



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202221033 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：110128346

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 02 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/08/04 美國

63/060,786

2020/11/16 美國

63/114,363

2021/02/09 美國

63/147,507

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：哈蘇納 納迪亞 HASSOUNAH, NADIA (US)；喬胡里 安威莎 CHAUDHURY,

ANWESHA (IN)；喬胡里 蘇莫許 CHOUDHURY, SOMESH (US)；胡 長熙

WOO, JANGHEE (US)；昆達莫 妮可 安居 旁遮普 KUNDAMAL, NICOLE

ANJU PUNJABI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：51 項 圖式數：11 共 100 頁

(54)名稱

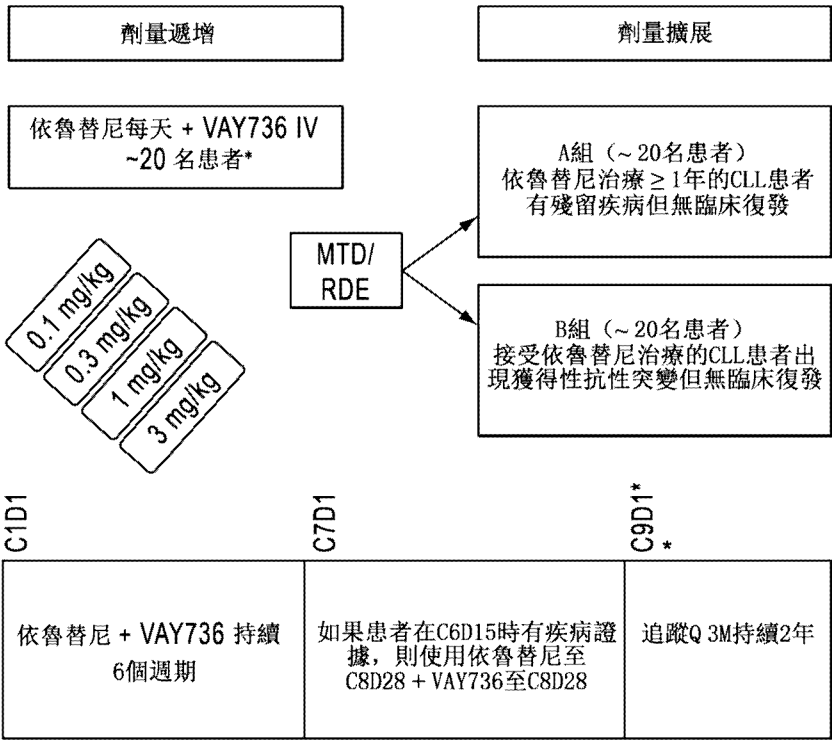
B細胞惡性腫瘤的治療

(57)摘要

本揭露關於單獨的或與另外的藥劑組合的抗 BAFFR 抗體及其結合片段，用於在治療 B 細胞惡性腫瘤，例如 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤中使用。

The present disclosure relates to anti-BAFFR antibodies and binding fragments thereof, alone or in combination with additional agents, for use in the treatment of B cell malignancies, for example a B-cell non-Hodgkin's lymphoma.

指定代表圖：



*組合施用6個週期或8個週期，依魯替尼持續至C8D28。
對於在主要終點（C9D1）時達到CR的患者，研究人員可能會考慮停用依魯替尼。
**將根據IWCLL指南在C9D1（± 7天）對患者進行最終疾病評估的評價。

【圖10】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 B細胞惡性腫瘤的治療

【英文發明名稱】 TREATMENT OF B CELL MALIGNANCIES

【中文】

本揭露關於單獨的或與另外的藥劑組合的抗BAFFR抗體及其結合片段，用於在治療B細胞惡性腫瘤，例如B細胞非何杰金氏淋巴瘤中使用。

【英文】

The present disclosure relates to anti-BAFFR antibodies and binding fragments thereof, alone or in combination with additional agents, for use in the treatment of B cell malignancies, for example a B-cell non-Hodgkin's lymphoma.

【指定代表圖】 圖10

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 B細胞惡性腫瘤的治療

【英文發明名稱】 TREATMENT OF B CELL MALIGNANCIES

【技術領域】

【0001】 本揭露整體上關於抗BAFFR抗體及其結合片段，作為單一療法或作為與一或多種另外的藥劑組合的「骨架（backbone）」藥劑用於在治療B細胞惡性腫瘤（如B細胞非何杰金氏淋巴瘤）中使用。

【先前技術】

【0002】 B細胞惡性腫瘤包括非何杰金氏淋巴瘤（NHL）、何杰金氏淋巴瘤、白血病和骨髓瘤。

【0003】 NHL占有所有癌症的大約4%，2019年美國（US）估計有74,200例新確診病例和約19,970例死亡病例（www.cancer.org）。WHO將NHL分為未成熟淋巴贅生物、成熟B細胞贅生物、T細胞和NK細胞贅生物、以及移植後淋巴增生病變（PTLD）。成熟B細胞淋巴瘤進一步分為惰性淋巴瘤（例如濾泡性淋巴瘤、小淋巴細胞淋巴瘤）和侵襲性淋巴瘤（例如彌漫性大B細胞淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤）。

【0004】 彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）係最常見的侵襲性淋巴瘤亞型，占有所有NHL的30%-35%（Ghielmini等人2013）。大約三分之一的DLBCL患者將發展為復發性和/或難治性（r/r）疾病，這係發病率和死亡率的主要原因。復發性和/或難治性患者的預後較差。雖然大約60%的r/r DLBCL患者仍然對傳統的二

線挽救性免疫化學療法敏感，但 < 10% 的患者具有延長的無病生存期（Gisselbrecht等人2010）。在最近報告的SCHOLAR-1研究中，該研究結合了來自兩項臨床試驗以及兩個學術數據庫的數據，636名難治性DLBCL患者的中位整體生存期僅為6.3個月，而只有20%的患者存活2年（Crump等人2017）。二線療法失敗或移植後復發的移植候選者的預後極差。顯示出有希望的活性的新型療法包括口服靶向療法，如BTK抑制劑依魯替尼（ibrutinib）（對於DLBCL患者，ORR為25%）（Wilson等人2015）、單株抗體（例如，在DLBCL中具有約40%響應率的免疫檢查點抑制劑（Lesokhin等人2016；Zinzani等人2017））、雙特異性抗體（如具有35%-50%響應率的博納吐單抗（blinatumomab）（Viardot等人2016））、ADC（對於CD30+ 復發性DLBCL，布妥昔單抗（brentuximab vedotin）的ORR為44%（Jacobsen等人2015），與利妥昔單抗（rituximab）和苯達莫司汀（bendamustine）組合的波妥珠單抗維多丁（polatuzumab vedotin）的ORR為70%（Sehn等人2017））和細胞療法（例如，CAR-T療法的ORR為53%-82%（Neelapu等人2017；Schuster等人2017））。CAR-T療法似乎使大約三分之一的r/r DLBCL患者獲得長期響應。最近，在2020年，tafasitamab-cxix（MOR208，MONJUVI®）加來那度胺（lenalidomide）（ORR為55%，CR為37%）獲得了初步FDA批准，用於不適合移植的復發性或難治性DLBCL患者（tafasitamab-cxix藥品說明書）。

【0005】被套細胞淋巴瘤（MCL）係一種與不良長期生存率相關的侵襲性成熟B細胞非何杰金氏淋巴瘤。治療主要由免疫化學療法組成；治療策略和方案的選擇係可變的並且取決於症狀和患者健康狀況（Schieber等人2018）。儘管初始響應率高（積極治療方法（aggressive treatment approaches）的ORR > 90%），

但MCL仍然無法治癒。低風險患者的5年整體生存期為大約80%，而高風險患者為34%（Hoster等人2014）。復發性MCL的中位生存期歷來不到3年。靶向療法如硼替佐米（bortezomib）（Fisher等人2006）和替西羅莫司（temsirolimus）（Hess等人2009）提高了響應率。在II期研究EMERGE中，來那度胺在預先經過大量治療（heavily pre-treated）的群體中顯示出有希望的活性（28% ORR），導致其在美國獲得批准（Goy等人2013）。在III期研究中，與替西羅莫司相比，布魯頓酪胺酸激酶依魯替尼在無進展生存期（PFS）方面顯示出顯著改善，並且治療相關不良反應更少（Dreyling等人2016）。組合依魯替尼與Bcl-2抑制劑維奈妥拉（venetoclax）的II期數據實現了42%的完全響應率（CRR），而歷史對照為9%（Tam等人2018）。最近，基於（ACE-LY-004研究）的、用於治療復發性/難治性MCL的阿卡替尼（acalabrutinib）單一藥劑II期研究的數據顯示出中位PFS為20個月，ORR為81%，CR率為43%（Wang等人2019）。儘管過去十年取得了有希望的發展，但鑒於依魯替尼時代的1年整體生存率為大約70%，r/r MCL患者仍需要新的治療選擇（Schieber等人2018）。

【0006】 儘管引入了更新的療法來治療B細胞惡性腫瘤（包括復發性/難治性NHL，如DLBCL和MCL），但對於患有B細胞惡性腫瘤的患者（例如患有復發性/難治性NHL的患者）仍存在高度未滿足的醫療需求。該等患者幾乎沒有有效的治療選擇，並且整體生存期顯著降低。

【發明內容】

【0007】 本揭露關於抗B細胞活化因子受體抗體（抗BAFFR抗體）及其結合片段，作為單一療法或作為與一或多種另外的藥劑（例如免疫調節性醯亞胺藥

第 3 頁(發明說明書)

物 (IMiD)，如來那度胺) 組合的「骨架」藥劑用於在治療B細胞惡性腫瘤 (例如非何杰金氏淋巴瘤，如DLBCL或MCL) 中使用。BAFFR在B細胞惡性腫瘤如NHL和CLL中廣泛表現，並且本申請的實例中報導的抗BAFFR抗體伊利尤單抗 (ianalumab) (VAY736) 的臨床前和臨床研究支持抗BAFFR抗體及其結合片段作為單一療法或與一或多種另外的藥劑組合用於治療B細胞惡性腫瘤之用途。

【0008】 因此，在一個方面，本揭露提供了抗BAFFR抗體 (例如，伊利尤單抗) 或其結合片段，用於在治療有需要的受試者之B細胞惡性腫瘤中使用，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以治療有效劑量投與。

【0009】 在一些實施方式中，抗BAFFR抗體或其結合片段與一或多種另外的藥劑組合投與。在一些實施方式中，一或多種另外的藥劑包含免疫調節性醯亞胺藥物 (IMiD)，如來那度胺。

【0010】 在另一方面，本揭露提供了可用於治療B細胞惡性腫瘤的方法中的抗BAFFR抗體 (例如，伊利尤單抗) 及其結合片段之新給藥方案。

【0011】 用於在治療B細胞惡性腫瘤中使用的示例性抗BAFFR抗體和給藥方案描述於下文的第5.2節和實施方式1至32中。示例性另外的藥劑描述於下文的第5.3節和實施方式33至49中。適合使用本文所述之方法和組成物進行治療的示例性B細胞惡性腫瘤和患者群體描述於第5.4節和實施方式116至166中。

【0012】 在另一方面，本揭露提供了使用抗BAFFR抗體 (例如，伊利尤單抗) 或其結合片段作為單一療法或與一或多種另外的藥劑組合來治療患有B細胞惡性腫瘤的受試者之方法。示例性治療方法描述於下文的實施方式50至100中。

【0013】 在另一方面，本揭露提供了包含抗BAFFR抗體 (例如，伊利尤單抗) 或其結合片段與一或多種另外的藥劑 (例如免疫調節性醯亞胺藥物 (IMiD)) 之組合。此類組合可用於例如治療患有B細胞惡性腫瘤的受試者之方法中，例如，

如本文所述。在一些實施方式中，組合包含伊利尤單抗和來那度胺。示例性組合描述於下文的實施方式101至111中。

【0014】 在另一方面，本揭露提供了抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）及其結合片段和另外的藥劑在製造用於治療患有B細胞惡性腫瘤（例如NHL，如DLBCL或MCL）的受試者的藥物中之用途。在一些實施方式中，受試者患有NHL例如DLBCL或MCL，並且 (i) 對該受試者進行的至少一種前線（且視需要地多達五種前線）標準護理療法（例如抗CD20療法，如利妥昔單抗）失敗和/或 (ii) 該受試者不耐受或不適合一或多種其他批准的療法（例如自體幹細胞移植（ASCT））和/或 (iii) 該受試者係嵌合抗原受體（CAR）T細胞療法的無響應者。NHL可為復發性和/或難治性的。

【0015】 在一些實施方式中，包含抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或其結合片段的藥物用於與另外的藥劑（例如，本文所述之另外的藥劑）組合投與，和/或用於在本文所述之治療方法中投與。抗BAFFR抗體及其結合片段和另外的藥劑在製造藥物中的示例性用途描述於下文的實施方式112至115中。

【0016】 在另外的方面，本揭露提供了用於在治療患有細胞介素釋放症候群（CRS）或處於CRS風險中的受試者中使用的抗BAFFR抗體及其結合片段，藉由向受試者投與抗BAFFR抗體或其結合片段來降低受試者中CRS的一或多種症狀的嚴重程度之方法，以及抗BAFFR抗體及其結合片段在製造用於治療患有CRS或處於CRS風險中的受試者的藥物中之用途。不受理論的束縛，據信正常B細胞的細胞介素釋放係CRS的重要驅動因子，並且據信用抗BAFFR抗體或其結合片段耗竭受試者中的正常B細胞可降低受試者經歷的CRS的嚴重程度和/或降低發生CRS的可能性。用於在治療患有細胞介素釋放症候群（CRS）或處於CRS風險中的受試者中使用的示例性抗BAFFR抗體及其結合片段，使用抗BAFFR抗

體或其結合片段來降低受試者中CRS的一或多種症狀的嚴重程度之方法，以及抗BAFFR抗體及其結合片段在製造用於治療患有CRS或處於CRS風險中的受試者的藥物中之用途描述於下文的實施方式167至170中。

【圖式簡單說明】

【0017】 [圖1A-1D]：在用媒介物（圖1A）、5 mg/kg VAY736（圖1B）、50 mg/kg VAY736（圖1C）或利妥昔單抗（圖1D）治療的動物的DLBCL體內模型中之腫瘤生長。

【0018】 [圖2A-2B]：在VAY736存在下，用來那度胺(L)處理72 hr的NK3.3細胞對SUDHL4細胞的特異性溶解百分比。將NK3.3細胞用來那度胺或DMSO處理72 hr，然後在VAY736的劑量曲線存在下，以10 : 1（圖2A）或20 : 1（圖2B）的E : T添加到鈣黃綠素AM標記的SUDHL4細胞中持續2 hr。共接種7.5e3個SUDHL4細胞。X軸係VAY736的濃度（ng/ml）。

【0019】 [圖3A-3C]：在VAY736存在下，用來那度胺(L)處理24 hr的PBMC對SUDHL4細胞的特異性溶解百分比。將未刺激的PBMC用來那度胺或DMSO處理24 hr，然後在VAY736的劑量曲線存在下，以2 : 1（圖3A）、10 : 1（圖3B）或20 : 1（圖3C）的E : T添加到鈣黃綠素AM標記的SUDHL4細胞中持續4 hr。共接種7.5e3個SUDHL4細胞。X軸係VAY736的濃度（ng/ml）。

【0020】 [圖4A-4C]：在VAY736存在下，用來那度胺(L)處理24 hr的pNK細胞對SUDHL4細胞的特異性溶解百分比。將未刺激的PBMC細胞用來那度胺或DMSO處理24 hr，然後在VAY736的劑量曲線存在下，以2 : 1（圖4A）、10 : 1（圖4B）或20 : 1（圖4C）的E : T將從PBMC分離的NK細胞添加到鈣黃綠素AM標記

的SUDHL4細胞中持續4 hr。共接種7.5e3個SUDHL4細胞。X軸係VAY736的濃度（ng/ml）。

【0021】 [圖5A-5D]：在VAY736存在下，用來那度胺（L）處理48 hr或72 hr的NK3.3細胞對SUDHL4細胞的特異性溶解百分比。將NK3.3細胞用來那度胺或DMSO處理48 hr（圖5B和圖5D）或72 hr（圖5A和圖5C），然後在VAY736或同種型對照抗體的劑量曲線存在下，以20:1（圖5A和圖5B）或7:1（圖5C和圖5D）的E:T添加到鈣黃綠素AM標記的SUDHL4細胞中持續2 hr。共接種7.5e3個SUDHL4細胞。X軸係VAY736或同種型對照抗體的濃度（ng/ml）。

【0022】 [圖6A-6D]：在VAY736存在下，用來那度胺（L）處理48 hr或72 hr的NK3.3細胞對SUDHL4細胞的特異性溶解百分比，減去同種型對照。數據對應於圖5A-5D中所示的數據，其中從VAY736條件中減去來自同種型對照的信號。將NK3.3細胞用來那度胺或DMSO處理48 hr（圖6B和圖6D）或72 hr（圖6A和圖6C），然後在VAY736或同種型對照抗體的劑量曲線存在下，以20:1（圖6A和圖6B）或7:1（圖6C和圖6D）的E:T添加到鈣黃綠素AM標記的SUDHL4細胞中持續2 hr。共接種7.5e3個SUDHL4細胞。X軸係VAY736或同種型對照抗體的濃度（ng/ml）。

【0023】 [圖7A-7D]：在VAY736存在下，用來那度胺（LEN）處理72 hr的未刺激或刺激的PBMC對SUDHL4細胞的特異性溶解百分比。將未刺激的（圖7A和圖7C）或24 hr IL2刺激的（圖7B和圖7D）PBMC用來那度胺或DMSO處理72 hr，然後在VAY736或同種型對照的劑量曲線存在下，以3:1的E:T添加到鈣黃綠素AM標記的SUDHL4細胞中持續3 hr。共接種10e3個SUDHL4細胞。圖7A和圖7B示出從來自VAY736的訊息中減去的同種型對照信號。X軸係VAY736（圖7A

和圖7B) 或同種型對照抗體或VAY736 (圖7C和圖7D) 的濃度 (ng/ml) 。 SVC = 媒介物對照 (DMSO) 。

【0024】 [圖8]：在具有和不具有CD3+細胞下，來那度胺 (LEN) 對PBMC 中IL2產生的影響。將未刺激的PBMC或具有陽性CD3+細胞耗竭的PBMC用來那度胺或DMSO處理72 hr，然後分離上清液用於IL2蛋白分析，以pg/ml表示。

【0025】 [圖9A-9D]：在VAY736存在下，在具有和不具有CD3+細胞下，用來那度胺 (LEN) 處理72 hr的PBMC對SUDHL4細胞的特異性溶解百分比。將PBMC用來那度胺或DMSO處理72 hr，然後在VAY736的劑量曲線存在下，以2:1、6:1 (PBMC)，1:1、1:3、1:10 (pNK)，或2:1、6:1、15:1 (CD3+耗竭的PBMC) 的E:T將PBMC (圖9A)、從PBMC分離的pNK細胞 (圖9B) 或CD3+耗竭的PBMC (圖9C) 添加到鈣黃綠素AM標記的SUDHL4細胞中持續4 hr。共接種7.5e3個SUDHL4細胞。圖9D係來自圖9A-9C的數據之彙編。X軸係VAY736的濃度 (ng/ml) 。

【0026】 [圖10]：實例3的治療方案之示意圖。

【0027】 [圖11]：如實例3中治療的患者之血液MRD相對於基線的變化百分比。

【實施方式】

【0028】 本申請要求2020年8月4日提交的美國臨時申請案號63/060,786、2020年11月16日提交的63/114,363、和2021年2月9日提交的63/147,507之優先權權益，將各申請的內容藉由引用以其全文併入本文中。

【0029】本申請含有已經以ASCII格式電子遞交的序列表，並且將該序列表藉由引用以其全文特此併入。該ASCII副本創建於2021年8月4日，名為PAT059003-TW-NP_SL.txt且大小為14,049位元組。

【0030】在一個方面，本揭露提供了抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或其結合片段，用於在治療有需要的受試者之B細胞惡性腫瘤中使用。例如，B細胞惡性腫瘤可為非何杰金氏淋巴瘤（NHL），例如慢性淋巴細胞白血病（CLL）/小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）、濾泡性淋巴瘤（FL）、被套細胞淋巴瘤（MCL）、彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、柏基特淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤（瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症（Waldenstrom macroglobulinemia））、MALT淋巴瘤（黏膜相關淋巴組織淋巴瘤）或緣帶淋巴瘤（MZL），白血病，或多發性骨髓瘤。

【0031】抗BAFFR抗體或其片段可以作為單一療法投與或與一或多種另外的藥劑組合投與。

【0032】在另一方面，本揭露提供了使用抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或其結合片段作為單一療法或與一或多種另外的藥劑組合來治療患有B細胞惡性腫瘤的受試者之方法。在一些實施方式中，受試者患有NHL例如DLBCL或MCL，並且(i)對該受試者進行的至少一種前線（且視需要地多達五種前線）標準護理療法（例如抗CD20療法，如利妥昔單抗）失敗和/或(ii)該受試者不耐受或不適合一或多種其他批准的療法（例如自體幹細胞移植（ASCT））和/或(iii)該受試者係嵌合抗原受體（CAR）T細胞療法的無響應者。NHL可為復發性和/或難治性的。

【0033】在另一方面，本揭露提供了包含抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或其結合片段與一或多種另外的藥劑（例如免疫調節性醯亞胺藥物（IMiD））之組合。在一些實施方式中，組合包含伊利尤單抗和來那度胺。

【0034】在另一方面，本揭露提供了抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）及其結合片段和另外的藥劑在製造用於治療患有B細胞惡性腫瘤（例如NHL，如DLBCL或MCL）的受試者的藥物中之用途。在一些實施方式中，受試者患有NHL例如DLBCL或MCL，並且(i)對該受試者進行的至少一種前線（且視需要地多達五種前線）標準護理療法（例如抗CD20療法，如利妥昔單抗）失敗和/或(ii)該受試者不耐受或不適合一或多種其他批准的療法（例如自體幹細胞移植（ASCT））和/或(iii)該受試者係嵌合抗原受體（CAR）T細胞療法的無響應者。NHL可為復發性和/或難治性的。

【0035】在另外的方面，本揭露提供了用於在治療患有細胞介素釋放症候群（CRS）或處於CRS風險中的受試者中使用的抗BAFFR抗體及其結合片段，藉由向受試者投與抗BAFFR抗體或其結合片段來降低受試者中CRS的一或多種症狀的嚴重程度之方法，以及抗BAFFR抗體及其結合片段在製造用於治療患有CRS或處於CRS風險中的受試者的藥物中之用途。

【0036】示例性抗BAFFR抗體和結合片段描述於第5.2節中。用於在治療B細胞惡性腫瘤中使用的示例性抗BAFFR抗體或結合片段給藥方案描述於第5.2節中。示例性另外的藥劑描述於第5.3節中。示例性B細胞惡性腫瘤描述於第5.4節中。藥物組成物的示例性特徵描述於第5.5節中。

定義

【0037】如本文所用，以下術語旨在具有以下含義：

【0038】一個/種，該/該等：如本文所用，術語「一個/種（a/an）」、「該/該等（the）」以及在本揭露之上下文中（尤其在申請專利範圍的上下文中）使用的類似術語應被解釋為涵蓋單數和複數二者，除非本文中另外指示或與上下

文明顯相矛盾。因此，術語「一個」（或「一種」）、「一或多個」和「至少一個」在本文中可以互換使用。

【0039】 和/或：術語「和/或」意指清單的組分或特徵中的每一者或兩者或全部、尤其是其中兩個或更多個係替代或累積方式的可能的變體。

【0040】 另外的藥劑：為方便起見，與抗BAFFR抗體或其結合片段組合使用的藥劑在本文中稱為「另外的」藥劑。

【0041】 抗體：術語「抗體」係指包含至少一種免疫球蛋白可變結構域序列的蛋白質，例如免疫球蛋白鏈或其片段。術語「抗體」包括，例如，單株抗體（包括具有免疫球蛋白Fc區的全長抗體）。抗體包含全長抗體、或者全長免疫球蛋白鏈、或者全長抗體或全長免疫球蛋白鏈的抗原結合片段或功能片段。抗體也可為多特異性抗體，例如其包含多個免疫球蛋白可變結構域序列，其中該多個中的第一免疫球蛋白可變結構域序列對第一表位具有結合特異性，並且該多個中的第二免疫球蛋白可變結構域序列對第二表位具有結合特異性。如本文所用，術語「結合片段」係指能夠與BAFFR表位結合的抗體之一部分。

【0042】 抗BAFFR抗體：如本文所用，術語「抗BAFFR抗體或其結合片段」係指包含BAFFR結合結構域的抗體或其結合片段。抗體（或其結合片段）與BAFFR的結合抑制BAFFR與BAFF的結合，從而減少BAFF/BAFFR複合物的形成，和/或減少BAFFR的活化。適當地，與合適的對照（例如，不存在抗BAFFR抗體或其結合片段的樣本）相比，抗BAFFR抗體或其結合片段可以使BAFF/BAFFR複合物的形成減少和/或使BAFFR的活化減少至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或更多。另外地或可替代地，抗BAFFR抗體或其結合可以使預先形成的BAFF/BAFFR複合物解離。在合適的實施方式中，抗體或其

結合片段可以解離至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或更多的預先形成的BAFF/BAFFR複合物。如前所述，可以將該特性與合適的對照（例如，不存在抗BAFFR抗體或其結合片段的樣本）進行比較。

【0043】 BAFFR：術語「BAFFR」係指B細胞活化因子受體蛋白。BAFFR也稱為TNF受體超家族成員13C（TNFRSF13C）。人和鼠胺基酸及核酸序列可以在公共數據庫中找到，如GenBank、UniProt和Swiss-Prot。例如，人BAFFR的胺基酸序列可以作為UniProt/Swiss-Prot登錄號Q96RJ3找到，並且編碼人BAFFR的核苷酸序列可以以登錄號NM_052945.4找到。它主要在B淋巴細胞和T細胞亞群上表現。

【0044】 B細胞惡性腫瘤：如本文所用，B細胞惡性腫瘤係指B細胞的不受控增殖。B細胞惡性腫瘤之實例包括：非何杰金氏淋巴瘤（NHL），如彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）、淋巴漿細胞樣淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡性淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織淋巴瘤（MALT）和柏基特淋巴瘤；先質B淋巴母細胞白血病；慢性淋巴細胞白血病；和多發性骨髓瘤。

【0045】 嵌合抗原受體：術語「嵌合抗原受體」或可替代地「CAR」係指一組多肽，在最簡單的實施方式中典型地是兩種多肽，當在免疫效應細胞中時，它為該細胞提供針對靶細胞（典型地針對癌細胞）的特異性，並且提供細胞內訊息生成。在一些實施方式中，CAR至少包含細胞外抗原結合結構域、跨膜結構域和細胞質傳訊結構域（本文中也稱為「細胞內傳訊結構域」），該細胞質傳訊結構域包含衍生自如下定義的刺激分子和/或共刺激分子的功能性傳訊結構域。該組多肽可以彼此相鄰或不相鄰。當多肽彼此不相鄰時，該組多肽包括二聚化開

關，該二聚化開關在存在二聚化分子時可以將多肽彼此偶合，例如，可以將抗原結合結構域偶合至細胞內傳訊結構域。**CAR**分子通常藉由投與經工程化以表現**CAR**分子的免疫效應細胞（例如，較佳的是為受試者自體的**T**細胞）的方式投與給受試者。

【0046】 組合：術語「組合」或「與.....組合」並不旨在暗示療法或治療劑必須同時投與和/或將該等療法或治療劑配製用於一起遞送，儘管該等遞送方法也在本文所述之範圍內。組合中的治療劑可以與一或多種其他另外的療法或治療劑同時、在其之前或之後投與。該等治療劑或治療方案可以以任何順序投與。通常，每種藥劑將以針對該藥劑確定的劑量和/或時間表投與。還應理解，該組合中使用的另外的治療劑可以一起投與或以不同的組成物分開投與。通常，預期組合中使用的另外的治療劑以不超過它們單獨使用時的水平使用。在一些實施方式中，組合中使用的水平將低於單獨使用的水平。

【0047】 藥物、活性物質、活性成分等：術語「藥物」、「活性物質」、「活性成分」、「藥物活性成分」、「活性劑」、「治療劑」或「藥劑」應理解為意指游離形式或藥學上可接受的鹽形式的化合物。

【0048】 有效量：術語「有效量」或「治療有效量」或「藥學有效量」意指當投與至受試者時足以引起所需要或希望的響應的活性劑的量或數量，或換言之，足以引起可察覺的生物學響應的量。所述量較佳的是關於在治療上或在更廣泛意義上也在預防上有效對抗如本文揭露的疾病或障礙的進展的量。應當理解，「有效量」或「治療有效量」可以因受試者而變化，這係由於受試者的藥劑代謝、年齡、體重、一般狀況，所治療的病症，所治療病症的嚴重程度以及開處方的醫師的判斷之變化。

【0049】 **患者/受試者**：如本文所用，術語「患者」或「受試者」應理解為意指人。除非指出時，否則術語「患者」或「受試者」在本文中可互換地使用。

【0050】 **需要**：如本文所用，如果受試者將在生物學上、在醫學上或在生活品質上從治療中獲益，則這種受試者係「需要」這種治療的。

【0051】 **藥學上可接受的**：術語「藥學上可接受的」係指在合理醫學判斷範圍內的那些化合物、材料、組成物和/或劑型，該等係適合用於與人類和動物的組織接觸而沒有過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理的益處/風險比相稱。

【0052】 **藥學上可接受的鹽**：術語「藥學上可接受的鹽」可以例如作為酸加成鹽形成，較佳的是與有機酸或無機酸形成。合適的無機酸係例如氫鹵酸，如鹽酸。合適的有機酸係例如羧酸或磺酸，如延胡索酸或甲磺酸。出於分離或純化之目的，還可能使用藥學上不可接受的鹽，例如苦味酸鹽或過氯酸鹽。對於治療用途，僅使用藥學上可接受的鹽或游離化合物（適用於藥物製劑形式的情況下），並且因此該等係較佳的。在適當和有利的情況下，對本文游離化合物的任何提及應理解為還指相應的鹽。如本文所述，藥劑的鹽較佳的是藥學上可接受的鹽；形成藥學上可接受的鹽之合適的反荷離子係本領域已知的。

【0053】 **治療（Treat、treating、treatment）**：如本文所用，術語「治療（treat、treating或treatment）」任何疾病或障礙在一個實施方式中係指改善疾病或障礙（例如，減緩或阻止或減少疾病或其至少一種臨床症狀或病理特徵的發展）。在另一個實施方式中，「治療」係指減輕或改善疾病的至少一種身體參數或病理特徵，例如，包括不能被受試者辨別的那些。在又另一個實施方式中，「治療」係指在身體上（例如，穩定至少一種可辨別的或不可辨別的症狀）或在生理上（例如，穩定身體參數）或在這兩個方面調節疾病或障礙。在又另一個實施方

式中，「治療」係指預防或延遲疾病或障礙，或與其相關聯的至少一種症狀或病理特徵的發作或發展或進展。在又另一個實施方式中，「治療」係指預防或延遲疾病進展至更晚期或更嚴重的病症。對要治療的患者的益處係統計上顯著的，或者對於患者或醫師至少係可察覺的。然而，可以理解的是，當將藥物投與至患者以治療疾病時，結果可能並不總係有效的治療。

【0054】 在整個揭露中使用以下縮寫。

ADCC	抗體依賴性細胞毒性
AE	不良事件
ANC	絕對嗜中性白血球計數
BAFF	B細胞活化因子
BAFF-R	B細胞活化因子受體
BHLRM	貝葉斯層次邏輯式迴歸模型
BOR	最佳整體響應
BTK	布魯頓酪胺酸激酶
BTKi	布魯頓酪胺酸激酶抑制劑
CI	信賴區間
CLL	慢性淋巴細胞白血病
CR	完全響應
CTCAE	不良事件的通用術語標準
DLBCL	彌漫性大B細胞淋巴瘤
DLT	劑量限制性毒性
ECOG	美國東部腫瘤協作組
EWOC	控制過量用藥的劑量遞增

FDA	食品和藥物管理局
Hgb	血紅素
HIV	人類免疫缺乏病毒
Ig	免疫性
IgG	免疫球蛋白G
IgG1	免疫球蛋白G1
IUD	宮內節育器
IUS	宮內系統
i.v.	靜脈內（地）
mAb	單株抗體
MRD	微量殘存疾病
MTD	最大耐受劑量
NHL	非何杰金氏淋巴瘤
NK	自然殺手細胞
NYHA	紐約心臟協會
ORR	整體響應率
PD	藥效動力學
PFS	無進展生存期
PK	藥物動力學
PO	口服投與
PR	部分響應
QD	每天一次
Q2W	每兩週一次

Q4W	每四週一次
RD	推薦劑量
SAE	嚴重不良事件
SD	疾病穩定
TTP	進展時間
ULN	正常上限
WHO	世界衛生組織

抗BAFFR抗體

【0055】 針對BAFFR的抗體（「抗BAFFR抗體」）從例如WO 2010/007082 中得知並且包括特徵在於包含VH結構域和VL結構域的抗體，該VH結構域具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列，該VL結構域具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列。抗體MOR6654就是一種這樣的抗體（IgG1 κ）。它具有SEQ ID NO: 9的重鏈胺基酸序列和SEQ ID NO: 10的輕鏈胺基酸序列。該抗體可以由SEQ ID NO: 13和14表現，較佳的是在缺乏岩藻糖基轉移酶的宿主細胞中，例如在具有失活FUT8基因（例如FUT8^{-/-}）的哺乳動物細胞系中，以提供具有增強的ADCC的功能性非岩藻糖基化抗BAFFR抗體。該抗體在下文中稱為MOR6654B或VAY736，或其國際非專有名稱伊利尤單抗。產生非岩藻糖基化抗體的替代方法係本領域已知的。表1中示出伊利尤單抗的胺基酸序列以及編碼伊利尤單抗重鏈和輕鏈的核酸序列。

[表1] 伊利尤單抗序列		
部分	胺基酸或核苷酸序列	SEQ ID NO:
VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWGWIQSPGRGLEWL GRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARY DWVPKIGVFDSWGQGTLTVTSS	1
VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGS SSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGT KVEIK	2
CDR-H1	GDSVSSNSAAWG	3
CDR-H2	RIYYRSKWYNSYAVSVKS	4

[表1] 伊利尤單抗序列		
部分	胺基酸或核苷酸序列	SEQ ID NO:
CDR-H3	YDWVPKIGVFDS	5
CDR-L1	RASQFISSSYLS	6
CDR-L2	GSSSRAT	7
CDR-L3	QQLYSSPMT	8
重鏈	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWGWIQSPGRGLEWL GRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARY DWVPKIGVFDSWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	9
輕鏈	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLIIYGS SSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC	10
編碼SEQ ID NO: 1的核苷酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCAGGCCTGGTCAAGCCCTCTCAG ACCGTGTCACTGACCTGCGCCATTTTCAGGCGACAGCGTGAGCAGCAACA GCGCCGCTGGGGCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGTAGGGGCTGGAA TGGCTGGGCAGGATCTACTACAGGTCCAAGTGGTACAACAGCTACGCC GTGAGCGTGAAGAGCAGGATCACCATCAACCCTGACACCAGCAAGAAC CAGTTCTCACTGCAGCTCAACAGCGTGACCCCCGAGGACACCGCCGTG TACTACTGCGCCAGATACGACTGGGTGCCCAAGATCGGCGTGTTCGACA GCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGTCAAGC	11
編碼SEQ ID NO: 2的核苷酸序列	GATATCGTGCTGACACAGAGCCCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCAGGC GAGAGGGCCACCCTGTCTGTCAGAGGCCAGCCAGTTTATCAGCAGCAGC TACCTGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCTAGACTGCTG ATCTACGGCAGCTCCTCTCGGGCCACCGGCGTGCCCGCCAGGTTTCAGC GGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCAGCCTGGAG CCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCTGTACAGCTCACCCA TGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG	12
重鏈的全長核苷酸序列（包括前導序列和恆定部分）； nt 1-57 = 前導序列；nt 58-429 = VH；nt 430-1419 = 恆定區（hlgG1）	ATGGCCTGGGTGTGGACCCTGCCCTTCCTGATGGCCGCTGCCCAGTCA GTGCAGGCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCAGGCCTGGTCAA GCCCTCTCAGACCCTGTCACTGACCTGCGCCATTTTCAGGCGACAGCGTG AGCAGCAACAGCGCCGCTGGGGCTGGATCAGGCAGAGCCCCGGTAG GGGCCTGGAATGGCTGGGCAGGATCTACTACAGGTCCAAGTGGTACAA CAGCTACGCCGTGAGCGTGAAGAGCAGGATCACCATCAACCCTGACAC CAGCAAGAACCAGTTCTCACTGCAGCTCAACAGCGTGACCCCCGAGGA CACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGATACGACTGGGTGCCCAAGATCGG CGTGTTTCGACAGCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGTCAAGCGC CAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAG CACACGCGCGGCACAGCCGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTT CCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGG CGTGACACACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT GTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGA GTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCA GCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCCCCAAG CCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGA GCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA CCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA GGCCCTGCCAGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCA GCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTCCCGGGAGGAGAT	13

[表1] 伊利尤單抗序列		
部分	胺基酸或核苷酸序列	SEQ ID NO:
	GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGT ACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGT TCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG	
輕鏈的全長核苷酸序列（包括前導序列和恆定部分）； nt 1-60 = 前導序列；nt 61-384 = VL；nt 385-705 = 恆定區（hk）	ATGAGCGTGCTGACCCAGGTGCTGGCTCTGCTGCTGCTGTGGCTGACC GGCACCAGATGCGATATCGTGCTGACACAGAGCCCCGCCACCCTGAGC CTGAGCCCAGGCGAGAGGGCCACCCTGTCCTGCAGGGCCAGCCAGTTT ATCAGCAGCAGCTACCTGTCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCC CCTAGACTGCTGATCTACGGCAGCTCCTCTCGGGCCACCGGCGTGCCC GCCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATC AGCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCTG TACAGCTCACCCATGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAG CGTACGGTGGCCGCTCCAGCGGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAG CAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTC TACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAG AGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTC CACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAG AAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGTC	14

【0056】 在一些實施方式中，抗BAFFR抗體或其結合片段包含重鏈可變區和輕鏈可變區，該重鏈可變區包含分別具有SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4和SEQ ID NO: 5的序列的三個CDR，該輕鏈可變區包含分別具有SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7和SEQ ID NO: 8的序列的三個CDR。在一個較佳的實施方式中，抗BAFFR抗體或其結合片段包含由序列SEQ ID NO: 1組成的重鏈可變區和由序列SEQ ID NO: 2組成的輕鏈可變區。在一個更較佳的實施方式中，抗BAFFR抗體或其結合片段係伊利尤單抗或其結合片段。

【0057】 在一些實施方式中，抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或其結合片段以0.1 mg/kg至20 mg/kg（例如，1 mg/kg至10 mg/kg、5 mg/kg至15 mg/kg、或10 mg/kg至20 mg/kg）的劑量投與。在一些實施方式中，抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或其結合片段以1 mg/kg至10 mg/kg的劑量投與。在一些實施方式中，抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或其結合片段以10 mg/kg至20 mg/kg的劑量投與。在一些實施方式中，抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或其結合片段以約1 mg/kg的劑量投與。在一些實施方式中，抗BAFFR抗體（例如，伊利尤

單抗)或其結合片段以約3 mg/kg的劑量投與。在一些實施方式中,抗BAFFR抗體(例如,伊利尤單抗)或其結合片段以約6 mg/kg的劑量投與。在一些實施方式中,抗BAFFR抗體(例如,伊利尤單抗)或其結合片段以約9 mg/kg的劑量投與。在一些實施方式中,抗BAFFR抗體(例如,伊利尤單抗)或其結合片段以約12 mg/kg的劑量投與。在一些實施方式中,抗BAFFR抗體(例如,伊利尤單抗)或其結合片段以約20 mg/kg的劑量投與。

【0058】 在一些實施方式中,抗BAFFR抗體(例如,伊利尤單抗)或其結合片段可以每兩週一次投與給受試者。例如,可以在28天給藥週期的第1天和第15天向受試者投與抗BAFFR抗體(例如,伊利尤單抗)。可以使用大約每兩週一次的投與視窗(例如, +/- 3天、 +/- 2天或 +/- 1天)。

【0059】 可替代地,抗BAFFR抗體(例如,伊利尤單抗)或其結合片段可以更頻繁或更不頻繁地投與,例如,每週一次(例如,在28天週期的第1、8、15和22天)或每4週一次(例如,在28天週期的第1天)。可以使用大約每週一次或每4週一次的投與視窗(例如, +/- 3天、 +/- 2天或 +/- 1天)。

【0060】 在一個實施方式中,抗BAFFR抗體或其結合片段以約3 mg/kg的劑量每兩週一次(+/- 3天)投與。在一個較佳的實施方式中,伊利尤單抗或其結合片段以約3 mg/kg的劑量每兩週一次(+/- 3天)投與。

【0061】 在一個實施方式中,抗BAFFR抗體或其結合片段以約9 mg/kg的劑量每四週一次(+/- 3天)投與。在一個較佳的實施方式中,伊利尤單抗或其結合片段以約9 mg/kg的劑量每四週一次(+/- 3天)投與。

【0062】 抗BAFFR抗體(例如,伊利尤單抗)或其結合片段可以投與多個週期,例如,多個28天週期。在一些實施方式中,抗BAFFR抗體(例如,伊利尤單抗)或其結合片段投與12個或更多個週期。

【0063】 抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或其結合片段較佳的是藉由靜脈內投與而投與給受試者。

另外的藥劑

【0064】 抗BAFFR抗體或其結合片段（例如，伊利尤單抗）可以與一或多種另外的藥劑，例如免疫調節性醯亞胺藥物（IMiD），例如來那度胺或其藥學上可接受的鹽，和/或一或多種支持性藥劑組合投與。

【0065】 在一些方面，抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）與免疫調節性醯亞胺藥物（IMiD），例如來那度胺或其藥學上可接受的鹽組合投與。來那度胺作為REVLIMID®（新基公司（Celgene））銷售，並且可以2.5 mg、5 mg、15 mg、20 mg、和25 mg劑型獲得。來那度胺可以每天投與（例如，28天週期的第1-21天），例如日劑量為2.5 mg至25 mg（例如，2.5 mg、5 mg、15 mg、20 mg、或25 mg）。在一些實施方式中，向受試者投與來那度胺最多12個週期，此後可以繼續用抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）作為單一療法進行治療。

【0066】 其他IMiD包括沙利多邁（thalidomide）、泊馬度胺（pomalidomide）和伊貝啞胺（iberdomide）。來那度胺、泊馬度胺和伊貝啞胺係沙利多邁類似物。

【0067】 可以使用的支持性藥劑包括止吐劑（例如吩噻嘧類，如丙氯拉吡和氯丙吡，5-HT₃受體選擇性拮抗劑，如昂丹司瓊（ondansetron）、格拉司瓊（granisetron）和托烷司瓊（tropisetron））和止瀉劑（例如洛哌丁胺（loperamide））。

【0068】 抗BAFFR抗體或其結合片段和另外的藥劑可以同時、在相同或分開的組成物中、或依次投與。對於依次投與，可以首先投與抗BAFFR抗體或其結合片段，並且可以其次投與另外的藥劑，或者可以顛倒投與順序。

B細胞惡性腫瘤和患者群體

【0069】 抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）及其結合片段可用於治療患有B細胞惡性腫瘤的受試者。

【0070】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係血液癌。

【0071】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係惡性淋巴增生病症。

【0072】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係漿細胞惡液質（plasma cell dyscrasia）。

【0073】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係急性白血病。在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係B細胞急性淋巴球白血病（也稱為B細胞急性淋巴母細胞白血病或B細胞急性淋巴樣白血病）（ALL或B-ALL），例如復發性和/或難治性B-ALL。

【0074】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係非何杰金氏淋巴瘤（NHL），例如慢性淋巴細胞白血病（CLL）/小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）、濾泡性淋巴瘤（FL）、被套細胞淋巴瘤（MCL）、彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、柏基特淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤（瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症）、MALT淋巴瘤（黏膜相關淋巴組織淋巴瘤）、緣帶淋巴瘤（MZL）（例如結外緣帶淋巴瘤（EMZL）或結節性緣帶B細胞淋巴瘤（NZML））。

【0075】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係復發性和/或難治性非何杰金氏淋巴瘤（NHL）。

【0076】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係慢性淋巴細胞白血病（CLL）/小淋巴細胞淋巴瘤（SLL），例如復發性和/或難治性CLL/SLL。

【0077】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係濾泡性淋巴瘤（FL），例如復發性和/或難治性FL。在一些實施方式中，FL係小細胞FL。在其他實施方式中，FL係大細胞FL。

【0078】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係被套細胞淋巴瘤（MCL），例如復發性和/或難治性MCL。

【0079】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係瀰漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL），例如復發性和/或難治性DLBCL。

【0080】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係DLBCL，例如復發性和/或難治性DLBCL，並且抗BAFFR抗體或其結合片段以約9 mg/kg的劑量每四週一次（+/- 3天）投與。在一個較佳的實施方式中，B細胞惡性腫瘤係DLBCL，例如復發性和/或難治性DLBCL，並且伊利尤單抗或其結合片段以約9 mg/kg的劑量每四週一次（+/- 3天）投與。

【0081】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係DLBCL，例如復發性和/或難治性DLBCL，並且抗BAFFR抗體或其結合片段以約3 mg/kg的劑量每兩週一次（+/- 3天）投與。在一個較佳的實施方式中，B細胞惡性腫瘤係DLBCL，例如復發性和/或難治性DLBCL，並且伊利尤單抗或其結合片段以約3 mg/kg的劑量每兩週一次（+/- 3天）投與。

【0082】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係DLBCL，例如復發性和/或難治性DLBCL，並且抗BAFFR抗體或其結合片段與IMiD組合投與，其中抗BAFFR抗體或其結合片段以約9 mg/kg的劑量每四週一次（+/- 3天）投與。在一個較佳的實施方式中，B細胞惡性腫瘤係DLBCL，例如復發性和/或難治性DLBCL，並且伊利尤單抗或其結合片段與IMiD組合投與，其中伊利尤單抗或其結合片段以約9 mg/kg的劑量每四週一次（+/- 3天）投與。在一些實施方式中，

IMiD係來那度胺或其藥學上可接受的鹽。在其他實施方式中，IMiD係沙利多邁或其藥學上可接受的鹽。在其他實施方式中，IMiD係泊馬度胺（pomalidomide）或其藥學上可接受的鹽。在其他實施方式中，IMiD係伊貝唑胺（iberdomide）或其藥學上可接受的鹽。

【0083】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係DLBCL，例如復發性和/或難治性DLBCL，並且抗BAFFR抗體或其結合片段與IMiD組合投與，其中抗BAFFR抗體或其結合片段以約3 mg/kg的劑量每兩週一次（+/- 3天）投與。在一個較佳的實施方式中，B細胞惡性腫瘤係DLBCL，例如復發性和/或難治性DLBCL，並且伊利尤單抗或其結合片段與IMiD組合投與，其中伊利尤單抗或其結合片段以約3 mg/kg的劑量每兩週一次（+/- 3天）投與。在一些實施方式中，IMiD係來那度胺或其藥學上可接受的鹽。在其他實施方式中，IMiD係沙利多邁或其藥學上可接受的鹽。在其他實施方式中，IMiD係泊馬度胺或其藥學上可接受的鹽。在其他實施方式中，IMiD係伊貝唑胺或其藥學上可接受的鹽。

【0084】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係柏基特淋巴瘤。

【0085】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係淋巴漿細胞淋巴瘤（瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症）。

【0086】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係MALT淋巴瘤（黏膜相關淋巴組織淋巴瘤）。

【0087】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係緣帶淋巴瘤（MZL）。

【0088】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係結外緣帶淋巴瘤（EMZL）。

【0089】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係結節性緣帶B細胞淋巴瘤（NZML）。

【0090】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係脾緣帶B細胞淋巴瘤（SMZL）。

【0091】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係何杰金氏淋巴瘤。

【0092】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係多發性骨髓瘤。

【0093】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係毛細胞白血病。

【0094】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係原發性滲出液淋巴瘤。

【0095】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係B細胞前淋巴球白血病。

【0096】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係漿母細胞淋巴瘤。

【0097】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係濾泡中心淋巴瘤。

【0098】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係先質B淋巴母細胞白血病。

【0099】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係高分級B細胞淋巴瘤。

【0100】 在一些實施方式中，B細胞惡性腫瘤係原發性縱膈腔大B細胞淋巴瘤。

【0101】 前述實施方式的某些方面關於患有NHL的受試者，並且 (i) 對該等受試者進行的至少一種前線（且視需要地多達五種前線）標準護理療法（例如抗CD20療法，如利妥昔單抗）失敗和/或 (ii) 該等受試者不耐受或不適合一或多種其他批准的療法（例如自體幹細胞移植（ASCT））和/或 (iii) 該等受試者係嵌合抗原受體（CAR）T細胞療法的無響應者。NHL可為慢性淋巴細胞白血病（CLL）/小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）、濾泡性淋巴瘤（FL）、被套細胞淋巴瘤（MCL）、彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、柏基特淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤（瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症）、MALT淋巴瘤（黏膜相關淋巴組織淋巴瘤）、緣帶淋巴瘤（MZL）（例如結外緣帶淋巴瘤（EMZL）或結節性緣帶B細胞淋巴瘤（NZML））。

在一些實施方式中，NHL可為復發性和/或難治性的，如復發性和/或難治性DLBCL或MCL。

【0102】 因此，在某些方面，對投與抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或結合片段或者包含抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或結合片段的組合（例如，包含任何抗BAFFR抗體和IMiD（如來那度胺）的組合）的患有NHL的受試者進行的至少一種前線標準護理療法且視需要地多達五種標準護理療法失敗。在各種實施方式中，對受試者進行的一種、兩種、三種、四種或五種標準護理療法失敗。針對B細胞惡性腫瘤的示例性標準護理療法包括抗CD20療法，如利妥昔單抗。

【0103】 在另外的方面，投與抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或結合片段或者包含抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或結合片段的組合（例如，包含任何抗BAFFR抗體和IMiD（如來那度胺）的組合）的患有NHL的受試者不耐受或不適合一或多種其他批准的療法（例如自體幹細胞移植（ASCT））。

【0104】 在又另外的方面，投與抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或結合片段或者包含抗BAFFR抗體（例如，伊利尤單抗）或結合片段的組合（例如，包含任何抗BAFFR抗體和IMiD（如來那度胺）的組合）的患有NHL的受試者係嵌合抗原受體（CAR）T細胞療法組成物（「CAR組成物」），例如抗CD19 CAR組成物的無響應者。在某些實施方式中，CAR組成物包含CTL019。在其他實施方式中，CAR組成物具有USAN或INN名稱替沙侖賽（tisagenlecleucel）。替沙侖賽作為KYMRIAH®銷售。參見例如，KYMRIAH®處方資訊，可在www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/kymriah.pdf處獲得。在其他實施方式中，CAR組成物具有USAN或INN名稱阿基侖賽（axicabtagene ciloleucel）。阿基侖賽作為YESCARTA®銷售。參見例如，

YESCARTA®處方資訊，可在www.yescarta.com/files/yescarta-pi.pdf處獲得。在其他方面，CAR組成物具有USAN名稱布奧侖賽（brexucabtagene autoleucel）。布奧侖賽作為TECARTUS™銷售。參見例如，TECARTUS™處方資訊，可在www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/tecartus/tecartus-pi.pdf處獲得。在又其他實施方式中，CAR組成物具有USAN或INN名稱利基邁侖賽（lisocabtagene maraleucel）。利基邁侖賽作為BREYANZI®銷售。參見例如，BREYANZI®處方資訊，可在packageinserts.bms.com/pi/pi_breyanzi.pdf處獲得。

藥物組成物

【0105】 抗BAFFR抗體及其片段和另外的藥劑可以配製成含有一或多種藥學上可接受的賦形劑或載體的藥物組成物。為了製備藥物或無菌組成物，可以將藥劑製劑與一或多種藥學上可接受的賦形劑和/或載體組合。對於組合療法，抗BAFFR抗體或其片段和一或多種另外的藥劑通常配製成單獨的藥物組成物。每一種可以例如在單劑量或多劑量容器中提供。

【0106】 例如，抗BAFFR抗體和另外的藥劑的配製物可以藉由將藥劑與生理上可接受的載體、賦形劑、或穩定劑以例如凍乾粉劑、漿液、水溶液、洗劑或懸浮液的形式混合來製備（參見例如，Hardman等人, 2001, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics [Goodman和Gilman的治療的藥理學基礎], 麥格勞-希爾集團（McGraw-Hill）, 紐約市, 紐約；Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy [雷明頓：藥學科學與實踐], 利平科特•威廉斯和威爾金斯出版公司（Lippincott, Williams, and Wilkins）, 紐約市, 紐約；Avis等人 (編輯), 1993, Pharmaceutical Dosage Forms: General Medications [藥物劑型：一般藥物], 馬塞爾·德克爾公司（Marcel Dekker）, 紐約；Lieberman等人 (編輯),

1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets [藥物劑型：片劑], 馬塞爾·德克爾公司, 紐約；Lieberman等人 (編輯), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems [藥物劑型：分散系統], 馬塞爾·德克爾公司, 紐約；Weiner和Kotkoskie, 2000, Excipient Toxicity and Safety [賦形劑毒性和安全性], 馬塞爾·德克爾公司, 紐約市, 紐約)。抗BAFFR抗體配製物描述於WO 2012/076670和WO 2013/186700中，將其內容藉由引用以其全文併入本文中。

實例

【0107】 伊利尤單抗 (VAY736) 係一種人IgG1/ κ mAb，其被設計成靶向人BAFF-R並競爭性抑制BAFF與BAFF-R的結合，從而阻斷B細胞中BAFF-R介導的傳訊。此外，將伊利尤單抗工程化以藉由ADCC從體內循環中有效消除B細胞。因此，伊利尤單抗藉由以下雙重機制消除BAFF-R⁺ 成熟和未成熟B細胞：(1) 抗體依賴性細胞毒性 (ADCC) 和 (2) 藉由阻斷B細胞中BAFF:BAFF-R相互作用和下游生存途徑誘導B細胞凋亡。

【0108】 以下實例1表明伊利尤單抗減少DLBCL模型中的腫瘤生長。以下實例2表明來那度胺在體外增強伊利尤單抗誘導的DLBCL細胞系的ADCC。以下實例3呈現了來自伊利尤單抗與依魯替尼組合治療患有復發性/難治性CLL的受試者的臨床試驗之初步安全性和活性數據。總之，數據支持在患有NHL的患者中使用VAY736作為單一藥劑或作為與另外的藥劑組合的「骨架」藥劑，如實例4中所述。

【0109】 以下實例4-5表明抗BAFFR抗體VAY736能夠在小鼠和馬來猴兩者中體內耗竭健康B細胞。不受理論的束縛，據信正常B細胞的細胞介素釋放係

CRS的重要驅動因子，並且據信用VAY736耗竭受試者中的正常B細胞可降低受試者經歷的CRS的嚴重程度。

實例1：VAY736減緩DLBCL模型中的腫瘤生長

【0110】 進行研究以評估VAY736在體內DLBCL模型中的作用。簡言之，將DLBCL細胞系SUDHL4皮下植入SCID小鼠，然後每週用5 mg/kg或50 mg/kg VAY736靜脈內治療該等小鼠。媒介物和利妥昔單抗用作對照。如圖1A-1C所示，與媒介物對照相比，VAY736治療顯著減緩了模型中的腫瘤生長，如藉由隨時間收集的腫瘤體積測量值所評估的。

實例2：與來那度胺組合的VAY736在體外增強VAY736誘導的ADCC

【0111】 進行本實例中描述的研究以確定來那度胺是否可以在體外與VAY736一起增加各種效應細胞系對NHL細胞系(SUDHL4，其為DLBCL細胞系)的ADCC潛力。使用幾種不同的效應細胞，包括PBMC、pNK細胞和NK3.3細胞系。

材料與方法

效應細胞製備

NK3.3細胞

【0112】 收集NK3.3細胞，洗滌1次，並在含或不含3 uM來那度胺的饑餓培養基中孵育。將細胞孵育48小時或72小時，收集，旋轉沈降(spun down)，並重懸於測定緩衝液中。將100 µl具有指定E:T比率的NK3.3細胞轉移到含有SUDHL4細胞和抗體的96孔板中。將共培養物孵育2小時。

PBMC/pNK細胞

【0113】 將冷凍的PBMC解凍，或分離新鮮的PBMC。如果T細胞耗竭，則使用CD3珠（美天旎公司（Miltenyi）#130-050-101）將PBMC用於CD3的陽性耗竭。將細胞洗滌1次，並在含或不含3 μ M、1 μ M或10 μ M來那度胺的未刺激培養基（無酚紅/glutamax/hepes/抗青黴素抗鏈黴素/FBS）中孵育。將細胞孵育24小時或72小時。取上清液並冷凍用於IL2分析。在一項研究中，對於72 hr培養物，在最後24小時向培養物中添加100 pg/ml IL2。在共培養設置當天分離原代NK細胞。將100 μ l具有指定E：T比率的PBMC或pNK細胞轉移到含有SUDHL4細胞和抗體的96孔板中。將共培養物孵育3小時或4小時。

共培養設置和ADCC測定讀數

【0114】 將總共10e6或4e6個SUDHL4細胞與鈣黃綠素AM一起孵育60分鐘。然後用30 ml培養基洗滌細胞2次。對細胞進行計數，並重懸至0.15 e6/ml或0.2 e6/ml，並且在一項研究中添加40 ng/ml的IL2。然後將總共50 μ l細胞轉移到96孔板中。然後稀釋VAY736或無岩藻糖基化同種型對照，並將50 μ l轉移到細胞中並在RT下孵育20 min。然後將效應細胞添加到96孔板中。然後將板在無制動的離心機中以200 x g旋轉4 min，並將共培養物孵育2小時、3小時或4小時。然後將板在無制動的情況下以1500 RPM旋轉4 min。將100 μ l上清液移至黑色96孔板（康寧公司（Corning），#3904）中並用PerkinElmer Envision讀板儀記錄螢光。

結果

【0115】 使用SUDHL4細胞系和各種效應細胞（包括PBMC、pNK細胞和NK3.3細胞系）進行的體外ADCC測定證明了在VAY736存在下的有效ADCC。數據通常證明了SUDHL4細胞的劑量依賴性、VAY736依賴性特異性溶解。添加來那度胺通常證明了SUDHL4細胞的增強的VAY736依賴性特異性溶解百分比，其中與其他培養和治療條件相比，某些培養和治療條件導致更大的增強。

【0116】 圖2A-2B、5A-5D和6A-6D示出了包括作為效應細胞的NK3.3細胞的結果。在添加來那度胺的情況下觀察到VAY736誘導的ADCC的增加，這在E:T為20:1下用來那度胺預處理72 hr時更為顯著，如圖2A-2B所示。在E:T比率為20:1和7:1下，在來那度胺預處理72 hr和48 hr時，觀察到在來那度胺預處理的情況下ADCC略有增加（圖5A-5D和6A-6D）。

【0117】 圖3A-3C、7A-7D和9A、9C和9D示出了包括作為效應細胞的PBMC的結果。用來那度胺預處理PBMC 24小時顯示出在E:T比率為10:1下增強的VAY736誘導的ADCC，其中2:1僅在最高濃度下顯示出增強，而在E:T為20:1下僅觀察到輕微增強（圖3A-3C）。圖7A-7D證明來那度胺在3:1下增加VAY736誘導的ADCC，並且這種增加在很大程度上係非劑量依賴性的並受PBMC的IL2刺激的阻礙。來那度胺對VAY736誘導的ADCC的增強在來那度胺治療72 hr時在6:1下不太明顯，但在2:1下很明顯（圖9A）。這種增強取決於CD3+ T細胞的存在（圖9A、9C和9D），可能來自於藉由來那度胺治療由T細胞產生的IL2（圖8）。

【0118】 圖4A-4C以及9B和9D示出了包括作為效應細胞的分離的pNK細胞的結果。用來那度胺預處理PBMC 24小時，隨後進行pNK分離，導致增強的VAY736誘導的ADCC，在10:1和20:1條件下（圖4A-4C）以及在Len預處理72 hr時在1:1和1:3下更是如此（圖9B）。

討論

【0119】 本實例中使用的體外ADCC測定涉及各種效應細胞，並且在各種培養條件下所有效應細胞類型都觀察到增強的VAY736誘導的ADCC。有趣的是，發現來那度胺對ADCC的這種增強需要CD3⁺細胞。不受理論的束縛，據信該觀察結果可能係由於來那度胺對T細胞IL2分泌的積極作用；IL2反過來為NK細胞提供陽性活化訊息。總之，該等體外研究支持VAY736和來那度胺組合用於治療B細胞惡性腫瘤，如DLBCL。

實例3：在慢性淋巴細胞白血病（CLL）患者中VAY736和依魯替尼的Ib期開放標籤研究

【0120】 正在進行一項臨床研究（CVAY736Y2102），以確定VAY736與依魯替尼組合用於治療慢性淋巴細胞白血病（CLL）的安全且可耐受劑量，並探索該組合的初步功效。該研究的治療方案示意性地示於圖10中，並且包括0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg和9 mg/kg的VAY736劑量水平。

【0121】 截至數據截止時，共有15名患者（中位年齡：65歲；ECOG PS 0：93%）接受了治療。整體而言，11名患者完成了組合治療，3名患者中止了組合治療（主要是由於疾病進展）；1名患者仍在接受治療。大多數患者（73%）在基線處有依魯替尼抗性突變（主要是[82%] BTKC481），33%接受過≥4種先前方案（中位數：3，範圍：1-5）；先前依魯替尼的中位持續時間為4.1年（範圍：0.2-8.3）。基線細胞遺傳學係（不相互排斥）：27% del(17)(p13.1)，80%未突變的IGHV，80%刺激的複雜核型（≥3個異常），60% del(13)(q14)，和7% + 12。

【0122】 尚未觀察到劑量限制性毒性，尚未達到MTD。無論原因如何，共有14名（93%）患者經歷了AE。四名（27%）患者經歷了≥3級的AE，包括嗜中

性白血球計數減少 ($n=3$)、低磷血症 ($n=2$)、白血球計數減少、白血球增多症、淋巴細胞計數增加、高血壓、低鉀血症和低鎂血症 (各自 $n=1$)。

【0123】 在第9週期第1日 (C9D1) 時的整體響應為6名 (40%) 患者CR，4名 (27%) 患者SD，4名 (27%) 患者PD，1名 (7%) 患者 (仍在治療中) 未評估。CR、SD和PD組的骨髓中平均基線CLL細胞為27% (範圍：0.8%-60.6%)、13% (範圍：2.5%-27%) 和66% (範圍：47%-77.9%)。三名 (20%) CR患者達到MRD陰性並能夠中止包括依魯替尼在內的CLL指導的療法；他們在依魯替尼中止後保持CR持續1-16個月。相比於基線，血液MRD的中位變化百分比為-92.8% (範圍：-100%；-16.7%；圖11)，並且骨髓MRD的中位變化百分比為-89.6% (範圍：-100%；-32.6%)。在具有基線依魯替尼抗性突變和C9D1評估的患者中，1名患者 (1/6) 在C9D1時測試為依魯替尼抗性突變陰性。在基線處依魯替尼抗性突變陰性的患者 (4/4) 在C9D1前均未發生突變。

【0124】 VAY736濃度隨劑量增加，在與依魯替尼組合重複給藥後累積，並在3 mg/kg或以上達到線性PK。對於3 mg/kg或更高劑量的VAY736，組織受體佔有率 > 99%。游離BAFF累積到穩態，沒有劑量關係。

【0125】 VAY736 + 依魯替尼具有可接受的安全性譜，並在接受依魯替尼的R/R CLL患者中顯示出有希望的初步活性，提供了有潛力藉由VAY736附加療法中止依魯替尼的臨床證據。正在包括在接受一線依魯替尼和其他依魯替尼組合的患者中進一步研究該組合。

實例4：在B細胞非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 患者中VAY736和來那度胺的Ib期開放標籤研究

【0126】 VAY736的臨床前數據（參見例如實例1和2）以及在預先經過大量治療的CLL患者中令人鼓舞的ORR和PFS（參見例如實例3）支持VAY736作為單一藥劑或作為與另外的藥劑組合的「骨架」藥劑在NHL群體中的研究。本實例評價了VAY736和與來那度胺（對復發性/難治性B細胞NHL中的NHL細胞和單一藥劑活性具有直接和間接影響的IMiD）組合的VAY736之安全性和耐受性，以及VAY736作為單一藥劑和與來那度胺組合之抗腫瘤活性。

材料與方法

【0127】 這是一項Ib期、多中心、開放標籤研究，其採用多個治療組。該研究由劑量遞增部分和劑量擴展部分組成。

【0128】 在該研究中，VAY736被認為係「骨架」。骨架和來那度胺組合作為伴侶療法構成治療組。VAY736用作初始骨架單一藥劑，向其中添加來那度胺伴侶以構成雙藥治療組。在每個治療組的劑量遞增部分期間，患者接受單獨的VAY736或與伴侶研究藥物來那度胺組合的治療。

【0129】 每個治療組招募三至六名接受NHL（或指定的NHL亞型，如DLBCL）治療的患者佇列，直至達到MTD或建立更低的RD。

【0130】 平臺研究設計方法已經成功地作為評估各種疾病中的多種化合物的加速機制而應用，並且已經成功地在最近的臨床研究中實施（Ventz等人2017，Saville等人2016，Renfro等人2017，Berry等人2015，Woodcock等人2017）。

【0131】 劑量遞增和MTD/RD的測定由具有控制過量用藥的劑量遞增（EWOC）標準的貝葉斯層次邏輯式迴歸模型（BHLRM）指導。

【0132】 每個劑量擴展組將招募大約20名患者。根據抗腫瘤活性，給定組合治療的擴展部分可招募另外的患者。

【0133】 隨時間探索多個組合治療組，例如：

組1A：VAY736單一藥劑劑量遞增，

組1B：VAY736單一藥劑劑量擴展，

組2A：VAY736 + 來那度胺劑量遞增，

組2B：VAY736 + 來那度胺劑量擴展等。

給藥方案

【0134】 給藥週期係28天。在VAY736單一藥劑劑量遞增中，患者每2週一次（每個週期的第1天和第15天）（Q2W）靜脈內（i.v.）接受VAY736。在VAY736 + 來那度胺劑量遞增中，來那度胺為25 mg QD PO，在28天週期的第1-21天給藥，持續最多12個週期；然後患者繼續接受VAY736單一療法。如果有新出現的臨床數據支持，也可以評價替代的給藥方案（例如每週一次（QW）或每四週一次（Q4W））。在研究的劑量擴展部分期間，來那度胺以與劑量遞增部分中確定的相同劑量方案繼續。

【0135】 在劑量擴展期間來那度胺的劑量為25 mg或最高耐受劑量。

【0136】 在劑量遞增期間，VAY736的劑量係1 mg/kg i.v.、3 mg/kg i.v.、6 mg/kg i.v.、12 mg/kg i.v.和20 mg/kg i.v.。

【0137】 通常，允許支持性護理（例如像止吐藥、止瀉藥）和患者安全性所需的伴隨藥物和療法。允許對非靶病變進行限制範圍的姑息性放射療法。

適用於所有治療組的人選標準

1. 根據WHO 2016標準（Swerdlow等人2016），組織學上確診為B非何杰金氏淋巴瘤（NHL），包括彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、濾泡性淋巴瘤（FL）、緣帶淋巴瘤（MZL）和被套細胞淋巴瘤（MCL）的所有亞型。
2. NHL患者必須已經接受了標準護理療法（至少一種前線全身性療法，包括針對NHL的抗CD20療法，但不超過5種前線療法）但失敗了，或者不耐受或不適合其他批准的療法（包括自體幹細胞移植（ASCT））。惰性淋巴瘤患者必須已經接受了標準護理療法但失敗了，或者不耐受或不適合批准的療法，並且必須需要治療干預。
3. 對於先前CAR T細胞療法係難治的或在先前CAR T細胞療法後復發的患者將被允許在CART輸注後30天參加本試驗，並符合方案定義的人選/排除標準。在CAR T細胞療法後確認疾病進展後，將允許治療。
4. 美國東部腫瘤協作組（ECOG）體能狀態 ≤ 2
5. 招募時可測量的疾病：
 - a. 一或多種結節性病變的長軸 ≥ 15 mm，與短軸長度無關，和/或
 - b. 結外病變的長軸和短軸 ≥ 10 mm

適用於所有治療組的排除標準

【0138】符合任何以下標準的患者不具有入選本研究的資格：

1. 超出實驗室值範圍的患者定義為：
 - 使用科克羅夫特-高爾特（Cockcroft-Gault）公式，VAY736單一藥劑組的血清肌酐 $> 1.5 \times$ 正常上限（ULN）和/或計算的肌酐清除率 < 45 mL/min（對於來那度胺組，參見第6.4.1.4節）。

- 天冬胺酸轉胺酶 (AST) $> 3.0 \times \text{ULN}$ ，有肝臟受累的患者除外（如果其 (AST) $> 5.0 \times \text{ULN}$ 則將其排除）
 - 丙胺酸轉胺酶 (ALT) $> 3.0 \times \text{ULN}$ ，有肝臟受累的患者除外（如果其 (ALT) $> 5.0 \times \text{ULN}$ 則將其排除）
 - 總膽紅素 $> 1.5 \times \text{ULN}$ ，患有捷倍耳氏症候群的患者除外（如果其總膽紅素 $> 3.0 \times \text{ULN}$ 或直接膽紅素 $> 1.5 \times \text{ULN}$ 則將其排除）
 - 血紅素 (Hgb) $< 8 \text{ g/dL}$ （在研究治療藥物的第一劑量前7天內不得使用輸血支持）
 - 絕對嗜中性白血球計數 (ANC) $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ，不依賴在研究治療藥物的第一劑量前7天內的生長因子支持
 - 血小板 $< 75 \times 10^9/\text{L}$ ，在第一劑量研究藥物的7天內沒有輸血支持。排除患有輸血依賴性血小板減少症的患者。
2. 淋巴瘤累及中樞神經系統的存在或病史。
 3. 在研究治療藥物的第一劑量之前的以下時間範圍內接受過抗癌療法的患者
 - 常規細胞毒性化學療法： ≤ 5 個半衰期或 ≤ 4 週（以較長者為準）
 - 生物療法（例如抗體）： ≤ 4 週
 - 非細胞毒性小分子治療劑： ≤ 5 個半衰期或 ≤ 2 週（以較長者為準）
 - 放射療法（允許姑息性設置）： ≤ 4 週：允許在限制範圍進行姑息性放射療法，例如用於治療骨痛或局灶性疼痛性腫塊。為了評估對治療的響應，患者必須患有尚未輻射的其餘可測量的疾病
 - 大手術： ≤ 2 週（縱隔鏡檢查、插入中央靜脈通路裝置和插入飼管不視為大手術）

- 第一劑量研究藥物前12週內進行自體幹細胞移植
- 4. 在第一劑量研究藥物前曾接受過同種異體幹細胞移植的患者
- 5. 在篩選前，在最近30天或五個半衰期內或直到期望的藥效動力學作用恢復到基線（例如，生物製劑）時（以較長者為準，或如果當地法規要求的話更長的時間）使用研究性醫藥產品
- 6. 正在進行的免疫抑制療法，包括用於治療淋巴瘤的全身性皮質類固醇。受試者可以使用局部或吸入皮質類固醇作為針對共存病症的療法，使用低劑量全身性皮質類固醇（ ≤ 25 mg/天的強體松或等效物）針對內分泌或風濕病病症。在研究參與期間，受試者可以接受全身性皮質類固醇或其他皮質類固醇作為VAY736輸注的預處理或根據治療中出現的共存病症的需要接受全身性皮質類固醇或其他皮質類固醇。
- 7. 在VAY736治療前30天時段內接受減毒疫苗
- 8. 對VAY736或其任何賦形劑或對類似化學類別的藥物（例如mAb）具有超敏反應史
- 9. 受損的心臟功能或臨床上顯著的心臟病，包括下列任意一項：
 - 臨床上顯著的和/或不受控的心臟病，如需要治療的鬱血性心衰竭（NYHA等級 ≥ 2 ）、不受控的高血壓或臨床上顯著的心律失常。
 - 在篩查ECG或先天性長QT症候群時QTcF > 480 msec；
 - 在進入研究之前 < 3 個月具有急性心肌梗塞或不穩定性心絞痛。
- 10. 有藥物誘發性肺炎史或當前患有肺炎的受試者。
- 11. 如Childs-Pugh B級或C級定義的肝功能受損患者。
- 12. 研究藥物開始之前6個月內有中風或顱內出血史

13. 在研究招募時有活動性持續性全身細菌、分枝桿菌、真菌或病毒感染的證據。具有皮膚或指甲局部真菌感染的受試者係有資格的。在研究人員酌情決定下，受試者可以正在接受預防性抗病毒或抗細菌療法。

14. 具有除了在本研究中接受治療的之外的惡性疾病。例外情況包括已經進行了潛在治療療法的皮膚基底細胞癌或皮膚鱗狀細胞癌，或原位子宮頸癌或其他不會影響預期壽命的腫瘤。

15. 任何先前抗腫瘤療法（包括來那度胺）的所有急性毒性作用在研究招募前均消退為 $\leq$ CTCAE v5.0 G1（脫髮、G2神經毒性或者G2或G3骨髓參數除外）

16. 患者已知有HIV感染史或HIV感染檢測呈陽性（患者在HIV1/2免疫測定和/或HIV RNA病毒負荷量中呈陽性）

17. 由陽性RNA PCR測試定義的活動性C型肝炎感染和/或定義為以下的B型肝炎感染：

- B型肝炎表面抗原（HbsAg）血清學陽性
- B型肝炎核心抗體（HbcAb）血清學陽性，除非滿足以下所有3個標準：

- i. HBV DNA陰性

- ii. 預防性治療（使用核苷/核苷酸）最晚在第1天開始並持續到最後一次治療後12個月

- iii. 實施B型肝炎監測：HbsAg（和HBV DNA）每4週檢測一次，直至預防性治療結束。

- 不應排除在抗病毒療法下疾病得到控制的患者。僅HBsAb陽性的患者符合條件。

18. 在針對與本方案中研究的一或多種藥物相同的靶標進行的先前療法期間，由於治療相關毒性而需要中止治療的患者。

19. 疑似或確診COVID-19感染，除非在簽署研究知情同意書前超過30天接種疫苗或血清學呈陽性或得到充分治療。COVID-19測試係強制性的。

20. 研究人員認為可能影響個體安全性或損害研究結果評估的嚴重和/或不受控的醫學病症

21. 孕婦或哺乳期（泌乳）婦女

22. 具有生育潛力的婦女，被定義為所有生理上能夠懷孕的婦女，除非她們在服用研究治療藥物時和停止用藥後4個月內使用高效避孕方法（僅VAY736組）或兩種可靠避孕方法（一種高效避孕方法和另一種有效避孕方法（男性乳膠或合成保險套、子宮帽或宮頸帽），如果服用來那度胺）。對於來那度胺組，避孕必須在第1週期第1天前4週開始。該持續時間可基於新出現的PK數據而增加。高效的避孕方法包括：

- 完全禁欲（當這符合受試者的較佳和通常的生活方式時）。週期性禁欲（例如按日曆、按排卵期、按體溫、排卵期後方法）和體外射精不是可被接受的避孕方法。

- 女性絕育（已行外科雙側卵巢切除術，進行或未進行子宮切除術），在服用研究治療藥物前至少六週進行全子宮切除術或輸卵管結紮術。在僅進行卵巢切除術的情況下，僅當婦女的生殖狀況已藉由後續的激素水平評估確認時。

- 男性絕育（篩選前至少6個月）。對於研究中的女性受試者，經輸精管切除術的男性伴侶應為該受試者的唯一伴侶。

- 使用口服（雌性激素和黃體素）、注射或植入的荷爾蒙的避孕方法或放置宮內節育器（IUD）或宮內節育系統（IUS）或其他具有類似功效（失敗率 < 1%）的激素避孕方法，例如激素陰道環或透皮激素避孕。

如果使用口服避孕藥，則在服用研究治療藥物前婦女應已在同一藥上穩定至少3個月。

如果婦女在沒有其他醫學理由的情況下自然（自發）閉經12個月且具有合適的臨床概況（例如年齡合適（整體年齡為40至59歲）、血管舒縮症狀[例如熱潮紅]史）或至少六週之前進行了外科雙側卵巢切除術（進行或未進行子宮切除術）、全子宮切除術或雙側輸卵管結紮術，則她們被認為是絕經後且不能生育的。在僅進行卵巢切除術的情況下，僅當婦女的生殖狀況已藉由後續的激素水平評估確認時，她被認為沒有生育潛力。

23. 在服用研究治療藥物時和停止研究治療藥物後150天內（VAY736的五個預測半衰期加90天），在性交時不願意使用乳膠或合成保險套的性活躍男性，即使他們已成功進行輸精管切除術。該持續時間可基於新出現的PK數據而增加。所有性活躍的男性患者都需要保險套，以防止他們生育孩子，並防止藉由精液向他們的伴侶遞送研究治療藥物。此外，男性患者不得在上述指定的時間段內捐獻精子。

針對含有來那度胺組的治療組的排除標準

【0139】符合任何以下標準的患者不具有入選來那度胺治療組的資格：

101. 正在進行或先前接受來那度胺或沙利多邁或沙利多邁類似物的治療。

102. 原發性難治性DLBCL，被定義為在前線療法或一線療法期間或6個月內的響應小於PR（部分響應）或有進展
103. 已知有二次打擊（double-hit）或三次打擊（triple hit）DLBCL史（同時檢測MYC與BCL2或BCL6或兩種翻譯）
104. 已知對來那度胺或具有與來那度胺或衍生物（例如沙利多邁、泊馬度胺）和/或它們的賦形劑相似的化學結構的化合物過敏
105. 血管性水腫或嚴重皮膚反應既往史，包括史蒂文-詹森症候群（Steven-Johnson syndrome，SJS）、中毒性表皮壞死鬆解症（TEN）、以及伴嗜酸性球增多症和全身性症狀的藥物反應（DRESS）或與來那度胺或沙利多邁治療相關的G4皮疹
106. 伴來那度胺或沙利多邁治療的腫瘤溶解症候群的既往史
107. 使用科克羅夫特-高爾特公式，來那度胺組的血清肌酐 $> 1.5 \times$ 正常上限（ULN）和/或計算的肌酐清除率 $< 61 \text{ mL/min}$ （或根據國家藥品說明書，對於來那度胺25 mg QD劑量，不低於 $< 61 \text{ mL/min}$ ）
108. 處於血栓栓塞事件風險中且不願意對其採取預防措施的患者。
109. 胃腸（GI）功能受損或可能顯著改變口服來那度胺的吸收的GI疾病（例如，潰瘍性疾病、不受控的噁心、嘔吐、腹瀉、吸收不良症候群、小腸切除術或由於先前療法而存在大於或等於2級GI相關毒性）。
110. 在來那度胺治療期間和中止來那度胺後4週內不能或不願意同意不獻血（由於可能將血液提供給其胎兒不得暴露於來那度胺的懷孕患者的風險）
111. 不能或不願意按照給藥方案吞服口服藥物。

目標和終點

【0140】 所有組的目標和終點如下表所示。

一或多個目標	一或多個終點
一或多個主要目標	一或多個主要目標的一或多個終點
1. 本研究之主要目標係評價非何杰金氏淋巴瘤患者中的安全性和耐受性，並確定VAY736單一藥劑和組合的最大耐受劑量（MTD）和/或推薦劑量（RD）	安全性： • DLT發生率（僅劑量遞增） • 根據NCI CTCAE v5.0分級的AE和嚴重不良事件（SAE）的發生率和嚴重程度、實驗室值的變化、生命徵象和ECG 耐受性 • 劑量中斷、減少和劑量強度
一或多個次要目標	一或多個次要目標的一或多個終點
評價VAY736單一藥劑和組合方案的抗腫瘤活性	藉由Lugano分類（FDG-PET CT掃描）的整體響應率（ORR）、最佳整體響應（BOR）率、無進展生存期（PFS）、響應持續時間（DOR）和進展時間（TTP）
評價VAY736單一藥劑和組合伴侶的藥物動力學	VAY736的血清濃度和每種組合伴侶的血漿濃度以及衍生的PK參數
評價VAY736和組合的免疫性	在基線處和基線後時間點的抗藥物抗體（ADA）流行率

實例5：伊利尤單抗在小鼠中耗竭正常B細胞

【0141】 在重複劑量毒性研究中評價了伊利尤單抗對小鼠中健康B細胞水平的作用。

材料與方法

【0142】 藉由靜脈內投與每週一次向CD-1小鼠投與0 mg/kg或100 mg/kg的伊利尤單抗持續13週，隨後係11週的恢復期。

結果

【0143】在投與了100 mg/kg伊利尤單抗的CD-1小鼠中，觀察到70%-90%的成熟B細胞耗竭。B細胞水平在恢復期恢復。

實例6：伊利尤單抗在馬來猴中耗竭正常B細胞

【0144】使用伊利尤單抗在馬來猴中進行上升的單次i.v.劑量範圍發現研究（DRF）、毒性和TK/PD研究以及三項重複劑量毒性研究。在該等研究中評價B細胞水平。

【0145】在單劑量研究中，0.4 mg/kg和更高劑量的伊利尤單抗誘導B細胞耗竭。伊利尤單抗耐受性良好。

【0146】在三項重複劑量研究中，在所有劑量水平下均觀察到B細胞耗竭。

【0147】總之，小鼠和馬來猴研究顯示伊利尤單抗在體內耗竭健康B細胞。預期伊利尤單抗對人健康B細胞細胞具有類似作用。

實施方式、參考文獻的引用

【0148】雖然已經說明和描述了各種具體的實施方式，但應當理解，在不脫離一或多種本揭露之精神和範圍的情況下，可以進行各種改變。本揭露藉由以下列出的編號的實施方式來例證。

1. 一種抗BAFFR抗體或其結合片段，用於在治療有需要的受試者之B細胞惡性腫瘤中使用，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以治療有效劑量投與。
2. 如實施方式1所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段包含分別具有SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4和SEQ ID

NO: 5的胺基酸序列之CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，以及分別具有SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7和SEQ ID NO: 8的胺基酸序列之CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

3. 如實施方式1或實施方式2所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列之重鏈可變區和具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列之輕鏈可變區。

4. 如實施方式1至3中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段係伊利尤單抗或其結合片段。

5. 如實施方式1至4中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以0.1 mg/kg至20 mg/kg的劑量投與。

6. 如實施方式5所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以1 mg/kg至10 mg/kg的劑量投與。

7. 如實施方式5所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以5 mg/kg至15 mg/kg的劑量投與。

8. 如實施方式5所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以10 mg/kg至20 mg/kg的劑量投與。

9. 如實施方式5所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以1 mg/kg的劑量投與。

10. 如實施方式5所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以3 mg/kg的劑量投與。

11. 如實施方式5所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以6 mg/kg的劑量投與。

12. 如實施方式5所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以9 mg/kg的劑量投與。

13. 如實施方式5所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以12 mg/kg的劑量投與。

14. 如實施方式5所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以20 mg/kg的劑量投與。

15. 如實施方式1至14中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段每兩週一次（ $\pm$ 3天）投與給有需要的受試者。

16. 如實施方式15所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 3天和第15天 $\pm$ 3天投與。

17. 如實施方式15所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 2天和第15天 $\pm$ 2天投與。

18. 如實施方式15所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 1天和第15天 $\pm$ 1天投與。

19. 如實施方式15所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天和第15天投與。

20. 如實施方式1至14中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段每週一次（ $\pm$ 3天）投與給有需要的受試者。

21. 如實施方式20所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 3天、第8天 $\pm$ 3天、第15天 $\pm$ 3天和第22天 $\pm$ 3天投與。

22. 如實施方式20所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 2天、第8天 $\pm$ 2天、第15天 $\pm$ 2天和第22天 $\pm$ 2天投與。

23. 如實施方式20所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 1天、第8天 $\pm$ 1天、第15天 $\pm$ 1天和第22天 $\pm$ 1天投與。

24. 如實施方式20所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天、第8天、第15天和第22天投與。

25. 如實施方式1至14中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段每4週一次 ($\pm$ 3天) 投與給有需要的受試者。

26. 如實施方式25所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 3天投與。

27. 如實施方式26所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 2天投與。

28. 如實施方式26所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 1天投與。

29. 如實施方式20所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天投與。

30. 如實施方式15至29中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段投與12個或更多個28天週期。

31. 如實施方式1至30中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段靜脈內投與給有需要的受試者。

32. 如實施方式1至31中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段作為B細胞惡性腫瘤的單一療法投與。

33. 如實施方式1至31中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段與一或多種另外的藥劑組合投與。

34. 如實施方式33所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該一或多種另外的藥劑包含免疫調節性醯亞胺藥物（IMiD）。

35. 如實施方式34所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該IMiD係來那度胺或其藥學上可接受的鹽、沙利多邁或其藥學上可接受的鹽、泊馬度胺或其藥學上可接受的鹽、或伊貝唑胺或其藥學上可接受的鹽。

36. 如實施方式34所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該IMiD係來那度胺或其藥學上可接受的鹽。

37. 如實施方式36所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以2.5 mg至25 mg的劑量投與。

38. 如實施方式37所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以2.5 mg的劑量投與。

39. 如實施方式37所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以5 mg的劑量投與。

40. 如實施方式37所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以15 mg的劑量投與。

41. 如實施方式37所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以20 mg的劑量投與。

42. 如實施方式37所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以25 mg的劑量投與。

43. 如實施方式36至42中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽每天一次投與給有需要的受試者。

44. 如實施方式36至43中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽口服投與給有需要的受試者。

45. 如實施方式36至44中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽在28天週期的第1天至第21天投與。

46. 如實施方式45所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽投與長達12個週期。

47. 如實施方式46所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其在來那度胺或藥學上可接受的鹽的最後一次投與之後作為單一療法投與。

48. 如實施方式33至47中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該一或多種另外的藥劑包含止吐劑。

49. 如實施方式33至48中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該一或多種另外的藥劑包含止瀉劑。

50. 一種治療患有B細胞惡性腫瘤的受試者之方法，其包括向該受試者投與治療有效劑量的抗BAFFR抗體或其結合片段。

51. 如實施方式50所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段包含分別具有SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4和SEQ ID NO: 5的胺基酸序列之CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，以及分別具有SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7和SEQ ID NO: 8的胺基酸序列之CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

52. 如實施方式50或實施方式51所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列之重鏈可變區和具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列之輕鏈可變區。

53. 如實施方式50至52中任一項所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段係伊利尤單抗或其結合片段。

54. 如實施方式50至53中任一項所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以0.1 mg/kg至20 mg/kg的劑量投與。

55. 如實施方式54所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以1 mg/kg至10 mg/kg的劑量投與。

56. 如實施方式54所述之方法，其中投與該抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以5 mg/kg至15 mg/kg的劑量投與。

57. 如實施方式54所述之方法，其中投與該抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以10 mg/kg至20 mg/kg的劑量投與。

58. 如實施方式54所述之方法，其中投與該抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以1 mg/kg的劑量投與。

59. 如實施方式54所述之方法，其中投與該抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以3 mg/kg的劑量投與。

60. 如實施方式54所述之方法，其中投與該抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以6 mg/kg的劑量投與。

61. 如實施方式54所述之方法，其中投與該抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以9 mg/kg的劑量投與。

62. 如實施方式54所述之方法，其中投與該抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以12 mg/kg的劑量投與。

63. 如實施方式54所述之方法，其中投與該抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以20 mg/kg的劑量投與。

64. 如實施方式50至63中任一項所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段每兩週一次（+/- 3天）投與給該受試者。

65. 如實施方式64所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 3天和第15天 $\pm$ 3天投與。

66. 如實施方式64所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 2天和第15天 $\pm$ 2天投與。

67. 如實施方式64所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 1天和第15天 $\pm$ 1天投與。

68. 如實施方式64所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天和第15天投與。

69. 如實施方式50至63中任一項所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段每週一次（ $\pm$ 3天）投與給該受試者。

70. 如實施方式69所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 3天、第8天 $\pm$ 3天、第15天 $\pm$ 3天和第22天 $\pm$ 3天投與。

71. 如實施方式69所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 2天、第8天 $\pm$ 2天、第15天 $\pm$ 2天和第22天 $\pm$ 2天投與。

72. 如實施方式69所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 $\pm$ 1天、第8天 $\pm$ 1天、第15天 $\pm$ 1天和第22天 $\pm$ 1天投與。

73. 如實施方式69所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天、第8天、第15天和第22天投與。

74. 如實施方式50至63中任一項所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段每4週一次（ $\pm$ 3天）投與給該受試者。

75. 如實施方式74所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 +/- 3天投與。

76. 如實施方式74所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 +/- 2天投與。

77. 如實施方式74所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天 +/- 1天投與。

78. 如實施方式74所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在28天給藥週期的第1天投與。

79. 如實施方式64至78中任一項所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段投與12個或更多個28天週期。

80. 如實施方式50至79中任一項所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段靜脈內投與給該受試者。

81. 如實施方式50至80中任一項所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段作為B細胞惡性腫瘤的單一療法投與。

82. 如實施方式50至80中任一項所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段與一或多種另外的藥劑組合投與。

83. 如實施方式82所述之方法，其中該一或多種另外的藥劑包含免疫調節性醯亞胺藥物（IMiD）。

84. 如實施方式83所述之方法，其中該IMiD係來那度胺或其藥學上可接受的鹽、沙利多邁或其藥學上可接受的鹽、泊馬度胺或其藥學上可接受的鹽、或伊貝唑胺或其藥學上可接受的鹽。

85. 如實施方式84所述之方法，其中該IMiD係來那度胺或其藥學上可接受的鹽。

86. 如實施方式85所述之方法，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以2.5 mg至25 mg的劑量投與給該受試者。

87. 如實施方式86所述之方法，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以2.5 mg的劑量投與給該受試者。

88. 如實施方式86所述之方法，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以5 mg的劑量投與給該受試者。

89. 如實施方式86所述之方法，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以10 mg的劑量投與給該受試者。

90. 如實施方式86所述之方法，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以15 mg的劑量投與給該受試者。

91. 如實施方式86所述之方法，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以20 mg的劑量投與給該受試者。

92. 如實施方式86所述之方法，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以25 mg的劑量投與給該受試者。

93. 如實施方式85至92中任一項所述之方法，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽每天一次投與給該受試者。

94. 如實施方式85至93中任一項所述之方法，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽口服投與給該受試者。

95. 如實施方式85至94中任一項所述之方法，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽在28天週期的第1天至第21天投與給該受試者。

96. 如實施方式95所述之方法，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽投與長達12個週期。

97. 如實施方式96所述之方法，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段在來那度胺或藥學上可接受的鹽的最後一次投與之後作為單一療法投與。

98. 如實施方式82至97中任一項所述之方法，其中該一或多種另外的藥劑包含止吐劑。

99. 如實施方式82至98中任一項所述之方法，其中該一或多種另外的藥劑包含止瀉劑。

100. 如實施方式82至99中任一項所述之方法，其包括向該受試者投與該一或多種另外的藥劑。

101. 一種組合，其包含 (i) 抗BAFFR抗體或其結合片段和 (ii) 一或多種另外的藥劑。

102. 如實施方式101所述之組合，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段包含分別具有SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4和SEQ ID NO: 5的胺基酸序列之CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，以及分別具有SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7和SEQ ID NO: 8的胺基酸序列之CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

103. 如實施方式101或實施方式102所述之組合，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列之重鏈可變區和具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列之輕鏈可變區。

104. 如實施方式101至103中任一項所述之組合，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段係伊利尤單抗或其結合片段。

105. 如實施方式101至104中任一項所述之組合，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段和該一或多種另外的藥劑配製在單獨的藥物組成物中。

106. 如實施方式101至105中任一項所述之組合，其中該一或多種另外的藥劑包含免疫調節性醯亞胺藥物（IMiD）。

107. 如實施方式106所述之組合，其中該IMiD係來那度胺或其藥學上可接受的鹽、沙利多邁或其藥學上可接受的鹽、泊馬度胺或其藥學上可接受的鹽、或伊貝唑胺或其藥學上可接受的鹽。

108. 如實施方式107所述之組合，其中該IMiD係來那度胺或其藥學上可接受的鹽。

109. 如實施方式101至108中任一項所述之組合，其中該一或多種另外的藥劑包含止吐劑。

110. 如實施方式101至109中任一項所述之組合，其中該一或多種另外的藥劑包含止瀉劑。

111. 如實施方式101至110中任一項所述之組合，用於在治療有需要的受試者之B細胞惡性腫瘤中使用。

112. 抗BAFFR抗體在製造用於治療患有B細胞惡性腫瘤的受試者的藥物中之用途，視需要地其中該藥物用於與一或多種另外的藥劑組合投與，視需要地其中該一或多種另外的藥劑係如實施方式34至49中任一項所述之一或多種另外的藥劑。

113. 另外的藥劑在製造用於治療患有B細胞惡性腫瘤的受試者的藥物中之用途，其中該藥物用於與抗BAFFR抗體或其結合片段組合投與，視需要地其中該另外的藥劑係如實施方式34至49中任一項所述之藥劑。

114. 如實施方式112或實施方式113所述之用途，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段係如實施方式2至4中任一項所述之抗BAFFR抗體或其結合片段。

115. 如實施方式112至114中任一項所述之用途，其中該抗BAFFR抗體和/或一或多種另外的藥劑經配製用於如實施方式50至100中任一項所述之方法投與。

116. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係血液癌。

117. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係惡性淋巴增生病症。

118. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係漿細胞惡液質。

119. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係急性白血病。

120. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係B細胞急性淋巴球白血病（B-ALL）。

121. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係復發性和/或難治性B細胞急性淋巴球白血病（B-ALL）。

122. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係非何杰金氏淋巴瘤（NHL）。

123. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係復發性和/或難治性非何杰金氏淋巴瘤（NHL）。

124. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係慢性淋巴細胞白血病（CLL）/小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）。

125. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係復發性和/或難治性慢性淋巴細胞白血病（CLL）/小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）。

126. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係濾泡性淋巴瘤（FL），視需要地其中該FL係小細胞FL或大細胞FL。

127. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如

實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係復發性和/或難治性濾泡性淋巴瘤（FL），視需要地其中該FL係小細胞FL或大細胞FL。

128. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係被套細胞淋巴瘤（MCL）。

129. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係復發性和/或難治性被套細胞淋巴瘤（MCL）。

130. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）。

131. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係復發性和/或難治性彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）。

132. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係柏基特淋巴瘤。

133. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係淋巴漿細胞淋巴瘤（瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症）。

134. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係MALT淋巴瘤（黏膜相關淋巴組織淋巴瘤）。

135. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係緣帶淋巴瘤（MZL）。

136. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係結外緣帶淋巴瘤（EMZL）。

137. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係結節性緣帶B細胞淋巴瘤（NZML）。

138. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如

實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係脾緣帶B細胞淋巴瘤（SMZL）。

139. 如實施方式122至138中任一項所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中對該受試者進行的至少一種前線標準護理療法失敗。

140. 如實施方式139所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中對該受試者進行的多達五種前線標準護理療法失敗。

141. 如實施方式139或實施方式140所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中對該受試者進行的一種前線標準護理療法失敗。

142. 如實施方式139或實施方式140所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中對該受試者進行的兩種前線標準護理療法失敗。

143. 如實施方式139或實施方式140所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中對該受試者進行的三種前線標準護理療法失敗。

144. 如實施方式139或實施方式140所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中對該受試者進行的四種前線標準護理療法失敗。

145. 如實施方式139或實施方式140所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中對該受試者進行的五種前線標準護理療法失敗。

146. 如實施方式139至145中任一項所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中該至少一種前線標準護理療法包括抗CD20療法。

147. 如實施方式146所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中該抗CD20療法係利妥昔單抗。

148. 如實施方式139至147中任一項所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中該受試者不耐受或不適合一或多種其他批准的療法。

149. 如實施方式148所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中該一或多種其他批准的療法包括自體幹細胞移植（ASCT）。

150. 如實施方式139至149中任一項所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中該述受試者係CAR組成物的無響應者。

151. 如實施方式150所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中該CAR組成物係抗CD19 CAR組成物。

152. 如實施方式150或實施方式151所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中該CAR組成物包含CTL019、替沙侖賽、阿基侖賽、布奧侖賽或利基邁侖賽。

153. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係何杰金氏淋巴瘤。

154. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係多發性骨髓瘤。

155. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係毛細胞白血病。

156. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如

實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係原發性滲出液淋巴瘤。

157. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係B細胞前淋巴球白血病。

158. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係漿母細胞淋巴瘤。

159. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係濾泡中心淋巴瘤。

160. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係先質B淋巴母細胞白血病。

161. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係高分級B細胞淋巴瘤。

162. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、或如實施方式112至115中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係原發性縱膈腔大B細胞淋巴瘤。

163. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、如實施方式112至115中任一項所述之用途、或如實施方式116至162中任一項所述之用於使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、方法、用於使用的組合或用途，其中該受試者不適合自體幹細胞移植（ASCT）療法。

164. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、如實施方式112至115中任一項所述之用途、或如實施方式116至163中任一項所述之用於使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、方法、用於使用的組合或用途，其中該受試者不適合CAR-T療法。

165. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、如實施方式112至115中任一項所述之用途、或如實施方式116至164中任一項所述之用於使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、方法、用於使用的組合或用途，其中該受試者不符合第6.4.1.3節中規定的排除標準中的任一項。

166. 如實施方式1至49中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式50至100中任一項所述之方法、如實施方式111所述使用的組合、如實施方式112至115中任一項所述之用途、或如實施方式116至165中任一項所述之

用於使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、方法、用於使用的組合或用途，其中該受試者不符合第6.4.1.4節中規定的排除標準中的任一項。

167. 一種抗BAFFR抗體或其結合片段，用於在治療患有細胞介素釋放症候群（CRS）或處於CRS風險中的受試者中使用。

168. 一種降低受試者中細胞介素釋放症候群（CRS）的一或多種症狀的嚴重程度之方法，其包括向該受試者投與治療有效量的抗BAFFR抗體或其結合片段。

169. 抗BAFFR抗體或其結合片段在製造用於治療患有細胞介素釋放症候群（CRS）或處於CRS風險中的受試者的藥物中之用途。

170. 如實施方式167所述之抗BAFFR抗體或其結合片段、如實施方式168所述之方法、或如實施方式169所述之用途，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段係如實施方式2至4中任一項所述之抗BAFFR抗體或其結合片段。

藉由引用併入

【0149】本申請中引用的所有出版物、專利、專利申請和其他文獻出於所有目的藉由引用以其全文併入本文中，其程度如同每個單獨的出版物、專利、專利申請或其他文獻出於所有目的被單獨指出以藉由引用併入。在本文併入的一或多個參考文獻和本揭露之教導之間存在任何不一致的情況下，預期的是本說明書的教導。

【符號說明】無

【生物材料寄存】無

【序列表】

<110> 諾華公司（NOVARTIS AG）

<120> B細胞惡性腫瘤的治療

<130> PAT059003-TW-NP

<150> US 63/060,786

<151> 2020-08-04

<150> US 63/114,363

<151> 2020-11-16

<150> US 63/147,507

<151> 2021-02-09

<160> 14

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 1

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 2

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro
85 90 95

Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 3
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 3

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5 10

<210> 4
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 4

Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 5
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 5

Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 6
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 7

Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 8

Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro Met Thr
1 5

<210> 9
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 9

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
1			5					10					15		
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		
Ser	Ala	Ala	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu
			35				40					45			
Trp	Leu	Gly	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Ala
			50				55					60			
Val	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn
65					70					75					80
Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
				85					90					95	
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Tyr	Asp	Trp	Val	Pro	Lys	Ile	Gly	Val	Phe	Asp
			100					105					110		
Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys
			115				120					125			
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly
			130				135				140				
Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro
145					150					155					160
Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr
				165					170					175	
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val
			180					185					190		
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn
			195					200				205			

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 10
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 10

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro
85 90 95

Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 11
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 11
caggtgcagc tgcagcagag cggcccaggc ctggtcaagc cctctcagac cctgtcactg 60
acctgcgcca tttcaggcga cagcgtgagc agcaacagcg ccgcctgggg ctggatcagg 120
cagagccccg gtaggggcct ggaatggctg ggcaggatct actacaggtc caagtggtag 180
aacagctacg ccgtgagcgt gaagagcagg atcaccatca accctgacac cagcaagaac 240
cagttctcac tgcagctcaa cagcgtgacc cccgaggaca ccgccgtgta ctactgcgcc 300

agatacgaact ggggtgccccaa gatcggcgtg ttcgacagct ggggccaggg caccctggtg 360

accgtgtcaa gc 372

<210> 12
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 12
gatatcgtgc tgacacagag ccccgccacc ctgagcctga gcccaggcga gagggccacc 60

ctgtcctgca gggccagcca gtttatcagc agcagctacc tgtcctggta tcagcagaag 120

cccggccagg cccctagact gctgatctac ggcagctcct ctcgggccac cggcgtgccc 180

gccaggttca gcggcagcgg ctccggcacc gacttcaccc tgacaatcag cagcctggag 240

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagctgtaca gctcacccat gaccttcggc 300

cagggcacca aggtggagat caag 324

<210> 13
<211> 1419
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 13
atggcctggg tgtggaccct gcccttcctg atggccgctg ccagtcagt gcaggcccag 60

gtgcagctgc agcagagcgg cccaggcctg gtcaagccct ctcagaccct gtcactgacc 120

tgcgccattt caggcgacag cgtgagcagc aacagcgccg cctggggctg gatcaggcag 180

agccccggtg ggggcctgga atggctgggc aggatctact acaggtccaa gtggtacaac 240

agctacgccg tgagcgtgaa gagcaggatc accatcaacc ctgacaccag caagaaccag 300

ttctcactgc agctcaacag cgtgaccccc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgccaga 360

tacgactggg tgcccaagat cggcgtgttc gacagctggg gccagggcac cctggtgacc 420

gtgtcaagcg ccagcaccaa gggccccagc gtgttcccc tggccccag cagcaagagc	480
accagcggcg gcacagccgc cctgggctgc ctggtgaagg actacttccc cgagcccgtg	540
accgtgtcct ggaacagcgg agccctgacc tccggcgtgc acaccttccc cgccgtgctg	600
cagagcagcg gcctglacag cctgtccagc gtggtgacag tgcccagcag cagcctgggc	660
accagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga	720
gtggagccca agagctgca caagaccac acctgcccc cctgccagc cccagagctg	780
ctgggcggac cctccgtgtt cctgttcccc cccaagccca aggacaccct gatgatcagc	840
aggaccccc aggtgacctg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaggacc agaggtgaag	900
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggag	960
cagtacaaca gcacctacag ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg	1020
aacggcaagg aatacaagtg caaggtctcc aacaaggccc tgccagcccc catcgaaaag	1080
accatcagca aggccaaggg ccagccacgg gagccccagg tgtacacct gccccctcc	1140
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tggngaaggg cttctacccc	1200
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac ggcagcccg agaacaacta caagaccacc	1260
ccccagtgc tggacagcga cggcagcttc ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag	1320
tccaggtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac	1380
cactacacc agaagagcct gagcctgtcc cccggcaag	1419

<210> 14
<211> 705
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多核苷酸

<400> 14 atgagcgtgc tgaccaggt gctggctctg ctgctgctgt ggctgaccgg caccagatgc	60
gatatcgtgc tgacacagag cccgccacc ctgagcctga gccaggcga gagggccacc	120
ctgtcctgca gggccagcca gtttatcagc agcagctacc tgtcctggta tcagcagaag	180

cccggccagg cccctagact gctgatctac ggcagtcct ctcgggccac cggcgtgccc	240
gccagggtca gcggcagcgg ctccggcacc gacttcaccc tgacaatcag cagcctggag	300
cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagctgtaca gtcacccat gaccttcggc	360
cagggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggccgctc ccagcgtgtt catcttcccc	420
cccagcgacg agcagctgaa gagcggcacc gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc	480
tacccccggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc	540
caggagagcg tcaccgagca ggacagcaag gactccacct acagcctgag cagcacctg	600
accctgagca aggccgacta cgagaagcat aagggtgtacg cctgcgaggt gaccaccag	660
ggcctgtcca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgc	705

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種抗BAFFR抗體或其結合片段，用於在治療有需要的受試者之B細胞惡性腫瘤中使用，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以治療有效劑量投與。

【請求項2】 如請求項1所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段包含分別具有SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4和SEQ ID NO: 5的胺基酸序列之CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，以及分別具有SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7和SEQ ID NO: 8的胺基酸序列之CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

【請求項3】 如請求項1或請求項2所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列之重鏈可變區和具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列之輕鏈可變區。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段係伊利尤單抗或其結合片段。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以0.1 mg/kg至20 mg/kg、1 mg/kg至10 mg/kg、5 mg/kg至15 mg/kg或10 mg/kg至20 mg/kg的劑量投與。

【請求項6】 如請求項5所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以1 mg/kg、3 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、12 mg/kg或20 mg/kg的劑量投與。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段每兩週一次（+/- 3天）、每週一次（+/- 3天）、或每4週一次（+/- 3天）投與給有需要的受試者。

【請求項8】 如請求項1至7中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以3 mg/kg的劑量每兩週一次（+/- 3天）投與。

【請求項9】 如請求項1至7中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段以9 mg/kg的劑量每四週一次（+/- 3天）投與。

【請求項10】 如請求項1至9中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段靜脈內投與給有需要的受試者。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段作為B細胞惡性腫瘤的單一療法投與。

【請求項12】 如請求項1至10中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段與一或多種另外的藥劑組合投與。

【請求項13】 如請求項12所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該一或多種另外的藥劑包含免疫調節性醯亞胺藥物（IMiD）。

【請求項14】 如請求項13所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該IMiD係來那度胺或其藥學上可接受的鹽、沙利多邁或其藥學上可接受的鹽、泊馬度胺或其藥學上可接受的鹽、或伊貝唑胺或其藥學上可接受的鹽。

【請求項15】 如請求項14所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該IMiD係來那度胺或其藥學上可接受的鹽。

【請求項16】 如請求項15所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以2.5 mg至25 mg的劑量投與。

【請求項17】 如請求項16所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽以2.5 mg、5 mg、15 mg、20 mg或25 mg的劑量投與。

【請求項18】 如請求項15至17中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽每天一次投與給有需要的受試者。

【請求項19】 如請求項15至18中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，其中該來那度胺或其藥學上可接受的鹽口服投與給有需要的受試者。

【請求項20】 一種治療患有B細胞惡性腫瘤的受試者之方法，其包括向該受試者投與治療有效劑量的抗BAFFR抗體或其結合片段。

【請求項21】 一種組合，其包含 (i) 抗BAFFR抗體或其結合片段和 (ii) 一或多種另外的藥劑。

【請求項22】 如請求項21所述之組合，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段包含分別具有SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4和SEQ ID NO: 5的胺基酸序列之CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3，以及分別具有SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7和SEQ ID NO: 8的胺基酸序列之CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

【請求項23】 如請求項21或請求項22所述之組合，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列之重鏈可變區和具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列之輕鏈可變區。

【請求項24】 如請求項21至23中任一項所述之組合，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段係伊利尤單抗或其結合片段。

【請求項25】 如請求項21至24中任一項所述之組合，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段和所述一或多種另外的藥劑配製在單獨的藥物組成物中。

【請求項26】 如請求項21至25中任一項所述之組合，其中該一或多種另外的藥劑包含免疫調節性醯亞胺藥物（IMiD）。

【請求項27】 如請求項26所述之組合，其中該IMiD係來那度胺或其藥學上可接受的鹽、沙利多邁或其藥學上可接受的鹽、泊馬度胺或其藥學上可接受的鹽、或伊貝唑胺或其藥學上可接受的鹽。

【請求項28】 如請求項27所述之組合，其中該IMiD係來那度胺或其藥學上可接受的鹽。

【請求項29】 如請求項21至28中任一項所述之組合，用於在治療有需要的受試者之B細胞惡性腫瘤中使用。

【請求項30】 抗BAFFR抗體在製造用於治療患有B細胞惡性腫瘤的受試者的藥物中之用途，視需要地其中該藥物用於與一或多種另外的藥劑組合投與，視需要地其中該一或多種另外的藥劑係如請求項13至15中任一項所述之一或多種另外的藥劑。

【請求項31】 另外的藥劑在製造用於治療患有B細胞惡性腫瘤的受試者的藥物中之用途，其中該藥物用於與抗BAFFR抗體或其結合片段組合投與，視需要地其中該另外的藥劑係如請求項13至15中任一項所述之藥劑。

【請求項32】 如請求項30或請求項31所述之用途，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段係如請求項2至4中任一項所述之抗BAFFR抗體或其結合片段。

【請求項33】 如請求項30至32中任一項所述之用途，其中該抗BAFFR抗體和/或一或多種另外的藥劑經配製用於如請求項20所述之方法投與。

【請求項34】 如請求項1至19中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如請求項20所述之方法、如請求項29所述使用的組合、或如請求項30至33中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係血液癌。

【請求項35】如請求項1至19中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如請求項20所述之方法、如請求項29所述使用的組合、或如請求項30至33中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係惡性淋巴增生病症。

【請求項36】如請求項1至19中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如請求項20所述之方法、如請求項29所述使用的組合、或如請求項30至33中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係漿細胞惡液質、急性白血病、B細胞急性淋巴球白血病（B-ALL）、非何杰金氏淋巴瘤（NHL）、慢性淋巴細胞白血病（CLL）/小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）、濾泡性淋巴瘤（FL），視需要地其中該FL係小細胞FL或大細胞FL，被套細胞淋巴瘤（MCL）、彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）、柏基特淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤（瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症）、MALT淋巴瘤（黏膜相關淋巴組織淋巴瘤）、緣帶淋巴瘤（MZL）、結外緣帶淋巴瘤（EMZL）、結節性緣帶B細胞淋巴瘤（NZML）、或脾緣帶B細胞淋巴瘤（SMZL）。

【請求項37】如請求項1至19中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如請求項20所述之方法、如請求項29所述使用的組合、或如請求項30至33中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）。

【請求項38】如請求項1至19中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如請求項20所述之方法、如請求項29所述使用的組合、或如請求項30至33中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係復發性和/或難治性彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）。

【請求項39】如請求項38所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中對該受試者進行的至少一種前線標準護理療法失敗。

【請求項40】 如請求項39所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中該至少一種前線標準護理療法包括抗CD20療法。

【請求項41】 如請求項39至40中任一項所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中該受試者不耐受或不適合一或多種其他批准的療法。

【請求項42】 如請求項41所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中該一或多種其他批准的療法包括自體幹細胞移植（ASCT）。

【請求項43】 如請求項39至42中任一項所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中該受試者係CAR組成物的無響應者。

【請求項44】 如請求項43所述之抗BAFFR抗體或結合片段、方法、組合或用途，其中該CAR組成物係抗CD19 CAR組成物，視需要地其中該CAR組成物包含CTL019、替沙侖賽、阿基侖賽、布奧侖賽或利基邁侖賽。

【請求項45】 如請求項1至19中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、如請求項20中任一項所述之方法、如請求項29所述使用的組合、或如請求項30至33中任一項所述之用途，其中該B細胞惡性腫瘤係何杰金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、毛細胞白血病、原發性滲出液淋巴瘤、B細胞前淋巴球白血病、漿母細胞淋巴瘤、濾泡中心淋巴瘤、先質B淋巴母細胞白血病、高分級B細胞淋巴瘤、或原發性縱膈腔大B細胞淋巴瘤。

【請求項46】 如請求項1至19中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，如請求項20所述之方法，如請求項29所述使用的組合，如請求項30至33中任一項所述之用途，或如請求項34至45中任一項所述之用於使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、方法、用於使用的組合或用途，其中該受試者不適合自體幹細胞移植（ASCT）療法。

【請求項47】如請求項1至19中任一項所述使用的抗BAFFR抗體或其結合片段，如請求項20所述之方法，如請求項29所述使用的組合，如請求項30至33中任一項所述之用途，或如請求項34至45中任一項所述之用於使用的抗BAFFR抗體或其結合片段、方法、用於使用的組合或用途，其中該受試者不適合CAR-T療法。

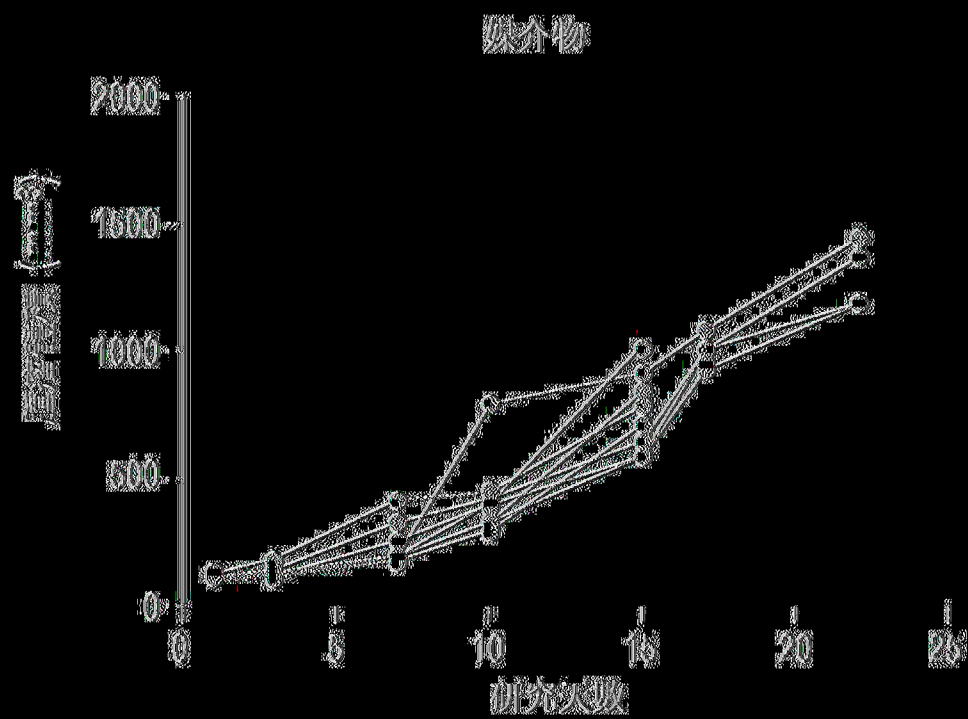
【請求項48】一種抗BAFFR抗體或其結合片段，用於在治療患有細胞介素釋放症候群（CRS）或處於CRS風險中的受試者中使用。

【請求項49】一種降低受試者中細胞介素釋放症候群（CRS）的一或多種症狀的嚴重程度之方法，其包括向該受試者投與治療有效量的抗BAFFR抗體或其結合片段。

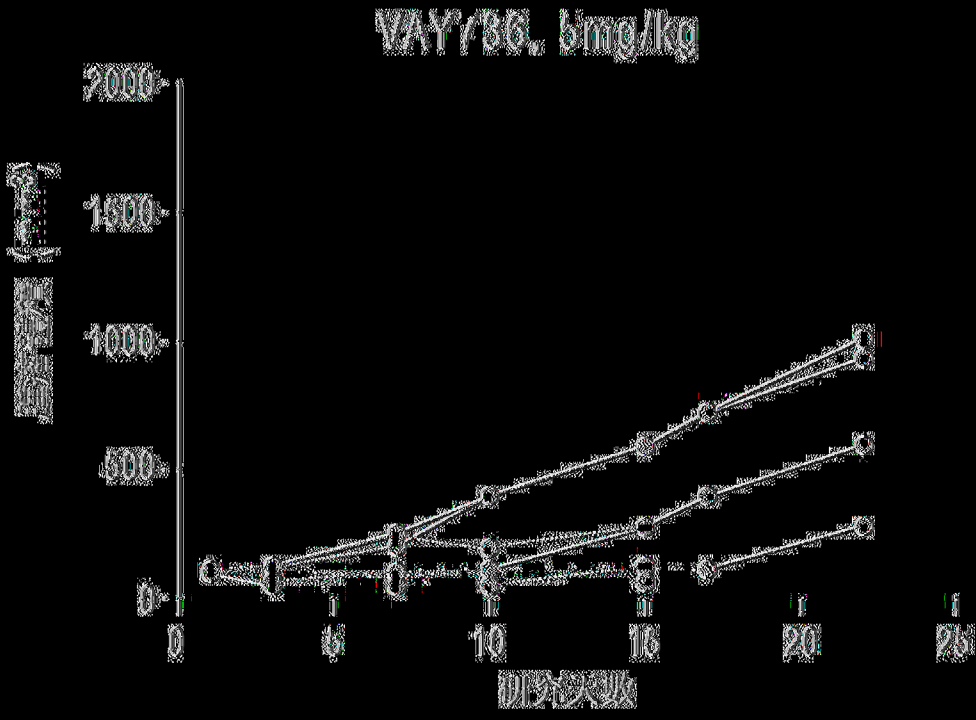
【請求項50】抗BAFFR抗體或其結合片段在製造用於治療患有細胞介素釋放症候群（CRS）或處於CRS風險中的受試者的藥物中之用途。

【請求項51】如請求項48所述之抗BAFFR抗體或其結合片段、如請求項49所述之方法、或如請求項50所述之用途，其中該抗BAFFR抗體或其結合片段係如請求項2至4中任一項所述之抗BAFFR抗體或其結合片段。

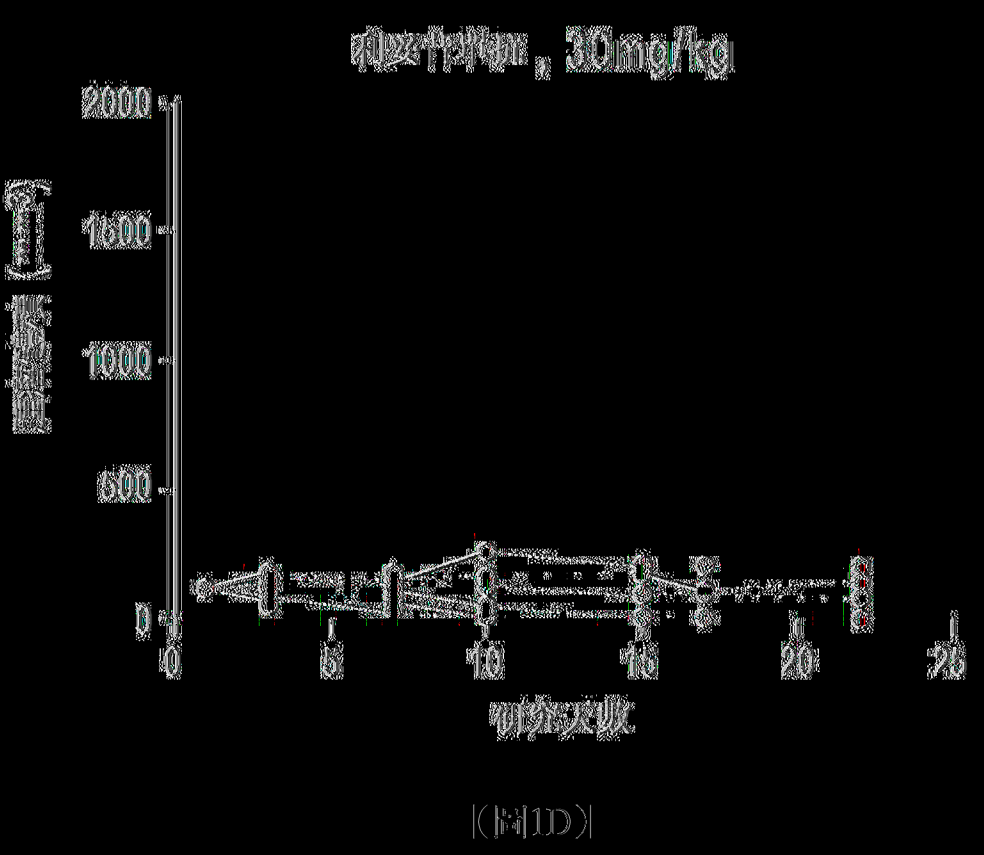
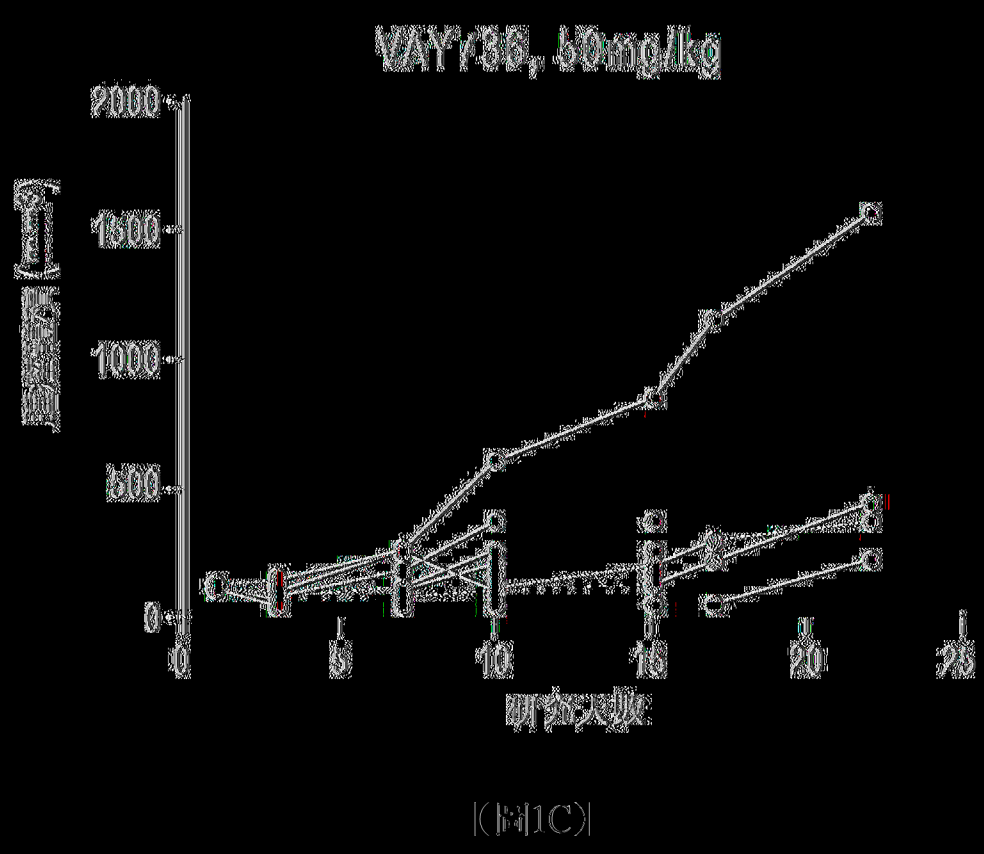
|(發明圖式)|

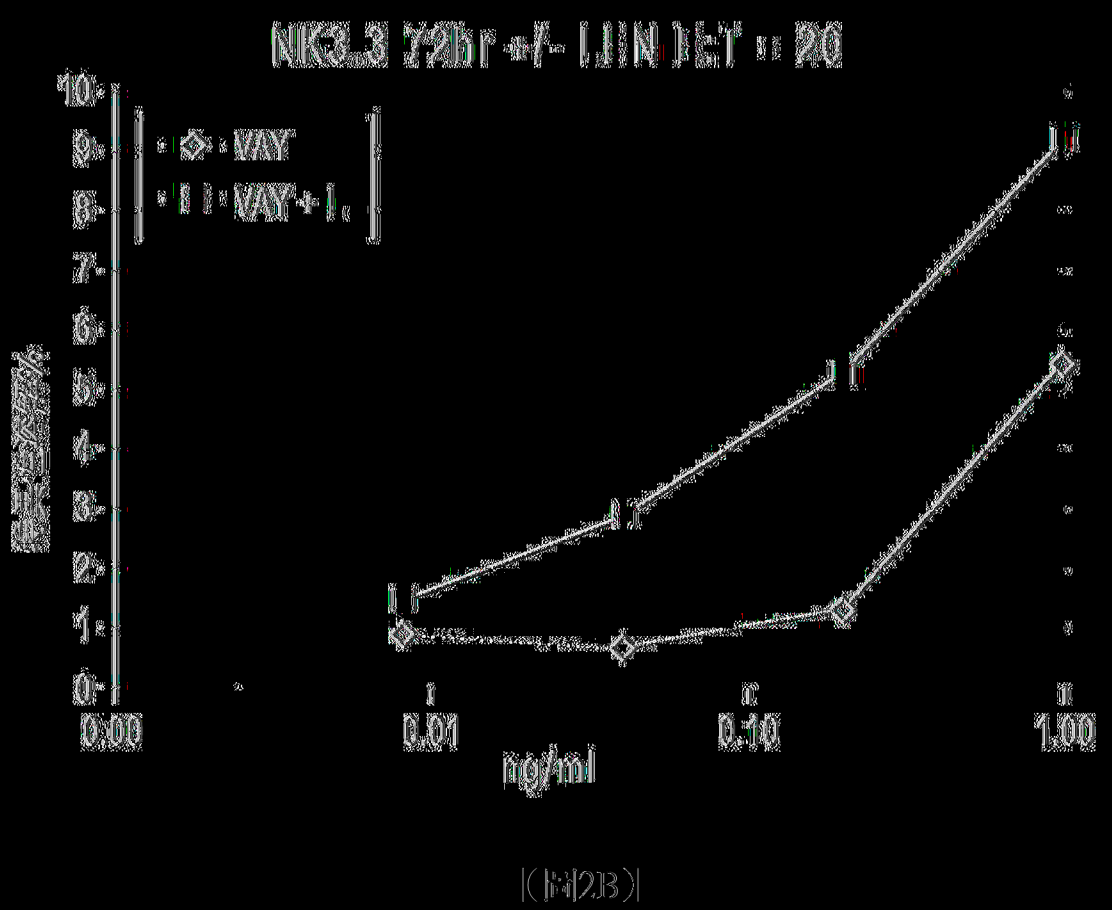
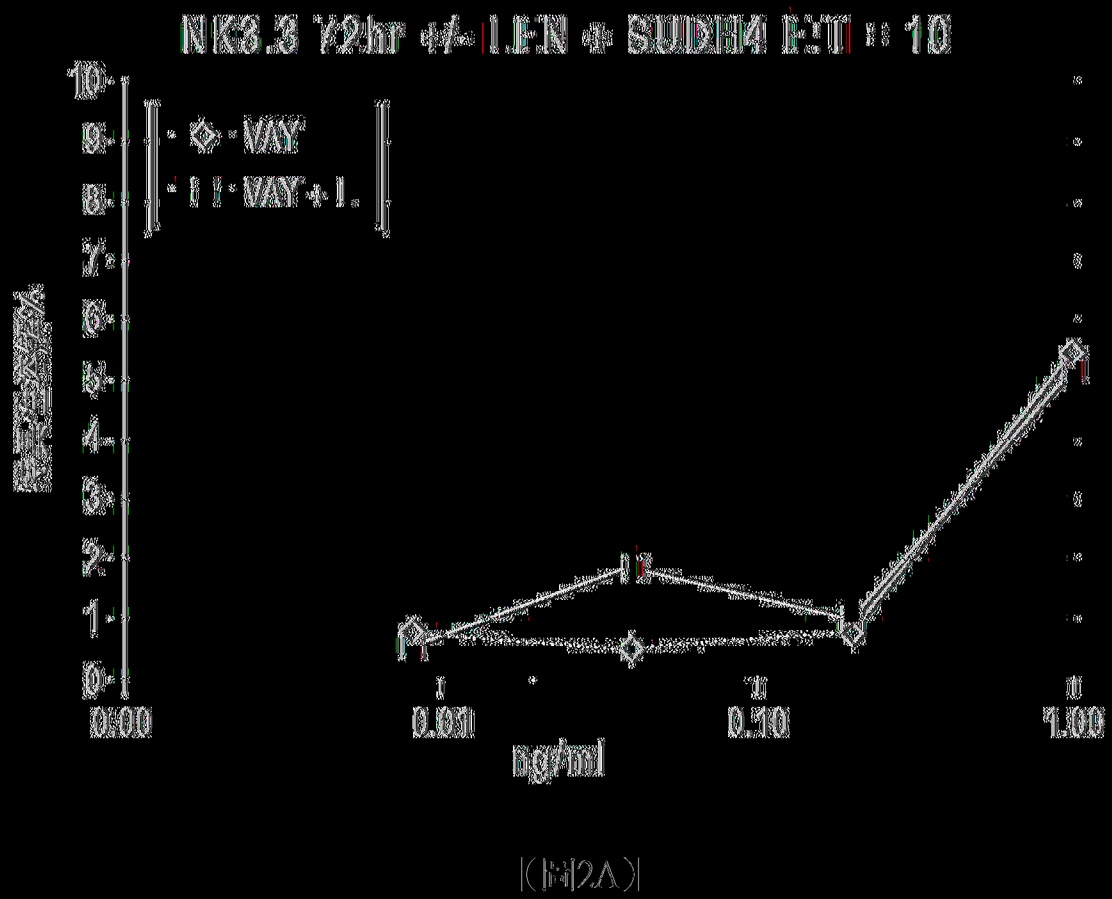


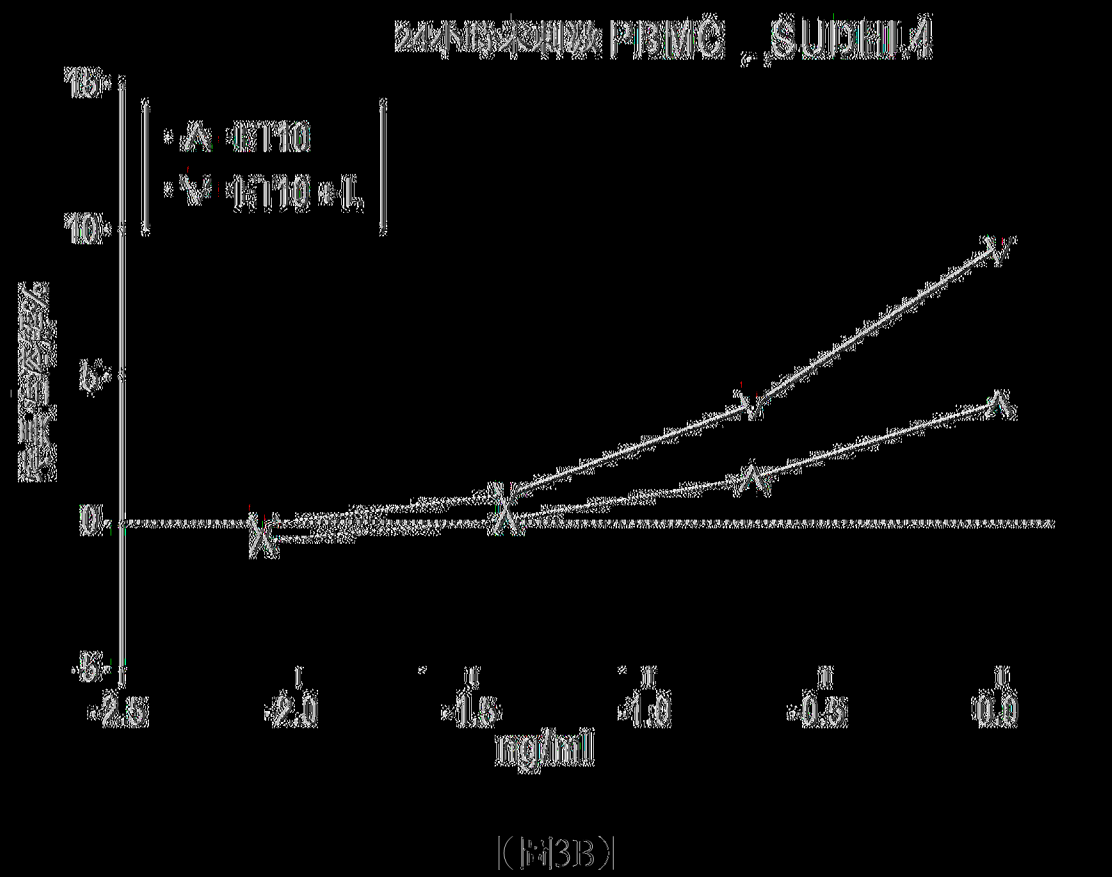
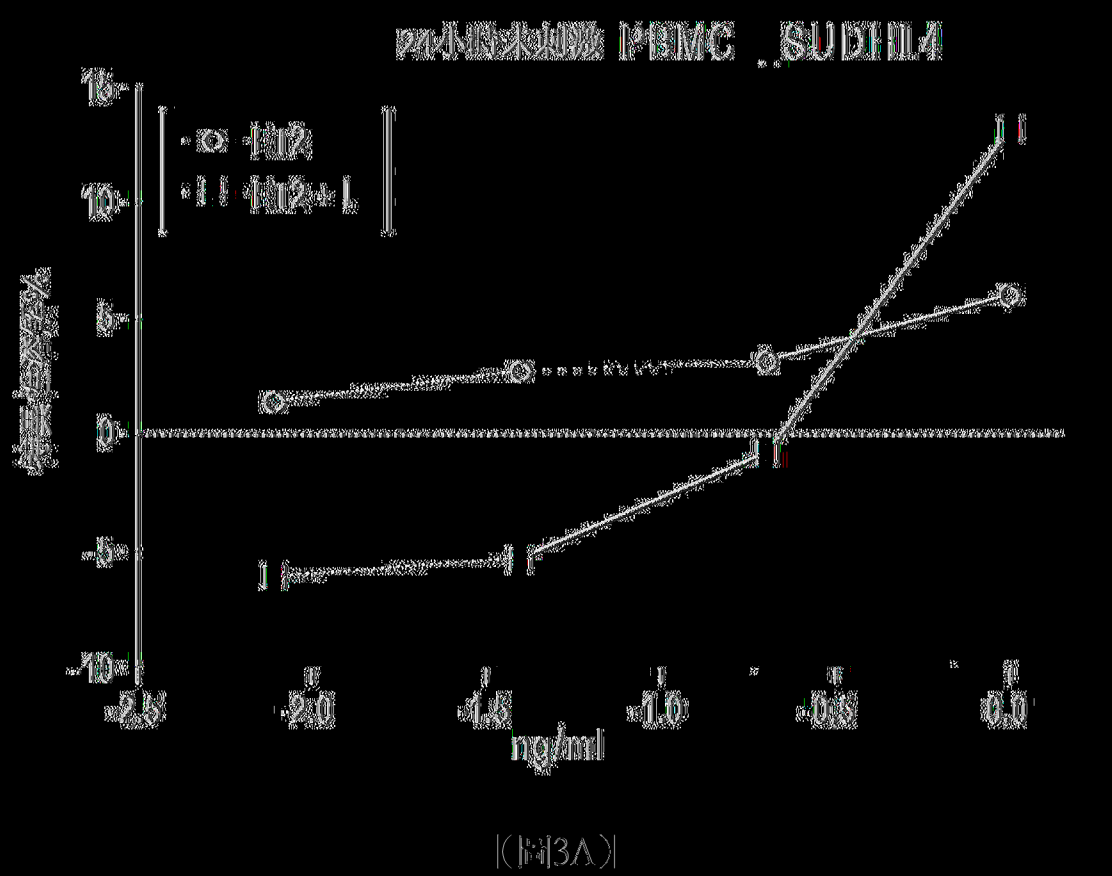
|(F-1A)|

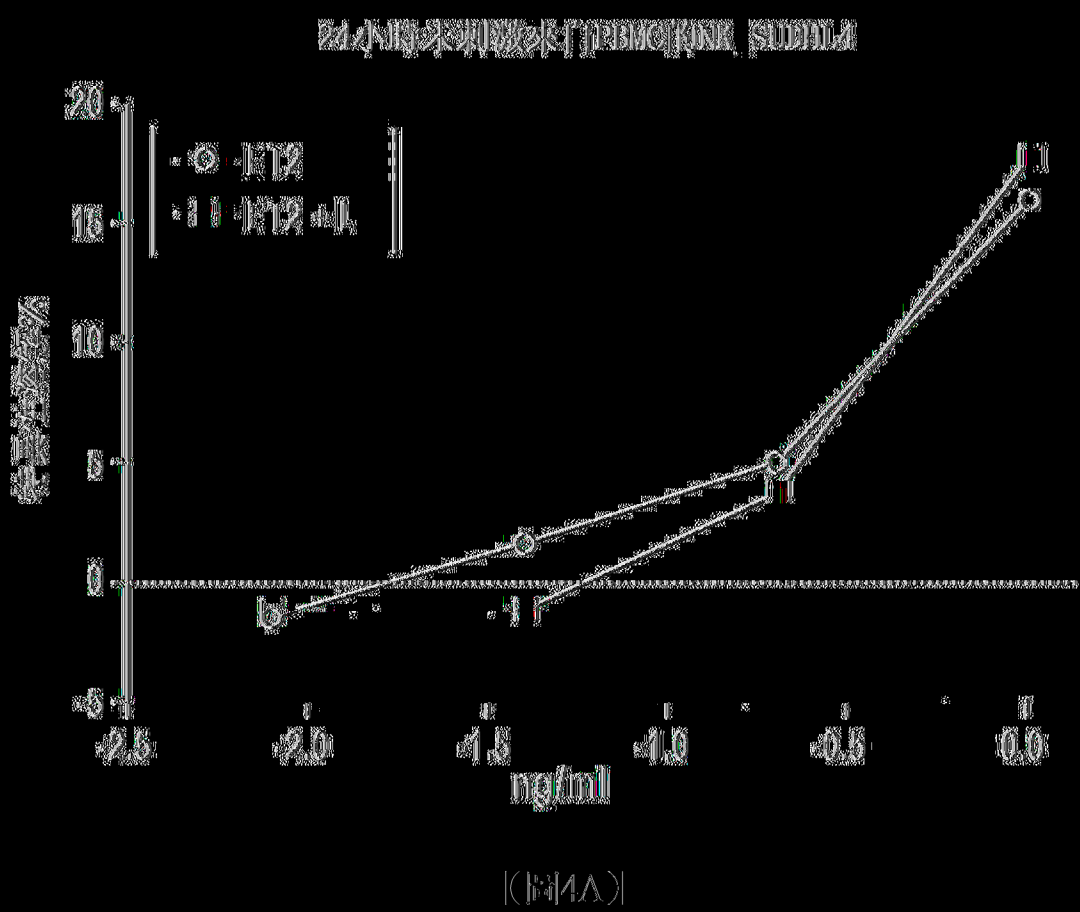
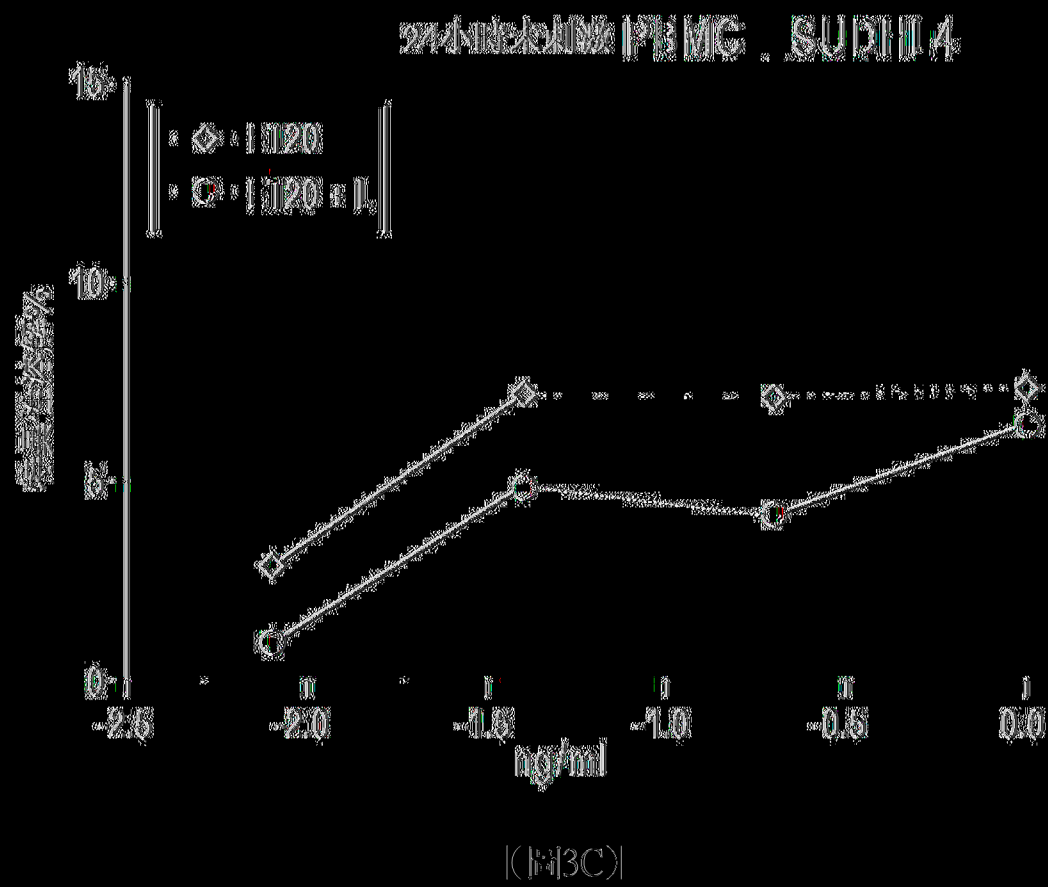


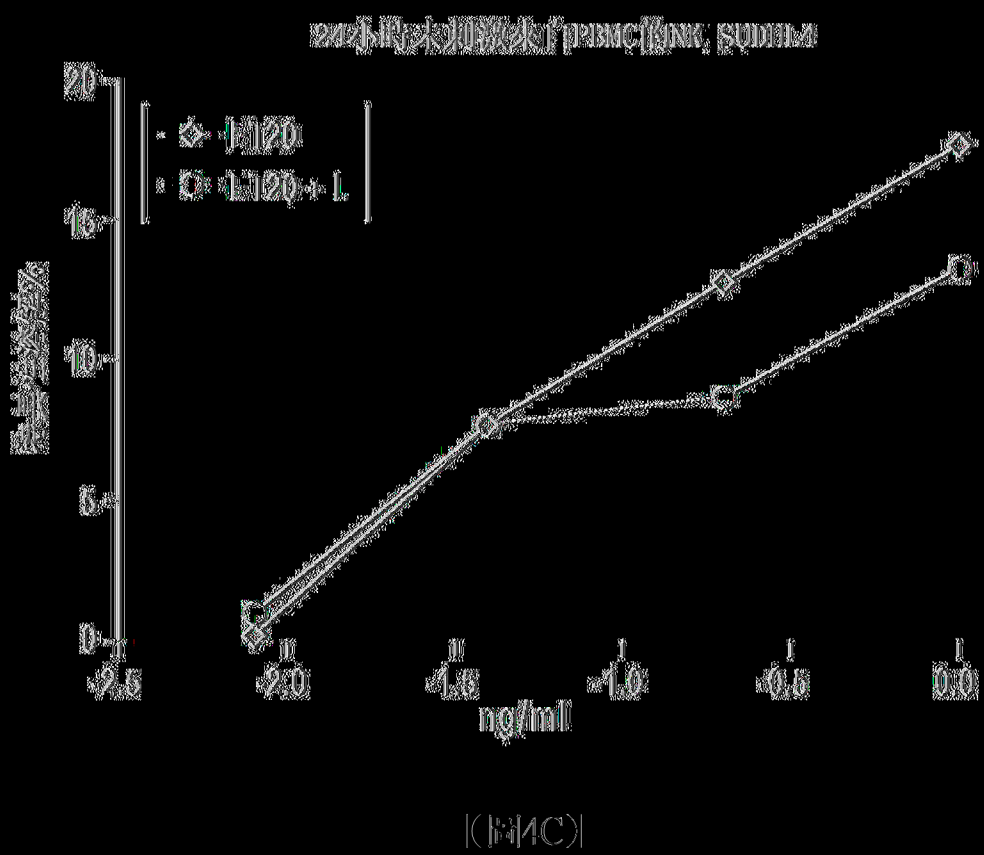
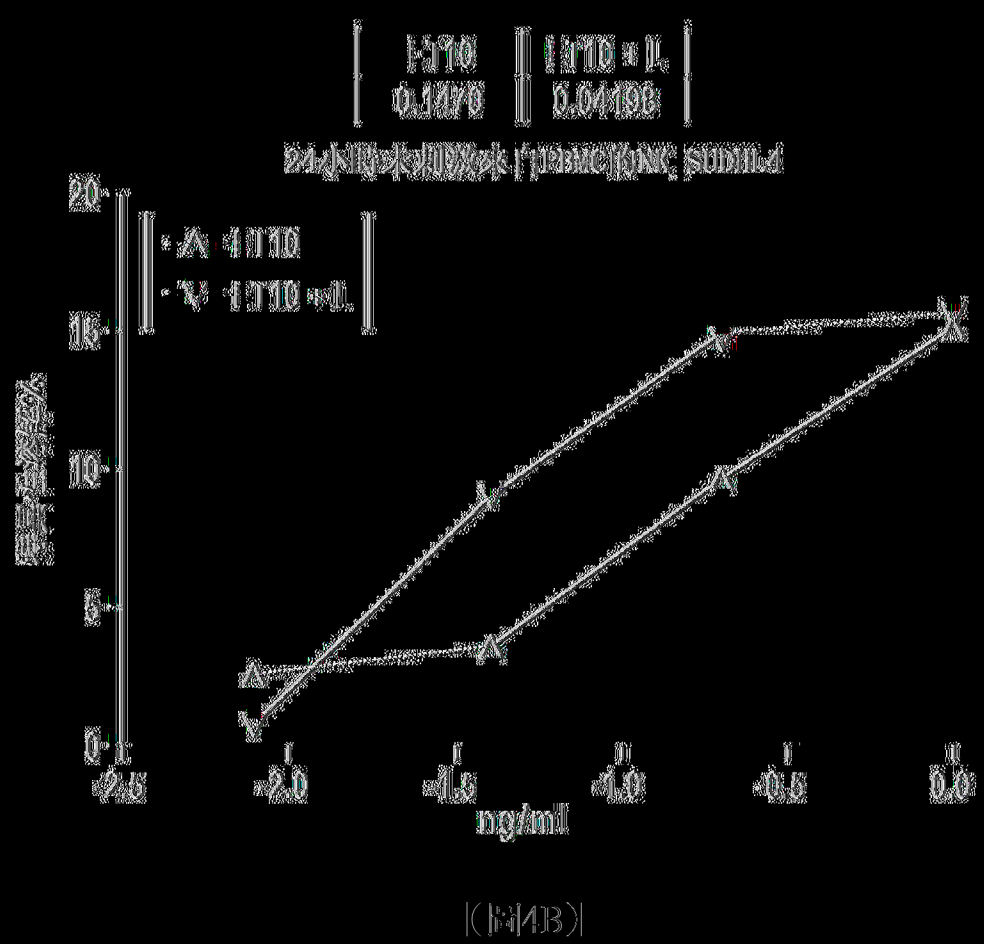
|(F-1B)|

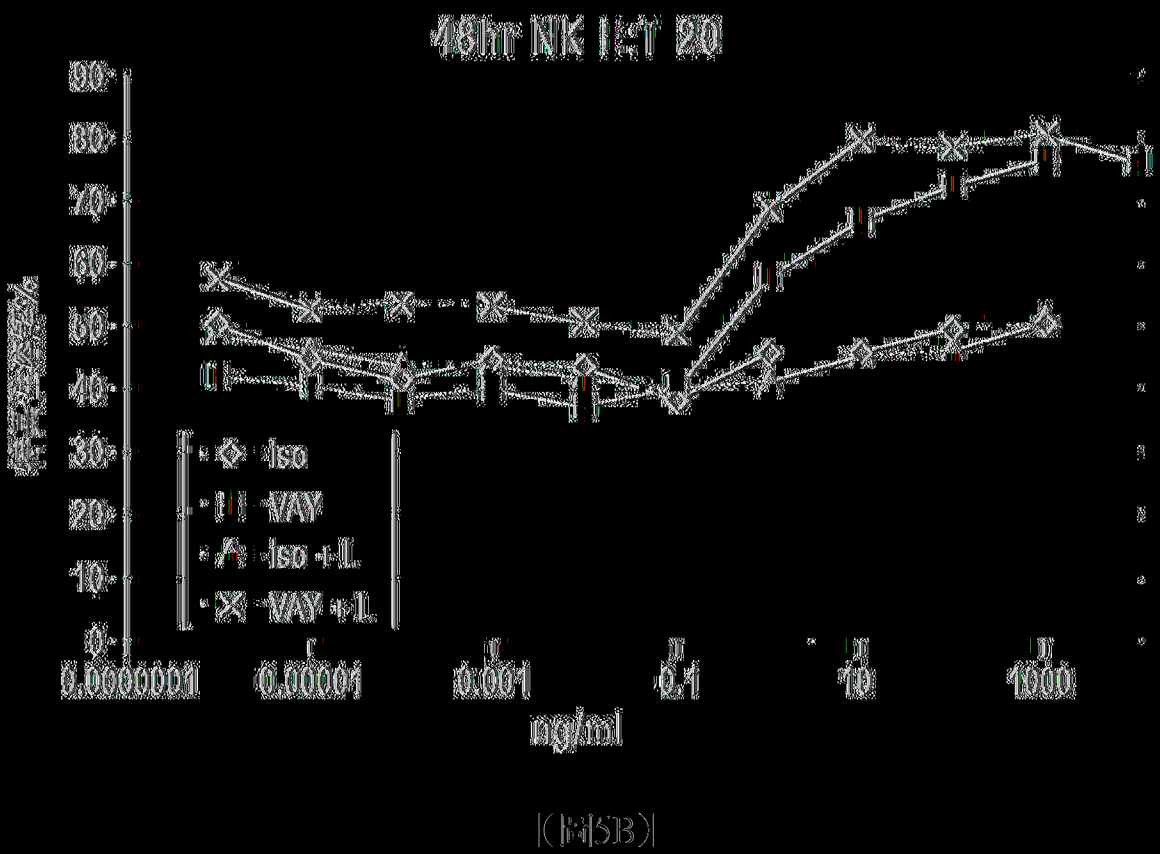
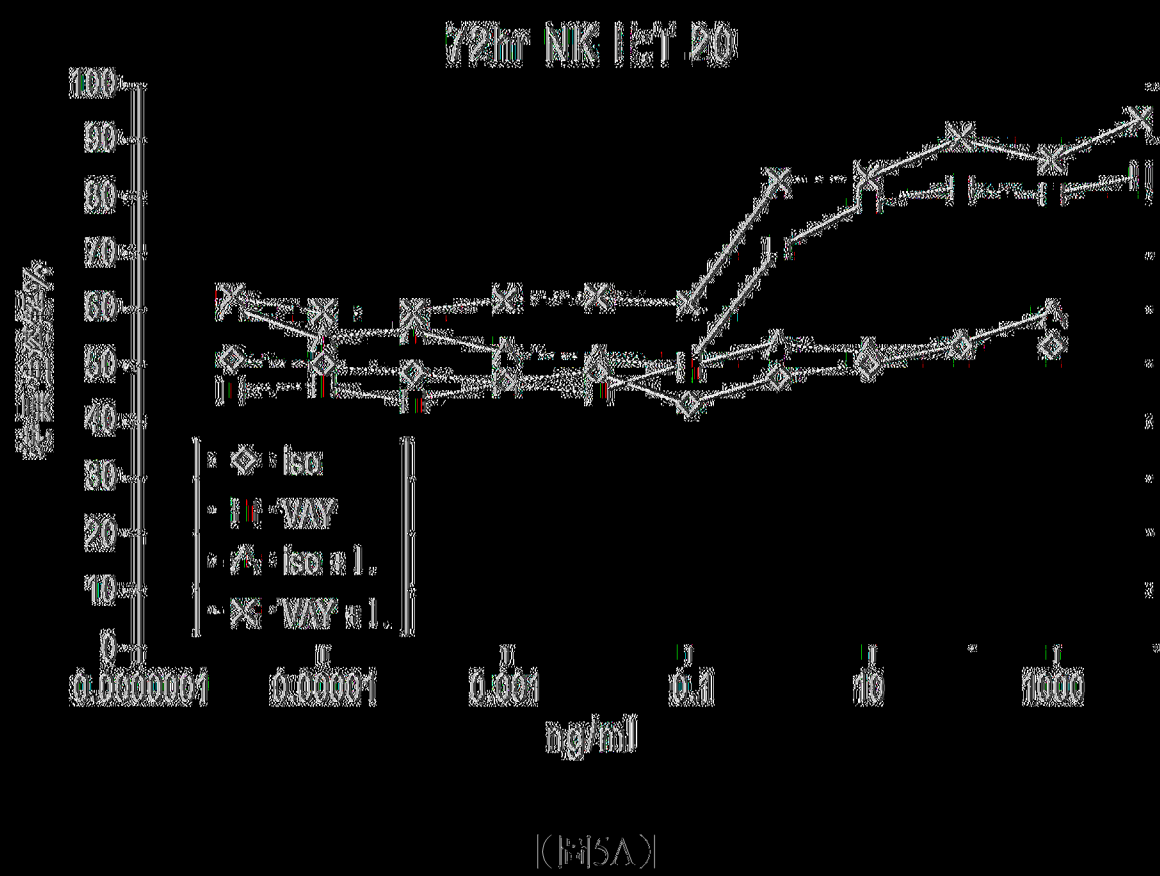


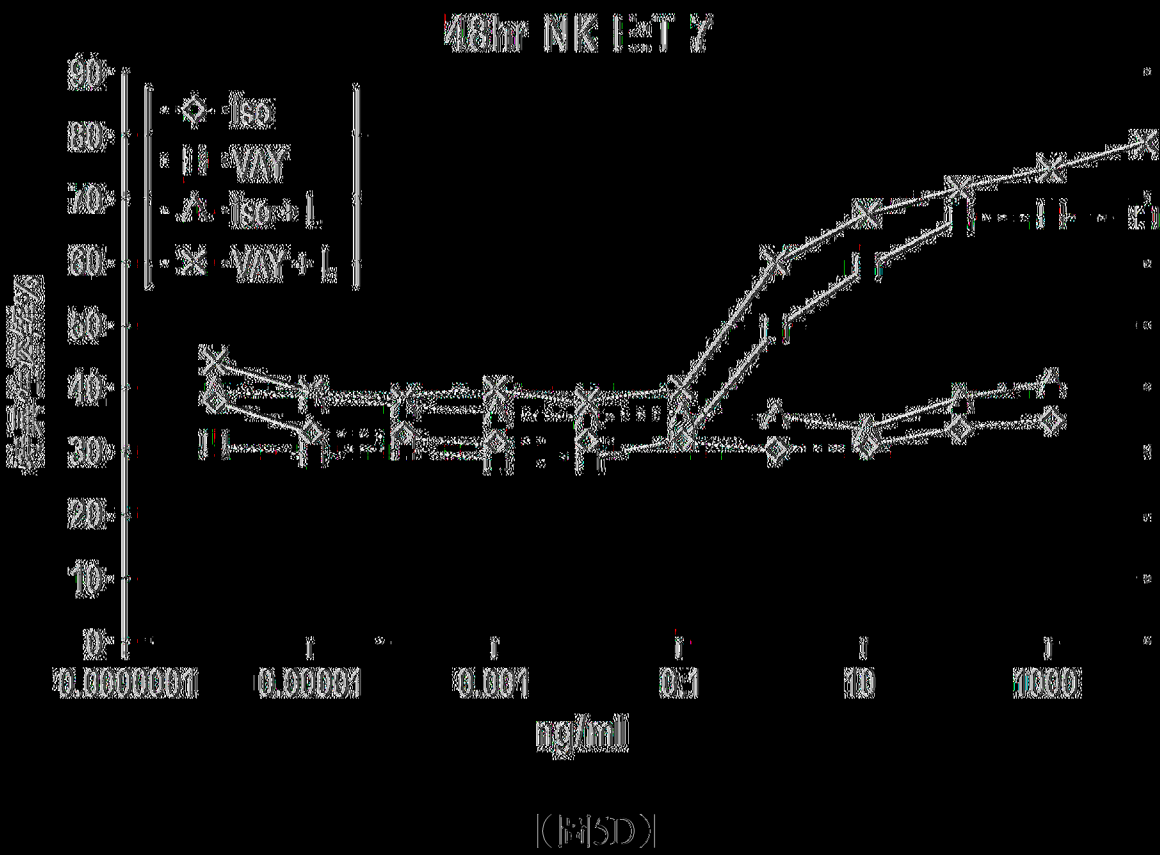
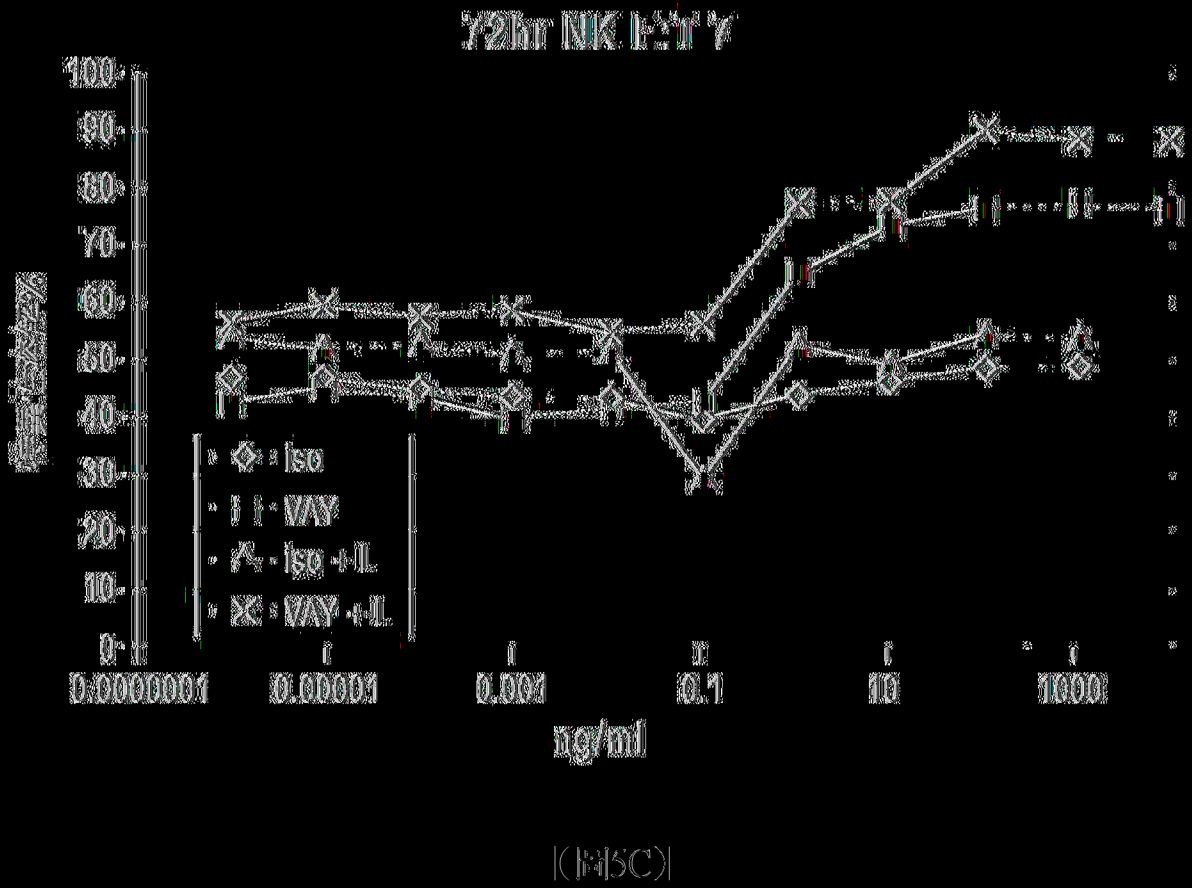


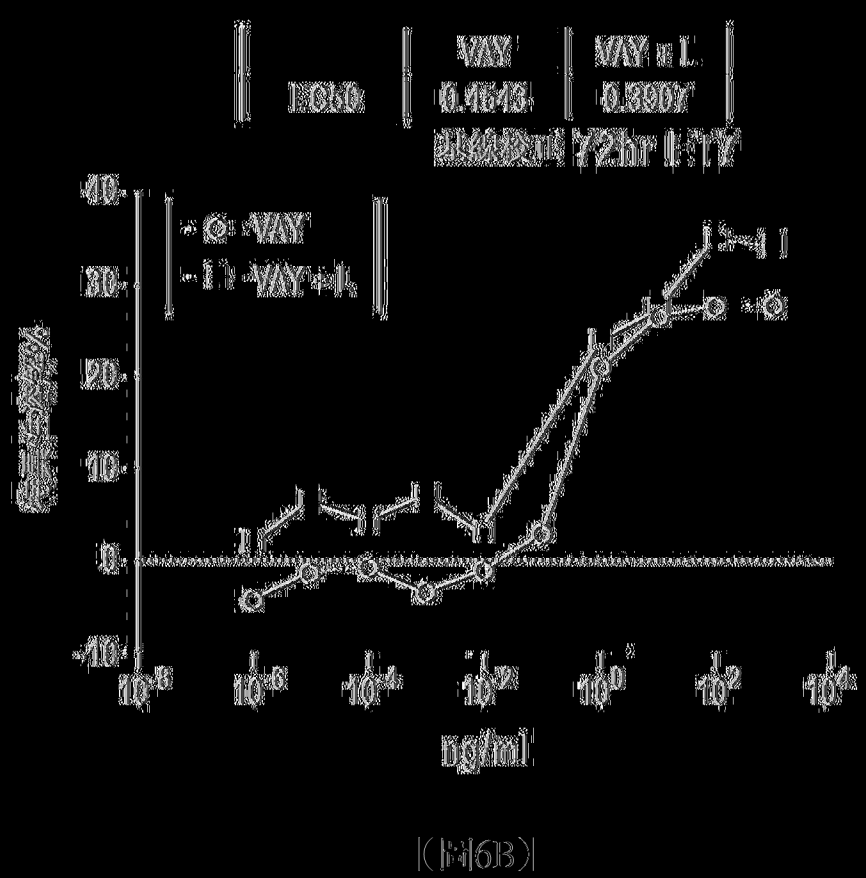
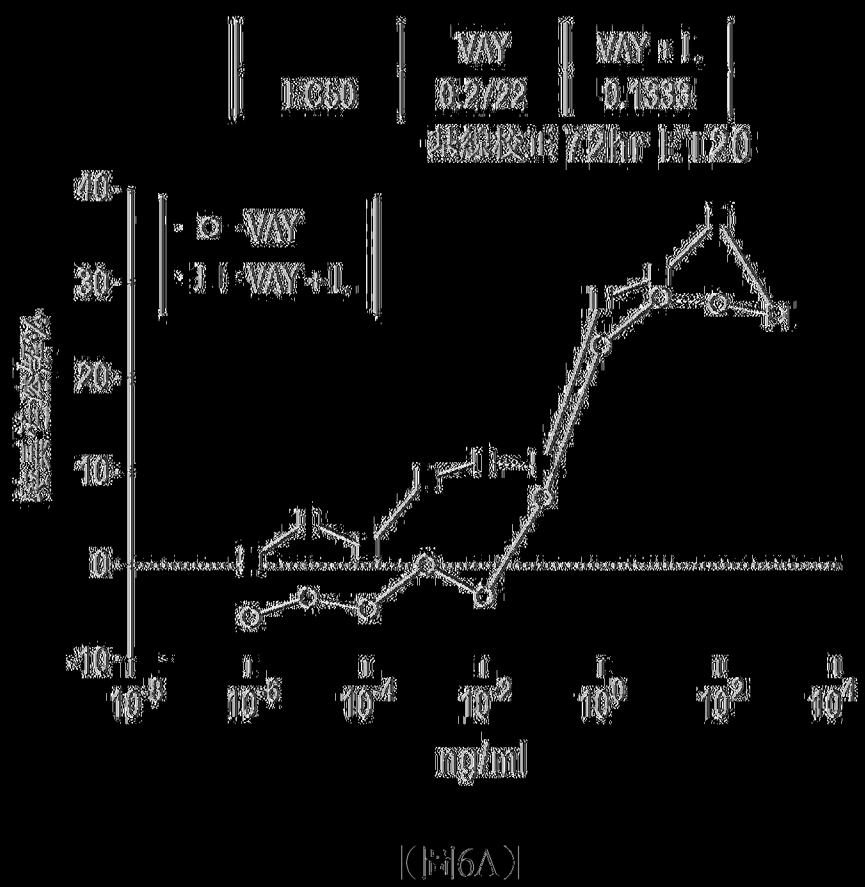


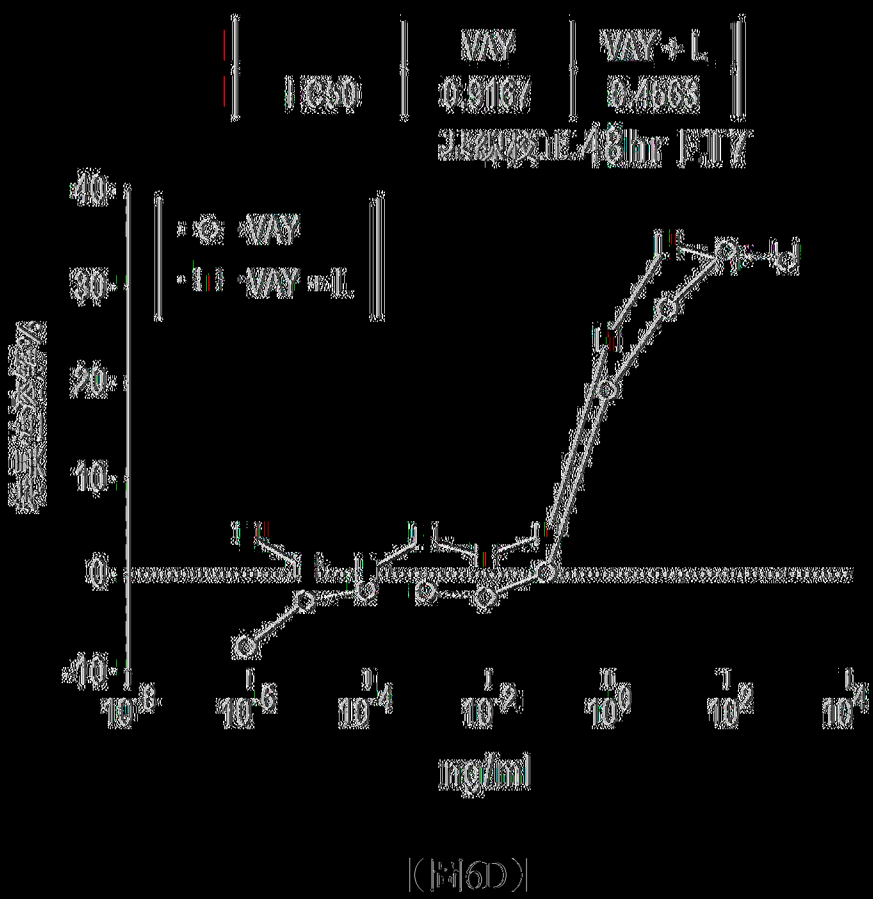
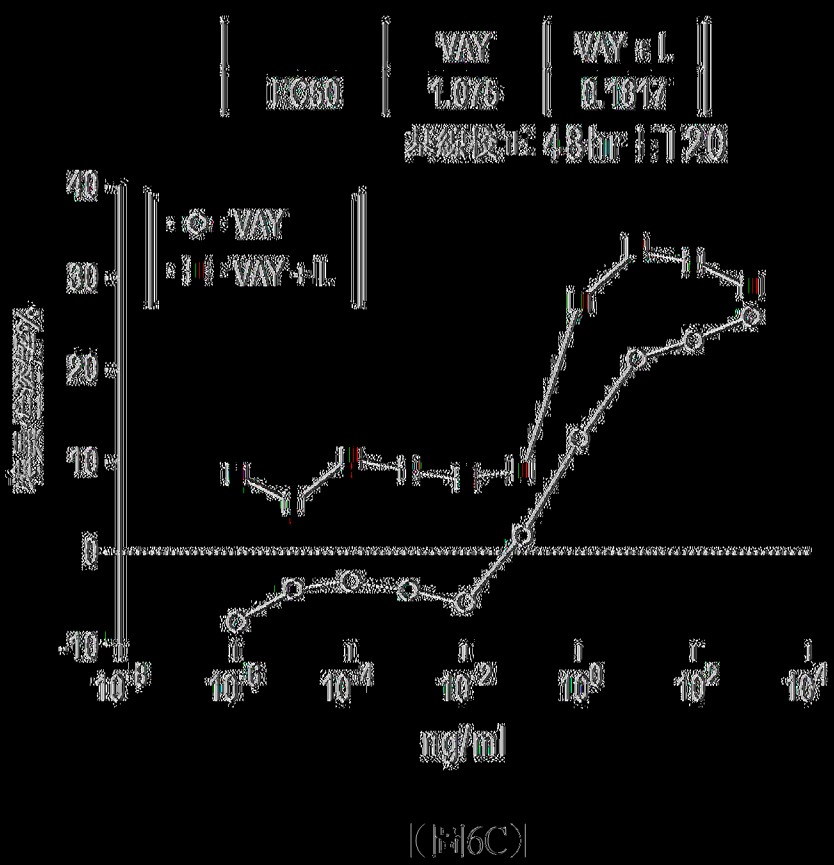


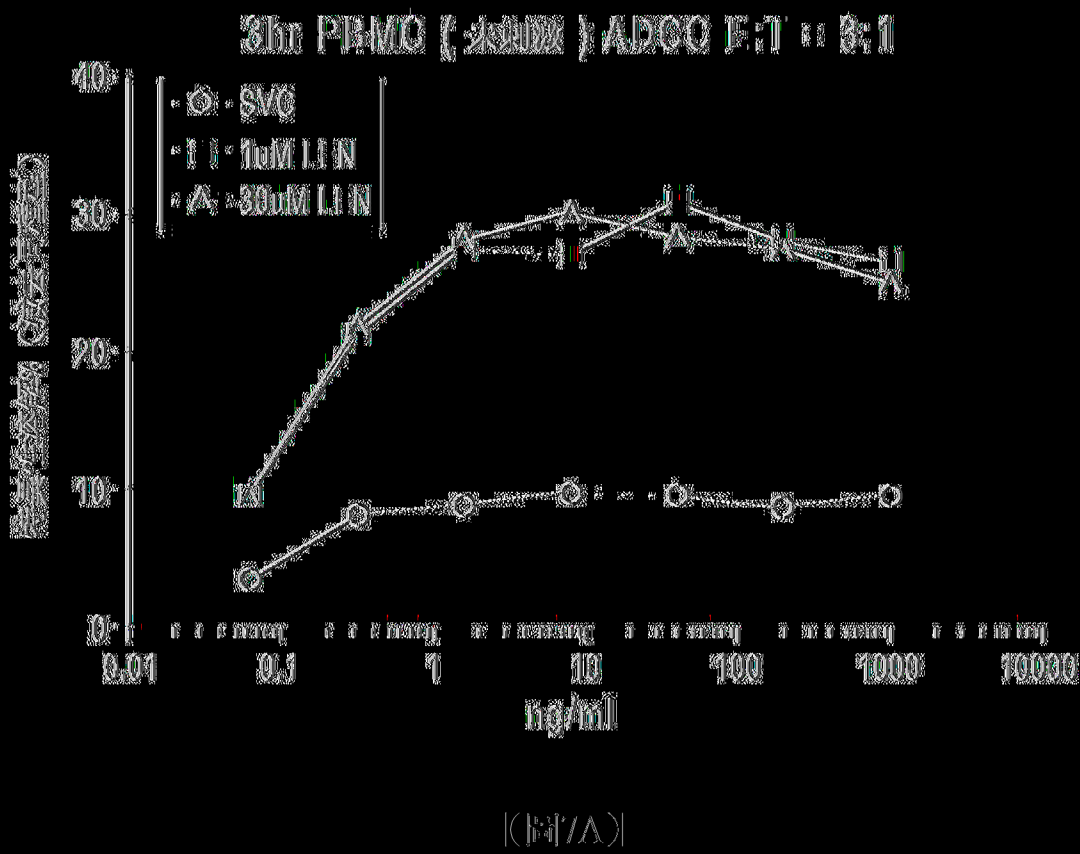


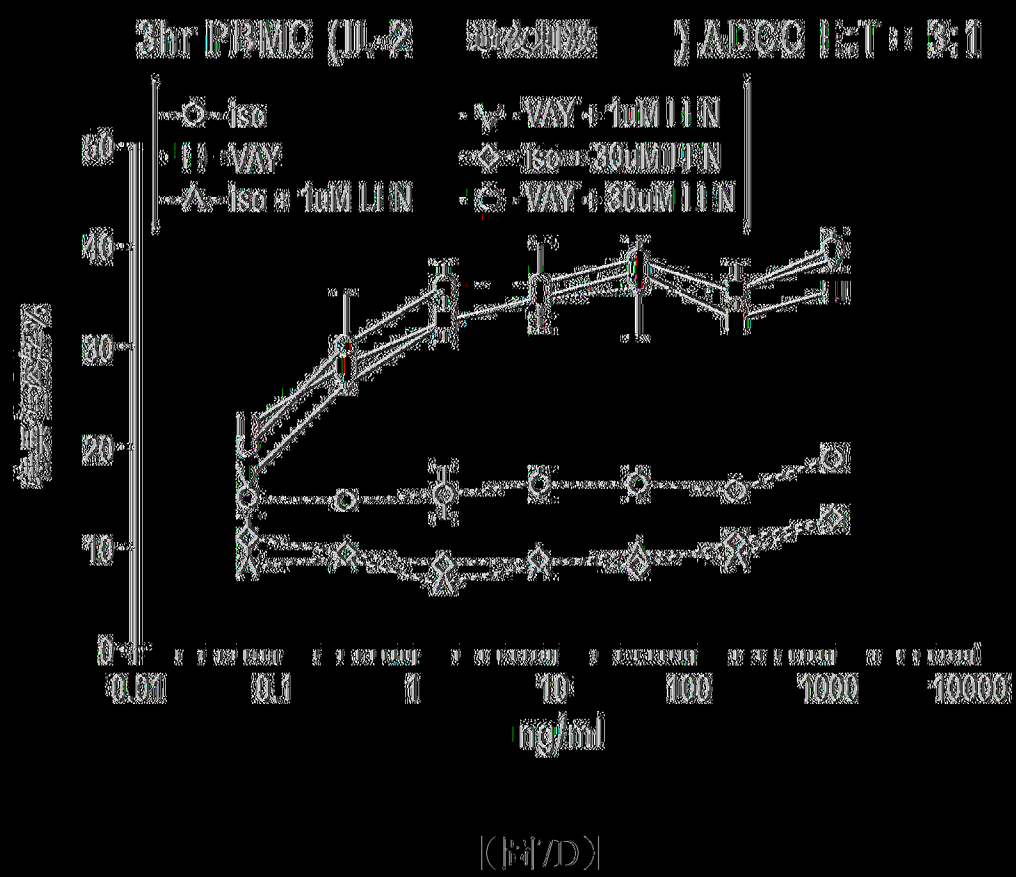
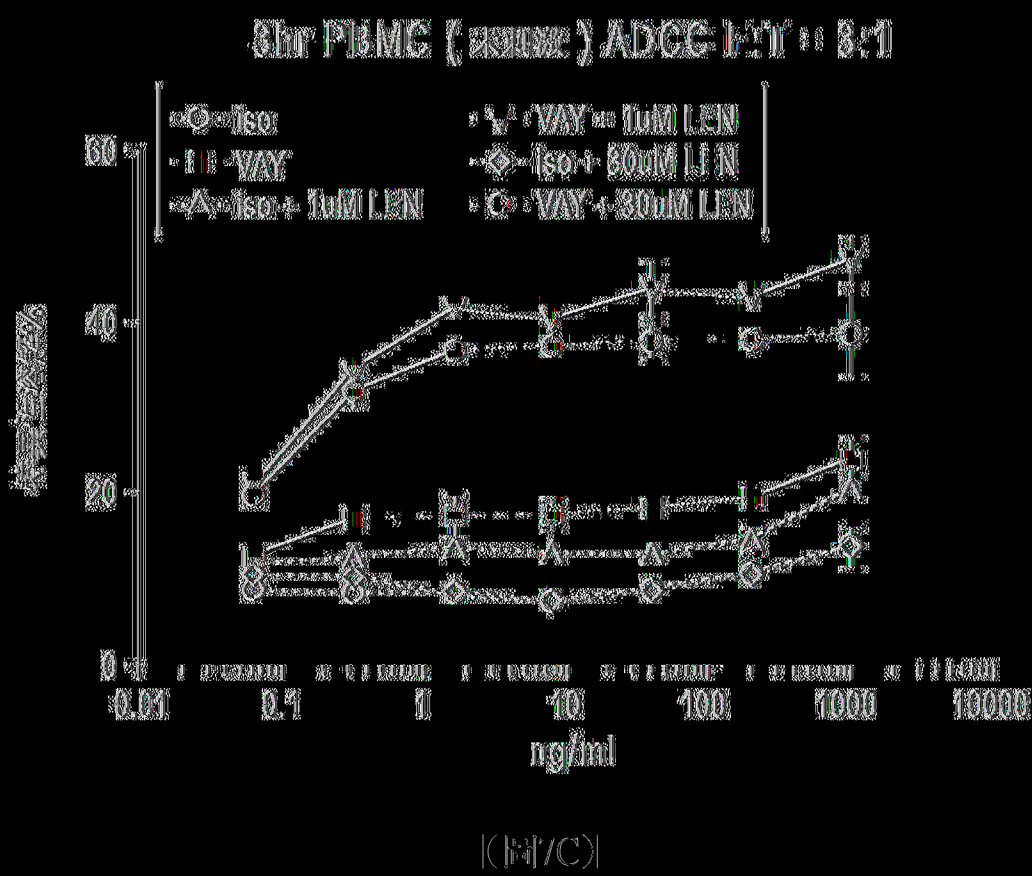


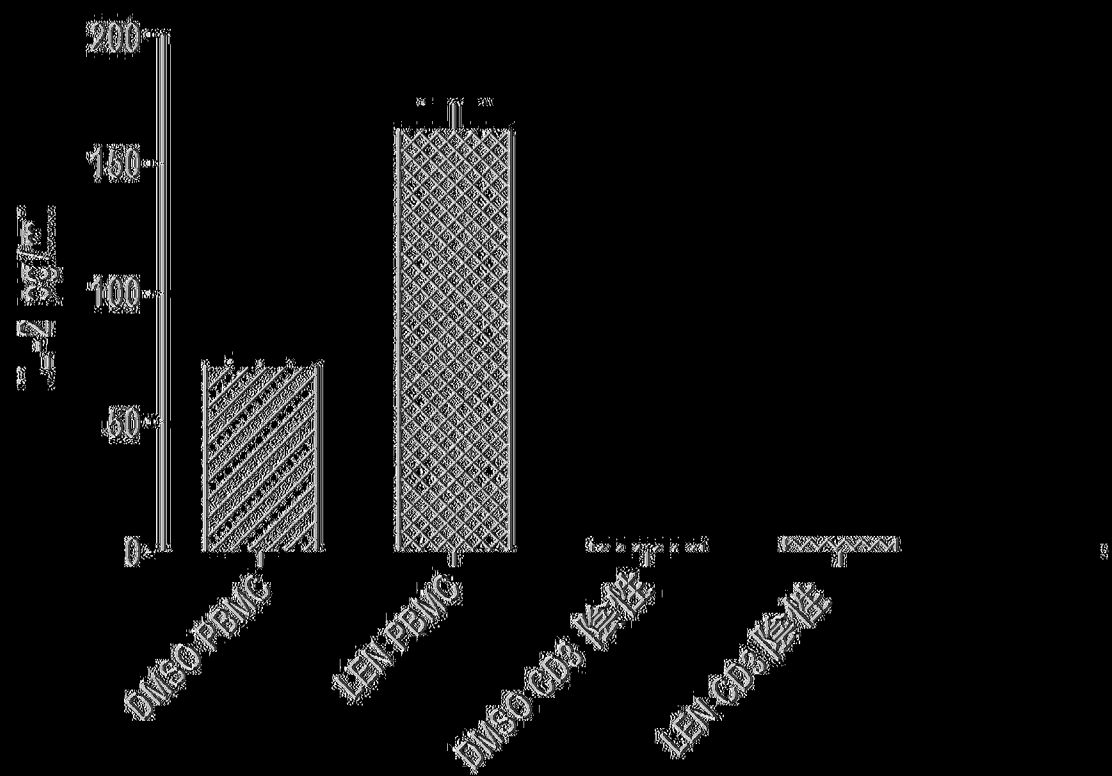






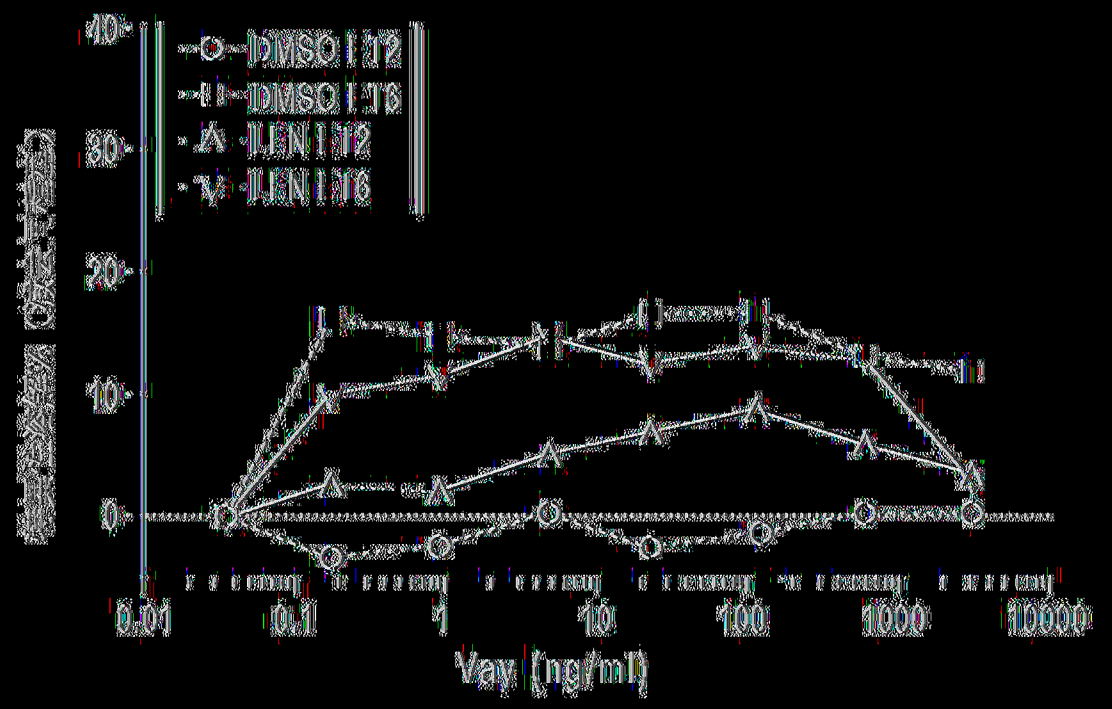




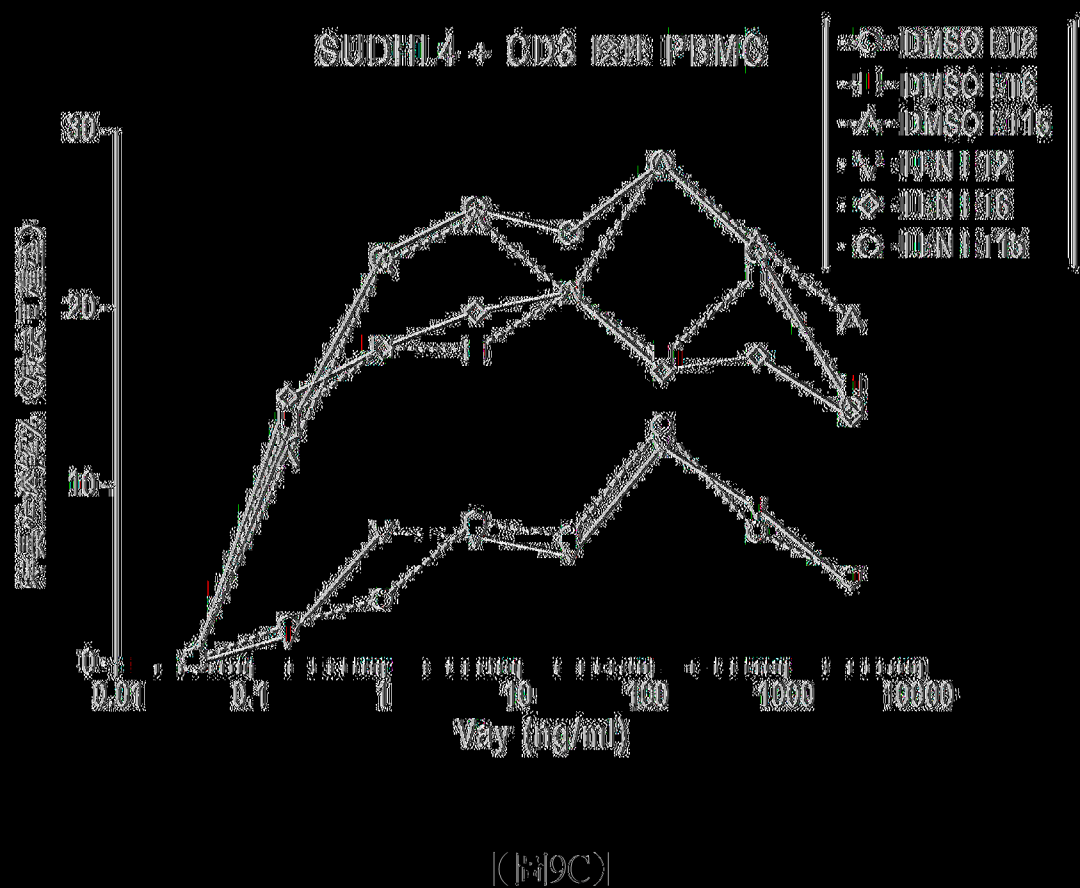
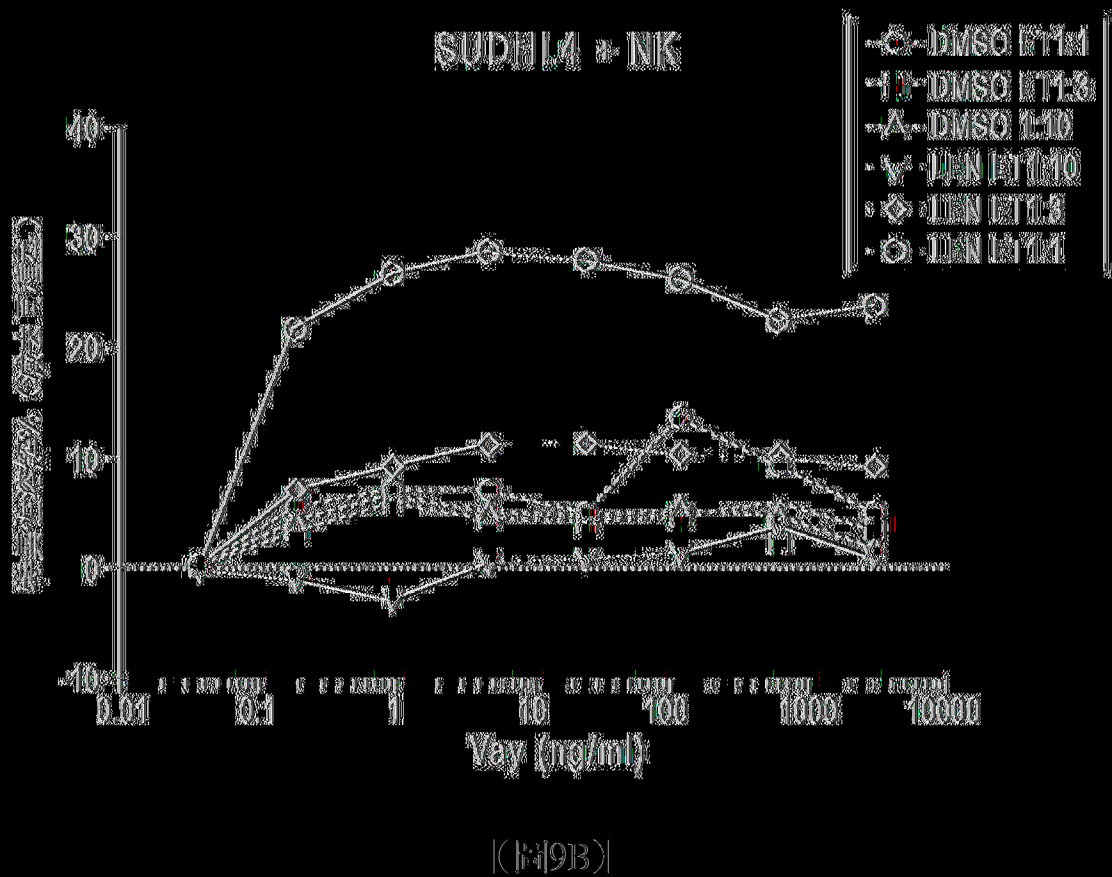


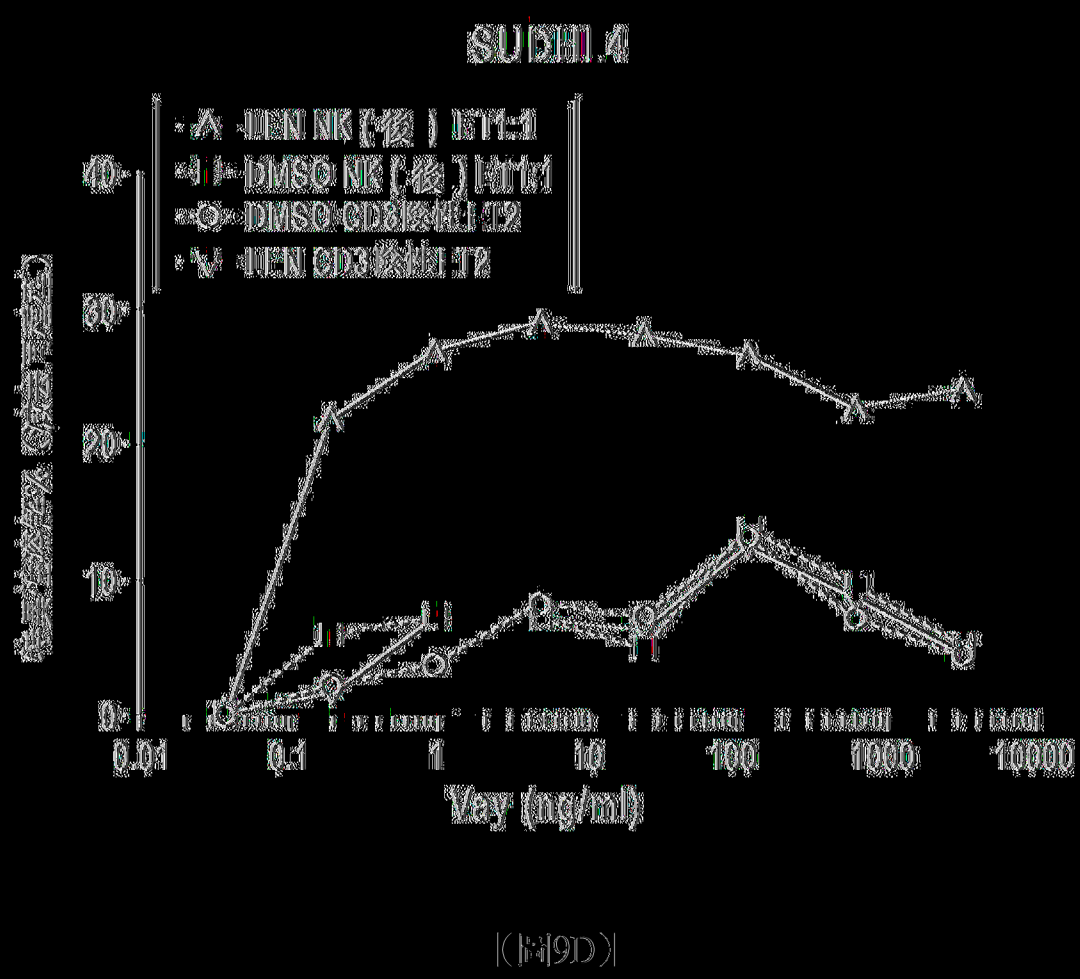
(図8)

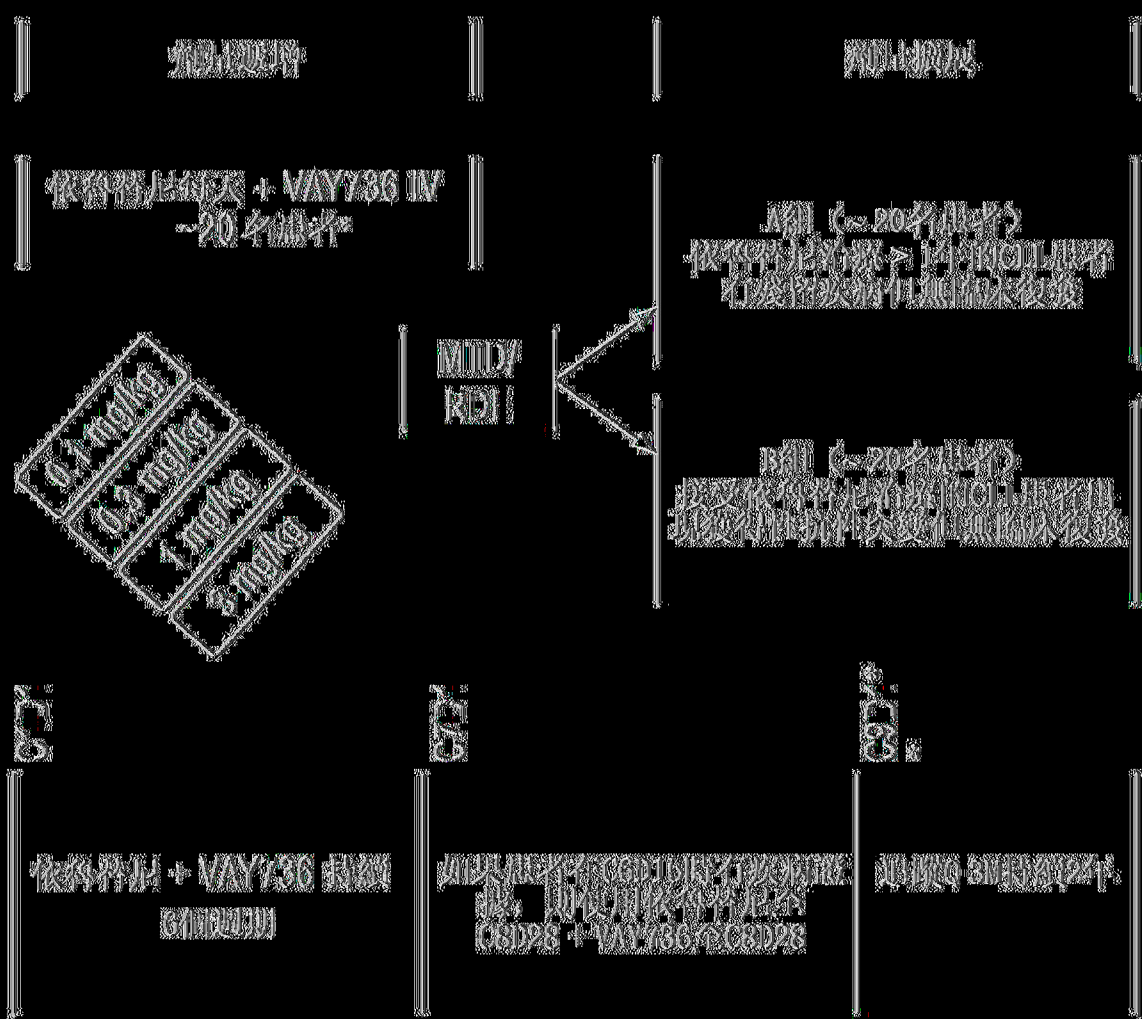
SUDH.4 + PBMG



(図9A)

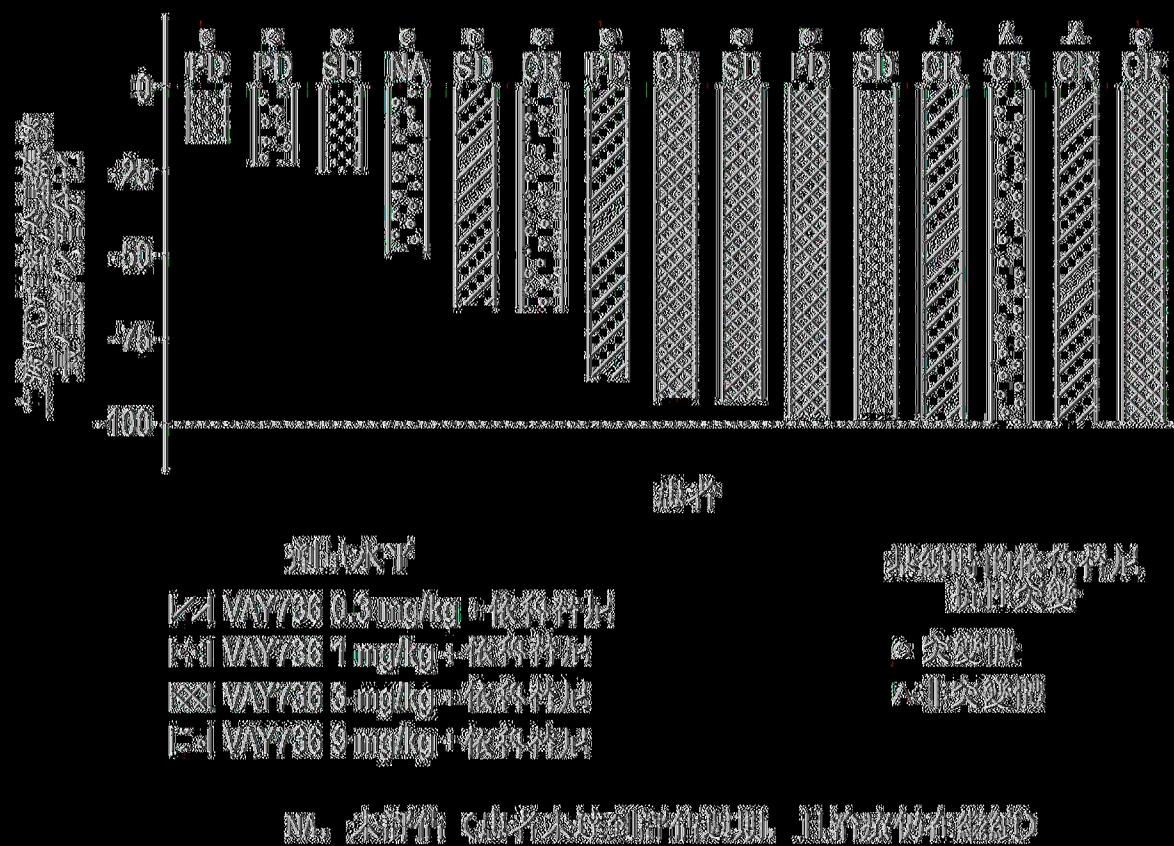






*組合排列6個問題或8個問題，依材料不同而不同。CSD28。
 *關於本計畫終期 (C99) 的討論或報告，研究人員可能有意感傷和依各情況。
 *將很多 INCL 討論在 CSD11 [17] 中問世者進行以終期報告的解釋。

$$|(\mathbb{H}_{\mathbb{R}}^2, \mathbb{H}_{\mathbb{R}}^2)|$$


$$|(\mathbb{H}^2, \mathbb{H}^2)|$$