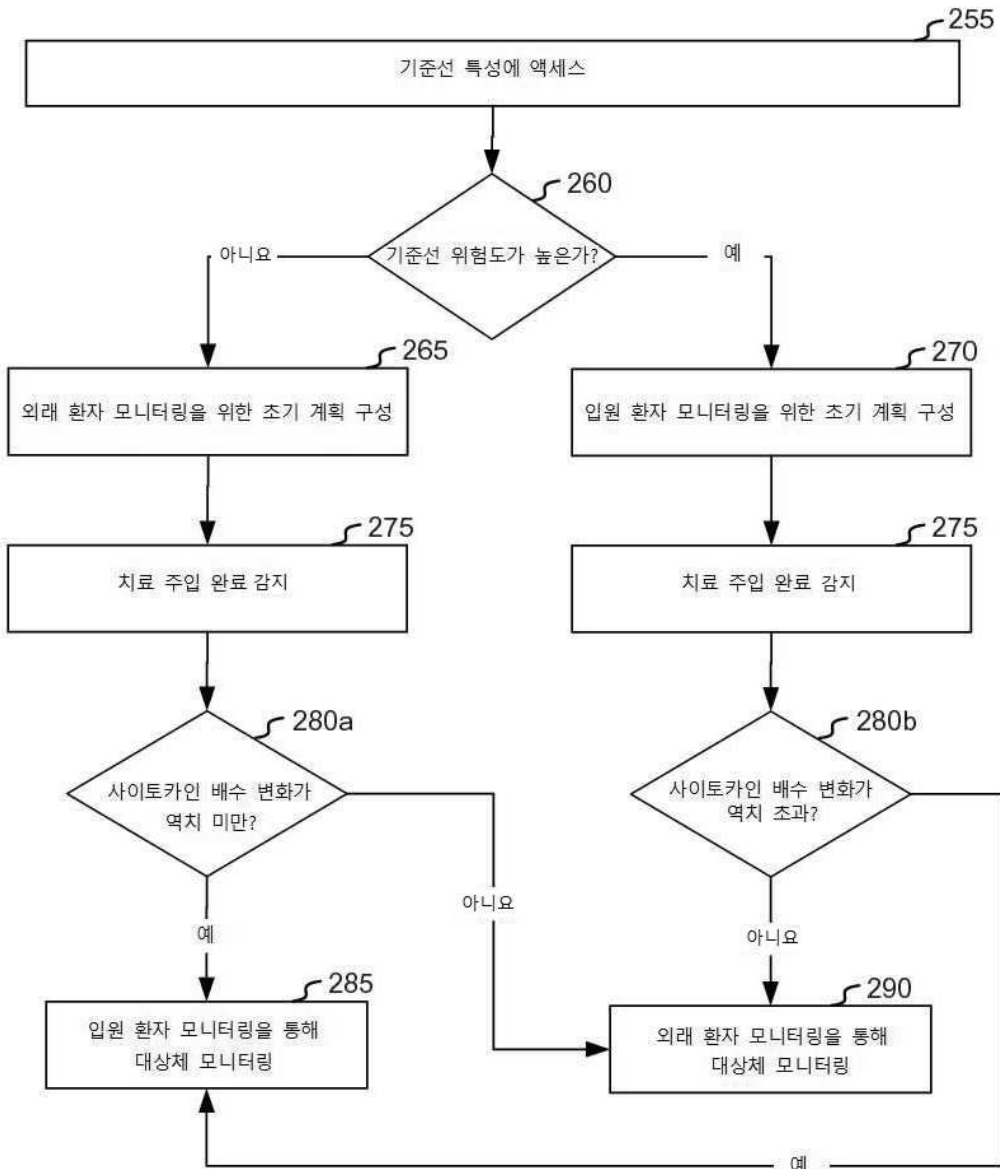
도면2a

200a

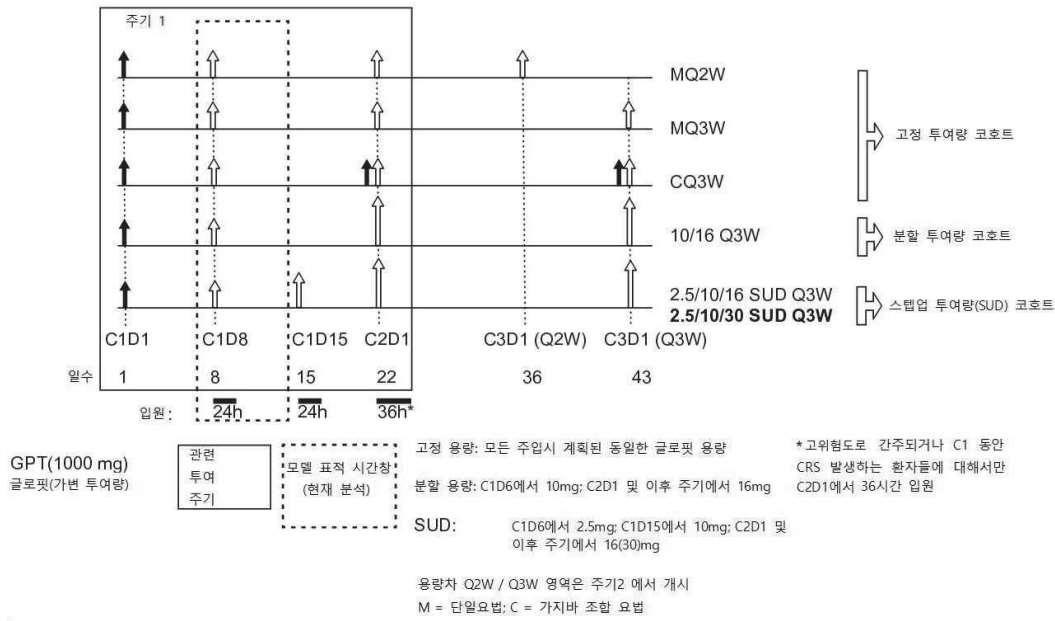


도면 2b

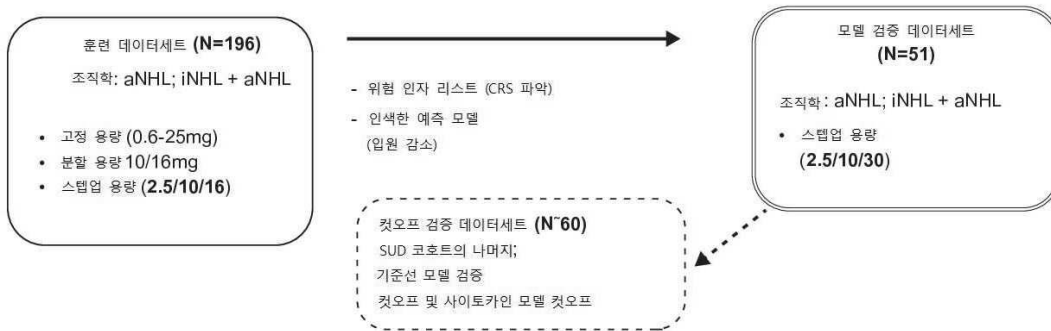
200b



도면3



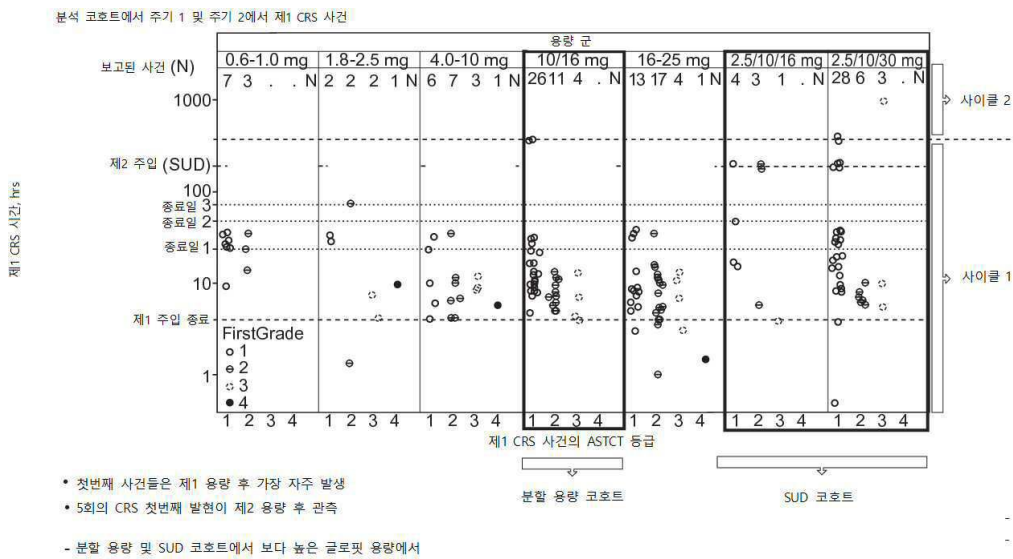
도면4



연구 설계 제한 및 데이터 가용성으로 인해, 현재 모델은 고정 용량, 분할 용량 및 2.5/10/16mg SUD 코호트에 기초하여 발전하여, 제1 글로핏 주입 후 그리고 C1의 제2 용량 이전에 CRS 예측

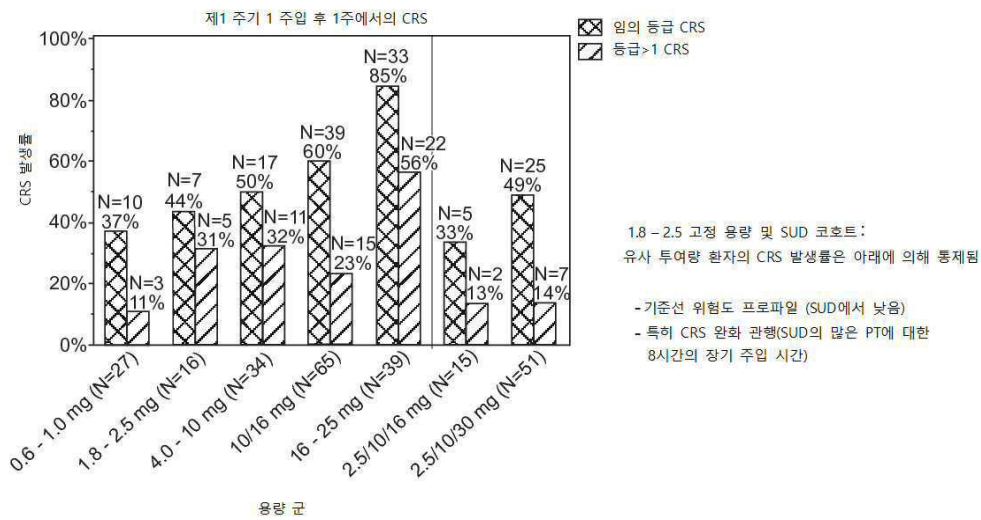
- 2.5mg 은 2+ 등급 CRS 사건을 예측하기 위한 '표적' 글로핏 용량이다. 공격성 및 모든 NHL 조직학에 대해 별도의 예측기가 평가되었다.
- 글로핏 주입 중 사이토카인 수준의 포인트 오브 케어 테스트의 부가 가치 평가

도면5



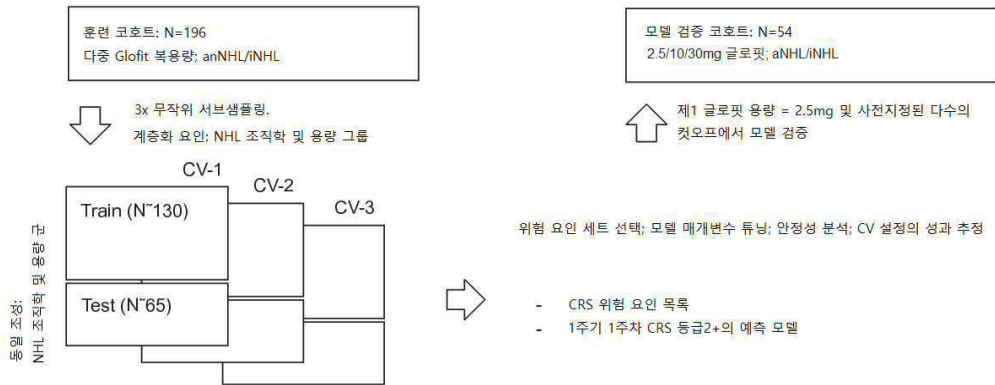
도면6

훈련 데이터 세트: 글로피트 용량에 대한 CRS 발생률의 강한 전체 의존도와 연구 설계(용량 발견, 비-무작위화)의 속성에 의해, 용량은 모델에 포함할 필요 및 중요 파라미터이다.



도면7

무작위 중화 3겹 교차 검증(고정 용량, 분할 용량, 2.5/10/16mg SUD) 및 2.5/10/30mg SUD의 검증



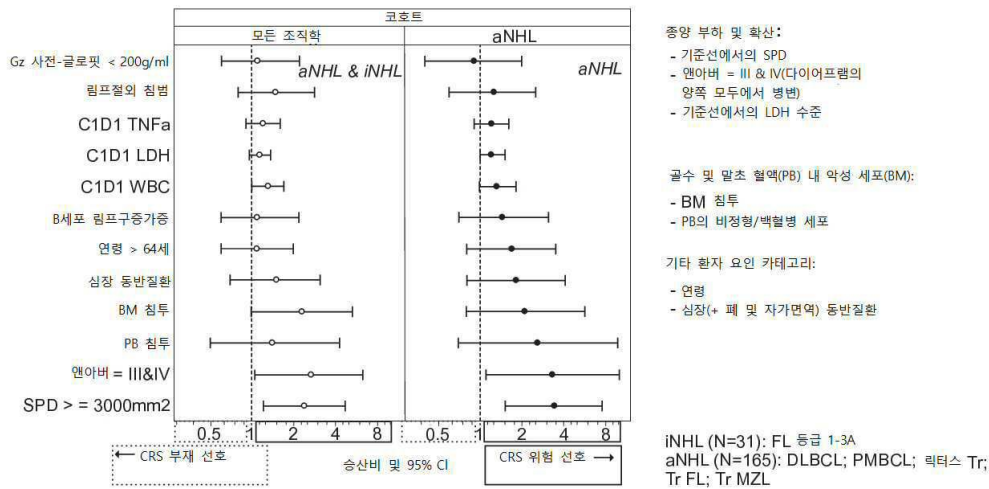
고려되는 NHL 조직학:
 FL 등급 1-3A; DLBCL; PMBCL; 리히터 Tr; TR FL; TR MZL.
 MCL 제외(N=8)

위험 요인 세트 선택; 모델 매개변수 튜닝; 안정성 분석; CV 설정의 성과 추정

- CRS 위험 요인 목록
- 1주기 1주차 CRS 등급2+의 예측 모델

도면8

훈련 코호트(고정, 분할 용량, 2.5/10/16mg, N=196) 결과는 C1의 첫 번째 글로피트 용량에 대해 조정.



- 중량 부하 및 확산:
- 기준선에서의 SPD
 - 앤아버 = III & IV(다이어프램의 양쪽 모두에서 병변)
 - 기준선에서의 LDH 수준

- 골수 및 말초 혈액(PB) 내 악성 세포(BM):
- BM 침투
 - PB의 비정형/백혈병 세포

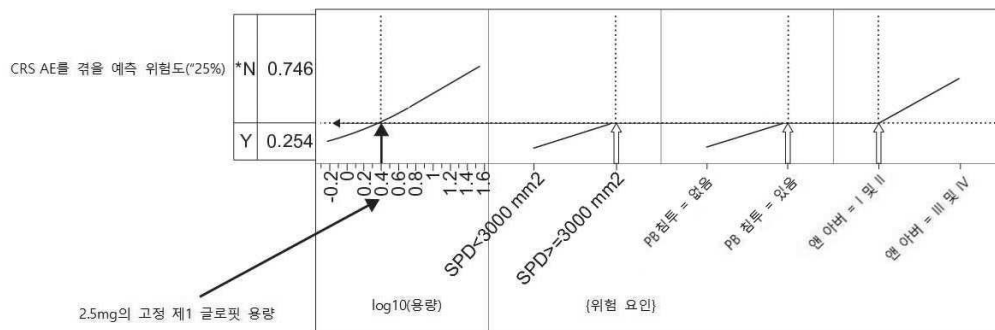
- 기타 환자 요인 카테고리:
- 연령
 - 심장(+ 폐 및 자가면역) 동반질환

iNHL (N=31): FL 등급 1-3A
 aNHL (N=165): DLBCL; PMBCL; 림프관 Tr;
 Tr FL; Tr MZL

도면9a

1. 다변량 예측기
 용량 및 사전-차단된 위험 요인의 함수로 CRS를 얻을 확률을 추정하는 로지스틱 회귀:

$$P(CRS) \sim \text{용량} + \{\text{위험 요인}\}$$



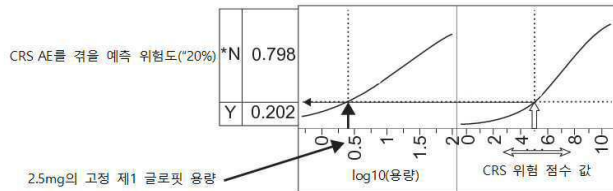
도면9b

조합된 CRSRS(CRS 위험 점수)

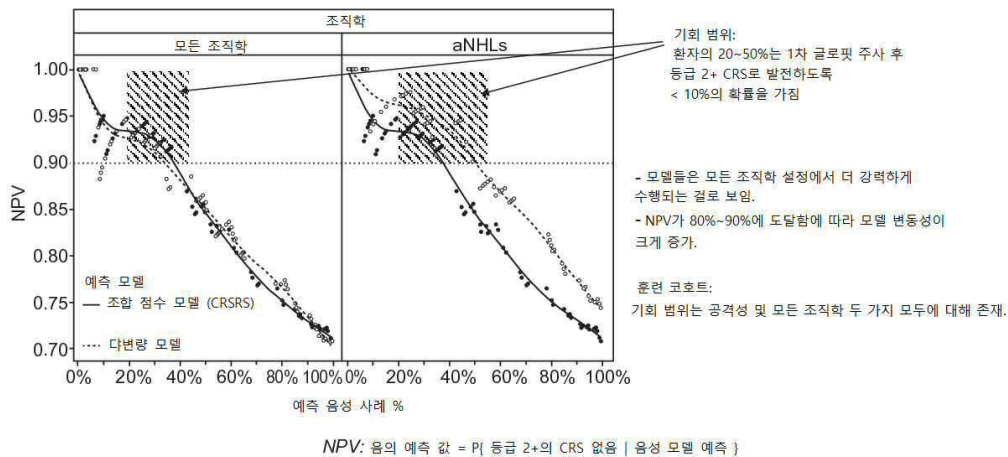
CRSRS: CRS 위험 점수는 (이진화 -> 0/1) 위험 요인 조건의 가중 합계로 도입된다.
모든 요인의 가중치는 CRS 발생률과의 연관성 강도에서 파생된다.

예:
CRSRS(BM 침투; 연령 ≥ 64세; AnnArbor=III/IV;...) = 1.0*1 + 1.0*1 + 2.0*1 + ... = 4.0 + ...
CRSRS(BM 침투; 연령 < 64세; AnnArbor=I/II;...) = 1.0*1 + 1.0*0 + 2.0*0 + ... = 1.0 + ...

최종 예측 모델은 CRSRS 및 글로피트 용량을 조합하여 CRS 사건의 기대 확률 추정:
 $P(CRS) \sim \text{용량} + \text{CRS 위험 점수}$

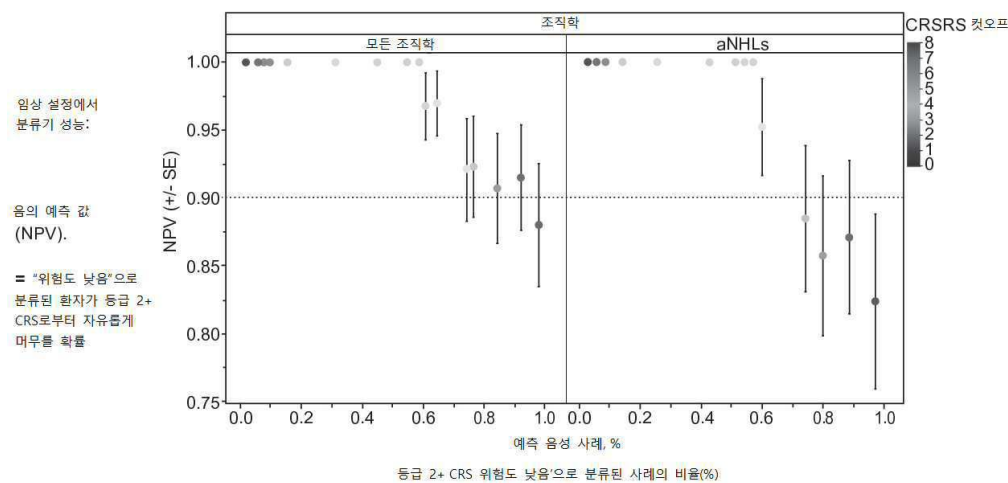


도면10

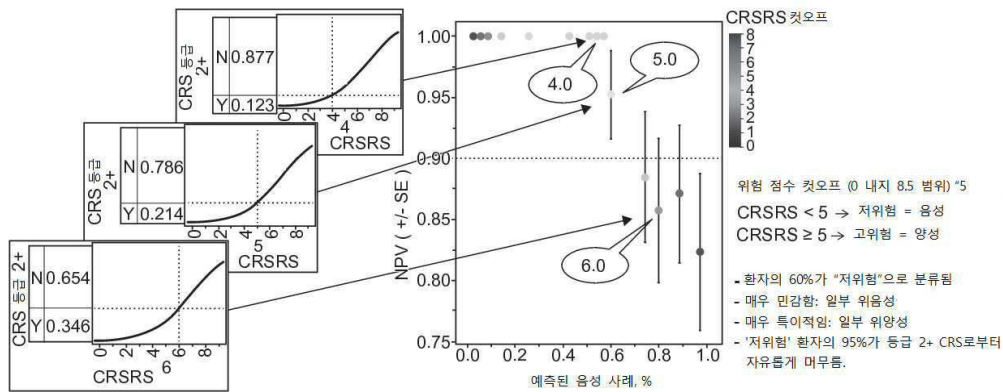


iNHL (N=31): FL 등급 1-3A
aNHL (N=165): DLBCL; PMBCL; 림프소-Tr; Tr FL; Tr MZL

도면11



도면12a

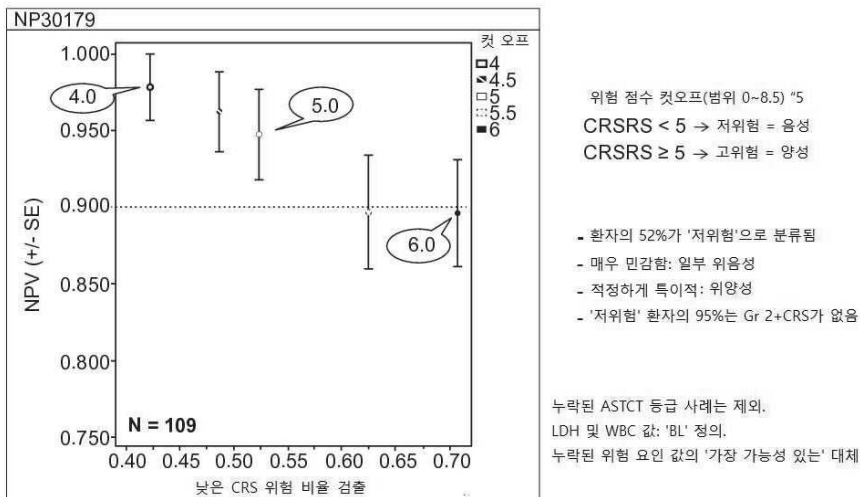


| CRSR스 코utoff | 예측된 음성 사례 N (%) | NPV | 위험도 N | 예측된 양성 사례 N (%) | PPV | 민감도 | 특이성 |
|--------------|-----------------|------|-------|-----------------|------|------|------|
| 4.0 | 18 (51%) | 1.0 | 0 | 17 (49%) | 0.41 | 1.0 | 0.64 |
| 5.0 | 21 (60%) | 0.95 | 1 | 14 (40%) | 0.43 | 0.86 | 0.71 |
| 6.0 | 28 (80%) | 0.86 | 4 | 7 (20%) | 0.43 | 0.42 | 0.86 |

도면12b

2021년 5월: 검증 완료 코호트 (2.5/10/30 mg SUD)

aNHL 사례



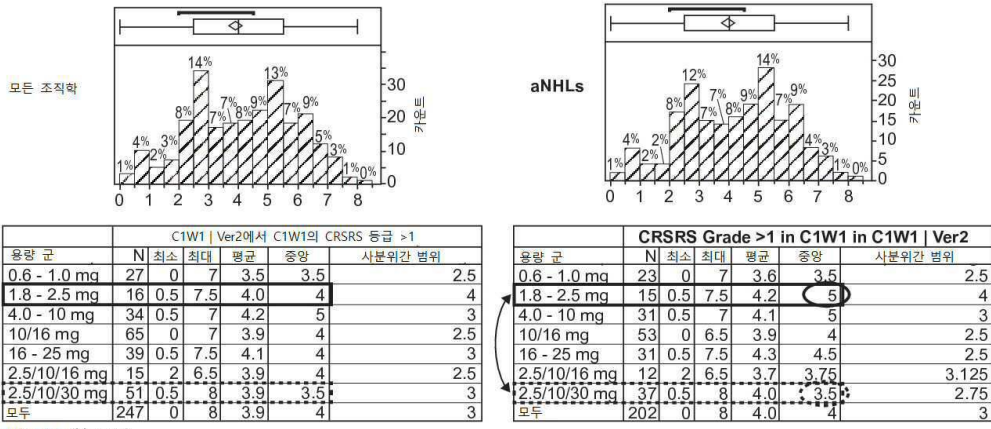
MCL 제외한 aNHL 성능:

| CRSR스 코utoff | 예측된 음성 사례 N (%) | NPV (SE) | 위험도 N | 예측된 양성 사례 N (%) | PPV (SE) | 민감도 | 특이성 |
|--------------|-----------------|-------------|-------|-----------------|-------------|------|------|
| 4.0 | 46 (42%) | 0.98 (0.02) | 1* | 63 (58%) | 0.27 (0.06) | 0.94 | 0.50 |
| 5.0 | 57 (52%) | 0.95 (0.03) | 3** | 52 (48%) | 0.30 (0.06) | 0.83 | 0.59 |

*1 DLBCL; **1 DLBCL, 1 trFL, 1FL3B

도면13

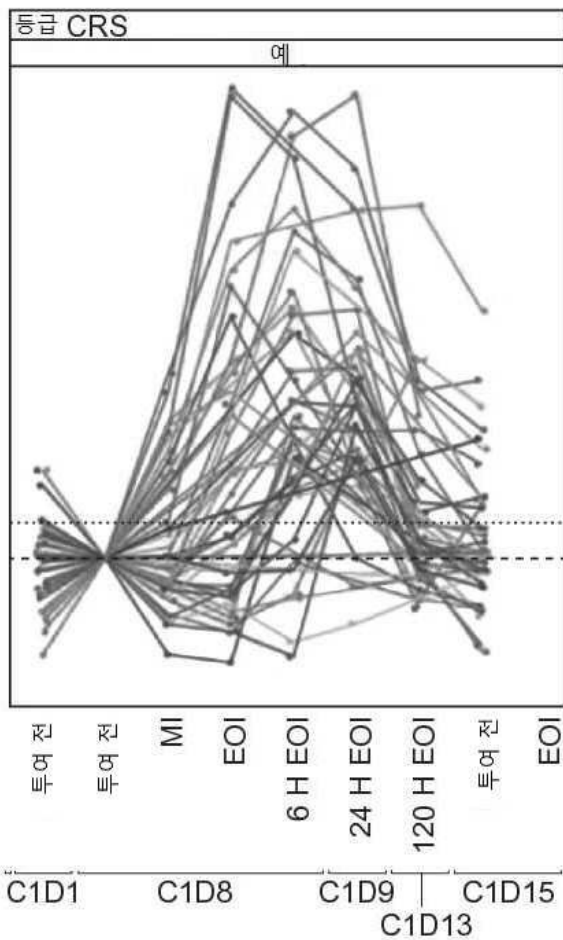
- 분류 CRSRS 컷오프 값 선택을 안내하는 이중 모드: 3.5-5.5 범위
- 용량 그룹 전반에 걸쳐 중앙값 및 평균 위험 점수 값의 상당한 차이는 기존전 CRS 위험도에 대한 전반적인 불균형을 나타내며 유사한 글로벌 용량에서 관찰된 CRS 발생률 차이를 설명할 수 있음.



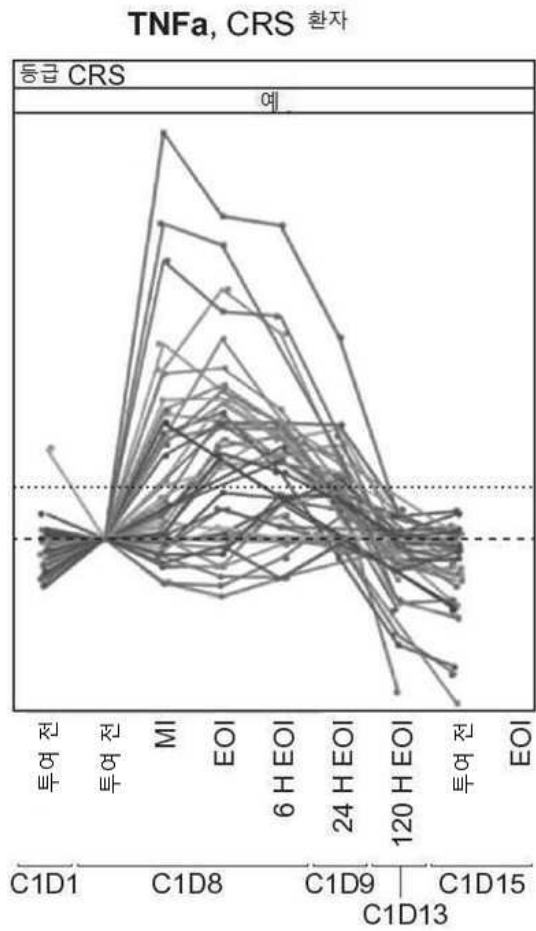
분석 코호트 (N=247)

도면14a

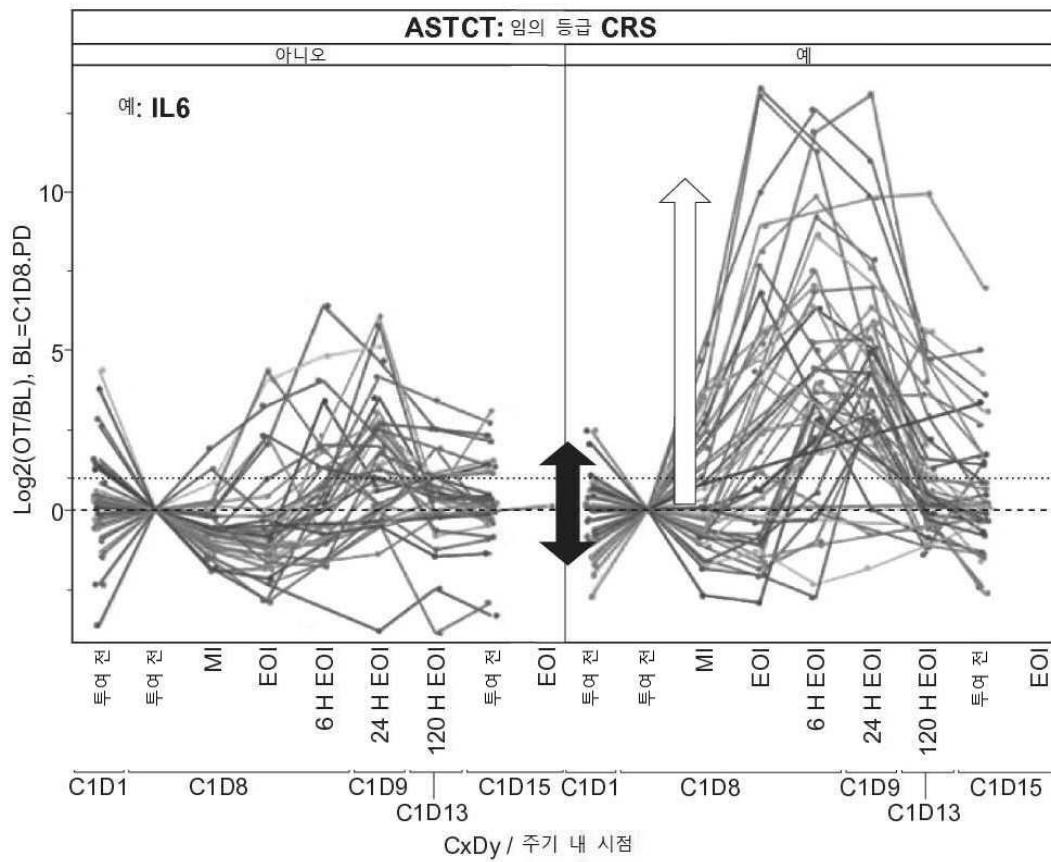
예: IL6, CRS 환자



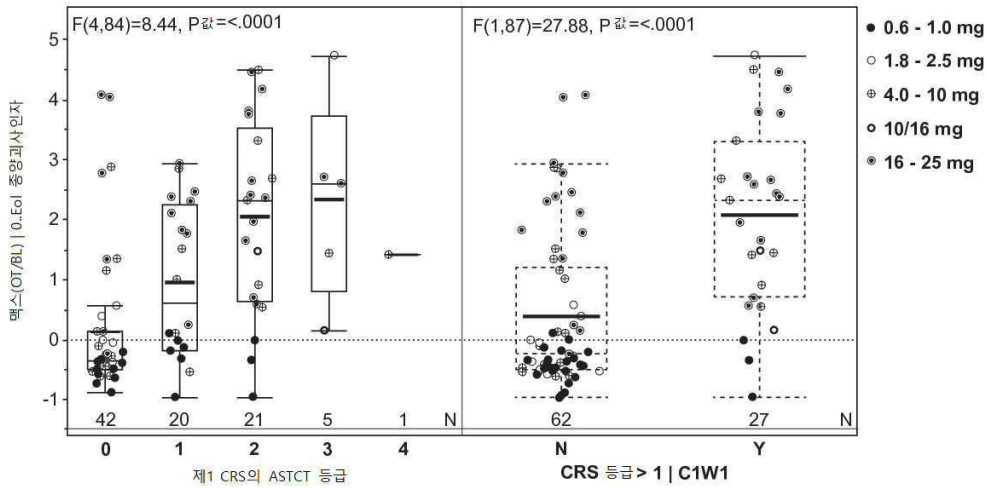
도면14b



도면15



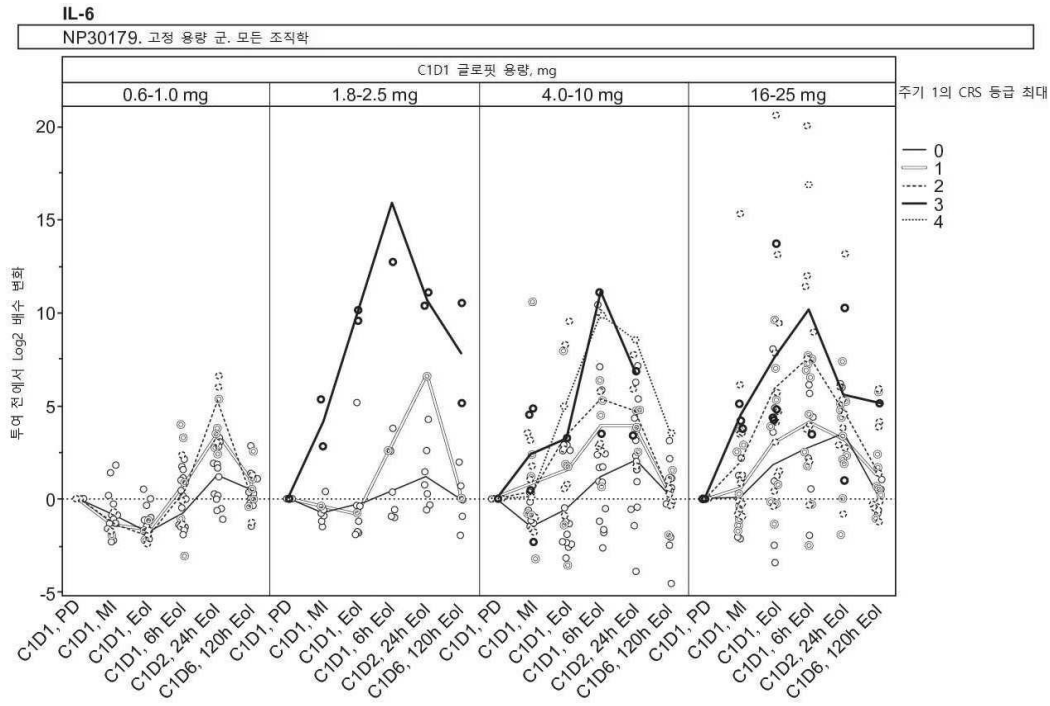
도면16



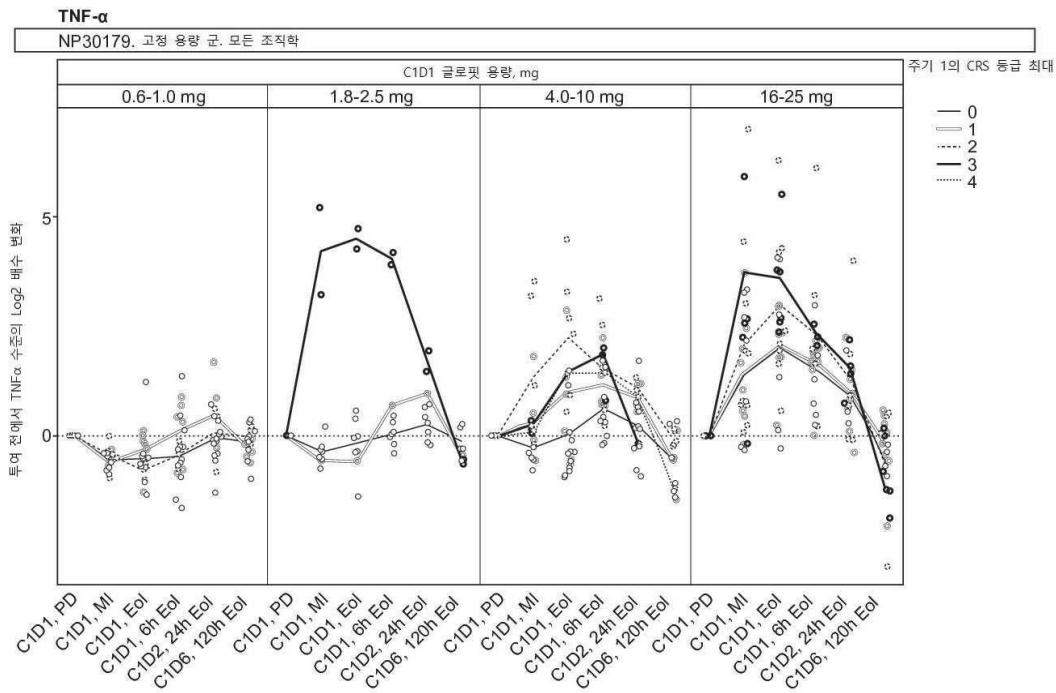
도. 16A

도. 16B

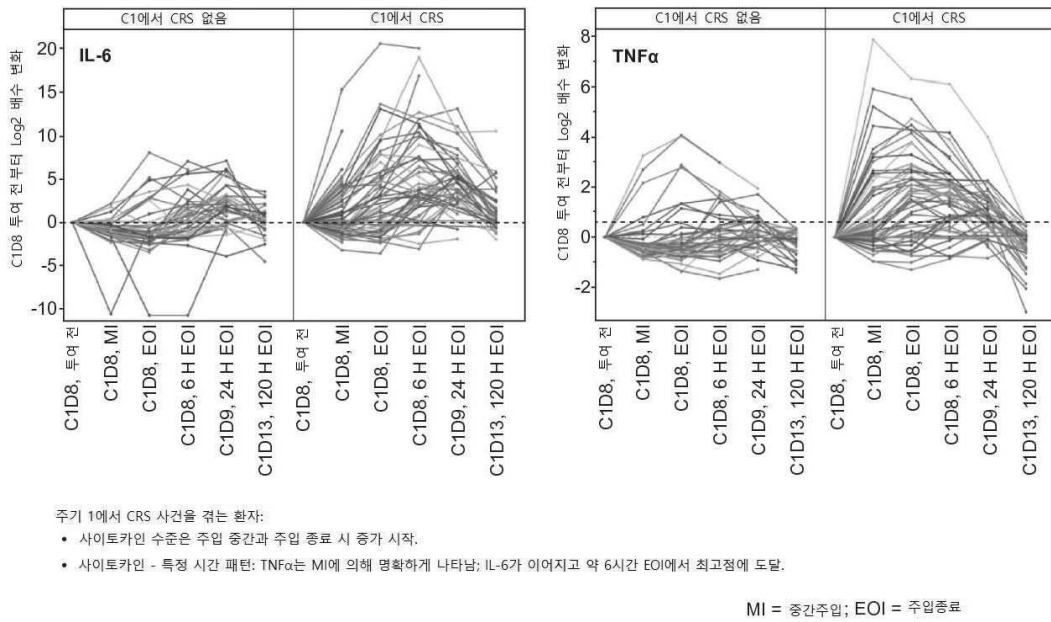
도면17a



도면17b



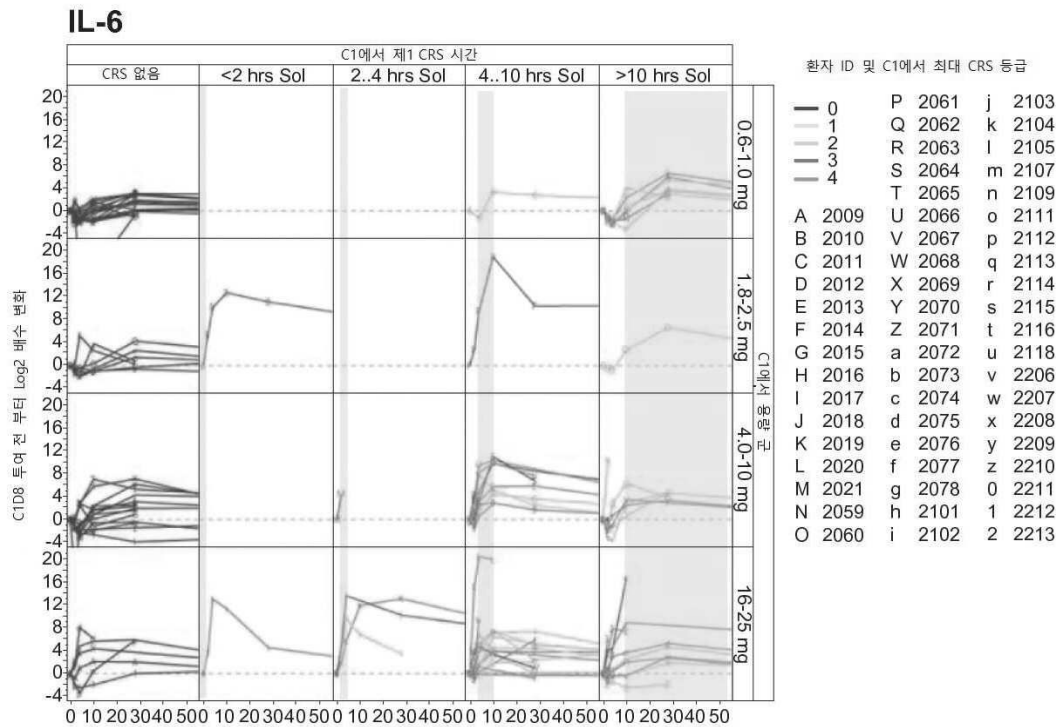
도면18



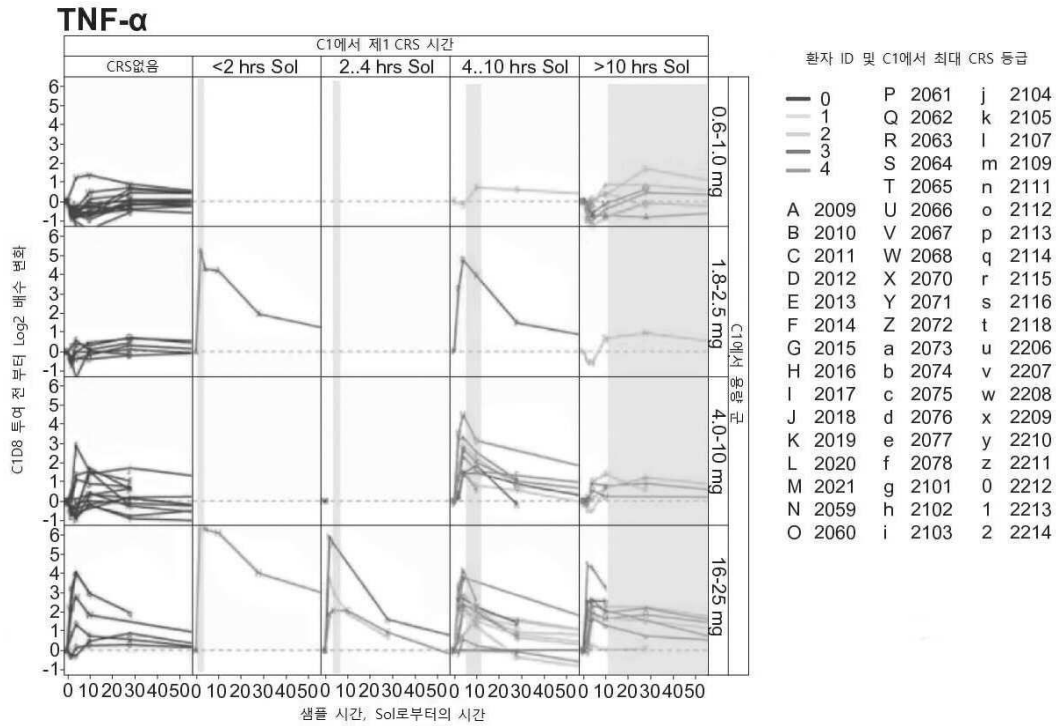
도. 18A

도. 18B

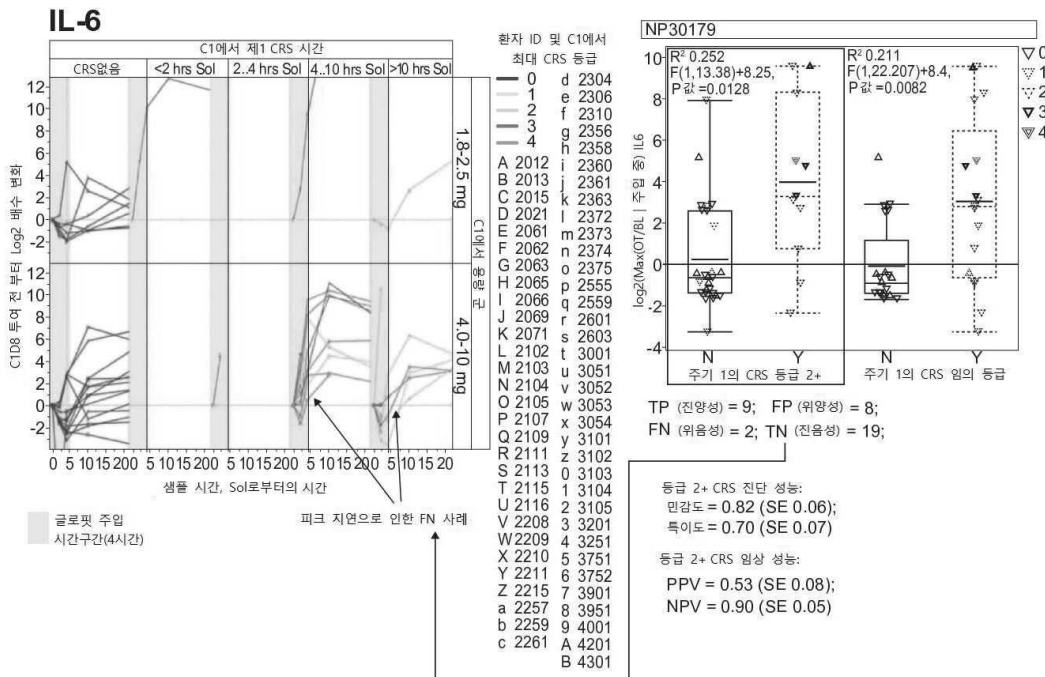
도면19a



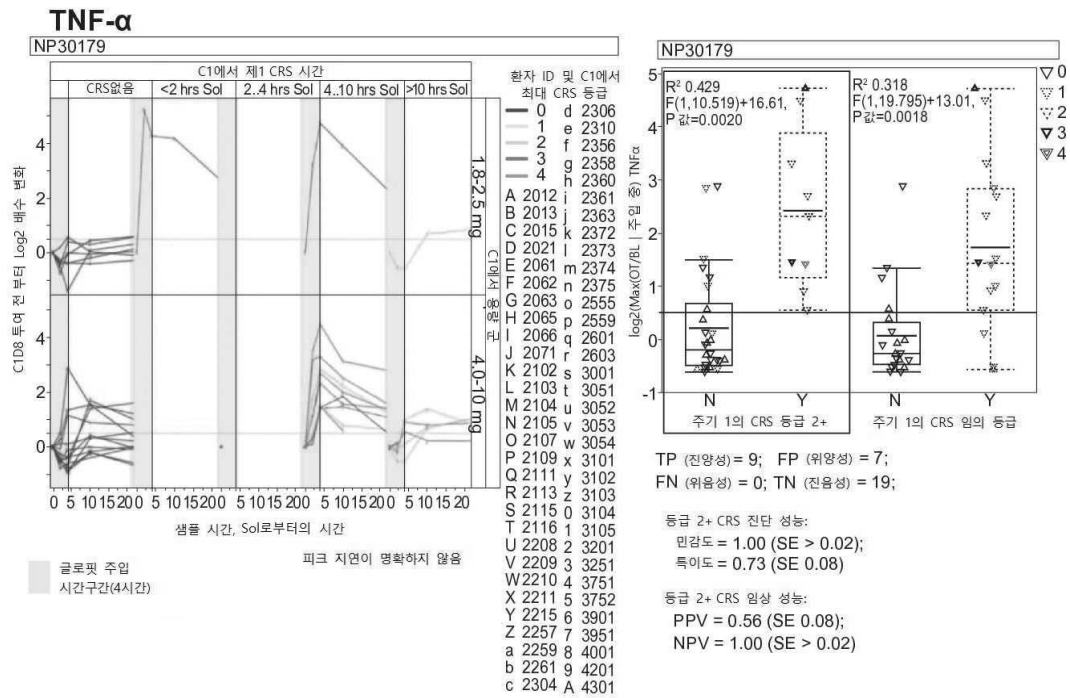
도면19b



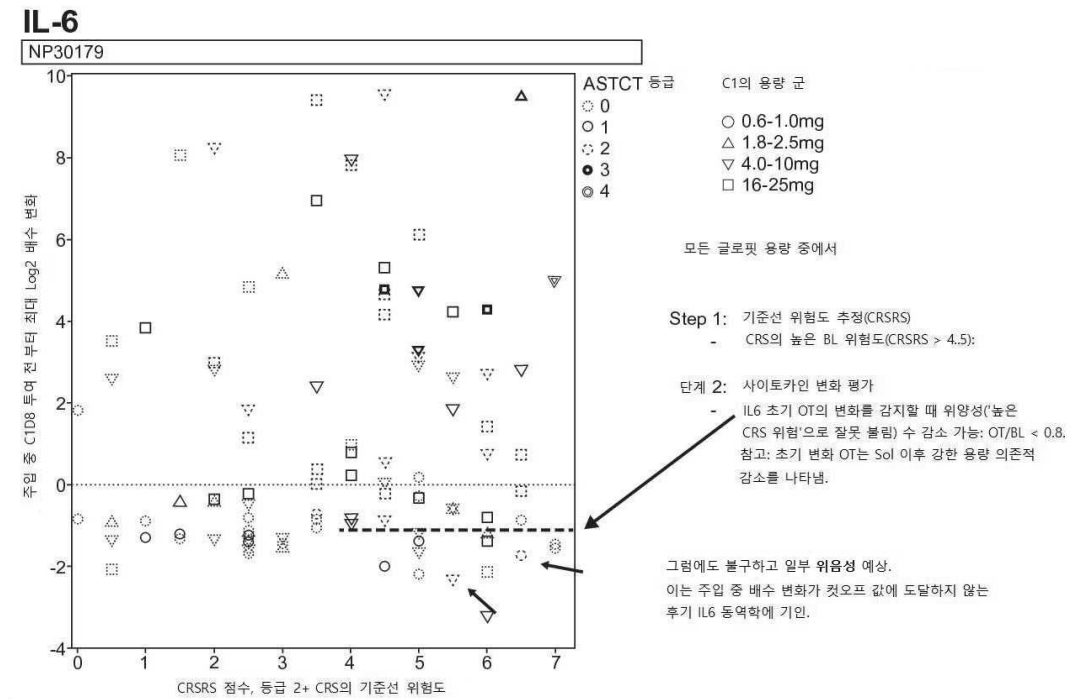
도면20a



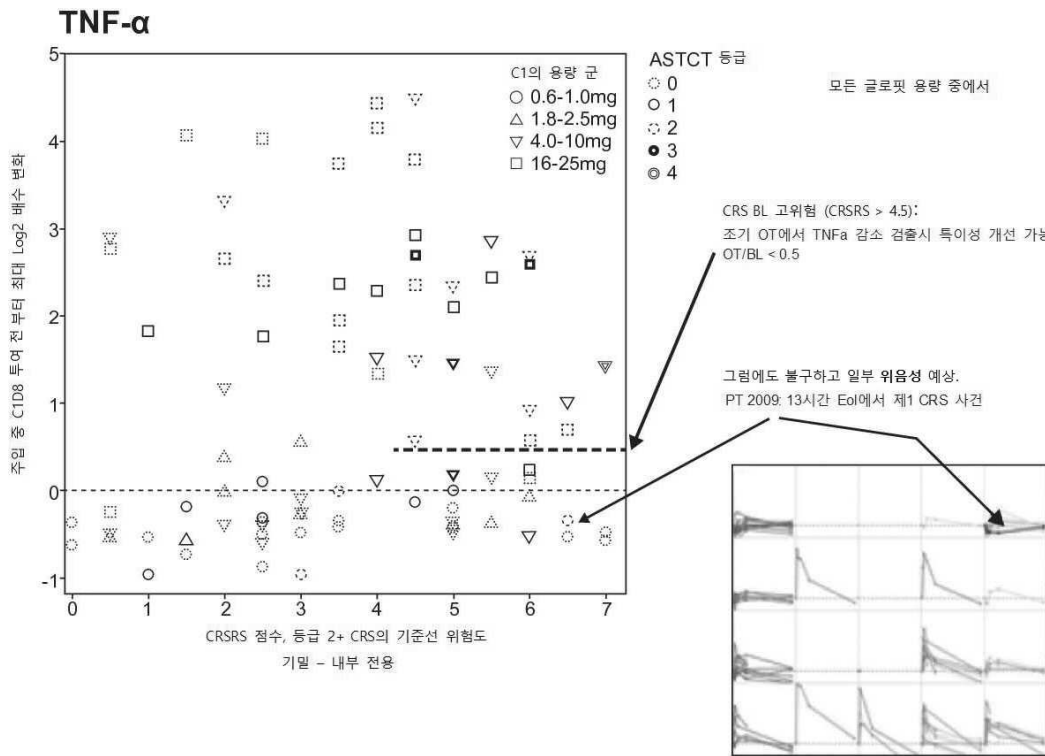
도면20b



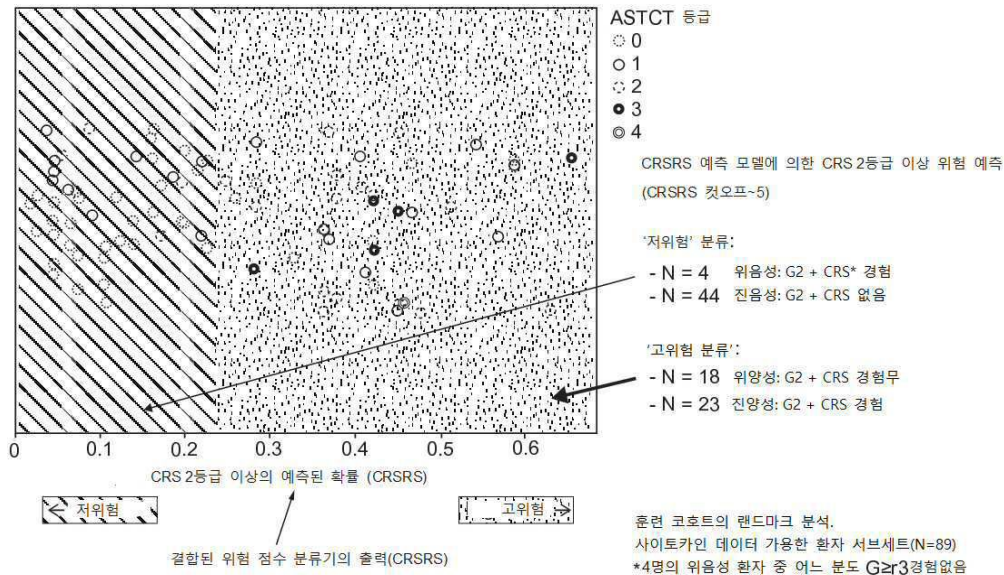
도면21a



도면21b

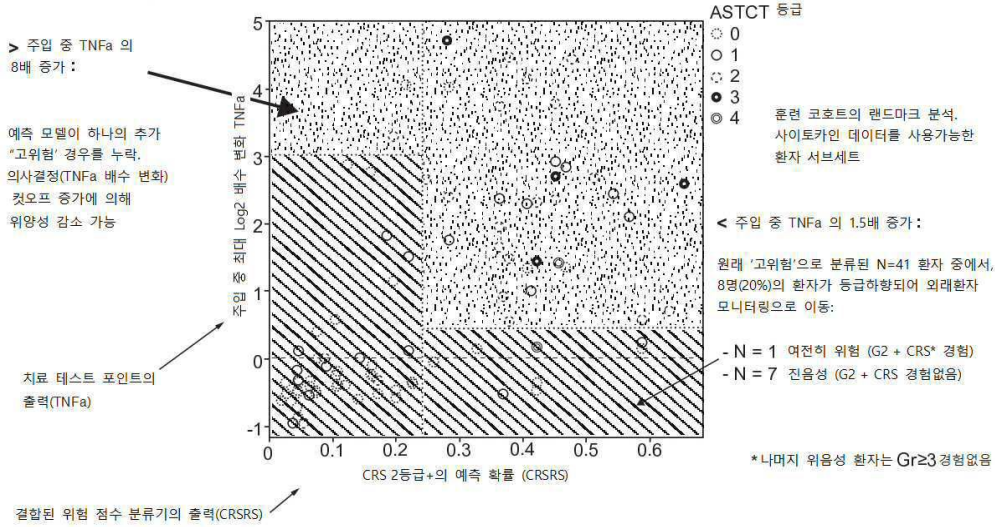


도면22

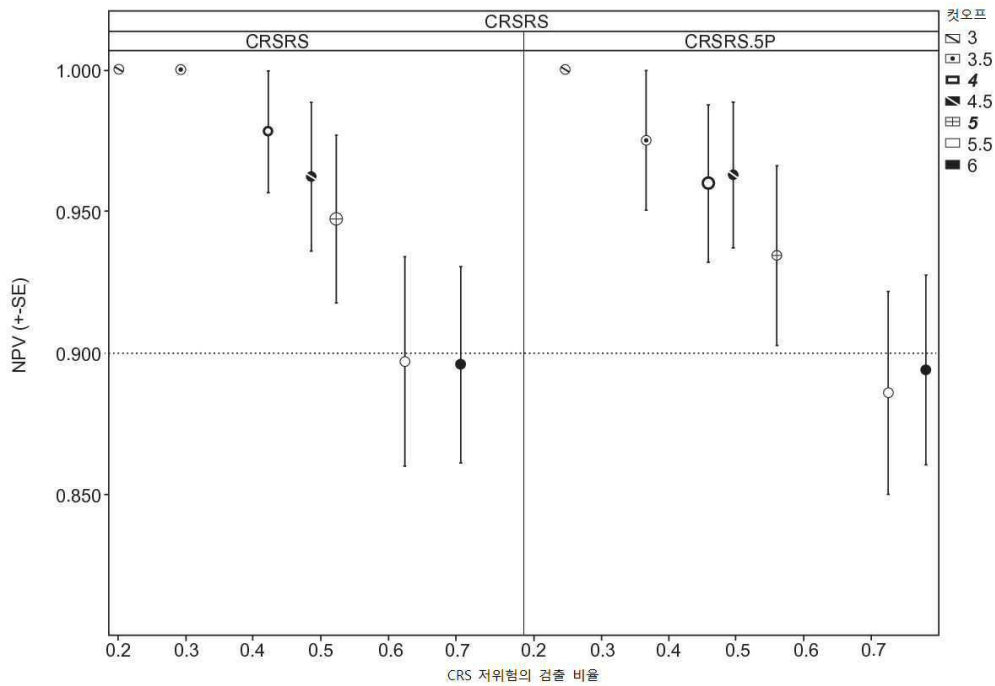


도면23

2. CRSRS + 조기 OT 사이토카인 수준 변화



도면24



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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