



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本 (11) 公開編號：TW 201922283 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 16 日

(21) 申請案號：107136236 (22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 15 日

(51) Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2017/10/13 美國 62/571,870

(71) 申請人：美商默沙東藥廠 (美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)
美國美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)
美國

(72) 發明人：利梅爾恩 柴克瑞 ZIMMERMAN, ZACHARY (US)；張 曉虹 艾莉西亞 ZHANG, XIAOHONG ALICIA (US)；何藍 彼得 克理斯多夫 HOLLAND, PETER CHRISTOPHER (US)；法蘭克林 珍妮特 FRANKLIN, JANET (US)；弗理貝 葛 洛瑞 FRIBERG, GREGORY (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：96 項 圖式數：10 共 134 頁

(54) 名稱

用於治療瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤之組合物及方法

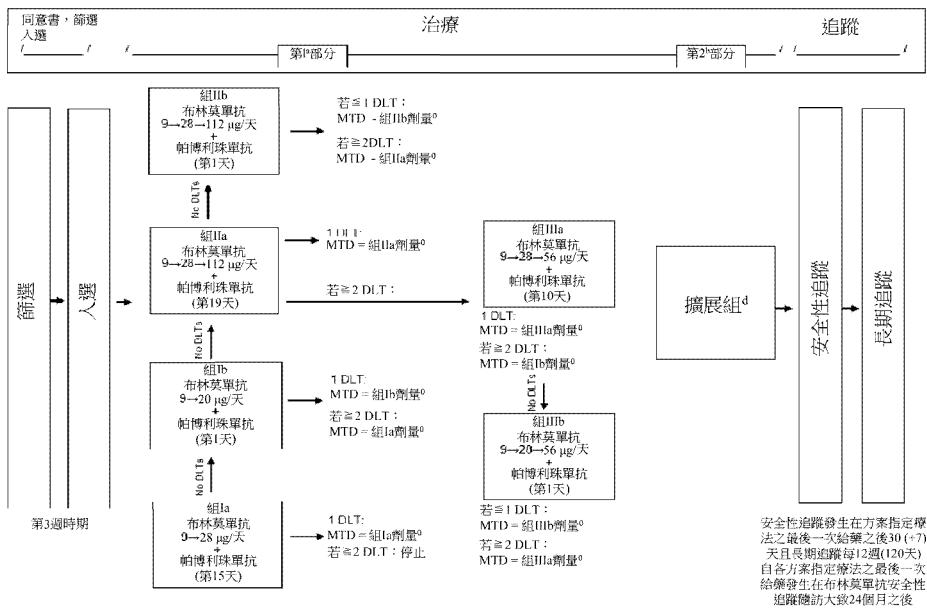
COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA

(57) 摘要

本發明提供使用布林莫單抗(blinatumomab)及/或布林莫單抗變體及帕博利珠單抗(pembrolizumab)、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段之組合治療瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)的方法及組合物。

Methods and compositions for treating diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) using a combination of blinatumomab and/or a blinatumomab variant, and pembrolizumab, a pembrolizumab variant and/or an antigen-binding fragment thereof, are provided.

指定代表圖：



【圖1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療瀰漫性大型B細胞淋巴瘤之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING DIFFUSE
LARGE B CELL LYMPHOMA

【技術領域】

【0001】 本發明係關於癌症療法之領域。特定言之，本發明係關於使用包含布林莫單抗(blinatumomab)及/或布林莫單抗變體以及帕博利珠單抗(pembrolizumab)、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段之組合療法治療復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【先前技術】

【0002】 歐洲及美國的非霍奇金淋巴瘤之年發病率經估計為15至20例/100,000 (Fisher and Fisher, 2004)。DLBCL為成人之最常見淋巴惡性病，在西方國家中占所有NHL的31%及在全球範圍內占所有B細胞腫瘤的37% (NHL分類項目, Blood 1997 ; Swerdlow等人，WHO分類2016)。DLBCL在七十歲人群中的發病率最高(Martelli等人，2013)，發病率自0.3/100.000/年(35至39年)增加至26.6/100,000/年(80至84年；Morgan等人1997)。

【0003】 根據世界衛生組織(WHO)分類，DLBCL對應於由具有囊泡核、凸起性核仁、嗜鹼性細胞質之大型細胞構成之一組淋巴惡性病及異常高的增殖速率。瀰漫性大B細胞淋巴瘤係在生物學及臨床上異質的，其中亞群由形態學、免疫表型、基因變異及轉錄模式定義。儘管大部分案例

重新出現，但一些案例係侵襲性較低之淋巴瘤(例如，慢性淋巴球性白血病或濾泡性淋巴瘤)的進展或轉型(Hartge及Wang，2004)。儘管此不均一性如此，且除了原發性中樞神經系統(CNS) DLBCL之外，通常以類似方式來治療DLBCL (Gisselbrecht等人，2010)。

【0004】 總之，DLBCL為侵襲性但潛在可治癒的惡性病。患有限性病之患者的治癒率特別高，其中5年無進展存活率(PFS)在80至85%範圍內。患有重病或症狀性疾病之患者的5年PFS為大致50%。

【0005】 用於患有DLBCL之患者的第一線治療選項係基於個體的IPI得分及年齡。此產生DLBCL患者之3主要亞群：老年患者(>60歲，aaIPI=0-3)、低風險年輕患者(≤60歲，aaIPI=0-1)以及高風險年輕患者(≤60歲，aaIPI=2-3；Martelli等人，2013)。每14天或21天給予利妥昔單抗(rituximab)、環磷醯胺、小紅莓(doxorubicine)、長春新鹼及潑尼松(prednisone)(R-CHOP)係DLBCL之第一線療法的基礎(Zelenetz等人，2016；Tilly等人，2015)，尤其對於老年患者及具有低風險特徵之較年輕患者而言。對於老年患者，引入由長春新鹼及潑尼松組成之「前期」可有助於降低毒性。具有低風險特徵之較年輕患者亦可在未使用放射線療法的情況下以利妥昔單抗、小紅莓、環磷醯胺、長春新鹼、博萊黴素及潑尼松(RACVBP)進行治療，或在藉由用於巨大腫塊之放射線療法的情況下以R-CHOP21進行治療。高風險年輕患者表示目前在DLBCL之第一線治療中之最大挑戰。約30%之此等患者對第一線R-CHOP治療有頑抗性。考慮除了R-CHOP之外的若干選項，包括參與臨床試驗或使用高劑量化療及自體造血幹細胞移植(HSCT)。目前僅建議第一線化療之後未實現完全反應(CR)之患有DLBCL的符合條件的患者或患有化學敏感復發之患者進行自

體HSCT (Barosi等人，2005)。

【0006】不管自引入利妥昔單抗至第一線治療中以來觀測到的改良如何，在10-20%的低IPI患者中及30-50%的高IPI患者中觀測到復發。各種救助方案目前用於r/r DLBCL中。CORAL研究表明在使用利妥昔單抗、異環磷醯胺、卡鉑、依託泊昔(RICE)或利妥昔單抗、地塞米松、阿糖胞昔(亦被稱作Ara-C)及順鉑(R-DHAP)接著進行自體HSCT時反應率沒有差別，其中總體反應率(ORR)為63%。三分之一的患者不會對化療起反應且僅二分之一能夠繼續進行自體HSCT。結果對於之前已接受利妥昔單抗或在診斷1年內復發的患者而言尤其不佳(Gisselbrecht等人，2010)。同種異體HSCT被視為用於選定組的患有復發DLBCL之患者(Friedberg，2011)。然而，此治療與高治療相關死亡率(至多約25%)相關聯。

【0007】對於對劇烈挽救方案或HSCT反應不充分或並非其候選的患者而言，在沒有明確之護理標準的情況下預後不良。在此項技術中存在對於用於治療DLBCL之新方法及組合物的明確需要。

【發明內容】

【0008】本發明係基於以下發現：包含布林莫單抗及帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段之組合療法適用於治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0009】因此，在一個態樣中，提供一種治療個體之DLBCL之方法，其包含：向個體投與布林莫單抗或布林莫單抗變體；及向個體投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0010】在某些例示性實施例中，DLBCL對先前療法有頑抗性或在先前療法之後復發。

【0011】在某些例示性實施例中，(例如)藉由連續靜脈內輸注(CIVI)向個體全身性投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。在其他例示性實施例中，(例如)藉由IV向個體全身性投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0012】在某些例示性實施例中，在投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之前或在投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段的同時，向個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0013】在某些例示性實施例中，每日投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。在某些例示性實施例中，在第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之後約21天投與第二劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。在某些例示性實施例中，約每21天再投與一或多個額外第二劑量的帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0014】在某些例示性實施例中，以約200 mg之劑量投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。在某些例示性實施例中，以至少約9 μ g之初始劑量投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。在某些例示性實施例中，以約28 μ g、約56 μ g或約112 μ g之維持劑量投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0015】在某些例示性實施例中，以第一治療週期，接著為無治療週期，接著為一或多個鞏固週期投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0016】在某些例示性實施例中，第一治療週期為約49天與約63天之間。在某些例示性實施例中，第一治療週期為約56天。

【0017】在某些例示性實施例中，無治療週期為約14天與約28天之間。在某些例示性實施例中，無治療週期為約21天。

【0018】在某些例示性實施例中，一或多個鞏固週期各自在約14天與約28天之間。在某些例示性實施例中，該一或多個鞏固週期各自為約21天。

【0019】在某些例示性實施例中，在第1天向個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在第1天向個體投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。在某些例示性實施例中，在第1天向個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在約第15天向個體投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。在某些例示性實施例中，在第1天向個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在約第19天向個體投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0020】在另一態樣中，提供一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：在第1至第7治療日中之每一日向個體投與一劑約9 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體；及在第1治療日向個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段；以及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 的帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0021】在某些例示性實施例中，該方法進一步包含：在第8至14治療日中之每一日向個體投與一劑約28 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體；及視情況在第22至56治療日中之每一日向個體投與一劑約112 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體；或在第15至56治療日中之每一日向個體投

與一劑約56 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體。在其他例示性實施例中，該方法進一步包含在第8至56治療日中之每一日向個體投與一劑約28 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0022】 在某些例示性實施例中，該方法進一步包含無治療週期，在該無治療週期中，並未向個體投與布林莫單抗或布林莫單抗變體，持續約14天與約28天之間，其中視情況地，無治療週期為約21天，及/或該方法進一步包含一或多個鞏固週期，其中每日向個體投與約29 μg 、約56 μg 或約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，持續約14天與約28天之間。在其他例示性實施例中，一或多個鞏固週期各自為約21天。

【0023】 在另一態樣中，提供一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及在第一治療週期之第15天向個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段；及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0024】 在某些例示性實施例中，該方法進一步包含在第8至56治療日中之每一日向個體投與一劑約28 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0025】 在某些例示性實施例中，該方法進一步包含無治療週期，在該無治療週期中，並未向個體投與布林莫單抗或布林莫單抗變體，持續約14天與約28天之間，其中視情況地，無治療週期為約21天，及/或該方法進一步包含一或多個鞏固週期，其中每日向個體投與約29 μg 、約56 μg 或約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，持續約14天與約28天之間。在

其他例示性實施例中，一或多個鞏固週期各自為約21天。

【0026】 在另一態樣中，提供一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及在第一治療週期之第19天向個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段；及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0027】 在某些例示性實施例中，該方法包含：在第一治療週期之第8天至第14天中之每一天向個體投與一劑約28 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；在第一治療週期之第22天至第56天中之每一天視情況向個體投與一劑約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；或在第一治療週期之第15天至第56天中之每一天向個體投與一劑約56 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體。在其他例示性實施例中，該方法包含在第一治療週期之第8天至第56天中之每一天向個體投與一劑約28 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0028】 在某些例示性實施例中，該方法進一步包含無治療週期，在該無治療週期中，並未向個體投與布林莫單抗或布林莫單抗變體，持續約14天與約28天之間，其中視情況地，無治療週期為約21天，及/或該方法進一步包含一或多個鞏固週期，其中每日向個體投與約29 μg 、約56 μg 或約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，持續約14天與約28天之間。在其他例示性實施例中，一或多個鞏固週期各自為約21天。

【0029】 在另一態樣中，提供一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向個體投與一劑約9 μg 布

林莫單抗或布林莫單抗變體及在第一治療週期之第8天至第56天中之每一天向個體投與一劑約28 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及在第1治療日向個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0030】在另一態樣中，提供一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體、在第一治療週期之第8天至第14天中之每一天向個體投與一劑約28 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，及在第一治療週期之第15天至第56天中之每一天向個體投與一劑約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及在第一治療週期之第1天向個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0031】在另一態樣中，提供一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體、在第一治療週期之第8天至第14天中之每一天向個體投與一劑約28 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，及在第一治療週期之第15天至第56天中之每一天向個體投與一劑約56 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及在第一治療週期之第1天向個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0032】 在另一態樣中，提供一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體及在第一治療週期之第8天至第56天中之每一天向個體投與一劑約28 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及在第一治療週期之第15天向個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0033】 在另一態樣中，提供一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體、在第一治療週期之第8天至第14天中之每一天向個體投與一劑約28 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，及在第一治療週期之第15天至第56天中之每一天向個體投與一劑約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及在第一治療週期之第19天向個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0034】 在另一態樣中，提供一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體、在第一治療週期之第8天至第14天中之每一天向個體投與一劑約28 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，及在第一治療週期之第15天至第56天中之每一天向個體投與一劑約56 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及在第一治療週期之第19天向個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段及約每21天

投與一或多個後續劑量之約200 mg帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0035】 在另一態樣中，提供一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：在第1治療日開始每日向個體投與一劑約28 μg 、約56 μg 或約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及在第1治療日開始約每21天投與初始劑量之約200 mg帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0036】 在另一態樣中，提供一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：在第1治療日開始每日向個體投與一劑約28 μg 、約56 μg 或約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及在第15治療日開始約每21天投與初始劑量之約200 mg帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0037】 在另一態樣中，提供一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：在第1治療日開始每日向個體投與一劑約28 μg 、約56 μg 或約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及在第19治療日開始約每21天投與初始劑量之約200 mg帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0038】 在另一態樣中，提供用於組合帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段治療個體之DLBCL的布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0039】 在另一態樣中，提供用於組合布林莫單抗或布林莫單抗變體治療個體之DLBCL的帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0040】 在某些例示性實施例中，DLBCL對先前療法有頑抗性或在先前療法之後復發。

【0041】 在某些例示性實施例中，(例如)藉由連續靜脈內輸注

(CIVI)向個體全身性投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。在其他例示性實施例中，(例如)藉由IV向個體全身性投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0042】 在某些例示性實施例中，在投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之前或在投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段的同時，向個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0043】 在某些例示性實施例中，每日投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。在某些例示性實施例中，在第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之後約21天投與第二劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。在某些例示性實施例中，約每21天再投與一或多個額外第二劑量的帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0044】 在某些例示性實施例中，以約200 mg之劑量投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。在某些例示性實施例中，以至少約9 μ g之初始劑量投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。在某些例示性實施例中，以約28 μ g、約56 μ g或約112 μ g之維持劑量投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0045】 在某些例示性實施例中，以第一治療週期，接著為無治療週期，接著為一或多個鞏固週期投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0046】 在某些例示性實施例中，第一治療週期為約49天與約63天之間。在某些例示性實施例中，第一治療週期為約56天。

【0047】 在某些例示性實施例中，無治療週期為約14天與約28天之

間。在某些例示性實施例中，無治療週期為約21天。

【0048】在某些例示性實施例中，一或多個鞏固週期各自在約14天與約28天之間。在某些例示性實施例中，該一或多個鞏固週期各自為約21天。

【0049】在某些例示性實施例中，在第1天向個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在第1天向個體投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。在某些例示性實施例中，在第1天向個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在約第15天向個體投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。在某些例示性實施例中，在第1天向個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在約第19天向個體投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0050】在另一態樣中，提供一種藥劑，其包含布林莫單抗或布林莫單抗變體，供與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段組合用於治療個體之DLBCL。

【0051】在另一態樣中，提供一種藥劑，其包含帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，供與布林莫單抗或布林莫單抗變體組合用於治療個體之DLBCL。

【0052】在某些例示性實施例中，DLBCL對先前療法有頑抗性或在先前療法之後復發。

【0053】在某些例示性實施例中，(例如)藉由連續靜脈內輸注(CIVI)向個體全身性投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。在其他例示性實施例中，(例如)藉由IV向個體全身性投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變

體或其抗原結合片段。

【0054】 在某些例示性實施例中，在投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之前或在投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段的同時，向個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0055】 在某些例示性實施例中，每日投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。在某些例示性實施例中，在第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之後約21天投與第二劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。在某些例示性實施例中，約每21天再投與一或多個額外第二劑量的帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0056】 在某些例示性實施例中，以約200 mg之劑量投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。在某些例示性實施例中，以至少約9 μ g之初始劑量投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。在某些例示性實施例中，以約28 μ g、約56 μ g或約112 μ g之維持劑量投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0057】 在某些例示性實施例中，以第一治療週期，接著為無治療週期，接著為一或多個鞏固週期投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0058】 在某些例示性實施例中，第一治療週期為約49天與約63天之間。在某些例示性實施例中，第一治療週期為約56天。

【0059】 在某些例示性實施例中，無治療週期為約14天與約28天之間。在某些例示性實施例中，無治療週期為約21天。

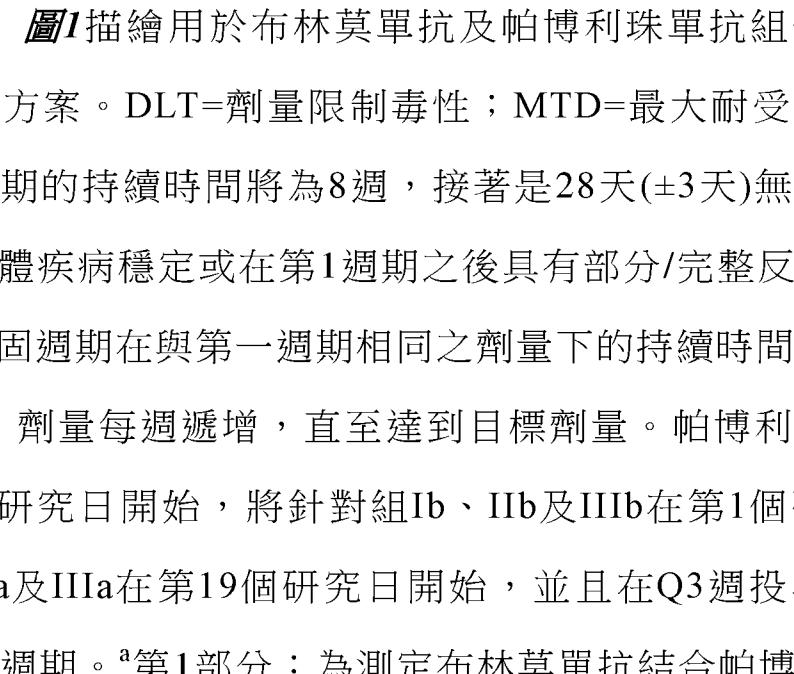
【0060】 在某些例示性實施例中，一或多個鞏固週期各自在約14天

與約28天之間。在某些例示性實施例中，該一或多個鞏固週期各自為約21天。

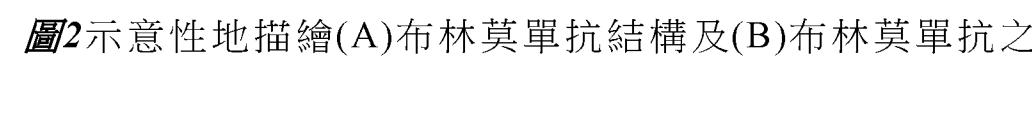
【0061】 在某些例示性實施例中，在第1天向個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在第1天向個體投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。在某些例示性實施例中，在第1天向個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在約第15天向個體投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。在某些例示性實施例中，在第1天向個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在約第19天向個體投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

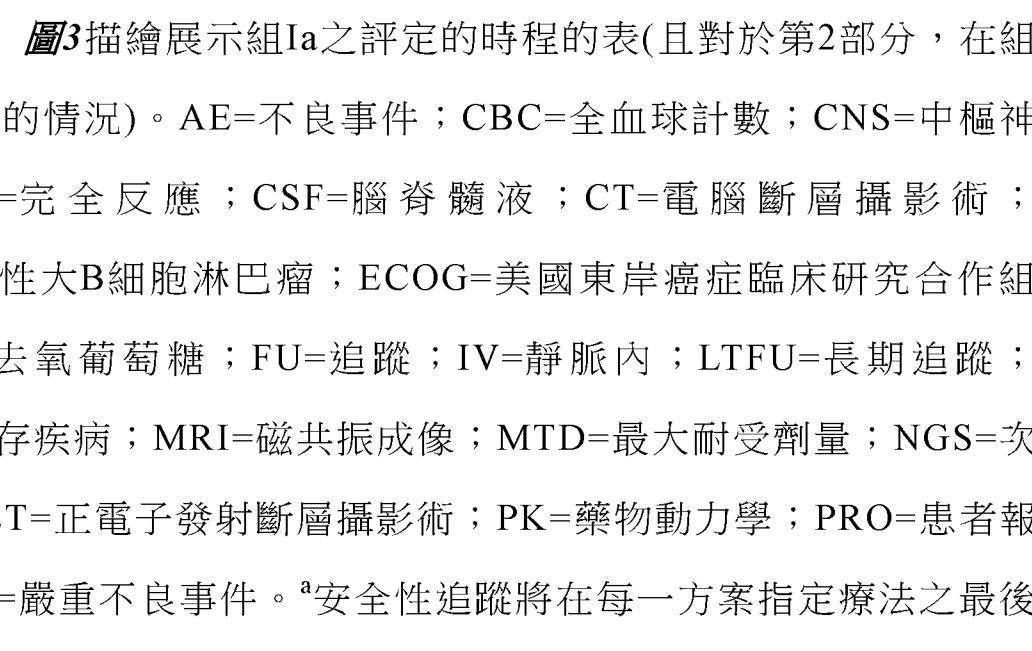
【0062】 上文所描述之本發明之發明內容係非限制性的且所揭示之生物標記及方法的其他特徵及優點將自以下圖式、本發明之實施方式、實例及申請專利範圍顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0063】  **圖1**描繪用於布林莫單抗及帕博利珠單抗組合療法組之研究設計及治療方案。DLT=劑量限制毒性；MTD=最大耐受劑量。布林莫單抗之第一週期的持續時間將為8週，接著是28天(± 3 天)無布林莫單抗治療間隔。若個體疾病穩定或在第1週期之後具有部分/完整反應，則布林莫單抗之第二鞏固週期在與第一週期相同之劑量下的持續時間將為28天，以9 μ g/天開始，劑量每週遞增，直至達到目標劑量。帕博利珠單抗將針對組Ia在第15個研究日開始，將針對組Ib、IIb及IIIb在第1個研究日開始，且將針對組IIa及IIIa在第19個研究日開始，並且在Q3週投與，直至疾病進展至多35個週期。^a第1部分：為測定布林莫單抗結合帕博利珠單抗之最

大耐受劑量(MTD)。MTD將定義為劑量水準，在該劑量水準下，6個個體中≤1個個體經歷劑量限制毒性(DLT)或最大投與劑量(MAD)。^b第2部分：擴展組以估計布林莫單抗與帕博利珠單抗之組合的功效。劑量將基於第一部分中確立的布林莫單抗之MTD判定。將不斷監測DLT以確保其不會達到預定義臨限值。^c對於組Ia、IIa及IIIa，DLT觀察期將在與帕博利珠單抗之第一次給藥相同之日開始(對於Ia為第15天，且對於IIa及IIIa為第19天)且將繼續42天。對於組Ib，DLT觀察期將在帕博利珠單抗/布林莫單抗之組合起始之第1天開始，且繼續42天。對於組IIb及IIIb，一旦達到布林莫單抗目標劑量(對於組Ib、IIb及IIIb分別為第8天28 μg/天，第15天112 μg/天，或第15天56 μg/天)，則DLT觀察期將開始且將繼續28天。劑量水準審閱組(DLRT)將審閱可用資料來判定布林莫單抗是否安全及可耐受的，如由DLT標準所定義。^d第2部分擴展組之劑量將基於布林莫單抗與帕博利珠單抗之組合的安全性及第1部分之布林莫單抗的MTD。

【0064】  **圖2**示意性地描繪(A)布林莫單抗結構及(B)布林莫單抗之作用模式。

【0065】  **圖3**描繪展示組Ia之評定的時程的表(且對於第2部分，在組Ia中達到MTD的情況)。AE=不良事件；CBC=全血球計數；CNS=中樞神經系統；CR=完全反應；CSF=腦脊髓液；CT=電腦斷層攝影術；DLBCL=瀰漫性大B細胞淋巴瘤；ECOG=美國東岸癌症臨床研究合作組織；FDG=氟去氧葡萄糖；FU=追蹤；IV=靜脈內；LTFU=長期追蹤；MRD=微量殘存疾病；MRI=磁共振成像；MTD=最大耐受劑量；NGS=次世代定序；PET=正電子發射斷層攝影術；PK=藥物動力學；PRO=患者報告結果；SAE=嚴重不良事件。^a安全性追蹤將在每一方案指定療法之最後

一次給藥之後第30天(+7天)出現。^b在方案所需療法開始之前，所有在研究治療之第一天完成之程序必須完成。^c布林莫單抗之初始劑量將為9 μg/天且劑量將以每週間隔遞增直至達到目標劑量。參見圖1。^d在第15天開始(21天週期)投與帕博利珠單抗。

【0066】 **圖4**描繪展示組Ia之帕博利珠單抗給藥及相關評定的時程的表(且對於第2部分，在組Ia中達到MTD的情況)。CBC=全血球計數；FU=追蹤；MTD=最大耐受劑量；PK=藥物動力學。^a將在帕博利珠單抗之以下輸注之前24小時內在給藥前(谷部)收集帕博利珠單抗抗藥抗體(血清)：1(第15個研究日)、2(第36個研究日)、4(第78個研究日)、6(第120個研究日)、8(第162個研究日)及其後每4次輸注，及在帕博利珠單抗中止後30天(或直至個體開始新抗癌療法為止)。^b將在帕博利珠單抗之以下輸注之前24小時內收集帕博利珠單抗PK給藥前樣本(血清)：在帕博利珠單抗治療之第一天(第15個研究日)及在第2個帕博利珠單抗週期(第36個研究日)、第4個帕博利珠單抗週期(第78個研究日)、第6個帕博利珠單抗週期(第120個研究日)及第8個帕博利珠單抗週期(第162個研究日)，隨後每4個週期。(參見圖3。)^c將在帕博利珠單抗治療之第一天(第15個研究日)，接著在帕博利珠單抗之第1週期的第2天(第16個研究日)、第8天(第22個研究日)及第15天(第29個研究日)、第8週期第1天(第162個研究日)及在帕博利珠單抗中止之後30天輸注後30分鐘收集PK給藥後樣本。(參見圖3)。

【0067】 **圖5**描繪展示組Ib、IIb及IIIb之帕博利珠單抗給藥及相關評定的時程的表(且對於第2部分，在此等組中之任一者中達到MTD的情況)。CBC=全血球計數；FU=追蹤；MTD=最大耐受劑量；PK=藥物動力學。將在帕博利珠單抗之以下輸注之前24小時內在給藥前(谷部)收集帕博

利珠單抗抗藥抗體(血清)：1 (第1個研究日)、2 (第22個研究日)、4 (第64個研究日)、6 (第106個研究日)、8 (第148個研究日)及其後每4次輸注，及在帕博利珠單抗中止後30天(或直至個體開始新抗癌療法為止)。將在帕博利珠單抗之以下輸注之前24小時內收集帕博利珠單抗PK給藥前樣本(血清)：在帕博利珠單抗之第一天(第1個研究日)及在第2個帕博利珠單抗週期(第22個研究日)、第4個帕博利珠單抗週期(第64個研究日)、第6個帕博利珠單抗週期(第106個研究日)及第8個帕博利珠單抗週期(第148個研究日)，隨後每4個週期。(參見圖5。) 將在帕博利珠單抗之第一天(第1個研究日)，接著在帕博利珠單抗第一週期的第2天(第2個研究日)、第8天(第8個研究日)及第15天(第15個研究日)、第8週期第1天(第148個研究日)及在帕博利珠單抗中止之後30天輸注後30分鐘收集PK給藥後樣本。(參見圖5)。

【0068】 **圖6**描繪展示組IIa及IIIa之帕博利珠單抗給藥及相關評定的時程的表(且對於第2部分，在此等組中之任一者中達到MTD的情況)。CBC=全血球計數；FU=追蹤；MTD=最大耐受劑量；PK=藥物動力學。

^a將在帕博利珠單抗之以下輸注之前24小時內在給藥前(谷部)收集帕博利珠單抗抗藥抗體(血清)：1 (第19個研究日)、2 (第40個研究日)、4 (第82個研究日)、6 (第124個研究日)、8 (第166個研究日)及其後每4次輸注，及在帕博利珠單抗中止後30天(或直至個體開始新抗癌療法為止)。^b將在帕博利珠單抗之以下輸注之前24小時內收集帕博利珠單抗PK給藥前樣本(血清)：在帕博利珠單抗治療之第一天(第19個研究日)及在2個帕博利珠單抗週期(第40個研究日)、第4個帕博利珠單抗週期(第82個研究日)、第6個帕博利珠單抗週期(第124個研究日)及第8個帕博利珠單抗週期(第166個研

究日)，隨後每4個週期。(參見圖7。)^c將在帕博利珠單抗治療之第一天(第19個研究日)，接著在帕博利珠單抗之第1週期的第2天(第20個研究日)、第8天(第26個研究日)及第15天(第33個研究日)、第8週期第1天(第166個研究日)及在帕博利珠單抗中止之後30天輸注後30分鐘收集PK給藥後樣本。(參見圖7)。

【0069】 **圖7**描繪展示用於評價髓外疾病之經修訂Cheson標準的表。

【0070】 **圖8**描繪展示使用盧加諾分類的反應評估的表。使用5點標度(Deauville)：

1，吸收未超過背景；

2，吸收≤縱隔；

3，吸收>縱隔，但≤肝；

4，適度吸收>肝；

5，吸收明顯高於肝及/或新病灶；

X，吸收之新區域不大可能與淋巴瘤有關。

【0071】 **圖9**描繪組1a之狀態概述。

【0072】 **圖10**描繪組1a個體之概述。

【實施方式】

【0073】 本申請案主張2017年10月13日提交之美國臨時申請案第62/571,870號之優先權權益，該臨時申請案出於所有目的以全文引用之方式併入。

【0074】 為使本發明可較容易理解，在下文中特定地定義某些技術及科學術語。除非在本文件中其他地方特定地定義，否則本文所用之所有

其他技術及科學術語均具有本發明所屬領域之一般技術者通常所理解之含義。

【0075】除非上下文另外清楚地規定，否則如本文(包括隨附申請專利範圍)所用，諸如「一(a/an)」及「該(the)」之詞語之單數形式包括其對應複數個參考物。

【0076】「約」在用以修飾數值明確之參數(例如，布林莫單抗、布林莫單抗變體、帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段之劑量，或用布林莫單抗、布林莫單抗變體、帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段之治療時間的長度)時意謂參數可在該參數之所陳述數值以上或以上變化1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%。

【0077】「投與」及「治療」在應用於動物、人類、實驗個體、細胞、組織、器官或生物流體時係指外源性醫藥、治療、診斷劑或組合物與動物、人類、個體、細胞、組織、器官或生物流體接觸。細胞處理涵蓋使試劑接觸細胞，以及使試劑接觸流體，其中流體與細胞接觸。「投與」及「治療」亦意謂藉由試劑、診斷劑、結合化合物或藉由另一細胞例如活體外及離體治療細胞。

【0078】如本文所用，術語「抗體」係指呈現所需生物或結合活性之抗體之任何形式。因此，其以最廣泛意義使用且特定地涵蓋(但不限於)單株抗體(包括全長單株抗體)、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)、人類化抗體、全人類抗體、嵌合抗體及駱駝化單域抗體。「親本抗體」為藉由使免疫系統暴露於抗原所獲得之抗體，接著針對預期用途修飾該等抗體，諸如用作人類治療劑之抗體之人類化。

【0079】通常，基本抗體結構單元包含四聚體。各四聚體包括兩對相同的多肽鏈，每對具有一個「輕」鏈(約25 kDa)及一個「重」鏈(約50-70 kDa)。各鏈之胺基端部分包括主要負責抗原識別之具有約100至110個或超過110個胺基酸之可變區。重鏈之羧基端部分可定義主要負責效應子功能之恆定區。通常，人類輕鏈分類為κ及λ輕鏈。此外，人類重鏈通常分類為μ、δ、γ、α或ε，且將抗體之同型分別定義為IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。在輕鏈及重鏈內，可變區及恆定區由具有約12個或更多個胺基酸之「J」區連接，其中重鏈亦包括具有約10個或更多個胺基酸之「D」區。一般參見Fundamental Immunology 第7章 (Paul, W.編, 第2版 Raven Press, N.Y. (1989))。

【0080】各輕鏈/重鏈對之可變區形成抗體結合位點。因此，一般而言，完整抗體具有兩個結合位點。除了在雙功能或雙特異性抗體中，兩個結合位點通常相同。

【0081】如本文所用之「可變區」或「V區」意謂在不同抗體之間序列可變之IgG鏈之區段。其延伸至輕鏈中之Kabat殘基109及重鏈中之Kabat殘基113。

【0082】通常，重鏈及輕鏈之可變結構域包含三個高變區，亦稱為互補決定區(CDR)，其位於相對保守構架區(FR)內。該等CDR通常藉由該等構架區對準，使得能夠結合於特異性抗原決定基。大體而言，自N端至C端，輕鏈及重鏈可變結構域包含FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。對各結構域之胺基酸之分配通常根據Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat等人；National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 第5版；NIH公開案第91-3242號(1991)；Kabat (1978)

Adv. Prot. Chem. 32:1-75；Kabat等人, (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616；Chothia等人, (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917或Chothia等人, (1989) Nature 342:878-883之定義。

【0083】如本文所用，術語「高變區」係指抗體中引起抗原結合之胺基酸殘基。高變區包含來自CDR(亦即，輕鏈可變結構域中之LCDR1、LCDR2及LCDR3及重鏈可變結構域中之HCDR1、HCDR2及HCDR3)的胺基酸殘基。參見Kabat等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版 Public Health Service, 美國國家衛生研究院, Bethesda, Md. (藉由序列定義抗體之CDR區)；亦參見Chothia及Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917 (藉由結構定義抗體之CDR區)。如本文中所使用，術語「構架」或「FR」殘基係指除在本文中定義為CDR殘基之高變區殘基以外的可變結構域殘基。

【0084】如本文所使用，除非另有說明，否則「抗體片段」或「抗原結合片段」係指抗體之抗原結合片段，亦即，保留特異性地結合於由全長抗體結合之抗原的能力之抗體片段，例如，保留一或多個CDR區之片段。抗體結合片段之實例包括(但不限於) Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段；雙功能抗體；線性抗體；單鏈抗體分子，例如sc-Fv；由抗體片段形成之奈米抗體及多特異性抗體。

【0085】「特異性結合於」指定標靶蛋白之抗體為相比於其他蛋白質呈現優先結合於該標靶之抗體，但此特異性並不需要絕對結合特異性。若抗體之結合決定樣本中標靶蛋白之存在，例如不產生非所需結果，諸如假陽性結果，則該抗體被視為對其預期標靶具「特異性」。適用於本發明之抗體或其結合片段將以與非標靶蛋白之親和力的至少2倍大、較佳地至

少10倍大、更佳地至少20倍大且最佳地至少100倍大之親和力結合於標靶蛋白。如本文所使用，若抗體結合於包含給定胺基酸序列之多肽但不結合於缺乏該序列之蛋白質的多肽，則據稱該抗體特異性地結合於該多肽，該給定胺基酸序列例如成熟人類PD-1或人類PD-L1分子、成熟人類CD19或成熟人類CD3之胺基酸序列。

【0086】「嵌合抗體」係指其中重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種(例如人類)之抗體中或屬於特定抗體類別或子類別的對應序列一致或同源而鏈之其餘部分與來源於另一物種(例如小鼠)之抗體中或屬於另一抗體類別或子類別的對應序列一致或同源的抗體以及此類抗體之片段，只要其展現所需生物活性。

【0087】「人類抗體」係指僅包含人類免疫球蛋白序列之抗體。若人類抗體產生於小鼠中、小鼠細胞中或來源於小鼠細胞之融合瘤中，則人類抗體可含有鼠類碳水化合物鏈。類似地，「小鼠抗體」或「大鼠抗體」分別係指僅包含小鼠或大鼠免疫球蛋白序列之抗體。

【0088】「人類化抗體」係指含有來自非人類(例如鼠類)抗體以及人類抗體之序列之抗體形式。該等抗體含有源自非人類免疫球蛋白之最小序列。一般而言，人類化抗體將包含實質上全部至少一個且通常兩個可變結構域，其中全部或實質上全部高變環與非人類免疫球蛋白之彼等區域相對應且全部或實質上全部FR區為人類免疫球蛋白序列之彼等區域。人類化抗體視情況亦將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，通常為人類免疫球蛋白的至少一部分。當有必要區分人類化抗體與親本噬齒動物抗體時，將字首「hum」、「hu」或「h」添加於抗體純系名稱中。噬齒動物抗體之人類化形式一般將包含親本噬齒動物抗體之相同CDR序列，不過可包

括某些胺基酸取代以提高親和力、增加人類化抗體之穩定性或為了其他原因。

【0089】「生物治療劑」意謂生物分子，諸如抗體或sc-Fv，其阻斷任何生物路徑中支援腫瘤維持及/或生長或抑止抗腫瘤免疫反應之配位體/受體信號傳導。

【0090】如本文所使用之術語「布林莫單抗」係指CD19×CD3雙特異性抗體構築體，其亦被稱作BiTE®或雙特異性T細胞接合分子(Dreier T、Lorenzowski G、Brandl C等人，Extremely potent, rapid and co-stimulation independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single chain bispecific antibody. Int J Cancer. 2002;100(6):690-697；Schlereth B、Kleindienst P、Fichtner I等人，Potent inhibition of local and disseminated tumor growth in immunocompetent mouse models by a bispecific antibody construct specific for Murine CD3. Cancer Immunol Immunother. 2006;55(7):785-796)。布林莫單抗為具有雙結合特異性之BiTE®抗體構築體(圖2)。T細胞藉由其抗CD3部分結合，而B淋巴母細胞及其他B細胞藉由抗CD19部分結合。布林莫單抗之此獨特特徵使其短暫地將惡性細胞與T細胞連接，從而誘導經結合惡性細胞之T細胞介導之殺滅。

【0091】布林莫單抗特異性地靶向表現CD19 (僅由B細胞表現之標記物)之細胞，包括B-前驅體急性淋巴母細胞白血病(ALL)細胞，其親和力為 1.6×10^{-9} M。布林莫單抗經由與CD3之較低親和力相互作用(8.7×10^{-8} M)募集且活化T細胞。此等經活化T細胞隨後在活體外誘導10至100 pg/mL之間的半最大靶細胞裂解測距，其將布林莫單抗展示為極強力分子

(Dreier等人，2002)。

【0092】 在腫瘤細胞消除過程期間，經活化T細胞合成且分泌促發炎細胞介素作為腫瘤壞死因子- α (TNF- α)、干擾素- γ (IFN- γ)、介白素 (IL)-6及IL-2，其可能誘發諸如發熱或血壓降低之症狀。活體外資料展現作為布林莫單抗介導之T細胞活化之結果的細胞介素釋放，其可藉由皮質類固醇衰減而不損害細胞毒性活性。活體內資料指示細胞介素釋放在布林莫單抗之第一次給藥之後將為最突出的。

【0093】 歸因於其經由CD3朝向CD19 $^{+}$ 腫瘤細胞裂解再導向T細胞的獨特能力，布林莫單抗可藉由細胞毒性T細胞引發反覆靶細胞消除及此前預致敏之CD4 $^{+}$ 及C8 $^{+}$ T細胞之多株反應。抗腫瘤活性在大範圍效靶 (E:T)比內有效。

【0094】 在CD19 $^{+}$ 靶細胞不存在的情況下，細胞毒性或細胞介素釋放均不會出現。就細胞毒性作用而言，布林莫單抗精確地以靶細胞特異性及依賴方式其作用。需要CD19 $^{+}$ 靶細胞及T細胞兩者之存在而獲得其細胞毒性活性。

【0095】 截至2017年7月，在美國指定布林莫單抗(BLINCYTO $^{\text{®}}$)用於治療復發性或難治性B細胞前驅體ALL。在美國範圍以外的多個國家中指定費城染色體陰性復發性或難治性B細胞前驅體ALL (例如，歐盟、墨西哥、加拿大、挪威、冰島、澳大利亞及南朝鮮)。

【0096】 如本文所使用，「CD19 \times CD3雙特異性抗體構築體」(包括CD19 \times CD3雙特異性單鏈抗體——有時兩個術語在本文中互換地使用)指示包含兩個結合結構域之單一多肽鏈。此類CD19 \times CD3雙特異性單鏈抗體構築體在本發明之方法/給藥方案的上下文中係較佳的。每一結合結構域

包含來自抗體重鏈之至少一個可變區(「VH或H區」)，其中第一結合結構域之VH區特異性結合於CD3 ε分子，且第二結合結構域之VH區特異性結合於CD19。該兩個結合結構域視情況藉由短多肽間隔基連接於彼此。多肽間隔基之非限制性實例為Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S)及其重複。各結合結構域可另外包含一種來自抗體輕鏈之可變區(「VL或L區」)，第一及第二結合結構域中每一者內之VH區及VL區經由例如EP 623679 B1中所揭示及主張之類型之多肽連接子連接於彼此，但該多肽連接子在任何情況下均足夠長以允許第一結合結構域之VH區與VL區及第二結合結構域之VH區與VL區彼此配對，以使得其一起能夠與各別第一及第二結合結構域特異性結合。此類CD19×CD3雙特異性單鏈抗體構築體更詳細地描述於WO 99/54440及WO 2004/106381以及WO2008/119565中。

【0097】術語「結合結構域」結合本發明表徵特異性結合於/與給定靶標結構/抗原/抗原決定基相互作用的多肽之結構域。因此，結合結構域為「抗原相互作用位點」。根據本發明之術語「抗原相互作用位點」定義多肽之基元，其能夠特異性地與特異性抗原或特異性抗原群組(例如，不同物種中之相同抗原)相互作用。該結合/相互作用亦被理解為定義「特異性識別」。根據本發明之術語「特異性識別」」意謂抗體分子能夠特異性地與抗原(例如，人類CD3抗原、人類CD19抗原及/或人類PD-1抗原)之至少兩個，較佳至少三個，更佳至少四個胺基酸相互作用及/或結合於該等胺基酸，如本文所定義。此類結合可藉由「鎖鑰原理」之特異性例示。因此，結合結構域及抗原之胺基酸序列中之特異性基元作為其一級、二級或三級結構的結果以及該結構之二次修改的結果而結合於彼此。抗原相互作用位點與其特異性抗原之特異性相互作用可使該位點與抗原簡單結合。此

外，結合結構域/抗原相互作用位點與其特異性抗原之特異性相互作用可替代性地例如由於誘導抗原之構形變化、抗原之寡聚等而使信號產生。符合本發明之結合結構域的較佳實例為抗體。結合結構域可為單株或多株抗體或來源於單株或多株抗體。

【0098】 人類CD19蛋白之UniProt寄存編號為P15391。人類CD3蛋白包括 γ 、 δ 、 ϵ 及 ζ 次單元，其UniProt寄存編號為P09693 (CD3G)、P04234 (CD3D)、P07766 (CD3E)及P20963 (CD3Z)。

【0099】 在某些例示性實施例中，本發明之方法/給藥方案中所應用之雙特異性抗體構築體具有結構域配置VL(CD19)-VH(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3)。

【0100】 然而，亦設想，本發明之方法可用具有諸如以下之其他結構域配置的CD19 \times CD3雙特異性單鏈抗體構築體進行：

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

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

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

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

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

VL(CD3)-VH(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19) , 或

VH(CD3)-VL(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19) 。

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

CD19 CDR-L1	KASQSVDYDGDSYLN	10
CD19 CDR-L2	DASNLVS	11
CD19 CDR-L3	QQSTEDPWT	12

表1.CD3及CD19重鏈及輕鏈CDR序列。

【0101】在某些例示性實施例中，本發明之方法中所應用之CD19×CD3雙特異性抗體構築體包含：

(a) 重鏈之抗CD3 CDR，其包含闡述為GYTFTRYTMH (SEQ ID NO: 1)之CD3 CDR-H1、闡述為YINPSRGYTNYNQFKD (SEQ ID NO: 2)之CD3 CDR-H2及闡述為YYDDHYCLDY (SEQ ID NO: 3)之CD3 CDR-H3；及/或

(b) 輕鏈之抗CD3 CDR，其包含闡述為RASSSVSYMN (SEQ ID NO: 4)之CD3 CDR-L1、闡述為DTSKVAS (SEQ ID NO: 5)之CD3 CDR-L2及闡述為QQWSSNPLT (SEQ ID NO: 6)之CD3 CDR-L3；及/或

(c) 重鏈之抗CD19 CDR，其包含闡述為GYAFSSYWMN (SEQ ID NO: 7)之CD19 CDR-H1、闡述為QIWPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO: 8)之CD19 CDR-H2及闡述為RETTTVGRYYYAMDY (SEQ ID NO: 9)之CD19 CDR-H3；及/或

(d) 輕鏈之抗CD19 CDR，其包含闡述為KASQSVDYDGDSYLN (SEQ ID NO: 10)之CD19 CDR-L1、闡述為DASNLVS (SEQ ID NO: 11)之CD19 CDR-L2及闡述為QQSTEDPWT (SEQ ID NO: 12)之CD19 CDR-L3。

【0102】在某些例示性實施例中，本發明之方法中所應用之CD19×CD3雙特異性單鏈抗體構築體包含重鏈及輕鏈之CD3 CDR。在其他例示性實施例中，本發明之方法中應用之CD19×CD3雙特異性抗體構築體包含重鏈及輕鏈之CD3 CDR以及重鏈及輕鏈之CD19 CDR。

【0103】或者，較佳的為，本發明之方法中應用之CD19×CD3雙特異性單鏈抗體構築體包含：

(a) CD19可變重鏈，其經闡述為
 QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLE
 WIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAV
 YFCARRETTVGRYYYAMDYWGQGTTTVSS (SEQ ID NO: 13) (藉由闡述為以下之核苷酸序列編碼：caggtgcagc tgcagcagtc tggggctgag
 ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt tcctgcaagg cttctggcta tgcattcagt
 agctactgga tgaactgggt gaagcagagg cctggacagg gtcttgagtg gattggacag
 atttggcctg gagatggta tactaactac aatggaaagt tcaaggtaa agccactctg
 actgcagacg aatcctccag cacagcctac atgcaactca gcagectagc atctgaggac
 tctgcggctc attctgtgc aagacgggag actacgacgg taggccgtta ttactatgct
 atggactact gggccaagg gaccacggc accgtctcc (SEQ ID NO: 14))；及/或

(b) CD19可變輕鏈，其經闡述為
 DIQLTQSPASLAVALGQRATISCKASQSVDYDGDSYLNWYQQIPGQPP
 KLLIYDASNLSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQST
 EDPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 15) (藉由闡述為以下之核苷酸序列編碼：gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc
 atctcctgca aggcagcca aagtgttcat tatgatggtg atagttattt gaactggcac
 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagttct
 gggatcccac ccaggttag tggcagtgg tctggacag acttcaccct caacatccat
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggtccgtgg

acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaa (SEQ ID NO: 16))；及/或

(c) CD3可變重鏈，其經闡述為
 DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLE
 WIGYINPSRGYTNYNQFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVY
 YCARYYDDHYCLDYWGQGTTLVSS (SEQ ID NO: 17) (其藉由闡述
 為以下之核苷酸序列編碼：gatatcaaac tgcagcagtc agggctgaa ctggcaagac
 ctggggcctc agtgaagatg tcctgcaaga cttctggcta caccttact aggtacacga
 tgcactgggt aaaacagagg cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta
 gccgtggta tactaattac aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca
 aatcctccag cacagcctac atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct
 attactgtgc aagatattat gatgatcatt actgccttga ctactgggc caaggcacca
 ctctcacagt ctccctca (SEQ ID NO: 18))；及/或

(d) CD3可變輕鏈，其經闡述為
 DIQLTQSPAAMSASPGEKVTMTCRASSSYMNWYQQKSGTSPKRWI
 YDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPL
 TFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 19) (藉由闡述為以下之核苷酸序列編碼：
 gacattcagc tgacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc
 atgacctgca gagccagttc aagtgttaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc
 acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc
 ttcagtggca gtgggtctgg gacctcatac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa
 gatgctgcca cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cggtgctggg
 accaagctgg agctgaaa (SEQ ID NO: 20))。

【0104】在某些例示性實施例中，本發明之方法中應用之

CD19×CD3雙特異性單鏈抗體構築體包含CD19可變重鏈及輕鏈及/或CD3可變重鏈及輕鏈。在某些例示性實施例中，本發明之方法中應用之CD19×CD3雙特異性單鏈抗體構築體包含CD19可變重鏈及輕鏈以及CD3可變重鏈及輕鏈。

【0105】在某些例示性實施例中，該雙特異性單鏈抗體構築體包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

(a) 經闡述為以下之胺基酸序列：

DIQLTQSPASLA VSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYLNWYQQIPGQPP
 KLLIYDASN LVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEK VDAATYHCQQST
 EDPWTFGGGT KLEIKGGGGSGGGGSQ VQLQQSGAELVRPGS
 SVKISCKASGYAFSSYWMN WVKQRPGQGLEWIGQIWPGDGDTNYN
 GKF KGKATLT ADESSSTAYMQLSSLASED SAVYFCARRETTVGRYY
 YAMDYWGQGTTVTVSSGGGSDIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTS
 GYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLT
 TDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTV
 SSVEGGSGGSGGSGGS GG VDDIQLTQSPA IMSASPGEKVTMTCRASSS
 VS YMNWYQQKSGTSPKR WIYDT SKVASGV PYRFSGSGSGT SYSLTIS
 SMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 21)；

(b) 藉由經闡述為以下之核酸序列編碼的胺基酸序列：gatatccagc
 tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggc a gaggccacc atctcctgca
 aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttat tt gaactggta c caacagattc
 caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagttct gggatcccac
 ccaggtttag tggcagtggg tctggacag acttcaccct caacatccat cctgtggaga

aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggateccgtgg acgttcggtg
 gagggaccaa gctcgagatc aaaggtggtg gtggttctgg cggcggcggc tccggtggtg
 gtggttctca ggtcagctg cagcagtctg gggctgagct ggtgaggcct gggtcctcag
 tgaagatttc ctgcaaggct tctggctatg cattcagtag ctactggatg aactgggtga
 agcagaggcc tggacagggt cttgagtgga ttggacagat ttggcctgga gatggtgata
 ctaactaca a tggaaagttc aaggtaaag ccactctgac tgcagacgaa tcctccagca
 cagcctacat gcaactcagc agcctagcat ctgaggactc tgcggcttat ttctgtgcaa
 gacgggagac tacgacggta ggccgttatt actatgctat ggactactgg ggccaaggga
 ccacggtcac cgtctcctcc ggaggtggtg gatccgatat caaactgcag cagtcagggg
 ctgaactggc aagacctggg gcctcagtga agatgtcctg caagacttct ggctacaccc
 ttactaggta caegatgcac tggtaaaac agaggcctgg acagggtctg gaatggattg
 gatacattaa tcctagccgt ggttatacta attacaatca gaagttcaag gacaaggcca
 cattgactac agacaaatcc tccagcacag cctacatgca actgagcagc ctgacatctg
 aggactctgc agtctattac tgtgcaagat attatgatga tcattactgc cttgactact
 ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagtcgaagg tggaagtggg ggttctggtg
 gaagtggagg ttcaggtgg a gtcgacgaca ttcagctgac ccagtctcca gcaatcatgt
 ctgcacatcc aggggagaag gtcacccatga cctgcagagc cagttcaagt gtaagttaca
 tgaactggta ccagcagaag tcagggcacct cccccaaaag atggatttat gacacatcca
 aagtggcttc tggagtcct tatcgcttca gtggcagtg gtctgggacc tcatactctc
 tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg ctgccactta ttactgccaa cagtggagta
 gtaacccgct cacgttcgg gctggacca agctggagct gaaa (SEQ ID NO: 22) ;

(c) 由與(b)之核酸序列具有至少70%、80%、90%、95%或99%一致之核酸序列編碼的胺基酸序列，其中該胺基酸序列能夠與CD3及

CD19特異性結合；及

(d) 由因遺傳密碼而與(b)之核苷酸序列為簡並的核酸序列編碼之胺基酸序列，其中該胺基酸序列能夠與CD3及CD19特異性結合。

【0106】 術語「癌症」、「癌性」或「惡性」係指或描述哺乳動物中之生理學病況，其特徵通常在於不受調控之細胞生長。

【0107】 在某些例示性實施例中，癌症為淋巴瘤。如本文所使用，「淋巴瘤」係指自淋巴細胞發展之一群血液細胞癌。淋巴瘤包括(但不限於)霍奇金淋巴瘤及非霍奇金淋巴瘤，例如B細胞淋巴瘤(例如，瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、邊緣區淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、毛細胞白血病、原發性中樞神經系統淋巴瘤及類似者)、T細胞淋巴瘤(例如，前驅體T-淋巴母細胞淋巴瘤/白血病、外周T細胞淋巴瘤及類似者)或NK細胞淋巴瘤。根據某些例示性實施例之對布林莫單抗/帕博利珠單抗組合療法起反應的淋巴瘤之實例為DLBCL。

【0108】 在某些例示性實施例中，由DLBCL引起的淋巴結組織及/或結外淋巴瘤之腫瘤塊狀物的特徵在於尺寸超過約 10×10 mm、超過約 15×15 mm或超過約 20×20 mm或甚至更大的腫瘤。同樣，若以三維測定腫瘤，則由DLBCL引起的淋巴結組織及/或結外淋巴瘤之腫瘤質量的特徵可為尺寸超過約 $10 \times 10 \times 10$ mm、超過約 $15 \times 15 \times 15$ mm、超過約 $20 \times 20 \times 20$ mm或甚至更大的腫瘤。

【0109】 淋巴結組織較佳包括淋巴結(包括淋巴結區及/或淋巴結構)及脾。淋巴結區可定義為淋巴結及周圍組織之區域。實例包括頸部中之頸淋巴結、腋窩中之腋淋巴結、腹股溝中之腹股溝淋巴結及/或胸部中之縱

隔淋巴結。淋巴結構可定義為屬於淋巴系統之一部分的器官或結構，諸如淋巴結、脾及胸腺。

【0110】因此，在一些前述實施例中，患者尤其具有至少一個、兩個、三個、四個、五個或更多個腫大淋巴結。

【0111】如本文所使用且「結外淋巴瘤」係指必須常常向其導入初步治療的淋巴瘤，其中在常規分期程序之後不存在「次型」淋巴結轉移連同臨床上「主型」結外組分或僅存在「次型」淋巴結轉移連同臨床上「主型」結外組分。在某些例示性實施例中，結外淋巴瘤包括中樞神經系統(CNS)、皮膚組織、乳房、肺、肝、胃腸道、泌尿生殖道、眼組織、骨髓及/或骨骼。

【0112】如本文所用之「CDR」意謂免疫球蛋白可變區中之互補決定區，除非另外指示，否則使用Kabat編號系統來定義。

【0113】「化學治療劑」為適用於治療癌症之化學化合物。化學治療劑之類別包括(但不限於)：烷基化劑、抗代謝劑、激酶抑制劑、紡錘體毒素植物鹼、細胞毒性/抗腫瘤抗生素、拓樸異構酶抑制劑、光敏劑、抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、抗孕酮劑、雌激素受體下調劑(ERD)、雌激素受體拮抗劑、黃體生成荷爾蒙釋放荷爾蒙促效劑、抗雄激素劑、芳香酶抑制劑、EGFR抑制劑、VEGF抑制劑、反義寡核苷酸，其抑制與異常細胞增殖或腫瘤生長有關之基因之表現。適用於本發明之治療方法之化學治療劑包括細胞生長抑制及/或細胞毒素劑。

【0114】如本文所使用之「Chothia」意謂以引用之方式併入本文中的AL-Lazikani等人JMB 273:927-948 (1997)中所描述之抗體編號系統。

【0115】「經保守修飾變體」或「保守取代」係指蛋白質中之胺基酸經具有類似特徵(例如，電子、側鏈尺寸、疏水性/親水性、主鏈構形及硬度等)之其他胺基酸取代，以使得可頻繁進行改變而不會更改(或實質上更改)蛋白質之生物活性或其他所要特性，諸如抗原親和力及/或特異性。熟習此項技術者識別到，一般而言，多肽之非必需區中之單胺基酸取代不會實質上更改生物活性(參見例如Watson等人(1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., 第224頁 (第4版))。此外，結構上或功能上相似之胺基酸之取代不大可能破壞生物活性。

【0116】除非上下文由於明確語言或必要暗示而有需要外，在本說明書及申請專利範圍通篇中，以涵括性含義使用「包含(comprising)」或諸如「包含(comprise/comprises/comprised of)」之變化形式，亦即，指定所陳述特徵之存在，但並不排除可實質上增強本發明任一實施例的操作或效應之其他特徵的存在或添加。

【0117】如本說明書及申請專利範圍通篇中所用，「基本上由……組成(consists essentially of)」及諸如「基本上由……組成(consist essentially of)」或「基本上由……組成(consisting essentially of)」之變化形式指示包括任何所述要素或要素之群，及視情況包括具有與所述要素類似或不同性質之其他要素，其等不會實質上改變指定給藥方案、方法或組合物之基礎或新穎特性。舉一個沒有限制性之實例，若基因標籤得分之定義為由指定基因清單組成之一組基因之複合RNA表現得分，則熟習此項技術者將理解，若此等涵括不會實質上影響預測能力，則此基因標籤得分可包括針對一或多個額外基因(較佳不超過三個額外基因)測定之RNA表現量。

【0118】如本文所用之「構架區」或「FR」意謂不包括CDR區之免疫球蛋白可變區。

【0119】「同源」係指當兩個多肽序列最佳對準時，該兩個多肽序列之間的序列相似性。當兩個比對序列中之一個位置均被同一胺基酸單體次單元佔據時，例如若兩個不同抗體之輕鏈CDR中之一個位置均被丙胺酸佔據，則該兩個抗體在該位置處為同源性。同源百分比為由該兩個序列共通之同源位置之數目除以比對位置之總數×100。舉例而言，當兩個序列經最佳對準時，若該等序列中之10個位置中有8個匹配或同源，則該兩個序列為80%同源。一般而言，當兩個序列經對準以產生最大百分比同源時，進行比對。舉例而言，比對可藉由BLAST演算法進行，其中可選擇該演算法之參數，以在各別序列與完整長度上的各別參考序列之間產生最大匹配。

【0120】與常用於序列分析之BLAST演算法之參考文獻如下：
 BLAST ALGORITHMS: Altschul, S. F.,等人(1990) J. Mol. Biol. 215:403-410；Gish, W.等人(1993) Nature Genet. 3:266-272；Madden, T. L.等人(1996) Meth. Enzymol. 266:131-141；Altschul, S. F.等人(1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402；Zhang, J.等人(1997) Genome Res. 7:649-656；Wootton, J. C.等人(1993) Comput. Chem. 17:149-163；Hancock, J. M.等人(1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70；
 ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M. O.等人，「A model of evolutionary change in proteins.」(於Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) 第5卷，增刊 3. M. O. Dayhoff (編輯), 第345-352頁, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.中)；Schwartz, R. M.等

人，「Matrices for detecting distant relationships.」(於Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) 第5卷，增刊3. M. O. Dayhoff (編輯), 第353-358頁, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.中)；Altschul, S. F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565；States, D. J.等人(1991) Methods 3:66-70；Henikoff, S.等人(1992) Proc. Natl Acad. Sci. USA 89:10915-10919；Altschul, S. F.等人(1993) J. Mol. Evol. 36:290-300；ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S.等人(1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268；Karlin, S.等人(1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877；Dembo, A.等人(1994) Ann. Prob. 22:2022-2039；及Altschul, S. F. 「Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments.」(於Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai編), (1997) 第1-14頁, Plenum, N.Y中)。

【0121】 「經分離之抗體」及「經分離之抗體片段」係指純化狀態且在該情形中意謂所提及之分子實質上不含其他生物分子，諸如核酸、蛋白質、脂質、碳水化合物或諸如細胞碎片及生長培養基之其他材料。一般而言，術語「經分離」並不意欲指該材料完全不存在或不存在水、緩衝液或鹽，除非其含量實質上干擾如本文所述之結合化合物之實驗或治療用途。

【0122】 如本文所用之「Kabat」意謂由Elvin A. Kabat開發之免疫球蛋白對準及編號系統((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)。

【0123】 如本文所使用之「單株抗體」或「mAb」或「Mab」係指

實質上均質的抗體之群體，亦即，除了可少量存在之可能天然產生的突變之外，包含該群體之抗體分子的胺基酸序列一致。相比之下，習知(多株)抗體製劑通常包括在可變結構域、尤其CDR中具有不同胺基酸序列之眾多不同抗體，其通常對不同抗原決定基具有特異性。修飾語「單株」指示抗體之特徵為自實質上均質之抗體群體獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法產生該抗體。舉例而言，將根據本發明使用之單株抗體可藉由 Kohler等人(1975) *Nature* 256:495首先描述之融合瘤方法製成或可藉由重組DNA方法(參見例如美國專利案第4,816,567號)製成。「單株抗體」亦可例如使用Clackson等人 (1991) *Nature* 352: 624-628及Marks等人 (1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597中描述之技術自噬菌體抗體庫分離。亦參見 Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731。

【0124】 「干擾素 γ 」及「IFN γ 」(亦被稱作免疫或II型干擾素)係指參與調節免疫及發炎反應之幾乎所有階段之多效性細胞介素，包括T細胞、B細胞、巨噬細胞、NK細胞及諸如內皮細胞及成纖維細胞之其他單元類型之活化、生長及分化。IFN γ 促進抗原呈遞細胞上之MHC表現且亦在活化淋巴細胞以增強抗腫瘤效果方面起重要作用。

【0125】 IFN γ 可藉由增加對腫瘤特異性T細胞之腫瘤抗原呈現及增加對NK細胞毒性的易感性而促成對腫瘤進展及生長之牽制。除了促進對腫瘤之免疫反應以外，IFN- γ 亦可誘導腫瘤遏制因素之表現。

【0126】 「寡核苷酸」係指長度通常介於5至100個之間的連續鹼基且長度更頻繁介於10至50、10至40、10至30、10至25、10至20、15至50、15至40、15至30、15至25、15至20、20至50、20至40、20至30或20至25個之間的連續鹼基的核酸。

【0127】「患者」或「個體」係指需要療法或參與臨床試驗、流行病研究或用作對照之任何單一個體，包括人類、非人類靈長類動物、哺乳動物獸醫患者，諸如牛、馬、狗、貓及類似者，以及研究動物，諸如非人類靈長類動物、大鼠、小鼠、狗、兔及類似者。

【0128】如本文所使用，「帕博利珠單抗」係指結合於PD-1且阻斷PD-1的人類化單株抗體。帕博利珠單抗藉由增加人體之免疫系統有助於藉由阻斷PD-1與其配體、PD-L1及PD-L2之間的相互作用偵測及對抗腫瘤細胞的能力起作用，從而活化可影響腫瘤細胞及健康細胞兩者之T淋巴細胞。

【0129】人類PD-1之序列的UniProt寄存編號為Q9UMF3。

【0130】已知帕博利珠單抗單藥療法治療具有基線CD8+ T細胞浸潤、IFN γ 基因標籤及PD-L1表現之密度較無反應個體中發現之密度高之受感染個體中之黑素瘤、非小細胞肺癌及頭頸部鱗狀細胞癌。

【0131】如本文所用，「帕博利珠單抗」係指專利名稱KEYTRUDA®的市售單株抗體(Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ)，其述於WO2016196173及美國專利第8,354,509號及第8,900,587號中，出於所有目的以全文引用之方式併入本文中，以及其變體及其抗原結合片段。帕博利珠單抗的特徵可為下文描述之重鏈結構域、輕鏈結構域、重鏈可變結構域、輕鏈可變結構域、重鏈互補決定序列及輕鏈互補決定序列的一個或任何組合。

【0132】帕博利珠單抗可包含闡述為
 QVQLVQSGVEVKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGL
 EWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTDSSTTAYMELKSLQFDDTA

VYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST
 SESTAALGCLVKDYFPEPVTSWNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SVVTVPSSSLGKTYTCNVVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA
 LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD
 VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
 GLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP
 SDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
 VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:23)之重鏈序列及

闡述為

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAP
 RLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQHSRD
 LPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
 EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLTLKADYEK
 HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 24)之輕鏈序列。

【0133】 帕博利珠單抗可包含闡述為
 QVQLVQSGVEVKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGL
 EWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTAYMELKSLQFDDTA
 VYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVSS (SEQ ID NO: 25)之重鏈可
 變(VH)結構域序列及闡述為
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAP
 RLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQHSRD
 LPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)之輕鏈可變(VL)結構域。

【0134】 帕博利珠單抗可包含以下重鏈互補決定區(HCDR)：

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

【0135】 帕博利珠單抗可包含以下輕鏈互補決定區(LCDR)：RASKGVSTSGYSYLH (LCDR1, SEQ ID NO: 30)；LASYLES (LCDR2, SEQ ID NO: 31)；及QHSRDLPLT (LCDR3, SEQ ID NO: 32)。

【0136】 在某些實施例中，提供帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 27、28及29之重鏈CDR及SEQ ID NO:30、31及32之輕鏈CDR。

【0137】 在其他實施例中，提供帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，其包含來自SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO:26之VH/VL序列對的重鏈及輕鏈CDR序列。

【0138】 在其他較佳實施例中，提供帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，其包含含SEQ ID NO: 25之重鏈可變區或其變體及/或含SEQ ID NO: 26之輕鏈可變區或其變體。在其他實施例中，帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含具有與SEQ ID NO: 25之至少80%序列同源性或一致性(例如80%、85%、90%、95%、98%或99%)的序列；及/或輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有與SEQ ID NO:26之至少80%序列同源性或一致性(例如80%、85%、90%、95%、98%或99%)的序列。

【0139】 如本文所使用，「重鏈可變區序列之變體」為與參考序列一致的序列，除了具有構架區中(亦即，超出CDR範圍外)的至多17個保守胺基酸取代且較佳具有構架區中的少於十個、九個、八個、七個、六個或五個保守胺基酸取代以外。如本文所使用，「輕鏈可變區序列之變體」為

與參考序列一致的序列，除了具有構架區中(亦即，超出CDR範圍外)的至多五個保守胺基酸取代且較佳具有構架區中的少於四個、三個或兩個保守胺基酸取代以外。

【0140】 在其他實施例中，提供帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，其包含含SEQ ID NO: 23之重鏈或其變體及/或含SEQ ID NO: 24之輕鏈或其變體。在其他實施例中，帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段包含：重鏈，該重鏈包含具有與SEQ ID NO: 23之至少80%序列同源性或一致性(例如80%、85%、90%、95%、98%或99%)的序列；及/或輕鏈，該輕鏈包含具有與SEQ ID NO: 24之至少80%序列同源性或一致性(例如80%、85%、90%、95%、98%或99%)的序列。

【0141】 如本文所使用，「布林莫單抗變體」或「帕博利珠單抗變體」係指單株抗體，其包含分別與布林莫單抗或帕博利珠單抗之重鏈及輕鏈序列一致的重鏈及輕鏈序列，除了具有構架區中(亦即，超出CDR範圍外)的至多五個保守胺基酸取代且較佳具有構架區中的少於四個、三個或兩個保守胺基酸取代，且具有構架區中(亦即，超出CDR範圍外)的至多17個保守胺基酸取代且較佳具有構架區中的少於十個、九個、八個、七個、六個或五個保守胺基酸取代且較佳具有構架區中的少於四個、三個或兩個保守胺基酸取代以外。換言之，布林莫單抗及布林莫單抗變體或帕博利珠單抗及帕博利珠單抗變體包含一致的CDR序列但不同於彼此，係歸因於具有分別在其全長輕鏈及重鏈序列中不超過三個或六個位置處的保守胺基酸取代。就以下特性而言，布林莫單抗變體實質上與布林莫單抗相同或好於布林莫單抗：與CD19之結合親和力；與CD3之結合親和力；及活體內中和效應。就以下特性而言，帕博利珠單抗變體實質上與帕博利珠單抗相同

或好於帕博利珠單抗：與PD-1之結合親和力及活體內中和效應。

【0142】 在某些實施例中，提供帕博利珠單抗之生物仿製藥。

【0143】 如本文所使用，術語「生物仿製藥」的使用方式符合由美國食品及藥物管理局(FDA)、歐洲藥物管理局(EMA)及/或加拿大衛生部(其將生物仿製產品定義為「高度類似」於參考產品(不管臨床上非活性組分的細微差異如何)的生物仿製產品)頒佈之工作定義，或由另一管理機構在全球範圍內使用的類似定義。實際上，就安全性、純度及效能而言，在參考產品與生物仿製產品之間應該不存在臨床上有意義的差異。在某些實施例中，執行雙盲單劑量比較藥物動力學(PK)穿透研究以比較帕博利珠單抗與候選生物仿製抗體來測定可比生物可用性。

【0144】 如本文所使用，術語「參考產品」用於指代市售帕博利珠單抗或市售布林莫單抗。

【0145】 如本文所使用，「RECIST 1.1反應標準」意謂Eisenhauer等人, E.A.等人, Eur. J Cancer 45:228-247 (2009)中關於目標病灶或非目標病灶所闡述之定義，按需要基於其中量測反應之情形。

【0146】 「有反應的患者」在指代對用本文中所描述之組合療法進行治療的特異性抗腫瘤反應時意謂患者展現出抗腫瘤反應。

【0147】 「樣本」在指代本文中所參考之腫瘤或任何其他生物材料時意謂已自個體移除的樣本。生物樣本包括體液(諸如，血液、血清、血漿、尿、唾液、滑液、脊髓液及類似者)及具有惡性CD19陽性淋巴細胞之組織源。自患者獲得組織活檢體及體液的方法在此項技術中已熟知。大體而言，作為來源，包括末梢血液單核細胞(PBMC) (詳言之，B細胞及T細胞)的生物樣本係較佳的。

【0148】 包括末梢血液單核細胞(PBMC) (詳言之，B細胞及T細胞)的樣本較佳獲自人類患者之末梢血液。其他較佳樣本為全血、血清、血漿或滑液，其中血漿或血清係最佳的。

【0149】 自患者獲得之另一較佳樣本為淋巴結活檢體。淋巴結活檢體係例如利用異常淋巴結之切除活檢體或所涉及器官之一般切取活檢體獲得。在一些情況下，切割針活檢可提供適當組織用於診斷。此外，可執行適當骨髓活檢。可藉由基因表現分佈對診斷進行補充。更佳地，診斷係由在藉由較佳應用淋巴贅瘤之WHO分類診斷淋巴瘤(尤其DLBCL)方面有經驗之血液病理學家作出(參見Armitage in Blood (2007), 第110 (1)卷:29-36之出版物的第30頁上之表1)。有時亦較佳地係執行免疫組織化學且偶爾應用細胞遺傳學或螢光原位雜交(FISH)以便說明初始診斷。

【0150】 在本發明的一個實施例中，根據本文所描述之症狀及/或藉由應用本文所描述之手段及方法(諸如，淋巴結生檢、免疫組織化學、細胞遺傳學、基因分佈及/或FISH)診斷DLBCL。

【0151】 一旦做出診斷且較佳地確診診斷，則執行額外測試(諸如，藉由另外的有經驗的血液病理學家進行再活檢而再分期及/或另外的成像研究(包括胸部、腹部及/或骨盆之電腦斷層攝影術、超聲成像及/或PET掃描)，以獲得關於疾病在體內擴散程度的更多資訊。此程序被稱作分期。此等測試之結果有助於判定最有效治療過程。

【0152】 多個分期測試可用於幫助判定身體中已被濾泡性淋巴瘤感染之區域。可進行之測試包括：CT掃描、血液測試、骨髓活檢及/或PET掃描。

【0153】 分期涉及基於在診斷時涉及多少淋巴系統而將患者分成各

組(各期別)。分期有助於判定個體之預後及治療選項。

【0154】 淋巴瘤之期別可經如下定義：

I期——涉及僅一個淋巴結區或涉及僅一個淋巴結構。

II期——涉及在隔膜之同一側上之兩個或更多個淋巴結區或淋巴結結構。

III期——涉及在隔膜之兩側上之淋巴結區或結構。

IV期——存在除淋巴結區或結構之外的多個器官或組織(諸如肝、肺或骨髓)的分佈廣泛的參與。

【0155】 在指定期別時，亦包括字母A或B來表示是否存在發熱、體重減輕或盜汗。「A」意謂此等症狀並不存在；「B」意謂其存在。舉例而言，具有1B期疾病之個體在一個淋巴結區具有患癌跡象且具有「B」症狀(發熱、體重減輕及/或盜汗)。

【0156】 在本發明中，DLBCL較佳係根據Cheson等人，(2007), J. Clin. Oncol. 25(5):579-586中所闡述之標準分期。

【0157】 「持續反應」意謂在停止用治療劑或本文所描述之組合療法治療之後之持續治療效果。在一些實施例中，持續反應具有至少與治療持續時間相同或至少為治療持續時間之1.5、2.0、2.5或3倍長之持續時間。

【0158】 「護理標準全身抗癌療法」係指針對特定患者之特定癌症的臨床醫師所遵循的醫學上公認的診斷及治療過程，其可包括一或多種生物療法(例如免疫療法)及/或一或多種熟習此項技術者將易於知曉的細胞毒性化學療法。如本文所使用，護理標準全身抗癌療法不包括布林莫單抗/帕博利珠單抗組合療法。

【0159】「組織部分」係指組織樣本之單一部分或單片，例如，自正常組織之樣本或腫瘤之樣本切割的組織之薄切片。

【0160】如本文所使用，「治療(Treat/treating」DLBCL意謂向經診斷患有DLBCL之個體投與布林莫單抗、布林莫單抗變體、帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段以達成至少一種積極治療效果，諸如，減少數目之癌細胞、減小之腫瘤尺寸、降低之癌細胞浸潤至周邊器官中之速率或降低之腫瘤轉移或腫瘤生長速率。

【0161】可以多種方式量測癌症之積極治療效果(參見W. A. Weber, J. Null. Med. 50:1S-10S (2009)；Eisenhauer等人，見前文)。在一些較佳實施例中，使用RECIST 1.1標準評定對布林莫單抗、布林莫單抗變體、帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段的反應。在一些實施例中，藉由治療有效量達成之治療為以下中之任一者：部分反應(PR)、完全反應(CR)、無進展存活率(PFS)、無病存活率(DFS)、客觀反應(OR)或總存活率(OS)。本文所描述之可有效治療原發性或繼發性肝癌患者之療法的給藥方案可根據諸如以下之因素變化：患者之疾病病況、年齡及體重，及該療法引發個體之抗癌反應的能力。當本發明之治療方法、藥劑及用途之一實施例無法有效地在每個個體中達成積極治療效果時，其應在統計學顯著數目之個體中進行，如藉由此項技術中已知之任何統計測試，諸如史都登氏t測試、 χ^2 測試、根據Mann及Whitney之U測試、Kruskal-Wallis測試(H測試)、Jonckheere-Terpstra測試及Wilcoxon測試所測定。

【0162】在適用於經診斷患有或懷疑具有原發性或繼發性肝癌之個體時，「腫瘤」係指具有任何尺寸之惡性或可能惡性的贅瘤或組織塊狀

物。實體腫瘤為通常不含囊腫或液體區域之組織之異常生長或塊狀物。不同類型的實體腫瘤係關於形成其之細胞類型而命名。實體腫瘤之實例為肉瘤、癌瘤及淋巴瘤。白血病(血液癌症)通常不形成實體腫瘤(國家癌症學會，癌症術語詞典(Dictionary of Cancer Terms))。

【0163】 術語「腫瘤尺寸」係指可作為腫瘤之長度及寬度量測的腫瘤之總尺寸。腫瘤尺寸可藉由此項技術中已知之多種方法，諸如藉由在自個體移除之後例如使用測徑規量測腫瘤之尺寸，或當在體內時使用成像技術，例如骨掃描、超音波、CT或MRI掃描來測定。

方法、用途及藥劑

【0164】 在一個態樣中，本發明係關於一種治療個體之癌症之方法，其包含：向個體投與組合療法，該組合療法包含：布林莫單抗或布林莫單抗變體；及帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【0165】 該組合療法亦可包含一或多種額外治療劑。額外治療劑可為(例如)化學治療劑、生物治療劑、免疫原性劑(例如，減毒癌細胞、腫瘤抗原、抗原呈現細胞(諸如，經腫瘤源性抗原或核酸脈衝之樹突狀細胞)、免疫刺激細胞介素(例如，IL-2、IFN α 2、GM-CSF)及諸如但不限於GM-CSF之經編碼免疫刺激細胞介素之基因轉染的細胞)。額外治療劑之特定劑量及給藥時程可進一步變化，且最佳劑量、給藥時程及投與途徑將基於正使用的特異性治療劑來判定。

【0166】 化學治療劑之實例包括烷基化劑，諸如噻替派及環磷醯胺；磺酸烷基酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；乙烯亞胺及

甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、曲他胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三甲基三聚氰胺；多聚乙醯(尤其為布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括合成類似物拓朴替康)；苔蘚抑素(bryostatin)；卡莉類抑制素(cally statin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新合成類似物)；念珠藻環肽(特別係克瑞托欣1及克瑞托欣8)；海兔毒素；倍癌黴素(包括合成類似物KW-2189及CBI-TMI)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼焦鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、蔡氮芥、氯磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、氮芥(mechlorethamine)、氧化氮芥鹽酸鹽、美法侖、新恩比興(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，尤其係卡奇黴素 γ ll及卡奇黴素 ω ll，參見例如Agnew, Chem. Int. Ed. Engl., 33 : 183-186 (1994)；達米辛(dynemicin)，包括達米辛A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新抑癌蛋白發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放射菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C (cactinomycin)、卡拉比辛(carabacin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素d (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重

氮-5-側氨基-L-正白胺酸、小紅莓(doxorubicin) (包括嗎啉基-小紅莓、氟基嗎啉基-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓及去氧小紅莓)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、諸如絲裂黴素C之絲裂黴素(mitomycin)、黴酚酸、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉賓(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞昔(azacitidine)、6-氮尿昔、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞昔(cytarabine)、二去氧尿昔(dideoxyuridine)、去氧氟尿昔(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿昔(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睪內酯(testolactone)；抗腎上腺，諸如胺麩精(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；醋葡萄內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖昔；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比山群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醒(diaziquone)；艾福米辛(elformithine)；依利醋銨(elliptinium)

acetate)；埃坡黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基尿素；磨菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；類美登素，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；丙脒腙(mitoguazone)；米托蒽醌；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吖啶(nitracrine)；噴司他丁(pentostatin)；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procabazine)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西佐喃(sizofuran)；螺旋錯(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸；三亞胺醌(triaziquine)；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecene)

(尤其係T-2毒素、弗納庫林A、桿孢菌素A及胺癸叮(anguidine))；尿烷；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖昔(arabinoside)（「Ara-C」）；環磷醯胺；嚙替派；類紫杉醇，例如太平洋紫杉醇及多西他賽(doxetaxel)；苯丁酸氮芥；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫代鳥嘌呤；疏基嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春鹼(vinblastine)；鉑；依託泊昔(etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；長春瑞賓(vinorelbine)；諾凡特龍(novantrone)；替尼泊甙(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；柔紅黴素(daunomycin)；胺基喋呤；截瘤達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓樸異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃素，諸如視黃酸；卡培他濱(capecitabine)；及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。亦包括用於調節或抑制腫瘤上之激素作用

之抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)、雷諾昔酚(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、

LYI 17018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene)(Fareston)；抑制芳香酶之芳香酶抑制劑，其調節腎上腺中之雌激素產生，諸如4(5)-咪唑、胺麩精(aminoglutethimide)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、伏羅唑(vorozole)、來曲唑(letrozole)及阿那曲唑(anastrozole)；及抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0167】本發明之組合療法中之每一治療劑可根據標準醫藥實踐單獨或以同一藥劑(在本文中亦被稱作醫藥組合物)投與，該同一藥劑包含治療劑及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑及稀釋劑。

【0168】本發明之組合療法中之每一治療劑可同時(亦即，以同一藥劑)、並行(亦即，以按任何次序相繼投與之單獨藥劑)或按任何次序循序投與。當組合療法中之治療劑呈不同劑量形式(一種試劑為錠劑或膠囊或另一試劑為無菌液體)時，及/或按不同給藥時程投與(例如，至少每日投與生物治療劑及不太頻繁(諸如，每週一次、每兩週一次或每三週一次)投與生物治療劑)時，及/或經投與達不同時間長度(例如，一種治療劑經IV投與30分鐘且一種治療劑經CIVI投與大於一小時之時間長度)時，循序投與係特別適用的。

【0169】在尤佳實施例中，在投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之前投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。在其他尤佳實施例中，可同時投與布林莫單抗或布林莫單抗變體與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。在其他實施例中，在投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之後投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【0170】在一些實施例中，組合療法中之至少一種治療劑使用當該試劑用作治療相同癌症之單一療法時通常採用之相同給藥方案(治療之劑量、頻率及持續時間)投與。在其他實施例中，與試劑用作單一療法(例如，較小劑量、不太頻繁給藥及/或較短治療持續時間)相比時，患者接受組合療法中之較低總量的至少一種治療劑。

【0171】本發明之組合療法可在手術移除腫瘤之前或之後使用且可在輻射療法之前、期間或之後使用。

【0172】在一些實施例中，本發明之組合療法經投與至先前未經生物治療劑或化學治療劑治療，亦即未治療之患者。在其他實施例中，組合療法經投與至在先前療法之後(例如，在利用並非布林莫單抗/帕博利珠單抗組合療法之全身抗癌療法的失敗或低效療法之後)無法達成持續反應的患者，亦即，未經歷癌症治療者。

【0173】本發明之組合療法通常用於治療足夠大以藉由觸診或藉由此項技術中熟知之成像技術(諸如MRI、超音波或CAT掃描)發現之腫瘤。

【0174】選擇用於本發明之組合療法之給藥方案(在本文中亦稱為投與方案)取決於數種因素，包括實體之血清或組織周轉率、症狀之程度、實體之免疫原性及經治療個體中之標靶細胞、組織或器官之可接近性。較

佳地，給藥方案使遞送至患者之各治療劑符合副作用之可接受程度之量增至最大。因此，該組合中之各生物治療劑及化學治療劑之劑量及給藥頻率部分地取決於特定治療劑、經治療癌症之嚴重程度及患者特徵。關於選擇抗體、細胞介素及小分子之適當劑量之指導為可獲得的。參見例如 Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK；Kresina (編) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY；Bach (編) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY；Baert等人，(2003) New Engl. J. Med. 348:601-608；Milgrom等人，(1999) New Engl. J. Med. 341 : 1966-1973；Slamon等人，(2001) New Engl. J. Med. 344:783-792；Beniaminovitz等人，(2000) New Engl. J. Med. 342:613-619；Ghosh等人，(2003) New Engl. J. Med. 348:24-32；Lipsky等人，(2000) New Engl. J. Med. 343 : 1594-1602；Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 第57版)；Medical Economics Company；ISBN: 1563634457；第57版(2002年11月)。適當給藥方案之判定可由臨床醫師例如使用此項技術中已知或懷疑會影響治療或經預測會影響治療的參數或因素進行，且將取決於(例如)患者之臨床歷史(例如先前療法)、待治療之癌症之類型及期別，及對組合療法中之一或多種治療劑之反應的生物標記物。布林莫單抗結合帕博利珠單抗之最佳劑量可藉由此等試劑中之一或兩者之劑量遞增或劑量降級鑑別。

【0175】 本發明亦提供藥劑，其包含布林莫單抗及/或布林莫單抗變體，供與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段組合用

於治療個體之DLBCL。

【0176】另外提供藥劑，其包含帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段，供與布林莫單抗及/或布林莫單抗變體組合用於治療個體之DLBCL。

【0177】在一些實施例中，可提供一種呈液體調配物形式或藉由在使用之前利用注射用無菌水重配凍乾粉末來製備的藥劑，其包含如上文所描述之布林莫單抗及/或布林莫單抗變體或帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段。

【0178】在一些實施例中，包含布林莫單抗之藥劑經提供於玻璃小瓶中，該玻璃小瓶含有在利用注射用無菌水重配之後用於IV輸注的無菌、無防腐劑的白色至灰白色凍乾粉末。將經重配溶液添加至含有0.9% NaCl及產物特定安定劑(IV溶液安定劑)的輸液袋。將IV溶液安定劑以無菌、無防腐劑、透明、無色至略黃色液體濃縮物的形式供應於10 mL一次性玻璃注射小瓶中。

【0179】在一些實施例中，包含帕博利珠單抗之藥劑經提供於含有約100 mg帕博利珠單抗/4 mL溶液之玻璃小瓶中。各1 mL溶液含有25 mg帕博利珠單抗且按以下調配(USP)：L-組胺酸(1.55 mg)、聚山梨醇酯80(0.2 mg)、蔗糖(70 mg)及注射用水。溶液需要稀釋以便進行IV輸注。

【0180】本發明之組合療法中之生物治療劑可藉由連續輸注或藉由以例如每日、隔日、每週三次或每週一次、兩週一次、三週一次、每月一次、兩月一次等的間隔給藥來投與。總每週劑量一般為至少0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.2 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg、10 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg體重或更大。參見

例如Yang等人，(2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434；Herold等人，(2002) *New Engl. J. Med.* 346: 1692-1698；Liu等人，(1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67: 451-456；Portielji等人，(2000) *Cancer Immunol. Immunother.* 52: 133-144。

【0181】 在採用帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段之某些實施例中，給藥方案將包含在整治療過程中以1、2、3、5或10 mg/kg之劑量以約14天(± 2 天)或約21天(± 2 天)或約30天(± 2 天)的間隔投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段。在較佳實施例中，帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段係每3週以200 mg (固定)之劑量使用。

【0182】 在採用組合療法中之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段之其他實施例中，給藥方案將包含在患者內劑量遞增的情況下以約0.005 mg/kg至約10 mg/kg之劑量投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段。在其他遞增劑量實施例中，給藥間隔將逐漸地縮短，例如在第一次給藥與第二次給藥之間為約30天(± 3 天)、在第二次給藥與第三次給藥之間為約21天(± 3 天)。在某些實施例中，關於在第二次給藥之後的給藥，給藥間隔將為約21天(± 3 天)。

【0183】 在某些實施例中，經包含帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段中之任一者之藥劑的非經腸給藥(例如，靜脈內(IV)輸注)投與個體。

【0184】 在本發明之較佳實施例中，以選自由以下組成之群組的劑量以液體藥劑形式投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段：每兩週(Q2W)或每14天(Q14D) 1 mg/kg、Q2W或Q14D 2

mg/kg 、Q2W或Q14D 3 mg/kg 、Q2W或Q14D 5 mg/kg 、Q2W或Q14D 10 mg、每三週(Q3W)或每21天(Q21D) 1 mg/kg、Q3W或Q21D 2 mg/kg 、Q3W或Q21D 3 mg/kg 、Q3W或Q21D 5 mg/kg 、Q3W或Q21D 10 mg，及此等劑量中之任一者之平坦劑量等效物，亦即，諸如Q3W或Q21D 200 mg。

【0185】 在一些實施例中，按以下劑量提供帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段：約10 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg或約400 mg。

【0186】 在某些例示性實施例中，以約200 mg之劑量提供帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段。在其他例示性實施例中，提供帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段作為液體藥劑，其包含於pH 5.5之10 mM組胺酸緩衝液中之25 mg/ml帕博利珠單抗、7% (w/v)蔗糖、0.02% (w/v)聚山梨醇酯80。

【0187】 在一些實施例中，藉由IV輸注投與所選劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段。在一個實施例中，經介於25與40分鐘之間或約30分鐘之時間段藉由IV輸注投與所選劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段。

【0188】 在某些實施例中，布林莫單抗或布林莫單抗變體經投與持

續第一時間段(亦即，「第一治療週期」)及第二時間段(亦即，「鞏固週期」)。視情況地，一或多個額外鞏固週期經投與(例如)持續第三時間段、第四時間段、第五時間段等。其中未投與布林莫單抗或布林莫單抗變體之兩治療週期之間的時間段(例如，第一治療週期與第一鞏固週期之間的時間)被稱為「無治療」週期。

【0189】 在某些例示性實施例中，設想該第一治療週期為至少約14天長、約15天長、約16天長、約17天長、約18天長、約19天長、約20天長、約21天長、約22天長、約23天長、約24天長、約25天長、約26天長、約27天長、約28天長、約29天長、約30天長、約31天長、約32天長、約33天長、約34天長、約35天長、約36天長、約37天長、約38天長、約39天長、約40天長、約41天長、約42天長、約43天長、約44天長、約45天長、約46天長、約47天長、約48天長、約49天長、約50天長、約51天長、約52天長、約53天長、約54天長、約55天長、約56天長、約57天長、約58天長、約59天長、約60天長、約61天長、約62天長、約63天長或更長。

【0190】 在某些例示性實施例中，設想該第一治療週期為約35天與約77天之間、約42天與約70天之間、約49天與約63天之間、約52天與約60天之間、或約54天與約58天之間或此等範圍之間的任何數目之天數。

【0191】 在尤佳實施例中，設想該第一治療週期為約56天。

【0192】 在某些例示性實施例中，設想鞏固週期為至少約2天長、約3天長、約4天長、約5天長、約6天長、約7天長、約8天長、約9天長、約10天長、約11天長、約12天長、約13天長、約14天長、約15天長、約16天長、約17天長、約18天長、約19天長、約20天長、約21天長、約22

天長、約23天長、約24天長、約25天長、約26天長、約27天長、約28天長、約29天長、約30天長、約31天長、約32天長、約33天長、約34天長或約35天長。

【0193】 在某些例示性實施例中，設想鞏固週期為約7天與約49天之間、約14天與約42天之間、約21天與約35天之間、約23天與約33天之間、或約25天與約31天之間或此等範圍之間的任何數目的天數。

【0194】 在尤佳實施例中，設想鞏固週期為約28天。

【0195】 在某些例示性實施例中，設想無治療週期為至少約2天長、約3天長、約4天長、約5天長、約6天長、約7天長、約8天長、約9天長、約10天長、約11天長、約12天長、約13天長、約14天長、約15天長、約16天長、約17天長、約18天長、約19天長、約20天長、約21天長、約22天長、約23天長、約24天長、約25天長、約26天長、約27天長、約28天長、約29天長、約30天長、約31天長、約32天長、約33天長、約34天長或約35天長。

【0196】 在某些例示性實施例中，設想無治療週期為約7天與約49天之間、約14天與約42天之間、約21天與約35天之間、約23天與約33天之間、或約25天與約31天之間或此等範圍之間的任何數目之天數。

【0197】 在尤佳實施例中，設想無治療週期為約28天($+/- 3$ 天)。

【0198】 在某些例示性實施例中，以初始劑量及/或一或多種遞增劑量及/或維持劑量提供布林莫單抗及/或布林莫單抗變體。如本文所使用，「初始劑量」為布林莫單抗及/或布林莫單抗變體之第一劑量，例如約9 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。如本文所使用，「維持劑量」為投與時間比初始劑量晚的布林莫單抗及/或布林莫單抗變體且比初始劑量大的劑量的劑量。舉例而言，初始

劑量可為約9 $\mu\text{g}/\text{d}$ ，且維持劑量可為約28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、約56 $\mu\text{g}/\text{d}$ 或約112 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

【0199】 在某些例示性實施例中，以初始劑量、維持劑量及一或多種遞增劑量向個體提供布林莫單抗及/或布林莫單抗變體。

【0200】 如本文所使用，「遞增劑量」為大於初始劑量但並非維持劑量的劑量。在某些實施例中，遞增劑量為大於維持劑量的劑量。在例示性實施例中，遞增劑量為小於維持劑量的劑量。舉例而言，當維持劑量為約56 $\mu\text{g}/\text{d}$ 或約112 $\mu\text{g}/\text{d}$ 時，遞增劑量可為約28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

【0201】 在某些例示性實施例中，可每日將初始劑量、遞增劑量及/或維持劑量各自投與給個體，持續一段時間，例如約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天、約14天、約15天、約16天、約17天、約18天、約19天、約20天、約21天、約22天、約23天、約24天、約25天、約26天、約27天、約28天、約29天、約30天、約31天、約32天、約33天、約34天、約35天、約36天、約37天、約38天、約39天、約40天、約41天、約42天、約43天、約44天、約45天、約46天、約47天、約48天、約49天、約51天、約52天、約53天、約54天、約55天或約56天。

【0202】 在一些實施例中，按以下劑量提供布林莫單抗及/或布林莫單抗變體：約1 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約2 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約3 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約4 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約5 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約6 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約7 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約8 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約9 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約10 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約11 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約12 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約13 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約14 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約15 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約16 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約17 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約18 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約19 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約20 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約21 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約22 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約23 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約24 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約25 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約26 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約27 $\mu\text{g}/\text{天}$ 、約

28 μg /天、約29 μg /天、約30 μg /天、約31 μg /天、約32 μg /天、約33 μg /天、約34 μg /天、約35 μg /天、約36 μg /天、約37 μg /天、約38 μg /天、約39 μg /天、約40 μg /天、約41 μg /天、約42 μg /天、約43 μg /天、約44 μg /天、約45 μg /天、約46 μg /天、約47 μg /天、約48 μg /天、約49 μg /天、約50 μg /天、約51 μg /天、約52 μg /天、約53 μg /天、約54 μg /天、約55 μg /天、約56 μg /天、約57 μg /天、約58 μg /天、約59 μg /天、約60 μg /天、約61 μg /天、約62 μg /天、約63 μg /天、約64 μg /天、約65 μg /天、約66 μg /天、約67 μg /天、約68 μg /天、約69 μg /天、約70 μg /天、約71 μg /天、約72 μg /天、約73 μg /天、約74 μg /天、約75 μg /天、約76 μg /天、約77 μg /天、約78 μg /天、約79 μg /天、約80 μg /天、約81 μg /天、約82 μg /天、約83 μg /天、約84 μg /天、約85 μg /天、約86 μg /天、約87 μg /天、約88 μg /天、約89 μg /天、約90 μg /天、約91 μg /天、約92 μg /天、約93 μg /天、約94 μg /天、約95 μg /天、約96 μg /天、約97 μg /天、約98 μg /天、約99 μg /天、約100 μg /天、約110 μg /天、約111 μg /天、約112 μg /天、約113 μg /天、約114 μg /天、約115 μg /天、約116 μg /天、約117 μg /天、約118 μg /天、約119 μg /天、約120 μg /天、約121 μg /天、約122 μg /天、約123 μg /天、約124 μg /天、約125 μg /天、約126 μg /天、約127 μg /天、約128 μg /天、約129 μg /天、或約130 μg /天。

【0203】 在某些例示性實施例中，以約9 μg /天與約112 μg /天之間的劑量提供布林莫單抗及/或布林莫單抗變體。在其他例示性實施例中，以約9 μg /天與約56 μg /天之間的劑量提供布林莫單抗及/或布林莫單抗變體。在其他例示性實施例中，以約9 μg /天與約28 μg /天之間的劑量提供布林莫單抗及/或布林莫單抗變體。

【0204】 在第一治療週期中及/或一或多個鞏固週期中採用布林莫單抗及/或布林莫單抗變體的某些例示性實施例中，給藥方案包含在患者內劑量遞增的情況下最初以約9 μg /天之劑量在近似7天間隔下至多約28 μg /天、約56 μg /天或約112 μg /天之最大劑量投與布林莫單抗及/或布林莫單抗變體。一旦達到最大劑量，則該劑量持續直至第一治療週期或第一鞏固週期完成為止。

【0205】 在某些實施例中，經包含布林莫單抗及/或布林莫單抗變體之藥劑的非經腸給藥(例如，靜脈內(IV)輸注(例如，經由連續靜脈內輸注(CIVI))投與個體。

【0206】 在某些例示性實施例中，提供布林莫單抗及/或布林莫單抗變體作為4 mL一次性玻璃注射小瓶，該玻璃小瓶含有在利用注射用無菌水重配之後用於IV輸注的無菌、無防腐劑的白色至灰白色凍乾粉末。布林莫單抗之標準商用小瓶為35 μg (其標稱填充量為38 μg)。在特定實施例中，用3 mL無菌水(例如沖洗用無菌水)重配小瓶以提供濃度為12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之溶液。隨後，在投與之前，將12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 溶液進一步稀釋至取決於劑量及最終給藥量之濃度。

【0207】 將經重配溶液添加至含有0.9% NaCl及產物特定安定劑(IV溶液安定劑)的輸液袋。IV溶液安定劑用以防止將布林莫單抗吸附至輸注組件之表面。將IV溶液安定劑以無菌、無防腐劑、透明、無色至略黃色液體濃縮物的形式供應於10 mL一次性玻璃注射小瓶中。

【0208】 在一些實施例中，藉由IV輸注(例如藉由CIVI)投與所選劑量之布林莫單抗及/或布林莫單抗變體。在一個實施例中，經以下時段藉由CIVI投與所選劑量之布林莫單抗及/或布林莫單抗變體：約6小時、約7

小時、約8小時、約9小時、約10小時、約11小時、約12小時、約13小時、約14小時、約15小時、約16小時、約17小時、約18小時、約19小時、約20小時、約21小時、約22小時、約23小時或約24小時。在特別例示性實施例中，經24小時之時段藉由CIVI以連續輸注之形式投與所選劑量之布林莫單抗及/或布林莫單抗變體。

【0209】 在某些例示性實施例中，若患者在組織學上確診DLBCL，則選擇該患者用本發明之組合療法進行治療，該DLBCL係(1)對第一種或後來的治療有頑抗性；(2)第一次復發或後來復發且已接受至少兩種先前療法(其中之一者可為第一線療法)；或(3)在自體造血幹細胞移植(HSCT)後復發。

【0210】 本文所描述之藥劑可以套組形式提供，該套組包含第一容器及第二容器及藥品說明書。第一容器至少含有布林莫單抗及/或布林莫單抗變體，且第二容器含有至少一種劑量之藥劑，該藥劑包含帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段。該套組可視情況包含藥品說明書或標籤，其包括用於使用藥劑治療患者癌症之說明。第一及第二容器可由相同或不同形狀(例如，小瓶、注射器及瓶子)及/或材料(例如，塑膠或材料)構成。該套組可進一步包含可適用於投與藥劑之其他材料，諸如稀釋劑、過濾器、IV袋及管線、輸液泵、針及注射器。在套組之某些較佳實施例中，該等說明表明藥劑係意欲用於治療患有DLBCL之患者。

醫藥組合物

【0211】 本發明係關於用於預防性及/或治療性處理之上述試劑之用途，如下文所描述。因此，本發明之布林莫單抗及/或布林莫單抗變體、及/或帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段可經併入至

適合於投與之醫藥組合物中。此類組合物通常包含布林莫單抗及/或布林莫單抗變體或帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑。如本文所用，語言「醫藥學上可接受之載劑」意欲包括與醫藥投與相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗菌及抗真菌劑、等張性及吸收延遲劑及類似物。此類介質及試劑用於醫藥學上之活性物質之用途為此項技術中所熟知。除非任何習知介質或試劑與活性化合物不相容，否則考慮其在組合物中之用途。亦可在組合物中併入補充活性化合物。

【0212】 將本發明之醫藥組合物調配成與其預期投藥途徑相容。投與途徑之實例包括非經腸，例如靜脈內、皮內、皮下、腹膜內、肌內、經皮(局部)及經黏膜投與。用於非經腸、皮內或皮下施用之溶液或懸浮液可包括以下組分：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液、不揮發性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗菌藥劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及張力調節劑，諸如氯化鈉或右旋糖。可用酸或鹼，諸如鹽酸或氫氧化鈉調節pH值。非經腸製劑可封裝於由玻璃或塑膠製成的安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。

【0213】 適於可注射使用之醫藥組合物包括無菌水溶液(在水溶性情況下)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。對於靜脈內、IS、ICV及/或IT投與，適合載劑包括生理食鹽水、抑菌水、Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在所有情況下，組合物必須為無菌的且流動性應達到存在易注射性之程度。

其在製造及儲存條件下必須穩定，且必須保護其免遭諸如細菌及真菌之微生物之污染作用。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物之溶劑或分散介質。可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。微生物作用之預防可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑達成，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、抗壞血酸、硫柳汞及其類似物。在許多情況下，組合物中將較佳包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露醇、山梨糖醇)、氯化鈉。可藉由將延遲吸收之試劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)包括在組合物中而實現可注射組合物之延長吸收。

【0214】就投與之簡便性及劑量之均一性而言，將非經腸組合物調配成單位劑型尤其有利。如本文所用之單位劑型係指適合作為單位劑量用於待治療之個體的物理個別單元；各單元含有經計算為產生所需治療效果的預定數量之活性化合物與所需醫藥載劑結合。本發明之單位劑型之規格由以下規定且直接視以下而定：活性化合物之獨特特徵及欲達成之特定治療效果，及混配此類活性化合物用於治療個體之此項技術中固有的侷限性。

【0215】醫藥組合物可與任選投與說明書一起包括於容器、包裝或分配器中。

【0216】本發明之醫藥組合物可以多種方式投與，此視是否需要局部或全身治療以及所治療區域而定。投與可為瘤內或非經腸的。非經腸投與包括靜脈內滴注、皮下、腹膜內或肌肉內注射、鞘內或心室內投與。

【0217】在一個實施例中，藉由植入式裝置分配包括布林莫單抗、布林莫單抗變體、帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片

段之單位劑量或經量測劑量的組合物。該裝置可包括監測個體內之參數之感測器。舉例而言，該裝置可包括泵(諸如滲透泵)及視情況相關聯之電子裝置。

【0218】熟習此項技術者將容易顯而易知，可在不偏離本文中所揭示之實施例之範疇的情況下使用適合的等效物進行本文中所描述之方法之其他適合修改及改編。現已詳細描述某些實施例，參考以下實例將更清楚地理解該等實施例，以下實例僅出於說明之目的包括在內且並不意欲具限制性。本文所描述之所有專利、專利申請案及參考案出於所有目的以全文引用的方式併入。

實例

實例1.探討患有復發性或難治性瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之成人個體中布林莫單抗結合帕博利珠單抗的安全性及功效之1b階段開發標記研究概述

【0219】該研究之主要目標為測定患有復發性或難治性(r/r) DLBCL之成人個體中布林莫單抗結合帕博利珠單抗之最大耐受劑量(MTD)。該研究之次要目標為評估患有r/r DLBCL之成人個體中布林莫單抗結合帕博利珠單抗之安全性、功效及藥物動力學(PK)。

【0220】上覆假設在於：在r/r DLBCL中布林莫單抗結合帕博利珠單抗將為可耐受的。

【0221】主要評估指標為劑量限制毒性(DLT)之發生率。次要評估指標為：按Cheson標準(2007)之總反應率(ORR)；按Cheson標準之完全反應(CR)；按ORR、CR及部分反應(PR)之反應持續時間(DOR)；PFS；OS；布林莫單抗PK參數；及帕博利珠單抗PK參數。安全評估指標為不良

效應之發生率及嚴重程度。

【0222】 其為測試r/r DLBCL中布林莫單抗與帕博利珠單抗之組合的開放標記、多中心、1b階段研究。該研究將由2部分組成。第1部分(n=6-50)將測試至多3種不同布林莫單抗目標劑量水平之安全性及滾動6設計中布林莫單抗結合帕博利珠單抗的至多3個時程。(參見表2。) 劑量水平審閱小組(DLRT)將審閱安全性資料以評估可能的藥物效果及DLT。並未基於最後針對第2部分選擇之劑量的個體將在整個研究過程中保持其初始劑量。第2部分(n=36)將由用以評定在所選擇的目標劑量及時程下之PK、安全性及基本功效資料之擴展組組成。第2部分劑量將由來自第1部分之藉由DLRT測定的臨床資料的總體性測定。

分支	所指定介入
實驗：Ib組 布林莫單抗9至28微克加帕博利珠單抗(第1天)。	藥物：布林莫單抗加帕博利珠單抗
實驗：IIb組 布林莫單抗9至28至112微克加帕博利珠單抗(第1天)。	藥物：布林莫單抗加帕博利珠單抗
實驗：IIIb組 布林莫單抗9至28至56微克加帕博利珠單抗(第1天)。	藥物：布林莫單抗加帕博利珠單抗
實驗：Ia組 布林莫單抗9至28微克加帕博利珠單抗(第15天)。	藥物：布林莫單抗加帕博利珠單抗
實驗：IIa組 布林莫單抗9至28至112微克加帕博利珠單抗(第19天)。	藥物：布林莫單抗加帕博利珠單抗
實驗：IIIa組 布林莫單抗9至28至56微克加帕博利珠單抗(第19天)。	藥物：布林莫單抗加帕博利珠單抗
實驗：擴展組 使用其中發現最大耐受劑量之先前組之組 設計	藥物：布林莫單抗加帕博利珠單抗

表2.

【0223】 該研究設計包括：

-21天篩選期：

-8週之布林莫單抗(第一週期)之標準(核心)治療期；

-在可投與至具有穩定疾病(SD)、PR或CR之個體的28天(± 3 天)無布林莫單抗治療期之後的28天之布林莫單抗的第二(鞏固)週期；

-帕博利珠單抗治療直至疾病進展或在無疾病進展的情況下至多35個週期；

-在第15個研究日，針對組Ia中之個體

或

-在第1個研究日，針對組Ib、IIb及IIIb中之個體

或

-在第19個研究日，針對組IIa及IIIa中之個體；及

-在每一方案指定療法之最後一次給藥之30天(+7天)之後的安全性追蹤隨訪。

【0224】 對於後續抗癌療法之存活及收集之追蹤將每12週(± 28 天)出現以用於遵循布林莫單抗安全性追蹤隨訪，自帕博利珠單抗之最後一次給藥持續至多近似24個月。最多86個個體將入選。

【0225】 個體適用性標準之概述：此研究試圖將患有在組織學上經確診之瀰漫性大B細胞淋巴瘤的成人個體入選，該瀰漫性大B細胞淋巴瘤對第一種或後來的治療有頑抗性，或第一次復發或後來復發且已接受至少2種先前療法(其中之一者可為第一線療法)，或在具有充分器官功能之自體HSCT後復發。

【0226】若個體具有理查特轉型作用(在先前慢性淋巴球性白血病之背景下產生之DLBCL)或原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBCL)或具有臨床相關中樞神經系統(CNS)病變(諸如癲癇症、輕癱、失語、中風、嚴重腦損傷、癡呆、帕金森氏病、小腦疾病、器質性腦症候群或精神病)之病史或存在或具有活性非傳染性肺炎之跡象或具有間質性肺病病史，則將不包括該等個體。

【0227】以連續靜脈內輸注(CIVI)形式投與布林莫單抗。布林莫單抗治療之第一週期的持續時間為8週，接著是28天(± 3 天)無布林莫單抗治療間隔。布林莫單抗之初始劑量將為9 $\mu\text{g}/\text{天}$ 且劑量將以每週間隔遞增直至達到目標劑量。若個體符合繼續研究療法之要求，則其可在28天(± 3 天)無治療間隔後接受持續時間為28天的布林莫單抗之另一週期(第2週期：鞏固週期)。鞏固週期劑量將與布林莫單抗之第1週期的前28天相同，以9 $\mu\text{g}/\text{天}$ 開始，劑量每週遞增，直至達到目標劑量。

【0228】將每3週經靜脈內(IV)投與200 mg 帕博利珠單抗，持續30分鐘，在第15個研究日於組Ia中開始，在第1個研究日於組Ib、IIb及IIIb中開始，在第19個研究日於組IIa及IIIa中開始(3週週期)。

【0229】在進行任何研究特定程序之前，自所有個體或法律上可接受之代表人取得書面知情同意書。以下程序可按評定時程發生：病史、人口統計資料、美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態、神經檢查、體檢，包括身高、體重、生命徵象、伴隨藥物治療、不良事件/嚴重不良事件評定、疾病相關事件及病患自述結果(PRO)評定。個體將根據評定時程中概述之時間點接受放射性評估(腦部磁共振成像(MRI)、電腦斷層攝影術(CT)掃描及正電子發射斷層攝影術(PET)掃描)。所收集樣本則用於

當地實驗室試驗，包括：骨髓活檢、腰椎穿刺、化學方法、凝血、血液學(全血球計數(CBC))、免疫球蛋白、尿檢、甲狀腺功能測試、肌酐清除率(CrCl)及驗孕。個體將進一步提供用於中心實驗室試驗之樣本，包括：抗布林莫單抗抗體、抗帕博利珠單抗抗體、免疫套組、血清細胞介素、PK(布林莫單抗及帕博利珠單抗)、用於生物標記物分析之核心或切除活檢體，及藉由次世代定序(NGS)之微量殘存疾病(MRD)，如評定期程中所指示。研究程序之完整清單(包括每一程序之時序)進一步描述於下文且示於圖3至圖6。

【0230】 功效評估指標之點估計值將伴隨著雙側95%信賴區間，包括卡普蘭邁耶(Kaplan Meier)(KM)四分位數、KM比例及二項式比例。藥物動力學將藉由非分區化分析進行。藥效學樣本將藉由敘述性統計學概述。

疾病

【0231】 免疫表型判別為基本診斷程序，其可以鑑別DLBCL且可以將DLBCL進一步分成生發中心(GC)類型(分化叢集(CD)10+或CD10-、B-細胞淋巴瘤6蛋白質(BCL6)+小鼠單株(MUM1-))及非GC類型(CD10-、BCL6-或CD10-、BCL6+、MUM1+；Han等人，2004)。Hans演算法之生發中心/非GC層別法提供寶貴的預後資訊，但支援性資料主要來源於在前利妥昔單抗時代中治療之患者。與單獨使用的環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼松(CHOP)相反，其預後值在接受免疫化學療法治療之患者中較不明顯(Nyman等人，2007)。或者，可利用將DLBCL細分成GC類型、經活化B細胞(ABC)類型以及原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PMBCL)之基因表現分佈(Rosenwald等人，2002)達成預後分化。GC與ABC子類型之間的預

後層別法在接受免疫化學療法之患者中仍然有效(Lenz等人，2008)。

【0232】 GC類淋巴瘤很可能起因於普通GC B細胞且與t(14;18)移位、磷酸酶及張力蛋白同系物(PTEN)之缺失、微核糖核酸(RNA)叢集-17-92 (miR-17-92)之擴增及蛋白53 (p53)突變相關聯。認為ABC淋巴瘤來源於後GC B細胞且其特徵為核因子κ B (NFkB)及Janus激酶(JAK)信號傳導路徑之活化(Lenz及Staudt，2010)。

【0233】 已開發出國際預後指數(IPI)及年齡調整IPI (aaIPI)作為用於基於臨床因素預測結果的模型(國際NHL預後因素項目，1993) (表3)。

IPI		aaIPI	
風險組	IPI因素	風險組	IPI因素
低	0或1	低	0
低中間值	2	低中間值	1
高中間值	3	高中間值	2
高	4或5	高	3

IPI因素:
年齡為60歲以上(不用於aaIPI)
III/IV期疾病
提高之乳酸脫氫酶含量
ECOG效能得分≥2
結外疾病>1個位點(不用於aaIPI)

表3.DLBCL之國際預後指數(IPI). aaIPI=年齡調整國際預後指數；DLBCL=瀰漫性大B細胞淋巴瘤；ECOG=美國東岸癌症臨床研究合作組織。

【0234】 aaIPI廣泛用於臨床試驗之層別及分析。IPI之資料來源於前利妥昔單抗時代，且當免疫化學療法用作第一線治療時，IPI在一些系列中(Sehn等人，2007)而非在其他系列(Ziepert等人，2010)中呈現為較不具有預測性。經修訂版本已在後利妥昔單抗時代中開發且當前仍處於評估中(Sehn等人，2007)。

基本原理

【0235】已在DLBCL中報告PD-L1及可溶PD-L1表現且此等配體之表現與較差預後相關(Andorsky等人，2011)。在血液科惡性疾病中積極探究包括帕博利珠單抗之免疫檢查點抑制劑且該等免疫檢查點抑制劑已表明包括DLBCL之淋巴瘤中之單一試劑活性(Kiyasu等人，2015；Lesokhin等人，2016)。KEYNOTE 013試驗目前測試DLBCL個體之組中的帕博利珠單抗。

【0236】此外，布林莫單抗之臨床前研究已鑑別出PD 1/PD-L1軸作為對於BiTE®介導之療法的抗性之潛在機制的參與。在r/r ALL中，已在接受布林莫單抗(Köhne等人，2015)及在藉由CD33/CD3 BiTE®抗體構築體AMG 330 (Krupka等人，2016)之急性骨髓性白血病(AML)細胞之PD-1/PD-L1軸增強裂解的活體外阻斷之患者的淋巴母細胞上觀測到PD-L1之上調。根據此等資料，使用經工程設計以異位過度表現個別T細胞配體之AML細胞株，Lazlo等人表明PD L1及PL L2之表現顯著降低AMG 330之抗白血病活性(Lazlo等人，2015)。類似地，Kenderian等人，(2016)示出利用CD 123嵌合抗原受體t細胞(CAR-T)或CD-33 CAR-T培育初次AML樣本引起在AML T細胞上之PD-1及AML胚細胞上之PD L1的顯著上調。使用AML異種移植模型，其表明阻斷PD-1抗體加CD-33或CD-123 CAR-T之組合藉由顯著延長存活而增強單一試劑之抗白血病活性。利用CEA BiTE對於PD-1及PD-L1之活體外雙重阻斷增強在實體腫瘤上之BiTE的溶胞活性(Osada等人，2015)。最後，患有ALL之兒科患者展現出在白血病母細胞上之PD-L1的表現增加，且用布林莫單抗及帕博利珠單抗之組合治療係可行的且誘導患有ALL復發性alloHSCT之兒科患者的反應(Feuchtinger等人，2015)。總之，此等資料表明帕博利珠單抗可釋放對內

源性腫瘤抗原之多株免疫反應以及增強由布林莫單抗引發之CD-19特異性免疫反應，潛在地產生協同效應。

帕博利珠單抗劑量選擇

【0237】 經規劃在此試驗中進行研究之帕博利珠單抗的劑量為200 mg Q3W。最近在美國及若干其他國家中經批准用於治療黑素瘤個體之劑量為2 mg/kg Q3W。下文概述關於用於選擇200 mg Q3W之基本原理的資訊。

【0238】 在KEYNOTE-001中，進行開放標記1期研究以評估帕博利珠單抗在經投與作為單一療法時之安全性、耐受性、PK及藥效學(PD)及抗腫瘤活性。此試驗之劑量遞增部分評估每2週(Q2W)投與之三個劑量水平：1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg，且劑量擴展組評估患有晚期實體腫瘤之個體的2 mg/kg Q3W及10 mg/kg Q3W。所有劑量水平具有良好耐受性且未觀測到劑量限制性毒性。帕博利珠單抗之此首次人體研究示出靶標參與之跡象及在所有劑量水平下之腫瘤尺寸減小之客觀跡象。並未鑑別出MTD。另外，已完成對以2 mg/kg相對10 mg/kg Q3W之劑量接受帕博利珠單抗的黑素瘤個體的兩種隨機組評估，且亦完成評估10 mg/kg Q3W對10 mg/kg Q2W的一個隨機組。臨床功效及安全資料展現出缺乏在跨越劑量之功效或安全概況方面的重要差異。

【0239】 整合體有跡象表明，預期200 mg每3週(Q3W)會提供對2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W及10 mg/kg Q2W的類似反應。此前，已在患有劑量在2 mg/kg與10 mg/kg之間的範圍中的黑素瘤之個體中發現功效及安全性之平坦帕博利珠單抗暴露-反應關係。預期200 mg Q3W之暴露處於此範圍內且將接近以2 mg/kg Q3W劑量獲得之彼等暴露。

【0240】已開發出群體藥物動力學(PK)模型，其表徵體重及其他患者共變數對暴露之影響。帕博利珠單抗之PK概況與其他人類化單株抗體之PK概況一致，該等其他人類化單株抗體通常具有低間隙及有限分佈體積。預測自200 mg固定劑量之暴露的分佈與用2 mg/kg劑量獲得之彼等分佈有相當大的重疊，且重要的是將在黑素瘤中所確立的暴露範圍內的個別患者暴露維持為與最大臨床反應相關聯。帕博利珠單抗之藥物動力學特性，且具體而言在間隙及分佈體積方面之重量依賴性，與相對於固定劑量之基於重量的劑量沒有一致的有意義優點。

【0241】在轉化為其他腫瘤指示時，可預期如在患有黑素瘤之個體中觀測到的功效與安全性之類似平坦的暴露-反應關係，係因為經由免疫系統活化而非經由與腫瘤細胞之直接相互作用驅動帕博利珠單抗之抗腫瘤效應，從而使其獨立於特異性腫瘤類型。此外，患有黑素瘤、NSCLC及其他腫瘤類型之個體之可用PK結果在腫瘤類型當中支援在所測試劑量下獲得之藥物動力學暴露的有意義差異的缺乏。因此，200 mg Q3W固定給藥方案同樣被視為用於其它腫瘤指示的適當固定劑量。

【0242】固定劑量方案將使給藥方案簡化為對於醫師而言更方便且減少給藥誤差之可能性。固定給藥流程亦將降低在治療設施處之物流鏈中的複雜度並減少損耗。現有資料表明200 mg Q3W作為帕博利珠單抗之適當劑量。

布林莫單抗劑量選擇

【0243】三種目標劑量將潛在地在第1部分中在劑量遞增設計中測試，以28 μ g/天之最低布林莫單抗目標劑量開始，主焦點為鑑別安全組合劑量。布林莫單抗將以逐步方式遞增直至達到適當目標劑量為止。此給藥

範式係基於來自NHL (包括DLBCL)之第1階段研究MT103-104及DLBCL中之第2階段研究MT103-208的安全性及功效資料，其中測試呈單一療法形式之布林莫單抗。

【0244】 已實施布林莫單抗之分步給藥以減輕與過度T細胞活化及細胞介素釋放相關聯之不良事件的可能性。布林莫單抗與血清細胞介素(尤其係IL-6、IL-10及IFN- γ)之暫時升高相關聯，細胞介素升高大部分發生在遵循布林莫單抗之初始劑量的前兩天內(Armand等人，2013)。

【0245】 因此，潛在地與T細胞活化及細胞介素釋放有關的不良事件(諸如細胞介素釋放症候群(CRS)及神經事件)在開始布林莫單抗治療時更頻繁。已展示出逐步給藥使細胞介素釋放衰減且降低先前研究(MT103-104及MT103-208)中之彼等事件的發生/嚴重程度。

【0246】 在MT103-208研究中，3級或更高級神經治療緊急不良事件(TEAE)經報導於接受逐步給藥之21.7%個體及接受平坦給藥之100%個體中，其中平均發病時間為18天。在MT103-208中未報導CRS，而在r/r ALL中之研究MT103-211時在2%個體中報導3級CRS，其中平均發病時間為2天。

【0247】 第2部分將由擴展組組成以保證充分安全性且收集PK資料。布林莫單抗目標劑量將基於來自第1部分之安全性資料。

【0248】 為將CRS及神經事件之風險降至最低，所有患者將針對各布林莫單抗輸注開始及劑量增加接受預防性地塞米松：在6至12個小時及在輸注之前1小時經口20 mg。在CRS之徵象的情況下，將每日3次經口給予8 mg地塞米松，持續至多72個小時。

設計及布林莫單抗遞增/降級規則

第1部分

【0249】 對於第1部分，在圖1之流程中概述組1a中之個體入選。以連續靜脈內輸注(CIVI)給藥布林莫單抗8週。初始劑量為9 $\mu\text{g}/\text{天}$ 且劑量，在7天後劑量遞增至28 $\mu\text{g}/\text{天}$ 之目標劑量。圖9展示組1a之狀態概觀。圖10展示單一個體概觀(組1a)。

【0250】 取決於耐受性，布林莫單抗之目標劑量將在組IIa及IIb中增加至最大112 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，在組IIIa及IIIb中可能降級至56 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。藉由靜脈內(IV)輸注以Q3W給藥200 mg帕博利珠單抗，在第15研究日於組Ia中開始，將在第1研究日於組Ib、IIb及IIIb中開始，且將在第19研究日於組IIa及IIIa中開始。

【0251】 不符合試驗用產品(IP)中止標準的個體有資格用於布林莫單抗之第二週期(鞏固)，其係由28天(± 3 天)無布林莫單抗治療間隔後之28天的CIVI組成。在所指定組中，布林莫單抗將以9 $\mu\text{g}/\text{天}$ 開始且每7天遞增至布林莫單抗的最大目標劑量。

【0252】 個體將入選至第1部分，其中每組有多至6個個體入選。在任何組中，假定充分耐受性(≤ 1 DLT)，多至10個個體可入選以確保充分安全性且收集PK資料。將藉由DLRT作出組擴展之決策。

【0253】 布林莫單抗之MTD將定義為6個個體中至多1個經歷DLT或最大投與劑量(MAD)之劑量。欲測試之MAD將為112 $\mu\text{g}/\text{天}$ (組IIa及IIb)。MTD定義研究之停止規則。將替換第1部分中達到目標劑量之前中止治療的個體。

【0254】 在考慮一般風險：效益比的情況下，DLRT將審閱第1部分中之可用資料來判定布林莫單抗是否安全及可耐受，如由DLT標準所定

義。在符合以下標準中之任一者時DLRT將會面：兩個或更多個個體已經歷組中之DLT；六個個體入選組中且所有個體已完成DLT觀察期；及在組擴展至10的情況下，在所有個體已完成DLT觀察期之後，DLRT亦可會面。

【0255】 基於臨床資料之總體性，若更多資料之收集被認為正當，則DLRT可建議組擴展至最多10個個體。

第2部分

【0256】 對於第2部分，將基於布林莫單抗與帕博利珠單抗之組合之安全性及第1部分中根據DLRT確立之布林莫單抗的MTD來判定劑量。第2部分將由擴展組組成以進一步收集安全性及PK資料以及提供對布林莫單抗與帕博利珠單抗之組合之功效的基本估計。將監測劑量限制性毒性以確保其並未達到預定義臨限值25%。若達到此臨限值，則DLRT將基於可用資料之總體性判斷變為第1部分階段1中測試之另一劑量/時程。下文論述DLT邊界及研究評估指標之細節。

包括標準

【0257】 為了有資格參與此試驗，個體必須符合以下標準：在開始任何研究特定程序之前，個體已提供書面知情同意書；在有知情同意書時年齡 ≥ 18 歲；在組織學上確診DLBCL，其對第一種或後來的治療有頑抗性，或第一次或後來復發且已接受至少2種先前療法(其中之一者可為第一線療法)或復發的後自體處理；具有經定義為至少1個病灶的可量測疾病，該病灶可按至少2個尺寸利用螺旋電腦化斷層攝影術(CT)掃描精確量測(最小量測必須為最長直徑 > 15 mm或短軸 > 10 mm)；展現充分器官功能；最近的先前化療之毒性作用消退至級別1或更低級別(除禿髮之外) (若個體接

受大手術或 >30 Gy之放射療法，則其必須已自毒性恢復及/或具有來自介入之併發症)；有生育潛能之女性個體在接受第一劑量之研究藥劑之前的72小時內經陰性尿檢或血清孕檢(若尿檢為陽性的或無法確認為陰性的，則將需要血清孕檢)；有生育潛能之女性個體必須願意使用適當避孕方法持續整個研究過程直至在研究藥劑之最後一次給藥之後的120天(若此為個體之常見生活方式及較佳避孕法，則禁食係可接受的)；有生育潛能之男性個體必須同意使用適當避孕方法，其以研究療法之第一次給藥開始，直至在研究療法之最後一次給藥之後的120天(若此為個體之常見生活方式及較佳避孕法，則禁食係可接受的)；美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態 ≤ 2 ；在研究員之觀點中 ≥ 12 週之預期壽命；及個體必須能夠在治療開始之後提供可評估的核心或切除活檢體(對於難治性疾病，在研究治療之第一天之前收集至多3個月的活檢組織係可接受的；對於復發性疾病，在研究治療之第一天之前收集至多28天的活檢體係可接受的)。

排除標準

【0258】符合以下排除標準中之任一者的個體將沒有資格參與此研究：理查特轉型作用(在先前慢性淋巴球性白血病之背景下產生之DLBCL)或PMBCL；具有臨床相關CNS病變(諸如癲癇症、輕癱、失語、中風、嚴重腦損傷、癡呆、帕金森氏病、小腦疾病、器質性腦症候群或精神病)之病史或存在；具有適合於以治療意圖投與之局部療法的疾病；當前接受另一研究用裝置或藥物研究中之治療，或自結束另一研究用裝置或藥物研究上之治療以來少於30天。三十天係自方案指定療法之第1天計算；診斷出免疫缺乏或接受全身類固醇療法(在每日超過10 mg之潑尼松等

效物之劑量下)或在方案指定療法之第一次給藥之前的7天內的任何其他形式之免疫抑止療法(可在諮詢發起人之後審批通過皮質類固醇之生理劑量之使用)；已在研究治療之第一天之前的30天內投與先前的抗癌單株抗體，或由於超過28天以前投與試劑而尚未自不良事件恢復(亦即，≤1級或處於基線)；已在研究治療之第一天之前的14天內進行先前化療、靶向小分子療法或放射療法，或由於先前已投與之試劑而尚未自不良事件恢復(亦即，≤1級或處於基線) (具有≤2級神經病變或≤2級禿髮的個體係此標準之例外且可有用於研究的資格)；在最後5年內或超過5年以前經歷先前同種異體HSCT，但具有需要全身治療之活性移植體對抗宿主疾病(GvHD)；已在治療開始之前的6週內接受自體HSCT；要求在研究治療之第一天之前的14天內輸注血液產品(包括血小板或紅細胞)或投與群落刺激因子(包括顆粒球刺激因子、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子或重組紅血球生成素)；在過去3年內具有除了以治療意圖治療之惡性病之外的其他惡性病之病史，且在入選之前沒有存在≥3年的已知活動性疾病且由治療醫師感覺復發風險低，經適當治療之非黑素瘤皮膚癌或惡性雀斑樣痣而無疾病跡象，經適當治療之原位子宮頸癌而無疾病跡象，經適當治療之乳房乳腺管原位癌而無疾病跡象，前列腺上皮內贅瘤形成而無前列腺癌之跡象，或經適當治療之尿道上皮乳頭狀非侵入性癌瘤或原位癌；具有已知活動性CNS癌轉移及/或癌性腦膜炎(先前治療了腦轉移瘤之個體可參與，限制條件為其在試驗治療之第一次給藥之前穩定(藉由成像而無進展跡象(使用相同成像儀器治療(磁共振成像(MRI)或CT掃描)用於各次評定)，持續至少28天，且任何神經症狀已返回至基線)，並非新或腫大的腦轉移瘤跡象，且在方案指定療法之前不使用類固醇，持續至少7天——此異例外並不包括經排除

而不管臨床穩定性如何之癌性腦膜炎)；具有活動性自體免疫疾病，其在過去2年內需要全身治療(亦即，在使用疾病調節劑的情況下，皮質類固醇或免疫抑止藥物) (替代療法(例如甲狀腺素、胰島素、或針對腎上腺或垂體不足之生理皮質類固醇替代療法，等)不被視為全身治療之形式)；具有需要類固醇之(非傳染性)肺炎或當前肺炎的病史；具有間質性肺病病史；具有需要全身療法之不可控活動性感染；懷孕或正在哺乳，或預期在試驗之經計劃持續時間內懷孕或成為孩子父親，以篩選隨訪開始直至試驗治療之最後一次給藥之後120天；已接受利用抗PD-1、抗PD-L1或抗PD-L2試劑之先前療法，或若個體先前參與Merck MK-3475 (帕博利珠單抗)臨床試驗；已接受先前抗CD19導入式療法；對研究藥物調配物之免疫球蛋白或任何其他組分具有已知超敏性；具有人類免疫不全病毒(HIV) (HIV 1及/或HIV 2抗體)之已知歷史；具有已知活動性B型肝炎(例如反應性B型肝炎抗原(HBsAg))或C型肝炎(例如偵測到HCV RNA (定量))；已在方案指定療法之規劃開始的30天內接受活疫苗；個體有可能不會用於完成所有方案要求的研究隨訪或程序，及/或儘可能遵守個體及研究者所瞭解的所有必需的研究程序；或任何其他臨床上顯著病症、病況或疾病(除上文所概述之病症、病況或疾病以外)之歷史或跡象，其表明在研究員或醫師的觀點中，若受到諮詢，將對個體安全性造成風險或干擾研究評估、程序或完成。

治療程序

【0259】 將供應布林莫單抗作為4 mL一次性玻璃注射小瓶，該等玻璃小瓶含有在利用注射用無菌水重配之後用於IV輸注的無菌、無防腐劑的白色至灰白色凍乾粉末。將不會向臨床部位提供用於布林莫單抗之重配及

注射所需之注射用無菌水及供應器。

【0260】 為製備用於連續靜脈內輸注(CIVI)之布林莫單抗，用注射用無菌水重配凍乾粉末。將經重配溶液添加至含有0.9% NaCl及產物特定安定劑(IV溶液安定劑)的輸液袋。IV溶液安定劑用以防止將布林莫單抗吸附至輸注組件之表面。將IV溶液安定劑以無菌、無防腐劑、透明、無色至略黃色液體濃縮物的形式供應於10 mL一次性玻璃注射小瓶中。

【0261】 以CIVI之形式投與布林莫單抗。輸液袋將由基於方案及基於布林莫單抗之恰當投與進行訓練之現場護理或家庭保健人員改變。布林莫單抗治療之第一週期的持續時間為8週(參見圖1)。

【0262】 第一週期之後係28天(± 3 天)無布林莫單抗治療間隔。不符合在無布林莫單抗治療間隔後中止的標準的彼等個體接著可接受持續時間為28天的布林莫單抗之鞏固週期(第2週期)。在第1週期及鞏固週期兩者中，布林莫單抗之初始劑量將為9 μ g/天且劑量將以7天間隔遞增直至達到目標劑量為止。劑量及時程概述於下。

【0263】 若可能，則不應中斷藥物投與。在輸注中斷之情況下，歸因於任何技術或成長原因，中斷應儘可能地短且輸注在可能最早時間繼續。應記錄長於1小時之各中斷。地塞米松術前用藥之投與將如下文所描述發生。若輸注中斷，則在可能的情況下，總輸注時間應等於第一週期中之56天或第二週期中之28天。

【0264】 高於所欲布林莫單抗劑量(每天)之至多10%的劑量可能不需要特異性介入。在劑量過度或藥療誤差的情況下，應立即停止輸注。推薦根據標準醫學實踐之常規支援性及症狀性護理。一旦個體穩定且並未觀測到歸因於布林莫單抗之臨床相關安全性結果，則可在諮詢Amgen醫療監

測器之後考慮在正確劑量下之布林莫單抗的重續。

【0265】 對於布林莫單抗，高於所欲劑量之大於10%的劑量將被視為臨床上重要的且在「其他醫學上重要的嚴重事件」之標準下分類為嚴重不良事件。若過度劑量導致額外不良事件，則應謹慎跟蹤個體直至毒性之所有徵象消退且已根據方案之第9部分記錄/報導不良事件。

【0266】 方案指定之療法之劑量、開始及停止日期/時間及批號應記錄於各個體之CRF上。輸液袋之日期及時間變化，所有輸注開始及停止時間及任何劑量修改亦應精確記錄。

【0267】 一旦不良事件消退至1級或更低級別持續至少7天，劑量減少之個體將具有在其指定劑量組內再遞增至較高劑量水平的選項。

【0268】 可在調查員之監督下在醫院執行輸注之重新開始。在重新開始布林莫單抗之前，必須如表7中所描述來投與用地塞米松之術前用藥。若適用，應在醫院或在門診環境中隔夜觀測重新開始之後的個體之可能的副作用。

【0269】 除了上述事件之外，若根據調查員之判斷出於安全原因為必需的，則劑量可臨時或永久減少。

【0270】 在以降低之水平給藥至少7天後，劑量可增回至下一較高劑量水平。由與布林莫單抗相關之不良事件引起的超過14天之輸注中斷將導致治療之永久中止。在物流有困難之情況下，治療之重新開始可推遲至多另外7天，而不會導致永久治療中止。若任何臨床/實驗室不良事件被視為在醫學上相關的，則亦可在由調查員自行決斷時中斷或永久中止治療。

【0271】 在細胞介素釋放之徵象的情況下，必須以最大 $3 \times 8 \text{ mg/天}$ 之劑量經口或IV投與地塞米松，持續至多72個小時。

帕博利珠單抗劑量、投與及時程

【0272】 試驗治療應儘可能接近於對個體進行分配/指派之日期開始。待用於此試驗之帕博利珠單抗治療於下文概述於表4中。

【0273】 對於組Ia，帕博利珠單抗給藥時程及相關評定提供於圖3及圖4中，對於群Ib、IIb及IIIb，提供於圖5中，且對於組IIa及IIIa，提供於圖6中。將使用30分鐘的IV輸注以200 mg之劑量投與帕博利珠單抗。部位應盡一切努力以將使輸注時序儘可能接近30分鐘作為目標。然而，鑑於輸注泵在部位之間的可變性，准許-5分鐘與+10分鐘之間的窗口(亦即，輸注時間為30分鐘-5分鐘/+10分鐘)。

【0274】 對於此試驗，過度劑量之帕博利珠單抗將被定義為 ≥ 1000 mg (該劑量之5倍)的帕博利珠單抗。在治療過度劑量之帕博利珠單抗時，無可用特定資訊。在過度劑量之帕博利珠單抗的情況下，應嚴密地觀測個體之毒性徵象。若在臨牀上指定，則應提供適當支援性治療。

藥物	劑量/效能	給藥頻率	最大給藥長度	投與途徑	方案	用途
帕博利珠單抗	200 mg	每21天	至多35個週期	靜脈內	各週期之第1天)，在第15個研究日(組Ia)開始，在第1個研究日(組Ib、IIb及IIIb)開始，在第19個研究日(組IIa及IIIa)開始。 (21天週期)	實驗

表4.試驗性治療

【0275】 在各治療週期之前6至12個小時及給藥步驟之前1個小時需要用地塞米松進行必選術前用藥以便防止CRS由布林莫單抗治療產生。在由於不良事件或技術/物流問題引起的給藥中斷之後，在重新開始布林莫單抗之前亦將需要地塞米松術前用藥。細節參考表5。

治療階段	目標個體：	地塞米松劑量
在各布林莫單抗治療週期之前及在各劑量級增加之前的給藥前地塞米松	所有個體	地塞米松20 mg IV：在各治療週期中之治療開始之前1小時內，且在給藥步驟之前1小時內(增加)
由不良事件引起之輸注中斷/劑量修改或由技術/物流事件引起之中斷	中斷治療>4個小時之個體	地塞米松20 mg IV：在治療重新開始之前1小時內
在CRS之徵象的情況下	具有CRS之徵象的個體	地塞米松，在8 mg/天 (24 mg/天)之3種劑量中的最大劑量下經口或IV，持續至多72個小時。隨後應經4天逐步減少劑量。
歸因於神經事件之輸注中斷/劑量修改	具有神經事件之個體	應以至少24 mg/天之劑量投與地塞米松至多72個小時。隨後將經4天逐步減少地塞米松。

表5.地塞米松給藥前治療及事件。

【0276】 必須使用經批准由其中個體正進行治療之國家的適當管理機構使用的輸注泵來投與布林莫單抗。布林莫單抗輸注溶液將在IV輸注用袋中製備且經由與IPIM中所描述之試驗用產品相容的輸注管線遞送。輸注用布林莫單抗最終溶液在任何時間均不應與泵接觸。

研究程序

評定時程

【0277】 圖3至圖6描繪在每次隨訪時需要之程序之概述。

疾病評定標準

【0278】 將使用對惡性淋巴瘤標準之經修訂反應標準來評估抗腫瘤

活性(Cheson等人，2007) (圖7)。國際工作組標準將藉由網站應用作為評定疾病反應之主要措施及作為關於疾病狀態之所有方案指導原則的基礎(例如，中止研究療法)。

【0279】亦將藉由獨立中心審閱評估抗腫瘤活性，作為使用Lugano分類之探測性分析之部分(Cheson等人，2014)。藉由CT/PET之淋巴瘤反應評定係基於對惡性淋巴瘤之國際工作組反應標準(Cheson等人，2007)。使用Cheson分類(利用部位放射學讀取之調查員評定)之現場抄表將用於判定個體適用性及用於個體管理。發起人亦將接受放射性影響且可藉由中心供應商進行對個體適用性及治療反應之回溯性分析。中心供應商將使用Lugano及Cheson分類評定淋巴瘤反應。淋巴瘤B症狀之評定將隨著各淋巴瘤疾病反應評定而出現(圖8)。

藥物動力學評定

布林莫單抗

【0280】所有接受布林莫單抗之個體將需要藥物動力學(PK)評定。在組Ia、Ib、IIb及IIIb中，將在週期1中在第1天(給藥前，9 $\mu\text{g}/\text{d}$ 輸注開始後4、6、8 h)、第2天(任何時間)、第8天(28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 輸注開始後6至10 h)、第10天(任何時間)、第15天(在組IIb中112 $\mu\text{g}/\text{d}$ 輸注及在組IIIb中56 $\mu\text{g}/\text{d}$ 輸注開始後6至10 h，或在組Ib中連續投與28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 劑量之情況下的任何時間，或帕博利珠單抗輸注在組Ia中結束後之1小時)、第22天(任何時間)、第29天(任何時間)及第43天(任何時間)收集布林莫單抗樣本。在組IIa及IIIa中，將在週期1中在第1天(給藥前，9 $\mu\text{g}/\text{d}$ 輸注開始後4、6、8小時)、第2天(任何時間)、第8天(28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 輸注開始後6至10小時)、第10天(任何時間)、第15天(在組IIa中112 $\mu\text{g}/\text{d}$ 輸注及在組IIIa中56 $\mu\text{g}/\text{d}$ 輸注開始後6至

10小時)、第19天(結束帕博利珠單抗輸注之後1小時)、第26天(任何時間)及第40天(任何時間)收集布林莫單抗樣本。

帕博利珠單抗

【0281】 所有接受帕博利珠單抗之個體將需要藥物動力學評定。對於組Ia，將在以下輸注之前的給藥前（在輸注之前24小時內）收集PK樣本：在帕博利珠單抗治療之第一天(第15個研究日)及在第2個帕博利珠單抗週期(第36個研究日)、第4個帕博利珠單抗週期(第78個研究日)、第6個帕博利珠單抗週期(第120個研究日)及第8個帕博利珠單抗週期(第162個研究日)，隨後每4個週期。將在帕博利珠單抗治療之第一天(第15個研究日)，接著在帕博利珠單抗之第1週期的第2天(第16個研究日)、第8天(第22個研究日)及第15天(第29個研究日)、第8週期第1天(第162個研究日)及在帕博利珠單抗中止之後30天輸注後30分鐘收集PK給藥後樣本。

【0282】 對於組Ib、IIb及IIIb，將在以下輸注之前的給藥前（在輸注之前24小時內）收集PK樣本：在帕博利珠單抗治療之第一天(第1個研究日)及在第2個帕博利珠單抗週期(第22個研究日)、第4個帕博利珠單抗週期(第64個研究日)、第6個帕博利珠單抗週期(第106個研究日)及第8個帕博利珠單抗週期(第148個研究日)，隨後每4個週期。將在帕博利珠單抗之第一天(第1個研究日)，接著在帕博利珠第1週期的第2天(第2個研究日)、第8天(第8個研究日)及第15天(第15個研究日)、第8週期第1天(第148個研究日)及在帕博利珠單抗中止之後30天輸注後30分鐘收集PK給藥後樣本。

【0283】 對於組IIa及IIIa，將在以下輸注之前的給藥前（在輸注之前24小時內）收集PK樣本：在帕博利珠單抗治療之第一天(第19個研究

日)及在第2個帕博利珠單抗週期(第40個研究日)、第4個帕博利珠單抗週期(第82個研究日)、第6個帕博利珠單抗週期(第124個研究日)及第8個帕博利珠單抗週期(第166個研究日)，隨後每4個週期。

【0284】 對於組IIa及IIIa，將在帕博利珠單抗治療之第一天(第19個研究日)，接著在帕博利珠單抗之第1週期的第2天(第20個研究日)、第8天(第26個研究日)及第15天(第33個研究日)、第8週期第1天(第166個研究日)及在帕博利珠單抗中止之後30天輸注後30分鐘收集帕博利珠單抗PK給藥後樣本。

【0285】 帕博利珠單抗PK樣本應在如評定時程(圖3-6)所定義的研究隨訪期間完成。

免疫球蛋白

【0286】 將在評定時程(圖3)中概述之時間點收集免疫球蛋白(僅IgG)，以偵測低γ球蛋白血症或免疫變化。

抗體測試程序

【0287】 將在如評定時程(圖3-8)中所概述之時間點收集血液樣本，以量測抗布林莫單抗及抗帕博利珠單抗結合抗體。

【0288】 可對於結合抗體測試呈陽性的樣本進一步定性以下：數量/滴度、同型、親和力、活體外中和活性及免疫複合體之存在。可獲得額外血液樣本，以排除研究期間之抗藥物抗體。

【0289】 亦可要求結合抗體測試呈陽性且具有臨床後遺症(認為可能與抗布林莫單抗或抗帕博利珠單抗抗體反應相關)之個體，返回進行額外追蹤測試。

生物標記物研發

藉由流式細胞測量術之免疫組

【0290】 對於關於布林莫單抗之個體，此分析將用於監測周邊血液中之淋巴球(B細胞及T細胞群體)及白血球群體(白血球、淋巴球、單核球及顆粒球)的變化。治療期中之侵襲性樣本收集之基本原理，係為了較佳理解T細胞反應之作用機制以及可能抗藥性機制。

【0291】 收集時程為廣泛的，以確保收集充足資料來較佳理解由雙重試劑療法引起的T細胞反應的作用機制、與反應的相關性以及不良事件。在組Ia、Ib、IIb及IIIb中，將在第1、2、3、8、10、22、43及64天收集樣本。在組IIa及IIIa中，將在第1、2、3、8、10、19、40及64天收集樣本。所有樣本將在僅布林莫單抗之第一(誘導)週期收集。免疫組樣本必須在地塞米松術前用藥之後但在布林莫單抗療法開始之前不超過15分鐘抽取。

血清細胞介素

【0292】 為了監測免疫效應細胞之活化，將按照評定時程收取血液樣本以量測周邊血液細胞介素水準。在組Ia、Ib、IIb及IIIb中，將基於先前第2階段布林莫單抗試驗，在第1、2、3、8、15及22天收集血液樣本。在組IIa及IIIa中，將在第1、2、3、8、15及19天收集血液樣本。所有樣本將在僅布林莫單抗之第一(誘導)週期收集。細胞介素樣本必須在地塞米松術前用藥之後但在布林莫單抗療法開始之前不超過15分鐘抽取。在≥3級神經事件或CRS之情況下，亦應收集血液樣本以用於細胞介素量測。

藉由NGS (次世代定序)之MRD

【0293】 MRD之存在或不存在變為一種在血液科惡性疾病中越來越重要的量測，且已成為在其他布林莫單抗研究中之治療反應的深度及品質

的關鍵量測。儘管DLBCL中之MRD量測為一個相對新生的領域，但研究已表明具有可偵測MRD之個體相較於不具有可偵測疾病之彼等個體在治療之後的不良結果(Roschewski等人, 2015)。將在篩選時收集血液及腫瘤組織樣本，且將藉由NGS來評定在第10週或第一疾病反應評定(若在第10週之前進行)及MRD時的血液樣本。

藥物遺傳研究

【0294】 若個體同意此研究之視情況存在的藥物遺傳部分，則可進行PAXgene分析。此視情況存在之藥物遺傳學分析聚焦於遺傳基因變異，以評價其與疾病之可能相關性及/或對於在此研究中所使用之療法的反應性。視情況存在之研究之目標包括使用遺傳標記以幫助研究癌症，及/或以鑑別對於布林莫單抗及/或帕博利珠單抗可具有陽性或陰性反應的個體。對於同意此分析之個體，可分析DNA。

次要評估指標

【0295】 將計算以下次要評估指標：

按Cheson標準之ORR (包括CR及PR)；

按Cheson標準之CR速率；

PFS將計算為：自第一次給藥布林莫單抗之日直至根據中心審查診斷進展淋巴瘤之日或死亡日(無論哪個最早)的時間。存活且未進展之個體將在腫瘤評定最後之日進行檢查。將不計算參與劑量組未選擇進行延展部分之個體的無進展存活期；

OS將計算為：自第一次給藥布林莫單抗之日直至歸因於任何原因之死亡的時間。將在已知存活之最後之日檢查在觸發分析之日存活的個體。若已知存活之最後之日係在觸發分析之日之後，則將在分析觸發日檢查個

體；

將僅計算達成ORR、CR或PR之個體至ORR、CR及PR的DOR。將自第一次達成反應、CR或PR之日直至指示復發事件或死亡(無論哪個首先發生)之疾病評定的最早日，計算為持續時間。將在個體最後疾病評定日檢查不具有復發事件的個體。若最後疾病評定之日係在觸發分析之日之後，則將在分析觸發日檢查個體。靈敏性分析將檢查在alloHSCT時接受alloHSCT的個體，除非在alloHSCT之後，不存在評定，在此情況下，在alloHSCT之前的最後評定將用作檢查時間；

將判定布林莫單抗PK參數；以及

將判定帕博利珠單抗PK參數。

參考文獻

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

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

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

4232-4244.

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

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

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

【0302】 Bellati F, Visconti V, Napoletano C,等人, Immunology of gynecologic neoplasms: analysis of the prognostic significance of the immune status. *Curr Cancer Drug Targets.* 2009;9(4):541-565.

【0303】 Blank C, Brown I, Peterson AC,等人, PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2004;64(3): 1140-1145.

【0304】 Amgen Blinatumomab Investigator's Brochure. Thousand Oaks, CA. Amgen Inc.

【0305】 Bremnes RM, Al-Shibli K, Donnem T,等人, The role of

tumor-infiltrating immune cells and chronic inflammation at the tumor site on cancer development, progression, and prognosis: emphasis on non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(4):824-833.

【0306】 Brookmeyer R and Crowley J. A confidence interval for the median survival time. *Biometrics.* 1982;29-41.

【0307】 Chang WJ, Du Y, Zhao X, Ma LY, Cao GW. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(16):4586-4596.

【0308】 Cheng X, Veverka V, Radhakrishnan A,等人，Structure and interactions of the human programmed cell death 1 receptor. *J Biol Chem.* 2013;288(17):11771-11785.

【0309】 Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF,等人，Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3068.

【0310】 Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME,等人，Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-586.

【0311】 Clopper CJ and Pearson EG. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934;26(4):404-413.

【0312】 Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces

regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(9):4275-4280.

【0313】 Dang, Nam H,等人, Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab (R-InO) versus chemotherapy for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). ASCO Annual Meeting Proceedings. 2014;32(15).

【0314】 Disis ML. Immune regulation of cancer. J Clin Oncol. 2010;28(29):4531-4538.

【0315】 Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C,等人, Extremely potent, rapid and costimulation independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single chain bispecific antibody. Int J Cancer. 2002;100(6):690-697.

【0316】 Dunn GP, Dunn IF, Curry WT. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human glioma. Cancer Immun, 2007;7:12.

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

【0318】 Feuchtinger T, Feucht J, Kayser S,等人, Leukemia Related Co-Stimulation/Co Inhibition Predict T Cell Attack of Acute Lymphoblastic Leukemia Mediated by Blinatumomab. Blood, 2015;126:3764.

【0319】 Fiona K and Ruth P. Radioimmunotherapy (RIT) in non-

Hodgkin lymphoma. Targeted Oncology, 2007;2(3):173-179.

【0320】 Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Oncogene. 2004; 23(38):6524-6534.

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

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

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

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

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

【0326】 Goy A, Younes A, McLaughlin P, 等人, Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-

Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):667-675.

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

【0328】 Hartge P and Wang SS. Overview of the etiology and epidemiology of lymphoma. *Non Hodgkin's Lymphomas.* Lippincott, Philadelphia, 2004. 711-727.

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

【0330】 Hlubocky FJ, Webster K, Beaumont J, Cashy J, Paul D, Abernethy A, Syrjala KL, Von Roenn J, Cella D. A preliminary study of a health related quality of life assessment of priority symptoms in advanced lymphoma: the National Comprehensive Cancer Network-Function Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma Symptom Index. *Leuk Lymphoma.* 2013;43(9):1942-1946.

【0331】 Huang X, Venet F, Wang YL, 等人， PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(15):6303-6308.

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

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

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

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

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

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

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

【0339】 Köhnke T, Krupka C, Tischer J, Knösel T, Subklewe M. Increase of PD-L1 expressing B precursor ALL cells in a patient

resistant to the CD19/CD3-bispecific T cell engager antibody blinatumomab. *J Hematol Oncol.* 2015;8(1):111.

【0340】 Krupka C, Kufer P, Kischel R, 等人, Blockade of the PD-1/PD-L1 axis augments lysis of AML cells by the CD33/CD3 BiTE antibody construct AMG 330: reversing a T cell induced immune escape mechanism. *Leukemia.* 2016;30(2):484-491.

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

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

【0343】 Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1417-1429.

【0344】 Lenz G, Wright GW, Emre NC, 等人, Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(36):13520-13525.

【0345】 Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, 等人, Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase 1b Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(23):2698-2704.

【0346】 Lin DY, Tanaka Y, Iwasaki M, 等人, The PD-1/PD-L1

complex resembles the antigen binding Fv domains of antibodies and T cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(8):3011-3016.

【0347】 Liu F, Lang R, Zhao J, 等人, CD8(+) cytotoxic T cell and FOXP3(+) regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(2):645-655.

【0348】 Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87(2):146-171.

【0349】 Mathai AM, Kapadia MJ, Alexander J, Kernochan LE, Swanson PE, Yeh MM. Role of Foxp3-positive tumor-infiltrating lymphocytes in the histologic features and clinical outcomes of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(7):980-986.

【0350】 Mei Z, Liu Y, Liu C, Cui L. Tumour-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(6):1595-1605.

【0351】 Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, 等人, Changing trends in the incidence of non Hodgkin's lymphoma in Europe. *Ann Oncol.* 1997;8(增刊2):49-54.

【0352】 Morschhauser F, Kraeber-Bodéré F, Wegener WA, 等人, High rates of durable responses with anti-CD22 fractionated radioimmunotherapy: results of a multicenter, phase I/II study in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3709-3716.

【0353】 Nishimura H, Agata Y, Kawasaki A, 等人, Developmentally regulated expression of the PD-1 protein on the surface of double-negative (CD4-CD8-) thymocytes. Int Immunol. 1996;8(5):773-780.

【0354】 Nomi T, Sho M, Akahori T,等人, Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2007;13(7):2151-2157.

【0355】 Noshio K, Baba Y, Tanaka N,等人, Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. J Pathol. 2010; 222(4):350-366.

【0356】 Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML,等人, Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. Blood. 2007;109(11):4930-4935.

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

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

【0359】 Osada T, Patel SP, Hammond SA,等人, CEA/CD3-bispecific T cell-engaging (BiTE) antibody-mediated T lymphocyte

cytotoxicity maximized by inhibition of both PD1 and PD L1. *Cancer Immun Immunother.* 2015;64:677-688.

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

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

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

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

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

【0365】 Preston CC, Maurer MJ, Oberg AL,等人，The ratios of CD8+ T cells to CD4+CD25+ FOXP3+ and FOXP3- T cells correlate

with poor clinical outcome in human serous ovarian cancer. PLoS One. 2013;8(11):e80063.

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

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

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

【0369】 Salles G, Morschhauser F, Lamy T,等人，Phase 1 study results of the type II glycoengineered humanized anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab (GA101) in B-cell lymphoma patients. Blood. 2012;119(22):5126-5132.

【0370】 Sanmamed MF, Chen L. Inducible expression of B7-H1 (PD-L1) and its selective role in tumor site immune modulation. Cancer J. 2014; 20(4):256-261.

【0371】 Schatton T, Scolyer RA, Thompson JF, Mihm MC Jr. Tumor-infiltrating lymphocytes and their significance in melanoma prognosis. Methods Mol Biol. 2014;1102:287-324.

【0372】 Schlereth B, Kleindienst P, Fichtner I, 等人, Potent inhibition of local and disseminated tumor growth in immunocompetent mouse models by a byspecific antibody construct specific for Murine CD3. *Cancer Immunol Immunother.* 2006;55(7):785-796.

【0373】 Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331(6024):1565-1570.

【0374】 Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, 等人, The revised International Prognostic Index (R IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007;109(5):1857-1861.

【0375】 Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM, 等人, PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKC θ . *FEBS Lett.* 2004;574(1-3):37-41.

【0376】 Shirabe K, Motomura T, Muto J, 等人, Tumor-infiltrating lymphocytes and hepatocellular carcinoma: pathology and clinical management. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(6):552-558.

【0377】 Smith SM, van Besien K, Garrison T, 等人, Temsirolimus has activity in non-mantle cell Non-Hodgkin's lymphoma subtypes: The University of Chicago Phase II consortium. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4740-4746.

【0378】 Spranger S, Koblish HK, Horton B, Scherle PA, Newton

R, Gajewski TF. Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8(+) T cells directly within the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer*. 2014;2:3.

【0379】 Stopeck AT, Unger JM, Rimsza LM,等人，A phase II trial of single agent bevacizumab in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin lymphoma: Southwest oncology group study S0108. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(5):728-735.

【0380】 Strome SE, Dong H, Tamura H,等人，B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(19):6501-6505.

【0381】 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA,等人，The 2016 Revision of the World Health Organization (WHO) Classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016;127(20):2375 2390.

【0382】 Talmadge JE. Immune cell infiltration of primary and metastatic lesions: mechanisms and clinical impact. *Semin Cancer Biol*. 2011;21(2):131-138.

【0383】 Taube JM, Anders RA, Young GD,等人, Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med*. 2012;4(127):127ra37.

【0384】 Tilly H, Vitolo U, Walewski J,等人，Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,

treatment, and follow-up. Annals of Oncology, 2015;26(supp5):116-125.

【0385】 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. Curr Opin Immunol. 2012;24(2):207-212.

【0386】 Trneny M, Verhoef G, Dyer MJS,等人，"Starlyte phase II study of coltuximab ravidansine (CoR, SAR3419) single agent: Clinical activity and safety in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL; NCT01472887)." ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 32. No. 15_suppl. 2014.

【0387】 Uppaluri R, Dunn GP, Lewis JS Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in head and neck cancers. Cancer Immun. 2008;8:16.

【0388】 Vacirca JL, Acs PI, Shimkus BJ,等人，Bendamustine/rituximab in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 28. No. 15_suppl. 2010.

【0389】 Viardot A, Goebeler M, Hess G,等人，Treatment of relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma with the bispecific T-cell engager (BiTE®) antibody construct blinatumomab: primary analysis results from an open-label, phase 2 study. Blood. 2014;124(21):4460.

【0390】 Weber J. Immune checkpoint proteins: a new therapeutic paradigm for cancer--preclinical background: CTLA-4 and PD-1

blockade. Semin Oncol. 2010;37(5):430-439.

【0391】 Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL,等人，An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2011;22(7):1622-1627.

【0392】 Yao S and Chen L. PD-1 as an immune modulatory receptor. Cancer J. 2014;20(4):262-264.

【0393】 Yoon HH, Orrock JM, Foster NR, Sargent DJ, Smyrk TC, Sinicrope FA. Prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in relation to CD8+ T lymphocyte density in human colon carcinomas. PLoS One. 2012;7(8):e42274.

【0394】 Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG,等人，Diffuse Large B-Cell Lymphoma Version 1.2016. J Natl Compr Canc Netw, 2016;14(2):196-231.

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

【0396】 Zimmerman Z, Maniar T, Nagorsen D. Unleashing the clinical power of T cells: CD19/CD3 bi-specific T cell engager (BiTE(R)) antibody construct blinatumomab as a potential therapy. Int Immunol. 2015;27(1):31-37.

【0397】 Zhang L, Gajewski TF, Kline J. PD-1/PD-L1 interactions

inhibit antitumor immune responses in a murine acute myeloid leukemia model. *Blood*. 2009;114(8):1545-1552.

【0398】 Zhang X, Schwartz JC, Guo X, 等人, Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1. *Immunity*. 2004;20(3):337-347.



201922283

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療瀰漫性大型B細胞淋巴瘤之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING DIFFUSE
LARGE B CELL LYMPHOMA

【中文】

本發明提供使用布林莫單抗(blinatumomab)及/或布林莫單抗變體及
帕博利珠單抗(pembrolizumab)、帕博利珠單抗變體及/或其抗原結合片段
之組合治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)的方法及組合物。

【英文】

Methods and compositions for treating diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) using a combination of blinatumomab and/or a blinatumomab variant, and pembrolizumab, a pembrolizumab variant and/or an antigen-binding fragment thereof, are provided.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療個體之瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，其包含：
向該個體投與布林莫單抗(blinatumomab)或布林莫單抗變體；及
向該個體投與帕博利珠單抗(pembrolizumab)、帕博利珠單抗變體或
其抗原結合片段，從而治療該個體之DLBCL。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該DLBCL對先前療法有頑抗性或在先前療法之後復發。

【第3項】

如請求項1之方法，其中向該個體全身性投與布林莫單抗或布林莫單抗變體，及/或向該個體全身性投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第4項】

如請求項1之方法，其中在投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之前，向該個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第5項】

如請求項1之方法，其中第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體係與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段同時投與該個體。

【第6項】

如請求項4之方法，其中每日投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第7項】

如請求項4之方法，其中在第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之後約21天，投與第二劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第8項】

如請求項7之方法，其中約每21天投與一或多個額外第二劑量的帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第9項】

如請求項4之方法，其中以約200 mg之劑量投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第10項】

如請求項4之方法，其中以至少約9 $\mu\text{g}/\text{d}$ 之初始劑量投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第11項】

如請求項10之方法，其中以約28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、約56 $\mu\text{g}/\text{d}$ 或約112 $\mu\text{g}/\text{d}$ 之維持劑量投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第12項】

如請求項6之方法，其中在第一治療週期投與布林莫單抗或布林莫單抗變體，接著為無治療(treatment-free)週期，接著為一或多個鞏固週期(consolidation cycles)。

【第13項】

如請求項12之方法，其中該第一治療週期為約49天與約63天之間。

【第14項】

如請求項13之方法，其中該第一治療週期為約56天。

【第15項】

如請求項12之方法，其中該無治療週期為約14天與約28天之間。

【第16項】

如請求項15之方法，其中該無治療週期為約21天。

【第17項】

如請求項12之方法，其中該一或多個鞏固週期各自在約14天與約28天之間。

【第18項】

如請求項17之方法，其中該一或多個鞏固週期各自為約21天。

【第19項】

如請求項4之方法，其中在第1天向該個體投與該第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在第1天向該個體投與該第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第20項】

如請求項4之方法，其中在第1天向該個體投與該第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在約第15天向該個體投與該第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第21項】

如請求項4之方法，其中在第1天向該個體投與該第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在約第19天向該個體投與該第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第22項】

如請求項3之方法，其中藉由連續靜脈內輸注(CIVI)投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第23項】

如請求項3之方法，其中藉由靜脈內(IV)輸注投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第24項】

一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：

在第1至第7治療日中之每一日向該個體投與一劑約9 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體；及

在第1治療日向該個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 的帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第25項】

如請求項24之方法，其進一步包含：在第8至14治療日中之每一日向該個體投與一劑約28 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第26項】

如請求項25之方法，其進一步包含在第22至56治療日中之每一日向該個體投與一劑約112 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第27項】

如請求項25之方法，其進一步包含：在第15至56治療日中之每一日向該個體投與一劑約56 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第28項】

如請求項24之方法，其進一步包含：在第8至56治療日中之每一日向

該個體投與一劑約28 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第29項】

一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：

在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向該個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及

在該第一治療週期之第15天向該個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第30項】

如請求項29之方法，其進一步包含：在第8至56治療日中之每一日向該個體投與一劑約28 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第31項】

一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：

在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向該個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及

在該第一治療週期之第19天向該個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第32項】

如請求項31之方法，其進一步包含在該第一治療週期之第8至14天中之每一天向該個體投與一劑約28 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第33項】

如請求項32之方法，其進一步包含在該第一治療週期之第22至第56天中之每一天向該個體投與一劑約112 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第34項】

如請求項32之方法，其進一步包含在該第一治療週期之第15至56天中之每一天向該個體投與一劑約56 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第35項】

如請求項31之方法，其進一步包含在該第一治療週期之第8至56天中之每一天向該個體投與一劑約28 μg 的布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第36項】

如請求項24、29或31中任一項之方法，其進一步包含無治療週期，其中未向該個體投與布林莫單抗或布林莫單抗變體，約14天與約28天之間。

【第37項】

如請求項36之方法，其中該無治療週期為約21天。

【第38項】

如請求項36之方法，其進一步包含一或多個鞏固週期，其中每日向該個體投與約29 μg 、約56 μg 或約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，約14天與約28天之間。

【第39項】

如請求項38之方法，其中該一或多個鞏固週期各自為約21天。

【第40項】

一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：

在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向該個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，及在該第一治療週期之第8天至第56天中之每一天向該個體投與一劑約28 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及

在第1治療日向該個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 的帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第41項】

一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：

在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向該個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，在該第一治療週期之第8天至第14天中之每一天向該個體投與一劑約28 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，及在該第一治療週期之第15天至第56天中之每一天向該個體投與一劑約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及

在該第一治療週期之第1天向該個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第42項】

一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：

在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向該個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，在該第一治療週期之第8天至第14天中之每一天向該個體投與一劑約28 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，及在

該第一治療週期之第15天至第56天中之每一天向該個體投與一劑約56 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及

在該第一治療週期之第1天向該個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第43項】

一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：

在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向該個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，及在該第一治療週期之第8天至第56天中之每一天向該個體投與一劑約28 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及

在該第一治療週期之第15天向該個體投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第44項】

一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：

在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向該個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，在該第一治療週期之第8天至第14天中之每一天向該個體投與一劑約28 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，及在該第一治療週期之第15天至第56天中之每一天向該個體投與一劑約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；

及

在該第一治療週期之第19天向該個體投與初始劑量之約200 mg帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第45項】

一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：

在第一治療週期之第1天至第7天中之每一天向該個體投與一劑約9 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，在該第一治療週期之第8天至第14天中之每一天向該個體投與一劑約28 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體，及在該第一治療週期之第15天至第56天中之每一天向該個體投與一劑約56 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；

及

在該第一治療週期之第19天向該個體投與初始劑量之約200 mg帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，及約每21天投與一或多個後續劑量之約200 mg帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第46項】

一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：

在第1治療日開始每日向該個體投與一劑約28 μg 、約56 μg 或約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及

在第1治療日開始約每21天投與初始劑量之約200 mg帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第47項】

一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：

在第1治療日開始每日向該個體投與一劑約28 μg 、約56 μg 或約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及

在第15治療日開始約每21天投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第48項】

一種治療個體之DLBCL的方法，其包含：

在第1治療日開始每日向該個體投與一劑約28 μg 、約56 μg 或約112 μg 布林莫單抗或布林莫單抗變體；及

在第19治療日開始約每21天投與初始劑量之約200 mg 帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第49項】

一種布林莫單抗或布林莫單抗變體，其用於與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段組合以治療個體之DLBCL。

【第50項】

一種帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，其用於與布林莫單抗或布林莫單抗變體組合以治療個體之DLBCL。

【第51項】

如請求項49或50之用途，其中該DLBCL對先前療法有頑抗性或在先前療法之後復發。

【第52項】

如請求項49或50之用途，其中向該個體全身性投與布林莫單抗或布林莫單抗變體，及/或向該個體全身性投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗

變體或其抗原結合片段。

【第53項】

如請求項49或50之用途，其中在投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之前，向該個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第54項】

如請求項49或50之用途，其中第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體係與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段同時投與該個體。

【第55項】

如請求項53之用途，其中每日投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第56項】

如請求項53之用途，其中在該第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之後約21天，投與第二劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第57項】

如請求項56之用途，其中約每21天投與一或多個額外第二劑量的帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第58項】

如請求項53之用途，其中以約200 mg之劑量投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第59項】

如請求項53之用途，其中以至少約9 $\mu\text{g}/\text{d}$ 之初始劑量投與布林莫單抗

或布林莫單抗變體。

【第60項】

如請求項59之用途，其中以約28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、約56 $\mu\text{g}/\text{d}$ 或約112 $\mu\text{g}/\text{d}$ 之維持劑量投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第61項】

如請求項55之用途，其中在第一治療週期投與布林莫單抗或布林莫單抗變體，接著為無治療週期，接著為一或多個鞏固週期。

【第62項】

如請求項61之用途，其中該第一治療週期為約49天與約63天之間。

【第63項】

如請求項62之用途，其中該第一治療週期為約56天。

【第64項】

如請求項61之用途，其中該無治療週期為約14天與約28天之間。

【第65項】

如請求項64之用途，其中該無治療週期為約21天。

【第66項】

如請求項65之用途，其中該一或多個鞏固週期各自在約14天與約28天之間。

【第67項】

如請求項66之用途，其中該一或多個鞏固週期各自為約21天。

【第68項】

如請求項53之用途，其中在第1天向該個體投與該第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在第1天向該個體投與該第一劑量之帕博利珠

單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第69項】

如請求項53之用途，其中在第1天向該個體投與該第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在約第15天向該個體投與該第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第70項】

如請求項53之用途，其中在第1天向該個體投與該第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在約第19天向該個體投與該第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第71項】

如請求項52之用途，其中藉由CIVI投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第72項】

如請求項52之用途，其中藉由IV輸注投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第73項】

一種藥劑，其包含布林莫單抗或布林莫單抗變體，與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段組合用於治療個體之DLBCL。

【第74項】

一種藥劑，其包含帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段，與布林莫單抗或布林莫單抗變體組合用於治療個體之DLBCL。

【第75項】

如請求項73或74之藥劑，其中該DLBCL對先前療法有頑抗性或在先

前療法之後復發。

【第76項】

如請求項73或74之藥劑，其中向該個體全身性投與布林莫單抗或布林莫單抗變體，及/或向該個體全身性投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第77項】

如請求項73或74之藥劑，其中在投與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之前，向該個體投與第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第78項】

如請求項73或74之藥劑，其中第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體係與第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段同時投與該個體。

【第79項】

如請求項77之藥劑，其中每日投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第80項】

如請求項77之藥劑，其中在該第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段之後約21天，投與第二劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第81項】

如請求項80之藥劑，其中約每21天投與一或多個額外第二劑量的帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第82項】

如請求項77之藥劑，其中以約200 mg之劑量投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第83項】

如請求項77之藥劑，其中以至少約9 $\mu\text{g}/\text{d}$ 之初始劑量投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第84項】

如請求項83之藥劑，其中以約28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、約56 $\mu\text{g}/\text{d}$ 或約112 $\mu\text{g}/\text{d}$ 之維持劑量投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第85項】

如請求項79之藥劑，其中在第一治療週期投與布林莫單抗或布林莫單抗變體，接著為無治療週期，接著為一或多個鞏固週期。

【第86項】

如請求項85之藥劑，其中該第一治療週期為約49天與約63天之間。

【第87項】

如請求項86之藥劑，其中該第一治療週期為約56天。

【第88項】

如請求項85之藥劑，其中該無治療週期為約14天與約28天之間。

【第89項】

如請求項88之藥劑，其中該無治療週期為約21天。

【第90項】

如請求項89之藥劑，其中該一或多個鞏固週期各自在約14天與約28天之間。

【第91項】

如請求項90之藥劑，其中該一或多個鞏固週期各自為約21天。

【第92項】

如請求項77之藥劑，其中在第1天向該個體投與該第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在第1天向該個體投與該第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第93項】

如請求項77之藥劑，其中在第1天向該個體投與該第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在約第15天向該個體投與該第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第94項】

如請求項77之藥劑，其中在第1天向該個體投與該第一劑量之布林莫單抗或布林莫單抗變體，且在約第19天向該個體投與該第一劑量之帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

【第95項】

如請求項76之藥劑，其中藉由CIVI投與布林莫單抗或布林莫單抗變體。

【第96項】

如請求項76之藥劑，其中藉由IV輸注投與帕博利珠單抗、帕博利珠單抗變體或其抗原結合片段。

