



(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 202225191 A

(43) 公開日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 01 日

(21) 申請案號：110140852 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 02 日

(51) Int. Cl. : *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*  
*A61P35/00 (2006.01)* *A61P35/02 (2006.01)*

(30) 優先權：2020/11/04 美國 63/109,777  
 2021/05/14 美國 63/188,561  
 2021/10/29 美國 63/273,566

(71) 申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)  
 美國

(72) 發明人：李 奇中 LI, CHI-CHUNG (US)；歐海爾 卡羅 伊萊恩 O'HEAR, CAROL ELAINE  
 (US)；王 紅 WANG, HONG (US)；班登 布蘭登 克里斯蒂安 BENDER,  
 BRENDAN CHRISTIAN (US)；荷賽尼 伊拉 HOSSEINI, IRAJ (IR)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：255 項 圖式數：14 共 374 頁

(54) 名稱

抗 CD 20 / 抗 CD 3 雙特異性抗體之皮下給藥

(57) 摘要

本發明涉及治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如, B 細胞增生性失調, 如非何杰金氏淋巴瘤) 之個體。更具體而言, 本發明係有關藉由皮下投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療具有 B 細胞增生性失調之個體。

The present invention relates to the treatment of subjects having CD20-positive cell proliferative disorders (e.g., B cell proliferative disorders, such as non-Hodgkin's lymphomas). More specifically, the invention pertains to the treatment of subjects having a B cell proliferative disorder by subcutaneous administration of an anti-CD20/anti-CD3 bispecific antibody.

指定代表圖：

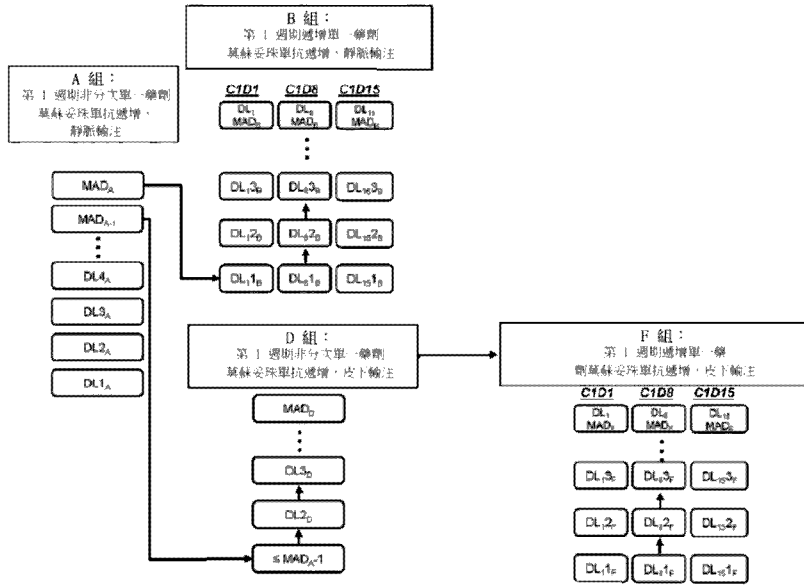


圖 1

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之皮下給藥

【英文發明名稱】 SUBCUTANEOUS DOSING OF ANTI-CD20/ANTI-CD3

### BISPECIFIC ANTIBODIES

【中文】本發明涉及治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調，如非何杰金氏淋巴瘤）之個體。更具體而言，本發明係有關藉由皮下投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療具有 B 細胞增生性失調之個體。

【英文】The present invention relates to the treatment of subjects having CD20-positive cell proliferative disorders (e.g., B cell proliferative disorders, such as non-Hodgkin's lymphomas). More specifically, the invention pertains to the treatment of subjects having a B cell proliferative disorder by subcutaneous administration of an anti-CD20/anti-CD3 bispecific antibody.

### 【指定代表圖】

圖 1

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之皮下給藥

【英文發明名稱】 SUBCUTANEOUS DOSING OF ANTI-CD20/ANTI-CD3

BISPECIFIC ANTIBODIES

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於對 CD20 陽性細胞增生性失調的治療。更具體而言，本發明係關於藉由皮下投予與抗分化簇 20 (CD20) 和抗分化簇 3 (CD3) 結合的雙特異性抗體來治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體。

### 【先前技術】

【0002】 癌症的特徵在於細胞亞族群不受控制的生長。癌症是發達國家的主要死亡原因，並且是發展中國家的第二大死亡原因，每年診斷出的新癌症病例超過 1400 萬例，並且癌症死亡人數超過 800 萬。因此，癌症護理是一項巨大且日益沉重的社會負擔。

【0003】 CD20 陽性細胞增生性失調，諸如 B 細胞增生性失調，是癌症相關死亡的主要原因。例如，非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 進展迅速，並且如果不治療會致命。在美國，B 細胞淋巴瘤約佔所有 NHL 病例的 80%-85%。瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 是最常見的 NHL 類型，約佔所有 NHL 診斷的 30%-40%，其次是濾泡性淋巴瘤 (FL；所有 NHL 診斷的 20%-25%) 和被套細胞淋巴瘤 (MCL；佔所有 NHL 診斷的 6%-10%)。B 細胞慢性淋巴球性白血病

(CLL) 是成人中最常見的白血病，在美國每年約有 15,000 例新病例（美國癌症協會 2015）。

**【0004】** 雙特異性抗體能夠同時結合細胞毒性細胞（例如，T 細胞，經由與分化簇 3 (CD3) 結合）和癌細胞（例如，B 細胞，經由與 CD20 結合）上的細胞表面抗原，目的是結合的細胞毒性細胞將會破壞結合的癌細胞。然而，此種基於抗體的免疫療法可能會受到不良影響的限制，該等不良影響包括細胞激素驅動的毒性（例如，細胞激素釋放症候群 (CRS)）、輸注相關反應 (IRR)、嚴重的腫瘤溶解症候群 (TLS) 和中樞神經系統 (CNS) 毒性。

**【0005】** 因此，在該領域中存在對開發用於治療 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的治療性雙特異性抗體（例如，與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體）的有效給藥方法的需求，該等方法會獲得更有利的收益-風險特徵。

#### **【發明內容】**

**【0006】** 本發明係關於藉由皮下投予與抗分化簇 20 (CD20) 和抗分化簇 3 (CD3) 結合的雙特異性抗體來治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調）的個體之方法。

**【0007】** 在一個態樣中，本發明的特徵在於一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的個體之方法，該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：(i) C1D1 不

大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；且 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如，約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如，約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）；且 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 並且為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。

**【0008】** 在一些實施例中，C1D1 小於 C1D2。在一些實施例中，C1D2 與 C1D3 等量。在一些實施例中，(a) C1D1 為約 2 mg 至約 8 mg，C1D2 為約 10

mg 至約 75 mg (例如, 約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg, or 約 40 mg 至約 75 mg; 例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg), 且 C1D3 為約 20 mg 至約 75 mg (例如, 約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg, or 約 40 mg 至約 75 mg; 例如約 45 mg); 且 (b) C2D1 為約 20 mg 至約 75 mg (例如, 約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg; 例如約 45 mg)。在一些實施例中, C1D1 為約 5 mg。在一些實施例中, C1D3 為約 25 mg 至約 75 mg。在一些實施例中, C1D3 為約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。在一些實施例中, C2D1 為約 40 mg 至約 75 mg。在一些實施例中, C2D1 為約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。在一些實施例中, C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

**【0009】** 在一些實施例中, C1D1 為約 5 mg, C1D2 為約 45 mg, C1D3 為約 45 mg, 且 C2D1 為約 45 mg; C1D1 為約 5 mg, C1D2 為約 10 mg, C1D3 為約 30 mg, C2D1 為約 30 mg; C1D1 為約 5 mg, C1D2 為約 15 mg, C1D3 為約 45 mg, C2D1 為約 45 mg; C1D1 為約 5 mg, C1D2 為約 20 mg, C1D3 為約 40 mg, C2D1 為約 40 mg; 或者 C1D1 為約 5 mg, C1D2 為約 20 mg, C1D3 為約 60 mg, C2D1 為約 60 mg。在一些實施例中, C1D1 為約 5 mg, C1D2 為約 20 mg, C1D3 為約 60 mg, 且 C2D1 為約 60 mg。

**【0010】** 在一些實施例中, C1D1 等於 C1D2 (例如, C1D1 為約 5 mg, C1D2 為約 5 mg, C1D3 為約 45 mg, 且 C2D1 為約 45 mg)。在一些實施例中, C1D1 等於 C1D2 (例如, C1D1 為約 5 mg, C1D2 為約 5 mg, C1D3 為約 60 mg, 且 C2D1 為約 60 mg)。在其他實施例中, C1D2 等於 C1D3 (例如,

C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 60 mg，C1D3 為約 60 mg，且 C2D1 為約 60 mg）。在其他實施例中，C1D2 等於 C1D3（例如，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 45 mg，C1D3 為約 45 mg，且 C2D1 為約 60 mg）。

【0011】 在一些實施例中，該方法包含在 C1D1 之後約七天向個體投予 C1D2。在一些實施例中，該方法包含在 C1D2 之後約七天向個體投予 C1D3。在一些實施例中，該方法包含在 C1D3 之後約七天向個體投予 C2D1。在一些實施例中，該方法包含分別在或約在該第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。在一些實施例中，該方法包含在該第二給藥週期之第 1 天向該個體投予該 C2D1。

【0012】 在一些實施例中，第一給藥週期及第二給藥週期是 21 天給藥週期。

【0013】 在一些實施例中，第一給藥週期及第二給藥週期是 28 天給藥週期。在一些實施例中，第一給藥週期是 21 天給藥週期並且第二給藥週期是 28 天給藥週期。

【0014】 在另一態樣中，本發明提供一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的個體之方法，該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：(i) C1D1 為約 5 mg；(ii) C1D2 不小於 C1D1 且不大於 C1D3；且 (iii) C1D3 為約 60 mg；並且 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 60 mg。在一些實施例中，C1D3 為約 45 mg。

【0015】 在一些實施例中，C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。在一些實施例中，C1D2 為約



15 mg。在一些實施例中，C1D2 為約 45 mg。在一些實施例中，第一給藥週期及第二給藥週期是 21 天給藥週期。在一些實施例中，該方法包含分別在或約在該第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。在一些實施例中，該方法包含在該第二給藥週期之第 1 天向該個體投予該 C2D1。在一些實施例中，第一給藥週期及第二給藥週期是 21 天給藥週期。在一些實施例中，第一給藥週期及第二給藥週期是 28 天給藥週期。在一些實施例中，第一給藥週期是 21 天給藥週期並且第二給藥週期是 28 天給藥週期。

**【0016】** 在另一態樣中，本發明的特徵在於一種治療具有 CD20 陽性增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的個體之方法，該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含在第一給藥週期之第 1 天雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在第一給藥週期之第 8 天雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2)、以及在第一給藥週期之第 15 天雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 為約 5 mg，(ii) C1D2 不小於 C1D1 且不大於 C1D3；且 (iii) C1D3 為約 45 mg；並且 (b) 第二給藥週期包含在第二給藥週期之第 1 天雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 45 mg。

**【0017】** 在另一態樣中，本發明的特徵在於一種治療具有 CD20 陽性增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的個體之方法，該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含在第一給藥週期之第 1 天雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在第一給藥週期之第 8 天雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2)、以及在第一給藥週期之第 15 天雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 為約 5 mg，(ii) C1D2 不小於 C1D1 且不大於 C1D3；且

(iii) C1D3 為約 60 mg；並且 (b) 第二給藥週期包含在第二給藥週期之第 1 天雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 60 mg。在一些實施例中，C1D3 為約 45 mg。

【0018】 在一些實施例中，C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。在一些實施例中，C1D2 為約 15 mg。在一些實施例中，C1D2 為約 45 mg。在一些實施例中，額外給藥週期中之每一者是 21 天給藥週期。在一些實施例中，額外給藥週期中之每一者是 28 天給藥週期。

【0019】 在一些實施例中，該一個或多個額外給藥週期中之每一者包含雙特異性抗體之單一皮下劑量。在一些實施例中，該方法包含在該一個或多個額外給藥週期中每一者之第 1 天向該個體投予單一皮下劑量。

【0020】 在任何前述方法之一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調）是非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL)。在一些實施例中，NHL 是瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL) 或原發性縱隔腔（胸腺）大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)。在一些實施例中，NHL 是先前未處理的 (1L) NHL。在一些實施例中，NHL 是復發性或難治性 NHL (R/R NHL)。在一些實施例中，DLBCL 是 1L DLBCL。在一些實施例中，DLBCL 為復發性或難治性 DLBCL。在一些實施例中，DLBCL 為里希特氏轉化 (Richter's transformation)。在一些實施例中，FL 是 1L FL。在一些實施例中，FL 是復發性或難治性 FL。在一些實施例中，FL 是轉化 FL。在一些實施例中，NHL 是高惡性度 B 細胞淋巴瘤。在一些實施例中，NHL 是 Ann Arbor III 期或 IV 期 NHL。在一些實施例中，個體先前已經被投予至少一種（例如，至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種、至少六種、至少七種、至少八種、至少九種、

至少十種或更多種)前線全身性療法。在一些實施例中,個體已被授予一種至九種(例如,一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種或九種)前線全身性療法。在一些實施例中,個體已被授予三個前線全身性療法。在一些實施例中,至少一種(例如,一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種或九種)前線全身性療法包含抗 CD20 抗體。在一些實施例中,抗 CD20 抗體為利妥昔單抗或奧比妥珠單抗。在一些實施例中,包含抗 CD20 抗體的前線全身性療法另外包含烷化劑或蔥環類藥物。在一些實施例中,烷化劑是環磷醯胺或苯達莫司汀。在一些實施例中,蔥環類藥物為道諾黴素或阿黴素。在一些實施例中,包含抗 CD20 抗體的前線全身性療法另外包含:(i) 環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼及強體松 (R-CHOP); (ii) 環磷醯胺、長春新鹼及強體松 (CVP); (iii) 氟達拉濱; 或 (iv) 苯達莫司汀。在一些實施例中,至少一種(例如,一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種或九種)前線全身性療法包含布魯頓酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑。

**【0021】** 在本發明之另一態樣中,提供了一種治療具有 DLBCL 的個體之方法,該方法包含以至少包含第一 21 天給藥週期和第二 21 天給藥週期的給藥方案向個體皮下授予與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體,其中:(a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3),其中:(i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3; (ii) C1D2 不大於 C1D3; 且 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg (例如,約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg; 例如約 5 mg), C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg (例如,約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg; 例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約

35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）；且 (b) 第二 21 天給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 並且為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。在一些實施例中，DLBCL 是 1L DLBCL 或復發性或難治性 DLBCL。在一些實施例中，DLBCL 為里希特氏轉化 (Richter's transformation)。在一些實施例中，該方法包含在 C1D1 之後約七天向個體投予 C1D2。在一些實施例中，該方法包含在 C1D2 之後約七天向個體投予 C1D3。在一些實施例中，該方法包含在 C1D3 之後約七天向個體投予 C2D1。在一些實施例中，該方法包含分別在或約在該第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。

**【0022】** 在另一態樣中，本發明的特徵在於一種治療具有 FL 的個體之方法，該方法包含以至少包含第一 28 天給藥週期和第二 28 天給藥週期的給藥方

案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 該第一 28 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：(i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；且 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg (例如，約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg)，C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg (例如，約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg)，且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg (約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg)；且 (b) 第二 28 天給藥週期包含雙特異性抗體之單一下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 並且為約 10 mg 至約 300 mg (約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg)。

mg)。在一些實施例中，FL 是先前未處理的 (1L)FL 或復發性或難治性 FL。在一些實施例中，FL 是先前未處理的 (1L) FL。在一些實施例中，FL 是轉化 FL。

**【0023】** 在另一態樣中，本發明的特徵在於一種治療具有 FL 的個體之方法，該方法包含以至少包含第一 21 天給藥週期和第二 28 天給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：(i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；且 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg (例如，約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg)，C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg (例如，約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg)，且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg (約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg)；且 (b) 第二 28 天給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 並且為約 10 mg 至約 300 mg (約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg

至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。在一些實施例中，FL 是先前未處理的 (1L)FL 或復發性或難治性 FL。在一些實施例中，FL 是先前未處理的 (1L) FL。在一些實施例中，FL 是轉化 FL。

**【0024】** 在一些實施例中，該方法包含在 C1D1 之後約 7-10 天向個體投予 C1D2。在一些實施例中，該方法包含在 C1D2 之後約 7-10 天向個體投予 C1D3。在一些實施例中，該方法包含在 C1D3 之後約 7-10 天向個體投予 C2D1。在一些實施例中，C1D1 小於 C1D2。在其他實施例中，C1D2 在量上約等於或小於 C1D3。在一些實施例中，(a) C1D1 為約 2 mg 至約 8 mg（例如約 5 mg），C1D2 為約 10 mg 至約 75 mg（例如，約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg, or 約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 20 mg 至約 75 mg（例如，約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg, or 約 40 mg 至約 75 mg；例如約 45 mg）；且 (b) C2D1 為約 20 mg 至約 75 mg（例如，約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 45 mg）。在一些實施例中，C1D1 為約 5 mg。在一些實施例中，C1D3 為約 25 mg 至約 75 mg。在一些實施例中，C1D3 為約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。在一些實施例中，C2D1 為約 40 mg 至約 75 mg（例如，約 30 mg、約 45

mg 或約 60 mg)。在一些實施例中，C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

【0025】 在一些實施例中，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 10 mg，C1D3 為約 30 mg，且 C2D1 為約 30 mg；C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 15 mg，C1D3 為約 45 mg，且 C2D1 為約 45 mg；C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 20 mg，C1D3 為約 40 mg，且 C2D1 為約 40 mg；C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 20 mg，C1D3 為約 45 mg，且 C2D1 為約 60 mg；或者 C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 20 mg，C1D3 為約 60 mg，且 C2D1 為約 60 mg。在一些實施例中，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 20 mg，C1D3 為約 45 mg，且 C2D1 為約 60 mg。在一些實施例中，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 20 mg，C1D3 為約 60 mg，且 C2D1 為約 60 mg。在一些實施例中，C1D1 等於 C1D2。在一些實施例中，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 5 mg，C1D3 為約 60 mg，且 C2D1 為約 60 mg。在一些實施例中，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 5 mg，C1D3 為約 45 mg，且 C2D1 為約 60 mg。在一些實施例中，C1D2 等於 C1D3（例如，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 60 mg，C1D3 為約 60 mg，且 C2D1 為約 60 mg 或例如，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 45 mg，C1D3 為約 45 mg，且 C2D1 為約 60 mg）。在一些實施例中，該方法包含在該第二給藥週期之第 1 天向該個體投予該 C2D1。

【0026】 在一些實施例中，給藥方案包含一個或多個（例如，一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三、十四或十五個）額外給藥週期（例如，一個至十五個額外給藥週期、八個至十七個額外給藥週期、或六個至十五個額外給藥週期）。在一些實施例中，給藥方案包含六個額外給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含十五個額外給藥週期。在一些實施例中，給藥方案進一步包含總計兩個至十七個（兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、



十三個、十四個、十五個、十六個、或十七個) 給藥週期。在一些實施例中，給藥方案總包含總計八個給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含總計十七個給藥週期。在一些實施例中，各額外給藥週期是 21 天給藥週期。在一些實施例中，各額外給藥週期是 28 天給藥週期。在一些實施例中，各額外給藥週期包含投予雙特異性抗體之額外劑量。在一些實施例中，雙特異性抗體之各額外劑量約與 C2D1 等量。在一些實施例中，雙特異性抗體之各額外劑量為約 45 mg。在一些實施例中，該方法包含在各相應額外給藥週期之第 1 天向個體投予雙特異性抗體之各額外劑量。

**【0027】** 在前述任一態樣之一些實施例中，雙特異性抗體以單一療法向該個體投予。

**【0028】** 在前述任一態樣之其他實施例中，雙特異性抗體以聯合療法向該個體投予。在一些實施例中，雙特異性抗體與一種或多種額外治療劑同時投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體在投予一種或多種額外治療劑之前投予個體。在一些實施例中，雙特異性抗體在投予一種或多種額外治療劑之後投予個體。在一些實施例中，額外治療劑是 CD79b 抗體藥物結合物 (ADC)，例如 polatuzumab vedotin 或抗 CD79b-MC-vc-PAB-MMAE。在一些實施例中，額外治療劑是 PD-1 軸結合拮抗劑 (例如，PD-L1 拮抗劑抗體)。在一些實施例中，額外治療劑是奧比妥珠單抗 (GAZYVA®)。在一些實施例中，額外治療劑是瑞復美 (lenalidomide)。

**【0029】** 在前述任一態樣之一些實施例中，個體具有細胞激素釋放症候群事件，且該方法進一步包含在中止用該雙特異性抗體進行之治療的同時治療該細胞激素釋放症候群事件之症狀。在一些實施例中，該方法進一步包含向該個體投予有效量之托珠單抗以治療該細胞激素釋放症候群事件。在一些實施例中，托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量靜脈內投予個體。在一些實施例中，該

細胞激素釋放症候群事件在治療該細胞激素釋放症候群事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化，且該方法進一步包含向該個體投予一個或多個額外劑量之托珠單抗以管理該細胞激素釋放症候群事件。在一些實施例中，該一個或多個額外劑量之托珠單抗以約 8 mg/kg 之劑量經靜脈內投予該個體。在一些實施例中，托珠單抗之各劑量不超過 800 mg/劑量。在一些實施例中，該方法進一步包含向個體投予有效量之皮質類固醇（例如甲基培尼皮質醇 (methylprednisolone) 或地塞米松 (dexamethasone)）。在一些實施例中，皮質類固醇（例如甲基培尼皮質醇或地塞米松）被靜脈內投予個體。在一些實施例中，甲基培尼皮質醇以每天約 2 mg/kg 之劑量投予。在一些實施例中，地塞米松以約 10 mg 至約 100 mg（例如，約 10 mg）之劑量投予。

【0030】在另一態樣中，本發明的特徵在於一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的個體群體之方法，該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向該等個體中之一者或多者皮下投予與 CD20 及 CD3 結合的雙特異性抗體，其中：(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：(i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；且 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如，約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如，約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約

100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）；且 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 並且為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。

**【0031】** 在另一態樣中，本發明的特徵在於一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的個體群體之方法，該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2)、以及第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 為約 5 mg；(ii) C1D2 不小於 C1D1 且不大於 C1D3；且 (iii) C1D3 為約 45 mg；並且 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 45 mg。

**【0032】** 在另一態樣中，本發明的特徵在於一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的個體群體之方法，該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3

結合之雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2)、以及第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 為約 5 mg；(ii) C1D2 不小於 C1D1 且不大於 C1D3；且 (iii) C1D3 為約 45 mg 或約 60 mg；並且 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 45 mg 或約 60 mg。

【0033】 在另一態樣中，本發明的特徵在於一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）的個體群體之方法，該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：(a) 第一給藥週期包含在第一給藥週期之第 1 天雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在第一給藥週期之第 8 天雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2)、以及在第一給藥週期之第 15 天雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 為約 5 mg，(ii) C1D2 不小於 C1D1 且不大於 C1D3；且 (iii) C1D3 為約 45 mg 或約 60 mg；並且 (b) 第二給藥週期包含在第二給藥週期之第 1 天雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 45 mg 或約 60 mg。

【0034】 在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調）是非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL)。在一些實施例中，NHL 是瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL) 或原發性縱隔腔（胸腺）大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)。在一些實施例中，NHL 是先前未處理的 (1L) NHL。在一些實施例中，NHL 是 CLL。在一些實施例中，DLBCL 是 1L DLBCL。在一些實施例中，DLBCL 為復發性或難治性 DLBCL。在一些實施例中，DLBCL 為里希特氏轉化 (Richter's transformation)。在一些實施例中，FL 是 1L FL。在一些實施例中，FL 是復發性或難治性 FL。在一些實施例中，FL 是轉化 FL。在一些實施例中，NHL 是

高惡性度 B 細胞淋巴瘤。在一些實施例中，NHL 是 Ann Arbor III 期或 IV 期 NHL。在一些實施例中，個體先前已經被投予至少一種（例如，至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種、至少六種、至少七種、至少八種、至少九種、至少十種或更多種）前線全身性療法。在一些實施例中，個體已被投予一種至九種（例如，一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種或九種）前線全身性療法。在一些實施例中，個體已被投予三個前線全身性療法。在一些實施例中，至少一種（例如，一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種或九種）前線全身性療法包含抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗或奧比妥珠單抗。在一些實施例中，包含抗 CD20 抗體的前線全身性療法另外包含烷化劑或蔥環類藥物。在一些實施例中，烷化劑是環磷醯胺或苯達莫司汀。在一些實施例中，蔥環類藥物為道諾黴素或阿黴素。在一些實施例中，包含抗 CD20 抗體的前線全身性療法另外包含：(i) 環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼及強體松 (R-CHOP)；(ii) 環磷醯胺、長春新鹼及強體松 (CVP)；(iii) 氟達拉濱；或 (iv) 苯達莫司汀。在一些實施例中，至少一種（例如，一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種或九種）前線全身性療法包含布魯頓酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑。

**【0035】** 在另一態樣中，本發明的特徵在於一種治療具有 DLBCL 的個體群體之方法，該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向該等個體中之一者或多者皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗），其中：(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：(i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；且 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如，約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、

約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如，約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）；且 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 並且為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。在一些實施例中，DLBCL 為復發性或難治性 DLBCL。在一些實施例中，DLBCL 是先前未處理的 (1L) DLBCL。在一些實施例中，DLBCL 為里希特氏轉化 (Richter's transformation)。在一些實施例中，完全反應率為至少約 10%（例如，至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、或至少約 65%；例如，約 10% 至約 60%、約 10% 至約

50%、約 10% 至約 40%、約 10% 至約 30%、約 10% 至約 20%、約 20% 至約 60%、約 20% 至約 50%、約 20% 至約 40%、約 20% 至約 30%、約 30% 至約 50%、約 30% 至約 60% 或約 40% 至約 60%；例如，約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35% 或約 40%）。在一些實施例中，完全反應率在約 10% 至約 90% 之間（例如在約 10% 至約 80%、約 10% 至約 70%、約 10% 至約 60%、約 10% 至約 50%、約 10% 至約 40%、約 10 至約 30%、約 20 至約 80%、約 30 至約 80%、約 40 至約 80%、約 50 至約 80%、約 30 至約 70%、約 30 至約 60%、約 40% 至約 60%、約 30% 至約 50%、約 15% 至約 40%、約 20% 至約 40%、約 60% 至約 90%、約 45% 至約 55%、或約 45% 至約 50%；例如，約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%）。在一具體實施例中，具有 1L DLBCL 的個體群體是完全反應率為約 40%。在另一具體實施例中，具有 R/R DLBCL 的個體群體是完全反應率為約 20%

【0036】 在一些實施例中，中位無進展生存期大於約四個月（例如，至少約 4.5 個月、至少約 5 個月、至少約 5.5 個月、至少約 6 個月、至少約 6.5 個月、至少約 7 個月、至少約 7.5 個月、至少約 8 個月、至少約 8.5 個月、至少約 9.0 個月、至少約 9.5 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 13 個月、至少約 14 個月、至少約 15 個月、至少約 16 個月、至少約 17 個月、至少約 18 個月、至少約 20 個月、至少約 24 個月、至少約 30 個月、至少約 36 個月、至少約 42 個月、至少約 48 個月、至少約 54 個月、或更多；例如，在約 4 個月和約 48 個月之間、在約 4 個月和 36 個月之間、在約 4 個月和約 24 個月之間、在約 4 個月和約 12 個月之間、在約 4 個月和約 10 個月之間；在約 4 個月和約 8 個月之間、在約 8 個月和約 24 個月之間、在約 12

個月和約 24 個月之間或在約 8 個月和約 16 個月之間；例如，約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9.0 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更多）。在一些實施例中，具有 R/R FL 的個體群體的中位無進展生存期大於約 4 個月（例如，至少約 4.5 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月或至少約 12 個月；例如，在約 4 與約 12 個月之間、在約 4 與約 10 個月之間、在約 4 與約 8 個月之間、在約 4 與約 6 個月之間、在約 8 與約 12 個月之間、在約 6 與約 10 個月之間、在約 6 與約 12 個月之間、或在約 5 與約 9 個月之間；例如，約 4 個月、約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月或約 12 個月）。在一具體實施例中，具有 R/R FL 的個體群體的中位無進展生存期大於約 4 個月。

**【0037】** 在一些實施例中，中位無進展生存期大於約一個月（例如，至少約 1.5 個月、至少約兩個月、至少約 2.5 個月、至少約三個月、至少約 3.5 個月、至少約四個月、至少約 4.5 個月、至少約 5 個月或至少 5 六個月；例如，在約一個月與約六個月之間、在約一個月與約五個月之間、在約一個月與約四個月之間、在約一個月與約三個月之間、在約一個月與約兩個月之間、在約兩個月與約四個月之間、在約三個月與約五個月之間、在約四個月與約六個月之間、或在約三個月與約六個月之間；例如，約一個月、約兩個月、約三個月、約四個月、約五個月或約六個月）。在一些實施例中，具有 DLBCL 的個體群體的中位無進展生存期大於約兩個月（例如，大於約 2.5 個月、約 3 個月、約



3.5 個月、約 4 個月、約 4.5 個月、約 5 個月、或約 6 個月)；例如，在約 2 與約 12 個月之間、在約 2 個月與約 6 個月之間、在約 2 個月與約 5 個月之間、在約 2 與約 4 個月之間、在約 2 與約 3 個月之間、在約 3 與約 5 個月之間、或在約 4 與約 6 個月之間；例如約 2.1 個月、約 2.5 個月、約 3 個月、約 3.5 個月、約 4 個月、約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、或約 6 個月)。在一個實施例中，具有 R/R DLBCL 的個體群體的中位無進展生存期大於 2 個月。在一具體實施例中，具有 R/R DLBCL 的個體群體的中位無進展生存期為約 2.5 個月。

**【0038】** 在一些實施例中，中位總生存期大於約 9.5 個月（例如，至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 13 個月、至少約 14 個月、至少約 15 個月、至少約 16 個月、至少約 17 個月、至少約 18 個月、至少約 20 個月、至少約 24 個月、至少約 30 個月、至少約 36 個月、至少約 42 個月、至少約 48 個月，至少約 54 個月、或更多；例如，在約 9 個月與約 48 個月之間、在約 9 個月與約 36 個月之間、在約 9 個月與約 24 個月之間、在約 9 個月與約 12 個月、在約 10 個月與約 18 個月之間；在約 12 個月與約 24 個月之間、在約 18 個月與約 36 個月之間、在約 12 個月與約 36 個月之間、或在約 24 個月與約 48 個月之間；例如，約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更多)。在一些實施例中，第一給藥週期是 21 天給藥週期並且第二給藥週期是 21 天給藥週期。

**【0039】** 在另一態樣中，本發明的特徵在於一種治療具有 FL 的個體群體之方法，該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向該等個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：(a) 該第一給藥

週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：(i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；且 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如，約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如，約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）；且 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 並且為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。在一些實施例中，FL 是復發性或難治性 FL。在一些實施例中，FL 是轉化 FL。在一些實

施例中，完全反應率為至少約 40%（例如，至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、或至少約 75%；例如，約 40% 至約 80%、約 40% 至約 70%、約 40% 至約 60%、約 40% 至約 50%、約 50% 至約 70%、約 60% 至約 80%、或約 50% 至約 80%；例如約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75% 或約 80%）。在一具體實施例中，具有 R/R FL 的個體群體是完全反應率在約 45% 至約 50% 之間。

**【0040】** 在一些實施例中，治療開始後約 20 個月的客觀反應率為至少約 70%（例如，至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、或至少約 95%；例如，約 70% 至約 80%、約 70% 至約 90%、約 70% 至約 95%、或約 70% 至約 100%；例如約 70%、約 75%、約 80%、約 85% 或約 90%）。在一些實施例中，治療開始後約 24 個月的客觀反應率為至少約 75%（例如，至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、或至少約 95%；例如，約 75% 至約 80%、約 75% 至約 90%、約 75% 至約 95%、約 75% 至約 100%、約 80% 至約 100% 或約 90% 至約 100%；例如，約 75%、約 80%、約 85%、或約 90%）。在一些實施例中，治療開始後約 12 個月的客觀反應率為至少約 60%（例如，至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、或至少約 95%；例如，約 60% 至約 70%、約 60% 至約 80%、約 60% 至約 90%、或約 60% 至約 100%；例如，約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90% 或約 95%）。

**【0041】** 在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 NHL，並且其中客觀反應率為至少 34%（例如，至少 35%、至少 40%、至少 45%、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%、或更多；例如，在 34%-95% 之間、在 34%-85% 之間、在 34%-75% 之間、在 34%-65% 之間、在 34%-55%、在 35%-60%

之間、在 35%-75% 之間、在 55% -95% 之間、在 75%-95% 之間、在 40%-50% 之間、在 45%-64% 之間、在 34%-45% 之間或在 34%-40% 之間；例如約 34%、約 35%、約 36%、約 37%、約 38%、約 39%、約 40%、約 41%、約 42%、約 43%、約 44%、約 45%、約 46%、約 47%、約 48%、約 49%、約 50%、約 51%、約 52%、約 53%、約 54%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，客觀反應率為至少 44%。在一些實施例中，客觀反應率在 35%-55% 之間。在一些實施例中，客觀反應率為約 45%。

**【0042】** 在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 FL，並且其中客觀反應率為至少 70%（例如，至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少至少 95%；例如，70% 至 80%、70% 至 90%、70% 至 95%、或 70% 至 100%；例如，約 70%、約 71%、約 72%、約 73%、約 74%、約 75%、約 75%、約 76%、約 77%、約 78%、約 79%、約 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90% 或約 95%）。在一些實施例中，客觀反應率為至少 80%。在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 FL，並且其中客觀反應率在 70%-90% 之間。在一些實施例中，客觀反應率為約 80%。

**【0043】** 在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 DLBCL 或轉化 FL，並且其中客觀反應率為至少 25%（例如，至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、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%、或更多；例如，在 25%-95% 之間、在 25%-75% 之間、在 25%-55% 之間、在 25%-50% 之間、在 25%-45% 之間、在 25%-40% 之間、在 25%-35% 之間、在 25%-30% 之間、在 30%-75% 之間、在 35%-75% 之間、在 40%-75% 之間、在 30%-40% 之間、在

30%-45% 之間、在 30% -50% 之間、或在 50%-70% 之間；例如約 25%、約 26%、約 27%、約 28%、約 29%、約 30%、約 31%、約 32%、約 33%、約 34%、約 35%、約 36%、約 37%、約 38%、約 39%、約 40%、約 41%、約 42%、約 43%、約 44%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，客觀反應率為至少 35%。在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 DLBCL，並且其中客觀反應率在 25%-45% 之間。在一些實施例中，客觀反應率為約 35%。

**【0044】** 在一些實施例中，個體群體在投予雙特異性抗體後表現出細胞激素釋放症候群，其中個體群體中細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 40%（例如，小於或等於約 35 %、小於或等於約 30%、小於或等於約 25%、小於或等於約 20%、小於或等於約 15%、小於或等於約 10%、小於或等於等於約 5%、或小於或等於約 3%；例如，在約 0% 與約 40% 之間、在約 0% 與約 30% 之間、在約 0% 與約 20% 之間、在約 0% 與約 10% 之間、在約 0% 與約 5% 之間、在約 10% 與約 20% 之間、在約 10% 與約 30% 之間、在約 20% 與約 40% 之間、在約 15% 與約 35% 之間、或在約 5% 與約 15% 之間；例如，約 40%、約 35%、約 30%、約 25%、約 20%、約 15%、約 10%、約 7%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1% 或約 0%）。在一些實施例中，具有 2 級或更高（由美國移植與細胞療法學會，2018 年；ASTCT 定義）的細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 10%（例如，小於或等於約 7%、小於或等於約 5%、小於或等於約 3%、或小於或等於約 1%；例如，在約 0% 與約 10% 之間，在約 0% 與約 7% 之間、在約 0% 與約 5% 之間、在約 0% 與約 3% 之間、在約 1% 與約 3% 之間、在約 3% 與約 5% 之間、在約 5% 與約 7% 之間、在約 5% 與約

10% 之間、在約 3% 與約 7% 之間；例如約 10%、約 7%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1% 或約 0%）。

【0045】 在本發明之另一態樣中，提供了一種降低具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調）、被投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體的個體群體中某些不良事件的比率之方法，該方法包含使用分步給藥方案皮下投予雙特異性抗體，其中與靜脈內投予雙特異性抗體的個體參考群體相比，個體群體中不良事件的比率降低。在某些實施例中，分步給藥方案選自由以下所組成之群組：(I) 至少第一給藥週期及第二給藥週期，其中：(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：(i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；且 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如，約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如，約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）；且 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗

體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 並且為約 10 mg 至約 300 mg (約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg)；

(II) 至少第一給藥週期及第二給藥週期，其中：(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：(i) C1D1 為約 5 mg；(ii) C1D2 不小於 C1D1 且不大於 C1D3；(iii) C1D3 為約 45 mg 或約 60 mg；且 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 45 mg 或約 60 mg；且 (III) 至少第一給藥週期及第二給藥週期，其中：(a) 該第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 8 天之該雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 及在該第一給藥週期之第 15 天之該雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中：(i) C1D1 為約 5 mg，(ii) C1D2 不小於 C1D1 且不大於 C1D3；(iii) C1D3 為約 45 mg 或約 60 mg；且 (b) 第二給藥週期包含在第二給藥週期之第 1 天雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 45 mg 或約 60 mg。

【0046】 在一些實施例中，CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調）是非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL)。在一些實施例中，NHL 是瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL) 或原發性縱隔腔（胸腺）大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)。在一些實施例中，NHL 是先前未處理的 (1L) NHL。在一些實施例中，NHL 是

CLL。在一些實施例中，DLBCL 是 1L DLBCL。在一些實施例中，DLBCL 為復發性或難治性 DLBCL。在一些實施例中，DLBCL 為里希特氏轉化 (Richter's transformation)。在一些實施例中，FL 是 1L FL。在一些實施例中，FL 是復發性或難治性 FL。在一些實施例中，FL 是轉化 FL。在一些實施例中，NHL 是高惡性度 B 細胞淋巴瘤。在一些實施例中，NHL 是 Ann Arbor III 期或 IV 期 NHL。在一些實施例中，個體先前已經被授予至少一種（例如，至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種、至少六種、至少七種、至少八種、至少九種、至少十種或更多種）前線全身性療法。在一些實施例中，個體已被授予一種至九種（例如，一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種或九種）前線全身性療法。在一些實施例中，個體已被授予三個前線全身性療法。在一些實施例中，至少一種（例如，一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種或九種）前線全身性療法包含抗 CD20 抗體。在一些實施例中，抗 CD20 抗體為利妥昔單抗或奧比妥珠單抗。在一些實施例中，包含抗 CD20 抗體的前線全身性療法另外包含烷化劑或蔥環類藥物。在一些實施例中，烷化劑是環磷醯胺或苯達莫司汀。在一些實施例中，蔥環類藥物為道諾黴素或阿黴素。在一些實施例中，包含抗 CD20 抗體的前線全身性療法另外包含：(i) 環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼及強體松 (R-CHOP)；(ii) 環磷醯胺、長春新鹼及強體松 (CVP)；(iii) 氟達拉濱；或 (iv) 苯達莫司汀。在一些實施例中，至少一種（例如，一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種或九種）前線全身性療法包含布魯頓酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑。

**【0047】** 在一些實施例中，個體群體在授予雙特異性抗體後表現出細胞激素釋放症候群，其中個體群體中細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 40%（例如，小於或等於約 35 %、小於或等於約 30%、小於或等於約 25%、小於或等於約 20%、小於或等於約 15%、小於或等於約 10%、小於或等於等於約



5%、或小於或等於約 3%；例如，在約 0% 與約 40% 之間、在約 0% 與約 30% 之間、在約 0% 與約 20% 之間、在約 0% 與約 10% 之間、在約 0% 與約 5% 之間、在約 10% 與約 20% 之間、在約 10% 與約 30% 之間、在約 20% 與約 40% 之間、在約 15% 與約 35% 之間、或在約 5% 與約 15% 之間；例如，約 40%、約 35%、約 30%、約 25%、約 20%、約 15%、約 10%、約 7%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1% 或約 0%）。在一些實施例中，具有 2 級或更高（由美國移植與細胞療法學會，2018 年；ASTCT 定義）的細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 10%（例如，小於或等於約 7%、小於或等於約 5%、小於或等於約 3%、小於或等於約 1%；例如，在約 0% 與約 10% 之間，在約 0% 與約 7% 之間、在約 0% 與約 5% 之間、在約 0% 與約 3% 之間、在約 1% 與約 3% 之間、在約 3% 與約 5% 之間、在約 5% 與約 7% 之間、在約 5% 與約 10% 之間、在約 3% 與約 7% 之間；例如約 10%、約 7%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1% 或約 0%）。

**【0048】** 在一些實施例中，完全反應率為至少約 10%（例如，至少約 11%、至少約 12%、至少約 13%、至少約 14%、至少約 15%、至少約 16%、至少約 17%、至少約 18%、至少約 19%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 40% 或更多；例如，約 10% 至約 40%、約 10% 至約 20%、約 20% 至約 30%、約 30% 至約 40%、約 10% 至約 30%、約 15% 至約 30%、約 20% 至約 40%、或更多；例如，約 10%、約 11%、約 12%、約 13%、約 14%、約 15%、約 16%、約 17%、約 18%、約 19%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、或更多）。在一些實施例中，完全反應率為至少約 42%（例如，至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95% 或更多；例如，42% 至 45%、45% 至 50%、約 50% 至約 55%、約

55% 至約 60%、約 60% 至約 65%、約 65% 至約 70%、約 70% 至約 75% 或更多；例如，約 42%、約 45%、約 50%、約 55%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、或更多）。在一些實施例中，完全反應率為至少約 20%。在一些實施例中，完全反應率為至少約 40%。在一些實施例中，完全反應率為至少約 55%。在一些實施例中，治療開始後約 24 個月的客觀反應率為至少約 75%（例如，至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、或至少約 95%；例如，約 75% 至約 80%、約 75% 至約 90%、約 75% 至約 95%、約 75% 至約 100%、約 80% 至約 100% 或約 90% 至約 100%；例如，約 75%、約 80%、約 85%、或約 90%）。在一些實施例中，治療開始後約 20 個月的客觀反應率為至少約 70%（例如，至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、或至少約 95%；例如，70% 至 80%、70% 至 90%、70% 至 95%、或 70% 至 100%；例如，約 70%、約 75%、約 80%、約 85% 或約 90%）。在一些實施例中，進行治療後約 12 個月的客觀反應率為至少約 60%（例如，至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、或至少約 95%；例如，約 60% 至約 70%、約 60% 至約 80%、約 60% 至約 90%、或約 60% 至約 100%；例如，約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90% 或約 95%）。

**【0049】** 在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 NHL，並且其中客觀反應率為至少 34%（例如，至少 35%、至少 40%、至少 45%、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%、或更多；例如，在 34%-95% 之間、在 34%-85% 之間、在 34%-75% 之間、在 34%-65% 之間、在 34%-55%、在 35%-60% 之間、在 35%-75% 之間、在 55%-95% 之間、在 75%-95% 之間、在 40%-50% 之間、在 45%-64% 之間、在 34%-45% 之間或在 34%-40% 之間；例如約

34%、約 35%、約 36%、約 37%、約 38%、約 39%、約 40%、約 41%、約 42%、約 43%、約 44%、約 45%、約 46%、約 47%、約 48%、約 49%、約 50%、約 51%、約 52%、約 53%、約 54%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%)。在一些實施例中，客觀反應率為至少 44%。在一些實施例中，客觀反應率在 35%-55% 之間。在一些實施例中，客觀反應率為約 45%。

**【0050】** 在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 FL，並且其中客觀反應率為至少 70%（例如，至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少至少 95%；例如，70% 至 80%、70% 至 90%、70% 至 95%、或 70% 至 100%；例如，約 70%、約 71%、約 72%、約 73%、約 74%、約 75%、約 75%、約 76%、約 77%、約 78%、約 79%、約 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90% 或約 95%)。在一些實施例中，客觀反應率為至少 80%。在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 FL，並且其中客觀反應率在 70%-90% 之間。在一些實施例中，客觀反應率為約 80%。

**【0051】** 在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 DLBCL 或轉化 FL，並且其中客觀反應率為至少 25%（例如，至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、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%、或更多；例如，在 25%-95% 之間、在 25%-75% 之間、在 25%-55% 之間、在 25%-50% 之間、在 25%-45% 之間、在 25%-40% 之間、在 25%-35% 之間、在 25%-30% 之間、在 30%-75% 之間、在 35%-75% 之間、在 40%-75% 之間、在 30%-40% 之間、在 30%-45% 之間、在 30% -50% 之間、或在 50%-70% 之間；例如約 25%、約 26%、約 27%、約 28%、約 29%、約 30%、約 31%、約 32%、約 33%、約

34%、約 35%、約 36%、約 37%、約 38%、約 39%、約 40%、約 41%、約 42%、約 43%、約 44%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%)。在一些實施例中，客觀反應率為至少 35%。在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 DLBCL，並且其中客觀反應率在 25%-45% 之間。在一些實施例中，客觀反應率為約 35%。

**【0052】** 在先前任何態樣之一些實施例中，該雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含第一結合域，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (HVR)：(a) HVR-H1，其包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYM (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；和 (f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。在一些實施例中，雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中所述之 VH 域和如 (b) 中所述之 VL 域。在一些實施例中，第一結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。在一些實施例中，該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含以下六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 NYIYH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11)

之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLSRTRKKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；和 (f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。在一些實施例中，雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中所述之 VH 域和如 (b) 中所述之 VL 域。在一些實施例中，第二結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。在一些實施例中，雙特異性抗體包含 (a) 抗 CD20 臂，其包含 (i) 重鏈，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列，和 (ii) 輕鏈，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；以及 (b) 抗 CD3 臂，其包含 (i) 重鏈，該重鏈包含與 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列，和 (ii) 輕鏈，該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。在一些抗體中，(a) 抗 CD20 臂包含含有 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列的重鏈和含有 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列的輕鏈，且 (b) 抗 CD3 臂包含含有 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列的重鏈和含有 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的輕鏈。

**【0053】** 在先前任何態樣之一些實施例中，雙特異性抗體為人源化抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體為嵌合抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體是結合 CD20 及 CD3 的抗體片段。在一些實施例中，該抗體片段選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 (Fab')<sub>2</sub> 片段所組成之群組。

【0054】 在一些實施例中，雙特異性抗體為全長抗體。在一些實施例中，雙特異性抗體為 IgG 抗體。在一些實施例中，IgG 抗體為 IgG<sub>1</sub> 抗體。在一些實施例中，IgG 抗體在胺基酸殘基 N297 (EU 編號) 處包含導致醮基化缺失的突變。在一些實施例中，胺基酸殘基 N297 處的突變是取代突變。在一些實施例中，胺基酸殘基 N297 處的突變降低 Fc 區的效用 (effector) 功能。在一些實施例中，突變為 N297G 或 N297A 突變。在一些實施例中，雙特異性抗體在 Fc 區中包含減少效應子功能的突變。在一些實施例中，該突變為取代突變。在一些實施例中，取代突變位於胺基酸殘基 L234、L235、D265 及/或 P329 (EU 編號) 處。在一些實施例中，取代突變選自由以下所組成之群組：L234A、L235A、D265A 和 P329G。在一些實施例中，雙特異性抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中，所述一個或多個重鏈恆定域選自：第一 CH1 (CH1<sub>1</sub>) 域、第一 CH2 (CH2<sub>1</sub>) 域、第一 CH3 (CH3<sub>1</sub>) 域、第二 CH1 (CH1<sub>2</sub>) 域、第二 CH2 (CH2<sub>2</sub>) 域及第二 CH3 (CH3<sub>2</sub>) 域。在一些實施例中，該一個或多個重鏈恆定域中之至少一者與另一個重鏈恆定域配對。在一些實施例中，CH3<sub>1</sub> 和 CH3<sub>2</sub> 域分別包含一個隆凸或空腔，其中，CH3<sub>1</sub> 域中的隆凸或空腔分別位於 CH3<sub>2</sub> 域的空腔或隆凸中。在一些實施例中，CH3<sub>1</sub> 和 CH3<sub>2</sub> 域在該隆凸和空腔之間的界面處相接。在一些實施例中，CH2<sub>1</sub> 和 CH2<sub>2</sub> 域分別包含一個隆凸或空腔，其中，CH2<sub>1</sub> 域中的隆凸或空腔分別位於 CH2<sub>2</sub> 域的空腔或隆凸中。在一些實施例中，CH2<sub>1</sub> 和 CH2<sub>2</sub> 域在該隆凸和空腔之間的界面處相接。

【0055】 在一些實施例中，雙特異性抗體的抗 CD20 臂進一步包含 T366W 和 N297G 取代突變 (EU 編號)。在一些實施例中，雙特異性抗體的抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 和 N297G 取代突變 (EU 編號)。在一些實施例中，(a) 該抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代突變及

(b) 該抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

【0056】 在一些實施例中，個體為人。在一些實施例中，個體群體為人類個體群體。

### 【圖式簡單說明】

【0057】 本申請文件中包含至少一張彩色附圖。專利局將根據要求提供帶有彩色附圖的本專利或專利申請的副本並收取必要的費用。

**圖 1** 是顯示 GO29781 研究的劑量遞增部分的設計之示意圖。最初，莫蘇妥珠單抗在各週期的第 1 天 (A 組) 以單一非分次靜脈內 (IV) 劑量給藥。週期 1 給藥隨後被修改，使得 A 組劑量遞增停止並且莫蘇妥珠單抗劑量遞增如下進行：  
B 組：使用週期 1 遞增 IV 給藥方案遞增莫蘇妥珠單抗劑量；D 組：使用週期 1 非分次皮下 (SC) 給藥方案遞增莫蘇妥珠單抗劑量；F 組：使用週期 1 遞增 SC 給藥方案遞增莫蘇妥珠單抗劑量。C = 週期；D = 天；DL = 劑量水平；MAD = 最大評估劑量。

**圖 2** 是顯示 GO29781 研究的非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 擴展族群和慢性淋巴球性白血病 (CLL) 劑量遞增/擴展族群的設計之示意圖。DLBCL = 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤；FL = 濾泡性淋巴瘤；MCL = 被套細胞淋巴瘤；NHL = 非何杰金氏淋巴瘤；RP2D = 推薦的 II 期劑量；R/R = 復發性/難治性；trFL = 轉化濾泡性淋巴瘤。<sup>a</sup> 可以測試基於 A、B、D 和 F 組劑量遞增的多個擴展族群。<sup>b</sup> R/R DLBCL/trFL 中的擴展族群招募了多達約 20 個患者，但基於 B 組 RP2D 的擴展族群招募了多達約 80 個患者。<sup>c</sup> R/R FL 中的擴展族群招募了多達約 20 個患者，但基於 B 組 RP2D 的擴展族群招募了多達約 80 個患者。<sup>d</sup> 僅測試基於 B 組

劑量遞增的擴展族群。<sup>e</sup> 劑量遞增與 NHL 相似（參見圖 1）。<sup>f</sup> 可以測試基於 B、D 和 F 組劑量遞增的多個擴展族群。

**圖 3** 為顯示 GO29781 研究的 B 組評估窗口之示意圖。

**圖 4** 是一組示意圖，其顯示了在 GO29781 研究中在週期 1 劑量遞增（F 組）中觀察 DLT 的三個示例性場景。圖代表了說明在 6 個患者的劑量遞增族群中兩個 DLT 的時間安排的實例，並不代表所有可能的情况。

**圖 5** 是顯示 GO29781 研究中初始研究治療的持續時間和再治療或繼續研究治療的選擇之示意圖。CR = 完全反應；PD = 進行性疾病；PR = 部分反應；SD = 病情穩定。<sup>a</sup> 按照用於初始治療之治療流程允許進行額外再治療。<sup>b</sup> 應安排掃描以盡可能避免/最小化週期 8 和 9 之間的任何劑量延遲。

**圖 6** 是顯示在 GO29781 研究的 D 組中測試的 SC 莫蘇妥珠單抗劑量之示意圖。

D = 劑量。N = 患者數量

**圖 7** 是顯示在指定劑量和時間點患者血清樣品中莫蘇妥珠單抗( $\mu\text{g/mL}$ ) 之濃度之一對圖。左板圖顯示了來自 GO29781 研究的 B 組的樣品（IV 遞增給藥）。右板圖顯示了來自 GO29781 研究的 D 組的樣品（SC 給藥）。虛線表示經由 IV 投予遞送的 1 mg 劑量之  $C_{\text{max}}$ 。

**圖 8** 是一組圖表，其顯示了在指定劑量和時間點患者外周血樣品中 IL-6 的濃度（以  $\text{pg/mL}$  計）。左板圖顯示來自 GO29781 研究的 A 組的樣品（IV 給藥）。右板圖顯示了來自 GO29781 研究的 D 組的樣品（SC 給藥）。PD：給藥前。EoI：輸注結束。

**圖 9** 是一組圖表，其顯示了在指定時間點患者外周血樣品中 IL-6 的濃度（以  $\text{pg/mL}$  計）。左板圖和中板圖顯示了來自 GO29781 研究（遞增 IV 給藥）的 B 組的樣品，B 組在週期 1 之第 1 天接受了 1 mg 劑量之莫蘇妥珠單抗(C1D1)（左板圖：來自劑量遞增階段的資料；中板圖：來自劑量擴展階段的資料）。



右板圖顯示了來自 GO29781 研究的 D 組的樣品 (SC 給藥)，D 組接受了 1.6 mg、2.4 mg、3.6 mg 或 7.2 mg 劑量。

**圖 10** 是一組圖表，其顯示了在指定劑量和時間點皮下投予之患者外周血樣品中 IL-6 的濃度 (以 pg/mL 計)。箭頭表示患者 1。PRE：給藥前。

**圖 11** 是一組圖表，其顯示了食蟹獼猴血液中 IL-2 (左上)、IL-6 (右上)、IFN $\gamma$  (左下) 和 TNF $\alpha$  (右下) 的濃度 (以 pg/mL 計)，該等食蟹獼猴靜脈內接受媒劑，以在 0.01 mg/kg 至 1 mg/kg 範圍內之劑量靜脈內接受莫蘇妥珠單抗或以 1 mg/kg 之劑量皮下接受莫蘇妥珠單抗。

**圖 12** 是一組圖，其顯示靜脈內或皮下投予莫蘇妥珠單抗後 T 細胞活化。頂部板圖：CD4+/CD69+/CD25+ T 細胞的定量；底部板圖：CD8+CD69-CD25+ T 細胞的定量

**圖 13** 是一組圖，其顯示在 1 mg/mL 單一靜脈內投予莫蘇妥珠單抗後食蟹獼猴中的 B 細胞耗竭。頂部板圖：循環 B 細胞 (CD40+)；底部板圖：脾 B 細胞。

**圖 14** 是顯示血清中循環 B 細胞活化因子 (BAFF) 的動力學的圖。在所有劑量組中至第 8 天，且在對照組和 1 mg/kg 靜脈注射組中至第 57 天評估 BAFF。

## 【實施方式】

### 序列表

**【0058】** 本申請包含序列表，該序列表已經以 ASCII 格式以電子方式提交，並以引用方式以其全部內容併入本文。該 ASCII 複本創建於 2021 年 11 月 1 日，命名為 50474-235TW4\_Sequence\_Listing\_11\_1\_21\_ST25，且大小為 35,286 位元組。

【0059】本發明涉及藉由以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗），治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，非何杰金氏淋巴瘤（NHL）（例如，先前未治療之 (1L) NHL、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)（例如，1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化）、濾泡性淋巴瘤 (FL)（例如，1L FL、復發性及/或難治性 FL，或轉化 FL）、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤或原發性縱隔腔（胸腺）大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL) 的個體（或個體群體）之方法。第一給藥週期包括三個皮下劑量，其中第一皮下劑量 (C1D1) 不大於第二皮下劑量 (C1D2) 且小於第三皮下劑量 (C1D3)，並且 C1D2 不大於 C1D3。在一些情況下，C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如，約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如，約 5 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如，約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如，約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如，約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。第二給藥週期包括雙特異

性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg (約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg)。

本發明部分地基於以下發現：涉及在多個給藥週期 (例如，其中第一給藥週期是遞增、分次給藥週期) 皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體 (例如，莫蘇妥珠單抗) 可以有效治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調) 的個體，同時降低毒性 (例如細胞激素釋放症候群或 CNS 毒性)。

## I. 一般技術

**【0060】** 本文所述或引用之技術和程序為本領域中的技術人員一般眾所周知並通常使用習用方法來實施的，例如，以下文獻中所述之得到廣泛應用的方法：Sambrook 等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，N.Y.；*Current Protocols in Molecular Biology* (F.M.Ausubel 等人主編 (2003))；叢書 *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.)；*PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson，B.D.Hames 和 G.R.Taylor 主編 (1995))，Harlow 和 Lane 主編 (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*，及 *Animal Cell Culture* (R.I.Freshney 主編 (1987))；*Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait 主編，1984)；*Methods in Molecular Biology*，Humana Press；*Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E.Cellis 主編，1998) Academic Press；*Animal Cell Culture* (R.I.Freshney 主編，1987)；

*Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather 和 P.E.Roberts , 1998) Plenum Press ; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle , J.B.Griffiths 和 D.G.Newell 主編 , 1993-8) J. Wiley and Sons ; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M.Weir 和 C.C.Blackwell 主編) ; *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M.Miller 和 M.P. Calos 主編 , 1987) ; *PCR: The Polymerase Chain Reaction* (Mullis 等人主編 , 1994) ; *Current Protocols in Immunology* (J.E.Coligan 等人主編 , 1991) ; *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999) ; *Immunobiology* (C.A.Janeway 和 P. Travers , 1997) ; *Antibodies* (P. Finch , 1997) ; *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty. 主編 , IRL Press , 1988-1989) ; *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd 和 C. Dean 主編 , Oxford University Press , 2000) ; *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow 和 D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press , 1999) ; *The Antibodies* (M. Zanetti 和 J. D. Capra 主編 , Harwood Academic Publishers , 1995) ; 及 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T.DeVita 等人主編 , J.B.Lippincott Company , 1993) 。

## II. 界定

【0061】 應當理解，本文所述之本發明的態樣和實施例包括「包含」態樣和實施例、「由其組成」和「基本上由其組成」。

【0062】 如本文所用，單數形式的「一種 (a)」、「一個 (an)」和「該 (the)」包括複數指示內容，除非上下文指出。

【0063】 如本文所用，術語「約」係指本技術領域技術人員易於知曉的各個值的通常誤差範圍。本文提及「約」值或參數包括 (和描述) 針對該值或參數本身的實施例。

【0064】術語「癌症」和「癌性」係指或描述哺乳動物中通常以不受調控的細胞生長為特徵的生理狀況。癌症的實例包括但不限於血液學癌症，諸如成熟 B 細胞癌，不包括何杰金氏淋巴瘤，但包括非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)，諸如可能是復發或難治性 DLBCL 的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 或里希特氏轉化。癌症之其他具體實例亦包括生發中心 B 細胞樣 (GCB) 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、濾泡性淋巴瘤 (FL)、轉化 FL、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、急性髓性白血病 (AML)、慢性淋巴球性白血病 (CLL)、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、原發性縱隔腔（胸腺）大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)、小淋巴球白血病 (SLL)、淋巴漿細胞性淋巴瘤 (LL)、轉化 LL、華氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom macroglobulinemia, WM)、中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)、布凱特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma, BL)、B 細胞前淋巴球白血病、脾邊緣區淋巴瘤、毛細胞白血病、脾淋巴瘤/白血病、無法分類、脾瀰漫性紅髓小 B 細胞淋巴瘤、變異型毛細胞白血病、重鏈病 ( $\alpha$  重鏈病、 $\gamma$  重鏈病、 $\mu$  重鏈病)、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞瘤、骨外漿細胞瘤、黏膜相關淋巴組織結外邊緣區淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)、淋巴結邊緣區淋巴瘤、小兒淋巴結邊緣區淋巴瘤、小兒濾泡性淋巴瘤、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富含 T 細胞/組織細胞之大 B 細胞淋巴瘤、CNS 之原發性 DLBCL、原發性皮膚 DLBCL、腿型、老年人 EBV 陽性 DLBCL、與慢性發炎相關之 DLBCL、淋巴瘤樣肉芽腫、血管內大 B 細胞淋巴瘤、ALK 陽性大 B 細胞淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、HHV8 相關多中心卡斯爾曼氏病 (Castleman disease) 引起的大 B 細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤：B 細胞淋巴瘤，無法分類，具有介於 DLBCL 與伯基特氏淋巴瘤之間的特徵，以及 B 細胞淋巴瘤，無法分類，具有介於 DLBCL 與經典霍奇金氏淋巴瘤之間的特徵。癌症之另外的實例包括但不限於癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性病，包括 B 細胞

淋巴瘤。此類癌症之更具體實例包括但不限於多發性骨髓瘤 (MM)；低惡性度/濾泡性 NHL；小淋巴球 (SL) NHL；中惡性度/濾泡性 NHL；中惡性度彌漫性 NHL；高惡性度免疫母細胞 NHL；高惡性度淋巴母細胞 NHL；高惡性度小型無裂隙細胞 NHL；大塊病 (bulky disease)NHL；AIDS 相關淋巴瘤；及急性淋巴母細胞白血病 (ALL)；慢性骨髓母細胞性白血病；及移植後淋巴增生性失調 (PTLD)。

【0065】如本文所用，術語「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增殖，無論惡性或良性，及所有癌前及癌性細胞及組織。如本文中所提及，術語「癌症」、「癌性」、「細胞增生性失調」、「增生性失調」及「腫瘤」不相互排斥。

【0066】「失調」為將受益於治療之任何病況，其包括但不限於包括使哺乳動物易患相關病症的病理性病況之慢性及急性病症或疾病。

【0067】術語「細胞增生性失調」及「增生性失調」係指與某種程度的異常細胞增殖相關之病症。在一個實施例中，細胞增生性失調為癌症。在另一實施例中，細胞增生性失調為腫瘤。

【0068】術語「B 細胞增生性失調」或「B 細胞惡性腫瘤」是指與某種程度的異常 B 細胞增殖相關的疾病，且包括例如淋巴瘤、白血病、骨髓瘤和骨髓增生異常症候群。在一個實施例中，B 細胞增生性失調是淋巴瘤，諸如非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)，包括例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) (例如復發性或難治性 DLBCL 或里希特氏轉化)、FL (例如，復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL)、MCL、高惡性度 B 細胞淋巴瘤或 PMLBCL)。在另一實施例中，B 細胞增生性失調為白血病，例如慢性淋巴球白血病 (CLL)。

【0069】如本文中所使用的「治療 (treatment)」(及其語法變異體，諸如「治療 (treat)」或「治療 (treating)」)，係指試圖改變受治療個體之疾病自然

病程的臨床干預，並且可進行預防或在臨床病理過程中執行。期望之治療效果包括但不限於預防疾病之發生或復發、減輕症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理後果、預防轉移、降低進行性疾病之速度、改善或減輕疾病狀態、緩解或改善預後。在一些實施例中，本發明抗體用於延遲疾病之發展或減緩疾病之進展。

**【0070】** 如本文所使用，病症或疾病的「延遲進展」意指延緩、阻礙、減緩、延遲、穩定及/或推遲疾病或病症（例如 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調，例如 NHL，例如 DLBCL 或 FL）的發展。此延緩可具有不同時間長度，視所治療之疾病及/或受試者之病史而定。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲可實際上涵蓋預防，使得該受試者不發展該疾病。舉例而言，可延遲晚期癌症，諸如癌轉移發展。

**【0071】** 「降低或抑制」意指引起總體減少的能力，較佳為 20% 或更大、更佳為 50% 或更大、最佳為 75%、85%、90%、95% 或更大。在某些實施例中，減少或抑制可以指相對於用雙特異性抗體靜脈投予，使用本發明的分次劑量遞增給藥方案用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療後，減少或抑制不希望的事件，諸如細胞激素驅動的毒性（例如，細胞激素釋放症候群 (CRS)）、輸注相關反應 (IRR)、巨噬細胞活化症候群 (MAS)、神經毒性、嚴重腫瘤溶解症候群 (TLS)、嗜中性白血球減少症、血小板減少症、肝酶升高及/或中樞神經系統 (CNS) 毒性。在其他實施例中，減少或抑制可涉及經抗體 Fc 區介導的抗體效應子功能，此類效應子功能具體包括補體依賴性細胞毒性 (CDC)、抗體依賴性細胞毒性 (ADCC) 及抗體依賴性細胞吞噬作用 (ADCP)。

**【0072】** 如本文所用，“投予”是指向個體給予一定劑量的化合物（例如，雙特異性抗體）或組成物（例如，醫藥組成物，例如，包括雙特異性抗體的醫

藥組成物) 之方法。在本文所述之方法中使用的化合物及/或組成物可以皮下投予(例如,藉由皮下注射)。

**【0073】** 本文之治療劑(例如,雙特異性抗體)之「固定」或「統一」劑量係指在不考慮患者之體重或體表面積(BSA)下投予人類患者的劑量。因此,固定或統一劑量不以 mg/kg 或 mg/m<sup>2</sup> 的劑量提供,而以治療劑的絕對量(例如,mg)提供。

**【0074】** 「個體」或「受試者」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於靈長類動物(例如人類和非人類靈長類動物例如猴子)、馴養動物(例如牛、羊、貓、狗和馬)、兔和嚙齒動物(例如小鼠和大鼠)。在某些實施例中,個體或受試者為人類。

**【0075】** “個別反應”或“反應”可以使用任何表明對個體有益的終點來評估,包括但不限於,(1)在某種程度上抑制進行性疾病(例如,CD20 陽性細胞增生性失調,例如 B 細胞增生性失調(例如,非何杰金氏淋巴瘤(NHL)(例如,先前未治療之(1L) NHL、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)(例如,1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL,或里希特氏轉化)、濾泡性淋巴瘤(FL)(例如,1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化 FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、或原發性縱隔腔(胸腺)大 B 細胞淋巴瘤(PMLBCL))或慢性淋巴球性白血病(CLL)的進展,包括減慢和完全停止;(2)腫瘤大小減小;(3)抑制(即,減少、減緩或完全停止)癌細胞浸潤到鄰近的外周器官及/或組織;(4)抑制(即,減少、減緩或完全停止)轉移;(5)在一定程度上反應與 CD20 陽性細胞增生性失調,例如 B 細胞增生性失調(例如,非何杰金氏淋巴瘤(NHL)(例如,先前未經治療的(1L) NHL、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)(例如,1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化)、濾泡性淋巴瘤(FL)(例如,1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化



FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤或原發性縱隔腔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL) 相關的一種或多種症狀；(6) 增加或延長生存期，包括總生存期和無進展生存期；及/或 (9) 降低治療後給定時間點的死亡率。

【0076】如本文所用，「完全反應」或「CR」係指所有靶病灶（即，所有疾病跡象）消失。

【0077】如本文所用，「部分反應」或「PR」是指靶病灶的最長直徑之和 (SLD) 相比於基線 SLD 減小至少 30%，或靶病灶的直徑之乘積 (SPD) 相比於基線 SPD 減小至少 50%。

【0078】如本文所用，「客觀反應率」(ORR) 係指完全反應 (CR) 率與部分反應 (PR) 率之和。

【0079】如本文所用，「客觀反應持續時間」(DOR) 被定義為從記錄的對疾病進展的客觀反應首次出現到發生疾病進展或末次接受治療後 30 天內因任何原因死亡 (以先到者為準) 的時間。

【0080】「持續反應」係指停止治療後對減少腫瘤生長的持續作用。例如，與投予階段開始時的尺寸相比，腫瘤尺寸可保持不變或減小。於一些實施例中，持續反應的持續時間至少與治療持續時間相同，或為治療持續時間的至少 1.5 倍、2.0 倍、2.5 倍或 3.0 倍。

【0081】對藥物治療和類似措詞產生的個體的「有效反應」或個體的「反應」係指賦予具有或患有疾病或疾患（諸如癌症）風險的個體的臨床或治療獲益。於一個實施例中，此類益處包括以下一項或多項：延長存活期 (包括總存活期及疾病無惡化存活期)；產生客觀反應 (包括完全反應或部分反應)；或改善癌症之徵象或症候。

【0082】對治療「無有效反應」之個體係指不具有以下項中任一者之個體：延長存活期(包括總存活期和疾病無惡化存活期)、產生客觀反應(包括完全反應或部分反應)；或改善癌症之徵象或症候。

【0083】如本文所用，「存活期」係指患者仍存活，包括總存活期以及無惡化存活期。

【0084】如本文所用，「總存活率(overall survival)」(OS)係指一組個體在特定時間段(例如，從診斷或治療開始算起的1年或5年)後仍然存活的百分比。

【0085】如本文所用，「無進展生存期」(PFS)是指治療期間和之後的時間長度，期間正在治療疾病(例如，CD20陽性細胞增生性失調(例如，B細胞增生性失調(例如，NHL(例如，先前未治療之(1L)NHL、DLBCL(例如，1L DLBCL、復發性及/或難治性DLBCL或里希特氏轉化)、FL(例如，1L FL、復發性及/或難治性FL、或轉化FL)、MCL、高惡性度B細胞淋巴瘤或PMLBCL)或CLL))不會變得更糟。疾病無惡化存活期可包括患者發生完全反應或部分反應的時間以及患者疾病無變化的時間。

【0086】如本文所用，「疾病無變化」或「SD」係指以治療開始以來的最小SLD為參考，標靶病徵既未萎縮至滿足PR的要求又未增大至滿足PD的要求。

【0087】如本文所用，「進行性疾病」或「PD」係指從治療開始以來記錄的靶病灶的SLD之和相比於最小SLD增加至少20%，或靶病灶的SPD之和相比於最小SPD增加至少50%或出現一個或多個新病灶。

【0088】如本文所用，病症或疾病的“延遲進展”是指延緩、阻礙、減緩、延遲、穩定及/或推遲疾病或病症(例如，CD20陽性細胞增生性失調(例如，B細胞增生性失調(例如，NHL(例如，先前未治療之(1L)NHL、DLBCL

(例如，1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL或里希特氏轉化)、FL (例如，1L FL、復發性及/或難治性FL、或轉化 FL)、MCL、高惡性度 B 細胞淋巴瘤或 PMLBCL) 或 CLL)) 的發展。該延緩可具有不同之時間長度，取決於疾病及/或被治療之個體的病史。如本領域技術人員所顯而易見者，充分或顯著之延緩實際上可涵蓋預防，蓋因該個體未發展出疾病。例如，在晚期癌症中，中樞神經系統 (CNS) 轉移的發展可能發生延遲。

**【0089】** 如本文所用，術語「減少或抑制癌症復發」係指減少或抑制腫瘤或癌症復發或腫瘤或癌症進展。

**【0090】** 「減少或抑制」係指導致總體降低 20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或更大的能力。減少或抑制可以指正在治療的疾病 (例如，CD20 陽性細胞增生性失調 (例如，B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，先前未治療之 (1L) NHL、DLBCL (例如，1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化)、FL (例如，1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化 FL)、MCL、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、或 PMLBCL) 或 CLL)) 的症狀、轉移的存在或大小或原發腫瘤的大小。

**【0091】** 如本文所用，術語「Ann Arbor 分期」或「Ann Arbor 分期」是指用於對淋巴瘤 (例如，非何杰金氏淋巴瘤 (NHL); 例如，DLBCL、FL、MCL、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、PMLBCL 或 CLL) 的分期進行分類的系統。淋巴瘤 (例如，NHL) 可歸類為四個 Ann Arbor 分期之一。I 期是指表現出單個淋巴結區或單個淋巴外器官或部位侵犯的淋巴瘤。II 期是指在橫膈膜的同一側上表現出 2 個或更多淋巴結區侵犯的淋巴瘤。III 期是指表現出在橫膈膜兩側上淋巴結區受累的淋巴瘤 (III)，也可能伴有局部淋巴外器官或部位侵犯，或脾侵犯，或兩者兼而有之。IV 期是指表現為瀰漫性或播散性累及 1 個或多個淋巴外器官或組織淋巴瘤，伴有或不伴有淋巴結腫大。肝臟侵犯總是被認為是瀰漫

性的，且因此，總是被認為是 Ann Arbor IV 期。淋巴結構包括淋巴結、胸腺、脾臟、闌尾、韋氏環和培氏斑。見 Carbone, P.P.等，*Cancer Res.* 1971, 31(11):1860-1861。

**【0092】** 「延長存活期」係指接受治療的患者相對於未經治療的患者（例如，相對於未經藥物治療的患者）、或相對於未以指定水平表現生物標記的患者及/或相對於接受已批准的抗腫瘤藥物治療的患者，總存活期或無進展存活期增加。客觀反應係指可測量的反應，包括完全反應 (CR) 或部分反應 (PR)。

**【0093】** 本文中的術語「抗體」以最廣義使用且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體（例如，雙特異性抗體）及抗體片段，只要其等展示出預期抗原結合活性即可。

**【0094】** 「抗體片段」係指除完整抗體以外的分子，其包含結合完整抗體所結合抗原之完整抗體的一部分。抗體片段之實例包括（但不限於）Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、二價抗體、線性抗體、單鏈抗體分子（例如 scFv）及自抗原片段形成的多特異性抗體。

**【0095】** 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用，係指具有與天然抗體結構實質上類似的結構之抗體或具有含有本文定義的 Fc 區的重鏈之抗體。

**【0096】** 「結合域」意指與標靶抗原決定位、抗原、配體或受體特異性結合的化合物或分子的一部分。結合域包括但不限於抗體（例如，單株、多株、重組、人源化及嵌合抗體）、抗體片段或其部分（例如，Fab 片段，Fab'<sub>2</sub>、scFv 抗體、SMIP、域抗體、雙抗體、微抗體、scFv-Fc、親合體 (affibody)、奈米抗體及抗體之 VH 域及/或 VL 域）、受體、配體、適體、及具有確定結合配偶體的其他分子。

【0097】 本文中的術語「Fc 區域」，用於定義包含至少一部分恆定區域的免疫球蛋白重鏈的 C 端區域。該術語包括天然序列 Fc 區域和變異體 Fc 區域。在一個實施例中，人 IgG 重鏈 Fc 區域從 Cys226 或 Pro230 延伸至重鏈之羧基端。然而，Fc 區域的 C 端離胺酸 (Lys447) 可以存在或可以不存在。除非本文另有說明，否則 Fc 區域或恆定區中胺基酸殘基之編號根據 EU 編號系統 (也稱為 EU 指數) 進行，如 Kabat 等人所述 (*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991) (另見上文)。

【0098】 抗體之「類別 (class)」係指為其重鏈所具有的恆定域或恆定區之類型。有五大類抗體：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且彼等中的幾種可進一步分為次類 (同型 (isotype))，例如 IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>、IgA<sub>1</sub> 及 IgA<sub>2</sub>。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱為  $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$  及  $\mu$ 。

【0099】 如本文所用，術語 IgG「同功型」或「亞型」係指由其恆定區的化學和抗原特性所定義之免疫球蛋白的任何亞型。

【0100】 「骨架 (framework)」或「FR」係指除高度可變區 (hypervariable region) (HVR) 殘基之外的可變域殘基。可變域之 FR 通常由四個 FR 域組成：FR1、FR2、FR3、及 FR4。因此，HVR 及 FR 序列通常以如下順序出現在 VH (或 VL) 中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0101】 「人共通骨架」是代表一系列人免疫球蛋白 VL 或 VH 骨架序列中最常見的胺基酸殘基的骨架。通常，人免疫球蛋白 VL 或 VH 序列的選擇來自可變域序列的次群組。通常，序列的亞組是如 Kabat 等人在 *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (第 5 版，NIH Publication 91-3242，Bethesda MD (1991)，第 1-3 卷) 中所述之亞組。在一個實施例中，對於 VL，亞組是如

Kabat 等人在上述文獻中所述之亞組  $\kappa I$ 。於一個實施例中，對於 VH，亞組為如 Kabat 等人在上述文獻中所述之亞組 III。

【0102】 「受體人框架 (acceptor human framework)」為本文中之目的是如下述定義的衍生自人免疫球蛋白框架或人共通框架、包含輕鏈可變域 (VL) 框架或重鏈可變域 (VH) 框架的胺基酸序列之框架。「衍生自 (derived from)」人免疫球蛋白框架或人共通框架的受體人框架可包含與此等為相同的胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列的變更。在一些實施例中，胺基酸變化數為 10 或更少、9 或更少、8 或更少、7 或更少、6 或更少、5 或更少、4 或更少、3 或更少、或 2 或更少。在一些實施例中，VL 受體人類框架與 VL 人類免疫球蛋白框架序列或人類共同框架序列的序列相同。

【0103】 「人源化 (humanized)」抗體係指包含來自非人 HVR 之胺基酸殘基及來自人 FR 之胺基酸殘基之嵌合抗體。在某些實施例中，人源化抗體將包括實質上所有至少一個 (且通常兩個) 可變域，其中所有或實質上所有 HVR (例如 CDR) 對應於非人抗體之其等，及所有或實質上所有 FR 對應於人抗體之其等。人源化抗體視情況可包含衍生自人抗體之抗體恆定區之至少一部分。抗體 (例如非人抗體) 之「人源化形式 (humanized form)」係指已經歷人源化之抗體。

【0104】 「人抗體 (human antibody)」為具有胺基酸序列之抗體，該胺基酸序列對應於由人或人體細胞產生或自利用人抗體譜系 (antibody repertoire) 或其他人抗體編碼序列之非人來源衍生之抗體之胺基酸序列。人抗體的該定義特定地排除包含非人抗原結合殘基之人源化抗體。人抗體可使用本領域中已知的各種技術 (包括噬菌體顯示庫) 來生產。Hoogenboom 和 Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381 (1991); Marks 等人, *J. Mol. Biol.*, 222: 581 (1991)。可用於製備人單株抗體之方法也描述於: Cole 等人, *Monoclonal Antibodies and Cancer*

*Therapy*, Alan R. Liss, 第 77 頁 (1985); Boerner 等人, *J. Immunol.*, 147(1): 86-95 (1991)。另見 van Dijk 和 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001)。可藉由將抗原投予轉基因動物來製備人抗體, 該轉基因動物已被改造以反應予抗原攻擊而產生此等抗體, 但其內源基因座已失去功能, 例如, 異源小鼠 (參見例如關於 XENOMOUSE™ 技術之美國第 6,075,181 和 6,150,584 號專利)。關於藉由人 B 細胞融合瘤技術產生之人抗體, 另見例如, Li 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)。

【0105】術語「可變區 (variable region)」或「可變域 (variable domain)」係指參與抗體與抗原結合的抗體重鏈或輕鏈之域。天然抗體之重鏈及輕鏈 (分別為 VH 及 VL) 之可變域通常具有類似的結構, 且每個域均包含四個保守性框架區 (FR) 及三個高度可變區 (HVR)。(例如參見 Kindt 等人, *Kuby Immunology*, 第 6 版, W.H. Freeman and Co., 第 91 頁 (2007)。) 單個 VH 或 VL 域可能足以賦予抗原結合特異性。此外, 可以使用 VH 或 VL 域從結合抗原的抗體中分離結合特定抗原的抗體, 以分別篩選互補 VL 或 VH 域的文庫。參見, 例如, Portolano 等人, *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson 等人, *Nature* 352:624-628 (1991)。

【0106】如本申請所用, 術語「高度可變區」或「HVR」是指抗體可變域的每個區域, 該區域在序列中是個高度變異的 (「互補性決定區」或「CDR」) 和/或形成結構上定義的環 (「高度可變環」) 和/或包含抗原接觸殘基 (「抗原接觸處」)。一般而言, 抗體包含六個 HVR; 三個在 VH 中 (H1、H2、H3), 及三個在 VL 中 (L1、L2、L3)。在本文中, 例示性 HVR 包括:

(a) 高度可變環存在於胺基酸殘基 26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)、及 96-101 (H3) 處 (Chothia 及 Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)) ;

(b) CDR 存在於胺基酸殘基 24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2) 及 95-102 (H3) (Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)) ;

(c) 抗原接觸處存在於胺基酸殘基 27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2) 及 93-101 (H3) (MacCallum 等人, *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)) ; 及

(d) (a)、(b) 及/或 (c) 之組合, 包括 HVR 胺基酸殘基 46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)、及 94-102 (H3)。

**【0107】** 除非另有說明, 否則可變域中之 HVR 殘基及其他殘基 (例如 FR 殘基) 在本文中係根據 Kabat 等人 (同前述) 編號。

**【0108】** 「免疫結合物」是與一個或多個異源分子結合之抗體, 其包括但不限於細胞毒性劑。

**【0109】** 當用於描述本文所揭示之各種抗體時, 術語「分離的抗體」係指已經從表現它的細胞或細胞培養物中鑑定、分離及/或回收之抗體。其自然環境中之污染物成分通常干擾多肽之診斷或治療用途, 並可能包括酶、激素以及其他蛋白質或非蛋白質溶質。在一些實施例中, 將抗體純化至大於 95% 或 99% 純度, 藉由 (例如) 電泳 (例如 SDS-PAGE、等電位聚焦 (IEF)、毛細管電泳) 或層析 (例如, 離子交換或反相 HPLC) 來測定。關於評估抗體純度之方法的綜述, 參見例如 Flatman 等人, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。在較佳實施例



中，將抗體純化 (1) 到足以藉由使用轉杯定序儀獲得至少 15 個 N 端或內部胺基酸序列殘基之程度，或 (2) 藉由 SDS-PAGE 在還原性或還原性條件下使用考馬斯藍或較佳的是銀染色劑得到均勻之結果。分離的抗體包括重組細胞內之原位抗體，因為不存在多肽天然環境中之至少一種成分。但是，通常，分離的多肽將藉由至少一個純化步驟來製備。

**【0110】** 如本文所用的術語「單株抗體」係指獲自實質上同源抗體群體之抗體，即包含群體的個別抗體是相同的和/或結合相同的抗原決定位，除了例如含有天然生成之突變或於單株抗體製劑生產過程中產生的可能的變異體抗體之外，此等變異體通常係以少量存在。與通常包括針對不同決定子 (抗原決定位) 之不同抗體之多株抗體製劑相反，單株抗體製劑之每個單株抗體係針對於抗原上的單一決定位。因此，修飾詞「單株」表示抗體之特徵係獲自實質上同質之抗體群體，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。例如，意欲根據本發明使用的單株抗體可藉由多種技術來製造，包括但不限於融合瘤方法、重組 DNA 方法、噬菌體展示方法、及利用包含全部或部分人免疫球蛋白基因座之轉殖基因動物之方法，本文描述此等方法及用於製備單株抗體之其他例示性方法。

**【0111】** 「親和力」係指分子 (例如抗體) 之單一結合位點與其結合配偶體 (例如抗原) 之間的非共價交互作用總和的強度。除非另有說明，否則如本文中所使用的「結合親和力」，係指反映結合對成員 (例如抗體及抗原) 之間 1:1 交互作用之內在結合親和力。分子 X 與其配偶體 Y 的親和力通常可以用解離常數 (Kd) 表示。可以藉由本領域已知的習用方法測量親和力，包括彼等本文所述之方法。下面描述了用於測量結合親和力的具體的說明性和示例性實施例。

【0112】術語「親和力成熟」之抗體是指在一或多個高度變異區 (HVR) 中具有一種或多種變化之抗體，與不具有此等變化之親本抗體相比，此類變化引起該抗體對抗原之親和力的改善。

【0113】術語「抗 CD3 抗體」及「結合至 CD3 之抗體」是指能夠以足夠親和力結合 CD3，從而使得該抗體可用作靶向 CD3 之診斷劑及/或治療劑之抗體。在一個實施例中，抗 CD3 拮抗劑抗體與無關、非 CD3 蛋白質結合之程度低於該抗體與 CD3 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。在某些實施例中，結合 CD3 的抗體具有解離常數 ( $K_D$ ) 為  $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 、或  $\leq 0.001 \text{ nM}$  (例如， $10^{-8} \text{ M}$  或更小，例如  $10^{-8} \text{ M}$  至  $10^{-13} \text{ M}$ ，例如， $10^{-9} \text{ M}$  至  $10^{-13} \text{ M}$ )。在某些實施例中，抗 CD3 拮抗劑抗體結合至 CD3 之抗原決定位，其在不同物種之 CD3 是保守性。

【0114】如本文所用，術語「分化簇 3」或「CD3」涉及來自任何脊椎動物來源的任何天然 CD3，包括哺乳動物，例如靈長類動物 (例如人類) 和嚙齒動物 (例如小鼠及大鼠)，除非另有說明，包括例如 CD3 $\epsilon$ 、CD3 $\gamma$ 、CD3 $\alpha$  及 CD3 $\beta$  鏈。該術語涵蓋「全長」、未處理之 CD3 (例如未處理或未修飾之 CD3 $\epsilon$  或 CD3 $\gamma$ ) 以及在細胞處理中得到的任何形式的 CD3。該術語亦涵蓋天然生成之 CD3 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。CD3 包括例如長度為 207 個胺基酸的人類 CD3 $\epsilon$  蛋白 (NCBI RefSeq No. NP\_000724) 及長度為 182 個胺基酸的人類 CD3 $\gamma$  蛋白 (NCBI RefSeq No. NP\_000064)。

【0115】術語「抗 CD20 抗體」及「結合至 CD20 之抗體」是指能夠以足夠親和力結合 CD20，從而使得該抗體可用作靶向 CD20 之診斷劑及/或治療劑之抗體。在一個實施例中，抗 CD20 抗體與無關、非 CD20 蛋白質結合之程度低於該抗體與 CD20 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。在某些實施例中，結合 CD20 之抗體具有解離常數 ( $K_d$ ) 為  $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq$

10 nM、 $\leq 1$  nM、 $\leq 0.1$  nM、 $\leq 0.01$  nM、或 $\leq 0.001$  nM（例如， $10^{-8}$  M 或更小，例如  $10^{-8}$  M 至  $10^{-13}$  M，例如， $10^{-9}$  M 至  $10^{-13}$  M）。在某些實施例中，抗 CD20 抗體結合至 CD20 之抗原決定位，其在不同物種之 CD20 是保守性。

**【0116】** 除非另有說明，否則如本文所使用之術語「分化群 20」或「CD20」是指來自任何脊椎動物來源之任何天然 CD20，該脊椎動物包括哺乳動物，諸如靈長類動物（例如，人類）和嚙齒類動物（例如，小鼠和大鼠）。術語涵蓋「全長」未經加工的 CD20 以及在細胞中加工所產生的任何形式之 CD20。該術語亦涵蓋天然生成之 CD20 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。CD20 包括例如人 CD20 蛋白（參見例如 NCBI RefSeq Nos.NP\_068769.2 和 NP\_690605.1），其長度為 297 個胺基酸並且可以例如從缺少 5' UTR 的一部分的變異體 mRNA 轉錄物產生（參見，例如，NCBI RefSeq No. NM\_021950.3）或更長的變異體 mRNA 轉錄物（參見，例如，NCBI RefSeq No. NM\_152866.2）。

**【0117】** 術語「抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (anti-CD20/anti-CD3 bispecific antibody)」、「雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體 (bispecific anti-CD20/anti-CD3 antibody)」及「與 CD20 及 CD3 結合之抗體 (antibody that binds to CD20 and CD3)」或其變異體是指能夠以足夠親和力與 CD20 及 CD3 結合，從而使得該抗體可用作靶向 CD20 及/或 CD3 之診斷劑及/或治療劑之多特異性抗體（例如，雙特異性抗體）。在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體與無關、非 CD3 蛋白質及/或非 CD20 蛋白質結合之程度低於該抗體與 CD3 及/或 CD20 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定法 (RIA) 所測量。在某些實施例中，與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體具有解離常數 (Kd) 為  $\leq 1$   $\mu$ M、 $\leq 100$  nM、 $\leq 10$  nM、 $\leq 1$  nM、 $\leq 0.1$  nM、 $\leq 0.01$  nM、或 $\leq 0.001$  nM（例如， $10^{-8}$  M 或更小，例如  $10^{-8}$  M 至  $10^{-13}$  M，例如， $10^{-9}$  M 至  $10^{-13}$  M）。

在某些實施例中，與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體與在來自不同物種的 CD3 之間保守的 CD3 抗原決定位及/或在來自不同物種的 CD20 之間保守的 CD20 抗原決定位結合。在一個實施例中，與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體是莫蘇妥珠單抗。

【0118】如本文所用，術語「莫蘇妥珠單抗」係指具有國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 117 (WHO 藥品資訊，第 31 卷，第 2 期，2017 年，第 303 頁) 或 CAS 登記號 1905409-39-3 之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體。

【0119】如本文所用，術語「結合」、「特異性結合」或「特定於」係指可測量且可重現之交互作用，諸如標靶與抗體之間之結合，其取決於異種分子（包括生物分子）群體存在下是否存在標靶。例如，與標靶（可為抗原決定位）特異性結合之抗體是與該標靶結合之親和力、結合性或容易程度及/或持續時間優於與其他標靶結合之親和力、結合性或容易程度及/或持續時間的抗體。於一個實施例中，抗體與無關標靶結合之程度低於標靶結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。在某些實施例中，與標靶特異性結合之抗體具有  $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$  或  $\leq 0.1 \text{ nM}$  之解離常數 ( $K_D$ )。於某些實施例中，抗體特異性結合至不同物種蛋白質中保守的蛋白質上之抗原決定位。於另一個實施例中，特異性結合可包括但不要求專一結合。如本文所用之該術語可藉由以下方法展示，例如：分子對標靶具有  $10^{-4} \text{ M}$  或者  $10^{-5} \text{ M}$  或更低、或者  $10^{-6} \text{ M}$  或更低、或者  $10^{-7} \text{ M}$  或更低、或者  $10^{-8} \text{ M}$  或更低、或者  $10^{-9} \text{ M}$  或更低、或者  $10^{-10} \text{ M}$  或更低、或者  $10^{-11} \text{ M}$  或更低、或者  $10^{-12} \text{ M}$  或更低之  $K_D$  或在  $10^{-4} \text{ M}$  至  $10^{-6} \text{ M}$  或  $10^{-6} \text{ M}$  至  $10^{-10} \text{ M}$  或  $10^{-7} \text{ M}$  至  $10^{-9} \text{ M}$  範圍內之  $K_D$ 。本領域之技術人員將理解，親和力與  $K_D$  值成反比。對抗原之高親和力藉由低  $K_D$  值來測量。在一個實施例中，術語「特異性結合」是指分子結合至特定多

肽或特定多肽上之抗原決定位而基本上不結合任何其他多肽或多肽抗原決定位之結合。

**【0120】** 相對於參考多肽序列之「百分比 (%) 胺基酸序列同一性」，係指候選序列中胺基酸殘基與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同之百分比，在比對序列並引入差異後（如有必要），可實現最大的序列同一性百分比，並且不考慮將任何保守性替換作為序列同一性之一部分。為確定百分比胺基酸序列同一性之目的而進行的比對可透過本領域中技術範圍內之各種方式實現，例如，使用公眾可取得的電腦軟體諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 MEGALIGN® (DNASTAR®) 軟體。本領域之技術人員可確定用於比對序列之合適參數，包括在所比較之序列全長上實現最大比對所需之任何演算法。然而，出於本文的目的，使用序列比較電腦程式 ALIGN-2 產生 % 胺基酸序列同一性值。ALIGN-2 序列比較電腦程式由建南德克公司 (Genentech, Inc.) 編寫，原始程式碼已與用戶文檔一起存檔於美國版權局，華盛頓特區，20559，並以美國版權註冊號 TXU510087 進行註冊。ALIGN-2 程式可從加利福尼亞南三藩市的建南德克公司 (Genentech, Inc.) 公眾可取得，亦可以從原始程式碼進行編譯。ALIGN-2 程式應編譯為在 UNIX® 作業系統（包括數位 UNIX® V4.0D）上使用。所有序列比較參數均由 ALIGN-2 程式設置，並且沒有變化。

**【0121】** 在使用 ALIGN-2 進行胺基酸序列比較的情況下，既定胺基酸序列 A 對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 的 % 胺基酸序列同一性（其視情況表述為既定胺基酸序列 A，其對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 具有或包含一定 % 的胺基酸序列同一性）計算如下：

$$100 \text{ 乘以分數 } X/Y$$

其中 X 是序列比對程式 ALIGN-2 在 A 與 B 程式比對中評分為同一匹配的胺基酸殘基數，Y 是 B 中胺基酸殘基的總數。應當理解的是，在胺基酸序列 A 的長

度不等於胺基酸序列 B 的長度的情況下，A 與 B 的 % 胺基酸序列同一性將不等於 B 與 A 的 % 胺基酸序列同一性。除非另有特別說明，否則如前一段所述，使用 ALIGN-2 電腦程式獲得本文使用的所有 % 胺基酸序列同一值。

【0122】術語「醫藥製劑」係指以下製劑，其形式為允許其中所含之活性成分的生物活性有效，並且不包含對製劑將投予之個體具有不可接受之毒性的其他組分。

【0123】「醫藥上可接受之載劑」係指醫藥製劑中除對個體無毒之活性成分以外的成分。醫藥上可接受之載劑包括但不限於緩沖劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0124】如本文所用，術語「化學治療劑」是指可用於治療癌症的化合物，癌症為例如 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調（例如，復發性或難治性 B 細胞增生性失調），例如，非霍奇金淋巴瘤（NHL；例如，瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL；例如，里希特氏轉化）、濾泡性淋巴瘤（FL；例如，1 級 FL、2 級 FL、3 級 FL（例如 3a 級 FL、3b 級 FL）或轉化 FL）、被套細胞淋巴瘤（MCL）或邊緣區淋巴瘤（MZL）或慢性淋巴球性白血病（CLL），例如復發性或難治性 NHL（例如，復發性或難治性 DLBCL、復發性或難治性 FL、復發性或難治性 MCL 或邊緣區淋巴瘤（MZL）或復發性或難治性 CLL）。化學治療劑之實例包括 EGFR 抑制劑（包括小分子抑制劑（例如厄洛替尼（TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.）；PD 183805（CI 1033，2-丙烯醯胺、N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(4-咪啉基)丙氧基]-6-噻唑啉基]-、二鹽酸鹽，Pfizer Inc.）；ZD1839，吉非替尼（IRESSA®）4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-咪啉代丙氧基)噻唑啉，AstraZeneca）；ZM 105180（(6-胺基-4-(3-甲基苯基-胺基)-噻唑啉，Zeneca）；BIBX-1382（N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺，Boehringer Ingelheim）；PKI-166

(R)-4-[4-[(1-苯基乙基)胺基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚)；(R)-6-(4-羥苯基)-4-[(1-苯基乙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶)；CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-6-喹啉基]-2-丁炔醯胺)；EKB-569 (N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲胺基)-2-丁烯醯胺) (Wyeth)；AG1478 (Pfizer)；AG1571 (SU 5271；Pfizer)；和雙重 EGFR/HER2 酪胺酸激酶抑制劑，諸如拉帕替尼 (TYKERB®，GSK572016 或 N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6[[[2-甲基磺醯基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹啉胺))；酪胺酸激酶抑制劑 (例如 EGFR 抑制劑；小分子 HER2 酪胺酸激酶抑制劑，諸如 TAK165 (Takeda)；CP-724,714，ErbB2 受體酪胺酸激酶的口服選擇性抑制劑 (Pfizer 和 OSI)；優先結合 EGFR 但同時抑制 HER2 和 EGFR 過表現細胞的雙重 HER 抑制劑，諸如 EKB-569 (商購自 Wyeth)；PKI-166 (Novartis)；pan-HER 抑制劑，諸如卡奈替尼(canertinib) (CI-1033; Pharmacia)；抑制 Raf-1 訊號傳導的 Raf-1 抑制劑，諸如反義藥劑 ISIS-5132 (ISIS Pharmaceuticals)；非 HER 靶向的酪胺酸激酶抑制劑，諸如伊碼替尼( imatinib)甲磺酸酯 (GLEEVEC®, Glaxo SmithKline)；多重靶向的酪胺酸激酶抑制劑，諸如舒尼替尼(sunitinib) (SUTENT®, Pfizer)；VEGF 受體酪胺酸激酶抑制劑，諸如瓦他拉尼(vatalanib) (PTK787/ZK222584, Novartis/Schering AG)；MAPK 細胞外調節激酶 I 抑制劑 CI-1040 (Pharmacia)；喹啉，諸如 PD 153035,4-(3-氯苯胺基)喹啉；吡啶并嘧啶；嘧啶并嘧啶；吡咯并嘧啶，例如 CGP 59326、CGP 60261 和 CGP 62706；吡咯并嘧啶p、4-(苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；薑黃素 (二阿魏酸甲烷，4,5-雙(4-氟苯胺基)鄰苯二甲醯亞胺)；含有硝基噻吩部分的 tyrphostines；PD-0183805 (Warner-Lamber)；反義分子 (例如與 HER 編碼的核酸結合的 HER)；喹啉 (美國專利第 5,804,396 號)；tryphostins (美國專利第 5,804,396 號)；ZD6474 (Astra Zeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；

pan-HER 抑制劑，諸如 CI-1033 (Pfizer)；Affinitac (ISIS 3521; Isis/Lilly)；PKI 166 (Novartis)；GW2016 (Glaxo SmithKline)；CI-1033 (Pfizer)；EKB-569 (Wyeth)；賽瑪西尼 (Semaxinib)(Pfizer)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；INC-1C11 (Imclone)；和雷帕黴素 (sirolimus, RAPAMUNE®)；蛋白酶體抑制劑，諸如硼替佐米 (VELCADE®, Millennium Pharm.)；戒酒硫；表沒食子；鹽孢菌素 A；卡非佐米(carfilzomib)；17-AAG (格爾德黴素(geldanamycin))；根赤殼菌素(radicicol)；乳酸脫氫酶 A (LDH-A)；氟維司群 (FASLODEX®, AstraZeneca)；來曲唑 (FEMARA®, Novartis)；非那舒酸 (VATALANIB®, Novartis)；奧沙利鉑 (ELOXATIN®, Sanofi)；5-FU (5-氟尿嘧啶)；甲醯四氫葉酸 (SCH 66336)；索拉非尼 (NEXAVAR®, Bayer Labs)；AG1478，烷化劑，諸如噻替哌(thiotepa)和 CYTOXAN® 環磷醯胺；烷基磺酸酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan)；氮環丙烷，諸如苯左多巴(benzodopa)、卡波醯(carboquone)、美妥替派(meturedopa)和烏瑞替派(uredopa)；乙烯亞胺和甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、三乙烯蜜胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫代磷醯胺和三甲基蜜胺；番荔枝內酯（具體而言，布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮bullatacinone()）；喜樹鹼（包括拓撲替康(topotecan)和伊立替康(irinotecan)）；苔蘚抑素；卡利他汀(callystatin)；CC-1065（包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)和比折來新(bizelesin)合成類似物）；念珠藻素（特別是念珠藻素 1 和念珠藻素 8）；腎上腺皮質類固醇（包括強體松和強體松龍(prednisolone)）；醋酸環丙孕酮；5 $\alpha$ -還原酶，包括非那雄胺(finasteride)和度他雄胺(dutasteride)）；伏立諾他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸、莫西汀多司他丁(mocetinostat dolastatin)；阿地介白素，滑石粉多卡黴素（包括合成類似物，KW-2189 和 CB1-TM1）；五加素；水鬼蕉鹼；珊瑚類二萜；海綿生



長抑制素；氮芥類，諸如苯丁酸氮芥、蔡氮芥(chlomaphazine)、氯磷醯胺、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲氮芥(mechlorethamine)、氧化甲氮芥鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、諾維比辛(novembichin)、苯甯胺(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、烏拉莫司汀(uracil mustard)；亞硝基脲(nitrosourea)，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲黴素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素（例如卡奇黴素(calicheamicin)，具體而言卡奇黴素  $\gamma 1$  和卡奇黴素  $\omega 1$ ）；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素 A；二磷酸鹽，諸如氯磷酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新制癌菌素發色團(neocarzinostatin chromophore)和相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、安曲黴素(authramycin)、重氮絲胺酸(azaserine)、放線菌素 C(cactinomycin)、卡拉比星(carabycin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、放線菌素 D(dactinomycin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮胺酸、咪啉代-阿黴素、氰基咪啉代-阿黴素、2-吡咯啉基-阿黴素和脫氧阿黴素(deoxydoxorubicin))、表柔比星(epirubicin)、伊索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)，諸如絲裂黴素 C、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、甲基絲裂黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黴黑素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核黴素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤(methotrexate)和 5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅吟

(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯嘌呤(mercaptopurine)、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如環胞苷(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脫氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡普甾酮(calusterone)、曲他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、辜內酯(testolactone)；抗腎上腺素，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充物，諸如甲醯四氫葉酸；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；貝塔布辛(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；亞絲醯(diaziquone)；依洛尼塞(elfomithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；乙環氧啶(etoglucid)；硝酸鎂(gallium nitrate)；脛基脲；香菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；美登醇(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)和安絲菌素(ansamitocins)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蔥醯(mitoxantrone)；mopidamnol；二胺硝吡啶(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蔥醯(losoxantrone)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙胍；甲基苄胍；PSK® 多糖鐵複合物 (JHS Natural Products)；雷佐生(razoxane)；利索新(rhizoxin)；西佐喃(sizofuran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細格孢氮雜酸(tenuazonic acid)；三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺(trichlorotriethylamine)；新月毒素(trichothecene)（尤其是 T-2 黴素、疣孢菌素 A(verracurin A)、杆孢菌素 A (roridin A)和蛇形菌素

(anguidine)；尿烷(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside)（「Ara-C」）；噻替派(thiotepa)；苯丁酸氮芥(chloranmbucil)；GEMZAR®（吉西他濱(gemcitabine)）；6-硫鳥嘌呤(thioguanine)；巯嘌呤(mercaptopurine)；甲胺蝶呤；依託泊苷(etoposide)(VP-16)；異環磷醯胺(ifosfamide)；米托蒽醌(mitoxantrone)；能滅瘤(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺喋呤(aminopterin)；卡培他濱(capecitabine)(XELODA®)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視色素(retinoid)，諸如視黃酸(retinoic acid)；和上述任何一者的醫藥上可接受之鹽、酸、前藥、和衍生物。

【0125】化學治療劑還包括 (i) 對腫瘤具有調節或抑制激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素和選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)（包括 NOLVADEX®；他莫昔芬檸檬酸鹽(tamoxifen citrate)）、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、Iodoxyfene、4-羥基他莫昔芬(hydroxytamoxifen)、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛西芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)和 FARESTON®（檸檬酸托瑞米芬(toremifine citrate)）；(ii) 抑制酶芳香酶的芳香酶抑制劑，其酶調節腎上腺的雌激素生成，例如，4(5)-咪唑(imidazole)、胺基戊二醯亞胺、MEGASE®（醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)）、AROMASIN®（依西美坦(exemestane)；Pfizer）、Formestanie、Fadrozole、RIVISOR®（伏洛唑(vorozole)）、FEMARA®（來曲唑；Novartis）和 ARIMIDEX®（阿那曲唑(anastrozole)；AstraZeneca）；(iii) 抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林

(leuprolide)和戈舍瑞林(goserelin)；布舍瑞林(buserelin)、Tripterelein、甲羟孕酮醋酸酯(medroxyprogesterone acetate)、己二烯雌酚(diethylstilbestrol)、普力馬(premarin)、氟甲孕酮(flouxymesterone)、所有反式維甲酸(transretinoic acid)、芬太尼(fentanyl)以及曲沙西他濱(troxacetabine) (1,3-二氧環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；(iv) 蛋白激酶抑制劑；(v) 脂質激酶抑制劑；(vi) 反義寡核苷酸，特別是那些抑制與異常細胞增殖有關的信號路徑中的基因表現的寡核苷酸，諸如 PKC-Alpha、Raf 和 H-Ras；(vii) 核酶，諸如 VEGF 表現抑制劑 (例如，ANGIOZYME®) 和 HER2 表現抑制劑；(viii) 疫苗，諸如基因治療疫苗，例如 ALLOVECTIN®、LEUVECTIN® 和 VAXID®；(ix) 生長抑制劑，包括長春新鹼(vincas) (例如長春新鹼和長春鹼(vinblastine))、NAVELBINE® (長春瑞濱(vinorelbine))、紫杉烷類 (例如紫杉醇、nab 紫杉醇和多西他賽(docetaxel))、拓撲異構酶 II 抑制劑 (例如阿黴素、表柔比星、道諾黴素、依託泊昔和博來黴素) 和 DNA 烷化劑 (例如他莫昔芬、達卡巴嗪、氮芥、順鉑、甲胺蝶呤、5-氟尿嘧啶和 ara-C)；以及 (x) 上述任何一者的醫藥上可接受之鹽、酸、前藥和衍生物。

【0126】如本文所用，術語「細胞毒性劑」係指對細胞有害 (例如，引起細胞死亡、抑制增殖或以其他方式抑制細胞功能) 的任何試劑。細胞毒性劑包括但不限於放射性同位素 (例如，At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup> 和 Lu 的放射性同位素)；化學治療劑；酵素及其片段，例如核酸酶；及毒素，例如小分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源的酶活性毒素，包括其片段及/或變異體。例示性細胞毒性劑可以選自抗微管劑、鉑配位複合物、烷化劑、抗生素、拓撲異構酶 II 抑制劑、抗代謝物、拓撲異構酶 I 抑制劑、激素和激素類似物、信號轉導途徑抑制劑、非受體酪胺酸激酶血管生成抑制劑、免疫治療劑、促凋亡劑、LDH-A 抑制劑、脂肪酸生物合成抑制

劑、細胞週期信號傳導抑制劑、HDAC 抑制劑、蛋白酶體抑制劑和癌症代謝抑制劑。在一種情況下，細胞毒性劑是鉑類化學治療劑（例如，卡鉑或順鉑）。在一種情況下，細胞毒性劑是 EGFR 拮抗劑，例如，N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺（例如，厄洛替尼）。在一種情況下，細胞毒性劑是 RAF 抑制劑，例如，BRAF 及/或 CRAF 抑制劑。在一種情況下，RAF 抑制劑是維莫非尼(vemurafenib)。在一種情況下，細胞毒性劑是 PI3K 抑制劑。

【0127】術語「PD-1 軸結合拮抗劑」係指一種分子，其抑制 PD-1 軸結合配偶體與其一個或多個結合配偶體的交互作用，從而消除由 PD-1 信號軸傳導引起的 T 細胞功能障礙，其結果是恢復或增強 T 細胞功能（例如，增殖、細胞激素產生、標靶細胞毒殺）。如本文所用，PD-1 軸結合拮抗劑包括 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑和 PD-L2 結合拮抗劑。

【0128】術語「PD-1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與其中一種或多種結合配偶體（諸如 PD-L1、PD-L2）之交互作用引起的訊息轉導。於一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其中一種或多種結合配偶體之結合的分子。在具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 和/或 PD-L2 之結合。例如，PD-1 結合拮抗劑包括抗 PD-1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號（藉由 PD-1 媒介的信號），從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙（例如，增強效應子對抗原識別的反應）。於一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體。在具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 MDX-1106（納武利尤單抗 (nivolumab)）。於另一個具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為帕博利珠單抗(pembrolizumab)（原名派姆單抗 (lambrolizumab)）。

(MK-3475))。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 AMP-224。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為 MDX-1106 (納武利尤單抗(nivolumab))。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為 MK-3475 (帕博利珠單抗)。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑為 MED1-0680。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為 PDR001 (斯巴達珠單抗(spartalizumab))。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為 REGN2810 (西米普利單抗(cemiplimab))。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為 BGB-108。在其他情況下，PD-1 結合拮抗劑為普羅格單抗(prolgolimab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、信迪利單抗(sintilimab)、替雷利珠單抗(tislelizumab)或特瑞普利單抗(toripalimab)。

**【0129】** PD-1 軸結合拮抗劑的更多實例包括西米普利單抗、普羅格單抗、卡瑞利珠單抗、信迪利單抗、替雷利珠單抗、特瑞普利單抗、Dostarlimab、Retifanlimab、斯巴達珠單抗、Sasanlimab、Penpulimab、CS1003、HLX10、SCT-I10A、SHR-1316、CS1001、Envafolimab、TQB2450、ZKAB001、LP-002、Zimberelimab、Balstilimab、Genolimzumab、BI 754091、Cetrelimab、YBL-006、BAT1306、HX008、CX-072、IMC-001、KL-A167、Budigalimab、CX-188、JTX-4014、609A、Sym021、LZM009、F520、SG001、APL-502、Cosibelimab、Iodapolimab、GS-4224、INCB086550、FAZ053、TG-1501、BGB-A333、BCD-135、AK-106、LDP、GR1405、HLX20、MSB2311、MAX-10181、RC98、BION-004、AM0001、CB201、ENUM 244C8、ENUM 388D4、AUNP-012、STI-1110、ADG104、AK-103、LBL-006、hAb21、AVA-004、PDL-GEX、INCB090244、KD036、KY1003、LYN192、MT-6035、VXM10、YBL-007、ABSK041、GB7003、JS-003 和 HS-636。

【0130】術語「PD-L1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合伴侶 (例如 PD-1 或 B7-1) 之交互作用引起的訊息轉導。於一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抑制 PD-L1 與其結合配偶體之結合的分子。在具體態樣中，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 和/或 B7-1 之結合。在一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑包括抗 PD-L1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合伴侶 (例如 PD-1 或 B7-1) 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-L1 媒介的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。於一些實施例中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體。在一具體實施例中，抗 PD-L1 抗體為阿托珠單抗 (CAS 登記號：1422185-06-5)，也稱為 MPDL3280A，並在本文中描述。在另一個具體實施例中，抗 PD-L1 抗體為本文所述之 MDX-1105。在又一個具體態樣中，抗 PD-L1 抗體為本文所述之 MEDI4736。

【0131】如本文所用，術語「阿托珠單抗(atezolizumab)」係指具有國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 112 (WHO 藥品資訊，第 28 卷，第 4 期，2014 年，第 488 頁) 或 CAS 登記號 1380723-44-3 之抗 PD-L1 拮抗劑抗體。

【0132】術語「PD-L2 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其任一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1) 之交互作用引起的訊號轉導。於一些實施例中，PD-L2 結合拮抗劑為抑制 PD-L2 與其一種或多種結合配偶體之結合的分子。在具體態樣中，PD-L2 結合拮抗劑抑制 PD-L2 與 PD-1 之結合。於一些實施例中，PD-L2 拮抗劑包括抗 PD-L2 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除

或干擾由 PD-L2 與其一種或多種結合配偶體（諸如 PD-1）之交互作用引起的資訊轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L2 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所媒介或藉由其表現的負共刺激信號（藉由 PD-L2 媒介的信號），從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙（例如，增強效應子對抗原識別的反應）。於一些實施例中，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏附素。

【0133】術語「包裝插頁」用於指涉通常包含在治療性產品的商業包裝中的說明，該說明包含有關使用此等治療性產品的適應症、用法、劑量、投予途徑、聯合治療、禁忌症及/或警告等資訊。

### III. 治療方法

【0134】本文提供了治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調，例如 NHL（例如 DLBCL 或 FL）或 CLL）的個體之方法，該等方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體。在一些情況下，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 和第三皮下劑量 (C1D3)，並且第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)。在一些情況下，C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3，並且 C1D2 不大於 C1D3。在一些情況下，C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如，約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如，約 5 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如，約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如，約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300



mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如，約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。在一些情況下，C2D1 等於或大於 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。在一些情況下，本文提供之方法包括治療具有 CLL 的個體，其中該治療包含以包含 0.1 mg 的 C1D1 的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體。

**【0135】** 本文還提供了治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調，例如 NHL（例如 DLBCL 或 FL）或 CLL）的個體群體之方法，該等方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體。在一些情況下，第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 和第三皮下劑量 (C1D3)，並且第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)。在一些情況下，C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3，並且 C1D2 不大於 C1D3。在一些情況下，C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如，約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8

mg、約 3 mg 至約 7 mg、或約 4 mg 至約 6 mg；例如，約 5 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如，約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如，約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如，約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。在一些情況下，C2D1 等於或大於 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。在一些情況下，本文提供之方法包括治療具有 CLL 的個體群體，其中該治療包含以包含 0.1 mg 的 C1D1 的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體。

#### A. 抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的給藥治療方法

【0136】本發明提供了治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)（例如，先前未治療之 (1L)

NHL、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) (例如, 1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化)、濾泡性淋巴瘤 (FL) (例如, 1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化 FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤或原發性縱隔腔(胸腺)大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL) 的個體之方法, 該等方法包括例如在分次、劑量遞增給藥方案或例如在第一給藥週期中的分次遞增給藥方案向個體授予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體 (例如, 莫蘇妥珠單抗)。在一些情況下, 本發明方法用於治療具有復發性及/或難治性 NHL (例如, 侵襲性 NHL (例如, 復發性及/或難治性 DLBCL、或復發性及/或難治性 FL)) 的個體。在一些情況下, 在治療完成後的持續時間中具有至少 6 個月的有記錄的反應歷史 (例如, 完全反應或部分反應) 為個體對一種或多種 (例如, 一種、兩種、三種或更多種) 在先療法 (例如, 一種或多種前線全身性療法, 例如一種或多種前線全身性化學療法 (例如, 一種或多種涉及授予蔥環類藥物的前線全身性療法)、一種或多種在先幹細胞療法、或一種或多種在先 CAR-T 細胞療法) 為復發的。在一些情況下, 個體對任何在先療法都難治 (例如, 對在先療法沒有反應, 或在完成最後一劑療法後的 6 個月內出現進展)。因此, 在一些實施例中, 本給藥方案是二線 (2L) 療法。在一些實施例中, 本給藥方案是三線 (3L) 療法。在一些實施例中, 個體具有轉化 FL, 其對於轉化 FL 的標準療法是難治的。在一些實施例中, FL 是分次 FL (例如, 1 級 FL、2 級 FL、3a 級 FL 或 3b 級 FL)。在一些實施例中, 本方法用於治療具有非復發性和非難治性 NHL 的個體, 並且本給藥方案是一線 (1L) 療法。

**【0137】** 在一些情況下, 本發明涉及治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如, B 細胞增生性失調 (例如, NHL (例如, 先前未治療之 (1L) NHL、DLBCL (例如, 1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉

化)、FL (例如, 1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化 FL)、MCL、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、或 PMLBCL) 或 CLL) 的個體, 其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體 (例如, 莫蘇妥珠單抗), 其中第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 和第三皮下劑量 (C1D3), 其中 C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3; (ii) C1D2 不大於 C1D3; 和 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg (例如約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg; 例如約 5 mg), C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg (例如約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg; 例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg), 且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg (約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg; 例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg)。第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1), 其中 C2D1 等於或大於 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg (例如, 約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10

mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。在一些情況下，C1D1 小於 C1D2。在一些情況下，C1D1 在量上約等於 C1D3。在一些情況下，C1D1 為約 2 mg 至約 8 mg（例如約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg），C1D2 為約 10 mg 至約 75 mg（例如，約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 20 mg 至約 75 mg（例如，約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 45 mg）；且 C2D1 為約 20 mg 至約 75 mg（例如，約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 45 mg）。在特定實施例中，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 45 mg，C1D3 為約 45 mg。在其他實施例中，C2D1 為約 45 mg；C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 15 mg，C1D3 為約 45 mg，且 C2D1 為約 45 mg。在其他實施例中，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 10 mg，C1D3 為約 30 mg，且 C2D1 為約 30 mg。在其他實施例中，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 20 mg，C1D3 為約 40 mg，且 C2D1 為約 40 mg。在又其他實施例中，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 20 mg，C1D3 為約 60 mg，且 C2D1 為約 60 mg。在又其他實施例中，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 20 mg，C1D3 為約 45 mg，且 C2D1 為約 60 mg。

**【0138】** 在一些情況下，C1D1 等於 C1D2（例如，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 5 mg，C1D3 為約 45 mg 或 60 mg，且 C2D1 為約 45 mg 或 60 mg。

【0139】 在其他情況下，C1D2 等於 C1D3（例如，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 45 mg 或 60 mg，C1D3 為約 45 mg 或 60 mg，且 C2D1 為約 45 mg 或 60 mg）。在一些情況下，該方法包含在 C1D1 之後約七天向個體投予 C1D2。在一些情況下，該方法包含在 C1D2 之後約七天向個體投予 C1D3。在一些情況下，該方法包含在 C1D3 之後約七天向個體投予 C2D1。例如，在本發明之一些實施例中，該方法包含分別在或約在該第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予 C1D1、C1D2 及 C1D3。在一些情況下，該方法包含在第二給藥週期之第 1 天向個體投予 C2D1。在一些情況下，第一給藥週期及第二給藥週期是 21 天給藥週期。在一些情況下，第一給藥週期是 21 天給藥週期並且第二給藥週期是 28 天給藥週期。替代性地，在一些情況下，第一給藥週期及第二給藥週期是 28 天給藥週期。

【0140】 在一些情況下，本發明涉及治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，先前未治療之 (1L) NHL）、DLBCL（例如，1L DLBCL）、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化）、FL（例如，1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化 FL）、MCL、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、或 PMLBCL）或 CLL）的個體，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗），其中第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 和第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 為約 5 mg；(ii) C1D2 不低於 C1D1 且不大於 C1D3；和 (iii) C1D3 為約 45 mg。第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 45 mg。在一些情況下，C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg 或約 45 mg。在一些情況下，第一給藥週期和第二個給藥週期是 21 天給藥週期（例如，其中 C1D1、C1D2 和 C1D3 分

別在或約在第一個給藥週期之第 1 天、第 8 天和第 15 天投予，且 C2D1 在第二給藥週期之第 1 天投予的 21 天給藥週期。在一些情況下，第一給藥週期是 21 天給藥週期並且第二給藥週期是 28 天給藥週期。在一些情況下，第一給藥週期及第二給藥週期是 28 天給藥週期。

**【0141】** 在一些情況下，本發明涉及治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，先前未治療之 (1L) NHL）、DLBCL（例如，1L DLBCL）、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化）、FL（例如，1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化 FL）、MCL、高惡性度 B 細胞淋巴瘤，或 PMLBCL）或 CLL）的個體，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗），其中第一給藥週期包含在第一給藥週期之第 1 天的雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在第一給藥週期之第 8 天的雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 和在第一給藥週期之第 15 天的雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 為約 5mg；(ii) C1D2 不小於 C1D1 且不大於 C1D3；和 (iii) C1D3 為約 45 mg。第二給藥週期包含在第二給藥週期之第 1 天的雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 45 mg。..31. 在一些情況下，C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。在一些實施例中，C1D2 為約 15 mg。在一些實施例中，C1D2 為約 45 mg。

**【0142】** 在一些實施例中，給藥方案包含一個或多個（例如，一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三、十四或十五個）額外給藥週期（例如，一個至十五個額外給藥週期、八個至十七個額外給藥週期、或六個至十五個額外給藥週期）。在一些實施例中，給藥方案包含六個額外給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含十五個

額外給藥週期。在一些實施例中，給藥方案進一步包含總計兩個至十七個（兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個、十五個、十六個、或十七個）給藥週期。在一些實施例中，給藥方案總包含總計八個給藥週期。在一些實施例中，給藥方案包含總計十七個給藥週期。在一些實施例中，各額外給藥週期是 21 天給藥週期。在一些實施例中，各額外給藥週期是 28 天給藥週期。在一些實施例中，各額外給藥週期包含投予雙特異性抗體之額外劑量。在一些實施例中，雙特異性抗體之各額外劑量約與 C2D1 等量。在一些實施例中，雙特異性抗體之各額外劑量為約 45 mg。在一些實施例中，該方法包含在各相應額外給藥週期之第 1 天向個體投予雙特異性抗體之各額外劑量。

**【0143】** 在一些情況下，額外給藥週期中之每一者是 21 天給藥週期。在一些情況下，第一給藥週期是 21 天給藥週期並且第二給藥週期是 28 天給藥週期。替代性地，額外給藥週期中之每一者是 28 天給藥週期。

**【0144】** 在一些情況下，該一個或多個額外給藥週期中之每一者包含雙特異性抗體之單一皮下劑量，例如在一個或多個額外給藥週期中之每一者之第 1 天的單一皮下劑量。

**【0145】** 在特定情況下，本文提供一種治療具有 DLBCL（例如，1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化）的個體之方法，該方法包含以至少包含第一 21 天給藥週期和第二 21 天給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗），其中第一 21 天給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 和第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；和 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、



約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。第二 21 天給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。在一些情況下，該方法包含在 C1D1 之後約七天向個體投予 C1D2。在一些情況下，該方法包含在 C1D2 之後約七天向個體投予 C1D3。在一些情況下，該方法包含在 C1D3 之後約七天向個體投予 C2D1。在一些情況下，該方法包含分別在或約在第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向個體投予 C1D1、C1D2 及 C1D3。

【0146】 在其他情況下，本文提供一種治療具有 FL（例如，1L FL、復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL）的個體之方法，該方法包含以至少包含第一 28 天給藥週期和第二 28 天給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗），其中第一 28 天給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 和第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；和 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如約 0.5 mg 至約 10 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。第二 28 天給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至

約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。

【0147】 在其他情況下，本文提供一種治療具有 FL（例如，1L FL、復發性及/或難治性 FL 或轉化 FL）的個體之方法，該方法包含以至少包含第一 21 天給藥週期和第二 28 天給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗），其中第一 21 天給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 和第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；和 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如約 0.5 mg 至約 10 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。第二 28 天給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10

mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。

【0148】 在一些情況下，C1D1 小於 C1D2。在一些情況下，C1D2 在量上約等於 C1D3。在一些情況下，C1D1 為約 2 mg 至約 8 mg（例如約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg），C1D2 為約 10 mg 至約 75 mg（例如，約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 20 mg 至約 75 mg（例如，約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 45 mg）；且 C2D1 為約 20 mg 至約 75 mg（例如，約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 45 mg）。在特定實施例中，C1D1 為約 5 mg。在一些實施例中，C1D3 為約 25 mg 至約 75 mg。在一些實施例中，C1D3 為約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。在一些實施例中，C2D1 為約 40 mg 至約 75 mg。在一些實施例中，C2D1 為約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。在一些實施例中，C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、或約 60 mg。在一些情況下，(a) C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 45 mg，C1D3 為約 45 mg，且 C2D1 為約 45 mg；(b) C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 10 mg，C1D3 為約 30 mg，且 C2D1 為約 30 mg；(c) C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 15 mg，C1D3 為約 45 mg，且 C2D1 為約 45 mg；(d) C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 20 mg，C1D3 為約 40 mg，且 C2D1 為約 40 mg；(e) C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 20 mg，

C1D3 為約45 mg，且 C2D1 為約 60 mg；或 (f) C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 20 mg，C1D3 為約 60 mg，且 C2D1 為約 60 mg。

【0149】在特定實施例中，C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 45 mg，C1D3 為約 45 mg，且 C2D1 為約 45 mg。在一些實施例中，C1D1 等於 C1D2，例如 C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 5 mg，C1D3 為約 45 mg 或約 60 mg，並且 C2D1 為約 45 mg 或約 60 mg。

【0150】在其他情況下，C1D2 等於 C1D3，例如 C1D1 為約 5 mg，C1D2 為約 45 mg 或約 60 mg，C1D3 為約 45 mg 或約 60 mg，且 C2D1 為約 45 mg 或約 60 mg。

【0151】在一些情況下，該方法包括在第二給藥週期之第 1 天向個體投予 C2D1。

【0152】在一些情況下，給藥方案包括一個或多個額外給藥週期（除第二給藥週期外之額外給藥週期）（例如，兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個、六個或更多個、七個或更多個、八個或更多個、九個或更多個、10 個或更多個、11 個或更多個、12 個或更多個、13 個或更多個、14 個或更多個、15 個或更多個、16 個或更多個、或 17 個或更多個額外給藥週期，例如一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個或 17 個額外給藥週期）。在某些情況下，給藥方案包括八至 17 個額外給藥週期（例如，總計 10-19 個給藥週期）。在某些情況下，給藥方案包括六至 15 個額外給藥週期（例如，總計八至 17 個給藥週期）。

【0153】本發明還提供了藉由根據本文所述之任何給藥方案向一個或多個個體投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗）來治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之方法。在一些情況下，本文提

供一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調（例如，B 細胞增生性失調（例如，NHL（例如，先前未治療之 (1L) NHL、DLBCL（例如，1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化）、FL（例如，1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化 FL）、MCL、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、或 PMLBCL）或 CLL）的個體群體之方法，該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體中之一者或多者皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗），其中第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 和第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；和 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（例如約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、約 40 mg 至約 100 mg、約 20 mg 至約 100 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 45 mg）。第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 且為約

10 mg 至約 300 mg (例如, 約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、約 40 mg 至約 100 mg、約 20 mg 至約 100 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg; 例如約 45 mg)。

【0154】 在一些情況下, 本發明之特徵在於一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如, B 細胞增生性失調 (例如, NHL (例如, 先前未治療之 (1L) NHL)、DLBCL (例如, 1L DLBCL)、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化)、FL (例如, 1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化 FL)、MCL、高惡性度 B 細胞淋巴瘤, 或 PMLBCL) 或 CLL) 的個體群體之方法, 該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體 (例如, 莫蘇妥珠單抗), 其中第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 和第三皮下劑量 (C1D3), 其中 (i) C1D1 為約 5mg; (ii) C1D2 不小於 C1D1 且不大於 C1D3; 和 (iii) C1D3 為約 45 mg。在一些情況下, 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1), 其中 C2D1 為約 45 mg。

【0155】 在一些情況下, 本發明之特徵在於一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如, B 細胞增生性失調 (例如, NHL (例如, 先前未治療之 (1L) NHL)、DLBCL (例如, 1L DLBCL)、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化)、FL (例如, 1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化 FL)、MCL、高惡性度 B 細胞淋巴瘤, 或 PMLBCL) 或 CLL) 的個體群體之方法, 該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投

予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗），其中第一給藥週期包含在第一給藥週期之第 1 天的雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在第一給藥週期之第 8 天的雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 和在第一給藥週期之第 15 天的雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 為約 5 mg；(ii) C1D2 不小於 C1D1 且不大於 C1D3；和 (iii) C1D3 為約 45 mg。在一些情況下，第二給藥週期包含在第二給藥週期之第 1 天的雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 45 mg。

【0156】 在一些情況下，本發明提供一種治療具有 DLBCL（例如，1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化）的個體群體之方法，該方法包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體中之一者或多者皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗），其中第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 和第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；和 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至



約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。在一些情況下，第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg（約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg）。

【0157】在其他情況下，本發明提供了一種治療具有 FL（例如，1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化 FL）的個體群體之方法，該方法包含至少包含第一給藥週期及第二給藥週期的給藥方案向個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗），其中第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 和第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；和 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約

10 mg 至約 300 mg (約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg)。第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg (約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、或約 40 mg 至約 100 mg、或約 25 mg 至約 75 mg；例如約 30 mg、約 45 mg、或約 60 mg)。

【0158】 本文提供的給藥方案還可以降低具有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如，B 細胞增生性失調 (例如，NHL (例如，先前未治療之 (1L) NHL)、DLBCL (例如，1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化)、FL (例如，1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化 FL)、MCL，高惡性度 B 細胞淋巴瘤，或 PMLBCL) 或 CLL) 的個體群體中的某些不良事件的比率。例如，在一些情況下，本發明包括降低具有 CD20 陽性細胞增生性失調 (例如 B 細胞增生性失調 (例如 NHL (例如，先前未治療之 (1L) NHL、DLBCL (例如，1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化)、FL (例如，1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化 FL)、MCL、高惡性度 B 細胞淋巴瘤或 PMLBCL) 或 CLL) 的個體群體中的某些不良事件的比

率之方法，該等個體被投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（例如，莫蘇妥珠單抗），該方法包含使用分步給藥方案皮下投予雙特異性抗體，其中相較於在統一給藥（即，不是逐步給藥）情況下靜脈內投予雙特異性抗體的個體參考群體或皮下投予雙特異性抗體的個體參考群體而言，個體群體中的不良事件的比率降低。在一些情況下，分步給藥方案至少包括第一給藥週期及第二給藥週期，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 和第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 不大於 C1D2 且小於 C1D3；(ii) C1D2 不大於 C1D3；和 (iii) C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg（例如，約 0.1 mg 至約 7 mg、約 0.2 mg 至約 10 mg、約 0.5 mg 至約 10 mg、約 1 mg 至約 9 mg、約 2 mg 至約 8 mg、約 3 mg 至約 7 mg、約 4 mg 至約 6 mg；例如約 5 mg），C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg（例如約 20 mg 至約 75 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、或約 75 mg），且 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg（例如約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、約 40 mg 至約 100 mg、約 20 mg 至約 100 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 45 mg），且 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg（例如約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約

300 mg、約 200 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 250 mg、約 10 mg 至約 200 mg、約 10 mg 至約 180 mg、約 10 mg 至約 160 mg、約 10 mg 至約 150 mg、約 10 mg 至約 140 mg、約 20 mg 至約 130 mg、約 30 mg 至約 120 mg、約 40 mg 至約 100 mg、約 20 mg 至約 100 mg、約 25 mg 至約 75 mg、約 30 mg 至約 75 mg、約 35 mg 至約 75 mg、或約 40 mg 至約 75 mg；例如約 45 mg）。

**【0159】** 在一些情況下，分步給藥方案至少包括第一給藥週期及第二給藥週期，其中：(a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2)、以及第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 為約 5 mg；(ii) C1D2 不小於 C1D1 且不大於 C1D3；且 (iii) C1D3 為約 45 mg；並且 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 45 mg。

**【0160】** 在一些情況下，分步給藥方案包括：至少第一給藥週期及第二給藥週期，其中 (a) 第一給藥週期包含在第一給藥週期之第 1 天雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在第一給藥週期之第 8 天雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2)、以及在第一給藥週期之第 15 天雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中 (i) C1D1 為約 5 mg，(ii) C1D2 不小於 C1D1 且不大於 C1D3；且 (iii) C1D3 為約 45 mg；並且 (b) 第二給藥週期包含在第二給藥週期之第 1 天雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中 C2D1 為約 45 mg。

**【0161】** 本文所述之任何方法可包括監測個體的細胞激素釋放症候群 (CRS)，例如在開始上述任何方法後的 CRS 事件。目前的臨床管理側重於治療個別徵象和症狀，從而提供支持性護理，並嘗試使用高劑量皮質類固醇來抑制發炎反應。然而，此方法並非總是成功的，尤其在後期干預的情況下。本文所述方法使用的 CRS 分次標準由美國移植和細胞治療學會 (ASTCT) 發布，用於

定義輕度、中度、重度或危及生命的 CRS，並協調跨臨床試驗的報告，以便快速識別和治療 CRS（Lee 等人，*Biology of Blood and Marrow Transplantation*.25(4): 625-638, 2019)。ASTCT 標準旨在客觀、易於應用，並且更準確地對 CRS 的嚴重程度進行分類。此修訂後的 CRS 分次系統示於下表 1 中。

**表 1.CRS 分級系統**

CRS 參數	1 級	2 級	3 級	4 級
發燒	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$	體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$
		其中		
低血壓	無	不需要血管加壓藥	需要帶有或沒有血管加壓素的血管加壓藥	需要多種血管加壓藥（不包括血管加壓素）
		及/或		
低氧	無	需要低光鼻插管或漏氣	需要高流量鼻插管、面罩、非循環呼吸器面罩或文丘里面罩	需要正壓（例如，CPAP、BiPAP、插管和機械通氣）

ASTCT = 美國移植和細胞治療學會；BiPAP = 雙水平氣道正壓；CPAP = 連續性正呼吸道壓力；CRS = 細胞激素釋放症候群；CTCAE = 不良事件的通用術語標準。

**【0162】** 發燒被定義為體溫  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，不能歸因於任何其他原因。在具有 CRS 的個體隨後接受解熱或抗細胞激素療法（例如托珠單抗或類固醇）時，不再需要發燒來對後續的 CRS 嚴重程度進行分次。在此種情況下，CRS 分次由低血壓及/或缺氧決定。

**【0163】** CRS 等級由不能歸因於任何其他原因的更嚴重的事件、低血壓或缺氧決定。例如，體溫為  $39.5^{\circ}\text{C}$ 、低血壓需要 1 種血管加壓藥且缺氧需要低-流量鼻插管的個體被歸類為 3 級 CRS。

【0164】低流量鼻插管被定義為以 $\leq 6$  L/分鐘的速度輸送氧氣。低流量還包括藉由氧氣輸送吹氣-，有時用於兒科。高-流量鼻插管被定義為以 $> 6$  L/分鐘輸送氧氣。

【0165】CRS 與多種細胞激素的升高有關，包括 IFN- $\gamma$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  含量的顯著升高。新出現的證據表明 IL-6 特別是作為 CRS 的中心介質。IL-6 是由多種細胞類型產生的促炎性多功能細胞激素，其已被證明參與多種生理過程，包括 T 細胞活化。無論激發劑如何，CRS 都與高 IL-6 含量相關（Nagorsen 等人，*Cytokine*.25(1): 31-5, 2004；Lee 等人，*Blood*.124(2): 188-95, 2014）；Doesegger 等人，*Clin. Transl. Immunology*.4(7): e39, 2015），並且 IL-6 與 CRS 的嚴重程度相關，相較於未經歷 CRS 或經歷較輕 CRS（0-3 級）的個體而言，經歷 4 級或 5 級 CRS 事件的個體具有更高的 IL-6 含量（Chen 等人，*J. Immunol. Methods*.434:1-8, 2016）。

【0166】因此，使用抑制 IL-6 介導的訊號傳導的藥劑阻斷 IL-6 的發炎作用，以管理在兩步分次、劑量遞增給藥方案期間在個體中觀察到的 CRS，此種阻斷是類固醇治療的替代方案，該類固醇治療將不期望負面影響 T 細胞功能或降低抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體療法在治療 CD20 陽性細胞增生性失調（例如 B 細胞增生性失調）中的療效或臨床獲益。

【0167】托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®) 是重組人源化抗人單株抗體，針對可溶性和膜結合 IL-6R，其抑制 IL-6 介導的訊號傳導（參見，例如，WO 1992/019579，其全文以引用方式併入本文）。

【0168】如果個體在投予雙特異性抗體後發生細胞激素釋放症候群 (CRS) 事件，則該方法可進一步包括向個體投予有效量的介白素 6 受體 (IL-6R) 拮抗劑（例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®)）來管理事件。在一些情況下，托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予該個

體。在一些情況下，每劑托珠單抗不超過 800 mg/劑。可替代或與托珠單抗組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括沙立蘆人單抗 (sarilumab)、沃巴利珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、薩特利珠單抗 (satralizumab) (SA-237) 及其變異體。

**【0169】** 如果個體具有在投予 IL-6R 拮抗劑以治療 CRS 事件的症狀 24 小時內沒有消退或惡化的 CRS 事件，則該方法可以進一步包括向個體投予一個或多個額外劑量的 IL-6R 拮抗劑（例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗）來管理 CRS 事件。如果 CRS 事件未透過投予 IL-6R 拮抗劑來管理，則可以向個體投予皮質類固醇，諸如甲基培尼皮質醇或地塞米松。

**【0170】** CRS 事件的管理可以根據 CRS 的階段和合併症的存在進行定制。例如，如果個體在投予雙特異性抗體後不存在合併症或存在最小合併症的情況下具有 2 級細胞激素釋放症候群 (CRS) 事件，則該方法可以進一步包括治療 2 級 CRS 事件的症狀同時暫停用雙特異性抗體進行治療。如果隨後至少連續三天 2 級 CRS 事件解決為  $\leq 1$  級 CRS 事件，則該方法可以進一步包括在不改變劑量的情況下恢復用雙特異性抗體進行治療。另一方面，如果 2 級 CRS 事件在治療 2 級 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化為  $\geq 3$  級 CRS 事件，則該方法可進一步包括向個體投予有效量之介白素 6 受體 (IL-6R) 拮抗劑（例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®)）來管理 2 級或  $\geq 3$  級 CRS 事件。在一些情況下，托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予該個體。在一些情況下，每劑托珠單抗不超過 800 mg/劑。可替代或與托珠單抗組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括沙立蘆人單抗 (sarilumab)、沃巴利珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、薩特利珠單抗 (satralizumab) (SA-237) 及其變異體。

【0171】如果在投予雙特異性抗體後個體在存在廣泛合併症的情況下具有 2、3 或 4 級 CRS 事件，則該方法可以進一步包括本領域理解的減輕 CRS 事件之方法，諸如向個體投予第一劑量的 IL-6R 拮抗劑（例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®)）以管理 CRS 事件，同時暫停用雙特異性抗體進行治療。可替代或與托珠單抗組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括沙立蘆人單抗、沃巴利珠單抗 (ALX-0061)、薩特利珠單抗 (SA-237) 及其變異體。在一些情況下，該方法進一步包括向個體投予有效量的皮質類固醇，諸如甲基培尼皮質醇或地塞米松。

【0172】在一些情況下，本發明的給藥方案導致個體群體的中位無進展生存期 (PFS) 大於約一個月（例如，至少約 1.5 個月、至少約 2 個月、至少約 2.5 個月、至少約 3 個月、至少約 3.5 個月或更多；例如，約 1 個月至約 5 個月、約 1 個月至約 4 個月、約 1 個月至約 3 個月、約 1 個月至約 2 個月、約 3 個月至約 5 個月、約 2 個月至約 4 個月、約 2 個月至約 5 個月或約 2 個月至約 3 個月；例如約 1 個月、約 1.5 個月、約 2 個月、約 2.5 個月、約 3 個月、約 3.5 個月、約 4 個月或更多）。在一些情況下，本發明的給藥方案導致個體群體的中位無進展生存期 (PFS) 大於約四個月（例如，至少約 4.5 個月、至少約 5 個月、至少約 5.5 個月、至少約 6 個月、至少約 6.5 個月、至少約 7 個月、至少約 7.5 個月、至少約 8 個月、至少約 8.5 個月、至少約 9.0 個月、至少約 9.5 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 13 個月、至少約 14 個月、至少約 15 個月、至少約 16 個月、至少約 17 個月、至少約 18 個月、至少約 20 個月、至少約 24 個月、至少約 30 個月、至少約 36 個月、至少約 42 個月、至少約 48 個月、至少約 54 個月、或更多；例如，約 4 至約 60 個月、約 8 至約 60 個月、約 12 至約 60 個月、約 24 至約 60 個月、約 48 至約 60 個月、約 4 至約 48 個月、約 4 至約 24 個月、約 4 至約 18 個月、約 4 至約



12 個月、約 4 至約 8 個月、約 8 至約 24 個月、約 8 至約 18 個月、約 8 至約 12 個月、約 4 至約 6 個月、約 6 至約 8 個月、約 6 至約 12 個月、或約 6 至約 10 個月；例如，約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9.0 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更多）。

【0173】 在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 FL（例如復發性及/或難治性 FL）的個體群體的中位 PFS 大於約四個月（例如，至少約 4.5 個月、至少約 5 個月、至少約 5.5 個月、至少約 6 個月、至少約 6.5 個月、至少約 7 個月、至少約 7.5 個月、至少約 8 個月、至少約 8.5 個月、至少約 9.0 個月、至少約 9.5 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 13 個月、至少約 14 個月、至少約 15 個月、至少約 16 個月、至少約 17 個月、至少約 18 個月、至少約 20 個月、至少約 24 個月、至少約 30 個月、至少約 36 個月、至少約 42 個月、至少約 48 個月、至少約 54 個月、或更多；例如，約 4 至約 60 個月、約 8 至約 60 個月、約 12 至約 60 個月、約 24 至約 60 個月、約 48 至約 60 個月、約 4 至約 48 個月、約 4 至約 24 個月、約 4 至約 18 個月、約 4 至約 12 個月，約 4 至約 8 個月、約 8 至約 24 個月、約 8 至約 18 個月、約 8 至約 12 個月、約 4 至約 6 個月、約 6 至約 8 個月、約 6 至約 12 個月、或約 6 至約 10 個月；例如，約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9.0 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更多）。

【0174】 在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體的中位 PFS 大於約一個月（例如，至少約 1.5 個月、至少約 2 個月、至少約 2.5 個月、至少約 3 個月、至少約 3.5 個月或更多；例如，約 1 個月至約 5 個月、約 1 個月至約 4 個月、約 1 個月至約 3 個月、約 1 個月至約 2 個月、約 3 個月至約 5 個月、約 2 個月至約 4 個月、約 2 個月至約 5 個月或約 2 個月至約 3 個月；例如約 1 個月、約 1.5 個月、約 2 個月、約 2.5 個月、約 3 個月、約 3.5 個月、約 4 個月或更多）。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體的 PFS 大於約四個月（例如，至少約 4.5 個月、至少約 5 個月、至少約 5.5 個月、至少約 6 個月、至少約 6.5 個月、至少約 7 個月、至少約 7.5 個月、至少約 8 個月、至少約 8.5 個月、至少約 9.0 個月、至少約 9.5 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 13 個月、至少約 14 個月、至少約 15 個月、至少約 16 個月、至少約 17 個月、至少約 18 個月、至少約 20 個月、至少約 24 個月、至少約 30 個月、至少約 36 個月、至少約 42 個月、至少約 48 個月、至少約 54 個月、或更多；例如，約 4 至約 60 個月、約 8 至約 60 個月、約 12 至約 60 個月、約 24 至約 60 個月、約 48 至約 60 個月、約 4 至約 48 個月、約 4 至約 24 個月、約 4 至約 18 個月、約 4 至約 12 個月、約 4 至約 8 個月、約 8 至約 24 個月、約 8 至約 18 個月、約 8 至約 12 個月、約 4 至約 6 個月、約 6 至約 8 個月、約 6 至約 12 個月、或約 6 至約 10 個月；例如，約 4.5 個月、約 5 個月、約 5.5 個月、約 6 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9.0 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更多）。

【0175】 在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體的中位 PFS 大於約一個月（例如，至少約 1.5 個月、至少約 2 個月、至少約 2.5 個月、至少約 3 個月、至少約 3.5 個月或更多；例如，約 1 個月至約 5 個月、約 1 個月至約 4 個月、約 1 個月至約 3 個月、約 1 個月至約 2 個月、約 3 個月至約 5 個月、約 2 個月至約 4 個月、約 2 個月至約 5 個月或約 2 個月至約 3 個月；例如約 1 個月、約 1.5 個月、約 2 個月、約 2.5 個月、約 3 個月、約 3.5 個月、約 4 個月或更多）。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體的中位 PFS 為至少約 1 個月。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體的中位 PFS 為至少約 1.5 個月。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體的中位 PFS 為至少約 2 個月。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體的中位 PFS 為至少約 2.5 個月。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體的中位 PFS 為至少約 3 個月。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體的中位 PFS 大於約 6.3 月（例如，至少約 6.5 個月、至少約 6.7 個月、至少約 7 個月、至少約 7.3 個月、至少約 7.5 個月、至少約 8 個月、至少約 8.5 個月、至少約 9.0 個月、至少約 9.5 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 13 個月、至少約 14 個月、至少約 15 個月、至少約 16 個月、至少約 17 個月、至少約 18 個月、至少約 20 個月、至少約 24 個月、至少約 30 個月、至少約 36 個月、至少約 42 個月、至少約 48 個月、至少約 54 個月、或更多；例如，在約 6 個月和約 48 個月之間、在約 6 個月和 36 個月之間、在約 6 個月和約 24

個月之間、在約 6 個月和約 12 個月之間、在約 6 個月和約 10 個月之間；在約 6 個月和約 8 個月之間、在約 8 個月和約 24 個月之間、在約 12 個月和約 24 個月之間或在約 8 個月和約 16 個月之間；例如，約 6.3 個月、約 6.5 個月、約 7 個月、約 7.5 個月、約 8 個月、約 8.5 個月、約 9.0 個月、約 9.5 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更多）。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體的中位 PFS 為至少約 6.7 個月。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體的中位 PFS 為至少約 7.3 個月。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體的中位 PFS 為至少約 8.0 個月。

**【0176】** 在一些情況下，本發明的給藥方案導致個體群體的中位總生存期 (OS) 大於約 9.5 個月（例如，至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 13 個月、至少約 14 個月、至少約 15 個月、至少約 16 個月、至少約 17 個月、至少約 18 個月、至少約 20 個月、至少約 24 個月、至少約 30 個月、至少約 36 個月、至少約 42 個月、至少約 48 個月，至少約 54 個月、或更多；例如，在約 9 個月與約 48 個月之間、在約 9 個月與約 36 個月之間、在約 9 個月與約 24 個月之間、在約 9 個月與約 12 個月、在約 10 個月與約 18 個月之間；在約 12 個月與約 24 個月之間、在約 18 個月與約 36 個月之間、在約 12 個月與約 36 個月之間、或在約 24 個月與約 48 個月之間；例如，約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更多）。

【0177】 在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 FL（例如復發性及/或難治性 FL）的個體群體的中位 OS 大於約 9.5 個月（例如，至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 13 個月、至少約 14 個月、至少約 15 個月、至少約 16 個月、至少約 17 個月、至少約 18 個月、至少約 20 個月、至少約 24 個月、至少約 30 個月、至少約 36 個月、至少約 42 個月、至少約 48 個月，至少約 54 個月、或更多；例如，在約 9 個月與約 48 個月之間、在約 9 個月與約 36 個月之間、在約 9 個月與約 24 個月之間、在約 9 個月與約 12 個月、在約 10 個月與約 18 個月之間；在約 12 個月與約 24 個月之間、在約 18 個月與約 36 個月之間、在約 12 個月與約 36 個月之間、或在約 24 個月與約 48 個月之間；例如，約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更多）。

【0178】 在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體的中位 OS 大於約 9.5 個月（例如，至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 13 個月、至少約 14 個月、至少約 15 個月、至少約 16 個月、至少約 17 個月、至少約 18 個月、至少約 20 個月、至少約 24 個月、至少約 30 個月、至少約 36 個月、至少約 42 個月、至少約 48 個月，至少約 54 個月、或更多；例如，在約 9 個月與約 48 個月之間、在約 9 個月與約 36 個月之間、在約 9 個月與約 24 個月之間、在約 9 個月與約 12 個月、在約 10 個月與約 18 個月之間；在約 12 個月與約 24 個月之間、在約 18 個月與約 36 個月之間、在約 12 個月與約 36 個月之間、或在約 24 個月與約 48 個月之間；例如，約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個

月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更多)。

**【0179】** 在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL (例如復發性及/或難治性 DLBCL) 的個體群體的中位 OS 大於約 12.5 個月 (例如，至少約 13 個月、至少約 14 個月、至少約 14.6 個月、至少約 15 個月、至少約 15.8 個月、至少約 16 個月、至少約 17 個月、至少約 17.3 個月、至少約 18 個月、至少約 20 個月、至少約 24 個月、至少約 30 個月、至少約 36 個月、至少約 42 個月、至少約 48 個月，至少約 54 個月、或更多；例如，在約 13 個月與約 48 個月之間、在約 13 個月與約 36 個月之間、在約 13 個月與約 24 個月之間、在約 16 個月與約 60 個月、在約 24 個月與約 36 個月之間；在約 12 個月與約 24 個月之間、在約 18 個月與約 36 個月之間、在約 24 個月與約 36 個月之間、或在約 24 個月與約 48 個月之間；例如，約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 20 個月、約 24 個月、約 30 個月、約 36 個月、約 42 個月、約 48 個月、約 54 個月或更多)。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL) 的個體群體的中位 OS 大於約 14.6 個月。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL) 的個體群體的中位 OS 大於約 15.8 個月。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL (例如，復發性及/或難治性 DLBCL) 的個體群體的中位 OS 大於約 17.3 個月。

**【0180】** 在一些情況下，本發明的給藥方案導致個體群體中的完全反應 (CR) 率為至少約 10% (例如，至少約 11%、至少約 12%、至少約 13%、至少約 14%、至少約 15%、至少約 16%、至少約 17%、至少約 18%、至少約 19%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 40% 或更多；例如，約 10% 至約 40%、約 10% 至約 20%、約 20% 至約 30%、約 30% 至約 40%、約

10% 至約 30%、約 15% 至約 30%、約 20% 至約 40%、或更多；例如，約 10%、約 11%、約 12%、約 13%、約 14%、約 15%、約 16%、約 17%、約 18%、約 19%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、或更多）。在一些情況下，本發明的給藥方案導致個體群體中的 CR 率為至少約 42%（例如，至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95% 或更多；例如，約 42% 至約 45%、約 45% 至約 50%、約 50% 至約 55%、約 55% 至約 60%、約 60% 至約 65%、約 65% 至約 70%、約 70% 至約 75% 或更多；例如，約 42%、約 45%、約 50%、約 55%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、或更多）。

【0181】 在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 FL（例如，1L FL 或復發性及/或難治性 FL）的個體群體中的 CR 率為至少約 20%（例如，至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50% 或更多；例如，約 20% 至約 50%、約 20% 至約 30%、約 30% 至約 40%、約 40% 至約 50%、約 20% 至約 40%、約 30% 至約 50% 或更多；例如，約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 45%、約 50% 或更多）。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 FL（例如，1L FL 或復發性及/或難治性 FL）的個體群體中的 CR 率為至少約 55%（例如，至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95% 或更多；例如，約 55% 至約 60%、約 60% 至約 65%、約 65% 至約 70%、約 70% 至約 75% 或更多；例如約 42%、約 45%、約 50%、約 55%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95% 或更多）。在一具體實施例中，具有 R/R FL 的個體群體的完全反應率在約 45% 至約 50% 之間。

【0182】 在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的完全反應 (CR) 率為至少約 10%（例如，至少約 11%、至少約 12%、至少約 13%、至少約 14%、至少約 15%、至少約 16%、至少約 17%、至少約 18%、至少約 19%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 40% 或更多；例如，約 10% 至約 40%、約 10% 至約 20%、約 20% 至約 30%、約 30% 至約 40%、約 10% 至約 30%、約 15% 至約 30%、約 20% 至約 40%、或更多；例如，約 10%、約 11%、約 12%、約 13%、約 14%、約 15%、約 16%、約 17%、約 18%、約 19%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、或更多）。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的 CR 率為至少約 42%（例如，至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95% 或更多；例如，約 42% 至約 45%、約 45% 至約 50%、約 50% 至約 55%、約 55% 至約 60%、約 60% 至約 65%、約 65% 至約 70%、約 70% 至約 75% 或更多；例如，約 42%、約 45%、約 50%、約 55%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、或更多）。

【0183】 在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 FL，並且其中客觀反應率為至少 70%（例如，至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、或至少至少 95%；例如，70% 至 80%、70% 至 90%、70% 至 95%、或 70% 至 100%；例如，約 70%、約 71%、約 72%、約 73%、約 74%、約 75%、約 75%、約 76%、約 77%、約 78%、約 79%、約 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90% 或約 95%）。在一些實施例中，客觀反應率為至少 80%。在一些實施例中，個體群



體具有復發性或難治性 FL，並且其中客觀反應率在 70%-90% 之間。在一些實施例中，客觀反應率為約 80%。

【0184】 在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的 CR 率為至少約 50%（例如，至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、或更多，例如，50% 至 55%、55% 至 60%、60% 至 65%、65% 至 70%、70% 至 75%、或更多，例如約 42%、約 45%、約 50%、約 55%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、或更多）。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的 CR 率為至少約 15%。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的 CR 率為至少約 20%。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的 CR 率為至少約 25%。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的 CR 率為至少約 30%。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的 CR 率為至少約 35%。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的 CR 率為至少約 40%。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的 CR 率為至少約 45%。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的 CR 率為至少約 50%。在一些情況下，本發明的給藥

方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的 CR 率為至少約 55%。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的 CR 率為至少約 60%。在一些情況下，本發明的給藥方案導致具有 DLBCL（例如，1L DLBCL 或復發性及/或難治性 DLBCL）的個體群體中的 CR 率為至少約 65%。

**【0185】** 在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 DLBCL 或轉化 FL，並且其中客觀反應率為至少 25%（例如，至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、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%、或更多；例如，在 25%-95% 之間、在 25%-75% 之間、在 25%-55% 之間、在 25%-50% 之間、在 25%-45% 之間、在 25%-40% 之間、在 25%-35% 之間、在 25%-30% 之間、在 30%-75% 之間、在 35%-75% 之間、在 40%-75% 之間、在 30%-40% 之間、在 30%-45% 之間、在 30% -50% 之間、或在 50%-70% 之間；例如約 25%、約 26%、約 27%、約 28%、約 29%、約 30%、約 31%、約 32%、約 33%、約 34%、約 35%、約 36%、約 37%、約 38%、約 39%、約 40%、約 41%、約 42%、約 43%、約 44%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，客觀反應率為至少 35%。在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 DLBCL，並且其中客觀反應率在 25%-45% 之間。在一些實施例中，客觀反應率為約 35%。

**【0186】** 在一些實施例中，個體群體具有復發性或難治性 NHL，並且其中客觀反應率為至少 34%（例如，至少 35%、至少 40%、至少 45%、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%、或更多；例如，在 34 %-95% 之間、在 34%-85% 之間、在 34%-75% 之間、在 34%-65% 之間、在 34%-55%、在 35%-60% 之間、在 35%-75% 之間、在 55% -95% 之間、在 75%-95% 之間、在 40%-50% 之間、在 45%-64% 之間、在 34%-45% 之間或在 34%-40% 之間；例如約 34%、約 35%、約 36%、約 37%、約 38%、約 39%、約 40%、約 41%、約 42%、約 43%、約 44%、約 45%、約 46%、約 47%、約 48%、約 49%、約 50%、約 51%、約 52%、約 53%、約 54%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、或約 95%）。在一些實施例中，客觀反應率為至少 44%。在一些實施例中，客觀反應率在 35%-55% 之間。在一些實施例中，客觀反應率為約 45%。

#### B. 與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體

【0187】本發明提供與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體（即抗 CD20/抗 CD3 抗體），其用於治療 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)（例如，先前未治療之 (1L) NHL、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)（例如，1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化）、濾泡性淋巴瘤 (FL)（例如，1L FL、復發性及/或難治性 FL、或轉化 FL）、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤或原發性縱隔腔（胸腺）大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)）或慢性淋巴球性白血病 (CLL)。

【0188】在一些情況下，本發明提供一種雙特異性抗體，其包括抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂具有選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個、或六個高度可變區 (HVR) 的第一結合域：(a) HVR-H1，其包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含

VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYM (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 17-20 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 21-24 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。在一些情況下，雙特異性抗體包含抗 CD20 臂，該抗 CD20 臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。因此，在一些情況下，第一結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

**【0189】** 在一些情況下，本發明提供一種雙特異性抗體，其包括抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂具有選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個、或六個 HVR 的第二結合域：(a) HVR-H1，其包含 NYIYH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO:11) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLSRTRKKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及 (f)

HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 25-28 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 29-32 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。在一些情況下，雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。因此，在一些情況下，第二結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

**【0190】** 在一些情況下，本發明提供一種雙特異性抗體，其包括 (1) 具有第一結合域的抗 CD20 臂，該第一結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR，其選自 (a) 包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包含 VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包含 RASSSVSYM (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列的 HVR-L2；和 (f) 包含 QQWSFNPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列的 HVR-L3；以及 (2) 具有第二結合域的抗 CD3 臂，該第二結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR，其選自 (a) 包含 NYIYH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列的 HVR-H1；

(b) 包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列的 HVR-L2；和 (f) 包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列的 HVR-L3。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 分別包含 SEQ ID NO: 17-20 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 21-24 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及 (2) 分別包含 SEQ ID NO: 25-28 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 29-32 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。

在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 抗 CD20 臂，該臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域；及 (2) 抗 CD3 臂，該臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，

至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 第一結合域，該第一結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列，及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，及 (2) 第二結合域，該第二結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列，及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

**【0191】** 在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體是莫蘇妥珠單抗，具有國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 117 (WHO藥品資訊，第 31 卷, No. 2, 2017, p. 303) 或CAS 登記號 1905409-39-3，並且具有 (1) 抗 CD20 臂，其包含分別為 SEQ ID NO: 51 和 52 之重鏈序列和輕鏈序列；以及 (2) 抗 CD3 臂，其包含分別為 SEQ ID NO: 53 和 54 之重鏈和輕鏈序列。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 包含第一結合域的抗 CD20 臂，該第一結合域包含 (a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 51 之序列具有至少 90% 的序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 或具有該序列的胺基酸序列；(b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 52 之序列具有至少 90% 的序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 或具有該序列的胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中的重鏈和如 (b) 中的輕鏈，以及 (2) 包含第二結合域的抗 CD3 臂，該第二結合域包含 (a) 重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 53 之序列具有至少 90% 的序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 或具有該序列的胺基酸序列；(b) 輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 54 之序列具有至少 90% 的序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 的序列同一性) 或具有該序列的

胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中的重鏈和如 (b) 中的輕鏈。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 含有第一結合域的抗 CD20 臂，該第一結合域包含含有 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列的重鏈和含有 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列的輕鏈；以及 (2) 包含第二結合域的抗 CD3 臂，該第二結合域包含含有 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列的重鏈和含有 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的輕鏈。

【0192】莫蘇妥珠單抗之胺基酸序列總結在下表2 中。

表 2. 莫蘇妥珠單抗之序列 ID

CD3 臂		CD20 臂	
SEQ ID NO:	說明	SEQ ID NO:	說明
9	CD3 HVR-H1	1	CD20 HVR-H1
10	CD3 HVR-H2	2	CD20 HVR-H2
11	CD3 HVR-H3	3	CD20 HVR-H3
12	CD3 HVR-L1	4	CD20 HVR-L1
13	CD3 HVR-L2	5	CD20 HVR-L2
14	CD3 HVR-L3	6	CD20 HVR-L3
15	CD3 VH	7	CD20 VH
16	CD3 VL	8	CD20 VL
53	CD3 重鏈	51	CD20 重鏈
54	CD3 輕鏈	52	CD20 輕鏈

【0193】可以使用重組方法及組成物來產生抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，例如，如美國專利第 4,816,567 號中所述。

【0194】在一些情況下，根據上述任何實施例的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可單獨或以組合的方式併入如以下第 C 節所述之任何特徵。

### C. 抗體型式及特性



【0195】 本文所述之方法可進一步包括上述任何抗體，其中該抗體單獨或組合包含如下所述之任何特徵。

### 1. 抗體親和力

【0196】 在某些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體具有的解離常數 ( $K_D$ ) 是  $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 、或  $\leq 0.001 \text{ nM}$  (例如  $10^{-8} \text{ M}$  或更小，例如  $10^{-8} \text{ M}$  之  $10^{-13} \text{ M}$ ，例如  $10^{-9} \text{ M}$  之  $10^{-13} \text{ M}$ )。

【0197】 在一種情況下， $K_D$  藉由放射性標記的抗原結合測定 (RIA) 進行測量。在一種情況下，使用所關注抗體及其抗原之 Fab 版執行 RIA。例如，藉由在連續系列未標記的抗原存在下用最小濃度的 ( $^{125}\text{I}$ ) 標記的抗原平衡 Fab，然後用抗 Fab 抗體塗覆的板捕獲結合的抗原，來測量 Fab 對抗原的溶液結合親和力 (參見例如 Chen 等人，*J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999))。為了建立測定條件，將 MICROTITER® 多孔板 (Thermo Scientific) 以含  $5 \mu\text{g/ml}$  捕捉抗 Fab 抗體 (Cappel Labs) 的  $50 \text{ mM}$  碳酸鈉 (pH 9.6) 塗覆隔夜，然後在室溫 (約  $23 \text{ }^\circ\text{C}$ )，以含 2% (w/v) 的牛血清白蛋白的 PBS 阻斷二至五小時。在非吸附板 (Nunc #269620) 中，將  $100 \text{ pM}$  或  $26 \text{ pM}$  [ $^{125}\text{I}$ ]-抗原與所關注 Fab 的系列稀釋液混合 (例如，與 Presta 等人在 *Cancer Res.* 57: 4593-4599 (1997) 中所述之抗 VEGF 抗體 Fab-12 的評估結果一致)。然後將所關注 Fab 過夜孵育；但是，可繼續孵育更長時間 (例如約 65 小時)，以確保達到平衡。此後，將混合物轉移至捕獲板上，在室溫下進行孵育 (例如，孵育 1 小時)。然後除去溶液，用溶於 PBS 中的 0.1% 聚山梨糖醇酯 20 (TWEEN-20®) 將板洗滌八次。當板乾燥後，將閃爍劑 (MICROSCINT-20™; Packard) 以  $150 \mu\text{l/孔}$  的量加入，並利用 TOPCOUNT™ 伽瑪計數器 (Packard) 進行 10 分鐘計數。選擇提供小於或等於最大結合濃度的 20% 的各種 Fab 的濃度以用於競爭性結合測定中。

【0198】 根據另一情況， $K_D$  使用 BIACORE® 表面電漿子共振測定法測得。例如，使用 BIACORE®-2000 或 BIACORE®-3000 (BIACORE®, Inc., Piscataway, NJ) 的測定，是以固定的抗原 CM5 晶片在約 10 個反應單位 (RU) 於 25°C 下進行。在一種情況下，根據供應商的說明，用 N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)-碳二亞胺鹽酸鹽 (EDC) 和 N-羥基丁二醯亞胺 (NHS) 活化羧甲基化葡聚糖生物感測器晶片 (CM5, BIACORE®, Inc.)。用 10 mM 醋酸鈉 (pH 4.8) 將抗原稀釋至 5  $\mu\text{g/mL}$  (約 0.2  $\mu\text{M}$ )，然後以 5  $\mu\text{L/min}$  的流速注入，以獲得大約 10 反應單位 (RU) 的偶合蛋白。注入抗原後，注入 1 M 乙醇胺以封閉未反應的基團。在動力學測量中，將 Fab 之兩倍連續稀釋液 (0.78 nM 至 500 nM) 在 25 °C 下以約 25  $\mu\text{L/min}$  的流速注入含 0.05% 聚山梨糖醇酯 20 (TWEEN-20®) 界面活性劑 (PBST) 的 PBS 中。透過同時擬合結合和解離感測圖，使用簡單的一對一 Langmuir 結合模型 (BIACORE® 評估軟體版本 3.2) 計算結合速率 ( $k_{\text{on}}$ ) 和解離速率 ( $k_{\text{off}}$ )。平衡解離常數 ( $K_D$ ) 藉由  $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$  比率計算得出。參見例如：Chen 等人，*J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。如果藉由上述表面電漿子共振測定法測得的結合率 (on-rate) 超過  $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ，則可以使用螢光淬滅技術測定結合率，該技術可測量 25 °C 下 PBS (pH 7.2) 中的 20 nM 抗原抗體 (Fab 形式) 在存在濃度升高的抗原的情況下螢光發射強度的增加或減少 (激發波長 = 295 nm；發射波長 = 340 nm，帶通 16 nm)，該抗原濃度可藉由分光光度計諸如停流分光光度計 (Aviv Instruments) 或帶有攪拌比色皿的 8000 系列 SLM-AMINCO™ 分光光度計 (ThermoSpectronic) 測得。

## 2. 抗體片段

【0199】 在某些情況下，本文提供之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體是抗體片段。抗體片段包括但不限於 Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、Fv 和 scFv 片段以及下文所述之其他片段。關於某些抗體片段的綜述，參見 Hudson 等人，*Nat.*

*Med.* 9:129-134 (2003)。關於 scFv 片段的綜述，參見例如 Pluckthün, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第 113 卷, Rosenberg 及 Moore 編, Springer-Verlag, New York, 第 269-315 頁 (1994); 亦可參見 WO 93/16185; 及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。為了討論 Fab 和 F(ab')<sub>2</sub> 片段, 該片段包含挽救受體結合抗原決定位殘基並具有增加的活體內半衰期, 參見美國專利號 5,869,046。

【0200】雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點 (其可係二價或雙特異性的) 之抗體片段。參見例如, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson 等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 及 Hollinger 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)。Hudson 等人 (*Nat. Med.* 9: 129-134, 2003) 中亦描述了三功能抗體 (Triabodies) 及四功能抗體 (tetrabodies)。

【0201】單域抗體為包含抗體之全部或部分重鏈可變域或抗體之全部或部分輕鏈可變域的抗體片段。在某些情況下, 單域抗體為人單域抗體 (Domantis, Inc., Waltham, MA; 參見例如, 美國專利號 6,248,516 B1)。

【0202】抗體片段可藉由各種技術製造, 包括但不限於如本文描述的完整抗體之蛋白水解消化以及重組宿主細胞 (例如, 大腸桿菌或噬菌體) 之產生。

### 3. 嵌合和人源化抗體

【0203】在某些情況下, 本文提供之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體是嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如, 美國專利號 4,816,567; 及 Morrison 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855, 1984。在一個實例中, 嵌合抗體包含非人可變區 (例如, 來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物如猴的可變區) 及人恆定區。在另一個實例中, 嵌合抗體為「類別轉換」抗體, 其中類或子類相比於其親代抗體已發生變更。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

在某些情況下，嵌合抗體為人源化抗體。通常，非人抗體為人源化抗體以降低對人的免疫原性，同時保留親代非人抗體之特異性及親和力。通常，人源化抗體包含一個或多個可變域，其中 HVR 如 CDR (或其部分) 來源於非人抗體，並且 FR (或其部分) 來源於人抗體序列。人源化抗體視情況將包含人恆定區之至少一部分。在一些情況下，人源化抗體中的一些 FR 殘基經來自非人抗體 (例如，衍生 HVR 殘基之抗體) 之對應殘基取代，以例如，恢復或改善抗體特異性或親和力。

【0204】 人源化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008) 中，並且進一步描述於例如：Riechmann 等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人，*Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；U.S.專利第 5,821,337、7,527,791、6,982,321 和 7,087,409 號；Kashmiri 等人，*Methods* 36:25-34 (2005) (具體描述了決定區 (SDR) 接枝)；Padlan，*Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述了「表面重塑」)；Dall'Acqua 等人，*Methods* 36:43-60 (2005) (描述了「FR 改組」)；Osborn 等人，*Methods* 36:61-68 (2005)；及 Klimka 等人，*Br. J. Cancer*，83:252-260 (2000) (描述了 FR 改組的「導向選擇」法)。

【0205】 可以用於人源化的人框架區域包括但不限於：使用「最佳匹配」方法選擇的框架區 (參見例如 Sims 等人 *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於輕鏈或重鏈可變區的特定子群的人抗體的共通序列的框架區 (參見例如：Carter 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，89: 4285 (1992)；及 Presta 等人 *J. Immunol.*，151: 2623 (1993))；人成熟的 (體細胞突變) 框架區或人種系框架區 (參見例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13: 1619-1633 (2008))；以及來源於篩選 FR 庫的框架區 (參見例如：Baca 等人，*J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684 (1997)；及 Rosok 等人，*J. Biol. Chem.* 271: 22611-22618 (1996))。

#### 4. 人抗體

【0206】 在某些情況下，本文提供之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體是人類抗體。可使用此領域中所公知的各種技術生產人抗體。人抗體一般性描述於：van Dijk 和 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)；及 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20: 450-459 (2008)。

【0207】 可透過對轉基因動物投予免疫原來製備人抗體，該轉基因動物已被修飾以響應於抗原攻擊而產生完整的人抗體或具有人可變區的完整抗體。此等動物通常包含全部或部分人免疫球蛋白基因座，其取代內源性免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合到動物的染色體中。在此等轉基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座通常已被滅活。有關從轉基因動物中獲得人抗體的方法的綜述，參見 Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。另見例如：美國專利號 6,075,181 和 6,150,584 (描述了 XENOMOUSE™ 技術)；美國專利號 5,770,429 (描述了 HuMab® 技術)；美國專利號 7,041,870 (描述了 K-M MOUSE® 技術)；及美國專利申請公開號 US 2007/0061900 (描述了 VelociMouse® 技術)。由此等動物產生的來源於完整抗體的人可變區可被進一步修飾，例如透過與不同的人恆定區結合來修飾。

【0208】 人類抗體也可透過基於融合瘤的方法進行製備。用於生產人單株抗體的人骨髓瘤和小鼠-人異源骨髓瘤細胞株已有描述。(參見例如：Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984)；Brodeur 等人, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)；及 Boerner 等人, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)。) 透過人 B 細胞融合瘤技術產生的人抗體也描述於 Li 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)。其他方法包括描述於例如以下文獻中的那些：美國專利號 7,189,826 (描述了由融合瘤細胞株生產單株人 IgM 抗體)，及 Ni, *Xiandai Mianyixue*,

26(4):265-268 (2006) (描述了人-人融合瘤)。人融合瘤技術 (Trioma 技術) 也描述於以下文獻中：Vollmers 和 Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005)；及 Vollmers 和 Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)。

【0209】 人抗體也可以藉由分離選自人源性噬菌體展示庫的 Fv 選殖株可變域序列來產生。然後可以將此等可變域序列與所需的人恆定域結合。下文描述了自抗體文庫中選擇人抗體的技術。

### 5. 來源於文庫之抗體

【0210】 本發明之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可藉由篩選組合庫中有所需一種或多種活性的抗體進行分離。例如，此領域中所知的多種方法用於產生噬菌體展示庫並篩選此等庫中有所需之結合特性的抗體。此等方法綜述於例如：Hoogenboom 等人，收錄於 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ，2001) 中，並且進一步描述於例如：McCafferty 等人 *Nature* 348:552-554；Clackson 等人 *Nature* 352: 624-628 (1991)；Marks 等人 *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Marks 和 Bradbury，收錄於 *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo 主編，Human Press，Totowa，NJ，2003)；Sidhu 等人 *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee 等人 *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004)；及 Lee 等人 *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004)。

【0211】 在某些噬菌體展示方法中，透過聚合酶鏈鎖反應 (PCR) 分別選殖 VH 和 VL 基因庫，並在噬菌體庫中隨機重組，然後可按照以下文獻所述之方法篩選抗原結合噬菌體：Winter 等人，*Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)。噬菌體通常以單鏈 Fv (scFv) 片段或 Fab 片段展示抗體片段。來自免疫

源的庫無需構建融合瘤即可向免疫原提供高親和力抗體。可替代地，可以在不進行任何免疫作用的情況下選殖天然譜系(例如，來自人)以向各種非自身以及自身抗原提供抗體的單一來源，如 Griffiths 等人在 *EMBO J.* 12: 725-734 (1993) 中所述。最後，還可以透過選殖幹細胞中未重排的 V 基因片段，並使用包含隨機序列的 PCR 引子來編碼高變異性 CDR3 區域並在體外完成重排，由此合成天然庫，如 Hoogenboom 和 Winter 在 *J. Mol. Biol.* , 227: 381-388 (1992) 中所述。描述人抗體噬菌體庫的專利公開包括例如：美國第 5,750,373 號專利及美國專利公開號 2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936、and 2009/0002360。

【0212】從人抗體庫中分離得到的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體或抗體片段在本文中視為人抗體或人抗體片段。

#### 6. 抗體變異體

【0213】在某些情況下，考慮了本發明之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之胺基酸序列變異體。如本文所詳述，可基於期望的結構及功能特性來優化抗 TIGIT 拮抗劑抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑抗體(例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體)及/或抗 VEGF 抗體。例如，可能希望改善抗體的結合親和力及/或其他生物學特性。可藉由將適當的修飾引入編碼抗體之核苷酸序列中，或藉由肽合成來製備抗體之胺基酸序列變異體。此類修飾包括例如在抗體之胺基酸序列內的殘基之刪除及/或插入及/或取代。可實施缺失、插入和取代之任意組合以得到最終構建體，前提條件是最終構建體具有所需之特徵，例如，抗原結合特徵。

##### 1. 取代、插入和缺失變異體

【0214】在某些情況下，提供了具有一個或多個胺基酸取代的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體。取代誘變的所關注位點包括 HVR 和 FR。保守性替換列於表 3 之「優選取代」標題下。表 3 中之「例示性取代」標題下提供了更

多實質性變更，並且下文將參考胺基酸側鏈類別進行進一步描述。可將胺基酸取代引入所關注抗體中，並篩選具有所需活性之產物，例如，保留/改善的抗原結合特徵、降低的免疫原性或改善的 ADCC 或 CDC。

**表 3. 例示性和較佳胺基酸取代**

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Ala (A)	Val ; Leu ; Ile	Val
Arg (R)	Lys ; Gln ; Asn	Lys
Asn (N)	Gln ; His ; Asp ; Lys ; Arg	Gln
Asp (D)	Glu ; Asn	Glu
Cys (C)	Ser ; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn ; Glu	Asn
Glu (E)	Asp ; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn ; Gln ; Lys ; Arg	Arg
Ile (I)	Leu ; Val ; Met ; Ala ; Phe ; 正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸 ; Ile ; Val ; Met ; Ala ; Phe	Ile
Lys (K)	Arg ; Gln ; Asn	Arg
Met (M)	Leu ; Phe ; Ile	Leu
Phe (F)	Trp ; Leu ; Val ; Ile ; Ala ; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val ; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr ; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp ; Phe ; Thr ; Ser	Phe
Val (V)	Ile ; Leu ; Met ; Phe ; Ala ; 正白胺酸	Leu

**【0215】** 胺基酸可根據常見的側鏈特性進行分組：



- (1) 疏水性：正白胺酸，Met，Ala，Val，Leu，Ile；
- (2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp，Glu；
- (4) 鹼性：His，Lys，Arg；
- (5) 影響鏈取向之殘基：Gly，Pro；
- (6) 芳香族：Trp，Tyr，Phe。

【0216】非保守取代需要將這些類別中之一類的成員交換為另一類的成員。

【0217】一種類型的取代變異體涉及取代親代抗體（例如，人源化或人類抗體）之一個或多個高度可變區殘基。通常，選擇用於進一步研究之所得變異體將相對於親代抗體在某些生物學特性（例如提高親和性、降低免疫原性）上具有修飾（例如，改善）及/或基本上保留親代抗體之某些生物學特性。例示性取代變異體是親和性成熟的抗體，其可以方便地產生，例如，使用基於噬菌體展示的親和性成熟技術，例如本文所述的那些。簡言之，一個或多個 HVR 殘基發生突變，並且變異體抗體在噬菌體上展示並篩選出特定的生物學活性（例如，結合親和性）。

【0218】可以在 HVR 中進行更改（例如，取代），以改善抗體親和力。此等修改可以在 HVR「熱點」中進行，即由密碼子編碼的殘基在體細胞成熟過程中經歷高頻率突變（參見例如 Chowdhury，*Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)) 及/或與抗原接觸的殘基，並測試所得變異體 VH 或 VL 之結合親和力。藉由構築二級文庫且自其中重新選擇以實現親和力成熟已描述於例如 Hoogenboom 等人 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人編，Human Press, Totowa, NJ, (2001)) 中。在親和力成熟之一些情況下，藉由多種方法（例如，易錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸定點突變）將多樣性引入選擇用於成

熟的變異基因中。然後創建第二庫。然後篩選該庫，以識別具有所需之親和力的任何抗體變異體。引入多樣性的另一種方法是 HVR 定向方法，其中將若干 HVR 殘基（例如，每次 4-6 個殘基）隨機分組。可藉由例如，丙胺酸掃描誘變或建模以特異性識別參與抗原結合的 HVR 殘基。特別地，CDR-H3 和 CDR-L3 經常成為靶點。

【0219】在某些情況下，在一個或多個 HVR 內可能發生取代、插入或缺失，只要此等修改不顯著降低抗體以結合抗原的能力即可。例如，可在 HVR 中實施基本上不降低結合親和力的保守修改（例如，本文所提供之保守性替換）。例如，此等修改可能在 HVR 中之抗原接觸殘基之外。在上文提供之 VH 和 VL 序列變異體的某些情況下，每個 HVR 均未改變，或包括不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0220】如 Cunningham 和 Wells (1989) (*Science*, 244: 1081-1085) 所述，用於識別可能誘變的抗體殘基或區域的一種有用的方法稱為「丙胺酸掃描誘變」。在該方法中，識別殘基或標靶殘基組（例如，帶電荷的殘基，如 Arg、Asp、His、Lys 和 Glu），並用中性或帶負電荷的胺基酸（例如，丙胺酸或聚丙胺酸）取代以確定抗體與抗原之交互作用是否受到影響。可在胺基酸位置引入更多取代，表明對初始取代具有良好的功能靈敏度。可替代地或另外地，可使用抗原-抗體複合物之晶體結構來識別抗體與抗原之間的接觸點。此等接觸殘基和鄰近殘基可靶向或消除為取代的候選物。可篩選變異體以確定它們是否包含所需之特性。

【0221】胺基酸序列插入包括胺基及/或羧基末端融合體之長度，從一個殘基到包含一百個或更多殘基之序列，以及單個或多個胺基酸殘基的序列內插入。末端插入的實例包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子之其他插

入變異體包括與抗體的 N 端或 C 端融合的酶（例如，對於 ADEPT）或提高抗體血清半衰期之多肽。

*b. 醣基化變異體*

【0222】 在某些情況下，可改變本發明之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體以增加或減少抗體醣基化之程度。本發明的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體中添加或缺失醣基化位點可透過改變胺基酸序列以使得產生或去除一個或多個醣基化位點而方便地達成。

【0223】 當抗體包含 Fc 區域時，可改變與其相連的碳水化合物。哺乳動物細胞產生的天然抗體通常包含支化的雙天線型寡醣，其通常透過 N 鍵連接至 Fc 區 CH2 域之 Asn297。例如參見 Wright 等人，*TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露醣、N-乙醯基葡醣胺 (GlcNAc)、半乳糖及唾液酸以及在雙觸角寡醣結構之「莖」中附接至 GlcNAc 的岩藻醣。在一些情況下，對本發明之抗體中的寡醣進行修飾，以產生具有某些改善之特性的抗體變異體。

【0224】 在一種情況下，提供具有缺少 (直接或間接地) 連接至 Fc 區域之岩藻醣之碳水化合物結構的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體。例如，此等抗體中的岩藻醣含量可為 1% 至 80%、1% 至 65%、5% 至 65% 或 20% 至 40%。藉由計算 Asn297 醣鏈中岩藻醣的平均含量來測定岩藻醣相對於藉由 MALDI-TOF 質譜術測得的連接至 Asn 297 的所有醣結構（例如，複合物、雜合和高甘露醣結構）的總和之含量，例如，WO 2008/077546 中所述。Asn297 係指位於 Fc 區域位置 297 附近之天冬醯胺殘基 (Fc 區域殘基的 EU 編號)；但是，Asn297 也可以位於位置 297 上游或下游大約  $\pm 3$  個胺基酸處，即由於抗體之微小序列變化而介於位置 294 和 300 之間。此類岩藻醣基化變異體可具有改善的 ADCC 功能。參見例如美國專利公開第 US 2003/0157108 (Presta, L.)；US

2004/0093621 號 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。與「去岩藻醣基化」或「岩藻醣缺乏」抗體變異體相關的出版物示例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki 等人，*J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生去岩藻醣基化抗體之細胞株的實例包括缺乏蛋白質岩藻醣基化之 Lec13 CHO 細胞 (Ripka 等人，*Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請號 US 2003/0157108 A1，Presta, L；及 WO 2004/056312 A1，Adams 等人，尤其是在實例 11 中)；和敲除細胞株，諸如敲除  $\alpha$ -1,6-岩藻醣基轉移酶基因 *FUT8* 的 CHO 細胞 (參見例如 Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y. 等人，*Biotechnol. Bioeng.* 94(4):680-688 (2006)；及 WO2003/085107)。

【0225】鑑於上述，在一些情況下，本發明之方法涉及在分次劑量遞增給藥方案的背景下向個體投予包含非醣基化位點突變的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體。在一些情況下，配醣基化位點突變減少抗體之效應子功能。在一些情況下，配醣基化位點突變為取代突變。在一些情況下，抗體包含 Fc 區域的一個取代突變，其減少了效應子功能。在一些情況下，取代突變位於胺基酸殘基 N297、L234、L235 及/或 D265 (EU 編號) 處。在一些情況下，取代突變選自由以下所組成之群組：N297G、N297A、L234A、L235A、D265A 及 P329G (EU 編號)。在一些情況下，取代突變位於胺基酸殘基 N297 (EU 編號) 處。在一個優選情況下，取代突變為 N297A (EU 編號)。在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代

突變 (EU 編號)。在一些實施例中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體的抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 和 N297G 取代突變 (EU 編號)。在一些實施例中，(a) 該抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代突變及 (b) 該抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

【0226】進一步提供具有二等分之寡醣之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體，例如其中連接至抗體之 Fc 區的雙天線型寡醣被 GlcNAc 一分為二。此等抗體變異體可具有減少的岩藻醣基化及/或改善的 ADCC 功能。此等抗體變異體的實例描述於例如：WO 2003/011878 (Jean-Mairet 等人)；美國專利第 6,602,684 號 (Umana 等人)；及 US 2005/0123546 (Umana 等人)。還提供了在寡醣上具有至少一個連接至 Fc 區之半乳糖殘基的抗體變異體。此等抗體變異體可具有改善的 CDC 功能。此等抗體變異體描述於例如 WO 1997/30087 (Patel 等人)、WO 1998/58964 (Raju, S.) 及 WO 1999/22764 (Raju, S.) 中。

### *c. Fc 區變異體*

【0227】在某些情況下，可將一個或多個胺基酸修飾引入抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之 Fc 區，由此產生 Fc 區變異體 (參見例如 US 2012/0251531)。Fc 區域變異體可包含人 Fc 區域序列 (例如，人 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區域)，其在一個或多個胺基酸位置包含胺基酸修飾 (例如，取代)。

【0228】在某些情況下，本發明考慮了一種具有一部分但非全部效應子功能的抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體變異體，使其成為以下應用中所需之候選物：其中抗體活體內半衰期很重要，但某些效應子功能 (諸如補體及 ADCC) 為不必要或有害的。可實施活體外及/或活體內細胞毒性測定，以確認 CDC 及/或 ADCC 活性之下降/耗竭。例如，可實施 Fc 受體 (FcR) 結合測定，以確保抗體

缺乏 FcγR 結合 (因此可能缺乏 ADCC 活性), 但保留 FcRn 結合能力。介導 ADCC 之初代細胞 NK 細胞僅表現 Fc(RIII), 而單核細胞則表現 Fc(RI、Fc(RII) 及 Fc(RIII)。FcR 在造血細胞上之表現匯總於 Ravetch 和 Kinet 的論文 (*Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)) 之第 464 頁的表 3 中。用於評估所關注分子之 ADCC 活性的活體外測定之非限制性實例描述於美國專利第 5,500,362 號中 (參見例如 Hellstrom, I. 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 和 Hellstrom, I. 等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (參見 Bruggemann, M. 等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。可替代地, 可採用非放射性分析方法 (參見例如: 用於流式細胞分析技術的 ACTI™ 非放射性細胞毒性測定 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; 及 CYTOTOX 96® 非放射性細胞毒性測定 (PROMEGA®, Madison, WI)。用於此等測定的有用的效應細胞包括外周血單核細胞 (PBMC) 及自然殺手 (NK) 細胞。可替代地或另外地, 可在例如 Clynes 等人在 *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95: 652-656 (1998) 中揭示的動物模型中在活體內評估所關注分子之 ADCC 活性。還可實施 C1q 結合測定以確認該抗體無法結合 C1q 並因此缺乏 CDC 活性。參見例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中的 C1q 和 C3c 結合 ELISA。為了評估補體活化, 可以進行 CDC 測定 (參見, 例如, Gazzano-Santoro 等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. 等人, *Blood*.101:1045-1052 (2003); 及 Cragg, M.S. 和 M.J. Glennie *Blood*.103:2738-2743 (2004))。FcRn 結合和活體內清除率/半衰期測定也可使用本領域中已知的方法進行 (參見例如, Petkova, S.B. 等人 *Int'l. Immunol.* 18(12): 1759-1769, 2006)。

【0229】效用功能下降的抗體包括一個或多個 Fc 區域殘基 238、265、269、270、297、327 和 329 被取代之抗體 (美國專利號 6,737,056 和 8,219,149)。此等 Fc 突變體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 及 327 中的

兩個或更多個位置具有取代的 Fc 突變體，包括所謂的「DANA」 Fc 突變體，其中殘基 265 和 297 被丙胺酸取代（美國專利第 7,332,581 號及第 8,219,149 號）。

【0230】 在某些情況下，抗體中野生型人 Fc 區域 329 位的脯胺酸被甘胺酸或精胺酸或胺基酸殘基取代，足以破壞脯胺酸在 Fc/Fc $\gamma$  受體界面內的脯胺酸夾心結構，該界面形成於 Fc 的脯胺酸 329 和 Fc $\gamma$ RIII 的色胺酸殘基 Trp 87 和 Trp 110 之間 (Sondermann 等人：Nature 406，267-273 (2000 年 7 月 20 日))。在某些情況下，抗體包含至少一個更多胺基酸取代。在一種情況下，更多胺基酸取代為 S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D 或 P331S，並且在另一種情況下，至少一個更多胺基酸取代為 IgG1 Fc 區域的 L234A 和 L235A 或人 IgG4 Fc 區域的 S228P 和 L235E (參見如 US 2012/0251531)；並且在另一種情況下，至少一個更多胺基酸取代為人 IgG1 Fc 區域的 L234A 和 L235A 及 P329G。

【0231】 其中描述了某些與 FcR 的結合能力得到改善或減弱的抗體變異體。(參見例如，美國專利號 6,737,056；WO 2004/056312 及 Shields 等人，*J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0232】 在某些情況下，抗體變異體包含具有一個或多個胺基酸取代的 Fc 區域，這些取代改善了 ADCC，例如，Fc 區域的位置 298、333 及/或 334 (殘基的 EU 編號) 處之取代。

【0233】 在一些情況下，在 Fc 區中進行修改，得到修改 (即改善或減少) 之 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性 (CDC)，例如，美國專利號 6,194,551、WO 99/51642 及 Idusogie 等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000) 所述。

【0234】 具有更長半衰期並改善了與新生兒 Fc 受體 (FcRn) (其負責將母體 IgG 轉移給胎兒，見 Guyer 等人 *J. Immunol.* 117: 587 (1976) 和 Kim 等人 *J.*

*Immunol.* 24: 249 (1994)) 之結合的抗體描述於 US2005/0014934A1 (Hinton 等人) 中。那些抗體包含其中具有一個或多個取代之 Fc 區，其改善了 Fc 區與 FcRn 之結合。此等 Fc 變異體包括在一個或多個 Fc 區殘基上發生取代之 Fc 變異體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424 或 434，例如，Fc 區殘基 434 之取代 (美國專利號 7,371,826)。

【0235】另參見 Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利號 5,648,260；美國專利號 5,624,821；及 WO 94/29351 涉及 Fc 區變異體的其他實例。

【0236】在一些態樣中，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含 Fc 區，其包含 N297G 突變 (EU 編號)。

【0237】在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中該一個或多個重鏈恆定域選自：第一 CH1 (CH<sub>1</sub><sub>1</sub>) 域、第一 CH2 (CH<sub>2</sub><sub>1</sub>) 域、第一 CH3 (CH<sub>3</sub><sub>1</sub>) 域、第二 CH1 (CH<sub>1</sub><sub>2</sub>) 域、第二 CH2 (CH<sub>2</sub><sub>2</sub>) 域及第二 CH3 (CH<sub>3</sub><sub>2</sub>) 域。在一些情況下，所述一個或多個重鏈恆定域中的至少一個與另一個重鏈恆定域配對。在一些情況下，CH<sub>3</sub><sub>1</sub> 和 CH<sub>3</sub><sub>2</sub> 結構域分別包含一個突起或空腔，其中，CH<sub>3</sub><sub>1</sub> 結構域中的突起或空腔分別位於 CH<sub>3</sub><sub>2</sub> 結構域的空腔或突起中。在一些情況下，CH<sub>3</sub><sub>1</sub> 和 CH<sub>3</sub><sub>2</sub> 結構域在該隆凸和空腔之間的界面處相接。在一些情況下，CH<sub>2</sub><sub>1</sub> 和 CH<sub>2</sub><sub>2</sub> 結構域分別包含一個突起或空腔，其中，CH<sub>2</sub><sub>1</sub> 結構域中的突起或空腔分別位於 CH<sub>2</sub><sub>2</sub> 結構域的空腔或突起中。在其他情況下，CH<sub>2</sub><sub>1</sub> 和 CH<sub>2</sub><sub>2</sub> 結構域在該隆凸和空腔之間的界面處相接。在一些情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體為 IgG1 抗體。

#### d. 半胱氨酸工程化抗體變異體



【0238】在某些情況下，希望產生半胱胺酸工程化抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，例如，「thioMAbs」，其中抗體的一個或多個殘基被半胱胺酸殘基取代。在特定情況下，取代殘基出現在抗體之可進入的位點。透過用半胱胺酸取代那些殘基，反應性硫醇基團由此被定位在抗體之可進入的位點，並可用於使抗體與其他部分 (例如藥物部分或連接子-藥物部分) 結合，以形成免疫結合物，如本文進一步所述。在某些情況下，以下任何一個或多個殘基被半胱胺酸取代：輕鏈的 V205 (Kabat 編號)；重鏈的 A118 (EU 編號)；及重鏈 Fc 區的 S400 (EU 編號)。半胱胺酸工程化抗體可按照例如，美國專利號 7,521,541 所述之方法產生。

*e. 抗體衍生物*

【0239】在某些情況下，本文提供之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體被進一步修飾以包含本領域已知且容易獲得的額外非蛋白質部分。適用於抗體之衍生化的部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇 (PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙醇醇、聚乙基吡咯啉酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸 (均聚物或隨機共聚物) 以及葡聚糖或聚(n-乙基吡咯啉酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烷化多元醇 (例如甘油)、聚乙醇醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其水中之穩定性而可能在製造中具有優勢。該聚合物可具有任何分子量，且可聚支鏈或無支鏈。連接至抗體的聚合物之數量可以變化，並且如果連接的聚合物超過一種，則它們可以為相同或不同之分子。通常，用於衍生化的聚合物之數量和/或類型可基於以下考慮因素來確定，這些考慮因素包括但不限於待改善之抗體的特定性質或功能、抗體衍生物是否將用於指定條件下的治療中等。

【0240】在另一種情況下，提供了可藉由暴露於輻射而選擇性加熱之抗體和非蛋白質部分的結合物。在一種情況下，非蛋白質部分是碳奈米管 (Kam 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。輻射可具有任何波長，並且包括但不限於不損害普通細胞但是將非蛋白質部分加熱至接近抗體-非蛋白質部分的細胞被殺死之溫度的波長。

### 7. 重組生產方法

【0241】本發明之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可以使用重組方法和組成物產生，例如，如美國專利第 4,816,567 號中所述，該專利以引用方式全文併入本文。

【0242】為了重組產生抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，分離編碼抗體的核酸，並將其插入載體中，以在宿主細胞中進一步選殖及/或表現。此等核酸可藉由習用方法 (例如，使用能夠與編碼抗體重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針) 輕易地分離並定序。

【0243】適用於選殖或表現編碼抗體之載體的宿主細胞包括本文所述之原核或真核細胞。例如，抗體可能在細菌中產生，特別是在無需醮基化和 Fc 效應功能的情況下。有關抗體片段和多肽在細菌中之表現，參見例如美國第 5,648,237、5,789,199 和 5,840,523 號專利。(另見 Charlton，*Methods in Molecular Biology*，第 248 卷 (B.K.C. Lo 主編，Humana Press，Totowa，NJ，2003)，第 245-254 頁，其中描述了抗體片段在大腸桿菌中之表現。) 在表現後，抗體可與細菌細胞糊中的可溶性部分分離，並可經過進一步純化。

【0244】除原核生物以外，真核微生物 (諸如絲狀真菌或酵母菌) 亦為合適的抗體編碼載體的選殖或表現宿主，包括其醮基化途徑已被「人源化」之真菌和酵母菌株，由此導致具有部分或完全人醮基化模式的抗體的產生。參見：

Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004); 及 Li 等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0245】用於表現醣基化抗體的合適的宿主細胞也來源於多細胞生物(無脊椎動物和脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別出許多桿狀病毒毒株,其可與昆蟲細胞聯合使用,尤其用於轉染草地貪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 細胞。

【0246】植物細胞培養物亦可以用作宿主。參見例如美國專利號 5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978 及 6,417,429 (描述了在基因轉殖植物中生產抗體的 PLANTIBODIES™ 技術)。

【0247】脊椎動物細胞也可用作宿主。例如,可使用適於在懸浮液中生長的哺乳動物細胞株。可用的哺乳動物宿主細胞株的其他實例包括:由 SV40 (COS-7) 轉化的猴腎 CV1 系;人胚胎腎系(如 Graham 等人, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977) 中所述之 293 或 293 細胞);幼地鼠腎細胞 (BHK);小鼠睪丸支持細胞(如 Mather, *Biol. Reprod.* 23: 243-251 (1980) 中所述之 TM4 細胞);猴腎細胞 (CV1);非洲綠猴腎細胞 (VERO-76);人子宮頸癌細胞 (HELA);犬腎細胞 (MDCK);Buffalo 大鼠肝細胞 (BRL 3A);人肺細胞 (W138);人肝細胞 (Hep G2);小鼠乳腺腫瘤 (MMT 060562);TRI 細胞(如 Mather 等人, *Annals N.Y.Acad. Sci.* 383:44-68 (1982) 所述);MRC 5 細胞;及 FS4 細胞。其他可用的哺乳動物宿主細胞株包括中華倉鼠卵巢 (CHO) 細胞,包括 DHFR<sup>-</sup> CHO 細胞 (Urlaub 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980));及骨髓瘤細胞株,例如 Y0、NS0 和 Sp2/0。有關某些適用於抗體生產的哺乳動物宿主細胞株的綜述,參見例如:Yazaki 和 Wu, *Methods in Molecular Biology*, 第 248 卷 (B.K.C. Lo 主編, Humana Press, Totowa, NJ), 第 255-268 頁 (2003)。

## 8. 免疫結合物

【0248】本發明亦提供包含抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之免疫結合物，其結合至一種或多種細胞毒性劑，諸如化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素 (例如，來源於細菌、真菌、植物或動物之蛋白毒素、酶活性毒素或其片段) 或放射性同位素。

【0249】在一些情況下，免疫結合物是一種抗體-藥物結合物 (ADC)，其中抗體與一種或多種藥物復合，該藥物包括但不限於美登木素生物鹼 (參見美國專利號 5,208,020 和 5,416,064 及歐洲專利 EP 0 425 235 B1)；澳瑞他汀諸如單甲基澳瑞他汀藥物部分 DE 和 DF (MMAE 和 MMAF) (參見美國專利號 5,635,483、5,780,588 和 7,498,298)；尾海兔素；加利車黴素(calicheamicin)或其衍生物 (參見美國專利號 5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001 和 5,877,296；Hinman 等人, *Cancer Res.* 53: 3336-3342 (1993)；及 Lode 等人, *Cancer Res.* 58: 2925-2928 (1998))；蔥環類藥物，諸如道諾黴素或多柔比星 (參見 Kratz 等人, *Current Med. Chem.* 13: 477-523 (2006)；Jeffrey 等人, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16: 358-362 (2006)；Torgov 等人, *Bioconj. Chem.* 16: 717-721 (2005)；Nagy 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 829-834 (2000)；Dubowchik 等人, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12: 1529-1532 (2002)；King 等人, *J. Med. Chem.* 45: 4336-4343 (2002)；及美國專利號 6,630,579)；胺甲蝶呤；長春地辛；紫杉烷類，諸如多西他賽、紫杉醇、拉洛紫杉醇、特賽紫杉醇及奧他紫杉醇；單端孢黴烯；及 CC1065。

【0250】在另一種情況下，免疫結合物包含與酶活性毒素或其片段結合之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體，該酶活性毒素或其片段包括但不限於白喉 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈 (來源於銅綠假單胞菌)、蓖麻毒蛋白 A 鏈、相思子毒素 A 鏈、莫迪素 A 鏈(modeccin A chain)、 $\alpha$ -八疊球菌、油桐蛋白、香石竹毒蛋白、美洲商陸蛋白 (PAPI、PAPII 和 PAP-S)、苦瓜

抑制劑、瀉果素(curcin)、巴豆毒素(crotonin)、肥皂草抑制劑(*Saponaire officinalis* inhibitor)、白樹毒素(gelonin)、米托菌素(mitogellin)、局限曲菌素(restrictocin)、酚黴素(phenomycin)、伊諾黴素(enomycin)和新月毒素。

【0251】在另一種情況下，免疫結合物 (immunoconjugate) 包含結合至放射性原子以形成放射性結合物之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體。在另一個實施例中，多種放射性同位素可用於產生放射性結合物。實例包括  $^{211}\text{At}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{212}\text{Pb}$  之放射性同位素。當放射性共軛物用於檢測時，它可能包含用於閃爍顯像研究之放射性原子，例如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  或  $^{123}\text{I}$ ，或用於核磁共振 (NMR) 成像 (也稱為磁共振成像，MRI) 之自旋標記物，例如碘-123、碘-131、銻-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釷、錳或鐵。

【0252】抗體及細胞毒性劑之複合體可使用多種雙功能蛋白偶聯劑進行製備，該雙功能蛋白偶聯劑諸如 N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯 (SPDP)、琥珀醯亞胺基-4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯 (SMCC)、亞胺基硫烷 (IT)、亞胺基酸酯(imidoester)的雙功能衍生物 (例如己二酸二甲酯鹽酸鹽 (HCl))、活性酯 (例如雙琥珀醯亞胺辛二酸)、醛 (例如戊二醛)、雙疊氮化合物 (例如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物 (例如雙-(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯 (例如甲苯 2,6-二異氰酸酯) 及雙活性氟化合物 (例如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如，蓖麻毒蛋白免疫毒素可按照 Vitetta 等人 (*Science* 238:1098 (1987)) 所述的方法進行製備。用於將放射性核苷酸結合至抗體的一種示例性螯合劑為碳-14 標記的 1-異硫氰酸根合苄基-3-甲基二亞乙基三胺五乙酸 (MX-DTPA)。參見 WO94/11026。連接子可以為促進細胞中細胞毒性藥物釋放的「可切割連接子」。例如，可使用酸不穩定之連接子、對肽酶敏感

之連接子、光不穩定之連接基、二甲基連接子或含二硫鍵之連接子 (Chari 等人, *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); 美國專利號 5,208,020)。

【0253】 本文之免疫複合體或 ADC 明確考慮但不限於此等用交聯劑製得之複合體，該交聯劑包括但不限於可商購獲得 (例如自 Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, IL., U.S.A) 商購獲得) 之 BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 和磺基-SMPB 以及 SVSB (琥珀醯亞胺基-(4-乙烯基)苯甲酸酯)。

#### D. 額外治療劑

【0254】 在一些情況下，本文所述之方法包括將雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與一種或多種其他治療劑 (例如，抗體-藥物結合物 (ADC) 及/或其他化療劑及/或) 組合投予。在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與選自環磷醯胺、阿黴素、利妥昔單抗及強體松的一種或多種額外化學治療劑共同投予。在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與 CHOP 共同投予，其中長春新鹼被 ADC 替代。在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與抗 CD19 抗體、抗 CD19 抗體藥物結合物、抗 CD22 抗體藥物結合物、抗 CD45 抗體藥物結合物及抗 CD32 抗體藥物結合物共同投予。

【0255】 在一些情況下，額外治療劑是抗 CD79b ADC，例如，美國專利第 8,088,378 號中描述之任何抗 CD79b 抗體藥物結合物，該專利以引用方式全文併入本文。在一些情況下，抗 79b 抗體藥物結合物包含含有選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個、或六個高度可變區 (HVR) 的抗 CD79b 結合域：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，

其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列。在一些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物包括抗 79b 結合域，其包含以下所有六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列。在一些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物包含分別含有 SEQ ID NO：39-42 之序列的重鏈框架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者（例如 1、2、3 或 4 者），及/或分別含有 SEQ ID NOs：43-46 之序列的輕鏈框架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者（例如 1、2、3 或 4 者）。在一些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物包含：(a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含 SEQ ID NO：47 之胺基酸序列或與該序列具有至少 90% 序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性）之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含 SEQ ID NO：48 之胺基酸序列或與該序列具有至少 90% 序列同一性（例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性）之胺基酸序列；(c) 如 (a) 中的 VH 域和 (b) 中的 VL 域。因此，在一些情況下，第一結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列。

**【0256】** 在一些情況下，抗 CD79b 抗體與諸如單甲基奧瑞他汀 E (MMAE，即 vedotin) 的毒素連接。在一些情況下，抗 CD79b 抗體藥物結合物是帕羅托珠單抗（免疫球蛋白 G1-κ 奧瑞他汀 (auristatin) E，抗 [智人 CD79b（免疫球蛋白相關之 CD79β）]，與奧瑞他汀 E 結合之人源化單株抗體；γ1 重鏈 (1-447) [人源化 VH（智人 IGHV3-23\*04 (76.50%) -(IGHD)-IGHJ4\*01）

[8.8.10] (1-117) – 智人 IGHG1\*03 (CH1 R120>K (214) (118-215), 鉸鏈 (216-230)、CH2 (231-340)、CH3 (341-445)、CHS (446-447)) (118-447)], (220-218')-二硫鍵, 具有  $\kappa$  輕鏈 (1'-218') [人源化 V-KAPPA (智人 IGKV1-39\*01 (85.90%) -IGKJ1\*01) [10.3.9] (1'-111') -智人 IGKC\*01 (112'-218')]; 二聚體 (226-226":229-229")-雙二硫鍵; 以平均 3 至 4 個半胱胺醯基, 經由可裂解之馬來醯亞胺己醯基-戊醯基-瓜胺酸基-對胺基苄氧基羰基 (mc-val-cit-PABC) 型連接子, 結合至單甲基奧瑞他汀 E (MMAE); 也稱為 RG-7596 或 RO5541077-000) ), 如由國際非專利藥品名稱 (INN) 清單 110 (WHO 藥品資訊, 第 27 卷, 第 4 期, 2016 年, 第 443 頁) 所定義的。帕羅托珠單抗亦稱為 IUPHAR/BPS 編號 8404、KEGG 編號 D10761 或 CAS 登記編號 1313206-42-6。帕羅托珠單抗亦可互換地稱為「帕羅托珠單抗」、「huMA79bv28-MC-vc-PAB-MMAE」或「DCDS4501A」。在一些情況下, 抗 CD79b 抗體或抗 CD79b ADC 包括 SEQ ID NO: 49 之重鏈序列以及 SEQ ID NO: 50 之輕鏈序列。

【0257】 在一些情況下, 額外治療劑是生物修飾劑。在一種情況下, 雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與選自下列的一種或多種生物修飾劑共同投予: BCL-2 抑制劑 (諸如 GDC-0199/ABT-199)、瑞復美 (REVLIMID®)、泊馬度胺 (pomalidomide)、沙利度胺 (thalidomide)、PI3K- $\delta$  抑制劑 (如艾代拉里斯 (idelalisib) (ZYDELIG®))、PD-1 軸結合拮抗劑、tremelimumab (亦稱為 ticilimumab 或 CP-675,206、urelumab (亦稱為 BMS-663513)、MGA271、針對 TGF  $\beta$  的拮抗劑, 例如美替木單抗 (metelimumab) (亦稱為 CAT-192)、蘇木單抗 (fresolimumab) (亦稱為 GC1008)、LY2157299k, 以及表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞 (例如, 細胞毒性 T 細胞或 CTL) 的過繼轉移, 例如包含顯性失活 TGF $\beta$  受體, 例如顯性失活 TGF $\beta$  II 型受體的 T 細胞的過繼轉移。



【0258】 在本文所述之一些方法中，給藥方案可包括投予一種或多種額外治療劑。例如，在特定情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體可以與奧比妥珠單抗 (GAZYVA®) 及/或托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®) 共同投予，其中個體首先被投予奧比妥珠單抗 (GAZYVA®) 及/或托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®)，然後分別投予雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體（例如，個體用奧比妥珠單抗 (GAZYVA®) 及/或托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®) 進行預處理）。在一些情況下，將托珠單抗作為額外治療劑投予是為了減少與 CRS 相關的某些不良反應的影響。在一些情況下，個體用托珠單抗作為針對 CRS 的預防方法進行預治療。在一些情況下，針對 CRS 的預防性治療包括投予托珠單抗及/或阿達木單抗。

【0259】 在一些情況下，額外治療劑為 PD-1 軸結合拮抗劑。在一些情況下，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-1 結合拮抗劑。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體。多種抗 PD-1 抗體可用於本文揭示的方法和用途。在本文之任意情況下，PD-1 抗體可以結合人 PD-1 或其變異體。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為單株抗體。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為選自由以下所組成之群組的抗體片段：Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、scFv 和 (Fab')<sub>2</sub> 片段。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為人源化抗體。在其他情況下，抗 PD-1 抗體為人抗體。例示性抗 PD-1 拮抗劑抗體包括納武利尤單抗 (nivolumab)、帕博利珠單抗、MEDI-0680、PDR001 (spartalizumab)、REGN2810 (西米普利單抗，cemiplimab)、BGB-108、普羅格利單抗 (prolgolimab)、卡瑞利珠單抗 (camrelizumab)、信迪利單抗 (sintilimab)、替雷利珠單抗 (tislelizumab)、特瑞普利單抗 (toripalimab)、多塔利單抗 (dostarlimab)、瑞弗利單抗 (retifanlimab)、薩善利單抗 (sasanlimab)、派安普利單抗 (penpulimab)、CS1003、HLX10、SCT-I10A、zimberelimab、巴替利單抗 (balstilimab)、杰諾單抗 (genolimzumab)、BI 754091、西利單抗

(cetrelimab)、YBL-006、BAT1306、HX008、布格利單抗 (budigalimab)、CX-188、JTX-4014、609A、Sym021、LZM009、F520、SG001、AM0001、ENUM 244C8、ENUM 388D4、STI-1110、AK-103 和 hAb21。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為納武利尤單抗 (CAS 登錄號：946414-94-4)。納武利尤單抗 (Bristol-Myers Squibb/Ono)，亦稱為 MDX-1106-04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558 和 OPDIVO®，是 WO 2006/121168 中所述之抗 PD-1 抗體。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為帕博利珠單抗 (CAS 登錄號：1374853-91-4)。帕博利珠單抗 (Merck)，亦稱為 MK-3475、Merck 3475、派姆單抗、SCH-900475 和 KEYTRUDA®，是 WO 2009/114335 所述之抗 PD-1 抗體。在一些情況下，抗 PD-1 抗體是 MEDI-0680 (AMP-514; AstraZeneca)。MEDI-0680 是人源化 IgG4 抗 PD-1 抗體。在一些情況下，抗 PD-1 抗體是 PDR001 (CAS 註冊號 1859072-53-9; Novartis)。PDR001 是人源化 IgG4 抗 PD-1 抗體，可阻斷 PD-L1 和 PD-L2 與 PD-1 之結合。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為 REGN2810 (Regeneron)。REGN2810 是人抗 PD-1 抗體。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為 BGB-108 (BeiGene)。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為 BGB-A317 (BeiGene)。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為 JS-001 (Shanghai Junshi)。JS-001 是人源化抗 PD-1 抗體。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為 STI-A1110 (Sorrento)。STI-A1110 是人抗 PD-1 抗體。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為 INCSHR-1210 (Incyte)。INCSHR-1210 是人 IgG4 抗 PD-1 抗體。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為 PF-06801591 (Pfizer)。在一些情況下，抗 PD-1 抗體是 TSR-042 (亦稱為 ANB011; Tesaro/AnaptysBio)。在一些情況下，抗 PD-1 抗體為 AM0001 (ARMO Biosciences)。在一些情況下，抗 PD-1 抗體是 ENUM 244C8 (Enumeral Biomedical Holdings)。ENUM 244C8 是抗 PD-1 抗體，可抑制 PD-1 功能而不阻斷 PD-L1 與 PD-1 之結合。在一些情況下，抗 PD-1 抗體是 ENUM 388D4

(Enumeral Biomedical Holdings)。ENUM 388D4 是抗 PD-1 抗體，可競爭性抑制 PD-L1 與 PD-1 之結合。在一些情況下，抗 PD-1 抗體包含 WO 2015/112800、WO 2015/112805、WO 2015/112900、US 20150210769、WO2016/089873、WO 2015/035606、WO 2015/085847、WO 2014/206107、WO 2012/145493、US 9,205,148、WO 2015/119930、WO 2015/119923、WO 2016/032927、WO 2014/179664、WO 2016/106160 和 WO 2014/194302 所述之抗 PD-1 抗體的六個 HVR 序列（例如，三個重鏈 HVR 及三個輕鏈 HVR）及/或重鏈可變域及輕鏈可變域。

**【0260】** 在其他情況下，PD-1 結合拮抗劑是一種免疫黏附素（例如，包含與恆定區（例如，免疫球蛋白序列的 Fc 區域）融合的 PD-L1 或 PD-L2 的胞外或 PD-1 結合部分序列的免疫黏附素）。在其他情況下，PD-1 結合拮抗劑為 AMP-224。AMP-224，亦稱為 B7-DCIg，是 PCT 公開第 WO 2010/027827 號和第 WO 2011/066342 號所述之 PD-L2-Fc 融合可溶性受體。

**【0261】** 在一些情況下，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑。在一些情況下，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體。本文考慮並描述了多種抗 PD-L1 抗體。在本文的任意情況下，分離的抗 PD-L1 抗體可以結合人 PD-L1，例如，UniProtKB/Swiss-Prot 登錄號 Q9NZQ7-1 中所示的人 PD-L1，或其變異體。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體能夠抑制 PD-L1 和 PD-1 之間及/或 PD-L1 和 B7-1 之間的結合。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體為單株抗體。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體為選自由以下所組成之群組的抗體片段：Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 (Fab')<sub>2</sub> 片段。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體為人源化抗體。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體為人抗體。例示性抗 PD-L1 抗體包括阿托珠單抗、MDX-1105、MEDI4736（德瓦魯單抗）、MSB0010718C（阿維魯單抗，avelumab）、SHR-1316、CS1001、恩弗利單抗 (envafolimab)、TQB2450、

ZKAB001、LP-002、CX-072、IMC-001、KL-A167、APL-502、柯希利單抗 (cosibelimab)、洛達利單抗 (lodapolimab)、FAZ053、TG-1501、BGB-A333、BCD-135、AK-106、LDP、GR1405、HLX20、MSB2311、RC98、PDL-GEX、KD036、KY1003、YBL-007、HS-636、LY3300054 (Eli Lilly)、STI-A1014 (Sorrento) 及 KN035 (Suzhou Alphamab)。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體包含可切割部分或連接子，當被切割時（例如，藉由腫瘤微環境中的蛋白酶），該部分或連接子活化抗體抗原結合結構域以使其能夠結合其抗原，例如，藉由除去非結合的空間部分。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體是 CX-072 (CytomX Therapeutics)。在一些情況下，抗 PD-L1 抗體包含 US 20160108123、WO 2016/000619、WO 2012/145493、美國專利號 9,205,148、WO 2013/181634 或 WO 2016/061142 所述之抗 PD-L1 抗體的六個 HVR 序列（例如，三個重鏈 HVR 和三個輕鏈 HVR）和/或重鏈可變域和輕鏈可變域。可用於本發明方法的抗 PD-L1 抗體的實例及其製備方法描述於國際專利申請公開號 WO 2010/077634 和美國專利號 8,217,149，其各自藉由引用的方式以其整體併入本文。

**【0262】** 在一些情況下，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L2 結合拮抗劑。在其他情況下，PD-L2 結合拮抗劑為抗 PD-L2 抗體（例如，人類抗 PD-L2 抗體、人源化抗 PD-L2 抗體或嵌合抗 PD-L2 抗體）。在一些情況下，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏附素。

**【0263】** 在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與利妥昔單抗及/或一種或多種化學治療劑共同投予。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與利妥昔單抗及 CHOP 共同投予。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與利妥昔單抗及 ADC 共同投予。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與利妥昔單抗及 CHOP 共同投予，其中長春新鹼被 ADC 替代。在

一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與選自抗 CD19 抗體藥物結合物、抗 CD22 抗體藥物結合物、抗 CD45 抗體藥物結合物及抗 CD32 藥物結合物之 ADC 共同投予。

【0264】 在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與利妥昔單抗及/或選自下列的一種或多種生物修飾劑共同投予：BCL-2 抑制劑（諸如 GDC-0199/ABT-199）、瑞復美（REVLIMID®）、泊馬度胺、沙利度胺、PI3K- $\delta$  抑制劑（如艾代拉里斯（ZYDELIG®））、PD-1 軸結合拮抗劑、tremelimumab（亦稱為 ticilimumab 或 CP-675,206、urelumab（亦稱為 BMS-663513））、MGA271、針對 TGF  $\beta$  的拮抗劑，例如美替木單抗（亦稱為 CAT-192）、蘇木單抗（亦稱為 GC1008）、LY2157299k，以及表現嵌合抗原受體（CAR）的 T 細胞（例如，細胞毒性 T 細胞或 CTL）的過繼轉移，例如包含顯性失活 TGF $\beta$  受體，例如顯性失活 TGF $\beta$  II 型受體的 T 細胞的過繼轉移。

【0265】 在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與利妥昔單抗、一種或多種化學治療劑及/或選自下列的一種或多種生物修飾劑共同投予：BCL-2 抑制劑（諸如 GDC-0199/ABT-199）、瑞復美（REVLIMID®）、泊馬度胺、沙利度胺、PI3K- $\delta$  抑制劑（如艾代拉里斯（ZYDELIG®））、PD-1 軸結合拮抗劑、tremelimumab（亦稱為 ticilimumab 或 CP-675,206、urelumab（亦稱為 BMS-663513））、MGA271、針對 TGF  $\beta$  的拮抗劑，例如美替木單抗（亦稱為 CAT-192）、蘇木單抗（亦稱為 GC1008）、LY2157299k，以及表現嵌合抗原受體（CAR）的 T 細胞（例如，細胞毒性 T 細胞或 CTL）的過繼轉移，例如包含顯性失活 TGF $\beta$  受體，例如顯性失活 TGF $\beta$  II 型受體的 T 細胞的過繼轉移。

【0266】 在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧比妥珠單抗及/或一種或多種化學治療劑共同投予。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧比妥珠單抗及 CHOP 共同投予。在一種情況下，雙特異性抗

CD20/抗 CD3 抗體與奧比妥珠單抗及 ADC 共同投予。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧比妥珠單抗及 CHOP 共同投予，其中長春新鹼被 ADC 替代。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與選自抗 CD79b 抗體藥物結合物（諸如 US 8,088,378 及/或 US 2014/0030280 中任一項所述之抗 CD79b-MC-vc-PAB-MMAE 或抗 CD79b 抗體藥物結合物或帕羅托珠單抗）、抗 CD19 抗體藥物結合物、抗 CD22 抗體藥物結合物、抗 CD45 抗體藥物結合物和抗 CD32 藥物結合物的 ADC 共同投予。在一種情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧比妥珠單抗及選自下列的一種或多種生物修飾劑共同投予：BCL-2 抑制劑（諸如 GDC-0199/ABT-199）、瑞復美 (REVLIMID®)、泊馬度胺、沙利度胺、PI3K- $\delta$  抑制劑（如艾代拉里斯 (ZYDELIG®)）、PD-1 軸結合拮抗劑、tremelimumab（亦稱為 ticilimumab 或 CP-675,206、urelumab（亦稱為 BMS-663513）、MGA271、針對 TGF  $\beta$  的拮抗劑，例如美替木單抗（亦稱為 CAT-192）、蘇木單抗（亦稱為 GC1008）、LY2157299k，以及表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞（例如，細胞毒性 T 細胞或 CTL）的過繼轉移，例如包含顯性失活 TGF $\beta$  受體，例如顯性失活 TGF $\beta$  II 型受體的 T 細胞的過繼轉移。

【0267】 在一些情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與奧比妥珠單抗及/或選自下列的一種或多種生物修飾劑共同投予：BCL-2 抑制劑（諸如 GDC-0199/ABT-199）、瑞復美 (REVLIMID®)、泊馬度胺、沙利度胺、PI3K- $\delta$  抑制劑（如艾代拉里斯 (ZYDELIG®)）、PD-1 軸結合拮抗劑、tremelimumab（亦稱為 ticilimumab 或 CP-675,206、urelumab（亦稱為 BMS-663513）、MGA271、針對 TGF  $\beta$  的拮抗劑，例如美替木單抗（亦稱為 CAT-192）、蘇木單抗（亦稱為 GC1008）、LY2157299k，以及表現嵌合抗原受體 (CAR) 的 T 細胞（例如，細胞毒性 T 細胞或 CTL）的過繼轉移，例如包含顯性失活 TGF $\beta$  受體，例如顯性失活 TGF $\beta$  II 型受體的 T 細胞的過繼轉移。

【0268】 在一些情況下，額外療法包括烷化劑。在一種情況下，烷化劑是 4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-1-甲基苯并咪唑-2-基]丁酸及其鹽。在一種情況下，烷化劑是苯達莫司汀。

【0269】 在一些情況下，額外療法包含 BCL-2 抑制劑。在一個實施例中，BCL-2 抑制劑包含 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-吡喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其鹽。在一種情況下，BCL-2 抑制劑是維奈托克 (CAS#: 1257044-40-8)。

【0270】 在一些情況下，額外療法包含磷脂肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑。在一種情況下，PI3K 抑制劑抑制 PI3K 的  $\delta$  同種型 (即 P110 $\delta$ )。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(7H-嘌呤-6-基胺基)丙基]-4(3H)-喹啉酮及其鹽。在一些情況下，PI3K 抑制劑是艾代拉里斯 (CAS#: 870281-82-6)。在一種情況下，PI3K 抑制劑抑制 PI3K 的  $\alpha$  及  $\delta$  同種型。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 2-{3-[2-(1-異丙基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氫苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮雜呋-9-基]-1H-吡啶-1-基}-2-甲基丙醯胺及其鹽。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 taselelisib (CAS#: 1282512-48-4)。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 2-胺基-N-[2,3-二氫-7-甲氧基-8-[3-(4-嗎啶基)丙氧基]咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-5-嘧啶甲醯胺及其鹽。在一些情況下，PI3K 抑制劑是考班昔布 (copanlisib) (CAS#: 1032568-63-0)。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 8-氯-2-苯基-3-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基胺基)乙基]-1(2H)-異喹啉酮及其鹽。在一些情況下，PI3K 抑制劑是杜維昔布 (duvelisib) (CAS#: 1201438-56-3)。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 (2S)-N<sup>1</sup>-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]-1,2-吡咯啶二甲醯胺及其鹽。在一些情況下，PI3K 抑制劑是艾培昔布 (alpelisib) (CAS#: 1217486-61-7)。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 2-[(1S)-1-[4-

胺基-3-[3-氟-4-(1-甲基乙氧基)苯基]-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]乙基]-6-氟-3-(3-氟苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮及其鹽。在一些情況下，PI3K 抑制劑是 umbralisib (CAS#: 1532533-67-7)。

【0271】 在本發明的進一步態樣中，額外療法包含布魯頓酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑。在一種情況下，BTK 抑制劑是 1-[(3R)-3-[4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮及其鹽。在一種情況下，BTK 抑制劑是依魯替尼 (CAS#: 936563-96-1)、阿卡替尼 (CAS#: 1420477-60-6)、或澤布替尼 (CAS#: 1691249-45-2)。

【0272】 在一些情況下，額外療法包含沙利度胺或其衍生物。在一種情況下，沙利度胺或其衍生物是 (RS)-3-(4-胺基-1-氧代-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮及其鹽。在一種情況下，沙利度胺或其衍生物是瑞復美 (CAS#: 191732-72-6)。

【0273】 在本文所述之方法涉及組合療法，諸如上文提及之特定組合療法的情況下，組合療法囊括雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體與一種或多種額外治療劑之投予，且此類共同投予可為組合投予 (其中兩種或更多種治療劑包含在相同或獨立調配物中) 或獨立投予，在此情況下，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之投予可發生在投予一種或多種額外治療劑之前、與其同時及/或在其之後。在一個實施例中，投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體、投予額外治療劑或暴露於放射性療法可彼此發生在約一個月內，或發生在約一週、兩週或三週內，或發生在約一天、兩天、三天、四天、五天、或六天內。在特定情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體可與奧比妥珠單抗 (GAZYVA®) 共同投予，其中個體首先投予奧比妥珠單抗 (GAZYVA®)，然後單獨投予雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體 (例如，個體用奧比妥珠單抗 (GAZYVA®) 預治療)。在另一種特定情況下，雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體和抗 CD79b ADC 可以與托珠單抗



(ACTEMRA® / RoACTEMRA®) 共同投予，其中個體首先被投予托珠單抗 (ACTEMRA® / RoACTEMRA®)，然後單獨投予雙特異性抗 CD20/抗 CD3 抗體（例如，個體用托珠單抗 (ACTEMRA®/RoACTEMRA®) 預治療）。在一些情況下，將托珠單抗作為額外治療劑投予是為了減少與 CRS 相關的某些不良反應的影響。在一些情況下，個體用托珠單抗作為針對 CRS 的預防方法進行預治療。在一些情況下，針對 CRS 的預防性治療包括投予托珠單抗及/或阿達木單抗。

【0274】 本文所述之方法可導致用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體治療之具有 CD20 陽性細胞增生性失調，例如 B 細胞增生性失調（例如，非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)（例如，先前未治療之 (1L) NHL、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)（例如，1L DLBCL、復發性及/或難治性 DLBCL、或里希特氏轉化）、濾泡性淋巴瘤 (FL)（例如，1L FL、復發性及/或或難治性 FL，或轉化 FL）、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤或原發性縱隔腔（胸腺）大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL) 之個體的獲益-風險特徵得到改善。在一些情況下，在使用本發明的分次、劑量遞增給藥方案用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療後，相對於使用非分次給藥方案用抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療，使用本文所述導致在分次、劑量遞增給藥方案的背景下皮下投予抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之方法進行治療導致不希望的事件，例如細胞激素驅動的毒性（例如，細胞激素釋放症候群 (CRS)）、輸注相關反應 (IRR)、巨噬細胞活化症候群 (MAS)、神經系統毒性、嚴重腫瘤溶解症候群 (TLS)、嗜中性白血球減少症、血小板減少症、肝酶升高及/或肝毒性減少（例如，20%或更高、25% 或更高、30% 或更高、35% 或更高、40% 或更高、45% 或更高、50% 或更高、55% 或更高、60% 或更高、65% 或更高、70% 或更高、75% 或更高、80% 或更高、85% 或更高、90% 或更高、

95% 或更高、96% 或更高、97% 或更高、98% 或更高、或 99% 或更高；例如，介於 20% 和 100% 之間、介於 20% 與 90% 之間、介於 20% 與 80% 之間、介於 20% 與 70% 之間、介於 20% 與 60% 之間、介於 20% 與 50% 之間、介於 20% 與 40% 之間、介於 20% 與 30% 之間、介於 40% 與 100% 之間、介於 60% 與 100% 之間、介於 80% 與 100% 之間、介於 30% 與 70% 之間、介於 40% 與 60% 之間、介於 30% 與 50% 之間、介於 50% 與 80% 之間、或介於 90% 與 100% 之間；例如，約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 97%、約 99%、或約 100%) 或完全抑制 (100% 減少)。

【0275】對於本文所述之所有方法，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體以符合良好醫學實踐之方式調配、給藥及投予。在此背景中考慮的因素包括待治療的特定失調、待治療的特定哺乳動物、個別個體的臨床狀況、失調的原因、遞送藥劑的部位、投予方法、投予安排及醫療從業者已知的其他因素。抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體不必但視情況與目前用於預防或治療所討論之失調的一種或多種藥劑一起調配。此類其他藥劑之有效量取決於調配物中存在之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之量、失調或治療之類型以及上述其他因素。抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體可經一系列治療適當地投予個體。

【0276】在一些情況下，可用於本發明中之額外治療劑包括治療性抗體諸如阿崙單抗 (CAMPATH®)、貝伐單抗 (AVASTIN®, Genentech)、西妥昔單抗 (ERBITUX®, Imclone)、帕尼單抗 (VECTIBIX®, Amgen)、利妥昔單抗 (RITUXAN®, Genentech /Biogen Idec)、帕妥珠單抗 (OMNITARG®, 2C4, Genentech)、曲妥珠單抗 (HERCEPTIN®, Genentech)、托西莫單抗 (BEXXAR®, Corixa)，以及抗體藥物結合物諸如吉妥單抗 (MYLOTARG®,

Wyeth)。與本發明所述之化合物組合之具有治療潛力之其他人源化單株抗體包括：阿波珠單抗 (apolizumab)、阿塞珠單抗 (aselizumab)、阿替珠單抗 (atlizumab)、巴匹珠單抗 (bapineuzumab)、比伐單抗美登醇 (bivatuzumab mertansine)、坎珠單抗美登醇 (cantuzumab mertansine)、西利珠單抗 (cedelizumab)、塞妥珠單抗聚乙二醇 (certolizumab pegol)、西弗絲妥珠單抗 (cidfusituzumab)、西地妥珠單抗 (cidtuzumab)、達利珠單抗 (daclizumab)、依庫珠單抗 (eculizumab)、依法利珠單抗 (efalizumab)、依帕珠單抗 (epratuzumab)、厄利珠單抗 (erlizumab)、泛維珠單抗 (felvizumab)、芳妥珠單抗 (fontolizumab)、伊珠單抗奧佐米星 (inotuzumab ozogamicin)、伊匹木單抗 (ipilimumab)、伊妥木單抗 (labetuzumab)、林妥珠單抗 (lintuzumab)、馬妥珠單抗 (matuzumab)、美泊珠單抗 (mepolizumab)、莫維珠單抗 (motavizumab)、motovizumab、那他珠單抗 (natalizumab)、尼妥珠單抗 (nimotuzumab)、諾維珠單抗 (nolovizumab)、努維珠單抗 (numavizumab)、奧卡利珠單抗 (ocrelizumab)、奧馬佐單抗 (omalizumab)、帕利珠單抗 (palivizumab)、帕考珠單抗 (pascolizumab)、派弗西妥珠單抗 (pecfusituzumab)、派妥珠單抗 (pectuzumab)、培克珠單抗 (pexelizumab)、來利珠單抗 (ralivizumab)、蘭尼單抗 (ranibizumab)、來絲利維珠單抗 (reslivizumab)、來絲利珠單抗 (reslizumab)、來西維珠單抗 (resyvizumab)、羅維珠單抗 (rovelizumab)、盧利珠單抗 (ruplizumab)、西羅珠單抗 (sibrotuzumab)、希普利珠單抗 (siplizumab)、索土珠單抗 (sontuzumab)、他珠單抗四西坦 (tacatuzumab tetraxetan)、他西珠單抗 (tadocizumab)、tafasitamab、他利珠單抗 (talizumab)、特菲巴珠單抗 (tefibazumab)、托珠單抗 (tocilizumab)、托利珠單抗 (toralizumab)、土考妥珠單抗西莫白介素 (tucotuzumab celmoleukin)、土庫西妥珠單抗 (tucusituzumab)、恩

維珠單抗 (umavizumab)、烏珠單抗 (urtoxazumab)、烏司奴單抗 (ustekinumab)、維西珠單抗 (visilizumab)、及佈雷奴單抗 (briakinumab)。

#### IV. 醫藥組成物及調配物

【0277】 本文所述之任何抗體（例如，抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體）可用於醫藥組成物及調配物。本文所述之抗體及/或其他藥劑之醫藥組成物及調配物可藉由將一種、兩種或所有三種具有所需純度之藥劑與一種或多種視情況選用之醫藥上可接受之載劑混合 (*Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)*)，以凍乾調配物或水溶液之形式制備。醫藥上可接受之載劑在採用的劑量和濃度下通常對受體無毒，其包括但不限於：緩衝劑，例如，磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸和蛋胺酸；防腐劑（例如，十八烷基二甲基苄基氯化銨；六甲基氯化銨；苯扎氯銨；苄索銨氯化物；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；鄰苯二酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇和間甲酚）；低分子量（小於約 10 個殘基）多肽；蛋白質，例如，血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，例如，聚乙烯吡咯烷酮；胺基酸，例如，甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑（例如，EDTA）；糖，例如，蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，例如，鈉；金屬錯合物（例如，鋅蛋白錯合物）；及/或非離子界面活性劑，例如，聚乙二醇 (PEG)。本申請中的示例性醫藥上可接受之載劑還進一步包括間質藥物分散劑，諸如可溶性中性活性透明質酸酶醣蛋白 (sHASEGP)，例如人可溶性 PH-20 透明質酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20 (HYLENEX<sup>®</sup>, Baxter International, Inc.)。某些例示性 sHASEGP 及使用方法 (包括 rHuPH20) 敘述於美國專利公開號 2005/0260186 和 2006/0104968

中。在一態樣中，sHASEGP 與一種或多種附加的醣胺聚醣酶諸如軟骨素酶結合在一起。

【0278】 例示性凍乾抗體製劑如美國專利號 6,267,958 所述。水性抗體製劑包括在美國專利第 6,171,586 號和第 WO2006/044908 號中描述之彼等，後者之調配物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝劑。

【0279】 本文所述之製劑亦可包含適合於所治療的特定適應症的多於一種活性成分，較佳地，為彼等相互無不利影響的具有互補活性成分。例如，可能期望進一步提供附加治療劑 (例如，化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑及/或抗激素劑，諸如本文上文所述的那些)。此等活性成分適宜地以對預期目的的有效量的組合存在。

【0280】 活性成分可以誘捕在例如透過凝聚技術或透過界面聚合製備的微膠囊 (例如，分別為羥甲基纖維素微膠囊或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊) 中、膠體藥物遞送系統 (例如脂質體、白蛋白微球、微乳、奈米顆粒和奈米囊 (nanocapsule)) 中或粗滴乳狀液中。此等技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (第 16 版，Osol, A. 主編，1980)。

【0281】 可以製備緩釋製劑。持續釋放製劑的適宜的實例包括含有抗體的固體疏水聚合物的半透性基質，該基質是成形物品的形式，例如，膜或微囊。

【0282】 用於活體內投予的調配物通常是無菌的。無菌性可易於例如藉由無菌濾膜過濾來實現。

## V. 套組及製品

【0283】 在本發明之另一態樣中，提供含有可用於治療、預防及/或診斷上述失調之材料之套組或製品。該套組或製品包含容器及容器上或與容器相關之標示或仿單。合適的容器包括例如瓶、小瓶、注射器、IV 溶液袋等。容器可

以由多種材料例如玻璃或塑膠形成。該容器可容納組成物本身或與有效治療、預防及/或診斷症狀之另一組成物組合，並可能具有無菌入口 (例如，容器可為具有可透過皮下注射針頭穿孔之塞子之小瓶)。組成物中之至少一種活性劑為本文所述之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體。標示或仿單表明該組成物用於治療選擇的症狀 (例如 B 細胞增生性失調，例如非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)，例如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 或濾泡性淋巴瘤 (FL)，例如復發性或難治性 DLBCL 或 FL)，並且進一步包括與本文所述之給藥方案中之至少一者相關之資訊。此外，該套組或製品可包含 (a) 其中含有組成物之第一容器，其中該組成物包含本文所述之抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體；及 (b) 其中含有組成物之第二容器，其中該組成物包含另一細胞毒性劑或其他治療劑。可替代地或另外地，套組或製品可以進一步包含第二 (或第三) 容器，該容器包含醫藥上可接受之緩衝劑，例如抑菌注射用水 (BWFI)、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、林格氏溶液及葡萄糖溶液。從商業和使用者的角度來看，它可以進一步包含其他材料，其中包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭和注射器。

## VI. 實施例

【0284】可根據以下任何編號之實施例來定義本文所述之技術的一些實施例：

1. 一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

2. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案皮下投予該個體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

3. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

4. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體之藥物中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

5. 如實施例 1-4 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 小於該 C1D2。

6. 如實施例 1-5 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D2 與該 C1D3 等量。

7. 如實施例 1-6 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 該 C1D1 為約 2 mg 至約 8 mg，該 C1D2 為約 10 mg 至約 75 mg，且該 C1D3 為約 20 mg 至約 75 mg；以及

(b) 該 C2D1 為約 20 mg 至約 75 mg。

8. 如實施例 1-7 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 為約 5 mg。



9. 如實施例 1-8 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D3 為約 25 mg 至約 75 mg。

10. 如實施例 9 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D3 為約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

11. 如實施例 1-10 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C2D1 為約 40 mg 至約 75 mg。

12. 如實施例 11 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C2D1 為約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

13. 如實施例 8-12 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

14. 如實施例 1-13 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg；

(b) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 15 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg；

(c) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 10 mg，該 C1D3 為約 30 mg，且該 C2D1 為約 30 mg；

(d) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 20 mg，該 C1D3 為約 40 mg，且該 C2D1 為約 40 mg；或

(e) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 20 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 60 mg。

15. 如實施例 1-14 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg。

16. 如實施例 1-4 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 與該 C1D2 等量。

17. 如實施例 16 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 5 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 60 mg。

18. 如實施例 16 或 17 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D2 係與該 C1D3 等量。

19. 如實施例 18 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 60 mg。

20. 如實施例 1-19 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含在投予該 C1D1 後約七天向該個體投予該 C1D2。

21. 如實施例 1-20 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含在投予該 C1D2 後約七天向該個體投予該 C1D3。

22. 如實施例 1-21 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含在投予該 C1D3 後約七天向該個體投予該 C2D1。

23. 如實施例 1-22 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含分別在或約在該第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。

24. 如實施例 1-23 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含在該第二給藥週期之第 1 天向該個體投予該 C2D1。

25. 如實施例 1-24 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期及該第二給藥週期是 21 天給藥週期。

26. 如實施例 1-24 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期且該第二給藥週期為 28 天給藥週期。

27. 一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg；

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

28. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案皮下投予該個體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg；

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

29. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg；

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

30. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體之藥物中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg；

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

31. 如實施例 27-30 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

32. 如實施例 27-31 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期及該第二給藥週期是 21 天給藥週期。

33. 如實施例 27-31 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期且該第二給藥週期為 28 天給藥週期。

34. 如實施例 27-33 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含分別在或約在該第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。

35. 如實施例 27-33 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含在該第二給藥週期之第 1 天向該個體投予該 C2D1。

36. 一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 8 天之該雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 及在該第一給藥週期之第 15 天之該雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg，

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含在該第二給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

37. 一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 8 天之該雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 及在該第一給藥週期之第 15 天之該雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中

- (i) 該 C1D1 為約 5 mg，
- (ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及
- (iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含在該第二給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

38. 一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 8 天之該雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 及在該第一給藥週期之第 15 天之該雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中

- (i) 該 C1D1 為約 5 mg，
- (ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及
- (iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含在該第二給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

39. 一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 8 天之該雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 及在該第一給藥週期之第 15 天之該雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg，

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含在該第二給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

40. 如實施例 36-39 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

41. 如實施例 36-40 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D2 為約 15 mg。

42. 如實施例 36-40 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D2 為約 45 mg。

43. 如實施例 36-42 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該等給藥週期之每一者為 21 天給藥週期。

44. 如實施例 36-42 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期且該第二給藥週期為 28 天給藥週期。

45. 如實施例 1-44 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。

46. 如實施例 1-45 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL)。

47. 如實施例 46 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為先前未經治療的 (1L) NHL、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL) 或原發性縱膈腔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)。

48. 如實施例47之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 DLBCL 為 1L DLBCL 或復發性或難治性 DLBCL。

49. 如實施例 47 或 48 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 DLBCL 為里希特氏轉化。

50. 如實施例47之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 FL 為 1L FL 或復發性或難治性 FL。

51. 如實施例 47 或 50 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 FL 為轉化 FL。

52. 如實施例 47 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為高惡性度 B 細胞淋巴瘤。

53. 如實施例 46 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為 Ann Arbor 第 III 或 IV 期 NHL。

54. 如實施例 1-53 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體先前已被投予至少一種前線全身性療法。

55. 如實施例54之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體已被投予介於一種與九種之間的前線全身性療法。

56. 如實施例 55 之方法、供使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體已被投予三種前線全身性療法。

57. 如實施例 54-56 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中至少一種前線全身性療法包含抗 CD20 抗體。

58. 如實施例 57 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗或奧比妥珠單抗。

59. 如實施例 57 或 58 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中包含該抗 CD20 抗體之該前線全身性療法另外包含烷化劑或蔥環類藥物。



60. 如實施例 59 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該烷化劑為環磷醯胺或苯達莫司汀。

61. 如實施例 59 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該蔥環類藥物為道諾黴素或阿黴素。

62. 如實施例 57 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中包含該抗 CD20 抗體之該前線全身性療法另外包含：

- (i) 環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼及強體松 (R-CHOP)；
- (ii) 環磷醯胺、長春新鹼及強體松 (CVP)；
- (iii) 氟達拉濱；或
- (iv) 苯達莫司汀。

63. 如實施例 54-56 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中至少一種前線全身性療法包含布魯頓酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑。

64. 一種治療具有 DLBCL 的個體之方法，其包含以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 21 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

65. 一種結合 CD20 及 CD3 的雙特異性抗體用於治療具有 DLBCL 的個體，其中雙特異性抗體被配製用於在給藥方案皮下給藥至個體，所述給藥方案至少包括第一個 21 天給藥週期和第二個 21 天給藥週期日給藥週期，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

66. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在治療具有 DLBCL 之個體中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 21 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

67. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造治療具有 DLBCL 之個體之藥物中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 21 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

68. 一種治療具有 DLBCL 的個體之方法，其包含以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 28 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

69. 一種結合 CD20 及 CD3 的雙特異性抗體用於治療具有 DLBCL 的個體，其中雙特異性抗體被配製用於在給藥方案皮下給藥至個體，該給藥方案包括至少第一個 21 天給藥週期和第二個 28 天給藥週期，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

70. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在治療具有 DLBCL 之個體中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 28 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

71. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造治療具有 DLBCL 之個體之藥物中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 28 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

72. 如實施例 64-71 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 DLBCL 為 1L DLBCL 或復發性或難治性 DLBCL。

73. 如實施例 64-72 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 DLBCL 為里希特氏轉化。

74. 如實施例 64-73 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含在投予該 C1D1 後約七天向該個體投予該 C1D2。

75. 如實施例 64-74 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含在投予該 C1D2 後約七天向該個體投予該 C1D3。

76. 如實施例 64-75 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含在投予該 C1D3 後約七天向該個體投予該 C2D1。

77. 如實施例 64-76 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含分別在或約在該第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。

78. 一種治療具有 FL 的個體之方法，其包含以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 28 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 28 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

79. 一種結合 CD20 及 CD3 的雙特異性抗體用於治療具有 FL 的個體，其中雙特異性抗體被配製用於在給藥方案皮下給藥至個體，該給藥方案包括至少第一個 21 天給藥週期和第二個 28 天給藥週期，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 28 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

80. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在治療具有 FL 之個體中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 28 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 28 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

81. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造治療具有 FL 之個體之藥物中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 28 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 28 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

82. 一種治療具有 FL 的個體之方法，其包含以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 21 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 28 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

83. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其用於治療具有 FL 之個體，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 21 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 28 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。



84. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在治療具有 FL 之個體中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 21 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 28 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

85. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造治療具有 FL 之個體之藥物中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 21 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予，其中：

- (a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
  - (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二 28 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

86. 如實施例 78-85 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 FL 為 1L FL 或復發性或難治性 FL。

87. 如實施例 78-86 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 FL 是轉化 FL。

88. 如實施例 64-87 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 小於該 C1D2。

89. 如實施例 64-87 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D2 與該 C1D3 等量。

90. 如實施例 64-89 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 該 C1D1 為約 2 mg 至約 8 mg，該 C1D2 為約 10 mg 至約 75 mg，且該 C1D3 為約 20 mg 至約 75 mg；以及

(b) 該 C2D1 為約 20 mg 至約 75 mg。

91. 如實施例 64-90 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 為約 5 mg。

92. 如實施例 64-91 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D3 為約 25 mg 至約 75 mg。

93. 如實施例 92 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D3 為約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

94. 如實施例 64-93 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C2D1 為約 40 mg 至約 75 mg。

95. 如實施例 94 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C2D1 為約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

96. 如實施例 91-95 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

97. 如實施例 64-96 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中：

(a) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg；

(b) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 10 mg，該 C1D3 為約 30 mg，且該 C2D1 為約 30 mg；

(c) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 15 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg；

(d) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 20 mg，該 C1D3 為約 40 mg，且該 C2D1 為約 40 mg；或

(e) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 20 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 60 mg。

98. 如實施例 64-96 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg。

99. 如實施例 64-87 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 與該 C1D2 等量。

100. 如實施例 99 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 5 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 60 mg。

101. 如實施例 64-87 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D2 與該 C1D3 等量。

102. 如實施例 101 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg。

103. 如實施例 64-102 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含在該第二給藥週期之第 1 天向該個體投予該 C2D1。

104. 如實施例 1-103 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

105. 如實施例 104 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中給藥方案包含一個至十五個額外給藥週期。

106. 如實施例 104 或 105 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含六個額外給藥週期。

107. 如實施例 104 或 105 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含十五個額外給藥週期。

108. 如實施例 104-107 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中各額外給藥週期是 21 天給藥週期。

109. 如實施例 104-107 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中各額外給藥週期是 28 天給藥週期。

110. 如實施例 104-109 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中各額外給藥週期包含投予該雙特異性抗體之額外劑量。

111. 如實施例 110 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之各額外劑量約與該 C2D1 等量。

112. 如實施例 110 或 111 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之各額外劑量為約 45 mg。

113. 如實施例 110-112 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含在各個額外給藥週期之第 1 天向該個體投予該雙特異性抗體之各額外劑量。

114. 如實施例 1-113 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體作為單一療法投予或將投予該個體。

115. 如實施例 1 至 113 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體作為組合療法投予或將投予該個體。

116. 如實施例 115 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體與額外治療劑同時投予或將投予該個體。

117. 如實施例 115 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體在投予額外治療劑之前投予或將投予該個體。

118. 如實施例 115 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體在投予一種或多種額外治療劑之後投予或將投予該個體。

119. 如實施例 118 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該額外治療劑為奧比妥珠單抗 (GAZYVA®)。

120. 如實施例 118 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該額外治療劑為托珠單抗。

121. 如實施例 1-120 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體具有細胞激素釋放症候群事件，且該方法進一步包含在中止用該雙特異性抗體進行治療的同時治療該細胞激素釋放症候群事件之症狀。

122. 如實施例 121 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法進一步包含向該個體投予有效量之托珠單抗以治療該細胞激素釋放症候群事件。

123. 如實施例 122 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予該個體且其中該單一劑量不超過 800 mg。

124. 如實施例 123 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該細胞激素釋放症候群事件在治療該細胞激素釋放症候群事件之症狀的 24 小時內未消退

或惡化，且該方法進一步包含向該個體投予一個或多個額外劑量之托珠單抗以管理該細胞激素釋放症候群事件。

125. 如實施例 124 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該一個或多個額外劑量之托珠單抗以約 8 mg/kg 之劑量經靜脈內投予該個體，且其中該劑量不超過 800 mg。

126. 如實施例 124 或 125 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其進一步包含向該個體投予有效量之皮質類固醇。

127. 如實施例 126 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇經靜脈內投予該個體。

128. 如實施例 126 或 127 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇為甲基培尼皮質醇。

129. 如實施例 128 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中甲基培尼皮質醇以每天約 2 mg/kg 之劑量投予。

130. 如實施例 126 或 127 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該皮質類固醇為地塞米松。

131. 如實施例 130 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中地塞米松以約 10 mg 至約 100 mg 之劑量投予。

132. 如實施例 131 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中地塞米松以約 10 mg 之劑量投予。

133. 如實施例 131 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中地塞米松以約 20 mg 之劑量投予。

134. 一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

135. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

136. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

- (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3 ；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3 ；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg ，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg ，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg ；以及
- (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1) ，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg 。

137. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體之藥物中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

- (a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1) 、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3) ，其中：
- (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3 ；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3 ；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg ，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg ，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg ；以及
- (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1) ，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg 。

138. 一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

- (a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1) 、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3) ，其中
- (i) 該 C1D1 為約 5 mg ；



(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

139. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg；

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

140. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg；

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

141. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體之藥物中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg；

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

142. 一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 8 天之該雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 及在該第一給藥週期之第 15 天之該雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg，

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含在該第二給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

143. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其用於治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 8 天之該雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 及在該第一給藥週期之第 15 天之該雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg，

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含在該第二給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

144. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 8 天之該雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 及在該第一給藥週期之第 15 天之該雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg，

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含在該第二給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

145. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調之個體群體之藥物中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 8 天之該雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 及在該第一給藥週期之第 15 天之該雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg，

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含在該第二給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

146. 如實施例 134-145 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。

147. 如實施例 134-145 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL)。

148. 如實施例 147 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為先前未經治療的 (1L) NHL、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤或原發性縱膈腔（胸腺）大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)。

149. 如實施例 148 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 DLBCL 為 1L DLBCL 或復發性或難治性 DLBCL。

150. 如實施例 148 或 149 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 DLBCL 為里希特氏轉化。

151. 如實施例 148 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 FL 為 1L FL 或復發性或難治性 FL。

152. 如實施例 148 或 151 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 FL 為轉化 FL。

153. 如實施例 147 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為高惡性度 B 細胞淋巴瘤。

154. 一種治療具有 DLBCL 的個體群體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

155. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其用於治療具有 DLBCL 之個體群體，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

- (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3 ；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3 ；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg ，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg ，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg ；以及
- (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1) ，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg 。

156. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在治療具有 DLBCL 之個體群體中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

- (a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1) 、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3) ，其中：
- (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3 ；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3 ；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg ，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg ，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg ；以及
- (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1) ，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg 。

157. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造治療具有 DLBCL 之個體群體之藥物中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

- (a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1) 、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3) ，其中：
- (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3 ；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3 ；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

158. 如實施例 154-157 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 DLBCL 為 1L DLBCL 或復發性或難治性 DLBCL。

159. 如實施例 135-139 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 DLBCL 為里希特氏轉化。

160. 一種治療具有 FL 的個體群體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

161. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其用於治療具有 FL 之個體群體，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3 ；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3 ；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg ，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg ，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg ；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1) ，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg 。

162. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在治療具有 FL 之個體群體中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1) 、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3) ，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3 ；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3 ；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg ，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg ，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg ；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1) ，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg 。

163. 一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造治療具有 FL 之個體群體之藥物中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1) 、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3) ，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3 ；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3 ；及



(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

164. 如實施例 160-163 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 FL 為 1L FL 或復發性或難治性 FL。

165. 如實施例 160-164 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 FL 是轉化 FL。

166. 如實施例 134-165 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中：

(i) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 15 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg；或

(ii) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg。

167. 如實施例 134-166 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期及該第二給藥週期是 21 天給藥週期。

168. 如實施例 134-167 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期且該第二給藥週期為 28 天給藥週期。

169. 如實施例 134-168 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

170. 如實施例 169 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中給藥方案包含一個至十五個額外給藥週期。

171. 如實施例 169 或 170 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含六個額外給藥週期。

172. 如實施例 169 或 170 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含十五個額外給藥週期。

173. 如實施例 169-172 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中各額外給藥週期是 21 天給藥週期。

174. 如實施例 169-172 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中各額外給藥週期是 28 天給藥週期。

175. 如實施例 169-174 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中各額外給藥週期包含投予該雙特異性抗體之額外劑量。

176. 如實施例 175 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之各額外劑量約與該 C2D1 等量。

177. 如實施例 175 或 176 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之各額外劑量為約 45 mg。

178. 如實施例 175-177 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含在各個額外給藥週期之第 1 天向該個體群體投予該雙特異性抗體之各額外劑量。

179. 如實施例 134-178 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中完全反應率為至少約 20%。

180. 如實施例 134-179 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該完全反應率大於約 40%。

181. 如實施例 134-180 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該完全反應率大於約 55%。

182. 如實施例 134-181 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中中位無進展生存期大於約四個月。

183. 如實施例 134-181 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中中位總生存期大於約 9.5 個月。

184. 如實施例 134-181 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中在開始治療後約 20 個月的客觀反應率為至少約 70%。

185. 如實施例 134-181 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中在開始治療後約 12 個月的客觀反應率為至少約 60%。

186. 如實施例 134-178 中任一項之方法、供使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有復發性或難治性 NHL，且其中客觀反應率為至少 34%。

187. 如實施例 186 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該客觀反應率為至少 44%。

188. 如實施例 134-178 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有復發性或難治性 NHL，且其中客觀反應率在 35% 至 55% 之間。

189. 如實施例 188 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該客觀反應率為約 45%。

190. 如實施例 134-148 及 160-178 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有復發性或難治性 FL，且其中客觀反應率為至少 70%。

191. 如實施例 190 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該客觀反應率為至少 80%。

192. 如實施例 134-148 及 160-178 中任一項之方法、供使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有復發性或難治性 FL，且其中客觀反應率在 70% 至 90% 之間。

193. 如實施例 192 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該客觀反應率為約 80%。

194. 如實施例 134-148、154-159 及 166-178 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有復發性或難治性 DLBCL 或轉化 FL，並且其中客觀反應率為至少 25%。

195. 如實施例 194 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該客觀反應率為至少 35%。

196. 如實施例 134-148、154-159 及 166-178 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有復發性或難治性 DLBCL，並且其中客觀反應率在 25% 至 45% 之間。

197. 如實施例 196 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該客觀反應率為約 35%。

198. 如實施例 134-197 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體在投予該雙特異性抗體後表現出細胞激素釋放症候群，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 30%。

199. 如實施例 198 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 25%。

200. 如實施例 199 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 10%。

201. 如實施例 200 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 5%。

202. 如實施例 201 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 3%。

203.如實施例 134-202 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中具有 2 或更高級別（如美國移植與細胞療法學會，2018；ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 10%。

204.如實施例 203 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中具有 2 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 5%。

205.如實施例 204 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中具有 2 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 3%。

206.如實施例 134-205 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中具有 3 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 1%。

207.如實施例 206 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中具有 3 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率為約 0%。

208.一種降低在投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體的具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體中之某些不良事件的比率之方法，該方法包含使用階梯式給藥方案皮下投予該雙特異性抗體，其中相較於經靜脈內投予該雙特異性抗體的參考個體群體，該個體群體中之該某些不良事件的比率係降低的。

209.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其用於降低在具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體中之某些不良事件的比率，其中該雙特異性抗體被調配用於使用階梯式給藥方案進行皮下投予，其中相較於經靜脈內投予該雙特異性抗體的參考個體群體，該個體群體中之該某些不良事件的比率係降低的。

210.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在降低在具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體中之某些不良事件的比率中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於階梯式給藥方案進行皮下投予，其中相較於經靜脈內投予該雙特異性抗體的參考個體群體，該個體群體中之該某些不良事件的比率係降低的。

211.一種與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體在製造用於降低在具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體中之某些不良事件的比率的藥物中之用途，其中該雙特異性抗體被調配用於使用階梯式給藥方案進行皮下投予，其中相較於經靜脈內投予該雙特異性抗體的參考個體群體，該個體群體中之該某些不良事件的比率係降低的。

212.如實施例 208-211 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該階梯式給藥方案係選自由以下所組成之群組中之一者：

(I) 至少第一給藥週期及第二給藥週期，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg；

(II) 至少第一給藥週期及第二給藥週期，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 為約 5 mg；

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg；以及

(III) 至少第一給藥週期及第二給藥週期，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 8 天之該雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 及在該第一給藥週期之第 15 天之該雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 為約 5 mg，

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含在該第二給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

213. 如實施例 208-212 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中：

(i) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 15 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg；或

(ii) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg。

214. 如實施例 208-213 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期及該第二給藥週期是 21 天給藥週期。

215. 如實施例 208-213 中任一者之方法、使用的雙特異性抗體或用途，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期且該第二給藥週期為 28 天給藥週期。

216. 如實施例 208-215 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

217. 如實施例 216 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中給藥方案包含一個至十五個額外給藥週期。

218. 如實施例 216 或 217 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含六個額外給藥週期。

219. 如實施例 216 或 217 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該給藥方案包含十五個額外給藥週期。

220. 如實施例 216-219 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中各額外給藥週期是 21 天給藥週期。

221. 如實施例 216-219 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中各額外給藥週期是 28 天給藥週期。

222. 如實施例 216-222 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中各額外給藥週期包含投予該雙特異性抗體之額外劑量。

223. 如實施例 222 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之各額外劑量約與該 C2D1 等量。

224. 如實施例 222 或 223 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體之各額外劑量為約 45 mg。

225. 如實施例 222-224 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該方法包含在各個額外給藥週期之第 1 天向該個體群體投予該雙特異性抗體之各額外劑量。



226. 如實施例 208-225 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。

227. 如實施例 226 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中 B 細胞增生性失調是非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL)。

228. 如實施例 227 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為先前未經治療的 (1L) NHL、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤或原發性縱膈腔（胸腺）大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)。

229. 如實施例 228 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 DLBCL 為 1L DLBCL 或復發性或難治性 DLBCL。

230. 如實施例 228 或 229 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 DLBCL 為里希特氏轉化。

231. 如實施例 228 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 FL 為 1L FL 或復發性或難治性 FL。

232. 如實施例 228 或 231 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 FL 為轉化 FL。

233. 如實施例 228 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 NHL 為高惡性度 B 細胞淋巴瘤。

234. 如實施例 228-233 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體在投予該雙特異性抗體後表現出細胞激素釋放症候群，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 25%。

235. 如實施例 208-233 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體在投予該雙特異性抗體後表現出細胞激素釋放症候群，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 30%。

236. 如實施例 234 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 10%。

237. 如實施例 236 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 5%。

238. 如實施例 237 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 3%。

239. 如實施例 208-238 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中具有 2 或更高級別（如美國移植與細胞療法學會，2018；ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 10%。

240. 如實施例 239 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中具有 2 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 5%。

241. 如實施例 240 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中具有 2 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 3%。

242. 如實施例 208-241 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中具有 3 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 1%。

243. 如實施例 242 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中具有 3 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率為約 0%。

244. 如實施例 208-243 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中完全反應率為至少約 20%。

245. 如實施例 208-244 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中完全反應率為至少約 40%。

246.如實施例 208-245 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中中位無進展生存期大於約兩個月。

247.如實施例 208-245 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中中位總生存期大於約 9.5 個月。

248.如實施例 208-247 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中在開始治療後約 24 個月的客觀反應率為至少約 75%。

249. 如實施例 208-247 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中在開始治療後約 24 個月的客觀反應率為至少約 70%

250. 如實施例 208-247 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中在開始治療後約 12 個月的客觀反應率為至少約 60%。

251. 如實施例 208-228 中任一項之方法、供使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有復發性或難治性 NHL，且其中客觀反應率為至少 34%。

252. 如實施例 251 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該客觀反應率為至少 44%。

253. 如實施例 208-228 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有復發性或難治性 NHL，且其中客觀反應率在 35% 至 55% 之間。

254. 如實施例 253 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該客觀反應率為約 45%。

255. 如實施例 208-228 中任一項之方法、供使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有復發性或難治性 FL，且其中客觀反應率為至少 70%。

256. 如實施例 255 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該客觀反應率為至少 80%。

257. 如實施例 208-228 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有復發性或難治性 FL，且其中客觀反應率在 70% 至 90% 之間。

258. 如實施例 257 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該客觀反應率為約 80%。

259. 如實施例 208-228 中任一項之方法、供使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有復發性或難治性 DLBCL 或轉化 FL，且其中客觀反應率為至少 25%。

260. 如實施例 259 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該客觀反應率為至少 35%。

261. 如實施例 208-228 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體群體具有復發性或難治性 DLBCL，且其中客觀反應率在 25% 至 45% 之間。

262. 如實施例 261 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該客觀反應率為約 35%。

263. 如實施例 1-262 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含含有第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (HVR)：

(a) HVR-H1，其包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYM (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；以及

(f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。

264. 如實施例 1-263 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含含有第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

265. 如實施例 264 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該第一結合域包含含有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列的 VL 域。

266. 如實施例 1-265 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含含有第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 NYIYH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；以及

(f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

267. 如實施例 1-266 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含含有第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含 (a) VH

域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

268. 如實施例 267 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該第二結合域包含含有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列的 VL 域。

269. 如實施例 1-268 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含 (a) 抗 CD20 臂，其包含 (i) 含有與 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列的重鏈，及 (ii) 含有與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列的輕鏈；以及 (b) 抗 CD3 臂，其包含 (i) 含有與 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列的重鏈，及 (ii) 含有與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列的輕鏈。

270. 如實施例 269 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中 (a) 該抗 CD20 臂包含含有 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列的重鏈及含有 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列的輕鏈，以及 (b) 該抗 CD3 臂包含含有 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列的重鏈及含有 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的輕鏈。

271. 如實施例 1-270 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體為人源化抗體。

272. 如實施例 1-271 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體為嵌合抗體。

273. 如實施例 1-272 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體為結合 CD20 及 CD3 之抗體片段。

274. 如實施例 273 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該抗體片段係選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 (Fab')<sub>2</sub> 片段所組成之群組。

275. 如實施例 1-272 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體為全長抗體。

276. 如實施例 1-272 和 262 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體為 IgG 抗體。

277. 如實施例 276 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 IgG 抗體為 IgG<sub>1</sub> 抗體。

278. 如實施例 276 或 277 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 IgG 抗體包含在胺基酸殘基 N297 (EU 編號) 處之突變，該突變導致醮基化缺失。

279. 如實施例 278 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中在胺基酸殘基 N297 處之該突變為取代突變。

280. 如實施例 278 或 279 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中在胺基酸殘基 N297 處 (EU 編號) 之該突變降低 Fc 區的效應子功能。

281. 如實施例 278-280 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該突變為 N297G 或 N297A 突變 (EU 編號)。

282. 如實施例 277-281 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含該 Fc 區中之降低效應子功能的突變。

283. 如實施例 282 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該突變為取代突變。

284. 如實施例 283 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該取代突變位於胺基酸殘基 L234、L235、D265 及/或 P329 (EU 編號) 處。

285. 如實施例 284 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該取代突變係選自由 L234A、L235A、D265A 及 P329G (EU 編號) 所組成之群組。

286. 如實施例 1-272 及實施例 275-285 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該雙特異性抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中該一個或多個重鏈恆定域係選自第一 CH1 (CH<sub>1<sub>1</sub></sub>) 域、第一 CH2 (CH<sub>2<sub>1</sub></sub>) 域、第一 CH3 (CH<sub>3<sub>1</sub></sub>) 域、第二 CH1 (CH<sub>1<sub>2</sub></sub>) 域、第二 CH2 (CH<sub>2<sub>2</sub></sub>) 域及第二 CH3 (CH<sub>3<sub>2</sub></sub>) 域。

287. 如實施例 286 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該一個或多個重鏈恆定域中之至少一者與另一重鏈恆定域配對。

288. 如實施例 286 或 287 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 CH<sub>3<sub>1</sub></sub> 域及該 CH<sub>3<sub>2</sub></sub> 域各包含隆凸或腔窩，且其中該 CH<sub>3<sub>1</sub></sub> 域中之該隆凸或腔窩分別可定位於該 CH<sub>3<sub>2</sub></sub> 域中之該腔窩或隆凸中。

289. 如實施例 288 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 CH<sub>3<sub>1</sub></sub> 域及該 CH<sub>3<sub>2</sub></sub> 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

290. 如實施例 286-289 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 CH<sub>2<sub>1</sub></sub> 域及該 CH<sub>2<sub>2</sub></sub> 域各包含隆凸或腔窩，且其中該 CH<sub>2<sub>1</sub></sub> 域中之該隆凸或腔窩分別可定位於該 CH<sub>2<sub>2</sub></sub> 域中之該腔窩或隆凸中。

291. 如實施例 290 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該 CH<sub>2<sub>1</sub></sub> 域及該 CH<sub>2<sub>2</sub></sub> 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

292. 如實施例 264 或 265 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

293. 如實施例 267 或 268 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。



294. 如實施例 269 或 270 之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中 (a) 該抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代突變及 (b) 該抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。

295. 如實施例 1-133 或 263-294 中任一者之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該個體為人。

296. 如實施例 134-262 或 263-294 中任一項之方法、使用之雙特異性抗體或用途，其中該等個體為人。

## VII. 實例

【0285】 以下為本發明之方法的實例。應當理解，鑒於上文給出的一般描述，可以實施各種其他實施例。

**實例 1. 評估遞增劑量之莫蘇妥珠單抗 (BTCT4465A) 作為單一藥劑在復發性或難治性 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤和慢性淋巴球性白血病患者中的安全性、有效性和藥物動力學之開放標示、多中心、I/Ib 期試驗**

【0286】 本實例描述了莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑投予預期表現 CD20 之 R/R 血液系統惡性腫瘤 (包括 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 及慢性淋巴球性白血病 (CLL)) 患者之開放標示、多中心之劑量遞增 I/Ib 期研究 GO29781。該研究在全球大約 45-50 個研究地點在劑量遞增階段納入了大約 130-226 名患者 (100-166 名 NHL 患者及 30-60 名 CLL 患者)，且在擴展階段期間納入了大約 290-520 名患者。

【0287】 該研究具有四個組，A、B、D 及 F。為了本揭示之目的，作為經靜脈內投予莫蘇妥珠單抗之族群之 A 組及 B 組之結果可用作與經皮下投予莫蘇妥珠單抗之 D 組及 F 組進行比較之基礎。不同組中之 CRS 比率是藉由皮下投予達成不良事件之減輕的量度指標。

### A. 目標

【0288】本研究評估了莫蘇妥珠單抗在復發性或難治性 (R/R) 非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 及慢性淋巴球性白血病 (CLL) 患者中的安全性、耐受性和藥物動力學，如下所述：

- 根據第 1 週期非分次劑量排程 (A 組) 以單一藥劑經靜脈內 (IV) 投予；
- 根據第 1 週期遞增劑量排程 (B 組) 作為單一藥劑 IV 投予；
- 根據第 1 週期非分次劑量排程 (D 組) 以單一藥劑皮下 (SC) 投予；
- 根據第 1 週期遞增劑量排程 (F 組) 以單一藥劑 SC 投予；

【0289】本研究確定了莫蘇妥珠單抗在 R/R NHL 及 CLL 患者中之最大耐受劑量 (MTD) 及劑量限制性毒性 (DLT)，如下所述：

- 根據第 1 週期非分次劑量排程 (A 組) IV 投予；
- 根據第 1 週期遞增劑量排程 (B 組) IV 投予；
- 根據第 1 週期非分次劑量排程 (D 組) SC 投予；
- 根據第 1 週期遞增劑量排程 (F 組) 以單一藥劑 SC 投予；

【0290】本研究根據安全性、藥物動力學 (PK) 及藥效學資料，確定了莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑在 R/R NHL 及 CLL 患者中之推薦的 II 期劑量及排程。此外，本研究評估使用第 1 週期遞增給藥排程莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑 (B 組) 在 R/R 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 及轉化濾泡性淋巴瘤 (FL) 患者中的療效，如根據標準 NHL 療效評價標準藉由獨立審查機構評估的完全反應 (CR) 率所測量的。

【0291】本研究評估了針對莫蘇妥珠單抗之抗藥物抗體 (ADA) 之發生率及其與相關臨床結果之關係。

【0292】 當評估莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑之療效不是上述主要目標時，本研究對莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑在 R/R NHL 和 CLL 患者中之抗腫瘤活性進行了初步評估。

## B. 研究設計

### 研究描述

【0293】 圖 1 提供了研究之劑量遞增部分之概述，且圖 2 描繪了劑量擴展階段。最初，莫蘇妥珠單抗在各週期之第 1 天（A 組）以單一非分次 IV 劑量給藥。週期 1 給藥隨後被修改，使得 A 組劑量遞增停止並且莫蘇妥珠單抗劑量遞增如下進行：

- 使用第 1 週期遞增 IV 給藥方案（B 組）進行莫蘇妥珠單抗劑量遞增
- 使用第 1 週期非分次 SC 給藥方案（D 組）進行莫蘇妥珠單抗劑量遞增
- 使用第 1 週期遞增 SC 給藥方案（F 組）進行莫蘇妥珠單抗劑量遞增

【0294】 納入遞增組 B、D 和 F 可能不一定同時開始。

【0295】 在確定了單一藥劑莫蘇妥珠單抗之推薦 II 期劑量 (RP2D) 及排程後，在適應症特異性擴展族群中進一步評估莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑之臨床活性（圖 2）。

【0296】 除了 NHL 中之劑量遞增及擴展之外，單獨遞增及擴展在 CLL 中亦可以進行。劑量遞增及劑量擴展之規則與針對 NHL 遞增及擴展所述者相同。

### 劑量遞增階段

【0297】研究之劑量遞增階段評估藉由 IV 輸注或 SC 注射投予之莫蘇妥珠單抗之安全性、耐受性及藥物動力學。至多可以納入五個劑量遞增組（圖 1）：

- **A 組**：第 1 週期非分次單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增，IV 輸注（已停止納入劑量遞增組 A 以優先評估莫蘇妥珠單抗之其他給藥排程及途徑）；
- **B 組**：第 1 週期單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增，IV 輸注；
- **D 組**：第 1 週期非分次單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增，SC 注射；
- **F 組**：第 1 週期單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增，SC 注射。

【0298】劑量遞增組 C（奧比妥珠單抗之單一劑量後的第 1 週期非分次單一藥劑莫蘇妥珠單抗；IV 輸注）已被移除。

【0299】最初，A 組中之劑量遞增族群由 1 名患者組成。轉換為標準 3+3 設計係基於此處提供之標準進行。隨後，除非根據標準 3 + 3 設計，在納入第三名患者之前在前 2 名患者中觀察到 DLT，否則劑量遞增族群至少由 3 名患者組成。

【0300】B、D 及 F 組中之劑量遞增族群係基於開始之標準 3+3 設計。

【0301】對於各劑量遞增族群，用莫蘇妥珠單抗之第一劑量進行治療是錯開的，以使得族群中納入之第二名患者在第一名納入之患者接受莫蘇妥珠單抗之第一劑量後至少 72 小時接受莫蘇妥珠單抗，以評估任何嚴重和不期望之急性藥物或輸注/注射相關毒性；各族群中之後續患者中之給藥自在先患者投予結束起錯開至少 24 小時。在已顯示不超過 MTD 之劑量水平下，納入額外患者以獲得額外安全性及藥效學資料不需要錯開之患者納入。

【0302】表現出可接受之安全性及臨床獲益證據（如本文定義）之患者可以每 21 天繼續接受莫蘇妥珠單抗，至多 8 或 17 個週期，直至確認客觀進行

性疾病或不可接受之毒性，以先發生者為準。本文詳述了基於對初始治療之臨床反應之莫蘇妥珠單抗再治療。

**【0303】** 先前在血液系統惡性腫瘤方面之臨床試驗經驗表明，根據所治療之患者群體，可能會觀察到不同之毒性特徵。具體而言，由於存在更大量循環腫瘤細胞及/或總體疾病負擔之差異，莫蘇妥珠單抗在 CLL 患者中之毒性可能與 NHL 患者不同。由於 CLL 患者中毒性特徵及/或 MTD 的此種潛在差異，為 NHL 和 CLL 患者提供了單獨之劑量遞增。在 NHL 患者中進行初始劑量遞增。開始 CLL 患者中之劑量遞增由申辦者自行決定，並遵循適用之 B 組劑量遞增規則或 D 組劑量遞增規則。CLL 中累積之第 1 週期起始劑量水平較相應 NHL 劑量遞增中已通過 DLT 評估窗口之最高累積第 1 週期劑量低至少一個劑量水平。

**【0304】** 莫蘇妥珠單抗劑量水平與患者體重無關（固定/統一給藥）。50 µg 之起始劑量係基於在人中之最小預期生物效應水平 (MABEL)。

### 劑量限制性毒性之定義

**【0305】** 儘管 CRS 是根據改良的細胞激素釋放症候群分級系統（表 4）進行分級，但對於劑量遞增決策，與 CRS 相關的 DLT 是根據美國國家癌症研究所不良事件通用術語 (NCI CTCAE) v4.0 基於個別徵象及症狀以及實驗室資料定義的。劑量限制性毒性 (DLT) 根據臨床實踐進行治療，且透過其解決方案進行監測。所有不良事件均應被認為與莫蘇妥珠單抗有關，除非研究者明確將此類事件歸因於另一明確可鑑定的原因（例如，記錄之進行性疾病、伴隨用藥或先前存在之醫療狀況）。由於 B 細胞減少而導致之 B 細胞減少、淋巴球減少症及/或白血球減少症將不被視為 DLT，因為其為莫蘇妥珠單抗治療之預期藥效學結果。

表 4. 改良的細胞激素釋放症候群分級系統

等級	改良的細胞激素釋放症候群分級系統
1 級	症狀不會危及生命，且僅需要對症治療 (例如發燒、噁心、疲勞、頭痛、肌痛、不適)
2 級	症狀需要適度干預且因其而反應 需氧量 <40%；或 對流體或低劑量 <sup>a</sup> 之一種升壓藥而反應之低血壓；或 2 級器官毒性
3 級	症狀需要積極干預且因其而反應 需氧量 ≥ 40%；或 需要高劑量 <sup>b</sup> 或多種升壓藥之低血壓；或 3 級器官毒性或 4 級轉胺酶升高
4 級	危及生命的症狀 需要通氣支持或 4 級器官毒性 (不包括轉胺酶升高)
5 級	死亡

Lee 2014 標準：Lee 等人, *Blood*, 124: 188-195, 2014。

<sup>a</sup> 低劑量升壓藥：低於表 5 所示劑量之單一升壓藥。

<sup>b</sup> 高劑量升壓藥：如表 5 中所定義。

表 5. 高劑量升壓藥

高劑量升壓藥 (持續時間 ≥3 小時)	
加壓藥	劑量
去甲腎上腺素單一療法	≥ 20 µg/min
多巴胺單一療法	≥ 10 µg /kg/min
去腎上腺素單一療法	≥ 200 µg/min
腎上腺素單一療法	≥ 10 µg/min
若服用升壓素	升壓素 + 去甲腎上腺素當量 ≥ 10 µg/min <sup>a</sup>
若服用組合或升壓藥 (非升壓素)	去甲腎上腺素當量 ≥ 20 µg/min <sup>a</sup>

min = 分鐘；VASST = 升壓素及敗血性休克試驗。

<sup>a</sup> VASST 升壓藥當量方程式：去甲腎上腺素當量劑量 = [去甲腎上腺素 ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )] + [多巴胺 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )  $\div$  2] + [腎上腺素 ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )] + [去腎上腺素 ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )  $\div$  10]。

【0306】出於劑量遞增的目的，DLT 評估期藉由以下時間段、根據下列指定劑量遞增組來定義：

- **A、B、D 及 F 組**：第 1 週期第 1 天至第 1 週期第 21 天

- 對於治療組 B 及 F，21 天 DLT 評估期細分為三個窗口，如本文所述。

- 對於治療組 B 及 F，在 C1D8 及/或 C1D15 給藥至劑量延遲情況下，DLT 評估期相應地延長至 C1D15 投予日期後 7 天。

【0307】DLT 被定義為在 DLT 評估期期間發生之以下任何不良事件：

- 任何未被研究者認為可歸因於另一明確可鑒定的原因之 4 級不良事件，但以下情況除外：

- 4 級嗜中性白血球減少症，不伴有體溫升高（表現為單一口腔溫度  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  ( $101^{\circ}\text{F}$ ) 或口腔溫度  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  ( $100.4^{\circ}\text{F}$ ) 持續  $\geq 1$  小時）並在 1 週內改善為  $\leq 2$  級（或  $\geq$  基線值之 80%，以較低者為準）。

- 4 級淋巴球減少症，其為療法之預期結果。

- 4 級白血球減少症，其為療法之預期結果。

- 僅針對 CLL 患者：嗜中性白血球減少症基於國家癌症研究所發起的工作組 (NCI-WG) 定義（Hallek 等人，*Blood*, 111: 5446-5456, 2008）進行分級；由於研究治療前骨髓侵犯，嗜中性球絕對計數 (ANC)  $< 1000/\text{mm}^3$  無法基於 ANC 評估 DLT

– 僅針對 CLL 患者：血小板減少症基於 NCI-WG 定義（Hallek 等人，*Blood*, 111: 5446-5456, 2008）進行分級；由於研究治療前骨髓侵犯，血小板計數  $< 20,000/\mu\text{L}$  將無法基於血小板計數評估 DLT。

– 僅針對 CLL 患者：基於 NCI-WG 定義（Hallek 等人，*Blood*, 111: 5446-5456, 2008）對貧血進行分級；在進行紅血球 (RBC) 輸血情況下，在 1 週內改善至 3 級，並在另一週內進一步改善至 2 級之 4 級貧血將不是 DLT。

• 任何未被研究者認為可歸因於另一明確可鑑定的原因之 3 級血液學不良事件，但以下情況除外：

– 3 級淋巴球減少症，其為療法之預期結果。

– 3 級白血球減少症，其為療法之預期結果。

– 3 級嗜中性白血球減少症，不伴有體溫升高（表現為單一口腔溫度  $\geq 38.3^\circ\text{C}$  ( $101^\circ\text{F}$ ) 或口腔溫度  $\geq 38.0^\circ\text{C}$  ( $100.4^\circ\text{F}$ ) 持續  $\geq 1$  小時）並在 1 週內改善為  $\leq 2$  級（或  $\geq$  基線值之 80%，以較低者為準）。

僅對於 CLL 患者：基於 NCI-WG 慢性淋巴球性白血病分級量表（Hallek 等人，*Blood*, 111: 5446-5456, 2008）對嗜中性白血球減少症進行分級；由於研究治療前骨髓侵犯引起之  $\text{ANC} < 1000/\text{mm}^3$  無法基於 ANC 評估 DLT。

–3 級血小板減少症，未轉輸血小板而在 1 週內改善至  $\leq 2$  級（或基線值之  $\geq 80\%$ ，以較低者為準），且與研究者認為臨床顯著的出血無關。

針對 CLL 患者：血小板減少症基於 NCI-WG 定義（Hallek 等人，*Blood*, 111: 5446-5456, 2008）進行分級；由於研究治療前骨髓侵犯，血小板計數  $< 20,000/\mu\text{L}$  將無法基於血小板計數評估 DLT。



– 僅針對 CLL 患者：3 級貧血（基於 NCI-WG 慢性淋巴球性白血病分級量表（Hallek 等人，*Blood*, 111: 5446-5456, 2008），在不進行 RBC 輸血情況下在 1 週內改善至 2 級。

• 任何未被研究者認為可歸因於另一明確可鑑定的原因之 3 級非血液學不良事件，但以下情況除外：

– 3 級噁心或嘔吐，未前置用藥，或可用口服或 IV 止吐藥管理，結果為在 24 小時內緩解至 ≤ 2 級。不排除需要全胃腸外營養或住院的 3 級噁心或嘔吐，且應將其視為 DLT。

– 3 級疲勞，持續 ≤ 3 天。

– 在 ≤ 2 級 CRS（表 4）背景下發生且持續時間 < 3 天的 CRS 的 3 級 (NCI CTCAE v4) 個別徵象及症狀將不被視為 DLT。

– 無症狀且研究者認為在臨床上無明顯意義的第 3 級實驗室異常。

• 如下定義的任何肝功能異常：

– 天冬胺酸轉胺酶 (AST) 或丙胺酸轉胺酶 (ALT) > 3 x 正常上限 (ULN) 及總膽紅素 > 2 x ULN。任何 AST 或 ALT 3 x ULN 及總膽紅素 > 2 x ULN（其中沒有個別實驗室值超過 3 級且持續 < 3 天）將不被視為 DLT。

– 任何 3 級 AST 或 ALT 升高，但以下情況除外：任何持續 < 3 天之 3 級 AST 或 ALT 升高將不被視為 DLT。

### 劑量遞增規則及最大耐受劑量之確定

**【0308】** A、B、D 和 F 組劑量遞增之具體規則詳述如下。個別組劑量遞增之啟動由承辦人自行決定。在各劑量遞增決定之前，都會審查相關的人口統計學、AE、實驗室、劑量投予以及可用 PK 及藥效學資料（例如，血清細胞激素及 T 細胞活化標誌物）。

【0309】 根據以下規則確定患者是否可進行 DLT 評估：

- 接受研究治療並透過 DLT 評估窗口繼續研究之患者被視為可評估 DLT。
- 在完成 DLT 評估窗口之前由於 DLT 以外的原因而中止單一藥劑莫蘇妥珠單抗治療之患者被視為不可用於劑量遞增決定及 MTD 確定，且由相同劑量水平之其他患者替代。
- 僅對於納入 B 組及 F 組之患者：對於非 DLT 不良事件在計劃的 C1D1、C1D8 或 C1D15 劑量後出現超過 7 天的劑量延遲之患者可能是 DLT 無法評估的，且可能會被替代。對於劑量延遲為 7 天或更少之患者，DLT 窗口將延長至實際 C1D15 劑量後的 7 天。
- 可能會替代在 DLT 評估窗口期間接受混淆 DLT 評估之支持性照護 (不包括本文作為 DLT 定義之一部分描述之支持性照護) 的患者。

【0310】 基於對實時安全性資料及可用初步 PK 資料的審查，可酌情停止或修改劑量遞增。

【0311】 為獲得額外安全性及藥效學資料以更佳地充分告知 RP2D，可在以下劑量水平下納入更多患者：基於上述劑量遞增標準已顯示不超過 MTD，且存在抗腫瘤活性及/或藥效學生物標記調節的證據。各劑量水平最多可納入額外約 3 名患者。出於劑量遞增決定的目的，此等患者將不包括在 DLT 可評估群體中。

### C. 入選標準

【0312】 患者滿足以下研究入組條件：

- 年齡 ≥ 18 歲
- 根據研究者的判斷，能夠依從研究方案
- 美國東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態為 0 或 1

- 預期壽命至少 12 週
- 下列經組織學證實的血液系統惡性腫瘤之一的病史，預計會表現 CD20 抗原，在對至少一種在先全身性治療方案後復發性或無反應，並且沒有預期可提高生存期之可用療法（例如，標準化療、自體幹細胞移植（SCT）、CAR-T）：

- 劑量遞增

- 1-3b 級 FL；邊緣區淋巴瘤（包括脾、結和結外）；轉化和緩性 NHL；里希特氏轉化；DLBCL；原發性縱隔腔 B 細胞淋巴瘤；小淋巴細胞淋巴瘤；或被套細胞淋巴瘤。

- 劑量擴展

- DLBCL/轉化 FL 族群：患者在至少兩種在先全身性治療方案（至少包括一種含有蔥環類藥物之在先方案，以及至少一種含有抗 CD20 導向療法之在先方案）後復發或無反應。納入研究之轉化 FL 患者的數量可能有限。轉化 FL 是納入 DLBCL 族群中之合格診斷，但對於轉化 FL 的標準療法是復發性或難治性的。

- FL 族群：1-3a 級 FL；患者在至少兩種前線全身性療法後復發或對其無反應，並且接受抗 CD20 導向療法基烷化劑在先治療。FL 擴展族群中之患者可能對抗 CD20 導向療法及烷化劑均為難治性的。

- MCL 族群：患者在至少一種含有經批准布魯頓酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑之在先治療方案後復發或對其無反應。如果在參與臨床試驗期間接受了 BTK 抑制劑，則患者已接受治療劑量水平的治療。

- 里希特氏轉化族群：患者在至少一種在先全身性治療方案之後復發或對其無反應。患者在在先治療方案中已接受蔥環類藥物及抗 CD20 導向療法。

– CLL：

- 在不存在 DLT 的 NHL 劑量遞增族群中觀察到藥效生物標誌物調節及/或抗腫瘤活性的證據後，申辦者可自行決定在 CLL 患者中啟動單獨的劑量遞增。具有里希特氏轉化之 CLL 是納入 CLL 遞增族群中之合格診斷。

- NHL 患者具有至少一個二維可測量病灶（藉由電腦斷層攝影 (CT) 掃描或磁共振成像 (MRI) 顯示，淋巴結病灶的最大尺寸 > 1.5 cm，或結外病灶的最大尺寸 > 1.0 cm）。

- 對於 DLBCL 或轉化 FL 患者，如果可用話，提供初始組織病理學診斷的病理報告。如果可用，轉化 FL 患者亦提供疾病轉化時的病理報告。如果完成，將提供在初始診斷時對組織進行的所有測試的結果，該等測試包括但不限於評估起源細胞、B 細胞淋巴瘤 2 及 MYC 異常的測試。

- 同意提供腫瘤樣品如下：

- 對於 NHL 患者，其具有多於一個二維可測量病灶（結節病灶之最大尺寸 > 1.5 cm 或藉由 CT 掃描或 MRI 得到的結外病灶之最大尺寸 > 1.0 cm），同意自安全可及的部位根據研究者的決定進行活檢。在上次在先抗癌療法之最後劑量與莫蘇妥珠單抗之第一劑量之間的任何時間獲得的活檢可能是可接受的。

- 對於 CLL 患者：骨髓活檢及抽吸。

- 無法接受活檢程序的患者可能有資格納入研究。在此種情況下，應提供存檔的腫瘤組織樣品（石蠟塊或至少 15 張未染色的載玻片）。

- 在先抗癌療法的不良事件解決為  $\leq 1$  級。
- 僅限 CLL 患者：循環淋巴細胞計數  $> 5000/\mu\text{L}$  血液。不需要藉由 CT 掃描可測量的疾病。

- 如下之實驗室值：

- 肝功能

AST 及 ALT  $\leq 3 \times$  正常值上限 (ULN)

總膽紅素  $\leq 1.5 \times$  ULN；有記錄的捷倍耳氏症候群(Gilbert

syndrome)病史且總膽紅素升高伴有間接膽紅素升高的患者符合條件

- 血液學功能

在莫蘇妥珠單抗之第一劑量之前 14 天內未輸血之情況下血小板計數  $\geq 75,000/\text{mm}^3$

ANC  $\geq 1000 / \text{mm}^3$

在莫蘇妥珠單抗之第一劑量前 21 天內未輸血的總血紅素  $\geq 10 \text{ g/dL}$ 。

由於 NHL/CLL 廣泛的骨髓侵犯及/或疾病相關的血細胞減少症（例如免疫性血小板減少症）而不符合血液學功能標準的患者可以納入研究

– 藉由 Cockcroft-Gault 方法或其他機構標準方法（例如，基於核醫學腎掃描），血清肌酐  $\leq$  ULN 或估計肌酐 CL  $\geq 60 \text{ mL/min}$ 。

- 在第一莫蘇妥珠單抗投予前 6 個月內用阿耨單抗、氟達拉濱、克拉屈濱或噴司他汀治療之患者僅在用醫學監測器確認後才可入組。

#### D. 排除標準

- 符合以下任何標準的患者將自研究排除：
- 無法遵守協議規定的住院和活動限制

- 懷孕或哺乳期，或打算在研究期間或在莫蘇妥珠單抗之最後劑量後 3 個月內及托珠單抗之最後劑量後 3 個月內懷孕（如果適用）

- 非絕經後（≤ 12 個月的非療法引起的閉經）或手術不育（切除卵巢及/或子宮）之婦女必須在開始研究藥物前 14 天內的血清妊娠試驗結果為陰性。

如果在接受第一研究治療前 14 天內未進行血清妊娠試驗，則必須提供陰性尿妊娠試驗結果（在研究治療前 7 天內進行）。

- 在第一莫蘇妥珠單抗投予之前的 4 週內曾使用任何單株抗體、放射免疫結合物或抗體-藥物結合物。

- 在第一莫蘇妥珠單抗投予輸注之前的 12 週或藥物之五個半衰期（以較短時間為準）內用涉及 T 細胞的作用機制的全身性免疫治療劑，包括但不限於細胞激素療法及抗 CTLA-4、抗 PD-1 及抗 PD-L1 治療性抗體進行先前治療。

- 與在先免疫治療劑（例如免疫查核點抑制劑療法）相關的治療出現的免疫相關不良事件如下：

- ≥ 3 級不良事件，用替代療法管理之 3 級內分泌病除外

- 1-2 級不良事件，在治療中止後未消退至基線。

- 對於某些在先治療，諸如 CAR-T 細胞療法，在與醫療監督員討論並確認後，可以允許在先免疫相關 ≥ 3 級不良事件（例如，CRS）的患者入組。

- 在第一莫蘇妥珠單抗投予之前的 4 週或藥物之五個半衰期（以較短者為準）內用任何化學治療劑進行治療或用任何其他抗癌劑（研究性或其他）進行治療。

- 第一莫蘇妥珠單抗投予前 2 週內用放射性療法進行治療。

- 如果患者在第一莫蘇妥珠單抗投予前 4 週內接受過放射性療法，則患者必須在放射照野外有至少一個可測量的病灶。僅有一個可測量的病灶且先前接受過照射但隨後出現進展的患者具有資格。

- 第一莫蘇妥珠單抗投予前 100 天內自體 SCT
- 第一莫蘇妥珠單抗投予前 30 天內用 CAR-T 療法進行先前治療
- R/R DLBCL 或 R/R 轉化 FL 患者自體 SCT 之當前資格
- 在先同種異體 SCT
- 在先實體器官移植
- 自體免疫疾病病史，包括但不限於心肌炎、肺炎、重症肌無力、肌炎、自體免疫性肝炎、全身性紅斑性狼瘡症、類風濕性關節炎、發炎性腸病、與抗磷脂症候群相關之血管血栓形成、韋格納肉芽腫病 (Wegener's granulomatosis)、修格連症候群 (Sjögren's syndrome)、格林-巴利症候群 (Guillain-Barré syndrome)、多發性硬化症、血管炎或腎絲球腎炎

- 有遠期病史或自體免疫疾病控制良好之患者，在與醫療監督員討論並確認後，可能有資格納入。接受胰島素治療的 1 型糖尿病受控患者有資格進行研究。

- 有自體免疫相關甲狀腺功能低下病史且接受穩定劑量甲狀腺替代激素治療之患者可能有資格參加此研究。

- 有疾病相關免疫性血小板減少性紫癜或自體免疫溶血性貧血病史之患者可能有資格參加本研究。

- 僅滿足以下所有條件的濕疹、乾癬、單純性扁平苔蘚或白癜風具有皮膚病學表現之患者（例如，排除牛皮癬性關節炎之患者）有資格參加研究：

皮疹必須覆蓋身體表面積的 < 10%

疾病在基線時得到了很好的控制，僅需使用低效的外用皮質類固醇

在過去的 12 個月內，未發生需要補骨脂素加紫外線 A 輻射、胺甲喋呤、類視色素、生物製劑、口服鈣調神經磷酸酶抑制劑、高效藥或口服皮質類固醇的基礎疾病的急性加重

- 有巨噬細胞活化症候群 (MAS)/噬血細胞淋巴組織細胞增生症 (HLH)

病史之患者

- 經確診為進行性多灶性白質腦病病史之患者。
- 對單株抗體療法 (或重組抗體相關融合蛋白) 之嚴重過敏或過敏性反應史

應史

- 可能影響方案依從性或結果解釋之其他惡性腫瘤病史
  - 允許有根治性皮膚基底癌或鱗狀細胞癌或子宮頸原位癌病史之患者。
  - 若惡性病變在第一莫蘇妥珠單抗投予之前  $\geq 2$  年未治療而處於緩解期，則亦將允許具有已接受治癒性治療之惡性病變之患者。

- 當前或過去的 CNS 淋巴瘤病史

- 當前或過去的 CNS 疾病史，諸如中風、癲癇、CNS 血管炎或神經退

行性疾病

– 允許有中風病史，在過去 2 年內未經歷中風或短暫性腦缺血發作，且根據研究者之判斷不具有殘留神經功能缺損的患者。

– 有癲癇病史且在過去 2 年內沒有癲癇發作但未接受任何抗癲癇藥物治療之患者僅允許進入擴展隊列。

- 重大心血管疾病，諸如紐約心臟協會 III 或 IV 類心髒病、過去 6 個月內的心肌梗塞、不穩定性心律失常或不穩定性心絞痛)



- 嚴重的活動性肺病（例如支氣管痙攣及/或阻塞性肺病）
- 研究納入時已知活性細菌、病毒、真菌、分枝桿菌、寄生蟲或其他感染（不包括甲床真菌感染），或在第一莫蘇妥珠單抗投予前 4 週內需要 IV 抗生素治療或住院治療（與抗生素療程完成有關）的任何重大感染發作
- 已知或疑似慢性活動性愛滋斯坦巴爾病毒感染
- 在第一莫蘇妥珠單抗投予前 4 週內的最近重大手術
  - 允許協議規定之程序（例如，腫瘤生檢及骨髓生檢）。
- 急性或慢性 B 型肝炎病毒 (HBV) 感染之血清學或聚合酶鏈反應 (PCR) 檢測結果呈陽性

– 無法藉由血清學測試結果確定 HBV 感染狀態之患者

([www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/serologicchartv8.pdf](http://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/serologicchartv8.pdf)) 必須藉由 PCR 確定為 HBV 陰性才有資格參與研究。

急性或慢性丙型肝炎病毒 (HCV) 感染

– HCV 抗體陽性之患者必須藉由 PCR 確定為 HCV 陰性才有資格參加研究。

- HIV 感染的陽性血清學檢測結果
- 在研究治療之第一劑量之前 4 週內投予減毒活或預期研究期間將需要此種減毒活疫苗

– 在接受研究治療期間或最後劑量後，患者不得接受減毒活疫苗（例如 FluMist®），直至 B 細胞恢復至正常範圍。應在研究治療之第一劑量前至少 4 週給予滅活疫苗或類毒素，以產生足夠的免疫力。

– 滅活流感疫苗應僅在流感季節進行。

-研究人員應審查被考慮參加本研究的潛在研究患者的疫苗接種狀況，並在研究前遵循美國疾病控制和預防中心關於成人接種任何其他非活疫苗以預防傳染病的指南。

## 藥品

### 莫蘇妥珠單抗

【0313】莫蘇妥珠單抗使用與體重無關的統一給藥。各患者之莫蘇妥珠單抗劑量將取決於方案中詳述之劑量水平分配。

【0314】莫蘇妥珠單抗藉由 IV 輸注或 SC 注射使用標準醫用注射器及注射泵或適用的 IV 袋向患者投予。相容性測試表明，莫蘇妥珠單抗在延伸裝置及聚丙烯注射器中係穩定的。藥品在 IV 輸注時藉由注射泵經由 IV 輸液器或 IV 袋遞送，最終莫蘇妥珠單抗體積由劑量決定。藥品在 SC 投予時，藉由醫用注射器遞送，最終莫蘇妥珠單抗體積不超過 2.0 mL。

【0315】莫蘇妥珠單抗在可立即接觸到訓練有素的重症監護人員及設施的環境中投予，該等人員及設施能夠應對及管理醫療緊急情況。

【0316】莫蘇妥珠單抗向水分充足的患者投予。由地塞米松 20 mg IV 或甲基培尼皮質醇 80 mg IV 組成之皮質類固醇前置用藥在投予各莫蘇妥珠單抗劑量前 1 小時投予。根據研究者的評估，對於 B、D 及 F 組患者可視情況在第 3 週期及以後或在第 4 週期投予此種皮質類固醇前置用藥。然而，如果患者出現 CRS，在後續劑量中投予具有類固醇之前置用藥，直至沒有觀察到額外 CRS 事件。對於經由 SC 注射接受莫蘇妥珠單抗之患者，可以在投予各莫蘇妥珠單抗劑量前 2 小時代替 IV 投予而口服投予由 20 mg 地塞米松或 80 mg 甲基培尼皮質醇組成之皮質類固醇前置用藥。此外，在投予莫蘇妥珠單抗之前，可以按照標準機構實踐投予口服對乙醯胺基酚或撲熱息痛（例如，500-1000 mg）及/或

50-100 mg 苯海拉明之前置用藥。將根據 IMC 的建議做出修改皮質類固醇前置用藥要求的決定。

【0317】推薦的 CRS 管理詳見表 6。

表 6. 接受莫蘇妥珠單抗治療之患者之細胞激素釋放症候群的管理

CRS 等級 <sup>a</sup>	當前莫蘇妥珠單抗輸注之操作	支持性照護	抗 IL-6/皮質類固醇療法	下一莫蘇妥珠單抗劑量之操作
1 級症狀 不危及生命，且僅需要對症治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 緩慢輸注至 ≤ 50% 或中斷輸注直至症狀消失；以相同的速率重新開始。</li> <li>● 如果再次給藥後症狀復發，則中斷研究治療，不要重新開始治療，並按照 2 級進行管理。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 全身症狀之對症管理</li> <li>● 考慮經驗性廣效抗生素。</li> <li>● 如果嗜中性白血球減少，則考慮 G-CSF。</li> <li>● 維護 IV 流體以進行水化作用。</li> <li>● 考慮住院治療，直至症狀完全消失。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 對於有顯著症狀及/或合併症（根據研究者的判斷，例如心血管功能受損、肺儲備減少）患者之 CRS 延長（&gt; 2 天），考慮按照 2 級使用托珠單抗及皮質類固醇。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 投予下一劑量之前置用藥。</li> <li>● 對於第 1 週期中之下一遞增劑量考慮 50%（或更低）之輸注速率，或者如果下一劑量是相同的劑量水平（超過第 1 週期），則考慮 50% 之輸注速率。</li> <li>● 考慮住院接受下一劑量</li> </ul>
2 級症狀 需要適度干預且因其而反應 O <sub>2</sub> 需求 < 40% 或	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 繼續研究治療直至症狀消失；考慮以 50% 的速率重新開始輸注。</li> <li>● 如果再次激發後症狀以降低之輸注速率</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 全身症狀及器官毒性之對症管理。</li> <li>● 考慮入住 ICU 進行血流動力學監測。</li> <li>● <u>對於低血壓</u>：根據需要進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 考慮托珠單抗。<sup>b</sup></li> <li>● 對於抗 IL-6 療法之 1-2 劑量後持續難治性低血壓，考慮每 6 小時 IV 10 mg 地塞米松（或等效劑量）。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 若經醫療監測機構批准症狀連續 3 天消退至 ≤ 1 級，則可接受莫蘇妥珠單抗之下一劑量。</li> <li>● 考慮為下一劑量進行加強前置用藥。</li> </ul>

<p>對流體或一種升壓藥之低劑量反應的低血壓或 2 級器官毒性</p>	<p>復發，則中斷研究治療，不要恢復，並按照 3 級進行管理。</p>	<p>行 IV 推注；對於持續難治性低血壓（例如，在兩次流體推注及抗 IL-6 治療後），開始使用血管加壓藥並按照 3 級進行管理。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 排除可以模擬嚴重 CRS 之其他發炎狀況（例如，感染/敗血症）。</li> <li>● 考慮經驗性廣效抗生素。</li> <li>● 如果在 24 小時內沒有改善，則開始檢查並評估 HLH 之徵象及症狀。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 如果在開始托珠單抗後 24 小時內沒有改善，則按 3 級進行管理。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 對於第 1 週期中之下一遞增劑量考慮 50%（或更低）之輸注速率，或者如果下一劑量是相同的劑量水平（超過第 1 週期），則考慮 50% 之輸注速率。</li> <li>● 考慮住院接受下一劑量。</li> </ul>
<p>3 級症狀需要積極干預且因其而反應 O<sub>2</sub> 需求 ≥ 40% 或需要高劑量或多種</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 停止輸注，不要恢復。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 器官毒性之對症管理，入住 ICU 進行血流動力學監測。</li> <li>● 對於低血壓：根據需要進行 IV 推注及血管加壓藥。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 投予托珠單抗。<sup>b</sup></li> <li>● 每 6 小時靜脈注射 10 mg 地塞米松（或等效劑量）。如果是難治性的，則按 4 級進行管理。<sup>b</sup></li> <li>● 如果在托珠單抗之第二劑量後 18-24</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 如果 CRS 事件對治療有反應（即在托珠單抗/皮質類固醇投予後 8-12 小時內臨床改善）並且症狀經醫療監督員批准後在連續 3 天內消退至 ≤ 1 級且，則可接受莫</li> </ul>

<p>升壓藥之 低血壓 或 3 級器官 毒性或 4 級轉胺酶 升高</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 排除可以模擬嚴重 CRS 之其他發炎狀況（例如，感染/敗血症）。</li> <li>● 考慮經驗性廣效抗生素。</li> <li>● 如果在 24 小時內沒有改善，則開始檢查並評估 HLH 之徵象及症狀。</li> </ul>	<p>小時內沒有改善，則按照 4 級進行管理。</p>	<p>蘇妥珠單抗之另一劑量：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 下一劑量之加強前置用藥</li> <li>- 對於第 1 週期中之下一遞增劑量降低至 50%（或更低）之輸注速率，或者如果下一劑量是相同的劑量水平（超過第 1 週期），則降低至 50% 之輸注速率</li> <li>- 住院接受下一劑量</li> <li>- 下一劑量應減少至先前在劑量遞增期間通過之下一個較低劑量水平。後續劑量可能不會在降低劑量下重新遞增，出現 3 級或更高 CRS 的徵象/症狀。</li> <li>- 如果減少的劑量被耐受且沒有 3 級或更高 CRS 的徵象/症狀，則患者</li> </ul>
---	--	--	-----------------------------	--

				<p>可能會返回至先前在劑量遞增期間通過之下一更高劑量。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●如果 3 級 CRS 在後續劑量情況下復發，則永久停用莫蘇妥珠單抗。<sup>g</sup></li> </ul>
<p>4 級 危及生命的症狀 需要通氣支持 或 4 級器官 毒性(不包括轉胺酶升高)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●停止輸注，不要恢復。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ICU 入住和血流動力學監測。</li> <li>●根據需要進行機械通氣。</li> <li>●根據需要進行 IV 流體及血管加壓藥。</li> <li>●器官毒性之對症管理。</li> <li>●排除可以模擬嚴重 CRS 之其他發炎狀況（例如，感染/敗血症）</li> <li>●考慮經驗性廣效抗生素。</li> <li>●如果在 24 小時內沒有改善，則開始檢查並評估 HLH 之徵象及症狀。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●投予托珠單抗。<sup>b</sup></li> <li>●對於托珠單抗難治之患者，基於研究者的判斷，考慮使用司妥昔單抗、阿那白滯素、及依帕伐單抗；管理應與醫療監督員討論。<sup>c</sup></li> <li>●每 6 小時靜脈注射 10 mg 地塞米松（或等效劑量）。</li> <li>●如果難治，則考慮甲基培尼皮質醇 1000 mg/天 IV。<sup>d, e</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●永久停用莫蘇妥珠單抗。<sup>g</sup></li> </ul>

BiPAP = 雙水平氣道正壓；CPAP = 連續性正呼吸道壓力；CRS = 細胞激素釋放症候群；G-CSF = 粒細胞集落刺激因子；HLH = 噬血細胞性淋巴組織細胞增生症。

<sup>a</sup> CRS grading per Lee 等人, *Blood*, 124: 188-195, 2014。

<sup>b</sup> 托珠單抗應以 8 mg/kg 靜脈注射之劑量投予（僅體重 ≥ 30 kg 之參與者為 8 mg/kg；體重 < 30 kg 之參與者為 12 mg/kg；不推薦每次輸注劑量超過 800 mg）；根據需要每 8 小時重複一次（最多 4 劑）。

<sup>c</sup> Riegler 等人, *The Clin Risk Manag*, 15: 323-335, 2019。

<sup>d</sup> 接受類固醇治療 CRS 之患者應強烈考慮抗真菌預防。

<sup>e</sup> 例如，甲基培尼皮質醇 IV 1000 mg/天，連續 3 天，然後快速減量，每 12 小時 250 mg，連續 2 天，每 13 小時 125 mg，連續 2 天，以及每 12 小時 60 mg，連續 2 天。

<sup>f</sup> 如果在第 1 週期第 1 天或第 1 週期第 8 天莫蘇妥珠單抗投予後在遞增給藥族群中發生 3 級 CRS，則應與醫學監察員討論下一個莫蘇妥珠單抗劑量，並應考慮減少劑量。基於個人風險-獲益評估，可以考慮重複相同的遞增劑量的例外情況。

<sup>g</sup> 對於正在獲益並已自不良事件中完全康復之患者，可以考慮恢復使用莫蘇妥珠單抗。僅在研究者（或適當的代表）及醫療監督員都記錄批准後，患者才能再次接受莫蘇妥珠單抗治療。除非滿足以下所有標準，否則不會考慮進一步治療：

- 主要研究者/治療醫師之個人風險-獲益評估有利於繼續治療；
- 患者已自先前的毒性中恢復，並有足夠的器官功能/儲備接受後續劑量；
- 患者已充分同意與繼續治療相關的風險，並決定接受後續劑量；

- 與承辦人討論了上述風險-獲益評估及患者評估；
- 後續劑量計劃良好並採取預防措施，包括減少劑量、將輸液速率減慢至 50% 或更低、強制住院及加強前置用藥。

【0318】對於 IV 莫蘇妥珠單抗投予，最初，莫蘇妥珠單抗在 4 小時  $\pm 15$  分鐘內輸注。對於經歷輸注相關症狀的患者，可減慢或中斷輸注。在各莫蘇妥珠單抗劑量後，觀察患者至少 90 分鐘是否發燒、寒戰、僵硬、低血壓、噁心或 CRS 之其他徵象及症狀。在沒有輸注相關不良事件的情況下，第 2 週期及以後之莫蘇妥珠單抗的輸注時間可減少至 2 小時  $\pm 15$  分鐘。接受患者內劑量遞增之患者應在至少 4 小時內接受第一更高劑量之莫蘇妥珠單抗輸注。

【0319】對於 SC 投予，莫蘇妥珠單抗由合格人員在 30 秒至 2 分鐘內投予。注射部位反應之推薦管理詳見表 7。在至少前兩個週期，所有患者在莫蘇妥珠單抗 SC 投予之前都具有適當的靜脈注射通路。對於 D 組及 F 組的患者，在第 3 週期及以後的週期中，靜脈注射通路之放置可能是可選的，並且對於繼續經歷或仍處於 CRS 風險中之患者應考慮。

表 7. 注射部位反應之管理指南

等級	管理
1 級	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 考慮用局部類固醇治療。</li> <li>• 在後續週期中繼續使用莫蘇妥珠單抗。</li> </ul>
2 級	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 開始使用局部類固醇治療。</li> <li>• 如果 24 小時後出現進展，考慮使用強體松或等效藥物 10-30 mg/天。</li> <li>• 在改善至 <math>\leq 1</math> 級後，在後續週期中繼續使用莫蘇妥珠單抗。</li> </ul>
3 級	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 扣留莫蘇妥珠單抗。</li> <li>• 開始強體松 1 mg/kg/天或等效劑量。</li> <li>• 諮詢皮膚科。</li> <li>• 改善至 <math>\leq 1</math> 級後逐漸減量類固醇。</li> <li>• 在改善至 <math>\leq 1</math> 級後，在後續週期中繼續使用莫蘇妥珠單抗。</li> </ul>



4 級	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 根據 3 級進行管理。</li> <li>• 永久停用 SC 莫蘇妥珠單抗。</li> <li>• 在得到醫療監督員之批准後，考慮繼續使用 IV 莫蘇妥珠單抗進行研究治療。</li> </ul>
-----	--

## 托珠單抗

【0320】托珠單抗是根據標準做法調配、製備及處理的。

### E. 聯合療法

【0321】聯合療法包括患者自篩選前 7 天至研究完成/中止訪問所用之任何藥物（例如，處方藥、非處方藥、草藥或順勢療法藥物、營養補品）。

【0322】使用口服避孕藥、激素替代療法或其他維持療法的患者應繼續使用。

【0323】自篩選期開始至 DLT 評估完成，在沒有 DLT 的情況下不應開始同時使用造血生長因子，如促紅血球生成素、粒細胞/巨噬細胞集落刺激因子（沙格司亭）或血小板生成素（奧瑞維金、艾曲波帕）或增加劑量。DLT 評估期完成後或 DLT 被記錄後，造血生長因子之開始或劑量及排程修改允許根據仿單、機構實踐及/或已發布的指南中提供之說明進行。

【0324】G-CSF（非格司亭、聚乙二醇非格司亭）之預防性及治療性使用是允許根據仿單、機構實踐及/或已發布的指南（Smith 等人，2015 年）中提供之說明進行的。當絕對嗜中性球計數 (ANC) < 500/mm<sup>3</sup> 時，應開始生長因子支持，除非有醫學禁忌；如果禁用生長因子，則應與醫療監督員討論。

【0325】允許對病毒、真菌、細菌或肺孢子蟲感染進行抗感染預防，並應根據機構實踐進行。

【0326】經歷莫蘇妥珠單抗輸注相關症狀之患者可以如本文所述進行對症治療。允許根據已發表的建議及/或機構慣例治療嚴重 CRS 或 HLH。

【0327】鑑於莫蘇妥珠單抗的預期藥理學，細胞激素的瞬時釋放可能會抑制 CYP450 酶並引起藥物相互作用。基於非臨床模型，細胞激素含量可能在第一週期之前 24 小時內最高。在後續週期中，隨著 CD20 細胞數量的減少，預計細胞激素含量將顯著降低。接受 CYP450 底物並具有窄治療指數之合併用藥之患者可能具有最高的藥物相互作用風險（表 8）。應監測此類合併用藥之毒性，並相應地調整劑量。

表 8. 具有窄治療範圍之敏感活體內 CYP 底物及 CYP 底物之實例

CYP 酶	敏感底物 <sup>a</sup>	具有窄治療範圍 <sup>b</sup> 之底物
CYP1A2	阿洛司瓊、咖啡因、度洛西汀、褪黑激素、雷美替安、他克林、替扎尼定	茶鹼、替扎尼定
CYP2B6 <sup>c</sup>	安非他酮、依法韋侖	
CYP2C8	瑞格列奈 <sup>d</sup>	紫杉醇
CYP2C9	塞來昔布	華法林、苯妥英
CYP2C19	蘭索拉唑、奧美拉唑、S-美芬妥英	美芬妥英
CYP3A <sup>e</sup>	阿芬太尼、阿瑞匹坦、布地奈德、丁螺環酮、考尼伐坦、達非那新、達蘆那韋、達沙替尼、決奈達隆、依曲普坦、依普利農、依維莫司、非洛地平、茚地那韋、氟替卡松、洛匹那韋、洛伐他汀、魯拉西酮、馬拉韋羅、沙司他韋、沙地那平、咪唑西那松、咪唑西那松、咪唑西那韋西羅莫司、托伐普坦、替拉那韋、三唑侖、伐地那非	阿芬太尼、阿司咪唑、 <sup>f</sup> 西沙必利、 <sup>f</sup> 環孢菌素、二氫麥角胺、麥角胺、芬太尼、匹莫齊特、奎尼丁、西羅莫司、他克莫司、特非那定 <sup>f</sup>
CYP2D6	托莫西汀、地昔帕明、右美沙芬、美托洛爾、奈比洛爾、奮乃靜、托特羅定、文拉法辛	硫利達嗪

AUC = 濃度-時間曲線下面積；P-g = P-糖蛋白。

<sup>a</sup>敏感 CYP 底物是指當與已知的 CYP 抑制劑共同投予時，其血漿 AUC 值已顯示增加 5 倍或更高之藥物。

<sup>b</sup>具有窄治療範圍之 CYP 底物是指暴露-反應關係表明伴隨使用 CYP 抑制劑其暴露含量的小幅增加可能導致嚴重安全問題之藥物（例如，尖端扭轉）。

<sup>c</sup>使用 CYP2B6 抑制劑時，該等底物之 AUC 沒有增加 5 倍或更多，但它們代表了迄今為止用可用抑制劑研究之最敏感底物。

<sup>d</sup>瑞格列奈亦是 OATP1B1 的底物，且僅在研究藥物對 OATP1B1 的抑制作用已被排除時，它才適合作為 CYP2C8 底物。

<sup>e</sup>由於許多 CYP3A 底物（例如地瑞納韋、馬拉韋羅）亦是 P-gp 的底物，因此觀察到之暴露增加可能是由於 CYP3A 及 P-gp 之抑制。

<sup>f</sup>出於安全原因退出美國市場。

**【0328】** 肝臟中的 CYP450 酶被感染及發炎刺激下調，包括細胞激素，如 IL-6。相較於未接受托珠單抗治療之患者，接受托珠單抗治療之類風濕性關節炎患者抑制 IL-6 訊號傳導可能會使 CYP450 活性恢復至更高水平，從而導致作為 CYP450 底物之藥物代謝增加。體外研究表明，托珠單抗有可能影響多種 CYP 酶之表現，包括 CYP1A2、CY2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及 CYP3A4。托珠單抗對 CYP2C8 或載體蛋白之影響未知。奧美拉唑（經 CYP2C19 及 CYP3A4 代謝）和辛伐他汀（經 CYP3A4 代謝）之活體內研究顯示，單劑量托珠單抗後 1 週，暴露量分別下降 28% 及 57%。

**【0329】** 托珠單抗對 CYP 酶之影響可能與具有窄治療指數之 CYP450 底物臨床相關（表 8），其中劑量單獨調整：

- 在接受該等類型醫藥產品治療之患者中開始或停止使用托珠單抗後，應進行療效（如華法林）或藥物濃度（如環孢素或茶鹼）之治療監測，並根據需要調整醫藥產品之個別劑量。

- 當托珠單抗與 CYP3A4 底物藥物（如口服避孕藥、洛伐他汀、阿托伐他汀）組合投予時，如果不需要降低療效，則開處方者應謹慎。
- 托珠單抗對 CYP450 酶活性之影響可能在停止療法後持續數週。

## F. 使用修改之 CRS 分級量表之基本原理

【0330】 在本研究中，莫蘇妥珠單抗治療引起的 CRS 不良事件的分級及治療基於 Lee 等人, *Blood*, 124: 188-195, 2014 發表的標準，並在表 4 中進行了描述。對於劑量遞增決策，根據 NCI CTCAE v4.0，基於個別徵象及症狀以及實驗室資料來定義與 CRS 相關之 DLT。

【0331】 NCI CTCAE v4.0 CRS 分級量表係基於用單株抗體治療後 CRS 的特徵 (Lee 等人, *Blood*, 124: 188-195, 2014)。T 細胞定向療法包括雙特異性藥物 (諸如莫蘇妥珠單抗) 及授受細胞療法 (諸如表現 CAR 之工程化 T 細胞) 導致 T 細胞活化釋放的細胞激素的藥效學情形與習知單株抗體相關之彼等不同。因此，NCI CTCAE v4.0 定義之 CRS 的臨床特徵可能不適用於 T 細胞定向療法後的患者。

【0332】 已經提出且發布了幾種替代分次量表，其專門用於評估 T 定向療法之 CRS (Davila 等人, *Sci Transl Med*, 6:224ra25, 2014；Lee 等人, *Blood*, 124: 188-195, 2014；Porter 等人, *Sci Transl Med*, 7: 303ra139, 2015)。Lee 等人之分級系統係基於由 CD19 定向 CAR-T 細胞及博納吐單抗 (blinatumomab) 治療產生的 CRS。其為對 NCI CTCAE v4.0 之修改，提供了進一步的診斷細節，包括考慮在 CRS 環境中可能發生的肝轉胺酶瞬時升高。除了診斷標準外，實例 7C 亦提供且引用基於嚴重程度之 CRS 管理建議，包括使用皮質類固醇及/或抗細胞激素療法進行早期干預。因此，納入 CRS 分級量表允許使已公佈及廣泛采用之報告與管理指南保持一致。

## G. 結局指標

### 安全性結局指標

【0333】 使用以下主要安全性結局指標評估莫蘇妥珠單抗之安全性及耐受性：

- 當莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑 IV 或 SC 給予時 DLT 之發生率及性質。

使用以下二級安全性結局指標另外評估安全性及耐受性：

- 不良事件 (AE) 之發生率、性質及嚴重程度
- 針對莫蘇妥珠單抗之抗藥物抗體 (ADA) 之發生率及其與臨床結局之關係。
- 生命徵象及臨床實驗室值之變化。

### 藥物動力學結局指標

【0334】 在資料允許的情況下，適當時可自莫蘇妥珠單抗投予后之血清濃度-時間曲線得出以下 PK 參數：

- 總暴露量 (濃度-時間曲線下面積 [AUC])
- 最大血清濃度 ( $C_{max}$ )
- 最小血清濃度 ( $C_{min}$ )
- 通過率 (CL)
- 穩態分佈容積 ( $V_{ss}$ )

【0335】 在適用的情況下，匯總了托珠單抗之血清穀值及最大濃度，視情況而定並在資料允許的情況下進行。可考慮房室、非房室及/或群體方法。亦可計算其他參數，諸如蓄積比、 $t_{1/2}$  及劑量比例。

### 活性結局指標

【0336】 本研究之活性結局指標如下：

- 研究者評估的客觀反應，定義為部分反應 (PR) 或完全反應 (CR)，由研究者使用 NHL (Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586 2007) 及 CLL (Hallek 等人, *Blood*, 111: 5446-5456, 2008) 之規範標準評估。

- 研究者評估的客觀反應持續時間，定義為首次出現記錄的客觀反應，直至研究者評估的進行性疾病或復發、或任何原因導致的死亡的時間，以先發生者為準。

- 研究者評估的 PFS，定義為自第一研究治療至研究者評估的進行性疾病首次發生或任何原因導致的死亡的時間，以先發生者為準。

**【0337】 B 組 R/R DLBCL 及轉化 FL 擴展族群以及 R/R FL 擴展族群中的額外活動結局指標如下：**

- 獨立審查機構 (IRF) 的客觀反應，定義為 PR 或 CR，由 IRF 使用 NHL 之規範標準 (Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586 2007) 評估。

- IRF 評估的客觀反應持續時間，定義為首次出現記錄的客觀反應，IRF 評估的進行性疾病或復發、或任何原因導致的死亡的時間，以先發生者為準。

- IRF 評估的 CR 持續時間，定義為首次出現記錄的 CR，IRF 評估的進行性疾病或復發、或任何原因導致的死亡的時間，以先發生者為準。

- 研究者評估的 CR 持續時間，定義為首次出現記錄的 CR，直至研究者評估的進行性疾病或復發、或任何原因導致的死亡的時間，以先發生者為準。

- IRF 評估的 PFS，定義為自第一研究治療至 IRF 評估的進行性疾病首次發生或任何原因導致的死亡的時間，以先發生者為準。

- OS，定義為自第一研究治療至任何原因導致的死亡日期的時間。

### 患者報告的結局指標

【0338】 NHL 擴展族群中用於評估患者報告結局 (PRO) 之健康相關生活質量 (HRQoL) 及健康狀況指標如下：

- 基於歐洲癌症研究及治療組織生活質量問卷核心 30 (EORTC QLQ-C30) 的 HRQoL 匯總統計資料及基線變化。
- 基於癌症治療淋巴瘤功能評估 (FACT-Lym) 分量表的疾病相關症狀的匯總統計資料及基線變化。
- 患者參與研究期間 EQ-5D-5L 資料的描述性結果。

## 實例 2. 研究設計

### A 組：第 1 週期非分次單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增 (IV 輸注)

【0339】 納入 GO29781 研究之劑量遞增組 A 的患者在各 21 天週期之第 1 天藉由 IV 輸注接受莫蘇妥珠單抗。莫蘇妥珠單抗投予應在各週期之第 1 天進行，但出於邏輯/排程原因，可以自預定日期起最多  $\pm 2$  天（即，兩次劑量之間至少間隔 19 天）給藥。

【0340】 基於 MABEL，A 組中莫蘇妥珠單抗之起始劑量為 50  $\mu\text{g}$ 。劑量遞增取決於 DLT 評估窗口期間的臨床觀察，並將按以下步驟進行：

【0341】 A 組劑量遞增繼續直至達到不高於約 12.8 mg 的劑量水平或達到在  $\geq 6$  名患者中觀察到  $\geq 17\%$  的 DLT 的劑量水平，以較低者為準。

【0342】 基於累積的安全性資料，並優先評估第 1 週期遞增或 SC 給藥以減輕細胞激素驅動的毒性，已停止納入劑量遞增 A 組，並且隨後接受單一藥劑莫蘇妥珠單抗治療的患者將被納入劑量遞增組 B 及組 D。

### D 組：第 1 週期非分次單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增 (SC 輸注)

【0343】 GO29781 研究中的 D 組劑量遞增獨立於 B 組劑量遞增進行。納入劑量遞增 D 組的患者在各 21 天週期之第 1 天接受皮下 (SC) 莫蘇妥珠單抗。

出於邏輯/排程原因，莫蘇妥珠單抗可自預定日期起最多  $\pm 2$  天（即，兩次劑量之間至少間隔 19 天）給予。

**【0344】** D 組遞增使用標準的 3+3 劑量遞增設計，使用為 A 組 3+3 劑量遞增定義的劑量遞增規則。莫蘇妥珠單抗之初始劑量為 1.6 mg SC，該劑量水平先前在 A 組遞增中評估，並證明在治療患者中是安全且可耐受的。DLT 評估期是自莫蘇妥珠單抗治療的第 1 週期第 1 天至第 1 週期第 21 天，且劑量遞增繼續直至確定 MTD 或 MAD。基於審查實時安全性資料及可用的初步 PK 資料，IMC 可能基於對劑量遞增及擴展的資料總體的審查來推薦劑量增量，只要推薦的劑量水平不超過 B 組莫蘇妥珠單抗之最大評估累積第 1 週期劑量。

**【0345】** 如果個別患者在 SC 投予莫蘇妥珠單抗後在任何時間出現不可接受的局部注射部位反應毒性，則在與醫療監督員討論並獲得批准後，可以考慮轉換為 IV 莫蘇妥珠單抗。在該等情況下，IV 給藥將遵循基於最高通過劑量的 B 組劑量遞增排程及 B 組遞增排程。

#### **F 組：第 1 週期遞增、單一藥劑莫蘇妥珠單抗遞增 (SC 注射)**

**【0346】** GO29781 研究之 F 組作為獨立的劑量遞增組進行，以測試遞增給藥與皮下注射之組合，以進一步減輕細胞激素驅動的毒性。

**【0347】** 納入劑量遞增組 F 之患者在第 1 週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天藉由皮下注射接受莫蘇妥珠單抗（圖 3）。在第 2 週期及以後，莫蘇妥珠單抗在各 21 天週期之第 1 天給藥，第 2 週期第 1 天是第 1 週期第 15 天劑量後 7 天。出於邏輯/排程原因，莫蘇妥珠單抗可自第 2 週期的預定日期起被給予最多  $\pm 1$  天（即，在第 1 週期第 15 天給藥後至少 6 天），以及自第 3 週期及以後的預定日期起  $\pm 2$  天（即，兩次劑量之間至少間隔 19 天）。



【0348】 F 組起始劑量根據以下定義的規則確定。第 1 週期第 1 天及第 1 週期第 8 天劑量可以不超過第 1 週期第 15 天劑量水平。第 1 週期第 15 天劑量亦是在後續週期（第 2 週期及以後）之第 1 天投予之劑量水平。

【0349】 F 組中之劑量遞增使用標準的 3+3 設計。在第 1 週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天投予之莫蘇妥珠單抗劑量遞增是根據下文及圖 4 以及表 9 及 10 中描述之規則進行。基於對實時安全性資料及初步 PK 資料的審查，承辦人可酌情停止或修改劑量遞增。IMC 可以基於對劑量遞增及擴展的資料總體的審查來推薦劑量遞增增加，只要各推薦的第 1 週期劑量水平不超過 B 組中莫蘇妥珠單抗之最大評估第 1 週期第 15 天劑量。如果遞增超過 B 組中莫蘇妥珠單抗之最大評估第 1 週期、第 15 天劑量，則 IMC 可能建議劑量遞增增加至先前劑量水平的 100%。

**表 9. 第 1 週期遞增莫蘇妥珠單抗遞增、皮下注射（F 組）A 之劑量遞增規則：**  
在給定族群中  $\geq 3$  名 DLT 可評估患者中， $< 17\%$  觀察到 DLT

安全事件	C1D1 劑量遞增	C1D8 劑量遞增	C1D15 劑量遞增
在 $\geq 3$ 名 DLT 可評估 <sup>b</sup> 患者中， $< 17\%$ 觀察到 DLT	如果先前不是固定的 <sup>a</sup> ，則 C1D1 劑量遞增可能會繼續 IMC 推薦的劑量增量 <sup>c</sup>	如果先前不是固定的 <sup>a</sup> ，則 C1D8 劑量遞增可能會繼續 IMC 推薦的劑量增量 <sup>c</sup>	C1D15 劑量遞增可能會繼續 IMC 推薦的劑量增量 <sup>c</sup>

註：劑量調整是基於各族群進行。C = 週期；D = 天。

<sup>a</sup>C1D1 劑量及/或 C1D8 劑量可以基於在 D 組及 F 組遞增期間觀察到的安全性、PK 及藥效學資料的總體固定。

<sup>b</sup>DLT 可評估患者是接受 C1D1、C1D8 及 C1D15 劑量之患者。在完成 C1 給藥之前停止研究治療之患者無法評估 DLT。

<sup>c</sup>IMC 可以基於對劑量遞增及擴展中的資料總體的審查推薦劑量遞增增量，只要各推薦的第 1 週期劑量水平不超過 B 組中莫蘇妥珠單抗之最大評估 C1D15 劑量。如果遞增超過 B 組中莫蘇妥珠單抗之最大評估 C1D15 劑量，則 IMC 可能會推薦劑量遞增增加至 100% 的先前劑量。

**表 10. 第 1 週期遞增莫蘇妥珠單抗遞增、皮下注射 (F 組) A 之劑量遞增規則：在給定族群中 ≥ 6 名 DLT 可評估患者中，≥ 17% 觀察到 DLT**

安全事件/安全事件時間	C1D1 劑量遞增/劑量確定	C1D8 劑量遞增/劑量確定	C1D15 劑量遞增/劑量確定
方案 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 如果在所有適用族群中具有 C1D1 劑量水平的窗口 A 期間 DLT 的數量有 ≥ 80% 的機會使真實 DLT 率 ≥ 20%，<sup>b</sup> 則已超過 C1D1 MTD。</li> <li>• 如果沒有超過 C1D1 MTD，則可以繼續具有 IMC 推薦的劑量增量之 C1D1 劑量遞增</li> </ul>	<p>如果先前不是固定的<sup>a</sup>，則 C1D8 劑量遞增可能會繼續 IMC 推薦的劑量增量<sup>c</sup></p>	<p>C1D15 劑量遞增可能會繼續 IMC 推薦的劑量增量<sup>c</sup></p>
方案 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 如果在所有適用族群中具有 C1D1 劑量水平的窗口 A 期間 DLT 的數量有 ≥ 80% 的機會使真實 DLT 率 ≥ 20%，<sup>b</sup> 則已超過 C1D1 MTD。可以測試較低的 C1D1 劑量，減少 ≥ 25%。</li> <li>• 如果在所有適用族群中具有 C1D1 及 C1D8 劑量水平的窗口 B 期間 DLT 的數量有 ≥ 80% 的機會使真實 DLT 率 ≥ 20%，<sup>b</sup> 則已超過 C1D1 及 C1D8 組合 MTD</li> </ul>		<p>C1D15 劑量遞增可能會繼續 IMC 推薦的劑量增量<sup>c</sup></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 可以測試較低的 C1D1 及/或 C1D8 劑量，同時累積 C1D1 及 C1D8 劑量水平降低 <math>\geq 25\%</math></li> <li>● 否則，C1D1 及 C1D8 劑量遞增可能會繼續 IMC 推薦的劑量增量<sup>c</sup></li> </ul>	
方案 3	<p>已超過累積第 1 週期 MTD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 可以用替代 C1D1 及/或 C1D8 劑量水平測試相同的 C1D15 劑量水平，以便更佳地減輕 C1D15 劑量後之毒性。如果 C1D1、C1D8 及 C1D15 劑量水平之新組合不超過 MTD，賁未來的劑量遞增可能會以 <math>\leq 50\%</math> 的先前 C1D1、C1D8 及 C1D15 劑量的劑量增量進行。</li> <li>● 如果超過 MTD 之累積第 1 週期劑量較之前累積第 1 週期劑量高 <math>\geq 25\%</math>，則亦可以測試中間 C1D1、C1D8 及 C1D15 劑量。</li> <li>● 推薦的 II 期劑量將在至少 6 名 DLT 可評估<sup>a</sup>患者中進行測試。</li> </ul>	

場景在圖 4 中描述。AE = 不良事件；C = 週期；D = 天；DLT = 劑量限制性毒性；IMC=內部監督委員會；MTD=最大耐受劑量；SC=皮下。註：劑量調整是基於各族群進行。<sup>a</sup>DLT 可評估患者是接受 C1D1、C1D8 及 C1D15 劑量或出現 DLT 之患者。在完成 C1 給藥之前停止研究治療且沒有 DLT 之患者無法評估 DLT。如果患者在完成 C1 給藥之前出現 DLT 並停止研究治療，並且尚未超過 C1D1 與 C1D8 組合的 MTD，則可以納入額外患者以評估累積 C1 MTD。<sup>b</sup>藉由後驗概率方法（Thall and Simon, *Biometrics*, 50(2): 337-349, 1994）。例如，如果在 2/4、2/5、2/6、3/7、3/8、3/9、3/10、4/11、4/12、4/13、4/14 或 5/15 名患者中觀察到 DLT，則存在  $\geq 80\%$  的機會使真實 DLT 率  $\geq 20\%$ 。<sup>c</sup>IMC 可以基於對劑量遞增及擴展中的資料總體的審查推薦劑量遞增增量，只要各推薦的第 1 週期劑量水平不超過 B 組中莫蘇妥珠單抗之最大評估 C1D15 劑量。如果遞增超過 B 組中莫蘇妥珠單抗之最大評估 C1D15 劑量，則 IMC 可能會推薦最多為先前劑量水平的 100% 的劑量遞增增量。

【0350】第 1 週期劑量遞增根據以下規則基於 3+3 劑量遞增設計發生，並總結在圖 4 以及表 9 及 10 中：

- 各族群最初納入至少 3 名患者，除非在納入第三名患者之前已超過 MTD。
- 如果前 3 位 DLT 可評估的患者中有 1 位經歷了 DLT，則該同類群組將擴展到 6 位患者。在做出任何劑量遞增決定之前，對所有患者進行 DLT 評估。
- 各第 1 週期劑量的評估基於在第 1 週期期間的三個間隔中觀察到的安全事件（DLT 窗口 A、B 及 C；圖 3）。第 1 週期、第 1 天、第 1 週期、第 8 天及第 1 週期、第 15 天劑量可以基於圖 4 以及表 9 及 10 中總結的規則獨立地遞增、固定或遞減。
- F 組 MTD 被定義為 F 組中最高評估第 1 週期劑量，其中基於圖 4 以及表 9 及 10 中定義的規則，第 1 週期、第 1 天、第 1 週期、第 8 天及第 1 週期、第 15 天劑量水平均不超過 MTD。
- 只要沒有超過 F 組 MTD，就可以並行開放多於一個劑量遞增族群。
- 如果個別患者在 SC 投予莫蘇妥珠單抗後在任何時間出現不可接受及/或不耐受的局部注射部位反應毒性，則在與醫療監督員討論並獲得批准後，可以考慮轉換為 IV 莫蘇妥珠單抗。在該等情況下，IV 給藥遵循基於最高通過劑量的 B 組劑量遞增排程及 B 組遞增排程。

#### 劑量遞增及中期擴展：

【0351】劑量遞增正在進行中，採用 3+3 設計，且起始劑量為 5/15/45 mg，經由 SC 注射。除非超過最大耐受劑量，否則計劃繼續劑量遞增至 5/45/45 mg。計劃的劑量遞增將探索不同的第 1 週期第 8 天劑量，由此為藉由增加第 1

週期第 8 天劑量潛在地進一步增強莫蘇妥珠單抗治療窗口的假設提供有用的見解。

**【0352】** 除了各劑量遞增族群中納入之 3-6 名患者外，各通過劑量水平的最多 20 名 DLBCL/trFL 患者及最多 20 名 FL 患者可以納入中期擴展族群，以提供 PK 及臨床安全資料並指導 SC 靶劑量的選擇。

標靶 SC 劑量之單臂擴展族群（預計 5/45/45 mg SC）：

**【0353】** 50 名接受過至少兩種在先全身性療法之 R/R FL 患者入組，以提供提議的莫蘇妥珠單抗 SC 方案之 PK、療效及安全資料，該方案在與 1/2/60/30 mg 劑量之 IV 單臂擴展族群相同的 GO29781 研究中在同一患者群體中進行測試。

**【0354】** 在研究的擴展階段，R/R FL > 2 在先療法中之兩個擴展族群可以分別使用 IV 調配物（1/2/60/30 mg Q3W IV 劑量）及 SC 調配物（計劃為 5/45/45 mg Q3W SC 劑量）來測試。一此種方式，兩個族群將在相同的研究部位以完全相同的資格標準集進行納入，並且資料將收集到相同的資料庫中，並由相同的研究團隊及測定進行分析。關鍵納入標準（與 R/R FL > 2 在先療法治療中的 IV 及 SC 擴展族群相同）包括：

- 組織學上記錄的 1-3a 級濾泡性淋巴瘤，沒有預期提高生存期之可用療法（例如，標準化療、自體幹細胞移植 (SCT)）。
- 患者必須在至少兩種前線全身性療法後復發或對其無反應，並且必須接受抗 CD20 導向療法及烷化劑在先治療。
- 患者必須具有可測量的疾病，定義為至少一個二維可測量的淋巴結病灶，其最長尺寸為 > 1.5 cm，或至少一個二維可測量的結外病灶，其最長尺寸 > 1.0 cm。

**莫蘇妥珠單抗皮下給藥之基本原理（D 組及 F 組劑量排程）**

【0355】 評估莫蘇妥珠單抗之 SC 劑量排程之基本原理類似於評估第 1 週期遞增給藥排程之基本原理，主要目標是在初始莫蘇妥珠單抗給藥時將細胞激素驅動的毒性最小化。

【0356】 在食蟹獼猴中進行的非臨床試驗評估了 IV 遞送之 1 mg/kg 莫蘇妥珠單抗及 SC 遞送之 1 mg/kg 莫蘇妥珠單抗之安全性、耐受性及藥效學作用。在莫蘇妥珠單抗之 SC 給藥情況下，相較於 1 小時靜脈輸注， $C_{max}$  降低了 72%。相較於  $T_{max}$  為 0.5 小時之 IV 給藥，在 SC 給藥後使用莫蘇妥珠單抗之  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) 時間也延遲至 24 小時。給予莫蘇妥珠單抗 SC 之動物細胞激素釋放及 T 細胞活化減少並略微延遲。最後，SC 投予較 IV 輸注具有更佳之耐受性，此乃因未觀察到臨床症狀並且未出現血壓持續下降。

【0357】 為進一步支持使用莫蘇妥珠單抗之 SC 給藥方案的提議，類似地支持用於 B 組遞增之第 1 週期遞增莫蘇妥珠單抗給藥排程之探索性 QSP 模型用於模擬在 NHL 患者中經由 IV 和 SC 途徑投予單一藥劑莫蘇妥珠單抗後之統性細胞激素 (IL-6) 及活化 T 細胞譜之時間過程。比較 IV 及 SC 給藥方案之兩個週期的單一藥劑莫蘇妥珠單抗治療後循環細胞激素之基於模型的預測表明，在等效 PK 暴露下，SC 給藥後之最高細胞激素峰值低於 IV 給藥之最高細胞激素峰值。此外，該模型表明，相較於 IV 給藥，SC 給藥導致細胞激素含量降低是由於 SC 給藥中 PK 之  $C_{max}$  降低及 PK 之  $T_{max}$  增加。類似地，SC 給藥之預測峰值 T 細胞活化略低於 IV 給藥。預測與與上文所述在食蟹獼猴中使用莫蘇妥珠單抗之臨床前觀察一致。綜上所述，探索性建模及模擬支持透過皮下給藥方案達成更有利之獲益-風險特徵之可能性。

【0358】 將在 D 組中測試之第一劑量是 1.6 mg，該劑量水平之前在 A 組遞增中評估過，並被證明是安全且可耐受的。相較於 IV 給藥，食蟹獼猴中 SC 給藥後莫蘇妥珠單抗之生體可用率為 60.4%，該生體可用率與 SC 投予人時單

株 IgG 抗體之絕對生體可用率一致（綜述於 Wang 等人, *Clin Pharmacol Ther*, 84: 548-558, 2008 中）。考慮到 SC 投予人時莫蘇妥珠單抗之生體可用率預計小於 IV 投予時之 100%，預計初始劑量 1.6 mg 將為初始 SC 給藥族群提供可接受之安全裕度。

【0359】在 D 組中經治療之 23 名患者中，截至 2020 年 1 月 15 日，6 名患者報告了 1 級 CRS 事件，且 2 名患者報告了 2 級 CRS 事件。為了進一步將 CRS 事件比率及嚴重程度最小化，在 F 組中評估了遞增之莫蘇妥珠單抗 SC 給藥方案。初始 F 組劑量遞增族群之起始劑量基於以下標準：

- 第 1 週期之第 1 天劑量為 5 mg。選擇該劑量乃因經由 SC 注射 5 mg 莫蘇妥珠單抗之預計  $C_{max}$  類似於經由 IV 輸注之 1 mg 莫蘇妥珠單抗，該劑量已被證明在 B 組劑量遞增及擴展中是安全且可耐受的。該起始第 1 週期第 1 天劑量亦遠低於 D 組劑量遞增中之最高通過 SC 劑量。
- 第 1 週期第 8 天及第 1 週期第 15 天劑量組合在一起，可能不超過 B 組中之最高通過第 1 週期第 15 天劑量。

【0360】截至 2020 年 1 月 15 日，已經通過了 D 組中高達 20 mg 劑量水平之 DLT 評估且無任何 DLT 事件，並且 D 組 MTD 未被超過。在亦評估了莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑之安全性及耐受性之 B 組劑量遞增中，1.0 mg/2.0 mg/60.0 mg 作為第 1 週期、第 1 天/第 1 週期、第 8 天/第 1 週期、第 15 天劑量通過了未觀察到任何 DLT 事件之 DLT 評估期。鑑於 B 組中較高之 IV 劑量水平已經通過了其 DLT 評估，並且鑑於初步臨床 PK 資料證實了相較於 IV，皮下給藥後莫蘇妥珠單抗 PK 之  $C_{max}$  降低及  $T_{max}$  延遲，IMC 可基於 IL-6、藥物動力學及安全性之累積資料推薦劑量增量，只要推薦的劑量水平（或 F 組的各第 1 週期劑量）不超過 B 組中莫蘇妥珠單抗之最大評估第 1 週期、第 15 天劑量。

### 實例 3. 患者活體內劑量遞增及持續給藥

#### A. 劑量限制毒性觀察期後繼續給藥之規則

【0361】 在 DLT 觀察期內未經歷 DLT 之患者有資格接受如下額外研究治療週期：

- 對於納入劑量遞增組 A 及 D 之患者，每 21 天經由相同投予途徑以相同劑量水平給予莫蘇妥珠單抗（投予日為各週期之第 1 天）。
- 對於納入劑量遞增組 B 及 F 之患者，自第 1 週期第 15 天劑量（研究第 22 天）後 7 天開始，每 21 天（輸注日為各週期之第 1 天）以與第 1 週期第 15 天劑量相同之劑量水平給予莫蘇妥珠單抗。
- 在各治療組中，申辦者保留在第 3 週期之第 1 天或之後測試較低劑量水平的選項，以確定後期週期中之較低劑量是否足以維持臨床療效。

【0362】 如果滿足以下標準，可以給予莫蘇妥珠單抗之額外劑量：

- 持續的臨床受益：患者無進行性疾病（PD）之臨床徵象或症狀；不需要在 DLT 窗口結束時進行放射學腫瘤評估，以將不必要的輻射暴露最小化。在各週期之第 1 天對患者之進行性疾病進行臨床評估。
  - 對於 NHL 患者，進行性疾病應藉由放射線攝影術確認，如修訂的惡性淋巴瘤療效評價標準所定義（Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007）。在完成研究治療期之前，具有放射線攝影進行性疾病之 NHL 患者通常沒有資格接受進一步莫蘇妥珠單抗治療。然而，在有限的情況下，可能允許在明顯的放射線攝影進行性疾病後進行治療。
  - 在完成研究治療期之前經歷 NCI-WG 指南（Hallek 等人, *Blood*, 111(12): 5446-5456, 2008）定義之進行性疾病之 CLL 患者沒有資格接受進一步莫蘇妥珠單抗治療。



- 可接受的毒性：經歷 4 級非血液學不良事件 (4 級腫瘤溶解症候群 (TLS) 可能除外) 的患者應停止研究治療，且不得進行再治療。經歷 4 級 TLS 之患者可考慮繼續研究治療。來自在先研究治療之所有其他研究治療相關的不良事件在下一投予之前降低至  $\leq 1$  級或基線級。在由研究調查者仔細評估及與患者討論獲益-風險並獲得醫療監督員的批准後，可以允許基於持續總體臨床獲益之例外。若確定可根據本文概述之規則維持臨床獲益，則可允許減少莫蘇妥珠單抗之劑量。

**【0363】** 表現出上述可接受之安全性及臨床獲益證據之患者可以繼續接受本文所述之研究治療。在無進行性疾病的情況下完成研究治療之患者將繼續接受監測，包括定期安排之腫瘤評估，直至自治療後隨訪中止（例如，由於進展）。如本文所述，患者選擇對復發疾病之發展進行再治療。

#### 實例 4. 進行性疾病後之治療

##### A. 進行性疾病後非何杰金氏淋巴瘤之治療

**【0364】** 實性瘤之癌症免疫療法經驗表明，由於免疫細胞之湧入，反應腫瘤最初可能會增大，此種現象稱為“偽進展”（Wolchok 等人, *Clin Can Res*, 15(23): 7412-7420, 2009）。在淋巴瘤免疫療法之背景下尚未描述偽進展，但莫蘇妥珠單抗療法最初可能藉由誘導 T 細胞湧入腫瘤來增加腫瘤大小及代謝活性。鑑於此，如果觀察到臨床進行性疾病，則強烈鼓勵重複腫瘤生檢。此外，如果研究調查者認為儘管存在由修訂的惡性淋巴瘤療效評價標準（Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007）定義的進行性疾病之放射線攝影證據，但 NHL 患者仍獲得臨床獲益，則該患者可以繼續研究治療，前提是滿足以下標準：

- 不存在表明疾病明確進展之症狀及徵象（包括實驗室值之惡化）。
- 美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態沒有下降。

- 包括中央氣道、大血管以及其他器官或組織之關鍵解剖部位不存在腫瘤進展，其中繼發於腫瘤進展的功能受損將導致嚴重及/或不可逆之殘疾或死亡。

**【0365】** 強烈鼓勵儘管放射線攝影進展明顯但仍繼續接受研究治療之患者接受重複腫瘤生檢，以評估腫瘤體積增加是否是歸因於免疫細胞浸潤或腫瘤增殖，前提是此類生檢可在非靶病變上安全進行。如果基於研究者之判斷、臨床因素或與腫瘤增生一致之生檢發現懷疑為真實進展，或如果在隨後的腫瘤評估中確認了放射線攝影進行性疾病，則患者沒有資格在當前分配之治療組下接受進一步研究治療。

#### **B. 莫蘇妥珠單抗治療持續時間及進行性疾病後之再治療**

**【0366】** 根據對初始治療之抗腫瘤反應，最初對莫蘇妥珠單抗作為單一藥劑有反應或有穩定疾病之患者可能會受益於超過最初 8 個研究治療週期之額外週期。

**【0367】** 為驗證該等假設，患者有資格在本文所述之最初八個週期後接受莫蘇妥珠單抗再治療或繼續研究治療。研究再治療劑量及排程是先前已在劑量遞增中證明是安全者，前提是滿足以下標準：

- 在重新開始莫蘇妥珠單抗治療時滿足相關的資格標準，但以下情況除外：
  - 允許使用莫蘇妥珠單抗進行在先療法
  - 除非有臨床指徵，否則無需重複血清學測試以證明人類免疫缺陷病毒 (HIV)、C 型肝炎病毒 (HCV) 及 B 型肝炎病毒 (HBV) 狀態。重複 EBV 及鉅細胞病毒 (CMV) 定量聚合酶鏈反應 (PCR)。
  - 初始研究治療之可管理及可逆之免疫相關不良事件係允許的，且不構成自體免疫疾病之排除病史。

- 患者沒有經歷過研究者認為在初始研究治療期間不可歸因於另一明確可識別原因之 4 級非血液學不良事件，TLS 可能除外。
- 經歷了研究者認為在初始治療期間可歸因於另一明確可識別原因之 2 級或 3 級 AE 之患者已將該等毒性解決至  $\leq 1$  級。
- 在第一次再治療投予後，患者可能需要住院治療。
- 在完成初始研究治療與重新開始研究治療之間未進行干預性全身性抗癌療法。

【0368】強烈鼓勵在進行性疾病後進行再治療之患者自安全可及部位進行重複腫瘤生檢以評估：1) CD20 表現狀態以及 2) 腫瘤及免疫微環境之變化/狀態。在研究調查者與醫療監督員討論後，在進行性疾病時提供書面知情同意書但沒有適合生檢之病灶之患者仍可考慮接受研究藥物再治療。

【0369】將向接受再治療之患者投予之研究治療之劑量及排程由醫療監督員確定，並採用已通過 DLT 觀察期之先前測試的劑量及排程。

【0370】初始研究治療的持續時間以及在研究治療的最初 8 個週期之後再治療或繼續研究治療的選擇在圖 5 中描述。表 11 中描述了基於研究治療之性質及時間的莫蘇妥珠單抗之劑量及投予排程/途徑。

【0371】對於最初接受單一藥劑莫蘇妥珠單抗之患者：

- 除非在完成 8 個週期之前觀察到 PD 或不可接受之毒性，否則莫蘇妥珠單抗給藥 8 個週期。
- 6 個月 ( $\pm 2$  週) 時之腫瘤評估應安排在第 8 週期第 1 天之後但在第 9 週期第 1 天之前，以確定研究治療之持續時間。
- 接受 8 個週期之治療後達成完全反應 (CR) 之患者不接受任何額外莫蘇妥珠單抗週期並接受監測；如果在完成初始單一藥劑莫蘇妥珠單抗治療後

觀察到 PD，則可以開始單一藥劑莫蘇珠單抗再治療。使用莫蘇妥珠單抗治療可繼續至少 8 個額外週期。

- 除非觀察到 PD 或不可接受之毒性，否則在接受 8 個週期之治療後達成 PR 或保持穩定疾病 (SD) 之患者將單一藥劑莫蘇妥珠單抗繼續最多總計 17 個週期。

- 如果在 17 個週期之治療後達成 CR，則按照對使用莫蘇妥珠單抗達成 CR 之患者所述進行監測。

- 如果在 17 個週期之治療後達成 PR 或 SD，則繼續監測患者。

**表 11. 莫蘇妥珠單抗治療/再治療：劑量及排程/投予途徑**

初始治療		在初始治療情況下進行性疾病 (PD) 時之再治療			
藥劑	投予	無治療間隔	藥劑	投予	劑量/排程
莫蘇妥珠單抗	IV	≥ 6 週	莫蘇妥珠單抗	IV	最高通過之 B 組劑量/排程，包括第 1 週期遞增給藥
莫蘇妥珠單抗	IV	< 6 週	莫蘇妥珠單抗	IV	每 21 天最高通過之 B 組第 2 週期劑量；無莫蘇妥珠單抗遞增給藥
莫蘇妥珠單抗	SC (D 組)	任何	莫蘇妥珠單抗	SC	最高通過之 D 組劑量/排程
莫蘇妥珠單抗	SC (F 組)	≥ 6 週	莫蘇妥珠單抗	SC	最高通過之 F 組劑量/排程，包括第 1 週期遞增給藥
莫蘇妥珠單抗	SC (F 組)	< 6 週	莫蘇妥珠單抗	SC	每 21 天最高通過之 F 組第 2 週期劑量；無莫蘇妥珠單抗遞增給藥

【0372】對於不可接受之毒性，可以隨時停止研究治療。由醫療監督員自行決定並與研究者協商，如果繼續滿足上述再治療標準，則患者可能有資格接受額外研究再治療。

【0373】接受再治療之患者的評估排程遵循目前在劑量遞增或擴展中實施的評估排程。例如，遵循第 1 週期雙步分次方案再治療之患者遵循 B 組評估方案。

【0374】研究治療持續時間及再治療之規則適用於劑量遞增及劑量擴展族群。

### 實例 5. 劑量擴展階段

【0375】本研究之劑量擴展階段設計用於藉由以最高 MTD/最大評估劑量 (MAD) 之劑量進行研究性治療，獲得額外安全性、耐受性、PK 及初步臨床活性資料。

【0376】持續評估來自擴展族群之所有可用的安全性資料，以評估所研究劑量水平的耐受性。在擴展階段研究之莫蘇妥珠單抗劑量水平在任何時候都不會超過適合作為劑量遞增階段 MTD 之最高劑量水平。此外，對於各擴展族群，都進行了期中分析，以指導在出現過度毒性時可能提前停止納入。

【0377】對於表現出可接受之安全性及方案中描述之臨床獲益證據之患者，可以繼續每 21 天投予一次莫蘇妥珠單抗，最多 8 或 17 個週期（參見圖 3），直至記錄記錄了客觀進行性疾病或出現不可接受之毒性，以先發生者為準。

【0378】根據評估排程進行安全性及療效評估。對於因進行性疾病以外的原因中斷研究治療之患者，包括完成初始莫蘇妥珠單抗治療之患者，在研究治療之最終劑量後進行額外評估，如治療後評估排程所概述。完成研究治療之

患者繼續進行腫瘤評估直至進行性疾病並且有資格進行本文所述之莫蘇妥珠單抗再治療。

#### A. NHL 中單一藥劑莫蘇妥珠單抗劑量擴展

**【0379】** 在以下單獨的適應症特異性擴展族群中，患者被納入接受莫蘇妥珠單抗治療：

- R/R DLBCL 及轉化 FL：可以納入測試 A、B、D 及 F 組遞增中 MTD 或低於其之劑量之擴展族群。各族群可納入至多約 20 名患者，但基於 B 組 RP2D 之擴展族群除外，假設本文定義的足夠安全性及活動性，則該族群可納入約 80 名患者。

- R/R FL：可以納入測試 A、B、D 及 F 組遞增中 MTD 或低於其之劑量之擴展族群。各族群可納入至多約 20 名患者，但基於 B 組 RP2D 之擴展族群除外，假設本文定義的足夠安全性及活動性，則該族群可納入約 80 名患者。

- R/R MCL：可以納入測試 A、B、D 及 F 組遞增中 MTD 或低於其之劑量之擴展族群。假設本文定義的足夠安全性及活動性，各族群可以納入至多約 20 名患者。

- R/R 里希特氏轉化：可以納入在 B 組遞增的 MTD 或低於其的擴展族群測試劑量。假設本文定義的足夠安全性及活動性，該族群可以納入約 10-20 名患者。

**【0380】** 在審查劑量遞增之累積安全性資料後，由 IMC 與研究者協商確定將在劑量遞增中評估之莫蘇妥珠單抗劑量及排程（如有必要且自時間角度看可能）。可以評估多於一種莫蘇妥珠單抗劑量水平及排程。在確定 RP2D 之前，可以按照之前確定為安全且在劑量遞增期間表現出臨床活動性證據之劑量

啟動擴展族群。承辦者可以基於對臨床資料之持續審查來決定啟動或暫停任何給定擴展族群（圖 2）之納入。

## B. CLL 中之劑量遞增及擴展

【0381】用於 CLL 患者之劑量遞增規則與用於 NHL 患者之彼等相同。CLL 患者之起始劑量不高於低於對應 NHL 劑量遞增中通過 DLT 評估窗口之一個劑量水平。

【0382】可對至多約 10 名患者之擴展族群進行測試，該等患者在 CLL 中按確定為安全並在 CLL B、D 及 F 組劑量遞增期間表現出臨床活動性之劑量評估莫蘇妥珠單抗。CLL 擴展族群獨立地並且可能以與 NHL 患者之彼等劑量及排程不同之劑量及排程進行。

### 實例 6. 安全評估

【0383】以下描述安全問題管理之資訊是基於預期之藥理學及作用機制、非臨床研究之結果、單藥劑量遞增研究之初步安全性發現以及關於類似分子之已發表資料。

【0384】已採取措施以確保參與本試驗之患者的安全，包括使用嚴格的人選及排除標準以及對患者進行密切監測，如下所述。為 DLT 評估目的而納入患者是錯開的，以便各劑量遞增族群中之前 2 名患者分別進行第 1 週期、第 1 天治療，投予間隔  $\geq 72$  小時。各族群中之後續患者是錯開的，使得他們的第 1 週期第 1 天治療間隔開  $\geq 24$  小時 進行投予。

【0385】密切監測所有患者的毒性。除非另有說明，否則在各劑量前使用 NCI CTCAE v4.0 分級量表對患者進行臨床毒性評估。CRS 嚴重程度根據修改的細胞激素釋放症候群分級系統進行分級（表 4）。所有不良事件及嚴重不良事件皆在試驗期間以及研究治療之最後劑量後或開始另一次全身性抗癌療法前至多 90 天（以先發生者為準）進行記錄。為了減輕潛在之未知風險，第 1

週期後之給藥至少部分地受限於未表現出不可接受之毒性或有確鑿證據表明進行性疾病之患者。

【0386】 下文描述了與投予莫蘇妥珠相關的特定預期或潛在毒性，以及此試驗中為避免或最小化此類毒性而採取之措施。

#### A. 莫蘇妥珠單抗投予及住院治療

【0387】 莫蘇妥珠單抗之投予是在臨床環境中進行的，可立即聯繫重症監護病房及經過訓練以監測並對醫療緊急情況作出反應之工作人員。神經病學諮詢服務應隨時可用，以解決可能因莫蘇妥珠單抗治療而引起之任何神經系統不良事件，並且應隨時提供具有急性透析能力之腎臟病學諮詢服務，以解決可能伴隨腫瘤溶解症候群 (TLS) 之任何腎毒性。

【0388】 納入 A 組及 D 組劑量遞增之所有患者，需要對第一莫蘇妥珠單抗投予至第 1 週期第 1 天完成莫蘇妥珠單抗投予後至少 72 小時進行住院監測，包括在莫蘇妥珠單抗投予期間或之後的住院治療。

【0389】 納入 B 組劑量遞增族群中所有根據兩步分次方案接受莫蘇妥珠單抗之患者，需要對莫蘇妥珠單抗輸注至莫蘇妥珠單抗輸注完成後至少 72 小時、對超過任何先前測試劑量水平之任何個別劑量進行住院監測，包括在莫蘇妥珠單抗投予期間或之後的住院治療。

【0390】 該劑量通常對應於在第 1 週期第 15 天投予之莫蘇妥珠單抗之劑量。除非研究者自行決定並與醫療監督員協商有臨床指徵，否則不需要因投予先前評估的劑量而住院。可能需要此種住院治療之實例包括但不限於在先觀察到的可能歸因於相同或類似劑量之莫蘇妥珠單抗之  $\geq 2$  級不良事件（例如 CRS、HLH、肝酶升高（例如，天冬胺酸轉胺酶 (AST)、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 或與 CRS 或 HLH 一致之徵象或症狀同時發生之總膽紅素升高，並且在 72 小



時內沒有消退，並且研究者認為不可歸因於另一明確可識別的原因）、神經毒性、TLS、嗜中性白血球減少症及/或血小板減少症惡化）以及 TLS 監測及預防。

【0391】基於現有的臨床安全資料，對於接受經測試為安全且可耐受之劑量水平之莫蘇妥珠單抗的患者，在任何給藥日後均不強制住院。此適用於納入 B 組劑量遞增回填槽、B 組擴展族群之患者以及接受研究需要住院治療之彼等患者，並且患者應在有臨床指徵時在莫蘇妥珠單抗投予後住院治療。

【0392】納入 F 組劑量遞增族群中根據第 1 週期遞增給藥排程接受莫蘇妥珠單抗之所有患者，在第 1 週期第 15 天完成莫蘇妥珠單抗注射後至少 72 小時內接受住院監測，包括在莫蘇妥珠單抗投予期間或之後的住院監測（參見上文）。此外，如果第 1 週期第 1 天及/或第 1 週期第 8 天劑量超過任何先前在 D 組或 F 組中測試之最高劑量水平，則在第 1 週期第 1 天及/或第 1 週期第 8 天注射完成後需要住院 72 小時。

【0393】後續週期之住院要求基於第一週期期間臨床病程確定；在第 1 週期期間具有 3 級 CRS、注射部位反應或 TLS 之患者亦可以在後續劑量投予結束後至少 72 小時住院治療，並考慮如本文所述減少劑量。

【0394】對於所有治療組，基於 IMC 之建議並與研究調查人員協商（如有必要且自時間角度可能），決定修改或停止擴展族群中的住院要求。對於納入 F 組劑量擴展族群中之患者，如果在 F 組劑量遞增期間未觀察到 3 級 CRS 且經 IMC 批准，則在任何給藥日後不強制住院。研究者將積極評估住院之需要，且每當有臨床指徵時，患者應在莫蘇妥珠單抗投予後住院。

## B. 劑量及排程修改

【0395】 僅當患者之臨床評估及實驗室測試值可接受時，才會進行莫蘇妥珠單抗給藥。如果指定給藥與排除給藥之假期重合，則給藥應在最近的下一個日期開始，隨後的給藥按適用的 21 天排程繼續。

【0396】 為管理毒性，可以根據情況延遲研究治療。單一藥劑莫蘇妥珠單抗療法劑量調整的具體指南如下所述。

【0397】 下文描述了管理指南包括針對特定不良事件之研究治療劑量及排程修改。

### 莫蘇妥珠單抗劑量及排程修改

- 對於在莫蘇妥珠單抗之第一劑量時出現 CRS 或在後續劑量出現 CRS 復發性風險增加之患者，輸注時間可延長至多 8 小時。

- 出現符合 DLT 定義之不良事件、3 級不良事件或嚴重不良事件之患者允許將莫蘇妥珠單抗給藥延遲至多 2 週，以自毒性中恢復。

- 在 B 組及 F 組中之第 1 週期雙步分次期間，如果不存在臨床顯著症狀，儘管血液學實驗室異常，仍可投予莫蘇妥珠單抗；對於貧血及血小板減少症，不需要輸血。

- 對於研究者認為不可歸因於另一明確可識別原因之彼等不良事件（例如，記錄的進行性疾病、伴隨用藥或先前存在的醫療狀況），患者可以繼續接受額外劑量之莫蘇妥珠單抗，前提是在上述時間段內，毒性已消退為  $\leq 1$  級。

對於降低的實驗室值，異常應已消退至  $\leq 1$  級之下限，或返回至  $\geq$  基線值之 80%，以較低者為準。

對於嗜中性白血球減少症，ANC 應消退至  $\leq 2$  級或返回至基線值之  $\geq 80\%$ ，以較低者為準。

對於增加的實驗室值，異常應已消退至  $\leq 1$  級之上限，或返回至  $\geq$  基線值之 120%，以較高者為準。

在此類患者中隨後投予莫蘇妥珠單抗之劑量通常應降低，例如，降低至劑量遞增期間評估之下一個最高通過劑量水平。如果降低至沒有莫蘇妥珠單抗藥效學活性證據之劑量水平，例如，沒有血清細胞激素含量變化之證據，則患者可以停止研究治療。

– 在 DLT 或其他與研究治療相關之 3 級毒性後，應在研究者與患者一起仔細評估及討論風險與獲益並獲得醫療監督員批准後，再決定是否繼續進行降低之劑量治療，但以下情況除外：

若在持續  $< 3$  天的  $\leq 2$  級 CRS（表 4）之背景下出現 AST 或 ALT 之升高  $> 3 \times \text{ULN}$  及/或總膽紅素  $> 2 \times \text{ULN}$ ，但無個別實驗室值超過 3 級，則經醫療監督員批准可繼續莫蘇妥珠給藥而無需降低劑量。

對於 3 級 CRS（表 4），應減少下一次莫蘇妥珠單抗劑量，並且如果耐受較低劑量，則可以增加後續劑量。如果在第 1 週期第 1 天或第 1 週期第 8 天莫蘇妥珠單抗投予後在遞增給藥族群中發生 3 級 CRS，則應與醫學監察員討論下一個莫蘇妥珠單抗劑量，並應考慮減少劑量（表 6）。

對於在持續時間  $< 3$  天之  $\leq 2$  級 CRS（表 4）之背景下發生的 3 級 (NCI CTCAE v4) 個別 CRS 徵象及症狀，經醫療監督員批准，可繼續莫蘇妥珠單抗給藥而無需減少劑量。

對於納入擴展族群之患者，在研究者進行受試者獲益-風險評估並與醫療監督員協商後，做出關於劑量及排程修改之決定。

任何在劑量降低時再次出現類似毒性之患者皆應停止進一步的莫蘇妥珠單抗治療。

患者可能不以發生不良事件時之莫蘇妥珠單抗劑量再治療，除非不良事件歸因於另一明確可識別的原因。

- 在額外 2 週後不滿足給藥標準之患者停止研究治療並隨訪安全性結局。在研究者對風險對比獲益作出評估且經醫療監督員批准之後可允許基於正在進行的臨床獲益的諸多例外情況。在研究者對風險對比獲益作出評估並經醫療監督員批准後，可能不需要中斷因非莫蘇妥珠單抗的毒性而延遲療法。

- 對於 B 組及 F 組患者，如果劑量延遲導致 6 週或更長時間的無治療間隔，則需要在劑量延遲後的第一週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天對莫蘇妥珠單抗進行雙步分次。

- 對於根據第 1 週期遞增排程（B 組及 F 組遞增或擴展）接受莫蘇妥珠單抗之患者，如果在第 1 週期、第 1 天、第 1 週期、第 8 天及/或第 1 週期、第 15 天給藥之後發生嚴重不良事件或特別關注的不良事件，莫蘇妥珠單抗之治療延遲至多 14 天及/或後續莫蘇妥珠單抗劑量之修改可能在醫療監督員在與治療研究醫師協商後自行決定是否進行。

**【0398】** 如果患者在第 1 週期出現毒性需要莫蘇妥珠單抗中斷 > 7 天，則應通知醫療監督員，並且患者可能需要在恢復計劃之治療排程之前以先前耐受的劑量重複莫蘇妥珠單抗。

**【0399】** 因 PD 以外的原因停止研究治療之患者應繼續隨訪。

### C. 與莫蘇妥珠單抗相關之風險

**【0400】** 基於迄今為止使用莫蘇妥珠單抗之臨床資料，下文描述了以下已知及疑似風險。

## 與莫蘇妥珠單抗相關之已知風險

### 細胞激素釋放症候群

【0401】莫蘇妥珠單抗之作用機制為針對 CD20 陽性細胞之免疫細胞活化；因此，可能會發生一系列事件，涉及輸注相關反應 (IRR)、標靶介導之細胞激素釋放，及/或過敏症，伴有或未伴有緊急 ADA。其他 CD20 導向療法及免疫調節療法與 IRR、細胞激素釋放症候群 (CRS) 及/或過敏症有關

(RITUXAN® 美國仿單 (USPI)；GAZYVA® USPI；BLINCYTO® USPI)。研究 GO29781 中報告了莫蘇妥珠單抗投予後的 CRS。

【0402】雖然 CRS 是與莫蘇妥珠單抗相關的已知風險，但隨著臨床資料的積累，正在進行全面的表徵。迄今為止，使用莫蘇妥珠單抗觀察到的 CRS 的嚴重程度大多為輕度至中度，且包括諸如發燒、頭痛及肌痛等症狀，並對根據指示用鎮痛藥、解熱藥及抗組胺藥的對症治療有反應。

【0403】CRS 之嚴重或危及生命之表現，諸如低血壓、心搏過速、呼吸困難或胸部不適等應當根據指示藉由支持性及復甦性措施加以積極治療，包括按照機構慣例使用托珠丹康及/或高劑量皮質類固醇、靜脈輸液、及其他支持性措施。嚴重 CRS 可能與其他臨床後遺症有關，諸如播散性血管內凝血、微血管滲漏症候群或巨噬細胞活化症候群 (HLH)，或者可能表現為噬血細胞性淋巴組織細胞增生症 (HLH)。基於免疫的單株抗體療法導致的嚴重或危及生命的 CRS 的護理標準尚未建立；CD19 CAR-T 的病例報告及建議已經發表 (Teachey 等人, *Blood*, 121(26): 5154-5157, 2013；Lee 等人, *Blood*, 124(2): 188-195, 2014；Maude 等人, *New Engl J Med*, 371(16): 1507-1517, 2014；Neelapu 等人, *Nat Rev Clin Oncol*, 15: 47-62, 2018；另見 FDA 批准的兩種描述 CRS 風險管理之產品 (YESCARTA® USPI; KYMRIAH® USPI))。

【0404】可能與嵌合抗原受體 (CAR)-T 細胞療法後嚴重 CRS 風險增加相關的疾病相關因素，且因此，潛在的其他 T 細胞參與療法包括（但不限於）淋巴瘤骨髓侵犯、結外疾病、里希特氏轉化、B 細胞淋巴細胞增生症及循環外周惡性細胞的存在。

### 嗜中性白血球減少症

【0405】嗜中性白血球減少症具有與其他 CD20 導向療法以及博納吐單抗 (BLINCYTO® USPI) 相關的已知類別效應，並且是莫蘇妥珠單抗的已知風險。在研究 GO29781 中觀察到莫蘇妥珠單抗治療後出現可逆性嗜中性白血球減少症。一些發生嗜中性白血球減少症之患者已接受生長因子支持及/或臨時擱置治療。

【0406】應密切監測出現 3-4 級嗜中性白血球減少症之患者，並酌情進行更頻繁的評估。對於 3 級或更高惡性度的治療出現的嗜中性白血球減少症事件，應考慮如本文所述的劑量延遲及/或劑量修改。

### 與莫蘇妥珠單抗相關之潛在風險

#### 噬血細胞淋巴組織細胞增生症

【0407】已經報導了使用博納吐單抗及 CAR 過繼 T 細胞療法治療具有成人發病繼發性或反應性巨噬細胞活化症候群/噬血細胞性淋巴組織細胞增生症 (MAS/HLH) 特徵之 CRS (BLINCYTO® USPI; Teachey 等人, *Blood*, 121(26): 5154-5157, 2013; Lee 等人, *Blood*, 124(2): 188-195, 2014)。(注意：就 GO29781 協議而言，MAS 及 HLH 被視為同義詞。) 研究 GO29781 中報告了致命的繼發性 HLH 病例，患者有慢性活動性 EBV 感染證據（藉由 EBV 編碼的小 RNA 原位雜交評估為 EBV 陽性）。

【0408】雖然嚴重的 CRS 及繼發性 HLH 具有重疊的表現及症狀，但繼發性 HLH 可能由其他疾病引起，包括感染、自體免疫疾病及惡性腫瘤

(Ramos-Casals 等人, *Lancet*, 383: 1503-1516, 2014)。該等病症在研究患者群體中的流行使得區分嚴重 CRS 與 HLH 以及識別誘發因素具有挑戰性。例如，在一個系列中，B 細胞惡性腫瘤是與反應性 HLH 相關的最常見的惡性腫瘤 (Rivière 等人, *Am J Med*, 127: 1118-1125, 2014)。此外，EBV 活動性感染是 HLH 最常見的感染原因之一 (Hashemi-Sadraei 等人, *Case Rep Hematol* 2015, 491567, 2015；Schram and Berliner, *Blood*, 125: 2908-2914, 2015)，同時重新活化潛伏 EBV 可能發生在 CLL 患者中 (Rath 等人, *Haematologica*, 93: 1424-1426, 2008)，其繼而可導致 HLH (Lim 等人, *Leuk Lymphoma*, 55: 2938-2941, 2014)。尚不清楚莫蘇妥珠單抗治療是否可進一步增加具有額外危險因素之患者發生 HLH 的風險。

**【0409】** 在包括莫蘇妥珠單抗在內之 T 細胞參與療法的設置中，相較於繼發性 HLH，CRS 的可能性要大得多。考慮到症狀的重疊表現，對該等患者的管理應主要集中在 CRS 的治療上 (參見表 6)。

**【0410】** 在非典型病例中，諸如遲發性 CRS (過去完成了莫蘇妥珠單抗的遞增給藥) 或難以治療的 CRS，應開始對 HLH 進行檢查。HLH 的支持管理大體上與 CRS 相似。HLH 的具體診斷、監測及管理指南如下所述。

**【0411】** 如果滿足以下八項標準中的五項，則患者應被歸類為具有 HLH：

- 發燒  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
- 脾腫大
- 外周血血細胞減少症至少由以下兩項組成：
- 血紅素  $< 90 \text{ g/L}$  ( $9 \text{ g/dL}$ ) ( $< 4$  週齡嬰兒  $< 100 \text{ g/L}$  ( $10 \text{ g/dL}$ ))
- 血小板計數  $< 100 \times 10^9/\text{L}$  ( $100,000/\mu\text{L}$ )

- ANC < 1.0 x 10<sup>9</sup>/L (1000/μL)
- 空腹甘油三酯 > 2.992 mmol/L (265 mg/dL) 及/或纖維蛋白原 < 1.5 g/L

(150 mg/dL)

- 骨髓、脾臟、淋巴結或肝臟中的噬血作用
- 自然殺傷細胞活性低或不存在
- 鐵蛋白 > 500 mg/L (500 ng/mL)
- 可溶性介白素 2 (IL-2) 受體 (可溶性 CD25) 升高 ≥ 2 個標準差，高

於年齡調整的實驗室特異性規範

**【0412】** 患者住院時應採取以下診斷及監測措施發起：

- 頻繁 (例如每 4 小時) 生命徵象及體格檢查，包括評估脾腫大；
- 連續 (至少每天) 監測血清化學、全血細胞計數、肝功能測試

(LFT)、鐵蛋白、PT/PTT、纖維蛋白原、D-二聚體及甘油三酯；

- 考慮骨髓及/或淋巴結生檢以評估噬血作用及活動性感染，包括評估

T/B/NK 細胞中 EBV 蛋白的定位；

- 完整的傳染病檢查包括：

– 血培養 (細菌及真菌)

– 尿液培養及尿液分析

– 放射線攝影評估 (例如，胸部 X 光或 CT 掃描)

– 評估活動性病毒感染，包括但不限於 EBV 及 CMV

- 如果可用，評估可溶性 CD25 及評估 NK 細胞功能

- 應考慮使用 DNA 對可能與 HLH 相關的突變進行探索性基因測試，

例如 PRF1、MUNC13-4、STXBP2 (Zhang 等人, *Blood*, 118: 5794-5798, 2011)。



【0413】疑似 HLH 的患者應根據表 12 中的指南進行治療。在確診為 HLH 的情況下，應永久停止研究治療。

**表 12. 疑似噬血細胞性淋巴組織細胞增生症的管理指南**

事件	管理
疑似 HLH	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 暫緩研究治療。</li> <li>● 考慮將患者轉診給血液科醫生。</li> <li>● 啟動支持性照護，包括根據機構指南進行重症照護監測。</li> <li>● 考慮用適當的療法治療 HLH。</li> </ul>
確認的 HLH	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 永久停止研究治療。</li> <li>● 將患者轉診給血液科醫生。</li> <li>● 如果機構指南指出，則進行適當的支持性照護，包括重症照護監測。</li> <li>● 根據機構標準或已發表的參考文獻（Schram and Berliner, <i>Blood</i>, 125: 2908-2914, 2015；Vallurupalli and Berliner, <i>Blood</i>, 134(21): 1783-1786, 2019）用適當的 HLH 療法進行治療。</li> </ul>

### 注射部位反應

【0414】已經觀察到 SC 投予抗 CD20 單株抗體利妥昔單抗後之局部注射部位反應（Assouline 等人, *Lancet Haematol*, c128-338, 2016）。其中大部分的嚴重程度為輕度至中度（MABTHERA European Medicines Agency, Summary of Product Characteristics (EMA SPC)）。由於 CD4 及 CD8 T 細胞（Mueller 等人, *Frontiers in Immunology*, 332, 2014）以及 B 細胞（Egbuniwe 等人, *Trends Immunol*, 36: 102-111, 2015）存在於皮膚中，可能會在莫蘇妥珠單抗 SC 投予後發生局部反應。因此，使用莫蘇妥珠單抗注射部位反應的風險是未知的。SC 投予莫蘇妥珠單抗後出現局部注射部位反應之患者應根據表 7 中詳述之指南進行管理。

### 神經毒性

【0415】在莫蘇妥珠單抗治療後在 CRS 及/或肝功能測試 (LFT) 升高的情況下，已觀察到腦病。

【0416】據報導，投予莫蘇妥珠單抗之食蟹獼猴會出現神經系統毒性，並經常在用博納吐單抗及 CD19 CAR T 細胞療法治療之患者中報導 (BLINCYTO® USPI; Kochenderfer 等人, *J Clin Oncol*, published online before print August 25, 2014 ; Maude 等人, *New Engl J Med*, 371(16): 1507-1517, 2014)。用博納吐單抗或 CAR T 細胞療法治療之患者報告的症狀包括頭痛、意識模糊、失語、腦病、震顫、癲癇及其他神經系統事件。在該等情況下，毒性的病因尚不確定，並且可能對細胞激素定向療法（如托珠單抗）沒有反應，但在治療中斷及皮質類固醇的情況下通常得到改善 (BLINCYTO® USPI; Viardot et al., *American Society of Hematology Annual Meeting 2010*, Abstract 2880, 2010 ; Kochenderfer 等人, *J Clin Oncol*, published online before print August 25, 2014)。在接受博納吐單抗治療的 B 細胞 ALL 患者中，約 50% 之患者觀察到神經毒性；在大約 15% 之患者中觀察到 ≥ 3 級的神經毒性。大多數神經系統不良事件在博納吐單抗中斷後得到解決，一些患者需要停止治療 (BLINCYTO® USPI)。基於現有的臨床資料，使用莫蘇妥珠單抗觀察到的神經系統不良事件的嚴重程度較輕，且發病較早。最常見的神經系統事件包括頭痛、頭暈及失眠。

### 腫瘤溶解症候群

【0417】腫瘤溶解症候群 (TLS) 是抗腫瘤療法在包括 NHL 在內的血液系統惡性腫瘤中的已知藥效學效應。報告了 TLS 與博納吐單抗、CAR T 細胞療法及其他 CD20 定向療法 (BLINCYTO® USPI; GAZYVA® USPI; RITUXAN® USPI ; Porter 等人, *N Engl J Med*, 365(8): 725-733, 2011)。TLS 的固有風險取決於所治療的惡性腫瘤及個別患者特徵 (Coiffier 等人, *J Clin Oncol*, 26: 2767-

2778, 2008)。如果使用莫蘇妥珠單抗治療導致大量腫瘤細胞快速破壞，則理論上存在 TLS 風險。

【0418】對於患有體積龐大疾病(在 TLS 的上下文中定義為篩選 CT 掃描上任何  $\geq 10$  cm 的病變)及治療前乳酸脫氫酶 (LDH) 含量升高的彼等患者，特別是在存在脫水或腎功能受損的情況下，預測 NHL 患者使用莫蘇妥珠單抗進行 TLS 的風險最高。在 CLL 患者中，預測在絕對淋巴細胞計數  $\geq 25 \times 10^9/L$  的患者或任何淋巴結病變  $\geq 10$  cm 的彼等患者中，尤其是在脫水或腎功能受損的情況下，使用莫蘇妥珠單抗進行 TLS 的風險最高。儘管相較於濾泡性、邊緣性及小細胞淋巴瘤，DLBCL、轉化淋巴瘤及 MCL 發生 TLS 的風險更高 (Cairo 等人, *Br J Haematol*, 149: 578-586, 2010)，基於腫瘤類型的任何風險分層皆與療法之有效性一起考慮 (Howard 等人, *New Engl J Med*, 364(19): 1844-1854, 2011)。

【0419】由於莫蘇妥珠單抗具有強大的 B 細胞毒殺潛力，所有患者皆降基於以下預防指南接受 TLS 預防。

【0420】在第 1 週期研究治療投予入院或劑量遞增後住院時，應獲取並審查患者的血清化學及血液學實驗室樣品，並根據下述指南啟動預防措施。

【0421】所有患者皆將在每次莫蘇妥珠單抗投予前接受 TLS 預防治療，A 組及 D 組為 C1D1，B 組及 F 組為 C1D1、C1D8 及 C1D15。預防指南包括以下內容：

- 水化作用，由在莫蘇妥珠單抗之第一劑量前 24-48 小時開始攝入約 2-3 L/天的流體組成。

- 如果患者因投予研究治療而住院，則應在莫蘇妥珠單抗投予結束時以 150–200 mL/小時的速率開始靜脈補液，並在此後持續至少 24 小時。

– 如果患者在門診接受研究治療，則在莫蘇妥珠單抗投予後，流體攝入量應維持在 2-3 L/天，至少持續 24 小時。

– 對於有特殊醫療需求的受試者，應考慮改變流體速率。

- 投予降低尿酸的藥劑：

– 根據研究者的判斷，對於被判定為具有低度或中度 TLS 發生風險之彼等患者，投予別嘌呤醇（例如，自劑量前 72 小時開始口服 300 mg/天，之後持續 3-7 天）。

– 對於在莫蘇妥珠單抗治療前尿酸含量升高或被認為有 TLS 高風險之患者，除非有禁忌，否則應投予拉布立酶（例如，在第一劑量莫蘇妥珠單抗前 30 分鐘內每天 0.2 mg/kg IV，此後至多 5 天）

（ELITEK® USPI）。

– 應按照上述規定或如果觀察到 TLS 的實驗室證據直至血清尿酸或其他實驗室參數正常化，則繼續使用別嘌呤醇/拉布立酶進行治療。

– 如果研究者認為禁止使用別嘌呤醇或拉布立酶治療或在其他方面不合適，則應聯繫醫療監督員以獲得進一步指導。

## 感染

**【0422】** 由於其預期的作用方式會導致 B 細胞嚴重耗竭，因此莫蘇妥珠單抗可能與感染風險增加有關。報導了接受其他 CD20 定向治療以及博納吐單抗之患者發生感染（BLINCYTO® USPI；GAZYVA® USPI；RITUXAN® USPI）。因此，不應在存在活動性嚴重感染的情況下投予莫蘇妥珠單抗。

**【0423】** 研究者在考慮對有復發性或慢性感染史或可能使患者易於感染之潛在狀況之患者使用莫蘇妥珠單抗時應小心謹慎。在開始抗生素或其他治療之前，感染的徵象及症狀應導致迅速評估及適當的樣品進行細菌學調查。

【0424】應特別注意在先接受過顯著免疫抑制治療（如高劑量化療）之患者。進行性多灶性白質腦病 (PML) 與 CD20 定向療法（包括利妥昔單抗及奧比妥珠單抗）的治療有關。任何有新發神經系統表現的患者皆應考慮 PML 診斷，並諮詢神經科醫生，且診斷程序（包括腦部 MRI 及腰椎穿刺）應按照臨床指示進行。然而，請注意，由於與利妥昔單抗相關的 PML 病通常發生在長期暴露之後，因此在莫蘇妥珠單抗初始劑量後新發的神經系統不良事件可能更可能是由於新發單抗的急性作用所致（Carson 等人, *Blood*, 113(20): 4834-4840, 2009）。

### 血小板減少症

【0425】血小板減少症與其他 CD20 定向療法以及博納吐單抗 (BLINCYTO® USPI) 相關。在研究 GO29781 中觀察到莫蘇妥珠單抗治療後出現可逆性血小板減少症。

【0426】在食蟹獼猴中進行之莫蘇妥珠單抗非臨床測試中，血液學發現包括在莫蘇妥珠單抗暴露之第一天內 WBC、淋巴細胞、單核球、嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞及血小板計數短暫下降，然後在第 4-8 天之間恢復或反彈恢復。

【0427】應密切監測患者的血小板減少症；應定期進行實驗室測試，直至事件解決。根據機構慣例輸注血液製品（例如，輸注血小板）由主治醫師自行決定。亦應考慮使用所有可能使血小板減少症相關事件惡化的伴隨療法，如血小板抑制劑及抗凝劑。

【0428】對於 3 級或更高惡性度的治療中出現的血小板減少事件，應考慮延遲劑量及/或調整劑量。

### 肝酶升高及肝臟事件

【0429】 據報導，使用博納吐單抗 (BLINCYTO® USPI) 時肝酶升高，通常但不僅限於 CRS。約 6% 的非 CRS 患者出現 ≥ 3 級肝酶升高。幾乎所有肝酶升高皆在博納吐單抗治療中斷或治療繼續時消退。一些肝酶升高消退之患者被成功再激發，表明是第一劑量效應而非直接毒性 (BLINCYTO® Drug Approval Package)。在莫蘇妥珠單抗治療後觀察到 2 級 CRS 環境下之瞬時 3 級 AST 升高以及 3 級肝性腦病/LFT 4 級升高。

【0430】 在食蟹獼猴中進行的莫蘇妥珠單抗非臨床試驗中，觀察到血清總膽紅素以及 CRP、纖維蛋白原、PT 和 aPTT 呈劑量依賴性升高，與莫蘇妥珠單抗誘導的細胞激素釋放及急性期蛋白反應一致，凝血系統活化最小。肝臟中可能的藥物相關顯微鏡檢查發現包括門靜脈區域的單細胞肝細胞變性/壞死及免疫細胞浸潤。所有的發現皆表明可逆性的證據。

### 免疫原性（抗藥物抗體）

【0431】 與任何重組抗體一樣，莫蘇妥珠單抗可能引發免疫反應，並且患者可能會產生針對該分子的抗體。密切監測患者對莫蘇妥珠單抗的任何潛在免疫反應，此可能會影響該藥劑之獲益-風險狀況。

### 腫瘤發炎/耀斑

【0432】 研究 GO29781 中報告了與腫瘤發炎/耀斑相關的不良事件。與莫蘇妥珠單抗的作用機制一致，腫瘤耀斑可能是由於在莫蘇妥珠單抗投予後 T 細胞流入腫瘤部位，並且可能與偽進展有關。迄今為止觀察到的與腫瘤耀斑相關的不良事件在初始莫蘇妥珠單抗投予後發生的時間很短。在進行性疾病後用莫蘇妥珠單抗再治療的患者中可能還會出現腫瘤耀斑。基於新出現的安全資料，腫瘤耀斑已表現為腫瘤疼痛、藉由臨床或放射線攝影評估已知的淋巴結或結外病變的大小增加，以及新的或惡化的胸腔積液。此外，根據腫瘤大小及解剖位

置，腫瘤耀斑可能會對重要結構（包括氣道、主要血管、胃腸道（穿孔及出血的風險）及/或主要器官）產生潛在的質量效應。如果此類表現在時間上與早期莫蘇妥珠單抗給藥相關，則治療醫師/研究調查員應將彼等事件視為腫瘤耀斑並報告為「腫瘤耀斑」或「腫瘤發炎」。對於在關鍵解剖部位出現腫瘤之患者，治療醫師/研究調查者應聯繫醫療監督員，在莫蘇妥珠單抗治療前討論風險評估及緩解策略，並應密切監測患者的腫瘤耀斑。

#### D. 不良事件嚴重程度及因果關係之評估

【0433】除非另有說明，否則 NCI CTCAE (v4.0) 的不良事件嚴重程度分級量表用於評估不良事件嚴重程度。表 13 用於評估 NCI CTCAE 中未具體列出的不良事件的嚴重程度。

**表 13 NCI CTCAE 中未具體列出的事件的不良事件嚴重程度分級量表**

等級	嚴重程度
1	輕度；無症狀或輕度症狀；僅臨床或診斷性觀察；或未指示干預
2	中度；指示進行最小、局部或非侵襲性干預；或與限制年齡相適應的日常生活之工具性活動 <sup>a</sup>
3	重度或具有醫學意義，但不會立即危及生命；指示住院治療或延長住院時間；致殘；或限制日常生活之自我照護活動 <sup>b</sup>
4	指示有危及生命之後果或亟需介入
5	與不良事件有關之死亡 <sup>d</sup>

NCI-CTCAE = 美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準。註：基於最新版本的 NCI CTCAE (v5.0)。

<sup>a</sup> 日常生活的工具性活動係指準備飯菜買雜貨或衣服使用電話管理錢財等。

<sup>b</sup> 日常生活中的自我保健活動的實例包括洗澡、穿衣服及脫衣服、自己進食、上廁所及服藥，該些皆是由非臥床不起的患者進行的。

【0434】 研究者應利用他們對患者的了解、事件周圍的情況以及對任何潛在替代原因的評估來確定不良事件是否被認為與研究藥物有關，並相應地指出「是」或「否」。應考慮以下指導（另見表 14）：

- 事件發生與開始研究藥物的時間關係
- 事件的進程，特別考慮到劑量減少、停止研究藥物或重新引入研究藥物（如適用）的影響
- 事件與研究藥物或類似治療的已知關聯
- 該事件與所研究疾病的已知關聯
- 患者存在危險因素或使用已知會增加事件發生率的合併用藥
- 存在已知與事件發生率相關的非治療相關因素

**表 14. 因果歸因指導**

基於事實、證據、科學依據和臨床判斷是否懷疑不良事件由研究藥物引起？	
是	不良事件的發生與研究藥物的投予之間存在似是而非的時間關係，且不良事件無法藉由患者的臨床狀態、併發疾病或合併療法輕易解釋；及/或不良事件遵循對研究藥物的已知反應模式；及/或在停用研究藥物或減少劑量時不良事件減輕或解決，並且如果適用，在重新激發時重新出現。
否	不良事件被認為是相關的，除非它滿足以下規定的標準。 有證據表明不良事件的病因與研究藥物無關（例如，已有病症、潛在疾病、併發疾病或合併用藥）；及/或不良事件與研究藥物的投予（例如，在研究藥物之第一劑量後 2 天診斷出之癌症）沒有似是而非的時間關係。

【0435】 對於接受組合治療之患者，針對各協議規定之療法單獨評估因果關係。

## 實例 7. 統計考慮及分析計劃

### A. 樣品大小的確定

【0436】 GO29781 試驗之樣品量係基本文中描述之劑量遞增規則。該研究之計劃納入是在劑量遞增階段大約 130-226 名患者（100-166 名 NHL 患者及



30-60 名 CLL 患者），且在擴展階段期間大約 290-520 名患者。大約 80 名患者分別納入 B 組之 R/R DLBCL/trFL 及 R/R FL 擴展族群中。

### B. 劑量遞增階段

【0437】該研究之劑量遞增階段主要被設計成評估安全性、耐受性及藥物動力學。該試驗最初採用單患者劑量遞增族群，但基於上述標準轉換為標準 3+3 設計。鑑於不同的潛在 DLT 率，表 15 提供了在 3 名患者中未觀察到 DLT 或在 6 名患者中觀察到  $\leq 1$  個 DLT 的概率。例如，如果真實潛在 DLT 率為 20%，則在 3 名患者中未觀察到 DLT 之概率為 51%，並且在 6 名患者中觀察到  $\leq 1$  DLT 之概率為 66%。

**表 15. 觀察到具有不同潛在 DLT 率之 DLT 的概率**

真實的潛在 DLT 率	在 3 名患者中未觀察到 DLT 之概率	在 6 名患者中觀察到 $\leq 1$ 個 DLT 之概率
0.10	0.73	0.89
0.20	0.51	0.66
0.33	0.30	0.36
0.40	0.22	0.23
0.50	0.13	0.11
0.60	0.06	0.04

### C. 劑量擴展階段

【0438】該研究之劑量擴展階段被設計成評估安全性及療效訊號。表 16 提供了當不良事件之真實潛在概率在 1%-20% 範圍內時，在 10、20、40 及 80 名患者中觀察到至少一種不良事件之概率。例如，如果真實潛在不良事件比率為 5%，則在 40 名患者中觀察到至少一種不良事件之概率為 87%，切在 80 名患者中為 98%。

【0439】對於 B 組之 R/R DLBCL/trFL 及 R/R FL 擴展族群，將估計完全反應率，以及 Clopper-Pearson 精確 95% CI。

【0440】對於 B 組之 R/R DLBCL/trFL 擴展族群：觀察到 30% 之 CR 率，80 名患者之樣品量將導致 (20%, 41%) 之 95% CI，即真實 CR 率低於 20% 被排除在外。此外，在 5% 的雙側顯著性水平下，80 名患者將提供 85% 的能力來檢測 CR 率自 20% 增加至 35% 的 15% 增加。

【0441】對於 B 組之 R/R FL 擴展族群：觀察到 24% 之 CR 率，80 名患者之樣品量將導致 (15%, 35%) 之 95% CI，即真實 CR 率低於 14% 被排除在外。此外，在 5% 的雙側顯著性水平下，80 名患者將提供 83% 的能力來檢測 CR 率自 14% 增加至 28% 的 14% 增加。

【0442】對於 B 組之 R/R FL 擴展族群：觀察到 24% 之 CR 率，80 名患者之樣品量將導致 (15%, 35%) 之 95% CI，即真實 CR 率低於 14% 被排除在外。此外，在 5% 的雙側顯著性水平下，80 名患者將提供 83% 的能力來檢測 CR 率自 14% 增加至 28% 的 14% 增加。

【0443】承辦者可能會在 B 組之 R/R FL 擴展族群中納入多於 80 名患者，以自至少 60 名對抗 CD20 療法及烷化劑均難治之 R/R FL 患者中獲取資料以進行統計分析。觀察到 25% 之 CR 率，60 名患者之樣品量將導致 (15%, 38%) 之 95% CI；即真實 CR 率低於 8% 被排除在外。

【0444】將在研究之擴展階段進行期中分析，以針對不可接受之毒性及無效性暫停或停止患者納入。總而言之，在各擴展族群中，進行了持續的安全監測，並定期進行期中分析以確認無效性至少一次。如果在擴展族群中出現不可接受之毒性或反應率低於預期，則可能會停止納入。

表 16. 10、20、40 及 80 名患者之擴展族群之安全訊號檢測概率

AE 之真實潛在 概率	在 10 名患者中 觀察到至少 1 個 AE 之概率 (%)	在 20 名患者中 觀察到至少 1 個 AE 之概率 (%)	在 40 名患者中 觀察到至少 1 個 AE 之概率 (%)	在 80 名患者中 觀察到至少 1 個 AE 之概率 (%)
0.01	10	18	33	55
0.05	40	64	87	98
0.1	65	88	99	> 99
0.15	80	96	> 99	> 99
0.2	89	99	> 99	> 99

#### D. 治療組可比性總結

【0445】 人口統計學及基線特徵（如年齡、性別、體重、惡性腫瘤類型、惡性腫瘤持續時間及基線 ECOG 表現狀態）使用連續變量之均值、標準偏差、中位數及範圍以及分類變量之比例進行總結。所有總結皆按劑量水平及組整體介紹。

【0446】 研究藥物投予資料按劑量水平及組進行總結。

【0447】 最終分析基於透過研究中止之時間收集之患者資料。所有分析皆基於可評估安全性的群體，定義為接受任何量之研究治療之所有患者。所有總結皆根據指定的劑量水平介紹。

#### E. 安全性分析

【0448】 安全性分析包括接受任何量之研究治療之所有患者。

【0449】 經由不良事件概述、實驗室測試結果變化、ECG 變化、ADA 變化及生命徵象變化來評估安全性。

【0450】 所有收集之不良事件資料皆按指定的劑量水平及患者編號列出。在第 1 週期第 1 天治療時或治療後發生之所有不良事件皆按映射術語、適

當的詞庫水平及 NCI CTCAE v4.0 毒性等級進行總結。此外，單獨列出並總結了所有嚴重不良事件（包括死亡）。導致治療中斷之 DLT 及不良事件亦單獨列出。

## F. 藥物動力學分析

【0451】莫蘇妥珠單抗之受試者及平均血清濃度對時間的資料是以表格形式列出，並按劑量水平繪製。藉由估計總 AUC、 $C_{max}$ 、 $C_{min}$ 、CL、及  $V_{ss}$ （如根據所收集的資料而定）來總結莫蘇妥珠單抗之藥物動力學。該等參數之估計值被製成表格並總結。評估患者之間之變異性及藥物蓄積。

【0452】在適用的情況下，總結了托珠單抗之血清穀值及最大濃度，視情況而定並在資料允許的情況下進行。可考慮房室、非房室及/或群體方法。酌情進行額外的 PK 分析。

## G. 活性分析

【0453】皆由研究者評估之反應評估資料、PFS 際反應持續時間按劑量水平、排程及組對所有患者進行總結。估計客觀反應率 (ORR)。研究者評估的客觀反應定義為 CR 或 PR，由研究者使用規範標準的評估確定。缺少或無反應評估的患者被歸類為無反應者。

【0454】在具有研究者評估之客觀反應之患者中，反應持續時間定義為自初始 CR 或 PR 之時間至由研究者確定之進行性疾病或死亡時間。若患者在研究結束前未經歷進行性疾病或由任何原因導致之死亡，則反應持續時間在最後一次腫瘤評估當天進行審查。

【0455】研究者評估之 PFS 定義為自研究治療之第一天（第 1 週期，第 1 天）至研究者確定之進行性疾病或死亡之時間，以先發生者為準。如果患者沒有經歷 PD 或死亡，則 PFS 在最後一次腫瘤評估的當天被審查。

## H. R/R DLBCL 及轉化 FL 擴展族群以及 B 組 RP2D 之 R/R FL 擴展族群之活性分析

### 主要療效終點

【0456】 主要療效終點是獨立審查機構 (IRF) 評估之 CR 率，定義為使用 NHL 規範標準基於 IRF 評估，最佳總體反應為 CR 之患者比例 (Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007)。缺少或無反應評估之患者被歸類為非完全反應者。

【0457】 測試了治療患者群體與歷史對照之間關於 CR 率之比較。R/R DLBCL 及轉化 FL 擴展族群之對照 CR 率假定為 20% (歷史對照見表 17)，且 R/R FL 擴展族群假定為 14% (歷史對照見表 18)。

表 17. R/R DLBCL/轉化 FL 患者中之臨床試驗資料總結

療法方案 (n = 療效評估之患者編號)	ORR (%)	CR (%)	NHL 療效評價標準
利妥昔單抗加吉西他濱和 奧沙利鉑 (n = 48) <sup>a</sup>	61%	CR = 23% Cru = 21%	國際工作組標準 (Cheson 等人, <i>J Clin Oncol</i> , 17: 1244, 1999)
匹克生瓊 (n = 64) <sup>b</sup>	41%	CR/Cru = 23%	國際工作組標準 (Cheson 等人, <i>J Clin Oncol</i> , 17: 1244, 1999)
利妥昔單抗加苯達莫司汀 (n = 137) <sup>c</sup>	48%	CR = 17%	Cheson 等人, <i>J Clin Oncol</i> , 25: 579-586, 2007
博納吐單抗 (n = 21) <sup>d</sup>	43%	CR = 19%	Cheson 等人, <i>J Clin Oncol</i> , 25: 579-586, 2007
博納吐單抗 (n = 11) <sup>e</sup>	55%	CR/Cru = 36%	國際工作組標準 (Cheson 等人, <i>J Clin Oncol</i> , 17: 1244, 1999)

Axicabtagene ciloleucel (n = 101) <sup>f</sup>	72%	51%	Cheson 等人, <i>J Clin Oncol</i> , 25: 579-586, 2007
帕羅托珠單抗加苯達莫司汀與利妥昔單抗(n = 40) <sup>g</sup>	63%	50%	經修訂之 Lugano 2014

CR：完全反應為最佳反應；CRu：未確認的完全反應為最佳反應；CT：電腦斷層攝影；DLBCL：瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤；FL：濾泡性淋巴瘤；NHL：非何杰金氏淋巴瘤；ORR：客觀反應率；PET：正子發射斷層攝影術；PR：部分反應；R/R DLBCL：復發性/難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤。

<sup>a</sup>Mounier 等人, *Haematologica*, 98: 1726-1731, 2013。

<sup>b</sup>Pettengell 等人, *Lancet Oncol*, 13: 696-706, 2012。包括 53 名 DLBCL 患者、10 名轉化和緩性淋巴瘤患者及 1 名 3 級 FL 患者。

<sup>c</sup>Dang 等人, *Br J Haematol*, doi: 10.1111/bjh.14820 [Epub ahead of print], 2017。

<sup>d</sup>Viardot 等人, *Blood*, 127: 1410-1416, 2016。

<sup>e</sup>Goebeler 等人, *J Clin Oncol*, 34: 1104-1111, 2016。

<sup>f</sup>Neelapu 等人, *Blood*, 128: LBA-6, 2016。

<sup>g</sup>POLIVY™ USPI。經修訂之 Lugano 2014 PET-CT 療效評價標準。需要進行 PET-CT CR 之骨髓確認。PET-CT PR 需要滿足 PR 之 PET 標準及 CT 標準。

**表 18. 先前用兩種或更多種前線全身性療法治療之 R/R FL 患者之臨床試驗資料匯總**

#### 驗資料匯總

療法方案 (n = 用於療效評估之 患者編號)	ORR (%)	CR (%)	mDOR	中位 PFS	致命的及嚴重的 治療-緊急 不良事件 <sup>a, b</sup>
Idelalisib (n = 72) <sup>c, d</sup>	54%	8%	中位數不可 評估	11.0 個月	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 肝毒性，11%-18%</li> <li>● 腹瀉/結腸炎，14%-19%</li> <li>● 肺炎，4%</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>● 感染，21%-36%</li> <li>● 腸穿孔</li> </ul>
考班昔布 (n = 104) <sup>c, e</sup>	59%	14%	12.2 個月	11.2 個月	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 感染，19%</li> <li>● 高血糖，41%</li> <li>● 高血壓，26%</li> <li>● 肺炎，5%</li> <li>● 嗜中性白血球減少症，24%</li> </ul>

CR：完全反應為最佳反應；mDOR：反應持續時間之中位數；FL：濾泡性淋巴瘤；ORR：客觀反應率；mPFS：無進展生存期之中位數；USPI：美國處方資訊。

<sup>a</sup> ZYDELIG® (艾代拉里斯) USPI。

<sup>b</sup> ALIQOPA™ (考班昔布) USPI。

<sup>c</sup> 基於總體反應率，該適應症獲得加速批准。對該適應症之持續批准可能取決於驗證性試驗中對臨床獲益之驗證及描述。

<sup>d</sup> Gopal 等人, *N Engl J Med*, 370: 1008-1018, 2014。

<sup>e</sup> Dreyling 等人, *Ann Oncol*, 25: 76-82, 2017。

**【0458】** 以下假設在 B 組 RP2D 之各 R/R DLBCL 及轉化 FL 擴展族群中以 0.05 之顯著性水平進行測試：

H<sub>0</sub>: CR 率 = 20% 對 H<sub>a</sub>: CR 率 ≠ 20%

**【0459】** 以下假設在 B 組 RP2D 之各 R/R FL 擴展族群中以 0.05 之顯著性水平進行測試：

H<sub>0</sub>: CR 率 = 14% 對 H<sub>a</sub>: CR 率 ≠ 14%

【0460】 提供了使用 Clopper-Pearson 方法計算 CR 率之精確 95% 置信區間。精確二項式檢驗用於評估 B 組 RP2D 的單一藥劑莫蘇妥珠單抗治療是否導致 CR 率之統計學顯著增加。

### 次要療效終點

【0461】 次要療效終點包括：

- 研究者評估之 CR 率，定義為使用 NHL 規範標準基於研究者評估，最佳總體反應為 CR 之患者比例（Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007）。提供了使用 Clopper-Pearson 方法計算 CR 率之精確 95% 置信區間。
- ORR，定義為使用 NHL 規範標準，最佳總體反應為 PR 或 CR 之患者比例（Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007）。ORR 由 IRF 及研究者評估。提供了使用 Clopper-Pearson 方法計算 ORR 之精確 95% 置信區間。
- 完全反應持續時間，定義為自記錄之 CR 初次發生至記錄之進行性疾病或因任何原因導致之死亡（以先發生者為準）之間的時間。完全反應持續時間將由 IRF 及研究者使用 NHL 規範標準進行評估。提供了卡普蘭-梅爾 (Kaplan-Meier) 估計。Brookmeyer-Crowley 方法用於構建完全反應之中位持續時間之 95% 置信區間。
- 反應持續時間，定義為自記錄之 PR 或 CR 初次發生至記錄之進行性疾病或因任何原因導致之死亡（以先發生者為準）之間的時間。反應持續時間由 IRF 及研究者使用 NHL 規範標準進行評估。提供卡普蘭-梅爾估計值。Brookmeyer-Crowley 方法用於構建反應之中位持續時間之 95% 置信區間。



- PFS，定義為自第一研究治療至進行性疾病首次發生或任何原因導致的死亡的時間，以先發生者為準。PFS 由 IRF 及研究者使用 NHL 規範標準進行評估。提供了卡普蘭-梅爾 (Kaplan-Meier) 估計。Brookmeyer-Crowley 方法用於構建中位 PFS 之 95% 置信區間。卡普蘭-梅爾方法用於估計 6 個月 PFS 及 1 年 PFS，以及使用格林伍德式之標準誤差及相應的 95% CI。

- OS，定義為自第一研究治療至任何原因導致的死亡日期的時間。提供了卡普蘭-梅爾 (Kaplan-Meier) 估計。Brookmeyer-Crowley 方法用於構建中位 OS 之 95% 置信區間。卡普蘭-梅爾方法用於估計 6 個月 OS 及 1 年 OS，以及使用格林伍德式之標準誤差及相應的 95% CI。

### I. 患者報告之結局分析

【0462】對於所有問卷，患者報告之結局（PRO 可評估群體包括 NHL 擴展族群中具有基線評估及至少一個基線後評估之所有患者。EORTC QLQ-C30 及 FACT-Lym 分量表根據使用者手冊進行評分。計算所有時間點之總結統計資料及基線得分之變化。重複測量混合模型用於檢查各族群之縱向剖面。各族群中亦報告了報告自基線變化達到或超過每項測量之最小重要差異之患者比例。對於 EQ-5D-5L，根據 VAS 及指標效用得分相對於基線之變化計算了健康狀態之總結統計資料。結果用於更完整的衛生經濟資料分析。

### J. 探索性藥效學分析

【0463】探索性藥效學分析包括評估腫瘤組織及血液中的藥效學生物標誌物（若有）。酌情進行額外的藥效學分析。

### K. 期中分析

【0464】對研究之擴展部分進行持續安全監測及期中分析，以指導在任何給定擴展族群中出現不可接受之毒性或擴展族群中的反應率低於預期的情況下可能提前停止納入。

【0465】後驗概率方法 (Thall 和 Simon, *Biometrics*, 50(2): 337-349, 1994)

用於評估擴展族群中的毒性，包括在劑量遞增族群之 DLT 評估期間發生的 DLT 率。如果在任何擴展族群中的任何時間，觀察到的 DLT 數量表明存在約 80% 的機會使真實 DLT 率  $\geq 20\%$ ，則可以暫停該族群之累積，並且 IMC 將滿足以確定是否應停止該族群中的進一步納入及及/或提供本文所述之其他建議。

【0466】亦定期進行期中分析，以確保在各擴展族群中至少進行一次無效分析。如果期中分析表明研究治療的 ORR 低於歷史對照，則可能會停止納入擴展族群。具體而言，如果使用具有非資訊先驗之後驗概率方法，存在大約 80% 之機會使真實 ORR  $\leq 25\%$ ，則可以停止納入。在所有情況下，均應與研究者協商，基於無效性決定停止入擴展族群。

#### L. 免疫原性分析

【0467】在使用莫蘇妥珠單抗治療之前、期間和之後，採用經過驗證的篩選、滴定及確證測定來評估 ADA。免疫原性分析群體由具有至少一項 ADA 評估的所有患者組成。如果患者在所有時間點均呈 ADA 陰性，則認為患者對 ADA 呈陰性。如果患者在基線時呈 ADA 陽性，但沒有任何基線後滴度至少比基線樣品的滴度高 4 倍的基線後樣品，則認為患者未受治療影響。如果患者在基線時呈 ADA 陰性或資料缺失，然後在研究藥物投予後出現 ADA 反應，則認為患者具有治療誘導的 ADA 反應。如果患者在基線時呈 ADA 陽性並且一個或多個基線後樣品的滴度至少比基線樣品的滴度高 4 倍（即至少 0.60 滴度單位），則認為患者具有治療增強的 ADA 反應。

【0468】可以視情況評估 ADA 狀態與安全性、療效、PK 及生物標誌物終點之間的關係，並經由亞組分析以描述性方式進行報告。

#### 實例 8. 莫蘇妥珠單抗臨床資料總結

【0469】研究 GO29781 中莫蘇妥珠單抗之評估正在進行中。在本研究中，莫蘇妥珠單抗在 A、B 及 D 組中根據以下給藥排程進行了研究（注：沒有 C 組）。

- 根據第 1 週期非分次劑量排程（A 組）以單一藥劑經靜脈內投予。
- 在第 1 週期遞增劑量排程中作為單一藥劑靜脈內投予，遞增第 1 週期第 1 天、第 1 週期第 8 天及第 1 週期第 15 天劑量水平，然後在後續週期之第 1 天投予最高劑量水平（B 組）。
- 在第 1 週期非分次劑量排程（D 組）中作為單一藥劑皮下投予。

#### A. 安全性

【0470】已根據 A 組給藥排程測試了 0.05 mg 至 2.8 mg 的劑量。根據 D 組給藥排程之劑量遞增正在進行中。根據劑量遞增組中的任何給藥排程，尚未達到莫蘇妥珠單抗之最大耐受劑量 (MTD)。

【0471】截至 2020 年 1 月 21 日，研究 GO29781 中共有 432 名患者接受了莫蘇妥珠單抗治療。最常觀察到的與莫蘇妥珠單抗相關的不良事件是 CRS，發生在 31% 的安全性可評估患者中。大多數該等事件是使用經修訂之 CRS 分級系統（Lee 等人, Blood, 124(2): 188-195, 2014）分為 1-2 級，除了在 B 組以 1.0/2.0/13.5 mg、1.0/2.0/27.0 mg 及 1.0/2.0/60.0/30.0 mg 治療的患者中觀察到的 4 個 3 級事件，以及在 B 組以 1.0/2.0/60.0/30.0 mg 治療的患者中觀察到的一個 4 級事件。174 名患者 (40%) 中報告了嚴重不良事件；在 90 名患者 (21%) 中，研究者評估的嚴重不良事件與莫蘇妥珠單抗有關。50 名患者經歷了具有致死性預後之不良事件：45 名患者經歷了惡性腫瘤進展（報告為不良事件），1 名患者具有噬血細胞性淋巴組織細胞增生症（HLH），1 名患者具有肺炎，2 名患者具有敗血症，且 1 名患者具有念珠菌敗血症。

【0472】截至 2020 年 1 月 21 日，在研究 GO29781 中治療的 B 組患者中，未觀察到治療相關 AE 或 3 級 AE 患者與莫蘇妥珠單抗劑量水平之間的明顯關聯，其中使用第 1 週期遞增給藥方案作為單一藥劑投予莫蘇妥珠單抗。此表明遞增給藥可能是有效的安全緩解策略，其以可以提供非劑量依賴的暴露安全概況。

【0473】此外，在 D 組中觀察到的不良事件表明，在迄今為止測試的劑量水平下，皮下投予莫蘇妥珠單抗時的總體安全性概況並不比 B 組中觀察到的安全性實質上更差。基於目前的資料，在 D 組中未觀察到與單一藥劑莫蘇妥珠單抗顯著不同之意外或無法管理之毒性。為了進一步減輕急性細胞激素驅動的毒性並優化莫蘇妥珠單抗治療之獲益-風險特徵，引入了新的治療組（F 組），以按照第 1 週期遞增給藥方案經由皮下注射投予莫蘇妥珠單抗。

【0474】基於總體安全性、療效及 PK 特徵，B 組第 1 天之莫蘇妥珠單抗劑量水平已固定為 1 mg，第 8 天之劑量水平已固定為 2 mg，且僅第 15 天之劑量水平在劑量上持續升級。截至 2019 年 5 月 6 日，1 mg/2 mg/60 mg 劑量水平已通過劑量限制性毒性 (DLT) 評估期。

## B. 活性

【0475】在截至 2020 年 1 月 21 日的臨床截止日期的研究 GO29781 中，在所有治療組的主要療效群體之 415 名患者中，60 名患者（39%）具有研究者評估之客觀反應（CR 或部分反應 (PR)）。總體而言，110 名患者 (27%) 有 CR，76 名患者 (18%) 有 PR，52 名患者 (13%) 有穩定疾病 (SD)，且 160 名患者 (39%) 有進行性疾病 (PD) 作為研究人員使用經修訂之惡性淋巴瘤療效評價標準評估之最佳總體反應（Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586, 2007）。在和緩性及侵襲性 NHL 組織學中觀察到客觀反應，包括 FL、DLBCL、轉化 FL、MCL、邊緣區淋巴瘤 (MZL) 及里希特氏轉化。

### C. 臨床藥物動力學及免疫原性

【0476】來自 A 組（0.05 至 2.8 mg 固定劑量，每 3 週（Q3W）給藥）及 B 組（在第 1/8/15 天 0.4/1/2.8 至 1/2/60 mg 第 1 週期遞增劑量，然後是 Q3W 給藥）的臨床 PK 資料在正在進行的 I/Ib 期（GO29781）研究中進行了分析。

【0477】莫蘇妥珠單抗血清藥物濃度在輸注結束時（約 4 小時）達到  $C_{max}$  並以多階段方式下降， $\alpha$  半衰期為約 3-4 天，且表觀半衰期( $t_{1/2}$ )為約 6 至 11 天。表觀  $t_{1/2}$  估計值較 IgG1 抗體 21 天的典型  $t_{1/2}$  短，並且可能反映了在所有測試劑量水平下由於靶點介導的藥物處置對藥物通過率的影響。在測試的劑量範圍內，莫蘇妥珠單抗 PK 暴露以近似劑量成比例的方式增加。觀察到中等藥物動力學變異性。藉由具有時間依賴性通過率之 2 室 PK 模型很好地描述了莫蘇妥珠單抗 IV 給投予後之群體 PK。莫蘇妥珠單抗 SC 投予後之 PK 與相對高的生體可用率（約 90%，根據群體 PK 模型估計）及約 3 天的中位  $T_{max}$  相關。

【0478】在迄今為止測試的 352 名患者中，在 1 名患者中檢測到針對莫蘇妥珠單抗之抗藥物抗體 (ADA)。

#### 實例 9. 莫蘇妥珠單抗皮下及靜脈投予之比較

【0479】在 GO29781 研究之 D 組（非分次皮下 (SC) 劑量遞增）中測試了 1.6 mg 與 20 mg 之間的莫蘇妥珠單抗劑量（圖 6）。

##### A. $T_{max}$ 及 $C_{max}$

【0480】相對於 IV 投予，SC 投予延遲了  $T_{max}$ ：對於 IV 投予， $T_{max}$  發生在輸注結束 (EOI)時，且對於 SC，發生在 72 小時。

【0481】相較於 IV 投予，SC 投予在等效劑量水平上減弱了  $C_{max}$ ：SC 投予之  $C_{max}$  為 IV 投予之  $C_{max}$  之約 30%。SC 投予之血清濃度在  $C_{max}$  後以較慢的

速率下降，表明吸收速率受限的 PK。莫蘇妥珠單抗之表觀半衰期對於 SC 投予為 15-43 天，且對於 IV 投予為 6-11 天。

【0482】 SC 劑量遞增（7.2 mg 及以上）與較經由 IV 投予遞送之 1 mg 劑量更高之  $C_{max}$  相關（圖 7）。

【0483】 藉由皮下注射遞送之莫蘇妥珠單抗的估計生體可用率很高（約 90%）。

## B. IL-6 概況及 CRS

【0484】 相較於靜脈投予莫蘇妥珠單抗，在用皮下莫蘇妥珠單抗治療之患者中觀察到較低的 IL-6 含量及延遲的 IL-6 峰。

【0485】 圖 8 顯示了來自 GO29781 研究的 A 組（IV 給藥）及 D 組（SC 給藥）之患者的 IL-6 概況。觀察到 SC 給藥使 IL-6 誘導最小化。IL-6 表現的增加（如果有的話）在 D 組（24-48 小時）中較在 A 組（30 分鐘至 6 小時）中發生得更晚。兩組均未觀察到明顯的劑量依賴性。

【0486】 圖 9 顯示了在第 1 週期之第 1 天接受 1 mg 劑量莫蘇妥珠單抗的 GO29781 研究的 B 組 (IV) 患者與接受 1.6 mg、2.4 mg、3.6 mg 或 7.2 mg 劑量之 D 組 (SC) 患者之 IL-6 含量之間的比較。皮下給藥 7.2 mg 較靜脈給藥 1 mg 的  $C_{max}$  高 40%，相較於 1 mg IV 給藥，皮下給藥對 IL-6 的誘導最小。

【0487】 在較高的 SC 劑量水平下觀察到較高的 IL-6 含量（圖 10）。在以 7.2 mg 或更低劑量治療的患者中，峰值 IL-6 低於 100 pg/mL。觀察到的最高 IL-6 含量出現在患者 1 中（約 600 pg/mL）：該患者經歷了 2 級細胞激素釋放症候群 (CRS)。

【0488】 在 GO29781 研究的 SC 組中觀察到的 CRS 事件總結在表 19 及 20 中。

### 表 19. SC 組 (D 組) 與 IV 組 (B 組) 的細胞激素釋放症候群

患者， n (%)	D1 1.6 mg (n = 6)	D2 2.4 mg (n = 3)	D3 3.6 mg (n = 3)	D4 7.2 mg (n = 3)	D5 13.5 mg (n = 4)	D6 20 mg (n = 4)	所有 D 組 (n = 23)	B 組 (n = 350)
全級別	0	0	1 (33%)	0	3 (75%)	3 (75%)	7 (30.4%)	97 (27.7%)
1 級	0	0	1 (33%)	0	1 (25%)	2 (50%)	4 (17.4%)	68 (19.4%)
2 級	0	0	0	0	2 (50%)	1 (25%)	3 (13.0%)	24 (6.9%)
3 級	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.1%)
4 級	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

表 20. SC 組 (D 組) 與 IV 組 (B 組) 的細胞激素釋放症候群時間

	D1 1.6 mg (n = 6)	D2 2.4 mg (n = 3)	D3 3.6 mg (n = 3)	D4 7.2 mg (n = 3)	D5 13.5 mg (n = 4)	D6 20 mg (n = 4)	所有 D 組 (n = 23)	B 組 (n = 270)
發病日， 所有 CRS 事件	-	第 2 天	第 2 天	-	第 2 天 (1-3)	第 3 天 (1-3)	第 2 天 (1-3)	第 11 天 (1-212)
% 解決	-	100%	100%	-	100%	100%	100%	97%
CRS 持續 時間	-	5 天	3 天	-	3 天 (2-7)	2.5 天 (1-4)	3 天 (2-7)	2 天 (1-59)

### C. 所有不良事件

【0489】對於 IV 第 1 週期遞增給藥組 (n = 350) 中之所有 NHL 患者、接受 1/2/60/30 mg 劑量靜脈注射莫蘇妥珠單抗之所有 NHL 患者 (n = 153) 及接受固定劑量 SC 莫蘇妥珠單抗治療之所有 NHL 患者 (n = 23)，最常報告的不良事件 (AE)、嚴重 AE (SAE) 及 3 級 AE、致死性 AE (不包括進行性疾病)

以及導致停止莫蘇妥珠單抗治療之 AE 的總結顯示在表 21 中。AE 的頻率在三個患者組中通常是一致的。接受在 1.6 mg 至 20 mg 範圍內的固定劑量 SC 莫蘇妥珠單抗的患者 (26.1%) 中，SAE 總體頻率在數值上低於以第 1 週期遞增給藥接受 IV 莫蘇妥珠單抗之彼等患者 (所有 NHL 患者以範圍為 0.4/1.0/2.8 mg 至 1/2/60/30 mg 的劑量(42.3%)，NHL 患者以 1/2/60/30 mg 劑量 (41.8%))。在接受 SC 莫蘇妥珠單抗治療的患者 (4.3%) 中，嚴重 CRS 事件的頻率 (使用 ASTCT 共識標準分級，Lee 等人，2019 年) 在數值上低於以第 1 週期遞增給藥接受 IV 莫蘇妥珠單抗之患者 (所有 NHL 患者 (11.4%)，NHL 患者以 1/2/60/30 mg 劑量 (17.6%))。

【0490】接受 SC 莫蘇妥珠單抗治療的患者 (39.1%) 中  $\geq 3$  級嗜中性白血球減少症事件 (包括 PT 嗜中性白血球減少症及 PT 嗜中性球計數降低) 的頻率高於以第 1 週期遞增給藥接受 IV 莫蘇妥珠單抗之患者 (所有 NHL 患者 (22.9%)，NHL 患者以 1/2/60/30 mg 劑量 (19.6%))。在用 SC 莫蘇妥珠單抗治療之 5 名患者 (21.7%，皆為 1 級) 中報告了注射部位反應，而在用 IV 莫蘇妥珠單抗治療之患者中未觀察到注射部位反應。

表 21. 研究 GO29781 中最常報告的不良事件，IV 第 1 週期遞增給藥組及 SC 固定劑量治療組中安全性可評估患者

	用 IV 遞增劑量 (0.4/1.0/2.8 mg 至 1/2/60/30 mg) 治療的所有 NHL 患者 (N = 350)	用 1/2/60/30 mg 劑量治療的所有 NHL 患者 (N = 153)	用 SC 莫蘇妥珠 單抗以固定劑量 (1.6 mg-20 mg) 治療的所有 NHL 患者 (N = 23)
至少有一種 AE 的患者	340 (97.1%)	145 (94.8%)	22 (95.7%)
CRS <sup>a</sup>	97 (27.7%)	51 (33.3%)	7 (30.4%)



疲勞	86 (24.6%)	41 (26.8%)	5 (21.7%)
低磷血症	71 (20.3%)	25 (16.3%)	3 (13.0%)
嗜中性白血球減少症 <sup>b</sup>	94 (26.9%)	38 (24.8%)	9 (39.1%)
注射部位反應	0	0	5 (21.7%)
具有至少一種 SAE 148 之患者	148 (42.3%)	64 (41.8%)	6 (26.1%)
CRS <sup>a</sup>	40 (11.4%)	27 (17.6%)	1 (4.3%)
惡性腫瘤進展	37 (10.6%)	11 (7.2%)	2 (8.7%)
至少有一個 ≥ 3 級 AE 的患者	231 (66.0%)	91 (59.5%)	15 (65.2%)
嗜中性白血球減少症 <sup>b</sup>	80 (22.9%)	30 (19.6%)	9 (39.1%)
低磷血症	48 (13.7%)	18 (11.8%)	1 (4.3%)
惡性腫瘤進展	37 (10.6%)	11 (7.2%)	2 (8.7%)
導致停止莫蘇妥珠單抗治療的 AE	17 (4.9%)	6 (3.9%)	0
致命 AE (不包括進行性疾病)	4 (1.1%) <sup>c</sup>	1 (0.7%) <sup>d</sup>	0

AE = 不良事件；CRS = 細胞激素釋放症候群；IV = 靜脈內；NHL = 非何杰金氏淋巴瘤；SAE = 嚴重不良事件；SC = 皮下

<sup>a</sup>使用 ASTCT 共識標準分級的所有 CRS 事件 (Lee 等人, 2019 年)

<sup>b</sup>嗜中性白血球減少症及嗜中性球計數減少；

<sup>c</sup>致命 AE：敗血症 (n = 2)、肺炎 (n = 1)、念珠菌敗血症 (n = 1)，

<sup>d</sup>致命敗血症，

臨床截止日期：2020 年 1 月 21 日

### 實例 10. 復發性或難治性 B 細胞淋巴瘤中之皮下莫蘇妥珠單抗：劑量遞增族群中的安全性及療效結果

【0491】如上所述，GO29781 是針對 R/R B-NHL 的莫蘇妥珠單抗的 I/Ib 期、開放標示、多中心劑量遞增及擴展研究。本報告中包括的患者在各 21 天週期 (Q3W) 之第 1 天接受單一藥劑莫蘇妥珠單抗 SC，對於完全反應 (CR) 的患

者為 8 個週期，且在部分反應或疾病穩定的患者中至多為 17 個週期。劑量遞增採用標準 3+3 設計；評估了 1.6-20 mg 的劑量。關鍵結局指標包括最佳客觀反應、耐受性及最大耐受劑量 (MTD)。

**【0492】** 結果：23 名患者接受了莫蘇妥珠單抗 SC（瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤，n = 10；濾泡性淋巴瘤 (FL)，n = 5；邊緣區淋巴瘤 (MZL)，n = 3；原發性縱隔腔大 B 細胞淋巴瘤，n = 2；轉化 (tr) FL，n = 1；trMZL，n = 1；tr 結節性淋巴細胞為主的何杰金氏淋巴瘤，n = 1）。在先全身性療法的中位數為 4（範圍：1-8）；5 名患者 (22%) 接受在先嵌合抗原受體 T 細胞療法。13 名患者 (57%) 對最後在先療法為難治性的，且 16 名 (70%) 對在先抗 CD20 治療為難治性的。

**【0493】** 未達到 MTD。在 1.6 mg 劑量下觀察到一種劑量限制性毒性（4 級嗜中性白血球減少症；已消退）。在 23 名安全性可評估患者中，22 名 (96%) 經歷了  $\geq 1$  次 AE；沒有 AE 導致治療中斷。與莫蘇妥珠單抗 SC 相關的常見 ( $> 20\%$ ) AE 為 CRS (n = 8, 35%)、頭痛 (n = 5, 22%；皆為 1 級) 及注射部位反應 (n = 5, 22%；皆為 1 級)。根據 Lee 標準 (Lee 等人, Blood 124:188, 2014) 分級之所有 CRS 事件發生在第 1 週期期間，且為 1 級 (n = 6, 26%) 或 2 級 (n = 2, 9%)。與 Q3W 固定給藥 IV 族群 (A 組) 相比，15% 的患者在劑量 0.05-2.8 mg 時出現 2 級 CRS，而 SC 族群 (D 組) 在劑量  $< 13.5$  mg 時未發生 2 級 CRS。在 SC 患者中，CRS 事件無需托珠單抗治療、入住重症監護室或使用血管加壓藥即可解決。一名患者需要低流量氧氣。沒有報告與 CRS 相關的神經系統症狀（定義為神經系統疾病及精神疾病系統器官類別中的任何較佳術語）。9 名患者 (39%；皆為 1 級) 出現了與 CRS 無關的神經系統症狀，頭痛 (n = 5, 22%) 及耳鳴 (n = 2, 9%) 是最常見的 AE。

【0494】 在所有劑量水平的 22 名療效可評估患者中，和緩性 NHL 患者的總體反應率及 CR 率分別為 86% (6/7) 及 29% (2/7)，且在侵襲性 NHL 患者中分別為 60% (9/15) 及 20% (3/15)。在 4 名 R/R FL 患者 (1-3a 級) 中，所有 4 名患者皆達到客觀反應，其中 2 名患者達成完全緩解。在對所有 SC 患者的研究中經過中位 6.9 個月 (範圍：1.3–22.1) 後，除一名 CR 患者外，所有患者在截止日期皆保持緩解。

【0495】 莫蘇妥珠單抗 SC 的藥物動力學 (PK) 曲線之特徵是吸收速率慢 (劑量後 72 小時觀察到的  $T_{max}$ ，且  $C_{max}$  與 IV 相比降低了約 70%) 及高生體可用率 (> 75%)，支持使用 SC 給藥來緩解 CRS。與降低的 CRS 一致，皮下給藥觀察到較低的峰值 IL-6 含量，與莫蘇妥珠單抗 IV 相比起效延遲。

【0496】 結論：莫蘇妥珠單抗 SC 在大量預先治療的 R/R B-NHL 患者中表現出可控的安全性特徵、令人鼓舞的療效及有利的 PK 特徵。在第 1 週期中看到的 CRS 事件是輕微的、短暫的，且需要最少的干預，並且沒有報告  $\geq 3$  級的 CRS 事件。值得注意的是，相較於 IV 固定給藥組，以高 7 倍的劑量水平使用莫蘇妥珠單抗 SC 觀察到的 2 級 CRS 事件發生頻率較低。該等結果支持莫蘇妥珠單抗 SC 在 R/R B-NHL 中的持續劑量遞增及優化。

## 實例 11. 在食蟹獼猴中皮下及靜脈投予莫蘇妥珠單抗之非臨床毒理學及安全藥理學研究

### A. 簡介

【0497】 莫蘇妥珠單抗在食蟹獼猴中發生交叉反應並表現出體外效力。莫蘇妥珠單抗不與嚙齒動物 CD20 或 CD3 結合。因此，選擇食蟹獼猴作為毒性試驗的適宜動物種。

【0498】 已經在食蟹獼猴中進行了單劑量及重複劑量 (至多 26 週) 莫蘇妥珠單抗的毒性研究，以支持持續的臨床開發及註冊。毒性研究中納入了對性

成熟動物的安全藥理學（心血管、呼吸及神經）終點以及雄性及雌性生殖器官的評估。此外，還完成了人及食蟹獼猴組織中的組織交叉反應性，以及對人及食蟹獼猴血液中細胞激素釋放的評估。

【0499】旨在支持人體臨床試驗的關鍵毒理學及安全藥理學研究是根據美國 FDA GLP 法規（21 C.F.R. Part 58）進行的，或者是在 OECD 資料相互接受 (MAD) 計劃成員國的國家根據 OECD 良好實驗室規範原則 [C(97)186/Final] 進行。其他支持性毒理學、藥理學及藥物動力學研究作為科學及仔細進行的非 GLP 研究進行（見表 22）。

表 22. 莫蘇妥珠單抗單一劑量及重複給藥毒性研究概述

分子/ 參考文獻	治療持續時間/研究 類型	GLP 狀態	劑量 (mg/kg/day)	MTD 或 NOAEL
莫蘇妥珠單抗/ 14-1246	單一劑量/ 關鍵	GLP	0、0.01、 0.1、1 (IV)；1 (SC)	MTD = 1 mg/kg IV； NOAEL = 0.1 mg/kg IV 或 1 mg/kg SC
莫蘇妥珠單抗/ 16-2088	4 週/ 台階氏給藥之評估	非 GLP	0.2/0.8/0.3 <sup>a</sup> 0.2/0.8/1 <sup>a</sup> 0.2/0.8/3 <sup>a</sup> (IV)	MTD = 0.2/0.8/0.3 mg/kg IV
莫蘇妥珠單抗/ 16-1815	26 週/ 關鍵慢性 毒性	GLP	0/0/0 <sup>b</sup> 0.2/0.8/0.1 <sup>b</sup> 0.2/0.8/0.5 <sup>b</sup> (IV)	由於繼發感染， MTD < 0.2/0.8/0.1 mg/kg IV

GLP = 良好實驗室規範，IV = 靜脈注射；NOAEL = 未觀察到的不良反應水平；MTD = 最大耐受劑量；SC = 皮下。<sup>a</sup>第 1 天/第 2 天/第 2-4 週的劑量水平。  
<sup>b</sup>第 1 天/第 2 天/第 2-26 週的劑量水平。

## B. 單劑量毒性

【0500】在食蟹獼猴中靜脈投予（60 分鐘輸注或緩慢推注）後至多 0.1 mg/kg 及皮下注射後 1 mg/kg 對莫蘇妥珠單抗的耐受性良好。1 mg/kg IV 投予

後，兩隻動物出現急性劑量後臨床徵象，表現為嘔吐、黏液樣糞便、活動不足/駝背姿勢及體溫過低，該等症狀或自行消退，或需要支持性照護。在此兩種情況下，症狀都在第 2 天消退。額外發現包括心血管影響（低血壓、心動過速及體溫升高）、肝損傷（ALT 及 AST 短暫且輕度升高、輕度至中度肝細胞變性及單細胞壞死，以及門管區中輕度至中度免疫細胞浸潤），以及中樞神經系統 (CNS) 中血管/血管周圍發炎細胞浸潤的顯微發現。下面在重複劑量毒性部分提供了細節。總體而言，單劑量研究的毒性結果與受試品誘導的細胞激素釋放及繼發性急性期蛋白反應、T 細胞活化及白細胞轉運的變化一致。所有變化都是短暫的、劑量依賴性的及可逆的。

**【0501】** 與提議的作用機制一致，在毒性研究中觀察到  $\geq 0.1$  mg/kg 血液及淋巴組織中快速和持續 B 細胞消耗的 PD 效應，以及瞬時及標靶依賴性 T 細胞活化及細胞激素釋放。細胞激素的增加包括在  $\geq 0.01$  mg/kg 下，IL-1RA、IL-2、IL-5、IL-6、IL-13、IL-17、G-CSF、TNF- $\alpha$  及 IFN- $\gamma$ ，（代表性圖參見圖 11）。增加發生在劑量後 2-6 小時，並在劑量後 24 小時回到基線或接近基線水平。相較於 1 mg/kg IV 組中的動物，1 mg/kg SC 組中的動物細胞激素釋放及 T 細胞活化減少並略微延遲。

**【0502】** SC 投予較 IV 輸注顯現為更佳之耐受性，此乃因未觀察到臨床症狀並且未出現血壓持續下降。此可能是由於相較於 IV 給藥動物，SC 給藥動物之藥物暴露減少及隨後細胞激素釋放減少。相較於 1 小時靜脈輸注，SC 投予顯示  $T_{max}$  延遲、 $C_{max}$  降低 72% 且 AUC 降低 29%，此可能有助於減少細胞激素釋放及更佳之耐受性。臨床及解剖病理學評估以及 PD 效應的其他發現在 SC 及 IV 給藥的動物中大致相似。

### C. 重複劑量毒性

【0503】已經進行了至多 26 週的重複劑量毒性研究。表 22 總結了 MTD。為了在低於 1 mg/kg 的劑量水平下減輕高 ADA 滴度，此可能是由於組織 B 細胞的不完全耗竭，以及某些動物在第一 1 mg/kg IV 劑量後的耐受性差，在 4 週的先導研究中藉由將第一 1 mg/kg IV 劑量分為第 1 天之 0.2 mg/kg 及第 2 天之 0.8 mg/kg，然後是每週劑量 0.3、1 或 3 mg/kg 併入遞增給藥方法（研究 16-2088）。在大多數動物中，遞增給藥提高了急性耐受性，減輕了 ADA 並維持了莫蘇妥珠單抗暴露。由於在單只動物中觀察到 1 mg/kg 的驚厥，GLP 慢性毒性研究使用 0.2/0.8 mg/kg 的遞增劑量，然後每週劑量為 0.1 或 0.5 mg/kg，持續 26 週（研究 16-1815）。

### 毒性概況：

【0504】在每週一次 0.1 mg/kg IV 推注或 1 mg/kg SC 投予後，或在第 1 天/第 2 天採用 0.2/0.8 mg/kg 的台階式給藥方案，隨後三個每週劑量為 0.3 mg/kg 持續 4 週或 0.1 mg/kg 持續 26 週（60 分鐘靜脈輸注）後，食蟹獼猴對莫蘇妥珠單抗的耐受性良好。重複劑量研究中的毒性及 PD 效應與單劑量研究中觀察到的相似，並且包括細胞激素及 T 細胞活化相關變化、CNS 血管/血管周圍浸潤及預期的 PD 效應。除了僅在研究結束時進行評估的 CNS 顯微評估外，其他發現主要與第一劑量有關，並且在後續劑量中表現出減弱或沒有影響。為簡單起見，下面僅突出顯示重複劑量研究獨有的彼等發現：

- 計劃外安樂死：在慢性毒性研究中，由於腹瀉及/或顯著體重減輕後垂死，兩隻動物被過早地安樂死（研究第 96 天一隻 0.1 mg/kg 動物，研究第 158 天一隻 0.5 mg/kg 動物）。該兩隻動物的主要發現包括腎臟、膀胱及/或腸道的發炎，此與由於莫蘇妥珠單抗誘導的 B 細胞耗竭導致的免疫抑制繼發的機會性上行尿路及/或腸道感染一致。

- 急性、給藥後臨床徵象：第一劑量  $\geq 0.2$  mg/kg IV 後觀察到劑量後臨床徵象，包括嘔吐、粘液樣糞便、活動減退/駝背姿勢、臉紅/腫脹及流涎自然消退。在第 2 天以 0.8 mg/kg 的第二台階式劑量後的臨床徵象很少見，並且在出現時嚴重程度降低。該等徵象在同一天自然消退。在慢性毒性研究中，每週給藥階段的臨床徵象很少見，包括偶爾出現液體糞便及皮膚隆起，劑量為 0.1 或 0.5 mg/kg。

- 心血管作用：使用手術植入的遙測設備評估心率及血壓。在  $\geq 0.2$  mg/kg 時，靜脈輸注莫蘇妥珠單抗與劑量依賴性以及短暫性心動過速及低血壓相關。在台階式給藥研究中，在第 1 天 (0.2 mg/kg) 及第 2 天 (0.8 mg/kg) 均觀察到效果，但在第 8 天效果減弱或沒有效果（該等發現與研究中觀察到的細胞激素釋放及相關的急性期蛋白質反應一致。除了由於心率增加導致 RR、PR 及 QT 間隔減小外，心電圖沒有出現定量或定性變化。

- 發炎反應：在第 1 天及第 2 天的第一劑量或台階使劑量後，大多數動物出現與單一給藥研究中觀察到的相似的急性期蛋白質反應。在隨後的 26 週研究中，在隨後的每週劑量期間，個別動物偶爾會出現表明發炎的輕微變化，包括 CRP、纖維蛋白原及白細胞增加。

- 白細胞轉運：循環 WBC、淋巴細胞、單核球、嗜中性球、嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞及血小板的短暫減少主要與第一劑量有關，並在第 4 天與第 8 天之間顯示出恢復或反彈恢復。該等發現與莫蘇妥珠單抗對淋巴細胞的直接藥理作用（B 細胞耗竭及瞬時 T 細胞活化誘導的邊緣化，隨後擴增/再分佈）以及對細胞激素/趨化因子釋放反應的其他血細胞類型（活化及再分佈）的繼發效應一致。在隨後的劑量之後出現最小的變化或沒有變化。

- 肝損傷：在第 2 天及/或第 3 天，在個別動物中觀察到 ALT 及 AST 的短暫及輕度升高，可能是由於細胞激素誘導的肝細胞損傷及/或相關的免疫細胞浸潤。在隨後的劑量後，變化很小或沒有變化，並且在 4 週或 26 週的研究中，在隨後的劑量後沒有出現肝損傷的微觀證據。

- 繼發感染：在慢性毒性研究中，除了由於與機會性上行尿路及/或腸道感染相一致的垂死而早期安樂死的兩隻動物外，還有證據表明在投予 0.1 或 0.5 mg/kg 的雄性中上行尿路感染的發生率增加。由於莫蘇妥珠單抗誘導的 B 細胞耗竭，該等感染被認為繼發於免疫抑制。

- CNS 及全身性血管/血管周圍發炎浸潤：在所有 4 週及 26 週的研究中，血管/血管周圍發炎細胞浸潤的顯微發現主要存在於大腦中，脊髓及坐骨神經中的發生率較低，並且在 26 週毒性研究中亦很少存在於其他器官，包括心臟、肝臟、腎臟、胃腸道、膽囊。該等發現顯示了發生率及/或嚴重程度呈劑量依賴性增加的趨勢。在顯微鏡下，該等發現通常以混合亞急性或慢性活動性發炎細胞浸潤（即單核細胞及多形核白細胞，特別是嗜酸性粒細胞）為特徵，並伴有反應性肥大內皮細胞的存在。在大腦中，該等發現伴隨著局部小膠質細胞反應；然而，在評估恢復的動物中，沒有觀察到神經元變性，並且沒有發現，且因此被解釋為是可逆的。在整個研究中未觀察到存活期神經系統異常，除了 3 只動物中的 1 只，在第 1 天/第 2 天/第 8 天進行 0.2/0.8/1.0 mg/kg 莫蘇妥珠單抗 IV 輸注後在第 11 天表現出驚厥，並且因故被安樂死（研究 16-2088）。該動物的 CNS 顯微鏡檢查病灶範圍比第 25 天預定終末期屍體剖檢時在其餘研究動物的 CNS 中發現的病灶範圍更廣，且被認為是驚厥臨床徵象的原因。在該劑量水平下，莫蘇妥珠單抗的平均  $C_{max}$  及血清濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{Day0-21}$ ) 值分別為 21.9  $\mu\text{g/mL}$  及 175.0  $\mu\text{g} \times \text{天/mL}$ ，其分別為約 2 倍及 4 倍，分別超過在第 1 天/第 8 天/



第 15 天給予 1.0/2.0/60 mg 之第 1 週期台階式劑量的患者的平均  $C_{max}$  及  $AUC_{Day0-21}$

### SC 投予的效果：

【0505】 SC 投予的總體安全性特徵改善可能是由於相較於 IV 給藥動物，SC 給藥動物的  $C_{max}$  變鈍及延遲，以及隨後峰值細胞激素釋放的減少及延遲。代表性細胞激素特徵顯示在圖 11 中。相較於 IV 投予，SC 投予顯示  $T_{max}$  延遲（SC 為 24 小時，IV 為 0.25-0.5 小時）， $C_{max}$  降低 72-80%，且 AUC 降低 29-40%，細胞激素釋放及 T 細胞活化減少並略微延遲。圖 12 描繪了 T 細胞活化資料。

【0506】 在兩項研究中，外周血及淋巴組織中的 B 細胞耗竭在 IV 及 SC 組中相當（見圖 13），表明 SC 給藥未影響臨床前療效終點。為了進一步評估組織 B 細胞耗竭的程度，在所有劑量組直至第 8 天（終末期屍體剖檢）以及在對照組及 1 mg/kg IV 組直至第 57 天（最終恢復屍體剖檢）評估了循環 B 細胞活化因子 (BAFF)（組織 B 細胞耗竭的生物標誌物）。在莫蘇妥珠單抗投予後，隨著劑量的增加，檢測到 BAFF 含量的劑量依賴性增加。在研究 14-1246 中，靜脈注射 0.01、0.1 以及 1 mg/kg 及 1 mg/kg 皮下注射的莫蘇妥珠單抗與對照組相比，BAFF 含量最大增加分別為 1.6 倍、3.3 倍、6.3 倍及 8.4 倍（圖 14）。BAFF 的該等最大倍數增加發生在第 3 天。BAFF 含量與四組的 B 細胞耗竭呈負相關。該等資料與 B 細胞耗竭結果一起表明，儘管莫蘇妥珠單抗暴露量較低，但 SC 投予誘導了相似的（如果不是更佳的話）組織 B 細胞耗竭。

**實例 12. 在復發性/難治性 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤 (R/R B-NHL) 患者中，採用第 1 週期遞增給藥的莫蘇妥珠單抗皮下投予是可耐受且有效的：I/II 期研究的初始結果**

### A. 方法

【0507】 所有患者皆罹患 R/RB-NHL，接受  $\geq 1$  次前線全身性療法，且東部腫瘤協作組 (ECOG) 體能狀態評分  $\leq 1$ 。SC 莫蘇妥珠單抗在 21 天週期中以兩個第 1 週期遞增給藥排程給予（第 1 週期第 1 天 (C1D1 劑量) / 第 1 週期第 8 天 (C1D2 劑量) / 第 1 週期第 15 天 (C1D3 劑量) / 後續週期之第 1 天：5/15/45/45 mg 或 5/45/45/45 mg）。僅在劑量遞增期間 45 mg 劑量後必須住院治療。C8 後，在達成完全反應 (CR) 之患者中停用莫蘇妥珠單抗，而在達成部分反應或疾病穩定之患者中，繼續投予莫蘇妥珠單抗總計達到 17 個週期，除非進行性疾病或出現不可接受之毒性。主要目標包括評估安全性、耐受性及藥物動力學 (PK)。使用 Cheson 2007 療效評價標準 (Cheson 等人, *J Clin Oncol*, 25: 579-586 2007) 藉由研究者對 PET/CT 掃描之評估來評價反應。CRS 是使用 ASTCT 標準報告的 (Lee 等人, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*.25(4): 625-638, 2019)。

## B. 結果

【0508】 截至 2021 年 6 月 21 日，已納入了 74 名患者 (5/15/45/45 mg : 38 名患者 ; 5/45/45/45 mg : 36 名患者)。中位年齡 67.0 歲 (範圍 : 41-88)。最常見的 NHL 亞型是瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) (31 名患者)、濾泡性淋巴瘤 (FL) (21)、轉化 FL (trFL) (10) 及被套細胞淋巴瘤 (MCL) (3)。70.0% 的患者具有 Ann Arbor III 期或 IV 期疾病。前線療法之中位數為 3 (範圍 : 1-9)。79.5% 的患者對在先抗 CD20 療法 (例如，使用奧比妥珠單抗或利妥昔單抗) 為難治性的，且 82.4% 的患者對他們最後在先療法為難治性的。

【0509】 安全性之中位隨訪時間為 2.5 個月 (範圍 : 0.2-7.2)。在劑量遞增期間未觀察到劑量限制性毒性。常見 AE ( $\geq 10\%$  患者) 為注射部位反應 (52.7% ; 1 級 : 47.3% ; 2 級 : 5.4%)、CRS (24.3%)、疲勞 (21.6%)、頭痛 (17.6%)、皮疹 (13.5%) 及發燒 (10.8%)。CRS 主要發生在 C1 並且在所有患者中

均為低級別（1 級：17.6%；2 級：6.8%）；沒有發生  $\geq 3$  級 CRS。2 級 CRS 在 5/15/45/45 mg 及 5/45/45/45 mg 族群中發生的頻率相似（分別為 7.9% 及 5.6%）。在用 5/15/45/45 給藥排程治療之患者中，每次 C1 劑量後發生 3 次 2 級 CRS 事件（C1D1 後一次，C1D2 後一次，且 C1D3 後一次）。在用 5/45/45/45 給藥排程治療的患者中，兩個 2 級 CRS 事件均發生在第一 45 mg 劑量（C1D2 劑量）之後。CRS 之中位持續時間為 2 天（範圍：1-6），並且所有事件都解決了，沒有後遺症。12.2% 的患者發生嗜中性白血球減少症（2 級：2.7%；3 級：6.8%；4 級：2.7%）。截至首次出現嗜中性白血球減少症的中位時間為 11 天（範圍：6-49），且中位持續時間為 7.5 天（範圍：2-29）。大多數嗜中性白血球減少症事件 (12/14) 在截止點消退。僅一名患者出現發熱性嗜中性白血球減少症（3 級）。3 名患者發生嚴重感染（2 例肺炎，均已治愈；1 例 COVID-19，致死性預後）。沒有發生莫蘇妥珠單抗相關的 5 級（致死性）AE 或導致莫蘇妥珠單抗停藥的莫蘇妥珠單抗相關 AE。

【0510】 SC 莫蘇妥珠單抗的藥物動力學 (PK) 曲線與先前報導的一致，具有高生體可用率 ( $> 75\%$ )、緩慢吸收速率及減弱的  $C_{max}$ 。血漿中 IL-6 及 IFN- $\gamma$  動力學在兩個 SC 族群中相似，給藥後 24-48 小時觀察到適度增加，與靜脈給藥觀察到的更顯著及快速（4-6 小時）增加形成對比，而與觀察到的 CRS 的低頻率及嚴重程度一致。

【0511】 在截止點時，可評估 38 名患者之療效。在 19 名患者 (50%) 中觀察到反應，包括 R/R FL 的 8/10 (80%) 及 R/R DLBCL/trFL 的 6/17 (35.3%)。

### C. 結論

【0512】 在晚期及高度難治性 B-NHL 患者中，利用第 1 週期遞增給藥之 SC 莫蘇妥珠單抗具有有利的安全性特徵，且無需強制住院即可進行門診治療。令人鼓舞的是，5/45/45/45 mg 排程的 CRS 率低，與 5/15/45/45 mg 排程相

似，從而允許更早地達到標靶劑量。早期反應資料表明，皮下 (SC) 給藥不會影響莫蘇妥珠單抗的療效。

### VIII. 其他實施例

【0513】 儘管為了清楚理解起見，藉由圖示和實例的方式對上述發明進行了詳細描述，但是這些描述和實例不應被解釋為限制本發明的範圍。本文引用的所有專利和科學文獻的揭示內容均以引用的方式明確納入其全部內容。



Gly

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成構建體

&lt;400&gt; 3

Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成構建體

&lt;400&gt; 4

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成構建體

&lt;400&gt; 5

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成構建體

&lt;400&gt; 6

Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr  
 1 5

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成構建體

&lt;400&gt; 7

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 8  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                   5                   10                   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met  
                   20                   25                   30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr  
           35                   40                   45

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
       50                   55                   60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
 65                   70                   75                   80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr  
                   85                   90                   95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
           100                   105

<210> 9  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 9



Asn Tyr Tyr Ile His

1 5

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成構建體

&lt;400&gt; 10

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

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成構建體

&lt;400&gt; 11

Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成構建體

&lt;400&gt; 12

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 13

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 14

Thr Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr

1 5

<210> 15

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 15

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 16

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 16

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln  
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 17  
<211> 25  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成構建體

<400> 17

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser  
20 25

<210> 18  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成構建體

<400> 18

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly  
1 5 10

<210> 19  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 19

Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln  
1                   5                   10                   15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg  
                  20                   25                   30

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 20

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
1                   5                   10

<210> 21

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1                   5                   10                   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
                  20

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 22

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr  
1                   5                   10                   15

<210> 23

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 23

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
1                   5                   10                   15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys  
                  20                   25                   30

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 24

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
1                   5                   10

<210> 25

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 25

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr  
 20 25 30

<210> 26  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 26

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly  
 1 5 10

<210> 27  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 27

Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu  
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg  
 20 25 30

<210> 28  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 28

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
1 5 10

<210> 29  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成構建體

<400> 29

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys  
20

<210> 30  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成構建體

<400> 30

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
1 5 10 15

<210> 31  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成構建體

<400> 31

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
1 5 10 15



Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys  
 20 25 30

<210> 32  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 32

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 1 5 10

<210> 33  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 33

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile Glu  
 1 5 10

<210> 34  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 34

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe  
 1 5 10 15

Lys Gly

<210> 35  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成構建體

<400> 35

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr  
1                    5                    10

<210> 36  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成構建體

<400> 36

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe Leu Asn  
1                    5                    10                    15

<210> 37  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成構建體

<400> 37

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
1                    5

<210> 38  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成構建體

&lt;400&gt; 38

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr  
 1 5

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 25

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成構建體

&lt;400&gt; 39

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser  
 20 25

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成構建體

&lt;400&gt; 40

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 1 5 10

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成構建體

&lt;400&gt; 41

Arg Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln  
 1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 20 25 30

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 42

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10

<210> 43

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 43

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
 20

<210> 44

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 44

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
 1 5 10 15

<210> 45  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 45

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 1                    5                                    10                                    15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys  
                   20                                    25                                    30

<210> 46  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 46

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 1                    5                                    10

<210> 47  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 47

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                                    10                                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr  
                   20                                    25                                    30

Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe  
 50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 48

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 48

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu  
 20 25 30

Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser  
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

<210> 49

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe  
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300



Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 50  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 50

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu  
 20 25 30

Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser  
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn  
 85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 51  
 <211> 452  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 51

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
 225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr  
 290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 355 360 365

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
 450

<210> 52  
 <211> 213  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成構建體

<400> 52

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met  
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr  
 35 40 45

Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr  
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro  
 100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
 130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu  
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala  
 180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 53

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

&lt;223&gt; 合成構建體

&lt;400&gt; 53

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asp Ser Tyr Ser Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser  
 355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380



Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445

Lys

<210> 54

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 54

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln  
 85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

### 【請求項2】

如請求項 1 之方法，其中該 C1D1 小於該 C1D2。

### 【請求項3】

如請求項 1 或 2 之方法，其中該 C1D2 係與該 C1D3 等量。

### 【請求項4】

如請求項 1 至 3 中任一項之方法，其中：

(a) 該 C1D1 為約 2 mg 至約 8 mg，該 C1D2 為約 10 mg 至約 75 mg，且該 C1D3 為約 20 mg 至約 75 mg；以及

(b) 該 C2D1 為約 20 mg 至約 75 mg。

### 【請求項5】

如請求項 1 至 4 中任一項之方法，其中該 C1D1 為約 5 mg。

**【請求項6】**

如請求項 1 至 5 中任一項之方法，其中該 C1D3 為約 25 mg 至約 75 mg。

**【請求項7】**

如請求項 6 之方法，其中該 C1D3 為約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

**【請求項8】**

如請求項 1 至 7 中任一項之方法，其中該 C2D1 為約 40 mg 至約 75 mg。

**【請求項9】**

如請求項 8 之方法，其中該 C2D1 為約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

**【請求項10】**

如請求項 5 至 9 中任一項之方法，其中該 C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

**【請求項11】**

如請求項 1 至 10 中任一項之方法，其中：

(a) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg；

(b) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 15 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg；

(c) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 10 mg，該 C1D3 為約 30 mg，且該 C2D1 為約 30 mg；

(d) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 20 mg，該 C1D3 為約 40 mg，且該 C2D1 為約 40 mg；或

(e) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 20 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 60 mg。

**【請求項12】**

如請求項 1 至 11 中任一項之方法，其中該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg。

**【請求項13】**

如請求項 1 之方法，其中該 C1D1 係與該 C1D2 等量。

**【請求項14】**

如請求項 13 之方法，其中該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 5 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 60 mg。

**【請求項15】**

如請求項 13 或 14 之方法，其中該 C1D2 係與該 C1D3 等量。

**【請求項16】**

如請求項 15 之方法，其中該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 60 mg。

**【請求項17】**

如請求項 1 至 16 中任一項之方法，其中該方法包含在投予該 C1D1 後約七天向該個體投予該 C1D2。

**【請求項18】**

如請求項 1 至 17 中任一項之方法，其中該方法包含在投予該 C1D2 後約七天向該個體投予該 C1D3。

**【請求項19】**

如請求項 1 至 18 中任一項之方法，其中該方法包含在投予該 C1D3 後約七天向該個體投予該 C2D1。

**【請求項20】**

如請求項 1 至 19 中任一項之方法，其中該方法包含分別在或約在該第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。

**【請求項21】**

如請求項 1 至 20 中任一項之方法，其中該方法包含在該第二給藥週期之第 1 天向該個體投予該 C2D1。

**【請求項22】**

如請求項 1 至 21 中任一項之方法，其中該第一及第二給藥週期為 21 天給藥週期。

**【請求項23】**

如請求項 1 至 21 中任一項之方法，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期且該第二給藥週期為 28 天給藥週期。

**【請求項24】**

一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg；

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

**【請求項25】**

如請求項 24 之方法，其中該 C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

**【請求項26】**

如請求項 24 或 25 之方法，其中該第一及第二給藥週期為 21 天給藥週期。

**【請求項27】**

如請求項 24 或 25 之方法，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期且該第二給藥週期為 28 天給藥週期。

**【請求項28】**

如請求項 24 至 27 中任一項之方法，其中該方法包含分別在或約在該第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。

**【請求項29】**

如請求項 24 至 28 中任一項之方法，其中該方法包含在該第二給藥週期之第 1 天向該個體投予該 C2D1。

**【請求項30】**

一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 8 天之該雙特

異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 及在該第一給藥週期之第 15 天之該雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg，

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含在該第二給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

**【請求項31】**

如請求項 30 之方法，其中該 C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

**【請求項32】**

如請求項 30 或 31 之方法，其中該 C1D2 為約 15 mg。

**【請求項33】**

如請求項 30 或 31 之方法，其中該 C1D2 為約 45 mg。

**【請求項34】**

如請求項 30 至 33 中任一項之方法，其中該等給藥週期之每一者為 21 天給藥週期。

**【請求項35】**

如請求項 30 至 33 中任一項之方法，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期，且該第二給藥週期為 28 天給藥週期。

**【請求項36】**

如請求項 1 至 35 中任一項之方法，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。

**【請求項37】**



如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中該 B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL)。

**【請求項38】**

如請求項 37 之方法，其中該 NHL 為先前未經治療的 (1L) NHL、復發性或難治性 NHL、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL) 或原發性縱膈腔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)。

**【請求項39】**

如請求項 38 之方法，其中該 DLBCL 為 1L DLBCL 或復發性或難治性 DLBCL。

**【請求項40】**

如請求項 38 或 39 之方法，其中該 DLBCL 為里希特氏轉化 (Richter's transformation)。

**【請求項41】**

如請求項 38 之方法，其中該 FL 為 1L FL 或復發性或難治性 FL。

**【請求項42】**

如請求項 38 或 41 之方法，其中該 FL 為轉化 FL。

**【請求項43】**

如請求項 38 之方法，其中該 NHL 為高惡性度 B 細胞淋巴瘤。

**【請求項44】**

如請求項 38 之方法，其中該 NHL 為 Ann Arbor 第 III 或 IV 期 NHL。

**【請求項45】**

如請求項 1 至 44 中任一項之方法，其中該個體先前已被投予至少一種前線全身性療法。

**【請求項46】**

如請求項 45 之方法，其中該個體已被投予介於一種與九種之間的前線全身性療法。

**【請求項47】**

如請求項 46 之方法，其中該個體已被投予三種前線全身性療法。

**【請求項48】**

如請求項 45 至 47 中任一項之方法，其中至少一種前線全身性療法包含抗 CD20 抗體。

**【請求項49】**

如請求項 48 之方法，其中該抗 CD20 抗體為利妥昔單抗 (rituximab) 或奧比妥珠單抗 (obinutuzumab)。

**【請求項50】**

如請求項 48 或 49 之方法，其中包含該抗 CD20 抗體之該前線全身性療法另外包含烷化劑或蒽環類藥物 (anthracycline)。

**【請求項51】**

如請求項 50 之方法，其中該烷化劑為環磷醯胺 (cyclophosphamide) 或苯達莫司汀 (bendamustine)。

**【請求項52】**

如請求項 50 之方法，其中該蒽環類藥物為道諾黴素 (daunomycin) 或阿黴素 (doxorubicin)。

**【請求項53】**

如請求項 48 之方法，其中包含該抗 CD20 抗體之該前線全身性療法另外包含：

- (i) 環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼 (vincristine) 及強體松

(prednisone) (R-CHOP)；

(ii) 環磷醯胺、長春新鹼及強體松 (CVP)；

(iii) 氟達拉濱 (fludarabine)；或

(iv) 苯達莫司汀。

**【請求項54】**

如請求項 45 至 47 中任一項之方法，其中至少一種前線全身性療法包含布魯頓酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑。

**【請求項55】**

一種治療具有 DLBCL 的個體之方法，其包含以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 21 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

**【請求項56】**

如請求項 55 之方法，其中該 DLBCL 為 1L DLBCL 或復發性或難治性 DLBCL。

**【請求項57】**

如請求項 55 或 56 之方法，其中該 DLBCL 為里希特氏轉化 (Richter's transformation)。

**【請求項58】**

如請求項 55 至 57 中任一項之方法，其中該方法包含在投予該 C1D1 後約七天向該個體投予該 C1D2。

**【請求項59】**

如請求項 55 至 58 中任一項之方法，其中該方法包含在投予該 C1D2 後約七天向該個體投予該 C1D3。

**【請求項60】**

如請求項 55 至 59 中任一項之方法，其中該方法包含在投予該 C1D3 後約七天向該個體投予該 C2D1。

**【請求項61】**

如請求項 55 至 60 中任一項之方法，其中該方法包含分別在或約在該第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。

**【請求項62】**

一種治療具有 FL 的個體之方法，其包含以至少包含第一 21 天給藥週期及第二 28 天給藥週期之給藥方案向該個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一 21 天給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至

約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二 28 天給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

**【請求項63】**

如請求項 62 之方法，其中該 FL 為 1L FL 或復發性或難治性 FL。

**【請求項64】**

如請求項 62 或 63 之方法，其中該 FL 為轉化 FL。

**【請求項65】**

如請求項 55 至 64 中任一項之方法，其中該 C1D1 小於該 C1D2。

**【請求項66】**

如請求項 55 至 64 中任一項之方法，其中該 C1D2 係與該 C1D3 等量。

**【請求項67】**

如請求項 55 至 66 中任一項之方法，其中：

(a) 該 C1D1 為約 2 mg 至約 8 mg，該 C1D2 為約 10 mg 至約 75 mg，且該 C1D3 為約 20 mg 至約 75 mg；以及

(b) 該 C2D1 為約 20 mg 至約 75 mg。

**【請求項68】**

如請求項 55 至 67 中任一項之方法，其中該 C1D1 為約 5 mg。

**【請求項69】**

如請求項 55 至 68 中任一項之方法，其中該 C1D3 為約 25 mg 至約 75 mg。

**【請求項70】**

如請求項 69 之方法，其中該 C1D3 為約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

**【請求項71】**

如請求項 55 至 70 中任一項之方法，其中該 C2D1 為約 40 mg 至約 75 mg。

**【請求項72】**

如請求項 71 之方法，其中該 C2D1 為約 30 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

**【請求項73】**

如請求項 68 至 72 中任一項之方法，其中該 C1D2 為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 45 mg 或約 60 mg。

**【請求項74】**

如請求項 55 至 73 中任一項之方法，其中：

(a) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg；

(b) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 10 mg，該 C1D3 為約 30 mg，且該 C2D1 為約 30 mg；

(c) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 15 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg；

(d) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 20 mg，該 C1D3 為約 40 mg，且該 C2D1 為約 40 mg；或

(e) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 20 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 60 mg。

**【請求項75】**

如請求項 55 至 73 中任一項之方法，其中該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg。

**【請求項76】**

如請求項 55 至 64 中任一項之方法，其中該 C1D1 係與該 C1D2 等量。

**【請求項77】**

如請求項 76 之方法，其中該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 5 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 60 mg。

**【請求項78】**

如請求項 55 至 64 中任一項之方法，其中該 C1D2 係與該 C1D3 等量。

**【請求項79】**

如請求項 78 之方法，其中該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg。

**【請求項80】**

如請求項 55 至 79 中任一項之方法，其中該方法包含在該第二給藥週期之第 1 天向該個體投予該 C2D1。

**【請求項81】**

如請求項 1 至 80 中任一項之方法，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

**【請求項82】**

如請求項 81 之方法，其中該給藥方案包含一個至十五個額外給藥週期。

**【請求項83】**

如請求項 81 或 82 之方法，其中該給藥方案包含六個額外給藥週期。

**【請求項84】**

如請求項 81 或 82 之方法，其中該給藥方案包含十五個額外給藥週期。

**【請求項85】**

如請求項 81 至 84 中任一項之方法，其中各額外給藥週期為 21 天給藥週期。

**【請求項86】**

如請求項 81 至 84 中任一項之方法，其中各額外給藥週期為 28 天給藥週期。

**【請求項87】**

如請求項 81 至 86 中任一項之方法，其中各額外給藥週期包含投予該雙特異性抗體之額外劑量。

**【請求項88】**

如請求項 87 之方法，其中該雙特異性抗體之各額外劑量約與該 C2D1 等量。

**【請求項89】**

如請求項 87 或 88 之方法，其中該雙特異性抗體之各額外劑量為約 45 mg。

**【請求項90】**

如請求項 87 至 89 中任一項之方法，其中該方法包含在各個額外給藥週期之第 1 天向該個體投予該雙特異性抗體之各額外劑量。

**【請求項91】**

如請求項 1 至 90 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體作為單一療



法投予該個體。

**【請求項92】**

如請求項 1 至 90 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體作為組合療法投予該個體。

**【請求項93】**

如請求項 92 之方法，其中該雙特異性抗體與額外治療劑同時投予該個體。

**【請求項94】**

如請求項 92 之方法，其中該雙特異性抗體在投予額外治療劑之前投予該個體。

**【請求項95】**

如請求項 92 之方法，其中該雙特異性抗體在投予一種或多種額外治療劑之後投予該個體。

**【請求項96】**

如請求項 95 之方法，其中該額外治療劑為奧比妥珠單抗 (GAZYVA®)。

**【請求項97】**

如請求項 95 之方法，其中該額外治療劑為托珠單抗 (tocilizumab)。

**【請求項98】**

如請求項 1 至 97 中任一項之方法，其中該個體具有細胞激素釋放症候群事件，且該方法進一步包含在中止用該雙特異性抗體進行治療的同時治療該細胞激素釋放症候群事件之症狀。

**【請求項99】**

如請求項 98 之方法，其中該方法進一步包含向該個體投予有效量之

托珠單抗以治療該細胞激素釋放症候群事件。

**【請求項100】**

如請求項 99 之方法，其中托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予該個體且其中該單一劑量不超過 800 mg。

**【請求項101】**

如請求項 100 之方法，其中該細胞激素釋放症候群事件在治療該細胞激素釋放症候群事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化，且該方法進一步包含向該個體投予一個或多個額外劑量之托珠單抗以管理該細胞激素釋放症候群事件。

**【請求項102】**

如請求項 101 之方法，其中該一個或多個額外劑量之托珠單抗以約 8 mg/kg 之劑量經靜脈內投予該個體，且其中該劑量不超過 800 mg。

**【請求項103】**

如請求項 101 或 102 之方法，其進一步包含向該個體投予有效量之皮質類固醇 (corticosteroid)。

**【請求項104】**

如請求項 103 之方法，其中該皮質類固醇經靜脈內投予該個體。

**【請求項105】**

如請求項 103 或 104 之方法，其中該皮質類固醇為甲基培尼皮質醇 (methylprednisolone)。

**【請求項106】**

如請求項 105 之方法，其中甲基培尼皮質醇以每天約 2 mg/kg 之劑量投予。

**【請求項107】**

如請求項 103 或 104 之方法，其中該皮質類固醇為地塞米松 (dexamethasone)。

**【請求項108】**

如請求項 107 之方法，其中地塞米松以約 10 mg 至約 100 mg 的劑量投予。

**【請求項109】**

如請求項 108 之方法，其中地塞米松以約 10 mg 之劑量投予。

**【請求項110】**

如請求項 108 之方法，其中地塞米松以約 20 mg 之劑量投予。

**【請求項111】**

一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

**【請求項112】**

一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予

與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg；

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

**【請求項113】**

一種治療具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 8 天之該雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 及在該第一給藥週期之第 15 天之該雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中

(i) 該 C1D1 為約 5 mg，

(ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含在該第二給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

**【請求項114】**

如請求項 111 至 113 中任一項之方法，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。

**【請求項115】**

如請求項 111 至 113 中任一項之方法，其中該 B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL)。

**【請求項116】**

如請求項 115 之方法，其中該 NHL 為先前未經治療的 (1L) NHL、復發性或難治性 NHL、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤或原發性縱膈腔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)。

**【請求項117】**

如請求項 116 之方法，其中該 DLBCL 為 1L DLBCL 或復發性或難治性 DLBCL。

**【請求項118】**

如請求項 116 或 117 之方法，其中該 DLBCL 為里希特氏轉化 (Richter's transformation)。

**【請求項119】**

如請求項 116 之方法，其中該 FL 為 1L FL 或復發性或難治性 FL。

**【請求項120】**

如請求項 116 或 119 之方法，其中該 FL 為轉化 FL。

**【請求項121】**

如請求項 116 之方法，其中該 NHL 為高惡性度 B 細胞淋巴瘤。

**【請求項122】**

一種治療具有 DLBCL 的個體群體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

**【請求項123】**

如請求項 122 之方法，其中該 DLBCL 為 1L DLBCL 或復發性或難治性 DLBCL。

**【請求項124】**

如請求項 122 或 123 之方法，其中該 DLBCL 為里希特氏轉化 (Richter's transformation)。

**【請求項125】**

一種治療具有 FL 的個體群體之方法，其包含以至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案向該等個體皮下投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：

(i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；

(ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及

(iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg。

**【請求項126】**

如請求項 125 之方法，其中該 FL 為 1L FL 或復發性或難治性 FL。

**【請求項127】**

如請求項 125 或 126 之方法，其中該 FL 為轉化 FL。

**【請求項128】**

如請求項 111 至 127 中任一項之方法，其中：

(i) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 15 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg；或

(ii) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg。

**【請求項129】**

如請求項 111 至 128 中任一項之方法，其中該第一及第二給藥週期為 21 天給藥週期。

**【請求項130】**

如請求項 111 至 128 中任一項之方法，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期，且該第二給藥週期為 28 天給藥週期。

**【請求項131】**

如請求項 111 至 130 中任一項之方法，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

**【請求項132】**

如請求項 131 之方法，其中該給藥方案包含一個至十五個額外給藥週期。

**【請求項133】**

如請求項 131 或 132 之方法，其中該給藥方案包含六個額外給藥週期。

**【請求項134】**

如請求項 131 或 132 之方法，其中該給藥方案包含十五個額外給藥週期。

**【請求項135】**

如請求項 131 至 134 中任一項之方法，其中各額外給藥週期為 21 天給藥週期。

**【請求項136】**

如請求項 131 至 134 中任一項之方法，其中各額外給藥週期為 28 天給藥週期。

**【請求項137】**

如請求項 131 至 136 中任一項之方法，其中各額外給藥週期包含投予該雙特異性抗體之額外劑量。

**【請求項138】**

如請求項 137 之方法，其中該雙特異性抗體之各額外劑量約與該 C2D1 等量。

**【請求項139】**

如請求項 137 或 138 之方法，其中該雙特異性抗體之各額外劑量為約 45 mg。

**【請求項140】**

如請求項 137 至 139 中任一項之方法，其中該方法包含在各個額外給藥週期之第 1 天向該個體群體投予該雙特異性抗體之各額外劑量。



**【請求項141】**

如請求項 111 至 140 中任一項之方法，其中完全反應率為至少約 20%。

**【請求項142】**

如請求項 111 至 141 中任一項之方法，其中該完全反應率大於約 40%。

**【請求項143】**

如請求項 111 至 142 中任一項之方法，其中該完全反應率大於約 55%。

**【請求項144】**

如請求項 111 至 143 中任一項之方法，其中中位無進展生存期大於約兩個月。

**【請求項145】**

如請求項 111 至 143 中任一項之方法，其中中位總生存期大於約 9.5 個月。

**【請求項146】**

如請求項 111 至 143 中任一項之方法，其中在開始治療後約 20 個月的客觀反應率為至少約 70%。

**【請求項147】**

如請求項 111 至 143 中任一項之方法，其中在開始治療後約 12 個月的該客觀反應率為至少約 60%。

**【請求項148】**

如請求項 111 至 140 中任一項之方法，其中該個體群體具有復發性或難治性 NHL，且其中客觀反應率為至少 34%。

**【請求項149】**

如請求項 148 之方法，其中該客觀反應率為至少 44%。

**【請求項150】**

如請求項 111 至 140 中任一項之方法，其中該個體群體具有復發性或難治性 NHL，且其中客觀反應率在 35% 至 55% 之間。

**【請求項151】**

如請求項 150 之方法，其中該客觀反應率為約 45%。

**【請求項152】**

如請求項 111 至 116 及 125 至 140 中任一項之方法，其中該個體群體具有復發性或難治性 FL，且其中該客觀反應率為至少 70%。

**【請求項153】**

如請求項 152 之方法，其中該客觀反應率為至少 80%。

**【請求項154】**

如請求項 111 至 116 及 125 至 140 中任一項之方法，其中該個體群體具有復發性或難治性 FL，且其中該客觀反應率在 70% 至 90% 之間。

**【請求項155】**

如請求項 154 之方法，其中該客觀反應率為約 80%。

**【請求項156】**

如請求項 111 至 116、122 至 124 及 128 至 140 中任一項之方法，其中該個體群體具有復發性或難治性 DLBCL 或轉化 FL，且其中該客觀反應率為至少 25%。

**【請求項157】**

如請求項 156 之方法，其中該客觀反應率為至少 35%。

**【請求項158】**

如請求項 111 至 116、122 至 124 及 128 至 140 中任一項之方法，其中該個體群體具有復發性或難治性 DLBCL，且其中該客觀反應率在 25% 至 45% 之間。

**【請求項159】**

如請求項 158 之方法，其中該客觀反應率為約 35%。

**【請求項160】**

如請求項 111 至 159 中任一項之方法，其中該個體群體在投予該雙特異性抗體後表現出細胞激素釋放症候群，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 30%。

**【請求項161】**

如請求項 160 之方法，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 25%。

**【請求項162】**

如請求項 161 之方法，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 10%。

**【請求項163】**

如請求項 162 之方法，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 5%。

**【請求項164】**

如請求項 163 之方法，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 3%。

**【請求項165】**

如請求項 111 至 164 中任一項之方法，其中具有 2 或更高級別（如美國移植與細胞療法學會，2018；ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候

群的比率小於或等於約 10%。

**【請求項166】**

如請求項 165 之方法，其中具有 2 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 5%。

**【請求項167】**

如請求項 166 之方法，其中具有 2 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 3%。

**【請求項168】**

如請求項 111 至 167 中任一項之方法，其中具有 3 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 1%。

**【請求項169】**

如請求項 168 之方法，其中具有 3 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率為約 0%。

**【請求項170】**

一種降低在投予與 CD20 及 CD3 結合之雙特異性抗體的具有 CD20 陽性細胞增生性失調的個體群體中之某些不良事件的比率之方法，該方法包含使用階梯式給藥方案皮下投予該雙特異性抗體，其中相較於經靜脈內投予該雙特異性抗體的參考個體群體，該個體群體中之該某些不良事件的比率係降低的。

**【請求項171】**

如請求項 170 之方法，其中該階梯式給藥方案係選自由以下所組成之群組中之一者：

(I) 至少第一給藥週期及第二給藥週期，其中：

(a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量

- (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
- (i) 該 C1D1 不大於該 C1D2 且小於該 C1D3；
  - (ii) 該 C1D2 不大於該 C1D3；及
  - (iii) 該 C1D1 為約 0.1 mg 至約 10 mg，該 C1D2 為約 5 mg 至約 80 mg，且該 C1D3 為約 10 mg 至約 300 mg；以及
- (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且為約 10 mg 至約 300 mg；
- (II) 至少第一給藥週期及第二給藥週期，其中：
- (a) 該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、第二皮下劑量 (C1D2) 及第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
    - (i) 該 C1D1 為約 5 mg；
    - (ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及
    - (iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及
  - (b) 該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg；以及
- (III) 至少第一給藥週期及第二給藥週期，其中：
- (a) 該第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之第一皮下劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 8 天之該雙特異性抗體之第二皮下劑量 (C1D2) 及在該第一給藥週期之第 15 天之該雙特異性抗體之第三皮下劑量 (C1D3)，其中：
    - (i) 該 C1D1 為約 5 mg，
    - (ii) 該 C1D2 不小於該 C1D1 且不大於該 C1D3；及
    - (iii) 該 C1D3 為約 45 mg；以及

(b) 該第二給藥週期包含在該第二給藥週期之第 1 天之該雙特異性抗體之單一皮下劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 為約 45 mg。

**【請求項172】**

如請求項 170 或 171 之方法，其中：

(i) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 15 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg；或

(ii) 該 C1D1 為約 5 mg，該 C1D2 為約 45 mg，該 C1D3 為約 45 mg，且該 C2D1 為約 45 mg。

**【請求項173】**

如請求項 170 至 172 中任一項之方法，其中該第一及第二給藥週期為 21 天給藥週期。

**【請求項174】**

如請求項 170 至 172 中任一項之方法，其中該第一給藥週期為 21 天給藥週期，且該第二給藥週期為 28 天給藥週期。

**【請求項175】**

如請求項 170 至 174 中任一項之方法，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

**【請求項176】**

如請求項 175 之方法，其中該給藥方案包含一個至十五個額外給藥週期。

**【請求項177】**

如請求項 175 或 176 之方法，其中該給藥方案包含六個額外給藥週期。

**【請求項178】**

如請求項 175 或 176 之方法，其中該給藥方案包含十五個額外給藥週期。

**【請求項179】**

如請求項 175 至 178 中任一項之方法，其中各額外給藥週期為 21 天給藥週期。

**【請求項180】**

如請求項 175 至 178 中任一項之方法，其中各額外給藥週期為 28 天給藥週期。

**【請求項181】**

如請求項 175 至 180 中任一項之方法，其中各額外給藥週期包含投予該雙特異性抗體之額外劑量。

**【請求項182】**

如請求項 181 之方法，其中該雙特異性抗體之各額外劑量約與該 C2D1 等量。

**【請求項183】**

如請求項 181 或 182 之方法，其中該雙特異性抗體之各額外劑量為約 45 mg。

**【請求項184】**

如請求項 181 至 183 中任一項之方法，其中該方法包含在各個額外給藥週期之第 1 天向該個體群體投予該雙特異性抗體之各額外劑量。

**【請求項185】**

如請求項 170 至 184 中任一項之方法，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。

**【請求項186】**

如請求項 185 之方法，其中該 B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 或慢性淋巴球性白血病 (CLL)。

**【請求項187】**

如請求項 186 之方法，其中該 NHL 為先前未經治療的 (1L) NHL、復發性或難治性 R/R NHL、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤或原發性縱膈腔（胸腺）大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)。

**【請求項188】**

如請求項 187 之方法，其中該 DLBCL 為 1L DLBCL 或復發性或難治性 DLBCL。

**【請求項189】**

如請求項 187 或 188 之方法，其中該 DLBCL 為里希特氏轉化 (Richter's transformation)。

**【請求項190】**

如請求項 187 之方法，其中該 FL 為 1L FL 或復發性或難治性 FL。

**【請求項191】**

如請求項 187 或 190 之方法，其中該 FL 為轉化 FL。

**【請求項192】**

如請求項 187 之方法，其中該 NHL 為高惡性度 B 細胞淋巴瘤。

**【請求項193】**

如請求項 170 至 192 中任一項之方法，其中該個體群體在投予該雙特異性抗體後表現出細胞激素釋放症候群，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率为小於或等於約 25%。

**【請求項194】**



如請求項 170 至 192 中任一項之方法，其中該個體群體在投予該雙特異性抗體後表現出細胞激素釋放症候群，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 30%。

**【請求項195】**

如請求項 193 之方法，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 10%。

**【請求項196】**

如請求項 195 之方法，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 5%。

**【請求項197】**

如請求項 196 之方法，其中該個體群體中該細胞激素釋放症候群的比率為小於或等於約 3%。

**【請求項198】**

如請求項 170 至 192 中任一項之方法，其中具有 2 或更高級別（如美國移植與細胞療法學會，2018；ASTCT 所定義）的細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 10%。

**【請求項199】**

如請求項 198 之方法，其中具有 2 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 5%。

**【請求項200】**

如請求項 199 之方法，其中具有 2 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 3%。

**【請求項201】**

如請求項 170 至 200 中任一項之方法，其中具有 3 或更高級別（如

ASTCT 所定義) 的該細胞激素釋放症候群的比率小於或等於約 1%。

**【請求項202】**

如請求項 201 之方法，其中具有 3 或更高級別（如 ASTCT 所定義）的該細胞激素釋放症候群的比率為約 0%。

**【請求項203】**

如請求項 170 至 202 中任一項之方法，其中完全反應率為至少約 20%。

**【請求項204】**

如請求項 170 至 203 中任一項之方法，其中該完全反應率為至少約 40%。

**【請求項205】**

如請求項 170 至 204 中任一項之方法，其中中位無進展生存期大於約四個月。

**【請求項206】**

如請求項 170 至 204 中任一項之方法，其中中位總生存期大於約 9.5 個月。

**【請求項207】**

如請求項 170 至 206 中任一項之方法，其中在開始治療後約 24 個月的客觀反應率為至少約 75%。

**【請求項208】**

如請求項 170 至 206 中任一項之方法，其中在開始治療後約 24 個月的該客觀反應率為至少約 70%。

**【請求項209】**

如請求項 170 至 206 中任一項之方法，其中在開始治療後約 12 個月

的該客觀反應率為至少約 60%。

**【請求項210】**

如請求項 170 至 187 中任一項之方法，其中該個體群體具有復發性或難治性 NHL，且其中該客觀反應率為至少 34%。

**【請求項211】**

如請求項 210 之方法，其中該客觀反應率為至少 44%。

**【請求項212】**

如請求項 170 至 187 中任一項之方法，其中該個體群體具有復發性或難治性 NHL，且其中該客觀反應率在 35% 至 55% 之間。

**【請求項213】**

如請求項 212 之方法，其中該客觀反應率為約 45%。

**【請求項214】**

如請求項 170 至 187 中任一項之方法，其中該個體群體具有復發性或難治性 FL，且其中該客觀反應率為至少 70%。

**【請求項215】**

如請求項 214 之方法，其中該客觀反應率為至少 80%。

**【請求項216】**

如請求項 170 至 187 中任一項之方法，其中該個體群體具有復發性或難治性 FL，且其中該客觀反應率在 70% 至 90% 之間。

**【請求項217】**

如請求項 216 之方法，其中該客觀反應率為約 80%。

**【請求項218】**

如請求項 170 至 187 中任一項之方法，其中該個體群體具有復發性或難治性 DLBCL 或轉化 FL，且其中該客觀反應率為至少 25%。

**【請求項219】**

如請求項 218 之方法，其中該客觀反應率為至少 35%。

**【請求項220】**

如請求項 170 至 187 中任一項之方法，其中該個體群體具有復發性或難治性 DLBCL，且其中該客觀反應率在 25% 至 45% 之間。

**【請求項221】**

如請求項 220 之方法，其中該客觀反應率為約 35%。

**【請求項222】**

如請求項 1 至 221 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含含有第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (HVR)：

(a) HVR-H1，其包含 GYTFTSYNMH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 AIYPGNGDTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 VVYYSNSYWYFDV (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 RASSSVSYM (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 APSNLAS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；  
以及

(f) HVR-L3，其包含 QQWSFNPT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。

**【請求項223】**

如請求項 1 至 222 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含含有

第一結合域之抗 CD20 臂，該第一結合域包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

**【請求項224】**

如請求項 223 之方法，其中該第一結合域包含含有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列的 VL 域。

**【請求項225】**

如請求項 1 至 224 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含含有第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 NYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPGDGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DSYSNYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WASTRES (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；  
以及

(f) HVR-L3，其包含 TQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

**【請求項226】**

如請求項 1 至 225 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含含有第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID

NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

**【請求項227】**

如請求項 226 之方法，其中該第二結合域包含含有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列的 VL 域。

**【請求項228】**

如請求項 1 至 227 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含 (a) 抗 CD20 臂，其包含 (i) 含有與 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列的重鏈，及 (ii) 含有與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列的輕鏈；以及 (b) 抗 CD3 臂，其包含 (i) 含有與 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列的重鏈，及 (ii) 含有與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列的輕鏈。

**【請求項229】**

如請求項 228 之方法，其中 (a) 該抗 CD20 臂包含含有 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列的重鏈及含有 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列的輕鏈，以及 (b) 該抗 CD3 臂包含含有 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列的重鏈及含有 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列的輕鏈。

**【請求項230】**

如請求項 1 至 229 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為人源化抗體。

**【請求項231】**

如請求項 1 至 230 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為嵌合抗

體。

**【請求項232】**

如請求項 1 至 231 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為結合 CD20 及 CD3 之抗體片段。

**【請求項233】**

如請求項 232 之方法，其中該抗體片段係選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 (Fab')<sub>2</sub> 片段所組成之群組。

**【請求項234】**

如請求項 1 至 231 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為全長抗體。

**【請求項235】**

如請求項 1 至 231 及請求項 234 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為 IgG 抗體。

**【請求項236】**

如請求項 235 之方法，其中該 IgG 抗體為 IgG<sub>1</sub> 抗體。

**【請求項237】**

如請求項 235 或 236 之方法，其中該 IgG 抗體包含在胺基酸殘基 N297 (EU 編號) 處之突變，該突變導致醮基化缺失。

**【請求項238】**

如請求項 237 之方法，其中在胺基酸殘基 N297 處之該突變為取代突變。

**【請求項239】**

如請求項 237 或 238 之方法，其中在胺基酸殘基 N297 處之該突變降低 Fc 區的效應子 (effector) 功能。

**【請求項240】**

如請求項 237 至 239 中任一項之方法，其中該突變為 N297G 或 N297A 突變（EU 編號）。

**【請求項241】**

如請求項 236 至 240 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含該 Fc 區中之降低效應子功能的突變。

**【請求項242】**

如請求項 241 之方法，其中該突變為取代突變。

**【請求項243】**

如請求項 242 之方法，其中該取代突變位於胺基酸殘基 L234、L235、D265 及/或 P329（EU 編號）處。

**【請求項244】**

如請求項 243 之方法，其中該取代突變係選自由 L234A、L235A、D265A 及 P329G（EU 編號）所組成之群組。

**【請求項245】**

如請求項 1 至 231 及 234 至 244 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中該一個或多個重鏈恆定域係選自第一 CH1 (CH1<sub>1</sub>) 域、第一 CH2 (CH2<sub>1</sub>) 域、第一 CH3 (CH3<sub>1</sub>) 域、第二 CH1 (CH1<sub>2</sub>) 域、第二 CH2 (CH2<sub>2</sub>) 域及第二 CH3 (CH3<sub>2</sub>) 域。

**【請求項246】**

如請求項 245 之方法，其中該一個或多個重鏈恆定域中之至少一者與另一重鏈恆定域配對。

**【請求項247】**

如請求項 245 或 246 之方法，其中該 CH3<sub>1</sub> 域及該 CH3<sub>2</sub> 域各包含隆



凸或腔窩，且其中該 CH<sub>3</sub><sub>1</sub> 域中之該隆凸或腔窩分別可定位於該 CH<sub>3</sub><sub>2</sub> 域中之該腔窩或隆凸中。

**【請求項248】**

如請求項 247 之方法，其中該 CH<sub>3</sub><sub>1</sub> 域及該 CH<sub>3</sub><sub>2</sub> 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

**【請求項249】**

如請求項 245 至 248 中任一項之方法，其中該 CH<sub>2</sub><sub>1</sub> 域及該 CH<sub>2</sub><sub>2</sub> 域各包含隆凸或腔窩，且其中該 CH<sub>2</sub><sub>1</sub> 域中之該隆凸或腔窩分別可定位於該 CH<sub>2</sub><sub>2</sub> 域中之該腔窩或隆凸中。

**【請求項250】**

如請求項 249 之方法，其中該 CH<sub>2</sub><sub>1</sub> 域及該 CH<sub>2</sub><sub>2</sub> 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

**【請求項251】**

如請求項 223 或 224 之方法，其中該抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代突變（EU 編號）。

**【請求項252】**

如請求項 226 或 227 之方法，其中該抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變（EU 編號）。

**【請求項253】**

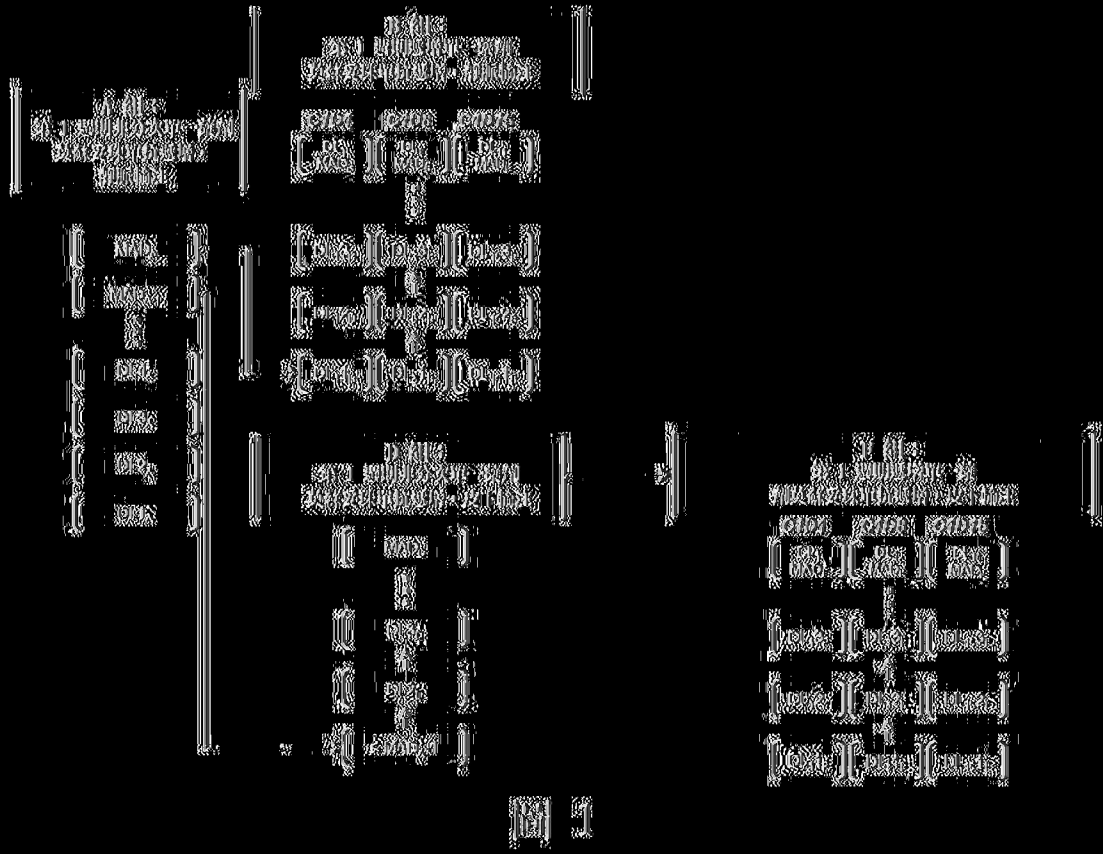
如請求項 228 或 229 之方法，其中 (a) 該抗 CD20 臂進一步包含 T366W 及 N297G 取代突變及 (b) 該抗 CD3 臂進一步包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 取代突變（EU 編號）。

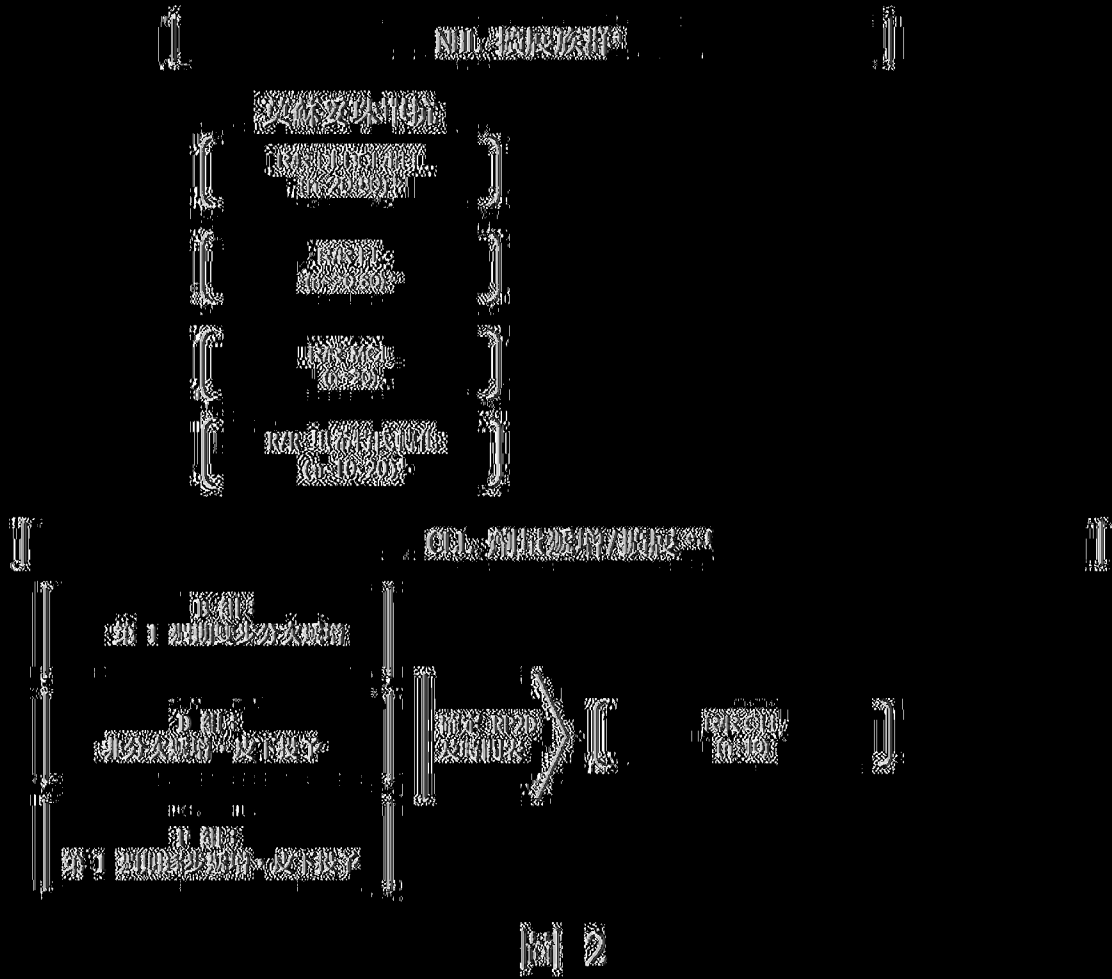
**【請求項254】**

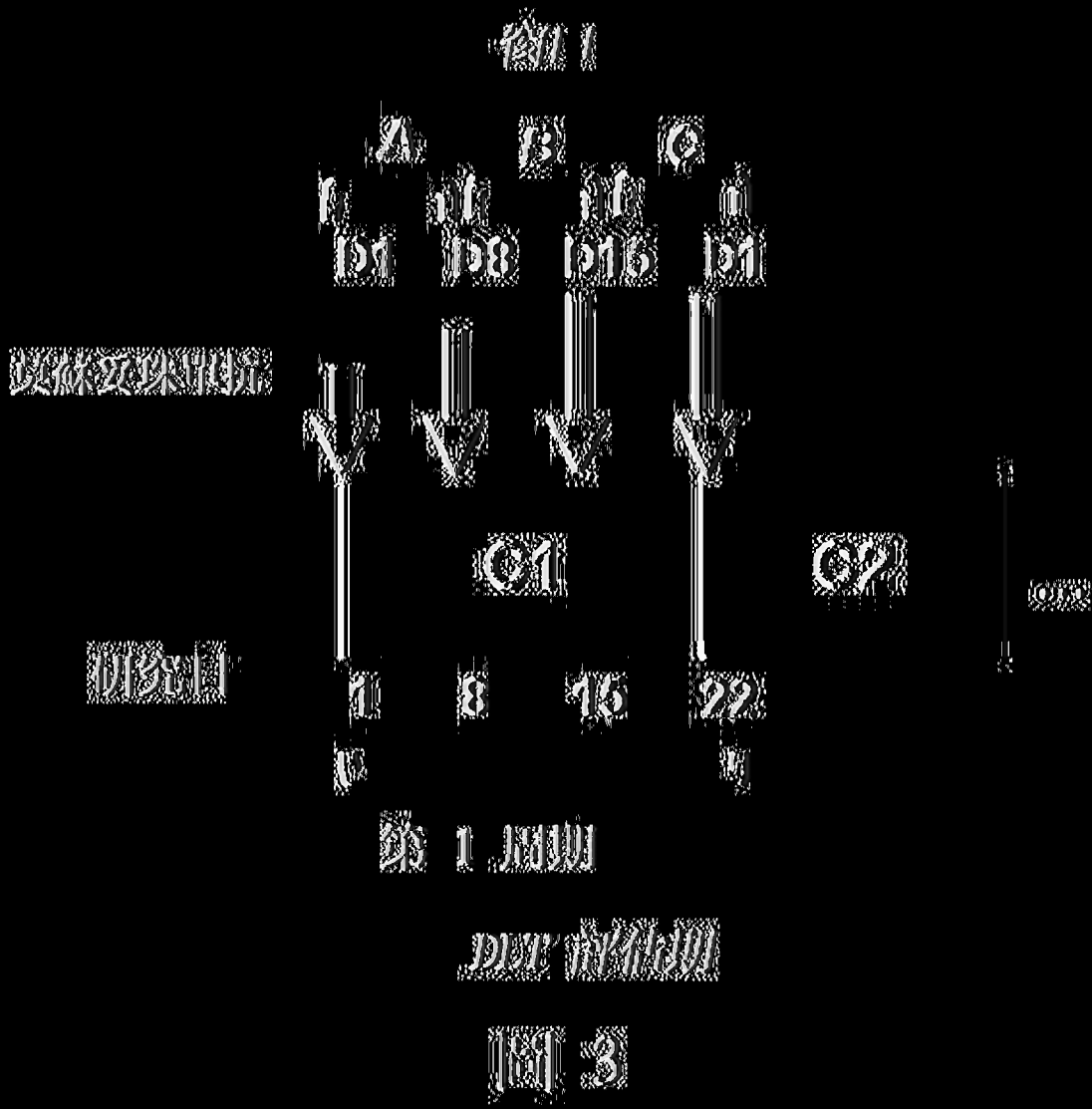
如請求項 1 至 110 或 222 至 253 中任一項之方法，其中該個體為人。

**【請求項255】**

如請求項 111 至 221 或 222 至 253 中任一項之方法，其中該等個體  
為人。







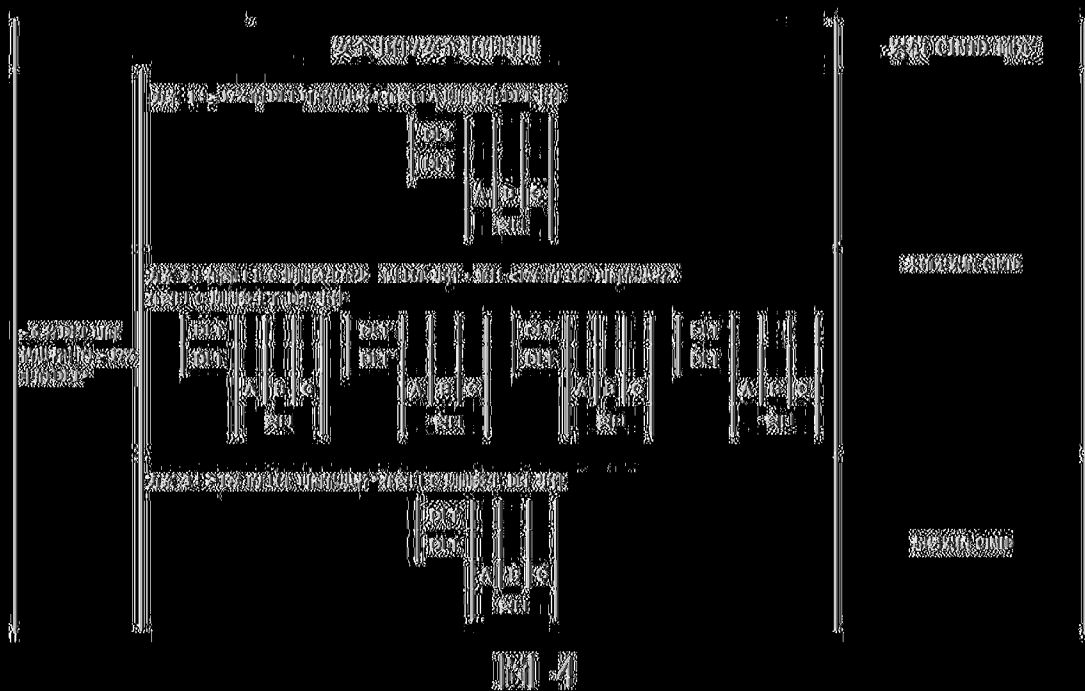




圖 5

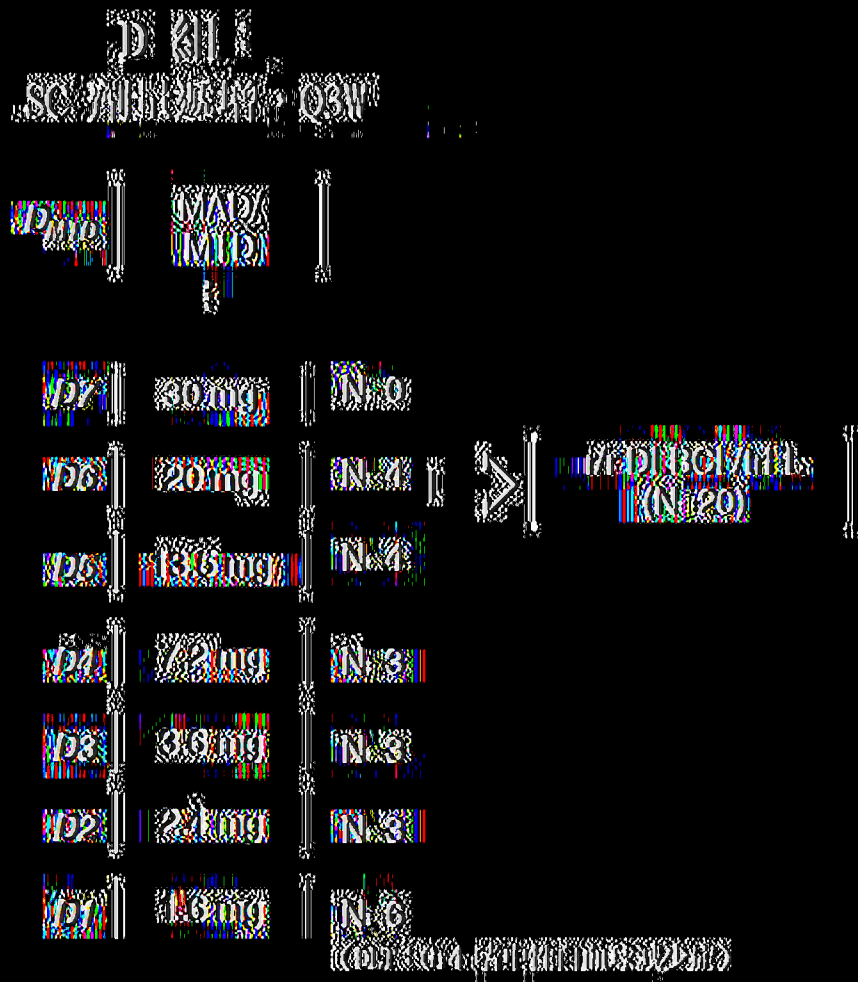


Fig 6



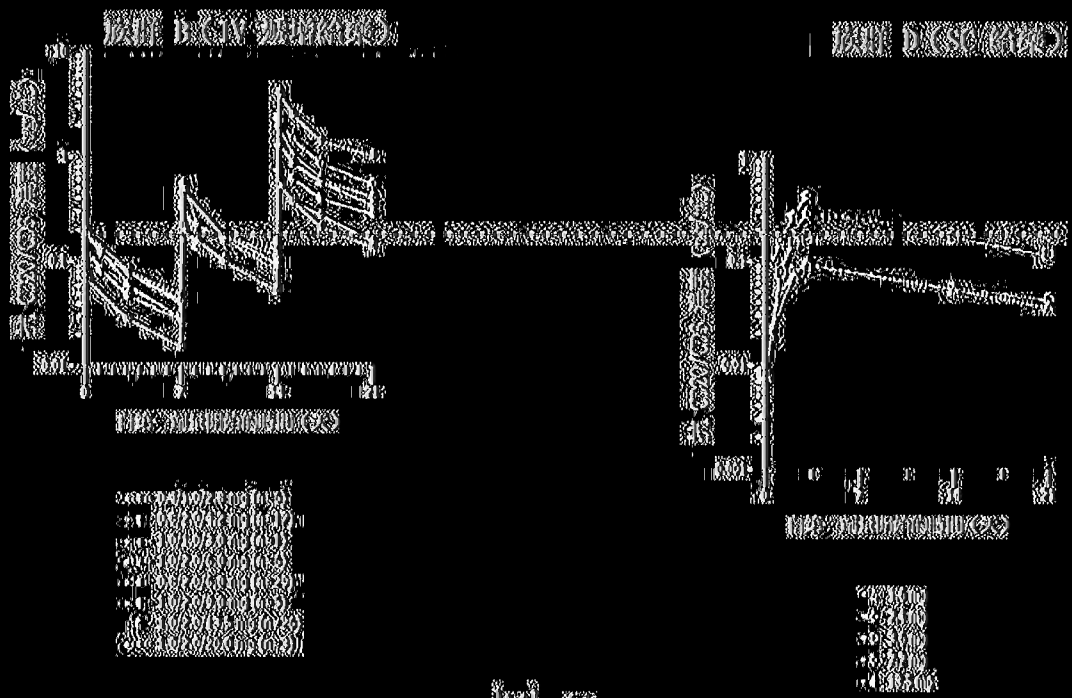
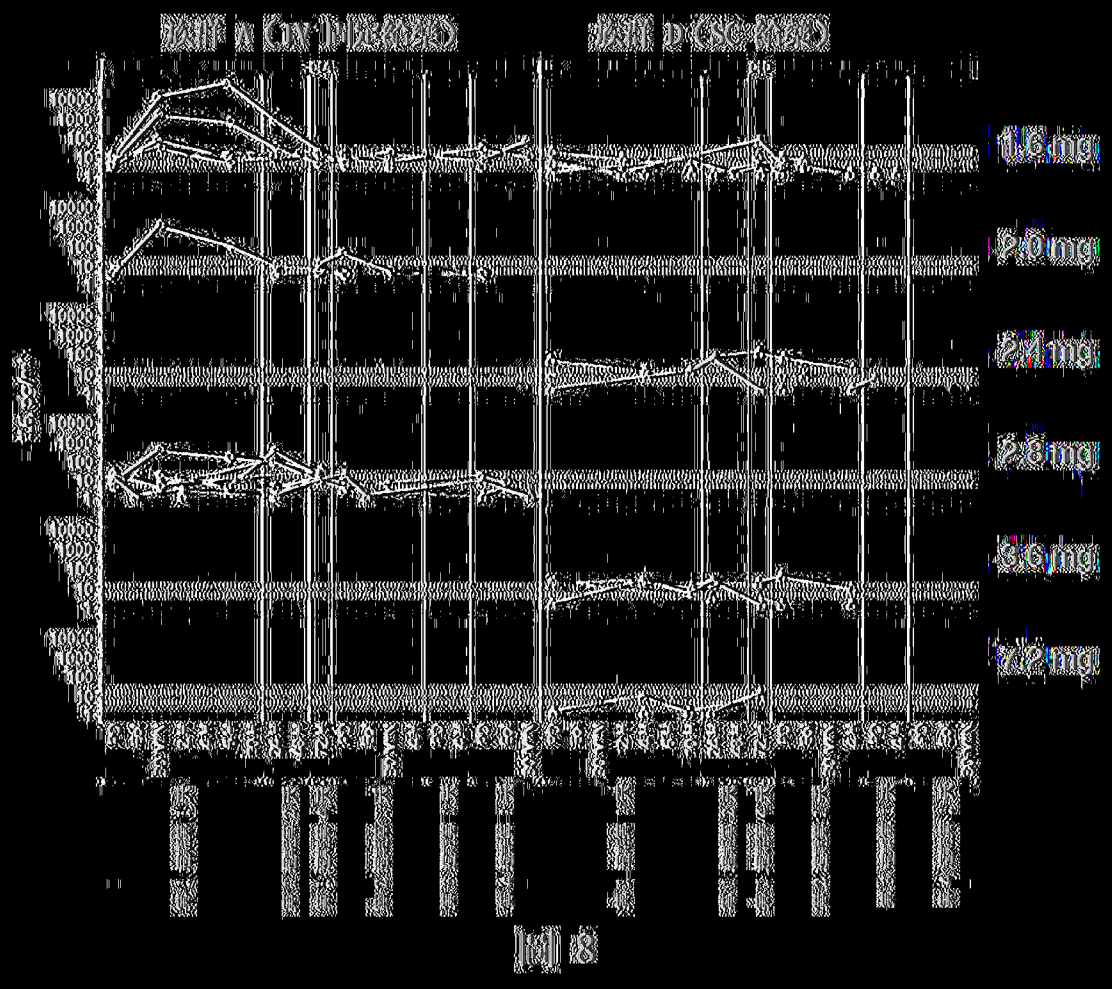
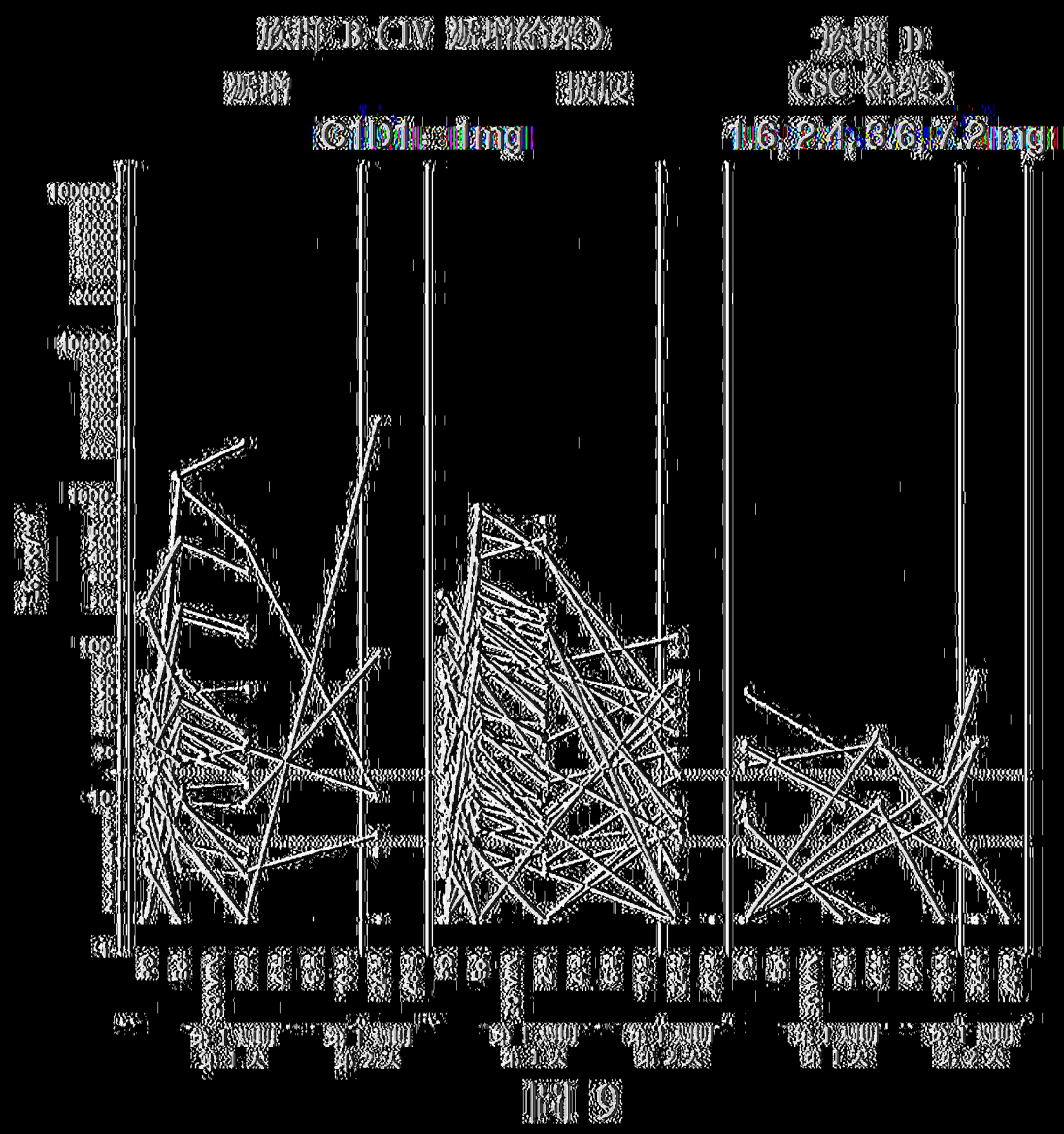
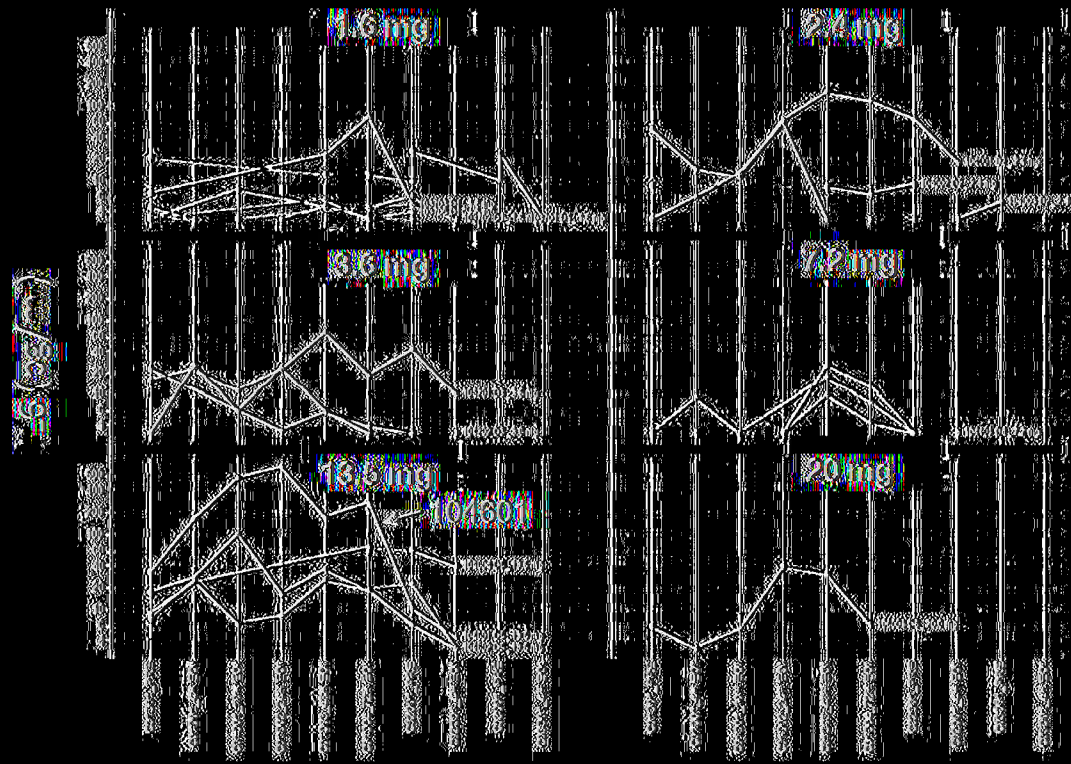


圖 7







107501

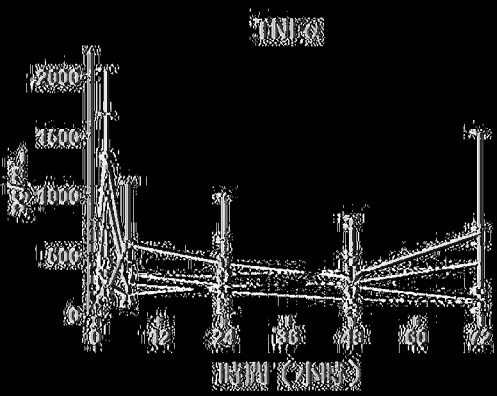
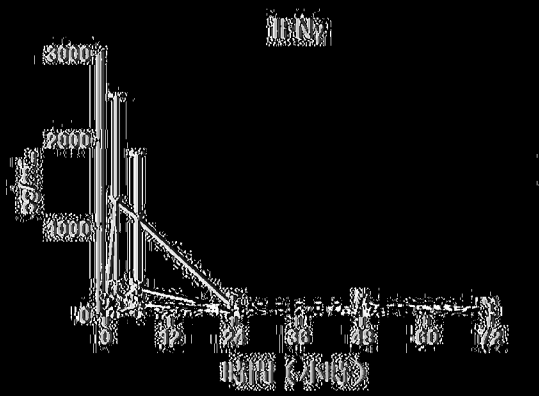
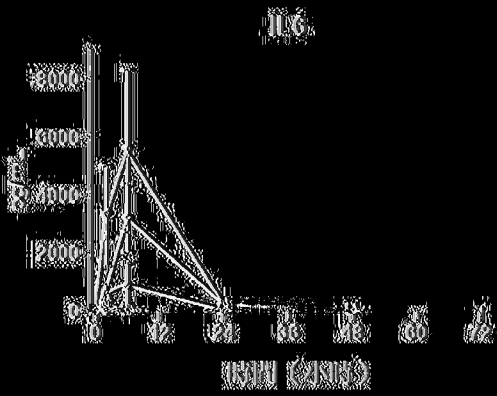
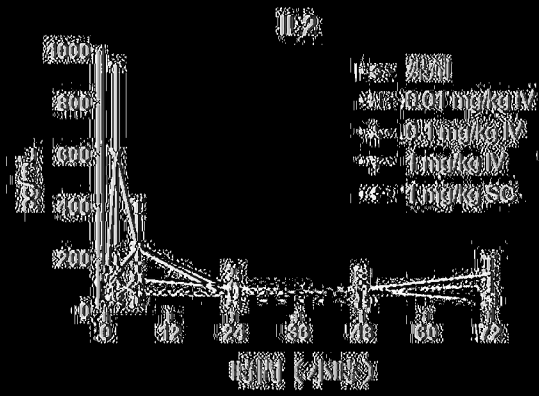


圖 11

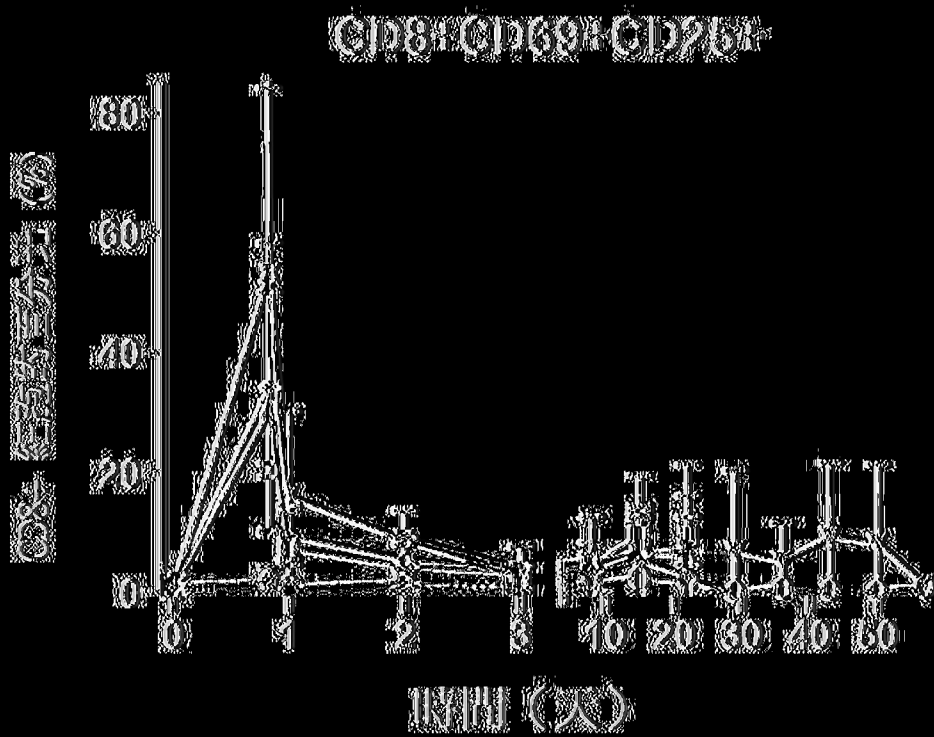
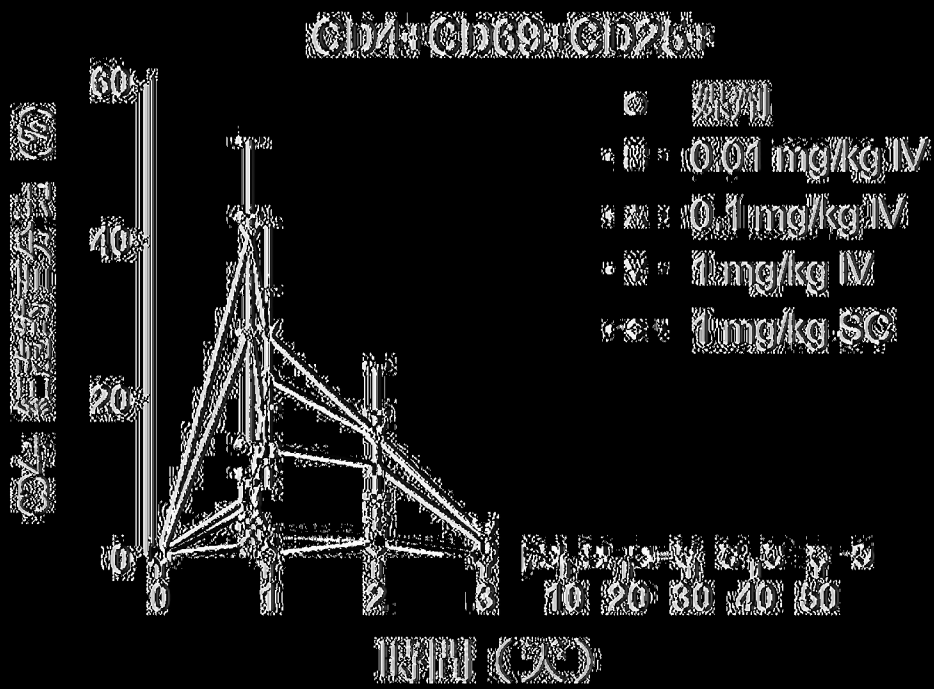
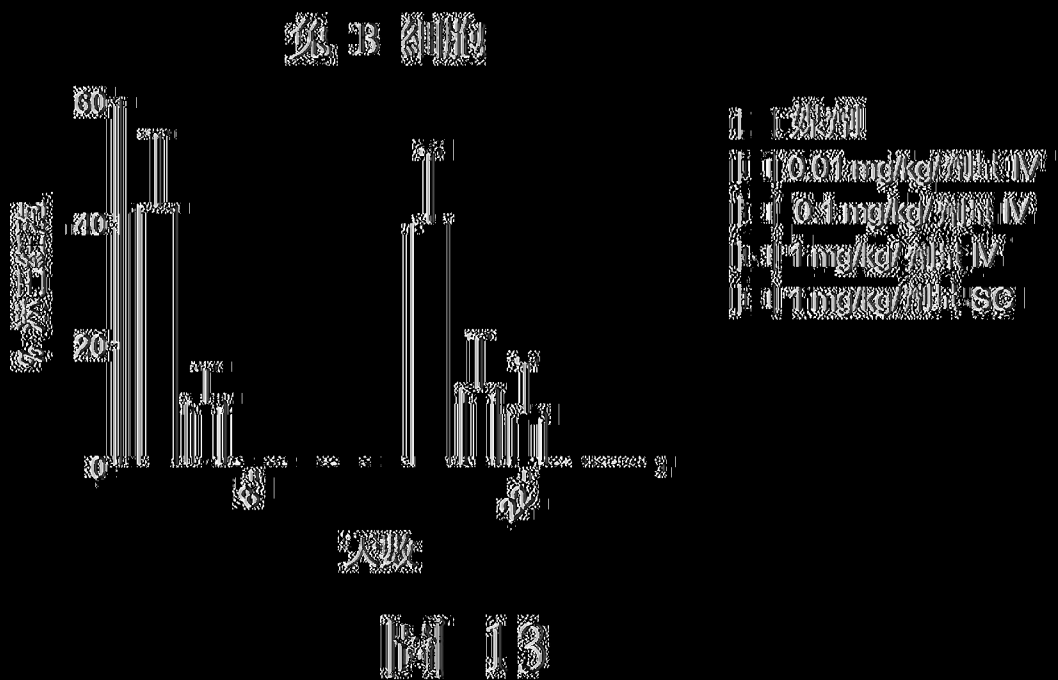
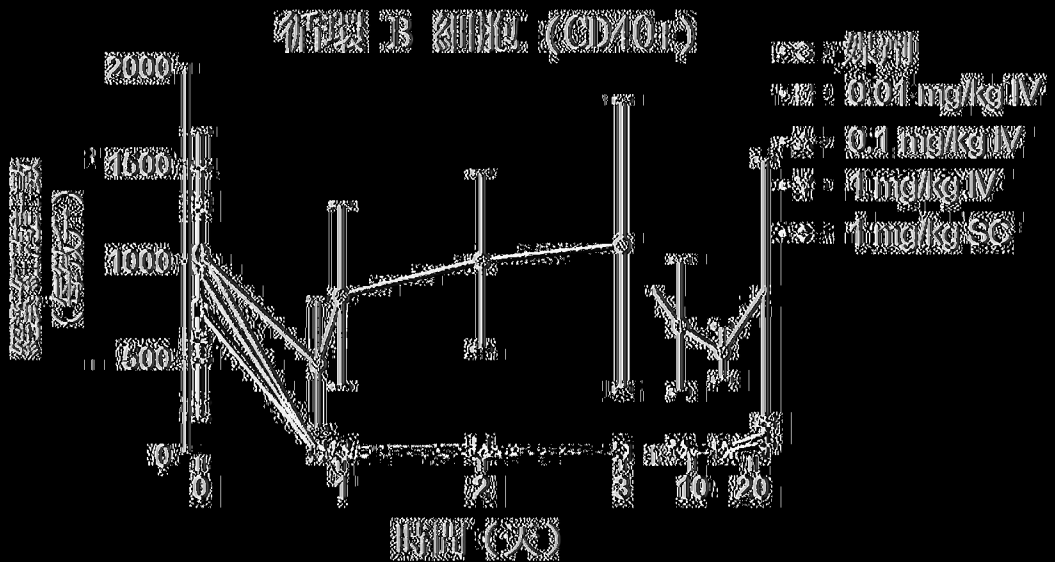


圖 12



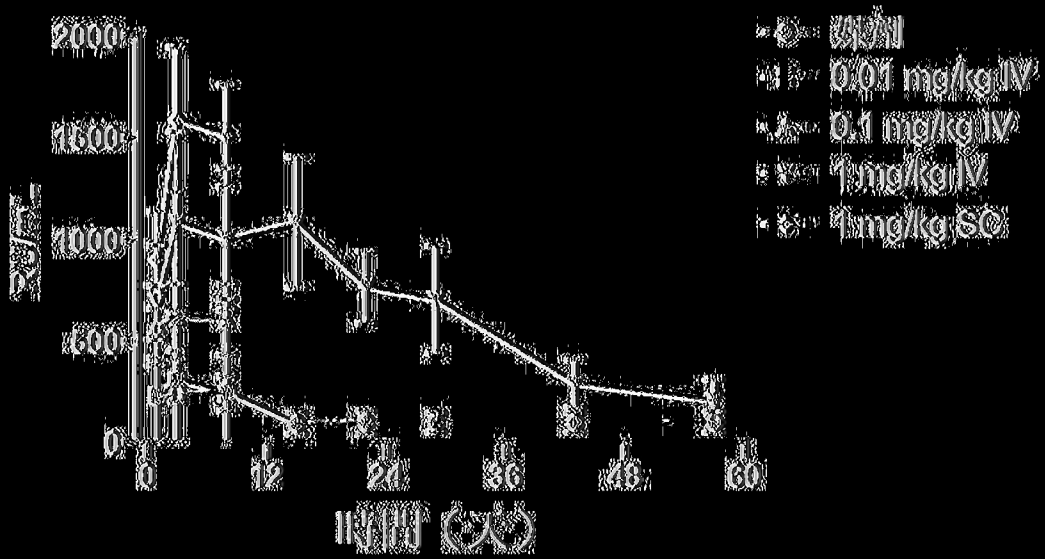


圖 14