



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119113101 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 13

(21) 申请号 202411084558.2

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2022.08.05

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/675 (2006.01)

63/230,725 2021.08.07 US

A61K 31/704 (2006.01)

63/230,735 2021.08.07 US

A61K 31/573 (2006.01)

63/282,002 2021.11.22 US

(62) 分案原申请数据

202280065851.7 2022.08.05

(71) 申请人 基因泰克公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

(72) 发明人 平田春江 C·K·Y·李 金欢

王丽佳 裘嘉恒 严庆翔

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

权利要求书4页 说明书235页

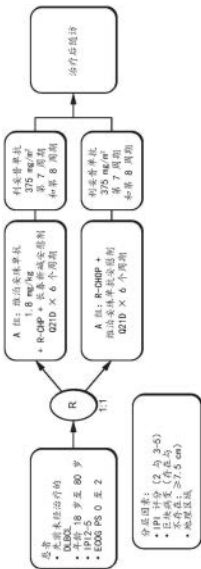
序列表(电子公布) 附图50页

(54) 发明名称

使用抗CD79B免疫缀合物治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的方法

(57) 摘要

本申请提供了一种将包含抗CD79b抗体的免疫缀合物与抗CD20抗体、化学疗法和皮质类固醇组合使用以治疗B细胞增殖性疾患(诸如弥漫性大B细胞淋巴瘤“DLBCL”)的方法。



1. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

- (a) 维泊妥珠单抗,
- (b) 利妥昔单抗,
- (c) 环磷酰胺,
- (d) 多柔比星, 以及
- (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

其中向多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,

其中所述参考PFS为已接受对照治疗的多个人类患者的PFS, 所述对照治疗包括:

- (a) 利妥昔单抗,
- (b) 环磷酰胺,
- (c) 多柔比星,
- (d) 长春新碱, 以及
- (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

不存在维泊妥珠单抗。

2. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

- (a) 维泊妥珠单抗,
- (b) 利妥昔单抗,
- (c) 环磷酰胺,
- (d) 多柔比星, 以及
- (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

其中所述人类患者的年龄大于60岁,

其中向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善, 并且

其中所述参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于60岁的多个人类患者的PFS, 所述对照治疗包括:

- (a) 利妥昔单抗,
- (b) 环磷酰胺,
- (c) 多柔比星,
- (d) 长春新碱, 以及
- (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

不存在维泊妥珠单抗。

3. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

- (a) 维泊妥珠单抗,
- (b) 利妥昔单抗,
- (c) 环磷酰胺,

(d) 多柔比星,以及

(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

其中所述人类患者的年龄大于65岁,

其中向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且

其中所述参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于65岁的多个人类患者的PFS,所述对照治疗包括:

(a) 利妥昔单抗,

(b) 环磷酰胺,

(c) 多柔比星,

(d) 长春新碱,以及

(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

不存在维泊妥珠单抗。

4. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

(a) 维泊妥珠单抗,

(b) 利妥昔单抗,

(c) 环磷酰胺,

(d) 多柔比星,以及

(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

其中所述人类患者具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,

其中向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且

其中所述参考PFS为已接受对照治疗的具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS,所述对照治疗包括:

(a) 利妥昔单抗,

(b) 环磷酰胺,

(c) 多柔比星,

(d) 长春新碱,以及

(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

不存在维泊妥珠单抗。

5. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

(a) 维泊妥珠单抗,

(b) 利妥昔单抗,

(c) 环磷酰胺,

(d) 多柔比星,以及

(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

其中所述人类患者的年龄大于60岁并且具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,

其中向年龄大于60岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且

其中所述参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于60岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS,所述对照治疗包括:

- (a) 利妥昔单抗,
 - (b) 环磷酰胺,
 - (c) 多柔比星,
 - (d) 长春新碱,以及
 - (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- 不存在维泊妥珠单抗。

6. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

- (a) 维泊妥珠单抗,
- (b) 利妥昔单抗,
- (c) 环磷酰胺,
- (d) 多柔比星,以及
- (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

其中所述人类患者的年龄大于65岁并且具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,其中向年龄大于65岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且

其中所述参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于65岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS,所述对照治疗包括:

- (a) 利妥昔单抗,
 - (b) 环磷酰胺,
 - (c) 多柔比星,
 - (d) 长春新碱,以及
 - (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- 不存在维泊妥珠单抗。

7. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

- (a) 维泊妥珠单抗,
- (b) 利妥昔单抗,
- (c) 环磷酰胺,
- (d) 多柔比星,以及
- (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

其中所述人类患者患有活化B细胞 (ABC) 型DLBCL,其中向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且

其中所述参考PFS为已接受对照治疗的患有ABC型DLBCL的多个人类患者的PFS,所述对

照治疗包括：

- (a) 利妥昔单抗，
 - (b) 环磷酰胺，
 - (c) 多柔比星，
 - (d) 长春新碱，以及
 - (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙，
- 不存在维泊妥珠单抗。

8. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法，所述方法包括向所述人类患者施用有效量的：

- (a) 维泊妥珠单抗，
- (b) 利妥昔单抗，
- (c) 环磷酰胺，
- (d) 多柔比星，以及
- (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙；

其中所述人类患者患有双表达淋巴瘤 (DEL) 型DLBCL，

其中向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善，并且

其中所述参考PFS为已接受对照治疗的患有DEL型DLBCL的多个人类患者的PFS，所述对照治疗包括：

- (a) 利妥昔单抗，
 - (b) 环磷酰胺，
 - (c) 多柔比星，
 - (d) 长春新碱，以及
 - (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙，
- 不存在维泊妥珠单抗。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法，其中测量所述PFS或所述参考PFS：

- (a) 起始于对应治疗的开始，至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间；或者
- (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天，至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间；或

者

- (c) 起始于随机化的时间，至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法，其中所述PFS或所述参考PFS为接受所述对应治疗的所述多个人类患者的中位PFS。

使用抗CD79B免疫缀合物治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的方法

[0001] 本申请是申请日为2022年8月5日、中国申请号为202280065851.7、发明名称为“使用抗CD79B免疫缀合物治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的方法”的发明申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2021年11月22日提交的美国临时申请号63/282,002、于2021年8月7日提交的美国临时申请号63/230,735和于2021年8月7日提交的美国临时申请号63/230,725的权益,其各自全文以引用方式并入本文。

[0004] 电子序列表的引用

[0005] 电子序列表的内容(146392054640SEQLIST.xml;大小:75,734个字节;以及创建日期:2022年8月4日)全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0006] 本公开涉及通过将包含抗CD79b抗体的免疫缀合物与抗CD20抗体、一种或多种化学治疗剂和皮质类固醇组合施用以治疗B细胞增殖性疾患(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))的方法。

背景技术

[0007] 非霍奇金淋巴瘤(NHL)是全世界范围内最常见的血液系统恶性肿瘤,并且在总的最常见癌症中居第十三位(Bray等人,(2018)CA Cancer J Clin,68:394-424)。弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是NHL的侵袭性亚型,占有NHL病例的大约32.5%。患有DLBCL的患者表现为快速增大的肿块,常伴有发热、反复盗汗和/或体重减轻的局部及全身性症状。大约45%至60%的患者患有晚期疾病(Ann Arbor III期或IV期)。DLBCL的发生率随年龄的增长而增加,发病时的中位年龄为64岁(Armitage和Weisenburger,J Clin Oncol (1998) 6:2780-95)。如果不治疗,患有DLBCL的患者具有大约6个月的中位存活期。

[0008] 20多年前,利妥昔单抗加环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(R-CHOP)被确定为针对DLBCL的标准护理(SoC)疗法。改善当前针对DLBCL的SoC疗法的方法大都未获成功。这些方法包括尝试使R-CHOP的剂量密度最大化(Cunningham等人,Lancet (2013) 381:1817-26;Delarue等人,Lancet Oncol (2013) 14:525-33),以及试验性治疗,诸如在DLBCL的大型研究中试验的那些,包括B021005/GOYA(Vitolo等人,Blood (2016) 128:470)、DA-EPOCH-R(Wilson等人,Blood (2016) 128:469)和REMARC(Thieblemont等人,Blood (2016) 128:471)。总体而言,自R-CHOP确定为针对DLBCL的SoC疗法以来,11项随机化III期研究与R-CHOP相比在一线DLBCL中未能显示出任何益处。

[0009] 对于通过针对先前未经治疗的DLBCL的疗法未治愈的患者,高剂量化学疗法及随后的自体干细胞移植提供了第二次治愈机会。但是,这些患者中的大约一半由于难治性疾病而对后续疗法没有应答(Gisselbrecht等人,J Clin Oncol (2010) 28:4184-90),并且相当多的患者由于年龄或合并症而不符合该激进疗法的条件。由于难治性疾病或虚弱而在干细胞移植后复发或不符合干细胞移植条件的患者结果不佳。在大多数情况下,对后续疗法

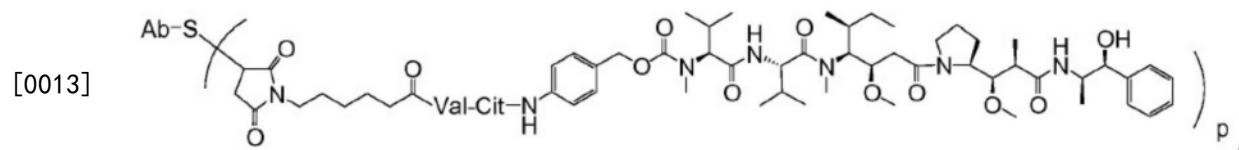
的应答率在10%至35%的范围内(Seyfarth等人, Br J Haematol (2006) 133(1):3-18), 仅偶见持久应答。通过标准一线R-CHOP或相当的化学免疫疗法治疗未治愈的大多数患者将死于淋巴瘤的事实凸显了对针对该侵袭性疾病的一线疗法的新方法的需求。

[0010] 因此, 本领域需要用于患有DLBCL诸如先前未经治疗的DLBCL的患者的新治疗方法。

[0011] 本文引用的所有参考文献(包括专利申请和出版物)据此全文通过引用并入。

发明内容

[0012] 在一些方面, 本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法, 该方法包括向该人类患者施用有效量的: (a) 免疫缀合物, 其包含式:



[0014] 其中Ab为抗CD79b抗体, 该抗CD79b抗体包含: (i) 高变区-H1 (HVR-H1), 其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列; (ii) HVR-H2, 其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列; (iii) HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列; (iv) HVR-L1, 其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列; (v) HVR-L2, 其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列; 以及(vi) HVR-L3, 其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列, 并且其中p在1与8之间; (b) 利妥昔单抗; (c) 环磷酰胺; (d) 多柔比星; 以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙; 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比得到改善, 其中该参考PFS为已接受对照治疗的多个人类患者的PFS, 该对照治疗包括: (a) 利妥昔单抗; (b) 环磷酰胺; (c) 多柔比星; (d) 长春新碱; 以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙, 但不存在免疫缀合物。在一些实施例中, 测量PFS或参考PFS: (a) 起始于对应治疗的开始, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间; 或者(b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间; 或者(c) 起始于随机化的时间, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。在一些实施例中, PFS或参考PFS为接受对应治疗的多个人类患者的中位PFS。在一些实施例中, PFS的改善具有统计学意义。在一些实施例中, PFS的改善具有统计学意义, 其中风险比不超过0.75 (95%置信区间: 0.57, 0.97)。在一些实施例中, PFS的改善具有统计学意义, 其中风险比不超过0.78 (95%置信区间: 0.60, 1.00)。在一些实施例中, PFS的改善具有统计学意义, 其中风险比不超过0.79 (95%置信区间: 0.61, 1.02)。

[0015] 在某些方面, 本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法, 该方法包括向该人类患者施用有效量的: (a) 维泊妥珠单抗; (b) 利妥昔单抗; (c) 环磷酰胺; (d) 多柔比星; 以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙; 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比得到改善, 其中该参考PFS为已接受对照治疗的多个人类患者的PFS, 该对照治疗包括: (a) 利妥昔单抗; (b) 环磷酰胺; (c) 多柔比星; (d) 长春新碱; 以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙, 不存在维泊妥珠单抗。

[0016] 在某些方面, 本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋

巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中该人类患者的年龄大于60岁,其中向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且其中该参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于60岁的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0017] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中该人类患者的年龄大于65岁,其中向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且其中该参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于65岁的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0018] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中该人类患者具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,其中向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且其中该参考PFS为已接受对照治疗的具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0019] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中该人类患者的年龄大于60岁并且具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,其中向年龄大于60岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且其中该参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于60岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0020] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中该人类患者的年龄大于65岁并且具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,其中向年龄大于65岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且其中该参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于65岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0021] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中该人类患者患有活化B细胞(ABC)型DLBCL,其中向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比得到改善,并且其中该参考PFS为已接受对照治疗的患有ABC型DLBCL的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0022] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中该人类患者患有双表达淋巴瘤(DEL)型DLBCL,其中向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比得到改善,并且其中该参考PFS为已接受对照治疗的患有DEL型DLBCL的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0023] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,测量PFS或参考PFS:(a) 起始于对应治疗的开始,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间;或者(b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间;或者(c) 起始于随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,PFS或参考PFS为接受对应治疗的多个人类患者的中位PFS。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,PFS的改善具有统计学意义。

[0024] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少25%,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0025] 在其他方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少20%、21%、22%、23%或24%,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0026] 在一些实施例中,测量所述疾病进展、复发或死亡:(a) 起始于对应治疗的开始,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间;或者(b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间;或者(c) 起始于随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。在一些实施例中,疾病进展、复发或死亡的风险的降低是在12个月、24个月或更长时间时计算的,测量起始于:(a) 对应治疗的开始;或者(b) 对应治疗的开始之前

至多7天;或者(c)随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。

[0027] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a)维泊妥珠单抗;(b)利妥昔单抗;(c)环磷酰胺;(d)多柔比星;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活(PFS)的分层风险比不超过0.75,该对照治疗包括:(a)利妥昔单抗;(b)环磷酰胺;(c)多柔比星;(d)长春新碱;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0028] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a)维泊妥珠单抗;(b)利妥昔单抗;(c)环磷酰胺;(d)多柔比星;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活(PFS)的分层风险比不超过0.78,该对照治疗包括:(a)利妥昔单抗;(b)环磷酰胺;(c)多柔比星;(d)长春新碱;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0029] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a)维泊妥珠单抗;(b)利妥昔单抗;(c)环磷酰胺;(d)多柔比星;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活(PFS)的未分层风险比不超过0.79,该对照治疗包括:(a)利妥昔单抗;(b)环磷酰胺;(c)多柔比星;(d)长春新碱;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0030] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a)维泊妥珠单抗;(b)利妥昔单抗;(c)环磷酰胺;(d)多柔比星;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中:(i)人类患者的年龄大于60岁,并且其中向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活(PFS)的分层风险比不超过0.72,或者(ii)该人类患者的年龄大于65岁,并且其中向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的PFS的分层风险比不超过0.79;其中对照治疗包括:(a)利妥昔单抗;(b)环磷酰胺;(c)多柔比星;(d)长春新碱;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0031] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a)维泊妥珠单抗;(b)利妥昔单抗;(c)环磷酰胺;(d)多柔比星;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中人类患者具有在3与5之间的国际预后指数(IPI)评分,并且其中向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活(PFS)的分层风险比不超过0.68,该对照治疗包括:(a)利妥昔单抗;(b)环磷酰胺;(c)多柔比星;(d)长春新碱;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0032] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a)维泊妥珠单抗;(b)利妥昔单抗;(c)环磷酰胺;(d)多柔比星;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中:(i)人类患者患有活化B细胞(ABC)型DLBCL,并且其中向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类

治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的分层风险比不超过0.31,或者(ii)人类患者患有双表达淋巴瘤 (DEL) 型DLBCL,并且其中向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的PFS的分层风险比不超过0.62;其中对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0033] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中:(i) 人类患者的年龄大于60岁,并且其中向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.72,或者(ii) 该人类患者的年龄大于65岁,并且其中向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的PFS的未分层风险比不超过0.77;其中对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0034] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中:(i) 人类患者的年龄大于60岁,并且其中向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.76,或者(ii) 该人类患者的年龄大于65岁,并且其中向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的PFS的未分层风险比不超过0.78;其中对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0035] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中人类患者具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,并且其中向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.71,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0036] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中人类患者具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,并且其中向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.75,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0037] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥

昔单抗; (c) 环磷酰胺; (d) 多柔比星; 以及 (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙; 其中: (i) 人类患者患有活化B细胞 (ABC) 型DLBCL, 并且其中向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比, 该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.36, 或者 (ii) 人类患者患有双表达淋巴瘤 (DEL) 型DLBCL, 并且其中向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比, 该多个人类患者的PFS的未分层风险比不超过0.67; 其中对照治疗包括: (a) 利妥昔单抗; (b) 环磷酰胺; (c) 多柔比星; (d) 长春新碱; 以及 (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙, 不存在维泊妥珠单抗。

[0038] 在某些方面, 本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 该方法包括向该人类患者施用有效量的: (a) 维泊妥珠单抗; (b) 利妥昔单抗; (c) 环磷酰胺; (d) 多柔比星; 以及 (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙; 其中: (i) 人类患者患有活化B细胞 (ABC) 型DLBCL, 并且其中向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比, 该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.39, 或者 (ii) 人类患者患有双表达淋巴瘤 (DEL) 型DLBCL, 并且其中向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比, 该多个人类患者的PFS的未分层风险比不超过0.65; 其中对照治疗包括: (a) 利妥昔单抗; (b) 环磷酰胺; (c) 多柔比星; (d) 长春新碱; 以及 (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙, 不存在维泊妥珠单抗。

[0039] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中, 测量PFS: (a) 起始于对应治疗的开始, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间; 或者 (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间; 或者 (c) 起始于随机化的时间, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中, 分层风险比通过以下来分层: (a) 选自由以下项组成的组的地理区域: (i) 亚洲, (ii) 西欧、美国、加拿大或澳大利亚, 以及 (iii) 除 (i) - (ii) 之外的世界其他地区; (b) 为2与在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分; 和/或 (c) 巨块病变的存在或不存在。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中, 施用此类治疗引起与对照治疗相比, PFS得到具有统计学意义的改善, 其中分层风险比不超过0.75 (95%置信区间: 0.57, 0.97)。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中, 施用此类治疗引起与对照治疗相比, PFS得到具有统计学意义的改善, 其中分层风险比不超过0.78 (95%置信区间: 0.60, 1.00)。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中, 施用此类治疗引起与对照治疗相比, PFS得到具有统计学意义的改善, 其中未分层风险比不超过0.79 (95%置信区间: 0.61, 1.02)。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中, (a) 向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比, PFS得到改善, 其中分层风险比不超过0.72 (95%置信区间: 0.52, 0.99); 或者 (b) 向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比, PFS得到改善, 其中分层风险比不超过0.79 (95%置信区间: 0.54, 1.14)。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中, 向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比, PFS得到改善, 其中分层风险比不超过0.68 (95%置信区间: 0.50, 0.94)。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中, (a) 向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比, PFS得到改善, 其中分层风险比不超过0.31 (95%置信区间: 0.17, 0.56); 或者 (b) 向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相

比,PFS得到改善,其中分层风险比不超过0.62(95%置信区间:0.40,0.97)。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,(a)向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.72(95%置信区间:0.53,0.99);或者(b)向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.77(95%置信区间:0.54,1.10)。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,(a)向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.76(95%置信区间:0.56,1.02);或者(b)向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.78(95%置信区间:0.56,1.10)。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.71(95%置信区间:0.51,0.97)。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.75(95%置信区间:0.55,1.01)。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,(a)向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.36(95%置信区间:0.21,0.62);或者(b)向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.67(95%置信区间:0.44,1.02)。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,(a)向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.39(95%置信区间:0.23,0.65);或者(b)向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.65(95%置信区间:0.43,0.98)。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,分层或未分层风险比是在12个月、24个月或更长时间时计算的,测量起始于:(a)对应治疗的开始;或者(b)对应治疗的开始之前至多7天;或者(c)随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。

[0040] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a)维泊妥珠单抗;(b)利妥昔单抗;(c)环磷酰胺;(d)多柔比星;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起至少75%的24个月无进展存活率(PFS24)。在一些实施例中,PFS24是在24个月时计算的,测量起始于:(a)开始治疗;或者(b)开始治疗之前至多7天;或者(c)随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。

[0041] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a)维泊妥珠单抗;(b)利妥昔单抗;(c)环磷酰胺;(d)多柔比星;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)与参考PFS24相比得到改善,其中该参考PFS24为已接受对照治疗的多个人类患者的24个月无进展存活率,该对照治疗包括:(a)利妥昔单抗;(b)环磷酰胺;(c)多柔比星;(d)长春新碱;以及(e)泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0042] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)与参考PFS24相比改善至少约6%,其中该参考PFS24为已接受对照治疗的多个人类患者的24个月无进展存活率,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0043] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,PFS24或参考PFS24是在24个月时计算的,测量起始于:(a) 对应治疗的开始;或者(b) 对应治疗的开始之前至多7天;或者(c) 起始于随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,PFS24或参考PFS24为使用Kaplan-Meier方法计算的无进展存活(PFS)率。

[0044] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起至少83%的12个月无进展存活(PFS)率。在一些实施例中,12个月PFS是在12个月时计算的,测量起始于:(a) 开始治疗;或者(b) 开始治疗之前至多7天;或者(c) 随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。

[0045] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的12个月无进展存活(PFS)率与参考12个月PFS率相比得到改善,其中该参考12个月PFS率为已接受对照治疗的多个人类患者的12个月PFS率,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0046] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的12个月无进展存活(PFS)率与参考12个月PFS率相比改善至少约3%,其中该参考12个月PFS率为已接受对照治疗的多个人类患者的12个月PFS率,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0047] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,12个月PFS率或参考12个月PFS率是在12个月时计算的,测量起始于:(a) 对应治疗的开始;或者(b) 对应治疗的开始之前至多7天;或者(c) 起始于随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,12个月PFS率或参考12个月PFS率为使用Kaplan-Meier方法计算的无进展存活(PFS)率。

[0048] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥

昔单抗; (c) 环磷酰胺; (d) 多柔比星; 以及 (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙; 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无事件存活-疗效 (EFS_{eff}) 与参考 EFS_{eff} 相比得到改善, 其中该参考 EFS_{eff} 为已接受对照治疗的多个人类患者的 EFS_{eff} , 该对照治疗包括: (a) 利妥昔单抗; (b) 环磷酰胺; (c) 多柔比星; (d) 长春新碱; 以及 (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙, 不存在维泊妥珠单抗。在一些实施例中, 测量 EFS_{eff} 或参考 EFS_{eff} : (a) 起始于对应治疗的开始, 至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间; 或者 (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天, 至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间; 或者 (c) 起始于随机化的时间, 至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间。在一些实施例中, EFS_{eff} 的改善具有统计学意义。在一些实施例中, EFS_{eff} 的改善是在12个月、24个月或更长时间时计算的, 测量起始于: (a) 对应治疗的开始; 或者 (b) 对应治疗的开始之前至多7天; 或者 (c) 随机化的时间, 至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间。

[0049] 在某些方面, 本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 该方法包括向该人类患者施用有效量的: (a) 维泊妥珠单抗; (b) 利妥昔单抗; (c) 环磷酰胺; (d) 多柔比星; 以及 (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙; 其中向多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比, 该多个人类患者的无事件存活-疗效 (EFS_{eff}) 的分层风险比不超过0.77, 该对照治疗包括: (a) 利妥昔单抗; (b) 环磷酰胺; (c) 多柔比星; (d) 长春新碱; 以及 (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙, 不存在维泊妥珠单抗。

[0050] 在某些方面, 本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 该方法包括向该人类患者施用有效量的: (a) 维泊妥珠单抗; (b) 利妥昔单抗; (c) 环磷酰胺; (d) 多柔比星; 以及 (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙; 其中向多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比, 该多个人类患者的无事件存活-疗效 (EFS_{eff}) 的分层风险比不超过0.81, 该对照治疗包括: (a) 利妥昔单抗; (b) 环磷酰胺; (c) 多柔比星; (d) 长春新碱; 以及 (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙, 不存在维泊妥珠单抗。

[0051] 在一些实施例中, 测量 EFS_{eff} : (a) 起始于对应治疗的开始, 至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间; 或者 (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天, 至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间; 或者 (c) 起始于随机化的时间, 至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间。在一些实施例中, 施用此类治疗引起与对照治疗相比, EFS_{eff} 得到具有统计学意义的改善, 其中分层风险比不超过0.77 (95% 置信区间: 0.59, 1.00)。在一些实施例中, 施用此类治疗引起与对照治疗相比, EFS_{eff} 得到具有统计学意义的改善, 其中分层风险比不超过0.81 (95% 置信区间: 0.63, 1.04)。在一些实施例中, 风险比是在12个月、24个月或更长时间时计算的, 测量起始于: (a) 对应治疗的开始; 或者 (b) 对应治疗的开始之前至多7天; 或者 (c) 随机化的时间, 至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间。

[0052] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中, EFS_{eff} 事件为: (a) 疾病进展; (b) 疾病复发; (c) 死亡; (d) 导致启动非方案指定的抗淋巴瘤治疗 (NALT) 并且并非疾病进展或复发的主要疗效原因; 或者 (e) 残留疾病活检呈阳性。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中, 分层风险比通过以下来分层: (a) 选自由以下项组成的组的地理区域: (i) 亚洲, (ii) 西欧、美国、加拿大或澳大利亚, 以及 (iii) 除 (i) - (ii) 之外的世界其他地区; (b) 为2与在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分; 和/或 (c) 巨块病变的存在或不存在。

[0053] 在某些方面, 本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋

巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者在治疗结束 (EOT) 时至少约77%的完全缓解 (CR) 率,其中CR率是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (PET-CT) 来评定的。在一些实施例中,CR是由研究者或由盲态独立中心审查委员会 (BICR) 来评定的。在一些实施例中,多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的CR率与已接受对照治疗的多个人类患者相比改善至少约3%,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0054] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者在治疗结束 (EOT) 时的客观缓解率 (ORR) 为至少约85%,其中ORR是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (PET-CT) 来评定的。

[0055] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者在治疗结束 (EOT) 时的客观缓解率 (ORR) 为至少约84%,其中ORR是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (PET-CT) 来评定的。

[0056] 在一些实施例中,ORR是由研究者或由盲态独立中心审查委员会 (BICR) 来评定的。在一些实施例中,多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的ORR与已接受对照治疗的多个人类患者相比改善至少约2%,该对照治疗包括:(a) 利妥昔单抗;(b) 环磷酰胺;(c) 多柔比星;(d) 长春新碱;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,不存在维泊妥珠单抗。

[0057] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中人类患者的年龄大于60岁。

[0058] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中人类患者的年龄大于65岁。

[0059] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中人类患者具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分。

[0060] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中人类患者的年龄大于60岁并且具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分。

[0061] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋

巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中人类患者的年龄大于65岁并且具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分。

[0062] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中人类患者患有活化B细胞 (ABC) 型DLBCL。

[0063] 在某些方面,本文提供了一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:(a) 维泊妥珠单抗;(b) 利妥昔单抗;(c) 环磷酰胺;(d) 多柔比星;以及(e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;其中人类患者患有双表达淋巴瘤 (DEL) 型DLBCL。

[0064] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,维泊妥珠单抗是以约1.8mg/kg的剂量施用。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,利妥昔单抗是以约375mg/m²的剂量施用。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,环磷酰胺是以约750mg/m²的剂量施用。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,多柔比星是以约50mg/m²的剂量施用。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,长春新碱是以约1.4mg/m²并且每剂至多2mg的剂量施用。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,(a) 泼尼松是以约100mg的剂量施用;(b) 泼尼松龙是以约100mg的剂量施用;或者(c) 甲泼尼龙是以约80mg的剂量施用。

[0065] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,(a) 维泊妥珠单抗是以约1.8mg/kg的剂量向人类患者施用;(b) 利妥昔单抗是以约375mg/m²的剂量向人类患者施用;(c) 环磷酰胺是以约750mg/m²的剂量向人类患者施用;(d) 多柔比星是以约50mg/m²的剂量向人类患者施用;并且(e) 泼尼松是以约100mg的剂量向人类患者施用;泼尼松龙是以约100mg的剂量向人类患者施用;或者甲泼尼龙是以约80mg的剂量向人类患者施用。

[0066] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,(a) 维泊妥珠单抗是以约1.8mg/kg的剂量向人类患者静脉内施用;(b) 利妥昔单抗是以约375mg/m²的剂量向人类患者静脉内施用;(c) 环磷酰胺是以约750mg/m²的剂量向人类患者静脉内施用;(d) 多柔比星是以约50mg/m²的剂量向人类患者静脉内施用;并且(e) 泼尼松是以约100mg的剂量向人类患者口服施用;泼尼松龙是以约100mg的剂量向人类患者口服施用;或者甲泼尼龙是以约80mg的剂量向人类患者静脉内施用。

[0067] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,(a) 维泊妥珠单抗是以约1.0mg/kg至约1.8mg/kg的剂量向人类患者施用;(b) 利妥昔单抗是以约375mg/m²的剂量向人类患者施用;(c) 环磷酰胺是以约375mg/m²至约750mg/m²的剂量向人类患者施用;(d) 多柔比星是以约25mg/m²至约50mg/m²的剂量向人类患者施用;并且(e) 泼尼松是以约100mg的剂量向人类患者施用;泼尼松龙是以约100mg的剂量向人类患者施用;或者甲泼尼龙是以约80mg的剂量向人类患者施用。

[0068] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,(a) 维泊妥珠单抗是以约1.0mg/kg至约1.8mg/kg的剂量向人类患者静脉内施用;(b) 利妥昔单抗是以约375mg/m²的剂量向人类患者静脉内施用;(c) 环磷酰胺是以约375mg/m²至约750mg/m²的剂量向人类

患者静脉内施用；(d) 多柔比星是以约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向人类患者静脉内施用；并且(e) 泼尼松是以约 100mg 的剂量向人类患者口服施用；泼尼松龙是以约 100mg 的剂量向人类患者口服施用；或者甲泼尼龙是以约 80mg 的剂量向人类患者静脉内施用。

[0069] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是以21天周期向人类患者施用。在一些实施例中，维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺和多柔比星是在每个21天周期的第1天施用；并且泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是在每个21天周期的第1天至第5天施用。在一些实施例中，(a) 维泊妥珠单抗是在每个21天周期的第1天以约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量向人类患者静脉内施用；(b) 利妥昔单抗是在每个21天周期的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向人类患者静脉内施用；(c) 环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向人类患者静脉内施用；(d) 多柔比星是在每个21天周期的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向人类患者静脉内施用；并且(e) 泼尼松是在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量向人类患者口服施用；泼尼松龙是在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用；或者甲泼尼龙是在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $80\text{mg}/\text{天}$ 的剂量静脉内施用。

[0070] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙施用持续一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙施用持续至少六个21天周期。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙施用持续六个21天周期。

[0071] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，对照治疗的利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是以21天周期施用。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和长春新碱是在每个21天周期的第1天施用；并且泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是在每个21天周期的第1天至第5天施用。在一些实施例中，(a) 利妥昔单抗是在每个21天周期的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用；(b) 环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用；(c) 多柔比星是在每个21天周期的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用；(d) 长春新碱是在每个21天周期的第1天以约 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 并且每剂至多 2mg 的剂量静脉内施用；并且(e) 泼尼松是在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用；泼尼松龙是在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用；或者甲泼尼龙是在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $80\text{mg}/\text{天}$ 的剂量静脉内施用。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙施用持续一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙施用持续至少六个21天周期。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙施用持续六个21天周期。

[0072] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,向人类患者施用维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,向人类患者施用维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松龙。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,向人类患者施用维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和甲泼尼龙。

[0073] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,在每个21天周期的第1天向人类患者依序施用维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。在一些实施例中,(a) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是在利妥昔单抗之前施用;利妥昔单抗是在维泊妥珠单抗之前施用;并且维泊妥珠单抗是在环磷酰胺和多柔比星之前施用;或者(b) 利妥昔单抗、维泊妥珠单抗、环磷酰胺和多柔比星是在施用泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙之后以任意顺序施用。

[0074] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,该方法进一步包括:(a) 在第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间向人类患者施用利妥昔单抗单一疗法;或者(b) 在第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间向人类患者施用利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。在一些实施例中,该方法包括在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向人类患者静脉内施用利妥昔单抗单一疗法。在一些实施例中,该方法包括向人类患者施用利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,其中:(a) 利妥昔单抗是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;(b) 环磷酰胺是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;(c) 多柔比星是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;(d) 泼尼松是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;泼尼松龙是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;或者甲泼尼龙是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $80\text{mg}/\text{天}$ 的剂量静脉内施用。

[0075] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,对照治疗的利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是在每个21天周期的第1天依序施用。在一些实施例中,(a) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是在利妥昔单抗之前施用;并且利妥昔单抗在环磷酰胺、多柔比星和长春新碱之前施用;或者(b) 利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和长春新碱是在施用泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙之后以任意顺序施用。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,对照治疗进一步包括:(a) 在第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间的利妥昔单抗单一疗法;或者(b) 在第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间的利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。在一些实施例中,对照治疗进一步包括在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用的利妥昔单抗单一疗法。在一些实施例中,对照治疗进一步包括在第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间的利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,其中:(a) 利妥昔单抗是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;(b) 环磷酰胺是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $750\text{mg}/$

m²的剂量静脉内施用；(c) 多柔比星是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用；(d) 长春新碱是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约1.4mg/m²并且每剂至多2mg的剂量静脉内施用；并且(e) 泼尼松是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用；泼尼松龙是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用；或者甲泼尼龙是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用。

[0076] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，该方法进一步包括向人类患者施用抗组胺药、镇痛药和/或解热药。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，该方法进一步包括向人类患者施用针对中性粒细胞减少症的预防性疗法。在一些实施例中，该方法包括向人类患者施用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。在一些实施例中，G-CSF为非格司亭、或来格司亭、或培非格司亭。

[0077] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，人类患者具有高肿瘤负荷。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，人类患者具有至少约 25×10^9 /L的淋巴细胞计数。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，人类患者患有巨块淋巴结病。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，人类患者处于发展肿瘤溶解综合征的风险中。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，该方法进一步包括向人类患者施用针对肿瘤溶解综合征的预防性疗法。在一些实施例中，针对肿瘤溶解综合征的预防性疗法包括向人类患者施用别嘌呤醇或拉布立酶。在一些实施例中，针对肿瘤溶解综合征的预防性疗法包括水化方案。在一些实施例中，水化方案包括在针对DLBCL的治疗开始之前1天与2天之间开始向人类患者施用约3升/天的液体。

[0078] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，人类患者患有先前未经治疗的DLBCL。

[0079] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，DLBCL为CD20阳性。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，DLBCL为DLBCL，非特指型(NOS)。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，DLBCL为生发中心B细胞型DLBCL。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，DLBCL为活化B细胞(ABC)型DLBCL。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，DLBCL为双表达(DEL)型DLBCL。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，DLBCL为：(a) 富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤；(b) 艾巴氏病毒阳性DLBCL，NOS；(c) ALK阳性大B细胞淋巴瘤；(d) HHV8阳性DLBCL，NOS；(e) 包含MYC、BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤(双打击淋巴瘤或三打击淋巴瘤)；或(h) 高级别B细胞淋巴瘤，NOS。

[0080] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，人类患者具有在2与5之间的国际预后指数(IPI)评分。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，人类患者具有为2的IPI评分。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，人类患者具有在3与5之间的IPI评分。

[0081] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，人类患者为成人。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中，人类患者具有为0、1或2的东部肿

瘤协作组 (ECOG) 体能状态。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,人类患者具有至少一个二维可测量的病变。在一些实施例中,所述至少一个二维可测量的病变具有如通过计算机断层扫描 (CT) 或磁共振成像 (MRI) 所测量的在其最长维度上大于 1.5cm 的尺寸。

[0082] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,人类患者在针对 DLBCL 的治疗开始之前未患有大于 1 级的周围神经病。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,人类患者在针对 DLBCL 的治疗开始之前未患有脱髓鞘形式的腓骨肌萎缩症。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,人类患者在针对 DLBCL 的治疗开始之前不具有惰性淋巴瘤病史。在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,人类患者在针对 DLBCL 的治疗开始之前未患有: (a) 3B 级滤泡性淋巴瘤; (b) 无法分类、具有介于 DLBCL 与经典霍奇金淋巴瘤之间的特征的 B 细胞淋巴瘤; (c) 灰区淋巴瘤; (d) 原发性纵隔 (胸腺) 大 B 细胞淋巴瘤; (e) 伯基特淋巴瘤; (f) 原发性或继发性受累的中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤; (g) 原发性渗出性 DLBCL; 或 (h) 原发性皮肤 DLBCL。

[0083] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,人类患者先前未对 DLBCL 进行过治疗。

[0084] 在一些可与前述方面或实施例中的任一项组合的实施例中,疾病进展或复发是使用 2014 年卢加诺恶性淋巴瘤分类来评定的,并且死亡是由任何原因造成的。

[0085] 在某些方面,本文提供了一种试剂盒,该试剂盒包括维泊妥珠单抗,该维泊妥珠单抗用于按照根据本文所提供的任何方法与利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙组合使用来治疗患有弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的有此需要的人类患者。在一些实施例中,DLBCL 为先前未经治疗的 DLBCL。

[0086] 在某些方面,本文提供了维泊妥珠单抗,该维泊妥珠单抗用于按照根据本文所提供的任何方法与利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙组合使用来治疗患有弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的有此需要的人类患者。在一些实施例中,DLBCL 为先前未经治疗的 DLBCL。

[0087] 应当理解,本文所述的各种实施例的特性中的一者、一部分或全部可组合以形成本发明的其他实施例。本发明的这些及其他方面对于本领域技术人员来说将变得显而易见。通过下面的详细描述进一步描述本发明的这些及其他实施例。

附图说明

[0088] 图 1 为实例 1 中所述的研究设计的示意图。DLBCL = 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; ECOGPS = 东部肿瘤协作组体能状态; IPI = 国际预后指数; Q21D = 每 21 天; R = 随机化; R-CHOP = 利妥昔单抗加环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松; R-CHP = 利妥昔单抗加环磷酰胺、多柔比星和泼尼松。

[0089] 图 2 为实例中描述的研究中使用的治疗方案的示意图。

[0090] 图 3 为在如实例中所述的意向治疗 (ITT) 患者群体中由研究者评定的无进展存活 (PFS) 的 Kaplan-Meier 图。

[0091] 图 4A 和 4B 以及图 5A 和 5B 提供了在如实例中所述的 ITT 患者群体中由研究者评定的 PFS 的事件时间总结。

[0092] 图6提供了在如实例中所述的ITT患者群体中由研究者评定的按生物标志物亚组显示的PFS的分层风险比的森林图。

[0093] 图7和图8提供了在如实例中所述的ITT患者群体中由研究者评定的按基线特征亚组显示的PFS的分层风险比的森林图。

[0094] 图9A和9B提供了在如实例中所述的安全性可评估之患者群体的总体AE特征的概述。

[0095] 图10A和10B提供了在如实例中所述的ITT患者群体中由研究者评定的按基线特征亚组显示的PFS的未分层风险比的森林图。

[0096] 图11提供了在如实例中所述的ITT患者群体中由研究者评定的按生物标志物亚组显示的PFS的未分层风险比的森林图。

[0097] 图12A至12E提供了在如实例中所述的ITT患者群体中患者的人口统计学和基线特征的总结。图12A提供了ITT群体中患者之年龄、性别和种族。图12B提供了ITT群体中患者的民族、基线体重、基线身高、基线东部肿瘤协作组 (ECOG) 状态和Ann Arbor分期。图12C提供了ITT群体中患者的分层国际预后指数 (IPI) 评分、筛选期IPI评分、分层巨块病变状态、基线巨块病变状态和分层地理区域。图12D提供了ITT群体中患者的基线乳酸脱氢酶 (LDH) 状态、诊断时的骨髓受累状态、结外部位数量、从诊断到施用研究治疗的时间以及非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 组织学诊断。图12E提供了ITT群体中患者的起源细胞 (COO)、双表达淋巴瘤状态 (通过免疫组织化学 [IHC] 确定) 和双/三打击 (DH/TH) 淋巴瘤状态。

[0098] 图13提供了在如实例中所述的ITT患者群体中由研究者 (INV) 评定的最佳总体缓解 (BOR) 的总结。分层因素包括国际预后指数 (IPI) 评分、巨块病变状态和地理区域。使用Clopper-Pearson方法构建比率的95% 置信区间 (CI)。使用Wilson方法构建缓解率差异的95% CI。

[0099] 图14A至14C提供了在如实例中所述的ITT患者群体中最佳总体缓解 (BOR) 完全应答者的无疾病存活 (DFS; 由INV评定) 的事件发生时间总结。图14A提供了发生和未发生DFS事件的患者百分比、事件发生时间 (以月为单位) 以及分层和未分层风险比。图14B至14C提供了在6个月、12个月、18个月和24个月持续时间点 (图14B) 以及在30个月和36个月持续时间点 (图14C) 时仍然处于风险中的患者数量、无事件率和95% 置信区间 (CI) 以及无事件率和95% CI的差异。在图14A至14C中, 由INV评定的DFS (中位数, 百分位数) 的总结为Kaplan-Meier估计值。中位数的95% CI是使用Brookmeyer和Crowley的方法计算的。风险比是通过Cox回归估计的。分层因素包括地理区域、国际预后指数 (IPI) 评分和巨块病变 (定义为一个病灶 ≥ 7.5 cm)。星号 (*) 表示经删失的观察结果。

[0100] 图15A至15C提供了在如实例中所述的ITT患者群体中最佳总体缓解 (BOR) 完全应答者的缓解持续时间 (DOR; 由INV评定) 的事件发生时间总结。图15A提供了发生和未发生DOR事件的患者百分比、事件发生时间 (以月为单位) 以及分层和未分层风险比。图15B至15C提供了在6个月、12个月、18个月和24个月持续时间点 (图15B) 以及在30个月和36个月持续时间点 (图15C) 时仍然处于风险中的患者数量、无事件率和95% CI以及无事件率和95% CI的差异。在图15A至15C中, 由INV评定的DOR (中位数, 百分位数) 的总结为Kaplan-Meier估计值。中位数的95% CI是使用Brookmeyer和Crowley的方法计算的。风险比是通过Cox回归估计的。分层因素包括地理区域、国际预后指数 (IPI) 评分和巨块病变 (定义为一个病灶 $\geq$

7.5cm)。星号(*)表示经删失的观察结果。

[0101] 图16A至16C提供了在如实例中所述的ITT患者群体中总存活(OS)的事件发生时间总结。图16A提供了发生和未发生OS事件的患者百分比、事件发生时间(以月为单位)以及分层和未分层p值和风险比。图16B至16C提供了在6个月、12个月、18个月和24个月持续时间点(图16B)以及在30个月和36个月持续时间点(图16C)时仍然处于风险中的患者数量、无事件率和95% CI以及无事件率和95% CI的差异。在图16A至16C中,OS(中位数,百分位数)的总结为Kaplan-Meier估计值。中位数的95% CI是使用Brookmeyer和Crowley的方法计算的。风险比是通过Cox回归估计的。分层因素包括地理区域、国际预后指数(IPI)评分和巨块病变(定义为一个病灶 $\geq 7.5\text{cm}$)。星号(*)表示经删失的观察结果。

[0102] 图17提供了在如实例中所述的意向治疗(ITT)患者群体中由研究者评定的按生物标志物亚组显示的PFS的未分层风险比的森林图。

[0103] 图18A和图18B提供了在如实例中所述的意向治疗(ITT)患者群体中由研究者评定的按基线特征亚组显示的PFS的未分层风险比的森林图。

[0104] 图19为在如实例中所述的意向治疗(ITT)患者群体中由研究者评定的无事件存活-疗效(EFS_{eff})的Kaplan-Meier图。

[0105] 图20为在如实例中所述的意向治疗(ITT)患者群体中总存活(OS)的Kaplan-Meier图。

[0106] 图21为在如实例中所述的意向治疗(ITT)患者群体中由研究者评定的无进展存活(PFS)的Kaplan-Meier图。

[0107] 图22A和图22B提供了在如实例中所述的意向治疗(ITT)患者群体中由研究者评定的无事件存活-疗效(EFS_{eff})的事件发生时间总结。

[0108] 图23A和图23B提供了在如实例中所述的意向治疗(ITT)患者群体中总存活(OS)的事件发生时间总结。

[0109] 图24A和图24B提供了在如实例中所述的意向治疗(ITT)患者群体中由研究者评定的无进展存活(PFS)的事件发生时间总结。

[0110] 图25提供了在如实例中所述的意向治疗(ITT)患者群体中由研究者(INV)评定的最佳总体缓解(BOR)的总结。

[0111] 图26A和图26B提供了在如实例中所述的意向治疗(ITT)患者群体中由研究者针对BOR完全应答者所评定的无疾病存活(DFS)的事件发生时间总结。

[0112] 图27A和图27B提供了在如实例中所述的意向治疗(ITT)患者群体中由研究者针对BOR应答者所评定的缓解持续时间(DOR)的事件发生时间总结。

[0113] 图28提供了在如实例中所述的向意向治疗(ITT)患者群体施用的新的抗淋巴瘤疗法(NALT)的总结。

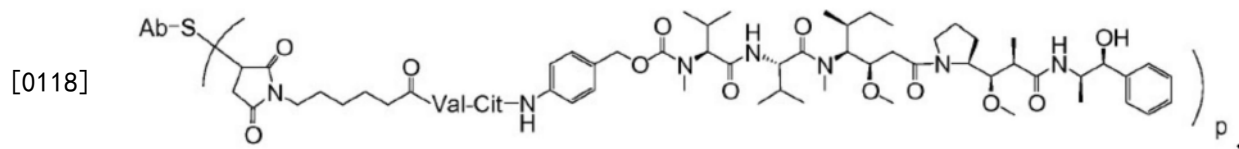
[0114] 图29提供了在如实例中所述的安全性可评估患者群体的总体不良事件(AE)特征的概述。

[0115] 图30提供了在如实例中所述的安全性可评估患者群体中周围神经病(一种特别关注的AE(AEPI))的概述。

具体实施方式

[0116] 如本文所用,术语“维泊妥珠单抗(polatuzumab vedotin)”是指具有IUPHAR/BPS编号8404、KEGG编号D10761或CAS登记号1313206-42-6的抗CD79b免疫缀合物。维泊妥珠单抗也可互换地称为“维泊妥珠单抗-piiq”、“huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE”、“DCDS4501A”或“RG7596”。术语“维泊妥珠单抗”还指满足在选自由美国、欧洲和日本中获得相同产品或生物类似产品的销售许可所需的所有对应的抗CD79b免疫缀合物。

[0117] 本文提供了用于治疗个体(例如,人类患者)的淋巴瘤(诸如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL))或延缓其进展的方法,该方法包括向个体施用有效量的抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE,其也作为维泊妥珠单抗为人所知)、抗CD20药剂(例如,抗CD20抗体,诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)。在一些实施例中,该方法包括通过向患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的个体施用以下来治疗该个体:(a)免疫缀合物,其包含式:



[0119] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间(例如,在2与5之间,或在3与4之间);(b)抗CD20抗体(例如,奥妥珠单抗或利妥昔单抗);(c)一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星);和(d)皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)。在一些实施例中,免疫缀合物是以在约1.0mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量(例如,1.0mg/kg、1.4mg/kg或1.8mg/kg)施用。在一些实施例中,免疫缀合物是以约1.8mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗)是以约375mg/m²的剂量施用。在一些实施例中,抗CD20抗体(例如,奥妥珠单抗)是以约1000mg的剂量施用。在一些实施例中,一种或多种化学治疗剂包括环磷酰胺和多柔比星。在一些实施例中,环磷酰胺是以在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量(例如,375mg/m²、563mg/m²或750mg/m²)施用。在一些实施例中,环磷酰胺以约750mg/m²的剂量施用。在一些实施例中,多柔比星是以在约25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量(例如,25mg/m²、37.5mg/m²或50mg/m²)施用。在一些实施例中,多柔比星是以约50mg/m²的剂量施用。在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松,以约100mg的剂量施用。在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松龙,以约100mg的剂量施用。在一些实施例中,皮质类固醇为甲泼尼龙,以约80mg的剂量静脉内施用。

[0120] I. 一般技术

[0121] 除非另外指出,否则本发明的实施将采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学及免疫学的常规技术,其在本领域的技术范围内。以下文献中充分解释了此类技术,诸如“Molecular Cloning: A Laboratory Manual”,第二版(Sambrook等人,

1989);“Oligonucleotide Synthesis”(M.J.Gait编,1984);“Animal Cell Culture”(R.I.Freshney编,1987);“Methods in Enzymology”(Academic Press,Inc.);“Current Protocols in Molecular Biology”(F.M.Ausubel等人编,1987,以及定期更新);“PCR:The Polymerase Chain Reaction”(Mullis等人编,1994);“A Practical Guide to Molecular Cloning”(Perbal Bernard V.,1988);“Phage Display:ALaboratory Manual”(Barbas等人,2001)。

[0122] II.定义

[0123] 在详细描述本发明之前,应当理解,本发明不限于特定的组合物或生物学系统,这些组合物或生物学系统当然可以变化。另外应当理解,本文使用的术语只是为了描述特定实施例的目的,并非旨在进行限制。

[0124] 如在本说明书和所附权利要求中所用,除非上下文另外明确规定,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物。因此,例如,对“分子”的提及任选地包括两个或更多此类分子的组合等。

[0125] 如本文所用,术语“约”是指为此技术领域中的技术人员容易知晓的相应值的常见误差范围。在本文中提及“约”值或参数包括(并且描述)涉及该值或参数本身的实施例。

[0126] 应当理解,本文所述的发明的方面和实施例包括“包含”、“由以下组成”及“基本上由以下组成”所指的方面和实施例。

[0127] 除非另外指明,否则如本文所用,术语“CD79b”是指来自任何脊椎动物来源的任何天然CD79b,该脊椎动物来源包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如,人、食蟹猴(“cyno”))和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。人CD79b在本文中也称为“Ig β ”、“B29”、“DNA225786”或“PR036249”。一种包含信号序列的示例性CD79b序列如SEQ ID NO:1中所示。一种不含信号序列的示例性CD79b序列如SEQ ID NO:2中所示。术语“CD79b”涵盖“全长”的未加工CD79b,以及通过细胞中加工产生的任何形式的CD79b。该术语还涵盖CD79b的天然存在的变体,例如,剪接变体、等位基因变体和同种型。本文所述的CD79b多肽可分离自多种来源,诸如分离自人类组织类型或其他来源,或者通过重组或合成方法制备。“天然序列CD79b多肽”包含与来源于自然的相应的CD79b多肽具有相同的氨基酸序列的多肽。此类天然序列CD79b多肽可从自然界分离或者可通过重组或合成方式产生。术语“天然序列CD79b多肽”具体地涵盖具体CD79b多肽的天然存在的截短或分泌形式(例如,细胞外结构域序列)、天然存在的变体形式(例如,替代性地剪接形式)和该多肽的天然存在的等位基因变体。

[0128] 如本文所用,“CD20”是指人B淋巴细胞抗原CD20(也称为CD20、B淋巴细胞表面抗原B1、Leu-16、Bp35、BM5和LF5;序列的特征在于SwissProt数据库条目P11836),其为位于前B和成熟B淋巴细胞上的分子量约35kD的疏水性跨膜蛋白。(Valentine,M.A.等人,J.Biol.Chem.264(19)(1989)11282-11287;Tedder,T.F.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.85(1988)208-12;Stamenkovic,I.等人,J.Exp.Med.167(1988)1975-80;Einfeld,D.A.等人,EMBO J.7(1988)711-7;Tedder,T.F.等人,J.Immunol.142(1989)2560-8)。对应的人类基因为跨膜4结构域、亚家族A成员1,也称为MS4A1。该基因编码跨膜4A基因家族的成员。该新生蛋白家族的成员的特征在于共同的结构特征和相似的内含子/外显子剪接边界,并且在造血细胞和非淋巴组织中表现出独特的表达模式。该基因编码B淋巴细胞表面分子,该分子在B细胞发育和分化为浆细胞的过程中起

作用。该家族成员在家族成员的簇中定位于11q12。该基因的替代性的剪接产生两种编码相同蛋白质的转录物变体。

[0129] 术语“CD20”和“CD20抗原”在本文中可互换使用,并且包括由细胞天然表达或在经CD20基因转染的细胞上表达的人CD20的任何变体、同种型和物种同源物。本发明的抗体与CD20抗原的结合通过灭活CD20而介导表达CD20的细胞(例如,肿瘤细胞)的杀伤。表达CD20的细胞的杀伤可通过以下机制中的一者或多者而发生:细胞死亡/凋亡诱导、ADCC和CDC。如本领域所公认的,CD20的别名包括B淋巴细胞抗原CD20、B淋巴细胞表面抗原B1、Leu-16、Bp35、BM5和LF5。

[0130] 术语“CD20抗原的表达”旨在表示CD20抗原在细胞(例如,T细胞或B细胞)中的显著水平的表达。在一个实施例中,待根据本发明的方法治疗的患者在B细胞肿瘤或癌症上表达显著水平的CD20。患有“表达CD20的癌症”的患者可通过本领域已知的标准测定法来确定。例如,CD20抗原表达使用免疫组织化学(IHC)检测、FACS或经由基于PCR的相应mRNA的检测来测量。

[0131] “亲和力”是指分子(例如,抗体)的单个结合位点与其结合配偶体(例如,抗原)之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另有说明,否则如本文所用,“结合亲和力”是指内在结合亲和力,其反映了结合对的成员(例如,抗体和抗原)之间的1:1相互作用。分子X对其配偶体Y的亲和力一般可由解离常数(Kd)表示。亲和力可通过本领域已知的常用方法(包括本文所述的那些方法)来测量。下文描述用于测量结合亲和力的具体说明性和示例性实施例。

[0132] “亲和力成熟的”的抗体是指在一个或多个高变区(HVR)中具有一个或多个改变的抗体,与不具有此类改变的亲本抗体相比,此类改变导致了抗体对抗原的亲和力的改善。

[0133] 本文的术语“抗体”以最广泛的含义使用,并且涵盖各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)和抗体片段,只要它们表现出所需的抗原-结合活性即可。

[0134] “抗体片段”是指除了完整抗体以外的分子,其包含完整抗体的一部分且结合完整抗体结合的抗原。抗体片段的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂;双体抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如scFv);以及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0135] 与参考抗体“结合至相同表位的抗体”是指在竞争测定中阻断参考抗体与其抗原的结合达50%或更高的抗体,反之,参考抗体在竞争测定中阻断该抗体与其抗原的结合达50%或更高。本文提供了一种示例性竞争测定。

[0136] 术语“表位”是指抗体结合的抗原分子上的特定位点。

[0137] 术语“嵌合”抗体是指这样的抗体,在该抗体中重链和/或轻链的一部分来源于特定来源或物种,而重链和/或轻链的其余部分来源于不同的来源或物种。

[0138] 抗体的“类别”是指抗体的重链所具有的恒定结构域或恒定区的类型。存在五大类抗体:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且这些抗体中的一些可以进一步分为亚类(同种型),例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁和IgA₂。对应于不同类别的免疫球蛋白的重链恒定结构域分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。

[0139] 术语“抗CD79b抗体”和“结合CD79b的抗体”是指这样的抗体,其能够以足够的亲和力结合CD79b,使得所述抗体可用作靶向CD79b的诊断和/或治疗剂。优选地,例如通过放射

免疫测定 (RIA) 所测量的, 抗CD79b抗体与不相关的非CD79b蛋白的结合程度小于该抗体与CD79b的结合程度的约10%。在某些实施例中, 与CD79b结合的抗体具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 或 $\leq 0.1\text{nM}$ 的解离常数(Kd)。在某些实施例中, 抗CD79b抗体与CD79b的表位结合, 该表位在来自不同物种的CD79b中是保守的。

[0140] 根据本发明的术语“抗CD20抗体”是指这样的抗体, 其能够以足够的亲和力结合CD20, 使得该抗体可用作靶向CD20的诊断和/或治疗剂。优选地, 例如通过放射免疫测定 (RIA) 所测量的, 抗CD20抗体与不相关的非CD20蛋白的结合程度小于该抗体与CD20的结合程度的约10%。在某些实施例中, 与CD20结合的抗体具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 或 $\leq 0.1\text{nM}$ 的解离常数(Kd)。在某些实施例中, 抗CD20抗体与CD20的表位结合, 该表位在来自不同物种的CD20中是保守的。

[0141] “分离的”抗体为已从其自然环境的组分中分离的抗体。在一些实施例中, 如通过例如电泳(例如, SDS-PAGE、等电聚焦(isoelectric focusing, IEF)、毛细管电泳)或色谱(例如, 离子交换或反相HPLC)方法测定的, 将抗体纯化至大于95%或99%的纯度。关于评定抗体纯度的方法的综述, 参见例如, Flatman等人, J.Chromatogr.B 848:79-87(2007)。抗体的“可变区”或“可变结构域”是指抗体的重链或轻链的氨基末端结构域。重链的可变结构域可称为“VH”。轻链的可变结构域可称为“VL”。这些结构域通常是抗体中变化最大的部分, 并且包含抗原结合位点。

[0142] “编码抗CD79b抗体的分离的核酸”是指编码抗体重链和轻链(或其片段)的一个或多个核酸分子, 包括在单一载体或单独的载体中的此类核酸分子, 以及存在于宿主细胞中一个或多个位置的此类核酸分子。

[0143] 如本文所用, 术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群体获得的抗体, 即, 除了可能的变异抗体(例如, 含有天然存在的突变或在单克隆抗体制剂的生产期间产生, 此类变体通常以少量存在)之外, 包含该群体的个体抗体是相同的和/或结合相同的表位。与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相反, 单克隆抗体制剂中的每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。因此, 修饰语“单克隆”表示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体获得的, 并且不应解释为需要通过任何特定方法生产抗体。例如, 待根据本发明使用的单克隆抗体可以通过多种技术制备, 包括但不限于杂交瘤方法、重组DNA方法、噬菌体展示方法以及利用含有全部或部分人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法, 在本文中描述了用于制备单克隆抗体的此类方法和其他示例性方法。

[0144] “裸抗体”是指不缀合至异源部分(例如, 细胞毒性部分)或放射性标记的抗体。裸抗体可存在于药物制剂中。

[0145] “天然抗体”是指具有不同结构的天然存在的免疫球蛋白分子。例如, 天然IgG抗体是约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白, 由经二硫键合的两条相同轻链和两条相同重链构成。从N末端到C末端, 每条重链具有可变区(VH), 也称为可变重链结构域或重链可变结构域, 后接三个恒定结构域(CH1、CH2和CH3)。类似地, 自N末端至C末端, 各轻链具有可变区(VL), 也称为可变轻链结构域或轻链可变结构域, 继之以恒定轻链(CL)结构域。抗体的轻链基于其恒定结构域的氨基酸序列, 可以归属于两种类型中的一种, 这两种类型称为卡帕(κ)和兰姆达(λ)。

[0146] 本文的术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链的C末端区, 该C末端区包含恒定区的

至少一部分。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。在一个实施例中,人IgG重链Fc区从Cys226或从Pro230延伸至重链的羧基末端。然而,Fc区的C末端赖氨酸(Lys447)可以存在或不存在。除非本文另有说明,否则Fc区或恒定区中氨基酸残基的编号是根据EU编号系统,也称为EU索引,如Kabat等人所述(Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD,1991)。

[0147] “框架”或“FR”是指除高变区(HVR)残基之外的可变结构域残基。可变结构域的FR通常由以下四个FR结构域组成:FR1、FR2、FR3和FR4。因此,HVR和FR序列通常在VH(或VL)中以如下序列出现:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

[0148] 出于本文目的的“受体人框架”是这样的框架,其包含来源于如下所定义的人免疫球蛋白框架或人共有框架的轻链可变结构域(VL)框架或重链可变结构域(VH)框架的氨基酸序列。“来源于”人免疫球蛋白框架或人共有框架的受体人框架可包含与所述人免疫球蛋白框架或人共有框架相同的氨基酸序列,或者其可以包含氨基酸序列变化。在一些实施例中,氨基酸变化的数量为10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少,或2个或更少。在一些实施例中,VL受体人框架在序列上与VL人免疫球蛋白框架序列或人共有框架序列相同。

[0149] 术语“全长抗体”、“完整抗体”和“全抗体”在本文中可互换地用于指代具有基本上类似于天然抗体结构的结构或具有含有如本文所定义的Fc区的重链的抗体。

[0150] 术语“宿主细胞”、“宿主细胞系”和“宿主细胞培养物”可互换使用,并且是指外源核酸已被引入其中的细胞,包括此类细胞的子代。宿主细胞包括“转化体”和“转化细胞”,其包括原代转化细胞和来源于所述原代转化细胞的子代,不考虑传代次数。子代可能不与亲本细胞的核酸内容物完全一致,而是可能含有突变。本文包括如在原始转化细胞中筛选或选择的具有相同功能或生物活性的突变子代。

[0151] “人抗体”是这样的抗体,该抗体具有的氨基酸序列对应于由人或人细胞产生的抗体的氨基酸序列,或来源于利用人抗体全套库或其他人抗体编码序列的非人来源的抗体的氨基酸序列。人抗体的该定义特别地排除了包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

[0152] “人共有框架”是这样的框架,其表示在人免疫球蛋白VL或VH框架序列的选择中最常存在的氨基酸残基。通常,人免疫球蛋白VL或VH序列的选择来自于可变结构域序列的亚组。通常,序列的亚组是如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,NIH Publication91-3242,Bethesda MD(1991),第1-3卷中所述的亚组。在一个实施例中,对于VL,该亚组是如Kabat等人,出处同上中的亚组κI。在一个实施例中,对于VH,该亚组是如Kabat等人,出处同上中的亚组III。

[0153] “人源化”抗体是指这样的嵌合抗体,其包含来自非人HVR的氨基酸残基和来自人FR的氨基酸残基。在某些实施例中,人源化抗体将基本上包含所有的至少一个,通常两个可变结构域,其中所有或基本上所有HVR(例如CDR)对应于非人抗体的HVR,并且所有或基本上所有的FR对应于人抗体的FR。人源化抗体任选地可以包含来源于人抗体的抗体恒定区的至少一部分。“人源化形式”的抗体,例如,非人抗体,是指已经进行过人源化的抗体。

[0154] 如本文所用,术语“高变区”或“HVR”是指在序列上高变和/或形成结构上限定的环(“高变环”)的抗体可变结构域区域中的每个区域。通常,天然四链抗体包含六个HVR:三个在VH中(H1、H2、H3),三个在VL中(L1、L2、L3)。HVR通常包含来自高变环和/或来自“互补决定

区”(CDR)的氨基酸残基,来自“互补决定区”(CDR)的氨基酸残基具有最高的序列可变性和/或参与抗原识别。示例性高变环出现在氨基酸残基26至32(L1)、50至52(L2)、91至96(L3)、26至32(H1)、53至55(H2)和96至101(H3)处(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。示例性CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3)出现在L1的氨基酸残基24至34、L2的氨基酸残基50至56、L3的氨基酸残基89至97、H1的氨基酸残基31至35B、H2的氨基酸残基50至65、以及H3的氨基酸残基95至102处(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(1991))。除VH中的CDR1外,CDR通常包含形成高变环的氨基酸残基。CDR还包含“特异性决定残基”或“SDR”,其是与抗原接触的残基。SDR包含在被称作缩短CDR或a-CDR的CDR区域内。示例性a-CDR(a-CDR-L1、a-CDR-L2、a-CDR-L3、a-CDR-H1、a-CDR-H2和a-CDR-H3)出现在L1的氨基酸残基31至34、L2的氨基酸残基50至55、L3的氨基酸残基89至96、H1的氨基酸残基31至35B、H2的氨基酸残基50至58、以及H3的氨基酸残基95至102处。参见Almagro and Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008))。除非另外指明,否则可变结构域中的HVR残基和其他残基(例如,FR残基)在本文中根据Kabat等人(出处同上)编号。

[0155] 术语“可变区”或“可变结构域”是指抗体重链或轻链的参与抗体与抗原结合的结构域。天然抗体的重链和轻链的可变结构域(分别为VH和VL)通常具有相似的结构,其中每个结构域包含四个保守框架区(FR)和三个高变区(HVR)(参见例如,Kindt等人Kuby Immunology,第6版,W.H.Freeman and Co.,第91页(2007))。单个VH或VL结构域可足以赋予抗原结合特异性。此外,结合特定抗原的抗体可分别使用来自结合该抗原的抗体的VH或VL结构域来进行分离,以筛选互补VL或VH结构域的文库。参见例如,Portolano等人,J.Immunol.150:880-887(1993);Clarkson等人,Nature 352:624-628(1991)。

[0156] “效应子功能”是指可归因于抗体的Fc区、随着抗体同种型的变化而变化的那些生物活性。抗体效应子功能的实例包括:C1q结合和补体依赖性细胞毒性(CDC);Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;细胞表面受体(例如,B细胞受体)的下调;和B细胞活化。

[0157] 相对于参考多肽序列的“氨基酸序列同一性百分比(%)”被定义为在比对候选序列与参考多肽序列并引入空位(如果必要的话)以实现最大的序列同一性百分比之后,并且在不考虑将任何保守取代作为序列同一性的组成部分的情况下,候选序列中的氨基酸残基与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的百分比。用于确定氨基酸序列同一性百分比的比对可以以本领域技术范围内的各种方式实现,例如使用可公开获得的计算机软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可确定用于比对的适当参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。然而,为了本文的目的,使用序列比较计算机程序ALIGN-2来生成氨基酸序列同一性%的值。ALIGN-2序列比较计算机程序由基因泰克公司(Genentech,Inc.)编写,并且源代码已经与用户文档一起提交到U.S.Copyright Office,Washington D.C.,20559,在那里以美国版权登记号TXU510087注册。ALIGN-2程序可从基因泰克公司(Genentech,Inc.,South San Francisco,California)公开获得,或者可以从该源代码编译。ALIGN-2程序应经编译以在UNIX操作系统上使用,该UNIX操作系统包括数字UNIX V4.0D。所有序列比较参数均由ALIGN-2程序设置

并且不变。

[0158] 在采用ALIGN-2进行氨基酸序列比较的情况下,给定氨基酸序列A与给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性% (其可以另选地表达为给定氨基酸序列A具有或包含与给定氨基酸序列B的某一氨基酸序列同一性%) 计算如下:

[0159] 100乘以分数X/Y

[0160] 其中X是由序列比对程序ALIGN-2在该程序对A和B的比对中评分为相同匹配的氨基酸残基的数目,而其中Y是B中氨基酸残基的总数。应当理解,在氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度的情况下,A与B的氨基酸序列同一性%将不等于B与A的氨基酸序列同一性%。除非另外特别指明,否则本文所使用的所有氨基酸序列同一性%的值是如前一段中所述使用ALIGN-2计算机程序获得的。

[0161] 如本文所用,术语“载体”是指能够载运与其相连的另一核酸的核酸分子。该术语包括作为自我复制核酸结构的载体,以及并入其已被引入的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够指导与其可操作地连接的核酸的表达。此类载体在本文中称为“表达载体”。

[0162] “免疫缀合物”是与一种或多种异源分子(包括但不限于细胞毒性剂)缀合的抗体。

[0163] 在本文所提供的式的上下文中,“p”是指每个抗体的药物部分的平均数,其可在例如约每个抗体约1至约20个药物部分的范围内,并且在某些实施例中,在每个抗体1至约8个药物部分的范围内。本发明包括一种组合物,该组合物包含式I的抗体-药物化合物的混合物,其中每个抗体的平均载药量为约2至约5、或约3至约4(例如,约3.4或约3.5)。

[0164] 如本文所用,术语“细胞毒性剂”是指抑制或阻止细胞功能和/或导致细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括但不限于放射性同位素(例如,At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²和Lu的放射性同位素);化疗剂或药物(例如甲氨蝶呤、阿霉素、长春花生物碱(长春新碱、长春花碱、依托泊苷)、多柔比星、美法仑、丝裂霉素C、苯丁酸氮芥、柔红霉素或其他嵌入剂);生长抑制剂;酶及其片段诸如溶核酶;抗生素;毒素诸如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或酶活性毒素,包括其片段和/或变体;以及以下公开的各种抗肿瘤或抗癌药。

[0165] 术语“癌症”和“癌性”是指或描述哺乳动物中通常以细胞生长不受控制为特征的生理状况。癌症的实例包括但不限于:B细胞淋巴瘤(包括轻度/滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞(SL)NHL;中度/滤泡性NHL;中度弥漫性NHL;高度免疫母细胞性NHL;高度淋巴细胞NHL;高度小无核裂细胞NHL;巨块病变NHL;套细胞淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;以及瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia));慢性淋巴细胞性白血病(CLL);急性淋巴细胞性白血病(ALL);毛细胞白血病;慢性粒细胞性白血病;和移植后淋巴增生性病症(PTLD);以及与斑痣性错构瘤病、水肿(诸如与脑肿瘤有关的疾病)、梅格斯综合征(Meigs' syndrome)相关的异常血管增生。更具体的实例包括但不限于:复发性或难治性NHL、一线低级NHL、III/IV期NHL、化疗耐药性NHL、前体B淋巴母细胞白血病和/或淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞白血病和/或前淋巴细胞性和/或小淋巴细胞性淋巴瘤、B细胞前淋巴细胞性淋巴瘤、免疫细胞瘤和/或淋巴浆细胞性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、脾脏边缘区淋巴瘤、结外边缘区—MALT淋巴瘤、淋巴结边缘区淋巴瘤、毛细胞白血病、浆细胞瘤和/或浆细胞骨髓瘤、低度/滤泡性淋巴瘤、中度/滤泡性NHL、套细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤(滤泡性)、滤泡性淋巴瘤(例如,复发性/难治性滤泡性

淋巴瘤)、中度弥漫性NHL、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL,例如,复发性/难治性DLBCL)、侵袭性NHL(包括侵袭性前线NHL和侵袭性复发性NHL)、自体干细胞移植后复发或难治性NHL、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、原发性淋巴瘤、高度免疫母细胞性NHL、高度淋巴细胞性NHL、高度非核裂小细胞NHL、巨块病变NHL、伯基特淋巴瘤、前体(外周)大颗粒淋巴细胞白血病、蕈状真菌病和/或Sezary综合征、皮肤(影响皮肤的)淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、血管中心性淋巴瘤。

[0166] “个体”或“受试者”为哺乳动物。哺乳动物包括但不限于驯养的动物(例如,奶牛、绵羊、猫、犬和马)、灵长类动物(例如,人(诸如患有DLBCL的人类患者)和非人灵长类动物(诸如猴))、兔以及啮齿类动物(例如,小鼠和大鼠)。在某些实施例中,个体或受试者为人类。

[0167] 药剂(例如,药物制剂)的“有效量”是指在必要的剂量和时间段下有效达到所期望的治疗或预防结果的量。

[0168] 术语“药物制剂”是指处于允许包含在其中的活性成分的生物活性有效的形式,并且不含对于将被施用制剂的受试者具有不可接受的毒性的另外组分的制剂。

[0169] “药用载剂”是指药物制剂中除活性成分外的对受试者无毒的成分。药用载剂包括但不限于缓冲液、赋形剂、稳定剂或防腐剂。

[0170] 如本文所用,“治疗(treatment)”(及其语法变型,诸如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指试图改变所治疗个体的自然进程的临床干预,并且可以是为了预防或在临床病理学的进程期间进行。治疗的期望效果包括但不限于减少游离轻链、预防疾病的发生或反复、减轻症状、削弱疾病的任何直接或间接病理学后果、降低疾病进展的速率、改善或减轻疾病状态以及缓解或改善预后。在一些实施例中,本文所述的方法用于延迟疾病的发展或减缓疾病的进展。

[0171] 术语“CD79b阳性细胞”是指包含在其表面表达CD79b的细胞的癌症。在一些实施例中,例如以诸如免疫组织化学、FACS等方法,使用针对CD79b的抗体来确定细胞表面上CD79b的表达。替代性地,CD79bmRNA表达被视为与细胞表面上的CD79b表达相关,并且可以通过选自原位杂交和RT-PCR(包括定量RT-PCR)的方法来确定。

[0172] 如本文所用,“与……联合(in conjunction with)”是指除一种治疗方式之外还施用另一种治疗方式。这样,“与……联合”是指在向个体施用一种治疗方式之前、之中或之后施用另一种治疗方式。

[0173] “化学治疗剂”为用于治疗癌症的化合物。

[0174] 术语“包装插页”用于指治疗产品的商业包装中通常包括的说明书,其含有涉及此类治疗产品的使用的有关适应症、用法、剂量、施用、组合疗法、禁忌和/或警告的信息。

[0175] “烷基”为含有正、仲、叔或环状碳原子的C₁-C₁₈烃。实例为甲基(Me, -CH₃)、乙基(Et, -CH₂CH₃)、1-丙基(n-Pr、正丙基、-CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr、i-丙基、-CH(CH₃)₂)、1-丁基(n-Bu、正丁基、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、i-丁基、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(s-Bu、s-丁基、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、t-丁基、-C(CH₃)₃)、1-戊基(n-戊基、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-己基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-甲基-2-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-甲基-2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)。

[0176] 如本文所用,术语“ C_1 - C_8 烷基”是指具有1至8个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和和烃。代表性“ C_1 - C_8 烷基”基团包括但不限于,-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基、-正己基、-正庚基、-正辛基、-正壬基和-正癸基;而支链 C_1 - C_8 烷基包括但不限于,-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基丁基;不饱和 C_1 - C_8 烷基包括但不限于,-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己基、2-己基、3-烯基、-乙炔基、-丙炔基、-1-丁炔基、-2-丁炔基、-1-戊炔基、-2-戊炔基、-3-甲基-1-丁炔基。 C_1 - C_8 烷基基团可未经取代或经一个或多个基团取代,所述一个或多个基团包括但不限于:- C_1 - C_8 烷基、-O- (C_1 - C_8 烷基)、-芳基、- $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、- $\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、- $\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$ 、- $\text{SO}_3\text{R}'$ 、- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、- $\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、-OH、-卤素、- N_3 、- NH_2 、- $\text{NH}(\text{R}')$ 、- $\text{N}(\text{R}')_2$ 和-CN;其中每个 R' 独立地选自H、 C_1 - C_8 烷基和芳基。

[0177] 如本文所用,术语“ C_1 - C_{12} 烷基”是指具有1至12个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和和烃。 C_1 - C_{12} 烷基基团可未经取代或经一个或多个基团取代,所述一个或多个基团包括但不限于:- C_1 - C_8 烷基、-O- (C_1 - C_8 烷基)、-芳基、- $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、- $\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、- $\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$ 、- $\text{SO}_3\text{R}'$ 、- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、- $\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、-OH、-卤素、- N_3 、- NH_2 、- $\text{NH}(\text{R}')$ 、- $\text{N}(\text{R}')_2$ 和-CN;其中每个 R' 独立地选自H、 C_1 - C_8 烷基和芳基。

[0178] 如本文所用,术语“ C_1 - C_6 烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和和烃。代表性“ C_1 - C_6 烷基”基团包括但不限于,-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和正己基;而支链 C_1 - C_6 烷基包括但不限于,-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基和2-甲基丁基;不饱和 C_1 - C_6 烷基包括但不限于,-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基和-异丁烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-甲基-1-丁烯基、-2-甲基-2-丁烯基、-2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己基、2-己基和3-己基。 C_1 - C_6 烷基基团可未经取代或经一个或多个基团取代,如上文针对 C_1 - C_8 烷基基团所述。

[0179] 如本文所用,术语“ C_1 - C_4 烷基”是指具有1至4个碳原子的直链或支链、饱和或不饱和和烃。代表性“ C_1 - C_4 烷基”基团包括但不限于,-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基;而支链 C_1 - C_4 烷基包括但不限于,-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基;不饱和 C_1 - C_4 烷基包括但不限于,-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基和-异丁烯基。 C_1 - C_4 烷基基团可未经取代或经一个或多个基团取代,如上文针对 C_1 - C_8 烷基基团所述。

[0180] “烷氧基”是与氧单键键合的烷基。示例性烷氧基包括但不限于甲氧基($-\text{OCH}_3$)和乙氧基($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)。“ C_1 - C_5 烷氧基”为具有1至5个碳原子的烷氧基基团。烷氧基可未经取代或经一个或多个基团取代,如上文针对烷基基团所述。

[0181] “烯基”为含有正、仲、叔或环状碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即碳-碳 sp^2 双键)的 C_2 - C_{18} 烃。实例包括但不限于:乙烯或乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、烯丙基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、环戊烯基($-\text{C}_5\text{H}_7$)和5-己烯基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)。“ C_2 - C_8 烯基”为含有2至8个正、仲、叔或环状碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即碳-碳 sp^2 双键)的烃。

[0182] “炔基”为含有正、仲、叔或环状碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即碳-碳sp三键)的C₂-C₁₈烃。实例包括但不限于:炔属(-C≡CH)和炔丙基(-CH₂C≡CH)。“C₂-C₈炔基”为含有2至8个正、仲、叔或环状碳原子并且具有至少一个不饱和位点(即碳-碳sp三键)的烃。

[0183] “亚烷基”是指具有1至18个碳原子的饱和、支链或直链或环状烃基团,其具有通过从母体烷烃的相同或两个不同碳原子上移去两个氢原子得到的两个单价自由基中心。典型的亚烷基包括但不限于:亚甲基(-CH₂-)、1,2-乙基(-CH₂CH₂-)、1,3-丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。

[0184] “C₁-C₁₀亚烷基”为具有式-(CH₂)₁₋₁₀-的直链饱和烃基。C₁-C₁₀亚烷基的实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基和亚癸基。

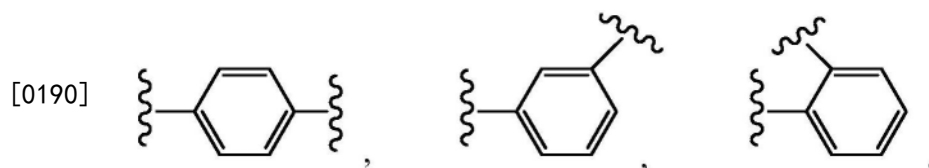
[0185] “亚烯基”是指具有2至18个碳原子的不饱和、支链或直链或环状烃基团,其具有通过从母体烯烃的相同或两个不同碳原子上移去两个氢原子得到的两个单价自由基中心。典型的亚烯基包括但不限于:1,2-乙烯(-CH=CH-)。

[0186] “亚炔基”是指具有2至18个碳原子的不饱和、支链或直链或环状烃基团,其具有通过从母体炔烃的相同或两个不同碳原子上移去两个氢原子得到的两个单价自由基中心。典型的亚炔基包括但不限于:乙炔(-C≡C-)、炔丙基(-CH₂C≡C-)和4-戊炔基(-CH₂CH₂CH₂C≡C-)。

[0187] “芳基”是指碳环芳族基团。芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。碳环芳族基团或杂环芳族基团可未经取代或经一个或多个基团取代,所述一个或多个基团包括但不限于:-C₁-C₈烷基、-O-(C₁-C₈烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂-NHC(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂和-CN;其中每个R'独立地选自H、-C₁-C₈烷基和芳基。

[0188] “C₅-C₂₀芳基”为碳环芳族环中具有5至20个碳原子的芳基基团。C₅-C₂₀芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。C₅-C₂₀芳基基团可为取代或未取代的,如上文针对芳基基团所述。“C₅-C₁₄芳基”为碳环芳族环中具有5至14个碳原子的芳基基团。C₅-C₁₄芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。C₅-C₁₄芳基基团可为取代或未取代的,如上文针对芳基基团所述。

[0189] “亚芳基”为具有两个共价键并且可处于邻位、间位或对位构型的芳基基团,如下结构所示:



[0191] 其中苯基基团可未经取代或经多达四个基团取代,这些基团包括但不限于:-C₁-C₈烷基、-O-(C₁-C₈烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂-NHC(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂和-CN;其中每个R'独立地选自H、-C₁-C₈烷基和芳基。

[0192] “芳基烷基”是指无环烷基,其中与碳原子键合的氢原子之一(通常是末端或sp³碳原子)经芳基替代。典型的芳基烷基基团包括但不限于苄基、2-苄基乙烷-1-基、2-苄基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙烷-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘并苄基、2-萘并苄基乙烷-1-基

等。芳基烷基基团包含6至20个碳原子,例如,芳基烷基基团的烷基部分(包括烷基、烯基或炔基基团)具有1至6个碳原子,并且芳基部分具有5至14个碳原子。

[0193] “杂芳基烷基”是指无环烷基,其中与碳原子键合的氢原子之一(通常是末端或 sp^3 碳原子)经杂芳基替代。典型的杂芳基烷基基团包括但不限于2-苯并咪唑基甲基、2-呋喃基乙基等。杂芳基烷基基团包含6至20个碳原子,例如,杂芳基烷基基团的烷基部分(包括烷基、烯基或炔基基团)具有1至6个碳原子,并且杂芳基部分具有5至14个碳原子和1至3个选自N、O、P和S的杂原子。杂芳基烷基基团的杂芳基部分可为具有3至7个环成员(2至6个碳原子)的单环或具有7至10个环成员(4至9个碳原子和1至3个选自N、O、P和S的杂原子)的双环,例如:双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]体系。

[0194] “取代的烷基”、“取代的芳基”和“取代的芳基烷基”分别意指烷基、芳基和芳基烷基,其中一个或多个氢原子各自独立地被取代基取代。典型的取代基包括但不限于, $-X$ 、 $-R$ 、 $-O^-$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S^-$ 、 $-NR_2$ 、 $-NR_3$ 、 $=NR$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $NC(=O)R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_2R$ 、 $-OS(=O)_2OR$ 、 $-S(=O)_2NR$ 、 $-S(=O)R$ 、 $-OP(=O)(OR)_2$ 、 $-P(=O)(OR)_2$ 、 $-PO_3^-$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(=S)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-C(=S)OR$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=S)SR$ 、 $-C(=O)NR_2$ 、 $-C(=S)NR_2$ 、 $-C(=NR)NR_2$, 其中每个X独立地为卤素:F、Cl、Br或I;并且每个R独立地为 $-H$ 、 C_2-C_{18} 烷基、 C_6-C_{20} 芳基、 C_3-C_{14} 杂环、保护基团或前药部分。如上所述的亚烷基、亚烯基和亚炔基也可以类似地被取代。

[0195] “杂芳基”和“杂环”是指其中一个或多个环原子为杂原子(例如,氮、氧和硫)的环体系。杂环基包含3至20个碳原子和1至3个选自N、O、P和S的杂原子。杂环可为具有3至7个环成员(2至6个碳原子和1至3个选自N、O、P和S的杂原子)的单环或具有7至10个环成员(4至9个碳原子和选自N、O、P和S的1至3个杂原子),例如:双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]体系。

[0196] 示例性杂环描述于例如以下文献中:Paquette,Leo A,“Principles of Modern Heterocyclic Chemistry”(W.A.Benjamin,New York,1968),尤其是第1、3、4、6、7和9章;“The Chemistry of Heterocyclic Compounds,A series of Monographs”(John Wiley& Sons,New York,1950至今),尤其是第13、14、16、19和28卷;和J.Am.Chem.Soc.(1960)82:5566。

[0197] 杂环的实例作为示例但非限制性地包括吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氢噻吩基、硫氧化的四氢噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、噻萘基(thianaphthalenyl)、吲哚基、吲哚烯基(indolenyl)、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基(4-piperidonyl)、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氢呋喃基、双-四氢呋喃基、四氢吡喃基、双-四氢吡喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、八氢异喹啉基、吡辛因基(azocinyl)、三嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、噻吩基、噻蒎基、吡喃基、异苯并呋喃基、色烯基、咕吨基、吩噻嗪基、2H-吡咯基、异噻唑基、异噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚嗪基、异吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、茶啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、4aH-呋唑基、呋唑基、 β -呋啉基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋喃基、吩噻嗪基、异色满基、色满烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、吲哚啉基、异吲哚啉基、喹环烷基、吗啉基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、羟吲哚基、苯并恶唑啉基和靛红酰基(isatinoyl)。

[0198] 作为示例但非限制性地,碳键合的杂环键合在以下位置:吡啶的2、3、4、5或6位,哒嗪的3、4、5或6位,嘧啶的2、4、5或6位,吡嗪的2、3、5或6位,呋喃、四氢呋喃、噻呋喃、噻吩、吡咯或四氢吡咯环的2、3、4或5位,噁唑、咪唑或噻唑的2、4或5位,异噁唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位,氮丙啶的2或3位,氮杂环丁烷的2、3或4位,喹啉的2、3、4、5、6、7或8位,或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位。更典型地,碳键合的杂环包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

[0199] 作为示例但非限制性地,氮键合的杂环键合在以下位置:氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、二氢吡啶、1H-吡啶的1位;异吡啶或异二氢吡啶的2位;吗啉的4位;以及咔唑或 β -咔啉的9位。更典型地,氮键合的杂环包括1-氮杂环丙烷基(1-aziridyl)、1-氮杂环丁二烯基(1-azetedylyl)、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和1-哌啶基。

[0200] “ C_3 - C_8 杂环”是指芳族或非芳族 C_3 - C_8 碳环,其中环碳原子中的一至四个独立地经选自O、S和N的杂原子替代。 C_3 - C_8 杂环的代表性实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并噻吩、吡啶基、苯并吡啶基、香豆素基、异喹啉基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、喹啉基、嘧啶基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、哒嗪基、异噻唑基、异噁唑基和四唑基。 C_3 - C_8 杂环可未经取代或经多达七个基团取代,这些基团包括但不限于:- C_1 - C_8 烷基、-O- (C_1 - C_8 烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂-NHC(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂和-CN;其中每个R'独立地选自H、- C_1 - C_8 烷基和芳基。

[0201] “ C_3 - C_8 杂环”是指如上文所定义的 C_3 - C_8 杂环基团,其中杂环基团的氢原子中的一个经键替代。 C_3 - C_8 杂环可未经取代或经多达六个基团取代,这些基团包括但不限于:- C_1 - C_8 烷基、-O- (C_1 - C_8 烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂-NHC(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂和-CN;其中每个R'独立地选自H、- C_1 - C_8 烷基和芳基。

[0202] “ C_3 - C_{20} 杂环”是指芳族或非芳族 C_3 - C_8 碳环,其中环碳原子中的一至四个独立地经选自O、S和N的杂原子替代。 C_3 - C_{20} 杂环可未经取代或经多达七个基团取代,这些基团包括但不限于:- C_1 - C_8 烷基、-O- (C_1 - C_8 烷基)、-芳基、-C(O)R'、-OC(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NH₂、-C(O)NHR'、-C(O)N(R')₂-NHC(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)R'、-OH、-卤素、-N₃、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂和-CN;其中每个R'独立地选自H、- C_1 - C_8 烷基和芳基。

[0203] “ C_3 - C_{20} 杂环”是指如上文所定义的 C_3 - C_{20} 杂环基团,其中杂环基团的氢原子中的一个经键替代。

[0204] “碳环”意指饱和或不饱和环,其为具有3至7个碳原子的单环或具有7至12个碳原子的双环。单环碳环具有3至6个环原子,更典型地具有5个或6个环原子。双环碳环具有7至12个环原子,例如,排列为双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]体系,或排列为双环[5,6]或[6,6]体系的9或10个环原子。单环碳环的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环庚基和环辛基。

[0205] “ C_3 - C_8 碳环”为3-、4-、5-、6-、7-或8-元饱和或不饱和非芳族碳环。代表性 C_3 - C_8 碳

环包括但不限于-环丙基、-环丁基、-环戊基、-环戊二烯基、-环己基、-环己烯基、-1,3-环己二烯基、-1,4-环己二烯基、-环庚基、-1,3-环庚二烯基、-1,3,5-环庚三烯基、-环辛基和-环辛二烯基。 C_3 - C_8 碳环基团可未经取代或经一个或多个基团取代,所述一个或多个基团包括但不限于: $-C_1$ - C_8 烷基、 $-O-(C_1-C_8\text{烷基})$ 、-芳基、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-OH$ 、-卤素、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R')$ 、 $-N(R')_2$ 和 $-CN$;其中每个 R' 独立地选自 H 、 $-C_1$ - C_8 烷基和芳基。

[0206] “ C_3 - C_8 碳环”是指如上文所定义的 C_3 - C_8 碳环基团,其中碳环基团的氢原子之一被键取代。

[0207] “接头”是指包含共价键或原子链的化学部分,其将抗体共价连接至药物部分。在各种实施例中,接头包括二价基团,诸如烷基二基、芳基二基、杂芳基二基,部分诸如: $-(CR_2)_nO(CR_2)_n-$,烷氧基(例如,聚亚乙基氧基、PEG、聚亚甲氧基)和烷基氨基(例如,聚亚乙基氨基、JeffamineTM)的重复单元;以及二酸酯和酰胺,包括琥珀酸酯、琥珀酰胺、乙二醇酸酯、丙二酸酯和己酰胺。在各种实施例中,接头可包含一个或多个氨基酸残基,诸如缬氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸和高赖氨酸。

[0208] 术语“手性”是指具有与镜像配偶体不重叠性的分子,而术语“非手性”是指与其镜像配偶体可重叠的分子。

[0209] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成,但原子或基团在空间的排列不同的化合物。

[0210] “非对映异构体”表示具有两个或更多个手性中心并且其分子并非彼此镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理特性,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨率分析程序(诸如电泳和色谱法)下分离。

[0211] “对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,这两种立体异构体是彼此不可重叠的镜像。

[0212] 本文中所用的立体化学定义和约定大致遵循:S.P.Parker编,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;以及 Eliel,E.和 Wilen,S.,Stereochemistry of Organic Compounds(1994)John Wiley&Sons, Inc.,New York。许多有机化合物以旋光活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子围绕其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物对平面偏振光的旋转的符号,其中(-)或l表示该化合物是左旋的。带有(+)或d前缀的化合物是右旋的。对于既定化学结构,这些立体异构体除了互为镜像外,是完全相同的。特定的立体异构体也可以被称为对映异构体,并且此类异构体的混合物通常被称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋物,其可能在化学反应或过程中没有立体选择或立体特异性的情况下发生。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”是指两种无旋光活性的对映体种类的等摩尔混合物。

[0213] “离去基团”是指可被另一个官能团取代的官能团。某些离去基团是本领域中众所周知的,并且实例包括但不限于卤化物(例如,氯化物、溴化物、碘化物)、甲磺酰基(甲磺酰)、对甲苯磺酰基(甲苯磺酰基)、三氟甲基磺酰基(三氟甲磺酸盐)和三氟甲基磺酸盐。

[0214] 术语“保护基团”是指通常用于在与化合物上的其他官能团反应的同时阻断或保护特定的官能团的取代基。例如,“氨基保护基团”是附接至氨基的取代基,其阻断或保护化

(ibritumomab tiuxetan)。

[0222] 在一些实施例中,一种或多种化学治疗剂包括环磷酰胺和/或多柔比星。在一些实施例中,一种或多种化学治疗剂包括环磷酰胺和多柔比星。

[0223] 在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。在一些实施例中,皮质类固醇并非氢化可的松。

[0224] 在一些实施例中,将根据本公开的方法治疗的人类患者或多个人类患者的治疗或临床应答与对照治疗进行比较。在一些实施例中,对照治疗包括利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(R-CHOP)。在一些实施例中,泼尼松可以被泼尼松龙或甲泼尼龙取代。因此,在一些实施例中,R-CHOP是指利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松;在一些实施例中,R-CHOP是指利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙;在一些实施例中,R-CHOP是指利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和甲泼尼龙。

[0225] 在一些实施例中,向多个人类患者施用免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(例如,奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)引起以下一者或多者:(a) 多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比有所改善,其中该参考PFS为已接受对照治疗的多个人类患者的PFS;(b) 与对照治疗相比,多个人类患者的疾病进展、复发或死亡风险降低至少25%(例如,26%、27%、28%、29%、30%);(c) 与对照治疗相比,多个人类患者的PFS的风险比不超过0.75(例如,0.74、0.73、0.72、0.71、0.70);(d) 与对照治疗相比,多个人类患者的PFS的风险比不超过0.78(例如,0.77、0.76、0.75、0.74、0.73、0.72、0.71、0.70);(e) 与对照治疗相比,多个人类患者的PFS的风险比不超过0.79(例如,0.78、0.77、0.76、0.75、0.74、0.73、0.72、0.71、0.70);(f) 多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)为至少75%(例如,76%、77%、78%、79%、80%);(g) 多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)与参考PFS24相比有所改善,其中该参考PFS24为已接受对照治疗的多个人类患者的24个月无进展存活率;(h) 多个人类患者的PFS24与参考PFS24相比改善至少约6%(例如,7%、8%、9%或10%),其中该参考PFS24为已接受对照治疗的多个人类患者的24个月无进展存活率;(i) 多个人类患者的PFS36与参考PFS36相比改善至少约6%(例如,7%、8%、9%或10%),其中该参考PFS36为已接受对照治疗的多个人类患者的36个月无进展存活率;(j) 多个人类患者的总存活(OS)与参考OS相比有所改善,其中该参考OS为已接受对照治疗的多个人类患者的OS;(k) 多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})与参考 EFS_{eff} 相比有所改善,其中该参考 EFS_{eff} 为已接受对照治疗的多个人类患者的 EFS_{eff} ;(l) 多个人类患者的24个月无事件存活-疗效率($EFS24$)与参考 $EFS24$ 有所改善,其中该 $EFS24$ 改善至少约5%(例如,6%、7%、8%、9%或10%);(m) 与对照治疗相比,多个人类患者的 EFS_{eff} 的风险比不超过0.77(例如,0.76、0.75、0.74、0.73、0.72、0.71、0.70);(n) 与对照治疗相比,多个人类患者的 EFS_{eff} 的风险比不超过0.81(例如,0.80、0.79、0.78、0.77、0.76、0.75、0.74、0.73、0.72、0.71、0.70);(o) 多个人类患者的24个月无事件存活率($EFS24$)与参考PFS24相比有所改善,其中该参考 $EFS24$ 为已接受对照治疗的多个人类患者的24个月无事件存活率,其中该改善为至少约5%(例如,6%、7%、8%、9%或10%);(p) 多个人类患者的24个月无事件存活率为至少约75%(例如,76%、77%、78%、79%或80%);(q) 多个人类患者在治疗结束(EOT)时的完全缓解(CR)率为约77%(例如,78%、79%或80%),其中该CR率

是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (PET-CT) 来评定的; (r) 多个人类患者在EOT时的客观缓解率 (ORR) 为至少约85% (例如, 86%、87%、88%、89%或90%), 其中ORR是通过PET-CT来评定的; (s) 多个人类患者的36个月无事件存活率 (EFS36) 与参考EFS36相比有所改善, 其中该参考EFS36为已接受对照治疗的多个人类患者的36个月无事件存活率, 其中改善为至少约6% (例如, 6.5%、7%、8%、9%或10%); (t) 多个人类患者的36个月无事件存活率为至少约70% (例如, 71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%或80%); (u) 多个人类患者的42个月无事件存活率 (EFS42) 与参考EFS42相比有所改善, 其中该参考EFS42为已接受对照治疗的多个人类患者的42个月无事件存活率, 其中该改善为至少约5% (例如, 6%、7%、8%、9%或10%); (t) 多个人类患者的42个月无事件存活率为至少约68% (例如, 68.5%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%或80%); (w) 多个人类患者的42个月无进展存活率 (PFS42) 与参考PFS42相比改善至少约6% (例如, 7%、8%、9%或10%), 其中该参考PFS42为已接受对照治疗的多个人类患者的42个月无进展存活率; (x) 与对照治疗相比, 多个人类患者的疾病进展、复发或死亡风险降低至少20% (例如, 21%、22%、23%或24%); 或者 (y) 多个人类患者在EOT时的客观缓解率 (ORR) 为至少约84% (例如, 85%、86%、87%、88%、89%或90%), 其中ORR是通过PET-CT来评定的。在一些实施例中, 对照治疗包括利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙, 不存在维泊妥珠单抗 (R-CHOP)。

[0226] 在一些实施例中, 向人类患者施用免疫缀合物 (例如, huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体 (例如, 奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂 (例如, 环磷酰胺和多柔比星) 和皮质类固醇 (例如, 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙) 延长了此类患者的无进展存活 (PFS) 或总存活 (OS) 的持续时间。

[0227] 下文提供了关于免疫结合物、抗CD20抗体、一种或多种化学治疗剂和皮质类固醇的给药和施用、治疗方案以及DLBCL对治疗的应答 (例如, 无进展存活、无事件存活、总存活、完全缓解、总体缓解和其他治疗应答) 的另外的细节。

[0228] A. 给药和施用

[0229] 本文所提供的用于本文所述的治疗方法中的任一项的抗CD79b免疫缀合物和另外的治疗剂 (例如, 抗CD20抗体、一种或多种化学治疗剂和皮质类固醇) 将以符合良好医疗实践的方式配制、给药和施用。在这种情况下要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排, 以及执业医师已知的其他因素。免疫缀合物并非必须、而是任选地与一种或多种目前用于预防或治疗所讨论的疾患的制剂共同配制。抗CD79b免疫缀合物和另外的治疗剂 (例如, 抗CD20抗体、一种或多种化学治疗剂和皮质类固醇) 的量和共同施用的时间将取决于所治疗的患者的类型 (物种、性别、年龄、体重等) 和状况以及所治疗的疾病或疾患的严重程度。抗CD79b免疫缀合物和另外的治疗剂 (例如, 抗CD20抗体、一种或多种化学治疗剂和皮质类固醇) 适当地一次或经一系列治疗共同施用于患者, 例如, 根据如下面所述的治疗方案中的任一项。

[0230] 在一些实施例中, 抗CD79b免疫缀合物 (诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗) 的剂量在1.0mg/kg至1.8mg/kg之间。在任何方法的一些实施例中, 抗CD79b免疫缀合物的剂量为约1.0mg/kg、1.4mg/kg、1.5mg/kg、1.6mg/kg、1.7mg/kg或1.8mg/kg中的任

一者。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约1.0mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约1.4mg/kg。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的剂量为约1.8mg/kg。在方法中的任一者的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物以q3w(即,每3周一次)的方式施用。在方法中的任一者的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物以每21天一次的方式施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物通过静脉内输注施用。在一些实施例中,经由输注施用的剂量在每剂约1mg至约1,500mg的范围内。替代性地,剂量范围为约1mg至约1,500mg、约1mg至约1,000mg、约400mg至约1200mg、约600mg至约1000mg、约10mg至约500mg、约10mg至约300mg、约10mg至约200mg、和约1mg至约200mg。在一些实施例中,经由输注施用的剂量在每剂约1 μ g/m²至约10,000 μ g/m²的范围内。替代性地,剂量范围为约1 μ g/m²至约1000 μ g/m²、约1 μ g/m²至约800 μ g/m²、约1 μ g/m²至约600 μ g/m²、约1 μ g/m²至约400 μ g/m²、约10 μ g/m²至约500 μ g/m²、约10 μ g/m²至约300 μ g/m²、约10 μ g/m²至约200 μ g/m²以及约1 μ g/m²至约200 μ g/m²。剂量可以每天一次、每周一次、每周多次但少于每天一次、每月多次但少于每天一次、每月多次但少于每周一次、每月一次、每21天一次或间歇性地施用,以缓解或减轻疾病的症状。在一些实施例中,免疫缀合物的剂量为1.8mg/kg,以21天周期施用。在一些实施例中,免疫缀合物的剂量为1.8mg/kg,在每个21天周期的第1天施用。可以采用本文所公开的任何间隔继续施用,直至肿瘤或治疗的B细胞增殖性疾患的症状得到缓解。在实现症状缓解或减轻后,在通过继续施用可延长此类缓解或减轻的情况下,可继续施用。

[0231] 在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗。在一些实施例中,维泊妥珠单抗是以约1.0mg/kg至1.8mg/kg(例如,1.0mg/kg、1.4mg/kg或1.8mg/kg)的剂量施用。在一些实施例中,维泊妥珠单抗是以约1.0mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,维泊妥珠单抗是以约1.4mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,维泊妥珠单抗是以约1.8mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,维泊妥珠单抗经静脉内施用。在一些实施例中,维泊妥珠单抗是以21天周期施用。在一些实施例中,维泊妥珠单抗在每个21天周期的第1天施用。在一些实施例中,维泊妥珠单抗经施用在一个与六个21天周期之间,例如1、2、3、4、5或6个21天周期中的任一者。在一些实施例中,维泊妥珠单抗经施用持续至少六个21天周期。在一些实施例中,维泊妥珠单抗经施用持续六个21天周期。在一些实施例中,维泊妥珠单抗是在每个21天周期的第1天以约1.0mg/kg至1.8mg/kg(例如,1.0mg/kg、1.4mg/kg或1.8mg/kg)的剂量施用,持续至少六个周期。在一些实施例中,维泊妥珠单抗是在每个21天周期的第1天以约1.0mg/kg至1.8mg/kg(例如,1.0mg/kg、1.4mg/kg或1.8mg/kg)的剂量施用,持续六个周期。

[0232] 在一些实施例中,抗CD20剂(例如,抗CD20抗体,诸如利妥昔单抗或奥妥珠单抗)的剂量在约300mg/m²至1600mg/m²和/或在300mg至2000mg之间。在一些实施例中,抗CD20抗体的剂量为约300mg/m²、375mg/m²、600mg/m²、1000mg/m²或1250mg/m²和/或300mg、1000mg或2000mg中的任一者。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗,并且施用的剂量为375mg/m²。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥妥珠单抗,并且施用的剂量为1000mg。在一些实施例中,抗CD20抗体以q3w(即,每3周)的方式施用。在一些实施例中,抗CD20抗体以每21天一次的方式施用。在一些实施例中,经无岩藻糖化的抗CD20抗体(优选经无岩藻糖化的人源化B-Ly1抗体)的剂量可以为800mg至1600mg(在一个实施例中为800mg至1200mg,诸如1000mg)。在一些实施例中,剂量为固定的1000mg剂量。在一些实施例中,利妥昔单抗的剂量为375mg/m²,在每个21天周期的第1天施用。在一些实施例中,抗CD20抗体经由静脉内输注施用。

[0233] 在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,利妥昔单抗是以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。在一些实施例中,利妥昔单抗经静脉内施用。在一些实施例中,利妥昔单抗是以21天周期施用。在一些实施例中,利妥昔单抗是在每个21天周期的第1天施用。在一些实施例中,利妥昔单抗经施用在六个至八个21天周期之间,例如6、7或8个21天周期中的任一者。在一些实施例中,利妥昔单抗经施用持续至少六个21天周期。在一些实施例中,利妥昔单抗经施用持续六个21天周期。在一些实施例中,利妥昔单抗经施用持续七个21天周期。在一些实施例中,利妥昔单抗经施用持续八个21天周期。在一些实施例中,利妥昔单抗经施用持续最多八个21天周期。在一些实施例中,利妥昔单抗是在每个21天周期的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,持续至少六个周期。在一些实施例中,利妥昔单抗是在每个21天周期的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,持续六个周期、七个周期或八个周期。

[0234] 在一些实施例中,一种或多种化学治疗剂包括环磷酰胺。在一些实施例中,环磷酰胺的剂量在约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 与约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,在约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 与约 $563\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,或者在约 $563\text{mg}/\text{m}^2$ 与约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 之间。在一些实施例中,环磷酰胺的剂量为约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施例中,环磷酰胺的剂量为约 $563\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施例中,环磷酰胺的剂量为约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施例中,环磷酰胺以q3w(即,每3周一次)的方式施用。在一些实施例中,环磷酰胺以每21天一次的方式施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天施用。在一些实施例中,环磷酰胺经由静脉内输注施用。在一些实施例中,环磷酰胺经施用在六个至八个21天周期之间,例如6、7或8个21天周期中的任一者。在一些实施例中,环磷酰胺经施用持续至少六个21天周期。在一些实施例中,环磷酰胺经施用持续六个21天周期。在一些实施例中,环磷酰胺经施用持续七个21天周期。在一些实施例中,环磷酰胺经施用持续八个21天周期。在一些实施例中,环磷酰胺经施用持续最多八个21天周期。在一些实施例中,环磷酰胺在每个21天周期的第1天以在约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 与约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 之间的剂量(例如, $375\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $562.5\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $750\text{mg}/\text{m}^2$)施用,持续至少六个周期。在一些实施例中,环磷酰胺在每个21天周期的第1天以在约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 与约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 之间的剂量(例如, $375\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $562.5\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $750\text{mg}/\text{m}^2$)施用,持续六个周期、七个周期或八个周期。

[0235] 在一些实施例中,一种或多种化学治疗剂包括多柔比星。在一些实施例中,多柔比星的剂量在约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 与约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,在约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 与约 $38\text{mg}/\text{m}^2$ 之间,或者在约 $38\text{mg}/\text{m}^2$ 与约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 之间。在一些实施例中,多柔比星的剂量为约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施例中,多柔比星的剂量为约 $38\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施例中,多柔比星的剂量为约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 。在一些实施例中,多柔比星以q3w(即,每3周一次)的方式施用。在一些实施例中,多柔比星以每21天一次的方式施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天施用。在一些实施例中,多柔比星经由静脉内输注施用。在一些实施例中,多柔比星经施用在六个至八个21天周期之间,例如6、7或8个21天周期中的任一者。在一些实施例中,多柔比星经施用持续至少六个21天周期。在一些实施例中,多柔比星经施用持续六个21天周期。在一些实施例中,多柔比星经施用持续七个21天周期。在一些实施例中,多柔比星经施用持续八个21天周

期。在一些实施例中,多柔比星经施用持续最多八个21天周期。在一些实施例中,多柔比星在每个21天周期的第1天以在约25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量(例如,25mg/m²、37.5mg/m²或50mg/m²)施用,持续至少六个周期。在一些实施例中,多柔比星在每个21天周期的第1天以在约25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量(例如,25mg/m²、37.5mg/m²或50mg/m²)施用,持续六个周期、七个周期或八个周期。

[0236] 在一些实施例中,皮质类固醇的剂量在约50mg与约100mg之间,在约50mg与约80mg之间,或者在约80mg与约100mg之间。在一些实施例中,皮质类固醇的剂量为约50mg。在一些实施例中,皮质类固醇的剂量为约80mg。在一些实施例中,皮质类固醇的剂量为约100mg。在一些实施例中,皮质类固醇是以21天周期施用。在一些实施例中,皮质类固醇在每个21天周期的第1天、第2天、第3天、第4天和第5天施用。在一些实施例中,皮质类固醇经由静脉内输注或口服施用。在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松。在一些实施例中,泼尼松的剂量为约100mg。在一些实施例中,泼尼松在每个21天周期的第1天、第2天、第3天、第4天和第5天以约100mg/天的剂量施用。在一些实施例中,泼尼松经口服施用。在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松龙。在一些实施例中,泼尼松龙的剂量为约100mg。在一些实施例中,泼尼松龙在每个21天周期的第1天、第2天、第3天、第4天和第5天以约100mg/天的剂量施用。在一些实施例中,泼尼松龙经口服施用。在一些实施例中,皮质类固醇为甲泼尼龙。在一些实施例中,甲泼尼龙的剂量为约80mg。在一些实施例中,甲泼尼龙在每个21天周期的第1天、第2天、第3天、第4天和第5天以约80mg/天的剂量施用。在一些实施例中,甲泼尼龙经静脉内施用。在一些实施例中,皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)经施用在一个与八个21天周期之间,例如1、2、3、4、5、6、7或8个21天周期中的任一者。在一些实施例中,皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)经施用在六个与八个21天周期之间,例如6、7或8个21天周期中的任一者。在一些实施例中,皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)经施用持续至少六个21天周期。在一些实施例中,皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)经施用持续六个21天周期。在一些实施例中,皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)经施用持续七个21天周期。在一些实施例中,皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)经施用持续八个21天周期。在一些实施例中,泼尼松在每个21天周期的第1天、第2天、第3天、第4天和第5天以约100mg/天的剂量施用,持续至少六个周期。在一些实施例中,泼尼松在每个21天周期的第1天、第2天、第3天、第4天和第5天以约100mg/天的剂量施用,持续六个周期、七个周期或八个周期。在一些实施例中,泼尼松龙在每个21天周期的第1天、第2天、第3天、第4天和第5天以约100mg/天的剂量施用,持续至少六个周期。在一些实施例中,泼尼松龙在每个21天周期的第1天、第2天、第3天、第4天和第5天以约100mg/天的剂量施用,持续六个周期、七个周期或八个周期。在一些实施例中,甲泼尼龙在每个21天周期的第1天、第2天、第3天、第4天和第5天以约80mg/天的剂量施用,持续至少六个周期。在一些实施例中,甲泼尼龙在每个21天周期的第1天、第2天、第3天、第4天和第5天以约80mg/天的剂量施用,持续六个周期、七个周期或八个周期。

[0237] 用于抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和一种或多种另外的治疗剂的联合疗法的示例性给药方案包括:以约1.0mg/kg至1.8mg/kg的剂量(例如,1.0mg/kg、1.4mg/kg或1.8mg/kg)每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗);以约

375mg/m²的剂量每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的利妥昔单抗;以在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量(例如,375mg/m²、562.5mg/m²或750mg/m²)每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的环磷酰胺;以在25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量(例如,25mg/m²、37.5mg/m²或50mg/m²)每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的多柔比星;以及在每个21天周期的第1天至第5天施用的皮质类固醇(例如,以约100mg的剂量施用的泼尼松、以约100mg的剂量施用的泼尼松龙、或以约80mg的剂量施用的甲泼尼龙)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物是以约1.0mg/kg、1.4mg/kg或1.8mg/kg中任一者的剂量施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物是以约1.0mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物是以约1.4mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物是以约1.8mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,环磷酰胺以约750mg/m²的剂量施用。在一些实施例中,多柔比星是以约50mg/m²的剂量施用。在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松,以约100mg的剂量施用。在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松龙,以约100mg的剂量施用。在一些实施例中,皮质类固醇为甲泼尼龙,以约80mg的剂量内施用。

[0238] 用于抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和一种或多种另外的治疗剂的组合疗法的另一个示例性给药方案包括:以约1.0mg/kg至1.8mg/kg的剂量(例如,1.0mg/kg、1.4mg/kg或1.8mg/kg)每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗);以约375mg/m²的剂量每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的利妥昔单抗;每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的环磷酰胺;每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的多柔比星;以及在每个21天周期的第1天至第5天施用的皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物是以约1.0mg/kg、1.4mg/kg或1.8mg/kg中任一者的剂量施用。

[0239] 用于抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和一种或多种另外的治疗剂的联合疗法的示例性给药方案包括:以约1.0mg/kg至1.8mg/kg的剂量(例如,1.0mg/kg、1.4mg/kg或1.8mg/kg)每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗);以约1000mg的剂量每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的奥妥珠单抗;以在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量(例如,375mg/m²、562.5mg/m²或750mg/m²)每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的环磷酰胺;以在25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量(例如,25mg/m²、37.5mg/m²或50mg/m²)每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的多柔比星;以及在每个21天周期的第1天至第5天施用的皮质类固醇(例如,以约100mg的剂量施用的泼尼松、以约100mg的剂量施用的泼尼松龙、或以约80mg的剂量施用的甲泼尼龙)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物是以约1.0mg/kg、1.4mg/kg或1.8mg/kg中任一者的剂量施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物是以约1.0mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物是以约1.4mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物是以约1.8mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,环磷酰胺以约750mg/m²的剂量施用。在一些实施例中,多柔比星是以约50mg/m²的剂量施用。在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松,以约100mg的剂量施用。在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松龙,以约100mg的剂量施用。在一些实施例中,皮质类固醇为甲泼尼龙,以约80mg的剂量内施用。

[0240] 用于抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和一种或多种另外的治疗剂的组合疗法的另一个示例性给药方案包括:以约1.0mg/kg至1.8mg/kg的剂量(例如,1.0mg/kg、1.4mg/kg或1.8mg/kg)每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗);以约1000mg的剂量每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的奥妥珠单抗;每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的环磷酰胺;每21天一次(例如,在每个21天的周期的第1天)施用的多柔比星;以及在每个21天周期的第1天至第5天施用的皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物是以约1.0mg/kg、1.4mg/kg或1.8mg/kg中任一者的剂量施用。

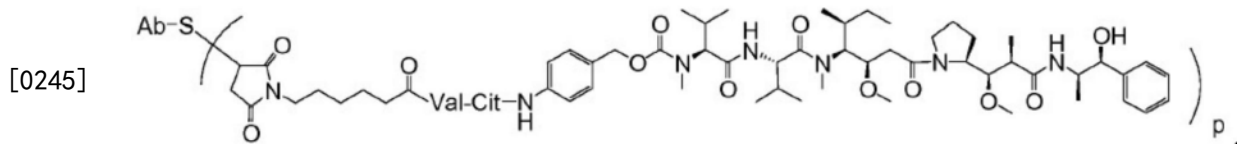
[0241] 关于两种或更多种治疗剂,诸如抗CD79b免疫缀合物和至少一种另外的治疗剂(例如,抗CD20抗体、一种或多种化学治疗剂和皮质类固醇)的施用的术语“共同施用(co-administration)”、“共同施用(co-administering)”、“组合(combination)”或“组合(in combination)”是指将两种或更多种治疗剂作为两种(或更多种)单独制剂施用,或者作为包含两种或更多种治疗剂的一种单一制剂施用。在使用单独制剂的情况下,共同施用可以同时(即,在同一时间)或以任何顺序依次进行,其中优选地存在所有活性剂同时发挥其生物学活性的时间段。在一些实施例中,同时或依次共同施用两种或更多种治疗剂。在一些实施例中,当所有治疗剂依序共同施用时,每种药剂的剂量在两次或更多次单独施用中在同一天施用,或者药剂中的一种在第1天施用,其他药剂在随后的几天共同施用,例如根据本文所述的治疗方案中的任一项。

[0242] 用于在本文所述的治疗方法中的任一项中使用的本文所提供的免疫缀合物(以及任何另外的治疗剂,例如抗CD20抗体、一种或多种化学治疗剂和皮质类固醇)可以通过任何合适的方式施用,这些方式包括肠胃外、肺内和鼻内,并且如果需要的话用于局部治疗、病变内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。给药可通过任何合适的途径进行,例如通过注射,诸如静脉内或皮下注射,部分取决于施用是短暂的还是长期的。本文设想到各种给药计划,包括但不限于在各个时间点处的单次或多次施用、推注施用以及脉冲输注。抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)可通过相同的施用途径或通过不同的施用途径施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物通过静脉内、肌内、皮下、局部、口服、透皮、腹膜内、眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。在一些实施例中,抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)通过静脉内、肌内、皮下、局部、口服、透皮、腹膜内、眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。在一些实施例中,一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)通过静脉内、肌内、皮下、局部、口服、经皮、腹膜内、眶内、植入、吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。在一些实施例中,皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)通过静脉内、肌内、皮下、局部、口服、经皮、腹膜内、眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)和一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)各自经由静脉内输注施用,并且皮质类固醇(例如,泼尼松或泼尼松龙)经口服施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一

种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,甲泼尼龙)经由静脉内输注施用。可施用有效量的抗CD79b免疫缀合物、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)来预防或治疗疾病(例如,DLBCL)。

[0243] B. 示例性治疗方案

[0244] 在一些实施例中,用于治疗有此需要的个体(例如,人类患者)的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法包括向个体施用包含下式的抗CD79b免疫缀合物:



[0246] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,其中p在1与8之间;抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗);一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星);和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)。在一些实施例中,p在2与5之间。在一些实施例中,p在3与4之间。在一些实施例中,p为3.4。在一些实施例中,p为3.5。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)是以21天周期向个体(例如,人类患者)施用。在一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗,参见例如,下文第(i)节。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥妥珠单抗,参见例如,下文第(ii)节。

[0247] 在本文所提供的任何方法的一些实施例中,根据本公开的任何方法针对DLBCL的治疗为针对DLBCL的一线治疗,即,治疗患有先前未经治疗的DLBCL的人类患者。

[0248] (i) 包括利妥昔单抗的治疗方案

[0249] 在本文所提供的任何方法的一些实施例中,抗CD20抗体为利妥昔单抗。

[0250] 在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松。

[0251] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是以约1.0mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量在每21天周期的第1天静脉内施用;抗CD20抗体为利妥昔单抗,其以约375mg/m²的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用;一种或多种化学治疗剂包括在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用的环磷酰胺,以及以在25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用的多柔比星;并且皮质类固醇为泼尼松,其以约100mg的剂量在每个21天周期的第1天至第5天口服施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-

PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.0mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约563mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约25mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约37.5mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用。

[0252] 在本文所提供的用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的任何方法的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是以约1.0mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用;抗CD20抗体为利妥昔单抗,其以约375mg/m²的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用;一种或多种化学治疗剂包括在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用的环磷酰胺,以及以在25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用的多柔比星;并且皮质类固醇为泼尼松,其以约100mg的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天口服施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.0mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约563mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约25mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约37.5mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用。

[0253] 在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松龙。

[0254] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是以约1.0mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量在每21天周期的第1天静脉内施用;抗CD20抗体为利妥昔单抗,其以约375mg/m²的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用;一种或多种化学治疗剂包括在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用的环磷酰胺,以及以在25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用的多柔比星;并且皮质类固醇为泼尼松龙,其以约100mg的剂量在每个21天周期的第1天至第5天口服施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.0mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约563mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约25mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约37.5mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用。

[0255] 在本文所提供的用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的任何方法的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是以约1.0mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用;抗CD20抗体为利妥昔单抗,其以约375mg/m²的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用;一种或多种化学治疗剂包括在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用的环磷酰胺,以及以在25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用的多柔比星;并且皮质类固醇为泼尼松龙,其以约100mg的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天口服施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.0mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约563mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第

四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约25mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约37.5mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用。

[0256] 在一些实施例中,皮质类固醇为甲泼尼龙。

[0257] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是以约1.0mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量在每21天周期的第1天静脉内施用;抗CD20抗体为利妥昔单抗,其以约375mg/m²的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用;一种或多种化学治疗剂包括在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用的环磷酰胺,以及以在25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用的多柔比星;并且皮质类固醇为甲泼尼龙,其以约80mg的剂量在每个21天周期的第1天至第5天静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.0mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约563mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约25mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约37.5mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用。

[0258] 在本文所提供的用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的任何方法的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是以约1.0mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用;抗CD20抗体为利妥昔单抗,其以约375mg/m²的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用;一种或多种化学治疗剂包括在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用的环磷酰胺,以及以在25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用的多柔比星;并且皮质类固醇为甲泼尼龙,其以约80mg的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.0mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四

个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约563mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约25mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约37.5mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用。

[0259] (ii) 包括奥妥珠单抗的治疗方案

[0260] 在本文所提供的任何方法的一些实施例中,抗CD20抗体为奥妥珠单抗。

[0261] 在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松。

[0262] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是以约1.0mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量在每21天周期的第1天静脉内施用;抗CD20抗体为奥妥珠单抗,其以约1000mg的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用;一种或多种化学治疗剂包括在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用的环磷酰胺,以及以在25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用的多柔比星;并且皮质类固醇为泼尼松龙,其以约100mg的剂量在每个21天周期的第1天至第5天口服施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.0mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约563mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约25mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约37.5mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用。

[0263] 在本文所提供的用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的任何方法的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是以约1.0mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用;抗CD20抗体为奥妥珠单抗,其以约1000mg的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用;一

种或多种化学治疗剂包括在约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 与约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用的环磷酰胺,以及以在 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 与约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用的多柔比星;并且皮质类固醇为泼尼松,其以约 100mg 的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天口服施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约 $1.4\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约 $563\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约 $37.5\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用。

[0264] 在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松龙。

[0265] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是以约 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 之间的剂量在每21天周期的第1天静脉内施用;抗CD20抗体为奥妥珠单抗,其以约 1000mg 的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用;一种或多种化学治疗剂包括在约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 与约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 之间的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用的环磷酰胺,以及以在 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 与约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 之间的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用的多柔比星;并且皮质类固醇为泼尼松龙,其以约 100mg 的剂量在每个21天周期的第1天至第5天口服施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约 $1.4\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约 $563\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约

37.5mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用。

[0266] 在本文所提供的用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的任何方法的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是以约1.0mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用;抗CD20抗体为奥妥珠单抗,其以约1000mg的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用;一种或多种化学治疗剂包括在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用的环磷酰胺,以及以在25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用的多柔比星;并且皮质类固醇为泼尼松龙,其以约100mg的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天口服施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.0mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约563mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约25mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约37.5mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用。

[0267] 在一些实施例中,皮质类固醇为甲泼尼龙。

[0268] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是以约1.0mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量在每21天周期的第1天静脉内施用;抗CD20抗体为奥妥珠单抗,其以约1000mg的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用;一种或多种化学治疗剂包括在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用的环磷酰胺,以及以在25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量在每个21天周期的第1天静脉内施用的多柔比星;并且皮质类固醇为甲泼尼龙,其以约80mg的剂量在每个21天周期的第1天至第5天静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.0mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)

是在每个21天周期的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约563mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约25mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约37.5mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用。

[0269] 在本文所提供的用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的任何方法的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是以约1.0mg/kg至约1.8mg/kg之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用;抗CD20抗体为奥妥珠单抗,其以约1000mg的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用;一种或多种化学治疗剂包括在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用的环磷酰胺,以及以在25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天静脉内施用的多柔比星;并且皮质类固醇为甲泼尼龙,其以约80mg的剂量在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.0mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.4mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约563mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约25mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约37.5mg/m²的剂量静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星是在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用。

[0270] (iii) 治疗方案时间长度

[0271] 在本文所提供的用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的任何方法的一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗

体(诸如奥滨尤妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)是以21天周期向个体(例如,人类患者)施用。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)施用持续少于一个21天周期。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)向个体(例如,人类患者)施用持续至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个21天周期。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)向个体(例如,人类患者)施用持续在一个与六个21天周期之间。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)向个体(例如,人类患者)施用持续六个21天周期。

[0272] 在本文所提供的用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的任何方法的一些实施例中,抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)是在用抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)治疗的第六个21天周期后作为单一疗法施用。在一些实施例中,该方法包括在用抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)治疗的第六个21天周期后,将抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)作为单一疗法施用,持续一个或两个另外的21天周期。在一些实施例中,该方法包括在用抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)治疗的第六个21天周期后,将抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)作为单一疗法在第七个21天周期施用。在一些实施例中,该方法包括在用抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)治疗的第六个21天周期后,将抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)作为单一疗法在第七个和第八个21天周期施用。在一些实施例中,该方法包括在用抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)治疗的第六个21天周期后,将抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)在每个周期的第1天施用,例如,在第七个21天周期以及任选地第八个21天周期期间。在一些实施例中,该方法包括在用抗CD79b免疫缀合物(诸如

huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)治疗的第六个21天周期后,将抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)在第七个和第八个21天周期的第1天施用。

[0273] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例,该方法进一步包括在用抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)治疗的第六个21天周期后,以约375mg/m²的剂量继续施用利妥昔单抗单一疗法,持续一个或两个另外的21天周期。在一些实施例中,该方法包括将抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)施用六个21天周期(即,第1周期至第6周期),随后将利妥昔单抗单一疗法在第六个周期后以约375mg/m²的剂量施用一个或两个另外的21天周期(即,在第7周期以及任选地在第8周期)。在一些实施例中,利妥昔单抗是在每个21天周期的第1天施用。

[0274] 在本文所提供的用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的任何方法的一些实施例中,抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)是在用抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)治疗的第六个21天周期后施用持续一个或两个另外的21天周期。在一些实施例中,该方法包括在用抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)治疗的第六个21天周期后,在第七个21天周期施用抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)。在一些实施例中,该方法包括在用抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)治疗的第六个21天周期后,在第七个和第八个21天周期施用抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)。在一些实施例中,该方法包括在用抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)治疗的第六个21天周期后的每个周期,在第1天施用抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)和一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)并且在第1天至第5天难施用皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)。在一些实施例中,该方法包括在用抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)治疗的第六个21天周期后的第七个和第八个21天周期,在第1天施用抗CD20抗体(诸

如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)和一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)并且在第1天至第5天难施用皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)。

[0275] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中,该方法包括在用抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)治疗的第六个21天周期后,将利妥昔单抗以约375mg/m²的剂量、环磷酰胺以在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量、多柔比星以在约25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量以及皮质类固醇(例如,泼尼松以约100mg剂量,泼尼松龙以约100mg剂量,或甲泼尼龙以约80mg剂量)施用一个或两个另外的21天周期。在一些实施例中,该方法包括将抗CD79b免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)施用六个21天周期(即,第1周期至第6周期),随后将利妥昔单抗以约375mg/m²的剂量、环磷酰胺以在约375mg/m²与约750mg/m²之间的剂量、多柔比星以在约25mg/m²与约50mg/m²之间的剂量以及皮质类固醇(例如,泼尼松以约100mg剂量,泼尼松龙以约100mg剂量,或甲泼尼龙以约80mg剂量)在第六个周期后施用一个或两个另外的21天周期(即,在第7周期以及任选地在第8周期)。在一些实施例中,利妥昔单抗、环磷酰胺和多柔比星各自在每个21天周期的第1天施用,并且皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)在每个21天周期的第1天至第5天施用。

[0276] 在本文所提供的任何方法的一些实施例中,将利妥昔单抗用奥比妥珠单抗替代,以1000mg的剂量施用。

[0277] (iv) 施用顺序和时间

[0278] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(例如,奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)依序施用,例如在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天施用。在一些实施例中,皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)是在抗CD20抗体(例如,奥妥珠单抗或利妥昔单抗)之前施用;抗CD20抗体(例如,奥妥珠单抗或利妥昔单抗)是在抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)之前施用;抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)是在一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)之前施用,例如在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天施用。在一些实施例中,抗CD20抗体(例如,奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)是在施用皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)之后以任意顺序施用。在一些实施例中,抗CD20抗体(例如,奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)和一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)是在施用皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)之后以任意顺序施用,例如在第一个、第二个、第三个、第四个、第五个和第六个21天周期中每一个的第1天施用。

[0279] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中,皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)是在每次施用抗CD20抗体(例如,奥妥珠单抗或利妥昔单抗)

之前和/或每次施用免疫缀合物(例如, huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)之前至少约1小时施用。在一些实施例中, 当抗CD20抗体(例如, 奥妥珠单抗或利妥昔单抗)作为单一疗法(例如, 在第七个和第八个21天周期的第1天)施用时, 皮质类固醇(例如, 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)是在施用抗CD20抗体(例如, 奥妥珠单抗或利妥昔单抗)之前向个体施用。

[0280] (v) 前驱用药和预防性治疗

[0281] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中, 该方法进一步包括在开始治疗之前向个体(例如, 人类患者)施用前驱用药。在一些实施例中, 该方法包括在开始治疗之前, 例如, 在每次施用抗CD20抗体(例如, 奥妥珠单抗或利妥昔单抗)之前和/或每次施用免疫缀合物(例如, huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)之前至少约30分钟, 向个体施用抗组胺药(例如, 50mg至100mg苯海拉明)、镇痛药和/或解热药(例如, 650mg至1000mg对乙酰氨基酚/扑热息痛)。在一些实施例中, 该方法包括在每次施用抗CD20抗体(例如, 奥妥珠单抗或利妥昔单抗)之前和/或每次施用免疫缀合物(例如, huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)之前, 向个体施用抗组胺药和镇痛药和/或解热药(例如, 500mg至1000mg口服对乙酰氨基酚或扑热息痛以及50mg至100mg苯海拉明)。在一些实施例中, 该方法包括在每次施用抗CD20抗体(例如, 奥妥珠单抗或利妥昔单抗)之前和/或每次施用免疫缀合物(例如, huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)之前, 向个体施用抗组胺药和镇痛药和/或解热药(例如, 650mg至1000mg口服对乙酰氨基酚或扑热息痛以及50mg至100mg苯海拉明)。

[0282] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中, 该方法进一步包括在治疗开始之前, 向个体施用皮质类固醇(例如, 泼尼松、泼尼松龙、或甲泼尼龙), 例如, 在治疗开始之前用皮质类固醇(例如, 每天最多100mg口服泼尼松或等效药物)治疗最多7天。

[0283] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中, 该方法进一步包括向个体施用针对中性粒细胞减少症的预防性疗法。在一些实施例中, 针对中性粒细胞减少症的预防性疗法如美国临床肿瘤学会(ASCO)推荐指南(参见例如, Smith等人, J Clin Oncol (2015) 33:3199-212)中所概述进行施用。在一些实施例中, 针对中性粒细胞减少症的预防性疗法包括向个体施用粒细胞集落刺激因子(G-CSF, 例如非格司亭、或来格司亭、或培非格司亭), 例如在每次施用一种或多种化学治疗剂(例如, 环磷酰胺和/或多柔比星)和/或免疫缀合物(例如, huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)之前约1天至约3天开始。

[0284] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中, 该方法进一步包括向个体施用中枢神经系统预防措施, 诸如鞘内化学疗法。在一些实施例中, 所施用的中枢神经系统预防措施并非高剂量IV甲氨蝶呤(例如, 每个周期 $1\text{g}/\text{m}^2$)。

[0285] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中, 该方法进一步包括向个体施用针对出血性膀胱炎的预防性治疗, 例如充足充分补水和/或美司钠。

[0286] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中, 该方法进一步包括向个体施用抗感染预防措施(例如, 针对病毒、真菌、细菌或肺囊虫感染)。在一些实施例中, 施用抗感染预防措施, 例如, 如以下文献中所述: Flowers等人, J Clin Oncol (2013) 31:794-810; National Comprehensive Cancer Network®, NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®): Prevention and treatment of cancer-

related infections,第2版[资源源自网络].2017年[引用日期2017年6月9日].可从以下网址获取:[www\[dot\]ncn\[dot\]org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp](http://www[dot]ncn[dot]org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp); Reddy等人,Gastroenterology (2015) 148:215-19。在一些实施例中,施用抗病毒预防措施,例如,如美国肠胃病学学会指南(参见例如,Reddy等人,Gastroenterology (2015) 148:215-19)所述。

[0287] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中,该方法进一步包括向个体施用针对肿瘤溶解综合征的预防性疗法。在一些实施例中,向处于发展肿瘤溶解综合征的风险中的个体施用针对肿瘤溶解综合征的预防性疗法。在一些实施例中,向具有高肿瘤负荷(例如,淋巴细胞计数 $\geq 25 \times 10^9/L$ 或巨块淋巴结病)的个体施用针对肿瘤溶解综合征的预防性疗法。在一些实施例中,针对肿瘤溶解综合征的预防性疗法包括在根据本文所提供的方法施用治疗之前施用别嘌醇(例如,口服 $\geq 300\text{mg/天}$)或合适的替代治疗诸如拉布立酶,例如,在根据本文所提供的方法施用治疗之前约48小时至72小时开始施用。在一些实施例中,针对肿瘤溶解综合征的预防性疗法包括充分补水,例如,在开始根据本文所提供的方法进行治疗之前1天或2天开始大约3L/天的液体摄入。

[0288] (vi) 治疗调整和修改

[0289] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中,该方法包括在治疗开始后调整免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)的剂量,例如,如果个体经历输注相关症状、输注相关反应或不良事件,例如,如本文实例1中所述。在本文所提供的任何方法的一些实施例中,将向个体施用的免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)的剂量从约1.8mg/kg降低至约1.4mg/kg。在一些实施例中,将向个体施用的免疫缀合物的剂量从约1.4mg/kg降低至约1.0mg/kg。

[0290] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中,该方法包括在治疗开始后调整环磷酰胺的剂量,例如,如果个体经历输注相关症状、输注相关反应或不良事件,例如,如本文实例1中所述。在本文所提供的任何方法的一些实施例中,将向个体施用的环磷酰胺的剂量从起始剂量(例如,750mg/m²)的100%降低至起始剂量的约75%,例如降低至约563mg/m²。在本文所提供的任何方法的一些实施例中,将向个体施用的环磷酰胺的剂量从起始剂量(例如,750mg/m²)的约75%降低至起始剂量的约50%,例如降低至约375mg/m²。

[0291] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中,该方法包括在治疗开始后调整多柔比星的剂量,例如,如果个体经历输注相关症状、输注相关反应或不良事件,例如,如本文实例1中所述。在本文所提供的任何方法的一些实施例中,将向个体施用的多柔比星的剂量从起始剂量(例如,50mg/m²)的100%降低至起始剂量的约75%,例如降低至约37.5mg/m²。在本文所提供的任何方法的一些实施例中,将向个体施用的多柔比星的剂量从起始剂量(例如,50mg/m²)的75%降低至起始剂量的约50%,例如降低至约25mg/m²。

[0292] 在一些实施例中,可以如上所述调整用R-CHOP的治疗(例如,对照治疗)。

[0293] 在一些实施例中,可以调整R-CHOP治疗中的环磷酰胺的剂量,例如,如果发生输注相关症状、输注相关反应或不良事件,例如,如本文实例1中所述。在一些实施例中,将环磷酰胺的剂量从起始剂量(例如,750mg/m²)的100%降低至起始剂量的约75%,例如降低至约563mg/m²。在一些实施例中,将环磷酰胺的剂量从起始剂量(例如,750mg/m²)的约75%降低

至起始剂量的约50%，例如降低至约375mg/m²。

[0294] 在一些实施例中，可以调整R-CHOP治疗中的多柔比星的剂量，例如，如果发生输注相关症状、输注相关反应或不良事件，例如，如本文实例1中所述。在一些实施例中，将多柔比星的剂量从起始剂量（例如，50mg/m²）的100%降低至起始剂量的约75%，例如降低至约37.5mg/m²。在一些实施例中，将多柔比星的剂量从起始剂量（例如，50mg/m²）的75%降低至起始剂量的约50%，例如降低至约25mg/m²。

[0295] 在一些实施例中，可以调整R-CHOP治疗中的长春新碱的剂量，例如，如果发生输注相关症状、输注相关反应或不良事件，例如，如本文实例1中所述。在一些实施例中，将长春新碱（也称为安可平）的剂量从起始剂量（例如，1.4mg/m²）的100%降低至起始剂量的约75%，例如降低至约1.05mg/m²。在一些实施例中，将长春新碱的剂量从起始剂量（例如，1.4mg/m²）的75%降低至起始剂量的约50%，例如降低至约0.7mg/m²。在本文所提供的任何方法的一些实施例中，长春新碱的剂量在约1.4mg/m²与约0.5mg/m²之间，或在约1.4mg/m²与约0.7mg/m²之间，但每剂最多2mg。在本文所提供的任何方法的一些实施例中，长春新碱的剂量为约0.5mg/m²、0.55mg/m²、0.6mg/m²、0.65mg/m²、0.7mg/m²、0.75mg/m²、0.8mg/m²、0.85mg/m²、0.9mg/m²、0.95mg/m²、1.0mg/m²、1.05mg/m²、1.1mg/m²、1.15mg/m²、1.2mg/m²、1.25mg/m²、1.3mg/m²、1.35mg/m²或1.4mg/m²中的任一者。在本文所提供的任何方法的一些实施例中，长春新碱的最大剂量为每剂2mg。

[0296] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中，可在多天内（例如，在2天内）向个体施用每个剂量的抗CD20抗体（例如，奥妥珠单抗或利妥昔单抗），例如，如果个体经历输注相关症状、输注相关反应或不良事件。在一些实施例中，如果抗CD20抗体（例如，奥妥珠单抗或利妥昔单抗）的剂量分为两天，则在完成施用抗CD20抗体（例如，奥妥珠单抗或利妥昔单抗）的剂量后第二天施用免疫缀合物（例如，huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗）和一种或多种化学治疗剂（例如，环磷酰胺和/或多柔比星）。

[0297] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中，抗CD20抗体（诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗）和一种或多种化学治疗剂（例如，环磷酰胺和/或多柔比星）是在每个21天周期的第1天施用，并且免疫缀合物（例如，huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗）是在每个21天周期的第2天施用（例如，在施用皮质类固醇（例如，泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙）之后）。

[0298] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中，修改、调整、中断或延迟治疗方案，如本文实例1中所述，例如，在表3、6、8和9中所示。在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中，该方法包括管理输注相关反应和/或过敏反应，如本文实例1中所述，例如，在表6和7中所示。

[0299] (vii) 示例性生物标志物

[0300] 在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中，该方法进一步包括在治疗之前、期间和/或之后评定个体的微小残留病（MRD）（例如，通过测序诸如二代测序，或通过本领域已知的任何其他合适的方法）。在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中，该方法进一步包括例如在治疗之前、期间和/或之后评定循环肿瘤DNA（ctDNA）（例如，通过测序诸如二代测序，或通过本领域已知的任何其他合适的方法）。在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中，该方法进一步包括在治疗之前、期

间和/或之后评定淋巴细胞亚群(例如,通过荧光活化细胞分选(FACS)或本领域已知的任何其他合适的方法)。在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中,该方法进一步包括在治疗之前、期间和/或之后评定DLBCL的起源细胞(例如,通过基于RNA的基因表达谱分析,或通过本领域已知的任何其他合适的方法)。在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中,该方法进一步包括在治疗之前、期间和/或之后评定DLBCL中的一种或多种突变(诸如,MYD88或CD79B中的一种或多种突变)的存在或不存在(例如,通过测序诸如二代测序,或通过本领域已知的任何其他合适的方法)。在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中,该方法进一步包括在治疗之前、期间和/或之后对DLBCL中的BCL2和/或MYC进行蛋白质组学和/或免疫组织化学分析。在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中,该方法进一步包括在治疗之前、期间和/或之后获得MYC、BCL2和/或BCL6的易位特征(例如,使用测序(诸如下一代测序)、荧光原位杂交(FISH)或本领域已知的任何其他合适的方法)。在本文所提供的用于治疗DLBCL的任何方法的一些实施例中,该方法进一步包括评定DLBCL的指数克隆,例如以确定最小残留病(MRD)(例如通过测序诸如二代测序,或使用任何本领域已知的其他合适的方法)。

[0301] 在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)具有2的国际预后指数(IPI)评分。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)具有在3与5之间的国际预后指数(IPI)评分。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)患有巨块病变(具有一个 $\geq 7.5\text{cm}$ 的病灶)。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)未患有巨块病变。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)不具有 $\geq 7.5\text{cm}$ 的病灶。

[0302] 在本文所提供的任何方法的一些实施例中,一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和/或皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)可以经合适的等效药物替代。在本文所提供的任何方法的一些实施例中,环磷酰胺、多柔比星、和/或泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙可以经合适的等效药物替代。

[0303] C. 治疗应答和评定

[0304] 在一些实施例中,根据本文所提供的用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)的治疗应答是根据卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(Cheson等人,J Clin Oncol (2014) 32:1-9)进行评定。在一些实施例中,如本文实例1或2中所述评定治疗应答,参见例如表2。

[0305] 在一些实施例中,无进展存活(PFS)或不存在疾病进展经评定为从根据本文所提供的方法开始治疗(例如,在根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)到首次发生疾病进展或复发、或任何原因导致死亡时间的的时间。在一些实施例中,PFS或不存在疾病进展是从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期到首次发生疾病进展或复发、或任何原因导致死亡时间来评定的。在一些实施例中,由研究者使用2014年卢加诺恶性淋巴瘤分类(Cheson等人,2014)来评定疾病进展或复发。在一些实施例中,对于截至临床分析截止日期尚未发生进展、复发或死亡的个体,在已知个体无进展的最后一次疾病评定日期对PFS进行删失。在一些实施例中,如果在基线后未进行肿瘤评定或者所有基线后肿瘤评定结果具有“不可评估”的总体缓解,

则在根据本文所提供的方法开始治疗之前(例如,在根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期)最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)对PFS进行删失。在一些实施例中,PFS为根据本公开的方法治疗的多个人类患者的中位PFS。在一些实施例中,将根据本公开的方法治疗的多个人类患者的PFS与用对照治疗(例如,R-CHOP)治疗的多个人类患者的参考PFS进行比较。在一些实施例中,将PFS与参考PFS基于风险比进行比较。在一些实施例中,使用本领域已知的任何合适的方法(诸如分层Cox比例风险分析)来计算风险比。在一些实施例中,使用以下分层因素中的一者或多者或全部来计算分层风险比:(a)地理区域(例如,选自(i)亚洲,(ii)西欧、美利坚合众国、加拿大和/或澳大利亚,以及(iii)除(i)和/或(ii)之外的世界其他地区));(b)国际预后指数(IPI)评分(例如,IPI评分为2与在3与5之间);和/或(c)巨块病变(例如,一个病灶 $\geq 7.5\text{cm}$)的存在或不存在。在一些实施例中,将PFS与参考PFS基于例如如上所述的分层风险比进行比较。在一些实施例中,将PFS与参考PFS基于未分层风险比进行比较。在一些实施例中,计算风险比的95%置信区间。

[0306] 在一些实施例中,无事件存活-疗效(EFS_{eff})经评定为从根据本文所提供的方法开始治疗(例如,在根据实例1中所述的治疗方案第随机化日期)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)到首次发生 EFS_{eff} 事件的时间,该事件包括以下任一者:疾病进展或复发;因任何原因死亡;由研究者所确定的导致启动不同抗淋巴瘤治疗(NALT)的除疾病进展或复发之外的主要疗效原因;或者如果在治疗完成后获得活检结果或残留疾病呈阳性,则无论是否启动NALT。在一些实施例中,主要疗效原因包括其中正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)扫描、骨髓检查、CT/MRI或身体发现提示残留疾病的情况;或其中活检确认残留疾病的情况。在一些实施例中,无事件存活-疗效(EFS_{eff})是从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期到最早发生如上所述的 EFS_{eff} 事件的时间进行评定。在一些实施例中, EFS_{eff} 事件发生时间是导致NALT的检测或活检的时间,而非启动NALT的日期。在一些实施例中,如果个体未经历 EFS_{eff} 事件,则当已知个体无疾病进展时,在最后一次肿瘤评定日期对 EFS_{eff} 进行删失。在一些实施例中,对于未发生 EFS_{eff} 事件、不具有基线后肿瘤评定结果或所有基线后肿瘤评定结果均具有“不可评估”的总体缓解的个体,在开始根据本文所提供的方法治疗(例如,在根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)对 EFS_{eff} 进行删失。在一些实施例中,将根据本公开的方法治疗的多个人类患者的 EFS_{eff} 与用对照治疗(例如,R-CHOP)治疗的多个人类患者的参考 EFS_{eff} 进行比较。在一些实施例中,将 EFS_{eff} 与参考 EFS_{eff} 基于风险比进行比较。在一些实施例中,使用本领域已知的任何合适的方法(诸如使用分层Cox比例风险分析)来计算风险比。在一些实施例中,使用以下分层因素中的一者或多者或全部来计算分层风险比:(a)地理区域(例如,选自(i)亚洲,(ii)西欧、美利坚合众国、加拿大和/或澳大利亚,以及(iii)除(i)和/或(ii)之外的世界其他地区));(b)国际预后指数(IPI)评分(例如,IPI评分为2与在3与5之间);和/或(c)巨块病变(例如,一个病灶 $\geq 7.5\text{cm}$)的存在或不存在。在一些实施例中,将 EFS_{eff} 与参考 EFS_{eff} 基于例如如上所述的分层风险比进行比较。在一些实施例中,将 EFS_{eff} 与参考 EFS_{eff} 基于未分层风险比进行比较。在一些实施例中,计算风险比的95%置信区间。在一些实施例中,计算 EFS_{eff} 的12个月、24个月或36个月EFS率(95% CI)。

[0307] 在一些实施例中,存活是从开始根据本文所提供的方法治疗(例如,在根据实例1

中所述的治疗方案的随机化日期)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)到任何原因导致死亡来评定的。在一些实施例中,总存活是从开始根据本文所提供的方法治疗(例如,在根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)到任何原因导致死亡来评定的。在一些实施例中,存活是从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期到任何原因导致死亡来评定的。在一些实施例中,总存活是从根据实例1中所述的分治疗方案的随机化日期到任何原因导致死亡来评定的。在一些实施例中,对于在临床分析截止日期尚未死亡的个体,在已知该个体存活最后日期(例如,如研究者所记录)对总存活进行删失。在一些实施例中,将根据本公开的方法治疗的多个人类患者的总存活(OS)与用对照治疗(例如,R-CHOP)治疗的多个人类患者的参考OS进行比较。在一些实施例中,将OS与参考OS基于风险比进行比较。在一些实施例中,使用本领域已知的任何合适的方法(诸如使用分层Cox比例风险分析)来计算风险比。在一些实施例中,使用以下分层因素中的一者或多者或全部来计算分层风险比:(a)地理区域(例如,选自(i)亚洲,(ii)西欧、美利坚合众国、加拿大和/或澳大利亚,以及(iii)除(i)和/或(ii)之外的世界其他地区);(b)国际预后指数(IPI)评分(例如,IPI评分为2与在3与5之间);和/或(c)巨块病变(例如,一个病灶 $\geq 7.5\text{cm}$)的存在或不存在。在一些实施例中,将OS与参考OS基于例如如上所述的分层风险比进行比较。在一些实施例中,将OS与参考OS基于未分层风险比进行比较。在一些实施例中,计算风险比的95%置信区间。

[0308] 在一些实施例中,治疗结束时的完全缓解率经评定为在根据本文所提供的任何方法治疗结束时表现出完全缓解的个体的比例(例如,在根据本文所提供的任何方法治疗的多个个体中的比例)。在一些实施例中,完全缓解是由研究者或由盲态独立中心审查委员会(BICR)通过PET-CT来评定的,如本文实例1中所述。

[0309] 在一些实施例中,1年或12个月无进展存活率经评定为在1年(即,12个月)时表现出无进展存活(PFS)的个体的比例(例如,在根据本文所提供的任何方法治疗的多个个体中的比例),其从开始根据本文所提供的方法治疗(例如,在根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)开始评定。在一些实施例中,1年(即,12个月)无进展存活率经评定为在1年(即,12个月)时表现出无进展存活(PFS)的个体的比例(例如,在根据本文所提供的任何方法治疗的多个个体中的比例),其从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期开始评定。

[0310] 在一些实施例中,2年或24个月无进展存活(PFS24)率经评定为在2年(即,24个月)时表现出无进展存活(PFS)的个体的比例(例如,在根据本文所提供的任何方法治疗的多个个体中的比例),其从开始根据本文所提供的方法治疗(例如,在根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)开始评定。在一些实施例中,2年无进展存活(PFS24)率经评定为在2年(即,24个月)时表现出无进展存活(PFS)的个体的比例(例如,在根据本文所提供的任何方法治疗的多个个体中的比例),其从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期开始评定。

[0311] 在一些实施例中,3年或36个月无进展存活(PFS36)率经评定为在3年(即,36个月)时表现出无进展存活(PFS)的个体的比例(例如,在根据本文所提供的任何方法治疗的多个个体中的比例),其从开始根据本文所提供的方法治疗(例如,在根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)开

始评定。在一些实施例中,3年无进展存活(PFS36)率经评定为在3年(即,36个月)时表现出无进展存活(PFS)的个体的比例(例如,在根据本文所提供的任何方法治疗的多个个体中的比例),其从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期开始评定。

[0312] 在一些实施例中,42个月无进展存活(PFS42)率经评定为在42个月时表现出无进展存活(PFS)的个体的比例(例如,在根据本文所提供的任何方法治疗的多个个体中的比例),其从开始根据本文所提供的方法治疗(例如,在根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)开始评定。在一些实施例中,PFS42率经评定为在42个月时表现出PFS的个体的比例(例如,在根据本文所提供的任何方法治疗的多个个体中的比例),其从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期开始评定。

[0313] 在一些实施例中,无疾病存活(DFS)经评定为从根据本文所提供的任何方法治疗的个体中第一次发生完全缓解到具有的最佳总体缓解(BOR)为完全缓解的个体疾病复发或任何原因导致死亡时间的时间。在一些实施例中,对于在分析时实现完全缓解但尚未复发或死亡的个体,在已知该个体无疾病的最后一次肿瘤评定日期对DFS进行删失。在一些实施例中,将根据本公开的方法治疗的多个人类患者的DFS与用对照治疗(例如,R-CHOP)治疗的多个人类患者的参考DFS进行比较。在一些实施例中,将DFS与参考DFS基于风险比进行比较。在一些实施例中,使用本领域已知的任何合适的方法(诸如使用分层Cox比例风险分析)来计算风险比。在一些实施例中,使用以下分层因素中的一者或多者或全部来计算分层风险比:(a)地理区域(例如,选自(i)亚洲,(ii)西欧、美利坚合众国、加拿大和/或澳大利亚,以及(iii)除(i)和/或(ii)之外的世界其他地区));(b)国际预后指数(IPI)评分(例如,IPI评分为2与在3与5之间);和/或(c)巨块病变(例如,一个病灶 $\geq 7.5\text{cm}$)的存在或不存在。在一些实施例中,将DFS与参考DFS基于例如如上所述的分层风险比进行比较。在一些实施例中,将DFS与参考DFS基于未分层风险比进行比较。在一些实施例中,计算风险比的95%置信区间。

[0314] 在一些实施例中,缓解持续时间(DOR)是从根据本文所述的任何方法治疗的个体首次发生缓解(例如,完全缓解或部分缓解)的时间到具有的最佳总体缓解为完全缓解或部分缓解的个体发生进展、复发或任何原因导致死亡时间进行评定。在一些实施例中,对于在分析时实现缓解但尚未发生进展、复发或死亡的个体,在已知患者无进展的最后一次肿瘤评定日期对DOR进行删失。在一些实施例中,将根据本公开的方法治疗的多个人类患者的DOR与用对照治疗(例如,R-CHOP)治疗的多个人类患者的参考DOR进行比较。在一些实施例中,将DOR与参考DOR基于风险比进行比较。在一些实施例中,使用本领域已知的任何合适的方法(诸如使用分层Cox比例风险分析)来计算风险比。在一些实施例中,使用以下分层因素中的一者或多者或全部来计算分层风险比:(a)地理区域(例如,选自(i)亚洲,(ii)西欧、美利坚合众国、加拿大和/或澳大利亚,以及(iii)除(i)和/或(ii)之外的世界其他地区));(b)国际预后指数(IPI)评分(例如,IPI评分为2与在3与5之间);和/或(c)巨块病变(例如,一个病灶 $\geq 7.5\text{cm}$)的存在或不存在。在一些实施例中,将DOR与参考DOR基于例如如上所述的分层风险比进行比较。在一些实施例中,将DOR与参考DOR基于未分层风险比进行比较。在一些实施例中,计算风险比的95%置信区间。

[0315] 在一些实施例中,最佳总体缓解(BOR)经评定为根据本文所提供的任何方法治疗

的个体中的最佳缓解。在一些实施例中,缓解是基于卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准 (Cheson 等人, J Clin Oncol (2014) 32:1-9) 进行评定。在一些实施例中,缓解由研究者进行评估。在一些实施例中,未表现出符合卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准 (Cheson 等人, 2014) 的缓解的根据本文所提供的任何方法治疗个体被视为无应答者。在一些实施例中,最佳总体缓解 (BOR) 是从开始根据本文所提供的方法治疗之前最多7天 (例如, 7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者) 开始评定。在一些实施例中,最佳总体缓解 (BOR) 是从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期开始评定。在一些实施例中,最佳总体缓解 (BOR) 是根据用于评定客观缓解率 (ORR) 的方法和标准进行评定的, 例如, 如本文所述。

[0316] 在一些实施例中, EFS-所有原因 (EFS_{全部}) 是从开始根据本文所提供的方法治疗之前最多7天 (例如, 7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者) 到疾病进展或复发 (例如, 由研究者评定)、任何原因导致死亡或启动任何新的抗淋巴瘤疗法 (NALT) 进行评定。在一些实施例中, EFS-所有原因 (EFS_{全部}) 是从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期到疾病进展或复发 (例如, 由研究者评定)、任何原因导致死亡或启动任何新的抗淋巴瘤疗法 (NALT) 进行评定。在一些实施例中, 如果未发生疾病进展或复发、死亡或启动NALT, 则在最后一次肿瘤评定日期对EFS_{全部}进行删失。在一些实施例中, 对于未发生疾病进展或复发、死亡或启动NALT的尚未经过基线后肿瘤评定的个体, 在开始根据本文所提供的方法治疗之前 (例如, 在根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期) 最多7天 (例如, 7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者) 对EFS_{全部}进行删失。

[0317] 在一些实施例中, 治疗结束时的客观缓解率 (ORR) 经评定为在根据本文所提供的任何方法治疗结束时表现出完全缓解或部分缓解的个体的比例 (例如, 在根据本文所提供的任何方法治疗的多个个体中的比例)。在一些实施例中, 完全缓解或部分缓解是由研究者或由盲态独立中心审查委员会 (BICR) 通过PET-CT来评定的, 如本文实例1中所述。

[0318] 在本文所述的任何方法的一些实施例中, PET-CT是指氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (FDG-PET), 例如, 如本文实例1中所述。

[0319] 在本文所述的任何方法的一些实施例中, 治疗或临床应答是由研究者或由盲态独立中心审查委员会 (BICR) 来评定的。在一些实施例中, 研究者是指有资格评定DLBCL的治疗或临床应答的医生、肿瘤科医生、放射科医师、核医学专家或任何其他医疗保健专业人员。在一些实施例中, BICR是指由盲态放射科医师、核医学专家和肿瘤科医生以标准化方式对治疗或临床应答的评定。

[0320] 在本文所提供的任何方法的一些实施例中, 个体 (例如, 人类患者) 中的治疗应答是根据RECIL 2017标准 (参见, Younes 等人, International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Ann Oncol (2017) 28 (7) : 1436-1447) 进行评定的。

[0321] 关于淋巴瘤诸如DLBCL的临床分期和缓解标准的进一步的细节提供于以下文献中, 例如: Van Heertum 等人 (2017) Drug Des. Devel. Ther. 11:1719-1728; Cheson 等人 (2016) Blood. 128:2489-2496; Cheson 等人 (2014) J. Clin. Oncol. 32 (27) : 3059-3067; Barrington 等人 (2017) J. Clin. Oncol. 32 (27) : 3048-3058; Gallamini 等人 (2014) Haematologica. 99 (6) : 1107-1113; Barrington 等人 (2010) Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 37 (10) : 1824-33; Moskowitz (2012) Hematology Am

Soc.Hematol.Educ.Program 2012:397-401;和Follows等人(2014)Br.J.Haematology 166:34-49。可以通过本领域已知的技术监测本文所提供的治疗方法中的任一者的进展。

[0322] 在一些实施例中,用根据本文所述的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)与用包括单一药剂的治疗方法治疗的个体相比,实现改善的应答,该包括单一药剂的治疗方法例如仅使用免疫缀合物(诸如huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)的治疗方法、仅使用抗CD20抗体(例如,奥妥珠单抗或利妥昔单抗)的治疗方法、仅使用一种或多种化学治疗药物(例如,环磷酰胺、多柔比星和/或长春新碱)的治疗方法、或仅使用皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)的治疗方法。在一些实施例中,用根据本文所述的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)与用包括抗CD20抗体(例如,奥妥珠单抗或利妥昔单抗)和一种或更多化学治疗药物(例如,环磷酰胺、多柔比星和/或长春新碱)的治疗方法治疗的个体相比,实现改善的应答。在一些实施例中,用根据本文所述的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)与用包括抗CD20抗体(例如,奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或更多化学治疗药物(例如,环磷酰胺、多柔比星和/或长春新碱)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)的治疗方法治疗的个体相比,实现改善的应答。在一些实施例中,用根据本文所述的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)与用包括利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)的治疗方法治疗的个体相比,实现改善的应答。在一些实施例中,用根据本文所述的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)与用针对DLBCL的标准护理治疗方法(例如,利妥昔单抗加环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙(R-CHOP);或环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙(CHOP);或与CHOP类似的化学疗法)治疗的个体相比,实现改善的应答。

[0323] 在一些实施例中,将接受本文所述的任何方法治疗的患有DLBCL的个体(例如,人类患者)或患有DLBCL的多个个体(例如,多个人类患者)的治疗或临床应答与用对照治疗方法治疗的患有DLBCL的个体(例如,人类)或患有DLBCL的多个个体(例如,多个人类)的治疗或临床应答进行比较,其中对照治疗方法为R-CHOP。在一些实施例中,接受本文所述的任何方法治疗的患有DLBCL的个体或多个个体与用R-CHOP治疗的患有DLBCL的个体或多个个体的治疗或临床应答相比,达到改善的治疗或临床应答。在一些实施例中,用R-CHOP治疗的患有DLBCL的个体或多个个体是根据下文以及本文实例1中所述的治疗方案进行治疗。

[0324] 在一些实施例中,用R-CHOP治疗的患有DLBCL的个体或多个个体接受以下治疗:以约375mg/m²的剂量经静脉内(IV)施用的利妥昔单抗;以约750mg/m²的剂量经IV施用的环磷酰胺;以约50mg/m²的剂量经IV施用的多柔比星;以及以约1.4mg/m²的剂量(最多2mg/剂)经IV施用的长春新碱,其各自在每个21天周期的第1天给予,持续至少6个周期(例如,第1周期至第6周期);以及(a)以约100mg/天的剂量口服(PO)施用的泼尼松,其每个21天周期的第1天至第5天给予,持续至少6个周期(例如,第1周期至第6周期);(b)以约100mg/天的剂量经PO施用的泼尼松龙,其每个21天周期的第1天至第5天给予,持续至少6个周期(例如,第1周期至第6周期);或者(c)约80mg/天的剂量经IV施用的甲泼尼龙,其每个21天周期的第1天至第5天给予,持续至少6个周期(例如,第1周期至第6周期)。在一些实施例中,向用R-

CHOP治疗的患有DLBCL的个体或多个个体经IV进一步施用剂量为约375mg/m²的利妥昔单抗,其作为单一疗法在第1周期至第6周期之后的第7个和第8个21天周期给予,例如,在每个周期的第1天给予。

[0325] 在一些实施例中,用R-CHOP治疗的患有DLBCL的个体或多个个体接受以下治疗:以约375mg/m²的剂量经静脉内(IV)施用的利妥昔单抗;以约750mg/m²的剂量经IV施用的环磷酰胺;以约50mg/m²的剂量经IV施用的多柔比星;以及以约1.4mg/m²的剂量(最多2mg/剂)经IV施用的长春新碱,其各自在每个21天周期的第1天给予,持续6个周期(例如,第1周期至第6周期);以及(a)以约100mg/天的剂量口服(P0)施用的泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天给予,持续6个周期(例如,第1周期至第6周期);(b)以约100mg/天的剂量经P0施用的泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天给予,持续6个周期(例如,第1周期至第6周期);或者(c)约80mg/天的剂量经IV施用的甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天给予,持续6个周期(例如,第1周期至第6周期)。在一些实施例中,向用R-CHOP治疗的患有DLBCL的个体或多个个体经IV进一步施用剂量为约375mg/m²的利妥昔单抗,其作为单一疗法在21天周期中给予,持续两个另外的21天周期(例如,在第7周期和第8周期),例如,在每个周期的第1天给予。

[0326] 在一些实施例中,用R-CHOP治疗的患有DLBCL的个体或多个个体接受以下治疗:以约375mg/m²的剂量经静脉内(IV)施用的利妥昔单抗;以约750mg/m²的剂量经IV施用的环磷酰胺;以约50mg/m²的剂量经IV施用的多柔比星;以及以约1.4mg/m²的剂量(最多2mg/剂)经IV施用的长春新碱,其各自在每个21天周期的第1天给予,持续8个周期(例如,第1周期至第8周期);以及(a)以约100mg/天的剂量口服(P0)施用的泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天给予,持续8个周期(例如,第1周期至第8周期);(b)以约100mg/天的剂量经P0施用的泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天给予,持续8个周期(例如,第1周期至第8周期);或者(c)约80mg/天的剂量经IV施用的甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天给予,持续8个周期(例如,第1周期至第8周期)。

[0327] 在一些实施例中,用R-CHOP治疗的患有DLBCL的个体或多个个体接受以下治疗:以约375mg/m²的剂量经静脉内(IV)施用的利妥昔单抗;以约750mg/m²的剂量经IV施用的环磷酰胺;以约50mg/m²的剂量经IV施用的多柔比星;以及以约1.4mg/m²的剂量(最多2mg/剂)经IV施用的长春新碱,其各自在每个21天周期的第1天给予,持续在6个与8个周期之间(例如,第1周期至第6周期、第1周期至第7周期、或第1周期至第8周期);以及(a)以约100mg/天的剂量口服(P0)施用的泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天给予,持续在6个与8个周期之间(例如,第1周期至第6周期、第1周期至第7周期、或第1周期至第8周期);(b)以约100mg/天的剂量经P0施用的泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天给予,持续在6个与8个周期之间(例如,第1周期至第6周期、第1周期至第7周期、或第1周期至第8周期);或者(c)约80mg/天的剂量经IV施用的甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天给予,持续在6个与8个周期之间(例如,第1周期至第6周期、第1周期至第7周期、或第1周期至第8周期)。

[0328] 在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对年龄大于60岁的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中该参考PFS为已接

受用R-CHOP治疗的年龄大于60岁的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对年龄大于65岁的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的年龄大于65岁的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对具有在3与5之间的国际预后指数(IPI)评分的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对年龄大于60岁并且具有在3与5之间的国际预后指数(IPI)评分的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的年龄大于60岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对年龄大于65岁并且具有在3与5之间的国际预后指数(IPI)评分的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的年龄大于65岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对患有ABC型DLBCL的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的患有ABC型DLBCL的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对患有DEL型DLBCL的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的患有DEL型DLBCL的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的无进展存活(PFS)的风险比不超过0.75(例如,0.74、0.73、0.72、0.71、0.70)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的无进展存活(PFS)的风险比不超过0.78(例如,0.77、0.76、0.75、0.74、0.73、0.72、0.71、0.70)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的无进展存活(PFS)的风险比不超过0.79(例如,0.78、0.77、0.76、0.75、0.74、0.73、0.72、0.71、0.70)。在一些实施例中,PFS或参考PFS是从开始治疗之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)开始到首次发生疾病进展、复发或死亡的时间来测量的。在一些实施例中,PFS或参考PFS是从治疗开始开始到首次发生疾病进展、复发或死亡的时间来测量的。在一些实施例中,PFS或参考PFS是从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期开始到首次发生疾病进展、复发或死亡的时间来测量的。在一些实施例中,PFS为接受根据本文所述的方法的治疗的多个人类患者的中位PFS。在一些实施例中,参考PFS为接受R-CHOP的多个人类患者的中位PFS。在一些实施例中,PFS的改善具有统计学意义。在一些实施例中,PFS的改善具有统计学意义,其中分层风险比不超过0.75(95%置信区间:0.57,0.97)。在一些实施例中,PFS的改善具有统计学意义,其中分层风险比不超过0.78(95%置信区间:0.60,1.00)。在一些实施例中,PFS的改善具有统计学意义,其中未分层风险比不超过0.79(95%置信区间:0.61,1.02)。在一些实施例中,根据本公开的方法对年龄大于60岁的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中风险比不超过0.8(例如,0.8、0.78、0.75、0.76、0.7、0.65、0.6、0.55、0.5、0.45、0.4或更小中的任一者),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的年龄大于60岁的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对年龄大于60岁的多个

人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比的改善,其中分层风险比不超过0.72 (95%置信区间:0.52,0.99),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的年龄大于60岁的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对年龄大于60岁的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比的改善,其中未分层风险比不超过0.72 (95%置信区间:0.53,0.99),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的年龄大于60岁的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对年龄大于60岁的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比的改善,其中未分层风险比不超过0.76 (95%置信区间:0.56,1.02),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的年龄大于60岁的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对年龄大于65岁的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比的改善,其中风险比不超过0.9 (例如,0.9、0.85、0.8、0.78、0.76、0.75、0.7、0.65、0.6、0.55、0.5、0.45、0.4或更小中的任一者),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的年龄大于65岁的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对年龄大于65岁的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比的改善,其中分层风险比不超过0.79 (95%置信区间:0.54,1.14),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的年龄大于65岁的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对年龄大于65岁的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比的改善,其中未分层风险比不超过0.77 (95%置信区间:0.54,1.10),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的年龄大于65岁的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对年龄大于65岁的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比的改善,其中未分层风险比不超过0.78 (95%置信区间:0.56,1.10),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的年龄大于65岁的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比的改善,其中风险比不超过0.8 (例如,0.8、0.75、0.7、0.65、0.6、0.55、0.5、0.45、0.4或更小中的任一者),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的具有在3至5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比的改善,其中分层风险比不超过0.68 (95%置信区间:0.50,0.94),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的具有在3至5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比的改善,其中未分层风险比不超过0.71 (95%置信区间:0.51,0.97),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的具有在3至5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比的改善,其中未分层风险比不超过0.75 (95%置信区间:0.55,1.01),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的具有在3至5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对患有ABC型DLBCL的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比的改善,其中风险比不超过0.4 (例如,0.4、0.39、0.38、0.37、0.36、0.35、0.3、0.25、

0.2、0.15、0.1或更小中的任一者),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的患有ABC型DLBCL的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对患有ABC型DLBCL的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中分层风险比不超过0.31(95%置信区间:0.17,0.56),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的患有ABC型DLBCL的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对患有ABC型DLBCL的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中未分层风险比不超过0.36(95%置信区间:0.21,0.62),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的患有ABC型DLBCL的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对患有ABC型DLBCL的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中未分层风险比不超过0.39(95%置信区间:0.23,0.65),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的患有ABC型DLBCL的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对患有DEL型DLBCL的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中风险比不超过0.7(例如,0.7、0.65、0.6、0.55、0.5、0.45、0.4或更小中的任一者),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的患有DEL型DLBCL的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对患有DEL型DLBCL的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中分层风险比不超过0.62(95%置信区间:0.40,0.97),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的患有DEL型DLBCL的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对患有DEL型DLBCL的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中未分层风险比不超过0.65(95%置信区间:0.43,0.98),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的患有DEL型DLBCL的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对患有DEL型DLBCL的多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比的改善,其中未分层风险比不超过0.67(95%置信区间:0.44,1.02),其中该参考PFS为已接受用R-CHOP治疗的患有DEL型DLBCL的多个人类患者的PFS。在一些实施例中,风险比具有95%置信区间。在一些实施例中,风险比是在12个月或更长时间、24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,测量起始于:(a)对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP);(b)对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)之前最多7天;或者(c)根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期。在一些实施例中,此类治疗引起与对照治疗相比,PFS得到具有统计学意义的改善,其中分层风险比不超过0.75(95%置信区间:0.57,0.97)。在一些实施例中,此类治疗引起与对照治疗相比,PFS得到具有统计学意义的改善,其中分层风险比不超过0.78(95%置信区间:0.60,1.00)。在一些实施例中,此类治疗引起与对照治疗相比,PFS得到具有统计学意义的改善,其中未分层风险比不超过0.79(95%置信区间:0.61,1.02)。

[0329] 在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少20%(例如,21%、22%、23%或24%)。在其他实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少25%(例如,26%、27%、28%、29%或30%)。在一些实施例中,疾病进展、复发或死亡是从开始治疗之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)开始到首次发生疾

病进展、复发或死亡的时间来测量的。在一些实施例中,疾病进展、复发或死亡是从治疗开始开始到首次发生疾病进展、复发或死亡的时间来测量的。在一些实施例中,疾病进展、复发或死亡是从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期开始到首次发生疾病进展、复发或死亡的时间来测量的。在一些实施例中,风险的降低具有95%置信区间。在一些实施例中,疾病进展、复发或死亡风险的降低具有统计学意义。在一些实施例中,疾病进展、复发或死亡的风险的降低是在12个月或更长时间、24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,测量起始于:(a)对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP);(b)对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)之前最多7天;或者(c)根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期。在一些实施例中,此类治疗引起与对照治疗相比,PFS得到具有统计学意义的改善,其中疾病进展、复发或死亡风险的降低至少20%(例如,21%、22%、23%或24%)。在一些实施例中,此类治疗引起与对照治疗相比,PFS得到具有统计学意义的改善,其中疾病进展、复发或死亡风险的降低至少25%(例如,26%、27%、28%、29%或30%)。

[0330] 在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起至少约83%(例如,83%、84%、85%、86%、87%、88%、90%或更多中的任一者)的12个月无进展存活率。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的12个月无进展存活率与参考12个月无进展存活率相比的改善,其中该参考12个月无进展存活率为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的12个月无进展存活率。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的12个月无进展存活率与参考12个月无进展存活率相比,改善至少约3%(例如,至少约3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%或更多中的任一者),其中该参考12个月无进展存活率为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的12个月无进展存活率。在一些实施例中,12个月无进展存活率或参考12个月无进展存活率是在12个月时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)。在一些实施例中,12个月无进展存活率或参考12个月无进展存活率是在12个月时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)。在一些实施例中,12个月无进展存活率或参考12个月无进展存活率是在12个月时计算的,测量起始于根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期。在一些实施例中,12个月无进展存活率或参考12个月无进展存活率为使用Kaplan-Meier方法计算的无进展存活(PFS)率。在一些实施例中,12个月无进展存活率的改善具有统计学意义。

[0331] 在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起至少约75%(例如,76%、77%、78%、79%、80%)的24个月无进展存活率(PFS24)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)与参考PFS24相比的改善,其中该参考PFS24为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的24个月无进展存活率。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)与参考PFS24相比,改善至少约5%(例如,约5%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4%、5.5%、5.6%、5.7%、5.8%、5.9%、6%或更多中的任一者),其中该参考PFS24为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的24个月无进展存活率。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的24个月无进展存

活率(PFS24)与参考PFS24相比,改善至少约6%(例如,6%、7%、8%、9%、10%),其中该参考PFS24为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的24个月无进展存活率。在一些实施例中,PFS24或参考PFS24是在24个月时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)。在一些实施例中,PFS24或参考PFS24是在24个月时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)。在一些实施例中,PFS24或参考PFS24是在24个月时计算的,测量起始于根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期。在一些实施例中,PFS24或参考PFS24为使用Kaplan-Meier方法计算的无进展存活(PFS)率。在一些实施例中,PFS24的改善具有统计学意义。

[0332] 在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起至少约70%(例如,71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%或80%)的36个月无进展存活率(PFS36)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的36个月无进展存活率(PFS36)与参考PFS36相比的改善,其中该参考PFS36为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的36个月无进展存活率。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的36个月无进展存活率(PFS36)与参考PFS36相比,改善至少约5%(例如,6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%),其中该参考PFS36为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的36个月无进展存活率。在一些实施例中,PFS36或参考PFS36是在36个月时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)。在一些实施例中,PFS36或参考PFS36是在36个月时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)。在一些实施例中,PFS36或参考PFS36是在36个月时计算的,测量起始于根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期。在一些实施例中,PFS36或参考PFS36为使用Kaplan-Meier方法计算的无进展存活(PFS)率。在一些实施例中,PFS36的改善具有统计学意义。

[0333] 在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起至少约65%(例如,66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%或80%)的42个月无进展存活率(PFS42)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的42个月无进展存活率(PFS42)与参考PFS42相比的改善,其中该参考PFS42为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的42个月无进展存活率。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的PFS42与参考PFS42相比,改善至少约5%(例如,6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%),其中该参考PFS42为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的42个月无进展存活率。在一些实施例中,PFS42或参考PFS42是在42个月时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)。在一些实施例中,PFS42或参考PFS42是在42个月时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)。在一些实施例中,PFS42或参考PFS42是在42个月时计算的,测量起始于根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期。在一些实施例中,PFS42或参考PFS42为使用Kaplan-Meier方法计算的无进展存活(PFS)率。在一些实施例中,PFS42的改善具有统计学意义。

[0334] 在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的总存活(OS)与参考OS相比的改善,其中该参考OS为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的OS。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的总存活(OS)的风险比不超过1.0(例如,0.99、0.98、0.97、0.96、0.95、0.90、0.85、0.80、0.75、0.7、0.65或0.6)。在一些实施例中,OS或参考OS是从起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)至任何原因导致死亡的时间来测量的。在一些实施例中,OS或参考OS是从起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)至任何原因导致死亡的时间来测量的。在一些实施例中,OS或参考OS从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期开始至任何原因导致死亡的时间来测量的。在一些实施例中,OS的改善具有统计学意义。在一些实施例中,风险比具有95%置信区间。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的总存活(OS)的分层风险比不超过1.01(95%置信区间:0.69,1.49)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的总存活(OS)的分层风险比不超过0.99(95%置信区间:0.69,1.41)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的总存活(OS)的未分层风险比不超过0.98(95%置信区间:0.69,1.40)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的总存活(OS)的未分层风险比不超过0.99(95%置信区间:0.67,1.45)。在一些实施例中,风险比是在12个月或更长时间、24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)。在一些实施例中,风险比是在12个月或更长时间、24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)。在一些实施例中,风险比是在12个月或更长时间、24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,其从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期开始至任何原因导致死亡的时间来测量。

[0335] 在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无疾病存活(DFS)与参考DFS相比的改善,其中该参考DFS为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的DFS。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与用R-CHOP治疗相比,该多个人类患者的DFS的风险比不超过0.8(例如,约0.8、0.79、0.78、0.77、0.76、0.75、0.74、0.73、0.72、0.71、0.7、0.65、0.6、0.55、0.5、0.45、0.4或更小中的任一者)。在一些实施例中,DFS的改善具有统计学意义。在一些实施例中,风险比具有95%置信区间。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的DFS的分层风险比不超过0.72(95%置信区间:0.51,1.02)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的DFS的未分层风险比不超过0.74(95%置信区间:0.52,1.05)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的DFS的分层风险比不超过0.74(95%置信区间:0.53,1.02)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的

DFS的未分层风险比不超过0.76 (95%置信区间:0.55,1.05)。在一些实施例中,DFS是从首次发生完全缓解的时间开始到疾病复发或任何原因导致死亡的时间来测量的,例如,对于最佳总体缓解(BOR)为完全缓解的个体而言。

[0336] 在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的缓解持续时间(DOR)与参考DOR相比的改善,其中该参考DOR为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的DOR。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与用R-CHOP治疗相比,该多个人类患者的DOR的风险比不超过0.8(例如,约0.8、0.79、0.78、0.77、0.76、0.75、0.7、0.65、0.6、0.55、0.5、0.45、0.4或更小中的任一者)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的DOR的分层风险比不超过0.75 (95%置信区间:0.56,1.00)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的DOR的未分层风险比不超过0.77 (95%置信区间:0.58,1.03)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的DOR的分层风险比不超过0.78 (95%置信区间:0.59,1.02)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的DOR的未分层风险比不超过0.79 (95%置信区间:0.60,1.03)。在一些实施例中,DOR是从首次发生缓解(例如,完全缓解或部分缓解)的时间开始到疾病进展、复发或任何原因导致死亡的时间来测量的,例如,对于发生缓解(例如,完全缓解或部分缓解)的个体而言。

[0337] 在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})与参考 EFS_{eff} 相比的改善,其中该参考 EFS_{eff} 为已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者的 EFS_{eff} 。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与用R-CHOP治疗相比,该多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})的风险比不超过0.77(例如,0.76、0.75、0.74、0.73、0.72、0.71、0.70)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与用R-CHOP治疗相比,该多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})的风险比不超过0.81(例如,0.80、0.79、0.78、0.77、0.76、0.75、0.74、0.73、0.72、0.71、0.70)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与用R-CHOP治疗相比,该多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})的分层风险比不超过0.77 (95%置信区间:0.59,1.00)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起与使用R-CHOP的治疗相比,该多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})的分层风险比不超过0.81 (95%置信区间:0.63,1.04)。在一些实施例中, EFS_{eff} 或参考 EFS_{eff} 是从起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间来测量的。在一些实施例中, EFS_{eff} 或参考 EFS_{eff} 是从起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间来测量的。在一些实施例中, EFS_{eff} 或参考 EFS_{eff} 是从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期开始到首次发生 EFS_{eff} 事件的时间来测量的。在一些实施例中, EFS_{eff} 的改善具有统计学意义。在一些实施例中, EFS_{eff} 的改善是在12个月或更长时间、24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)。在一些实施例中, EFS_{eff} 的改善是在12个月或更长时间、24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根

据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)。在一些实施例中,EFS_{eff}的改善是在12个月或更长时间、24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,其从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期开始测量。在一些实施例中,风险比具有95%置信区间。在一些实施例中,风险比是在12个月或更长时间、24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)。在一些实施例中,风险比是在12个月或更长时间、24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,测量起始于对应治疗的开始(即,根据本公开的方法的治疗,或R-CHOP)之前最多7天(例如,7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或0天中的任一者)。在一些实施例中,风险比是在12个月或更长时间、24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,其从根据实例1中所述的治疗方案的随机化日期开始测量。在一些实施例中,EFS_{eff}事件为以下任一者:(a)疾病进展;(b)复发;(c)死亡;(d)导致开始非方案指定的抗淋巴瘤治疗(NALT;例如,除本文所述的包括抗CD79b免疫结合物[例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗]、抗CD20抗体[例如,奥妥珠单抗或利妥昔单抗]、一种或多种化学治疗剂[例如,环磷酰胺及/或多柔比星]和皮质类固醇[例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙]的治疗之外的抗淋巴瘤治疗)并且并非疾病进展或复发的主要疗效原因;或者(e)残留疾病活检呈阳性。

[0338] 在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者在治疗结束(EOT)时的完全缓解(CR)率为至少约77%(例如,78%、79%或80%),其中该CR率是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)来评定的。在一些实施例中,PET-CT是指氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(FDG-PET),例如,如本文实例1中所述。在一些实施例中,CR是由研究者或由盲态独立中心审查委员会(BICR)来评定的。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的CR率与已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者相比,改善至少约3%(例如,4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%)。在一些实施例中,CR率的改善具有统计学意义。

[0339] 在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的最佳总体缓解(BOR)率为至少约95%(例如,约95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、98%或更多中之任一者)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的BOR率与已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者相比,改善至少约1%(例如,约1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%或更多中的任一者)。在一些实施例中,BOR率的改善具有统计学意义。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的完全缓解(CR)的BOR率为至少约85%(例如,约85%、86%、87%、88%、89%、90%或更多中的任一者)。

[0340] 在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者在治疗结束(EOT)时的客观缓解率(ORR)率为至少约85%(例如,86%、87%、88%、89%或90%),其中该ORR是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)来评定的。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者在治疗结束(EOT)时的客观缓解率(ORR)率为至少约84%(例如,85%、86%、87%、88%、89%或90%),其中该ORR是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)来评定的。在一些实施例中,PET-CT是指氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(FDG-PET),例如,如本文实例1中所述。

在一些实施例中,ORR是由研究者或由盲态独立中心审查委员会(BICR)来评定的。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的ORR与已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者相比,改善至少约1.5%(例如,至少约1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2%或更多中的任一者)。在一些实施例中,根据本公开的方法对多个人类患者的治疗引起该多个人类患者的ORR与已接受用R-CHOP治疗的多个人类患者相比,改善至少约2%(例如,3%、4%、5%)。在一些实施例中,ORR率的改善具有统计学意义。

[0341] 在本文所提供的任何方法的一些实施例中,统计显著性可使用本领域已知的任何合适的方法进行评定,这些方法包括但不限于Cox比例风险法、对数秩检验、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 检验或z检验。

[0342] 在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法对患有DLBCL的个体的治疗是基于一种或多种患者报告结局评定结果和/或生活质量评定结果来评定,这些评定包括但不限于欧洲癌症研究和治疗组织生活质量核心30问卷(EORTC QLQ-C30)、癌症治疗功能评定-淋巴瘤淋巴瘤分量表(FACT-Lym LymS)、癌症治疗功能评定/妇科肿瘤组-神经毒性(FACT/GOG-NTX)或基于EuroQol 5维5级问卷(EQ-5D-5L)的健康状态。

[0343] EORTC QLQ-C30是一种经过验证的可靠的自我报告量度,由30个问题组成,这些问题评定患者机能的五个方面(身体、情绪、角色、认知和社交)、三个症状量表(疲乏、恶心和呕吐以及疼痛)、整体健康/生活质量(QoL)以及包括前一周的回忆期的六个单独项目(呼吸困难、失眠、食欲不振、便秘、腹泻和经济困难)。可针对多项目量表获得量表评分。前28项采用4分制进行评分,范围从“完全没有”到“非常多”;并且最后两项采用7分制进行评分,范围从“非常差”到“优异”。评分越高表明反应水平越高(即,健康相关生活质量[HRQoL]越高,症状严重程度越高)。参见例如,Aaronson等人,J Natl Cancer Inst(1993) 85:365-76; Fitzsimmons等人,Eur J Cancer(1999) 35:939-41。

[0344] FACT-Lym是一种经过验证、可靠的与淋巴瘤患者相关的健康相关生活质量方面的自我报告量度。完整度量包括FACT-G身体、社会/家庭、情绪和功能幸福感量表(27项)以及淋巴瘤特定症状量表(15项)。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法对DLBCL的治疗基于包括淋巴瘤特定症状(LymS)量表的项目进行评定。每个项目均采用5分制反应量表进行评分,范围从“完全没有”到“非常多”,评分越高表明健康相关的生活质量越好。参见例如,Hlubocky等人,Lymphoma(2013) 2013:1-9。

[0345] FACT/GOG-NTX是一种经过验证的自我报告度量,用于评定铂/紫杉醇引起的周围神经病。FACT/GOG-NTX评定维泊妥单抗诱导的神经病变,因为微管抑制剂所导致的化疗诱导的神经病变的症状与含铂/紫杉醇方案中所见的那些症状重叠。完整度量包括FACT-G身体、社会/家庭、情绪和功能幸福感量表(27项)以及周围神经病症状量表(11项)。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法对DLBCL的治疗基于包括周围神经病量表的项目进行评定。该量表含有4个分量表,其评定感觉神经病变(4项)、听觉神经病变(2项)、运动神经病变(3项)以及与神经病变相关的功能障碍(2项),这些分量表可相加以得到总分。每个项目均采用5分制反应量表进行评分,范围从“完全没有”到“非常多”,评分越高表明神经病变越严重。参见例如,Huang等人,Int J Gynecol Cancer(2007) 17:387-93。

[0346] EQ-5D-5L是一种经过验证的自我报告健康状况调查问卷,用于计算健康状况效用评分以用于健康经济分析。EQ-5D-5L由两部分组成:五项健康特征(用于评定活动能力、自

我护理、日常活动、疼痛或不适、以及焦虑或抑郁);以及用于衡量整体健康状况的视觉模拟量表。已发布的加权系统允许创建患者健康状况的单个综合评分。参见例如, EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy (1990) 16:199-208; Brooks R., Health Policy (1996) 37:53-72; Herdman等人, Qual Life Res (2011) 20:1727-36; Janssen等人, Qual Life Res (2013) 22:1717-27。

[0347] 在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)具有2的国际预后指数(IPI)评分,并且与用R-CHOP治疗的对应个体的对应治疗或临床应答相比,实现改善的治疗或临床应答(例如,如上所述的任何应答)。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)具有在3与5之间的国际预后指数(IPI)评分,并且与用R-CHOP治疗的对应个体的对应治疗或临床应答相比,实现改善的治疗或临床应答(例如,如上所述的任何应答)。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)患有包含一个 $\geq 7.5\text{cm}$ 的病灶的巨块病变,并且与用R-CHOP治疗的对应个体的对应治疗或临床应答相比,实现改善的治疗或临床应答(例如,本文所述的任何应答)。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)未患有巨块病变,并且与用R-CHOP治疗的对应个体的对应治疗或临床应答相比,实现改善的治疗或临床应答(例如,本文所述的任何应答)。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法治疗的个体(例如,人类患者)不具有 $\geq 7.5\text{cm}$ 的病灶,并且与用R-CHOP治疗的对应个体的对应治疗或临床应答相比,实现改善的治疗或临床应答(例如,本文所述的任何应答)。

[0348] 在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法对患有DLBCL的个体的治疗引起改善的个体健康相关生活质量,例如,与未根据本公开的方法进行治疗的对应个体(例如,用R-CHOP治疗的个体)相比,其中健康相关生活质量是使用欧洲癌症研究和治疗组织生活质量问卷核心30(EORTC QLQ-C30)来评定的。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法对患有DLBCL的个体的治疗引起改善的身体机能和疲乏,例如,与未根据本公开的方法进行治疗的对应个体(例如,用R-CHOP治疗的个体)相比,其中身体机能和疲乏是使用EORTC QLQ-C30问卷来评定的。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法对患有DLBCL的个体的治疗引起改善的EORTC QLQ-C30问卷评分,例如,与未根据本公开的方法进行治疗的对应个体(例如,用R-CHOP治疗的个体)相比。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法对患有DLBCL的个体的治疗引起改善的EORTC QLQ-C30问卷评分,例如,与根据本文所提供的方法施用治疗之前相比。

[0349] 在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法对患有DLBCL的个体的治疗引起改善的癌症治疗功能评定-淋巴瘤分量表(FACT-Lym LymS)评定的评分,例如,与未根据本公开的方法进行治疗的对应个体(例如,用R-CHOP治疗的个体)相比。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法对患有DLBCL的个体的治疗引起改善的FACT-Lym LymS评定的评分,例如,与根据本文所提供的方法施用治疗之前相比。

[0350] 在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法对患有DLBCL的个体的治疗引起改善的EuroQol 5维、5级问卷(EQ-5D-5L)评定的评分,例如,与未根据本公开的方法进行治疗的对应个体(例如,用R-CHOP治疗的个体)相比。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法对患有DLBCL的个体的治疗引起改善的EQ-5D-5L评定的评分,例如,与根据本文所提供的

方法施用治疗之前相比。

[0351] 在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法治疗的个体为人类患者。在一些实施例中,人类患者为成人。在一些实施例中,人类患者的年龄大于60岁或大于65岁。在一些实施例中,个体患有CD20阳性DLBCL。在一些实施例中,本文所提供的方法包括确定个体的DLBCL是否为CD20阳性。在一些实施例中,本文所提供的方法包括检测个体的CD20阳性DLBCL。在一些实施例中,本文所提供的方法包括获取个体的CD20阳性DLBCL的知识,例如从第三方获取或通过检测个体的CD20阳性DLBCL来获取。在一些实施例中,DLBCL先前尚未经过治疗(即,DLBCL为先前未经治疗的DLBCL)。在一些实施例中,DLBCL为DLBCL,非特指型(NOS),包括生发中心B细胞型、活化的B细胞型;富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤;艾巴氏病毒阳性DLBCL,NOS;ALK阳性大B细胞淋巴瘤;HHV8阳性DLBCL,NOS;包含MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤(例如,双打击淋巴瘤,即具有MYC和BCL2或BCL6重排;或三打击淋巴瘤,即具有MYC和BCL2和BCL6重排);或高级别B细胞淋巴瘤,NOS。参见例如,2016年世界卫生组织(WHO)淋巴样肿瘤分类。在一些实施例中,DLBCL为活化B细胞样(ABC)DLBCL。在一些实施例中,DLBCL为双表达淋巴瘤(DEL;BCL2和MYC过表达)DLBCL。在一些实施例中,个体具有2至5的国际预后指数(IPI)评分。在一些实施例中,个体具有3至5的国际预后指数(IPI)评分。在一些实施例中,个体具有为0、1或2的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态。在一些实施例中,个体具有至少一个二维可测量的病变,例如通过计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)所测量的在其最长维度上>1.5cm的病变。在一些实施例中,个体在心脏多门控采集(MUGA)扫描或心脏超声心动图(ECHO)上具有 $\geq 50\%$ 的左心室射血分数(LVEF)。在一些实施例中,个体具有适当的血液学功能(除非由于基础DLBCL,例如通过广泛的骨髓受累而确定或由于DLBCL累及脾脏所继发的脾功能亢进)。在一些实施例中,个体在首次治疗之前14天期间未经浓缩红细胞(RBC)输注的情况下具有 $\geq 9.0\text{g/dL}$ 的血红蛋白。在一些实施例中,个体具有 $\geq 1,000/\mu\text{L}$ 的绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)。在一些实施例中,个体具有 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ 的血小板计数。在一些实施例中,个体对本公开的治疗方法的任何单独组分(即,免疫缀合物、抗CD20抗体、一种或多种化学治疗剂和/或皮质类固醇)无禁忌症。在一些实施例中,个体未经先前器官移植。在一些实施例中,在根据本公开的方法开始治疗之前,个体不具有通过临床检查所发现的>1级周边神经病变或脱髓鞘形式的腓骨肌萎缩症。在一些实施例中,个体无惰性淋巴瘤病史。在一些实施例中,在根据本文所提供的方法开始治疗之前,个体不具有以下任何诊断结果:3B级滤泡性淋巴瘤;无法分类、具有介于DLBCL与经典霍奇金淋巴瘤之间的特征的B细胞淋巴瘤(灰区淋巴瘤);原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤;伯基特淋巴瘤;原发性或继发性受累的中枢神经系统(CNS)淋巴瘤;原发性渗出性DLBCL;和/或原发性皮肤DLBCL。在一些实施例中,在根据本文所提供的方法开始治疗前5年内,个体未曾用细胞毒性药物治疗。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体先前未曾用抗CD20抗体治疗。在一些实施例中,在根据本文所提供的方法开始治疗前3个月内,个体未曾用单克隆抗体治疗;在根据本文所提供的方法开始治疗前28天内未曾用任何试验性疗法;或者在根据本文所提供的方法开始治疗前28天内未曾用活疫苗接种。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体未曾接受针对纵隔/心包区的放射疗法。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体尚未对DLBCL进行治疗。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,

个体未曾接受出于淋巴瘤症状控制以外目的的剂量 $>30\text{mg/天}$ 的皮质类固醇(例如,泼尼松或等效药物)。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体不具有重大、不受控制的伴随疾病的证据,例如,重大心血管疾病(诸如纽约心脏协会III或IV级心脏病,过去6个月内的心肌梗塞,不稳定心律失常,或不稳定心绞痛)或肺部疾病(包括阻塞性肺病和支气管痉挛史)。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体不具有临床上显著的心电图(ECG)异常史或不存在临床上显著的心电图异常,包括完全左心束支传导阻滞、二度或三度心脏传导阻滞或存在先前心肌梗塞的证据。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体不具有活动性细菌、病毒、真菌、分枝杆菌、寄生虫或其他感染(不包括甲床的真菌感染)。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前2周内,个体未发生重大感染。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体不具有临床上显著的肝病,包括活动性病毒性肝炎或其他肝炎、当前酗酒或肝硬化。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体在未接受治疗性抗凝的情况下,不具有 $>1.5 \times$ 正常上限(ULN)的国际标准化比率(INR)或凝血酶原时间(PT)。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体在未接受狼疮抗凝剂的情况下,不具有 $>1.5 \times$ ULN的部分凝血活酶时间(PTT)或活化PTT(aPTT)。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体不具有 $\geq 2.5 \times$ ULN的血清天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体不具有 $\geq 1.5 \times$ ULN的总胆红素。在一些实施例中,如果在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前总胆红素 $\geq 3.0 \times$ ULN,则根据本文所提供的方法治疗患有吉尔伯特病的个体。在一些实施例中,个体不具有 $<40\text{mL/min}$ 的血清肌酐清除率(使用Cockcroft-Gault公式)。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体未患有疑似活动性或潜伏性结核病(例如,如通过阳性干扰素 γ 释放测定所确认)。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体不具有慢性乙型肝炎感染的阳性检测结果(定义为乙型肝炎表面抗原[HBsAg]血清学检查呈阳性)。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体不具有丙型肝炎的阳性检测结果。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体不具有已知的HIV血清阳性状态史。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体不具有人T淋巴细胞1病毒(HTLV-1)阳性结果。在一些实施例中,如果在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前HCV RNA的聚合酶链式反应(PCR)呈阴性,则根据本文所提供的方法治疗HCV抗体呈阳性的个体。在一些实施例中,如果在治疗开始之前乙型肝炎病毒(HBV)DNA无法检出,则根据本文所提供的方法治疗患有隐匿性或先前乙型肝炎感染(定义为乙型肝炎总核心抗体阳性和HBsAg阴性)的个体。在一些实施例中,在根据本文所提供的任何方法开始治疗之前,个体不具有进行性多灶性白质脑病病史。

[0352] 在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法治疗的个体为具有以下特征中的一者或多者的人类患者:a) 患者的年龄 ≤ 65 岁,年龄 >65 岁,年龄至少60岁,或年龄 >60 岁;b) 通过组织病理学鉴别的高级别B细胞淋巴瘤-NOS、或包含MYC和BCL2和/或BCL6重排的HGBL;c) DLBCL的特定亚型,诸如活化第B细胞样(ABC)亚型,双表现淋巴瘤(DEL;BCL2和MYC过表达),或不具有通过MYC和BCL2和/或BCL6重排所定义的双打击或三打击淋巴瘤的DLBCL;d) 低Ann Arbor分期(I至II)或较高的Ann Arbor分期(III、IV);e) 正常基线LDH水平或升高的

基线LDH水平;f) 基线时骨髓受累;g) 0至1个或2+个结外部位;h) 国际预后指数 (IPI) 评分在3与5之间;以及i) 基线时不存在巨块病变。

[0353] 在一些实施例中,本文所提供的方法延长患有先前未经治疗的DLBCL的人类患者的存活而无疾病发展(例如,不存在疾病进展、疾病复发或死亡),其中人类患者具有以下特征中的一者或多者:a) 患者的年龄 ≤ 65 岁,年龄 >65 岁,年龄至少60岁,或年龄 >60 岁;b) 通过组织病理学鉴别的高级别B细胞淋巴瘤-NOS、或包含MYC和BCL2和/或BCL6重排的HGCL;c) DLBCL的特定亚型,诸如活化第B细胞样(ABC)亚型,双表现淋巴瘤(DEL;BCL2和MYC过表达),或不具有通过MYC和BCL2和/或BCL6重排所定义的双打击或三打击淋巴瘤的DLBCL;d) 低Ann Arbor分期(I至II)或较高的Ann Arbor分期(III、IV);e) 正常基线LDH水平或升高的基线LDH水平;f) 基线时骨髓受累;g) 0至1个或2+个结外部位;h) 国际预后指数 (IPI) 评分在3与5之间;以及i) 基线时不存在巨块病变。

[0354] IV. 包含抗CD79b抗体和药物/细胞毒性剂的免疫缀合物(“抗CD79b免疫缀合物”)

[0355] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含:靶向癌细胞(诸如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)细胞)的抗CD79b抗体、药物部分(D),以及将Ab附接至D的接头部分(L)。在一些实施例中,抗CD79b抗体通过一个或多个氨基酸残基,诸如赖氨酸和/或半胱氨酸附接至接头部分(L)。在一些实施例中,免疫缀合物包含式Ab-(L-D)_p,其中:(a) Ab为抗CD79b抗体,其与癌细胞(例如,DLBCL细胞)表面上的CD79b结合;(b) L为接头;(c) D为细胞毒性剂;并且(d) p在1至8的范围内。

[0356] 一种示例性抗CD79b免疫缀合物包含式I:

[0357] (I) Ab-(L-D)_p

[0358] 其中p为1至约20(例如,1至15、1至10、1至8、2至5、或3至4)。在一些实施例中,可缀合至抗CD79b抗体的药物部分的数量受限于游离半胱氨酸残基的数量。在一些实施例中,游离半胱氨酸残基通过本文其他地方所述的方法引入抗体氨基酸序列中。式I的示例性抗CD79b免疫缀合物包含但不限于以下抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含1、2、3或4个工程化半胱氨酸(Lyon, R. 等人(2012) *Methods in Enzym.* 502:123-138)。在一些实施例中,在不使用工程化的情况下的,一个或多个游离半胱氨酸残基已存在于抗CD79b抗体中,在这种情况下,现有游离半胱氨酸残基可用于将抗CD79b抗体缀合至药物/细胞毒性剂。在一些实施例中,在将抗CD79b抗体缀合至药物/细胞毒性剂之前,使该抗体暴露于还原条件,以便生成一个或多个游离半胱氨酸残基。

[0359] A. 示例性接头

[0360] “接头”(L)为可用于将一个或多个药物部分(D)连接至抗CD79b抗体(Ab)以形成式I的抗CD79b免疫缀合物的双官能或多官能部分。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物可使用具有反应性官能团以共价附接至药物和抗CD79b抗体的接头来制备。例如,在一些实施例中,抗CD79b抗体(Ab)的半胱氨酸硫醇可与接头或药物-接头中间体的反应性官能团形成键以制备抗CD79b免疫缀合物。

[0361] 在一个方面,接头具有能够与抗CD79b抗体上存在的游离半胱氨酸反应以形成共价键的官能团。示例性的反应性官能团包括但不限于例如:马来酰亚胺、卤代乙酰胺、 α -卤代乙酰基、活化酯诸如琥珀酰亚胺酯、4-硝基苯酯、五氟苯酯、四氟苯酯、酸酐、酰氯、磺酰氯、异氰酸酯和异硫氰酸酯。参见例如,Klussman等人(2004), *Bioconjugate Chemistry* 15

(4):765-773的第766页的缀合方法,以及本文的实例。

[0362] 在一些实施例中,接头具有能够与抗CD79b抗体上存在的亲电基团反应的官能团。示例性亲电基团包括但不限于例如:醛和酮羰基基团。在一些实施例中,接头的反应性官能团的杂原子可与抗体上的亲电基团反应,并形成与抗体单元的共价键。示例性反应性官能团包括但不限于例如:酰肼、肟、氨基、肼、氨硫脲、肼甲酸苄酯和芳基酰肼。

[0363] 在一些实施例中,接头包含一个或多个接头组分。示例性接头组分包括例如6-马来酰亚氨基己酰基(“MC”)、马来酰亚氨基丙酰基(“MP”)、缬氨酸-瓜氨酸(“val-cit”或“vc”)、丙氨酸-苯丙氨酸(“ala-phe”)、对氨基苄氧基羰基(“PAB”)、N-琥珀酰亚氨基4-(2-吡啶硫基)戊酸酯(“SPP”)和4-(N-马来酰亚氨基甲基)环己烷-1羧酸酯(“MCC”)。各种接头组分在本领域中是已知的,其中一些如下文所述。

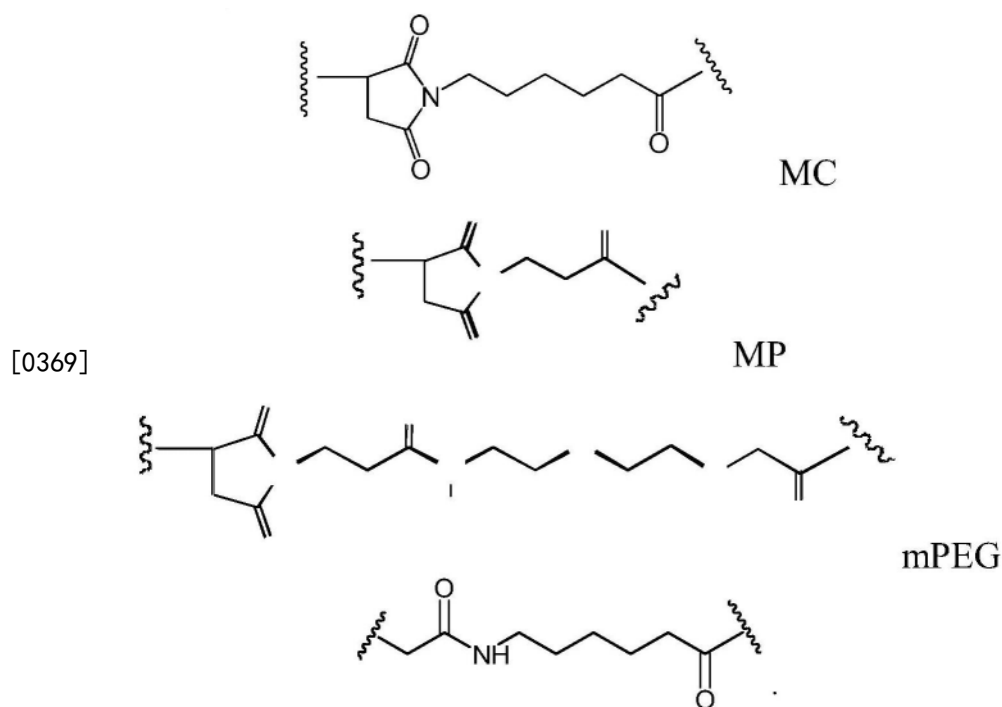
[0364] 在一些实施例中,接头为促进药物释放的“可切割接头”。非限制性示例性可切割接头包括酸不稳定的接头(例如,包含脞)、蛋白酶敏感的(例如,肽酶敏感的)接头、光不稳定的接头或含二硫化物的接头(Chari等人,Cancer Research 52:127-131(1992);US 5208020)。

[0365] 在某些实施例中,接头(L)具有下式II:

[0366] (II) $-A_a-W_w-Y_y-$

[0367] 其中A为“拉伸单元”,并且a为0至1的整数;W为“氨基酸单元”,并且w为0至12的整数;Y为“间隔单元”,并且y为0、1或2;并且Ab、D和p如上文针对式I所定义。此类接头的示例性实施例描述于美国专利号7,498,298中,该专利通过引用明确并入本文。

[0368] 在一些实施例中,接头组分包含将抗体与另一接头组分或药物部分连接的“拉伸单元”。非限制性示例性拉伸单元如下所示(其中波浪线表示与抗体、药物或其他接头组分共价附接的位点):

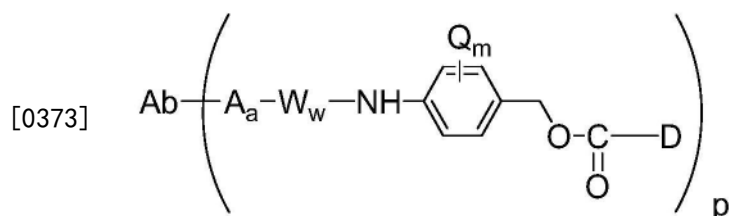


[0370] 在一些实施例中,接头组分包含“氨基酸单元”。在一些此类实施例中,氨基酸单元使蛋白酶能够切割接头,从而促进药物/细胞毒性剂在暴露于细胞内蛋白酶诸如溶酶体酶

后从抗CD79b免疫缀合物中释放出来 (Doronina等人 (2003) Nat. Biotechnol. 21:778-784)。示例性氨基酸单元包括但不限于二肽、三肽、四肽和五肽。示例性二肽包括但不限于缬氨酸-瓜氨酸 (vc或val-cit)、丙氨酸-苯基丙氨酸 (af或ala-phe); 苯基丙氨酸-赖氨酸 (fk或phe-lys); 苯基丙氨酸-高赖氨酸 (phe-homolys); 以及N-甲基-缬氨酸-瓜氨酸 (Me-val-cit)。示例性三肽包括但不限于甘氨酸-缬氨酸-瓜氨酸 (gly-val-cit) 和甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸 (gly-gly-gly)。氨基酸单元可包括天然存在的氨基酸残基和/或次要氨基酸和/或非天然存在的氨基酸类似物诸如瓜氨酸。氨基酸单元可经过设计和优化, 以通过特定的酶 (例如, 肿瘤相关的蛋白酶、组织蛋白酶B、C和D或纤溶酶蛋白酶) 进行酶切。

[0371] 在一些实施例中, 接头组分包含“间隔”单元, 该“间隔”单元直接或通过拉伸单元和/或氨基酸单元间接地将抗体连接至药物部分。间隔单元可为“自消除”或“非自消除”的。“非自消除”间隔单元是其中间隔单元的一部分或全部在切割ADC后保持与药物部分结合的间隔单元。非自消除间隔单元的实例包括但不限于甘氨酸间隔单元和甘氨酸-甘氨酸间隔单元。在一些实施例中, 包含甘氨酸-甘氨酸间隔单元的ADC被肿瘤细胞相关蛋白酶酶切, 导致甘氨酸-甘氨酸-药物部分从ADC的其余部分释放出来。在一些此类实施例中, 甘氨酸-甘氨酸-药物部分在肿瘤细胞中经过水解步骤, 从而将甘氨酸-甘氨酸间隔单元从药物部分上切割下来。

[0372] “自消除”间隔单元可释放药物部分。在某些实施例中, 接头的间隔单元包含对氨基苄基单元。在一些此类实施例中, 对氨基苯甲醇通过酰胺键附接至氨基酸单元, 并且在苄醇和药物之间形成氨基甲酸酯、甲基氨基甲酸酯或碳酸酯 (Hamann等人 (2005) Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15:1087-1103)。在一些实施例中, 间隔单元为对氨基苄氧基羰基 (PAB)。在一些实施例中, 抗CD79b免疫缀合物包含自消除接头, 该接头包含以下结构:



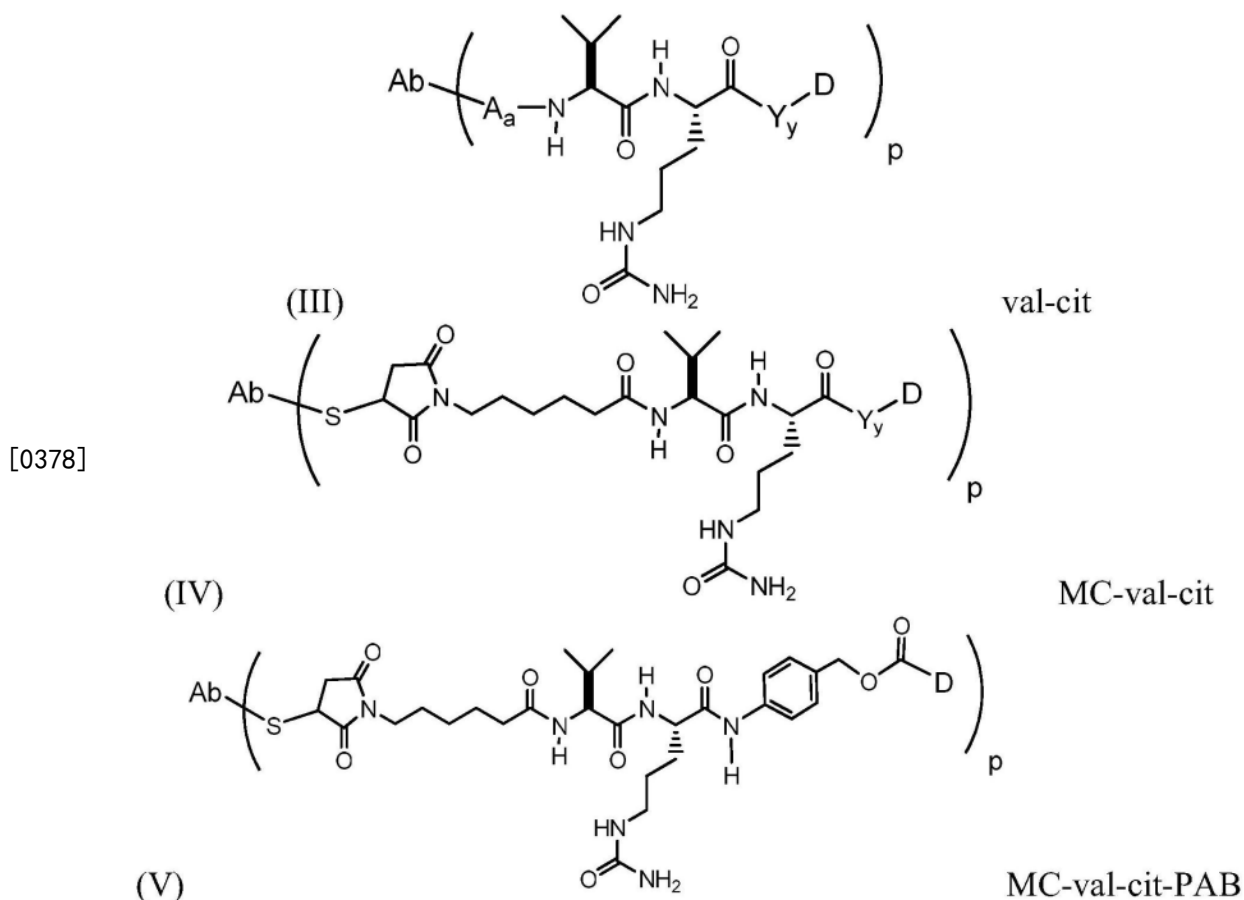
[0374] 其中Q为-C₁-C₈烷基、-O-(C₁-C₈烷基)、-卤素、-硝基或-氰基; m为0至4范围内的整数; 并且p在1至约20的范围内。在一些实施例中, p在1至10、1至7、1至5、或1至4的范围内。

[0375] 自消除间隔基的其他实例包括但不限于在电子上与PAB基团类似的芳族化合物, 诸如2-氨基咪唑-5-甲醇衍生物 (美国专利号7,375,078; Hay等人 (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237) 以及邻氨基苄基缩醛或对氨基苄基缩醛。在一些实施例中, 可使用在酰胺键水解时发生环化的间隔基, 诸如取代和未取代的4-氨基丁酸酰胺 (Rodrigues等人 (1995) Chemistry Biology 2:223)、适当取代的双环[2.2.1]和双环[2.2.2]环体系 (Storm等人 (1972) J. Amer. Chem. Soc. 94:5815) 和2-氨基苯基丙酸酰胺 (Amsberry等人 (1990) J. Org. Chem. 55:5867)。药物与甘氨酸残基的α-碳的连接为可用于ADC中的自消除间隔基的另一实例 (Kingsbury等人 (1984) J. Med. Chem. 27:1447)。

[0376] 在一些实施例中, 接头L可为用于通过支化多官能接头部分将多于一个药物部分共价附接至抗体的树枝型接头 (Sun等人 (2002) Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 12:2213-2215; Sun等人 (2003) Bioorganic&Medicinal Chemistry 11:1761-

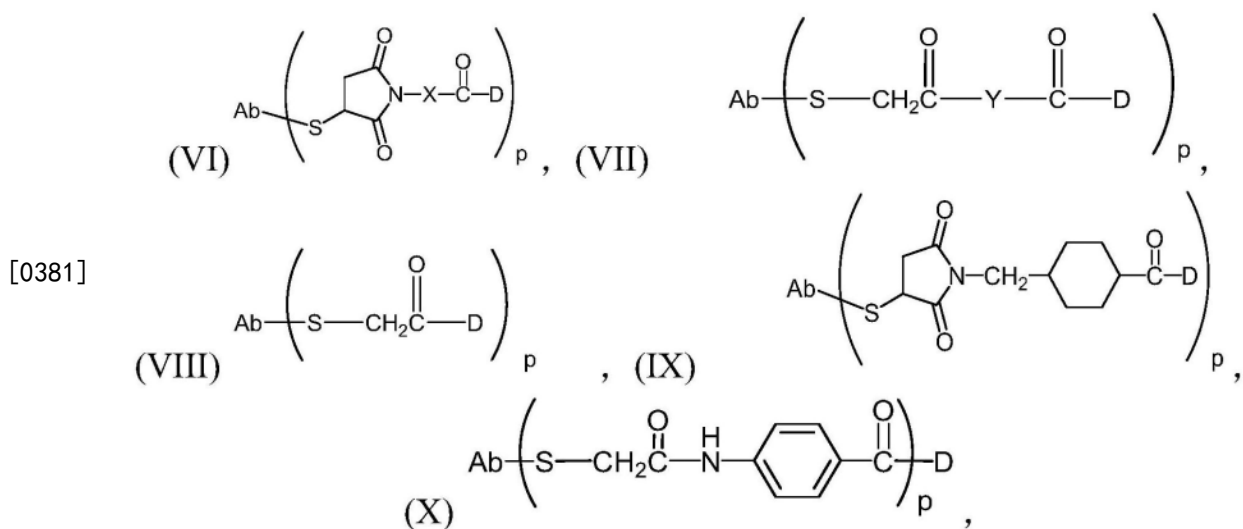
1768)。树枝状接头可增加药物与抗体的摩尔比,即负载量,其与ADC的功效有关。因此,在抗体仅带有一个反应性半胱氨酸硫醇基团的情况下,可通过树枝状接头附接大量药物部分。

[0377] 以下在式III、IV、V的抗CD79b免疫缀合物的上下文中示出了非限制性示例性接头:

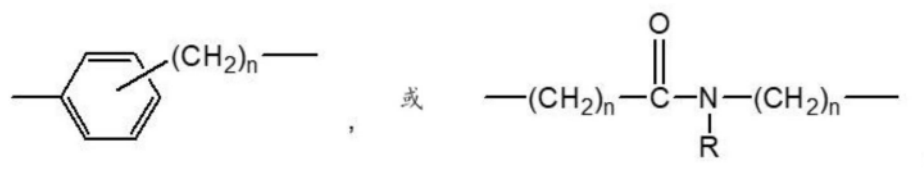
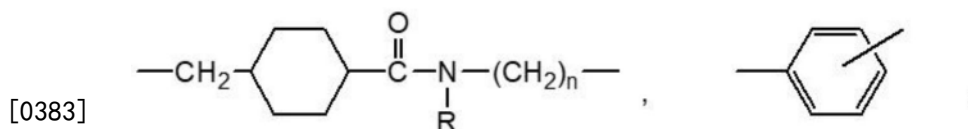
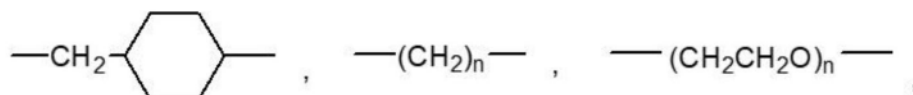


[0379] 其中(Ab)为抗CD79b抗体,(D)为药物/细胞毒性剂,“Val-Cit”为缬氨酸-瓜氨酸二肽,MC为6-马来酰亚胺基己酰基,PAB为对氨基苄氧基羰基,并且p为1至约20(例如,1至15、1至10、1至8、2至5、或3至4)。

[0380] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含以下式VI-V中的任一者所示的结构:



[0382] 其中X为:



[0384] Y为:



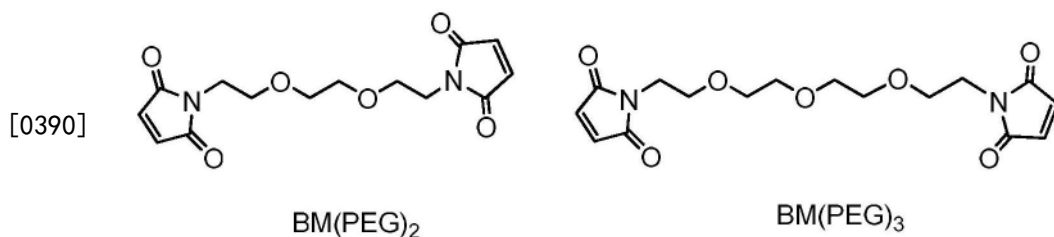
[0386] 每个R独立地为H或C₁-C₆烷基;n为1至12。

[0387] 通常,肽型接头可通过在两个或更多个氨基酸和/或肽片段之间形成肽键来制备。此类肽键可以例如根据液相合成方法来制备(例如,E. Schröder和K. Lübke (1965) "The Peptides",第1卷,第76-136页,Academic Press)。

[0388] 在一些实施例中,接头经调节溶解度和/或反应性的基团取代。作为非限制性实例,带电的取代基诸如磺酸盐(-SO₃⁻)或铵可以增加接头试剂的水溶性,并且促进接头试剂与抗体和/或药物部分的偶合反应,或者促进Ab-L(抗CD79b抗体-接头中间体)与D的偶合反应或D-L(药物/细胞毒性剂-接头中间体)与Ab的偶合反应,取决于制备抗CD79b免疫缀合物所采用的合成路线。在一些实施例中,接头的一部分与抗体偶联并且接头的一部分与药物偶联,然后抗CD79b Ab-(接头部分)^a与药物/细胞毒性剂-(接头部分)^b偶联,以形成式I的抗CD79b免疫缀合物。在一些此类实施例中,抗CD79b抗体包含多于一个(接头部分)^a取代基,使得多于一种药物/细胞毒性剂偶联至式I的抗CD79b免疫缀合物中的抗CD79b抗体。

[0389] 本文所提供的抗CD79b免疫缀合物明确设想到但不限于用以下接头试剂制备的抗CD79b免疫缀合物:双-马来酰亚胺基-三氧乙二醇(BMPEO)、N-(β-马来酰亚胺基丙氧基)-N-羟基琥珀酰亚胺酯(BMPS)、N-(ε-马来酰亚胺基己酰氧基)琥珀酰亚胺酯(EMCS)、N-[γ-马来酰亚胺基丁酰氧基]琥珀酰亚胺酯(GMBS)、1,6-己烷-双-乙烯基砜(HBVS)、琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧基-(6-酰胺己酸酯)(LC-SMCC)、间马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯(MBS)、4-(4-N-马来酰亚胺苯基)丁酸酐(MPBH)、琥珀酰亚胺基3-(溴乙酰氨基)丙酸酯(SBAP)、琥珀酰亚胺基碘乙酸酯(SIA)、琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(SIAB)、N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基)戊酸酯(SPP)、琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺基)环己烷-1-甲酸酯(SMCC)、琥珀酰亚胺基4-(对马来酰亚胺苯基)丁酸酯(SMPB)、琥珀酰亚胺基6-[(β-马来酰亚胺基丙酰胺)己酸酯](SMPH)、亚氨基四氢噻吩(IT)、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、

磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC和磺基-SMPB和琥珀酰亚氨基-(4-乙烯基苄) 苯甲酸酯(SVSB), 并且包括双马来酰亚胺试剂: 二硫代双马来酰亚胺乙烷(DTME)、1,4-双马来酰亚胺丁烷(BMB)、1,4-双马来酰亚胺基-2,3-二羟基丁烷(BMDB)、双马来酰亚胺基己烷(BMH)、双马来酰亚胺乙烷(BMOE)、BM(PEG)₂ (如下所示) 和BM(PEG)₃ (如下所示); 亚胺酯的双官能衍生物(诸如己二亚胺酸二甲酯盐酸盐、活性酯(诸如辛二酸二琥珀酰亚氨基酯)、醛(诸如戊二醛)、双叠氮化合物(诸如双-(对叠氮基苯甲酰基)己二胺)、双重氮衍生物(诸如双-(对-重氮苯甲酰基)-乙二胺)、二异氰酸酯(诸如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双活性氟化合物(诸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。在一些实施例中, 双马来酰亚胺试剂使抗体中半胱氨酸的硫醇基团附接至含硫醇的药物部分、接头或接头-药物中间体。与硫醇基团反应的其他官能团包括但不限于碘乙酰胺、溴乙酰胺、乙烯基吡啶、二硫化物、吡啶基二硫化物、异氰酸酯和异硫氰酸酯。



[0391] 某些可用的接头试剂可从各种商业来源诸如Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, IL)、Molecular Biosciences Inc. (Boulder, CO) 获得, 或根据本领域所述的程序来合成; 例如以下文献所述: Toki等人(2002) J. Org. Chem. 67:1866-1872; Dubowchik等人(1997) Tetrahedron Letters, 38:5257-60; Walker, M.A. (1995) J. Org. Chem. 60:5352-5355; Frisch等人(1996) Bioconjugate Chem. 7:180-186; US 6214345; WO 02/088172; US 2003130189; US2003096743; WO 03/026577; WO 03/043583; 和WO 04/032828。

[0392] 碳-14标记的1-异硫氰基苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA) 为一种示例性螯合剂, 用于将放射性核苷酸缀合至抗体。参见例如W094/11026。

[0393] B. 抗CD79b抗体

[0394] 在一些实施例中, 免疫缀合物(例如, 抗CD79b免疫缀合物) 包含抗CD79b抗体, 该抗CD79b抗体包含选自以下项的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个HVR: (a) HVR-H1, 其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列; (b) HVR-H2, 其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列; (c) HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列; (d) HVR-L1, 其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列; (e) HVR-L2, 其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列; 和(f) HVR-L3, 其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些此类实施例中, 免疫缀合物包含抗CD79b抗体, 该抗CD79b抗体包含以下项中的至少一者: (i) HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列; 和/或(ii) HVR-L1, 其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。在一些实施例中, 免疫缀合物包含抗CD79b抗体, 该抗CD79b抗体包含以下项中的至少一者: (i) HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列; 和/或(ii) HVR-L1, 其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。在一些实施例中, 免疫缀合物包含抗CD79b抗体, 该抗CD79b抗体包含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列: (a) HVR-H1, 其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列; (b) HVR-H2, 其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列; 和(c) HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列。在一些实施例中, 免疫缀合物包含抗CD79b抗体, 该抗CD79b抗体包含: HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列。在一些实施例中, 免

疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列;和HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列。

[0395] 在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;和/或HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和/或HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0396] 在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(a) VH结构域,其包含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;和(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;以及(b) VL结构域,其包含选自以下项的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列,和(iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含以下项中的至少一者:(i)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和/或(ii)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。

[0397] 在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含以下项中的至少一者:HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;和/或HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0398] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含人源化抗CD79b抗体。在一些实施例中,

抗CD79b抗体包含本文所提供的实施例中的任一者中的HVR,并且进一步包含人受体框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。在一些实施例中,人受体框架为人VL_{K1}(VL_{K1})框架和/或VH框架VH_{III}。在一些实施例中,人源化抗CD79b抗体包含:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,人源化抗CD79b抗体包含:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0399] 在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含与SEQ ID NO:19的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的重链可变结构域(VH)序列。在一些实施例中,VH序列与SEQ ID NO:19的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性,含有相对于参考序列的取代(例如保守取代)、插入或缺失,但是包含该序列的抗CD79b免疫缀合物保留了结合至CD79b的能力。在一些实施例中,在SEQ ID NO:19中,总共有1至10个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在一些实施例中,在SEQ ID NO:19中,总共有1至5个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在一些实施例中,取代、插入或缺失发生在HVR之外的区域(即,在FR中)。在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含SEQ ID NO:19的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在一些实施例中,VH包含选自以下项的一个、两个或三个HVR:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列。

[0400] 在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含与SEQ ID NO:20的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的轻链可变结构域(VL)。在某些实施例中,VL序列与SEQ ID NO:20的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性,含有相对于参考序列的取代(例如保守取代)、插入或缺失,但是包含该序列的抗CD79b免疫缀合物保留了结合至CD79b的能力。在某些实施例中,在SEQ ID NO:20中,总共有1至10个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在某些实施例中,在SEQ ID NO:20中,总共有1至5个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在某些实施例中,该取代、插入或缺失发生在HVR之外的区域(即,在FR中)。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含SEQ ID NO:20的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在一些实施例中,VL包含选自以下项的一个、两个或三个HVR:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。在一些实施例中,VL包含选自以下项的一个、两个或三个HVR:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0401] 在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含抗CD79b抗体,该抗

CD79b抗体包含如本文所提供的实施例中的任一者中的VH以及如本文所提供的实施例中的任一者中的VL。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含分别如SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20所示的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。

[0402] 在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体与本文所述的抗CD79b抗体结合至相同的表位。例如,在一些实施例中,免疫缀合物(例如,抗CD79b免疫缀合物)包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体与包含SEQ ID NO:19的VH序列和SEQ ID NO:20的VL序列的抗CD79b抗体结合至相同的表位。

[0403] 在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体为单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体或人抗体。在一些实施例中,免疫缀合物包含本文所述的抗CD79b抗体的抗原结合片段,例如,Fv、Fab、Fab'、scFv、双体抗体或F(ab')₂片段。在一些实施例中,免疫缀合物包含基本上全长的抗CD79b抗体,例如IgG1抗体或本文其他地方所述的其他抗体类别或同种型。

[0404] 在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的重链,并且其中轻链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:重链,其重链包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列:和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:重链,其重链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列:和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

[0405] 在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗,如WHO Drug Information,第26卷,第4期,2012年(拟定INN:清单108)中所述,其全文以引用方式明确并入本文。如WHO Drug Information,第26卷,第4期,2012年中所示,维泊妥珠单抗具有以下结构:免疫球蛋白G1-κ奥瑞他汀(auristatin)E缀合物,抗-[智人CD79B(免疫球蛋白相关的CD79β)],缀合至奥瑞他汀E的人源化单克隆抗体;γ1重链(1-447)[人源化VH(智人IGHV3-66*01(79.60%)-(IGHD)-IGHJ4*01)[8.8.13](1-120)-智人IGHG1*03(CH1 R120>K(214)(121-218),铰链(219-233)、CH2(234-343)、CH3(344-448)、CHS(449-450))(121-450)],(220-218')-二硫键(如果未缀合),具有κ轻链(1'-218')[人源化V-KAPPA(智人IGKV1-39*01(80.00%)-IGKJ1*01)[11.3.9](1'-112')-智人IGKC*01(113'-218')];二聚体(226-226":229-229")-双二硫键;经由可切割马来酰亚胺己酰基-戊酰基-瓜胺酸基-对氨基苄基氨基甲酸酯(mc-val-cit-PABC)接头;以平均3至4个半胱氨酰基缀合至单甲基奥瑞他汀E(MMAE);维泊妥珠单抗的重链具有以下序列:

- EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE 50
ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV 100
PIRLDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKHTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
[0406] LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK 447 (SEQ ID
NO: 56);
- [0407] 维泊妥珠单抗的轻链具有以下序列:
DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSVD YEGDSFLNWY QQKPGKAPKL 50
LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL 100
- [0408] TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC 218 (SEQ ID NO: 35);
- [0409] 二硫桥的位置为:
- [0410] H内:22-96 144-200 261-321 367-425
[0411] 22"-96"147"-203"261"-321"367"-425"
[0412] L内:23'-92'138'-198'
[0413] 23"'-92"'138"'-198" '
[0414] H-L间*220-218'220"-218" '
[0415] H-H间*226-226"229-229"
[0416] *不存在两个或三个链间二硫键,该抗体经由硫醚键缀合至每个平均3与4个药物
接头;
- [0417] N-糖基化位点为H CH2 N84.4:297,297",但缺少碳水化合物;
- [0418] 并且其他翻译后修饰为:缺少H链C末端赖氨酸。因此,在一些实施例中,维泊妥珠
单抗的重链具有SEQ ID NO:36的序列。
- [0419] C. 药物/细胞毒性剂
- [0420] 抗CD79b免疫缀合物包含抗CD79b抗体(例如,本文所述的抗CD79b抗体),该抗
CD79b抗体缀合至一种或多种药物/细胞毒性剂,诸如化疗剂或药物、生长抑制剂、毒素(例
如细菌、真菌、植物或动物来源的蛋白质毒素、酶活性毒素或它们的片段)或放射性同位素
(即放射性缀合物)。此类免疫缀合物靶向化学治疗分子,其通过将有效的细胞毒性药物靶
向表达抗原的癌细胞(诸如肿瘤细胞),结合了抗体与细胞毒性药物的特性(Teicher, B.A.
(2009)Current Cancer Drug Targets 9:982-1004),从而通过使疗效最大化并且使脱靶
毒性最小化来提高治疗指数(Carter, P.J.和Senter P.D. (2008)The Cancer Jour.14(3):
154-169;Chari, R.V. (2008)Acc.Chem.Res.41:98-107)。即,抗CD79b免疫缀合物选择性地

将有效剂量的药物递送至癌细胞/组织,从而在提高治疗指数(“治疗窗”)的同时实现更高的选择性,即降低有效剂量(Polak P. (2005) *Current Opinion in Pharmacology* 5: 382-387)。

[0421] 用于本文所提供的方法中的抗CD79b免疫缀合物包括具有抗癌活性的那些。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含缀合(即共价附接)至药物部分的抗CD79b抗体。在一些实施例中,抗CD79b抗体通过接头共价附接至药物部分。抗CD79b免疫缀合物的药物部分(D)可包括具有细胞毒性或细胞抑制作用的任何化合物、部分或基团。药物部分可通过以下机制赋予其细胞毒性和细胞抑制作用,这些机制包括但不限于微管蛋白结合、DNA结合或嵌入以及对RNA聚合酶、蛋白质合成和/或拓扑异构酶的抑制。示例性药物部分包括但不限于美登木素类、多拉司他汀、奥瑞他汀、加利车霉素、蒽环类、杜卡霉素、长春花生物碱类、紫杉烷、单端孢菌素、CC1065、喜树碱、依利奈法德及其具有细胞毒性的立体异构体、等排体、类似物和衍生物。

[0422] (1) 美登素和美登木素类

[0423] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体缀合至一个或多个美登木素类分子。美登木素类是美登素的衍生物,并且是通过抑制微管蛋白聚合而起作用的有丝分裂抑制剂。美登素首先从东非灌木(*Maytenus serrata*)分离出来(美国专利号3896111)。随后,发现某些微生物也产生美登木素类,诸如美登醇和C-3美登醇酯(美国专利号4,151,042)。例如,美国专利号4,137,230;4,248,870;4,256,746;4,260,608;4,265,814;4,294,757;4,307,016;4,308,268;4,308,269;4,309,428;4,313,946;4,315,929;4,317,821;4,322,348;4,331,598;4,361,650;4,364,866;4,424,219;4,450,254;4,362,663;和4,371,533中公开了合成美登素类。

[0424] 美登木素类药物部分是抗体-药物缀合物中有吸引力的药物部分,因为它们:(i) 相对容易通过发酵或者发酵产物的化学修饰或衍生化来制备,(ii) 易于用适合通过非二硫键与抗体缀合的官能团衍生化,(iii) 在血浆中稳定,和(iv) 有效抗多种肿瘤细胞系。

[0425] 适合用作美登木素类药物部分的某些美登木素类是本领域已知的,并且可根据已知方法从天然来源中分离或使用基因工程技术来生产(参见例如Yu等人(2002) *PNAS* 99: 7968-7973)。美登木素类也可以根据已知方法合成制得。

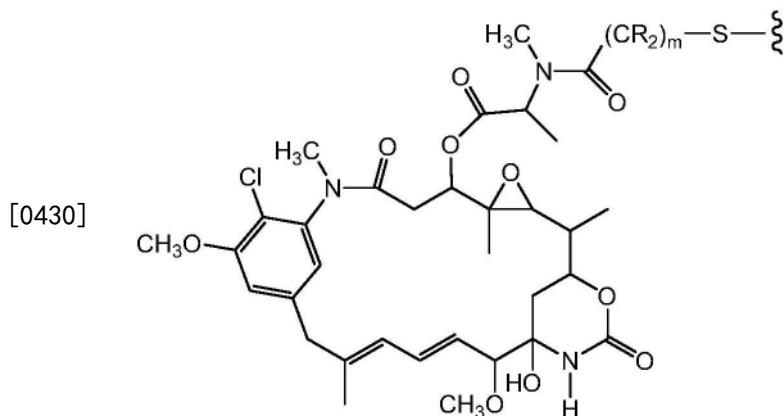
[0426] 示例性美登木素类药物部分包括但不限于具有经修饰的芳环的那些,诸如:C-19-脱氯(美国专利号4256746)(例如,通过安那托霉素(ansamycin) P2的氢化铝锂还原制备);C-20-羟基(或C-20-去甲基)+/-C-19-脱氯(美国专利号4361650和4307016)(例如,通过使用链霉菌属(*Streptomyces*)或放线菌属(*Actinomyces*)进行去甲基化或使用LAH进行脱氯来制备);和C-20-去甲氧基、C-20-酰氧基(-OCOR)、+/-脱氯(美国专利号4,294,757)(例如,通过使用酰氯进行酰化来制备)以及在芳环的其他位置处具有修饰的那些。

[0427] 示例性美登木素类药物部分还包括具有如下修饰的那些,诸如:C-9-SH(美国专利号4424219)(例如,通过使美登醇与H₂S或P₂S₅反应来制备);C-14-烷氧基甲基(去甲氧基/CH₂OR)(US 4331598);C-14-羟甲基或酰氧基甲基(CH₂OH或CH₂OAc)(美国专利号4450254)(例如,由诺卡氏菌属制备);C-15-羟基/酰氧基(US 4364866)(例如,通过用链霉菌属转化美登醇来制备);C-15-甲氧基(美国专利号4313946和4315929)(例如,分离自滑桃(*Trewia nudiflora*));C-18-N-去甲基(美国专利号4362663和4322348)(例如,通过用链霉菌属对美

登醇进行去甲基化来制备);和4,5-脱氧(US 4371533)(例如,通过美登醇的三氯化钛/LAH还原来制备)。

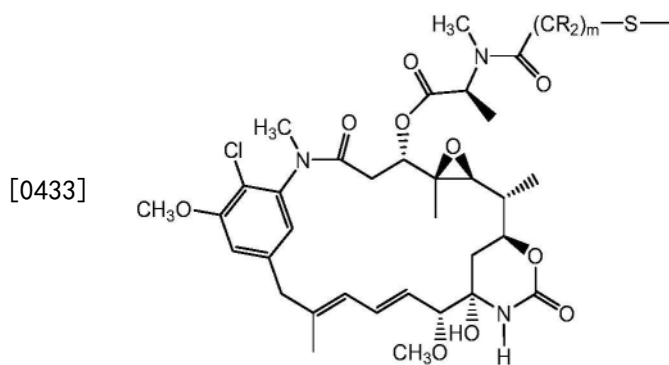
[0428] 美登木素类化合物上的许多位置可用作连接位置。例如,可以使用常规的偶联技术通过与羟基基团反应形成酯键。在一些实施例中,反应可以在具有羟基的位置C-3、经羟甲基修饰的位置C-14、经羟基修饰的位置C-15和具有羟基的位置C-20处进行。在一些实施例中,在美登醇或美登醇类似物的位置C-3处形成连接。

[0429] 美登木素类药物部分包括具有以下结构的那些:

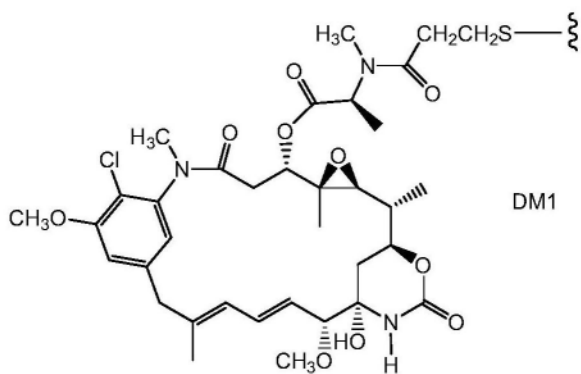


[0431] 其中波浪线表示美登木素类药物部分的硫原子与抗CD79b免疫缀合物的连接基的共价连接。每个R可独立地为H或C₁-C₆烷基。将酰氨基附接至硫原子的亚烷基链可为甲烷基、乙烷基或丙基,即,m为1、2或3(US 633410;US 5208020;Chari等人(1992)Cancer Res.52:127-131;Liu等人(1996)Proc.Natl.Acad.Sci USA 93:8618-8623)。

[0432] 美登木素类药物部分的所有立体异构体均考虑用于本文所提供的方法中使用的抗CD79b免疫缀合物,即手性碳上R和S构型的任意组合(US 7276497;US 6913748;US 6441163;US 633410(RE39151);US 5208020;Widdison等人(2006)J.Med.Chem.49:4392-4408,其全文以引用方式并入本文)。在一些实施例中,美登木素类药物部分具有以下立体化学结构:

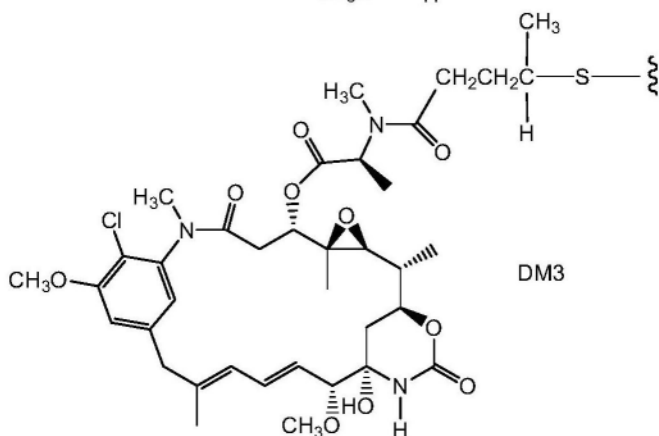


[0434] 美登木素类药物部分的示例性实施例包括但不限于DM1;DM3;和DM4,其具有以下结构:

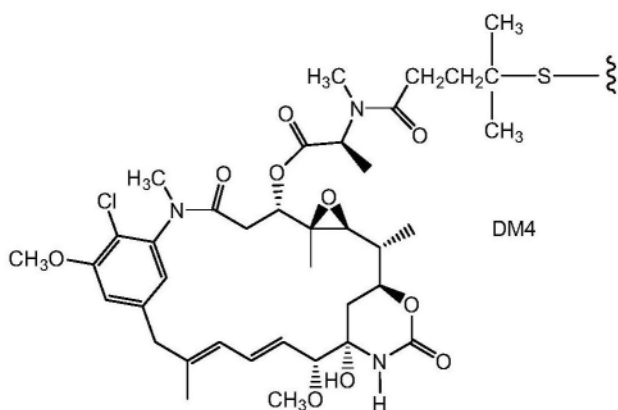


DM1

[0435]



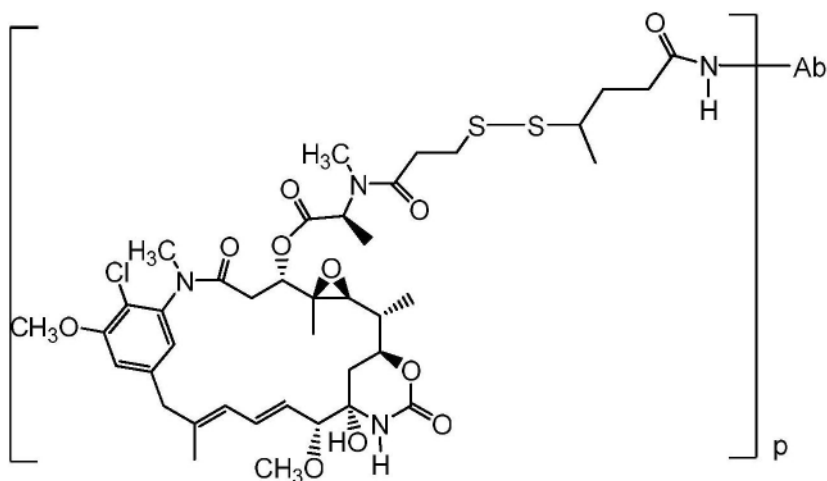
DM3



DM4

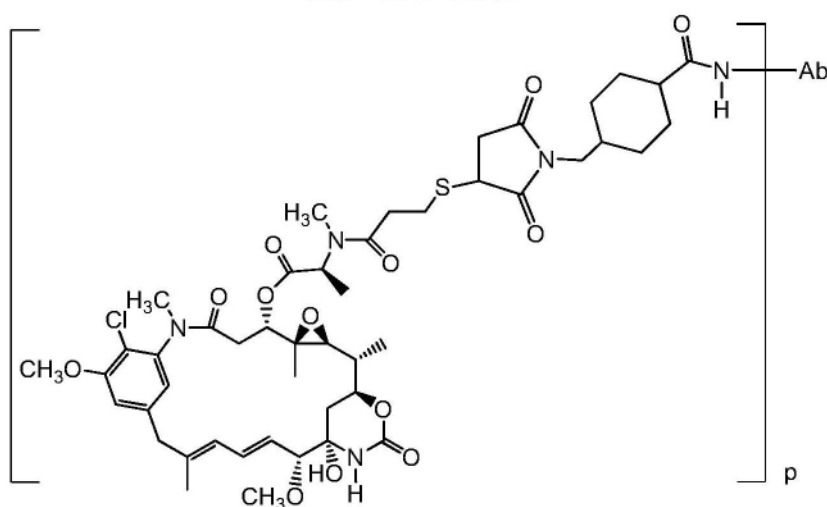
[0436] 其中波浪线表示药物的硫原子与抗CD79b免疫缀合物的接头 (L) 的共价衔接。

[0437] 其他示例性美登木素类抗CD79b免疫缀合物具有以下结构和缩写 (其中Ab为抗CD79b抗体, 并且p为1至约20。在一些实施例中, p为1至10, p为1至7, p为1至5, 或p为1至4) :



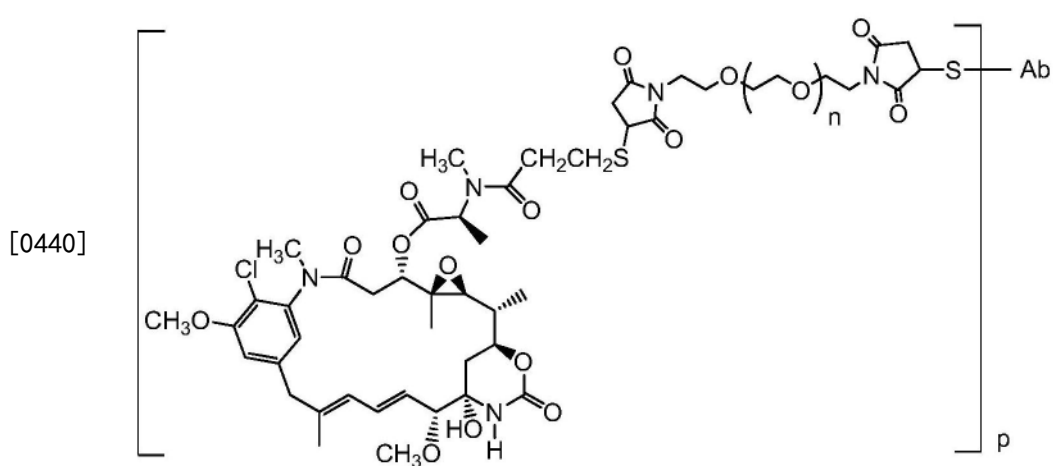
Ab-SPP-DM1

[0438]



Ab-SMCC-DM1

[0439] 其中DM1通过BMPE0接头与抗体的硫醇基团连接的示例性抗体-药物缀合物具有以下结构和缩写：



[0441] 其中Ab为抗CD79b抗体；n为0、1或2；并且p为1至约20。在一些实施例中，p为1至10，p为1至7，p为1至5，或p为1至4。

[0442] 包含美登木素类的免疫缀合物、其制备方法及其治疗用途公开于例如美国专利号5,208,020和5,416,064；US2005/0276812 A1；和欧洲专利EP 0 425 235B1中，这些专利的

公开内容以引用方式明确并入本文。另外参见Liu等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93:8618-8623(1996);和Chari等人Cancer Research 52:127-131(1992)。

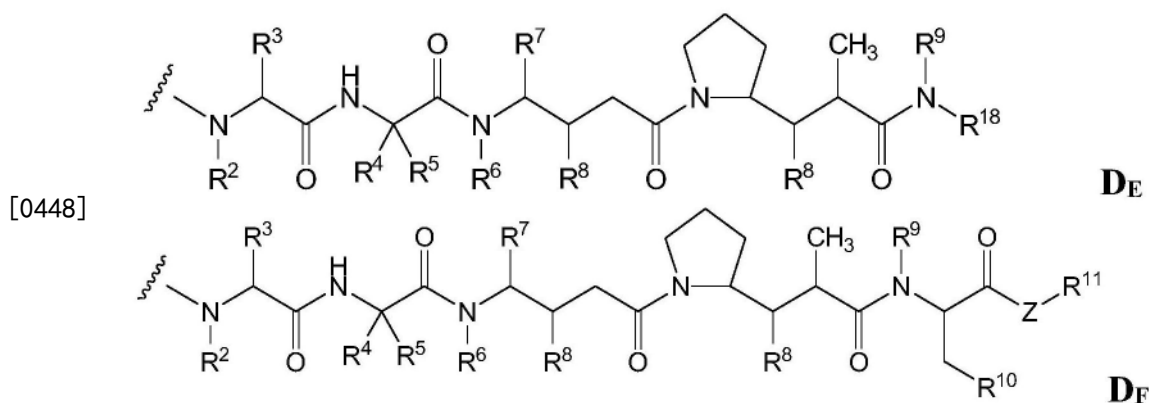
[0443] 在一些实施例中,抗CD79b抗体-美登木素类缀合物可通过将抗CD79b抗体与美登木素类分子化学连接来制备,而不会显著降低抗体或美登木素类分子的生物学活性。参见例如,美国专利号5,208,020(其公开内容以引用方式明确并入本文)。在一些实施例中,每个抗体分子平均缀合3至4个美登木素类分子的抗CD79b免疫缀合物已表现出增强靶细胞的细胞毒性而对抗体的功能或溶解度无负面影响的疗效。在某些情况下,预计即使一个毒素/抗体分子也比使用裸抗CD79b抗体具有更强的细胞毒性。

[0444] 用于制备抗体-美登木素类缀合物的示例性连接基团包括,例如,本文所述的那些以及以下文献中公开的那些:美国专利号5208020;EP专利0 425 235B1;Chari等人Cancer Research 52:127-131(1992);US 2005/0276812A1;和US2005/016993 A1,它们的公开内容以引用方式明确并入本文。

[0445] (2) 奥瑞他汀和多拉司他汀

[0446] 药物部分包括多拉司他汀、奥瑞他汀及其类似物和衍生物(US 5635483;US 5780588;US 5767237;US 6124431)。奥瑞他汀为海洋软体动物化合物多拉司他汀-10的衍生物。虽然不希望受任何特定理论的约束,但多拉司他汀和奥瑞他汀已被证明干扰微管动力学、GTP水解以及核和细胞分裂(Woyke等人(2001)Antimicrob.Agents and Chemother.45(12):3580-3584)并且具有抗癌(US 5663149)和抗真菌活性(Pettit等人(1998)Antimicrob.Agents Chemother.42:2961-2965)。多拉司他汀/奥瑞他汀药物部分可通过肽药物部分的N(氨基)末端或C(羧基)末端附接至抗体(WO 02/088172;Doronina等人(2003)Nature Biotechnology 21(7):778-784;Francisco等人(2003)Blood 102(4):1458-1465)。

[0447] 示例性奥瑞他汀实施例包括US 7498298和US 7659241中公开的N末端连接的单甲基奥瑞他汀药物部分D_E和D_F,其公开内容全文以引用方式明确并入本文:



[0449] 其中D_E和D_F的波浪线表示与抗体或抗体接头组分的共价附接位点,并且在每个位置处独立地:

[0450] R²选自H和C₁-C₈烷基;

[0451] R³选自H、C₁-C₈烷基、C₃-C₈碳环、芳基、C₁-C₈烷基-芳基、C₁-C₈烷基-(C₃-C₈碳环)、C₃-C₈杂环和C₁-C₈烷基-(C₃-C₈杂环);

[0452] R⁴选自H、C₁-C₈烷基、C₃-C₈碳环、芳基、C₁-C₈烷基-芳基、C₁-C₈烷基-(C₃-C₈碳环)、C₃-

C₈杂环和C₁-C₈烷基-(C₃-C₈杂环)；

[0453] R⁵选自H和甲基；

[0454] 或者R⁴和R⁵联合形成碳环,并且具有式-(CR^aR^b)_n-,其中R^a和R^b独立地选自H、C₁-C₈烷基,并且C₃-C₈碳环和n选自2、3、4、5和6；

[0455] R⁶选自H和C₁-C₈烷基；

[0456] R⁷选自H、C₁-C₈烷基、C₃-C₈碳环、芳基、C₁-C₈烷基-芳基、C₁-C₈烷基-(C₃-C₈碳环)、C₃-C₈杂环和C₁-C₈烷基-(C₃-C₈杂环)；

[0457] 每个R⁸独立地选自H、OH、C₁-C₈烷基、C₃-C₈碳环和O-(C₁-C₈烷基)；

[0458] R⁹选自H和C₁-C₈烷基；

[0459] R¹⁰选自芳基或C₃-C₈杂环；

[0460] Z为O、S、NH或NR¹²,其中R¹²为C₁-C₈烷基；

[0461] R¹¹选自H、C₁-C₂₀烷基、芳基、C₃-C₈杂环、-(R¹³O)_m-R¹⁴或-(R¹³O)_m-CH(R¹⁵)₂；

[0462] m为1至1000范围内的整数；

[0463] R¹³为C₂-C₈烷基；

[0464] R¹⁴为H或C₁-C₈烷基；

[0465] R¹⁵在每次出现时独立地为H、COOH、-(CH₂)_n-N(R¹⁶)₂、-(CH₂)_n-SO₃H或-(CH₂)_n-SO₃-C₁-C₈烷基；

[0466] R¹⁶在每次出现时独立地为H、C₁-C₈烷基或-(CH₂)_n-COOH；

[0467] R¹⁸选自-C(R⁸)₂-C(R⁸)₂-芳基、-C(R⁸)₂-C(R⁸)₂-(C₃-C₈杂环)和-C(R⁸)₂-C(R⁸)₂-(C₃-C₈碳环)；并且

[0468] n为0至6范围内的整数。

[0469] 在一个实施例中,R³、R⁴和R⁷独立地为异丙基或仲丁基,并且R⁵为-H或甲基。在一个示例性实施例中,R³和R⁴各自为异丙基,R⁵为-H,并且R⁷为仲丁基。

[0470] 在又一个实施例中,R²和R⁶各自为甲基,并且R⁹为-H。

[0471] 在又一个实施例中,R⁸在每次出现时为-OCH₃。

[0472] 在一个示例性实施例中,R³和R⁴各自为异丙基,R²和R⁶各自为甲基,R⁵为-H,R⁷为仲丁基,R⁸在每次出现时为-OCH₃,并且R⁹为-H。

[0473] 在一个实施例中,Z为-O-或-NH-。

[0474] 在一个实施例中,R¹⁰为芳基。

[0475] 在一个示例性实施例中,R¹⁰为苯基。

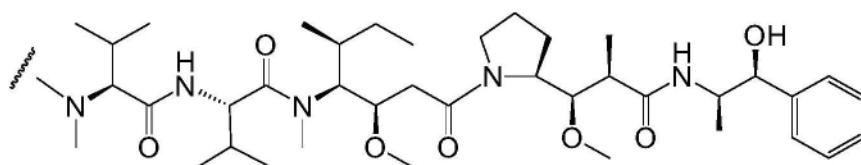
[0476] 在一个示例性实施例中,当Z为-O-时,R¹¹为-H、甲基或t-丁基。

[0477] 在一个实施例中,当Z为-NH时,R¹¹为-CH(R¹⁵)₂,其中R¹⁵为-(CH₂)_n-N(R¹⁶)₂,并且R¹⁶为-C₁-C₈烷基或-(CH₂)_n-COOH。

[0478] 在另一个实施例中,当Z为-NH时,R¹¹为-CH(R¹⁵)₂,其中R¹⁵为-(CH₂)_n-SO₃H。

[0479] 式D_E的一个示例性奥瑞他汀实施例为MMAE,其中波浪线表示与抗CD79b免疫缀合物的接头(L)的共价附接：

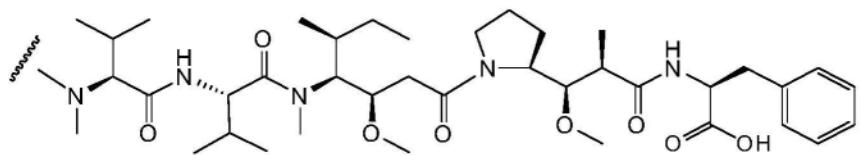
[0480]



MMAE

[0481] 式D_p的一个示例性奥瑞他汀实施例为MMAF,其中波浪线表示与抗CD79b免疫缀合物的接头(L)的共价附接:

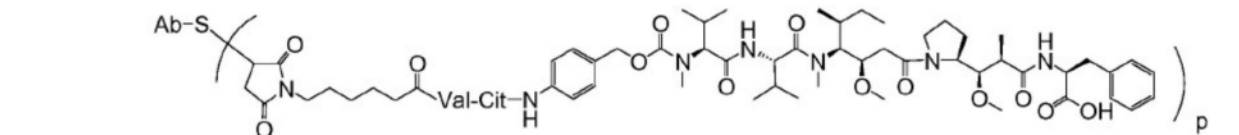
[0482]



MMAF

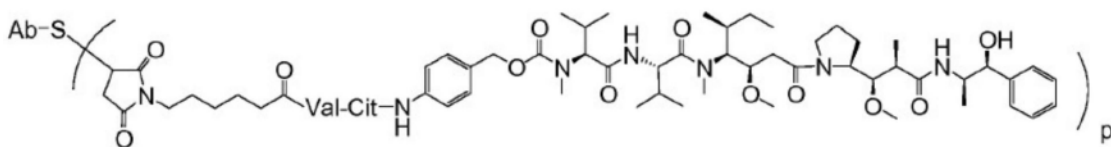
[0483] 其他示例性实施例包括在五肽奥瑞他汀药物部分的C末端具有苯丙氨酸羧基修饰的单甲基缬氨酸化合物(WO 2007/008848)以及在五肽奥瑞他汀药物部分的C末端具有苯丙氨酸侧链修饰的单甲基缬氨酸化合物(WO 2007/008603)。

[0484] 包含MMAE或MMAF和各种接头组分的式I的抗CD79b免疫缀合物的非限制性示例性实施例具有以下结构和缩写(其中“Ab”为抗CD79b抗体;p为1至约8;“Val-Cit”为缬氨酸-瓜氨酸二肽;并且“S”为硫原子:

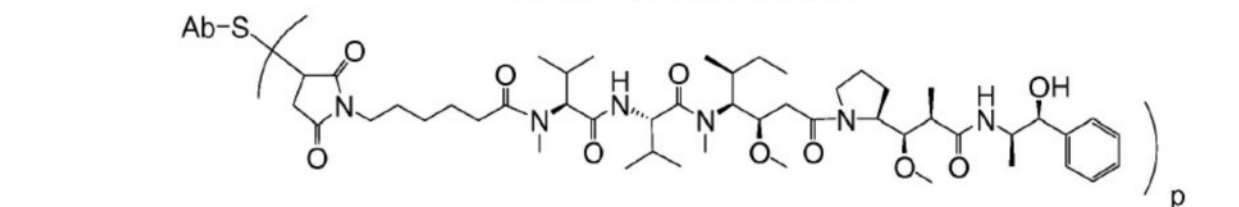


Ab-MC-vc-PAB-MMAF

[0485]

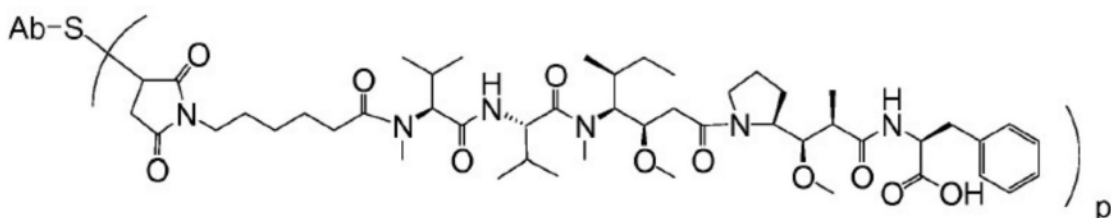


Ab-MC-vc-PAB-MMAE



Ab-MC-MMAE

[0486]



Ab-MC-MMAF

[0487] 在某些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含Ab-MC-vc-PAB-MMAE的结构,其中p为例如约1至约8;约2至约7;约3至约5;约3至约4;或约3.5。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE,例如,抗CD79b免疫缀合物包含MC-vc-PAB-MMAE的结构,其中p为例如约1至约8;约2至约7;约3至约5;约3至约4;或约3.5,其中抗CD79b抗体包含:重

链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的重链,并且其中轻链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为维泊妥珠单抗(CAS号1313206-42-6)。维泊妥珠单抗具有IUPHAR/BPS编号8404、KEGG编号D10761、INN编号9714,并且也可以称为“DCDS4501A”或“RG7596”。

[0488] 包含MMAF和各种接头组分的式I的抗CD79b免疫缀合物非限制性示例性实施例进一步包括Ab-MC-PAB-MMAF和Ab-PAB-MMAF。包含通过不可蛋白水解切割的接头附接至抗体的MMAF的免疫缀合物已被证明具有与包含通过可蛋白水解切割的接头附接至抗体的MMAF的免疫缀合物相当的活性(Doronina等人(2006) *Bioconjugate Chem.* 17:114-124)。在一些此类实施例中,据信药物释放受细胞中抗体降解的影响。

[0489] 通常,基于肽的药物部分可通过在两个或更多个氨基酸和/或肽片段之间形成肽键来制备。此类肽键可以例如根据液相合成方法来制备(参见例如,E. Schröder和K. Lübbe,“The Peptides”,第1卷,第76-136页,1965,Academic Press)。在一些实施例中,奥瑞他汀/多拉司他汀药物部分可以根据以下方法制备:US 7498298;US 5635483;US 5780588;Pettit等人(1989) *J. Am. Chem. Soc.* 111:5463-5465;Pettit等人(1998) *Anti-Cancer Drug Design* 13:243-277;Pettit, G.R. 等人 *Synthesis*, 1996, 719-725;Pettit等人(1996) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 5:859-863;和Doronina(2003) *Nat. Biotechnol.* 21(7):778-784。

[0490] 在一些实施例中,式D_E的奥瑞他汀/多拉司他汀药物部分(诸如MMAE)和式D_F的奥瑞他汀/多拉司他汀药物部分(诸如MMAF)及其药物-连接基中间体和衍生物(诸如MC-MMAF、MC-MMAE、MC-vc-PAB-MMAF和MC-vc-PAB-MMAE)可使用以下文献中所述的方法来制备:US 7498298;Doronina等人(2006) *Bioconjugate Chem.* 17:114-124;和Doronina等人(2003) *Nat. Biotech.* 21:778-784,然后缀合至目的抗体。

[0491] (3) 加利车霉素

[0492] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体缀合至一个或多个加利车霉素分子。加利车霉素家族的抗生素及其类似物能够产生亚皮摩尔浓度的双链DNA断裂(Hinman等人,(1993) *Cancer Research* 53:3336-3342;Lode等人,(1998) *Cancer Research* 58:2925-2928)。加利车霉素具有细胞内作用位点,但在某些情况下,不容易穿过细胞质膜。因此,在一些实施例中,通过抗体介导的内化对这些药剂的细胞摄取可大幅增强其细胞毒性作用。制备包含加利车霉素药物部分的抗CD79b抗体免疫缀合物的非限制性示例性方法描述于例如US 5712374;US 5714586;US 5739116;和US 5767285中。

[0493] (4) 其他药物部分

[0494] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含格尔德霉素(Mandler等人(2000) *J. Nat. Cancer Inst.* 92(19):1573-1581;Mandler等人(2000) *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 10:1025-1028;Mandler等人(2002) *Bioconjugate Chem.* 13:786-791);和/或酶活性毒素或其片段,其包括但不限于白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A链(来自铜绿假单胞菌)、蓖麻毒蛋白A链、相思豆毒蛋白A链、蒴莲根毒素A链、 α -帚曲霉素、油桐蛋白、石竹黄素蛋白、美洲商陆抗病毒蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜抑制剂、姜黄素、巴豆素、肥皂草抑制剂、明胶、米托菌素、局限曲霉素、酚霉素、依诺霉素和单端孢菌素。参见例如WO 93/21232。

[0495] 药物部分还包括具有溶核活性的化合物(例如,核糖核酸酶或DNA核酸内切酶)。

[0496] 在某些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含高放射性原子。多种放射性同位素可用于生产放射性缀合抗体。实例包括 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 和Lu的放射性同位素。在一些实施例中,当抗CD79b免疫缀合物用于检测时,其可以包含用于闪烁显像研究的放射性原子,例如 Tc^{99} 或 I^{123} ,或用于核磁共振(NMR)成像(也称为磁共振成像,MRI)的自旋标志物,诸如钆-89、碘-123、碘-131、铟-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、钆、锰或铁。钆-89可以与各种金属螯合剂络合,并且与抗体缀合,以例如用于PET成像(WO 2011/056983)。

[0497] 可通过已知的方式将放射性标记或其他标记掺入抗CD79b免疫缀合物中。例如,可使用合适的氨基酸前体(包含例如一个或多个氟-19原子代替一个或多个氢原子)生物合成或化学合成肽。在一些实施例中,标记诸如 Tc^{99} 、 I^{123} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 和 In^{111} 可经由抗CD79b抗体中的半胱氨酸残基附接。在一些实施例中,铟-90可经由抗CD79b抗体的赖氨酸残基附接。在一些实施例中,可使用IODOGEN方法(Fraker等人(1978) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 80: 49-57)掺入碘-123。“Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy”(Chatal, CRC Press 1989)描述了某些其他方法。

[0498] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物可包含缀合至前药活化酶的抗CD79b抗体。在一些此类实施例中,前药活化酶将前药(例如,肽基化学治疗剂,参见WO 81/01145)转化为活性药物诸如抗癌药。在一些实施例中,此类免疫缀合物可用于抗体依赖性酶介导的前药疗法(“ADEPT”)。可与抗CD79b抗体缀合的酶包括但不限于碱性磷酸酶,其可用于将含磷酸盐的前药转化为游离药物;芳基硫酸酯酶,可用于将含硫酸盐的前药转化为游离药物;胞嘧啶脱氨酶,可用于将无毒5-氟胞嘧啶转化为抗癌药物5-氟尿嘧啶;蛋白酶,诸如沙雷氏蛋白酶、嗜热菌蛋白酶、枯草杆菌蛋白酶、羧肽酶和组织蛋白酶(诸如组织蛋白酶B和L),其可用于将含肽的前药转化为游离药物;D-丙氨酰基羧肽酶,可用于转化含有D-氨基酸取代基的前药;碳水化合物裂解酶,诸如 β -半乳糖苷酶和神经氨酸酶,可用于将糖基化前药转化为游离药物; β -内酰胺酶,可用于将用 β -内酰胺衍生的药物转化为游离药物;和青霉素酰胺酶,诸如青霉素V酰胺酶和青霉素G酰胺酶,其可用于将在其胺氮处衍生化成具有苯氧基乙酰基或苯基乙酰基的药物分别转化为游离药物。在一些实施例中,酶可通过本领域众所周知的重组DNA技术与抗体共价结合。参见例如,Neuberger等人, *Nature* 312:604-608 (1984)。

[0499] D. 载药量

[0500] 载药量用p表示,即式I的分子中每个抗CD79b抗体的药物部分的平均数量。每个抗体的载药量范围为1至20个药物部分(D)。式I的抗CD79b免疫缀合物包括与1至20范围内的药物部分缀合的抗CD79b抗体集合。通过缀合反应得到的抗CD79b免疫缀合物中每个抗CD79b抗体的药物部分的平均数量可通过常规方法诸如质谱、ELISA测定和HPLC进行表征。也可以测定以p表示的抗CD79b免疫缀合物的定量分布。在一些情况下,在其中p为由具有其他载药量的抗CD79b免疫缀合物得到的特定值的同质抗CD79b免疫缀合物的分离、纯化和表征可通过诸如反相HPLC或电泳等方法实现。

[0501] 对于某些抗CD79b免疫缀合物,p可能受抗CD79b抗体上附接位点数量的限制。例如,在附接为半胱氨酸硫醇的情况下,如上述某些示例性实施例中所述,抗CD79b抗体可仅

具有一个或几个半胱氨酸硫醇基,或者可仅具有一个或几个具有足够高的反应性的硫醇基团,通过这些基团可附接接头。在某些实施例中,较高的载药量,例如 $p > 5$,可能导致某些抗CD79b免疫缀合物的聚集、不溶性、毒性或细胞通透性丧失。在某些实施例中,抗CD79b免疫缀合物的平均载药量范围为1至约8;约2至约6;约3至约5;或约3至约4。实际上,已有研究表明,对于某些抗体-药物缀合物,每个抗体的药物部分的最佳比例可小于8,并且可能为约2至约5 (US 7498298)。在某些实施例中,每个抗体的药物部分的最佳比例为约3至约4。在某些实施例中,每个抗体的药物部分的最佳比例为约3.5。

[0502] 在某些实施例中,在缀合反应期间,数量少于理论最大值的药物部分缀合至抗CD79b抗体。抗体可包含例如与药物-接头中间体或接头试剂不发生反应的赖氨酸残基,如下文所述。通常,抗体不含可能与药物部分相连的许多游离和反应性半胱氨酸硫醇基团;实际上,抗体中的大多数半胱氨酸硫醇残基均以二硫键形式存在。在某些实施例中,可在部分或全部还原的条件下,用还原剂诸如二硫苏糖醇 (DTT) 或三羰基乙基膦 (TCEP) 还原抗CD79b抗体,生成反应性半胱氨酸硫醇基团。在某些实施例中,抗CD79b抗体经变性处理以显示出反应性亲核基团诸如赖氨酸或半胱氨酸。

[0503] 抗CD79b免疫缀合物的载药量(药物/抗体比)可通过不同方式进行控制,这些方式例如:(i)限制药物-接头中间体或接头试剂相对于抗体的摩尔过量,(ii)限制缀合反应时间或温度,以及(iii)部分或限制半胱氨酸硫醇修饰的还原条件。

[0504] 应当理解,当多于一个亲核基团与药物-接头中间体或接头试剂反应时,则所得产物为抗CD79b免疫缀合物化合物的混合物,该混合物具有附接至抗CD79b抗体的一个或多个药物部分的分布。每个抗体中药物的平均数量可通过双重ELISA抗体测定法由混合物计算得出,该方法对抗体具有特异性并且对药物具有特异性。混合物中的单个抗CD79b免疫缀合物分子可以通过质谱法进行鉴定,并且可以通过HPLC例如疏水相互作用色谱法进行分离(参见例如,McDonagh等人(2006) *Prot. Engr. Design&Selection* 19(7):299-307;Hamblett等人(2004) *Clin. Cancer Res.* 10:7063-7070;Hamblett, K.J.等人“Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate”,摘要编号624,美国癌症研究协会,2004年年会,2004年3月27日至31日, AACR论文集,第45卷,2004年3月;Alley, S.C.等人“Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates”,摘要编号627,美国癌症研究协会,2004年年会,2004年3月27日至31日, AACR论文集,第45卷,2004年3月)。在某些实施例中,具有单一载药量的同质抗CD79b免疫缀合物可通过电泳或色谱法从缀合混合物中分离出来。

[0505] E. 制备抗CD79b免疫缀合物的方法

[0506] 式I的抗CD79b免疫缀合物可以通过多种路线采用本领域技术人员已知的有机化学反应、条件和试剂进行制备,这些路线包括但不限于例如:(1)抗CD79b抗体的亲核基团与二价接头试剂反应,经由共价键形成Ab-L,之后与药物部分D反应;以及(2)药物部分的亲核基团与二价接头试剂反应,经由共价键形成D-L,之后与抗CD79b抗体的亲核基团反应。通过后一种路线制备式I的抗CD79b免疫缀合物的示例性方法描述于US 7498298中,其通过引用明确并入本文。

[0507] 抗体上的亲核基团包括但不限于:(i) N-末端胺基,(ii) 侧链胺基,例如赖氨酸,(iii) 侧链硫醇基,例如半胱氨酸,和(iv) 其中抗体发生糖基化的糖羟基或氨基。胺基、硫醇

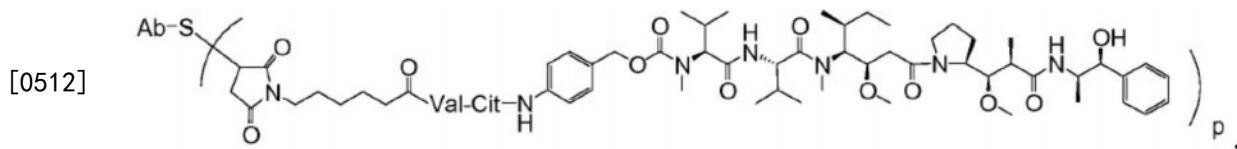
基和羟基为亲核基团,能够与接头部分和接头试剂上的亲电基团反应形成共价键,该亲电基团包括:(i) 活性酯类,诸如NHS酯、HOBT酯、卤甲酸酯和酰基卤;(ii) 烷基和苄基卤化物,诸如卤乙酰胺;以及(iii) 醛类、酮类、羧基和马来酰氨基团。某些抗体具有可还原的链间二硫键,即半胱氨酸桥。通过用还原剂诸如DTT(二硫苏糖醇)或三巯基乙基膦(TCEP)进行处理,可以使抗CD79b抗体与接头试剂发生缀合反应,导致该抗CD79b抗体完全或部分被还原。因此,每个半胱氨酸桥在理论上将形成两个反应性硫醇亲核试剂。可以通过修饰赖氨酸残基将另外的亲核基团引入抗CD79b抗体中,例如,通过使赖氨酸残基与2-亚氨基硫杂环戊烷(Traut试剂)反应,将胺转化为硫醇。也可以通过引入一个、两个、三个、四个或更多个半胱氨酸残基将反应性硫醇基引入抗CD79b抗体中(例如,通过制备包含一个或多个非天然半胱氨酸氨基酸残基的变异抗体来实现)。

[0508] 本文所述的抗CD79b免疫缀合物也可通过抗CD79b抗体上的亲电基团诸如例如醛或酮羰基基团与接头试剂或药物上的亲核基团之间的反应制得。接头试剂上可用的亲核基团包括但不限于酰肼、肟、氨基、肼、硫代氨基脲、肼羧酸酯和芳基酰肼。在一个实施例中,抗CD79b抗体经过修饰,以引入能够与接头试剂或药物上的亲核取代基反应的亲电部分。在另一个实施例中,糖基化抗CD79b抗体的糖可以被氧化,例如用高碘酸盐氧化试剂氧化,以形成醛或酮基,其可以与接头试剂或药物部分的胺基反应。所得亚胺席夫碱基团可以形成稳定的连接,或者可以被还原,例如通过硼氢化物试剂还原以形成稳定的胺键。在一个实施例中,糖基化抗CD79b抗体的碳水化合物部分与半乳糖氧化酶或偏高碘酸钠的反应可在抗CD79b抗体中生成羰基(醛和酮)基团,这些基团可与药物的适当基团发生反应(Hermanson, Bioconjugate Techniques)。在另一个实施例中,包含N末端丝氨酸或苏氨酸残基的抗CD79b抗体可与偏高碘酸钠反应,从而产生醛以代替第一个氨基酸(Geoghegan和Stroh (1992) Bioconjugate Chem.3:138-146;US 5362852)。此类醛可与药物部分或接头亲核试剂发生反应。

[0509] 药物部分上的示例性亲核基团包括但不限于:胺、硫醇、羟基、酰肼、肟、肼、硫代氨基脲、肼羧酸酯和芳基酰肼基团,它们能够与接头部分和接头试剂上的亲电基团反应形成共价键,接头试剂包括:(i) 活性酯类,诸如NHS酯、HOBT酯、卤甲酸酯和酰基卤;(ii) 烷基和苄基卤化物,诸如卤乙酰胺;(iii) 醛类、酮类、羧基和马来酰胺基团。

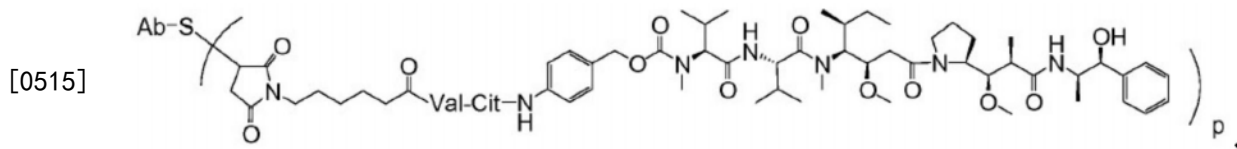
[0510] 可用于制备抗CD79b免疫缀合物的非限制性示例性交联剂描述于本文中标题为“示例性接头”的部分。使用此类交联剂连接两个部分(包括蛋白质部分和化学部分)的方法是本领域已知的。在一些实施例中,可以例如通过重组技术或肽合来制备包含抗CD79b抗体和细胞毒性剂的融合蛋白。重组DNA分子可包含编码抗体和缀合物的细胞毒性部分的区域,这些区域彼此相邻或被编码不破坏缀合物的所需性质的接头肽的区域分开。在又一实施例中,抗CD79b抗体可以与“受体”(诸如链霉抗生物素蛋白)缀合以用于肿瘤预靶向,其中将抗体-受体缀合物施用于患者,随后使用清除剂从循环中除去未结合的缀合物,然后施用缀合至细胞毒性剂(例如,药物或放射性核苷酸)的“配体”(例如,抗生物素蛋白)。美国专利号8545850和W0/2016/049214中提供了有关抗CD79b免疫缀合物的更多细节,其内容全文以引用方式明确并入本文。

[0511] 在一些方面,本文提供了包含下式的免疫缀合物:



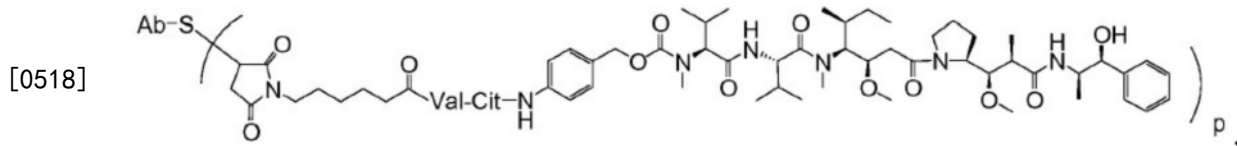
[0513] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,其用于与抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥妥珠单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)组合使用以治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL;例如,先前未经治疗的DLBCL)的有此需要的个体(例如,人类患者)。在一些实施例中,p在3与4之间。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,p在2与5之间。在一些实施例中,p为3.4或3.5。在一些实施例中,免疫缀合物用于在本文所述的方法中使用。

[0514] 在一些方面,本文提供了一种包含下式的免疫缀合物的用途:



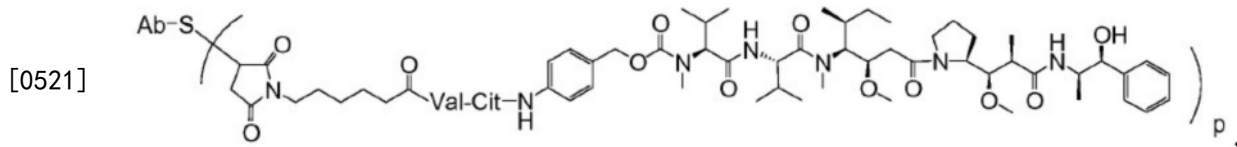
[0516] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,其用于制造药物,该药物用于治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL;例如,先前未经治疗的DLBCL)的有此需要的个体(例如,人类患者),其中该药物是用于(例如,配制用于)与抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥妥珠单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)组合施用。在一些实施例中,p在2与5之间。在一些实施例中,p在3与4之间。在一些实施例中,抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在一些实施例中,p为3.4或3.5。在一些实施例中,抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗。在一些实施例中,药物(即,包含免疫缀合物的药物)用于在本文所述的方法中使用。

[0517] 在一些方面,本文提供了包含下式的免疫缀合物:



[0519] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,并且其中p在2与5之间,其用于与抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥妥珠单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)组合使用以治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL;例如,先前未经治疗的DLBCL)的有此需要的个体(例如,人类患者)。在一些实施例中,p在3与4之间。在一些实施例中,p为3.4或3.5。在一些实施例中,抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗。在一些实施例中,免疫缀合物用于在本文所述的方法中使用。

[0520] 在一些方面,本文提供了一种包含下式的免疫缀合物的用途:



[0522] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列并且其中p在2与5之间,其用于制造药物,该药物用于治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL;例如,先前未经治疗的DLBCL)的有此需要的个体(例如,人类患者),其中该药物是用于(例如,配制用于)与抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥妥珠单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)组合施用。在一些实施例中,p在3与4之间。在一些实施例中,p为3.4或3.5。在一些实施例中,抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列;和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。在一些实施例中,免疫缀合物为维泊妥珠单抗。在一些实施例中,药物(即,包含免疫缀合物的药物)用于在本文所述的方法中使用。

[0523] 在一些方面,本文提供了维泊妥珠单抗,该维泊妥珠单抗用于与抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥妥珠单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)组合使用以治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL;例如,先前未经治疗的DLBCL)的有此需要的个体(例如,人类患者)。在一些实施例中,维泊妥珠单抗用于在本文所述的方法中使用。

[0524] 在一些方面,本文提供了维泊妥珠单抗用于制造药物的用途,该药物用于治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL;例如,先前未经治疗的DLBCL)的有此需要的个体(例如,人类患者),其中该药物是用于(例如,配制用于)与抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥妥珠单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)组合施用。在一些实施例中,药物(即,包含维泊妥珠单抗的药物)用于在本文所述的方法中使用。

[0525] V. 化学治疗剂

[0526] 在一些实施例中,本文所提供的用于治疗DLBCL的方法包括向个体(例如,人类患者)施用抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(例如,奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂、以及皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)。在一些实施例中,一种或多种化学治疗剂包括环磷酰胺和/或多柔比星。在一些实施例中,一种或多种化学治疗剂包括环磷酰胺和多柔比星。在一些实施例中,本文所提供的用于治疗DLBCL的方法包括向个体(例如,人类患者)施用抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、环磷酰胺和多柔比星、以及皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)。在一些实施例中,可以在本文所提供的治疗DLBCL的任何方法中向个体施用一种或多种另外的化学治疗剂(例如,除环磷酰胺和多柔比星以外)。

[0527] 环磷酰胺也称为细胞磷烷(cytophosphane)或IUPAC名称N,N-双(2-氯乙基)-2-氧代-1,3,2λ⁵-氧氮杂磷(oxazaphosphinan)-2-胺。环磷酰胺可商购获得,例如,以冻干的Cytosan、Endoxan、Cytosan、Neosar、Procytox或Cycloblastin商购获得。在一些实施例中,环磷酰胺可经口服或静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺经静脉内施用。可以使用的环磷酰胺的典型剂量包括例如,在约375mg/m²至约1500mg/m²之间,在约563mg/m²至约1500mg/m²之间,在约600mg/m²至约1500mg/m²之间,在约375mg/m²至约750mg/m²之间,在约375mg/m²至约563mg/m²之间,或在约563mg/m²至约750mg/m²之间,其经静脉内施用。在一些实施例中,环磷酰胺的剂量为约375mg/m²、约563mg/m²或约750mg/m²。在一些实施例中,环磷酰胺的剂量是以21天周期施用,例如在每个21天周期的第1天施用。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法向个体施用的环磷酰胺为其药用盐或水合物。在一些实施例中,环磷酰胺为环磷酰胺一水合物。在一些实施例中,环磷酰胺为无水环磷酰胺。

[0528] 多柔比星称为Doxil、阿霉素、羟基柔红霉素(hydroxydaunorubicin)或IUPAC名称(7S,9S)-7-[(2R,4S,5S,6S)-4-氨基-5-羟基-6-甲基氧杂环己烷-2-基]氧基-6,9,11-三羟基-9-(2-羟基乙酰基)-4-甲氧基-8,10-二氢-7H-并四苯-5,12-二酮。多柔比星可商购获得,例如,以Adriamycin、Doxil或Myocet商购获得。在一些实施例中,多柔比星经静脉内施用。可以使用的多柔比星的典型剂量包括例如,在约25mg/m²至约75mg/m²之间、在约37.5mg/m²至约75mg/m²之间、在约60mg/m²至约75mg/m²之间、在约25mg/m²至约50mg/m²之间、或在约37.5mg/m²至约50mg/m²之间,其经静脉内施用。在一些实施例中,多柔比星的剂量为约25mg/m²、约37.5mg/m²或约50mg/m²。在一些实施例中,多柔比星的剂量是以21天周期施用,例如在每个21天周期的第1天施用。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法向个体施用的多柔比星为其药用盐。在一些实施例中,多柔比星为盐酸多柔比星。

[0529] VI. 皮质类固醇

[0530] 在一些实施例中,本文所提供的用于治疗DLBCL的方法包括向个体(例如,人类患者)施用抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)、以及皮质类固醇。在一些实施例中,皮质类固醇为泼尼松龙、甲泼尼龙或泼尼松。在一些实施例中,本文所提供的用于治疗DLBCL的方法包括向个体(例如,人类患者)施用抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)、以及

泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。在一些实施例中,本文所提供的用于治疗DLBCL的方法包括向个体(例如,人类患者)施用抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和泼尼松。在一些实施例中,本文所提供的用于治疗DLBCL的方法包括向个体(例如,人类患者)施用抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和泼尼松龙。在一些实施例中,本文所提供的用于治疗DLBCL的方法包括向个体(例如,人类患者)施用抗CD79b免疫缀合物(例如,huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE或维泊妥珠单抗)、抗CD20抗体(诸如奥妥珠单抗或利妥昔单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和甲泼尼龙。在一些实施例中,可以在本文所提供的治疗DLBCL的任何方法中向个体施用多于一种皮质类固醇。

[0531] 泼尼松可商购获得,例如,以Deltasone、Prednicot、predniSONE Intensol、Rayos、Sterapred或Sterapred DS商购获得。可以使用的泼尼松的典型剂量包括例如在5mg/天至约60mg/天之间、在约10mg/天至约60mg/天之间、在约5mg/天至约100mg/天之间、或在约30mg/天至约100mg/天之间,其经口服施用。在一些实施例中,泼尼松的剂量为约100mg/天。在一些实施例中,泼尼松的剂量是以21天周期施用,例如在每个21天周期的第1天至第5天施用。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法向个体施用的泼尼松为其药用盐或酯。在一些实施例中,泼尼松为醋酸泼尼松、棕榈酸泼尼松或琥珀酸泼尼松。

[0532] 泼尼松龙可商购获得,例如以Bubbli-Pred、Cotolone、Flo-Pred、Millipred、Millired DP、Orapred、Orapred ODT、Pediapred、Prelone或Veripred 20商购获得。可以使用的泼尼松龙的典型剂量包括例如在5mg/天至约60mg/天之间、在约5mg/天至约100mg/天之间、或在约30mg/天至约100mg/天之间,其经口服施用。在一些实施例中,泼尼松龙的剂量为约100mg/天。在一些实施例中,泼尼松龙的剂量是以21天周期施用,例如在每个21天周期的第1天至第5天施用。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法向个体施用的泼尼松龙为其药用盐或酯。在一些实施例中,泼尼松龙为泼尼松龙磷酸钠、醋酸泼尼松龙、泼那扎特(琥珀酸泼尼松龙与奋乃静化合物)、泼那唑啉(磷酸泼尼松龙与非诺唑啉化合物)、泼尼卡酯(泼尼松龙17-(碳酸乙酯)21-丙酸酯)、泼尼莫司汀(泼尼松龙苯丁酸氮芥酯)、泼尼索酯(泼尼松龙二乙基氨基乙酸酯)、泼尼松龙己酸酯、泼尼松龙间磺基苯甲酸酯(泼尼松龙21-(3-磺基苯甲酸酯))、棕榈酸泼尼松龙、磷酸泼尼松龙、泼尼松龙哌啶基乙酸酯、泼尼松龙新戊酸酯、泼尼松龙硬脂酰乙醇酸酯、泼尼松龙四氢邻苯二甲酸酯、泼尼龙司替酸酯(泼尼松龙硬脂酰乙醇酸酯)、琥珀酸泼尼松龙(半琥珀酸泼尼松龙)、泼尼松龙硫酸酯、泼尼松龙特丁酯(泼尼松龙叔丁基乙酸酯)、泼尼松龙戊酸酯或泼尼松龙醋酸戊酸酯。

[0533] 甲泼尼龙可商购获得,例如以A-Methapred、Depo-Medrol或SoluMedrol商购获得。可以使用的甲泼尼龙的典型剂量包括例如在2mg/天至约250mg/天之间、在约2mg/天至约60mg/天之间、或在约10mg/天至约80mg/天之间。甲泼尼龙可经口服或静脉内施用。在一些实施例中,甲泼尼龙经静脉内施用。在一些实施例中,甲泼尼龙的剂量为约80mg/天,其经静脉内施用。在一些实施例中,甲泼尼龙的剂量是以21天周期施用,例如在每个21天周期的第1天至第5天施用。在一些实施例中,根据本文所提供的任何方法向个体施用的甲泼尼龙为其药用盐或酯。在一些实施例中,甲泼尼龙醋酸酯、甲泼尼龙琥珀酸酯、甲泼尼龙乙酸丙酸

酯、甲泼尼龙琥珀酸钠、半琥珀酸甲泼尼龙或氢化琥珀酸甲泼尼龙、甲泼尼龙乙丙酸酯、甲泼尼龙环戊基丙酸酯、甲泼尼龙磷酸酯、琥珀酸甲泼尼龙 (半琥珀酸甲泼尼龙) 或磺庚甲泼尼龙。

[0534] 在一些实施例中,皮质类固醇并非氢化可的松。

[0535] VII. 抗CD20药剂

[0536] 根据抗CD20抗体与CD20抗原的结合特性和生物活性,可根据Cragg, M. S. 等人, Blood 103 (2004) 2738-2743; 和Cragg, M. S. 等人, Blood 101 (2003) 1045-1052区分两种类型的抗CD20抗体 (I型和II型抗CD20抗体), 参见表A。

[0537] 表A: I型和II型抗CD20抗体的特性

[0538]	I型抗CD20抗体	II型抗CD20抗体
	I型CD20表位	II型CD20表位
	将CD20定位至脂筏	不将CD20定位至脂筏
	提高CDC (对于IgG1同种型)	降低CDC (对于IgG1同种型)
	ADCC活性 (对于IgG1同种型)	ADCC活性 (对于IgG1同种型)
	完全结合能力	结合能力下降
	同型聚合	更强的同型聚合
	交联后的细胞凋亡诱导	无交联的强细胞死亡诱导

[0539] I型抗CD20抗体的实例包括例如利妥昔单抗、HI47 IgG3 (ECACC, 杂交瘤)、2C6 IgG1 (如WO 2005/103081中所公开)、2F2 IgG1 (如WO 2004/035607和WO 2005/103081中所公开) 和2H7 IgG1 (如WO 2004/056312中所公开)。

[0540] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体包含利妥昔单抗的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3 (根据Kabat等人的方法编号)。在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体包含利妥昔单抗的VH和VL。在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体包含利妥昔单抗的重链和轻链。如本文所用,术语“利妥昔单抗”是指具有CAS登记号174722-31-7的抗CD20抗体。在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体为利妥昔单抗。在一些实施例中,利妥昔单抗 (参考抗体; I型抗CD20抗体的实例) 为经基因工程化的嵌合人 γ 1鼠恒定结构域,其包含针对人CD20抗原的单克隆抗体。但是,该抗体未经糖工程化,并且未经去岩藻糖基化,因此岩藻糖的含量为至少85%。该嵌合抗体包含人 γ 1恒定结构域,并且在1998年4月17日发布的授予IDEC Pharmaceuticals Corporation的US 5,736,137 (Andersen等人) 中以名称“C2B8”来鉴定。利妥昔单抗获准用于治疗复发性或难治性低度或滤泡性、CD20阳性B细胞非霍奇金氏淋巴瘤。体外作用机制研究表明,利妥昔单抗表现出人补体依赖性细胞毒性 (CDC) (Reff, M. E. 等人, Blood 83 (2) (1994) 435-445)。此外,它在测量抗体依赖性细胞毒性 (ADCC) 的测定中表现出活性。术语“利妥昔单抗”还指满足在选自由美国、欧洲和日本中获得相同产品或生物类似产品的上市许可所需的所有对应的抗CD20抗体。如本文所用的术语“利妥昔单抗”所涵盖的此类对应的抗CD20抗体的实例可包括但不限于Riabni (利妥昔单抗-arrx)、Ruxience (利妥昔单抗-pvvr)、Truxima (利妥昔单抗-abbs)、CT-P10 (Truxima、Ritemvia、Blitzima; Celltrion)、GP2013 (Rixathon、Riximyo; Sandoz) 和Ruxience (Pfizer)。

[0541] 利妥昔单抗可作为产品或组合物的组分提供,该产品或组合物包含利妥昔单抗或任何对应的抗CD20抗体,这些抗体满足在选自由美国、欧洲和日本所组成的国家或地区获得作为与利妥昔单抗相同或生物类似产品的上市许可所需的要求,例如,如上所述。例如, RITUXAN HYCELA® (利妥昔单抗/人透明质酸酶) 为利妥昔单抗与重组人透明质酸酶的固定组合。人透明质酸酶是一种通过暂时解聚玻尿酸(一种存在于皮下组织细胞外基质中的多糖)来提高皮下组织通透性的酶。人透明质酸酶已被证明能够提高抗体(例如,利妥昔单抗)进入体循环的吸收率。RITUXAN HYCELA®获准用于治疗患有滤泡性淋巴瘤(FL)、DLBCL和慢性淋巴细胞白血病(CLL)的患者。有关Rituxan Hycela的更多信息,参见例如网站:www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761064s0001b1.pdf。

[0542] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体为去岩藻糖基化抗CD20抗体。

[0543] II型抗CD20抗体的实例包括例如人源化B-Ly1抗体IgG1(如WO 2005/044859中所公开的嵌合人源化IgG1抗体)、11B8 IgG1(如WO 2004/035607中所公开)和AT80 IgG1。通常,IgG1同种型的II型抗CD20抗体表征出特征CDC特性。II型抗CD20抗体相比于IgG1同种型的I型抗体具有降低的CDC(对于IgG1同种型)。在一些实施例中,II型抗CD20抗体(例如,GA101抗体)具有提高的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。在一些实施例中,抗CD20抗体为II型抗CD20抗体,更优选地为去岩藻糖基化人源化B-Ly1抗体,如WO 2005/044859和WO 2007/031875中所述。

[0544] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体为GA101抗体。在一些实施例中,如本文所用,GA101抗体是指结合人CD20的以下抗体中的任一者:(1)抗体,该抗体包含:HVR-H1,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;HVR-H2,其包含SEQ ID NO:6氨基酸序列;HVR-H3,其包含SEQ ID NO:7氨基酸序列;HVR-L1,其包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;HVR-L2,其包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;和HVR-L3,其包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;(2)抗体,该抗体包含:VH结构域,其包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;和VL结构域,其包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列;(3)抗体,该抗体包含SEQ ID NO:13的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:14的轻链氨基酸序列;(4)称为奥妥珠单抗的抗体;或(5)抗体,该抗体包含与SEQ ID NO:13的氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性的重链氨基酸序列并且包含与SEQ ID NO:14的氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性的轻链氨基酸序列。在一个实施例中,GA101抗体为IgG1同种型抗体。

[0545] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体为人源化B-Ly1抗体。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体是指如WO 2005/044859和WO 2007/031875中所公开的人源化B-Ly1抗体,其由鼠单克隆抗CD20抗体B-Ly1(鼠重链可变区(VH):SEQ ID NO:3;鼠轻链可变区(VL):SEQ ID NO:4-参见Poppema,S.和Visser,L,Biotest Bulletin 3(1987)131-139)被来自IgG1的人恒定结构域嵌合并随后人源化来获得(参见WO 2005/044859和WO 2007/031875)。人源化B-Ly1抗体详细公开于WO 2005/044859和WO 2007/031875中。

[0546] 在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体具有选自SEQ ID NO:15至16和SEQ ID NO:40至54(对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-HH2至B-HH9和B-HL8至B-HL17)的组的重链可变区(VH)。在一些实施例中,可变结构域选自由SEQ ID NO:15、16、42、44、46、48和50(对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-HH2、BHH-3、B-HH6、B-HH8、B-HL8、B-HL11和

B-HL13)组成的组。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体具有SEQ ID NO:55(对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-KV1)的轻链可变区(VL)。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体具有SEQ ID NO:42(对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-HH6)的重链可变区(VH)和SEQ ID NO:55(对应于WO 2005/044859和WO 2007/031875的B-KV1)的轻链可变区(VL)。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体为IgG1抗体。此类去岩藻糖基化人源化B-Ly1抗体根据以下文献中所述的程序在Fc区经过糖工程化(GE):WO 2005/044859;WO 2004/065540;WO 2007/031875;Umana,P.等人,Nature Biotechnol.17(1999)176-180;以及WO 99/154342。在一些实施例中,去岩藻糖基化的糖工程化的人源化B-Ly1为B-HH6-B-KV1 GE。在一些实施例中,抗CD20抗体为奥妥珠单抗(建议INN,WHO Drug Information,第26卷,第4卷,2012,第453页)。如本文所用,奥妥珠单抗与GA101或R05072759同义。它可以商品名**GAZYVA®**商购获得,用于治疗用途,并且以1000mg/40mL(25mg/mL)单剂量小瓶的形式提供。其替代所有之前的版本(例如,第25卷,第1期,2011,第75至76页),并且原来称为阿托珠单抗(afutuzumab)(建议INN,WHO Drug Information,第23卷,第2期,2009,第176页;第22卷,第2期,2008,第124页)。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体为以下抗体,该抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;或此类抗体的抗原结合片段。在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体包含:重链可变区,其包含SEQ ID NO:17的三个重链CDR;和轻链可变区,其包含SEQ ID NO:18的三个轻链CDR。

[0547] 在一些实施例中,人源化B-Ly1抗体为去岩藻糖基化的糖工程化人源化B-Ly1。此类糖工程化的人源化B-Ly1抗体在Fc区具有改变的糖基化模式,优选地具有降低的岩藻糖残基水平。在一些实施例中,岩藻糖的量为Asn297处寡糖总量的约60%或更少(在一个实施例中,岩藻糖的量在约40%与约60%之间;在另一个实施例中,岩藻糖的量为约50%或更少;并且在又一个实施例中,岩藻糖的量为约30%或更少)。在一些实施例中,将Fc区的寡糖两分。这些糖工程化的人源化B-Ly1抗体具有增加的ADCC。

[0548] 在采用Raji细胞(ATCC-No.CCL-86)的FACS测定(Becton Dickinson)中,使用与Cy5缀合的所述抗CD20抗体和与Cy5缀合的利妥昔单抗通过直接免疫荧光测量(测量平均荧光强度(MFI))来确定“抗CD20抗体相比于利妥昔单抗对Raji细胞(ATCC-No.CCL-86)上的CD20的结合能力比”,计算公式如下:

[0549] 与Raji细胞(ATCC-No.CCL-86)上的CD20的结合能力比=

$$[0550] \quad \frac{\text{MFI (Cy5-抗 CD20 抗体)}}{\text{MFI (Cy5-利妥昔单抗)}} \times \frac{\text{Cy5-标记比 (Cy5-利妥昔单抗)}}{\text{Cy5-标记比 (Cy5-抗 CD20 抗体)}}$$

[0551] MFI为平均荧光强度。如本文所用,“Cy5标记比”意指每个分子抗体的Cy5标记分子的数量。

[0552] 通常,所述II型抗CD20抗体与利妥昔单抗相比,所述第二抗CD20抗体对Raji细胞(ATCC-No.CCL-86)上的CD20的结合能力比为0.3至0.6,在一个实施例中为0.35至0.55,在又一个实施例中为0.4至0.5。

[0553] 如本文所定义的术语“具有增加的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的抗体”意指具有通过本领域普通技术人员已知的任何合适方法测得的增加的ADCC的抗体。

[0554] 一种示例性接受的体外ADCC如下所述:

[0555] 1) 该测定使用已知表达由抗体的抗原结合区识别的靶抗原的靶细胞;

[0556] 2) 该测定使用从随机选择的健康供体的血液中分离的人外周血单核细胞 (PBMC) 作为效应细胞;

[0557] 3) 该测定根据以下方案进行:

[0558] i) PBMC使用标准密度离心程序分离,并且以 5×10^6 个细胞/ml的密度悬浮于RPMI细胞培养基中;

[0559] ii) 靶细胞通过标准组织培养方法生长,从指数生长期收获,细胞活力高于90%,在RPMI细胞培养基中洗涤,用100微居里的 ^{51}Cr 标记,用细胞培养基洗涤两次,并且以 10^5 个细胞/ml的密度重悬于细胞培养基中;

[0560] iii) 将100微升上述最终靶细胞悬液转移至96孔微量滴定板的各个孔中;

[0561] iv) 将抗体用细胞培养基中从4000ng/ml连续稀释至0.04ng/ml,然后将50微升所得抗体溶液加入96孔微量滴定板中的靶细胞中,一式三份检测涵盖上述整个浓度范围的各种抗体浓度;

[0562] v) 对于最大释放 (MR) 对照,在包含标记靶细胞的板中的另外3个孔中接受50微升2% (VN) 非离子型洗涤剂量 (Nonidet, Sigma, St. Louis) 的水溶液代替抗体溶液 (上文第iv点);

[0563] vi) 对于自发释放 (SR) 对照,在包含标记靶细胞的板中的另外3个孔中接受50微升RPMI细胞培养基代替抗体溶液 (上文第iv点);

[0564] vii) 然后将96孔微量滴定板以 $50 \times g$ 离心1分钟并且在 4°C 下孵育1小时;

[0565] viii) 将50微升PBMC悬液 (上文第i点) 加入各个孔中,以得到25:1的效应物:靶细胞比,并且将板置于5% CO_2 气氛和 37°C 的培养箱中培养4小时;

[0566] ix) 收获来自每个孔的无细胞上清液,并且使用 γ 计数器测定测量定实验释放的放射性 (ER);

[0567] x) 根据公式 $(\text{ER} - \text{MR}) / (\text{MR} - \text{SR}) \times 100$ 计算各抗体浓度下的特异性裂解百分比,其中ER为定测量得的该抗体浓度下的平均放射性 (见上文第ix点),MR为定测量得的MR对照 (见上文第V点) 的平均放射性 (见上文第ix点),SR为定测量得的SR对照 (见上文第vi点) 的平均放射性 (见上文第ix点);

[0568] 4) “增加的ADCC”被定义为在上述检测的抗体浓度范围内观察到的特异性裂解的最大百分比的增加,和/或达到在上述检测的抗体浓度范围内所观察到的特异性裂解的最大百分比的一半所需的抗体浓度降低。在一个实施例中,ADCC的增加相对于ADCC而言,其使用上述测定法测量,由相同的抗体介导,由相同类型的宿主细胞产生,使用相同的标准生产、纯化、配制和储存方法,这些方法是本领域技术人员已知的,不同之处在于比较抗体 (缺乏增加的ADCC) 并非由经工程化为过表达GnTIII和/或经工程化为具有降低的岩藻糖基转移酶8 (FUT8) 基因表达 (例如包括为FUT8敲除而设计) 的宿主细胞产生。

[0569] 在一些实施例中,“增加的ADCC”可通过例如所述抗体的突变和/或糖工程化获得。在一些实施例中,抗CD20抗体经糖工程化以具有附接至被GlcNAc两分的抗体的Fc区的双触角寡糖。在一些实施例中,抗CD20抗体经糖工程化以通过在蛋白质岩藻糖基化缺陷的宿主细胞 (例如,Lec13 CHO细胞,或 α -1,6-岩藻糖基转移酶基因 (FUT8) 缺失或FUT基因表达被敲低的细胞) 中表达抗体,在附接至Fc区的碳水化合物上缺乏岩藻糖。在一些实施例中,抗CD20抗体序列已在其Fc区经过工程化以增强ADCC。在一些实施例中,此类工程化抗CD20抗

体变体包含在Fc区的位置298、333和/或334 (残基的EU编号) 处具有一个或多个氨基酸取代的Fc区。

[0570] 在一些实施例中,术语“补体依赖性细胞毒性(CDC)”是指在补体存在下本发明的抗体使人癌症靶细胞裂解。CDC可通过在补体存在下用根据本发明的抗CD20抗体处理CD20表达细胞制剂来测得。如果浓度为100nM的抗体在4小时后诱导20%或更多的肿瘤细胞裂解(细胞死亡),则发现CDC。在一些实施例中,该测定使用⁵¹Cr或Eu标记的肿瘤细胞并且测量释放的⁵¹Cr或Eu。对照包括不含抗体的情况下将肿瘤靶细胞与补体共孵育。

[0571] 在一些实施例中,抗CD20抗体为单克隆抗体,例如人抗体。在一些实施例中,抗CD20抗体为抗体片段,例如,Fv、Fab、Fab’、scFv、双体抗体或F(ab’)₂片段。在一些实施例中,抗CD20抗体为基本上全长的抗体,例如本文定义的IgG1抗体、IgG2a抗体或其他抗体类别或同种型。

[0572] VIII. 抗体

[0573] 在一些实施例中,用于本文所提供的治疗方法中的抗CD20抗体或抗CD79b抗体具有分别结合CD20 (例如,人CD20) 或CD79b (例如,人CD79b) 的≤1μM、≤100nM、≤50nM、≤10nM、≤5nM、≤1nM、≤0.1nM、≤0.01nM或≤0.001nM并且任选地≥10⁻¹³M (例如,10⁻⁸M或更少,例如10⁻⁸M至10⁻¹³M,例如10⁻⁹M至10⁻¹³M) 的解离常数(Kd)。在一些实施例中,抗CD20抗体或抗CD79b抗体为抗体片段。在一些实施例中,抗CD20抗体或抗CD79b抗体为嵌合抗体或人源化抗体。在一些实施例中,抗CD20抗体或抗CD79b抗体为人抗体。在一些实施例中,抗CD20抗体或抗CD79b抗体为多特异性抗体,例如双特异性抗体。

[0574] 在某些实施例中,考虑用于本文所提供的治疗方法中的抗CD79b抗体或抗CD20抗体的氨基酸序列变体。例如,可能需要改善抗CD79b抗体或抗CD20抗体的结合亲和力和/或其他生物学特性。抗体的氨基酸序列变体可以通过向编码抗体的核苷酸序列中引入适当的修饰或通过肽合成为来制备。此类修饰包括例如抗体氨基酸序列内残基的缺失、和/或插入和/或取代。可以进行缺失、插入和取代的任何组合以实现最终构建体,前提条件是最终构建体具有所需特征,例如抗原结合。

[0575] A. 取代、插入和缺失变体

[0576] 在某些实施例中,提供了具有一个或多个氨基酸取代的抗体变体。用于取代突变的目的位点包括HVR和FR。保守取代在表B中的“优选取代”标题下示出。更多实质性改变提供于表B的“示例性取代”标题下,并且在下文参考氨基酸侧链类别进行了进一步描述。可以将氨基酸取代引入目的抗体中,并且对产物进行所需活性(例如保留/改善的抗原结合、降低的免疫原性,或改善的ADCC或CDC) 筛选。

[0577] 表B

[0578]	原始残基	示例性取代	优选取代
--------	------	-------	------

[0579]

原始残基	示例性取代	优选取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp、Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸	Leu
Leu (L)	正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮氨酸	Leu

[0580] 可根据共同的侧链特性将氨基酸分组：

[0581] (1) 疏水性：正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

[0582] (2) 中性亲水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

[0583] (3) 酸性：Asp、Glu；

[0584] (4) 碱性：His、Lys、Arg；

[0585] (5) 影响链取向的残基：Gly、Pro；

[0586] (6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

[0587] 非保守性取代将需要用这些类别中的一个的成员交换另一类别。

[0588] 一种类型的取代变体涉及取代亲本抗体(例如,人源化抗体或人抗体)的一个或多个高可变区残基。通常,相对于亲本抗体,选为用于进一步研究的一个或多个所得变体将在某些生物学特性方面(例如,亲和力增加、免疫原性降低)有改变(例如,改善)和/或将基本上保留亲本抗体的某些生物学特性。示例性取代变体为亲和力成熟抗体,其可以例如使用诸如本文所述的那些基于噬菌体展示的亲和力成熟技术方便地生成。简而言之,将一个或多个HVR残基突变并且将变体抗体展示在噬菌体上并且针对特定生物活性(例如,结合亲和力)进行筛选。

[0589] 例如,可改变(例如,取代)HVR,以改善抗体亲和力。此类改变可发生于HVR“热点”中,即由体细胞成熟过程中发生高频突变的密码子编码的残基(参见例如,Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))和/或SDR(a-CDR),其中检测所得变体VH或VL的结合亲和力。通过构建并且自二级文库重新选择而实现的亲和力成熟已在例如Hoogenboom等人在*Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人编,Human Press,Totowa, NJ, (2001))中有所描述。在亲和力成熟的一些实施例中,利用多种方法(例如,易错PCR、链改组或寡核苷酸定点诱变基因)中的任一种将多样性引入选择用于成熟的可变基因中。然后创建二级文库。随后对该文库进行筛选以鉴别具有所需亲和力的任何抗体变体。引入多样性的另一种方法涉及HVR定向方法,其中将若干HVR残基(例如,每次4至6个残基)随机化。参与抗原结合的HVR残基可例如使用丙氨酸扫描诱变或建模来特异性地鉴定。特定而言,常靶向CDR-H3和CDR-L3。

[0590] 在某些实施例中,取代、插入或缺失可发生在一个或多个HVR内,只要此类改变基本上不降低抗体的抗原结合能力即可。例如,可在HVR中进行基本上不降低结合亲和力的保守性改变(例如,如本文所提供的保守性取代)。此类改变可在HVR“热点”或SDR之外。在上文提供的变体VH和VL序列的某些实施例中,每个HVR保持不变,或包含不超过一个、两个或三个氨基酸取代。

[0591] 可用于鉴别可被靶向诱变的抗体残基或区域的方法称作“丙氨酸扫描诱变”,如Cunningham和Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085所述。在该方法中,鉴别残基或一组靶残基(例如,带电残基,诸如arg、asp、his、lys和glu)并且用中性或带负电的氨基酸(例如,丙氨酸或多丙氨酸)替代以确定抗体与抗原的相互作用是否受到影响。可在对初始取代展示功能敏感性的氨基酸位置引入另外的取代。替代性地或另外地,抗原-抗体复合体的晶体结构用于鉴别抗体和抗原之间的接触点。可靶向或消除作为取代的候选的此类接触残基和相邻残基。可筛选变体以确定它们是否具备期望的特性。

[0592] 氨基酸序列插入包括长度范围为一个残基至含有一百个或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基末端融合,以及一个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的实例包括具有N末端甲硫氨酰残基的抗体。抗体分子的其他插入变体包括与增加抗体的血清半衰期的酶(例如,对于ADEPT)或多肽的抗体的N末端或C末端的融合。

[0593] B.糖基化变体

[0594] 在某些实施例中,改变用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)以增加或降低该抗体糖基化的程度。糖基化位点向抗体的添加或缺失可通过改变氨基酸序列以产生或去除一个或多个糖基化位点而方便地实现。

[0595] 当抗体包含Fc区时,附接于其上的碳水化合物可以被改变。由哺乳动物细胞产生

的天然抗体通常包含支链的双触角寡糖,该双触角寡糖通常通过N-键合连接至Fc区的CH2结构域的Asn297。参见例如,Wright等人TIBTECH 15:26-32(1997)。寡糖可包括各种碳水化合物,例如,甘露糖、N-乙酰基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖和唾液酸,以及附接至双触角寡糖结构的“主干”中的GlcNAc的岩藻糖。在一些实施例中,可以对本发明的抗体中的寡糖进行修饰,以便产生具有某些改善的特性的抗体变体。

[0596] 在一个实施例中,提供了抗体变体,其具有缺乏附接(直接或间接)至Fc区的岩藻糖的碳水化合物结构。例如,此类抗体中岩藻糖的含量可以为1%至80%、1%至65%、5%至65%、或20%至40%。岩藻糖的量为通过计算相对于通过MALDI-TOF质谱测得的与Asn 297附接的所有糖结构(例如,复合、杂合和高甘露糖结构)的总和,糖链中在Asn297处的岩藻糖的平均量,确定,如WO 2008/077546中所述。Asn297是指位于Fc区中约位置297处的天冬酰胺残基(Fc区残基的Eu编号);然而,由于抗体中的微小序列变化,Asn297也可位于位置297上游或下游约 ± 3 个氨基酸,即在位置294与位置300之间。此类岩藻糖基化变体可具有改善的ADCC功能。参见例如,美国专利公开号US2003/0157108(Presta,L.);US2004/0093621(Kyowa Hakko Kogyo Co.,Ltd)。与“去岩藻糖基化”或“岩藻糖缺陷型”抗体变体有关的出版物的实例包括:US 2003/0157108;WO 2000/61739;WO 2001/29246;US2003/0115614;US 2002/0164328;US2004/0093621;US2004/0132140;US2004/0110704;US2004/0110282;US2004/0109865;WO 2003/085119;WO 2003/084570;WO 2005/035586;WO 2005/035778;WO2005/053742;WO2002/031140;Okazaki等人J.Mol.Biol.336:1239-1249(2004);Yamane-Ohnuki等人Biotech.Bioeng.87:614(2004)。能够产生去岩藻糖化抗体的细胞系的实例包括缺乏蛋白质岩藻糖基化的Lec13 CHO细胞(Ripka等人Arch.Biochem.Biophys.249:533-545(1986);美国专利申请号US 2003/0157108A1,Presta,L;和WO 2004/056312 A1,Adams等人,尤其是在实例11中),以及敲除基因的细胞系,诸如敲除 α -1,6-岩藻糖基转移酶基因FUT8的CHO细胞(参见例如,Yamane-Ohnuki等人Biotech.Bioeng.87:614(2004);Kanda,Y.等人,Biotechnol.Bioeng.,94(4):680-688(2006);以及WO2003/085107)。

[0597] 进一步提供了包含两分型寡糖的抗体变体,例如,其中附接至抗体的Fc区的双角寡糖被GlcNAc两分。此类抗体变体可具有减少的岩藻糖基化和/或改善的ADCC功能。此类抗体变体的实例描述于例如WO 2003/011878(Jean-Mairet等人)、美国专利号6,602,684(Umana等人)和US2005/0123546(Umana等人)中。还提供了在附接至Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。这样的抗体变体可具有改善的CDC功能。此类抗体变体描述于例如WO 1997/30087(Patel等人);WO 1998/58964(Raju,S.);以及WO 1999/22764(Raju,S.)中。

[0598] C.Fc变体

[0599] 在某些实施例中,可将一个或多个氨基酸修饰引入用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)的Fc区中,从而产生Fc区变体。Fc区变体可包含人Fc区序列(例如,人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区),其在一个或多个氨基酸位置处包含氨基酸修饰(例如,取代)。

[0600] 在某些实施例中,本发明考虑了具有一些但不是全部效应子功能的抗体变体,这使其成为应用的期望候选物,其中体内的抗体的半衰期为重要的而某些效应子功能(诸如补体和ADCC)为不必要的或有害的。可以进行体外和/或体内细胞毒性测定,以确认CDC和/

或ADCC活性的降低/耗尽。例如,可以进行Fc受体(FcR)结合测定以确保抗体缺乏Fc γ R结合(因此可能缺乏ADCC活性),但是保留FcRn结合能力。介导ADCC的原代细胞、NK细胞仅表达Fc(RIII,而单核细胞表达Fc(RI、Fc(RII和Fc(RIII。造血细胞上的FcR表达汇总于Ravetch和Kinet,Annu.Rev.Immunol.9:457-492(1991)的第464页的表3中。用于评估目的分子的ADCC活性的体外测定的非限制性实例描述于美国专利号5,500,362中(参见例如,Hellstrom,I.等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 83:7059-7063(1986));和Hellstrom,I等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 82:1499-1502(1985);5,821,337(参见Bruggemann,M.等人,J.Exp.Med.166:1351-1361(1987))。替代性地,可以使用非放射性测定方法(参见例如,用于流式细胞术的ACTITM非放射性细胞毒性测定(CellTechnology,Inc.Mountain View,CA);以及CytoTox 96®非放射性细胞毒性测定(Promega,Madison,WI))。用于此类测定的有用效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。替代性地或另外地,目的分子的ADCC活性可以在体内评定,例如,在动物模型(诸如在Clynes等人Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 95:652-656(1998)中公开的动物模型中进行评定。也可以进行C1q结合测定以确认抗体不能结合C1q,因此缺乏CDC活性。参见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为评定补体活化,可以进行CDC测定(参见例如,Gazzano-Santoro等人,J.Immunol.Methods 202:163(1996);Cragg,M.S.等人,Blood 101:1045-1052(2003);以及Cragg,M.S.和M.J.Glennie,Blood 103:2738-2743(2004))。FcRn结合和体内清除/半衰期测定也可以使用本领域已知的方法执行(参见例如Petkova,S.B.等人,Int'l Immunol.18(12):1759-1769(2006))。

[0601] 具有降低的效应子功能的抗体包括具有Fc区残基238、265、269、270、297、327和329中的一者或多者的取代的那些(美国专利号6,737,056)。此类Fc突变体包括具有在第265、269、270、297和327位氨基酸处的两个或更多个处具有取代的Fc突变体,包括所谓的“DANA”Fc突变体,其残基265和297被取代为丙氨酸(美国专利号7,332,581)。

[0602] 描述了具有改善的或降低的与FcR的结合的某些抗体变体。(参见例如,美国专利号6,737,056;WO 2004/056312,以及Shields等人,J.Biol.Chem.9(2):6591-6604(2001)。

[0603] 在某些实施例中,抗体变体包含具有一个或多个改善ADCC的氨基酸取代的Fc区,例如,在Fc区的位置298、333和/或334(残基的EU编号)处的取代。

[0604] 在一些实施例中,在Fc区中进行改变,产生改变(即,改善或减少)的C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性(CDC),例如,如美国专利号6194551、WO 99/51642和Idusogie等人J.Immunol.164:4178-4184(2000)中所述。

[0605] 具有延长的半衰期和改善的新生儿Fc受体(FcRn)结合、负责将母体IgG转移至胎儿(Guyer等人,J.Immunol.117:587(1976);以及Kim等人,J.Immunol.24:249(1994))描述于US2005/0014934A1(Hinton等人)中。那些抗体包含Fc区,该Fc区中具有改善Fc区与FcRn的结合的一个或多个取代。此类Fc变体包括在以下Fc区残基中的一处或多处具有取代的Fc变体:238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434,例如对Fc区残基434的取代(美国专利号7,371,826)。

[0606] 有关Fc区变体的其他实例,另外参见:Duncan和Winter,Nature322:738-40(1988);美国专利号5,648,260;美国专利号5,624,821;以及WO 94/29351。

[0607] D.经半胱氨酸工程改造的抗体变体

[0608] 在某些实施例中,可能期望产生经半胱氨酸工程化的抗体,例如“thioMAb”,其中用于本文所提供的治疗方法中的抗CD79b抗体或抗CD20抗体的一个或多个残基被半胱氨酸残基取代。在特定实施例中,取代的残基存在于抗体的可接近位点。如本文进一步描述的,通过用半胱氨酸取代那些残基,从而将反应性硫醇基团定位于抗体的可接近位点,并且可用于将抗体与其他部分(诸如药物部分或接头-药物部分)缀合,以产生免疫缀合物。在某些实施例中,可用半胱氨酸取代下列残基中的任何一者或多者:轻链的V205(Kabat编号);重链的A118(EU编号);以及重链Fc区的S400(EU编号)。可如例如美国专利号7,521,541中所述生成半胱氨酸工程化的抗体。

[0609] E. 抗体衍生物

[0610] 在某些实施例中,可以进一步修饰用于本文所提供的治疗方法中的抗体(例如,抗CD79b抗体或抗CD20抗体)以包含本领域已知并且容易获得的另外的非蛋白质部分。适合于抗体衍生化的部分包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性实例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或随机共聚物)和葡聚糖或聚(n-乙烯吡咯烷酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如,甘油)、聚乙烯醇以及它们的混合物。由于其在水中的稳定性,聚乙二醇丙醛在制造中可具有优势。聚合物可具有任何分子量,并且可具有支链或不具有支链。附接至抗体的聚合物的数目可变,并且如果附接了多于一个聚合物,那么它们可以为相同或不同的分子。通常,可基于以下考虑因素测定用于衍生化的聚合物的数目和/或类型,包括但不限于抗体待改善的特定特性或功能、抗体衍生物是否将用于限定条件下的疗法等。

[0611] 在另一个实施例中,提供了抗体以及可通过暴露于辐射而选择性地加热的非蛋白质部分的缀合物。在一个实施例中,非蛋白质部分为碳纳米管(Kam等人, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:11600-11605(2005))。辐射可具有任何波长,并且包括但不限于对普通细胞没有伤害、但是将非蛋白质性部分加热至抗体-非蛋白质性部分近端的细胞被杀死的温度的波长。

[0612] IX. 药物制剂

[0613] 用于在如本文所述的方法中的任一项中使用的本文所述的药剂中的任一者(例如,抗CD79b免疫缀合物、抗CD20抗体、化疗剂和皮质类固醇)的药物制剂通过混合具有所需纯度的此类药剂与一种或多种任选的药用载剂(Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, Osol, A编(1980))而制备成冻干制剂或水溶液的形式。药用载剂在所采用的剂量和浓度下通常对受体无毒,并且包括但不限于:缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵;六甲基氯化铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;以及间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属络合物(例如,锌蛋白络合物);和/或

非离子表面活性剂,诸如聚乙二醇(PEG)。本文的示例性药用载剂还包括间质药物分散剂,诸如可溶性中性活性透明质酸酶糖蛋白(sHASEGP),例如,人可溶性PH-20透明质酸酶糖蛋白,诸如rHuPH20(HYLENEX[®],Baxter International,Inc.)。某些示例性sHASEGP和使用方法(包括rHuPH20)描述于美国专利公开号2005/0260186和2006/0104968中。在一个方面,将sHASEGP与一种或多种另外的糖胺聚糖酶(诸如软骨素酶)组合。

[0614] 示例性冻干抗体或免疫缀合物制剂描述于美国专利号6,267,958中。水性抗体或免疫缀合物包括在美国专利号6,171,586和W02006/044908中描述的那些,后一者中的制剂包含组氨酸-乙酸盐缓冲剂。

[0615] 本文的制剂还可含有多于一种对于所治疗的特定适应症是必需的活性成分,优选具有不会彼此不利地影响的互补活性的活性成分。

[0616] 活性成分可以包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合而制备的微胶囊(例如,分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中;包埋在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米粒子和纳米胶囊)中;或包埋在粗乳液中。此类技术公开于Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.编(1980)中。

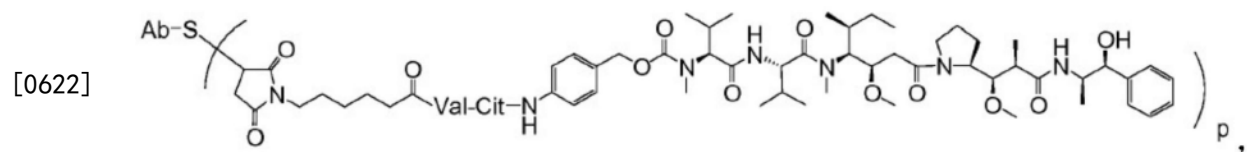
[0617] 可以制备缓释制备物。缓释制备物的合适的实例包括含有抗体或免疫缀合物、或本文所述的一种或多种药剂的固态疏水聚合物的半透性基质,这些基质是例如膜或微胶囊等成型制品的形式。

[0618] 用于体内施用的制剂通常是无菌的。例如,无菌可以通过无菌过滤膜过滤而容易地实现。

[0619] W0 2009/099728中提供了有关包含抗CD79b免疫缀合物的药物制剂的更多细节,其全文以引用方式明确并入本文。

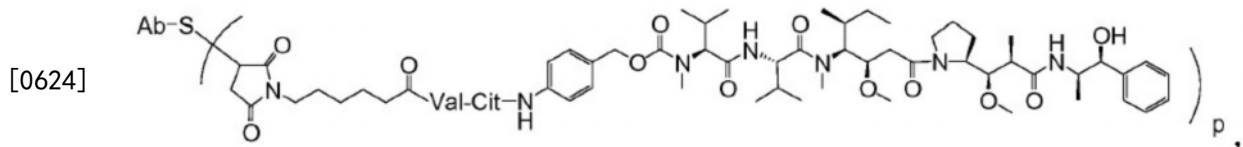
[0620] X. 试剂盒和制品

[0621] 在另一个实施例中,提供了一种包含抗CD79b免疫缀合物(诸如本文所述)和至少一种另外的药剂的制品或试剂盒。在一些实施例中,至少一种另外的药剂为抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥妥珠单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)。在一些实施例中,制品或试剂盒进一步包括包装插页,该包装插页包含关于将抗CD79b免疫缀合物与至少一种另外的试剂(诸如抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥妥珠单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)联合使用以治疗个体的B细胞增殖性疾患(例如,DLBCL)或延缓其进展的说明。本领域已知或本文描述的任何抗CD79b免疫缀合物、抗CD20抗体、化学治疗剂和/或皮质类固醇以及任选地一种或多种另外的抗癌剂可以包括在制品或试剂盒中。在一些实施例中,试剂盒包括免疫缀合物,该免疫缀合物包含式



[0623] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID

N0:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID N0:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID N0:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID N0:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间。在一些实施例中,试剂盒包括免疫缀合物,该免疫缀合物包含式



[0625] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)包含VH的重链,该VH包含SEQ ID N0:19的氨基酸序列;以及(ii)包含VL的轻链,该VL包含SEQ ID N0:20的氨基酸序列,并且其中p在2与5之间。在一些实施例中,p在3与4之间,例如3.4或3.5。在一些实施例中,免疫缀合物包含抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含含有SEQ ID N0:36的氨基酸序列:和轻链,其包含SEQ ID N0:35的氨基酸序列。在某些实施例中,抗CD79b免疫缀合物包含Ab-MC-vc-PAB-MMAE的结构。在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物为维泊妥珠单抗(CAS号1313206-42-6)。在一些实施例中,至少一种另外的药剂为抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥妥珠单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)。在一些实施例中,试剂盒用于根据本文所提供的方法治疗个体诸如人类患者(例如,具有本文所述的一种或多种特征的人类患者)的DLBCL(例如,先前未经治疗的DLBCL)。

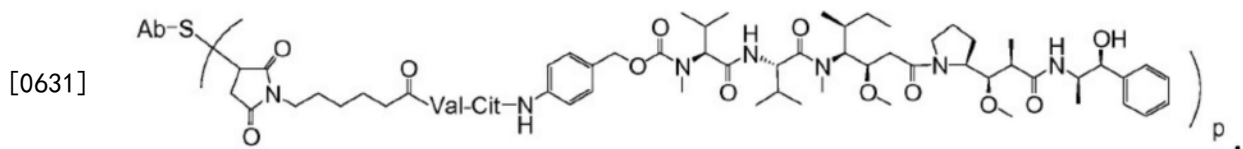
[0626] 在一些实施例中,抗CD79b免疫缀合物、抗CD20抗体(例如,利妥昔单抗或奥妥珠单抗)、一种或多种化学治疗剂(例如,环磷酰胺和/或多柔比星)和皮质类固醇(例如,泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙)在同一容器中或在单独的容器中。合适的容器包括例如瓶、小瓶、袋子和注射器。容器可以由多种材料形成,例如玻璃、塑料(诸如聚氯乙烯或聚烯烃)或金属合金(诸如不锈钢或哈氏合金)。在一些实施例中,容器容纳制剂,并且在该容器上的或该容器相关的标签可以指示使用说明。制品或试剂盒可进一步包括从商业和用户角度出发期望的其他材料,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头、注射器和带有使用说明的包装插页。在一些实施例中,制品进一步包括一种或多种其他药剂(例如,化学治疗剂和抗肿瘤剂)。用于一种或多种药剂的合适容器包括例如瓶、小瓶、袋子和注射器。

[0627] XI. 示例性实施例

[0628] 以下示例性实施例代表本发明的一些方面:

[0629] 示例性实施例1:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[0630] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[0632] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID N0:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID N0:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID N0:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID N0:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID N0:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID N0:26的氨基

酸序列,并且

[0633] 其中p在1与8之间,

[0634] (b) 利妥昔单抗,

[0635] (c) 环磷酰胺,

[0636] (d) 多柔比星,以及

[0637] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[0638] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,

[0639] 其中该参考PFS为已接受对照治疗的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:

[0640] (a) 利妥昔单抗,

[0641] (b) 环磷酰胺,

[0642] (c) 多柔比星,

[0643] (d) 长春新碱,以及

[0644] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[0645] 但不存在免疫缀合物。

[0646] 示例性实施例2:根据实施例1所述的方法,其中测量PFS或参考PFS:

[0647] (a) 起始于对应治疗的开始,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间;或者

[0648] (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间;

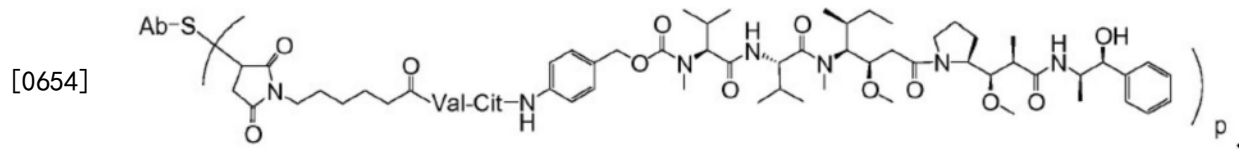
[0649] (c) 起始于随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。

[0650] 示例性实施例3:根据实施例1或实施例2所述的方法,其中PFS或参考PFS为接受对应治疗的多个人类患者的中位PFS。

[0651] 示例性实施例4:根据实施例1至3中任一项所述的方法,其中PFS的改善 (a) 具有统计上意义; (b) 具有统计学意义,其中风险比不超过0.75 (95%置信区间:0.57,0.97); (c) 具有统计学意义,其中风险比不超过0.78 (95%置信区间:0.60,1.00); 或者 (d) 具有统计学意义,其中风险比不超过0.79 (95%置信区间:0.61,1.02)。

[0652] 示例性实施例5:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

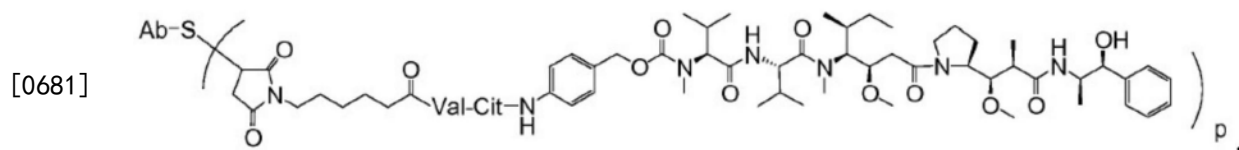
[0653] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[0655] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含: (i) 高变区-H1 (HVR-H1), 其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列; (ii) HVR-H2, 其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列; (iii) HVR-H3, 其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列; (iv) HVR-L1, 其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列; (v) HVR-L2, 其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列; 以及 (vi) HVR-L3, 其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,

[0656] (b) 利妥昔单抗,

- [0657] (c) 环磷酰胺,
- [0658] (d) 多柔比星,以及
- [0659] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [0660] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少20%,或者该多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少25%,
- [0661] 该对照治疗包括:
- [0662] (a) 利妥昔单抗,
- [0663] (b) 环磷酰胺,
- [0664] (c) 多柔比星,
- [0665] (d) 长春新碱,以及
- [0666] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [0667] 但不存在免疫缀合物。
- [0668] 示例性实施例6:根据实施例5所述的方法,其中测量疾病进展、复发或死亡:
- [0669] (a) 起始于对应治疗的开始,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间;或者
- [0670] (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间;或者
- [0671] (c) 起始于随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。
- [0672] 示例性实施例7:根据实施例5或实施例6所述的方法,其中风险的降低具有95%置信区间。
- [0673] 示例性实施例8:根据实施例5至7中任一项所述的方法,其中施用此类治疗引起与对照治疗相比,多个人类患者的无进展存活得到具有统计学意义的改善,其中:疾病进展、复发或死亡的风险降低至少20%,或者疾病进展、复发或死亡的风险降低至少25%。
- [0674] 示例性实施例9:根据实施例5至8中任一项所述的方法,其中疾病进展、复发或死亡风险的降低具有统计学意义。
- [0675] 示例性实施例10:根据实施例5至9中任一项所述的方法,其中疾病进展、复发或死亡的风险的降低是在24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,测量起始于:
- [0676] (a) 对应治疗的开始;或者
- [0677] (b) 对应治疗的开始之前至多7天;或者
- [0678] (c) 随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。
- [0679] 示例性实施例11:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:
- [0680] (a) 免疫缀合物,其包含式:



- [0682] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i) 高变区-H1 (HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其

包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,

[0683] (b) 利妥昔单抗,

[0684] (c) 环磷酰胺,

[0685] (d) 多柔比星,以及

[0686] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[0687] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活(PFS)的风险比不超过0.75,或者该多个人类患者的PFS的风险比不超过0.78,或者该多个人类患者的PFS的风险比不超过0.79,

[0688] 该对照治疗包括:

[0689] (a) 利妥昔单抗,

[0690] (b) 环磷酰胺,

[0691] (c) 多柔比星,

[0692] (d) 长春新碱,以及

[0693] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[0694] 但不存在免疫缀合物。

[0695] 示例性实施例12:根据实施例11所述的方法,其中测量PFS:

[0696] (a) 起始于对应治疗的开始,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间;或者

[0697] (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天,至首次发生疾病进展、复

[0698] 发或死亡的时间;

[0699] (c) 起始于随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。

[0700] 示例性实施例13:根据实施例11或实施例12所述的方法,其中风险比具有95%置信区间。

[0701] 示例性实施例14:根据实施例11至13中任一项所述的方法,其中施用此类治疗引起与对照治疗相比,PFS得到具有统计学意义的改善,其中:风险比不超过0.75(95%置信区间:0.57,0.97),或者风险比不超过0.78(95%置信区间:0.60,1.00),或者风险比不超过0.79(95%置信区间:0.61,1.02)。

[0702] 示例性实施例15:根据实施例11至14中任一项所述的方法,其中风险比是在24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,测量起始于:

[0703] (a) 对应治疗的开始;或者

[0704] (b) 对应治疗的开始之前至多7天;或者

[0705] (c) 起始于随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。

[0706] 示例性实施例16:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

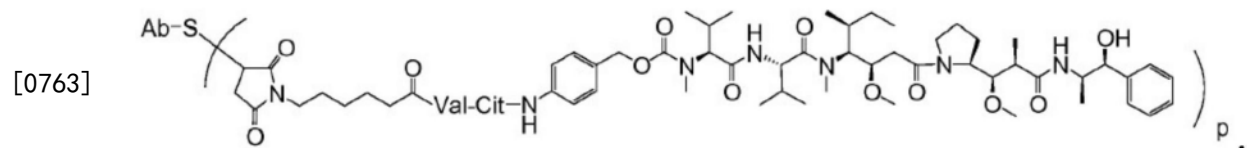
[0707] (a) 免疫缀合物,其包含式:

[0759] 示例性实施例21:根据实施例16至20中任一项所述的方法,其中PFS24或参考PFS24为使用Kaplan-Meier方法计算的无进展存活(PFS)率。

[0760] 示例性实施例22:根据实施例18至21中任一项所述的方法,其中PFS24的改善具有统计学意义。

[0761] 示例性实施例23:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[0762] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[0764] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且

[0765] 其中p在1与8之间,

[0766] (b) 利妥昔单抗,

[0767] (c) 环磷酰胺,

[0768] (d) 多柔比星,以及

[0769] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[0770] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起至少65%、或70%、或75%的36个月无进展存活率(PFS36)。

[0771] 示例性实施例24:根据实施例23所述的方法,其中PFS36是在36个月时计算的,测量起始于:

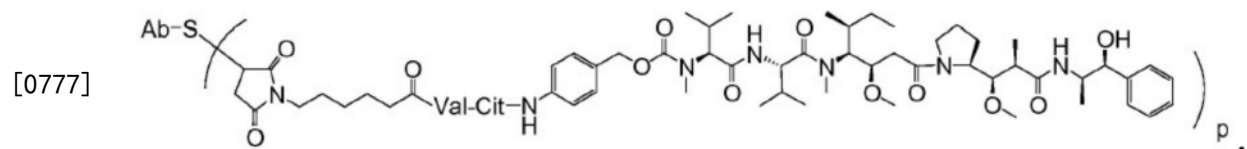
[0772] (a) 治疗的开始;或者

[0773] (b) 治疗的开始之前至多7天;或者

[0774] (c) 起始于随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。

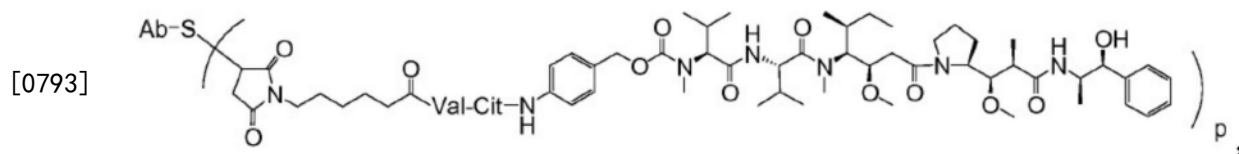
[0775] 示例性实施例25:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[0776] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[0778] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,

- [0779] (b) 利妥昔单抗,
- [0780] (c) 环磷酰胺,
- [0781] (d) 多柔比星,以及
- [0782] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [0783] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的36个月无进展存活率(PFS36)与参考PFS36相比得到改善,
- [0784] 其中参考PFS36为已接受对照治疗的多个人类患者的36个月无进展存活率,该对照治疗包括:
- [0785] (a) 利妥昔单抗,
- [0786] (b) 环磷酰胺,
- [0787] (c) 多柔比星,
- [0788] (d) 长春新碱,以及
- [0789] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [0790] 但不存在免疫缀合物。
- [0791] 示例性实施例26:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:
- [0792] (a) 免疫缀合物,其包含式:



- [0794] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,
- [0795] (b) 利妥昔单抗,
- [0796] (c) 环磷酰胺,
- [0797] (d) 多柔比星,以及
- [0798] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [0799] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的36个月无进展存活率(PFS36)与参考PFS36相比改善至少约6%、7%、8%、9%或10%,
- [0800] 其中参考PFS36为已接受对照治疗的多个人类患者的36个月无进展存活率,该对照治疗包括:
- [0801] (a) 利妥昔单抗,
- [0802] (b) 环磷酰胺,
- [0803] (c) 多柔比星,
- [0804] (d) 长春新碱,以及
- [0805] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[0806] 但不存在免疫缀合物。

[0807] 示例性实施例27:根据实施例25或实施例26所述的方法,其中PFS36或参考PFS36是在36个月时计算的,测量起始于:

[0808] (a) 对应治疗的开始;或者

[0809] (b) 对应治疗的开始之前至多7天;或者

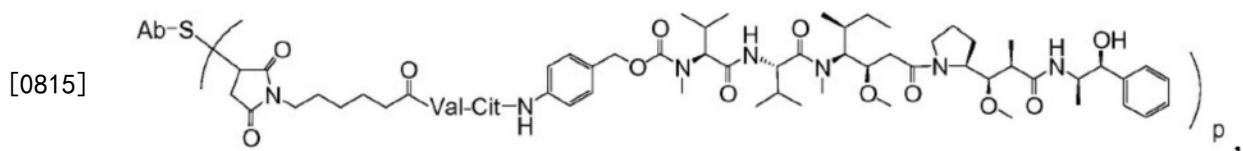
[0810] (c) 起始于随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。

[0811] 示例性实施例28:根据实施例23至27中任一项所述的方法,其中PFS36或参考PFS36为使用Kaplan-Meier方法计算的无进展存活 (PFS) 率。

[0812] 示例性实施例29:根据实施例25至28中任一项所述的方法,其中PFS36的改善具有统计学意义。

[0813] 示例性实施例30:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[0814] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[0816] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i) 高变区-H1 (HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,

[0817] (b) 利妥昔单抗,

[0818] (c) 环磷酰胺,

[0819] (d) 多柔比星,以及

[0820] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[0821] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的总存活 (OS) 与参考OS相比得到改善,

[0822] 其中该参考OS为已接受对照治疗的多个人类患者的OS,该对照治疗包括:

[0823] (a) 利妥昔单抗,

[0824] (b) 环磷酰胺,

[0825] (c) 多柔比星,

[0826] (d) 长春新碱,以及

[0827] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[0828] 但不存在免疫缀合物。

[0829] 示例性实施例31:根据实施例30所述的方法,其中测量OS或参考OS:

[0830] (a) 起始于对应治疗的开始,至任何原因导致死亡的时间;或者

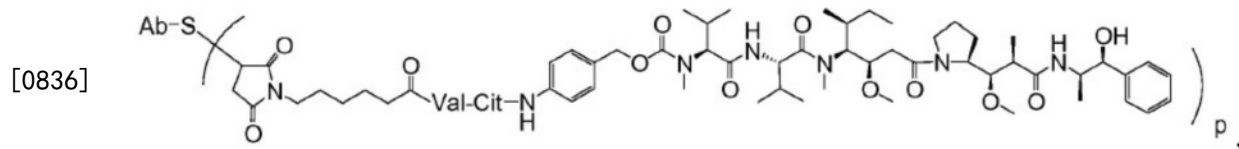
[0831] (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天,至任何原因导致死亡的时间;或者

[0832] (c) 起始于随机化的时间,至任何原因导致死亡的时间。

[0833] 示例性实施例32:根据实施例30或实施例31所述的方法,其中OS的改善具有统计学意义。

[0834] 示例性实施例33:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[0835] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[0837] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,

[0838] (b) 利妥昔单抗,

[0839] (c) 环磷酰胺,

[0840] (d) 多柔比星,以及

[0841] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[0842] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的总存活(OS)的风险比不超过1.0、0.99、0.98、0.97、0.96、0.95、0.9、0.85或0.8,该对照治疗包括:

[0843] (a) 利妥昔单抗,

[0844] (b) 环磷酰胺,

[0845] (c) 多柔比星,

[0846] (d) 长春新碱,以及

[0847] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[0848] 但不存在免疫缀合物。

[0849] 示例性实施例34:根据实施例33所述的方法,其中测量OS:

[0850] (a) 起始于对应治疗的开始,至任何原因导致死亡的时间;或者

[0851] (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天,至任何原因导致死亡的时间;或者

[0852] (c) 起始于随机化的时间,至任何原因导致死亡的时间。

[0853] 示例性实施例35:根据实施例33或实施例34所述的方法,其中风险比具有95%置信区间。

[0854] 示例性实施例36:根据实施例35所述的方法,其中施用此类治疗引起与对照治疗相比,OS得到具有统计学意义的改善,其中风险比不超过1.0、0.99、0.98、0.97、0.96、0.95、0.9、0.85或0.8。

[0855] 示例性实施例37:根据实施例33至36中任一项所述的方法,其中风险比是在24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,测量起始于:

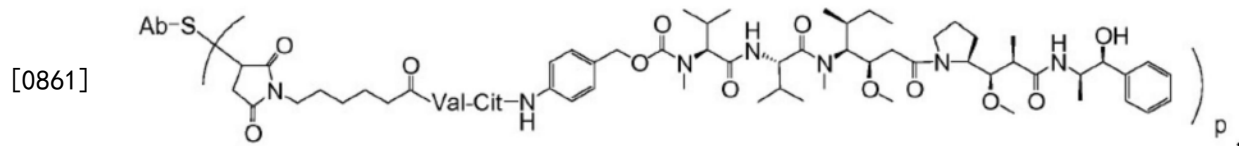
[0856] (a) 对应治疗的开始;或者

[0857] (b) 对应治疗的开始之前至多7天;或者

[0858] (c) 随机化的时间,至任何原因导致死亡的时间。

[0859] 示例性实施例38:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[0860] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[0862] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,

[0863] (b) 利妥昔单抗,

[0864] (c) 环磷酰胺,

[0865] (d) 多柔比星,以及

[0866] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[0867] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})与参考 EFS_{eff} 相比得到改善,

[0868] 其中参考 EFS_{eff} 为已接受对照治疗的多个人类患者的 EFS_{eff} ,该对照治疗包括:

[0869] (a) 利妥昔单抗,

[0870] (b) 环磷酰胺,

[0871] (c) 多柔比星,

[0872] (d) 长春新碱,以及

[0873] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[0874] 但不存在免疫缀合物。

[0875] 示例性实施例39:根据实施例38所述的方法,其中测量 EFS_{eff} 或参考 EFS_{eff} :

[0876] (a) 起始于对应治疗的开始,至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间;或者

[0877] (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天,至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间;或者

[0878] (c) 起始于随机化的时间,至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间。

[0879] 示例性实施例40:根据实施例38或实施例39所述的方法,其中 EFS_{eff} 的改善具有统计学意义。

[0880] 示例性实施例41:根据实施例38至40中任一项所述的方法,其中 EFS_{eff} 的改善是在24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,测量起始于:

[0881] (a) 对应治疗的开始;或者

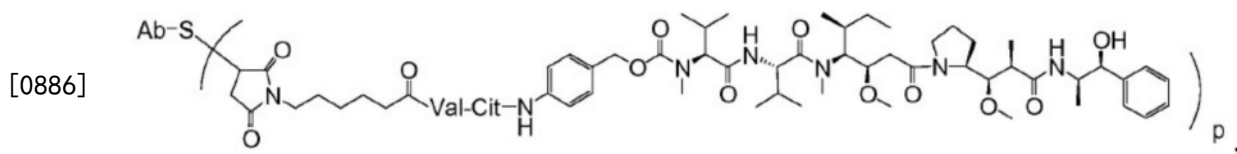
[0882] (b) 对应治疗的开始之前至多7天;或者

[0883] (c) 随机化的时间,至首次发生 EFS_{eff} 事件的时间。

[0884] 示例性实施例42:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤

(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[0885] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[0887] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,

[0888] (b) 利妥昔单抗,

[0889] (c) 环磷酰胺,

[0890] (d) 多柔比星,以及

[0891] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[0892] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})的风险比不超过0.77,或者该多个人类患者的EFS_{eff}的风险比不超过0.81,

[0893] 该对照治疗包括:

[0894] (a) 利妥昔单抗,

[0895] (b) 环磷酰胺,

[0896] (c) 多柔比星,

[0897] (d) 长春新碱,以及

[0898] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[0899] 但不存在免疫缀合物。

[0900] 示例性实施例43:根据实施例42所述的方法,其中测量EFS_{eff}:

[0901] (a) 起始于对应治疗的开始,至首次发生EFS_{eff}事件的时间;或者

[0902] (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天,至首次发生EFS_{eff}事件的时间;或者

[0903] (c) 起始于随机化的时间,至首次发生EFS_{eff}事件的时间。

[0904] 示例性实施例44:根据实施例42或实施例43所述的方法,其中风险比具有95%置信区间。

[0905] 示例性实施例45:根据实施例44所述的方法,其中施用此类治疗引起与对照治疗相比,EFS_{eff}得到具有统计学意义的改善,其中:风险比不超过0.77(95%置信区间:0.59, 1.00);或者风险比不超过0.81(95%置信区间:0.63, 1.04)。

[0906] 示例性实施例46:根据实施例42至45中任一项所述的方法,其中风险比是在24个月或更长时间、或36个月或更长时间时计算的,测量起始于:

[0907] (a) 对应治疗的开始;或者

[0908] (b) 对应治疗的开始之前至多7天;或者

[0909] (c) 随机化的时间,至首次发生EFS_{eff}事件的时间。

[0910] 示例性实施例47:根据实施例39至41和43至46中任一项所述的方法,其中EFS_{eff}事件为:

[0911] (a) 疾病进展;

[0912] (b) 复发;

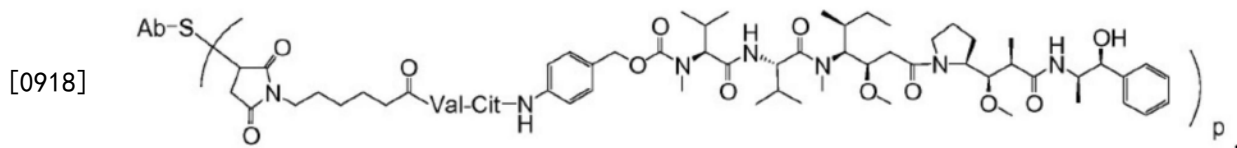
[0913] (c) 死亡;

[0914] (d) 导致启动非方案指定的抗淋巴瘤治疗 (NALT) 并且并非疾病进展或复发的主要疗效原因;

[0915] (e) 残留病活检呈阳性。

[0916] 示例性实施例48:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[0917] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[0919] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1 (HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,

[0920] (b) 利妥昔单抗,

[0921] (c) 环磷酰胺,

[0922] (d) 多柔比星,以及

[0923] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[0924] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者在治疗结束 (EOT) 时至少约77%的完全缓解 (CR) 率,其中该CR率是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (PET-CT) 来评定的。

[0925] 示例性实施例49:根据实施例48所述的方法,其中CR是由研究者或由盲态独立中心审查委员会 (BICR) 来评定的。

[0926] 示例性实施例50:根据实施例48或实施例49所述的方法,其中多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的CR率与已接受对照治疗的多个人类患者相比改善至少约3%,该对照治疗包括:

[0927] (a) 利妥昔单抗,

[0928] (b) 环磷酰胺,

[0929] (c) 多柔比星,

[0930] (d) 长春新碱,以及

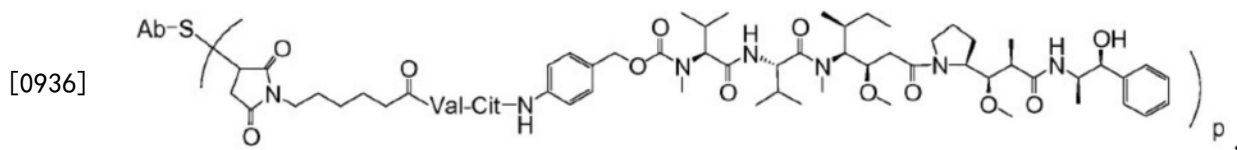
[0931] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[0932] 但不存在免疫缀合物。

[0933] 示例性实施例51:根据实施例50所述的方法,其中CR率的改善具有统计学意义。

[0934] 示例性实施例52:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[0935] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[0937] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,

[0938] (b) 利妥昔单抗,

[0939] (c) 环磷酰胺,

[0940] (d) 多柔比星,以及

[0941] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[0942] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:该多个人类患者在治疗结束(EOT)时的客观缓解率(ORR)为至少约84%,或该多个人类患者在EOT时的ORR为至少约85%,

[0943] 其中ORR是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)来评定的。

[0944] 示例性实施例53:根据实施例52所述的方法,其中ORR是由研究者或由盲态独立中心审查委员会(BICR)来评定的。

[0945] 示例性实施例54:根据实施例52或实施例53所述的方法,其中多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的ORR与已接受对照治疗的多个人类患者相比改善至少约2%,该对照治疗包括:

[0946] (a) 利妥昔单抗,

[0947] (b) 环磷酰胺,

[0948] (c) 多柔比星,

[0949] (d) 长春新碱,以及

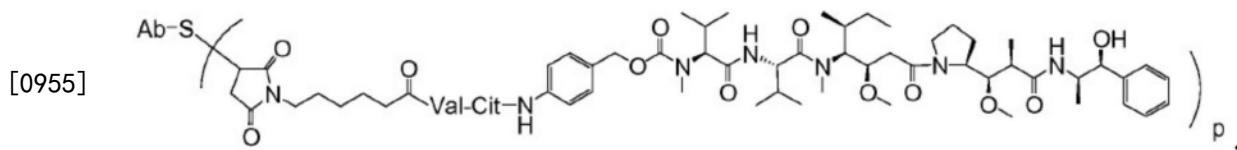
[0950] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[0951] 但不存在免疫缀合物。

[0952] 示例性实施例55:根据实施例54所述的方法,其中ORR的改善具有统计学意义。

[0953] 示例性实施例56:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[0954] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[0956] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其

包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,

[0957] (b) 利妥昔单抗,

[0958] (c) 环磷酰胺,

[0959] (d) 多柔比星,以及

[0960] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[0961] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起与参考PFS36相比,该多个人类患者的36个月无进展存活率(PFS36)的风险比不超过1.0、或0.9、或0.8,

[0962] 其中参考PFS36为已接受对照治疗的多个人类患者的36个月无进展存活率,该对照治疗包括::

[0963] (a) 利妥昔单抗,

[0964] (b) 环磷酰胺,

[0965] (c) 多柔比星,

[0966] (d) 长春新碱,以及

[0967] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[0968] 但不存在免疫缀合物。

[0969] 示例性实施例57:根据实施例1至56中任一项所述的方法,其中p在2与5之间。

[0970] 示例性实施例58:根据实施例1至57中任一项所述的方法,其中p在3与4之间。

[0971] 示例性实施例59:根据实施例1至58中任一项所述的方法,其中抗CD79b抗体包含:(i)重链可变结构域(VH),其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;和(ii)轻链可变结构域(VL),其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

[0972] 示例性实施例60:根据实施例1至59中任一项所述的方法,其中抗CD79b抗体包含:

[0973] 重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列:和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;

[0974] 重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列:和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;

[0975] 重链,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列:和轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列;

[0976] 重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列:和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;

[0977] 重链,其包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列:和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;或者

[0978] 重链,其包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列:和轻链,其包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

[0979] 示例性实施例61:根据实施例1至60中任一项所述的方法,其中抗CD79b抗体包含:(i)重链,其包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列:和(ii)轻链,其包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0980] 示例性实施例62:根据实施例1至61中任一项所述的方法,其中免疫缀合物为维泊

妥珠单抗。

[0981] 示例性实施例63:一种用于治疗有此需要的人类患者的DLBCL的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[0982] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量施用,

[0983] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量施用,

[0984] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量施用,

[0985] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量施用,以及

[0986] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量施用;

[0987] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,

[0988] 其中该参考PFS为已接受对照治疗的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:

[0989] (a) 利妥昔单抗,

[0990] (b) 环磷酰胺,

[0991] (c) 多柔比星,

[0992] (d) 长春新碱,以及

[0993] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[0994] 不存在维泊妥珠单抗。

[0995] 示例性实施例64:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[0996] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[0997] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[0998] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[0999] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1000] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1001] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少20%,或者该多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少25%,

[1002] 该对照治疗包括:

[1003] (a) 利妥昔单抗,

[1004] (b) 环磷酰胺,

[1005] (c) 多柔比星,

[1006] (d) 长春新碱,以及

[1007] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1008] 不存在维泊妥珠单抗。

[1009] 示例性实施例65:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[1010] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1011] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1012] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1013] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1014] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1015] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活(PFS)的风险比不超过0.75,或者该多个人类患者的无进展存活(PFS)的风险比不超过0.78,或者该多个人类患者的无进展存活(PFS)的风险比不超过0.79,

[1016] 该对照治疗包括:

[1017] (a) 利妥昔单抗,

[1018] (b) 环磷酰胺,

[1019] (c) 多柔比星,

[1020] (d) 长春新碱,以及

[1021] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1022] 不存在维泊妥珠单抗。

[1023] 示例性实施例66:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[1024] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1025] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1026] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1027] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1028] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1029] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起至少75%的24个月无进展存活率(PFS24)。

[1030] 示例性实施例67:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[1031] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1032] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1033] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1034] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1035] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量

口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1036] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)与参考PFS24相比得到改善,

[1037] 其中参考PFS24为已接受对照治疗的多个人类患者的24个月无进展存活率,该对照治疗包括:

[1038] (a) 利妥昔单抗,

[1039] (b) 环磷酰胺,

[1040] (c) 多柔比星,

[1041] (d) 长春新碱,以及

[1042] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1043] 不存在维泊妥珠单抗。

[1044] 示例性实施例68:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[1045] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1046] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1047] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1048] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1049] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1050] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)与参考PFS24相比改善至少约6%,

[1051] 其中参考PFS24为已接受对照治疗的多个人类患者的24个月无进展存活率,该对照治疗包括:

[1052] (a) 利妥昔单抗,

[1053] (b) 环磷酰胺,

[1054] (c) 多柔比星,

[1055] (d) 长春新碱,以及

[1056] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1057] 不存在维泊妥珠单抗。

[1058] 示例性实施例69:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[1059] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1060] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1061] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1062] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1063] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1064] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起至少65%、或70%、或75%的36个月无进展存活率(PFS36)。

[1065] 示例性实施例70:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[1066] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1067] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1068] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1069] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1070] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1071] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的36个月无进展存活率(PFS36)与参考PFS36相比得到改善,

[1072] 其中参考PFS36为已接受对照治疗的多个人类患者的36个月无进展存活率,该对照治疗包括:

[1073] (a) 利妥昔单抗,

[1074] (b) 环磷酰胺,

[1075] (c) 多柔比星,

[1076] (d) 长春新碱,以及

[1077] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1078] 不存在维泊妥珠单抗。

[1079] 示例性实施例71:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[1080] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1081] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1082] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1083] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1084] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1085] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的36个月无进展存活率(PFS36)与参考PFS36相比改善至少约6%、7%、8%、9%或10%,

[1086] 其中参考PFS36为已接受对照治疗的多个人类患者的36个月无进展存活率,该对

照治疗包括:

[1087] (a) 利妥昔单抗,

[1088] (b) 环磷酰胺,

[1089] (c) 多柔比星,

[1090] (d) 长春新碱,以及

[1091] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1092] 不存在维泊妥珠单抗。

[1093] 示例性实施例72:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[1094] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1095] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1096] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1097] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1098] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1099] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的总存活(OS)与参考OS相比得到改善,

[1100] 其中该参考OS为已接受对照治疗的多个人类患者的OS,该对照治疗包括:

[1101] (a) 利妥昔单抗,

[1102] (b) 环磷酰胺,

[1103] (c) 多柔比星,

[1104] (d) 长春新碱,以及

[1105] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1106] 不存在维泊妥珠单抗。

[1107] 示例性实施例73:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[1108] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1109] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1110] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1111] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1112] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1113] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的总存活(OS)的风险比不超过1.0、0.99、0.98、0.97、0.96、0.95、0.9、0.85或0.8,该对照治疗包括:

- [1114] (a) 利妥昔单抗,
- [1115] (b) 环磷酰胺,
- [1116] (c) 多柔比星,
- [1117] (d) 长春新碱,以及
- [1118] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [1119] 不存在维泊妥珠单抗。
- [1120] 示例性实施例74:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:
- [1121] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,
- [1122] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1123] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1124] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及
- [1125] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;
- [1126] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})与参考EFS_{eff}相比得到改善,
- [1127] 其中参考EFS_{eff}为已接受对照治疗的多个人类患者的EFS_{eff},该对照治疗包括:
- [1128] (a) 利妥昔单抗,
- [1129] (b) 环磷酰胺,
- [1130] (c) 多柔比星,
- [1131] (d) 长春新碱,以及
- [1132] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [1133] 不存在维泊妥珠单抗。
- [1134] 示例性实施例75:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:
- [1135] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,
- [1136] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1137] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1138] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及
- [1139] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;
- [1140] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})的风险比不超过0.77,或者该多个人类患者的EFS_{eff}的风险比不超过0.81,
- [1141] 该对照治疗包括:

- [1142] (a) 利妥昔单抗,
- [1143] (b) 环磷酰胺,
- [1144] (c) 多柔比星,
- [1145] (d) 长春新碱,以及
- [1146] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [1147] 不存在维泊妥珠单抗。
- [1148] 示例性实施例76:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:
- [1149] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,
- [1150] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1151] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1152] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及
- [1153] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;
- [1154] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者在治疗结束(EOT)时至少约77%的完全缓解(CR)率,其中该CR率是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)来评定的。
- [1155] 示例性实施例77:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:
- [1156] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,
- [1157] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1158] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1159] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及
- [1160] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;
- [1161] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:该多个人类患者在治疗结束(EOT)时的客观缓解率(ORR)为至少约84%,或该多个人类患者在EOT时的ORR为至少约85%,
- [1162] 其中ORR是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)来评定的。
- [1163] 示例性实施例78:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:
- [1164] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,
- [1165] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1166] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1167] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及
- [1168] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量

口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1169] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起与参考PFS36相比,该多个人类患者的36个月无进展存活率(PFS36)的风险比不超过0.75,其中参考PFS36为已接受对照治疗的多个人类患者的36个月无进展存活率,该对照治疗包括:

[1170] (a) 利妥昔单抗,

[1171] (b) 环磷酰胺,

[1172] (c) 多柔比星,

[1173] (d) 长春新碱,以及

[1174] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1175] 不存在维泊妥珠单抗。

[1176] 示例性实施例79:根据实施例62至78中任一项所述的方法,其中向人类患者施用维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松。

[1177] 示例性实施例80:根据实施例62至78中任一项所述的方法,其中向人类患者施用维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松龙。

[1178] 示例性实施例81:根据实施例62至78中任一项所述的方法,其中向人类患者施用维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和甲泼尼龙。

[1179] 示例性实施例82:根据实施例63至81中任一项所述的方法,其中在每个21天周期的第1天向人类患者依序施用维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。

[1180] 示例性实施例83:根据实施例82所述的方法,其中泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是在利妥昔单抗之前施用;利妥昔单抗是在维泊妥珠单抗之前施用;并且维泊妥珠单抗是在环磷酰胺和多柔比星之前施用。

[1181] 示例性实施例84:根据实施例63至83中任一项所述的方法,该方法进一步包括:

[1182] (a) 在第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间向人类患者施用利妥昔单抗单一疗法;或者

[1183] (b) 在第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间向人类患者施用利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。

[1184] 示例性实施例85:根据实施例84所述的方法,该方法包括在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量向人类患者静脉内施用利妥昔单抗单一疗法。

[1185] 示例性实施例86:根据实施例84所述的方法,该方法包括向人类患者施用利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,其中:

[1186] (a) 利妥昔单抗是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;

[1187] (b) 环磷酰胺是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;

[1188] (c) 多柔比星是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;并且

[1189] (d) 泼尼松是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或者甲泼尼龙是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用。

[1190] 示例性实施例87:根据实施例1至15、18至22、25至47、50至51、54至65、67至68、70至75、78至86中任一项所述的方法,其中利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是在每个21天周期的第1天依序施用。

[1191] 示例性实施例88:根据实施例87所述的方法,其中泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是在利妥昔单抗之前施用;并且利妥昔单抗是在环磷酰胺、多柔比星和长春新碱之前施用。

[1192] 示例性实施例89:根据实施例1至15、18至22、25至47、50至51、54至65、67至68、70至75、78至88中任一项所述的方法,其中对照治疗进一步包括:

[1193] (a) 在第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间的利妥昔单抗单一疗法;或者

[1194] (b) 在第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间的利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。

[1195] 示例性实施例90:根据实施例89所述的方法,其中对照治疗进一步包括在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用的利妥昔单抗单一疗法。

[1196] 示例性实施例91:根据实施例89所述的方法,其中对照治疗进一步包括在第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间的利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,其中:

[1197] (a) 利妥昔单抗是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;

[1198] (b) 环磷酰胺是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;

[1199] (c) 多柔比星是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;

[1200] (d) 长春新碱是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 并且每剂至多2mg的剂量静脉内施用;并且

[1201] (e) 泼尼松是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或者甲泼尼龙是在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用。

[1202] 示例性实施例92:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1203] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内施用,

[1204] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,

[1205] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,

[1206] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,以及

[1207] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[1208] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1209] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1210] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1211] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,

[1212] 其中该参考PFS为已接受对照治疗的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:

[1213] (a) 利妥昔单抗,

[1214] (b) 环磷酰胺,

[1215] (c) 多柔比星,

[1216] (d) 长春新碱,以及

[1217] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1218] 不存在维泊妥珠单抗。

[1219] 示例性实施例93:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1220] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1221] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1222] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1223] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1224] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[1225] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1226] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1227] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/

m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1228] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少20%,或者该多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少25%,该对照治疗包括:

[1229] (a) 利妥昔单抗,

[1230] (b) 环磷酰胺,

[1231] (c) 多柔比星,

[1232] (d) 长春新碱,以及

[1233] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1234] 不存在维泊妥珠单抗。

[1235] 示例性实施例94:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1236] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1237] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1238] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1239] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1240] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[1241] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1242] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1243] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1244] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活(PFS)的风险比不超过0.75,或者该多个人类患者的PFS的风险比不超过0.78,或者该多个人类患者的PFS的风险比不超过0.79,

[1245] 该对照治疗包括:

[1246] (a) 利妥昔单抗,

[1247] (b) 环磷酰胺,

[1248] (c) 多柔比星,

[1249] (d) 长春新碱,以及

[1250] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1251] 不存在维泊妥珠单抗。

[1252] 示例性实施例95:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1253] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1254] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1255] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1256] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1257] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[1258] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1259] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1260] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1261] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起至少75%的24个月无进展存活率(PFS24)。

[1262] 示例性实施例96:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1263] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1264] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1265] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1266] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1267] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量

静脉内施用;并且

[1268] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1269] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1270] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1271] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)与参考PFS24相比得到改善,

[1272] 其中参考PFS24为已接受对照治疗的多个人类患者的24个月无进展存活率,该对照治疗包括:

[1273] (a) 利妥昔单抗,

[1274] (b) 环磷酰胺,

[1275] (c) 多柔比星,

[1276] (d) 长春新碱,以及

[1277] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1278] 不存在维泊妥珠单抗。

[1279] 示例性实施例97:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1280] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1281] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1282] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1283] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1284] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[1285] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1286] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1287] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5

天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1288] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)与参考PFS24相比改善至少约6%,

[1289] 其中参考PFS24为已接受对照治疗的多个人类患者的24个月无进展存活率,该对照治疗包括:

[1290] (a) 利妥昔单抗,

[1291] (b) 环磷酰胺,

[1292] (c) 多柔比星,

[1293] (d) 长春新碱,以及

[1294] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1295] 不存在维泊妥珠单抗。

[1296] 示例性实施例98:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1297] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1298] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1299] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1300] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1301] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[1302] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1303] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1304] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1305] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起至少70%、或75%、或80%的36个月无进展存活率(PFS36)。

[1306] 示例性实施例99:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1307] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,
[1308] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,
[1309] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,
[1310] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及
[1311] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[1312] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1313] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1314] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1315] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的36个月无进展存活率(PFS36)与参考PFS36相比得到改善,

[1316] 其中参考PFS36为已接受对照治疗的多个人类患者的36个月无进展存活率,该对照治疗包括:

[1317] (a) 利妥昔单抗,

[1318] (b) 环磷酰胺,

[1319] (c) 多柔比星,

[1320] (d) 长春新碱,以及

[1321] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1322] 不存在维泊妥珠单抗。

[1323] 示例性实施例100:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1324] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1325] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1326] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1327] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1328] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[1329] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1330] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1331] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1332] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的36个月无进展存活率(PFS36)与参考PFS36相比改善至少约6%、7%、8%、9%或10%,

[1333] 其中参考PFS36为已接受对照治疗的多个人类患者的36个月无进展存活率,该对照治疗包括:

[1334] (a) 利妥昔单抗,

[1335] (b) 环磷酰胺,

[1336] (c) 多柔比星,

[1337] (d) 长春新碱,以及

[1338] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1339] 不存在维泊妥珠单抗。

[1340] 示例性实施例101:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1341] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1342] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1343] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1344] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1345] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[1346] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1347] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1348] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中

每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1349] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的总存活(OS)与参考OS相比得到改善,

[1350] 其中该参考OS为已接受对照治疗的多个人类患者的OS,该对照治疗包括:

[1351] (a) 利妥昔单抗,

[1352] (b) 环磷酰胺,

[1353] (c) 多柔比星,

[1354] (d) 长春新碱,以及

[1355] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1356] 不存在维泊妥珠单抗。

[1357] 示例性实施例102:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1358] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1359] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1360] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1361] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1362] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[1363] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1364] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1365] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1366] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的总存活(OS)的风险比不超过1.0,该对照治疗包括:

[1367] (a) 利妥昔单抗,

[1368] (b) 环磷酰胺,

[1369] (c) 多柔比星,

[1370] (d) 长春新碱,以及

- [1371] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [1372] 不存在维泊妥珠单抗。
- [1373] 示例性实施例103:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:
- [1374] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,
- [1375] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1376] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1377] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及
- [1378] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且
- [1379] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:
- [1380] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者
- [1381] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;
- [1382] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})与参考EFS_{eff}相比得到改善,
- [1383] 其中参考EFS_{eff}为已接受对照治疗的多个人类患者的EFS_{eff},该对照治疗包括:
- [1384] (a) 利妥昔单抗,
- [1385] (b) 环磷酰胺,
- [1386] (c) 多柔比星,
- [1387] (d) 长春新碱,以及
- [1388] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [1389] 不存在维泊妥珠单抗。
- [1390] 示例性实施例104:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:
- [1391] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,
- [1392] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1393] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1394] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及
- [1395] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量

口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[1396] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1397] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1398] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1399] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})的风险比不超过0.77,或者该多个人类患者的EFS_{eff}的风险比不超过0.81,

[1400] 该对照治疗包括:

[1401] (a) 利妥昔单抗,

[1402] (b) 环磷酰胺,

[1403] (c) 多柔比星,

[1404] (d) 长春新碱,以及

[1405] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1406] 不存在维泊妥珠单抗。

[1407] 示例性实施例105:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1408] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1409] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1410] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1411] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1412] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[1413] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1414] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1415] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/

m^2 的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $80\text{mg}/\text{天}$ 的剂量静脉内施用;

[1416] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者在治疗结束(EOT)时至少约77%的完全缓解(CR)率,其中该CR率是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)来评定的。

[1417] 示例性实施例106:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1418] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内施用,

[1419] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,

[1420] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,

[1421] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,以及

[1422] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $80\text{mg}/\text{天}$ 的剂量静脉内施用;并且

[1423] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1424] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;或者

[1425] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $80\text{mg}/\text{天}$ 的剂量静脉内施用;

[1426] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:该多个人类患者在治疗结束(EOT)时的客观缓解率(ORR)为至少约84%,或该多个人类患者在EOT时的ORR为至少约85%,

[1427] 其中ORR是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)来评定的。

[1428] 示例性实施例107:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1429] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内施用,

[1430] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,

[1431] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,

[1432] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,以及

[1433] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[1434] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1435] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1436] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1437] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起与参考PFS36相比,该多个人类患者的36个月无进展存活率(PFS36)的风险比不超过0.7,

[1438] 其中参考PFS36为已接受对照治疗的多个人类患者的36个月无进展存活率,该对照治疗包括::

[1439] (a) 利妥昔单抗,

[1440] (b) 环磷酰胺,

[1441] (c) 多柔比星,

[1442] (d) 长春新碱,以及

[1443] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1444] 不存在维泊妥珠单抗。

[1445] 示例性实施例108:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1446] (a) 维泊妥珠单抗,

[1447] (b) 利妥昔单抗,

[1448] (c) 环磷酰胺,

[1449] (d) 多柔比星,以及

[1450] (e) 泼尼松;

[1451] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比得到改善,

[1452] 其中该参考PFS为已接受对照治疗的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:

[1453] (a) 利妥昔单抗,

[1454] (b) 环磷酰胺,

[1455] (c) 多柔比星,

[1456] (d) 长春新碱,以及

- [1457] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙，
- [1458] 不存在维泊妥珠单抗。
- [1459] 示例性实施例109：一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法，该方法包括向该人类患者施用有效量的：
- [1460] (a) 维泊妥珠单抗，
- [1461] (b) 利妥昔单抗，
- [1462] (c) 环磷酰胺，
- [1463] (d) 多柔比星，以及
- [1464] (e) 泼尼松；
- [1465] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起：与对照治疗相比，该多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少20%，或者该多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少25%，
- [1466] 该对照治疗包括：
- [1467] (a) 利妥昔单抗，
- [1468] (b) 环磷酰胺，
- [1469] (c) 多柔比星，
- [1470] (d) 长春新碱，以及
- [1471] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙，
- [1472] 不存在维泊妥珠单抗。
- [1473] 示例性实施例110：一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法，该方法包括向该人类患者施用有效量的：
- [1474] (a) 维泊妥珠单抗，
- [1475] (b) 利妥昔单抗，
- [1476] (c) 环磷酰胺，
- [1477] (d) 多柔比星，以及
- [1478] (e) 泼尼松；
- [1479] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起：与对照治疗相比，该多个人类患者的无进展存活(PFS)的风险比不超过0.75，或者该多个人类患者的PFS的风险比不超过0.78，或者该多个人类患者的PFS的风险比不超过0.79，
- [1480] 该对照治疗包括：
- [1481] (a) 利妥昔单抗，
- [1482] (b) 环磷酰胺，
- [1483] (c) 多柔比星，
- [1484] (d) 长春新碱，以及
- [1485] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙，
- [1486] 不存在维泊妥珠单抗。
- [1487] 示例性实施例111：一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法，该方法包括向该人类患者施用有效量的：
- [1488] (a) 维泊妥珠单抗，

- [1489] (b) 利妥昔单抗,
- [1490] (c) 环磷酰胺,
- [1491] (d) 多柔比星,以及
- [1492] (e) 泼尼松;
- [1493] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起至少75%的24个月无进展存活率(PFS24)。
- [1494] 示例性实施例112:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:
- [1495] (a) 维泊妥珠单抗,
- [1496] (b) 利妥昔单抗,
- [1497] (c) 环磷酰胺,
- [1498] (d) 多柔比星,以及
- [1499] (e) 泼尼松;
- [1500] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)与参考PFS24相比得到改善,
- [1501] 其中参考PFS24为已接受对照治疗的多个人类患者的24个月无进展存活率,该对照治疗包括:
- [1502] (a) 利妥昔单抗,
- [1503] (b) 环磷酰胺,
- [1504] (c) 多柔比星,
- [1505] (d) 长春新碱,以及
- [1506] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [1507] 不存在维泊妥珠单抗。
- [1508] 示例性实施例113:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:
- [1509] (a) 维泊妥珠单抗,
- [1510] (b) 利妥昔单抗,
- [1511] (c) 环磷酰胺,
- [1512] (d) 多柔比星,以及
- [1513] (e) 泼尼松;
- [1514] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)与参考PFS24相比改善至少约6%,
- [1515] 其中参考PFS24为已接受对照治疗的多个人类患者的24个月无进展存活率,该对照治疗包括:
- [1516] (a) 利妥昔单抗,
- [1517] (b) 环磷酰胺,
- [1518] (c) 多柔比星,
- [1519] (d) 长春新碱,以及
- [1520] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1521] 不存在维泊妥珠单抗。

[1522] 示例性实施例114:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1523] (a) 维泊妥珠单抗,

[1524] (b) 利妥昔单抗,

[1525] (c) 环磷酰胺,

[1526] (d) 多柔比星,以及

[1527] (e) 泼尼松;

[1528] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})与参考 EFS_{eff} 相比得到改善,

[1529] 其中参考 EFS_{eff} 为已接受对照治疗的多个人类患者的 EFS_{eff} ,该对照治疗包括:

[1530] (a) 利妥昔单抗,

[1531] (b) 环磷酰胺,

[1532] (c) 多柔比星,

[1533] (d) 长春新碱,以及

[1534] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1535] 不存在维泊妥珠单抗。

[1536] 示例性实施例115:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1537] (a) 维泊妥珠单抗,

[1538] (b) 利妥昔单抗,

[1539] (c) 环磷酰胺,

[1540] (d) 多柔比星,以及

[1541] (e) 泼尼松;

[1542] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的无事件存活-疗效(EFS_{eff})的风险比不超过0.77,或者该多个人类患者的 EFS_{eff} 的风险比不超过0.81,

[1543] 该对照治疗包括:

[1544] (a) 利妥昔单抗,

[1545] (b) 环磷酰胺,

[1546] (c) 多柔比星,

[1547] (d) 长春新碱,以及

[1548] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1549] 不存在维泊妥珠单抗。

[1550] 示例性实施例116:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1551] (a) 维泊妥珠单抗,

[1552] (b) 利妥昔单抗,

[1553] (c) 环磷酰胺,

[1554] (d) 多柔比星,以及

[1555] (e) 泼尼松;

[1556] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者在治疗结束 (EOT) 时至少约77%的完全缓解 (CR) 率,其中该CR率是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (PET-CT) 来评定的。

[1557] 示例性实施例117:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1558] (a) 维泊妥珠单抗,

[1559] (b) 利妥昔单抗,

[1560] (c) 环磷酰胺,

[1561] (d) 多柔比星,以及

[1562] (e) 泼尼松;

[1563] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:该多个人类患者在治疗结束 (EOT) 时的客观缓解率 (ORR) 为至少约84%,或该多个人类患者在EOT时的ORR为至少约85%,

[1564] 其中ORR是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (PET-CT) 来评定的。

[1565] 示例性实施例118:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[1566] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1567] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1568] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1569] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1570] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;

[1571] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,

[1572] 其中该参考PFS为已接受对照治疗的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:

[1573] (a) 利妥昔单抗,

[1574] (b) 环磷酰胺,

[1575] (c) 多柔比星,

[1576] (d) 长春新碱,以及

[1577] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1578] 不存在维泊妥珠单抗。

[1579] 示例性实施例119:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[1580] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1581] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1582] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1583] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1584] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量

口服施用;并且

[1585] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[1586] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[1587] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;以及泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;

[1588] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,

[1589] 其中该参考PFS为已接受对照治疗的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:

[1590] (a) 利妥昔单抗,

[1591] (b) 环磷酰胺,

[1592] (c) 多柔比星,

[1593] (d) 长春新碱,以及

[1594] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1595] 不存在维泊妥珠单抗。

[1596] 示例性实施例120:根据实施例1至119中任一项所述的方法,该方法进一步包括向人类患者施用抗组胺药、镇痛药和/或解热药。

[1597] 示例性实施例121:根据实施例1至120中任一项所述的方法,该方法进一步包括向人类患者施用针对中性粒细胞减少症的预防性疗法。

[1598] 示例性实施例122:根据实施例121所述的方法,该方法包括向人类患者施用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 。

[1599] 示例性实施例123:根据实施例122所述的方法,其中G-CSF为非格司亭、或来格司亭、或培非格司亭。

[1600] 示例性实施例124:根据实施例1至123中任一项所述的方法,其中人类患者具有高肿瘤负荷。

[1601] 示例性实施例125:根据实施例124所述的方法,其中人类患者具有至少约25×10⁹/L的淋巴细胞计数。

[1602] 示例性实施例126:根据实施例124所述的方法,其中人类患者患有巨块淋巴结病。

[1603] 示例性实施例127:根据实施例1至126中任一项所述的方法,其中人类患者处于发展肿瘤溶解综合征的风险中。

[1604] 示例性实施例128:根据实施例127所述的方法,该方法进一步包括向人类患者施用针对肿瘤溶解综合征的预防性疗法。

[1605] 示例性实施例129:根据实施例128所述的方法,其中针对肿瘤溶解综合征的预防性疗法包括向人类患者施用别嘌呤醇或拉布立酶。

[1606] 示例性实施例130:根据实施例128或实施例129所述的方法,其中针对肿瘤溶解综合征的预防性疗法包括水化方案。

[1607] 示例性实施例131:根据实施例130所述的方法,其中水化方案包括在针对DLBCL的治疗开始之前1天与2天之间开始向人类患者施用约3升/天的液体。

[1608] 示例性实施例132:根据实施例1至131中任一项所述的方法,其中人类患者患有先前未经治疗的DLBCL。

[1609] 示例性实施例133:根据实施例1至132中任一项所述的方法,其中DLBCL为CD20阳性。

[1610] 示例性实施例134:根据实施例1至133中任一项所述的方法,其中DLBCL为DLBCL,非特指型(NOS)。

[1611] 示例性实施例135:根据实施例134所述的方法,其中DLBCL为生发中心B细胞型DLBCL。

[1612] 示例性实施例136:根据实施例134所述的方法,其中DLBCL为活化B细胞型DLBCL。

[1613] 示例性实施例137:根据实施例1至133中任一项所述的方法,其中DLBCL为:

[1614] (a) 富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤;

[1615] (b) 艾巴氏病毒阳性DLBCL,NOS;

[1616] (c) ALK阳性大B细胞淋巴瘤;

[1617] (d) HHV8阳性DLBCL,NOS;

[1618] (e) 包含MYC、BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤(双打击淋巴瘤或三打击淋巴瘤);或

[1619] (h) 高级别B细胞淋巴瘤,NOS。

[1620] 示例性实施例138:根据实施例1至137中任一项所述的方法,其中人类患者具有在2与5之间的国际预后指数(IPI)评分。

[1621] 示例性实施例139:根据实施例138所述的方法,其中人类患者具有为2的IPI评分。

[1622] 示例性实施例140:根据实施例138所述的方法,其中人类患者具有在3与5之间的IPI评分。

[1623] 示例性实施例141:根据实施例1至140中任一项所述的方法,其中人类患者为成人。

[1624] 示例性实施例142:根据实施例1至141中任一项所述的方法,其中人类患者具有为0、1或2的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态。

[1625] 示例性实施例143:根据实施例1至142中任一项所述的方法,其中人类患者具有至少一个二维可测量的病变。

[1626] 示例性实施例144:根据实施例143所述的方法,其中至少一个二维可测量的病变具有如通过计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)所测量的在其最长维度上大于1.5cm的尺寸。

[1627] 示例性实施例145:根据实施例1至144中任一项所述的方法,其中人类患者在针对DLBCL的治疗开始之前未患有大于1级的周围神经病。

[1628] 示例性实施例146:根据实施例1至145中任一项所述的方法,其中人类患者在针对DLBCL的治疗开始之前未患有脱髓鞘形式的腓骨肌萎缩症。

[1629] 示例性实施例147:根据实施例1至146中任一项所述的方法,其中人类患者在针对DLBCL的治疗开始之前不具有惰性淋巴瘤病史。

[1630] 示例性实施例148:根据实施例1至147中任一项所述的方法,其中人类患者在开始治疗DLBCL之前未患有:

[1631] (a) 3B级滤泡性淋巴瘤,

[1632] (b) 无法分类、具有介于DLBCL与经典霍奇金淋巴瘤之间的特征的B细胞淋巴瘤,

[1633] (c) 灰区淋巴瘤,

[1634] (d) 原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤,

[1635] (e) 伯基特淋巴瘤,

[1636] (f) 原发性或继发性受累的中枢神经系统(CNS)淋巴瘤,

[1637] (g) 原发性渗出性DLBCL,或

[1638] (h) 原发性皮肤DLBCL。

[1639] 示例性实施例149:根据实施例1至148中任一项所述的方法,其中人类患者先前未对DLBCL进行过治疗。

[1640] 示例性实施例150:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中疾病进展或复发是使用2014年卢加诺恶性淋巴瘤分类来评定的,并且死亡是由任何原因造成的。

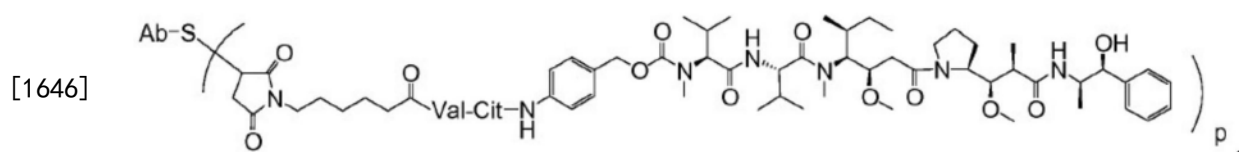
[1641] 示例性实施例151:一种试剂盒,其包括维泊妥珠单抗,该维泊妥珠单抗用于按照根据实施例62至150中任一项所述的方法与利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙组合使用来治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的有此需要的人类患者。

[1642] 示例性实施例152:根据实施例151所述的试剂盒,其中DLBCL为先前未经治疗的DLBCL。

[1643] 示例性实施例153:维泊妥珠单抗,其用于按照根据实施例62至150中任一项所述的方法与利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙组合使用来治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的有此需要的人类患者。

[1644] 示例性实施例154:根据实施例153所述的维泊妥珠单抗,其中DLBCL为先前未经治疗的DLBCL。

[1645] 示例性实施例155:一种试剂盒,其包括包含下式的免疫缀合物:



[1647] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,该免疫缀合物用于按照根据实施例1至150中任一项所述的方法与利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙组合使用来治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的有此需要的人类患者。

[1648] 示例性实施例156:根据实施例155所述的试剂盒,其中DLBCL为先前未经治疗的DLBCL。

[1664] 示例性实施例164:根据实施例155或实施例156所述的试剂盒,或根据实施例157或实施例158所述的免疫缀合物,其中免疫缀合物为维泊妥珠单抗。

[1665] 示例性实施例165:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1666] (a) 维泊妥珠单抗,

[1667] (b) 利妥昔单抗,

[1668] (c) 环磷酰胺,

[1669] (d) 多柔比星,以及

[1670] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1671] 其中向人类患者施用此类治疗延长该人类患者的无进展存活(PFS)的持续时间,

[1672] 其中该人类患者患有先前未经治疗的DLBCL并且具有以下特征中的至少一者:

[1673] a) ≤ 65 岁,或 >65 岁,或至少60岁;

[1674] b) 由组织病理学鉴别的高级别B细胞淋巴瘤-NOS,或包含MYC和BCL2和/或BCL6重排的HGBL;

[1675] c) 活化B细胞样(ABC)亚型DLBCL,或双表达淋巴瘤(DEL;BCL2和MYC过表达),或不具有由MYC以及BCL2及/或BCL6重排所定义的双打击或三打击淋巴瘤的DLBCL;

[1676] d) 低Ann-Arbor分期(I至II),或较高Ann-Arbor分期(III、IV);

[1677] e) 正常基线LDH水平,或升高的基线LDH水平;

[1678] f) 基线时骨髓受累;

[1679] g) 0至1个结外部位或2+个结外部位;以及

[1680] h) 基线时不存在巨块病变。

[1681] 示例性实施例166:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1682] (a) 维泊妥珠单抗,

[1683] (b) 利妥昔单抗,

[1684] (c) 环磷酰胺,

[1685] (d) 多柔比星,以及

[1686] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1687] 其中人类患者的年龄大于60岁,

[1688] 其中向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比得到改善,并且

[1689] 其中该参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于60岁的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:

[1690] (a) 利妥昔单抗,

[1691] (b) 环磷酰胺,

[1692] (c) 多柔比星,

[1693] (d) 长春新碱,以及

[1694] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1695] 不存在维泊妥珠单抗。

[1696] 示例性实施例167:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1697] (a) 维泊妥珠单抗,

[1698] (b) 利妥昔单抗,

[1699] (c) 环磷酰胺,

[1700] (d) 多柔比星,以及

[1701] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1702] 其中人类患者的年龄大于65岁,

[1703] 其中向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比得到改善,并且

[1704] 其中该参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于65岁的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:

[1705] (a) 利妥昔单抗,

[1706] (b) 环磷酰胺,

[1707] (c) 多柔比星,

[1708] (d) 长春新碱,以及

[1709] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1710] 不存在维泊妥珠单抗。

[1711] 示例性实施例168:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1712] (a) 维泊妥珠单抗,

[1713] (b) 利妥昔单抗,

[1714] (c) 环磷酰胺,

[1715] (d) 多柔比星,以及

[1716] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1717] 其中人类患者具有在3与5之间的国际预后指数(IPI)评分,

[1718] 其中向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比得到改善,并且

[1719] 其中该参考PFS为已接受对照治疗的具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:

[1720] (a) 利妥昔单抗,

[1721] (b) 环磷酰胺,

[1722] (c) 多柔比星,

[1723] (d) 长春新碱,以及

[1724] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1725] 不存在维泊妥珠单抗。

[1726] 示例性实施例169:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1727] (a) 维泊妥珠单抗,

- [1728] (b) 利妥昔单抗,
- [1729] (c) 环磷酰胺,
- [1730] (d) 多柔比星,以及
- [1731] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [1732] 其中人类患者的年龄大于60岁并且具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,
- [1733] 其中向年龄大于60岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且
- [1734] 其中该参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于60岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:
- [1735] (a) 利妥昔单抗,
- [1736] (b) 环磷酰胺,
- [1737] (c) 多柔比星,
- [1738] (d) 长春新碱,以及
- [1739] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [1740] 不存在维泊妥珠单抗。
- [1741] 示例性实施例170:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:
- [1742] (a) 维泊妥珠单抗,
- [1743] (b) 利妥昔单抗,
- [1744] (c) 环磷酰胺,
- [1745] (d) 多柔比星,以及
- [1746] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [1747] 其中人类患者的年龄大于65岁并且具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,
- [1748] 其中向年龄大于65岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且
- [1749] 其中该参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于65岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS,该对照治疗包括:
- [1750] (a) 利妥昔单抗,
- [1751] (b) 环磷酰胺,
- [1752] (c) 多柔比星,
- [1753] (d) 长春新碱,以及
- [1754] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [1755] 不存在维泊妥珠单抗。
- [1756] 示例性实施例171:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:
- [1757] (a) 维泊妥珠单抗,
- [1758] (b) 利妥昔单抗,
- [1759] (c) 环磷酰胺,
- [1760] (d) 多柔比星,以及

- [1761] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙；
- [1762] 其中该人类患者患有活化B细胞(ABC)型DLBCL，
- [1763] 其中向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比得到改善，并且
- [1764] 其中该参考PFS为已接受对照治疗的患有ABC型DLBCL的多个人类患者的PFS，该对照治疗包括：
- [1765] (a) 利妥昔单抗，
- [1766] (b) 环磷酰胺，
- [1767] (c) 多柔比星，
- [1768] (d) 长春新碱，以及
- [1769] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙，
- [1770] 不存在维泊妥珠单抗。
- [1771] 示例性实施例172：一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法，该方法包括向该人类患者施用有效量的：
- [1772] (a) 维泊妥珠单抗，
- [1773] (b) 利妥昔单抗，
- [1774] (c) 环磷酰胺，
- [1775] (d) 多柔比星，以及
- [1776] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙；
- [1777] 其中该人类患者患有双表达淋巴瘤(DEL)型DLBCL，
- [1778] 其中向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比得到改善，并且
- [1779] 其中该参考PFS为已接受对照治疗的患有DEL型DLBCL的多个人类患者的PFS，该对照治疗包括：
- [1780] (a) 利妥昔单抗，
- [1781] (b) 环磷酰胺，
- [1782] (c) 多柔比星，
- [1783] (d) 长春新碱，以及
- [1784] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙，
- [1785] 不存在维泊妥珠单抗。
- [1786] 示例性实施例173：一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法，该方法包括向该人类患者施用有效量的：
- [1787] (a) 维泊妥珠单抗，
- [1788] (b) 利妥昔单抗，
- [1789] (c) 环磷酰胺，
- [1790] (d) 多柔比星，以及
- [1791] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙；
- [1792] 其中：
- [1793] (i) 人类患者的年龄大于60岁，并且其中向年龄大于60岁的多个人类患者施用此

类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的分层风险比不超过 0.72,或者

[1794] (ii) 人类患者的年龄大于65岁,并且其中向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的PFS的分层风险比不超过0.79;

[1795] 其中该对照治疗包括:

[1796] (a) 利妥昔单抗,

[1797] (b) 环磷酰胺,

[1798] (c) 多柔比星,

[1799] (d) 长春新碱,以及

[1800] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1801] 不存在维泊妥珠单抗。

[1802] 示例性实施例174:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1803] (a) 维泊妥珠单抗,

[1804] (b) 利妥昔单抗,

[1805] (c) 环磷酰胺,

[1806] (d) 多柔比星,以及

[1807] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1808] 其中该人类患者具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,并且

[1809] 其中向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的分层风险比不超过0.68,该对照治疗包括:

[1810] (a) 利妥昔单抗,

[1811] (b) 环磷酰胺,

[1812] (c) 多柔比星,

[1813] (d) 长春新碱,以及

[1814] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1815] 不存在维泊妥珠单抗。

[1816] 示例性实施例175:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1817] (a) 维泊妥珠单抗,

[1818] (b) 利妥昔单抗,

[1819] (c) 环磷酰胺,

[1820] (d) 多柔比星,以及

[1821] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1822] 其中:

[1823] (i) 人类患者患有活化B细胞 (ABC) 型DLBCL,并且其中向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的分层风险比不超过0.31,或者

[1824] (ii) 人类患者患有双表达淋巴瘤 (DEL) 型DLBCL,并且其中向患有DEL型DLBCL的多

个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,该多个人类患者的PFS的分层风险比不超过0.62;

[1825] 其中该对照治疗包括:

[1826] (a) 利妥昔单抗,

[1827] (b) 环磷酰胺,

[1828] (c) 多柔比星,

[1829] (d) 长春新碱,以及

[1830] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1831] 不存在维泊妥珠单抗。

[1832] 示例性实施例176:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1833] (a) 维泊妥珠单抗,

[1834] (b) 利妥昔单抗,

[1835] (c) 环磷酰胺,

[1836] (d) 多柔比星,以及

[1837] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1838] 其中:

[1839] (i) 人类患者的年龄大于60岁,并且其中向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活(PFS)的未分层风险比不超过0.72;或者与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活(PFS)的未分层风险比不超过0.76,或者

[1840] (ii) 人类患者的年龄大于65岁,并且其中向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的PFS的未分层风险比不超过0.77;或者与对照治疗相比,该多个人类患者的PFS的未分层风险比不超过0.78;

[1841] 其中该对照治疗包括:

[1842] (a) 利妥昔单抗,

[1843] (b) 环磷酰胺,

[1844] (c) 多柔比星,

[1845] (d) 长春新碱,以及

[1846] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1847] 不存在维泊妥珠单抗。

[1848] 示例性实施例177:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1849] (a) 维泊妥珠单抗,

[1850] (b) 利妥昔单抗,

[1851] (c) 环磷酰胺,

[1852] (d) 多柔比星,以及

[1853] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1854] 其中人类患者具有在3与5之间的国际预后指数(IPI)评分,并且

[1855] 其中向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.71,或者该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.75,

[1856] 该对照治疗包括:

[1857] (a) 利妥昔单抗,

[1858] (b) 环磷酰胺,

[1859] (c) 多柔比星,

[1860] (d) 长春新碱,以及

[1861] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1862] 不存在维泊妥珠单抗。

[1863] 示例性实施例178:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1864] (a) 维泊妥珠单抗,

[1865] (b) 利妥昔单抗,

[1866] (c) 环磷酰胺,

[1867] (d) 多柔比星,以及

[1868] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1869] 其中:

[1870] (i) 人类患者患有活化B细胞 (ABC) 型DLBCL,并且其中向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.36;或者与对照治疗相比,该多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.39,或者

[1871] (ii) 人类患者患有双表达淋巴瘤 (DEL) 型DLBCL,并且其中向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,该多个人类患者的PFS的未分层风险比不超过0.65;或者与对照治疗相比,该多个人类患者的PFS的未分层风险比不超过0.67;

[1872] 其中该对照治疗包括:

[1873] (a) 利妥昔单抗,

[1874] (b) 环磷酰胺,

[1875] (c) 多柔比星,

[1876] (d) 长春新碱,以及

[1877] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1878] 不存在维泊妥珠单抗。

[1879] 示例性实施例179:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1880] (a) 维泊妥珠单抗,

[1881] (b) 利妥昔单抗,

[1882] (c) 环磷酰胺,

[1883] (d) 多柔比星,以及

[1884] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1885] 其中该人类患者的年龄大于60岁。

[1886] 示例性实施例180:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1887] (a) 维泊妥珠单抗,

[1888] (b) 利妥昔单抗,

[1889] (c) 环磷酰胺,

[1890] (d) 多柔比星,以及

[1891] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1892] 其中该人类患者的年龄大于65岁。

[1893] 示例性实施例181:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1894] (a) 维泊妥珠单抗,

[1895] (b) 利妥昔单抗,

[1896] (c) 环磷酰胺,

[1897] (d) 多柔比星,以及

[1898] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1899] 其中该人类患者具有在3与5之间的国际预后指数(IPI)评分。示例性实施例182:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1900] (a) 维泊妥珠单抗,

[1901] (b) 利妥昔单抗,

[1902] (c) 环磷酰胺,

[1903] (d) 多柔比星,以及

[1904] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1905] 其中该人类患者的年龄大于60岁并且具有在3与5之间的国际预后指数(IPI)评分。

[1906] 示例性实施例183:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1907] (a) 维泊妥珠单抗,

[1908] (b) 利妥昔单抗,

[1909] (c) 环磷酰胺,

[1910] (d) 多柔比星,以及

[1911] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1912] 其中该人类患者的年龄大于65岁并且具有在3与5之间的国际预后指数(IPI)评分。

[1913] 示例性实施例184:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1914] (a) 维泊妥珠单抗,

[1915] (b) 利妥昔单抗,

[1916] (c) 环磷酰胺,

[1917] (d) 多柔比星,以及

[1918] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1919] 其中该人类患者患有活化B细胞(ABC)型DLBCL。

[1920] 示例性实施例185:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1921] (a) 维泊妥珠单抗,

[1922] (b) 利妥昔单抗,

[1923] (c) 环磷酰胺,

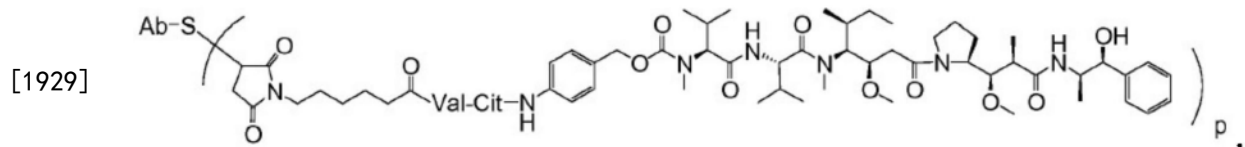
[1924] (d) 多柔比星,以及

[1925] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1926] 其中该人类患者患有双表达淋巴瘤(DEL)型DLBCL。

[1927] 示例性实施例186:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1928] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[1930] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,

[1931] (b) 利妥昔单抗,

[1932] (c) 环磷酰胺,

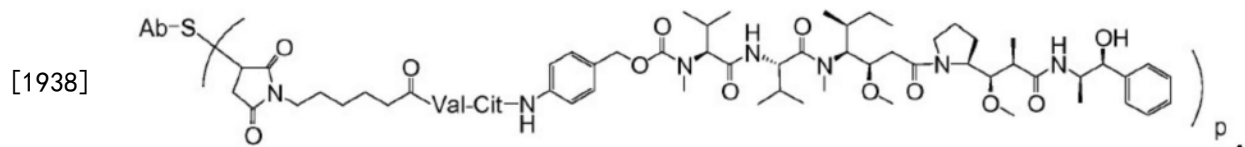
[1933] (d) 多柔比星,以及

[1934] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1935] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起至少65%、或70%、或75%的42个月无进展存活率(PFS42)。

[1936] 示例性实施例187:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1937] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[1939] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)

HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,

[1940] (b) 利妥昔单抗,

[1941] (c) 环磷酰胺,

[1942] (d) 多柔比星,以及

[1943] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1944] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的42个月无进展存活率(PFS42)与参考PFS42相比得到改善,

[1945] 其中参考PFS42为已接受对照治疗的多个人类患者的42个月无进展存活率,该对照治疗包括:

[1946] (a) 利妥昔单抗,

[1947] (b) 环磷酰胺,

[1948] (c) 多柔比星,

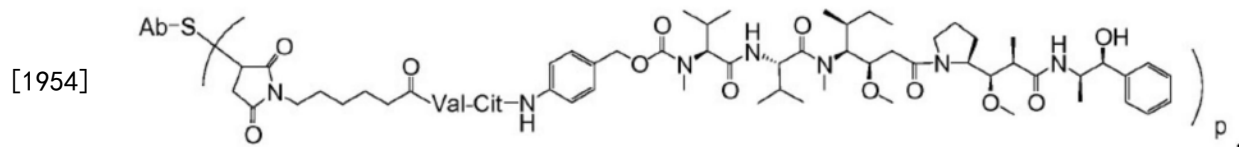
[1949] (d) 长春新碱,以及

[1950] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1951] 但不存在免疫缀合物。

[1952] 示例性实施例188:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用有效量的:

[1953] (a) 免疫缀合物,其包含式:



[1955] 其中Ab为抗CD79b抗体,该抗CD79b抗体包含:(i)高变区-H1(HVR-H1),其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;(iv)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;(v)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,并且其中p在1与8之间,

[1956] (b) 利妥昔单抗,

[1957] (c) 环磷酰胺,

[1958] (d) 多柔比星,以及

[1959] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[1960] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的42个月无进展存活率(PFS42)与参考PFS42相比改善至少约6%、7%、8%、9%或10%,

[1961] 其中参考PFS42为已接受对照治疗的多个人类患者的42个月无进展存活率,该对照治疗包括:

[1962] (a) 利妥昔单抗,

[1963] (b) 环磷酰胺,

[1964] (c) 多柔比星,

[1965] (d) 长春新碱,以及

[1966] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1967] 但不存在免疫缀合物。

[1968] 示例性实施例189:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[1969] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1970] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1971] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1972] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1973] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1974] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的42个月无进展存活率(PFS42)与参考PFS42相比改善至少约6%,

[1975] 其中参考PFS42为已接受对照治疗的多个人类患者的42个月无进展存活率,该对照治疗包括:

[1976] (a) 利妥昔单抗,

[1977] (b) 环磷酰胺,

[1978] (c) 多柔比星,

[1979] (d) 长春新碱,以及

[1980] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[1981] 不存在维泊妥珠单抗。

[1982] 示例性实施例190:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[1983] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1984] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[1985] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[1986] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[1987] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[1988] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起至少65%、或70%、或75%的42个月无进展存活率(PFS42)。

[1989] 示例性实施例191:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:

[1990] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[1991] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

- [1992] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,
- [1993] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及
- [1994] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;
- [1995] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的42个月无进展存活率(PFS42)与参考PFS42相比得到改善,
- [1996] 其中参考PFS42为已接受对照治疗的多个人类患者的42个月无进展存活率,该对照治疗包括:
- [1997] (a) 利妥昔单抗,
- [1998] (b) 环磷酰胺,
- [1999] (c) 多柔比星,
- [2000] (d) 长春新碱,以及
- [2001] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2002] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2003] 示例性实施例192:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用至少六个21天周期的:
- [2004] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,
- [2005] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,
- [2006] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,
- [2007] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及
- [2008] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;
- [2009] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的42个月无进展存活率(PFS42)与参考PFS42相比改善至少约6%、7%、8%、9%或10%,
- [2010] 其中参考PFS42为已接受对照治疗的多个人类患者的42个月无进展存活率,该对照治疗包括:
- [2011] (a) 利妥昔单抗,
- [2012] (b) 环磷酰胺,
- [2013] (c) 多柔比星,
- [2014] (d) 长春新碱,以及
- [2015] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2016] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2017] 示例性实施例193:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:
- [2018] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[2019] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,
[2020] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,
[2021] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,以及
[2022] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $80\text{mg}/\text{天}$ 的剂量静脉内施用;并且

[2023] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[2024] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;或者

[2025] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $80\text{mg}/\text{天}$ 的剂量静脉内施用;

[2026] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起至少65%、66%、67%、68%、69%、70%、75%或80%的42个月无进展存活率(PFS42)。示例性实施例194:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[2027] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内施用,

[2028] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,

[2029] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,

[2030] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用,以及

[2031] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $80\text{mg}/\text{天}$ 的剂量静脉内施用;并且

[2032] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[2033] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;或者

[2034] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七

个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[2035] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的42个月无进展存活率(PFS42)与参考PFS42相比得到改善,

[2036] 其中参考PFS42为已接受对照治疗的多个人类患者的42个月无进展存活率,该对照治疗包括:

[2037] (a) 利妥昔单抗,

[2038] (b) 环磷酰胺,

[2039] (c) 多柔比星,

[2040] (d) 长春新碱,以及

[2041] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[2042] 不存在维泊妥珠单抗。

[2043] 示例性实施例195:一种用于治疗有此需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,该方法包括向该人类患者施用六个21天周期的:

[2044] (a) 维泊妥珠单抗,其在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量静脉内施用,

[2045] (b) 利妥昔单抗,其在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用,

[2046] (c) 环磷酰胺,其在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用,

[2047] (d) 多柔比星,其在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用,以及

[2048] (e) 泼尼松,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;并且

[2049] 其中该方法进一步包括向人类患者施用:

[2050] (i) 利妥昔单抗单一疗法,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;或者

[2051] (ii) 利妥昔单抗,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;环磷酰胺,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;多柔比星,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;泼尼松,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;泼尼松龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或甲泼尼龙,其在第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用;

[2052] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起该多个人类患者的42个月无进展存活率(PFS42)与参考PFS42相比改善至少约6%、7%、8%、9%或10%,

[2053] 其中参考PFS42为已接受对照治疗的多个人类患者的42个月无进展存活率,该对照治疗包括:

[2054] (a) 利妥昔单抗,

[2055] (b) 环磷酰胺,

- [2056] (c) 多柔比星,
 [2057] (d) 长春新碱,以及
 [2058] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
 [2059] 不存在维泊妥珠单抗。
 [2060] 表C:氨基酸序列

名称	序列	SEQ ID NO
人 CD79b 前体; 登录号 NP_000617.1; 信号序列 = 氨基酸 1 至 28	RFIARKRGFT VKMH CYMNSA SGNVSWLWKQ EMDENPQQLK LEKGRMEESQ NESLATLTIQ GIRFEDNGIY FCQQKCNNTS EVYQGCGETEL RVMGFSTLAQ LKQRNTLKDG IIMIQTLII LFIIIVPIFL LDKDDSKAGM EEDHTYEGLD IDQTATYEDI VTLRTGEVKW SVGEHPGQE	1
人成熟 CD79b, 无信号序列; 氨基酸 29 至 229	AR SEDRYRNP KG SACSRIWQSP RFIARKRGFT VKMH CYMNSA SGNVSWLWKQ EMDENPQQLK LEKGRMEESQ NESLATLTIQ GIRFEDNGIY FCQQKCNNTS EVYQGCGETEL RVMGFSTLAQ LKQRNTLKDG IIMIQTLII LFIIIVPIFL LDKDDSKAGM EEDHTYEGLD IDQTATYEDI VTLRTGEVKW SVGEHPGQE	2
[2061] mMAb 抗 CD20 抗体 B-Ly1 的 VH	Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Lys Leu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala	3
mMAb 抗 CD20 抗体 B-Ly1 的 VL	Asn Pro Val Thr Leu Gly Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	4
GA101 HVR-H1	Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr	5

[2062]

GA101 HVR-H2	Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp	6
GA101 HVR-H3	Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr	7
GA101 HVR-L1	Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr	8
GA101 HVR-L2	Gln Met Ser Asn Leu Val Ser	9
GA101 HVR-L3	Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr	10
GA101 VH	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	11
GA101 VL	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	12

[2063]

GA101 重链

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
 Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val
 Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Asn Trp
 Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly
 Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys
 Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala
 Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn
 Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 Phe Pro Ala Val Leu
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
 Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 Pro Gly

13

[2064]

GA101 轻链	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	14
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH2)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	15

[2065]

人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH3)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	16
人源化 B-Ly1 重链	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYAFS YSWINWVRQA PGQGLEWMGR IFPGDGD TDY NGKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARNV FDGYWLVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVN HKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLG GP SVFLFPPKPK DTL MISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG	17
人源化 B-Ly1 轻链	DIVMTQTPLS LPVTPGEPAS ISCRSSKSL L HSNGITYLYW YLQKPGQSPQ LLIYQMSNLV SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCAQNLELP YTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC	18
huMA79bv28 重链可变区	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKN TAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSS	19
huMA79bv28 轻链可变区	DIQLTQSPSS LSASVGDRV ITCKASQSVD YEGDSFLN WY QQKPGKAPKL LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL TFGQGTKVEI KR	20
huMA79bv28 HVR H1	GYTFSSYWIE	21
huMA79bv28 HVR H2	GEILPGGGDTNYNEIFKG	22
huMA79bv28 HVR H3	TRRVPIRLDY	23

[2066]

huMA79bv28 HVR L1	KASQSVDYEGDSFLN	24
huMA79bv28 HVR L2	AASNLES	25
huMA79bv28 HVR L3	QQSNEDPLT	26
huMA79bv28 重链 (HC) 框 架区 (FR) 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	27
huMA79bv28 HC FR2	WVRQAPGKGLEWI	28
huMA79bv28 HC FR3	RATFSADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC	29
huMA79bv28 HC FR4	WGQGTLVTVSS	30
huMA79bv28 轻链 (LC) FR1	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITTC	31
huMA79bv28 LC FR2	WYQQKPGKAPKLLIY	32
huMA79bv28 LC FR3	GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	33
huMA79bv28 LC FR4	FGQGTKVEIKR	34
huMA79bv28 轻链 (Igκ)	DIQLTQSPSS LSASVGDRVIT ITCKASQSV DYEGDSFLN WY QQKPGKAPKL LIYAASNLES GVPSRFGSGS GTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	35
huMA79bv28 重链 (IgG1)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTGPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKHTCPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLD SGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG	36

[2067]

huMA79bv28 A118C 经半胱 氨酸工程化的 重链 (IgG1)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSSCST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKHTCTPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG	37
huMA79bv28 V205C 经半胱 氨酸工程化的 轻链 (Igκ)	DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSVD YEGDSFLNWFQQKPGKAPKL LIYAASNLES GVPSRFSGSG SGTDFLTIS SLQPEDFATY YCQQSNEDPL TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPCT KSFNRGEC	38
huMA79bv28 S400C 经半胱 氨酸工程化的 重链 (IgG1)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYWIEWVRQA PGKGLEWIGE ILPGGGDTNY NEIFKGRATF SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCTRRV PIRLDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKHTCTPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDC DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK	39
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH4)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	40

[2068]

人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH5)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	41
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH6)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	42 的氨基 酸序列。
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH7)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	43 的氨基 酸序列。

[2069]

人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH8)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	44 的氨基酸序列。
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HH9)	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	45 的氨基酸序列。
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL8)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	46 的氨基酸序列。

[2070]

人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL10)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	47 的氨基酸序列。
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL11)	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	48 的氨基酸序列。
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL12)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	49 的氨基酸序列。

[2071]

人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL13)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	50 的氨基酸序列。
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL14)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Lys Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	51 的氨基酸序列。
人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL15)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Ser Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	52 的氨基酸序列。

	人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL16)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	53 的氨基酸序列。
[2072]	人源化 B-Ly1 抗体的 VH (B-HL17)	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	54 的氨基酸序列。
	人源化 B-Ly1 抗体的 VL (B-KVI)	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val	55 的氨基酸序列。

[2073] 本说明书被认为足以使本领域的技术人员能够实施本发明。除了本文中示出和描述的之外,本发明的各种修改对于根据说明书前文的本领域技术人员而言将变得显而易见,并且落入所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请出于所有目的通过引用整体并入本文。

[2074] 实例

[2075] 以下是本公开的方法和组合物的实例。应当理解,在给出以上提供的一般描述的情况下,可以实践各种其他实施例。

[2076] 实例1:一项维泊妥珠单抗与利妥昔单抗及环磷酰胺、多柔比星和泼尼松 (Pola-R-CHP) 组合相比于利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松 (R-CHOP) 在先前未经治疗的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 中的III期研究。

[2077] 本实例描述了一项评估维泊妥珠单抗 (Pola) 与利妥昔单抗及环磷酰胺、多柔比星

和泼尼松 (R-CHP) 组合相比于利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松 (R-CHOP) 在先前未经治疗的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者中的疗效和安全性的III期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究。

[2078] I. 研究目标和终点

[2079] 本研究评估了1.8mg/kg的维泊妥珠单抗加化学免疫疗法 (R-CHP) 相比于标准护理 (SOC) 化学免疫疗法 (R-CHOP) 在先前未经治疗的CD20阳性弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者中的疗效、安全性、药物动力学和患者报告结局 (PRO)。主要研究终点是由研究者评定的无进展存活 (PFS)。表1概述了该研究的具体目标和对应的终点。

[2080] 表1. 研究目标和对应的终点。

[2081]	目标	对应的终点
	主要疗效目标	
	• 评估维泊妥珠单抗加 R-CHP 相比于 R-CHOP 在无进展存活 (PFS) 方面的疗效。	• PFS，定义为从随机化到如研究者使用卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准 (Cheson 等人, J Clin Oncol (2014) 32:1-9; 参见表 2) 所评定的首次发生疾病进展或复发或任何原因导致死亡 (以先发生者为准) 的时间。
	次要疗效目标	

[2082]

评估维泊妥珠单抗加 R-CHP 相比于 R-CHOP 在次要疗效终点方面的疗效。	- 分层试验程序中包括的关键次要终点^a: - 如研究者所确定的无事件存活-疗效 (EFS_{eff})。EFS_{eff} 反映主要由疗效引起的 EFS 事件, 并且定义为从随机化到最早发生以下事件的时间: 疾病进展/复发; 任何原因导致死亡; 由研究者所确定的导致启动任何非方案指定的抗淋巴瘤治疗 (NALT) 的除疾病进展或复发之外的主要疗效原因; 或者如果在治疗完成后获得活检结果并且残留疾病呈阳性, 则无论是否启动 NALT。 - 治疗结束时的完全缓解 (CR) 率^b, 如盲态独立中心审查委员会 (BICR) 通过氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (FDG-PET) 所确定。 - 总存活 (OS), 定义为从随机化之日直到任何原因导致死亡之日的时段。 - 未针对试验多重性进行调整的次要终点^a: - 治疗结束时的 CR 率^b, 如研究者通过 FDG-PET 所确定。 2 年无进展存活率 (PFS24), 如研究者所确定。 - 无疾病存活 (DFS), 定义为从首次发生记录的 CR 之日到具有的最佳总体缓解 (BOR) 为 CR 的患者亚组复发或任何原因导致死亡之日的时段。 - 缓解持续时间 (DOR), 定义为从首次发生记录的缓解之日到具有 BOR 为 CR 或 PR 的患者亚组发生进展、复发或任何原因导致死亡之日的时段。 - EFS-所有原因 (EFS_{全部}), 定义为从随机化到如研究者所评定的疾病进展或复发; 任何原因导致死亡; 或启动任何新的抗淋巴瘤治疗 (NALT) 的时间。 - 患者报告结局 (PRO) 终点: 欧洲癌症研究和治疗组织生活质量核心 30 问卷 (EORTC QLQ-C30) 身体机能和疲乏, 以及癌症治疗淋巴瘤淋巴瘤功能评估分量表 (FACT-Lym LymS) 结果恶化的时间; 在 EORTC QLQ-C30 身体机能和疲乏以及 FACT-Lym LymS 中实现有意义的改善的患者比例。 - EORTC QLQ-C30 治疗相关症状发生率和癌症治疗功能评定/妇科肿瘤组-神经毒性 (FACT/GOG-NTX) 周边神经病发生率。
探索性疗效目标	
评估维泊妥珠单抗加 R-CHP 相比于 R-CHOP 在探索性终点方面的疗效。	- PRO 终点: EORTC QLQ-C30、FACT-Lym LymS 和 FACT/GOG-NTX 周围神经病的所有量表。 - 通过替代应答标准 (包括但不限于 RECIL 2017^c) 以及通过 BICR 对肿瘤体积和肿瘤代谢体积进行放射摄影测量所选择的主要和次要终点 (例如 PFS、CR 率)。
安全性目标	

[2083]

评估维泊妥珠单抗加 R-CHP 相比于 R-CHOP 的安全性。	- 不良事件的发生率、性质和严重程度，其严重程度通过使用美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 4.0 版 (NCI CTCAE v4.0) 来确定。 - 周边神经病的发生率以及通过使用 NCI CTCAE v4.0 所确定的严重程度。 - 由不良事件所导致的研究药物中止、剂量减低和剂量延迟的发生率和性质。 - 研究药物的剂量强度。
次要药代动力学目标	
表征维泊妥珠单抗的药代动力学 (PK)。	维泊妥珠单抗相关分析物在指定时间点的血浆和/或血清浓度。
探索性药代动力学目标	
- 评估所选协变量与维泊妥珠单抗暴露量之间的潜在关系。 - 评估药物暴露量与维泊妥珠单抗的疗效和安全性之间的潜在关系。 - 评定发生肝功能损害的患者中的药代动力学。 - 评定发生肾功能损害的患者中的药代动力学。	- 所选协变量与维泊妥珠单抗的血浆和/或血清浓度或 PK 参数之间的关系。 - 维泊妥珠单抗相关分析物的血浆和/或血清浓度或 PK 参数与疗效终点之间的关系。 - 维泊妥珠单抗相关分析物的血浆和血清浓度或 PK 参数与安全性终点之间的关系。 - 基于美国国家癌症研究所 (NCI) 肝功能损害标准，评估维泊妥珠单抗相关分析物在发生正常与轻度肝功能损害的患者中的药代动力学。 - 基于计算得出的肌酐清除率，评估维泊妥珠单抗相关分析物在发生正常与轻度或中度肾功能损害的患者中的药代动力学。
免疫原性目标	
评估对维泊妥珠单抗的免疫应答。	相对于基线时对于维泊妥珠单抗的抗药抗体 (ADA) 的发生率，研究期间对于维泊妥珠单抗的 ADA 发生率。
探索性免疫原性目标	
评估 ADA 对维泊妥珠单抗的潜在影响。	ADA 状态与疗效、安全性或 PK 终点之间的关系。
探索性生物标志物目标	

[2084]

鉴别可预测对维泊妥珠单抗的应答的生物标志物（即，预测性生物标志物）、与发展至更严重的疾病状态相关联的生物标志物（即，预后生物标志物）、与对维泊妥珠单抗的获得性抗性相关联的生物标志物、与发生不良事件的易感性相关联的生物标志物、可提供维泊妥珠单抗活性的证据的生物标志物、或者可以增加对疾病生物学的认识和了解的生物标志物。	- 通过探索性生物标志物和分子 DLBCL 预后亚型（诸如起源细胞）所确定的 PFS、EFS_{eff}、PFS24、CR 率、OS、DFS、DOR 及 PRO 终点。 - 循环肿瘤 DNA (ctDNA) 可检测性联合 FDG-PET 缓解。 - ctDNA，作为一种分子疾病检测方法。 - 出现的耐药性的 ctDNA 鉴定。 - 生物标志物（包括基线时分子和蛋白质组亚型以及基因组图谱）与 R-CHOP 和 R-CHP + 维泊妥珠单抗治疗相关的疗效和/或不良事件的关联。
探索性健康状况效用目标	
评定与 R-CHOP 相比，接受维泊妥珠单抗与 R-CHP 治疗的患者的健康状况。	基于 EuroQol 5 维 5 级问卷 (EQ-5D-5L) 的健康状况。
^a除非另有说明，否则所有分析均基于研究者使用卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准所进行的评定。参见表 2 和 Cheson 等人, J Clin Oncol (2014) 32:1-9。 ^b治疗结束定义为仅所有计划的化学免疫疗法治疗结束；如果施用任何放射疗法，则在开始放射疗法之前进行治疗结束时肿瘤评定。 ^cYounes et al., International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Ann Oncol (2017) 28(7):1436-1447。	

[2085] A. 卢加诺缓解标准

[2086] 表2提供了卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准 (Cheson等人, J Clin Oncol (2014) 32:1-9) 的概述。

[2087] 靶病灶和非靶病灶

[2088] 从代表患者总体疾病负担的不同身体区域鉴别最多六个最大的靶淋巴结、淋巴结肿块或其他在两个直径上可测量的淋巴瘤病灶,并且如果涉及,包括纵隔和腹膜后疾病。在基线时,可测量的结节的最长直径 (LDi) 必须大于15mm。允许可测量的结外疾病包含在六个具有代表性的实测病灶中。在基线时,可测量的结外病灶必须大于10mm LDi。所有其他病灶 (包括结节、结外和可评定疾病) 均作为非测量疾病、作为非靶病灶 (例如皮肤、胃肠道[GI]、骨、脾脏、肝、肾、胸膜或心包积液、腹水、骨或骨髓)。

[2089] 分裂病灶和融合病灶

[2090] 随着时间的推移,病灶可能分裂或融合。在分裂病灶的情况下,将结节的垂直直径 (PPD) 的单独乘积加在一起以表示分裂病灶的PPD;将该PPD加到剩余病灶的PPD总和中以测量应答。如果这些离散结节中的任一者或全部随后发生增长,则使用每个单独结节的最低

点来确定进展。在融合病灶的情况下,对融合肿块的PPD与单独结节的PPD总和进行比较,与单独结节的总和相比,融合肿块的PPD增加必须超过50 %才指示疾病进展。无需LDi和最小直径(SDi)来确定进展。

[2091] 表2. 卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准 (Cheson等人, J Clin Oncol (2014) 32:1-9)。

[2092]

修订后的缓解评定标准		
缓解和部位	基于 PET-CT 的缓解	基于 CT 的缓解
完全	完全代谢缓解	完全放射缓解（以下所有）。
淋巴结和淋巴外部位	根据 5PS ^b , 评分为 1、2 或 3 ^a , 具有或不具有残留肿块。 已经认识到, 在具有高生理摄取或脾或骨髓内激活（例如, 使用化学疗法或骨髓集落刺激因子）的 Waldeyer 环或结外部位, 摄取可能大于正常纵隔和/或肝脏。在这种情况下, 如果初始受累部位的摄取不大于周围正常组织, 即使该组织具有高生理摄取, 也可以推断出完全代谢缓解。	靶结节/结节性肿块的 LDi 必须缩减到 ≤ 1.5 cm。 无淋巴外疾病部位。
未测量的病灶	不适用	不存在
器官肿大	不适用	消退至正常

[2093]

修订后的缓解评定标准		
缓解和部位	基于 PET-CT 的缓解	基于 CT 的缓解
新病灶	无	无
骨髓	骨髓中无 FDG-avid 疾病的证据。	形态学上正常；如果不能确定，则 IHC 呈阴性。
部分	部分代谢缓解	部分缓解（以下所有）。
淋巴结和淋巴外部位	评分为 4 或 5^b，与基线相比摄取减少，并且有任何大小的残留肿块。 在中期，这些发现表明对疾病有应答。 在治疗结束时，这些发现表明残留疾病。	最多 6 个目标可测量结节和结外部位的 SPD 降低 $\geq 50\%$。 当病灶太小而无法在 CT 上测量时，指定 $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ 作为默认值。 当不再可见时，指定为 $0 \times 0\text{ mm}$。 对于大于 $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ 但小于正常值的结节，使用实际测量值计算。
未测量的病灶	不适用	不存在/正常，已消退，但没有增加。
器官肿大	不适用	脾脏超出正常范围的长度必须已消退 $> 50\%$ 。
新病灶	无	无
骨髓	残留摄取高于正常骨髓中的摄取，但与基线相比有所降低（允许与化学疗法引起的反应性变化相容的弥散性摄取）。如果在淋巴结应答的背景下骨髓中存在持续的局灶性变化，则应考虑使用 MRI 或活检或间隔扫描进行进一步评估。	不适用
无缓解或病情稳定	无代谢缓解	病情稳定

[2094]

修订后的缓解评定标准		
缓解和部位	基于 PET-CT 的缓解	基于 CT 的缓解
靶淋巴结/淋巴结肿块、结外病灶	评分 4 或 5 ^b ，治疗中期或治疗结束时 FDG 摄取较基线无显著变化。	与基线相比，多达 6 个显性、可测量淋巴结和结外部位的 SPD 降低 < 50%；不满足疾病进展的标准。
未测量的病灶	不适用	没有与进展一致的增加。
器官肿大	不适用	没有与进展一致的增加。
新病灶	无	无
骨髓	较基线无变化	不适用
疾病进展	进展性代谢疾病	疾病进展需要以下至少 1 者。
单个靶淋巴结/结节性肿块	评分为 4 或 5 ^b ，并且摄取强度较基线增加；和/或	PPD 进展：
结外病灶	在中期或治疗结束评定时与淋巴瘤一致的新的 FDG-avid 病灶。	单个淋巴结/病灶必须具有以下异常： LDi > 1.5 cm 以及 较 PPD 最低点增加 ≥ 50% 以及 LDi 或 SDi 较最低点增加 0.5 cm（对于 ≤ 2 cm 的病灶） 1.0 cm（对于 > 2 cm 的病灶） 在脾肿大（> 13 cm）的情况下，脾脏长度必须增加超过其先前超出基线的程度的 50%（例如，15 cm 的脾脏必须增加至 > 16 cm）。如果先前无脾肿大，则必须较基线增加至少 2 cm。 新发或复发性脾肿大。 先前存在的未测量的病灶的新的或明确的进展。

修订后的缓解评定标准		
缓解和部位	基于 PET-CT 的缓解	基于 CT 的缓解
新病灶	新的 FDG-avid 病灶与淋巴瘤而不是其他病因（例如感染、炎症）一致；如果不确定新病灶的病因，可以考虑活检或间隔扫描。	先前消退的病灶再生长。 在任何轴上均 > 1.5 cm 的新结节。 一个新的结外部位，在任何轴上均 > 1.0 cm；如果在任何轴上 < 1.0 cm，它的存在必须是明确的并且必须归因于淋巴瘤。 可以明确归因于淋巴瘤的任何尺寸的可评定疾病。
骨髓	新发或反复性 FDG-avid 病灶。	新发或复发性受累。

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

^a许多患者的评分为 3 表明标准治疗预后良好，尤其是在中期扫描时。然而，在涉及 PET 的试验中，在研究降阶梯的情况下，最好将评分为 3 视为缓解不足（以避免治疗不足）。测量的显性病灶：选择多达六个最大的显性淋巴结、淋巴结肿块和结外病灶，在两个直径上清晰测量。淋巴结最好来自身体的不同区域，并且在适用的情况下应包括纵隔和腹膜后区域。非淋巴结病灶包括实体器官（例如，肝、脾脏、肾、肺）、胃肠道受累、皮肤病灶的那些或触诊发现的那些。未测量的病灶：任何未选择测量的疾病；显性疾病和真正可评定的疾病应视为未测量。这些部位包括未被选为显性或可测量的或不符合可测量要求但仍被视为异常的任何淋巴结、淋巴结肿块和结外部位，以及真正可评估的疾病，即难以测量追踪的任何疑似疾病的部位，包括胸腔积液、腹水、骨病变、软脑膜病、腹部肿块及其他影像学无法证实和追踪的病变。在 Waldeyer 环或结外部位（例如，胃肠道、肝脏、骨髓），FDG 摄取可能大于纵隔，具有完全代谢缓解，但不应高于周围的正常生理摄取（例如，化疗或骨髓生长因子导致骨髓活化）。

^bPET 5PS：1 = 没有摄取高于背景；2 = 摄取 ≤ 纵隔；3 = 摄取 > 纵隔但 ≤ 肝脏；4 = 摄取适度 > 肝脏；5 = 摄取明显高于肝脏和/或新病变；X = 新的摄取区域不太可能与淋巴瘤有关。

[2096] II. 研究设计

[2097] 本研究是一项在具有 2 至 5 的 IPI 的先前未经治疗的 CD20 阳性 DLBCL 患者中比较维泊妥珠单抗加 R-CHP 与 R-CHOP 的疗效和安全性的 III 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验。

[2098] 患者以 21 天间隔接受六个周期的维泊妥珠单抗加 R-CHP 或标准 R-CHOP 化学疗法。然后两个臂接受两个额外周期的单一药剂利妥昔单抗。研究示意图如图 1 所示。

[2099] 患者按 1:1 的比例随机分配至定义如下的 A 臂或 B 臂：

[2100] • A 臂, R-CHP+维泊妥珠单抗:维泊妥珠单抗 1.8mg/kg, 静脉内 (IV); 长春新碱的安

慰剂IV;利妥昔单抗375mg/m² IV;环磷酰胺750mg/m² IV;以及多柔比星50mg/m² IV,各自在第1天给予;泼尼松100mg/天,其在每个21天周期的第1天至第5天经口(P0)给予,持续6个周期。利妥昔单抗375mg/m²作为单一疗法在第7周期和第8周期经IV给予。

[2101] • B臂:R-CHOP:维泊妥珠单抗的安慰剂;利妥昔单抗375mg/m²IV;环磷酰胺750mg/m² IV;多柔比星50mg/m² IV;以及长春新碱1.4mg/m² IV(最多2mg/剂),各自在第1天给予;以及泼尼松100mg/天,其在每个21天周期的第1天至第5天经P0给予,持续6个周期。利妥昔单抗375mg/m²作为单一疗法在第7周期和第8周期经IV给予。

[2102] 本研究中的治疗方案概述提供于图2中。

[2103] A.随机化

[2104] 在随机化期间,采用置换块(permuted block),使用以下分层因素:

[2105] • IPI评分(IPI 2vs.IPI 3至5)

[2106] • 巨块病变,定义为一个病灶≥7.5cm(存在vs.不存在)

[2107] • 地理区域

[2108] 研究者使用定期临床和实验室检查、氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(FDG-PET,也称为PET-CT)和专用计算机断层扫描(CT)扫描(如果患者禁忌使用造影剂进行CT扫描,则执行磁共振成像[MRI]扫描),根据卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准来评定患者的疾病应答。参见表2。PET-CT和专用CT扫描是在筛选时以及研究治疗完成后6周至8周获得的。

[2109] 在研究治疗结束时评估应答,或者在患者中止停药的情况下更早进行评估。

[2110] 通过监测由体格检查、生命体征和实验室评定所鉴别出的所有不良事件、严重不良事件和异常来评估安全性。此类事件是使用美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准4.0版(NCI CTCAE v4.0)进行分级的。实验室安全性评定包括血液学和血液化学的常规监测以及对免疫学参数的检测。

[2111] 除非医学监查员另外批准,否则研究治疗将在随机化后7天内开始。

[2112] B.研究治疗施用

[2113] 在第1周期至第6周期,在开始输注任何其他药剂(即,盲态维泊妥珠单抗/安慰剂;盲态长春新碱/安慰剂、多柔比星和环磷酰胺)之前完成利妥昔单抗输注。第1周期至第6周期的施用顺序为:首先施用泼尼松,其次施用利妥昔单抗,然后施用盲态维泊妥珠单抗/安慰剂。根据机构偏好施用盲态长春新碱/安慰剂、环磷酰胺和多柔比星的后续输注。第7周期和第8周期由作为单一疗法的利妥昔单抗组成。

[2114] 维泊妥珠单抗和安慰剂

[2115] 维泊妥珠单抗的初始剂量是在90(+/-10)分钟内向充分补水的患者施用。允许在施用维泊妥珠单抗/安慰剂(其可能已作为利妥昔单抗的前驱用药施用)之前施用前驱用药(例如,500mg至1000mg口服乙酰胺酚或扑热息痛以及50mg至100mg苯海拉明)。如果在不存在前驱用药的情况下首次输注维泊妥珠单抗时观察到输注相关反应(IRR),则在如下所述之后续剂量之前施用前驱用药。对于经历输注相关症状的患者,减慢或中断维泊妥珠单抗/安慰剂输注。如果在先输注耐受性良好,则在30(+/-10)分钟内施用后续剂量的泊洛妥珠单抗,然后在输注后采用30分钟的观察期。维泊妥珠单抗/安慰剂的剂量修改见表3。

[2116] 表3.盲态维泊妥珠单抗/安慰剂和盲态长春新碱/安慰剂的剂量减低步骤。

[2117]

剂量水平	盲态维泊妥珠单抗 或安慰剂 ^a	盲态长春新碱或安慰剂 ^a
起始剂量	每个周期 1.8 mg/kg	每个周期起始剂量的 100%
第一次剂量减低	每个周期 1.4 mg/kg	每个周期起始剂量的 75%
第二次剂量减低	每个周期 1.0 mg/kg	每个周期起始剂量的 50%
第三次剂量减低	停药	停药
^a 安慰剂不含活性药物, 但由于该研究的设盲性质, 安慰剂的剂量根据方案指南进行了修改。		

[2118] 长春新碱和安慰剂

[2119] 每例患者的长春新碱剂量为 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ (最大剂量 2mg)。长春新碱在第1周期至第6周期的第1天给予, 例如作为静脉输注液通过专用管线在大约10分钟至30分钟内经由迷你袋给予。长春新碱/安慰剂的剂量修改见表3 (上文)。

[2120] 利妥昔单抗

[2121] 利妥昔单抗在每个周期的第1天以 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量通过IV输注施用。不允许对利妥昔单抗进行剂量修改。利妥昔单抗是在泼尼松给药之后以及环磷酰胺、多柔比星、维泊妥珠单抗/安慰剂和长春新碱/安慰剂输注之前施用。一旦完成利妥昔单抗输注, 在其他输注开始前观察受患者30分钟。

[2122] 如果患者的IRR (高肿瘤负荷或高外周淋巴细胞计数) 风险增加, 则允许分多日 (例如, 2天) 输注利妥昔单抗。对于在利妥昔单抗输注期间经历不良事件的患者, 如果需要, 可在第二天继续施用利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、维泊妥珠单抗/安慰剂和长春新碱/安慰剂。如果利妥昔单抗的剂量分多日给予, 则所有输注均与适当的前驱用药 (包括泼尼松) 同时进行并且以首次输注速率进行。所有初始利妥昔单抗输注均在每次输注开始前 ≥ 30 分钟用口服对乙酰氨基酚 (例如, 650mg 至 1000mg) 和抗组胺药诸如盐酸苯海拉明 (50mg 至 100mg) 进行前驱用药后向患者施用 (除非有禁忌症)。对于在先前输注时未经历输注相关症状的患者, 允许研究者酌情省略后续输注时的前驱用药。

[2123] 由于利妥昔单抗和盲态维泊妥珠单抗/安慰剂的输注次数, 允许按照研究者偏好在第2天施用盲态维泊妥珠单抗/安慰剂。在这种情况下, 也允许在完成利妥昔单抗治疗后的第1天施用盲态长春新碱/安慰剂、环磷酰胺和多柔比星, 并且允许在泼尼松治疗后第2天施用盲态维泊妥珠单抗/安慰剂。

[2124] 利妥昔单抗输注是根据表4中所概述的说明来施用的。如果患者耐受研究治疗的第一个周期而没有明显的输注反应, 则允许快速输注 (例如, 在60分钟至90分钟内) 施用利妥昔单抗。

[2125] 表4. 利妥昔单抗首次和后续输注的施用。

[2126]

首次输注 (第 1 天)	后续输注
--------------	------

首次输注（第1天）	后续输注
以 50 mg/hr 的初始速率开始输注。 如果未发生输注相关反应或超敏反应，以每 30 分钟 50 mg/hr 的增量增加输注速率，最大输注速率为 400 mg/hr。 如果发生输注反应，则停止或减慢输注。根据机构指南施用输注反应药物和支持性治疗。如果反应消退，则以减少 50% 的速率（即，发生反应时使用的速率的 50%）恢复输注。	如果患者在先前输注期间经历输注相关反应或超敏反应，则以 50 mg/hr 的初始速率开始输注，并且按照说明进行首次输注。 如果患者对先前输注耐受良好（定义为在最终输注速率 ≥ 100 mg/小时期间不存在 2 级反应），则以 100 mg/小时的速率开始输注。 如果没有发生输注反应，则将输注速率以每 30 分钟 100 mg/hr 的增量增加，最高为 400 mg/hr。 如果发生输注反应，则停止或减慢输注。根据机构指南施用输注反应药物和支持性治疗。如果反应消退，则以减少 50% 的速率（即，发生反应时使用的速率的 50%）恢复输注。

[2128] 环磷酰胺、多柔比星和泼尼松

[2129] CHP化学疗法由经由IV施用的环磷酰胺和多柔比星以及口服泼尼松组成。除非另有说明，否则多柔比星和环磷酰胺均在利妥昔单抗和维泊妥珠单抗/安慰剂输注液两者之后施用。

[2130] 剂量基于标准CHP剂量：

[2131] • 环磷酰胺： $750\text{mg}/\text{m}^2$ ，在第1周期至第6周期的第1天经IV施用。

[2132] • 多柔比星： $50\text{mg}/\text{m}^2$ ，在第1周期至第6周期的第1天经IV施用。

[2133] • 泼尼松： $100\text{mg}/\text{天}$ ，在第1周期至第6周期的第1天至第5天经PO施用。

[2134] 允许用泼尼松龙（ $100\text{mg}/\text{天}$ ）或IV甲泼尼龙（ $80\text{mg}/\text{天}$ ）替代泼尼松。允许将皮质醇用作替代品。

[2135] 在筛选期间需要控制淋巴瘤症状的患者可以按照以下方式接受类固醇，其不被视为研究治疗的一部分：

[2136] • 在筛选期间，包括在影像学评定或分期之前（不包括在前期治疗中），使用高达 $30\text{mg}/\text{天}$ 的泼尼松或等效药物来控制淋巴瘤症状。

[2137] • 如果在开始研究治疗之前迫切需要更高剂量的糖皮质激素治疗以控制淋巴瘤症状，则允许给予泼尼松 $>30\text{mg}/\text{天}$ 至 $100\text{mg}/\text{天}$ 或等效药物，持续最多7天，作为前期治疗；在以 $>30\text{mg}/\text{天}$ 泼尼松或等效药物进行类固醇治疗之前完成肿瘤评定。长春新碱不作为前期治疗的一部分施用。

[2138] 如果CHP开始时间晚于周期的第1天，则计划的下一个周期的第1天从实际开始CHP之日起计算，以便保持21天的常规化学疗法间隔。

[2139] C. 前驱用药

[2140] 患者接受如表5所概述的前驱用药。

[2141] 表5. 针对利妥昔单抗和盲态维泊妥珠单抗/安慰剂的前驱用药。

[2142]

时间点	需要 前驱用药的患者	前驱用药	施用
第 1 周期, 第 1 天	所有患者	皮质类固醇 ^a	在输注利妥昔单抗和维泊妥珠单抗/安慰剂之前 ≥ 1 小时完成。
		抗组胺药 ^b 镇痛药/ 解热药 ^c	在利妥昔单抗输注之前 ≥ 30 分钟施用; 也可以在施用任何维泊妥珠单抗/安慰剂之前向患者施用。
第 2 周期及以后, 第 1 天	在先前输注期间未发生 IRR 的患者	皮质类固醇 ^a	在利妥昔单抗和维泊妥珠单抗/安慰剂输注之前 ≥ 1 小时完成。
		抗组胺药 ^b 镇痛药/ 解热药 ^c	在输注之前 ≥ 30 分钟施用。研究者可酌情将其省略或调整。
	在先前输注期间发生 1 级或 2 级 IRR 的患者。	皮质类固醇 ^a	在利妥昔单抗和维泊妥珠单抗/安慰剂输注之前 ≥ 1 小时完成。
		抗组胺药 ^b 镇痛药/ 解热药 ^c	在利妥昔单抗和/或维泊妥珠单抗/安慰剂输注之前 ≥ 30 分钟施用。
	在先前输注期间发生 3 级 IRR、哮喘、荨麻疹或其他过敏反应症状的患者。 患有巨块病变的患者。	皮质类固醇 ^a	在利妥昔单抗和/或维泊妥珠单抗/安慰剂输注之前 ≥ 1 小时完成。
		抗组胺药 ^b 镇痛药/ 解热药 ^c	在利妥昔单抗和/或维泊妥珠单抗/安慰剂输注之前 ≥ 30 分钟施用。

[2143]

时间点	需要 前驱用药的患者	前驱用药	施用
IRR = 输注相关反应。			
^a 研究治疗的一部分: 100 mg 泼尼松。可以用 100 mg 泼尼松龙或 80 mg 甲泼尼龙替代。不应使用氢化可的松, 因为它不能有效降低 IRR 率。在第 7 周期和第 8 周期, 根据机构标准施用皮质类固醇作为前驱用药。			
^b 例如, 50 mg 至 100 mg 苯海拉明。			
^c 例如, 650 mg 至 1000 mg 乙酰胺苯酚/扑热息痛。			

[2144] 前期治疗: 在第 1 周期的第 1 天之前, 由主治医师酌情施用长达 7 天的前期治疗 (例如, 每天口服多达 100mg 的泼尼松/泼尼松龙或等效药物)。

[2145] D. 伴随疗法

[2146] 伴随疗法由患者从开始研究药物前 7 天到研究完成/中止访视, 除方案中规定的治疗外所用的任何药物 (例如, 处方药、非处方药、疫苗、草药或顺势疗法药物、营养补充剂) 组成。

[2147] 允许的疗法

[2148] 研究期间允许患者使用口服避孕药和激素替代疗法。使用抗组胺药、解热药和/或镇痛剂的前驱用药由研究者酌情施用。除作为研究治疗给予的泼尼松以及由治疗研究者医师酌情作为前期治疗给予的泼尼松外,皮质类固醇仅用于治疗淋巴瘤以外的疾病(例如,哮喘)。经历输注相关症状的患者可使用对乙酰氨基酚、布洛芬、苯海拉明和/或H₂受体拮抗剂(例如,法莫替丁、西咪替丁)或当地标准做法的等效药物进行对症治疗。严重输注相关事件表现为呼吸困难、低血压、哮喘、支气管痉挛、心动过速、血氧饱和度下降或呼吸窘迫,根据临床指征采用支持性疗法(例如,补充氧和 β_2 -肾上腺素能激动剂)进行管理。

[2149] CNS预防:根据机构实践给予鞘内化学疗法进行CNS预防。不允许使用高剂量IV甲氨蝶呤(例如,每个周期1g/m²)进行CNS预防,并且被视为一种新的抗淋巴瘤疗法。

[2150] 对出血性膀胱炎的预防:患者在施用环磷酰胺之前和之后补充足够的水分,并且被要求经常排尿。根据机构实践,将美司钠用作预防用药。

[2151] 对中性粒细胞减少症的治疗和预防:在第1周期至第6周期期间的每个治疗周期中,需要使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)作为主要预防用药,通常在施用骨髓毒性化学疗法(多柔比星、环磷酰胺和维泊妥单抗)之后1天至3天开始。G-CSF的给药遵循机构标准或由研究者自行决定。用于预防的适当的G-CSF给药的一个实例为美国临床肿瘤学会(ASCO)推荐指南(Smith等人,J Clin Oncol (2015) 33:3199-212)。对于在预防后仍发生中性粒细胞减少症的患者,不常规推荐使用G-CSF治疗单纯性中性粒细胞减少症。但是,G-CSF被考虑用于感染相关并发症风险高或具有预测不良临床结果的预后因素的发热和中性粒细胞减少症患者(Smith等人,J Clin Oncol (2015) 33:3199-212)。

[2152] 利妥昔单抗之前的前驱用药:所有利妥昔单抗输注液均在如表5中所述的前驱用药后向患者施用。

[2153] 感染预防:允许对病毒、真菌、细菌或肺囊虫感染进行抗感染预防,并且基于个体患者风险因素按照机构实践或研究者偏好实施。施用针对乙型肝炎再激活的预防性抗病毒药物,例如,如以下文献所述:Flowers等人,J Clin Oncol (2013) 31:794-810;National Comprehensive Cancer Network®.NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®):Prevention and treatment of cancer-related infections,第2版[资源源自网络].2017年[引用日期2017年6月9日].可从以下网址获取:[www\[dot\]nccn\[dot\]org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp](http://www[dot]nccn[dot]org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp);Reddy等人,Gastroenterology (2015) 148:215-19。

[2154] 预先计划的放射疗法:允许根据机构实践,向巨块或结外疾病的初始部位施用预先计划的放射疗法(即,在随机化之前计划在研究治疗结束时给予的放射治疗)。如有指示,预先计划的放射疗法在末次研究药物治疗后8周内开始,并且在所有治疗结束评定(包括用于疾病应答评定的PET-CT扫描)之后完成。向患者施用的所有计划外放射疗法均被视为新的抗淋巴瘤治疗。

[2155] 禁止疗法

[2156] 使用未定义为研究治疗的其他同时施用的研究药物、放射疗法或其他任何类型的伴随抗肿瘤药物治疗导致患者退出研究治疗。

[2157] 在研究期间禁止使用以下疗法:

[2158] • 用于治疗淋巴瘤的细胞毒性疗法 (鞘内CNS预防和研究治疗除外), 无论是EMA或美国FDA批准的疗法还是试验性疗法。

[2159] • 用于治疗淋巴瘤的研究治疗以外的免疫疗法或免疫抑制疗法 (例如, 用于不良事件)。

[2160] • 任何计划外放射疗法。

[2161] • 除避孕药、激素替代疗法或醋酸甲地孕酮之外的激素疗法。

[2162] • 用于治疗淋巴瘤的生物制剂, 有临床指征的造血生长因子除外。

[2163] • 前期治疗, 使用如本文所述的泼尼松除外。

[2164] 免疫接种: 在研究治疗期间的任何时间, 患者均不得接受活病毒疫苗的首次或加强疫苗接种。

[2165] 慎用疗法: 与蒽环类同时使用的任何钙通道进入阻滞剂可能会增加与蒽环类施用相关联的心脏毒性风险。建议在可能且临床上适当的情况下, 在施用蒽环类后30天内避免使用钙通道阻滞剂。

[2166] 由于与细胞色素P450酶和P-糖蛋白相关的效应而谨慎给予的药物: 体外数据表明, 未结合的MMAE主要由CYP3A4代谢, 并且在较小程度上由CYP2D6代谢。给予经验证的基于生理学的PK模型模拟, 强效CYP3A4抑制剂可能使未结合的MMAE的暴露量 (例如, 浓度-时间曲线下面积) 增加约50%, 而acMMAE PK则不受影响。作为强效CYP3A4抑制剂的伴随药物被视为慎用, 因为它们可能导致不良反应, 需要密切监测。MMAE为P-糖蛋白 (P-gp) 底物, 但并非P-gp抑制剂。作为P-gp抑制剂的伴随药物被视为慎用, 因为它们可能导致不良反应, 需要密切监测。

[2167] III. 研究参与者

[2168] 本研究包括患有先前未经治疗的DLBCL的患者。

[2169] A. 纳入标准

[2170] 将满足以下纳入标准的患者纳入本研究中:

[2171] • 先前未经治疗的患有CD20阳性DLBCL的患者, 包括按照2016年世界卫生组织 (WHO) 淋巴系肿瘤分类的以下诊断之一:

[2172] o 非特指型 (NOS) DLBCL, 包括生发中心B细胞型、活化的B细胞型。

[2173] o 富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤。

[2174] o 艾巴氏病毒阳性DLBCL, NOS。

[2175] o ALK阳性大B细胞淋巴瘤。

[2176] o HHV8阳性DLBCL, NOS。

[2177] o 包含MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤 (双打击或三打击淋巴瘤)。

[2178] o 高级别B细胞淋巴瘤, NOS。

[2179] • 国际预后指数 (IPI) 评分为2至5。

[2180] • 年龄为18岁至80岁。

[2181] • 东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态为0、1或2。

[2182] • 预期寿命 $\geq$ 12个月。

[2183] • 至少一个二维可测量的病变, 定义为通过CT或MRI测得的最长尺寸 >1.5 cm。

[2184] • 心脏多门控采集 (MUGA) 扫描或心脏超声心动图 (ECHO) 上的左心室射血分数

(LVEF) $\geq 50\%$ 。

[2185] • 适当的血液学功能 (除非由于基础疾病, 例如由研究者通过广泛的骨髓受累而确定或由于DLBCL累及脾脏所继发的脾功能亢进所确定), 定义如下:

[2186] o在首次治疗之前14天期间未经浓缩红细胞 (RBC) 输注的情况下具有 $\geq 9.0\text{g/dL}$ 的血红蛋白。

[2187] o绝对中性粒细胞计数 (ANC) $\geq 1,000/\mu\text{L}$ 。

[2188] o血小板计数 $\geq 75,000/\mu\text{L}$ 。

[2189] B. 排除标准将满足以下任何标准的患者从本研究中排除:

[2190] • 对R-CHOP的任何单个组分有禁忌, 包括先前接受过蒽环类, 或具有对人源化或鼠单克隆抗体有严重过敏或过敏反应史, 或已知对鼠产品敏感或过敏。

[2191] • 先前经过器官移植。

[2192] • 通过临床检查发现当前患有 >1 级周围神经病或脱髓鞘形式的腓骨肌萎缩症。

[2193] • 有惰性淋巴瘤病史。

[2194] • 当前诊断出以下: 3B级滤泡性淋巴瘤; 无法分类、具有介于DLBCL与经典霍奇金淋巴瘤之间的特征的B细胞淋巴瘤 (灰区淋巴瘤); 原发性纵隔 (胸腺) 大B细胞淋巴瘤; 伯基特淋巴瘤; 原发性或继发性受累的中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤; 原发性渗出性DLBCL; 和原发性皮肤DLBCL。

[2195] • 在筛选前5年内接受过针对任何病症 (例如, 癌症、类风湿性关节炎) 的细胞毒性药物治疗或先前使用过任何抗CD20抗体。

[2196] • 在第1周期开始后3个月内先前使用过任何单克隆抗体; 在第1周期开始前28天内接受过任何试验性疗法; 在第1周期开始之前28天内接种过活疫苗。

[2197] • 针对纵隔/心包区域的先前放射疗法。

[2198] • 针对DLBCL的先前疗法 (下文所述的皮质类固醇)。

[2199] • 出于控制淋巴瘤症状以外的目的, 皮质类固醇使用 $>30\text{mg/天}$ 的泼尼松或等效药物。

[2200] o出于控制淋巴瘤症状以外的原因 (例如, 类风湿性关节炎) 接受 $\leq 30\text{mg/天}$ 的泼尼松或等效药物的皮质类固醇治疗的患者需要在第1周期开始之前使用至少4周的稳定剂量。

[2201] o在筛选期间需要控制淋巴瘤症状的患者允许以下列方式接受类固醇: 在筛选期间 (包括在最终确定分期之前 (不包括在前期治疗中)) 使用最多 30mg/天 的泼尼松或等效药物来控制淋巴瘤症状。如果在研究治疗开始之前迫切需要更高剂量的糖皮质激素治疗以控制淋巴瘤症状, 则在开始 $>30\text{mg/天}$ 至 100mg/天 的泼尼松或等效药物之前完成肿瘤评定。作为前期治疗, 允许使用 $>30\text{mg/天}$ 至 100mg/天 的泼尼松或等效药物, 持续最多7天。作为前期治疗的一部分, 不施用长春新碱。

[2202] • 有可能影响方案依从性或结果解释的其他恶性肿瘤病史。

[2203] o在研究之前任何时间有经过治愈性治疗的皮肤基底癌或鳞状细胞癌或皮肤黑色素瘤或子宫颈原位癌病史的患者符合条件。

[2204] o接受以治愈为目的的适当治疗并且在入组之前 ≥ 2 年未接受治疗的恶性肿瘤处于缓解状态的任何恶性肿瘤患者均符合条件。

[2205] o研究前任何时间都不需要治疗的低级别早期前列腺癌 (Gleason评分为6分或更

低,1期或2期)的患者符合条件。

[2206] • 可能影响对方案的依从性或结果解释的重大、不受控制的伴随疾病的证据,包括重大心血管疾病(诸如纽约心脏协会III或IV级心脏病,过去6个月内发生过心肌梗塞,不稳定型心律失常,或不稳定型心绞痛)或肺部疾病(包括阻塞性肺疾病和支气管痉挛病史)。

[2207] • 最近接受过大手术(在第1周期开始之前4周内),但诊断除外。

[2208] • 曾发生或目前存在临床上显著的异常心电图(ECG)(包括完全性左束支传导阻滞、二度或三度心脏传导阻滞或存在既往心肌梗死的证据)。

[2209] • 研究入组时有已知的活动性细菌、病毒、真菌、分枝杆菌、寄生虫或其他感染(不包括甲床真菌感染),或在第1周期开始之前2周内发生重大感染。

[2210] • 临床上显著的肝病,包括活动性病毒性肝炎或其他肝炎、当前酒精滥用或肝硬化。

[2211] • 在筛选之前12个月内使用违禁药物或酒精滥用。

[2212] • 以下任何异常实验室值(除非这些异常中的任一者是由潜在的淋巴瘤所致):

[2213] o 在未接受治疗性抗凝的情况下,国际标准化比率(INR)或凝血酶原时间(PT) $>1.5 \times$ 正常值上限(ULN)。

[2214] o 在未接受狼疮抗凝剂治疗的情况下,部分凝血活酶时间(PTT)或活化PTT(aPTT) $>1.5 \times$ ULN。

[2215] o 血清天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT) $\geq 2.5 \times$ ULN

[2216] o 总胆红素 $\geq 1.5 \times$ ULN;如果有记录的吉尔伯特病患者的总胆红素 $\geq 3.0 \times$ ULN,则将其纳入。

[2217] o 血清肌酐清除率 $<40\text{mL}/\text{min}$ (使用Cockcroft-Gault公式计算)。

[2218] • 疑似活动性或潜伏性结核病(如通过阳性干扰素 γ 释放测定所确认);慢性乙型肝炎感染检测结果呈阳性(定义为乙型肝炎表面抗原[HBsAg]血清学检查呈阳性(对于有隐匿性或先前乙型肝炎感染(定义为乙型肝炎核心抗体总抗体呈阳性且HBsAg呈阴性)的患者,如果在筛选时无法检测到乙型肝炎病毒(HBV)DNA,并且患者愿意每月接受DNA检测并且按指示接受适当的抗病毒治疗,则将其纳入);丙型肝炎检测结果呈阳性(丙型肝炎病毒[HCV]抗体血清学检测;HCV呈阳性的患者仅当聚合酶链式反应(PCR)检测呈HCV RNA阴性时才符合条件);已知有HIV血清反应阳性史;人类T淋巴细胞1病毒(HTLV-1)检测结果呈阳性

[2219] • 有进行性多灶性白质脑病病史的患者。

[2220] IV. 研究评定

[2221] 记录病史,包括B症状(即体重减轻、盗汗或发热)、临床上显著的疾病、手术、癌症病史(包括先前癌症疗法和手术)、生殖状况以及患者在研究治疗开始之前7天内使用的所有药物(例如,处方药、非处方药、草药或顺势疗法、营养补充剂)。在每次随访体格检查时,获取并且记录间隔病史。人口统计数据包括年龄、性别和自我报告的种族/民族。

[2222] 在筛选和其他访视时进行的全面体格检查包括对头部、眼睛、耳朵、鼻和喉咙以及心血管、皮肤、肌肉骨骼、呼吸系统、胃肠道、泌尿生殖系统和神经系统的评估。作为完整体格检查的一部分,记录淋巴结肿大、肝肿大和脾肿大的存在和程度。在基线后访视时并且根据临床指征进行仅限于与症状相关联的系统的有针对性的体格检查。作为肿瘤评定的一部分,有针对性的体格检查还包括评估淋巴结肿大、肝肿大、脾肿大或与淋巴瘤有关的其他发

现的存在及其程度。在筛选时、每个周期的第1天以及治疗完成访视时进行周围神经病的临床评定。这些评定允许在研究访视日期之前48小时内进行。新的或恶化的临床上显著的异常记录为不良事件。

[2223] 生命体征包括收缩压和舒张压、脉搏率、呼吸率、如通过脉搏血氧饱和度所测得的氧饱和度、以及体温。记录体重、身高和BSA。在利妥昔单抗施用访视期间,在开始输注利妥昔单抗之前以及在利妥昔单抗输注结束时获得生命体征。在维泊妥珠单抗访视期间,在输注开始之前、输注期间每15(+/-5)分钟、输注结束时以及第1周期给药完成后90分钟内每30(+/-10)分钟并且在后续周期中给药完成后30(+/-10)分钟评定生命体征。根据临床指征进行额外的生命体征监测。

[2224] A. 肿瘤和应答评估

[2225] 在筛选时记录所有可评估或可测量的疾病,并且在随后的每次肿瘤评估中重新评定。研究者基于体格检查、诊断性CT扫描(或MRI扫描)、PET-CT扫描和骨髓检查,通过使用卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准(表2)进行应答评定。在治疗完成时,由BICR通过PET-CT使用相同的标准来评估CR。

[2226] 放射摄影评定

[2227] 诊断性造影剂增强CT扫描是目前用于测量选择用于反应评定的靶病灶的最佳可用且重新性最高的方法;常规CT扫描(如果对CT有禁忌,则进行MRI扫描)在连续切口层厚小于或等于8mm的情况下进行,如果没有医学禁忌,则采用造影剂增强。在禁忌使用造影剂的患者(例如,对造影剂过敏或肾清除功能受损的患者)中,允许进行CT或不使用造影剂的组合PET-CT扫描或MRI扫描,只要它们能够在研究治疗期间对靶病灶进行一致和精确的测量即可。

[2228] 骨髓评定

[2229] 筛选时需要进行骨髓检查,并且包括形态学活检。除非结果不影响分层(即,确定IPI 2vs. IPI 3至5),否则在前期类固醇治疗之前进行骨髓评定。

[2230] 实验室、生物标志物和其他生物样品

[2231] 获得并且分析用于以下检测的样品:

[2232] • 血液学:血红蛋白、血小板计数、白细胞(WBC)计数和ANC;如有临床指征,则进行白细胞分类。

[2233] • 化学检查:葡萄糖(空腹或随机)、钠、钾、氯化物、碳酸氢盐(或 CO_2)、尿素氮(或尿素)、肌酐、钙、磷、总胆红素、直接胆红素(如果总胆红素水平异常)、总蛋白、白蛋白、ALT、AST、乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(ALP)、淀粉酶、脂肪酶、尿酸、25-羟基维生素D(总25-羟基维生素D3或分级25-羟基维生素D3均可)和血红蛋白A1c。

[2234] • 凝血:aPTT或PTT,以及PT或INR。

[2235] • 病毒血清学和检测:乙型肝炎(HBsAg和乙型肝炎核心抗体);HBV DNA;HCV抗体;如果患者HCV抗体呈阳性,则通过PCR检测HCV RNA。

[2236] • 定量免疫球蛋白:IgG、IgA和IgM

[2237] • 如有临床指征,则进行CSF评定以检测CNS淋巴瘤。

[2238] • 用于维泊妥珠单抗的PK分析的血液样品:使用经验证的方法定量分析血清维泊妥珠单抗总抗体(包括所有药物-抗体比[DAR]物质,包括DAR 0及 $\text{DAR} \geq 1$)、血浆维泊妥珠单

抗缀合物(作为acMMAE进行评估)和血浆未缀合MMAE浓度。

[2239] • 用于抗维泊妥珠单抗抗体的血清样品:用于抗维泊妥珠单抗抗体的血清样品:利用经验证的抗体桥接ELISA筛选并且确认患者样品中是否存在抗维泊妥珠单抗抗体,以及表征并且确定经确认的ADA阳性样品的效价。

[2240] • 外周血流式细胞术(T细胞、B细胞、自然杀伤细胞)。

[2241] • 分析血液和组织样品的生物标志物检测、基因表达、基因突变和表观遗传评定。

[2242] • 需要在以下时间所有患者的外周血样品以进行微小残留病(MRD)分析:在第1周期的第1天;第2周期的第1天;在第4周期的第15天与第5周期的第1天之间;以及治疗完成访视时。在以下治疗后随访中也需要外周血样品以进行MRD分析:6个月、12个月、18个月和24个月。

[2243] • 在基线时获得的存档或新采集的肿瘤组织样品,用于分子分析的病理学检查确定,包括但不限于基因表达谱、致癌蛋白的表达以及生物标志物。

[2244] • 肿瘤组织样品和对应的病理报告,用于回顾性检查DLBCL的诊断以及生物标志物。需要样品含有足够的可评估肿瘤细胞(例如,至少20%用于切除活检,至少50%用于核心活检)。

[2245] B. 药代动力学分析

[2246] PK群体包括所有在给药后至少有一个可对至少一种分析物进行评估的PK样品的患者。将总维泊妥珠单抗抗体(完全缀合、部分解缀合及完全解缀合抗体)的单个及平均血清浓度、维泊妥珠单抗缀合物(作为acMMAE进行评估)的血浆浓度以及未缀合的MMAE对时间数据制表并且作图。通过估计选定的PK参数,对上述分析物的药代动力学进行汇总。群体PK分析研究某些协变量对维泊妥珠单抗相关分析物的药代动力学的影响,包括肾损伤和肝损伤。使用血浆/血清浓度或相关PK参数和可用的药物效应数据(例如CR率、PFS和/或毒性数据)进行暴露-反应(安全性和疗效)分析。为评定潜在的PK药物相互作用,将维泊妥珠单抗的各分析物的PK参数与历史数据进行比较。

[2247] C. 心电图和超声心动图或MUGA

[2248] 在筛选时、提前终止治疗/研究治疗完成访视时以及在所示的计划外时间点获得单个12导联ECG记录。对于心脏功能(LVEF)的评定,也在筛选时、提前终止治疗/研究治疗完成访视时以及临床指征时获得超声心动图(ECHO)或多门控采集(MUGA)扫描。在多柔比星输注期间,根据临床实践进行ECG监测。

[2249] D. 患者报告结局(PRO)

[2250] 收集PRO数据以记录治疗益处,并且更全面地表征维泊妥珠单抗的安全性特征。通过使用以下工具获得PRO数据:欧洲癌症研究和治疗组织生活质量问卷核心30(EORTC QLQ-C30)、癌症治疗功能评定-淋巴瘤分量表(FACT-Lym LymS)、癌症治疗功能评定/妇科肿瘤组-神经毒性(FACT/GOG-NTX)以及EuroQoL 5维5级(EQ-5D-5L)问卷。

[2251] 在第1周期的第1天(基线)、第2周期的第1天、第3周期的第1天、第5周期的第1天施用EORTC QLQ-C30、FACT-Lym LymS、FACT/GOG-NTX及EQ-5D-5L。在基线时和每个周期的第1天施用FACT/GOG-NTX。患者在治疗中止时以及计划的治疗后访视时完成所有PRO量度(EORTC QLQ-C30、FACT-Lym LymS、FACT/GOG-NTX和EQ-5D-5L),直至研究结束。

[2252] EORTCQLQ-C30

[2253] EORTC QLQ-C30是一种经过验证、可靠的自我报告量度(Aaronson等人,J Natl Cancer Inst(1993) 85:365-76;Fitzsimmons等人,Eur J Cancer(1999) 35:939-41)。它由30个问题组成,这些问题评定患者机能的五个方面(身体、情绪、角色、认知和社交)、三个症状量表(疲乏、恶心和呕吐以及疼痛)、整体健康/QoL以及包括前一周的回忆期的六个单独项目(呼吸困难、失眠、食欲不振、便秘、腹泻和经济困难)。可针对多项目量表获得量表评分。前28项采用4分制进行评分,范围从“完全没有”到“非常多”;并且最后两项采用7分制进行评分,范围从“非常差”到“优异”。评分越高表明反应水平越高(即,健康相关生活质量[HRQoL]越高,症状严重程度越高)。

[2254] FACT-Lym LymS

[2255] FACT-Lym是一种经过验证、可靠的与淋巴瘤患者相关的HRQoL方面的自我报告量度(Hlubocky等人,Lymphoma(2013) 2013:1-9)。完整度量包括FACT-G身体、社会/家庭、情绪和功能幸福感量表(27项)以及淋巴瘤特定症状量表(15项)。在本研究中,仅向患者施用包含淋巴瘤特定症状(LymS)量表的项目。每个项目均采用5分制反应量表进行评分,范围从“完全没有”到“非常多”,评分越高表明HRQoL越好。

[2256] FACT/GOG-NTX

[2257] FACT/GOG-NTX是一种经过验证的自我报告量度,用于评定铂/紫杉醇引起的周围神经病(Huang等人,Int J Gynecol Cancer(2007) 17:387-93)。该量度用于评定长春新碱和维泊妥珠单抗诱导的神经病变,因为微管抑制剂所导致的化疗诱导的神经病变的症状与含铂/紫杉醇方案中所见的那些症状重叠。完整度量包括FACT-G身体、社会/家庭、情绪和功能幸福感量表(27项)以及周围神经病症状量表(11项)。在本研究中,仅向患者施用包含周边神经病量表的项目。该量表含有4个分量表,其评定感觉神经病变(4项)、听觉神经病变(2项)、运动神经病变(3项)以及与神经病变相关的功能障碍(2项),这些分量表可相加以得到总分。每个项目均采用5分制反应量表进行评分,范围从“完全没有”到“非常多”,评分越高表明神经病变越严重。

[2258] EQ-5D-5L

[2259] EQ-5D-5L是一种经过验证的自我报告健康状况调查问卷,用于计算健康状况效用评分以用于健康经济分析(EuroQol Group.EuroQol:a new facility for the measurement of health-related quality of life.Health Policy(1990) 16:199-208;Brooks R.,Health Policy(1996) 37:53-72;Herdman等人,Qual Life Res(2011) 20:1727-36;Janssen等人,Qual Life Res(2013) 22:1717-27)。EQ-5D-5L由两部分组成:五项健康特征(用于评定活动能力、自我护理、日常活动、疼痛或不适、以及焦虑或抑郁);以及用于衡量整体健康状况的视觉模拟量表。已发布的加权系统允许创建患者健康状况的单个综合评分。EQ-5D-5L需要大约3分钟完成。它在本研究中用于为药物经济学评估提供信息。

[2260] E. 全基因组测序

[2261] 采集肿瘤组织和血液样品进行DNA提取,以使全基因组测序(WGS)能够鉴别体细胞突变,这些突变可预测对研究治疗的应答、与进展至更严重的疾病状态相关联、与对研究治疗的获得性抗性相关联、或者可以增加对疾病生物学的认识 and 了解。

[2262] F. 安全性

[2263] 患者在研究期间接受安全性监测,包括评估不良事件的性质、频率和严重程度。下

文提供了管理不良事件的指南,包括剂量修改以及治疗中断或中止的标准。

[2264] 维泊妥珠单抗

[2265] 下文描述了维泊妥珠单抗的已识别风险和潜在风险,以及有关管理这些风险的指南。

[2266] **骨髓抑制:**在接受维泊妥珠单抗的患者中已报告中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少症相关事件、血小板减少症和贫血(包括严重和重度病例)。在开始研究治疗之前确认具有适当的血液学功能。使用全血细胞计数定期监测接受研究治疗的患者的骨髓毒性证据。如表6所示,因血液学毒性而延迟或修改治疗。中性粒细胞减少症需要初级G-CSF预防。由研究者自行决定是否允许对贫血和血小板减少症进行输血支持。

[2267] 表6. 维泊妥珠单抗和R-CHP或R-CHOP的剂量中断、减低和中止。

[2268]

事件	剂量延迟或修改
3 级或 4 级中性粒细胞减少症，伴有或不伴有感染或发热，首次延迟 ^a	• 将所有研究治疗延迟最多 14 天。 • 允许针对中性粒细胞减少症使用生长因子，例如 G-CSF（除初级预防以外）。 • 如果 ANC 在下一个周期的预定日期后 7 天恢复至 $\geq 1000/\mu\text{L}$，则施用全剂量的所有研究治疗。 • 如果 ANC 在下一个周期的预定日期后 ≥ 8 天恢复到 $\geq 1000/\mu\text{L}$，则考虑将环磷酰胺和/或多柔比星的剂量减低至较低的剂量水平。 • 盲态维泊妥单抗/安慰剂、盲态长春新碱/安慰剂、利妥昔单抗和泼尼松的剂量不因此而修改。
复发性 3 级或 4 级中性粒细胞减少症，伴有或不伴有感染或发热	• 将所有研究治疗延迟最多 14 天。 • 允许针对中性粒细胞减少症使用生长因子，例如 G-CSF（除初级预防以外）。 • 如果 ANC 在下一个周期的预定日期后 7 天恢复至 $\geq 1000/\mu\text{L}$，则施用当前剂量的环磷酰胺和/或多柔比星。 • 如果 ANC 在下一个周期的预定日期后 ≥ 8 天恢复至 $\geq 1000/\mu\text{L}$，则考虑将环磷酰胺和多柔比星的剂量减低至下一个剂量水平。 • 盲态维泊妥单抗/安慰剂、盲态长春新碱/安慰剂、利妥昔单抗和泼尼松的剂量不因此而修改。 • 如果在给予生长因子支持并且环磷酰胺和多柔比星剂量减低后，3 级或 4 级中性粒细胞减少症持续存在，在不发热的情况下，患者可以继续接受研究治疗。
3 级或 4 级血小板减少症，首次发作	• 将所有研究治疗延迟最多 14 天。 • 如果血小板计数在下一个周期的预定日期后 ≤ 7 天恢复至 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$，则施用全剂量的所有研究药物。 • 如果血小板计数在下一个周期的预定日期后 ≥ 8 天恢复至 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$，则考虑将环磷酰胺和/或多柔比星的剂量减低至较低的剂量水平。可给予全剂量/当前剂量的所有其他研究药物。 • 如果认为血小板减少症的主要原因是淋巴瘤浸润骨髓，则研究者可以选择不减低环磷酰胺的剂量和/或多柔比星的剂量。
复发性 3 级或 4 级血小板减少症	• 如果患者在环磷酰胺和/或多柔比星剂量减低后出现复发性 3 级至 4 级血小板减少症，则考虑将环磷酰胺和多柔比星的剂量减低至下一个剂量水平。

[2269]

事件	剂量延迟或修改
出血性膀胱炎	- 患者在施用环磷酰胺之前和之后应补充足够的水分，并且应要求其经常排尿。 - 如果出现肉眼血尿，则应暂停环磷酰胺，直至膀胱炎消退。 - 可以考虑在下一个周期将环磷酰胺的剂量减低 50%。 - 如果症状未复发，则建议将环磷酰胺重新递增至初始全剂量。
2 级至 4 级心力衰竭、或 3 级或 4 级 LVSD	永久中止所有研究治疗。
胆红素在 1.5 mg/dL 与 3.0 mg/dL 之间	- 如果高胆红素血症与肝损伤（即，溶血或吉尔伯特病）无关，则应避免减低剂量。在这些情况下，剂量减低考虑应以直接胆红素水平为指导。 - 将多柔比星剂量减低基线的至少 25%，并且维泊妥单抗/安慰剂和长春新碱/安慰剂应减低至下一个水平。在后续治疗过程中，如果胆红素恢复至 ≤ 1 mg/dL，则可以给予全剂量。评估因果关系。
胆红素 > 3.0 mg/dL	- 如果高胆红素血症与肝损伤（即，溶血或吉尔伯特病）无关，则应避免延迟剂量。在这些情况下，剂量延迟考虑应以直接胆红素水平为指导。 - 暂停多柔比星、盲态维泊妥单抗/安慰剂和盲态长春新碱/安慰剂，直到改善至 ≤ 1 级。评估因果关系。利妥昔单抗、环磷酰胺和泼尼松可继续给药。
1 级	不建议针对 1 级感觉或运动周边神经病进行研究治疗修改。
2 级感觉周围神经病	- 如果在下一个预定周期时 AE 严重程度保持不变，则以推荐剂量施用 R-CHP。盲态维泊妥单抗/安慰剂和盲态长春新碱/安慰剂应减低一个剂量水平。 - 如果 AE 在未来的周期中保持为 2 级，则应进行进一步的剂量减低。如果 AE 在下一个周期开始时改善至 1 级，则以最近的剂量施用盲态维泊妥单抗/安慰剂和盲态长春新碱/安慰剂。
3 级感觉周围神经病、或 2 级或 3 级运动周围神经病	- 如果 AE 严重程度在下一个周期开始时保持不变，则保持盲态维泊妥单抗/安慰剂和盲态长春新碱/安慰剂，并且以推荐剂量施用 R-CHP 组分。盲态维泊妥单抗/安慰剂和盲态长春新碱/安慰剂的暂停剂量不在稍后补足。 - 当 AE 改善至 ≤ 2 级周围感觉神经病和/或 ≤ 1 级周围感觉神经病时，则可以以减低的剂量重新开始施用盲态维泊妥单抗/安慰剂和盲态长春新碱/安慰剂。

[2270]

事件	剂量延迟或修改
4 级神经病变 (包括周围感觉或运动神经病)	- 永久中止盲态维泊妥珠单抗/安慰剂和盲态长春新碱/安慰剂治疗。 - 应基于患者的风险/获益来评估该患者是否继续接受 R-CHP 治疗。
3 级或 4 级便秘或肠梗阻	- 应暂停盲态维泊妥珠单抗/安慰剂及盲态长春新碱/安慰剂, 直到改善至 ≤2 级。研究者可自行决定继续或延迟所有其他研究药物。 - 当改善至 ≤2 级后, 考虑将盲态维泊妥珠单抗/安慰剂和盲态长春新碱/安慰剂减低至下一个剂量水平。
3 级或 4 级肿瘤溶解综合征	在肿瘤溶解症候群完全消退后, 可以在下一次预定输注期间以全剂量/当前剂量重新施用研究治疗药物并且联合预防性疗法。
3 级 IRR, 第二次发作	- 永久中止利妥昔单抗或盲态维泊妥珠单抗/安慰剂。 - 如果 IRR 归因于利妥昔单抗, 则继续使用盲态维泊妥珠单抗/安慰剂、盲态长春新碱/安慰剂和 CHP。 - 如果 IRR 归因于盲态维泊妥珠单抗/安慰剂, 则继续使用利妥昔单抗、盲态长春新碱/安慰剂和 CHP。
过敏反应或 4 级 IRR	- 永久中止利妥昔单抗或盲态维泊妥珠单抗/安慰剂。 - 如果过敏反应归因于利妥昔单抗, 则继续使用盲态维泊妥珠单抗/安慰剂、盲态长春新碱/安慰剂和 CHP。 - 如果过敏反应归因于盲态维泊妥珠单抗/安慰剂, 则继续使用利妥昔单抗、盲态长春新碱/安慰剂和 CHP。
2 级至 4 级非血液学毒性非特指 (不包括恶心、呕吐和腹泻)	- 考虑将所有研究治疗延迟最多 14 天。 - 后续复发: 将一种或多种研究药物 (盲态维泊妥珠单抗/安慰剂、盲态长春新碱/安慰剂、环磷酰胺或多柔比星) 降低至较低剂量。泼尼松剂量可基于研究者偏好进行修改。 - 第二次及后续复发: 基于毒性的性质, 并且如果事件在临床上无法控制并且未在下一个预定周期日期的 14 天内消退, 则考虑永久中止可疑的研究治疗。
G-CSF = 粒细胞集落刺激因子; HBV = 乙型肝炎病毒; IRR = 输注相关反应; LVSD = 左心室收缩功能障碍。 ^a 基于每个研究治疗周期第 1 天研究治疗施用之前 72 小时内获得的实验室结果。	

[2271] 周围神经病(感觉和/或运动):接受维泊妥珠单抗的患者可能发生周围神经病(感觉和/或运动)。监测接受研究治疗的患者的神经病变症状,包括感觉减退、感觉过敏、感觉异常、感觉迟钝、不适、灼烧感、虚弱、步态障碍或神经性疼痛。新发或恶化的周围神经病可通过延迟、改变剂量或中止治疗来控制(参见表6)。支持性护理措施由研究者自行决定实施(例如,加巴喷丁)。

[2272] 感染:接受维泊妥珠单抗的患者发生感染的风险可能较高。在接受维泊妥珠单抗治疗的患者中已报告严重感染,包括机会性感染,诸如肺炎(包括耶氏肺囊虫和其他真菌性肺炎)、菌血症、脓毒症、疱疹感染和巨细胞病毒感染。所研究的患者群体中影响患者易受感染(特别是严重和机会性感染)风险较高的其他几个风险因素包括适应症疾病对感染的易感性、老年人群和合并症。此外,中性粒细胞减少症为维泊妥珠单抗的已知风险。粒细胞减

少症为B细胞淋巴瘤患者感染的主要诱因。据报道,与<500个粒细胞/ μ L相关联的B细胞淋巴瘤化疗过程中的感染发生率高于与 $\geq$ 500个粒细胞/ μ L相关联的B细胞淋巴瘤化疗过程中的感染发生率。密切监测中性粒细胞减少症事件,并且酌情治疗任何感染迹象。酌情施用抗感染预防措施。参见:Flowers等人,J Clin Oncol (2013) 31:794-810;National Comprehensive Cancer Network®.NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®):Prevention and treatment of cancer-related infections,第2版[资源源自网络].2017年[引用日期2017年6月9日].可从以下网址获取:www[dot]nccn[dot]org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp。

[2273] 输注相关反应:在接受维泊妥珠单抗的患者中已报告了IRR。经常经历的事件包括恶心、呕吐、发冷、发热、瘙痒、低血压、潮红和其他症状。在大多数患者中,事件为1级至2级。表5中概述了针对维泊妥珠单抗输注施用的前驱用药。需要在整个输注过程中进行密切监测,并且如表7中所概述对IRR进行管理。

[2274] 表7.输注相关症状的管理:利妥昔单抗和维泊妥珠单抗。

[2275]

输注相关症状	指南
1 级至 2 级	减慢或暂停输注。 给予支持性治疗。 ^a 症状消退后,研究者可酌情恢复输注速率递增。 对于 2 级哮喘或荨麻疹,必须对患者进行针对任何后续剂量的前驱用药。如果症状复发,则必须立即停止输注,并且患者永久中止研究药物。

[2276]

输注相关症状	指南
3 级	中止输注。 给予支持性治疗。 ^a 症状消退后，研究者可酌情恢复输注速率递增。 ^b 如果同一不良事件以相同的严重程度复发，则必须永久中止治疗。 对于 3 级低血压或发热，患者必须在再治疗前接受前驱用药。如果症状复发，则患者必须永久中止研究药物。 如果患者首次发生 3 级哮喘、支气管痉挛或全身性荨麻疹，则必须永久中止研究药物。
4 级	立即中止输注，积极治疗症状，并永久中止研究药物。
NCI CTCAE v4.0 = 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 4.0 版。症状分级参见 NCI-CTCAE v4.0 量表。IgE 介导的过敏反应的管理如下所述。 ^a 支持性治疗：如果患者在过去 4 小时内未接受过对乙酰氨基酚/扑热息痛和抗组胺药（诸如苯海拉明）的治疗，则可以用此类药物进行治疗。 可能需要 IV 生理盐水。发生支气管痉挛、荨麻疹或呼吸困难时，患者可能需要抗组胺药、氧气、皮质类固醇（例如，100 mg IV 泼尼松龙或等效物）；和/或支气管扩张剂。需要血管加压药支持的低血压患者必须永久中止研究药物。 ^b 重新开始后的输注速率递增：在症状完全消退后，可以中断之前所达到的速率的 50% 重新开始输注。在不存在输注相关症状的情况下，输注速率可以每 30 分钟 50 mg/hr 的增量递增。	

[2277] 胃肠道毒性（腹泻、恶心、呕吐、便秘和厌食）：在维泊妥珠单抗的I期和II期临床研究中，经常报告腹泻、恶心、呕吐、便秘和腹痛，其中腹泻和恶心为最常见的（≥20%）治疗中出现的不良事件。腹泻已导致研究药物修改和中止。大多数病例为低级别病例，更严重的病例因多种药物、合并症或正在研究的疾病而混淆。

[2278] 肿瘤溶解综合征（TLS）：如果用维泊妥珠单抗治疗导致大量肿瘤细胞快速破坏，则存在TLS的潜在风险。如果在研究期间出现任何TLS证据，则实施肿瘤溶解预防措施。被研究者认为具有高肿瘤负荷（例如，淋巴细胞计数≥25×10⁹/L或巨大淋巴结肿大）并且具有TLS风险的患者接受肿瘤溶解预防（例如，异嘌呤醇≥300mg/天PO或合适的替代治疗，诸如研究治疗前的拉布立酶），并且在第1周期第1天研究治疗开始前充分补水。在研究者认为适当的情况下，这些患者继续接受重复预防和充分补水。

[2279] 免疫原性（抗药抗体）：与任何重组抗体一样，维泊妥珠单抗可能引发免疫应答，并且患者可能产生针对该药物的抗体。密切监测患者对维泊妥珠单抗的任何潜在免疫应答。在使用维泊妥珠单抗治疗之前、期间和之后，采用适当的筛选、确认和表征测定来评定ADA。鉴于利妥昔单抗在非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者中历史上较低的免疫原性率，本研究未监测针对利妥昔单抗的ADA。

[2280] 生殖毒性：鉴于MMAE的作用机制，预计施用维泊妥珠单抗将对人类生殖和生育能力产生不良影响。利用标准排除标准确保有生育能力的患者（男性或女性）使用适当的避孕方法。

[2281] 高血糖：在接受维泊妥珠单抗以及其他使用相同的缬胺酸-瓜胺酸-MMAE平台的抗

体药物缀合物 (ADC) 治疗的患者中已观察到高血糖。在暂停或中止ADC治疗和/或开始或调整抗高血糖药物后,高血糖已被逆转。

[2282] 肝毒性:在I期和II期试验中,已在接受维泊妥珠单抗治疗的患者中观察到肝毒性。尽管尚未明确确定肝毒性与维泊妥珠单抗之间的关系,但在非临床大鼠研究中发现肝酶发生短暂的、剂量相关的增加。在食蟹猴中施用替代ADC后未发现肝毒性。接受维泊妥珠单抗的患者已报告转氨酶升高,强度范围为1级至4级。这些发现已在经过和不经剂量修改/中止的情况下被逆转,例如,如本文所述。

[2283] 致癌性:鉴于MMAE (维泊妥珠单抗的细胞毒性组分) 的作用机制,维泊妥珠单抗可能具有致癌潜力。在维泊妥珠单抗的I期及II期临床研究中已报告骨髓增生异常综合征和其他第二恶性肿瘤。这些患者中的大多数已接受多个先前抗癌疗法线,并且这被视为重要的促成因素。

[2284] 利妥昔单抗

[2285] 表6和7提供了利妥昔单抗剂量延迟、修改及中止说明。

[2286] 环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松

[2287] 有关CHOP、CHP和盲态长春新碱剂量延迟、修改和中止说明,参见表6。

[2288] 表8提供了环磷酰胺剂量减低的推荐步骤。

[2289] 表8. 环磷酰胺剂量减低的推荐步骤。

	剂量水平	环磷酰胺
	起始剂量	每个周期起始剂量的 100%
	首次剂量减低 ^a	每个周期起始剂量的 75%
	最大剂量减低 ^a	每个周期起始剂量的 50% 或停药
[2291]	后续剂量减低	停药
	^a 列出的剂量减低步骤为建议的剂量变更。研究者可以根据临床指征选择替代剂量减低水平。	

[2292] 表9提供了多柔比星剂量减低的推荐步骤。

[2293] 表9. 多柔比星剂量减低的推荐步骤。

	剂量水平	多柔比星
	起始剂量	每个周期起始剂量的 100%
	首次剂量减低 ^a	每个周期起始剂量的 75%
[2294]	最大剂量减低 ^a	每个周期起始剂量的 50% 或停药
	后续剂量减低	停药
	^a 列出的剂量减低步骤为建议的剂量变更。研究者可以根据临床指征选择替代剂量减低水平。	

[2295] 特定不良事件的管理

[2296] 表6概述了特定不良事件的管理指南。下文提供了附加指南。

[2297] R-CHP、盲态维泊妥珠单抗/安慰剂和盲态长春新碱/安慰剂的剂量延迟和修改指南如表3、6、8和9所示。表6中未指定的不良事件所导致的剂量延迟和剂量修改基于维持R-CHP或R-CHOP剂量强度的原则进行。泼尼松的剂量修改和中断由研究者自行决定。允许单独减低环磷酰胺或多柔比星之剂量;换言之,可以根据研究者的判断,将一种或两种药剂以25%至50%的增量减低。允许重新递增环磷酰胺和多柔比星的剂量(甚至达到全剂量)。

[2298] 允许将盲态维泊妥珠单抗/安慰剂和盲态长春新碱/安慰剂及化学疗法(环磷酰胺或多柔比星)的剂量逐步降低至两个水平中的最大者,以管理药物相关毒性。如果在两次剂量降低后需要进一步降低剂量,则患者中止特定的研究药物,并且允许继续使用剩余的研究药物进行治疗。如果延迟施用R-CHP或R-CHOP,则维泊妥珠单抗和R-CHP/R-CHOP的施用延迟相同的时间范围;换言之,所有研究药物都延迟相同的时间范围,以使从同一周期的第1天开始将它们全部一起给予。

[2299] 在发生被认为与研究药物相关的毒性的患者中,将研究治疗暂时中止(参见表6)。除根据表6因神经病变而暂停盲态维泊妥珠单抗/盲态长春新碱外,除非另有说明,否则因毒性而暂停超过14天的研究药物将被停用。

[2300] (i) 肿瘤溶解综合征(TLS)

[2301] 具有高肿瘤负荷并且被认为有TLS风险的患者在开始治疗前接受肿瘤溶解预防。患者经充分补水,例如,从第一剂研究治疗前1天或2天开始维持大约3L/天的液体摄入量。此外,具有高肿瘤负荷并且被认为有TLS风险的所有患者均在第1周期第1天前48小时至72小时开始接受300mg/天的异嘌呤醇P0或合适的替代治疗(例如,拉布立酶)以及补水。如果研究者认为合适,患者在每次后续输注前继续接受重复预防和充分补水。对于有TLS证据的患者,暂停所有研究治疗,并且根据临床指征对患者进行治疗。在TLS并发症完全消退后,允许在下一次预定输注时以全剂量恢复治疗,并且联合预防性疗法。

[2302] (ii) 输注相关反应(IRR)和过敏反应

[2303] 对利妥昔单抗输注相关症状的管理汇总于表7中。如果发生危及生命的IRR(包括肺部或心脏事件)或IgE介导的过敏反应,则中止研究治疗并且不施用另外的药物。发生这些反应中的任一者的患者接受积极的对症治疗并且中止研究治疗。发生利妥昔单抗或维泊妥珠单抗相关联的输注相关体温升高 $>38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F)或其他轻微输注相关症状的患者接受对乙酰氨基酚($\geq 500\text{mg}$)和/或H1和H2组胺受体拮抗剂(例如,盐酸苯海拉明、雷尼替丁)的对症治疗。严重输注相关事件,表现为呼吸困难、低血压、哮喘、支气管痉挛、心动过速、血氧饱和度下降或呼吸窘迫,根据标准临床实践按临床指征使用另外的支持性疗法(例如,补充氧气、 β_2 -激动剂、肾上腺素和/或皮质类固醇)进行管理。IRR和过敏反应的管理指南详见表7,并且剂量修改详见表6。

[2304] (iii) 中性粒细胞减少症

[2305] 由于中性粒细胞减少症是维泊妥珠单抗和R-CHP的其他组分的已知风险,因此使用生长因子支持(G-CSF)作为预防和治疗适应症,以便继续进行维泊妥珠单抗和所有其他研究药物给药。针对中性粒细胞减少症的剂量和方案修改详见表6。

[2306] (iv) 感染(包括乙型肝炎病毒再激活)

[2307] 感染是R-CHOP和维泊妥珠单抗的已知风险。在有指示并且根据机构指南实施预防性抗感染药物时,考虑到病毒再激活和机会性感染的风险因素。针对感染的剂量和计划修改详见表6中的非特定非血液学毒性部分。

[2308] 乙型肝炎病毒再激活是R-CHOP的潜在风险。本研究中包括HBsAg呈阴性以及抗乙型肝炎核心呈阳性两者的患者。考虑对这些患者施用预防性抗病毒疗法(例如,美国胃肠病学协会指南[Reddy等人,Gastroenterology (2015) 148:215-19])。在最后一个治疗周期后至少12个月内,使用灵敏度为至少10IU/mL的测定通过实时PCR每月获得这些患者的HBV

DNA水平,如下所述:

[2309] • 如果HBV DNA测定结果呈阳性并且在WHO推荐的10IU/mL至100IU/mL范围内,则在2周内对患者进行重新检测。如果测定结果仍为阳性,则暂停所有研究治疗,并且使用适当的核苷类似物对患者进行治疗(在最后一剂利妥昔单抗或维泊妥珠单抗后持续至少1年)并且转由胃肠病专家或肝病专家进行管理。

[2310] • 如果HBV DNA测定结果呈阳性并且高于WHO临界值(100IU/mL),则暂停研究治疗化学疗法,并且用适当的核苷类似物对患者进行治疗(在最后一剂利妥昔单抗或维泊妥珠单抗后持续至少1年)并且转由胃肠病专家或肝病专家进行管理。一旦HBV DNA水平降至无法检出的水平,允许患者恢复研究治疗。

[2311] • 如果患者在接受抗病毒药物治疗期间HBV DNA水平超过100IU/mL,则中止研究治疗。

[2312] G.生物标志物

[2313] 表10提供了本研究中评定的生物标志物的汇总。

[2314] 表10.生物标志物。

[2315]

样品类型	时间	生物标志物
从全血中提取的 DNA	基线	• 通过 NGS 确定的基因突变。 • 通过 NGS 确定的 MRD 指数克隆。 • 基因组评估信息、疾病生物学、安全性、伴随测定开发。
从血浆中分离的循环肿瘤 DNA	基线、中期、治疗结束和随访时与应答的相关性(通过卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准确定)。	• ctDNA 水平和克隆突变谱。 • ctDNA 作为疾病生物学、预后、亚型和治疗应答的外围指标。
从全血中分离的外周血单核细胞	基线以及治疗期间和之后的后续时间点。	• 淋巴细胞亚群

[2316]

肿瘤组织	存档或基线时	• 基于 RNA 的基因表达谱分析，包括但不限于细胞源基因特征分析。 • 利用 NGS 的突变分析，包括但不限于 MYD88 和 CD79B。 • IHC 和蛋白质组分析，包括 BCL2、MYC。 • 易位特征，包括具有 BCL2/BCL6 的 MYC。 • MRD 的基线指数克隆。
	发生进展的时间	• RNA/DNA 分子图谱、蛋白质组图谱。
从肿瘤组织中提取的 DNA	研究之前或基线时	• 通过 NGS 确定的基因突变。 • 通过 NGS 确定的 MRD 指数克隆。
ctDNA = 循环肿瘤 DNA；IHC = 免疫组织化学；MRD = 微小残留病；NGS = 二代测序。		

[2317] 实例2:维泊妥珠单抗与利妥昔单抗及环磷酰胺、多柔比星和泼尼松 (Pola-R-CHP) 组合相比于利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松 (R-CHOP) 在先前未经治疗的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 中的III期研究的疗效和安全性结果。

[2318] 本实例描述了实例1中所述的III期研究的疗效和安全性结果。

[2319] 在该III期研究中,患者以1:1的比例随机接受固定剂量的Pola-R-CHP加长春新碱安慰剂持续六个周期,随后接受利妥昔单抗持续两个周期;或者R-CHOP加维泊妥珠单抗安慰剂持续六个周期,随后接受两个周期的利妥昔单抗。主要结果指标为研究者使用卢加诺恶性淋巴瘤缓解标准评定的无进展存活。

[2320] 如下所述,在先前未经治疗的DLBCL患者中评定Pola-R-CHP与R-CHOP相比的疗效和安全性。

[2321] A. 疗效

[2322] (i) 主要疗效终点

[2323] 主要疗效终点为研究者确定的无进展存活 (PFS),其定义为从随机化之日到首次发生如研究者使用2014年卢加诺恶性淋巴瘤分类 (Cheson等人,2014) 所评定的疾病进展或复发、或任何原因导致死亡 (以先发生者为准) 的时间。对于截至分析临床截止日期尚未发生进展、复发或死亡的患者,在已知患者无进展的最后一次疾病评定日期对PFS进行删失。如果在基线访视后未进行肿瘤评定或所有基线后肿瘤评定结果的总体缓解为“不可评估”,则在随机化日期对PFS进行删失。利用Kaplan-Meier方法估计每个治疗臂的PFS分布。Kaplan-Meier曲线直观地描述了治疗臂之间的差异。使用分层Cox比例风险分析将治疗效果的估计值表示为风险比,包括95%置信区间。分层因素包括:国际预后指数 (IPI) 评分为2vs.3至5;存在或不存在巨块病变,定义为病灶 ≥ 7.5 cm;以及地理区域 (亚洲、西欧/美国/加拿大/澳大利亚或世界其他地区)。治疗效果的估计值也表示为未分层风险比,包括95%置信区间。此外,除风险比以外,还可以使用1年、2年或3年PFS率来描述PFS。

[2324] (ii) 次要疗效终点

[2325] 由盲性中心独立审查委员会 (BICR) 或研究者通过PET-CT所确定的治疗结束时的完全缓解 (CR) 率定义为治疗结束时由BICR或由研究者通过PET-CT所评定的发生CR的患者百分比。

[2326] 利用无事件存活-疗效 (EFS_{eff}) 反映主要归因于疗效的无事件存活 (EFS) 事件, 并且定义为从随机化之日到最早发生以下情况的时间:

[2327] 1. 疾病进展/复发。

[2328] 2. 因任何原因死亡。

[2329] 3. 由研究者确定的除疾病进展/复发之外导致启动任何非方案指定的抗淋巴瘤治疗 (NALT) 的主要疗效原因。

[2330] 4. 如果在治疗完成后获得活检结果并且残留疾病呈阳性, 则无论NALT启动与否。

[2331] 对于上述情况3, 疗效原因包括PET-CT扫描、骨髓检查、CT/MRI或身体发现提示残留疾病的情况; 或其中活检确认残留疾病的情况。 EFS_{eff} 事件发生时间是导致NALT的检测或活检的时间, 而非启动NALT的日期。

[2332] 对于在分析时未发生任何上述情况 (无 EFS_{eff} 事件) 的患者, 在已知该受试者无进展的最后一次肿瘤评定日期对 EFS_{eff} 进行删失。对于无 EFS_{eff} 事件、未经基线后肿瘤评定或所有基线后肿瘤评定结果均具有“不可评估”的总体缓解的患者, 在随机化日期对 EFS_{eff} 进行删失。

[2333] 24个月疾病无恶化存活 (PFS24) 定义为随机化后24个月时通过Kaplan-Meier方法计算的PFS率。

[2334] 总存活 (OS) 定义为从随机化之日直到任何原因导致死亡之日的时段。对于在临床分析截止日期尚未死亡的患者, 在已知这些患者存活最后日期 (例如, 如研究者所记录) 对OS进行删失。

[2335] $EFS_{全部}$ (EFS-所有原因) 与 EFS_{eff} 不同, 并且定义为从随机化到如研究者所评定的疾病进展或复发; 任何原因导致死亡; 或启动任何新的抗淋巴瘤治疗 (NALT) 的时间。如果未发生指定事件 (疾病进展或复发、死亡或启动NALT), 则在最后一次肿瘤评定日期对 $EFS_{全部}$ 进行删失。对于未发生事件并且未接受基线后肿瘤评定的患者, 在随机化日期对 $EFS_{全部}$ 进行删失。

[2336] EFS_{eff} 和OS使用与针对PFS所述的相同的统计方法进行分析。PFS24使用Kaplan-Meier方法进行估计, 并且通过Greenwood方法基于带标准误差的正态近似来计算95%置信区间。两个治疗组之间的PFS24差异是使用z检验进行检验的, 其中KM估计值的标准误差经由Greenwood方法进行计算。

[2337] 使用按随机化分层因素分层的CMH检验, 比较两个治疗组之间通过PET-CT所确定的治疗结束时的CR率。此外, 还报告了每个治疗组的比率和95%置信区间。未经应答评定的患者被视为无应答者。

[2338] B. 安全性

[2339] 在首次研究治疗期间或之后发生的所有逐字记录不良事件术语均映射到监管活动医学词典 (MedDRA) 词库术语, 并且根据NCI CTCAE v4.0对不良事件严重程度进行分级。

[2340] C. 亚组分析

[2341] 使用分层和未分层分析对根据某些基线特征和生物标志物亚组分类的患者亚组进行分析,以评定Pola-R-CHP在那些患者亚组中相比于R-CHOP的益处。患者亚组包括:患者的年龄 ≤ 65 岁,年龄 >65 岁,年龄至少60岁,或年龄 >60 岁;通过组织病理学鉴别的高级别B细胞淋巴瘤-NOS、或包含MYC和BCL2和/或BCL6重排的HGBL;DLBCL的特定亚型,诸如活化第B细胞样(ABC)亚型,双表现淋巴瘤(DEL;BCL2和MYC过表达),以及不具有通过MYC和BCL2和/或BCL6重排所定义的双打击或三打击淋巴瘤的DLBCL;低Ann Arbor分期(I至II)和较高的Ann Arbor分期(III、IV);正常基线LDH水平或升高的基线LDH水平;基线时骨髓受累;0至1个和2+个结外部位;以及国际预后指数(IPI)评分在3与5之间。

[2342] 使用NanoString Lymph 2Cx测定法通过RNA表达来评定起源细胞亚型。分别使用Vysis LSIMYC、BCL2和BCL6双色分离探针,通过荧光原位杂交(FISH)来检查MYC、BCL2和BCL6重排。分别使用抗BCL2(124)小鼠单克隆抗体和克隆Y69 Epitomics抗体,通过免疫组织化学(IHC)来评定BCL2和MYC蛋白质表达。BCL2 IHC评分结合了阳性染色肿瘤细胞的百分比与肿瘤细胞染色的强度。BCL2 IHC+定义为与正常扁桃体中的套区B细胞和副皮质T细胞(用作“中度”BCL2 IHC染色强度的参考)相比, $\geq 50\%$ 的肿瘤细胞具有中度或强表达,参见例如,Morschhauser等人,Blood 2021;137:600-9。如果 $\geq 40\%$ 的细胞显示MYC核染色高于背景强度,则将肿瘤分类为MYC IHC+,参见例如Morschhauser等人,Blood 2021;137:600-9;以及Punnoose等人,Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021;21:267-78.e10。

[2343] D. 结果

[2344] 患者

[2345] 本研究中患者的基线人口统计学和基线特征总结提供于图12A至12E中。治疗臂之间的基线患者特征通常得到充分平衡。

[2346] 在两个治疗臂中,诊断(由活检日期定义)与开始治疗之间的中位间隔相似(在Pola-R-CHP和R-CHOP臂中分别为27天和28天)。

[2347] 本研究中患者的中位随访时间为28.3个月。

[2348] 主要疗效终点

[2349] 使用意向治疗(ITT)群体(定义为所有接受随机化的患者)进行疗效分析。

[2350] 本研究通过证明患有先前未经治疗的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的患者的无进展存活(PFS)得到显著改善而达到其主要终点。这项III期研究的结果表明,与标准护理标准利妥昔单抗加环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(R-CHOP)相比,当使用维泊妥珠单抗与利妥昔单抗加环磷酰胺、多柔比星和泼尼松组合(Pola-R-CHP)进行治疗时,研究者所评定的PFS得到具有统计学意义和临床意义的改善。Pola-R-CHP与R-CHOP相比,24个月PFS率更有利。参见表11以及图3、图4A、4B、5A和5B。

[2351] 表11

[2352]

研究者评定的 PFS	意向治疗群体 (N=835)	
	R-CHOP (n=414)	Pola-R-CHP (n=421)
发生事件的患者 (%)	123 (29.7%)	100 (23.8%)
最早促成事件		
死亡	19	19
疾病进展	104	81
分层分析		
分层对数秩 p 值	0.03	
分层风险比 (95% CI)	0.75 (0.57, 0.97)	
6 个月 PFS 率 (95% CI)	93.3% (90.9, 95.7)	93.7% (91.4, 96.1)
12 个月 PFS 率 (95% CI)	80.6% (76.7, 84.5)	83.7% (80.1, 87.2)
12 个月 PFS 率的差异 (95% CI)	3.1%	
24 个月 PFS 率 (95% CI)	71.3% (66.8, 75.8)	77.4% (73.4, 81.5)
24 个月 PFS 率的差异 (95% CI)	6.1%	
由研究者确定的无进展存活总结（中位数，百分位数）为 Kaplan-Meier 估计值。中位数的 95% CI 是使用 Brookmeyer 和 Crowley 的方法来计算的。风险比是通过 Cox 回归估计的。分层因素：地理区域、IPI 评分（IPI 2 vs. IPI 3 至 5）、巨块病变（存在 vs. 不存在；定义为一个病灶 ≥ 7.5 cm）。		

[2353] 亚组分析

[2354] 此外,与R-CHOP相比,亚组分析一致或通常有利于Pola-R-CHP(包括基线特征亚组和生物标志物亚组)。

[2355] 亚组分析还使用如上所述的分层和未分层分析鉴别出几个基线特征和生物标志物亚组,这些特征和生物标志物亚组看起来强烈支持Pola-R-CHP而不是R-CHOP,包括:a) 患者的年龄 ≤ 65 岁,年龄 >65 岁,年龄至少60岁,或年龄 >60 岁;b) 通过组织病理学鉴别的高级别B细胞淋巴瘤-NOS、或包含MYC和BCL2和/或BCL6重排的HGBL;c) DLBCL的特定亚型,诸如活化第B细胞样(ABC)亚型,双表现淋巴瘤(DEL;BCL2和MYC过表达),以及不具有通过MYC和BCL2和/或BCL6重排所定义的双打击或三打击淋巴瘤的DLBCL;d) 低Ann Arbor分期(I至II)和较高的Ann Arbor分期(III、IV);e) 正常基线LDH水平或升高的基线LDH水平;f) 基线时骨髓受累;g) 0至1个和2+个结外部位;h) 国际预后指数(IPI)评分在3至5之间;以及i) 基线时不存在巨块病变。参见图6、图7、图8、图10A至10B和图11。对PFS的敏感性分析与初步分析一致。

[2356] 总体而言,亚组分析的结果表明,具有如上所述的某些特征的患者,例如DLBCL的ABC或DEL亚型、IPI评分在3与5之间、和/或年龄大于60岁或65岁,与接受R-CHOP的标准护理治疗相比,接受Pola-R-CHP治疗可能获益。

[2357] 安全性

[2358] 使用安全性分析群体进行安全性分析,该群体包括接受至少一剂任何研究药物的所有随机化患者,具体而言,对于Pola-R-CHP臂,包括任何暴露于维泊妥单抗治疗的患

者。

[2359] 安全性结果与先前试验中观察到的结果一致。总体而言, Pola-R-CHP的安全性与R-CHOP相当, 并且与个别研究药物的已知风险一致。Pola-R-CHP组合通常具有良好的耐受性, 并且毒性可控。与R-CHOP相比, Pola-R-CHP研究治疗的耐受性更有利, 例如, Pola-R-CHP臂中导致任何剂量减低的AE发生率较低。未检测到新的安全性信号。参见图9A和9B。

[2360] 在接受Pola-R-CHP治疗的患者中未观察到进行性多灶性白质脑病(PML)病例。

[2361] 治疗暴露

[2362] 大多数患者接受了所有六剂活性盲态药剂维泊妥珠单抗或长春新碱(在Pola-R-CHP臂和R-CHOP臂中分别为91.8%和89.3%)。此外, 分别有89.4%和86.9%的接受Pola-R-CHP和R-CHOP治疗的患者接受了全部八个周期的治疗。

[2363] 次要疗效终点

[2364] EFS_{疗效}结果与PFS一致(ITT n=835): 分层风险比为0.77(95% CI; [0.59, 1.00]); 分层p值(对数秩): 0.05。Pola-R-CHP臂中的24个月无事件存活率(EFS率)为76.3%(72.09, 80.42), 而R-CHOP臂中为70.7%(66.2, 75.2)。

[2365] 与R-CHOP(73.9%)相比, Pola-R-CHP臂中由BICR评定的EOT时(ITT n=835)的PET-CT CR率更有利(77.4%)。

[2366] 与R-CHOP(83.1%)相比, Pola-R-CHP臂中在EOT时(ITT n=835)通过PET-CT所确定的客观缓解率(由研究者确定)更有利(85.5%)。

[2367] 如图13所示, 通过最佳总体缓解(BOR; 由INV确定)评定的应答者数量较高, 并且在治疗臂之间相当。但是, 与R-CHOP臂中的患者相比, Pola-R-CHP臂中的患者在达到CR后发生进展或死亡的比例较低(参见图14A至14C, 其中提供了BOR完全应答者的无疾病生存[DFS; 由INV确定]的事件发生时间总结)。此外, 在实现CR或PR的患者中, 与R-CHOP治疗相比, 用Pola-R-CHP治疗引起更持久的应答, 并且将发生恶化或死亡的风险降低约25%(参见图15A至15C, 其中提供了BOR应答者的缓解持续时间[DOR; 由INV确定]的事件时间总结)。

[2368] 如图16A至16C所示, OS事件(死亡)的频率在两个臂中均较低(小于13%), 并且在研究中的治疗臂之间未观察到OS持续时间的差异。

[2369] 新的抗淋巴瘤疗法

[2370] 与接受R-CHOP治疗的患者相比, 接受Pola-R-CHP治疗的患者接受某些后续治疗的患者比例较低。

[2371] 结论

[2372] DLBCL是一种侵袭性、快速生长的血癌, 如果不治疗, 中位存活期不到一年。即使经过治疗, 多达40%的患者会复发或患有难治性疾病, 此时治疗选择有限, 并且存活期往往较短。

[2373] 因此, 与标准护理相比, 本方案(Pola-R-CHP)是20年来第一种在一线DLBCL中延长存活期而无疾病进展的方案。对于新诊断的DLBCL患者, 在无疾病进展的情况下延长存活期具有变革性, 因为目前40%的患者在疾病进展后复发。

[2374] 实例3: 维泊妥珠单抗与利妥昔单抗及环磷酰胺、多柔比星和泼尼松(Pola-R-CHP)组合相比于利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(R-CHOP)在先前未经治疗的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)中的III期研究的附加疗效和安全性结果。

[2375] 本实例提供了上述实例1和2中描述的III期研究的附加疗效和安全性结果,中位随访时间为大约40个月(最短随访时间36个月,最长随访时间长达约54个月)。

[2376] 亚组分析

[2377] 中位随访时间为大约40个月的亚组分析鉴别出若干基线特征和生物标志物亚组,这些特征和生物标志物亚组看起来强烈支持Pol-a-R-CHP而不是R-CHOP,与上述实例2中提供的亚组分析结果一致。这些包括例如,DLBCL的ABC或DEL亚型、IPI评分在3与5之间、和/或年龄大于60岁或65岁。参见图17和图18A至18B。

[2378] 治疗暴露

[2379] 中位随访时间为大约40个月的治疗暴露与上述实例2中所述的治疗暴露结果一致。

[2380] 主要疗效终点

[2381] 对中位随访时间为大约40个月的无进展存活(PFS)的进一步分析表明,与R-CHOP相比,使用Pol-a-R-CHP治疗可改善PFS,分层风险比为0.78(95% CI:0.60,1.00),并且p值(对数秩)为0.0485;并且其中未分层风险比为0.79(95% CI:0.61,1.02),并且p值(对数秩)为0.0675。用Pol-a-R-CHP治疗还引起42个月PFS率达到69.97%(95% CI:64.68,75.25),相比之下,用R-CHOP治疗时的42个月PFS率为63.15%(95% CI:57.59,68.70)。参见图21和图24A至24B。

[2382] 此外,与R-CHOP治疗相比,Pol-a-R-CHP治疗将进展或死亡风险降低约21%或约22%。参见图24A至24B。

[2383] 次要疗效终点

[2384] 与R-CHOP相比,接受Pol-a-R-CHP治疗的患者的EFS_{疗效}(EFS_{eff})有所改善,其中分层风险比为0.81(95% CI:0.63,1.04),并且p值(对数秩)为0.0930(图19)。此外,用Pol-a-R-CHP治疗的24个月EFS_{eff}率为76.26%,用R-CHOP治疗时则为70.80%;用Pol-a-R-CHP治疗时的36个月EFS_{eff}率为70.86%,用R-CHOP治疗时则为64.34%;并且用Pol-a-R-CHP治疗时的42个月EFS_{eff}率为68.56%,用R-CHOP治疗时则为62.61%(图22A至22B)。

[2385] 如BICR评定的治疗结束时(EOT)的PET-CT完全缓解(CR)率(ITT群体;n=835)有利于Pol-a-R-CHP(77.7%;95% CI:73.39,81.56)而不是R-CHOP(73.9%;95% CI:69.40,78.08)。

[2386] 通过PET-CT确定的客观缓解率(ORR)在Pol-a-R-CHP臂中为84.3%(95% CI:80.49,87.66),并且在R-CHOP臂中为81.4%(95% CI:77.31,85.03),其由研究者评定(ITT群体;n=835);并且当由BICR评定时(ITT群体;n=835),在Pol-a-R-CHP臂中为85.0%(95% CI:81.26,88.31),并且在R-CHOP臂中为84.3%(95% CI:80.43,87.67);两者均有利于Pol-a-R-CHP而不是R-CHOP。

[2387] 如图25所示,通过最佳总体缓解(BOR;由INV确定)评定的应答者数量较高,并且在治疗臂之间相当。与R-CHOP臂中的患者相比,Pol-a-R-CHP臂中的患者在达到CR后发生进展或死亡的比例较低。参见图26A至26B,其中提供了由研究者评定的BOR完全应答者的无疾病生存(DFS)的事件发生时间总结。此外,在实现CR或PR的患者中,用Pol-a-R-CHP治疗带来更持久的缓解。与R-CHOP治疗相比,发生进展或死亡的风险降低约21%或22%(参见图27A至27B,其中提供了BOR应答者的缓解持续时间[DOR;由INV确定]的事件时间总结)。

[2388] 如图20和图23A至23B所示,两个臂中总生存(OS)事件(死亡)的频率均较低(15%或更小),并且在研究中的治疗臂之间未观察到OS持续时间的差异。

[2389] 新的抗淋巴瘤疗法

[2390] 与接受R-CHOP治疗的患者相比,接受Pola-R-CHP治疗的患者接受某些后续治疗的患者比例较低。参见图28。

[2391] 安全性

[2392] 安全性结果与上述实例2中所述的安全性结果一致。参见图29和30。

[2393] 结论

[2394] 在大约40个月的中位随访时间(最短随访时间36个月,最长随访时间长达约54个月)获得的安全性和疗效结果进一步确认,Pola-R-CHP方案与标准护理相比,在一线DLBCL中延长存活期而无疾病进展。

[2395] 尽管为了清楚理解的目的先前已经通过举例说明和实例相当详细地描述了本发明,但是这些描述和实例不应解释为限制本发明的范围。本文引用的所有专利和科学文献的公开内容均全文以引用方式明确地并入。

[2396] 本公开涉及下述实施方案:

[2397] 1.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

[2398] (a) 维泊妥珠单抗,

[2399] (b) 利妥昔单抗,

[2400] (c) 环磷酰胺,

[2401] (d) 多柔比星,以及

[2402] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[2403] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活(PFS)与参考PFS相比得到改善,

[2404] 其中所述参考PFS为已接受对照治疗的多个人类患者的PFS,所述对照治疗包括:

[2405] (a) 利妥昔单抗,

[2406] (b) 环磷酰胺,

[2407] (c) 多柔比星,

[2408] (d) 长春新碱,以及

[2409] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[2410] 不存在维泊妥珠单抗。

[2411] 2.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

[2412] (a) 维泊妥珠单抗,

[2413] (b) 利妥昔单抗,

[2414] (c) 环磷酰胺,

[2415] (d) 多柔比星,以及

[2416] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[2417] 其中所述人类患者的年龄大于60岁,

[2418] 其中向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且

[2419] 其中所述参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于60岁的多个人类患者的PFS,所述对照治疗包括:

[2420] (a) 利妥昔单抗,

[2421] (b) 环磷酰胺,

[2422] (c) 多柔比星,

[2423] (d) 长春新碱,以及

[2424] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[2425] 不存在维泊妥珠单抗。

[2426] 3.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

[2427] (a) 维泊妥珠单抗,

[2428] (b) 利妥昔单抗,

[2429] (c) 环磷酰胺,

[2430] (d) 多柔比星,以及

[2431] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[2432] 其中所述人类患者的年龄大于65岁,

[2433] 其中向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且

[2434] 其中所述参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于65岁的多个人类患者的PFS,所述对照治疗包括:

[2435] (a) 利妥昔单抗,

[2436] (b) 环磷酰胺,

[2437] (c) 多柔比星,

[2438] (d) 长春新碱,以及

[2439] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[2440] 不存在维泊妥珠单抗。

[2441] 4.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

[2442] (a) 维泊妥珠单抗,

[2443] (b) 利妥昔单抗,

[2444] (c) 环磷酰胺,

[2445] (d) 多柔比星,以及

[2446] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[2447] 其中所述人类患者具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,

[2448] 其中向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且

[2449] 其中所述参考PFS为已接受对照治疗的具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患

者的PFS,所述对照治疗包括:

- [2450] (a) 利妥昔单抗,
- [2451] (b) 环磷酰胺,
- [2452] (c) 多柔比星,
- [2453] (d) 长春新碱,以及
- [2454] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2455] 不存在维泊妥珠单抗。

[2456] 5.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

- [2457] (a) 维泊妥珠单抗,
- [2458] (b) 利妥昔单抗,
- [2459] (c) 环磷酰胺,
- [2460] (d) 多柔比星,以及
- [2461] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[2462] 其中所述人类患者的年龄大于60岁并且具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,

[2463] 其中向年龄大于60岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且

[2464] 其中所述参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于60岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS,所述对照治疗包括:

- [2465] (a) 利妥昔单抗,
- [2466] (b) 环磷酰胺,
- [2467] (c) 多柔比星,
- [2468] (d) 长春新碱,以及
- [2469] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[2470] 不存在维泊妥珠单抗。

[2471] 6.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

- [2472] (a) 维泊妥珠单抗,
- [2473] (b) 利妥昔单抗,
- [2474] (c) 环磷酰胺,
- [2475] (d) 多柔比星,以及
- [2476] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[2477] 其中所述人类患者的年龄大于65岁并且具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,

[2478] 其中向年龄大于65岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且

[2479] 其中所述参考PFS为已接受对照治疗的年龄大于65岁并且具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者的PFS,所述对照治疗包括:

- [2480] (a) 利妥昔单抗,
- [2481] (b) 环磷酰胺,
- [2482] (c) 多柔比星,
- [2483] (d) 长春新碱,以及
- [2484] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2485] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2486] 7.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2487] (a) 维泊妥珠单抗,
- [2488] (b) 利妥昔单抗,
- [2489] (c) 环磷酰胺,
- [2490] (d) 多柔比星,以及
- [2491] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2492] 其中所述人类患者患有活化B细胞 (ABC) 型DLBCL,
- [2493] 其中向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且
- [2494] 其中所述参考PFS为已接受对照治疗的患有ABC型DLBCL的多个人类患者的PFS,所述对照治疗包括:
- [2495] (a) 利妥昔单抗,
- [2496] (b) 环磷酰胺,
- [2497] (c) 多柔比星,
- [2498] (d) 长春新碱,以及
- [2499] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2500] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2501] 8.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2502] (a) 维泊妥珠单抗,
- [2503] (b) 利妥昔单抗,
- [2504] (c) 环磷酰胺,
- [2505] (d) 多柔比星,以及
- [2506] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2507] 其中所述人类患者患有双表达淋巴瘤 (DEL) 型DLBCL,
- [2508] 其中向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 与参考PFS相比得到改善,并且
- [2509] 其中所述参考PFS为已接受对照治疗的患有DEL型DLBCL的多个人类患者的PFS,所述对照治疗包括:
- [2510] (a) 利妥昔单抗,
- [2511] (b) 环磷酰胺,
- [2512] (c) 多柔比星,

- [2513] (d) 长春新碱, 以及
- [2514] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2515] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2516] 9. 根据项1至8中任一项所述的方法, 其中测量所述PFS或所述参考PFS:
- [2517] (a) 起始于对应治疗的开始, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间; 或者
- [2518] (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间; 或者
- [2519] (c) 起始于随机化的时间, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。
- [2520] 10. 根据项1至9中任一项所述的方法, 其中所述PFS或所述参考PFS为接受所述对应治疗的所述多个人类患者的中位PFS。
- [2521] 11. 根据项1至10中任一项所述的方法, 其中PFS的所述改善是统计学上显著的。
- [2522] 12. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2523] (a) 维泊妥珠单抗,
- [2524] (b) 利妥昔单抗,
- [2525] (c) 环磷酰胺,
- [2526] (d) 多柔比星, 以及
- [2527] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2528] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起: 与对照治疗相比, 所述多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少20%, 或者所述多个人类患者的疾病进展、复发或死亡的风险降低至少25%,
- [2529] 所述对照治疗包括:
- [2530] (a) 利妥昔单抗,
- [2531] (b) 环磷酰胺,
- [2532] (c) 多柔比星,
- [2533] (d) 长春新碱, 以及
- [2534] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2535] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2536] 13. 根据项12所述的方法, 其中测量所述疾病进展、复发或死亡:
- [2537] (a) 起始于对应治疗的开始, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间; 或者
- [2538] (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间; 或者
- [2539] (c) 起始于随机化的时间, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。
- [2540] 14. 根据项12至13中任一项所述的方法, 其中所述疾病进展、复发或死亡的风险的所述降低是在12个月、24个月或更长时间时计算的, 测量起始于:
- [2541] (a) 所述对应治疗的开始; 或者
- [2542] (b) 所述对应治疗的开始之前至多7天; 或者
- [2543] (c) 随机化的时间, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。
- [2544] 15. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 所

述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

[2545] (a) 维泊妥珠单抗,

[2546] (b) 利妥昔单抗,

[2547] (c) 环磷酰胺,

[2548] (d) 多柔比星,以及

[2549] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[2550] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的分层风险比不超过0.75,或者所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的分层风险比不超过0.78,或者所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.79,

[2551] 所述对照治疗包括:

[2552] (a) 利妥昔单抗,

[2553] (b) 环磷酰胺,

[2554] (c) 多柔比星,

[2555] (d) 长春新碱,以及

[2556] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[2557] 不存在维泊妥珠单抗。

[2558] 16.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

[2559] (a) 维泊妥珠单抗,

[2560] (b) 利妥昔单抗,

[2561] (c) 环磷酰胺,

[2562] (d) 多柔比星,以及

[2563] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[2564] 其中:

[2565] (i) 所述人类患者的年龄大于60岁,并且其中向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的分层风险比不超过0.72,或者

[2566] (ii) 所述人类患者的年龄大于65岁,并且其中向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,所述多个人类患者的PFS的分层风险比不超过0.79;

[2567] 其中所述对照治疗包括:

[2568] (a) 利妥昔单抗,

[2569] (b) 环磷酰胺,

[2570] (c) 多柔比星,

[2571] (d) 长春新碱,以及

[2572] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[2573] 不存在维泊妥珠单抗。

[2574] 17.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

- [2575] (a) 维泊妥珠单抗,
- [2576] (b) 利妥昔单抗,
- [2577] (c) 环磷酰胺,
- [2578] (d) 多柔比星,以及
- [2579] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2580] 其中所述人类患者具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,并且
- [2581] 其中向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的分层风险比不超过0.68,所述对照治疗包括:
- [2582] (a) 利妥昔单抗,
- [2583] (b) 环磷酰胺,
- [2584] (c) 多柔比星,
- [2585] (d) 长春新碱,以及
- [2586] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2587] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2588] 18.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2589] (a) 维泊妥珠单抗,
- [2590] (b) 利妥昔单抗,
- [2591] (c) 环磷酰胺,
- [2592] (d) 多柔比星,以及
- [2593] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2594] 其中:
- [2595] (i) 所述人类患者患有活化B细胞 (ABC) 型DLBCL,并且其中向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的分层风险比不超过0.31,或者
- [2596] (ii) 所述人类患者患有双表达淋巴瘤 (DEL) 型DLBCL,并且其中向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与对照治疗相比,所述多个人类患者的PFS的分层风险比不超过0.62;
- [2597] 其中所述对照治疗包括:
- [2598] (a) 利妥昔单抗,
- [2599] (b) 环磷酰胺,
- [2600] (c) 多柔比星,
- [2601] (d) 长春新碱,以及
- [2602] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2603] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2604] 19.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2605] (a) 维泊妥珠单抗,

- [2606] (b) 利妥昔单抗,
- [2607] (c) 环磷酰胺,
- [2608] (d) 多柔比星,以及
- [2609] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2610] 其中:
- [2611] (i) 所述人类患者的年龄大于60岁,并且其中向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.72;或者与对照治疗相比,所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.76,或者
- [2612] (ii) 所述人类患者的年龄大于65岁,并且其中向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,所述多个人类患者的PFS的未分层风险比不超过0.77;或者与对照治疗相比,所述多个人类患者的PFS的未分层风险比不超过0.78;
- [2613] 其中所述对照治疗包括:
- [2614] (a) 利妥昔单抗,
- [2615] (b) 环磷酰胺,
- [2616] (c) 多柔比星,
- [2617] (d) 长春新碱,以及
- [2618] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2619] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2620] 20.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2621] (a) 维泊妥珠单抗,
- [2622] (b) 利妥昔单抗,
- [2623] (c) 环磷酰胺,
- [2624] (d) 多柔比星,以及
- [2625] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2626] 其中所述人类患者具有在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分,并且
- [2627] 其中向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.71,或者所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.75,所述对照治疗包括:
- [2628] (a) 利妥昔单抗,
- [2629] (b) 环磷酰胺,
- [2630] (c) 多柔比星,
- [2631] (d) 长春新碱,以及
- [2632] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2633] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2634] 21.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2635] (a) 维泊妥珠单抗,

- [2636] (b) 利妥昔单抗,
- [2637] (c) 环磷酰胺,
- [2638] (d) 多柔比星,以及
- [2639] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2640] 其中:
- [2641] (i) 所述人类患者患有活化B细胞 (ABC) 型DLBCL,并且其中向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.36,或者所述多个人类患者的无进展存活 (PFS) 的未分层风险比不超过0.39,
- [2642] 或者
- [2643] (ii) 所述人类患者患有双表达淋巴瘤 (DEL) 型DLBCL,并且其中向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,所述多个人类患者的PFS的未分层风险比不超过0.65,或者所述多个人类患者的PFS的未分层风险比不超过0.67;
- [2644] 其中所述对照治疗包括:
- [2645] (a) 利妥昔单抗,
- [2646] (b) 环磷酰胺,
- [2647] (c) 多柔比星,
- [2648] (d) 长春新碱,以及
- [2649] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2650] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2651] 22. 根据项15至21中任一项所述的方法,其中测量所述PFS:
- [2652] (a) 起始于对应治疗的开始,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间;或者
- [2653] (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间;或者
- [2654] (c) 起始于随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。
- [2655] 23. 根据项15至18和22中任一项所述的方法,其中所述分层风险比通过以下来分层: (a) 选自由以下项组成的组的地理区域: (i) 亚洲, (ii) 西欧、美国、加拿大或澳大利亚, 以及 (iii) 除 (i) - (ii) 之外的世界其他地区; (b) 为2与在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分;和/或
- [2656] (c) 巨块病变的存在或不存在。
- [2657] 24. 根据项15和22至23中任一项所述的方法,其中施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到具有统计学意义的改善,其中:分层风险比不超过0.75 (95%置信区间:0.57,0.97),或者分层风险比不超过0.78 (95%置信区间:0.60,1.00),或者未分层风险比不超过0.79 (95%置信区间:0.61,1.02)。
- [2658] 25. 根据项16和22至23中任一项所述的方法,其中: (a) 向年龄大于
- [2659] 60岁的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中分层风险比不超过0.72 (95%置信区间:0.52,0.99);或者 (b) 向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中分层风险比不超过0.79 (95%置信区间:0.54,1.14)。

[2660] 26. 根据项17和22至23中任一项所述的方法,其中向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中分层风险比不超过0.68(95%置信区间:0.50,0.94)。

[2661] 27. 根据项18和22至23中任一项所述的方法,其中:(a) 向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中分层风险比不超过0.31(95%置信区间:0.17,0.56);或者(b) 向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中分层风险比不超过0.62(95%置信区间:0.40,0.97)。

[2662] 28. 根据项19或项22所述的方法,其中:(a) 向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.72(95%置信区间:0.53,0.99);(b) 向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.77(95%置信区间:0.54,1.10);(c) 向年龄大于60岁的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.76(95%置信区间:0.56,1.02);或者(d) 向年龄大于65岁的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.78(95%置信区间:0.56,1.10)。

[2663] 29. 根据项20或项22所述的方法,其中向具有在3与5之间的IPI评分的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.71(95%置信区间:0.51,0.97);或者与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.75(95%置信区间:0.55,1.01)。

[2664] 30. 根据项21或项22所述的方法,其中:(a) 向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.36(95%置信区间:0.21,0.62);(b) 向患有ABC型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.39(95%置信区间:0.23,0.65);(c) 向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.65(95%置信区间:0.43,0.98);或者(d) 向患有DEL型DLBCL的多个人类患者施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述PFS得到改善,其中未分层风险比不超过0.67(95%置信区间:0.44,1.02)。

[2665] 31. 根据项15至30中任一项所述的方法,其中分层或未分层风险比是在12个月、24个月或更长时间时计算的,测量起始于:

[2666] (a) 对应治疗的开始;或者

[2667] (b) 对应治疗的开始之前至多7天;或者

[2668] (c) 随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。

[2669] 32. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

[2670] (a) 维泊妥珠单抗,

[2671] (b) 利妥昔单抗,

[2672] (c) 环磷酰胺,

[2673] (d) 多柔比星,以及

- [2674] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙；
- [2675] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起至少75%的24个月无进展存活率(PFS24)。
- [2676] 33. 根据项32所述的方法,其中所述PFS24是在24个月时计算的,测量起始于:
- [2677] (a) 治疗的开始;或者
- [2678] (b) 治疗的开始之前至多7天;或者
- [2679] (c) 随机化的时间,至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。
- [2680] 34. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2681] (a) 维泊妥珠单抗,
- [2682] (b) 利妥昔单抗,
- [2683] (c) 环磷酰胺,
- [2684] (d) 多柔比星,以及
- [2685] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2686] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)与参考PFS24相比得到改善,
- [2687] 其中所述参考PFS24为已接受对照治疗的多个人类患者的所述24个月无进展存活率,所述对照治疗包括:
- [2688] (a) 利妥昔单抗,
- [2689] (b) 环磷酰胺,
- [2690] (c) 多柔比星,
- [2691] (d) 长春新碱,以及
- [2692] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2693] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2694] 35. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2695] (a) 维泊妥珠单抗,
- [2696] (b) 利妥昔单抗,
- [2697] (c) 环磷酰胺,
- [2698] (d) 多柔比星,以及
- [2699] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2700] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的24个月无进展存活率(PFS24)与参考PFS24相比改善至少约6%,
- [2701] 其中所述参考PFS24为已接受对照治疗的多个人类患者的所述24个月无进展存活率,所述对照治疗包括:
- [2702] (a) 利妥昔单抗,
- [2703] (b) 环磷酰胺,
- [2704] (c) 多柔比星,
- [2705] (d) 长春新碱,以及

- [2706] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙，
- [2707] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2708] 36. 根据项34或项35所述的方法，其中所述PFS24或所述参考PFS24是在24个月时计算的，测量起始于：
- [2709] (a) 对应治疗的开始；或者
- [2710] (b) 对应治疗的开始之前至多7天；或者
- [2711] (c) 起始于随机化的时间，至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。
- [2712] 37. 根据项32至36中任一项所述的方法，其中所述PFS24或所述参考PFS24为使用Kaplan-Meier方法计算的无进展存活 (PFS) 率。
- [2713] 38. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法，所述方法包括向所述人类患者施用有效量的：
- [2714] (a) 维泊妥珠单抗，
- [2715] (b) 利妥昔单抗，
- [2716] (c) 环磷酰胺，
- [2717] (d) 多柔比星，以及
- [2718] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙；
- [2719] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起至少83%的12个月无进展存活 (PFS) 率。
- [2720] 39. 根据项38所述的方法，其中12个月PFS是在12个月时计算的，
- [2721] 测量起始于：
- [2722] (a) 治疗的开始；或者
- [2723] (b) 治疗的开始之前至多7天；或者
- [2724] (c) 随机化的时间，至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。
- [2725] 40. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法，所述方法包括向所述人类患者施用有效量的：
- [2726] (a) 维泊妥珠单抗，
- [2727] (b) 利妥昔单抗，
- [2728] (c) 环磷酰胺，
- [2729] (d) 多柔比星，以及
- [2730] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙；
- [2731] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的12个月无进展存活 (PFS) 率与参考12个月PFS率相比得到改善，
- [2732] 其中所述参考12个月PFS率为已接受对照治疗的多个人类患者的12个月PFS率，所述对照治疗包括：
- [2733] (a) 利妥昔单抗，
- [2734] (b) 环磷酰胺，
- [2735] (c) 多柔比星，
- [2736] (d) 长春新碱，以及
- [2737] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙，
- [2738] 不存在维泊妥珠单抗。

[2739] 41. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

[2740] (a) 维泊妥珠单抗,

[2741] (b) 利妥昔单抗,

[2742] (c) 环磷酰胺,

[2743] (d) 多柔比星, 以及

[2744] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[2745] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的12个月无进展存活 (PFS) 率与参考12个月PFS率相比改善至少约3%,

[2746] 其中所述参考12个月PFS率为已接受对照治疗的多个人类患者的12个月PFS率, 所述对照治疗包括:

[2747] (a) 利妥昔单抗,

[2748] (b) 环磷酰胺,

[2749] (c) 多柔比星,

[2750] (d) 长春新碱, 以及

[2751] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,

[2752] 不存在维泊妥珠单抗。

[2753] 42. 根据项40或项41所述的方法, 其中所述12个月PFS率或所述参

[2754] 考12个月PFS率是在12个月时计算的, 测量起始于:

[2755] (a) 对应治疗的开始; 或者

[2756] (b) 对应治疗的开始之前至多7天; 或者

[2757] (c) 起始于随机化的时间, 至首次发生疾病进展、复发或死亡的时间。

[2758] 43. 根据项38至42中任一项所述的方法, 其中所述12个月PFS率或所述参考12个月PFS率为使用Kaplan-Meier方法计算的无进展存活 (PFS) 率。

[2759] 44. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:

[2760] (a) 维泊妥珠单抗,

[2761] (b) 利妥昔单抗,

[2762] (c) 环磷酰胺,

[2763] (d) 多柔比星, 以及

[2764] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;

[2765] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的无事件存活-疗效 (EFS_{eff}) 与参考 EFS_{eff} 相比得到改善,

[2766] 其中所述参考 EFS_{eff} 为已接受对照治疗的多个人类患者的 EFS_{eff} , 所述对照治疗包括:

[2767] (a) 利妥昔单抗,

[2768] (b) 环磷酰胺,

[2769] (c) 多柔比星,

[2770] (d) 长春新碱, 以及

- [2771] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2772] 不存在维泊妥单抗。
- [2773] 45. 根据项44所述的方法,其中测量所述EFS_{eff}或所述参考EFS_{eff}:
- [2774] (a) 起始于对应治疗的开始,至首次发生EFS_{eff}事件的时间;或者
- [2775] (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天,至首次发生EFS_{eff}事件的时间;或者
- [2776] (c) 起始于随机化的时间,至首次发生EFS_{eff}事件的时间。
- [2777] 46. 根据项44或项45所述的方法,其中EFS_{eff}的所述改善是统计学显著的。
- [2778] 47. 根据项44至46中任一项所述的方法,其中EFS_{eff}的所述改善是在12个月、24个月或更长时间时计算的,测量起始于:
- [2779] (a) 所述对应治疗的开始;或者
- [2780] (b) 所述对应治疗的开始之前至多7天;或者
- [2781] (c) 随机化的时间,至首次发生EFS_{eff}事件的时间。
- [2782] 48. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2783] (a) 维泊妥单抗,
- [2784] (b) 利妥昔单抗,
- [2785] (c) 环磷酰胺,
- [2786] (d) 多柔比星,以及
- [2787] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2788] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:与对照治疗相比,所述多个人类患者的无事件存活-疗效 (EFS_{eff}) 的分层风险比不超过0.77,或者所述多个人类患者的EFS_{eff}的分层风险比不超过0.81,
- [2789] 所述对照治疗包括:
- [2790] (a) 利妥昔单抗,
- [2791] (b) 环磷酰胺,
- [2792] (c) 多柔比星,
- [2793] (d) 长春新碱,以及
- [2794] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2795] 不存在维泊妥单抗。
- [2796] 49. 根据项48所述的方法,其中测量所述EFS_{eff}:
- [2797] (a) 起始于对应治疗的开始,至首次发生EFS_{eff}事件的时间;或者
- [2798] (b) 起始于对应治疗的开始之前至多7天,至首次发生EFS_{eff}事件的时间;或者
- [2799] (c) 起始于随机化的时间,至首次发生EFS_{eff}事件的时间。
- [2800] 50. 根据项48或项49所述的方法,其中施用此类治疗引起与所述对照治疗相比,所述EFS_{eff}得到具有统计学意义的改善,其中:分层风险比不超过0.77 (95%置信区间:0.59, 1.00);或者分层风险比不超过0.81 (95%置信区间:0.63, 1.04)。
- [2801] 51. 根据项48至50中任一项所述的方法,其中所述风险比是在12个
- [2802] 月、24个月或更长时间时计算的,测量起始于:
- [2803] (a) 所述对应治疗的开始;或者

- [2804] (b) 所述对应治疗的开始之前至多7天;或者
- [2805] (c) 随机化的时间,至首次发生EFS_{eff}事件的时间。
- [2806] 52. 根据项45至47和49至51中任一项所述的方法,其中所述EFS_{eff}
- [2807] 事件为:
- [2808] (a) 疾病进展;
- [2809] (b) 疾病复发;
- [2810] (c) 死亡;
- [2811] (d) 主要疗效原因,其导致启动非方案指定的抗淋巴瘤治疗 (NALT), 并且并非疾病进展或复发;或者
- [2812] (e) 残留病活检呈阳性。
- [2813] 53. 根据项48至52中任一项所述的方法,其中所述分层风险比通过以下来分层:
- (a) 选自由以下项组成的组的地理区域: (i) 亚洲, (ii) 西欧、美国、加拿大或澳大利亚, 以及 (iii) 除 (i) - (ii) 之外的世界其他地区; (b) 为2与在3与5之间的国际预后指数 (IPI) 评分; 和/或 (c)
- [2814] 巨块病变的存在或不存在。
- [2815] 54. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2816] (a) 维泊妥珠单抗,
- [2817] (b) 利妥昔单抗,
- [2818] (c) 环磷酰胺,
- [2819] (d) 多柔比星, 以及
- [2820] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2821] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者在治疗结束 (EOT) 时至少约77%的完全缓解 (CR) 率, 其中所述CR率是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (PET-CT) 来评定的。
- [2822] 55. 根据项54所述的方法, 其中所述CR是由研究者或由盲态独立中心审查委员会 (BICR) 来评定的。
- [2823] 56. 根据项54或项55所述的方法, 其中向多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的所述CR率与已接受对照治疗的多个人类
- [2824] 患者相比改善至少约3%, 所述对照治疗包括:
- [2825] (a) 利妥昔单抗,
- [2826] (b) 环磷酰胺,
- [2827] (c) 多柔比星,
- [2828] (d) 长春新碱, 以及
- [2829] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2830] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2831] 57. 一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法, 所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2832] (a) 维泊妥珠单抗,

- [2833] (b) 利妥昔单抗,
- [2834] (c) 环磷酰胺,
- [2835] (d) 多柔比星,以及
- [2836] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2837] 其中向多个人类患者施用此类治疗引起:所述多个人类患者在治疗结束(EOT)时的客观缓解率(ORR)为至少约84%,或所述多个人类患者在EOT时的ORR为至少约85%,
- [2838] 其中所述ORR是通过正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)来评定的。
- [2839] 58.根据项57所述的方法,其中所述ORR是由研究者或由盲态独立中心审查委员会(BICR)来评定的。
- [2840] 59.根据项57或项58所述的方法,其中向多个人类患者施用此类治疗引起所述多个人类患者的ORR与已接受对照治疗的多个人类患者
- [2841] 相比改善至少约2%,所述对照治疗包括:
- [2842] (a) 利妥昔单抗,
- [2843] (b) 环磷酰胺,
- [2844] (c) 多柔比星,
- [2845] (d) 长春新碱,以及
- [2846] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,
- [2847] 不存在维泊妥珠单抗。
- [2848] 60.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2849] (a) 维泊妥珠单抗,
- [2850] (b) 利妥昔单抗,
- [2851] (c) 环磷酰胺,
- [2852] (d) 多柔比星,以及
- [2853] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2854] 其中所述人类患者的年龄大于60岁。
- [2855] 61.一种用于治疗有需要的人类患者的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,所述方法包括向所述人类患者施用有效量的:
- [2856] (a) 维泊妥珠单抗,
- [2857] (b) 利妥昔单抗,
- [2858] (c) 环磷酰胺,
- [2859] (d) 多柔比星,以及
- [2860] (e) 泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙;
- [2861] 其中所述人类患者的年龄大于65岁。
- [2862] 62.根据项1至61中任一项所述的方法,其中维泊妥珠单抗是以约1.8mg/kg的剂量施用。
- [2863] 63.根据项1至62中任一项所述的方法,其中利妥昔单抗是以约375mg/m²的剂量施用。
- [2864] 64.根据项1至63中任一项所述的方法,其中环磷酰胺是以约750mg/m²的剂量施

用。

[2865] 65. 根据项1至64中任一项所述的方法,其中多柔比星是以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。

[2866] 66. 根据项1至31、34至37、40至53、56、59和62至65中任一项所述的方法,其中长春新碱是以约 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 并且每剂至多 2mg 的剂量施用。

[2867] 67. 根据项1至66中任一项所述的方法,其中:

[2868] (a) 泼尼松是以约 100mg 的剂量施用;

[2869] (b) 泼尼松龙是以约 100mg 的剂量施用;或者

[2870] (c) 甲泼尼龙是以约 80mg 的剂量施用。

[2871] 68. 根据项1至67中任一项所述的方法,其中:

[2872] (a) 所述维泊妥珠单抗是以约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量向所述人类患者施用;

[2873] (b) 所述利妥昔单抗是以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向所述人类患者施用;

[2874] (c) 所述环磷酰胺是以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向所述人类患者施用;

[2875] (d) 所述多柔比星是以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向所述人类患者施用;并且

[2876] (e) 所述泼尼松是以约 100mg 的剂量向所述人类患者施用;所述泼尼松龙是以约 100mg 的剂量向所述人类患者施用;或者所述甲泼尼龙是以约 80mg 的剂量向所述人类患者施用。

[2877] 69. 根据项1至68中任一项所述的方法,其中:

[2878] (a) 所述维泊妥珠单抗是以约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量向所述人类患者静脉内施用;

[2879] (b) 所述利妥昔单抗是以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向所述人类患者静脉内施用;

[2880] (c) 所述环磷酰胺是以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向所述人类患者静脉内施用;

[2881] (d) 所述多柔比星是以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向所述人类患者静脉内施用;并且

[2882] (e) 所述泼尼松是以约 100mg 的剂量向所述人类患者口服施用;所述泼尼松龙是以约 100mg 的剂量向所述人类患者口服施用;

[2883] 或者所述甲泼尼龙是以约 80mg 的剂量向所述人类患者静脉内施用。

[2884] 70. 根据项1至61中任一项所述的方法,其中:

[2885] (a) 所述维泊妥珠单抗是以 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量向所述人类患者施用;

[2886] (b) 所述利妥昔单抗是以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向所述人类患者施用;

[2887] (c) 所述环磷酰胺是以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向所述人类患者施用;

[2888] (d) 所述多柔比星是以约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向所述人类患者施用;并且

[2889] (e) 所述泼尼松是以约 100mg 的剂量向所述人类患者施用;所述泼尼松龙是以约 100mg 的剂量向所述人类患者施用;或者所述甲泼尼龙是以约 80mg 的剂量向所述人类患者施用。

[2890] 71. 根据项1至61和70中任一项所述的方法,其中:

[2891] (a) 所述维泊妥珠单抗是以 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 至约 $1.8\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量向所述人类患者静脉内施用;

[2892] (b) 所述利妥昔单抗是以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向所述人类患者静脉内施用;

[2893] (c) 所述环磷酰胺是以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向所述人类患者静脉内施用;

[2894] (d) 所述多柔比星是以约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量向所述人类患者静脉内施用;

并且

[2895] (e)所述泼尼松是以约100mg的剂量向所述人类患者口服施用;所述泼尼松龙是以约100mg的剂量向所述人类患者口服施用;

[2896] 或者所述甲泼尼龙是以约80mg的剂量向所述人类患者静脉内施用。

[2897] 72.根据项1至71中任一项所述的方法,其中所述维泊妥珠单抗、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是以21天周期向所述人类患者施用。

[2898] 73.根据项72所述的方法,其中:

[2899] 所述维泊妥珠单抗、所述利妥昔单抗、所述环磷酰胺和所述多柔比星是在每个21天周期的第1天施用;并且

[2900] 所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是在每个21天周期的第1天至第5天施用。

[2901] 74.根据项72或项73所述的方法,其中:

[2902] (a)所述维泊妥珠单抗是在每个21天周期的第1天以约1.8mg/kg的剂量向所述人类患者静脉内施用;

[2903] (b)所述利妥昔单抗是在每个21天周期的第1天以约375mg/m²的剂量向所述人类患者静脉内施用;

[2904] (c)所述环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约750mg/m²的剂量向所述人类患者静脉内施用;

[2905] (d)所述多柔比星是在每个21天周期的第1天以约50mg/m²的剂量向所述人类患者静脉内施用;并且

[2906] (e)所述泼尼松是在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量向所述人类患者口服施用;所述泼尼松龙是在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或者所述甲泼尼龙是在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用。

[2907] 75.根据项1至74中任一项所述的方法,其中所述维泊妥珠单抗、所述利妥昔单抗、所述环磷酰胺、所述多柔比星以及所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙施用持续一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期。

[2908] 76.根据项1至74中任一项所述的方法,其中所述维泊妥珠单抗、所述利妥昔单抗、所述环磷酰胺、所述多柔比星以及所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙施用持续至少六个21天周期。

[2909] 77.根据项1至74中任一项所述的方法,其中所述维泊妥珠单抗、所述利妥昔单抗、所述环磷酰胺、所述多柔比星以及所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙施用持续六个21天周期。

[2910] 78.根据项1至31、34至37、40至53、56、59和62至77中任一项所述的方法,其中所述对照治疗的所述利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是以21天周期施用。

[2911] 79.根据项78所述的方法,其中:

[2912] 所述利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和长春新碱是在每个21天周期的第1天施用;并且

[2913] 所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是在每个21天周期的第1天至第5天施用。

[2914] 80. 根据项78或项79所述的方法, 其中:

[2915] (a) 所述利妥昔单抗是在每个21天周期的第1天以约 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;

[2916] (b) 所述环磷酰胺是在每个21天周期的第1天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;

[2917] (c) 所述多柔比星是在每个21天周期的第1天以约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量静脉内施用;

[2918] (d) 所述长春新碱是在每个21天周期的第1天以约 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 并且每剂至多 2mg 的剂量静脉内施用; 并且

[2919] (e) 所述泼尼松是在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用; 所述泼尼松龙是在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $100\text{mg}/\text{天}$ 的剂量口服施用; 或者所述甲泼尼龙是在每个21天周期的第1天至第5天中的每一天以约 $80\text{mg}/\text{天}$ 的剂量静脉内施用。

[2920] 81. 根据项78至80中任一项所述的方法, 其中所述利妥昔单抗、所述环磷酰胺、所述多柔比星、所述长春新碱以及所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙施用持续一个、两个、三个、四个、五个或六个21天周期。

[2921] 82. 根据项78至80中任一项所述的方法, 其中所述利妥昔单抗、所述环磷酰胺、所述多柔比星、所述长春新碱以及所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙施用持续至少六个21天周期。

[2922] 83. 根据项78至80中任一项所述的方法, 其中所述利妥昔单抗、所述环磷酰胺、所述多柔比星、所述长春新碱以及所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙施用持续六个21天周期。

[2923] 84. 根据项1至83中任一项所述的方法, 其中向所述人类患者施用所述维泊妥珠单抗、所述利妥昔单抗、所述环磷酰胺、所述多柔比星和所述泼尼松。

[2924] 85. 根据项1至83中任一项所述的方法, 其中向所述人类患者施用所述维泊妥珠单抗、所述利妥昔单抗、所述环磷酰胺、所述多柔比星和所述泼尼松龙。

[2925] 86. 根据项1至83中任一项所述的方法, 其中向所述人类患者施用所述维泊妥珠单抗、所述利妥昔单抗、所述环磷酰胺、所述多柔比星和所述甲泼尼龙。

[2926] 87. 根据项72至86中任一项所述的方法, 其中在每个21天周期的第1天向人类患者依序施用所述维泊妥珠单抗、所述利妥昔单抗、所述环磷酰胺、所述多柔比星以及所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。

[2927] 88. 根据项87所述的方法, 其中:

[2928] (a) 所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是在所述利妥昔单抗之前施用; 所述利妥昔单抗是在所述维泊妥珠单抗之前施用; 并且所述维泊妥珠单抗是在所述环磷酰胺和多柔比星之前施用; 或者

[2929] (b) 所述利妥昔单抗、维泊妥珠单抗、环磷酰胺和多柔比星是在施用所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙之后以任意顺序施用。

[2930] 89. 根据项75至88中任一项所述的方法, 其进一步包括:

[2931] (a) 在第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间向所述人类患者施用利妥昔单抗单一疗法; 或者

[2932] (b) 在第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间向所述人类患者施用利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。

[2933] 90. 根据项89所述的方法, 其包括在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1

天以约375mg/m²的剂量向所述人类患者静脉内施用利妥昔单抗单一疗法。

[2934] 91. 根据项89所述的方法,其包括向所述人类患者施用利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙,其中:

[2935] (a) 所述利妥昔单抗是在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;

[2936] (b) 所述环磷酰胺是在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;

[2937] (c) 所述多柔比星是在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;并且

[2938] (d) 所述泼尼松是在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;所述泼尼松龙是在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或者所述甲泼尼龙是在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用。

[2939] 92. 根据项78至91中任一项所述的方法,其中所述对照治疗的所述利妥昔单抗、所述环磷酰胺、所述多柔比星、所述长春新碱以及所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是在每个21天周期的第1天依序施用。

[2940] 93. 根据项92所述的方法,其中:(a) 所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙是在所述利妥昔单抗之前施用;并且所述利妥昔单抗在所述环磷酰胺、多柔比星和长春新碱之前施用;或者(b) 所述利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和长春新碱是在施用所述泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙之后以任意顺序施用。

[2941] 94. 根据项81至93中任一项所述的方法,其中所述对照治疗进一步包括:

[2942] (a) 在第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间的利妥昔单抗单一疗法;或者

[2943] (b) 在所述第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间的利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。

[2944] 95. 根据项94所述的方法,其中所述对照治疗进一步包括在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用的利妥昔单抗单一疗法。

[2945] 96. 根据项94所述的方法,其中所述对照治疗进一步包括在所述第六个21天周期之后的第七个和第八个21天周期期间的利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼

[2946] 龙,其中:

[2947] (a) 所述利妥昔单抗是在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约375mg/m²的剂量静脉内施用;

[2948] (b) 所述环磷酰胺是在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约750mg/m²的剂量静脉内施用;

[2949] (c) 所述多柔比星是在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约50mg/m²的剂量静脉内施用;

[2950] (d) 所述长春新碱是在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天以约

1.4mg/m²并且每剂至多2mg的剂量静脉内施用;并且

[2951] (e)所述泼尼松是在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;所述泼尼松龙是在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约100mg/天的剂量口服施用;或者所述甲泼尼龙是在所述第七个和第八个21天周期中每一个的第1天至第5天中的每一天以约80mg/天的剂量静脉内施用。

[2952] 97.根据项1至96中任一项所述的方法,其进一步包括向所述人类患者施用抗组胺药、镇痛药和/或解热药。

[2953] 98.根据项1至97中任一项所述的方法,其进一步包括向所述人类患者施用针对中性粒细胞减少症的预防性疗法。

[2954] 99.根据项98所述的方法,其包括向所述人类患者施用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

[2955] 100.根据项99所述的方法,其中所述G-CSF为非格司亭、或来格司亭、或培非格司亭。

[2956] 101.根据项1至100中任一项所述的方法,其中所述人类患者具有高肿瘤负荷。

[2957] 102.根据项101所述的方法,其中所述人类患者具有至少约 25×10^9 /L的淋巴细胞计数。

[2958] 103.根据项102所述的方法,其中所述人类患者患有巨块淋巴结病。

[2959] 104.根据项1至103中任一项所述的方法,其中所述人类患者处于发展肿瘤溶解综合征的风险。

[2960] 105.根据项1至104中任一项所述的方法,其进一步包括向所述人类患者施用针对肿瘤溶解综合征的预防性疗法。

[2961] 106.根据项105所述的方法,其中针对肿瘤溶解综合征的所述预防性疗法包括向所述人类患者施用别嘌呤醇或拉布立酶。

[2962] 107.根据项105或项106所述的方法,其中针对肿瘤溶解综合征的所述预防性疗法包括水化方案。

[2963] 108.根据项107所述的方法,其中所述水化方案包括在针对DLBCL的治疗开始之前1天与2天之间开始向所述人类患者施用约3升/天的液体。

[2964] 109.根据项1至108中任一项所述的方法,其中所述人类患者患有先前未经治疗的DLBCL。

[2965] 110.根据项1至109中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为CD20阳性。

[2966] 111.根据项1至6、9至17、19至20、22至26、28至29和31至110中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为DLBCL,非特指型(NOS)。

[2967] 112.根据项1至6、9至17、19至20、22至26、28至29和31至110中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为生发中心B细胞型DLBCL。

[2968] 113.根据项1至7和9至110中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为活化B细胞(ABC)型DLBCL。

[2969] 114.根据项1至6和8至110中任一项所述的方法,其中所述DLBCL为双表达(DEL)型DLBCL。

[2970] 115. 根据项1至6、9至17、19至20、22至26、28至29和31至110中任一项所述的方法，其中所述DLBCL为：

[2971] (a) 富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤；

[2972] (b) 艾巴氏病毒阳性DLBCL, NOS；

[2973] (c) ALK阳性大B细胞淋巴瘤；

[2974] (d) HHV8阳性DLBCL, NOS；

[2975] (e) 包含MYC、BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤(双打击淋巴瘤或三打击淋巴瘤)；或

[2976] (h) 高级别B细胞淋巴瘤, NOS。

[2977] 116. 根据项1至3、7至16、18至19、21至25、27至28和30至115中任一项所述的方法，其中所述人类患者具有在2与5之间的国际预后指数(IPI)评分。

[2978] 117. 根据项1至3、7至16、18至19、21至25、27至28和30至116中任一项所述的方法，其中所述人类患者具有为2的IPI评分。

[2979] 118. 根据项1至115中任一项所述的方法，其中所述人类患者具有在3与5之间的IPI评分。

[2980] 119. 根据项1至118中任一项所述的方法，其中所述人类患者为成人。

[2981] 120. 根据项1至119中任一项所述的方法，其中所述人类患者具有为0、1或2的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态。

[2982] 121. 根据项1至120中任一项所述的方法，其中所述人类患者具有至少一个二维可测量的病变。

[2983] 122. 根据项121所述的方法，其中所述至少一个二维可测量的病变具有如通过计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)所测量的在其最长维度上大于1.5cm的尺寸。

[2984] 123. 根据项1至122中任一项所述的方法，其中所述人类患者在针对DLBCL的治疗开始之前未患有大于1级的周围神经病。

[2985] 124. 根据项1至122中任一项所述的方法，其中所述人类患者在针对DLBCL的治疗开始之前未患有脱髓鞘形式的腓骨肌萎缩症。

[2986] 125. 根据项1至122中任一项所述的方法，其中所述人类患者在针对DLBCL的治疗开始之前不具有惰性淋巴瘤病史。

[2987] 126. 根据项1至125中任一项所述的方法，其中所述人类患者在针对DLBCL的治疗开始之前未患有：

[2988] (a) 3B级滤泡性淋巴瘤，

[2989] (b) 无法分类、具有介于DLBCL与经典霍奇金淋巴瘤之间的特征的B细胞淋巴瘤，

[2990] (c) 灰区淋巴瘤，

[2991] (d) 原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤，

[2992] (e) 伯基特淋巴瘤，

[2993] (f) 原发性或继发性受累的中枢神经系统(CNS)淋巴瘤，

[2994] (g) 原发性渗出性DLBCL，或

[2995] (h) 原发性皮肤DLBCL。

[2996] 127. 根据项1至126中任一项所述的方法，其中所述人类患者先前未对DLBCL进行

过治疗。

[2997] 128. 根据项9至14、22至31、33、36至37、39、42至43、52至53和62至127中任一项所述的方法,其中所述疾病进展或复发是使用2014年卢加诺恶性淋巴瘤分类来评定的,并且所述死亡是由任何原因造成的。

[2998] 129. 一种试剂盒,其包括维泊妥珠单抗,所述维泊妥珠单抗用于按照根据项1至128中任一项所述的方法与利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙组合使用来治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的有需要的人类患者。

[2999] 130. 根据项129所述的试剂盒,其中所述DLBCL为先前未经治疗的DLBCL。

[3000] 131. 维泊妥珠单抗,其用于按照根据项1至128中任一项所述的方法与利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星以及泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙组合使用来治疗患有弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的有需要的人类患者。

[3001] 132. 根据项131所述的维泊妥珠单抗,其中所述DLBCL为先前未经治疗的DLBCL。

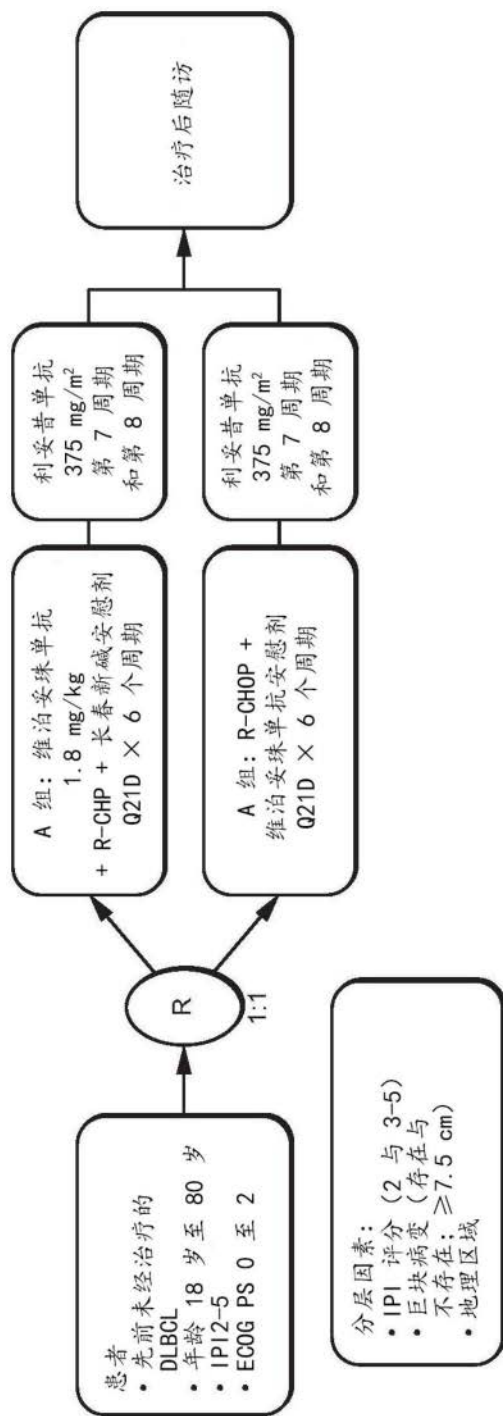


图1

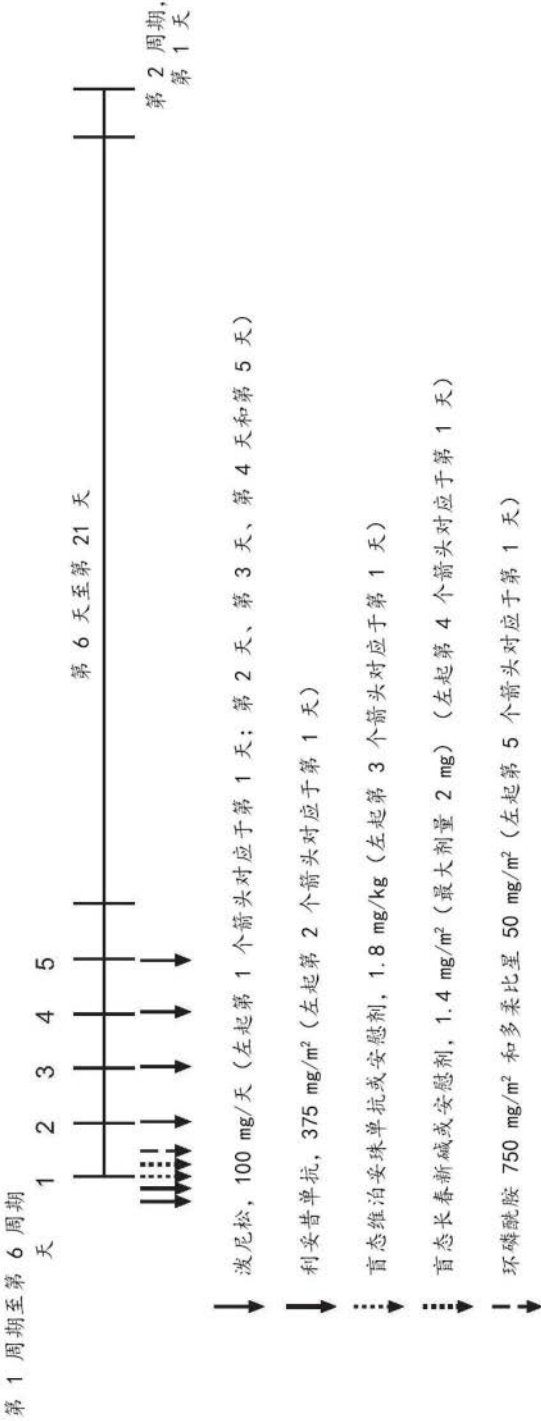


图2

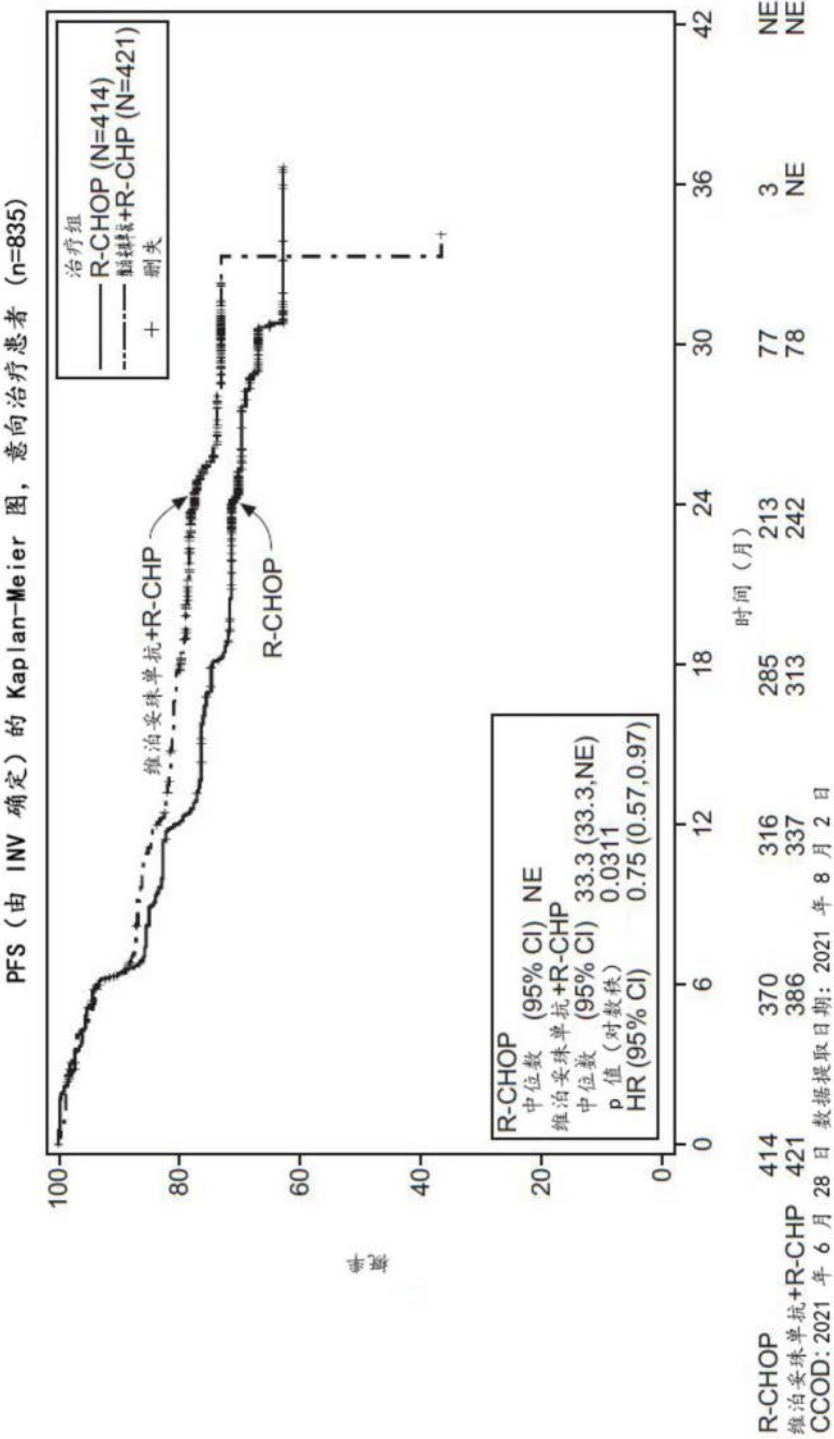


图3

PFS (由 INV 确定) 的事件发生时间总结第 1 部分, 意向治疗患者 (n=835)			
	R-CHOP (n=414)	维泊安珠单抗+R-CHP (n=421)	
发生事件的患者 (%)	123 (29.7%)	100 (23.8%)	
最早促成事件			
死亡	19	19	
疾病进展	104	81	
未发生事件的患者 (%)	291 (70.3%)	321 (76.2%)	
事件发生时间 (月)			
中位数	NE	33.3	
95% CI	NE	(33.3,NE)	
25 百分位数和 75 百分位数	17.0 - NE	25.5 - NE	
范围	0* - 37*	0* - 34*	
分层分析			
p 值 (对数秩)	0.0311		
风险比	0.75		
95% CI	(0.57,0.97)		

图4A

PFS (由 INV 确定) 的事件发生时间总结第 2 部分, 意向治疗患者 (n=835)		
	R-CHOP (n=414) (续)	维泊妥珠单抗+R-CHP (n=421) (续)
未分层分析		
p 值 (对数秩)	0.0541	
风险比	0.77	
95% CI	(0.59, 1.01)	
持续时间 6 个月		
仍然处于风险中的患者	370	386
无事件率 (%)	93.30	93.72
95% CI	(90.86, 95.74)	(91.38, 96.06)
无事件率的差异	0.42	
95% CI	(-2.96, 3.80)	
持续时间 12 个月		
仍然处于风险中的患者	316	337
无事件率 (%)	80.61	83.66
95% CI	(76.72, 84.50)	(80.08, 87.24)
无事件率的差异	3.04	
95% CI	(-2.24, 8.33)	

图4B

PFS (由 INV 确定) 的事件发生时间总结第 3 部分, 意向治疗患者 (n=835)

	R-CHOP (n=414) (续)	维泊妥珠单抗+R-CHP (n=421) (续)
持续时间 18 个月		
仍然处于风险中的患者	285	313
无事件率 (%)	74.46	79.91
95% CI	(70.16, 78.76)	(76.01, 83.80)
无事件率的差异		5.45
95% CI		(-0.36, 11.25)
持续时间 24 个月		
仍然处于风险中的患者	213	242
无事件率 (%)	71.31	77.44
95% CI	(66.83, 75.78)	(73.35, 81.54)
无事件率的差异		6.14
95% CI		(0.07, 12.20)
持续时间 30 个月		
仍然处于风险中的患者	77	78
无事件率 (%)	66.88	73.02
95% CI	(61.67, 72.09)	(68.13, 77.91)
无事件率的差异		6.14
95% CI		(-1.01, 13.29)

图5A

PFS (由 INV 确定) 的事件发生时间总结第 4 部分, 意向治疗患者 (n=835)

	R-CHOP (n=414) (续)	维泊妥珠单抗+R-CHP (n=421) (续)
持续时间 36 个月		
仍然处于风险中的患者	3	NE
无事件率 (%)	62.73 (55.30,70.16)	NE
95% CI		NE
无事件率的差异	NE NE	NE
95% CI		NE
* 经删除的观察结果。 由研究者确定的无进展存活总结（中位数，百分位数）为 Kaplan-Meier 估计值。中位数的 95% CI 是使用 Brookmeyer 和 Crowley 的方法来计算的。风险比是通过 Cox 回归估计的。 分层因素：地理区域、IPI 评分、巨块病变（定义为一个病灶 ≥ 7.5 cm）。		
CCOD: 2021 年 6 月 28 日 数据提取日期：2021 年 8 月 2 日		

图5B

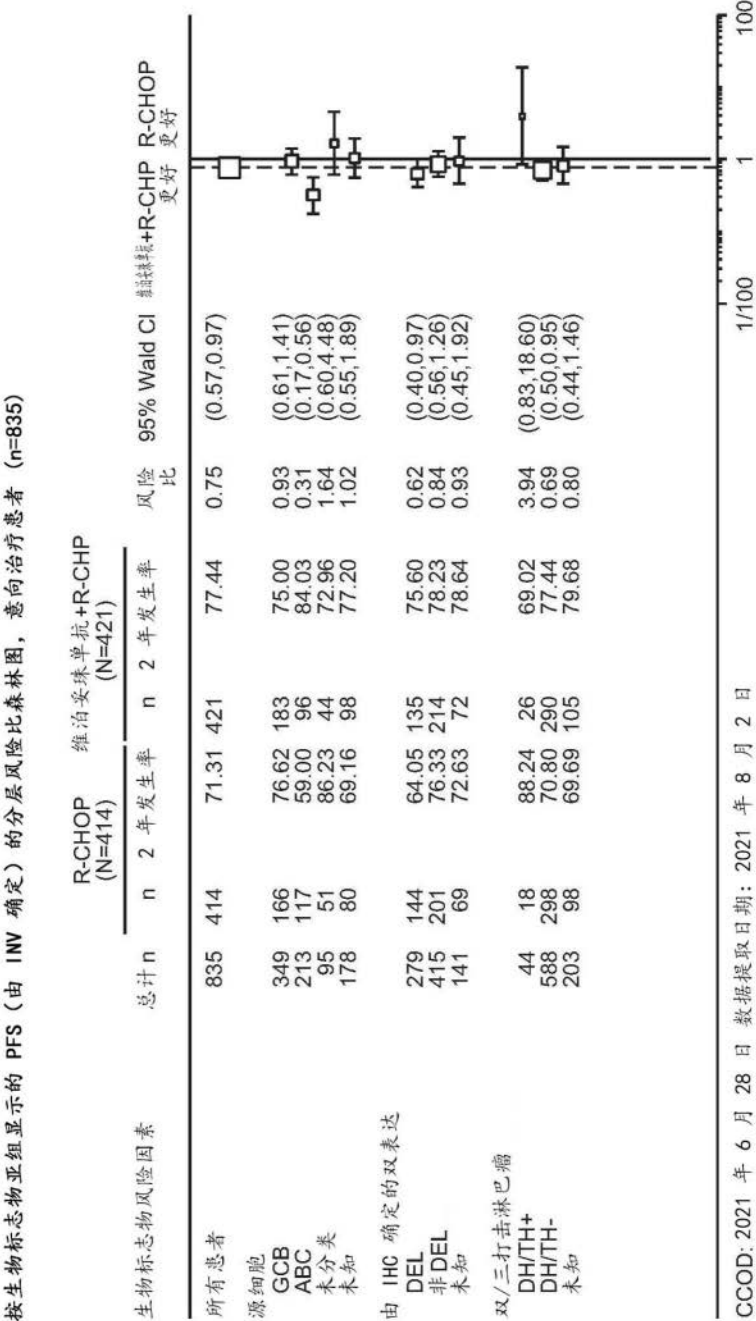


图6

按基线特征亚组显示的 PFS (由 INV 确定) 的分层风险比森林图
(第 1 部分), 意向治疗患者 (n=835)

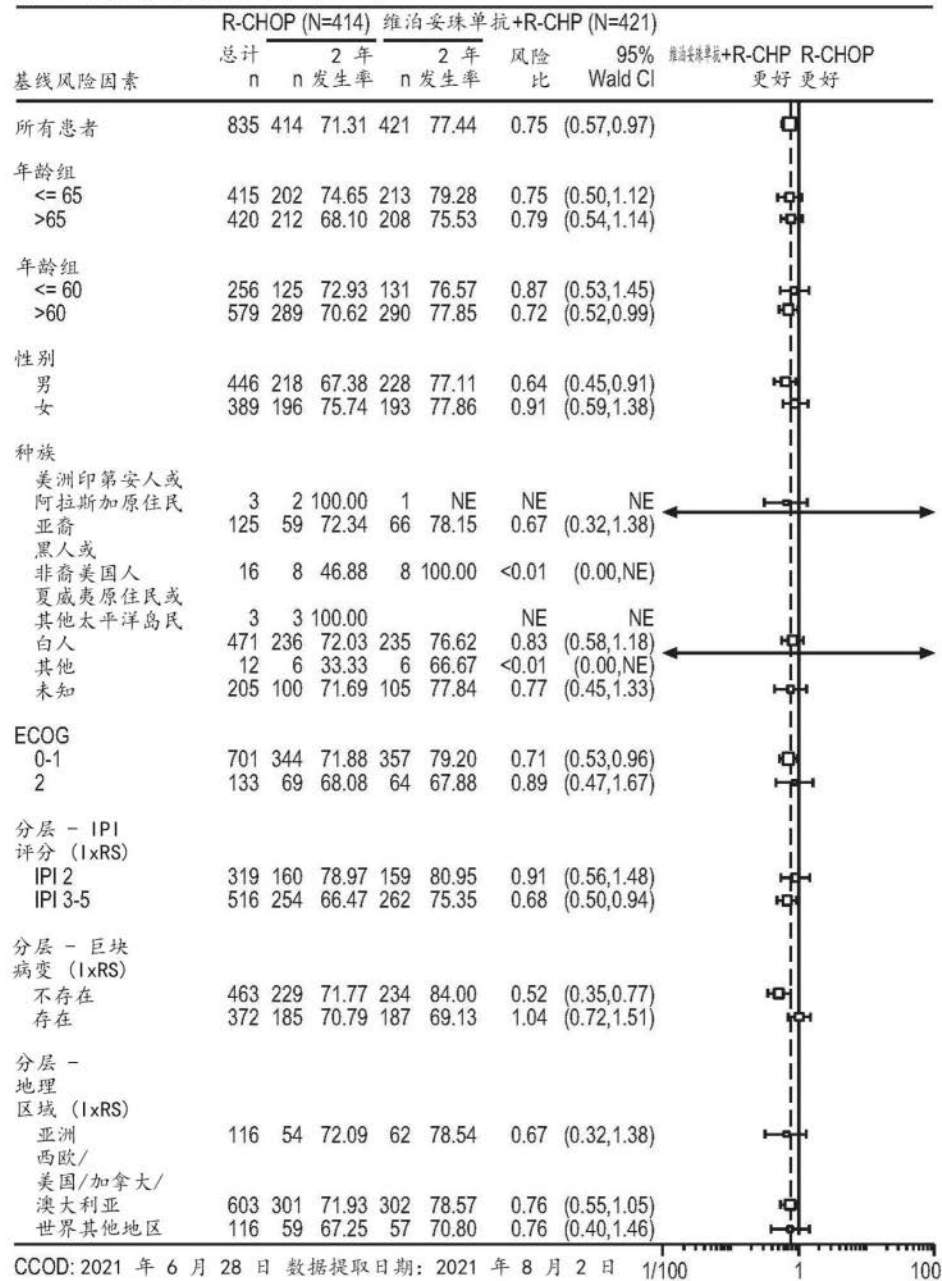


图7

按基线特征亚组显示的 PFS (由 INV 确定) 的分层风险比森林图 (第 2 部分),
意向治疗患者 (n=835)

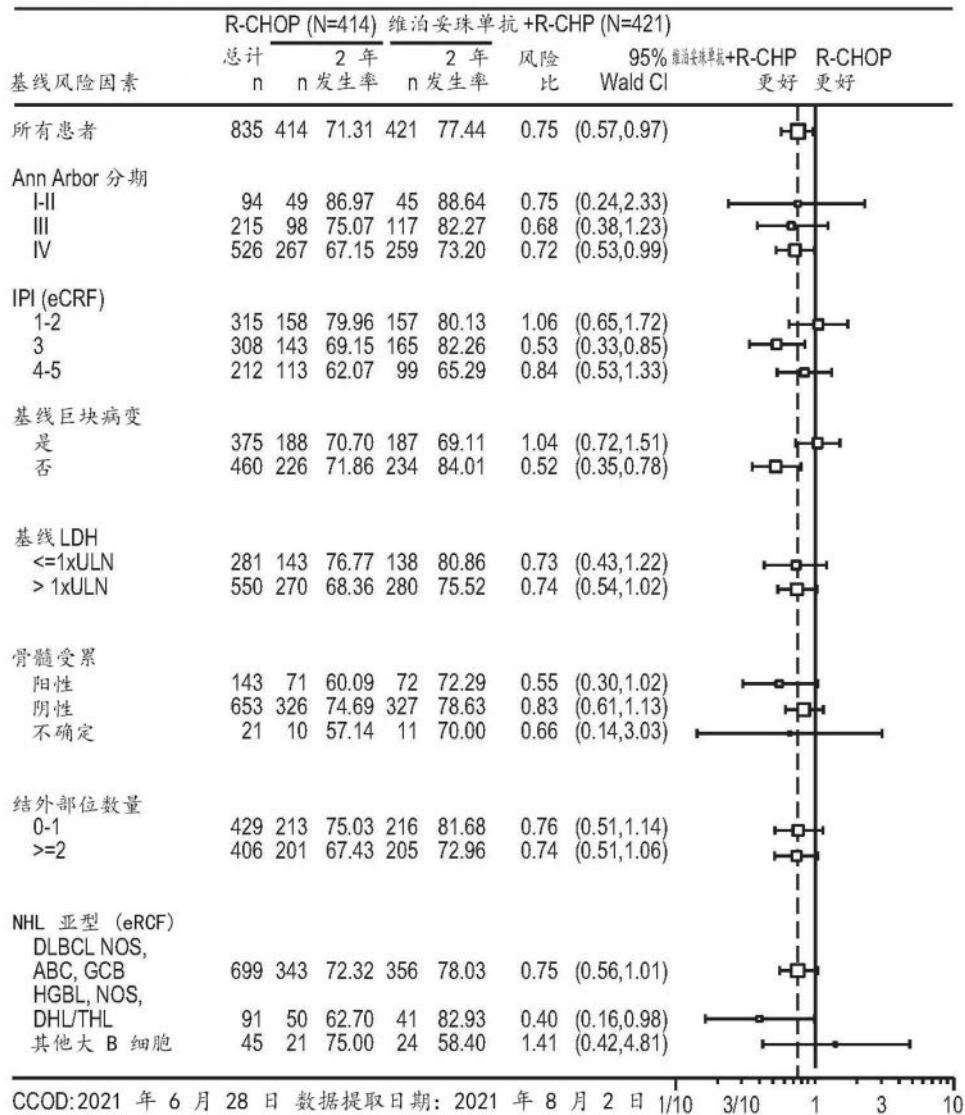


图8

总体 AE 特征，安全性可评估患者（第 1 部分）

	R-CHOP (N=413)	维替妥林单药+R-CHP (N=416)
发生至少一起 AE 的患者总数	406 (98.3%)	407 (97.8%)
AE 总数	4859	5229
发生至少一起以下事件的患者总数		
5 级 AE	9 (2.2%)	13 (3.1%)
3 级至 5 级 AE	244 (59.1%)	251 (60.3%)
严重 AE	125 (30.3%)	141 (33.9%)
与任何研究药物相关的严重 AE	80 (19.4%)	105 (25.2%)
导致研究中止的 AE	9 (2.2%)	13 (3.1%)
导致任何研究治疗剂量中止的 AE	25 (6.1%)	26 (6.3%)
导致任何研究治疗剂量降低的 AE	54 (13.1%)	38 (9.1%)
导致任何研究治疗剂量中断的 AE	106 (25.7%)	96 (23.1%)

图9A

总体 AE 特征，安全性可评估患者（第 2 部分）

	R-CHOP (N=413) (续)	维奈托林单药+R-CHP (N=416) (续)
发生至少一起以下事件的患者总数 (续)		
导致维泊妥珠单抗/安慰剂中止的 AE	19 (4.6%)	19 (4.6%)
导致维泊妥珠单抗/安慰剂剂量降低的 AE	43 (10.4%)	24 (5.8%)
导致维泊妥珠单抗/安慰剂中断的 AE	59 (14.3%)	58 (13.9%)
导致长春新碱/安慰剂中止的 AE	19 (4.6%)	19 (4.6%)
导致长春新碱/安慰剂剂量降低的 AE	43 (10.4%)	24 (5.8%)
导致长春新碱/安慰剂剂量中断的 AE	57 (13.8%)	57 (13.7%)
使用 MedDRA 24.0 版编码的 AE 研究者文本。百分比基于列标题中的 N。除了在“AE 总数”行中同一 AE 的多次出现被单独计算以外，同一 AE 在一个个体中的多次出现只计算一次。仅包括 AE 报告期间治疗中出现 AE，其定义为从第一剂任何研究药物到最后一剂任何研究药物后 90 天或 NALT 之前（以较早者为准）的新发或恶化的 AE。		
CC00D: 2021 年 6 月 28 日 数据提取日期: 2021 年 8 月 2 日		

图9B

按基线特征亚组显示的 PFS (由 INV 确定) 的未分层风险比森林图 (第 1 部分)

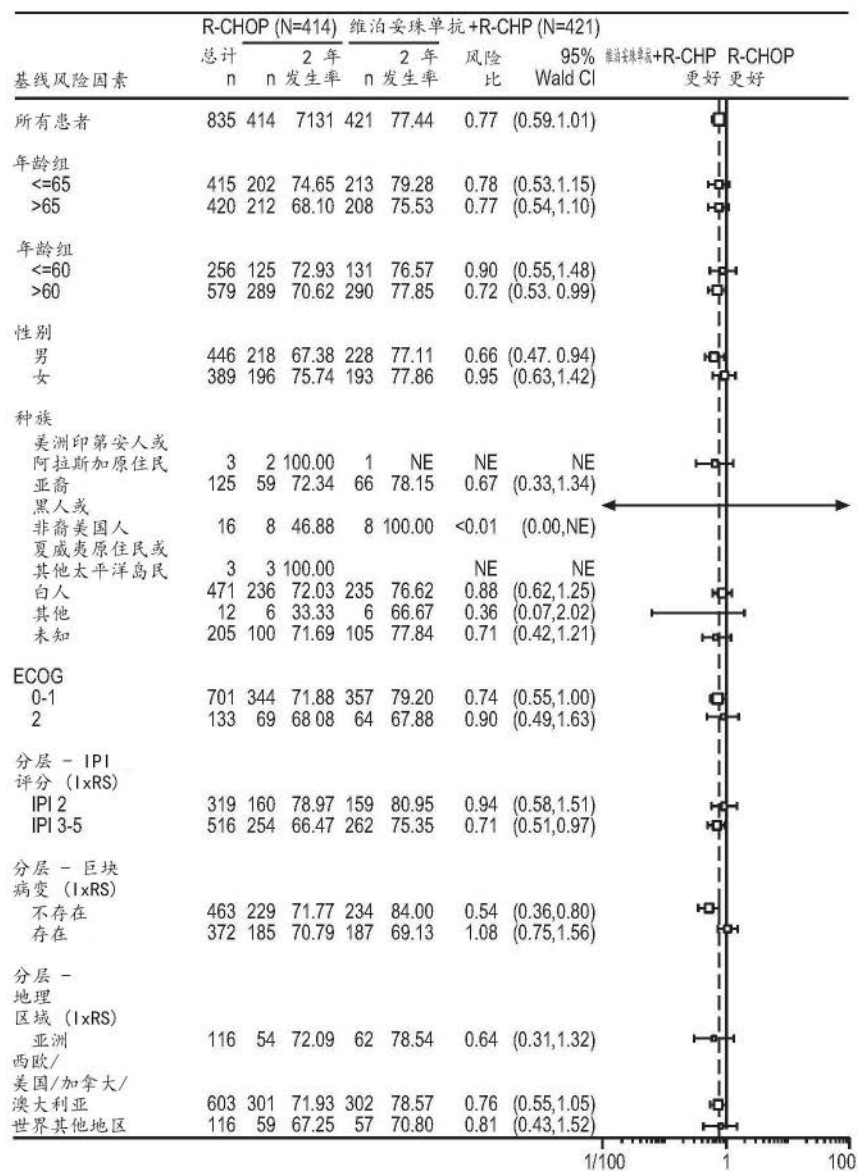


图10A

按基线特征亚组显示的 PFS (由 INV 确定) 的未分层风险比森林图 (第 2 部分)

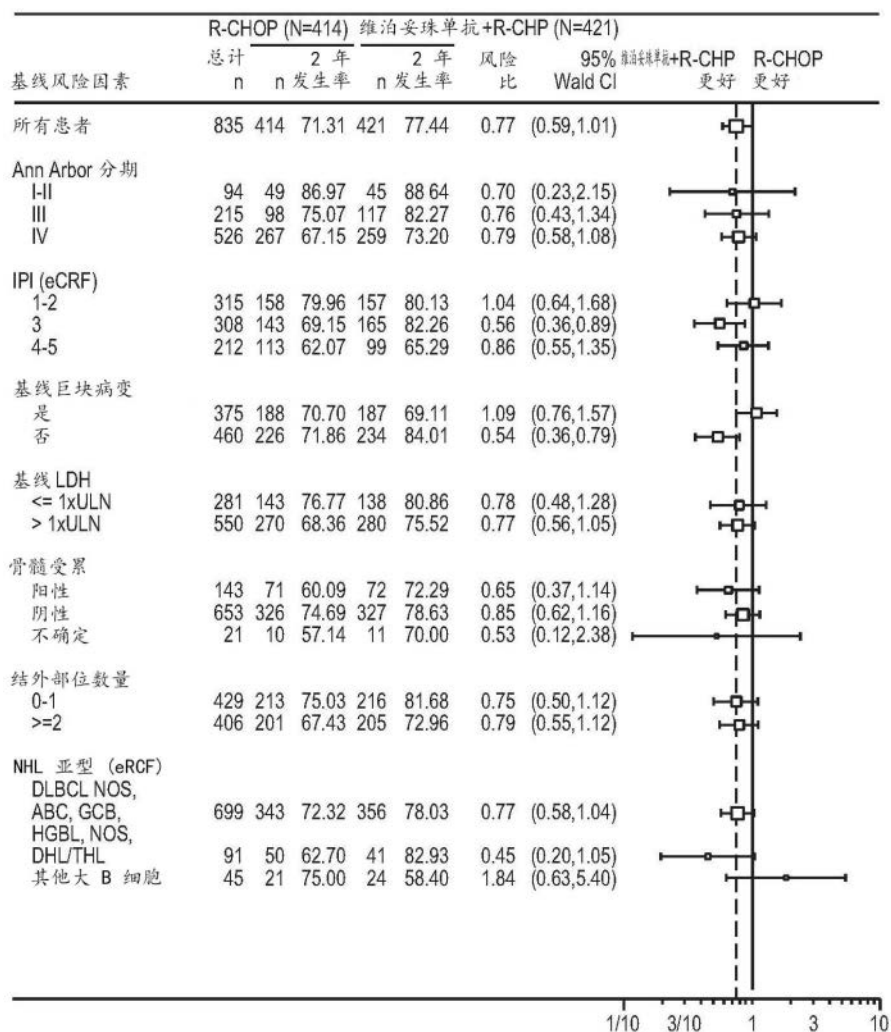


图10B

按生物标志物亚组显示的 PFS (由 INV 确定) 的未分层风险比森林图

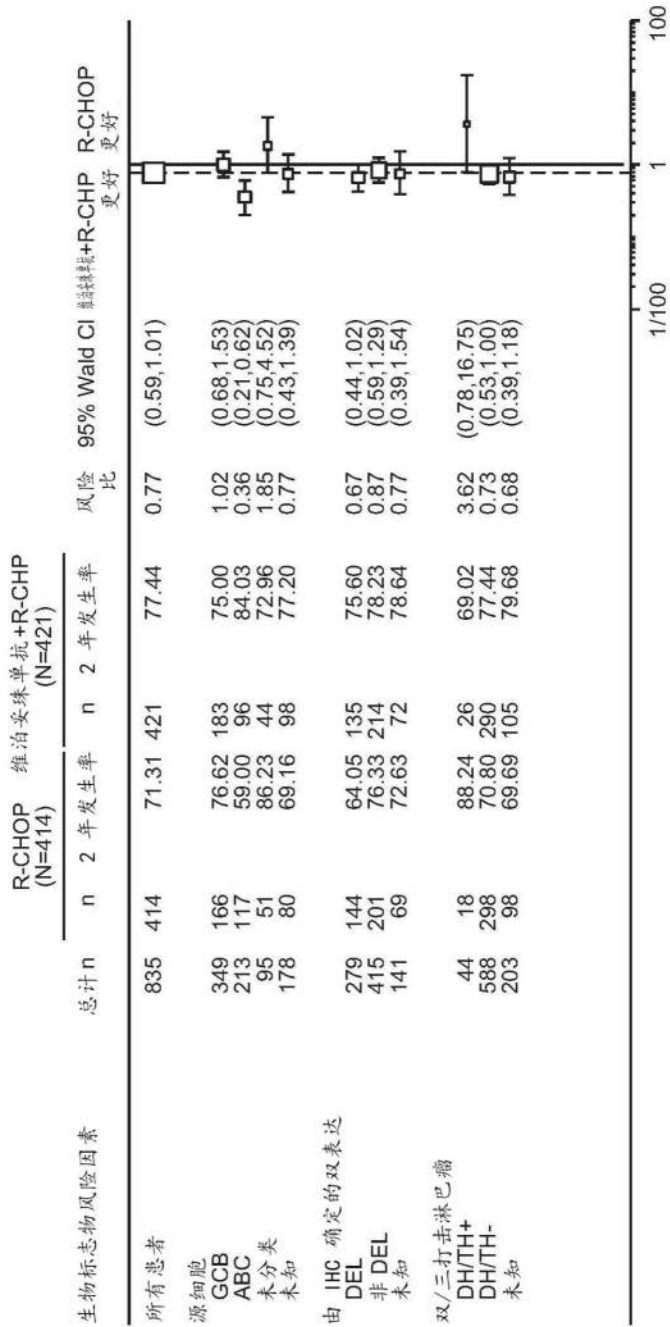


图11

人口统计和基线特征总结，意向治疗患者（第 1 部分）				
	R-CHOP (N=414)	维泊妥单抗+R-CHP (N=421)	总计 (N=835)	
年龄（岁）				
n	414	421	835	
平均值（SD）	63.11 (11.96)	63.19 (11.40)	63.15 (11.67)	
中位数	66.00	65.00	66.00	
第 25 百分位数至第 75 百分位数	59.00 - 71.00	58.00 - 71.00	58.00 - 71.00	
最小值至最大值	19.0 - 80.0	19.0 - 80.0	19.0 - 80.0	
18 - 64				
>=65	188 (45.4%)	197 (46.8%)	385 (46.1%)	
	226 (54.6%)	224 (53.2%)	450 (53.9%)	
18 - 60				
>60	125 (30.2%)	131 (31.1%)	256 (30.7%)	
	289 (69.8%)	290 (68.9%)	579 (69.3%)	
性别				
n	414	421	835	
男	218 (52.7%)	228 (54.2%)	446 (53.4%)	
女	196 (47.3%)	193 (45.8%)	389 (46.6%)	
种族				
n	414	421	835	
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	2 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)	
亚裔	59 (14.3%)	66 (15.7%)	125 (15.0%)	
黑人或非裔美国人	8 (1.9%)	8 (1.9%)	16 (1.9%)	
夏威夷原住民或其他太平洋岛民	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	
白人	236 (57.0%)	235 (55.8%)	471 (56.4%)	
其他	6 (1.4%)	6 (1.4%)	12 (1.4%)	
未知	100 (24.2%)	105 (24.9%)	205 (24.6%)	

图12A

人口统计和基线特征总结，意向治疗患者（第 2 部分）

	R-CHOP (N=414)	维泊安珠单抗+R-CHP (N=421)	总计 (N=835)
族裔			
n	414	421	835
西班牙裔或拉丁裔	30 (7.2%)	18 (4.3%)	48 (5.7%)
非西班牙裔或拉丁裔	281 (67.9%)	298 (70.8%)	579 (69.3%)
未说明	49 (11.8%)	66 (15.7%)	115 (13.8%)
未知	54 (13.0%)	39 (9.3%)	93 (11.1%)
基线时的体重 (kg)			
n	411	418	829
平均值 (SD)	76.85 (18.84)	76.45 (20.14)	76.65 (19.49)
中位数	75.30	74.80	75.00
第 25 百分位数至第 75 百分位数	64.20 - 86.00	62.50 - 88.00	63.00 - 87.00
最小值至最大值	39.8 - 191.1	38.4 - 227.9	38.4 - 227.9
基线时的身高 (cm)			
n	411	419	830
平均值 (SD)	167.83 (10.44)	168.27 (10.18)	168.05 (10.31)
中位数	168.00	168.00	168.00
第 25 百分位数至第 75 百分位数	160.00 - 175.00	161.00 - 176.00	160.02 - 175.00
最小值至最大值	141.3 - 200.0	144.3 - 200.0	141.3 - 200.0
基线时的 ECOG 体能状态			
n	413	421	834
0	165 (39.9%)	166 (39.4%)	331 (39.6%)
1	179 (43.2%)	191 (45.4%)	370 (44.3%)
2	69 (16.7%)	64 (15.2%)	133 (15.9%)
Ann Arbor 分期			
n	414	421	835
I	9 (2.2%)	1 (0.2%)	10 (1.2%)
II	40 (9.7%)	44 (10.5%)	84 (10.1%)
III	98 (23.7%)	117 (27.8%)	215 (25.7%)
IV	267 (64.5%)	259 (61.5%)	526 (63.0%)

图12B

人口统计和基线特征总结，意向治疗患者（第 3 部分）			
	R-CHOP (N=414)	维泊妥珠单抗+R-CHP (N=421)	总计 (N=835)
分层 - IPI 评分 (1xRS)			
n	414	421	835
IPI 2	160 (38.6%)	159 (37.8%)	319 (38.2%)
IPI 3-5	254 (61.4%)	262 (62.2%)	516 (61.8%)
筛选时的 IPI (eCRF)			
n	414	421	835
1	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
2	158 (38.2%)	156 (37.1%)	314 (37.6%)
3	143 (34.5%)	165 (39.2%)	308 (36.9%)
4	92 (22.2%)	74 (17.6%)	166 (19.9%)
5	21 (5.1%)	25 (5.9%)	46 (5.5%)
分层 - 巨块病变 (1xRS)			
n	414	421	835
不存在	229 (55.3%)	234 (55.6%)	463 (55.4%)
存在	185 (44.7%)	187 (44.4%)	372 (44.6%)
基线巨块病变 (eCRF)			
n	414	421	835
是	188 (45.4%)	187 (44.4%)	375 (44.9%)
否	226 (54.6%)	234 (55.6%)	460 (55.1%)
分层 - 地理区域 (1xRS)			
n	414	421	835
亚洲	54 (13.0%)	62 (14.7%)	116 (13.9%)
世界其他地区	59 (14.3%)	57 (13.5%)	116 (13.9%)
西欧/美国/加拿大/澳大利亚	301 (72.7%)	302 (71.7%)	603 (72.2%)

图12C

人口统计和基线特征总结，意向治疗患者（第 4 部分）			
	R-CHOP (N=414)	维泊安珠单抗+R-CHP (N=421)	总计 (N=835)
基线 LDH			
n	413	418	831
<= 1xULN	143 (34.5%)	138 (32.8%)	281 (33.7%)
> 1xULN	270 (65.2%)	280 (66.5%)	550 (65.9%)
诊断时的骨髓受累			
n	407	410	817
不确定	10 (2.4%)	11 (2.6%)	21 (2.5%)
阴性	326 (78.7%)	327 (77.7%)	653 (78.2%)
阳性	71 (17.1%)	72 (17.1%)	143 (17.1%)
结外部位数量			
n	414	421	835
0-1	213 (51.4%)	216 (51.3%)	429 (51.4%)
>=2	201 (48.6%)	205 (48.7%)	406 (48.6%)
从诊断到研究给药的时间			
n	412	417	829
平均值 (SD)	33.29 (36.47)	30.37 (21.80)	31.82 (30.02)
中位数	28.00	27.00	27.00
第 25 百分位数至第 75 百分位数	19.50 - 41.00	16.00 - 39.00	18.00 - 40.00
最小值至最大值	1.0 - 621.0	1.0 - 195.0	1.0 - 621.0
<= 30 天	243 (58.7%)	250 (59.4%)	493 (59.0%)
>30 天	169 (40.8%)	167 (39.7%)	336 (40.2%)
NHL 组织学诊断 (eCRF)			
n	414	421	835
DLBCL NOS, ABC, GCB	343 (82.9%)	356 (84.6%)	699 (83.7%)
HGBL, NOS, DHL/THL	50 (12.1%)	41 (9.7%)	91 (10.9%)
其他大 B 细胞	21 (5.1%)	24 (5.7%)	45 (5.4%)

图12D

人口统计和基线特征总结，意向治疗患者（第 5 部分）

	R-CHOP (N=414)	维泊安单抗+R-CHP (N=421)	总计 (N=835)
COO (中心审查)			
n	414	421	835
ABC	117 (28.3%)	96 (22.8%)	213 (25.5%)
GCB	166 (40.1%)	183 (43.5%)	349 (41.8%)
未分类	51 (12.3%)	44 (10.5%)	95 (11.4%)
未知	80 (19.3%)	98 (23.3%)	178 (21.3%)
由 IHC 确定的双表达淋巴瘤 (中心审查)			
n	414	421	835
DEL	144 (34.8%)	135 (32.1%)	279 (33.4%)
非DEL	201 (48.6%)	214 (50.8%)	415 (49.7%)
未知	69 (16.7%)	72 (17.1%)	141 (16.9%)
双/三打击淋巴瘤 (中心审查)			
n	414	421	835
DH/TH+	18 (4.3%)	26 (6.2%)	44 (5.3%)
DH/TH-	298 (72.0%)	290 (68.9%)	588 (70.4%)
未知	98 (23.7%)	105 (24.9%)	203 (24.3%)

图12E

最佳总体缓解（由 INV 确定）总结，意向治疗患者		
	R-CHOP (N=414)	维泊妥珠单抗+R-CHP (N=421)
应答者		
95% CI	392 (94.7%) (92.06,96.64)	404 (96.0%) (93.61,97.63)
分层分析		
缓解率差异 (95% CI)		1.28 (-1.83,4.45)
p 值 (Cochran-Mantel-Haenszel)		0.3636
完全缓解 (OR)		
95% CI	345 (83.3%) (79.39,86.79)	365 (86.7%) (83.08,89.79)
部分缓解 (PR)		
95% CI	47 (11.4%) (8.46,14.81)	39 (9.3%) (6.67,12.45)
疾病稳定 (SD)		
95% CI	3 (0.7%) (0.15,2.10)	2 (0.5%) (0.06,1.71)
疾病进展 (PD)		
95% CI	10 (2.4%) (1.16,4.40)	3 (0.7%) (0.15,2.07)
不可评估 (NE)		
95% CI	0 (0.00,0.89)	0 (0.00,0.87)
未完成 (ND) / 缺失		
95% CI	9 (2.2%) (1.00,4.09)	12 (2.9%) (1.48,4.93)

图13

BOR 完全应答者的 DFS (由 INV 确定) 的事件发生时间总结, 意向治疗患者 (第 1 部分)		
	R-CHOP (N=345)	维泊妥珠单抗+R-CHP (N=365)
发生事件的患者 (%)	72 (20.9%)	58 (15.9%)
最早促成事件		
死亡	13	8
疾病进展	59	50
未发生事件的患者 (%)	273 (79.1%)	307 (84.1%)
事件发生时间 (月)		
中位数	NE	30.5
95% CI	NE	(30.5, NE)
25 百分位数和 75 百分位数范围	28.0 - NE 0* - 34*	30.5 - NE 0* - 31*
分层分析		
风险比		0.72 (0.51, 1.02)
95% CI		
未分层分析		
风险比		0.74 (0.52, 1.05)
95% CI		

图14A

BOR 完全应答者的 DFS (由 INV 确定) 的事件发生时间总结, 意向治疗患者 (第 2 部分)	
	R-CHOP (N=345)
	维泊安珠单抗+R-CHP (N=365)
持续时间 6 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	312 93.76 (91.18,96.35)
无事件率的差异 95% CI	-1.25 (-5.00,2.50)
持续时间 12 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	273 84.35 (80.44,88.26)
无事件率的差异 95% CI	5.31 (0.28,10.33)
持续时间 18 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	232 80.84 (76.58,85.10)
无事件率的差异 95% CI	6.11 (0.58,11.64)
持续时间 24 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	95 78.41 (73.76,83.06)
无事件率的差异 95% CI	3.98 (-2.41,10.37)

图14B

BOR 完全应答者的 DFS (由 INV 确定) 的事件发生时间总结, 意向治疗患者 (第 3 部分)		
	R-CHOP (N=345)	维泊妥珠单抗+R-CHP (N=365)
持续时间 30 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	5 72.02 (63.58, 80.46)	2 81.46 (76.77, 86.15)
无事件率的差异 95% CI		9.44 (-0.21, 19.10)
持续时间 36 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	NE NE NE	NE NE NE
无事件率的差异 95% CI		NE NE

图14C

BOR 应答者的 DOR (由 INV 确定) 的事件发生时间总结, 意向治疗患者 (第 1 部分)		
	R-CHOP (N=392)	维泊安珠单抗+R-CHP (N=404)
发生事件的患者 (%)	108 (27.6%)	88 (21.8%)
最早促成事件		
死亡	16	12
疾病进展	92	76
未发生事件的患者 (%)	284 (72.4%)	316 (78.2%)
事件发生时间 (月)		
中位数	NE	30.5
95% CI	NE	(30.5, NE)
25 百分位数和 75 百分位数	15.9 - NE	25.7 - NE
范围	0* - 34*	0* - 31*
分层分析		
风险比		0.75
95% CI		(0.56, 1.00)
未分层分析		
风险比		0.77
95% CI		(0.58, 1.03)

图15A

BOR 应答者的 DOR (由 INV 确定) 的事件发生时间总结, 意向治疗患者 (第 2 部分)		
	R-CHOP (N=392)	维泊妥珠单抗+R-CHP (N=404)
持续时间 6 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	334 88.20 (84.96,91.44)	351 89.48 (86.47,92.49)
无事件率的差异 95% CI		1.28 (-3.14,5.70)
持续时间 12 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	295 78.93 (74.83,83.04)	322 83.60 (79.95,87.25)
无事件率的差异 95% CI		4.67 (-0.82,10.16)
持续时间 18 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	263 74.05 (69.62,78.47)	293 80.97 (77.09,84.85)
无事件率的差异 95% CI		6.92 (1.03,12.81)
持续时间 24 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	111 72.36 (67.73,76.99)	117 76.27 (71.58,80.96)
无事件率的差异 95% CI		3.91 (-2.68,10.50)

图15B

BOR 应答者的 DOR (由 INV 确定) 的事件发生时间总结, 意向治疗患者 (第 3 部分)		
	R-CHOP (N=392)	维泊妥珠单抗+R-CHP (N=404)
持续时间 30 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	7 63.19 (53.35, 73.03)	2 74.91 (69.93, 79.88)
无事件率的差异 95% CI		11.72 (0.69, 22.75)
持续时间 36 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	NE NE NE	NE NE NE
无事件率的差异 95% CI		NE NE

图15C

OS 的事件发生时间总结，意向治疗患者（第 1 部分）			
	R-CHOP (N=414)	维泊妥珠单抗+R-CHP (N=421)	
发生事件的患者 (%)			
最早促成事件	52 (12.6%)	52 (12.4%)	
死亡	52	52	
未发生事件的患者 (%)	362 (87.4%)	369 (87.6%)	
事件发生时间 (月)			
中位数	NE	NE	NE
95% CI	NE	NE	NE
25 百分位数和 75 百分位数范围	NE	NE	NE
p 值 (对数秩)	0* - 42*	0* - 43*	
分层分析			
p 值 (对数秩)		0.9464	
风险比		1.01	
95% CI		(0.69, 1.49)	
未分层分析			
p 值 (对数秩)		0.9518	
风险比		0.99	
95% CI		(0.67, 1.45)	

图16A

OS 的事件发生时间总结，意向治疗患者（第 2 部分）

	R-CHOP (N=414)	维泊安珠单抗+R-CHP (N=421)
持续时间 6 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	393 97.29 (95.71,98.87)	404 96.66 (94.94,98.38)
无事件率的差异 95% CI		-0.63 (-2.97,1.71)
持续时间 12 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	382 95.05 (92.94,97.17)	379 91.82 (89.19,94.46)
无事件率的差异 95% CI		-3.23 (-6.61,0.15)
持续时间 18 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	358 91.26 (88.50,94.03)	367 89.88 (86.97,92.78)
无事件率的差异 95% CI		-1.39 (-5.40,2.62)
持续时间 24 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	338 88.96 (85.89,92.04)	347 88.40 (85.32,91.49)
无事件率的差异 95% CI		-0.56 (-4.92,3.80)

图16B

OS 的事件发生时间总结，意向治疗患者（第 3 部分）		
	R-CHOP (N=414)	维泊妥单抗 +R-CHP (N=421)
持续时间 30 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	131 86.89 (83.45,90.33)	137 86.95 (83.49,90.41)
无事件率的差异 95% CI		0.06 (-4.82,4.94)
持续时间 36 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	20 86.15 (82.44,89.86)	15 86.15 (82.37,89.92)
无事件率的差异 95% CI		0.00 (-5.29,5.29)

图16C

按生物标志物亚组显示的 PFS（由 INV 确定）的风险比森林图，意向治疗患者

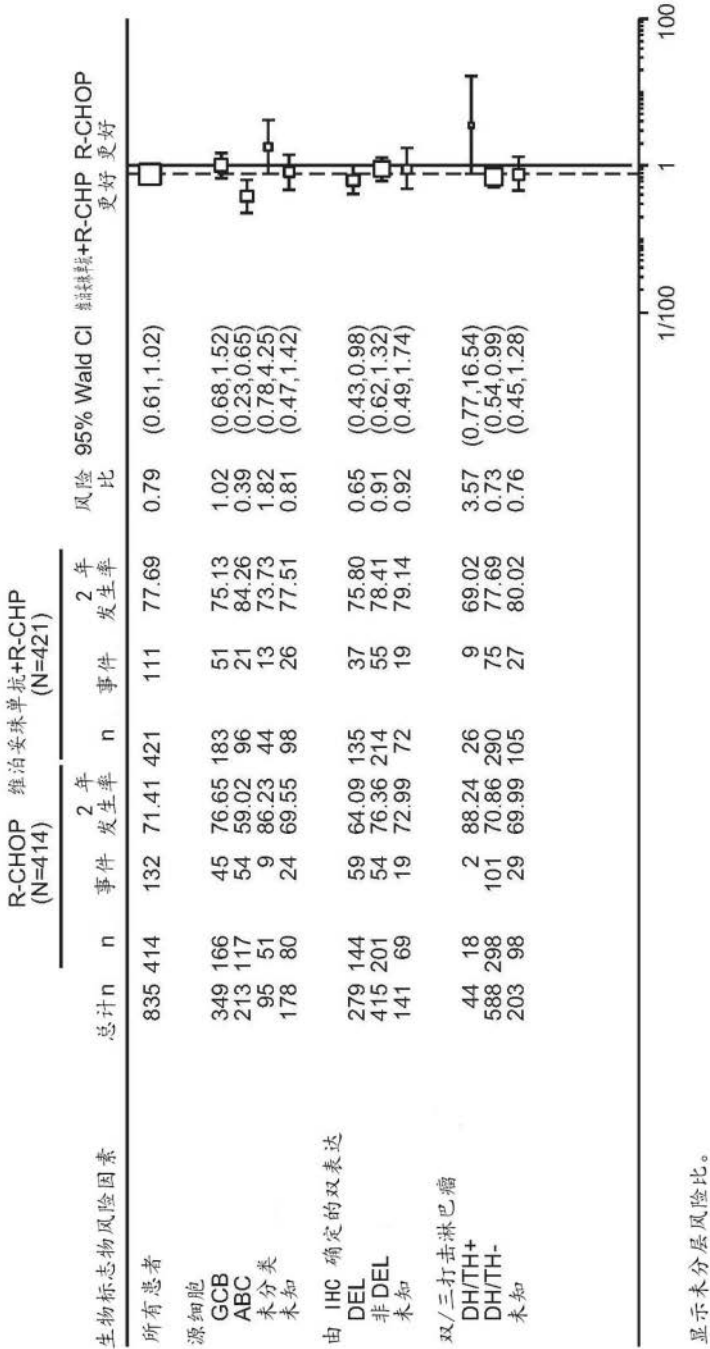


图17

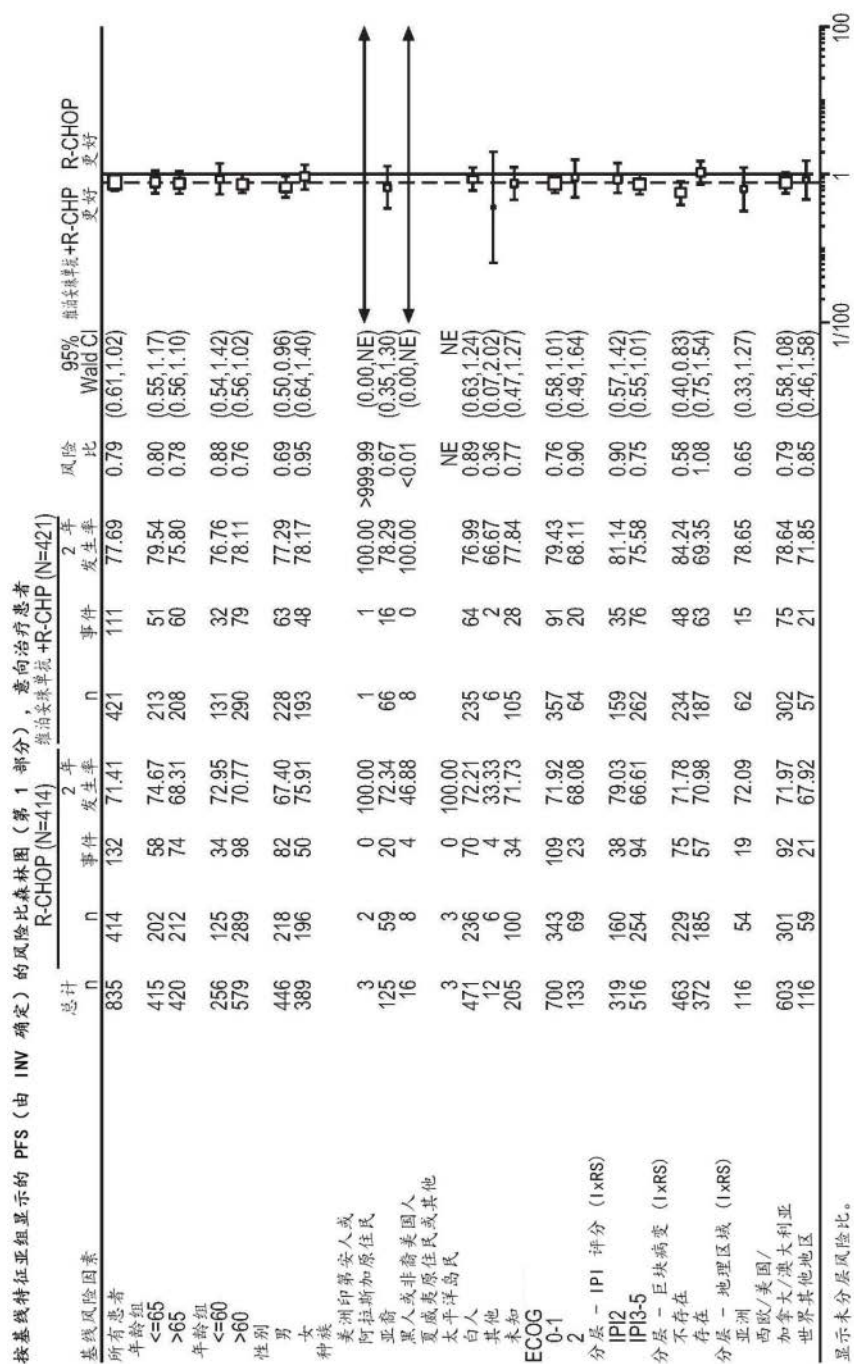


图18A

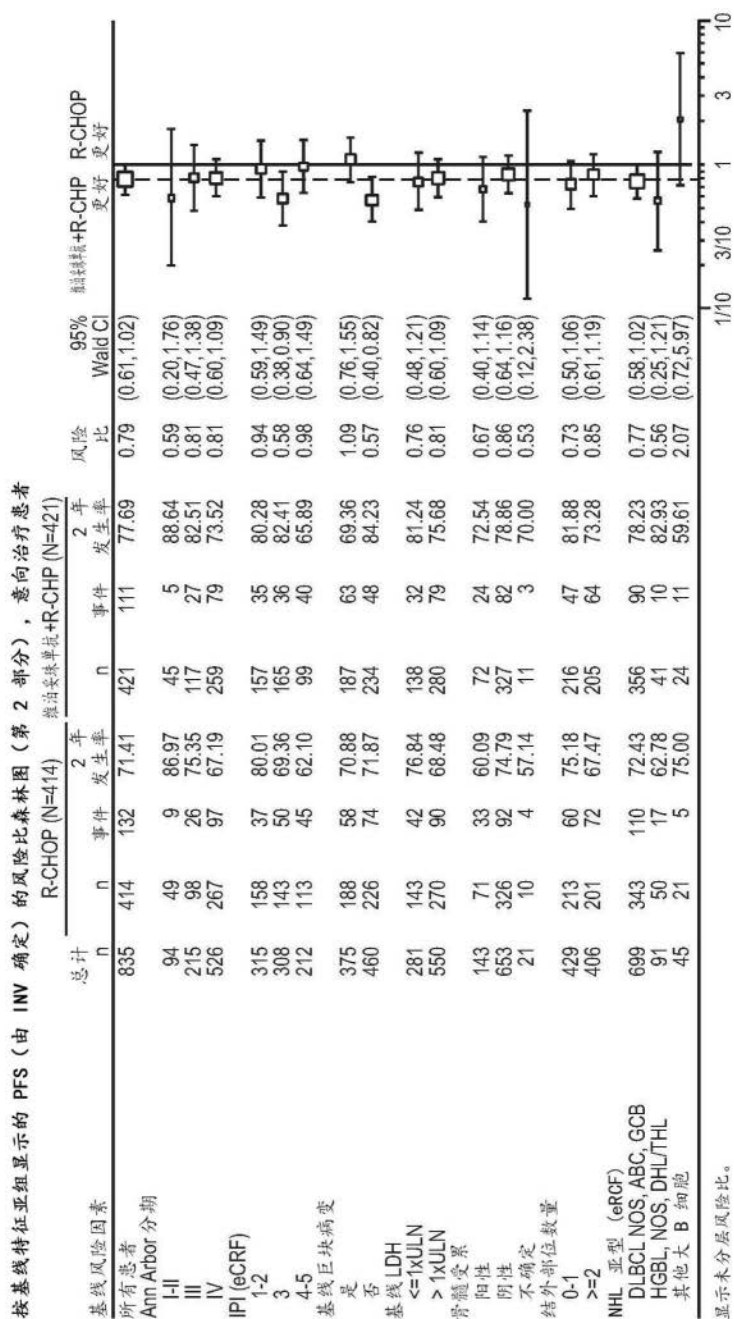


图18B

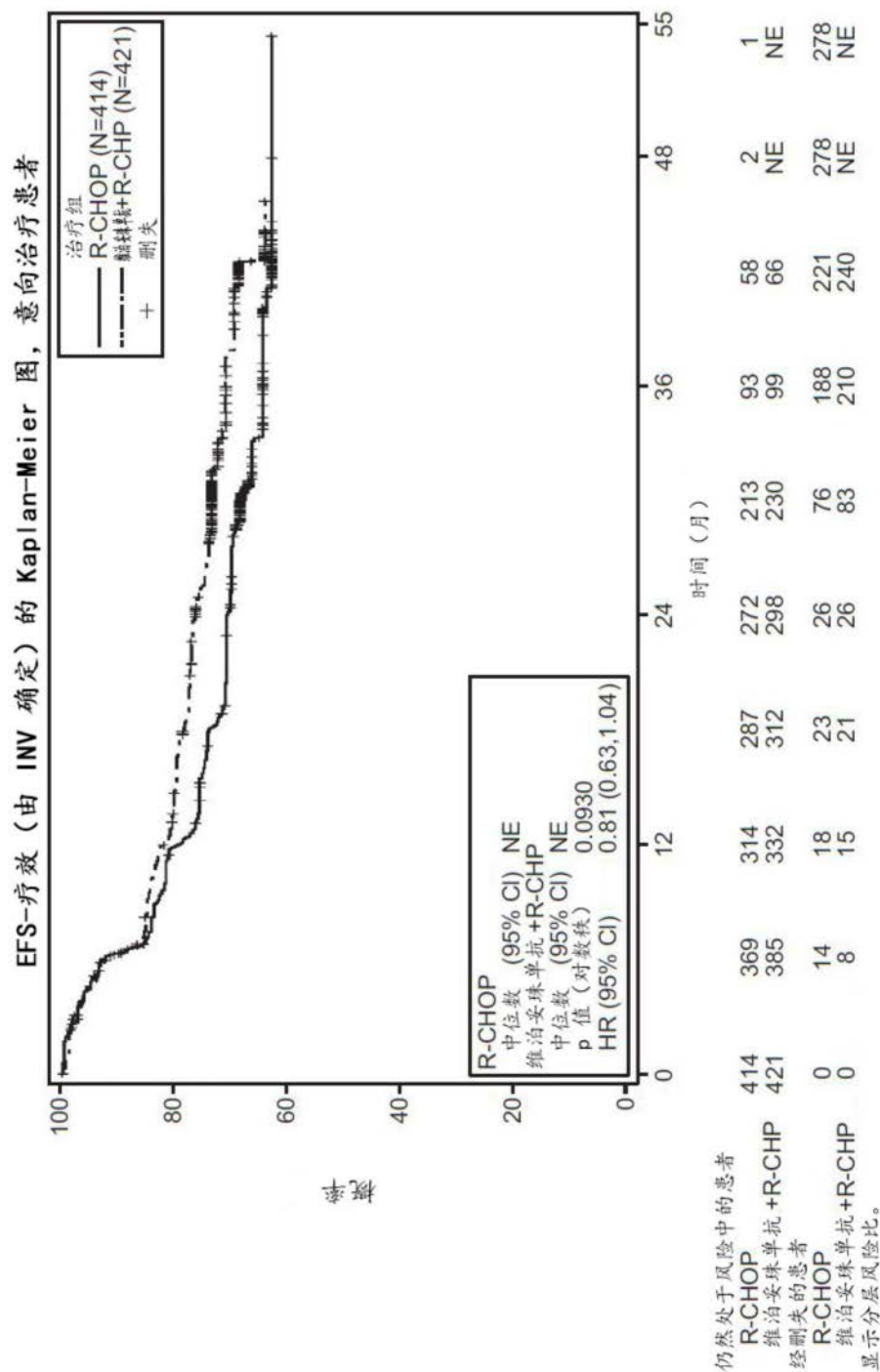


图19

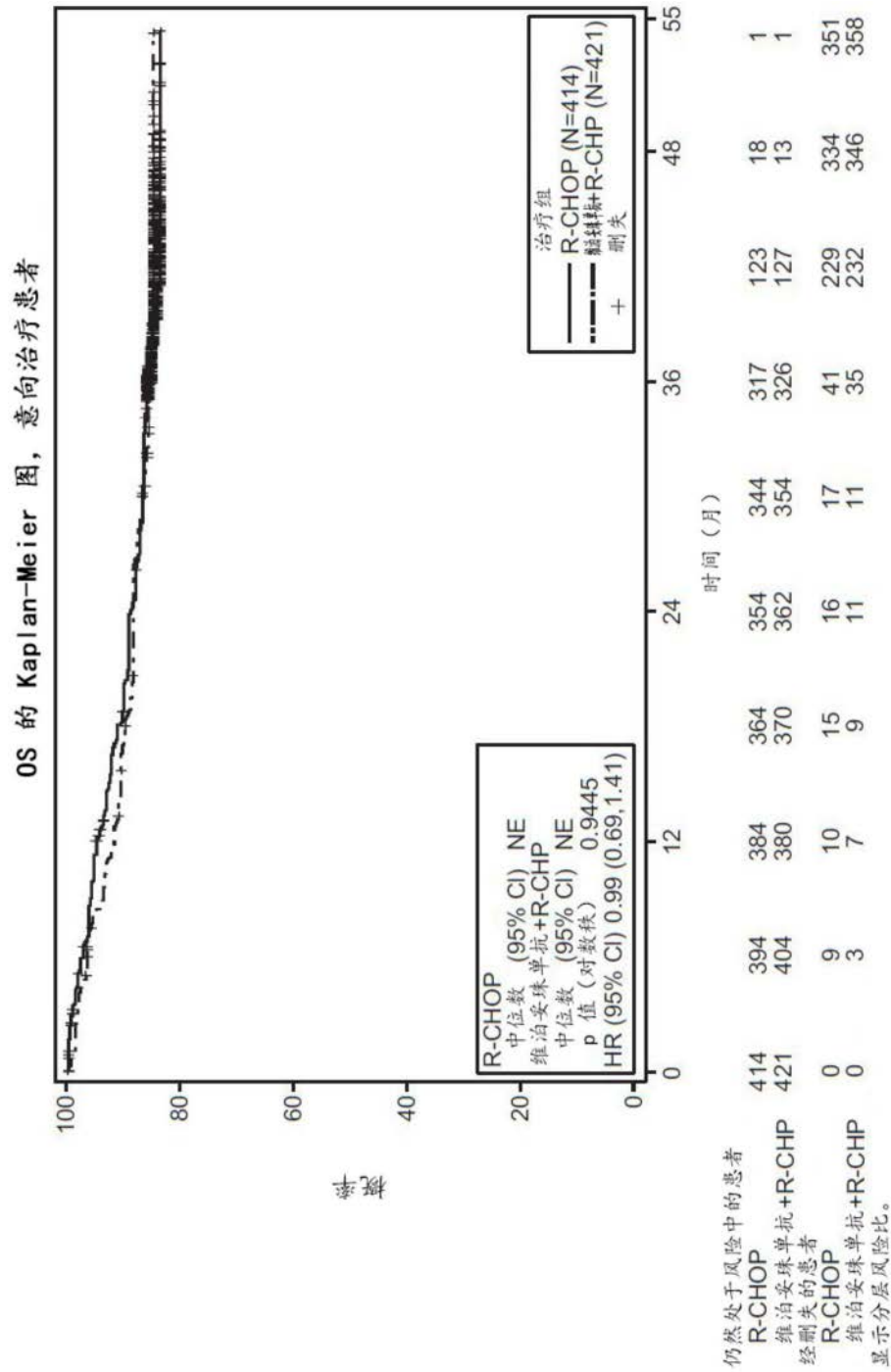


图20

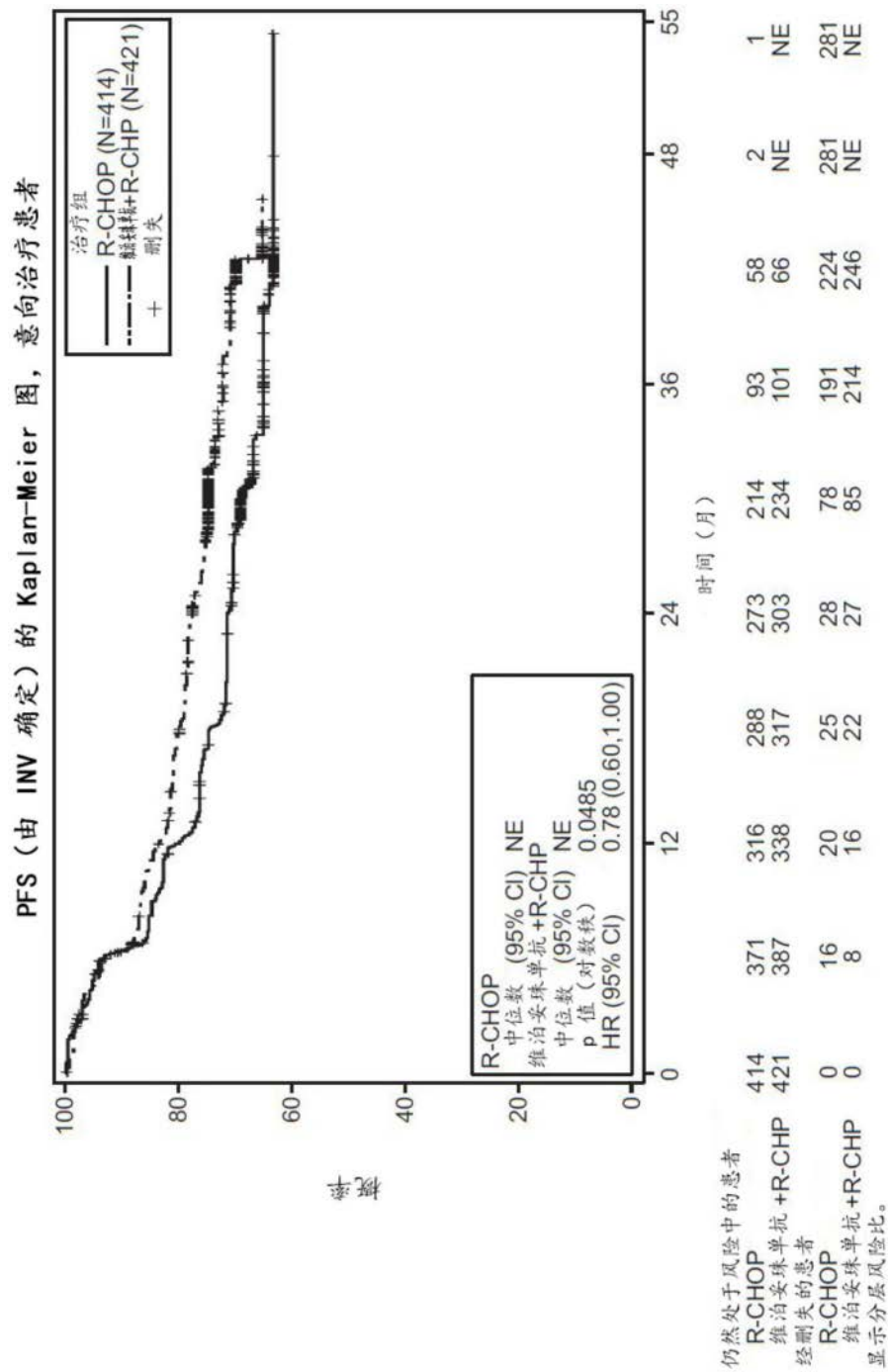


图21

EFS_{eff} (由 INV 确定) 的事件发生时间总结 (第 1 部分), 意向治疗患者

	R-CHOP (N=414)	维泊妥单抗+R-CHP (N=421)
发生事件的患者 (%)	135 (32.6%)	117 (27.8%)
最早促成事件		
死亡	20	21
疾病进展	103	87
由于疗效原因或阳性活检 而导致的 NALT	12	9
未发生事件的患者 (%)	279 (67.4%)	304 (72.2%)
事件发生时间 (月)		
中位数	NE	NE
95% CI	NE	NE
25 百分位数和 75 百分位数 范围	15.8 - NE 0* - 54*	25.5 - NE 0* - 46*
分层分析		
p 值 (对数秩)		0.0930
风险比		0.81
95% CI		(0.63,1.04)
持续时间 6 个月		
仍然处于风险中的患者	369	385
无事件率 (%)	92.32	93.25
95% CI	(89.73,94.92)	(90.84,95.66)
无事件率的差异		0.93
95% CI		(-2.62,4.47)
持续时间 12 个月		
仍然处于风险中的患者	314	332
无事件率 (%)	79.48	82.01
95% CI	(75.52,83.44)	(78.29,85.72)
无事件率的差异		2.52
95% CI		(-2.91,7.96)
持续时间 18 个月		
仍然处于风险中的患者	287	312
无事件率 (%)	73.89	78.53
95% CI	(69.57,78.21)	(74.56,82.51)
无事件率的差异		4.64
95% CI		(-1.23,10.51)
持续时间 24 个月		
仍然处于风险中的患者	272	298

图22A

EFS _{eff} (由 INV 确定) 的事件发生时间总结 (第 2 部分), 意向治疗患者		
	R-CHOP (N=414)	维泊妥单抗 +R-CHP (N=421)
无事件率 (%)	70.80	76.26
95% CI	(66.32,75.27)	(72.13,80.39)
无事件率的差异		5.46
95% CI		(-0.63,11.55)
持续时间 30 个月 仍然处于风险中的患者	213	230
无事件率 (%)	68.41	73.37
95% CI	(63.82,73.00)	(69.05,77.68)
无事件率的差异		4.96
95% CI		(-1.34,11.26)
持续时间 36 个月 仍然处于风险中的患者	93	99
无事件率 (%)	64.34	70.86
95% CI	(59.19,69.49)	(66.05,75.68)
无事件率的差异		6.52
95% CI		(-0.53,13.57)
持续时间 42 个月 仍然处于风险中的患者	58	66
无事件率 (%)	62.61	68.56
95% CI	(57.07,68.15)	(63.24,73.88)
无事件率的差异		5.95
95% CI		(-1.73,13.63)

* 经删失的观察结果。

由研究者确定的无事件存活 (疗效) 总结 (中位数, 百分位数) 为 Kaplan-Meier 估计值。中位数的 95% CI 是使用 Brookmeyer 和 Crowley 的方法来计算的。

风险比是通过 Cox 回归估计的。分层因素: 地理区域、IPI 评分、巨块病变 (定义为一个病灶 ≥ 7.5 cm)。

事件发生时间将是导致 NALT 的检测或活检的时间, 而非启动 NALT 的日期。

图22B

OS 的事件发生时间总结 (第 1 部分), 意向治疗患者

	R-CHOP (N=414)	维泊妥单抗+R-CHP (N=421)
发生事件的患者 (%)	62 (15.0%)	62 (14.7%)
最早促成事件		
死亡	62	62
未发生事件的患者 (%)	352 (85.0%)	359 (85.3%)
事件发生时间 (月)		
中位数	NE	NE
95% CI	NE	NE
25 百分位数和 75 百分位数	NE	NE
范围	0* - 54*	0* - 54*
分层分析		
p 值 (对数秩)		0.9445
风险比		0.99
95% CI		(0.69,1.41)
未分层分析		
p 值 (对数秩)		0.9182
风险比		0.98
95% CI		(0.69,1.40)
持续时间 6 个月		
仍然处于风险中的患者	394	404
无事件率 (%)	97.29	96.66
95% CI	(95.72,98.87)	(94.94,98.38)
无事件率的差异		-0.64
95% CI		(-2.97,1.70)
持续时间 12 个月		
仍然处于风险中的患者	384	380
无事件率 (%)	95.07	91.83
95% CI	(92.96,97.17)	(89.19,94.46)
无事件率的差异		-3.24
95% CI		(-6.61,0.13)
持续时间 18 个月		
仍然处于风险中的患者	364	370
无事件率 (%)	91.31	89.89
95% CI	(88.56,94.06)	(86.99,92.79)
无事件率的差异		-1.42
95% CI		(-5.42,2.57)

图23A

OS 的事件发生时间总结（第 2 部分），意向治疗患者

	R-CHOP (N=414)	维泊妥单抗+R-CHP (N=421)
持续时间 24 个月		
仍然处于风险中的患者	354	362
无事件率 (%)	89.05	88.43
95% CI	(86.00,92.11)	(85.35,91.51)
无事件率的差异		-0.62
95% CI		(-4.96,3.71)
持续时间 30 个月		
仍然处于风险中的患者	344	354
无事件率 (%)	86.78	86.47
95% CI	(83.47,90.10)	(83.18,89.77)
无事件率的差异		-0.31
95% CI		(-4.99,4.36)
持续时间 36 个月		
仍然处于风险中的患者	317	326
无事件率 (%)	86.02	85.48
95% CI	(82.63,89.42)	(82.08,88.87)
无事件率的差异		-0.55
95% CI		(-5.35,4.26)
持续时间 42 个月		
仍然处于风险中的患者	123	127
无事件率 (%)	83.62	84.88
95% CI	(79.77,87.46)	(81.40,88.35)
无事件率的差异		1.26
95% CI		(-3.92,6.44)

* 经删失的观察结果。
总存活总结（中位数，百分位数）为 Kaplan-Meier 估计值。
中位数的 95% CI 是使用 Brookmeyer 和 Crowley 的方法来计算的。
风险比是通过 Cox 回归估计的。分层因素：地理区域、IPI 评分、
巨块病变（定义为一个病灶 ≥ 7.5 cm）。

图23B

PFS (由 INV 确定) 的事件发生时间总结 (第 1 部分), 意向治疗患者

	R-CHOP (N=414)	维泊妥珠单抗+R-CHP (N=421)
发生事件的患者 (%)	132 (31.9%)	111 (26.4%)
最早促成事件		
死亡	20	22
疾病进展	112	89
未发生事件的患者 (%)	282 (68.1%)	310 (73.6%)
事件发生时间 (月)		
中位数	NE	NE
95% CI	NE	NE
25 百分位数和 75 百分位数	17.0 - NE	28.4 - NE
范围	0* - 54*	0* - 46*
分层分析		
p 值 (对数秩)		0.0485
风险比		0.78
95% CI		(0.60,1.00)
未分层分析		
p 值 (对数秩)		0.0675
风险比		0.79
95% CI		(0.61,1.02)
持续时间 6 个月		
仍然处于风险中的患者		
无事件率 (%)	371	387
95% CI	93.30 (90.86,95.74)	93.73 (91.40,96.07)
无事件率的差异		0.43
95% CI		(-2.95,3.81)
持续时间 12 个月		
仍然处于风险中的患者		
无事件率 (%)	316	338
95% CI	80.40 (76.49,84.30)	83.70 (80.12,87.27)
无事件率的差异		3.30
95% CI		(-1.99,8.59)
持续时间 18 个月		
仍然处于风险中的患者		
无事件率 (%)	288	317
95% CI	74.52 (70.22,78.81)	79.97 (76.09,83.85)
无事件率的差异		5.45
95% CI		(-0.34,11.24)
持续时间 24 个月		
仍然处于风险中的患者	273	303

图24A

PFS (由 INV 确定) 的事件发生时间总结 (第 2 部分), 意向治疗患者

	R-CHOP (N=414)	维泊妥单抗+R-CHP (N=421)
无事件率 (%)	71.41	77.69
95% CI	(66.95,75.87)	(73.64,81.73)
无事件率的差异		6.28
95% CI		(0.25,12.30)
持续时间 30 个月		
仍然处于风险中的患者	214	234
无事件率 (%)	69.01	74.79
95% CI	(64.43,73.59)	(70.55,79.03)
无事件率的差异		5.78
95% CI		(-0.46,12.02)
持续时间 36 个月		
仍然处于风险中的患者	93	101
无事件率 (%)	64.89	72.27
95% CI	(59.73,70.05)	(67.51,77.04)
无事件率的差异		7.38
95% CI		(0.36,14.40)
持续时间 42 个月		
仍然处于风险中的患者	58	66
无事件率 (%)	63.15	69.97
95% CI	(57.59,68.70)	(64.68,75.25)
无事件率的差异		6.82
95% CI		(-0.85,14.48)

* 经删失的观察结果。

由研究者确定的无进展存活总结 (中位数, 百分位数) 为 Kaplan-Meier 估计值。

中位数的 95% CI 是使用 Brookmeyer 和 Crowley 的方法来计算的。风险比是通过

Cox 回归估计的。

分层因素: 地理区域、IPI 评分、巨块病变 (定义为一个病灶 ≥ 7.5 cm)。

图24B

最佳总体缓解（由 INV 确定）总结，意向治疗患者		
	R-CHOP (N=414)	维泊妥珠单抗+R-CHP (N=421)
应答者	392 (94.7%)	404 (96.0%)
95% CI	(92.06,96.64)	(93.61,97.63)
分层分析		
缓解率差异 (95% CI)		1.28 (-1.83,4.45)
p 值 (Cochran-Mantel-Haenszel)		0.3636
完全缓解 (CR)	346 (83.6%)	365 (86.7%)
95% CI	(79.65,87.01)	(83.08,89.79)
部分缓解 (PR)	46 (11.1%)	39 (9.3%)
95% CI	(8.25,14.54)	(6.67,12.45)
病情稳定 (SD)	3 (0.7%)	2 (0.5%)
95% CI	(0.15,2.10)	(0.06,1.71)
疾病进展 (PD)	10 (2.4%)	4 (1.0%)
95% CI	(1.16,4.40)	(0.26,2.41)
不可评估 (NE)	0	0
95% CI	(0.00,0.89)	(0.00,0.87)
未完成 (ND)/缺失	9 (2.2%)	11 (2.6%)
95% CI	(1.00,4.09)	(1.31,4.63)

分层因素包括 IPI、巨块病变、地理区域。发生率的 95% CI 是使用 Clopper-Pearson 方法构建的。缓解率差异的 95% CI 是使用 Wilson 方法构建的。

图25

BOR 完全应答者的 DFS (由 INV 确定) 的事件发生时间总结 (第 1 部分), 意向治疗患者

	R-CHOP (N=346)	维泊妥单抗 + R-CHP (N=365)
发生事件的患者 (%)	82 (23.7%)	68 (18.6%)
最早促成事件		
死亡	15	12
疾病进展	67	56
未发生事件的患者 (%)	264 (76.3%)	297 (81.4%)
事件发生时间 (月)		
中位数	NE	NE
95% CI	NE	NE
25 百分位数和 75 百分位数范围	30.4 - NE 0* - 48*	39.8 - NE 0* - 43*
分层分析		
风险比		0.74
95% CI		(0.53, 1.02)
未分层分析		
风险比		0.76
95% CI		(0.55, 1.05)
持续时间 6 个月		
仍然处于风险中的患者	317	330
无事件率 (%)	93.54	92.81
95% CI	(90.93, 96.15)	(90.15, 95.47)
无事件率的差异		-0.73
95% CI		(-4.46, 3.00)
持续时间 12 个月		
仍然处于风险中的患者	278	316
无事件率 (%)	84.31	89.71
95% CI	(80.43, 88.19)	(86.57, 92.85)
无事件率的差异		5.39
95% CI		(0.40, 10.39)
持续时间 18 个月		
仍然处于风险中的患者	260	301
无事件率 (%)	80.94	87.13
95% CI	(76.73, 85.14)	(83.65, 90.60)
无事件率的差异		6.19
95% CI		(0.73, 11.65)
持续时间 24 个月		
仍然处于风险中的患者	230	254
无事件率 (%)	79.03	83.79
95% CI	(74.66, 83.41)	(79.93, 87.65)

图26A

BOR 完全应答者的 DFS（由 INV 确定）的事件发生时间总结（第 2 部分），
意向治疗患者

	R-CHOP (N=346)	维泊妥单抗+R-CHP (N=365)
无事件率的差异 95% CI		4.76 (-1.08,10.59)
持续时间 30 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	99 75.64 (70.73,80.54)	107 81.00 (76.59,85.41)
无事件率的差异 95% CI		5.37 (-1.23,11.96)
持续时间 36 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	74 73.30 (67.88,78.72)	82 78.48 (73.37,83.59)
无事件率的差异 95% CI		5.18 (-2.27,12.63)
持续时间 42 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	2 70.90 (64.71,77.08)	2 74.09 (65.95,82.23)
无事件率的差异 95% CI		3.19 (-7.03,13.42)

* 经删失的观察结果。
由研究者确定的无疾病存活总结（中位数，百分位数）为 Kaplan-Meier 估计值。
中位数的 95% CI 是使用 Brookmeyer 和 Crowley 的方法来计算的。风险比是通过
Cox 回归估计的。
分层因素：地理区域、IPI 评分、巨块病变（定义为一个病灶 ≥ 7.5cm）。

图26B

BOR 应答者的 DOR (由 INV 确定) 的事件发生时间总结 (第 1 部分),
意向治疗患者

	R-CHOP (N=392)	维泊妥单抗+R-CHP (N=404)
发生事件的患者 (%)	117 (29.8%)	98 (24.3%)
最早促成事件		
死亡	17	15
疾病进展	100	83
未发生事件的患者 (%)	275 (70.2%)	306 (75.7%)
事件发生时间 (月)		
中位数	NE	NE
95% CI	NE	NE
25 百分位数和 75 百分位数	15.9 - NE	32.4 - NE
范围	0* - 52*	0* - 43*
分层分析		
风险比		0.78
95% CI		(0.59, 1.02)
未分层分析		
风险比		0.79
95% CI		(0.60, 1.03)
持续时间 6 个月		
仍然处于风险中的患者	335	351
无事件率 (%)	88.23	89.48
95% CI	(84.99, 91.46)	(86.47, 92.49)
无事件率的差异		1.25
95% CI		(-3.16, 5.67)
持续时间 12 个月		
仍然处于风险中的患者	296	324
无事件率 (%)	78.99	83.60
95% CI	(74.89, 83.08)	(79.96, 87.25)
无事件率的差异		4.62
95% CI		(-0.86, 10.10)
持续时间 18 个月		
仍然处于风险中的患者	273	311
无事件率 (%)	74.15	81.01
95% CI	(69.74, 78.56)	(77.14, 84.88)
无事件率的差异		6.86
95% CI		(0.99, 12.73)
持续时间 24 个月		
仍然处于风险中的患者	264	287
无事件率 (%)	73.06	78.33
95% CI	(68.59, 77.53)	(74.25, 82.41)

图27A

BOR 应答者的 DOR (由 INV 确定) 的事件发生时间总结 (第 2 部分),
意向治疗患者

	R-CHOP (N=392)	维泊妥珠单抗+R-CHP (N=404)
无事件率的差异 95% CI		5.27 (-0.79,11.33)
持续时间 30 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	106 69.19 (64.29,74.08)	113 75.75 (71.31,80.19)
无事件率的差异 95% CI		6.57 (-0.04,13.18)
持续时间 36 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	86 67.22 (61.98,72.46)	94 73.55 (68.58,78.51)
无事件率的差异 95% CI		6.33 (-0.89,13.54)
持续时间 42 个月 仍然处于风险中的患者 无事件率 (%) 95% CI	2 65.39 (59.71,71.07)	2 67.62 (59.30,75.95)
无事件率的差异 95% CI		2.23 (-7.84,12.31)

* 经删失的观察结果。

由研究者确定的缓解持续时间总结 (中位数, 百分位数) 为 Kaplan-Meier 估计值。
中位数的 95% CI 是使用 Brookmeyer 和 Crowley 的方法来计算的。风险比是通过
Cox 回归估计的。

分层因素: 地理区域、IPI 评分、巨块病变 (定义为一个病灶 $\geq 7.5\text{cm}$)。

图27B

新的抗淋巴瘤疗法（NALT）总结，意向治疗患者

	R-CHOP (N=414)	维泊妥珠单抗+R-CHP (N=421)	总计 (N=835)
接受至少一种 NALT 治疗的患者总数	133 (32.1%)	103 (24.5%)	236 (28.3%)
NALT 治疗总数	292	186	478
在 PRS 事件之前接受至少一种 NALT 治疗的患者总数	15 (3.6%)	9 (2.1%)	24 (2.9%)
在 PRS 事件之后接受至少一种 NALT 治疗的患者总数	96 (23.2%)	68 (16.2%)	164 (19.6%)
未发生 PRS 事件的接受至少一种 NALT 治疗的患者总数	29 (7.0%)	29 (6.9%)	58 (6.9%)
放射疗法			
接受至少一种治疗的患者总数	61 (14.7%)	40 (9.5%)	101 (12.1%)
治疗总数	77	43	120
接受预先计划的的治疗的患者总数	18 (4.3%)	10 (2.4%)	28 (3.4%)
接受计划外治疗的患者总数	43 (10.4%)	30 (7.1%)	73 (8.7%)
全身性疗法			
接受至少一种治疗的患者总数	103 (24.9%)	79 (18.8%)	182 (21.8%)
治疗总数	215	143	358
接受干细胞移植的患者总数	34 (8.2%)	19 (4.5%)	53 (6.3%)
自体移植	31 (7.5%)	19 (4.5%)	50 (6.0%)
同种异体移植	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)
接受 CAR-T 的患者总数	16 (3.9%)	8 (1.9%)	24 (2.9%)
接受铂类疗法的患者总数	58 (14.0%)	39 (9.3%)	97 (11.6%)

NALT 包括预先计划的放射疗法。
铂类疗法是指通常旨在进行巩固性移植或细胞疗法的方案（PBT 包括 R-GDP、R-ICE、R-DHAP、R-ESHAP 和类似排列）。

图28

总体 AE 特征，安全性可评估患者		
	R-CHOP (N=413)	维泊安珠单抗+R-CHP (N=416)
发生至少一起 AE 的患者总数 AE 总数	406 (98.3%) 4855	407 (97.8%) 5241
发生至少一起的患者总数		
5 级 AE	9 (2.2%)	13 (3.1%)
3 级至 5 级 AE	244 (59.1%)	251 (60.3%)
严重 AE	125 (30.3%)	141 (33.9%)
与任何研究药物相关的严重 AE	80 (19.4%)	105 (25.2%)
导致研究中止的 AE	9 (2.2%)	13 (3.1%)
导致任何研究治疗剂量中止的 AE	24 (5.8%)	25 (6.0%)
导致任何研究治疗剂量降低的 AE	54 (13.1%)	38 (9.1%)
导致任何研究治疗剂量中断的 AE	115 (27.8%)	112 (26.9%)
导致维泊安珠单抗/安慰剂中止的 AE	19 (4.6%)	19 (4.6%)
导致维泊安珠单抗/安慰剂剂量降低的 AE	43 (10.4%)	24 (5.8%)
导致维泊安珠单抗/安慰剂剂量中断的 AE	66 (16.0%)	73 (17.5%)
导致长春新碱/安慰剂中止的 AE	19 (4.6%)	19 (4.6%)
导致长春新碱/安慰剂剂量降低的 AE	43 (10.4%)	24 (5.8%)
导致长春新碱/安慰剂剂量中断的 AE	64 (15.5%)	73 (17.5%)

使用 MedDRA 25.0 版编码的 AE 研究者文本。百分比基于列标题中的 N。除了在“AE 总数”行中同一 AE 的多次出现被单独计算以外，同一 AE 在一个个体中的多次出现只计算一次。仅包括 AE 报告期间治疗中出现的 AE，其定义为从第一剂任何研究药物到最后一剂任何研究药物后 90 天或 NAL T 之前（以较早者为准）的新发或恶化的 AE。

图29

总体 AE 特征 – 特别关注的不良事件 (AEPI)、周围神经病, 安全性可评估患者

	R-CHOP (N=413)	维泊安珠单抗+R-CHP (N=416)
发生至少一起 AE 的患者总数 AE 总数	224 (54.2%) 272	219 (52.6%) 289
发生至少一起的患者总数		
5 级 AE	0	0
3 级至 5 级 AE	4 (1.0%)	7 (1.7%)
严重 AE	1 (0.2%)	1 (0.2%)
与任何研究药物相关的严重 AE	1 (0.2%)	1 (0.2%)
导致研究中止的 AE	0	0
导致任何研究治疗剂量中止的 AE	7 (1.7%)	3 (0.7%)
导致任何研究治疗剂量降低的 AE	36 (8.7%)	20 (4.8%)
导致任何研究治疗剂量中断的 AE	5 (1.2%)	6 (1.4%)
导致维泊安珠单抗/安慰剂中止的 AE	7 (1.7%)	3 (0.7%)
导致维泊安珠单抗/安慰剂剂量降低的 AE	36 (8.7%)	17 (4.1%)
导致维泊安珠单抗/安慰剂剂量中断的 AE	3 (0.7%)	3 (0.7%)
导致长春新碱/安慰剂中止的 AE	7 (1.7%)	3 (0.7%)
导致长春新碱/安慰剂剂量降低的 AE	35 (8.5%)	19 (4.6%)
导致长春新碱/安慰剂剂量中断的 AE	3 (0.7%)	3 (0.7%)

使用 MedDRA 25.0 版编码的 AE 研究者文本。百分比基于列标题中的 N。除了在“AE 总数”行中同一 AE 的多次出现被单独计算以外，同一 AE 在一个个体中的多次出现只计算一次。仅包括 AE 报告期间治疗中出现的 AE，其定义为从第一剂任何研究药物到最后一剂任何研究药物后 90 天或 NALT 之前（以较早者为准）的新发或恶化的 AE。

图30