(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119584984 A
(43)申请公布日 2025.03.07

(21)申请号 202380029026.6

(22)申请日 2023.03.22

(30)优先权数据
63/322,780 2022.03.23 US
63/402,453 2022.08.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.09.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/057262 2023.03.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/180353 EN 2023.09.28

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔
申请人 基因泰克公司

(72)发明人 B·L·阿尔特豪斯 D·卡利勒
N·杰布里 M·费利普-弗赖耶
J·N·鲍尔森
E·皮奇奥内-格里芬
L·罗克-佩雷拉
S·J·西姆科三世 J·赛
A·塔格瓦 B·伍尔夫

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61K 31/555(2006.01)
A61K 31/7048(2006.01)
A61K 31/675(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)

权利要求书9页 说明书259页
序列表（电子公布） 附图9页

(54)发明名称

抗CD20/抗CD3双特异性抗体与化学疗法的组合治疗

(57)摘要

本发明涉及通过将抗CD20/抗CD3双特异性抗体与抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用来治疗B细胞增殖性疾患例如原发性难治性或复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法。

CN 119584984 A

1.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,所述方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向所述受试者施用有效量的:

(a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体;

(b)抗CD20抗体;以及

(c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

2.根据权利要求1所述的方法,其中

所述第一给药周期包括所述双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和所述双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中所述双特异性抗体的所述C1D1为约2.5mg,并且所述双特异性抗体的所述C1D2为约10mg;并且

所述第二给药周期包括所述双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中所述双特异性抗体的所述C2D1为约10mg、约16mg或约30mg。

3.根据权利要求2所述的方法,其中分别在所述第一给药周期的第8天和第15天向所述受试者施用所述双特异性抗体的所述C1D1和所述双特异性抗体的所述C1D2。

4.根据权利要求2或3所述的方法,其中在所述第二给药周期的第8天向所述受试者施用所述双特异性抗体的所述C2D1。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。

6.根据权利要求5所述的方法,其中所述第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且所述第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

7.根据权利要求6所述的方法,其中奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1为约1000mg且利妥昔单抗的所述C2D1为约375mg/m^2。

8.根据权利要求6或7所述的方法,其中以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用所述抗CD20抗体,其中所述第一给药周期包括在第1天向所述受试者施用奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1;并且所述第二给药周期包括在第1天向所述受试者施用利妥昔单抗的所述C2D1。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述第一给药周期包括异环磷酰胺的单一剂量(C1D1);卡铂的单一剂量(C1D1);以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);并且第二周期包括异环磷酰胺的单一剂量(C2D1);卡铂的单一剂量(C2D1);以及依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

11.根据权利要求10所述的方法,其中以约5000mg/m^2、约4000mg/m^2或约1666mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg为单位至约5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的约750mg最大剂量的剂量施用卡铂,并且以约100mg/m^2或约75mg/m^2的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。

12.根据权利要求10或11所述的方法,其中在所述第一给药周期和所述第二给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且分别在所述第一给药周期和所述第二给药周期的第1天、第2天和第3天施用依托泊苷的所述C1D1至C1D3和C2D1至C2D3。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述第一给药周期和所述第二给药周期各自为21天给药周期。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述给药方案包括一个或多个额外给药周期。

15.根据权利要求14所述的方法,其中所述一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。

16.根据权利要求14或15所述的方法,其中所述给药方案包括总共三个给药周期。

17.根据权利要求14至16中任一项所述的方法,其中所述一个或多个额外给药周期各自包括:

(a)与CD20和CD3结合的所述双特异性抗体的额外单一剂量,

(b)所述抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

(c)异环磷酰胺的额外单一剂量、卡铂的额外单一剂量以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

18.根据权利要求17所述的方法,其中所述双特异性抗体的所述额外单一剂量为约30mg。

19.根据权利要求17或18所述的方法,其中在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第8天向所述受试者施用所述双特异性抗体的所述额外单一剂量。

20.根据权利要求17至19中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为利妥昔单抗。

21.根据权利要求20所述的方法,其中利妥昔单抗的所述额外单一剂量为约375mg/m^2。

22.根据权利要求20或21所述的方法,其中在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天施用利妥昔单抗的所述额外单一剂量。

23.根据权利要求17至22中任一项所述的方法,其中异环磷酰胺的所述额外单一剂量为约5000mg/m^2、约4000mg/m^2或约1666mg/m^2,卡铂的所述额外单一剂量为以mg为单位至约5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的约750mg的最大剂量,并且依托泊苷的所述额外第一剂量、所述额外第二剂量和所述额外第三剂量各自为约100mg/m^2或约75mg/m^2。

24.根据权利要求17至23中任一项所述的方法,其中在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且分别在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天、第2天和第3天施用依托泊苷的所述额外第一剂量、所述额外第二剂量和所述额外第三剂量。

25.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,所述方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向所述受试者施用有效量的:

(a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体;

(b)抗CD20抗体;以及

(c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

26.根据权利要求25所述的方法,其中

所述第一给药周期包括所述双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和所述双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中所述双特异性抗体的所述C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且所述双特异性抗体的所述C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;并且

所述第二给药周期包括所述双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中所述双特异性抗体的所述C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg。

27.根据权利要求26所述的方法,其中:

(a)所述受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中所述双特异性抗体的所述C1D1为约0.04mg/kg,所述双特异性抗体的所述C1D2为约0.15mg/kg,并且所述双特异性抗体的所述C2D1为约0.5mg/kg;

(b)所述受试者的体重大于或等于约13kg且小于约45kg,并且其中所述双特异性抗体的所述C1D1为约0.03mg/kg,所述双特异性抗体的所述C1D2为约0.15mg/kg,并且所述双特异性抗体的所述C2D1为约0.4mg/kg;或者

(c)所述受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中所述双特异性抗体的所述C1D1为约2.5mg,所述双特异性抗体的所述C1D2为约10mg,并且所述双特异性抗体的所述C2D1为约30mg。

28.根据权利要求26或27所述的方法,其中分别在所述第一给药周期的第8天和第15天向所述受试者施用所述双特异性抗体的所述C1D1和所述双特异性抗体的所述C1D2。

29.根据权利要求26至28中任一项所述的方法,其中在所述第二给药周期的第1天向所述受试者施用所述双特异性抗体的所述C2D1。

30.根据权利要求25至29中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。

31.根据权利要求30所述的方法,其中所述第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2)。

32.根据权利要求31所述的方法,其中:

(a)所述受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1和所述C1D2的总和为约38mg/kg;

(b)所述受试者的体重大于或等于约13kg且小于约20kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1和所述C1D2的总和为约28mg/kg;

(c)所述受试者的体重大于或等于约20kg且小于约32kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1和所述C1D2的总和为约23mg/kg;

(d)所述受试者的体重大于或等于约32kg且小于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1和所述C1D2的总和为约20mg/kg;或者

(e)所述受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1和所述C1D2的总和为约1000mg。

33.根据权利要求31或32所述的方法,其中奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1为奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1和所述C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的所述C1D2为奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1和所述C1D2的总和的量的约十分之九。

34.根据权利要求31至33中任一项所述的方法,其中在所述第一给药周期的第1天向所述受试者施用奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1,并且在所述第一给药周期的第2天向所述受试者施用奥滨尤妥珠单抗的所述C1D2。

35.根据权利要求34所述的方法,其中所述第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

36.根据权利要求35所述的方法,其中利妥昔单抗的所述C2D1为约375mg/m^2。

37.根据权利要求35或36所述的方法,其中在所述第二给药周期的第5天向所述受试者施用利妥昔单抗。

38.根据权利要求25至37中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。

39.根据权利要求38所述的方法,其中所述第一给药周期包括:

(a)异环磷酰胺的第一剂量(C1D1)、异环磷酰胺的第二剂量(C1D2)和异环磷酰胺的第三剂量(C1D3);

(b)卡铂的单一剂量(C1D1);以及

(c)依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);

并且所述第二周期包括:

(a)异环磷酰胺的第一剂量(C2D1)、异环磷酰胺的第二剂量(C2D2)和异环磷酰胺的第三剂量(C2D3);

(b)卡铂的单一剂量(C2D1);以及

(c)依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

40.根据权利要求39所述的方法,其中以约3000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺用于异环磷酰胺的每一个剂量,以约635mg/m^2的剂量施用卡铂,并且以约100mg/m^2的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。

41.根据权利要求39或40所述的方法,其中:

(a)分别在所述第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用异环磷酰胺的所述C1D1、C1D2和C1D3;

(b)在所述第一给药周期的第3天施用卡铂的所述C1D1;

(c)分别在所述第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用依托泊苷的所述C1D1、C1D2和C1D3;

(d)分别在所述第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用异环磷酰胺的所述C2D1、C2D2和C2D3;

(e)在所述第二给药周期的第6天施用卡铂的所述C2D1;并且

(f)分别在所述第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用依托泊苷的所述C2D1、C2D2和C2D3。

42.根据权利要求25至41中任一项所述的方法,其中所述第一给药周期和所述第二给药周期各自为21天给药周期。

43.根据权利要求25至42中任一项所述的方法,其中所述给药方案包括一个或多个额外给药周期。

44.根据权利要求43所述的方法,其中所述一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。

45.根据权利要求43或44所述的方法,其中所述给药方案包括总共三个给药周期。

46.根据权利要求43至45中任一项所述的方法,其中所述一个或多个额外给药周期各

自包括:

(a)与CD20和CD3结合的所述双特异性抗体的额外单一剂量,

(b)所述抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

(c)异环磷酰胺的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量;卡铂的额外单一剂量;以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

47.根据权利要求46所述的方法,其中:

(a)所述受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中所述双特异性抗体的所述额外单一剂量为约0.5mg/kg;

(b)所述受试者的体重大于或等于约13kg且小于约45kg,并且其中所述双特异性抗体的所述额外单一剂量为约0.4mg/kg;或者

(c)所述受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中所述双特异性抗体的所述额外单一剂量为约30mg。

48.根据权利要求46或47所述的方法,其中在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天向所述受试者施用所述双特异性抗体的所述额外单一剂量。

49.根据权利要求46至48中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为利妥昔单抗。

50.根据权利要求49所述的方法,其中利妥昔单抗的所述额外单一剂量为约375mg/m^2。

51.根据权利要求49或50所述的方法,其中在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第5天施用利妥昔单抗的所述额外单一剂量。

52.根据权利要求43至51中任一项所述的方法,其中异环磷酰胺的所述额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量各自为约3000mg/m^2,卡铂的所述额外单一剂量为约635mg/m^2,并且依托泊苷的所述额外第一剂量、所述额外第二剂量和所述额外第三剂量各自为约100mg/m^2。

53.根据权利要求43至52中任一项所述的方法,其中:

(a)分别在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向所述受试者施用异环磷酰胺的所述额外第一剂量、所述额外第二剂量和所述额外第三剂量;

(b)在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用卡铂的所述额外单一剂量;并且

(c)分别在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向所述受试者施用依托泊苷的所述额外第一剂量、所述额外第二剂量和所述额外第三剂量。

54.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,所述方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向所述受试者施用有效量的:

(a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体;

(b)抗CD20抗体;以及

(c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

55.根据权利要求54所述的方法,其中

所述第一给药周期包括所述双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和所述双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中所述双特异性抗体的所述C1D1为约2.5mg,并且所述双特异性抗体的所述C1D2为约10mg;并且

所述第二给药周期包括所述双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中所述双特异性抗体的所述C2D1为约30mg。

56.根据权利要求55所述的方法,其中分别在所述第一给药周期的第8天和第15天向所述受试者施用所述双特异性抗体的所述C1D1和所述双特异性抗体的所述C1D2。

57.根据权利要求55或56所述的方法,其中在所述第二给药周期的第1天向所述受试者施用所述双特异性抗体的所述C2D1。

58.根据权利要求54至57中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。

59.根据权利要求58所述的方法,其中所述第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2)。

60.根据权利要求59所述的方法,其中奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1和所述C1D2的总和为约1000mg。

61.根据权利要求59或60所述的方法,其中奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1为奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1和所述C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的所述C1D2为奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1和所述C1D2的总和的量的约十分之九。

62.根据权利要求59至61中任一项所述的方法,其中奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1为约100mg且奥滨尤妥珠单抗的所述C1D2为约900mg。

63.根据权利要求59至62中任一项所述的方法,其中在所述第一给药周期的第1天向所述受试者施用奥滨尤妥珠单抗的所述C1D1,并且在所述第一给药周期的第2天向所述受试者施用奥滨尤妥珠单抗的所述C1D2。

64.根据权利要求58所述的方法,其中所述第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

65.根据权利要求64所述的方法,其中利妥昔单抗的所述C2D1为约375mg/m^2。

66.根据权利要求64或65所述的方法,其中在所述第二给药周期的第5天向所述受试者施用利妥昔单抗的所述C2D1。

67.根据权利要求54至66中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。

68.根据权利要求67所述的方法,其中所述第一给药周期包括:

(a)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1);

(b)卡铂的单一剂量(C1D1);以及

(c)依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);

并且所述第二周期包括:

(a)异环磷酰胺的单一剂量(C2D1);

(b)卡铂的单一剂量(C2D1);以及

(c)依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

69.根据权利要求68所述的方法,其中以约5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的约750mg的最大剂量的剂量施用卡铂,并且以约100mg/m^2的

剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。

70.根据权利要求68或69所述的方法,其中:

(a)在所述第一给药周期的第3天施用异环磷酰胺的所述C1D1;

(b)在所述第一给药周期的第3天施用卡铂的所述C1D1;

(c)分别在所述第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用依托泊苷的所述C1D1、C1D2和C1D3;

(d)在所述第二给药周期的第6天施用异环磷酰胺的所述C2D1;

(e)在所述第二给药周期的第6天施用卡铂的所述C2D1;并且

(f)分别在所述第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用依托泊苷的所述C2D1、C2D2和C2D3。

71.根据权利要求54至70中任一项所述的方法,其中所述第一给药周期和所述第二给药周期各自为21天给药周期。

72.根据权利要求54至71中任一项所述的方法,其中所述给药方案包括一个或多个额外给药周期。

73.根据权利要求72所述的方法,其中所述一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。

74.根据权利要求72或73所述的方法,其中所述给药方案包括总共三个给药周期。

75.根据权利要求72至74中任一项所述的方法,其中所述一个或多个额外给药周期各自包括:

(a)与CD20和CD3结合的所述双特异性抗体的额外单一剂量,

(b)所述抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

(c)异环磷酰胺的额外单一剂量;卡铂的额外单一剂量;以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

76.根据权利要求75所述的方法,其中所述双特异性抗体的所述额外单一剂量为约30mg。

77.根据权利要求75或76所述的方法,其中在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天向所述受试者施用所述双特异性抗体的所述额外单一剂量。

78.根据权利要求75至77中任一项所述的方法,其中所述抗CD20抗体为利妥昔单抗。

79.根据权利要求78所述的方法,其中利妥昔单抗的所述额外单一剂量为约375mg/m^2。

80.根据权利要求78或79所述的方法,其中在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第5天施用利妥昔单抗的所述额外单一剂量。

81.根据权利要求75至80中任一项所述的方法,其中异环磷酰胺的所述额外单一剂量为约5000mg/m^2,卡铂的所述额外单一剂量为约5

×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的约750mg的最大剂量,并且依托泊苷的所述额外第一剂量、所述额外第二剂量和所述额外第三剂量各自为约100mg/m^2。

82.根据权利要求75至81中任一项所述的方法,其中:

(a)在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用异环磷酰胺的所述额外单一剂量;

(b)在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用卡铂的所述额外单一剂

量;并且

(c)分别在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向所述受试者施用依托泊苷的所述额外第一剂量、所述额外第二剂量和所述额外第三剂量。

83.根据权利要求1至82中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体包含至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,所述Fab分子包含:

(A)以下六个高变区(HVR):

(i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

(ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

(iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

(iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

(v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

(vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列;和/或

(B)(a)重链可变(VH)结构域,其包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)轻链可变(VL)结构域,其包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

84.根据权利要求1至83中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体包含至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,所述Fab分子包含:

(A)以下六个HVR:

(i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

(ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

(iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

(iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

(v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

(vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列;和/或

(B)(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:15的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

85.根据权利要求1至84中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗体为格菲妥单抗。

86.根据权利要求1至85中任一项所述的方法,其中所述CD20阳性细胞增殖性疾患为B细胞增殖性疾患。

87.根据权利要求86所述的方法,其中所述B细胞增殖性疾患为非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)。

88.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体,其用于在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法中使用,其中与CD20和CD3结合的所述双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

89.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的药物中的用途,其中在所述治疗中,与CD20和CD3结合的所述双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自

异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

90.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体,其用于在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法中使用,其中与CD20和CD3结合的所述双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

91.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的药物中的用途,其中在所述治疗中,与CD20和CD3结合的所述双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

92.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体,其用于在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法中使用,其中与CD20和CD3结合的所述双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

93.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的药物中的用途,其中在所述治疗中,与CD20和CD3结合的所述双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

94.如前所述的本发明。

抗CD20/抗CD3双特异性抗体与化学疗法的组合治疗

技术领域

[0001] 本发明涉及通过抗CD20/抗CD3双特异性抗体与抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用来治疗B细胞增殖性疾患(例如,原发性难治性或复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))的方法。

背景技术

[0002] 非霍奇金淋巴瘤(NHL)是世界上最常见的血液系统恶性肿瘤(Bray等人2018)。最常见的B细胞来源的NHL亚型(Sun等人Am.J.Clin.Pathol.138:429-434,2012;Al-Hamadani等人Am.J.Hematol.24:4785-4797,2015),DLBCL是一种侵袭性NHL,其中未经治疗的患者的中位生存期<1年(Rovira等人Ann.Hematol.94:803-812,2015)。尽管其有侵袭性疾病过程,但是大约50%至70%的患者可以用目前的护理标准治疗治愈,该护理标准治疗由利妥昔单抗(一种靶向CD20的单克隆抗体)与环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(R-CHOP)化学疗法的组合组成(Flowers等人CA Cancer J.Clin.60:393-408 2010;Tilly等人Ann.Oncol.26(Suppl 5):v116-125 2015;NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology,2020)。

[0003] 尽管如此,由于原发性难治性,发现R-CHOP在30%至50%的患者中效果不佳,原发性难治性被定义为在使用利妥昔单抗加蒽环霉素进行一线治疗之后未能实现完全缓解(CR)(Vardhana等人Br.J.Haematol.176:591-599,2017)或在实现CR之后复发。对于未通过一线疗法未被治愈且在医学上能够忍受强化疗法的患者,高剂量挽救性化学免疫疗法后进行ASCT提供了长期缓解的第二次机会。大约一半患有复发性DLBCL的患者对于挽救性化学免疫疗法来说是难治性的(Gisselbrecht等人J.Clin.Oncol.28:4184-4190,2010),并且因此无法进行ASCT。此外,对于患有DLBCL的患者亚群,CAR-T疗法是一种可用的治疗选择,特别是对于患有原发性难治性疾病或在初始化学免疫疗法后12个月内已经复发的患者(Kamdar等人2022,Lancet 399,2294-2308;Locke等人2022,N Engl J Med386,640-54)。鉴于在两项研究中观察到的中位EFS均小于1年,因此仍有机会优化涉及CAR-T疗法的治疗方案。因此,对于患有复发性或难治性(R/R)DLBCL的患者,存在改进挽救性免疫化疗方案的显著临床需求。

[0004] 将抗CD20/抗CD3双特异性抗体与抗CD20抗体(例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂进行组合可以提供对挽救性化学免疫疗法的提高的缓解率,其最终可能转化为更高比例的患者接受ASCT或CAR-T疗法的最终治疗,并在该治疗环境中改善存活。

[0005] 侵袭性成熟B-NHL大约占所有儿童非霍奇金淋巴瘤(NHL)病例的60%。主要组织学亚型为伯基特淋巴瘤(BL)、伯基特白血病(BAL;类似于成熟B细胞白血病FAB L3)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤(PMBCL)和无法进一步分类的侵袭性成熟B-NHL。虽然用强化疗加利妥昔单抗的一线疗法对儿童非常有效,其中3年无事件存活率为

94％(Minard-Colin等人N.Eng.J.Med.382:2207-2219,2020),但针对首次患有R/R疾病的患者开发有效的挽救方案仍然是一项紧迫且高度未满足的需求(Pearson等人Eur.J.Cancer.110:74-85,2019)。在儿童、青少年和年轻成人中,R/R B-NHL的存活概率非常低,其中1年总存活(OS)率低于30％(Cairo等人Br.J.Haematol.182:859-869,2018;Woessmann等人Blood.135:1124-1132,2020;Burkhardt等人Cancers.13:2075,2021;Crombie和LaCasce Blood.137:743-750,2021)。

发明内容

[0006] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向受试者施用有效量的:

[0007] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体;

[0008] (b)抗CD20抗体;以及

[0009] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[0010] 在一个实施例中,受试者的年龄为18岁或以上(例如,20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105或110岁或以上)。在一个实施例中,受试者的年龄为31岁或以上。

[0011] 在一个实施例中,第一给药周期包括与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且该双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);并且第二给药周期包括该双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)、约16mg(例如,16mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg或±1.6mg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。在一个实施例中,双特异性抗体的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0012] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)以及与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。在一个实施例中,在第二给药周期的第8天向受试者施用与CD20和CD3结合的双特异性抗体的C2D1。

[0013] 在一个实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。在一个实施例中,第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期

包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[0014] 在一个实施例中,步骤c)包括所有三种化学治疗剂。在一个实施例中,第一给药周期包括异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);并且第二周期各自包括异环磷酰胺的单一剂量(C2D1)、卡铂的单一剂量(C2D1)以及依托泊苷的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)。在一个实施例中,以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)、约4000mg/m^2(例如,4000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2或±400mg/m^2)或约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2)的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至约5mg/mL/min(例如,5mg/mL/min±0.05mg/mL/min、±0.1mg/mL/min、±0.25mg/mL/min或±0.5mg/mL/min)的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg)的剂量施用卡铂,并且以约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)或75mg/m^2(例如,0.5mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±7.5mg/m^2)的剂量施用依托泊苷。在一个实施例中,以5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2或75mg/m^2的剂量施用依托泊苷。在一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。在一个实施例中,在第一给药周期和第二给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且在第一给药周期和第二给药周期的第1天、第2天和第3天中的每一天施用依托泊苷。

[0015] 在一个实施例中,第一给药周期和第二给药周期为21天给药周期。

[0016] 在一个实施例中,给药方案包括一个或多个额外给药周期。在一个实施例中,额外给药周期为21天给药周期。在一个实施例中,给药方案总共包括三个给药周期。

[0017] 在一个实施例中,一个或多个额外给药周期包括:

[0018] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[0019] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[0020] (c)异环磷酰胺的额外单一剂量、卡铂的额外单一剂量以及依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量。在一个实施例中,双特异性抗体的额外单一剂量为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0021] 在一个实施例中,一个或多个额外给药周期的抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一个实施例中,利妥昔单抗的额外单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在额外给药周期的第1天施用利妥昔单抗的该额外单一剂量。

[0022] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)、约4000mg/m^2(例如,4000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2或±400mg/m^2)或约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为以mg计至约5mg/mL/min(例如,5mg/mL/min±0.05mg/mL/min、±0.1mg/mL/min、±0.25mg/mL/min或±0.5mg/mL/min)的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约

750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg),并且依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量为100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)或75mg/m^2(例如,0.5mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±7.5mg/m^2)。在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2,卡铂的额外单一剂量为以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg,并且依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量为100mg/m^2或75mg/m^2。在一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[0023] 在一个实施例中,在额外给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且在额外给药周期的第1天、第2天和第3天中的每一天施用依托泊苷。

[0024] 在一个实施例中,该方法进一步包括:向受试者施用一种或多种额外治疗剂。在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。在一个实施例中,受试者的体重大于或等于约30kg,并且以约8mg/kg(例如,8mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg或±0.8mg/kg)的剂量施用托珠单抗。在一个实施例中,受试者的体重小于30kg,并且以约12mg/kg(例如,12mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±0.75mg/kg、±1mg/kg或±1.2mg/kg)的剂量施用托珠单抗。在一些实施例中,托珠单抗的最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg)。

[0025] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。在一个实施例中,皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约20mg(例如,20mg±0.1mg、±0.25mg、±0.5mg、±1mg、±1.5mg或±2mg)的剂量静脉内施用地塞米松。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约20mg(例如,20mg±0.1mg、±0.25mg、±0.5mg、±1mg、±1.5mg或±2mg)的剂量静脉内施用地塞米松。在一个实施例中,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约80mg(例如,80mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg或±8 mg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约80 mg(例如,80 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5 mg、±2mg、±4 mg、±6 mg或±8 mg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100 mg(例如,100 mg±0.5 mg、±1mg、±1.5 mg、±2 mg、±4 mg、±6 mg、±8 mg或±10 mg)的剂量口服施用泼尼松。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100 mg(例如,100 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5 mg、±2 mg、±4 mg、±6 mg、±8 mg或±10 mg)的剂量静脉内施用泼尼松龙。

[0026] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为抗组胺。在一个实施例中,抗组胺为苯

海拉明。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约50 mg(例如,50 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5 mg、±2 mg、±3 mg、±4mg或±5 mg)的剂量口服或静脉内施用苯海拉明。

[0027] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。在一个实施例中,在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间(例如,24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46或48小时)施用G-CSF。

[0028] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为退热剂。在一个实施例中,退热剂为对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约500 mg至约1000 mg之间(例如,1000 mg±5 mg、±10 mg、±20 mg、±30 mg、±50 mg、±75 mg或±100 mg)的剂量口服施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约500mg至约1000mg之间(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的剂量口服施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[0029] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为美司钠。在一个实施例中,以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)、约4000mg/m^2(例如,4000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2或±400mg/m^2)或约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2)的剂量静脉内施用美司钠。

[0030] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的:

[0031] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体;

[0032] (b)抗CD20抗体;以及

[0033] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[0034] 在一个实施例中,第一给药周期包括双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg)、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且该双特异性抗体的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[0035] 第二给药周期包括双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±

0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0036] 在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中双特异性抗体的C1D1为约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg),双特异性抗体的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg),并且双特异性抗体的C2D1为约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg);

[0037] (b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约45kg,并且其中双特异性抗体的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg),双特异性抗体的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg),并且双特异性抗体的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg);或者

[0038] (c)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg),并且双特异性抗体的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0039] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性抗体的C1D1和双特异性抗体的C1D2。在一个实施例中,在第二给药周期的第1天向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[0040] 在一个实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。

[0041] 在一个实施例中,第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2)。在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和为约38mg/kg(例如,38mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.8mg/kg);(b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约20kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约28mg/kg(例如,28mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.8mg/kg);(c)受试者的体重大于或等于约20kg且小于约32kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约23mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.3mg/kg);(d)受试者的体重大于或等于约32kg且小于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约20mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg或±2mg/kg);或者(e)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)。

[0042] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的C1D1为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之九。在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为约3.8mg/kg(例如,3.8mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg、±

0.2mg/kg、±0.3mg/kg或±0.38mg/kg)并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为约34.2mg/kg(例如,34.2mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.42mg/kg);(b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约20kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.8mg/kg(例如,2.8mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg、±0.2mg/kg或±0.28mg/kg),并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约35.2mg/kg(例如,35.2mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.52mg/kg);(c)受试者的体重大于或等于约20kg且小于约32kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.3mg/kg(例如,2.3mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg、±0.2mg/kg或±0.23mg/kg),并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约35.7mg/kg(例如,35.7mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.57mg/kg);(d)受试者的体重大于或等于约32kg且小于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.0mg/kg(例如,2.0mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg或±0.2mg/kg),并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约36.0mg/kg(例如,36.0mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.6mg/kg);或者(e)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约900mg(例如,900mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±40mg、±50mg、±60mg、±70mg、±80mg或±90mg)。

[0043] 在一个实施例中,在第一给药周期的第1天向受试者施用滨尤妥珠单抗的C1D1,并且在第一给药周期的第2天向受试者施用滨尤妥珠单抗的C1D2。

[0044] 在一个实施例中,第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。在一个实施例中,利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在第二给药周期的第5天向受试者施用利妥昔单抗。

[0045] 在一个实施例中,该方法包括:向受试者施用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。

[0046] 在一个实施例中,第一给药周期包括:

[0047] (a)异环磷酰胺的第一剂量(C1D1)、异环磷酰胺的第二剂量(C1D2)和异环磷酰胺的第三剂量(C1D3);

[0048] (b)卡铂的单一剂量(C1D1);以及

[0049] (c)依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);

[0050] 并且第二周期包括:

[0051] (a)异环磷酰胺的第一剂量(C2D1)、异环磷酰胺的第二剂量(C2D2)和异环磷酰胺的第三剂量(C2D3);

[0052] (b)卡铂的单一剂量(C2D1);以及

[0053] (c)依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

[0054] 在一个实施例中,以约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2)的剂量施用异环磷酰胺用于异环磷酰胺的每一个剂量,以约635mg/m^2(例如,635mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2、±50mg/m^2、±60mg/m^2或±63.5mg/m^2)的剂量施用卡铂,并且以约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。在一个实施例中,(a)分别在第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用异环磷酰胺的C1D1、C1D2和C1D3;(b)

在第一给药周期的第3天施用卡铂的C1D1;(c)分别在该第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3;(d)分别在第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用异环磷酰胺的C2D1、C2D2和C2D3;(e)在第二给药周期法人第6天施用卡铂的C2D1;并且(f)分别在第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3。

[0055] 在一个实施例中,第一给药周期和第二给药周期各自为21天给药周期。在一个实施例中,给药方案包括一个或多个额外给药周期。在一个实施例中,一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。在一个实施例中,给药方案总共包括三个给药周期。

[0056] 在一个实施例中,一个或多个额外给药周期各自包括:

[0057] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[0058] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[0059] (c)异环磷酰胺的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量;卡铂的额外单一剂量;以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中双特异性抗体的额外单一剂量为约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg);(b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约45kg,并且其中双特异性抗体的该额外单一剂量为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg);或者(c)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中双特异性抗体的该额外单一剂量为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0060] 在一个实施例中,在一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天向受试者施用双特异性抗体的额外单一剂量。

[0061] 在一个实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一个实施例中,利妥昔单抗的额外单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在一个或多个额外给药周期中的每一个的第5天施用利妥昔单抗的额外单一剂量。

[0062] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为约635mg/m^2(例如,635mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2、±50mg/m^2、±60mg/m^2或±63.5mg/m^2),并且依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。在一个实施例中,(a)分别在一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向受试者施用异环磷酰胺的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量;(b)在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用卡铂的额外单一剂量;并且(c)分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向受试者施用依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[0063] 在一个实施例中,该方法进一步包括:向受试者施用一种或多种额外治疗剂。

[0064] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。在一个实施例中,受试者的体重大于或等于约30kg且以约8mg/kg(例如,8mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg或±0.8mg/kg)的剂量施用托珠单抗,或者受试者的体重小于30kg且以约

12mg/kg(例如,12mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±0.75mg/kg、±1mg/kg或±1.2mg/kg)的剂量施用托珠单抗,并且其中最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg)。

[0065] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。在一个实施例中,皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。

[0066] 在一个实施例中,皮质类固醇为地塞米松。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)至约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)至约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。

[0067] 在一个实施例中,皮质类固醇是甲泼尼龙。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约1mg/kg至约2mg/kg之间(例如,1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9或2.0mg/kg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约1mg/kg至约2mg/kg之间(例如,1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9或2.0mg/kg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[0068] 在一个实施例中,皮质类固醇为泼尼松或泼尼松龙。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。

[0069] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为抗组胺。在一个实施例中,抗组胺为苯海拉明。在一个实施例中,受试者的年龄在2岁与17岁之间,并且其中以约10mg至20mg之间(例如,10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg)的剂量静脉内施用苯海拉明,其中最大单一剂量为约1.25mg/kg。在一个实施例中,受试者的年龄小于两岁,并且其中以约20mg(例如,20mg±0.1mg、±0.25mg、±0.5mg、±1mg、±1.5mg或±2mg)的剂量经直肠施用苯海拉明。在一个实施例中,在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)施用苯海拉明。

[0070] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。在一个实施例中,在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间(例如,24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46或48小时)施用G-CSF。在一个实施例中,以约5μg/kg/天(例如,5μg/kg/天±0.05μg/kg/天、±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.3μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.5μg/kg/天)或约10μg/kg/天(例如,10μg/kg/天±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.6μg/kg/天、±0.8μg/kg/天、±1μg/kg/天)的剂量静脉内或皮下施用G-CSF。在一个实施例中,在第一给药周期以约5μg/kg/天(例如,5μg/kg/天±0.05μg/kg/天、±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.3μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.5μg/kg/天)的剂量并在第二给药周期和/或每一个额外给药周期以约10μg/kg/天(例如,10μg/kg/天±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.6μg/kg/天、±0.8μg/kg/天、±1μg/kg/天)的剂量施用G-CSF。

[0071] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为退热剂。在一个实施例中,退热剂为对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,以在约500至约1000mg之间(例如,500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000mg)的剂量口服或静脉内施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[0072] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为美司钠。在一个实施例中,以总量为3000mg/m^2的五个剂量每天静脉内施用美司钠。在一个实施例中,在异环磷酰胺的任何剂量的施用之前以约600mg/m^2的第一剂量和约600mg/m^2的四个重复剂量静脉内施用美司钠,该重复剂量各自分别在异环磷酰胺的该第一剂量之后约三小时、约六小时和约12小时。在一个实施例中,在第一给药周期的第3天、第4天和第5天、在第二给药周期的第6天、第7天和第8天和/或在每一个额外给药周期的第6天、第7天和第8天每天向受试者施用美司钠。

[0073] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的:

[0074] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体;

[0075] (b)抗CD20抗体;以及

[0076] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[0077] 在一个实施例中,第一给药周期包括双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[0078] 第二给药周期包括双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中双特异性抗体的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0079] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性抗体的C1D1和双特异性抗体的C1D2。

[0080] 在一个实施例中,在第二给药周期的第1天向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[0081] 在一个实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。

[0082] 在一个实施例中,第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2)。在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)。在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的C1D1为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之九。在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的C1D1为约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为约900mg(例如,900mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±40mg、±50mg、±60mg、±70mg、±80mg或±90mg)。在一个实施例中,在第一给药周期的第1天向受试者施用滨尤妥珠单抗的C1D1,并且在第一给药周期的第2天向受试者施用滨尤妥珠单抗的C1D2。

[0083] 在一个实施例中,第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。在一个实施例中,利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在第二给药周期的第5天向受试者施用利妥昔单抗的C2D1。

[0084] 在一个实施例中,该方法包括:向受试者施用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。在一个实施例中,第一给药周期包括:

[0085] (a)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1);

[0086] (b)卡铂的单一剂量(C1D1);以及

[0087] (c)依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);

[0088] 并且第二周期包括:

[0089] (a)异环磷酰胺的单一剂量(C2D1);

[0090] (b)卡铂的单一剂量(C2D1);以及

[0091] (c)依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

[0092] 在一个实施例中,以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的剂量施用异环磷酰胺,以约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg)的剂量施用卡铂,并且以约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。

[0093] 在一个实施例中,(a)受试者为男性,并且CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者(b)受试者为女性,并且CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[0094] 在一个实施例中,(a)受试者具有<约60mL/min的CrCl,并且异环磷酰胺的每一个单一剂量减少至4000mg/m^2;且/或(b)受试者具有<约50mL/min的CrCl,并且其中依托泊苷的每一个剂量减少至75mg/m^2。

[0095] 在一个实施例中,(a)在第一给药周期的第3天施用C1D1异环磷酰胺;

[0096] (b)在该第一给药周期的第3天施用卡铂的C1D1;

[0097] (c)分别在该第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3;

[0098] (d)在第二给药周期的第6天施用异环磷酰胺的C2D1;

[0099] (e)在该第二给药周期的第6天施用卡铂的C2D1;并且

[0100] (f)分别在该第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3。

[0101] 在一个实施例中,第一给药周期和第二给药周期各自为21天给药周期。在一个实施例中,给药方案包括一个或多个额外给药周期。在一个实施例中,一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。在一个实施例中,给药方案总共包括三个给药周期。

[0102] 在一个实施例中,一个或多个额外给药周期各自包括:

[0103] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[0104] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[0105] (c)异环磷酰胺的额外单一剂量;卡铂的额外单一剂量;以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[0106] 在一个实施例中,双特异性抗体的额外单一剂量为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。在一个实施例中,在一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天向受试者施用双特异性抗体的额外单一剂量。

[0107] 在一个实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一个实施例中,利妥昔单抗的额外单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在一个或多个额外给药周期中的每一个的第5天施用利妥昔单抗的额外单一剂量。

[0108] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg),并且依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0109] 在一个实施例中,(a)受试者为男性,并且其中CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者(b)受试者为女性,并且其中CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[0110] 在一个实施例中,(a)受试者具有<约60mL/min的CrCl,并且异环磷酰胺的额外单一剂量减少至4000mg/m^2;且/或(b)受试者具有<约50mL/min的CrCl,并且其中依托泊苷的每一个额外剂量减少至75mg/m^2。

[0111] 在一个实施例中,(a)在一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用异环磷酰胺的额外单一剂量;

[0112] (b)在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用卡铂的额外单一剂量;并且

[0113] (c)分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向受试

者施用依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[0114] 在一个实施例中,该方法进一步包括:向受试者施用一种或多种额外治疗剂。

[0115] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。在一个实施例中,受试者的体重大于或等于约30kg且以约8mg/kg(例如,8mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg或±0.8mg/kg)的剂量施用托珠单抗,或者受试者的体重小于30kg且以约12mg/kg(例如,12mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±0.75mg/kg、±1mg/kg或±1.2mg/kg)的剂量施用托珠单抗,并且其中最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg)。

[0116] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。

[0117] 在一个实施例中,皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。

[0118] 在一个实施例中,皮质类固醇为地塞米松。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)至约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)至约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。

[0119] 在一个实施例中,皮质类固醇是甲泼尼龙。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约1mg/kg至约2mg/kg之间(例如,1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9或2.0mg/kg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约1mg/kg至约2mg/kg之间(例如,1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9或2.0mg/kg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[0120] 在一个实施例中,皮质类固醇为泼尼松或泼尼松龙。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。

[0121] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为抗组胺。在一个实施例中,抗组胺为苯海拉明。在一个实施例中,以约50mg(例如,50mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg或±5mg)的剂量口服或静脉内施用苯海拉明。在一个实施例中,在双特异性抗体和/或

抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)施用苯海拉明。

[0122] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。在一个实施例中,在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间(例如,24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46或48小时)施用G-CSF。在一个实施例中,以约5μg/kg/天(例如,5μg/kg/天±0.05μg/kg/天、±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.3μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.5μg/kg/天)或约10μg/kg/天(例如,10μg/kg/天±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.6μg/kg/天、±0.8μg/kg/天、±1μg/kg/天)的剂量静脉内或皮下施用G-CSF。在一个实施例中,在第一给药周期以约5μg/kg/天(例如,5μg/kg/天±0.05μg/kg/天、±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.3μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.5μg/kg/天)的剂量并在第二给药周期和/或每一个额外给药周期以约10μg/kg/天(例如,10μg/kg/天±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.6μg/kg/天、±0.8μg/kg/天、±1μg/kg/天)的剂量施用G-CSF。

[0123] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为退热剂。在一个实施例中,退热剂为对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,以在约500至约1000mg之间(例如,500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000mg)的剂量口服或静脉内施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[0124] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为美司钠。在一个实施例中,以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的剂量静脉内施用美司钠。在一个实施例中,在第一给药周期的第3天、第二给药周期的第6天和/或每一个额外给药周期的第6天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。在一个实施例中,美司钠与异环磷酰胺的任何剂量同时施用。

[0125] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0126] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[0127] (b)第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0128] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0129] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0130] (b)第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);以及

[0131] (c)第三给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0132] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0133] (a)第一给药周期包括:

[0134] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0135] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[0136] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的C1D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0137] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0138] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[0139] (b)第二给药周期包括:

[0140] (i)在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0141] (ii)在第1天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0142] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的C2D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0143] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清

除率)mg;以及

[0144] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0145] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0146] (a)第一给药周期包括:

[0147] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0148] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[0149] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的C1D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0150] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0151] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);

[0152] (b)第二给药周期包括:

[0153] (i)在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0154] (ii)在第1天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0155] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的C2D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0156] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0157] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[0158] (c)第三给药周期包括:

[0159] (i)在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约30mg

(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0160] (ii)在第1天施用利妥昔单抗的第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的C3D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0161] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的C3D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0162] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0163] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C3D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C3D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的C3D1、C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0164] 在一个实施例中,美司钠与异环磷酰胺的任何剂量同时施用。在一个实施例中,以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的剂量静脉内施用美司钠。在一个实施例中,在每一个给药周期的第2天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。

[0165] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0166] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg)、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[0167] (b)第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0168] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0169] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg

±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg)、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0170] (b)第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);以及

[0171] (c)第三给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0172] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0173] (a)第一给药周期包括:

[0174] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg)、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0175] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和为约38mg/kg(例如,38mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.8mg/kg)、约28mg/kg(例如,28mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.8mg/kg)、约23mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.3mg/kg)、约20mg/kg或约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[0176] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的第一剂量(C1D1),在第4天施用异环磷酰胺的第二剂量(C1D2),并在第5天施用异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的C1D1、

C1D2和C1D3各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2);

[0177] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约635mg/m^2(例如,635mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2、±50mg/m^2、±60mg/m^2或±63.5mg/m^2);以及

[0178] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[0179] (b)第二给药周期包括:

[0180] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0181] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0182] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的第一剂量(C2D1),在第7天施用异环磷酰胺的第二剂量(C2D2),并在第8天施用异环磷酰胺的第三剂量(C2D3),其中异环磷酰胺的C2D1、C2D2和C2D3各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2);

[0183] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0184] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0185] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0186] (a)第一给药周期包括:

[0187] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0188] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和

的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和为约38mg/kg(例如,38mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.8mg/kg)、约28mg/kg(例如,28mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.8mg/kg)、约23mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.3mg/kg)、约20mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg或±2mg/kg)或约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[0189] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的第一剂量(C1D1),在第4天施用异环磷酰胺的第二剂量(C1D2),并在第5天施用异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的C1D1、C1D2和C1D3各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2);

[0190] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约635mg/m^2(例如,635mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2、±50mg/m^2、±60mg/m^2或±63.5mg/m^2);以及

[0191] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);

[0192] (b)第二给药周期包括:

[0193] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0194] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0195] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的第一剂量(C2D1),在第7天施用异环磷酰胺的第二剂量(C2D2),并在第8天施用异环磷酰胺的第三剂量(C2D3),其中异环磷酰胺的C2D1、C2D2和C2D3各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2);

[0196] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0197] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[0198] (c)第三给药周期包括:

[0199] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0200] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的C3D1为约

375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0201] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的第一剂量(C3D1),在第7天施用异环磷酰胺的第二剂量(C3D2),并在第8天施用异环磷酰胺的第三剂量(C3D3),其中异环磷酰胺的C3D1、C3D2和C3D3各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2);

[0202] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0203] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C3D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C3D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的C3D1、C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0204] 在一个实施例中,在第一给药周期的第3天、第4天和第5天、在第二给药周期的第6天、第7天和第8天和/或在每一个额外给药周期的第6天、第7天和第8天向受试者施用美司钠。在一个实施例中,以总量为3000mg/m^2的五个剂量每天静脉内施用美司钠。在一个实施例中,在异环磷酰胺的任何剂量的施用之前以约600mg/m^2的第一剂量和约600mg/m^2的四个重复剂量静脉内施用美司钠,该重复剂量各自分别在异环磷酰胺的该第一剂量之后约三小时、约六小时和约12小时。

[0205] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0206] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[0207] (b)第二给药周期包括在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0208] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0209] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0210] (b)第二给药周期包括在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±

1.5mg、±2mg或±3mg);以及

[0211] (c)第三给药周期包括在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0212] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0213] (a)第一给药周期包括:

[0214] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0215] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[0216] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的C1D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0217] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0218] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[0219] (b)第二给药周期包括:

[0220] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0221] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0222] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的C2D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0223] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0224] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各

自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0225] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0226] (a)第一给药周期包括:

[0227] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0228] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[0229] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的C1D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0230] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0231] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);

[0232] (b)第二给药周期包括:

[0233] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0234] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0235] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的C2D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0236] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0237] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[0238] (c)第三给药周期包括:

[0239] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约30mg

(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0240] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的C3D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0241] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的C3D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0242] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0243] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C3D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C3D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的C3D1、C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0244] 在一个实施例中,美司钠与异环磷酰胺的任何剂量同时施用。在一个实施例中,以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的剂量静脉内施用美司钠。在一个实施例中,在第一给药周期的第3天、第二给药周期的第6天和/或每一个额外给药周期的第6天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。在一个实施例中,CD20阳性细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性DLBCL。在一个实施例中,CD20阳性细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性成熟B细胞NHL。

[0245] 在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[0246] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[0247] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0248] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[0249] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[0250] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[0251] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列。

[0252] 在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含:(a)重链可变(VH)结构域,其包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)轻链可变(VL)结构域,其包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0253] 在一个实施例中,与CD20特异性结合的Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

[0254] 在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个HVR:

[0255] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[0256] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[0257] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[0258] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[0259] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[0260] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列。

[0261] 在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含:(a)重链可变(VH)结构域,其包含与SEQ ID NO:15的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)轻链可变(VL)结构域,其包含与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0262] 在一个实施例中,与CD3特异性结合的Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[0263] 在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体对CD20为二价且对CD3为一价。在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括两个与CD20特异性结合的Fab分子和一个与CD3特异性结合的Fab分子。在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体为人源化抗体。在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体为格菲妥单抗。

[0264] 在一个实施例中,经静脉内施用与CD20和CD3结合的双特异性抗体。

[0265] 在一个实施例中,经静脉内施用抗CD20抗体。

[0266] 在一个实施例中,CD20阳性细胞增殖性疾患为B细胞增殖性疾患。在一个实施例中,B细胞增殖性疾患为非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)。在一个实施例中,NHL为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、高级别B细胞淋巴瘤、原发性纵膈腔(胸腺)大B细胞淋巴瘤(PMLBCL)、弥漫性B细胞淋巴瘤或小淋巴细胞淋巴瘤。在一个实施例中,NHL为伯基特淋巴瘤(BL)或伯基特白血病(BAL)。在一个实施例中,NHL为侵袭性和/或成熟的。在一个实施例中,NHL为复发性和/或难治性的。在一个实施例中,B细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性成熟B细胞NHL。在一个实施例中,受试者已经接受过一种先前系统疗法。在一个实施例中,受试者已经接受过不超过一种先前系统疗法。在一个实施例中,先前系统疗法包括抗CD20抗体和蒽环霉素。

[0267] 在一个实施例中,受试者为人。在一个实施例中,受试者符合移植或CAR-T细胞疗法的条件。

[0268] 在一个实施例中,受试者在完成如上所述的给药方案之后接受自体干细胞移植(ASCT)。在一个实施例中,ASCT为自体造血干细胞移植。在一个实施例中,受试者在完成如上所述的给药方案之后接受同种异体造血干细胞移植。在一个实施例中,受试者在完成如上所述的给药方案之后接受CAR-T细胞疗法。

[0269] 在一个方面,本发明的特征在于一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体,其用于在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法中使用,其中与CD20和CD3结合的所述双特异性抗体以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

[0270] 在一个实施例中,第一给药周期包括与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±

0.75mg或±1mg);以及

[0271] 第二给药周期包括双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中双特异性抗体的C2D1为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)、约16mg(例如,16mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg或±1.6mg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。在一个实施例中,双特异性抗体的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。在一个实施例中,在第二给药周期的第8天向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[0272] 在一个实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。在一个实施例中,第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。

[0273] 在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[0274] 在一个方面,本发明的特征在于一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体,其用于在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法中使用,其中与CD20和CD3结合的所述双特异性抗体以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用。

[0275] 在一个实施例中,第一给药周期包括异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);并且第二周期各自包括异环磷酰胺的单一剂量(C2D1)、卡铂的单一剂量(C2D1)以及依托泊苷的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)。在一个实施例中,以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)、约4000mg/m^2(例如,4000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2或±400mg/m^2)或约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2)的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至约5mg/mL/min(例如,5mg/mL/min±0.05mg/mL/min、±0.1mg/mL/min、±0.25mg/mL/min或±0.5mg/mL/min)的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg)的剂量施用卡铂,并且以约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)或75mg/m^2(例如,0.5mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±7.5mg/m^2)的剂量施用依托泊苷。在一个实施例中,以5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2或75mg/m^2的剂量施用依托泊苷。在一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。在一个实施例中,在第一给药周期和第二给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且在第一给药周期和第二给药周期的第1天、第2天和第3天中的每一天施用依托泊苷。

[0276] 在一个实施例中,第一给药周期和第二给药周期为21天给药周期。

[0277] 在一个实施例中,给药方案包括一个或多个额外给药周期。在一个实施例中,额外给药周期为21天给药周期。

[0278] 在一个实施例中,给药方案总共包括三个给药周期。

[0279] 在一个实施例中,一个或多个额外给药周期包括:

[0280] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[0281] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量

[0282] (c)异环磷酰胺的额外单一剂量、卡铂的额外单一剂量以及依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量。

[0283] 在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0284] 在一个实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一个实施例中,利妥昔单抗的额外单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在额外给药周期的第1天施用利妥昔单抗的该额外单一剂量。

[0285] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)、约4000mg/m^2(例如,4000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2或±400mg/m^2)或约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为以mg计至约5mg/mL/min(例如,5mg/mL/min±0.05mg/mL/min、±0.1mg/mL/min、±0.25mg/mL/min或±0.5mg/mL/min)的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg),并且依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量为100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)或75mg/m^2(例如,0.5mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±7.5mg/m^2)。在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2,卡铂的额外单一剂量为以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg,并且依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量为100mg/m^2或75mg/m^2。

[0286] 在一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[0287] 在一个实施例中,其中在额外给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且在额外给药周期的第1天、第2天和第3天中的每一天施用依托泊苷。

[0288] 在一个实施例中,该方法进一步包括:向受试者施用一种或多种额外治疗剂。在一个实施例中,双特异性抗体与一种或多种额外治疗剂组合使用。在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。在一个实施例中,受试者的体重大于或等于约30kg,并且以约8mg/kg(例如,8mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg或±0.8mg/kg)的剂量施用托珠单抗。在一个实施例中,受试者的体重小于30kg,并且以约12mg/kg(例如,12mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±0.75mg/kg、±1mg/kg或±1.2mg/kg)的剂量施用托珠单抗。在一些实施例中,托珠单抗的最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg)。

[0289] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。

[0290] 在一个实施例中,皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约20mg(例如,20mg±0.1mg、±0.25mg、±0.5mg、±1mg、±1.5mg或±2mg)的剂量静脉内施用地塞米松。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约20mg(例如,20mg±0.1mg、±0.25mg、±0.5mg、±1mg、±1.5mg或±2mg)的剂量静脉内施用地塞米松。在一个实施例中,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约80mg(例如,80mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6 mg或±8 mg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约80 mg(例如,80 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5mg、±2 mg、±4 mg、±6 mg或±8 mg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100 mg(例如,100 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5 mg、±2 mg、±4 mg、±6 mg、±8 mg或±10 mg)的剂量口服施用泼尼松。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100mg(例如,100 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5 mg、±2 mg、±4 mg、±6mg、±8 mg或±10 mg)的剂量静脉内施用泼尼松龙。

[0291] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为抗组胺。

[0292] 在一个实施例中,抗组胺为苯海拉明。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约50 mg(例如,50 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5 mg、±2 mg、±3 mg、±4 mg或±5 mg)的剂量口服或静脉内施用苯海拉明。

[0293] 在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂包括G-CSF。在一个实施例中,在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间(例如,24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46或48小时)施用G-CSF。

[0294] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为退热剂。在一个实施例中,退热剂为对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约500 mg至约1000 mg之间的剂量口服施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约500mg至约1000mg之间的剂量口服施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[0295] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为美司钠。在一个实施例中,以约5000mg/m^2、约4000mg/m^2或约1666mg/m^2的剂量静脉内施用美司钠。在一个实施例中,在每一个给药周期的第2天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。在一个实施例中,美司钠与异

环磷酰胺的任何剂量同时施用。

[0296] 在一个方面,本发明的特征在于一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体,该双特异性抗体在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法中使用,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

[0297] 在一个实施例中,第一给药周期包括双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg)、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且该双特异性抗体的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[0298] 第二给药周期包括双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0299] 在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中双特异性抗体的C1D1为约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg),双特异性抗体的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg),并且双特异性抗体的C2D1为约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg);

[0300] (b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约45kg,并且其中双特异性抗体的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg),双特异性抗体的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg),并且双特异性抗体的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg);或者

[0301] (c)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg),并且双特异性抗体的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0302] 在一个实施例中,待分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性抗体的C1D1和双特异性抗体的C1D2。在一个实施例中,待在第二给药周期的第1天向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[0303] 在一个实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。

[0304] 在一个实施例中,第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2)。在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和为约38mg/kg(例如,38mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.8mg/kg);(b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约20kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约28mg/kg(例如,28mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.8mg/kg);(c)受试者的体重大于或等于约20kg且小于约32kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约23mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.3mg/kg);(d)受试者的体重大于或等于约32kg且小于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约20mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg或±2mg/kg);或者(e)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)。

[0305] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的C1D1为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之九。在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为约3.8mg/kg(例如,3.8mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg、±0.2mg/kg、±0.3mg/kg或±0.38mg/kg)并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为约34.2mg/kg(例如,34.2mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.42mg/kg);(b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约20kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.8mg/kg(例如,2.8mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg、±0.2mg/kg或±0.28mg/kg),并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约35.2mg/kg(例如,35.2mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.52mg/kg);(c)受试者的体重大于或等于约20kg且小于约32kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.3mg/kg(例如,2.3mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg、±0.2mg/kg或±0.23mg/kg),并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约35.7mg/kg(例如,35.7mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.57mg/kg);(d)受试者的体重大于或等于约32kg且小于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.0mg/kg(例如,2.0mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg或±0.2mg/kg),并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约36.0mg/kg(例如,36.0mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.6mg/kg);或者(e)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约900mg(例如,900mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±40mg、±50mg、±60mg、±70mg、±80mg或±90mg)。

[0306] 在一个实施例中,待在第一给药周期的第1天向受试者施用奥滨尤妥珠单抗的C1D1,并且待在第一给药周期的第2天向受试者施用奥滨尤妥珠单抗的C1D2。

[0307] 在一个实施例中,第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。在一个实施例中,利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,待在第二给药周期的第5天向受试者施用利妥昔单抗。

[0308] 在一个实施例中,该方法包括:向受试者施用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。

[0309] 在一个实施例中,第一给药周期包括:

[0310] (a)异环磷酰胺的第一剂量(C1D1)、异环磷酰胺的第二剂量(C1D2)和异环磷酰胺的第三剂量(C1D3);

[0311] (b)卡铂的单一剂量(C1D1);以及

[0312] (c)依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);

[0313] 并且第二周期包括:

[0314] (a)异环磷酰胺的第一剂量(C2D1)、异环磷酰胺的第二剂量(C2D2)和异环磷酰胺的第三剂量(C2D3);

[0315] (b)卡铂的单一剂量(C2D1);以及

[0316] (c)依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

[0317] 在一个实施例中,待以约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2)的剂量施用异环磷酰胺用于异环磷酰胺的每一个剂量,待以约635mg/m^2(例如,635mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2、±50mg/m^2、±60mg/m^2或±63.5mg/m^2)的剂量施用卡铂,并且待以约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。在一个实施例中,(a)待分别在第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用异环磷酰胺的C1D1、C1D2和C1D3;(b)待在第一给药周期的第3天施用卡铂的C1D1;(c)待分别在该第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3;(d)待分别在第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用异环磷酰胺的C2D1、C2D2和C2D3;(e)待在第二给药周期的第6天施用卡铂的C2D1;并且(f)待分别在第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3。

[0318] 在一个实施例中,第一给药周期和第二给药周期各自为21天给药周期。在一个实施例中,给药方案包括一个或多个额外给药周期。在一个实施例中,一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。在一个实施例中,给药方案总共包括三个给药周期。

[0319] 在一个实施例中,一个或多个额外给药周期各自包括:

[0320] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[0321] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[0322] (c)异环磷酰胺的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量;卡铂的额外单一剂量;以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中双特异性抗体的额外单一剂量为约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg);(b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约45kg,并且其中双特异性抗体的该额外单一剂量为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg);或者(c)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中双特异性抗体的该额外单一剂量为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0323] 在一个实施例中,待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天向受试者

施用双特异性抗体的额外单一剂量。

[0324] 在一个实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一个实施例中,利妥昔单抗的额外单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第5天施用利妥昔单抗的额外单一剂量。

[0325] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为约635mg/m^2(例如,635mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2、±50mg/m^2、±60mg/m^2或±63.5mg/m^2),并且依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。在一个实施例中,(a)待分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向受试者施用异环磷酰胺的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量;(b)待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用卡铂的额外单一剂量;并且(c)待分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向受试者施用依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[0326] 在一个实施例中,该方法进一步包括:向受试者施用一种或多种额外治疗剂。

[0327] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。在一个实施例中,受试者的体重大于或等于约30kg且待以约8mg/kg(例如,8mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg或±0.8mg/kg)的剂量施用托珠单抗,或受试者的体重小于30kg且待以约12mg/kg(例如,12mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±0.75mg/kg、±1mg/kg或±1.2mg/kg)的剂量施用托珠单抗,并且其中最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg)。

[0328] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。在一个实施例中,皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。

[0329] 在一个实施例中,皮质类固醇为地塞米松。在一个实施例中,待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)至约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。在一个实施例中,待在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)至约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。

[0330] 在一个实施例中,皮质类固醇是甲泼尼龙。在一个实施例中,待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约1mg/kg至约2mg/kg之间(例如,1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9或2.0mg/kg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。在一个实施例中,待

在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约1mg/kg至约2mg/kg之间(例如,1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9或2.0mg/kg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[0331] 在一个实施例中,皮质类固醇为泼尼松或泼尼松龙。在一个实施例中,待在距离双特异性抗体的任何剂量的施用至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。在一个实施例中,待在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。

[0332] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为抗组胺。在一个实施例中,抗组胺为苯海拉明。在一个实施例中,受试者的年龄在2岁与17岁之间,并且其中待以约10mg至20mg之间(例如,10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg)的剂量静脉内施用苯海拉明,其中最大单一剂量为约1.25mg/kg。在一个实施例中,受试者的年龄小于两岁,并且其中待以约20mg(例如,20mg±0.1mg、±0.25mg、±0.5mg、±1mg、±1.5mg或±2mg)的剂量经直肠施用苯海拉明。在一个实施例中,待在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)施用苯海拉明。

[0333] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。在一个实施例中,待在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间(例如,24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46或48小时)施用G-CSF。在一个实施例中,待以约5μg/kg/天(例如,5μg/kg/天±0.05μg/kg/天、±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.3μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.5μg/kg/天)或约10μg/kg/天(例如,10μg/kg/天±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.6μg/kg/天、±0.8μg/kg/天、±1μg/kg/天)的剂量静脉内或皮下施用G-CSF。在一个实施例中,待在第一给药周期以约5μg/kg/天(例如,5μg/kg/天±0.05μg/kg/天、±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.3μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.5μg/kg/天)的剂量并在第二给药周期和/或每一个额外给药周期以约10μg/kg/天(例如,10μg/kg/天±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.6μg/kg/天、±0.8μg/kg/天、±1μg/kg/天)的剂量施用G-CSF。

[0334] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为退热剂。在一个实施例中,退热剂为对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,待以在约500至约1000mg之间(例如,500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000mg)的剂量口服或静脉内施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,待在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[0335] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为美司钠。在一个实施例中,待以总量为3000mg/m^2的五个剂量每天静脉内施用美司钠。在一个实施例中,待在异环磷酰胺的任何剂量的施用之前以约600mg/m^2的第一剂量和约600mg/m^2的四个重复剂量静脉内施用美司钠,

该重复剂量各自分别在异环磷酰胺的该第一剂量之后约三小时、约六小时和约12小时。在一个实施例中,待在第一给药周期的第3天、第4天和第5天、在第二给药周期的第6天、第7天和第8天和/或在每一个额外给药周期的第6天、第7天和第8天每天向受试者施用美司钠。

[0336] 在一个方面,本发明的特征在于一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体,该双特异性抗体在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法中使用,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

[0337] 在一个实施例中,第一给药周期包括双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[0338] 第二给药周期包括双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中双特异性抗体的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0339] 在一个实施例中,待分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性抗体的C1D1和双特异性抗体的C1D2。

[0340] 在一个实施例中,待在第二给药周期的第1天向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[0341] 在一个实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。

[0342] 在一个实施例中,第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2)。在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)。在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的C1D1为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之九。在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的C1D1为约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为约900mg(例如,900mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±40mg、±50mg、±60mg、±70mg、±80mg或±90mg)。在一个实施例中,待在第一给药周期的第1天向受试者施用奥滨尤妥珠单抗的C1D1,并且待在第一给药周期的第2天向受试者施用奥滨尤妥珠单抗的C1D2。

[0343] 在一个实施例中,第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。在一个实施例中,利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,待在第二给药周期的第5天向受试者施用利妥昔单抗的C2D1。

[0344] 在一个实施例中,该方法包括:向受试者施用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。在一个实施例中,第一给药周期包括:

[0345] (a)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1);

[0346] (b)卡铂的单一剂量(C1D1);以及

[0347] (c)依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三

剂量(C1D3)；

[0348] 并且第二周期包括：

[0349] (a)异环磷酰胺的单一剂量(C2D1)；

[0350] (b)卡铂的单一剂量(C2D1)；以及

[0351] (c)依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

[0352] 在一个实施例中，待以约5000mg/m^2(例如，5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的剂量施用异环磷酰胺，待以约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg(例如，750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg)的剂量施用卡铂，并且待以约100mg/m^2(例如，100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。

[0353] 在一个实施例中，(a)受试者为男性，并且CrCl使用公式CrCl＝([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算；或者(b)受试者为女性，并且CrCl使用公式CrCl＝0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[0354] 在一个实施例中，(a)受试者具有<约60mL/min的CrCl，并且异环磷酰胺的每一个单一剂量减少至4000mg/m^2；且/或(b)受试者具有<约50mL/min的CrCl，并且其中依托泊苷的每一个剂量减少至75mg/m^2。

[0355] 在一个实施例中，(a)待在第一给药周期的第3天施用C1D1异环磷酰胺；

[0356] (b)待在第一给药周期的第3天施用卡铂的C1D1；

[0357] (c)待分别在第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3；

[0358] (d)待在第二给药周期的第6天施用异环磷酰胺的C2D1；

[0359] (e)待在第二给药周期的第6天施用卡铂的C2D1；以及

[0360] (f)待分别在第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3。

[0361] 在一个实施例中，第一给药周期和第二给药周期各自为21天给药周期。在一个实施例中，给药方案包括一个或多个额外给药周期。在一个实施例中，一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。在一个实施例中，给药方案总共包括三个给药周期。

[0362] 在一个实施例中，一个或多个额外给药周期各自包括：

[0363] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量，

[0364] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量，以及

[0365] (c)异环磷酰胺的额外单一剂量；卡铂的额外单一剂量；以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[0366] 在一个实施例中，双特异性抗体的额外单一剂量为约30mg(例如，30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。在一个实施例中，待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天向受试者施用双特异性抗体的额外单一剂量。

[0367] 在一个实施例中，抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一个实施例中，利妥昔单抗的额外单一剂量为约375mg/m^2(例如，375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在

一个实施例中,待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第5天施用利妥昔单抗的额外单一剂量。

[0368] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg),并且依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0369] 在一个实施例中,(a)受试者为男性,并且其中CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者(b)受试者为女性,并且其中CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[0370] 在一个实施例中,(a)受试者具有<约60mL/min的CrCl,并且异环磷酰胺的额外单一剂量减少至4000mg/m^2;且/或(b)受试者具有<约50mL/min的CrCl,并且其中依托泊苷的每一个额外剂量减少至75mg/m^2。

[0371] 在一个实施例中,(a)待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用异环磷酰胺的额外单一剂量;

[0372] (b)待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用卡铂的额外单一剂量;并且

[0373] (c)待分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向受试者施用依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[0374] 在一个实施例中,该方法进一步包括:向受试者施用一种或多种额外治疗剂。

[0375] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。在一个实施例中,受试者的体重大于或等于约30kg且待以约8mg/kg(例如,8mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg或±0.8mg/kg)的剂量施用托珠单抗,或受试者的体重小于30kg且待以约12mg/kg(例如,12mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±0.75mg/kg、±1mg/kg或±1.2mg/kg)的剂量施用托珠单抗,并且其中最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg)。

[0376] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。

[0377] 在一个实施例中,皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。

[0378] 在一个实施例中,皮质类固醇为地塞米松。在一个实施例中,待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)至约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。在一个实施例中,待在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)至约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg

或±0.05mg/kg)之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。

[0379] 在一个实施例中,皮质类固醇是甲泼尼龙。在一个实施例中,待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约1mg/kg至约2mg/kg之间(例如,1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9或2.0mg/kg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。在一个实施例中,待在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约1mg/kg至约2mg/kg之间(例如,1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9或2.0mg/kg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[0380] 在一个实施例中,皮质类固醇为泼尼松或泼尼松龙。在一个实施例中,待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。在一个实施例中,待在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。

[0381] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为抗组胺。在一个实施例中,抗组胺为苯海拉明。在一个实施例中,待以约50mg(例如,50mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±3mg、±4mg或±5mg)的剂量口服或静脉内施用苯海拉明。在一个实施例中,待在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)施用苯海拉明。

[0382] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。在一个实施例中,待在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间(例如,24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46或48小时)施用G-CSF。在一个实施例中,待以约5μg/kg/天(例如,5μg/kg/天±0.05μg/kg/天、±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.3μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.5μg/kg/天)或约10μg/kg/天(例如,10μg/kg/天±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.6μg/kg/天、±0.8μg/kg/天、±1μg/kg/天)的剂量静脉内或皮下施用G-CSF。在一个实施例中,待在第一给药周期以约5μg/kg/天(例如,5μg/kg/天±0.05μg/kg/天、±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.3μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.5μg/kg/天)的剂量并在第二给药周期和/或每一个额外给药周期以约10μg/kg/天(例如,10μg/kg/天±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.6μg/kg/天、±0.8μg/kg/天、±1μg/kg/天)的剂量施用G-CSF。

[0383] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为退热剂。在一个实施例中,退热剂为对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,待以在约500至约1000mg之间(例如,500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000mg)的剂量口服或静脉内施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,待在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[0384] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为美司钠。在一个实施例中,待以约

5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的剂量静脉内施用美司钠。在一个实施例中,待在第一给药周期的第3天、第二给药周期的第6天和/或每一个额外给药周期的第6天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。在一个实施例中,待与异环磷酰胺的任何剂量同时施用美司钠。

[0385] 在一个方面,本发明的特征在于在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[0386] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[0387] (b)第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0388] 在一个方面,本发明的特征在于在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[0389] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0390] (b)第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);以及

[0391] (c)第三给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0392] 在一个方面,本发明的特征在于在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[0393] (a)第一给药周期包括:

[0394] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0395] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的

C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[0396] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的C1D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0397] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0398] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[0399] (b)第二给药周期包括:

[0400] (i)在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0401] (ii)在第1天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0402] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的C2D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0403] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0404] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0405] 在一个方面,本发明的特征在于在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[0406] (a)第一给药周期包括:

[0407] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0408] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[0409] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的C1D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0410] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0411] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);

[0412] (b)第二给药周期包括:

[0413] (i)在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0414] (ii)在第1天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0415] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的C2D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0416] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0417] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[0418] (c)第三给药周期包括:

[0419] (i)在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0420] (ii)在第1天施用利妥昔单抗的第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的C3D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0421] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的C3D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0422] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0423] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C3D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C3D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的C3D1、C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0424] 在一个实施例中,待与异环磷酰胺的任何剂量同时施用美司钠。在一个实施例中,待以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的剂量静脉内施用美司钠。在一个实施例中,待在每一个给药周期的第2天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。

[0425] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0426] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg)、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[0427] (b)第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0428] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0429] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg)、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0430] (b)第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);以及

[0431] (c)第三给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0432] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0433] (a)第一给药周期包括:

[0434] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg)、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0435] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和为约38mg/kg(例如,38mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.8mg/kg)、约28mg/kg(例如,28mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.8mg/kg)、约23mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.3mg/kg)、约20mg/kg或约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[0436] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的第一剂量(C1D1),在第4天施用异环磷酰胺的第二剂量(C1D2),并在第5天施用异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的C1D1、C1D2和C1D3各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2);

[0437] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约635mg/m^2(例如,635mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2、±50mg/m^2、±60mg/m^2或±63.5mg/m^2);以及

[0438] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[0439] (b)第二给药周期包括:

[0440] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0441] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0442] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的第一剂量(C2D1),在第7天施用异环磷酰胺的第二剂量(C2D2),并在第8天施用异环磷酰胺的第三剂量(C2D3),其中异环磷酰胺的C2D1、C2D2和C2D3各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2);

[0443] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清

除率)mg;以及

[0444] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0445] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0446] (a)第一给药周期包括:

[0447] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0448] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和为约38mg/kg(例如,38mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.8mg/kg)、约28mg/kg(例如,28mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.8mg/kg)、约23mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.3mg/kg)、约20mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg或±2mg/kg)或约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[0449] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的第一剂量(C1D1),在第4天施用异环磷酰胺的第二剂量(C1D2),并在第5天施用异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的C1D1、C1D2和C1D3各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2);

[0450] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约635mg/m^2(例如,635mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2、±50mg/m^2、±60mg/m^2或±63.5mg/m^2);以及

[0451] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);

[0452] (b)第二给药周期包括:

[0453] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、

±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)；

[0454] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1)，其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如，375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)；

[0455] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的第一剂量(C2D1)，在第7天施用异环磷酰胺的第二剂量(C2D2)，并在第8天施用异环磷酰胺的第三剂量(C2D3)，其中异环磷酰胺的C2D1、C2D2和C2D3各自为约3000mg/m^2(例如，3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2)；

[0456] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1)，其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg；以及

[0457] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1)，在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2)，并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3)，其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如，100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)；以及

[0458] (c)第三给药周期包括：

[0459] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1)，其中格菲妥单抗的C3D1为约0.4mg/kg(例如，0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如，0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如，30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)；

[0460] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C3D1)，其中利妥昔单抗的C3D1为约375mg/m^2(例如，375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)；

[0461] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的第一剂量(C3D1)，在第7天施用异环磷酰胺的第二剂量(C3D2)，并在第8天施用异环磷酰胺的第三剂量(C3D3)，其中异环磷酰胺的C3D1、C3D2和C3D3各自为约3000mg/m^2(例如，3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2)；

[0462] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C3D1)，其中卡铂的C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg；以及

[0463] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C3D1)，在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C3D2)，并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C3D3)，其中依托泊苷的C3D1、C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2(例如，100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0464] 在一个实施例中，待在第一给药周期的第3天、第4天和第5天、在第二给药周期的第6天、第7天和第8天和/或在每一个额外给药周期的第6天、第7天和第8天向受试者施用美司钠。在一个实施例中，待以总量为3000mg/m^2的五个剂量每天静脉内施用美司钠。在一个实施例中，待在异环磷酰胺的任何剂量的施用之前以约600mg/m^2的第一剂量和约600mg/m^2的四个重复剂量静脉内施用美司钠，该重复剂量各自分别在异环磷酰胺的该第一剂量之后约三小时、约六小时和约12小时。

[0465] 在一个方面，本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法，该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷，其中

[0466] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[0467] (b)第二给药周期包括在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0468] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0469] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0470] (b)第二给药周期包括在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);以及

[0471] (c)第三给药周期包括在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0472] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0473] (a)第一给药周期包括:

[0474] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0475] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[0476] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的C1D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或

±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0477] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0478] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[0479] (b)第二给药周期包括:

[0480] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0481] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0482] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的C2D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0483] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0484] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0485] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中

[0486] (a)第一给药周期包括:

[0487] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[0488] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[0489] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的C1D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0490] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0491] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);

[0492] (b)第二给药周期包括:

[0493] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0494] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0495] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的C2D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0496] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0497] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[0498] (c)第三给药周期包括:

[0499] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[0500] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的C3D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[0501] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的C3D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[0502] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[0503] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C3D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C3D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的C3D1、C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[0504] 在一个实施例中,待与异环磷酰胺的任何剂量同时施用美司钠。在一个实施例中,待以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的剂量静脉内施用美司钠。在一个实施例中,待在第一给药周期的第3天、第二给药周期的第6天和/或每一个额外给药周期的第6天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。在一个实施例中,CD20阳性细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性DLBCL。在一个实施例中,CD20阳性细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性成熟B细胞NHL。

[0505] 在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[0506] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[0507] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0508] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[0509] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[0510] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[0511] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列。

[0512] 在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含:(a)重链可变(VH)结构域,其包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)轻链可变(VL)结构域,其包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一个实施例中,与CD20特异性结合的Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

[0513] 在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个HVR:

[0514] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[0515] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[0516] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[0517] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[0518] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[0519] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列。

[0520] 在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含:(a)重链可变(VH)结构域,其包含与SEQ ID NO:15的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)轻链可变(VL)结构域,其包含与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0521] 在一个实施例中,与CD3特异性结合的Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[0522] 在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体对CD20为二价且对CD3为一价。在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括两个与CD20特异性结合的Fab分子和一个与CD3特异性结合的Fab分子。

[0523] 在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体为人源化抗体。在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体为格菲妥单抗。

[0524] 在一个实施例中,经静脉内施用与CD20和CD3结合的双特异性抗体。

[0525] 在一个实施例中,经静脉内施用抗CD20抗体。

[0526] 在一个实施例中,CD20阳性细胞增殖性疾患为B细胞增殖性疾患。在一个实施例中,B细胞增殖性疾患为非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)。在一个实施例中,NHL为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、高级别B细胞淋巴瘤、原发性纵膈腔(胸腺)大B细胞淋巴瘤(PMLBCL)、弥漫性B细胞淋巴瘤或小淋巴细胞淋巴瘤。在一个实施例中,NHL为伯基特淋巴瘤(BL)或伯基

特白血病(BAL)。在一个实施例中,NHL为侵袭性和/或成熟的。在一个实施例中,NHL为复发性和/或难治性的。在一个实施例中,B细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性成熟B细胞NHL。在一个实施例中,受试者已经接受过不超过一种先前系统疗法。

[0527] 在一个实施例中,先前系统疗法包括抗CD20抗体和蒽环霉素。在一个实施例中,受试者为人。在一个实施例中,受试者符合移植或CAR-T细胞疗法的条件。在一个实施例中,受试者在完成上述方法的给药方案之后接受自体干细胞移植(ASCT)。在一个实施例中,ASCT为自体造血干细胞移植。在一个实施例中,受试者在完成如上所述的给药方案之后接受同种异体造血干细胞移植。在一个实施例中,受试者在完成如上所述的给药方案之后接受CAR-T细胞疗法。

[0528] 本发明的另一方面涉和如本文所述的发明。

[0529] 除非上下文另外明确指出,否则可以合并每一个实施例。除非上下文另外明确指出,否则每一个实施例可以应用于本发明的各个方面。

[0530] 通过以下针对某些优选的实施例和权利要求的更详细描述,本发明的特定实施例将变得显而易见。

附图说明

[0531] 图1A至图1N是示出示例性抗CD20/抗CD3双特异性抗体的构型的示意图。

[0532] 图2是示出格菲妥单抗的结构的示意图。

[0533] 图3是示出如实例1中所述的研究设计的概述的示意图。ASCT=自体干细胞移植;CAR-T=嵌合抗原受体T细胞;CR=完全缓解;DLBCL=弥漫性大B细胞淋巴瘤;EOT=治疗结束;Glofit-R-ICE=格菲妥单抗与利妥昔单抗加异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷的组合;Gpt=奥滨尤妥珠单抗(GAZYVA®)预治疗;PD=疾病进展;PR=部分缓解;R/R=复发性或难治性;SD=疾病稳定。[a]:2至3个周期,具体取决于机构标准。[b]:符合机构标准的ASCT调理方案和支持性护理。

[0534] 图4为示出如实例1中所述的研究的给药方案的示意图。D=天。[a]:卡铂剂量以对于5mg/mL/min的目标AUC的mg计。

[0535] 图5为示出实例2中第1部分和第2部分的研究方案的示意图。B-NHL=B细胞非霍奇金淋巴瘤;Glofit=格菲妥单抗;Ped=儿科;PK=药代动力学;R-ICE=利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷;Rec=推荐;R/R=复发性/难治性;RR=缓解率。在研究的第1部分中,起始剂量的安全性导入基于群体PK建模并匹配成年人暴露与递增给药。在宣布推荐的儿科第2部分剂量之前,对至少3个参与者进行安全性和药代动力学评估。在第2部分可以开始之前,至少有10个儿科参与者接受推荐儿科剂量的早期功效评估。在研究的第2部分期间,开放入组对象包括30岁以下(含)的年轻成人参与者,但他们不计入45的样本量。

[0536] 图6为示出如实例2中所述的格菲妥单抗与R-ICE组合的给药方案的示意图。C=周期;CR=完全缓解;D=天;G=奥滨尤妥珠单抗;CR=完全缓解;FD=全剂量;G-CSF=粒细胞集落刺激因子;Glofit=格菲妥单抗;GpT=奥滨尤妥珠单抗预治疗;HSCT=造血干细胞移植;ICE=异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷;PD=疾病进展;R-ICE=利妥昔单抗加异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷;SUD=递增剂量。[a]奥滨尤妥珠单抗预治疗将分为第一给药周期(第1周期)的第1天的全剂量的十分之一和第1周期的第2天的全剂量的十分之九。

[0537] 图7为示出实例2中儿科患者(年龄为6个月至17岁)的治疗施用时间表的示意图。*:箭头指示强制启动粒细胞集落刺激因子(G-CSF)疗法。**:患有CNS疾病且具有任何组织学特征的参与者在第1周期的第3天、第10天和第17天以及第2周期和第3周期的第5天、第12天和第19天接受鞘内(IT)疗法。患有大B细胞淋巴瘤且呈CNS阴性的参与者仅在第1周期的第3天接受IT疗法。奥滨尤妥珠单抗预治疗的单一剂量分为第1周期的第1天的全剂量的十分之一和第1周期的第2天的全剂量的十分之九。患有伯基特淋巴瘤(BL)且呈CNS阴性的参与者在第1周期的第3天以及第2周期和第3周期的第5天接受IT疗法。格菲妥单抗在第1周期的第8天和第15天以两个递增剂量给予,并在第2周期和第3周期的第1天以全剂量施用。

[0538] 图8为示出实例2中年轻成年患者(年龄为18岁至30岁)的治疗施用时间表的示意图。*:箭头指示强制启动G-CSF疗法。**:患有CNS疾病且具有任何组织学特征的参与者在第1周期的第3天、第10天和第17天以及第2周期和第3周期的第5天、第12天和第19天接受IT疗法。患有大B细胞淋巴瘤且呈CNS阴性的参与者仅在第1周期的第3天接受IT疗法。奥滨尤妥珠单抗预治疗的单一剂量分为第1周期的第1天的全剂量的十分之一和第1周期的第2天的全剂量的十分之九。患有BL且呈CNS阴性的参与者在第1周期的第3天以及第2周期和第3周期的第5天接受IT疗法。G-CSF＝颗粒性白血球聚落刺激因子。格菲妥单抗在第1周期的第8天和第15天以两个递增剂量给予,并在第2周期和第3周期的第1天以全剂量施用。

具体实施方式

[0539] 本发明提供用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患(例如,B细胞增殖性疾患(例如,非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)(例如,复发性和/或难治性NHL、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或套细胞淋巴瘤(MCL)(例如,复发性或难治性MCL))或中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)))的受试者的方法,该方法包括:向受试者施用抗CD20/抗CD3双特异性抗体与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂的组合。

[0540] (i)一般技术

[0541] 除非另外指出,否则本发明的实施将采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学及免疫学的常规技术,其在本领域的技术范围内。以下文献中充分解释了此类技术,诸如“Molecular Cloning:A Laboratory Manual”,第二版(Sambrook等人,1989);“Oligonucleotide Synthesis”(M.J.Gait编,1984);“Animal Cell Culture”(R.I.Freshney编,1987);“Methods in Enzymology”(Academic Press,Inc.);“Current Protocols in Molecular Biology”(F.M.Ausubel等人编,1987,以及定期更新);“PCR:The Polymerase Chain Reaction”(Mullis等人编,1994);“A Practical Guide to Molecular Cloning”(Perbal Bernard V.,1988);“Phage Display:ALaboratory Manual”(Barbas等人,2001)。

[0542] (ii)定义

[0543] 除非在下文中另外定义,否则本文使用的术语通常如本领域中所使用的。

[0544] 除非另外指明,否则如本文所用的术语“分化簇20”或“CD20”是指来自任何脊椎动物来源的任何天然CD20,该脊椎动物来源包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如,人)和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。CD20(也称为B-淋巴细胞抗原CD20、B-淋巴细胞表面抗原B1、Leu-

16、Bp35、BM5和LF5;人蛋白描述于UniProt数据库登记号P11836中)为分子量大为约35kD且表达于前-B和成熟B淋巴细胞上的疏水性跨膜蛋白(Valentine,M.A.等人,J.Biol.Chem.264(1989)11282-11287;Tedder,T.F.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.85(1988)208-212;Stamenkovic,I.等人,J.Exp.Med.167(1988)1975-1980;Einfeld,D.A.,等人,EMBO J.7(1988)711-717;Tedder,T.F.等人,J.Immunol.142(1989)2560-2568)。对应的人类基因为跨膜4结构域、亚家族A成员1,也称为MS4A1。该基因编码跨膜4A基因家族的成员。该新生蛋白家族的成员的特征在于共同的结构特征和相似的内含子/外显子剪接边界,并且在造血细胞和非淋巴组织中表现出独特的表达模式。该基因编码B淋巴细胞表面分子,该分子在B细胞发育和分化为浆细胞的过程中起作用。该家族成员在家族成员的簇中定位于11q12。术语涵盖"全长"的未加工CD20,以及通过细胞中加工产生的任何形式的CD20。该术语还涵盖CD20的天然存在变体,例如剪接变体或等位基因变体。该基因的替代性的剪接产生两种编码相同蛋白质的转录物变体。在一个实施例中,CD20为人CD20。

[0545] 术语"抗CD20抗体"和"结合CD20的抗体"是指这样的抗体,其能够以足够的亲和力结合CD20,使得所述抗体可用作靶向CD20的诊断和/或治疗剂。在一个实施例中,例如通过放射免疫测定(RIA)所测量的,抗CD20抗体与不相关的非CD20蛋白的结合程度小于该抗体与CD20的结合程度的约10%。在某些实施例中,与CD20结合的抗体具有≤1μM、≤100nM、≤10nM、≤1nM、≤0.1nM、≤0.01nM或≤0.001nM(例如,10^{-8}M或更小,例如,10^{-8}M至10^{-13}M,例如,10^{-9}M至10^{-13}M)的解离常数(K_D)。在某些实施例中,抗CD20抗体与CD20的表位结合,该表位在来自不同物种的CD20中是保守的。

[0546] "II型抗CD20抗体"是指具有II型抗CD20抗体的结合特性和生物学活性的抗CD20抗体,如Cragg等人,Blood 103(2004)2738-2743;Cragg等人,Blood 101(2003)1045-1052;Klein等人,mAbs 5(2013),22-33中所述,并总结在下表1中。

[0547] 表1.I型和II型抗CD20抗体

[0548]

I型抗CD20抗体	II型抗CD20抗体
结合I类CD20抗原表位	结合II类CD20抗原表位
将CD20定位至脂筏	不将CD20定位至脂筏
高CDC*	低CDC*
ADCC活性*	ADCC活性*
完全能够与B细胞结合	与B细胞的结合能力大约减半
较弱同型聚集	同型聚合
低细胞死亡诱导	强烈细胞死亡诱导

[0549] *如果为IgG_1同型

[0550] II型抗CD20抗体的实例包括例如奥滨尤妥珠单抗(GA101)、托西木单抗(tositumumab)(B1)、人源化B-Ly1抗体IgG1(如WO 2005/044859中所公开的嵌合人源化IgG1抗体)、11B8 IgG1(如WO 2004/035607中所公开)以及AT80 IgG1。

[0551] I型抗CD20抗体的实例包括例如利妥昔单抗、奥法木单抗、维妥组单抗、奥卡妥珠单抗、奥瑞组单抗、PRO131921、乌利妥昔单抗、HI47IgG3(ECACC,杂种瘤)、2C6 IgG1(如WO 2005/103081中所公开)、2F2 IgG1(如WO 2004/035607和WO 2005/103081中所公开)以及2H7IgG1(如WO 2004/056312中所公开)。

[0552] 除非另外指明,否则“CD3”是指来自任何脊椎动物来源的任何天然CD3,该脊椎动物来源包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如,人)、非人灵长类动物(例如,食蟹猴)和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。术语涵盖“全长”的未加工CD3,以及通过细胞中加工产生的任何形式的CD3。该术语还涵盖CD3的天然存在变体,例如剪接变体或等位基因变体。在一个实施例中,CD3是人CD3,特别是人CD3的ε亚基(CD3ε)。人CD3ε的氨基酸序列以UniProt(www.uniprot.org)登录号P07766(144版)或NCBI(www.ncbi.nlm.nih.gov/)RefSeq NP_000724.1示出。食蟹猴[Macaca fascicularis]CD3ε的氨基酸序列以NCBI GenBank号BAB71849.1示出。

[0553] 术语“抗CD20/抗CD3双特异性抗体”和“与CD20和CD3结合的双特异性抗体”是指能够以足够亲和力结合CD20和CD3两者从而使得该抗体可用作靶向CD20和/或CD3的诊断剂和/或治疗剂的双特异性抗体。在一个实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体与无关、非CD3蛋白和/或非CD20蛋白结合的程度低于该抗体与CD3和/或CD20的结合的约10%,如例如通过放射免疫分析(RIA)所测量。在某些实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体的解离常数(K_D)为≤1μM、≤100nM、≤10nM、≤1nM、≤0.1nM、≤0.01nM、或≤0.001nM(例如,10^{-8}M或更低,例如,10^{-8}M至10^{-13}M,例如,10^{-9}至10^{-13}M)。在某些实施例中,与CD20和CD3结合的双特异性抗体与在来自不同物种的CD3之间保守的CD3抗原表位和/或在来自不同物种的CD20之间保守的CD20抗原表位结合。抗CD20/抗CD3双特异性抗体的一个实例为格菲妥单抗(WHO药物信息(药物的国际非专利名称),推荐INN:清单83,2020年,第34卷,第1期,第39页;拟定INN:List 121WHO Drug Information,第33卷,第2期,2019年,第276页,也称为CD20-TCB、RO7082859或RG6026;CAS#:2229047-91-8)。

[0554] 如本文所用,术语“细胞因子的释放”或“细胞因子释放”与“细胞因子风暴”或“细胞因子释放综合征”(缩写为“CRS”)同义,并且是指在治疗剂施用期间或之后不久(例如,在1天内),在受试者的血液中,细胞因子特别是肿瘤坏死因子α(TNF-α)、干扰素γ(IFN-γ)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、白介素-2(IL-2)和/或白介素-8(IL-8)水平的增加,导致不良症状。细胞因子释放被定义为在施用任何免疫疗法后导致内源性或输注的T细胞和/或其他免疫效应子细胞活化或参与的超生理反应。症状可能是进行性的,总是包括开始时发烧,并且可能包括低血压、毛细血管渗漏(缺氧)和末梢器官功能障碍(Lee等人2019)。在一些情况下,例如,在施用CAR-T细胞之后,CRS也可能在施用之后数天在CAR-T细胞扩增时发生。发生率和严重程度通常随着后续输注而降低。症状可能从症状性不适到致命事件,并且可能包括发烧、寒颤、头晕、高血压、低血压、呼吸困难、烦躁、出汗、潮红、皮疹、心动过速、呼吸急促、头痛、肿瘤痛、恶心、呕吐和/或器官衰竭。

[0555] 如本文所用的术语“氨基酸突变”表示涵盖氨基酸取代、缺失、插入和修饰。可以实施取代、缺失、插入和修饰的任何组合以得到最终构筑体,条件是最终构筑体具有期望特性,例如,减少与Fc受体的结合。氨基酸序列缺失和插入包括氨基酸的氨基末端和/或羧基末端缺失和插入。特定的氨基酸突变是氨基酸取代。出于改变例如Fc区域的结合特征的目的,非保守氨基酸取代,即用具有不同结构和/或化学特性的另一氨基酸取代一种氨基酸,是特别优选的。氨基酸取代包括用非天然存在的氨基酸或用天然存在的二十种标准氨基酸的氨基酸衍生物(例如4-羟脯氨酸、3-甲基组氨酸、鸟氨酸、高丝氨酸、5-羟赖氨酸)进行替代。可以使用本领域熟知的遗传或化学方法来产生氨基酸突变。遗传方法可包括定点诱变、

PCR、基因合成等。设想通过除基因工程之外的方法(诸如化学修饰)改变氨基酸侧链基团的方法也是有用的。本文可使用各种名称来指示相同的氨基酸突变。例如,将Fc结构域的位置329处的脯氨酸取代为甘氨酸可以表示为329G、G329、G_{329}、P329G或Pro329Gly。

[0556] "亲和力"是指分子(例如,受体)的单个结合位点与其结合配偶体(例如,配体)之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另外指明,否则如本文所用,"结合亲和力"是指内在结合亲和力,其反映了结合对的成员(例如,受体与配体)之间的1:1相互作用。分子X对其配偶体Y的亲和力通常可以用解离常数(K_D)表示,所述解离常数是解离速率常数与缔合速率常数(分别为k_{off}和k_{on})的比率。因此,等效亲和力可以包括不同的速率常数,只要速率常数的比率保持相同即可。可以通过本技术领域已知的既定方法测量亲和力。测量亲和力的特定方法是表面等离子体共振(SPR)。

[0557] "亲和力成熟的"的抗体是指在一个或多个高变区(HVR)中具有一个或多个改变的抗体,与不具有此类改变的亲本抗体相比,此类改变导致了抗体对抗原的亲和力的改善。

[0558] 如本文所用,术语"抗原结合部分"是指特异性地结合抗原决定簇的多肽分子。在一个实施例中,抗原结合部分能够将其所附接的实体(例如,细胞因子或第二抗原结合部分)引导至靶位点,例如,引导至带有抗原决定簇的特定类型的肿瘤细胞或肿瘤基质。抗原结合部分包括如本文进一步定义的抗体及其片段。优选的抗原结合部分包括抗体的抗原结合结构域,其包含抗体重链可变区和抗体轻链可变区。在某些实施例中,抗原结合部分可包括如本文进一步定义且在本领域中已知的抗体恒定区。可用的重链恒定区包括以下五种同种型中的任一种:α、δ、ε、γ或μ。可用的轻链恒定区包括以下两种同种型中的任一种:κ和λ。

[0559] "结合"、"特异性结合"或"对于...具有特异性"意指结合对抗原具有选择性且可以区分出非所欲或非特定的相互作用。抗原结合部分结合特异性抗原决定簇的能力可以通过酶联免疫吸附测定(ELISA)或本领域技术人员熟悉的其他技术,例如,表面等离子共振技术(在BIAcore仪器上分析)(Liljeblad等人,Glyco J.17,323-329(2000))以及传统的结合测定(Heeley,EEndocr Res.28,217-229(2002))。在一个实施例中,例如通过SPR所测得的,抗原结合部分与不相关蛋白的结合程度小于抗原结合部分与抗原的结合程度的约10%。在某些实施例中,与抗原结合的抗原结合部分,或包含该抗原结合部分的抗原结合分子具有以下解离常数(K_D):≤1μM、≤100nM、≤10nM、≤1nM、≤0.1nM、≤0.01nM或≤0.001nM(例如,10^{-8}M或更小,例如,从10^{-8}M至10^{-13}M,例如从10^{-9}M至10^{-13}M)。

[0560] "降低的结合"(例如,降低的与Fc受体的结合)是指对相应相互作用的亲和力降低,如例如通过SPR所测量。为清楚起见,该术语还包括将亲和力降低至零(或低于分析方法的检测极限),即完全消除相互作用。相反地,"增加的结合"是指对相应相互作用的结合亲和力增加。

[0561] 如本文所用,术语"抗原结合分子"在其最广泛意义上是指特异性结合抗原决定簇的分子。抗原结合分子的实例是免疫球蛋白及其衍生物,例如其片段。

[0562] 如本文所用,术语"抗原决定簇"与"抗原"和"表位"同义,并且是指多肽大分子上的位点(例如一段连续的氨基酸或由非连续氨基酸的不同区域组成的构象构型),抗原结合部分与该位点结合,从而形成抗原结合部分-抗原复合物。有用的抗原决定簇可以在例如肿瘤细胞的表面上、病毒感染细胞的表面上、其他患病细胞的表面上、血清中的游离物和/或细胞外基质(ECM)中找到。除非另有说明,否则本文中称为抗原的蛋白质(例如,CD3)可以为

来自任何脊椎动物来源的任何天然形式的蛋白质,该脊椎动物包括哺乳动物,例如,灵长类动物(例如,人)以及啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。在一个特定实施例中,抗原是人蛋白质。当提及本文中的特定蛋白质时,该术语涵盖"全长"、未加工的蛋白质,以及由细胞内加工而产生的任何形式的蛋白质。该术语还涵盖天然存在的蛋白变体,例如剪接变体或等位基因变体。可用作抗原的示例性人蛋白为CD3、特别是CD3的ε亚基(参见UniProt编号P07766(第130版)、NCBI RefSeq编号NP_000724.1,其针对人序列;或UniProt编号Q95LI5(第49版)、NCBI GenBank号BAB71849.1,其针对猕猴[长尾猕猴(Macaca fascicularis)]序列)。在某些实施例中,本文所公开的T细胞活化双特异性抗原结合分子与在来自不同物种的CD3或靶细胞抗原之间保守的CD3或靶细胞抗原的抗原表位结合。

[0563] 如本文所用,术语"多肽"是指由通过酰胺键(也称为肽键)线性连接的单体(氨基酸)构成的分子。术语"多肽"是指具有两个或更多个氨基酸的任何链,而不是指产物的特定长度。因此,肽、二肽、三肽、寡肽、"蛋白质"、"氨基酸链"或用于指代具有两个或更多个氨基酸的链的任何其他术语包括在"多肽"的定义内,并且术语"多肽"可以代替这些术语中的任何一者使用,或与这些术语中的任何一者可互换地使用。术语"多肽"还旨在指代多肽的表达后修饰产物,所述表达后修饰包括但不限于糖基化、乙酰化、磷酸化、酰胺化、用已知保护/阻断基团衍生化、蛋白水解切割,或用非天然存在的氨基酸进行修饰。多肽可以源自天然生物来源或通过重组技术产生,而不一定从指定的核酸序列翻译而来。它可以以任何方式生成,包括通过化学合成。本发明的多肽的大小可以为约3个或更多个、5个或更多个、10个或更多个、20个或更多个、25个或更多个、50个或更多个、75个或更多个、100个或更多个、200个或更多个、500个或更多个、1,000个或更多个,或2,000个或更多个氨基酸。多肽可以具有确定的三维结构,但它们不一定具有这种结构。具有确定的三维结构的多肽被称为折叠的;并且不具有确定的三维结构,而是可以采用大量不同构象的多肽则被称为未折叠的。

[0564] "分离的"多肽或变体或其衍生物意指不是处于其天然环境中的多肽。不需要特定的纯化水平。例如,可以从多肽的天然或自然环境中移出分离的多肽。在宿主细胞中表达的重组产生的多肽和蛋白被认为是出于本发明的目的而分离的,已经通过任何合适的技术分离、分级或部分或实质上纯化的天然或重组多肽也被认为是出于本发明的目的而分离的。

[0565] 相对于参照多肽序列的"氨基酸序列一致性百分比(%)"被定义为在比对候选序列与参考多肽序列并引入空位(如果必要的话)以实现最大的序列一致性百分比之后,并且在不考虑将任何保守取代作为序列一致性的组成部分的情况下,候选序列中的氨基酸残基与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的百分比。用于确定氨基酸序列同一性百分比的比对可以以本领域技术范围内的各种方式实现,例如使用可公开获得的计算机软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可确定用于比对序列的适当参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。然而,出于本文的目的,使用序列比较计算机程序ALIGN-2来生成氨基酸序列同一性%。ALIGN-2序列比较计算机程序由基因泰克公司(Genentech,Inc.)编写,并且源代码已经与用户文档一起提交到U.S.Copyright Office,Washington D.C.,20559,在那里以美国版权登记号TXU510087注册。ALIGN-2程序可从基因泰克公司(Genentech,Inc.,South San Francisco,California)公开获得,或者可以从源代码编译。ALIGN-2程序应经编译以在UNIX操作系统上使用,UNIX操作系统包括数字UNIX V4.0D。所有序列比较参数均由ALIGN-2程序设置并且不变。在采用

ALIGN-2进行氨基酸序列比较的情况下,给定氨基酸序列A与给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性%(其可以替代性地表达为给定氨基酸序列A具有或包含与给定氨基酸序列B的某一氨基酸序列同一性%)计算如下:

[0566] 100乘以分数X/Y

[0567] 其中X是由序列比对程序ALIGN-2在该程序对A和B的比对中评分为相同匹配的氨基酸残基的数目,而其中Y是B中氨基酸残基的总数。应当理解,在氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度的情况下,A与B的氨基酸序列同一性%将不等于B与A的氨基酸序列同一性%。除非另外特别指明,否则本文所使用的所有氨基酸序列同一性%的值是如前一段中所述使用ALIGN-2计算机程序获得的。

[0568] 本文的术语“抗体”以最广泛的含义使用,并且涵盖各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)和抗体片段,只要它们表现出所需的抗原结合活性即可。

[0569] 术语“全长抗体”、“完整抗体”和“全抗体”在本文中可互换地用于指代具有基本上类似于天然抗体结构的结构或具有含有如本文所定义的Fc区的重链的抗体。

[0570] “抗体片段”是指除了完整抗体以外的分子,该分子包含完整抗体的一部分,该部分结合完整抗体所结合的抗原。抗体片段的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab’、Fab’-SH、F(ab’)$_2$;双体;线性抗体;单链抗体分子(例如,scFv);以及由抗体片段形成的多特异性抗体。如本文所用,术语“抗体片段”也涵盖单结构域抗体。

[0571] 术语“免疫球蛋白分子”是指具有天然存在的抗体的结构的蛋白质。例如,IgG类免疫球蛋白是约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白,其由通过二硫键键合的两条轻链和两条重链构成。从N末端到C末端,每条重链具有可变区(VH)(也称为可变重链结构域或重链可变结构域),接着是三个恒定结构域(CH1、CH2和CH3)(也称为重链恒定区)。类似地,从N末端到C末端,每条轻链具有可变区(VL)(也称为可变轻链结构域或轻链可变结构域),接着是一个恒定轻链(CL)结构域(也称为轻链恒定区)。免疫球蛋白的重链可以分配到以下五种类别中的一种类别:称为α(IgA)、δ(IgD)、ε(IgE)、γ(IgG)或μ(IgM),它们中的一些可以进一步分为亚类,例如γ_1(IgG_1)、γ_2(IgG_2)、γ_3(IgG_3)、γ_4(IgG_4)、α_1(IgA_1)和α_2(IgA_2)。免疫球蛋白的轻链可以基于其恒定结构域的氨基酸序列而被配属为以下两种类型中的一种:称为卡帕(κ)和拉姆达(λ)。免疫球蛋白实质上由通过免疫球蛋白铰链区连接的两个Fab分子和一个Fc结构域组成。

[0572] 术语“抗原结合结构域”是指抗体的一部分,该部分包含与抗原的部分或全部特异性结合并互补的区域。抗原结合结构域可以由例如一个或多个抗体可变结构域(也称为抗体可变区)提供。优选地,抗原结合结构域包含抗体轻链可变区(VL)和抗体重链可变区(VH)。

[0573] 术语“可变区”或“可变结构域”是指抗体重链或轻链的参与抗体与抗原结合的结构域。天然抗体的重链和轻链的可变结构域(分别为VH和VL)通常具有相似的结构,其中每个结构域包含四个保守框架区(FR)和三个高变区(HVR)。参见,例如,Kindt等人,Kuby Immunology,第6版,W.H.Freeman and Co.,第91页(2007)。单个VH或VL结构域可足以赋予抗原结合特异性。

[0574] “人抗体”是这样的抗体,该抗体具有的氨基酸序列对应于由人或人细胞产生的抗

体的氨基酸序列,或来源于利用人抗体全套库或其他人抗体编码序列的非人源的抗体的氨基酸序列。人抗体的该定义特别地排除了包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

[0575] “人源化”抗体是指这样的嵌合抗体,其包含来自非人HVR的氨基酸残基和来自人FR的氨基酸残基。在某些实施例中,人源化抗体将基本上包含所有的至少一个,通常两个可变结构域,其中所有或基本上所有HVR(例如CDR)对应于非人抗体的HVR,并且所有或基本上所有的FR对应于人抗体的FR。人源化抗体任选地可以包含来源于人抗体的抗体恒定区的至少一部分。“人源化形式”的抗体,例如,非人抗体,是指已经经历过人源化的抗体。

[0576] 如本文所用的术语“高变区”或“HVR”是指在序列中高变(“互补决定区”或“CDR”)和/或形成结构上限定的环(“高变环”)和/或含有抗原接触残基(“抗原接触点”)的抗体可变结构域的区域每一种。通常,抗体包含六个HVR:三个在VH中(H1、H2、H3),并且三个在VL中(L1、L2、L3)。本文中的示例性HVR包括:

[0577] (a)出现在以下氨基酸残基处的高可变环:26-32(L1)、50-52

[0578] (L2)、91-96(L3)、26-32(H1)、53-55(H2)和96-101(H3)(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987));

[0579] (b)出现在以下氨基酸残基处的CDR:24至34(L1)、50至56

[0580] (L2)、89至97(L3)、31至35b(H1)、50至65(H2)和95至102(H3)

[0581] (Kabat等人.,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(1991));

[0582] (c)出现在氨基酸残基27c-36(L1)、46-55(L2)、89-96(L3)、30-35b(H1)、47-58(H2)和93-101(H3)处的抗原接触点(MacCallum等

[0583] 人J.Mol.Biol.262:732-745(1996));以及

[0584] (d)(a)、(b)和/或(c)的组合,包括HVR氨基酸残基46-56(L2)、47-56(L2)、48-56(L2)、49-56(L2)、26-35(H1)、26-35b(H1)、49-65

[0585] (H2)、93-102(H3)和94-102(H3)。

[0586] 除非另外指明,否则可变结构域中的HVR残基和其他残基(例如,FR残基)在本文中根据Kabat等人,出处同上编号。

[0587] “框架”或“FR”是指除高变区(HVR)残基之外的可变结构域残基。可变结构域的FR通常由以下四个FR结构域组成:FR1、FR2、FR3和FR4。因此,HVR和FR序列通常在VH(或VL)中以如下序列出现:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

[0588] “人共有框架”是这样的框架,其表示在人免疫球蛋白VL或VH框架序列的选择中最常存在的氨基酸残基。通常,人免疫球蛋白VL或VH序列的选择来自于可变结构域序列的亚组。通常,序列的亚组是如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,NIH Publication 91-3242,Bethesda MD(1991),第1至3卷中所述子亚组。在一个实施例中,对于VL,亚组是如Kabat等人,supra中的亚组κI。在一个实施例中,对于VH,该亚组是如Kabat等人(出处同上)中的亚组III。

[0589] 出于本文目的的“受体人框架”是这样的框架,其包含来源于如下所定义的人免疫球蛋白框架或人共有框架的轻链可变结构域(VL)框架或重链可变结构域(VH)框架的氨基酸序列。“来源于”人免疫球蛋白框架或人共有框架的受体人框架可包含与所述人免疫球蛋白框架或人共有框架相同的氨基酸序列,或者其可以包含氨基酸序列变化。在一些实施例

中,氨基酸变化的数量为10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少,或2个或更少。在一些实施例中,VL受体人框架在序列上与VL人免疫球蛋白框架序列或人共有框架序列相同。

[0590] 抗体的“类别”是指抗体的重链所具有的恒定结构域或恒定区的类型。存在五大类抗体:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且这些抗体中的一些可以进一步分为亚类(同种型),例如IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1和IgA_2。对应于不同类别的免疫球蛋白的重链恒定结构域分别称为α、δ、ε、γ和μ。

[0591] 如本文所用,术语IgG“同种型”或“亚类”是指由免疫球蛋白恒定区的化学和抗原特征定义的免疫球蛋白的任何亚类。

[0592] 本文的术语“Fc结构域”或“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链的C末端区,该C末端区含有恒定区的至少一部分。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。尽管IgG重链Fc区的边界可能略有不同,但是人IgG重链Fc区通常被定义为从Cys226或从Pro230延伸至该重链的羧基末端。然而,由宿主细胞产生的抗体可以经历对来自重链C末端的一个或多个(特别是一个或两个)氨基酸的翻译后裂解。因此,由宿主细胞通过表达编码全长重链的特定核酸分子产生的抗体可以包括全长重链,或者该抗体可以包括全长重链的切割变体(在本文中也称为“经切割的变体重链”)。这可能是重链的最后两个C末端氨基酸为甘氨酸(G446)和赖氨酸(K447,EU编号)的情况。因此,Fc区的C末端赖氨酸(Lys447)或C末端甘氨酸(Gly446)和赖氨酸(K447)可以存在或可以不存在。除非本文另有说明,否则Fc区或恒定区中氨基酸残基的编号是根据EU编号系统,也称为EU索引,如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD,1991中所述(另见上文)。如本文所用,Fc结构域的“亚基”是指形成二聚Fc结构域的两种多肽中的一种多肽,即包括免疫球蛋白重链的C末端恒定区的多肽,该多肽能够稳定自缔合。例如,IgG Fc结构域的亚基包含IgG CH2和IgG CH3恒定结构域。

[0593] “促进Fc结构域的第一亚基和第二亚基缔合的修饰”是对肽骨架的操纵或Fc结构域亚基的翻译后修饰,其减少或防止包含Fc结构域亚基的多肽与相同多肽缔合以形成同源二聚体。如本文所用,促进缔合的修饰特别包括对期望缔合的两个Fc结构域亚基(即,Fc结构域的第一亚基和第二亚基)中的每一个亚基进行的单独修饰,其中该修饰彼此互补以促进这两个Fc结构域亚基的缔合。例如,促进缔合的修饰可以改变Fc结构域亚基中的一者或两者的结构或电荷,以便分别使它们的缔合在空间上或静电上有利。因此,(异源)二聚化发生在包含第一Fc结构域亚基的多肽与包含第二Fc结构域亚基的多肽之间,这在融合至每个亚基的另外组分(例如抗原结合部分)不一致的意义上可能是不同的。在一些实施例中,促进缔合的修饰包括Fc结构域中的氨基酸突变,特别是氨基酸取代。在一个特定实施例中,促进缔合的修饰包括对Fc结构域的两个亚基中的每一个的单独氨基酸突变,特别是氨基酸取代。

[0594] “活化性Fc受体”是如下Fc受体,其在抗体的Fc区接合后,引起刺激携带受体的细胞执行效应子功能的信号传导事件。活化性Fc受体包括FcγRIIIa(CD16a)、FcγRI(CD64)、FcγRIIa(CD32)和FcαRI(CD89)。

[0595] 当关于抗体使用时,术语“效应子功能”是指可归因于抗体的Fc区的那些生物学活性,这些生物学活性随抗体同种型而变化。抗体效应子功能的实例包括:C1q结合和补体依

赖性细胞毒性(CDC)、Fc受体结合、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)、细胞因子分泌、免疫复合物介导的抗原呈递细胞的抗原摄取、下调细胞表面受体(例如B细胞受体),以及B细胞激活。

[0596] 如本文所用,术语"效应子细胞"是指在其表面显示效应子部分受体(例如,细胞因子受体)和/或Fc受体的淋巴细胞群体,它们透过该受体来结合效应子部分(例如,细胞因子)和/或抗体的Fc区并有助于破坏靶细胞,例如,肿瘤细胞。效应子细胞可以例如介导细胞毒性或吞噬反应。效应子细胞包括但不限于效应子T细胞,诸如$CD8^+$细胞毒性T细胞、$CD4^+$辅助T细胞、γδT细胞、NK细胞、淋巴因子活化的杀伤细胞(LAK)细胞和巨噬细胞/单核细胞。

[0597] 如本文所用,术语"工程化、工程化的、工程改造"被认为包括对肽骨架的任何操作,或对天然存在的或重组的多肽或其片段的翻译后修饰。工程改造包括对氨基酸序列、糖基化模式或单独氨基酸的侧链基团的修饰,以及这些方法的组合。"工程改造"(特别是带有前缀"糖基")以及术语"糖基化工程改造",包括细胞糖基化机制的代谢工程改造,包括寡糖合成途径的遗传操作,以实现在细胞内表达的糖蛋白的改变糖基化。此外,糖基化工程改造包括突变和细胞环境对糖基化的影响。在一个实施例中,糖基化工程改造为糖基转移酶活性的改变。在一个特定的实施例中,工程改造导致改变的葡糖氨基转移酶活性和/或岩藻糖基转移酶活性。糖基化工程改造可以用于获得"具有增加的GnTIII活性的宿主细胞"(例如,已经被操作以表达增加水平的一种或多种具有β(1,4)-N-乙酰葡糖氨基转移酶III(GnTIII)活性的多肽的宿主细胞)、"具有增加的ManII活性的宿主细胞"(例如,已经被操作以表达增加水平的一种或多种具有α-甘露糖苷酶II(ManII)活性的多肽的宿主细胞)、或"具有降低的α(1,6)-岩藻糖基转移酶活性的宿主细胞"(例如,已经被操作以表达降低水平的α(1,6)糖岩藻基转移酶的宿主细胞)。

[0598] 术语"宿主细胞"、"宿主细胞系"和"宿主细胞培养物"可互换使用,并且是指外源核酸已经被引入其中的细胞,包括此类细胞的子代。宿主细胞包括"转化体"和"转化细胞",其包括原代转化细胞和来源于该原代转化细胞的子代,不考虑传代次数。子代可能不与亲本细胞的核酸内容物完全一致,而是可能含有突变。本文包括如在原始转化细胞中筛选或选择的具有相同功能或生物活性的突变子代。宿主细胞为可以用于生成用于本发明的蛋白质的任何类型的细胞系统。在一个实施例中,改造宿主细胞以允许产生具有经修饰寡糖的抗体。在某些实施例中,宿主细胞已经被操作以表达增加水平的一种或多种具有β(1,4)-N-乙酰基葡萄糖氨基转移酶III(GnTIII)活性的多肽。在某些实施例中,宿主细胞已经进一步被操作以表达增加水平的一种或多种具有α-甘露糖苷酶II(ManII)活性的多肽。宿主细胞包括培养的细胞,举几个例子,例如,培养的哺乳动物细胞,诸如CHO细胞、BHK细胞、NSO细胞、SP2/0细胞、YO骨髓瘤细胞、P3X63小鼠骨髓瘤细胞、PER细胞、PER.C6细胞或杂交瘤细胞、酵母细胞、昆虫细胞和植物细胞,以及包括在转基因动物、转基因植物或培养的植物或动物组织中的细胞。

[0599] 如本文所用,术语"具有GnTIII活性的多肽"是指能够催化将β-1,4键联中的N-乙酰葡糖胺(GlcNAc)残基加成至N-连接寡糖的三甘露糖核的β-连接甘露糖苷。该术语包括表现出类似于但未必相同于β(1,4)-N-乙酰基葡萄糖氨基转移酶III(也称为β-1,4-甘露糖基-糖蛋白4-β-N-乙酰基葡萄糖氨基-转移酶(EC 2.4.1.144),根据国际生物化学和分子生物学联盟命名委员会(NC-IUBMB))的活性的酶促活性(如在特定生物测定中所测量且具有

或不具有剂量依赖性)的融合多肽。在确实存在剂量依赖性的情况下,它不需要与GnTIII的相同,而是与GnTIII相比与给定活性的剂量依赖性基本相似(即,相对于GnTIII,候选多肽将展现出更大的活性或少了不超过约25倍、优选少了不超过约十倍、以及最优选少了不超过约三倍的活性)。在某些实施例中,具有GnTIII活性的多肽为包括GnTIII的催化结构域和异源性高尔基(Golgi)驻留多肽的高尔基定位结构域的融合多肽。特别地,高尔基定位结构域为甘露糖苷酶II或GnTI的定位结构域,最特别地为甘露糖苷酶II的定位结构域。或者,高尔基定位结构域选自由以下所组成的组:甘露糖苷酶I的定位结构域、GnTII的定位结构域和α1,6核心岩藻糖基转移酶的定位结构域。生成该融合多肽和使用其产生具有增加的效应子功能的抗体的方法公开于WO2004/065540、美国临时专利申请号60/495,142和美国专利申请公开号2004/0241817中,这些专利的全部内容通过引用明确并入本文中。

[0600] 如本文所用,术语“高尔基定位结构域”是指高尔基驻留多肽的氨基酸序列,其负责将多肽锚定到高尔基复合物中的位置处。通常,定位结构域包括酶的氨基末端“尾部”。

[0601] 如本文所用,术语“具有ManII活性的多肽”是指能够催化N-连接寡糖的支链$GlcNAcMan_5GlcNAc_2$甘露糖中间产物中的末端1,3-和1,6-连接α-D-甘露糖残基的水解的多肽。该术语包括表现出类似于但未必相同于高尔基α-甘露糖苷酶II(也称为甘露糖基寡糖1,3-1,6-α-甘露糖苷酶II(EC 3.2.1.114),根据国际生物化学和分子生物学联盟命名委员会(NC-IUBMB))的活性的酶促活性的多肽。

[0602] 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)是导致免疫效应细胞裂解抗体包被的靶细胞的免疫机制。靶细胞是与包括Fc区的抗体或其衍生物特异性结合的细胞,该特异性结合通常是经由Fc区的N末端的蛋白质部分来进行。如本文所用,术语“增加/减少的ADCC”被定义为,通过上文定义的ADCC机制在给定时间内以靶细胞周围的培养基中给定浓度的抗体裂解的靶细胞数量的增加/减少,且/或通过ADCC机制在给定时间内实现给定数量的靶细胞的裂解所需的靶细胞周围的培养基中抗体浓度的减少/增加。ADCC的增加/减小是相对于使用相同标准产生、纯化、调配和储存方法(本技术领域技术人员已知的方法)由相同类型的宿主细胞所产生的相同抗体(但尚未改造)所介导的ADCC。例如,相对于通过相同类型的未工程改造宿主细胞所产生的相同抗体介导的ADCC,通过经本文所公开的方法工程改造为具有改变的糖基化模式(例如,以表达糖基转移酶、GnTIII或其他糖基转移酶)的宿主细胞所产生的抗体介导的ADCC增加。

[0603] “具有增加的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)的抗体”意指如本文所定义的抗体,其具有通过具有本领域普通技术人员已知的任何合适方法测定的增加/减少的ADCC。一种公认的体外ADCC测定如下:

[0604] 1)该测定使用已知表达由抗体的抗原结合区识别的靶抗原的靶细胞;

[0605] 2)该测定使用从随机选择的健康供体的血液中分离的人外周血单核细胞(PBMC)作为效应细胞;

[0606] 3)该测定根据以下方案进行:

[0607] i)PBMC使用标准密度离心程序分离,并且以5×10^6个细胞/mL的密度悬浮于RPMI细胞培养基中;

[0608] ii)靶细胞通过标准组织培养方法生长,从指数生长期收获,细胞活力高于90%,在RPMI细胞培养基中洗涤,用100微居里的^{51}Cr标记,用细胞培养基洗涤两次,并且以10^5个

细胞/mL的密度重悬于细胞培养基中;

[0609] iii)将100微升上述最终靶细胞悬液转移至96孔微量滴定板的各个孔中;

[0610] iv)在细胞培养基中将抗体从4000ng/mL连续稀释至0.04ng/mL,并将50微升所得抗体溶液添加到96孔微量滴定板中的靶细胞中,一式三份地测试各种抗体浓度覆盖上述整个浓度范围;

[0611] v)对于最大释放(MR)对照,在板中含有经标记的靶细胞的其他3个孔中,加入50微升2%(V/V)非离子清洁剂水溶液(Nonidet,Sigma,St.Louis)以替换抗体溶液(上文第iv点);

[0612] vi)对于自发释放(SR)对照,在包含标记靶细胞的板中的另外3个孔中接受50微升RPMI细胞培养基代替抗体溶液(上文第iv点);

[0613] vii)然后将96孔微量滴定板以50×g离心1分钟并且在4℃下孵育1小时;

[0614] viii)将50微升PBMC悬液(上文第i点)加入各个孔中,以得到25:1的效应物:靶细胞比,并且将板置于5% CO_2气氛和37℃的培养箱中培养4小时;

[0615] ix)收获来自每个孔的无细胞上清液,并且使用γ计数器定测量定实验释放的放射性(ER);

[0616] x)根据公式(ER-MR)/(MR-SR)×100计算各抗体浓度下的特异性裂解百分比,其中ER为针对该抗体浓度量化的平均放射性(见上文第ix点),MR为针对MR对照(见上文第v点)量化的平均放射性(见上文第ix点),并且SR为针对SR对照(见上文第vi点)量化的平均放射性(见上文第ix点);

[0617] 4)“增加/减少的ADCC”定义为在上述测试的抗体浓度范围内观察到的特异性裂解最大百分比的增加/减少,且/或在上述测试的抗体浓度范围内实现所观察到的特异性裂解最大百分比的一半所需抗体浓度的减少/增加。ADCC的增加/减小是相对于使用相同标准产生、纯化、调配和储存方法(本领域技术人员已知的方法)由相同类型的宿主细胞所产生的相同抗体(但尚未改造)所介导的ADCC(使用上述分析测量)。

[0618] 如本文所用的术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群体获得的抗体,即,除了可能的变异抗体(例如,含有天然存在的突变或在单克隆抗体制剂的生产过程中产生,此类变体通常以少量形式呈递)之外,包含该群体的各个抗体是相同的和/或结合相同的表位。与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相反,单克隆抗体制剂中的每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。因此,修饰语“单克隆”表示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体获得的,并且不应解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如,待根据本发明的供使用的单克隆抗体可以通过多种技术制备,包括但不限于杂交瘤方法、重组DNA方法、噬菌体展示方法以及利用含有全部或部分人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法,在本文中描述了用于制备单克隆抗体的此类方法和其他示例性方法。

[0619] “裸抗体”是指不缀合至异源部分(例如,细胞毒性部分)或放射性标记的抗体。裸抗体可以存在于药物制剂中。

[0620] “天然抗体”是指具有不同结构的天然存在的免疫球蛋白分子。例如,天然IgG抗体是约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白,由经二硫键合的两条相同轻链和两条相同重链构成。从N末端至C末端,每条重链均具有可变区(VH),也称为可变重链结构域或重链可变结构域,随后为三个恒定结构域(CH1、CH2和CH3)。类似地,自N末端至C末端,各轻链具有可变区

(VL),也称为可变轻链结构域或轻链可变结构域,继之以恒定轻链(CL)结构域。抗体的轻链基于其恒定结构域的氨基酸序列,可以归属于两种类型中的一种,这两种类型称为卡帕(κ)和兰姆达(λ)。

[0621] 如本文所用,关于抗原结合部分或结构域的术语“第一”、“第二”或“第三”等用于当存在多于一个部分或结构域时方便区分每一类型的部分或结构域。除非明确说明,否则这些术语的使用并非旨在赋予特定次序或取向。

[0622] 术语“多特异性”和“双特异性”是指抗原结合分子能够与至少两种不同的抗原决定簇特异性结合。通常,双特异性抗原结合分子包含两个抗原结合位点,这两个抗原结合位点中的每个抗原结合位点对不同的抗原决定簇具有特异性。在某些实施例中,双特异性抗原结合分子能够同时结合两种抗原决定簇,特别是在两种独特细胞上表达的两种抗原决定簇。

[0623] 如本文所用,术语“化合价”或“价态”表示抗原结合分子中存在指定数量的抗原结合位点。因此,术语“与抗原单价结合”表示在抗原结合分子中存在对抗原具有特异性的一个(并且不超过一个)抗原结合位点。

[0624] “抗原结合位点”是指提供与抗原的相互作用的抗原结合分子的位点,即一个或多个氨基酸残基。例如,抗体的抗原结合位点包含来自互补决定区(complementarity determining region,CDR)的氨基酸残基。天然免疫球蛋白分子通常具有两个抗原结合位点,Fab分子通常具有单个抗原结合位点。

[0625] 本文所用,“活化T细胞抗原”是指通过T淋巴细胞(特别地为细胞毒性T淋巴细胞)表达的抗原决定簇,其能够在与抗原结合分子相互作用时诱导或增强T细胞活化。具体而言,抗原结合分子与活化性T细胞抗原的相互作用可通过触发T细胞受体复合物的信号传导级联来诱导T细胞活化。示例性的活化性T细胞抗原是CD3。在特定实施例中,活化T细胞抗原为CD3,特别地为CD3的ε亚基(参见UniProt编号P07766(第130版)、NCBI RefSeq编号NP_000724.1,其针对人序列;或UniProt编号Q95LI5(第49版)、NCBI GenBank号BAB71849.1,其针对猕猴[长尾猕猴]序列)。

[0626] 如本文所使,“T细胞活化”是指T淋巴细胞(特别是细胞毒性T淋巴细胞)的一或多种细胞反应,选自:增殖、分化、细胞因子分泌、细胞毒性效应分子释放、细胞毒性活性和活化标志物的表达。用于本发明中的T细胞活化治疗剂能够诱导T细胞活化。测量T细胞活化的合适测定法是本文中描述的本领域已知的。

[0627] 如本文所用的“靶细胞抗原”是指存在于靶细胞表面上的抗原决定簇,该靶细胞为例如肿瘤中的细胞(诸如癌细胞或肿瘤基质的细胞)。在特定实施例中,靶细胞抗原是CD20,特别是人CD20(参见UniProt编号P11836)。

[0628] 如本文所用,“B细胞抗原”是指呈现于B淋巴细胞、特别是恶性B淋巴细胞(在该情形下,抗原也称为“恶性B细胞抗原”)的表面上的抗原决定簇。

[0629] 如本文所用,“T细胞抗原”是指存在于T淋巴细胞,特别地为细胞毒性T淋巴细胞表面上的抗原决定簇。

[0630] “Fab分子”是指由免疫球蛋白的重链(“Fab重链”)的VH和CH1结构域以及轻链(“Fab轻链”)的VL和CL结构域组成的蛋白质。

[0631] “融合”意指组分(例如,Fab分子和Fc结构域亚基)直接地或经由一个或多个肽接

头通过肽键链接。

[0632] 药剂的“有效量”是指在其所施用的细胞或组织中产生生理学变化所需的量。

[0633] 药剂(例如,药物组合物)的“治疗有效量”是指在必要的剂量和时间段下有效实现所需治疗或预防结果的量。治疗有效量的药剂例如消除、减少、延迟、最小化或预防疾病的不良影响。

[0634] “治疗剂”意指例如药物组合物的活性成分,向受试者施用该活性成分以试图改变被治疗受试者的疾病的自然过程,并且可以用于预防或在临床病理学过程期间执行。“免疫治疗剂”是指向受试者施用以试图恢复或增强受试者的免疫应答(例如,对肿瘤的免疫应答)的治疗剂。

[0635] 术语“药物组合物”是指一种制备物,该制备物的形式使得包含在其中的活性成分的生物活性有效,并且该制备物不含对将施用该组合物的受试者具有不可接受的毒性的附加组分。

[0636] “药用载体”是指药物组合物中除活性成分外的对受试者无毒的成分。药用载体包括但不限于缓冲液、赋形剂、稳定剂,或防腐剂。

[0637] 术语“包装插页”或“使用说明”用于指代通常包括在治疗产品的商业包装中的说明,该说明包括有关使用该治疗产品的适应症、用法、剂量、施用、组合疗法、禁忌症和/或警告的信息。

[0638] 本文所述的术语“组合治疗”涵盖组合施用(其中两种或更多种治疗剂包括在相同或分开的制剂中);以及分开施用,在该情况下,施用如本文所报告的抗体可在施用一种或多种额外治疗剂(优选为一种或多种抗体)之前、同时和/或之后发生。

[0639] “交叉”Fab分子(也称为“Crossfab”)意指以下Fab分子:其中Fab重链和轻链的可变结构域或恒定结构域发生交换(即互相替换),即交叉Fab分子包含由轻链可变结构域VL和重链恒定结构域1CH1构成的肽链(VL-CH1,在N末端至C末端方向),以及由重链可变结构域VH和轻链恒定结构域CL构成的肽链(VH-CL,在N末端至C末端方向)。为清楚起见,在其中Fab轻链的可变结构域和Fab重链的可变结构域发生交换的交叉Fab分子中,包含重链恒定结构域1CH1的肽链在本文中称为(交叉)Fab分子的“重链”。相反地,在其中Fab轻链的恒定结构域和Fab重链的恒定结构域发生交换的交叉Fab分子中,包含重链可变结构域VH的肽链在本文中称为(交叉)Fab分子的“重链”。

[0640] 与其相比,“常规”Fab分子意指处于其天然形式的Fab分子,即,包括由重链可变结构域和恒定结构域构成的重链(VH-CH1,在N末端至C末端方向),以及由轻链可变结构域和恒定结构域构成的轻链(VL-CL,在N末端至C末端方向)。

[0641] 术语“多核苷酸”是指分离的核酸分子或构建体,例如信使RNA(mRNA)、病毒来源的RNA或质粒DNA(pDNA)。多核苷酸可包含常规磷酸二酯键或非常规键(例如酰胺键,诸如在肽核酸(PNA)中存在的)。术语“核酸分子”是指存在于多核苷酸中的任何一个或多个核酸区段,例如,DNA或RNA片段。

[0642] “分离的”核酸分子或多核苷酸意指已从其天然环境中取出的核酸分子、DNA或RNA。例如,编码包含在载体中的多肽的重组多核苷酸出于本发明的目的被视为分离的。分离的多核苷酸的另外的实例包括维持在异源宿主细胞中的重组多核苷酸或处于溶液中的纯化的(部分地或基本上纯化的)多核苷酸。分离的多核苷酸包括多核苷酸分子,该多核苷

酸分子含有在通常含有多核苷酸分子的细胞中,但该多核苷酸分子存在于染色体外或存在于与其天然染色体位置不同的染色体位置上。经分离的RNA分子包括本发明的体内或体外RNA转录物,以及正链和负链形式和双链形式。根据本发明的经分离的多核苷酸或核酸还包括通过合成生产的此类分子。此外,多核苷酸或核酸可以是或可包括调控元件,诸如启动子、核糖体结合位点或转录终止子。

[0643] 关于与本发明的参考核苷酸序列具有至少例如95%"一致"的核苷酸序列的核酸或多核苷酸,是指除了多核苷酸序列可包括参考核苷酸序列的每100个核苷酸至多五个点突变之外,多核苷酸的核苷酸序列与参考序列是一致的。换句话讲,为了获得具有与参考核苷酸序列至少95%相同的核苷酸序列的多核苷酸,参考序列中至多5%的核苷酸可缺失或被另外的核苷酸取代,或参考序列中总核苷酸的至多5%的数量的核苷酸可插入到参考序列中。参考序列的这些改变可发生在参考核苷酸序列的5'或3'末端位置或那些末端位置之间的任意位置,或单个地散布在参考序列的残基之中,或以一个或多个连续的组散布在参考序列内。作为实际情况,可以使用已知的计算机程序,诸如下文针对多肽所讨论的程序(例如,ALIGN-2),常规确定任何特定多核苷酸序列是否与本发明的核苷酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。

[0644] 术语"表达盒"是指通过重组或合成产生的多核苷酸,其具有允许特定核酸在靶细胞中转录的一系列特定核酸元件。重组表达盒可以并入质粒、染色体、线粒体DNA、质体DNA、病毒或核酸片段中。典型地,表达载体的重组表达盒部分除其他序列之外还包括待转录的核酸序列和启动子。在某些实施例中,本发明的表达盒包含编码本发明的双特异性抗原结合分子或其片段的多核苷酸序列。

[0645] 术语"载体"或"表达载体"与"表达构建体"同义并且是指用于将特定基因引入与其可操作地关联的靶细胞中并指导该基因的表达的DNA分子。该术语包括作为自我复制核酸结构的载体,以及并入其已被引入的宿主细胞的基因组中的载体。本发明的表达载体包含表达盒。表达载体允许大量稳定mRNA的转录。一旦表达载体处于靶细胞内部,即通过细胞转录和/或翻译机制产生由该基因编码的核糖核酸分子或蛋白。在一个实施例中,本发明的表达载体包含表达盒,该表达盒包含编码本发明的双特异性抗原结合分子或其片段的多核苷酸序列。

[0646] 如本文所用,术语"约"是指为此技术领域中的技术人员容易知晓的相应值的常见误差范围。在本文中提及"约"值或参数包括(并且描述)涉及该值或参数本身的实施例。

[0647] "B细胞增殖性疾患"意指如下疾病:其中患者中的B细胞数量大于健康受试者中的B细胞数量,并且特别地,其中B细胞数量的增加是疾病的病因或标志。"CD20阳性B细胞增殖性疾患"为其中B细胞、特别地为恶性B细胞(除正常B细胞外)表达CD20的B细胞增殖性疾患。

[0648] 示例性B细胞增殖性疾患包括非霍奇金淋巴瘤(NHL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL;例如,未另作说明的复发性或难治性DLBCL(NOS)、高级别B细胞淋巴瘤(HGBCL;例如HGBCL NOS,双打击HGBCL和三打击HGBCL)、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤(PMBCL)和由FL引起的DLBCL(转化FL;trFL));滤泡性淋巴瘤(FL),包括1-3b级FL;套细胞淋巴瘤(MCL);以及边缘区淋巴瘤(MZL),包括脾脏、淋巴结或结外MZL。在一个实施例中,CD20阳性B细胞增殖性疾患为伯基特淋巴瘤(BL);伯基特白血病(BAL;成熟B细胞白血病FAB L3);DLBCL或PMBCL。在一个实施例中,CD20阳性B细胞增殖性疾患为复发性或难治性NHL(例如,复发性或难治性

DLBCL、复发性或难治性FL、或复发性或难治性MCL)。在一个实施例中,BL、BAL、DLBCL或PMBCL为复发性和/或难治性的。在一个实施例中,BL、BAL、DLBCL或PMBCL在一线护理标准化学免疫疗法之后已经复发或为难治性的。

[0649] "难治性疾病"被定义为未能实现对一线疗法的完全缓解,包括被定义为未能实现对一线疗法的完全缓解,包括:

[0650] • 疾病进展(PD)作为对一线疗法的最佳缓解

[0651] • 疾病稳定(SD)作为至少4个周期的一线疗法(例如,4个周期的R-CHOP)之后的最佳缓解

[0652] • 部分缓解(PR)作为至少6个周期之后的最佳缓解且有经活检证明的残存疾病或后续疾病进展。

[0653] "复发性疾病"被定义为一线疗法完全缓解。在一个实施例中,疾病复发通过活检证明。在一个实施例中,患者在至少两种先前系统治疗方案(包括至少一种含有蒽环的先前方案和至少一种含有抗CD20导向疗法)之后复发或无缓解。

[0654] "个体"或"受试者"是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于驯养的动物(例如,牛、绵羊、猫、犬和马)、灵长类动物(例如,人和非人灵长类动物,诸如,猴)、兔以及啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。优选地,个体或受试者是人。在一种情况下,受试者群体中的每一个受试者均为人。在一种情况下,受试者参考群体中的每一个受试者均为人。在一个实施例中,如果儿科患者小于18岁(即,17岁或更小),则受试者被认为是儿科患者。在一个实施例中,儿科患者的年龄在6个月与17岁之间。在一个实施例中,如果年轻成人患者的年龄在18岁与30岁之间,则受试者被认为是年轻成人患者。

[0655] "符合移植条件"的受试者或"符合自体干细胞移植(SCT)条件"的受试者为符合SCT条件、推荐或可接受SCT的受试者。在一个实施例中,"符合移植条件"被定义为在医学上符合强化铂类挽救疗法随后进行自体干细胞移植(ASCT)的条件。在一个实施例中,符合移植条件的受试者达到客观缓解以及动员至少2,000,000个CD34+造血干细胞/kg的靶剂量。在一个实施例中,"符合移植条件"被定义为在医学上符合使用R-ICE和格菲妥单抗进行两至三个周期的挽救疗法以实现CR,然后进行同种异体或自体造血干细胞移植(HSCT)的条件。

[0656] "符合CAR-T细胞疗法条件"的受试者或"符合CAR-T细胞疗法条件"的受试者为符合嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法的条件、推荐或可接受CAR-T细胞疗法的受试者。

[0657] 如本文所用,"治疗"(及其语法变体)是指试图改变所治疗个体的疾病的自然病程,并且可以执行以用于预防或可以在临床病理学过程中执行的临床干预措施。治疗的期望效果包括但不限于预防疾病的发生或复发、减轻症状、削弱疾病的任何直接或间接病理学后果、预防转移、降低疾病进展的速率、改善或减轻疾病状态,以及缓解或改善预后。在一些实施例中,本发明的方法用于延迟疾病的发展或减缓疾病的进展。在一个实施例中,正在治疗的疾病为CD20阳性B细胞增殖性疾患,例如,伯基特淋巴瘤(BL);伯基特白血病(BAL;成熟B细胞白血病FAB L3);DLBCL或PMBCL。

[0658] 如本文所使用,疾患或疾病的"延迟进展"意指推迟、阻碍、减缓、延迟、稳定和/或推迟疾病或疾患(例如,CD20阳性B细胞增殖性疾患,例如,NHL,例如,DLBCL,例如,伯基特淋巴瘤(BL);例如,伯基特白血病(BAL;成熟B细胞白血病FAB L3),或例如,PMBCL)的发展。这

种延迟可以具有不同的时间长度,这取决于病史和/或正在治疗的个体。对于本领域技术人员显而易见的是,充分或显著延迟实际上可以涵盖预防,因为个体不会患该病。例如,在晚期癌症中,中枢神经系统(CNS)转移的发展可能会被延迟。

[0659] “减少”或“抑制”意指导致总体降低例如,20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多的能力。为了清楚起见,术语也包括降低至零(或低于分析方法的检测限值),即完全废除或消除。在某些实施例中,减少或抑制可以是指相对于使用双特异性抗体的靶剂量的不变性预定给药,在使用本发明的递增给药方案利用抗CD20/抗CD3双特异性抗体治疗后减少或抑制不期望事件,例如,细胞因子驱动性毒性(例如,细胞因子释放综合征(CRS))、输注相关反应(IRR)、巨噬细胞活化综合征(MAS)、神经毒性、严重肿瘤溶解综合征(TLS)、中性粒细胞减少症、血小板减少症、肝酶升高和/或中枢神经系统(CNS)毒性。在其他实施例中,减少或抑制可以是指由抗体Fc区介导的抗体的效应子功能,此类效应子功能具体包括补体依赖性细胞毒性(CDC)、抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)。在其他实施例中,减少或抑制可以是指正在治疗的CD20阳性B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)、MCL、高级别B细胞淋巴瘤或PMLBCL)的症状、转移灶的存在或大小、或原发肿瘤的大小。在一个实施例中,正在治疗的CD20阳性B细胞增殖性疾患为伯基特淋巴瘤(BL);伯基特白血病(BAL;成熟B细胞白血病FAB L3);DLBCL或PMBCL。

[0660] 如本文所用,“施用”意指向受试者施用某剂量的化合物(例如,抗CD20/抗CD3双特异性抗体)或组合物(例如,药物组合物,例如,包括抗CD20/抗CD3双特异性抗体的药物组合物)的方法。可以经静脉内(例如,通过静脉内输注)施用本文所述方法中所利用的化合物和/或组合物。

[0661] 本文的治疗剂(例如,双特异性抗体)的“固定”或“统一”剂量是指在不考虑患者的体重或体表面积(BSA)下向患者施用的剂量。因此,固定剂量不是以mg/kg剂量或mg/m^2剂量提供,而是以绝对剂量的治疗剂(例如,mg)提供。

[0662] 本文中的“靶剂量”是指实现治疗效果,即实现所希望的临床功效的抗CD20/抗CD3双特异性抗体的剂量。发现对于格菲妥单抗,可能的靶剂量为16mg或30mg。在一个实施例中,儿科受试者(即,年龄为6个月至17岁)的靶剂量为0.5mg/kg或0.4mg/kg,具体取决于受试者的体重。在特定实施例中,靶剂量对于体重7.5kg至<13kg的儿科受试者为0.5mg/kg,对于体重≥13kg至<45kg的儿科受试者为0.4mg/kg,并且对于体重≥45kg的儿科受试者为30mg统一剂量。

[0663] “使用靶剂量的不变或预定给药”和“不使用递增给药方案的治疗方案”是指在第一周期和第二周期和任选地还有任何后续治疗周期中使用相同剂量的给药方案,这不同于递增给药,后者在前几个治疗周期中使用较低剂量且仅在第二或后续治疗周期中达到靶剂量。

[0664] 如本文所用,术语“治疗周期”或“周期”(缩写为:“C”)意指以规则方案重复的抗CD20/抗CD3双特异性抗体的一个或多个剂量的过程,并且期间任选地具有休息期(无治疗)。在本发明的一个方面,第一治疗周期包括抗CD20/抗CD3双特异性抗体的第一剂量和第二剂量,随后为休息期。在一个此类实施例中,第一治疗周期包括在第一周期的第8天的抗CD20/抗CD3双特异性抗体的第一剂量以及在第一周期的第15天的抗CD20/抗CD3双特异性

抗体的第二剂量,随后休息6天。在一个实施例中,第二周期和任何后续周期包括在该周期的第8天给定的抗CD20/抗CD3双特异性抗体的一个剂量,随后休息13天。在一个实施例中,一个治疗周期包括21天。在另一实施例中,一个治疗周期包括14天。根据本发明的治疗方案可以包括2个或更多个治疗周期,特别地为3个治疗周期。在一些实施例中,治疗周期被称为“给药周期”。

[0665] 可以使用任何指示受试者益处的终点来评定“个别缓解”或“缓解”,该终点包括但不限于(1)在一定程度上抑制疾病进展(例如,CD20阳性B细胞增殖性疾患、例如,非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)的进展),包括减缓和完全阻止;(2)减小肿瘤大小;(3)抑制(即减小、减缓或完全停止)癌细胞向邻近周边器官和/或组织的浸润;(4)抑制(即减小、减缓或完全停止)转移;(5)在一定程度上减轻一种或多种与CD20阳性B细胞增生性失调、例如,B细胞增殖性疾患有关的症状;(6)增加或延长存活(包括总存活和无进展存活)的期间;和/或(7)降低治疗后给定时间点的死亡率。

[0666] 如本文所用,“完全缓解”或“CR”是指所有靶病灶的消失。在一个实施例中,评定标准NHL缓解准则以测定CR。(Lugano Classification,Cheson等人J Clin Oncol.2014Sep 20;32(27):3059-3067.)。在一个实施例中,CR率被定义为在glofit-R-ICE的三个周期内实现CR的参与者比例,如研究者根据卢加诺标准(Lugano criteria)所确定。在一个实施例中,CR被定义为完全代谢缓解,如通过淋巴结和淋巴外位点的PET/CT所确定,其中分数为1、2或3,在5PS上有或没有残余肿块,其中PET 5PS:1=没有高于背景的摄取;2=摄取>纵隔;3=摄取>纵隔,但≤肝脏;4=摄取适当>肝脏;5=明显高于肝脏和/或新病灶的摄取;X=不太可能与淋巴瘤有关的新的摄取区域。在一个实施例中,CR被定义为通过淋巴结和淋巴外位点的CT所确定的完全放射学缓解,其中靶结节/结节性肿块在LDi(病变的最长横向直径)中必须缩减到≤1.5cm且无淋巴外疾病位点仍然存在。对于儿科受试者(年龄<18岁),CR使用国际儿科NHL缓解标准进行评定(Sandlund JT,Guillerman RP,Perkins SL等人International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.J.Clin.Oncol.33:2106-2111,2015)。

[0667] 如本文所使用,“部分缓解”或“PR”是指通过淋巴结和淋巴外位点的PET/CT所确定的部分代谢缓解和/或通过淋巴结和淋巴外位点的CT所确定的部分缓解。在一个实施例中,部分代谢缓解由分数4或5b定义,与基线相比摄取减少,并且任何大小的残余肿块通过淋巴结和淋巴外位点的PET/CT确定,其中PET 5PS:1=没有高于背景的摄取;2=摄取>纵隔;3=摄取>纵隔,但≤肝脏;4=摄取适当>肝脏;5=明显高于肝脏和/或新病灶的摄取;X=不太可能与淋巴瘤有关的新的摄取区域。在一个实施例中,部分缓解被定义为最多6个标靶可测量结节和结节外位点的直径乘积(SPD)至少减少50%,以基线SPD作为参考。对于儿科受试者(年龄<18岁),PR使用国际儿科NHL缓解标准进行评定(Sandlund JT,Guillerman RP,Perkins SL等人International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.J.Clin.Oncol.33:2106-2111,2015)。

[0668] 受试者对药物和治疗的“有效应答”或受试者的“应答性”和类似措词是指赋予处于患疾病或疾患诸如癌症的风险下或患有该疾病或疾患的受试者的临床或治疗有益效果。在一个实施例中,这种益处包括以下一个或多个:延长存活(包括总存活和无进展存活);导致客观缓解(包括完全缓解或部分缓解);或改善癌症的体征或症状。

[0669] “完全缓解持续时间(DOCR)”被定义为如由研究者根据卢加诺标准确定从有记录的完全缓解首次出现到疾病进展或任何原因所致的死亡(以先发生者为准)的时间(Cheson等人J Clin Oncol.2014Sep 20;32(27):3059-3067.)。CR由研究者使用针对年龄<18岁的儿科受试者的国际儿科NHL缓解标准进行评定(Sandlund JT,Guillerman RP,Perkins SL等人International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.J.Clin.Oncol.33:2106-2111,2015)。

[0670] “客观缓解持续时间(DOR)”被定义为如由研究者根据卢加诺标准确定从有记录的客观缓解(CR或PR)首次出现到疾病进展或任何原因所致的死亡(以先发生者为准)的时间(Cheson等人J Clin Oncol.2014Sep 20;32(27):3059-3067.)。CR和/或PR由研究者使用针对年龄<18岁的儿科受试者的国际儿科NHL缓解标准进行评评定(Sandlund JT,Guillerman RP,Perkins SL等人International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.J.Clin.Oncol.33:2106-2111,2015)。

[0671] “无进展存活期”(PFS)被定义为从首次使用抗CD20/抗CD3双特异性抗体治疗到首次发生疾病进展或任何原因所致的死亡(以先发生者为准)的时间。在一个实施例中,PFS基于卢加诺分类进行评定(Cheson等人J Clin Oncol.2014Sep 20;32(27):3059-3067.)。PFS由研究者使用针对年龄<18岁的儿科受试者的国际儿科NHL缓解标准进行评定(Sandlund JT,Guillerman RP,Perkins SL等人International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.J.Clin.Oncol.33:2106-2111,2015)。

[0672] “总存活”(OS)被定义为自首次使用抗CD20/抗CD3双特异性抗体治疗至由任何原因引起的死亡时的时间。

[0673] 如本文所使用,“无事件存活”(EFS)被定义为从首次用抗CD20/抗CD3双特异性抗体治疗至研究者根据卢加诺标准确定的疾病进展首次出现、开始新的抗淋巴瘤疗法(不包括计划ASCT)或任何原因所致的死亡(以先发生者为准)的时间。EFS由研究者使用针对年龄<18岁的儿科受试者的国际儿科NHL缓解标准进行评定(Sandlund JT,Guillerman RP,Perkins SL等人International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.J.Clin.Oncol.33:2106-2111,2015)。

[0674] 如本文所使用,“客观缓解率(ORR)”被定义为部分缓解(PR)率与完全缓解(CR)率的总和。在一个实施例中,ORR基于卢加诺分类进行评估(Cheson等人J Clin Oncol.2014Sep 20;32(27):3059-3067)。在一个实施例中,ORR被定义为在其中所述的抗CD20/抗CD3双特异性抗体(例如,格菲妥单抗)+R-ICE治疗方案的三个周期内实现CR或PR的参与者的比例。CR和/或PR由研究者使用针对年龄<18岁的儿科受试者的国际儿科NHL缓解标准进行评评定(Sandlund JT,Guillerman RP,Perkins SL等人International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.J.Clin.Oncol.33:2106-2111,2015)。

[0675] 如本文所用,“稳定性疾病”或“SD”是指以自治疗开始以来的最小SLD作为参考,靶病灶既没有充分缩小以符合PR,也没有充分增加以符合PD。

[0676] 如本文所用,“病情进展”或“PD”是指以治疗开始以来记录到的最小SLD为参考,靶病灶的SLD增加至少20%,或以治疗开始以来记录到的最小SPD为参考,靶病灶的SPD增加至少50%,或出现一个或多个新病灶。

[0677] 如本文所用,“输注相关反应”、“IRR”或输注相关不良事件为患者或受试者在药物(例如,抗CD20/抗CD3双特异性抗体,例如,格菲妥单抗;或抗CD20抗体,例如,奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)施用期间或之后24小时内发生的不良事件。根据例如NCI CTCAE v.4,IRR可以分级为1-5级。

[0678] “经动员调整的缓解率(MARR)”被定义为实现客观缓解以及2,000,000个CD34+造血干细胞/kg的靶剂量的动员(通常作为ASCT的最低要求)的患者百分比。

[0679] 如本文所用,术语“R-ICE”是指利妥昔单抗加异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷或磷酸依托泊苷。如本文所用,术语“ICE”是指异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷或磷酸依托泊苷。

[0680] (iii)抗CD20/抗CD3双特异性抗体与抗CD20抗体和化学疗法的组合治疗

[0681] 本发明提供用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患(例如,B细胞增殖性疾患(例如,非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)(例如,复发性和/或难治性NHL、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或套细胞淋巴瘤(MCL)(例如,复发性或难治性MCL))或中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)))的受试者的方法,该方法包括:向受试者施用抗CD20/抗CD3双特异性抗体与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂的组合。

[0682] 在一些情况下,本方法用于治疗患有复发性和/或难治性NHL(例如,侵袭性NHL(例如,复发性和/或难治性DLBCL、复发性和/或难治性FL、或复发性和/或难治性MCL))的受试者。在一些情况下,受试者在一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、五种或更多种)在先疗法(例如,一种或多种先前系统疗法,例如,一种或多种先前系统化疗(例如,一种或多种包括施用蒽环霉素的先前系统疗法)、一种或多种在先干细胞疗法、或一种或多种在先CAR-T细胞疗法)之后,在档案化的自该疗法结束起持续至少6个月的缓解历史(例如,完全缓解或部分缓解)之后复发。在一些情况下,受试者对任何在先疗法均为难治性(例如,对在先疗法没有缓解,或在完成疗法的最后一个剂量后的6个月内出现进展)。因此,在一些实施例中,本给药方案为二线疗法。在一些实施例中,本给药方案为三线疗法。在一些实施例中,受试者患有转化FL,其对于转化FL的标准疗法为难治性。在一些实施例中,FL为分级FL(例如,1、2、3a或3b级FL)。

[0683] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向受试者施用有效量的:

[0684] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体;

[0685] (b)抗CD20抗体;以及

[0686] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[0687] 在一个实施例中,第一给药周期包括双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且该双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);并且第二给药周期包括双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该

C2D1为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)、约16mg(例如,16mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg或±1.6mg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。在特定实施例中,双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)且双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)。在特定实施例中,C2D1为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)。在特定实施例中,双特异性抗体的C2D1为约16mg(例如,16mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg或±1.6mg)。在特定实施例中,双特异性抗体的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0688] 在一个实施例中,第一给药周期包括双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且该双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);并且第二给药周期包括双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0689] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天或前后(±1天)和第15天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。

[0690] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的C2D1。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[0691] 在一个实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。在一个实施例中,第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[0692] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。

[0693] 在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[0694] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[0695] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±

0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[0696] (b)奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);以及

[0697] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂;

[0698] 并在第二给药周期向受试者施用:

[0699] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(C2D1);

[0700] (b)利妥昔单抗的单一剂量(C2D1);以及

[0701] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[0702] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。

[0703] 在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[0704] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天或前后(±1天)和第15天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。

[0705] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的C2D1。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[0706] 在上述所提供的方法的一个实施例中,步骤c)包括所有三种化学治疗剂。

[0707] 在一个实施例中,第一给药周期包括异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);并且第二周期各自包括异环磷酰胺的单一剂量(C2D1)、卡铂的单一剂量(C2D1)以及依托泊苷的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)。

[0708] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[0709] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[0710] (b)奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);以及

[0711] (c)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[0712] 并在第二给药周期向受试者施用:

[0713] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(C2D1);

[0714] (b)利妥昔单抗的单一剂量(C2D1);以及

[0715] (c)异环磷酰胺的单一剂量(C2D1)、卡铂的单一剂量(C2D1)以及依托泊苷的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)。

[0716] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。

[0717] 在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[0718] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天或前后(±1天)和第15天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。

[0719] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的C2D1。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[0720] 在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺。在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺。在上述所提供的方法的一个实施例中,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂。在上述所提供的方法的一个实施例中,以100mg/m^2或75mg/m^2的剂量施用依托泊苷。在上述所提供的方法的一个实施例中,以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[0721] 在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2或75mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[0722] 在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[0723] 在一个实施例中,以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)、约4000mg/m^2(例如,4000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2或±400mg/m^2)或约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2)的剂量施用异环磷酰胺,以约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg)的剂量施用卡铂,并且以约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)或75mg/m^2(例如,0.5mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±7.5mg/m^2)的剂量施用依托泊苷。在一个实施例中,(a)受试者为男性,并且CrCl使用公式

CrCl＝([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者(b)受试者为女性,并且CrCl使用公式CrCl＝0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。在一个实施例中,(a)受试者具有<约60mL/min的CrCl,并且异环磷酰胺的每一个单一剂量减少至4000mg/m^2;且/或(b)受试者具有<约50mL/min的CrCl,并且其中依托泊苷的每一个剂量减少至75mg/m^2。在一个实施例中,受试者在门诊环境中经施用或将经施用异环磷酰胺,并且以约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2)的剂量施用异环磷酰胺。

[0724] 在一个实施例中,在第一给药周期和第二给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且在第一给药周期和第二给药周期的第1天、第2天和第3天中的每一天施用依托泊苷。

[0725] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[0726] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[0727] (b)奥滨尤妥珠单抗的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1);以及

[0728] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[0729] 并在第二给药周期向受试者施用:

[0730] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(C2D1);

[0731] (b)利妥昔单抗的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(C2D1);以及

[0732] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)。

[0733] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括向受试者施用:

[0734] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体在第一给药周期的第8天的第一

剂量(C1D1),约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体在第15天的第二剂量(C1D2),以及约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)作为在第二给药周期的第8天的第一剂量(C2D1);

[0735] (b)奥滨尤妥珠单抗在第一给药周期的第1天的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1),以及利妥昔单抗在第二给药周期的第1天的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(C2D1);以及

[0736] (c)异环磷酰胺在第一给药周期和第二给药周期的第2天的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂在第一给药周期和第二给药周期的第2天的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷在第一给药周期和第二给药周期的第1天、第2天和第3天的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)。

[0737] 在一些实施例中,第一给药周期和第二给药周期为14天(例如,14±3天)给药周期。在一些实施例中,第一给药周期和第二给药周期为21天(例如,21±3天)给药周期。在特定实施例中,第一给药周期和第二给药周期为21天给药周期。

[0738] 在一些实施例中,给药方案包括一个或多个额外给药周期。在一些实施例中,给药方案包括总共三个给药周期。在一些实施例中,额外给药周期为14天(例如,14±3天)给药周期。在一些实施例中,额外给药周期为21天(例如,21±3天)给药周期。在一个实施例中,本文所提供的方法包括三个21天给药周期。

[0739] 在一个实施例中,一个或多个额外给药周期包括:

[0740] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[0741] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[0742] (c)异环磷酰胺的额外单一剂量、卡铂的额外单一剂量以及依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量。

[0743] 在一个实施例中,双特异性抗体的额外单一剂量为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0744] 在一个实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一个实施例中,利妥昔单抗的额外单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在额外给药周期的第1天施用利妥昔单抗的该额外单一剂量。

[0745] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)、约4000mg/m^2(例如,4000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2或±400mg/m^2)或约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为以mg计至约5mg/mL/min(例如,5mg/mL/min±0.05mg/mL/min、±0.1mg/mL/min、±0.25mg/mL/min或±0.5mg/mL/min)的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg),并且依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量为100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)或75mg/m^2

(例如,0.5mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±7.5mg/m^2)。在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2,卡铂的额外单一剂量为以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg,并且依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量为100mg/m^2或75mg/m^2。在一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[0746] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)、约4000mg/m^2(例如,4000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2或±400mg/m^2)或约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg),并且依托泊苷的额外单一剂量为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)或75mg/m^2(例如,0.5mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±7.5mg/m^2)。在一个实施例中,(a)受试者为男性,并且CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者(b)受试者为女性,并且CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。在一个实施例中,(a)受试者具有<约60mL/min的CrCl,并且异环磷酰胺的额外单一剂量减少至4000mg/m^2;且/或(b)受试者具有<约50mL/min的CrCl,并且依托泊苷的额外单一剂量减少至75mg/m^2。在一个实施例中,受试者在门诊环境中经施用或将经施用异环磷酰胺的额外单一剂量,并且异环磷酰胺的额外单一剂量为约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2)。

[0747] 在一个实施例中,在额外给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且在额外给药周期的第1天、第2天和第3天中的每一天施用依托泊苷。

[0748] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[0749] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[0750] (b)奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);以及

[0751] (c)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[0752] 并在第二给药周期和第三给药周期向受试者施用:

[0753] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);

[0754] (b)利妥昔单抗的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);以及

[0755] (c)异环磷酰胺的单一剂量(C2D1)、卡铂的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)以及依托泊苷的第一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)、第二剂量(第2周期中的C2D2和第3周期中的C3D2)和第三剂量(第2周期中的C2D3和第3周期中的C3D3)。

[0756] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[0757] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[0758] (b)奥滨尤妥珠单抗的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1);以及

[0759] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[0760] 并在第二给药周期和第三给药周期向受试者施用:

[0761] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);

[0762] (b)利妥昔单抗的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);以及

[0763] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)、第二剂量(第2周期中的C2D2和第3周期中的C3D2)和第三剂量(第2周期中的C2D3和第3周期中的C3D3)。

[0764] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括向受试者施用:

[0765] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体在第一给药周期的第8天的第一剂量(C1D1),约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体在第15天的第二剂量(C1D2),以及约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)作为在第二给药周期和第三给药周期的第8天的第一剂量(C2D1);

[0766] (b)奥滨尤妥珠单抗在第一给药周期的第1天的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1),以及利妥昔单抗在第二给药周期和第三给药周期的第1天的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(C2D1);以及

[0767] (c)异环磷酰胺在第一给药周期和第二给药周期的第2天的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂在所有三个给药周期的第2天的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷在所有三个给药周期的第1天、第2天和第3天的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)。

[0768] 在一些实施例中,给药周期为14天(例如,14±3天)给药周期。在一些实施例中,给药周期为21天(例如,21±3天)给药周期。在特定实施例中,给药周期为21天给药周期。

[0769] 在一些实施例中,本发明特征化的方法进一步包括:向受试者施用一种或多种额外治疗剂。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。在一个实施例中,受试者的体重大于或等于约30kg,并且以约8mg/kg(例如,8mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg或±0.8mg/kg)的剂量施用托珠单抗。在一个实施例中,受试者的体重小于30kg,并且以约12mg/kg(例如,12mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±0.75mg/kg、±1mg/kg或±1.2mg/kg)的剂量施用托珠单抗。在一些实施例中,托珠单抗的最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg)。

[0770] 在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。在一些实施例中,皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约20mg(例如,20mg±0.1mg、±0.25mg、±0.5mg、±1mg、±1.5mg或±2mg)的剂量静脉内施用地塞米松。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约20mg(例如,20mg±0.1mg、±0.25mg、±0.5mg、±1mg、±1.5mg或±2mg)的剂量静脉内施用地塞米松。在一个实施例中,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约80mg(例如,80 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5 mg、±2 mg、±4 mg、±6 mg或±8 mg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约80 mg(例如,80 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5 mg、±2mg、±4 mg、±6 mg或±8 mg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100 mg(例如,100 mg±0.5 mg、±1mg、±1.5 mg、±2 mg、±4 mg、±6 mg、±8 mg或±10 mg)的剂量口服施用泼尼松。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100 mg(例如,100 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5 mg、±2 mg、±4 mg、±6 mg、±8 mg或±10

mg)的剂量静脉内施用泼尼松龙。

[0771] 在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为抗组胺。在一些实施例中,抗组胺为苯海拉明。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约50 mg(例如,50 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5 mg、±2 mg、±3 mg、±4mg或±5 mg)的剂量口服或静脉内施用苯海拉明。

[0772] 在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂包括别嘌呤醇和拉布立酶。

[0773] 在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为退热剂。在一个实施例中,退热剂为对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约500 mg至约1000 mg之间(例如,1000 mg±5 mg、±10 mg、±20 mg、±30 mg、±50 mg、±75 mg或±100 mg)的剂量口服施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约500mg至约1000mg之间(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的剂量口服施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[0774] 在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。在一个实施例中,在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间(例如,24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46或48小时)施用G-CSF。

[0775] 在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为美司钠。在一个实施例中,以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)、约4000mg/m^2(例如,4000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2或±400mg/m^2)或约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2)的剂量静脉内施用美司钠。

[0776] 在一个实施例中,双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[0777] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[0778] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0779] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[0780] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[0781] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[0782] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列。

[0783] 在一个实施例中,双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含(a)重链可变(VH)域,其包括与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)轻链可变(VL)结构域,其包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0784] 在一个实施例中,与CD20特异性结合的Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

[0785] 在一个实施例中,双特异性抗体包括至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab

分子包含以下六个HVR:

[0786] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[0787] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[0788] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[0789] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[0790] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[0791] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列。

[0792] 在一个实施例中,双特异性抗体包括至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含(a)重链可变(VH)域,其包括与SEQ ID NO:15的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)轻链可变(VL)结构域,其包含与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0793] 在一个实施例中,与CD3特异性结合的Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[0794] 在一个实施例中,双特异性抗体对于CD20为二价且对于CD3为一价。在一个实施例中,双特异性抗体包括两个与CD20特异性结合的Fab分子和一个与CD3特异性结合的Fab分子。在一个实施例中,双特异性抗体为人源化抗体。

[0795] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向受试者施用有效量的:

[0796] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体,其包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[0797] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[0798] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0799] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[0800] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[0801] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[0802] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列;以及

[0803] 以及至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个HVR:

[0804] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[0805] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[0806] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[0807] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[0808] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[0809] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列;

[0810] (b)抗CD20抗体;以及

[0811] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[0812] 在一个实施例中,第一给药周期包括双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异

性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且该双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);并且第二给药周期包括双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)、约16mg(例如,16mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg或±1.6mg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。在特定实施例中,双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)且双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)。在特定实施例中,C2D1为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)。在特定实施例中,双特异性抗体的C2D1为约16mg(例如,16mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg或±1.6mg)。在特定实施例中,双特异性抗体的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0813] 在一个实施例中,第一给药周期包括双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且该双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);并且第二给药周期包括双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0814] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天或前后(±1天)和第15天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。

[0815] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的C2D1。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[0816] 在一个实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。在一个实施例中,第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[0817] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。

[0818] 在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[0819] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细

胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[0820] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[0821] (b)奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);以及

[0822] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂;

[0823] 并在第二给药周期向受试者施用:

[0824] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(C2D1);

[0825] (b)利妥昔单抗的单一剂量(C2D1);以及

[0826] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂,其中与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[0827] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[0828] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0829] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[0830] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[0831] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[0832] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列;

[0833] 以及至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个HVR:

[0834] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[0835] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[0836] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[0837] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[0838] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[0839] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列。

[0840] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。

[0841] 在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[0842] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天或前后(±1天)和第15天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。

[0843] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性

抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的C2D1。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[0844] 在上述所提供的方法的一个实施例中,步骤c)包括所有三种化学治疗剂。

[0845] 在一个实施例中,第一给药周期包括异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);并且第二周期各自包括异环磷酰胺的单一剂量(C2D1)、卡铂的单一剂量(C2D1)以及依托泊苷的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)。

[0846] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[0847] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[0848] (b)奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);以及

[0849] (c)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[0850] 并在第二给药周期向受试者施用:

[0851] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(C2D1);

[0852] (b)利妥昔单抗的单一剂量(C2D1);以及

[0853] (c)异环磷酰胺的单一剂量(C2D1)、卡铂的单一剂量(C2D1)以及依托泊苷的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3),

[0854] 其中与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[0855] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[0856] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0857] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[0858] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[0859] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[0860] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列,

[0861] 以及至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个HVR:

[0862] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[0863] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[0864] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[0865] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[0866] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[0867] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列。

[0868] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。

[0869] 在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[0870] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天或前后(±1天)和第15天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。

[0871] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的C2D1。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[0872] 在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺。在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺。在上述所提供的方法的一个实施例中,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂。在上述所提供的方法的一个实施例中,以100mg/m^2或75mg/m^2的剂量施用依托泊苷。在上述所提供的方法的一个实施例中,以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[0873] 在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2或75mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[0874] 在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[0875] 在一个实施例中,在第一给药周期和第二给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且在第一给药周期和第二给药周期的第1天、第2天和第3天中的每一天施用依托泊苷。

[0876] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[0877] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[0878] (b)奥滨尤妥珠单抗的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1);以及

[0879] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[0880] 并在第二给药周期向受试者施用:

[0881] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(C2D1);

[0882] (b)利妥昔单抗的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(C2D1);以及

[0883] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3),

[0884] 其中与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[0885] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[0886] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0887] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[0888] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[0889] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[0890] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列,

[0891] 以及至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个HVR:

[0892] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[0893] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[0894] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[0895] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[0896] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[0897] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列。

[0898] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括向受试者施用:

[0899] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体在第一给药周期的第8天的第一剂量(C1D1),约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体在第15天的第二剂量(C1D2),以及约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)作为在第二给药周期的第8天的第一剂量(C2D1);

[0900] (b)奥滨尤妥珠单抗在第一给药周期的第1天的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±

10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1),以及利妥昔单抗在第二给药周期的第1天的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(C2D1);以及

[0901] (c)异环磷酰胺在第一给药周期和第二给药周期的第2天的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂在第一给药周期和第二给药周期的第2天的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷在第一给药周期和第二给药周期的第1天、第2天和第3天的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3),

[0902] 其中与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[0903] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[0904] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0905] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[0906] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[0907] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[0908] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列;

[0909] 以及至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个HVR:

[0910] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[0911] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[0912] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[0913] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[0914] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[0915] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列。

[0916] 在一些实施例中,第一给药周期和第二给药周期为14天(例如,14±3天)给药周期。在一些实施例中,第一给药周期和第二给药周期为21天(例如,21±3天)给药周期。在特定实施例中,第一给药周期和第二给药周期为21天给药周期。

[0917] 在一些实施例中,给药方案包括一个或多个额外给药周期。在一些实施例中,给药方案包括总共三个给药周期。在一些实施例中,额外给药周期为14天(例如,14±3天)给药周期。在一些实施例中,额外给药周期为21天(例如,21±3天)给药周期。在一个实施例中,本文所提供的方法包括三个21天给药周期。

[0918] 在一个实施例中,一个或多个额外给药周期包括:

[0919] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[0920] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[0921] (c)异环磷酰胺的额外单一剂量、卡铂的额外单一剂量以及依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量,

[0922] 其中与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[0923] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[0924] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0925] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[0926] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[0927] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[0928] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列,

[0929] 以及至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个HVR:

[0930] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[0931] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[0932] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[0933] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[0934] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[0935] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列。

[0936] 在一个实施例中,双特异性抗体的额外单一剂量为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[0937] 在一个实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一个实施例中,利妥昔单抗的额外单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在额外给药周期的第1天施用利妥昔单抗的该额外单一剂量。

[0938] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)、约4000mg/m^2(例如,4000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2或±400mg/m^2)或约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为以mg计至约5mg/mL/min(例如,5mg/mL/min±0.05mg/mL/min、±0.1mg/mL/min、±0.25mg/mL/min或±0.5mg/mL/min)的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg),并且依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量为100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)或75mg/m^2(例如,0.5mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±7.5mg/m^2)。在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2,卡铂的额外单一剂量为以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg,并且依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量为100mg/m^2或75mg/m^2。在一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[0939] 在一个实施例中,在额外给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且在额外给药周期的第1天、第2天和第3天中的每一天施用依托泊苷。

[0940] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[0941] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例

如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[0942] (b)奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);以及

[0943] (c)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[0944] 并在第二给药周期和第三给药周期向受试者施用:

[0945] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);

[0946] (b)利妥昔单抗的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);以及

[0947] (c)异环磷酰胺的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)、卡铂的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)以及依托泊苷的第一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)、第二剂量(第2周期中的C2D2和第3周期中的C3D2)和第三剂量(第2周期中的C2D3和第3周期中的C3D3),其中与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[0948] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[0949] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0950] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[0951] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[0952] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[0953] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列,

[0954] 以及至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个HVR:

[0955] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[0956] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[0957] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[0958] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[0959] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[0960] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列。

[0961] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[0962] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[0963] (b)奥滨尤妥珠单抗的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1);以及

[0964] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/

m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[0965] 并在第二给药周期和第三给药周期向受试者施用:

[0966] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);

[0967] (b)利妥昔单抗的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);以及

[0968] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1),和依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)、第二剂量(第2周期中的C2D2和第3周期中的C3D2)和第三剂量(第2周期中的C2D3和第3周期中的C3D3)剂量,

[0969] 其中与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[0970] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[0971] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0972] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[0973] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[0974] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[0975] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列;

[0976] 以及至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个HVR:

[0977] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[0978] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[0979] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[0980] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[0981] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[0982] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列。

[0983] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括向受试者施用:

[0984] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体在第一给药周期的第8天的第一剂量(C1D1),约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体在第15天的第二剂量(C1D2),以及约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±

3mg)作为在第二和第三给药周期的第8天的第一剂量(C2D1),其中与CD20和CD3结合的双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[0985] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[0986] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0987] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[0988] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[0989] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[0990] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列,

[0991] 以及至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个HVR:

[0992] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[0993] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[0994] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[0995] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[0996] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[0997] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列;

[0998] (b)奥滨尤妥珠单抗在第一给药周期的第1天的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1),以及利妥昔单抗在第二给药周期和第三给药周期的第1天的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(C2D1);以及

[0999] (c)异环磷酰胺在第一给药周期和第二给药周期的第2天的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂在所有三个给药周期的第2天的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷在所有三个给药周期的第1天、第2天和第3天的约100mg/m2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)。

[1000] 在一些实施例中,给药周期为14天(例如,14±3天)给药周期。在一些实施例中,给药周期为21天(例如,21±3天)给药周期。在特定实施例中,给药周期为21天给药周期。

[1001] 在一些实施例中,本发明特征化的方法进一步包括:向受试者施用一种或多种额外治疗剂。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。在一些实施例中,皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为抗组胺。在一些实施例中,抗组胺为苯海拉明。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂包括别嘌呤醇和拉布立酶。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为退热剂。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为美司钠。

[1002] 在一个实施例中,双特异性抗体对于CD20为二价且对于CD3为一价。在一个实施例中,双特异性抗体包括两个与CD20特异性结合的Fab分子和一个与CD3特异性结合的Fab分子。在一个实施例中,双特异性抗体为人源化抗体。

[1003] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细

胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向受试者施用有效量的:

[1004] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体,其中所述双特异性抗体包括:

[1005] 至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;以及

[1006] 至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;

[1007] (b)抗CD20抗体;以及

[1008] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[1009] 在一个实施例中,第一给药周期包括双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且该双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);并且第二给药周期包括双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)、约16mg(例如,16mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg或±1.6mg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。在特定实施例中,双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)且双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)。在特定实施例中,C2D1为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)。在特定实施例中,双特异性抗体的C2D1为约16mg(例如,16mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg或±1.6mg)。在特定实施例中,双特异性抗体的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1010] 在一个实施例中,第一给药周期包括双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且该双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);并且第二给药周期包括双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1011] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天或前后(±1天)和第15天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。

[1012] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性

抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的C2D1。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[1013] 在一个实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。在一个实施例中,第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[1014] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。

[1015] 在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[1016] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[1017] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[1018] (b)奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);以及

[1019] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂;

[1020] 并在第二给药周期向受试者施用:

[1021] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(C2D1)

[1022] (b)利妥昔单抗的单一剂量(C2D1);以及

[1023] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂,

[1024] 其中所述双特异性抗体包括:

[1025] 至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;以及

[1026] 至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[1027] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。

[1028] 在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[1029] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天或前后(±1天)和第15天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。

[1030] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的C2D1。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[1031] 在上述所提供的方法的一个实施例中,步骤c)包括所有三种化学治疗剂。

[1032] 在一个实施例中,第一给药周期包括异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);并且第二周期各自包括异环磷酰胺的单一剂量(C2D1)、卡铂的单一剂量(C2D1)以及依托泊苷的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)。

[1033] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[1034] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[1035] (b)奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);以及

[1036] (c)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[1037] 并在第二给药周期向受试者施用:

[1038] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(C2D1);

[1039] (b)利妥昔单抗的单一剂量(C2D1);以及

[1040] (c)异环磷酰胺的单一剂量(C2D1)、卡铂的单一剂量(C2D1)以及依托泊苷的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3),

[1041] 其中所述双特异性抗体包括:

[1042] 至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;以及

[1043] 至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[1044] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。

[1045] 在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗

CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[1046] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天或前后(±1天)和第15天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。

[1047] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2)。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后(±1天)向受试者施用双特异性抗体的C2D1。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[1048] 在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺。在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺。在上述所提供的方法的一个实施例中,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂。在上述所提供的方法的一个实施例中,以100mg/m^2或75mg/m^2的剂量施用依托泊苷。在上述所提供的方法的一个实施例中,以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[1049] 在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2或75mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[1050] 在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[1051] 在一个实施例中,在第一给药周期和第二给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且在第一给药周期和第二给药周期的第1天、第2天和第3天中的每一天施用依托泊苷。

[1052] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[1053] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);以及

[1054] (b)奥滨尤妥珠单抗的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1);以及

[1055] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[1056] 并在第二给药周期向受试者施用:

[1057] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(C2D1);

[1058] (b)利妥昔单抗的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(C2D1);以及

[1059] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[1060] 其中所述双特异性抗体包括:

[1061] 至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;以及

[1062] 至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[1063] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括向受试者施用:

[1064] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体在第一给药周期的第8天的第一剂量(C1D1),约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体在第15天的第二剂量(C1D2),以及约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)作为在第二给药周期的第8天的第一剂量(C2D1);

[1065] (b)奥滨尤妥珠单抗在第一给药周期的第1天的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1),以及利妥昔单抗在第二给药周期的第1天的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(C2D1);以及

[1066] (c)异环磷酰胺在第一给药周期和第二给药周期的第2天的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂在第一给药周期和第二给药周期的第2天的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷在第一给药周期和第二给药周期的第1天、第2天和第3天的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[1067] 其中所述双特异性抗体包括:

[1068] 至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;以及

[1069] 至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其

包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[1070] 在一些实施例中,第一给药周期和第二给药周期为14天(例如,14±3天)给药周期。在一些实施例中,第一给药周期和第二给药周期为21天(例如,21±3天)给药周期。在特定实施例中,第一给药周期和第二给药周期为21天给药周期。

[1071] 在一些实施例中,给药方案包括一个或多个额外给药周期。在一些实施例中,给药方案包括总共三个给药周期。在一些实施例中,额外给药周期为14天(例如,14±3天)给药周期。在一些实施例中,额外给药周期为21天(例如,21±3天)给药周期。在一个实施例中,本文所提供的方法包括三个21天给药周期。

[1072] 在一个实施例中,一个或多个额外给药周期包括:

[1073] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,其中所述双特异性抗体包括:

[1074] 至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;以及

[1075] 至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;

[1076] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量;以及

[1077] (c)异环磷酰胺的额外单一剂量、卡铂的额外单一剂量以及依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量。

[1078] 在一个实施例中,双特异性抗体的额外单一剂量为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1079] 在一个实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一个实施例中,利妥昔单抗的额外单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在额外给药周期的第1天施用利妥昔单抗的该额外单一剂量。

[1080] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外剂量为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)、约4000mg/m^2(例如,4000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2或±400mg/m^2)或约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为以mg计至约5mg/mL/min(例如,5mg/mL/min±0.05mg/mL/min、±0.1mg/mL/min、±0.25mg/mL/min或±0.5mg/mL/min)的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg),并且依托泊苷的额外第一剂量、第二剂量和第三剂量为100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)或75mg/m^2(例如,0.5mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±7.5mg/m^2)。在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2,卡铂的额外单一剂量为以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg,并且依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量为100mg/m^2或75mg/m^2。在一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[1081] 在一个实施例中,在额外给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且在额外给

药周期的第1天、第2天和第3天中的每一天施用依托泊苷。

[1082] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[1083] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[1084] (b)奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);以及

[1085] (c)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[1086] 并在第二给药周期和第三给药周期向受试者施用:

[1087] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);

[1088] (b)利妥昔单抗的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);以及

[1089] (c)异环磷酰胺的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)、卡铂的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)以及依托泊苷的第一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D2)、第二剂量(第2周期中的C2D2和第3周期中的C3D2)和第三剂量(第2周期中的C2D3和第3周期中的C3D3);

[1090] 其中所述双特异性抗体包括:

[1091] 至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;以及

[1092] 至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[1093] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[1094] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体的第二剂量(C1D2);

[1095] (b)奥滨尤妥珠单抗的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1);以及

[1096] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min

的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[1097] 并在第二给药周期和第三给药周期向受试者施用:

[1098] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);

[1099] (b)利妥昔单抗的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);以及

[1100] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1),和依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)、第二剂量(第2周期中的C2D2和第3周期中的C3D2)和第三剂量(第2周期中的C2D3和第3周期中的C3D3)剂量,

[1101] 其中所述双特异性抗体包括:

[1102] 至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;以及

[1103] 至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[1104] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括向受试者施用:

[1105] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体在第一给药周期的第8天的第一剂量(C1D1),约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的双特异性抗体在第15天的第二剂量(C1D2),以及约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)作为在第二给药周期和第三给药周期的第8天的第一剂量(C2D1),其中所述双特异性抗体包括:

[1106] 至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;以及

[1107] 至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该至少一个Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;

[1108] (b)奥滨尤妥珠单抗在第一给药周期的第1天的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1),以及利妥昔单抗在第二给药周期和第三给药周期的第1天的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±

25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(C2D1);以及

[1109] (c)异环磷酰胺在第一给药周期和第二给药周期的第2天的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂在所有三个给药周期的第2天的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷在所有三个给药周期的第1天、第2天和第3天的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)。

[1110] 在一些实施例中,给药周期为14天(例如,14±3天)给药周期。在一些实施例中,给药周期为21天(例如,21±3天)给药周期。在特定实施例中,给药周期为21天给药周期。

[1111] 在一些实施例中,本发明特征化的方法进一步包括:向受试者施用一种或多种额外治疗剂。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。在一些实施例中,皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为抗组胺。在一些实施例中,抗组胺为苯海拉明。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂包括别嘌呤醇和拉布立酶。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为退热剂。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为美司钠。

[1112] 在一个实施例中,双特异性抗体对于CD20为二价且对于CD3为一价。在一个实施例中,双特异性抗体包括两个与CD20特异性结合的Fab分子和一个与CD3特异性结合的Fab分子。在一个实施例中,双特异性抗体为人源化抗体。在一个实施例中,双特异性抗体为格菲妥单抗。

[1113] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向受试者施用有效量的:

[1114] (a)格菲妥单抗;

[1115] (b)抗CD20抗体;以及

[1116] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[1117] 在一个实施例中,第一给药周期包括格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);并且第二给药周期包括格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)、约16mg(例如,16mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg或±1.6mg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。在特定实施例中,格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)。在特定实施例中,

C2D1为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)。在特定实施例中,格菲妥单抗的C2D1为约16mg(例如,16mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg或±1.6mg)。在特定实施例中,格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1118] 在一个实施例中,第一给药周期包括格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);并且第二给药周期包括格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中双特异性抗体的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1119] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天或前后(±1天)和第15天或前后(±1天)向受试者施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和格菲妥单抗的第二剂量(C1D2)。

[1120] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和格菲妥单抗的第二剂量(C1D2)。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后(±1天)向受试者施用格菲妥单抗的C2D1。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后向受试者施用格菲妥单抗的C2D1。

[1121] 在一个实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。在一个实施例中,第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[1122] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。

[1123] 在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[1124] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[1125] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为格菲妥单抗的第二剂量(C1D2);

[1126] (b)奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);以及

[1127] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂;

[1128] 并在第二给药周期向受试者施用:

[1129] (a)格菲妥单抗的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(C2D1)

[1130] (b)利妥昔单抗的单一剂量(C2D1);以及

[1131] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[1132] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。

[1133] 在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第二给药周期包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[1134] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天或前后(±1天)和第15天或前后(±1天)向受试者施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和格菲妥单抗的第二剂量(C1D2)。

[1135] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和格菲妥单抗的第二剂量(C1D2)。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后(±1天)向受试者施用格菲妥单抗的C2D1。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后向受试者施用格菲妥单抗的C2D1。

[1136] 在上述所提供的方法的一个实施例中,步骤c)包括所有三种化学治疗剂。

[1137] 在一个实施例中,第一给药周期包括异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);并且第二周期各自包括异环磷酰胺的单一剂量(C2D1)、卡铂的单一剂量(C2D1)以及依托泊苷的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)。

[1138] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[1139] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为格菲妥单抗的第二剂量(C1D2);

[1140] (b)奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);以及

[1141] (c)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[1142] 并在第二给药周期向受试者施用:

[1143] (a)格菲妥单抗的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(C2D1);

[1144] (b)利妥昔单抗的单一剂量(C2D1);以及

[1145] (c)异环磷酰胺的单一剂量(C2D1)、卡铂的单一剂量(C2D1)以及依托泊苷的第一剂量(C2D1)、第二剂量(C2D2)和第三剂量(C2D3)。

[1146] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的单一剂量C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg),并且利妥昔单抗的单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。

[1147] 在一个实施例中,以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天的奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且第

二给药周期包括在第1天的利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[1148] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天或前后(±1天)和第15天或前后(±1天)向受试者施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和格菲妥单抗的第二剂量(C1D2)。

[1149] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和格菲妥单抗的第二剂量(C1D2)。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后(±1天)向受试者施用格菲妥单抗的C2D1。在一些实施例中,在第二给药周期的第8天或前后向受试者施用格菲妥单抗的C2D1。

[1150] 在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺。在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺。在上述所提供的方法的一个实施例中,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂。在上述所提供的方法的一个实施例中,以100mg/m^2或75mg/m^2的剂量施用依托泊苷。在上述所提供的方法的一个实施例中,以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[1151] 在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2或75mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[1152] 在上述所提供的方法的一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[1153] 在一个实施例中,在第一给药周期和第二给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且在第一给药周期和第二给药周期的第1天、第2天和第3天中的每一天施用依托泊苷。

[1154] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[1155] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为格菲妥单抗的第二剂量(C1D2);

[1156] (b)奥滨尤妥珠单抗的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1);以及

[1157] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[1158] 并在第二给药周期向受试者施用:

[1159] (a)格菲妥单抗的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(C2D1);

[1160] (b)利妥昔单抗的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±

37.5mg/m^2)的单一剂量(C2D1);以及

[1161] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)。

[1162] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括向受试者施用:

[1163] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为格菲妥单抗在第一给药周期的第8天的第一剂量(C1D1),约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为格菲妥单抗在第15天的第二剂量(C1D2),以及约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)作为在第二给药周期的第8天的第一剂量(C2D1);

[1164] (b)奥滨尤妥珠单抗在第一给药周期的第1天的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1),以及利妥昔单抗在第二给药周期的第1天的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(C2D1);以及

[1165] (c)异环磷酰胺在第一给药周期和第二给药周期的第2天的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂在第一给药周期和第二给药周期的第2天的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷在第一给药周期和第二给药周期的第1天、第2天和第3天的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)。

[1166] 在一些实施例中,第一给药周期和第二给药周期为14天(例如,14±3天)给药周期。在一些实施例中,第一给药周期和第二给药周期为21天(例如,21±3天)给药周期。在特定实施例中,第一给药周期和第二给药周期为21天给药周期。

[1167] 在一些实施例中,给药方案包括一个或多个额外给药周期。在一些实施例中,给药方案包括总共三个给药周期。在一些实施例中,额外给药周期为14天(例如,14±3天)给药周期。在一些实施例中,额外给药周期为21天(例如,21±3天)给药周期。在一个实施例中,本文所提供的方法包括三个21天给药周期。

[1168] 在一个实施例中,一个或多个额外给药周期包括:

[1169] (a)格菲妥单抗的额外单一剂量,

[1170] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[1171] (c)异环磷酰胺的额外单一剂量、卡铂的额外单一剂量以及依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量。

[1172] 在一个实施例中,格菲妥单抗的额外单一剂量为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1173] 在一个实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一个实施例中,利妥昔单抗的额外单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在额外给药周期的第1天施用利妥昔单抗的该额外单一剂量。

[1174] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)、约4000mg/m^2(例如,4000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2或±400mg/m^2)或约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为以mg计至约5mg/mL/min(例如,5mg/mL/min±0.05mg/mL/min、±0.1mg/mL/min、±0.25mg/mL/min或±0.5mg/mL/min)的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg),并且依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量为100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)或75mg/m^2(例如,0.5mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±7.5mg/m^2)。在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为5000mg/m^2、4000mg/m^2或1666mg/m^2,卡铂的额外单一剂量为以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg,并且依托泊苷的额外第一、第二和第三剂量为100mg/m^2或75mg/m^2。在一个实施例中,以5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的剂量施用卡铂,并且以100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[1175] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)、约4000mg/m^2(例如,4000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2或±400mg/m^2)或约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg),并且依托泊苷的额外单一剂量为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)或75mg/m^2(例如,0.5mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±7.5mg/m^2)。在一个实施例中,(a)受试者为男性,并且CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者(b)受试者为女性,并且CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。在一个实施例中,(a)受试者具有<约60mL/min的CrCl,并且异环磷酰胺的额外单一剂量减少至4000mg/m^2;且/或(b)受试者具有<约50mL/min的CrCl,并且依托泊苷的额外单一剂量减少至75mg/m^2。在一个实施例中,受试者在门诊环境中经施用或将经施用异环磷酰胺的额外单一剂量,并且异环磷酰胺的额外单一剂量为约1666mg/m^2(例如,1666mg/m^2±25mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2或±166.6mg/m^2)。

[1176] 在一个实施例中,在额外给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且在额外给药周期的第1天、第2天和第3天中的每一天施用依托泊苷。

[1177] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[1178] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±

0.2mg或±0.25mg)作为格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为格菲妥单抗的第二剂量(C1D2);

[1179] (b)奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);以及

[1180] (c)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1)、卡铂的单一剂量(C1D1)以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[1181] 并在第二给药周期和第三给药周期向受试者施用:

[1182] (a)格菲妥单抗的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);

[1183] (b)利妥昔单抗的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);以及

[1184] (c)异环磷酰胺的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)、卡铂的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)以及依托泊苷的第一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)、第二剂量(第2周期中的C2D2和第3周期中的C3D2)和第三剂量(第2周期中的C2D3和第3周期中的C3D3)。

[1185] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括:在第一给药周期向受试者施用:

[1186] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为与CD20和CD3结合的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2);

[1187] (b)奥滨尤妥珠单抗的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1);以及

[1188] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3);

[1189] 并在第二给药周期和第三给药周期向受试者施用:

[1190] (a)格菲妥单抗的约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);

[1191] (b)利妥昔单抗的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1);以及

[1192] (c)异环磷酰胺的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1),卡铂的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1),以及依托泊苷的约100mg/m^2的第一剂量(第2周期中的C2D1和第3周期中的C3D1)、第二剂量(第2周期中的C2D2和第3周期中的C3D2)

和第三剂量(第2周期中的C2D3和第3周期中的C3D3)。

[1193] 在一个实施例中,以约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg)的剂量施用卡铂。在一个实施例中,(a)受试者为男性,并且CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者(b)受试者为女性,并且CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[1194] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患例如B细胞增殖性疾患(例如,NHL(例如,复发性和/或难治性NHL、DLBCL(例如,复发性和/或难治性DLBCL)、FL(例如,复发性和/或难治性FL或转化FL)或MCL(例如,复发性或难治性MCL))或CNSL)的受试者的方法,该方法包括向受试者施用:

[1195] (a)约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg)作为格菲妥单抗在第一给药周期的第8天的第一剂量(C1D1),约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg)作为格菲妥单抗在第15天的第二剂量(C1D2),以及约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)作为在第二给药周期和第三给药周期的第8天的第一剂量(C2D1);

[1196] (b)奥滨尤妥珠单抗在第一给药周期的第1天的约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)的单一剂量(C1D1),以及利妥昔单抗在第二给药周期和第三给药周期的第1天的约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)的单一剂量(C2D1);以及

[1197] (c)异环磷酰胺在第一给药周期和第二给药周期的第2天的约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的单一剂量(C1D1),卡铂在所有三个给药周期的第2天的以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为750mg的单一剂量(C1D1),以及依托泊苷在所有三个给药周期的第1天、第2天和第3天的约100mg/m^2的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和第三剂量(C1D3)。

[1198] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的:

[1199] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体;

[1200] (b)抗CD20抗体;以及

[1201] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[1202] 在一个实施例中,第一给药周期包括双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg)、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且该双特异性抗体的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±

0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[1203] 第二给药周期包括双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1204] 在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中双特异性抗体的C1D1为约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg),双特异性抗体的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg),并且双特异性抗体的C2D1为约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg);

[1205] (b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约45kg,并且其中双特异性抗体的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg),双特异性抗体的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg),并且双特异性抗体的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg);或者

[1206] (c)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg),并且双特异性抗体的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1207] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性抗体的C1D1和双特异性抗体的C1D2。在一个实施例中,在第二给药周期的第1天向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[1208] 在一个实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。

[1209] 在一个实施例中,第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2)。在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和为约38mg/kg(例如,38mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.8mg/kg);(b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约20kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约28mg/kg(例如,28mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.8mg/kg);(c)受试者的体重大于或等于约20kg且小于约32kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约23mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.3mg/kg);(d)受试者的体重大于或等于约32kg且小于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约20mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg或±2mg/kg);或者(e)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±

75mg或±100mg)。

[1210] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的C1D1为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之九。在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为约3.8mg/kg(例如,3.8mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg、±0.2mg/kg、±0.3mg/kg或±0.38mg/kg)并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为约34.2mg/kg(例如,34.2mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.42mg/kg);(b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约20kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.8mg/kg(例如,2.8mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg、±0.2mg/kg或±0.28mg/kg),并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约35.2mg/kg(例如,35.2mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.52mg/kg);(c)受试者的体重大于或等于约20kg且小于约32kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.3mg/kg(例如,2.3mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg、±0.2mg/kg或±0.23mg/kg),并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约35.7mg/kg(例如,35.7mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.57mg/kg);(d)受试者的体重大于或等于约32kg且小于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.0mg/kg(例如,2.0mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg或±0.2mg/kg),并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约36.0mg/kg(例如,36.0mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.6mg/kg);或者(e)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约900mg(例如,900mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±40mg、±50mg、±60mg、±70mg、±80mg或±90mg)。

[1211] 在一个实施例中,在第一给药周期的第1天向受试者施用滨尤妥珠单抗的C1D1,并且在第一给药周期的第2天向受试者施用滨尤妥珠单抗的C1D2。

[1212] 在一个实施例中,第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。在一个实施例中,利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在第二给药周期的第5天向受试者施用利妥昔单抗。

[1213] 在一个实施例中,该方法包括:向受试者施用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。

[1214] 在一个实施例中,第一给药周期包括:

[1215] (a)异环磷酰胺的第一剂量(C1D1)、异环磷酰胺的第二剂量(C1D2)和异环磷酰胺的第三剂量(C1D3);

[1216] (b)卡铂的单一剂量(C1D1);以及

[1217] (c)依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);

[1218] 并且第二周期包括:

[1219] (a)异环磷酰胺的第一剂量(C2D1)、异环磷酰胺的第二剂量(C2D2)和异环磷酰胺的第三剂量(C2D3);

[1220] (b)卡铂的单一剂量(C2D1);以及

[1221] (c)依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

[1222] 在一个实施例中,以约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±

100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2)的剂量施用异环磷酰胺用于异环磷酰胺的每一个剂量,以约635mg/m^2(例如,635mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2、±50mg/m^2、±60mg/m^2或±63.5mg/m^2)的剂量施用卡铂,并且以约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。在一个实施例中,(a)分别在第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用异环磷酰胺的C1D1、C1D2和C1D3;(b)在第一给药周期的第3天施用卡铂的C1D1;(c)分别在该第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3;(d)分别在第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用异环磷酰胺的C2D1、C2D2和C2D3;(e)在第二给药周期法人第6天施用卡铂的C2D1;并且(f)分别在第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3。

[1223] 在一个实施例中,第一给药周期和第二给药周期各自为21天给药周期。在一个实施例中,给药方案包括一个或多个额外给药周期。在一个实施例中,一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。在一个实施例中,给药方案总共包括三个给药周期。

[1224] 在一个实施例中,一个或多个额外给药周期各自包括:

[1225] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[1226] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[1227] (c)异环磷酰胺的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量;卡铂的额外单一剂量;以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中双特异性抗体的额外单一剂量为约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg);(b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约45kg,并且其中双特异性抗体的该额外单一剂量为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg);或者(c)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中双特异性抗体的该额外单一剂量为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1228] 在一个实施例中,在一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天向受试者施用双特异性抗体的额外单一剂量。

[1229] 在一个实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一个实施例中,利妥昔单抗的额外单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在一个或多个额外给药周期中的每一个的第5天施用利妥昔单抗的额外单一剂量。

[1230] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为约635mg/m^2(例如,635mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2、±50mg/m^2、±60mg/m^2或±63.5mg/m^2),并且依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。在一个实施例中,(a)分别在一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向受试者施用异环磷酰胺的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量;(b)在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用卡铂的额外单一剂量;并且(c)分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向受试者施用依托泊苷

的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[1231] 在一个实施例中,该方法进一步包括:向受试者施用一种或多种额外治疗剂。

[1232] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。在一个实施例中,受试者的体重大于或等于约30kg且以约8mg/kg(例如,8mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg或±0.8mg/kg)的剂量施用托珠单抗,或者受试者的体重小于30kg且以约12mg/kg(例如,12mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±0.75mg/kg、±1mg/kg或±1.2mg/kg)的剂量施用托珠单抗,并且其中最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg)。

[1233] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。在一个实施例中,皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。

[1234] 在一个实施例中,皮质类固醇为地塞米松。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)至约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)至约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。

[1235] 在一个实施例中,皮质类固醇是甲泼尼龙。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约1mg/kg至约2mg/kg之间(例如,1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9或2.0mg/kg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约1mg/kg至约2mg/kg之间(例如,1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9或2.0mg/kg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[1236] 在一个实施例中,皮质类固醇为泼尼松或泼尼松龙。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任意剂量施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)或至少约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。

[1237] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为抗组胺。在一个实施例中,抗组胺为苯海拉明。在一个实施例中,受试者的年龄在2岁与17岁之间,并且其中以约10mg至20mg之间(例如,10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg)的剂量静脉内施用苯海拉明,其中最大单

一剂量为约1.25mg/kg。在一个实施例中,受试者的年龄小于两岁,并且其中以约20mg(例如,20mg±0.1mg、±0.25mg、±0.5mg、±1mg、±1.5mg或±2mg)的剂量经直肠施用苯海拉明。在一个实施例中,在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)施用苯海拉明。

[1238] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。在一个实施例中,在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间(例如,24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46或48小时)施用G-CSF。在一个实施例中,以约5μg/kg/天(例如,5μg/kg/天±0.05μg/kg/天、±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.3μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.5μg/kg/天)或约10μg/kg/天(例如,10μg/kg/天±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.6μg/kg/天、±0.8μg/kg/天、±1μg/kg/天)的剂量静脉内或皮下施用G-CSF。在一个实施例中,在第一给药周期以约5μg/kg/天(例如,5μg/kg/天±0.05μg/kg/天、±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.3μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.5μg/kg/天)的剂量并在第二给药周期和/或每一个额外给药周期以约10μg/kg/天(例如,10μg/kg/天±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.6μg/kg/天、±0.8μg/kg/天、±1μg/kg/天)的剂量施用G-CSF。

[1239] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为退热剂。在一个实施例中,退热剂为对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,以在约500至约1000mg之间(例如,500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000mg)的剂量口服或静脉内施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[1240] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为美司钠。在一个实施例中,以总量为3000mg/m^2的五个剂量每天静脉内施用美司钠。在一个实施例中,在异环磷酰胺的任何剂量的施用之前以约600mg/m^2的第一剂量和约600mg/m^2的四个重复剂量静脉内施用美司钠,该重复剂量各自分别在异环磷酰胺的该第一剂量之后约三小时、约六小时和约12小时。在一个实施例中,在第一给药周期的第3天、第4天和第5天、在第二给药周期的第6天、第7天和第8天和/或在每一个额外给药周期的第6天、第7天和第8天每天向受试者施用美司钠。

[1241] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的:

[1242] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体;

[1243] (b)抗CD20抗体;以及

[1244] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[1245] 在一个实施例中,第一给药周期包括双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中双特异性抗体的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且双特异性抗体的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[1246] 第二给药周期包括双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中双特异性抗体的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1247] 在一个实施例中,分别在第一给药周期的第8天和第15天向受试者施用双特异性抗体的C1D1和双特异性抗体的C1D2。

[1248] 在一个实施例中,在第二给药周期的第1天向受试者施用双特异性抗体的C2D1。

[1249] 在一个实施例中,抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。

[1250] 在一个实施例中,第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2)。在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)。在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的C1D1为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之九。在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的C1D1为约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为约900mg(例如,900mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±40mg、±50mg、±60mg、±70mg、±80mg或±90mg)。在一个实施例中,在第一给药周期的第1天向受试者施用滨尤妥珠单抗的C1D1,并且在第一给药周期的第2天向受试者施用滨尤妥珠单抗的C1D2。

[1251] 在一个实施例中,第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。在一个实施例中,利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在第二给药周期的第5天向受试者施用利妥昔单抗的C2D1。

[1252] 在一个实施例中,该方法包括:向受试者施用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。在一个实施例中,第一给药周期包括:

[1253] (a)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1);

[1254] (b)卡铂的单一剂量(C1D1);以及

[1255] (c)依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);

[1256] 并且第二周期包括:

[1257] (a)异环磷酰胺的单一剂量(C2D1);

[1258] (b)卡铂的单一剂量(C2D1);以及

[1259] (c)依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

[1260] 在一个实施例中,以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的剂量施用异环磷酰胺,以约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg)的剂量施用卡铂,并且以约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。

[1261] 在一个实施例中,(a)受试者为男性,并且CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者(b)受试者为女性,并且CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[1262] 在一个实施例中,(a)受试者具有<约60mL/min的CrCl,并且异环磷酰胺的每一个单一剂量减少至4000mg/m^2;且/或(b)受试者具有<约50mL/min的CrCl,并且其中依托泊苷的每一个剂量减少至75mg/m^2。

[1263] 在一个实施例中,(a)在第一给药周期的第3天施用C1D1异环磷酰胺;

[1264] (b)在该第一给药周期的第3天施用卡铂的C1D1;

[1265] (c)分别在该第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3;

[1266] (d)在第二给药周期的第6天施用异环磷酰胺的C2D1;

[1267] (e)在该第二给药周期的第6天施用卡铂的C2D1;并且

[1268] (f)分别在该第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3。

[1269] 在一个实施例中,第一给药周期和第二给药周期各自为21天给药周期。在一个实施例中,给药方案包括一个或多个额外给药周期。在一个实施例中,一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。在一个实施例中,给药方案总共包括三个给药周期。

[1270] 在一个实施例中,一个或多个额外给药周期各自包括:

[1271] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[1272] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[1273] (c)异环磷酰胺的额外单一剂量;卡铂的额外单一剂量;以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[1274] 在一个实施例中,双特异性抗体的额外单一剂量为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。在一个实施例中,在一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天向受试者施用双特异性抗体的额外单一剂量。

[1275] 在一个实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一个实施例中,利妥昔单抗的额外单一剂量为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2)。在一个实施例中,在一个或多个额外给药周期中的每一个的第5天施用利妥昔单抗的额外单一剂量。

[1276] 在一个实施例中,异环磷酰胺的额外单一剂量为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),卡铂的额外单一剂量为约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg(例如,750mg±10mg、±25mg、±50mg或±75mg),并且依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[1277] 在一个实施例中,(a)受试者为男性,并且其中CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者(b)受试者为女性,并且其中CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[1278] 在一个实施例中,(a)受试者具有<约60mL/min的CrCl,并且异环磷酰胺的额外单一剂量减少至4000mg/m^2;且/或(b)受试者具有<约50mL/min的CrCl,并且其中依托泊苷的每一个额外剂量减少至75mg/m^2。

[1279] 在一个实施例中,(a)在一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用异环磷酰胺的额外单一剂量;

[1280] (b)在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用卡铂的额外单一剂量;并且

[1281] (c)分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向受试者施用依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[1282] 在一个实施例中,该方法进一步包括:向受试者施用一种或多种额外治疗剂。

[1283] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。在一个实施例中,受试者的体重大于或等于约30kg且以约8mg/kg(例如,8mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg或±0.8mg/kg)的剂量施用托珠单抗,或者受试者的体重小于30kg且以约12mg/kg(例如,12mg/kg±0.05mg/kg、±0.1mg/kg、±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±0.75mg/kg、±1mg/kg或±1.2mg/kg)的剂量施用托珠单抗,并且其中最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg)。

[1284] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。

[1285] 在一个实施例中,皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。

[1286] 在一个实施例中,皮质类固醇为地塞米松。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)至约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)至约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04 mg/kg或±0.05 mg/kg)之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10 mg。

[1287] 在一个实施例中,皮质类固醇是甲泼尼龙。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约1 mg/kg至约2 mg/kg之间(例如,1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9或2.0 mg/kg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以在约1 mg/kg至约2 mg/kg之间(例如,1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.9或2.0 mg/kg)的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[1288] 在一个实施例中,皮质类固醇为泼尼松或泼尼松龙。在一个实施例中,在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)以约100 mg(例如,100 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5 mg、±2 mg、±4 mg、±6 mg、±8 mg或±10 mg)或约2 mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。在一个实施例中,在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时(即,至少一小时±6分钟;例如,至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更

多)以约100 mg(例如,100 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5 mg、±2 mg、±4mg、±6 mg、±8 mg或±10 mg)或约2 mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。

[1289] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为抗组胺。在一个实施例中,抗组胺为苯海拉明。在一个实施例中,以约50 mg(例如,50 mg±0.5 mg、±1 mg、±1.5 mg、±2 mg、±3 mg、±4 mg或±5 mg)的剂量口服或静脉内施用苯海拉明。在一个实施例中,在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)施用苯海拉明。

[1290] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。在一个实施例中,在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间(例如,24、26、28、30、32、36、38、40、42、44、46或48小时)施用G-CSF。在一个实施例中,以约5μg/kg/天(例如,5μg/kg/天±0.05μg/kg/天、±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.3μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.5μg/kg/天)或约10μg/kg/天(例如,10μg/kg/天±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.6μg/kg/天、±0.8μg/kg/天、±1μg/kg/天)的剂量静脉内或皮下施用G-CSF。在一个实施例中,在第一给药周期以约5μg/kg/天(例如,5μg/kg/天±0.05μg/kg/天、±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.3μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.5μg/kg/天)的剂量并在第二给药周期和/或每一个额外给药周期以约10μg/kg/天(例如,10μg/kg/天±0.1μg/kg/天、±0.2μg/kg/天、±0.4μg/kg/天、±0.6μg/kg/天、±0.8μg/kg/天、±1μg/kg/天)的剂量施用G-CSF。

[1291] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为退热剂。在一个实施例中,退热剂为对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,以在约500至约1000mg之间(例如,500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000mg)的剂量口服或静脉内施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。在一个实施例中,在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟(即,至少30分钟±3分钟;例如,至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更多)施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[1292] 在一个实施例中,一种或多种额外治疗剂为美司钠。在一个实施例中,以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的剂量静脉内施用美司钠。在一个实施例中,在第一给药周期的第3天、第二给药周期的第6天和/或每一个额外给药周期的第6天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。在一个实施例中,美司钠与异环磷酰胺的任何剂量同时施用。

[1293] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1294] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[1295] (b)第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±

1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1296] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1297] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[1298] (b)第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);以及

[1299] (c)第三给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1300] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1301] (a)第一给药周期包括:

[1302] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[1303] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[1304] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的C1D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[1305] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[1306] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[1307] (b)第二给药周期包括:

[1308] (i)在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[1309] (ii)在第1天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约

375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[1310] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的C2D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[1311] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[1312] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[1313] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1314] (a)第一给药周期包括:

[1315] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[1316] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[1317] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的C1D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[1318] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[1319] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);

[1320] (b)第二给药周期包括:

[1321] (i)在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[1322] (ii)在第1天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[1323] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的C2D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[1324] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[1325] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^{2}或±10mg/m^2);以及

[1326] (c)第三给药周期包括:

[1327] (i)在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[1328] (ii)在第1天施用利妥昔单抗的第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的C3D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^{2}或±37.5mg/m^2);

[1329] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的C3D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^{2}或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[1330] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[1331] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C3D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C3D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的C3D1、C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^{2}或±10mg/m^2)。

[1332] 在一个实施例中,美司钠与异环磷酰胺的任何剂量同时施用。在一个实施例中,以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^{2}或±500mg/m^2)的剂量静脉内施用美司钠。在一个实施例中,在每一个给药周期的第2天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。

[1333] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1334] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg)、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[1335] (b)第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1336] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在

6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1337] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg)、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[1338] (b)第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);以及

[1339] (c)第三给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1340] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1341] (a)第一给药周期包括:

[1342] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg)、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[1343] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和为约38mg/kg(例如,38mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.8mg/kg)、约28mg/

kg(例如,28mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.8mg/kg)、约23mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.3mg/kg)、约20mg/kg或约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[1344] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的第一剂量(C1D1),在第4天施用异环磷酰胺的第二剂量(C1D2),并在第5天施用异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的C1D1、C1D2和C1D3各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2);

[1345] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约635mg/m^2(例如,635mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2、±50mg/m^2、±60mg/m^2或±63.5mg/m^2);以及

[1346] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[1347] (b)第二给药周期包括:

[1348] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[1349] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[1350] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的第一剂量(C2D1),在第7天施用异环磷酰胺的第二剂量(C2D2),并在第8天施用异环磷酰胺的第三剂量(C2D3),其中异环磷酰胺的C2D1、C2D2和C2D3各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2);

[1351] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[1352] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[1353] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1354] (a)第一给药周期包括:

[1355] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg)或约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±

0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg)或约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[1356] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和为约38mg/kg(例如,38mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.8mg/kg)、约28mg/kg(例如,28mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.8mg/kg)、约23mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.3mg/kg)、约20mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg或±2mg/kg)或约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[1357] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的第一剂量(C1D1),在第4天施用异环磷酰胺的第二剂量(C1D2),并在第5天施用异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的C1D1、C1D2和C1D3各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2);

[1358] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约635mg/m^2(例如,635mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2、±50mg/m^2、±60mg/m^2或±63.5mg/m^2);以及

[1359] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);

[1360] (b)第二给药周期包括:

[1361] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[1362] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[1363] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的第一剂量(C2D1),在第7天施用异环磷酰胺的第二剂量(C2D2),并在第8天施用异环磷酰胺的第三剂量(C2D3),其中异环磷酰胺的C2D1、C2D2和C2D3各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2);

[1364] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[1365] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[1366] (c)第三给药周期包括:

[1367] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约

0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg)、约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg)或约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[1368] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的C3D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[1369] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的第一剂量(C3D1),在第7天施用异环磷酰胺的第二剂量(C3D2),并在第8天施用异环磷酰胺的第三剂量(C3D3),其中异环磷酰胺的C3D1、C3D2和C3D3各自为约3000mg/m^2(例如,3000mg/m^2±40mg/m^2、±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2或±300mg/m^2);

[1370] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[1371] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C3D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C3D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的C3D1、C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[1372] 在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且格菲妥单抗的C1D1为约0.04mg/kg(例如,0.04mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg、±0.003mg/kg或±0.004mg/kg),格菲妥单抗的C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg),并且格菲妥单抗的该C2D1和/或C3D1为约0.5mg/kg(例如,0.5mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg、±0.04mg/kg或±0.05mg/kg);(b)受试者的体重大于等于约13kg且小于约45kg,并且格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg(例如,0.03mg/kg±0.0005mg/kg、±0.001mg/kg、±0.002mg/kg或±0.003mg/kg),格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg(例如,0.15mg/kg±0.001mg/kg、±0.0025mg/kg、±0.005mg/kg、±0.01mg/kg或±0.015mg/kg),并且格菲妥单抗的该C2D1和/或C3D1为约0.4mg/kg(例如,0.4mg/kg±0.005mg/kg、±0.01mg/kg、±0.02mg/kg、±0.03mg/kg或±0.04mg/kg);或者(c)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),格菲妥单抗的该C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg),并且格菲妥单抗的该C2D1和/或C3D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1373] 在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和为约38mg/kg(例如,38mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.8mg/kg);(b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约20kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约28mg/kg(例如,28mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.8mg/kg);(c)受试者的体重大于或等于约20kg且小于约32kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约23mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg、±2mg/kg或±2.3mg/kg);(d)受试者的体重大于或等于约32kg且小于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的

总和为约20mg/kg(例如,23mg/kg±0.25mg/kg、±0.5mg/kg、±1mg/kg或±2mg/kg);或者(e)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg)。

[1374] 在一个实施例中,奥滨尤妥珠单抗的C1D1为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为奥滨尤妥珠单抗的C1D1和C1D2的总和的量的约十分之九。在一个实施例中,(a)受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的C1D1为约3.8mg/kg(例如,3.8mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg、±0.2mg/kg、±0.3mg/kg或±0.38mg/kg)并且奥滨尤妥珠单抗的C1D2为约34.2mg/kg(例如,34.2mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.42mg/kg);(b)受试者的体重大于或等于约13kg且小于约20kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.8mg/kg(例如,2.8mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg、±0.2mg/kg或±0.28mg/kg),并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约35.2mg/kg(例如,35.2mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.52mg/kg);(c)受试者的体重大于或等于约20kg且小于约32kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.3mg/kg(例如,2.3mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg、±0.2mg/kg或±0.23mg/kg),并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约35.7mg/kg(例如,35.7mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.57mg/kg);(d)受试者的体重大于或等于约32kg且小于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.0mg/kg(例如,2.0mg/kg±0.05mg/kg、0.1mg/kg或±0.2mg/kg),并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约36.0mg/kg(例如,36.0mg/kg±0.5mg/kg、1mg/kg、±2mg/kg、±3mg/kg或±3.6mg/kg);或者(e)受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约100mg(例如,100mg±0.5mg、±1mg、±1.5mg、±2mg、±4mg、±6mg、±8mg或±10mg)并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约900mg(例如,900mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±40mg、±50mg、±60mg、±70mg、±80mg或±90mg)。

[1375] 在一个实施例中,在第一给药周期的第3天、第4天和第5天、在第二给药周期的第6天、第7天和第8天和/或在每一个额外给药周期的第6天、第7天和第8天向受试者施用美司钠。在一个实施例中,以总量为3000mg/m^2的五个剂量每天静脉内施用美司钠。在一个实施例中,在异环磷酰胺的任何剂量的施用之前以约600mg/m^2的第一剂量和约600mg/m^2的四个重复剂量静脉内施用美司钠,该重复剂量各自分别在异环磷酰胺的该第一剂量之后约三小时、约六小时和约12小时。

[1376] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1377] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);以及

[1378] (b)第二给药周期包括在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±

1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1379] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1380] (a)第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[1381] (b)第二给药周期包括在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);以及

[1382] (c)第三给药周期包括在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg)。

[1383] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1384] (a)第一给药周期包括:

[1385] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[1386] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[1387] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的C1D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[1388] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[1389] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[1390] (b)第二给药周期包括:

[1391] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[1392] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[1393] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的C2D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[1394] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[1395] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[1396] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1397] (a)第一给药周期包括:

[1398] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约2.5mg(例如,2.5mg±0.01mg、±0.02mg、±0.03mg、±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg或±0.25mg),并且格菲妥单抗的C1D2为约10mg(例如,10mg±0.05mg、±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg或±1mg);

[1399] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg(例如,1000mg±5mg、±10mg、±20mg、±30mg、±50mg、±75mg或±100mg);

[1400] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的C1D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[1401] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[1402] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);

[1403] (b)第二给药周期包括:

[1404] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的C2D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[1405] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的C2D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[1406] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的C2D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[1407] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[1408] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2);以及

[1409] (c)第三给药周期包括:

[1410] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的C3D1为约30mg(例如,30mg±0.1mg、±0.2mg、±0.3mg、±0.5mg、±0.75mg、±1mg、±1.5mg、±2mg或±3mg);

[1411] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的C3D1为约375mg/m^2(例如,375mg/m^2±5mg/m^2、±10mg/m^2、±25mg/m^2或±37.5mg/m^2);

[1412] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的C3D1为约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2),其最大剂量为约800mg(例如,800mg±10mg、±25mg、±50mg或±80mg);

[1413] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[1414] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C3D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C3D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的C3D1、C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2(例如,100mg/m^2±1mg/m^2、±2.5mg/m^2、±5mg/m^2或±10mg/m^2)。

[1415] 在一个实施例中,美司钠与异环磷酰胺的任何剂量同时施用。在一个实施例中,以约5000mg/m^2(例如,5000mg/m^2±50mg/m^2、±100mg/m^2、±200mg/m^2、±300mg/m^2、±400mg/m^2或±500mg/m^2)的剂量静脉内施用美司钠。在一个实施例中,在第一给药周期的第3天、第二给药周期的第6天和/或每一个额外给药周期的第6天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。在一个实施例中,CD20阳性细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性DLBCL。在一个实施例中,CD20阳性细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性成熟B细胞NHL。

[1416] 在一些实施例中,给药周期为14天(例如,14±3天)给药周期。在一些实施例中,给药周期为21天(例如,21±3天)给药周期。在特定实施例中,给药周期为21天给药周期。

[1417] 在一些实施例中,本发明特征化的方法进一步包括:向受试者施用一种或多种额外治疗剂。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。在一些实施例中,皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为抗组胺。在一些实施例中,抗组胺为苯海拉明。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂包括别嘌呤醇和拉布立酶。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为退热剂。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。在一些实施例中,一种或多种额外治疗剂为美司钠。

[1418] 在一个实施例中,经静脉内施用抗CD20抗体(例如,格菲妥单抗)。

[1419] 在一个实施例中,CD20阳性细胞增殖性疾患为B细胞增殖性疾患。在一个实施例中,B细胞增殖性疾患为非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)。

[1420] 在一个实施例中,NHL为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、高级别B细胞淋巴瘤、原发性纵膈腔(胸腺)大B细胞淋巴瘤(PMLBCL)、弥漫性B细胞淋巴瘤或小淋巴细胞淋巴瘤。在一个实施例中,NHL为伯基特淋巴瘤(BL)或伯基特白血病(BAL)。在一个实施例中,NHL为侵袭性和/或成熟的。在一个实施例中,NHL为复发性和/或难治性的。在一个实施例中,B细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性成熟B细胞NHL。

[1421] 在一个实施例中,受试者已经接受过一种先前系统疗法。在一个实施例中,受试者已经接受过不超过一种先前系统疗法。在一个实施例中,先前系统疗法包括抗CD20抗体和蒽环霉素。在一个实施例中,受试者为人。在一个实施例中,受试者符合移植或CAR-T细胞疗法的条件。在一个实施例中,受试者在完成上述给药方案之后接受自体干细胞移植(ASCT)。在一个实施例中,ASCT为自体造血干细胞移植。在一个实施例中,受试者在完成如上所述的给药方案之后接受同种异体造血干细胞移植。在一个实施例中,受试者在完成上述给药方案之后接受CAR-T细胞疗法。

[1422] 在一个实施例中,利妥昔单抗可以与格菲妥单抗在同一天给予。在一个实施例中,受试者先前未接受过使用利妥昔单抗的IRR或使用格菲妥单抗的CRS。

[1423] 在一个实施例中,磷酸依托泊苷可以被相同剂量的依托泊苷替代。

[1424] 在一个实施例中,在第一周期中,在ICE之前施用奥滨尤妥珠单抗。在一个实施例中,ICE(第1周期)的启动延迟一天以促进奥滨尤妥珠单抗施用的完成。

[1425] 在一个实施例中,受试者实现客观缓解以及2,000,000个CD34+造血干细胞/kg的靶剂量的动员(通常作为ASCT的最低要求)。

[1426] (iv)用于本发明的方法中的治疗剂

[1427] A.抗CD20/抗CD3双特异性抗体

[1428] 本发明提供抗CD20/抗CD3双特异性抗体与抗CD20抗体以及一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂的新组合治疗。在一个实施例中,抗体为单克隆抗体。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为多克隆抗体。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为人抗体。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为人源化抗体。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为嵌合抗体。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为全长抗体。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为IgG类抗体、特别地为IgG1亚类抗体。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为重组抗体。

[1429] 在某些实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括抗体片段。抗体片段包括但不限于Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv、和scFv片段,以及下文描述的其他片段。有关某些抗体片段的综述,参见Hudson等人Nat.Med.9:129-134(2003)。关于scFv片段的综述,参见,例如,Pluckthün在The harmacology of Monoclonal Antibodies,第113卷,Rosenburg and Moore eds.,(Springer-Verlag,New York),pp.269-315(1994)中所述;也参见WO 93/16185;以及美国专利号5,571,894和5,587,458。对于包含挽救受体结合表位残基并且具有

延长的体内半衰期的Fab片段和$F(ab')_2$片段的讨论,参见美国专利号5,869,046。在一个实施例中,抗体片段为Fab片段或scFv片段。

[1430] 双抗体是具有两个抗原结合位点的抗体片段,其可以是二价或双特异性的。参见,例如,EP 404,097;WO 1993/01161;Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003);和Hollinger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993)。关于三体抗体和四体抗体的描述也可参见Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003)。

[1431] 单结构域抗体为包含抗体的全部或部分重链可变结构域或全部或部分轻链可变结构域的抗体片段。在某些实施例中,单结构域抗体是人单结构域抗体(Domantis,Inc.,Waltham,MA;参见,例如,美国专利号6,248,516B1)。

[1432] 抗体片段可以通过各种技术制备,包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化以及由重组宿主细胞(例如,大肠杆菌或噬菌体)产生,如本文所述。

[1433] 在某些实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为嵌合抗体。某些嵌合抗体在例如美国专利号第4,816,567号和Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855(1984)中描述。在一个实例中,嵌合抗体包含非人可变区(例如,源自小鼠、大鼠、仓鼠、兔或非人灵长类动物(诸如猴)的可变区)和人恒定区。在另一个实例中,嵌合抗体为其中类别或亚类已经与亲本抗体的类别或亚类改变的“类别转换”抗体。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[1434] 在某些实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为人源化抗体。通常,将非人抗体人源化以减少对人的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。通常,人源化抗体包含一个或多个可变结构域,其中HVR,例如CDR(或其部分)源自非人抗体,而FR(或其部分)源自人抗体序列。人源化抗体任选地还将包含人恒定区的至少一部分。在一些实施例中,人源化抗体中的一些FR残基被来自非人抗体(例如,HVR残基所来源于的抗体)的相应残基取代,例如以恢复或改善抗体特异性或亲和力。

[1435] 人源化抗体和其制备方法在以下中综述:例如,Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008),并且在以下中进一步描述:例如,Riechmann等人,Nature 332:323-329(1988);Queen等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 86:10029-10033(1989);美国专利号5,821,337、7,527,791、6,982,321和7,087,409;Kashmiri等人,Methods 36:25-34(2005)(描述特异性决定区(SDR)移植);Padlan,Mol.Immunol.28:489-498(1991)(描述“表面再塑”);Dall'Acqua等人,Methods 36:43-60(2005)(描述“FR改组”);和Osbourn等人,Methods 36:61-68(2005)和Klimka等人,Br.J.Cancer,83:252-260(2000)(描述FR改组的“导向选择”方法)。

[1436] 可以用于人源化的人框架区包括但不限于:使用“最佳拟合”方法选择的框架区(参见,例如,Sims等人。J.Immunol.151:2296(1993));源自轻链或重链可变区特定亚组的人抗体的共有序列的框架区(参见例如,Carter等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:4285(1992);和Presta等人,J.Immunol.,151:2623(1993));人成熟(体细胞突变)框架区或人种系框架区(参见,例如,Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008));以及源自筛选FR文库的框架区(参见,例如,Baca等人,J.Biol.Chem.272:10678-10684(1997)和Rosok等人,J.Biol.Chem.271:22611-22618(1996))。

[1437] 在某些实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为人抗体。可以使用本领域已知的

各种技术来产生人抗体。对人抗体的一般性描述可参见:van Dijk和van de Winkel,Curr.Opin.Pharmacol.5:368-74(2001)和Lonberg,Curr.Opin.Immunol.20:450-459(2008)。

[1438] 可以通过以下方式来制备人抗体:将免疫原施用于转基因动物,所述转基因动物已被修饰以响应于抗原激发而产生具有人可变区的完整人抗体或完整抗体。此类动物通常含有全部或部分人免疫球蛋白基因座,所述全部或部分人免疫球蛋白基因座替换内源性免疫球蛋白基因座,或者在动物的染色体外存在或随机整合至动物的染色体中。在此类转基因小鼠中,内源性免疫球蛋白基因座通常已被灭活。关于从转基因动物得到人抗体的方法的综述,参见Lonberg,Nat.Biotech.23:1117-1125(2005)。还参见例如描述XENOMOUSE™技术的美国专利号6,075,181和6,150,584;描述HuMab®技术的美国专利号5,770,429;描述K-MMOUSE®技术的美国专利号7,041,870,以及描述VelociMouse®技术的美国专利申请公开号US 2007/0061900)。可以进一步修饰来自由此类动物产生的完整抗体的人可变区,例如通过与不同的人恒定区组合。

[1439] 人抗体也可以通过基于杂交瘤的方法制备。已经描述了用于产生人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人杂交骨髓瘤细胞系。(参见,例如,Kozbor J.Immunol.,133:3001(1984);Brodeur等人,Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications,第51-63页(Marcel Dekker,Inc.,New York,1987);以及Boerner等人,J.Immunol.,147:86(1991))。通过人B细胞杂交瘤技术产生的人抗体也可参见如下描述:Li等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,103:3557-3562(2006)。另外的方法包括例如在美国专利号7,189,826(描述了从杂交瘤细胞系产生单克隆人IgM抗体)和Ni,Xiandai Mianyixue,26(4):265-268(2006)(描述了人-人杂交瘤)中描述的那些方法。人类杂交瘤技术(Trioma技术)也描述于Vollmers和Brandlein,Histology and Histopathology,20(3):927-937(2005)和Vollmers和Brandlein,Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology,27(3):185-91(2005)中。

[1440] 人抗体还可以通过分离选自人源噬菌体展示文库的Fv克隆可变结构域序列产生。然后可以将此类可变结构域序列与预期的人恒定结构域结合。从抗体文库中选择人抗体的技术描述如下。

[1441] 包括在抗CD20/抗CD3双特异性抗体中的结合结构域可以通过筛选具有所期望活性或活性的结合部分的组合文库来分离。例如,本领域已知多种方法用于产生噬菌体展示文库并筛选此类文库以获得具有所需结合特征的抗体。此类方法在以下中综述:例如,Hoogenboom等人,收录于Methods in Molecular Biology 178:1-37(O'Brien等人主编,Human Press,Totowa,NJ,2001),并且在以下中进一步描述:例如,McCafferty等人,Nature 348:552-554;Clackson等人,Nature 352:624-628(1991);Marks等人,J.Mol.Biol.222:581-597(1992);Marks和Bradbury,收录于Methods in Molecular Biology 248:161-175(Lo主编,Human Press,Totowa,NJ,2003);Sidhu等人,J.Mol.Biol.338(2):299-310(2004);Lee等人,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093(2004);Fellouse,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101(34):12467-12472(2004);和Lee等人,J.Immunol.Methods 284(1-2):119-132(2004)。

[1442] 在某些噬菌体展示方法中,将VH和VL基因的所有组成成分通过聚合酶链式反应

(PCR)单独克隆,并在噬菌体文库中随机重组,然后可以从该噬菌体文库中筛选抗原结合噬菌体,如以下文献所述:Winter等人,Ann.Rev.Immunol.,12:433-455(1994)。噬菌体通常将抗体片段展示为单链Fv(scFv)片段或Fab片段。来自经免疫的来源的文库提供针对免疫原的高亲和力抗体,而无需构建杂交瘤。或者,可以克隆初始组库(例如,来自人)以提供针对广泛的非自身抗原和自身抗原的抗体的单一来源,而无需任何免疫,如在以下中描述:Griffiths等人,EMBO J,12:725-734(1993)。最后,还可通过以下方式来合成初始文库:克隆来自干细胞的未重排的V基因区段;以及使用含有随机序列的PCR引物来编码高度可变的CDR3区域并完成体外重排,如以下文献所述:Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.,227:381-388(1992)。描述人抗体噬菌体文库的专利出版物包括,例如:美国专利号5,750,373,和美国公开号2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936和2009/0002360。

[1443] 在本文中从人抗体文库分离出的抗体或抗体片段被认为是人抗体或人抗体片段。

[1444] 制备双特异性抗体的技术包括但不限于,具有不同特异性的两个免疫球蛋白重链-轻链对的重组共表达(参见,Milstein和Cuello,Nature 305:537(1983),WO 93/08829,以及Traunecker等人,EMBO J.10:3655(1991))和"杵臼"工程化(参见,例如,美国专利号5,731,168)。多特异性抗体也可以通过以下方法来制备:工程化静电转向效应,以用于制备抗体Fc-异源二聚体分子(WO 2009/089004A1);交联两种或更多种抗体或片段(参见,例如,美国专利号4,676,980,以及Brennan等人,Science,229:81(1985));使用亮氨酸拉链产生双特异性抗体(参见,例如,Kostelny等人,J.Immunol.,148(5):1547-1553(1992));使用"双抗体"技术制备双特异性抗体片段(参见,例如,Hollinger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90:6444-6448(1993));以及使用单链Fv(scFv)二聚体(参见,例如,Gruber等人,J.Immunol.,152:5368(1994));以及制备三特异性抗体,如在以下中描述:例如Tutt等人J.Immunol.147:60(1991)。

[1445] 具有三个或更多个功能性抗原结合位点的工程化抗体,包括"章鱼抗体",也包括在本文中(参见,例如,US2006/0025576A1)。

[1446] 本文中抗CD20/抗CD3双特异性抗体也包括"双重作用FAb"或"DAF",其包括与两种不同抗原结合的抗原结合位点(例如,参见US 2008/0069820)。

[1447] "Crossmab"抗体也包括在本文中(参见,例如,WO2009080251、WO2009080252、WO2009080253、WO2009080254)。

[1448] 用于制备双特异性抗体片段的另一技术是"双特异性T细胞衔接子"或BiTE®方法(参见,例如,WO2004/106381、WO2005/061547、WO2007/042261和WO2008/119567)。该方法利用排列在单个多肽上的两个抗体可变结构域。例如,单一多肽链包括两个单链Fv(scFv)片段,每一个片段均具有被多肽接头隔开的可变重链(VH)和可变轻链(VL)结构域,该接头的长度足以允许两个结构域之间的分子内缔合。该单个多肽进一步包括两个scFv片段之间的多肽间隔区序列。每一个scFv识别不同的表位,并且这些表位可以对不同的细胞类型具有特异性,这样当每一个scFv与其同源表位接合时,两种不同细胞类型的细胞会紧密接近或束缚在一起。该方法的一个特定实施例包括识别由免疫细胞表达的细胞表面抗原(例如,T细胞上的CD3多肽)的scFv,该scFv与识别由靶细胞(诸如恶性或肿瘤细胞)表达的细胞表面抗原的另一scFv连接。

[1449] 由于其为单一多肽,因此双特异性T细胞衔接子可以使用本领域已知的任何原核或真核细胞表达系统(例如,CHO细胞系)来表达。然而,可能需要特定的纯化技术(参见,例如,EP1691833)将单体双特异性T细胞衔接子与其他多聚体物种分离,这些多聚体物种可能具有不同于单体的预期活性的生物活性。在一个示例性纯化方案中,首先使含有分泌多肽的溶液经受金属亲和色谱法,并且用咪唑浓度梯度洗脱多肽。使用阴离子交换色谱法进一步纯化该洗脱液,并且使用氯化钠浓度梯度洗脱多肽。最后,使该洗脱液经受尺寸排阻色谱法,以将单体与多聚体分离。

[1450] 在某些实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体可以进一步经修饰以包含本领域已知且容易获得的额外非蛋白质部分。适用于抗CD20/抗CD3双特异性抗体的衍生化的部分包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性实例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或随机共聚物)和葡聚糖或聚(n-乙烯吡咯烷酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如,甘油)、聚乙烯醇以及它们的混合物。由于其在水中的稳定性,聚乙二醇丙醛在制造中可具有优势。聚合物可以具有任何分子量,并且可以具有支链或不具有支链。连接至抗体的聚合物的数目可变化,并且如果连接了多于一个聚合物,那么它们可以为相同或不同的分子。通常,可基于以下考虑因素测定用于衍生化的聚合物的数目和/或类型,包括但不限于抗体待改善的特定特性或功能、抗体衍生物是否将用于限定条件下的疗法等。

[1451] 抗CD20/抗CD3双特异性抗体也可以缀合至一种或多种细胞毒性剂,诸如化学治疗剂或药物、生长抑制剂、毒素(例如来源于细菌、真菌、植物或动物的蛋白毒素、酶促活性毒素或它们的片段),或放射性同位素。

[1452] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括抗体-药物缀合物(ADC),其中抗体与一种或多种药物缀合,该药物包括但不限于马坦霉素类化合物(参见,美国专利号5,208,020、5,416,064和欧洲专利EP 0 425235B1);澳瑞他汀,诸如单甲基澳瑞他汀药物部分DE和DF(MMAE和MMAF)(参见,美国专利号5,635,483和5,780,588以及7,498,298);尾海兔素;卡利奇霉素或其衍生物(参见,美国专利号5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001以及5,877,296;Hinman等人,Cancer Res.53:3336-3342(1993);以及Lode等人,Cancer Res.58:2925-2928(1998));蒽环霉素,诸如道诺霉素或阿霉素(参见,Kratz等人,Current Med.Chem.13:477-523(2006);Jeffrey等人,Bioorganic&Med.Chem.Letters 16:358-362(2006);Torgov等人,Bioconj.Chem.16:717-721(2005);Nagy等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97:829-834(2000);Dubowchik等人,Bioorg.&Med.Chem.Letters 12:1529-1532(2002);King等人,J.Med.Chem.45:4336-4343(2002);和美国专利号6,630,579);甲氨喋呤;长春地辛;紫杉烷,诸如多西他赛、紫杉醇、拉洛紫杉醇、特赛紫杉醇和奥他紫杉醇;单端孢霉烯;以及CC1065。

[1453] 在另一实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体缀合至酶促活性毒素或其片段,该酶促活性毒素或其片段包括但不限于白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A链(来自铜绿假单胞菌)、蓖麻毒蛋白A链、相思豆毒素A链、莫迪素A链、α-八叠球菌、油桐蛋白、香石竹毒蛋白、美洲商陆蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜抑制剂、姜黄素、巴豆毒素、肥皂草抑制剂、白树毒素、米托菌素、局限曲菌素、酚霉素、伊诺霉素和单端孢霉烯族毒素。

[1454] 在另一实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体缀合至放射性原子以形成放射性缀合物。多种放射性同位素可用于制备放射性缀合物。实例包括At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}和Lu的放射性同位素。当放射性缀合物用于检测时,它可能包含用于闪烁显像研究的放射性原子,例如Tc^{99m}或I^{123},或用于核磁共振(NMR)成像(也称为磁共振成像,mri)的自旋标记物,诸如碘-123(再次)、碘-131、铟-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、钆、锰或铁。

[1455] 抗CD20/抗CD3双特异性抗体与细胞毒性剂的缀合物可以使用多种双功能蛋白偶合剂进行制备,该双功能蛋白偶合剂为诸如N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-甲酸酯(SMCC)、亚胺基硫烷(IT)、亚胺基酸酯的双功能衍生物(诸如己二酸二甲酯HCl)、活性酯(诸如双琥珀酰亚胺辛二酸)、醛(诸如戊二醛)、双迭氮化合物(诸如双(对迭氮基苯甲酰基)己二胺)、双重氮衍生物(诸如双-(对重氮苯甲酰基)-乙二胺)、二异氰酸酯(诸如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双活性氟化合物(诸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如,可以如Vitetta等人,Science 238:1098(1987)中所述制备蓖麻毒蛋白免疫毒素。碳-14标记的1-异硫氰基苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)为示例性螯合剂,其用于将放射性核苷酸缀合至抗体。参见WO94/11026。连接基可以为促进细胞中细胞毒性药物释放的“可切割连接基”。例如,可以使用对酸不稳定的接头、肽酶敏感的接头、对光不稳定的接头、二甲基接头或含二硫键的接头(Chari等人,Cancer Res.52:127-131(1992);美国专利号5,208,020)。

[1456] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体被指示用于治疗癌症。在一个实施例中,癌症为B细胞增殖性疾患。在一个实施例中,癌症为CD20阳性B细胞增殖性疾患。在一个实施例中,癌症为非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在一个实施例中,NHL为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、高级别B细胞淋巴瘤(HGBCL)、源自FL的DLBCL[转化FL;trFL]、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤(PMBCL)或边缘区淋巴瘤(MZL)。MZL可以分类为脾MZL、结节MZL和结节外MZL。在一个实施例中,NHL为套细胞淋巴瘤(MCL)。在一个实施例中,NHL为1-3a级滤泡性淋巴瘤(FL)。在一个实施例中,CD20阳性B细胞增殖性疾患为复发性或难治性B细胞增殖性疾患。在一个实施例中,复发性或难治性B细胞增殖性疾患为复发性或难治性NHL(例如,复发性或难治性DLBCL、复发性或难治性FL、或复发性或难治性MCL)。

[1457] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体与CD3ε特异性结合。

[1458] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体可以与抗体H2C(PCT公开号WO2008/119567)、抗体V9(Rodrigues等人,Int J Cancer Suppl.7,45-50(1992)和美国专利号6,054,297)、抗体FN18(Nooij等人,Eur J Immunol.19,981-984(1986))、抗体SP34(Pessano等人,EMBO J.4,337-340(1985))、抗体OKT3(Kung等人,Science 206,347-349(1979))、抗体WT31(Spits等人,JImmunol.135,1922(1985))、抗体UCHT1(Burns等人,J Immunol.129,1451-1457(1982))、抗体7D6(Coulie等人,Eur J Immunol.21,1703-1709(1991))或抗体Leu-4竞争结合。在一些实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体也可以包括与CD3特异性结合的抗原结合部分,如在以下中描述:WO 2005/040220、WO 2005/118635、WO 2007/042261、WO 2008/119567、WO 2008/119565、WO 2012/162067、WO 2013/158856、WO 2013/188693、WO 2013/186613、WO 2014/110601、WO 2014/145806、WO 2014/191113、WO 2014/047231、WO 2015/095392、WO 2015/181098、WO 2015/001085、WO 2015/104346、WO 2015/172800、WO

2016/020444或WO 2016/014974。

[1459] 在一些实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体可以包括来自利妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗、奥瑞组单抗、奥法木单抗、奥卡妥珠单抗、维妥组单抗和乌利妥昔单抗的抗体或抗原结合部分。

[1460] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为XmAb®13676。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为REGN1979。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为FBTA05(Lymphomun)。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体为格菲妥单抗。

[1461] 在一些实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体可以包括本文所命名的一般、生物类似或非可比生物抗体形式。

[1462] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的抗原结合结构域,该抗原结合结构域包括重链可变区,该重链可变区包括:

[1463] (i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[1464] (ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和

[1465] (iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;

[1466] 以及轻链可变区,其包括:

[1467] (i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;

[1468] (ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和

[1469] (iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。

[1470] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的抗原结合结构域,该抗原结合结构域包括重链可变区序列和轻链可变区序列,该重链可变区序列与SEQ ID NO:7为至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同,该轻链可变区序列与SEQ ID NO:8序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的抗原结合结构域,该抗原结合结构域包括SEQ ID NO:7的重链可变区序列和SEQ ID NO:8的轻链可变区序列。

[1471] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括至少一个与CD3特异性结合的抗原结合结构域,该抗原结合结构域包括重链可变区,该重链可变区包括:

[1472] (i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;

[1473] (ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;和

[1474] (iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;

[1475] 以及轻链可变区,其包括:

[1476] (i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列;

[1477] (ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列;和

[1478] (iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列。

[1479] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括至少一个与CD3特异性结合的抗原结合结构域,该抗原结合结构域包括重链可变区序列和轻链可变区序列,该重链可变区序列与SEQ ID NO:15至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同,该轻链可变区序列与SEQ ID NO:16序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括至少一个与CD3特异性结合的抗原结合结

构域,该抗原结合结构域包括SEQ ID NO:15的重链可变区序列和SEQ ID NO:16的轻链可变区序列。

[1480] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括

[1481] (i)至少一个与CD20特异性结合的抗原结合结构域,该抗原结合结构域包括重链可变区,该重链可变区包括:

[1482] a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[1483] b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和

[1484] c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;

[1485] 和轻链可变区,其包含:

[1486] a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;

[1487] b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和

[1488] c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;和

[1489] (ii)至少一个与CD3特异性结合的抗原结合结构域,该抗原结合结构域包括重链可变区,该重链可变区包括:

[1490] a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;

[1491] b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;和

[1492] c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;以及

[1493] 轻链可变区,其包括:

[1494] a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列;

[1495] b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列;和

[1496] c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列。

[1497] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括

[1498] (i)至少一个与CD20特异性结合的抗原结合结构域,该抗原结合结构域包括SEQ ID NO:7的重链可变区序列和SEQ ID NO:8的轻链可变区序列,以及

[1499] (ii)至少一个与CD3特异性结合的抗原结合结构域,该抗原结合结构域包括SEQ ID NO:15的重链可变区序列和SEQ ID NO:16的轻链可变区序列。

[1500] 在一个实施例中,与抗CD20/抗CD3双特异性抗体的CD3特异性结合的抗原结合结构域为抗体片段,特别是Fab分子或scFv分子,更特别是Fab分子。在特定实施例中,与抗CD20/抗CD3双特异性抗体的CD3特异性结合的抗原结合结构域为交叉型Fab分子,其中Fab重链和Fab轻链的可变结构域或恒定结构域被交换(即彼此替换)。

[1501] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的抗原结合结构域和一个与CD3特异性结合的抗原结合结构域。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括与CD3特异性结合的第一抗原结合结构域和与CD20特异性结合的第二抗原结合结构域和第三抗原结合结构域。在一个实施例中,第一抗原结合结构域为交叉型Fab分子,而第二抗原结合结构域和第三抗原结合结构域各自为常规Fab分子。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体进一步包括Fc结构域。抗CD20/抗CD3双特异性抗体可以在Fc区和/或如本文所述的抗原结合结构域中包括修饰。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括含有一个或多个降低与Fc受体的结合和/或效应子功能的氨基酸取代的IgG1 Fc结构域。在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括IgG1 Fc结构域,该结构

包括氨基酸取代L234A、L235A和P329G(EU编号)。

[1502] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括

[1503] (i)与CD3特异性结合的抗原结合结构域,其在Fab重链的C端处融合至Fc结构域的第一亚基的N端;

[1504] (ii)与CD20特异性结合的第一抗原结合结构域,其在Fab重链的C端处融合至与CD3特异性结合的抗原结合结构域的Fc重链的N端;以及

[1505] (iii)与CD20特异性结合的第二抗原结合结构域,其在Fab重链的C端处融合至Fc结构域的第二亚基的N端。

[1506] 在特定实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括

[1507] a)第一Fab分子,其与CD3、特别是与CD3ε特异性结合;并且其中Fab轻链和Fab重链的可变结构域VL和VH彼此替换;

[1508] b)第二Fab分子和第三Fab分子,其与CD20特异性结合,其中在第二Fab分子和第三Fab分子的恒定结构域CL中,处于位置124处的氨基酸被赖氨酸(K)取代(根据Kabat编号),并且处于位置123处的氨基酸被赖氨酸(K)或精氨酸(R)(特别是精氨酸(R))取代(根据Kabat编号),并且其中在第二Fab分子和第三Fab分子的恒定结构域CH1中,处于位置147处的氨基酸被谷氨酸(E)取代(EU编号),并且处于位置213处的氨基酸被谷氨酸(E)取代(EU编号);以及

[1509] c)Fc结构域,其由能够稳定缔合的第一亚基和第二亚基构成。

[1510] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括两个与CD20特异性结合的抗原结合结构域和一个与CD3特异性结合的抗原结合结构域。

[1511] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体对CD20为二价且对CD3为一价。

[1512] 在一个实施例中,a)下的第一Fab分子在Fab重链的C端处融合至c)下的Fc结构域中的一个亚基的N端,b)下的第二Fab分子在Fab重链的C端处融合至a)下的第一Fab分子的重链的N端,并且b)下的第三Fab分子在Fab重链的C端处融合至c)下的Fc结构域的另一亚基的N端。在一个实施例中,a)下的第一Fab分子包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区与SEQ ID NO:15序列至少95%、96%、97%、98%或99%相同,该轻链可变区与SEQ ID NO:16序列至少95%、96%、97%、98%或99%相同。

[1513] 在另一实施例中,a)下的第一Fab分子包含SEQ ID NO:15的重链可变区序列和SEQ ID NO:16的轻链可变区序列。

[1514] 在一个实施例中,b)下的第二Fab分子和第三Fab分子各自包括重链可变区序列和轻链可变区序列,该重链可变区与SEQ ID NO:7序列至少95%、96%、97%、98%或99%相同,该轻链可变区与SEQ ID NO:8序列至少95%、96%、97%、98%或99%相同。

[1515] 在一个实施例中,b)下的第二Fab分子和第三Fab分子各自包括SEQ ID NO:7的重链可变区序列和SEQ ID NO:8的轻链可变区序列。

[1516] 在特定实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括:与SEQ ID NO:17序列至少95%、96%、97%、98%或99%相同的多肽;与SEQ ID NO:18序列至少95%、96%、97%、98%或99%相同的多肽;与SEQ ID NO:19序列至少95%、96%、97%、98%或99%相同的多肽;以及与SEQ ID NO:20序列至少95%、96%、97%、98%或99%相同的多肽。在另一特定实施例中,双特异性抗体包括:SEQ ID NO:17的多肽序列;SEQ ID NO:18的多肽序列;SEQ ID NO:

19的多肽序列;以及SEQ ID NO:20的多肽序列。在另一特定实施例中,双特异性抗体包括:一条包括SEQ ID NO:17的多肽链;一条包括SEQ ID NO:18的多肽链;一条包括SEQ ID NO:19的多肽链;以及两条包括SEQ ID NO:20的多肽链。

[1517] 特定的抗CD20/抗CD3双特异性抗体在PCT公开号WO 2016/020309和欧洲专利申请号EP15188093和EP16169160(各自通过引用整体并入本文)中描述。

[1518] 格菲妥单抗

[1519] 在一个实施例中,可用于本文所提供的方法的抗CD20/抗CD3双特异性抗体为格菲妥单抗。格菲妥单抗(WHO药物信息(药物的国际非专利名称),推荐INN:清单83,2020年,第34卷,第1期,第39页;拟定INN:List 121WHO Drug Information,第33卷,第2期,2019年,第276页,也称为CD20-TCB、RO7082859或RG6026;CAS#:2229047-91-8)为一种新型T细胞接合双特异性(TCB)全长抗体,其具有2:1的分子构型,以用于与B细胞上的CD20进行二价结合并与T细胞上的CD3(特别是CD3ε链(CD3e))进行一价结合。其CD3结合区以头对尾方式经由柔性接头融合至CD20结合区中的一个。这种结构赋予格菲妥单抗优于其他具有1:1构型的CD20-CD3双特异性抗体的体外效力,并在临床前DLBCL模型中产生显著的抗肿瘤功效。CD20二价在竞争性抗CD20抗体的存在下保留了这种效力,从而为使用这些药物进行预治疗或共同治疗提供了机会。格菲妥单抗包括一个工程改造的异二聚体Fc区,其中与FcgR和C1q的结合完全消失。通过与表达人类CD20的肿瘤细胞和T细胞上的T细胞受体(TCR)复合物的CD3e同时结合,除了T细胞活化、增生和细胞因子释放外,它也诱导肿瘤细胞裂解。由格菲妥单抗介导的B细胞溶解为CD20特异性,并且在不存在CD20表达下或在不存在T细胞与CD20表达细胞的同时结合(交联)下不会发生。除杀死外,T细胞也因CD3交联而发生活化,如通过T细胞活化标记物(CD25和CD69)的增加、细胞因子释放(IFNγ、TNFα、IL-2、IL-6、IL-10)、细胞毒性颗粒释放(颗粒酶B)和T细胞增生所检测。格菲妥单抗的分子结构的示意图如图2所示。格菲妥单抗的序列汇总在表2中。

[1520] 表2.格菲妥单抗的序列ID

[1521]

格菲妥单抗的序列 ID			
CD3 重链		CD3 轻链	
SEQ ID NO:	说明	SEQ ID NO:	说明
9	HVR-H1 (Kabat)	12	HVR-L1 (Kabat)
10	HVR-H2 (Kabat)	13	HVR-L2 (Kabat)
11	HVR-H3 (Kabat)	14	HVR-L3 (Kabat)
15	VH	16	VL
CD20 重链		CD20 轻链	
1	HVR-H1 (Kabat)	4	HVR-L1 (Kabat)
2	HVR-H2 (Kabat)	5	HVR-L2 (Kabat)
3	HVR-H3 (Kabat)	6	HVR-L3 (Kabat)
7	VH	8	VH
全长抗体			
17	HC-杵	18	HC-白
19	LC-CD3	20	LC-CD20

[1522] B.抗体形式

[1523] 1.抗CD20/抗CD3双特异性抗体

[1524] 可用于本文所提供的方法中的抗CD20/抗CD3双特异性抗体的组分可以各种构型彼此融合。示例性构型在图1中描绘。

[1525] 在特定实施例中,包括在抗CD20/抗CD3双特异性抗体中的抗原结合部分为Fab分子。在此类实施例中,第一抗原结合部分、第二抗原结合部分、第三抗原结合部分等在本文中可以分别称为第一Fab分子、第二Fab分子、第三Fab分子等。另外,在特定实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括由能够稳定缔合的第一亚基和第二亚基构成的Fc结构域。

[1526] 在一些实施例中,第一Fab分子在Fab重链的C端处融合至Fc结构域的第一亚基或第二亚基的N端。

[1527] 在一个此类实施例中,第二Fab分子在Fab重链的C端处融合至第一Fab分子的Fab重链的N端。在具体此类实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体基本上由第一Fab分子和第二Fab分子、由第一亚基和第二亚基构成的Fc结构域以及任选地一个或多个肽接头组成,其中该第一Fab分子在Fab重链的C端处融合至该Fc结构域的第一亚基或第二亚基的N端,并且该第二Fab分子在Fab重链的C端处融合至第一Fab分子的Fab重链的N端。此类构型示意性地在图1G和图1K中描绘。任选地,第一Fab分子的Fab轻链和第二Fab分子的Fab轻链可以另外彼此融合。

[1528] 在另一实施例中,第二Fab分子在Fab重链的C端处融合至Fc结构域的第一亚基或第二亚基的N端。在具体此类实施例中,抗体基本上由第一Fab分子和第二Fab分子、由第一亚基和第二亚基构成的Fc结构域以及任选地一个或多个肽接头组成,其中第一Fab分子和第二Fab分子各自在Fab重链的C端处融合至Fc结构域的亚基中的一个亚基的N端。此类构型示意性地在图1A和图1D中描绘。第一Fab分子和第二Fab分子可以直接或通过肽接头与Fc结构域融合。在一个特定实施例中,所述第一Fab分子和所述第二Fab分子各自通过免疫球蛋白铰链区与Fc结构域融合。在一个具体实施例中,免疫球蛋白铰链区是人IgG_1铰链区,特别是在Fc结构域是IgG_1 Fc结构域的情况下。

[1529] 在其他实施例中,第二Fab分子在Fab重链的C端处融合至Fc结构域的第一亚基或第二亚基的N端。在一个此类实施例中,第一Fab分子在Fab重链的C端处融合至第二Fab分子的Fab重链的N端。在具体此类实施例中,抗体基本上由第一Fab分子和第二Fab分子、由第一亚基和第二亚基构成的Fc结构域以及任选地一个或多个肽接头组成,其中第一Fab分子在Fab重链的C端处融合至第二Fab分子的Fab重链的N端,并且第二Fab分子在Fab重链的C端处融合至Fc结构域的第一亚基或第二亚基的N端。此类构型示意性地在图1H和1L。任选地,第一Fab分子的Fab轻链和第二Fab分子的Fab轻链可以另外彼此融合。

[1530] Fab分子可以与Fc结构域直接彼此融合,或者经由肽接头与Fc结构域融合,该肽接头包括一个或多个氨基酸,通常约2-20个氨基酸。肽接头是本领域中已知的并在本文中描述的。合适的非免疫原性肽接头包括例如$(G_4S)_n$(SEQ ID NO:21)肽接头、$(SG_4)_n$(SEQ ID NO:22)肽接头或$G_4(SG_4)_n$(SEQ ID NO:23)肽接头。“n”通常为1至10的整数,通常为2至4。在一个实施例中,所述肽接头的长度为至少5个氨基酸,在一个实施例中长度为5至100个氨基酸,在另一实施例中为10至50个氨基酸。在一个实施例中,肽接头为$(GxS)_n$或$(GxS)_nG_m$其中G=甘氨酸,S=丝氨酸,并且(x=3,n=3、4、5或6,并且m=0、1、2或3)或(x=4,n=2、3、4或5,

并且m＝0、1、2或3)，在一个实施例中，x＝4且n＝2或3，在另一实施例中，x＝4且n＝2(SEQ ID NO:25-56)。在一个实施例中，肽接头为$(G_4S)_2$(SEQ ID NO 29)。一种用于使第一Fab分子和第二Fab分子的Fab轻链彼此融合的特别合适的肽接头为$(G_4S)_2$(SEQ ID NO:29)。一种适用于连接第一Fab片段和第二Fab片段的Fab重链的示例性肽接头包括序列(D)-$(G_4S)_2$(SEQ ID NO:29和57)。另一合适的此类接头包括序列$(G_4S)_4$(SEQ ID NO:24)。另外，接头可包含免疫球蛋白铰链区(的一部分)。特别地，在Fab分子与Fc结构域亚基的N末端融合的情况下，可以在具有或没有另外的肽接头的情况下经由免疫球蛋白铰链区或其一部分进行融合。

[1531] 可使用能够与靶细胞抗原特异性结合的具有单一抗原结合部分(诸如Fab分子)的抗体(例如，如图1A、图1D、图1G、图1H、图1K和图1L所示)，特别是在预期高亲和力抗原结合部分结合后靶细胞抗原发生内在化的情况下。在这种情况下，存在一个以上对靶细胞抗原特异的抗原结合部分可能会增强靶细胞抗原的内化，从而降低其可用性。

[1532] 但是，在很多其他情况下，具有包括两个或更多个对靶细胞抗原具特异性的抗原结合部分(诸如Fab分子)的抗体(参见图1B、图1C、图1E、图1F、图1I、图1J、图1M或图1N所示的实例)将是有利的，例如有利于优化对靶位点的靶向或允许靶细胞抗原的交联。

[1533] 据此，在特定实施例中，抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括两个抗CD20结合部分，例如，两个靶向CD20的Fab分子。在一个实施例中，两个靶向CD20的Fab分子为常规Fab分子。在一个实施例中，两个靶向CD20的Fab分子包含相同的重链和轻链氨基酸序列，并且具有相同的结构域排列(即，常规或交叉型)。

[1534] 在替代性实施例中，抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括两个抗CD3结合部分，例如，两个靶向CD3的Fab分子。在一个此类实施例中，两个靶向CD3的Fab分子都为交叉型Fab分子(一个Fab分子，其中Fab重链和轻链的可变结构域VH和VL或恒定结构域CL和CH1彼此交换/替换)。在一个此类实施例中，两个靶向CD3的Fab分子包含相同的重链和轻链氨基酸序列，并且具有相同的结构域排列(即，常规或交叉型)。

[1535] 在一个实施例中，第三Fab分子在Fab重链的C末端处融合至Fc结构域的第一或第二亚基的N末端。

[1536] 在特定实施例中，第二和第三Fab分子各自在Fab重链的C末端处融合至Fc结构域的亚基中的一个亚基的N末端，并且第一Fab分子在Fab重链的C末端处融合至第二Fab分子的Fab重链的N末端。在具体此类实施例中，抗体基本上由第一Fab分子、第二Fab分子和第三Fab分子、由第一亚基和第二亚基构成的Fc结构域以及任选地一个或多个肽接头组成，其中第一Fab分子在Fab重链的C端处融合至第二Fab分子的Fab重链的N端，并且第二Fab分子在Fab重链的C端处融合至Fc结构域的第一亚基的N端，并且其中第三Fab分子在Fab重链的C端处融合至Fc结构域的第二亚基的N端。此类构型示意性地在图1B和图1E(实施例，其中第三Fab分子为常规Fab分子，并且与第二Fab分子相同)以及图1I和图1M(实施例，其中第三Fab分子为交叉型Fab分子，并且优选地与第一Fab分子相同)中描绘。第二和第三Fab分子可以直接或通过肽接头融合至Fc结构域。在一个具体实施例中，第二和第三Fab分子各自通过免疫球蛋白铰链区与Fc结构域融合。在一个具体实施例中，免疫球蛋白铰链区是人IgG_1铰链区，特别是在Fc结构域是IgG_1 Fc结构域的情况下。任选地，第一Fab分子的Fab轻链和第二Fab分子的Fab轻链可以另外彼此融合。

[1537] 在另一实施例中，第二Fab分子和第三Fab分子各自在Fab重链的C端处融合至Fc结

构域的亚基中的一个亚基的N端,并且第一Fab分子在Fab重链的C端处融合至第二Fab分子的Fab重链的N端。在具体此类实施例中,抗体基本上由第一Fab分子、第二Fab分子和第三Fab分子、由第一亚基和第二亚基构成的Fc结构域以及任选地一个或多个肽接头组成,其中第一Fab分子在Fab重链的C端处融合至第二Fab分子的Fab重链的N端,并且第二Fab分子在Fab重链的C端处融合至Fc结构域的第一亚基的N端,并且其中第三Fab分子在Fab重链的C端处融合至Fc结构域的第二亚基的N端。此类构型示意性地在图1C和图1F(实施例,其中第三Fab分子为常规Fab分子,并且与第二Fab分子相同以及图1J和图1N(实施例,其中第三Fab分子为交叉型Fab分子,并且与第一Fab分子相同)中描绘。第一和第三Fab分子可以直接或通过肽接头融合至Fc结构域。在一个具体实施例中,第二和第三Fab分子各自通过免疫球蛋白铰链区与Fc结构域融合。在一个具体实施例中,免疫球蛋白铰链区是人IgG_1铰链区,特别是在Fc结构域是IgG_1 Fc结构域的情况下。任选地,第一Fab分子的Fab轻链和第二Fab分子的Fab轻链可以另外彼此融合。

[1538] 在其中Fab分子在Fab重链的C端通过免疫球蛋白铰链区融合至Fc结构域的亚基中的每一个亚基的N端的抗体构型中,两个Fab分子、铰链区和Fc结构域基本上形成免疫球蛋白分子。在特定实施例中,免疫球蛋白分子为IgG类免疫球蛋白。在甚至更具体的实施例中,免疫球蛋白为IgG_1亚类免疫球蛋白。在另一实施例中,免疫球蛋白为IgG_4亚类免疫球蛋白。在另外的特定实施例中,免疫球蛋白为人免疫球蛋白。在其他实施例中,免疫球蛋白为嵌合免疫球蛋白或人源化免疫球蛋白。

[1539] 在一些抗体中,第一Fab分子的Fab轻链与第二Fab分子的Fab轻链彼此融合,任选地经由肽接头融合。根据第一Fab分子和第二Fab分子的构型,第一Fab分子的Fab轻链可以在其C末端融合至第二个Fab分子的Fab轻链的N末端,或第二Fab分子的Fab轻链可以在其C末端融合至第一Fab分子的Fab轻链的N末端。第一Fab分子与第二Fab分子的Fab轻链的融合进一步减少了不匹配Fab重链与轻链的错配,并且也减少了表达一些抗体所需的质粒数量。

[1540] 在某些实施例中,抗体包括:多肽,其中第一Fab分子的Fab轻链可变区与该第一Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键(即,该第一Fab分子包含交叉型Fab重链,其中重链可变区被轻链可变区替换),其继而与Fc结构域亚基共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-CH2-CH3(-CH4));以及多肽,其中第二Fab分子的Fab重链与Fc结构域亚基共享羧基端肽键($VH_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-CH2-CH3(-CH4))。在一些实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第一Fab分子的Fab重链可变区与该第一Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键($VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$),并且与第二Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$)。在某些实施例中,多肽例如通过二硫键共价连接。

[1541] 在某些实施例中,抗体包括:多肽,其中第一Fab分子的Fab重链可变区与该第一Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键(即,该第一Fab分子包含交叉型Fab重链,其中重链恒定区被轻链恒定区替换),其继而与Fc结构域亚基共享羧基端肽键($VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$-CH2-CH3(-CH4));以及多肽,其中第二Fab分子的Fab重链与Fc结构域亚基共享羧基端肽键($VH_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-CH2-CH3(-CH4))。在一些实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第一Fab分子的Fab轻链可变区与该第一Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CH1_{(1)}$),并且与第二Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$)。在某些实施例中,多肽例如通过二硫键共价连接。

[1542] 在一些实施例中,抗体包括多肽,其中第一Fab分子的Fab轻链可变区与该第一Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键(即,该第一Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链可变区被轻链可变区替换),其继而与第二Fab分子的Fab重链共享羧基端肽键,其继而与Fc结构域亚基共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VH_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-CH2-CH3(-CH4))。在其他实施例中,抗体包括多肽,其中第二Fab分子的Fab重链与第一Fab分子的Fab轻链可变区共享羧基端肽键,其继而与该第一Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键(即,该第一Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链可变区被轻链可变区替换),其继而与Fc结构域亚基共享羧基端肽键($VH_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-$VL_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-CH2-CH3(-CH4))。

[1543] 在这些实施例中的一些实施例中,抗体进一步包括:第一Fab分子的交叉型Fab轻链多肽,其中该第一Fab分子的Fab重链可变区与该第一Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键($VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$),并且与第二Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$)。在这些实施例中的其他实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第一Fab分子的Fab重链可变区与该第一Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键,其继而与第二Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$-$VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$);或多肽,其中第二Fab分子的Fab轻链多肽与第一Fab分子的Fab重链可变区共享羧基端肽键,其继而与该第一Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键($VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$)(在适当情况下)。

[1544] 根据这些实施例的抗体可以进一步包括:(i)Fc结构域亚基多肽(CH2-CH3(-CH4)),或(ii)多肽,其中第三Fab分子的Fab重链与Fc结构域亚基共享羧基端肽键($VH_{(3)}$-$CH1_{(3)}$-CH2-CH3(-CH4)),并且与该第三Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。在某些实施例中,多肽例如通过二硫键共价连接。

[1545] 在一些实施例中,抗体包括多肽,其中第二Fab分子的Fab重链可变区与第一Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键(即,该第一Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链恒定区被轻链恒定区替换),其继而与该第二Fab分子的Fab重链共享羧基端肽键,其继而与Fc结构域亚基共享羧基端肽键($VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$-$VH_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-CH2-CH3(-CH4))。在其他实施例中,抗体包括多肽,其中第二Fab分子的Fab重链与第一Fab分子的Fab重链可变区共享羧基端肽键,其继而与该第一Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键(即,该第一Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链恒定区被轻链恒定区替换),其继而与Fc结构域亚基共享羧基端肽键($VH_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$-CH2-CH3(-CH4))。

[1546] 在这些实施例中的一些实施例中,抗体进一步包括:第一Fab分子的交叉型Fab轻链多肽,其中该第一Fab分子的Fab轻链可变区与该第一Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CH1_{(1)}$),并且与第二Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$)。在这些实施例中的其他实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第一Fab分子的Fab轻链可变区与该第一Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键,其继而与第二Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$);或多肽,其中第二Fab分子的Fab轻链多肽与第一Fab分子的Fab重链可变区共享羧基端肽键,其继而与该第一Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键($VL_{(2)}$-$CL_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CL_{(1)}$)(视情况而定)。

[1547] 根据这些实施例的抗体可以进一步包括:(i)Fc结构域亚基多肽(CH2-CH3(-CH4)),或(ii)多肽,其中第三Fab分子的Fab重链与Fc结构域亚基共享羧基端肽键($VH_{(3)}$-$CH1_{(3)}$-CH2-CH3(-CH4)),并且与该第三Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(3)}$-

$CL_{(3)}$)。在某些实施例中,多肽例如通过二硫键共价连接。

[1548] 在某些实施例中,抗体包括多肽,其中第一Fab分子的Fab重链与第二Fab分子的Fab轻链可变区共享羧基端肽键,其继而与该第二Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键(即,该第二Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链可变区被轻链可变区替换)($VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第二Fab分子的Fab重链可变区与第二Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$),并且与第一Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。

[1549] 在某些实施例中,抗体包括多肽,其中第二Fab分子的Fab轻链可变区与该第二Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键(即,该第二Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链可变区被轻链可变区替换),其继而与第一Fab分子的Fab重链共享羧基端肽键($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第二Fab分子的Fab重链可变区与第二Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$),并且与第一Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。

[1550] 在某些实施例中,抗体包括多肽,其中第二Fab分子的Fab重链可变区与该第二Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键(即,该第二Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链可变区被轻链可变区替换),其继而与第一Fab分子的Fab重链共享羧基端肽键($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第二Fab分子的Fab轻链可变区与该第二Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$),并且与第一Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。

[1551] 在某些实施例中,抗体包括多肽,其中第三Fab分子的Fab重链与第一Fab分子的Fab重链共享羧基端肽键,其继而与第二Fab分子的Fab轻链可变区共享羧基端肽键,其继而与第二Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键(即,该第二Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链可变区被轻链可变区替换)($VH_{(3)}$-$CH1_{(3)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第二Fab分子的Fab重链可变区与第二Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$),并且与第一Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括第三Fab分子的Fab轻链多肽($VL_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。

[1552] 在某些实施例中,抗体包括多肽,其中第三Fab分子的Fab重链与第一Fab分子的Fab重链共享羧基端肽键,其继而与第二Fab分子的Fab重链可变区共享羧基端肽键,其继而与该第二Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键(即,该第二Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链恒定区被轻链恒定区替换)($VH_{(3)}$-$CH1_{(3)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第二Fab分子的Fab轻链可变区与该第二Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$),并且与第一Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括第三Fab分子的Fab轻链多肽($VL_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。

[1553] 在某些实施例中,抗体包括多肽,其中第二Fab分子的Fab轻链可变区与该第二Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键(即,该第二Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链可变区被轻链可变区替换),其继而与第一Fab分子的Fab重链共享羧基端肽键,其继而与第三Fab分子的Fab重链共享羧基端肽键($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VH_{(3)}$-$CH1_{(3)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第二Fab分子的Fab重链可变区与第二Fab分子的Fab轻链

恒定区共享羧基端肽键($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$),并且与第一Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括第三Fab分子的Fab轻链多肽($VL_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。

[1554] 在某些实施例中,抗体包括多肽,其中第二Fab分子的Fab重链可变区与该第二Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键(即,该第二Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链恒定区被轻链恒定区替换),其继而与第一Fab分子的Fab重链共享羧基端肽键,其继而与第三Fab分子的Fab重链共享羧基端肽键($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VH_{(3)}$-$CH1_{(3)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第二Fab分子的Fab轻链可变区与该第二Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$),并且与第一Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括第三Fab分子的Fab轻链多肽($VL_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。

[1555] 在某些实施例中,抗体包括多肽,其中第一Fab分子的Fab重链与第二Fab分子的Fab轻链可变区共享羧基端肽键,其继而与该第二Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键(即,该第二Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链可变区被轻链可变区替换),其继而与第三Fab分子的Fab轻链可变区共享羧基端肽键,其继而与该第三Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键(即,该第三Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链可变区被轻链可变区替换)($VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-$VL_{(3)}$-$CH1_{(3)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第二Fab分子的Fab重链可变区与第二Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$),并且与第一Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括多肽,其中第三Fab分子的Fab重链可变区与该第三Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键($VH_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。

[1556] 在某些实施例中,抗体包括多肽,其中第一Fab分子的Fab重链与第二Fab分子的Fab重链可变区共享羧基端肽键,其继而与该第二Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键(即,该第二Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链恒定区被轻链恒定区替换),其继而与第三Fab分子的Fab重链可变区共享羧基端肽键,其继而与该第三Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键(即,该第三Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链恒定区被轻链恒定区替换)($VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$-$VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$-$VH_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第二Fab分子的Fab轻链可变区与该第二Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$),并且与第一Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括多肽,其中第三Fab分子的Fab轻链可变区与该第三Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键($VL_{(3)}$-$CH1_{(3)}$)。

[1557] 在某些实施例中,抗体包括多肽,其中第三Fab分子的Fab轻链可变区与该第三Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键(即,该第三Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链可变区被轻链可变区替换),其继而与第二Fab分子的Fab轻链可变区共享羧基端肽键,其继而与该第二Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键(即,该第二Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链可变区被轻链可变区替换),其继而与第一Fab分子的Fab重链共享羧基端肽键($VL_{(3)}$-$CH1_{(3)}$-$VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第二Fab分子的Fab重链可变区与第二Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键($VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$),并且与第一Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括多肽,其中第三Fab分子的Fab重链可变区与该第三Fab分子的Fab轻链恒定

区共享羧基端肽键($VH_{(3)}$-$CL_{(3)}$)。

[1558] 在某些实施例中,抗体包括多肽,其中第三Fab分子的Fab重链可变区与该第三Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键(即,该第三Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链恒定区被轻链恒定区替换),其继而与第二Fab分子的Fab重链可变区共享羧基端肽键,其继而与该第二Fab分子的Fab轻链恒定区共享羧基端肽键(即,该第二Fab分子包含交叉型Fab重链,其中,重链恒定区被轻链恒定区替换),其继而与第一Fab分子的Fab重链共享羧基端肽键($VH_{(3)}$-$CL_{(3)}$-$VH_{(2)}$-$CL_{(2)}$-$VH_{(1)}$-$CH1_{(1)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括:多肽,其中第二Fab分子的Fab轻链可变区与该第二Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键($VL_{(2)}$-$CH1_{(2)}$),并且与第一Fab分子的Fab轻链多肽共享羧基端肽键($VL_{(1)}$-$CL_{(1)}$)。在一些实施例中,抗体进一步包括多肽,其中第三Fab分子的Fab轻链可变区与该第三Fab分子的Fab重链恒定区共享羧基端肽键($VL_{(3)}$-$CH1_{(3)}$)。

[1559] 根据上述实施例中的任何实施例,抗体的组分(例如,Fab分子、Fc结构域)可以直接融合或通过各种接头融合,特别地,通过本文所述或本领域中已知的包括一个或多个氨基酸(通常约2至20个氨基酸)的肽接头进行融合。适合的非免疫原性肽接头包括例如$(G_4S)_n$(SEQ ID NO 21)肽接头、$(SG_4)_n$(SEQ ID NO 22)肽接头或$G_4(SG_4)_n$(SEQ ID NO 23)肽接头,其中n通常为1至10、通常2至4的整数。

[1560] 2.Fc结构域

[1561] 可用于如本文所提供的方法中的抗CD20/抗CD3双特异性抗体可以包括由一对多肽链组成的Fc结构域,该多肽链包括抗体分子的重链域。例如,免疫球蛋白G(IgG)分子的Fc结构域是二聚体,该二聚体的每个亚基包含CH2和CH3 IgG重链恒定结构域。Fc结构域的两个亚基能够彼此稳定缔合。

[1562] 在一个实施例中,Fc结构域为IgG Fc结构域。在一个特定实施例中,Fc结构域是IgG_1 Fc结构域。在另一个实施例中,Fc结构域是IgG_4 Fc结构域。在更具体实施例中,Fc结构域为IgG_4 Fc结构域,其在位置S228(Kabat编号)处包括氨基酸取代、特别是氨基酸取代S228P。该氨基酸取代减少活体内IgG_4抗体的Fab臂交换(参见,Stubenrauch等人,Drug Metabolism and Disposition 38,84-91(2010))。在另外的特定实施例中,Fc结构域为人Fc结构域。

[1563] (i)促进异源二聚化的Fc结构域修饰

[1564] 可用于如本文所提供的方法中的抗CD20/抗CD3双特异性抗体可以包括不同的组分(例如,抗原结合结构域),该组分融合至Fc结构域的两个亚基中的一个亚基或另一亚基,因此Fc结构域的两个亚基通常包括在两条不同的多肽链中。这些多肽的重组共表达和随后的二聚化导致了两种多肽的几种可能的组合。为改善重组生产中此类抗体的产率和纯度,由此在抗体的Fc结构域中引入促进期望多肽的缔合的修饰将是有利的。

[1565] 据此,在特定实施例中,Fc结构域包括促进Fc结构域的第一亚基与第二亚基的缔合的修饰。人IgG Fc结构域的两个亚基之间最广泛的蛋白质间相互作用位点在Fc结构域的CH3结构域中。因此,在一个实施例中,所述修饰位于Fc结构域的CH3结构域中。

[1566] 若干种对Fc结构域的CH3结构域进行修饰以便增强异源二聚化的方法在例如WO 96/27011、WO 98/050431、EP 1870459、WO 2007/110205、WO 2007/147901、WO 2009/089004、WO 2010/129304、WO 2011/90754、WO 2011/143545、WO 2012058768、WO

2013157954、WO 2013096291中很好地描述。通常,在所有此类方法中,Fc结构域的第一亚基的CH3结构域和Fc结构域的第二亚基的CH3结构域都以互补的方式工程化,使得每个CH3结构域(或包含其的重链)可以不再与其自身同源二聚化,而是被迫与互补工程化的其他CH3结构域异源二聚化(使得第一和第二CH3结构域异源二聚化并且在两个第一或两个第二CH3结构域之间不形成同源二聚体)。这些用于改善重链异源二聚化的不同方法被视为与重链-轻链修饰(例如,Fab臂中的可变区或恒定区交换/替换,或在CH1/CL界面中引入带有相反电荷的带电氨基酸的取代基)结合的不同选择,其减少了轻链错配和Bence Jones型副产物。

[1567] 在一个具体实施例中,所述促进Fc结构域的第一亚基和第二亚基缔合的修饰是所谓的"突出物入孔"修饰,所述修饰包含在Fc结构域的两个亚基中的一个亚基中进行"突出物"修饰并且在Fc结构域的两个亚基中的另一个亚基中进行"孔"修饰。

[1568] "杵臼"技术在例如:US 5,731,168;US 7,695,936;Ridgway等人,Prot Eng.9,617-621(1996)和Carter,J Immunol Meth中描述。248,7-15(2001)。通常,该方法涉及在第一多肽的界面处引入突起("杵")并在第二多肽的界面中引入相应的空腔("臼"),使得该突起可以定位在该空腔中,以便促进异二聚体的形成并阻碍同二聚体的形成。突起是通过用较大侧链(例如酪氨酸或色氨酸)取代来自第一多肽的界面的小氨基酸侧链而构建的。具有与突起相同或相似大小的补偿空腔是通过用较小的氨基酸侧链(例如丙氨酸或苏氨酸)取代大氨基酸侧链而在第二多肽的界面中创建的。

[1569] 据此,在特定实施例中,在Fc结构域的第一亚基的CH3结构域中,将氨基酸残基替换为具有较大侧链体积的氨基酸残基,从而在该第一亚基的CH3结构域内产生突起,该突起可定位在第二亚基的CH3结构域内的空腔中,并且在该Fc结构域的该第二亚基的CH3结构域中,将氨基酸残基替换为具有较小侧链体积的氨基酸残基,从而在该第二亚基的CH3结构域内产生空腔,该第一亚基的CH3结构域内的突起可定位在该空腔内。

[1570] 优选地,所述具有较大侧链体积的氨基酸残基选自由精氨酸(R)、苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)和色氨酸(W)组成的组。

[1571] 优选地,所述具有较小侧链体积的氨基酸残基选自由丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)和缬氨酸(V)组成的组。

[1572] 凸起和空腔可以通过改变编码多肽的核酸(例如通过位点特异性诱变或通过肽合成)来制备。

[1573] 在具体实施例中,在Fc结构域的第一亚基的CH3结构域("杵"亚基)中,在位置366处的苏氨酸残基被替换为色氨酸残基(T366W),并且在Fc结构域的第二亚基的CH3结构域("臼"亚基)中,在位置407处的酪氨酸残基被替换为缬氨酸残基(Y407V)(EU编号)。在一个实施例中,另外在Fc结构域的第二亚基中,位置366处的苏氨酸残基被替换为丝氨酸残基(T366S),并且位置368处的亮氨酸残基被替换为丙氨酸残基(L368A)(EU编号)。

[1574] 在又另一实施例中,另外在Fc结构域的第一亚基中,在位置354处的丝氨酸残基被替换为半胱氨酸残基(S354C)或在位置356处的谷氨酸残基被替换为半胱氨酸残基(E356C),并且另外在Fc结构域的第二亚基中,在位置349处的酪氨酸残基被替换为半胱氨酸残基(Y349C)(EU编号)。引入这两个半胱氨酸残基导致在Fc结构域的两个亚基之间形成二硫桥,从而进一步稳定所述二聚体(Carter,J Immunol Methods 248,7-15(2001))。

[1575] 在特定实施例中,Fc结构域的第一亚基包括氨基酸取代S354C和T366W,并且Fc结

构域的第二亚基包括氨基酸取代Y349C、T366S、L368A和Y407V(EU编号)。

[1576] 在特定实施例中,本文所公开的CD3抗原结合部分融合至Fc结构域的第一亚基(包括"杵"修饰)。不期望受限于理论,CD3抗原结合部分与Fc结构域的含杵的亚基的融合将(进一步)最小化包括两个CD3抗原结合部分的双特异性抗体的生成(两个含杵的多肽的立体冲突)。

[1577] 可以设想将用于强制异源二聚化的CH3修饰的其他技术作为本发明的替代方案,并且该技术在例如WO 96/27011、WO 98/050431、EP1870459、WO 2007/110205、WO 2007/147901、WO 2009/089004、WO 2010/129304、WO 2011/90754、WO 2011/143545、WO 2012/058768、WO 2013/157954、WO 2013/096291中公开。

[1578] 在一个实施例中,替代性地使用EP 1870459 A1中所公开的异源二聚化方法。该方法基于在Fc结构域的两个亚基之间的CH3/CH3结构域界面中的特定氨基酸位置处引入带有相反电荷的荷电氨基酸。一个优选的实施例为(Fc结构域的)两个CH3结构域中的一个结构域中的氨基酸突变R409D和K370E;以及Fc结构域的两个CH3结构域中的另一结构域中的氨基酸突变D399K和E357K(EU编号)。

[1579] 在另一实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体可以包括Fc结构域的第一亚基的CH3结构域中的氨基酸突变T366W以及Fc结构域的第二亚基的CH3结构域中的氨基酸突变T366S、L368A和Y407V,以及另外地,Fc结构域的第一亚基的CH3结构域中的氨基酸突变R409D和K370E以及Fc结构域的第二亚基的CH3结构域中的氨基酸突变D399K和E357K(EU编号)。

[1580] 在另一实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体包括Fc结构域的第一亚基的CH3结构域中的氨基酸突变S354C和T366W以及Fc结构域的第二亚基的CH3结构域中的氨基酸突变Y349C、T366S、L368A和Y407V,或者抗体包括Fc结构域的第一亚基的CH3结构域中的氨基酸突变Y349C和T366W以及Fc结构域的第二亚基的CH3结构域中的氨基酸突变S354C、T366S、L368A和Y407V,以及另外地,Fc结构域的第一亚基的CH3结构域中的氨基酸突变R409D和K370E以及Fc结构域的第二亚基的CH3结构域中的氨基酸突变D399K和E357K(全部为EU编号)。

[1581] 在一个实施例中,替代地使用WO 2013/157953中描述的异源二聚化方法。在一个实施例中,第一CH3结构域包括氨基酸突变T366K,并且第二CH3结构域包括氨基酸突变L351D(EU编号)。在另一实施例中,第一CH3结构域包括氨基酸突变L351K(EU编号)。在另一实施例中,第二CH3结构域进一步包括选自Y349E、Y349D和L368E的氨基酸突变(优选地,L368E)(EU编号)。

[1582] 在一个实施例中,替代地使用WO 2012/058768中描述的异源二聚化方法。在一个实施例中,第一CH3结构域包括氨基酸突变L351Y、Y407A,并且第二CH3结构域包括氨基酸突变T366A和K409F(EU编号)。在另一实施例中,第二CH3结构域包括位置T411、D399、S400、F405、N390或K392的进一步氨基酸突变,该突变选自例如:a)T411N、T411R、T411Q、T411K、T411D、T411E或T411W;b)D399R、D399W、D399Y或D399K;c)S400E、S400D、S400R或S400K;d)F405I、F405M、F405T、F405S、F405V或F405W;e)N390R、N390K或N390D;或f)K392V、K392M、K392R、K392L、K392F或K392E(EU编号)。在另一实施例中,第一CH3结构域包括氨基酸突变L351Y和Y407A,并且第二CH3结构域包括氨基酸突变T366V和K409F(EU编号)。在另一实施例

中,第一CH3结构域包括氨基酸突变Y407A,并且第二CH3结构域包括氨基酸突变T366A和K409F(EU编号)。在另一实施例中,第二CH3结构域进一步包括氨基酸突变K392E、T411E、D399R和S400R(EU编号)。

[1583] 在一个实施例中,可替代性地使用WO 2011/143545中所公开的异源二聚化方法,例如,在选自368和409(EU编号)的位置处进行氨基酸修饰。

[1584] 在一个实施例中,替代地使用WO 2011/090762中描述的异源二聚化方法,该异源二聚化方法也使用上述突出物入孔技术。在一个实施例中,第一CH3结构域包括氨基酸突变T366W,并且第二CH3结构域包括氨基酸突变Y407A(EU编号)。在一个实施例中,第一CH3结构域包括氨基酸突变T366Y,并且第二CH3结构域包括氨基酸突变Y407T(EU编号)。

[1585] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体或抗CD20/抗CD3双特异性抗体的Fc结构域属于IgG_2亚类,并且可使用WO 2010/129304中所述的异源二聚化方法。

[1586] 在替代性实施例中,促进Fc结构域的第一亚基和第二亚基的缔合的修饰包括介导静电转向作用的修饰,例如PCT公开WO 2009/089004中所公开。通常,该方法涉及用带电荷的氨基酸残基替换两个Fc结构域亚基的界面处的一个或多个氨基酸残基,使得同源二聚体形成变得在静电上不利,但异源二聚化在静电上有利。在一个此类实施例中,第一CH3结构域包括带负电荷的氨基酸对K392和N392的氨基酸取代(例如,谷氨酸(E)或天冬氨酸(D),优选地,K392D或N392D),并且第二CH3结构域包括带正电荷的氨基酸对D399、E356、D356或E357的氨基酸取代(例如,赖氨酸(K)或精氨酸(R),优选地,D399K、E356K、D356K或E357K且更优选地,D399K和E356K)。在另一实施例中,第一CH3结构域进一步包括带负电荷的氨基酸对K409或R409的氨基酸取代(例如,谷氨酸(E)或天冬氨酸(D),优选地,K409D或R409D)。在另一实施例中,第一CH3结构域进一步或替代性地包括带负电荷的氨基酸(例如,谷氨酸(E)或天冬氨酸(D))对K439和/或K370的氨基酸取代(EU编号)。

[1587] 在又一实施例中,替代地使用WO 2007/147901中描述的异源二聚化方法。在一个实施例中,第一CH3结构域包括氨基酸突变K253E、D282K和K322D,并且第二CH3结构域包括氨基酸突变D239K、E240K和K292D(EU编号)。

[1588] 在又一实施例中,可使用WO 2007/110205中所公开的异源二聚化方法。

[1589] 在一个实施例中,Fc结构域的第一亚基包括氨基酸取代K392D和K409D,并且Fc结构域的第二亚基包括氨基酸取代D356K和D399K(EU编号)。

[1590] (ii)减少Fc受体结合和/或效应子功能的Fc结构域修饰

[1591] Fc结构域赋予抗体(诸如抗CD20/抗CD3双特异性抗体)有利的药代动力学性质,包括较长的血清半衰期,其有助于在靶组织中获得良好累积和有利的组织-血液分配比。然而,与此同时,它可以导致不希望地将抗体靶向表达Fc受体的细胞,而非靶向优选的携带抗原的细胞。此外,Fc受体信号传导路径的共活化可能导致细胞因子释放,其中在与抗体可具有的其他免疫刺激性质和抗体的长半衰期相组合的情况下,导致在系统施用后细胞因子受体的过度活化和严重副作用。

[1592] 据此,在特定实施例中,与天然IgG_1 Fc结构域相比,抗CD20/抗CD3双特异性抗体的Fc结构域对Fc受体表现出下降的结合亲和力和/或降低的效应子功能。在一个此类实施例中,与天然IgG_1 Fc结构域(或包含天然IgG_1 Fc结构域的相应分子)相比,Fc结构域(或包含该Fc结构域的分子,例如,抗体)表现出小于50%,优选地小于20%,更优选地小于10%且

最优选地小于5％的对Fc受体的结合亲和力,且/或与天然IgG_1 Fc结构域(或包含天然IgG_1 Fc结构域的相应分子)相比,表现出小于50％,优选地小于20％,更优选地小于10％且最优选地小于5％的效应子功能。在一个实施例中,Fc结构域(或包含该Fc结构域的分子,例如,抗体)实质上不与Fc受体结合和/或诱导效应子功能。在一个特定实施例中,Fc受体是Fcγ受体。在一个实施例中,Fc受体是人Fc受体。在一个实施例中,Fc受体是活化Fc受体。在一个具体实施例中,Fc受体是活化人Fcγ受体,更特别地是人FcγRIIIa、FcγRI或FcγRIIa,最特别地是人FcγRIIIa。在一个实施例中,效应子功能为选自CDC、ADCC、ADCP和细胞因子分泌的组中的一种或多种效应子功能。在一个特定实施例中,效应子功能是ADCC。在一个实施例中,与天然IgG_1 Fc结构域相比,Fc结构域对新生Fc受体(FcRn)展现出基本类似的结合亲和力。当Fc结构域(或包括该Fc结构域的分子,例如,抗体)展现出大于约70％、特别是大于约80％、更特别是大于约90％的天然IgG_1 Fc结构域(或包括IgG_1 Fc结构域的相应分子)对FcRn的结合亲和力时,实现与FcRn的基本上类似的结合。

[1593] 在某些实施例中,Fc结构域经工程化以与非工程化的Fc结构域相比具有降低的对Fc受体的结合亲和力和/或降低的效应子功能。在特定实施例中,Fc结构域包含降低Fc结构域与Fc受体的结合亲和力和/或效应子功能的一个或多个氨基酸突变。典型地,相同的一个或多个氨基酸突变存在于Fc结构域的两个亚基中的每一个中。在一个实施例中,氨基酸突变降低Fc结构域对Fc受体的结合亲和力。在一个实施例中,氨基酸突变将Fc结构域对Fc受体的结合亲和力降低至少2倍、至少5倍或至少10倍。在存在多于一个降低Fc结构域对Fc受体的结合亲和力的氨基酸突变的实施例中,这些氨基酸突变的组合可以将Fc结构域对Fc受体的结合亲和力降低至少10倍、至少20倍,或甚至至少50倍。在一些实施例中,与包括非工程改造的Fc结构域的相应分子相比,包括工程改造的Fc结构域的分子(例如,抗体)展现出小于20％、特别是小于10％、更特别是小于5％的与Fc受体的结合亲和力。在一个特定实施例中,Fc受体是Fcγ受体。在一些实施例中,Fc受体是人Fc受体。在一些实施例中,Fc受体是活化Fc受体。在一个具体实施例中,Fc受体是活化人Fcγ受体,更特别地是人FcγRIIIa、FcγRI或FcγRIIa,最特别地是人FcγRIIIa。优选地,与这些受体中的每一个的结合降低。在一些实施例中,对补体组分的结合亲和力,特别是对C1q的结合亲和力也降低。在一个实施例中,对新生Fc受体(FcRn)的结合亲和力没有降低。当Fc结构域(或包括该Fc结构域的分子,例如,抗体)展现出大于约70％的非工程改造形式的Fc结构域(或包括该非工程改造形式的Fc结构域的相应分子)与FcRn的结合亲和力时,实现基本上类似的与FcRn的结合,即,Fc结构域与受体的结合亲和力得以保持。Fc结构域或包括该Fc结构域的分子(例如,抗体)可以展现出大于约80％以及甚至大于约90％的此类亲和力。在某些实施例中,Fc结构域经工程改造以具有突变,其相比于非工程改造Fc结构域,具有降低的效应子功能。降低的效应子功能可包括但不限于以下项中的一种或多种:降低的补体依赖性细胞毒性(CDC)、降低的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、降低的抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)、减少的细胞因子分泌、减少的免疫复合物介导的抗原呈递细胞对抗原的摄取、减少的与NK细胞的结合、减少的与巨噬细胞的结合、减少的与单核细胞的结合、减少的与多形核细胞的结合、减少的直接信号传导诱导的细胞凋亡、减少的靶结合抗体的交联、减少的树突细胞成熟,或减少的T细胞致敏。在一个实施例中,降低的效应子功能是选自降低的CDC、降低的ADCC、降低的ADCP和减少的细胞因子分泌的组中的一种或多种降低的效应子功能。在一个特定实施

例中,降低的效应子功能是降低的ADCC。在一个实施例中,降低的ADCC小于未改造Fc结构域(或包括未改造Fc结构域的相应分子)诱导的ADCC的20%。

[1594] 在一个实施例中,降低Fc结构域对Fc受体的结合亲和力和/或效应子功能的氨基酸突变是氨基酸取代。在一个实施例中,Fc结构域包括在选自由E233、L234、L235、N297、P331和P329(EU编号)所组成的组的位置处的氨基酸取代。在更具体的实施例中,Fc结构域包括在选自由L234、L235和P329(EU编号)所组成的组的位置处的氨基酸取代。在一些实施例中,Fc结构域包括氨基酸取代L234A和L235A(EU编号)。在一个此类实施例中,Fc结构域是IgG_1 Fc结构域,特别地是人IgG_1 Fc结构域。在一个实施例中,Fc结构域包含在P329位的氨基酸取代。在更具体的实施例中,氨基酸取代为P329A或P329G,特别是P329G(EU编号)。在一个实施例中,Fc结构域包括在位置P329处的氨基酸取代,以及在选自E233、L234、L235、N297和P331(EU编号)的位置处的进一步的氨基酸取代。在更具体的实施例中,进一步的氨基酸取代为E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D或P331S。在特定实施例中,Fc结构域包括在位置P329、L234和L235(EU编号)处的氨基酸取代。在更特定的实施例中,Fc结构域包括氨基酸突变L234A、L235A和P329G(“P329G LALA”)。在一个此类实施例中,Fc结构域是IgG_1 Fc结构域,特别地是人IgG_1 Fc结构域。氨基酸取代的“P329G LALA”组合几乎完全消除了人IgG_1 Fc结构域的Fcγ受体(以及补体)结合,如在通过引用而整体并入本文的PCT公开号WO 2012/130831中所述。WO 2012/130831还描述了制备此类突变Fc结构域的方法和确定其性质(诸如Fc受体结合或效应子功能)的方法。

[1595] 与IgG_1抗体相比,IgG_4抗体表现出降低的对Fc受体的结合亲和力和降低的效应子功能。因此,在一些实施例中,Fc结构域为IgG_4 Fc结构域,特别地为人IgG_4 Fc结构域。在一个实施例中,IgG_4 Fc结构域包括在位置S228处的氨基酸取代,具体地为氨基酸取代S228P(EU编号)。为进一步降低其与Fc受体的结合亲和力和/或其效应子功能,在一个实施例中,IgG_4 Fc结构域包括在位置L235处的氨基酸取代,具体地为氨基酸取代L235E(EU编号)。在另一实施例中,IgG_4 Fc结构域包括在位置P329处的氨基酸取代,具体地为氨基酸取代P329G(EU编号)。在特定实施例中,IgG_4 Fc结构域包括在位置S228、L235和P329处的氨基酸取代,具体地为氨基酸取代S228P、L235E和P329G(EU编号)。这种IgG_4 Fc结构域突变体以及它们的Fcγ受体结合性质描述于PCT公开号WO 2012/130831中,该PCT公开的全部内容以引用方式并入本文。

[1596] 在特定实施例中,与天然IgG_1 Fc结构域相比,展现出降低的与Fc受体的结合亲和力和/或降低的效应子功能的Fc结构域为包括氨基酸取代L234A、L235A以及任选地包括P329G的人IgG_1 Fc结构域,或为包括氨基酸取代S228P、L235E以及任选地包括P329G(EU编号)的人IgG_4 Fc结构域。

[1597] 在某些实施例中,已消除了Fc结构域的N糖基化。在一个此类实施例中,Fc结构域包括在位置N297处的氨基酸突变,特别是天冬酰胺被替换为丙氨酸(N297A)或天冬氨酸(N297D)或甘氨酸(N297G)的氨基酸取代(EU编号)。

[1598] 除上文和PCT公开号WO 2012/130831中所公开的Fc结构域以外,具有降低的Fc受体结合和/或效应子功能的Fc结构域也包括在Fc结构域残基238、265、269、270、297、327和329中的一者或多者处具有取代的那些(美国专利号6,737,056)(EU编号)。此类Fc突变体包括在氨基酸位置265、269、270、297和327中的两者或更多者处具有取代的Fc突变体,包括所

谓“DANA”Fc突变体,其中残基265和297被丙氨酸取代(美国专利号7,332,581)。

[1599] 可以使用本领域熟知的遗传或化学方法,通过氨基酸缺失、取代、插入或修饰来制备突变Fc结构域。遗传方法可包括对编码DNA序列的位点特异性诱变、PCR、基因合成等。可以例如通过测序来验证正确的核苷酸变化。

[1600] 与Fc受体的结合可以例如通过ELISA或通过表面等离子体共振(SPR)使用标准仪器(诸如BIAcore仪器(GE Healthcare))容易地确定,并且Fc受体诸如可以通过重组表达获得。或者,Fc结构域或包括该Fc结构域的分子对Fc受体的结合亲和力可以使用已知表达特定Fc受体的细胞株(诸如表达Fc γ IIIa受体的人NK细胞)进行评估。

[1601] Fc结构域或包括该Fc结构域的分子(例如,抗体)的效应子功能可以通过本领域已知的方法来测量。本文描述了用于测量ADCC的合适测定。评定目的分子的ADCC活性的体外测定的其他示例描述于美国专利号5,500,362;Hellstrom等人Proc Natl Acad Sci USA.83,7059-7063(1986)和Hellstrom等人,Proc Natl Acad Sci USA.82,1499-1502(1985);美国专利号5,821,337;Bruggemann等人,J Exp Med 166,1351-1361(1987)。或者,可以采用非放射性测定方法(参见,例如:用于流式细胞术的ACTI™非放射性细胞毒性测定(CellTechnology,Inc.Mountain View,CA);以及CytoTox96®非放射性细胞毒性测定(Promega,Madison,WI))。用于此类测定的有用效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。另选地或另外地,例如,可以在动物模型(诸如Clynes等人,Proc Natl Acad Sci USA 95,652-656(1998)中所公开)评定感兴趣分子的ADCC活性。

[1602] 在一些实施例中,Fc结构域与补体组分,特别是C1q的结合减少。因此,在一些实施例中,其中Fc结构域经工程化以具有降低的效应子功能,所述降低的效应子功能包括降低的CDC。可以实施C1q结合测定以确定Fc结构域或包括该Fc结构域的分子(例如,抗体)能否结合C1q并因此具有CDC活性。参见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为评定补体活化,可以实施CDC测定(参见,例如:Gazzano-Santoro等人,J Immunol Methods 202,163(1996);Cragg等人,Blood 101,1045-1052(2003);和Cragg and Glennie,Blood 103,2738-2743(2004))。

[1603] 3.取代、插入和缺失

[1604] 在某些情况下,提供了用于本文所提供的治疗方法的具有一个或多个氨基酸取代的抗CD20/抗CD3双特异性抗体变体。用于取代突变的目的位点包括HVR和FR。保守置换在表3中的“优选置换”标题下示出。更多实质性改变提供于表3的“示例性置换”标题下,并且在下文参考氨基酸侧链类别进行了进一步描述。可以将氨基酸取代引入目的抗体中,并且对产物进行所需活性(例如,保留/改善的抗原结合、降低的免疫原性,或改善的ADCC或CDC)筛选。

[1605] 表3.示例性和优选的氨基酸取代

[1606]

原始残基	示例性取代	优选的取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp、Lys; Arg	Gln

[1607]

原始残基	示例性取代	优选的取代
Asp (D)	Glu；Asn	Glu
Cys (C)	Ser；Ala	Ser
Gln (Q)	Asn；Glu	Asn
Glu (E)	Asp；Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg	Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正亮氨酸	Leu
Leu (L)	正亮氨酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe	Ile
Lys (K)	Arg；Gln；Asn	Arg
Met (M)	Leu；Phe；Ile	Leu
Phe (F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val；Ser	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正亮氨酸	Leu

[1608] 可根据共同的侧链特性将氨基酸分组：

[1609] (1)疏水性：正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

[1610] (2)中性亲水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

[1611] (3)酸性：Asp、Glu；

[1612] (4)碱性：His、Lys、Arg；

[1613] (5)影响链取向的残基：Gly、Pro；

[1614] (6)芳族：Trp、Tyr、Phe。

[1615] 非保守性取代将需要用这些类别中的一个的成员交换另一类别。

[1616] 一种类型的取代变体涉及取代亲代抗体(例如，人源化或人抗体)的一个或多个高度可变区残基。通常，相对于亲本抗体，选为用于进一步研究的一个或多个所得变体将在某些生物学特性方面(例如，亲和力增加、免疫原性降低)有改变(例如，改善)和/或将基本上保留亲本抗体的某些生物学特性。示例性取代变体是亲和力成熟的抗体，其可以方便地产生，例如，使用基于噬菌体展示的亲和力成熟技术，诸如本文所述的那些。简而言之，将一个或多个HVR残基突变并且将变体抗体展示在噬菌体上并且针对特定生物活性(例如，结合亲和力)进行筛选。

[1617] 例如，可改变(例如，取代)HVR，以改善抗体亲和力。此类修改可以在HVR“热点”中

进行,即由密码子编码的残基在体细胞成熟过程中经历高频率突变(参见,例如,Chowdhury,Methods Mol.Biol.207:179-196(2008))和/或与抗原接触的残基,其中测试所得变体VH或VL的结合亲和力。通过构建二级文库并从中重新选择进行的亲和力成熟已经在例如Hoogenboom等人Methods in Molecular Biology 178:1-37(O'Brien等人主编,Human Press,Totowa,NJ(2001))中公开。在亲和力成熟的一些实例中,通过多种方法(例如,易错PCR、链改组或寡核苷酸定向突变)中的任一者将多样性引入出于成熟目的而挑选的可变基因中。然后创建一个二级文库。随后对该文库进行筛选以鉴别具有所需亲和力的任何抗体变体。引入多样性的另一种方法涉及HVR定向方法,其中将若干HVR残基(例如,每次4-6个残基)随机化。可以例如使用丙氨酸扫描诱变或建模来特异性识别参与抗原结合的HVR残基。特定而言,常靶向CDR-H3和CDR-L3。

[1618] 在某些实例中,置换、插入或缺失可出现在一个或多个HVR内,只要此类改变基本上不降低抗体结合抗原的能力。例如,可在HVR中进行基本上不降低结合亲和力的保守性改变(例如,如本文提供的保守性取代)。此类改变可以在HVR的抗原接触残基之外。在上文提供的变体VH和VL序列的某些情况下,每个HVR保持不变,或包含不超过一个、两个或三个氨基酸取代。

[1619] 可用于鉴别可被靶向诱变的抗体残基或区域的方法称作"丙氨酸扫描诱变",如Cunningham和Wells(1989)Science,244:1081-1085所述。在此方法中,鉴别残基或一组靶残基(例如,带电残基,诸如Arg、Asp、His、Lys和Glu)并用中性或带负电荷的氨基酸(例如,丙氨酸或多丙氨酸)替换以确定抗体与抗原的相互作用是否受到影响。可在对初始取代展示功能敏感性的氨基酸位置引入其他取代。可替代地或另外地,利用抗原-抗体复合物的晶体结构鉴别抗体与抗原之间的接触点。可靶向或消除作为取代的候选的此类接触残基和相邻残基。可筛选变体以确定它们是否具备期望的特性。

[1620] 氨基酸序列插入包括长度范围为一个残基至含有一百个或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基末端融合,以及一个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的实例包括具有N末端甲硫氨酰残基的抗体。抗体分子的其他插入变体包括与抗体的N端或C端融合的酶(例如,对于ADEPT)或提高抗体血清半衰期的多肽。

[1621] 4.糖基化

[1622] 在某些实例中,可以改变本发明的抗CD20/抗CD3双特异性抗体以增加或减少抗体糖基化的程度。本发明的抗CD20/抗CD3双特异性抗体中添加或缺失糖基化位点可以通过改变氨基酸序列以使得产生或去除一个或多个糖基化位点而方便地实现。

[1623] 当抗体包含Fc区时,附接于其上的碳水化合物可以被改变。由哺乳动物细胞产生的天然抗体通常包含支链的双触角寡糖,该双触角寡糖通常通过N-键合连接至Fc区的CH2结构域的Asn297。参见,例如,Wright等人,TIBTECH 15:26-32(1997)。寡糖可包括各种碳水化合物,例如,甘露糖、N-乙酰基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖和唾液酸,以及附接于双触角寡糖结构的"主干"中的GlcNAc的岩藻糖。在一些情况下,对本发明的抗体中的寡糖进行修饰,以产生具有某些改善的特性的抗体变体。

[1624] 在一个实例中,提供具有缺少(直接或间接地)连接至Fc区的岩藻糖的碳水化合物结构的抗CD20/抗CD3双特异性抗体变体。例如,此类抗体中的岩藻糖含量可以为1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。通过计算Asn297糖链中岩藻糖的平均含量来测

定岩藻糖相对于如通过MALDI-TOF质谱分析测得的连接至Asn297的所有糖结构(例如,复合物、混合物和高甘露糖结构)的总和的含量,例如,如WO 2008/077546中所述。Asn297是指位于Fc区中约297位的天冬酰胺残基(Fc区残基的EU编号);然而,由于抗体中的微小序列变化,Asn297也可以位于297位上游或下游大约±3个氨基酸,即在294位和300位之间。此类岩藻糖基化变体可具有改善的ADCC功能。参见例如,美国专利公开号US 2003/0157108(Presta,L.);US2004/0093621(Kyowa Hakko Kogyo Co.,Ltd)。与"去岩藻糖基化"或"岩藻糖缺乏"抗体变体相关的出版物的实例包括:US2003/0157108;WO 2000/61739;WO 2001/29246;US 2003/0115614;US2002/0164328;US2004/0093621;US2004/0132140;US2004/0110704;US2004/0110282;US2004/0109865;WO 2003/085119;WO 2003/084570;WO 2005/035586;WO 2005/035778;WO 2005/053742;WO 2002/031140;Okazaki等人,J.Mol.Biol.336:1239-1249(2004);Yamane-Ohnuki等人,Biotech.Bioeng.87:614(2004)。能够产生去岩藻醣基化抗体的细胞株的实例包括缺乏蛋白质岩藻醣基化的Lec13 CHO细胞(Ripka等人,Arch.Biochem.Biophys.249:533-545(1986);美国专利申请号US2003/0157108 A1,Presta,L;和WO 2004/056312 A1,Adams等人,尤其是在实例11中);和敲除细胞株,诸如敲除α-1,6-岩藻醣基转移酶基因FUT8的CHO细胞(参见,例如,Yamane-Ohnuki等人,Biotech.Bioeng.87:614(2004);Kanda,Y.等人,Biotechnol.Bioeng.,94(4):680-688(2006);和WO 2003/085107)。

[1625] 鉴于上述,在一些实例中,本发明的方法包括在分次、剂量递增给药方案的背景下向受试者施用包括无糖基化位点突变的抗CD20/抗CD3双特异性抗体变体。在一些情况下,去糖基化位点突变降低了抗体的效应子功能。在一些情况下,去糖基化突变是一种取代突变。在一些情况下,抗体包含在Fc区中的取代突变,其降低了效应子功能。在一些情况下,取代突变在氨基酸残基N297、L234、L235和/或D265(EU编号)处。在一些情况下,取代突变选自由以下项组成的组:N297G、N297A、L234A、L235A、D265A和P329G。在一些情况下,取代突变在氨基酸残基N297处。在一种优选情况下,取代突变为N297A。

[1626] 进一步提供具有二等分的寡糖的抗CD20/抗CD3双特异性抗体变体,例如,其中连接至抗体的Fc区的双触角寡糖被GlcNAc一分为二。此类抗体变体可具有减少的岩藻糖基化和/或改善的ADCC功能。此类抗体变体的实例在例如WO 2003/011878;美国专利第6,602,684号;和U.S.2005/0123546中公开。还提供了在连接于Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。这样的抗体变体可以具有改善的CDC功能。此类抗体变体在例如WO 1997/30087、WO 1998/58964和WO 1999/22764中公开。

[1627] 5.抗体衍生物

[1628] 在某些情况下,如本文所提供的治疗方法的抗CD20/抗CD3双特异性抗体被进一步修饰以包括本领域已知且容易获得的额外非蛋白质部分。适用于抗体衍生化的部分包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性实例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三恶烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或随机共聚物)以及葡聚糖或聚(n-乙烯基吡咯烷酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如,甘油)、聚乙烯醇以及它们的混合物。由于其在水中的稳定性,聚乙二醇丙醛在制造中可具有优势。聚合物可以具有任何分子量,并且可以具有支链或不具有支链。

附接至抗体的聚合物的数目可变,并且如果附接了多于一个聚合物,那么它们可以为相同或不同的分子。通常,可基于以下考虑因素测定用于衍生化的聚合物的数目和/或类型,包括但不限于抗体待改善的特定特性或功能、抗体衍生物是否将用于限定条件下的疗法等。

[1629] 在另一个实例中,提供了抗体和可通过暴露于辐射而选择性地加热的非蛋白质性部分的缀合物。在一个实例中,非蛋白质部分是碳纳米管(Kam等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:11600-11605(2005))。辐射可具有任何波长,并且包括但不限于对普通细胞没有伤害、但是将非蛋白质性部分加热至抗体-非蛋白质性部分近端的细胞被杀死的温度的波长。

[1630] 6.免疫缀合物

[1631] 本发明也提供包括抗CD20/抗CD3双特异性抗体的免疫缀合物或抗体药物缀合物,其缀合至一种或多种细胞毒性剂,诸如化学治疗剂或药物、生长抑制剂、毒素(例如,来源于细菌、真菌、植物或动物的蛋白毒素、酶促活性毒素或其片段)或放射性同位素。

[1632] 在一些情况下,免疫结合物为抗体-药物缀合物(ADC),其中抗体缀合至一种或多种药物,该药物包括但不限于澳瑞他汀诸如单甲基澳瑞他汀药物部分DE和DF(MMAE和MMAF)(参见,美国专利号5,635,483、5,780,588、7,498,298和8,088,378);马坦霉素类化合物(参见,美国专利号5,208,020和5,416,064和欧洲专利EP 0 425 235 B1);尾海兔素;卡利奇霉素或其衍生物(参见美国专利号5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001和5,877,296;Hinman等人,Cancer Res.53:3336-3342(1993);以及Lode等人,Cancer Res.58:2925-2928(1998));蒽环霉素,诸如道诺霉素或阿霉素(参见,Kratz等人,Current Med.Chem.13:477-523(2006);Jeffrey等人,Bioorganic& Med.Chem.Letters16:358-362(2006);Torgov等人,Bioconj.Chem.16:717-721(2005);Nagy等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97:829-834(2000);Dubowchik等人,Bioorg.& Med.Chem.Letters 12:1529-1532(2002);King等人,J.Med.Chem.45:4336-4343(2002);和美国专利号6,630,579);甲氨喋呤;长春地辛;紫杉烷,诸如多西他赛、紫杉醇、拉洛紫杉醇、特赛紫杉醇和奥他紫杉醇;单端孢霉烯;以及CC1065。

[1633] 在另一情况下,免疫缀合物包括与酶促活性毒素或其片段结合的抗CD20/抗CD3双特异性抗体,该酶促活性毒素或其片段包括但不限于白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A链(来自铜绿假单胞菌)、蓖麻毒蛋白A链、相思豆毒素A链、莫迪素A链、α-八叠球菌、油桐蛋白、香石竹毒蛋白、美洲商陆蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜抑制剂、泻果素、巴豆毒素、肥皂草抑制剂、白树毒素、米托菌素、局限曲菌素、酚霉素、伊诺霉素(enomycin)和新月毒素。

[1634] 在另一实例中,免疫缀合物包括与放射性原子结合以形成放射性缀合物的抗CD20/抗CD3双特异性抗体。多种放射性同位素可用于制备放射性缀合物。实例包括^{211}At、^{131}I、^{125}I、^{90}Y、^{186}Re、^{188}Re、^{153}Re、^{212}Bi、^{32}P、^{212}Pb和Lu的放射性同位素。当放射性缀合物用于检测时,它可能包含用于闪烁显像研究的放射性原子,例如tc99m或I123,或用于核磁共振(NMR)成像(也称为磁共振成像,mri)的自旋标记物,诸如碘-123(再次)、碘-131、铟-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、钆、锰或铁。

[1635] 可以使用多种双功能蛋白质偶联剂,诸如N-琥珀酰亚氨基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(SMCC)、亚氨基硫杂

环戊烷(IT)、亚氨基酯的双官能衍生物(诸如己二酸二甲酯盐酸盐)、活性酯(诸如辛二酸二琥珀酰亚胺基酯)、醛(诸如戊二醛)、双叠氮基化合物(诸如双(对叠氮基苯甲酰基)己二胺)、双重氮衍生物(诸如双-(对重氮苯甲酰基)-乙二胺)、二异氰酸酯(诸如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双活性氟化合物(诸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)制备抗体和细胞毒剂的缀合物。例如,可以如Vitetta等人,Science238:1098(1987)中所述制备蓖麻毒蛋白免疫毒素。碳-14标记的1-异硫氰基苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)为一种示例性螯合剂,用于将放射性核苷酸缀合至抗体。参见WO94/11026。连接基可以为促进细胞中细胞毒性药物释放的"可切割连接基"。例如,可以使用酸不稳定的接头、对肽酶敏感的接头、光不稳定的接头、二甲基接头或含二硫键的接头(Chari等人,Cancer Res.52:127-131(1992);美国专利号5,208,020)。

[1636] 本文的免疫缀合物或ADC明确考虑但不限于此类使用交联剂制得的缀合物,该交联剂包括但不限于商业可获得(例如,购自Pierce Biotechnology,Inc.(Rockford,IL.,U.S.A))的BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC及磺基-SMPB以及SVSB(琥珀酰亚氨基-(4-乙烯砜)苯甲酸酯)。

[1637] 或者,本文所述抗体中的任何抗体(例如,抗CD20/抗CD3双特异性抗体)可以为裸抗体。

[1638] C.重组产生方法

[1639] 可用于本发明的组合治疗的抗CD20/抗CD3双特异性抗体可以使用重组方法和组合物产生,例如,如美国专利号4,816,567中所述,该专利通过引用整体并入本文。

[1640] 对于抗CD20/抗CD3双特异性抗体的重组产生,分离编码抗体的核酸并将其插入一种或多种载体中以在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。可以使用常规程序来容易地对此类核酸进行分离和测序(例如,通过使用能够与编码抗体的重链和轻链的基因特异性结合的寡核苷酸探针)。

[1641] 用于克隆或表达编码抗体的载体的合适宿主细胞包括本文所述的原核或真核细胞。例如,可以在细菌中产生抗体,特别是当不需要糖基化和Fc效应子功能时。关于在细菌中表达抗体片段和多肽,参见例如美国专利No.5,648,237、No.5,789,199和No.5,840,523。(另见Charlton,Methods in Molecular Biology,第248卷(B.K.C.Lo主编,Humana Press,Totowa,NJ,2003),第245-254页,其中描述了抗体片段在大肠杆菌中的表达。)在表达之后,抗体可以以可溶性部分与细菌细胞糊分离,并且可以经过进一步纯化。

[1642] 除了原核生物外,诸如丝状真菌或酵母等真核微生物也是用于编码抗体的载体的合适克隆或表达宿主,该真核微生物包括这样的真菌和酵母菌株:其糖基化途径已经"人源化",从而使得产生具有部分或完全人糖基化模式的抗体。参见Gerngross,Nat.Biotech.22:1409-1414(2004);和Li等人,Nat.Biotech.24:210-215(2006)。

[1643] 用于表达糖基化抗体的合适宿主细胞也来源于多细胞生物(无脊椎动物和脊椎动物)。无脊椎动物细胞的实例包括植物细胞和昆虫细胞。已经鉴定出了许多可以与昆虫细胞一起使用的杆状病毒株,特别是用于转染草地夜蛾(Spodoptera frugiperda)细胞。

[1644] 植物细胞培养物也可用作宿主。参见,例如,美国专利号5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978和6,417,429(描述在用于在转基因植物中产生抗体的PLANTIBODIES™

技术)。

[1645] 脊椎动物细胞也可用作宿主。例如,适于在悬浮液中生长的哺乳动物细胞系可能是有用的。可用的哺乳动物宿主细胞株的其他实例为:由SV40(COS-7)转化的猴肾CV1株;人胚胎肾株(如例如Graham等人,J.Gen Virol.36:59(1977)中所述的293或293细胞);幼仓鼠肾细胞(BHK);小鼠睾丸支持细胞(如例如Mather,Biol.Reprod.23:243-251(1980)中所述的TM4细胞);猴肾细胞(CV1);非洲绿猴肾细胞(VERO-76);人宫颈癌细胞(HELA);犬肾细胞(MDCK);Buffalo大鼠肝细胞(BRL 3A);人肺细胞(W138);人肝细胞(Hep G2);小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562);TRI细胞,如例如Mather等人,Annals N.Y.Acad.Sci.383:44-68(1982)所述;MRC 5细胞;以及FS4细胞。其他有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,包括DHFR-CHO细胞(Urlaub等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216(1980));以及骨髓瘤细胞系,诸如YO、NSO和Sp2/0。有关某些适用于抗体产生的哺乳动物宿主细胞株的综述,参见,例如:Yazaki和Wu,Methods in Molecular Biology,第248卷(B.K.C.Lo主编,Humana Press,Totowa,NJ),第255-268页(2003)。

[1646] (v)CRS风险减轻策略

[1647] 本发明涉及抗CD20/抗CD3双特异性抗体与抗CD20抗体以及一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂的新组合治疗。

[1648] 已经将涉及T细胞活化的双特异性抗体治疗药物与细胞因子释放综合征(CRS)相关联。CRS是一种可能危及生命的复合症状,是由免疫效应子或靶细胞在过度且持续的免疫应答期间中过度释放细胞因子引起的。CRS可以由各种因素(包括有毒病原体感染)或由活化或增强免疫应答以产生明显和持续的免疫应答的药剂所触发。

[1649] 不管何种诱发因素,严重或危及生命的CRS均为医学紧急情况。如果不能成功管控,则其可能产生显著失能或致命结果。目前的临床管控侧重于治疗个体体征和症状,提供支持性护理,并且尝试使用高剂量皮质类固醇来抑制炎症反应。但是,该方法并非始终能够成功,尤其在后期干预的情况下。此外,类固醇可能负面地影响T细胞功能,这可能减弱免疫调节疗法在癌症治疗中的临床益处。

[1650] A.CRS症状和分级

[1651] CRS根据Lee等人,Blood,124:188-195,2014或Lee等人,Biol Blood Marrow Transplant,25(4):625-638,2019建立的改良细胞因子释放综合征分级系统进行分级,如表4中所述。除诊断准则外,基于严重程度的推荐CRS管控(包括使用皮质类固醇和/或抗细胞因子疗法的早期干预)也提供且提及于表4和表5中。

[1652] 表4.细胞因子释放综合征分级系统

[1653]

级别	经修饰的细胞因子释放综合征分级系统	ASTCT 共识分级系统
1 级	症状不会危及生命，并且仅需要对症治疗（例如，发烧、恶心、疲劳、头痛、肌痛、不适）	体温 ≥ 38°C 无低血压 无低氧

[1654]

2 级	症状需要适度干预并对适度干预做出应答 氧需求 < 40%；或 对流体或小剂量[a]的一种血管加压药有应答的低血压；或者 2 级器官毒性	体温 ≥ 38°C* 伴有不需要血管加压药的低血压和/或† 需要低流量鼻插管‡或吹气的缺氧
3 级	症状需要积极干预并对积极干预做出应答 需氧量 ≥ 40%；或 需要大剂量[b]或多种血管加压药的低血压；或者 3 级器官毒性或 4 级转氨酶升高	体温 ≥ 38°C* 伴有需要血管加压药且需要或不需要血管加压素的低血压和/或† 需要高流量鼻套管‡、面罩、无再吸式面罩或文丘里面罩的低氧
4 级	危及生命的症状 需要通风支持或 4 级器官毒性（不包括转氨酶升高）	体温 ≥ 38°C* 伴有需要多种血管加压药（不包括血管加压素）的低血压和/或†需要正压（例如 CPAP、BiPAP、插管和机械通风）的低氧
5 级	死亡	死亡

[1655] Lee 2014准则:Lee等人,Blood,124:188-195,2014。

[1656] ASTCT共识分级:Lee等人,Biol Blood Marrow Transplant,25(4):625-638,2019。

[1657] [a]低剂量血管加压药:单一血管加压药,其剂量低于表4中所示。

[1658] [b]高剂量血管加压药:如表4中所定义。

[1659] *发烧被定义为体温≥38℃,不可归因于任何其他原因。在然后接受退热或抗细胞因子疗法(诸如托珠单抗或类固醇)的CRS患者中,不再需要发烧以对后续CRS严重程度进行分级。在这种情形下,CRS分级由低血压和/或低氧来驱动。

[1660] †CRS级别由更严重事件确定:不可归因于任何其他原因的低血压或缺氧。例如,将体温为39.5℃、具有需要1种血管加压药的低血压且具有需要低流量鼻套管的低氧的患者分类为3级CRS。

[1661] ‡低流量鼻插管被定义为以≤6L/分钟输送氧气。低流量也包括有时用于儿科中的吹气式氧输送。高流量鼻插管被定义为以>6L/分钟输送氧气。

[1662] 表5.高剂量血管加压药

[1663]

高剂量血管加压药（持续时间≥3小时）	
增压剂	**剂量**
去甲肾上腺素单一疗法	≥20 μg/min
多巴胺单一疗法	≥10 μg/kg/min
去氧肾上腺素单一疗法	≥200 μg/min
肾上腺素单一疗法	≥10 μg/min
如果使用血管加压素	则血管加压素＋去甲肾上腺素等效物≥10 μg/min[a]
如果使用组合或血管加压药（非血管加压素）	则去甲肾上腺素等效物≥20 μg/min[a]

[1664] min＝分钟;VASST＝血管加压素和败血性休克试验。

[1665] [a] VASST血管加压药等效方程:去甲肾上腺素等效剂量＝[去甲肾上腺素(μg/min)]+[多巴胺(μg/kg/min)÷2]+[肾上腺素(μg/min)]+[苯福林(μg/min)÷10]。

[1666] 轻度至中度的CRS和/或输注相关反应(IRR)可包括发热、头痛和肌痛等症状,并且可根据需要使用镇痛药、退热药和抗组胺药对症治疗。重度或危及生命的CRS和/或IRR表现,诸如低血压、心动过速、呼吸困难或胸部不适,应根据指示采取支持和复苏措施积极治疗,包括使用高剂量皮质类固醇、IV输液、进入重症监护病房和其他支持性措施。重度CRS可能与其他临床后遗症相关联,诸如弥散性血管内凝血、毛细血管渗漏综合征或巨噬细胞活化综合征(MAS)。基于免疫的疗法所导致的严重或危及生命的CRS的护理标准尚未确定;已经公布了使用抗细胞因子疗法(诸如托珠单抗)的病例报告和建议(Teachey等人,Blood,121:5154-5157,2013;Lee等人,Blood,124:188-195,2014;Maude等人,New Engl JMed,371:1507-1517,2014)。

[1667] B.用托珠单抗预治疗或管控CRS相关症状

[1668] CRS与高IL-6水平有关(Panelli等人,J Transl Med,2:17,2004;Lee等人,Blood,124:188-195,2014;Doessegger和Banholzer,Clin Transl Immunology,4:e39,2015),并且IL-6与CRS的严重程度相关,其中与未经历CRS或经历较温和CRS反应(NCI CTCAE 0-3级)的患者相比,经历严重或危及生命的CRS(NCI CTCAE 4或5级的患者的IL-6水平要高得多(Chen等人,J Immunol Methods,434:1-8,2016)。

[1669] 托珠单抗(ACTEMRA®/ROACTEMRA®)是一种针对可溶性及膜结合IL-6R的重组人源化抗人单克隆抗体,其抑制IL-6介导的信号传导(参见例如WO 1992/019579,其通过引用以其整体并入本文)。托珠单抗已经由美国食品药物监督管理局(U.S.Food and Drug Administration)批准用于治疗成人以及2岁及以上儿科患者的严重或危及生命的CAR-T细胞诱导性CRS。最初的临床数据(Locke等人,Blood,130:1547,2017)表明,托珠单抗预防可以通过在细胞因子释放之前阻断IL-6受体的信号传导来降低CAR-T细胞诱导性CRS的严重程度。因此,托珠单抗前驱用药还可以减少与双特异性抗体疗法相关联的CRS的发生频率或降低其严重程度。可与托珠单抗组合使用的其他抗IL-6R抗体包括沙利鲁单抗(sarilumab)、伏巴利珠单抗(vobarilizumab)(ALX-0061)、SA-237及其变体。

[1670] 在其他方面,施用有效量的托珠单抗作为前驱用药,例如,在施用抗CD20/抗CD3双特异性抗体之前向受试者施用。托珠单抗作为前驱用药施用可降低CRS的发生频率或严重程度。在一些方面,在第1周期中施用托珠单抗作为前驱用药,例如,在抗CD20/抗CD3双特异

性抗体的第一剂量(C1D1)、第二剂量(C1D2)和/或第三剂量(C1D3)之前施用。在一些方面,以约1mg/kg至约15mg/kg(例如,约4mg/kg至约10mg/kg,例如,约6mg/kg至约10mg/kg,例如,约8mg/kg)的单一剂量形式经静脉内向受试者施用托珠单抗。在一些方面,以约8mg/kg的单一剂量形式经静脉内向受试者施用托珠单抗。可与托珠单抗组合使用的其他抗IL-6R抗体包括沙利鲁单抗(sarilumab)、伏巴利珠单抗(vobarilizumab)(ALX-0061)、SA-237及其变体。

[1671] 例如,在一方面,共同施用抗CD20/抗CD3双特异性抗体与托珠单抗(ACTEMRA® / ROACTEMRA®),其中首先向受试者施用托珠单抗(ACTEMRA® / ROACTEMRA®),并且随后单独施用双特异性抗体(例如,受试者用托珠单抗(ACTEMRA® / ROACTEMRA®)预治疗)。

[1672] 在另一方面,在用抗CD20/抗CD3双特异性抗体治疗的受试者中,施用托珠单抗以治疗或减轻与CRS相关的症状。如果受试者在施用抗CD20/抗CD3双特异性抗体后具有存在广泛共病的2级或更高级别的CRS事件,则该方法可以进一步包括:向受试者施用IL-6R拮抗剂(例如,抗IL-6R抗体,例如,托珠单抗(ACTEMRA® / ROACTEMRA®))的第一剂量来管控2级或更高级别的CRS事件,同时中止用抗CD20/抗CD3双特异性抗体进行的治疗。在一些情况下,以约8mg/kg的剂量向受试者经静脉内施用托珠单抗的第一剂量。可与托珠单抗组合使用的其他抗IL-6R抗体包括沙利鲁单抗(sarilumab)、伏巴利珠单抗(vobarilizumab)(ALX-0061)、SA-237及其变体。在一些情况下,如果2级CRS事件在两周内消退为≤1级CRS事件,则该方法进一步包括:重新开始用降低剂量的抗CD20/抗CD3双特异性抗体进行治疗。在一些情况下,如果事件发生于输注期间或其24小时内,则较小剂量为前一周期的初始输注速率的50%。另一方面,如果2级或更高级别CRS事件在治疗2级或更高级别CRS事件的症状24小时内并不消退或恶化至≥3级CRS事件,则该方法可以进一步包括:向受试者施用一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个或五个或更多个)额外剂量的IL-6R拮抗剂(例如,抗IL-6R抗体,例如,托珠单抗)以管控2级或≥3级CRS事件。在一些特定情况下,2级或更高级别CRS事件在治疗2级或更高级别CRS事件的症状24小时内并不消退或恶化至≥3级CRS事件,并且该方法可以进一步包括:向受试者施用一个或多个额外剂量的托珠单抗以管控2级或≥3级CRS事件。在一些情况下,以约1mg/kg至约15mg/kg(例如,约4mg/kg至约10mg/kg,例如,约6mg/kg至约10mg/kg,例如,约8mg/kg)的剂量向受试者经静脉内施用托珠单抗的一个或多个额外剂量。

[1673] C.用于CRS风险减轻的其他预治疗

[1674] 在一个实施例中,本文所提供的治疗方案进一步包括:在施用抗CD20/抗CD3双特异性抗体之前施用前驱用药。在一个实施例中,前驱用药包括皮质类固醇(诸如,例如,泼尼松龙、地塞米松或甲泼尼龙)、扑热息痛/对乙酰氨基酚和/或抗组胺(诸如,例如,苯海拉明)。在一个实施例中,在抗CD20/抗CD3双特异性抗体的施用之前至少60分钟(例如,至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更长时间)施用前驱用药。在一个实施例中,治疗方案进一步包括:在施用格菲妥单抗之前施用前驱用药。在实施例中,前驱用药包括皮质类固醇(诸如,例如,泼尼松龙、地塞米松或甲泼尼龙)、退热药(诸如,例如,扑热息痛/对乙酰氨基酚)和/或抗组胺(诸如,例如,苯海拉明)。在一个实施例中,受试者在抗CD20/抗

CD3双特异性抗体之前接受皮质类固醇前驱用药。已经证实,相对于甲泼尼龙,使用地塞米松的前驱用药降低了使用地塞米松预治疗的小鼠中格菲妥单抗诱导性细胞因子的水平。因此,在一个实施例中,皮质类固醇为地塞米松。在一个实施例中,在格菲妥单抗的施用之前至少60分钟(例如,至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更长时间)施用前驱用药。在一个实施例中,在格菲妥单抗的每次施用之前至少60分钟(例如,至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更长时间)施用前驱用药。在另一实施例中,在第一周期的第一剂量(C1D1)和第一周期的第二剂量(C1D2)之前、在第二周期的第一剂量(C2D1)和第三周期的第一剂量(C3D1)之前施用用皮质类固醇进行的前驱用药,并且对于其中靶剂量对于先前周期中没有CRS的患者而言已经达到并被耐受两个剂量的后续周期,该前驱用药可以是任选的。

[1675] 在一个实施例中,在用抗CD20抗体(特别是奥滨尤妥珠单抗)的预治疗的施用之前至少60分钟(例如,至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、36、48小时或更长时间)施用前驱用药。

[1676] 在一个实施例中,施用皮质类固醇以管控在抗CD20/抗CD3双特异性抗体(例如,格菲妥单抗)施用之后出现的任何相关不良事件。

[1677] (vi)抗CD20/抗CD3双特异性抗体的施用

[1678] 方法可以涉及:通过任何合适的方式施用抗CD20/抗CD3双特异性抗体(和/或任何额外治疗剂),包括肠胃外、肺内和鼻内,并且如果需要局部治疗,则包括病灶内施用。肠胃外输注包括静脉内、皮下、肌肉内、动脉内和腹膜内施用途径。在一些实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体通过静脉内输注施用。

[1679] 在一个实施例中,抗CD20/抗CD3双特异性抗体(特别是格菲妥单抗)的输注时间为至少4小时(例如,约4小时、约4.5小时、约5小时、约5.5小时或约6小时)。在特定实施例中,格菲妥单抗的输注持续时间为约4小时。在一个实施例中,可以减少或延长抗CD20/抗CD3双特异性抗体的输注时间。在一个实施例中(例如,在输注相关不良事件不存在下),后续周期中格菲妥单抗的输注时间减少到2小时±15分钟。在一个实施例中,输注时间增加到最多8小时(例如,约4小时、约5小时、约6小时、约7小时或约8小时)(例如,对于具有经历CRS的高风险受试者)。在一个实施例中,例如,对于CRS的风险可能增加的患者、在其先前剂量的格菲妥单抗中经历IRR或CRS的患者或在后续剂量下再次发生IRR/CRS的风险增加的患者,格菲妥单抗的输注时间延长到最多8小时。

[1680] 对于本文所述的所有方法,抗CD20/抗CD3双特异性抗体将以符合良好医学实践的方式调配、给药和施用。在这种情况下要考虑的因素包括所治疗的具体病症、所治疗的特定哺乳动物、个体受试者的临床状况、病症的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用方案,以及医生已知的其他因素。抗CD20/抗CD3双特异性抗体不必但任选地与目前用于预防或治疗所讨论的疾病的一种或多种药剂一起调配。此类其他药剂的有效量取决于制剂中存在的抗CD20/抗CD3双特异性抗体的量、疾病或治疗的类型以及上述其他因素。可以经一系列治疗适当地向受试者施用抗CD20/抗CD3双特异性抗体。

[1681] 本发明的另一方面涉及如前文所述的发明。

[1682] 实施例

[1683] 可以根据以下编号的实施例中的任一个来定义本文描述的技术的一些实施例:

[1684] 1.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的:

[1685] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体;

[1686] (b)抗CD20抗体;以及

[1687] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[1688] 2.根据实施例1所述的方法,其中该受试者的年龄为18岁或以上。

[1689] 3.根据实施例2所述的方法,其中该受试者的年龄为31岁或以上。

[1690] 4.根据实施例1至3中任一项所述的方法,其中

[1691] 该第一给药周期包括该双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的该C1D1为约2.5mg,并且该双特异性抗体的该C1D2为约10mg;并且

[1692] 该第二给药周期包括该双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约10mg、约16mg或约30mg。

[1693] 5.根据实施例4所述的方法,其中该双特异性抗体的该C2D1为约30mg。

[1694] 6.根据实施例4或5所述的方法,其中分别在该第一给药周期的第8天和第15天向该受试者施用该双特异性抗体的该C1D1和该双特异性抗体的该C1D2。

[1695] 7.根据实施例4至6中任一项所述的方法,其中在该第二给药周期的第8天向该受试者施用该双特异性抗体的该C2D1。

[1696] 8.根据实施例1至7中任一项所述的方法,其中该抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。

[1697] 9.根据实施例8所述的方法,其中该第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且该第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[1698] 10.根据实施例9所述的方法,其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约1000mg且利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2。

[1699] 11.根据实施例9或10所述的方法,其中以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用该抗CD20抗体,其中该第一给药周期包括在第1天向该受试者施用奥滨尤妥珠单抗的该C1D1;并且该第二给药周期包括在第1天向该受试者施用利妥昔单抗的该C2D1。

[1700] 12.根据实施例1至11中任一项所述的方法,其中该方法包括:向该受试者施用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。

[1701] 13.根据实施例12所述的方法,其中该第一给药周期包括异环磷酰胺的单一剂量(C1D1);卡铂的单一剂量(C1D1);以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);并且该第二周期包括异环磷酰胺的单一剂量(C2D1);卡铂的单一剂量(C2D1);以及依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

[1702] 14.根据实施例13所述的方法,其中以约5000mg/m^2、约4000mg/m^2或约1666mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至约5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg的剂量施用卡铂,并且以约100mg/m^2或约75mg/m^2的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。

[1703] 15.根据实施例14所述的方法,其中以约5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至约5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg的剂量施用卡铂,并且以约100mg/m^2的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。

[1704] 16.根据实施例13所述的方法,其中以约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg的剂量施用卡铂。

[1705] 17.根据实施例16所述的方法,其中

[1706] (a)该受试者为男性,并且其中CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者

[1707] (b)该受试者为女性,并且其中CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[1708] 18.根据实施例13至17中任一项所述的方法,其中在该第一给药周期和第二给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且分别在该第一给药周期和第二给药周期的第1天、第2天和第3天施用依托泊苷的该C1D1至C1D3和C2D1至C2D3。

[1709] 19.根据实施例1至18中任一项所述的方法,其中该第一给药周期和第二给药周期各自为21天给药周期。

[1710] 20.根据实施例1至19中任一项所述的方法,其中该给药方案包括一个或多个额外给药周期。

[1711] 21.根据实施例20所述的方法,其中该一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。

[1712] 22.根据实施例20或21所述的方法,其中该给药方案包括总共三个给药周期。

[1713] 23.根据实施例20至22中任一项所述的方法,其中该一个或多个额外给药周期各自包括:

[1714] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[1715] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[1716] (c)异环磷酰胺的额外单一剂量、卡铂的额外单一剂量以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[1717] 24.根据实施例23所述的方法,其中该双特异性抗体的该额外单一剂量为约30mg。

[1718] 25.根据实施例23或24所述的方法,其中在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第8天向该受试者施用该双特异性抗体的该额外单一剂量。

[1719] 26.根据实施例23至25中任一项所述的方法,其中该抗CD20抗体为利妥昔单抗。

[1720] 27.根据实施例26所述的方法,其中利妥昔单抗的该额外单一剂量为约375mg/m^2。

[1721] 28.根据实施例26或26所述的方法,其中在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天施用利妥昔单抗的该额外单一剂量。

[1722] 29.根据实施例23至27中任一项所述的方法,其中异环磷酰胺的该额外单一剂量为约5000mg/m^2、约4000mg/m^2或约1666mg/m^2,卡铂的该额外单一剂量为以mg计至约5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg,并且依托泊苷的该额外第一剂量、该额外第二剂量和该额外第三剂量各自为约100mg/^{2}或约75mg/m^2。

[1723] 30.根据实施例29所述的方法,其中以约5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以mg计至约5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg的剂量施用卡铂,并

且以约100mg/m^2的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。

[1724] 31.根据实施例23至27中任一项所述的方法,其中卡铂的该额外单一剂量为约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg。

[1725] 32.根据实施例31所述的方法,其中

[1726] (a)该受试者为男性,并且其中CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者

[1727] (b)该受试者为女性,并且其中CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[1728] 33.根据实施例23至32中任一项所述的方法,其中在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天、第2天和第3天施用依托泊苷的该额外第一剂量、该额外第二剂量和该额外第三剂量。

[1729] 34.根据实施例1至33中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括向该受试者施用一种或多种额外治疗剂。

[1730] 35.根据实施例34所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。

[1731] 36.根据实施例35所述的方法,其中该受试者的体重大于或等于约30kg且托珠单抗以约8mg/kg的剂量施用,或该受试者的体重小于30kg且以约12mg/kg的剂量施用托珠单抗,并且其中最大剂量为约800mg。

[1732] 37.根据实施例34所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。

[1733] 38.根据实施例37所述的方法,其中该皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。

[1734] 39.根据实施例38所述的方法,其中该皮质类固醇为地塞米松。

[1735] 40.根据实施例39所述的方法,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约20mg的剂量静脉内施用地塞米松。

[1736] 41.根据实施例39所述的方法,其中在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约20mg的剂量静脉内施用地塞米松。

[1737] 42.根据实施例38所述的方法,其中该皮质类固醇为甲泼尼龙。

[1738] 43.根据实施例42所述的方法,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约80mg的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[1739] 44.根据实施例42所述的方法,其中在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约80mg的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[1740] 45.根据实施例38所述的方法,其中该皮质类固醇为泼尼松。

[1741] 46.根据实施例45所述的方法,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约100mg的剂量口服施用泼尼松。

[1742] 47.根据实施例38所述的方法,其中该皮质类固醇为泼尼松龙。

[1743] 48.根据实施例47所述的方法,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约100mg的剂量静脉内施用泼尼松龙。

[1744] 49.根据实施例34所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂为抗组胺。

[1745] 50.根据实施例49所述的方法,其中该抗组胺为苯海拉明。

[1746] 51.根据实施例50所述的方法,并且其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟以约50mg的剂量口服或静脉内施用苯海拉明。

[1747] 52.根据实施例34所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

[1748] 53.根据实施例52所述的方法,其中在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间施用G-CSF。

[1749] 54.根据实施例34所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂为退热药。

[1750] 55.根据实施例54所述的方法,其中该退热药为对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[1751] 56.根据实施例55所述的方法,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟以约500mg至约1000mg之间的剂量口服施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[1752] 57.根据实施例55所述的方法,其中在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约30分钟以约500mg至约1000mg之间的剂量口服施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[1753] 58.根据实施例34所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂为美司钠。

[1754] 59.根据实施例58所述的方法,其中以约5000mg/m^2、约4000mg/m^2或约1666mg/m^2的剂量静脉内施用美司钠。

[1755] 60.根据实施例59所述的方法,其中在每一个给药周期的第2天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。

[1756] 61.根据实施例59或60所述的方法,其中与异环磷酰胺的任何剂量同时施用美司钠。

[1757] 62.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的:

[1758] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体;

[1759] (b)抗CD20抗体;以及

[1760] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[1761] 63.根据实施例62所述的方法,其中

[1762] 该第一给药周期包括该双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且该双特异性抗体的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;并且

[1763] 该第二给药周期包括该双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg。

[1764] 64.根据实施例63所述的方法,其中:

[1765] (a)该受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中该双特异性抗体的该C1D1为约0.04mg/kg,该双特异性抗体的该C1D2为约0.15mg/kg,并且该双特异性抗体的该C2D1为约0.5mg/kg;

[1766] (b)该受试者的体重大于或等于约13kg且小于约45kg,并且其中该双特异性抗体的该C1D1为约0.03mg/kg,该双特异性抗体的该C1D2为约0.15mg/kg,并且该双特异性抗体的该C2D1为约0.4mg/kg;或者

[1767] (c)该受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中该双特异性抗体的该C1D1为约

2.5mg,该双特异性抗体的该C1D2为约10mg,并且该双特异性抗体的该C2D1为约30mg。

[1768] 65.根据实施例63或64所述的方法,其中分别在该第一给药周期的第8天和第15天向该受试者施用该双特异性抗体的该C1D1和该双特异性抗体的该C1D2。

[1769] 66.根据实施例63至65中任一项所述的方法,其中在该第二给药周期的第1天向该受试者施用该双特异性抗体的该C2D1。

[1770] 67.根据实施例62至66中任一项所述的方法,其中该抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。

[1771] 68.根据实施例67所述的方法,其中该第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2)。

[1772] 69.根据实施例68所述的方法,其中:

[1773] (a)该受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约38mg/kg;

[1774] (b)该受试者的体重大于或等于约13kg且小于约20kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约28mg/kg;

[1775] (c)该受试者的体重大于或等于约20kg且小于约32kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约23mg/kg;

[1776] (d)该受试者的体重大于或等于约32kg且小于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约20mg/kg;或者

[1777] (e)该受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg。

[1778] 70.根据实施例68或69所述的方法,其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九。

[1779] 71.根据实施例68至70中任一项所述的方法,其中:

[1780] (a)该受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约3.8mg/kg且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约34.2mg/kg;

[1781] (b)该受试者的体重大于或等于约13kg且小于约20kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.8mg/kg且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约35.2mg/kg;

[1782] (c)该受试者的体重大于或等于约20kg且小于约32kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.3mg/kg且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约35.7mg/kg;

[1783] (d)该受试者的体重大于或等于约32kg且小于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.0mg/kg且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约36.0mg/kg;或者

[1784] (e)该受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约100mg且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约900mg。

[1785] 72.根据实施例68至71中任一项所述的方法,其中在该第一给药周期的第1天向该受试者施用奥滨尤妥珠单抗的该C1D1,并且在该第一给药周期的第2天向该受试者施用奥滨尤妥珠单抗的该C1D2。

[1786] 73.根据实施例67所述的方法,其中该第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[1787] 74.根据实施例73所述的方法,其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2。

[1788] 75.根据实施例73或74所述的方法,其中在该第二给药周期的第5天向该受试者施用利妥昔单抗。

[1789] 76.根据实施例62至75中任一项所述的方法,其中该方法包括:向该受试者施用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。

[1790] 77.根据实施例76所述的方法,其中该第一给药周期包括:

[1791] (a)异环磷酰胺的第一剂量(C1D1)、异环磷酰胺的第二剂量(C1D2)和异环磷酰胺的第三剂量(C1D3);

[1792] (b)卡铂的单一剂量(C1D1);以及

[1793] (c)依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);

[1794] 并且第二周期包括:

[1795] (a)异环磷酰胺的第一剂量(C2D1)、异环磷酰胺的第二剂量(C2D2)和异环磷酰胺的第三剂量(C2D3);

[1796] (b)卡铂的单一剂量(C2D1);以及

[1797] (c)依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

[1798] 78.如请求实施例77所述的方法,其中以约3000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺用于异环磷酰胺的每一个剂量,以约635mg/m^2的剂量施用,并且以约100mg/m^2的剂量施用卡铂用于依托泊苷的每一个剂量。

[1799] 79.根据实施例77或78所述的方法,其中:

[1800] (a)分别在该第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用异环磷酰胺的该C1D1、C1D2和C1D3;

[1801] (b)在该第一给药周期的第3天施用卡铂的C1D1;

[1802] (c)分别在该第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3;

[1803] (d)分别在该第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用异环磷酰胺的该C2D1、C2D2和C2D3;

[1804] (e)在该第二给药周期的第6天施用卡铂的C2D1;并且

[1805] (f)分别在该第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3。

[1806] 80.根据实施例62至79中任一项所述的方法,其中该第一给药周期和第二给药周期各自为21天给药周期。

[1807] 81.根据实施例62至80中任一项所述的方法,其中该给药方案包括一个或多个额外给药周期。

[1808] 82.根据实施例81所述的方法,其中该一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。

[1809] 83.根据实施例81或82所述的方法,其中该给药方案包括总共三个给药周期。

[1810] 84.根据实施例81至83中任一项所述的方法,其中该一个或多个额外给药周期各

自包括：

[1811] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量，

[1812] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量，以及

[1813] (c)异环磷酰胺的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量；卡铂的额外单一剂量；以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[1814] 85.根据实施例84所述的方法，其中：

[1815] (a)该受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg，并且其中该双特异性抗体的该额外单一剂量为约0.5mg/kg；

[1816] (b)该受试者的体重大于或等于约13kg且小于约45kg，并且其中该双特异性抗体的该额外单一剂量为约0.4mg/kg；或者

[1817] (c)该受试者的体重大于或等于约45kg，并且其中该双特异性抗体的该额外单一剂量为约30mg。

[1818] 86.根据实施例84或85所述的方法，其中在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天向该受试者施用该双特异性抗体的该额外单一剂量。

[1819] 87.根据实施例84至86中任一项所述的方法，其中该抗CD20抗体为利妥昔单抗。

[1820] 88.根据实施例87所述的方法，其中利妥昔单抗的该额外单一剂量为约375mg/m^2。

[1821] 89.根据实施例87或88所述的方法，其中在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第5天施用利妥昔单抗的该额外单一剂量。

[1822] 90.根据实施例81至89中任一项所述的方法，其中异环磷酰胺的该额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量各自为约3000mg/m^2，卡铂的该额外单一剂量为约635mg/m^2，并且依托泊苷的该额外第一剂量、该额外第二剂量和该额外第三剂量各自为约100mg/m^2。

[1823] 91.根据实施例81至90中任一项所述的方法，其中：

[1824] (a)分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向该受试者施用异环磷酰胺的该额外第一剂量、该额外第二剂量和该额外第三剂量；

[1825] (b)在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用卡铂的所述额外单一剂量；并且

[1826] (c)分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向受试者施用依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[1827] 92.根据实施例62至91中任一项所述的方法，其中该方法进一步包括向该受试者施用一种或多种额外治疗剂。

[1828] 93.根据实施例92所述的方法，其中该一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。

[1829] 94.根据实施例93所述的方法，其中该受试者的体重大于或等于约30kg且托珠单抗以约8mg/kg的剂量施用，或该受试者的体重小于30kg且以约12mg/kg的剂量施用托珠单抗，并且其中最大剂量为约800mg。

[1830] 95.根据实施例92所述的方法，其中该一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。

[1831] 96.根据实施例95所述的方法，其中该皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。

[1832] 97.根据实施例96所述的方法，其中该皮质类固醇为地塞米松。

[1833] 98.根据实施例97所述的方法，其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少

约一小时以约0.15mg/kg至约0.5mg/kg之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。

[1834] 99.根据实施例97所述的方法,其中在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约0.15mg/kg至约0.5mg/kg之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。

[1835] 100.根据实施例96所述的方法,其中该皮质类固醇为甲泼尼龙。

[1836] 101.根据实施例100所述的方法,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约1mg/kg至约2mg/kg之间的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[1837] 102.根据实施例100所述的方法,其中在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约1mg/kg至约2mg/kg之间的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[1838] 103.根据实施例96所述的方法,其中该皮质类固醇为泼尼松或泼尼松龙。

[1839] 104.根据实施例103所述的方法,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约100mg或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。

[1840] 105.根据实施例103所述的方法,其中在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约100mg或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。

[1841] 106.根据实施例92所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂为抗组胺。

[1842] 107.根据实施例106所述的方法,其中该抗组胺为苯海拉明。

[1843] 108.根据实施例107所述的方法,其中该受试者的年龄在2岁与17岁之间,并且其中以约10mg至20mg之间的剂量静脉内施用苯海拉明,其中最大单一剂量为约1.25mg/kg。

[1844] 109.根据实施例107所述的方法,其中该受试者的年龄小于两岁,并且其中以约20mg的剂量经直肠施用苯海拉明。

[1845] 110.根据实施例108或109所述的方法,其中在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟施用苯海拉明。

[1846] 111.根据实施例92所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

[1847] 112.根据实施例111所述的方法,其中在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间施用G-CSF。

[1848] 113.根据实施例112所述的方法,其中以约5μg/kg/天或约10μg/kg/天的剂量静脉内或皮下施用G-CSF。

[1849] 114.根据实施例113所述的方法,其中在第一给药周期中以约5μg/kg/天的剂量施用,并在第二给药周期和/或每一个额外给药周期中以约10μg/kg/天的剂量施用G-CSF。

[1850] 115.根据实施例92所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂为退热药。

[1851] 116.根据实施例115所述的方法,其中该退热药为对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[1852] 117.根据实施例116所述的方法,其中以约500mg至约1000mg之间的剂量口服或静脉内施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[1853] 118.根据实施例117所述的方法,其中在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[1854] 119.根据实施例92所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂为美司钠。

[1855] 120.根据实施例119所述的方法,其中以总量为3000mg/m^2的五个剂量每天静脉内

施用美司钠。

[1856] 121.根据实施例120所述的方法,其中在异环磷酰胺的任何剂量的施用之前以约600mg/m^2的第一剂量和约600mg/m^2的四个重复剂量静脉内施用美司钠,该重复剂量各自分别在异环磷酰胺的该第一剂量之后约三小时、约六小时和约12小时。

[1857] 122.根据实施例120或121所述的方法,其中在第一给药周期的第3天、第4天和第5天、在第二给药周期的第6天、第7天和第8天和/或在每一个额外给药周期的第6天、第7天和第8天每天向该受试者施用美司钠。

[1858] 123.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的:

[1859] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体;

[1860] (b)抗CD20抗体;以及

[1861] (c)一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂。

[1862] 124.根据实施例123所述的方法,其中

[1863] 该第一给药周期包括该双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的该C1D1为约2.5mg,并且该双特异性抗体的该C1D2为约10mg;并且

[1864] 该第二给药周期包括该双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约30mg。

[1865] 125.根据实施例124所述的方法,其中分别在该第一给药周期的第8天和第15天向该受试者施用该双特异性抗体的该C1D1和该双特异性抗体的该C1D2。

[1866] 126.根据实施例124或125所述的方法,其中在该第二给药周期的第1天向该受试者施用该双特异性抗体的该C2D1。

[1867] 127.根据实施例123至126中任一项所述的方法,其中该抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗和/或利妥昔单抗。

[1868] 128.根据实施例127所述的方法,其中该第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2)。

[1869] 129.根据实施例128所述的方法,其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg。

[1870] 130.根据实施例128或129所述的方法,其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九。

[1871] 131.根据实施例128至130中任一项所述的方法,其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约100mg且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约900mg。

[1872] 132.根据实施例128至131中任一项所述的方法,其中在该第一给药周期的第1天向该受试者施用奥滨尤妥珠单抗的该C1D1,并且在该第一给药周期的第2天向该受试者施用奥滨尤妥珠单抗的该C1D2。

[1873] 133.根据实施例127所述的方法,其中该第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[1874] 134.根据实施例133所述的方法,其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2。

[1875] 135.根据实施例133或134所述的方法,其中在该第二给药周期的第5天向该受试者施用利妥昔单抗的该C2D1。

[1876] 136.根据实施例133至135中任一项所述的方法,其中该方法包括:向该受试者施用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。

[1877] 137.根据实施例136所述的方法,其中该第一给药周期包括:

[1878] (a)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1);

[1879] (b)卡铂的单一剂量(C1D1);以及

[1880] (c)依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);

[1881] 并且第二周期包括:

[1882] (a)异环磷酰胺的单一剂量(C2D1);

[1883] (b)卡铂的单一剂量(C2D1);以及

[1884] (c)依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

[1885] 138.根据实施例137所述的方法,其中以约5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,以约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg的剂量施用卡铂,并且以约100mg/m^2的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。

[1886] 139.根据实施例138所述的方法,其中:

[1887] (a)该受试者为男性,并且其中CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者

[1888] (b)该受试者为女性,并且其中CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[1889] 140.根据实施例138或139所述的方法,其中:

[1890] (a)该受试者具有<约60mL/min的CrCl,并且其中异环磷酰胺的每一单一剂量减少至4000mg/m^2;且/或

[1891] (b)该受试者具有<约50mL/min的CrCl,并且其中依托泊苷的每一个剂量减少至75mg/m^2。

[1892] 141.根据实施例137至140中任一项所述的实施例的方法,其中:

[1893] (a)在该第一给药周期的第3天施用异环磷酰胺的C1D1;

[1894] (b)在该第一给药周期的第3天施用卡铂的C1D1;

[1895] (c)分别在该第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3;

[1896] (d)在第二给药周期的第6天施用异环磷酰胺的C2D1;

[1897] (e)在该第二给药周期的第6天施用卡铂的C2D1;并且

[1898] (f)分别在该第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3。

[1899] 142.根据实施例123至141中任一项所述的方法,其中该第一给药周期和第二给药周期各自为21天给药周期。

[1900] 143.根据实施例123至142中任一项所述的方法,其中该给药方案包括一个或多个额外给药周期。

[1901] 144.根据实施例143所述的方法,其中该一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。

[1902] 145.根据实施例143或144所述的方法,其中该给药方案包括总共三个给药周期。

[1903] 146.根据实施例143至145中任一项所述的方法,其中该一个或多个额外给药周期各自包括:

[1904] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[1905] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[1906] (c)异环磷酰胺的额外单一剂量;卡铂的额外单一剂量;以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[1907] 147.根据实施例146所述的方法,其中该双特异性抗体的该额外单一剂量为约30mg。

[1908] 148.根据实施例146或147所述的方法,其中在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天向该受试者施用该双特异性抗体的该额外单一剂量。

[1909] 149.根据实施例146至148中任一项所述的方法,其中该抗CD20抗体为利妥昔单抗。

[1910] 150.根据实施例149所述的方法,其中利妥昔单抗的该额外单一剂量为约375mg/m^2。

[1911] 151.根据实施例149或150所述的方法,其中在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第5天施用利妥昔单抗的该额外单一剂量。

[1912] 152.根据实施例146至151中任一项所述的方法,其中异环磷酰胺的该额外单一剂量为约5000mg/m^2,卡铂的该额外单一剂量为约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg,并且依托泊苷的该额外第一剂量、该额外第二剂量和该额外第三剂量各自为约100mg/m^2。

[1913] 153.根据实施例152所述的方法,其中:

[1914] (a)该受试者为男性,并且其中CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者

[1915] (b)该受试者为女性,并且其中CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[1916] 154.根据实施例152或153所述的方法,其中:

[1917] (a)该受试者具有<约60mL/min的CrCl,并且其中异环磷酰胺的额外单一剂量减少至4000mg/m^2;且/或

[1918] (b)该受试者具有<约50mL/min的CrCl,并且其中依托泊苷的每一额外剂量减少至75mg/m^2。

[1919] 155.根据实施例146至154中任一项所述的方法,其中:

[1920] (a)在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用异环磷酰胺的该额外单一剂量;

[1921] (b)在所述一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用卡铂的所述额外单

一剂量;并且

[1922] (c)分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向受试者施用依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[1923] 156.根据实施例123至155中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括向该受试者施用一种或多种额外治疗剂。

[1924] 157.根据实施例156所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。

[1925] 158.根据实施例157所述的方法,其中该受试者的体重大于或等于约30kg且托珠单抗以约8mg/kg的剂量施用,或该受试者的体重小于30kg且以约12mg/kg的剂量施用托珠单抗,并且其中最大剂量为约800mg。

[1926] 159.根据实施例156所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。

[1927] 160.根据实施例159所述的方法,其中该皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。

[1928] 161.根据实施例160所述的方法,其中该皮质类固醇为地塞米松。

[1929] 162.根据实施例161所述的方法,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约0.15mg/kg至约0.5mg/kg之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。

[1930] 163.根据实施例161所述的方法,其中在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约0.15mg/kg至约0.5mg/kg之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。

[1931] 164.根据实施例160所述的方法,其中该皮质类固醇为甲泼尼龙。

[1932] 165.根据实施例164所述的方法,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约1mg/kg至约2mg/kg之间的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[1933] 166.根据实施例164所述的方法,其中在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约1mg/kg至约2mg/kg之间的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[1934] 167.根据实施例160所述的方法,其中该皮质类固醇为泼尼松或泼尼松龙。

[1935] 168.根据实施例167所述的方法,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约100mg或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。

[1936] 169.根据实施例167所述的方法,其中在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约100mg或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。

[1937] 170.根据实施例156所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂为抗组胺。

[1938] 171.根据实施例170所述的方法,其中该抗组胺为苯海拉明。

[1939] 172.根据实施例171所述的方法,其中以约50mg的剂量口服或静脉内施用苯海拉明。

[1940] 173.根据实施例172所述的方法,其中在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟施用苯海拉明。

[1941] 174.根据实施例156所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

[1942] 175.根据实施例174所述的方法,其中在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间施用G-CSF。

[1943] 176.根据实施例175所述的方法,其中以约5μg/kg/天或约10μg/kg/天的剂量静脉内或皮下施用G-CSF。

[1944] 177.根据实施例176所述的方法,其中在第一给药周期中以约5μg/kg/天的剂量施用,并在第二给药周期和/或每一个额外给药周期中以约10μg/kg/天的剂量施用G-CSF。

[1945] 178.根据实施例152所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂为退热药。

[1946] 179.根据实施例178所述的方法,其中该退热药为对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[1947] 180.根据实施例179所述的方法,其中以约500mg至约1000mg之间的剂量口服或静脉内施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[1948] 181.根据实施例180所述的方法,其中在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[1949] 182.根据实施例156所述的方法,其中该一种或多种额外治疗剂为美司钠。

[1950] 183.根据实施例182所述的方法,其中以约5000mg/m^2的剂量静脉内施用美司钠。

[1951] 184.根据实施例183所述的方法,其中在第一给药周期的第3天、第二给药周期的第6天和/或每一个额外给药周期的第6天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。

[1952] 185.根据实施例183或184所述的方法,其中与异环磷酰胺的任何剂量同时施用美司钠。

[1953] 186.根据实施例1至185中任一项所述的方法,其中该双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[1954] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[1955] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[1956] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[1957] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[1958] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[1959] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列。

[1960] 187.根据实施例1至186中任一项所述的方法,其中该双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含:(a)重链可变(VH)结构域,其包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)轻链可变(VL)结构域,其包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[1961] 188.根据实施例187所述的方法,其中与CD20特异性结合的该Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

[1962] 189.根据实施例1至188中任一项所述的方法,其中该双特异性抗体包括至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个HVR:

[1963] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[1964] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[1965] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[1966] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[1967] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[1968] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列。

[1969] 190.根据实施例1至189中任一项所述的方法,其中该双特异性抗体包括至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:15的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[1970] 191.根据实施例190所述的方法,其中与CD3特异性结合的该Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[1971] 192.根据实施例1至191中任一项所述的方法,其中该双特异性抗体对CD20为二价且对CD3为一价。

[1972] 193.根据实施例1至192中任一项所述的方法,其中该双特异性抗体包括两个与CD20特异性结合的Fab分子和一个与CD3特异性结合的Fab分子。

[1973] 194.根据实施例1至193中任一项所述的方法,其中该双特异性抗体为人源化抗体。

[1974] 195.根据实施例1至194中任一项所述的方法,其中该双特异性抗体为格菲妥单抗。

[1975] 196.根据实施例1至195中任一项所述的方法,其中经静脉内施用该双特异性抗体。

[1976] 197.根据实施例1至196中任一项所述的方法,其中经静脉内施用该抗CD20抗体。

[1977] 198.根据实施例1至197中任一项所述的方法,其中经静脉内施用异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷。

[1978] 199.根据实施例1至198中任一项所述的方法,其中该CD20阳性细胞增殖性疾患为B细胞增殖性疾患。

[1979] 200.根据实施例199所述的方法,其中该B细胞增殖性疾患为非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)。

[1980] 201.根据实施例200所述的方法,其中该NHL为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、高级别B细胞淋巴瘤、原发性纵膈腔(胸腺)大B细胞淋巴瘤(PMLBCL)、弥漫性B细胞淋巴瘤或小淋巴细胞淋巴瘤。

[1981] 202.根据实施例200所述的方法,其中该NHL为伯基特淋巴瘤(BL)或伯基特白血病(BAL)。

[1982] 203.根据实施例200至202中任一项所述的方法,其中该NHL为复发性和/或难治性的。

[1983] 204.根据实施例200至203中任一项所述的方法,其中该NHL为侵袭性和/或成熟的。

[1984] 205.根据实施例200所述的方法,其中该B细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性成熟B细胞NHL。

[1985] 206.根据实施例203所述的方法,其中该受试者已经接受过一种先前系统疗法。

[1986] 207.根据实施例206所述的方法,其中该受试者已经接受过不超过一种先前系统

疗法。

[1987] 208.根据实施例206或207所述的方法,其中该先前系统疗法包括抗CD20抗体和蒽环霉素。

[1988] 209.根据实施例1至208中任一项所述的方法,其中该受试者为人。

[1989] 210.根据实施例1至209中任一项所述的方法,其中该受试者符合移植或CAR-T细胞疗法的条件。

[1990] 211.根据实施例210所述的方法,其中该受试者在完成根据实施例1至209中任一项所述的给药方案之后接受自体干细胞移植(ASCT)。

[1991] 212.根据实施例211所述的方法,其中该ASCT为自体造血干细胞移植。

[1992] 213.根据实施例210所述的方法,其中该受试者在完成根据实施例1至209中任一项所述的给药方案之后接受同种异体造血干细胞移植。

[1993] 214.根据实施例210所述的方法,其中该受试者在完成根据实施例1至209中任一项所述的给药方案之后接受CAR-T细胞疗法。

[1994] 215.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1995] (a)该第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;并且

[1996] (b)该第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg。

[1997] 216.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[1998] (a)该第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[1999] (b)该第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;并且

[2000] (c)该第三给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg。

[2001] 217.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[2002] (a)第一给药周期包括:

[2003] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2004] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约1000mg;

[2005] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2006] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2007] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;并且

[2008] (b)第二给药周期包括:

[2009] (i)在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2010] (ii)在第1天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2011] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2012] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2013] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2。

[2014] 218.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[2015] (a)第一给药周期包括:

[2016] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2017] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约1000mg;

[2018] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2019] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2020] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;

[2021] (b)第二给药周期包括:

[2022] (i)在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2023] (ii)在第1天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2024] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2025] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2026] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2;并且

[2027] (c)第三给药周期包括:

[2028] (i)在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg;

[2029] (ii)在第1天施用利妥昔单抗的第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的该C3D1为约375mg/m^2;

[2030] (iii)在第2天施用异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的该C3D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2031] (iv)在第2天施用卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2032] (v)在第1天施用依托泊苷的第一剂量(C3D1),在第2天施用依托泊苷的第二剂量(C3D2),并在第3天施用依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的该C3D1、该C3D2和该C3D3各自为约100mg/m^2。

[2033] 219.根据实施例215至218中任一项所述的方法,其中与异环磷酰胺的任何剂量同时施用美司钠。

[2034] 220.根据实施例219所述的方法,其中以约5000mg/m^2的剂量静脉内施用美司钠。

[2035] 221.根据实施例220所述的方法,其中在每一个给药周期的第2天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。

[2036] 222.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[2037] (a)该第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;并且

[2038] (b)该第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg。

[2039] 223.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[2040] (a)该第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;

[2041] (b)该第二给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;并且

[2042] (c)该第三给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg。

[2043] 224.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[2044] (a)第一给药周期包括:

[2045] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;

[2046] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约38mg/kg、约28mg/kg、约23mg/kg、约20mg/kg或约1000mg;

[2047] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的第一剂量(C1D1),在第4天施用异环磷酰胺的第二剂量(C1D2),并在第5天施用异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约3000mg/m^2;

[2048] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约635mg/m^2;并且

[2049] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;并且

[2050] (b)第二给药周期包括:

[2051] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;

[2052] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2053] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的第一剂量(C2D1),在第7天施用异环磷酰胺的第二剂量(C2D2),并在第8天施用异环磷酰胺的第三剂量(C2D3),其中异环磷酰胺的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约3000mg/m^2;

[2054] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2055] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2。

[2056] 225.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托

泊苷,其中:

[2057] (a)第一给药周期包括:

[2058] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;

[2059] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约38mg/kg、约28mg/kg、约23mg/kg、约20mg/kg或约1000mg;

[2060] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的第一剂量(C1D1),在第4天施用异环磷酰胺的第二剂量(C1D2),并在第5天施用异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约3000mg/m^2;

[2061] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约635mg/m^2;并且

[2062] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;

[2063] (b)第二给药周期包括:

[2064] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;

[2065] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2066] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的第一剂量(C2D1),在第7天施用异环磷酰胺的第二剂量(C2D2),并在第8天施用异环磷酰胺的第三剂量(C2D3),其中异环磷酰胺的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约3000mg/m^2;

[2067] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2068] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2;并且

[2069] (c)第三给药周期包括:

[2070] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;

[2071] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的该C3D1为约375mg/m^2;

[2072] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的第一剂量(C3D1),在第7天施用异环磷酰胺的第二剂量(C3D2),并在第8天施用异环磷酰胺的第三剂量(C3D3),其中异环磷酰胺的该C3D1、该C3D2和该C3D3各自为约3000mg/m^2;

[2073] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的C3D1为约5×(25+肌酸酐清

除率)mg;以及

[2074] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C3D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C3D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的该C3D1、该C3D2和该C3D3各自为约100mg/m^2。

[2075] 226.根据实施例222至225中任一项所述的方法,其中在第一给药周期的第3天、第4天和第5天、在第二给药周期的第6天、第7天和第8天和/或在每一个额外给药周期的第6天、第7天和第8天向该受试者施用美司钠。

[2076] 227.根据实施例226所述的方法,其中以总量为3000mg/m^2的五个剂量每天静脉内施用美司钠。

[2077] 228.根据实施例227所述的方法,其中在异环磷酰胺的任何剂量的施用之前以约600mg/m^2的第一剂量和约600mg/m^2的四个重复剂量静脉内施用美司钠,该重复剂量各自分别在异环磷酰胺的该第一剂量之后约三小时、约六小时和约12小时。

[2078] 229.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[2079] (a)该第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;并且

[2080] (b)该第二给药周期包括在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg。

[2081] 230.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[2082] (a)该第一给药周期包括在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2083] (b)该第二给药周期包括在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;并且

[2084] (c)该第三给药周期包括在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg。

[2085] 231.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[2086] (a)第一给药周期包括:

[2087] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2088] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该

C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg;

[2089] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2090] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2091] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;并且

[2092] (b)第二给药周期包括:

[2093] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2094] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2095] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2096] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2097] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2。

[2098] 232.一种治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法,该方法包括以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案向该受试者施用有效量的格菲妥单抗、奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷,其中:

[2099] (a)第一给药周期包括:

[2100] (i)在第8天施用格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)并在第15天施用格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2101] (ii)在第1天施用奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)并在第2天施用奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg;

[2102] (iii)在第3天施用异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2103] (iv)在第3天施用卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2104] (v)在第3天施用依托泊苷的第一剂量(C1D1),在第4天施用依托泊苷的第二剂量

(C1D2),并在第5天施用依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;

[2105] (b)第二给药周期包括:

[2106] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2107] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2108] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2109] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2110] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C2D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C2D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2;并且

[2111] (c)第三给药周期包括:

[2112] (i)在第1天施用格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg;

[2113] (ii)在第5天施用利妥昔单抗的第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的该C3D1为约375mg/m^2;

[2114] (iii)在第6天施用异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的该C3D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2115] (iv)在第6天施用卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2116] (v)在第6天施用依托泊苷的第一剂量(C3D1),在第7天施用依托泊苷的第二剂量(C3D2),并在第8天施用依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的该C3D1、该C3D2和该C3D3各自为约100mg/m^2。

[2117] 233.根据实施例229至232中任一项所述的方法,其中与异环磷酰胺的任何剂量同时施用美司钠。

[2118] 234.根据实施例233所述的方法,其中以约5000mg/m^2的剂量静脉内施用美司钠。

[2119] 235.根据实施例234所述的方法,其中在第一给药周期的第3天、第二给药周期的第6天和/或每一个额外给药周期的第6天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。

[2120] 236.根据实施例215至221中任一项所述的方法,其中该CD20阳性细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性DLBCL。

[2121] 237.根据实施例222至235中任一项所述的方法,其中该CD20阳性细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性成熟B细胞NHL。

[2122] 238.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体,其用于在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法中使用,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

[2123] 239.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的药物中的用途,其中在所述治疗中,与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

[2124] 240.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的用途,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

[2125] 241.根据实施例238至240中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者的年龄为18岁或以上。

[2126] 242.根据实施例241所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者的年龄为31岁或以上。

[2127] 243.根据实施例238至242中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该第一给药周期包括该双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的该C1D1为约2.5mg,并且该双特异性抗体的该C1D2为约10mg;并且

[2128] 该第二给药周期包括该双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约10mg、约16mg或约30mg。

[2129] 244.根据实施例243所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该双特异性抗体的该C2D1为约30mg。

[2130] 245.根据实施例243或244所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中分别待在该第一给药周期的第8天和第15天向该受试者施用该双特异性抗体的该C1D1和该双特异性抗体的该C1D2。

[2131] 246.根据实施例243至245中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该第二给药周期的第8天向该受试者施用该双特异性抗体的该C2D1。

[2132] 247.根据实施例238至246中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗。

[2133] 248.根据实施例247所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的单一剂量(C1D1);并且该第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[2134] 249.根据实施例248所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约1000mg且利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2。

[2135] 250.根据实施例248或249所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该抗CD20抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案施用,其中该第一给药周期包括待在第1天向该受试者施用的奥滨尤妥珠单抗的C1D1;并且该第二给药周期包括待在第1天向该受试者施用的利妥昔单抗的C2D1。

[2136] 251.根据实施例238至250中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待与抗CD20抗体、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用。

[2137] 252.根据实施例251所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该第一给药周期包括异环磷酰胺的单一剂量(C1D1);卡铂的单一剂量(C1D1);以及依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);并且该第二周期包括异环磷酰胺的单一剂量(C2D1);卡铂的单一剂量(C2D1);以及依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

[2138] 253.根据实施例251或252所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以约5000mg/m^2、约4000mg/m^2或约1666mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,待以mg计至约5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg的剂量施用卡铂,并且待以约100mg/m^2或约75mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[2139] 254.根据实施例253所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以约5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,待以mg计至约5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg的剂量施用卡铂,并且待以约100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[2140] 255.根据实施例251所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg的剂量施用卡铂。

[2141] 256.根据实施例255所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中

[2142] (a)该受试者为男性,并且其中CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者

[2143] (b)该受试者为女性,并且其中CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[2144] 257.根据实施例252至256中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该第一给药周期和第二给药周期的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且待分别在该第一给药周期和第二给药周期的第1天、第2天和第3天施用依托泊苷的该C1D1至C1D3和C2D1至C2D3。

[2145] 258.根据实施例238至257中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该第一给药周期和第二给药周期各自为21天给药周期。

[2146] 259.根据实施例238至258中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该给药方案包括一个或多个额外给药周期。

[2147] 260.根据实施例259所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。

[2148] 261.根据实施例259或260所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该给药方案包括总共三个给药周期。

[2149] 262.根据实施例259至261中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一个或多个额外给药周期各自包括:

[2150] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[2151] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[2152] (c)异环磷酰胺的额外单一剂量、卡铂的额外单一剂量以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[2153] 263.根据实施例262所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该双特异性抗体的该额外单一剂量为约30mg。

[2154] 264.根据实施例262或263所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第8天向该受试者施用该双特异性抗体的该额外单一剂量。

[2155] 265.根据实施例262至264中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该抗CD20抗体为利妥昔单抗。

[2156] 266.根据实施例265所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中利妥昔单抗的该额外单一剂量为约375mg/m^2。

[2157] 267.根据实施例265或266所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天施用利妥昔单抗的该额外单一剂量。

[2158] 268.根据实施例262至267中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中异环磷酰胺的该额外单一剂量为约5000mg/m^2、约4000mg/m^2或1约666mg/m^2,卡铂的该额外单一剂量为以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg,并且依托泊苷的该额外第一剂量、该额外第二剂量和该额外第三剂量各自为约100mg/m^2或约75mg/m^2。

[2159] 269.根据实施例268所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以约5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,待以mg计至5mg/mL/min的目标曲线下面积(AUC)的其中最大剂量为约750mg的剂量施用卡铂,并且待以约100mg/m^2的剂量施用依托泊苷。

[2160] 270.根据实施例262至267中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中卡铂的该额外单一剂量为约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg。

[2161] 271.根据实施例270所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中

[2162] (a)该受试者为男性,并且其中CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者

[2163] (b)该受试者为女性,并且其中CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[2164] 272.根据实施例259至271中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第2天施用异环磷酰胺和卡铂,并且待分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天、第2天和第3天施用依托泊苷的该额外第一剂量、该额外第二剂量和该额外第三剂量。

[2165] 273.根据实施例238至272中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待与一种或多种额外治疗剂组合施用。

[2166] 274.根据实施例273所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。

[2167] 275.根据实施例274所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者的体重大于或等于约30kg且待以约8mg/kg的剂量施用托珠单抗,或该受试者的体重小于30kg且待以约12mg/kg的剂量施用托珠单抗,并且其中最大剂量为约800mg。

[2168] 276.根据实施例273所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。

[2169] 277.根据实施例276所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。

[2170] 278.根据实施例277所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该皮质类固醇为地塞米松。

[2171] 279.根据实施例278所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约20mg的剂量静脉内施用地塞米松。

[2172] 280.根据实施例279所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约20mg或约80mg的剂量静脉内施用地塞米松。

[2173] 281.根据实施例277所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该皮质类固醇为甲泼尼龙。

[2174] 282.根据实施例281所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约80mg的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[2175] 283.根据实施例281所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约80mg的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[2176] 284.根据实施例277所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该皮质类固醇为泼尼松。

[2177] 285.根据实施例284所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约100mg的剂量口服施用泼尼松。

[2178] 286.根据实施例277所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该皮质类固醇为泼尼松龙。

[2179] 287.根据实施例286所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约100mg的剂量静脉内施用泼尼松龙。

[2180] 288.根据实施例273所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为抗组胺。

[2181] 289.根据实施例288所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该抗组胺为苯海拉明。

[2182] 290.根据实施例289所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟以约50mg的剂量口服或静脉内施用苯海拉明。

[2183] 291.根据实施例273所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂包含G-CSF。

[2184] 292.根据实施例291所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间施用G-CSF。

[2185] 293.根据实施例273所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为退热药。

[2186] 294.根据实施例293所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该退热药为对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[2187] 295.根据实施例294所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟以约500mg至约1000mg之间的剂量口服或静脉内施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[2188] 296.根据实施例294所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约30分钟以约500mg至约1000mg之间的剂量口服或静脉内

施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[2189] 297.根据实施例273所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为美司钠。

[2190] 298.根据实施例297所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以约5000mg/m^2、约4000mg/m^2或约1666mg/m^2的剂量静脉内施用美司钠。

[2191] 299.根据实施例298所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在每一个给药周期的第2天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。

[2192] 300.根据实施例298或299所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待与异环磷酰胺的任何剂量同时施用美司钠。

[2193] 301.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体,其用于在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法中使用,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

[2194] 302.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

[2195] 303.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的用途,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

[2196] 304.根据实施例301至303中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中

[2197] 该第一给药周期包括该双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且该双特异性抗体的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;并且

[2198] 该第二给药周期包括该双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中该双特异性抗体的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg。

[2199] 305.根据实施例304所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中:

[2200] (a)该受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中该双特异性抗体的该C1D1为约0.04mg/kg,该双特异性抗体的该C1D2为约0.15mg/kg,并且该双特异性抗体的该C2D1为约0.5mg/kg;

[2201] (b)该受试者的体重大于或等于约13kg且小于约45kg,并且其中该双特异性抗体的该C1D1为约0.03mg/kg,该双特异性抗体的该C1D2为约0.15mg/kg,并且该双特异性抗体的该C2D1为约0.4mg/kg;或者

[2202] (c)该受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中该双特异性抗体的该C1D1为约2.5mg,该双特异性抗体的该C1D2为约10mg,并且该双特异性抗体的该C2D1为约30mg。

[2203] 306.根据实施例304或305所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中分别待在该第一给药周期的第8天和第15天向该受试者施用该双特异性抗体的该C1D1和该双特异性抗体的该C1D2。

[2204] 307.根据实施例304至306中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该第二给药周期的第1天向该受试者施用该双特异性抗体的该C2D1。

[2205] 308.根据实施例301至307中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗。

[2206] 309.根据实施例308所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2)。

[2207] 310.根据实施例309所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中:

[2208] (a)该受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约38mg/kg;

[2209] (b)该受试者的体重大于或等于约13kg且小于约20kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约28mg/kg;

[2210] (c)该受试者的体重大于或等于约20kg且小于约32kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约23mg/kg;

[2211] (d)该受试者的体重大于或等于约32kg且小于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约20mg/kg;或者

[2212] (e)该受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg。

[2213] 311.根据实施例309或310所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九。

[2214] 312.根据实施例309至311中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中:

[2215] (a)该受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约3.8mg/kg且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约34.2mg/kg;

[2216] (b)该受试者的体重大于或等于约13kg且小于约20kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.8mg/kg且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约35.2mg/kg;

[2217] (c)该受试者的体重大于或等于约20kg且小于约32kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.3mg/kg且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约35.7mg/kg;

[2218] (d)该受试者的体重大于或等于约32kg且小于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约2.0mg/kg且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约36.0mg/kg;或者

[2219] (e)该受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约100mg且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约900mg。

[2220] 313.根据实施例309至312中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该第一给药周期的第1天向该受试者施用奥滨尤妥珠单抗的该C1D1,并且待在该第一给药周期的第2天向该受试者施用奥滨尤妥珠单抗的该C1D2。

[2221] 314.根据实施例309所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[2222] 315.根据实施例314所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2。

[2223] 316.根据实施例314或315所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该第二

给药周期的第5天向该受试者施用利妥昔单抗的该C2D1。

[2224] 317.根据实施例291至304中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待与抗CD20抗体、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用。

[2225] 318.根据实施例317所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该第一给药周期包括:

[2226] (a)异环磷酰胺的第一剂量(C1D1)、异环磷酰胺的第二剂量(C1D2)和异环磷酰胺的第三剂量(C1D3);

[2227] (b)卡铂的单一剂量(C1D1);以及

[2228] (c)依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);

[2229] 并且第二周期包括:

[2230] (a)异环磷酰胺的第一剂量(C2D1)、异环磷酰胺的第二剂量(C2D2)和异环磷酰胺的第三剂量(C2D3);

[2231] (b)卡铂的单一剂量(C2D1);以及

[2232] (c)依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

[2233] 319.根据实施例317或318所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以约3000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺用于异环磷酰胺的每一个剂量,待以约635mg/m^2的剂量施用卡铂,并且待以约100mg/m^2的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。

[2234] 320.根据实施例318或319所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中:

[2235] (a)待分别在该第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用异环磷酰胺的该C1D1、C1D2和C1D3;

[2236] (b)待在第一给药周期的第3天施用卡铂的C1D1;

[2237] (c)待分别在第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3;

[2238] (d)待分别在该第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用异环磷酰胺的该C2D1、C2D2和C2D3;

[2239] (e)待在第二给药周期的第6天施用卡铂的C2D1;以及

[2240] (f)待分别在第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3。

[2241] 321.根据实施例301至320中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该第一给药周期和第二给药周期各自为21天给药周期。

[2242] 322.根据实施例301至321中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该给药方案包括一个或多个额外给药周期。

[2243] 323.根据实施例322所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。

[2244] 324.根据实施例322或323所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该给药方案包括总共三个给药周期。

[2245] 325.根据实施例322至324中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一个或多个额外给药周期各自包括:

[2246] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[2247] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[2248] (c)异环磷酰胺的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量;卡铂的额外单一剂量;以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[2249] 326.根据实施例325所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中:

[2250] (a)该受试者的体重大于或等于约7.5kg且小于约13kg,并且其中该双特异性抗体的该额外单一剂量为约0.5mg/kg;

[2251] (b)该受试者的体重大于或等于约13kg且小于约45kg,并且其中该双特异性抗体的该额外单一剂量为约0.4mg/kg;或者

[2252] (c)该受试者的体重大于或等于约45kg,并且其中该双特异性抗体的该额外单一剂量为约30mg。

[2253] 327.根据实施例325或326所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天向该受试者施用该双特异性抗体的该额外单一剂量。

[2254] 328.根据实施例325至327中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该抗CD20抗体为利妥昔单抗。

[2255] 329.根据实施例328所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中利妥昔单抗的该额外单一剂量为约375mg/m^2。

[2256] 330.根据实施例328或329所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第5天施用利妥昔单抗的该额外单一剂量。

[2257] 331.根据实施例322至330中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中异环磷酰胺的该额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量各自为约3000mg/m^2,卡铂的该额外单一剂量为约635mg/m^2,并且依托泊苷的该额外第一剂量、该额外第二剂量和该额外第三剂量各自为约100mg/m^2。

[2258] 332.根据实施例322至331中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中:

[2259] (a)待分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向该受试者施用异环磷酰胺的该额外第一剂量、该额外第二剂量和该额外第三剂量;

[2260] (b)待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用卡铂的额外单一剂量;并且

[2261] (c)待分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向受试者施用依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[2262] 333.根据实施例301至332中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待与一种或多种额外治疗剂组合施用。

[2263] 334.根据实施例333所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。

[2264] 335.根据实施例334所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者的体重大于或等于约30kg且待以约8mg/kg的剂量施用托珠单抗,或该受试者的体重小于30kg且待

以约12mg/kg的剂量施用托珠单抗,并且其中最大剂量为约800mg。

[2265] 336.根据实施例333所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。

[2266] 337.根据实施例336所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。

[2267] 338.根据实施例337所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该皮质类固醇为地塞米松。

[2268] 339.根据实施例338所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约0.15mg/kg至约0.5mg/kg之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。

[2269] 340.根据实施例338所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约0.15mg/kg至约0.5mg/kg之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。

[2270] 341.根据实施例337所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该皮质类固醇为甲泼尼龙。

[2271] 342.根据实施例341所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约1mg/kg至约2mg/kg之间的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[2272] 343.根据实施例341所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约1mg/kg至约2mg/kg之间的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[2273] 344.根据实施例337所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该皮质类固醇为泼尼松或泼尼松龙。

[2274] 345.根据实施例344所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约100mg或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。

[2275] 346.根据实施例344所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约100mg或约2mg/kg的剂量静脉内施用泼尼松或泼尼松龙。

[2276] 347.根据实施例333所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为抗组胺。

[2277] 348.根据实施例347所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该抗组胺为苯海拉明。

[2278] 349.根据实施例348所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者的年龄在2岁与17岁之间,并且其中待以约10mg至20mg之间的剂量静脉内施用苯海拉明,其中最大单一剂量为约1.25mg/kg。

[2279] 350.根据实施例348所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者的年龄小于两岁,并且其中待以约20mg的剂量经直肠施用苯海拉明。

[2280] 351.根据实施例349或350所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异

性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟施用苯海拉明。

[2281] 352.根据实施例333所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂包含G-CSF。

[2282] 353.根据实施例352所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间施用G-CSF。

[2283] 354.根据实施例353所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以约5μg/kg/天或约10μg/kg/天的剂量静脉内或皮下施用G-CSF。

[2284] 355.根据实施例354所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在第一给药周期中以约5μg/kg/天的剂量并且在第二给药周期和/或每一个额外给药周期中以约10μg/kg/天的剂量施用G-CSF。

[2285] 356.根据实施例333所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为退热药。

[2286] 357.根据实施例356所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该退热药为对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[2287] 358.根据实施例357所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以约500mg至约1000mg之间的剂量口服或静脉内施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[2288] 359.根据实施例358所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[2289] 360.根据实施例333所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为美司钠。

[2290] 361.根据实施例360所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以总量为3000mg/m^2的五个剂量每天静脉内施用美司钠。

[2291] 362.根据实施例361所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在异环磷酰胺的任何剂量的施用之前以约600mg/m^2的第一剂量和约600mg/m^2的四个重复剂量静脉内施用美司钠,该重复剂量各自分别在异环磷酰胺的该第一剂量之后约三小时、约六小时和约12小时。

[2292] 363.根据实施例361或362所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在第一给药周期的第3天、第4天和第5天、在第二给药周期的第6天、第7天和第8天和/或在每一个额外给药周期的第6天、第7天和第8天每天向该受试者施用美司钠。

[2293] 364.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体,其用于在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法中使用,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

[2294] 365.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

[2295] 366.一种与CD20和CD3结合的双特异性抗体用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的用途,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待

以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与抗CD20抗体和一种或多种选自异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的化学治疗剂组合施用。

[2296] 367.根据实施例364至366中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中

[2297] 该第一给药周期包括该双特异性抗体的第一剂量(C1D1)和该双特异性抗体的第二剂量(C1D2),其中该双特异性抗体的该C1D1为约2.5mg,并且该双特异性抗体的该C1D2为约10mg;并且

[2298] 所述第二给药周期包括所述双特异性抗体的单一剂量(C2D1),其中所述双特异性抗体的所述C2D1为约30mg。

[2299] 368.根据实施例367所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中分别待在该第一给药周期的第8天和第15天向该受试者施用该双特异性抗体的该C1D1和该双特异性抗体的该C1D2。

[2300] 369.根据实施例367或368所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该第二给药周期的第1天向该受试者施用该双特异性抗体的该C2D1。

[2301] 370.根据实施例364至369中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该抗CD20抗体为奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗。

[2302] 371.根据实施例370所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该第一给药周期包括奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2)。

[2303] 372.根据实施例371所述的供使用的双特异性抗体或用途,奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg。

[2304] 373.根据实施例371或372所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九。

[2305] 374.根据实施例371至373中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约100mg且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为约900mg。

[2306] 375.根据实施例371至374中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该第一给药周期的第1天向该受试者施用奥滨尤妥珠单抗的该C1D1,并且待在该第一给药周期的第2天向该受试者施用奥滨尤妥珠单抗的该C1D2。

[2307] 376.根据实施例370所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该第二给药周期包括利妥昔单抗的单一剂量(C2D1)。

[2308] 377.根据实施例376所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2。

[2309] 378.根据实施例376或377所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该第二给药周期的第5天向该受试者施用利妥昔单抗的该C2D1。

[2310] 379.根据实施例364至378中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待与抗CD20抗体、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用。

[2311] 380.根据实施例379所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该第一给药周期包括:

[2312] (a)异环磷酰胺的单一剂量(C1D1);

[2313] (b)卡铂的单一剂量(C1D1);以及

[2314] (c)依托泊苷的第一剂量(C1D1)、依托泊苷的第二剂量(C1D2)和依托泊苷的第三剂量(C1D3);

[2315] 并且第二周期包括:

[2316] (a)异环磷酰胺的单一剂量(C2D1);

[2317] (b)卡铂的单一剂量(C2D1);以及

[2318] (c)依托泊苷的第一剂量(C2D1)、依托泊苷的第二剂量(C2D2)和依托泊苷的第三剂量(C2D3)。

[2319] 381.根据实施例379或380所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以约5000mg/m^2的剂量施用异环磷酰胺,待以约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg的剂量施用卡铂,并且待以约100mg/m^2的剂量施用依托泊苷用于依托泊苷的每一个剂量。

[2320] 382.根据实施例381所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中:

[2321] (a)该受试者为男性,并且其中CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者

[2322] (b)该受试者为女性,并且其中CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[2323] 383.根据实施例381或382所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中:

[2324] (a)该受试者具有<约60mL/min的CrCl,并且其中异环磷酰胺的每一单一剂量减少至4000mg/m^2;且/或

[2325] (b)该受试者具有<约50mL/min的CrCl,并且其中依托泊苷的每一个剂量减少至75mg/m^2。

[2326] 384.根据实施例380至383中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中:

[2327] (a)待在该第一给药周期的第3天施用异环磷酰胺的该C1D1;

[2328] (b)待在第一给药周期的第3天施用卡铂的C1D1;

[2329] (c)待分别在第一给药周期的第3天、第4天和第5天施用依托泊苷的C1D1、C1D2和C1D3;

[2330] (d)待在第二给药周期的第6天施用异环磷酰胺的C2D1;

[2331] (e)待在第二给药周期的第6天施用卡铂的C2D1;以及

[2332] (f)待分别在第二给药周期的第6天、第7天和第8天施用依托泊苷的C2D1、C2D2和C2D3。

[2333] 385.根据实施例364至384中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该第一给药周期和第二给药周期各自为21天给药周期。

[2334] 386.根据实施例364至385中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该给药方案包括一个或多个额外给药周期。

[2335] 387.根据实施例386所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一个或多个额外给药周期各自为21天给药周期。

[2336] 388.根据实施例386或387所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该给药方案包括总共三个给药周期。

[2337] 389.根据实施例386至388中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一个或多个额外给药周期各自包括:

[2338] (a)与CD20和CD3结合的双特异性抗体的额外单一剂量,

[2339] (b)抗CD20抗体的额外单一剂量,以及

[2340] (c)异环磷酰胺的额外单一剂量、卡铂的额外单一剂量以及依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[2341] 390.根据实施例389所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该双特异性抗体的该额外单一剂量为约30mg。

[2342] 391.根据实施例390所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第1天向该受试者施用该双特异性抗体的该额外单一剂量。

[2343] 392.根据实施例389至391中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该抗CD20抗体为利妥昔单抗。

[2344] 393.根据实施例392所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中利妥昔单抗的该额外单一剂量为约375mg/m^2。

[2345] 394.根据实施例392或393所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第5天施用利妥昔单抗的该额外单一剂量。

[2346] 395.根据实施例375至380中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中异环磷酰胺的该额外单一剂量为约5000mg/m^2,卡铂的该额外单一剂量为约5×(25+肌酸酐清除率(CrCl))mg的其中最大剂量为约750mg,并且依托泊苷的该额外第一剂量、该额外第二剂量和该额外第三剂量各自为约100mg/m^2。

[2347] 396.根据实施例395所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中:

[2348] (a)该受试者为男性,并且其中CrCl使用公式CrCl=([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算;或者

[2349] (b)该受试者为女性,并且其中CrCl使用公式CrCl=0.85×([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×[血清肌酸酐(mg/dL)])进行计算。

[2350] 397.根据实施例395或396所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中:

[2351] (a)该受试者具有<约60mL/min的CrCl,并且其中异环磷酰胺的额外单一剂量减少至4000mg/m^2;且/或

[2352] (b)该受试者具有<约50mL/min的CrCl,并且其中依托泊苷的每一额外剂量减少至75mg/m^2。

[2353] 398.根据实施例389至397中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中:

[2354] (a)待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用异环磷酰胺的该额外单一剂量;

[2355] (b)待在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天施用卡铂的额外单一剂量;并且

[2356] (c)待分别在该一个或多个额外给药周期中的每一个的第6天、第7天和第8天向受试者施用依托泊苷的额外第一剂量、额外第二剂量和额外第三剂量。

[2357] 399.根据实施例364至398中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中与CD20和CD3结合的该双特异性抗体待与一种或多种额外治疗剂组合施用。

[2358] 400.根据实施例399所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为托珠单抗。

[2359] 401.根据实施例400所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者的体重大于或等于约30kg且待以约8mg/kg的剂量施用托珠单抗,或该受试者的体重小于30kg且待以约12mg/kg的剂量施用托珠单抗,并且其中最大剂量为约800mg。

[2360] 402.根据实施例399所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为皮质类固醇。

[2361] 403.根据实施例402所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该皮质类固醇包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙或地塞米松。

[2362] 404.根据实施例403所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该皮质类固醇为地塞米松。

[2363] 405.根据实施例404所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约0.15mg/kg至约0.5mg/kg之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。

[2364] 406.根据实施例404所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约0.15mg/kg至约0.5mg/kg之间的剂量静脉内施用地塞米松,并且其中最大每日剂量为10mg。

[2365] 407.根据实施例403所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该皮质类固醇为甲泼尼龙。

[2366] 408.根据实施例407所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异性抗体的任何剂量的施用之前至少约一小时以约1mg/kg至约2mg/kg之间的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[2367] 409.根据实施例407所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在奥滨尤妥珠单抗的任何剂量的施用之前至少约一小时以约1mg/kg至约2mg/kg之间的剂量静脉内施用甲泼尼龙。

[2368] 410.根据实施例399所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为抗组胺。

[2369] 411.根据实施例410所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该抗组胺为苯海拉明。

[2370] 412.根据实施例411所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以约50mg的剂量口服或静脉内施用苯海拉明。

[2371] 413.根据实施例412所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟施用苯海拉明。

[2372] 414.根据实施例399所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂包含G-CSF。

[2373] 415.根据实施例414所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷的任何剂量的施用之后约一天与约两天之间施用G-CSF。

[2374] 416.根据实施例415所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以约5μg/kg/天或约10μg/kg/天的剂量静脉内或皮下施用G-CSF。

[2375] 417.根据实施例415所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在第一给药周期中以约5μg/kg/天的剂量并且在第二给药周期和/或每一个额外给药周期中以约10μg/kg/天的剂量施用G-CSF。

[2376] 418.根据实施例399所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为退热药。

[2377] 419.根据实施例418所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该退热药为对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[2378] 420.根据实施例419所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以约500mg至约1000mg之间的剂量口服或静脉内施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[2379] 421.根据实施例420所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在双特异性抗体和/或抗CD20抗体的任何剂量的施用之前至少约30分钟施用对乙酰氨基酚或扑热息痛。

[2380] 422.根据实施例399所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该一种或多种额外治疗剂为美司钠。

[2381] 423.根据实施例422所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待以约5000mg/m^2的剂量静脉内施用美司钠。

[2382] 424.根据实施例423所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待在第一给药周期的第3天、第二给药周期的第6天和/或每一个额外给药周期的第6天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。

[2383] 425.根据实施例423或424所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中待与异环磷酰胺的任何剂量同时施用美司钠。

[2384] 426.根据实施例238至425中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):

[2385] (i)HVR-H1,其包含YSWIN(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列;

[2386] (ii)HVR-H2,其包含RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[2387] (iii)HVR-H3,其包含NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3)的氨基酸序列;

[2388] (iv)HVR-L1,其包含RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列;

[2389] (v)HVR-L2,其包含QMSNLVS(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;以及

[2390] (vi)HVR-L3,其包含AQNLELPYT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列。

[2391] 427.根据实施例238至412中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该双特异性抗体包括至少一个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含:(a)重链可变(VH)结构域,其包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)轻链可变(VL)结构域,其包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[2392] 428.根据实施例427所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中与CD20特异性结合的该Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

[2393] 429.根据实施例238至428中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该双特异性抗体包括至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个HVR:

[2394] (i)HVR-H1,其包含TYAMN(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;

[2395] (ii)HVR-H2,其包含RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;

[2396] (iii)HVR-H3,其包含HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;

[2397] (iv)HVR-L1,其包含GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;

[2398] (v)HVR-L2,其包含GTNKRAP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;以及

[2399] (vi)HVR-L3,其包含ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列。

[2400] 430.根据实施例238至429中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该双特异性抗体包括至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:15的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[2401] 431.根据实施例430所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中与CD3特异性结合的该Fab分子包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[2402] 432.根据实施例238至431中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该双特异性抗体对CD20为二价且对CD3为一价。

[2403] 433.根据实施例238至432中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该双特异性抗体包括两个与CD20特异性结合的Fab分子和一个与CD3特异性结合的Fab分子。

[2404] 434.根据实施例238至433中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该双特异性抗体为人源化抗体。

[2405] 435.根据实施例238至434中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该双特异性抗体为格菲妥单抗。

[2406] 436.根据实施例238至435中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中将经静脉内施用该双特异性抗体。

[2407] 437.根据实施例238至436中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中将经静脉内施用该抗CD20抗体。

[2408] 438.根据实施例238至437中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中将经静脉内施用异环磷酰胺、卡铂和/或依托泊苷。

[2409] 439.根据实施例238至438中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该CD20阳性细胞增殖性疾患为B细胞增殖性疾患。

[2410] 440.根据实施例439所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该B细胞增殖性疾患为非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或中枢神经系统淋巴瘤(CNSL)。

[2411] 441.根据实施例440所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该NHL为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、高级别B细胞淋巴瘤、原发性纵膈腔(胸腺)大B细胞淋巴瘤(PMLBCL)、弥漫性B细胞淋巴瘤或小淋巴细胞淋巴瘤。

[2412] 442.根据实施例440所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该NHL为伯基特淋巴瘤(BL)或伯基特白血病(BAL)。

[2413] 443.根据实施例440至442中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该

NHL为复发性和/或难治性的。

[2414] 444.根据实施例440至443中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该NHL为侵袭性和/或成熟的。

[2415] 445.根据实施例439所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该B细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性成熟B细胞NHL。

[2416] 446.根据实施例443所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者已经接受过一种先前系统疗法。

[2417] 447.根据实施例446所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者已经接受过不超过一种先前系统疗法。

[2418] 448.根据实施例446或447所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该先前系统疗法包括抗CD20抗体和蒽环霉素。

[2419] 449.根据实施例238至448中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者为人。

[2420] 450.根据实施例238至449中任一项所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者符合移植或CAR-T细胞疗法的条件。

[2421] 451.根据实施例450所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者在完成根据实施例238至449中任一项所述的给药方案之后接受自体干细胞移植(ASCT)。

[2422] 452.根据实施例451所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该ASCT为自体造血干细胞移植。

[2423] 453.根据实施例450所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者在完成根据实施例237至448中任一项所述的给药方案之后接受同种异体造血干细胞移植。

[2424] 454.根据实施例450所述的供使用的双特异性抗体或用途,其中该受试者在完成根据实施例238至449中任一项所述的给药方案之后接受CAR-T细胞疗法。

[2425] 455.在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2426] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;并且

[2427] (b)该第二给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg。

[2428] 456.格菲妥单抗在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2429] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;并且

[2430] (b)该第二给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg。

[2431] 457.格菲妥单抗用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的用途,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2432] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;并且

[2433] (b)该第二给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg。

[2434] 458.在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2435] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2436] (b)该第二给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;并且

[2437] (c)该第三给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg。

[2438] 459.格菲妥单抗在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2439] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2440] (b)该第二给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;并且

[2441] (c)该第三给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg。

[2442] 460.格菲妥单抗用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的用途,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2443] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2444] (b)该第二给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;并且

[2445] (c)该第三给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg。

[2446] 461.在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2447] (a)第一给药周期包括:

[2448] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2449] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约1000mg;

[2450] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2451] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2452] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;并且

[2453] (b)第二给药周期包括:

[2454] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2455] (ii)待在第1天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2456] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2457] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2458] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2。

[2459] 462.格菲妥单抗在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2460] (a)第一给药周期包括:

[2461] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2462] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约1000mg;

[2463] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2464] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2465] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;并且

[2466] (b)第二给药周期包括:

[2467] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2468] (ii)待在第1天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2469] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2470] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2471] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2。

[2472] 463.格菲妥单抗用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的用途,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2473] (a)第一给药周期包括:

[2474] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2475] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约1000mg;

[2476] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2477] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2478] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;并且

[2479] (b)第二给药周期包括:

[2480] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2481] (ii)待在第1天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2482] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1

为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2483] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2484] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2。

[2485] 464.在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2486] (a)第一给药周期包括:

[2487] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2488] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约1000mg;

[2489] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2490] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2491] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;

[2492] (b)第二给药周期包括:

[2493] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2494] (ii)待在第1天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2495] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2496] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2497] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2;并且

[2498] (c)第三给药周期包括:

[2499] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg;

[2500] (ii)待在第1天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的该C3D1为约375mg/m^2;

[2501] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的该C3D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2502] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的该C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2503] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C3D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C3D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的该C3D1、该C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2。

[2504] 465.格菲妥单抗在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2505] (a)第一给药周期包括:

[2506] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2507] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约1000mg;

[2508] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2509] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2510] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;

[2511] (b)第二给药周期包括:

[2512] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2513] (ii)待在第1天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2514] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2515] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2516] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2;并且

[2517] (c)第三给药周期包括:

[2518] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg;

[2519] (ii)待在第1天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的该C3D1为约375mg/m^2;

[2520] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的该C3D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2521] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的该C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2522] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C3D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C3D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的该C3D1、该C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2。

[2523] 466.格菲妥单抗用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的受试者的用途,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2524] (a)第一给药周期包括:

[2525] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2526] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为约1000mg;

[2527] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2528] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2529] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;

[2530] (b)第二给药周期包括:

[2531] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2532] (ii)待在第1天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2533] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2534] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2535] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2;并且

[2536] (c)第三给药周期包括:

[2537] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为

约30mg;

[2538] (ii)待在第1天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的该C3D1为约375mg/m^2;

[2539] (iii)待在第2天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的该C3D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2540] (iv)待在第2天施用的卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的该C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2541] (v)待在第1天施用的依托泊苷的第一剂量(C3D1)、待在第2天施用的依托泊苷的第二剂量(C3D2)以及待在第3天施用的依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的该C3D1、该C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2。

[2542] 467.根据实施例455至466中任一项所述的供使用的格菲妥单抗或用途,其中待与异环磷酰胺的任何剂量同时施用美司钠。

[2543] 468.根据实施例467所述的供使用的格菲妥单抗或用途,其中待以约5000mg/m^2的剂量静脉内施用美司钠。

[2544] 469.根据实施例468所述的供使用的格菲妥单抗或用途,其中待在每一个给药周期的第2天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。

[2545] 470.在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2546] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;并且

[2547] (b)该第二给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg。

[2548] 471.格菲妥单抗在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2549] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;并且

[2550] (b)该第二给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg。

[2551] 472.格菲妥单抗用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的用途,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2552] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;并且

[2553] (b)该第二给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg。

[2554] 473.在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2555] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;

[2556] (b)该第二给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;并且

[2557] (c)该第三给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg。

[2558] 474.格菲妥单抗在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2559] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;

[2560] (b)该第二给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;并且

[2561] (c)该第三给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg。

[2562] 475.格菲妥单抗用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的用途,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2563] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;

[2564] (b)该第二给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;并且

[2565] (c)该第三给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg。

[2566] 476.在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2567] (a)第一给药周期包括:

[2568] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;

[2569] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和待在第2天施用的奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约38mg/kg、约28mg/kg、约23mg/kg、约20mg/kg或约1000mg;

[2570] (iii)待在第3天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约3000mg/m^2;

[2571] (iv)待在第3天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约635mg/m^2;并且

[2572] (v)待在第3天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;并且

[2573] (b)第二给药周期包括:

[2574] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;

[2575] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2576] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C2D3),其中异环磷酰胺的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约3000mg/m^2;

[2577] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2578] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2。

[2579] 477.格菲妥单抗在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2580] (a)第一给药周期包括:

[2581] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;

[2582] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和待在第2天施用的奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该

C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约38mg/kg、约28mg/kg、约23mg/kg、约20mg/kg或约1000mg;

[2583] (iii)待在第3天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约3000mg/m^2;

[2584] (iv)待在第3天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约635mg/m^2;并且

[2585] (v)待在第3天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;并且

[2586] (b)第二给药周期包括:

[2587] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;

[2588] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2589] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C2D3),其中异环磷酰胺的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约3000mg/m^2;

[2590] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2591] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2。

[2592] 478.格菲妥单抗用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的用途,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2593] (a)第一给药周期包括:

[2594] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;

[2595] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和待在第2天施用的奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约38mg/kg、约28mg/kg、约23mg/kg、约20mg/kg或约1000mg;

[2596] (iii)待在第3天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约3000mg/m^2;

[2597] (iv)待在第3天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约635mg/m^2;并且

[2598] (v)待在第3天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;并且

[2599] (b)第二给药周期包括:

[2600] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;

[2601] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2602] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C2D3),其中异环磷酰胺的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约3000mg/m^2;

[2603] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2604] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2。

[2605] 479.在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2606] (a)第一给药周期包括:

[2607] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;

[2608] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和待在第2天施用的奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约38mg/kg、约28mg/kg、约23mg/kg、约20/kg或约1000mg;

[2609] (iii)待在第3天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约3000mg/m^2;

[2610] (iv)待在第3天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约635mg/m^2;并且

[2611] (v)待在第3天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;

[2612] (b)第二给药周期包括:

[2613] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;

[2614] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2615] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C2D3),其中异环磷酰胺的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约3000mg/m^2;

[2616] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2617] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2;并且

[2618] (c)第三给药周期包括:

[2619] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;

[2620] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的该C3D1为约375mg/m^2;

[2621] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C3D1)、待在第7天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C3D2)以及待在第8天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C3D3),其中异环磷酰胺的该C3D1、该C3D2和该C3D3各自为约3000mg/m^2;

[2622] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的该C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2623] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C3D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C3D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的该C3D1、该C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2。

[2624] 480.格菲妥单抗在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2625] (a)第一给药周期包括:

[2626] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;

[2627] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和待在第2天施用的奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约38mg/kg、约28mg/kg、约23mg/kg、约20/kg或约1000mg;

[2628] (iii)待在第3天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约3000mg/m^2;

[2629] (iv)待在第3天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约635mg/m^2;并且

[2630] (v)待在第3天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;

[2631] (b)第二给药周期包括:

[2632] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;

[2633] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2634] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C2D3),其中异环磷酰胺的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约3000mg/m^2;

[2635] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2636] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2;并且

[2637] (c)第三给药周期包括:

[2638] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;

[2639] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的该C3D1为约375mg/m^2;

[2640] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C3D1)、待在第7天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C3D2)以及待在第8天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C3D3),其中异环磷酰胺的该C3D1、该C3D2和该C3D3各自为约3000mg/m^2;

[2641] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的该C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2642] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C3D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C3D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的该C3D1、该C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2。

[2643] 481.格菲妥单抗用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在6个月与17岁之间的受试者的用途,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2644] (a)第一给药周期包括:

[2645] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约0.03mg/kg、约0.04mg/kg或约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约0.15mg/kg或约10mg;

[2646] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和待在第2天施用的奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约38mg/kg、约28mg/kg、约23mg/kg、约20/kg或约1000mg;

[2647] (iii)待在第3天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C1D3),其中异环磷酰胺的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约3000mg/m^2;

[2648] (iv)待在第3天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约635mg/m^2;并且

[2649] (v)待在第3天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;

[2650] (b)第二给药周期包括:

[2651] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;

[2652] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2653] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C2D3),其中异环磷酰胺的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约3000mg/m^2;

[2654] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2655] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2;并且

[2656] (c)第三给药周期包括:

[2657] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约0.4mg/kg、约0.5mg/kg或约30mg;

[2658] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的该C3D1为约375mg/m^2;

[2659] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的第一剂量(C3D1)、待在第7天施用的异环磷酰胺的第二剂量(C3D2)以及待在第8天施用的异环磷酰胺的第三剂量(C3D3),其中异环磷酰胺的该C3D1、该C3D2和该C3D3各自为约3000mg/m^2;

[2660] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的该C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2661] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C3D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C3D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的该C3D1、该C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2。

[2662] 482.根据实施例470至481中任一项所述的供使用的格菲妥单抗或用途,其中待在第一给药周期的第3天、第4天和第5天、在第二给药周期的第6天、第7天和第8天和/或在每一个额外给药周期的第6天、第7天和第8天每天向该受试者施用美司钠。

[2663] 483.根据实施例482所述的供使用的格菲妥单抗或用途,其中待以总量为3000mg/m^2的五个剂量每天静脉内施用美司钠。

[2664] 484.根据实施例483所述的供使用的格菲妥单抗或用途,其中待在异环磷酰胺的任何剂量的施用之前以约600mg/m^2的第一剂量和约600mg/m^2的四个重复剂量静脉内施用美司钠,该重复剂量各自分别在异环磷酰胺的该第一剂量之后约三小时、约六小时和约12小时。

[2665] 485.在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2666] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;并且

[2667] (b)该第二给药周期包括待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg。

[2668] 486.格菲妥单抗在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2669] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;并且

[2670] (b)该第二给药周期包括待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg。

[2671] 487.格菲妥单抗用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的用途,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2672] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;并且

[2673] (b)该第二给药周期包括待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg。

[2674] 488.在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三

给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2675] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2676] (b)该第二给药周期包括待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;并且

[2677] (c)该第三给药周期包括待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg。

[2678] 489.格菲妥单抗在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2679] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2680] (b)该第二给药周期包括待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;并且

[2681] (c)该第三给药周期包括待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg。

[2682] 490.格菲妥单抗用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的用途,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2683] (a)该第一给药周期包括待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2684] (b)该第二给药周期包括待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;并且

[2685] (c)该第三给药周期包括待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg。

[2686] 491.在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2687] (a)第一给药周期包括:

[2688] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2689] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和待在第2天施用的奥

滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg;

[2690] (iii)待在第3天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2691] (iv)待在第3天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2692] (v)待在第3天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;并且

[2693] (b)第二给药周期包括:

[2694] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2695] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2696] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2697] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2698] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2。

[2699] 492.格菲妥单抗在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2700] (a)第一给药周期包括:

[2701] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2702] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和待在第2天施用的奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg;

[2703] (iii)待在第3天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2704] (iv)待在第3天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约5×(25+肌

酸酐清除率)mg;以及

[2705] (v)待在第3天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;并且

[2706] (b)第二给药周期包括:

[2707] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2708] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2709] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2710] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2711] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2。

[2712] 493.格菲妥单抗用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的用途,其中格菲妥单抗待以包括至少第一给药周期和第二给药周期的给药方案,与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2713] (a)第一给药周期包括:

[2714] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2715] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和待在第2天施用的奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg;

[2716] (iii)待在第3天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2717] (iv)待在第3天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2718] (v)待在第3天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;并且

[2719] (b)第二给药周期包括:

[2720] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2721] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1

为约375mg/m^2;

[2722] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2723] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2724] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和C2D3各自为约100mg/m^2。

[2725] 494.在治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的方法中使用的格菲妥单抗,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2726] (a)第一给药周期包括:

[2727] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2728] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和待在第2天施用的奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg;

[2729] (iii)待在第3天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2730] (iv)待在第3天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2731] (v)待在第3天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;

[2732] (b)第二给药周期包括:

[2733] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2734] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2735] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2736] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2737] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该

C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2;并且

[2738] (c)第三给药周期包括:

[2739] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg;

[2740] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的该C3D1为约375mg/m^2;

[2741] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的该C3D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2742] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的该C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2743] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C3D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C3D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的该C3D1、该C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2。

[2744] 495.格菲妥单抗在制造用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的药物中的用途,其中在该治疗中,格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2745] (a)第一给药周期包括:

[2746] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2747] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和待在第2天施用的奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg;

[2748] (iii)待在第3天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2749] (iv)待在第3天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2750] (v)待在第3天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;

[2751] (b)第二给药周期包括:

[2752] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2753] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2754] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1

为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2755] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2756] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2;并且

[2757] (c)第三给药周期包括:

[2758] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg;

[2759] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的该C3D1为约375mg/m^2;

[2760] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的该C3D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2761] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的该C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2762] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C3D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C3D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的该C3D1、该C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2。

[2763] 496.格菲妥单抗用于治疗患有CD20阳性细胞增殖性疾患的年龄在18岁与30岁之间的受试者的用途,其中格菲妥单抗待以包括第一给药周期、第二给药周期和第三给药周期的给药方案与奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组合施用,其中

[2764] (a)第一给药周期包括:

[2765] (i)待在第8天施用的格菲妥单抗的第一剂量(C1D1)和待在第15天施用的格菲妥单抗的第二剂量(C1D2),其中格菲妥单抗的该C1D1为约2.5mg,并且格菲妥单抗的该C1D2为约10mg;

[2766] (ii)待在第1天施用的奥滨尤妥珠单抗的第一剂量(C1D1)和待在第2天施用的奥滨尤妥珠单抗的第二剂量(C1D2),其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和的量的约十分之一,并且奥滨尤妥珠单抗的该C1D2为奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的该总和的量的约十分之九,并且其中奥滨尤妥珠单抗的该C1D1和该C1D2的总和为约1000mg;

[2767] (iii)待在第3天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C1D1),其中异环磷酰胺的该C1D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2768] (iv)待在第3天施用的卡铂的单一剂量(C1D1),其中卡铂的该C1D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2769] (v)待在第3天施用的依托泊苷的第一剂量(C1D1)、待在第4天施用的依托泊苷的第二剂量(C1D2)以及待在第5天施用的依托泊苷的第三剂量(C1D3),其中依托泊苷的该C1D1、该C1D2和该C1D3各自为约100mg/m^2;

[2770] (b)第二给药周期包括:

[2771] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C2D1),其中格菲妥单抗的该C2D1为约30mg;

[2772] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C2D1),其中利妥昔单抗的该C2D1为约375mg/m^2;

[2773] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C2D1),其中异环磷酰胺的该C2D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2774] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C2D1),其中卡铂的该C2D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2775] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C2D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C2D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C2D3),其中依托泊苷的该C2D1、该C2D2和该C2D3各自为约100mg/m^2;并且

[2776] (c)第三给药周期包括:

[2777] (i)待在第1天施用的格菲妥单抗的单一剂量(C3D1),其中格菲妥单抗的该C3D1为约30mg;

[2778] (ii)待在第5天施用的利妥昔单抗之第一剂量(C3D1),其中利妥昔单抗的该C3D1为约375mg/m^2;

[2779] (iii)待在第6天施用的异环磷酰胺的单一剂量(C3D1),其中异环磷酰胺的该C3D1为约5000mg/m^2,最大剂量为约800mg;

[2780] (iv)待在第6天施用的卡铂的单一剂量(C3D1),其中卡铂的该C3D1为约5×(25+肌酸酐清除率)mg;以及

[2781] (v)待在第6天施用的依托泊苷的第一剂量(C3D1)、待在第7天施用的依托泊苷的第二剂量(C3D2)以及待在第8天施用的依托泊苷的第三剂量(C3D3),其中依托泊苷的该C3D1、该C3D2和C3D3各自为约100mg/m^2。

[2782] 497.根据实施例485至496中任一项所述的供使用的格菲妥单抗或用途,其中待与异环磷酰胺的任何剂量同时施用美司钠。

[2783] 498.根据实施例497所述的供使用的格菲妥单抗或用途,其中待以约5000mg/m^2的剂量静脉内施用美司钠。

[2784] 499.根据实施例498所述的供使用的格菲妥单抗或用途,其中待在第一给药周期的第3天、第二给药周期的第6天和/或每一个额外给药周期的第6天在约24小时内经由连续输注施用美司钠。

[2785] 500.根据实施例455至469中任一项所述的供使用的格菲妥单抗或用途,其中该CD20阳性细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性DLBCL。

[2786] 501.根据实施例470至499中任一项所述的供使用的格菲妥单抗或用途,其中该CD20阳性细胞增殖性疾患为复发性和/或难治性成熟B细胞NHL。

[2787] 502.如前所述的本发明。

[2788] 实例

[2789] 以下是本发明的方法和组合物的实例。应当理解,在给出以上提供的一般描述的情况下,可以实践各种其他实施例。

[2790] 实例1.评估格菲妥单抗与利妥昔单抗加异环磷酰胺、卡铂、磷酸依托泊苷的组合

在患有复发性/难治性弥漫性B细胞淋巴瘤且符合移植或CAR-T疗法条件的患者中的初步功效、安全性和药代动力学的IB期、开放标签、多中心、单组研究

[2791] 研究理由

[2792] 本研究的目的是评估格菲妥单抗(glofit)与利妥昔单抗加异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷(R-ICE)的组合在患有复发性或难治性(R/R)弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的参与者中的初步功效、安全性和药代动力学,该参与者先前接受包括抗分化簇(CD)20抗体(即,利妥昔单抗)和蒽环霉素的一线疗法失败且符合移植或CAR-T疗法的条件(被定义为在医学上符合强化铂类挽救性疗法和随后的自体干细胞移植(ASCT)或CAR-T疗法的条件)。

[2793] 目的

[2794] 本研究的主要目标是评估格菲妥单抗与R-ICE的组合在患有R/RDLBCL的参与者中的初步功效、安全性和药代动力学,该参与者先前接受包括抗CD20抗体(即,利妥昔单抗)和蒽环霉素的一线疗法失败且符合移植或CAR-T疗法的条件。

[2795] 在该方案中,“研究治疗”是指作为本研究的一部分分配给参与者的治疗的组合(即,格菲妥单抗和R-ICE)。下表6中概述了研究的具体目标和相对应的终点。

[2796] 表6.目标和终点

[2797]

目的	相应的终点
主要目标:	
• 评估 glofit-R-ICE 的初步功效	• 入组之后的 ORR，被定义为由研究者根据卢加诺标准确定，在 glofit-R-ICE 的三个周期内实现 CR 或 PR 的参与者比例
次要目标:	

[2798]

• 评估 glofit-R-ICE 的初步功效	• 入组之后的 EFS，被定义为从入组到研究者根据卢加诺标准确定首次发生疾病进展、开始新的抗淋巴瘤疗法（不包括计划的 ASCT 或 CAR-T 疗法）或任何原因所致的死亡的时间（以先发生者为准） • 入组之后的 PFS，被定义为从入组到由研究者根据卢加诺标准确定首次发生疾病进展或任何原因所致的死亡的时间（以先发生者为准） • MARR，被定义为在 glofit-R-ICE 的三个周期内实现 CR 或 PR（由研究者根据卢加诺标准确定）且对于 ASCT 另外实现至少 2,000,000 个 CD34+ 造血干细胞/kg 的动员的接受 ASCT 治疗的参与者的比例 • 入组之后的 OS，被定义为从入组到任何原因所致的死亡的时间 • 入组之后的 CR，被定义为由研究者根据卢加诺标准确定，在 glofit-R-ICE 的三个周期内实现 CR 的参与者比例 • DOR，被定义为由研究者根据卢加诺标准确定，从首次出现有记录的客观缓解（CR 或 PR）到疾病进展或任何原因所致的死亡（以先发生者为准）的时间 • DOCR，被定义为由研究者根据卢加诺标准确定，从首次出现有记录的完全缓解到疾病进展或任何原因所致的死亡（以先发生者为准）的时间
• 评估 glofit-R-ICE 的安全性	• 不良事件的发生率和严重程度，其中严重程度根据 NCI CTCAE v5.0 确定 • 细胞因子释放综合征的发生率和严重程度，其中严重程度根据 ASTCT 2019 标准确定 • 目标生命体征相较于基线的变化 • 目标临床实验室测试结果相较于基线的变化

[2799]

• 确定与 R-ICE 一起施用时格菲妥单抗的 PK 行为	• 格菲妥单抗的最大血清浓度和最小血清浓度
• 评估与 R-ICE 一起施用时格菲妥单抗的 ADA 发生率和盛行率	• 基线时针对格菲妥单抗的 ADA 的盛行率以及研究期间和随访期间 ADA 的发生率

[2800] ADA＝抗药物抗体;CAR-T＝嵌合抗原受体T细胞;CR＝完全缓解;CTCAE＝不良事件通用术语标准;ctDNA＝循环肿瘤DNA;DOCR＝完全缓解的持续时间;DOR＝缓解持续时间;EFS＝无事件存活;glofit＝格菲妥单抗;MARR＝经动员调整后的缓解率;ORR＝客观缓解率;OS＝总存活;PFS＝无进展存活;PK＝药代动力学;PR＝部分缓解;R-ICE＝利妥昔单抗加异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷;NCI CTCAE＝美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准。总体研究设计

[2801] 这是一项针对患有R/R DLBCL的患者的Ib期、开放标签、多中心、单组试验,该患者先前接受包括抗CD20抗体(即,利妥昔单抗)和蒽环霉素的一线疗法失败且符合移植条件(被定义为在医学上符合强化铂类挽救性疗法和随后的ASCT或CAR-T疗法的条件)。

[2802] 潜在参与者待在28天筛选期内接受资格筛选。将经由基于交互式语音或互联网的响应系统(IxRS)招募大约40例参与者,以接受最多三个21天周期的glofit-R-ICE。在第1周期期间,参与者在第1天接受奥滨尤妥珠单抗(Gazyva®)预治疗(Gpt),并在第1天至第3天接受ICE,随后在第8天接受格菲妥单抗2.5mg并在第15天接受格菲妥单抗10mg的递增剂量。在第2周期和第3周期期间,参与者在第1天至第3天接受R-ICE,并在第8天接受格菲妥单抗30mg。

[2803] 在glofit-R-ICE的二至三个周期之后评估参与者的缓解,具体取决于有关周期数的机构标准。在两个周期之后无疾病进展证据的参与者可根据研究者的判断接受第三周期的glofit-R-ICE的治疗。在任何时间点经历疾病进展的参与者将中止研究疗法。

[2804] 在完成使用glofit-R-ICE的研究疗法后,实现CR或部分缓解的参与者将按照机构标准定义的特定的预治疗方案和护理计划继续接受ASCT或CAR-T疗法。发生疾病稳定或疾病进展的参与者接受如其主治医师所定义的进一步疗法。无论参与者是否进行移植、CAR-T疗法或开始新的抗淋巴瘤疗法,均对其存活情况进行随访。

[2805] 研究方案在图3中提供,并且给药方案在图4中示出。

[2806] 研究治疗

[2807] 本研究的试验用药(IMP)为格菲妥单抗(RO7082859,“glofit”)、奥滨尤妥珠单抗(RO5072759)和托珠单抗(RO4877533)。

[2808] 格菲妥单抗

[2809] 格菲妥单抗为与CD20和CD3结合的双特异性抗体,其包括两个与CD20特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):HVR-H1:YSWIN(SEQ ID NO:1);HVR-H2:RIFPGDGDTDYNGKFKG(SEQ ID NO:2);HVR-H3:NVFDGYWLVY(SEQ ID NO:3);HVR-L1:RSSKSLLHSNGITYLY(SEQ ID NO:4);HVR-L2:QMSNLVS(SEQ ID NO:5);和HVR-L3:AQNLELPYT(SEQ ID NO:6);以及至少一个与CD3特异性结合的Fab分子,该Fab分子包含以下六个高变区(HVR):HVR-H1:TYAMN(SEQ ID NO:9);HVR-H2:RIRSKYNNYATYYADSVKG(SEQ ID NO:10);HVR-H3:HGNFGNSYVSWFAY(SEQ ID NO:11);HVR-L1:GSSTGAVTTSNYAN(SEQ ID NO:12);HVR-L2:GTNKRAP(SEQ ID NO:13);和HVR-L3:ALWYSNLWV(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列。.

[2810] 以递升给药方案静脉内施用格菲妥单抗,从第1周期的第8天的2.5mg开始,增加至第1周期的第15天的10mg,随后增加至第2周期和第3周期的第8天的30mg。

[2811] 应向水分充足的参与者施用格菲妥单抗。需要使用地塞米松20mg IV进行前驱用药,并且应在格菲妥单抗施用之前1小时施用;口服对乙酰氨基酚或扑热息痛(500mg或

1000mg)并且应在开始输注之前大约30分钟施用抗组胺药诸如苯海拉明(50mg)。

[2812] 最初,在第1周期的第8天和第15天以及第2周期和第3周期的第8天在4小时(±15分钟)内向参与者施用格菲妥单抗。对于CRS风险可能增加的参与者以及在先前格菲妥单抗剂量下经历CRS或据研究者的判断在后续剂量下具有增加的复发性CRS风险的参与者而言,输注时间可延长至最多8小时。在不存在由利妥昔单抗或奥滨尤妥珠单抗施用所引起的输注相关不良事件或由格菲妥单抗所引起的CRS的情况下,根据研究者的判断,第3周期中的格菲妥单抗的输注时间可减小至2小时(±15分钟)。

[2813] 奥滨尤妥珠单抗

[2814] 在第1周期的第1天通过IV输注以1000mg的绝对(固定)剂量向所有参与者施用奥滨尤妥珠单抗预治疗。应向水分充足的参与者施用奥滨尤妥珠单抗。

[2815] 需要使用地塞米松20mg IV或甲泼尼龙80mg IV进行前驱用药,并且应在奥滨尤妥珠单抗施用之前1小时施用;口服对乙酰氨基酚或扑热息痛(500mg或1000mg)并且应在开始输注之前大约30分钟施用抗组胺药诸如苯海拉明(50mg)。

[2816] 如果参与者的输注相关反应(IRR)风险增加(例如,由于高肿瘤负荷、高外周淋巴细胞计数)或在输注期间经历不良事件,则奥滨尤妥珠单抗的输注可分2天进行。

[2817] 当方案中需要地塞米松时,如果地塞米松不可用或参与者对地塞米松不耐受,则可以使用甲泼尼龙、泼尼松或泼尼松龙。对于20mg IV剂量的地塞米松,可使用等效剂量的80mg IV甲泼尼龙、100mg泼尼松PO或通过IV输注100mg泼尼松龙。

[2818] 托珠单抗

[2819] 在必要时向经历CRS事件的参与者施用托珠单抗作为救援临床试验用药(IMP)。以8mg/kg的剂量向≥30kg的参与者施用托珠单抗,以12mg/kg的剂量向<30kg的参与者施用。不建议每次输注剂量超过800mg。

[2820] 利妥昔单抗

[2821] 在第2周期和第3周期的第1天与ICE一起以375mg/m^2的剂量静脉内施用利妥昔单抗。如果参与者完成所有3周期,则其总共接受2剂利妥昔单抗,如果其仅完成2个周期,则接受1剂利妥昔单抗。

[2822] 利妥昔单抗制备和施用根据当地处方信息进行,包括前驱用药。在该研究中不允许皮下施用利妥昔单抗。允许使用当地批准的护理标准生物类似药利妥昔单抗。

[2823] 如果参与者的输注相关反应(IRR)(高肿瘤负荷或高周边淋巴细胞计数)风险增加,则利妥昔单抗的输注可分2天进行。

[2824] ICE化学疗法(异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷(包括美司钠))

[2825] ICE化学疗法由IV异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组成。按照研究者的判断,允许住院或在门诊施用。磷酸依托泊苷可替代相同剂量的依托泊苷。将从第1周期的第1天开始施用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷化学疗法,持续两个或三个21天周期,如下所述:

[2826] ●依托泊苷:100mg/m^2,在每一个周期的第1天、第2天和第3天每天IV施用

[2827] ○具有<50mL/min的肌酸酐清除率(CrCl)的参与者应将剂量减少至计划剂量的75%(或按照机构标准降低)。

[2828] ●卡铂:以mg计的剂量=5mg/mL/min×(25+CrCl),上限为750mg,

[2829] 在每一个周期的第2天IV输注

[2830] ○应使用Cockcroft-Gault方程计算以mL/min计的CrCl:

[2831] 男性:CrCl(mL/min)＝[(140-年龄)×(体重(kg))]/[72×血清肌酸酐(mg/dL)]

[2832] 女性:CrCl(mL/min)＝0.85×CrCl(男性)

[2833] 允许按照机构标准对超重/肥胖参与者(BMI≥25)或具有异常低的肌酸酐的参与者进行体重调整。

[2834] ●异环磷酰胺(住院施用):5000mg/m^2与美司钠5000mg/m^2混合,从每一个周期的第2天开始到每一个周期的第3天结束,在24小时内连续IV输注。输注后应根据机构标准进行IV或口服施用美司钠。

[2835] ○具有<60mL/min的CrCl的参与者应将剂量减少至计划剂量的80％(或按照机构标准降低)。

[2836] ○门诊环境的替代性剂量:如果在门诊环境中使用R-ICE,则允许在每一个周期的第1天、第2天和第3天每天IV施用异环磷酰胺1666mg/m^2混合美司钠1666mg/m^2(Hertzberg等人2006,AnnOncol 17,iv25-30)。

[2837] 在第1周期中,应在ICE之前施用奥滨尤妥珠单抗。ICE(第1周期)的启动允许延迟一天以促进奥滨尤妥珠单抗施用的完成。

[2838] 对于第2周期和第3周期,应在ICE之前施用利妥昔单抗。如果按照机构标准在ICE之前1天施用利妥昔单抗,或者如果出现不良事件,则ICE(第2周期和第3周期)的启动允许延迟1天。

[2839] 应根据机构标准进行药物施用和药物相关毒性(例如,过敏反应、出血性膀胱炎和神经毒性)监测。

[2840] 粒细胞集落刺激因子

[2841] 所有参与者均接受粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。粒细胞集落刺激因子应在R-ICE施用完成之后1至2天开始。G-CSF的剂量应遵循各研究中心的机构标准。

[2842] 主要终点选择的依据

[2843] 鉴于本研究是一项评估glofit-R-ICE在符合ASCT或CAR-T疗法条件的参与者中的初步功效的Ib期研究,是否继续进行移植的决定取决于参与者的疾病对glofit-R-ICE组合是否有缓解,并且在具有较低疾病负荷的患者中观察到CAR-T疗法的优异结果,因此客观缓解率(ORR)是评定glofit-R-ICE初步活性的具有临床意义的终点。ORR被定义为由研究者根据卢加诺标准确定,在glofit-R-ICE的三个周期内实现CR或PR的参与者比例。

[2844] 次要终点选择的依据

[2845] 次要终点包括DLBCL中使用的标准终点,以评定基于长期存活的终点(包括EFS、PFS和OS),并且评定总体和完全缓解的持续时间。此外,包括经动员调整的缓解率(MARR)终点,以评定实现客观缓解和2,000,000个CD34+造血干细胞/kg的靶剂量的动员(通常作为ASCT的最低要求)的患者百分比。本研究中使用的MARR定义与CORAL研究中的研究终点相匹配(Gisselbrecht等人2010,J Clin Oncol 28,4184-90)。尽管未针对ASCT定义CD34+造血干细胞的最低剂量,但美国血液和骨髓移植学会的实践指南指出,2,000,000个CD34+造血干细胞/kg的剂量为ASCT所需的“普遍接受的最低”干细胞数量(Duong等人2014,Biol Bone Marrow Transplant 20,1262-73)。

[2846] 研究持续时间

[2847] 每一个个体参与研究的总持续时间预计为大约2年6个月。

[2848] 研究群体

[2849] 大约40例患有DLBCL的在一个先前疗法线(包括抗CD20抗体和蒽环霉素)中失败且符合移植或CAR-T条件的参与者将入组本研究。本研究将允许最多20例在诊断后1年内被诊断患有原发性R/R DLBCL的参与者。

[2850] 不允许对招募和入组标准的方案偏离进行前瞻性批准,页称为方案豁免或免除。

[2851] 纳入标准

[2852] 只有当满足所有下列标准时,参与者才有资格被纳入研究中:

[2853] ●年龄≥18岁的参与者

[2854] ●预期寿命≥12周

[2855] ●经组织学证实的B细胞淋巴瘤,包括根据2016年WHO淋巴肿瘤分类的以下诊断中的一者,这些淋巴肿瘤可能是新发的,也可能是从惰性淋巴瘤转化而来的:

[2856] -DLBCL,未另行指定(NOS)(包括艾司坦-巴尔病毒[EBV]+

[2857] DLBCL)

[2858] -具有MYC和B细胞淋巴瘤2和/或B细胞淋巴瘤6重排的高级别B细胞淋巴瘤(HGBCL)

[2859] -HGBCL,NOS

[2860] ●接受一个先前系统疗法线,包括抗CD20单克隆抗体(即,利妥昔单抗)和蒽环霉素

[2861] ●一线化学免疫疗法之后的复发性或难治性疾病

[2862] -复发性疾病被定义为一线疗法完全缓解并在随后发生经活检证明的复发

[2863] -难治性疾病被定义为对一线疗法未能达到完全缓解,包括:

[2864] PD作为对一线疗法的最佳缓解

[2865] 疾病稳定(SD)作为至少4个周期的一线疗法(例如,4个周期的R-CHOP)之后的最佳缓解

[2866] PR作为至少6个周期之后的最佳缓解且有经活检证明的残存疾病或后续疾病进展

[2867] ●参与者必须为高剂量化学疗法和随后ASCT或CAR-T疗法的候选者

[2868] ●至少一个二维可测量(≥1.5cm)的结节病灶或一个二维可测量≥1

[2869] cm)的结外病灶,如CT扫描所测量

[2870] ●ECOG体能状态为0或1

[2871] ●足够的血液系统功能(除非可归因于基础疾病,如通过广泛的骨髓受累所确定或根据研究者与DLBCL的脾脏受累所继发的脾功能亢进相关联),定义如下:

[2872] -血红蛋白≥9.0g/dL(≥90g/L)

[2873] -ANC≥1.0×10^9/L(≥1000/μL)

[2874] 可以包括有良性家族性中性粒细胞减少症病史的以下参与者:

[2875] ANC≥0.75×10^9/L(≥750/μL)。

[2876] -血小板计数≥75×10^9/L(≥75,000/μL)且在开始研究治疗前一周内未输血。

[2877] ●足够的肾功能,被定义为估计的CrCl 45mL/min

[2878] 排除标准

[2879] 如果满足下列标准中的任何一个,则将参与者从该研究排除:

[2880] ●参与者接受过针对DLBCL的多于一个先前的疗法线。

[2881] -使用部分和完全一线治疗方案(即,利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱及泼尼松,随后为R-CHOP)的治疗将被计为一个疗法线。

[2882] -使用类固醇单一疗法作为最终治疗的桥梁的治疗将不计入先前的疗法线。

[2883] -局部疗法(即,放射疗法)将不被视为治疗线。

[2884] ●原发性纵膈腔B细胞淋巴瘤(PMBCL)

[2885] ●对人源化或鼠类单克隆抗体(或重组抗体相关融合蛋白)有严重过敏或过敏性反应史,或已知对鼠类产品敏感或过敏

[2886] ●奥滨尤妥珠单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、美司钠、卡铂、依托泊苷或托珠单抗的禁忌症

[2887] ●先前接受过格菲妥单抗或针对CD20和CD3两者的其他双特异性抗体的治疗

[2888] ●入组时根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCICTCAE)v5.0评定为>1级的周围神经病变

[2889] ●在首次研究治疗前2周内接受过放射疗法、化学疗法、免疫疗法、免疫抑制疗法或任何以治疗癌症为目的的试验用药物

[2890] ●在首次研究治疗前4周内接受过以治疗癌症为目的的单克隆抗体治疗

[2891] ●入组时患有原发性或继发性CNS淋巴瘤或有CNS淋巴瘤病史

[2892] ●当前患有CNS疾病或有CNS疾病史,诸如卒中、癫痫、CNS血管炎或神经退行性疾病

[2893] -允许有卒中病史,在过去2年内未经历卒中或短暂性脑缺血发作,并且根据研究者的判断不具有残留神经功能缺损的参与者。

[2894] ●以下任何异常实验室值,除非按照研究者的判断,异常实验室值与潜在的淋巴瘤相关:

[2895] -AST或ALT>2.5倍正常上限(ULN)

[2896] -总胆红素≥1.5倍ULN

[2897] -如果有记录的吉尔伯特病患者的总胆红素≤3倍ULN,则可以入组

[2898] -在未进行治疗性抗凝治疗的情况下,INR或PT>1.5倍ULN

[2899] -在未进行治疗性抗凝或狼疮抗凝血剂治疗的情况下,PTT或aPTT>1.5倍ULN

[2900] ●可能影响方案依从性或结果解释的其他恶性肿瘤病史,但以下情况除外:

[2901] -在入组之前任何时间有根治性皮肤基底癌或鳞状细胞癌或子宫颈原位癌病史的参与者符合条件。

[2902] -在入组之前任何时间均不需要治疗的低恶性度、早期前列腺癌(格里森分数(Gleason score)为6或以下,1期或2期)的参与者符合条件。

[2903] -接受以治愈为目的的适当治疗并且在入组前≥2年未接受治疗的恶性肿瘤已经处于缓解状态的任何其他恶性肿瘤的参与者符合条件。

[2904] -在入组前≥2年接受非转移性激素受体阳性乳腺癌辅助内分泌治疗的参与者符合条件。

[2905] ●可能影响对方案的依从性或结果解释的重大、不受控制的伴随疾病的证据,包括重大心血管疾病(诸如纽约心脏协会III或IV级或客观评定C或D级心脏病、先前6个月内

的心肌梗塞、不稳定心律失常或不稳定心绞痛)或重大肺部疾病(包括阻塞性肺病)

[2906] ●研究入组时的已知活动性细菌、病毒、真菌、分枝杆菌、寄生虫或其他感染(不包括甲床真菌感染),或在首次研究治疗前4周内的任何重大感染事件(如研究者所评估)

[2907] ●疑似或潜伏性结核病(如通过阳性干扰素γ释放测定所确认)

[2908] ●乙型肝炎病毒(HBV)感染的阳性检测结果(被定义为乙型肝炎表面抗原[HBsAg]血清学阳性)

[2909] -如果无法检测到HBV DNA,则可以包括隐匿性或先前HBV感染(被定义为HBsAg阴性和乙型肝炎核心抗体[HBcAb]阳性)的参与者,前提是他们愿意在第2周期和第3周期的第1天接受DNA检测,并在最后一个研究治疗周期和适当的抗病毒治疗之后至少12个月内每三个月检测一次。

[2910] ●丙型肝炎病毒(HCV)抗体检测结果呈阳性

[2911] -仅当聚合酶链反应(PCR)对于HCV RNA呈阴性时,HCV抗体呈阳性的患者才符合条件。

[2912] ●已知或疑似慢性活动性艾司坦-巴尔病毒感染(CAEBV)

[2913] -CAEBV被定义为持续至少3个月的慢性疾病,其组织或血液中的EBV水平升高且缺乏已知潜在免疫缺陷的证据(Kimura和Cohen,2017)。如果不存在其他证据或病史提示CAEBV,则不应排除患有EBV+DLBCL的参与者。

[2914] ●已知或疑似有噬血细胞淋巴组织细胞增生症(HLH)病史

[2915] ●已知进行性多灶性白质脑病的病史

[2916] ●先前抗癌疗法所产生的不良事件未消退至1级或更好(脱发和厌食或入选标准允许的其他情况除外)

[2917] ●在首次研究治疗施用之前4周内施用减毒疫苗,或预期研究期间将需要这种减毒疫苗

[2918] ●先前实体器官移植

[2919] ●先前的同种异体干细胞移植

[2920] ●先前针对淋巴瘤的ASCT

[2921] ●距研究治疗开始5年内因淋巴瘤以外的任何适应症的先前自体干细胞移植

[2922] ●需要治疗的活性自体免疫疾病。

[2923] -具有对稳定剂量的甲状腺替代激素的自体免疫相关甲状腺功能减退症病史的参与者符合条件。

[2924] -患有1型糖尿病且正在接受胰岛素方案的参与者符合该研究的条件。

[2925] -有自体免疫肝炎、系统红斑狼疮、炎性肠病、与抗磷脂质综合征相关的血管血栓形成、韦格纳肉芽肿病(Wegener granulomatosis)、干燥综合征(Sjögrensyndrome)、多发性硬化症或肾小球肾炎病史的参与者将被排除。

[2926] -有免疫型血小板减少性紫斑症、自体免疫溶血性贫血、格林-巴利综合征(Guillain-Barrésyndrome)、重症肌无力、肌炎、类风湿性关节炎、血管炎或其他自体免疫疾病病史的参与者将被排除,除非他们在过去12个月内无需系统疗法。

[2927] ●在研究治疗的第一剂量之前4天内接受用系统免疫抑制药物(包括但不限于环磷酰胺、甲氨喋呤、沙利度胺和抗肿瘤坏死因子药剂)的先前治疗

[2928] ●持续使用皮质类固醇>30mg/天的泼尼松或等效物。在第1周期第1天之前,接受以≤30mg/天的泼尼松或等效物进行的皮质类固醇治疗的患者必须有至少4周持续时间的在稳定剂量的记录。在启动研究疗法以控制淋巴瘤相关症状之前,患者可能已经接受了短暂(≤7天)的系统类固醇疗程(每天≤100mg泼尼松当量)。

[2929] -允许使用吸入性皮质类固醇。

[2930] -允许使用矿皮质素管控体位性低血压。

[2931] -允许使用生理剂量的皮质类固醇管控肾上腺功能不全。

[2932] ●除诊断以外,最近接受过重大手术(在首次研究治疗前4周内)

[2933] ●具有临床意义的肝硬化病史

[2934] ●任何其他疾病、代谢功能障碍、体格检查发现或临床实验室检查发现均合理怀疑某种疾病或病症,这些疾病或病症禁止使用研究药物或可能影响结果的解释或使参与者处于发生治疗并发症的高风险中

[2935] ●妊娠或哺乳,或打算在研究治疗期间或在研究治疗的第一剂量后18个月内妊娠

[2936] -有生育能力的女性必须在开始研究治疗之前的7天内血清妊娠试验结果呈阴性。

[2937] 实例2.评估格菲妥单抗与化学免疫疗法组合在患有复发性/难治性成熟B-细胞非霍奇金淋巴瘤的儿科和年轻成人患者中的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性的I/II期、开放标签、单组、两部分试验

[2938] 研究理由

[2939] 本研究的目的是评估格菲妥单抗(一种新颖CD20/CD3双特异性抗体)作为单一疗法以及与标准二线化学免疫疗法方案(利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷(R-ICE))组合使用在患有复发性和难治性(R/R)成熟B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)的儿科和年轻成人参与者中的安全性和功效。儿童、青少年和年轻成人的R/R B-NHL是一个存在高度未满足的需求的领域,目前的1年总存活率(OS)低于30%。T细胞接合物已经被确定为最有可能对儿科群体有益的药品类别。将格菲妥单抗与R-ICE组合使用可改善对挽救化学免疫疗法的缓解率,并转化为更高百分比的参与者接受使用HSCT的最终治疗,并改善在该治疗环境下的存活率。

[2940] 目标和终点

[2941] 本研究评估单独使用格菲妥单抗以及与R-ICE诱导方案和奥滨尤妥珠单抗预治疗组合在患有R/R B-NHL的儿科和年轻成人参与者中的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性。下表7中概述了研究的具体目标和相对应的终点。

[2942] 表7.目标和终点

[2943]

目的	相应的终点
主要目标:	

[2944]

• 评估格菲妥单抗与 R-ICE 化学免疫疗法组合的功效，如研究者所评定	• 研究者根据针对儿科参与者的国际儿科 NHL 缓解标准和针对年轻成人参与者的卢加诺分类确定在最多三个治疗周期之后实现 CR
• 评估格菲妥单抗与 R-ICE 化学免疫疗法组合的安全性和耐受性	• 不良事件的发生率、属性、频率、严重程度和时机，其中严重程度根据 NCI CTCAE v5.0 确定 • 体格检查结果相对于基线的变化 • 目标生命体征相对于基线的变化 • 靶标临床实验室测试结果相对于基线的变化 • 目标 ECG 参数自基线的变化
• 确定格菲妥单抗与 R-ICE 化学免疫疗法组合的药代动力学	• 与 R-ICE 化学免疫疗法组合的格菲妥单抗在特定时间点的 PK 参数（在适当情况下）和血清浓度
次要目标：	
• 评估格菲妥单抗与 R-ICE 化学免疫疗法组合的抗肿瘤活性	• ORR，被定义为在最多三个治疗周期之后实现 CR 或 PR 的参与者比例，如研究者根据针对儿科参与者的国际儿科 NHL 缓解标准和针对年轻成人参与者的卢加诺分类所确定 • DOCR，被定义为从首次出现有记录的 CR 到有记录的疾病进展或任何原因所致的死亡的时间（以先发生者为准），如研究者根据针对儿科参与者的国际儿科 NHL 缓解标准和针对年轻成人参与者的卢加诺分类所确定 • 入组之后 PFS，被定义为从入组到首次发生疾病进展或任何原因所致的死亡 的时间（以先发生者为准），如研究者根据针对儿科参与者的国际儿科 NHL 缓解标准和针对年轻成人参与者的卢加诺分类所确定 • EFS，被定义为从入组到首次发生疾病进展、任何原因所致的死亡或开始新的抗淋巴瘤疗法（不包括计划的 HSCT）的时间 • OS，被定义为从首次研究治疗到任何原因所致的死亡日期的时间 • 在最多三个治疗周期之后进行 HSCT 的患者百分比

[2945]

• 确定奥滨尤妥珠单抗和利妥昔单抗的药代动力学	• 指定时间点的奥滨尤妥珠单抗血清浓度 • 指定时间点的利妥昔单抗血清浓度
• 评估对格菲妥单抗的免疫应答	• 基线时 ADA 的发生率和研究期间 ADA 的发生率

[2946] ADA＝抗药物抗体;CR＝完全缓解;CTCAE＝不良事件通用术语标准;DOCR＝完全缓解的持续时间;EFS＝无事件存活;HSCT＝造血干细胞移植;NCI＝国家癌症研究所;NHL＝非霍奇金淋巴瘤;ORR＝客观缓解率;OS＝总存活;PFS＝无进展存活;PK＝药代动力学;PR＝部分缓解;R-ICE＝利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷。

[2947] 国际儿科NHL缓解标准:Sandlund JT,Guillerman RP,Perkins SL,等人International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.J.Clin.Oncol.33:2106-2111,2015.

[2948] NCI CTCAE v5.0:cancer.gov

[2949] 总体设计

[2950] 这是一项评估格菲妥单抗与化学免疫疗法组合在患有R/R成熟B-NHL且年龄为6个月至<18岁的儿科参与者中的安全性、耐受性、药代动力学和抗肿瘤活性的I/II期、两部分、序贯、开放标签、单组、多中心试验。

[2951] 本研究分为两个部分(参见图5):

[2952] 第1部分-安全性导入:

[2953] 评定格菲妥单抗与R-ICE化学免疫疗法组合的安全性、耐受性和药代动力学,以确定推荐的儿科格菲妥单抗剂量,并评估格菲妥单抗+R-ICE化学免疫疗法在患有R/R成熟B-NHL且年龄为6个月至<18岁的儿科参与者中的早期功效,并确认奥滨尤妥珠单抗预治疗的儿科剂量。在这部分研究期间,入组在10例与15例之间的年龄为6个月至<18岁的参与者。在开始该研究的第2部分之前,至少10例参与者入组并评定推荐的儿科剂量下的早期功效。

[2954] 第2部分-队列扩展:

[2955] 如果符合预定义的扩展功效标准,并在评定推荐的儿科格菲妥单抗剂量的安全性和耐受性数据后,至少入组30例<18岁的新儿科参与者,以评估格菲妥单抗+R-ICE化学免疫疗法在格菲妥单抗的推荐儿科剂量下的功效。本研究第2部分的资格扩大到18至30岁的年轻成人参与者,并且预计将有额外最多10例年轻成人入组。总共最多有40例参与者入组这部分研究。

[2956] 在第1部分和第2部分两者中,最长治疗持续时间将为格菲妥单抗和R-ICE的三个周期。

[2957] 本研究的概要在图6中示出。

[2958] 研究治疗

[2959] 本研究的试验用药(IMP)为奥滨尤妥珠单抗、格菲妥单抗、利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷(ICE)和托珠单抗,它们均经由静脉内输注施用。其他预治疗和支持性护理药物(即,美司钠、G-CSF、地塞米松和鞘内腔(IT)甲氨喋呤、阿糖胞苷、皮质醇[或其他等效剂量的类固醇])被视为非试验用药(NIMP)。治疗根据图7(年龄为6个月至17岁的儿科患者)和图8(年龄为18岁至30岁的年轻成人患者)施用。

[2960] 奥滨尤妥珠单抗

[2961] 在本研究中,所有参与者都将接受一次全剂量的奥滨尤妥珠单抗预治疗,在第1周期期间和开始格菲妥单抗施用之前分成两剂。奥滨尤妥珠单抗预治疗仅在第一给药周期(第1周期)期间在4小时内通过IV(IV)输注施用,对于年龄<18岁的儿科参与者根据体重调整剂量,对于年龄为18至30岁的参与者使用1000mg的固定剂量。在第1周期的第1天(即,

C1D1剂量)和第1周期的第2天(即,C1D2剂量),分别以总剂量的十分之一和十分之九(即,以100mg用作C1D1剂量并以900mg用作C1D2剂量)施用奥滨尤妥珠单抗。使用相同的输注和前驱用药指南,两次施用(C1D1剂量和C1D2剂量)待在4小时内进行。对于年龄<18岁的儿科参与者,将使用经体重调整的剂量(见表8)。

[2962] 表9.对于年龄<18岁的患者,奥滨尤妥珠单抗和格菲妥单抗的经体重调整的剂量

[2963]

体重 (kg)[a]	奥滨尤妥珠单抗 预治疗	格菲妥单抗 首次 SUD	格菲妥单抗 第二 SUD	格菲妥单抗 FD
7.5 kg 至 < 13 kg	38 mg/kg	0.04 mg/kg	0.15 mg/kg	0.5 mg/kg
≥ 13 kg 至 < 20 kg	28 mg/kg	0.03 mg/kg	0.15 mg/kg	0.4 mg/kg
≥ 20 kg 至 < 32 kg	23 mg/kg			
≥ 32 kg 至 < 45 kg	20 mg/kg			
≥ 45 kg[b,c]	1000 mg 固定剂量	2.5 mg 固定剂量	10 mg 固定剂量	30 mg 固定剂量

[2964]

[2965] FD=全剂量;SUD=递升剂量。

[2966] [a]体重范围是基于CDC生长图表(cdc.gov,2000)。

[2967] [b]所有年龄≥18岁的参与者皆应被施用独立于体重的推荐固定剂量。

[2968] [c]针对≥45kg类别的剂量是基于推荐的成人II期剂量。

[2969] 格菲妥单抗

[2970] 在第1个周期的第8天和第1个周期的第15天按递升给药方案通过IV输注施用格菲妥单抗,随后在第二给药周期(第2周期)的第1天和第三给药周期(第3周期)的第1天施用最多两个后续全剂量。

[2971] 通过IV输注使用专用输注线和施用导管来向参与者施用格菲妥单抗。格菲妥单抗的首次施用(第1周期的第8天)待在4小时±15分钟内施用(有关输注速率的详细信息,参见药房手册)。递升给药队列中的参与者也应在至少4小时内接受第1周期的第15天和第2周期的第1天的剂量。在不存在输注相关不良事件下,根据研究者的判断,后续周期中的格菲妥单抗的输注时间可减小至2小时±15分钟。对于CRS风险可能增加的患者、在其先前格菲妥单抗剂量下经历输注相关反应(IRR)或细胞因子释放综合征(CRS)或在后续剂量下复发性IRR或CRS风险增加的患者,输注时间可延长至最多8小时。从每一个周期的第1天起,所有参与者均需要经历住院。

[2972] 对于年龄<18岁的儿科参与者,将使用经体重调整的剂量(见表8)。对于年龄为18至30岁的参与者,以独立于体重的剂量施用格菲妥单抗:从第1周期的第8天的2.5mg开始,增加至第1周期的第15天的10mg,随后增加至第2周期和第3周期的第1天的30mg。

[2973] 格菲妥单抗全剂量施用发生在第2周期和第3周期的第1天(最多延迟7天),并且直到绝对中性粒细胞计数(ANC)>1.00×10^9/L且血小板计数>75×10^9/L才开始。

[2974] 利妥昔单抗

[2975] 利妥昔单抗在第2周期和第3周期的第5天以375mg/m^2的剂量施用所有参与者。建议使用对乙酰氨基酚和苯海拉明进行前驱用药。在治疗儿科B-NHL时,与在每一个R-ICE周期的第1天和第3天使用既定的双倍剂量利妥昔单抗相反,仅在第2周期和第3周期的第5天

给予利妥昔单抗,以便防止CD20受体被三种抗CD20抗体占用过载,从而可能降低格菲妥单抗的功效。

[2976] 使用对乙酰氨基酚和苯海拉明进行前驱用药。如果有乙型肝炎再活化的证据,则暂缓给予利妥昔单抗。

[2977] 首次输注:

[2978] -第一小时的输注速率应为0.5mg/kg/h,第一小时的最大速率为50mg/h。如果未观察到输注相关事件,则输注速率可按0.5mg/kg/h增加(最大以50mg/h增加)。速率可以每30分钟增加一次,直至达到400mg/h的最大输注速率。

[2979] -如果出现任何超敏反应或其他输注相关症状,则应停止输注。可能需要给予额外的苯海拉明或其他药物以治疗发生的事件。一旦参与者好转并且已经根据临床指示通过临床和/或实验室手段排除肺部浸润和TLS,则输注可以反应发生时的速率的50%重新开始。

[2980] 后续输注:

[2981] -如果首次输注时出现症状,则按照"首次输注"的指南进行后续输注。如果未出现任何症状,则以1mg/kg/h开始后续输注,并且第一小时的最大速率为50mg/h。速率可以30分钟增加1mg/kg/h(最大增加50mg/h),直至达到400mg/h的最大输注速率。

[2982] -与初始输注一样,如果观察到任何输注相关事件,则应停止输注。一旦症状改善,则输注可以先前速率的一半重新开始。

[2983] 对利妥昔单抗的超敏反应:

[2984] 若对利妥昔单抗出现超敏反应,则可以给予对乙酰氨基酚和苯海拉明的额外剂量。可以考虑对反应进行类固醇治疗并且在后续剂量之前进行前驱用药。由于可能发生短暂性低血压,因此在利妥昔单抗施用之前12小时暂缓抗高血压药物。

[2985] 异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷(ICE)

[2986] ICE化学疗法由IV异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组成。值得注意的是,在第1周期期间,待在奥滨尤妥珠单抗预治疗和首次格菲妥单抗递升剂量之间施用ICE(省去利妥昔单抗)作为初始减瘤疗法和额外CRS缓解策略。ICE的施用从第1周期的第3天开始,持续两个或三个21天周期,如下所述:

[2987] ●异环磷酰胺

[2988] <18岁的参与者:3g/m^2/天,在第1周期的第3天、第4天和第5天以及第2周期和第3周期的第6天、第7天和第8天每天在2小时内IV施用。参见表10。

[2989] ≥18岁的参与者:5g/m^2,从第1周期的第3天以及第2周期和第3周期的第6天开始在24小时内连续IV输注(包括美司钠)。具有<60ml/min的肌酸酐清除率(CrCl)的参与者将剂量减少至计划剂量的80%(或按照机构标准降低)。参见表11。

[2990] ●卡铂

[2991] <18岁的参与者:635mg/m^2(无最大剂量),在第1周期的第3天以及第2周期和第3周期的第6天在1小时内IV施用。参见表10。

[2992] ≥18岁的参与者:5mg/mL/min×(25+CrCl),在第1周期的第3天以及第2周期和第3周期的第6天IV输注(最大750mg)。

[2993] 参见表11。

[2994] ●依托泊苷

[2995] <18岁的参与者:100mg/m^2/天,在第1周期的第3天、第4天和第5天以及第2周期和第3周期的第6天、第7天和第8天每天在1小时内IV施用。参见表10。

[2996] ≥18岁的参与者:100mg/m^2/天,在第1周期的第3天、第4天和第5天以及第2周期和第3周期的第6天、第7天和第8天在1小时内IV施用。具有<50mL/min的CrCl的参与者将剂量减少至计划剂量的75%(或按照机构标准降低)。参见表11。

[2997] 磷酸依托泊苷可替代相同剂量的依托泊苷。

[2998] R-ICE化学免疫疗法(由利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组成)按照下表10和11中规定的剂量施用。施用美司钠(2-巯基乙烷磺酸钠)作为支持性疗法,以降低已知与异环磷酰胺相关联的出血性膀胱炎的风险。

[2999] 表10.针对年龄<18岁的参与者的R-ICE治疗方案的剂量和时间表

[3000]

药物	剂量和时间表
利妥昔单抗	375 mg/m^2，在第 2 周期和第 3 周期的第 5 天 IV 施用
异环磷酰胺	3 g/m^2/天，在第 1 周期的第 3 天、第 4 天和第 5 天以及第 2 周期和第 3 周期的第 6 天、第 7 天和第 8 天每天在 2 小时内 IV 施用
卡铂	635 mg/m^2（无最大剂量），在第 1 周期的第 3 天以及第 2 周期和第 3 周期的第 6 天在 1 小时内 IV 施用
依托泊苷	100 mg/m^2/天，在第 1 周期的第 3 天、第 4 天和第 5 天以及第 2 周期和第 3 周期的第 6 天、第 7 天和第 8 天每天在 1 小时内 IV 施用
美司钠	600 mg/m^2，在第 1 周期的第 3 天、第 4 天和第 5 天以及第 2 周期和第 3 周期的第 6 天、第 7 天和第 8 天在异环磷酰胺开始前 15 分钟内 IV 施用，然后在异环磷酰胺开始之后 3、6、9 和 12 小时 IV 施用

[3001] IV=静脉内

[3002] 表11.针对年龄≥18岁的参与者的R-ICE治疗方案的剂量和时间表

[3003]

药物	剂量和时间表
利妥昔单抗	375 mg/m^2，在第 2 周期和第 3 周期的第 5 天 IV 施用
异环磷酰胺	5 g/m^2，在第 1 周期的第 3 天以及第 2 周期和第 3 周期的第 6 天在 24 小时内连续 IV 输注（包括美司钠） 具有 < 60 ml/min 的 CrCl[a] 的参与者应将剂量减少至计划剂量的 80%（或按照机构标准降低）。
卡铂	5 mg/mL/min × (25 + CrCl)，在第 1 周期的第 3 天以及第 2 周期和第 3 周期的第 6 天 IV 输注（最大 750 mg）。
依托泊苷	100 mg/m^2/天，在第 1 周期的第 3 天、第 4 天和第 5 天以及第 2 周期和第 3 周期的第 6 天、第 7 天和第 8 天在 1 小时内 IV 施用 具有 < 50 mL/min 的 CrCl[a] 的参与者应将剂量减少至计划剂量的 75%（或按照机构标准降低）。
美司钠	5 g/m^2，在第 1 周期的第 3 天以及第 2 周期和第 3 周期的第 6 天在 24 小时内连续 IV 输注（包括异环磷酰胺）。输注后美司钠应根据机构标准经 IV 或 PO 施用。

[3004] CrCl=肌酸酐清除率;IV=静脉内,PO=经口;口服。

[3005] [a]CrCl应使用Cockcroft-Gault方程以mL/min为单位计算:

[3006] -男性:CrCl(mL/min)＝([140-年龄]×[体重(kg)])/(72×血清肌酸酐[mg/dL])

[3007] -女性:CrCl(mL/min)＝0.85×CrCl(男性)

[3008] 允许按照机构标准对超重/肥胖参与者(BMI≥25)或具有异常低的肌酸酐的参与者进行体重调整。

[3009] 在第二给药周期和第三给药周期中,在格菲妥单抗的施用与R-ICE开始之间至少间隔4天。R-ICE在第二给药周期和第三给药周期的第5天施用,并且不晚于前一个R-ICE方案开始之后34天发生,咨询医疗监察员后因感染导致治疗延迟除外。

[3010] 美司钠

[3011] 施用美司钠,如表10和表11中所述。每日美司钠总剂量等于每日异环磷酰胺剂量的100%。对于年龄小于18岁的患者,不鼓励用口服美司钠取代IV制剂。在出现显微镜下或肉眼血尿的情况下,美司钠剂量应变更为连续24小时输注。

[3012] 托珠单抗

[3013] 托珠单抗在必要时作为救援试验用药(IMP)施用于经历细胞因子释放综合征的参与者。以8mg/kg的剂量向≥30kg的参与者静脉内施用托珠单抗,以12mg/kg的剂量向<30kg的参与者施用。必要时可每8小时重复施用一次(最多四剂),其中每一个剂量不超过800mg。

[3014] 鞘内腔(IT)化学疗法

[3015] 所有鞘内腔化学疗法应在任何奥滨尤妥珠单抗和格菲妥单抗输注前至少24小时或在这些输注后48小时施用。

[3016] 患有CNS疾病(具有任何组织学特征)的参与者在第1周期的第3天、第10天和第17天以及第2周期和第3周期的第5天、第12天和第19天接受IT疗法。患有大B细胞淋巴瘤且呈CNS阴性的参与者将仅在第1周期的第3天接受IT疗法。患有伯基特淋巴瘤(BL)且呈CNS阴性的参与者待在第1周期的第3天以及第2周期和第3周期的第5天接受IT疗法。如果参与者在筛选期间被给予IT疗法,则可以省去第1周期的第3天的IT疗法。

[3017] 使用甲氨喋呤、阿糖胞苷和皮质醇的IT疗法将根据年龄依赖性剂量施用(参见表12)。根据当地指南,IT皮质醇可以用等效剂量的另一种IT类固醇(例如,泼尼松龙)取代。

[3018] 表12.IT甲氨喋呤、阿糖胞苷和皮质醇剂量

[3019]

年龄(岁)	甲氨喋呤	阿糖胞苷	氢化可的松
0至<1	8 mg	15mg	8mg
1至<3	10mg	20mg	10mg
3至<9	12mg	25mg	12mg
≥9	15mg	30mg	15mg

[3020] 额外药物

[3021] 由于一些参与者可能对奥滨尤妥珠单抗或格菲妥单抗产生超敏反应或其他IRR,因此用口服或IV对乙酰氨基酚(500mg至1000mg)和抗组胺药诸如苯海拉明的前驱用药(10至20mg单一剂量IV施用[对于≥2岁的儿童,以最大单一剂量1.25mg/kg IV输注;对于<2岁的儿童,经直肠施用20mg])必须在每次研究药物输注开始前至少30分钟施用(除非有禁忌症)。使用皮质类固醇(0.15mg/kg至0.5mg/kg地塞米松IV[每日最大剂量10mg]或单一IV剂量1mg/kg至2mg/kg甲泼尼龙,或泼尼松的等效物(100mg或约2mg/kg IV)或泼尼松龙(100mg或约2mg/kg IV))应在奥滨尤妥珠单抗和格菲妥单抗施用之前至少60分钟施用。对于已经

耐受递升剂量和格菲妥单抗的两个全剂量而未经历任何等级的CRS的参与者而言,基于研究者的评定,皮质类固醇前驱用药在后续周期将为可选的。然而,如果参与者经历CRS,则需要在后续剂量中施用使用类固醇的前驱用药直至观察不到其他CRS事件为止。

[3022] 改变该皮质类固醇方案需要有医学依据,并且可以在咨询医疗监察员后实施。皮质醇不应用作前驱用药。详见表13。

[3023] 向水分充足的参与者施用所有奥滨尤妥珠单抗和格菲妥单抗剂量。

[3024] 表13.奥滨尤妥珠单抗预治疗和格菲妥单抗输注之前的前驱用药概述

[3025]

时间点	需要前驱用药的参与者	前驱用药	施用
奥滨尤妥珠单抗预治疗第1周期的第1天	所有参与者	IV 皮质类固醇[a]	奥滨尤妥珠单抗输注之前至少 60 分钟
		口服或 IV 镇痛剂/退热药	在奥滨尤妥珠单抗输注之前至少 30 分钟
		口服或 IV 抗组胺药[b]	

[3026]

	有 TLS 风险的参与者(例如,由于巨大肿块或肾功能损害[CrCl < 70 mL/min])	拉布立酶或适当的替代物以及足够的水化	在奥滨尤妥珠单抗输注之前至少 2 天
格菲妥单抗从第1周期第8天开始;所有剂量	所有参与者	IV 皮质类固醇[a,c]	在格菲妥单抗输注之前至少 60 分钟
		口服或 IV 镇痛剂/退热药	在奥滨尤妥珠单抗输注之前至少 30 分钟
		口服或 IV 抗组胺药[b]	
	有 TLS 风险的参与者(例如,由于巨大肿块或肾功能损害[CrCl < 70 mL/min])	拉布立酶或适当的替代物以及足够的水化	在奥滨尤妥珠单抗输注之前至少 2 天

[3027] CrCl=肌酸酐清除率;CRS=细胞因子释放综合征;IV=静脉内;TLS=肿瘤溶解综合征。

[3028] [a]0.15-0.5mg/kg IV地塞米松(每天最多10mg)或1至2mg/kg/天甲泼尼龙或等效剂量的IV泼尼松(100mg);不应使用皮质醇,因为它不能有效降低输注反应的速率。注:建议使用地塞米松而不是其他皮质类固醇作为格菲妥单抗的预治疗。

[3029] [b]例如,10mg至20mg单一剂量IV苯海拉明(对于>2岁的儿童:最大单一剂量1.25mg/kg IV苯海拉明),除非有禁忌症。

[3030] [c]对于已经耐受两个靶剂量的格菲妥单抗而未经历CRS的参与者而言,基于研究者的评定在后续周期可选。

[3031] 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)

[3032] 使用G-CSF施用生长因子支持是强制性的,应在ICE和/或R-ICE输注结束之后24至48小时开始,从第1周期的第6天或第7天以及第2周期和第3周期的第9天或第10天开始。将

施用G-CSF,直至绝对中性粒细胞计数(ANC)恢复,最低点后ANC>1.50×10^9/L两次或>5.00×10^9/L一次。剂量为5μg/kg/天IV或皮下,除非在第2周期或第3周期后准备采集外周血干细胞(PBSC),在这种情况下,剂量将提高至10μg/kg/天。

[3033] 治疗施用时间表

[3034] 参见图7,年龄<18岁的患者的治疗施用时间表总结。参见图8,年龄在18岁与30岁之间的患者的治疗施用时间表总结。

[3035] 对于第2周期和第3周期,格菲妥单抗输注发生于第1天,并且在ANC≥1.00×10^9/L且血小板计数≥75×10^9/L之前不应开始。如果可能,在第2周期结束时实现完全缓解(CR)的参与者将继续进行造血干细胞移植(HSCT)。此类参与者也可以继续第3周期,以弥补比预期更长的HSCT准备时间。在第2周期结束时未实现CR的参与者(即,实现疾病稳定(SD)或部分缓解(PR)的参与者)继续第3周期。所有接受第3周期的参与者均于第3周期结束时重新评定。在第2周期或第3周期之后发生疾病进展的参与者退出研究。针对CR患者的后续HSCT以及针对SD和PR患者的后续潜在治疗选择是根据机构标准进行。在第2周期或第3周期期间考虑在计划的自体HSCT的情况下进行自体干细胞收取,并遵循当地指南。

[3036] 感染预防

[3037] 根据当地/机构指南,所有参与者均需要进行抗肺囊虫肺炎预防。

[3038] 嗜中性白细胞减少症参与者需要进行抗真菌和抗细菌预防。建议对嗜中性白细胞减少症参与者使用环丙沙星或其他适当的抗生素预防,并应根据当地/机构指南施用,直至嗜中性白细胞恢复或直至施用IV抗生素治疗(以先发生者为准)。

[3039] 建议对嗜中性白细胞减少症参与者进行真菌预防,并应根据机构/当地指南进行预防,直至嗜中性白细胞恢复或开始治疗性抗真菌疗法。允许使用氟康那唑和棘白菌素(例如,卡泊芬净、米卡芬净)。允许使用强CYP3A抑制剂,包括伏立康唑和泊沙康唑,作为预防。

[3040] 参与持续时间

[3041] 每一个个体参与研究的总持续时间包括最长大约9周的治疗(最多三个周期),随后为治疗结束后至少1年的后续随访评定。

[3042] 研究群体

[3043] 本研究包括首次患有R/R成熟B-NHL的大约40至45例年龄<18岁的参与者以及最多10例18至30岁的年轻成人参与者,以便考察格菲妥单抗与R-ICE化学免疫疗法组合,并且待在首次患有R/R成熟B-NHL的儿科和年轻成人参与者中实施。

[3044] 纳入准则:

[3045] ●签署研究第1部分的知情同意书时年龄为6个月至<18岁,并且签署研究第2部分的知情同意书时年龄为6个月至≤30岁

[3046] ●在首次R/R(复发和/或难治性)疾病时,在进入研究之前的组织学再次确认诊断为表达CD20的侵袭性成熟B-NHL(B细胞非霍奇金氏淋巴瘤)(通过免疫组织化学(IHC)再次确认),包括BL(伯基特淋巴瘤)、BAL(成熟B细胞白血病FAB L3或伯基特白血病)、DLBCL(弥漫性大B细胞淋巴瘤)和PMBCL(原发性内侧大B细胞淋巴瘤),

[3047] ●在一线护理标准化学免疫疗法后的难治性或复发性疾病

[3048] ●可测量疾病,被定义为

[3049] ○至少一个二维可测量结节病灶(被定义为最长尺寸>1.5cm)或至少一个二维可

测量结节外病灶(被定义为最长尺寸>1.0cm);或者

[3050] ○通过骨髓抽吸物的细胞形态学分析所定义的淋巴瘤细胞骨髓受累百分比

[3051] ●如根据Lansky或Karnofsky体能状态量表所评定的适当的体能状态:

[3052] o<16岁的参与者:Lansky体能状态≥50％(Lansky等人,Cancer.60(7):1651-1656,1987)

[3053] o≥16岁的参与者:Karnofsky体能状态≥50％(Karnofsky等人,

[3054] Cancer.1(4):634-656,1948)

[3055] ●在开始研究药物前7天内获得由以下实验室结果所定义的足够的骨髓功能:

[3056] ○血红蛋白≥8g/dL(允许输血)

[3057] ○周围绝对中性粒细胞计数(ANC)≥0.75×10^9/L且至少24小时无粒细胞集落刺激因子(G-CSF)支持

[3058] ○血小板计数≥75×10^9/L

[3059] ○如果第1部分参与者的ANC≥0.5×10^9/L,则可以入组具有广泛骨髓受累的NHL和/或疾病相关血细胞减少症(例如,免疫性血小板减少症)的参与者。对于第2部分参与者,无最低ANC要求。

[3060] ●血小板:未知对血小板输注为难治性

[3061] ●足够的肝功能:

[3062] o ALT(丙氨酸转氨酶)或AST(天冬氨酸氨基转移酶)≤3倍正常上限(ULN)(或对于并发肝浸润或TLS的参与者,≤5倍ULN)

[3063] ○胆红素≤1.5倍相应年龄的ULN(或对于并发肝浸润的参与者,≤2.5倍ULN)

[3064] ■有记录的吉尔伯特综合征病史且总胆红素升高伴有间接胆红素升高的参与者符合条件

[3065] ○国际标准化比(INR)≤1.5倍相应年龄的ULN

[3066] ○部分凝血酶原形成时间(PTT)或活化部分凝血激酶时间(aPTT)

[3067] ≤1.5倍相应年龄的ULN

[3068] ●足够的肾功能:血清肌酸酐≤1.5倍ULN;或如根据研究者所判断,对于血清肌酸酐水平不能充分反映肾功能的参与者,肌酸酐清除率(CrCl)≥50mL/min(对于≥18岁的参与者,根据Cockcroft-Gault公式计算(Cockcroft和Gault,Nephron.16(1):31-41,1976);或对于<18岁的参与者,根据Schwartz公式计算(Mian和Schwartz,Adv.Chronic Kidney Dis.24(6):348-356),2017)

[3069] ●急性或慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染的血清学或聚合酶链反应(PCR)检测结果呈阴性。注:HBV感染状态不能通过血清学测试结果测定的参与者必须具有阴性HBV PCR以适用于研究参与。

[3070] ●丙肝炎病毒(HCV)检测结果呈阴性。HCV抗体阳性的参与者必须通过PCR确定为HCV阴性符合进行研究的条件。

[3071] ●HIV检测结果呈阴性。筛选时HIV呈阳性的个体在满足以下前提时符合条件:他们在抗逆转录病毒疗法上稳定,CD4计数≥200/μL,并且检测不到病毒载量

[3072] 排除标准(如果符合以下任意一项,则参与者被排除):

[3073] ●无系统累及的成熟B-NHL的孤立性CNS疾病以及原发性CNS淋巴瘤

[3074] ●在研究入组之前接受格菲妥单抗

[3075] ●来自先前抗癌疗法的持续不良事件未消退至≤1级。例外:脱发和2级周围神经病变

[3076] ●≥3级不良事件,用替代疗法治疗的3级内分泌病除外

[3077] ●先前实体器官移植

[3078] ●已知或疑似有噬血细胞淋巴组织细胞增生症(HLH)病史

[3079] ●已知或疑似慢性活动性艾司坦-巴尔病毒感染(CAEBV)。CAEBV被定义为持续至少3个月的慢性疾病,其组织或血液中的艾司坦-巴尔病毒(EBV)水平升高且缺乏已知潜在免疫缺陷的证据(Kimura和Cohen,Front.Immunol.8:1867 2017)。如果不存在其他证据或病史提示CAEBV,则不应排除患有EBV+淋巴瘤的参与者。

[3080] ●需要治疗的活性自体免疫疾病

[3081] ○具有对稳定剂量的甲状腺替代激素的自体免疫相关甲状腺功能减退症病史的参与者符合条件。

[3082] ○患有1型糖尿病且正在接受胰岛素方案的参与者符合该研究的条件。

[3083] ○有自体免疫肝炎、系统红斑狼疮、炎性肠病、与抗磷脂质综合征相关的血管血栓形成、韦格纳肉芽肿病、干燥综合征(Sjögrensyndrome)、多发性硬化症或肾小球肾炎病史的参与者将被排除。

[3084] ○有免疫型血小板减少性紫斑症、自体免疫溶血性贫血、格林-巴利综合征(Guillain-Barrésyndrome)、重症肌无力、肌炎、类风湿性关节炎、血管炎或其他自体免疫疾病病史的参与者将被排除,除非他们在过去12个月内无需系统疗法。

[3085] ○如果满足以下所有条件,患有湿疹、银屑病、慢性单纯性苔藓或仅具有皮肤病表现的白癜风(例如,患有银屑病关节炎的参与者除外)的参与者符合本研究的资格:

[3086] ■皮疹必须覆盖身体表面积的<10%

[3087] ■疾病被良好控制在基线并且仅需要使用低效局部皮质类固醇

[3088] ■在过去的12个月内,未发生需要补骨脂素加紫外线A辐射、甲氨喋呤、类视黄醇、生物制剂、口服钙调神经磷酸酶抑制剂或高效药或口服皮质类固醇的基础疾病的急性加重

[3089] ●对单克隆抗体疗法(或重组抗体相关融合蛋白)有严重过敏或过敏性反应史,或已知对鼠类产品敏感或过敏,除非参与者在初次施用之后能够安全地接受试验药物(考虑咨询医疗监察员)

[3090] ●确诊进行性多病灶脑白质病的病史

[3091] ●当前患有或过往的不受控的非恶性CNS病史,诸如卒中、癫痫、CNS血管炎或神经退化性疾病。注:允许有卒中病史,在过去2年内未经历卒中或短暂性脑缺血发作,并且根据研究者的判断不具有残留神经功能缺损的参与者。

[3092] ●有可能影响方案依从性或结果解释的重大且不受控制的伴随疾病的证据

[3093] ●在奥滨尤妥珠单抗预治疗输注之前<28天进行大手术或具有显著创伤性损伤(排除活检)或预计在研究治疗期间需要大手术

[3094] ●在研究治疗(奥滨尤妥珠单抗预治疗)开始前4周内或在研究治疗期间任意时间和研究治疗结束之后12个月内施用减毒疫苗

[3095] ●具有任何导致合理怀疑禁忌使用试验性药物的疾病或病状的其他疾病、代谢功

能障碍、体检发现或临床实验室发现的参与者

[3096] ●妊娠或哺乳,或打算在研究期间妊娠。有生育能力的女性参与者必须在开始研究治疗之前的7天内血清妊娠试验结果呈阴性。

[3097] ●在研究入组之前接受任何R-ICE化学免疫疗法。允许在研究治疗开始前最多14天接受全身类固醇治疗和鞘内腔(IT)化学疗法以控制高肿瘤负荷或CNS疾病。

[3098] ●接受多于一种先前护理标准B-NHL化学免疫疗法线

[3099] ●先前同种异体或自体SCT

[3100] 研究终点

[3101] 最终分析将基于直至研究中止时收集的参与者资料。所有分析均将基于安全性可评估的群体。所有总结都将根据指定的剂量水平介绍。

[3102] 主要终点

[3103] 主要功效终点为研究者所评定的CR率,其被定义为队列A(儿科和年轻成人两者)参与者的比例,其最佳总体缓解为最多三个治疗周期之后的CR。CR将基于研究者使用针对年龄<18岁的儿科参与者的国际儿科NHL缓解标准和针对年龄≥18岁且<30岁的年轻成人参与者的卢加诺分类对PETCT/MRI扫描的评定。该分析将基于功效可评估的群体。缺少或无缓解评定的参与者将归类为无缓解者。

[3104] 次要终点

[3105] ORR,被定义为最佳总体缓解为PR或CR的参与者比例,其使用针对年龄<18岁的儿科参与者的国际儿科NHL缓解标准(Sandlund JT,Guillerman RP,Perkins SL等人International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria.J.Clin.Oncol.33:2106-2111,2015)和针对年龄≥18岁且<30岁的年轻成人参与者的卢加诺分类(Lugano Classification,Cheson等人JClin Oncol.Sep 20;32(27):3059-3067,2014)。ORR由研究者在最多三个治疗周期之后对PET-CT/-MRI扫描进行评定。

[3106] 完全缓解持续时间(DOCR),被定义为从首次发生有记录的CR到有记录的疾病进展或任何原因所致的死亡(以先发生者为准)的时间。DOCR由研究者使用针对年龄<18岁的儿科参与者的国际儿科NHL缓解标准和针对年龄≥18岁且<30岁的年轻成人参与者的卢加诺分类评定。

[3107] 无进展存活期(PFS),被定义为从第一研究治疗至疾病进展的首次发生或任何原因所致的死亡(以先发生者为准)的时间。PFS由研究者使用针对年龄<18岁的儿科参与者的国际儿科NHL缓解标准和针对年龄≥18岁且<30岁的年轻成人参与者的卢加诺分类评定。

[3108] 无事件存活(EFS),被定义为从首次研究治疗到首次发生疾病进展、任何原因所致的死亡或开始新的抗淋巴瘤疗法(不包括计划的HSCT)的时间(以先发生者为准)。EFS由研究者使用针对年龄<18岁的儿科参与者的国际儿科NHL缓解标准和针对年龄≥18岁且<30岁的年轻成人参与者的卢加诺分类评定。

[3109] OS,被定义为从首次研究治疗到任何原因所致的死亡日期的时间。

[3110] 在最多三个治疗周期之后进行HSCT的患者百分比。

[3111] 首个结果

[3112] 在本文所述的研究中治疗了首例患者。伯基特淋巴瘤首次复发的14岁男孩在使用格菲妥单抗和R-ICE进行两个周期的化学免疫治疗之后实现完全缓解,并将进行干细胞移

植。

[3113] 序列表

[3114] 序列ID No:1

[3115] 长度:5

[3116] 分子类型:蛋白质

[3117] 来源:人工序列

[3118] 物种:合成构建体

[3119] 序列:

[3120]
```
Tyr Ser Trp Ile Asn
1               5
```

[3121] 序列ID No:2

[3122] 长度:17

[3123] 分子类型:蛋白质

[3124] 来源:人工序列

[3125] 物种:合成构建体

[3126] 序列:

[3127]
```
Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
1               5                   10                  15
Gly
```

[3128] 序列ID No:3

[3129] 长度:10

[3130] 分子类型:蛋白质

[3131] 来源:人工序列

[3132] 物种:合成构建体

[3133] 序列:

[3134]
```
Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr
1               5                   10
```

[3135] 序列ID No:4

[3136] 长度:16

[3137] 分子类型:蛋白质

[3138] 来源:人工序列

[3139] 物种:合成构建体

[3140] 序列:

[3141]
```
Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr
1               5                   10                  15
```

[3142] 序列ID No:5

[3143] 长度:7

[3144] 分子类型:蛋白质

[3145] 来源:人工序列

[3146] 物种:合成构建体

[3147] 序列:

[3148]
```
Gln Met Ser Asn Leu Val Ser
1               5
```

[3149] 序列ID No:6

[3150] 长度:9

[3151] 分子类型:蛋白质

[3152] 来源:人工序列

[3153] 物种:合成构建体

[3154] 序列:

[3155]
```
Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr
1               5
```

[3156] 序列ID No:7

[3157] 长度:119

[3158] 分子类型:蛋白质

[3159] 来源:人工序列

[3160] 物种:合成构建体

[3161] 序列:

[3162]
```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser
            20                  25                  30
Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

[3163] 序列ID No:8

[3164] 长度:112

[3165] 分子类型:蛋白质

[3166] 来源:人工序列

[3167] 物种:合成构建体

[3168] 序列:

[3169]
```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30
Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
                85                  90                  95
Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

[3170] 序列ID No:9

[3171] 长度:5

[3172] 分子类型:蛋白质

[3173] 来源:人工序列

[3174] 物种:合成构建体

[3175] 序列:

[3176]
```
Thr Tyr Ala Met Asn
1               5
```

[3177] 序列ID No:10

[3178] 长度:19

[3179] 分子类型:蛋白质

[3180] 来源:人工序列

[3181] 物种:合成构建体

[3182] 序列:

[3183]
```
Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1               5                  10                  15
Val Lys Gly
```

[3184] 序列ID No:11

[3185] 长度:14

[3186] 分子类型:蛋白质

[3187] 来源:人工序列

[3188] 物种:合成构建体

[3189] 序列:

[3190]
His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Phe	Ala	Tyr
1				5					10		

[3191] 序列ID No:12

[3192] 长度:14

[3193] 分子类型:蛋白质

[3194] 来源:人工序列

[3195] 物种:合成构建体

[3196] 序列:

[3197]
Gly	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Thr	Ser	Asn	Tyr	Ala	Asn
1				5					10				

[3198] 序列ID No:13

[3199] 长度:7

[3200] 分子类型:蛋白质

[3201] 来源:人工序列

[3202] 物种:合成构建体

[3203] 序列:

[3204]
Gly	Thr	Asn	Lys	Arg	Ala	Pro
1				5		

[3205] 序列ID No:14

[3206] 长度:9

[3207] 分子类型:蛋白质

[3208] 来源:人工序列

[3209] 物种:合成构建体

[3210] 序列:

[3211]
Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Leu	Trp	Val
1				5				

[3212] 序列ID No:15

[3213] 长度:125

[3214] 分子类型:蛋白质

[3215] 来源:人工序列

[3216] 物种:合成构建体

[3217] 序列:

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3218] 35 40 45
Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
[3219] 100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

[3220] 序列ID No:16

[3221] 长度:109

[3222] 分子类型:蛋白质

[3223] 来源:人工序列

[3224] 物种:合成构建体

[3225] 序列:

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
[3226] 50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

[3227] 序列ID No:17

[3228] 长度:672

[3229] 分子类型:蛋白质

[3230] 来源:人工序列

[3231] 物种:合成构建体

[3232] 序列:

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

[3233]

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu
225 230 235 240

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
245 250 255

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln
260 265 270

Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys
275 280 285

Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
290 295 300

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
305 310 315 320

Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly
325 330 335

[3234]

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
340 345 350

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
355 360 365

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

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
385 390 395 400

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
405 410 415

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
420 425 430

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
435 440 445

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

```
          450                 455                 460
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
465                 470                 475                 480
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
                485                 490                 495
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
            500                 505                 510
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
        515                 520                 525
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
    530                 535                 540
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu
545                 550                 555                 560
```

[3235] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
565 570 575
Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
580 585 590
Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
595 600 605
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
610 615 620
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
625 630 635 640
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
645 650 655
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
660 665 670

[3236] 序列ID No:18

[3237] 长度:447

[3238] 分子类型:蛋白质

[3239] 来源:人工序列

[3240] 物种:合成构建体

[3241] 序列:

[3242]

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

[3243]

```
Ser Asn Thr Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr
            340                 345                 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
        355                 360                 365
Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

[3244] 序列ID No:19

[3245] 长度:232

[3246] 分子类型:蛋白质

[3247] 来源:人工序列

[3248] 物种:合成构建体

[3249] 序列:

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
    50                  55                  60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
```

[3250]

```
                85                  90                  95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
            100                 105                 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Val
        115                 120                 125
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
    130                 135                 140
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
145                 150                 155                 160
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
                165                 170                 175
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
            180                 185                 190
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
        195                 200                 205
```

[3251]

```
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
    210                 215                 220
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225                 230
```

[3252] 序列ID No:20

[3253] 长度:219

[3254] 分子类型:蛋白质

[3255] 来源:人工序列

[3256] 物种:合成构建体

[3257] 序列:

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30
Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
```

[3258]

```
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
                85                  90                  95
Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Arg
        115                 120                 125
Lys Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
```

[3259]

```
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

[3260] 序列ID No:21

[3261] 长度:5

[3262] 分子类型:PRT

[3263] 来源:人工序列

[3264] 物种:合成构建体

[3265] 序列:

[3266]
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

[3267] 序列ID No:22

[3268] 长度:5

[3269] 分子类型:PRT

[3270] 来源:人工序列

[3271] 物种:合成构建体

[3272] 序列:

[3273]
Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

[3274] 序列ID No:23

[3275] 长度:9

[3276] 分子类型:PRT

[3277] 来源:人工序列

[3278] 物种:合成构建体

[3279] 序列:

[3280]
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

[3281] 序列ID No:24

[3282] 长度:20

[3283] 分子类型:PRT

[3284] 来源:人工序列

[3285] 物种:合成构建体

[3286] 序列:

[3287]
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20

[3288] 序列ID No:25

[3289] 长度:12

[3290] 分子类型:PRT

[3291] 来源:人工序列

[3292] 物种:合成构建体

[3293] 序列:

[3294]
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10

[3295] 序列ID No:26

[3296] 长度:16

[3297] 分子类型:PRT

[3298] 来源:人工序列

[3299] 物种:合成构建体

[3300] 序列:

[3301]
```
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1               5                   10                  15
```

[3302] 序列ID No:27

[3303] 长度:20

[3304] 分子类型:PRT

[3305] 来源:人工序列

[3306] 物种:合成构建体

[3307] 序列:

[3308]
```
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1               5                   10                  15
Gly Gly Gly Ser
            20
```

[3309] 序列ID No:28

[3310] 长度:24

[3311] 分子类型:PRT

[3312] 来源:人工序列

[3313] 物种:合成构建体

[3314] 序列:

[3315]
```
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1               5                   10                  15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
            20
```

[3316] 序列ID No:29

[3317] 长度:10

[3318] 分子类型:PRT

[3319] 来源:人工序列

[3320] 物种:合成构建体

[3321] 序列:

[3322]
```
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1               5                   10
```

[3323] 序列ID No:30

[3324] 长度:15

[3325] 分子类型:PRT

[3326] 来源:人工序列

[3327] 物种:合成构建体

[3328] 序列:

[3329]
```
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1               5                   10                  15
```

[3330] 序列ID No:31

[3331] 长度:20

[3332] 分子类型:PRT

[3333] 来源:人工序列

[3334] 物种:合成构建体

[3335] 序列:

[3336]
```
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1               5                   10                  15
Gly Gly Gly Ser
            20
```

[3337] 序列ID No:32

[3338] 长度:25

[3339] 分子类型:PRT

[3340] 来源:人工序列

[3341] 物种:合成构建体

[3342] 序列:

[3343]
```
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1               5                   10                  15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            20                  25
```

[3344] 序列ID No:33

[3345] 长度:13

[3346] 分子类型:PRT

[3347] 来源:人工序列

[3348] 物种:合成构建体

[3349] 序列:

[3350]
```
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1               5                   10
```

[3351] 序列ID No:34

[3352] 长度:17

[3353] 分子类型:PRT

[3354] 来源:人工序列

[3355] 物种:合成构建体

[3356] 序列:

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

[3357] 1 5 10 15

Gly

[3358] 序列ID No:35

[3359] 长度:21

[3360] 分子类型:PRT

[3361] 来源:人工序列

[3362] 物种:合成构建体

[3363] 序列:

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

[3364] 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly

20

[3365] 序列ID No:36

[3366] 长度:25

[3367] 分子类型:PRT

[3368] 来源:人工序列

[3369] 物种:合成构建体

[3370] 序列:

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

[3371] 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

20 25

[3372] 序列ID No:37

[3373] 长度:11

[3374] 分子类型:PRT

[3375] 来源:人工序列

[3376] 物种:合成构建体

[3377] 序列:

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[3378] 1 5 10

[3379] 序列ID No:38

[3380] 长度:16

[3381] 分子类型:PRT

[3382] 来源:人工序列

[3383] 物种:合成构建体

[3384] 序列:

[3385] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

[3386] 序列ID No:39

[3387] 长度:21

[3388] 分子类型:PRT

[3389] 来源:人工序列

[3390] 物种:合成构建体

[3391] 序列:

[3392] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly
20

[3393] 序列ID No:40

[3394] 长度:26

[3395] 分子类型:PRT

[3396] 来源:人工序列

[3397] 物种:合成构建体

[3398] 序列:

[3399] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
20 25

[3400]

[3401] 序列ID No:41

[3402] 长度:14

[3403] 分子类型:PRT

[3404] 来源:人工序列

[3405] 物种:合成构建体

[3406] 序列:

[3407] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10

[3408] 序列ID No:42

[3409] 长度:18

[3410] 分子类型:PRT

[3411] 来源:人工序列

[3412] 物种:合成构建体

[3413] 序列:

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

[3414] 1 5 10 15

Gly Gly

[3415] 序列ID No:43

[3416] 长度:22

[3417] 分子类型:PRT

[3418] 来源:人工序列

[3419] 物种:合成构建体

[3420] 序列:

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

[3421] 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[3422] 20

[3423] 序列ID No:44

[3424] 长度:26

[3425] 分子类型:PRT

[3426] 来源:人工序列

[3427] 物种:合成构建体

[3428] 序列:

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

[3429]

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25

[3430] 序列ID No:45

[3431] 长度:12

[3432] 分子类型:PRT

[3433] 来源:人工序列

[3434] 物种:合成构建体

[3435] 序列:

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[3436]

1 5 10

[3437] 序列ID No:46

[3438] 长度:17

[3439] 分子类型:PRT

[3440] 来源:人工序列

[3441] 物种:合成构建体

[3442] 序列:

[3443]
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

[3444] Gly

[3445] 序列ID No:47

[3446] 长度:22

[3447] 分子类型:PRT

[3448] 来源:人工序列

[3449] 物种:合成构建体

[3450] 序列:

[3451]
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20

[3452] 序列ID No:48

[3453] 长度:27

[3454] 分子类型:PRT

[3455] 来源:人工序列

[3456] 物种:合成构建体

[3457] 序列:

[3458]
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25

[3459] 序列ID No:49

[3460] 长度:15

[3461] 分子类型:PRT

[3462] 来源:人工序列

[3463] 物种:合成构建体

[3464] 序列:

[3465]
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

[3466] 序列ID No:50

[3467] 长度:19

[3468] 分子类型:PRT

[3469] 来源:人工序列

[3470] 物种:合成构建体

[3471] 序列:

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

[3472] 1 5 10 15

Gly Gly Gly

[3473] 序列ID No:51

[3474] 长度:23

[3475] 分子类型:PRT

[3476] 来源:人工序列

[3477] 物种:合成构建体

[3478] 序列:

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

[3479]

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

20

[3480] 序列ID No:52

[3481] 长度:27

[3482] 分子类型:PRT

[3483] 来源:人工序列

[3484] 物种:合成构建体

[3485] 序列:

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

[3486]

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

20 25

[3487] 序列ID No:53

[3488] 长度:13

[3489] 分子类型:PRT

[3490] 来源:人工序列

[3491] 物种:合成构建体

[3492] 序列:

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

[3493]

1 5 10

[3494] 序列ID No:54

[3495] 长度:18

[3496] 分子类型:PRT

[3497] 来源:人工序列

[3498] 物种:合成构建体

[3499] 序列:

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[3500] 1 5 10 15

Gly Gly

[3501] 序列ID No:55

[3502] 长度:23

[3503] 分子类型:PRT

[3504] 来源:人工序列

[3505] 物种:合成构建体

[3506] 序列:

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[3507] 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

20

[3508] 序列ID No:56

[3509] 长度:28

[3510] 分子类型:PRT

[3511] 来源:人工序列

[3512] 物种:合成构建体

[3513] 序列:

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[3514] 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

20 25

[3515] 序列ID No:57

[3516] 长度:11

[3517] 分子类型:PRT

[3518] 来源:人工序列

[3519] 物种:合成构建体

[3520] 序列:

Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[3521] 1 5 10

[3522] 其他实施例

[3523] 尽管为了清楚理解的目的先前已通过举例说明和实例相当详细地描述了本发明,但是这些描述和实例不应解释为限制本发明的范围。本文引用的所有专利和科学文献的公开内容均全文以引用方式明确地并入。

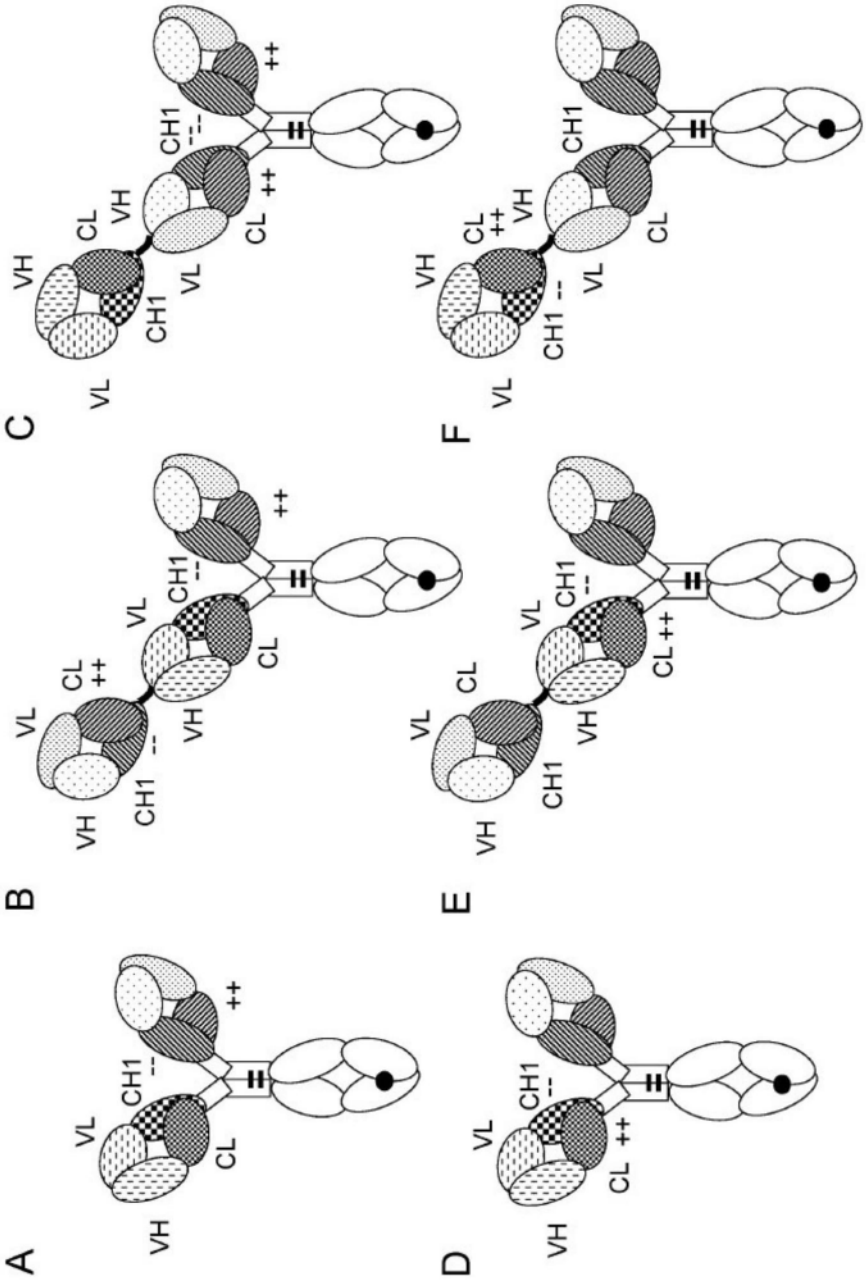


图1

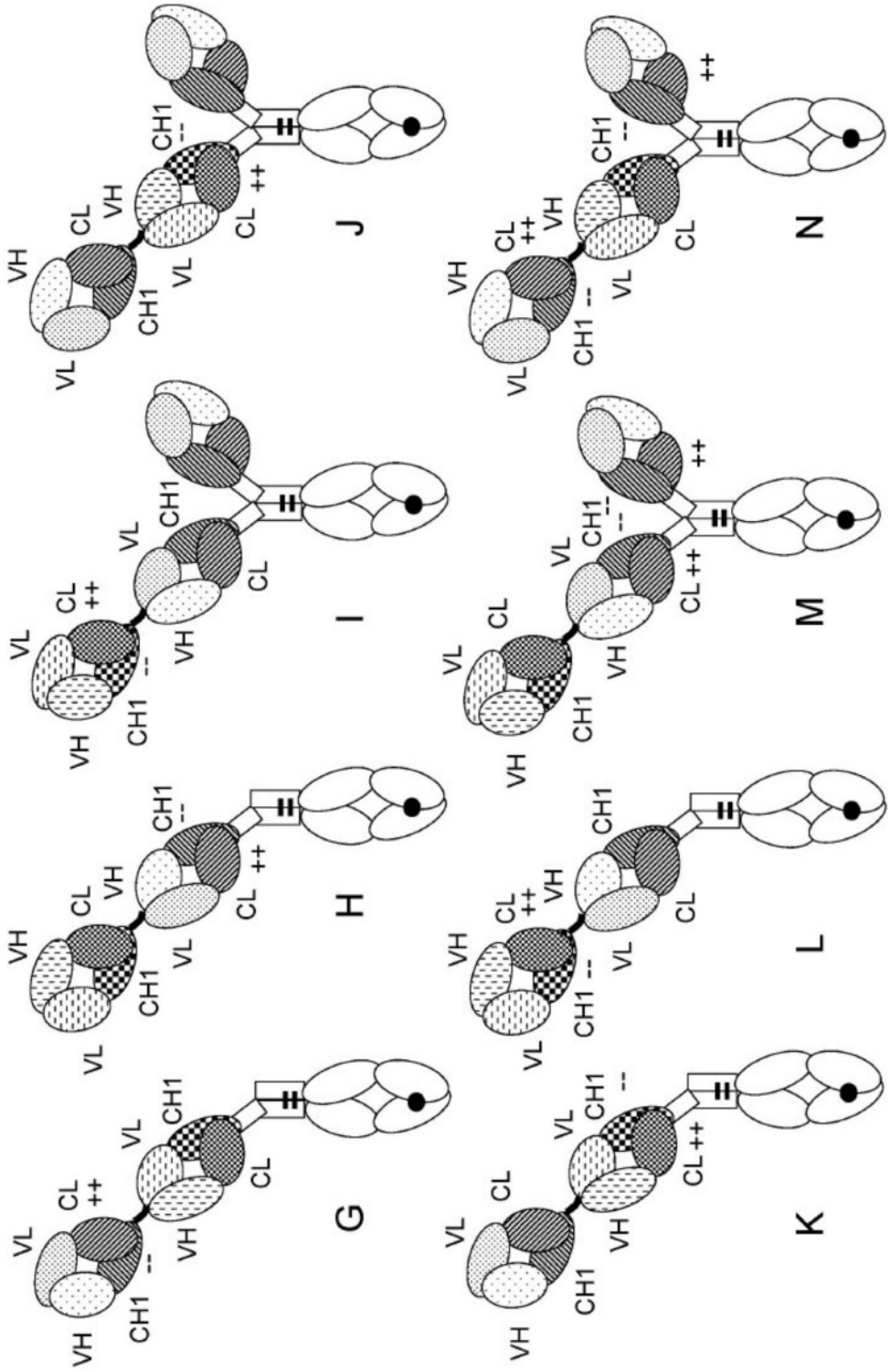

J
VH
CL
VH
CH1 --
CL ++
VL
VL
CH1
I
VL
CL ++
VH
CH1 --
VH
VL
CH1
CL
H
VH
CL
VH
CH1 --
CL ++
VL
VL
CH1
G
VL
CL ++
VH
CH1 --
VH
VL
CH1
CL
N
CH1 --
++
CL ++
VH
CL
VH
VL
CH1 --
VL
M
CH1 --
++
VL
CL
CL ++
VH
CH1
VH
L
CH1
CL ++
VH
CL
VH
VL
CH1 --
VL
K
VL
CH1 --
CL
CL ++
VH
CH1
VH

图1

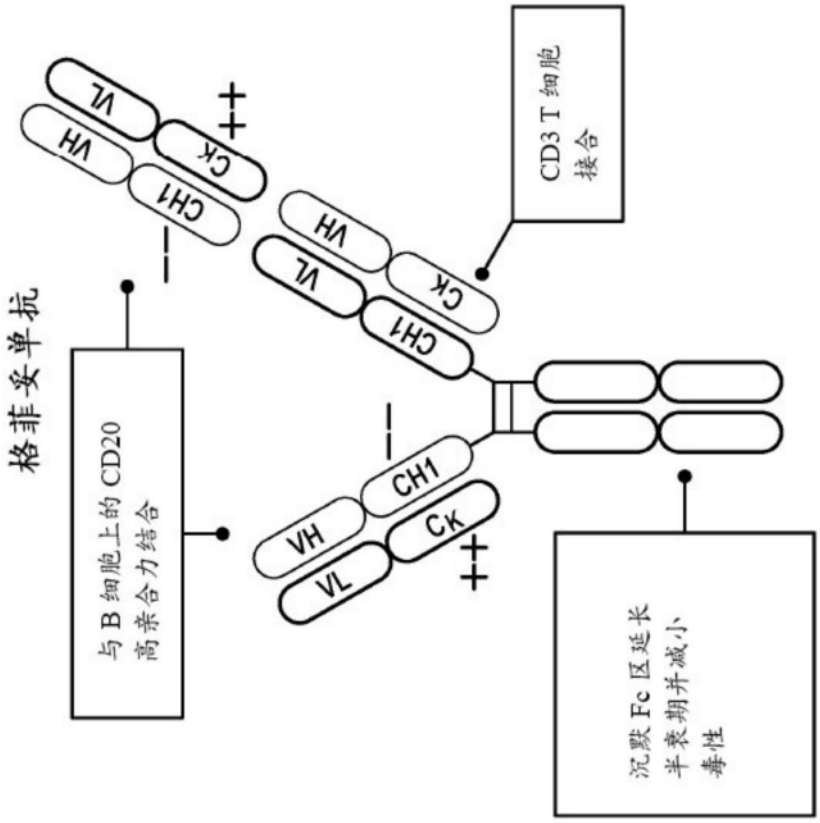

格菲安单抗
与B细胞上的CD20
高亲合力结合
CD3 T细胞
接合
沉默Fc区延长
半衰期并减小
毒性
VL
VH
CK
CH1
VH
VL
CH1
CK
VH
VL
CH1
CK

图2

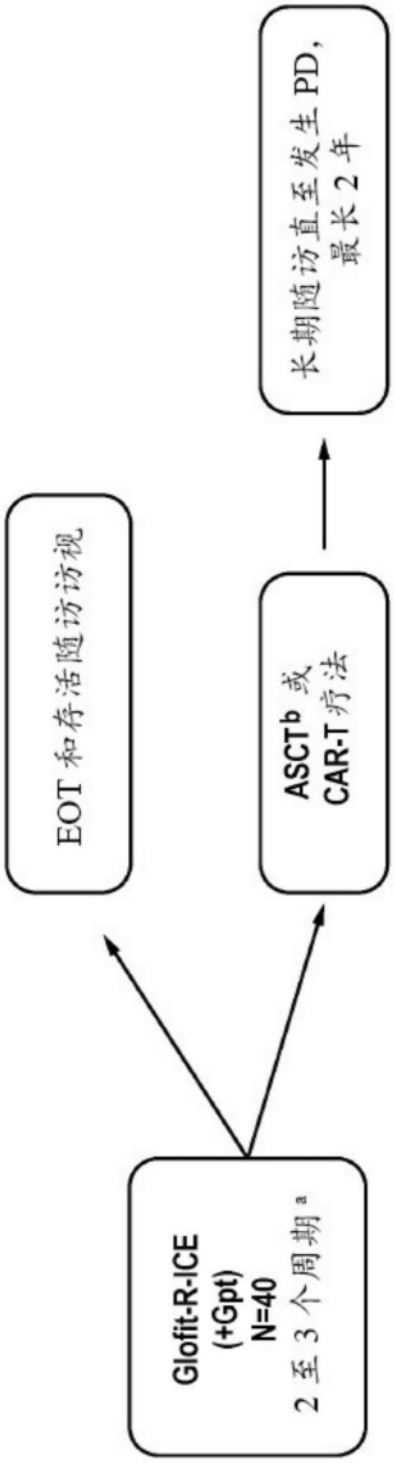

Glofit-R-ICE
(+Gpt)
N=40
2 至 3 个周期 a
ASCT b 或
CAR-T 疗法
EOT 和存活随访访视
长期随访直至发生 PD,
最长 2 年

图3

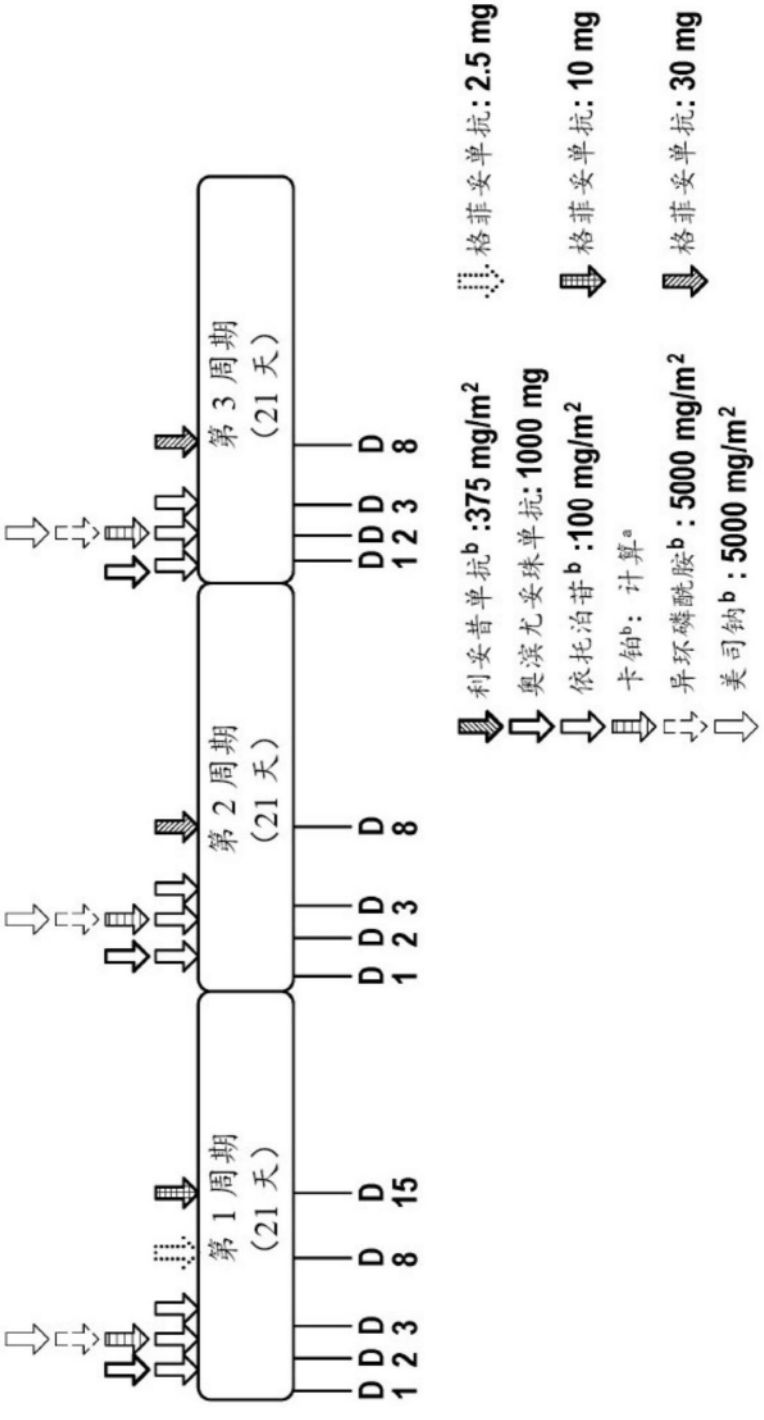

第 1 周期
（21 天）
第 2 周期
（21 天）
第 3 周期
（21 天）
D D D D D
1 2 3 8 15
D D D D
1 2 3 8
D D D D
1 2 3 8
利妥昔单抗b :375 mg/m2
奥滨尤妥珠单抗: 1000 mg
依托泊苷b :100 mg/m2
卡铂b：计算a
异环磷酰胺b : 5000 mg/m2
美司钠b : 5000 mg/m2
格菲妥单抗: 2.5 mg
格菲妥单抗: 10 mg
格菲妥单抗: 30 mg

图4

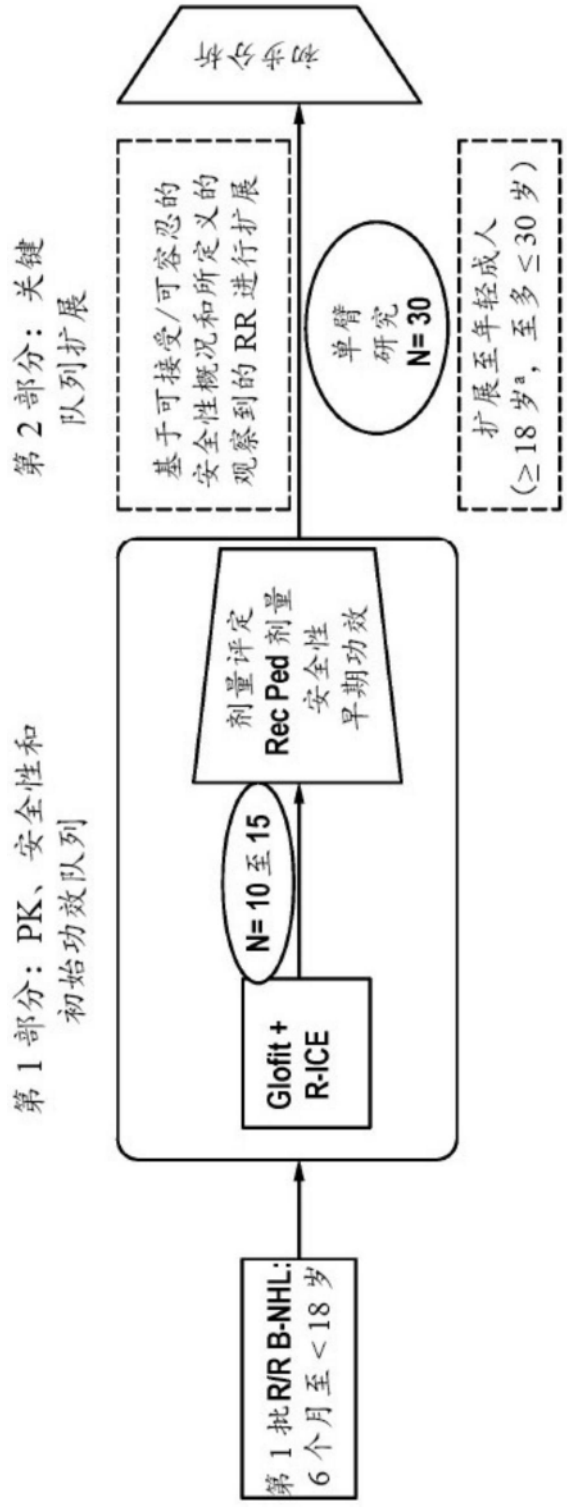

第 1 批 R/R B-NHL:
6 个月至 < 18 岁
第 1 部分：PK、安全性和
初始功效队列
Glofit +
R-ICE
N= 10 至 15
剂量评定
Rec Ped 剂量
安全性
早期功效
第 2 部分：关键
队列扩展
基于可接受/可容忍的
安全性概况和所定义的
观察到的 RR 进行扩展
单臂
研究
N= 30
扩展至年轻成人
(≥ 18 岁[a]，至多 ≤ 30 岁)

图5

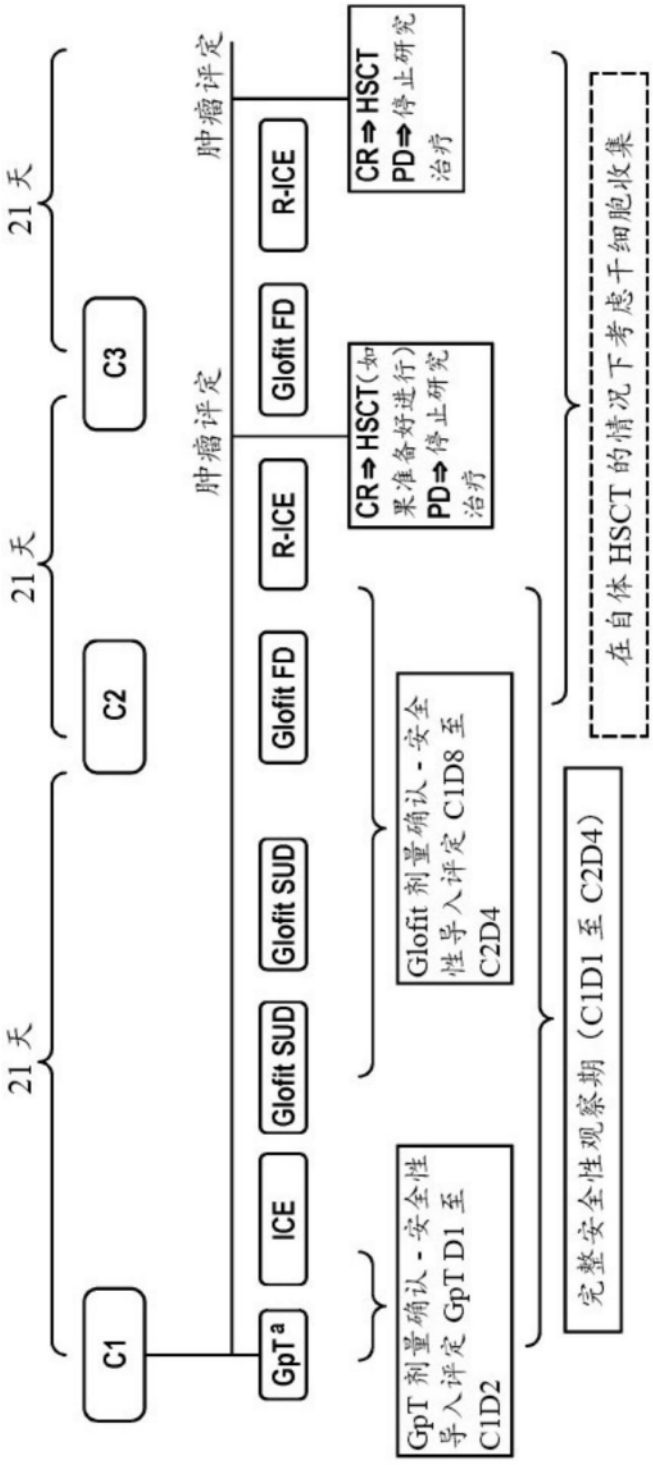

21 天
21 天
21 天
C1
C2
C3
肿瘤评定
肿瘤评定
GpT[a]
ICE
Glofit SUD
Glofit SUD
Glofit FD
R-ICE
Glofit FD
R-ICE
CR⇒HSCT
PD⇒停止研究治疗
CR⇒HSCT(如果准备好进行)
PD⇒停止研究治疗
GpT 剂量确认 - 安全性导入评定 C1D2
Glofit 剂量确认 - 安全性导入评定 C1D8 至 C2D4
完整安全性观察期（C1D1 至 C2D4）
在自体 HSCT 的情况下考虑干细胞收集

图6

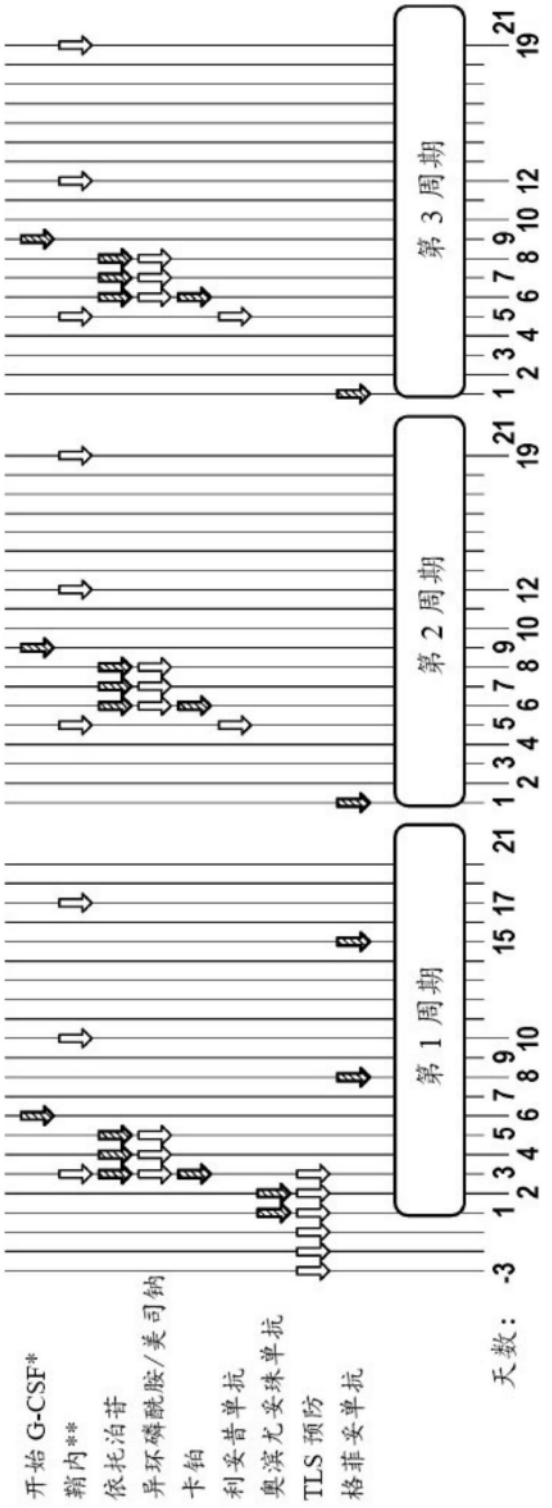

开始 G-CSF*
静内**
依托泊苷
异环磷酰胺/美司钠
卡铂
利妥昔单抗
奥滨尤妥珠单抗
TLS 预防
格菲妥单抗
天数：
-3
第 1 周期
第 2 周期
第 3 周期

图7

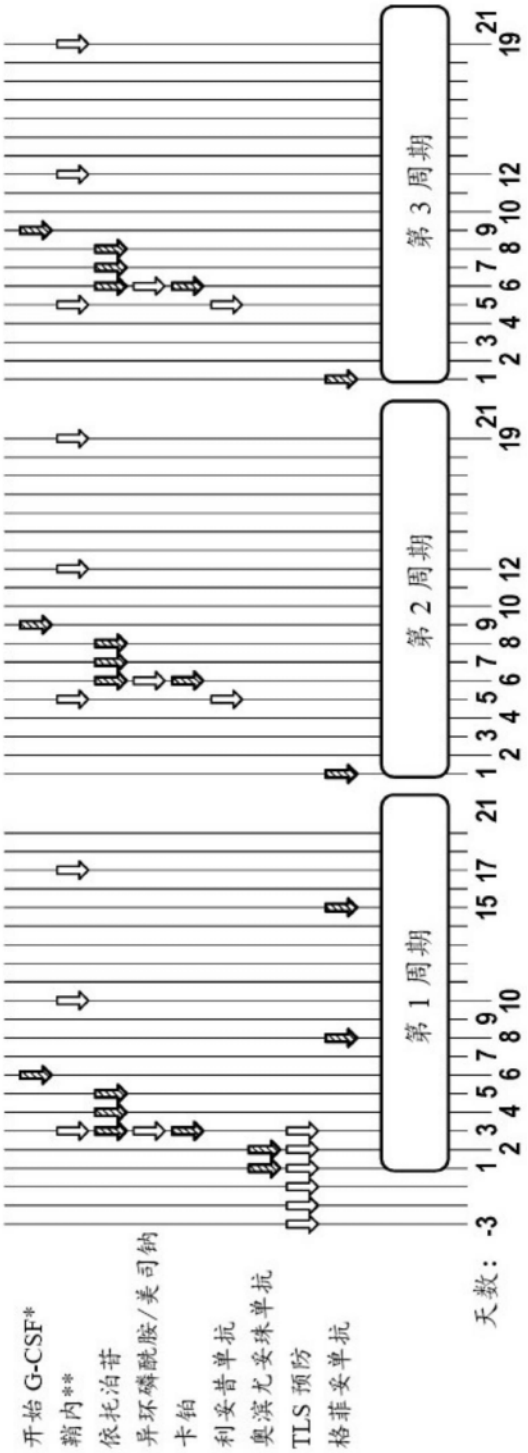

第 1 周期
第 2 周期
第 3 周期
天数：
-3
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 15 17 21
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 19 21
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 19 21
开始 G-CSF*
鞘内**
依托泊苷
异环磷酰胺/美司钠
卡铂
利妥昔单抗
奥滨尤妥珠单抗
TLS 预防
格菲妥单抗

图8