



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118613281 A

(43) 申请公布日 2024.09.06

(21) 申请号 202380018858.8

(22) 申请日 2023.01.27

(30) 优先权数据

63/304,424 2022.01.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/051979 2023.01.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/144290 EN 2023.08.03

(71) 申请人 健玛保

地址 丹麦哥本哈根瓦尔比

(72) 发明人 C·W·L·丘 M·H·丁恩

M·C·施蒂纳

I·E·萨弗-格卢斯曼

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 张文辉

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

权利要求书6页 说明书53页

序列表(电子公布) 附图3页

(54) 发明名称

用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的联合疗法中的针对CD3和CD20的双特异性抗体

(57) 摘要

提供了使用结合CD3和CD20的双特异性抗体联合来那度胺或者依鲁替尼和来那度胺临床治疗人受试者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如,复发性和/或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤)的方法。

1. 治疗人受试者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 所述方法包括向受试者施用双特异性抗体和有效量的来那度胺以及任选地有效量的依鲁替尼, 其中所述双特异性抗体包含:

(i) 包含第一抗原结合区的第一结合臂, 所述第一抗原结合区与人CD3 ϵ (epsilon) 结合并包含可变重链 (VH) 区和可变轻链 (VL) 区, 其中所述VH区包含SEQ ID NO:6的VH区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列, 并且所述VL区包含SEQ ID NO:7的VL区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列; 和

(ii) 包含第二抗原结合区的第二结合臂, 所述第二抗原结合区与人CD20结合并包含VH区和VL区, 其中所述VH区包含SEQ ID NO:13的VH区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列, 并且所述VL区包含SEQ ID NO:14的VL区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列;

其中所述双特异性抗体以24mg或48mg的剂量施用, 并且其中来那度胺、所述双特异性抗体和任选地依鲁替尼以28天周期施用。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述双特异性抗体以24mg的剂量施用。

3. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述双特异性抗体以48mg的剂量施用。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法, 其中所述双特异性抗体每周施用一次 (每周施用)。

5. 根据权利要求4所述的方法, 其中24mg或48mg的所述每周施用进行2.5个28天周期。

6. 根据权利要求4或5所述的方法, 其中在所述每周施用之后, 所述双特异性抗体每四周施用一次, 诸如在28天周期中, 在每个28天周期的第一天。

7. 根据权利要求6所述的方法, 其中所述每四周施用一次进行至少八个28天周期, 诸如八个28天周期或九个28天周期。

8. 根据权利要求6所述的方法, 其中所述每四周施用一次进行至少二十个28天周期, 诸如二十个28天周期或二十一个28天周期。

9. 根据权利要求4-8中任一项所述的方法, 其中在24mg或48mg的所述每周施用之前, 在所述28天周期的第1周期中施用所述双特异性抗体的引发剂量。

10. 根据权利要求9所述的方法, 其中在施用24mg或48mg的首次每周剂量之前两周施用所述引发剂量。

11. 根据权利要求9或10所述的方法, 其中所述引发剂量为0.16mg。

12. 根据权利要求9-11中任一项所述的方法, 其中在施用所述引发剂量之后且施用24mg或48mg的首次每周剂量之前, 施用所述双特异性抗体的中间剂量。

13. 根据权利要求12所述的方法, 其中在第1周期的第1天施用所述引发剂量并且在第8天施用所述中间剂量, 之后是在第15和22天的24mg或48mg的首次每周剂量。

14. 根据权利要求12或13所述的方法, 其中所述中间剂量为0.8mg。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法, 其中来那度胺从所述28天周期的第1天至第21天每天施用一次。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的方法, 其中来那度胺从所述28天周期的第1周期至第12周期施用。

17. 根据权利要求1-15中任一项所述的方法, 其中来那度胺从所述28天周期的第1周期至第24周期施用。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的方法, 其中来那度胺以20至30mg, 诸如25mg的剂量施用。

19. 根据权利要求1-17中任一项所述的方法, 其中来那度胺在所述28天周期的第1周期至第12周期中以20至30mg的剂量施用。

20. 根据权利要求1-17中任一项所述的方法, 其中来那度胺在所述28天周期的第1周期至第12周期中以25mg的剂量施用。

21. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法, 其中来那度胺以10至25mg, 诸如25mg的剂量施用。

22. 根据权利要求11-14和21中任一项所述的方法, 其中来那度胺在所述28天周期的第1周期至第24周期中以10至25mg的剂量施用。

23. 根据权利要求1-14和21-22中任一项所述的方法, 其中来那度胺在28天周期的第1周期至第24周期中以20mg的剂量施用。

24. 根据权利要求1-14和21-23中任一项所述的方法, 其中依鲁替尼从所述28天周期的第1天至第28天每天施用一次。

25. 根据权利要求1-14和21-24中任一项所述的方法, 其中依鲁替尼从所述28天周期的第1周期至第24周期施用。

26. 根据权利要求1-14和21-25中任一项所述的方法, 其中依鲁替尼以280至560mg, 诸如280、420或560mg的剂量施用。

27. 根据权利要求1-14和21-25中任一项所述的方法, 其中依鲁替尼在所述28天周期的第1周期至第24周期中以560mg的剂量施用, 或者在所述28天周期的第1周期至第24周期中以420mg的剂量施用。

28. 根据权利要求1、2和4-27中任一项所述的方法, 其中施用以28天周期进行, 并且其中:

(a) 所述双特异性抗体如下施用:

(i) 在第1周期中, 在第1天施用0.16mg的引发剂量, 在第8天施用0.8mg的中间剂量, 并且在第15和22天施用24mg的剂量;

(ii) 在第2和第3周期中, 在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;

(iii) 在第4周期及以后中, 在第1天施用24mg的剂量;

(b) 来那度胺在第1周期及以后的第1-21天施用, 并且

(c) 依鲁替尼任选地在第1周期及以后的第1-28天施用。

29. 根据权利要求1、2和4-28中任一项所述的方法, 其中施用以28天周期进行, 并且其中:

(a) 所述双特异性抗体如下皮下施用:

(i) 在第1周期中, 在第1天施用0.16mg的引发剂量, 在第8天施用0.8mg的中间剂量, 并且在第15和22天施用24mg的剂量;

(ii) 在第2-3周期中, 在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;

(iii) 在第4-12周期中, 在第1天施用24mg的剂量; 并且

(b) 来那度胺在第1-12周期的第1-21天以25mg/天的剂量口服施用。

30. 根据权利要求1、2和4-29中任一项所述的方法, 其中施用以28天周期进行, 并且其

中:

(a) 所述双特异性抗体如下皮下施用:

(i) 在第1周期中, 在第1天施用0.16mg的引发剂量, 在第8天施用0.8mg的中间剂量, 并且在第15和22天施用24mg的剂量;

(ii) 在第2-3周期中, 在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;

(iii) 在第4-24周期中, 在第1天施用24mg的剂量;

(b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且

(c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以560mg/天的剂量口服施用。

31. 根据权利要求1、2和4-29中任一项所述的方法, 其中施用以28天周期进行, 并且其中:

(a) 所述双特异性抗体如下皮下施用:

(i) 在第1周期中, 在第1天施用0.16mg的引发剂量, 在第8天施用0.8mg的中间剂量, 并且在第15和22天施用24mg的剂量;

(ii) 在第2-3周期中, 在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;

(iii) 在第4-24周期中, 在第1天施用24mg的剂量;

(b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且

(c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以420mg/天的剂量口服施用。

32. 根据权利要求1和3-27中任一项所述的方法, 其中施用以28天周期进行, 并且其中:

(a) 所述双特异性抗体如下施用:

(i) 在第1周期中, 在第1天施用0.16mg的引发剂量, 在第8天施用0.8mg的中间剂量, 并且在第15和22天施用48mg的剂量;

(ii) 在第2和第3周期中, 在第1、8、15和22天施用48mg的剂量;

(iii) 在第3周期及以后中, 在第1天施用48mg的剂量;

(b) 来那度胺在第1周期及以后的第1-21天施用; 并且

(c) 依鲁替尼任选地在第1周期及以后的第1-28天施用。

33. 根据权利要求1、3-27和31中任一项所述的方法, 其中施用以28天周期进行, 并且其中:

(a) 所述双特异性抗体如下皮下施用:

(i) 在第1周期中, 在第1天施用0.16mg的引发剂量, 在第8天施用0.8mg的中间剂量, 并且在第15和22天施用48mg的剂量;

(ii) 在第2和第3周期中, 在第1、8、15和22天施用48mg的剂量;

(iii) 在第4-12周期中, 在第1天施用48mg的剂量; 并且

(b) 来那度胺在第1-12周期的第1-21天以25mg/天的剂量口服施用。

34. 根据权利要求1、3-27和31-33中任一项所述的方法, 其中施用以28天周期进行, 并且其中:

(a) 所述双特异性抗体如下皮下施用:

(i) 在第1周期中, 在第1天施用0.16mg的引发剂量, 在第8天施用0.8mg的中间剂量, 并且在第15和22天施用48mg的剂量;

(ii) 在第2和第3周期中, 在第1、8、15和22天施用48mg的剂量;

- (iii) 在第4-24周期中,在第1天施用48mg的剂量;
- (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且
- (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以560mg/天的剂量口服施用。
35. 根据权利要求1、3-27和31-32中任一项所述的方法,其中施用以28天周期进行,并且其中:
- (a) 所述双特异性抗体如下皮下施用:
- (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用48mg的剂量;
- (ii) 在第2和第3周期中,在第1、8、15和22天施用48mg的剂量;
- (iii) 在第4-24周期中,在第1天施用48mg的剂量;
- (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且
- (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以420mg/天的剂量口服施用。
36. 根据权利要求1-35中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体皮下施用。
37. 根据权利要求1-36中任一项所述的方法,其中依鲁替尼口服施用。
38. 根据权利要求1-37中任一项所述的方法,其中来那度胺口服施用。
39. 根据权利要求1-38中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体、依鲁替尼和来那度胺序贯施用。
40. 根据权利要求1-39中任一项所述的方法,其中所述DLBCL具有组织学证实的CD20+疾病。
41. 根据权利要求1-40中任一项所述的方法,其中所述DLBCL是具有MYC和Bcl-2和/或Bcl-6易位(双打击或三打击)的高级别B细胞淋巴瘤。
42. 根据权利要求1-41中任一项所述的方法,其中所述DLBCL是3B级滤泡性淋巴瘤。
43. 根据权利要求1-42中任一项所述的方法,其中所述DLBCL是复发性 and/或难治性DLBCL。
44. 根据权利要求1-43中任一项所述的方法,其中所述DLBCL已经复发;即,之前对先前疗法有响应但在所述先前疗法之后已进展,进展已在所述先前疗法完成之后6个月或更晚开始。
45. 根据权利要求1-44中任一项所述的方法,其中所述DLBCL是难治性的;即,在先前疗法期间已进展、未能实现对先前疗法的客观响应或在先前疗法(包括维持疗法)完成之后6个月内已进展。
46. 根据权利要求1-45中任一项所述的方法,其中所述受试者患有对至少一种先前全身性抗淋巴瘤疗法的复发性或难治性疾病,所述全身性抗淋巴瘤疗法含有抗CD20单克隆抗体。
47. 根据权利要求1-46中任一项所述的方法,其中所述DLBCL对先前嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法不是难治性。
48. 根据权利要求1-46中任一项所述的方法,其中所述受试者对来那度胺或依鲁替尼不是难治性。
49. 根据权利要求1-48中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受至少1种抗CD20单克隆抗体联合另一种全身疗法的先前治疗。

50. 根据权利要求1-49中任一项所述的方法,其中所述受试者已经接受过先前CAR-T疗法或者是无资格或不能够接受CAR-T疗法。

51. 根据权利要求1-50中任一项所述的方法,其中所述受试者尚未接受过依鲁替尼的先前治疗。

52. 根据权利要求1-51中任一项所述的方法,其中:

(i) 所述双特异性抗体的第一抗原结合区包含分别包含SEQ ID NO:1、2和3中所示氨基酸序列的VHCDR1、VHCDR2和VHCDR3,以及分别包含SEQ ID NO:4、序列GTN和SEQ ID NO:5中所示氨基酸序列的VLCDR1、VLCDR2和VLCDR3;和

(ii) 所述双特异性抗体的第二抗原结合区包含分别包含SEQ ID NO:8、9和10中所示氨基酸序列的VHCDR1、VHCDR2和VHCDR3,以及分别包含SEQ ID NO:11、序列DAS和SEQ ID NO:12中所示氨基酸序列的VLCDR1、VLCDR2和VLCDR3。

53. 根据权利要求1-52中任一项所述的方法,其中:

(i) 所述双特异性抗体的所述第一抗原结合区包含含有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VH区和含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VL区;并且

(ii) 所述双特异性抗体的所述第二抗原结合区包含含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH区和含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL区。

54. 根据权利要求1-53中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体的所述第一结合臂衍生自人源化抗体,优选地衍生自全长IgG1, λ (lambda)抗体。

55. 根据权利要求54所述的方法,其中所述双特异性抗体的所述第一结合臂包含 λ 轻链恒定区,所述 λ 轻链恒定区包含SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列。

56. 根据权利要求1-55中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体的所述第二结合臂衍生自人抗体,优选地衍生自全长IgG1, κ (kappa)抗体。

57. 根据权利要求56所述的方法,其中所述第二结合臂包含 κ 轻链恒定区,所述 κ 轻链恒定区包含SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列。

58. 根据权利要求1-57中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体是具有人IgG1恒定区的全长抗体。

59. 根据权利要求1-58中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体包含惰性Fc区。

60. 根据权利要求1-59中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体包含第一重链和第二重链,其中在所述第一重链和所述第二重链两者中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中位置L234、L235和D265的位置中的氨基酸分别为F、E和A。

61. 根据权利要求1-60中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体包含第一重链和第二重链,其中在所述第一重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中F405的位置中的氨基酸为L,并且其中在所述第二重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中K409的位置中的氨基酸为R,或反之亦然。

62. 根据权利要求1-61中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体包含第一重链和第二重链,其中

(i) 在所述第一和第二重链两者中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中位置L234、L235和D265的位置中的氨基酸分别为F、E和A,和

(ii) 在所述第一重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中F405的位置中的

氨基酸为L,并且其中在所述第二重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中K409的位置中的氨基酸为R,或反之亦然。

63.根据权利要求62所述的方法,其中所述双特异性抗体包含含有SEQ ID NO:19和20的氨基酸序列的重链恒定区。

64.根据权利要求1-63中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体包含分别包含SEQ ID NO:24和25中所示氨基酸序列的重链和轻链,以及分别包含SEQ ID NO:26和27中所示氨基酸序列的重链和轻链。

65.根据权利要求1-64中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体包含分别由SEQ ID NO:24和25的氨基酸序列组成的重链和轻链,以及分别由SEQ ID NO:26和27的氨基酸序列组成的重链和轻链。

66.根据权利要求1-65中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体为艾可瑞妥单抗或其生物类似物。

用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的联合疗法中的针对CD3和CD20的双特异性抗体

技术领域

[0001] 本发明涉及靶向CD3和CD20两者的双特异性抗体以及此类抗体联合来那度胺或者联合来那度胺和依鲁替尼用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL), 例如复发性及/或难治性DLBCL。还提供了有利的治疗方案。

背景技术

[0002] DLBCL是最常见的非霍奇金淋巴瘤 (NHL), 并且标准一线疗法是R-CHOP。对于新诊断DLBCL的总体群体, 这种组合的治愈率在60%至70%之间 (Sehn等人, Blood 2007; 109: 1867-61)。试图改善一线治疗的结局, 包括加强剂量和添加其他药剂来强化治疗方案, 但未能提供足够的证据来改变护理标准。

[0003] 影响一线治疗CR率、疾病复发和OS的风险因素包括在国际预后指数 (International Prognostic Index, IPI) 或修订的IPI (R-IPI) 中: 年龄>60岁, ECOG>1或KPS<60, LDH>ULN; 结外疾病>1 (2或以上), 以及3或4期疾病 (Project等人, N Engl J Med 1993; 329: 987-994; Sehn等人, 同上)。尽管良好风险组 (1-2个IPI因素) 的患者在标准一线R-CHOP后具有80%的4年PFS, 45%的不良风险 (高风险) 组 (3-5个IPI因素) 的患者仅实现55%的4年PFS和OS (Sehn等人, 同上)。

[0004] 鉴于低风险受试者对目前可用治疗的功效和长期响应有限, 需要新的和有效的疗法。

发明内容

[0005] 本文提供治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL), 例如复发性及/或难治性 (R/R) DLBCL的人受试者的方法, 其是通过施用与CD3和CD20结合的双特异性抗体联合来那度胺或联合来那度胺和依鲁替尼, 特别是有利的临床治疗方案。

[0006] 在一个方面, 本文提供了治疗人受试者的DLBCL (例如R/R DLBCL) 的方法, 该方法包括向受试者施用艾可瑞妥单抗联合来那度胺或者来那度胺和依鲁替尼, 例如, 该方法包括向受试者施用有效量的来那度胺和艾可瑞妥单抗或者依鲁替尼、来那度胺和艾可瑞妥单抗。

[0007] 一方面, 本文提供了治疗人受试者DLBCL (例如R/R DLBCL) 的方法, 该方法包括向受试者施用双特异性抗体 (例如皮下) 以及有效量的来那度胺 (例如口服), 或有效量的来那度胺 (例如口服) 和依鲁替尼 (例如口服), 其中所述双特异性抗体包含:

[0008] (i) 包含第一抗原结合区的第一结合臂, 该第一抗原结合区与人CD3 ϵ (epsilon) 结合并包含可变重链 (VH) 区和可变轻链 (VL) 区, 其中VH区包含SEQ ID NO: 6的VH区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列, 并且VL区包含SEQ ID NO: 7的VL区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列; 和

[0009] (ii) 包含第二抗原结合区的第二结合臂, 该第二抗原结合区与人CD20结合并包含

VH区和VL区,其中VH区包含SEQ ID NO:13的VH区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列,并且VL区包含SEQ ID NO:14的VL区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列,

[0010] 其中双特异性抗体以24mg或48mg的剂量施用,并且其中来那度胺和双特异性抗体,以及任选地依鲁替尼以28天周期施用。

[0011] 在一些实施方案中,双特异性抗体以24mg的剂量(或约24mg的剂量)施用。在一些实施方案中,双特异性抗体以48mg的剂量(或约48mg的剂量)施用。

[0012] 在一个实施方案中,双特异性抗体以24mg或48mg的剂量每周施用一次(每周施用),例如进行2.5个28天周期。在一些实施方案中,双特异性抗体在双周施用一次后每四周施用一次,例如持续至少八个28天周期,例如直到疾病进展或不可接受的毒性。在进一步的实施方案中,在施用24mg或48mg的首次每周剂量之前两周施用双特异性抗体的引发剂量(例如,0.16mg或约0.16mg)。在一些实施方案中,在施用引发剂量之后且施用24mg或48mg的每周剂量之前,施用双特异性抗体的中间剂量(例如,0.8mg或约0.8mg)。在一些实施方案中,引发剂量在中间剂量之前一周施用,并且中间剂量在24mg或48mg的首次每周剂量之前一周施用。

[0013] 在一些实施方案中,依鲁替尼在28天周期中每天施用一次(每日施用),例如长达二十四天周期,或至少二十四天周期,诸如二十四天周期。在一个实施方案中,依鲁替尼以约420mg/天诸如420mg/天的剂量施用。在一个实施方案中,依鲁替尼以约560mg/天诸如560mg/天的剂量施用。

[0014] 在一些实施方案中,来那度胺从28天周期的第1天至第21天每天施用一次,例如,从28天周期第1周期至第12周期。在一些实施方案中,来那度胺在28天周期的第1-12周期中以约25mg诸如25mg的剂量施用。在一些实施方案中,来那度胺在28天周期的第1周期至第24周期中以约20mg诸如20mg的剂量施用。

[0015] 在一些实施方案中,来那度胺和任选地依鲁替尼以及双特异性抗体在同一天施用(例如,在第1-3周期的第1、8、15和22天,以及在第4-12周期的第1天,或在第1-3周期的第1、8、15和22天,以及第4-24周期的第1天)。

[0016] 在一些实施方案中,施用以28天周期进行,其中

[0017] (a) 双特异性抗体如下施用:

[0018] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用24mg的剂量;

[0019] (ii) 在第2和第3周期中,在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;

[0020] (iii) 在第4周期及以后中,在第1天施用24mg的剂量;

[0021] (b) 来那度胺在第1周期及以后的第1-21天施用,并且

[0022] (c) 依鲁替尼任选地在第1周期及以后的第1-28天施用。

[0023] 在一些实施方案中,施用以28天周期进行,其中

[0024] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:

[0025] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用24mg的剂量;

[0026] (ii) 在第2-3周期中,在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;

[0027] (iii) 在第4-12周期中,在第1天施用24mg的剂量;并且

- [0028] (b) 来那度胺在第1-12周期的第1-21天以25mg/天的剂量口服施用。
- [0029] 在一些实施方案中,施用以28天周期进行,其中
- [0030] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:
- [0031] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用24mg的剂量;
- [0032] (ii) 在第2-3周期中,在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;
- [0033] (iii) 在第4-24周期中,在第1天施用24mg的剂量;
- [0034] (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且
- [0035] (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以560mg/天的剂量口服施用。
- [0036] 在一些实施方案中,施用以28天周期进行,其中
- [0037] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:
- [0038] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用24mg的剂量;
- [0039] (ii) 在第2-3周期中,在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;
- [0040] (iii) 在第4-24周期中,在第1天施用24mg的剂量;
- [0041] (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且
- [0042] (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以420mg/天的剂量口服施用。
- [0043] 在一些实施方案中,施用以28天周期进行,其中
- [0044] (a) 双特异性抗体如下施用:
- [0045] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用48mg的剂量;
- [0046] (ii) 在第2和第3周期中,在第1、8、15和22天施用48mg的剂量;
- [0047] (iii) 在第3周期及以后中,在第1天施用48mg的剂量;
- [0048] (b) 来那度胺在第1周期及以后的第1-21天施用;并且
- [0049] (c) 依鲁替尼任选地在第1周期及以后的第1-28天施用。
- [0050] 在一些实施方案中,施用以28天周期进行,其中
- [0051] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:
- [0052] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用48mg的剂量;
- [0053] (ii) 在第2和第3周期中,在第1、8、15和22天施用48mg的剂量;
- [0054] (iii) 在第4-12周期中,在第1天施用48mg的剂量;并且
- [0055] (b) 来那度胺在第1-12周期的第1-21天以25mg/天的剂量口服施用。
- [0056] 在一些实施方案中,施用以28天周期进行,其中
- [0057] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:
- [0058] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用48mg的剂量;
- [0059] (ii) 在第2和第3周期中,在第1、8、15和22天施用48mg的剂量;
- [0060] (iii) 在第4-24周期中,在第1天施用48mg的剂量;
- [0061] (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且

- [0062] (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以560mg/天的剂量口服施用。
- [0063] 在一些实施方案中,施用以28天周期进行,其中
- [0064] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:
- [0065] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用48mg的剂量;
- [0066] (ii) 在第2和第3周期中,在第1、8、15和22天施用48mg的剂量;
- [0067] (iii) 在第4-24周期中,在第1天施用48mg的剂量;
- [0068] (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且
- [0069] (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以420mg/天的剂量口服施用。
- [0070] 在一些实施方案中,皮下施用双特异性抗体。在一些实施方案中,口服施用依鲁替尼。在一些实施方案中,口服施用来那度胺。
- [0071] 在一些实施方案中,DLBCL具有组织学证实的CD20+疾病。在一些实施方案中,DLBCL是具有MYC和BCL-2和/或BCL-6易位(双打击或三打击)的高级别B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,DLBCL是3B级滤泡性淋巴瘤。在一些实施方案中,DLBCL是复发性和/或难治性DLBCL。
- [0072] 在一些实施方案中,双特异性抗体的第一抗原结合区包括分别包含SEQ ID NO:1、2和3中列出的氨基酸序列的VHCDR1、VHCDR2和VHCDR3,以及分别包含SEQ ID NO:4、序列GTN和SEQ ID NO:5中列出的氨基酸序列的VLCDR1、VLCDR2和VLCDR3;并且第二抗原结合区包括分别包含SEQ ID NO:8、9和10中列出的氨基酸序列的VHCDR1、VHCDR2和VHCDR3,以及分别包含SEQ ID NO:11、序列DAS和SEQ ID NO:12中列出的氨基酸序列的VLCDR1、VLCDR2和VLCDR3。在一些实施方案中,双特异性抗体的第一抗原结合区包括包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VH区和包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VL区;并且第二抗原结合区包括包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH区和包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL区。
- [0073] 在一些实施方案中,双特异性抗体的第一结合臂衍生自人源化抗体,优选衍生自全长IgG1, λ (lambda) 抗体(例如SEQ ID NO:22)。在一些实施方案中,双特异性抗体的第二结合臂衍生自人源抗体,优选衍生自全长IgG1, κ (kappa) 抗体(例如,SEQ ID NO:23)。在一些实施方案中,该双特异性抗体是具有人IgG1恒定区的全长抗体。
- [0074] 在一些实施方案中,该双特异性抗体包含惰性Fc区,例如,其中对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中位置L234、L235和D265的位置中的氨基酸分别为F、E和A的Fc区。在一些实施方案中,双特异性抗体包含促进双特异性抗体形成的取代,例如,其中在第一重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中F405的位置中的氨基酸为L,并且其中在第二重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中K409的位置中的氨基酸为R,或反之亦然。在一些实施方案中,双特异性抗体具有惰性Fc区(例如L234、L235和D265处的取代(例如L234F、L235E和D265A))和促进双特异性抗体形成的取代(例如F405L和K409R)两者。在进一步的实施方案中,该双特异性抗体包括包含SEQ ID NO:19和20的氨基酸序列的重链恒定区。
- [0075] 在一些实施方案中,该双特异性抗体包含第一重链和第一轻链,其分别包含SEQ ID NO:24和25中列出的氨基酸序列(或由其组成),以及第二重链和第二轻链,其分别包含SEQ ID NO:26和27中列出的氨基酸序列(或由其组成)。在一些实施方案中,双特异性抗体

是艾可瑞妥单抗或其生物类似物。

附图说明

[0076] 图1显示来那度胺存在下的T细胞激活。将T细胞与测定培养基或来那度胺在不存在或存在通过固定化抗CD3的CD3交联的情况下预温育3天(如x轴所示),然后通过流式细胞术测定CD4⁺和CD8⁺T细胞上CD69、CD25、PD-1和LAMP-1的上调。显示的数据是四种供体的几何平均荧光强度(FI)(每个圆圈代表一种供体的一种条件)。预温育条件显示在x轴上。

[0077] 图2是显示来那度胺对Duobody[®]-CD3xCD20诱导的T细胞介导的针对表达CD20的Daudi细胞的细胞毒性的效应的图。将T细胞与(5或50 μ M)来那度胺或不与来那度胺在不存在或存在固定化抗CD3的情况下温育3天。然后将T细胞用于使用DuoBody[®]-CD3xCD20或DuoBody[®]-CD3xctrl(含有CD3臂和非结合对照臂)以及表达CD20的Daudi细胞作为靶细胞(E:T比2:1)的细胞毒性测定。显示的数据是重复的平均细胞毒性百分比 \pm SD,针对培养基对照(无抗体,无来那度胺)归一化。

[0078] 图3是总体临床试验设计的示意图。

[0079] 发明详述

[0080] 定义

[0081] 如本文所用,术语“免疫球蛋白”是指一类结构相关的糖蛋白,其由两对多肽链组成,一对轻(L)低分子量链和一对重(H)链,所有四条通过二硫键相互连接。免疫球蛋白的结构已被很好地表征(参见例如,Fundamental Immunology Ch.7 (Paul, W. 编,第2版Raven Press, N.Y. (1989))。简而言之,每条重链通常由重链可变区(本文缩写为V_H或V_H)和重链恒定区(本文缩写为C_H或C_H)组成。重链恒定区通常由三个域CH1、CH2和CH3组成。铰链区是重链CH1和CH2域之间的区并且高度柔性。铰链区中的二硫键是IgG分子中两条重链之间相互作用的一部分。每条轻链通常由轻链可变区(本文缩写为V_L或V_L)和轻链恒定区(本文缩写为C_L或C_L)组成。轻链恒定区通常由一个域CL组成。V_H区和V_L区可以进一步细分为高变性区(或高变区,其在序列和/或结构定义环的形式上可以是高变的),也称为互补决定区(CDR),散布有更保守的区,称为框架区(FR)。每个V_H和V_L通常由三个CDR和四个FR构成,从氨基端到羧基端按以下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4(另见Chothia和Lesk J Mol Biol 1987;196:901-17)。除非另有说明或与上下文矛盾,否则本文的CDR序列根据IMGT规则(Brochet X., Nucl Acids Res 2008;36:W503-508;Lefranc MP., Nucl Acids Res 1999;27:209-12;www.imgt.org/)鉴定。除非另有说明或与上下文矛盾,否则对恒定区中氨基酸位置的引用是根据EU编号(Edelman等人,PNAS.1969;63:78-85;Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版1991NIH Publication No.91-3242)。例如,根据EU编号,SEQ ID NO:15示出IgG1重链恒定区的氨基酸位置118-447。

[0082] 如本文所用,术语“对应于位置.....的氨基酸”是指人IgG1重链中的氨基酸位置编号。其他免疫球蛋白中的相应氨基酸位置可通过与人IgG1比对发现。因此,一个序列中“对应于”另一序列中的氨基酸或区段的氨基酸或区段是使用标准序列比对程序(诸如ALIGN、ClustalW或类似程序)通常以默认设置与其他氨基酸或区段比对的氨基酸或区段,并且与人IgG1重链具有至少50%、至少80%、至少90%或至少95%的同一性。比对序列或序列中的区段并由此确定序列中与根据本发明的氨基酸位置对应的位置在本领域普通技术

人员的能力范围内。

[0083] 如本文所用,在本发明的上下文中,术语“抗体”(Ab)是指免疫球蛋白分子,其在典型生理条件下具有特异性结合抗原的能力,具有显著时间段的半衰期,诸如至少约30分钟、至少约45分钟、至少约1小时、至少约2小时、至少约4小时、至少约8小时、至少约12小时、约24小时或更长时间、约48小时或更长时间,约3、4、5、6、7天或更多天等,或任何其他相关的功能定义时期(诸如足以诱导、促进、增强和/或调节与抗体结合抗原相关的生理反应的时间和/或足以使抗体募集效应器活性的时间)。免疫球蛋白分子的重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合域。除非另有说明,否则术语抗体还涵盖多克隆抗体、单克隆抗体(mAb)、抗体样多肽、嵌合抗体和人源化抗体。

[0084] 如本文所用,术语“抗体片段”或“抗原结合片段”是指保留特异性结合抗原的能力的免疫球蛋白分子的片段,并且可以通过任何已知技术,诸如酶促裂解、肽合成和重组技术生成。抗体片段的实例包括(i) Fab' 或 Fab 片段,由 VL、VH、CL 和 CH1 域组成的单价片段,或如 W02007059782 (Genmab) 中所述的单价抗体;(ii) F(ab')₂ 片段,包含在铰链区通过二硫键连接的两个 Fab 片段的二价片段;(iii) Fd 片段,基本上由 VH 和 CH1 域组成;(iv) Fv 片段,基本上由抗体单臂的 VL 和 VH 域组成;(v) dAb 片段 (Ward 等人, Nature 1989; 341: 544-46), 其基本上由 VH 域组成并且也称为域抗体 (Holt 等人; Trends Biotechnol 2003; 21: 484-90); (vi) 骆驼科或纳米抗体 (Reverts 等人; Expert Opin Biol Ther 2005; 5: 111-24) 和 (vii) 分离的互补决定区 (CDR)。此外,尽管 Fv 片段的两个域 VL 和 VH 由单独的基因编码,但可以使用重组方法通过合成接头连接它们,使它们能够制成单个蛋白质链,其中 VL 和 VH 区配对以形成单价分子(称为单链抗体或单链 Fv (scFv), 参见例如, Bird et al., Science 1988; 242: 423-26 和 Huston et al., PNAS 1988; 85: 5879-83)。此类单链抗体涵盖在术语抗体片段中,除非另有说明或上下文明确指出。

[0085] 如本文所用,术语“抗体结合区”或“抗原结合区”是指与抗原相互作用并包含 VH 区和 VL 区两者的区。当在本文中使用,术语抗体不仅指单特异性抗体,而且指包含多个,诸如两个或更多个,例如三个或更多个不同的抗原结合区的多特异性抗体。除非另有说明或与上下文明显矛盾,否则术语抗原结合区包括作为抗原结合片段的抗体片段,即保留特异性结合抗原的能力。

[0086] 如本文所用,术语“同种型”是指由重链恒定区基因编码的免疫球蛋白类别(例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgE 或 IgM)。当提及特定的同种型例如 IgG1 时,该术语不限于特定的同种型序列例如特定的 IgG1 序列,而是用于指示抗体在序列上更接近于该同种型例如 IgG1,而不是其他同种型。因此,例如, IgG1 抗体可以是天然存在的 IgG1 抗体的序列变体,其可以包括恒定区中的变异。

[0087] 如本文所用,术语“双特异性抗体”或“bs”或“bsAb”是指具有由不同抗体序列定义的两个不同抗原结合区的抗体。双特异性抗体可以是任何形式。

[0088] 如本文所用,术语“半分子”、“Fab-臂”和“臂”是指一个重链-轻链对。

[0089] 当双特异性抗体被描述为包含“衍生自”第一亲本抗体的半分子抗体和“衍生自”第二亲本抗体的半分子抗体时,术语“衍生自”表示通过任何已知方法将来自所述第一和第二亲本抗体中的每一个的所述半分子重组为所得双特异性抗体来生成双特异性抗体。在此上下文中,“重组”不旨在受任何特定重组方法的限制,因此包括用于产生本文所述双特异

性抗体的所有方法,包括例如通过半分子交换(也称为“受控Fab-臂交换”)重组,以及在核酸水平和/或通过在同一细胞中共表达两个半分子进行重组。

[0090] 如本文所用,在抗体的上下文中,术语“全长”表示抗体不是片段,而是含有通常在自然界中发现的特定同种型的所有域,例如,IgG1抗体的VH、CH1、CH2、CH3、铰链、VL和CL域。全长抗体可以是工程化的。“全长”抗体的实例是艾可瑞妥单抗。

[0091] 如本文所用,术语“Fc区”是指由免疫球蛋白的两条重链的Fc序列组成的抗体区,其中所述Fc序列至少包含铰链区、CH2域和CH3域。

[0092] 如本文所用,术语“第一和第二CH3区之间的异二聚体相互作用”是指第一CH3/第二CH3异二聚体蛋白中第一CH3区和第二CH3区之间的相互作用。

[0093] 如本文所用,术语“第一和第二CH3区的同二聚体相互作用”是指第一CH3/第一CH3同二聚体蛋白中的第一CH3区和另一个第一CH3区之间的相互作用以及第二CH3/第二CH3同二聚体蛋白中的第二CH3区和另一个第二CH3区之间的相互作用。

[0094] 如本文所用,在抗体与预定抗原结合的上下文中,术语“结合”通常是指以对应于当使用作为配体的抗体和作为分析物的抗原,通过例如在OctetHTX仪器中生物层干涉法(BioLayer Interferometry,BLI)技术确定时约 10^{-6} M或更小,例如 10^{-7} M或更小,如约 10^{-8} M或更小,如约 10^{-9} M或更小,约 10^{-10} M或更小或约 10^{-11} M或更小的 K_D 的亲合力的结合,并且其中抗体以对应于 K_D 的亲合力结合预定抗原,该 K_D 比其结合预定抗原或密切相关抗原之外的非特异性抗原(例如BSA、酪蛋白)的 K_D 低至少十倍,诸如低至少100倍,例如低至少1,000倍,诸如低至少10,000倍,例如低至少100,000倍。具有较低结合 K_D 的量取决于抗体的 K_D ,使得当抗体的 K_D 非常低时,那么与抗原结合的 K_D 比与非特异性抗原结合的 K_D 低的量可能至少是10,000倍(即抗体是高度特异的)。

[0095] 如本文所用,术语“分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体。在优选的实施方案中,与CD20和CD3特异性结合的分离的双特异性抗体另外基本上不含与CD20或CD3特异性结合的单特异性抗体。

[0096] 如本文所用,术语“CD3”是指人分化簇3蛋白,其为T细胞共受体蛋白复合物的一部分并且由四个不同的链构成。CD3也存在于其他物种中,因此,术语“CD3”不限于人CD3,除非与上下文相矛盾。在哺乳动物中,复合物含有CD3 γ (gamma)链(人CD3 γ 链UniProtKB/Swiss-Prot No P09693,或食蟹猴CD3 γ UniProtKB/Swiss-Prot No Q95LI7)、CD3 δ (delta)链(人CD3 δ UniProtKB/Swiss-Prot No P04234,或食蟹猴CD3 δ UniProtKB/Swiss-Prot No Q95LI8)、两条CD3 ϵ (epsilon)链(人CD3 ϵ UniProtKB/Swiss-Prot No P07766,SEQ ID NO: 28);食蟹猴CD3 ϵ UniProtKB/Swiss-Prot No Q95LI5;或恒河猴CD3 ϵ UniProtKB/Swiss-Prot No G7NCB9)和CD3 ζ 链(zeta)链(人CD3 ζ UniProtKB/Swiss-Prot No P20963,食蟹猴CD3 ζ UniProtKB/Swiss-Prot No Q09TK0)。这些链与称为T细胞受体(TCR)的分子缔合并T淋巴细胞中生成激活信号。TCR和CD3分子共同构成TCR复合物。

[0097] 如本文所用,术语“CD3抗体”或“抗-CD3抗体”是指特异性结合抗原CD3,特别是人CD3 ϵ (epsilon)的抗体。

[0098] 术语“人CD20”或“CD20”是指人CD20(UniProtKB/Swiss-Prot No P11836,SEQ ID NO: 29),并包括由细胞(包括肿瘤细胞)天然表达的或在用CD20基因或cDNA转染的细胞上表达的CD20的任何变体、同等型和物种同系物。物种同系物包括恒河猴CD2(恒河猴(macaca

mulatta);UniProtKB/Swiss-Prot No H9YXP1)和食蟹猴CD20(食蟹猴(*macaca fascicularis*);UniProtKB No G7PQ03)。

[0099] 如本文所用,术语“CD20抗体”或“抗CD20抗体”是指特异性结合抗原CD20,特别是人CD20的抗体。

[0100] 如本文所用,术语“CD3xCD20抗体”、“抗CD3xCD20抗体”、“CD20xCD3抗体”或“抗CD20xCD3抗体”是指双特异性抗体,其包含两个不同的抗原结合区,其中一个与抗原CD20特异性结合并且其中一个与CD3特异性结合。

[0101] 如本文所用,术语“DuoBody[®]-CD3xCD20”是指IgG1双特异性CD3xCD20抗体,其包含分别如SEQ ID NO:24和SEQ ID NO:25所定义的第一重链和轻链对,并且包含如SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:27所定义的第二重链和轻链对。第一重链和轻链对包含结合人CD3 ϵ (epsilon)的区,第二重链和轻链对包含结合人CD20的区。第一结合区包含如SEQ ID NO:6和7所定义的VH和VL序列,并且第二结合区包含如SEQ ID NO:13和14所定义的VH和VL序列。这种双特异性抗体可以如WO 2016/110576所述进行制备。

[0102] 本文还提供抗体,其包含实例的抗体的重链、轻链、VL区、VH区或一个或多个CDR的功能变体。在抗体的上下文中使用的重链、轻链、VL、VH或CDR的功能变体仍然允许抗体保留至少相当大比例(至少约90%、95%或更多)的“参考”和/或“亲本”抗体的功能性特征,包括对CD20和/或CD3的特定表位的亲和力和/或特异性/选择性、Fc惰性和PK参数,诸如半衰期、Tmax、Cmax。此类功能变体通常保留与亲本抗体的显著序列同一性和/或具有基本上相似长度的重链和轻链。两个序列之间的同一性百分比是考虑到为实现两个序列的最佳比对而需要引入的空位的数量和每个空位的长度,序列共享的相同位置数量的函数(即,同源性百分比=相同位置的#/位置的总#x 100)。两个核苷酸或氨基酸序列之间的同一性百分比可以例如使用已纳入ALIGN程序(2.0版)的E.Meyers和W.Miller,Comput.Appl.Biosci 4,11-17(1988)的算法确定,使用PAM120重量残差表,空位长度罚分12和空位罚分4。此外,可以使用Needleman和Wunsch,J Mol Biol 1970;48:444-453算法确定两个氨基酸序列之间的同一性百分比。示例性变体包括与亲本抗体序列的重链和/或轻链、VH和/或VL和/或CDR区主要相差保守取代的变体;例如,变体中的10个,例如9、8、7、6、5、4、3、2或1个取代可以是保守氨基酸残基取代。

[0103] 保守取代可以通过下表中反映的氨基酸类别内的取代来定义:

[0104] 表1:保守取代的氨基酸残基类别

[0105]	酸性残基	Asp(D)和 Glu(E)
	碱性残基	Lys(K)、 Arg(R)和 His(H)
	亲水性不带电残基	Ser(S)、 Thr(T)、 Asn(N)和 Gln(Q)
	脂肪族不带电残基	Gly(G)、 Ala(A)、 Val(V)、 Leu(L)和 Ile(I)
	非极性不带电残基	Cys(C)、 Met(M)和 Pro(P)
	芳香族残基	Phe(F)、 Tyr(Y)和 Trp(W)

[0106] 除非另有说明,否则使用以下命名法描述突变:i) 给定位置的氨基酸取代被写为例如K409R,其意指用精氨酸取代位置409的赖氨酸;ii) 对于特定变体,使用特定的三字母或一字母代码,包括代码Xaa和X以指示任何氨基酸残基。因此,在位置409用精氨酸取代赖氨酸称为:K409R,并且在位置409用任何氨基酸残基取代赖氨酸称为K409X。如果位置409的赖氨酸缺失,则其用K409*表示。

[0107] 如本文所用,术语“人源化抗体”是指遗传工程化改造的非人抗体,其含有人抗体恒定域和经修饰以含有与人可变域的高度序列同源性的非人可变域。这可以通过将一起形成抗原结合位点的六个非人抗体CDR移植到同源人接受体框架区(FR)上来实现(参见W092/22653和EP0629240)。为了完全重建亲本抗体的结合亲和力和特异性,可能需要将亲本抗体(即非人抗体)的框架残基替换为人框架区(回复突变)。结构同源性建模可能有助于鉴定框架区中对抗体结合特性很重要的氨基酸残基。因此,人源化抗体可以包含非人CDR序列,主要是任选地包含相对于非人氨基酸序列的一个或多个氨基酸回复突变的人框架区,以及完全人恒定区。本文在DuoBody[®]-CD3xCD20中使用的CD3臂的VH和VL代表人源化抗原结合区。任选地,可以应用不一定是回复突变的额外的氨基酸修饰,以获得具有优选特征诸如亲和力和生化特性的人源化抗体。

[0108] 如本文所用,术语“人抗体”是指具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。人抗体可以包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。然而,如本文所用,术语“人抗体”不旨在包括其中衍生自另一哺乳动物物种(诸如小鼠)的种系的CDR序列已移植到人框架序列上的抗体。DuoBody[®]-CD3xCD20中使用的CD20臂的VH和VL代表人抗原结合区。本发明的人单克隆抗体可以通过多种技术产生,包括常规的单克隆抗体方法,例如Kohler和Milstein,Nature 256:495(1975)的标准体细胞杂交技术。虽然体细胞杂交规程是优选的,但原则上,可以采用其他用于产生单克隆抗体的技术,例如B淋巴细胞的病毒或致癌转化或使用人抗体基因文库的噬菌体展示技术。用于制备分泌人单克隆抗体的杂交瘤的合适动物系统是鼠系统。在小鼠中产生杂交瘤是非常完善的规程。用于分离免疫化脾细胞进行融合的免疫方案和技术是本领域已知的。融合配偶体(例如,鼠骨髓瘤细胞)和融合规程也是已知的。因此,可以使用例如携带部分人免疫系统而不是小鼠或大鼠系统的转基

因或转染色体小鼠或大鼠来生成单克隆抗体。因此,在一个实施方案中,人抗体获得自转基因动物,诸如小鼠或大鼠,其携带人种系免疫球蛋白序列而不是动物免疫球蛋白序列。在此类实施方案中,抗体源自引入动物的人种系免疫球蛋白序列,但最终抗体序列是所述人种系免疫球蛋白序列通过内源性动物抗体机制的体细胞超突变和亲和力成熟进一步修饰的结果(参见例如,Mendez et al. Nat Genet 1997;15:146-56)。DuoBody[®]-CD3xCD20中使用的CD20臂的VH区和VL区代表人抗原结合区。

[0109] 如本文所用,术语(例如,批准的参考产品/生物药物的)“生物类似物”是指基于来自以下的数据与参考产品类似的生物产品:(a) 分析研究,其表明生物产品与参考产品高度类似,尽管临床非活性组分存在细微差异;(b) 动物研究(包括毒性评估);和/或(c) 一项或多项临床研究(包括免疫原性和药代动力学或药效学的评估),其足以证明在参考产品批准使用和将要使用以及寻求批准的一种或多种适当条件下的安全性、纯度和效力(例如,生物制品和参考产品在产品的安全性、纯度和效力方面没有临床上有意义的差异)。在一些实施方案中,生物类似物生物制品和参考产品针对建议标签中规定、推荐或建议的一个或多个使用条件使用相同的一个或多个作用机制,但仅限于参考产品已知的一个或多个作用机制的范围。在一些实施方案中,提议用于生物产品的标签中规定、推荐或建议的一个或多个使用条件先前已被批准用于参考产品。在一些实施方案中,生物产品的施用途径、剂型和/或规格(strength)与参考产品相同。生物类似物可以是,例如,与上市抗体具有相同一级氨基酸序列的目前已知的抗体,但可以在不同的细胞类型中或通过不同的生产、纯化或配制方法制备。

[0110] 如本文所用,术语“还原条件”或“还原环境”是指其中底物(此处为抗体铰链区中的半胱氨酸残基)更可能被还原而不是被氧化的条件或环境。

[0111] 如本文所用,术语“重组宿主细胞”(或简称为“宿主细胞”)旨在指已引入表达载体,例如编码本文所述抗体的表达载体的细胞。重组宿主细胞包括,例如转染瘤,诸如CHO、CHO-S、HEK、HEK293、HEK-293F、Expi293F、PER.C6或NS0细胞,以及淋巴细胞。

[0112] 如本文所用,术语“弥漫性大B细胞淋巴瘤”或“DLBCL”是指具有弥漫性生长模式和高中间增殖指数的生发中心B淋巴细胞的赘生物。DLBCL占有淋巴瘤的大约30%。DLBCL的亚型似乎具有不同的前景(预后)和对治疗的响应。DLBCL可以影响任何年龄组,但主要发生在老年人身上(平均年龄为60多岁)。“双打击”和“三打击”DLBCL是指具有MYC和BCL2和/或BCL6易位的DLBCL,根据WHO 2016分类,属于具有MYC和BCL2和/或BCL6易位的高级别B细胞淋巴瘤(HGBCL)的类别(Swerdlow SH, Campo E, Harris NL等人,WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues(修订的第四版). Lyon, France: IARC Press(2017),其内容通过引用并入本文)。3B级滤泡性淋巴瘤也常常被认为等同于DLBCL并因而照此治疗。

[0113] 如本文所用,术语“复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤”或“复发性DLBCL”是指之前对疗法有响应但在疗法完成之后 ≥ 6 个月进展的弥漫性大B细胞淋巴瘤。

[0114] 如本文所用,术语“难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤”或“难治性DLBCL”是指在疗法期间进展、未能实现对先前疗法的客观响应、或在疗法(包括维持疗法)完成后6个月内进展的弥漫性大B细胞淋巴瘤。除非另有说明,如本文所用,术语“R/R弥漫性大B细胞淋巴瘤”或“R/R DLBCL”意指复发性和/或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤。

[0115] 如本文所用,术语“依鲁替尼(ibrutinib)”是指具有潜在抗赘生活性的口服生物可利用的布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)小分子抑制剂,具有化学式 $C_{25}H_{24}N_6O_2$ 和化学名称:1-((3R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并(3,4-d)嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化学文摘服务编号:936563-96-1)。依鲁替尼例如以商品名**Imbruvica**[®]可获得。术语“依鲁替尼”也意在涵盖依鲁替尼的品牌和仿制版本(仿制等效物),及其药学上可接受的盐、异构体、外消旋体、溶剂化物、复合物和水合物、无水物形式,及其任何多晶形或无定形形式,或其组合。

[0116] 如本文所用,术语“来那度胺”是指沙利度胺衍生物,其具有化学式 $C_{13}H_{13}N_3O_3$ 和化学名称:3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(化学文摘服务编号191732-72-6)。来那度胺例如以商品名**Revlimid**[®]可获得。术语“来那度胺”也意在涵盖来那度胺的品牌和仿制版本(仿制等效物),及其药学上可接受的盐、异构体、外消旋体、溶剂化物、复合物和水合物、无水物形式,及其任何多晶形或无定形形式,或其组合。

[0117] 术语“治疗”是指为了缓解、改善、阻止或根除(治愈)症状或疾病状态诸如DLBCL的目的而施用有效量的本文所述的治疗活性抗体。治疗可以导致完全响应(CR)、部分响应(PR)或疾病稳定(SD),例如,如由Lugano标准和/或LYRIC所定义。例如,可以继续治疗直至疾病进展或不可接受的毒性。

[0118] 如本文所用,术语“施用”是指使用本领域技术人员已知的各种方法和递送系统中的任一种将包含治疗剂的组合物(或配制剂)物理引入受试者。本文所述的抗体的优选施用途径包括静脉内、腹膜内、肌肉内、皮下、脊柱或其他胃肠外施用途径,例如通过注射或输注。如本文所用,短语“胃肠外施用”是指除肠内和表面施用以外的施用方式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内、腹膜内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病变内(intralesional)、囊内、眼眶内、心内、皮内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注,以及体内电穿孔。替代性地,本文所述的治疗剂可以经由非胃肠外途径,诸如表面、表皮或粘膜施用途径施用,例如鼻内、经口、阴道、直肠、舌下或表面施用。也可以例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时期内进行施用。在本文所述的方法中,皮下施用双特异性抗体(例如,艾可瑞妥单抗)。联合双特异性抗体使用的其他药剂,诸如用于细胞因子释放综合征防治和/或肿瘤溶解综合征(TLS)防治,可以经由其他途径,诸如静脉内或口服施用。

[0119] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指在必要的剂量和时间段内有效实现期望治疗结果的量。例如,如本文所定义的用于皮下施用双特异性抗体(例如,艾可瑞妥单抗)的剂量,即24mg或48mg,可以定义为此类“有效量”或“治疗有效量”。抗体的治疗有效量可根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重以及抗体在个体中引出期望响应的能力等因素而变化。治疗有效量也是其中抗体或抗体部分的任何毒性或有害作用被治疗有益作用抵消的量。在一些实施方案中,用本文所述方法治疗的患者将表现出ECOG表现状态的改善。药物的治疗有效量或剂量包括“防治有效量”或“防治有效剂量”,其是当药物单独或联合另一种治疗剂施用于处于发展疾病或病症(例如,细胞因子释放综合征)的风险或处于患有疾病复发的风险的受试者时,抑制疾病的发展或复发的该药物的任何量。

[0120] 如本文所用,术语“抑制肿瘤生长”包括肿瘤生长的任何可测量的减少,例如将肿瘤生长抑制了至少约10%,例如至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约

60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约99%或100%。

[0121] 如本文所用,术语“受试者”是指人患者,例如患有弥漫性大B细胞淋巴瘤的人患者。术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用。

[0122] 如本文所用,术语“缓冲液”表示药学上可接受的缓冲液。术语“缓冲液”涵盖将溶液的pH值保持在例如可接受范围内的那些试剂,并且包括但不限于乙酸盐、组氨酸、TRIS®(三(羟甲基)氨基甲烷)、柠檬酸盐、琥珀酸盐、乙醇酸盐等。通常,如本文所用,“缓冲液”具有适合于约5至约6、优选约5.5的pH范围的pKa和缓冲能力。

[0123] 如本文所用,“疾病进展”或“PD”是指其中弥漫性大B细胞淋巴瘤的一种或多种指数显示尽管治疗但疾病仍在进展的情况。在一个实施方案中,疾病进展是基于恶性淋巴瘤的Lugano响应标准(“Lugano标准”)和/或淋巴瘤对免疫调节疗法标准的响应(LYRIC)来定义的。Cheson等人J Clin Oncol 2014;32:3059-68提供了有关Lugano标准/分类系统的详细信息,包括完全响应(CR)、部分响应(PR)、无响应/疾病稳定(NR/SD)和疾病进展(PD)的定义,其内容通过引用并入本文(特别参见Cheson等人,2014的表3)。表3中提供了有关Lugano标准/分类系统的进一步详细信息。

[0124] 如本文所用,“表面活性剂”是通常用于药物配制剂中以防止药物吸附到表面和/或聚集的化合物。此外,表面活性剂降低两种液体之间或液体与固体之间的表面张力(或界面张力)。例如,当以非常低的浓度(例如,5%w/v或更小,诸如3%w/v或更小,诸如1%w/v或更小,诸如0.4%w/v或更小,诸如低于0.1%w/v或更小,诸如0.04%w/v)存在时,示例性表面活性剂可以显著降低表面张力。表面活性剂是两亲性的,这意味着它们通常由亲水和疏水或亲油基团构成,因此能够在水溶液中形成胶束或类似的自组装结构。已知的药用表面活性剂包括单油酸甘油酯、苜蓿氯铵、多库酯钠、磷脂、聚乙烯烷基醚(polyethylene alkyl ethers)、月桂基硫酸钠和三辛精(阴离子表面活性剂);苯扎氯铵、柠檬酰亚胺、氯化十六烷基吡啶(cetylpyridinium chloride)和磷脂(阳离子表面活性剂);和 α -生育酚、单油酸甘油酯、肉豆蔻醇、磷脂、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙二醇羟基硬脂酸酯(polyoxyethyl hydroxystearate)、聚乙二醇甘油酯(polyoxyethyl glyceride)、聚山梨醇酯诸如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80、丙二醇二月桂酸酯、丙二醇单月桂酸酯、失水山梨糖醇酯蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、三辛精和TPGS(非离子和两性离子表面活性剂)。

[0125] 如本文所用,“稀释剂”是药学上可接受的(对人施用安全且无毒)并且可用于制备药物组合物或药物配制剂的稀释物(术语“组合物”和“配制剂”在本文中可互换使用)。优选地,组合物的此类稀释物仅稀释抗体浓度而不稀释缓冲液和稳定剂。因此,在一个实施方案中,稀释剂含有与存在于本发明药物组合物中的浓度相同的缓冲液和稳定剂。进一步的示例性稀释剂包括无菌水、注射用抑菌水(BWFI)、pH缓冲溶液(优选为乙酸盐缓冲液)、无菌盐水溶液诸如注射用水、林格氏溶液或右旋糖溶液。在一个实施方案中,稀释剂包含乙酸盐缓冲液和山梨糖醇或基本上由乙酸盐缓冲液和山梨糖醇组成。

[0126] 如本文所用,术语“约”是指高于规定值不超过10%且低于规定值不超过10%的值。

[0127] 弥漫性大B细胞淋巴瘤治疗方案

[0128] 本文提供了治疗人受试者中的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,其使用结合

CD3和CD20的双特异性抗体(“抗CD3xCD20抗体”),例如结合人CD3和人CD20的分离的抗CD3xCD20抗体,联合来那度胺或联合来那度胺和依鲁替尼。该方法还可用于治疗例如复发性和/或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(R/R弥漫性大B细胞淋巴瘤)。应理解,本文所述的用结合CD3和CD20两者的双特异性抗体治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如,R/R弥漫性大B细胞淋巴瘤)的方法还涵盖双特异性抗体用于治疗人受试者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如,R/R弥漫性大B细胞淋巴瘤)的相应用途。

[0129] 因此,一方面,本文提供了治疗人受试者中的弥漫性大B细胞淋巴瘤的方法,该方法包括施用双特异性抗体和有效量的来那度胺(例如口服),双特异性抗体和有效量的依鲁替尼(例如口服)和来那度胺(例如口服),其中双特异性抗体包含:

[0130] (i) 包含第一抗原结合区的第一结合臂,该第一抗原结合区与人CD3 ϵ (epsilon)结合并包含可变重链(VH)区和可变轻链(VL)区,其中VH区包含SEQ ID NO:6的VH区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列,并且VL区包含SEQ ID NO:7的VL区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列;和

[0131] (ii) 包含第二抗原结合区的第二结合臂,该第二抗原结合区与人CD20结合并包含VH区和VL区,其中VH区包含SEQ ID NO:13的VH区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列,并且VL区包含SEQ ID NO:14的VL区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0132] 其中双特异性抗体以24mg或48mg的剂量(或约24mg或48mg的剂量)施用,并且其中来那度胺,或来那度胺和依鲁替尼,和双特异性抗体以28天周期施用。

[0133] 在一些实施方案中,双特异性抗体是全长抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体是具有惰性Fc区的抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体是具有惰性Fc区的全长抗体。

[0134] 在一些实施方案中,双特异性抗体以24mg的剂量(或约24mg的剂量)施用。在一些实施方案中,双特异性抗体以48mg的剂量(或约48mg的剂量)施用。

[0135] 关于待施用的双特异性抗体的24mg或48mg剂量(或约24mg或48mg剂量),或任何其他指定剂量,应理解该量是指代表全长抗体的双特异性抗体的量,诸如实施例部分中定义的艾可瑞妥单抗。因此,可以将施用24mg的双特异性抗体的剂量称为施用本文所述的双特异性抗体的剂量,其中该剂量对应于艾可瑞妥单抗的24mg的剂量。当例如使用的抗体的分子量与全长抗体诸如艾可瑞妥单抗的分子量显著不同时,本领域的普通技术人员可以容易地确定待施用的抗体的量。例如,抗体的量可以通过将抗体的分子量除以全长抗体诸如艾可瑞妥单抗的重量并将其结果乘以特定剂量来计算,如本文所述的。只要双特异性抗体(例如,DuoBody[®]CD3xCD20的功能变体)与DuoBody[®]CD3xCD20在血浆半衰期、Fc惰性和/或对CD3和CD20的结合特征方面(即,在CDR和表位结合特征方面)具有高度相似的特征,此类抗体就适合于以对于全长抗体诸如艾可瑞妥单抗描述的剂量用于本文提供的方法。

[0136] 在一些实施方案中,双特异性抗体的剂量以28天周期每周一次施用(每周施用)。在一个实施方案中,每周施用24或48mg进行2.5个28天周期(即10次)。在一个实施方案中,在第1周期的第15和22天以及第2和3周期的第1、8、15和22天施用24mg或48mg的每周剂量2.5个28天的周期。在一些实施方案中,在每周施用后,可以将施用间隔缩短至每四周一次。在一个实施方案中,每四周一次的施用可以进行一段延长的时间,例如进行至少1个周期、至少2个周期、至少3个周期、至少4个周期、至少5个周期、至少6个周期、至少7个周期、至少8个周期、至少9个周期、至少10个周期、至少15个周期、至少20个周期、或1-20个周期、1-15个

周期、1-10个周期、1-5个周期、5-20个周期、5-15个周期或5-10个周期的28天周期。在优选的实施方案中,每四周施用一次进行最多八个28天周期,诸如八个28天周期或九个28天周期。在另一个优选的实施方案中,每四周施用一次,进行最多20个28天周期,诸如20个28天周期或21个28天周期。

[0137] 在一个实施方案中,双特异性抗体的每周剂量在第1-3周期的28天周期中施用(其可以包括引发剂量和中间剂量,如下所述),并且从第4周期开始每四周施用一次剂量例如,在第4-12周期或第4-24周期或直到在受试者中观察到疾病进展或不可接受的毒性。

[0138] 应当理解,本文所指的剂量在上述情况下也可称为全剂量或固定剂量(flat dose),其中例如,每周剂量和/或每四周剂量以相同的水平施用。因此,当优选地在每个每周施用和每个每四周施用选择48mg的剂量时,施用48mg的相同剂量。在施用该剂量之前,可以施用引发或引发和随后的中间(二次引发)剂量。这可能是有利的,因为其可能有助于减轻细胞因子释放综合征(CRS)的风险和严重性,这是可在用本文所述的双特异性抗CD3xCD20抗体治疗期间发生的副作用。与固定剂量或全剂量相比,此类引发或引发和中间剂量处于较低剂量。

[0139] 因此,在一些实施方案中,在施用24mg或48mg的每周剂量之前,可以在28天周期的第1周期中施用双特异性抗体的引发剂量。在一个实施方案中,在第1周期中施用24mg或48mg的首次每周剂量之前两周施用引发剂量。在一个实施方案中,引发剂量是0.16mg(或约0.16mg)的全长双特异性抗体。

[0140] 在一些实施方案中,在施用引发剂量之后且施用24mg或48mg的每周剂量之前,施用所述双特异性抗体的中间剂量。在一个实施方案中,引发剂量在中间剂量之前一周(即,在第1周期的第1天)施用,并且中间剂量在24mg或48mg的每周剂量的首次剂量前一周(即第1周期的第8天)施用。在一个实施方案中,中间剂量是800 μ g(0.8mg)或约800 μ g(0.8mg)的全长双特异性抗体。

[0141] 本文描述的方法涉及用结合CD3和CD20的双特异性抗体联合来那度胺或来那度胺或依鲁替尼的方案治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(例如,R/R弥漫性大B细胞淋巴瘤)的人受试者。

[0142] 在一些实施方案中,来那度胺或依鲁替尼和来那度胺按照临床研究所支持的剂量、根据当地指南和/或根据相关当地标签施用。

[0143] 在一些实施方案中,依鲁替尼根据相关当地产品标签或产品特性概述来施用(参见,例如,IMBRUVICA[®](依鲁替尼)处方信息,可在https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205552s0071b1.pdf获得)。在一些实施方案中,依鲁替尼以420mg的剂量(或约420mg的剂量)施用。在其他实施方案中,依鲁替尼以560mg的剂量(或约560mg的剂量)施用。在一些实施方案中,在本文描述的方法中使用依鲁替尼的生物类似物代替依鲁替尼。

[0144] 在一些实施方案中,来那度胺根据相关当地产品标签或产品特性概述来施用(参见,例如,REVLIMID[®](来那度胺)处方信息,可在www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021880s0341b1.pdf获得)。

[0145] 在一个实施方案中,依鲁替尼以28天周期每天施用一次(每日施用;7QW)。在一个实施方案中,每天施用依鲁替尼进行至少一个28天周期(即4次),例如至少十个28天周期,

例如至少二十个28天周期,例如二十四个28天周期。在一种实施方式中,来那度胺根据当地指南和当地标签施用。在一些实施方案中,来那度胺以10mg至25mg的剂量(或约10mg至25mg的剂量)施用。在一些实施方案中,来那度胺以20mg至30mg的剂量(或约20mg至30mg的剂量)施用。在一个实施方案中,来那度胺以20mg的剂量(或约20mg的剂量)施用。在一个实施方案中,来那度胺以25mg的剂量(或约25mg的剂量)施用。在一个实施方案中,来那度胺以口服剂量施用。在一个实施方案中,来那度胺作为用于口服施用的胶囊施用。

[0146] 在一个实施方案中,来那度胺在28天周期中连续21天(即第1-21天)施用,即从28天周期的第1天到第21天每天一次。在一个实施方案中,来那度胺施用至少一个28天周期,例如至少五个28天周期、至少十个28天周期、至少十五个28天周期、至少二十个28天周期或至少二十四个28天周期。在一个实施方案中,来那度胺施用多达十二个,例如十二个28天周期(即,28天周期的第1-12周期的第1-21天)。在一个实施方案中,来那度胺施用多达二十四个28天周期,例如二十四个28天周期(即,28天周期的第1-24周期的第1-21天)。在一个实施方案中,来那度胺在28天周期的第1-12周期的第1-21天以25mg的剂量(或约25mg的剂量)施用。在一个实施方案中,来那度胺在28天周期的第1-24周期的第1-21天以25mg的剂量(或约25mg的剂量)施用。

[0147] 在某些实施方案中,双特异性抗体、依鲁替尼和/或来那度胺同时施用。在一些实施方案中,来那度胺和双特异性抗体在同一天施用(例如,在第1-12周期的第1、8和15天)。在一些实施方案中,依鲁替尼、来那度胺和双特异性抗体在同一天施用(例如,在第1-21周期的第1、8和15天)。

[0148] 在一些实施方案中,双特异性抗体、依鲁替尼和/或来那度胺序贯施用。

[0149] 在一些实施方案中,依鲁替尼(例如,口服)、来那度胺(例如,口服)和双特异性抗体(例如,皮下)以28天周期施用,其中:

[0150] (a) 双特异性抗体如下施用:

[0151] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用24mg的剂量;

[0152] (ii) 在第2和第3周期中,在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;

[0153] (iii) 在第4周期及以后中,在第1天施用24mg的剂量;

[0154] (b) 来那度胺在第1周期及以后的第1-21天施用,并且

[0155] (c) 依鲁替尼任选地在第1周期及以后的第1-28天施用。

[0156] 在一些实施方案中,来那度胺(例如,口服)和双特异性抗体(例如,皮下)以28天周期施用,其中:

[0157] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:

[0158] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用24mg的剂量;

[0159] (ii) 在第2-3周期中,在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;

[0160] (iii) 在第4-12周期中,在第1天施用24mg的剂量;并且

[0161] (b) 来那度胺在第1-12周期的第1-21天以25mg/天的剂量口服施用。

[0162] 在一些实施方案中,依鲁替尼(例如,口服)、来那度胺(例如,口服)和双特异性抗体(例如,皮下)以28天周期施用,其中:

- [0163] (a) 双特异性抗体如下皮下施用：
- [0164] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用24mg的剂量；
- [0165] (ii) 在第2-3周期中,在第1、8、15和22天施用24mg的剂量；
- [0166] (iii) 在第4-24周期中,在第1天施用24mg的剂量；
- [0167] (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且
- [0168] (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以560mg/天的剂量口服施用。
- [0169] 在一些实施方案中,施用依鲁替尼(例如,口服)、来那度胺(例如,口服)和双特异性抗体(例如,皮下)以28天周期,其中：
- [0170] (a) 双特异性抗体如下皮下施用：
- [0171] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用24mg的剂量；
- [0172] (ii) 在第2-3周期中,在第1、8、15和22天施用24mg的剂量；
- [0173] (iii) 在第4-24周期中,在第1天施用24mg的剂量；
- [0174] (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且
- [0175] (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以420mg/天的剂量口服施用。
- [0176] 在一些实施方案中,施用依鲁替尼(例如,口服)、来那度胺(例如,口服)和双特异性抗体(例如,皮下)以28天周期,其中：
- [0177] (a) 双特异性抗体如下施用：
- [0178] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用48mg的剂量；
- [0179] (ii) 在第2和第3周期中,在第1、8、15和22天施用48mg的剂量；
- [0180] (iii) 在第3周期及以后中,在第1天施用48mg的剂量；
- [0181] (b) 来那度胺在第1周期及以后的第1-21天施用；并且
- [0182] (c) 依鲁替尼任选地在第1周期及以后的第1-28天施用。
- [0183] 在一些实施方案中,来那度胺(例如,口服)和双特异性抗体(例如,皮下)以28天周期施用,其中：
- [0184] (a) 双特异性抗体如下皮下施用：
- [0185] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用48mg的剂量；
- [0186] (ii) 在第2和第3周期中,在第1、8、15和22天施用48mg的剂量；
- [0187] (iii) 在第4-12周期中,在第1天施用48mg的剂量；并且
- [0188] (b) 来那度胺在第1-12周期的第1-21天以25mg/天的剂量口服施用。
- [0189] 在一些实施方案中,依鲁替尼(例如,口服)、来那度胺(例如,口服)和双特异性抗体(例如,皮下)以28天周期施用,其中：
- [0190] (a) 双特异性抗体如下皮下施用：
- [0191] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用48mg的剂量；
- [0192] (ii) 在第2和第3周期中,在第1、8、15和22天施用48mg的剂量；

- [0193] (iii) 在第4-24周期中,在第1天施用48mg的剂量;
- [0194] (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且
- [0195] (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以560mg/天的剂量口服施用。
- [0196] 在一些实施方案中,依鲁替尼(例如,口服)、来那度胺(例如,口服)和双特异性抗体(例如,皮下)以28天周期施用,其中:
- [0197] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:
- [0198] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用48mg的剂量;
- [0199] (ii) 在第2和第3周期中,在第1、8、15和22天施用48mg的剂量;
- [0200] (iii) 在第4-24周期中,在第1天施用48mg的剂量;
- [0201] (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且
- [0202] (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以420mg/天的剂量口服施用。
- [0203] 在一个实施方案中,在28天周期中双特异性抗体和来那度胺的给药如下:
- [0204] 双特异性抗体(皮下):
- [0205] 第1周期,第1天:引发剂量(0.16mg)
- [0206] 第1周期,第8天:中间剂量(0.8mg)
- [0207] 第1周期,第15天和第22天:全剂量(24或48mg)
- [0208] 第2-3周期,第1、8、15和22天:全剂量(24或48mg)
- [0209] 第4-12周期,第1天:全剂量(24或48mg)
- [0210] 来那度胺(口服):
- [0211] 第1-12周期,第1-6天:25mg/天
- [0212] 在进一步的实施方案中,在28天周期中双特异性抗体、依鲁替尼和来那度胺的给药如下:
- [0213] 双特异性抗体(皮下):
- [0214] 第1周期,第1天:引发剂量(0.16mg)
- [0215] 第1周期,第8天:中间剂量(0.8mg)
- [0216] 第1周期,第15天和第22天:全剂量(24或48mg)
- [0217] 第2-3周期,第1、8、15和22天:全剂量(24或48mg)
- [0218] 第4-24周期,第1天:全剂量(24或48mg)
- [0219] 依鲁替尼(口服):
- [0220] 第1-24周期,第1-28天:420mg/天或560mg/天
- [0221] 来那度胺(口服):
- [0222] 第1-24周期,第1-21天:20mg/天
- [0223] 在一些实施方案中,受试者患有DLBCL,该DLBCL具有组织学证实的CD20+疾病。
- [0224] 在一些实施方案中,DLBCL是具有MYC和BCL-2和/或BCL-6易位(双打击或三打击)的高级别B细胞淋巴瘤。
- [0225] 在一些实施方案中,DLBCL是3B级滤泡性淋巴瘤。
- [0226] 在一些实施方案中,DLBCL是复发性和/或难治性DLBCL。
- [0227] 在一些实施方案中,DLBCL已经复发;即,之前对先前疗法有响应但在所述先前疗

法之后已进展,进展已在所述先前疗法完成之后6个月或更晚开始。

[0228] 在一些实施方案中,DLBCL是难治性的;即,在先前疗法期间已进展、未能实现对先前疗法的客观响应或在先前疗法(包括维持疗法)完成之后6个月内已进展。

[0229] 在一些实施方案中,受试者患有对至少一种先前全身性抗淋巴瘤疗法的复发性或难治性疾病,该全身性抗淋巴瘤疗法含有抗CD20单克隆抗体。

[0230] 在一些实施方案中,DLBCL对先前嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法不是难治性。

[0231] 在一些实施方案中,受试者先前自体干细胞移植(ASCT)失败或ASCT无资格。

[0232] 在一些实施方案中,受试者对来那度胺或依鲁替尼不是难治性。在该实施方案的上下文中,难治性定义为:

[0233] 疾病稳定(SD)或疾病进展(PD)的对先前方案的最佳响应,或

[0234] 完成先前治疗方案的6个月内的疾病进展

[0235] 在一个实施方案中,受试者已接受至少1次先前抗CD20单克隆抗体治疗与另一种全身疗法的组合。

[0236] 在一个实施方案中,受试者已经接受过先前CAR-T疗法或者无资格或不能够接受CAR-T疗法。

[0237] 在进一步的实施方案中,受试者尚未接受过依鲁替尼的先前治疗。

[0238] 在一些实施方案中,受试者的东部肿瘤协作组(ECOG)表现状态(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOGPS)为0、1或2。关于ECOGPS评分的信息可以在例如Oken et al, Am J Clin Oncol 1982Dec;5(6):649-55)中找到。

[0239] 在一些实施方案中,受试者具有可测量疾病,如定义为(a)在CT或MRI上 ≥ 1 个可测量的结节病变(长轴 $> 1.5\text{cm}$ 且短轴 $> 1.0\text{cm}$)或 ≥ 1 个可测量的结外病变(长轴 $> 1\text{cm}$)。

[0240] 在一个实施方案中,受试者具有一个或多个可测量的疾病部位,如定义为正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)扫描显示PET阳性病变,以及CT扫描或MRI上至少1个可测量的淋巴结病变(长轴 $\geq 1.5\text{cm}$ 且短轴 $> 1.0\text{cm}$)或 ≥ 1 个可测量的淋巴结外病变(长轴 $\geq 1.0\text{cm}$)。

[0241] 在一些实施方案中,受试者在接受双特异性抗体的首次剂量之前具有满足以下标准的实验室值:

[0242] -绝对中性粒细胞计数(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$ (如果有骨髓受累的证据,则允许使用生长因子,但受试者在实验室筛查前14天内不得接受生长因子)

[0243] -血红蛋白 $\geq 8.0\text{g/dL}$ (允许红细胞输注,但受试者在实验室筛查前7天内不得接受过血液输注)

[0244] -血小板计数 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$,或 $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ (如果骨髓浸润或脾肿大)(允许血小板输注,但受试者在筛查实验室前7天内不得接受过血液输注)

[0245] -血清天冬氨酸转氨酶(AST)或丙氨酸转氨酶(ALT)水平 $\leq 3 \times \text{ULN}$

[0246] -对于患有疾病或非肝脏来源的肝脏受累的受试者,总胆红素水平 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 或 $\leq 5 \times \text{ULN}$ 。患有吉尔伯特综合征的受试者的总胆红素水平可以 $> 1.5 \times \text{ULN}$,但直接胆红素必须 $< 2 \times \text{ULN}$

[0247] -估计肌酐清除率(CrCl) $\geq 50\text{mL/min}$ (根据Cockcroft-Gault公式计算,根据体重等因素需要进行修正)

- [0248] 凝血酶原时间 (PT) /国际标准化比值 (INR) /活化部分凝血活酶时间 (aPTT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, 除非接受抗凝治疗
- [0249] 在进一步的实施方案中, 受试者:
- [0250] • 必须已诊断为具有组织学证实的CD20+疾病的DLBCL (从滤泡性淋巴瘤或结节边缘区淋巴瘤新发或组织学转化), 囊括根据WHO 2016分类并记录在病理报告中的以下内容:
- [0251] • 必须患有DLBCL, 未另行指定 (NOS)
- [0252] • 必须患有根据WHO 2016伴有MYC和BCL-2和/或BCL-6易位 (“双打击”或“三打击”) 的高级别B细胞淋巴瘤
- [0253] 注: 高级别B细胞淋巴瘤NOS或其他双/三打击淋巴瘤 (组织学与DLBCL不一致) 不符合资格
- [0254] • 必须患有3B级滤泡性淋巴瘤
- [0255] • 必须没有靶向CD3和CD20的双特异性抗体的先前治疗
- [0256] • 必须具有1个或多个可测量的疾病部位:
- [0257] • 必须具有正电子发射断层扫描/计算机断层扫描 (PET/CT) 扫描显示PET阳性病变, 以及CT扫描或MRI上至少1个可测量的淋巴结病变 (长轴 $\geq 1.5\text{cm}$ 且短轴 $>1.0\text{cm}$) 或 ≥ 1 个可测量的淋巴结外病变 (长轴 $\geq 1.0\text{cm}$)
- [0258] • 必须有资格接受治疗并需要根据症状和/或疾病负担开始治疗, 如根据研究者评估。
- [0259] • 必须具有东部肿瘤协作组 (ECOG) 表现状态0-2。
- [0260] • 不具有既往抗癌治疗的未消退毒性, 定义为对不良事件通用术语标准 (CTCAE, v 5.0), 1级尚未消退, 脱发除外。
- [0261] • 在筛查时不具有原发性中枢神经系统 (CNS) 肿瘤或已知CNS受累 (包括软脑膜疾病) 的当前证据。
- [0262] • 不具有对抗CD20 mAb疗法的严重过敏或过敏反应史, 或对艾可瑞妥单抗的任何成分或赋形剂或研究药物组合试剂的组分 (例如来那度胺、依鲁替尼等) 的已知重大过敏或不耐受史
- [0263] • 筛选前3个月内不得有过自体干细胞移植。
- [0264] • 在艾可瑞妥单抗的首次剂量之前4周或5个半衰期 (以较短者为准) 内不得有过化疗、非研究性或研究性抗增生药剂 (CD20 mAb除外)。
- [0265] • 不具有临床上显著的心血管疾病, 包括:
- [0266] 入组前6个月内的心肌梗塞或中风,
- [0267] 或者
- [0268] 入组前3个月内的以下病况: 不稳定或不受控制的与心脏功能相关或影响心脏功能的疾病/病况 (例如不稳定心绞痛、充血性心力衰竭、纽约心脏协会III-IV级)、不受控制的心律失常
- [0269] 或者
- [0270] 入组前6个月内的其他临床显著的心电图 (ECG) 异常, 除非被认为稳定并经过适当治疗。
- [0271] • 不具有临床上显著的肝脏疾病, 包括肝炎、当前酗酒或肝硬化。

- [0272] • 不具有活动性乙型肝炎病毒 (HBV) 或丙型肝炎病毒 (HCV) 感染。
- [0273] • 乙型肝炎核心抗体 (HBcAb)、乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 或丙型肝炎抗体呈阳性的受试者在入组前必须具有阴性聚合酶链反应 (PCR) 结果。PCR 呈阳性的受试者将被排除在外。
- [0274] • 不具有已知的人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染史。注: 筛查时不需要进行艾滋病毒检测, 除非当地指南或机构标准要求。
- [0275] • 入组前2周内没有已知的需要静脉内 (IV) 疗法或IV抗生素的活动性细菌、病毒、真菌、分枝杆菌、寄生虫或其他感染 (不包括甲床的真菌感染)。
- [0276] • 不具有可能影响方案依从性或结果解释的重大、不受控制的伴随疾病的证据。
- [0277] • 不具有其他既往恶性肿瘤史, 以下情况除外:
- [0278] 以治愈意图治疗的恶性肿瘤, 并且在研究药物的首次剂量之前 ≥ 3 年没有已知的活动性疾病存在, 并且由治疗医师认为复发风险较低经充分治疗的非黑色素瘤皮肤癌或恶性雀斑样痣, 无疾病证据经充分治疗的原位癌, 无疾病证据
- [0279] 局限性前列腺癌, 根治性前列腺切除术后具有未升高的前列腺特异性抗原 (PSA) 水平 $< 0.1 \text{ ng/mL}$
- [0280] • 入组后4周内未接受过针对目标病变的放射治疗或大手术。
- [0281] • 不具有 > 1 级神经病。
- [0282] • 不得患有活动性结核病 (TB) 或在过去12个月内活动性TB的完整治疗史。
- [0283] 注: 除非怀疑活动性或潜伏性结核病, 否则在筛查时不需要进行干扰素 γ 释放测定 (IGRA) 测试。对于 IGRA 阳性的受试者, 必须通过临床评估和放射学成像排除活动性肺结核。IGRA 阳性且无活动性疾病证据的受试者可以在已经开始潜伏性结核感染治疗 (建议异烟肼单一疗法总共6个月) 后入组。
- [0284] • 筛查时不具有CMV病毒血症的证据 (定义为任何高于检测下限的阳性水平)。
- [0285] • 不具有需要免疫抑制治疗的当前自身免疫性疾病, 每日最多20mg泼尼松 (或等效物) 除外。
- [0286] • 不具有研究者认为这些疾病、医学状况或器官系统功能障碍可能会危及受试者的安全或使研究结果面临不适当的风险的危及生命的疾病、医学状况或器官系统功能障碍。
- [0287] • 不具有需要治疗的当前癫痫症。
- [0288] • 不具有已知的活动性SARS-CoV-2感染。如果受试者具有提示SARS-CoV-2感染的体征/症状或最近已知接触过SARS-CoV-2感染者, 则应接受分子 (例如PCR) 检测或至少间隔24小时的2次阴性抗原检测结果, 以排除SARS-CoV-2感染。
- [0289] 不符合SARS-CoV-2感染资格标准的受试者必须筛查失败, 并且只有在满足以下SARS-CoV-2感染病毒清除标准后才能重新筛查:
- [0290] 无症状患者首次检测结果呈阳性以来至少10天, 或恢复以来至少10天, 恢复定义为在不使用退热药的情况下发烧消退且症状改善。
- [0291] • 研究药物的首次剂量的4周内不得进行过大手术。
- [0292] 在一个实施方案中, 受试者在筛查时不具有原发性中枢神经系统 (CNS) 肿瘤或已知CNS受累 (包括软脑膜疾病) 的当前证据。

[0293] 受试者可以不具有对抗CD20单克隆抗体疗法的严重过敏或过敏反应史,或对艾可瑞妥单抗的任何成分或赋形剂或研究药物组合试剂的成分(例如来那度胺、依鲁替尼等)的已知重大过敏或不耐受史

[0294] 在一个实施方案中,受试者在筛选前3个月内不得有过自体干细胞移植。

[0295] 在一个实施方案中,受试者在艾可瑞妥单抗的首次剂量之前4周或5个半衰期(以较短者为准)内必须不得有过化疗、非研究性或研究性抗赘生药剂(CD20单克隆抗体除外)。

[0296] 在一个实施方案中,受试者不具有临床上显著的心血管疾病,包括:

[0297] 入组前6个月内的心肌梗塞或中风,

[0298] 或者

[0299] 入组前3个月内的以下病况:不稳定或不受控制的与心脏功能相关或影响心脏功能的疾病/病况(例如不稳定心绞痛、充血性心力衰竭、纽约心脏协会III-IV级)、不受控制的心律失常

[0300] 或者

[0301] 入组前6个月内的其他临床显著的心电图(ECG)异常,除非被认为稳定并经过适当治疗。

[0302] 左心室射血分数(LVEF)在筛查时通过多门控采集(MUGA)或经胸超声心动图检查必须处于机构正常范围内。

[0303] 在一个实施方案中,受试者不具有其他既往恶性肿瘤史,但以下情况除外:

[0304] 以治愈意图治疗的恶性肿瘤,并且在研究药物的首次剂量之前 ≥ 3 年没有已知的活动性疾病存在,并且由治疗医师认为复发风险较低

[0305] 经充分治疗的非黑色素瘤皮肤癌或恶性雀斑样痣,无疾病证据

[0306] 经充分治疗的原位癌,无疾病证据

[0307] 局限性前列腺癌、根治性前列腺切除术后具有未升高的前列腺特异性抗原(PSA)水平 < 0.1 ng/mL

[0308] 在一个实施方案中,受试者在入组后4周内未接受过针对目标病变的放射治疗或大手术。

[0309] 在一个实施方案中,受试者不具有 > 1 级神经病

[0310] 接受本文所述治疗的人受试者可以是具有实施例3中所示的一项或多项纳入标准,或不具有实施例3中所示的一项或多项排除标准的患者。

[0311] 本文描述的方法有利于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤,诸如复发性或/或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤。使用例如本文所述的治疗方案不断地维持治疗。然而,当进行性疾病发展或发生不可接受的毒性时,治疗可以终止。

[0312] 患有弥漫性大B细胞淋巴瘤的受试者对使用本文所述方法治疗的响应可以根据恶性淋巴瘤的Lugano响应标准(本文也称为“Lugano标准”)和/或淋巴瘤对免疫调节治疗标准的响应(本文也称为“LYRIC”)来评估,如实施例3中所述。在一个实施方案中,使用Lugano标准评估完全响应(CR)、部分响应(PR)和疾病稳定(SD)。在一些实施方案中,根据Lugano标准显示出疾病进展,也称为进行性疾病(PD)的患者根据LYRIC进一步评价。Cheson等人J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68提供了有关Lugano标准/分类系统的详细信息,包括完全响应、部分响应、无响应/疾病稳定和疾病进展的定义(特别参见Cheson等人,2014的表3)。本文的实施

例2中提供了关于Lugano的详细信息。

[0313] 在一些实施方案中,受试者用本文所述的方法治疗直至他们表现出疾病进展(PD),例如,如Lugano标准和/或LYRIC所定义的。在一个实施方案中,用本文所述的方法治疗受试者直至他们表现出由Lugano标准和LYRIC两者所定义的疾病进展(PD)。

[0314] 根据本文描述的方法治疗的受试者优先经历弥漫性大B细胞淋巴瘤的至少一个体征的改善。在一个实施方案中,改善是通过可测量的肿瘤病变的数量和/或大小的减少来测量的。在一些实施方案中,可以在CT(计算机断层扫描)、PET-CT(正电子发射断层扫描-计算机断层扫描)或MRI(磁共振成像)片上测量病变。在一些实施方案中,可以使用细胞学或组织学来评价对疗法的响应性。在一些实施方案中,可以使用骨髓抽吸物、骨髓生检、肿瘤生检、体格检查和/或实验室测试(例如,腹水或胸膜液中的肿瘤细胞)来评价对疗法的响应。

[0315] 在一个实施方案中,经治疗的受试者表现出完全响应(CR)、部分响应(PR)或疾病稳定(SD),如Lugano标准和/或LYRIC所定义(参见例如本文实施例2)。在一些实施方案中,本文所述的方法产生选自延长生存(诸如无进展生存或总体生存)的至少一种治疗效应,任选地与单独另一种疗法(诸如来那度胺,或来那度胺和依鲁替尼治疗)相比。

[0316] 在一个实施方案中,本文所述方法中使用的双特异性抗体是皮下施用的,因此在药物组合物中配制以使其与皮下(s.c.)施用相容,即具有允许以本文所述的剂量下药学可接受的s.c.施用的配制剂和/或浓度。在一些实施方案中,皮下施用通过注射进行。例如,与皮下配制剂相容并可用于本文所述方法的Duobody[®]CD3xCD20的配制剂先前已有描述(参见例如W02019155008,其通过引用并入本文)。在一些实施方案中,双特异性抗体可以使用三水乙酸钠、乙酸、氢氧化钠、山梨糖醇、聚山梨酯80和注射用水配制,并且具有5.5或约5.5的pH。在一些实施方案中,双特异性抗体作为5mg/mL或60mg/mL浓缩物提供。在其他实施方案中,将期望剂量的双特异性抗体重构至约1mL的体积用于皮下注射。

[0317] 在一个实施方案中,用于双特异性抗体的合适药物组合物可以包含双特异性抗体、20-40mM乙酸盐、140-160mM山梨糖醇和表面活性剂诸如聚山梨酯80,并且具有5.3-5.6的pH。在另一实施方案中,药物配制剂可以包含在5-100mg/mL范围内的抗体浓度,例如48或60mg/mL的双特异性抗体、30mM乙酸盐、150mM山梨糖醇、0.04%w/v聚山梨醇酯80,并且具有5.5的pH。此类配制剂可以用例如配制剂缓冲液稀释以允许适当的给药和皮下施用。

[0318] 适当地选择药物组合物的体积以允许抗体的皮下施用。例如,待施用的体积在约0.3mL至约3mL的范围内,诸如0.3mL至3mL。待施用的体积可以是0.5mL、0.8mL、1mL、1.2mL、1.5mL、1.7mL、2mL或2.5mL,或约0.5mL、约0.8mL、约1mL、约1.2mL、约1.5mL、约1.7mL、约2mL或约2.5mL。因此,在一个实施方案中,待施用的体积是0.5mL或约0.5mL。在一些实施方案中,待施用的体积为0.8mL或约0.8mL。在一些实施方案中,待施用的体积为1mL或约1mL。在一些实施方案中,待施用的体积为1.2mL或约1.2mL。在一些实施方案中,待施用的体积为1.5mL或约1.5mL。在一些实施方案中,待施用的体积为1.7mL或约1.7mL。在一些实施方案中,待施用的体积为2mL或约2mL。在一些实施方案中,待施用的体积为2.5mL或约2.5mL。

[0319] 在一个实施方案中,依鲁替尼被配制在包含药学上可接受的赋形剂的药物组合物中,用于根据当地的护理标准实践(例如,如当地指南或当地产品标签所规定)施用(例如,口服施用)。例如,在一些实施方案中,依鲁替尼以口服剂型例如胶囊提供。

[0320] 在一个实施方案中,来那度胺被配制在包含药学上可接受的赋形剂的药物组合物

中,用于根据当地的护理标准实践(例如,如当地指南或当地产品标签所规定)施用(例如,口服施用)。在一些实施方案中,来那度胺被配制为口服剂型,例如胶囊。在一些实施方案中,来那度胺被配制为包含来那度胺、无水乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁的胶囊。

[0321] 在一个实施方案中,用于本文所述方法的双特异性抗体包含:

[0322] (i) 包含第一抗原结合区的第一结合臂,第一抗原结合区结合人CD3 ϵ (epsilon) 并包含可变重链 (VH) 区和可变轻链 (VL) 区,其中VH区包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列内的CDR1、CDR2和CDR3序列,并且VL区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列内的CDR1、CDR2和CDR3序列;和

[0323] (ii) 包含第二抗原结合区的第二结合臂,第二抗原结合区结合人CD20并包含VH区和VL区,其中VH区包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列内的CDR1、CDR2和CDR3序列,并且VL区包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列内的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0324] 可以使用本领域已知的方法从可变重链区和可变轻链区鉴定CDR1、CDR2和CDR3区。来自所述可变重链区和可变轻链区的CDR区可以根据IMGT(参见Lefranc等人,Nucleic Acids Research 1999;27:209-12,1999)以及Brochet.Nucl Acids Res 2008;36:W503-8)进行注释。

[0325] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含:

[0326] (i) 包含第一抗原结合区的第一结合臂,第一抗原结合区结合人CD3 ϵ (epsilon) 并包含分别包含SEQ ID NO:1、2和3中所示氨基酸序列的VHCDR1、VHCDR2和VHCDR3,以及分别包含SEQ ID NO:4、GTN序列和SEQ ID NO:5中所示氨基酸序列的VLCDR1、VLCDR2和VLCDR3;和

[0327] (ii) 包含第二抗原结合区的第二结合臂,第二抗原结合区结合人CD20并包含分别包含SEQ ID NO:8、9和10中所示氨基酸序列的VHCDR1、VHCDR2和VHCDR3,以及分别包含SEQ ID NO:11、序列DAS和SEQ ID NO:12中所示氨基酸序列的VLCDR1、VLCDR2和VLCDR3。

[0328] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含:

[0329] (i) 包含第一抗原结合区的第一结合臂,第一抗原结合区结合人CD3 ϵ (epsilon) 并包含含有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VH区和含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VL区;和

[0330] (ii) 包含第二抗原结合区的第二结合臂,第二抗原结合区结合人CD20并包含含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH区和含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL区。

[0331] 在一个实施方案中,双特异性抗体是全长抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体具有惰性Fc区。在一些实施方案中,双特异性抗体是全长抗体并且具有惰性Fc区。在一些实施方案中,针对CD3的第一结合臂衍生自人源化抗体,例如衍生自全长IgG1, λ (lambda) 抗体,如W02015001085(其通过引用并入本文)中所述的H1L1,和/或针对CD20的第二结合臂衍生自人抗体,例如衍生自全长IgG1, κ (kappa) 抗体,如W02004035607(其通过引用并入本文)中所述的克隆7D8。双特异性抗体可以由两个半分子抗体产生,其中两个半分子抗体中的每个包含例如SEQ ID NO:24和25以及SEQ ID NO:26和27中所示的相应的第一和第二结合臂。半抗体可以在CHO细胞中产生,并且双特异性抗体可以通过例如Fab臂交换生成。在一个实施方案中,双特异性抗体是DuoBody[®] CD3 \times CD20的功能变体。

[0332] 因此,在一些实施方案中,双特异性抗体包含(i) 包含第一抗原结合区的第一结合

臂,第一抗原结合区结合人CD3 ϵ (epsilon)并包含含有与SEQ ID NO:6至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的VH区或含有SEQ ID NO:6的氨基酸序列但具有1、2或3个突变(例如,氨基酸取代)的VH区,以及含有与SEQ ID NO:7至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列的VL区或含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列但具有1、2或3个突变(例如,氨基酸取代)的VL区;和

[0333] (ii) 包含第二抗原结合区的第二结合臂,第二抗原结合区结合人CD20并包含含有与SEQ ID NO:13至少85%、90%、95%、98%或99%相同的氨基酸序列的VH区或含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列但具有1、2或3个突变(例如,氨基酸取代)的VH区,以及含有与SEQ ID NO:14至少85%、90%、95%、98%或99%相同的氨基酸序列的VL区或含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列但具有1、2或3个突变(例如,氨基酸取代)的VL区。

[0334] 在一个实施方案中,双特异性抗体包含:

[0335] (i) 包含第一抗原结合区的第一结合臂,第一抗原结合区结合人CD3 ϵ (epsilon)并包含含有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的轻链;和

[0336] (ii) 包含第二抗原结合区的第二结合臂,第二抗原结合区结合人CD20并包含含有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VH区和含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VL区。

[0337] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含(i) 包含第一抗原结合区的第一结合臂,第一抗原结合区结合人CD3 ϵ (epsilon)并包含含有与SEQ ID NO:24至少85%、90%、95%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链或含有SEQ ID NO:24的氨基酸序列但具有1、2或3个突变(例如,氨基酸取代)的重链,以及含有与SEQ ID NO:25至少85%、90%、95%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链或含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列但具有1、2或3个突变(例如,氨基酸取代)的轻链;和

[0338] (ii) 包含第二抗原结合区的第二结合臂,第二抗原结合区结合人CD20并包含含有与SEQ ID NO:26至少85%、90%、95%、98%或99%相同的氨基酸序列的重链或含有SEQ ID NO:26的氨基酸序列但具有1、2或3个突变(例如,氨基酸取代)的重链,以及含有与SEQ ID NO:27至少85%、90%、95%、98%或99%相同的氨基酸序列的轻链或含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列但具有1、2或3个突变(例如,氨基酸取代)的轻链。

[0339] 各种恒定区或其变体可用于双特异性抗体。在一个实施方案中,抗体包含IgG恒定区,诸如人IgG1恒定区,例如,如SEQ ID NO:15中定义的人IgG1恒定区,或任何其他合适的IgG1同种异型。在一些实施方案中,该双特异性抗体是具有人IgG1恒定区的全长抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体的第一结合臂衍生自人源化抗体,优选衍生自全长IgG1, λ (lambda) 抗体。在一个实施方案中,双特异性抗体的第一结合臂衍生自人源化抗体,例如衍生自全长IgG1, λ (lambda) 抗体,并因此包含 λ 轻链恒定区。在一些实施方案中,第一结合臂包含如SEQ ID NO:22中定义的 λ 轻链恒定区。在一些实施方案中,双特异性抗体的第二结合臂衍生自人抗体,优选衍生自全长IgG1, κ (kappa) 抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体的第二结合臂衍生自人抗体,优选衍生自全长IgG1, κ (kappa) 抗体,并因此可以包含 κ 轻链恒定区。在一些实施方案中,第二结合臂包含如SEQ ID NO:23中定义的 κ 轻链恒定区。在优选的实施方案中,第一结合臂包含如SEQ ID NO:22中定义的 λ 轻链恒定区并且第二结合臂包含如SEQ ID NO:23中定义的 κ 轻链恒定区。

[0340] 应当理解,双特异性抗体的恒定区部分可以包含允许双特异性抗体的高效形成/

产生和/或提供惰性Fc区的修饰。此类修饰在本领域中是众所周知的。

[0341] 不同格式的双特异性抗体是本领域已知的(由Kontermann, Drug Discov Today 2015;20:838-47;MAbs, 2012;4:182-97综述)。因此,本文所述的方法和用途中使用的双特异性抗体不限于任何特定的双特异性格式或生产其的方法。例如,双特异性抗体可以包括但不限于具有互补CH3域以强制异二聚化的双特异性抗体、旋钮入孔(Knob-into-Hole)分子(Genentech, W09850431)、CrossMAb (Roche, W02011117329)或静电匹配分子(Amgen, EP1870459和W02009089004;Chugai, US201000155133;Oncomed, W02010129304)。

[0342] 优选地,双特异性抗体包含含有第一重链和第二重链的Fc区,第一重链具有包含第一CH3区的第一Fc序列,第二重链具有包含第二CH3区的第二Fc序列,其中第一和第二CH3区的序列是不同的并且使得所述第一和第二CH3区之间的异二聚体相互作用强于所述第一和第二CH3区的同二聚体相互作用中的每一者。有关这些相互作用以及如何实现它们的更多详细信息,提供于例如W02011131746和W02013060867(Genmab),其通过引用并入本文。在一个实施方案中,双特异性抗体在第一重链中包含(i)对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中的F405的位置中的氨基酸L,并且在第二重链中包含对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中的K409的位置中的氨基酸R,或反之亦然。

[0343] 双特异性抗体可以包含Fc区中的修饰以使Fc区惰性或非活化。因此,在本文公开的双特异性抗体中,可以修饰一条或两条重链,使得相对于没有修饰的双特异性抗体,该抗体诱导Fc介导的效应器功能的程度更小。Fc介导的效应器功能可以通过测定T细胞上Fc介导的CD69表达(即CD3抗体介导的、Fc γ 受体依赖性CD3交联导致的CD69表达)、通过结合Fc γ 受体、通过结合C1q、或通过诱导Fc介导的Fc γ R交联来测量。特别地,可以修饰重链恒定区序列,使得在与野生型(未修饰的)抗体相比时,Fc介导的CD69表达降低至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少99%或100%,其中所述Fc介导的CD69表达在基于PBMC的功能测定中测定,例如如W02015001085的实施例3所述。重链和轻链恒定区序列的修饰也可以导致C1q与所述抗体的结合减少。与未修饰的抗体相比,降低可以是至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%或100%,并且C1q结合可以例如通过ELISA测定。此外,可以修饰Fc区以使得抗体介导与未修饰的抗体相比Fc介导的T细胞增殖降低了至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少99%或100%,其中所述T细胞增殖是在基于PBMC的功能测定中测量的。可以经修饰的氨基酸位置的实例,例如在IgG1同种型抗体中包括位置L234和L235。因此,在一个实施方案中,双特异性抗体可以包含第一重链和第二重链,并且其中在第一重链和第二重链中,对应于根据Eu编号的人IgG1重链中位置L234和L235的位置中的氨基酸残基分别为F和E。此外,D265A氨基酸取代可以降低与所有Fc γ 受体的结合并防止ADCC(Shields等人,JBC 2001;276:6591-604)。因此,双特异性抗体可以包含第一重链和第二重链,其中在第一重链和第二重链中,对应于根据Eu编号的人IgG1重链中位置D265的位置中的氨基酸残基为A。

[0344] 在一个实施方案中,双特异性抗体的第一重链和第二重链中,对应于人IgG1重链中位置L234、L235和D265的位置中的氨基酸分别为F、E和A。在这些位置具有这些氨基酸的抗体是具有惰性Fc区或非活化Fc区的抗体的实例。

[0345] 在一些实施方案中,双特异性抗体包含第一重链和第二重链,其中在第一和第二重链两者中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中位置L234、L235和D265的位置中

的氨基酸分别为F、E和A。在一些实施方案中,双特异性抗体包含第一重链和第二重链,其中在第一重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中F405的位置中的氨基酸为L,并且其中在第二重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中K409的位置的氨基酸为R,或反之亦然。在优选的实施方案中,双特异性抗体包含第一重链和第二重链,其中(i)在第一和第二重链两者中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中位置L234、L235和D265的位置中的氨基酸分别为F、E和A,并且(ii)在第一重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中F405的位置的氨基酸为L,并且其中在第二重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中K409的位置的氨基酸为R,或反之亦然。

[0346] 关于本文所述的双特异性抗体,那些具有三个氨基酸取代L234F、L235E和D265A的组合以及另外地K409R或F405L突变的双特异性抗体,如上所述,可以分别用后缀“FEAR”或“FEAL”表示。

[0347] 野生型IgG1重链恒定区的氨基酸序列在本文中可鉴定为SEQ ID NO:15。与上文公开的实施方案一致,双特异性抗体可以包含携带F405L取代的IgG1重链恒定区并且可以具有SEQ ID NO:17中所示的氨基酸序列和/或携带K409R取代的IgG1重链恒定区并且可以具有SEQ ID NO:18中所示的氨基酸序列,并且具有使Fc区惰性或非活化的进一步取代。因此,在一个实施方案中,双特异性抗体包含IgG1重链恒定区的组合,其中IgG1重链恒定区之一的氨基酸序列携带L234F、L235E、D265A和F405L取代(例如,如SEQ ID NO:19中所示)并且另一个IgG1重链恒定区的氨基酸序列携带L234F、L235E、D265A和K409R取代(例如,如SEQ ID NO:20中所示)。因此,在一些实施方案中,双特异性抗体包含含有SEQ ID NO:19和20的氨基酸序列的重链恒定区。

[0348] 在优选的实施方案中,用于本文所述的方法和用途的双特异性抗体包含含有分别如SEQ ID NO:24和25中定义的重链和轻链的第一结合臂,以及含有分别如SEQ ID NO:26和27中定义的重链和轻链的第二结合臂。此类抗体在本文中称为DuoBody[®]CD3xCD20。此外,此类抗体的变体被考虑用于本文所述的方法和用途。在一些实施方案中,双特异性抗体包含分别由SEQ ID NO:24和25中列出的氨基酸序列组成的重链和轻链,以及分别由SEQ ID NO:26和27中列出的氨基酸序列组成的重链和轻链。在一些实施方案中,双特异性抗体是艾可瑞妥单抗(CAS2134641-34-0)或其生物类似物。

[0349] 医疗用途

[0350] 本文进一步提供用于上述方法中的双特异性抗体。

[0351] 在具体的实施方案中,双特异性抗体用于治疗人受试者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,其中双特异性抗体联合有效量的来那度胺和任选地有效量的依鲁替尼施用于受试者,其中双特异性抗体包含:

[0352] (i) 包含第一抗原结合区的第一结合臂,该第一抗原结合区与人CD3 ϵ (epsilon)结合并包含可变重链(VH)区和可变轻链(VL)区,其中VH区包含SEQ ID NO:6的VH区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列,并且VL区包含SEQ ID NO:7的VL区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列;和

[0353] (ii) 包含第二抗原结合区的第二结合臂,该第二抗原结合区与人CD20结合并包含VH区和VL区,其中VH区包含SEQ ID NO:13的VH区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列,并且VL区包含SEQ ID NO:14的VL区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列,

[0354] 其中双特异性抗体以24mg或48mg的剂量施用,并且其中来那度胺、双特异性抗体和任选地依鲁替尼以28天周期施用。

[0355] 本文还提供双特异性抗体用于制备用于上述方法中的药物。

[0356] 具体地,双特异性抗体用于制备用于治疗人受试者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法的药物,其中双特异性抗体联合有效量的来那度胺和任选地有效量的依鲁替尼施用于受试者,其中双特异性抗体包含:

[0357] (i) 包含第一抗原结合区的第一结合臂,该第一抗原结合区与人CD3 ϵ (epsilon)结合并包含可变重链(VH)区和可变轻链(VL)区,其中VH区包含SEQ ID NO:6的VH区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列,并且VL区包含SEQ ID NO:7的VL区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列;
和

[0358] (ii) 包含第二抗原结合区的第二结合臂,该第二抗原结合区与人CD20结合并包含VH区和VL区,其中VH区包含SEQ ID NO:13的VH区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列,并且VL区包含SEQ ID NO:14的VL区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列,

[0359] 其中双特异性抗体以24mg或48mg的剂量施用,并且其中来那度胺、双特异性抗体和任选地依鲁替尼以28天周期施用。

[0360] 试剂盒

[0361] 本文还提供包括药物组合物的试剂盒,该药物组合物含有以适于在本文所述方法中使用的治疗有效量的根据本发明的与CD3和CD20结合的双特异性抗体,诸如DuoBody[®] CD3xCD20或艾可瑞妥单抗,以及药学上可接受的载剂。试剂盒还可以包括含有依鲁替尼(例如,用于口服施用)和/或来那度胺(例如,用于口服施用)的药物组合物。试剂盒可以进一步包括含有来那度胺的药物组合物(例如用于口服施用)。试剂盒任选地还可以包括例如包括施用时间表的说明书,以允许从业者(例如,医师、护士或患者)将包含在其中的一种或多种组合物施用于患有弥漫性大B细胞淋巴瘤的患者。试剂盒还可以包括一个或多个注射器。

[0362] 任选地,试剂盒包括多个包装的单剂量药物组合物,其各自含有有效量的双特异性抗体,用于根据本文所述的方法进行单次施用。它们还可以包括多个包装的单剂量药物组合物,其含有根据实践方案标准的依鲁替尼和/或来那度胺的剂量。用于施用药物组合物所必需的仪器或装置也可以包括在试剂盒中。

[0363] 进一步的实施方案

[0364] 1. 治疗人受试者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,所述方法包括向受试者施用双特异性抗体和有效量的来那度胺以及任选地有效量的依鲁替尼,其中所述双特异性抗体包含:

[0365] (i) 包含第一抗原结合区的第一结合臂,该第一抗原结合区与人CD3 ϵ (epsilon)结合并包含可变重链(VH)区和可变轻链(VL)区,其中VH区包含SEQ ID NO:6的VH区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列,并且VL区包含SEQ ID NO:7的VL区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列;
和

[0366] (ii) 包含第二抗原结合区的第二结合臂,该第二抗原结合区与人CD20结合并包含VH区和VL区,其中VH区包含SEQ ID NO:13的VH区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列,并且VL区包含SEQ ID NO:14的VL区序列中的CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0367] 其中双特异性抗体以24mg或48mg的剂量施用,并且其中来那度胺、双特异性抗体

和任选地依鲁替尼以28天周期施用。

[0368] 2. 实施方案1的方法,其中所述双特异性抗体以24mg的剂量施用。

[0369] 3. 实施方案1的方法,其中所述双特异性抗体以48mg的剂量施用。

[0370] 4. 实施方案1-3中任一项的方法,其中双特异性抗体每周施用一次(每周施用)。

[0371] 5. 实施方案4的方法,其中24mg或48mg的所述每周施用进行2.5个28天周期。

[0372] 6. 实施方案4或5的方法,其中在所述每周施用之后,所述双特异性抗体每四周施用一次,诸如在28天周期中,在每个28天周期的第一天。

[0373] 7. 实施方案6的方法,其中所述每四周施用一次进行至少八个28天周期,诸如八个28天周期或九个28天周期。

[0374] 8. 实施方案6的方法,其中所述每四周施用一次进行至少二十个28天周期,诸如二十个28天周期。

[0375] 9. 实施方案4-8中任一项的方法,其中在24mg或48mg的所述每周施用之前,在所述28天周期的第1周期中施用所述双特异性抗体的引发剂量。

[0376] 10. 实施方案9的方法,其中在施用24mg或48mg的首次每周剂量之前两周施用所述引发剂量。

[0377] 11. 实施方案9或10的方法,其中引发剂量为0.16mg。

[0378] 12. 实施方案9-11中任一项的方法,其中在施用所述引发剂量之后且施用24mg或48mg的首次每周剂量之前,施用所述双特异性抗体的中间剂量。

[0379] 13. 实施方案12的方法,其中在第1周期的第1天施用所述引发剂量并且在第8天施用所述中间剂量,之后是在第15和22天的24mg或48mg的首次每周剂量。

[0380] 14. 实施方案12或13的方法,其中中间剂量是0.8mg。

[0381] 15. 实施方案1-14中任一项的方法,其中来那度胺从28天周期的第1天至第21天每天施用一次。

[0382] 16. 实施方案1-15中任一项的方法,其中来那度胺从28天周期的第1周期至第12周期施用。

[0383] 17. 实施方案1-15中任一项的方法,其中来那度胺从28天周期的第1周期至第24周期施用。

[0384] 18. 实施方案1-17中任一项的方法,其中来那度胺以20至30mg,诸如25mg的剂量施用。

[0385] 19. 实施方案1-17中任一项的方法,其中来那度胺在28天周期的第1周期至第12周期中以20至30mg的剂量施用。

[0386] 20. 实施方案1-17中任一项的方法,其中来那度胺在28天周期的第1周期至第12周期中以25mg的剂量施用。

[0387] 21. 实施方案1-14中任一项的方法,其中来那度胺以10至25mg,诸如25mg的剂量施用。

[0388] 22. 实施方案1-14和21中任一项的方法,其中来那度胺在28天周期的第1周期至第24周期中以10至25mg的剂量施用。

[0389] 23. 实施方案1-14和21-22中任一项的方法,其中来那度胺在28天周期的第1周期至第24周期中以20mg的剂量施用。

- [0390] 24. 实施方案1-14和21-23中任一项的方法,其中依鲁替尼从28天周期的第1天至第28天每天施用一次。
- [0391] 25. 实施方案1-14和21-24中任一项的方法,其中依鲁替尼从28天周期的第1周期至第24周期施用。
- [0392] 26. 实施方案1-14和21-25中任一项的方法,其中依鲁替尼以280至560mg,诸如280、420或560mg的剂量施用。
- [0393] 27. 实施方案1-14和21-25中任一项的方法,其中依鲁替尼在28天周期的第1周期至第24周期中以560mg的剂量施用,或者在28天周期的第1周期至第24周期中以420mg的剂量施用。
- [0394] 28. 实施方案1、2和4-27中任一项的方法,其中施用以28天周期进行,并且其中:
- [0395] (a) 双特异性抗体如下施用:
- [0396] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用24mg的剂量;
- [0397] (ii) 在第2和第3周期中,在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;
- [0398] (iii) 在第4周期及以后中,在第1天施用24mg的剂量;
- [0399] (b) 来那度胺在第1周期及以后的第1-21天施用,并且
- [0400] (c) 依鲁替尼任选地在第1周期及以后的第1-28天施用。
- [0401] 29. 实施方案1、2和4-28中任一项的方法,其中施用以28天周期进行,并且其中:
- [0402] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:
- [0403] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用24mg的剂量;
- [0404] (ii) 在第2-3周期中,在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;
- [0405] (iii) 在第4-12周期中,在第1天施用24mg的剂量;并且
- [0406] (b) 来那度胺在第1-12周期的第1-21天以25mg/天的剂量口服施用。
- [0407] 30. 实施方案1、2和4-29中任一项的方法,其中施用以28天周期进行,并且其中:
- [0408] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:
- [0409] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用24mg的剂量;
- [0410] (ii) 在第2-3周期中,在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;
- [0411] (iii) 在第4-24周期中,在第1天施用24mg的剂量;
- [0412] (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且
- [0413] (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以560mg/天的剂量口服施用。
- [0414] 31. 实施方案1、2和4-29中任一项的方法,其中施用以28天周期进行,并且其中:
- [0415] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:
- [0416] (i) 在第1周期中,在第1天施用0.16mg的引发剂量,在第8天施用0.8mg的中间剂量,并且在第15和22天施用24mg的剂量;
- [0417] (ii) 在第2-3周期中,在第1、8、15和22天施用24mg的剂量;
- [0418] (iii) 在第4-24周期中,在第1天施用24mg的剂量;
- [0419] (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且

- [0420] (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以420mg/天的剂量口服施用。
- [0421] 32. 实施方案1和3-27中任一项的方法, 其中施用以28天周期进行, 并且其中:
- [0422] (a) 双特异性抗体如下施用:
- [0423] (i) 在第1周期中, 在第1天施用0.16mg的引发剂量, 在第8天施用0.8mg的中间剂量, 并且在第15和22天施用48mg的剂量;
- [0424] (ii) 在第2和第3周期中, 在第1、8、15和22天施用48mg的剂量;
- [0425] (iii) 在第3周期及以后中, 在第1天施用48mg的剂量;
- [0426] (b) 来那度胺在第1周期及以后的第1-21天施用; 和
- [0427] (c) 依鲁替尼任选地在第1周期及以后的第1-28天施用。
- [0428] 33. 实施方案1、3和31-37中任一项的方法, 其中施用以28天周期进行, 并且其中:
- [0429] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:
- [0430] (i) 在第1周期中, 在第1天施用0.16mg的引发剂量, 在第8天施用0.8mg的中间剂量, 并且在第15和22天施用48mg的剂量;
- [0431] (ii) 在第2和第3周期中, 在第1、8、15和22天施用48mg的剂量;
- [0432] (iii) 在第4-12周期中, 在第1天施用48mg的剂量; 并且
- [0433] (b) 来那度胺在第1-12周期的第1-21天以25mg/天的剂量口服施用。
- [0434] 34. 实施方案1、3-27和31-33中任一项的方法, 其中施用以28天周期进行, 并且其中:
- [0435] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:
- [0436] (i) 在第1周期中, 在第1天施用0.16mg的引发剂量, 在第8天施用0.8mg的中间剂量, 并且在第15和22天施用48mg的剂量;
- [0437] (ii) 在第2和第3周期中, 在第1、8、15和22天施用48mg的剂量;
- [0438] (iii) 在第4-24周期中, 在第1天施用48mg的剂量;
- [0439] (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且
- [0440] (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以560mg/天的剂量口服施用。
- [0441] 35. 实施方案1、3-27和31-32中任一项所述的方法, 其中施用以28天周期进行, 并且其中:
- [0442] (a) 双特异性抗体如下皮下施用:
- [0443] (i) 在第1周期中, 在第1天施用0.16mg的引发剂量, 在第8天施用0.8mg的中间剂量, 并且在第15和22天施用48mg的剂量;
- [0444] (ii) 在第2和第3周期中, 在第1、8、15和22天施用48mg的剂量;
- [0445] (iii) 在第4-24周期中, 在第1天施用48mg的剂量;
- [0446] (b) 来那度胺在第1-24周期的第1-21天以20mg/天的剂量口服施用并且
- [0447] (c) 依鲁替尼在第1-24周期的第1-28天以420mg/天的剂量口服施用。
- [0448] 36. 实施方案1-35中任一项的方法, 其中皮下施用所述双特异性抗体。
- [0449] 37. 实施方案1-36中任一项的方法, 其中依鲁替尼口服施用。
- [0450] 38. 实施方案1-37中任一项的方法, 其中来那度胺口服施用。
- [0451] 39. 实施方案1-38中任一项的方法, 其中双特异性抗体、来那度胺和任选地依鲁替尼序贯施用。

- [0452] 40. 实施方案1-39中任一项的方法,其中DLBCL具有组织学证实的CD20+疾病。
- [0453] 41. 实施方案1-40中任一项的方法,其中所述DLBCL是具有MYC和Bcl-2和/或Bcl-6易位(双打击或三打击)的高级别B细胞淋巴瘤。
- [0454] 42. 实施方案1-41中任一项的方法,其中DLBCL是3B级滤泡性淋巴瘤。
- [0455] 43. 实施方案1-42中任一项的方法,其中所述DLBCL是复发性和/或难治性DLBCL。
- [0456] 44. 实施方案1-43中任一项所述的方法,其中所述DLBCL已经复发;即,之前对先前疗法有响应但在所述先前疗法之后已进展,进展已在所述先前疗法完成之后6个月或更晚开始。
- [0457] 45. 实施方案1-44中任一项所述的方法,其中所述DLBCL是难治性的;即,在先前疗法期间已进展、未能实现对先前疗法的客观响应或在先前疗法(包括维持疗法)完成之后6个月内已进展。
- [0458] 46. 实施方案1-45中任一项的方法,其中所述受试者患有对至少一种先前全身性抗淋巴瘤疗法的复发性或难治性疾病,所述全身性抗淋巴瘤疗法含有抗CD20单克隆抗体。
- [0459] 47. 实施方案1-46中任一项的方法,其中所述DLBCL对先前嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法不是难治性。
- [0460] 48. 实施方案1-46中任一项的方法,其中所述受试者对来那度胺或依鲁替尼不是难治性。
- [0461] 49. 实施方案1-48中任一项的方法,其中所述受试者已接受至少1种抗CD20单克隆抗体联合另一种全身疗法的先前治疗。
- [0462] 50. 实施方案1-49中任一项的方法,其中所述受试者已经接受过先前CAR-T疗法或者是无资格或不能够接受CAR-T疗法。
- [0463] 51. 实施方案1-50中任一项的方法,其中所述受试者尚未接受过依鲁替尼的先前治疗。
- [0464] 52. 实施方案1-51中任一项的方法,其中:
- [0465] (i) 双特异性抗体的第一抗原结合区包含分别包含SEQ ID NO:1、2和3中所示氨基酸序列的VHCDR1、VHCDR2和VHCDR3,以及分别包含SEQ ID NO:4、序列GTN和SEQ ID NO:5中所示氨基酸序列的VLCDR1、VLCDR2和VLCDR3;和
- [0466] (ii) 双特异性抗体的第二抗原结合区包含分别包含SEQ ID NO:8、9和10中所示氨基酸序列的VHCDR1、VHCDR2和VHCDR3,以及分别包含SEQ ID NO:11、序列DAS和SEQ ID NO:12中所示氨基酸序列的VLCDR1、VLCDR2和VLCDR3。
- [0467] 实施方案1-52中任一项的方法,其中:
- [0468] (i) 所述双特异性抗体的所述第一抗原结合区包含含有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的VH区和含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VL区;并且
- [0469] (ii) 所述双特异性抗体的所述第二抗原结合区包含含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH区和含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL区。
- [0470] 54. 实施方案1-53中任一项的方法,其中所述双特异性抗体的所述第一结合臂衍生自人源化抗体,优选地衍生自全长IgG1, λ (lambda)抗体。
- [0471] 55. 实施方案54的方法,其中所述双特异性抗体的所述第一结合臂包含 λ 轻链恒定区,所述 λ 轻链恒定区包含SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列。

[0472] 56. 实施方案1-55中任一项的方法,其中所述双特异性抗体的所述第二结合臂衍生自人抗体,优选地衍生自全长IgG1, κ (kappa) 抗体。

[0473] 57. 实施方案56的方法,其中所述第二结合臂包含 κ 轻链恒定区,所述 κ 轻链恒定区包含SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列。

[0474] 58. 实施方案1-57中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体是具有人IgG1恒定区的全长抗体。

[0475] 59. 实施方案1-58中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体包含惰性Fc区。

[0476] 60. 实施方案1-59中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体包含第一重链和第二重链,其中在所述第一重链和所述第二重链两者中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中位置L234、L235和D265的位置中的氨基酸分别为F、E和A。

[0477] 61. 实施方案1-60中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体包含第一重链和第二重链,其中在所述第一重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中F405的位置中的氨基酸为L,并且其中在所述第二重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中K409的位置中的氨基酸为R,或反之亦然。

[0478] 62. 实施方案1-61中任一项的方法,其中所述双特异性抗体包含第一重链和第二重链,其中

[0479] (i) 在所述第一和第二重链两者中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中位置L234、L235和D265的位置中的氨基酸分别为F、E和A,和

[0480] (ii) 在所述第一重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中F405的位置中的氨基酸为L,并且其中在所述第二重链中,对应于SEQ ID NO:15的人IgG1重链恒定区中K409的位置中的氨基酸为R,或反之亦然。

[0481] 63. 实施方案62的方法,其中所述双特异性抗体包含含有SEQ ID NO:19和20的氨基酸序列的重链恒定区。

[0482] 64. 实施方案1-63中任一项的方法,其中所述双特异性抗体包含分别包含SEQ ID NO:24和25中所示氨基酸序列的重链和轻链,以及分别包含SEQ ID NO:26和27中所示氨基酸序列的重链和轻链。

[0483] 65. 实施方案1-64中任一项的方法,其中所述双特异性抗体包含分别由SEQ ID NO:24和25的氨基酸序列组成的重链和轻链,以及分别由SEQ ID NO:26和27的氨基酸序列组成的重链和轻链。

[0484] 66. 实施方案1-65中任一项的方法,其中所述双特异性抗体为艾可瑞妥单抗或其生物类似物。

实施例

[0485] **DuoBody[®]-CD3xCD20**

[0486] DuoBody[®]-CD3xCD20 是识别T细胞抗原CD3和B细胞抗原CD20的bsAb。

DuoBody[®]-CD3xCD20 触发T细胞介导的对CD20表达细胞的有力杀伤。

DuoBody[®]-CD3xCD20具有规则的IgG1结构。

[0487] 将两种亲本抗体,IgG1-CD3-FEAL(人源化IgG1 λ ,CD3 ϵ 特异性抗体,其具有分别如

SEQ ID NO:24和25中所列的重链和轻链序列)以及IgG1-CD20-FEAR(衍生自具有分别如SEQ ID NO:26和27中所列的重链和轻链序列的人IgG1 κ CD20-特异性抗体7D8)制备为单独的生物中间体。每个亲本抗体含有生成DuoBody[®]分子所需的CH3域中的互补突变之一(分别为F405L和K409R)。亲本抗体在Fc区中包含三个额外的突变(L234F、L235E和D265A;FEA)。使用标准悬浮细胞培养和纯化技术在哺乳动物中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系中产生亲本抗体。随后,通过受控Fab臂交换(cFAE)过程(Labrijn等人2013,Labrijn等人2014,Gramer等人2013)制备DuoBody[®]-CD3xCD20。将亲本抗体混合并经受控还原条件。这导致在再氧化下重新组装的亲本抗体的分离。这样,获得了DuoBody[®]CD3xCD20的高纯度制备物(约93%-95%)。进一步精制(polishing)/纯化后,获得接近100%纯度的最终产物。DuoBody[®]CD3xCD20浓度使用理论消光系数 $\epsilon=1.597\text{mL}\cdot\text{mg}^{-1}\text{cm}^{-1}$,通过280nm处的吸光度测量。最终产物储存在4°C。该产物的国际专有名称为艾可瑞妥单抗(epcoritamab)。

[0488] 艾可瑞妥单抗制备为无菌透明无色至淡黄色溶液(5mg/mL或60mg/mL),作为皮下(SC)注射用溶液的浓缩物提供。艾可瑞妥单抗含有缓冲剂和补强剂(tonicifying agents)。配制产品中的所有赋形剂及其量对于皮下注射产品是药学上可接受的。将合适的剂量重构至约1mL的体积用于皮下注射。

[0489] 实施例1:来那度胺对艾可瑞妥单抗体外诱导的T细胞介导的细胞毒性的影响

[0490] 进行该实验是为了确定来那度胺对DuoBody[®]-CD3xCD20诱导的T-细胞活化和T-细胞介导的细胞毒性的影响。

[0491] 简而言之,在存在(5或50 μM)或不存在来那度胺的情况下,用固定化抗CD3激活T细胞3天。与不存在来那度胺的情况相比,在来那度胺存在的情况下,T细胞上CD3的交联导致T细胞活化增加,通过T细胞表面活化标记CD69、CD25的上调以及颗粒酶B和IFN γ 的释放来测量(参见图1)。随后测试在存在或不存在来那度胺的情况下激活的T细胞响应于艾可瑞妥单抗的细胞毒性能力。在典型的剂量响应曲线中,用来那度胺和抗CD3预处理的T细胞在更低的可瑞妥单抗浓度下观察到更高的最大细胞毒性百分比和较高的活性,然而没有对照导致额外的靶细胞裂解(见图2)。

[0492] 这表明来那度胺可以增强患者中观察到的艾可瑞妥单抗对T-细胞的激活,从而导致更高效的T细胞介导的针对靶细胞的细胞毒性。

[0493] 实施例2:1b/2期开放标签研究,以评估艾可瑞妥单抗联合来那度胺和依鲁替尼在患有弥漫性大B细胞淋巴瘤的受试者中的安全性和耐受性

[0494] 一项1b/2期、开放标签、多国、多中心介入试验,评估艾可瑞妥单抗联合来那度胺或联合来那度胺和依鲁替尼在诊断为DLBCL的受试者中的安全性、耐受性和初步功效。该研究将包括剂量递增阶段、随后的扩展阶段。

[0495] 艾可瑞妥单抗的正在进行的临床试验概述

[0496] 艾可瑞妥单抗作为单一疗法目前正处于治疗R/R B-NHL的临床试验中(ClinicalTrials.gov Identifier:NCT03625037)。

[0497] 评估SC艾可瑞妥单抗单一疗法的1期研究包括患有R/R NHL(包括DLBCL)的受试者。该研究的剂量递增部分评估了一系列剂量(12-60mg)。选择48mg的全剂量作为RP2D,之后是一项0.16mg的每周引发剂量和一项0.8mg的每周中间剂量。

[0498] 2期研究纳入患有R/R NHL (包括DLBCL) 的受试者,以及在扩展阶段中以24mg和48mg剂量评估的初治DLBCL受试者。在1/2期试验(NCT03625037) 试验中,在复发或难治性(R/R)B-NHL患者间看到使用艾可瑞妥单抗的临床意义和引人注目的功效,包括在具有可管理的安全性概况的高度难治性大B细胞淋巴瘤的群体(n=157) 中深度和持久的响应(总体响应率(ORR),63%;完全响应(CR)率,39%;中位响应持续时间(FOR),12个月)(J.Clin.Oncol.December 22,2022:DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725>)。

[0499] 艾可瑞妥单抗和利妥昔单抗+来那度胺(R2)的联合疗法在一项正在进行的1/2期研究(NCT04663347) 中进行研究。皮下艾可瑞妥单抗+R²的联合治疗导致患有R/R FL的患者中的高CMR率:73%(30/41) 的患者实现完全代谢响应(CMR)。CRS事件均为1级(27%)或2级(10%),并且大多与首次全剂量相关联,是低级别,并已消退。未检测到新的安全信号(Falchi et al,Blood (2022)140(Supplement 1):1464-1466)。

[0500] 在新诊断DLBCL的高风险患者中,既往未经治疗且符合GELF标准的1-3A级FL患者接受艾可瑞妥单抗48mg+R²,持续28天的12C。艾可瑞妥单抗在C1-2和Q4W+中QW施用,并且Q4W长达2年。C1期间需要递升给药和皮质类固醇防治,以减轻细胞因子释放综合征(CRS)。截至2022年6月10日,已有41名患者接受了治疗。中位年龄为57岁(范围,39-78),并且从初次诊断到首次剂量的中位时间为12周(范围,2-352);大多数患者(85%)患有2/3A级FL,90%患有III/IV期疾病,并且34%患有FLIPI 3-5。在4.4个月的中位随访时(范围为0.7-7.5),88%的患者仍在治疗。最常见的治疗中出现的不良事件(TEAE)是CRS(51%;34%1级,17%2级)、中性粒细胞减少、发热、注射部位反应、疲劳、头痛、便秘和皮疹。大多数CRS事件发生在首次全剂量后,并且在在中位数4天内全部消退。没有观察到ICANS或临床肿瘤溶解综合征的病例。有一例致命的TEAE:COVID-19肺炎(与艾可瑞妥单抗无关)。在可评估功效的患者(n=29)中,总体响应率和完全代谢响应率分别为90%和69%。截至数据截止时,所有响应仍在进行。

[0501] 从这项研究得出的结论是,艾可瑞妥单抗+R²在患有新诊断的DLBCL的患者中表现出可管理的安全性概况,与患有R/R疾病的患者相似。CRS事件是低级别并且发生在首次全剂量的时间附近。

[0502] 目标和终点

[0503] 主要目标

[0504] • 表征艾可瑞妥单抗在与来那度胺或来那度胺和依鲁替尼共同施用时在患有DLBCL的受试者中的安全性和毒性概况。

[0505] • 确定艾可瑞妥单抗与来那度胺或来那度胺和依鲁替尼共同施用时在患有DLBCL的受试者中的进一步研究的推荐剂量。

[0506] 次要目标

[0507] • 评估艾可瑞妥单抗在联合来那度胺或来那度胺和依鲁替尼给予时患有DLBCL的受试者中的抗NHL活性。

[0508] • 表征艾可瑞妥单抗在联合来那度胺或来那度胺和依鲁替尼给予时患有DLBCL的受试者中的药代动力学。

[0509] 探索性目标

[0510] • 评估对疗法的响应或抗性的潜在机制

- [0511] • 评估艾可瑞妥单抗的免疫原性
- [0512] • 通过患者报告结果工具 (PRO)、癌症治疗功能评估-淋巴瘤 (FACT-Lym) 和 EuroQoL 5维度5水平 (EQ-5D-5L) 评估对患者生活质量 (QOL) 的影响
- [0513] 主要终点
- [0514] 主要终点是艾可瑞妥单抗联合来那度胺或联合来那度胺和依鲁替尼的剂量限制毒性 (DLT)。
- [0515] 次要终点
- [0516] • 根据Lugano 2014标准的总体响应率 (ORR), 由研究者针对艾可瑞妥单抗联合来那度胺或来那度胺和依鲁替尼进行评估。
- [0517] • 艾可瑞妥单抗联合来那度胺或来那度胺和依鲁替尼的抗淋巴瘤活性:
- [0518] • 根据Lugano 2014标准确定的响应持续时间 (DOR), 如研究者评估的
- [0519] • 根据Lugano 2014标准确定的无进展生存 (PFS), 如研究者评估的
- [0520] • 根据Lugano 2014标准确定的完全响应 (CR) 率, 如研究者评估的
- [0521] • 根据Lugano 2014标准确定的响应时间 (TTR), 如研究者评估的
- [0522] • 至下次抗淋巴瘤疗法的时间 (TTNT)
- [0523] • 微小残留病 (MRD) 阴性的比率和持续时间
- [0524] • 总体生存 (OS)
- [0525] 安全终点
- [0526] 研究期间的安全性和耐受性评估包括但不限于:
- [0527] • 监测不良事件 (AE) 的严重程度和发生率, 包括特别关注的不良事件 (AESI)
- [0528] • 细胞因子释放综合征 (CRS)、免疫细胞相关神经毒性综合征 (ICANS) 和临床肿瘤溶解综合征 (CTLS)
- [0529] • 临床实验室检测 (血液学、化学和尿液分析)
- [0530] • 监测实验室值变化的发生率和严重程度
- [0531] • 体格检查
- [0532] • 生命体征测量
- [0533] • 心电图 (ECG) 变量
- [0534] 药代动力学终点
- [0535] • 将使用非房室方法确定艾可瑞妥单抗联合来那度胺或来那度胺和依鲁替尼的药代动力学 (PK) 参数值, 包括最大观察血浆浓度 (C_{max})、达到 C_{max} 的时间 (T_{max}) 以及血浆浓度与时间曲线下面积 (AUC)。
- [0536] • 艾可瑞妥单抗抗药物抗体 (ADA) 和中和ADA联合来那度胺或来那度胺和依鲁替尼。
- [0537] 研究设计概述
- [0538] 图3显示总体试验设计的示意图。
- [0539] 研究组
- [0540] 以下方案将首先在相应人群中进行评估:
- [0541] • 臂1: 在患有R/R DLBCL的受试者中艾可瑞妥单抗联合来那度胺
- [0542] • 臂2: 在患有R/R DLBCL的受试者中艾可瑞妥单抗联合依鲁替尼和来那度胺

[0543] 研究治疗

[0544] 臂1:12个周期的艾可瑞妥单抗联合来那度胺

[0545] • 来那度胺25mg口服 (PO) 将在第1至12周期的第1至21天 (第22至28天休息) 施用

[0546] • 艾可瑞妥单抗将按如下所述进行28天周期给药施用, 总共12个周期

[0547] 臂2:24周期的艾可瑞妥单抗联合来那度胺和依鲁替尼

[0548] • 依鲁替尼420mg或560mg将在第1-24周期的第1-28天口服施用

[0549] • 来那度胺20mg将在第1-24周期的第1-21天口服施用

[0550] ●艾可瑞妥单抗将按照上述进行28天周期给药施用, 总共24个周期

[0551] 臂1和臂2:艾可瑞妥单抗联合研究药物将使用递升给药方法施用: 引发剂量为0.16mg (第1周期第1天), 随后是0.8mg中间剂量 (第1周期第8天), 以及指定剂量水平24或48mg的全剂量 (第1周期第15天起)。艾可瑞妥单抗将在第2-3周期中作为SC注射每周一次 (QW) 施用, 随后在第4周期至第12周期中每4周一次 (Q4W) (臂1) 或在第4周期至第24周期中每4周一次 (Q4W) (臂2)。

[0552] 每个臂将由2个阶段组成: 剂量递增 (每个剂量水平n多达12名受试者) 和扩展 (n多达20名受试者)。在每个臂中, 受试者只能参与一个阶段。每个臂的剂量递增和扩展阶段将包括筛选期、治疗期、治疗后随访期、安全性随访期和生存随访期。

[0553] 剂量递增阶段

[0554] 剂量递增阶段旨在评估艾可瑞妥单抗联合来那度胺或联合来那度胺或依鲁替尼的初始安全性和耐受性。

[0555] 剂量递增将由贝叶斯最佳间隔 (BOIN) 设计指导。对于每个臂, 剂量递增队列的初始入组将由至少3名DLT可评估受试者组成。对于每个臂, 艾可瑞妥单抗最初将与相应的抗癌生药剂联合施用。臂1将从艾可瑞妥单抗剂量水平48mg开始。臂2将从艾可瑞妥单抗剂量水平24mg开始, 如果在DLT期间观察到可接受的安全性和耐受性, 艾可瑞妥单抗的剂量将升级至下一个剂量水平48mg。将根据BOIN设计并基于经历剂量限制性毒性 (DLT) 的受试者的累积数量来决定降级或升级至更高剂量的艾可瑞妥单抗。

[0556] 对于臂2, 依鲁替尼的初始剂量水平为420mg。如果升级决策规则允许, 可以探索将依鲁替尼剂量升级至560mg。单个队列中只能升级1种药剂 (艾可瑞妥单抗或依鲁替尼) (即单个队列不能同时升级两种药剂)。

[0557] 下面的表2提供了BOIN设计的升级决策规则, 目标毒性率为0.25, 最佳区间为(0.204, 0.304)。

[0558] 表2: 剂量递增决策规则

活动	#可评估受试者在当前组合									
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[0559] 升级, 如果#名受试者患有 DLT <	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2
保持当前剂量, 如果#名受试者患有 DLT =	1 ^a	1	-	-	2	2	2	3	3	3
降级, 如果#名受试者患有 DLT >	2	2	2	2	3	3	3	4	4	4
排除, 如果#名受试者患有 DLT >	3	3	3	4	4	4	5	5	6	6

[0560] a. 修改为符合3+3决策规则

[0561] 将在每个剂量递增队列期间评估剂量限制毒性 (DLT), 以定义推荐的2期剂量 (RP2D)。对于本研究, DLT评估期定义为前4周, 即首次施用艾可瑞妥单抗后的28天。

[0562] 在某个剂量水平的所有受试者完成DLT评估期后, 将评估所有可用数据, 以便为下一个剂量水平提出建议。

[0563] 剂量递增阶段完成后, 申办方将审查累积研究数据, 并推荐将宣布会在剂量扩展阶段使用的艾可瑞妥单抗剂量。将评估包括安全性 (即AE和安全性实验室值以及DLT评估期结束后进行的观察)、药代动力学、药效学和初步功效在内的全部数据, 以指导扩展阶段的进一步开发。

[0564] 扩展阶段

[0565] 扩展阶段的目的是评估推荐剂量的艾可瑞妥单抗联合抗赘生药剂的安全性、耐受性和初步临床活性。

[0566] 在研究的扩展阶段, 在每个组总共将入组约20名受试者。艾可瑞妥单抗将按照确定的推荐2期剂量 (RP2D) 联合来那度胺或来那度胺和依鲁替尼施用, 施用方式与剂量递增中的方式相同。

[0567] 在入组6名受试者后, 将在每个扩展队列中实施毒性监测规则。该规则将在每个扩展队列中监控DLT的发生, 如果DLT率超过0.25的后验概率大于80%, 则将暂停队列入组。在每个扩展队列中, DLT率的先验分布将假定遵循beta (1.5, 4.5) 分布, 反映先验平均DLT率0.25和有效样本量6。这对应于剂量递增部分中定义的目标毒性率 (0.25) 以及以初步推荐剂量和剂量递增期间针对进一步研究确定的时间表入组的受试者的最小数量 (6)。

[0568] 扩展队列如果在6名受试者入组后的任何时间经历DLT的受试者数量超过毒性界限, 则该队列的后续入组将暂停, 并对所有可用数据进行汇总安全审查。根据毒性监测规则, 如果经历DLT的受试者数量达到以下任一界限, 则扩展队列入组将暂停:

[0569] • 入组的6名受试者中 ≥ 3 名受试者

[0570] • 入组的7至9名受试者中 ≥ 4 名受试者

[0571] • 入组的10至12名受试者中 ≥ 5 名受试者

[0572] • 入组的13至16名受试者中 ≥ 6 名受试者

[0573] • 入组的17至19名受试者中 ≥ 7 名受试者

[0574] • 入组的20名受试者中 ≥ 8 名受试者

[0575] 纳入标准

[0576] 受试者必须满足以下所有标准才能纳入研究:

[0577] • 成年男性或女性, 年满18岁。

[0578] • 在研究药物的首次剂量之前的筛选期内, 实验室值符合以下标准:

[0579] • 绝对中性粒细胞计数 (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$ (如果有骨髓受累的证据, 则允许使用生长因子, 但受试者在实验室筛查前14天内不得接受生长因子)

[0580] • 血红蛋白 $\geq 8.0g/dL$ (允许红细胞输注, 但受试者在实验室筛查前7天内不得接受过血液输注)

[0581] • 血小板计数 $\geq 75 \times 10^9/L$, 或 $\geq 50 \times 10^9/L$ (如果骨髓浸润或脾肿大) (允许血小板输注, 但受试者在筛查实验室前7天内不得接受过血液输注)

[0582] • 血清天冬氨酸转氨酶 (AST) 或丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平 $\leq 3 \times ULN$

- [0583] • 对于患有疾病或非肝脏来源的肝脏受累的受试者,总胆红素水平 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 或 $\leq 5 \times \text{ULN}$ 。患有吉尔伯特综合征的受试者的总胆红素水平可以 $> 1.5 \times \text{ULN}$,但直接胆红素必须 $< 2 \times \text{ULN}$
- [0584] • 估计肌酐清除率(CrCl) $\geq 50 \text{ mL/min}$ (根据Cockcroft-Gault公式计算,根据体重等因素需要进行修正)
- [0585] • 凝血酶原时间(PT)/国际标准化比值(INR)/活化部分凝血活酶时间(aPTT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$,除非接受抗凝治疗
- [0586] • 受试者必须能够耐受皮下注射
- [0587] • 在筛选时受试者必须拥有足够的新鲜组织或石蜡包埋组织
- [0588] 疾病/病况活动
- [0589] • 诊断为具有组织学证实的CD20+疾病DLBCL(从滤泡性淋巴瘤或结节边缘区淋巴瘤新发或组织学转化),囊括根据WHO 2016分类并记录在病理报告中的以下内容:
- [0590] • DLBCL,未另行指定(NOS)
- [0591] • 根据WHO 2016,伴有MYC和BCL-2和/或BCL-6易位(“双打击”或“三打击”)的高级别B细胞淋巴瘤
- [0592] 注:高级别B细胞淋巴瘤NOS或其他双/三打击淋巴瘤(组织学与DLBCL不一致)不符合资格
- [0593] • 滤泡性淋巴瘤3B级
- [0594] • 受试者必须没有靶向CD3和CD20的双特异性抗体的先前治疗
- [0595] • 受试者必须具有1个或多个可测量的疾病部位:
- [0596] 正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)扫描显示PET阳性病变
- [0597] 和
- [0598] CT扫描或MRI上至少1个可测量的结节病变(长轴 $\geq 1.5 \text{ cm}$ 且短轴 $> 1.0 \text{ cm}$)或 ≥ 1 个可测量的结外病变(长轴 $\geq 1.0 \text{ cm}$)
- [0599] • 受试者必须有资格接受治疗并需要根据症状和/或疾病负担开始治疗,如根据研究者的评估。
- [0600] • 受试者必须具有东部肿瘤协作组(ECOG)表现状态0-2。
- [0601] • 受试者必须具有既往抗癌治疗的未消退毒性,定义为对不良事件通用术语标准(CTCAE, v 5.0),1级尚未消退,脱发除外。还必须满足其他资格标准(例如实验室标准、心脏标准)。
- [0602] • 受试者在筛选时不具有原发性中枢神经系统(CNS)肿瘤或已知CNS受累(包括软脑膜疾病)的当前证据。
- [0603] • 受试者不具有对抗CD20 mAb疗法的严重过敏或过敏反应史,或对艾可瑞妥单抗的任何成分或赋形剂或研究药物组合试剂的成分(例如来那度胺、利妥昔单抗等)的已知重大过敏或不耐受史
- [0604] • 受试者在筛选前3个月内不得有过自体干细胞移植。
- [0605] • 受试者在艾可瑞妥单抗的首次剂量之前4周或5个半衰期(以较短者为准)内不得有过化疗、非研究性或研究性抗赘生药剂(CD20 mAb除外)。
- [0606] • 受试者不具有临床上显著的心血管疾病,包括:

- [0607] 入组前6个月内的心肌梗塞或中风，
- [0608] 或者
- [0609] 入组前3个月内的以下病况：不稳定或不受控制的与心脏功能相关或影响心脏功能的疾病/病况（例如不稳定心绞痛、充血性心力衰竭、纽约心脏协会III-IV级）、不受控制的心律失常
- [0610] 或者
- [0611] 入组前6个月内的其他临床显著的心电图（ECG）异常，除非被认为稳定并经过适当治疗。
- [0612] 或者
- [0613] 左心室射血分数<45%。
- [0614] • 受试者不具有临床上显著的肝脏疾病，包括肝炎、当前酗酒或肝硬化。
- [0615] • 受试者不具有活动性乙型肝炎病毒（HBV）或丙型肝炎病毒（HCV）感染。乙型肝炎核心抗体（HBcAb）、乙型肝炎表面抗原（HBsAg）或丙型肝炎抗体呈阳性的受试者在入组前必须具有阴性聚合酶链反应（PCR）结果。
- [0616] PCR呈阳性的受试者将被排除在外。
- [0617] • 受试者不具有已知的人类免疫缺陷病毒（HIV）感染史。注：筛查时不需要进行艾滋病毒检测，除非当地指南或机构标准要求。
- [0618] • 受试者在入组前2周内没有已知的需要静脉内（IV）疗法或IV抗生素的活动性细菌、病毒、真菌、分枝杆菌、寄生虫或其他感染（不包括甲床的真菌感染）。
- [0619] • 受试者不具有可能影响方案依从性或结果解释的重大、不受控制的伴随疾病的证据。
- [0620] • 受试者不具有其他既往恶性肿瘤史，但以下情况除外：
- [0621] 以治愈意图进行治疗的恶性肿瘤，并且在研究药物的首次剂量之前≥3年没有已知的活动性疾病存在，并且由治疗医师认为复发风险较低
- [0622] 经充分治疗的非黑色素瘤皮肤癌或恶性雀斑样痣，无疾病证据
- [0623] 经充分治疗的原位癌，无疾病证据
- [0624] 局限性前列腺癌、根治性前列腺切除术后具有未升高的前列腺特异性抗原（PSA）水平<0.1ng/mL
- [0625] • 受试者未接受过针对靶病变的放射疗法，如果仅涉及1个靶病变，并且没有其他可以跟踪的未接受过放射疗法的靶病变，或入组4周内的大手术。
- [0626] • 受试者不具有>1级神经病。
- [0627] • 受试者不得患有活动性结核病（TB）或在过去12个月内活动性TB的完整治疗史。
- [0628] 注：除非怀疑活动性或潜伏性结核病，否则在筛查时不需要进行干扰素 γ 释放测定（IGRA）测试。
- [0629] 对于IGRA阳性的受试者，必须通过临床评估和放射学成像排除活动性肺结核。IGRA阳性且无活动性疾病证据的受试者可以在开始潜伏性结核感染治疗（建议异烟肼单一疗法总共6个月）后入组。
- [0630] • 受试者在筛查时不具有巨细胞病毒（CMV）病毒血症的证据（定义为任何高于检测下限的阳性水平）。

- [0631] • 受试者不具有需要免疫抑制治疗的当前自身免疫性疾病,每日最多20mg泼尼松(或等效物)除外。
- [0632] • 受试者不具有研究者认为这些疾病、医学状况或器官系统功能障碍可能会危及受试者的安全或使研究结果面临不适当的风险的危及生命的疾病、医学状况或器官系统功能障碍。
- [0633] • 受试者不具有需要治疗的当前癫痫症。
- [0634] • 受试者不具有已知的活动性SARS-CoV-2感染。如果受试者有提示SARS-CoV-2感染的体征/症状或最近已知接触过SARS-CoV感染者,则应接受分子(例如PCR)检测或至少间隔24小时的2次阴性抗原检测结果,以排除SARS-CoV-2感染。
- [0635] 不符合SARS-CoV-2感染资格标准的受试者必须筛查失败,并且只有在满足以下SARS-CoV-2感染病毒清除标准后才能重新筛查:
- [0636] 无症状患者首次检测结果呈阳性以来至少10天,或恢复以来至少10天,恢复定义为在不使用退热药的情况下发烧消退且症状改善。
- [0637] • 受试者在研究药物的首次剂量的4周内不得进行过大手术。
- [0638] 对臂1特定的额外资格标准
- [0639] • 受试者必须患有复发/难治性DLBCL
- [0640] 注:复发性疾病定义为之前对疗法有响应但在疗法完成后 ≥ 6 个月已进展的疾病。难治性疾病定义为疗法期间已进展、未能实现对先前疗法的客观响应或在先前疗法(包括维持疗法)完成之后6个月内已进展的疾病。
- [0641] • 受试者必须患有对至少一种含有抗CD20单克隆抗体的先前全身性抗淋巴瘤疗法(放疗不被视为全身性疗法)的R/R疾病。之前仅接受过抗CD20单克隆抗体单一疗法的受试者不符合资格。
- [0642] • 受试者不得对先前CAR-T疗法是难治性(定义为SD或PD的最佳响应)。
- [0643] • 受试者必须先前自体干细胞移植(ASCT)失败,由于年龄、体能状态、合并症和/或响应不足而被认为不符合ASCT资格,或者拒绝ASCT。
- [0644] • 受试者不得有记录对来那度胺的难治性,并且研究者认为受试者必须适合接受来那度胺治疗。
- [0645] 注:难治性定义为:
- [0646] o 疾病稳定(SD)或疾病进展(PD)的对先前方案的最佳响应,或
- [0647] o 完成先前方案的6个月内的疾病进展
- [0648] • 受试者必须愿意接受针对血栓栓塞事件的阿司匹林防治或防治性抗凝(或按照当地来那度胺施用指南)。
- [0649] • 有生育能力的女性受试者必须实施至少2种方案规定的生育控制方法,这些方法从入组前30天到最后一剂量研究药物后至少12个月有效。无生育能力的女性受试者不需要采取生育控制措施。
- [0650] • 受试者愿意遵守与来那度胺治疗相关的妊娠风险最小化计划。
- [0651] • 受试者在筛查前12个月内不得接触过来那度胺。
- [0652] 对臂2特定的额外资格标准:
- [0653] • 受试者必须患有R/R DLBCL(定义见上文)。

- [0654] • 受试者必须接受过至少1次之前的治疗,其中必须包括抗CD20单克隆抗体与另一种全身疗法的组合。
- [0655] • 受试者必须接受过先前CAR-T细胞治疗,但对于实现对先前CAR-T的响应的那些患者,在艾可瑞妥单抗的首次剂量前不少于90天,或者对于那些对CAR-T难治性的患者,在艾可瑞妥单抗的首次剂量前不少于60天。
- [0656] 注:难治性定义为:
- [0657] o 疾病稳定 (SD) 或疾病进展 (PD) 的对先前方案的最佳响应,或
- [0658] o 完成先前方案后的6个月内的疾病进展
- [0659] • 受试者必须先前自体干细胞移植 (ASCT) 失败,由于年龄、体能状态、合并症和/或响应不足而被认为不符合ASCT资格,或者拒绝ASCT
- [0660] • 受试者不得有记录对来那度胺的难治性,并且研究者认为受试者必须适合接受来那度胺治疗。
- [0661] • 受试者之前不得有过依鲁替尼的先前治疗,并且研究者认为必须适合接受依鲁替尼治疗。
- [0662] • 受试者不得患有已知的出血素因(例如冯·维勒布兰德氏病)或血友病。
- [0663] • 受试者不得需要使用强细胞色素P450 (CYP) 3A抑制剂进行治疗。
- [0664] • 受试者必须愿意接受针对血栓栓塞事件的阿司匹林防治或防治性抗凝(或按照当地来那度胺施用指南)。
- [0665] • 有生育能力的女性受试者必须实施至少2种方案规定的生育控制方法,这些方法从入组前30天到最后一剂量研究药物后至少12个月有效。无生育能力的女性受试者不需要采取生育控制措施。
- [0666] • 受试者愿意遵守与来那度胺治疗相关的妊娠风险最小化计划。
- [0667] • 受试者必须能够吞咽胶囊,并且不得患有任何显著影响胃肠功能的疾病(例如,胃或小肠切除、有症状的炎性肠病或部分或完全肠梗阻)。
- [0668] 剂量限制性毒性
- [0669] 剂量递增阶段的DLT可评估受试者被定义为在第一周期内已经接受至少3剂指定剂量水平的艾可瑞妥单抗或在艾可瑞妥单抗的首次剂量后28天期间经历DLT的受试者。
- [0670] DLT评估期定义为前4周,即首次施用艾可瑞妥单抗后的28天,前提是受试者在此期间已接受至少3剂艾可瑞妥单抗剂量。
- [0671] 以下情况将符合DLT资格,除非研究者可以将事件归因于明确可识别的原因,例如基础疾病、疾病进展/复发、其他并发疾病或来自伴随疗法。
- [0672] • 5级毒性
- [0673] • 根据美国移植和细胞治疗协会 (ASTCT) 标准和DLT CRS标准进行CRS分级
- [0674] o 根据ASTCT标准的4级CRS或ICANS
- [0675] o 根据ASTCT标准的3级CRS或ICANS,其未在48小时内改善至≤2级或消退 (0级)
- [0676] • 由CTCAE分级的4级中性粒细胞减少症持续>7天,。
- [0677] • 由CTCAE分级的发热性中性粒细胞减少症等级≥3持续>2天。
- [0678] • 由CTCAE分级的4级血小板减少症持续>7天,。
- [0679] • 由CTCAE分级的非血液学毒性3级或以上,但以下情况除外:

- [0680] o3级发烧(>40.0°C,持续≤24小时)
- [0681] o3级低血压(24小时内消退)
- [0682] o不会产生任何临床后果、临床上短暂的、本质上是孤立的并且会在7天内消退的超出正常范围的实验室值(这包括对医疗干预有响应的电解质异常)
- [0683] o在7天内恢复到1级或基线的AST和/或ALT 3级。
- [0684] o3级恶心,其在3天内响应最佳止吐治疗。
- [0685] o3级呕吐,其在3天内响应最佳止吐治疗。
- [0686] o3级腹泻,其在3天内响应最佳止泻治疗。
- [0687] o3级疲劳/虚弱,当疲劳/虚弱在基线时出现或在最后一次施用艾可瑞妥单抗后持续<14天。
- [0688] o其他3级毒性,与既往化疗相关,在基线时存在(1级或2级),并在7天内恢复到基线。
- [0689] o脱发(无分级)
- [0690] 应开始对全血细胞计数(包括分类)进行频繁的实验室监测,以记录血液AE的开始和消退。在定义的DLT评估期内发生的所有AE将根据上述标准进行评估。所有AE,包括那些不符合DLT资格的,都将受到监测并包含在艾可瑞妥单抗毒性概况的评估中,除非该事件明确确定与艾可瑞妥单抗无关。
- [0691] 特别关注的不良事件
- [0692] 研究期间将监测以下特别关注的不良事件:
- [0693] • 细胞因子释放综合征(CRS)
- [0694] • 临床肿瘤溶解综合征(CTLS)
- [0695] • 免疫细胞相关神经毒性综合征(ICANS)
- [0696] CRS防治和前驱用药
- [0697] 如操作手册第3.4节所述,强制使用皮质类固醇、抗组胺药和退热药进行前驱用药。对于前四剂艾可瑞妥单抗,强制使用抗组胺药、退热药和皮质类固醇进行前驱用药;前4剂的每剂后均需要额外3天的皮质类固醇治疗,以预防/减轻潜在CRS症状的严重程度。对于前4剂艾可瑞妥单抗,受试者必须在施用艾可瑞妥单抗后的前4天每天进行3次自实施口腔温度监测(清醒时大约每6-8小时一次)。这些体温检查是为了确保没有出现发烧(CRS的早期症状)。对于超过第四剂(即第二次全剂量)的艾可瑞妥单抗施用,可以选择使用皮质类固醇进行CRS防治,除非发生2级或更高级别的CRS,在这种情况下,应继续CRS防治,直到给予艾可瑞妥单抗剂量后没有发生CRS。前驱用药可以采用推荐剂量或等效剂量静脉内注射或口服施用皮质类固醇。
- [0698] 研究评价
- [0699] 疾病响应和疾病进展评价
- [0700] 治疗中评价:对于显示CR、PR和SD的患者,应根据Lugano分类来读取治疗中时间点的响应。对于根据Lugano分类显示PD的患者,应进行进一步评估以确定受试者是否可以被认为患有IR(根据LYRIC)。
- [0701] 恶性淋巴瘤的Lugano响应标准
- [0702] 靶病变和非靶病变

[0703] 靶病变应由多达6个最大的明显结节(dominant nodes)、结节块或在两个直径上可测量的其他淋巴瘤病变组成,并且应优选来自代表受试者总体疾病负荷的不同身体区域,包括纵隔和腹膜后病变(在适用的情况下)。在基线时,可测量结节的最长直径(病变的最长横径;LDi)必须大于15mm。可测量的结外疾病可以包括在六个代表性靶标病变中。在基线时,可测量的结外病变的LDi应大于10mm。

[0704] 应追踪所有其他病变(包括结节、结外和可评估疾病)作为非靶病变(例如,皮肤、GI、骨、脾脏、肝脏、肾脏、胸膜或心包积液、腹水、骨、骨髓)。

[0705] 分裂性病变(splitlesion)和融合性病变(confluentlesion)

[0706] 随着时间的推移,病变可能分裂或可能变为融合。在分裂性病变的情况下,应将结节的单独的垂直直径乘积(PPD)加在一起,以表示分裂性病变的PPD;将此PPD加到剩余病变的PPD总和以测量响应。如果发生这些离散结节的任何或全部的后续生长,则使用每个单独结节的最低点来确定进展。在融合性病变的情况下,应将融合性块的PPD与单独结节的PPD之和进行比较,融合性块的PPD与单独结节的总和相比必需增加50%以上才能指示PD。不再需要LDi和最小直径(垂直于LDi的最短轴;SDi)来确定进展。

[0707] 表3:恶性淋巴瘤的Lugano响应标准

[0708]

响应	部位	基于 PET-CT 的响应	基于 CT 的响应
完全响应		完全的代谢响应	完全的放射学响应(以下所有)
	淋巴结和淋巴结外部位	得分 1、2 或 3 ¹ , 在 5PS ² 上有或没有残留肿块。据了解, 在具有高生理摄取或脾脏或骨髓内激活(例如化疗或髓系集落刺激因子)的韦氏环或结外部位, 摄取可能高于正常纵隔和/或肝脏。在这种情况下, 如果初始受累部位的摄取不大于周围正常组织, 则可以推断为完全代谢响应, 即使该组织具有高生理摄取。	靶结节/结节肿块必须退回到 LDi ≤ 1.5 厘米。无淋巴外疾病部位
	未测量的病变	不适用	缺失
	器官增大	不适用	回归正常
	新病变	无	无
	骨髓	没有证据表明骨髓中存在 FDG-avid 疾病	形态正常; 如果不确定, IHC 阴性
部分响应		部分代谢响应	部分响应(以下所有)
	淋巴结和淋巴结外部位	得分 4 或 5 ² , 与基线相比摄取减少和任何大小的残余肿块	多达 6 个靶可测量结节和结外部位的 SPD 降低 ≥ 50%
		在此期间, 这些发现表明疾病响应。治疗结束时, 这些发现表明残留疾病。	当病变太小而无法在 CT 上测量时, 指定 5 mm x 5 mm 作为默认值; 当不再可见时, 指定 0 x 0 mm。对于 > 5 mm x 5 mm 但小于正常的结节, 采用实际测量进行计算
	未测量的病变	不适用	缺失/正常, 退回, 但没有增加

[0709]

响应	部位	基于 PET-CT 的响应	基于 CT 的响应
	器官增大	不适用	脾脏的长度必须比正常情况退回 > 50%
	新病变	无	无
	骨髓	残余摄取高于正常骨髓中的摄取，但与基线相比有所减少(弥散摄取与化疗允许的反应性变化相一致)。如果在淋巴结响应的情况下骨髓持续局灶变化，应考虑通过 MRI 或活检或间隔扫描进行进一步评估。	不适用
无响应或疾病稳定		无代谢响应	疾病稳定
	靶淋巴结 / 肿块、结外病变	评分 4 或 5 ² ，治疗中期或治疗结束时 FDG 摄取较基线无显著变化	多达 6 个主要、可测量节点和结外部位的 SPD 较基线降低 < 50%；不符合进行性疾病的标准
	未测量的病变	不适用	没有与进展一致的增加
	器官增大	不适用	没有与进展一致的增加
	新病变	无	无
	骨髓	与基线相比没有变化	不适用
		进行性代谢性疾病	疾病进展至少需要以下条件之一

响应	部位	基于 PET-CT 的响应	基于 CT 的响应
[0710] 疾病进展	单个靶淋巴结 / 淋巴结肿大、结外病变	得分 4 或 5 ² , 摄取强度较基线有所增加和/或 -治疗评估中期或结束时新的与淋巴瘤一致的 FDG-avid 灶	PPD 进展: 单个淋巴结/病变必须异常于: ■ LDi > 1.5 厘米并且 ■ 从 PPD 最低点增加 ≥ 50%, 并且 ■ LDi 或 SDi 从最低点增加 ■ 对 于 ≤ 2 cm 的病变为 0.5 cm ■ 对 于 > 2 cm 的病变为 1.0 cm 在脾肿大(>13 cm)的情况下, 脾长度必须增加超过其先前增加超出基线的程度的 50%(例如, 15 cm 的脾脏必须增加到 ≥16 cm)。如果先前没有脾肿大, 则必须增加从基线至少 2 cm。 新发或复发性脾肿大
	未测量的病变	无	先前存在的未测量病变的新的或明显的进展
	新病变	新的 FDG-avid 灶与淋巴瘤一致, 而不是其他病因(例如感染、炎症); 如果不确定新病变的相关病因, 可以考虑活检或间隔扫描	先前消退的病变重新生长 任何轴上 >1.5 cm 的新节 任何轴上新的结外部位 >1.0 cm; 如果任何轴上 <1.0 cm, 则其存在必须明确且必须归因于淋巴瘤 可明确归因于淋巴瘤的任何规模的可评估疾病
	骨髓	新的或复发的 FDG-avid 灶	新的或经常性的参与

[0711] 5PS=5分制;CT=计算机断层扫描;FDG=氟脱氧葡萄糖;IHC=免疫组织化学;LDi=病变的最长横向直径;MRI=磁共振成像;PET=正电子发射断层扫描;PPD=LDi与垂直直径的叉积;SDi=垂直于LDi的最短轴;SPD=多个病变的垂直直径的乘积之和。

[0712] 1.许多受试者的得分为3表明标准治疗的预后良好,特别是在中期扫描时。然而,在涉及PET且研究降级的试验中,最好将3分视为响应不足(以避免治疗不足)。

[0713] • 测量的主要(靶)病变:选择最多六个最大的在两个直径上可清晰测量的主要淋巴结、淋巴结肿块和结外病变。

[0714] o淋巴结最好来自身体的分散区域,并且在适用的情况下应当包括纵隔和腹膜后区。

[0715] o非淋巴结病变包括那些在实体器官(例如肝、脾、肾、肺)、胃肠道受累、皮肤病变或触诊发现的病变。

[0716] • 未测量的病变:任何未选择作为测量疾病、显性疾病和真正可评估疾病的疾病均应被视为未测量。

[0717] o这些部位包括未选择作为显性或可测量的任何淋巴结、淋巴结肿块和结外部位,或不符合可测量性要求但仍被认为异常的部位,以及真正可评估的疾病,其是任何疑似疾病部位,难以通过测量进行定量追踪,包括胸腔积液、腹水、骨病变、软脑膜疾病、腹部肿块以及其他无法通过影像学确认和追踪的病变。

[0718] • 在韦氏环或结外部位(例如,胃肠道、肝脏、骨髓),FDG摄取量可能高于具有完全代谢响应的纵隔中的摄取量,但不应高于周围正常生理摄取量(例如,当骨髓因化疗或髓系生长因子激活时)。

[0719] 2.PET 5PS:1=没有摄取高于背景;2=摄取 \leq 纵隔;3=摄取 $>$ 纵隔但 \leq 肝脏;4=中等摄取 $>$ 肝脏;5=摄取明显高于肝脏和/或新病变; \times =新的摄取区域不太可能与淋巴瘤相关。

[0720] 来源:Cheson BD,Fisher R,Barrington SF,et al Recommendations for initial evaluation,staging以及response assessment ofHodgkin and non-Hodgkin lymphoma:the Lugano classification.J Clin Oncol.2014;32:3059-68。

[0721] 对免疫调节疗法标准的淋巴瘤响应(LYRIC)

[0722] 临床研究已表明,癌症免疫疗法可能导致早期明显的放射学成像进展(包括新病变的出现),然后是延迟的响应。由于肿瘤大小的此种初始增加可能是由T细胞应答背景下的免疫细胞浸润引起的,因此此种进展可能并不指示真正的疾病进展,因此称为“假性进展”。

[0723] 目前尚不清楚艾可瑞妥单抗(GEN3013;DuoBody®-CD3xCD20)与假性进展的关系,但其作用机制表明假性进展是可以预料的。

[0724] 目前的Lugano响应评估标准没有考虑假性进展,并且在观察到非典型响应后存在过早停用潜在有效的免疫调节药物的重大风险。非典型响应的特征在于现有病变的早期进展,随后是响应或者是新病变的发展,伴或不伴在其他地方的肿瘤收缩。

[0725] LYRIC是对Lugano响应评估标准的修改,该标准已适用于基于免疫的疗法,并其实行新的响应类别:“不确定响应”(IR)名称。引入这一IR名称是为了潜在地鉴定“非典型响应”病例,直到通过生检或随后的影像学确认为闪烁(flare)/假性进展或真正的PD。本研究中将评价LYRIC和Lugano标准。

[0726] 不确定响应(IR)类别

[0727] 根据Lugano分类显示出PD的受试者在以下3种情况的一种或多种中将被视为具有IR:

[0728] IR(1):在疗法的前12周内,多达6个靶病变的总体肿瘤负荷增加(通过直径乘积之和[SPD]评估) $\geq 50\%$,而无临床恶化。

[0729] IR(2):治疗期间任何时间时的新病变的出现或一个或多个现有病变的生长 $\geq 50\%$;在总体肿瘤负荷的总体进展(SPD $< 50\%$ 增加)缺乏的情况下发生,如在治疗期间的任何时间通过多达6个病变的SPD所测量的。

[0730] IR(3):1个或多个病变的FDG摄取增加,而没有病变大小或数量的伴随增加。

[0731] 筛选评价:筛查时,应根据Lugano分类读取FDG-PET/CT和诊断CT或MRI扫描,如上所述。

[0732] 治疗中评价:对于显示CR、PR和SD的患者,应根据Lugano分类来读取治疗中时间点的响应。对于根据Lugano分类显示PD的患者,应进行进一步评估以确定受试者是否可以被认为患有IR(根据LYRIC)。

[0733] 效果统计分析

[0734] 描述性统计数据 and 受试者列表将用于总结每个艾可瑞妥单抗剂量水平(24mg和48mg)的数据。对于连续变量,将使用多个观测值数量、平均值、标准差、中位数和范围。对于分类变量,将总结频率和百分比。对于事件发生时间终点,将提供Kaplan-Meier估计。

[0735] 关键次要功效终点的总结和分析

[0736] 总体响应率(ORR)定义为根据研究者评价的Lugano 2014标准确定的实现CR或PR最佳总体响应的受试者的比例。将为每个组提供点估计以及95%精确置信区间(CI)。

[0737] 响应持续时间(DOR)是针对实现CR或PR最佳总体响应的受试者(“响应者”)定义的,如由研究者评价的根据Lugano 2014标准确定的从初始CR/PR到最早出现疾病进展或因任何原因死亡的时间(以月为单位)。在最后一次适当的疾病评价时,将审查没有放射学疾病进展的幸存响应者。

[0738] 响应者数量、DOR事件数量和最早的归因事件(疾病进展或死亡)将按组进行汇总。Kaplan-Meier方法将用于估计每个组的DoR分布。

[0739] 针对所有组中的受试者,无进展生存(PFS)定义为从研究药物的首次剂量到研究者评价的根据Lugano 2014年标准确定的最早出现疾病进展或任何原因死亡的时间(以月为单位)。在最后一次充分的疾病评价时,将审查没有疾病进展的存活受试者。在研究药物的首次剂量时,将审查没有基线后疾病评价的存活受试者。

[0740] PFS事件的数量和最早的归因事件(疾病进展或死亡)将按组呈现。Kaplan-Meier方法将用于估计PFS的分布。

[0741] 完全响应率定义为根据研究者评价的Lugano 2014标准确定的实现CR最佳总体响应的受试者比例。将为每个组提供点估计以及95%精确置信区间(CI)。

[0742] 响应时间(TTR)是指根据研究者评价的Lugano 2014标准确定的实现CR或PR最佳总体响应的受试者(“响应者”),从研究药物的首次剂量到初始CR/PR的时间(以月为单位)。

[0743] 将为每个组提供响应者的数量以及TTR的描述性概要。

[0744] 针对所有组中的受试者,总体生存(OS)定义为从艾可瑞妥单抗的首次剂量到因任何原因死亡的时间(以月为单位)。在研究结束时或分析时仍然存活的受试者将在最后已知的存活日期进行审查。

[0745] 将提供死亡人数以及OS分布的Kaplan-Meier估计值。

[0746] 安全性统计分析

[0747] 将通过评估研究药物暴露、剂量中断、减少、延迟和终止的发生率、AE(包括AESI、SAE)、死亡以及不良事件和生命体征参数的变化来评估艾可瑞妥单抗联合其他药物的安全性和耐受性。

[0748] 治疗中出现的AE将根据监管活动医学词典通过系统器官类别中的首选术语进行

总结。将总结经历DLT的受试者的数量和百分比。SAP中将提供更多详细信息。

[0749] 在适用的情况下,血液化学和血液学实验室测定结果将根据NCI CTCAE进行分类并进行总结。SAP中将提供更多详细信息。

[0750] 药代动力学统计分析

[0751] 每个队列中的艾可瑞妥单抗血浆浓度以及PK参数值将按表格列出。总结统计数据将通过PK浓度的采样时间以及PK参数的周期和/或访问来计算。将总结艾可瑞妥单抗ADA (和nAb,如果适用)的结果。如果认为合适,可以进行额外的探索性分析。

[0752] 初步结果

[0753] 臂1:剂量递增(艾可瑞妥单抗24mg+Len 25mg):

[0754] 入组受试者数:5

[0755] 进行至少1次基线后功效评估的计划受试者数:5

[0756] 具有可用基线后功效评估的受试者数:3

[0757] • ORR=100% (3/3)

[0758] • CRR=100% (3/3)

[0759] 臂1:剂量扩展(艾可瑞妥单抗48mg+Len 25mg):

[0760] 入组受试者数:17

[0761] 进行至少1次基线后功效评估的计划受试者数:3

[0762] 具有可用基线后功效评估的受试者数:0

[0763] 表4:序列的总结

SEQ ID	描述	序列
[0764] 1	huCD3 VH CDR1	GFTFNTYA
2	huCD3 VH CDR2	IRSKYNNYAT
3	huCD3 VH	VRHGNGNSYVSWFAY

[0765]

	CDR3	
4	huCD3 VL CDR1	TGAVTTSNY
-	huCD3 VL CDR2	GTN
5	huCD3 VL CDR3	ALWYSNLWV
6	huCD3 VH1	<u>EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYA</u> <u>MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS</u> <u>VKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTEDTAMYIC</u> <u>VRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS</u>
7	huCD3 VL1	<u>QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNY</u> <u>ANWVQQTPGQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSG</u> <u>SLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALWYSNLWV</u> <u>FGGGTKLTVL</u>
8	VH CD20 – 7D8 CDR1	GFTFHDTYA
9	VH CD20 – 7D8 CDR2	ISWNSGTI
10	VH CD20 – 7D8 CDR3	AKDIQYGNYYYYGMDV
11	VL CD20 – 7D8 CDR1	QSVSSY
-	VL CD20 – 7D8 CDR2	DAS
12	VL CD20 – 7D8 CDR3	QQRSNWPIT
13	VH CD20 – 7D8	<u>EVQLVESGGGLVQPDRSLRLSCAASGFTFHDTYA</u> <u>MHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGTIGYADSVK</u> <u>GRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK</u> <u>DIQYGNYYYYGMDVWGQGTITVTVSS</u>
14	VL CD20 – 7D8	<u>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAW</u> <u>YQQKPGQAPRLLIYDASNRAATGIPARFSGSGSGT</u> <u>DFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPITFGQGR</u> <u>LEIK</u>
15	IgG1 重链恒定 区 – WT (氨基酸位置 118-447 根据 EU 编号). <i>CH3 区域斜体</i>	<u>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP</u> <u>EPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV</u> <u>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPK</u> <u>SCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM</u> <u>ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV</u> <u>HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG</u> <u>KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYV</u> <u>LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG</u> <u>QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG</u>

[0766]

		<i>NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</i>
16	IgG1-LFLEDA 重链恒定区(氨基酸位置 118-447 根据 EU 编号).	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPE <u>FE</u> GGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCV <u>VVA</u> VSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
17	IgG1 F405L (氨基酸位置 118-447 根据 EU 编号)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPE <u>LL</u> GGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCV <u>VVD</u> VSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGS <u>FL</u> LYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
18	IgG1-K409R (氨基酸位置 118-447 根据 EU 编号)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPE <u>LL</u> GGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCV <u>VVD</u> VSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS <u>R</u> LTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
19	IgG1 -LFLEDA-F405L (FEAL) (氨基酸位置 118-447 根据 EU 编号)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPE <u>FE</u> GGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCV <u>VVA</u> VSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGS <u>FL</u> LYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
20	IgG1 -LFLEDA-K409R (FEAR)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK

[0767]

	(氨基酸位置 118-447 根据 EU 编号)	SCDKTHTCPPCPAPE <u>F</u> EGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVA <u>V</u> SHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS <u>R</u> LTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
21	IgG1 CH3 区域	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK LSLSLSPG
22	恒定区人 λ LC	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
23	恒定区人 κ LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSSITLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
24	huCD3- LFLEDA-F405L (FEAL) 重链	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKSSLYLQMNILKTEDTAMYYC VRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPE <u>F</u> EGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVA <u>V</u> SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSF <u>L</u> LYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
25	huCD3 VL+CL 轻链	QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNY ANWVQQTTPGQAFRGLIGGTNKRAPGVPARFSG SLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALWYNSLWV FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETT TPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS
26	CD20-7D8- LFLEDA-K409R (FEAR) 重链	EVQLVESGGGLVQPDRSLRLSCAASGFTFHDYA MHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGTIGYADSVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTALYYCAK DIQYGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSV

		FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPE F EGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVA <u>V</u> SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYS <u>R</u> LTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
[0768]	27 CD20 – 7D8 VL+CL 轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPITFGQGR LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
	28 人 CD3 (ε)	MQSGTHWRVVLGLCLLSVGWVGQDGNEEMGGI TQTPYKVSISGTTVILTCQYPGSEILWQHNDKNI GGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCY PRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVA TIVIVDICITGGLLLL ^V YYWSKNRKAKAKPVTRG AGAGGRQQRGQNKERPPPVPNPDYEPKRGQRDL YSGLNQRI
	29 人 CD20	MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRR MSSLVGPTQSFFMRESKTLGAVQIMNGLFHIAL GLLMIPAGIYAPICVTWYPLWGGIMYIISGSL LAATEKNSRKCLVKGKMIMNSLSLFAAISGMILS IMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPA NPSEKNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIFAFFQE LVIAGIVENEWKRTCSPKSNIVLLSAEEKKEQTI EIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEETE TNFPEPPQDQESSPIENDSSP

[0769] 粗体和下划线是分别对应于位置234和235;265;405和409的**F**;**E**;**A**;**L**和**R**,所述位置是根据EU编号。在可变区中,根据IMGT定义注释的所述CDR区带有下划线。

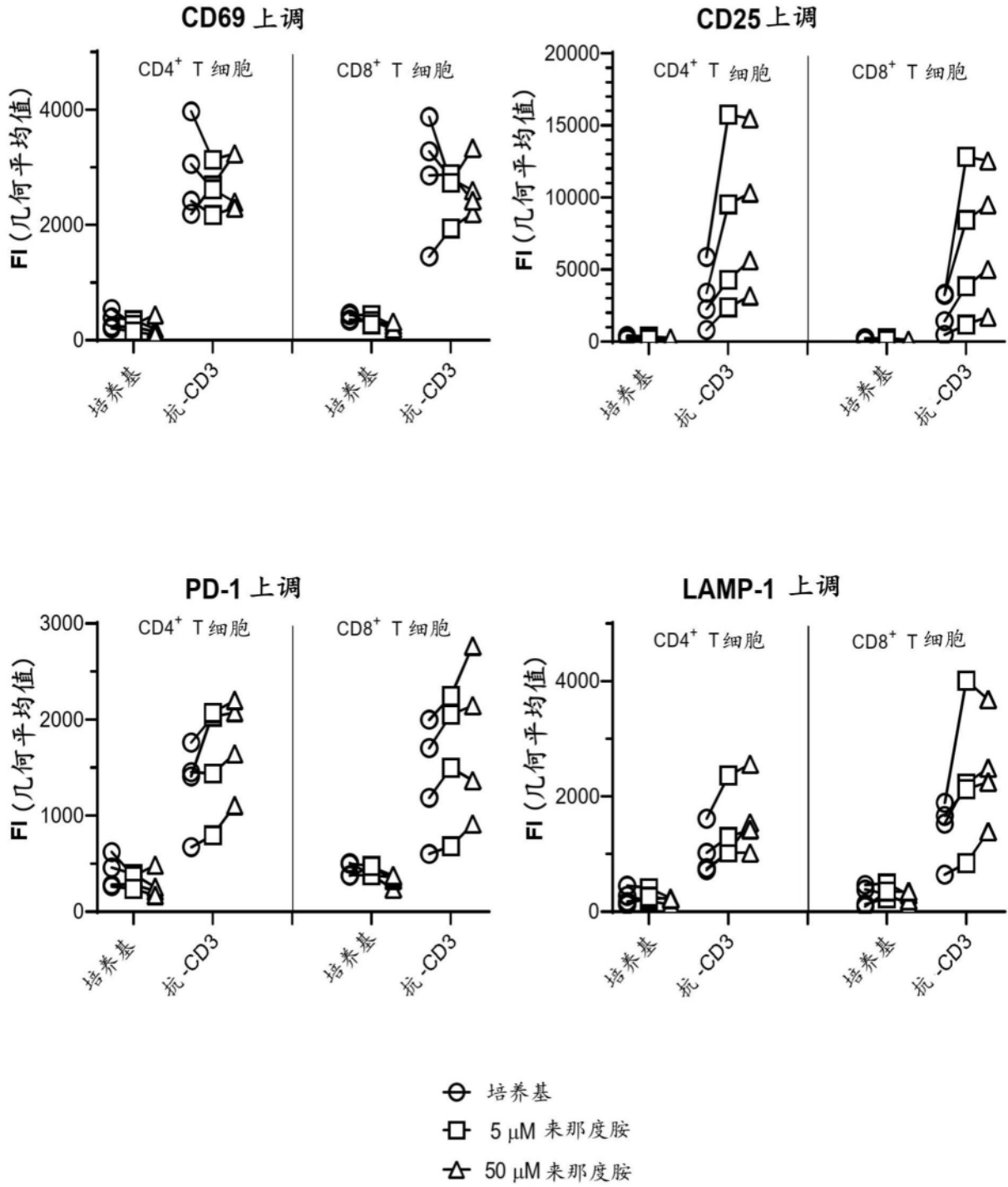


图1

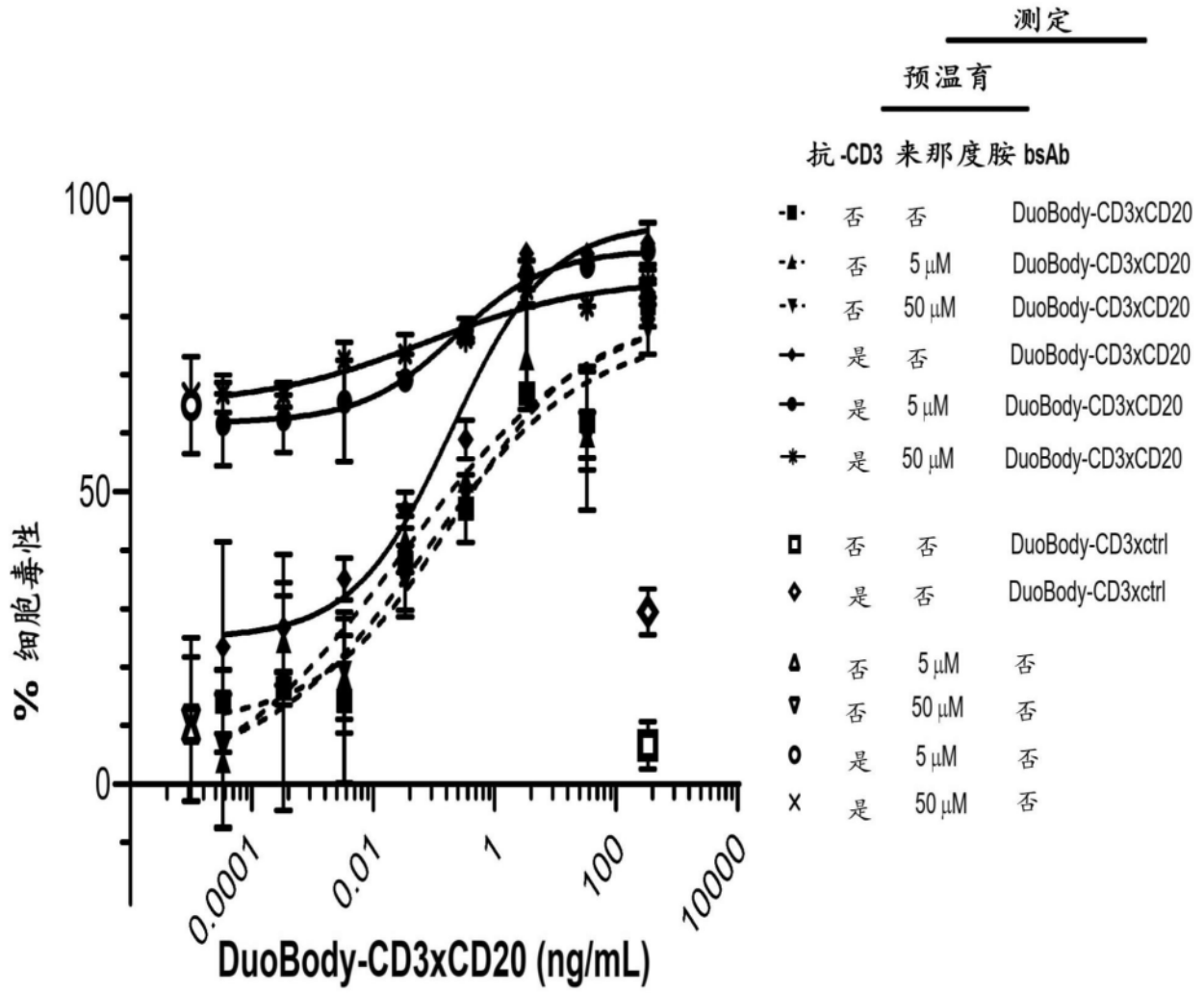


图2

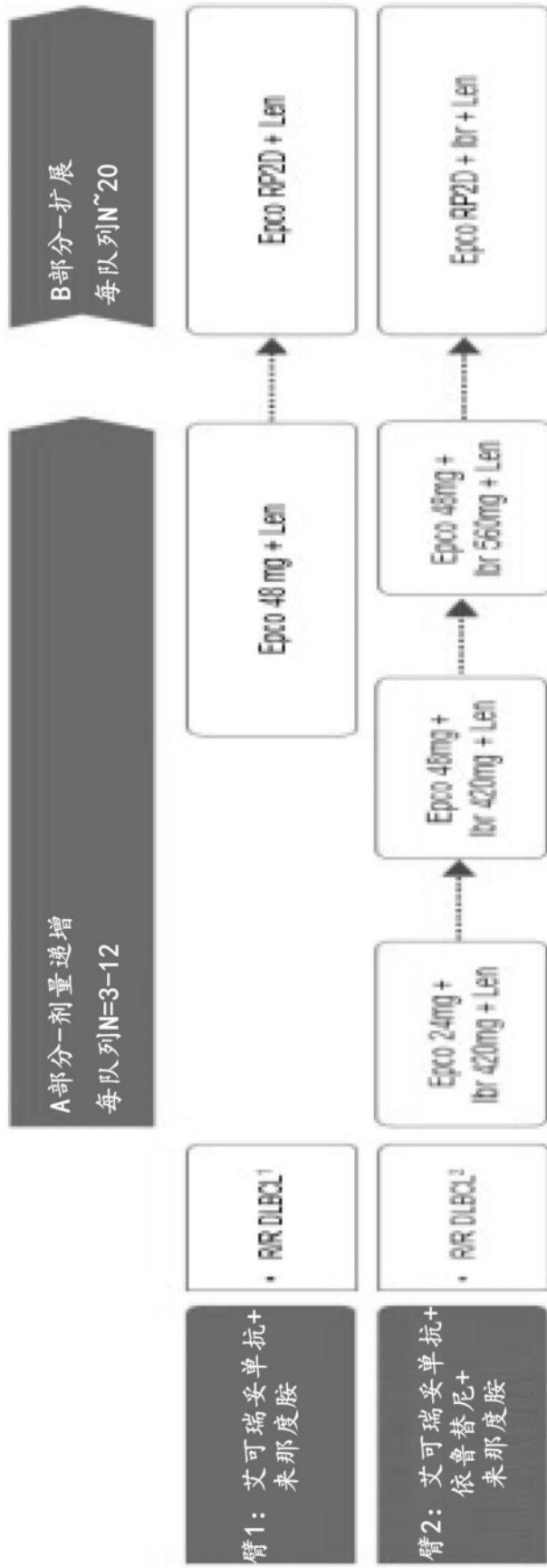


图3