



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202345905 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：112103162

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 01 月 30 日

(51)Int. Cl.：

*A61K47/68 (2017.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61K31/675 (2006.01)**A61K31/704 (2006.01)**A61K31/573 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/01/28

美國

63/304,422

(71)申請人：丹麥商珍美寶股份有限公司 (丹麥) GENMAB A/S (DK)

丹麥

(72)發明人：趙 永樂 CHIU, CHRISTOPHER W. L (US)；丁 明顯 DINH, MINH H (US)；施蒂

納 馬莉安娜 STIRNER, MARIANA C. (HR)；薩費格魯 伊蓮娜 SZAFER-

GLUSMAN, ILIANA E. (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：65 項 圖式數：2 共 149 頁

(54)名稱

在用於治療瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤之組合療法中針對 CD 3 和 CD 20 之雙特異性抗體

(57)摘要

本發明提供使用與 CD3 及 CD20 結合之雙特異性抗體與 Pola-R-CHP(保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松)組合來臨床治療人類個體之瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)(例如先前未治療之 DLBCL)之方法。

Provided are methods of clinical treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (e.g., previously untreated DLBCL) in human subjects using a bispecific antibody which binds to CD3 and CD20 in combination with Pola-R-CHP (polatuzumab vedotin, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone).

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

在用於治療瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤之組合療法中針對 C D 3 和 C D 2 0 之雙特異性抗體

### 【英文發明名稱】

BISPECIFIC ANTIBODY AGAINST CD3 AND CD20 IN  
COMBINATION THERAPY FOR TREATING DIFFUSE LARGE B-  
CELL LYMPHOMA

### 【中文】

本發明提供使用與 CD3 及 CD20 結合之雙特異性抗體與 Pola-R-CHP(保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松)組合來臨床治療人類個體之瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)(例如先前未治療之 DLBCL) 之方法。

### 【英文】

Provided are methods of clinical treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (e.g., previously untreated DLBCL) in human subjects using a bispecific antibody which binds to CD3 and CD20 in combination with Pola-R-CHP (polatuzumab vedotin, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone).

【指定代表圖】 無  
【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

在用於治療瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤之組合療法中針對 CD 3 和 CD 20 之雙特異性抗體

## 【英文發明名稱】

BISPECIFIC ANTIBODY AGAINST CD3 AND CD20 IN  
COMBINATION THERAPY FOR TREATING DIFFUSE LARGE B-  
CELL LYMPHOMA

## 【技術領域】

本發明係關於靶向 CD3 及 CD20 之雙特異性抗體及使用此類抗體與保納珠單抗維多汀 (polatuzumab vedotin) 及 R-CHP 利妥昔單抗 (rituximab)、環磷醯胺 (cyclophosphamide)、多柔比星 (doxorubicin) 及潑尼松 (prednisone) 或其等效物 (例如普賴蘇龍 (prednisolone)) 方案組合來治療例如國際預後指數 (IPI) 分數為 2 至 5 之個體的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) (例如先前未治療之 DLBCL)。亦提供有利治療方案。

## 【先前技術】

DLBCL 係最常見的非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)，且標準第一線療法係 R-CHOP。此組合對於新診斷 DLBCL 整體族群之治癒率係介於 60% 與 70% 之間 (Sehn 等人，*Blood* 2007;

109: 1867-61)。嘗試改善第一線療法之結果(包括強化劑量及添加其他藥劑以強化方案)無法提供足夠證據以改變標準照護。

影響第一線治療之CR率、疾病復發及OS之風險因子係包括於國際預後指數(IPI)或改良版IPI(R-IPI)中：年齡>60歲、ECOG>1或KPS<60、LDH>ULN；結外疾病>1(2或更多)及第3或4期疾病(Project等人，*N Engl J Med* 1993; 329:987-994；Sehn等人，同上)。雖然在標準第一線R-CHOP後，良好風險組(1至2個IPI因子)中之患者具有80%之4年PFS，但不良風險(高風險)組(3至5個IPI因子)中45%之患者僅達成55%之4年PFS及OS(Sehn等人，同上)。

鑒於不良風險個體對於目前可用治療之有限療效及長期反應，需要新穎且有效治療。

### 【發明內容】

本文提供藉由投予與CD3及CD20結合之雙特異性抗體與保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗及環磷醯胺、多柔比星及潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍(R-CHP)，特別是有利臨床治療方案組合來治療患有DLBCL，例如先前未治療之DLBCL(例如國際預後指數(IPI)分數為2至5之DLBCL)之人類個體之方法。

在一個態樣中，本文提供治療人類個體之瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，該方法包含向個體投予依可利單抗(epcoritamab)與保納珠單抗維多汀及利妥昔單

抗、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍(R-CHP)之組合，例如該方法包含向個體投予有效量的保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及葡萄糖皮質素，諸如有效量的保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍之各者。

在一個態樣中，本文提供治療人類個體之瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，該方法包含向個體投予雙特異性抗體及有效量的保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍，其中雙特異性抗體包含：

(i)第一結合臂，其包含第一抗原結合區，該第一抗原結合區與人類CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )結合，且包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中該VH區包含在SEQ ID NO：6之VH區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列，且該VL區包含在SEQ ID NO：7之VL區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列；及

(ii)第二結合臂，其包含第二抗原結合區，該第二抗原結合區與人類CD20結合，且包含VH區及VL區，其中該VH區包含在SEQ ID NO：13之VH區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列，且該VL區包含在SEQ ID NO：14之VL區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列；

其中該雙特異性抗體係以24 mg或48 mg的劑量投予，且其中保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔

比星及潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍及該雙特異性抗體係以21天週期投予。

在一些實施態樣中，雙特異性抗體係以24 mg的劑量(或約該劑量)投予。在一些實施態樣中，雙特異性抗體係以48 mg的劑量(或約該劑量)投予。

在一個實施態樣中，雙特異性抗體係以24 mg或48 mg的劑量每週投予一次(每週投予/劑量)達例如3又1/3個21天週期(即週期1之第15天及週期2至4之第1、8及15天)。在一些實施態樣中，在每週投予之後，雙特異性抗體係每三週投予一次達例如至少2或4個21天週期，諸如4個21天週期。在進一步實施態樣中，雙特異性抗體之啟動劑量(例如0.16 mg或約0.16 mg)係在投予第一個每週劑量24 mg或48 mg之前二週投予。在一些實施態樣中，在投予啟動劑量之後且在投予每週劑量24 mg或48 mg之前，投予雙特異性抗體之中間劑量(例如0.8 mg或約0.8 mg)。在一些實施態樣中，啟動劑量係在中間劑量之前1週投予，且中間劑量係在第一個每週劑量24 mg或48 mg之前1週投予。

在一些實施態樣中，保納珠單抗維多汀係以21天週期每三週投予一次達例如至少6個21天週期，諸如6個21天週期。在一些實施態樣中，保納珠單抗維多汀係以1.8 mg/kg的劑量投予。

在一些實施態樣中，利妥昔單抗係以21天週期每三週投予一次達例如6個或8個21天週期。在一些實施態樣中，利妥昔單抗係以375 mg/m<sup>2</sup>的劑量投予。

在一些實施態樣中，環磷醯胺係以21天週期每三週投予一次達例如6個或8個21天週期。在一些實施態樣中，環磷醯胺係以750 mg/m<sup>2</sup>的劑量投予。

在一些實施態樣中，多柔比星係以21天週期每三週投予一次達例如6個或8個21天週期。在一些實施態樣中，多柔比星係以50 mg/m<sup>2</sup>的劑量投予。

在一些實施態樣中，潑尼松或其等效物係在21天週期的第1天至第5天一天投予一次達例如6個或8個21天週期。在一些實施態樣中，潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係以100 mg/天的劑量投予。

在一些實施態樣中，保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、潑尼松及雙特異性抗體係在同一天投予(例如在週期1至6的第1天)。

在一些實施態樣中，投予係以21天週期實施，其中

(a)該雙特異性抗體係投予如下：

(i)在週期1中，0.16 mg的啟動劑量係在第1天投予，0.8 mg的中間劑量係在第8天投予，且24 mg的劑量係在第15天投予；

(ii)在週期2至4中，24 mg的劑量係在第1、8及15天投予；

(iii)在週期5至8中，24 mg的劑量係在第1天投予；

(b)保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺及多柔比星係在週期1至6的第1天投予；且

(c)潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係在週期1至6的第1至5天投予。

在一些實施態樣中，投予係以21天週期實施，其中

(a)該雙特異性抗體係投予如下：

(i)在週期1中，0.16 mg的啟動劑量係在第1天投予，0.8 mg的中間劑量係在第8天投予，且48 mg的劑量係在第15天投予；

(ii)在週期2至4中，48 mg的劑量係在第1、8及15天投予；

(iii)在週期5至8中，48 mg的劑量係在第1天投予；

(b)保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺及多柔比星係在週期1至6的第1天投予；且

(c)潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係在週期1至6的第1至5天投予。

在一些實施態樣中，雙特異性抗體係皮下投予。在一些實施態樣中，保納珠單抗維多汀係靜脈投予。在一些實施態樣中，利妥昔單抗係靜脈投予。在一些實施態樣中，環磷醯胺係靜脈投予。在一進一步實施態樣中，多柔比星係靜脈投予。在一些實施態樣中，潑尼松係靜脈或口服投予。

在一些實施態樣中，雙特異性抗體、保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺及多柔比星係依序投予。

在一些實施態樣中，DLBCL係經組織學確認之CD20+

疾病。在一些實施態樣中，DLBCL係具有MYC及Bcl-2及/或Bcl-6轉位之B細胞淋巴瘤(雙命中或三命中DLBCL)。在一些實施態樣中，DLBCL係3B級濾泡性淋巴瘤。在一些實施態樣中，個體的國際預後指數(IPI)分數或改良版IPI分數為2至5，諸如分數2、3、4或5。

在一些實施態樣中，經本文所述之方法治療之個體達成例如由Lugano標準或LYRIC所定義之完全反應(CR)、部分反應(PR)或穩定疾病(SD)。

在一些實施態樣中，雙特異性抗體之第一抗原結合區包含：VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3，其分別包含如SEQ ID NO：1、2及3所示之胺基酸序列，及VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3，其分別包含如SEQ ID NO：4、序列GTN及SEQ ID NO：5所示之胺基酸序列；且第二抗原結合區包含：VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3，其分別包含如SEQ ID NO：8、9及10所示之胺基酸序列，及VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3，其分別包含如SEQ ID NO：11、序列DAS及SEQ ID NO：12所示之胺基酸序列。

在一些實施態樣中，雙特異性抗體之該第一抗原結合區包含：VH區，其包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列，及VL區，其包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列；且第二抗原結合區包含：VH區，其包含SEQ ID NO：13之胺基酸序列，及VL區，其包含SEQ ID NO：14之胺基酸序列。

在一些實施態樣中，雙特異性抗體之第一結合臂係衍生自人源化抗體，較佳地衍生自全長IgG1  $\lambda(\lambda)$ 抗體(例如

SEQ ID NO：22)。在一些實施態樣中，雙特異性抗體之第二結合臂係衍生自人類抗體，較佳地衍生自全長IgG1  $\kappa(\kappa)$  抗體(例如SEQ ID NO：23)。在一些實施態樣中，雙特異性抗體係具有人類IgG1恆定區之全長抗體。

在一些實施態樣中，雙特異性抗體包含惰性Fc區，例如其中對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的位置L234、L235及D265之位置的胺基酸分別係F、E及A之Fc區。在一些實施態樣中，雙特異性抗體包含促進雙特異性抗體形成之取代，例如其中在第一重鏈中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的F405之位置的胺基酸係L，且其中在第二重鏈中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的K409之位置的胺基酸係R，或反之亦然。在一些實施態樣中，雙特異性抗體具有惰性Fc區(例如在L234、L235及D265之取代(例如L234F、L235E及D265A))及促進雙特異性抗體形成之取代(例如F405L及K409R)兩者。在一進一步實施態樣中，雙特異性抗體包含重鏈恆定區，其包含SEQ ID NO：19及20之胺基酸序列。

在一些實施態樣中，雙特異性抗體包含：分別包含(或由以下所組成)如SEQ ID NO：24及25所示之胺基酸序列之第一重鏈及第一輕鏈，及分別包含(或由以下所組成)如SEQ ID NO：26及27所示之胺基酸序列之第二重鏈及第二輕鏈。在一些實施態樣中，雙特異性抗體係依可利單抗或其生物類似物。

**【圖式簡單說明】**

[圖 1A 至 1C] 的圖顯示 CHP 組分對於 DuoBody<sup>®</sup> CD3xCD20 所誘導之 T 細胞介導之細胞毒性之最小效應。圖 1A：DuoBody<sup>®</sup> CD3xCD20 + 環磷醯胺，圖 1B：DuoBody<sup>®</sup> CD3xCD20 + 多柔比星，圖 1C：DuoBody<sup>®</sup> CD3xCD20 + 潑尼松。左側圖顯示一位代表性供體之 DuoBody<sup>®</sup> CD3xCD20 於劑量反應曲線。右側圖顯示 333 ng/mL DuoBody<sup>®</sup> CD3xCD20 於 4 位供體之結果。

[圖 2] 係整體臨床試驗設計之示意圖。

**【實施方式】**

如本文中所使用之用語「免疫球蛋白 (immunoglobulin)」係指一類結構相關的糖蛋白，該等糖蛋白係由二對多肽鏈所組成，即一對低分子量輕 (L) 鏈及一對重 (H) 鏈，所有四個鏈藉由雙硫鍵互相連接。免疫球蛋白之結構已經廣泛表徵 (見例如 Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)))。簡言之，各重鏈一般包含重鏈可變區 (在本文中縮寫為 V<sub>H</sub> 或 V<sub>H</sub>) 及重鏈恆定區 (在本文中縮寫為 C<sub>H</sub> 或 C<sub>H</sub>)。重鏈恆定區一般包含三個結構域 (CH1、CH2 及 CH3)。鉸鏈區係介於重鏈之 CH1 與 CH2 結構域之間的區域且具高度可撓性。鉸鏈區中之雙硫鍵係 IgG 分子中之二個重鏈之間之交互作用的一部分。各輕鏈一般包含輕鏈可變區 (在本文中縮寫為 V<sub>L</sub> 或 V<sub>L</sub>) 及輕鏈恆定區 (在本文中縮寫為 C<sub>L</sub> 或 C<sub>L</sub>)。輕鏈恆定區一般包含一個結

構域CL。VH及VL區可進一步細分成穿插於較為保守的區域(稱為架構區(FR))之間的超變異性區域(或超變異區，其在結構定義圈環之序列及/或形式上可為超變異)，又稱為互補決定區(CDR)。各VH及VL一般係由三個CDR及四個FR組成，以下列順序自胺基端至羧基端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4(亦見 Chothia and Lesk *J Mol Biol* 1987;196:90117)。除非另外說明或上下文有所矛盾，否則在本文中之CDR序列係根據IMGT規則識別(Brochet X., *Nucl Acids Res* 2008;36:W503-508; Lefranc MP., *Nucl Acids Res* 1999;27:209-12; [www.imgt.org/](http://www.imgt.org/))。除非另外說明或上下文有所矛盾，否則指稱恆定區中之胺基酸位置係根據EU編號(Edelman等人，*PNAS*. 1969; 63:78-85; Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition. 1991 NIH Publication No. 91-3242)。例如，SEQ ID NO：15列示IgG1重鏈恆定區之根據EU編號之胺基酸位置118至447。

如本文中所使用之用語「對應於位置…之胺基酸」係指人類IgG1重鏈中之胺基酸位置編號。在其他免疫球蛋白中之對應胺基酸位置可藉由與人類IgG1比對來發現。因此，一序列中「對應於」另一序列之胺基酸或區段之胺基酸或區段係使用一般預設設定之標準序列排比程式諸如ALIGN、ClustalW或類似者而與其他胺基酸或區段對齊之胺基酸或區段，且具有與人類IgG1重鏈至少50%、至少80%、至少90%或至少95%同一性。比對序列或序列中之

區段且藉此決定序列中對應於根據本發明之胺基酸位置之位置係所屬技術領域中具有通常知識者之能力內。

在本發明之情況下，如本文中所使用之用語「抗體(antibody)」(Ab)係指免疫球蛋白分子，其具有在典型生理條件下以顯著期間之半衰期與抗原特異性結合之能力，該半衰期諸如至少約30分鐘、至少約45分鐘、至少約一小時、至少約二小時、至少約四小時、至少約8小時、至少約12小時、約24小時或多於24小時、約48小時或多於48小時、約3、4、5、6、7或多於7天等或任何其他相關的功能定義期間(諸如足以誘導、促進、增強及/或調節與抗體結合抗原相關之生理反應的時間及/或足以供抗體招募效應物活性的時間)。免疫球蛋白分子之重鏈及輕鏈之可變區包含與抗原交互作用之結合結構域。除非另外指明，否則用語抗體亦涵蓋多株抗體、單株抗體(mAb)、類抗體多肽、嵌合抗體及人源化抗體。所產生之抗體可具有任何同型。

如本文中所使用之用語「抗體片段(antibody fragment)」或「抗原結合片段(antigen-binding fragment)」係指免疫球蛋白分子之片段，其保留與抗原特異性結合之能力，且可藉由任何已知技術諸如酶性切割、肽合成及重組技術產生。抗體片段之實例包括：(i) Fab'或Fab片段，即由VL、VH、CL及CH1結構域所組成之單價片段，或如WO2007059782(Genmab)所述之單價抗體；(ii) F(ab')<sub>2</sub>片段，即包含由鉸鏈區之雙硫鍵連接之二個Fab片段之雙價

片段；(iii) Fd片段，其基本上由VH及CH1結構域所組成；(iv) Fv片段，其基本上由抗體之單一臂的VL及VH結構域所組成；(v) dAb片段(Ward等人，*Nature* 1989;341:54446)，其基本上由VH結構域所組成且亦稱為結構域抗體(Holt等人；*Trends Biotechnol* 2003;21:484-90)；(vi) 駱駝或奈米抗體(Revets等人；*Expert Opin Biol Ther* 2005;5:111-24)；及(vii)單離互補決定區(CDR)。另外，雖然Fv片段的二個結構域VL及VH係由分開之基因編碼，可使用重組方法藉由合成性連接子將兩者連接，以使彼等成為其中該VL及VH區配對以形成單價分子之單一蛋白質鏈(稱為單鏈抗體或單鏈Fv(scFv)；見例如Bird等人，*Science* 1988; 242: 42326及Huston等人，*PNAS* 1988; 85: 587983)。此類單鏈抗體係涵蓋於用語抗體片段內，除非另外註明或由上下文清楚指示。

如本文中所使用之用語「抗體結合區(antibody-binding region)」或「抗原結合區(antigen-binding region)」係指與抗原交互作用之區域且包含VH及VL區兩者。當用語抗體在本文中使用時不僅指稱單特異性抗體，但亦指稱包含多個(諸如二或更多個，例如三或更多個)不同抗原結合區之多特異性抗體。除非另外說明或上下文清楚地有所矛盾，否則用語抗原結合區包括其係抗原結合片段(即保留與抗原特異性結合之能力)的抗體之片段。

如本文中所使用之用語「同型(isotype)」係指由重鏈恆定區基因所編碼之免疫球蛋白類型(例如IgG1、IgG2、

IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgE或IgM)。當提及特定同型(例如IgG1)時，該用語不限於特定同型序列，例如特定IgG1序列，但係用於指示抗體的序列比起其他同型較接近該同型，例如IgG1。因此，例如IgG1抗體可為天然存在IgG1抗體之序列變體，其可包括在恆定區中之變異。

如本文中所使用之用語「雙特異性抗體(bispecific antibody)」或「bs」或「bsAb」係指具有由不同抗體序列所定義之兩個不同抗原結合區的抗體。雙特異性抗體可為任何格式。

如本文中所使用之用語「半分子(half molecule)」、「Fab臂(Fab-arm)」及「臂(arm)」係指一個重鏈-輕鏈對。

當雙特異性抗體係描述為包含「衍生自」第一親代抗體之半分子抗體及「衍生自」第二親代抗體之半分子抗體時，用語「衍生自(derived from)」指示雙特異性抗體係藉由將來自該第一及第二親代抗體之各者的該等半分子藉由任何已知方法重組成所得雙特異性抗體來產生。在此情況下，「重組(recombining)」無意受到任何特定重組方法之限制且因此包括所有用於生產本文所述之雙特異性抗體之方法，包括例如藉由半分子交換重組(亦稱為「受控Fab臂交換(controlled Fab-arm exchange)」)，以及在核酸層級及/或透過在相同細胞中共表現二個半分子重組。

在抗體之情況下，如本文中所使用之用語「全長(full-length)」指示抗體並非片段而是含有特定同型在天

然中正常見於該同型所之所有結構域，例如 IgG1 抗體之 VH、CH1、CH2、CH3、鉸鏈、VL及CL結構域。全長抗體可經工程改造。「全長」抗體之實例係依可利單抗。

如本文中所使用之用語「Fc區(Fc region)」係指由免疫球蛋白之二個重鏈的Fc序列所組成之抗體區域，其中該Fc序列包含至少鉸鏈區、CH2結構域及CH3結構域。

如本文中所使用之用語「介於第一與第二CH3區之間的異二聚體交互作用」係指介於第一CH3/第二CH3異二聚體蛋白質中之第一CH3區與第二CH3區之間的交互作用。

如本文中所使用之「第一及第二CH3區之同二聚體交互作用」係指介於第一CH3/第一CH3同二聚體蛋白質中之第一CH3區與另一第一CH3區之間的交互作用及介於第二CH3/第二CH3同二聚體蛋白質中之第二CH3區與另一第二CH3區之間的交互作用。

如本文中所使用之用語「經單離抗體」係指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體。在較佳實施態樣中，與CD20及CD3特異性結合之經單離雙特異性抗體係額外實質上不含與CD20或CD3特異性結合之單特異性抗體。

如本文中所使用之用語「CD3」係指人類分化簇3蛋白質，其係T細胞共受體蛋白質複合物之一部分且係由四個獨特鏈構成。CD3亦見於其他物種，因此用語「CD3」不限於人類CD3，除非上下文有所矛盾。在哺乳動物中，複合物含有CD3 $\gamma$ ( $\gamma$ )鏈(人類CD3 $\gamma$ 鏈 UniProtKB/Swiss-Prot

No P09693，或食蟹獼猴 CD3 $\gamma$  UniProtKB/Swiss-Prot No Q95LI7)、CD3 $\delta$ ( $\delta$ )鏈(人類 CD3 $\delta$  UniProtKB/Swiss-Prot No P04234，或食蟹獼猴 CD3 $\delta$  UniProtKB/Swiss-Prot No Q95LI8)、二個 CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )鏈(人類 CD3 $\epsilon$  UniProtKB/Swiss-Prot No P07766，SEQ ID NO：28；食蟹獼猴 CD3 $\epsilon$  UniProtKB/Swiss-Prot No Q95LI5；或恆河猴 CD3 $\epsilon$  UniProtKB/Swiss-Prot No G7NCB9)及 CD3 $\zeta$ 鏈( $\zeta$ )鏈(人類 CD3 $\zeta$  UniProtKB/Swiss-Prot No P20963，食蟹獼猴 CD3 $\zeta$  UniProtKB/Swiss-Prot No Q09TK0)。這些鏈與被稱為 T 細胞受體(TCR)之分子連結以在 T 淋巴細胞中產生活化信號。TCR 及 CD3 分子一起構成 TCR 複合物。

如本文中所使用之用語「CD3 抗體」或「抗 CD3 抗體」係指與抗原 CD3，特別是與人類 CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )特異性結合之抗體。

用語「人類 CD20」或「CD20」係指人類 CD20 (UniProtKB/Swiss-Prot No P11836，SEQ ID NO：29)且包括 CD20 之任何變體、異構體及物種同源物，其係由細胞包括腫瘤細胞天然表現，或在經 CD20 基因或 cDNA 轉染之細胞上表現。物種同源物包括恆河猴 CD20(恆河獼猴(*macaca mulatta*)；UniProtKB/Swiss-Prot No H9YXP1)及食蟹獼猴 CD20(食蟹獼猴(*macaca fascicularis*)；UniProtKB No G7PQ03)。

如本文中所使用之用語「CD20 抗體」或「抗 CD20 抗體」係指與抗原 CD20，特別是與人類 CD20 特異性結合之

抗體。

如本文中所使用之用語「CD3xCD20抗體」、「抗CD3xCD20抗體」、「CD20xCD3抗體」或「抗CD20xCD3抗體」係指雙特異性抗體，其包含二個不同抗原結合區，其中一者與抗原CD20特異性結合且其中一者與CD3特異性結合。

如本文中所使用之用語「DuoBody®-CD3xCD20」係指IgG1雙特異性CD3xCD20抗體，其包含分別如SEQ ID NO：24及SEQ ID NO：25中所定義之第一重鏈及輕鏈對，且包含如SEQ ID NO：26及SEQ ID NO：27中所定義之第二重鏈及輕鏈對。第一重鏈及輕鏈對包含與人類CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )結合之區域，第二重鏈及輕鏈對包含與人類CD20結合之區域。第一結合區包含如SEQ ID NO：6及7所定義之VH及VL序列，且第二結合區包含如SEQ ID NO：13及14所定義之VH及VL序列。此雙特異性抗體可如WO 2016/110576中所述製備。

本文亦提供包含實例抗體之重鏈、輕鏈、VL區、VH區或一或多個CDR之功能變體的抗體。用於抗體之情況下之重鏈、輕鏈、VL、VH或CDR之功能變體仍允許抗體保留「參考」及/或「親代」抗體之至少相當高比例(至少約90%、95%或更高)之功能特徵，包括對CD20及/或CD3之特定表位之親和力及/或特異性/選擇性、Fc惰性及PK參數諸如半衰期、Tmax、Cmax。此類功能變體一般而言保留與親代抗體之顯著序列同一性及/或具有實質上類似長度

之重鏈及輕鏈。兩個序列之間的同一性百分比為該等序列所共有之同一性位置數目的函數(即同源性 $\%$ =同一性位置 $\#$ /總位置 $\# \times 100$ )，並且將需要被導入以最佳排比這兩個序列之缺口(gap)數目及各缺口長度納入考慮。兩個核苷酸或胺基酸序列之間的同一性百分比可例如使用E. Meyers and W. Miller, *Comput. Appl. Biosci* 4, 11-17 (1988)之演算法測定，該演算法被納入ALIGN程式(版本2.0)中，其使用PAM120加權殘基表，缺口長度罰分為12及缺口罰分為4。此外，兩個胺基酸序列之間的同一性百分比可使用Needleman and Wunsch, *J Mol Biol* 1970; 48:444-453演算法測定。例示性變體包括該些與親代抗體序列之重鏈及/或輕鏈、VH及/或VL及/或CDR區之不同主要在於保守性取代者；例如變體中之10個取代，諸如9、8、7、6、5、4、3、2或1個取代可為保守性胺基酸殘基置換。

保守性取代可定義為在反映於下表中之胺基酸類型內之取代：

表1：保守性取代之胺基酸殘基類型

|          |                                               |
|----------|-----------------------------------------------|
| 酸性殘基     | Asp (D) 及 Glu (E)                             |
| 鹼性殘基     | Lys (K), Arg (R), 及 His (H)                   |
| 親水性不帶電殘基 | Ser (S), Thr (T), Asn (N), 及 Gln (Q)          |
| 脂族不帶電殘基  | Gly (G), Ala (A), Val (V), Leu (L), 及 Ile (I) |
| 非極性不帶電殘基 | Cys (C), Met (M), 及 Pro (P)                   |
| 芳族殘基     | Phe (F), Tyr (Y), 及 Trp (W)                   |

除非另外指示，否則下列命名係用於描述突變：i)將給定位置之胺基酸取代書寫為例如K409R，其是指用精胺酸取代位置409之離胺酸；及ii)特定變體使用特定三個或一個字母代碼，包括使用代碼Xaa及X以指示任何胺基酸殘基。因此，用精胺酸取代位置409之離胺酸係標示為：K409R，且用任何胺基酸殘基取代位置409之離胺酸係標示為K409X。若刪除位置409之離胺酸則以K409\*指示。

如本文中所使用之用語「人源化抗體(humanized antibody)」係指經基因工程改造之非人類抗體，其含有人類抗體恆定結構域及經修飾以含有與人類可變結構域具有高度序列同源性之非人類可變結構域。此可藉由將六個一起形成抗原結合部位之非人類抗體CDR移植至同源人類受體架構區(FR)上達成(見WO92/22653及EP0629240)。為了完全重構親代抗體的結合親和力及特異性，可能需要將來自親代抗體(即非人類抗體)的架構殘基取代成人類架構區(回復突變)。結構同源性模型構建可能有助於識別架構區中對於抗體的結合性質為重要的胺基酸殘基。因此，人源化抗體可包含非人類CDR序列、主要是人類架構區(可選地包含一或多個胺基酸回復突變成非人類胺基酸序列)及全人類恆定區。在本文中用於DuoBody®-CD3xCD20中之CD3臂之VH及VL代表人源化抗原結合區。可選地，可施用額外的胺基酸修飾(不一定是回復突變)以獲得具有較佳特徵(諸如親和性及生化性質)之人源化抗體。

如本文中所使用之用語「人類抗體」係指具有衍生自

人類種系免疫球蛋白序列之可變及恆定區之抗體。人類抗體可包括非由人類種系免疫球蛋白序列所編碼之胺基酸殘基(例如藉由活體外隨機或定點突變形成或藉由活體內體突變導入之突變)。然而，如本文中所使用之用語「人類抗體(human antibody)」無意包括其中衍生自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之種系的CDR序列被移植至人類架構序列之抗體。用於DuoBody®-CD3xCD20中之CD20臂之VH及VL代表人類抗原結合區。本發明之人類單株抗體可藉由多種技術生產，包括習知單株抗體方法，例如Kohler and Milstein, *Nature* 256: 495 (1975)之標準體細胞雜交技術。雖然體細胞雜交程序基本上係較佳，但可採用其他用於生產單株抗體之技術，例如使用人類抗體基因之庫的病毒或致癌性轉形B淋巴細胞或噬菌體展示技術。用於製備分泌人類單株抗體之融合瘤之合適動物系統係鼠系統。在小鼠中之雜交瘤產製係發展非常成熟之技術。用於分離經免疫之脾細胞以用於融合之免疫方法及技術係該領域所知。融合伴(例如鼠骨髓瘤細胞)及融合方法亦為所知。人類單株抗體因此可使用例如攜帶部分人類免疫系統而非小鼠或大鼠系統之基因轉殖或染色體轉殖的小鼠或大鼠產生。因此，在一個實施態樣中，人類抗體係獲自攜帶人類種系免疫球蛋白序列而非動物免疫球蛋白序列之基因轉殖動物，諸如小鼠或大鼠。在此類實施態樣中，抗體源自導入動物中之人類種系免疫球蛋白序列，但最終抗體序列係該人類種系免疫球蛋白序列進一步經體細胞高突變修飾及經內源

性動物抗體機轉親和力成熟之結果(見例如Mendez等人，*Nat Genet* 1997;15:146-56)。用於DuoBody®-CD3xCD20中之CD20臂之VH及VL區代表人類抗原結合區。

如本文中所使用之用語「生物類似物(biosimilar)」(例如，經核准之參考產品/生物藥物之生物類似物)係指基於來自以下之資料類似於參考產品之生物產品：(a)分析型研究顯示生物產品係高度類似於參考產品，儘管臨床非活性組分有微小差異；(b)動物研究(包括毒性之評估)；及/或(c)臨床研究(包括免疫原性及藥物動力學或藥效動力學之評估)，其足以在參考產品係經核准且意欲使用及尋求核准之一或多個適當使用條件下顯示安全性、純度及效力(例如，生物產品與參考產品之間就產品之安全性、純度及效力方面並無臨床上有意義的差異)。在一些實施態樣中，生物類似性生物產品及參考產品針對在預期標示中所處方、建議或提出之使用條件利用相同作用機轉，但僅以參考產品之作用機轉係已知為限。在一些實施態樣中，在生物產品之預期標示中所處方、建議或提出之使用條件先前已核准用於參考產品。在一些實施態樣中，生物產品之投予途徑、劑型及/或強度與參考產品相同。生物類似物可為例如具有與市售抗體相同之一級胺基酸序列，但可在不同細胞類型中或藉由不同生產、純化或調配方法製造之目前已知抗體。

如本文中所使用之用語「還原條件(reducing Conditions)」或「還原環境(reducing environment)」係指

受質(此處為抗體之鉸鏈區中之半胱胺酸殘基)在其中較有可能變成還原而非氧化之條件或環境。

如本文中所使用之用語「重組宿主細胞」(或簡稱「宿主細胞」)意指其中導入表現載體，例如編碼本文所述之抗體之表現載體之細胞。重組宿主細胞包括例如轉染瘤，諸如 CHO、CHO-S、HEK、HEK293、HEK-293F、Expi293F、PER.C6或NS0細胞及淋巴球細胞。

如本文中所使用之用語「瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma)」或「DLBCL」係指具有瀰漫性生長模式及高度-中間增生指數之生發中心B淋巴細胞之腫瘤。DLBCL代表大約30%之所有淋巴瘤。DLBCL亞型似乎具有不同展望(預後)及對治療之反應。DLBCL可影響任何年齡組，但大多發生在老年人(平均年齡係60歲中期)。「雙命中(Double hit)」及「三命中(triple hit)」DLBCL係指具有MYC及BCL2及/或BCL6轉位之DLBCL，其根據WHO 2016分類落入具有MYC及BCL2及/或BCL6轉位之高惡性度B細胞淋巴瘤(HGBCL)之類別(Swerdlow SH, Campo E, Harris NL,等人，WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues(Revised ed. 4th). Lyon, France: IARC Press (2017)，其內容以引用方式併入本文中)。3B級濾泡性淋巴瘤通常亦被視為相當於DLBCL且因此依此治療。

如本文中所使用之用語「R-CHP」係指含有利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松之藥物組合。用語「R-

CHP」亦意欲涵蓋其中利妥昔單抗組分係經其生物類似物置換，及/或環磷醯胺、多柔比星及/或潑尼松之廠牌或學名藥版本(學名等效物)以及其醫藥上可接受之鹽、異構物、外消旋物、溶劑合物、錯合物及水合物、無水物形式及其任何多晶形或非晶形式或彼等之組合係用於本文所述之方法中之方案。

如本文中所使用之用語「保納珠單抗維多汀(polatuzumab vedotin)」(CAS 編號：1313206-42-6；DrugBank 編號 DB12240；京都基因與基因組百科全書(KEGG)編號：D10761)係指人類-家鼯鼠單株 MCDS4409A 重鏈-雙硫鍵-人類-家鼯鼠單株 MCDS4409A $\kappa$ 鏈二聚體-硫醚-順丁烯二醯亞胺基己醯基-纈胺酸-瓜胺酸-p-胺基苄氧羰基單甲基耳抑素E。保納珠單抗維多汀係市售 Polivy®。在本文所述之方法之某些實施態樣中，保納珠單抗維多汀可用其生物類似物置換。因此，將理解用語「保納珠單抗維多汀」意欲涵蓋利妥昔單抗之生物類似物。用語「保納珠單抗維多汀」亦涵蓋具有保納珠單抗維多汀之 CDR、可變區或重鏈及輕鏈之抗體。生物類似物可根據標準照護劑量或相當於保納珠單抗維多汀所指明之標準照護劑量的劑量投予。

如本文中所使用之用語「利妥昔單抗」(CAS 編號：174722-31-7；DrugBank-DB00073；京都基因與基因組百科全書(KEGG)編號 D02994)係指針對人類 CD20 之含有經基因工程改造之嵌合人類  $\gamma$ 1 鼠恆定結構域之單株抗體。嵌合

抗體含有人類 $\gamma 1$ 恆定結構域且在美國專利第5,736,137號中被稱為「C2B8」(其整體內容係以引用方式併入本文中)。利妥昔單抗係市售可得，例如 Rituxan<sup>®</sup>、MabThera<sup>®</sup>或 Zytux<sup>®</sup>。在本文所述之方法之某些實施態樣中，利妥昔單抗可用其生物類似物置換。因此，將理解用語「利妥昔單抗」意欲涵蓋利妥昔單抗之生物類似物。用語「利妥昔單抗」亦涵蓋具有利妥昔單抗之CDR、可變區或重鏈及輕鏈之抗體。利妥昔單抗之生物類似物之非限制性實例包括 Truxima<sup>®</sup>(利妥昔單抗-abbs)、Ruxience<sup>®</sup>(利妥昔單抗-pvvr)及 Rixathon<sup>®</sup>。生物類似物可根據標準照護劑量或相當於利妥昔單抗所指明之標準照護劑量的劑量投予。

如本文中所使用之用語「環磷醯胺」係指具有化學名稱 2H-1,3,2-氧氮磷-2-胺，N,N-雙(2-氯乙基)四氫-，2-氧化物(CAS編號50-18-0)且具有化學式C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P之氮芥烷化劑。其係以諸如 Endoxan<sup>®</sup>、Cytosan<sup>®</sup>、Neosar<sup>®</sup>、Procytox<sup>®</sup>及 Revimmune<sup>®</sup>之商品名販售。用語「環磷醯胺」亦意欲涵蓋環磷醯胺之廠牌及學名藥版本(學名等效物)以及其醫藥上可接受之鹽、異構物、外消旋物、溶劑合物、錯合物及水合物、無水物形式及其任何多晶形或非晶形式或彼等之組合。

如本文中所使用之用語「多柔比星」係指與天然產物柔紅黴素(daunomycin)密切相關之蒽環抗生素，且像所有蒽環一樣，其藉由插入DNA來作用。多柔比星係以諸如 Adriamycin PFS<sup>®</sup>、Adriamycin RDF<sup>®</sup>或 Rubex<sup>®</sup>之商品名

販售。一般而言，藥物係以鹽酸鹽之形式(例如多柔比星鹽酸鹽)靜脈投予。多柔比星鹽酸鹽具有化學名稱5,12-稠四苯二酮，10-[(3-胺基-2,3,6-三去氧- $\alpha$ -L-來蘇-己哌喃糖基)氧]-7,8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-8-(羥基乙醯基)-1-甲氧基-，鹽酸鹽，(8S,10S)-(CAS編號25316-40-9)且具有化學式 $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ 。用語「多柔比星」亦意欲涵蓋多柔比星之廠牌及學名藥版本(學名等效物)以及其醫藥上可接受之鹽、異構物、外消旋物、溶劑合物、錯合物及水合物、無水物形式及其任何多晶形或非晶形式或彼等之組合。

「潑尼松」係具有消炎及免疫抑制性質之合成葡萄糖皮質素。其係前藥，在肝臟中代謝成普賴蘇龍(藥物之活性形式)。潑尼松係以諸如Deltasone<sup>®</sup>、Liquid Pred<sup>®</sup>、Rayos<sup>®</sup>及Orasone<sup>®</sup>等其他商品名販售。潑尼松具有化學名稱17,21-二羥基妊娠-1,4-二烯-3,11,20-三酮(CAS編號53-03-2)。用語「潑尼松」亦意欲涵蓋潑尼松之廠牌及學名藥版本(學名等效物)以及其醫藥上可接受之鹽、異構物、外消旋物、溶劑合物、錯合物及水合物、無水物形式及其任何多晶形或非晶形式或彼等之組合。

用語「治療」係指出於和緩、改善、停止或消除(治癒)症狀或疾病狀態諸如DLBCL之目的而投予有效量的本文所述之治療活性抗體。治療可導致例如由Lugano標準及/或LYRIC所定義之完全反應(CR)、部分反應(PR)或穩定疾病(SD)。

如本文中所使用之用語「投予(administering/

administration)」係指使用所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何各種方法及遞送系統將含有治療劑之組成物(或調配物)物理導入至個體。本文所述之抗體的較佳投予途徑包括例如藉由注射或輸注之靜脈內、腹腔內、肌肉內、皮下、脊椎或其他腸胃外投予途徑。如本文中所使用之用語「腸胃外投予(parenteral administration)」係指除經腸及局部投予以外之通常藉由注射之投予模式，包括但不限於靜脈內、腹膜內、肌肉內、動脈內、脊椎鞘內、淋巴內、病灶內、囊內、眼眶內、心內、皮內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下腔、脊椎內、硬膜外及胸骨內注射及輸注，以及活體內電穿孔。替代地，本文所述之治療劑可經由非腸胃外途徑投予，諸如局部、表皮或黏膜途徑投予，例如鼻內、口服、經陰道、經直腸、經舌下或局部。投予亦可例如實施一次、複數次及/或在一或多個延長的期間內實施。在本文所述之方法中，雙特異性抗體(例如依可利單抗)係經皮下投予。

用語「有效量(effective amount)」或「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指達到所欲治療結果所需之有效劑量及時間量。例如，皮下投予如本文中定義之劑量即 24 mg 或 48 mg 之雙特異性抗體(例如依可利單抗)可定義為此類「有效量」或「治療有效量」。抗體之治療有效量可依不同因素而異，諸如個體之疾病狀態、年齡、性別及體重、及抗體在個體中誘發所欲反應之能力。治療有效量亦為抗體或抗體部分之治療有益效果超過其任

何毒性或有害效果之量。在一些實施態樣中，經本文所述之方法治療之患者將顯示 ECOG 體能狀態之改善。藥物的治療有效量或劑量包括「預防有效量 (prophylactically effective dosage)」或「預防有效劑量 (prophylactically effective amount)」，其係當單獨或與另一治療劑組合投予至具有發展疾病或病症(例如細胞介素釋放症候群)或疾病復發風險之個體時抑制疾病的發展或復發之任何量的藥物。

如本文中所使用之用語「抑制腫瘤生長」包括腫瘤生長之任何可測量的降低，例如抑制腫瘤生長至少約 10%，例如至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 99% 或 100%。

如本文中所使用之用語「個體 (subject)」係指人類患者，例如患有 DLBCL 之人類患者。用語「個體 (subject)」及「患者 (patient)」在本文中可以互換使用。

如本文中所使用之用語「緩衝劑 (buffer)」表示醫藥上可接受之緩衝劑。用語「緩衝劑」涵蓋該些維持溶液之 pH 值在例如可接受之範圍內之藥劑，且包括但不限於乙酸酯、組胺酸、TRIS®(參(羥甲基)胺基甲烷)、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、甘醇酸鹽及類似物。大致上，如本文中所使用之「緩衝劑」具有適用於約 5 至約 6，較佳地約 5.5 之 pH 範圍內之 pKa 及緩衝能力。

如本文中所使用之「疾病進展 (disease progression)」

或「PD」係指其中一或多個DLBCL指標顯示儘管治療但疾病仍在進展之狀況。在一個實施態樣中，疾病進展係基於Lugano惡性淋巴瘤反應標準(「Lugano標準」)及/或淋巴瘤免疫調控性療法反應標準(LYRIC)定義。有關Lugano標準/分類系統之細節，包括完全反應(CR)、部分反應(PR)、無反應/穩定疾病(NR/SD)及進行性疾病(PD)之定義係提供於Cheson 等人，*J Clin Oncol* 2014;32:3059-68，其內容係以引用方式併入本文中(見特別是Cheson等人，2014中之表3)。

如本文中所使用之「界面活性劑(surfactant)」係一般用於醫藥調配物以預防藥物吸附至表面及或聚集之化合物。此外，界面活性劑降低二種液體之間或液體與固體之間的表面張力(或界面張力)。例如，例示性界面活性劑當以非常低濃度存在時(例如5% w/v或更低，諸如3% w/v或更低，諸如1% w/v或更低，諸如0.4% w/v或更低，諸如低於0.1% w/v或更低，諸如0.04% w/v)可顯著降低表面張力。界面活性劑係兩親性，其是指它們通常係由親水性基團及疏水性或親脂性基團構成，因此能夠在水溶液中形成微胞或類似自我組裝結構。用於醫藥用途之已知界面活性劑包括單油酸甘油酯、氯化苯索寧、多庫酯鈉(sodium docusate)、磷脂質、聚乙烷烷基醚、月桂基硫酸鈉及三辛酸甘油酯(陰離子界面活性劑)；氯化苺烷銨、溴化十六基三甲銨、氯化十六烷基吡啶及磷脂質(陽離子界面活性劑)；及 $\alpha$ 生育酚、單油酸甘油酯、肉豆蔻基醇、磷脂質、

泊洛沙姆(poloxamer)、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙二醇羥基硬脂酸酯、聚氧甘油酯、聚山梨醇酯諸如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80、丙二醇二月桂酸酯、丙二醇單月桂酸酯、去水山梨醇酯蔗糖棕櫚酸酯、蔗糖硬脂酸酯、三辛酸甘油酯及TPGS(非離子及兩性離子界面活性劑)。

如本文中所使用之「稀釋劑(diluent)」係醫藥上可接受(向人類投予安全且無毒性)且可用於製備醫藥組成物或醫藥調配物之稀釋液(用語「組成物(composition)」及「調配物(formulation)」在本文中可互換使用)。較佳地，此類組成物之稀釋液僅稀釋抗體濃度但緩衝劑及穩定劑則否。因此，在一個實施態樣中，稀釋劑含有和存在於本發明之醫藥組成物中相同濃度的緩衝劑及穩定劑。進一步例示性稀釋劑包括無菌水、制菌注射用水(BWFI)、pH緩衝溶液較佳地係乙酸酯緩衝劑、無菌鹽水溶液諸如注射用水、Ringer氏液或右旋糖溶液。在一個實施態樣中，稀釋劑包含或基本上由乙酸酯緩衝劑及山梨醇組成。

如本文中所使用，用語「約(about)」係指在所指明之值不超過10%以上且不超過10%以下之值。

## DLBCL治療方案

本文提供治療人類個體之DLBCL之方法，其使用與CD3及CD20結合之雙特異性抗體(「抗CD3xCD20抗體」，

例如經單離抗CD3xCD20抗體，諸如與人類CD3及人類CD20結合之依可利單抗)與保納珠單抗維多汀及R-CHP(即利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松或其等效物，例如普賴蘇龍)組合。方法可用於治療例如DLBCL伴隨經組織學確認之CD20+疾病，諸如先前未治療之DLBCL；例如國際預後指數(IPI)分數為2至5，諸如分數2、3、4或5的個體之DLBCL。應理解使用本文所述之與CD3及CD20兩者結合之雙特異性抗體治療DLBCL(例如新診斷、先前未治療、(IPI 2至5)DLBCL)之方法亦涵蓋雙特異性抗體用於治療人類個體之DLBCL(例如新診斷、先前未治療、(IPI 2至5)DLBCL)之對應用途。在一些實施態樣中，根據本發明接受療法之個體不曾接受DLBCL或3B級濾泡性淋巴瘤的先前療法。因此，在一個態樣中，本文提供治療人類個體之DLBCL之方法，該方法包含投予雙特異性抗體及有效量的保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍，其中雙特異性抗體包含：

(i)第一結合臂，其包含第一抗原結合區，該第一抗原結合區與人類CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )結合，且包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中該VH區包含在SEQ ID NO：6之VH區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列，且該VL區包含在SEQ ID NO：7之VL區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列；及

(ii)第二結合臂，其包含第二抗原結合區，該第二抗

原結合區與人類CD20結合，且包含VH區及VL區，其中該VH區包含在SEQ ID NO：13之VH區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列，且該VL區包含在SEQ ID NO：14之VL區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列；

其中雙特異性抗體係以24 mg或48 mg的劑量投予，且其中保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍及雙特異性抗體係以21天週期投予。

在一些實施態樣中，雙特異性抗體係全長抗體。在一些實施態樣中，雙特異性抗體係具有惰性Fc區之抗體。在一些實施態樣中，雙特異性抗體係具有惰性Fc區之全長抗體。

在一些實施態樣中，雙特異性抗體係以24 mg的劑量(或約該劑量)投予。在一些實施態樣中，雙特異性抗體係以48 mg的劑量(或約該劑量)投予。

有關待投予之24 mg或48 mg之劑量(或約該劑量)的雙特異性抗體，或任何其他指明劑量，應理解此量係指代表全長抗體之雙特異性抗體的量，諸如實例章節中所定義之依可利單抗。因此，投予24 mg之雙特異性抗體之劑量可指稱為投予本文所述之雙特異性抗體之劑量，其中該劑量對應於24 mg之依可利單抗之劑量。當例如所使用之抗體的分子量與全長抗體諸如依可利單抗之分子量實質上不同時，所屬技術領域中具有通常知識者可輕易決定所欲投予之抗體的量。例如，抗體的量可藉由將抗體之分子量除以

全長抗體諸如依可利單抗之重量且將其結果乘以如本文所述之指明劑量來計算。只要雙特異性抗體(例如 DuoBody<sup>®</sup> CD3xCD20之功能變體)有關血漿半衰期、Fc 惰性及/或針對 CD3及CD20之結合特徵，即有關 CDR及表位結合特徵，具有和 DuoBody<sup>®</sup> CD3xCD20高度類似之特徵，此類抗體即適合以全長抗體諸如依可利單抗所述之劑量使用於本文提供之方法中。

在一些實施態樣中，雙特異性抗體之劑量係以 21 天週期每週投予一次(每週投予)。在一個實施態樣中，每週劑量 24 mg 或 48 mg 係投予達 3 又 1/3 個 21 天週期(即 10 次；在週期 1 之第 15 天及週期 2 至 4 之第 1、8 及 15 天)。在一個實施態樣中，每週劑量 24 mg 係投予達 3 又 1/3 個 21 天週期(即 10 次；在週期 1 之第 15 天及週期 2 至 4 之第 1、8 及 15 天)。在一個實施態樣中，48 mg 的每週劑量係投予 3 又 1/3 個 21 天週期(即 10 次；在週期 1 之第 15 天及週期 2 之第 1、8 及 15 天)。在一些實施態樣中，在每週投予後，可減少投予間隔至每三週一次。在一個實施態樣中，每三週投予一次係實施至少 4 個 21 天週期，諸如 4 個 21 天週期(即至少 4 次，諸如 4 次)。在一個實施態樣中，每三週投予一次係實施 4 個 21 天週期(即 4 次)。

在一個實施態樣中，雙特異性抗體之每週劑量係以 21 天週期在週期 5 至 8 投予(其可包括如下所述之啟動及中間劑量)，雙特異性抗體之每三週一次劑量係以 21 天週期在週期 5 至 8 投予。

應理解本文指稱之劑量在以上情境中亦可稱為完整或均一劑量，其中例如每週劑量及/或每三週一次劑量係以相同水準投予。因此，當選擇48 mg的劑量時，較佳地每次每週投予及每次每三週投予一次皆投予相同48 mg的劑量。在投予劑量之前，可投予啟動或啟動及後續中間(第二個啟動)劑量。此可為有利，因為可能有助於減輕細胞介素釋放症候群(CRS)風險及嚴重性，此係可發生在以本文所述之雙特異性抗CD3xCD20抗體治療期間之不良反應。此類啟動或啟動及中間劑量相較於均一或完整劑量係較低劑量。

因此，在一些實施態樣中，在投予24 mg或48 mg的每週劑量之前，可投予雙特異性抗體之啟動劑量。在一個實施態樣中，啟動劑量係在週期1投予第一個每週劑量24 mg或48 mg之前二週投予。在一個實施態樣中，啟動劑量係0.16 mg(或約0.16 mg)的全長雙特異性抗體。在一個實施態樣中，0.16 mg的啟動劑量係在週期1投予第一個24 mg的每週劑量之前二週投予。在一個實施態樣中，0.16 mg的啟動劑量係在週期1投予第一個48 mg的每週劑量之前二週投予。

在一些實施態樣中，在投予啟動劑量之後且在投予每週劑量24 mg或48 mg之前，投予該雙特異性抗體之中間劑量。在一個實施態樣中，啟動劑量係在中間劑量之前1週投予(即在週期1之第1天)，且中間劑量係在第一個每週劑量24 mg或48 mg之前1週投予(即在週期1之第8天)。因此，

於第一個每週劑量 24 mg 或 48 mg 在週期 1 之第 15 天投予之前，啟動劑量係在第 1 天投予且中間劑量係在第 8 天投予。在一個實施態樣中，中間劑量係 800 µg (0.8 mg) 或約 800 µg (0.8 mg) 的全長雙特異性抗體。在一個實施態樣中，0.16 mg 的啟動劑量係在 0.8 mg 的中間劑量之前 1 週投予 (即在週期 1 之第 1 天)，且中間劑量係在第一個 24 mg 的每週劑量之前 1 週投予 (即在週期 1 之第 8 天)。在一個實施態樣中，0.16 mg 的啟動劑量係在 0.8 mg 的中間劑量之前 1 週投予 (即在週期 1 之第 1 天)，且中間劑量係在第一個 48 mg 的每週劑量之前 1 週投予 (即在週期 1 之第 8 天)。

本文所述之方法涉及使用與 CD3 及 CD20 結合之雙特異性抗體與保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍組合治療患有 DLBCL 之人類個體。

在一些實施態樣中，利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係以例如臨床研究所支持之 R-CHP 之標準照護劑量根據當地準則及 / 或根據相關當地標籤投予。

例如，在一些實施態樣中，保納珠單抗維多汀係根據相關當地產品標籤或產品特性摘要投予 (見例如 POLIVY® (保納珠單抗維多汀 -piiq) 處方資訊，可查詢：[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761121s0001b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761121s0001b1.pdf))。在一些實施態樣中，保納珠單抗維多汀之生物類似物係用於代替本文所述之方法中之保納珠

單抗維多汀。

在一些實施態樣中，利妥昔單抗係根據相關當地產品標籤或產品特性摘要投予(見例如 RITUXAN®(利妥昔單抗)處方資訊，可查詢：[www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/103705s54141b1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103705s54141b1.pdf))。在一些實施態樣中，利妥昔單抗之生物類似物係用於代替本文所述之方法中之利妥昔單抗。

在一些實施態樣中，環磷醯胺係根據相關當地產品標籤或產品特性摘要投予(見例如 CYCLOPHOSPHAMIDE 注射液處方資訊，可查詢：[www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/012141s090,012142s1121b1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/012141s090,012142s1121b1.pdf))。

在一些實施態樣中，多柔比星係根據相關當地產品標籤或產品特性摘要投予(見例如注射用 ADRIAMYCIN (DOXOrubicin HCl)(冷凍乾燥)及 ADRIAMYCIN (DOXOrubicin HCL)注射液(0.9%氯化鈉及水)處方資訊，可查詢：[www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/Label/2012/062921s0221b1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/Label/2012/062921s0221b1.pdf)；注射用多柔比星鹽酸鹽及多柔比星鹽酸鹽注射液處方資訊可查詢：[www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/050467s0701b1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050467s0701b1.pdf))。

在一些實施態樣中，普賴蘇龍係代替潑尼松在 R-CHP 方案中投予。

在一個實施態樣中，保納珠單抗維多汀係根據當地準則及當地標籤投予。在一些實施態樣中，保納珠單抗維多

汀係以 1.8 mg/kg 的劑量 (或約該劑量) 投予。在一些實施態樣中，保納珠單抗維多汀係靜脈投予。

在一個實施態樣中，保納珠單抗維多汀係每三週投予一次。在一些實施態樣中，保納珠單抗維多汀係以 21 天週期每三週投予一次 (Q3W)。在一些實施態樣中，每三週投予保納珠單抗維多汀一次係實施 6 個 21 天週期 (即 6 次)。在較佳實施態樣中，保納珠單抗維多汀係以 1.8 mg/kg 的劑量每三週靜脈投予一次達 6 個 21 天週期 (即 6 次)。

在一個實施態樣中，利妥昔單抗係根據當地準則及當地標籤投予。在一些實施態樣中，利妥昔單抗係以 375 mg/m<sup>2</sup> 的劑量 (或約該劑量) 投予。在一些實施態樣中，利妥昔單抗係靜脈投予。

在一個實施態樣中，利妥昔單抗係每三週投予一次。在一些實施態樣中，利妥昔單抗係以 21 天週期每三週投予一次 (Q3W)。在一些實施態樣中，每三週投予利妥昔單抗一次係實施 6 個 21 天週期 (即 6 次)。在較佳實施態樣中，利妥昔單抗係以 375 mg/m<sup>2</sup> 的劑量每三週靜脈投予一次達 6 個 21 天週期 (即 6 次)。

在一些實施態樣中，環磷醯胺係根據當地準則及當地標籤投予。在一些實施態樣中，環磷醯胺係以 750 mg/m<sup>2</sup> 的劑量 (或約該劑量) 投予。在一些實施態樣中，環磷醯胺係靜脈投予。在一些實施態樣中，環磷醯胺係每三週投予一次。在一些實施態樣中，利妥昔單抗係以 21 天週期每三週投予一次 (Q3W)。在一些實施態樣中，每三週投予環磷

醯胺一次係實施6個21天週期(即6次)。在較佳實施態樣中，環磷醯胺係以750 mg/m<sup>2</sup>的劑量每三週靜脈投予一次達6個21天週期(即6次)。

在一些實施態樣中，多柔比星係根據當地準則及當地標籤投予。在一些實施態樣中，多柔比星係以50 mg/m<sup>2</sup>的劑量(或約該劑量)投予。在一些實施態樣中，多柔比星係靜脈投予。在一些實施態樣中，多柔比星係每三週投予一次。在一些實施態樣中，多柔比星係以21天週期每三週投予一次(Q3W)。在一些實施態樣中，每三週投予多柔比星一次係實施6個21天週期(即6次)。在較佳實施態樣中，多柔比星係以50 mg/m<sup>2</sup>的劑量每三週靜脈投予一次達6個21天週期(即6次)。

在較佳實施態樣中，保納珠單抗維多汀較佳地係以1.8 mg/kg的劑量靜脈投予，利妥昔單抗較佳地係以375 mg/m<sup>2</sup>的劑量投予，環磷醯胺較佳地係以750 mg/m<sup>2</sup>的劑量投予，多柔比星較佳地係以50 mg/m<sup>2</sup>的劑量投予，其中利妥昔單抗、環磷醯胺及多柔比星較佳地係每三週靜脈投予一次達6個21天週期。

在一些實施態樣中，潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係根據當地準則及當地標籤投予。在一些實施態樣中，潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係以100 mg的劑量(或約該劑量)投予。在一些實施態樣中，潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係靜脈及/或口服投予。在一些實施態樣中，潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係靜脈投予。在一些實施態

樣中，潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係口服投予。

在一個實施態樣中，潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係以21天週期投予一天一次連續5天(即第1至5天)。在一個實施態樣中，潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係投予6個21天週期(例如在21天週期之週期1至6的第1至5天)。在一個實施態樣中，潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係在21天週期中第1至5天一天投予一次。在一些實施態樣中，潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係一天投予一次連續5天(即第1至5天)達6個21天週期(例如在21天週期之週期1至6的第1至5天)。在較佳實施態樣中，潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係以100 mg/天的劑量靜脈投予一天一次連續5天(即第1至5天)達6個21天週期(例如在21天週期之週期1至6的第1至5天)。在另一較佳實施態樣中，潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係以100 mg/天的劑量口服投予一天一次連續5天(即第1至5天)達6個21天週期(例如在21天週期之週期1至6的第1至5天)。在另一較佳實施態樣中，潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係以100 mg/天的劑量靜脈及/或口服投予一天一次連續5天(即第1至5天)達6個21天週期(例如在21天週期之週期1至6的第1至5天)。

在一個實施態樣中，保納珠單抗維多汀(例如靜脈內)、利妥昔單抗(例如靜脈內)、環磷醯胺(例如靜脈內)、多柔比星(例如靜脈內)、潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍(例如靜脈內或口服)及雙特異性抗體(例如皮下)係以21天週期投予，其中：

(a)該雙特異性抗體係投予如下：

(i)在週期1中，0.16 mg的啟動劑量係在第1天投予，0.8 mg的中間劑量係在第8天投予，且24 mg的劑量係在第15天投予；

(ii)在週期2至4中，24 mg的劑量係在第1、8及15天投予；

(iii)在週期5至8中，24 mg的劑量係在第1天投予；

(b)保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺及多柔比星係在週期1至6的第1天投予；且

(c)潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係在週期1至6的第1至5天投予。

在一個實施態樣中，保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗(例如靜脈內)、環磷醯胺(例如靜脈內)、多柔比星(例如靜脈內)、潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍(例如靜脈內或口服)及雙特異性抗體(例如皮下)係以21天週期投予，其中：

(a)該雙特異性抗體係投予如下：

(i)在週期1中，0.16 mg的啟動劑量係在第1天投予，0.8 mg的中間劑量係在第8天投予，且48 mg的劑量係在第15天投予；

(ii)在週期2至4中，48 mg的劑量係在第1、8及15天投予；

(iii)在週期5至8中，48 mg的劑量係在第1天投予；

(b)保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺及多柔比星係在週期1至6的第1天投予；且

(c)潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係在週期1至6的第1至5天投予。

在以上二個實施態樣中，保納珠單抗維多汀較佳地係以 1.8 mg/kg 的劑量投予，利妥昔單抗較佳地係以 375 mg/m<sup>2</sup> 的劑量投予，環磷醯胺較佳地係以 750 mg/m<sup>2</sup> 的劑量投予，多柔比星較佳地係以 50 mg/m<sup>2</sup> 的劑量投予，且潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍較佳地係以 100 mg/天的劑量投予。

在一個實施態樣中，保納珠單抗維多汀(例如靜脈內)、利妥昔單抗(例如靜脈內)、環磷醯胺(例如靜脈內)、多柔比星(例如靜脈內)、潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍(例如靜脈內或口服)及雙特異性抗體依可利單抗(例如皮下)係以21天週期投予，其中：

(a)雙特異性抗體依可利單抗係投予如下：

(i)在週期1中，0.16 mg的啟動劑量係在第1天投予，0.8 mg的中間劑量係在第8天投予，且24 mg的劑量係在第15天投予；

(ii)在週期2至4中，24 mg的劑量係在第1、8及15天投予；

(iii)在週期5至8中，24 mg的劑量係在第1天投予；

(b)保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺及多

柔比星係在週期1至6的第1天投予；且

(c)潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係在週期1至6的第1至5天投予。

在一個實施態樣中，保納珠單抗維多汀(例如靜脈內)、利妥昔單抗(例如靜脈內)、環磷醯胺(例如靜脈內)、多柔比星(例如靜脈內)、潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍(例如靜脈內或口服)及雙特異性抗體依可利單抗(例如皮下)係以21天週期投予，其中：

(a)雙特異性抗體依可利單抗係投予如下：

(i)在週期1中，0.16 mg的啟動劑量係在第1天投予，0.8 mg的中間劑量係在第8天投予，且48 mg的劑量係在第15天投予；

(ii)在週期2至4中，48 mg的劑量係在第1、8及15天投予；

(iii)在週期5至8中，48 mg的劑量係在第1天投予；

(b)保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺及多柔比星係在週期1至6的第1天投予；且

(c)潑尼松或其等效物例如普賴蘇龍係在週期1至6的第1至5天投予。

在以上二個實施態樣中，保納珠單抗維多汀較佳地係以1.8 mg/kg的劑量投予，利妥昔單抗較佳地係以375 mg/m<sup>2</sup>的劑量投予，環磷醯胺較佳地係以750 mg/m<sup>2</sup>的劑量投予，多柔比星較佳地係以50 mg/m<sup>2</sup>的劑量投予，且潑尼

松或其等效物例如普賴蘇龍較佳地係以 100 mg/天的劑量投予。

在一個實施態樣中，雙特異性抗體、保納珠單抗及 R-CHP係以 21天週期投藥如下：

雙特異性抗體(皮下)：

週期 1，第 1天：啟動劑量(0.16 mg)

週期 1，第 8天：中間劑量(0.8 mg)

週期 1，第 15天：完整劑量(24或 48 mg)

週期 2至 4，第 1、8及 15天：完整劑量(24或 48 mg)

週期 5至 8，第 1天：每 3週的完整劑量(24或 48 mg)

保納珠單抗(靜脈內)：

週期 1至 6，第 1天：1.8 mg/kg

R-CHP：

利妥昔單抗：週期 1至 6，第 1天：375 mg/m<sup>2</sup>(靜脈內)

環磷醯胺：週期 1至 6，第 1天：750 mg/m<sup>2</sup>(靜脈內)

多柔比星：週期 1至 6，第 1天：50 mg/m<sup>2</sup>(靜脈內)

潑尼松或其等效物：週期 1至 6，第 1至 6天：100 mg  
(口服)

在一個實施態樣中，經歷本文所述之方法之治療的個體係至少 18歲之成年男性或女性。

在一個實施態樣中，經歷本文所述之方法之治療的個體患有記載的 DLBCL(重新或自濾泡性淋巴瘤或結節邊緣區型淋巴瘤組織學轉化)伴隨經組織學確認之 CD20+ 疾病，包括根據 WHO 2016分類之下列。因此，在一個實施

態樣中，個體患有DLBCL NOS(未另行指明)。在一些實施態樣中，個體患有「雙命中」或「三命中」DLBCL，其係分類為WHO 2016中之具有MYC及BCL2及/或BCL6轉位之HGBCL。在一些實施態樣中，個體患有3B級濾泡性淋巴瘤。

在一個實施態樣中，患有DLBCL之個體的國際預後指數(IPI)分數為2至5，諸如IPI分數2、3、4或5。IPI風險因子包括：(1)Ann Arbor第III或IV期、(2)年齡>60歲、(3)乳酸去氫酶水準升高、(4)ECOG體能分數 $\geq 2$ 、及(5)超過1個結外部位。

在一個實施態樣中，患有DLBCL之個體不曾接受DLBCL或3B級濾泡性淋巴瘤的先前療法。

在進一步實施態樣中，個體不曾接受靶向CD3及CD20之雙特異性抗體的先前治療。

在一個實施態樣中，個體的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態(ECOG PS)為0至2，諸如0、1或2。有關ECOG PS分數之資訊可見例如Oken等人，*Am J Clin Oncol* 1982 Dec; 5(6):649-55)。

在一個實施態樣中，個體具有一或多個可測量的疾病部位，其係定義為正子發射斷層攝影/電腦斷層攝影(PET/CT)掃描顯示PET陽性病灶，且在CT掃描或MRI上至少1個可測量的結節病灶(長軸 $\geq 1.5$  cm且短軸 $> 1.0$  cm)或 $\geq 1$ 個可測量的結節外病灶(長軸 $\geq 1.0$  cm)。

在一些實施態樣中，個體在接受第一劑雙特異性抗體

之前具有符合下列標準之實驗室值：

- 絕對嗜中性球計數 (ANC)  $\geq 1.0 \times 10^9/L$  (若有骨髓涉入之證據，則允許使用生長因子，但個體在篩選實驗室值之前14天內必須不曾接受生長因子)
- 血紅素  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$  (允許RBC輸血，但個體在篩選實驗室值之前7天內必須不曾接受血液輸血)
- 血小板計數  $\geq 75 \times 10^9/L$  或  $\geq 50 \times 10^9/L$ ，若骨髓浸潤或脾腫大 (允許血小板輸血，但個體在篩選實驗室值之前7天內必須不曾接受血液輸血)
- 血清天冬胺酸轉胺酶 (AST) 或丙胺酸轉胺酶 (ALT) 水準  $\leq 3 \times \text{ULN}$
- 疾病或非肝來源之肝臟涉入的個體之總膽紅素水準  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  或  $\leq 5 \times \text{ULN}$ 。患有 Gilbert 氏症候群之個體可具有總膽紅素水準  $> 1.5 \times \text{ULN}$ ，但直接膽紅素必須  $< 2 \times \text{ULN}$
- 預估肌酸酐廓清率 (CrCl)  $\geq 50 \text{ mL/min}$  (如藉由 Cockcroft-Gault 式所計算，且視需要修改諸如體重之因子)
- 凝血酶原時間 (PT)/國際標準化比例 (INR)/活化部分凝血質時間 (aPTT)  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ，除非接受抗凝血
- 在進一步實施態樣中，個體：
  - 必須具有 DLBCL 之診斷 (重新或自濾泡性淋巴瘤或結節邊緣區型淋巴瘤組織學轉化) 伴隨經組織學確認之 CD20+ 疾病，包括根據 WHO 2016 分類之下列且記載

於病理學報告中：

- 必須患有DLBCL，未另行指明(NOS)
- 必須患有具有按照WHO 2016之MYC及BCL-2及/或BCL-6轉位(「雙命中」或「三命中」)之高惡性度B細胞淋巴瘤
- 注意：高惡性度B細胞淋巴瘤NOS或其他雙/三命中淋巴瘤(其組織學與DLBCL不一致)不符合參與資格
- 必須患有3B級濾泡性淋巴瘤
- 必須不曾接受靶向CD3及CD20之雙特異性抗體的先前治療
- 必須具有1或多個可測量的疾病部位：
- 必須具有正子發射斷層攝影/電腦斷層攝影(PET/CT)掃描顯示PET陽性病灶，且在CT掃描或MRI上至少1個可測量的結節病灶(長軸 $\geq 1.5\text{ cm}$ 且短軸 $> 1.0\text{ cm}$ )或 $\geq 1$ 個可測量的結節外病灶(長軸 $\geq 1.0\text{ cm}$ )
- 必須符合接受資格且如計劃主持人所評估基於症狀及/或疾病負荷需要起始治療。
- 必須具有美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態0至2。
- 不具有來自先前抗癌療法之未緩解毒性，定義為尚未緩解至不良事件常見用語標準(CTCAE, v 5.0)第1級，例外為禿髮。
- 在篩選時不具有原發性中樞神經系統(CNS)腫瘤或已知CNS涉入(包括軟腦膜疾病)之目前證據。

-不具有對抗 CD20 mAb 療法嚴重過敏或急性過敏 (anaphylactic) 反應或已知顯著過敏或對依可利單抗之任何組分或賦形劑或研究藥物組合劑之組分 (例如來那度胺、利妥昔單抗等) 不耐之病史。

-在篩選之前3個月內必須不曾接受自體幹細胞移植。

-在第一劑依可利單抗之前4週或5個半衰期(以較短者為準)內必須不曾接受化學療法、非研究中或研究中抗腫瘤劑(CD20 mAb除外)。

-不患有臨床顯著心血管疾病，包括：

在收案之前6個月內心肌梗塞或中風，

或

在收案之前3個月內之下列病況：與心臟功能相關或影響心臟功能之不穩定或未受控疾病/病況 (例如不穩定型心絞痛、鬱積性心衰竭、美國紐約心臟協會類型 III 至 IV)、未受控心臟心律不整

或

在收案之前6個月內之其他臨床顯著心電圖(ECG)

異常，除非被視為穩定且經適當治療。

-不患有臨床顯著肝疾病，包括肝炎、目前酒精濫用或肝硬化。

-不具有活性 B 型肝炎病毒(HBV)或 C 型肝炎病毒(HCV) 感染。

B 型肝炎核心抗體 (HBcAb)、B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 或 C 型肝炎抗體陽性之個體在收案之前必須具有

陰性聚合酶連鎖反應(PCR)結果。PCR陽性者將被排除。

- 不具有人類免疫不全病毒(HIV)感染的已知病史。注意：篩選時不需要進行HIV測試，除非係當地準則或機構標準所規定。
- 在收案之前2週內不具有需要靜脈內(IV)療法或IV抗生素之已知活性細菌、病毒、真菌、分枝桿菌、寄生蟲或其他感染(排除指甲床之真菌感染)。
- 不具有可能影響計畫書順從性或結果判讀之顯著、未受控伴發疾病之證據。
- 不具有其他先前惡性病之病史，下列除外：

經治癒意圖治療且在第一劑研究藥物之前無已知活性疾病存在 $\geq 3$ 年且主治醫師認為復發風險低之惡性病

經適當治療且無疾病證據之非黑色素瘤皮膚癌或惡性痣

經適當治療且無疾病證據之原位癌

局部前列腺癌在根除性前列腺切除術後非上升前列腺特異性抗原(PSA)水準 $< 0.1$  ng/mL

- 尚未接受目標病灶之放射療法，或在收案之4週內未接受重大手術。
- 不具有等級 $> 1$ 之神經病變。
- 必須不患有活性結核病(TB)或不具有在過去12個月內完成活性TB治療之病史。

注意：篩選時不需要實施干擾素 $\gamma$ 釋放檢定(IGRA)

測試，除非疑似活性或潛伏結核病。針對陽性 IGRA 之個體，必須以臨床評估及放射線成像排除活性肺結核病。具有陽性 IGRA 且無活性疾病證據之個體在已起始潛伏結核病感染治療(建議異菸酸酞單一療法總共 6 個月)後可予收案。

- 在篩選時不具有 CMV 病毒血症(定義為在偵測下極限以上之任何陽性水準)之證據。
- 不患有需要除了至多每天 20 mg 潑尼松(或等效物)以外之免疫抑制療法之目前自體免疫疾病。
- 不具有計劃主持人認為可能危及個體安全性或使研究結果冒不當風險之危及生命疾病、醫學病況或器官系統功能異常。
- 不具有需要治療之目前痙攣病症。
- 不具有已知活性 SARS-CoV-2 感染。若個體具有疑似 SARS-CoV-2 感染之徵候/症狀或最近已知接觸 SARS-CoV 感染者，則應進行分子(例如 PCR)測試或相隔至少 24 小時的 2 個陰性抗原測試結果以排除 SARS-CoV-2 感染。

不符合 SARS-CoV-2 感染資格標準之個體必須篩選失敗且只有在他們符合下列 SARS-CoV-2 感染病毒廓清標準後方可再篩選：

無症狀患者自第一次陽性測試結果後經過至少 10 天或自恢復後至少 10 天，恢復定義為未使用退熱劑而緩解發燒且改善症狀

-在第一劑研究藥物的4週內必須不曾接受重大手術。

在一個實施態樣中，個體在篩選時不具有原發性中樞神經系統(CNS)腫瘤或已知CNS涉入(包括軟腦膜疾病)之目前證據。

個體可不具有對抗CD20單株抗體療法嚴重過敏或急性過敏(anaphylactic)反應或已知顯著過敏或對依可利單抗之任何組分或賦形劑或研究藥物組合劑之組分(例如來那度胺、利妥昔單抗等)不耐之病史。

在一個實施態樣中，個體在篩選之前3個月內必須不曾接受自體幹細胞移植。

在一個實施態樣中，個體在第一劑依可利單抗之前4週或5個半衰期(以較短者為準)內必須不曾接受化學療法、非研究中或研究中抗腫瘤劑(CD20單株抗體除外)。

在一個實施態樣中，個體不患有臨床顯著心血管疾病，包括：

-在收案之前6個月內心肌梗塞或中風，  
或

-在收案之前3個月內之下列病況：與心臟功能相關或影響心臟功能之不穩定或未受控疾病/病況(例如不穩定型心絞痛、鬱積性心衰竭、美國紐約心臟協會類型III至IV)、未受控心臟心律不整  
或

-在收案之前6個月內之其他臨床顯著心電圖(ECG)異常，除非被視為穩且經適當治療。

在篩選時左心室射出分率(LVEF)必須在藉由多閘攝取(MUGA)或經胸心臟超音波圖之機構正常極限內。

在一個實施態樣中，個體不具有其他先前惡性病之病史，下列除外：

- 經治癒意圖治療且在第一劑研究藥物之前無已知活性疾病存在 $\geq 3$ 年且主治醫師認為復發風險低之惡性病
- 經適當治療且無疾病證據之非黑色素瘤皮膚癌或惡性痣
- 經適當治療且無疾病證據之原位癌；
- 局部前列腺癌在根除性前列腺切除術後非上升前列腺特異性抗原(PSA)水準 $< 0.1$  ng/mL

在一個實施態樣中，個體尚未接受目標病灶之放射療法，或在收案之4週內未接受重大手術。

在一個實施態樣中，個體不具有等級 $> 1$ 之神經病變。

接受本文所述之治療之人類個體可為具有如實例3所示之一或多個納入標準，或不具有如實例3所示之一或多個排除標準之患者。

本文所述之方法係有利於治療諸如國際預後指數(IPI)分數為2至5，諸如2、3、4或5之DLBCL。使用例如本文所述之治療方案繼續維持治療。然而，當發展進行性疾病或發生不可接受毒性時，可終止治療。

在一個實施態樣中，本發明之方法係用於DLBCL之第1線治療。

如實例3所述，患有DLBCL之個體對於使用本文所述之方法治療之反應可根據Lugano惡性淋巴瘤反應標準(在本文中亦稱為「Lugano標準」)及/或淋巴瘤免疫調控性療法反應標準(在本文中亦稱為「LYRIC」)評估。在一個實施態樣中，完全反應(CR)、部分反應(PR)及穩定疾病(SD)係使用Lugano標準評估。在一些實施態樣中，根據Lugano標準顯示疾病進展，亦稱為進行性疾病(PD)之患者係進一步根據LYRIC評估。有關Lugano標準/分類系統之細節，包括完全反應、部分反應、無反應/穩定疾病及進行性疾病之定義係提供於Cheson等人，*J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-68(見特別是Cheson等人，2014中之表3)。有關LYRIC之細節係提供於本文中之實例3。

在一些實施態樣中，個體係經本文所述之方法治療，直到他們顯示例如由Lugano標準及/或LYRIC所定義之疾病進展(PD)。在一個實施態樣中，個體係經本文所述之方法治療，直到他們顯示由Lugano標準及LYRIC兩者所定義之疾病進展(PD)。

根據本文所述之方法治療之個體較佳地經歷DLBCL之至少一個徵候之改善。在一個實施態樣中，改善係藉由可測量的腫瘤病灶之數量及/或大小減少來測量。在一些實施態樣中，病灶可在CT(電腦斷層攝影)、PET-CT(正子發射斷層攝影-電腦斷層攝影)或MRI(磁共振造影)軟片上測量。在一些實施態樣中，細胞學或組織學可用來評估對療法之反應性。在一些實施態樣中，骨髓抽吸物、骨髓活體

組織切片、腫瘤活體組織切片、理學檢查及/或實驗室測試(例如在腹水或胸膜液中之腫瘤細胞)可用來評估對療法之反應。

在一個實施態樣中，經治療之個體展現由Lugano標準及/或LYRIC所定義之完全反應(CR)、部分反應(PR)或穩定疾病(SD)(見例如本文中之實例3)。在一些實施態樣中，本文所述之方法可選地相較於另一療法，諸如以R-CHP單獨治療，產生選自延長存活諸如無進展存活期或整體存活期之至少一個治療效應。

在一個實施態樣中，用於本文所述之方法中之雙特異性抗體係皮下投予，且因此係經調配於醫藥組成物中，以使其可相容於皮下(s.c.)投予，即具有允許醫藥上可接受之s.c.投予本文所述之劑量之調配物及/或濃度。在一些實施態樣中，皮下投予係藉由注射進行。例如，DuoBody® CD3xCD20之調配物係可相容於皮下調配物且可用於先前已描述之本文所述之方法(見例如WO2019155008，其係以引用方式併入本文中)。在一些實施態樣中，雙特異性抗體可使用乙酸鈉三水合物、乙酸、氫氧化鈉、山梨醇、聚山梨醇酯80及注射用水調配，且具有pH 5.5或約5.5。在一些實施態樣中，雙特異性抗體係提供為5 mg/mL或60 mg/mL濃縮液。在其他實施態樣中，將所欲劑量的雙特異性抗體重構至約1 mL之體積以用於皮下注射。

在一個實施態樣中，雙特異性抗體之合適醫藥組成物可包含雙特異性抗體、20至40 mM乙酸酯、140至160 mM

山梨醇及界面活性劑諸如聚山梨醇酯 80，且具有 pH 5.3 至 5.6。在一些實施態樣中，醫藥調配物可包含在 5 至 100 mg/mL 範圍內之抗體濃度(例如 48 或 60 mg/mL 之雙特異性抗體)、30 mM 乙酸酯、150 mM 山梨醇、0.04% w/v 聚山梨醇酯 80，且具有 pH 5.5。此類調配物可用例如調配緩衝劑稀釋以允許適當投藥及皮下投予。

適當選擇醫藥組成物之體積以允許皮下投予抗體。例如，欲投予之體積係在約 0.3 mL 至約 3 mL 之範圍內，諸如 0.3 mL 至 3 mL。欲投予之體積可為 0.5 mL、0.8 mL、1 mL、1.2 mL、1.5 mL、1.7 mL、2 mL 或 2.5 mL，或約 0.5 mL、約 0.8 mL、約 1 mL、約 1.2 mL、約 1.5 mL、約 1.7 mL、約 2 mL 或約 2.5 mL。因此，在一個實施態樣中，欲投予之體積係 0.5 mL 或約 0.5 mL。在一些實施態樣中，欲投予之體積係 0.8 mL 或約 0.8 mL。在一些實施態樣中，欲投予之體積係 1 mL 或約 1 mL。在一些實施態樣中，欲投予之體積係 1.2 mL 或約 1.2 mL。在一些實施態樣中，欲投予之體積係 1.5 mL 或約 1.5 mL。在一些實施態樣中，欲投予之體積係 1.7 mL 或約 1.7 mL。在一些實施態樣中，欲投予之體積係 2 mL 或約 2 mL。在一些實施態樣中，欲投予之體積係 2.5 mL 或約 2.5 mL。

在一個實施態樣中，利妥昔單抗係根據當地標準照護實務例如由當地準則或當地產品標籤所指明，經調配於包含用於投予(例如靜脈內投予)之醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組成物中。例如，在一些實施態樣中，利妥昔單抗係

提供為用於靜脈投予之無菌、透明、無色、不含保存劑之液體濃縮液。在一個實施態樣中，利妥昔單抗係以 10 mg/mL之濃度供應於 100 mg/10 mL或 500 mg/50 mL單次使用小瓶中。在一些實施態樣中，利妥昔單抗係調配於聚山梨醇酯 80(0.7 mg/mL)、檸檬酸鈉二水合物(7.35 mg/mL)、氯化鈉(9 mg/mL)及水中(pH為 6.5)以用於注射。

在一個實施態樣中，保納珠單抗維多汀、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松係根據當地標準照護實務例如由當地準則或當地產品標籤所指明，或如製造商所指示，經調配於包含用於投予(例如靜脈內投予)之醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組成物中。在一些實施態樣中，保納珠單抗維多汀、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松係自原液稀釋，或若為冷凍乾燥形式則根據例如產品標籤中之指示(例如以 0.9% 鹽水溶液)重構。在一些實施態樣中，潑尼松係經調配於用於口服投予之醫藥組成物中。

在一個實施態樣中，用於本文所述之方法中之雙特異性抗體包含：

(i)第一結合臂，其包含第一抗原結合區，該第一抗原結合區與人類 CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )結合，且包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中該 VH區包含在 SEQ ID NO：6之胺基酸序列內之 CDR1、CDR2及 CDR3序列，且該 VL區包含在 SEQ ID NO：7之胺基酸序列內之 CDR1、CDR2及 CDR3序列；及

(ii)第二結合臂，其包含第二抗原結合區，該第二抗

原結合區與人類CD20結合，且包含VH區及VL區，其中該VH區包含在SEQ ID NO：13之胺基酸序列內之CDR1、CDR2及CDR3序列，且該VL區包含在SEQ ID NO：14之胺基酸序列內之CDR1、CDR2及CDR3序列。

CDR1、CDR2及CDR3區可使用所屬技術領域中已知之方法自可變重鏈及輕鏈區識別。來自該可變重鏈及輕鏈區之CDR區可根據IMGT註解(見Lefranc等人，*Nucleic Acids Research* 1999;27:209-12, 1999及Brochet. *Nucl Acids Res* 2008;36:W503-8)。

在一個實施態樣中，雙特異性抗體包含：

(i)第一結合臂包含第一抗原結合區，其與人類CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )結合且包含：VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3，其分別包含如SEQ ID NO：1、2及3所示之胺基酸序列，及VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3，其分別包含如SEQ ID NO：4、序列GTN及SEQ ID NO：5所示之胺基酸序列；及

(ii)第二結合臂包含第二抗原結合區，其與人類CD20結合且包含：VHCDR1、VHCDR2及VHCDR3，其分別包含如SEQ ID NO：8、9及10所示之胺基酸序列，及VLCDR1、VLCDR2及VLCDR3，其分別包含如SEQ ID NO：11、序列DAS及SEQ ID NO：12所示之胺基酸序列。

在一個實施態樣中，雙特異性抗體包含：

(i)第一結合臂包含第一抗原結合區，其與人類CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )結合且包含：VH區，其包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列，及VL區，其包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列；及

(ii)第二結合臂包含第二抗原結合區，其與人類CD20結合且包含：VH區，其包含SEQ ID NO：13之胺基酸序列，及VL區，其包含SEQ ID NO：14之胺基酸序列。

在一個實施態樣中，雙特異性抗體係全長抗體。在一些實施態樣中，雙特異性抗體具有惰性Fc區。在一些實施態樣中，雙特異性抗體係全長抗體且具有惰性Fc區。在一些實施態樣中，針對CD3之第一結合臂係衍生自人源化抗體，例如衍生自全長IgG1 $\lambda$ ( $\lambda$ )抗體，諸如WO2015001085(其係以引用方式併入本文中)所描述之H1L1，及/或針對CD20之第二結合臂係衍生自人類抗體，例如衍生自全長IgG1 $\kappa$ ( $\kappa$ )抗體，諸如WO2004035607(其係以引用方式併入本文中)所描述之殖株7D8。雙特異性抗體可自二個半分子抗體產生，其中二個半分子抗體中之各者包含例如SEQ ID NO：24及25和SEQ ID NO：26及27所示之各別第一及第二結合臂。半抗體可在CHO細胞中產生，且雙特異性抗體可藉由例如Fab臂交換產生。在一個實施態樣中，雙特異性抗體係DuoBody<sup>®</sup> CD3xCD20之功能變體。

因此，在一些實施態樣中，雙特異性抗體包含：(i)第一結合臂包含第一抗原結合區，其與人類CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )結合且包含：包含與SEQ ID NO：6具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性之胺基酸序列之VH區，或包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列但具有1、2或3個突變(例如胺基酸取代)之VH區，及包含與SEQ ID NO：7具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性之胺基

酸序列之VL區，或包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列但具有1、2或3個突變(例如胺基酸取代)之VL區；及

(ii)第二結合臂包含第二抗原結合區，其與人類CD20結合且包含：包含與SEQ ID NO：13具有至少85%、90%、95%、98%或99%同一性之胺基酸序列之VH區，或包含SEQ ID NO：13之胺基酸序列但具有1、2或3個突變(例如胺基酸取代)之VH區，及包含與SEQ ID NO：14具有至少85%、90%、95%、98%或99%同一性之胺基酸序列之VL區，或包含SEQ ID NO：14之胺基酸序列但具有1、2或3個突變(例如胺基酸取代)之VL區。

在一個實施態樣中，雙特異性抗體包含：

(i)第一結合臂包含第一抗原結合區，其與人類CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )結合且包含：重鏈，其包含SEQ ID NO：24之胺基酸序列，及輕鏈，其包含SEQ ID NO：25之胺基酸序列；及

(ii)第二結合臂包含第二抗原結合區，其與人類CD20結合且包含：VH區，其包含SEQ ID NO：26之胺基酸序列，及VL區，其包含SEQ ID NO：27之胺基酸序列。

在一些實施態樣中，雙特異性抗體包含：(i)第一結合臂包含第一抗原結合區，其與人類CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )結合且包含：包含與SEQ ID NO：24具有至少85%、90%、95%、98%或99%同一性之胺基酸序列之重鏈，或包含SEQ ID NO：24之胺基酸序列但具有1、2或3個突變(例如胺基酸取代)之重鏈，及包含與SEQ ID NO：25具有至少85%、90%、95%、98%或99%同一性之胺基酸序列之輕鏈，或包含SEQ

ID NO：25之胺基酸序列但具有1、2或3個突變(例如胺基酸取代)之輕鏈區；及

(ii)第二結合臂包含第二抗原結合區，其與人類CD20結合且包含：包含與SEQ ID NO：26具有至少85%、90%、95%、98%或99%同一性之胺基酸序列之重鏈，或包含SEQ ID NO：26之胺基酸序列但具有1、2或3個突變(例如胺基酸取代)之重鏈，及包含與SEQ ID NO：27具有至少85%、90%、95%、98%或99%同一性之胺基酸序列之輕鏈，或包含SEQ ID NO：27之胺基酸序列但具有1、2或3個突變(例如胺基酸取代)之輕鏈區。

各種恆定區或其變體可用於雙特異性抗體。在一個實施態樣中，抗體包含IgG恆定區，諸如人類IgG1恆定區，例如SEQ ID NO：15所定義之人類IgG1恆定區或任何其他合適IgG1同種異型。在一個實施態樣中，雙特異性抗體係具有人類IgG1恆定區之全長抗體。在一個實施態樣中，雙特異性抗體之第一結合臂係衍生自人源化抗體，較佳地衍生自全長IgG1  $\lambda$ ( $\lambda$ )抗體。在一個實施態樣中，雙特異性抗體之第一結合臂係衍生自人源化抗體，例如衍生自全長IgG1  $\lambda$ ( $\lambda$ )抗體，且因此包含 $\lambda$ 輕鏈恆定區。在一些實施態樣中，第一結合臂包含如SEQ ID NO：22所定義之 $\lambda$ 輕鏈恆定區。在一個實施態樣中，雙特異性抗體之第二結合臂係衍生自人類抗體，較佳地衍生自全長IgG1  $\kappa$ ( $\kappa$ )抗體。在一個實施態樣中，雙特異性抗體之第二結合臂係衍生自人類抗體，較佳地衍生自全長IgG1 $\kappa$ ( $\kappa$ )抗體，且因此可包含 $\kappa$

輕鏈恆定區。在一些實施態樣中，第二結合臂包含如 SEQ ID NO：23所定義之 $\kappa$ 輕鏈恆定區。在較佳實施態樣中，第一結合臂包含如 SEQ ID NO：22所定義之 $\lambda$ 輕鏈恆定區且第二結合臂包含如 SEQ ID NO：23所定義之 $\kappa$ 輕鏈恆定區。

應理解雙特異性抗體之恆定區部分可包含允許有效形成/產生雙特異性抗體及/或提供惰性Fc區之修飾。此類修飾係該領域所廣為周知。

不同格式的雙特異性抗體係所屬技術領域中已知(由 Kontermann, *Drug Discov Today* 2015; 20:838-47; *MAbs*, 2012; 4:182-97回顧)。因此，用於本文所述之方法及用途中之雙特異性抗體不限於任何特定雙特異性格式或生產其之方法。例如，雙特異性抗體可包括但不限於具有互補CH3結構域之雙特異性抗體，以迫使異二聚化、突點對應孔洞分子(Genentech, WO9850431)、CrossMAb (Roche, WO2011117329)或靜電吸引分子(Amgen, EP1870459 and WO2009089004; Chugai, US201000155133; Oncomed, WO2010129304)。

較佳地，雙特異性抗體包含Fc區，其包含：具有包含第一CH3區之第一Fc序列之第一重鏈，及具有包含第二CH3區之第二Fc序列之第二重鏈，其中第一及第二CH3區之序列係不同且以使該第一與第二CH3區之間的異二聚體交互作用比起該第一及第二CH3區之同二聚體交互作用之各者更強。有關這些交互作用及彼等可如何達成之進一步細節係提供於例如 WO2011131746 及 WO2013060867

(Genmab)，其係特此以引用方式併入本文中。在一個實施態樣中，雙特異性抗體在第一重鏈中包含(i)對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的F405之位置的胺基酸L，且在第二重鏈中包含對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的K409之位置的胺基酸R，或反之亦然。

雙特異性抗體可包含Fc區中之修飾以使Fc區惰性或非活化。因此，在本文揭示之雙特異性抗體中，一或二個重鏈可經修飾以使抗體相對於不具有修飾之雙特異性抗體誘導較低程度之Fc介導之效應功能。Fc介導之效應功能可藉由測定T細胞上之Fc介導之CD69表現(即因CD3抗體介導之Fc $\gamma$ 受體依賴性CD3交聯所致之CD69表現)、藉由與Fc $\gamma$ 受體結合、藉由與C1q結合或藉由誘導Fc介導之Fc $\gamma$ R交聯來測量。特別是，當相較於野生型(未經修飾之)抗體，重鏈恆定區序列可經修飾以使Fc介導之CD69表現減少至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少99%或100%，其中該Fc介導之CD69表現係在基於PBMC之功能檢定中測定，例如描述於WO2015001085中之實例3。重及輕鏈恆定區序列之修飾亦可導致C1q與該抗體之結合減少。相較於未經修飾之抗體，減少可為至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%或100%，且C1q結合可藉由例如ELISA測定。另外，Fc區可經修飾以使抗體介導之Fc介導之T細胞增生相較於未經修飾之抗體減少至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少99%或100%，其中該T細胞增生係以基於PBMC之功能檢

定測量。在例如IgG1同型抗體中可經修飾之胺基酸位置之實例包括位置L234及L235。因此，在一個實施態樣中，雙特異性抗體可包含第一重鏈及第二重鏈，且其中在第一重鏈及第二重鏈兩者中，對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中位置L234及L235之位置的胺基酸殘基分別係F及E。此外，D265A胺基酸取代可降低與所有Fc $\gamma$ 受體之結合且預防ADCC(Shields等人，*JBC* 2001; 276:6591-604)。因此，雙特異性抗體可包含第一重鏈及第二重鏈，其中在第一重鏈及第二重鏈兩者中，對應於根據EU編號之人類IgG1重鏈中位置D265之位置的胺基酸殘基係A。

在一個實施態樣中，在雙特異性抗體之第一重鏈及第二重鏈中，對應於人類IgG1重鏈中位置L234、L235及D265之位置的胺基酸分別係F、E及A。在這些位置具有這些胺基酸之抗體係具有惰性Fc區或非活化Fc區之抗體的實例。在一個實施態樣中，雙特異性抗體包含第一重鏈及第二重鏈，其中在第一及第二重鏈兩者中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的位置L234、L235及D265之位置的胺基酸分別係F、E及A。在一個實施態樣中，雙特異性抗體包含第一重鏈及第二重鏈，其中在第一重鏈中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的F405之位置的胺基酸係L，且其中在第二重鏈中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的K409之位置的胺基酸係R，或反之亦然。在較佳實施態樣中，雙特異性抗體包含第一重鏈及第二重鏈，其中(i)在第一及第二重鏈兩者

中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的位置L234、L235及D265之位置的胺基酸分別係F、E及A，且(ii)在第一重鏈中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的F405之位置的胺基酸係L，且其中在第二重鏈中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的K409之位置的胺基酸係R，或反之亦然。

有關本文所述之雙特異性抗體，該些具有三個胺基酸取代L234F、L235E及D265A之組合及額外如上所述之K409R或F405L突變者可分別以尾綴「FEAR」或「FEAL」指稱。

野生型IgG1重鏈恆定區之胺基酸序列在本文中可識別為SEQ ID NO：15。與以上揭示之實施態樣一致的是，雙特異性抗體可包含攜帶F405L取代之IgG1重鏈恆定區且可具有如SEQ ID NO：17所示之胺基酸序列，及/或攜帶K409R取代之IgG1重鏈恆定區且可具有如SEQ ID NO：18所示之胺基酸序列，且具有使Fc區惰性或非活化之進一步取代。因此，在一個實施態樣中，雙特異性抗體包含IgG1重鏈恆定區之組合，其中一個IgG1重鏈恆定區之胺基酸序列攜帶L234F、L235E、D265A及F405L取代(例如，如SEQ ID NO：19所示)且另一個IgG1重鏈恆定區之胺基酸序列攜帶L234F、L235E、D265A及K409R取代(例如，如SEQ ID NO：20所示)。因此，在一個實施態樣中，雙特異性抗體包含重鏈恆定區，其包含SEQ ID NO：19及20之胺基酸序列。

在較佳實施態樣中，用於本文所述之方法及用途中之雙特異性抗體包含第一結合臂，其包含分別如SEQ ID NO：24及25所定義之重鏈及輕鏈，及第二結合臂，其包含分別如SEQ ID NO：26及27所定義之重鏈及輕鏈。此類抗體在本文中稱為DuoBody<sup>®</sup> CD3xCD20。此外，此類抗體之變體係考慮用於如本文所述之方法及用途中。在一些實施態樣中，雙特異性抗體包含：分別由SEQ ID NO：24及25所示之胺基酸序列所組成之重鏈及輕鏈，及分別由SEQ ID NO：26及27所示之胺基酸序列所組成之重鏈及輕鏈。在一些實施態樣中，雙特異性抗體係依可利單抗(CAS 2134641-34-0)或其生物類似物。

## 醫學用途

本文進一步提供用於如以上揭示之方法中之雙特異性抗體。

在特定實施態樣中，雙特異性抗體係用於治療人類個體之瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，其中雙特異性抗體係與有效量的(a)保納珠單抗維多汀、(b)利妥昔單抗、(c)環磷醯胺、(d)多柔比星及(e)潑尼松或其等效物組合而向個體投予，其中雙特異性抗體包含：

(i)第一結合臂，其包含第一抗原結合區，該第一抗原結合區與人類CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )結合，且包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中該VH區包含在SEQ ID NO：6之VH區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列，且該VL區包含在

SEQ ID NO：7之VL區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列；及

(ii)第二結合臂，其包含第二抗原結合區，該第二抗原結合區與人類CD20結合，且包含VH區及VL區，其中該VH區包含在SEQ ID NO：13之VH區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列，且該VL區包含在SEQ ID NO：14之VL區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列；

其中該雙特異性抗體係以24 mg或48 mg的劑量投予，且其中保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、潑尼松或其等效物及該雙特異性抗體係以21天週期投予。

本文亦提供用於製造用於如以上揭示之方法中之藥物的雙特異性抗體。

特別是，雙特異性抗體係用於製造用於治療人類個體之瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)之藥物，其中雙特異性抗體係與有效量的(a)保納珠單抗維多汀、(b)利妥昔單抗、(c)環磷醯胺、(d)多柔比星及(e)潑尼松或其等效物組合而向個體投予，其中雙特異性抗體包含：

(i)第一結合臂，其包含第一抗原結合區，該第一抗原結合區與人類CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )結合，且包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中該VH區包含在SEQ ID NO：6之VH區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列，且該VL區包含在SEQ ID NO：7之VL區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列；及

(ii)第二結合臂，其包含第二抗原結合區，該第二抗原結合區與人類CD20結合，且包含VH區及VL區，其中該VH區包含在SEQ ID NO：13之VH區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列，且該VL區包含在SEQ ID NO：14之VL區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列；

其中該雙特異性抗體係以24 mg或48 mg的劑量投予，且其中保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、潑尼松或其等效物及該雙特異性抗體係以21天週期投予。

## 套組

本文亦提供套組，其包括經調適用於本文所述之方法中之治療有效量的醫藥組成物，該醫藥組成物含有根據本發明之與CD3及CD20結合之雙特異性抗體，諸如DuoBody® CD3xCD20或依可利單抗，及醫藥上可接受之載劑。套組亦可包括含有保納珠單抗維多汀(例如用於靜脈投予)、利妥昔單抗(例如用於靜脈投予)、環磷醯胺(例如用於靜脈投予)、多柔比星(例如用於靜脈投予)及/或潑尼松或其等效物(例如用於靜脈或口服投予)之醫藥組成物。套組可選地亦可包括說明，例如包含投予時程，以允許實務作業(例如醫師、護士或患者)向患有DLBCL之患者投予其中所含有之組成物。套組亦可包括注射器。

可選地，套組包括多個包裝之單一劑量醫藥組成物，各含有根據本文所述之方法用於單次投予之有效量的雙特

異性抗體。彼等亦可包括多個包裝之單一劑量醫藥組成物，其根據標準照護方案含有保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及/或潑尼松或其等效物之劑量。投予醫藥組成物所需之器具或裝置亦可包括於套組中。

## 其他實施態樣

1. 一種治療人類個體之瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，該方法包含向該個體投予雙特異性抗體及有效量的(a)保納珠單抗維多汀(polatuzumab vedotin)、(b)利妥昔單抗(rituximab)、(c)環磷醯胺(cyclophosphamide)、(d)多柔比星(doxorubicin)及(e)潑尼松(prednisone)或其等效物，其中該雙特異性抗體包含：

(i)第一結合臂，其包含第一抗原結合區，該第一抗原結合區與人類CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )結合，且包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中該VH區包含在SEQ ID NO：6之VH區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列，且該VL區包含在SEQ ID NO：7之VL區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列；及

(ii)第二結合臂，其包含第二抗原結合區，該第二抗原結合區與人類CD20結合，且包含VH區及VL區，其中該VH區包含在SEQ ID NO：13之VH區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列，且該VL區包含在SEQ ID NO：14之VL區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列；

其中該雙特異性抗體係以 24 mg 或 48 mg 的劑量投予，且其中保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、潑尼松或其等效物及該雙特異性抗體係以 21 天週期投予。

2. 如實施態樣 1 之方法，其中該雙特異性抗體係以 24 mg 的劑量投予。

3. 如實施態樣 1 之方法，其中該雙特異性抗體係以 48 mg 的劑量投予。

4. 如實施態樣 1 至 3 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體係每週投予一次(每週投予)。

5. 如實施態樣 4 之方法，其中該每週投予 24 mg 或 48 mg 係實施 3 又 1/3 個 21 天週期。

6. 如實施態樣 4 或 5 之方法，其中在該每週投予之後，該雙特異性抗體係每三週投予一次，諸如在 21 天週期中之各 21 天週期的第 1 天投予。

7. 如實施態樣 6 之方法，其中該每三週投予一次係實施至少 4 個 21 天週期。

8. 如實施態樣 7 之方法，其中該每三週投予一次係實施 4 個 21 天週期。

9. 如實施態樣 4 至 8 中任一項之方法，其中在該每週投予 24 mg 或 48 mg 之前，該雙特異性抗體之啟動劑量係在該 21 天週期之週期 1 投予。

10. 如實施態樣 9 之方法，其中該啟動劑量係在投予第一個每週劑量 24 mg 或 48 mg 之前二週投予。

11. 如實施態樣 9 或 10 之方法，其中該啟動劑量係 0.16 mg。

12. 如實施態樣 9 至 11 中任一項之方法，其中在投予該啟動劑量之後且在投予該第一個每週劑量 24 mg 或 48 mg 之前，投予該雙特異性抗體之中間劑量。

13. 如實施態樣 12 之方法，其中於該第一個每週劑量 24 mg 或 48 mg 在週期 1 之第 15 天投予之前，該啟動劑量係在第 1 天投予且該中間劑量係在第 8 天投予。

14. 如實施態樣 12 或 13 之方法，其中該中間劑量係 0.8 mg。

15. 如實施態樣 1 至 14 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體係皮下投予。

16. 如實施態樣 1 至 15 中任一項之方法，其中保納珠單抗維多汀係每三週投予一次。

17. 如實施態樣 1 至 16 中任一項之方法，其中該每三週投予一次保納珠單抗維多汀係實施 6 個 21 天週期。

18. 如實施態樣 1 至 17 中任一項之方法，其中保納珠單抗維多汀係以 1.8 mg/kg 的劑量投予。

19. 如實施態樣 1 至 18 中任一項之方法，其中保納珠單抗維多汀係在各 21 天週期的第 1 天投予。

20. 如實施態樣 1 至 18 中任一項之方法，其中利妥昔單抗係每三週投予一次。

21. 如實施態樣 20 之方法，其中該每三週投予一次利妥昔單抗係實施 6 個 21 天週期。

22. 如實施態樣 1 至 21 中任一項之方法，其中利妥昔單抗係以  $375 \text{ mg/m}^2$  的劑量投予。

23. 如實施態樣 1 至 22 中任一項之方法，其中利妥昔單抗係在各 21 天週期的第 1 天投予。

24. 如實施態樣 1 至 23 中任一項之方法，其中環磷醯胺係每三週投予一次。

25. 如實施態樣 24 之方法，其中該每三週投予一次環磷醯胺係實施 6 個 21 天週期。

26. 如實施態樣 1 至 25 中任一項之方法，其中環磷醯胺係以  $750 \text{ mg/m}^2$  的劑量投予。

27. 如實施態樣 1 至 26 中任一項之方法，其中環磷醯胺係在各 21 天週期的第 1 天投予。

28. 如實施態樣 1 至 27 中任一項之方法，其中多柔比星係每三週投予一次。

29. 如實施態樣 28 之方法，其中該每三週投予一次多柔比星係實施 6 個 21 天週期。

30. 如實施態樣 1 至 29 中任一項之方法，其中多柔比星係以  $50 \text{ mg/m}^2$  的劑量投予。

31. 如實施態樣 1 至 30 中任一項之方法，其中多柔比星係在各 21 天週期的第 1 天投予。

32. 如實施態樣 1 至 31 中任一項之方法，其中潑尼松之該等效物係普賴蘇龍。

33. 如實施態樣 1 至 32 中任一項之方法，其中潑尼松或普賴蘇龍係在該 21 天週期的第 1 天至第 5 天一天投予一

次。

34. 如實施態樣33之方法，其中潑尼松或普賴蘇龍係投予6個21天週期。

35. 如實施態樣1至34中任一項之方法，其中潑尼松或普賴蘇龍係以100 mg/天的劑量投予。

36. 如實施態樣1至35中任一項之方法，其中潑尼松或普賴蘇龍係在各21天週期的第1至5天投予。

37. 如實施態樣1至36中任一項之方法，其中保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、潑尼松或其等效物及該雙特異性抗體係在同一天投予(例如在該21天週期之週期1至6或週期1至8的第1天)。

38. 如實施態樣1、2及4至37中任一項之方法，其中投予係以21天週期實施，且其中：

(a)該雙特異性抗體係投予如下：

(i)在週期1中，0.16 mg的啟動劑量係在第1天投予，0.8 mg的中間劑量係在第8天投予，且24 mg的劑量係在第15天投予；

(ii)在週期2至4中，24 mg的劑量係在第1、8及15天投予；

(iii)在週期5至8中，24 mg的劑量係在第1天投予；

(b)保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺及多柔比星係在週期1至6的第1天投予；且

(c)潑尼松或其等效物係在週期1至6的第1至5天投予。

39. 如實施態樣1及3至37中任一項之方法，其中投予係以21天週期實施，且其中：

(a)該雙特異性抗體係投予如下：

(i)在週期1中，0.16 mg的啟動劑量係在第1天投予，0.8 mg的中間劑量係在第8天投予，且48 mg的劑量係在第15天投予；

(ii)在週期2至4中，48 mg的劑量係在第1、8及15天投予；

(iii)在週期5至8中，48 mg的劑量係在第1天投予；

(b)保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺及多柔比星係在週期1至6的第1天投予；且

(c)潑尼松或其等效物係在週期1至6的第1至5天投予。

40. 如實施態樣1至39中任一項之方法，其中該雙特異性抗體係皮下投予。

41. 如實施態樣1至40中任一項之方法，其中利妥昔單抗係靜脈投予。

42. 如實施態樣1至41中任一項之方法，其中環磷醯胺係靜脈投予。

43. 如實施態樣1至42中任一項之方法，其中多柔比星係靜脈投予。

44. 如實施態樣1至43中任一項之方法，其中潑尼松或普賴蘇龍係靜脈或口服投予。

45. 如實施態樣1至44中任一項之方法，其中保納珠

單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、潑尼松及該雙特異性抗體係依序投予。

46. 如實施態樣 1 至 45 中任一項之方法，其中該 DLBCL 係經組織學確認之 CD20+ 疾病。

47. 如實施態樣 1 至 46 中任一項之方法，其中該 DLBCL 係具有 MYC 及 Bcl-2 及 / 或 Bcl-6 轉位 (雙命中或三命中) 之高惡性度 B 細胞淋巴瘤。

48. 如實施態樣 1 至 47 中任一項之方法，其中該 DLBCL 係 3B 級濾泡性淋巴瘤。

49. 如實施態樣 1 至 48 中任一項之方法，其中該個體的國際預後指數 (IPI) 分數為 2 至 5。

50. 如實施態樣 1 至 49 中任一項之方法，其中該個體不曾接受 DLBCL 或 3B 級濾泡性淋巴瘤的先前療法。

51. 如實施態樣 1 至 50 中任一項之方法，其中：

(i) 該雙特異性抗體之該第一抗原結合區包含：VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3，其分別包含如 SEQ ID NO：1、2 及 3 所示之胺基酸序列，及 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3，其分別包含如 SEQ ID NO：4、序列 GTN 及 SEQ ID NO：5 所示之胺基酸序列；且

(ii) 該雙特異性抗體之該第二抗原結合區包含：VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3，其分別包含如 SEQ ID NO：8、9 及 10 所示之胺基酸序列，及 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3，其分別包含如 SEQ ID NO：11、序列 DAS 及 SEQ ID NO：12 所示之胺基酸序列。

52. 如實施態樣1至51中任一項之方法，其中：

(i)該雙特異性抗體之該第一抗原結合區包含：VH區，其包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列，及VL區，其包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列；且

(ii)該雙特異性抗體之該第二抗原結合區包含：VH區，其包含SEQ ID NO：13之胺基酸序列，及VL區，其包含SEQ ID NO：14之胺基酸序列。

53. 如實施態樣1至52中任一項之方法，其中該雙特異性抗體之該第一結合臂係衍生自人源化抗體，較佳地衍生自全長IgG1 $\lambda$ ( $\lambda$ )抗體。

54. 如實施態樣53之方法，其中該雙特異性抗體之該第一結合臂包含 $\lambda$ 輕鏈恆定區，其包含如SEQ ID NO：22所示之胺基酸序列。

55. 如實施態樣1至54中任一項之方法，其中該雙特異性抗體之該第二結合臂係衍生自人類抗體，較佳地衍生自全長IgG1  $\kappa$ ( $\kappa$ )抗體。

56. 如實施態樣55之方法，其中該第二結合臂包含 $\kappa$ 輕鏈恆定區，其包含如SEQ ID NO：23所示之胺基酸序列。

57. 如實施態樣1至56中任一項之方法，其中該雙特異性抗體係具有人類IgG1恆定區之全長抗體。

58. 如實施態樣1至57中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含惰性Fc區。

59. 如實施態樣1至58中任一項之方法，其中該雙特

異性抗體包含第一重鏈及第二重鏈，其中在該第一及第二重鏈兩者中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的位置L234、L235及D265之位置的胺基酸分別係F、E及A。

60. 如實施態樣1至59中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含第一重鏈及第二重鏈，其中在該第一重鏈中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的F405之位置的胺基酸係L，且其中在該第二重鏈中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的K409之位置的胺基酸係R，或反之亦然。

61. 如實施態樣1至60中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含第一重鏈及第二重鏈，其中

(i)在該第一及第二重鏈兩者中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的位置L234、L235及D265之位置的胺基酸分別係F、E及A，且

(ii)在該第一重鏈中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的F405之位置的胺基酸係L，且其中在該第二重鏈中，對應於SEQ ID NO：15之人類IgG1重鏈恆定區的K409之位置的胺基酸係R，或反之亦然。

62. 如實施態樣61之方法，其中該雙特異性抗體包含重鏈恆定區，其包含SEQ ID NO：19及20之胺基酸序列。

63. 如實施態樣1至62中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含：分別包含如SEQ ID NO：24及25所示之胺基酸序列之重鏈及輕鏈，及分別包含如SEQ ID NO：26及

27所示之胺基酸序列之重鏈及輕鏈。

64. 如實施態樣1至63中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含：分別由SEQ ID NO：24及25之胺基酸序列所組成之重鏈及輕鏈，及分別由SEQ ID NO：26及27之胺基酸序列所組成之重鏈及輕鏈。

65. 如實施態樣1至64中任一項之方法，其中該雙特異性抗體係依可利單抗(epcoritamab)或其生物類似物。

## 實例

### **DuoBody®-CD3xCD20**

DuoBody®-CD3xCD20係辨識T細胞抗原CD3及B細胞抗原CD20之bsAb。DuoBody®-CD3xCD20觸發強效T細胞介導毒殺CD20表現性細胞。DuoBody®-CD3xCD20具有常規IgG1結構。

製造二個親代抗體IgG1-CD3-FEAL(一種人源化IgG1 $\lambda$ 、CD3 $\epsilon$ 特異性抗體，其具有分別如SEQ ID NO：24及25所列出之重鏈及輕鏈序列)及IgG1-CD20-FEAR(衍生自人類IgG1 $\kappa$  CD20特異性抗體7D8，其具有分別如SEQ ID NO：26及27所列出之重鏈及輕鏈序列)作為個別的生物中間物。各親代抗體含有在產生DuoBody®分子所需之CH3結構域中的互補突變中之一者(分別為F405L及K409R)。親代抗體包含在Fc區中之三個額外突變(L234F、L235E、及D265A；FEA)。親代抗體係使用標準懸浮液細胞培養及純化技術在哺乳動物中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株中生產。

DuoBody<sup>®</sup>-CD3xCD20後續藉由受控Fab臂交換(cFAE)過程製造(Labrijn等人, 2013, Labrijn等人, 2014, Gramer等人, 2013)。將親代抗體混合並進行受控還原條件。此導致在再氧化作用下重新組裝之親代抗體的分離。如此一來, 獲得 DuoBody<sup>®</sup>-CD3xCD20(約 93 至 95%)之高純度製劑。在進一步拋光/純化後, 獲得近 100%純度之最終產物。使用理論消光係數  $\epsilon=1.597 \text{ mL}\cdot\text{mg}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , 藉由在 280 nm下之吸光度測量 DuoBody<sup>®</sup>-CD3xCD20濃度。將最終產物儲存在 4 °C 下。產物具有國際商品名依可利單抗(epcoritamab)。

依可利單抗係經製備(5 mg/mL或 60 mg/mL)為無菌透明無色至微黃色溶液, 供應為用於皮下(SC)注射之濃縮溶液。依可利單抗含有緩衝劑及張力劑。在調配產物中之所有賦形劑及其量對於皮下注射產物而言係醫藥上可接受的。將適當劑量重構至用於皮下注射之約 1 mL體積。

### **實例 1：在抗 CD20 抗體存在下，依可利單抗在活體內及在 NHL 患者衍生性樣本中在抗 CD20 治療後之抗腫瘤活性**

抗 CD20 抗體之存在對於依可利單抗在人源化小鼠異種移植模型中之抗腫瘤活性的效應已描述於 Engelberts 等人, *EBioMedicine* 2020;52:10265 中, 如以下概述。

即使在過量之具有惰性 Fc 結構域之利妥昔單抗變體(IgG1-RTX-FEAR, 含有 L234F、L235E、D265A、及 K409R 突變)存在下, 發現依可利單抗有效減少異種移植模

型(經 CD20 表現性 Raji-luc 腫瘤細胞及 PBMC 注射之 NOD-SCID 小鼠)中之腫瘤生長。利妥昔單抗與 IgG1-CD20(依可利單抗之 CD20 臂係其衍生物)競爭 CD20 結合，即使彼等與不同表位結合，因此指示依可利單抗在可競爭目標結合之循環抗 CD20 抗體存在下能誘導有效抗腫瘤活性。

此外，在投予抗 CD20 抗體後一定的時間所採集之原發性 DLBCL 及濾泡性淋巴瘤患者活體組織切片中，依可利單抗誘導 T 細胞介導之細胞毒性(Van der Horst 等人，Blood (2019)134(Supplement\_1): 4066)。即使在投予抗 CD20 抗體後 2 週所採集之活體組織切片中，依可利單抗能誘導至多 40% 腫瘤細胞殺滅。

## 實例 2：CHP 對於依可利單抗所誘導之活體外 T 細胞介導之細胞毒性之影響

實施此實驗以分開測試 CHP 組分之影響，以評估各組分對於依可利單抗所誘導之 T 細胞介導之細胞毒性之效應。

簡言之，將 T 細胞與環磷醯胺、多柔比星、或潑尼松預培育 16 小時，且後續與依可利單抗及作為目標細胞(E:T 比例 2:1)之 CD20 表現性 Daudi 細胞用於細胞毒性檢定，其中分別以與預培育期間相同的濃度添加環磷醯胺、多柔比星、或潑尼松。資料係以標準化至培養基對照(無 Ab、無 CHP 組分)之存活目標細胞(CD4-CD8-CD22+)百分比呈現。由於多柔比星預處理影響 T 細胞之存活性，因此並非所有

依可利單抗之濃度皆可測試。

**圖 1A至 1C**的左側圖式顯示 DuoBody®-CD3xCD20用於一位代表性供體之劑量反應曲線，右側圖式顯示劑量 333 ng/ml 之 DuoBody®-CD3xCD20 伴隨及不伴隨各種濃度之 CHP組分用於四個不同供體之反應。分別以環磷醯胺或潑尼松預處理 T細胞不影響 T細胞存活性(資料未顯示)。如所述，以多柔比星預處理導致減少 T細胞存活性(未圖示)，儘管在活體外觀察到的程度相較於在經 R-CHOP治療之患者中所觀察到者似乎加劇(*Oncology* 2016;91: 302-10 及 *Hematol Oncol* 2011;29:5-9)。如**圖 1A**、**圖 1C**所示，以環磷醯胺(A)或潑尼松(C)預處理之 T細胞能介導依可利單抗所誘導之針對 CD20表現性目標細胞之細胞毒性反應，如藉由劑量依賴性細胞毒性(左側圖式)及在培育後留下之非常低百分比之存活 B細胞(右側圖式)所示。如**圖 1B**所示，以多柔比星預處理之剩餘 T細胞亦能介導依可利單抗所誘導之針對目標細胞之細胞毒性，指示剩餘 T細胞具功能性。

綜上所述，以上資料及觀察顯示依可利單抗可與 CHP 及 R-CHP組合(因為利妥昔單抗不干擾依可利單抗活性)，以誘導針對 CD20表現性目標細胞之高度有效抗腫瘤活性。

**實例 3：第 1b/2期、開放標籤研究以評估依可利單抗與抗腫瘤劑組合於患有瀰漫性大型 B細胞淋巴瘤(DLBCL)之個體之安全性及耐受性**

第1b/2期、開放標籤、多國、多中心介入試驗評估依可利單抗與保納珠單抗維多汀和利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松 (pola-R-CHP) 組合於經診斷為 DLBCL 之個體之安全性、耐受性、及初步療效。本研究將包括劑量增量階段及隨後的擴增階段。

### 依可利單抗之進行性臨床試驗之概述

依可利單抗作為單一療法目前正在進行用於治療 R/R B-NHL 之臨床試驗 (ClinicalTrials.gov 識別符：NCT03625037)。

評估 SC 依可利單抗單一療法之第1期研究包括患有 R/R NHL (包括 DLBCL) 之個體。研究之劑量增量部分評估一範圍之劑量 (12 至 60 mg)。在一次 0.16 mg 的每週啟動劑量及一次 0.8 mg 的每週中間劑量之後，選擇 48 mg 的完整劑量作為 RP2D。

第2期研究包括患有 R/R NHL (包括 DLBCL) 之個體，且未接受過治療之 DLBCL 在擴增階段以 24 mg 及 48 mg 劑量評估。在第 1/2 期試驗 (NCT03625037) 的復發或難治性 (R/R) B-NHL 患者中見到臨床上有意義且引人注意的依可利單抗療效，包括在患有高度難治性大型 B 細胞淋巴瘤之族群中深度且持久的反應 (整體反應率 (ORR) 63%；完全反應 (CR) 率 39%；中位數反應持續時間 (DOR) 12 個月) 伴隨可管理的安全性概況 (n=157) (J. Clin. Oncol. December 22, 2022: DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725>)。

新診斷DLBCL之高風險患者的進行中第1/2期研究(NCT04663347)已顯示依可利單抗+ R-CHOP在國際預後指數(IPI)分數3至5之患者中具有令人鼓舞的療效及可管理的安全性概況。在療效可評估之患者中(n=31)，ORR係100%且完全代謝反應係77%；細胞介素釋放症候群(CRS)事件(n/N=17/33；52%)大多為低度且並未導致治療中止(Falchi等人，ASCO 2022，摘要7523)。

## 目的及終點

### 主要目的

- 表徵依可利單抗當與保納珠單抗維多汀和利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松(pola-R-CHP)共投予時在患有DLBCL之個體中的安全性及毒性概況。
- 決定依可利單抗當與pola-R-CHP共投予時在患有DLBCL之個體中之建議劑量以供進一步探討。

### 次要目的

- 評估依可利單抗當與pola-R-CHP組合給予時在患有DLBCL之個體中之抗NHL活性。
- 表徵依可利單抗當與pola-R-CHP組合給予時在患有DLBCL之個體中之藥物動力學。

### 探查性目的

- 評估對療法之反應或抗性的潛在機制
- 評估依可利單抗之免疫原性
- 透過患者自述結果工具 (PRO)、癌症治療功能性評估 - 淋巴瘤 (FACT-Lym) 及 EuroQol 5 面向 5 程度 (EQ-5D-5L) 評估對於患者生活品質 (QOL) 之影響

### 主要終點

主要終點係依可利單抗與 pola-R-CHP 組合之劑量限制性毒性 (DLT)。

### 次要終點

- 由計劃主持人所評估之按照 Lugano 2014 標準之依可利單抗與 pola-R-CHP 組合之整體反應率 (ORR)。
- 依可利單抗與 pola-R-CHP 組合之抗淋巴瘤活性：
- 由計劃主持人所評估之按照 Lugano 2014 標準判定之反應持續時間 (DOR)
- 由計劃主持人所評估之按照 Lugano 2014 標準判定之無進展存活期 (PFS)
- 由計劃主持人所評估之按照 Lugano 2014 標準判定之完全反應 (CR)
- 由計劃主持人所評估之按照 Lugano 2014 標準判定之發生反應所需時間 (TTR)
- 到下次抗淋巴瘤治療時間 (TTNT)

- 最小殘餘疾病(MRD)陰性之比率及持續時間
- 整體存活期(OS)

### 安全性終點

在研究持續期間的安全性及耐受性評估包括，但不限於：

- 監測不良事件(AE)之嚴重性及發生率，包括特別關注不良事件(AESI)
- CRS、ICANS及CTLS
- 臨床實驗室檢驗(血液學、化學及尿液分析)
- 監測實驗室值變化之發生率及嚴重性
- 理學檢查
- 生命徵象測量
- 心電圖(ECG)變量

### 藥物動力學終點

- 將使用非區室方法判定依可利單抗與pola-R-CHP組合之藥物動力學(PK)參數值，包括最大觀察血漿濃度(C<sub>max</sub>)、到C<sub>max</sub>所需時間(T<sub>max</sub>)及血漿濃度對時間曲線下面積(AUC)。
- 依可利單抗抗藥物抗體(ADA)及中和ADA與pola-R-CHP組合。

### 研究設計概覽

整體試驗設計之示意圖顯示於圖 2。

下列方案起初將在對應族群中評估：在患有 DLBCL 之個體中依可利單抗與 pola-R-CHP 組合

## 研究治療

依可利單抗與 pola-R-CHP 組合將使用步升投藥方法投予：0.16 mg 的啟動劑量(週期 1 第 1 天)，隨後為 0.8 mg 的中間劑量(週期 1 第 8 天)及指派劑量水準 24 或 48 mg 的完整劑量(週期 1 第 15 天以後)。依可利單抗將作為 SC 注射在週期 2 至 4 中每週投予一次(QW)，隨後在週期 5 至週期 8 中每 3 週投予一次(Q3W)。在個體經投予依可利單抗與其他研究藥物組合的天數，其他研究藥物應在依可利單抗之前投予。此外，保納珠單抗應在潑尼松及利妥昔單抗之後投予，因為利妥昔單抗所引起的輸注反應比起保納珠單抗更為常見。

- 保納珠單抗 1.8 mg/kg 將在週期 1 至 6 的第 1 天投予
- 利妥昔單抗 375 mg/m<sup>2</sup> 將在週期 1 至 6 的第 1 天投予
- 環磷醯胺 750 mg/m<sup>2</sup> 將在週期 1 至 6 的第 1 天投予
- 多柔比星 50 mg/m<sup>2</sup> 將在週期 1 至 6 的第 1 天投予
- 潑尼松 100 mg 將在週期 1 至 6 的第 1 至 5 天投予
- 依可利單抗將如上所述總共投予 8 個週期

各組將由 2 個階段組成：劑量增量(各劑量水準的 n 為至多 12 位個體)及擴增(n 為至多 20 位個體)。在各組中，個體僅可參與一個階段。各組之劑量增量及擴增階段將由篩選期、治療期、治療後追蹤期、安全性追蹤期及存活追蹤

期組成。

劑量增量階段

設計劑量增量階段以評估依可利單抗與其他抗腫瘤劑組合之初始安全性及耐受性。

劑量增量將由貝氏最佳間隔(BOIN)設計引導。劑量增量研究世代中之初始收案將由至少3位DLT可評估個體組成。依可利單抗起初將與對應抗腫瘤劑組合投予。若在DLT期的期間觀察到可接受之安全性及耐受性，依可利單抗之劑量將被增量至下一個劑量水準48 mg。減量或增量至依可利單抗之較高劑量的決定將根據BOIN設計且基於經歷劑量限制性毒性(DLT)之個體的累積數量來做出。

下表2提供BOIN設計之增量決定規則，其具有目標毒性率0.25及最佳間隔(0.204, 0.304)。

表2：劑量增量決定規則

| 動作               | # 在目前組合下之可評估個體數量 |   |   |   |   |   |   |    |    |    |
|------------------|------------------|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
|                  | 3                | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 增量，若DLT個體數量≤     | 0                | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2  | 2  | 2  |
| 留在目前劑量，若DLT個體數量= | 1 <sup>a</sup>   | 1 | - | - | 2 | 2 | 2 | 3  | 3  | 3  |
| 減量，若DLT個體數量≥     | 2                | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 4  | 4  | 4  |
| 消除，若DLT個體數量≥     | 3                | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | 5  | 6  | 6  |

a. 經修飾以與3+3決定規則一致

將在劑量增量期間評估劑量限制性毒性(DLT)，以定義建議第2期劑量(RP2D)。以本研究而言，DLT評估期係定義為前四週，亦即在第一次投予依可利單抗後28天。

在一劑量水準之所有個體皆完成DLT評估期後，將評估所有可用資料以做出下一個劑量水準的建議。

在完成劑量增量階段後，試驗委託者將回顧累積研究資料並建議宣布為用於劑量擴增階段之依可利單抗的劑量之劑量。將評估全部資料包括安全性(亦即，AE及安全性實驗室值，及在DLT評估期結束後做出之觀察)、藥物動力學、藥效動力學及初步療效以引導在擴增階段中之進一步發展。

### 擴增階段

擴增階段之目的係評估依可利單抗的建議劑量與pola-R-CHP組合之安全性、耐受性、及初步臨床活性。

在研究之擴增階段中，將收案總共大約20位個體。依可利單抗將以和劑量增量相同之方式進行，以經決定之建議第2期劑量(RP2D)與pola-R-CHP組合投予。

在收案6位個體後執行毒性監測規則。規則將監測DLT發生率，且若DLT比率超過0.25之事後機率大於80%，則暫停收案。將假設DLT比率之事前分布遵照 $\beta(1.5, 4.5)$ 分布，反映事前平均DLT比率為0.25且有效樣本大小為6。此對應於在劑量增量部分中定義之目標毒性率(0.25)及在經識別以供在劑量增量期間進一步探討之初步建議劑量及時程下待收案之個體的最小數量(6)。

若在收案6位個體後之任何時間經歷DLT之個體數量超過毒性界線，則暫停後續收案並實施所有可用資料的整合安全性回顧。基於毒性監測規則，若經歷DLT之個體數量符合任何下列界線，則暫停收案：

- $\geq 6$ 位收案個體中之3位個體
- $\geq 7$ 至9位收案個體中之4位個體
- $\geq 10$ 至12位收案個體中之5位個體
- $\geq 13$ 至16位收案個體中之6位個體
- $\geq 17$ 至19位收案個體中之7位個體
- $\geq 20$ 位收案個體中之8位個體

### 納入標準

個體必須符合所有下列標準，才可被納入本研究：

- 至少18歲的成年男性或女性。
- 在第一劑研究藥物之前的篩選期內，實驗室值符合下列標準：
- 絕對嗜中性球計數(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$ (若有骨髓涉入之證據，則允許使用生長因子，但個體在篩選實驗室值之前14天內必須不曾接受生長因子)
- 血紅素 $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (允許RBC輸血，但個體在篩選實驗室值之前7天內必須不曾接受血液輸血)
- 血小板計數 $\geq 75 \times 10^9/L$ 或 $\geq 50 \times 10^9/L$ ，若骨髓浸潤或脾腫大(允許血小板輸血，但個體在篩選實驗室值之前7天內必須不曾接受血液輸血)
- 血清天冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(ALT)水準 $\leq 3 \times \text{ULN}$
- 疾病或非肝來源之肝臟涉入的個體之總膽紅素水準 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 或 $\leq 5 \times \text{ULN}$ 。患有Gilbert氏症候群之個體

可具有總膽紅素水準  $>1.5 \times \text{ULN}$ ，但直接膽紅素必須  $<2 \times \text{ULN}$

- 預估肌酸酐廓清率 ( $\text{CrCl}$ )  $\geq 50 \text{ mL/min}$  (如藉由 Cockcroft-Gault 式所計算，且視需要修改諸如體重之因子)
- 凝血酶原時間 (PT)/國際標準化比例 (INR)/活化部分凝血質時間 (aPTT)  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ，除非接受抗凝血
- 個體必須能耐受皮下注射
- 個體在篩選時必須具有可用之適當新鮮或石蠟包埋組織

#### 疾病/病況活性

- DLBCL 之診斷 (重新或自濾泡性淋巴瘤或結節邊緣區型淋巴瘤組織學轉化) 伴隨經組織學確認之 CD20+ 疾病，包括根據 WHO 2016 分類之下列且記載於病理學報告中：
- DLBCL，未另行指明 (NOS)
- 具有按照 WHO 2016 之 MYC 及 BCL-2 及 / 或 BCL-6 轉位 (「雙命中」或「三命中」) 之高度 B 細胞淋巴瘤  
注意：高度 B 細胞淋巴瘤 NOS 或其他雙 / 三命中淋巴瘤 (其組織學與 DLBCL 不一致) 不符合參與資格
- 3B 級濾泡性淋巴瘤
- 個體必須不曾接受靶向 CD3 及 CD20 之雙特異性抗體的先前治療

- 個體必須具有1或多個可測量的疾病部位：
- 正子發射斷層攝影/電腦斷層攝影(PET/CT)掃描顯示PET陽性病灶  
且
- 在CT掃描或MRI上至少1個可測量的結節病灶(長軸 $\geq 1.5\text{ cm}$ 且短軸 $> 1.0\text{ cm}$ )或 $\geq 1$ 個可測量的結節外病灶(長軸 $\geq 1.0\text{ cm}$ )
- 個體必須符合接受資格且如計劃主持人所評估基於症狀及/或疾病負荷需要起始治療。
- 個體必須具有美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態0至2。
- 個體不具有來自先前抗癌療法之未緩解毒性，定義為尚未緩解至不良事件常見用語標準(CTCAE, v 5.0)第1級，例外為禿髮。也必須符合其他資格標準(例如實驗室、心臟標準)。
- 個體在篩選時不具有原發性中樞神經系統(CNS)腫瘤或已知CNS涉入(包括軟腦膜疾病)之目前證據。
- 個體不具有對抗CD20 mAb療法嚴重過敏或急性過敏(anaphylactic)反應或已知顯著過敏或對依可利單抗之任何組分或賦形劑或研究藥物組合劑之組分(例如來那度胺、利妥昔單抗等)不耐之病史。
- 個體在篩選之前3個月內必須不曾接受自體幹細胞移植。
- 個體在第一劑依可利單抗之前4週或5個半衰期(以

較短者為準)內必須不曾接受化學療法、非研究中或研究中抗腫瘤劑(CD20 mAb除外)。

- 個體不患有臨床顯著心血管疾病，包括：

在收案之前6個月內心肌梗塞或中風，

或

在收案之前3個月內之下列病況：與心臟功能相關或影響心臟功能之不穩定或未受控疾病/病況(例如不穩定型心絞痛、鬱積性心衰竭、美國紐約心臟協會類型III至IV)、未受控心臟心律不整

或

在收案之前6個月內之其他臨床顯著心電圖(ECG)異常，除非被視為穩且經適當治療

或

左心室射出分率<45%。

- 個體不患有臨床顯著肝疾病，包括肝炎、目前酒精濫用或肝硬化。
- 個體不具有活性B型肝炎病毒(HBV)或C型肝炎病毒(HCV)感染。

B型肝炎核心抗體(HBcAb)、B型肝炎表面抗原(HBsAg)或C型肝炎抗體陽性之個體在收案之前必須具有陰性聚合酶連鎖反應(PCR)結果。PCR陽性者將被排除。

- 個體不具有人類免疫不全病毒(HIV)感染的已知病史。注意：篩選時不需要進行HIV測試，除非係當

地準則或機構標準所規定。

- 個體在收案之前2週內不具有需要靜脈內(IV)療法或IV抗生素之已知活性細菌、病毒、真菌、分枝桿菌、寄生蟲或其他感染(排除指甲床之真菌感染)。
- 個體不具有可能影響計畫書順從性或結果判讀之顯著、未受控伴發疾病之證據。
- 個體不具有其他先前惡性病之病史，下列除外：

經治癒意圖治療且在第一劑研究藥物之前無已知活性疾病存在 $\geq 3$ 年且主治醫師認為復發風險低之惡性病

經適當治療且無疾病證據之非黑色素瘤皮膚癌或惡性痣

經適當治療且無疾病證據之原位癌

局部前列腺癌在根除性前列腺切除術後非上升前列腺特異性抗原(PSA)水準 $< 0.1$  ng/mL

- 個體尚未接受目標病灶之放射療法，若僅1個目標病灶涉入且無其他可追蹤之尚未接受放射療法之目標病灶，或在收案之4週內未接受重大手術。
- 個體不具有等級 $> 1$ 之神經病變。
- 個體必須不患有活性結核病(TB)或不具有在過去12個月內完成活性TB治療之病史。

注意：篩選時不需要實施干擾素 $\gamma$ 釋放檢定(IGRA)測試，除非疑似活性或潛伏結核病。針對陽性IGRA之個體，必須以臨床評估及放射線成像排除活性肺結核病。具有陽性IGRA且無活性疾病證據

之個體在已起始潛伏結核病感染治療(建議異菸酸酞單一療法總共6個月)後可予收案。

- 個體在篩選時不具有巨細胞病毒(CMV)病毒血症(定義為在偵測下極限以上之任何陽性水準)之證據。
- 個體不患有需要除了至多每天20 mg潑尼松(或等效物)以外之免疫抑制療法之目前自體免疫疾病。
- 個體不具有計劃主持人認為可能危及個體安全性或使研究結果冒不當風險之危及生命疾病、醫學病況或器官系統功能異常。
- 個體不具有需要治療之目前痙攣病症。
- 個體不具有已知活性SARS-CoV-2感染。若個體具有疑似SARS-CoV-2感染之徵候/症狀或最近已知接觸SARS-CoV感染者，則應進行分子(例如PCR)測試或相隔至少24小時的2個陰性抗原測試結果以排除SARS-CoV-2感染。

不符合SARS-CoV-2感染資格標準之個體必須篩選失敗且只有在他們符合下列SARS-CoV-2感染病毒廓清標準後方可再篩選：

無症狀患者自第一次陽性測試結果後經過至少10天或自恢復後至少10天，恢復定義為未使用退熱劑而緩解發燒且改善症狀。

- 個體在第一劑研究藥物的4週內必須不曾接受重大手術。

### 額外資格標準：

- 個體必須患有新診斷、未接受過治療(不包括已轉化之惰性淋巴瘤之先前治療)的DLBCL。
- 個體必須由計劃主持人認為適用於保納珠單抗、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星及潑尼松之治療。

### 劑量限制性毒性

#### 劑量限制性毒性

在劑量增量階段中之DLT可評估個體係定義為在第一週期中接受至少3劑指派劑量水準之依可利單抗或在第一劑依可利單抗後的28天期間經歷DLT之個體。

DLT評估期係定義為前4週，亦即在第一次投予依可利單抗後28天，前提是個體在這段期間已接受至少3劑依可利單抗。

下列將符合DLT的資格，除非計劃主持人可將事件歸因於清楚可識別之原因，諸如潛在疾病、疾病進展/復發、其他併發疾病或來自併用療法。

- 第5級毒性
  - 根據美國移植及細胞療法學會(ASTCT)標準之CRS分級及CRS之DLT標準
    - 根據ASTCT標準之第4級CRS或ICANS
    - 根據ASTCT標準之第3級CRS或ICANS，其在48小時內並未改善至等級 $\leq 2$ 或緩解(第0級)

- 依照 CTCAE 分級之第 4 級嗜中性球減少症持續 >7 天。
- 依照 CTCAE 分級之等級  $\geq 3$  嗜中性球減少症合併發燒持續 >2 天。
- 依照 CTCAE 分級之第 4 級血小板減少症持續 >7 天。
- 依照 CTCAE 分級之第 3 級或更高等級非血液學毒性，排除下列：
  - 第 3 級發燒 ( $>40.0^{\circ}\text{C}$  達  $\leq 24$  小時)
  - 第 3 級低血壓 (在 24 小時內緩解)
  - 不具有任何臨床後果、本質上係臨床上暫時、單離的且在 7 天內緩解之正常範圍以外之實驗室值 (此包括對醫學介入有反應之電解質異常)
  - 第 3 級 AST 及 / 或 ALT 在 7 天內回到第 1 級或基線。
  - 在 3 天內對最佳止吐劑治療有反應的第 3 級噁心。
  - 在 3 天內對最佳止吐劑治療有反應的第 3 級嘔吐。
  - 在 3 天內對最佳止瀉劑治療有反應的第 3 級腹瀉。
  - 當疲倦 / 無力在基線時存在或在最後一次投予依可利單抗後持續  $<14$  天時之第 3 級疲倦 / 無力。
  - 在基線時存在 (第 1 或 2 級) 且在 7 天內回到基線

之與先前化學療法相關之其他第3級毒性。

o 禿髮(無分級)

應起始全血計數(包括分類)之頻繁實驗室監測以紀錄血液學AE之開始及緩解。在所定義之DLT評估期期間發生之所有AE將根據以上標準評估。將監測所有AE包括該些不符合DLT資格者，且包括於依可利單抗之毒性概況的評估中，除非清楚判定該事件與依可利單抗非相關。

### 特別關注不良事件

在研究期間將監測下列特別關注不良事件：

- 細胞介素釋放症候群(CRS)
- 臨床腫瘤裂解症候群(CTLS)
- 免疫細胞相關神經毒性症候群(ICANS)

### CRS預防及前驅用藥

如作業手冊第3.4節所述，皮質類固醇、抗組織胺及退熱劑係強制前驅用藥。針對前四劑依可利單抗，抗組織胺、退熱劑及皮質類固醇係強制前驅用藥；且在此等前4劑之各者之後需要額外3天皮質類固醇，以預防/減少來自潛在CRS之症狀的嚴重性。針對前4劑依可利單抗，個體在依可利單抗投予後前4天必須實施自我進行口腔溫度監測一天3次(在清醒期間大約每6至8小時一次)。此等溫度檢查是要確保並未發展CRS之早期徵候發燒。針對第四劑之後的依可利單抗投予(亦即第二次完整劑量)，使用皮質

類固醇預防 CRS 係可選的，除非發生第 2 級或更高等級 CRS，在此情況下 CRS 預防應持續直到依可利單抗劑量的給予無後續 CRS。前驅用藥皮質類固醇投予可以建議劑量或等效物 IV 或 PO 進行。

## 研究評估

### *疾病反應及進行性疾病評估*

治療中評估：應根據 Lugano 分類讀取顯示 CR、PR 及 SD 之患者在治療中時間點的反應。針對根據 Lugano 分類顯示 PD 之患者，應實施進一步評估以了解個體是否可被視為具有 IR (根據 LYRIC)。

## 惡性淋巴瘤之 Lugano 反應標準

### *目標及非目標病灶*

目標病灶應由至多六個可測量二個直徑之最大優勢結節、結節團塊或其他淋巴瘤性病灶組成，且較佳地應來自代表個體整體疾病負荷之不同身體區域，包括縱膈及腹膜後疾病(如適用)。在基線時，可測量的結節之最長直徑必須大於 15 mm (病灶之最長橫向直徑；LDi)。可測量的結外疾病可包括於六個代表性目標病灶中。在基線時，可測量的結外病灶之 LDi 應大於 10 mm。

所有其他病灶(包括結節、結外及可評估疾病)應作為非目標病灶(例如皮膚、GI、骨、脾臟、肝臟、腎臟、胸膜或心包膜滲液、腹水、骨、骨髓)追蹤。

### 分裂病灶及融合病灶

病灶可隨時間分裂或變得融合。在分裂病灶之情況下，應將結節之個別垂直直徑乘積(PPD)加總在一起以代表分裂病灶之PPD；將此PPD加至剩餘病灶之PPD的總和以測量反應。若任何或所有此等離散結節發生後續生長，則各個別結節之最低點係用於判定進展。在融合病灶之情況下，融合團塊之PPD應與個別結節之PPD的總和比較，其中融合團塊之PPD相較於個別結節之總和需要增加超過50%以指示PD。不再需要LDi及最小直徑(垂直於LDi之最短軸；SDi)來判定進展。

表3：惡性淋巴瘤之Lugano反應標準

| 反應       | 部位               | 基於PET-CT之反應                                                                                                                                            | 基於CT之反應                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 完全反應     |                  | <b>完全代謝反應</b>                                                                                                                                          | <b>完全放射線反應(下列所有)</b>                                                                                                                                                                                                                    |
|          | 淋巴結及淋巴外部位        | 在5PS上分數1、2或3且有或無殘餘團塊。一般認為在具有高度生理攝取之Waldeyer氏環或結外部位中或在脾臟或骨髓內活化(例如以化學療法或骨髓樣群落刺激因子)，攝取可高於正常縱膈及/或肝臟。在此情況下，若初始涉入之部位的攝取並未高於周圍正常組織，即使該組織具有高度生理攝取，則可推導為完全代謝反應。 | 目標結節/結節團塊必須消退至LDi ≤1.5 cm。無疾病之淋巴外部位                                                                                                                                                                                                     |
|          | 非測量病灶            | 不適用                                                                                                                                                    | 不存在                                                                                                                                                                                                                                     |
|          | 器官腫大             | 不適用                                                                                                                                                    | 消退至正常                                                                                                                                                                                                                                   |
|          | 新病灶              | 無                                                                                                                                                      | 無                                                                                                                                                                                                                                       |
|          | 骨髓               | 在骨髓中無FDG親合疾病之證據                                                                                                                                        | 形態學正常；若不確定，則IHC陰性                                                                                                                                                                                                                       |
| 部分反應     |                  | <b>部分代謝反應</b>                                                                                                                                          | <b>部分緩解(下列所有)</b>                                                                                                                                                                                                                       |
|          | 淋巴結及淋巴外部位        | 分數4或5 <sup>2</sup> 且相較於基線減少攝取及任何大小之殘餘團塊                                                                                                                | 至多6個目標可測量的結節及結外部位之SPD≥50%降低                                                                                                                                                                                                             |
|          |                  | 在期中，此等發現表明有反應的疾病。在治療結束時，此等發現表明殘餘疾病。                                                                                                                    | 當病灶太小以致無法在CT上測量時，指派5mm×5 mm作為預設值。當不再可見時，指派0×0 mm。針對>5 mm×5 mm但小於正常之結節，使用實際測量來計算                                                                                                                                                         |
|          | 非測量病灶            | 不適用                                                                                                                                                    | 不存在/正常、消退，但無增加                                                                                                                                                                                                                          |
|          | 器官腫大             | 不適用                                                                                                                                                    | 脾臟超出正常的長度必須消退>50%                                                                                                                                                                                                                       |
|          | 新病灶              | 無                                                                                                                                                      | 無                                                                                                                                                                                                                                       |
|          | 骨髓               | 殘餘攝取高於正常骨髓中之攝取，但相較於基線減少(允許與來自化學療法之反應性變化相容之瀰漫性攝取)。若在結節反應之情況下，在骨髓中有持續的局部變化，應考慮以MRI或活體組織切片或間隔掃描進一步評估。                                                     | 不適用                                                                                                                                                                                                                                     |
| 無反應或穩定疾病 |                  | <b>無代謝反應</b>                                                                                                                                           | <b>穩定疾病</b>                                                                                                                                                                                                                             |
|          | 目標結節/結節團塊、結外病灶   | 分數4或5 <sup>2</sup> 且在期中或治療結束時之FDG攝取相較於基線無顯著變化                                                                                                          | 至多6個優勢可測量的結節及結外部位之SPD相較於基線<50%降低；不符合進行性疾病之標準                                                                                                                                                                                            |
|          | 非測量病灶            | 不適用                                                                                                                                                    | 與進展一致之無增加                                                                                                                                                                                                                               |
|          | 器官腫大             | 不適用                                                                                                                                                    | 與進展一致之無增加                                                                                                                                                                                                                               |
|          | 新病灶              | 無                                                                                                                                                      | 無                                                                                                                                                                                                                                       |
|          | 骨髓               | 相較於基線無變化                                                                                                                                               | 不適用                                                                                                                                                                                                                                     |
| 進行性疾病    |                  | <b>進行性代謝疾病</b>                                                                                                                                         | <b>進行性疾病需要下列至少1者</b>                                                                                                                                                                                                                    |
|          | 個別目標結節/結節團塊、結外病灶 | 分數4或5 <sup>2</sup> 且相較於基線攝取強度增加及/或與期中或治療結束評估淋巴瘤一致之新FDG親合焦點                                                                                             | PPD進展：<br>個別結節/病灶必須為異常，其中：<br>▪ LDi >1.5 cm且<br>▪ 相較於PPD最低點增加≥50%且<br>▪ LDi或SDi相較於最低點增加<br>▪ 病灶≤2 cm者0.5 cm<br>▪ 病灶>2 cm者1.0 cm<br>在脾腫大(>13 cm)之環境中，脾長度必須增加>50%之其先前增加超過基線之程度(例如15-cm脾臟必須增加至≥16 cm)。若無先前脾腫大，則必須相較於基線增加至少2 cm。<br>新或反覆脾腫大 |
|          | 非測量病灶            | 無                                                                                                                                                      | 原先既有非測量病灶之新或清楚進展                                                                                                                                                                                                                        |

|  |     |                                                            |                                                                                                        |
|--|-----|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 新病灶 | 與淋巴瘤而非另一病因學(例如感染、發炎)一致之新FDG親合焦點；若不確定新病灶之病因學，可考慮活體組織切片或間隔掃描 | 先前緩解病灶再生長<br>任何軸>1.5 cm之新結節<br>任何軸>1.0 cm之新結外部位；若任何軸<1.0 cm，則其存在必須明確且必須可歸因於淋巴瘤<br>可明確歸因於淋巴瘤之任何大小之可評估疾病 |
|  | 骨髓  | 新或復發FDG親合焦點                                                | 新或復發涉入                                                                                                 |

5PS=5分量表；CT=電腦斷層攝影；FDG=氟去氧葡萄糖；IHC=免疫組織化學；LDi=病灶之最長橫向直徑；MRI=磁共振造影；PET=正子發射斷層攝影；PPD=LDi與垂直直徑之交叉乘積；SDi=垂直於LDi之最短軸；SPD=多個病灶之垂直直徑乘積之總和。

1. 在許多個體中分數3指示標準治療之良好預後，特別是如果在期中掃描之時。然而，在涉及PET之試驗中(其中探討減量)，較佳的是考慮分數3為不當反應(以避免治療不足)。
- 測量優勢(目標)病灶：經選擇之二個直徑可清楚測量之至多六個最大優勢結節、結節團塊及結外病灶。
    - 結節應較佳地來自身體之不同區域且應包括(如適用)縱膈及腹膜後區域。
    - 非結節病灶包括該些於固體器官(例如肝臟、脾臟、腎臟、肺臟)、胃腸道涉入、皮膚病灶中者或該些在觸診時注意到者。
  - 非測量病灶：任何未選擇作為測量、優勢疾病及真正可評估疾病之疾病應被視為非測量。
    - 此等部位包括未選擇作為優勢或可測量，或不符合可測量性規定但仍被視為異常，以及真正可評估疾病之任何結節、結節團塊及結外部位，其係難以定量追蹤並測量之疑似疾病

之任何部位，包括胸膜滲液、腹水、骨病灶、軟腦膜疾病、腹部團塊及無法確認及成像追蹤之其他病灶。

- 在 Waldeyer 氏環或結外部位(例如 GI 道、肝臟、骨髓)中，完全代謝反應之 FDG 攝取可高於縱膈，但應不高於周圍正常生理攝取(例如因化學療法或骨髓樣生長因子所致之骨髓活化)。

2. PET 5PS：1=無高於背景之攝取；2=攝取 $\leq$ 縱膈；3=攝取 $>$ 縱膈但 $\leq$ 肝臟；4=攝取中度 $>$ 肝臟；5=攝取顯著高於肝臟及/或新病灶；x=不太可能與淋巴瘤相關之新攝取區域。

來源：Cheson BD, Fisher R, Barrington SF, 等人. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32:3059-68。

## 淋巴瘤免疫調控性療法反應標準(LYRIC)

臨床研究已顯示癌症免疫療法可導致早期明顯放射線學進展(包括出現新病灶)及隨後的延遲反應。由於此腫瘤大小之初始增加可能係由在 T 細胞反應之環境中的免疫細胞浸潤所造成，此進展可能並不指示真正的疾病進展，且因此被稱為「偽進展(pseudoprogression)」。

依可利單抗(GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20)與偽進展之關聯目前仍未知，但其作用機制意味著可預期偽進展。

目前 Lugano 反應評估標準並未將偽進展納入考量，且

在觀察到非典型反應之後有過早中止潛在有效免疫調控性藥物之顯著風險。非典型反應的特徵在於既有病灶之早期進展及隨後有所反應，或在有或無他處腫瘤收縮下發展新病灶。

LYRIC係Lugano反應評估標準之修改，其調適為基於免疫之療法，且其推行新的減輕反應類別：「不定反應」(IR)標示法。導入此IR標示法以潛在識別「非典型反應」病例，直到藉由活體組織切片或後續成像確認為病發(flare)/偽進展或真正PD。LYRIC及Lugano標準將在本研究中評估。

### 不確定反應(IR)類別

顯示根據Lugano分類<sup>7</sup>之PD之個體在3種下列情況之1或多者下將被視為具有IR。

**IR (1)：**在療法之前12週，整體腫瘤負荷增加(如藉由直徑乘積之總和[SPD]評估) $\geq 50\%$ 之至多6個目標病灶，但無臨床惡化。

**IR (2)：**在治療期間之任何時間出現新病灶或一或多個既有病灶生長 $\geq 50\%$ ；發生在整體腫瘤負荷缺乏整體進展( $SPD < 50\%$ 增加)之情況下，如藉由在治療期間之任何時間至多6個病灶之SPD測量。

**IR (3)：**1或多個病灶之FDG攝取增加但病灶大小或數量無併發增加。

篩選評估：篩選時，應根據如上詳述之Lugano分類讀

取 FDG-PET/CT 及診斷性 CT 或 MRI 掃描。

治療中評估：應根據 Lugano 分類讀取顯示 CR、PR 及 SD 之患者在治療中時間點的反應。針對根據 Lugano 分類顯示 PD 之患者，應實施進一步評估以了解個體是否可被視為具有 IR (根據 LYRIC)。

### 療效統計分析

敘述統計學及個體清單將用於概述各依可利單抗劑量水準 (24 mg 及 48 mg) 之資料。針對連續變數觀察次數，將使用平均數、標準差、中位數及範圍。針對類別變數，將概述頻率及百分比。針對事件發生所需時間終點，將提供 Kaplan-Meier 估計值。

### 關鍵次要療效終點之摘要及分析

整體反應率 (ORR) 係定義為達成由計劃主持人所評估之按照 Lugano 2014 標準判定之 CR 或 PR 之最佳整體反應的個體比例。將提供各組之點估計值連同 95% 確切信賴區間 (CI)。

反應持續時間 (DOR) 係針對達成 CR 或 PR 之最佳整體反應之個體 (「反應者」) 定義為自初始 CR/PR 至最早發生由計劃主持人所評估之按照 Lugano 2014 標準判定之疾病進展、或任何原因死亡之以月計之時間。無放射線學疾病進展之存活反應者將設限在最後一次適當疾病評估之時間。

反應者數量、DOR 事件數量及最早促成事件 (疾病進

展或死亡)將依照組別概述。將使用 **Kaplan-Meier**方法估計各組之 **DoR**之分布。

無進展存活期(**PFS**)係針對所有組中之個體定義為以月計之時間自第一劑研究藥物至最早發生由計劃主持人所評估之按照 **Lugano 2014**標準判定之疾病進展、或任何原因死亡之以月計之時間。無疾病進展之存活個體將設限在最後一次適當疾病評估之時間。無基線後疾病評估之存活個體將設限在第一劑研究藥物之日期。

**PFS**事件數量及最早促成事件(疾病進展或死亡)將依照組別呈現。將使用 **Kaplan-Meier**方法估計**PFS**之分布。

完全反應率係定義為達成由計劃主持人所評估之按照 **Lugano 2014**標準判定之**CR**之最佳整體反應的個體比例。將提供各組之點估計值連同**95%**確切信賴區間(**CI**)。

發生反應所需時間(**TTR**)係針對達成由計劃主持人所評估之按照 **Lugano 2014**標準判定之**CR**或**PR**之最佳整體反應之個體(「反應者」)定義為自第一劑研究藥物至初始**CR/PR**之以月計之時間。

將提供各組之反應者數量連同**TTR**之敘述摘要。

整體存活期(**OS**)係針對所有組中之個體定義為自第一劑依可利單抗至任何原因死亡之以月計之時間。在研究結束或在分析之時間仍在世之個體將設限在最後已知在世日期。

將提供死亡數量及**OS**分布之 **Kaplan-Meier**估計值。

安全性統計分析

依可利單抗與其他藥劑組合之安全性及耐受性將藉由評估研究藥物暴露、劑量中斷、減少、延遲及中止之發生率、AE包括AESI、SAE、死亡及不良事件之變化及生命徵象參數來評估。

治療引發AE將根據Medical Dictionary for Regulatory Activities依照System Organ Class內之較佳用語概述。將概述經歷DLT之個體的數量及百分比。將於SAP中提供額外細節。

當適用時，血液化學及血液學實驗室測定值將根據NCI CTCAE分類及概述。將於SAP中提供額外細節。

藥物動力學統計分析

依可利單抗之血漿濃度連同PK參數值將針對各研究世代內之藥物列表。摘要統計將藉由PK濃度之取樣時間及PK參數之週期及/或回診計算。將概述依可利單抗ADA(及nAb，如果適用的話)之結果。可進行被視為適當之額外探索性分析。

初步結果

劑量增量(依可利單抗 24 mg + Pola-R-CHP)

收案個體數量：8

推估具有至少1次基線後療效評估之個體數量：8

具有可用基線後療效評估之個體數量：4

- ORR =100%(4/4)

- CRR =75%(3/4)

劑量增量(依可利單抗 48 mg + Pola-R-CHP)

收案個體數量：4

推估具有至少1次基線後療效評估之個體數量：0

具有可用基線後療效評估之個體數量：0

表4：序列摘要

| SEQ ID | 描述                                            | 序列                                                                                                                                                                                                          |
|--------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1      | huCD3 VH CDR1                                 | GFTFNTYA                                                                                                                                                                                                    |
| 2      | huCD3 VH CDR2                                 | IRSKYNNYAT                                                                                                                                                                                                  |
| 3      | huCD3 VH CDR3                                 | VRHGNFGNSYVSWFAY                                                                                                                                                                                            |
| 4      | huCD3 VL CDR1                                 | TGAVTTSNY                                                                                                                                                                                                   |
| -      | huCD3 VL CDR2                                 | GTN                                                                                                                                                                                                         |
| 5      | huCD3 VL CDR3                                 | ALWYSNLWV                                                                                                                                                                                                   |
| 6      | huCD3 VH1                                     | EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFNTYA</u> AMNWVRQAPGKGLE<br>WVAR <u>IRSKYNNYAT</u> YYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTEDTA<br>MYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS                                                    |
| 7      | huCD3 VL1                                     | QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAF<br>RGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALWYS<br><u>NLWVFGGGTKLTVL</u>                                                                                |
| 8      | VH CD20 – 7D8 CDR1                            | GFTFHDYA                                                                                                                                                                                                    |
| 9      | VH CD20 – 7D8 CDR2                            | ISWNSGTI                                                                                                                                                                                                    |
| 10     | VH CD20 – 7D8 CDR3                            | AKDIQYGNYYYGMDV                                                                                                                                                                                             |
| 11     | VL CD20 – 7D8 CDR1                            | QSVSSY                                                                                                                                                                                                      |
| -      | VL CD20 – 7D8 CDR2                            | DAS                                                                                                                                                                                                         |
| 12     | VL CD20 – 7D8 CDR3                            | QQRSNWPIT                                                                                                                                                                                                   |
| 13     | VH CD20 – 7D8                                 | EVQLVESGGGLVQPDRLRLSCAAS <u>GFTFHDYA</u> AMHWVRQAPGKGLE<br>WVSTISWNSGTIGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAL<br>YYC <u>AKDIQYGNYYYGMDV</u> WGQGTTVTVSS                                                         |
| 14     | VL CD20 – 7D8                                 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY<br><u>DAS</u> NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYC <u>QQRSNWPITF</u><br>GQGTRLEIK                                                                          |
| 15     | IgG1 重鏈恆定區 – WT<br>(根據EU編號之胺<br>基酸位置118至447)。 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<br>GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK<br>RVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV |

|    |                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | CH3 區斜體字                                                      | LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE<br>EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS<br>FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG                                                                                                                                                                                                                                            |
| 16 | IgG1-LFLEDA 重鏈<br>恆定區(根據EU編號之<br>胺基酸位置118至447)。               | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<br>GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK<br>RVEPKSCDKHTHTCPPCPAPE <u>FE</u> GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVA <u>V</u> SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE<br>EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS<br>FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG          |
| 17 | IgG1 F405L<br><br>(根據EU編號之胺基酸<br>位置118至447)                   | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<br>GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK<br>RVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE<br>EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS<br>F <u>L</u> LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG                   |
| 18 | IgG1-K409R<br><br>(根據EU編號之胺基酸<br>位置118至447)                   | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<br>GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK<br>RVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE<br>EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS<br>FFLYS <u>R</u> LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG                   |
| 19 | IgG1 -LFLEDA-F405L<br>(FEAL)<br>(根據EU編號之胺基酸<br>位置118至447)     | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<br>GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK<br>RVEPKSCDKHTHTCPPCPAPE <u>FE</u> GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVA <u>V</u> SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE<br>EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS<br>F <u>L</u> LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG |
| 20 | IgG1 -LFLEDA-K409R<br>(FEAR)<br><br>(根據EU編號之胺基酸<br>位置118至447) | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<br>GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK<br>RVEPKSCDKHTHTCPPCPAPE <u>FE</u> GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVA <u>V</u> SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE                                                                                                           |

|    |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                 | EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYS <u>RL</u> TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 21 | IgG1 CH3 區                      | GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 22 | 恆定區人類λ LC                       | GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 23 | 恆定區人類κ LC                       | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 24 | huCD3-LFLEDA-F405L (FEAL) 重鏈    | EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE <u>FE</u> GGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA <u>AV</u> SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG       |
| 25 | huCD3 VL+CL 輕鏈                  | QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAFRGLIGGTNKRAGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS <hr/> HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 26 | CD20-7D8-LFLEDA-K409R (FEAR) 重鏈 | EVQLVESGGGLVQPDRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGTIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE <u>FE</u> GGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA <u>AV</u> SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYS <u>RL</u> TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG |

|    |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 | CD20 – 7D8 VL+CL<br>輕鏈 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIY<br>DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCQQRSNWPITF<br>GQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ<br>WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE<br>VTHQGLSPVTKSFNRGEC                                                                                        |
| 28 | 人類CD3 (ε)              | MQSGTHWRVLGLCLLSVGWVGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVI<br>LTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSG<br>YYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITG<br>GLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPVPNPDY<br>EPIRKGQRDLYSGLNQRR                                                                                             |
| 29 | 人類CD20                 | MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRRMSSLVGPTQSFFM<br>RESKTLGAVQIMNGLFHIALGGLLMIPAGIYAPICVTVWYPLWGGIM<br>YISGSLLAATEKNSRKCLVKGMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKIS<br>HFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQSLFLGILS<br>VMLLFAFFQELVIAGIVENEWKRTCSPKSNIVLLSAEEKKEQTIEIKEEV<br>VGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEETETNFPPEPPQDQESSPIENDSSP |

粗體字及畫底線係 F；E；A；L及R，分別對應於位置 234及235；265；405及409，該等位置係根據 EU編號。在可變區中，根據 IMGT定義註解之該等 CDR區係畫底線。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="895150中譯序列表
.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-
07-19">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>112103162</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-01-30</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>P0188-WO-PCT</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>US 63/304,422</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-01-28</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">丹麥商珍美寶股份有限公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>GENMAB A/S</ApplicantNameLatin>
  <InventorName languageCode="zh">趙 永樂</InventorName>
  <InventorNameLatin>Chiu, Christopher W. L. </InventorNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">在用於治療瀰漫性大型B細胞淋巴瘤之組合療法中
針對C D 3和C D 2 0之雙特異性抗體</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="en">Bispecific antibody against CD3 and CD20 in
combination therapy for treating diffuse large B-cell lymphoma</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>29</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>CDR序列</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q2">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFTFNTYA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q3">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>CDR序列</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>IRSKYNNYAT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>CDR序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q6">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VRHGNFGNSYVSWFAY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>CDR序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q8">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TGAVTTSNY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q9">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>CDR序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ALWYSNLWV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q11">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region sequence
1</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區序列1</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q12">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSKSSLYLQMNNLKTEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Light chain variable region
sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>輕鏈可變區序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q14">
```



```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFTFHDYA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q17">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>CDR序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q18">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ISWNSGTI</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q19">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>CDR序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AKDIQYGNYYYGMDV</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q21">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>CDR序列</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q22">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QSVSSY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q23">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>CDR sequence</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>CDR序列</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q24">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQRSNWPIT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q25">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region
sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q26">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPDRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGTIGYAD
SVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q27">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Light chain variable region
sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>輕鏈可變區序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q28">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPITFGQGTRLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q53">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q54">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Heavy chain constant region</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>重鏈恆定區</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q55">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q56">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Heavy chain constant region</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>重鏈恆定區</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q57">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q58">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Heavy chain constant region</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>重鏈恆定區</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q59">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q60">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Heavy chain constant region</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <NonEnglishQualifier_value>重鏈恆定區</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q61">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q62">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>Heavy chain constant region</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>重鏈恆定區</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q63">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q64">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q65">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSQCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDSeq_sequence>

```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q66">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
    DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q67">
```

```
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Antibody heavy chain</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>抗體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q68">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY
ADSVKDRFTISRDDSSSLYLQMNNLKTEDTAMYCYVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKHTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFSLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>215</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q69">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Antibody light chain</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>抗體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q70">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTGQAFRGLIGGTNKRAPGVPA
RFGSLIGDKAALTITGAQADDESIYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF
YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDS
eq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q71">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Antibody heavy chain</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>抗體重鏈</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q72">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPDRSLRLSCAASGFTFHDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGTIGYAD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
KSCDKHTCTPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVHLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_s
equence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q73">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Antibody light chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>抗體輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q74">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>207</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..207</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q75">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQSGTHWRVLGLCLLSVGWVGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHN
DKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITG
GLLLLYYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPVPNPDYEP IRKGQRDLYSGLNQRR I</INSDSeq_seque
nce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>297</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..297</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q76">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTTPRNSVNGTFPAEPMKGPIAMQSGPKPLFRMSSLVGPTQSFFMRESKTLGAVQIMNGLF
HIALGGLLMIPAGIYAPICVTWVWYPLWGGIMYIISGSLLAATEKNSRKCLVKGKMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIK
ISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVENEWKRTCSR
PKSNIVLLSAEEKKEQTIEIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEETETNFPEPPQDQESSPIENDSSP</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種治療人類個體之瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，該方法包含向該個體投予雙特異性抗體及有效量的(a)保納珠單抗維多汀(polatuzumab vedotin)、(b)利妥昔單抗(rituximab)、(c)環磷醯胺(cyclophosphamide)、(d)多柔比星(doxorubicin)及(e)潑尼松(prednisone)或其等效物，其中該雙特異性抗體包含：

(i)第一結合臂，其包含第一抗原結合區，該第一抗原結合區與人類CD3 $\epsilon$ ( $\epsilon$ )結合，且包含可變重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區，其中該VH區包含在SEQ ID NO：6之VH區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列，且該VL區包含在SEQ ID NO：7之VL區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列；及

(ii)第二結合臂，其包含第二抗原結合區，該第二抗原結合區與人類CD20結合，且包含VH區及VL區，其中該VH區包含在SEQ ID NO：13之VH區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列，且該VL區包含在SEQ ID NO：14之VL區序列中之CDR1、CDR2及CDR3序列；

其中該雙特異性抗體係以24 mg或48 mg的劑量投予，且其中保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、潑尼松或其等效物及該雙特異性抗體係以21天週期投予。

【請求項2】如請求項1之方法，其中該雙特異性抗體係以24 mg的劑量投予。

【請求項3】如請求項1之方法，其中該雙特異性抗體係以48 mg的劑量投予。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之方法，其中該雙特異性抗體係每週投予一次(每週投予)。

【請求項5】如請求項4之方法，其中該每週投予24 mg或48 mg係實施3又1/3個21天週期。

【請求項6】如請求項4或5之方法，其中在該每週投予之後，該雙特異性抗體係每三週投予一次，諸如在21天週期中之各21天週期的第1天投予。

【請求項7】如請求項6之方法，其中該每三週投予一次係實施至少4個21天週期。

【請求項8】如請求項7之方法，其中該每三週投予一次係實施4個21天週期。

【請求項9】如請求項4至8中任一項之方法，其中在該每週投予24 mg或48 mg之前，該雙特異性抗體之啟動劑量係在該21天週期之週期1投予。

【請求項10】如請求項9之方法，其中該啟動劑量係在投予該第一個每週劑量24 mg或48 mg之前二週投予。

【請求項11】如請求項9或10之方法，其中該啟動劑量係0.16 mg。

【請求項12】如請求項9至11中任一項之方法，其中在投予該啟動劑量之後且在投予該第一個每週劑量24 mg或48 mg之前，投予該雙特異性抗體之中間劑量。

【請求項13】如請求項12之方法，其中於該第一個每

週劑量 24 mg 或 48 mg 在週期 1 之第 15 天投予之前，該啟動劑量係在第 1 天投予且該中間劑量係在第 8 天投予。

【請求項 14】如請求項 12 或 13 之方法，其中該中間劑量係 0.8 mg。

【請求項 15】如請求項 1 至 14 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體係皮下投予。

【請求項 16】如請求項 1 至 15 中任一項之方法，其中保納珠單抗維多汀係每三週投予一次。

【請求項 17】如請求項 1 至 16 中任一項之方法，其中該每三週投予一次保納珠單抗維多汀係實施 6 個 21 天週期。

【請求項 18】如請求項 1 至 17 中任一項之方法，其中保納珠單抗維多汀係以 1.8 mg/kg 的劑量投予。

【請求項 19】如請求項 1 至 18 中任一項之方法，其中保納珠單抗維多汀係在各 21 天週期的第 1 天投予。

【請求項 20】如請求項 1 至 18 中任一項之方法，其中利妥昔單抗係每三週投予一次。

【請求項 21】如請求項 20 之方法，其中該每三週投予一次利妥昔單抗係實施 6 個 21 天週期。

【請求項 22】如請求項 1 至 21 中任一項之方法，其中利妥昔單抗係以 375 mg/m<sup>2</sup> 的劑量投予。

【請求項 23】如請求項 1 至 22 中任一項之方法，其中利妥昔單抗係在各 21 天週期的第 1 天投予。

【請求項 24】如請求項 1 至 23 中任一項之方法，其中

環磷醯胺係每三週投予一次。

【請求項25】如請求項24之方法，其中該每三週投予一次環磷醯胺係實施6個21天週期。

【請求項26】如請求項1至25中任一項之方法，其中環磷醯胺係以750 mg/m<sup>2</sup>的劑量投予。

【請求項27】如請求項1至26中任一項之方法，其中環磷醯胺係在各21天週期的第1天投予。

【請求項28】如請求項1至27中任一項之方法，其中多柔比星係每三週投予一次。

【請求項29】如請求項28之方法，其中該每三週投予一次多柔比星係實施6個21天週期。

【請求項30】如請求項1至29中任一項之方法，其中多柔比星係以50 mg/m<sup>2</sup>的劑量投予。

【請求項31】如請求項1至30中任一項之方法，其中多柔比星係在各21天週期的第1天投予。

【請求項32】如請求項1至31中任一項之方法，其中潑尼松之該等效物係普賴蘇龍(prednisolone)。

【請求項33】如請求項1至32中任一項之方法，其中潑尼松或普賴蘇龍係在該21天週期的第1天至第5天一天投予一次。

【請求項34】如請求項33之方法，其中潑尼松或普賴蘇龍係投予6個21天週期。

【請求項35】如請求項1至34中任一項之方法，其中潑尼松或普賴蘇龍係以100 mg/天的劑量投予。

【請求項36】如請求項1至35中任一項之方法，其中潑尼松或普賴蘇龍係在各21天週期的第1至5天投予。

【請求項37】如請求項1至36中任一項之方法，其中保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、潑尼松或其等效物及該雙特異性抗體係在同一天投予(例如在該21天週期之週期1至6或週期1至8的第1天)。

【請求項38】如請求項1、2及4至37中任一項之方法，其中投予係以21天週期實施，且其中：

(a)該雙特異性抗體係投予如下：

(i)在週期1中，0.16 mg的啟動劑量係在第1天投予，0.8 mg的中間劑量係在第8天投予，且24 mg的劑量係在第15天投予；

(ii)在週期2至4中，24 mg的劑量係在第1、8及15天投予；

(iii)在週期5至8中，24 mg的劑量係在第1天投予；

(b)保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺及多柔比星係在週期1至6的第1天投予；且

(c)潑尼松或其等效物係在週期1至6的第1至5天投予。

【請求項39】如請求項1及3至37中任一項之方法，其中投予係以21天週期實施，且其中：

(a)該雙特異性抗體係投予如下：

(i)在週期1中，0.16 mg的啟動劑量係在第1天投予，0.8 mg的中間劑量係在第8天投予，且48

mg的劑量係在第15天投予；

(ii)在週期2至4中，48 mg的劑量係在第1、8及15天投予；

(iii)在週期5至8中，48 mg的劑量係在第1天投予；

(b)保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺及多柔比星係在週期1至6的第1天投予；且

(c)潑尼松或其等效物係在週期1至6的第1至5天投予。

【請求項40】如請求項1至39中任一項之方法，其中該雙特異性抗體係皮下投予。

【請求項41】如請求項1至40中任一項之方法，其中利妥昔單抗係靜脈投予。

【請求項42】如請求項1至41中任一項之方法，其中環磷醯胺係靜脈投予。

【請求項43】如請求項1至42中任一項之方法，其中多柔比星係靜脈投予。

【請求項44】如請求項1至43中任一項之方法，其中潑尼松或普賴蘇龍係靜脈或口服投予。

【請求項45】如請求項1至44中任一項之方法，其中保納珠單抗維多汀、利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、潑尼松及該雙特異性抗體係依序投予。

【請求項46】如請求項1至45中任一項之方法，其中該DLBCL係經組織學確認之CD20+疾病。

【請求項47】如請求項1至46中任一項之方法，其中

該 DLBCL 係具有 MYC 及 Bcl-2 及 / 或 Bcl-6 轉位 (雙命中或三命中) 之高惡性度 B 細胞淋巴瘤。

【請求項 48】如請求項 1 至 47 中任一項之方法，其中該 DLBCL 係 3B 級濾泡性淋巴瘤。

【請求項 49】如請求項 1 至 48 中任一項之方法，其中該個體的國際預後指數 (IPI) 分數為 2 至 5。

【請求項 50】如請求項 1 至 49 中任一項之方法，其中該個體不曾接受 DLBCL 或 3B 級濾泡性淋巴瘤的先前療法。

【請求項 51】如請求項 1 至 50 中任一項之方法，其中：

(i) 該雙特異性抗體之該第一抗原結合區包含：VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3，其分別包含如 SEQ ID NO：1、2 及 3 所示之胺基酸序列，及 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3，其分別包含如 SEQ ID NO：4、序列 GTN 及 SEQ ID NO：5 所示之胺基酸序列；且

(ii) 該雙特異性抗體之該第二抗原結合區包含：VHCDR1、VHCDR2 及 VHCDR3，其分別包含如 SEQ ID NO：8、9 及 10 所示之胺基酸序列，及 VLCDR1、VLCDR2 及 VLCDR3，其分別包含如 SEQ ID NO：11、序列 DAS 及 SEQ ID NO：12 所示之胺基酸序列。

【請求項 52】如請求項 1 至 51 中任一項之方法，其中：

(i) 該雙特異性抗體之該第一抗原結合區包含：VH

區，其包含 SEQ ID NO：6 之胺基酸序列，及 VL 區，其包含 SEQ ID NO：7 之胺基酸序列；且

(ii) 該雙特異性抗體之該第二抗原結合區包含：VH 區，其包含 SEQ ID NO：13 之胺基酸序列，及 VL 區，其包含 SEQ ID NO：14 之胺基酸序列。

【請求項 53】如請求項 1 至 52 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體之該第一結合臂係衍生自人源化抗體，較佳地衍生自全長 IgG1  $\lambda(\lambda)$  抗體。

【請求項 54】如請求項 53 之方法，其中該雙特異性抗體之該第一結合臂包含  $\lambda$  輕鏈恆定區，其包含如 SEQ ID NO：22 所示之胺基酸序列。

【請求項 55】如請求項 1 至 54 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體之該第二結合臂係衍生自人類抗體，較佳地衍生自全長 IgG1  $\kappa(\kappa)$  抗體。

【請求項 56】如請求項 55 之方法，其中該第二結合臂包含  $\kappa$  輕鏈恆定區，其包含如 SEQ ID NO：23 所示之胺基酸序列。

【請求項 57】如請求項 1 至 56 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體係具有人類 IgG1 恆定區之全長抗體。

【請求項 58】如請求項 1 至 57 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含恆性 Fc 區。

【請求項 59】如請求項 1 至 58 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含第一重鏈及第二重鏈，其中在該第一及第二重鏈兩者中，對應於 SEQ ID NO：15 之人類 IgG1 重

鏈恆定區的位置 L234、L235 及 D265 之位置的胺基酸分別係 F、E 及 A。

【請求項 60】如請求項 1 至 59 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含第一重鏈及第二重鏈，其中在該第一重鏈中，對應於 SEQ ID NO：15 之人類 IgG1 重鏈恆定區的 F405 之位置的胺基酸係 L，且其中在該第二重鏈中，對應於 SEQ ID NO：15 之人類 IgG1 重鏈恆定區的 K409 之位置的胺基酸係 R，或反之亦然。

【請求項 61】如請求項 1 至 60 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含第一重鏈及第二重鏈，其中

(i) 在該第一及第二重鏈兩者中，對應於 SEQ ID NO：15 之人類 IgG1 重鏈恆定區的位置 L234、L235 及 D265 之位置的胺基酸分別係 F、E 及 A，且

(ii) 在該第一重鏈中，對應於 SEQ ID NO：15 之人類 IgG1 重鏈恆定區的 F405 之位置的胺基酸係 L，且其中在該第二重鏈中，對應於 SEQ ID NO：15 之人類 IgG1 重鏈恆定區的 K409 之位置的胺基酸係 R，或反之亦然。

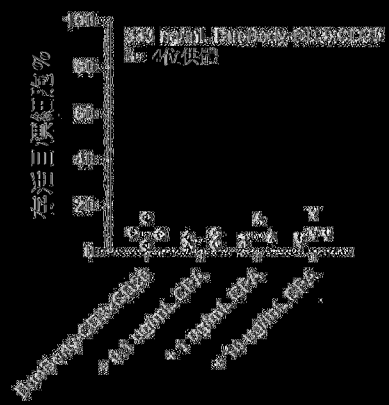
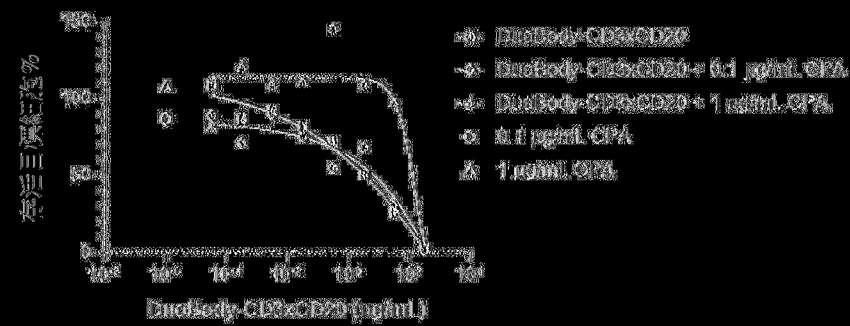
【請求項 62】如請求項 61 之方法，其中該雙特異性抗體包含重鏈恆定區，其包含 SEQ ID NO：19 及 20 之胺基酸序列。

【請求項 63】如請求項 1 至 62 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含：分別包含如 SEQ ID NO：24 及 25 所示之胺基酸序列之重鏈及輕鏈，及分別包含如 SEQ ID NO：26 及 27 所示之胺基酸序列之重鏈及輕鏈。

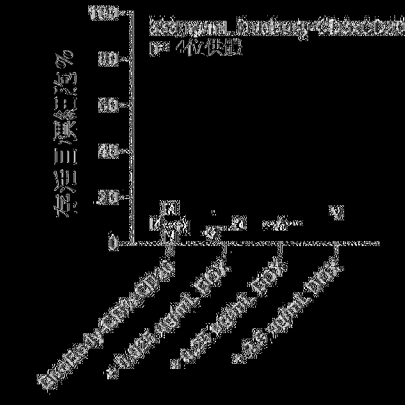
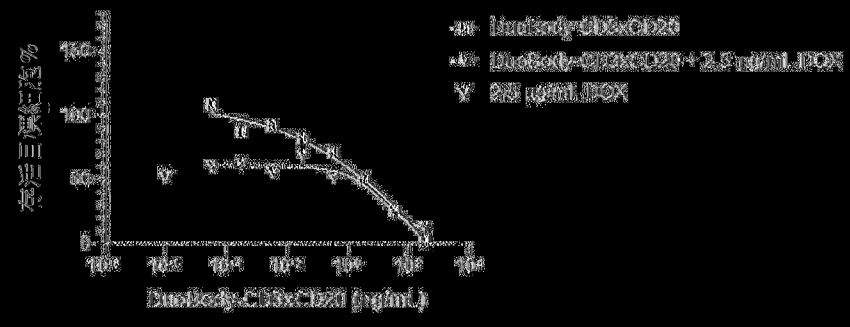
【請求項 64】如請求項 1 至 63 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含：分別由 SEQ ID NO：24 及 25 之胺基酸序列所組成之重鏈及輕鏈，及分別由 SEQ ID NO：26 及 27 之胺基酸序列所組成之重鏈及輕鏈。

【請求項 65】如請求項 1 至 64 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體係依可利單抗(epcoritamab)或其生物類似物。

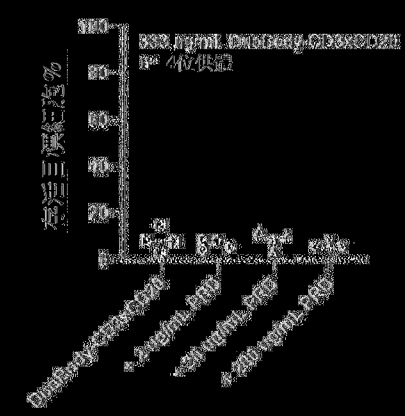
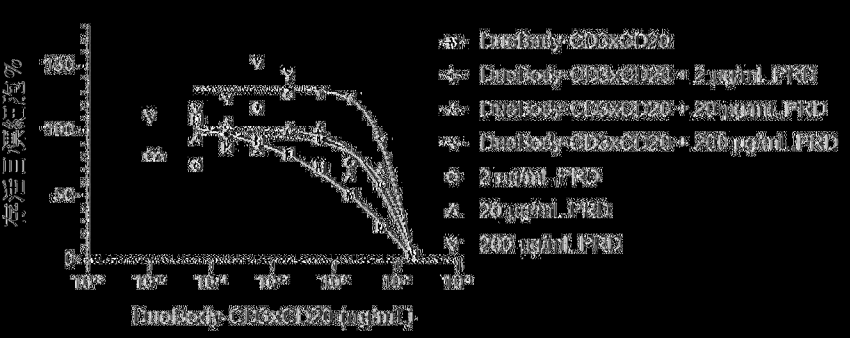
A

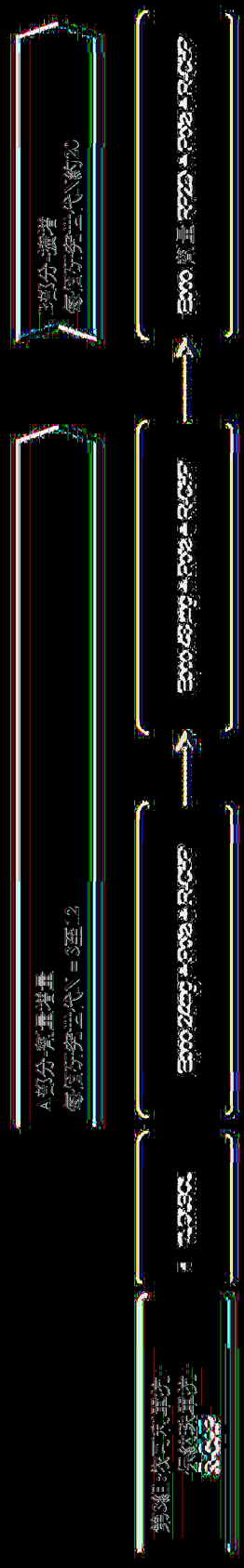


B



C





(圖2)