【19】中華民國　　【12】專利公報　（B）

【11】證書號數：I940521
【45】公告日： 中華民國 115 (2026) 年 10 月 01 日
【51】Int. Cl.：　*A61K39/395 (2006.01)*　*C07K16/28 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

發明　　全 9 頁

【54】名　稱：抗ＣＤ２０／抗ＣＤ３雙特異性抗體及抗ＣＤ７９Ｂ抗體藥物結合物的組合治療之給藥

【21】申請案號：110140691　【22】申請日： 中華民國 110 (2021) 年 11 月 02 日
【11】公開編號：202243689　【43】公開日期： 中華民國 111 (2022) 年 11 月 16 日
【30】優 先 權： 2021/04/30　美國　63/182,749

【72】發 明 人： 笛米爾　娜塔莉 (GB) DIMIER, NATALIE；雷屈納　卡塔琳娜 (DE) LECHNER, KATHARINA；摩爾　湯瑪斯　法蘭西斯 (GB) MOORE, THOMAS FRANCIS；衛瑟　馬汀 (DE) WEISSER, MARTIN
【71】申 請 人： 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司　F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
瑞士
【74】代 理 人： 陳長文

【56】參考文獻：
TW　201636366A　TW　201827075A
TW　201902512A

審查人員：蔡明憲

【57】申請專利範圍

1. 一種帕羅托珠單抗(polatuzumab vedotin)及格菲妥單抗(glofitamab)之用途，其係用於製備治療 CD20 陽性細胞增生性失調之個體的藥物，其中該治療包含以包含至少第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案投予該個體帕羅托珠單抗及格菲妥單抗，其中： (a) 該第一給藥週期包含：
(i) 在該第一給藥週期之第 2 天所投予之該帕羅托珠單抗之單一劑量 (C1D1)；及
(ii) 在該第一給藥週期之第 8 天所投予之該格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及在該第一給藥週期之第 15 天所投予之該格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中該格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且該格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；且
(b) 該第二給藥週期包含：
(i) 在該第二給藥週期之第 1 天所投予之該帕羅托珠單抗之單一劑量 (C2D1)；及
(ii) 在該第二給藥週期之第 1 天所投予之該格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1)，其中該格菲妥單抗之該 C2D1 為約 30 mg，且該帕羅托珠單抗之該 C1D1 及該 C2D1 為各約 1.8 mg/kg。
2. 一種帕羅托珠單抗及格菲妥單抗之用途，其係用於製備治療 CD20 陽性細胞增生性失調之個體的藥物，其中該治療包含以包含 12 個給藥週期之給藥方案投予該個體帕羅托珠單抗及格菲妥單抗，其中：
(a) 第一給藥週期包含在該第一給藥週期之第 8 天所投予之該格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1)、在該第一給藥週期之第 15 天所投予之該格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，及在該第一給藥週期之第 2 天所投予之該帕羅托珠單抗之單一劑量 (C1D1)，其中該格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且該格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；

(b) 第二至第六給藥週期各包含該格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1-C6D1) 及該帕羅托珠單抗之單一劑量 (C2D1-C6D1)；及

(c) 第七至第十二給藥週期各包含該格菲妥單抗之單一劑量 (C7D1-C12D1)，且不包含該帕羅托珠單抗的投予，

其中該格菲妥單抗之各單一劑量 C2D1-C12D1 係在各給藥週期之第 1 天投予，且該帕羅托珠單抗之各單一劑量 C2D1-C6D1 係在各給藥週期之第 1 天投予，且其中該格菲妥單抗之各單一劑量 C2D1-C12D1 為約 30 mg，且該帕羅托珠單抗之各單一劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

3. 如請求項 2 之用途，其中：
(a) 該等給藥週期為 21 天給藥週期；
(b) 格菲妥單抗係經靜脈內投予；及/或
(c) 帕羅托珠單抗係經靜脈內投予。
4. 如請求項 2 之用途，其中該治療進一步包含投予該個體奧比妥珠單抗(obinutuzumab)。
5. 如請求項 4 之用途，其中該奧比妥珠單抗
(a) 係在該格菲妥單抗的投予之前投予；及/或
(b) 係以約 1000 mg 之單一劑量投予。
6. 如請求項 5 之用途，其中該奧比妥珠單抗係在該格菲妥單抗的投予之前約七天投予。
7. 如請求項 2 之用途，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。
8. 如請求項 7 之用途，其中該 B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma；NHL) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)。
9. 如請求項 8 之用途，其中該 NHL 為：
(a) 復發性及/或難治性的；及/或
(b) 彌漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)、彌漫性 B 細胞淋巴瘤或小淋巴球淋巴瘤。
10. 如請求項 7 之用途，其中該 B 細胞增生性失調為復發性及/或難治性的。
11. 一種帕羅托珠單抗及格菲妥單抗之用途，其係用於製備治療個體群體之復發性及/或難治性 (R/R) NHL 的藥物，其中該治療包含以包含 12 個給藥週期之給藥方案投予該等個體帕羅托珠單抗及格菲妥單抗，其中：

(a) 第一給藥週期包含：

(i) 在該第一給藥週期之第 8 天所投予之該格菲妥單抗之第一劑量 (C1D1) 及在該第一給藥週期之第 15 天所投予之該格菲妥單抗之第二劑量 (C1D2)，其中該格菲妥單抗之該 C1D1 為約 2.5 mg，且該格菲妥單抗之該 C1D2 為約 10 mg；及

(ii) 在該第一給藥週期之第 2 天所投予之該帕羅托珠單抗之單一劑量 (C1D1)；

(b) 第二至第六給藥週期各包含該格菲妥單抗之單一劑量 (C2D1-C6D1) 及該帕羅托珠單抗之單一劑量 (C2D1-C6D1)；及

(c) 第七至第十二給藥週期各包含該格菲妥單抗之單一劑量 (C7D1)，且不包含該帕羅托珠單抗的投予，且

其中該格菲妥單抗之各單一劑量 C2D1-C12D1 係在各給藥週期之第 1 天投予，且該帕羅托珠單抗之各單一劑量 C2D1-C6D1 係在各給藥週期之第 1 天投予，且其中該格菲妥單抗之各單一劑量 C2D1-C12D1 為約 30 mg，且該帕羅托珠單抗之各單一劑量 C1D1-C6D1 為約 1.8 mg/kg。

12. 如請求項 11 之用途，其中：

(a) 完全反應率為至少 20%；及/或
(b) 總反應率為至少 30%。

13. 如請求項 11 之用途，其中：
(a) 該 R/R NHL 為 R/R MCL；且其中：
(i) 完全反應率為至少 60%；及/或
(ii) 總反應率為至少 60%；或
(b) 該 R/R NHL 為 R/R DLBCL；且其中：
(i) 完全反應率為至少 35%；及/或
(ii) 總反應率為至少 60%。

14. 如請求項 11 之用途，其中：
(a) 該完全反應率高於以包含格菲妥單抗及阿替利珠單抗 (atezolizumab) 且不包含帕羅托珠單抗的組合療法治療之參考個體群體的參考完全反應率；及/或
(b) 該客觀反應率高於以包含格菲妥單抗及阿替利珠單抗且不包含帕羅托珠單抗的組合療法治療之參考個體群體的參考客觀反應率。

15. 如請求項 2 之用途，其中該格菲妥單抗之該 C2D1-C12D1 係在該帕羅托珠單抗之該 C2D1-C6D1 的投予完成後投予。

16. 如請求項 2 之用途，其中該個體：
(a) 為人；
(b) 已接受過至少兩種在先全身性療法；及/或
(c) 係不符自體幹細胞移植 (SCT) 條件。

17. 如請求項 1 之用途，其中：
(a) 該第一及第二給藥週期為 21 天給藥週期；
(b) 格菲妥單抗係經靜脈內投予；及/或
(c) 帕羅托珠單抗係經靜脈內投予。

18. 如請求項 1 之用途，其中該個體：
(a) 為人；
(b) 已接受過至少兩種在先全身性療法；及/或
(c) 係不符自體幹細胞移植 (SCT) 條件。

19. 如請求項 1 之用途，其中該治療進一步包含投予該個體奧比妥珠單抗。

20. 如請求項 19 之用途，其中該奧比妥珠單抗
(a) 係在該格菲妥單抗的投予之前投予；及/或
(b) 係以約 1000 mg 之單一劑量投予。

21. 如請求項 20 之用途，其中該奧比妥珠單抗係在該格菲妥單抗的投予之前約七天投予。

22. 如請求項 1 之用途，其中該 CD20 陽性細胞增生性失調為 B 細胞增生性失調。

23. 如請求項 22 之用途，其中該 B 細胞增生性失調為非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma；NHL) 或中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)。

24. 如請求項 23 之用途，其中該 NHL 為：
(a) 復發性及/或難治性的；及/或
(b) 彌漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡性淋巴瘤 (FL)、被套細胞淋巴瘤 (MCL)、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、高惡性度 B 細胞淋巴瘤、原發性縱膈腔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤 (PMLBCL)、彌漫性 B 細胞淋巴瘤或小淋巴球淋巴瘤。

25. 如請求項 22 之用途，其中該 B 細胞增生性失調為復發性及/或難治性的。

26. 如請求項 1 之用途，其中該治療進一步包含投予該個體一種或多種額外治療劑。

27. 如請求項 2 之用途，其中該治療進一步包含投予該個體一種或多種額外治療劑。

28. 如請求項 11 之用途，其中該個體：

(a) 為人；

(b) 已接受過至少兩種在先全身性療法；及/或

(c) 係不符自體幹細胞移植 (SCT) 條件。

圖式簡單說明

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 1A-1N 係顯示示例性抗 CD20/抗 CD3 雙特異性抗體之組態的示意圖。

圖 2 係顯示格菲妥單抗之結構的示意圖。

圖 3 係提供如實例 1 中所揭示之研究概述的圖。Atezo = 阿替利珠單抗；CRM = 持續重新評估方法；DLBCL = 彌漫性大 B 細胞淋巴瘤；ECOG = 東部腫瘤合作組；EWOC = 藥物過量控制升級；FL = 濾泡性淋巴瘤；Pola = 帕羅托珠單抗；R/R = 復發性及/或難治性；SCT = 臨床試驗協會；TCB = 格菲妥單抗。

圖 4A-4C 係顯示阿替利珠單抗組（圖 4A）、帕羅托珠單抗組之劑量遞增階段（圖 4B）及帕羅托珠單抗組之擴展階段（圖 4C）的研究設計的示意圖，如實例 1 中所揭示。Atezo = 阿替利珠單抗；CR = 完全反應；DE = 劑量遞增；DLBCL = 彌漫性大 B 細胞淋巴瘤；EoS = 研究結束；F/U = 隨訪；Glofit = 格菲妥單抗；NHL = 非何杰金氏淋巴瘤；Pola = 帕羅托珠單抗；PD = 病情進展；PR = 部分反應；Pts = 患者；RP2D = 推薦的 II 期劑量；R/R = 復發性及/或難治性；SD = 病情穩定。

圖 5A 及圖 5B 係顯示在實例 1 中揭示之研究中對於阿替利珠單抗組（圖 5A）及帕羅托珠單抗組（圖 5B）之劑量投予時間的示意圖。Atezo = 阿替利珠單抗；Glofit = 格菲妥單抗；Gpt = GAZVAYA® 預治療（奧比妥珠單抗預治療）；Pola = 帕羅托珠單抗。

圖 6 係報告在隊列 1 及隊列 2 中已接受格菲妥單抗 + 帕羅托珠單抗治療的安全性可評估患者中，發生率　10% 或 NCI-CTCAE 等級為 5 的不良事件 (AE) 之頻率的圖表。顏色指示 AE 之等級。左側報告研究中的所有 AE。右側僅報告被認為與研究治療（例如，格菲妥單抗或帕羅托珠單抗）相關的 AE。

圖 7 提供了劑量遞增隊列 1 及 2 以及 RP2D 擴展隊列的截至臨床截止日期的最新療效資料。；Glofit = 格菲妥單抗。Pola = 帕羅托珠單抗。

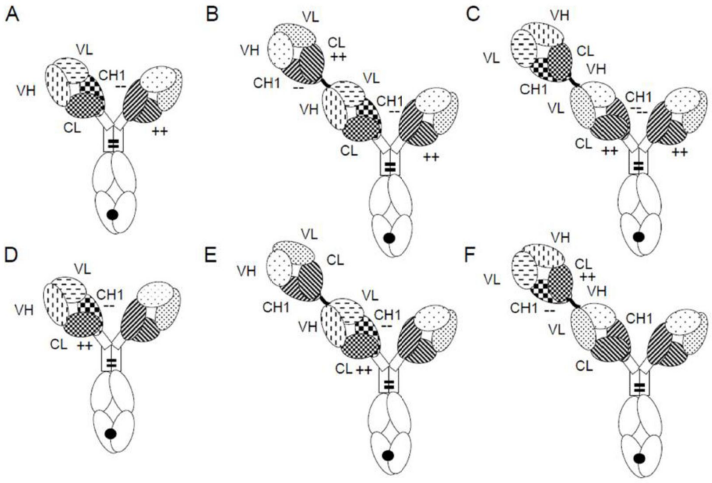


圖 1A - 圖 1F

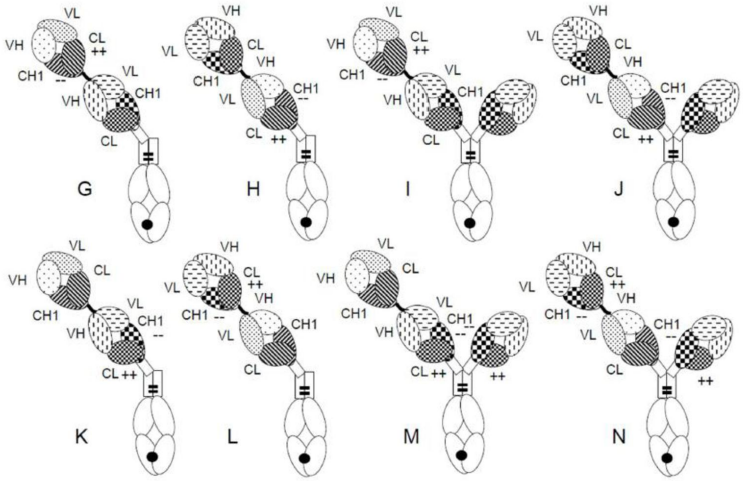


圖 1G - 圖 1N

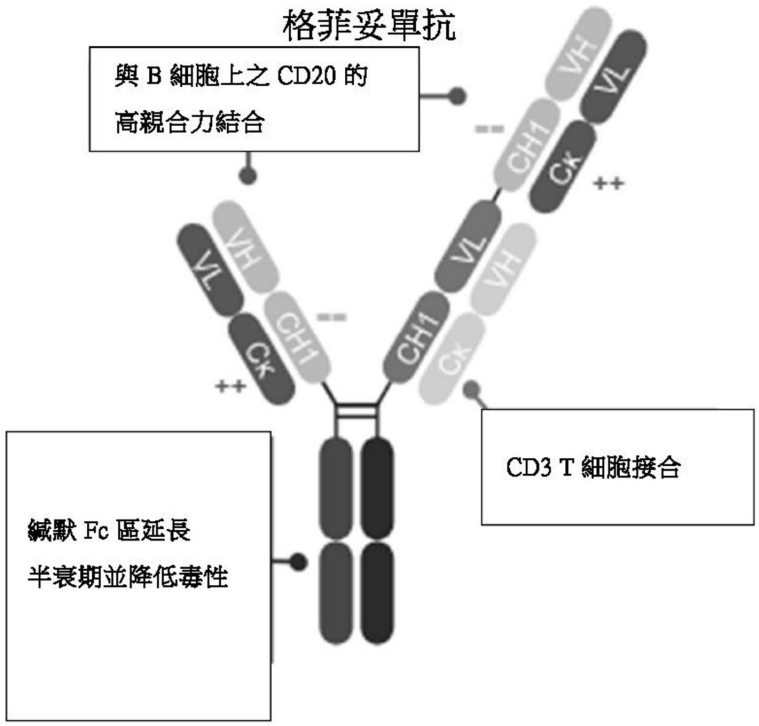

格菲妥單抗
與 B 細胞上之 CD20 的
高親合力結合
VH
VL
CH1
Ck
++
--
CD3 T 細胞接合
緘默 Fc 區延長
半衰期並降低毒性

圖 2

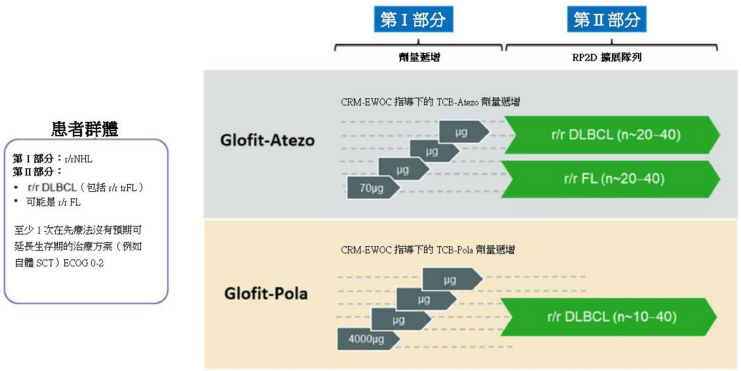
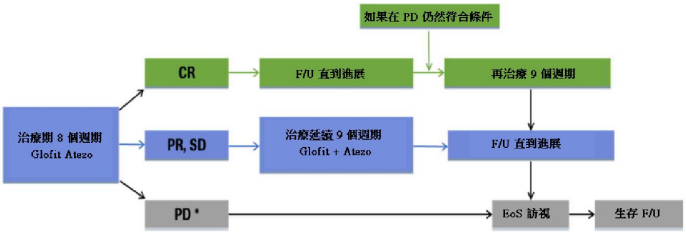
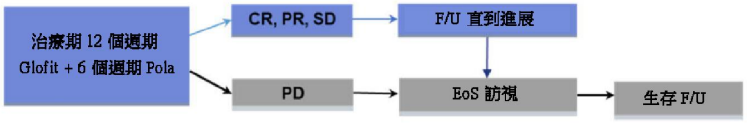

第 I 部分
第 II 部分
劑量遞增
RP2D 擴展隊列
患者群體
第 I 部分：r/rNHL
第 II 部分：
• r/r DLBCL（包括 r/r tFL）
• 可能是 r/r FL
至少 1 次在先療法沒有預期可延長生存期的治療方案（例如自體 SCT）ECOG 0-2
Glofit-Atezo
CRM-EWOC 指導下的 TCB-Atezo 劑量遞增
μg
μg
μg
70μg
r/r DLBCL (n~20–40)
r/r FL (n~20–40)
Glofit-Pola
CRM-EWOC 指導下的 TCB-Pola 劑量遞增
μg
μg
μg
4000μg
r/r DLBCL (n~10–40)

圖 3



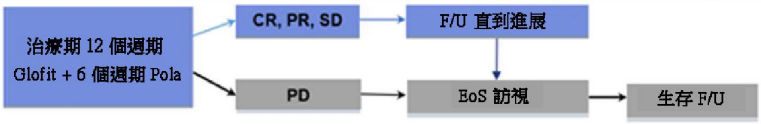
第 I 部分：在 NHL 患者中，劑量遞增直至 MTD 及/或 RP2D
第 II 部分：在大約 40 位 r/r FL 患者及 40 位 r/r DLBCL 患者中，使用 RP2D 進行擴展

圖 4A



當前的研究設計（納入 DE 隊列之患者）
第 I 部分：在 r/r NHL 患者中使用至少 2 個預先定義的劑量組進行**劑量遞增**

圖 4B



研究設計-擴展
第 II 部分：在大約 40 例 r/r DLBCL 患者中使用 RP2D 進行**擴展**

圖 4C



圖 5A

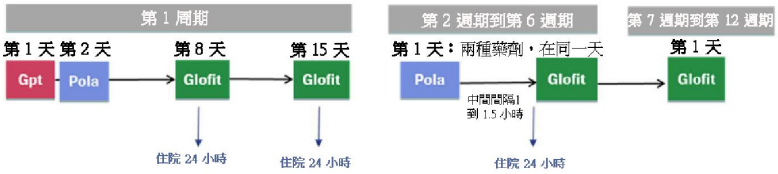

第 1 周期
第 1 天 第 2 天
第 8 天
第 15 天
Gpt
Pola
Glofit
Glofit
住院 24 小時
住院 24 小時
第 2 週期到第 6 週期
第 7 週期到第 12 週期
第 1 天：兩種藥劑，在同一天
第 1 天
Pola
Glofit
Glofit
中間間隔1
到 1.5 小時
住院 24 小時

圖 5B

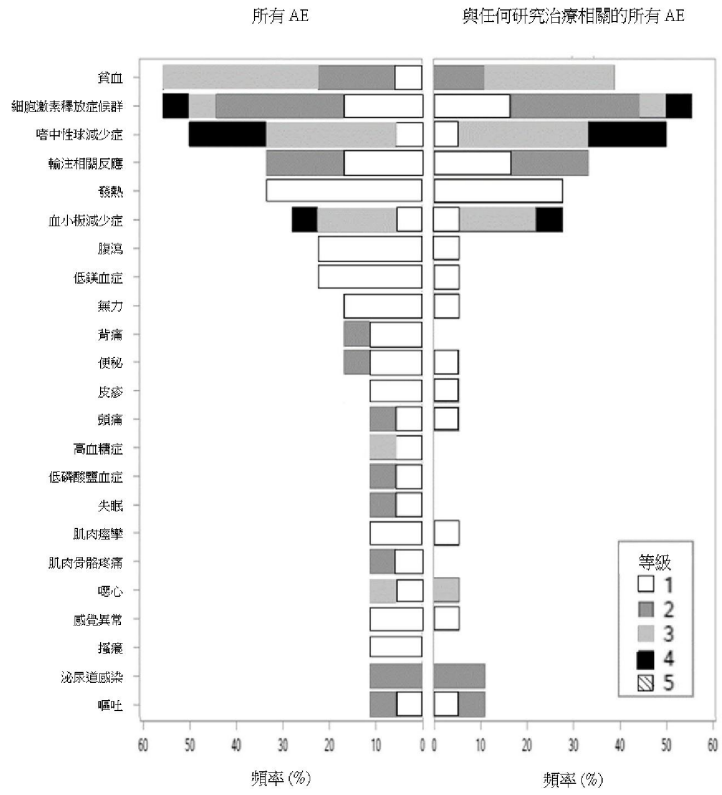

所有 AE
與任何研究治療相關的所有 AE
貧血
細胞激素釋放症候群
嗜中性球減少症
輸注相關反應
發熱
血小板減少症
腹瀉
低鎂血症
無力
背痛
便秘
皮疹
頭痛
高血糖症
低磷酸鹽血症
失眠
肌肉痙攣
肌肉骨骼疼痛
噁心
感覺異常
搔癢
泌尿道感染
嘔吐
等級
1
2
3
4
5
60 50 40 30 20 10 0
0 10 20 30 40 50 60
頻率 (%)
頻率 (%)

圖 6

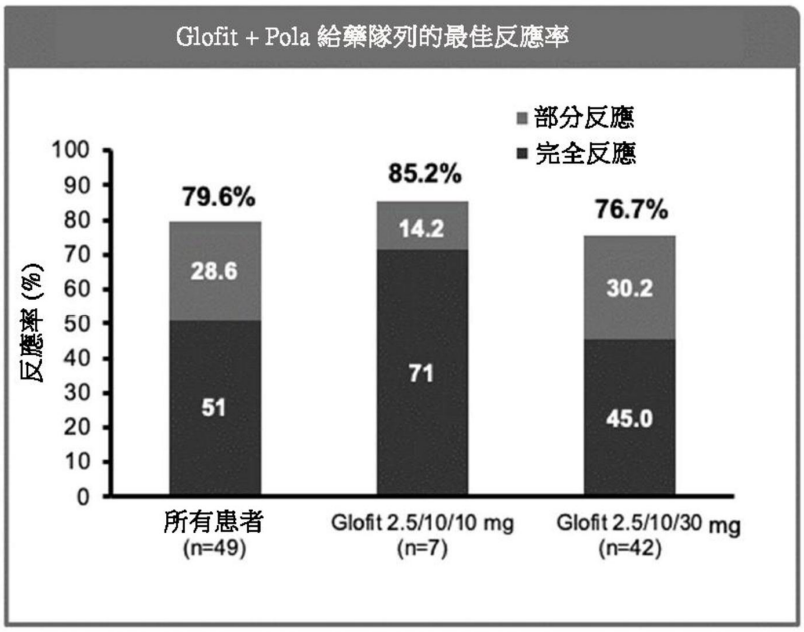

Glofit + Pola 給藥隊列的最佳反應率
部分反應
完全反應
反應率 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
79.6%
28.6
51
85.2%
14.2
71
76.7%
30.2
45.0
所有患者
(n=49)
Glofit 2.5/10/10 mg
(n=7)
Glofit 2.5/10/30 mg
(n=42)

圖 7