



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111212646 A

(43)申请公布日 2020.05.29

(21)申请号 201880066675.2

彼得·克里斯托弗·霍兰

(22)申请日 2018.10.12

珍妮特·富兰克林

(30)优先权数据

格雷戈里·弗里贝里

62/571,870 2017.10.13 US

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

代理人 郑斌 尹玉峰

2020.04.13

(51)Int.Cl.

A61K 31/519(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 39/395(2006.01)

PCT/US2018/055667 2018.10.12

A61P 35/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/075366 EN 2019.04.18

(71)申请人 美国默沙东药厂

权利要求书7页 说明书54页 附图13页

地址 美国新泽西州

申请人 美国安进公司

(72)发明人 扎卡里·齐默尔曼

晓红·阿莉西亚·张

(54)发明名称

用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的组合物和方法

(57)摘要

提供了使用博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体与派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段的组合用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法和组合物。

1. 治疗对象中的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,其包括:  
向所述对象施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;以及  
向所述对象施用派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,从而治疗所述对象中的DLBCL。
2. 权利要求1所述的方法,其中所述DLBCL对于先前的治疗而言是难治性的或在先前的治疗之后复发。
3. 权利要求1所述的方法,其中向所述对象全身施用所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,并且/或向所述对象全身施用所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段。
4. 权利要求1所述的方法,其中在施用第一剂量的所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段之前,向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体。
5. 权利要求1所述的方法,其中向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体同时施用第一剂量的所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段。
6. 权利要求4所述的方法,其中所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体每天施用。
7. 权利要求4所述的方法,其中第二剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段在第一剂量的所述派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段之后约21天施用。
8. 权利要求7所述的方法,其中施用一个或更多个约每21天施用的另外的第二剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。
9. 权利要求4所述的方法,其中所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段以约200mg的剂量施用。
10. 权利要求4所述的方法,其中所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体以至少约9 $\mu$ g/d的初始剂量施用。
11. 权利要求10所述的方法,其中所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体以约28 $\mu$ g/d、约56 $\mu$ g/d或约112/d $\mu$ g的维持剂量施用。
12. 权利要求6所述的方法,其中在第一治疗周期中施用所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,随后是无治疗周期,随后是一个或更多个巩固周期。
13. 权利要求12所述的方法,其中所述第一治疗周期为约49至约63天。
14. 权利要求13所述的方法,其中所述第一治疗周期为约56天。
15. 权利要求12所述的方法,其中所述无治疗周期为约14至约28天。
16. 权利要求15所述的方法,其中所述无治疗周期为约21天。
17. 权利要求12所述的方法,其中所述一个或更多个巩固周期中的每一个为约14至约28天。
18. 权利要求17所述的方法,其中所述一个或更多个巩固周期中的每一个为约21天。
19. 权利要求4所述的方法,其中在第1天向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,并且在第1天向所述对象施用第一剂量的所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段。
20. 权利要求4所述的方法,其中在第1天向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,并且在约第15天向所述对象施用第一剂量的所述派姆单抗、所述

派姆单抗变体或其抗原结合片段。

21. 权利要求4所述的方法,其中在第1天向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,并且在约第19天向所述对象施用第一剂量的所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段。

22. 权利要求3所述的方法,其中所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体通过连续静脉内输注(CIVI)施用。

23. 权利要求3所述的方法,其中所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段通过静脉内(IV)输注施用。

24. 治疗对象中的DLBCL的方法,其包括:

在第1至7个治疗日中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;以及

在第1个治疗日向所述对象施用初始剂量为约200mg派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

25. 权利要求24所述的方法,其还包括在第8至14个治疗日中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

26. 权利要求25所述的方法,其还包括在第22至56个治疗日中的每一天向所述对象施用剂量为约112 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

27. 权利要求25所述的方法,其还包括在第15至56个治疗日中的每一天向所述对象施用剂量为约56 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

28. 权利要求24所述的方法,其还包括在第8至56个治疗日中的每一天对所述对象施用剂量为约28 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

29. 治疗对象中的DLBCL的方法,其包括:

在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;以及

在所述第一治疗周期的第15天,向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

30. 权利要求29所述的方法,其还包括在第8至56个治疗日中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

31. 治疗对象中的DLBCL的方法,其包括:

在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;以及

在所述第一治疗周期的第19天,向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

32. 权利要求31所述的方法,其还包括在所述第一治疗周期的第8至14天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

33. 权利要求32所述的方法,其还包括在所述第一治疗周期的第22至56天中的每一天

向所述对象施用剂量为约112 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

34. 权利要求32所述的方法,其还包括在所述第一治疗周期的第15至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约56 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

35. 权利要求31所述的方法,其还包括在所述第一治疗周期的第8至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

36. 权利要求24、29或31中任一项所述的方法,其还包括无治疗周期,其中不向所述对象施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,持续约14至约28天。

37. 权利要求36所述的方法,其中所述无治疗周期为约21天。

38. 权利要求36所述的方法,其还包括一个或更多个巩固周期,其中每天向所述对象施用约29 $\mu\text{g}$ 、约56 $\mu\text{g}$ 或约112 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,持续约14至约28天。

39. 权利要求38所述的方法,其中所述一个或更多个巩固周期各自为约21天。

40. 治疗对象中的DLBCL的方法,其包括:

在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,并在所述第一治疗周期的第8至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;以及

在第1个治疗日向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

41. 治疗对象中的DLBCL的方法,其包括:

在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,在所述第一治疗周期的第8至14天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,以及在所述第一治疗周期的第15至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约112 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;以及

在所述第一治疗周期的第1天,向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

42. 治疗对象中的DLBCL的方法,其包括:

在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,在所述第一治疗周期的第8至14天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,以及在所述第一治疗周期的第15至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约56 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;以及

在所述第一治疗周期的第1天,向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

43. 治疗对象中的DLBCL的方法,其包括:

在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,并在所述第一治疗周期的第8至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;以及

在所述第一治疗周期的第15天,向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆

单抗变体或其抗原结合片段,以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

44. 治疗对象中的DLBCL的方法,其包括:

在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,在所述第一治疗周期的第8至14天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,以及在所述第一治疗周期的第15至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约112 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;

以及

在所述第一治疗周期的第19天,向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

45. 治疗对象中的DLBCL的方法,其包括:

在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,在所述第一治疗周期的第8至14天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,以及在所述第一治疗周期的第15至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约56 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;

以及

在所述第一治疗周期的第19天,向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

46. 治疗对象中的DLBCL的方法,其包括:

从第1个治疗日开始,每天向所述对象施用剂量为约28 $\mu$ g、约56 $\mu$ g或约112 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;以及

从第1个治疗日开始约每21天施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

47. 治疗对象中的DLBCL的方法,其包括:

从第1个治疗日开始,每天向所述对象施用剂量为约28 $\mu$ g、约56 $\mu$ g或约112 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;以及

从第15个治疗日开始,约每21天施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

48. 治疗对象中的DLBCL的方法,其包括:

从第1个治疗日开始,每天向所述对象施用剂量为约28 $\mu$ g、约56 $\mu$ g或约112 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;以及

从第19个治疗日开始,约每21天施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

49. 博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,其用于与派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段组合来治疗对象中的DLBCL。

50. 派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,其用于与博纳吐单抗或博纳吐单抗变体组合来治疗对象中的DLBCL。

51. 权利要求49或50所述的用途,其中所述DLBCL对于先前的治疗而言是难治性的或在先前的治疗之后复发。

52. 权利要求49或50所述的用途,其中向所述对象全身施用所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,并且/或向所述对象全身施用所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段。

53. 权利要求49或50所述的用途,其中在施用第一剂量的所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段之前,向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体。

54. 权利要求49或50所述的用途,其中向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗的变体同时施用第一剂量的所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段。

55. 权利要求53所述的用途,其中所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体每天施用。

56. 权利要求53所述的用途,其中在第一剂量的所述派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段之后约21天施用第二剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

57. 权利要求56所述的用途,其中施用一个或更多个约每21天施用的另外的第二剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

58. 权利要求53所述的用途,其中所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段以约200mg的剂量施用。

59. 权利要求53所述的用途,其中所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体以至少约9 $\mu$ g/d的初始剂量施用。

60. 权利要求59所述的用途,其中所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体以约28 $\mu$ g/d、约56 $\mu$ g/d或约112/d $\mu$ g的维持剂量施用。

61. 权利要求55所述的用途,其中在第一治疗周期中施用所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,随后是无治疗周期,随后是一个或更多个巩固周期。

62. 权利要求61所述的用途,其中所述第一治疗周期为约49至约63天。

63. 权利要求62所述的用途,其中所述第一治疗周期为约56天。

64. 权利要求61所述的用途,其中所述无治疗周期为约14至约28天。

65. 权利要求64所述的用途,其中所述无治疗周期为约21天。

66. 权利要求65所述的用途,其中所述一个或更多个巩固周期中的每一个为约14至约28天。

67. 权利要求66所述的用途,其中所述一个或更多个巩固周期中的每一个为约21天。

68. 权利要求53所述的用途,其中在第1天向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,并且在第1天向所述对象施用第一剂量的所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段。

69. 权利要求53所述的用途,其中在第1天向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,并且在约第15天向所述对象施用第一剂量的所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段。

70. 权利要求53所述的用途,其中在第1天向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,并且在约第19天向所述对象施用第一剂量的所述派姆单抗、所述

派姆单抗变体或其抗原结合片段。

71. 权利要求52所述的用途,其中所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体通过CIVI施用。

72. 权利要求52所述的用途,其中所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段通过IV输注施用。

73. 药物,其包含博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,所述药物用于与派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段组合来治疗对象中的DLBCL。

74. 药物,其包含派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,所述药物用于与博纳吐单抗或博纳吐单抗变体组合来治疗对象中的DLBCL。

75. 权利要求73或74所述的药物,其中所述DLBCL对于先前的治疗而言是难治性的或在先前的治疗之后复发。

76. 权利要求73或74所述的药物,其中向所述对象全身施用所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,并且/或向所述对象全身施用所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段。

77. 权利要求73或74所述的药物,其中在施用第一剂量的所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段之前,向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体。

78. 权利要求73或74所述的药物,其中向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,同时施用第一剂量的所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段。

79. 权利要求77所述的药物,其中所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体每天施用。

80. 权利要求77所述的药物,其中在第一剂量的所述派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段之后约21天施用第二剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

81. 权利要求80所述的药物,其中施用一个或更多个约每21天施用的另外的第二剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

82. 权利要求77所述的药物,其中所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段以约200mg的剂量施用。

83. 权利要求77所述的药物,其中所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体以至少约9 $\mu$ g/d的初始剂量施用。

84. 权利要求83所述的药物,其中所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体以约28 $\mu$ g/d、约56 $\mu$ g/d或约112/d $\mu$ g的维持剂量施用。

85. 权利要求79所述的药物,其中所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体在第一治疗周期中施用,随后是无治疗周期,随后是一个或更多个巩固周期。

86. 权利要求85所述的药物,其中所述第一治疗周期为约49至约63天。

87. 权利要求86所述的药物,其中所述第一治疗周期为约56天。

88. 权利要求85所述的药物,其中所述无治疗周期为约14至约28天。

89. 权利要求88所述的药物,其中所述无治疗周期为约21天。

90. 权利要求89所述的药物,其中所述一个或更多个巩固周期中的每一个为约14至约28天。

91. 权利要求90所述的药物,其中所述一个或更多个巩固周期中的每一个为约21天。
92. 权利要求77所述的药物,其中在第1天向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,并且在第1天向所述对象施用第一剂量的所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段。
93. 权利要求77所述的药物,其中在第1天向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,并且在约第15天向所述对象施用第一剂量的所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段。
94. 权利要求77所述的药物,其中在第1天向所述对象施用第一剂量的所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体,并且在约第19天向所述对象施用第一剂量的所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段。
95. 权利要求76所述的药物,其中所述博纳吐单抗或所述博纳吐单抗变体通过CIVI施用。
96. 权利要求76所述的药物,其中所述派姆单抗、所述派姆单抗变体或其抗原结合片段通过IV输注施用。

## 用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的组合物和方法

### 相关申请

本申请要求于2017年10月13日提交的美国临时申请No. 62/571,870的优先权权益,出于所有目的,其通过引用整体并入本文。

### 技术领域

本发明涉及癌症治疗领域。具体地,本发明涉及使用包含博纳吐单抗(blinatumomab)和/或博纳吐单抗变体与派姆单抗(pembrolizumab)、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段的组合治疗来治疗复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma,DLBCL)。

### 背景技术

在欧洲和美国,非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)的年发病率估计为15至20例/100,000(Fisher和Fisher,2004)。DLBCL是成人中最常见的淋巴恶性肿瘤,在西方国家占所有NHL的31%,占全世界所有B细胞肿瘤的37%(NHL classification project, Blood 1997;Swerdlow et al,WHO classification 2016)。DLBCL的峰值发病率是在七十岁人群中(Martelli et al,2013),发病率从0.3/100.000/年(35至39岁)提高到26.6/100,000/年(80至84岁;Morgan et al,1997)。

根据世界卫生组织(World Health Organization,WHO)分类,DLBCL对应于一组由具有泡状核、突出的核仁、嗜碱性的胞质和异常高的增殖速率的大细胞构成的淋巴恶性肿瘤。弥漫性大B细胞淋巴瘤在生物学和临幊上是异质的,其亚组由形态学、免疫表型、遗传改变和转录模式所限定。尽管大多数情况是从头出现的,但有些情况是侵略性较小的淋巴瘤(例如慢性淋巴细胞白血病或滤泡性淋巴瘤)的进展或转化(Hartge和Wang,2004)。尽管存在这种异质性,除了原发性中枢神经系统(central nervous system,CNS) DLBCL外,DLBCL通常也以相似的方式治疗(Gisselbrecht et al,2010)。

总的来说,DLBCL是具有侵袭性但潜在地可治愈的恶性肿瘤。在具有局限性疾病患者中,治愈率特别高,其5年无进展存活(progression free survival,PFS)为80%至85%。患有晚期疾病或症状性疾病的患者的5年PFS为约50%。

患有DLBCL的患者的一线治疗的选择基于个体IPI得分和年龄。这导致了DLBCL患者的3个主要亚组:老年患者(>60岁,aaIPI=0至3)、低危年轻患者(≤60岁,aaIPI=0至1)和高危年轻患者(≤60岁,aaIPI=2至3;Martelli et al,2013)。每14或21天给予利妥昔单抗环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松(R-CHOP)是用于DLBCL的一线治疗的基石(Zelenetz et al,2016;Tilly et al,2015),特别是对于老年患者和具有低危特征的更年轻患者而言。对于老年患者,引入由长春新碱和泼尼松组成的“前期(pre-phase)”可有助于降低毒性。具有低危特征的更年轻患者也可在无放射治疗的情况下用利妥昔单抗、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、博来霉素和泼尼松(RACVBP)进行治疗,或对于大体积疾病用放射治疗的情况下用R-CHOP21进行治疗。高危年轻患者代表了DLBCL的一线治疗中的当前最大挑战。这些患者中的

约30%是一线R-CHOP难治性的。除R-CHOP之外,还考虑了其他数种选择,包括参加临床试验或将高剂量化学治疗与自体造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)结合使用。目前仅在一线化疗后未达到完全响应(complete response, CR)的合格DLBCL患者或患有化学敏感性复发的患者中推荐自体HSCT(Barosi et al, 2005)。

尽管自从将利妥昔单抗引入到一线治疗中以来观察到改善,但在具有低IPI的患者中观察到10%至20%的复发,而在高IPI的患者中观察到30%至50%的复发。r/r DLBCL中目前使用了多种补救方案。CORAL研究表明,当使用利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷(RICE)或利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷(也称为Ara-C)和顺铂(R-DHAP)随后是自体HSCT时响应率无差异,总体响应率(overall response rate, ORR)为63%。三分之一的患者未响应于化学治疗,只有一半的患者能够进行自体HSCT。对于先前接受过利妥昔单抗或在诊断后1年内复发的患者,结局尤其差(Gisselbrecht et al, 2010)。同种异体HSCT被考虑用于患有复发的DLBCL的选定患者组(Friedberg, 2011)。然而,这种治疗与高治疗相关死亡率有关(高至约25%)。

对于对重度挽救方案或HSCT没有足够响应或不是候选者的患者,预后很差,没有明确的护理标准。本领域中明显需要用于治疗DLBCL的新方法和组合物。

## 发明内容

本公开内容基于以下发现:包含博纳吐单抗和派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段的组合治疗可用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

因此,在一个方面中,提供了在对象中治疗DLBCL的方法,该方法包括向所述对象施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,以及向所述对象施用派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在某些示例性实施方案中,DLBCL对于先前的治疗而言是难治性的或在先前的治疗之后复发。

在某些示例性实施方案中,向所述对象全身施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,例如通过连续静脉内输注(CIVI)。在另一些示例性实施方案中,向所述对象全身施用派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,例如通过IV。

在某些示例性实施方案中,在施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段之前或者与施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段同时,向所述对象施用第一剂量的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

在某些示例性实施方案中,博纳吐单抗或博纳吐单抗变体每天施用。在某些示例性实施方案中,在第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段之后约21天施用第二剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。在某些示例性实施方案中,施用一个或更多个约每21天施用的另外的第二剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在某些示例性实施方案中,派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段以约200mg的剂量施用。在某些示例性实施方案中,博纳吐单抗或博纳吐单抗变体以至少约9μg的初始剂量施用。在某些示例性实施方案中,博纳吐单抗或博纳吐单抗变体以约28μg、约56μg或约112μg的维持剂量施用。

在某些示例性实施方案中，在第一治疗周期中施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，随后是无治疗周期，随后是一个或更多个巩固周期。

在某些示例性实施方案中，第一治疗周期为约49至约63天。在某些示例性实施方案中，第一治疗周期为约56天。

在某些示例性实施方案中，无治疗周期为约14至约28天。在某些示例性实施方案中，无治疗周期为约21天。

在某些示例性实施方案中，一个或更多个巩固周期各自为约14天至约28天。在某些示例性实施方案中，一个或更多个巩固周期各自为约21天。

在某些示例性实施方案中，在第1天向所述对象施用第一剂量的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并且在第1天向所述对象施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。在另一些示例性实施方案中，在第1天向所述对象施用第一剂量的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并在约第15天向所述对象施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。在另一些示例性实施方案中，在第1天向所述对象施用第一剂量的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并在约第19天向所述对象施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在另一个方面中，提供了在对象中治疗DLBCL的方法，其包括在第1至7个治疗日中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并在第1个治疗日向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段，以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在某些示例性实施方案中，该方法还包括在第8至14个治疗日中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，和任选地在第22至56个治疗日中的每一天向所述对象施用剂量为约112 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，或在第15至56个治疗日中的每一天向所述对象施用剂量为约56 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。在另一些示例性实施方案中，该方法还包括在第8至56个治疗日中的每一天，向所述对象施用剂量为约28 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

在某些示例性实施方案中，该方法还包括无治疗周期，其中不向所述对象施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，持续约14至约28天，任选地其中无治疗周期为约21天；和/或还包括一个或更多个巩固周期，其中每天向所述对象施用约29 $\mu$ g、约56 $\mu$ g或约112 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，持续约14至约28天。在另一些示例性实施方案中，一个或更多个巩固周期各自为约21天。

在另一个方面中，提供了在对象中治疗DLBCL的方法，其包括在第一治疗周期的第一1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并在第一治疗周期的第15天向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段，以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在某些示例性实施方案中，该方法还包括在第8至56个治疗日中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu$ g的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

在某些示例性实施方案中，该方法还包括无治疗周期，其中不向所述对象施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，持续约14至约28天，任选地其中无治疗周期为约21天；和/或还包

括一个或更多个巩固周期，其中每天向所述对象施用约29 $\mu\text{g}$ 、约56 $\mu\text{g}$ 或约112 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，持续约14至约28天。在另一些示例性实施方案中，一个或更多个巩固周期各自为约21天。

在另一个方面中，提供了在对象中治疗DLBCL的方法，其包括在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并在第一治疗周期的第19天向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段，以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在某些示例性实施方案中，该方法包括在第一治疗周期的第8至14天中的每一天，向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，任选地在第一治疗周期的第22至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约112 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，或在第一治疗周期的第15天至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约56 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。在另一些示例性实施方案中，该方法包括在第一治疗周期的第8至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

在某些示例性实施方案中，该方法还包括无治疗周期，其中不向所述对象施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，持续约14至约28天，任选地其中无治疗周期为约21天；和/或还包括一个或更多个巩固周期，其中每天向所述对象施用约29 $\mu\text{g}$ 、约56 $\mu\text{g}$ 或约112 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，持续约14至约28天。在另一些示例性实施方案中，一个或更多个巩固周期各自为约21天。

在另一个方面中，提供了在对象中治疗DLBCL的方法，其包括在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，以及在第一治疗周期的第8至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，和在第1个治疗日向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段，以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在另一个方面中，提供了在对象中治疗DLBCL的方法，其包括在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，在第一治疗周期的第8至14天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，以及在第一治疗周期的第15至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约112 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并在第一治疗周期的第1天向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段，以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在另一个方面中，提供了在对象中治疗DLBCL的方法，其包括在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，在第一治疗周期的第8至14天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，以及在第一治疗周期的第15至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约56 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并在第一治疗周期的第1天向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段，以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在另一个方面中，提供了在对象中治疗DLBCL的方法，其包括在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并且在第一治疗周期的第8至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并在第一治疗周期的第15天向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段，以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在另一个方面中，提供了在对象中治疗DLBCL的方法，其包括在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，在第一治疗周期的第8至14天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，以及在第一治疗周期的第15至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约112 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并在第一治疗周期的第19天向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段，以及一个或更多个约每21天施用的约200mg的后续剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在另一个方面中，提供了在对象中治疗DLBCL的方法，其包括在第一治疗周期的第1至7天中的每一天向所述对象施用剂量为约9 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，在第一治疗周期的第8至14天中的每一天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，以及在第一治疗周期的第15至56天中的每一天向所述对象施用剂量为约56 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并在第一治疗周期的第19天向所述对象施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段，以及一个或更多个约每21天施用的后续剂量约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在另一个方面中，提供了在对象中治疗DLBCL的方法，其包括从第1个治疗日起每天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 、约56 $\mu\text{g}$ 或约112 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，以及从第1个治疗日开始，约每21天施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在另一个方面中，提供了在对象中治疗DLBCL的方法，其包括从第1个治疗日开始每天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 、约56 $\mu\text{g}$ 或约112 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，以及从第15个治疗日开始，约每21天施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在另一个方面中，提供了在对象中治疗DLBCL的方法，其包括从第1个治疗日起每天向所述对象施用剂量为约28 $\mu\text{g}$ 、约56 $\mu\text{g}$ 或约112 $\mu\text{g}$ 的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，以及从第19个治疗日开始，约每21天施用初始剂量为约200mg的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在另一个方面中，提供了博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，其用于与派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段组合来治疗对象中的DLBCL。

在另一个方面中，提供了派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段，其用于与博纳吐单抗或博纳吐单抗变体组合来治疗对象中的DLBCL。

在某些示例性实施方案中，DLBCL对于先前的治疗而言是难治性的或在先前的治疗之后复发。

在某些示例性实施方案中，向所述对象全身施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，例如

通过连续静脉内输注(CIVI)。在另一些示例性实施方案中,向所述对象全身施用派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,例如通过IV。

在某些示例性实施方案中,在施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段之前或与施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段同时向所述对象施用第一剂量的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

在某些示例性实施方案中,博纳吐单抗或博纳吐单抗变体每天施用。在某些示例性实施方案中,在第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段之后约21天施用第二剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。在某些示例性实施方案中,施用一个或更多个约每21天施用的另外的第二剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在某些示例性实施方案中,派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段以约200mg的剂量施用。在某些示例性实施方案中,博纳吐单抗或博纳吐单抗变体以至少约9 $\mu$ g的初始剂量施用。在某些示例性实施方案中,博纳吐单抗或博纳吐单抗变体以约28 $\mu$ g、约56 $\mu$ g或约112 $\mu$ g的维持剂量施用。

在某些示例性实施方案中,在第一治疗周期中施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,随后是无治疗周期,随后是一个或更多个巩固周期。

在某些示例性实施方案中,第一治疗周期为约49至约63天。在某些示例性实施方案中,第一治疗周期为约56天。

在某些示例性实施方案中,无治疗周期为约14至约28天。在某些示例性实施方案中,无治疗周期为约21天。

在某些示例性实施方案中,一个或更多个巩固周期各自为约14至约28天。在某些示例性实施方案中,一个或更多个巩固周期各自为约21天。

在某些示例性实施方案中,在第1天向所述对象施用第一剂量的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,并在第1天向所述对象施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。在另一些示例性实施方案中,在第1天向所述对象施用第一剂量的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,并在约第15天向所述对象施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。在另一些示例性实施方案中,在第1天向所述对象施用第一剂量的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,并在约第19天向所述对象施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在另一个方面中,提供了药物,其包含博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,所述药物用于与派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段组合来治疗对象中的DLBCL。

在另一个方面中,提供了药物,其包含派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,所述药物用于与博纳吐单抗或博纳吐单抗变体组合来治疗对象中的DLBCL。

在某些示例性实施方案中,DLBCL对于先前的治疗而言是难治性的或在先前的治疗之后复发。

在某些示例性实施方案中,向所述对象全身施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体,例如通过连续静脉内输注(CIVI)。在另一些示例性实施方案中,向所述对象全身施用派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,例如通过IV。

在某些示例性实施方案中,在施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段之前或与施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段同时向所述对象

施用第一剂量的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

在某些示例性实施方案中，博纳吐单抗或博纳吐单抗变体每天施用。在某些示例性实施方案中，在第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段之后约21天施用第二剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。在某些示例性实施方案中，施用一个或更多个约每21天施用的另外的第二剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在某些示例性实施方案中，派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段以约200mg的剂量施用。在某些示例性实施方案中，博纳吐单抗或博纳吐单抗变体以至少约9 $\mu$ g的初始剂量施用。在某些示例性实施方案中，博纳吐单抗或博纳吐单抗变体以约28 $\mu$ g、约56 $\mu$ g或约112 $\mu$ g的维持剂量施用。

在某些示例性实施方案中，在第一治疗周期中施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，随后是无治疗周期，随后是一个或更多个巩固周期。

在某些示例性实施方案中，第一治疗周期为约49至约63天。在某些示例性实施方案中，第一治疗周期为约56天。

在某些示例性实施方案中，无治疗周期为约14至约28天。在某些示例性实施方案中，无治疗周期为约21天。

在某些示例性实施方案中，一个或更多个巩固周期各自为约14至约28天。在某些示例性实施方案中，一个或更多个巩固周期各自为约21天。

在某些示例性实施方案中，在第1天向所述对象施用第一剂量的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并在第1天向所述对象施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。在另一些示例性实施方案中，在第1天向所述对象施用第一剂量的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并在约第15天向所述对象施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。在另一些示例性实施方案中，在第1天向所述对象施用第一剂量的博纳吐单抗或博纳吐单抗变体，并在约第19天向所述对象施用第一剂量的派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

上述公开内容的概述是非限制性的，并且根据以下附图、公开内容的详细描述、实施例以及权利要求，所公开的生物标志物和方法的其他特征和优点将是明显的。

## 附图说明

图1描绘了博纳吐单抗与派姆单抗组合治疗群组的研究设计和治疗方案。DLT=剂量限制性毒性；MTD=最大耐受剂量。博纳吐单抗的第一周期将持续8周，随后是28天(±3天)的博纳吐单抗无治疗间隔。如果对象在第1周期之后病情稳定或部分/完全响应，则博纳吐单抗的第二巩固周期将持续28天，剂量与第一周期相同，从9 $\mu$ g/天开始，每周递增剂量，直至达到目标剂量。派姆单抗将在第15个研究日开始(对于群组Ia)，将在第1个研究日开始(对于群组Ib、IIb和IIIb)，和将在第19个研究日开始(对于群组IIa和IIIa)，并在Q3周施用，直到疾病进展达35个周期。<sup>a</sup>第1部分：确定博纳吐单抗与派姆单抗组合的最大耐受剂量(MTD)。MTD将定义为这样的剂量水平，在该水平下6个对象中≤1个对象经历剂量限制性毒性(DLT)或者最大施用剂量(maximum administered dose, MAD)。<sup>b</sup>第2部分：扩展群组以评估博纳吐单抗与派姆单抗的组合的效力。剂量将基于第1部分中确定的博纳吐单抗的MTD确定。将持续监测DLT，以确保它们未达到预定的阈值。<sup>c</sup>对于群组Ia、IIa和IIIa，DLT观察期将

与第一剂量的派姆单抗(对于Ia为第15天,对于IIa和IIIa为第19天)在同一天开始,并将持续42天。对于群组Ib,DLT观察期将在派姆单抗/博纳吐单抗的组合开始的第一天开始,并持续42天。对于群组IIb和IIIb,一旦达到博纳吐单抗目标剂量(在第8天28 $\mu$ g/天,在第15天112 $\mu$ g/天,或在第15天56 $\mu$ g/天,分别对于群组Ib、IIb和IIIb),就开始DLT观察期,并将持续28天。剂量水平审查小组(doselevel review team,DLRT)将审查可用数据,以确定博纳吐单抗是否安全且可耐受,如DLT标准所限定的那样。<sup>d</sup>第2部分扩展群组的剂量将基于博纳吐单抗与派姆单抗的组合的安全性以及第1部分中博纳吐单抗的MTD。

图2示意性地描绘了(A)博纳吐单抗的结构和(B)博纳吐单抗的作用方式。

图3描绘了表格,该表格示出了针对群组Ia(如果在群组Ia中达到了MTD,则针对第2部分)的评估的时间表。AE=不良事件;CBC=全血细胞计数;CNS=中枢神经系统;CR=完全响应;CSF=脑脊液;CT=计算机断层扫描术;DLBCL=弥漫性大B细胞淋巴瘤;ECOG=美国东部肿瘤协作组;FDG=氟代脱氧葡萄糖;FU=随访;IV=静脉内;LTFU=长期随访;MRD=微小残留病;MRI=磁共振成像;MTD=最大耐受剂量;NGS=下一代测序;PET=正电子发射断层显像;PK=药动学;PRO=患者报告结局;SAE=严重不良事件。<sup>a</sup>在每种方案指定的治疗的最后剂量之后30天(+7天)进行安全性随访。<sup>b</sup>在研究治疗的第一天完成的所有程序必须在方案要求的治疗开始之前完成。<sup>c</sup>博纳吐单抗的初始剂量为9 $\mu$ g/天,并且以每周间隔提高剂量,直至达到目标剂量。参见图1。<sup>d</sup>派姆单抗将在第15个研究日(21天周期)开始施用。

图4描绘了表格,其示出了针对群组1a(如果在群组1a中达到MTD,则针对第2部分)的派姆单抗的给药和相关评估的时间表。CBC=全血细胞计数;FU=随访;MTD=最大耐受剂量;PK=药动学。<sup>a</sup>在派姆单抗的以下输注之前的24小时内,在给药前(谷部)收集派姆单抗抗药物抗体(血清):第1次(第15个研究日)、第2次(第36个研究日)、第4次(第78个研究日)、第6次(第120个研究日)、第8次(第162个研究日),以及此后每4次输注,以及派姆单抗中止之后30天(或直到对象开始新的抗癌治疗)。<sup>b</sup>在派姆单抗的以下输注之前24小时内收集派姆单抗PK给药前样品(血清):在派姆单抗治疗的第一天(第15个研究日)和在派姆单抗第2周期(第36个研究日)、第4周期(第78个研究日)、第6周期(第120个研究日)和第8周期(第162个研究日),然后每4个周期。(参见图3。)<sup>c</sup>在以下时间的输注之后30分钟内收集PK给药后样品:在派姆单抗治疗的第一天(第15个研究日),然后在派姆单抗的第1周期的第2天(第16个研究日)、第8天(第22个研究日)和第15天(第29个研究日)、第8周期的第1天(第162个研究日)和派姆单抗中止之后的第30天。(参见图3。)

图5描绘了表格,该表格示出了针对群组Ib、IIb和IIIb(如果这些群组中的任何一个中达到了MTD,则针对第2部分)的派姆单抗给药和相关评估的时间表。CBC=全血细胞计数;FU=随访;MTD=最大耐受剂量;PK=药动学。在派姆单抗的以下输注之前的24小时内,在给药前(谷部)收集派姆单抗抗药物抗体(血清):第1次(第1个研究日)、第2次(第22个研究日)、第4次(第64个研究日)、第6次(第106个研究日)、第8次(第148个研究日),以及此后每4次输注,以及派姆单抗中止之后30天(或直到对象开始新的抗癌治疗)。在派姆单抗的以下输注之前的24小时内,收集派姆单抗PK给药前样品(血清):在派姆单抗的第一天(第1个研究日)和在派姆单抗第2周期(第22个研究日)、第4周期(第64个研究日)、第6周期(第106个研究日)和第8周期(第148个研究日),然后每4个周期。(参见图5。)在以下时间的输注之后30分钟,收集PK给药后样品:在派姆单抗的第一天(第1个研究日),然后在派姆单抗第1周期的第

2天(第2个研究日)、第8天(第8个研究日)和第15天(第15个研究日)、第8周期的第1天(第148个研究日)和派姆单抗中止之后30天。(参见图5。)

图6描绘了表格,该表格示出了针对群组IIa和IIIa的派姆单抗的给药和相关评估的时间表(如果这两个群组中的任何一个达到MTD,则针对第2部分)。CBC=全血细胞计数;FU=随访;MTD=最大耐受剂量;PK=药动学。<sup>a</sup>在派姆单抗的以下输注之前的24小时内,在给药前(谷部)收集派姆单抗药物抗体(血清):第1次(第19个研究日)、第2次(第40个研究日)、第4次(第82个研究日)、第6次(第124个研究日)、第8次(第166个研究日),以及此后每4次输注,以及派姆单抗中止之后30天(或直到对象开始新的抗癌治疗)。<sup>b</sup>在派姆单抗的以下输注之前24小时内收集派姆单抗的PK给药前样品(血清):在派姆单抗治疗的第1天(第19个研究日)和在派姆单抗第2周期(第40个研究日)、第4周期(第82个研究日)、第6周期(第124个研究日)和第8周期(第166个研究日),然后每4个周期。(参见图7。)<sup>c</sup>在以下时间的输注之后30分钟收集PK给药后样品:在派姆单抗治疗的第1天(第19个研究日),然后在派姆单抗的第1周期的第2天(第20个研究日)、第8天(第26个研究日)和第15天(第33个研究日)、第8周期的第1天(第166个研究日)以及派姆单抗中止之后的第30天。(参见图7。)

图7描绘了表格,其示出了用于评估髓外疾病的经修订的Cheson标准。

图8描绘了示出使用卢加诺分类(Lugano Classification)的响应评估的表。使用5点标度(Deauville):

- 1,没有超出背景的吸收(uptake);
  - 2,吸收≤纵隔;
  - 3,吸收>纵隔但≤肝;
  - 4,吸收适度地>肝;
  - 5,吸收明显高于肝和/或新病灶;
- X,新的吸收区域不太可能与淋巴瘤有关。

图9描绘了群组1a的状态概览。

图10描绘了群组1a对象的概况。

## 具体实施方式

为了可更容易地理解本发明,在下面具体定义了某些技术术语和科学术语。除非在本文的其他地方特别定义,否则本文中使用的所有其他技术术语和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

除非上下文另有明确指明,否则本文(包括所附权利要求书)中使用的没有数量词修饰的名词包括一个/种和/或更多个/种。

“约”当用于修饰数字限定的参数(例如,博纳吐单抗、博纳吐单抗变体、派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段的剂量;或用博纳吐单抗、博纳吐单抗变体、派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段的治疗时间长短)意指参数可变化高于或低于该参数指定数值1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%。

“施用”和“治疗”,当其应用于动物、人、实验对象、细胞、组织、器官或生物流体时,是指外源药物性、治疗性、诊断性试剂或组合物与动物、人、对象、细胞、组织、器官或生物流体接触。对细胞的治疗涵盖试剂与细胞的接触,以及试剂与流体的接触,其中所述流体与所述细

胞接触。“施用”和“治疗”还意指体外和离体治疗,例如通过试剂、诊断性、结合化合物或通过其他细胞对细胞进行的体外和离体治疗。

本文中使用的术语“抗体”是指表现出期望的生物学或结合活性的任何形式的抗体。因此,其以最广泛的含义使用并且具体地包括但不限于:单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)、人源化抗体、完全人抗体、嵌合抗体和骆驼化单域抗体。“亲本抗体”是通过在修饰抗体用于预期用途(例如使抗体人源化以用作人治疗剂)之前将免疫系统暴露于抗原而获得的抗体。

一般来说,基本的抗体结构单元包含四聚体。每个四聚体包含两个相同的多肽链对,每对具有一条“轻”链(约25kDa)和一条“重”链(约50至70kDa)。每条链的氨基端部分包含主要负责抗原识别的具有约100至110个或更多个氨基酸的可变区。重链的羧基端部分可限定主要负责效应物功能的恒定区。通常来说,人轻链被分类为 $\kappa$ 和 $\lambda$ 轻链。此外,人重链通常被分类为 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha$ 或 $\epsilon$ ,并且将抗体的同种型分别限定为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。在轻链和重链中,可变区和恒定区通过具有约12个或更多个氨基酸的“J”区连接,其中重链还包含具有约10个更多氨基酸的“D”区。一般参见Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))。

每个轻链/重链对的可变区形成抗体结合位点。因此,一般来说,完整的抗体具有两个结合位点。除了在双功能或双特异性抗体中之外,一般来说两个结合位点是相同的。

本文中使用的“可变区”或“V区”意指在不同抗体之间序列可变的IgG链区段。其扩展至轻链中的Kabat残基109和重链中的Kabat残基113。

通常来说,重链和轻链二者的可变结构域均包含三个高变区,也称为互补决定区(complementarity determining region, CDR),其位于相对保守的框架区(framework region, FR)内。CDR通常通过框架区排列,使得能够与特定的表位结合。一般来说,从N端到C端,轻链和重链可变结构域均包含FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。通常来说,氨基酸向每个结构域的分配根据以下限定:Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia et al., (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917或Chothia et al., (1989) Nature 342:878-883。

本文中使用的术语“高变区”是指抗体的负责抗原结合的氨基酸残基。高变区包含来自CDR的氨基酸残基(即轻链可变结构域中的LCDR1、LCDR2和LCDR3,以及重链可变结构域中的HCDR1、HCDR2和HCDR3)。参见Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (通过序列限定抗体的CDR区);还参见Chothia和Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917 (通过结构限定抗体的CDR区)。本文中使用的术语“框架”或“FR”残基是指除了本文中限定为CDR残基的高变区残基之外的那些可变结构域残基。

除非另有说明,否则本文中使用的“抗体片段”或“抗原结合片段”是指抗体的抗原结合片段,即保留与全长抗体结合的抗原特异性结合的能力的抗体片段,例如保留一个或更多个CDR区的片段。抗体结合片段的一些实例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')2和Fv片段;双抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如,sc-Fv);纳米抗体和由抗体片段形成的多特异性抗体。

与特定靶蛋白“特异性结合”的抗体是相比于其他蛋白质表现出优先与该靶标结合的抗体,但这种特异性不需要绝对结合特异性。如果抗体的结合决定样品中靶蛋白的存在(例如,不产生不期望的结果,例如假阳性),则认为该抗体对于其预期靶标是“特异性的”。与对非靶蛋白的亲和力相比,可用于本发明的抗体或其结合片段将以至少2倍高、优选至少10倍高、更优选至少20倍高并且最优选至少100倍高的亲和力与靶蛋白结合。本文中使用的,如果抗体与包含给定氨基酸序列(例如,成熟人PD-1或人PD-L1分子、成熟人CD19或成熟人CD3的氨基酸序列)的多肽结合但不与缺乏该序列的蛋白质结合,则认为该抗体与包含该序列的多肽特异性结合。

“嵌合抗体”是指其中重链和/或轻链的一部分与源自特定物种(例如,人)或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源而该链的其余部分与源自其他物种(例如,小鼠)或属于其他抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源的抗体,以及这样的抗体的片段,只要其表现出期望的生物活性即可。

“人抗体”是指仅包含人免疫球蛋白序列的抗体。如果在小鼠、小鼠细胞或源自小鼠细胞的杂交瘤中产生,则人抗体可包含鼠碳水化合物链。类似地,“小鼠抗体”或“大鼠抗体”分别是指仅包含小鼠或大鼠免疫球蛋白序列的抗体。

“人源化抗体”是指包含来自非人(例如,鼠)抗体以及人抗体的序列的抗体形式。这样的抗体包含源自非人免疫球蛋白的极小序列。一般来说,人源化抗体将包含至少一个且通常两个可变结构域的基本上全部,其中高变环的全部或基本上全部对应于非人免疫球蛋白的高变环,并且FR区的全部或基本上全部是人免疫球蛋白序列的FR区。人源化抗体任选地还将包含免疫球蛋白恒定区(Fc)(通常为人免疫球蛋白的恒定区)的至少一部分。当必要时,将前缀“hum”、“hu”或“h”添加至抗体克隆名称,以区分人源化抗体与亲本啮齿动物抗体。啮齿动物抗体的人源化形式通常将包含亲本啮齿动物抗体的相同CDR序列,但可包含某些氨基酸替换以提高亲和力、提高人源化抗体的稳定性、或出于其他原因。

“生物治疗剂”意指在支持肿瘤维持和/或生长或者抑制抗肿瘤免疫响应的任何生物途径中阻断配体/受体信号转导的生物分子,例如抗体和/或sc-Fv。

本文中使用的术语“博纳吐单抗”是指CD19×CD3双特异性抗体构建体,也被称为BiTE®或双特异性T细胞衔接子(Dreier T,Lorenczewski G,Brandl C,et al.Extremely potent,rapid and co-stimulation independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single chain bispecific antibody.Int J Cancer.2002;100(6):690-697;Schlereth B,Kleindienst P,Fichtner I,et al.Potent inhibition of local and disseminated tumor growth in immunocompetent mouse models by a bispecific antibody construct specific for Murine CD3.Cancer Immunol Immunother.2006;55(7):785-796)。博纳吐单抗是具有双重结合特异性的BiTE®抗体构建体(图2)。T细胞通过其抗CD3部分结合,而B淋巴母细胞和其他B细胞通过抗CD19部分结合。博纳吐单抗的这一独特特征使其可将恶性细胞与T细胞瞬时连接,从而诱导T细胞介导的结合恶性细胞的杀伤。

博纳吐单抗以 $1.6 \times 10^{-9}$ M的亲和力特异性靶向表达仅由B细胞表达的标志物CD19的细胞,包括B前体急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)细胞。博纳吐单抗通过与CD3的较低亲和力的相互作用( $8.7 \times 10^{-8}$ M)募集并活化T细胞。然后,这些活化的T

细胞在体外诱导10至100pg/mL的半最大靶细胞裂解,这表明博纳吐单抗是一种非常有效的分子(Dreier et al, 2002)。

在肿瘤细胞消除的过程中,活化的T细胞合成并分泌促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、白介素(IL)-6和IL-2,其可引起发热或血压降低等症状。体外数据表明,由博纳吐单抗介导的T细胞活化可导致细胞因子释放,而皮质类固醇可将其减轻,而不会损害细胞毒性。体内数据表明,在第一剂量的博纳吐单抗之后,细胞因子释放最明显。

由于博纳吐单抗通过CD3将T细胞重定向至CD19+肿瘤细胞裂解的独特的功能,因此博纳吐单抗可通过细胞毒性T细胞以及先前已引发的CD4+和C8+T细胞的多克隆响应而引起重复的靶细胞清除。该抗肿瘤活性在效应物与靶(E:T)的广泛范围内有效。

在没有CD19+靶细胞的情况下,细胞毒性和细胞因子的释放都不会发生。关于细胞毒性作用,博纳吐单抗严格以靶细胞特异性和依赖性方式发挥作用。CD19+靶细胞和T细胞二者的存在是其细胞毒活性所需的。

自2017年7月起,在美国,博纳吐单抗(BLINCYTO®)被指定用于治疗复发性或难治性B细胞前体ALL。在美国境外的多个国家(例如,欧盟、墨西哥、加拿大、挪威、冰岛、澳大利亚和韩国)中,费城染色体阴性的复发性或难治性B细胞前体ALL被指出。

本文中使用的“CD19×CD3双特异性抗体构建体”(包括CD19×CD3双特异性单链抗体-有时在本文中两个术语可互换使用)表示包含两个结合结构域的单一多肽链。这样的CD19×CD3双特异性单链抗体构建体在本发明的方法/剂量方案的上下文中是优选的。每个结合结构域包含来自抗体重链的至少一个可变区(“VH或H区”),其中第一结合结构域的VH区与CD3 $\epsilon$ 分子特异性结合,而第二结合结构域的VH区与CD19特异性结合。两个结合结构域任选地通过短的多肽间隔区彼此连接。多肽间隔区的一个非限制性实例是G1y-Gly-Gly-Gly-Ser(G-G-G-G-S)及其重复序列。每个结合结构域可另外包含来自抗体轻链的一个可变区(“VL或L区”),第一和第二结合结构域中的每一个内的VH区和VL区通过多肽接头彼此连接,例如EP 623679 B1中公开和要求保护的类型,但是在任何情况下都足够长,以允许第一结合结构域的VH区和VL区以及第二结合结构域的VH区和VL区彼此配对,以使得在一起它们能够与各自的第一和第二结合域特异性结合。这样的CD19×CD3双特异性单链抗体构建体在W099/54440和W0 2004/106381和W02008/119565中有详细描述。

结合本发明,术语“结合结构域”表征与特定靶结构/抗原/表位特异性结合/相互作用的多肽的结构域。因此,结合域是“抗原相互作用位点”。根据本发明,术语“抗原相互作用位点”定义了多肽的基序,其能够与特定抗原或特定抗原组,例如不同物种中的相同抗原特异性相互作用。所述结合/相互作用也应理解为限定“特异性识别”。根据本发明,术语“特异性识别”意指抗体分子能够与抗原(例如,人CD3抗原、人CD19抗原和/或人PD-1抗原)的至少两个,优选至少三个,更优选至少四个氨基酸特异性相互作用和/或结合,如本文所定义的那样。这种结合可通过“锁和钥匙原理”的特异性来示例。因此,结合结构域和抗原的氨基酸序列中的特定基序由于其一级、二级或三级结构以及所述结构的二级修饰而彼此结合。抗原相互作用位点与其特异性抗原的特异性相互作用也可导致所述位点与抗原的简单结合。此外,结合结构域/抗原相互作用位点与其特异性抗原的特异性相互作用可替代地导致信号的起始,例如,由于诱导抗原构象的改变、抗原的寡聚化等。根据本发明的结合结构域的一

一个优选实例是抗体。结合结构域可以是单克隆或多克隆抗体，或来源于单克隆或多克隆抗体。

人CD19蛋白具有UniProt登录号P15391。人CD3蛋白包含具有UniProt登录号P09693 (CD3G)、P04234 (CD3D)、P07766 (CD3E) 和P20963 (CD3Z) 的 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 和 $\zeta$ 亚基。

在某些示例性实施方案中，在本发明的方法/剂量方案中应用的双特异性抗体构建体具有VL (CD19) -VH (CD19) -VH (CD3) -VL (CD3) 的结构域排列。

然而，还设想本发明的方法可用其他结构域排列的CD19×CD3双特异性单链抗体构建体进行，例如

VH (CD19) -VL (CD19) -VH (CD3) -VL (CD3) ,  
 VL (CD19) -VH (CD19) -VL (CD3) -VH (CD3) ,  
 VH (CD19) -VL (CD19) -VL (CD3) -VH (CD3) ,  
 VL (CD3) -VH (CD3) -VH (CD19) -VL (CD19) ,  
 VH (CD3) -VL (CD3) -VH (CD19) -VL (CD19) ,  
 VL (CD3) -VH (CD3) -VL (CD19) -VH (CD19) ,或  
 VH (CD3) -VL (CD3) -VL (CD19) -VH (CD19) 。

表1.CD3和CD19重链和轻链CDR序列。

CDR	序列	SEQ ID NO
CD3 CDR-H1	GYTFTRYTMH	1
CD3 CDR-H2	YINPSRGYTNYNQKFKD	2
CD3 CDR-H3	YYDDHYCLDY	3
CD3 CDR-L1	RASSSVSYMN	4
CD3 CDR-L2	DTSKVAS	5
CD3 CDR-L3	QQWSSNPLT	6
CD19 CDR-H1	GYAFSSYWMN	7
CD19 CDR-H2	QIWPGDGDTNYNGKFKG	8
CD19 CDR-H3	RETTTVGRYYYAMDY	9
CD19 CDR-L1	KASQSVDYDGDSYLN	10
CD19 CDR-L2	DASNLVS	11
CD19 CDR-L3	QQSTEDPWT	12

在某些示例性实施方案中，用于本发明的方法中的CD19×CD3双特异性抗体构建体包含：

(a) 重链的抗CD3 CDR，其包含如GYTFTRYTMH (SEQ ID NO:1) 所示的CD3 CDR-H1、如YINPSRGYTNYNQKFKD (SEQ ID NO:2) 所示的CD3 CDR-H2和如YYDDHYCLDY (SEQ ID NO:3) 所示的CD3 CDR-H3；和/或

(b) 轻链的抗CD3 CDR，其包含如RASSSVSYMN (SEQ ID NO:4) 所示的CD3 CDR-L1、如DTSKVAS (SEQ ID NO:5) 所示的CD3 CDR-L2和如QQWSSNPLT (SEQ ID NO:6) 所示的CD3 CDR-L3；和/或

(c) 重链的抗CD19 CDR，其包含如GYAFSSYWMN (SEQ ID NO:7) 所示的CD19 CDR-H1、如QIWPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO:8) 所示的CD19 CDR-H2和如RETTTVGRYYYAMDY (SEQ ID NO:

9) 所示的CD19CDR-H3; 和/或

(d) 轻链的抗CD19CDR, 其包含如KASQSVYDGDSYLN (SEQ ID NO:10) 所示的CD19 CDR-L1、如DASNLV (SEQ ID NO:11) 所示的CD19 CDR-L2和如QQSTEDPWT (SEQ ID NO:12) 所示的CD19 CDR-L3。

在某些示例性实施方案中, 用于本发明的方法中的CD19×CD3双特异性单链抗体构建体包含重链和轻链的CD3 CDR。在另一些示例性实施方案中, 用于本发明的方法中的CD19×CD3双特异性抗体构建体包含重链和轻链的CD3 CDR以及重链和轻链的CD19 CDR。

作为替选地, 优选地, 用于本发明的方法中的CD19×CD3双特异性单链抗体构建体包含:

(a) 如以下所示的CD19可变重链:

QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPGD  
GDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSA VYFCARRETTVGRYYYYA  
MDYW GQGT TVTVSS (SEQ ID NO: 13)

(由以下所示的核苷酸序列编码:

caggtgcage tgcagcagtc tggggctgag ctggtaggc cgggtcetc agtgaaggatt tcc tgeaagg ctctggcta  
tgcatcgat agtactggta tgaactgggt gaagcagagg cctggacagg gtc tggatgt gatggacag atttggcctg  
gagatggf ga tactaactac aatggaaagt tcaaggtaa agccactcg actgcagacg aatccfcac cacagccac  
atgcaactca gc agecctage atctgaggac tctgggtct atttctgtgc aagacggag actacgacgg taggcccgtta  
ttactatgtatgactact gggccaagg gaccacggc accgtctcc (SEQ ID NO: 14) );

和/或

(b) 如以下所示的CD19可变轻链:

DIQLTQSPASLA VSLGQRATISCKASQSVYDGDSYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNL  
VSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTGGGT KLEIK (SEQ  
ID NO: 15)

(由以下所示的核苷酸序列编码:

gata tccagc tgacccagtc tccagctct  
ttggctgtgt ctctaggca gagggccacc atctctgc a gggcagcc a aatgttgtat tatgtatggtg atatgtttt  
gaactggta caacagatcc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcattcaa tetgtttct gggatcccac  
ccagggttag tggcaggggg tctgggacag ac tccacctt caacatccat cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat  
ca ctgtcage aaatgtactga ggatccgtgg acgttcggtg gagggaccaa gtctggatc aaa (SEQ ID NO: 16) );

和/或

(c) 如以下所示的CD3可变重链:

DIKLQQSGAELARP GASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRG  
YTNYNQKFKD KATLTTDKSSSTAYMQLSSLSEDSA VYYCARYYDDHYCLDYWGQ  
GTTLT VSS (SEQ ID NO: 17)

(由以下所示的核苷酸序列编码:

gataateaaac

tgacgcgtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagaatg tccgtcaaga ctctggcta cacccttaat  
aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg cctggacagg gtctggatg gatggatac attaatccta gcegtggta  
tactaattac aatcagaagt tcaaggacaa gcccacattg actacagaca aatctecag cacagectac atgcaactga  
gcagcgtac atctgaggac tctgcgtct attactgtc aagatattat gatgatcatt actgcctgta ctactgggc  
caaggcacca ctctcacagt ctctca (SEQ ID NO: 18) );

和/或

(d) 如以下所示的CD3可变轻链：

DIQLTQSPAAMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASG  
VPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 19)

(由以下所示的核苷酸序列编码：

gacattcage tgacccagtc tccageaaatc  
atgtctgcat ctccaggsga gaaggteacc atgacctgca gagccagttc aagtgttaatg tacatgaact ggtaccagca  
gaagtcaggc acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg ctctggatg cccttatcgc ttcagtgcca  
gtgggtctgg gacefcatac tcttcacaa tcagcagcat ggaggctgaa gatgctgcca cttattactg ccaacagtgg  
agtagtaacc cgctcacgtt cggtgtctgg accaagctgg agctgaaa (SEQ ID NO: 20) )。

在某些示例性实施方案中,用于本发明的方法中的CD19×CD3双特异性单链抗体构建体包含CD19可变重链和轻链和/或CD3可变重链和轻链。在某些示例性实施方案中,用于本发明的方法中的CD19×CD3双特异性单链抗体构建体包含CD19可变重链和轻链以及CD3可变重链和轻链。

在某些示例性实施方案中,所述双特异性单链抗体构建体包含选自以下的氨基酸序列：

(a) 如以下所示的氨基酸序列：

DIQLTQSPASLAVALGQRATISCKASQSVYDGDSYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLY  
VSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTFGGGTKLEIKGGGG  
GGGGSGGGGSQVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGL  
EWIGQIWPGDGDNTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVIDFCARRET  
TTVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSSGGGSDIKLQQSGAELARP GASVKMSCKTSGY  
TFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQFKDKATLTTDKSSSTAYMQ  
LSSLTSEDSA VYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLVSSVEGGSGGSGGSGGVD  
DIQLTQSPAAMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASG  
VPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 21);

(b) 通过如以下所示的核酸序列编码的氨基酸序列：

gatataccagc tgaccaggc tecagctctt ttggctgtgt ctcttagggca gagggccacc atctccctgea aggcacagcca  
 aagtgttat tatgtatgtg atagttattt gaactggcac caacagatc caggacagcc acccaaactc ctcactatcg  
 atgcacccaa tctagtttctt gggatcccac ccagggttttag tggcagtggg tctgggacag acttcacccct caacatccat  
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg acgttcggtg gagggaccaa  
 gtcgagatc aaagggtggtg gtgggtctgg cggcggccggc tccgggtggtg gtgggtctca ggtgcagctg cagcagtcg  
 gggctgagct ggtgaggcct gggfcttcag tgaagattc ctgcaaggct tctggctatg cattcagtag ctactggatg  
 aactgggtga agcagaggcc tggacagggt ctgtgtggta ttggacagat ttggcctggga gatgggtata ctaactacaa  
 tggaaagttc aagggtaaag ccactctgac tgcagacgaa tccctcagca cagectacat gcaactcagc agecttagcat  
 ctgaggactc tgcggctat ttetgtgcaaa gacgggagac tacgacggta ggcgcgttatt actatgetat ggactactgg  
 ggcacaggaa ccacggteac ctgtctcc ggagggtgtg gatccgatata caaactgcag cagtcagggg ctgaactggc  
 aagacctggg gcctcagtg agatgtctg caagactctt ggctacacct ttacttagta cacgatgcac tggtaaaaac  
 agaggectgg acagggctcg gaatggattt gatacattaa tccctagccgt ggttatacta attacaatca gaagttcaag  
 gacaaggcca catgactac agacaaaatcc tccagcacag cctacatgca actgagcagc ctgacatctg aggactctgc  
 agtctattac tgfcaagat attatgtatga tcattactgc ctgtactact ggggccaagg caccacttc acagtcetct  
 cagtcgaagg tggaaagtggta ggttctggtg gaagttggagg ttccagggtggta gtcgacgaca ttcaactgcac ccagtcetcc  
 gcaatcatgt ctgcattctcc aggggagaag gtcaccatga cctgcagagc cagttcaagt gtaagttaca tgaactggta  
 ccagcagaag tcaggcacct cccccaaaag atggatttat gacacatcca aagfggcttc tggagtcct tatcgttca  
 gtggcagtgg gtcgggacc tcatacttc tcacaatcg cagcatggag gtcgaagatg ctgccactta ttactgccaa  
 cagtggatgta gtaacccgct cagttcggt gtcggacca agctggagct gaaa (SEQ ID NO: 22) ;

(c) 由与 (b) 的核酸序列具有至少 70%、80%、90%、95% 或 99% 同一性的核酸序列编码的氨基酸序列, 其中所述氨基酸序列能够与 CD3 和 CD19 特异性结合; 以及

(d) 由核酸序列编码的氨基酸序列, 该核酸序列由于遗传密码而简并为 (b) 的核苷酸序列, 其中所述氨基酸序列能够与 CD3 和 CD19 特异性结合。

术语“癌症”、“癌性”或“恶性”是指或描述哺乳动物中通常以不受调控的细胞生长为特征的生理状况。

在某些示例性实施方案中, 癌症是淋巴瘤。本文中使用的“淋巴瘤”是指从淋巴细胞发展而来的一组血细胞瘤。淋巴瘤包括但不限于霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤, 例如 B 细胞淋巴瘤(例如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL)、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)、边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma)、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、淋巴浆细胞性淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma)、毛细胞白血病(hairy cell leukemia)、原发性中枢神经系统淋巴瘤等)、T 细胞淋巴瘤(例如前体 T 淋巴细胞淋巴瘤/白血病、外周 T 细胞淋巴瘤等)或 NK 细胞淋巴瘤。对博纳吐单抗/派姆单抗组合治疗具有响应性的根据某些示例性实施方案的淋巴瘤的一个实例是 DLBCL。

在某些示例性实施方案中, 由 DLBCL 引起的淋巴结组织和/或结外淋巴瘤的肿瘤块的特征在于肿瘤的尺寸大于约 10×10mm, 大于约 15×15mm 或大于约 20×20mm, 甚至更大。同样, 如果在三个维度上确定肿瘤, 则由 DLBCL 引起的淋巴结组织和/或结外淋巴瘤的肿瘤块的特

征可在于肿瘤的尺寸大于约 $10 \times 10 \times 10\text{mm}$ , 大于约 $15 \times 15 \times 15\text{mm}$ , 大于约 $20 \times 20 \times 20\text{mm}$ , 甚至更大。

淋巴结组织优选包括淋巴结(包括淋巴结区域和/或淋巴结构)和脾。淋巴结区域可定义为淋巴结和周围组织的区域。一些实例包括颈部的颈淋巴结、腋窝的腋窝淋巴结、腹股沟的腹股沟淋巴结和/或胸部的纵隔淋巴结。淋巴结构可定义为作为淋巴系统的一部分的器官或结构, 例如淋巴结、脾和胸腺。

因此, 在一些前述实施方案中, 患者尤其具有至少一个、两个、三个、四个、五个或更多个扩大的淋巴结。

本文中使用的“结外淋巴瘤”是指必须经常针对其进行初级治疗的淋巴瘤, 其中在常规分期程序之后, 不存在或仅有“次要”的结转移(nodal involvement), 连同临幊上“主要”的结外组分。在某些示例性实施方案中, 结外淋巴瘤包含中枢神经系统(CNS)、皮肤组织、乳房、肺、肝、胃肠道、泌尿生殖道、眼组织、骨髓和/或骨。

除非另有说明, 否则本文中使用的“CDR”意指使用Kabat编号系统限定的免疫球蛋白可变区中的互补决定区。

“化学治疗剂”是可用于治疗癌症的化合物。化学治疗剂的种类包括但不限于: 烷化剂、抗代谢物、激酶抑制剂、纺锤体毒物植物生物碱、细胞毒性/抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、光敏剂、抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)、抗孕酮、雌激素受体下调剂(estrogen receptor down-regulator, ERD)、雌激素受体拮抗剂、黄体化激素释放激素激动剂、抗雄激素、芳香酶抑制剂、EGFR抑制剂、VEGF抑制剂、抑制异常细胞增殖或肿瘤生长所涉及的基因的表达的反义寡核苷酸。可用于本发明治疗方法的化学治疗剂包括细胞抑制剂和/或细胞毒性剂。

本文中使用的“Clothia”意指通过引用并入本文的Al-Lazikani et al., JMB 273: 927-948 (1997) 中描述的抗体编号系统。

“经保守修饰的变体”或“保守替换”是指用具有类似特征(例如电荷、侧链尺寸、疏水性/亲水性、骨架构象和刚性等)的其他氨基酸替换蛋白质中的氨基酸, 以使得可通常产生变化而不改变(或基本上不改变)该蛋白质的生物活性或其他期望的特性, 例如抗原亲和力和/或特异性。本领域技术人员认识到, 一般来说, 多肽的非必需区域中的单个氨基酸替换基本上不改变生物活性(参见例如Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub.Co., p.224 (4th Ed.))。此外, 结构上或功能上类似的氨基酸的替换不太可能破坏生物活性。

除非上下文由于表达语言或必要的含义而另外要求, 否则“包括/包含”或其变化形式在整个说明书和权利要求书中以包括性的含义使用, 即, 指明指定特征的存在但不排除可实质上增强本发明的任何实施方案的操作或效用的其他特征的存在或添加。

在整个说明书和权利要求书中使用的“基本上由……组成”及其变化形式表示包括任何记载的要素或要素的组, 并且任选地包括不实质上改变指定剂量方案、方法或组合物的基本或新特性的与所记载要素的性质类似或不同的其他要素。作为一个非限制性实例, 如果基因特征评分被限定为由指定基因列表组成的基因集合的复合RNA表达评分, 则技术人员将理解, 该基因特征评分可包括对一个或更多个另外的基因、优选不超过三个另外的基因确定的RNA表达水平, 如果这样的包括不实质上影响预测力的话。

本文中使用的“框架区”或“FR”意指除CDR区之外的免疫球蛋白可变区。

“同源性”是指当两个多肽序列最佳比对时其之间的序列相似性。当这两个比较序列二者中的一个位置被相同的氨基酸单体亚基占据时,例如,如果两个不同抗体的轻链CDR中的一个位置被丙氨酸占据,则这两个抗体在该位置是同源的。同源性百分比是两个序列共有的同源位置的数目除以所比较位置的总数×100。例如,如果当序列最佳比对时两个序列中10个位置中的8个匹配或同源,则这两个序列是80%同源的。通常来说,在将两个序列比对时进行比较以给出最大百分比同源性。例如,可通过BLAST算法进行比较,其中选择算法的参数以在各参照序列的整个长度上给出各序列之间的最大匹配。

以下参考文献涉及经常用于序列分析的BLAST算法:BLAST ALGORITHMS:Altschul, S.F., et al., (1990) J.Mol.Biol.215:403-410;Gish,W.,et al.,(1993) Nature Genet.3: 266-272;Madden,T.L.,et al.,(1996) Meth.Enzymol.266:131-141;Altschul,S.F.,et al.,(1997) Nucleic Acids Res.25:3389-3402;Zhang,J.,et al.,(1997) Genome Res.7: 649-656;Wootton,J.C.,et al.,(1993) Comput.Chem.17:149-163;Hancock,J.M. et al., (1994) Comput.Appl.Biosci.10:67-70;ALIGNMENT SCORING SYSTEMS:Dayhoff,M.O.,et al.,“A model of evolutionary change in proteins.”in Atlas of Protein Sequence and Structure,(1978) vol.5, suppl.3.M.O.Dayhoff(ed.),pp.345-352,Natl.Biomed.Res.Found.,Washington,D.C.;Schwartz,R.M.,et al.,“Matrices for detecting distant relationships.”in Atlas of Protein Sequence and Structure,(1978) vol.5, suppl.3.M.O.Dayhoff(ed.),pp.353-358,Natl.Biomed.Res.Found., Washington,D.C.;Altschul,S.F.,(1991) J.Mol.Biol.219:555-565;States,D.J.,et al.,(1991) Methods 3:66-70;Henikoff,S.,et al.,(1992) Proc.Natl.Acad.Sci.USA89: 10915-10919;Altschul,S.F.,et al.,(1993) J.Mol.Evol.36:290-300;ALIGNMENT STATISTICS:Karlin,S.,et al.,(1990) Proc.Natl.Acad.Sci.USA87:2264-2268;Karlin, S.,et al.,(1993) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:5873-5877;Dembo,A.,et al.,(1994) Ann.Prob.22:2022-2039;以及Altschul,S.F.“Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments.”in Theoretical and Computational Methods in Genome Research(S.Suhai,ed.), (1997) pp.1-14,Plenum, N.Y.。

“分离的抗体”和“分离的抗体片段”是指纯化状态,并且在这样的背景下意指指定的分子基本上不含其他生物分子,例如核酸、蛋白质、脂质、碳水化合物或其他物质(例如细胞碎片和生长介质)。通常来说,术语“分离的”不旨在指完全不存在这样的物质或不存在水、缓冲液或盐,除非其以显著干扰本文中所述的结合化合物的实验或治疗用途的量存在。

本文中使用的“Kabat”意指由Elvin A.Kabat((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest,5th Ed.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.)倡导的免疫球蛋白比对和编号系统。

本文中使用的“单克隆抗体”或“mAb”或“Mab”是指基本上同质的抗体的群体,即除了可少量存在的可能天然发生的突变之外,构成群体的抗体分子在氨基酸序列上是相同的。相反,常规(多克隆)抗体制备物通常包含对不同表位通常具有特异性的多种不同抗体,所述抗体在其可变结构域(特别是其CDR)中具有不同氨基酸序列。修饰语“单克隆的”表示如从

基本上同质的抗体群体获得的抗体的特征，并且不被解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如，根据本发明使用的单克隆抗体可通过由Kohler et al. (1975) Nature 256:495首次描述的杂交瘤方法制备，或者可通过重组DNA方法制备(参见例如美国专利No.4,816,567)。例如，还可使用Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628和Marks et al. (1991) J.Mol.Biol.222:581-597中描述的技术从噬菌体抗体文库中分离“单克隆抗体”。还参见Presta (2005) J.Allergy Clin.Immunol.116:731。

“干扰素 $\gamma$ ”和“IFN $\gamma$ ”(也称为免疫或II型干扰素)是指参与调节免疫响应和炎性响应的几乎所有阶段(包括T细胞、B细胞、巨噬细胞、NK细胞和其他细胞类型例如内皮细胞和成纤维细胞的活化、生长和分化)的多效细胞因子。IFN $\gamma$ 增强抗原呈递细胞上的MHC表达，并且在活化淋巴细胞中也起重要作用以增强抗肿瘤作用。

IFN $\gamma$ 可通过提高肿瘤抗原呈递给肿瘤特异性T细胞并且提高对NK细胞毒性的易感性而有助于约束肿瘤进展和生长。除促进针对肿瘤的免疫响应之外，IFN- $\gamma$ 还可诱导肿瘤抑制因子的表达。

“寡核苷酸”是指通常长度为5至100个连续碱基，并且最常见地长度为10至50、10至40、10至30、10至25、10至20、15至50、15至40、15至30、15至25、15至20、20至50、20至40、20至30或20至25个连续碱基的核酸。

“患者”或“对象”是指希望治疗或参与临床试验、流行病学研究或用作对照的任何单个对象，包括人，非人灵长类，哺乳动物兽医患者例如牛、马、狗、猫等，以及研究用动物例如非人灵长类、大鼠、小鼠、狗、兔等。

本文中使用的“派姆单抗”是指与PD-1结合并阻断PD-1的人源化单克隆抗体。派姆单抗通过以下发挥作用：通过阻断PD-1与其配体PD-L1和PD-L2之间的相互作用，从而活化可影响肿瘤细胞和健康细胞二者的T淋巴细胞来提高身体的免疫系统帮助检测和对抗肿瘤细胞的能力。

人PD-1的序列的UniProt登录号为Q9UMF3。

已知与见于无响应个体中的水平相比，派姆单抗单药治疗在具有更高基线CD8+T细胞浸润密度、IFN $\gamma$ 基因特征和PD-L1表达的受影响个体中治疗黑素瘤、非小细胞肺癌和头颈鳞状细胞癌。

本文中使用的“派姆单抗”是指专有名称为KEYTRUDA®(Merck Sharp&Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ)的可商购获得的单克隆抗体以及其变体和抗原结合片段，所述单克隆抗体描述于WO2016196173以及美国专利No.8,354,509和No.8,900,587中，其出于所有目的通过引用整体并入本文。派姆单抗可以以下文描述的重链结构域、轻链结构域、重链可变结构域、轻链可变结构域、重链互补决定序列和轻链互补决定序列之一或任意组合为特征。

派姆单抗可包含如下所示的重链序列：

QVQLVQSGVEVKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPS  
 NGGTNFNEKFKNRVLTDDSTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDY  
 WGQGITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL  
 TSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTCTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG  
 PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG  
 VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK  
 AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP  
 PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGK (SEQ ID NO: 23)

, 和如下所示的轻链序列:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQ  
 APRLLIYLASYLESQVPARFSGSGSGTDFLTISLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGG  
 TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN  
 SQESVTEQDSKDSTYLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  
 (SEQ ID NO: 24)。

派姆单抗可包含如下所示的重链可变 (VH) 结构域序列:

QVQLVQSGVEVKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPS  
 NGGTNFNEKFKNRVLTDDSTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDY  
 WGQGITVTVSS (SEQ ID NO: 25)

, 和如下所示的轻链可变 (VL) 结构域:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYL  
 ESGVPARFSGSGSGTDFLTISLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)。

派姆单抗可包含以下重链互补决定区 (HCDR) :

NYMY (HCDR1, SEQ ID NO: 27); GINPSNGGTNFN (HCDR2, SEQ ID NO: 28); 和 RDYRFDMGFDY (HCDR3, SEQ ID NO: 29)。

派姆单抗可包含以下轻链互补决定区 (LCDR) :

RASKGVSTSGYSYLH (LCDR1, SEQ ID NO: 30); LASYLES (LCDR2, SEQ ID NO: 31); 和 QHSRDLPLT (LCDR3, SEQ ID NO: 32)。

在某些实施方案中, 提供了派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段, 其包含SEQ ID NO:27、28和29的重链CDR和SEQ ID NO:30、31和32的轻链CDR。

在另一些实施方案中, 提供了派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段, 其包含来自SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26的VH/VL序列对的重链和轻链CDR序列。

在另一些优选的实施方案中, 提供了派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段, 其包含含有SEQ ID NO:25或其变体的重链可变区和/或含有SEQ ID NO:26或其变体的轻链可变区。在另一些实施方案中, 派姆单抗变体或其抗原结合片段包含: 重链可变区, 其含有与SEQ ID NO:25具有至少80%序列同源性或同一性(例如, 80%、85%、90%、95%、98%或99%)的

序列;和/或轻链可变区,其含有与SEQ ID NO:26具有至少80%序列同源性或同一性(例如,80%、85%、90%、95%、98%或99%)的序列。

本文中使用的“重链可变区序列的变体”是与参照序列相同的序列,不同之处在于在框架区中(即,在CDR之外)具有多至17个保守氨基酸替换并且优选地在框架区中具有少于十个、九个、八个、七个、六个或五个保守氨基酸替换。本文中使用的“轻链可变区序列的变体”是与参照序列相同的序列,不同之处在于在框架区中(即,在CDR之外)具有多至五个保守氨基酸替换并且优选地在框架区中具有少于四个、三个或两个保守氨基酸替换。

在另一些实施方案中,提供了派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,其包含含有SEQ ID NO:23或其变体的重链和/或含有SEQ ID NO:24或其变体的轻链。在另一些实施方案中,派姆单抗变体或其抗原结合片段包含:重链,其含有与SEQ ID NO:23具有至少80%序列同源性或同一性(例如,80%、85%、90%、95%、98%或99%)的序列;和/或轻链,其含有与SEQ ID NO:24具有至少80%序列同源性或同一性(例如,80%、85%、90%、95%、98%或99%)的序列。

本文中使用的“博纳吐单抗变体”或“派姆单抗变体”是指包含分别与博纳吐单抗或派姆单抗的重链和轻链序列相同的重链和轻链序列的单克隆抗体,不同之处在于在框架区中(即,在CDR之外)具有多至五个保守氨基酸替换并且优选地在框架区中具有少于四个、三个或两个保守氨基酸替换;以及在框架区中(即,在CDR之外)具有多至17个保守氨基酸替换且优选地在框架区中具有少于十个、九个、八个、七个、六个或五个保守氨基酸替换,且优选地在框架区中具有少于四个、三个或两个保守氨基酸替换。换句话说,博纳吐单抗和博纳吐单抗变体、或派姆单抗和派姆单抗变体包含相同的CDR序列,但由于分别在其全长轻链和重链序列中在不超过三个或六个其他位置具有保守氨基酸替换而彼此不同。就以下特性而言,博纳吐单抗变体与博纳吐单抗基本上相同或比博纳吐单抗更好:对CD19的结合亲和力、对CD3的结合亲和力和体内中和作用。就以下特性而言,派姆单抗变体与派姆单抗基本上相同或比派姆单抗更好:在体内对PD-1的结合亲和力和中和作用。

在某些实施方案中,提供了派姆单抗的生物类似物(biosimilar)。

本文中使用的术语“生物类似物”以与由美国食品药品管理局(U.S.Food and Drug Administration,FDA)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency,EMA)和/或加拿大卫生部(Health Canada)颁布的工作定义相一致的方式使用,其将生物类似物产品限定为与参照产品“高度类似”(尽管临床非活性组分存在微小差异)的产品,或全球其他监管机构使用的相似定义。实际上,在安全性、纯度和效力方面中,参照产品与生物类似物产品之间不应有临幊上有意义的差异。在某些实施方案中,进行双盲、单剂量比较药动学(PK)交叉研究以将派姆单抗与候选生物类似物抗体进行比较以确定可比较的生物利用度。

本文中使用的术语“参照产品”用于指市售的派姆单抗或市售的博纳吐单抗。

本文中使用的“RECIST 1.1响应标准”意指Eisenhauer et al., E.A. et al., Eur. J Cancer 45:228-247 (2009) 中基于正在测量响应的情况针对靶病灶或非靶病灶(适当时)提出的定义。

当提及针对用本文中所述的组合治疗进行的治疗的特异性抗肿瘤响应时,“响应者患者(Responder patient)”意指表现出抗肿瘤响应的患者。

当提及本文中提及的肿瘤或任何其他生物材料时,“样品”意指已从对象取出的样品。

生物样品包括具有恶性CD19阳性淋巴细胞的体液(例如血液、血清、血浆、尿液、唾液、滑液、脊髓液等)和组织来源。从患者获得组织活检和体液的方法是本领域公知的。通常,优选包含外周血单个核细胞(*peripheral blood mononuclear cell, PBMC*),特别是B细胞和T细胞的生物样品作为来源。

包含外周血单个核细胞(PBMC),特别是B细胞和T细胞的样品优选地从人患者的外周血中获取。其他优选的样品是全血、血清、血浆或滑液,最优先选血浆或血清。

从患者获得的另一优选样品是淋巴结活检。淋巴结活检例如利用异常淋巴结的切除活检或涉及器官的大范围切开活检获得。在某些情况下,切割针活检(*cutting-needle biopsy*)可为诊断提供足够的组织。另外,可进行足够的骨髓活检。诊断可通过基因表达谱分析来补充。更优先地,诊断优先地由在诊断淋巴瘤,特别是DLBCL中具有经验的血液病学家通过优先地应用淋巴贊生物的WHO分类来进行(参见出版物Armitage in Blood (2007), Vol. 110 (1): 29-36, 第30页的表1)。有时也优先进行免疫组织化学,有时还应用细胞遗传学或荧光原位杂交(*fluorescent in situ hybridization, FISH*),以阐明初步诊断。

在本发明的一个实施方案中,根据本文所述的症状和/或通过应用本文所述的手段和方法(例如淋巴结活检、免疫组织化学、细胞遗传学、基因谱分析和/或FISH)来诊断DLBCL。

一旦做出诊断并且优先被确认,就进行另外的测试,例如由另一位经验丰富的血液病学家进行再活检而再分期,和/或进一步的影像学研究,包括胸部、腹部和/或骨盆的计算机断层扫描术、超声成像和/或PET扫描,以获得有关疾病在体内扩散程度的更多信息。此过程称为分期(*staging*)。这些测试的结果将有助于确定最有效的治疗方案。

许多分期测试可用于帮助确定身体的哪些区域已受到滤泡性淋巴瘤的影响。可进行的测试包括:CT扫描、血液测试、骨髓活检和/或PET扫描。

分期涉及基于在诊断时所涉及的淋巴系统的多少来将患者分成组(期)。分期有助于确定一个人的预后和治疗选择。

淋巴瘤的期可限定如下:

第I期-仅涉及一个淋巴结区域,或仅涉及一个淋巴结构。

第II期-涉及膈同一侧的两个或多个淋巴结区域或淋巴结结构。

第III期-涉及膈两侧的淋巴结区域或结构。

第IV期-除淋巴结区域或结构外,例如肝、肺或骨髓的许多器官或组织广泛涉及。

当分配期时,它还包括字母A或B,以表示是否存在发热、体重减轻或盗汗。“A”意指不存在这些症状;“B”意指存在这些症状。例如,患有1B期疾病的人在一个淋巴结区域有癌症证据,并具有“B”症状(发热、体重减轻和/或盗汗)。

在本发明中,DLBCL优先地根据Cheson et al. (2007), J.Clin.Oncol. 25 (5): 579-586中所述的标准进行分级。

“持续响应”意指在中断用本文中所述的治疗剂或组合治疗进行治疗之后的持续治疗效果。在一些实施方案中,持续响应的持续时间至少与治疗持续时间相同、或者是治疗持续时间的至少1.5、2.0、2.5或3倍长。

“护理系统性抗癌治疗标准”是指临床医师针对特定患者中的特定癌症所遵循的医学上接受的诊断和治疗过程,该过程可包括一种或更多种生物治疗(例如免疫治疗)和/或一

种或更多种细胞毒性化学治疗,这是本领域技术人员容易知晓的。本文中使用的护理系统性抗癌治疗标准不包括博纳吐单抗/派姆单抗组合治疗。

“组织切片”是指组织样品的单个部分或块,例如从正常组织样品或肿瘤样品切下的薄组织片。

本文中使用的“治疗”DLBCL意指向诊断为DLBCL的对象施用博纳吐单抗、博纳吐单抗变体、派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段,以实现至少一种阳性治疗效果,例如如癌细胞数量降低、肿瘤尺寸减小、到外周器官中的癌细胞浸润率降低、或者肿瘤转移或肿瘤生长的速率降低。

可以多种方式测量癌症中的积极治疗作用(参见,W.A.Weber,J.Null.Med.50:1S-10S(2009);Eisenhauer et al.,同上)。在一些优选的实施方案中,使用RECIST 1.1标准评估对博纳吐单抗、博纳吐单抗变体、派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段的响应。在一些实施方案中,通过治疗有效量实现的治疗是部分响应(partial response,PR)、完全响应(CR)、无进展存活(PFS)、无疾病存活(disease free survival,DFS)、客观响应(objective response,OR)或总体响应(overall survival,OS)中的任一种。有效治疗原发性或继发性肝癌患者的本文所述治疗的剂量方案可根据多种因素而变化,例如患者的疾病状态、年龄和体重,以及治疗在对象中引起抗癌响应的能力。虽然本发明的治疗方法、药物和用途的实施方案可以不在每个对象中都有效地实现阳性治疗效果,但是如通过本领域中已知的任何统计学检验(例如Student's t检验、卡方检验(chi<sup>2</sup>-test)、根据Mann和Whitney的U检验、Kruskal-Wallis检验(H检验)、Jonckheere-Terpstra检验和Wilcoxon检验)所确定的,其应在统计学上显著数目的对象中如此。

“肿瘤”在应用于被诊断患有或怀疑患有原发性或继发性肝癌的对象时,是指任何尺寸的恶性或潜在恶性赘生物或组织团块。实体瘤是通常不包含囊肿或液体区域的异常生长或组织团块。不同类型的实体瘤以形成它们的细胞的类型命名。实体瘤的一些实例是肉瘤、上皮瘤和淋巴瘤。白血病(血癌)通常不形成实体瘤(国家癌症研究所,癌症术语词典(National Cancer Institute,Dictionary of Cancer Terms))。

术语“肿瘤尺寸”是指可以肿瘤的长度和宽度来测量的肿瘤的总尺寸。肿瘤尺寸可通过本领域中已知的多种方法来确定,例如通过在从对象取出之后例如使用卡尺、或者在体内时使用成像技术(例如,骨扫描、超声、CT或MRI扫描)来测量肿瘤的尺寸。

#### 方法、用途和药物

在一个方面中,本发明涉及用于治疗个体中的癌症的方法,其包括对该个体施用组合治疗,该组合治疗包括:博纳吐单抗或博纳吐单抗变体;以及派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

组合治疗还可包含一种或更多种另外的治疗剂。另外的治疗剂可以是例如化学治疗剂、生物治疗剂、免疫原性剂(例如,减毒的癌细胞、肿瘤抗原、抗原呈递细胞(例如用肿瘤来源抗原或核酸脉冲的树突细胞)、免疫刺激细胞因子(例如,IL-2、IFN $\alpha$ 2、GM-CSF)和用编码免疫刺激细胞因子(例如但不限于GM-CSF)的基因转染的细胞)。另外的治疗剂的具体剂量和剂量时间表还可变化,并且最佳剂量、给药时间表和施用途径将基于所使用的具体治疗剂来确定。

化学治疗剂的一些实例包括:烷化剂,例如噻替派和环磷酰胺;烷基磺酸酯类,例如白

消安、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类,例如苯佐替哌(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙撑亚胺类(ethylenimine)和甲基蜜胺类(methylamelamine),包括六甲蜜胺(alretamine)、三乙撑蜜胺(triethylenemelamine)、三乙撑磷酰胺(triethylenephosphoramide)、三乙撑硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramide)和三羟甲蜜胺(trimethylolomelamine);番荔枝内酯类(acetogenin)(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱类(camptothecin)(包括合成类似物拓扑替康(topotecan));苔藓抑素(bryostatin);卡利抑素(callystatin);CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);隐藻素类(cryptophycin)(特别是隐藻素1和隐藻素8);海兔毒素(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物KW-2189和CBI-TMI);艾榴塞洛素(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancrati statin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑素(spongistatin);氮芥类(nitrogen mustard),例如氯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、胆磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异磷酰胺(ifosfamide)、双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、盐酸甲氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard);硝基脲类(nitrosurea),例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine);抗生素类,例如烯二炔类(enediyne)抗生素(例如,加利车霉素(calicheamicin),尤其是加利车霉素 $\gamma$ 11(calicheamicin gamma11)和加利车霉素 $\phi$ 11(calicheamicin phill),参见例如Agnew, Chem. Int'l. Ed. Engl., 33:183-186(1994);达内霉素(dNemicin),包括达内霉素A;双膦酸盐类(bisphosphonate),例如氯膦酸盐(clodronate);埃斯波霉素(esperamicin);以及新抑癌菌素(neocarzinostatin)生色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素生色团)、阿克拉霉素(aclacinomycin)、放线菌素、氨茴霉素(authramycin)、氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素、放线菌素C(cactinomycin)、卡柔比星(carabacin)、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌霉素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星(包括吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯代-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、依达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(例如丝裂霉素C)、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfimromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodoxorubicin)、链黑菌素、链脲霉素(streptozocin)、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢物类,例如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,例如二甲叶酸(denopterin)、甲氨喋呤(methotrexate)、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,例如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprime)、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,例如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷、6-氮杂胞苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧胞苷、多西氟尿啶(doxifluridine)、依诺他滨、氟尿苷;雄激素类,例如卡鲁睾酮、丙酸屈他雄酮(dromostanolonepropionate)、表硫雄醇(epitiostan01)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯

(testolactone)；抗肾上腺类，例如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦；叶酸补充剂，例如亚叶酸(folinic acid)；醋葡萄内酯(aceglatone)；醛磷酰胺糖苷；氨基酮戊酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；氨苯吖啶(amsacrine)；贝他布昔(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依达曲沙(edatraxate)；地磷酸胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依氟鸟氨酸(elformithine)；乙酸羟毗呋唑(elliptiniumacetate)；埃博霉素类(epothilone)；依托格鲁(etoglucid)；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖(lentinan)；氯尼达明(lonidamine)；美登素生物碱类(maytansinoid)，例如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌；莫哌达醇(mopidamol)；二胺硝吖啶(nitracrine)；喷司他丁；苯来美特(phenamest)；吡柔比星；洛索蒽醌；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基酰肼；丙卡巴肼；雷佐生(razoxane)；根毒素(rhizoxin)；西索菲兰(sizofuran)；锗螺胺(spirogermanium)；细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亚胺醌(triaziquine)；2,2',2"-三氯三乙胺；单端孢霉烯类(trichothecene)(尤其是T-2毒素、疣孢菌素A(verrucurinA)、杆孢菌素A和蛇形菌素(anguidine))；乌拉坦(urethan)；长春地辛；达卡巴嗪；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitolbroniol)；二溴卫矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿糖胞苷("Ara-C")；环磷酰胺；噻替哌；紫杉烷类，例如紫杉醇和多西他赛(doxetaxel)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；吉西他滨；6-硫鸟嘌呤；巯基嘌呤；甲氨喋呤；铂类似物，例如顺铂和卡铂；长春碱；铂类；依托泊苷(VP-16)；异磷酰胺；米托蒽醌；长春新碱；长春瑞滨；诺安托(novantrone)；替尼泊苷；依达曲沙；柔红霉素；氨基蝶呤(aminopterin)；希罗达(xeloda)；伊班膦酸盐(ibandronate)；CPT-11；拓扑异构酶抑制剂RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)；类视黄醇，例如视黄酸；卡培他滨；以及以上任一种的可药用盐、酸或衍生物。还包括发挥调节或抑制激素对肿瘤之作用的抗激素剂，例如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)，包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、克昔芬(keoxifene)、LYI 17018、奥那斯酮(onapristone)和托瑞米芬(Fareston)；抑制酶芳香酶的芳香酶抑制剂，其调节肾上腺中的雌激素产生，例如，4(5)-咪唑、氨鲁米特、乙酸甲地孕酮、依西美坦、福美司坦(formestane)、法倔唑、伏氯唑(vorozole)、来曲唑和阿那曲唑；以及抗雄激素例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林(leuprolide)和戈舍瑞林(goserelin)；以及以上任一种的可药用盐、酸或衍生物。

本发明的组合治疗中的每种治疗剂可单独施用或在根据标准药学实践包含治疗剂和一种或更多种可药用载体、赋形剂和稀释剂的同一药物(在本文中也称为药物组合物)中施用。

本发明的组合治疗中的每种治疗剂可同时(即，在同一药物中)施用、同步施用(即，在单独的药物中以任意顺序一个紧接另一个地施用)或以任意顺序依次施用。当组合治疗中的治疗剂是不同剂型(一种药剂是片剂或胶囊剂，而另一种药剂是无菌液体)和/或以不同的给药方案施用(例如，生物治疗剂是至少每天施用，而生物治疗剂以更低频率(例如每周一次、每两周一次或每三周一次)施用)和/或以不同的时长施用，例如，一种治疗剂IV施用30分钟，而一种治疗剂CIVI施用时长超过一小时。

在一些特别优选的实施方案中，在施用派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段之

前,施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。在另一些特别优选的实施方案中,博纳吐单抗或博纳吐单抗变体与派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段同时施用。在另一些实施方案中,在施用派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段之后,施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。

在一些实施方案中,组合治疗中的至少一种治疗剂使用当药剂用作单一治疗来治疗相同癌症时通常采用的相同剂量方案(治疗的剂量、频率和持续时间)施用。在另一些实施方案中,与药剂用作单药治疗时相比,患者接受组合治疗中至少一种治疗剂的更低总量,例如更小的剂量、更低频率的剂量和/或更短的治疗持续时间。

本发明的组合治疗可在手术去除肿瘤之前或之后使用,并且可在放射治疗之前、期间或之后使用。

在一些实施方案中,向未预先用生物治疗剂或化学治疗剂治疗(即,未经癌症治疗)的患者施用本发明的组合治疗。在另一些实施方案中,向在先前治疗之后未能实现持续响应(例如,在用非博纳吐单抗/派姆单抗组合治疗的系统性抗癌治疗的失败或无效的治疗之后),即经历癌症治疗的患者施用组合治疗。

本发明的组合治疗通常用于治疗足够大以通过触诊或通过本领域中公知的成像技术(例如MRI、超声或CAT扫描)发现的肿瘤。

选择本发明的组合治疗的剂量方案(在本文中也称为施用方案)取决于数种因素,包括实体的血清或组织周转率、症状的水平、实体的免疫原性、以及正在被治疗的个体中靶细胞、组织或器官的可及性。优选地,剂量方案使符合可接受副作用水平的递送至患者的每种治疗剂的量最大化。因此,组合中每种生物治疗剂和化学治疗剂的剂量量和给药频率部分地取决于具体的治疗剂、正在治疗的癌症的严重程度和患者特征。选择抗体、细胞因子和小分子的合适剂量的指南是可获得的。参见例如Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub.Ltd,Oxfordshire,UK;Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis,Marcel Dekker,New York,NY;Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases,Marcel Dekker,New York, NY;Baert et al. (2003) New Engl.J.Med.348:601-608;Milgrom et al. (1999) New Engl.J.Med.341:1966-1973;Slamon et al. (2001) New Engl.J.Med.344:783-792; Beniaminovitz et al. (2000) New Engl.J.Med.342:613-619;Ghosh et al. (2003) New Engl.J.Med.348:24-32;Lipsky et al. (2000) New Engl.J.Med.343:1594-1602; Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference,57th Ed);Medical Economics Company;ISBN:1563634457;第57版(2002年11月)。合适剂量方案的确定可由临床医生例如使用本领域中已知或怀疑影响治疗或预测影响治疗的参数或因素来进行,并且将取决于例如患者的临床病史(例如,先前的治疗)、待治疗的癌症的类型和阶段以及对组合治疗中一种或更多种治疗剂有响应的生物标志物。博纳吐单抗与派姆单抗组合的最佳剂量可通过这些药剂中的一种或二者的剂量递增或剂量递减确定。

本发明还提供了药物,其包含博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体,其用于与派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段组合来治疗对象中的DLBCL。

还提供了药物,该药物包含派姆单抗、派姆单抗和/或其抗原结合片段,其用于与博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体组合来治疗对象中的DLBCL。

在一些实施方案中,如上所述的包含博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体或派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段的药物可以液体制剂的形式提供,或者通过在使用之前用无菌注射用水重构冻干粉末来制备。

在一些实施方案中,在玻璃小瓶中提供包含博纳吐单抗的药物,该玻璃小瓶包含无菌、无防腐剂、白色至灰白色的冻干粉末,用于在用无菌注射用水重构后进行IV输注。将重构的溶液添加至含有0.9%NaCl和特定于产品的稳定剂(IV溶液稳定剂)的输注袋。IV溶液稳定剂在10mL一次性玻璃注射小瓶中作为无菌、无防腐剂、透明、无色至浅黄色的液体浓缩物提供。

在一些实施方案中,在玻璃小瓶中提供包含派姆单抗的药物,其在4mL溶液中包含约100mg的派姆单抗。每1mL溶液包含25mg派姆单抗并且在以下中配制:L-组氨酸(1.55mg)、聚山梨酯80(0.2mg)、蔗糖(70mg)和注射用水,USP。该溶液需要稀释以用于IV输注。

本发明的组合治疗中的生物治疗剂可通过连续输注施用,或者通过例如以每天、每隔一天、每周三次、或每周一次、每两周一次、每三周一次、每月一次、每两月一次等为间隔的剂量施用。总每周剂量通常为至少0.05 $\mu$ g/kg、0.2 $\mu$ g/kg、0.5 $\mu$ g/kg、1 $\mu$ g/kg、10 $\mu$ g/kg、100 $\mu$ g/kg、0.2mg/kg、1.0mg/kg、2.0mg/kg、10mg/kg、25mg/kg、50mg/kg体重或更多。参见例如Yang et al. (2003) New Engl. J. Med. 349:427-434; Herold et al. (2002) New Engl. J. Med. 346:1692-1698; Liu et al. (1999) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67:451-456; Portielji et al. (2000) Cancer Immunol. Immunother. 52:133-144。

在使用派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段的某些实施方案中,给药方案将包括在整个治疗过程中以约14天( $\pm$ 2天)或约21天( $\pm$ 2天)或约30天( $\pm$ 2天)的间隔以1、2、3、5或10mg/kg的剂量施用派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段。在一个优选的实施方案中,每3周以200mg(固定的)剂量使用派姆单抗、派姆单抗变体或其抗原结合片段。

在组合治疗中使用派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段的另一些实施方案中,给药方案将包括在患者内剂量递增的情况下以约0.005mg/kg至约10mg/ $\mu$ g的剂量施用派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段。在另一些递增剂量实施方案中,剂量之间的间隔将逐渐缩短,例如,第一剂量与第二剂量之间为约30天( $\pm$ 3天),第二剂量与第三剂量之间为约21天( $\pm$ 3天)。在某些实施方案中,对于继第二剂量之后的剂量,给药间隔将为约21天( $\pm$ 3天)。

在某些实施方案中,将向对象施用包含派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段中任一种的药物的肠胃外给药,例如静脉内(intravenous, IV)输注。

在本发明的一个优选实施方案中,以选自以下的剂量以液体药物施用派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段:1mg/kg每两周(Q2W)或每14天(Q14D)、2mg/kg Q2W或Q14D、3mg/kg Q2W或Q14D、5mg/kg Q2W或Q14D、10mg Q2W或Q14D、1mg/kg每3周(Q3W)或每21天(Q21D)、2mg/kg Q3W或Q21D、3mg/kg Q3W或Q21D、5mg/kg Q3W或Q21D、10mg Q3W或Q21D和这些剂量中任一种的平坦剂量(flat-dose)当量,即,例如200mg Q3W或Q21D。

在一些实施方案中,以下剂量提供派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段:约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约

290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg或约400mg。

在某些示例性实施方案中,以约200mg的剂量提供派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段。在另一些示例性实施方案中,派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段作为液体药物提供,其包含在10mM组氨酸缓冲液pH5.5中的25mg/ml派姆单抗、7% (w/v) 蔗糖、0.02% (w/v) 聚山梨酯80。

在一些实施方案中,通过IV输注施用派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段的所选剂量。在一个实施方案中,在25至40分钟、或约30分钟的时间段内通过IV输注施用派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段的所选剂量。

在某些实施方案中,在第一时间段(即,“第一治疗周期”)和第二时间段(即,“巩固周期”)施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体。任选地,例如在第三时间段、第四时间段、第五时间段等,施用一个或更多个另外的巩固周期。两个治疗周期之间的其中不施用博纳吐单抗或博纳吐单抗变体的时间段(例如,在第一治疗周期与第一巩固周期之间的时间)被称为“无治疗”周期。

在某些示例性实施方案中,设想所述第一治疗周期为至少约14天长、约15天长、约16天长、约17天长、约18天长、约19天长、约20天长、约21天长、约22天长、约23天长、约24天长、约25天长、约26天长、约27天长、约28天长、约29天长、约30天长、约31天长、约32天长、约33天长、约34天长、约35天长、约36天长、约37天长、约38天长、约39天长、约40天长、约41天长、约42天长、约43天长、约44天长、约45天长、约46天长、约47天长、约48天长、约49天长、约50天长、约51天长、约52天长、约53天长、约54天长、约55天长、约56天长、约57天长、约58天长、约59天长、约60天长、约61天长、约62天长、约63天长或更长。

在某些示例性实施方案中,设想所述第一治疗周期为约35至约77天、约42至约70天、约49至约63天、约52至约60天、或约54至约58天,或者介于这些范围之间的任何天数。

在一个特别优选的实施方案中,设想所述第一治疗周期为约56天。

在某些示例性实施方案中,设想巩固周期为至少约2天长、约3天长、约4天长、约5天长、约6天长、约7天长、约8天长、约9天长、约10天长、约11天长、约12天长、约13天长、约14天长、约15天长、约16天长、约17天长、约18天长、约19天长、约20天长、约21天长、约22天长、约23天长、约24天长、约25天长、约26天长、约27天长、约28天长、约29天长、约30天长、约31天长、约32天长、约33天长、约34天长或约35天长。

在某些示例性实施方案中,设想巩固周期为约7至约49天、约14至约42天、约21至约35天、约23至约33天或约25到31天,或者这些范围之间的任何天数。

在一个特别优选的实施方案中,设想巩固周期为约28天。

在某些示例性实施方案中,设想无治疗周期为至少约2天长、约3天长、约4天长、约5天长、约6天长、约7天长、约8天长、约9天长、约10天长、约11天长、约12天长、约13天长、约14天长、约15天长、约16天长、约17天长、约18天长、约19天长、约20天长、约21天长、约22天长、约23天长、约24天长、约25天长、约26天长、约27天长、约28天长、约29天长、约30天长、约31天长、约32天长、约33天长、约34天长或约35天长。

在某些示例性实施方案中,设想无治疗周期为约7至约49天、约14至约42天、约21至约35天、约23至约33天、或约25天至约31天,或者介于这些范围之间的任何天数。

在一个特别优选的实施方案中,设想无治疗周期为约28天(+/-3天)。

在某些示例性实施方案中,以初始剂量和/或一个或更多个递增剂量和/或维持剂量提供博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体。本文中使用的“初始剂量”是博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体的第一剂量量,例如约9 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。本文中使用的“维持剂量”是比初始剂量在时间上较晚施用的博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体的剂量,并且其是比初始剂量更大的剂量。例如,初始剂量可以是约9 $\mu\text{g}/\text{d}$ ,并且维持剂量可以是约28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、约56 $\mu\text{g}/\text{d}$ 或约112 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

在某些示例性实施方案中,将博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体作为初始剂量、维持剂量和一个或更多个递增剂量向对象提供。

本文中使用的“递增剂量”是大于初始剂量但不是维持剂量量的剂量。在某些实施方案中,递增剂量是大于维持剂量量的剂量。在一个示例性实施方案中,递增剂量是小于维持剂量量的剂量。例如,当维持剂量为约56 $\mu\text{g}/\text{d}$ 或约112 $\mu\text{g}/\text{d}$ 时,递增剂量可以是约28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

在某些示例性实施方案中,初始剂量、递增剂量和/或维持剂量可各自每天向对象施用持续一段时间,例如约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天、约31天、约32天、约33天、约34天、约35天、约36天、约37天、约38天、约39天、约40天、约41天、约42天、约43天、约44天、约45天、约46天、约47天、约48天、约49天、约51天、约52天、约53天、约54天、约55天或约56天。

在一些实施方案中,以以下剂量提供博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体:每天约1 $\mu\text{g}$ 、每天约2 $\mu\text{g}$ 、每天约3 $\mu\text{g}$ 、每天约4 $\mu\text{g}$ 、每天约5 $\mu\text{g}$ 、每天约6 $\mu\text{g}$ 、每天约7 $\mu\text{g}$ 、每天约8 $\mu\text{g}$ 、每天约9 $\mu\text{g}$ 、每天约10 $\mu\text{g}$ 、每天约11 $\mu\text{g}$ 、每天约12 $\mu\text{g}$ 、每天约13 $\mu\text{g}$ 、每天约14 $\mu\text{g}$ 、每天约15 $\mu\text{g}$ 、每天约16 $\mu\text{g}$ 、每天约17 $\mu\text{g}$ 、每天约18 $\mu\text{g}$ 、每天约19 $\mu\text{g}$ 、每天约20 $\mu\text{g}$ 、每天约21 $\mu\text{g}$ 、每天约22 $\mu\text{g}$ 、每天约23 $\mu\text{g}$ 、每天约24 $\mu\text{g}$ 、每天约25 $\mu\text{g}$ 、每天约26 $\mu\text{g}$ 、每天约27 $\mu\text{g}$ 、每天约28 $\mu\text{g}$ 、每天约29 $\mu\text{g}$ 、每天约30 $\mu\text{g}$ 、每天约31 $\mu\text{g}$ 、每天约32 $\mu\text{g}$ 、每天约33 $\mu\text{g}$ 、每天约34 $\mu\text{g}$ 、每天约35 $\mu\text{g}$ 、每天约36 $\mu\text{g}$ 、每天约37 $\mu\text{g}$ 、每天约38 $\mu\text{g}$ 、每天约39 $\mu\text{g}$ 、每天约40 $\mu\text{g}$ 、每天约41 $\mu\text{g}$ 、每天约42 $\mu\text{g}$ 、每天约43 $\mu\text{g}$ 、每天约44 $\mu\text{g}$ 、每天约45 $\mu\text{g}$ 、每天约46 $\mu\text{g}$ 、每天约47 $\mu\text{g}$ 、每天约48 $\mu\text{g}$ 、每天约49 $\mu\text{g}$ 、每天约50 $\mu\text{g}$ 、每天约51 $\mu\text{g}$ 、每天约52 $\mu\text{g}$ 、每天约53 $\mu\text{g}$ 、每天约54 $\mu\text{g}$ 、每天约55 $\mu\text{g}$ 、每天约56 $\mu\text{g}$ 、每天约57 $\mu\text{g}$ 、每天约58 $\mu\text{g}$ 、每天约59 $\mu\text{g}$ 、每天约60 $\mu\text{g}$ 、每天约61 $\mu\text{g}$ 、每天约62 $\mu\text{g}$ 、每天约63 $\mu\text{g}$ 、每天约64 $\mu\text{g}$ 、每天约65 $\mu\text{g}$ 、每天约66 $\mu\text{g}$ 、每天约67 $\mu\text{g}$ 、每天约68 $\mu\text{g}$ 、每天约69 $\mu\text{g}$ 、每天约70 $\mu\text{g}$ 、每天约71 $\mu\text{g}$ 、每天约72 $\mu\text{g}$ 、每天约73 $\mu\text{g}$ 、每天约74 $\mu\text{g}$ 、每天约75 $\mu\text{g}$ 、每天约76 $\mu\text{g}$ 、每天约77 $\mu\text{g}$ 、每天约78 $\mu\text{g}$ 、每天约79 $\mu\text{g}$ 、每天约80 $\mu\text{g}$ 、每天约81 $\mu\text{g}$ 、每天约82 $\mu\text{g}$ 、每天约83 $\mu\text{g}$ 、每天约84 $\mu\text{g}$ 、每天约85 $\mu\text{g}$ 、每天约86 $\mu\text{g}$ 、每天约87 $\mu\text{g}$ 、每天约88 $\mu\text{g}$ 、每天约89 $\mu\text{g}$ 、每天约90 $\mu\text{g}$ 、每天约91 $\mu\text{g}$ 、每天约92 $\mu\text{g}$ 、每天约93 $\mu\text{g}$ 、每天约94 $\mu\text{g}$ 、每天约95 $\mu\text{g}$ 、每天约96 $\mu\text{g}$ 、每天约97 $\mu\text{g}$ 、每天约98 $\mu\text{g}$ 、每天约99 $\mu\text{g}$ 、每天约100 $\mu\text{g}$ 、每天约110 $\mu\text{g}$ 、每天约111 $\mu\text{g}$ 、每天约112 $\mu\text{g}$ 、每天约113 $\mu\text{g}$ 、每天约114 $\mu\text{g}$ 、每天约115 $\mu\text{g}$ 、每天约116 $\mu\text{g}$ 、每天约117 $\mu\text{g}$ 、每天约118 $\mu\text{g}$ 、每天约119 $\mu\text{g}$ 、每天约120 $\mu\text{g}$ 、每天约121 $\mu\text{g}$ 、每天约122 $\mu\text{g}$ 、每天约123 $\mu\text{g}$ 、每天约124 $\mu\text{g}$ 、每天约125 $\mu\text{g}$ 、每天约126 $\mu\text{g}$ 、每天约127 $\mu\text{g}$ 、每天约128 $\mu\text{g}$ 、每天约129 $\mu\text{g}$ 、每天约130 $\mu\text{g}$ 。

在某些示例性实施方案中,以每天约9 $\mu\text{g}$ 至约112 $\mu\text{g}$ 的剂量提供博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体。在另一些示例性实施方案中,以每天约9 $\mu\text{g}$ 至约56 $\mu\text{g}$ 的剂量提供博纳吐单抗

和/或博纳吐单抗变体。在另一些示例性实施方案中,以每天约9 $\mu$ g至约28 $\mu$ g的剂量提供博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体。

在第一治疗周期和/或一个或更多个巩固周期中使用博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体的某些示例性实施方案中,给药方案包括在患者内剂量递增的情况下最初以约9 $\mu$ g/天的剂量在约7天的间隔下提高至约28 $\mu$ g/天、约56 $\mu$ g/天或约112 $\mu$ g/天的最大剂量施用博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体。一旦达到最大剂量,该剂量将持续到第一治疗周期或第一个巩固周期完成。

在某些实施方案中,将向所述对象施用包含博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体的药物的肠胃外给药,例如静脉内(IV)输注(例如,通过连续静脉内输注(CIVI))。

在某些示例性实施方案中,提供了博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体,其作为4mL一次性玻璃注射小瓶,所述小瓶含有无菌、无防腐剂、白色至灰白色冻干粉末,以用于在用无菌注射用水重构后进行IV输注。标准市售博纳吐单抗小瓶为35 $\mu$ g(标称填充量为38 $\mu$ g)。在一个特定的实施方案中,用3mL的无菌水(例如,无菌冲洗用水)重构小瓶以提供浓度为12.5 $\mu$ g/mL的溶液。然后可在施用之前将12.5 $\mu$ g/mL溶液进一步稀释至取决于剂量和最终给药体积的浓度。

将重构的溶液添加至含有0.9%NaCl和特定于产品的稳定剂(IV溶液稳定剂)的输注袋。IV溶液稳定剂的作用是防止博纳吐单抗吸附到输注组件的表面。IV溶液稳定剂在10mL一次性玻璃注射小瓶中作为无菌、无防腐剂、透明、无色至浅黄色液体浓缩物提供。

在一些实施方案中,通过IV输注,例如通过CIVI,施用所选剂量的博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体。在一个实施方案中,通过CIVI在以下时间段内施用所选剂量的博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体:约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时。在一个特别示例性实施方案中,通过CIVI作为在24小时的时间段内的连续输注施用所选剂量的博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体。

在某些示例性实施方案中,如果患者具有组织学确认的DLBCL,该DLBCL(1)对第一种或以后的治疗是难治性的;(2)是第一次或以后复发的,并且已经接受了至少两种先前的治疗(其中之一可以是一线治疗);或(3)在自体造血干细胞移植(HSCT)后复发,则该患者被选择用本发明的组合治疗进行治疗。

本文描述的药物可作为药盒(kit)提供,其包含第一容器和第二容器以及包装插入物。第一容器至少包含博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体,第二容器包含至少一个剂量的药物,该药物包含派姆单抗、派姆单抗和/或其抗原结合片段。药盒可任选地包含包装插入物或标签,其包括使用药物治疗患者的癌症的说明书。第一容器和第二容器可由相同或不同的形状(例如,小瓶、注射器和瓶)和/或材料(例如,塑料或玻璃)构成。药盒可还包含可用于施用药物的其他材料,例如稀释剂、滤器、IV袋和线、输注泵、针和注射器。在药盒的一些优选实施方案中,说明书声明药物旨在用于治疗患有DLBCL的患者。

### 药物组合物

本发明涉及上述药剂用于预防性和/或治疗性治疗的用途,如下所述。因此,可将本发明的博纳吐单抗和/或博纳吐单抗变体和/或派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段并入到适合于施用的药物组合物中。这样的组合物通常包含博纳吐单抗和/或博纳吐单

抗变体或派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段以及可药用载体。本文中使用的语言“可药用载体”旨在包括与药物施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等张剂和吸收延迟剂等。这样的介质和试剂用于药物活性物质的用途是本领域中公知的。除非任何常规介质或试剂与活性化合物不相容，否则其在组合物中的用途均在考虑之中。补充的活性化合物也可并入组合物中。

本发明的药物组合物配制成与其预期施用途径相容。施用途径的一些实例包括：肠胃外(例如，静脉内、皮内、皮下、腹膜内、肌内、经皮(表面)和经黏膜)施用。用于肠胃外、皮内或皮下施加的溶液剂或混悬剂可包含以下组分：无菌稀释剂例如注射用水、盐水溶液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂；抗菌剂例如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂例如乙二胺四乙酸；缓冲剂例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐和用于调节张度(tonicity)的试剂例如氯化钠或右旋糖(dextrose)。可用酸或碱(例如盐酸或氢氧化钠)调节pH。肠胃外制剂可封装在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

适于可注射使用的药物组合物包括无菌水溶液(在水溶性时)或分散体，以及用于即时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。对于静脉内、IS、ICV和/或IT施用，合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL<sup>TM</sup>(BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸缓冲盐水(PBS)。在所有情况下，组合物必须是无菌的并且在存在易注射性的程度上应是流体。其必须在制备和储存条件下是稳定的，并且必须针对微生物(例如细菌和真菌)的污染作用进行防腐。载体可以是溶剂或分散介质，其包含例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)，及其合适混合物。例如，可通过使用包衣(例如卵磷脂)、通过在分散体的情况下维持所需的颗粒尺寸和通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。通过多种抗细菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、抗坏血酸、硫柳汞等)可实现防止微生物的作用。在许多情况下，将优选在组合物中包含等张剂，例如糖、多元醇(例如甘露醇、山梨醇)、氯化钠。可通过在组合物中包含延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸铝和明胶)来实现可注射组合物的延长吸收。

以剂量单位形式配制肠胃外组合物对于方便施用和剂量均匀是特别有利的。本文中使用的剂量单位形式指适合作为用于待治疗对象的单位剂量的物理分散单元；每个单元包含经计算与所需药用载体联合产生期望治疗效果的预定量活性化合物。本发明的剂量单位形式的规格由以下决定并且直接取决于此：活性化合物的独特特征和待实现的特定治疗效果，以及复配这样的活性化合物的领域中针对个体治疗的固有限制。

药物组合物可与任选的施用说明书一起包含在容器、包装或分配器中。

本发明的药物组合物可以以多种方式施用，这取决于期望局部治疗还是全身治疗以及取决于待治疗的区域。施用可以是瘤内的或肠胃外的。肠胃外施用包括静脉内滴注、皮下、腹膜内或肌内注射、鞘内或室内(intraventricular)施用。

在一个实施方案中，通过植入装置分配单位剂量或测量剂量的组合物，所述组合物包含博纳吐单抗、博纳吐单抗变体、派姆单抗、派姆单抗变体和/或其抗原结合片段。装置可包含监测对象内参数的传感器。例如，装置可包含泵(例如渗透泵)以及任选的相关电子器件。

对于本领域技术人员来说明显的是，可使用合适的等同方案对本文中所述的方法作出其他合适的修改和调整而不脱离本文中所公开的实施方案的范围。现在已经详细描述了某

些实施方案,通过参考以下实施例将更清楚地理解这些实施方案,所述实施方案仅出于举例说明的目的包括在内而不旨在限制。本文所述的所有专利、专利申请和参考文献出于所有目的均通过引用整体并入本文。

### 实施例

实施例1. 在患有复发性或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的成年对象中,研究博纳吐单抗与派姆单抗组合的安全性和效力的1b期开放标签研究

#### 概述

该研究的主要目的是确定患有复发性或难治性(r/r)DLBCL的成年对象中博纳吐单抗与派姆单抗组合的最大耐受剂量(MTD)。该研究的次要目的是评估在患有r/r DLBCL的成年对象中,博纳吐单抗与派姆单抗组合的安全性、效力和药动学(PK)。

叠加的假设是,在r/r DLBCL中可耐受博纳吐单抗与派姆单抗的组合。

主要终点是剂量限制性毒性(DLT)的发生率。次要终点是:通过Cheson标准(2007)的总体响应率(ORR);通过Cheson标准的完全响应(CR);通过ORR、CR和部分响应(PR)的响应持续时间(Duration of response,DOR);PFS;OS;博纳吐单抗PK参数;以及派姆单抗PK参数。安全终点是不良反应的发生率和严重程度。

这是一项开放标签的多中心1b期研究,测试了r/r DLBCL中博纳吐单抗与派姆单抗的组合。该研究将分为2部分。第1部分(n=6至50)将测试多至3种不同的博纳吐单抗目标剂量水平和在滚动6设计中测试多至3种方案的博纳吐单抗与派姆单抗的组合的安全性。(参见表2。)剂量水平审查小组(DLRT)将审查安全性数据,以评价可能的药物作用和DLT。未基于最终针对第2部分选择的剂量的对象将在整个研究过程中保持其初始剂量。第2部分(n=36)将由扩展群组(expansion cohort)组成,以评估在所选目标剂量和时间表下的PK、安全性和初步效力数据。第2部分的剂量将由DLRT确定的第1部分的临床数据的总和来确定。

表2

臂	所指定的介入
实验：群组 Ib 博纳吐单抗 9 至 28 微克加派姆单抗（第 1 天）。	药物：博纳吐单抗加派姆单抗
实验：群组 IIb 博纳吐单抗 9 至 28 至 112 微克加派姆单抗（第 1 天）。	药物：博纳吐单抗加派姆单抗
实验：群组 IIIb 博纳吐单抗 9 至 28 至 56 微克加派姆单抗（第 1 天）。	药物：博纳吐单抗加派姆单抗
实验：群组 Ia 博纳吐单抗 9 至 28 微克加派姆单抗（第 15 天）。	药物：博纳吐单抗加派姆单抗
实验：群组 IIa 博纳吐单抗 9 至 28 至 112 微克加派姆单抗（第 19 天）。	药物：博纳吐单抗加派姆单抗
实验：群组 IIIa 博纳吐单抗 9 至 28 至 56 微克加派姆单抗（第 19 天）。	药物：博纳吐单抗加派姆单抗
实验：扩展群组	药物：博纳吐单抗加派
使用来自其中发现最大耐受剂量的先前群组的群组设计	姆单抗

研究设计包括：

-21天的筛选期；

-8周的博纳吐单抗的标准(核心)治疗期(第一周期)；

-在28天(±3天)的博纳吐单抗无治疗期后的28天的第二(巩固)周期,其可向具有稳定疾病(stable disease,SD)、PR或CR的对象施用;

-在以下进行派姆单抗治疗直至疾病进展或在无疾病进展的情况下最多35个周期:

-针对群组Ia中的对象,在研究的第15天

或

-针对群组Ib、IIb和IIIb中的对象,在第1个研究日

或

-针对群组IIa和IIIa中的对象,在第19个研究日;以及

-每种方案指定治疗的最后剂量30天(+7天)之后进行安全性随访访视。

对于后续的博纳吐单抗安全性随访访视,每12周(±28天)进行对后续抗癌治疗的存活和收集的随访,从最后一个剂量的派姆单抗起持续至多约24个月。最多86个对象可入选。

**对象资格标准概要:**本研究旨在入选这样的成年对象,其患有经组织学确认的弥漫性大B细胞淋巴瘤,所述弥漫性大B细胞淋巴瘤对第一种或以后的治疗均是难治性的,或者是第一次复发或以后的复发,并且已经接受了至少2种先前的治疗(其中一种可以是一线治疗),或在具有良好器官功能的自体HSCT之后复发。

如果对象患有Richter's转化(在先前的慢性淋巴细胞白血病的设置中出现DLBCL)或原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBCL),或者具有临床相关的中枢神经系统(CNS)病理学的病史或存在临床相关的中枢神经系统(CNS)病理学,所述病理学例如癫痫、轻瘫、失语、卒中、重度脑损伤、痴呆、帕金森病、小脑疾病、器质性脑综合征或精神病,或有活动性非感染性肺炎的证据,或具有间质性肺病的病史,则将该对象排除。

博纳吐单抗以连续静脉内输注(CIVI)施用。博纳吐单抗治疗的第一周期为持续8周,随后是28天(±3天)的无博纳吐单抗治疗间隔。博纳吐单抗的初始剂量将为9μg/天,并将以每周的间隔逐步剂量递增,直至达到目标剂量。如果对象满足继续研究治疗的要求,则他们可在28天(±3天)的无治疗间隔后接受另一个持续28天的博纳吐单抗周期(第2周期巩固周期)。巩固周期的给药将与博纳吐单抗第1周期的前28天相同,从9μg/天开始,每周剂量递增,直至达到目标剂量。

将在群组Ia中的第15个研究日开始,在群组Ib、IIb和IIIb中的第1个研究日开始,在群组IIa和IIIa中的第19个研究日开始,每3周静脉内(IV)施用派姆单抗200mg持续30分钟(3周周期)。

在执行任何研究特定程序之前,必须从所有对象或法律上可接受的代表处获得书面知情同意书。根据评估时间表,将执行以下程序:病史、人口统计资料、美国东部肿瘤协作组(ECOG)的表现状态、神经系统测试、身体测试,包括身高、体重、生命体征、伴随用药、不良事件/严重不良事件评估、疾病相关事件以及患者报告结局(patient reported outcome, PRO)评估。按照评估时间表中列出的时间点,对象将经历放射学评估(脑磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI),计算机断层扫描术(CT)扫描和正电子发射断层显像(PET)扫描)。样品将被收集用于当地实验室测试,包括:骨髓活检、腰椎穿刺、化学、凝血、血液学(全血细胞计数(CBC))、免疫球蛋白、尿液分析、甲状腺功能测试、肌酐清除率(CrCl)和妊娠测试。对象将还提供用于中心实验室测试的样品,包括:抗博纳吐单抗抗体、抗派姆单抗抗体、免疫组、血清细胞因子、PK(博纳吐单抗和派姆单抗)、用于生物标志物分析的核心

或切除活检、PAXgene和通过下一代测序(next generation sequencing, NGS)的微小残留病,如评估表中所示。研究程序的完整列表,包括每个程序的时间安排,将在下面进一步描述,并在图3至6中示出。

效力终点的点估计将伴随有两侧95%置信区间,包括对Kaplan Meier (KM) 四分位数、KM比例和二项式比例的估计。药动学将通过非房室分析进行。药效学样品将通过描述性统计进行总结。

### 疾病

免疫表型分析是必不可少的诊断程序,其可鉴定DLBCL并将DLBCL进一步分为生发中心(germinal center, GC)类型(分化簇(cluster of differentiation, CD) 10+或CD10-、B细胞淋巴瘤6蛋白(BCL6)+小鼠单克隆(MUM1-))和非GC型(CD10-、BCL6-或CD10-、BCL6+、MUM1+;Hans et al, 2004)。通过Hans算法进行的生发中心/非GC分层提供有价值的预后信息,但支持数据主要来自在前利妥昔单抗时代中治疗的患者。与单独的环磷酰胺,阿霉素,长春新碱和泼尼松(CHOP)相比,在用免疫化学治疗进行治疗的患者中其预后价值较不清楚(Nyman et al, 2007)。作为替选地,可利用基因表达谱分析(Rosenwald et al, 2002)实现预后分化,将DLBCL细分为GC类型、活化的B细胞(ABC)类型以及原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBCL)。GC和ABC亚型之间的预后分层在接受免疫化学治疗的患者中仍然有效(Lenz et al, 2008)。

GC样淋巴瘤可能来源于正常的GC B细胞,并且与t(14;18)易位、磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)的缺失、微核糖核酸(RNA)簇-17-92(miR-17-92)的扩增和蛋白质53(p53)突变相关。认为ABC淋巴瘤起源于后GC B细胞,其特征在于核因子κB(NFkB)和Janus激酶(JAK)信号传导通路的激活(Lenz和Staudt, 2010)。

国际预后指数(International Prognostic Index, IPI)和经年龄调整的IPI(aaIPI)已经被开发为基于临床因素预测结局的模型(国际NHL预后因素项目,1993)(表3)。

表3.DLBCL的国际预后指数(IPI)。aaIPI=经年龄调整的国际预后指数;DLBCL=弥漫性大B细胞淋巴瘤;ECOG=美国东部肿瘤协作组。

IPI		aaIPI	
风险组	IPI 因素	风险组	IPI 因素
低	0 或 1	低	0
低中级	2	低中级	1
中高级	3	中高级	2
高	4 或 5	高	3

IPI 因素:

年龄超过 60 岁 (不用于 aaIPI)

III/IV 期疾病

提高的乳酸脱氢酶水平

ECOG 表现得分≥2

结外疾病> 1 个部位 (不用于 aaIPI)

aaIPI被广泛用于临床试验的分层和分析。IPI的数据来自前利妥昔单抗时代,当将免疫化学治疗用作一线治疗时,IPI在某些系列中的显示出较低的预测性(Sehn et al, 2007),而在其他系列中则没有(Ziepert et al, 2010)。修订版已在后利妥昔单抗时代开发,目前仍在评估中(Sehn et al, 2007)。

#### 基本原理

在DLBCL中已经报道了PD-L1和可溶性PD-L1二者的表达,并且这些配体的表达与不良的预后相关(Andorsky et al., 2011)。包括派姆单抗在内的免疫检查点抑制剂正在血液系统恶性肿瘤中得到积极研究,并已在包括DLBCL在内的淋巴瘤中证明了单一药剂活性(Kiyasu et al, 2015;Lesokhin et al, 2016)。KEYNOTE 013试验目前正在一组DLBCL对象中测试派姆单抗。

此外,博纳吐单抗的临床前研究已经确定PD-1/PD-L1轴作为对BiTE®介导的治疗的抗性的潜在机制的参与。在r/r ALL中,已在接受博纳吐单抗(Köhne et al, 2015)和通过CD33/CD3 BiTE®抗体构建体AMG330(Krupka et al, 2016)的急性髓性白血病(AML)细胞的PD-1/PD-L1轴增强的裂解的体外阻断的患者的淋巴母细胞中观察到PD-L1的上调。根据这些数据,使用经工程化以异位过表达单个T细胞配体的AML细胞系,Lazlo等都证明PD L1和PL L2的表达显著降低了AMG 330的抗白血病活性(Lazlo et al, 2015)。同样,Kenderian等(2016)表明,将原代AML样品与CD 123嵌合抗原受体t细胞(CAR-T)或CD-33CAR-T一起孵育会导致AML T细胞上的PD-1和AML母细胞上的PD L1显著上调。使用AML异种移植模型,其证明了阻断PD-1抗体加CD-33或CD-123CAR-T的组合通过显著延长存活来增强单一药剂的抗白血病活性。用CEA BiTE对PD-1和PD-L1进行体外双重阻断增强了BiTE对

实体瘤的溶细胞活性(Osada et al., 2015)。最后,患有ALL的儿科患者表现出PD-L1在白血病母细胞上的表达提高,并且用博纳吐单抗和派姆单抗的组合治疗是可行的,并且在患有ALL复发的alloHSCT的儿科患者中诱发了响应(Feuchtinger et al., 2015)。总之,这些数据表明,派姆单抗既可释放针对内源性肿瘤抗原的多克隆免疫应答,又可增强由博纳吐单抗引发的CD-19特异性免疫应答,从而可产生协同效应。

#### 派姆单抗剂量选择

计划在该试验中研究的派姆单抗的剂量为200mg Q3W。最近在美国和其他数个国家批准的用于治疗黑素瘤对象的剂量为2mg/kg Q3W。选择200mg Q3W的基本原理的信息总结如下。

在KEYNOTE-001中,进行了开放标签的1期研究,以评价当作为单一治疗施用时,派姆单抗的安全性、耐受性、PK和药效学(PD)以及抗肿瘤活性。该试验的剂量递增部分评价了每2周(Q2W)施用的三种剂量水平:1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg,并且剂量扩展群组在患有晚期实体瘤的对象中评价了2mg/kg Q3W和10mg/kg Q3W。所有剂量水平均耐受良好,未观察到剂量限制性毒性。这项对派姆单抗的首次人研究显示,在所有剂量水平下,靶标参与的证据和肿瘤尺寸减小的客观证据。尚未确定MTD。此外,已经完成了接受剂量为2mg/kg与10mg/kg Q3W的派姆单抗的黑素瘤对象的两个随机群组评价,并且还已经完成了评价10mg/ $\mu$ g Q3W与10mg/ $\mu$ g Q2W的一个随机群组。临床效力和安全性数据表明,在跨剂量的效力或安全性特性中缺乏重要差异。

综合的证据表明,每3周(Q3W)200mg预期提供与2mg/kg Q3W、10mg/kg Q3W和10mg/kg Q2W相似的响应。先前,在2mg/kg至10mg/kg的剂量范围内在患有黑素瘤的对象中发现针对效力和安全性的平坦的派姆单抗暴露-响应关系。预期200mg Q3W的暴露在此范围内,接近以2mg/kg Q3W剂量获得的暴露。

已开发出表征体重和其他患者协变量对暴露的影响的群体药动学(PK)模型。派姆单抗的PK谱与其他人源化单克隆抗体的PK谱一致,后者通常具有低的清除率和有限的分布体积。预计来自200mg固定剂量的暴露的分布与用2mg/kg剂量获得的分布显著重叠,并且重要的是,将在黑素瘤中所确立的暴露范围内的个体患者暴露维持为与最大临床响应相关联。派姆单抗的药动学特性,特别是清除率和分布体积的重量依赖性,与相对于固定剂量的基于重量的给药而言没有明显的优势。

在转化为其他肿瘤适应证时,可预期在患有黑素瘤的患者中观察到的效力和安全性的相似的平坦的暴露-响应关系,因为派姆单抗的抗肿瘤作用是通过免疫系统激活而不是通过与肿瘤细胞的直接相互作用来驱动的,使其不依赖于特定肿瘤类型。另外,在患有黑素瘤、NSCLC和其他肿瘤类型的对象中的可用的PK结果支持在肿瘤类型中以测试剂量获得的药动学暴露缺乏有意义的差异。因此,200mg Q3W固定剂量方案也被视为其他肿瘤适应证的合适固定剂量。

固定剂量方案将简化给药方案,以使医师更方便并降低剂量错误的可能性。固定的剂量方案还可降低治疗设施后勤链(logistical chain)的复杂性并降低浪费。现有数据表明200mg Q3W是派姆单抗的适当剂量。

#### 博纳吐单抗剂量选择

将在第1部分中潜在地以剂量递增设计测试三种目标剂量,该设计开始于28 $\mu$ g/天的最

低博纳吐单抗目标剂量，主要着眼于确定安全的组合剂量。博纳吐单抗将以逐步的方式递增，直到达到适当的目标剂量。此剂量范例基于NHL（包括DLBCL）的1期研究MT103-104和DLBCL的2期研究MT103-208的安全性和有效性数据，其中博纳吐单抗作为单一治疗进行了测试。

已经实施了博纳吐单抗的分步给药，以减轻与过度T细胞活化和细胞因子释放相关的不良事件的可能性。博纳吐单抗与血清细胞因子特别是IL-6、IL-10和IFN- $\gamma$ 的短暂升高相关，细胞因子升高主要发生在初始剂量的博纳吐单抗之后的前两天内（Armand et al, 2013）。

因此，在开始博纳吐单抗治疗时，潜在地与T细胞活化和细胞因子释放有关的不良事件，例如细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome, CRS）和神经系统事件更加频繁。在先前的研究（MT103-104和MT103-208）中，逐步给药已显示减弱细胞因子的释放并降低这些事件的发生/严重性。

在MT103-208研究中，在21.7%接受逐步给药的对象和100%接受平坦给药的对象中报告了3级或更高的神经系统治疗紧急不良事件（treatment emergent adverse event, TEAE），其中中位发病时间为18天。在MT103-208中未报告CRS，但是在r/r ALL中的研究MT103-211中2%的对象报告了3级CRS，其中中位发病时间为2天。

第2部分将由扩展群组组成，以确保足够的安全性并收集PK数据。博纳吐单抗目标剂量将基于来自第1部分的安全性数据。

为了使CRS和神经系统事件的风险最小化，对于每个博纳吐单抗输注开始和剂量提高，所有患者将接受预防性地塞米松：在输注前6至12小时和1小时时经口20mg。如果出现CRS迹象，则每天3次经口给予8mg地塞米松，持续72小时。

#### 设计和博纳吐单抗递增/降低规则

##### 第1部分

对于第1部分，在图1的示意图中概述了群组1a中的对象入选。将博纳吐单抗以连续静脉内输注（CIVI）给药8周。初始剂量为9 $\mu$ g/天，并且在7天后将剂量提高至28 $\mu$ g/天的目标剂量。群组1a的状态概述如图9所示。单个对象概述（群组1a）如图10所示。

根据耐受性，博纳吐单抗的目标剂量在群组IIa和IIb中将提高至最大112 $\mu$ g/天，在群组IIIa和IIIb中可能降低至56 $\mu$ g/天。派姆单抗以Q3W通过静脉内（IV）输注200mg来给药，在群组Ia中开始于第15个研究日，将在群组Ib、IIb和IIIb中开始于第1个研究日，并将在群组IIa和IIIa中开始于第19个研究日。

不符合研究用产品（investigational product, IP）中止标准的对象有资格在28天（±3天）无博纳吐单抗治疗间隔后，接受第二周期博纳吐单抗（巩固），该周期由28天的CIVI组成。在指定群组中，博纳吐单抗的起始剂量为9 $\mu$ g/天，每7天递增一次，以达到博纳吐单抗的最大目标剂量。

对象将入选至第1部分，其中每个群组入选多至6个对象。在任何群组中，假设有足够的耐受性（≤1DLT），可入选多至10个对象，以确保足够的安全性并收集PK数据。DLRT将决定扩展群组。

博纳吐单抗的MTD将被定义为这样的剂量水平，在该水平下6个对象中最多1个经历DLT或者最大施用剂量（MAD）。该待测试的MAD将是112 $\mu$ g/天（群组IIa和IIb）。MTD定义了研究的

停止规则。在第1部分中达到目标剂量之前中止治疗的对象将被替换。

在考虑一般风险：收益比的情况下，DLRT将审查第1部分中的可用数据，以确定博纳吐单抗是否安全且可耐受，如DLIN标准所定义的那样。当满足以下任何一项标准时，DLRT将满足：两个或更多个对象在一个群组中经历了DLT；六个对象入选至群组中，所有对象均已完成DLT观察期；并且如果群组扩展到10个，则在所有对象都完成了DLT观察期之后，DLRT也可满足。

基于临床数据的整体，如果认为有必要收集更多的数据，则DLRT可建议将一个群组扩大到最多10个对象。

## 第2部分

对于第2部分，将基于博纳吐单抗与派姆单抗的组合的安全性以及根据DLRT在第1部分中建立的博纳吐单抗的MTD来确定剂量。第2部分将由扩展群组组成，以收集更多的安全性和PK数据，并对博纳吐单抗与派姆单抗的组合的效力进行初步估计。将对剂量限制性毒性进行监测，以确保其未达到25%的预定阈值。如果达到此阈值，则DLRT将基于可用数据的整体性判断更改为在第1期第1部分中测试的另一种剂量/时间表。DLT边界和研究终点的细节在下面讨论。

### 入选标准

为了有资格参加该试验，对象必须满足以下标准：对象在开始任何研究特定程序之前已经提供了书面知情同意书；知情同意时年龄 $\geq 18$ 岁；患有经组织学确认的DLBCL，其对首次或以后的治疗是难治性的，或是第一次复发或以后的复发，并且至少接受过2种先前的治疗（其中之一可以是一线治疗）或复发的自体HSCT后；患有被定义为至少1个病灶的可测量的疾病，该病灶可利用螺旋计算机断层扫描术(CT)扫描在至少2个维度上进行准确测量（最小测量必须是最长直径 $>15$ mm或短轴 $>10$ mm）；表现出足够的器官功能；最近的先前化疗的毒性作用消退至1级或更低（脱发除外）（如果对象接受了大手术或大于30Gy的放射治疗，则他们必须从介入的毒性和/或并发症中恢复过来）；有生育能力的女性对象必须在接受第一剂量的研究药物之前72小时内具有尿液或血清妊娠测试阴性（如果尿液测试呈阳性或不能被确认为阴性，则需要进行血清妊娠测试）；有生育能力的女性对象必须愿意在最后一个剂量的研究药物后的120天内为研究过程使用适当的避孕方法（如果这是所述对象的惯常生活方式和首选避孕方法，则禁欲是可接受的）；有生育能力的男性对象必须同意从第一剂量的研究治疗开始到最后一个剂量的研究治疗之后的120天使用适当的避孕方法（如果这是所述对象的惯常生活方式和首选避孕方法，则禁欲是可接受的）；美国东部肿瘤协作组(ECOG)表现状态 $\leq 2$ ；研究者认为期望寿命 $\geq 12$ 周；并且对象必须能够在治疗开始之前提供可评估的核心或切除活检（对于难治性疾病，在研究治疗的第1天之前至多3个月收集的活检组织是可接受的；对于复发性疾病，在研究治疗的第1天之前至多28天收集的活检是可接受的）。

### 排除标准

符合以下任何排除标准的对象将不适合参加这项研究：Richter's转化(DLBCL是在先前的慢性淋巴细胞白血病的背景下产生的)或PMBCL；具有临床相关的CNS病理学的病史或存在临床相关的CNS病理学，所述病理学例如癫痫、轻瘫、失语、卒中、重度脑损伤、痴呆、帕金森病、小脑疾病、器质性脑综合征或精神病；患有适合于以治愈目的施用的局部治疗的疾

病；目前正在其他研究设备或药物研究中接受治疗，或者距离在其他研究设备或药物研究中终止治疗不到30天。从方案指定治疗的第1天开始计算30天；诊断为免疫缺陷或在方案指定治疗的第一剂量之前的7天内正在接受系统性类固醇治疗（在超过每日10mg的泼尼松当量的剂量下）或任何其他形式的免疫抑制治疗（生理剂量的皮质类固醇的使用可在与发起人协商后获得批准）；在研究治疗的第1天之前30天内曾施用之前的抗癌单克隆抗体，或者未从由于超过28天之前施用的药剂引起的不良事件中恢复（即≤1级或处于基线）；在研究治疗的第1天之前14天内曾具有先前的化疗、靶向小分子治疗或放射治疗，或未从由于先前施用的药剂而引起的不良事件中恢复（即≤1级或处于基线）（≤2级神经病或≤2级脱发的患者是该标准的例外，可有资格进行研究）；在过去5年或超过5年之前已经历了先前的同种异体HSCT，但患有活动性移植抗宿主病（graft versus host disease, GvHD），需要进行全身治疗；在开始治疗前6周内已接受自体HSCT；在研究治疗的第1天之前14天内需要输注血液制品（包括血小板或红细胞）或施用集落刺激因子（包括粒细胞刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子或重组促红细胞生成素）；过去3年内有其他恶性肿瘤病史，但以治愈目的治疗的恶性肿瘤除外，入组前≥3年没有已知活动性疾病，并且经主治医师认为复发风险低，经充分治疗的非黑素瘤皮肤癌或恶性雀斑样痣而无疾病迹象，经充分治疗的原位宫颈癌而无疾病迹象，经充分治疗的原位乳腺导管癌而无疾病迹象，前列腺上皮内瘤形成而无前列腺癌迹象，或经充分治疗的尿路上皮乳头非侵入性癌或原位癌；患有已知活跃的CNS转移和/或癌性脑膜炎（患有先前治疗脑转移的患者可参与，前提是其在第一剂量的试验治疗之前稳定（通过成像而无进展迹象（对于每次评估使用相同的影像学方法，磁共振成像（MRI）或CT扫描）持续至少28天，并且任何神经系统症状已恢复到基线），没有新的或扩大的脑转移的证据，并且在方案指定的治疗之前至少7天未使用类固醇-该例外不包括癌性脑膜炎，无论其临床稳定性如何，均不包括在内）；患有活动性自身免疫病，在过去两年中需要全身治疗（即，使用疾病改良剂、皮质类固醇或免疫抑制药物）（替代治疗（例如甲状腺素、胰岛素或生理性皮质类固醇替代治疗，用于肾上腺或垂体功能不全等）不被视为全身治疗的一种形式）；有需要类固醇的（非感染性）肺炎病史或目前患有肺炎；有间质性肺病的病史；患有无法控制的活动性感染，需要进行全身治疗；怀孕或哺乳，或预期在推断的试验期内怀孕或成为孩子的父亲，最后一个剂量的试验治疗后的120天筛查访视开始；已经接受过用抗PD-1、抗PD-L1或抗PD-L2药剂的先前治疗，或者所述对象先前曾参加过Merck MK-3475（派姆单抗）的临床试验；已经接受过先前的抗CD19定向治疗；对免疫球蛋白或研究药物制剂的任何其他成分具有已知的超敏性；具有人免疫缺陷病毒（HIV）（HIV 1和/或HIV 2抗体）的已知病史；患有已知的活动性乙型肝炎（例如，乙型肝炎抗原（HBsAg）反应性）或丙型肝炎（例如，检测到HCV RNA（定性））；在计划开始进行方案指定治疗的30天内已接种活疫苗；所述对象可无法完成所有方案要求的研究访视或程序，和/或尽对象和研究者的知识的最大努力来遵守所有必需的研究程序；或任何其他临幊上显著的病症、状况或疾病的病史或证据（以上所述除外），如果征询研究者或医生的意见，则可能会向对象的安全性造成风险或者干扰研究评价、程序或完成。

### 治疗程序

博纳吐单抗将以4mL一次性玻璃注射小瓶提供，所述小瓶包含无菌、无防腐剂的白色至灰白色冻干粉末，以用于在用无菌注射用水重构之后进行IV输注。无菌注射用水以及重组

和注射博纳吐单抗所需的用品将不会提供给临床场所。

为了制备用于连续静脉内输注(CIVI)的博纳吐单抗,将冻干的粉末用无菌注射用水重构。将重构的溶液添加至含有0.9%NaCl和特定于产品的稳定剂(IV溶液稳定剂)的输注袋。IV溶液稳定剂的作用是防止博纳吐单抗吸附到输注组件的表面。IV溶液稳定剂在10mL一次性玻璃注射小瓶中作为无菌、无防腐剂、透明、无色至浅黄色的液体浓缩物提供。

博纳吐单抗作为CIVI施用。输注袋将由基于方案和博纳吐单抗的适当施用进行培训的现场护理人员或家庭保健人员更换。博纳吐单抗治疗的第一周期持续8周(参见图1)。

在第一周期之后是28天(±3天)博纳吐单抗的无治疗间隔。那些在博纳吐单抗无治疗间隔后不符合中止标准的对象随后可接受持续28天的博纳吐单抗巩固周期(第2周期)。在第1周期和巩固周期中,博纳吐单抗的初始剂量均为9μg/天,并将以7天的间隔递增剂量,直至达到目标剂量。剂量和时间表概述如下。

如果可能的话,不应中断药物施用。假使由于任何技术或后勤原因而输注中断,中断应尽可短,并尽早继续输注。每次超过1小时的中断都应记录在案。地塞米松的麻醉前用药(premedication)的施用如下所述。如果输注被中断,如果可能的话,总输注时间应在第一周期中等于56天,在第二周期中等于28天。

比预期的博纳吐单抗剂量(每天)高至多10%的剂量可不需要特殊干预。如果剂量过大或用药错误,应立即停止输注。建议根据标准医疗实践进行常规支持和对症护理。一旦对象稳定并且未观察到因博纳吐单抗引起的临床相关安全性发现,可在咨询Amgen医疗监护仪后考虑以正确剂量恢复博纳吐单抗。

对于博纳吐单抗,高于预期剂量10%以上的剂量将被认为具有临床重要性,并根据“其他医学上重要的严重事件”标准归为严重不良事件。如果过量导致另外的不良事件,则应仔细跟踪对象直至所有毒性迹象消失,并应按照方案第9节记录/报告不良事件。

方案指定治疗的剂量,开始和停止日期/时间以及批号应记录在每个对象的CRF上。还应准确记录输注袋更换的日期和时间,所有输注开始和停止时间以及任何剂量更改。

已降低剂量的对象将具有在不良事件已解决为1级或更低等级至少7天后重新递增到其指定剂量群组内的更高剂量水平的选择。

应该在研究者的监督下在医院中重新开始输注。在重新开始博纳吐单抗之前,必须按照表7所述施用地塞米松的麻醉前用药。重新开始后,应在医院或门诊环境中整夜观察对象的可能的副作用,如果适用的话。

除上述事件外,如果根据研究者的判断出于安全性原因有必要,则可暂时或永久降低剂量。

以降低的水平给药至少7天后,剂量可提高回到下一个更高的剂量水平。由于与博纳吐单抗相关的不良事件而导致输注中断超过14天,将导致永久治疗中止。如果出现后勤困难,可将治疗的重新开始最多再推迟7天,而不会导致永久治疗中止。如果任何临床/实验室不良事件被认为与医学相关,则研究者可自行决定中断治疗或永久中止治疗。

如果有细胞因子释放的迹象,地塞米松必须以最大 $3 \times 8\text{mg}/\text{天}$ 的剂量经口或IV施用达72小时。

#### 派姆单抗的剂量、施用和时间表

试验治疗应在尽可能接近分配/分派对象的日期开始。下表4概述了该试验中使用的派

姆单抗治疗。

在图3和图4中提供了针对群组Ia的派姆单抗给药和相关评估的时间表,在图5中提供了针对群组Ib、IIb和IIIb的时间表,并且在图6中提供了针对群组IIa和IIIa的时间表。使用30分钟的IV输注,以200mg的剂量施用派姆单抗。部位应尽一切努力使输注时间尽可能接近30分钟。然而,考虑到输注泵在不同部位之间的可变性,允许-5分钟至+10分钟的窗(即,输注时间为30分钟-5分钟/+10分钟)。

对于该试验,将过量的派姆单抗限定为 $\geq 1000\text{mg}$ (剂量的5倍)的派姆单抗。没有可获得的有关过量的派姆单抗的治疗的具体信息。如果使用过量的派姆单抗,应密切观察对象的毒性迹象。如果有临床指征,应提供适当的支持治疗。

表4. 试验治疗

药物	剂量/ 效力	给药频率	最大给 药时长	施用途 径	方案	用途
派姆单抗	200 mg	每 21 天	至多 35 个周期	静脉内	每个周期的 第 1 天), 从 第 15 个研究 日(群组 Ia)、 第 1 个研究 日(群组 Ib、 IIb 和 IIIb) 和第 19 个研 究日(群组 IIa 和 IIIa)开 始 (21 天周 期)	实验

在每个治疗周期和给药步骤之前6至12小时和1小时,需要用地塞米松的强制性麻醉前用药,以预防由博纳吐单抗治疗引起的CRS。在由于不良事件或技术/后勤问题而中断剂量之后,在重新开始博纳吐单抗之前,也需要地塞米松麻醉前用药。有关详细信息,参见表5。

表5. 地塞米松给药前治疗和事件。

治疗阶段	目标对象	地塞米松剂量
在每个博纳吐单抗治疗周期之前和每个给药步骤提高之前的给药前地塞米松	所有对象	地塞米松 20 mg IV: 在每个治疗周期中开始治疗前 1 小时内, 以及在给药步骤之前 1 小时内(提高)。
由于不良事件导致的输注中断/剂量变更或者由于技术/后勤事件引起的中断	中断治疗> 4 小时的对象	地塞米松 20 mg IV: 在重新开始治疗前的 1 小时内
如果有 CRS 迹象	具有 CRS 迹象的对象	以 3 剂 8 mg/天 (24 mg/天) 的剂量最大值经口或 IV 施用地塞米松, 持续 72 小时。然后应在 4 天内逐步降低剂量。
由于神经系统事件导致的输注中断/剂量变更	具有神经系统事件的对象	地塞米松应以至少 24 mg/天的剂量施用, 持续 72 小时。然后地塞米松将在 4 天内逐步降低。

博纳吐单抗必须使用经对象正在治疗的国家的适当的监管机构批准使用的输注泵进行施用。溶液的博纳吐单抗输注将准备在用于IV输注的袋中,并通过与IPIM中所述的研究用产品均兼容的输注管线进行递送。用于输注的博纳吐单抗最终溶液在任何时候都不应与泵接触。

#### 研究程序

#### 评估时间表

图3至6示出了每次访视所要求的过程的概要。

#### 疾病评估标准

抗癌活性将使用针对恶性淋巴瘤标准的修订的响应标准进行评价 (Cheson et al, 2007) (图7)。该站点将采用国际工作组标准作为评估疾病响应的主要手段,并作为与疾病状态有关的所有方案指南的基础(例如,研究治疗的中止)。

作为使用卢加诺分类的探索性分析的一部分,还将通过独立的中央审查来评价抗肿瘤活性 (Cheson et al, 2014)。通过CT/PET进行的淋巴瘤响应评估是基于国际工作组针对恶性淋巴瘤的响应标准 (Cheson et al, 2007)。使用凯森 (Cheson) 分类的现场阅读(利用现场放射学阅读的调查员评估)将用于确定对象资格和对象管理。发起人还将收到放射学图像,

并且可由中心供应商对对象的资格和治疗响应进行回顾性分析。中心供应商将使用卢加诺和凯森分类二者评估淋巴瘤响应。每次淋巴瘤疾病响应评估都应进行B淋巴瘤症状评估(图8)。

#### 药动学评估

##### 博纳吐单抗

所有接受博纳吐单抗的对象都需要药动学(PK)评估。在群组Ia、Ib、IIb和IIIb中,将在第1周期的第1天(给药前、开始9 $\mu\text{g}/\text{d}$ 输注之后4、6、8小时)、第2天(任何时间)、第8天(开始28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 输注之后6至10小时)、第10天(任何时间)、第15天(开始112 $\mu\text{g}/\text{d}$ (在群组IIb中)或56 $\mu\text{g}/\text{d}$ (在群组IIIb中)输注之后6至10小时,或者任何时间,如果在群组Ib中连续施用28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 剂量,或者在群组Ia中在派姆单抗输注结束之后1小时)、第22天(任何时间),第29天(任何时间)和第43天(任何时间)收集博纳吐单抗样品。在群组IIa和IIIa中,将在第1周期的第1天(给药前、开始9 $\mu\text{g}/\text{d}$ 输注之后的4、6、8小时)、第2天(任何时间)、第8天(开始28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 输注之后6至10小时)、第10天(任何时间)、第15天(开始112 $\mu\text{g}/\text{d}$ 输注(在群组IIa中)或56 $\mu\text{g}/\text{d}$ 输注(在群组IIIa中)之后6至10小时)、第19天(派姆单抗输注结束之后1小时)、第26天(任何时间)和第40天(任何时间)收集博纳吐单抗样品。

##### 派姆单抗

所有接受派姆单抗的对象都需要药动学评估。对于群组Ia,将在以下输注之前的给药前(输注之前的24小时内)收集PK样品:在派姆单抗治疗的第1天(第15个研究日)和在派姆单抗第2周期(第36个研究日)、第4周期(第78个研究日)、第6周期(第120个研究日)和第8周期(第162个研究日),然后每4个周期。在以下时间的输注之后30分钟收集PK给药后样品:派姆单抗治疗的第1天(第15个研究日)、然后在派姆单抗的第1周期的第2天(第16个研究日)、第8天(第22个研究日)和第15天(第29个研究日)、第8周期的第1天(第162个研究日)和派姆单抗中止之后30天。

对于群组Ib、IIb和IIIb,在以下输注之前的给药前(输注之前的24小时内)收集PK样品:在派姆单抗治疗的第1天(第1个研究日)和派姆单抗第2周期(研究第22天)、第4周期(研究第64天)、第6周期(研究第106天)和第8周期(研究第148天);然后每4个周期。在以下时间的输注之后30分钟收集PK给药后样品:派姆单抗治疗的第1天(第1个研究日)、然后在派姆单抗的第1周期的第2天(第2个研究日)、第8天(第8个研究日)和第15天(第15个研究日)、第8周期第1天(第148个研究日)和派姆单抗中止之后30天。

对于群组IIa和IIIa,将在以下输注之前的给药前(输注之前的24小时内)收集PK样品:在派姆单抗治疗的第1天(第19个研究日)和派姆单抗第2周期(第40个研究日)、第4周期(第82个研究日)、第6周期(第124个研究日)和第8周期(第166个研究日);然后每4个周期。

对于群组IIa和IIIa,在以下时间的输注之后30分钟收集派姆单抗PK给药后样品:派姆单抗治疗的第1天(第19个研究日)、然后在派姆单抗的第1周期的第2天(第20个研究日)、第8天(第26个研究日)和第15天(第33个研究日)、第8周期第1天(第166个研究日)和派姆单抗中止之后30天。

应该在评估时间表所限定的研究访视期间完成派姆单抗PK样品(图3至6)。

##### 免疫球蛋白

将在评估时间表(图3)中概述的时间点处收集免疫球蛋白(仅IgG),以检测低丙球蛋白

血症或免疫学改变。

#### 抗体测试程序

将在评估时间表(图3至8)中概述的时间点处收集血液样品,以测量抗博纳吐单抗和抗派姆单抗结合抗体。

测试结合抗体呈阳性的样品可进一步表征数量/效价、同种型、亲和力、体外中和活性和免疫复合物的存在。在研究期间可获取其他血液样品以排除抗药物抗体。

测试结合抗体呈阳性并且具有被认为与抗-博纳吐单抗或抗-派姆单抗抗体响应潜在相关的临床后遗症的对象也可被要求返回以进行另外的后续测试。

#### 生物标志物开发

##### 通过流式细胞术的免疫组 (Panel)

对于使用博纳吐单抗的对象,该测定将用于监测外周血中淋巴细胞(B细胞和T细胞群)和白细胞群(白细胞、淋巴细胞、单核细胞和粒细胞)的变化。在治疗期间积极样品收集的基本原理是更好地了解T细胞响应的作用机制以及潜在的耐药性机制。

收集时间表是广泛的,以确保收集足够的数据以更好地理解由双重药剂治疗引起的T细胞响应的作用机制,与响应的关联以及不良事件。在群组Ia、Ib、IIb和IIIb中,将在第1、2、3、8、10、22、43和64天收集样品。在群组IIa和IIIa中,将在第1、2、3、8、10、19、40和64天收集样品。仅在博纳吐单抗的第一(诱导)周期中收集所有样品。免疫组样品必须在地塞米松麻醉前用药后但在开始博纳吐单抗治疗前不超过15分钟时抽取。

##### 血清细胞因子

为了监测免疫效应细胞的活化,将根据评估时间表采集用于测量外周血细胞因子水平的血液样品。在群组Ia、Ib、IIb和IIIb中,将基于之前的第2期博纳吐单抗经验在第1、2、3、8、15和22天收集血液样品。在群组IIa和IIIa中,将在第1、2、3、8、15和19天收集血液样品。所有样品仅在博纳吐单抗的第一(诱导)周期中收集。细胞因子样品必须在地塞米松麻醉前用药后但在开始博纳吐单抗治疗前不超过15分钟时抽取。在≥3级神经系统事件或CRS的情况下,也应收集用于细胞因子测量的血液样品。

##### 通过NGS(下一代测序)的MRD

MRD的存在与否正在成为血液恶性肿瘤中越来越重要的量度,并且在其他博纳吐单抗研究中,MRD已成为治疗响应的深度和质量的关键量度。虽然DLBCL中的MRD测量是一个相对新生的领域,但研究表明,具有可检出MRD的对象与无可检出疾病的对象相比,治疗后结局较差(Roschewski et al, 2015)。将在筛查时收集血液和肿瘤组织样品,并在第10周或首次疾病响应评估(如果在第10周之前进行)时收集血液样品,MRD将通过NGS评估。

##### 药物遗传学研究

如果对象同意该研究的任选的药物遗传学部分,则可进行PAXgene分析。这种任选的药物遗传学分析重点在于遗传的遗传变异,以评价其与疾病的可能的相关性和/或对本研究中使用的治疗的响应性。任选研究的目标包括使用遗传标记物帮助癌症研究和/或鉴定对博纳吐单抗和/或派姆单抗可具有阳性或阴性响应的对象。对于同意该分析的对象,可分析DNA。

##### 次要终点

将计算以下次要终点:

通过Cheson标准的ORR(包括CR和PR)；

通过Cheson标准的CR率；

将PFS计算为从第一剂量的博纳吐单抗的日期直到每次中央审查诊断淋巴瘤进展的日期或死亡日期的时间，以较早的时间为准。活着且没有进展的对象将在肿瘤评估的最后日期进行审查。对于入选剂量群组未选择用于延伸部分的对象，无进展存活将不会计算；

OS将被计算为从第一剂量的博纳吐单抗的日期直至因任何原因死亡的时间。在触发分析的日期还活着的对象将在最后一个已知活着的日期被审查。如果最后一个已知的活着的日期在触发分析的日期之后，则将在分析触发日期对对象进行审查；

仅针对实现ORR、CR或PR的对象计算通过OR、CR和PR的DOR。持续时间将从首次实现响应(CR或PR)的日期算起，直到疾病评估表明复发事件或死亡的最早日期为止，以先到者为准。没有复发事件的对象将在其最后的疾病评估日期被审查。如果最后的疾病评估日期在触发分析的日期之后，则将在分析触发日期对对象进行审查。敏感性分析将审查在alloHSCT时接受了alloHSCT的对象，除非在alloHSCT之后没有进行评估，在这种情况下，alloHSCT之前的最后评估将用作审查时间；

将确定博纳吐单抗PK参数；以及

确定派姆单抗PK参数。

#### 参考文献

[0296] A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997 Jun 1; 89 (11) : 3909-3918.

[0297] Advani A,Coiffier B,Czuczmar MS,et al.Safety,pharmacokinetics, and preliminary clinical activity of inotuzumab ozogamicin,a novel immunoconjugate for the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma:results of a phase 1 study. *J Clin Oncol*. 2010;28 (12) : 2085-2093.

[0298] Andorsky DJ,Yamada RE,Said J,et al.Programmed death ligand 1 is expressed by non-hodgkin lymphomas and inhibits the activity of tumor-associated T cells. *Clin Cancer Res*. 2011;17 (13) : 4232-4244.

[0299] A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognosis Factors Project. *N Eng J Med*. 1993;329 (14) : 987-994.

[0300] Armand P,Nagler A,Weller EA,et al.Disabling immune tolerance by programmed death-1blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma:results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2013;31 (33) : 4199-4206.

[0301] Barosi G,Carella A,Lazzarino M,et al,Management of nodal indolent (non-marginal zone) non-Hodgkin's lymphomas:practice guidelines from the Italian Society of Hematology,Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2005;90 (9) : 1236-1257.

- [0302] Bellati F,Visconti V,Napoletano C,et al.Immunology of gynecologic neoplasms:analysis of the prognostic significance of the immune status.Curr Cancer Drug Targets.2009;9 (4) :541-565.
- [0303] Blank C,Brown I,Peterson AC,et al.PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor(TCR) transgenic CD8+T cells.Cancer Res.2004;64 (3) :1140-1145.
- [0304] Amgen Blinatumomab Investigator's Brochure.Thousand Oaks,CA.Amgen Inc.
- [0305] Bremnes RM,Al-Shibli K,Donnem T,et al.The role of tumor-infiltrating immune cells and chronic inflammation at the tumor site on cancer development,progression, and prognosis:emphasis on non-small cell lung cancer.J Thorac Oncol.2011,6 (4) :824-833.
- [0306] Brookmeyer R and Crowley J.A confidence interval for the median survival time.Biometrics.1982;29-41.
- [0307] Chang WJ,Du Y,Zhao X,Ma LY,Cao GW.Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer.World J Gastroenterol,2014;20 (16) :4586-4596.
- [0308] Cheng X,Veverka V,Radhakrishnan A,et al.Structure and interactions of the human programmed cell death 1 receptor.J Biol Chem,2013;288 (17) :11771-11785.
- [0309] Cheson BD,Fisher RI,Barrington SF,et al.Recommendations for initial evaluation,staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma:the Lugano classification.J Clin Oncol.2014;32 (27) :3059-3068.
- [0310] Cheson BD,Pfistner B,Juveid ME,et al.Revised response criteria for malignant lymphoma.J Clin Oncol.2007;25 (5) :579-586.
- [0311] Clopper CJ and Pearson EG.The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial.Biometrika 1934;26 (4) :404-413.
- [0312] Curran MA,Montalvo W,Yagita H,Allison JP.PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B 16melanoma tumors.Proc Natl Acad Sci U S A.2010;107 (9) :4275-4280.
- [0313] Dang,Nam H,et al.Randomized,phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab(R-InO) versus chemotherapy for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma(B-NHL).ASCO Annual Meeting Proceedings.2014;32 (15) .
- [0314] Disis ML.Immune regulation of cancer.J Clin Oncol.2010;28 (29) :4531-4538.
- [0315] Dreier T,Lorenczewski G,Brandl C,et al.Extremely potent,rapid and eosinulation independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells

eatalyzed by a single chain bispecific antibody. *Int J Cancer.* 2002;100(6):690-697.

[0316] Dunn GP,Dunn IF,Curry WT.Focus oa TILs:Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human glioma. *Cancer Immun.* 2007;7:12.

[0317] EuroQol Group.EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199-208.

[0318] Feuchtinger T,Feucht J,Kayser S,et al.Leukemia Related Co-Stimulation/CoInhibition Predict T Cell Attack of Acute Lymphoblastic Leukemia Mediated by Blinatumomab. *Blood.* 2015;126:3764.

[0319] Fiona K and Ruth P.Radioimmunotherapy (RIT) in non-Hodgkin lymphoma. *Targeted Oncology.* 2007;2(3):173-179.

[0320] Fisher SG,Fisher RL.The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene.* 2004;23(38):6524-6534.

[0321] Friedberg W.Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *ASH Education Program Book* 2011;2011:498-505.

[0322] Gabellier L and Cartron G.Obinutuzumab for relapsed or refractory indolent non Hodgkin's lymphomas. *Ther ad Hematol.* 2016;7(2):85-93.

[0323] Gisselbrecht C,Glass B,Mounier N,et al.Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184-4190.

[0324] Goebeler M,et al.Blinatumomab(CD3/CD19 BiTE(R) Antibody) results in a high response rate in patients with relapsed non-hodgkin lymphoma (NHL) including mantle cell lymphoma (MCL) and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). *in ONKOLOGIE.* 2011.KARGER ALLSCHWILERSTRASSE 10,CH-4009 BASEL,SWITZERLAND

[0325] Gooden MJ,de Bock GH,Leffers N,Daemen T,Nijman HW,The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer:a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer.* 2011;105(1):93-103.

[0326] Goy A,Younes A,McLaughlin P,et al.Phase II stndy of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):667-675.

[0327] Hans CP,Weisenburger DD,Greiner TC,et al.Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275-282.

[0328] Hartge P and Wang SS.Overview of the etiology and epidemiology of lymphoma.Non Hodgkin's Lymphomas.Lippincott,Philadelphia,2004.711-727.

[0329] Hirano F,Kaneko K,Tamura H,et al.,Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res.* 2005;65(3):1089-1096.

[0330] Hlubocky FJ,Webster K,Beaumont J,Cashy J,Paul D,Abernethy A,Syrjala

KL,Von Roenn J,Cella D.A preliminary study of a health related quality of life assessment of priority symptoms in advanced lymphoma,the National Comprehensive Cancer Network–Function Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma Symptom Index.Leuk Lymphoma.2013;43(9):1942–1946.

[0331] Huang X,Venet F,Wang YL,et al.PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis.Proc Natl Acad Sci US A.2009;106(15):6303–6308.

[0332] Kalbfleisch JD and Prentice RL.The Statistical Analysis of Failure Time Data.John Wiley,New York Rev,1980;4(2):25.

[0333] Karim R,Jordanova ES,Piersma SJ,et al.Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1+T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma.Clin Cancer Res.2009;15(20):6341–6347.

[0334] Keir ME,Butte MJ,Freeman GJ,Sharpe AH.PD-1 and its ligands in tolerance and immunity.Annu Rev Immunol.2008;26:677–704.

[0335] Kenderian SS,Ruella M,Shestova O,et al.Identification of PD1 and TIM3 As Checkpoints That Limit Chimeric Antigen Receptor T Cell Efficacy in Leukemia(Abstract).Biol Bone Mar Transpl.2016;22:S19–S481.[abstract]

[0336] Kiyasu J,Miyoshi H,Hirata A,et al.Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B cell lymphoma.Blood.2015;126(19):2193–2201.

[0337] Kim ST,Jeong H,Woo OH,et al.Tumor-infiltrating lymphocytes,tumor characteristics, and recurrence in patients with early breast cancer.Am J Clin Oncol,2013;36(3):224–231.

[0338] Kirk R.Risk factors.CD8+:FOXP3+cell ratio is a novel survival marker for colorectal cancer.Nat Rev Clin Oncol,2010;7(6):299.

[0339] Köhnke T,Krupka C,Tischer J,~~Knösel~~ T,Subklewe M.Increase of PD-L1 expressing B precursor ALL cells in a patient resistant to the CD19/CD3-bispecific T cell engager antibody blinatumomab.J Hematol Oncol.2015;8(1):111.

[0340] Krupka C,Kufer P,Kischel R,et al.,Blockade of the PD-1/PD-L1 axis augments lysis of AML cells by the CD33/CD3 BiTE antibody construct AMG 330: reversing a T cell induced immune escape mechanism.Leukemia.2016;30(2):484–49].

[0341] Lázár-Molnár E,Yan Q,Cao E,Ramagopal U,Nathenson SG,Almo SC.Crystal structure of the complex between programmed death-1 (PD-1) and its ligand PD-L2.Proc Natl Acad Sci U S A.2008;105(30):10483–10488.

[0342] Lazlo GS,Gudgeon CJ,Harrington KH,Walter RB.T-cell ligands modulate the cytolytic activity of the CD33/CD3 BiTE antibody construct,AMG 330 [abstract].Bl Cancer J.2015;5:e340.

- [0343] Lenz G,Staudt LM.Aggressive lymphomas.N Engl J Med.2010;362(15) :1417-1429.
- [0344] Lenz G,Wright GW,Emre NC,et al.Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways.Proc Natl Acad Sci USA,2008;105(36) :13520-13525.
- [0345] Lesokhin AM,Ansell SM,Armand P,et al.Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy:Preliminary Results of a Phase 1b Study.J Clin Oncol.2016;34(23) :2698-2704.
- [0346] Lin DY,Tanaka Y,Iwasaki M,et al.,The PD-1/PD-L1 complex resembles the antigen binding Fv domains of antibodies and T cell receptors.Proc Natl Acad Sci U S A.2008;105(8) :3011-3016.
- [0347] Liu F,Lang R,Zhao J,et al.CD8 (+) cytotoxic T cell and FOXP3 (+) regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes,Breast Cancer Res Treat.2011;130(2) :645-655.
- [0348] Martelli M,Ferreri AJ,Agostinelli C,Di Rocco A,Pfreundschuh M,Pileri SA.Diffuse large B-cell lymphoma,Crit Rev Oncol Hematol.2013;87(2) :146-171.
- [0349] Mathai AM,Kapadia MJ,Alexander J,Kernochan LE,Swanson PE,Yeh MM.Role of Foxp3-positive tumor-infiltrating lymphocytes in the histologic features and clinical outcomes of hepatocellular carcinoma.Am J Surg Pathol.2012;36(7) :980-986.
- [0350] Mei Z,Liu Y,Liu C,Cui L.Tumour-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer:systematic review and meta-analysis.Br J Cancer.2014;10(6) :1595-1605.
- [0351] Morgan G,Vornanen M,Puitinen J,et al.Changing trends in the incidence of non Hodgkin's lymphoma in Europe.Ann Oncol.1997;8(suppl 2) :49-54.
- [0352] Morschhauser F,Kraeber-Bodéré F,Wegener WA,et al,High rates of durable responses wth anti-CD22fractionated radioimmunotherapy;results of a multicenter,phase I/II study in non-Hodgkin's lymphoma.J Clin Oncol.2010;28(23) :3709-3716.
- [0353] Nishimura H,Agata Y,Kawasaki A,et al,Developmentally regulated expression of the PD-1 protein on the surface of double-negative (CD4-CD8-) thymocytes.Int Immunol.1996;8(5) :773-780.
- [0354] Nomi T,Sho M,Akahori T,et al.Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer.Clin Cancer Res.2007;13(7) :2151-2157.
- [0355] Noshio K,Baba Y,Tanaka N,et al.Tumoar-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis:cohort study and literature review.J Pathol.2010;222(4) :350-366.
- [0356] Nyman H,Adde M,Karjalainen-Lindsberg ML,et al.Prognostic impact of

immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood*, 2007; 109(11) : 4930-4935.

[0357] Oble DA, Loewe R, Yu P, Mihm MC Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma. *Cancer Immun*. 2009; 9:3.

[0358] Oken MM, Cmech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6) : 649-655.

[0359] Osada T, Patel SP, Hammond SA, et al. CEA/CD3-bispecific T cell-engaging (BiTE) antibody-mediated T lymphocyte cytotoxicity maximized by inhibition of both PD1 and PD-L1. *Cancer Immun Immunother*. 2015; 64:677-688.

[0360] Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(19) : 5300-5309.

[0361] Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, Silverman GJ, Mor A. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2014; 153(1) : 145-152.

[0362] Peña-Cruz V, McDonough SM, Diaz-Griffero F, Crum CP, Carrasco RD, Freeman GJ. PD-1 on immature and PD-1 ligands on migratory human Langerhans cells regulate antigen-presenting cell activity. *J Invest Dermatol*. 2010; 130(9) : 2222-2230.

[0363] Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(7) : 696-706.

[0364] Pilon-Thomas S, Mackay A, Vohra N, Mulé JJ. Blockade of programmed death ligand 1 enhances the therapeutic efficacy of combination immunotherapy against melanoma. *J Immunol*. 2010; 184(7) : 3442-3449.

[0365] Preston CC, Maurer MJ, Oberg AL, et al. The ratios of CD8+T cells to CD4+ CD25+FOXP3+ and FOXP3-T cells correlate with poor clinical outcome in human serous ovarian cancer. *PLoS One*. 2013; 8(11) : e80063.

[0366] Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Circulating tumor DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(5) : 541-540.

[0367] Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346(25) : 1937-1947.

[0368] Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. Harmonization of the evaluation of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an international TILs-working group 2014. *Ann Oncol*. 2015; 26(2) : 259-271.

- [0369] Salles G,Morschhauser F,Lamy T,et al.Phase 1 study results of the type II glycoengineered humanized anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab (GA101) in B-cell lymphoma patients.Blood.2012;119(22):5126-5132.
- [0370] Sanmaimed MF,Chen L.Inducible expression of B7-H1(PD-L1) and its selective role in tumor site immune modulation.Cancer J.2014;20(4):256-261.
- [0371] Schatton T,Scolycr RA,Thompson JF,.Mihm MC Jr.Tumor-infiltrating lymphocytes and their significance in melanoma prognosis.Methods Mol Biol.2014;1102:287-324.
- [0372] Schlereth B,Kleindienst P,Fichtner I,et al.Potent inhibition of local and disseminated tumor growth in immunocompetent mouse models by a specific antibody construct specific for Murine CD3.Cancer Immunol Immunother.2006;55(7):785-796.
- [0373] Schreiber RD,Old LJ,Smyth MJ.Cancer immunoediting:integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion.Science.2011;331(6024):1565-1570.
- [0374] Sehn LH,Berry B,Chhanabhai M,et all.The revised International Prognostic Index(RIPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP.Blood.2007;109(5):1857-1861.
- [0375] Sheppard KA,Fitz LJ,Lee JM,et al.,PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta.FEBS Lett.2004;574(1-3):37-41.
- [0376] Shirabe K,Motomura T,Muto J,et al.,Tumor-infiltrating lymphocytes and hepatocellular carcinoma:pathology and clinical management.Int J Clin Oncol.2010;15(6):552-558.
- [0377] Smith SM,van Besien K,Karrison T,et al.Temsirolimus has activity in non-mantle cell Non-Hodgkin's lymphoma subtypes:The University of Chicago Phase II consortium.J Clin Oncol.2010;28(31):4740-4746.
- [0378] Spranger S,Koblish HK,Horton B,Scherle PA,Newton R,Gajewski TF.Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4,PD-1/PD-L1,or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8(+) T cells directly within the tumor microenvironment.J Immunother Cancer.2014;2:3.
- [0379] Stopeck AT,Unger JM,Rimsza LM,et al,A phase II trial of single agent bevacizumab in patients with relapsed,aggressive non-Hodgkin lymphoma:Southwest oncology group study S0108.Leuk Lymphoma.2009;50(5):728-735.
- [0380] Strome SE,Dong H,Tamura H,et al.B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma.Cancer Res.2003;63(19):6501-6505.

- [0381] Swerdlow SH,Campo E,Pileri SA,et al.The 2016 Revision of the World Health Organization(WHO) Classification of lymphoid neoplasms.Blood,2016;127(20):2375-2390,
- [0382] Talmadge JE.Immune cell infiltration of primary and metastatic lesions:mechanisms and clinical impact.Semin Cancer Biol.2011;21(2):131-138.
- [0383] Taube JM,Anders RA,Young GD,et al.,Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape.Sci Transl Med.2012;4(127):127ra37.
- [0384] Tilly H,Vitolo U,Walewski J,et al.Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL):ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment, and follow-up.Annals of Oncology,2015;26(supp5):116-125.
- [0385] Topalian SL,Drake CG,Pardoll DM.Targeting the PD-1/B7~H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity.Curr Opin Immunol,2012;24(2):207-212.
- [0386] Trneny M,Verhoef G,Dyer MJS,et al."Starlyte phase II study of coltuximab ravtansine(CoR,SAR3419) single agent:Clinical activity and safety in patients(pts)with relapsed/refractory(R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL; NCT01472887)." ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol.32.No.15...suppl.2014.
- [0387] Uppaluri R,Dunn GP,Lewis JS Jr.Focus on TILs:prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in head and neck cancers.Cancer Immun.2008;8:16.
- [0388] Vacirca JL,Acs PI,Shimkus BJ,et al.Bendamustine/rituximab in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.ASCO Annual Meeting Proceedings.Vol.28.No.15\_suppl.2010.
- [0389] Viardot A,Goebeler M,Hess G,et al,Treatment of relapsed/refractory diffuse large Bcell lymphoma with the bispecific T-cell engager(BiTET®) antibody construct blinatumomab:primary analysis results from an open-label, phase2study.Blood.2014;124(21):4460.
- [0390] Weber J.Immune checkpoint proteins:a new therapeutic paradigm for cancer--preclinical background:CTLA-4 and PD-1 blockade.Semin Oncol.2010;37(5):430-439.
- [0391] Witzig TE,Vose JM,Zinzani PL,et al.An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma.Ann Oncol.2011;22(7):1622-1627.
- [0392] Yao Sand Chen L.PD-1as an immune modulatory receptor.Cancer J.2014;20(4):262-264.
- [0393] Yoon HH,Orrock JM,Foster NR,Sargent DJ,Smyrk TC,Sinicroppe FA.Prognostic impact of FoxP3+regulatory T cells in relation to CD8+

Tlymphocyte density in human colon carcinomas.PLoS One.2012;7 (8) :e42274.

[0394] Zelenetz AD,Gordon LI,Wierda WG,et al.Diffuse Large B-Cell Lymphoma Version1.2016.J Natl Compr Canc Netw,2016;14 (2) ;196-231.

[0395] Ziepert M,Hasenclever D,Kuhnt E,et al.Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era.J Clin Oncol.2010;28 (14) :2373-2380.

[0396] Zimmerman Z,Maniar T,Nagorsen D.Unleashing the clinical power of T cells:CD19/CD3bi-specific T cell engager(BiTE(R)) antibody construct blinatumomab as a potential therapy,Int Immunol.2015;27 (1) :31-37.

[0397] Zhang L,Gajewski TF,Kline J.PD-1/PD-L1 interactions inhibit antitumor immune responses in a murine acute myeloid leukemia model.Blood.2009;114 (8) :1545-1552.

[0398] Zhang X,Schwartz JC,Guo X,et al.,Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1.Immunity.2004;20 (3) :337-347.

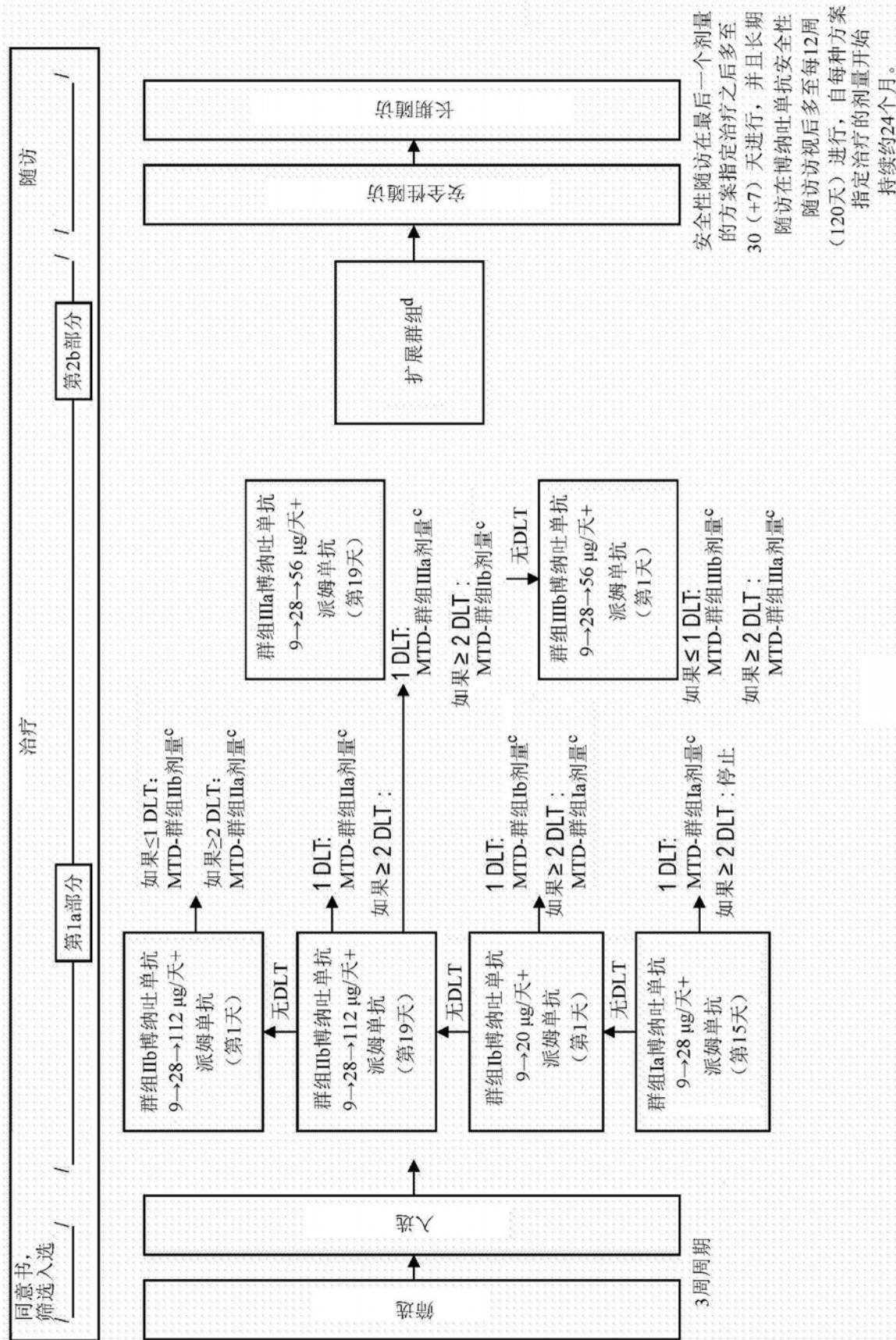


图1

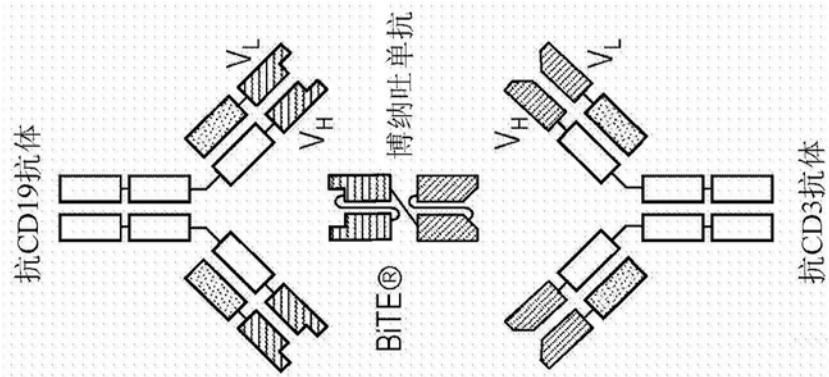


图2A

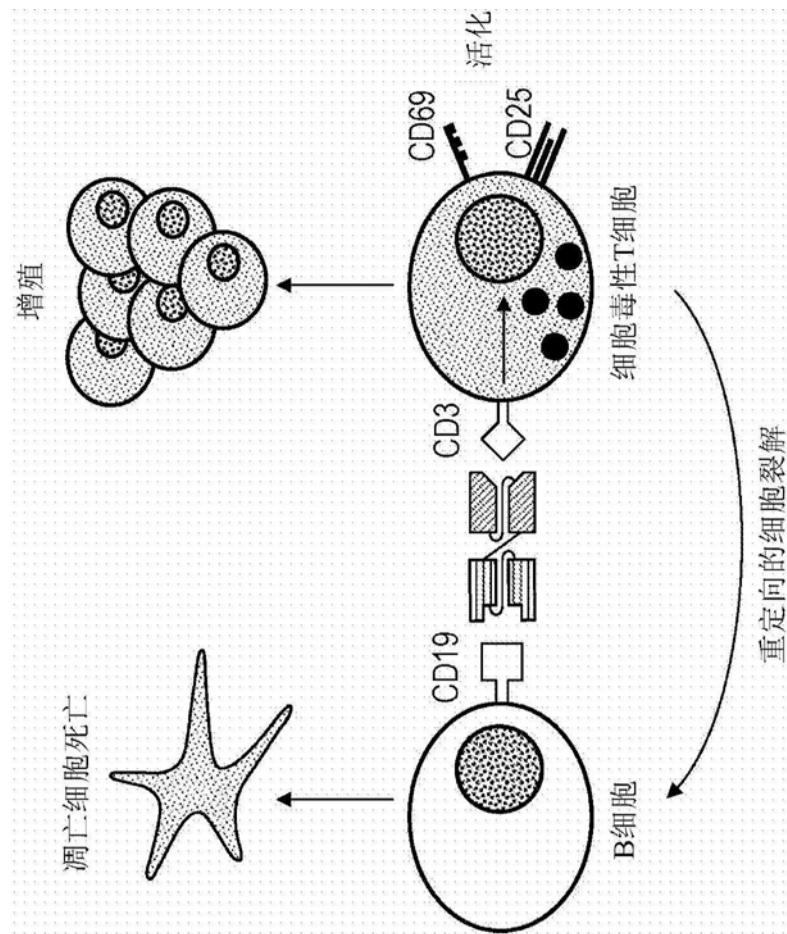


图2B

博纳吐单抗周期	筛选	治疗周期：第1周期（第1至57天）输注博纳吐单抗 第2周期（第85至113天）输注博纳吐单抗	博纳吐单抗无治疗周期（第58至84天）	安全性 FU <sup>a</sup>	LTFU效力/存活												
派姆单抗周期	筛选	派姆单抗第1至3周期 派姆单抗第5周期[第5周期之后： 每21天继续派姆单抗周期]	派姆单抗第4周期 第4周期 最后剂量之后 30天(+7天)														
天(D)	D-20至D0	D1 <sup>b</sup> D85	D2 D86	D3 D87	D8 D92	D10 D94	D15 D99	D16 D100	D22 D106	D29 D113	D36 D50	D43 D57	D50 D64	D67 D78			
方案要求的治疗施用																	
博纳吐单抗 <sup>c</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
派姆单抗 <sup>d</sup>																	
一般评估																	
知情同意书		X															
包括排除标准		X															
人口统计资料		X															
病史/当前医疗状况		X															

图3

筛选	周	研究日	派姆单抗给药 -抗体 <sup>a</sup>	抗派姆单抗 -抗体 <sup>a</sup>	派姆单抗 -PK给药前 <sup>b</sup>	派姆单抗 -PK给药后 <sup>c</sup>	甲状腺功能测试		化学 血液学/CBC	尿液分析
							X	X		
第1周期	-3至-1	-20至0								
第1周期	3	15	X	X	X	X	X	X	X	X
第2周期	6	36	X	X	X	X	X	X	X	X
第3周期	9	57	X	X	X	X	X	X	X	X
第4周期	12	78	X	X	X	X	X	X	X	X
第5周期	15	99	X	X	X	X	X	X	X	X
第6周期	18	120	X	X	X	X	X	X	X	X
第7周期	21	141	X	X	X	X	X	X	X	X
第8周期	24	162	X	X	X	X	X	X	X	X
第9周期	27	183	X	X	X	X	X	X	X	X
第10周期	30	204	X	X	X	X	X	X	X	X
第11周期	33	225	X	X	X	X	X	X	X	X
第12周期	36	246	X	X	X	X	X	X	X	X
第13周期	39	267	X	X	X	X	X	X	X	X
第14周期	42	288	X	X	X	X	X	X	X	X
第15周期	45	309	X	X	X	X	X	X	X	X
第16周期	48	330	X	X	X	X	X	X	X	X
第17周期	51	351	X	X	X	X	X	X	X	X
第18周期	54	372	X	X	X	X	X	X	X	X
第19周期	57	393	X	X	X	X	X	X	X	X
第20周期	60	414	X	X	X	X	X	X	X	X
第21周期	63	435	X	X	X	X	X	X	X	X
第22周期	66	456	X	X	X	X	X	X	X	X
第23周期	69	477	X	X	X	X	X	X	X	X
第24周期	72	498	X	X	X	X	X	X	X	X
第25周期	75	519	X	X	X	X	X	X	X	X
第26周期	78	540	X	X	X	X	X	X	X	X
第27周期	81	561	X	X	X	X	X	X	X	X

图4

周	研究日	派姆单抗给药 -抗体 <sup>a</sup>	抗派姆单抗 -抗体 <sup>a</sup>	派姆单抗 -PK给药前 <sup>b</sup>	派姆单抗 -PK给药后 <sup>c</sup>	甲状腺 功能测试	化学	血液学/CBC	尿液分析
第28周期	84	582	X	X		X	X	X	X
第29周期	87	603	X			X	X	X	X
第30周期	90	624	X			X	X	X	X
第31周期	93	645	X			X	X	X	X
第32周期	96	666	X	X		X	X	X	X
第33周期	99	687	X			X	X	X	X
第34周期	102	708	X			X	X	X	X
第35周期	105	729	X			X	X	X	X
安全性FU	109	759	X			X	X	X	X

图4(续)

	周	研究日	派姆单抗给药	抗派姆单抗 -抗体 <sup>a</sup>	派姆单抗 -PK给药前 <sup>b</sup>	派姆单抗 -PK给药后 <sup>c</sup>	甲状腺 功能测试	化学 血液学/CBC	尿液分析
筛选	-3至-1	-20至0					X	X	X
第1周期	1	1	X	X	X	X	X	X	X
第2周期	4	22	X	X	X		X	X	X
第3周期	7	43	X			X	X	X	X
第4周期	10	64	X	X			X	X	X
第5周期	13	85	X				X	X	X
第6周期	16	106	X	X	X		X	X	X
第7周期	19	127	X				X	X	X
第8周期	22	148	X	X	X	X	X	X	X
第9周期	25	169	X				X	X	X
第10周期	28	190	X				X	X	X
第11周期	31	211	X				X	X	X
第12周期	34	232	X	X			X	X	X
第13周期	37	253	X				X	X	X
第14周期	40	274	X				X	X	X
第15周期	43	295	X				X	X	X
第16周期	46	316	X	X			X	X	X
第17周期	49	337	X				X	X	X
第18周期	52	358	X				X	X	X
第19周期	55	379	X				X	X	X
第20周期	58	400	X	X			X	X	X
第21周期	61	421	X				X	X	X
第22周期	64	442	X				X	X	X
第23周期	67	463	X				X	X	X
第24周期	70	484	X	X			X	X	X
第25周期	73	505	X				X	X	X
第26周期	76	526	X				X	X	X
第27周期	79	547	X				X	X	X

	周	研究日	派姆单抗给药 抗体 <sup>a</sup>	抗派姆单抗 抗体 <sup>a</sup>	派姆单抗 -PK给药前 <sup>b</sup>	派姆单抗 -PK给药后 <sup>c</sup>	甲状腺 功能测试	化学 测试	血液学/CBC	尿液分析
第28周期	82	568	X		X		X	X	X	X
第29周期	85	589	X				X	X	X	X
第30周期	88	610	X				X	X	X	X
第31周期	91	631	X				X	X	X	X
第32周期	94	652	X		X		X	X	X	X
第33周期	97	673	X				X	X	X	X
第34周期	100	694	X				X	X	X	X
第35周期	103	715	X				X	X	X	X
安全性FU	107	745		X		X	X	X	X	X

图5 (续)

	周	研究日	派姆单抗给药	抗派姆单抗 -抗体 <sup>a</sup>	派姆单抗 -PK给药前 <sup>b</sup>	派姆单抗 -PK给药后 <sup>c</sup>	甲状腺 功能测试	化学	血液学/CBC	尿液分析
筛选	-3至-1	-20至0					X	X	X	X
第1周期	3	19	X	X	X	X	X	X	X	X
第2周期	6	40	X	X	X		X	X	X	X
第3周期	9	61	X				X	X	X	X
第4周期	12	82	X	X	X		X	X	X	X
第5周期	15	103	X				X	X	X	X
第6周期	18	124	X	X	X		X	X	X	X
第7周期	21	145	X				X	X	X	X
第8周期	24	166	X	X	X	X	X	X	X	X
第9周期	27	187	X				X	X	X	X
第10周期	30	208	X				X	X	X	X
第11周期	33	229	X				X	X	X	X
第12周期	36	250	X	X	X		X	X	X	X
第13周期	39	271	X				X	X	X	X
第14周期	42	292	X				X	X	X	X
第15周期	45	313	X				X	X	X	X
第16周期	48	334	X	X	X		X	X	X	X
第17周期	51	355	X				X	X	X	X
第18周期	54	376	X				X	X	X	X
第19周期	57	397	X				X	X	X	X
第20周期	60	418	X	X	X		X	X	X	X
第21周期	63	439	X				X	X	X	X
第22周期	66	460	X				X	X	X	X
第23周期	69	481	X				X	X	X	X
第24周期	72	502	X	X			X	X	X	X
第25周期	75	523	X				X	X	X	X
第26周期	78	544	X				X	X	X	X
第27周期	81	565	X				X	X	X	X

图6

周	研究日	派姆单抗给药	抗派姆单抗 -抗体 <sup>a</sup>	派姆单抗 -PK给药前 <sup>b</sup>	派姆单抗 -PK给药后 <sup>c</sup>	甲状腺 功能测试	化 学	血液学/CBC	尿液分析
第28周期	84	586	X	X			X	X	
第29周期	87	607	X			X	X	X	X
第30周期	90	628	X			X	X	X	
第31周期	93	649	X			X	X	X	
第32周期	96	670	X	X		X	X	X	X
第33周期	99	691	X			X	X	X	X
第34周期	102	712	X			X	X	X	
第35周期	105	733	X			X	X	X	X
安全性FU	109	763	X		X	X	X	X	X

图6(续)

响应	定义	结节块状物	脾、肝 骨髓
CR	疾病的所有的迹象消失	(a) 治疗前为FDG亲合或PET阳性； 如果PET阴性，则允许任何尺寸的块状物 (b) 可变的FDG亲合或PET阴性； 在CT上消退至正常尺寸	不可感知，结节消失 重复活检上清除渗透物； 如果通过形态学不能确定，则免疫组织化学应为阴性
PR	可测量疾病的消退，并且没有新的部位	在多至6个最大明显块状物的SPD $\geq$ 50%降低； 其他结节的尺寸没有提高 (a) 治疗前FDG亲合或PET阳性； 先前涉及的部位处一个或更多个PET阳性 (b) 可变的FDG亲合或PET阴性； 在CT上消退	结节SPD $\geq$ 50%降低 (对于最大横径的单个结节)； 肝或脾的尺寸未提高
SD	无法获得CR/PR或PD	治疗前FDG亲合或PET阳性； 在先前疾病的部位处PET阳性，而在CT或PET上没有新部位 • 可变的FDG亲合或PET阴性； 在CT上先前病灶的尺寸无变化	自先前任何病灶的SPD 新的或复发相关的最低点提高了50%
复发性 疾病或PD	任何新病灶或先前涉及的部位自最低点提高 $\geq$ 50%	在任何轴上的 $> 1.5$ cm的新病灶的出现， 多于一个结节的SPD $\geq$ 50%提高， 或在短轴上先前确定的 $> 1$ cm的结节的最长直径 $\geq$ 50%提高 如果在治疗前为FDG亲合淋巴瘤或PET阳性，则病灶为PET阳性	自先前任何病灶的SPD 新的或复发相关的最低点提高了50%

缩写：CR，完全响应；FDG， $[^{18}\text{F}]$ 氟代脱氧葡萄糖；PET，正电子发射断层显像；  
CT，计算机断层扫描术；PR，部分缓解；直径乘积之和；SD，稳定疾病；PD，进行性疾病

响应	竞争响应 部分响应	部分响应	稳定疾病 进行性疾病
PET-CT响应	完全代谢响应 部分代谢响应	部分代谢响应	无代谢响应 进行性代谢疾病
目标块状物	在具有或不具有剩余块状物的情况下，得分为1、2或3	得分为4或5，相较于任何尺寸的基线剩余块状物的吸收降低	得分为4或5，FDG吸收自基线无显著变化 在吸收强度自基线提高和/或与淋巴瘤一致的新FDG亲合病灶的情况下，得分为4或5
新病灶	无	无	无 与淋巴瘤而不是与其他病因相一致的新FDG亲合病灶
骨髓	无FDG亲合局部病灶	残余吸收高于正常骨髓中的吸收，但与基线相比降低	没有自基线的变化 新的或复发的FDG亲合病灶

图8

对象	状态	入选日期	博纳吐单抗 第一剂量	派姆单抗 第一剂量	DLT观察结束
29011003001	博纳吐单抗完成， 派姆单抗进行中	3月16日	3月21日	4月26日	6月7日
29011011002	未完成DLT观察	4月18日	4月19日	N/A	N/A
29011011001	结束研究治疗	4月23日	4月24日	5月8日	6月19日
29011003002	筛选失败	N/A	N/A	N/A	N/A
29011006001	结束研究治疗	5月14日	5月21日	6月6日	7月18日
29011008001	博纳吐单抗完成， 派姆单抗进行中	5月14日	5月15日	5月29日	7月10日
29011003003	结束研究治疗	5月15日	5月21日	6月4日	7月16日
29011007001	未完成DLT观察	5月14日	5月15日	N/A	N/A
29011007002	结束研究治疗	6月8日	6月12日	6月26日	7月27日

图9

人口统计资料	女性，年龄72岁，患有DLBCL（2014年11月诊断）
病史	持续存在：双侧肾积水/输尿管支架、抑郁、憩室炎、血脂异常、耳疣、胃食管反流、高血压、间歇性恶心、左胸腔积液、腰痛、脑膜瘤、盗汗、正常红细胞正常色素贫血、骨关节炎、后鼻滴涕、2型糖尿病、复合维生素B缺乏症  恢复/解决：肾移植、左侧顶部气胸、非感染性肺炎、坐骨神经痛、鳞状细胞癌、基底细胞癌
先前的Tx	化学治疗（停止治疗的原因）： 1) R-CHOP（完成疗程） 2) Gemox（完成疗程） 3) BGB311试验（PD）
博纳吐单抗给药	第1周期-3月16日至5月21日 第2周期-6月18日至7月16日
派姆单抗给药	4月26日-进行中
DLT	无
疾病评估	第10周：部分响应（5月23日）
博纳吐单抗结束	7月16日，由于这两个周期的完成
派姆单抗结束	N/A
研究结束	N/A

图10