



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111526893 A

(43)申请公布日 2020.08.11

(21)申请号 201880075981.2

(72)发明人 托马斯·曼利 尼尔·约瑟夫森

(22)申请日 2018.10.11

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限公司 11219

(30)优先权数据

62/570,901 2017.10.11 US

代理人 金海霞 刘慧

62/580,267 2017.11.01 US

(51)Int.Cl.

62/639,308 2018.03.06 US

A61K 47/68(2006.01)

62/764,805 2018.08.16 US

A61P 35/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.05.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/055354 2018.10.11

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/075168 EN 2019.04.18

(71)申请人 西雅图知耐特公司

权利要求书6页 说明书28页

地址 美国华盛顿州

序列表5页 附图13页

(54)发明名称

减少抗CD30抗体药物偶联物疗法的副作用  
的方法

(57)摘要

本公开大体上涉及用于改善接受抗CD30抗体药物偶联物治疗,任选地还接受附随化疗的受试者中的不良事件的方法。不良事件包含周围神经病变和中性粒细胞减少。

1. 一种用于治疗在用抗CD30抗体药物偶联物疗法以1.2mg/kg或更大的剂量开始治疗之后展现2级或更高的周围神经病变的受试者的方法,其包括以0.9mg/kg的剂量施用抗CD30抗体药物偶联物疗法。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中当所述受试者展现3级神经病变时,停止施用抗CD30抗体药物偶联物疗法直到周围神经病变降低到2级或更小并且随后施用0.9mg/kg抗CD30抗体药物偶联物疗法。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中在以1.8mg/kg的剂量开始抗CD30抗体药物偶联物疗法之后,所述受试者展现2级或3级周围神经病变。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中在以1.2mg/kg的剂量开始抗CD30抗体药物偶联物疗法,任选地与主要由阿霉素(doxorubicin)、长春碱(vinblastine)和达卡巴嗪(dacarbazine)组成的化疗(AVD)组合之后,所述受试者展现2级或3级周围神经病变。

5. 根据权利要求1或2所述的方法,其中在将2级或3级周围神经病变改善到1级或更低之后,抗CD30抗体药物偶联物的所述剂量增加到1.8mg/kg或1.2mg/kg,其中如果所述剂量增加到1.2mg/kg,那么施用任选地与主要由阿霉素、长春碱和达卡巴嗪组成的化疗(AVD)组合。

6. 根据权利要求1或2所述的方法,其中以1.2mg/kg施用所述抗CD30抗体药物偶联物,其进一步包括向所述受试者施用主要由阿霉素、长春碱和达卡巴嗪组成的化疗(AVD)作为组合疗法。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述组合疗法每两周施用一次。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述组合疗法在28天周期的第1天和第15天施用。

9. 根据权利要求7或8所述的方法,其中所述组合疗法施用不超过六个周期。

10. 根据权利要求7或8所述的方法,其中所述组合疗法施用四个到六个周期。

11. 根据权利要求1到10中任一项所述的方法,其中施用所述疗法直到PET扫描确定不存在肿瘤或肿瘤进展为止。

12. 根据权利要求1到11中任一项所述的方法,其中治疗减少感觉异常(paresthesia)、感觉减退(hypoesthesia)、多发性神经病(polyneuropathy)、肌无力和脱髓鞘性多发性神经病。

13. 根据权利要求1到12中任一项所述的方法,其中所述神经病变为周围运动神经病变或周围感觉神经病变。

14. 根据权利要求1到13中任一项所述的方法,其中如果出现周围神经病变,那么抗CD30抗体药物偶联物的所述剂量延迟一周,并且当所述神经病变消退或确定为1级或更小时,继续疗法。

15. 一种用于治疗受试者的血液癌的方法,其包括施用包括抗CD30抗体药物偶联物的疗法并预防性施用粒细胞生成刺激因子,其中所述粒细胞生成刺激因子施用开始于施用抗CD30抗体药物偶联物的第1周期。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中在施用抗CD30抗体药物偶联物的第1周期开始之后1天到7天施用所述粒细胞生成刺激因子。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中在施用抗CD30抗体药物偶联物的第1周期开始之后2天到5天施用所述粒细胞生成刺激因子。

18. 根据权利要求15到17中任一项所述的方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物的第二次或后续施用之后1天到7天施用所述粒细胞生成刺激因子。

19. 根据权利要求15到17中任一项所述的方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物的第二次或后续施用之后2天到5天施用所述粒细胞生成刺激因子。

20. 根据权利要求15到19中任一项所述的方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后约24小时到约36小时施用所述粒细胞生成刺激因子。

21. 根据权利要求15到20中任一项所述的方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后24小时到36小时施用所述粒细胞生成刺激因子。

22. 根据权利要求15到21中任一项所述的方法,其中将所述粒细胞生成刺激因子施用先前尚未接受抗CD30抗体药物偶联物疗法的受试者。

23. 根据权利要求15到22中任一项所述的方法,其中所述受试者在抗CD30抗体药物偶联物施用之后未经历治疗引起的3-4级中性粒细胞减少。

24. 一种用于降低接受包括抗CD30抗体药物偶联物的疗法治疗的受试者的中性粒细胞减少的发生率的方法,其包括向所述受试者施用粒细胞生成刺激因子,其中所述粒细胞生成刺激因子施用开始于施用抗CD30抗体药物偶联物的第1周期。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述中性粒细胞减少为发热性中性粒细胞减少,并且所述受试者为60岁或更大年龄。

26. 根据权利要求15到25中任一项所述的方法,其中所述粒细胞生成刺激因子为粒细胞集落刺激因子(GCSF)。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中所述GCSF为长效GCSF或非长效GCSF。

28. 根据权利要求26或27所述的方法,其中所述GCSF是长效GCSF,并在抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天或2天施用。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后约24小时到约36小时施用所述G-CSF。

30. 根据权利要求28或29所述的方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后24小时到36小时施用所述G-CSF。

31. 根据权利要求26或27所述的方法,其中所述GCSF并非长效,并在抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天施用。

32. 根据权利要求15到31中任一项所述的方法,其中每3周施用一次所述抗CD30抗体药物偶联物。

33. 根据权利要求15到31中任一项所述的方法,其中每2周施用一次所述抗CD30抗体药物偶联物。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中在28天周期的第1天和第15天施用所述抗CD30抗体药物偶联物。

35. 根据权利要求15到34中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物施用不超过六个周期。

36. 根据权利要求15到35中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物施用四个到六个周期。

37. 根据权利要求15到36中任一项所述的方法,其进一步包括施用主要由阿霉素、长春

碱和达卡巴嗪组成的化疗 (AVD) 作为组合疗法。

38. 根据权利要求1到37中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物的抗CD30抗体包括

i) SEQ ID NO:4中所示的重链CDR1、SEQ ID NO:6中所示的重链CDR2、SEQ ID NO:8中所示的重链CDR3;和

ii) SEQ ID NO:12中所示的轻链CDR1、SEQ ID NO:14中所示的轻链CDR2和SEQ ID NO:16中所示的轻链CDR13。

39. 根据权利要求1到38中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物的抗CD30抗体包括

i) 与SEQ ID NO:2中所示的重链可变区有至少85%一致性的氨基酸序列,和

ii) 与SEQ ID NO:10中所示的轻链可变区有至少85%一致性的氨基酸序列。

40. 根据权利要求1到39中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物的抗CD30抗体为单克隆抗CD30抗体。

41. 根据权利要求1到39中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物的抗CD30抗体为嵌合AC10抗体。

42. 根据权利要求1到41中任一项所述的方法,其中所述抗体药物偶联物包括单甲基奥里斯他汀E (monomethyl auristatin E) 和蛋白酶可裂解接头。

43. 根据权利要求42所述的方法,其中所述蛋白酶可裂解接头包括硫醇反应性间隔基和二肽。

44. 根据权利要求42或43所述的方法,其中所述蛋白酶可裂解接头由硫醇反应性顺丁烯二酰亚胺基己酰基间隔基、缬氨酸-瓜氨酸二肽和对氨基-苯甲氧羰基间隔基组成。

45. 根据权利要求1到44中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物为本妥昔单抗维多汀 (brentuximab vedotin)。

46. 根据权利要求45所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物为本妥昔单抗维多汀并且以1.2mg/kg施用,阿霉素以25mg/m<sup>2</sup>施用,长春碱以6mg/m<sup>2</sup>施用并且达卡巴嗪以375mg/m<sup>2</sup>施用。

47. 根据权利要求15到46中任一项所述的方法,其中所述粒细胞生成刺激因子以介于5到10mcg/kg/天或300到600mcg/天或6mg/剂的剂量施用。

48. 根据权利要求15到47中任一项所述的方法,其中将所述粒细胞生成刺激因子施用先前尚未接受抗CD30抗体药物偶联物疗法的受试者。

49. 根据权利要求15到48中任一项所述的方法,其中所述受试者在抗CD30抗体药物偶联物施用之后未经历治疗引起的3-4级中性粒细胞减少。

50. 根据权利要求15到49中任一项所述的方法,其中所述粒细胞生成刺激因子经静脉内或皮下给予。

51. 根据权利要求15到50中任一项所述的方法,其中以单次剂量或多次剂量给予所述粒细胞生成刺激因子。

52. 根据权利要求1到51中任一项所述的方法,其中所述受试者患有血液癌。

53. 根据权利要求52所述的方法,其中所述血液癌选自以下组成的组:经典霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin Lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL) 和间变性大细胞淋巴瘤

(ALCL)。

54. 根据权利要求53所述的方法,其中所述血液瘤是经典霍奇金淋巴瘤。
55. 根据权利要求53所述的方法,其中所述血液瘤为III期或IV期经典霍奇金淋巴瘤。
56. 根据权利要求53到55中任一项所述的方法,其中所述受试者的血液瘤尚未治疗。
57. 一种用于降低接受包括抗CD30抗体药物偶联物疗法的受试者感染的发生率的方法,其包括以有效减少感染的量向所述受试者施用粒细胞生成刺激因子,其中所述粒细胞生成刺激因子施用开始于抗CD30抗体药物偶联物的第1周期。
58. 根据权利要求57所述的方法,其中在所述抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天到7天施用所述粒细胞生成刺激因子。
59. 根据权利要求57所述的方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后2天到5天施用所述粒细胞生成刺激因子。
60. 根据权利要求57到59中任一项所述的方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物的第二次或后续施用之后1天到7天施用所述粒细胞生成刺激因子。
61. 根据权利要求57到59中任一项所述的方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物的第二次或后续施用之后2天到5天施用所述粒细胞生成刺激因子。
62. 根据权利要求57到61中任一项所述的方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后约24小时到约36小时施用所述粒细胞生成刺激因子。
63. 根据权利要求57到62中任一项所述的方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后24小时到36小时施用所述粒细胞生成刺激因子。
64. 根据权利要求57到63中任一项所述的方法,其中将所述粒细胞生成刺激因子施用先前尚未接受抗CD30抗体药物偶联物疗法的受试者。
65. 根据权利要求57到63中任一项所述的方法,其中所述受试者在抗CD30抗体药物偶联物施用之后未经历治疗引起的3-4级中性粒细胞减少。
66. 根据权利要求57到65中任一项所述的方法,其中所述粒细胞生成刺激因子为粒细胞集落刺激因子(GCSF)。
67. 根据权利要求66所述的方法,其中所述GCSF为长效GCSF或非长效GCSF。
68. 根据权利要求66或67所述的方法,其中所述GCSF是长效的,并在抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天或2天施用。
69. 根据权利要求68所述的方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后约24小时到约36小时施用所述G-CSF。
70. 根据权利要求68或69所述的方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后24小时到36小时施用所述G-CSF。
71. 根据权利要求66或67所述的方法,其中所述GCSF并非长效,并在抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天、2天、3天、4天或至多7天施用。
72. 根据权利要求57到71中任一项所述的方法,其中每3周施用一次所述抗CD30抗体药物偶联物。
73. 根据权利要求57到71中任一项所述的方法,其中每2周施用一次所述抗CD30抗体药物偶联物。
74. 根据权利要求73所述的方法,其中在28天周期的第1天和第15天施用所述抗CD30抗

体药物偶联物。

75. 根据权利要求73或74所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物施用不超过六个周期。

76. 根据权利要求73到75中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物施用四个到六个周期。

77. 根据权利要求73到76中任一项所述的方法,其进一步包括施用主要由阿霉素、长春碱和达卡巴嗪组成的化疗(AVD)作为组合疗法。

78. 根据权利要求57到77中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物的抗CD30抗体包括

i) SEQ ID NO:4中所示的重链CDR1、SEQ ID NO:6中所示的重链CDR2、SEQ ID NO:8中所示的重链CDR3;和

ii) SEQ ID NO:12中所示的轻链CDR1、SEQ ID NO:14中所示的轻链CDR2和SEQ ID NO:16中所示的轻链CDR13。

79. 根据权利要求57到78中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物的抗CD30抗体包括

i) 与SEQ ID NO:2中所示的重链可变区有至少85%一致性的氨基酸序列,和

ii) 与SEQ ID NO:10中所示的轻链可变区有至少85%一致性的氨基酸序列。

80. 根据权利要求57到79中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物的抗CD30抗体为单克隆抗CD30抗体。

81. 根据权利要求57到79中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物的抗CD30抗体为嵌合AC10抗体。

82. 根据权利要求57到81中任一项所述的方法,其中所述抗体药物偶联物包括单甲基奥里斯他汀E和蛋白酶可裂解接头。

83. 根据权利要求82所述的方法,其中所述蛋白酶可裂解接头包括硫醇反应性间隔基和二肽。

84. 根据权利要求82或83所述的方法,其中所述蛋白酶可裂解接头由硫醇反应性顺丁烯二酰亚胺基己酰基间隔基、缬氨酸-瓜氨酸二肽和对氨基-苯甲氧羰基间隔基组成。

85. 根据权利要求57到84中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物为本妥昔单抗维多汀。

86. 根据权利要求85所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物偶联物为本妥昔单抗维多汀并且以1.2mg/kg施用,阿霉素以25mg/m<sup>2</sup>施用,长春碱以6mg/m<sup>2</sup>施用并且达卡巴嗪以375mg/m<sup>2</sup>施用。

87. 根据权利要求57到86中任一项所述的方法,其中所述粒细胞生成刺激因子以介于5到10mcg/kg/天或300到600mcg/天或6mg/剂的剂量施用。

88. 根据权利要求57到87中任一项所述的方法,其中所述粒细胞生成刺激因子经静脉内或皮下给予。

89. 根据权利要求57到88中任一项所述的方法,其中以单次剂量或多次剂量给予所述粒细胞生成刺激因子。

90. 根据权利要求1到89中任一项所述的方法,其中所述受试者患有血液癌。

91. 根据权利要求90所述的方法,其中所述血液癌选自以下组成的组:经典霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)和间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)。
92. 根据权利要求91所述的方法,其中所述血液癌是经典霍奇金淋巴瘤。
93. 根据权利要求92所述的方法,其中所述血液癌为III期或IV期经典霍奇金淋巴瘤。
94. 根据权利要求90到93中任一项所述的方法,其中所述受试者的血液癌尚未治疗。
95. 根据权利要求91所述的方法,其中所述间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)为全身性间变性大细胞淋巴瘤(sALCL)。
96. 根据权利要求91所述的方法,其中所述皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)为蕈样霉菌病(mycosis fungoides;MF)。
97. 根据权利要求96所述的方法,其中所述蕈样霉菌病(MF)为CD30阳性蕈样霉菌病(MF)。
98. 根据权利要求91所述的方法,其中所述皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)为原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤(pcALCL)。
99. 根据权利要求98所述的方法,其中所述受试者已接受先前全身性疗法。
100. 根据权利要求1到99中任一项所述的方法,其中所述受试者为成年患者。

## 减少抗CD30抗体药物偶联物疗法的副作用的方法

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年10月11日提交的第62/570,901号美国临时专利申请、2017年11月1日提交的第62/580,267号美国临时专利申请、2018年3月6日提交的第62/639,308号美国临时专利申请和2018年8月16日提交的第62/764,805号美国临时专利申请的优先权，所述申请中的每一个以引入的方式并入本文中。

### 技术领域

[0003] 本公开大体上涉及减少接受抗CD30抗体药物偶联物疗法，任选地与阿霉素、长春碱和达卡巴嗪的化疗方案组合的受试者中性粒细胞减少和周围神经病变的方法。

### 背景技术

[0004] 在过去半个世纪，患有晚期霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma) 的患者的结果有了显著地改善。<sup>1</sup>尽管存在地区差异，但自1975年最初描述以来，尚未对最常用的一线方案 ABVD (阿霉素、博莱霉素、长春碱和达卡巴嗪) 进行调整。

[0005] 一线ABVD后有多达30%的III期/IV期霍奇金淋巴瘤患者患有难治性疾病或复发。<sup>2-4</sup>博莱霉素被认为是ABVD四个组分中活性最小的，与不可预测的并且有时是致命的肺毒性有关，并且由于肺部症状，在化疗后期常会有所下降。<sup>5,6</sup>最近的研究表明，由具有18F-氟脱氧葡萄糖的中期正电子发射断层扫描 (PET) 引导的反应适应性疗法可以提供一种更个性化的治疗方法，其中取决于对治疗的早期反应来降低/加强治疗强度。<sup>7,8</sup>也正在努力将新药纳入已建立的主干中，以提高疗效并降低毒性。<sup>9</sup>

[0006] CD30是在经典霍奇金淋巴瘤的里德-斯泰伯格氏 (Reed-Sternberg) 细胞上表达的特征性表面抗原。<sup>10</sup>本妥昔单抗维多汀 (Brentuximab vedotin) 是一种抗体-药物偶联物，由通过蛋白酶可裂解接头与微管分裂剂，单甲基奥里斯他汀E (monomethyl auristatin E) 偶联的抗CD30单克隆抗体构成。本妥昔单抗维多汀已被批准用于治疗在自体干细胞移植 (ASCT) 失败后或在非ASCT候选患者中至少2种先前的多药化疗方案失败后的经典霍奇金淋巴瘤患者，并且对于复发/进展风险增加的霍奇金淋巴瘤患者而言作为ASCT后巩固。<sup>11,12</sup>在至少一种先前的多药化疗方案失败后，其也被批准用于全身性间变性大细胞淋巴瘤。

[0007] 在晚期霍奇金淋巴瘤中的先前1期，剂量递增研究评估了与ABVD或AVD (阿霉素、长春碱、达卡巴嗪) 组合的一线本妥昔单抗维多汀 [Younes A, Connors JM, Park SI等人，本妥昔单抗维多汀与ABVD或AVD组合用于新近诊断的霍奇金淋巴瘤的患者：1期、开放标签、剂量递增研究，《柳叶刀肿瘤学 (Lancet Oncol)》2013;14:1348-56]。

### 发明内容

[0008] 本公开提供了在接受抗CD30抗体药物偶联物疗法的受试者中施用抗CD30抗体-药物偶联物并减少不良事件的改进方法。在一些实施例中，如周围神经病变的副作用通过调节抗CD30抗体药物偶联物的量和/或时序来减少。在其它实施例中，包含中性粒细胞减少、

发热性中性粒细胞减少或感染的副作用通过共施用抗CD30抗体药物偶联物与粒细胞生成刺激因子而减少。

[0009] 在一个方面,本公开提供一种向需要其的受试者施用例如本妥昔单抗维多汀的抗CD30药物偶联物的方法,所述抗CD30药物偶联物以0.9mg/kg的剂量,例如每两周施用一次。需要其的受试者可能患有血液癌,例如经典霍奇金淋巴瘤。在各种实施例,本公开提供一种用于治疗在用抗CD30抗体药物偶联物疗法以1.2mg/kg或更大的剂量开始之后展现2级或更高的周围神经病变的受试者的方法,其包括以0.9mg/kg的剂量施用抗CD30抗体药物偶联物。在各种实施例中,受试者展现2级或3级周围神经病变。在各种实施例中,当受试者展现3级神经病变时,停止施用抗CD30抗体药物偶联物直到周围神经病变降低到2级或更小并且随后施用0.9mg/kg抗CD30抗体药物偶联物。

[0010] 在各种实施例中,当受试者展现3级神经病变时,抗CD30抗体药物偶联物的施用降低到例如0.9mg/kg,直到周围神经病变降低到2级或更小并且随后施用或维持0.9mg/kg抗CD30抗体药物偶联物。

[0011] 在各种实施例中,受试者在以每三周1.8mg/kg的剂量开始本妥昔单抗维多汀施用之后展现2级或3级周围神经病变。

[0012] 在各种实施例中,受试者在以每两周1.2mg/kg的剂量开始抗CD30抗体药物偶联物疗法,任选地与化疗方案组合之后展现2级或3级周围神经病变。预期治疗方案可以包含癌症治疗领域中已知的化学治疗剂。在实施方式中更详细地公开了示例性化学治疗剂。在各种实施例中,本文中的方法包含包括主要由阿霉素(A)、长春碱(V)和/或达卡巴嗪(D)疗法组成的化疗的治疗。优选地,每两周施用一次抗CD30抗体药物偶联物和AVD疗法。

[0013] 在各种实施例中,在2级或3级周围神经病变改善到1级或更低之后,抗CD30抗体药物偶联物的剂量从0.9mg/kg增加到1.8mg/kg或1.2mg/kg,其中如果所述剂量增加到1.2mg/kg,那么施用任选地与主要由阿霉素、长春碱和/或达卡巴嗪疗法组成的化疗组合。优选地,每两周施用一次抗CD30抗体药物偶联物和AVD疗法。

[0014] 在各种实施例中,使用所属领域中已知的标准分析定期测量神经病变。

[0015] 在各种实施例中,如果患者经历肾或肝损伤,那么可减少抗CD30抗体药物偶联物的剂量。在各种实施例中,如果受试者经历轻微肝损伤(Child-Pugh A),那么剂量减少到约0.9mg/kg并且每2周施用一次,每2周施用至多90mg(取决于患者的体重)。在各种实施例中,如果受试者经历轻度(CrCL大于50-80mL/分钟)或中度(CrCL 30-50mL/分钟)肾损伤,那么抗CD30抗体药物偶联物的剂量维持在每两周1.2mg/kg至多最大120mg。

[0016] 在各种实施例中,如果以1.2mg/kg施用抗CD30抗体药物偶联物与AVD组合疗法,那么组合疗法每两周施用一次。在各种实施例中,组合疗法在28天周期的第1天和第15天施用。在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物+AVD组合疗法施用不超过六个周期。在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物+AVD组合疗法施用四个到六个周期。在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物+AVD疗法施用4个、5个或6个周期。

[0017] 在各种实施例中,施用疗法直到PET扫描确定不存在肿瘤或肿瘤进展为止。

[0018] 在各种实施例中,所述神经病变为周围运动神经病变或周围感觉神经病变。在各种实施例中,所述治疗减少选自以下组成的组的周围神经病变的一种或多种症状:感觉异常(paresthesia)、感觉减退(hypoesthesia)、多发性神经病(polyneuropathy)、肌无力和

脱髓鞘性多发性神经病。

[0019] 在各种实施例中,如果出现周围神经病变,那么抗CD30抗体药物偶联物的剂量延迟一周或两周,并且当所述神经病变消退或确定为2级或更小或1级或更小时,继续疗法。

[0020] 在第二方面,本公开提供一种用于治疗受试者的血液癌的方法,其包括共施用抗CD30抗体药物偶联物与粒细胞生成刺激因子,所述粒细胞生成刺激因子开始于施用抗CD30抗体药物偶联物,或抗CD30抗体药物偶联物疗法的首次施用的第1周期(例如作为初级预防)。在各种实施例中,粒细胞生成刺激因子还可与任何标准或经调整的化疗方案组合使用,例如,作为一线疗法。举例来说,开始于抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期的治疗(例如作为初级预防)包含其中在抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天到7天内施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天或2天内到5天内施用粒细胞生成刺激因子。在一些实施例中,在与抗体药物偶联物治疗的同一天施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用或剂量之后约24小时到约36小时施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用或剂量之后24小时到36小时施用粒细胞生成刺激因子。

[0021] 在此第二方面的各种实施例中,所述方法用于降低接受抗CD30抗体药物偶联物的受试者中的中性粒细胞减少或发热性中性粒细胞减少的发生率。在各种实施例中,将粒细胞生成刺激因子施用先前未接受抗CD30抗体药物偶联物疗法的受试者,或施用受试者经历治疗引起的中性粒细胞减少之前的受试者。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物施用之后,受试者尚未经历治疗引起的3-4级中性粒细胞减少。在各种实施例中,受试者患有发热性中性粒细胞减少并且年龄为60岁或更大。

[0022] 在此第二方面的各种实施例中,所述方法用于在接受抗CD30抗体药物偶联物的受试者中减少感染的发生率或减少其它不良事件的发生率。在各种实施例中,将粒细胞生成刺激因子施用先前未接受抗CD30抗体药物偶联物疗法的受试者,或施用受试者经历治疗引起的中性粒细胞减少之前的受试者。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物施用之后,受试者尚未经历治疗引起的3-4级中性粒细胞减少。

[0023] 在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的第二次或后续施用之后的1天到7天、或1天到5天、或2天到5天施用粒细胞生成刺激因子。在一些实施例中,在与第二次或后续的抗体药物偶联物治疗的同一天施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后或每次剂量之后约24小时到约36小时施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后(即,每次剂量之后)24小时到36小时施用粒细胞生成刺激因子。

[0024] 在各种实施例中,将粒细胞生成刺激因子施用先前未接受抗CD30抗体药物偶联物疗法的受试者,或施用受试者经历治疗引起的中性粒细胞减少之前的受试者。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物施用之后,受试者尚未经历治疗引起的3-4级中性粒细胞减少。

[0025] 在各种实施例中,粒细胞生成刺激因子为粒细胞集落刺激因子(GCSF)。在各种实施例中,GCSF是长效GCSF或并非长效GCSF。在各种实施例中,粒细胞生成刺激因子是单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)。在各种实施例中,GCSF是长效的,并且在抗CD30抗体药物偶联物施用之后1天、2天或3天以单次剂量施用。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的每

次施用之后约24小时到约36小时施用G-CSF。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后24小时到36小时施用G-CSF。在各种实施例中,刺激因子为GMCSF,或GCSF并非长效的,并且在CD30抗体药物偶联物施用之后1天、2天、3天、4天、5天、6天或7天开始以多剂量(例如多个日剂量)施用持续至少3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天或更多天。在各种实施例中,粒细胞生成刺激因子为培非格司亭(pegfilgrastim)或非格司亭(filgrastim)。

[0026] 在各种实施例中,每3周施用抗CD30抗体药物偶联物。

[0027] 在各种实施例中,每2周施用抗CD30抗体药物偶联物。在各种实施例中,在28天周期的第1天和第15天施用抗CD30抗体药物偶联物。在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物施用不超过六个周期。在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物施用四个到六个周期。在各种实施例中,所述方法进一步包括与抗CD30抗体药物偶联物疗法同一天施用主要由阿霉素、长春碱和/或达卡巴嗪组成的化疗作为组合疗法,优选A+AVD疗法。

[0028] 在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物的抗CD30抗体包括i) SEQ ID NO:4中所示的重链CDR1、SEQ ID NO:6中所示的重链CDR2、SEQ ID NO:8中所示的重链CDR3;和ii) SEQ ID NO:12中所示的轻链CDR1、SEQ ID NO:14中所示的轻链CDR2和SEQ ID NO:16中所示的轻链CDR3。

[0029] 在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物的抗CD30抗体也包括i)与SEQ ID NO:2中所示的重链可变区具有至少85%一致性的氨基酸序列,和ii)与SEQ ID NO:10中所示的轻链可变区具有至少85%一致性的氨基酸序列。预期氨基酸可变区序列可与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:10具有90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性。

[0030] 在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物的抗CD30抗体为单克隆抗CD30抗体。在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物的抗CD30抗体为嵌合AC10抗体。

[0031] 在各种实施例中,抗体药物偶联物包括单甲基奥里斯他汀E和蛋白酶可裂解接头。在各种实施例中,蛋白酶可裂解接头包括硫醇反应性间隔基及二肽。在各种实施例中,蛋白酶可裂解接头由硫醇反应性顺丁烯二酰亚胺基己酰基间隔基、缬氨酸-瓜氨酸二肽和对氨基-苯甲氧羰基间隔基组成。

[0032] 在各种实施例中,抗体为IgG抗体,优选IgG1抗体。

[0033] 在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物为本妥昔单抗维多汀。

[0034] 在各种实施例中,受试者还接受主要由阿霉素、长春碱和达卡巴嗪组成的化疗(AVD)作为组合疗法。

[0035] 在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物为本妥昔单抗维多汀并且以1.2mg/kg施用,阿霉素以25mg/m<sup>2</sup>施用,长春碱以6mg/m<sup>2</sup>施用并且达卡巴嗪以375mg/m<sup>2</sup>施用。

[0036] 在各种实施例中,在5到10mcg/kg/天或300到600mcg/天的剂量范围内施用粒细胞生成刺激因子,例如G-CSF。在各种实施例中,以6mg/剂的剂量施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后约24小时到约36小时施用G-CSF,其中受试者也接受AVD疗法。

[0037] 在各种实施例中,粒细胞生成刺激因子经静脉内或皮下给予。在各种实施例中,以单次剂量或多次剂量给予粒细胞生成刺激因子,举例来说,可以在同一天以单次剂量或多次剂量形式施用长效GCSF,并且可以在多日以多次剂量形式给予非长效GCSF。

[0038] 在本文所公开的方面中的任一者中,受试者患有血液癌。在各种实施例中,血液癌选自以下组成的组:经典霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)和间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)。

[0039] 在各种实施例中,血液癌是经典霍奇金淋巴瘤。在各种实施例中,血液癌是III期或IV期经典霍奇金淋巴瘤。在各种实施例中,尚未治疗受试者的血液癌。

[0040] 在各种实施例中,间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)为全身性间变性大细胞淋巴瘤(sALCL)。

[0041] 在各种实施例中,皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)为蕈样霉菌病(MF)。在各种实施例中,蕈样霉菌病(MF)是CD30阳性蕈样霉菌病(MF)。

[0042] 在各种实施例中,皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)为原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤(pcALCL)。

[0043] 在各种实施例中,受试者已接受先前全身性疗法。

[0044] 在第三方面,本公开提供了一种治疗患有晚期经典霍奇金淋巴瘤的受试者的方法,其包括施用有效量的包括本妥昔单抗维多汀的组合AVD疗法的组合物作为一线治疗,所述AVD疗法由阿霉素、长春碱和达卡巴嗪组成,其中所述本妥昔单抗维多汀以每两周1.2mg/kg施用,阿霉素以每两周25mg/m<sup>2</sup>施用,长春碱以每两周6mg/m<sup>2</sup>施用并且达卡巴嗪以每两周375mg/m<sup>2</sup>施用,优选地,在28天周期的第1天和第15天,直到最大六个周期为止,并且其中在AVD疗法的施用之后约1小时内施用本妥昔单抗维多汀;任选地受试者表征为以下中的一种或多种:(1)4期霍奇金淋巴瘤;(2)t患有涉及至少1个结外部位,例如至少1个、2个或3个结外部位的HL;(3)年龄小于60岁或小于65岁;(4)国际预后评分为4到7[4、5、6、7]或(5)疗法前的美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group;ECOG)体力状态为2或更小。本文的方法进一步提供在疗法之后受试者的无进展存活期(progression free survival;PFS)维持超过1年。在各种实施例中,在疗法之后受试者的无进展存活期(PFS)维持约2年。在某些实施例中,在A+AVD疗法的四个到六个周期之后,受试者的多维尔评分(Deauville score)为3或更小或小于2或更小。

[0045] 在另一个方面,本公开提供一种用于治疗受试者的抗CD30抗体药物偶联物,所述受试者在以1.2mg/kg或更大的剂量开始抗CD30抗体药物偶联物疗法之后展现2级或更大的周围神经病变,其中所述患者以0.9mg/kg的剂量施用抗CD30抗体药物偶联物。

[0046] 在另一个方面,本文所涵盖的是用于治疗受试者的血液癌的抗CD30抗体药物偶联物,其包括施用抗CD30抗体药物偶联物和预防性地施用粒细胞生成刺激因子,其中抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天到7天施用粒细胞生成刺激因子。

[0047] 在相关方面中,还涵盖一种抗CD30抗体药物偶联物,其用于减少接受抗CD30抗体药物偶联物治疗的受试者中的中性粒细胞减少、感染或其它不良事件的发生率,包括预防性地向受试者施用粒细胞生成刺激因子,其中在抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天到7天施用所述刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物、任选地与本文所描述的化疗方案组合的抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后约24小时到约36小时施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,粒细胞生成刺激因子为长效G-CSF。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后24小时到36小时施用G-CSF。

[0048] 本文中特别提供的是,上述所描述的本公开的所有方面以及治疗方法均适用于用

于上文所描述的适应症中的任一者的抗CD30抗体药物偶联物。

[0049] 应理解,本文所描述的每个特征或实施例或组合是本发明任何方面的非限制性说明性实例,并且因此,意指可与本文所描述的任何其它特征或实施例或组合进行组合。举例来说,在用如“一个实施例”、“一些实施例”、“某些实施例”、“另外的实施例”、“特定示例性实施例”和/或“另一个实施例”之类的语言描述特征的情况下,这些类型的实施例中的每一个是旨在与本文所描述的任何其它特征或特征组合组合的特征的非限制性实例,但不必列出每个可能的组合。此类特征或特征的组合适用于本发明的任何方面。在公开属于范围内的值的实例的情况下,这些实例中的任一个均涵盖为范围的可能端点,涵盖此类端点之间的任何和所有数值,并且涵盖较高和较低端点的任何和所有组合。

## 附图说明

[0050] 图1.意向治疗人群中的调整后无进展存活期。图1A展示根据独立审查机构的由治疗组进行的调整后无进展存活期的卡普兰-迈耶(Kaplan-Meier)估计值。图1B展示根据研究者的由治疗组进行的调整后无进展存活期的卡普兰-迈耶估计值。图1C展示关键预指定子组中根据独立审查机构的调整后无进展存活期的森林图分析。意向治疗人群包含所有经历随机分组的患者。

[0051] 图2(表1).基线患者人口统计学和临床特征(意向治疗人群)。

[0052] 图3(表2).后续疗法和根据独立审查机构的调整后无进展存活期中的标注事件的治疗结束的多维尔评分以及根据试验研究者的与标记事件的相关性的汇总(意向治疗人群)。

[0053] 图4(表3).意向治疗人群的反应汇总。

[0054] 图5(表4).安全人群中的不良事件的汇总。

[0055] 图6.意向治疗人群的总存活期的卡普兰-迈耶分析。

[0056] 图7.本妥昔单抗维多汀剂量调整的详情。

[0057] 图8.一线疗法完成后未能获得完全反应的患者的首次后续化疗汇总。

[0058] 图9.在一线疗法(安全人群)期间改用替代的化疗的原因汇总。

[0059] 图10.暴露于个别方案组分和个别方案组分的剂量调整。

[0060] 图11.周围神经病变(SMQ)的汇总(安全人群)。

## 具体实施方式

[0061] 本公开提供用于调整与用抗CD30抗体药物偶联物治疗癌症相关的不良事件的方法。本文所描述的方案可有效地减少经治疗患者的周围神经病变以及调整中性粒细胞减少和/或发热性中性粒细胞减少和/或与疗法相关的感染的发生率。

[0062] 定义

[0063] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。以下参考文献为技术人员提供本发明中所使用的许多术语的一般定义:Singleton等人,《微生物学和分子生物学词典(DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY)》(第2版,1994);《剑桥科学和技术词典(THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY)》(Walker编,1988);《遗传学词汇表

(THE GLOSSARY OF GENETICS)》，第5版，R.Rieger等人(编)，斯普林格出版社(Springer Verlag) (1991)；和Hale&Marham,《哈珀柯林斯生物医学词典 (THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY)》(1991)。

[0064] 本文所引用的每个公开、专利申请、专利和其它参考文献均以全文引用的方式并入本文中,达到其不与本公开不一致的程度。

[0065] 如本文中和所附权利要求书中所使用,除非上下文另外明确规定,否则单数形式“一个/一种 (a/an)”和“所述 (the)”包括多个指示物。因此,例如,提及“一种衍生物”包含多种此类衍生物,并且提及“一个受试者”包含提及一个或多个受试者等等。

[0066] 应进一步理解,在各种实施例的描述使用所属领域普通技术人员将在一些具体情形下所应理解的术语“包括”的情况下,可使用语言“主要由…组成”或“由…组成”来替代性地描述一个实施例。

[0067] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语都具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。尽管与本文所描述的那些类似或等同的方法和物质可以用于所公开的方法和组合物的实践,但是本文描述了示例性方法、装置和物质。

[0068] 如本文所用,“治疗有效量”是指能有效产生对健康的预期有益作用的药剂的量。

[0069] 本文所用的“抗体+AVD疗法”或“A+AVD疗法”是指用如本文所描述的抗CD30抗体药物偶联物组合主要由阿霉素、长春碱和达卡巴嗪组成的化疗 (AVD疗法) 治疗受试者。

[0070] 如本文所用,“淋巴瘤”是恶性血液肿瘤,其通常从淋巴来源的过度增殖细胞发展而来。淋巴瘤有时分为两种主要类型:霍奇金淋巴瘤 (HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。淋巴瘤还可以根据最类似于癌细胞的正常细胞类型根据表型标志物、分子标志物或细胞标志物进行分类。所述分类下的淋巴瘤亚型包含但不限于成熟B细胞赘瘤、成熟T细胞和自然杀伤 (natural killer; NK) 细胞赘瘤、霍奇金淋巴瘤和免疫缺陷相关的淋巴增殖性病症。淋巴瘤亚型包含前体T细胞成淋巴细胞性淋巴瘤 (有时称为成淋巴细胞性白血病,因为T细胞成淋巴细胞是在骨髓中产生的)、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞性淋巴瘤 (有时称为由外周血受累引起的白血病)、MALT淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma)、蕈样霉菌病和其更具侵袭性的变异西泽里病 (Sezary's disease)、非特指型外周T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤的结节性硬化和霍奇金淋巴瘤的混合细胞亚型。

[0071] 如本文所用的术语“白血病”是恶性血液肿瘤,其通常从骨髓来源的过度增殖细胞发展而来,包含但不限于急性成淋巴细胞性白血病 (ALL)、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、慢性骨髓性白血病 (CML) 和急性单核细胞白血病 (AMoL)。其它白血病包含毛细胞白血病 (hairy cell leukemia; HCL)、T细胞淋巴细胞性白血病 (T-cell lymphatic leukemia; T-PLL)、大颗粒淋巴细胞性白血病和成人T细胞白血病。

[0072] 如本文所用的“预防性”或“初级预防”是指在受试者的中性粒细胞减少开始或中性粒细胞减少的症状之前给予药剂,如集落刺激因子或粒细胞生成刺激因子。预期预防包含粒细胞生成刺激因子的施用在抗CD30偶联物疗法施用的第1周期或抗CD30抗体药物偶联物疗法的第一次施用,任选地与主要由阿霉素、长春碱和/或达卡巴嗪 (AVD疗法) 组成的化疗组合开始时。术语“开始于抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期”和“抗CD30抗体药物偶联物的首次施用”,在本文中可参照用粒细胞生成刺激因子进行的治疗互换地使用。

[0073] 如本文所用,“粒细胞生成刺激因子”是指可以诱导中性粒细胞和其它粒细胞产生的药剂,如细胞因子或其它生长因子。示例性粒细胞生成刺激因子包含但不限于粒细胞集落刺激因子(GCSF)和其衍生物,如非格司亭和长效GCSF PEG-非格司亭或粒细胞-单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)。

[0074] 如本文所用,“中性粒细胞减少”是指血液中中性粒细胞的浓度异常低。“减少受试者中的中性粒细胞减少的发生率”是指减少接受治疗的受试者中的中性粒细胞减少的发生次数和/或降低受试者中的中性粒细胞减少的严重程度。“预防中性粒细胞减少”是指预防或抑制中性粒细胞减少的发作,例如作为用粒细胞生成刺激因子进行预防性治疗的结果。成人的绝对中性粒细胞计数(ANC)的正常参考范围是每微升( $\mu$ l)血液1500到8000个细胞。中性粒细胞减少可分为以下几类:轻度中性粒细胞减少( $1000 \leq ANC < 1500$ );中度中性粒细胞减少( $500 \leq ANC < 1000$ );重度中性粒细胞减少( $ANC < 500$ )。Hsieh等人,《内科学年鉴(Ann. Intern. Med.)》146:486-92,2007。

[0075] 如本文所用的术语“药学上可接受的”是指在合理医学判断的范围内,适用于与人类和动物的组织接触,而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,并且相应具有合理的受益/风险比率的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。术语“药学上可相容的成分”是指与抗体-药物偶联物一起施用的药学上可接受的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒剂。

[0076] 术语“特异性结合”和“特异地结合”意指抗CD30抗体将以高度选择性的方式与其对应的靶标CD30反应,而不与多种其它抗原反应。

[0077] 术语“单克隆抗体”是指来源于单一细胞克隆体(包含任何真核或原核细胞克隆体或噬菌体克隆体)的抗体,而非产生所述抗体的方法。因此,本文所用的术语“单克隆抗体”不限于通过杂交瘤技术产生的抗体。

[0078] 在两个或更多个核酸或多肽序列的上下文中,术语“一致性”或“一致性百分比”是指两个或更多个序列或子序列在进行比较和比对以获得最大对应性时是相同的或具有指定百分比的核苷酸或氨基酸残基是相同的。为了确定一致性百分比,按最佳比较目的对序列进行比对(例如,可以将间隙引入第一氨基酸的序列中或核酸序列中以用于与第二氨基酸或核酸序列进行最佳比对)。然后比较相应氨基酸位置或核苷酸位置的氨基酸残基或核苷酸。当第一序列中的位置被与第二序列中相应位置的相同氨基酸残基或核苷酸占据时,则分子在所述位置是一致的。两个序列之间的一致性百分比是序列共有的相同位置的数目的函数(即, %一致性 = 相同位置的数目 / 位置(例如,重叠位置)总数  $\times 100$ )。在某些实施例中,两个序列长度相同。

[0079] 在两个核酸或多肽的上下文中,术语“实质上相同”是指具有至少70%或至少75%一致性的两个或更多个序列或子序列;更通常地,至少80%或至少85%一致性;并且甚至更通常至少90%,至少95%或至少98%的一致性(例如,使用以下列出的方法中的一种确定)。

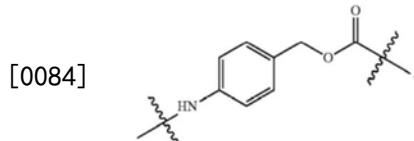
[0080] 可以使用数学算法来确定两个序列之间的一致性百分比。用于比较两个序列的数学算法的优选的非限制性实例是Karlin和Altschul,1990,《美国国家科学院院刊(Proc. Natl. Acad. Sci. USA)》87:2264-2268的算法,如Karlin和Altschul,1993,《美国国家科学院院刊》90:5873-5877中所调整。此算法被并入Altschul等人,1990,《分子生物学杂志(J. Mol. Biol.)》215:403-410的NBLAST和XBLAST程序中。BLAST核苷酸检索可以用NBLAST程序进行,评分=100,字长=12,以获得与编码所关注的蛋白质的核酸同源的核苷酸序列。

BLAST蛋白质检索可以用XBLAST程序进行,评分=50,字长=3,以获得与所关注的蛋白质同源的氨基酸序列。为了获得用于比较目的的间隙比对,可以利用如Altschul等人,1997《核酸研究(Nucleic Acids Res.)》25:3389-3402中所描述的Gapped BLAST。或者,可以使用PSI-BLAST进行迭代搜索,其检测分子之间的远距离关系(同上)。用于序列比较的数学算法的另一个优选非限制性实例是Myers和Miller,CABIOS(1989)的算法。此算法被合并到ALIGN程序(版本2.0)中,所述程序是GCG序列比对软件包的一部分。用于序列分析的额外算法是所属领域中已知的,并且包含ADVANCE和ADAM,如描述于Torellis和Robotti,1994,《生物化学中的计算机应用(Comput. Appl. Biosci.)》10:3-5;和FASTA,描述于Pearson和Lipman,1988,《美国国家科学院院刊》85:2444-8。或者,可以使用CLUSTAL W算法执行蛋白质序列比对,如Higgins等人1996,《酶学方法(Methods Enzymol.)》266:383-402所描述。

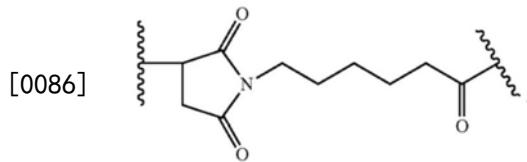
[0081] 缩写“MMAE”是指单甲基奥里斯他汀E

[0082] 缩写“vc”和“val-cit”是指二肽缬氨酸-瓜氨酸。

[0083] 缩写“PAB”是指自我牺牲型间隔基(self-immolative spacer) :



[0085] 缩写“MC”是指延伸体顺丁烯二酰亚胺基己酰基:



[0087] cAC10-MC-vc-PAB-MMAE是指通过MC-vc-PAB接头与药物MMAE偶联的嵌合AC10抗体。

[0088] 抗CD30 MC-vc-PAB-MMAE抗体-药物偶联物是指通过包括二肽缬氨酸瓜氨酸和自我牺牲型间隔基PAB的接头与药物MMAE偶联的抗CD30抗体,如第9,211,319号美国专利的式(I)所示。

[0089] 抗体

[0090] 所属领域中已知的鼠类抗CD30 mAb已经通过用霍奇金氏疾病(HD)细胞系或纯化的CD30抗原免疫小鼠来产生。AC10,最初称为C10(Bowen等人,1993,《免疫学杂志(J. Immunol.)》151:5896-5906),不同之处在于,这种抗CD30 mAb是针对NK样细胞系YT(Bowen等人,1993,《免疫学杂志》151:5896-5906)制备。最初,这种mAb的信号传导活性是通过下调CD28和CD45分子的细胞表面表达,上调细胞表面CD25的表达以及在C10与YT细胞结合后诱导同型粘附来证明。AC10抗体的序列在SEQ ID NO:1-16和下表A中列出。还参见第7,090,843号美国专利,以引入的方式并入本文中,其公开了嵌合AC10抗体。

[0091] 通常,本公开的抗体免疫特异性结合CD30并在霍奇金氏病中对恶性细胞发挥细胞生长抑制和细胞毒性作用。本公开的抗体优选地为单克隆的,并且可以是多特异性的、人类的、人类化的或嵌合的抗体、单链抗体、Fab片段、F(ab')片段、由Fab表达库产生的分段和以上各者中的任一者的CD30结合分段。如本文所用,术语“抗体”是指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫学活性部分,即含有免疫特异性结合CD30的抗原结合位点的分子。本公

开的免疫球蛋白分子可以是免疫球蛋白分子的任何类型(例如, IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类别(例如, IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或子类。

[0092] 在本公开的某些实施例中,抗体为本公开的人类抗原结合抗体片段,并且包含但不限于Fab、Fab'和F(ab')<sub>2</sub>、Fd、单链Fv(scFv)、单链抗体、二硫键连接的Fv(sdFv)和包括V<sub>L</sub>或V<sub>H</sub>结构域的片段。包含单链抗体的抗原结合抗体片段可以单独或与以下的全部或部分组合地包括一个或多个可变区:铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域。本公开中还包含抗原结合片段,其也包括一个或多个可变区与铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域的任何组合。优选地,抗体是人、鼠类(例如小鼠和大鼠)、驴、绵羊、兔、山羊、豚鼠、骆驼、马或鸡。如下文所用,“人类”抗体包含具有人类免疫球蛋白氨基酸序列的抗体,并且包含从人类免疫球蛋白库、人类B细胞或从对于一种或多种人类免疫球蛋白转基因的动物中分离的抗体,例如,如下文所描述于Kucherlapati等人的第5,939,598号美国专利。

[0093] 本公开的抗体可以是单特异性、双特异性、三特异性或更大的多特异性。多特异性抗体可能对CD30的不同表位具有特异性,或者可能对CD30以及异源蛋白两者都具有特异性。参见,例如,PCT公开WO 93/17715;WO 92/08802;WO 91/00360;WO 92/05793;Tutt等人,1991,《免疫学杂志》147:60 69;第4,474,893号;第4,714,681号;第4,925,648号;第5,573,920号;第5,601,819号美国专利;Kostelny等人,1992,《免疫学杂志》148:1547 1553。

[0094] 可以根据其所包括的特定CDR来描述或指定本公开的抗体。在某些实施例中,本公开的抗体包括AC10的一个或多个CDR。本公开涵盖包括重链或轻链可变域的抗体或其衍生物,所述可变域包括(a)一组三个CDR,其中所述CDR组来自单克隆抗体AC10,和(b)一组四个框架区,其中所述框架区组不同于单克隆抗体AC10中的框架区组,并且其中所述抗体或其衍生物免疫特异性结合CD30。

[0095] 在一个特定实施例中,本公开涵盖包括重链可变结构域的抗体或其衍生物,所述可变结构域包括(a)一组三个CDR,其中所述CDR组包括SEQ ID NO:4、6或8,和(b)一组四个框架区,其中所述框架区组不同于单克隆抗体AC10中的框架区组,并且其中所述抗体或其衍生物免疫特异性结合CD30。

[0096] 在各种实施例中,本发明涵盖包括轻链可变域的抗体或其衍生物,所述可变域包括(a)一组三个CDR,其中所述CDR组包括SEQ ID NO:12、14或16,和(b)一组四个框架区,其中所述框架区组与单克隆抗体AC10中的框架区组不同,并且其中所述抗体或其衍生物免疫特异性结合CD30。

[0097] 另外,本公开的抗体也可以就其主要结构来描述或指定。与AC10的可变区具有至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95并且最优先至少98%一致性(如使用所属领域中已知和本文所描述的方法计算)的抗体与也包含于本发明中,并且优选地包含AC10的CDR。还可以根据它们对CD30的结合亲和力来描述或指定本发明的抗体。优选的结合亲和力包含具有解离常数或K<sub>d</sub>小于5×10<sup>2</sup>M、10<sup>-2</sup>M、5×10<sup>-3</sup>M、10<sup>-3</sup>M、5×10<sup>-4</sup>M、10<sup>-4</sup>M、5×10<sup>-5</sup>M、10<sup>-5</sup>M、5×10<sup>-6</sup>M、10<sup>-6</sup>M、5×10<sup>-7</sup>M、10<sup>-7</sup>M、5×10<sup>-8</sup>M、10<sup>-8</sup>M、5×10<sup>-9</sup>M、10<sup>-9</sup>M、5×10<sup>-10</sup>M、10<sup>-10</sup>M、5×10<sup>-11</sup>M、10<sup>-11</sup>M、5×10<sup>-12</sup>M、10<sup>-12</sup>M、5×10<sup>-13</sup>M、10<sup>-13</sup>M、5×10<sup>-14</sup>M、10<sup>-14</sup>M、5×10<sup>-15</sup>M或10<sup>-15</sup>M的那些结合亲和力。

[0098] 抗体还包含经修饰的衍生物,即通过任何类型的分子共价附著到抗体,使得共价附著并不阻止抗体与CD30结合或对霍奇金氏病细胞发挥细胞生长抑制或细胞毒性作用。例

如但不限于，抗体衍生物包含已例如通过糖基化、乙酰化、PEG化、磷酸化、酰胺化、通过已知的保护/阻断基团衍生化、蛋白水解裂解、与细胞配体或其它蛋白质连接等进行修饰的抗体。可以通过已知技术包含但不限于特定化学裂解、乙酰化、甲酰化、衣霉素的代谢合成等进行许多化学修饰中的任一种。另外，衍生物可含有一种或多种非经典氨基酸。

[0099] 本发明的抗体可以通过所属领域中已知的任何适合的方法产生。

[0100] 本发明进一步提供包括编码蛋白质的核苷酸序列的核酸，所述蛋白质包含但不限于本发明的蛋白质和其片段。本发明的核酸优选编码与CD30结合并对HD细胞发挥细胞毒性或细胞生长抑制作用的抗体的一个或多个CDR。本发明的示例性核酸包括SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:15。本发明的可变区核酸包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:9。(参见表A)。

[0101] 表A

[0102]

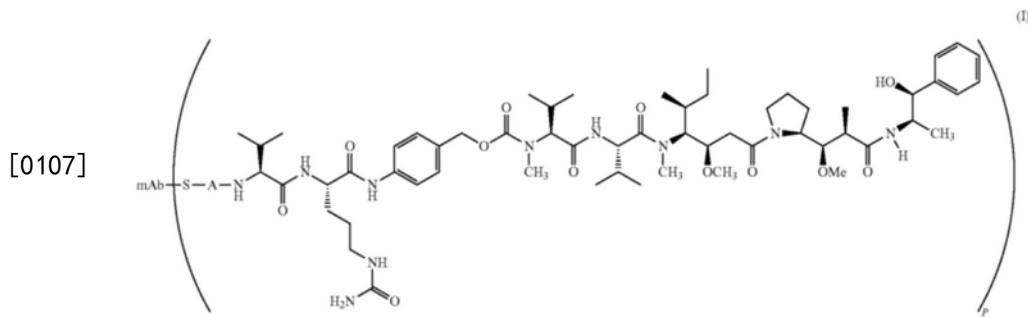
| 分子                | 核苷酸或氨基酸 | SEQ ID NO |
|-------------------|---------|-----------|
| AC 10重链可变区        | 核苷酸     | 1         |
| AC 10重链可变区        | 氨基酸     | 2         |
| AC 10重链-CDR1 (H1) | 核苷酸     | 3         |
| AC 10重链-CDR1 (H1) | 氨基酸     | 4         |
| AC 10重链-CDR2 (H2) | 核苷酸     | 5         |
| AC 10重链-CDR2 (H2) | 氨基酸     | 6         |
| AC 10重链-CDR3 (H3) | 核苷酸     | 7         |
| AC 10重链-CDR3 (H3) | 氨基酸     | 8         |
| AC 10轻链可变区        | 核苷酸     | 9         |
| AC 10轻链可变区        | 氨基酸     | 10        |
| AC 10轻链-CDR1 (L1) | 核苷酸     | 11        |
| AC 10轻链-CDR1 (L1) | 氨基酸     | 12        |
| AC 10轻链-CDR2 (L2) | 核苷酸     | 13        |
| AC 10轻链-CDR2 (L2) | 氨基酸     | 14        |
| AC 10轻链-CDR3 (L3) | 核苷酸     | 15        |
| AC 10轻链-CDR3 (L3) | 氨基酸     | 16        |

[0103] 在各种实施例中，抗体为IgG抗体，例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体，优选IgG1抗体。

[0104] 抗体-药物偶联物

[0105] 本文涵盖使用包括抗CD30抗体的抗体药物偶联物，通过MC-vc-PAB接头共价连接到MMAE。抗体药物偶联物作为药物组合物递送到受试者。抗CD30抗体药物偶联物在描述于第9,211,319号美国专利中，以引用的方式并入本文中。

[0106] 在各种实施例中，本发明的抗CD30抗体-药物偶联物具有下式：



[0108] 或其药学上可接受的盐；其中：mAb是抗CD30抗体，S是抗体的硫原子，A-是延伸体单元(Stretcher unit)，p为约3到约5。

[0109] 载药量由p表示,药物组合物中每个抗体的药物分子的平均数。例如,如果p为约4,则考虑药物组合物中存在的所有抗体的平均载药量为约4。P为约3到约5、更优选为约3.6到约4.4、甚至更优选为约3.8到约4.2。P可以是约3、约4或约5。在制备偶联反应中,每个抗体的药物平均数可以通过常规方法表征,如质谱、ELISA分析和HPLC。还可以确定抗体-药物偶联物关于p的定量分布。在一些情况下,可通过如反相HPLC或电泳的方式来实现均质抗体-药物-偶联物的分离、纯化和表征,其中p为来自具有其它载药量的抗体-药物-偶联物的某一值。

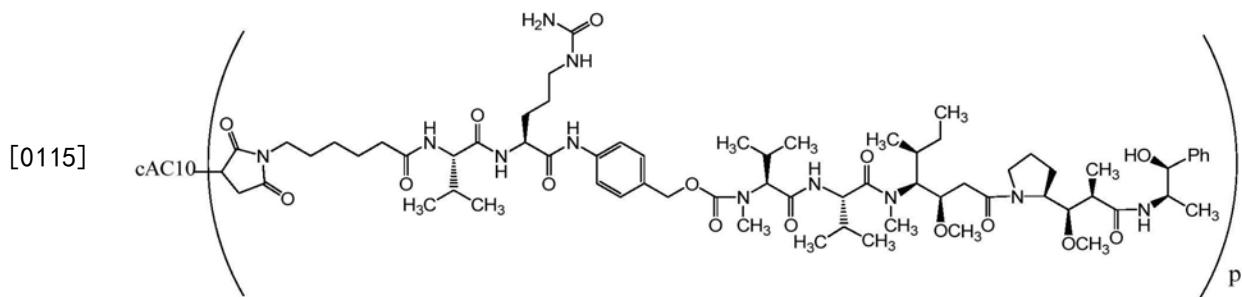
[0110] 延伸体单元(A)能够通过抗体的巯基将抗体单元连接到缬氨酸-瓜氨酸氨基酸单元。巯基可以例如通过还原抗CD30抗体的链间二硫键而产生。举例来说，延伸体单元可以通过由抗体的链间二硫键还原产生的硫原子连接到抗体。在一些实施例中，延伸体单元仅通过由抗体的链间二硫键的还原产生的硫原子连接到抗体。在一些实施例中，巯基可通过抗CD30抗体的赖氨酸部分的氨基与2-亚氨基硫烷盐酸盐(特劳特试剂(Traut's reagent))或其它巯基产生试剂的反应产生。在某些实施例中，抗CD30抗体为重组抗体并且经工程化以携带一种或多种赖氨酸。在某些其它实施例中，重组抗CD30抗体经工程化以携带额外巯基，例如额外半胱氨酸。

[0111] MMAE的合成和结构描述于第6,884,869号美国专利中,其以全文引用的方式并入本文中并且用于所有目的。示例性延伸体单元的合成和结构和用于制备抗体药物偶联物的方法描述于例如第2006/0074008号和第2009/0010945号美国公开中,所述公开各自以全文引用的方式并入本文中。

[0112] 代表性的延伸体单元描述于美国专利9,211,319的式IIIa和式IIIb的方括号内，并且以引入的方式并入本文中。

[0113] 在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物包括单甲基奥里斯他汀E和蛋白酶可裂解接头。预期蛋白酶可裂解接头包括硫醇反应性间隔基和二肽。在各种实施例中,蛋白酶可裂解接头由硫醇反应性顺丁烯二酰亚胺基己酰基间隔基、缬氨酸-瓜氨酸二肽和对氨基-苯甲氧羰基间隔基组成。

[0114] 在一个优选实施例中,抗CD30抗体药物偶联物是本妥昔单抗维多汀,其具有以下结构:



[0116] 本妥昔单抗维多汀是由以下三种组分组成的CD30引导的抗体-药物偶联物：(i) 对人类CD30具有特异的嵌合IgG1抗体cAC10、(ii) 微管破裂剂MMAE和(iii) 将MMAE共价附著到cAC10的蛋白酶可裂解接头。药物对抗体的比率或载药量在本妥昔单抗维多汀的结构中以“p”表示，并且在1到8的整数值内变化。药物组合物中本妥昔单抗维多汀的平均载药量为约4。

[0117] 使用方法

[0118] 本文提供了用于施用抗CD30抗体-药物偶联物的改进方法。本文公开了用于在抗CD30抗体药物偶联物的施用期间，任选地与化疗方案组合，减少患有血液癌的受试者的不良事件的方法。在各种实施例中，化疗方案主要由阿霉素、长春碱和/或达卡巴嗪组成，优选作为A+AVD疗法。

[0119] 额外化学治疗剂公开于下表中并且可以单独使用或与一种或多种额外化学治疗剂组合使用，其继而还可以与抗CD30抗体药物偶联物组合施用。

[0120] 化学治疗剂

|        | <u>烷化剂</u>           | <u>天然产品</u>                    |
|--------|----------------------|--------------------------------|
|        | <u>氮芥</u>            | <u>抗有丝分裂药物</u>                 |
| [0121] | 二氯甲基二乙胺              |                                |
|        | 环磷酰胺                 | <u>紫杉烷</u>                     |
|        | 异环磷酰胺                | <u>紫杉醇 (PACLITAXEL)</u>        |
|        | 米尔法兰 (MELPHALAN)     | <u>长春花生物碱 (VINCA ALKALOID)</u> |
|        | 苯丁酸氮芥 (CHLORAMBUCIL) | <u>长春碱 (VLB)</u>               |

|   |   |
|---|---|
| <p><b>[0122]</b></p> <p><u>亚硝基脲</u><br/>卡莫司汀 (CARMUSTINE) (BCNU)<br/>洛莫司汀 (LOMUSTINE) (CCNU)<br/>司莫司汀 (SEMUSTINE) (甲基-CCNU)</p> <p><u>乙烯亚胺/甲基-三聚氰胺</u><br/>(THRIETHYLENEMELAMINE) (TEM)<br/>三乙烯硫代磷酰胺<br/>(塞替派 (THIOTEPA))<br/>六甲三聚氰胺<br/>(HMM, 六甲蜜胺)</p> <p><u>磺酸烷酯</u><br/>白消安 (BUSULFAN)</p> <p><u>三嗪</u><br/>达卡巴嗪 (DTIC)</p> <p><b>抗代谢物</b></p> <p><u>叶酸类似物</u><br/>甲氨蝶呤<br/>曲美沙特 (TRIMETREXATE)<br/>培美曲塞 (PEMETREXED)<br/>(多靶点抗叶酸剂)</p> <p><u>嘧啶类似物</u><br/>5-氟尿嘧啶<br/>氟脱氧尿苷 (FLUORODEOXYURIDINE)<br/>吉西他滨 (GEMCITABINE)<br/>胞嘧啶阿拉伯糖苷 (CYTOSINE ARABINOSIDE)<br/>(ARAC, 阿糖胞苷 (CYTARABINE))<br/>5-氮杂胞苷<br/>2,2'-二氟脱氧-胞苷</p> <p><u>嘌呤类似物</u><br/>6-巯嘌呤<br/>6-硫鸟嘌呤</p> | <p>长春新碱 (VINCERISTINE)<br/>长春地辛 (VINDESINE)<br/>长春瑞宾 (VINORELBINE)<br/>TAXOTERE® (多西他赛 (DOCETAXEL))<br/>雌莫司汀 (ESTRAMUSTINE)<br/>磷酸雌莫司汀</p> <p><u>鬼臼素 (EPIPODOPHYLOTOXIN)</u><br/>依托泊苷 (ETOPOSIDE)<br/>替尼泊苷 (TENIPOSIDE)</p> <p><b>抗生素</b><br/>放线菌素 D<br/>道诺霉素 (DAUNOMYCIN) (红比霉素 (RUBIDO-MYCIN))<br/>阿霉素 (亚德里亚霉素 (ADRIA-MYCIN))<br/>米托蒽醌 (MITOXANTRONE)<br/>伊达比星 (IDARUBICIN)<br/>表柔比星 (EPIRUBICIN)<br/>戊柔比星 (VALRUBICIN)<br/>博莱霉素 (BLEOMYCIN)<br/>斯普卡霉素 (SPLICAMYCIN) (光神霉素 (MITHRAMYCIN))<br/>丝裂霉素 C<br/>放线菌素 (DACTINOMYCIN)<br/>阿非迪霉素 (APHIDICOLIN)</p> <p><b>酶</b><br/>L-天冬酰胺酶<br/>L-精氨酸酶</p> <p><b>放射增敏剂</b><br/>甲硝哒唑<br/>米索硝唑 (MISONIDAZOLE)<br/>去甲基米索硝唑<br/>(DESMETHYLMISONIDAZOLE)<br/>哌莫硝唑 (PIMONIDAZOLE)<br/>依他硝唑 (ETANIDAZOLE)<br/>尼莫唑 (NIMORAZOLE)<br/>RSU 1069<br/>EO9</p> |
|   |   |
|   |   |
|   |   |
|   |   |
|   |   |
|   |   |
|   |   |
|   |   |
|   |   |

|   |   |
|---|---|
| <p>硫唑嘌呤<br/>2'-脱氧柯福霉素<br/>(喷司他丁 (PENTOSTATIN))<br/>红羟壬基腺嘌呤 (EHNA)<br/>磷酸氟达拉滨 (FLUDARABINE<br/>PHOSPHATE)<br/>2-氯脱氧腺苷<br/>(克拉屈滨 (CLADRIBINE), 2-CDA)</p> | <p>RB 6145<br/>SR4233<br/>烟酰胺<br/>5-溴脱氧尿苷<br/>5-碘脱氧尿苷<br/>溴脱氧胞苷</p>   |
| <p><b>I型拓扑异构酶抑制剂</b><br/>喜树碱 (CAMPTOTHECIN)<br/>拓扑替康 (TOPOTECAN)<br/>伊立替康 (IRINOTECAN)</p>  | <p><b>RANKL 抑制剂</b><br/>地诺单抗 (DENOSUMAB)</p>  |
| <p><b>生物反应调节剂</b><br/>G-CSF<br/>GM-CSF</p> <p><b>分化剂</b><br/>视黄酸衍生物</p>   | <p><b>铂配位络合物</b><br/>顺铂<br/>卡铂<br/>奥沙利铂 (OXALIPLATIN)<br/>蒽二酮 (NTHRACENEDIONE)<br/>米托蒽醌</p>   |
| <p><b>激素和拮抗剂</b><br/><b>肾上腺皮质类固醇/拮抗剂</b><br/>降钙素 (CALCITONIN)<br/>泼尼松 (PREDNISONE) 和同等物<br/>地塞米松 (DEXAMETHASONE)<br/>氨鲁米特 (AINOGLUTETHIMIDE)</p>        | <p><b>经取代的脲</b><br/>羟基脲</p> <p><b>甲基肼衍生物</b><br/>N-甲基肼 (MIH)<br/>甲基苄肼 (PROCARBAZINE)</p>  |
| <p><b>孕激素</b><br/>己酸羟孕酮 (HYDROXYPROGESTERONE<br/>CAPROATE)<br/>乙酸甲羟孕酮<br/>乙酸甲地孕酮</p>  | <p><b>肾上腺皮质抑制剂</b><br/>米托坦 (MITOTANE) (<i>O,P'</i>-DDD)<br/>氨鲁米特 (AINOGLUTETHIMIDE)</p>   |
| <p><b>雌激素</b><br/>己烯雌酚 (DIETHYLSTILBESTROL)<br/>乙炔雌二醇/同等物</p> <p><b>抗雌激素</b><br/>他莫昔芬 (TAMOXIFEN)</p>   | <p><b>细胞因子</b><br/>干扰素 (<math>\alpha</math>、<math>\beta</math>、<math>\gamma</math>)<br/>白细胞介素-2</p> <p><b>光敏剂</b><br/>血卟啉衍生物<br/>PHOTOFRIN®<br/>苯并卟啉衍生物<br/>NPE6<br/>锡初卟啉 (SNET2)</p> |

|        |   |  |
|--------|---|--|
| [0124] | <u>雄激素</u><br>丙酸睾酮<br>氟甲睾酮/同等物  | 苯博瑞德-A (PHEOBORIDE-A)<br>细菌叶绿素-A<br>萘酞菁<br>酰菁<br>锌酞菁           |
|        | <u>抗雄激素</u><br>氟他胺 (FLUTAMIDE)<br>促性腺激素释放<br>激素类似物<br>亮丙瑞林 (LEUPROLIDE) | <u>放射</u><br>X 射线<br>紫外光<br>$\Gamma$ 放射<br>可见光<br>红外放射<br>微波辐射 |
|        | <u>非类固醇抗雄激素</u><br>氟他胺  |  |
|        |   |  |
|        | <u>组蛋白脱乙酰基酶抑制剂</u><br>伏立诺他 (VORINOSTAT)<br>罗米地辛 (ROMIDEPSIN)            |  |
|        |   |  |
|        |   |  |
|        |   |  |
|        |   |  |
|        |   |  |

[0125] 血液癌是指始于血液形成组织中或免疫系统的细胞中的癌症。表达CD30的血液癌是指表达CD30抗原的血液癌。CD30抗原在所选择的淋巴瘤和白血病的肿瘤细胞上以大量表达。血液癌症,如经典霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤和皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL),是可以通过本发明方法治疗的血液癌的实例。

[0126] 在本文的方面或实施例中的任一者中,本文的方法提供用于治疗新近诊断并且先前尚未针对血液癌治疗的受试者或已经复发的受试者。预期受试者患有晚期经典霍奇金淋巴瘤(例如,III期或IV期)。

[0127] 在各种实施例中,本公开提供一种治疗患有晚期(3/4期)、新近诊断的经典霍奇金淋巴瘤(HL)的受试者的方法,其包括施用有效量的包括本妥昔单抗维多汀(A)与主要由阿霉素、长春碱和达卡巴嗪(AVD疗法)组成的化疗的组合物,其中所述本妥昔单抗维多汀以1.2mg/kg施用,阿霉素以25mg/m<sup>2</sup>施用,长春碱以6mg/m<sup>2</sup>施用并且达卡巴嗪以375mg/m<sup>2</sup>施用,并且其中在AVD疗法施用之后的1小时内施用本妥昔单抗维多汀。本文展示以上治疗似乎在以下中的一者或者为特征的受试者中具有增加的功效:(1)4期霍奇金淋巴瘤;(2)涉及至少1个结外部位,例如至少1个、2个或3个结外部位的HL;(3)国际预后评分为4到7[4、5、6、7];(4)疗法前的美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状态为2或更小;(5)年龄小于60岁或小于65岁。本文的方法进一步提供在疗法之后受试者的无进展存活期(PFS)维持超过1年。在各种实施例中,在疗法之后受试者的无进展存活期(PFS)维持约2年。在某些实施例中,在A+AVD疗法的四个到六个周期之后,受试者的多维尔评分为3或更小或小于2或更小。在某些实施例中,在两个疗法周期[即,四次施用]之后,受试者的多维尔评分为1或2。

[0128] 周围神经病变

[0129] 在用抗CD30抗体药物偶联物治疗期间,由于周围神经系统受损,导致周围神经病变产生。症状包含麻木或刺痛、刺痛感(感觉异常)和肌无力。运动神经损伤最常见与肌无力相关。

[0130] 本文提供一种用于治疗受试者在开始以1.2mg/kg或更大的剂量的施用抗CD30抗体药物偶联物(例如本妥昔单抗维多汀)之后展现2级或更大的周围神经病变的方法,其包括以0.9mg/kg的剂量施用抗CD30抗体药物偶联物。在各种实施例中,当受试者展现3级神经病变时,停止施用抗CD30抗体药物偶联物(例如本妥昔单抗维多汀),直到周围神经病变降低到2级或更小并且随后施用0.9mg/kg的抗CD30抗体药物偶联物。在一些实施例中,给予0.9mg/kg的减小剂量直到每2周90mg的最大剂量。

[0131] 在各种实施例中,当受试者展现3级神经病变时,抗CD30抗体药物偶联物的施用降低到例如0.9mg/kg,直到周围神经病变降低到2级或更小并且随后施用或维持0.9mg/kg抗CD30抗体药物偶联物。

[0132] 在某些实施例中,在以1.8mg/kg的剂量开始抗CD30抗体药物偶联物施用之后受试者展现2级或3级周围神经病变。在各种实施例中,在以1.2mg/kg的剂量开始抗CD30抗体药物偶联物施用,任选地与主要由阿霉素、长春碱和达卡巴嗪组成的化疗(AVD)组合作为组合疗法之后受试者展现2级或3级周围神经病变。

[0133] 在某些实施例中,在2级或3级周围神经病变改善到1级或更小之后,抗CD30抗体药物偶联物的剂量增加到1.8mg/kg或1.2mg/kg,其中如果剂量增加到1.2mg/kg,那么施用任选地与主要由阿霉素、长春碱和达卡巴嗪组成的化疗(AVD)组合作为组合疗法。在某些实施例中,当周围神经病变为2级时,给予0.9mg/kg的减小剂量直到每2周90mg的最大剂量。

[0134] 用于测量神经病变的方法是所属领域中已知的,并且由治疗医师采用以监测和诊断接受抗CD30抗体药物偶联物疗法的受试者的神经病变。举例来说,美国国内癌症信息中心-通用毒性准则(Cancer Information Center-Common Toxicity Criteria;NCIC-CCT)描述1级PN,其特征在于轻度感觉异常和/或肌腱深屈丧失;2级PN的特征在于轻度或中度客观感觉丧失和/或中度感觉异常;3级PN的特征在于感觉丧失和/或干扰功能的感觉异常。4级PN的特征在于麻痹。

[0135] 在各种实施例中,如果以1.2mg/kg施用抗CD30抗体药物偶联物与AVD组合疗法,那么组合疗法每两周施用一次。举例来说,组合疗法在28天周期的第1天和第15天施用。

[0136] 在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物+AVD组合疗法施用不超过六个周期,例如4个到6个周期,或4个、5个或6个周期。

[0137] 预期施用疗法直到PET扫描确定不存在肿瘤或肿瘤进展为止。如果在治疗结束之后,例如4个到6个周期,PET扫描仍展示一些肿瘤,那么治疗医师可以根据需要重复治疗过程直到PET扫描为阴性或展示减缓肿瘤进展或无肿瘤进展。周期的重复可以在不间断后开始,或者在用A+AVD疗法进行初步治疗后的1、2、3、4、5、6周或更长时间之后开始。

[0138] 在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物,例如本妥昔单抗维多汀,疗法通过静脉内输注30分钟的过程施用。在某些实施例中,抗CD30抗体药物偶联物与AVD疗法组合以1.2mg/kg到最大120mg施用。

[0139] 治疗适用于治疗周围运动神经病变或周围感觉神经病变。所述治疗减轻了周围神经病变的一种或多种症状,包含但不限于感觉异常、感觉减退、多发性神经病、肌无力和脱髓鞘性多发性神经病。

[0140] 在各种实施例中,如果出现周围神经病变,那么抗CD30抗体药物偶联物的剂量延迟一周或两周,并且当所述神经病变消退或确定为2级或更小或1级或更小时,继续疗法。

[0141] 中性粒细胞减少

[0142] 中性粒细胞减少为化疗方案的常见副作用并且由接受化疗治疗的患者血液中中性粒细胞的耗尽产生。在用本妥昔单抗维多汀的治疗中也观察到中性粒细胞减少。中性粒细胞减少通常基于血液中的中性粒细胞含量进行诊断。举例来说,3级中性粒细胞减少是指血液中性粒细胞绝对计数[ANC]<1.0×10<sup>9</sup>/l;4级中性粒细胞减少是指血液中性粒细胞绝对计数[ANC]<0.5×10<sup>9</sup>/l,发热性中性粒细胞减少是指伴随发热的中性粒细胞减少,具有3/4级中性粒细胞减少的受试者的单次口腔温度为≥38.3℃或≥38.0℃持续>1小时。

[0143] 本文预期接受抗CD30抗体药物偶联物(例如本妥昔单抗维多汀)或抗CD30抗体药物偶联物与化疗(如AVD组合疗法)组合的受试者预防性地接受开始于抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期的粒细胞生成刺激因子(例如作为初级预防)。示例性粒细胞生成刺激因子包含粒细胞集落刺激因子(GCSF)、GCSF的衍生物或粒细胞单核细胞集落刺激因子(GMCSF)。预期用于本文的市售GCSF为非格司亭(NEUPOGEN®)和培非格司亭(NEULASTA®)。市售GMCSF可作为沙格司亭(sargramostim)(LEUKINE®)购得。

[0144] 本文提供一种用于治疗受试者的血液癌的方法,其包括施用抗CD30抗体药物偶联物和预防性地施用开始于抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期的粒细胞生成刺激因子,其中在抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天内到7天内施用粒细胞生成刺激因子。在另外的实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天或2天内到5天内施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物、任选地与本文所描述的化疗方案组合的抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后约24小时到约36小时施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后(即,每次剂量之后)24小时到36小时施用粒细胞生成刺激因子。

[0145] 在一些实施例中,所述方法为用于减少与抗CD30抗体药物偶联物施用相关的不良事件的方法,所述不良事件例如中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少、感染的发生、发热、胃肠道病症(如便秘、呕吐、腹泻、口腔炎、腹痛)、神经系统病症(如周围感觉神经病变、周围运动神经病变)、肌骨骼病症(如骨痛、背痛)、呼吸系统病症(如呼吸困难)和其它不良事件(如体重下降、丙氨酸转氨酶升高、食欲下降和/或失眠)。在一些实施例中,所述方法为用于减少中性粒细胞减少和/或发热性中性粒细胞减少和/或与抗CD30抗体药物偶联物施用相关的感染发生率的方法。

[0146] 还提供一种用于降低接受抗CD30抗体药物偶联物的受试者的感染发生率的方法,其包括以有效减少感染的量向受试者施用粒细胞生成刺激因子,其中在抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天到7天施用粒细胞生成刺激因子。还可以在抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天到7天、或1天到2天到5天施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物、任选地与本文所描述的化疗方案组合的抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后约24小时到约36小时施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后24小时到36小时施用粒细胞生成刺激因子。

[0147] 还涵盖一种用于减少接受抗CD30抗体药物偶联物治疗的受试者中的中性粒细胞减少和/或发热性中性粒细胞减少的发生率的方法,其包括向所述受试者施用粒细胞生成刺激因子,其中从抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始的1天到7天,任选地在抗CD30

抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天或2天到5天施用所述刺激因子。在各种实施例中,受试者患有发热性中性粒细胞减少并且年龄为60岁或更大。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物、任选地与本文所描述的化疗方案组合的抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后约24小时到约36小时施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后24小时到36小时施用粒细胞生成刺激因子。

[0148] 进一步涵盖一种方法,其中在抗CD30抗体药物偶联物的第二次施用或后续施用之后1天到7天施用所述粒细胞生成刺激因子。在某些实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的第二次施用或后续施用之后1天或2天到5天施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物、任选地与本文所描述的化疗方案组合的抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后约24小时到约36小时施用粒细胞生成刺激因子。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后24小时到36小时施用粒细胞生成刺激因子。

[0149] 在各种实施例中,受试者先前未接受抗CD30抗体药物偶联物疗法。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物施用之后,受试者尚未经历治疗引起的3-4级中性粒细胞减少。

[0150] 预期粒细胞生成刺激因子是粒细胞集落刺激因子(GCSF)。预期GCSF是长效GCSF或并非长效GCSF。

[0151] 在各种实施例中,当刺激因子并非长效GCSF(例如非格司亭)时,其可以在抗CD30抗体药物偶联物施用的第1周期开始之后1天到7天、1天到5天或1天到3天例如以日剂量施用。在某些实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物或A+AVD疗法之后的第2天、第3天、第4天、第5天、第6天和/或第7天施用GCSF。在各种实施例中,在至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天的持续时间内以5 $\mu$ g/kg/天到10 $\mu$ g/kg/天的剂量施用非格司亭。

[0152] 培非格司亭是一种长效的非格司亭的聚乙二醇化形式,其在体内具有更长的半衰期。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物治疗之后,或任选地在A+AVD疗法之后1天到5天以6mg/剂施用培非格司亭。在某些实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物或A+AVD疗法之后的同一天、第2天、第3天、第4天或第5天施用单次剂量或多次剂量的GCSF。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物,任选地与本文所描述的化疗方案组合的抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后约24小时到约36小时施用GCSF。在各种实施例中,在抗CD30抗体药物偶联物的每次施用之后24小时到36小时施用G-CSF。

[0153] 在各种实施例中,经静脉内或皮下施用粒细胞生成刺激因子。预期以单次剂量或多次剂量,例如以多次日剂量给予粒细胞生成刺激因子。

[0154] 预期接受粒细胞生成刺激因子和抗CD30抗体药物偶联物的受试者也可以施用抗生素以解决发热性中性粒细胞减少和/或感染的问题。示例性抗生素预期包含所属领域已知的那些,例如头孢菌素、磺胺甲基异恶唑-甲氧苄氨嘧啶、ACYCOLOVIR®、FLUCANOZOLE®或INTRACONAZOLE®。

[0155] 在各种实施例中,每3周施用抗CD30抗体药物偶联物。在各种实施例中,如果受试者每三周接受1.8mg/kg的抗CD30抗体药物偶联物,那么所述剂量可以减少到1.2mg/kg直到每两周最大120mg,以改善中性粒细胞减少,例如4级中性粒细胞减少。

[0156] 在各种实施例中,每2周施用抗CD30抗体药物偶联物,例如在28天周期的第1天和第15天。在各种实施例中,抗CD30抗体药物偶联物施用不超过六个周期。在各种实施例中,

抗CD30抗体药物偶联物施用四个到六个周期。任选地,当每2周施用抗CD30抗体药物偶联物时,所述方案进一步包括在与抗CD30抗体疗法的同一天施用主要由阿霉素、长春碱和达卡巴嗪组成的化疗 (AVD) 作为组合疗法。

[0157] 在各种实施例中,血液癌选自以下组成的组:经典霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL) 和间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)。

[0158] 在各种实施例中,血液癌是经典霍奇金淋巴瘤。在各种实施例中,血液癌是III期或IV期经典霍奇金淋巴瘤。在各种实施例中,尚未治疗受试者的血液癌。

[0159] 在各种实施例中,间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 为全身性间变性大细胞淋巴瘤 (sALCL)。

[0160] 在各种实施例中,皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL) 为蕈样霉菌病 (MF)。在各种实施例中,蕈样霉菌病 (MF) 是CD30阳性蕈样霉菌病 (MF)。在各种实施例中,皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL) 为原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤 (pcALCL)。

[0161] 在各种实施例中,受试者已接受先前全身性疗法或先前放射。

[0162] 在各种实施例中,患有蕈样霉菌病或原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤的受试者以每三周1.8mg/Kg的剂量施用包括抗CD30抗体药物偶联物的疗法。

[0163] 进一步预期一旦完成具有如本文所描述的抗CD30抗体药物偶联物,任选地与化疗方案组合的疗法,受试者可以接受额外治疗以解决在治疗结束时仍然存在或本文疗法可能难治的癌症的一种或多种症状。此类治疗包含但不限于手术、放疗、质子束疗法、干细胞移植和/或其它化疗方案。

#### [0164] 调配物

[0165] 各种递送系统可用于施用抗体-药物偶联物。在本发明的某些优选实施例中,抗体-药物偶联物化合物的施用是通过静脉内输注。在一些实施例中,通过30分钟、1小时或两小时静脉内输注来施用。

[0166] 抗体药物偶联物化合物可以作为包括一种或多种药学上相容的成分的药物组合物来施用。举例来说,药物组合物通常包括一种或多种药学上可接受的载剂,例如水基载剂 (例如无菌液体)。当经静脉内施用药物组合物时,水是更典型的载剂。

[0167] 如果需要,组合物还可含有例如生理盐水盐、缓冲液、盐、非离子清洁剂和/或糖。适合的药物载剂的实例描述于E.W.Martin的“雷明顿的药物科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)”中。所述调配物与施用模式对应。

[0168] 本发明提供例如药物组合物,其包括治疗有效量的抗体-药物偶联物、缓冲液、任选地低温保护剂、任选地填充剂、任选地盐和任选地表面活性剂。可以将额外药剂添加到组合物中。单个药剂可提供多种功能。举例来说,糖 (如海藻糖) 既可充当低温保护剂,又可以充当填充剂。根据本发明,可以使用任何适合的药学上可接受的缓冲液、表面活性剂、低温保护剂 (cyroprotectant) 和填充剂。

[0169] 除了提供用于治疗血液癌的方法之外,本发明还提供抗体药物偶联物调配物,包含已经进行冻干或其它蛋白质保存方法的药物偶联物调配物,以及未进行冻干的抗体药物调配物。

[0170] 在一些实施例中,抗体药物偶联物调配物包括 (i) 约1-25mg/ml、约3到约10mg/ml的抗体-药物偶联物或约5mg/ml (例如式I的抗体-药物偶联物或其药学上可接受的盐);

(i i) 约5-50mM、优选约10mM到约25mM的选自柠檬酸盐、磷酸或组氨酸缓冲液或其组合, 优选柠檬酸钠、磷酸钾、组氨酸、组氨酸盐酸盐或其组合的缓冲液; (i i i) 约3%到约10%蔗糖或海藻糖或其组合; (i v) 任选地约0.05到2mg/ml的选自聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80或其组合的表面活性剂; 和(v) 水, 其中组合物的pH为约5.3至约7, 优选为约6.6。

[0171] 在一些实施例中, 抗体药物偶联物调配物包括约1-25mg/ml、约3到约10mg/ml、优选约5mg/ml的抗体-药物偶联物; (i i) 约10mM到约25mM的选自柠檬酸钠、磷酸钾、组氨酸、组氨酸盐酸盐或其组合的缓冲液; (i i i) 约3%到约7%海藻糖或蔗糖或其组合; 任选地 (i v) 约0.05到约1mg/ml的选自聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80的表面活性剂; 和(v) 水, 其中组合物的pH为约5.3到约7, 优选为约6.6。

[0172] 在一些实施例中, 抗体药物偶联物调配物将包括约5mg/ml的抗体-药偶联物; (i i) 约10mM到约25mM的选自柠檬酸钠、磷酸钾、组氨酸、组氨酸盐酸盐或其组合的缓冲液; (i i i) 约3%到约7%海藻糖; 任选地 (i v) 约0.05到约1mg/ml的选自聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80的表面活性剂; 和(v) 水, 其中组合物的pH为约5.3到约7, 优选为约6.6。

[0173] 上文所描述的调配物中的任一者可以液体或冻结形式储存并且可以任选地进行保存过程。在一些实施例中, 将上文所描述的调配物冻干, 即, 对其进行冻干。在一些实施例中, 将上文所描述的调配物进行保存过程, 例如冻干, 并且随后用适合的液体(例如水)复原。冻干是指组合物在真空下冷冻干燥。冻干通常通过冷冻特定调配物以使得溶质与一种或多种溶剂分离来实现。然后通过升华(即初次干燥)除去溶剂, 并且随后通过脱附(即二次干燥)除去溶剂。

[0174] 本发明的调配物可与本文所描述的方法或与治疗疾病的其它方法一起使用。抗体药物偶联物调配物可以在施用受试者之前进一步稀释。在一些实施例中, 将用生理盐水稀释调配物并且在向受试者施用之前将其装纳在IV包或注射器中。因此, 在一些实施例中, 用于治疗受试者的血液癌的方法包括向对其有需要的受试者施用药物组合物的周剂量, 所述药物组合物包括具有式I的抗体-药物偶联物, 其中抗体-药物偶联物的施用剂量为受试者体重的约1.8mg/kg或1.2mg/kg到受试者体重的0.9mg/kg, 并且药物组合物施用至少三周并且其中在向受试者施用之前, 抗体药物偶联物存在于调配物中, 所述调配物包括 (i) 约1-25mg/ml, 优选约3到约10mg/ml的抗体-药物偶联物; (i i) 约5-50mM, 优选约10mM到约25mM的选自柠檬酸钠、磷酸钾、组氨酸、组氨酸盐酸盐或其组合的缓冲液; (i i i) 约3%到约10%蔗糖或海藻糖或其组合; (i v) 任选地约0.05到2mg/ml的选自聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80或其组合的表面活性剂; 和(v) 水, 其中组合物的pH为约5.3到约7, 优选为约6.6。

[0175] 提供了预期用于本文的化学治疗剂的调配物, 包含阿霉素、长春碱和达卡巴嗪, 其通常用于治疗癌症。例如, 阿霉素、长春碱和达卡巴嗪可商购获得并由美国FDA和其它监管机构批准用于治疗多种类型的癌症患者。

[0176] 本发明还提供用于治疗血液癌的试剂盒。所述试剂盒可包括 (a) 含有抗体-药物偶联物的容器并且任选地包括阿霉素、长春碱或达卡巴嗪中的一种或多种的容器。如所属领域的技术人员显而易见的, 如果需要, 此类试剂盒可进一步包含各种常规药物试剂盒组件中的一种或多种, 例如具有一种或多种药学上可接受的载剂的容器、额外容器等。试剂盒中还可以包含作为插入物或标签的印刷说明书, 指示待施用的组分的量、施用指南和/或将组分混合的指南。

[0177] 实例

[0178] 实例1

[0179] 这个开放标签、多中心、3期试验对先前未曾治疗过的III期/IV期经典霍奇金淋巴瘤的患者进行随机分组以接受本妥昔单抗维多汀、阿霉素、长春碱、达卡巴嗪 (A+AVD; n=664) 或阿霉素、博莱霉素、长春碱、达卡巴嗪 (ABVD; n=670)。主要终点是根据独立审查机构的调整后无进展存活期 (PFS) , 和关键次要终点, 总体存活期。

[0180] 物质和方法

[0181] 试验设计:将患者按1:1的比例随机分组以在每个28天周期的第1天和第15天直到6个周期经静脉内接受A+AVD (本妥昔单抗维多汀1.2mg/kg、阿霉素25mg/m<sup>2</sup>、长春碱6mg/m<sup>2</sup>、达卡巴嗪375mg/m<sup>2</sup>) 或ABVD (阿霉素25mg/m<sup>2</sup>、博莱霉素10单位/m<sup>2</sup>、长春碱6mg/m<sup>2</sup>、达卡巴嗪375mg/m<sup>2</sup>)。在AVD完成后约1小时内,开始施用本妥昔单抗维多汀30分钟。剂量减少/调整描述于图7中。患者按地区 (美洲对欧洲对亚洲) 和国际预后评分 (IPS) 15 (0-1对2-3对4-7) 分级。第2周期结束PET (PET2) 的结果指导治疗医师判断是否将多维尔评分<sup>16</sup>为5的患者切换到替代的一线疗法。

[0182] 患者:符合世界卫生组织分类的组织学确诊为晚期 (安阿伯 (Ann Arbor) III/IV期) 17经典霍奇金淋巴瘤,18以前未进行过全身性化疗/放疗的患者 (年龄≥18岁) 是符合条件的。需要患者具有美国东部肿瘤协作组体力状态≤2<sup>19</sup>和令人满意的绝对中性粒细胞和血小板计数、血红蛋白含量和肝脏和肾脏功能标志物含量 (除涉及骨髓或肝脏或吉尔伯特综合征 (Gilbert syndrome) 的患者以外)。患有结节性淋巴细胞显性霍奇金淋巴瘤的患者是不符合条件的,如同患有周围感觉/运动神经病变、妊娠试验阳性、已知的大脑/脑膜疾病、来自另一种恶性肿瘤的残余疾病的任何迹象或在第一次剂量之前3年内的另一种恶性肿瘤的诊断或临幊上相关的心血管病状安歇患者也是不符合条件的。

[0183] 终点:主要终点为调整后无进展存活期 (PFS) , 被定义为根据独立审查机构 (IRF) 的完成一线疗法,随后完成后续抗癌疗法之后出现进展、死亡或非CR迹象的时间。调整后事件的时间是一线疗法完成后首次PET扫描的日期,表明不存在CR,定义为多维尔评分≥3。在不存在疾病进展的情况下,出于任何原因,在用随机方案完成治疗之前,切换到替代的一线治疗均不视为事件。

[0184] 关键的次要终点是总存活期 (OS) , 定义为从随机分组到任何原因所致的死亡的时间。

[0185] 评估:根据《恶性淋巴瘤反应标准的修订) Revised Response Criteria for Malignant Lymphomas) »<sup>20</sup>评估了反应和进展。在筛检时、第2周期后、在一线疗法的最后一次剂量之后和在追踪时段期间,在第一年每3个月进行一次并且其后每6个月进行一次计算机断层扫描。在第2周期结束和治疗结束时进行PET扫描。

[0186] 通过不良事件的发生率、《管制活动医学词典 (Medical Dictionary for Regulatory Activities) » (MedDRA; v19.0) 和《国家癌症研究所不良事件通用术语标准》v4.03, 以及通过生命体征和临床实验室结果的变化来评估安全性。

[0187] 统计分析:需要对所估计的260个调整后PFS事件进行统计计算以检测在0.025的单侧显著性水平下90%功率的风险比 (HR) 为0.67。所述研究基于以下假设:A+AVD组中的患者的2年调整后PFS为81%,并且ABVD组中的患者为73%。计划将大约1240名患者随机分组

以获得(具有95%的概率)260例调整后PFS事件。主要终点通过卡普兰-迈耶方法进行汇总,并使用分级进行评估。使用分级Cox回归模型估算治疗效果的HR和95%置信区间(CI)。分级因素包含基线处的区域和IPS评分。如果主要终点试验是统计学上显著的,则应进行OS中期分析(单侧0.025水平)。当出现112人死亡时,将进行最终OS分析。对于OS分析的总体I类错误将使用具有Lan DeMets $\alpha$ 支出函数的O'Brien Fleming方法进行控制。

[0188] 除非另外说明,否则所有功效评估均使用意向治疗人群进行。在接受研究药物的至少一种剂量的患者中分析安全性(安全人群)。

#### [0189] 结果

[0190] 将21个国家中218个位置处的1334个患者进行随机分组以接受A+AVD( $n=664$ )或ABVD( $n=670$ )(意向治疗人群)。总体而言,58%的患者为男性、64%患有IV期疾病、62%在诊断时患有结外受累、58%患有B症状并且中位年龄为36岁(34%的患者 $\geq 45$ 岁)。两组之间的基线特征一般很好地平衡[图2(表1)]。

[0191] 在24.9个月的中值追踪(0.0到49.3的范围)之后,在根据IRF的调整后PFS的主要终点中存在统计学上显著的差异,支持A+AVD对ABVD(分别地,2年调整后PFS比例82.1%[95%CI,78.7到85.0%]对A+AVD和ABVD的77.2%[95%CI,73.7到80.4%])(HR,0.770;95%CI,0.603到0.982;P=0.035)对应于23%风险减少,其中A+AVD组中具有117个事件并且ABVD组中具有146个事件(图1A)。调整后PFS事件疾病进展由以下组成:分别位于A+AVD和ABVD组中的(90对102)、任何原因所致的死亡(18对22)或在完成一线治疗后未能获得CR的情况下接受后续抗癌疗法(9对22)[图3(表2)]。后续抗癌疗法的大部分(71%)由挽救性化疗(7/9A+AVD;15/22ABVD)组成,其中放疗给予两个组中的其余部分(图8)。大多数事件与治疗结束的PET扫描多维尔评分4或5相关,并且满足根据研究者进展事件的准则。

[0192] 对于研究者确定的调整后PFS,HR为0.725(95%CI,0.574到0.916;P=0.007;图1B)。IRF与研究者确定的调整后PFS事件之间存在91%一致性。通过研究者评估,A+AVD的2年调整后PFS事件比率为81.0%(95%CI,77.6到83.9)对ABVD为74.4%(95%CI,70.7到77.7)。

[0193] 对调整后PFS进行的预先指定的子组分析展示,大多数子组中A+AVD对ABVD的HR<1(图1C)。某些子组的患者似乎在A+AVD中比在ABVD中更受益(来自北美的患者;结外部位受累>1个的患者;IPS 4-7的患者;男性;患有IV期疾病的患者;年龄<60岁的患者)。A+AVD的PET2阴性比率(多维尔评分1-3)为89%,而ABVD为86%。

[0194] A+AVD组中有28例死亡(研究中9例[在一线疗法的最后一次剂量的30天内]并且在追踪期间有19例[在一线疗法的最后一次剂量的30天之后])并且ABVD组中有39例死亡(研究中13例,在追踪期间26例)。中期OS HR为0.721(95%CI,0.443到1.173;P=0.186),相对于ABVD支持A+AVD(图6)。其它次要终点如图4中所示(表3)。在一线治疗期间,仅15/662名患者随机分组为A+AVD并且9/659名随机分组为ABVD,出于除进行性疾病以外的原因而改用替代的化疗(分别地,多维尔评分评估为在1/15和4/9的患者中为5,不良事件为12/15和1/9患者,并且其它原因为2/15和4/9)(图9)。

[0195] 总体而言,A+AVD组接受后续抗癌疗法的患者较少。A+AVD和ABVD组的疗法分别是放射(每次n=52)、化疗(n=66对n=99)、大剂量化疗加移植(n=36对n=54)、免疫疗法(n=10对n=16)和化疗加放疗(n=2对n=3)。

[0196] 各组的治疗中值持续时间和完成周期的数目类似(图10)。图10展示了未进行剂量调整(如延迟/保持/减少)的按预期方式接受个别方案药剂的患者比例。

[0197] 图5总结了两组的安全性分布(表4)。总体而言,据报告58%的接受A+AVD的患者和45%的接受ABVD的患者出现中性粒细胞减少,并且发热性中性粒细胞减少分别报告为19%和8%。在两组中,年龄≥60岁的患者的发热性中性粒细胞减少的发生率比年龄<60岁的患者更高(分别地,A+AVD:37%对17%,并且ABVD:17%对6%),并且在疗法较早周期比较晚周期更高(分别地,A+AVD:第1周期9%对在第2-6周期中累积1-6%,并且ABVD:第1周期4%对第2-6周期中累积≤1%)。在两组中,由于中性粒细胞减少或发热性中性粒细胞减少而停用研究药物的发生率≤1%。

[0198] A+AVD组的感染率(由MedDRA主系统器官分类术语‘感染和侵染’确定)为55%(361/662),ABVD组为50%(331/659);≥3级感染率分别为18%(116/662)和10%(66/659)。与非依赖性数据监测委员会的讨论(完成76%的注册之后)引起基于发热性中性粒细胞减少的高发生率,对新随机分组接受A+AVD的患者进行粒细胞集落刺激因子(G-CSF)初级预防的建议。在A+AVD组中,在所有给予G-CSF初级预防的患者(定义为研究治疗第5天使用G-CSF;n=83)中,发热性中性粒细胞减少的发生率降低(从21%[119/579]到11%[9/83])并且≥3级感染和侵染的发生减少(从18%[107/579]到11%[9/83])。

[0199] 周围神经病变(由协议指定的标准化MedDRA查询[SMQ]确所定;图11)发生在67%(442/662)的接受A+AVD的患者中和43%(286/659)的接受ABVD的患者中:≥3级发生在11%(70/662)的A+AVD组的患者(1名患者为4级)中对2%(11/659)的ABVD组的患者中,并且分别使得停用研究药物占10%(44/442)对4%(11/286)。在最后一次追踪中,A+AVD组中三分之二(295/442)经历周围神经病变的患者经受周围神经病变事件的消退或改善(≥1级);在最后一次追踪中,A+AVD组中92%的进行中的周围神经病变事件为1级(64%)或2级(29%)。相对于ABVD组有44/659(7%)患者,A+AVD组有12/662(2%)患者报告出间质性肺疾病(SMQ)事件中定义的肺毒性;5/662[<1%]对21/659[3%]患者中分别报告出≥3级事件。

[0200] A+AVD组有九人在研究中死亡并且ABVD组有13人在研究中死亡。在A+AVD组中,7/9死亡与中性粒细胞减少有关(全部发生在中性粒细胞减少发作之前未接受G-CSF初级预防的患者中),并且2例是由于心肌梗塞所致。在ABVD组的13例研究中死亡中,有11例归因于肺相关毒性或与之相关,一例是由于肺炎/心脏骤停,并且还有1例原因未知。

[0201] 针对新近诊断的患有III/IV期经典霍奇金淋巴瘤患者的大型、国际、随机的3期ECHELON-1试验展示,与治疗标准ABVD相比,具有本妥昔单抗维多汀加AVD的调整后PFS具有统计学上显著且临幊上有意义的改善,对应于如根据IRF所确定,原发性化疗失败率降低了23%,并且如根据试验研究者所确定降低了28%。与ABVD相比,A+AVD是展示优良结果同时消除了暴露于博莱霉素的一线霍奇金淋巴瘤中的第一方案。

[0202] 霍奇金淋巴瘤一线化疗的目标是不需要额外疗法即可治愈患者。由于可代谢检测的残留疾病可靠地预测了即将发生的疾病,因此在一一线治疗结束时基于PET阳性扫描开始后续化疗/放疗已成为公认的惯例。<sup>21-23</sup>在这种情况下,PFS的常规终点无法准确评估一线化疗的治愈性意图。因此,在ECHELON-1中,主要终点是‘调整后’PFS,除疾病进展或死亡之外,其还包含在完成一线化疗(基于根据IRF的PET结果),随后进行后续抗癌疗法之后的非CR的迹象作为一个事件,因此准确评估一线化疗的治愈潜能。

[0203] OS、关键次要终点和所有其它次要功效终点的中期分析结果都倾向于支持A+AVD，其进一步支持了A+AVD是比ABVD更有效地治疗晚期霍奇金淋巴瘤的一线治疗的结论。此外，在大多数预先指定的子组中始终观察到A+AVD的益处，包含结外部位受累>1个和IPS 4-7个的患者。ECHELON-1中的PET2阳性比率很低，并且与ABVD组相比，A+AVD组中PET2阴性患者的比例更高。

[0204] 不良事件与个别方案的组分一致。博莱霉素对肺的毒性的性质(其导致ABVD组中的大部分在研究中死亡)是无法预测的，并且已知减轻不良肺事件风险的唯一方法是停用博莱霉素。在RATHL研究采用的适应反应的方法中，在2个周期后遗漏来自ABVD的博莱霉素和在中期PET上的负发现导致肺毒性作用的发生率比持续使用ABVD的发生率更低，而无显著更低的功效。<sup>8</sup>ECHELON-1表明，与ABVD相比，在A+AVD方案中添加本妥昔单抗维多汀和遗漏来自一线疗法博莱霉素减少肺毒性的发生率，同时提高功效。在A+AVD的情况下，未识别到新的安全性风险，尽管发热性中性粒细胞减少的发生率高于预期并且在AVD组中存在感染的增加的发生率。大部分研究中死亡与发热性中性粒细胞减少有关；然而，在83名接受初级预防的患者子组中，G-CSF的初级预防似乎减轻发热性中性粒细胞减少和其相关后遗症的增加风险，使得中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少和类似于ABVD组的严重感染的速率降低。与接受ABVD治疗的那些患者相比，用A+AVD治疗的患者接受后续挽救性化疗和大剂量量化疗和移植的患者减少了三分之一，并且因此不太可能经历与积极的挽救性疗法相关的毒性。

[0205] 考虑到A+AVD提供给老年患者安全地施用潜在治愈性治疗的机会、考虑到它们的疾病发生率(占所有病例约20%)的特定小组、已知较低的治疗效率和通常较高的严重毒速率，尤其与博莱霉素相关的肺毒性，ECHELON-1的结果尤为重要。<sup>6,24,25</sup>在选择一线患者管理时，考虑挽救性化疗、放疗和ASCT(包含不孕症、肺和心脏毒性和继发性恶性肿瘤)的晚期和长期不利影响的终生负担也很重要。<sup>26,27</sup>ECHELON-1证实，本妥昔单抗维多汀与AVD的组合比ABVD对晚期经典霍奇金淋巴瘤的一线治疗更有效，并且具有可控的毒性概况，将A+AVD确立为新的一线治疗标准。

#### [0206] 实例2

[0207] 在ECHELON-1试验的追踪中，进行了进一步研究，以研究上述实例中所述的G-CSF初级预防对晚期HL患者的影响。所治疗的患者年龄至少为18岁，并且是患有安阿伯3期或4期疾病的未接受过治疗的HL患者。根据当前世界卫生组织(WHO)分类，对受试者进行了组织学上确认的经典HL，并展现如通过放射照相技术记录的二维可测量的疾病。如果满足以下任何一项标准，则排除受试者：结节性淋巴细胞显性HL、在研究的首次剂量的2年内的另一种恶性肿瘤的病史、药物或来自先前诊断的恶性肿瘤的残留疾病的任何迹象；患有非黑色素皮肤癌、局限性前列腺癌或任何类型的原位癌的患者，如果经过完全切除也不排除；在首次研究药物剂量的12周内的事先免疫抑制化疗、治疗性放射或任何免疫疗法；与潜在恶性肿瘤相关的活动性大脑/脑膜疾病；在研究药物的首次剂量的两周内的任何活跃的3级或更高级别的病毒、细菌或真菌感染(国家癌症研究所的不良事件通用术语标准，NCI CTCAE版本4.03定义为3级)；其它全身性抗肿瘤或研究性药剂的当前疗法；与潜在恶性肿瘤不相关的3级或更高级别的肺疾病；在研究药物的首次剂量的6个月内的脑血管事件的病史；Child-Pugh B或C肝功能不全；任何周围感觉或运动神经病变；怀孕或哺乳的患者；会影响

患者接受或耐受计划治疗和追踪能力的其它严重病状。

[0208] 患者施用A+AVD疗法与G-CSF组合,其中在A+AVD(本妥昔单抗维多汀1.2mg/kg、阿霉素25mg/m<sup>2</sup>、长春碱6mg/m<sup>2</sup>、达卡巴嗪375mg/m<sup>2</sup>)疗法的每个周期之后24到36小时施用G-CSF治疗6个周期(12个剂量,每个28天周期的第1天和第15天)。评估的主要终点包含药物组合是否减少患者中经历发热性中性粒细胞减少副作用的人数、疗效和剂量强度。次要终点包含原发性难治性反应率、完全反应率、无进展存活期、后续抗癌疗法利用率、平均剂量强度和减少和延迟剂量的比率的分析。

[0209] 预测按照本文方案施用G-CSF,例如在抗CD30抗体药物偶联物组合疗法的每次剂量/施用之后24-36小时给予G-CSF的预防性施用,将减少A+AVD疗法的患者中发热性中性粒细胞减少的发生率和≥3级感染和侵染的出现。

[0210] 预期所属领域的普通技术人员会进行如阐述于上文说明性实例中的本发明中的大量修改和变化。因此仅将如所附权利要求书中出现的此类限制放在本发明中。

#### [0211] 参考文献

[0212] 1.ENGERT A.ABVD或BEACOPP的晚期霍奇金淋巴瘤。《临床肿瘤学杂志(J CLIN ONCOL)》2016;34:1167-9。

[0213] 2.CANELLOS GP、ANDERSON JR、PROPERT KJ等人,MOPP、ABVD或MOPP与ABVD交替进行的晚期霍奇金氏病的化疗。《新英格兰医学杂志(N ENGL J MED)》1992;327:1478-84。

[0214] 3.CARDE P、KARRASCH M、FORTPIED C等人,在III到IV期中的八个周期的ABVD与四个周期的BEACOPP升高加四个周期的BEACOPP基线,国际预后评分>/=3,高危霍奇金淋巴瘤:III期EORTC 20012组间试验的初步结果。《临床肿瘤学杂志》2016;34:2028-36。

[0215] 4.GORDON LI、HONG F、FISHER RI等人,局部广泛和晚期霍奇金淋巴瘤中接受或不接受放疗的ABVD与STANFORD V的随机III期试验:一项由美国东部肿瘤协作组(E2496)协调的组间研究。《临床肿瘤学杂志》2013;31:684-91。

[0216] 5.CANELLOS GP、DUGGAN D、JOHNSON J和NIEDZWIECKI,博莱霉素在阿霉素+博莱霉素+长春碱+达卡巴嗪方案中有多重要?《临床肿瘤学杂志》2004;22:1532-3。

[0217] 6.MARTIN WG、RISTOW KM、HABERMANN TM、COLGAN JP、WITZIG TE、ANSELL SM,博莱霉素的肺毒性对患有霍奇金氏淋巴瘤的患者的结果具有负面影响。《临床肿瘤学杂志》2005;23:7614-20。

[0218] 7.BORCHMANN P、GOERGEN H、KOBE C等人,患有晚期霍奇金淋巴瘤和阴性PET中期患者的治疗减少:由德国霍奇金研究小组对国际随机3期HD18试验的最终结果。在2017年6月22日-25日于西班牙马德里举行的欧洲血液学协会第22届年会上发表。《血液学(HAEMATOLOGICA)》2017;102:摘要S150。

[0219] 8.JOHNSON P、FEDERICO M、KIRKWOOD A等人,在中期PET-CT扫描指导下晚期霍奇金淋巴瘤的适应性治疗。《新英格兰医学杂志》2016;374:2419-29。

[0220] 9.BORCHMANN P、EICHENAUER DA、PLUETSCHOW A等人,新近诊断的晚期经典霍奇金淋巴瘤患者靶向BEACOPP变异:一项随机II期研究的最终分析。在2015年12月5日-8日于佛罗里达州奥兰多举行的美国血液学学会第57届年会上发表,《血液(BLOOD)》2015;126。

[0221] 10.SCHWAB U、STEIN H、GERDES J等人,对霍奇金氏疾病的霍奇金和STERNBERG-REED细胞和正常淋巴细胞的子集产生特异性单克隆抗体。《自然》1982;299:65-7。

[0222] 11. ADCETRIS® (本妥昔单抗维多汀) 美国处方信息, 可在以下获得: [HTTP://WWW.SEATTLEGENETICS.COM/APPLICATION/FILES/9414/7621/9892/ADCETRIS\\_USPI.PDF](HTTP://WWW.SEATTLEGENETICS.COM/APPLICATION/FILES/9414/7621/9892/ADCETRIS_USPI.PDF) [最后一次访问于2017年8月10日]。

[0223] 12. ADCETRIS® (本妥昔单抗维多汀) 产品特性的EU综述, 可在以下获得: [HTTP://WWW.EMA.EUROPA.EU/DOCS/EN\\_GB/DOCUMENT\\_LIBRARY/EPAR\\_-\\_PRODUCT\\_INFORMATION/HUMAN/002455/WC500135055.PDF](HTTP://WWW.EMA.EUROPA.EU/DOCS/EN_GB/DOCUMENT_LIBRARY/EPAR_-_PRODUCT_INFORMATION/HUMAN/002455/WC500135055.PDF) [最后一次访问于2017年8月10日]。

[0224] 13. YOUNES A、CONNORS JM、PARK SI等人, 本妥昔单抗维多汀与ABVD或AVD以用于患有新近诊断的霍奇金氏淋巴瘤的患者: 1期、开放标签、剂量递增研究。《柳叶刀肿瘤学》2013;14:1348-56。

[0225] 14. CONNORS JM、ANSELL SM、FANALE M、PARK SI、YOUNES A, 本妥昔单抗维多汀与ABVD或AVD组合用于晚期经典霍奇金淋巴瘤的五年追踪。《血液》2017。

[0226] 15. HASENCLEVER D、DIEHL V, 对于晚期霍奇金氏疾病的预后评分, 关于晚期霍奇金氏病国际预后因素计划。《新英格兰医学杂志》1998;339:1506-14。

[0227] 16. MEIGNAN M、GALLAMINI A、HAIOUN C、POLLIACK A, 在2010年4月8日-9日于法国门顿举行的第二次国际研讨会上关于淋巴瘤的中期正电子发射断层扫描的报告。《白血病淋巴瘤 (LEUK LYMPHOMA)》2010;51:2171-80。

[0228] 17. FAUCI AS、BRAUNWAULD E、KASPER DL等人, 霍奇金氏疾病的安阿伯分期系统。《哈里森医学手册 (HARRISON'S MANUAL OF MEDICINE)》, 第17版, 纽约州纽约: MCGRAW-HILL; 2009。

[0229] 18. CAMPO E、SWERDLOW SH、HARRIS NL、PILERI S、STEIN H、JAFFE ES, 2008年WHO 淋巴瘤和其后的分类: 不断发展的概念和实际应用。《血液》2011;117:5019-32。

[0230] 19. OKEN MM、CREECH RH、TORMEY DC等人, 美国东部肿瘤协作组的毒性和反应准则。《美国临床肿瘤学杂志 (AM J CLIN ONCOL)》1982;5:649-55。

[0231] 20. CHESON BD、PFISTERER B、JUWEID ME等人, 修订的恶性淋巴瘤的反应准则。《临床肿瘤学杂志》2007;25:579-86。

[0232] 21. BARNES JA、LACASCE AS、ZUKOTYNISKI K等人, 治疗结束而非中期PET扫描预测非巨大局限期霍奇金淋巴瘤的结果。ANN ONCOL 2011;22:910-5。

[0233] 22. ENGERT A、HAVERKAMP H、KOBE C等人, 晚期霍奇金氏淋巴瘤患者的低强度化疗和PET指导的放疗 (HD15试验): 一项随机、开放标签、3期非劣效性试验。《柳叶刀 (LANCET)》2012;379:1791-9。

[0234] 23. SPAEPEN K、STROOBANTS S、DUPONT P等人, 在一线治疗之后, 具有[(18)F]-氟脱氧葡萄糖的正电子发射断层扫描能否将需要额外疗法的霍奇金氏病患者与那些额外疗法意谓可避免毒性的其它患者区分开来? 《英国血液学杂志 (BR J HAEMATOL)》2001;115:272-8。

[0235] 24. ENGERT A、BALLOVA V、HAVERKAMP H等人, 老年患者的霍奇金氏淋巴瘤: 来自德国霍奇金氏研究小组的全面回顾性分析。《临床肿瘤学杂志》2005;23:5052-60。

[0236] 25. SHENOY P、MAGGIONCALDA A、MALIK N、FLOWERS CR, 美国霍奇金淋巴瘤患者的发病模式和结果。ADV HEMATOL 2011;2011:725219。

[0237] 26. MATASAR MJ、FORD JS、RIEDEL ER、SALZ T、OEFFINGER KC、STRAUS DJ, 成年期

接受治疗的霍奇金氏淋巴瘤患者的晚期发病率和死亡率。《美国国家癌症研究所杂志 (J NATL CANCER INST)》2015;107。

[0238] 27.NG AK, VAN LEEUWEN FE, 霍奇金淋巴瘤:治疗的后期效果和监测指南。SEMIN HEMATOL 2016;53:209-15。

## 序列表

<110> 西雅图知耐特公司(Seattle Genetics, Inc.)  
<120> 抗CD30抗体组合疗法  
<130> 32850/52490  
<150> US 62/570,907  
<151> 2017-10-11  
<150> US 62/580,267  
<151> 2017-11-01  
<150> US 62/639,308  
<151> 2018-03-06  
<150> US 62/764,805  
<151> 2018-08-16  
<160> 16  
<170> PatentIn版本3.5  
<210> 1  
<211> 351  
<212> DNA  
<213> 小家鼠  
<220>  
<221> CDS  
<222> (1) .. (351)  
<400> 1  
cag atc cag ctg cag cag tct gga cct gag gtg gtg aag cct ggg gct 48  
Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttc act gac tac 96  
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30  
tat ata acc tgg gtg aag cag aag cct gga cag gga ctt gag tgg att 144  
Tyr Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
gga tgg att tat cct gga agc ggt aat act aag tac aat gag aag ttc 192  
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60  
aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aca tcc tcc agc aca gcc ttc 240  
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Ala Phe  
65 70 75 80  
atg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac act gct gtc tat ttc tgt 288

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys |     |     |     |
| 85  | 90  | 95  |     |
| gcg aac tat ggt aac tac tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act cag | 336 |     |     |
| Ala Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln |     |     |     |
| 100   | 105 | 110 |     |
| gtc act gtc tct gca   |     |     | 351 |
| Val Thr Val Ser Ala   |     |     |     |
| 115   |     |     |     |
| <210> 2   |     |     |     |
| <211> 117   |     |     |     |
| <212> PRT   |     |     |     |
| <213> 小家鼠   |     |     |     |
| <400> 2   |     |     |     |
| Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala |     |     |     |
| 1   | 5   | 10  | 15  |
| Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr |     |     |     |
| 20  | 25  | 30  |     |
| Tyr Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |     |     |     |
| 35  | 40  | 45  |     |
| Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe |     |     |     |
| 50  | 55  | 60  |     |
| Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe |     |     |     |
| 65  | 70  | 75  | 80  |
| Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys |     |     |     |
| 85  | 90  | 95  |     |
| Ala Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln |     |     |     |
| 100   | 105 | 110 |     |
| Val Thr Val Ser Ala   |     |     |     |
| 115   |     |     |     |
| <210> 3   |     |     |     |
| <211> 15  |     |     |     |
| <212> DNA   |     |     |     |
| <213> 小家鼠   |     |     |     |
| <400> 3   |     |     |     |
| gactactata taacc  |     |     | 15  |
| <210> 4   |     |     |     |
| <211> 5   |     |     |     |
| <212> PRT   |     |     |     |
| <213> 小家鼠   |     |     |     |

<400> 4  
 Asp Tyr Tyr Ile Thr  
 1 5  
 <210> 5  
 <211> 51  
 <212> DNA  
 <213> 小家鼠  
 <400> 5  
 tggatttac ctggaagcgg taatactaag tacaatgaga agttcaaggg c 51  
 <210> 6  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠  
 <400> 6  
 Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 <210> 7  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> 小家鼠  
 <400> 7  
 tatggtaact actggttgc ttac 24  
 <210> 8  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠  
 <400> 8  
 Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr  
 1 5  
 <210> 9  
 <211> 333  
 <212> DNA  
 <213> 小家鼠  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1) .. (333)  
 <400> 9  
 gac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 cag agg gcc acc atc tcc tgc aag gcc agc caa agt gtt gat ttt gat 96  
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp  
 20 25 30  
 ggt gat agt tat atg aac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144  
 Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45  
 aaa gtc ctc atc tat gct gca tcc aat cta gaa tct ggg atc cca gcc 192  
 Lys Val Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60  
 agg ttt agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His  
 65 70 75 80  
 cct gtg gag gag gag gat gct gca acc tat tac tgt cag caa agt aat 288  
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn  
 85 90 95  
 gag gat ccg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 333  
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110  
 <210> 10  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠  
 <400> 10  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp  
 20 25 30  
 Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45  
 Lys Val Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His  
 65 70 75 80  
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn  
 85 90 95  
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

|   |   |    |    |    |
|---|---|----|----|----|
| <210> 11  |   |    |    |    |
| <211> 45  |   |    |    |    |
| <212> DNA   |   |    |    |    |
| <213> 小家鼠   |   |    |    |    |
| <400> 11  |   |    |    |    |
| aaggccagcc aaagtgttga ttttcatgggt gatagttata tgaac          |   |    |    | 45 |
| <210> 12  |   |    |    |    |
| <211> 15  |   |    |    |    |
| <212> PRT   |   |    |    |    |
| <213> 小家鼠   |   |    |    |    |
| <400> 12  |   |    |    |    |
| Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn |   |    |    |    |
| 1   | 5 | 10 | 15 |    |
| <210> 13  |   |    |    |    |
| <211> 21  |   |    |    |    |
| <212> DNA   |   |    |    |    |
| <213> 小家鼠   |   |    |    |    |
| <400> 13  |   |    |    |    |
| gctgcatcca atctagaatc t                                     |   |    |    | 21 |
| <210> 14  |   |    |    |    |
| <211> 7   |   |    |    |    |
| <212> PRT   |   |    |    |    |
| <213> 小家鼠   |   |    |    |    |
| <400> 14  |   |    |    |    |
| Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser                                 |   |    |    |    |
| 1   | 5 |    |    |    |
| <210> 15  |   |    |    |    |
| <211> 27  |   |    |    |    |
| <212> DNA   |   |    |    |    |
| <213> 小家鼠   |   |    |    |    |
| <400> 15  |   |    |    |    |
| cagcaaagta atgaggatcc gtggacg                               |   |    |    | 27 |
| <210> 16  |   |    |    |    |
| <211> 9   |   |    |    |    |
| <212> PRT   |   |    |    |    |
| <213> 小家鼠   |   |    |    |    |
| <400> 16  |   |    |    |    |
| Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr                         |   |    |    |    |
| 1   | 5 |    |    |    |

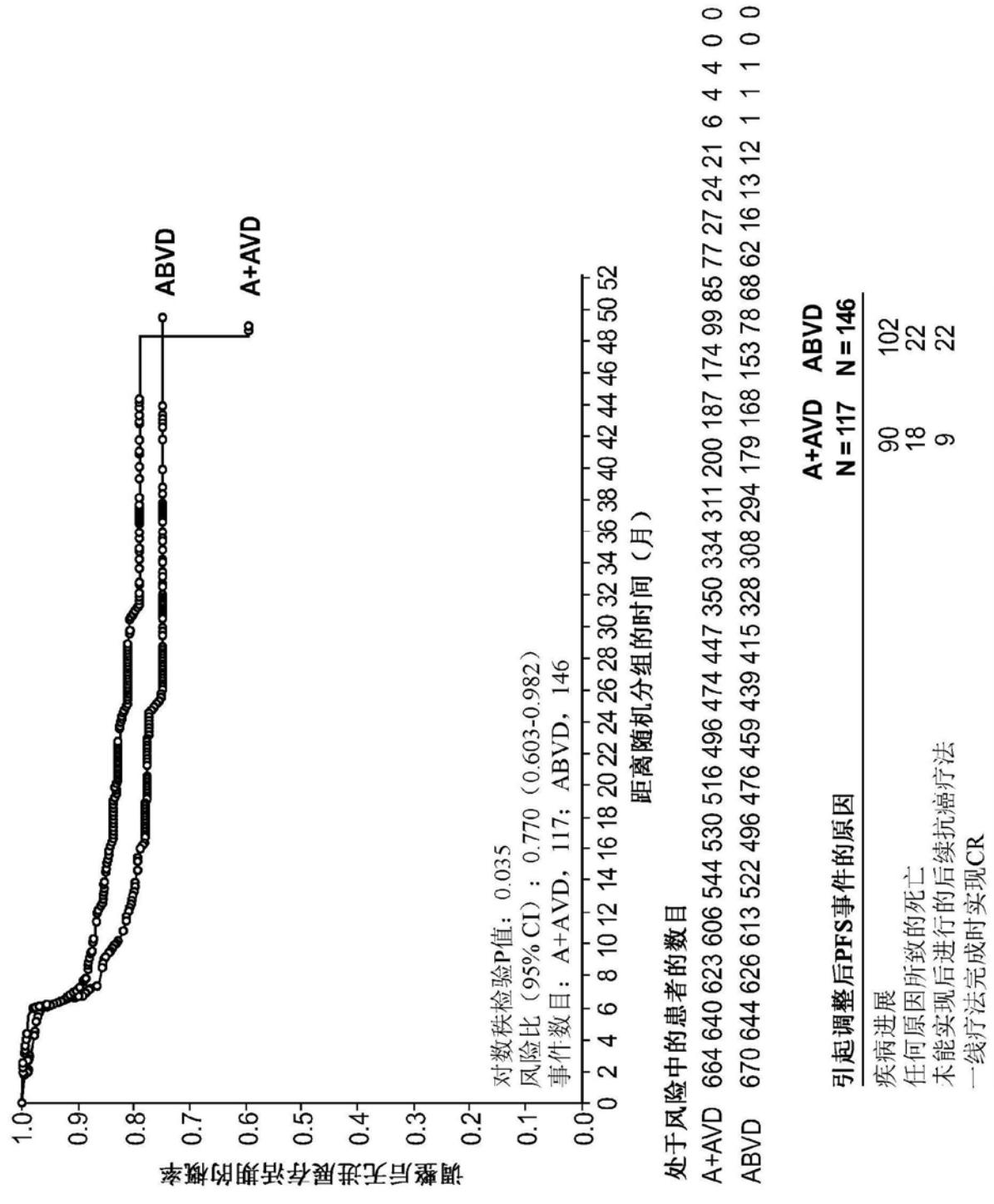


图1A

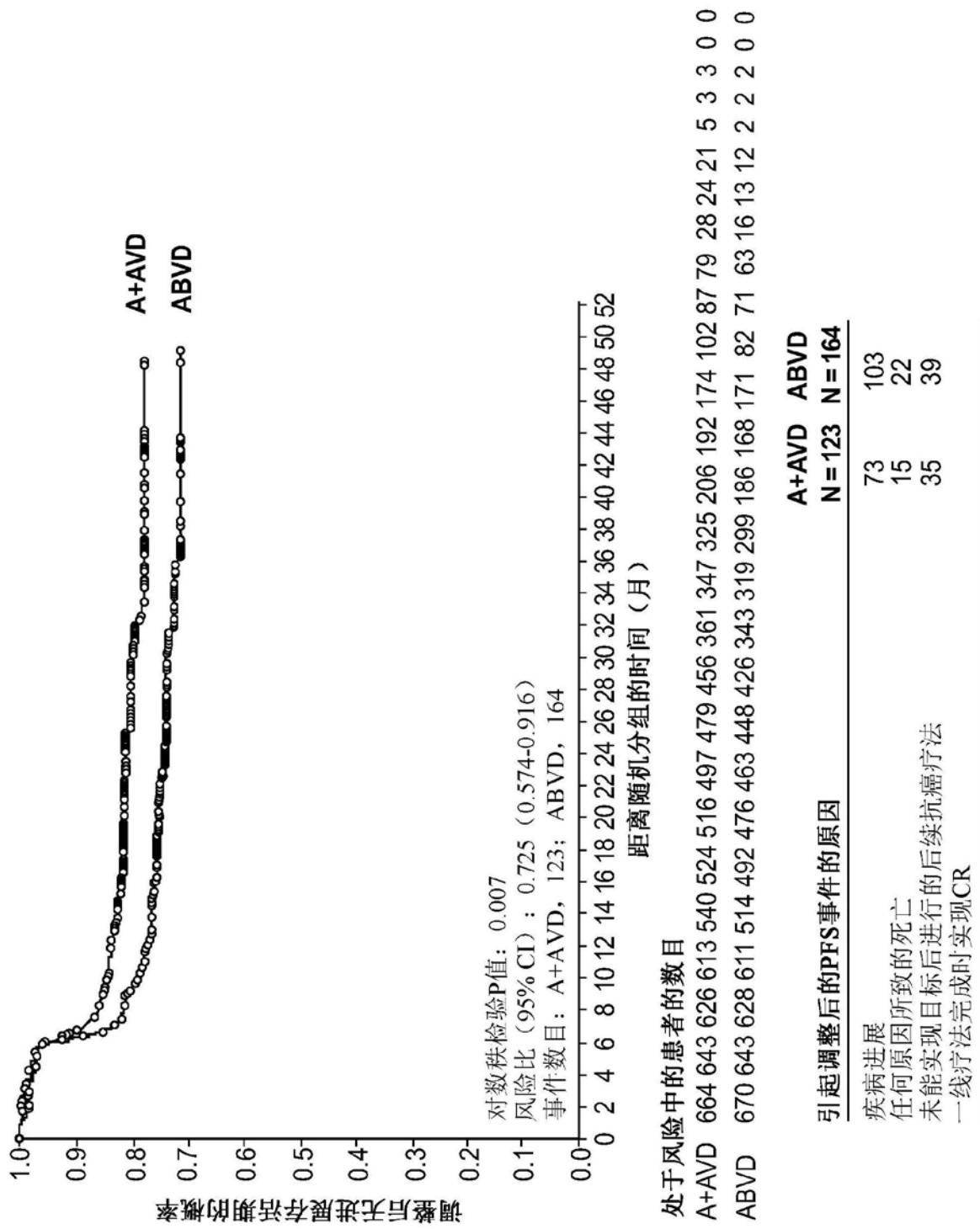


图1B

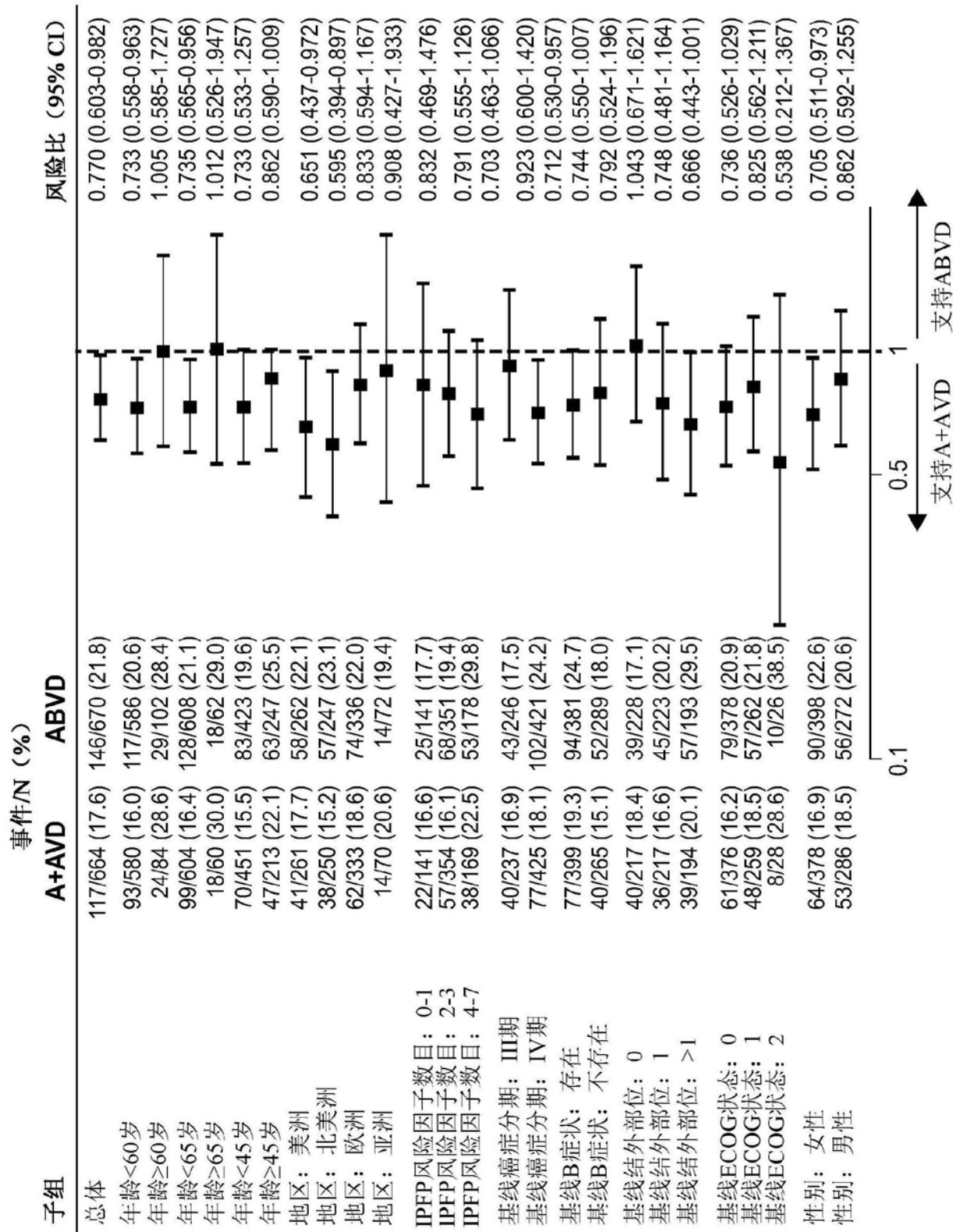


图1C

表1.基线患者人口统计学和临床特征（意向治疗人群）.

| 特征                  | A+AVD<br>N = 664 | ABVD<br>N = 670 | 总计<br>N = 1334 |
|---------------------|------------------|-----------------|----------------|
| 性别-数目 (%)           |                  |                 |                |
| 男性                  | 378 (57)         | 398 (59)        | 776 (58)       |
| 女性                  | 286 (43)         | 272 (41)        | 558 (42)       |
| 中位年龄 (范围) -岁        | 35.0 (18-82)     | 37.0 (18-83)    | 36.0 (18-83)   |
| 年龄分类 (岁) -数目 (%)    |                  |                 |                |
| <45                 | 451 (68)         | 423 (63)        | 874 (66)       |
| 45-59               | 129 (19)         | 145 (22)        | 274 (21)       |
| 60-64               | 24 (4)           | 40 (6)          | 64 (5)         |
| ≥65                 | 60 (9)           | 62 (9)          | 122 (9)        |
| 种族-数目 (%)           |                  |                 |                |
| 白人                  | 560 (84)         | 554 (83)        | 1114 (84)      |
| 亚洲人                 | 56 (8)           | 57 (9)          | 113 (8)        |
| 黑人或非裔美国人            | 20 (3)           | 25 (4)          | 45 (3)         |
| 其它                  | 18 (3)           | 17 (3)          | 35 (3)         |
| 未报告                 | 10 (2)           | 17 (3)          | 27 (2)         |
| 地区-数目 (%)           |                  |                 |                |
| 美洲                  | 261 (39)         | 262 (39)        | 523 (39)       |
| 欧洲                  | 333 (50)         | 336 (50)        | 669 (50)       |
| 亚洲                  | 70 (11)          | 72 (11)         | 142 (11)       |
| 初始诊断时安阿伯期-数目 (%)    |                  |                 |                |
| I期                  | 0                | 0               | 0              |
| II*期                | 1 (<1)           | 0               | 1 (<1)         |
| III期                | 237 (36)         | 246 (37)        | 483 (36)       |
| IV期                 | 425 (64)         | 421 (63)        | 846 (64)       |
| 不适用/未知/缺失           | 1 (<1)           | 3 (<1)          | 4 (<1)         |
| IPS-数目 (%)          |                  |                 |                |
| 0-1                 | 141 (21)         | 141 (21)        | 282 (21)       |
| 2-3                 | 354 (53)         | 351 (52)        | 705 (53)       |
| 4-7                 | 169 (25)         | 178 (27)        | 347 (26)       |
| ECOG体力状态-数目 (%)     |                  |                 |                |
| 0                   | 376 (57)         | 378 (57)        | 754 (57)       |
| 1                   | 259 (39)         | 262 (39)        | 521 (39)       |
| 2                   | 28 (4)           | 26 (4)          | 54 (4)         |
| 3或4                 | 0                | 0               | 0              |
| 未进行/缺失              | 1 (<1)           | 4 (<1)          | 5 (<1)         |
| 诊断或开始研究时骨髓受累-数目 (%) |                  |                 |                |
| 是                   | 147 (22)         | 151 (23)        | 298 (22)       |
| 否                   | 502 (76)         | 509 (76)        | 1011 (76)      |
| 未知/缺失               | 15 (2)           | 10 (1)          | 25 (2)         |
| 诊断时结外受累-数目 (%)      |                  |                 |                |
| 是                   | 411 (62)         | 416 (62)        | 827 (62)       |
| 1个结外部位              | 217 (33)         | 223 (33)        | 440 (33)       |
| >1个结外部位             | 194 (29)         | 193 (29)        | 387 (29)       |
| 否                   | 217 (33)         | 228 (34)        | 445 (33)       |
| 未知/缺失               | 36 (5)           | 26 (4)          | 62 (5)         |
| 具有任何B症状的患者-数目 (%)   | 399 (60)         | 381 (57)        | 780 (58)       |

\*这一类的患者具有严重的违规行为。

A+AVD, 本妥昔单抗维多汀加阿霉素、长春碱和达卡巴嗪; ABVD, 阿霉素、博莱霉素、长春碱和达卡巴嗪; ECOG, 美国东部肿瘤协作组; IPS, 国际预后评分。

图2

表2.后续疗法和根据独立审查机构的调整后无进展存活期中标注事件的治疗结束的多维尔评分以及根据试验研究者的与标记事件的相关性的汇总（意向治疗人群）.

|                                | <b>A+AVD<br/>N = 664</b> | <b>ABVD<br/>N = 670</b> | <b>总计<br/>N = 1334</b> |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| 根据IRF的具有调整后PFS事件的患者-总计, 数目 (%) | 117 (100)                | 146 (100)               | 263 (100)              |
| 进展                             | 90 (77)                  | 102 (70)                | 192 (73)               |
| 死亡                             | 18 (15)                  | 22 (15)                 | 40 (15)                |
| PET阳性和后续治疗                     | 9 (8)                    | 22 (15)                 | 31 (12)                |
| 挽救性化疗*                         | 7/9(78)                  | 15/22 (68)              | 22/31 (71)             |
| 满足以下标准:                        |                          |                         |                        |
| 根据研究者的PFS事件和调整后事件              | 7 (100)                  | 15 (100)                | 22 (100)               |
| 根据研究者的PFS事件                    | 7/7 (100)                | 13/15 (87)              | 20/22 (91)             |
| 根据IPF的PFS事件                    | 2/7 (29)                 | 3/15 (20)               | 5/22 (23)              |
| 治疗结束时的多维尔评分                    |                          |                         |                        |
| 1                              | 0                        | 0                       | 0                      |
| 2                              | 0                        | 0                       | 0                      |
| 3                              | 0                        | 2/15 (13)               | 2/22 (9)               |
| 4                              | 3/7 (43)                 | 4/15 (27)               | 7/22 (32)              |
| 5                              | 4/7 (57)                 | 9/15 (60)               | 13/22 (59)             |
| 放射                             | 2/9 (22)                 | 7/22 (32)               | 9/31 (29)              |
| 满足以下标准:                        |                          |                         |                        |
| 根据研究者的PFS事件和调整后事件              | 2/2 (100)                | 7/7 (100)               | 9/9 (100)              |
| 根据研究者的PFS事件                    | 0                        | 1/7 (14)                | 1/9 (11)               |
| 每个IPF的PFS事件                    | 0                        | 1/7 (14)                | 1/9 (11)               |
| 治疗结束时的多维尔评分                    |                          |                         |                        |
| 1                              | 0                        | 0                       | 0                      |
| 2                              | 0                        | 0                       | 0                      |
| 3                              | 2/2 (100)                | 3/7 (43)                | 5/9 (56)               |
| 4                              | 0                        | 3/7 (43)                | 3/9 (33)               |
| 5                              | 0                        | 1/7 (14)                | 1/9 (11)               |

\*挽救性化疗在标准药物名称组中包含术语‘化疗’、‘大剂量化疗加移植’和‘免疫疗法’。

A+AVD, 本妥昔单抗维多汀加阿霉素、长春碱和达卡巴嗪; ABVD, 阿霉素、博莱霉素、长春碱和达卡巴嗪; IRF, 独立审查机构; PET, 正电子发射断层扫描; PFS, 无进展存活期。

图3

表3.意向治疗人群的反应汇总.

| 伴随事件的患者-数目 (%)       | A+AVD<br>N = 664 | ABVD<br>N = 670 | p值    | 差异, %<br>(95%精确CI) |
|----------------------|------------------|-----------------|-------|--------------------|
| 随机方案结束时的完全缓解率*       | 488 (73)         | 472 (70)        | 0.224 | 3.0<br>(-2.3-8.4)  |
| 随机方案结束时的总体缓解率†       | 569 (86)         | 553 (83)        | 0.116 | 3.2<br>(-2.2-8.6)  |
| 一线疗法结束时的完全缓解率‡       | 488 (73)         | 474 (71)        | 0.273 | 2.7<br>(-2.6-8.1)  |
| 在一线疗法完成之后, 多维尔评分≤3   | 570 (86)         | 551 (82)        | 0.071 | 3.6<br>(-1.8-9.0)  |
| 在一线疗法完成之后, 多维尔评分≤2   | 563 (85)         | 537 (80)        | 0.025 | 4.6<br>(-0.8-10.0) |
| 第2周期时的PET阴性 (多维尔1-3) | 588 (89)         | 577 (86)        | 0.181 | 2.4<br>(-2.9-7.8)  |
| 第2周期时的多维尔评分汇总        |                  |                 |       |                    |
| 1                    | 435 (66)         | 414 (62)        |       |                    |
| 2                    | 131 (20)         | 133 (20)        |       |                    |
| 3                    | 22 (3)           | 30 (4)          |       |                    |
| 4                    | 26 (4)           | 28 (4)          |       |                    |
| 5                    | 21 (3)           | 30 (4)          |       |                    |

\*定义为在用随机方案 (A+AVD或ABVD) 治疗结束时达到完全缓解<sup>20</sup>的患者比例。

†定义为用随机方案 (A+AVD或ABVD) 治疗结束时达到完全或部分缓解<sup>20</sup>的患者比例。

‡定义为在完成随机方案 (A+AVD或ABVD) 或替代一线疗法后达到完全缓解的患者比例。

A+AVD, 本妥昔单抗维多汀加阿霉素、长春碱和达卡巴嗪; ABVD, 阿霉素、博莱霉素、长春碱和达卡巴嗪; CI, 置信区间; PET, 正电子发射断层扫描。

图4

表4. 安全人群中的不良事件汇总

| 安全性汇总-数目 (%)        | A+AVD<br>N = 662   | ABVD<br>N = 659    |          |          |
|---------------------|--------------------|--------------------|----------|----------|
| 任何不良事件              | 653 (99)           | 646 (98)           |          |          |
| 药物相关不良事件            | 641 (97)           | 617 (94)           |          |          |
| ≥3级不良事件             | 549 (83)           | 434 (66)           |          |          |
| ≥3级药物相关不良事件         | 525 (79)           | 389 (59)           |          |          |
| 严重不良事件              | 284 (43)           | 178 (27)           |          |          |
| 药物相关严重不良事件          | 240 (36)           | 125 (19)           |          |          |
| 导致药物或剂量停用的不良事件      | 88 (13)            | 105 (16)           |          |          |
| 引起剂量调整的不良事件         | 423 (64)           | 293 (44)           |          |          |
| 剂量保持                | 44 (7)             | 32 (5)             |          |          |
| 剂量中断                | 22 (3)             | 33 (5)             |          |          |
| 剂量减少                | 191 (29)           | 65 (10)            |          |          |
| 剂量延迟                | 318 (48)           | 217 (33)           |          |          |
| 研究中死亡*              | 9 (1)              | 13 (2)             |          |          |
| 由于药物相关不良事件引起的死亡     | 8 (1)              | 7 (1)              |          |          |
| 住院率-每位患者-年 (95% CI) | 0.3363 (0.31–0.37) | 0.2277 (0.20–0.25) |          |          |
| 常见不良事件-数目 (%)       | 任何级别               | 级别≥3               | 任何级别     | 级别≥3     |
| 中性粒细胞减少             | 382 (58)           | 357 (54)           | 295 (45) | 260 (39) |
| 恶心                  | 348 (53)           | 20 (3)             | 371 (56) | 7 (1)    |
| 便秘                  | 279 (42)           | 11 (2)             | 241 (37) | 4 (<1)   |
| 呕吐                  | 216 (33)           | 23 (3)             | 183 (28) | 9 (1)    |
| 疲劳                  | 211 (32)           | 19 (3)             | 211 (32) | 7 (1)    |
| 周围感觉神经病变            | 189 (29)           | 31 (5)             | 111 (17) | 3 (<1)   |
| 腹泻                  | 181 (27)           | 19 (3)             | 121 (18) | 5 (<1)   |
| 发热                  | 179 (27)           | 19 (3)             | 147 (22) | 13 (2)   |
| 周围神经病变              | 174 (26)           | 27 (4)             | 85 (13)  | 6 (<1)   |
| 脱发                  | 173 (26)           | 1 (<1)             | 146 (22) | 0        |
| 体重下降                | 148 (22)           | 6 (<1)             | 40 (6)   | 1 (<1)   |
| 腹痛                  | 142 (21)           | 21 (3)             | 65 (10)  | 4 (<1)   |
| 贫血                  | 140 (21)           | 54 (8)             | 67 (10)  | 25 (4)   |
| 口腔炎                 | 138 (21)           | 10 (2)             | 104 (16) | 3 (<1)   |
| 发热性中性粒细胞减少          | 128 (19)           | 128 (19)           | 52 (8)   | 52 (8)   |
| 骨痛                  | 126 (19)           | 6 (<1)             | 66 (10)  | 1 (<1)   |
| 失眠                  | 126 (19)           | 4 (<1)             | 82 (12)  | 1 (<1)   |
| 食欲下降                | 118 (18)           | 5 (<1)             | 76 (12)  | 2 (<1)   |
| 咳嗽                  | 97 (15)            | 0                  | 123 (19) | 0        |
| 头痛                  | 95 (14)            | 2 (<1)             | 94 (14)  | 2 (<1)   |
| 关节痛                 | 89 (13)            | 2 (<1)             | 78 (12)  | 0        |
| 中性粒细胞计数减少           | 86 (13)            | 83 (13)            | 79 (12)  | 67 (10)  |
| 消化不良                | 84 (13)            | 1 (<1)             | 75 (11)  | 0        |
| 感觉异常                | 84 (13)            | 0                  | 73 (11)  | 0        |
| 背痛                  | 83 (13)            | 4 (<1)             | 49 (7)   | 0        |
| 呼吸困难                | 82 (12)            | 9 (1)              | 124 (19) | 11 (2)   |
| 肌痛                  | 81 (12)            | 3 (<1)             | 71 (11)  | 3 (<1)   |
| 四肢疼痛                | 81 (12)            | 2 (<1)             | 67 (10)  | 1 (<1)   |
| 口咽痛                 | 72 (11)            | 2 (<1)             | 55 (8)   | 3 (<1)   |
| 上呼吸道感染              | 70 (11)            | 5 (<1)             | 70 (11)  | 3 (<1)   |
| 丙氨酸转氨酶升高            | 68 (10)            | 22 (3)             | 26 (4)   | 1 (<1)   |

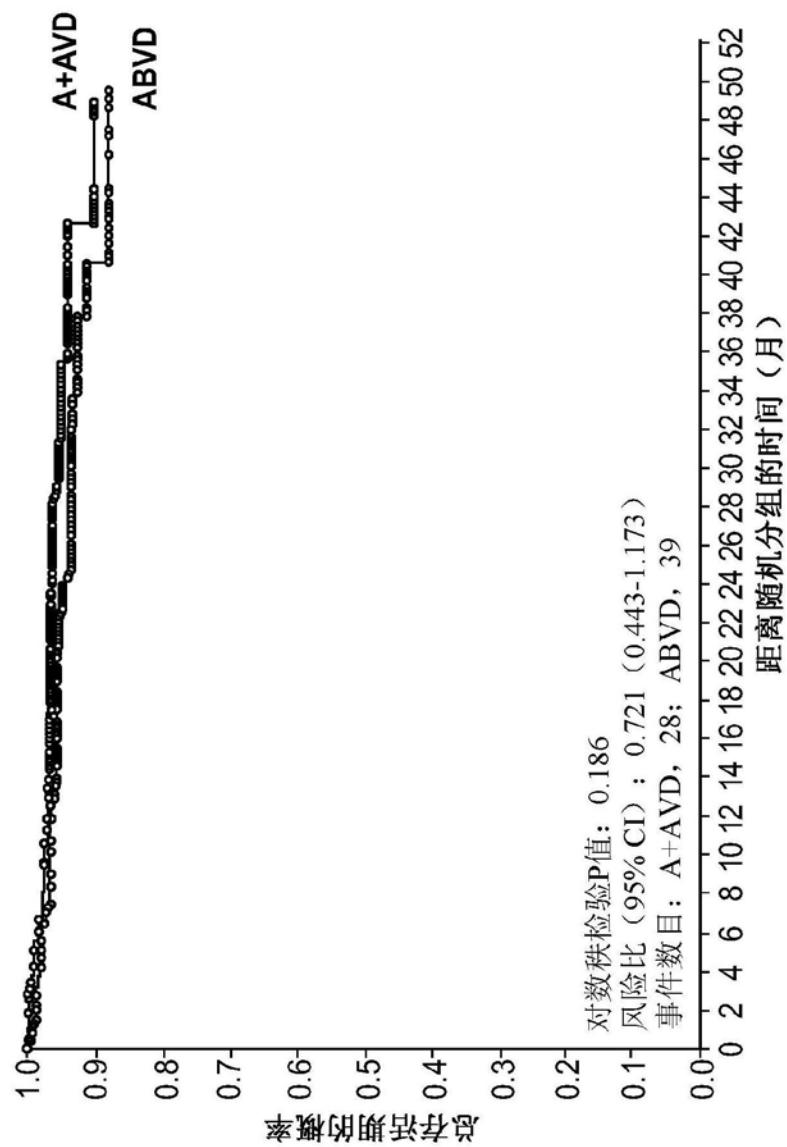
图5

| G-CSF的初级预防-数目 (%)   | 无G-CSF<br>初级预防<br>(n = 579) | G-CSF<br>初级预防<br>(n = 83) | 无G-CSF<br>初级预防<br>(n = 616) | G-CSF<br>初级预防<br>(n = 43) |
|---|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 第1周期的发热性中性粒细胞减少   | 61 (11)                     | 1 (1)                     | 24 (4)                      | 2 (5)                     |
| 研究中的发热性中性粒细胞减少  | 119 (21)                    | 9 (11)                    | 49 (8)                      | 3 (7)                     |
| 中性粒细胞减少 <sup>†</sup>                                      | 425 (73)                    | 29 (35)                   | 352 (57)                    | 9 (21)                    |
| ≥3级中性粒细胞减少 <sup>†</sup>                                   | 406 (70)                    | 24 (29)                   | 309 (50)                    | 8 (19)                    |
| ≥3级不良事件 <sup>†</sup>                                      | 502 (87)                    | 47 (57)                   | 414 (67)                    | 20 (47)                   |
| 感染和侵染 (SOC)   | 322 (56)                    | 39 (47)                   | 312 (51)                    | 19 (44)                   |
| ≥3级感染和侵染 (SOC)  | 107 (18)                    | 9 (11)                    | 63 (10)                     | 3 (7)                     |
| 严重不良事件  | 257 (44)                    | 27 (33)                   | 171 (28)                    | 7 (16)                    |
| 发热性中性粒细胞减少、中性粒细胞减少、败血症、中性粒细胞减少性败血症、发热或感染和侵染 (SOC) 的严重不良事件 | 190 (33)                    | 20 (24)                   | 107 (17)                    | 4 (9)                     |
| 研究中的死亡*   | 8 (1)                       | 1 (1) <sup>‡</sup>        | 12 (2)                      | 1 (2)                     |

\*定义为一线疗法的最后一次剂量的30天内发生的死亡。<sup>†</sup>包含优选术语‘中性粒细胞减少’和‘中性粒细胞计数减少’。<sup>‡</sup>已进行G-CSF初级预防的A+AVD组患者接受G-CSF以治疗中性粒细胞减少，其在第5天前进行。

A+AVD，本妥昔单抗维多汀加阿霉素、长春碱和达卡巴嗪；ABVD，阿霉素、博莱霉素、长春碱和达卡巴嗪；CI，置信区间；G-CSF，粒细胞集落刺激因子；SOC，系统器官分类。

图5续



处于风险中的患者的数目  
A+AVD 664 653 642 636 631 627 621 612 599 580 520 489 429 350 317 261 199 171 121 70 52 32 6 4 4 0 0  
ABVD 670 653 642 634 620 617 611 601 594 573 522 480 417 337 293 246 187 153 111 60 46 19 8 6 3 0 0

图6

## 本妥昔单抗维多汀剂量调整的详情.

| 毒性                    | <2级                 | ≥3级  |   |                      |
|-----------------------|---------------------|--|---|----------------------|
| 非血液病<br>(不包含<br>神经病变) | 以相同剂量水平继续           | 保持A+AVD给药直到毒性降到≤2级或<br>恢复到基线*  |   |                      |
| 血液病                   | 以相同剂量水平继续           | 对于中性粒细胞减少, 按照机构指南使用生长<br>因子(G-CSF或GM-CSF)进行管理。<br>对于血小板减少, 考虑血小板输注和/或根据机<br>构指南继续进行。<br>对于贫血, 按照机构指南进行管理 |   |                      |
| 周围神<br>经病变            | 1级<br>以相同剂量<br>水平继续 | 2级<br>将剂量降低到<br>0.9 mg/kg并恢<br>复治疗; 如果<br>已经达到0.9mg/<br>kg, 则在所述水<br>平下继续给药                              | 3级<br>停止本妥昔单抗维多汀直到<br>毒性≤2级, 然后将剂量降低<br>到0.9 mg/kg并恢复治疗。如<br>果已经0.9 mg/kg, 请咨询发<br>起人(AVD可继续进行或同<br>时保持, 由主治医师决定) | 4级<br>停用本妥昔单<br>抗维多汀 |

\*出现临幊上不显著的3级或4级实验室电解质异常的患者可以继续研究治疗而无需间断。

A+AVD, 本妥昔单抗维多汀加阿霉素、长春碱和达卡巴嗪;

G-CSF, 粒细胞集落刺激因子; GM-CSF, 单核细胞集落刺激因子。

图7

## 一线疗法完成后未能实现完全反应的患者的首次后续化疗汇总.

| 首次后续化疗-数目 (%)            | A+AVD<br>N = 9 | ABVD<br>N = 22 | 总计<br>N = 31 |
|--------------------------|----------------|----------------|--------------|
| 总体                       | 7 (78)         | 15 (68)        | 22 (71)      |
| 顺铂+阿糖胞苷+地塞米松             | 3 (33)         | 3 (14)         | 6 (19)       |
| 卡铂+依托泊苷+异环磷酰胺            | 2 (22)         | 2 (9)          | 4 (13)       |
| 顺铂+阿糖胞苷+依托泊苷+甲基泼尼松龙      | 1 (11)         | 3 (14)         | 4 (13)       |
| 本妥昔单抗维多汀                 | 0              | 1 (5)          | 1 (3)        |
| 本妥昔单抗维多汀+苯达莫司汀+ASCT      | 0              | 1 (5)          | 1 (3)        |
| 卡铂+依托泊苷+异环磷酰胺+ASCT       | 1 (11)         | 0              | 1 (3)        |
| 卡铂+依托泊苷+异环磷酰胺+利妥昔单抗+ASCT | 0              | 1 (5)          | 1 (3)        |
| 卡铂+依托泊苷+异环磷酰胺+SCT        | 0              | 1 (5)          | 1 (3)        |
| 地塞米松+顺铂+吉西他滨             | 0              | 1 (5)          | 1 (3)        |
| 地塞米松+阿糖胞苷+甲基苄肼           | 0              | 1 (5)          | 1 (3)        |
| 利妥昔单抗+苯达莫司汀              | 0              | 1 (5)          | 1 (3)        |

A+AVD, 本妥昔单抗维多汀加阿霉素、长春碱和达卡巴嗪; ABVD, 阿霉素、  
博莱霉素、长春碱和达卡巴嗪; ASCT, 自体干细胞移植; SCT, 干细胞移植。

图8

## 一线疗法（安全人群）期间改用替代的化疗的原因汇总.

| 改用替代的化疗的原因-数目 (%) | A+AVD<br>N = 662 | ABVD<br>N = 659 | 总计<br>N = 1321 |
|-------------------|------------------|-----------------|----------------|
| 不良事件              | 12 (80)          | 1 (11)          | 13 (54)        |
| 多维尔评分评估结果为5       | 1 (7)            | 4 (44)          | 5 (21)         |
| 其它                | 2 (13)*          | 4 (44)†         | 6 (25)         |

A+AVD, 本妥昔单抗维多汀加阿霉素、长春碱和达卡巴嗪; ABVD, 阿霉素、博莱霉素、长春碱和达卡巴嗪。

\*两名病人都未指明原因

†原因包含毒性 (1), 不满意的反应 (3)

图9

| <b>A+AVD<br/>N = 662</b> |               |               |               |               |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                          | 本妥昔单<br>抗维多汀  | 阿霉素           | 长春碱           | 达卡巴嗪          |
| 治疗持续时间 (周)               |               |               |               |               |
| n                        | 662           | 656           | 661           | 661           |
| 平均值 (标准差)                | 23.19 (5.646) | 23.88 (5.362) | 23.60 (5.600) | 23.89 (5.335) |
| 中位数                      | 24.21         | 24.57         | 24.43         | 24.57         |
| 最小值, 最大值                 | 2.0, 35.0     | 2.0, 48.9     | 2.0, 48.9     | 2.0, 48.9     |
| 所接受剂量的总数                 |               |               |               |               |
| n                        | 662           | 656           | 661           | 661           |
| 平均值 (标准差)                | 10.8 (2.60)   | 11.2 (2.38)   | 11.0 (2.50)   | 11.2 (2.37)   |
| 中位数                      | 12.0          | 12.0          | 12.0          | 12.0          |
| 最小值, 最大值                 | 1, 12         | 1, 12         | 1, 12         | 1, 12         |
| 治疗周期的数目                  |               |               |               |               |
| n                        | 662           | 656           | 661           | 661           |
| 平均值 (标准差)                | 5.5 (1.21)    | 5.6 (1.13)    | 5.6 (1.18)    | 5.6 (1.12)    |
| 中位数                      | 6.0           | 6.0           | 6.0           | 6.0           |
| 最小值, 最大值                 | 1, 6          | 1, 6          | 1, 6          | 1, 6          |
| 对研究药物的措施-数目 (%)          |               |               |               |               |
| 减少处方剂量                   | 434 (66)      | 355 (54)      | 378 (57)      | 350 (53)      |
| 减少非处方剂量                  | 170 (26)      | 25 (4)        | 58 (9)        | 29 (4)        |
| 增加处方剂量                   | 3 (<1)        | 2 (<1)        | 1 (<1)        | 2 (<1)        |
| 增加非处方剂量                  | 0             | 0             | 0             | 0             |
| 保持剂量                     | 0             | 0             | 0             | 0             |
| 遗漏剂量                     | 41 (6)        | 2 (<1)        | 12 (2)        | 1 (<1)        |
| 中断剂量                     | 12 (2)        | 8 (1)         | 1 (<1)        | 11 (2)        |
| 延迟剂量                     | 315 (48)      | 323 (49)      | 319 (48)      | 317 (48)      |
| 永久停用剂量                   | 71 (11)       | 38 (6)        | 52 (8)        | 38 (6)        |
| <b>ABVD<br/>N = 659</b>  |               |               |               |               |
|                          | 博莱霉素          | 阿霉素           | 长春碱           | 达卡巴嗪          |
| 治疗持续时间 (周)               |               |               |               |               |
| n                        | 659           | 649           | 659           | 659           |
| 平均值 (标准差)                | 22.38 (5.694) | 23.88 (4.669) | 23.65 (4.880) | 23.86 (4.658) |
| 中位数                      | 24.00         | 24.00         | 24.00         | 24.00         |
| 最小值, 最大值                 | 2.0, 39.1     | 2.0, 45.4     | 2.0, 45.4     | 2.0, 45.4     |
| 所接受剂量的总数                 |               |               |               |               |
| n                        | 659           | 649           | 659           | 659           |
| 平均值 (标准差)                | 10.7 (2.64)   | 11.4 (2.00)   | 11.3 (2.13)   | 11.4 (2.02)   |
| 中位数                      | 12.0          | 12.0          | 12.0          | 12.0          |
| 最小值, 最大值                 | 1, 12         | 1, 12         | 1, 12         | 1, 12         |
| 治疗周期的数目                  |               |               |               |               |
| n                        | 659           | 649           | 659           | 659           |
| 平均值 (标准差)                | 5.4 (1.24)    | 5.7 (0.95)    | 5.7 (1.01)    | 5.7 (0.96)    |
| 中位数                      | 6.0           | 6.0           | 6.0           | 6.0           |
| 最小值, 最大值                 | 1, 6          | 1, 6          | 1, 6          | 1, 6          |
| 对研究药物的措施-数目 (%)          |               |               |               |               |
| 减少处方剂量                   | 315 (48)      | 250 (38)      | 281 (43)      | 256 (39)      |
| 减少非处方剂量                  | 17 (3)        | 24 (4)        | 61 (9)        | 19 (3)        |
| 增加处方剂量                   | 1 (<1)        | 1 (<1)        | 2 (<1)        | 3 (<1)        |
| 增加非处方剂量                  | 0             | 0             | 1 (<1)        | 0             |
| 保持剂量                     | 1 (<1)        | 1 (<1)        | 0             | 1 (<1)        |
| 遗漏剂量                     | 32 (5)        | 1 (<1)        | 9 (1)         | 1 (<1)        |
| 中断剂量                     | 6 (<1)        | 11 (2)        | 3 (<1)        | 28 (4)        |
| 延迟剂量                     | 211 (32)      | 218 (33)      | 219 (33)      | 215 (33)      |
| 永久停用剂量                   | 106 (16)      | 22 (3)        | 34 (5)        | 22 (3)        |

A+AVD, 本妥昔单抗维多汀加阿霉素、长春碱和达卡巴嗪; ABVD, 阿霉素、博莱霉素、长春碱和达卡巴嗪。

图10

## 周围神经病变 (SMQ) 的汇总 (安全人群) .

| 伴随事件的患者-数目 (%)    | A+AVD<br>N = 662 | ABVD<br>N = 659 | 总计<br>N = 1321 |
|-------------------|------------------|-----------------|----------------|
| 任何周围神经病变 (SMQ) 事件 | 442 (67)         | 286 (43)        | 728 (55)       |
| 周围运动神经病变 (SSQ) *  | 74 (11)          | 29 (4)          | 103 (8)        |
| 周围运动神经病变          | 42 (6)           | 8 (1)           | 50 (4)         |
| 肌无力               | 36 (5)           | 18 (3)          | 54 (4)         |
| 自主神经病变            | 1 (<1)           | 2 (<1)          | 3 (<1)         |
| 腓神经麻痹             | 1 (<1)           | 2 (<1)          | 3 (<1)         |
| 肌肉萎缩              | 2 (<1)           | 0               | 2 (<1)         |
| 张力减退              | 0                | 1 (<1)          | 1 (<1)         |
| 周围感觉神经病变 (SSQ) †  | 429 (65)         | 273 (41)        | 702 (53)       |
| 周围感觉神经病变          | 189 (29)         | 111 (17)        | 300 (23)       |
| 周围神经病变            | 174 (26)         | 85 (13)         | 259 (20)       |
| 感觉异常              | 84 (13)          | 73 (11)         | 157 (12)       |
| 感觉减退              | 33 (5)           | 27 (4)          | 60 (5)         |
| 多神经病变             | 10 (2)           | 6 (<1)          | 16 (1)         |
| 神经痛               | 8 (1)            | 1 (<1)          | 9 (<1)         |
| 烧灼感               | 2 (<1)           | 4 (<1)          | 6 (<1)         |
| 感觉不良              | 4 (<1)           | 1 (<1)          | 5 (<1)         |
| 步态障碍              | 3 (<1)           | 0               | 3 (<1)         |
| 中毒性神经病变           | 3 (<1)           | 0               | 3 (<1)         |
| 神经毒性              | 2 (<1)           | 0               | 2 (<1)         |
| 感觉障碍              | 0                | 1 (<1)          | 1 (<1)         |

\*包含周围运动神经病变、周围感觉运动神经病变、腓神经麻痹、肌无力、张力减退或肌肉萎缩的优选术语。

†包含除了自主神经病变的所有其它优选术语和关于周围运动神经病变的六个优选术语。

A+AVD, 本妥昔单抗维多汀加阿霉素、长春碱和达卡巴嗪; ABVD, 阿霉素、博莱霉素、长春碱和达卡巴嗪; SMQ, 监管活动标准医学辞典查询; SSQ, 特殊搜索查询。

图11