



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113613678 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 05

(21) 申请号 201980071250.5

(22) 申请日 2019.10.01

(30) 优先权数据

62/739,631 2018.10.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.04.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/054107 2019.10.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/072519 EN 2020.04.09

(71) 申请人 西进公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 托马斯·曼利 尼尔·约瑟夫森

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 金海霞 刘慧

(51) Int.Cl.

A61K 47/68 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

权利要求书2页 说明书24页
序列表5页

(54) 发明名称

使用抗CD30抗体药物缀合物治疗外周T
细胞淋巴瘤的方法

(57) 摘要

本公开总体上涉及治疗外周T细胞淋巴瘤的
方法以及谁正在接受用抗CD30抗体药物缀合物
与伴随的化学疗法组合进行的治疗。

1. 一种用于治疗患有外周T细胞淋巴瘤 (PTCL) 的受试者的方法, 所述方法包括每三周与基本上由环磷酰胺 (cyclophosphamide)、多柔比星 (doxorubicin) 和泼尼松 (prednisone) (CHP) 组成的化学疗法组合施用包括抗CD30抗体药物缀合物的组合物。
2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述PTCL选自由以下组成的组: 系统性间变性大细胞淋巴瘤 (sALCL)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤 (AITL)、未另外指定的外周T细胞淋巴瘤 (PTCL-NOS)、成人T细胞白血病/淋巴瘤 (ATLL)、肠病相关T细胞淋巴瘤 (EATL) 和肝脾T细胞淋巴瘤。
3. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中所述PTCL是sALCL。
4. 根据权利要求3所述的方法, 其中所述sALCL选自由间变性淋巴瘤激酶阳性 (ALK+) sALCL和间变性淋巴瘤激酶阴性 (ALK-) sALCL组成的组。
5. 根据权利要求4所述的方法, 其中所述sALCL是ALK+sALCL。
6. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中所述PTCL不是sALCL。
7. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中所述PTCL选自由以下组成的组: 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤 (AITL)、未另外指定的外周T细胞淋巴瘤 (PTCL-NOS)、成人T细胞白血病/淋巴瘤 (ATLL)、肠病相关T细胞淋巴瘤 (EATL) 和肝脾T细胞淋巴瘤。
8. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中所述PTCL不是AITL。
9. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中所述PTCL选自由以下组成的组: 系统性间变性大细胞淋巴瘤 (sALCL)、未另外指定的外周T细胞淋巴瘤 (PTCL-NOS)、成人T细胞白血病/淋巴瘤 (ATLL)、肠病相关T细胞淋巴瘤 (EATL) 和肝脾T细胞淋巴瘤。
10. 根据权利要求1到9中任一项所述的方法, 其中所述受试者的国际预后指数 (IPI) 评分 ≥ 2 。
11. 根据权利要求1到10中任一项所述的方法, 其中所述受试者先前未进行血液癌症的治疗。
12. 根据权利要求1到10中任一项所述的方法, 其中所述受试者先前已经进行血液癌症的治疗, 并且所述癌症已经复发或是难治的。
13. 根据权利要求1到11中任一项所述的方法, 其中所述PTCL是第III阶段或第IV阶段PTCL。
14. 根据权利要求1到13中任一项所述的方法, 其中所述PTCL是表达CD30的PTCL。
15. 根据权利要求1到14中任一项所述的方法, 其中所述PTCL是表达CD30的PTCL, 并且CD30表达 $\geq 10\%$ 。
16. 根据权利要求15所述的方法, 其中CD30表达是通过FDA批准的测试测量的。
17. 根据权利要求1到16中任一项所述的方法, 其中每三周施用所述组合疗法。
18. 根据权利要求17所述的方法, 其中在21天循环的第1天施用所述组合疗法。
19. 根据权利要求17或18所述的方法, 其中施用所述组合疗法持续不超过六到八个循环。
20. 根据权利要求17或18所述的方法, 其中施用所述组合疗法持续八个循环。
21. 根据权利要求17到20中任一项所述的方法, 其中所述受试者接受单一药剂抗CD30抗体药物缀合物持续另外八到10个循环, 达到总共16个循环。
22. 根据权利要求1到21中任一项所述的方法, 其中所述抗CD-30抗体药物缀合物以

1.8mg/kg的剂量施用。

23. 根据权利要求1到22中任一项所述的方法,其中施用所述组合疗法,直到PET扫描确定没有肿瘤或肿瘤进展。

24. 根据权利要求1到23中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物缀合物的抗CD30抗体包括

i) SEQ ID NO:4中所示的重链CDR1、SEQ ID NO:6中所示的重链CDR2、SEQ ID NO:8中所示的重链CDR3;以及

ii) SEQ ID NO:12中所示的轻链CDR1、SEQ ID NO:14中所示的轻链CDR2和SEQ ID NO:16中所示的轻链CDR13。

25. 根据权利要求1到24中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物缀合物的抗CD30抗体包括

i) 与SEQ ID NO:2中所示的重链可变区具有至少85%同一性的氨基酸序列以及

ii) 与SEQ ID NO:10中所示的轻链可变区具有至少85%同一性的氨基酸序列。

26. 根据权利要求1到25中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物缀合物的抗CD30抗体是单克隆抗CD30抗体。

27. 根据权利要求1到26中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物缀合物的抗CD30抗体是嵌合AC10抗体。

28. 根据权利要求1到27中任一项所述的方法,其中所述抗体药物缀合物包括单甲基奥瑞斯他汀E和蛋白酶可切割接头。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述蛋白酶可切割接头包括硫醇反应性间隔子和二肽。

30. 根据权利要求28或29所述的方法,其中所述蛋白酶可切割接头由硫醇反应性马来酰亚胺基己酰基间隔子、缬氨酸-瓜氨酸二肽和对氨基苄氧基羰基间隔子组成。

31. 根据权利要求1到30中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物缀合物是本妥昔单抗(brentuximab vedotin)。

32. 根据权利要求1到31中任一项所述的方法,其中所述抗CD30抗体药物缀合物是本妥昔单抗,并且以1.8mg/kg施用,环磷酰胺以750mg/m²施用,多柔比星以50mg/m²施用,并且泼尼松在21天循环的第1天到第5天以100mg施用。

使用抗CD30抗体药物缀合物治疗外周T细胞淋巴瘤的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年10月1日提交的美国临时专利申请62/739,631的优先权权益,所述美国临时专利申请特此通过引用以其整体并入。

技术领域

[0003] 本公开总体上涉及通过与环磷酰胺(cyclophosphamide)、多柔比星(doxorubicin)和泼尼松(prednisone)的化学治疗方案组合施用抗CD30抗体药物缀合物疗法来治疗外周T细胞淋巴瘤的方法。

背景技术

[0004] 外周T细胞淋巴瘤(PTCL)是一组异质性侵袭性非霍奇金淋巴瘤(NHL)。在美国和欧洲,PTCL占有所有NHL病例的大约10%,并且在亚洲可能高达24%。最常见的PTCL亚型(包含未另外指定的PTCL(PTCL-NOS)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性/阴性间变性大细胞淋巴瘤(ALCL))占PTCL病例的一半以上,并且类似地进行治疗¹。CD30阳性外周T细胞淋巴瘤(PTCL)是通常呈现为晚期症状性疾病的侵袭性淋巴瘤。这些类型的淋巴瘤很难治疗,并且通常会基于其普遍不良结果而被分组到一起以纳入临床试验。在对1300多名患者进行的国际外周T细胞和自然杀伤/T细胞淋巴瘤研究中,根据组织学亚型¹,5-年总生存(OS)率的范围为12%到49%。随着从最初诊断到进展、应答后复发或任何原因导致的死亡的时间定义的五年无失败生存率的范围为6%到36%。其它研究已经报告称,使用环磷酰胺、多柔比星、长春新碱(vincristine)和泼尼松(CHOP)化学疗法³的完全缓解(CR)率为40%到50%。还参见Mercadal等人(2008)《肿瘤学年鉴(Ann Oncol)》19(5):958-63。

[0005] PTCL最常见的一线治疗是使用环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(CHOP)或CHOP样方案进行的基于蒽环类的化学疗法,所述方案对于大多数患者而言不会产生持久缓解。在对新诊断的患有PTCL的患者进行的若干研究中,含有蒽环类的方案导致次优总应答率的范围为39%到84%,其中完全缓解的数量低²⁻⁴。在回顾性分析中,将依托泊苷添加到标准CHOP疗法(CHOEP)提高了具有正常的乳酸脱氢酶的年轻的ALK阳性sALCL患者(<60岁)的3年无事件生存率;观察到总生存率无差异⁵。尚未鉴定PTCL的最佳疗法,部分地因为先前的研究受到回顾性研究设计(包含预后不同的亚组和受试者数量小)的限制^{2,6-11}。迄今为止最大的回顾性研究来自国际外周T细胞淋巴瘤项目¹。研究发现,对于结节亚型PTCL-NOS、AITL、ALK阴性ALCL和ALK阳性ALCL,5年总生存率分别为32%、32%、49%和70%。在对一线疗法有应答的患者中,高的后续疾病进展率已经导致一些研究人员采用干细胞移植(SCT)作为改善长期结果的方法;然而,尚未进行随机化研究。即使使用如包含依托泊苷或移植等一线疗法的强化方法,大多数患者仍无应答^{8,12}。

发明内容

[0006] 本公开提供了用于治疗外周T细胞淋巴瘤的方法,所述方法包括施用与化学治疗方案组合施用的抗CD30抗体-药物缀合物。考虑治疗方案可以包含癌症治疗领域中已知的化学治疗药物。在具体实施方式中更详细地公开了示例性化学治疗药物。在各个实施例中,本文的方法包含治疗,所述治疗包括基本上由环磷酰胺、多柔比星和泼尼松 (CHP) 组成的化学疗法。

[0007] 在一个方面,本公开提供了一种每三周向患有外周T细胞淋巴瘤的受试者施用抗CD30药物缀合物(例如,本妥昔单抗(brentuximab vedotin))的方法。所述外周T细胞淋巴瘤可以更具体地诊断为例如系统性间变性大细胞淋巴瘤(sALCL)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)、未另外指定的外周T细胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、肠病相关T细胞淋巴瘤(EATL)和肝脾T细胞淋巴瘤。在各个实施例中,所述抗CD30抗体药物缀合物以1.8mg/kg的剂量施用。

[0008] 在各个实施例中,所述PTCL是sALCL。在各个实施例中,所述sALCL选自由间变性淋巴瘤激酶阳性(ALK+) sALCL和间变性淋巴瘤激酶阴性(ALK-) sALCL组成的组。在各个实施例中,所述sALCL是ALK+sALCL。在各个实施例中,所述sALCL是ALK-sALCL。

[0009] 在各个实施例中,所述PTCL不是sALCL。在各个实施例中,所述PTCL选自由以下组成的组:血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)、未另外指定的外周T细胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、肠病相关T细胞淋巴瘤(EATL)和肝脾T细胞淋巴瘤。

[0010] 在各个实施例中,所述PTCL不是AITL。在各个实施例中,所述PTCL选自由以下组成的组:系统性间变性大细胞淋巴瘤(sALCL)、未另外指定的外周T细胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、肠病相关T细胞淋巴瘤(EATL)和肝脾T细胞淋巴瘤。

[0011] 在各个实施例中,所述受试者的国际预后指数(IPI)评分为0或1。在各个实施例中,所述受试者的国际预后指数(IPI)评分 ≥ 2 。在各个实施例中,所述受试者的国际预后指数(IPI)评分为2或3。在各个实施例中,所述受试者的国际预后指数(IPI)评分 ≥ 4 。在各个实施例中,所述受试者的国际预后指数(IPI)评分为4或5。

[0012] 在各个实施例中,所述受试者的基线ECOG状态为0或1。在各个实施例中,所述受试者的基线ECOG状态为2。

[0013] 在各个实施例中,所述受试者被新诊断患有PTCL和/或先前未进行血液癌症的治疗。在各个实施例中,所述受试者先前已经进行血液癌症的治疗。在各个实施例中,所述癌症已经复发或是难治的。

[0014] 在各个实施例中,所述PTCL是第III阶段或第IV阶段PTCL。

[0015] 在各个实施例中,所述PTCL是表达CD30的PTCL肿瘤。在各个实施例中,所述PTCL是表达CD30的PTCL,并且CD30表达是淋巴瘤细胞的 $\geq 10\%$ 。

[0016] 在各个实施例中,CD30表达是通过FDA批准的测试测量的。示例性测试包含在CD30合格的实验室中进行局部病理学评估;使用免疫组织化学在诊断活检中确认CD30阳性。使用以下3个标准来声明CD30阳性:

[0017] 1) 在10%或以上的增生性细胞中检测到CD30(在不可能枚举增生性细胞的情况下,可能已经使用总淋巴细胞)。

[0018] 2) 在任何高于背景的背景强度下进行CD30染色。

[0019] 3) CD30抗原表达的膜状、细胞质和/或高尔基体模式。

[0020] 在各个实施例中,每三周施用所述组合疗法。在各个实施例中,在21天循环的第1天施用所述组合疗法。在各个实施例中,施用ADC+CHP组合疗法持续不超过八个循环。在各个实施例中,施用ADC+CHP组合疗法持续六到八个循环。在各个实施例中,施用A+CHP疗法持续4个、5个、6个、7个或8个循环。任选地,所述受试者接受单一药剂抗CD30抗体药物缀合物,例如本妥昔单抗持续另外八到10个循环,达到总共16个循环。在各个实施例中,所述抗CD30抗体药物缀合物通过CHP组合疗法以1.8mg/kg施用。

[0021] 在各个实施例中,施用ADC或组合疗法,直到PET扫描确定没有肿瘤或肿瘤进展。

[0022] 在各个实施例中,所述抗CD30抗体药物缀合物的抗CD30抗体包括:i) SEQ ID NO:4中所示的重链CDR1、SEQ ID NO:6中所示的重链CDR2、SEQ ID NO:8中所示的重链CDR3;以及ii) SEQ ID NO:12中所示的轻链CDR1、SEQ ID NO:14中所示的轻链CDR2和SEQ ID NO:16中所示的轻链CDR13。

[0023] 在各个实施例中,所述抗CD30抗体药物缀合物的所述抗CD30抗体也包括i) 与SEQ ID NO:2中所示出的重链可变区具有至少85%同一性的氨基酸序列,和ii) 与SEQ ID NO:10中所示出的轻链可变区具有至少85%同一性的氨基酸序列。预期所述氨基酸可变区序列可以与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:10具有90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性。

[0024] 在各个实施例中,所述抗CD30抗体药物缀合物的所述抗CD30抗体为单克隆抗CD30抗体。在各个实施例中,所述抗CD30抗体药物缀合物的所述抗CD30抗体是嵌合AC10抗体。

[0025] 在各个实施例中,所述抗体药物缀合物包括单甲基奥瑞斯他汀E和蛋白酶可切割接头。在各个实施例中,所述蛋白酶可切割接头包括硫醇反应性间隔子和二肽。在各个实施例中,所述蛋白酶可切割接头由硫醇反应性马来酰亚胺基己酰基间隔子、缬氨酸-瓜氨酸二肽和对氨基苄氧基羰基间隔子组成。

[0026] 在各个实施例中,所述抗体为IgG抗体,优选地IgG1抗体。

[0027] 在各个实施例中,所述抗CD30抗体药物缀合物是本妥昔单抗。

[0028] 在各个实施例中,所述受试者还接受基本上由环磷酰胺、多柔比星和泼尼松(CHP)组成的作为组合疗法的化学疗法。在各个实施例中,所述环磷酰胺以750mg/m²施用,多柔比星以50mg/m²施用,并且泼尼松在21天循环的第1天到第5天以100mg施用。

[0029] 在各个实施例中,所述抗CD30抗体药物缀合物是本妥昔单抗,并且以1.8mg/kg施用,环磷酰胺以750mg/m²施用,多柔比星以50mg/m²施用,并且泼尼松在21天循环的第1天到第5天以100mg施用。

[0030] 在第三方面,本公开提供了一种治疗患有外周T细胞淋巴瘤的受试者的方法,所述方法包括作为一线治疗,与由环磷酰胺、多柔比星和泼尼松(CHP)组成的化学疗法组合施用有效量的包括本妥昔单抗(A)的组合物,其中所述本妥昔单抗每两周以1.8mg/kg施用,环磷酰胺在21天循环的第1天以750mg/m²施用,多柔比星在21天循环的第1天以50mg/m²施用,并且泼尼松在21天循环的第1天到第5天以100mg施用,直到最大八个循环,并且其中在施用CHP疗法后约1小时内施用本妥昔单抗;任选地,所述受试者的特征在于以下中的一个或多个:(1) IPI评分大于或等于2的ALK阳性sALCL、ALK阴性sALCL、PTCL-NOS、AITL、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL;仅急性类型和淋巴瘤类型,必须对人T细胞白血病病毒1呈阳性)、肠病相关T细胞淋巴瘤(EATL)、肝脾T细胞淋巴瘤;(2) 通过PET检测的氟脱氧葡萄糖(FDG)狂热疾

病以及通过CT检测的至少为1.5cm的可测量疾病,或者(3)疗法前东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)的表现状态为2或以下。本文的方法进一步提供了在疗法之后受试者的无进展生存期(PFS)维持超过1年。在各个实施例中,在疗法之后受试者的无进展生存期(PFS)维持大约2年。在某些实施例中,在A+CHP疗法的六到八个循环之后,受试者的多维尔评分为3或更小或2或更小。

[0031] 本文中具体提供了上述所描述的本公开的所有方面以及治疗方法均适用于用于上文所描述的适应症中的任何适应症的抗CD30抗体药物缀合物。

[0032] 应理解,本文中所描述的每个特征或实施例或组合是本发明的任何方面的非限制性的说明性实例并且因此意味着可与本文中所描述的任何其它特征或实施例或组合结合。例如,在用如“一个实施例”、“一些实施例”、“某些实施例”、“其它实施例”、“具体示例性实施例”和/或“另一个实施例”的语言描述特征的情况下,这些类型的实施例中的每一个都是旨在与本文描述的任何其它特征或特征的组合相结合的特征的非限制性实例,而不必列出每种可能的组合。此类特征或特征的组合适用于本发明的任何方面。在公开落入范围内的值的实例的情况下,考虑这些实例中的任何实例为范围的可能端点、考虑此类端点之间的任何数值和所有数值,并且考虑上端点和下端点的任何组合和所有组合。

具体实施方式

[0033] 本公开提供了用于治疗外周T细胞淋巴瘤的方法,所述方法包括任选地与化学疗法方案组合施用抗CD30抗体药物缀合物。

[0034] 定义

[0035] 除非另有定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域普通技术人员所通常理解的相同含义。以下参考文献为本领域技术人员提供本发明中使用的多个术语的一般定义: Singleton等人,《微生物学和分子生物学词典(DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY)》(第2版,1994);《剑桥科学技术词典(THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY)》(Walker编,1988年);《遗传学词汇(THE GLOSSARY OF GENETICS)》,第5版,R.Rieger等人(编),施普林格出版公司(Springer Verlag)(1991);以及Hale和Marham,《哈勃·柯林斯生物学词典(THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY)》(1991)。

[0036] 本文引用的每个出版物、专利申请、专利和其它参考文献均以与本公开内容不矛盾的程度通过引用以其整体并入本文。

[0037] 如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述(the)”包含复数指示物,除非上下文另外明确指出。因此,例如,对“衍生物”的引用包含多种此类衍生物,以及对“受试者”的引用包含一个或多个受试者的引用,等等。

[0038] 应进一步理解,在各个实施例的描述使用术语“包括(comprising)”的情况下,本领域的技术人员将理解,在一些具体实例中,可替代地使用语言“基本上由…组成(consisting essentially of)”或“由…组成(consisting of)”来描述实施例。

[0039] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。尽管与本文所描述的那些类似或等同的方法和物质可以用于所公开的方法和组合物的实践,但是本文描述了示例性方法、装置和物质。

[0040] 如本文所使用的,“治疗有效量”是指有效产生对健康具有预期有益作用的药剂的量。

[0041] 如本文所使用的,“疗法”是指使用抗CD30抗体药物缀合物的单一药剂疗法或包括抗CD30药物缀合物的与化学疗法方案组合的组合疗法。优选的实施例包含组合疗法,所述组合疗法包括施用抗CD30抗体药物缀合物以及基本上由环磷酰胺、多柔比星和泼尼松组成的化学疗法(CHP疗法)。

[0042] 本文所使用的“抗体+CHP疗法”或“A+CHP疗法”是指用如本文所描述的抗CD30抗体药物缀合物与基本上由环磷酰胺、多柔比星和泼尼松疗法组成的化学疗法(CHP疗法)组合治疗受试者。

[0043] 如本文所使用的,“淋巴瘤”是通常从淋巴来源的过度增殖细胞发展而来的恶性血液肿瘤。淋巴瘤有时分为两种主要类型:霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)。淋巴瘤还可以根据最类似于癌细胞的正常细胞类型根据表型标志物、分子标志物或细胞标志物进行分类。所述分类下的淋巴瘤亚型包含但不限于成熟B细胞赘瘤、成熟T细胞和自然杀伤(NK)细胞赘瘤、霍奇金淋巴瘤和免疫缺陷相关的淋巴增殖性病征。淋巴瘤亚型包含前体T细胞成淋巴细胞性淋巴瘤(有时称为成淋巴细胞性白血病,因为T细胞成淋巴细胞在骨髓中产生)、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B细胞慢性淋巴细胞性淋巴瘤(有时称为由于外周血受累引起的白血病)、MALT淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、蕈样霉菌病和其更具侵袭性的变异型塞扎里氏病(Sezary's disease)、未另外指定的外周T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤的结节硬化和霍奇金淋巴瘤的混合细胞亚型。

[0044] “外周T细胞淋巴瘤”是指异质性、侵袭性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的子集。如本文所使用的,“外周”不是指四肢,而是将PTCL鉴定为出现在骨髓外的淋巴组织(如淋巴结、脾、胃肠道和皮肤(例如,皮肤外周T细胞淋巴瘤))中的癌症。(淋巴瘤研究基金会(Lymphoma Research Foundation) <https://www.lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/ptcl/PTCL>可以包含T细胞和自然杀伤(NK)细胞的参与。PTCL与起源于皮肤的皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)不同。外周T细胞淋巴瘤包含系统性间变性大细胞淋巴瘤(sALCL)、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)、未另外指定的外周T细胞淋巴瘤(PTCL-NOS)、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、肠病相关T细胞淋巴瘤(EATL)和肝脾T细胞淋巴瘤。参见下文

PTCL 亚型	患者总数 ^{1,2,3}	10%阈值处的CD30表达 ⁴	5%阈值处的CD30表达 ^{4*}	1%阈值处的CD30表达 ⁵
ALCL	约 1950	100%	100%	100%
PTCL-NOS	约 2300	52%	58%	数据不足
[0045] AITL	约 1700	50%	63%	
ATLL	约 450	53%	56%	
EATL	约 200	50%	50%	
总计	约 6,600	约 4,200	约 4,700 (+12%)	

[0046] 1. SEER: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> 计划2018年新NHL病例数量:74,680

[0047] 2. 血液: <http://www.bloodjournal.org/content/89/11/3909.long?sso->

checked=true:PTCL占NHL恶性肿瘤的12%

[0048] 3.肿瘤学年鉴:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481543/>:按百分比的亚型

[0049] 4.血液:<http://www.bloodjournal.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=25224410>:亚型的CD30表达率

[0050] 5.血液学:<http://www.haematologica.org/content/98/8/e81>:按亚型的CD30表达

[0051] 如本文所使用的术语“白血病”是恶性血液肿瘤,其通常从骨髓来源的过度增殖细胞发展而来,并且包含但不限于急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)和急性单核细胞白血病(AMoL)。其它白血病包含毛细胞白血病(HCL)、T细胞淋巴性白血病(T-PLL)、大颗粒淋巴细胞性白血病和成人T细胞白血病。

[0052] 如本文所使用的术语“药学上可接受的”是指在正确医学判断的范围内,适合用于与人类和动物的组织接触,而不会产生过多毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症的、与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。术语“药学上可相容的成分”是指与抗体-药物缀合物一起施用的药学上可接受的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒剂。

[0053] 术语“特异性结合”和“特异性地结合”意指抗CD30抗体将以高度选择性的方式与其对应的靶标CD30反应,而不与多种其它抗原反应。

[0054] 术语“单克隆抗体”是指来源于单一细胞克隆体(包含任何真核或原核细胞克隆体或噬菌体克隆体)的抗体,而非产生所述抗体的方法。因此,本文所使用的术语“单克隆抗体”不限于通过杂交瘤技术产生的抗体。

[0055] 在两个或更多个核酸或多肽序列的上下文中,术语“同一性”或“同一性百分比”是指两个或更多个序列或子序列在进行比较和比对以获得最大对应性时是相同的或具有指定百分比的核苷酸或氨基酸残基是相同的。为了确定同一性百分比,按最佳比较目的对序列进行比对(例如,可以将间隙引入第一氨基酸的序列中或核酸序列中以用于与第二氨基酸或核酸序列进行最佳比对)。然后比较在对应氨基酸位置或核苷酸位置处的氨基酸残基或核苷酸。当第一序列中的位置被与在第二序列中的对应位置相同的氨基酸残基或核苷酸占据时,则这些分子在所述位置处是相同的。两个序列之间的同一性百分比是序列共有的相同位置的数目的函数(也就是说,同一性% = 相同位置的数量/位置(例如,重叠位置)的总数x 100)。在某些实施例中,两个序列的长度相同。

[0056] 在两个核酸或多肽的上下文中,术语“基本上相同”是指具有至少70%或至少75%同一性的两个或更多个序列或子序列;更通常地,至少80%或至少85%同一性;并且甚至更通常至少90%,至少95%或至少98%的同一性(例如,使用以下列出的方法中的一种确定)。

[0057] 两个序列之间的同一性百分比的确定可以使用数学算法完成。用于比较两个序列的数学算法的优选的非限制性实例是Karlin和Altschul,1990,《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》87:2264-2268的算法,如Karlin和Altschul,1993,《美国国家科学院院刊》90:5873-5877中所调整。此算法被并入Altschul等人,1990,《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》215:403-410的NBLAST和XBLAST程序中。BLAST核苷酸检索可以用NBLAST程序进行,评分=100,字长=12,以获得与编码所关注的蛋白质的核酸同源的核苷酸序列。

BLAST蛋白质检索可以用XBLAST程序进行,评分=50,字长=3,以获得与所关注的蛋白质同源的氨基酸序列。为了获得用于比较目的间隙比对,可以利用如Altschul等人,1997《核酸研究(Nucleic Acids Res.)》25:3389-3402中所描述的Gapped BLAST。可替代地,可以使用PSI-Blast进行迭代搜索,其检测分子之间的远距离关系(同上)。用于序列比较的数学算法的另一个优选非限制性实例是Myers和Miller, CABIOS (1989)的算法。此算法被合并到ALIGN程序(版本2.0)中,所述程序是GCG序列比对软件包的一部分。用于序列分析的另外算法是所属领域中已知的,并且包含ADVANCE和ADAM,如描述于Torellis和Robotti,1994,《生物化学中的计算机应用(Comput. Appl. Biosci.)》10:3-5;和FASTA,描述于Pearson和Lipman,1988,《美国国家科学院院刊》85:2444-8。或者,可以使用CLUSTAL W算法执行蛋白质序列比对,如Higgins等人,1996,《酶学方法(Methods Enzymol.)》266:383-402所描述。

[0058] 缩写“MMAE”是指单甲基奥瑞斯他汀E。

[0059] 缩写“vc”和“val-cit”是指二肽缬氨酸-瓜氨酸。

[0060] 缩写“PAB”是指自我牺牲型间隔子(self-immolative spacer):

[0061] 缩写“MC”是指延伸子马来酰亚胺基己酰基:

[0062] cAC10-MC-vc-PAB-MMAE是指通过MC-vc-PAB接头与药物MMAE缀合的嵌合AC10抗体。

[0063] 抗CD30 vc-PAB-MMAE抗体-药物缀合物是指通过包括二肽缬氨酸瓜氨酸和自我牺牲型间隔子PAB的接头与药物MMAE缀合的抗CD30抗体,如美国专利第9,211,319号的式(I)所示。

[0064] 抗体

[0065] 所属领域中已知的鼠类抗CD30 mAb已经通过用霍奇金氏疾病(HD)细胞系或纯化的CD30抗原免疫小鼠来产生。AC10,最初称为C10(Bowen等人,1993,《免疫学杂志(J. Immunol)》151:5896-5906),不同之处在于,这种抗CD30 mAb是针对NK样细胞系YT(Bowen等人,1993,《免疫学杂志》151:5896-5906)制备。最初,这种mAb的信号传导活性是通过下调CD28和CD45分子的细胞表面表达,上调细胞表面CD25的表达以及在C10与YT细胞结合后诱导同型粘附来证明。AC10抗体的序列在SEQ ID NO:1-16和下表A中示出。还参见通过引用并入本文的美国专利第7,090,843号,所述美国专利公开了嵌合AC10抗体。

[0066] 通常,本公开的抗体免疫特异性地结合CD30并在霍奇金氏病和成熟的T细胞淋巴瘤中对恶性细胞产生细胞抑制和细胞毒性作用。本公开的抗体优选地是单克隆的,并且可以是多特异性的、人的、人源化的或嵌合的抗体、单链抗体、Fab片段、F(ab')片段、由Fab表达库产生的片段和上文中任一者的CD30结合片段。如本文所使用的,术语“抗体”是指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫学活性部分,即含有免疫特异性结合CD30的抗原结合位点的分子。本公开的免疫球蛋白分子可以是免疫球蛋白分子的任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类别(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或子类。

[0067] 在本公开的某些实施例中,抗体是本公开的人抗原结合抗体片段并且包含但不限于Fab、Fab'和F(ab')₂、Fd、单链Fv(scFv)、单链抗体、二硫键连接的Fv(sdFv)和包括V_L或V_H结构域的片段。包含单链抗体的抗原结合抗体片段可以单独或与以下的全部或部分组合地包括一个或多个可变区:铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域。本公开中还包含抗原结合片段,其也包括一个或多个可变区与铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域的任何组合。优选地,抗体

是人、鼠类(例如小鼠和大鼠)、驴、绵羊、兔、山羊、豚鼠、骆驼、马或鸡。如下文所使用的,“人类”抗体包含具有人类免疫球蛋白氨基酸序列的抗体,并且包含从人类免疫球蛋白库、人类B细胞或从对于一种或多种人类免疫球蛋白转基因的动物中分离的抗体,例如,如下文所描述于Kucherlapati等人的美国专利第5,939,598号。

[0068] 本公开的抗体可以是单特异性、双特异性、三特异性或更大的多特异性。多特异性抗体可能对CD30的不同表位具有特异性,或者可能对CD30以及异源蛋白两者都具有特异性。参见例如,PCT申请W093/17715;W0 92/08802;W0 91/00360;W0 92/05793;Tutt等人,1991,《免疫学杂志》147:60-69;美国专利号4,474,893;4,714,681;4,925,648;5,573,920;5,601,819;Kostelny等人,1992,《免疫学杂志》148:15471553。

[0069] 可以根据其所包括的特定CDR来描述或指定本公开的抗体。在某些实施例中,本公开的抗体包括AC10的一个或多个CDR。本公开涵盖包括重链或轻链可变域的抗体或其衍生物,所述可变域包括(a)一组三个CDR,其中所述CDR组来自单克隆抗体AC10,和(b)一组四个框架区,其中所述框架区组不同于单克隆抗体AC10中的框架区组,并且其中所述抗体或其衍生物免疫特异性结合CD30。

[0070] 在具体实施例中,本公开涵盖包括重链可变结构域的抗体或其衍生物,所述可变结构域包括(a)一组三个CDR,其中所述CDR组包括SEQ ID NO:4、6或8,和(b)一组四个框架区,其中所述框架区组不同于单克隆抗体AC10中的框架区组,并且其中所述抗体或其衍生物免疫特异性结合CD30。

[0071] 在各个实施例中,本发明涵盖包括轻链可变域的抗体或其衍生物,所述可变域包括(a)一组三个CDR,其中所述CDR组包括SEQ ID NO:12、14或16,和(b)一组四个框架区,其中所述框架区组与单克隆抗体AC10中的框架区组不同,并且其中所述抗体或其衍生物免疫特异性结合CD30。

[0072] 另外,本公开的抗体也可以就其主要结构来描述或指定。与AC10的可变区具有至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%并且最优选至少98%同一性(如使用所属领域中已知和本文所描述的方法计算)的抗体与也包含于本发明中,并且优选地包含AC10的CDR。还可以根据其对CD30的结合亲和力来描述或指定本发明的抗体。优选的结合亲和力包含解离常数或Kd小于 $5 \times 10^2 \text{M}$ 、 10^2M 、 $5 \times 10^{-3} \text{M}$ 、 10^{-3}M 、 $5 \times 10^{-4} \text{M}$ 、 10^{-4}M 、 $5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、 10^{-5}M 、 $5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、 10^{-6}M 、 $5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、 10^{-7}M 、 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 10^{-8}M 、 $5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 10^{-9}M 、 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 10^{-10}M 、 $5 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 10^{-11}M 、 $5 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 10^{-12}M 、 $5 \times 10^{-13} \text{M}$ 、 10^{-13}M 、 $5 \times 10^{-14} \text{M}$ 、 10^{-14}M 、 $5 \times 10^{-15} \text{M}$ 或 10^{-15}M 的那些。

[0073] 抗体还包含经修饰的衍生物,即通过任何类型的分子共价连接到抗体,使得共价连接并不阻止抗体与CD30结合或对霍奇金氏病细胞发挥细胞生长抑制或细胞毒性作用。例如但不限于,抗体衍生物包含已例如通过糖基化、乙酰化、PEG化、磷酸化、酰胺化、通过已知的保护/阻断基团衍生化、蛋白水解裂解、与细胞配体或其它蛋白质连接等进行修饰的抗体。可以通过已知技术包含但不限于特定化学裂解、乙酰化、甲酰化、衣霉素的代谢合成等进行许多化学修饰中的任一种。另外,衍生物可以含有一种或多种非经典氨基酸。

[0074] 本发明的抗体可以通过所属领域中已知的任何适合的方法产生。

[0075] 本发明进一步提供包括编码蛋白质的核苷酸序列的核酸,所述蛋白质包含但不限于本发明的蛋白质和其片段。本发明的核酸优选编码与CD30结合并对HD细胞发挥细胞毒性

或细胞生长抑制作用的抗体的一个或多个CDR。本发明的示例性核酸包括SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:15。本发明的可变区核酸包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:9。(参见表A)。

[0076] 表A

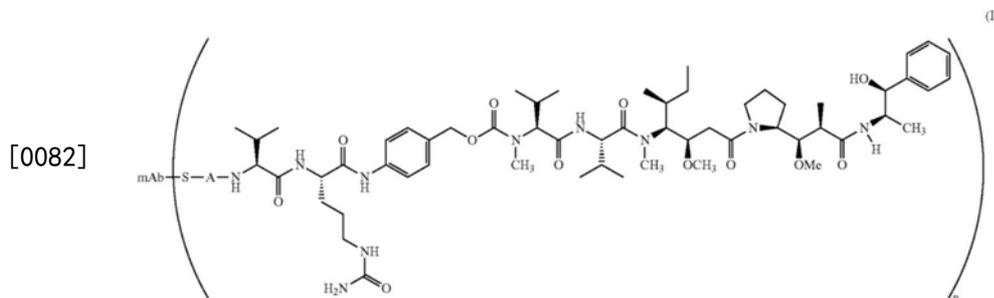
分子	核苷酸或氨基酸	SEQ ID NO
AC 10重链可变区	核苷酸	1
AC 10重链可变区	氨基酸	2
AC 10重链-CDR1 (H1)	核苷酸	3
AC 10重链-CDR1 (H1)	氨基酸	4
AC 10重链-CDR2 (H2)	核苷酸	5
AC 10重链-CDR2 (H2)	氨基酸	6
AC 10重链-CDR3 (H3)	核苷酸	7
AC 10重链-CDR3 (H3)	氨基酸	8
AC 10轻链可变区	核苷酸	9
AC 10轻链可变区	氨基酸	10
AC 10轻链-CDR1 (L1)	核苷酸	11
AC 10轻链-CDR1 (L1)	氨基酸	12
AC 10轻链-CDR2 (L2)	核苷酸	13
AC 10轻链-CDR2 (L2)	氨基酸	14
AC 10轻链-CDR3 (L3)	核苷酸	15
AC 10轻链-CDR3 (L3)	氨基酸	16

[0078] 在各个实施例中，抗体为IgG抗体，例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体，优选地IgG1抗体。

[0079] 抗体-药物缀合物

[0080] 本文考虑了包括通过vc-PAB接头与MMAE共价连接的抗CD30抗体的抗体药物缀合物的用途。抗体药物缀合物作为药物组合物递送到受试者。CD30抗体药物缀合物描述于美国专利第9,211,319号中，所述美国专利通过引用并入本文。

[0081] 在各个实施例中，本发明的抗体-药物缀合物具有下式：



[0083] 或其药学上可接受的盐；其中：mAb是抗CD30抗体，S是抗体的硫原子，A-是延伸子单元 (Stretcher unit)，p为约3到约5。

[0084] 载药量由p表示，药物组合物中每个抗体的药物分子的平均数。例如，如果p为约4，则考虑药物组合物中存在的所有抗体的平均载药量为约4。P为约3到约5、更优选为约3.6到

约4.4、甚至更优选为约3.8到约4.2。P可以是约3、约4或约5。在制备缀合反应中，每个抗体的药物平均数可以通过常规方法表征，如质谱、ELISA分析和HPLC。还可以确定抗体-药物缀合物关于p的定量分布。在一些情况下，可以通过如反相HPLC或电泳的方式来实现均质抗体-药物-缀合物的分离、纯化和表征，其中p为来自具有其它载药量的抗体-药物-缀合物的某个值。

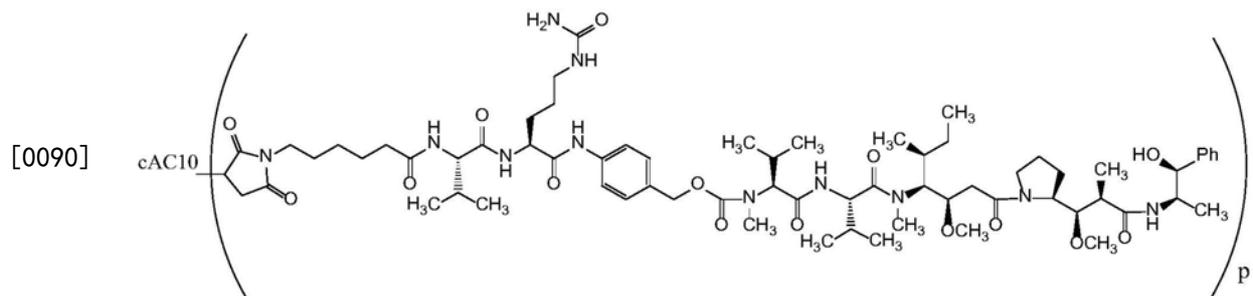
[0085] 延伸子单元(A)能够通过抗体的巯基将抗体单元连接到缬氨酸-瓜氨酸氨基酸单元。巯基可以例如通过还原抗CD30抗体的链间二硫键而产生。例如，延伸子单元可以通过由抗体的链间二硫键还原产生的硫原子连接到抗体。在一些实施例中，延伸子单元仅通过由抗体的链间二硫键的还原产生的硫原子连接到抗体。在某些实施例中，巯基可通过抗CD30抗体的赖氨酸部分的氨基与2-亚氨基硫烷盐酸盐(特劳特试剂(Traut's reagent))或其它巯基产生试剂的反应产生。在某些实施例中，抗CD30抗体为重组抗体并且经工程化以携带一种或多种赖氨酸。在某些其它实施例中，重组抗CD30抗体经工程化以携带另外的巯基，例如另外的半胱氨酸。

[0086] MMAE的合成和结构描述于美国专利第6,884,869号中，其以全文引用的方式并入本文中并且用于所有目的。示例性延伸子单元的合成和结构和用于制备抗体药物缀合物的方法描述于例如美国公开第2006/0074008号和第2009/0010945号中，所述公开各自以全文引用的方式并入本文中。

[0087] 代表性的延伸子单元描述于美国专利9,211,319的式IIIa和式IIIb的方括号内，并且通过引用并入本文。

[0088] 在各个实施例中，所述抗体药物缀合物包括单甲基奥瑞斯他汀E和蛋白酶可切割接头。考虑所述蛋白酶可切割接头包括硫醇反应性间隔子和二肽。在各个实施例中，所述蛋白酶可切割接头由硫醇反应性马来酰亚胺基己酰基间隔子、缬氨酸-瓜氨酸二肽和对氨基苄氧基羰基间隔子组成。

[0089] 在优选实施例中，抗体药物缀合物是本妥昔单抗，即具有以下结构的抗体-药物缀合物：



[0091] 本妥昔单抗是由以下三种组分组成的CD30引导的抗体-药物缀合物：(i) 对人CD30具有特异性的嵌合IgG1抗体cAC10、(ii) 微管破裂剂MMAE和(iii) 将MMAE与cAC10共价连接的蛋白酶可切割接头。药物与抗体的比率或载药量在本妥昔单抗的结构中以“p”表示，并且在1到8的整数值内变化。药物组合物中本妥昔单抗的平均载药量为约4。

[0092] 使用方法

[0093] 本文提供了用于向患有外周T细胞淋巴瘤的受试者施用抗CD30抗体-药物缀合物的改良方法。在各个实施例中，化学疗法方案基本上由环磷酰胺、多柔比星和/或泼尼松组

成,优选地作为A+CHP疗法。

[0094] 另外的化学治疗剂公开于下表中并且可以单独使用或与一种或多种另外的化学治疗剂组合使用,所述一种或多种另外的化学治疗剂进而还可以与抗CD30抗体药物缀合物组合施用。

[0095] 化学治疗剂

[0096]

烷化剂	天然产物
<u>氮芥</u>	<u>抗有丝分裂药物</u>
二氯甲基二乙胺	<u>紫杉烷</u>
环磷酰胺	紫杉醇 (paclitaxel)
异环磷酰胺	长春花生物碱 (Vinca alkaloid)
米尔法兰 (melphalan)	长春花碱 (VLB)
苯丁酸氮芥 (chlorambucil);	长春新碱
<u>亚硝基脲</u>	长春地辛 (vindesine)
卡莫司汀 (carmustine) (BCNU)	长春瑞宾 (vinorelbin)
洛莫司汀 (lomustine) (CCNU)	Taxotere® (多西他赛 (docetaxel))
司莫司汀 (semustine) (甲基-CCNU)	雌莫司汀 (estramustine)
<u>乙烯亚胺/甲基-三聚氰胺</u>	磷酸雌莫司汀
三乙烯三聚氰胺 (thriethylenemelamine) (TEM)	<u>鬼臼素 (EPIPODOPHYLOTOXIN)</u>

[0097]

三乙烯硫代磷酰胺 (噻替派 (thiotepa))	依托泊苷 (etoposide)
六甲三聚氰胺 (HMM, 六甲蜜胺)	替尼泊苷 (teniposide)
<u>磺酸烷酯</u>	<u>抗生素</u>
白消安 (磺酸烷酯);	放线菌素 D
<u>三嗪</u>	道诺霉素 (daunomycin) (红比霉素 (rubido-mycin))
达卡巴嗪 (dacarbazine) (DTIC)	多柔比星 (doxorubicin) (阿霉素 (adria-mycin))
抗代谢物	米托蒽醌 (mitoxantrone)
<u>叶酸类似物</u>	伊达比星 (idarubicin)
氨甲喋呤	表柔比星 (epirubicin)
曲美沙特 (Trimetrexate)	戊柔比星 (valrubicin)
培美曲塞 (Pemetrexed)	博莱霉素 (bleomycin)
(多靶向抗叶酸剂)	斯普卡霉素 (splicamycin) (光神霉素 (mithramycin))
<u>嘧啶类似物</u>	丝裂霉素 C
5-氟尿嘧啶	放线菌素 (dactinomycin)
氟脱氧尿苷 (fluorodeoxyuridine)	阿非迪霉素 (aphidicolin)
吉西他滨 (gemcitabine)	<u>酶</u>
胞嘧啶阿拉伯糖苷 (cytosine arabinoside)	L-天冬酰胺酶
(AraC, 阿糖胞苷 (cytarabine))	L-精氨酸酶
5-氮杂胞苷	放射增敏剂
2,2'-二氟脱氧-胞苷	甲硝哒唑
<u>嘌呤类似物</u>	米索硝唑 (misonidazole)
6-巯嘌呤	去甲基米索硝唑 (desmethylnisonidazole)
6-硫鸟嘌呤	哌莫硝唑 (pimonidazole)
硫唑嘌呤	依他硝唑 (etanidazole)
2'-脱氧柯福霉素	尼莫拉唑 (nimorazole)
(喷司他丁 (pentostatin))	RSU 1069
红羟壬基-腺嘌呤 (EHNA)	
磷酸氟达拉滨 (fludarabine phosphate)	

[0098]

2-氯脱氧腺苷 (克拉屈滨, 2-CdA)	EO9
<u>I 型拓扑异构酶抑制剂</u>	RB 6145
喜树碱 (camptothecin)	SR4233
拓扑替康 (topotecan)	烟酰胺
伊立替康 (irinotecan)	5-溴脱氧尿苷
<u>生物反应调节剂</u>	5-碘脱氧尿苷
G-CSF	溴脱氧胞苷
GM-CSF	<u>杂类作用剂</u>
<u>分化剂</u>	双膦酸酯
视黄酸衍生物	<u>RANKL 抑制剂</u>
<u>激素和拮抗剂</u>	地诺单抗 (denosumab)
<u>肾上腺皮质类固醇/拮抗剂</u>	<u>铂配位络合物</u>
降钙素 (calcitonin)	顺铂
泼尼松 (prednisone) 和等-同物	卡铂
地塞米松 (dexamethasone)	奥沙利铂 (oxaliplatin)
氨鲁米特 (ainoglutethimide)	蒽二酮 (nthracedione)
<u>孕激素</u>	米托蒽醌
己酸羟孕酮 (hydroxyprogesterone caproate)	<u>经取代的脲</u>
乙酸甲羟孕酮	羟基脲
乙酸甲地孕酮	<u>甲基胍衍生物</u>
<u>雌激素</u>	N-甲基胍 (MIH)
己烯雌酚 (diethylstilbestrol)	甲基苄胍 (procarbazine)
乙炔雌二醇/等同物	<u>肾上腺皮质抑制剂</u>
<u>抗雌激素</u>	米托坦 (mitotane) (<i>o,p'</i> -DDD)
他莫昔芬 (tamoxifen)	氨鲁米特
<u>雄激素</u>	<u>细胞因子</u>
丙酸睾酮	干扰素 (α 、 β 、 γ)
氟甲睾酮/等同物	白细胞介素-2
<u>抗雄激素</u>	<u>光敏剂</u>
	血卟啉衍生物

<p>[0099]</p>	<p>氟他胺 (flutamide) 促性腺激素-释放 激素类似物 亮丙瑞林 (leuprolide) <u>非类固醇抗雄激素</u> 氟他胺 (flutamide) 组蛋白脱乙酰酶抑制剂 伏立诺他 (Vorinostat) 罗米地辛 (Romidepsin)</p>	<p>Photofrin® 苯并卟啉衍生物 Npe6 锡初卟啉 (SnET2) 苯博瑞德 (pheoboride-a) 细菌叶绿素 (bacteriochlorophyll-a) 萘酞菁 酞菁 锌酞菁 放射 X 射线 紫外光 γ 放射 可见光 红外放射 微波辐射</p>
---------------	---	--

[0100] 外周T细胞淋巴瘤 (PTCL) 是指表达CD30抗原的血液癌症。CD30抗原在选择PTCL的肿瘤细胞上大量表达,所述PTCL包含IPI评分大于或等于2的ALK阳性sALCL、ALK阴性sALCL、PTCL-NOS、AITL、成人T细胞白血病/淋巴瘤 (ATLL; 仅急性类型和淋巴瘤类型,必须对人T细胞白血病病毒1呈阳性)、肝脾T细胞淋巴瘤和肠病相关T细胞淋巴瘤。

[0101] 在本文的各方面或各实施例中的任何方面或实施例中,本文的方法提供治疗新诊断和/或先前未进行外周T细胞淋巴瘤治疗的受试者,或先前已经进行外周T细胞淋巴瘤治疗但已经复发或PTCL难治的受试者。

[0102] 在各个实施例中,本公开提供了一种治疗患有新诊断的外周T细胞淋巴瘤的受试者的方法,所述方法包括施用有效量的组合疗法,所述组合疗法包括本妥昔单抗与基本上由环磷酰胺、多柔比星和泼尼松组成的化学疗法 (CHP疗法) 组合,其中所述本妥昔单抗以1.8mg/kg施用,环磷酰胺以750mg/m²施用,多柔比星以50mg/m²施用,并且泼尼松在21天循环的第1天到第5天以100mg施用。考虑了本文的方法提供受试者的无进展生存期 (PFS) 在疗法之后维持超过6个月或1年。在各个实施例中,在疗法之后受试者的无进展生存期 (PFS) 维持大约2年。在某些实施例中,在A+CHP疗法的六到八个循环之后,受试者的多维尔评分为3或更小或2或更小。

[0103] 进一步考虑在完成使用如本文所描述的抗CD30抗体药物缀合物,任选地与化学疗法方案组合的疗法时,受试者可以接受另外的治疗以解决在治疗结束时仍然存在的或本文疗法可能难治的癌症的一种或多种症状。此类治疗包含但不限于手术、放射疗法、质子束疗

法、干细胞移植和/或其它化疗方案。

[0104] 调配物

[0105] 各种递送系统可以用于施用抗体-药物缀合物。在本发明的某些优选实施例中,抗体-药物缀合物化合物的施用是通过静脉内输注。在一些实施例中,通过30分钟、1小时或两小时静脉内输注来施用。

[0106] 抗体-药物缀合物化合物可以作为包括一种或多种药学上相容的成分的药物组合物来施用。例如,药物组合物通常包含一种或多种药学上可接受的载体,例如水基载体(例如无菌液体)。当经静脉内施用药物组合物时,水是更典型的载体。

[0107] 如果需要,组合物还可含有例如生理盐水盐、缓冲液、盐、非离子清洁剂和/或糖。适合的药物载体的实例描述于E.W.Martin的“雷明顿的药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)”中。所述调配物与施用模式对应。

[0108] 本公开提供例如药物组合物,所述药物组合物包括治疗有效量的抗体-药物缀合物、缓冲液、任选地低温保护剂、任选地填充剂、任选地盐和任选地表面活性剂。可以将另外的药剂添加到组合物。单一药剂可以提供多种功能。例如,糖(如海藻糖)可以充当低温保护剂和填充剂两者。根据本发明,可以使用任何合适的药学上可接受的缓冲液、表面活性剂、低温保护剂(cyroprotectant)和膨胀剂。

[0109] 除了提供用于治疗表达CD30的癌症的方法外,本发明还提供了抗体药物缀合物调配物,所述抗体药物缀合物调配物包含经过冻干或其它蛋白质保存方法的药物缀合物调配物,以及未经过冻干的抗体药物调配物。

[0110] 在一些实施例中,抗体药物缀合物调配物包括(i)约1-25mg/ml、约3到约10mg/ml的抗体-药物缀合物或约5mg/ml(例如,具有式I的抗体-药物缀合物或其药学上可接受的盐),(ii)约5-50mM,优选地约10mM到约25mM的选自柠檬酸盐、磷酸盐或组氨酸缓冲液或其组合的缓冲液,优选地柠檬酸钠、磷酸钾、组氨酸、组氨酸盐酸盐或其组合,(iii)约3%到约10%蔗糖或海藻糖或其组合,(iv)任选地约0.05到2mg/ml的选自聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80或其组合的表面活性剂;以及(v)水,其中组合物的pH为约5.3到约7,优选地为约6.6。

[0111] 在一些实施例中,抗体药物缀合物调配物将包括约1-25mg/ml、约3到约10mg/ml,优选地约5mg/ml的抗体-药物缀合物;(ii)约10mM到约25mM的选自柠檬酸钠、磷酸钾、组氨酸、组氨酸盐酸盐或其组合的缓冲液;(iii)约3%到约7%海藻糖或蔗糖或其组合;任选地(iv)约0.05到约1mg/ml的选自聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80的表面活性剂;以及(v)水,其中组合物的pH为约5.3到约7,优选地为约6.6。

[0112] 在一些实施例中,抗体药物缀合物调配物将包括约5mg/ml的抗体-药物缀合物;(ii)约10mM到约25mM的选自柠檬酸钠、磷酸钾、组氨酸、组氨酸盐酸盐或其组合的缓冲液;(iii)约3%到约7%海藻糖;任选地(iv)约0.05到约1mg/ml的选自聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80的表面活性剂;以及(v)水,其中组合物的pH为约5.3到约7,优选地为约6.6。

[0113] 上文所描述的调配物中的任一种可以以液体或冻结形式储存并且可以任选地进行保存过程。在一些实施例中,将上文所描述的调配物冻干,即,对其进行冻干。在一些实施例中,将上文所描述的调配物进行保存过程,例如冻干,并且随后用适合的液体(例如水)复原。冻干是指组合物在真空下冷冻干燥。冻干通常通过冷冻特定调配物以使得溶质与一种或多种溶剂分离来实现。然后通过升华(也就是说,初步干燥),并且随后通过解吸(也就是

说,二次干燥)除去溶剂。

[0114] 本公开的调配物可以与本文描述的方法或与其它用于治疗疾病的方法一起使用。抗体药物缀合物调配物可以在向受试者施用之前进一步稀释。在一些实施例中,在向受试者施用之前用生理盐水稀释调配物并且将调配物容纳在IV包或注射器中。因此,在一些实施例中,用于治疗受试者的成熟T细胞淋巴瘤的方法将包括向有需要的受试者施用每周剂量的包括具有式I的抗体-药物缀合物的药物组合物,其中抗体-药物缀合物的施用剂量为受试者体重的约1.8mg/kg或1.2mg/kg到受试者体重的0.9mg/kg,并且施用药物组合物持续至少三周,并且其中在施用到受试者之前,抗体药物缀合物存在于调配物中,所述调配物包括(i)约1-25mg/ml,优选地约3到约10mg/ml的抗体-药物缀合物;(ii)约5-50mM,优选地约10mM到约25mM的选自柠檬酸钠、磷酸钾、组氨酸、组氨酸盐酸盐或其组合的缓冲液;(iii)约3%到约10%蔗糖或海藻糖或其组合;(iv)任选地约0.05到2mg/ml的选自聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80或其组合的表面活性剂;以及(v)水,其中组合物的pH为约5.3到约7,优选地为约6.6。

[0115] 提供了通常用于治疗癌症的考虑在本文中使用的化学治疗药物的调配物,包含环磷酰胺、多柔比星和泼尼松。例如,环磷酰胺、多柔比星和泼尼松是可商购获得的,并且由美国FDA和其它监管机构批准用于治疗患有多种类型癌症的患者。长春新碱是可商购获得的,并且由美国FDA和其它监管机构批准用于治疗患有多种类型癌症的患者。

[0116] 研究治疗的施用应根据机构标准。给药应基于患者的基线(给药前,第1循环第1天)身高和体重或按照现场的机构标准。长春新碱通常以IV推注的方式施用,并且将在每个21天循环的第1天给予。给药应基于患者的基线(给药前,第1循环第1天)身高和体重或按照现场的机构标准。

[0117] 本公开还提供了用于治疗成熟T细胞淋巴瘤的试剂盒。试剂盒可以包括(a)含有抗体-药物缀合物的容器,以及任选地,包括环磷酰胺、多柔比星和/或泼尼松中的一种或多种的容器。如将对本领域的技术人员显而易见的是,如果需要,此类试剂盒可以进一步包含各种常规药物试剂盒组件中的一个或多个,例如具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、另外的容器等。试剂盒中还可以包含作为插入物或标签的印刷说明书,指示要施用的组分的量、施用指南和/或将组分混合的指南。

[0118] 实例

[0119] 先前在第1期研究(研究SGN35-011)中对患有新诊断的CD30阳性成熟T细胞和NK细胞肿瘤(包含sALCL)的患者评估了与多药剂化学疗法按顺序或同时施用的本妥昔单抗的临床安全性和活性。实施此第1期研究以确定本妥昔单抗与CHOP或CHP化学疗法的顺序和组合一线治疗方法的安全性和活性。伴随CHP给予的本妥昔单抗的最大耐受剂量为1.8mg/kg。在此研究的中期分析中(数据存在于T细胞淋巴瘤论坛2012上),此研究中的20名患者已经用伴随CHP给予的1.2或1.8mg/kg本妥昔单抗维多汀治疗,持续6个循环,然后对应答患者继续每3周用本妥昔单抗治疗一,持续最多10个另外的循环。

[0120] 鉴于在复发和难治性环境中使用本妥昔单抗的治疗结果以及在第I期研究中与CHP组合时证明其安全性,假设在成人中将本妥昔单抗作为多药剂一线诱导疗法的一部分结合的治疗方法可能会产生无进展生存期(PFS)和总体生存期(OS)益处。由于先前观察到的活性,因此评价用本妥昔单抗替代长春新碱也是合理的。通过用递送有效微管破坏剂的

CD30引导的ADC替代非靶向微管破坏剂,避免了外周神经病变的在相同方案中递送两种药剂固有的潜在重叠毒性。

[0121] 下文描述了一项随机双盲安慰剂对照多中心第3期临床试验,其被设计评估在作为一线疗法治疗新诊断的CD30阳性外周T细胞淋巴瘤时包含本妥昔单抗的功效和安全性。

[0122] 主要端点是按照独立审查机构的无进展生存期,所述无进展生存期被定义为如研究者确定的从随机化日期到进行性疾病的首次记录日期¹⁷、因任何原因导致的死亡或接受后续抗癌疗法以治疗残余或进行性T细胞淋巴瘤的时间,以先到者为准。后者的结果被视为事件,因为所述结果表示PTCL一线治疗的治愈意图失败。在不进行性疾病的情况下,治疗后放射疗法,以动员外周血干细胞为目的的治疗后化学疗法,或合并的自体或同种异体SCT均不视为事件。关键的次要端点是按照独立审查机构的患有sALCL的受试者的无进展生存期、按照独立审查机构的在研究治疗完成后的完全缓解率、总生存率和客观应答率(完全应答+部分应答)。

[0123] PFS被定义为从随机化日期到进行性疾病(PD)的首次记录日期、因任何原因导致的死亡或接受后续抗癌化学疗法以治疗残余或进行性疾病的时间,以先到者为准。PFS是肿瘤生长的直接反映,并且可以在确定生存益处之前进行评估。此外,由于PFS包含由于任何原因造成的死亡,因此可能与OS(此研究的次要端点)相关。PFS的另外的优点是其确定不会由后续疗法混淆。在此研究中,治疗后的合并的放射疗法,以动员外周血干细胞为目的的治疗后化学疗法或合并的自体或同种异体SCT不被视为后续新抗癌治疗,因为其没有被施用以治疗进行性疾病。

[0124] 使用修订的恶性淋巴瘤应答标准来评估淋巴瘤应答和进展(Cheson 2007)。为确保一致地、公正地应用这些标准,将执行以确认疾病状态并评估研究期间的进展的所有影像学研究提交到独立的第三方影像学核心实验室以进行盲性审查,并且所有患者都将按照相同的时间表进行进展评估。

[0125] 材料与amp;方法

[0126] 试验设计:在此随机双盲主动对照多中心第3期试验中,使患有先前未治疗的CD30阳性PTCL的受试者按1:1随机化以接受6到8个21天循环的本妥昔单抗加环磷酰胺、多柔比星和泼尼松(A+CHP)或环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(CHOP)。基于受试者特异性特性(包含疾病阶段和国际预后指数(IPI)评分),按照研究者的决定将施用6到8个治疗循环的靶标。

[0127] IPI是可用于帮助预测治疗结果的评分系统。针对患者表现出的以下因素中的每个因素给出分数:60岁以上,IV癌症第III阶段、涉及疾病的多于一个淋巴结、血清乳酸脱氢酶升高;以及日常活动表现的表现量表。

[0128] 患者:研究中包含通过当地评估,患有按照修订的欧美淋巴瘤WHO 2008分类的新诊断的CD30阳性外周T细胞淋巴瘤的患者。合格的组织学限于以下:IPI评分大于或等于2的ALK阳性sALCL;ALK阴性sALCL;PTCL-NOS;AITL;成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL;仅急性类型和淋巴瘤类型,必须对人T细胞白血病病毒1呈阳性);肠病相关T细胞淋巴瘤(EATL);肝脾T细胞淋巴瘤;如现场放射科医生评估的,通过PET氟脱氧葡萄糖(FDG)狂热疾病和通过CT可测量疾病至少为1.5cm以及年龄大于或等于18岁。要求患者的东部肿瘤协作组的表现状态≤2,并且具有令人满意的绝对中性粒细胞和血小板计数、血红蛋白水平以及肝和肾功能标

志物水平。

[0129] 排除标准包含至少3年内未缓解的另一种原发性浸润性癌症、血液恶性肿瘤或骨髓增生异常综合征的历史。受试者不应具有以下中的任一项目的当前诊断：原发性皮肤CD30阳性T细胞淋巴瘤增生性病征和淋巴瘤；皮肤外肿瘤扩散到局部淋巴结以外的皮肤ALCL是合格的（用于解决皮肤和局部疾病的先前的单一药剂治疗是可允许的）；蕈样霉菌病（MF），包含转化的MF；进行性多灶性白质脑病（PML）的历史；与潜在恶性肿瘤相关的脑/脑膜疾病；用本妥昔单抗进行过先前治疗；基线外周神经病变 ≥ 2 级（按照NCI CTCAE，版本4.03）；或患有腓骨肌萎缩症综合征的脱髓鞘形式的患者。

[0130] 端点：主要端点为经修改的无进展生存期（PFS），其被定义为按照独立审查机构（IRF）完成一线疗法之后的进展、死亡或非CR证据的时间。经修改事件的时间是证明不存在CR（其被定义为多维尔评分 ≥ 3 ）的一线疗法完成后首次PET扫描的日期。在不存在疾病进展的情况下，出于任何原因，在用随机化方案治疗完成之前，切换到替代性一线疗法均不视为事件。

[0131] 次要端点包含按照IRF的患有sALCL的患者的PFS、按照IRF的在研究治疗完成后的完全缓解（CR）率、定义为从随机化到因任何原因导致的死亡的时间的总生存期（OS）、按照IRF的在完成研究治疗后的客观应答率（ORR）、不良事件的类型、发生率、严重程度、严重性和相关性。根据修订的恶性淋巴瘤应答标准（Cheson 2007），完全缓解（CR）率被定义为在按照IRF治疗结束时患有CR的患者的比例。无法评估疾病应答的患者将被评分为无应答者，以计算CR率。

[0132] 总生存期（OS）定义为从随机化到因任何原因导致的死亡的时间。具体地，OS = 死亡日期 - 随机化日期 + 1。对于未知在研究随访结束之前已经死亡的患者，在已知最后一次存活的日期（也就是说，最后一次接触日期）对OS的观察结果进行检查。超出随机化日缺少数据的患者将在随机化日期（也就是说，OS持续时间为1天）对其生存时间进行检查。根据修订的恶性淋巴瘤应答标准（Cheson 2007），按照IRF的ORR被定义为在完成研究治疗之后（在EOT时），按照IRF的患有CR或具有部分缓解（PR）的患者的比例。

[0133] 另外的端点包含对本妥昔单抗的抗治疗性抗体（ATA）的发生率（被定义为研究期间的任何时间发展ATA的患者比例）、基于医疗护理次数的医疗资源利用率、由欧洲癌症研究与治疗组织（European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC）核心生活质量问卷（QLQ-C30）和欧洲5维度生活质量（EQ-5D）测量的生活质量。

[0134] 评估：如上文所阐述，评估应答和进展。在扫描时、在第4循环后、在最后剂量的一线疗法之后以及在随访期间，在前两年每3个月以及之后每6个月执行计算机断层扫描。在扫描时、在第4循环结束和治疗结束时进行PET扫描。

[0135] 通过以下来评估安全性：不良事件的发生率、使用《用于监管活动的医学词典（Medical Dictionary for Regulatory Activities）》（MedDRA；v19.0）和《国家癌症研究所不良事件通用术语标准（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events）》v4.03，以及通过生命体征的变化和临床实验室结果。

[0136] 在整个治疗中（例如，在每个循环期间）定期执行患者报告的结果问卷。欧洲生活质量（EuroQOL）EQ-5D是“温度计”视觉模拟量表的范围为0（可想象的最差健康状态）到100（可想象的最佳健康状态）的5项问卷。

[0137] FACT/GOG-NTX是用于评估生活质量的变化并且评估治疗诱导的神经系统症状(感觉、听觉、运动和功能障碍)的自我管理问卷。通过选择患者与给定陈述相关的频率,患者可以对其健康状况进行评分(0表示“完全没有”,最高4为“非常”)。神经毒性分量表由11个问题组成。

[0138] EORTC QLQ-C30是用于评估癌症患者的生活质量而开发的问卷。QLQ-C30结合9个多项目量表:5个功能量表(物理、角色、认知、情感和社交)、3个症状量表(疲劳、疼痛、恶心和呕吐)以及全球健康和生活质量量表(Aaronson 1993)。

[0139] 除非另外指明,否则所有功效评估均使用意向治疗群体进行。在接受至少一种剂量的研究药物的患者(安全群体)中分析安全性。

[0140] 统计学分析

[0141] 针对无进展生存期和按照独立审查机构的关键次要端点执行正式的统计测试。使用固定的序列测试程序¹⁸来确保关键的次要端点的I型错误控制(测试顺序:1]按照独立审查机构的患有中心确认的sALCL的受试者的无进展生存期;2]按照独立审查机构的完整应答;3]总生存期;以及4]按照独立审查机构的客观应答率),其中只要拒绝所有先前的无效假设,就可以在未经调节的 α 水平下按顺序进行测试。

[0142] 结果和讨论

[0143] 总共452名受试者在研究中被随机化:A+CHP组226名以及CHOP组226名。总共370名受试者(82%)完成了治疗;A+CHP组192名受试者(85%)以及CHOP组178名受试者(79%)。截至2018年8月15日数据截止日期,仍有296名受试者(65%)进行了长期随访;A+CHP组157名受试者(69%)以及CHOP组139名受试者(62%)。总体中位年龄为58岁(范围为18到85岁)。大多数受试者为男性(63%)和白人(62%)。方案要求75%±5%的受试者进行sALCL诊断,以支持此群体中PFS的次要端点;因此,按照当地评估,452名登记受试者中的316名(70%)进行sALCL诊断。在316名患有sALCL的受试者中,218名(69%)为ALK阴性(随机化受试者总群体的48%)。从最初疾病诊断到第一剂量的研究治疗的中位时间为0.9个月(范围为0到19个月)。总体而言,53%的受试者在最初诊断时患有第IV阶段疾病。治疗组之间在人口统计学和基线特性上没有有意义的差异。

[0144] 受试者以1:1的比率随机分配,以接受21天循环的A+CHP或CHOP持续6或8个循环,其中在一开始时并且基于研究者的判断来确定循环数量。长春新碱从用本妥昔单抗进行的组合治疗中省去,以消除潜在的另外的神经毒性。所有受试者均施用CHOP方案的CHP组分(在每个循环的第1天IV施用环磷酰胺750mg/m²和多柔比星50mg/m²;在每个循环的第1天到第5天每天口服施用泼尼松100mg)。在CHP后以双盲主动对照的方式向受试者分配本妥昔单抗(A+CHP组;在每个循环的第1天IV施用1.8mg/kg)或长春新碱(CHOP组;在每个循环的第1天IV施用1.4mg/m²[最大2.0mg]) (受试者接受本妥昔单抗和长春新碱安慰剂或长春新碱和本妥昔单抗安慰剂)。在施用至少6个循环的研究治疗后,研究者酌情决定允许治疗后的合并的SCT或放射疗法(目的是预先指定的)。

[0145] 通过按照局部病理学评估的组织学亚型(ALK阳性sALCL对所有其它组织学)和基线国际预后指数(IPI)评分¹⁶(0-1对2-3对4-5)对随机化进行分层。

[0146] 达到了此研究的主要端点和所有关键次要端点,并且具有统计学意义。此研究的主要端点,即按照独立审查机构(IRF)的无进展生存期(PFS)被定义为从随机化日期到进行

性疾病 (PD) 的首次记录日期、因任何原因导致的死亡或接受后续抗癌化学疗法以治疗残余或进行性疾病的时间,以先到者为准。接受治疗后的合并的放射疗法、以动员外周干细胞为目的的治疗后化学疗法,或合并的自体或同种异体SCT均未被视为疾病进展或已开始新的抗癌疗法。

[0147] 研究结果表明,与CHOP组相比,A+CHP组的按照IRF的PFS均有显著改善(分层的HR 0.71 [95%CI:0.54,0.93], $P=0.011$)。对于A+CHP相对于CHOP,所述差异等同于PFS事件(疾病进展、死亡或接受新疗法)的风险降低29%。

[0148] 次要端点分析

[0149] 与CHOP组(HR 0.59 [95%CI:0.42,0.84], $P=0.0031$)相比,A+CHP组的患有sALCL的受试者子集的按照IRF的PFS事件的风险降低41% (,这与初步分析的结果一致。

[0150] 与CHOP组的受试者的56% (95%CI:49.0,62.3)相比,通过IRF评估,A+CHP组的受试者在治疗结束时(EOT)的完全应答率(CR)为68% (95%CI:61.2,73.7)。通过分层的Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 测试,两组之间的CR率差异具有统计学意义($P=0.0066$)。相对于CHOP,通过A+CHP显著改善了总生存期(OS) ($P=0.024$)。分层的HR为0.66 (95%CI:0.46,0.95),这等同于相对于CHOP用A+CHP治疗的受试者的死亡风险降低34%。截至初次分析时,124名受试者(27%)已经死亡;A+CHP组51名受试者(23%),以及CHOP组73名受试者(32%)。

[0151] 与CHOP组的受试者的72% (95%CI:65.8,77.9)相比,通过IRF评估,A+CHP组的受试者在EOT时的总应答率(ORR)为83% (95%CI:77.7,87.8)。通过分层CMH测试,应答率差异具有统计学意义($P=0.0032$)。

[0152] 下表1-6示出了针对各种子组的按照IRF的PFS和OS的详细分析:

[0153] 表1. 基于IPI评分对按照IRF的PFS和OS进行的分析

IPI 评分	按照 IRF 的 PFS 子组分析			总生存期子组分析		
	事件/数量		危害比率 (95% CI)	事件/数量		危害比率 (95% CI)
	A + CHP	CHOP		A + CHP	CHOP	
[0154] 0-1	18/52	27/48	0.53 (0.29, 0.97)	5/52	10/48	0.46 (0.16, 1.33)
2-3	56/141	77/145	0.71 (0.50, 1.00)	29/141	48/145	0.56 (0.35, 0.89)
4-5	21/33	20/33	1.03 (0.55, 1.92)	17/33	15/33	1.15 (0.58, 2.31)

[0155] 表2. 基于年龄对按照IRF的PFS和OS进行的分析

年龄	按照 IRF 的 PFS 子组分析			总生存期子组分析		
	事件/数量		危害比率 (95% CI)	事件/数量		危害比率 (95% CI)
	A + CHP	CHOP		A + CHP	CHOP	
[0156] < 65 岁	54/157	75/156	0.67 (0.47, 0.95)	26/157	37/156	0.64 (0.39, 1.06)
≥ 65 岁	41/69	49/70	0.70 (0.46, 1.08)	25/69	36/70	0.64 (0.38, 1.08)

[0157] 表3. 基于性别对按照IRF的PFS和OS进行的分析

性别	按照 IRF 的 PFS 子组分析			总生存期子组分析		
	事件/数量		危害比率 (95% CI)	事件/数量		危害比率 (95% CI)
	A + CHP	CHOP		A + CHP	CHOP	
[0158] 男性	59/133	80/151	0.80 (0.57, 1.13)	32/133	49/151	0.68 (0.43, 1.06)
女性	36/93	44/75	0.49 (0.31, 0.78)	19/93	24/75	0.66 (0.36, 1.22)

[0159] 表4. 基于基线ECOG状态对按照IRF的PFS和OS进行的分析

基准 ECOG 状态	按照 IRF 的 PFS 子组分析			总生存期子组分析		
	事件/数量		危害比率 (95% CI)	事件/数量		危害比率 (95% CI)
	A + CHP	CHOP		A + CHP	CHOP	
[0160] 0/1	76/174	105/179	0.66 (0.49, 0.89)	34/174	61/179	0.51 (0.34, 0.78)
2	19/51	19/47	0.98 (0.51, 1.87)	17/51	12/47	1.48 (0.70, 3.11)

[0161] 表5. 基于疾病阶段对按照IRF的PFS和OS进行的分析

疾病阶 段	按照 IRF 的 PFS 子组分析			总生存期子组分析		
	事件/数量		危害比率 (95% CI)	事件/数量		危害比率 (95% CI)
	A + CHP	CHOP		A + CHP	CHOP	
[0162] I 或 II	15/42	19/46	0.95 (0.48, 1.88)	7/42	12/46	0.66 (0.25, 1.71)
III	29/57	35/67	0.69 (0.42, 1.14)	13/57	17/67	0.71 (0.33, 1.49)
IV	51/127	70/113	0.64 (0.45, 0.93)	31/127	44/113	0.68 (0.43, 1.07)

[0163] 表6. 基于疾病适应症对按照IRF的PFS和OS进行的分析

疾病适应症	按照 IRF 的 PFS 子组分析			总生存期子组分析		
	事件/数量		危害比率 (95% CI)	事件/数量		危害比率 (95% CI)
	A + CHP	CHOP		A + CHP	CHOP	
[0164] ALK 阳性 sALCL	5/49	16/49	0.29 (0.11, 0.79)	4/49	10/49	0.38 (0.12, 1.22)
ALK 阴性 sALCL	50/113	60/105	0.65 (0.44, 0.95)	25/113	34/105	0.58 (0.35, 0.98)
AITL	18/30	13/24	1.40 (0.64, 3.07)	8/30	6/24	0.87 (0.29, 2.58)
PTCL-NOS	19/29	31/43	0.75 (0.41, 1.37)	11/29	20/43	0.83 (0.38, 1.80)

[0165] *上表中的危害比率在临床试验中比较了一个治疗组与另一个治疗组的临床益处。危害比率小于1意味着A+CHP治疗组比CHOP治疗组提供更好的临床益处。

[0166] 试验的结果表明,如独立审查机构评估(IRF;危害比率=0.71;p值=0.0110),对于PFS,ADCETRIS加CHP的组合治疗优于对照组。与CHOP(危害比率=0.66;p值=0.0244)相比,ADCETRIS加CHP组还展示出优越的总生存期(关键的次要端点)。所有其它关键的次要端点(包含患有系统性间变性大细胞淋巴瘤(sALCL)的患者的PFS、完全缓解率和客观应答率)在有利于ADCETRIS加CHP组方面具有统计学意义。在此临床试验中,ADCETRIS加CHP的安全特性与CHOP相当,并且与ADCETRIS与化学疗法组合的良好确立的安全特性一致。

[0167] 本领域的技术人员可以预期如上述说明性实例中阐述的本发明的许多修改和变

化。因此,只有在所附权利要求中出现的此类限制才应该列在本发明中。

[0168] 参考文献

[0169] 1.Vose J、Armitage J、Weisenburger D,国际T细胞淋巴瘤项目(International T-Cell Lymphoma Project).国际外周T细胞和自然杀伤/T细胞淋巴瘤研究:病理学结果和临床结果(International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study:pathology findings and clinical outcomes).《临床肿瘤学杂志(J Clin Oncol)》2008;26:4124-30。

[0170] 2.Savage KJ、Chhanabhai M、Gascoyne RD、Connors JM.通过WHO分类对单个北美机构中的外周T细胞淋巴瘤进行表征(Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification).《肿瘤学年鉴》2004;15:1467-75。

[0171] 3.Simon A、Pech M、Casassus P等人,在新诊断的外周T细胞淋巴瘤中前期VIP增强型ABVD(VIP-rABVD)并不优于CHOP/21(Upfront VIP-reinforced-ABVD(VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma).第III期随机化试验GOELAMS-LTP95的结果(Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95).《英国血液学杂志(Br J Haematol)》2010;151:159-66。

[0172] 4.Mahadevan D、Unger JM、Spier CM等人.组合的顺铂、依托泊苷、吉西他滨和甲基泼尼松龙(PEGS)在外周T细胞非霍奇金淋巴瘤中的第2期试验:西南肿瘤组研究S0350(Phase 2 trial of combined cisplatin, etoposide, gemcitabine, and methylprednisolone(PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma:Southwest Oncology Group Study S0350).《癌症(Cancer)》2013;119:371-9。

[0173] 5.Schmitz N、Trumper L、Ziepert M等人,成熟的T细胞和NK细胞淋巴瘤的治疗和预后:对在德国高级别非霍奇金淋巴瘤研究组的研究中治疗的T细胞淋巴瘤患者的分析(Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma:an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group).《血液(Blood)》2010;116:3418-25。

[0174] 6.Savage KJ、Harris NL、Vose JM等人,ALK-间变性大细胞淋巴瘤在临床和免疫表型上均不同于ALK+ALCL和未另外指定的外周T细胞淋巴瘤两者:来自国际外周T细胞淋巴瘤项目的报告(ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ALCL and peripheral T-cell lymphoma,not otherwise specified:report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project).《血液》2008;111:5496-504。

[0175] 7.Weisenburger DD、Savage KJ、Harris NL等人,未另外指定的外周T细胞淋巴瘤:来自国际外周T细胞淋巴瘤项目的340个病例报告(Peripheral T-cell lymphoma,not otherwise specified:a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project).《血液》2011;117:3402-8。

[0176] 8.Reimer P、Rudiger T、Geissinger E等人,自体干细胞移植作为外周T细胞淋巴瘤中的一线疗法:前瞻性多中心研究的结果(Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas:results of a prospective

multicenter study).《临床肿瘤学杂志》2009;27:106-13。

[0177] 9.Zaja F,Russo D,Silvestri F等人,对23个患有未指定的外周T细胞淋巴瘤的病例的回顾性分析:临床特性和预后(Retrospective analysis of 23cases with peripheral T-cell lymphoma,unspecified:clinical characteristics and outcome).《血液学(Haematologica)》1997;82:171-7。

[0178] 10.Jantunen E,Boumendil A,Finel H等人,肠病相关T细胞淋巴瘤的自体干细胞移植:EBMT进行的回顾性研究(Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma:aretrospective study by the EBMT).《血液》2013;121:2529-32。

[0179] 11.Perrone G,Corradini P.T细胞淋巴瘤的自体干细胞移植(Autologous stem cell transplantation for T-cell lymphomas).《血液学研讨会(Seminars in hematology)》2014;51:59-66。

[0180] 12.d'Amore F,Relander T,Lauritzsen GF等人,外周T细胞淋巴瘤中的前期自体干细胞移植:NLG-T-01(Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma:NLG-T-01).《临床肿瘤学杂志》2012;30:3093-9。

[0181] 13.Bossard C,Dobay MP,Parrens M等人,免疫组织化学作为用于评估外周T细胞淋巴瘤中CD30表达的重要工具:与mRNA水平高度相关(Immunohistochemistry as a valuable tool to assess CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas:high correlation with mRNA levels).《血液》2014;124:2983-6。

[0182] 14.Onaindia A,Martinez N,Montes-Moreno S等人,B细胞和T细胞的Cd30表达:在血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤和未另外指定的外周T细胞淋巴瘤中的常见发现(Cd30 expression by B and T cells:A frequent finding in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified).《美国外科病理学杂志(Am JSurg Pathol)》2016;40:378-85。

[0183] 15.Swerdlow SH,Campo E,Harris NL等人,《造血和淋巴组织肿瘤的WHO分类(WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues)》,第4版:IARC;2008。

[0184] 16.Shipp MA,Harrington DP,Anderson JR等人,侵袭性非霍奇金氏淋巴瘤的预测模型(A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma).国际非霍奇金氏淋巴瘤预后因素项目(The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project).《新英格兰医学杂志(N Engl J Med)》1993;329:987-94。

[0185] 17.Cheson BD,Pfistner B,Juweid ME等人,修订的恶性淋巴瘤应答标准(Revised response criteria for malignant lymphoma).《临床肿瘤学杂志》2007;25:579-86。

[0186] 18.Westfall PH,Krishen A.最优加权、固定顺序和门卫多重测试程序(Optimally weighted, fixed sequence and gatekeeper multiple testing procedures).《统计规划与推论杂志(Journal of Statistical Planning and Inference)》2001;99:25-40。

[0187] 19.Clopper CJ,Pearson ES.在二项式的情况下说明置信度或置信限的用途(The

use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial).《生物测量学 (Biometrika)》1934;26:404-13。

序列表

<110> 西雅图遗传学公司(Seattle Genetics, Inc.)
 <120> 使用抗CD30抗体药物缀合物治疗外周T细胞淋巴瘤的方法
 <130> 32850/53498
 <150> US 62/739,631
 <151> 2018-10-01
 <160> 16
 <170> PatentIn版本3.5
 <210> 1
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 小家鼠(Mus musculus)
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1) .. (351)
 <400> 1

```

cag atc cag ctg cag cag tct gga cct gag gtg gtg aag cct ggg gct 48
Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1           5           10           15
tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttc act gac tac 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
           20           25           30
tat ata acc tgg gtg aag cag aag cct gga cag gga ctt gag tgg att 144
Tyr Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
           35           40           45
gga tgg att tat cct gga agc ggt aat act aag tac aat gag aag ttc 192
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
           50           55           60
aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aca tcc tcc agc aca gcc ttc 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65           70           75           80
atg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac act gct gtc tat ttc tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
           85           90           95
gcg aac tat ggt aac tac tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act cag 336
Ala Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
           100          105          110
gtc act gtc tct gca 351
  
```

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 2

<211> 117

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 2

Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 3

<211> 15

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 3

gactactata taacc 15

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 4

Asp Tyr Tyr Ile Thr

1 5

<210> 5

<211> 51

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)
 <400> 5
 tggatttatac ctggaagcgg taataactaag tacaatgaga agttcaaggg c 51
 <210> 6
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 <400> 6
 Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 7
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 <400> 7
 tatggtaact actggtttgc ttac 24
 <210> 8
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 <400> 8
 Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr
 1 5
 <210> 9
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1) .. (333)
 <400> 9
 gac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 cag agg gcc acc atc tcc tgc aag gcc agc caa agt gtt gat ttt gat 96
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp
 20 25 30
 ggt gat agt tat atg aac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 aaa gtc ctc atc tat gct gca tcc aat cta gaa tct ggg atc cca gcc 192
 Lys Val Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60
 agg ttt agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 cct gtg gag gag gag gat gct gca acc tat tac tgt cag caa agt aat 288
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95
 gag gat ccg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 333
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 10

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Val Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 11

<211> 45

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 11

aaggccagcc aaagtgtga ttttgatggt gatagttata tgaac 45

<210> 12

<211> 15

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 12

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1

5

10

15

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 13

gctgcatcca atctagaatc t 21

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 14

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1

5

<210> 15

<211> 27

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 15

cagcaaagta atgaggatcc gtggacg 27

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 16

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1

5