(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117442719 A
(43)申请公布日 2024.01.26

(21)申请号 202311425489.2

(22)申请日 2018.02.20

(30)优先权数据
62/461,672 2017.02.21 US
62/595,190 2017.12.06 US

(62)分案原申请数据
201880026252.8 2018.02.20

(71)申请人 瑞泽恩制药公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 P·里彻尔 I·洛伊

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 史文静 黄革生

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/555(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 33/243(2019.01)
A61K 31/7068(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)

权利要求书2页 说明书67页
序列表（电子公布） 附图15页

(54)发明名称

用于治疗肺癌的抗PD-1抗体

(57)摘要

本发明提供了治疗癌症(例如肺癌)、降低其严重性或抑制其生长的方法。本发明的方法包括向患有肺癌的受试者施用治疗有效量的程序性死亡1(PD-1)拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),其中癌组织表达PD-L1。

CN 117442719 A

1.一种特异性结合程序性死亡-1(PD-1)的抗体或其抗原结合片段用于制备药物的用途,所述药物用于治疗肺癌或增加患有肺癌的患者的生存的方法,其中所述方法包括:

(a)选择患有肺癌的患者;和

(b)向患者施用一个或多个剂量的化疗联合一个或多个剂量的治疗有效量的抗体或其抗原结合片段;

其中所述抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(HCVR)的三个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和轻链可变区(LCVR)的三个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中HCDR1包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;

HCDR2包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;HCDR3包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;

LCDR1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;

LCDR3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

2.权利要求1的用途,其中所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。

3.权利要求2的用途,其中所述NSCLC是晚期或转移的。

4.权利要求1或2的用途,其中所述NSCLC是鳞状或非鳞状III期或IV期肺癌,且患者未接受过之前的针对复发或转移性NSCLC的全身治疗。

5.权利要求1的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段与化疗同时施用。

6.权利要求1的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段在化疗之前施用。

7.权利要求6的用途,其中抗体或其抗原结合片段在化疗前约1天、多于1天、多于2天、多于3天、多于4天、多于5天、多于6天、多于7天或多于8天施用。

8.权利要求1的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段在化疗之后施用。

9.权利要求1的用途,其中在前一剂量后的0.5-12周施用每个剂量的抗体或其抗原结合片段。

10.权利要求1的用途,其中在前一剂量后的1-6周后施用每个剂量的化疗。

11.权利要求1的用途,其中每周、每两周、每三周、每四周或更多施用一次每个剂量的化疗。

12.权利要求1的用途,其中每个剂量的抗体或其抗原结合片段包含20-1500mg。

13.权利要求1的用途,其中每个剂量的抗体或其抗原结合片段包含200、250、300、20、450、600、750、800、1000或1050mg。

14.权利要求1的用途,其中每个剂量的抗体或其抗原结合片段包含350mg。

15.权利要求1的用途,其中每个剂量的抗体或其抗原结合片段包含0.1-20mg/kg患者体重。

16.权利要求1的用途,其中每个剂量的抗体或其抗原结合片段包含1、3、4、5、6或10mg/kg患者体重。

17.权利要求1的用途,其中化疗选自烷化剂、抗代谢物、激酶抑制剂、纺锤毒植物生物碱、细胞毒性/抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、光敏剂、抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM)、抗孕酮、雌激素受体下调剂(ERD)、雌激素受体拮抗剂、促黄体激素释放激素激动剂、抗雄激素、芳香酶抑制剂、EGFR抑制剂、VEGF抑制剂和基于铂的化疗剂。

18.权利要求1的用途,其中化疗包含基于铂的化疗剂。

19.权利要求1的用途,其中化疗包含卡铂、培美曲塞、顺铂、吉西他滨或其组合。

20.权利要求1的用途,其中与未治疗患者或用抗体或其抗原结合片段或化疗作为单一疗法的患者相比,所述组合的施用延缓了肿瘤生长和发展,预防肿瘤复发,增加患者存活持续时间,增加患者的无进展生存,增加患者的整体生存,增加反应期,引起全部反应,引起部分反应,和/或引起全部或部分肿瘤细胞或病灶的消失。

21.权利要求1的用途,其中与用化疗作为单一疗法的患者相比,所述组合的施用增加了至少4个月的无进展生存。

22.权利要求1的用途,其中所述方法进一步包含向患者施用选自以下的额外的治疗剂、治疗方案或程序:环磷酰胺、手术、放射、癌症疫苗,程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂,淋巴基因活化基因3(LAG3)抑制剂,细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)抑制剂,糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)抑制剂,含有T细胞免疫球蛋白和粘蛋白-3(TIM3)的抑制剂、B和T淋巴细胞减毒(BTLA)抑制剂,具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT)抑制剂,CD47抑制剂、吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)拮抗剂、血管生成素-2(Ang2)抑制剂、转化生长因子β(TGFβ)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂、肿瘤特异性抗原抗体、抗CD3/抗CD20双特异性抗体、疫苗、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、细胞毒素、化疗剂,IL-6R抑制剂,IL-4R抑制剂,IL-10抑制剂,细胞因子,T细胞疗法,抗炎药,非甾体抗炎药,膳食补充剂。

23.权利要求22的用途,其中额外的治疗剂、治疗方案或程序选自手术、放射、PD-L1抑制剂、LAG3抑制剂、CTLA-4抑制剂、VEGF抑制剂和EGFR抑制剂。

24.权利要求1的用途,其中抗体或其抗原结合片段被配制用于静脉施用。

25.权利要求1的用途,其中HCVR包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列,LCVR包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。

26.权利要求1的用途,其中抗体包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

27.权利要求25或26的用途,其中抗体是cemiplimab。

28.权利要求1的用途,其中患者的肿瘤组织在≥1%的肿瘤细胞中表达程序性死亡配体1(PD-L1)。

29.权利要求1的用途,其中患者的肿瘤组织在≥50%的肿瘤细胞中表达程序性死亡配体1(PD-L1)。

30.权利要求1的用途,其中患者未测试到表皮生长因子受体(EGFR)突变、间变性淋巴瘤激酶(ALK)易位和/或ROS1融合为阳性。

用于治疗肺癌的抗PD-1抗体

[0001] 本申请为2018年2月20日提交的、发明名称为“用于治疗肺癌的抗PD-1抗体”的PCT申请PCT/US2018/018747的分案申请,所述PCT申请进入中国国家阶段的日期为2019年10月21日,申请号为201880026252.8

[0002] 本申请作为PCT国际专利申请于2018年2月20日提交,并要求于2017年2月21日提交的美国临时申请号62/461,672和2017年12月6日提交的美国临时申请号62/595,190的优先权,各自的公开内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于治疗肺癌的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的特异性结合程序性死亡1(PD-1)受体的抗体。

背景技术

[0004] 肺癌是最常诊断的癌症之一,其是全世界癌症相关死亡率的主要原因(Bray等人2013,Int.J.Cancer 132:1133-45;Siegel等人2016,CA Cancer J.Clin.66:7-30)。非小细胞肺癌(NSCLC)占所有肺癌的80%至85%,由几种组织病理学亚型组成,其中最常见的包括腺癌(40%至60%)和鳞状细胞癌(30%)。发现大多数NSCLC患者在诊断时患有晚期癌症(Leighl2012,Curr.Oncol.19:S52-8)。通过化疗,这些患者的中位总体生存(OS)可达12至18个月,5年生存率约为18%(Leighl 2012,Curr.Oncol.19:S52-8;Siegel等人2016,CA Cancer J.Clin.66:7-30)。

[0005] 直到最近,使用基于铂的双量化疗方案的全身治疗(有或没有维持疗法)一直是所有晚期NSCLC患者的标准一线治疗,这些患者的肿瘤没有表皮生长因子受体(EGFR)突变、间变性淋巴瘤激酶(ALK)易位或C-ros癌基因受体酪氨酸激酶(ROS1)突变(Besse等人2014,Ann.Oncol.25:1475-84;Ettinger等人2016,J.Natl.Compr.Canc.Netw.14:255-64;Reck等人2014,Ann.Oncol.25Suppl 3:iii27-39)。尽管采用基于铂的双量化疗方案的初始疗法,但该疾病往往进展,并且其他治疗选项受到限制。因此,需要更新的治疗方法,以改善晚期NSCLC患者的长期生存和生活质量(QOL)。

[0006] 近年来,已经研究了免疫疗法作为潜在的治疗方法,其将改善晚期NSCLC患者的长期生存和QOL。肿瘤通过许多机制调节和逃避宿主免疫应答,包括在肿瘤内形成免疫抑制环境。程序性细胞死亡-1(PD-1)是在活化的T细胞表面上表达的共同受体,其介导免疫抑制。PD-1与其配体之一,程序性细胞死亡配体1(PD-L1)或程序性细胞死亡配体2(PD-L2)的结合导致细胞毒性T细胞应答的抑制。肿瘤微环境中PD-L1表达的增加有助于逃避免疫监视机制(T细胞诱导的抗肿瘤活性)。相反,阻断这种相互作用导致具有抗肿瘤活性的T细胞应答增强。

[0007] 已经显示阻断PD-1/PD-L1 T细胞检查点通路是刺激免疫应答的有效且耐受良好的方法,并且已经在NSCLC患者中实现了显著的客观反应(Topalian等人2012,N.Engl.J.Med.366:2443-54;Borghaei等人2015,N.Engl.J.Med.373:1627-39;Brahmer等

人2015,N.Engl.J.Med.373:123-35;Herbst等人2016,Lancet 387:1540-50;Fehrenbacher等人2016,Lancet 387:1837-46;Rittmeyer等人2017,Lancet 389:255-65;Reck等人2016;N.Engl.J.Med.375:1823-33;Roach等人2016,App.l Immunohistochem.Mol.Morphol.24:392-7;Socinski等人2016,Ann.Oncol.27Suppl 6:LBA7_PR)。

发明概述

[0008] 根据某些实施方案,本发明提供了治疗或改善肺癌的至少一种症状或指征、抑制肺癌的生长和/或增加受试者生存的方法。根据该方面的方法包括向有此需要的受试者施用一个或多个剂量的治疗有效量的特异性结合程序性死亡1(PD-1)的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌。在一个实施方案中,受试者患有晚期复发性或转移性肺癌。在一个实施方案中,受试者患有鳞状非小细胞肺癌。在一个实施方案中,受试者患有非鳞状非小细胞肺癌。在某些实施方案中,受试者患有肺癌,其中肿瘤在<50%的肿瘤细胞中表达程序性死亡配体1(PD-L1)。在某些实施方案中,受试者患有肺癌(例如,非小细胞肺癌),其中肿瘤在<50%、≤45%、≤40%、≤30%、≤20%、≤10%、≤5%、≤2%、≤1%或约0%的肿瘤细胞中表达PD-L1。在某些其他实施方案中,受试者患有肺癌,其中肿瘤在≥50%的肿瘤细胞中表达PD-L1。在某些实施方案中,受试者患有肺癌(例如,非小细胞肺癌),其中肿瘤在≥50%、≥60%、≥70%、≥80%或≥90%的肿瘤细胞中表达PD-L1。在某些实施方案中,受试者已经用用于肺癌的治疗(抗肿瘤疗法,例如化疗)治疗。在某些实施方案中,该方法包括向有此需要的受试者施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体,其中每个剂量包含20mg至1500mg的抗PD-1抗体,并且其中每个剂量在前一剂量之后的1周、2周、3周或4周施用。在某些实施方案中,方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的抗PD-1抗体,任选地与化疗或CTLA-4抑制剂(例如,抗-CTLA-4抗体,如易普利姆玛(ipilimumab))组合。在一个实施方案中,化疗包括基于铂的化疗剂(例如,培美曲塞(pemtrexed)、顺铂、吉西他滨或其组合)。在一个实施方案中,抗PD-1抗体是REGN2810。

[0009] 根据某些实施方案,本发明包括治疗癌症的方法,所述方法包括选择患有肺癌的受试者和施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体,其中所述施用导致抑制受试者的肿瘤生长、增加总体生存和/或增加无进展生存。

[0010] 在本发明的某些实施方案中,提供了用于治疗或改善受试者中癌症的至少一种症状或指征或抑制癌症生长的方法。在本发明的某些实施方案中,提供了延迟肿瘤生长或预防肿瘤复发的方法。在本发明的某些实施方案中,提供了用于增加患有癌症的患者的总体生存或无进展生存的方法。根据本发明该方面的方法包括依次施用一个或多个剂量的治疗有效量的特异性结合PD-1的抗体或其抗原结合片段。在一个实施方案中,抗PD-1抗体与化疗组合施用。在一个实施方案中,抗PD-1抗体与CTLA-4抑制剂(例如,抗-CTLA-4抗体,例如易普利姆玛)组合施用。在某些实施方案中,癌症或肿瘤是实体肿瘤或恶性肿瘤。在某些实施方案中,实体肿瘤选自结肠直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、脑癌、宫颈癌、膀胱癌、肛门癌、子宫癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、子宫内膜癌、骨癌、睾丸癌、皮肤癌、肾癌、胃癌、食管癌、头颈癌、唾液腺癌和骨髓瘤。

[0011] 在某些实施方案中,该方法包括向患有晚期或转移性癌症(例如,晚期非小细胞肺癌)的患者施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体,其中患者中的肿瘤组织在≤1%、≤2%、≤5%、≤10%、≤20%、≤30%、≤40%、≤45%或<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1。在某些实施

方案中,该方法包括向患有癌症(例如,晚期或转移性肺癌)的患者施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体,其中患者中的肿瘤组织在≥50%、≥60%、≥70%、≥80%或≥90%的肿瘤细胞中表达PD-L1。

[0012] 在某些实施方案中,抗PD-1抗体作为“一线”治疗施用于患有癌症的患者,其中患者未曾接受先前的针对癌症的全身治疗。在某些实施方案中,抗PD-1抗体作为“二线”治疗施用于患有癌症的患者(例如,转移性癌症),其中患者先前已经用疗法进行治疗,包括但不限于抗PD-1抗体(例如,纳武单抗(nivolumab)或派姆单抗(pembrolizumab))、CTLA-4抑制剂(例如,抗CTLA-4抗体)、化疗、手术和/或放射。

[0013] 在某些实施方案中,每个剂量抗PD-1抗体包含0.1-20mg/kg受试者体重。在某些实施方案中,每个剂量的抗PD-1抗体包含0.3、1、3、5或10mg/kg受试者体重。在某些实施方案中,每个剂量的抗PD-1抗体包含20-1500mg。在一个实施方案中,每个剂量的抗PD-1抗体包含约200mg。在一个实施方案中,每个剂量的抗PD-1抗体包含约250mg。在一个实施方案中,每个剂量的抗PD-1抗体包含约350mg。在一个实施方案中,每个剂量的抗PD-1抗体包含约1000mg或约1050mg。

[0014] 在某些实施方案中,本发明的方法包括在化疗之前、同时或之后施用治疗有效量的抗PD-1抗体。在一个实施方案中,本发明的方法包括在一个剂量的化疗之前施用抗PD-1抗体。

[0015] 在某些实施方案中,本发明的方法包括施用一个或多个治疗剂量的各抗PD-1抗体,其中每个剂量在前一剂量之后的0.5-12周施用。在一个实施方案中,每个剂量在前一剂量之后的1周施用。在一个实施方案中,每个剂量在前一剂量之后的2周施用。在一个实施方案中,每个剂量在前一剂量之后的3周施用。

[0016] 在某些实施方案中,一个或多个剂量的抗PD-1抗体和任选的第二治疗剂(例如化疗剂)包含在治疗周期中。根据本发明该方面的方法包括向有此需要的受试者施用至少一个治疗周期,其中所述至少一个治疗周期包含一个或多个剂量的抗PD-1抗体。在某些实施方案中,至少一个治疗周期还包含一个或多个剂量的化疗剂(例如,基于铂的化疗剂,如吉西他滨、培美曲塞、顺铂)。

[0017] 在某些实施方案中,抗PD-1抗体与另外的治疗剂或疗法(例如,抗CTLA-4抗体,或本文公开的任何活性剂或疗法)组合施用。

[0018] 在某些实施方案中,所述治疗产生一种或多种治疗效果,所述治疗效果选自肿瘤消退、肿瘤转移的远位效应抑制、随时间的转移病变的减小、化疗剂或细胞毒性剂的使用减少、肿瘤负荷的减轻、无进展生存的增加、总体生存的增加、完全反应、部分反应和疾病稳定。

[0019] 根据某些实施方案,抗PD-1抗体或抗原结合蛋白包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的重链互补决定区(HCDR),以及含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的轻链CDR。可用于本发明方法的一种这样类型的抗原结合蛋白是抗PD-1抗体如REGN2810(也称为cemiplimab)。

[0020] 在某些实施方案中,本发明提供抗PD-1抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗或抑制受试者(包括人)的癌症生长的药物中的用途。在某些实施方案中,癌症是肺癌。在某些实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌。在某些实施方案中,癌症是结肠直肠癌、卵巢癌、前列腺

癌、乳腺癌、脑癌、宫颈癌、膀胱癌、肛门癌、子宫癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、子宫内膜癌、骨癌、睾丸癌、皮肤癌、肾癌、胃癌、食管癌、头颈癌、唾液腺癌或骨髓瘤。

[0021] 通过阅读随后的详细描述,本发明的其他实施方案将变得显而易见。

附图说明

[0022] 图1显示研究设计,包括在植入MC38肿瘤的小鼠中给药抗PD-1抗体和放射(XRT)(本文实施例1中描述的研究)。

[0023] 图2显示在本文实施例1中描述的研究中,用同种型对照抗体(●)、抗PD-1抗体(■)、同种型对照+放射(XRT)(▲)或抗PD-1抗体+XRT(▼)处理的小鼠中的平均肿瘤生长。

[0024] 图3显示在本文实施例1中描述的研究中,用同种型对照抗体(●)、抗PD-1抗体(■)、同种型对照+放射(XRT)(▲)或抗PD-1抗体+XRT(▼)处理的小鼠的总体生存。

[0025] 图4显示研究设计,包括在植入B16F10.9肿瘤的小鼠中给药抗PD-1抗体和放射(XRT)(本文实施例2中描述的研究)。

[0026] 图5显示在本文实施例2中描述的研究中,用同种型对照抗体(●)、抗PD-1抗体(■)、同种型对照+放射(XRT)(◆)或抗PD-1抗体+XRT(○)处理的小鼠中的平均肿瘤生长。

[0027] 图6显示在本文实施例2中描述的研究中,用同种型对照抗体(●)、抗PD-1抗体(■)、同种型对照+放射(XRT)(◆)或抗PD-1抗体+XRT(○)处理的小鼠中的总体生存。

[0028] 图7显示研究设计,包括在植入MC38肿瘤的小鼠中给药抗PD-1抗体和放射(XRT)(本文实施例4中描述的研究)

[0029] 图8显示在本文实施例4中描述的研究中,用同种型对照抗体(●)、抗PD-1抗体(■)、同种型对照+放射(XRT)(▲)或抗PD-1抗体+XRT(▼)处理的小鼠中的平均原发性肿瘤生长。

[0030] 图9显示在本文实施例4中描述的研究中,用同种型对照抗体(●)、抗PD-1抗体(■)、同种型对照+放射(XRT)(▲)或抗PD-1抗体+XRT(▼)处理的小鼠中的总体生存。

[0031] 图10显示在本文实施例4中描述的研究中,用同种型对照抗体(●)、抗PD-1抗体(■)、同种型对照+放射(XRT)(▲)或抗PD-1抗体+XRT(▼)处理的小鼠中的继发肿瘤生长。

[0032] 图11显示研究设计,包括在植入MC38肿瘤的小鼠中给药抗PD-1抗体、抗GITR抗体和放射(XRT)(本文实施例5中描述的研究)。

[0033] 图12显示在本文实施例5中描述的研究中,用同种型对照抗体(●)、抗PD-1抗体(■)、抗GITR抗体(▲)、抗PD-1抗体和抗GITR抗体的组合(▼)、同种型对照+放射(XRT)(◆)、抗PD-1抗体+XRT(○)、抗GITR抗体+XRT(□)、或抗PD-1抗体、抗-GITR抗体+XRT的组合(△)处理的小鼠中的平均肿瘤生长。

[0034] 图13显示在本文实施例5中描述的研究中,用同种型对照抗体(●)、抗PD-1抗体(■)、抗GITR抗体(▲)、抗PD-1抗体和抗GITR抗体的组合(▼)、同种型对照+放射(XRT)(◆)、抗PD-1抗体+XRT(○)、抗GITR抗体+XRT(□)、或抗PD-1抗体、抗-GITR抗体+XRT的组合(△)处理的小鼠中的总体生存。

[0035] 图14A显示基底细胞癌(BCC)患者中肺转移的射线图像,在基线(左侧)和第24周(右侧)用箭头指示BCC。

[0036] 图14B显示皮肤鳞状细胞癌(CSCC)患者中颈部团块的射线图像,在基线(左侧)和

第16周(右侧)。

详细描述

[0037] 在描述本发明之前,应理解本发明不限于所述的特定方法和实验条件,因为这些方法和条件可以变化。还应理解,本文使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,而不是限制性的,因为本发明的范围仅受所附权利要求的限制。

[0038] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。如本文所用,术语"约",当用于提及具体列举的数值时,意指该值可以与所述值相差不多于1%。例如,如本文所用,表述"约100"包括99和101以及它们之间的所有值(例如,99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0039] 尽管与本文描述的那些类似或等同的任何方法和材料可用于实施本发明,但现在描述优选的方法和材料。本文提及的所有出版物均通过引用以其整体并入本文用于描述。

治疗或抑制癌症生长的方法

[0040] 本发明包括用于治疗、改善或减轻受试者中癌症的至少一种症状或指征的严重性或抑制癌症生长的方法。根据本发明该方面的方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的特异性结合PD-1的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,抗PD-1抗体与抗肿瘤疗法(本文其他地方描述)组合施用。如本文所用,术语"治疗(treat)"、"治疗(treating)"等意指减轻症状、暂时或永久消除症状的原因、延迟或抑制肿瘤生长、减少肿瘤细胞负荷或肿瘤负担、促进肿瘤消退、引起肿瘤缩小、坏死和/或消失、防止肿瘤复发、预防或抑制转移、抑制转移性肿瘤生长、和/或增加受试者的生存期。

[0041] 如本文所用,表述"有此需要的受试者"是指表现出一种或多种癌症症状或指征和/或已被诊断患有癌症(包括实体肿瘤)的人或非人哺乳动物,以及需要针对其治疗的人或非人哺乳动物。在许多实施方案中,术语"受试者"可与术语"患者"互换使用。例如,人受试者可被诊断患有原发性或转移性肿瘤和/或具有一种或多种症状或指征,包括但不限于不明原因的体重减轻、全身无力、持续疲劳、食欲不振、发热、夜晚出汗、骨痛、呼吸短促、腹部肿胀、胸痛/压力、脾脏肿大、癌症相关生物标志物(如CA125)水平升高。该表述包括患有原发或已确定肿瘤的受试者。在具体的实施方案中,该表述包括患有和/或需要治疗实体肿瘤的人受试者,例如结肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、皮肤癌、肝癌、骨癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、头颈癌和脑癌。在某些优选的实施方案中,该表述包括患有和/或需要治疗肺癌的人受试者,包括非小细胞肺癌。在一个优选的实施方案中,该表述包括患有和/或需要治疗晚期复发性或转移性非小细胞肺癌的患者。在另一个优选的实施方案中,该表述包括患有和/或需要治疗鳞状或非鳞状非小细胞肺癌的患者。该术语包括患有原发性或转移性肿瘤(晚期恶性肿瘤)的受试者。在某些实施方案中,表述"有此需要的受试者"包括患有实体肿瘤的患者,所述实体肿瘤对先前疗法(例如,用抗癌剂治疗)具有抗性或难治性或不能充分控制。例如,该表述包括已经用一种或多种先前疗法治疗的受试者,如已用化疗(例如卡铂或多西紫杉醇)治疗的受试者。在某些实施方案中,表述"有此需要的受试者"包括患有实体肿瘤的患者,所述患者已经用一种或多种先前疗法治疗但随后复发或转移。例如,这样的患者可用本发明的方法治疗,所述患者患有实体肿瘤,可能已接受一种或多种抗癌剂治疗,导致肿瘤消退;然而,随后复发对一种或多种抗癌剂具有抗性的癌症(例如,化疗抗性癌症)。该表述还包括患有实体肿瘤的受试者,例如,由于毒副作用,常规抗癌疗法是不可取的。例

如,该表述包括已经接受一个或多个周期具有毒副作用的化疗的患者。

[0042] 在某些实施方案中,本发明的方法可用于治疗显示一种或多种癌症相关生物标志物[例如,程序性死亡配体1(PD-L1)、CA125、CA19-9、前列腺特异性抗原(PSA)、乳酸脱氢酶、KIT、癌胚抗原、表皮生长因子受体(EGFR)、ALK基因重排]水平升高的患者。例如,本发明的方法包括向肿瘤组织中PD-L1水平升高的患者施用治疗有效量的抗PD-1抗体。在某些实施方案中,本发明的方法包括向患有肺癌的患者施用治疗有效量的抗PD-1抗体,其中患者中的肿瘤组织在<50%、≤45%、≤40%、≤30%、≤20%、≤10%、≤5%、≤2%或≤1%的肿瘤细胞中表达PD-L1。在某些实施方案中,本发明的方法包括向患有肺癌的患者施用治疗有效量的抗PD-1抗体,其中患者中的肿瘤组织在≥50%、≥60%、≥70%、≥80%或≥90%的肿瘤细胞中表达≥PD-L1。

[0043] 在某些实施方案中,本发明的方法用于患有实体肿瘤的受试者。术语“肿瘤”、“癌症”和“恶性肿瘤”在本文中可互换使用。

[0044] 如本文所用,术语“实体肿瘤”是指通常不包含囊肿或液体区域的异常组织块。实体肿瘤可以是良性的(不是癌症)或恶性的(癌症)。出于本发明的目的,术语“实体肿瘤”是指恶性实体肿瘤。该术语包括以形成其的细胞类型命名的不同类型的实体肿瘤,即,肉瘤、癌和淋巴瘤。但是,该术语不包括白血病。在各种实施方案中,术语“实体肿瘤”包括源自结缔组织或支持组织(例如,骨或肌肉)的癌症(称为肉瘤)、源自身体腺细胞和在身体组织排成一行的上皮细胞的癌症(称为癌)和淋巴器官如淋巴结、脾脏和胸腺的癌症(称为淋巴瘤)。淋巴细胞几乎存在于身体的所有组织中,因此,淋巴瘤可在多种器官中发生。在某些实施方案中,术语“实体肿瘤”包括癌症,包括但不限于结肠直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、脑癌、宫颈癌、膀胱癌、肛门癌、子宫癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、子宫内膜癌、骨癌、睾丸癌、皮肤癌、肾癌、胃癌、食管癌、头颈癌、唾液腺癌和骨髓瘤。在某些实施方案中,术语“实体肿瘤”包括癌症,包括但不限于肝细胞癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、基底细胞癌、乳腺癌、皮肤鳞状细胞癌、软骨肉瘤、血管肉瘤、胆管癌、软组织肉瘤、结肠直肠癌、黑色素瘤、Merkel细胞癌和多形性胶质母细胞瘤。在某些实施方案中,术语“实体肿瘤”在需要治疗的受试者中包括多于一个彼此分开定位的实体肿瘤病变,例如,2个、多于2个、多于5个、多于10个、多于15个、多于20个、或多于25个病变。在某些实施方案中,多于一个病变在同一器官中彼此远离地定位。在某些其他实施方案中,肿瘤病变可位于不同器官中。

[0045] 在某些实施方案中,本发明包括治疗或抑制癌症生长的方法,所述癌症包括但不限于结肠直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、脑癌、宫颈癌、膀胱癌、肛门癌、子宫癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、子宫内膜癌、骨癌、睾丸癌、皮肤癌、肾癌、胃癌、食管癌、头颈癌、唾液腺癌和骨髓瘤。在某些实施方案中,本发明包括治疗或抑制癌症生长的方法,所述癌症包括但不限于肝细胞癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、基底细胞癌、皮肤鳞状细胞癌、软骨肉瘤、血管肉瘤、胆管癌、软组织肉瘤、结肠直肠癌、黑色素瘤、Merkel细胞癌和多形性胶质母细胞瘤。在某些实施方案中,本发明包括治疗晚期实体肿瘤的方法,所述晚期实体肿瘤包括但不限于转移性皮肤鳞状细胞癌(CSCC)、不可切除的局部晚期CSCC、转移性结肠直肠癌、晚期或转移性肝细胞癌、晚期非小细胞肺癌、复发性多形性胶质母细胞瘤、切除(castrate)复发性前列腺癌和任何一线疗法难治性晚期实体肿瘤。根据该方面,所述方法包括施用治疗有效量的抗PD-1抗体,任选地与抗肿瘤疗法组合。抗肿瘤疗法包括但不限于

常规抗肿瘤疗法,如化疗、放射、CTLA-4抑制剂(例如抗CTLA-4抗体)和手术。其他抗肿瘤疗法在本文其他地方描述。在一个实施方案中,抗肿瘤疗法包括基于铂的化疗。在某些实施方案中,将一个或多个剂量的抗PD-1抗体施用于有此需要的受试者,其中在前一剂量之后0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周施用每个剂量。在某些实施方案中,每个剂量包含0.1-10mg/kg受试者体重(例如,0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg)。在某些其他实施方案中,每个剂量包含20-1500mg的抗PD-1抗体,例如50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、500mg、550mg、600mg、700mg、750mg、800mg、900mg、1000mg、1050mg、1200mg或1500mg抗PD-1抗体。

[0046] 在某些实施方案中,本发明包括用微卫星不稳定性(MSI)治疗癌症或抑制癌症生长的方法。如本文所用,术语“微卫星不稳定性”,也称为“MSI”,是指肿瘤细胞中微卫星重复的变化或由于DNA错配修复缺陷引起的遗传超突变性。微卫星,也称为简单序列重复,是DNA的重复序列,其包含长度为1-6个碱基对的重复单元。尽管微卫星的长度在人与人之间变化很大并且对DNA指纹有贡献,但每个个体都具有一定长度的微卫星。MSI是由于错配修复(MMR)蛋白不能修复DNA复制错误所致。MSI包含DNA多态性,其中复制错误在长度而不是序列上不同。MSI包括通过插入或缺失产生的移码突变,或超甲基化,其导致基因沉默。本领域已知微卫星不稳定性可导致结肠癌、胃癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肝胆管癌、泌尿道癌、脑癌和皮肤癌。本发明包括用MSI治疗癌症的方法,该方法包括向有此需要的患者施用治疗有效量的抗PD-1抗体,任选地与第二抗肿瘤剂组合(例如,化疗、放射疗法)。

[0047] 如本文所用,术语“化疗”是指使用化疗剂(用于抗肿瘤疗法的化合物)。该术语包括但不限于烷化剂、抗代谢物、激酶抑制剂、纺锤毒植物生物碱、细胞毒性/抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、光敏剂、抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM)、抗孕酮、雌激素受体下调剂(ERD)、雌激素受体拮抗剂、促黄体激素释放激素激动剂、抗雄激素、芳香酶抑制剂、EGFR抑制剂和VEGF抑制剂。化疗剂的实例在本文其他地方公开。在一个实施方案中,该术语是指基于铂的化疗剂(例如,吉西他滨、顺铂、卡铂、培美曲塞或其组合)。根据本领域已知的施用方案施用化疗剂。

[0048] 如本文所用,术语“放射疗法”,也称为“XRT”,意指使用电离辐射来杀死癌细胞,通常作为抗癌疗法的一部分。X线、γ射线或带电粒子(例如,质子或电子)用于产生电离辐射。放射疗法可以通过置于患者体外的机器(外部束放射疗法)、或通过置于患者体内的源(内部放射疗法或近距离放射疗法)、或通过静脉内或口服递送的全身放射性同位素(全身放射性同位素疗法)进行。可以结合基于成像的技术(如计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI))来计划和施用放射疗法,以准确地确定待施用的放射的剂量和位置。在各种实施方案中,放射疗法选自全身放射疗法、常规外部束放射疗法、立体定向放射手术、立体定向身体放射疗法、3-D适形放射疗法、强度调制放射疗法、图像引导放射疗法、螺旋断层放射疗法、近距离放射疗法和全身放射疗法。根据意图,在某些实施方案中,放射疗法是治愈性、辅助性或姑息性的。在具体的实施方案中,术语“放射疗法”是指大分割(hypofractionated)放射疗法。低分次放射疗法是指这样的放射疗法,其中放射剂量包含在2个或更多个级分中的放射疗法。在各种实施方案中,每个级分包含2-20Gy。例如,50Gy的放射剂量可以分成10个级分,每个级分包含5Gy。在某些实施方案中,2个或更多个级分在连续或相继的日子施用。在某些其他实施方案中,2分次或更多分次在2天内施用一次、在3天内施用一次、在4天

内施用一次、在5天内施用一次、在6天内施用一次、在7天内施用一次、或以其组合施用。

[0049] 根据某些实施方案,本发明包括用于治疗或延迟或抑制肿瘤生长的方法。在某些实施方案中,本发明包括促进肿瘤消退的方法。在某些实施方案中,本发明包括减少肿瘤细胞负荷或减少肿瘤负荷的方法。在某些实施方案中,本发明包括预防肿瘤复发的方法。根据本发明该方面的方法包括将治疗有效量的抗PD-1抗体与第二抗肿瘤疗法组合施用于有此需要的受试者,其中将抗体以多个剂量施用于受试者,例如,作为特定治疗剂量方案的一部分。例如,治疗给药方案可包括以约一天一次、每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每月一次、每两个月一次、每三个月一次、每四个月一次或更低的频率向受试者施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体。在某些实施方案中,一个或多个剂量的抗PD-1抗体与一个或多个剂量的第二抗肿瘤疗法组合施用,其中将一个或多个剂量的第二抗肿瘤疗法以约每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每月一次、每两个月一次、每三个月一次、每四个月一次或更低频率施用于受试者。

[0050] 在某些实施方案中,一个或多个剂量包含在治疗周期中。根据该方面的方法包括向有此需要的受试者施用至少一个治疗周期,其中所述至少一个治疗周期包含1-10个剂量的抗PD-1抗体和任选的一个或多个剂量的化疗。在某些实施方案中,向有此需要的受试者施用2-12或更多个治疗周期。

[0051] 在具体的实施方案中,本发明提供了增加抗肿瘤功效或增加肿瘤抑制的方法。根据本发明该方面的方法包括在施用第二抗肿瘤疗法(例如,化疗或抗-CTLA-4抗体)的剂量之前向患有实体肿瘤的受试者施用治疗有效量的抗PD-1抗体,其中抗PD-1抗体可以在第二抗肿瘤疗法约1天、多于1天、多于2天、多于3天、多于4天、多于5天、多于6天、多于7天、或多于8天之前施用。在某些实施方案中,与在抗PD-1抗体之前施用抗肿瘤疗法(例如,化疗)的剂量的受试者相比,所述方法提供增加的肿瘤抑制,例如,约20%、多于20%、多于30%、多于40%、多于50%、多于60%、多于70%或多于80%。在某些实施方案中,化疗包括基于铂的化疗。在某些实施方案中,第二抗肿瘤疗法包括CTLA-4抑制剂(例如,抗-CTLA-4抗体)。

[0052] 在某些实施方案中,本发明提供治疗癌症的方法,所述方法包括选择患有第一肿瘤病变和至少第二肿瘤病变的受试者,和施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体与放射疗法的组合,使得两个病变都得到治疗。在具体的实施方案中,所述方法包括对第一肿瘤病变但不对第二肿瘤病变施用放射疗法,其中施用导致两个肿瘤病变中的肿瘤消退(远位效应)。在某些实施方案中,方法包括选择患有第一肿瘤病变和至少第二肿瘤病变的受试者,和施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体与大分割放射疗法的组合,其中大分割放射疗法施用至第一病变而不是第二病变,并且其中在这样的施用后两个病变均得到治疗。在某些实施方案中,在放射疗法之前施用抗PD-1抗体。

[0053] 在某些实施方案中,本发明包括治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用一个或多个子治疗剂量的抗PD-1抗体与一种或多种抗肿瘤疗法(例如放射疗法)的组合。如本文其他地方所定义,术语“子治疗剂量”是指小于治疗剂量的剂量,其可用于降低所施用疗法的毒性。在某些实施方案中,与单独施用子治疗剂量的抗PD-1抗体相比,施用子治疗剂量的抗PD-1抗体与放射疗法的组合产生治疗性抗肿瘤功效。在某些其他实施方案中,本发明的方法包括施用治疗有效量的抗PD-1抗体与子治疗剂量的抗肿瘤疗法(如化疗

或放射)的组合。例如,治疗有效量的抗PD-1抗体可以与子治疗剂量的环磷酰胺组合施用,与任一的单一疗法相比,用于增加功效。

[0054] 在某些实施方案中,本发明包括抑制、延缓或阻止肿瘤转移或肿瘤浸润到周围器官中的方法。根据该方面的方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的抗PD-1抗体。在某些实施方案中,抗PD-1抗体与化疗组合施用。在一个实施方案中,化疗是基于铂的化疗。在一个实施方案中,在施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体之前、同时或之后施用化疗。

[0055] 在某些实施方案中,本发明的方法包括向患有晚期实体肿瘤的受试者施用治疗有效量的抗PD-1抗体。在具体的实施方案中,晚期实体肿瘤是转移性肺癌、头颈癌、肝细胞癌或乳腺癌。在某些其他实施方案中,晚期实体肿瘤是皮肤鳞状细胞癌。在某些实施方案中,晚期实体肿瘤是无痛的或侵袭性的。在某些实施方案中,受试者对先前疗法没有反应或在先前疗法(例如,用卡铂)后复发。在某些实施方案中,受试者患有对一线化疗难治性晚期实体肿瘤。在某些另外的实施方案中,本发明的方法还包括向患有晚期实体肿瘤的受试者施用另外的抗癌疗法(例如,CTLA-4抑制剂)。

[0056] 在某些实施方案中,本发明包括治疗或抑制癌症生长的方法,所述肿瘤包括但不限于结肠直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、脑癌、宫颈癌、膀胱癌、肛门癌、子宫癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、子宫内膜癌、骨癌、睾丸癌、皮肤癌、肾癌、胃癌、食管癌、头颈癌、唾液腺癌和骨髓瘤。在某些实施方案中,本发明包括治疗或抑制癌症生长的方法,所述癌症包括但不限于肝细胞癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、基底细胞癌、皮肤鳞状细胞癌、软骨肉瘤、血管肉瘤、胆管癌、软组织肉瘤、结肠直肠癌、黑色素瘤、Merkel细胞癌和多形性胶质母细胞瘤。在某些实施方案中,本发明包括治疗晚期实体肿瘤的方法,所述晚期实体肿瘤包括但不限于转移性皮肤鳞状细胞癌(CSCC)、不可切除的局部晚期CSCC、转移性结肠直肠癌、晚期或转移性肝细胞癌、晚期非小细胞肺癌、复发性多形性胶质母细胞瘤、新诊断的多形性胶质母细胞瘤、切除复发性前列腺癌和任何一线疗法难治性晚期实体肿瘤。

[0057] 根据一个方面,本发明包括治疗或抑制肿瘤生长的方法,所述方法包括:(a)选择患有皮肤鳞状细胞癌(CSCC)的患者,其中基于选自以下的属性选择患者:(i)患者患有局部晚期CSCC;(ii)患者患有转移性CSCC;(iii)肿瘤是不可切除的;(iv)患者早前用至少一种抗肿瘤疗法治疗;(v)患者患有被认为无法手术的疾病;(vi)手术和/或放射疗法禁忌;(vii)患者早前用放射治疗,肿瘤对放射有抗性或无反应;(viii)肿瘤包括紫外线诱导的DNA损伤;和(b)向有此需要的患者施用治疗有效量的抗PD-1抗体。在某些实施方案中,在前一剂量后1-12周施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体,例如,在前一剂量后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周施用。在某些实施方案中,抗PD-1抗体的每个剂量包含0.1、1、0.3、3、4、5、6、7、8、9或10mg/kg患者体重。在某些实施方案中,每个剂量包含50-500mg的抗PD-1抗体。在一个实施方案中,抗PD-1抗体是REGN2810。

[0058] 根据一个方面,本发明包括治疗肿瘤或增加患有癌症的患者的生存的方法,所述方法包括:(a)选择患有肺癌的患者,其中基于选自以下的属性选择患者:(i)患者患有非小细胞肺癌;(ii)患者中的肿瘤组织在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1;(iii)患者患有鳞状或非鳞状III期或IV期肺癌;(iv)患者未接受过之前的针对复发性肺癌的全身治疗;和(v)患者已接受过之前的抗肿瘤疗法的治疗;和(b)向患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的特异性结合PD-1的抗体或其抗原结合片段。在一个实施方案中,患者患有晚期或复发性非

小细胞肺癌,患者中的肿瘤组织在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1,并且之前未用针对肺癌的全身疗法进行治疗。在一个实施方案中,患者患有晚期或复发性非小细胞肺癌,患者中的肿瘤组织在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1,并且之前已经用针对肺癌的全身疗法进行治疗(例如,化疗)。在某些实施方案中,患者患有晚期或复发性非小细胞肺癌,并且患者中的肿瘤组织在<50%、≤45%、≤40%、≤30%、≤20%、≤10%、≤5%、≤2%或≤1%的肿瘤细胞中表达PD-L1。

[0059] 在某些实施方案中,本发明包括治疗癌症或增加患有癌症的患者的生存的方法,所述方法包括:(a)选择患有肺癌的患者,其中患者中的肿瘤组织在≥50%的肿瘤细胞中表达PD-L1;和(b)向患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的特异性结合PD-1的抗体或其抗原结合片段。在一个实施方案中,患者中的肿瘤组织在≥60%、≥70%、≥80%或≥90%的肿瘤细胞中表达PD-L1。在一个实施方案中,患者患有晚期或转移性非小细胞肺癌。在一个实施方案中,患者患有鳞状或非鳞状III期或IV期非小细胞肺癌。在一个实施方案中,患者之前未用针对肺癌的全身疗法进行治疗。

[0060] 根据一个方面,本发明包括用于治疗癌症或增加患有癌症的患者的生存的方法,所述方法包括:(a)选择患有肺癌的患者,其中所述患者具有至少一种以下属性:(i)患者患有晚期或转移性非小细胞肺癌;(ii)患者患有鳞状或非鳞状III期或IV期肺癌;(iii)患者之前未用针对肺癌的全身治疗进行治疗;和(iv)患者之前已用抗肿瘤疗法进行治疗(例如,基于铂的化疗、手术和/或放射);(b)确定肿瘤组织中PD-L1的表达;和(c)如果肿瘤组织在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1,则向患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的特异性结合PD-1的抗体或其抗原结合片段。在一个实施方案中,肿瘤组织在<50%、≤45%、≤40%、≤30%、≤20%、≤10%、≤5%、≤2%、≤1%或0%的肿瘤细胞中表达PD-L1。

[0061] 根据一个方面,本发明包括用于治疗癌症或增加患有癌症的患者的生存的方法,所述方法包括:(a)选择患有肺癌的患者,其中所述患者具有至少一种以下属性:(i)患者患有晚期或转移性非小细胞肺癌;(ii)患者患有鳞状或非鳞状III期或IV期肺癌;(iii)患者之前未用针对肺癌的全身治疗进行治疗;(iv)患者之前已经用抗肿瘤疗法进行治疗(例如,基于铂的化疗、手术和/或放射);(b)确定肿瘤组织中PD-L1的表达;(c)如果肿瘤组织在≥50%的肿瘤细胞中表达PD-L1,则向患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的特异性结合PD-1的抗体或其抗原结合片段。在一个实施方案中,肿瘤组织在≥60%、≥70%、≥80%或≥90%的肿瘤细胞中表达PD-L1。

[0062] 在某些实施方案中,在前一剂量后的1周、2周、3周或4周施用每个剂量的抗PD-1抗体,其中每个剂量包含20-1500mg的抗PD-1抗体。在一个实施方案中,每个剂量包含200、250、300、350、500、600、700、800、900、1000或1050mg的抗PD-1抗体。在一个实施方案中,抗PD-1抗体是REGN2810(cemiplimab)。

[0063] 在某些实施方案中,方法包括向患有癌症的患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的抗PD-1抗体,其中基于在小于1%的肿瘤细胞中的PD-L1表达选择患者。在某些实施方案中,患者中的肿瘤组织在小于2%、小于5%、小于10%、小于20%、小于30%、小于40%或小于50%的肿瘤细胞中表达PD-L1。在某些实施方案中,方法包括选择患有癌症的患者,其中基于在≥50%的肿瘤细胞中的PD-L1表达选择患者,并向患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的抗PD-1抗体。在某些实施方案中,通过本领域已知的任何测定法来确定肿瘤组

织中PD-L1的表达,例如,通过ELISA测定法或通过免疫组织化学(IHC)测定法,如PCT公开WO2016124558或WO2016191751或美国专利申请公开US20160305947中所述。在某些实施方案中,通过定量RNA表达来确定PD-L1的表达,例如,通过原位杂交或通过RT-PCR确定。在某些实施方案中,通过用标记的抗PD-L1抗体成像来确定PD-L1的表达,例如通过免疫-正电子发射断层扫描或iPET[参见,例如The Oncologist,12:1379(2007);Journal of Nuclear Medicine,52(8):1171(2011);2016年12月1日提交的美国临时专利申请号:62/428,672]。

[0064] 在某些实施方案中,与已经施用基于铂的化疗作为单一疗法的患者相比,施用至少一个剂量的抗PD-1抗体导致增加患者的无进展生存(PFS)或总体生存(OS)。在某些实施方案中,与施用基于铂的化疗的患者相比,PFS增加至少一个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约1年、约2年、约3年或更长时间。在某些实施方案中,与施用基于铂的化疗的患者相比,OS增加至少一个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约1年、约2年、约3年或更长时间。

[0065] 根据一个方面,本发明包括治疗或抑制肿瘤生长的方法,所述方法包括选择患有脑癌的受试者,和向有此需要的受试者施用治疗有效量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,脑癌是多形性胶质母细胞瘤。在一个实施方案中,受试者新诊断为多形性胶质母细胞瘤。在一个实施方案中,受试者≥65岁。在一个实施方案中,抗PD-1抗体作为一个或多个剂量施用,其中每个剂量在前剂量后的0.5至4周施用。在一个实施方案中,每个剂量的抗PD-1抗体包含1、3或10mg/kg受试者体重。在某些实施方案中,抗PD-1抗体与放射疗法组合施用。在一个实施方案中,放射疗法是大分割放射疗法。在一个实施方案中,以2-20个级分向受试者施用20-60Gy。在某些实施方案中,一个或多个剂量的抗PD-1抗体包含在一个或多个治疗周期中,其中每个治疗周期包含1-6个剂量的抗PD-1抗体。在一个实施方案中,至少一个治疗周期还包括放射疗法。在进一步的实施方案中,放射疗法是大分割放射疗法。在某些实施方案中,在第一治疗周期向受试者施用大分割放射疗法,其中大分割放射疗法包含2-20个级分中的20-60Gy。在一个实施方案中,在第一治疗周期中在施用抗PD-1抗体一周后,向受试者施用大分割放射疗法。在某些实施方案中,如果受试者在施用抗PD-1抗体后发生颅内水肿,本发明的方法还包括向受试者施用抗血管生成剂。在一个实施方案中,抗血管生成剂是血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂。在一个实施方案中,抗血管生成剂是血管生成素-2(Ang-2)抑制剂(例如抗-Ang-2抗体,如nesvacumab)。在某些实施方案中,VEGF抑制剂选自VEGF抑制性融合蛋白(例如,“VEGF-Trap”,如阿柏西普或其他VEGF抑制性融合蛋白,如US 7,087,411中所述)、抗VEGF抗体(例如,贝伐单抗)和VEGF受体的小分子激酶抑制剂(例如舒尼替尼、索拉非尼或帕唑帕尼)。

[0066] 根据某些实施方案,本发明的方法包括向受试者施用治疗有效量的抗PD-1抗体与另外的治疗剂或治疗方案或程序的组合。可施用另外的治疗剂或治疗方案或程序以增加抗肿瘤功效、降低一种或多种疗法的毒性作用和/或降低一种或多种疗法的剂量。在各种实施方案中,另外的治疗剂或治疗方案或程序选自例如化疗、环磷酰胺、手术、放射、癌症疫苗、程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂(例如,抗PD-L1抗体)、淋巴细胞活化基因3(LAG3)抑制剂(例如,抗LAG3抗体)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)抑制剂(例如,抗-CTLA-1a-4抗体,如易普利姆玛)、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)抑制剂(例如抗GITR抗

体)、含有T细胞免疫球蛋白和粘蛋白-3(TIM3)的抑制剂、B淋巴细胞和T淋巴细胞减毒(BTLA)抑制剂、具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT)抑制剂、CD47抑制剂、吲哚胺-2 3-双加氧酶(IDO)抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)拮抗剂[选自VEGF抑制性融合蛋白(例如,"VEGF-Trap",如阿柏西普或其他VEGF抑制性融合蛋白,如US 7,087,411中所述)、抗VEGF抗体(例如,贝伐单抗)和VEGF受体的小分子激酶抑制剂(例如舒尼替尼、索拉非尼或帕唑帕尼)]、血管生成素-2(Ang2)抑制剂、转化生长因子β(TGFβ)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂、肿瘤特异性抗原[例如,CA9、CA125、黑色素瘤相关抗原3(MAGE3)、癌胚抗原(CEA)、波形蛋白、肿瘤-M2-PK、前列腺特异性抗原(PSA)、粘蛋白-1、MART-1和CA19-9]的抗体、抗CD3/抗CD20双特异性抗体、疫苗(例如,卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin))、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、细胞毒素、化疗剂、IL-6R抑制剂、IL-4R抑制剂、IL-10抑制剂、细胞因子如IL-2、IL-7、IL-21和IL-15、T细胞疗法、抗炎药如皮质类固醇和非甾体抗炎药,以及膳食补充剂,如抗氧化剂。在某些实施方案中,抗PD-1抗体可以与疗法(包括化疗剂和手术)组合施用。如本文所用,短语"与.....组合"是指抗PD-1抗体在放射疗法和另外的治疗剂施用的同时、在其之前或之后施用于受试者。在某些实施方案中,另外的治疗剂作为与抗PD-1抗体的共同制剂施用。

[0067] 在某些实施方案中,本发明包括用于治疗大肿瘤或晚期恶性肿瘤的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用抗PD-1抗体与放射疗法和另外的治疗剂的组合,其中施用另外的治疗剂以克服调节性T细胞(Treg)介导的免疫抑制。在某些实施方案中,另外的治疗剂选自抗GITR抗体、抗LAG3抗体、环磷酰胺和GM-CSF。

[0068] 如本文所用,术语"大肿瘤"是指肿瘤的大小。其通常与较高的肿瘤负担或肿瘤负荷相关。在某些实施方案中,其与疾病的阶段相关,例如与晚期恶性肿瘤相关。在某些实施方案中,其与增加的转移概率相关。

[0069] 在某些实施方案中,本发明包括方法,所述方法包括施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体与放射疗法和子治疗剂量的环磷酰胺的组合。如本文所用,子治疗剂量的环磷酰胺(在本文中也称为"低剂量的环磷酰胺")是指环磷酰胺本身不赋予治疗效果并且优选不引起毒性的量。在本发明的上下文中被认为是"子治疗"的环磷酰胺的示例性剂量包括100mg/m2、90mg/m2、80mg/m2或更低。

[0070] 在某些实施方案中,将放射疗法施用于第一肿瘤病变,但不施用于第二肿瘤病变,其中与抗PD-1抗体组合施用导致第一和第二肿瘤病变中的肿瘤消退(异位效应)。在某些实施方案中,本发明的方法包括施用抗PD-1抗体与放射疗法的组合以产生延长的异位效应。

[0071] 在某些实施方案中,本发明的方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的抗PD-1抗体,任选地,与第二抗肿瘤疗法组合,其中组合施用导致对肿瘤生长的抑制增加。在某些实施方案中,与未治疗的受试者或施用作为单一疗法的抗体或第二抗肿瘤疗法的受试者相比,肿瘤生长被抑制至少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%或约80%。在某些实施方案中,抗PD-1抗体和/或第二抗肿瘤疗法的施用导致增加肿瘤消退、肿瘤缩小和/或消失。在某些实施方案中,与未治疗的受试者或用作为单一疗法的抗体或化疗治疗的受试者相比,抗PD-1抗体和/或化疗的施用导致肿瘤生长和发展的延迟,例如,肿瘤生长可延迟约3天、多于3天、约7天、多于7天,多于15天、多于1个月、多于3个月、多于6个月、多于1年、多于2年、或多于3年。在某些实施方案中,抗PD-1抗体与第二抗肿瘤疗法(例如,化

疗)组合施用预防受试者的肿瘤复发和/或增加生存持续时间,例如,与未治疗的受试者或施用作为单一疗法的抗体或第二抗肿瘤疗法的受试者相比,将生存持续时间增加多于15天、多于1个月、多于3个月、多于6个月、多于12个月、多于18个月、多于24个月、多于36个月、或多于48个月。在某些实施方案中,抗PD-1抗体与另外的抗肿瘤疗法组合施用可增加无进展生存或总体生存。在某些实施方案中,抗PD-1抗体与化疗组合施用增加受试者的反应和反应持续时间,例如,与未治疗的受试者或已经接受作为单一疗法的抗体或化疗的受试者相比,增加多于2%、多于3%、多于4%、多于5%、多于6%、多于7%、多于8%、多于9%、多于10%、多于20%、多于30%、多于40%或多于50%。在某些实施方案中,向患有癌症的受试者施用抗PD-1抗体和/或第二抗肿瘤疗法导致肿瘤细胞的所有证据完全消失("完全反应")。在某些实施方案中,向患有癌症的受试者施用抗PD-1抗体和/或第二抗肿瘤疗法导致肿瘤细胞或肿瘤大小减少至少30%或更多("部分反应")。在某些实施方案中,向患有癌症的受试者施用抗PD-1抗体和/或第二抗肿瘤疗法导致肿瘤细胞/病变的完全或部分消失,包括新的可测量的病变。可以通过本领域已知的任何方法测量肿瘤减少,例如X-线、正电子发射断层扫描(PET)、计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、细胞学、组织学或分子遗传分析。

[0072] 在某些实施方案中,本发明的方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的抗PD-1抗体,其中与施用"标准治疗"疗法(例如,化疗、手术或放射)的患者相比,施用抗PD-1抗体导致患者的总体生存(OS)或无进展生存(PFS)增加。在某些实施方案中,与施用基于铂的化疗的患者相比,PFS增加至少一个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约1年、约2年、约3年或更长时间。在某些实施方案中,与施用基于铂的化疗的患者相比,OS增加至少一个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约1年、约2年、约3年或更长时间。

抑制T调节细胞的方法

[0073] 根据某些方面,本发明提供了阻抑或抑制T调节(Treg)细胞的活化和/或增殖的方法。在某些实施方案中,本发明提供了抑制Treg细胞活性的方法。根据这些方面的方法包括选择患有实体肿瘤的受试者,和向所述受试者施用抗PD-1抗体或其抗原结合片段以及(i)放射疗法和(ii)糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)拮抗剂中的至少一种的组合。在某些实施方案中,所述方法包括向有此需要的受试者施用抗PD-1抗体或其抗原结合片段与放射疗法和GITR拮抗剂的组合。

[0074] 在某些实施方案中,GITR拮抗剂是抗GITR抗体或其抗原结合片段。根据本发明的某些示例性实施方案,抗GITR抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(HCVR)、轻链可变区(LCVR)和/或互补决定区(CDR),其包含如USSN 62/256,922(2015年11月18日提交)中所述的任何抗GITR抗体的氨基酸序列,其内容以其整体并入本文。可以在本发明方法的上下文中使用的其他抗GITR抗体包括例如美国专利号9228016、8709424、8591886、7812135或美国专利公开号20150368349中所述的任何抗GITR抗体。

[0075] 在某些实施方案中,本发明提供阻抑或消除Treg活性的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用抗PD-1抗体或其抗原结合片段与一个或多个剂量的放射和细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA)拮抗剂的组合。在某些实施方案中,CTLA拮抗剂是抗-CTLA抗体(例如,易普利姆玛)。

[0076] 在某些实施方案中,本发明提供阻抑或消除Treg活性的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用抗PD-1抗体或其抗原结合片段与一个或多个剂量的放射和淋巴细胞活化基因3(LAG-3)拮抗剂的组合。在某些实施方案中,LAG-3拮抗剂是抗LAG-3抗体。可以在本发明方法的上下文中使用的抗LAG-3抗体公开在USSN 62/239,524(2015年10月9日提交)中,其内容以其整体并入本文。

[0077] 在某些实施方案中,本发明提供阻抑或消除Treg活性的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用抗PD-1抗体或其抗原结合片段与一个或多个剂量的放射和环磷酰胺的组合。

[0078] 在一个方面,本发明的方法包括向患有实体肿瘤的受试者施用抗PD-1抗体与放射疗法和另外的治疗剂的组合,所述另外的治疗剂选自GITR拮抗剂、抗LAG-3抗体和环磷酰胺,其中施用产生选自以下的作用:抑制肿瘤生长、减小肿瘤大小、延迟肿瘤生长、抑制肿瘤转移、减少随时间推移的转移病变、减少化疗剂或细胞毒性剂的使用、增加生存、完全反应、部分反应和疾病稳定。在某些实施方案中,施用导致降低受试者的肿瘤负荷。在某些实施方案中,受试者患有大肿瘤。如本文其他地方所定义,术语"大肿瘤"是指肿瘤的大小并且与肿瘤负荷的增加和转移发生概率的增加相关。在某些实施方案中,该术语是指晚期恶性肿瘤。

抗PD-1抗体及其抗原结合片段

[0079] 根据本发明的某些示例性实施方案,这些方法包括施用治疗有效量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段。如本文所用,术语"抗体"包括包含四条多肽链(由二硫键相互连接的两条重链(H)和两条轻链(L))的免疫球蛋白分子以及其多聚体(例如,IgM)。在常见抗体中,每条重链包含重链可变区(本文中缩写为HCVR或V_H)和重链恒定区。重链恒定区包含三个结构域:C_H1、C_H2和C_H3。每条轻链包含轻链可变结构域(本文中缩写为LCVR或V_L)和轻链恒定区。轻链恒定结构域包含一个结构域(C_L1)。V_H区和V_L区可以进一步再划分为超变区,名为互补性决定区(CDR),其间插有更保守的区域,名为构架区(FR)。每个V_H和V_L由从氨基端至羧基端按以下顺序:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4排列的三个CDR和四个FR的组成。在本发明的不同实施方案中,抗IL-4R抗体(或其抗原结合部分)的FR可以与人种系序列相同,或可以经天然或人工修饰。可以基于并排分析两个或更多个CDR定义氨基酸共有序列。

[0080] 如本文所用,术语"抗体"还包括完整抗体分子的抗原结合片段。如本文所用,术语抗体的"抗原结合部分"、抗体的"抗原结合片段"等包括特异性结合抗原以形成复合物的任何天然存在的、酶促可获得的、合成性或基因修饰的多肽或糖蛋白。可以使用任何合适的标准技术如蛋白酶解消化或涉及操作并表达编码抗体可变结构域和任选地抗体恒定结构域的DNA的重组基因工程技术,例如,从完整抗体分子衍生抗体的抗原结合片段。这类DNA是已知的和/或从例如商业来源、DNA文库(包括例如,噬菌体抗体文库)轻易获得或可以合成。可以对所述DNA测序并化学地或通过使用分子生物学技术操作,例如以将一个或多个可变结构域和/或恒定结构域排列成合适布局,或以引入密码子、产生半胱氨酸残基、修饰、添加或缺失氨基酸等。

[0081] 抗原结合片段的非限制性例子包括:(i)Fab片段;(ii)$F(ab')_2$片段;(iii)Fd片段;(iv)Fv片段;(v)单链Fv(scFv)分子;(vi)dAb片段;和(vii)由模拟抗体高变区的氨基酸残基组成的最小识别单位(例如,独立的互补性决定区(CDR)如CDR3肽)或受约束的FR3-CDR3-FR4肽。如本文所用,表述"抗原结合片段"内部也涵盖其他改造分子,如结构域特异性

抗体、单结构域抗体、结构域缺失抗体、嵌合抗体、CDR移植抗体、双体抗体、三体抗体、四体抗体、微型抗体、纳米体(例如单价纳米体、双价纳米体等)、小模块免疫药物(SMIP)和鲨鱼可变IgNAR域。

[0082] 抗体的抗原结合片段一般将包含至少一个可变结构域。可变结构域可以具有任何尺寸或氨基酸组成并且通常将包含与一个或多个构架序列毗邻或符合可读框的至少一个CDR。在具有与V_L结构域缔合的V_H结构域的抗原结合片段中,V_H和V_L结构域可以按任何合适的排列彼此相对设置。例如,可变区可以是二聚体并含有V_H-V_H、V_H-V_L或V_L-V_L二聚体。可选地,抗体的抗原结合片段可以含有单体型V_H或V_L结构域。

[0083] 在某些实施方案中,抗体的抗原结合片段可以含有与至少一个恒定结构域共价连接的至少一个可变结构域。可以在本发明抗体的抗原结合片段内部发现的可变结构域和恒定结构域的非限制、示例性布局包括:(i)V_H-C_H1;(ii)V_H-C_H2;(iii)V_H-C_H3;(iv)V_H-C_H1-C_H2;(v)V_H-C_H1-C_H2-C_H3;(vi)V_H-C_H2-C_H3;(vii)V_H-C_L;(viii)V_L-C_H1;(ix)V_L-C_H2;(x)V_L-C_H3;(xi)V_L-C_H1-C_H2;(xii)V_L-C_H1-C_H2-C_H3;(xiii)V_L-C_H2-C_H3;和(xiv)V_L-C_L。在可变结构域和恒定结构域的任何布局中,包括上文所列的任何示例性布局,可变结构域和恒定结构域可以彼此直接连接或可以由完整或部分的铰链区或接头区连接。铰链区可以由在单个多肽分子中相邻可变结构域和/或恒定结构域之间产生柔性连接或半柔性连接的至少2个(例如,5个、10个、15个、20个、40个、60个或更多个)氨基酸组成。另外,本发明抗体的抗原结合片段可以包含具有上文所列的任何可变结构域和恒定结构域布局的彼此和/或与一个或多个单体型V_H或V_L结构域(例如,通过二硫键)处于非共价缔合的同型二聚体或异二聚体(或其他多聚体)。

[0084] 如本文所用,术语“抗体”还包括多特异性(例如,双特异性)抗体。多特异性抗体或抗体的抗原结合片段一般将包含至少两个不同的可变结构域,其中每个可变结构域能够与独立的抗原或与相同抗原上的不同表位特异性结合。可以使用本领域可获得的常规技术,改造任何多特异性抗体形式用于本发明的抗体或本发明抗体的抗原结合片段中。例如,本发明包括这样的方法,所述方法包括使用双特异性抗体,其中免疫球蛋白的一条臂对PD-1或其片段特异,并且免疫球蛋白的另一条臂对第二治疗靶特异或与治疗性部分缀合。可以在本发明背景下使用的示例性双特异性形式包括而不限于例如基于scFv或双体抗体的双特异性形式、IgG-scFv融合物、双可变结构域(DVD)-Ig、四源杂交瘤(Quadroma)、杵臼、共同轻链(例如,具有杵臼的共同轻链等)、CrossMab、CrossFab、(SEED)体、亮氨酸拉链,Duobody,IgG1/IgG2,双重功能Fab(DAF)-IgG和Mab^2双特异性形式(关于前述形式的综述,见例如Klein等人,2012,mAbs 4:6,1-11,和其中引用的参考文献)。也可以使用肽/核酸缀合,构建双特异性抗体,例如,其中具有正交化学反应性的非天然氨基酸用来产生位点特异性抗体-寡核苷酸缀合物,后者接着自装配成组成、价态和几何形状确定的多聚体复合体。(参见,例如Kazane例如,J.Am.Chem.Soc.[Epub:Dec.4,2012])。

[0085] 在本发明方法中使用的抗体可以是人抗体。如本文所用,术语“人抗体”意在包括具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。然而,本发明的人抗体可以包括,例如在CDR和尤其CDR3中包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变导入的突变)。然而,如本文所用,术语“人抗体”不意在包括其中已经将来自另一个哺乳动物物种(如小鼠)的种系的CDR序列移

植到人构架序列上的抗体。

[0086] 在本发明方法中使用的抗体可以是重组人抗体。如本文所用,术语“重组人抗体”意在包括通过重组手段制备、表达、产生或分离的全部人抗体,如使用转染至宿主细胞(在下文进一步描述)中的重组表达载体表达的抗体、从重组人抗体组合文库(在下文进一步描述)分离的抗体、从相对于人免疫球蛋白基因而言转基因的动物(例如,小鼠)分离的抗体[见例如,Taylor等人,(1992)Nucl.Acids Res.20:6287-6295]或通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的任何其他手段制备、表达、产生或分离的抗体。此类重组人抗体具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。然而,在某些实施方案中,此类重组人抗体经历体外诱变(或者,使用相对于人Ig序列为转基因的动物时,经历体内体细胞诱变)并且因此,尽管衍生自人种系V_H和V_L序列并且与之相关,重组抗体的V_H和V_L区的氨基酸序列是可能在体内人抗体种系库内部不天然存在的序列。

[0087] 根据某些实施方案,在本发明方法中使用的抗体特异性结合PD-1。术语“特异性结合”等意指抗体或其抗原结合片段与生理条件下相对稳定的抗原形成复合物。用于确定抗体是否与抗原特异性结合的方法是本领域熟知的并且例如包括平衡透析法、表面等离振子共振等。例如,如本发明背景下所用,“特异性结合”PD-1的抗体包括如表面等离振子共振测定法中测量,以小于约500nM、小于约300nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约90nM、小于约80nM、小于约70nM、小于约60nM、小于约50nM、小于约40nM、小于约30nM、小于约20nM、小于约10nM、小于约5nM、小于约4nM、小于约3nM、小于约2nM、小于约1nM或少于约0.5nM的K_D结合PD-1或其部分的抗体。然而,特异性结合人PD-1的分离的抗体可以对来自其他(非人)物种的其他抗原(如PD-1分子)具有交叉反应性。

[0088] 根据本发明的某些示例性实施方案,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(HCVR)、轻链可变区(LCVR)和/或互补决定区(CDR),其包含美国专利公开号20150203579(在本文中以其整体引用)中所述的任何抗PD-1抗体的氨基酸序列。在某些示例性实施方案中,可以在本发明方法中使用的抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含包含重链可变区(HCVR)的重链互补决定区(HCDR)和轻链可变区(LCVR)的轻链互补决定区(LCDR),所述重链可变区包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列,所述轻链链可变区包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。根据某些实施方案,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含三个HCDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和三个LCDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中HCDR1包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;HCDR2包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;HCDR3包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;LCDR1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;并且LCDR3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在另外的其他实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1的HCVR和包含SEQ ID NO:2的LCVR。在某些实施方案中,本发明的方法包括抗PD-1抗体的用途,其中抗体包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链。包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链的示例性抗体是全人抗PD-1抗体,称作REGN2810(也已知为cemiplimab)。根据某些示例性实施方案,本发明的方法包括REGN2810或其生物等同物的用途。如本文所用,术语“生物等同物”指这样的抗PD-1抗体或PD-1-结合蛋白或其片段,其是当相似实验条件下按相同摩尔剂量单剂或多个剂量施用时其吸收速率和/或程度不显示与REGN2810有显著差异的药物等同物或药物备选物。在本发明背景下,该术语指与PD-1结合

的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白与REGN2810在其安全性、纯度和/或效价方面不具有临床意义的差异。

[0089] 可以在本发明方法中使用的其他抗PD-1抗体例如包括在本领域所指为并称作纳武单抗(nivolumab)(US 8008449)的抗体、派姆单抗(pembrolizumab)(US专利号8354509)、MEDI0608(US专利号8609089)、pidilizumab(US专利号8686119)或如US专利号6808710、7488802、8168757、8354509、8779105或8900587中所述任何抗PD-1抗体。

[0090] 在本发明方法中使用的抗PD-1抗体可以具有pH依赖性结合特征。例如,与中性pH相比,用于本发明方法中的抗PD-1抗体可以在酸性pH显示与PD-1的结合减少。可选地,与中性pH相比,本发明的抗PD-1抗体可以在酸性pH显示与其抗原的结合增强。表述“酸性pH”包括小于约6.2,例如,约6.0、5.95、5.9、5.85、5.8、5.75、5.7、5.65、5.6、5.55、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0或更小的pH值。如本文所用,表述“中性pH”意指约7.0至约7.4的pH。表述“中性pH”包括约7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35和7.4的pH值。

[0091] 在某些情况下,就抗体与PD-1在酸性pH结合的K_D值与抗体与PD-1在中性pH结合的K_D值的比率而言表述“与中性pH相比,在酸性pH与PD-1结合减少”。例如,出于本发明的目的,如果抗体或其抗原结合片段显示约3.0或更大的的酸性/中性K_D比率,则抗体或其抗原结合片段可以称作“与中性pH相比,在酸性pH与PD-1结合减少”。在某些示例性实施方案中,本发明抗体或抗原结合片段的酸性/中性K_D比率可以是约3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、100.0或更大。

[0092] 可以例如,通过与中性pH相比,在酸性pH下与特定抗原结合减少(或增强)而筛选抗体群体,获得具有pH依赖性结合特征的抗体。另外,在氨基酸水平修饰抗原结合结构域可以产生具有pH依赖性特征的抗体。例如,通过将抗体的一个或多个氨基酸(例如,CDR内部)置换为组氨酸残基,可以获得相对于中性pH,在酸性pH时抗原结合作用减少的抗原结合结构域。如本文所用,表述“酸性pH”意指6.0或更小的pH。

组合疗法

[0093] 根据某些实施方案,本发明的方法包括向受试者施用另外的抗肿瘤疗法与抗PD-1抗体的组合。在某些实施方案中,本发明的方法包括施用放射疗法或化疗与抗PD-1抗体的组合,用于治疗癌症的增加或协同活性。如本文所用,表述“与.....组合”是指在抗PD-1抗体之前、之后或同时施用另外的抗肿瘤疗法。术语“与.....组合”还包括相继或伴随施用抗PD-1抗体和另外的抗肿瘤疗法。例如,当在另外的抗肿瘤疗法“之前”施用时,抗PD-1抗体可以在另外的疗法施用之前大于150小时、约150小时、约100小时、约72小时、约60小时、约48小时、约36小时、约24小时、约12小时、约10小时、约8小时、约6小时、约4小时、约2小时、约1小时、或约30分钟、约15分钟或约10分钟施用。当在另外的抗肿瘤疗法之后施用时,抗PD-1抗体可以在另外的抗肿瘤疗法施用之后约10分钟、约15分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约4小时、约6小时、约8小时、约10小时、约12小时、约24小时、约36小时、约48小时、约60小时、约72小时或多于72小时施用。与另外的抗肿瘤疗法“同时”施用意味着抗PD-1抗体在另外的抗肿瘤疗法施用少于10分钟以内(之前、之后或同时)施用于受试者。

[0094] 在某些实施方案中,本发明的方法包括施用另外的治疗剂,其中另外的治疗剂是

抗癌药物。如本文所用,“抗癌药物”是指可用于治疗癌症的任何活性剂,包括但不限于细胞毒素和活性剂如抗代谢物、烷化剂、蒽环类药物、抗生素、抗有丝分裂剂、甲基苄肼、羟基脲、天冬酰胺酶、皮质类固醇、mytotane(O,P'-(DDD))、生物制剂(例如,抗体和干扰素)和放射性试剂。如本文所用,“细胞毒素或细胞毒性剂”也指化疗剂并且是指对细胞有害的任何试剂。实例包括但不限于Taxol®(紫杉醇)、替莫唑胺、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米塞、顺铂、丝裂霉素、依托泊苷、天莨菪碱(tenoposide)、长春新碱、长春花碱(vinbiastine)、秋水仙碱、多柔比星、柔红霉素、二羟基蒽二酮、米托蒽醌、光辉霉素、放线菌素D、1-脱氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔和嘌呤霉素及其类似物或同系物。

[0095] 在某些实施方案中,本发明的方法包括施用另外的治疗剂或治疗方案或程序,其选自手术、放射、程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂(例如,美国专利公开2015/0203580中公开的抗PD-L1抗体或阿特朱单抗)、淋巴细胞活化基因3(LAG-3)抑制剂(例如,抗LAG-3抗体)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)抑制剂(例如,抗-CTLA-4抗体,如易普利姆玛)、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)抑制剂(例如,抗GITR抗体)、含有T细胞免疫球蛋白和粘蛋白-3(TIM3)抑制剂、B淋巴细胞和T淋巴细胞减毒(BTLA)抑制剂、具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT)抑制剂、CD47抑制剂、其他T细胞共抑制剂或配体的拮抗剂(例如,CD-28、2B4、LY108、LAIR1、ICOS、CD160或VISTA的抗体)、CD20抑制剂(例如,抗CD20抗体、或双特异性CD3/CD20抗体)、吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)拮抗剂[例如,“VEGF-Trap”,如阿柏西普或US7,087,411中所述的其他VEGF抑制性融合蛋白、或抗VEGF抗体或其抗原结合片段(例如贝伐单抗或雷珠单抗)或VEGF受体的小分子激酶抑制剂(例如舒尼替尼、索拉非尼或帕唑帕尼)]、血管生成素2(Ang2)抑制剂(如nesvacumab)、转化生长因子β(TGFβ)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂(如厄洛替尼、西妥昔单抗)、共刺激受体激动剂(例如,糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白的激动剂)、肿瘤特异性抗原[例如,CA9、CA125、黑色素瘤相关抗原3(MAGE3)、癌胚抗原(CEA)、波形蛋白、肿瘤-M2-PK、前列腺特异性抗原(PSA)、粘蛋白-1、MART-1和CA19-9]的抗体、疫苗(例如,卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin)、癌症疫苗)、环磷酰胺、增加抗原呈递的佐剂(例如,粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)、细胞毒素、化疗剂(例如达卡巴嗪、替莫唑胺、多西紫杉醇、多柔比星、柔红霉素、顺铂、卡铂、吉西他滨、甲氨蝶呤、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇和长春新碱)、白细胞介素-6受体(IL-6R)抑制剂(如sarilumab)、IL-4R抑制剂(例如,dupilumab)、IL-10抑制剂、细胞因子如IL-2、IL-7、IL-21和IL-15、抗体-药物缀合物(ADC)(例如,抗CD19-DM4 ADC和抗DS6-DM4 ADC)、嵌合抗原受体T细胞(例如,CD19靶向T细胞)、抗炎药(例如皮质类固醇和非甾体抗炎药)和膳食补充剂如抗氧化剂。

[0096] 在某些实施方案中,本发明的方法包括施用抗PD-1抗体与放射疗法和任选的抗GITR抗体的组合,以产生长期持久的抗肿瘤反应和/或增强癌症患者的生存。在一些实施方案中,本发明的方法包括在向癌症患者施用抗PD-1抗体和抗GITR抗体之前、同时或之后施用放射疗法。例如,在施用一个或多个剂量抗体后,可以向肿瘤病变施用一个或多个剂量的放射疗法。在一些实施方案中,可以在全身施用抗PD-1抗体和/或抗GITR抗体之后向肿瘤病变局部施用放射疗法,以增强患者肿瘤的局部免疫原性(辅助放射)和/或杀死肿瘤细胞(消融放射)。在某些实施方案中,将放射疗法施用于第一肿瘤病变,但不施用于第二肿瘤病变,

其中与抗PD-1抗体的组合施用导致第一和第二肿瘤病变中的肿瘤消退(远位效应)。在某些实施方案中,本发明的方法包括施用抗PD-1抗体与放射疗法和任选的抗GITR抗体的组合,以产生延远的异位效应。

[0097] 在某些实施方案中,抗PD-1抗体可以与放射疗法和化疗剂(例如替莫唑胺或环磷酰胺)、VEGF拮抗剂(例如阿柏西普)或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子组合施用。

药物组合物和施用

[0098] 本发明包括方法,所述方法包括向受试者施用抗PD-1抗体与放射的组合,其中抗PD-1抗体包含在药物组合物中。本发明的药物组合物可以用合适的载体、赋形剂和提供合适的转移、递送、耐受性等的其他物质配制。多种适宜的配制物可以在所有药剂师公知的处方中找到:Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,PA。这些配制物例如包括粉末、糊状物、软膏、胶浆、蜡、油、脂质、含有小泡的(阳离子或阴离子)脂质(如LIPOFECTIN™)、DNA缀合物、无水吸收糊状物、水包油和油包水乳液、卡巴蜡乳液(各种分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和含有卡巴蜡的半固体混合物。还参见Powell等人,"Compendium of excipients for parenteral formulations"PDA(1998)J Pharm Sci Technol 52:238-311。

[0099] 多种递送系统是已知的并且可以用来施用本发明的药物组合物,例如,脂质体中囊化、微粒子、微胶囊、能够表达突变病毒的重组细胞、受体介导的内吞(例如参见Wu等人,1987,J.Biol.Chem.262:4429-4432)。施用方法包括但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和口服途径。组合物可以通过任何便利的途径,例如通过输注或快速浓注、通过经上皮层或粘膜皮肤层(例如,口腔粘膜、直肠和肠道粘膜等)吸收来施用,并且可以与其他生物学活性物质一起施用。

[0100] 本发明的药物组合物可以用标准针头和注射器皮下或静脉内递送。此外,相对于皮下递送,笔式递送装置轻易地用于输送本发明的药物组合物。这种笔式递送装置可以是可重复使用的或一次性的。可重复使用的笔式递送装置通常利用含有药物组合物的可更换管柱。一旦已经施用管柱内的全部药物组合物并且管柱为空,则空管柱可以轻易地弃去并替换为含有药物组合物的新管柱。随后可以再使用笔式递送装置。在一次性笔式递送装置中,不存在可更换管柱。相反,一次性笔式递送装置预充有装置内部储库中容纳的药物组合物。一旦储库清空药物组合物,则弃去整个装置。

[0101] 在某些情况下,可以在控释系统中输送药物组合物。在一个实施方案中,可以使用泵。在另一个实施方案中,可以使用高分子材料;参见,Medical Applications of Controlled Release,Langer和Wise(编著),1974,CRC Pres.,Boca Raton,Florida。在又一个实施方案中,可以将控释系统靠近组合物的靶标放置,因此仅需要全身性剂量的一部分(参见,例如,Goodson,1984,引自Medical Applications of Controlled Release,上文,第2卷,第115-138页)。Langer,(1990)Science 249:1527-1533的综述中讨论了其他控释系统。

[0102] 可注射制品可以包括用于静脉内、皮下、皮内和肌内注射、滴注的剂型等。可以通过已知的方法配制这些可注射制品。例如,可以例如通过在常规用于注射的无菌水介质或油质介质中溶解、悬浮或乳化上文描述的抗体或其盐,配制可注射制品。作为注射用水介质,例如有生理盐水,一种含有葡萄糖和其他助剂等的等渗溶液,所述助剂可以与使用适宜

的增溶剂如乙醇(例如,乙醇)、多元醇(例如,丙二醇、聚乙二醇)、非离子表面活性剂[例如,聚山梨醇酯-80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50mol)加合物)]等组合。作为油质介质,使用可以与增溶剂如苯甲酸苄酯,苯甲醇等组合使用的例如芝麻油、大豆油等。如此配制的注射剂优选地填充在适宜的安瓿中。

[0103] 有利地,将上文描述的口服或肠胃外用药物组合物配制成处于下述单位剂量的剂型,所述单位剂量适合匹配有效成分的剂量。处于单位剂量的种类剂型例如包括片剂、丸剂、胶囊剂、注射剂(安瓿)、栓剂等。

[0104] 在某些实施方案中,本发明提供药物制剂,其包含治疗量的抗PD-1抗体和药物载体。在某些实施方案中,本发明提供配制在药物组合物中的抗PD-1抗体,其用于静脉内施用。

施用方案

[0105] 本发明包括方法,所述方法包括以约每周四次、每周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每五周一次、每六周一次、每八周一次、每十二周一次、或不太频繁,只要达到治疗反应的给药频率向受试者施用抗PD-1抗体。在某些实施方案中,所述方法包括以约每周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每五周一次、每六周一次、每八周一次、每九周一次、每十二周一次、或者不太频繁,只要达到治疗反应的给药频率施用抗PD-1抗体与第二抗肿瘤疗法(例如,化疗)的组合。

[0106] 在某些实施方案中,本发明的方法包括施用放射疗法,其中放射疗法是大分割放射疗法。在某些实施方案中,大分割放射疗法包含2-12个级分。在某些实施方案中,在连续的日子施用2-12个级分。在某些实施方案中,在施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体后施用放射疗法。在某些实施方案中,在施用一个或多个级分的放射疗法之前0.5-2周施用抗PD-1抗体。

[0107] 根据本发明的某些实施方案,可以在限定的时间过程中向受试者施用多个剂量的抗PD-1抗体与第二抗肿瘤疗法(例如,化疗)的组合。根据本发明该方面的方法包括向受试者相继施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体与一个或多个剂量的所述第二抗肿瘤疗法的组合。如本文所用,“相继施用”是指每个剂量的抗体在不同的时间点施用于受试者,例如,在被预定间隔(例如,若干小时、若干天、若干周或若干月)分开的不同日子施用。在某些实施方案中,本发明的方法包括相继施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体,其中在前一剂量后0.5-12周施用每个剂量。在某些进一步的实施方案中,该方法还包括施用第二抗肿瘤疗法(例如,化疗)。在某些实施方案中,化疗可以是基于铂的化疗。在某些实施方案中,方法还包括施用一个或多个剂量的化疗,其中在前一剂量后1-6周施用每个剂量。

[0108] 在某些实施方案中,本发明包括方法,所述方法包括向患者相继施用单次初始剂量的抗PD-1抗体,然后施用一个或多个次级剂量的抗PD-1抗体,和任选地然后施用一个或多个三级剂量的抗PD-1抗体。在某些实施方案中,所述方法还包括向患者相继施用单次初始剂量的化疗,然后施用一个或多个次级剂量的化疗,和任选地然后施用一次或多次三级剂量的化疗。

[0109] 术语“初始剂量”、“次级剂量”和“三级剂量”是指施用的时间顺序。因此,“初始剂量”是在治疗方案开始时施用的剂量(也称为“基线剂量”);“次级剂量”是初始剂量之后施用的剂量;“三级剂量”是次级剂量之后施用的剂量。初始、次级和三级剂量可以全部含有相

同量的抗体(抗PD-1抗体)。然而,在某些实施方案中,初始、次级和/或三级剂量中包含的量在治疗过程中彼此不同(例如,在适当时向上或向下调整)。在某些实施方案中,在治疗方案开始时施用一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)剂量作为“负荷剂量”,然后是在较不频繁的基础上施用的后续剂量(例如,“维持剂量”)。例如,可以以约1-3mg/kg的负荷剂量向患有癌症的患者施用抗PD-1抗体,然后施用约0.1至约20mg/kg患者体重的一个或多个维持剂量。

[0110] 在本发明的一个示例性实施方案中,在前一剂量之后的1/2至14(例如,1/2、1、$1^1/_2$、2、$2^1/_2$、3、$3^1/_2$、4、$4^1/_2$、5、$5^1/_2$、6、$6^1/_2$、7、$7^1/_2$、8、$8^1/_2$、9、$9^1/_2$、10、$10^1/_2$、11、$11^1/_2$、12、$12^1/_2$、13、$13^1/_2$、14、$14^1/_2$或更多)周施用每个次级和/或三级剂量。本文所用的短语“前一剂量”是指在多次施用的顺序中,在顺序中没有中间剂量而紧邻的下一剂量施用之前向患者施用的抗PD-1抗体(和任选的第二抗肿瘤疗法)的剂量。

[0111] 根据本发明该方面的方法可以包括向患者施用任何数量的次级和/或三级剂量的抗PD-1抗体(和/或第二抗肿瘤疗法)。例如,在某些实施方案中,仅向患者施用单个次级剂量。在其他实施方案中,向患者施用两个或更多个(例如,2、3、4、5、6、7、8或更多个)次级剂量。同样地,在某些实施方案中,仅向患者施用单个三级剂量。在其他实施方案中,向患者施用两个或更多个(例如,2、3、4、5、6、7、8或更多个)三级剂量。

[0112] 在涉及多个次级剂量的实施方案中,每个次级剂量可以与其他次级剂量相同的频率施用。例如,可以在前一剂量后的1至2周向患者施用每个次级剂量。类似地,在涉及多个三级剂量的实施方案中,每个三级剂量可以与其他三级剂量相同的频率施用。例如,可以在前一剂量后2至4周向患者施用每个三级剂量。或者,向患者施用的次级和/或三级剂量的频率可在治疗方案的过程中变化。在治疗过程中根据临床检查后个体患者的需要,医生也可以调整施用频率。

[0113] 在某些实施方案中,一个或多个剂量的抗PD-1抗体和/或第二抗肿瘤疗法在治疗方案开始时作为“诱导剂量”以更频繁的基础施用(每周两次、每周一次或两周内一次),然后是后续剂量(“巩固剂量”或“维持剂量”),在较不频繁的基础上施用(例如,在1-2周内施用一次)。在某些实施方案中,一个或多个剂量的抗PD-1抗体和/或放射在治疗方案开始时作为“诱导剂量”以更频繁的基础施用(每周两次、每周一次或2周内一次),然后是抗PD-1抗体的后续剂量。

[0114] 本发明包括方法,所述方法包括相继施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体与一个或多个剂量的另外的抗肿瘤疗法的组合,其中所述一个或多个剂量包含在一个或多个治疗周期中。

[0115] 根据本发明的某些实施方案,所述方法包括施用至少一个治疗周期,其中所述至少一个治疗周期包括施用一个或多个剂量的抗PD-1抗体,和任选的一个或多个剂量的第二抗肿瘤疗法(例如,化疗、放射)。在某些实施方案中,治疗周期包含1-10个剂量的抗PD-1抗体,其中每个剂量的抗PD-1抗体在前一剂量后0.5-8周施用。在某些实施方案中,本发明的方法包括施用多达6或8个治疗周期。在某些其他实施方案中,本发明的方法包括根据治疗效果的需要施用多达100个或更多个治疗周期。在某些实施方案中,至少一个治疗周期还包括第二抗肿瘤疗法(例如,化疗)。在一些实施方案中,化疗是基于铂的化疗。在某些实施方案中,每周、每2周、每3周、每4周或更长时间施用一次化疗剂量。

[0116] 本发明包括方法,所述方法包括向患者相继施用抗PD-1抗体与化疗的组合,以治

疗癌症(例如,肺癌),从而导致增加的抗肿瘤功效(例如,与未治疗的受试者或作为单一疗法施用抗体或化疗的受试者相比,更大的肿瘤生长抑制、增加的肿瘤复发预防)。在一些实施方案中,在抗PD-1抗体之前、之后或同时施用化疗。

剂量

[0117] 根据本发明的方法施用于受试者的抗PD-1抗体的量通常是治疗有效量。如本文所用,短语"治疗有效量"是指与未治疗的受试者或作为单一疗法施用抗体的受试者相比,导致以下一种或多种的抗体(抗-PD-1抗体)的量:(a)癌症(例如,实体肿瘤)的症状或指征的严重性或持续时间降低;(b)抑制肿瘤生长,或增加肿瘤坏死、肿瘤缩小和/或肿瘤消失;(c)延迟肿瘤生长和发展;(d)抑制肿瘤转移;(e)预防肿瘤生长的复发;(f)增加癌症受试者的生存;和/或(g)减少使用或需要的常规抗癌疗法(例如,减少或消除使用化疗或细胞毒性剂)。

[0118] 在抗PD-1抗体的情况下,治疗有效量可以为约0.05mg至约1500mg、约1mg至约1500mg、约10mg至约1400mg、约50mg至约1400mg、约75mg至约1400mg、或约100mg至约1300mg的抗体。例如,在各种实施方案中,抗PD-1抗体的量为约0.05mg、约0.1mg、约1.0mg、约2.0mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约150mg、约200mg、约220mg、约240mg、约260mg、约280mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约为950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1400mg、或约1500mg的抗PD-1抗体。在一个实施方案中,根据本发明的方法施用250mg的抗PD-1抗体。在一个实施方案中,根据本发明的方法施用200mg的抗PD-1抗体。在一个实施方案中,根据本发明的方法施用350mg的抗PD-1抗体。在一个实施方案中,根据本发明的方法施用1050mg的抗PD-1抗体。

[0119] 各个剂量中包含的抗PD-1抗体的量可以以每千克受试者体重的抗体毫克数(即mg/kg)表示。在某些实施方案中,用于本发明方法的抗PD-1抗体可以约0.0001至约100mg/kg受试者体重的剂量施用于受试者。在某些实施方案中,抗PD-1抗体可以以约0.1mg/kg至约20mg/kg患者体重的剂量施用。在某些实施方案中,本发明的方法包括以约1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg或10mg/kg患者体重的剂量施用抗PD-1抗体。

[0120] 在某些实施方案中,施用于患者的抗PD-1抗体的量可小于治疗有效量,即子治疗剂量。例如,如果抗PD-1抗体的治疗有效量包含3mg/kg,则子治疗剂量包含小于3mg/kg的量,例如2mg/kg、1.5mg/kg、1mg/kg、0.5mg/kg或0.3mg/kg。如本文所定义的,"子治疗剂量"是指抗PD-1抗体的量,其本身不会产生治疗效果。然而,在某些实施方案中,子治疗剂量的抗PD-1抗体与第二和任选的第三治疗剂一起施用以促进治疗效果。

[0121] 在本发明的一个方面,涉及如下的具体的实施方案。

1.一种治疗癌症或增加患有癌症的患者的生存的方法,所述方法包括:(a)选择患有肺癌的患者,其中基于选自以下的属性选择患者:(i)患者患有非小细胞肺癌;(ii)患者中的肿瘤组织在<50%的肿瘤细胞中表达程序性死亡配体1(PD-L1);(iii)患者中的肿瘤组织在

≥50%的肿瘤细胞中表达PD-L1;(iv)患者患有鳞状或非鳞状III期或IV期肺癌;(v)患者未接受过之前的针对肺癌的全身治疗;和(vi)患者已接受过之前的抗肿瘤疗法的

治疗;和

(b)向所述患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的特异性结合程序性死亡1(PD-1)的抗体或其抗原结合片段,从而治疗患者中的肺癌。

2.根据实施方案1所述的方法,其中所述患者患有晚期或复发性非小细胞肺癌,所述患者中的肿瘤组织在≥50%的肿瘤细胞中表达PD-L1,并且所述患者之前未用针对肺癌的全身治疗进行治疗。

3.根据实施方案1所述的方法,其中所述患者患有晚期或复发性非小细胞肺癌,所述患者中的肿瘤组织在≥50%的肿瘤细胞中表达PD-L1,并且所述患者之前用化疗治疗。

4.根据实施方案1所述的方法,其中所述患者患有晚期或复发性非小细胞肺癌,并且患者中的肿瘤组织在<50%、≤40%、≤30%、≤20%、≤10%、≤5%、≤25%或≤1%的肿瘤细胞中表达PD-L1,并且所述患者之前用抗肿瘤疗法治疗。

5.根据实施方案1所述的方法,其中所述患者患有晚期或复发性非小细胞肺癌,并且患者中的肿瘤组织在<50%、≤40%、≤30%、≤20%、≤10%、≤5%、≤25%或≤1%的肿瘤细胞中表达PD-L1,并且所述患者之前未用抗肿瘤疗法治疗。

6.一种治疗癌症或增加患有癌症的患者的生存的方法,所述方法包括:(a)选择患有肺癌的患者,其中所述患者中的肿瘤组织在≥50%的肿瘤细胞中表达PD-L1;和(b)向所述患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的特异性结合PD-1的抗体或其抗原结合片段,从而治疗患者中的肺癌。

7.一种治疗癌症或增加患有癌症的患者的生存的方法,所述方法包括:(a)选择患有肺癌的患者,其中所述患者中的肿瘤组织在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1;和(b)向所述患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的特异性结合PD-1的抗体或其抗原结合片段,从而治疗患者中的肺癌。

8.根据实施方案6或7所述的方法,其中所述患者患有晚期或转移性非小细胞肺癌。

9.根据实施方案6-8中任一项所述的方法,其中所述患者患有鳞状或非鳞状III期或IV期非小细胞肺癌。

10.根据实施方案6-9中任一项所述的方法,其中所述患者之前未用针对肺癌的全身治疗进行治疗。

11.根据实施方案6-9中任一项所述的方法,其中所述患者之前已经用包含基于铂的化疗的抗肿瘤疗法治疗。

12.一种治疗癌症或增加患有癌症的患者的生存的方法,所述方法包括:

(a)选择患有肺癌的患者,其中基于选自以下的至少一个属性选择患者:(i)患者患有晚期或转移性非小细胞肺癌;(ii)患者患有鳞状或非鳞状III期或IV期肺癌;(iii)患者之前未用针对肺癌的全身治疗进行治疗;和(iv)患者之前已用抗肿瘤疗法进行治疗;

(b)确定肿瘤组织中PD-L1的表达;和

(c)如果肿瘤组织在≥50%的肿瘤细胞中表达PD-L1,则向患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的特异性结合PD-1的抗体或其抗原结合片段,从而治疗患者中的肺癌。

13.一种治疗癌症或增加患有癌症的患者的生存的方法,所述方法包括:

(a)选择患有肺癌的患者,其中基于选自以下的至少一个属性选择患者:(i)患者

患有晚期或转移性非小细胞肺癌;(ii)患者患有鳞状或非鳞状III期或IV期肺癌;(iii)患者之前未用针对肺癌的全身治疗进行治疗;和(iv)患者之前已用抗肿瘤疗法进行治疗;

(b)确定肿瘤组织中PD-L1的表达;和

(c)如果肿瘤组织在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1,则向患者施用一个或多个剂量的治疗有效量的特异性结合PD-1的抗体或其抗原结合片段,从而治疗患者中的肺癌。

14.根据实施方案13所述的方法,其中所述肿瘤组织在≤45%、≤40%、≤30%、≤20%、≤10%、≤5%、≤2%或≤1%的肿瘤细胞中表达PD-L1。

15.根据实施方案1-14中任一项所述的方法,其中在前一剂量后的1周、2周、3周或4周施用每个剂量的抗PD-1抗体。

16.根据实施方案1-15中任一项所述的方法,其中每个剂量包含20-1500mg的抗PD-1抗体。

17.根据实施方案16所述的方法,其中每个剂量包含200、250、300、350、450、600、750、800、1000或1050mg的抗PD-1抗体。

18.根据实施方案16或17所述的方法,其中每个剂量包含350mg的抗PD-1抗体,并且在前一剂量后的3周施用。

19.根据实施方案1-14中任一项所述的方法,其中每个剂量的抗PD-1抗体包含0.1-10mg/kg患者体重。

20.根据实施方案19所述的方法,其中每个剂量的抗PD-1抗体包含1、3、4、5、6或10mg/kg患者体重。

21.根据实施方案20所述的方法,其中在前一剂量后的1周、2周、3周或4周施用每个剂量。

22.根据实施方案1-21中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体静脉输注施用至患者。

23.根据实施方案1-22中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体与第二治疗剂组合施用,所述第二治疗剂选自化疗、细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)抑制剂(例如,抗CTLA-4抗体)、放射、手术、淋巴细胞活化基因3(LAG-3)抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂和PD-L1抑制剂。

24.根据实施方案23所述的方法,其中所述抗PD-1抗体与基于铂的化疗组合施用。

25.根据实施方案23或24所述的方法,其中所述抗PD-1抗体与抗CTLA-4抗体组合施用。

26.根据实施方案1-25中任一项所述的方法,其中与施用作为单一疗法的基于铂的化疗的患者相比,施用至少一个剂量的抗PD-1抗体导致患者的无进展生存(PFS)或总体生存(OS)增加。

27.根据实施方案26所述的方法,其中与施用基于铂的化疗的患者相比,PFS增加至少一个月。

28.根据实施方案26或27所述的方法,其中与施用基于铂的化疗的患者相比,OS增加至少一个月。

29.根据实施方案1-28中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的重链互补决定区(HCDR1,

HCDR2和HCDR3)和含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的三个轻链互补决定区(LCDR1,LCDR2和LCDR3)。

30.根据实施方案1-28中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含三个HCDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和三个LCDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中HCDR1包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;HCDR2包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;HCDR3包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;LCDR1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;和LCDR3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

31.根据实施方案30所述的方法,其中HCVR包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列,和LCVR包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。

32.根据实施方案1至31中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

33.根据实施方案1-31中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体是REGN2810(cemiplimab)。

实施例

[0122] 提出以下实施例以向本领域普通技术人员提供如何制备和使用本发明的方法和组合物的完整公开和描述,并且不旨在限制本发明人认为的本发明所涵盖的范围。已经努力确保关于所使用的数字(例如,量、温度等)的准确性,但是应该考虑一些实验误差和偏差。除非另有说明,份数是重量份,分子量是平均分子量,温度是摄氏度,压力是大气压或接近大气压。

实施例1:抗PD-1抗体与放射疗法的组合对MC38肿瘤的的体内功效

[0123] 在该实施例中,检测了PD-1阻断与放射疗法组合针对小鼠中建立的MC38肿瘤的效果。

[0124] 将5×10^5个MC38结肠癌细胞皮下植入雌性C57BL/6小鼠(Jackson Laboratory)的右侧腹中。在植入后第9天开始治疗,此时平均肿瘤体积达到约100mm^3。将小鼠随机分配为接受5mg/kg同种型对照(2A3,BioXcell)或PD-1阻断抗体(RMP1-14,BioXCell),每周2次,共进行5次腹膜内注射。在抗体治疗开始后一天,分配到放射疗法组的小鼠接受至其右侧腹肿瘤的12Gy照射。使用RS2000生物研究放射器(Rad Source)将放射疗法递送至麻醉小鼠(氯胺酮/赛拉嗪),所述小鼠用部分身体照射装置((Precision X-ray)和铅片(Images Scientific Instruments)屏蔽。每周3次评估肿瘤生长,直至第70-80天,所有小鼠实施安乐死时。图1显示了实验的研究设计,包括给药抗PD-1抗体和放射。

[0125] 图2和表1显示了单独或与放射组合施用抗PD-1抗体的小鼠中平均肿瘤体积。

表1:单独或与放射组合施用抗PD-1抗体的小鼠中平均肿瘤体积

植入后天数	平均肿瘤体积 (mm^3±SEM)			
	同种型对照	抗 PD-1 抗体	同种型对照 + 放射	抗 PD-1 抗体 + 放射
4	15.39±3.70	8.62±3.02	13.28±3.44	10.78±3.01
7	41.11±8.81	38.90±7.09	49.86±11.38	39.36±6.32
8	68.64±10.01	72.03±12.13	74.03±14.83	73.70±14.86
10	85.82±4.10	94.98±22.68	100.88±11.46	122.05±15.05
14	725.87±68.45	834.37±206.70	320.10±58.80	300.67±60.74
16	1023.61±191.41	1123.51±310.04	276.17±82.81	219.29±45.94
18	1573.64±263.65	1710.30±424.30	353.45±121.47	250.17±74.70
21	2688.69±502.39	2569.65±633.35	494.53±211.90	188.98±105.80
23			597.70±267.02	141.37±73.76
25			671.93±347.76	134.87±75.67
28			879.64±403.70	147.82±70.88
30			1081.39±426.80	133.13±88.88
32				177.73±112.81
36				233.44±152.91
39				258.23±158.67
42				316.58±160.91
44				332.73±152.43
46				456.13±209.45
49				564.05±262.32
51				925.92±434.29
53				747.14±350.90
56				1290.10±584.62

[0126] 与XRT+同种型对照治疗的小鼠(2/6小鼠)相比,PD-1(RMP1-14)阻断与局部放射(XRT)协同并显著诱导MC38肿瘤携带小鼠中肿瘤的消退(4/6小鼠)。用抗PD-1抗体与放射组合治疗的小鼠中肿瘤生长被抑制或延迟。用抗PD-1抗体和放射治疗的小鼠花费多于40天达到500mm^3的肿瘤体积,与之相比,单一疗法治疗的小鼠花费小于20天达到500mm^3的肿瘤体积。对于组合(XRT+抗PD-1抗体)治疗组,肿瘤消退持续长达4周(4个注射(rejected)肿瘤中有1个在此时间点复发),而对于XRT+同种型治疗组,为1.5周(2个注射(rejected)肿瘤中有1个复发)。在该肿瘤模型中,作为单一疗法的PD-1阻断对原发肿瘤生长没有影响。

表2:单独或与放射组合施用抗PD-1抗体的小鼠的生存百分比

植入后天数	同种型	抗 PD-1	放射 + 同种型	放射 + 抗-PD-1
4	100	100	100	100
7	100	100	100	100
8	100	100	100	100
10	100	100	100	100
14	100	100	100	100
16	100	100	100	100
18	100	100	100	100
21	100	100	100	100
23	100	83	100	100
25	67	50	100	100
28	33	50	100	100
30	17	17	100	100
32	0	17	67	100
36	0	0	67	100
44	0	0	50	100
46	0	0	50	100
49	0	0	50	100
51	0	0	33	100
53	0	0	17	100
56	0	0	17	100
58	0	0	17	83
60	0	0	17	50
63	0	0	17	50
65	0	0	17	50
81	0	0	17	50
85	0	0	17	50

[0127] 组合治疗(XRT+抗PD-1抗体)的治疗功效通过与所有其他治疗组相比该组的统计学上增加的总生存(在肿瘤植入后70天50％生存)来证明:同种型对照(在d70生存0％),抗PD-1抗体治疗(在d70生存0％)和XRT+同种型治疗的小鼠(在d70生存17％)(图3;表2)。

实施例2:抗PD-1抗体和放射疗法对B16肿瘤的体内功效

[0128] 在该实施例中,检测了抗小鼠PD-1抗体与放射疗法的组合对小鼠中已建立的B16肿瘤的抗肿瘤作用。

[0129] 将2×10^{5}个B16F10.9黑色素瘤细胞皮下植入雌性C57BL/6小鼠(Jackson Laboratory)的右侧腹中。当平均肿瘤体积达到约150mm^{3}时开始治疗。将小鼠随机分配为接受5mg/kg同种型对照(2A3,BioXcell)或PD-1阻断抗体(RMP1-14,BioXCell),每周2次,共5次腹膜内注射。在抗体治疗开始后一天,分配到放射疗法组的小鼠接受8Gy到其右侧腹肿瘤的照射。使用RS2000生物研究放射器(Rad Source)将放射疗法递送至麻醉小鼠(氯胺酮/赛拉嗪),所述小鼠用部分身体照射装置(Precision X-ray)和铅片(Images Scientific Instruments)屏蔽。每周3次评估肿瘤生长,直至第70-80天,所有小鼠实施安乐死时。图4显示了实验的研究设计,其包括给药抗PD-1抗体和放射。

[0130] 与XRT或抗PD-1抗体单一疗法相比,PD-1(RMP1-14)阻断抗体治疗与局部放射(XRT)组合延迟了B16原发性肿瘤生长(图5;表3)。

表3:抗PD-1抗体单独或与放射组合施用的小鼠中平均肿瘤体积

植入后天数	平均肿瘤体积 mm^3±SEM			
	同种型对照	抗 PD-1 抗体	同种型对照 + 放射	抗 PD-1 抗体 + 放射
6	5.75±5.75	8.32±8.32	13.79±13.79	1.14±0.85
8	55.98±27.15	62.66±15.80	57.18±37.79	50.57±38.33
12	157.34±37.88	144.36±37.81	237.84±71.27	177.91±59.17
15	334.71±61.71	193.32±35.53	510.95±171.15	372.53±147.50
18	621.43±136.09	363.80±45.72	739.62±244.10	440.33±194.90
20	939.69±158.50	561.64±49.44	677.48±175.75	486.35±207.65
22	1329.77±202.01	772.16±118.26	759.15±235.94	512.67±220.30
25	2602.08±434.08	1343.42±120.65	1182.27±336.32	789.80±299.24
27		1533.03±179.88	1321.13±400.18	877.82±296.51
29		2104.46±350.48		944.67±333.16
33				1024.71±321.20
36				1237.68±340.52

表4:抗PD-1抗体单独或与放射组合施用的小鼠的生存百分比

植入后天数	同种型	抗 PD-1	放射 + 同种型	放射 + 抗 PD-1
0	100	100	100	100
	100	100	100	100
	100	100	100	100
2	100	100	100	100
5	100	100	100	100
8	100	100	100	100
0	100	100	100	100
2	100	100	100	100
5	100	100	100	100
7	40	100	100	100
9	0	100	80	100
3	0	80	80	100
6	0	20	60	100
9	0	0	60	83
1	0	0	60	83
3	0	0	20	67

6	0	0	20	67
8	0	0	20	50
0	0	0	0	50
3	0	0	0	33
5	0	0	0	33
7	0	0	0	33
0	0	0	0	17
2	0	0	0	17
4	0	0	0	17
6	0	0	0	0

[0131] 与单独的XRT(d50生存为0%)、单独的抗PD-1抗体(d40生存为0%)、和单独的同种型(d30生存为0%)相比,XRT加抗PD-1抗体组合治疗增加了总体生存(植入后d50生存为50%)(图6;表4)。

实施例3:抗PD-1抗体与放射疗法组合对转移性肺肿瘤的体内功效

[0132] 在该实施例中,检测了PD-1阻断与放射疗法组合对小鼠中建立的和转移的肿瘤的作用。

[0133] 将1.5×10^4个4T1乳腺癌细胞皮下植入雌性Balb/c小鼠(Jackson Laboratory)的右侧腹中。在植入后第12天开始治疗,此时平均肿瘤体积达到约100mm^3。将小鼠随机分配为接受5mg/kg同种型对照(2A3,BioXcell)或PD-1阻断抗体(RMP1-14,BioXCell),每周2次,共5次腹膜内注射。在抗体治疗开始后一天,分配到放射疗法组的小鼠接受8Gy到其右侧腹肿瘤的放射。使用RS2000生物研究放射器(Rad Source)将放射疗法递送至麻醉小鼠(氯胺酮/赛拉嗪),所述小鼠用部分身体照射装置(Precision X-ray)和铅片(Images Scientific Instruments)屏蔽。每周3次评估肿瘤生长,直至第28天对所有小鼠实施安乐死时,使用克隆形成测定法评估肺转移负荷。简而言之,用DNAse/Liberase TL(Roche)解离肺组织,并在补充有60μM 6-硫鸟嘌呤的培养基中培养。培养两周后,将平板用亚甲蓝复染,计数集落数(一个集落代表一个转移性4T1细胞)。

[0134] 预期用抗PD-1抗体与放射组合的治疗促进肿瘤消退以及介导对转移性生长的抑制。实施例4:抗人PD-1抗体与放射疗法组合促进针对远端肿瘤的异位效应的体内功效

[0135] 在该实施例中,使用抗人PD-1抗体检查PD-1阻断与放射疗法组合对针对PD-1人源

化的小鼠中的原发性和远端MC38肿瘤的作用。

[0136] 本实施例中使用的示例性抗PD-1抗体是REGN2810(如US20150203579公开也称为H4H7798N),一种完全人单克隆抗PD-1抗体,其包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链,和含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链;含有SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对;以及含有SEQ ID NO:3-8的重链和轻链CDR序列。

[0137] 使用VelociGene®技术(Valenzuela等人2003,Nat.Biotechnol.21:652-659;美国专利申请公开2015/0366174)工程化用于PD-1的人源化小鼠。

[0138] 在第0天(右侧腹的原发肿瘤)和第3天(左侧腹的肿瘤;远端肿瘤)将5×10^5个MC38结肠癌细胞皮下植入雌性人源化PD-1/C57BL/6小鼠。当平均原发性肿瘤体积达到约150mm^3时开始治疗。将小鼠随机分配为接受5mg/kg的同种型对照或PD-1阻断抗体(REGN2810),每周2次,共8次腹膜内注射。在抗体治疗开始后一天,分配到放射疗法组的小鼠接受8Gy到其右侧腹肿瘤的照射。使用RS2000生物研究放射器(Rad Source)将放射疗法递送至麻醉小鼠(氯胺酮/赛拉嗪),所述小鼠用部分身体照射装置(Precision X-ray)和铅片(Images Scientific Instruments)屏蔽。每周3次评估原发性和继发性肿瘤生长,直至第70-80天所有小鼠实施安乐死。图7显示了该实验的研究设计,其包括给药抗PD-1抗体和放射。

结果

[0139] 原发性肿瘤:与XRT+同种型对照治疗的小鼠(1/6无肿瘤小鼠)相比,PD-1阻断(REGN2810)治疗与局部照射(XRT)在排斥原发性MC38肿瘤(6只中的4只无肿瘤小鼠)中具有协同作用。在组合治疗组中肿瘤消退持续8周,直至实验结束,而XRT+同种型治疗组持续3周(在此时间点排斥的肿瘤复发)(图8;表5)。

表5:REGN2810单独或与放射组合施用的小鼠中平均原发性肿瘤体积

植入后天数	平均肿瘤体积 (mm^3±SEM)			
	同种型对照	REGN2810	同种型对照 + 放射	REGN2810 + 放射
4	8.47±5.22	13.86±7.13	9.02±3.07	3.75±3.75
5	14.32±4.76	22.08±2.69	27.54±4.90	10.00±3.17
7	39.43±5.36	35.47±6.73	42.72±8.00	32.80±10.60
9	62.68±12.03	84.73±20.91	68.27±11.65	47.26±11.65
10	111.78±24.45	108.15±27.17	96.18±18.07	75.13±11.56
11	147.89±36.11	176.67±43.99	111.87±10.12	110.27±25.02
12	171.76±41.23	154.97±44.16	153.69±16.06	121.88±29.86
14	304.95±94.96	221.70±65.96	147.22±19.77	144.71±34.28
17	609.24±227.64	296.69±95.14	116.65±27.03	135.26±57.41
19		369.17±128.37	114.85±38.73	124.59±55.50
21		442.13±158.80	127.77±36.92	130.00±78.30
24		641.92±275.23	198.40±67.81	113.25±74.51

26		896.32±389.54	252.51±98.39	116.90±101.35
28		1200.99±498.27	331.78±125.55	120.05±89.32
31			477.34±181.97	168.62±151.18
33				189.07±154.91
35				164.70±127.33
38				216.32±159.47
40				219.35±156.39
42				292.37±204.83

[0140] PD-1阻断作为单一疗法在5只小鼠中介导2只排斥;然而,1只排斥其原发性肿瘤的小鼠死于继发性肿瘤生长,导致只有1只小鼠生存至实验结束。与所有其他组:同种型对照或单独的XRT(在d70生存为0%)和REGN2810作为单一疗法(在d70生存为20%)相比,组合治疗(XRT+REGN2810)中总体生存的统计学增加(在肿瘤植入后70天生存约为67%)证明了其有效的治疗效力(图9;表6)。

表6:单独或与放射组合施用REGN2810的小鼠中的生存百分比

植入后天数	同种型	REGN2810	放射 + 同种型	放射 + REGN2810
0	100	100	100	100
4	100	100	100	100
5	100	100	100	100
7	100	100	100	100
9	100	100	100	100
10	100	100	100	100
11	100	100	100	100
12	100	100	100	100
14	100	100	100	100
17	100	100	100	100
19	83	100	100	100
21	83	100	100	100
24	83	100	100	100
26	50	100	100	100
28	33	100	100	100
31	33	67	100	100
33	33	33	83	100
35	33	33	67	100

38	33	33	50	100
40	17	17	50	100
42	17	17	50	100
44	17	17	50	100
49	0	17	17	83
54		17	0	83
56		17	0	83
59		17	0	83
61		17	0	67
63		17	0	67

[0141] 远端肿瘤:与单独的XRT(2/6无远端肿瘤)、单独的REGN2810(1/6无远端肿瘤)和同种型对照治疗的小鼠(1/6无远端肿瘤)相比,REGN2810与XRT组合显著促进了异位效应(对远端部位植入的肿瘤的排斥),其中6只中的5只小鼠无肿瘤(图10;表7)。

表7:REGN2810单独或与放射组合施用的小鼠中平均远端肿瘤体积

植入后天数	平均肿瘤体积 (mm^3±SEM)			
	同种型对照	REGN2810	同种型对照+放射	REGN2810+放射
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
4	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	11.13±11.13	0	0	0
8	20.01±20.01	0	3.26±3.26	0
9	25.43±25.43	7.00±7.00	9.75±9.75	0
11	31.93±29.32	42.24±26.88	28.81±17.01	12.13±12.13
14	56.20±34.46	59.40±29.41	57.64±29.91	20.93±14.07
16		58.64±29.57	95.78±52.87	14.03±9.79
18		151.71±76.86	115.16±59.43	22.87±16.20
21		207.13±128.83	227.22±105.46	17.01±17.01
23		333.43±220.57	335.13±148.86	9.51±9.51
25		506.55±355.36	503.71±211.49	11.45±11.45
28			968.92±418.57	31.59±31.59
30				57.40±57.40
32				83.94±83.94
35				133.89±133.89
37				224.65±224.65

实施例5:抗PD-1抗体与放射疗法和GITR拮抗剂组合对MC38肿瘤的体内功效

[0142] 在该实施例中,检测了PD-1阻断与放射疗法和糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)拮抗剂(抗GITR抗体)的组合对小鼠中建立的大MC38肿瘤的作用。

[0143] 将5×10^5个MC38结肠癌细胞皮下植入雌性C57BL/6小鼠(Jackson Laboratory)的右侧腹中。当平均肿瘤体积达到约150-200mm^3(分类为“大肿瘤”)时开始治疗。将小鼠随机分配为接受5mg/kg同种型对照抗体(2A3或LTF-2;BioXcell)、抗PD-1抗体(RMP1-14;BioXcell)、抗GITR抗体(DTA-1;BioXcell)、或抗-PD-1抗体和抗GITR抗体的组合,每周2次,总共5次腹膜内注射。在抗体治疗开始后一天,分配到放射疗法组的小鼠接受8Gy到其右侧腹肿瘤的照射。使用RS2000生物研究放射器(Rad Source)将放射疗法递送至麻醉小鼠(氯胺酮/赛拉嗪),所述小鼠用部分身体照射装置(Precision X-ray)和铅片(Images Scientific Instruments)屏蔽。每周3次评估肿瘤生长,直至第70-80天,所有小鼠实施安乐死时。图11显示了实验的研究设计,其包括给药抗PD-1抗体、抗GITR抗体和放射。

[0144] 与XRT+抗GITR抗体(2/6无肿瘤)、XRT+抗PD-1抗体(2/6排斥)、或单独的XRT(0/6无

肿瘤)治疗的小鼠相比,抗PD-1抗体(RMP1-14)治疗与局部照射(XRT)和抗GITR抗体在排斥大MC38肿瘤中协同作用(6只中的4只无肿瘤小鼠)。单一疗法(使用抗PD-1抗体或抗GITR抗体)或组合治疗(抗PD-1抗体+抗GITR抗体)对肿瘤生长有最小的作用,其中抗PD-1抗体或抗GITR抗体治疗介导1/5小鼠中的排斥,两种抗体的组合介导2/5小鼠排斥。对于三组合治疗的小鼠,治疗开始后肿瘤消退持续长达6.5周,而对于XRT+抗GITR抗体治疗的小鼠,持续2周(图12)。

表8:抗PD-1抗体与放射和抗GITR抗体组合施用的小鼠的生存百分比

植入后天数	同种型	抗-PD-1	抗-GITR	抗-PD-1+抗-GITR	放射+同种型	放射+抗-PD-1	放射+抗-GITR	放射+抗-PD-1+抗-GITR
0	100	100	100	100	100	100	100	100
28	100	100	80	100	100	100	100	100
32	80	80	80	80	100	100	100	100
35	60	60	40	60	100	80	83	100
38	20	20	20	60	40	80	50	100
41	0	20	20	60	20	60	50	100
48	0	20	20	60	0	60	50	83
56	0	20	20	40	0	40	33	67
66	0	20	20	40	0	40	17	67
77	0	20	20	40	0	40	17	67

[0145] 表8和图13显示了施用抗PD-1抗体与放射疗法和抗GITR抗体组合的小鼠的生存。此外,施用抗PD-1抗体+XRT导致非常大的肿瘤(~300mm ^{3})的肿瘤消退。

实施例6:抗PD-1抗体与放射疗法和GITR拮抗剂组合对B16肿瘤的体内功效

[0146] 在该实施例中,检测了PD-1阻断与放射疗法和GITR拮抗剂(抗GITR抗体)组合对小鼠中建立的B16肿瘤的作用。

[0147] 将2.5×10^5个B16F10.9黑色素瘤细胞皮下植入雌性C57BL/6小鼠(Jackson Laboratory)的右侧腹中。当平均肿瘤体积达到约100mm^{3}时开始治疗。将小鼠随机分配成接受5mg/kg同种型对照(2A3,LTF-2;BioXcell)、抗PD-1抗体(RMP1-14,BioXcell)、抗GITR抗体(DTA-1;BioXcell)或抗PD-1抗体和抗GITR抗体组合,每周2次,总共5次腹膜内注射。在抗体治疗开始后一天,分配到放射疗法组的小鼠接受8Gy到其右侧腹肿瘤的照射。使用RS2000生物研究放射器(Rad Source)将放射疗法递送至麻醉小鼠(氯胺酮/赛拉嗪),所述小鼠用部分身体照射装置(Precision X-ray)和铅片(Images Scientific Instruments)屏蔽。每周3次评估肿瘤生长,直至第70-80天,所有小鼠实施安乐死时。

[0148] 预期抗-PD-1抗体与抗GITR抗体和放射疗法的组合比单一疗法或抗PD-1抗体与放射疗法组合促进更多的肿瘤消退和延迟肿瘤生长。

实施例7:抗PD-1抗体和放射疗法在晚期实体肿瘤患者中的临床试验

[0149] 该研究是开放标签、多中心、剂量递增研究,其中多个剂量递增和延伸组用于研究

抗PD-1抗体单独和与其他抗癌疗法组合(包括放射疗法)在患有晚期实体肿瘤的成人患者中的功效、安全性和耐受性。

[0150] 本研究中使用的示例性抗PD-1抗体是REGN2810(在US20150203579公开中也称为H4H7798N),一种完全人单克隆抗PD-1抗体,其包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链,和含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链;含有SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对;和含有SEQ ID NO:3-8的重链和轻链CDR序列。

研究目标

[0151] 该研究的主要目的是表征REGN2810作为单一疗法、或组合靶向放射(意图使其用作免疫刺激,而不是主要用作肿瘤消融疗法)、低剂量环磷酰胺(一种显示抑制调节性T细胞应答的疗法)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、卡铂、多西紫杉醇或其组合静脉内(IV)施用在患有晚期恶性肿瘤患者中的安全性、耐受性、剂量限制毒性(DLT)。

[0152] 该研究的次要目的是:(1)确定REGN2810作为单一疗法和与其他抗癌疗法(靶向放射、低剂量环磷酰胺或两者)组合的推荐2期剂量(RP2D);(2)描述REGN2810单独和与每个组合伴侣的初步抗肿瘤活性;(3)表征REGN2810作为单一疗法和与其他抗癌疗法(靶向放射、低剂量环磷酰胺或两者)组合的PK;(4)评估REGN2810的免疫原性。

研究设计的基本原理

[0153] 本研究剂量递增阶段的3+3模型被设计为允许评估REGN2810作为不同剂量水平的单一疗法、和与免疫增强治疗:环磷酰胺;在2种给药方案中的1种中递送有限的靶向放射;或组合的放射和环磷酰胺组合的安全性。

[0154] 一旦建立了REGN2810单独和与放射和/或环磷酰胺组合的耐受性,加入多个延伸群组以进一步确认安全性并评估抗肿瘤活性的增加,延伸组在选择适应证[NSCLC、BC、HNSCC、CSCC、具有MSI的肿瘤(结肠直肠、子宫内膜、前列腺或其他肿瘤类型)、HCC和其他晚期实体肿瘤]中使用各种组合或单一疗法。将粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、卡铂和/或多西紫杉醇加入到这些组合中的一些中。

[0155] 表9列出了一些使用REGN2810单一疗法和与其他治疗模式组合的群组。

表9:用于REGN2810单一疗法和组合疗法的一些延伸群组的列表

群组	指征	治疗
1	非小细胞肺癌(NSCLC)	平剂量 – 200 mg REGN2810
2	NSCLC	3 mg/kg REGN2810 + 放射疗法 (9 Gy × 3)
3	头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)	3 mg/kg REGN2810 + 放射疗法 (9 Gy × 3) + 环磷酰胺 + GM-CSF
4	乳腺癌(BC)	3 mg/kg REGN2810 + 放射疗法 (9 Gy × 3) + 环磷酰胺
5	晚期实体肿瘤–之前用抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗	3 mg/kg REGN2810+ 放射疗法 (9 Gy × 3) + 环磷酰胺 + GM-CSF
6	晚期实体肿瘤(排除 NSCLC、HNSCC 和 BC)	3 mg/kg REGN2810+ 放射疗法 (9 Gy × 3) + 环磷酰胺 + GM-CSF
7	转移性(M1)皮肤鳞状细胞癌 (CSCC)	3 mg/kg REGN2810
8	局部和/或区域性不可切除的晚期 CSCC (M0)	3 mg/kg REGN2810
9	具有微卫星不稳定性(MSI)的转移性结肠直肠癌	3 mg/kg REGN2810
10	具有 MSI 的转移性子宫内膜癌	3 mg/kg REGN2810
11	具有 MSI 的切除复发的前列腺癌	3 mg/kg REGN2810
12	任何具有 MSI 的晚期实体肿瘤	3 mg/kg REGN2810
13	晚期或转移性肝细胞癌(HCC)	3 mg/kg REGN2810
14	一线化疗难治性晚期实体肿瘤	3 mg/kg REGN2810 + 卡铂 + 多西紫杉醇 (低剂量)
15	一线化疗难治性晚期实体肿瘤	3 mg/kg REGN2810 + 多西紫杉醇 (低剂量)
16	之前未治疗的具有 MSI 的转移性结肠直肠癌	3 mg/kg REGN2810
17	之前未治疗的晚期 NSCLC	3 mg/kg REGN2810 + 卡铂 + 多西紫杉醇 (低剂量)

群组	指征	治疗
18	新诊断的多形性胶质母细胞瘤(GBM)	REGN2810 (1 或 3 mg/kg) + 放射疗法 (6 Gy x 5 天)
19	复发的 GBM	REGN2810 (1 或 3 mg/kg) + 放射疗法 (6 Gy x 5 天)
20	HIV 和实体肿瘤	3 mg/kg REGN2810
21	之前未治疗的晚期 NSCLC	3 mg/kg REGN2810 + 卡铂 + 紫杉醇(全剂量)
22	之前未治疗的晚期非鳞状 NSCLC	3 mg/kg REGN2810 + 顺铂 + 培美曲塞
23	之前未治疗的晚期鳞状 NSCLC,	3 mg/kg REGN2810 + 顺铂 + 吉西他滨
24	复发或转移性宫颈癌	3 mg/kg REGN2810
25	hedgehog 通路抑制难治性基底细胞癌	3 mg/kg REGN2810
26	晚期实体肿瘤	3 mg/kg REGN2810

[0156] 用REGN2810进行的初始计划治疗是每14天进行长达48周,进行24周的随访观察。在第一剂量的REGN2810后一周施用放射。在REGN2810的前4个剂量中的每一个剂量前1天,向分配为环磷酰胺的患者施用低剂量环磷酰胺。

研究持续时间

[0157] 患者接受长达48周的治疗,之后有24周的随访期。患者接受治疗直至48周治疗期结束,或直至疾病进展、不可接受的毒性、撤回同意或满足另一项研究撤回标准。在最少24周的治疗后,确认完全反应(CR)的患者可以选择停止治疗并继续进行所有相关的研究评估(例如,功效评估)。在最少24周的治疗后,对于连续3次肿瘤评估均无改变的肿瘤负荷评估为稳定疾病(SD)或部分反应(PR)的患者,也可以选择停止治疗并继续进行所有相关的研究评估(例如,功效评估)。

研究群体

[0158] 用于该研究的目标群体包括患有晚期恶性肿瘤的患者,其不是标准疗法的候选者、不愿意接受标准疗法、或者预期对其没有可用的疗法可以提供临床益处;以及包括尽管使用标准疗法,但无法治愈且未能对肿瘤进展有反应或显示肿瘤进展的恶性肿瘤患者。

[0159] 纳入标准:患者必须符合以下标准才有资格纳入本研究:(1)证实的实体肿瘤的进展,没有替代的标准护理治疗选择可用;(2)至少1用于反应评估的病变。分配到放射疗法的患者需要至少一个可以安全照射的另外的病变,同时保留索引病变(index lesions),对于索引病变有限的姑息剂量的放射将被认为是在医学上是合适的;(3)在复发或转移性疾病环境中患者必须在一线疗法(以及多达2个之前的治疗线))后复发,或对一线疗法(以及多达2个之前的治疗线)是难治性的,并且必须患有指定姑息性放射疗法的疾病;(4)具有微卫星不稳定性(MSI)的转移性癌症患者,对多达2个之前的疗法线是难治性的;(5)东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)的表现状态≤1;(6)18岁以上;(7)肝

功能:a.总胆红素≤1.5x正常上限(ULN;如果肝转移≤3x ULN),b.转氨酶≤3x ULN(或≤5.0xULN,如果肝转移),c.碱性磷酸酶(ALP)≤2.5x ULN(或5.0x ULN,如果肝转移);(8)肾功能:血清肌酐≤1.5x ULN;(9)中性粒细胞计数(ANC)≥1.5×10^9/L,c.血小板计数≥75×10^9/L;(10)提供签署知情同意的能力;和(11)遵守预定就诊、治疗计划、实验室检测和其他研究相关程序的能力和意愿。

研究处理

[0160] REGN2810以无菌一次性小瓶中的液体提供。每个小瓶含有的体积足以抽出浓度为25mg/mL的10mL REGN2810。REGN2810在门诊患者中作为30分钟IV输注施用。每位患者的剂量取决于个体体重。每个周期调整REGN2810的剂量,使体重变化≥10%。REGN2810单独施用、或与放射和/或环磷酰胺组合施用。环磷酰胺以200mg/m2或低剂量(100mg/m2)施用。

单一疗法

[0161] REGN2810在门诊环境中通过静脉输注,每14天施用30分钟,持续48周(即,56天周期的第1、15±3、29±3和43±3天)。待分配的单一疗法方案可包括:(i)每14天30分钟静脉输注1mg/kg,持续48周;(ii)每14天30分钟输注3mg/kg,持续48周;(iii)每14天30分钟输注10mg/kg,持续48周;(iv)每14天30分钟输注0.3mg/kg,持续48周(如果测定MTD低于1mg/kg);和(v)每14天30分钟静脉输注200mg平剂量,持续48周。

组合疗法

[0162] 通过处方提供伴随的放射疗法、环磷酰胺、GM-CSF、卡铂和多西紫杉醇,并且跟踪由它们的使用、剂量、剂量修改、降低或延迟,以及它们与REGN2810一起使用产生的任何潜在AE。

[0163] REGN2810和放射的共同施用:REGN2810通过静脉输注,每14天施用30分钟,持续48周,从第8天至第12天与放射治疗组合。计划的REGN2810和放射疗法的组合方案可包括:

• 每14天输注30分钟1mg/kg REGN2810,持续48周,和

30Gy放射疗法(6Gy×5次/周;第一剂量的REGN2810后1周给药,优选在连续的日子给药)

• 每14天30分钟输注1mg/kg REGN2810,持续48周,和

27Gy放射疗法(9Gy×3次/周;第一剂量的REGN2810后1周给药,优选在不连续的日子给药)

• 每14天输注30分钟3mg/kg REGN2810,持续48周,和

30Gy放射疗法(6Gy×5次/周;第一剂量的REGN2810后1周给药,优选在连续的日子给药)

• 每14天输注30分钟3mg/kg REGN2810,持续48周,和

27Gy放射疗法(9Gy×3次/周;第一剂量的REGN2810后1周给药,优选在不连续的日子给药)

[0164] 在第一剂量的REGN2810后1周,患者开始接受30Gy,作为每天5个级分的6Gy施用,或第一剂量的REGN2810后1周,患者开始接受27Gy,作为每隔一天施用3个级分的9Gy。选择用于放射的病变应该是可以用病灶照射安全照射的病变,同时保留索引病变(index lesion),并且对于该病变,认为在预期的有限姑息剂量下的放射是医学上合适的。

[0165] REGN2810和环磷酰胺共同施用:通过每14天(2周)静脉输注30分钟施用REGN2810,

持续48周,并组合低剂量环磷酰胺,每14天静脉输注100mg/m2,施用4个剂量。4个环磷酰胺剂量中的每一个在前4个REGN2810剂量中的每一个之前的1天施用(第一个56天周期的第1、14、28和42天)。

[0166] 计划的REGN2810和环磷酰胺组合的方案是:

• 环磷酰胺100mg/m2或200mg/m2每14天(第一个56天周期的第1、14、28和42天)静脉注射,总共4个剂量;和

• 每14天输注30分钟3mg/kg REGN2810,持续48周,条件是单一疗法的剂量为3mg/kg<MTD;如果3mg/kg>MTD,则剂量为1mg/kg。

[0167] REGN2810、放射和环磷酰胺的共同施用:计划的REGN2810、放射和环磷酰胺方案的组合包括:

• 每14天(第一个56天周期的第1、14、28和42天)静脉施用环磷酰胺100mg/m2(低剂量),总共4个剂量;和

• 27Gy放射疗法(9Gy×3次/周;第一剂量的REGN2810后7或8天给药,优选在不连续的日子给药)或30Gy放射疗法(6Gy×5次/周;在第一剂量的REGN2810后7或8天给药,优选在连续的日子给药);和

• 每14天输注30分钟3mg/kg REGN2810,持续48周(条件是单一疗法剂量为3mg/kg<MTD;如果为3mg/kg>MTD,剂量为1mg/kg)。

[0168] REGN2810、放射和GM-CSF的共同施用:计划的REGN2810、放射和GM-CSF方案的组合包括:

• 每天250mcg GM-CSF,皮下施用,持续7天,共4次,7天间隔(第一个56天周期为第1天至第7天、第15天至第21天、第29至35天、第43天至第49天);和

• 27Gy放射疗法(9Gy×3次/周;第一剂量的REGN2810后1周给药,优选在不连续的日子给药);和

• 每14天输注30分钟3mg/kg REGN2810,持续48周,条件是单一疗法剂量为3mg/kg<MTD;如果为3mg/kg>MTD,剂量为1mg/kg。

[0169] REGN2810、放射、GM-CSF和环磷酰胺的共同施用:计划的REGN2810、放射、GM-CSF和环磷酰胺方案的组合包括:

• 每天250mcg GM-CSF,皮下施用,持续7天,共4次,7天间隔(第一个56天周期为第1天至第7天、第15天至第21天、第29至35天、第43天至第49天);和

• 27Gy放射疗法(9Gy×3次/周;第一剂量的REGN2810后1周给药,优选在不连续的日子给药);和

• 100mg/m2或200mg/m2环磷酰胺每14天(第一个56天周期的第1、14、28和42天)静脉施用,总共4个剂量;和

• 每14天输注30分钟3mg/kg REGN2810,持续48周(条件是单一疗法剂量为3mg/kg<MTD;如果3mg/kg>MTD,剂量为1mg/kg)。

[0170] 在有或没有卡铂的情况下共同施用REGN2810和多西紫杉醇:建议的药物施用顺序是多西紫杉醇,然后是卡铂(如果参加了含卡铂的组群),接着是REGN2810:

• 在第一个56天周期的第1、8、29和36天,约经1小时静脉施用多西紫杉醇30mg/m2。在第一剂量的多西紫杉醇之前静脉施用地塞米松8mg。对于随后的多西紫杉醇治疗,地

塞米松预先给药的剂量可以是8mg或4mg,根据研究者判断。

• 在第一个56天周期的第1、8、29和36天,约经30分钟静脉施用卡铂AUC 2。卡铂给药应在卡铂标签上使用Calvert配方。应使用Cockcroft-Gault方程计算肌酐清除率。

• 每14天大约经30分钟输注3mg/kg REGN2810,持续48周。

程序和评估

[0171] 要进行的筛选程序包括血清β-HCG、脑MRI和胸部X线。

[0172] 安全程序包括病史、身体检查、生命体征、心电图(ECG)、凝血、免疫安全性测定(对于用REGN2810治疗的患者)、B症状评估和表现状态评估、临床实验室检测、AE和伴随药物治疗。

[0173] 针对肿瘤评估进行的功效程序包括CT或MRI扫描、18F-氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层(FDG-PET)扫描和/或肿瘤活组织检查。用于肿瘤评估的CT或MRI在筛选访视时(在输注前28天内)和在第56±3天的每个周期(大约每8周)期间以及怀疑疾病进展时进行。另外,对于在研究中未进展的患者,在随访的第3、5和7次进行肿瘤评估。一旦选择使用CT扫描或MRI,随后的评估使用相同的方式进行。根据实体肿瘤反应评估标准RECIST版本1.1(Eisenhauer et al 2009,Eur.J.Cancer 45:228-247)进行肿瘤反应评估。选择作为RECIST测量的靶病变的可测量病变也被包括作为用于免疫相关反应标准的索引病变(irRC;Nishino等人2013,Clin.Cancer Res.19:3936-3943)。RECIST反应优先作为反应率的统计评估。对于个体患者,由于可能存在非常规反应,irRC可以根据调查员的判断通知是否继续治疗的决定。

[0174] 收集用于PK和抗药物抗体(ADA)评估的血液样品。

研究变量

[0175] 该研究中的主要变量是DLT发生率和TEAE的发生率和严重性以及通过48周治疗的异常实验室发现。

[0176] 次要变量是:

• 使用适当的指征标准评估的抗肿瘤活性(本文其他地方描述):

√ 通过CT或MRI测量的实体肿瘤标准的反应评估标准(RECIST;Eisenhauer等人2009,Eur.J.Cancer 45:228-247);

√ 其他评估标准也用于RECIST测量不是标准的特定肿瘤。

√ 应用于RECIST测量的免疫相关反应标准(irRC;Nishino等人2013,Clin.Cancer Res.19:3936-3943)。在所有情况下,RECIST(或其他肿瘤特异性标准)是测定PD、SD、CR或PR的管理工具。收集irRC用于临床决策和信息目的。

• 形成抗REGN2810抗体的发生率

• 通过PFS和总体生存测量的抗肿瘤活性。

[0177] 为了本研究的目的,每8周对患者再次进行反应评估。在初始记录客观反应或进展性疾病后4周也获得确认扫描。使用修订的实体肿瘤反应评估标准(RECIST)指南(版本1.1;Eisenhauer等人2009,Eur.J.Cancer 45:228-247)中提出的国际标准在该研究中评估反应和进展。在RECIST标准中使用肿瘤病变的最大直径(一维测量)和恶性淋巴结情况下的最短直径中的变化。

选择病变

[0178] 可测量的疾病:可测量的病变定义为在至少一个维度(待记录的最大直径)上可以通过胸部X线精确测量的≥20mm(≥2cm)的病变,或用CT扫描、MRI或卡尺通过临床检测精确测量的≥10mm(≥1cm)的病变。必须以毫米(或厘米的小数部分)记录所有肿瘤的测量值。注意:放射靶病变的评估见下文。

[0179] 恶性淋巴结:被认为是病理性增大和可测量的淋巴结必须是通过CT扫描评估时,在短轴上≥15mm(≥1.5cm)(建议CT扫描切片厚度不大于5mm[0.5cm])。在基线和随访中,仅测量和跟踪短轴。

[0180] 不可测量的疾病:所有其他病变(或疾病部位),包括小病变(最大直径<10mm[<1cm]或病理性淋巴结≥10至<15mm[≥1至<1.5cm]短轴),被认为是不可测量的疾病。骨病变、软脑膜疾病、腹水、胸膜/心包积液、淋巴管炎/肺炎、炎性乳房疾病和腹部肿块(未进行CT或MRI检查)被认为是不可测量的。注意:符合放射学定义的单纯囊肿标准的囊性病变不应被视为恶性病变(既不是可测量的也不是不可测量的),因为根据定义,其是单纯囊肿。如果它们符合上述可测量性的定义,则认为代表囊性转移的"囊性病变"可被认为是可测量的病变。然而,如果同一患者中存在非囊性病变,则优选选择这些非囊性病变用作靶病变。

[0181] 靶病变:代表所有涉及器官的所有可测量的病变,每个器官多至最多2个病变,总共5个病变,应当被鉴定为靶病变并记录和测量为基线。基于它们的大小选择靶病变(具有最大直径的病变),代表所有涉及的器官,但还包括那些提供可再现的重复测量的病变。可能的情况是,有时候,最大的病变不适于可重复的测量,在这种情况下,选择可重复测量的下一个大病变。计算所有靶病变的直径总和(非结节病变的最大轴,结节病变的短轴)并报告为基线直径总和。如果总和中包括淋巴结,那么仅将短轴添加到总和中。基线直径总和用作参照,以进一步表征疾病的可测量维度中的任何目的肿瘤消退。

[0182] 非靶病变:包括5个靶病变以外的任何可测量病变的所有其他病变(或疾病部位),被鉴定为非靶病变并在基线记录。不需要对这些病变进行测量,但在随访期间注意每个病变的存在、不存在或在极少数情况下明确的进展。

评估可测量疾病的方法

[0183] 使用标尺或卡尺以公制表示法进行所有测量并记录。所有基线评估均在尽可能接近治疗开始时进行,并且从未超过治疗开始前4周。应使用相同的评估方法和相同的技术来表征在基线和随访期间每个已鉴定和报告的病变。基于成像的评估优于通过临床检查的评估,除非所随访的病变不能成像但可通过临床检查评估。

[0184] 临床病变:只有临床病变是浅表的(例如,皮肤结节和可触知的淋巴结)并且如使用卡尺评估的,直径≥10mm(≥1cm)(例如,皮肤结节)时,其才被认为是可测量的。在皮肤病变的情况下,建议通过彩色摄影记录,包括用于估计病变的大小的尺子。

[0185] 胸部X线:当其被充气肺清楚地界定和包围时,胸部X线上的病变可被认为是可测量的病变。但是,优选CT。

[0186] 常规CT和MRI:该指南基于假设CT切片厚度为5mm(0.5cm)或更小,定义了在CT扫描上病变的可测量性。如果CT扫描的切片厚度大于5mm(0.5cm),则可测量病变的最小尺寸应为切片厚度的两倍。在某些情况下MRI也是可以接受的。

[0187] PET-CT:如果作为PET-CT的一部分进行的CT与诊断CT(具有静脉和口服造影)具有相同的诊断质量,则PET-CT的CT部分可用于RECIST测量并且可以与常规CT互换使用,以准

确地测量随时间变化的癌症病变。

[0188] 超声:超声在评估病变大小方面无用,不应用作测量方法。如果在研究过程中通过超声确定新的病变,建议通过CT或MRI确认。如果担心在CT上的放射暴露,可以在选定的情况下使用MRI代替CT。

[0189] 内窥镜检查、腹腔镜检查:不建议将这些技术用于目的肿瘤评估。然而,这些技术可用于确认获得活组织检查时的完全病理反应或用于确定试验中的复发,其中完全反应(CR)或手术切除后的复发是终点。

[0190] 肿瘤标志物:单独的肿瘤标志物不能用于评估反应。如果标志物最初高于正常上限,那么对于完全临床反应中考虑的患者其必须被标准化。

[0191] 细胞学、组织学:这些技术可用于区分罕见病例中的部分反应(PR)和完全反应(CR)(例如肿瘤类型(如生殖细胞肿瘤)中的残留病变,其中可以保留已知的残留良性肿瘤)。当可测量的肿瘤符合反应或稳定疾病的标准时,在治疗期间出现或恶化的任何渗出物的肿瘤起源的细胞学确认是强制性的,以区分反应或稳定疾病(积液可能是治疗的副作用)和进展性疾病。

[0192] FDG-PET:虽然FDG-PET反应评估需要其他研究,但有时在评估进展(特别是可能的"新"疾病)时结合使用FDG-PET扫描来补充CT扫描是合理的。可以根据以下算法鉴定基于FDG-PET成像的新病变:a.基线时阴性FDG-PET、随访时阳性FDG-PET是基于新病变的PD的征兆。b.基线时没有FDG-PET、随访时阳性FDG-PET:如果随访时阳性FDG-PET对应于CT证实的新疾病部位,则为PD。如果随访时阳性FDG-PET未被CT确诊为新的疾病部位,则需要进行额外的随访CT扫描以确定该部位是否确实发生了进展(如果是,PD的日期将是是初始异常FDG-PET扫描的日期)。如果随访时的阳性FDG-PET对应于CT上预先存在的疾病部位,其基于解剖图像没有进展,则这不是PD。c.在残留射线照相异常被认为代表纤维化或瘢痕形成的情况下,FDG-PET可用于以类似于活组织检查的方式升级对CR的反应。在这种情况下FDG-PET的使用应该在方案中前瞻性地描述,并且由针对适应证的由特定疾病的医学文献支持。然而,必须承认,由于FDG-PET和活组织检查分辨率/灵敏度的限制性,两种方法都可能导致假阳性CR。注意:"阳性"FDG-PET扫描病变是指FDG活跃(FDG avid)的病变,在衰减校正图像上具有比周围组织大两倍的摄取。

用于评估靶病变的反应标准

• 完全反应(CR):所有靶病变消失。任何病理性淋巴结(无论是靶还是非靶)必须在短轴减少至<10mm(<1cm)。

• 部分反应(PR):以基线直径总和作为参照,靶病变直径总和至少减少30%。

• 进展性疾病(PD):以研究中的最小总和作为参照(这包括基线总和,如果其在研究中最小),靶病变直径总和至少增加20%。除了相对增加20%之外,总和还必须表明绝对增加至少5mm(0.5cm)。(注意:一个或多个新病变的出现也被认为是进展)。

• 稳定疾病(SD):既没有足够的缩小以满足PR的资格,也没有足够的增加来满足PD的资格,在研究时将最小直径总和作为参照。

评估非靶病变的反应标准

• 完全反应(CR):所有非靶病变消失和肿瘤标志物水平正常化。所有淋巴结的大小必须是非病理性的(<10mm[<1cm]短轴)。注意:如果肿瘤标志物最初高于正常上限,那么

对于完全临床反应中考虑的患者其必须被标准化。

• 非CR/非PD:持续存在一个或多个非靶病变和/或肿瘤标志物水平维持在高于正常限值。

• 进展性疾病(PD):一个或多个新病变的出现和/或现有非靶病变的明确进展。明确进展通常不应该超过靶病变状态。其必须代表总体疾病状态的改变,而不是单一病变的增加。

免疫相关的反应标准

[0193] 免疫相关的反应标准与RECIST(版本1.1)的不同之处在于,所有靶病变和新病变(如果有的话)的最长直径的总和用于确定反应。新病变本身的存在并不能确定进展;考虑总肿瘤负担。

靶病变的评估

• 完全反应(CR):所有靶病变消失。任何病理性淋巴结(无论是靶还是非靶)必须在短轴减少至<10mm(<1cm)。

• 部分反应(PR):靶病变(包括新病变)直径总和至少减少30%,以基线直径总和作为参照。

• 进展性疾病(PD):靶病变(包括新病变)直径总和至少增加20%,以研究中的最小总和作为参照(这包括基线总和,如果其在研究中最小)。除了相对增加20%之外,总和还必须表明绝对增加至少5mm(0.5cm)。

• 稳定疾病(SD):既没有足够的缩小以满足PR资格,也没有足够的增加来满足PD资格,在研究时将最小直径总和作为参照,且包括新病变的测量。

非靶病变的评估

• 完全反应(CR):所有非靶病变消失和肿瘤标志物水平正常化。所有淋巴结的大小必须是非病理性的(<10mm[<1cm]短轴)。注意:如果肿瘤标志物最初高于正常上限,那么对于完全临床反应中考虑的患者其必须被标准化。

• 非CR/非PD:持续存在一个或多个非靶病变和/或肿瘤标志物水平维持在高于正常限值。

• 进展性疾病(PD):现有非靶病变的明确进展。明确进展通常不应该超过靶病变状态。其必须代表总体疾病状态的变化,而不是单一病变的增加。虽然“非靶”病变的明确进展仅是例外,但治疗医师的意见应该在这种情况下占优势,并且应该在稍后的时间确认进展状态。

总体反应标准的评估

[0194] 最佳总体反应是从治疗开始到疾病进展/复发记录的最佳反应(作为进展性疾病的参照,从治疗开始记录的最小测量值)。患者的最佳反应分配将取决于测量和确认标准的达成。修订的实体肿瘤反应评估标准(RECIST)1.1版(Eisenhauer等人2009,Eur.J.Cancer 45:228-247)和免疫相关反应标准(irRC;Nishino等人2013,Clin.Cancer Res.19:3936-3943)总结于下表10和11中。

表10:根据修订的RECIST(版本1.1)的反应

靶病变	非靶病变	新病变	总体反应	需要确认时的最佳总体反应
CR	CR	无	CR	≥4 周确认
CR	非 CR/非 PD	无	PR	≥4 周确认
CR	未评估	无	PR	≥4 周确认
PR	非 CR/非 PD/未评估	无	PR	≥4 周确认
SD	非 CR/非 PD/未评估	无	SD	从基线开始≥4 周至少记录到一次
PD	任何	有或无	PD	无之前的 SD、PR 或 CR
任何	PD	有或无	PD	无之前的 SD、 PR 或 CR
任何	任何	有	PD	无之前的 SD、PR 或 CR

CR:完全反应;PD:进展性疾病;PR:部分反应;SD:稳定疾病

表11:免疫相关的反应标准评估

靶病变	非靶病变	新病变	总体反应	需要确认时的最佳总体反应
CR	CR	无	CR	≥4 周确认
CR	非 CR/非 PD	无	PR	≥4 周确认
CR	未评估	无	PR	≥4 周确认
PR	非 CR/非 PD/未评估	有或无	PR	≥4 周确认
SD	非 CR/非 PD/未评估	有或无	SD	从基线开始≥4 周至少记录到一次
PD	任何	有或无	PD	无之前的 SD、PR 或 CR
Any	PD	有或无	PD	无之前的 SD、PR 或 CR

CR:完全反应;PD:进展性疾病;PR:部分反应;SD:稳定疾病

放射的靶病变的评估

[0195] 用实体肿瘤反应评估标准(RECIST)委员会版本1.1提出的国际标准的修订版本评估放射的靶病变。并入超出RECIST 1.1指南的该方案特定的其他定义以限定局部对照。

[0196] 放射病变的反应标准如下:

[0197] 局部增大(LE):以治疗开始以来记录的最小LD作为参照,靶病变的LD增加至少20%。理想地,基于CT图像评估进行该测定。

[0198] 局部衰减(LF):指方案疗法后初级治疗的肿瘤,并且对应于满足以下两个标准:(1)如上文对局部增大(LE)所定义的肿瘤尺寸增加20%;(2)符合LE标准的可测量肿瘤应当在正电子发射断层扫描(PET)成像上是活跃的,其摄取与预处理阶段PET摄取相似的强度,

或者应对可测量肿瘤进行活组织检查,确认存活的癌。

[0199] 局部对照(LC):没有出现局部衰减。

[0200] 使用适当的组织特异性窗口,从治疗计划的CT扫描计算的放射靶病变的最长直径(LD)被报告为基线LD。基线LD用作表征目的肿瘤的参照。对于随访评估,优选诊断CT扫描作为反应评估的方法,所述诊断CT扫描使用5mm连续重建算法进行,其中使用肺窗口作为预定方案随访的一部分。当CT扫描不可用时,允许进行MRI或X线测定,只要靶病变清晰可见。

结果

[0201] REGN2810单独和组合对患者是安全且耐受良好的。REGN2810单独或与其他治疗方式组合施用抑制肿瘤生长和/或促进晚期实体肿瘤患者的肿瘤消退。与单一疗法相比,与放射的组合疗法的总体反应率更好。

[0202] 迄今已对60名患有晚期实体恶性肿瘤的患者(47%具有四种或更多种先前疗法)进行了治疗。晚期实体恶性肿瘤包括结肠直肠癌、头颈癌、乳腺癌、软组织肉瘤、肾上腺癌、肛门癌、阑尾癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、食管癌、肝癌、非小细胞肺腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾肉瘤样、唾液腺癌、非黑色素瘤皮肤癌、Merkel细胞癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、小肠癌、甲状腺癌和子宫癌。

[0203] 42名患者(70%)经历一件或多件治疗相关的不良事件(AE)。最常见的治疗相关AE是疲劳(28.3%)、关节痛(11.7%)和恶心(11.7%)。在评估肿瘤反应的60名患者中,有11名(18.3%)客观反应(PR/CR),而31名患者(51.7%)显示疾病控制(CR/PR/SD)。在接受包括放射疗法的组合疗法的36名患者中,6名患者(16.7%)中观察到客观反应和19名患者(52.8%)的疾病控制。在未接受放射疗法的24名患者中,5名患者(20.8%)中观察到客观反应,12名患者(50%)中观察到疾病控制。表12显示了反应者的概况。

表12:反应者概况

受试者ID	剂量组群	癌症类型	之前的疗法线序号	最佳反应	最佳%降低
41	R2810: 1 mg/kg	胆管癌	5	PR	-41.2
50	R2810: 1 mg/kg	皮肤鳞状细胞癌	2	CR	-100.0
43	R2810: 10 mg/kg	软组织肉瘤	5	PR	-49.1
37	R2810: 10 mg/kg	基底细胞癌	1	PR	-36.7
36	R2810: 3 mg/kg + CPA: 200 mg/m2	软组织肉瘤	5	PR	-33.3
47	R2810: 1 mg/kg + XRT: 6 Gy x 5	宫颈鳞状细胞癌	4	PR	-66.7
46	R2810: 1 mg/kg + XRT: 9 Gy x 3	肛门鳞状细胞癌	3	PR	-57.1

受试者ID	剂量组群	癌症类型	之前的疗法线序号	最佳反应	最佳%降低
49	R2810: 1 mg/kg + XRT: 9 Gy x 3	宫颈鳞状细胞癌	3	CR	-100.0
48	R2810: 3 mg/kg + XRT: 6 Gy x 5	Merkel细胞癌	1	PR	-72.5
42	R2810: 3 mg/kg + XRT: 6 Gy x 5	小肠腺癌	2	PR	-46.7
44	R2810: 3 mg/kg + XRT: 9 Gy x 3	卵巢浆液性癌	6	PR	-52.4

[0204] 在反应者中,对单一疗法反应的中位时间为113天(范围52-226),并且对于放射疗法的患者为59天(范围56-113)。

实施例8:用单克隆抗体REGN2810对PD-1阻断在转移性非黑色素瘤皮肤癌(基底细胞癌和皮肤鳞状细胞癌)中实现持久的客观反应的病例报告

介绍

[0205] 基底细胞癌(BCC)和皮肤鳞状细胞癌(CSCC)共同暴露于作为主要风险因子的UV光,因此这些肿瘤是高突变的(Chalmers等人2016,AACR Ann.Meeting,Abs 3576)。在其他恶性肿瘤中,高突变负荷与针对PD-1免疫检查点的抗体疗法的临床益处相关[Le等人2015,New Engl.J.Med.5月30日(Epub提前印刷)]。高突变的肿瘤更可能表达免疫原性肿瘤新抗原,其吸引可通过阻断PD-1免疫检查点而释放的效应T细胞(Mandal和Chan 2016,Cancer Discov.6:1-12)。该实施例描述了患有转移性BCC的患者和患有转移性CSCC的患者,所述患者在正在进行的1期试验中用REGN2810(一种全人抗-PD-1单克隆抗体)治疗(NCT02383212;在本文实施例7中描述)。

病例报告1

[0206] 患者是66岁的女性,其被诊断患有在下巴左侧出现的1期BCC,通过Mohs手术切除。2年后在同一位置确认局部复发,并且广泛局部切除显示入侵左下颌骨并且涉及18个淋巴结中的一个。患者接受辅助放射疗法并保持缓解4年,当对监测胸部成像中观察到的增大肺结节进行活组织检查时确认存在转移性BCC。患者随后接受5个月Hedgehog途径抑制剂(HHI)vismodegib。她最初有反应,但因疾病进展而停药。

[0207] 在vismodegib疗法后6个月并且在持续缓慢进展后,患者参加REGN2810的1期研究,进入每2周接受10mg/kg静脉施用的群组,并接受她的第一剂量。跟踪两个肺转移作为靶病变。通过RECIST标准,在8周(3%增加)和16周(10%减少)结束时的反应评估表明疾病稳定。在24周结束时的反应评估表明肿瘤测量值减少了37%(图14A),并且这在32周时得到证实。患者对治疗耐受良好,并继续使用REGN2810治疗10个月以上。

病例报告2

[0208] 患者是52岁的男性,其被诊断患有左侧颊部的皮肤鳞状细胞癌。他接受了Mohs手术,边缘清晰。他经历了多次复发,并至少接受了9次另外的Mohs手术。4年后,他在左下颌骨上进行了广泛局部切除,随后在20个月内进行了腮腺切除术。另外,对左侧颊部、左下颌骨、

左颈部(同时使用西妥昔单抗)和双侧颈部(同时使用卡铂)进行辅助放射疗法。其他全身疗法是卡培他滨和顺铂+多西紫杉醇。在初诊后十年,他接受了对左颈部2.2cm的瘢痕复发的切除,边缘清晰。随后,C4-C5椎体的侵袭性CSCC需要用C4-C5前路椎体切除术和C4-C6后路椎板切除术对颈脊髓进行紧急减压。他还发生下肢肌肉无力,被认为是由于涉及到神经周围,需要使用助行器行走。

[0209] 他参加了第一群组中的1期研究,每两周接受1mg/kg REGN2810。在开始治疗的几周内,他的下肢力量逐渐恢复,他不再需要使用助行器。第16周的反应显示在图14B中。在第40周实现左颈部病变的完全放射反应。患者完成了计划的REGN2810的48周治疗方案。他继续与他的肿瘤内科医生密切积极地随访,没有疾病复发的临床或影像学证据。

讨论

[0210] 该实施例公开了第一次确认的在患有转移性BCC的患者中用PD-1抑制剂(REGN2810)治疗的部分反应,以及在患有转移性CSCC的患者中正在进行的持久的完全反应。这些重度预治疗患者在1期研究中对抗PD-1单一疗法的深度和持久反应与这样的假设一致:即,BCC和CSCC中的高突变负荷引起抗肿瘤细胞免疫,其可以通过阻断PD-1/PD-L1检查点通路得以释放。

[0211] 该实施例支持一般原则,即除黑色素瘤以外的UV相关皮肤癌对PD-1阻断敏感。简化模型预期具有较高负荷的非同义突变的UV相关肿瘤对PD-1阻断的反应比具有较低突变负荷的那些肿瘤更强。

实施例9:抗PD-1抗体在不可切除的局部晚期或转移性皮肤鳞状细胞癌(CSCC)患者中的安全性和效力

背景

[0212] 对于不可切除的局部晚期或转移性CSCC,没有确定护理标准。由于UV诱导的DNA损伤,大多数CSCC是超突变的。因此,这些肿瘤可能对PD-1检查点阻断有反应。该实施例描述了在正在进行的1期试验中用REGN2810(一种全人抗-PD-1单克隆抗体)治疗的患有局部晚期或转移性CSCC的患者(NCT02383212;本文实施例7中描述的)。

方法

[0213] REGN2810的1期研究的延伸群组(EC)中加入患有远端转移性CSCC(EC7)和局部晚期CSCC(EC8)的患者(表9)。所有患者每2周静脉接受3mg/kg REGN2810,持续长达48周。研究活组织检查在基线和第29天(如果可能,在进展时)进行。为了确定总体反应率,根据RECIST 1.1每8周进行肿瘤测量。

结果

[0214] 加入25名患者(EC 7中10名,EC 8中15名):中位年龄72.5岁(范围56-88y);中位PS 1(范围,0-1);20M:5F;先前全身疗法方案的中位数,1(范围,0-3)。REGN2810暴露的中位数是6个剂量(范围,1-22)。任何级别最常见的治疗相关的不良事件是疲劳(16.7%)、恶心、关节痛和皮疹(每次8.3%)。以下各项≥3级的相关不良事件(AE)发生一次:AST升高、ALT升高、关节痛和皮疹。

[0215] 总体反应率(uPR+PR+CR)和疾病控制率(ORR+SD)分别为48%(11/23;3uPR、5PR、2CR、1uCR)和70%(16/23,包括5SD)。两名患者尚不可评估。计算中位PFS和中位OS,并且在初始反应后仅有一名患者在REGN2810治疗期间经历过PD。正在进行相关的科学研究,包括

完整的外显子组肿瘤DNA测序。

结论

[0216] REGN2810在晚期CSCC患者中表现出强大的抗肿瘤活性。

实施例10:抗PD-1抗体组合大分割放射疗法对比标准疗法在≥65岁患有新诊断的胶质母细胞瘤的患者中的临床试验

介绍

[0217] 胶质母细胞瘤是致命疾病,在新诊断的患者(nGBM)中具有约16个月的中值生存,并且在复发条件下(rGBM)具有约9个月的生存(Friedman等人2009,J.Clin.Oncol.27:4733-4740)。目前对新诊断的胶质母细胞瘤患者的护理标准是放射(60Gy,6周),同时使用替莫唑胺(TMZ),然后使用辅助的替莫唑胺(Stupp等人,2005,N.Engl.J.Med.352:987-996),尽管亚组分析表明添加替莫唑胺可能不会改善老年个体中的效力(Laperriere等人2013,Cancer Treat.Rev.39:350-357)。

[0218] 该实施例描述了3期研究,其用于评估抗PD-1抗体与大分割放射疗法(hfRT)组合对比标准治疗(SoC)在≥65岁患有nGBM的患者中总体生存方面的功效。

[0219] 本研究中使用的示例性抗PD-1抗体是REGN2810(如US20150203579中公开的也称为H4H7798N),其是一种全人单克隆抗PD-1抗体,包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链、和含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链;含有SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对;和含有SEQ ID NO:3-8的重链和轻链CDR序列。

研究目的

[0220] 该研究的主要目的是评估REGN2810与hfRT组合给药对比标准治疗在≥65岁患有nGBM的患者中的总体生存(OS)的效力。

[0221] 该研究的次要目的是确定无进展生存(PFS)的改善。

[0222] 该研究的其他目的是:(i)客观反应率(ORR)、反应持续时间和疾病控制持续时间的改善;(ii)使用神经肿瘤学中的神经学评估(NANO)量表进行临床评估;(iii)安全性;(iv)生活质量(QoL)和精神状态的改善;(v)水肿和类固醇使用的变化;(vi)血清中REGN2810浓度和抗REGN2810抗体;和(vii)探索潜在的药效学、预测或预后生物标志物。

研究设计

[0223] 这是REGN2810(一种全人抗PD-1的抗体)组合大分割放射疗法与标准治疗在≥65岁患有新诊断的胶质母细胞瘤的患者中的2:1随机3期研究。患者以2:1的比例被随机分配为REGN2810组合大分割放射疗法和标准治疗,其中甲基化状态(甲基化与非甲基化与未确定)和切除范围(部分与总体完全切除)作为分层因素。通过总体生存评估功效。

[0224] 作为放射疗法候选者的nGBM患者以2:1的比例随机分为接受以下治疗之一:

• 研究性疗法:3mg/kg REGN2810静脉施用(每2周)和大分割RT(6Gy X 5,仅第二周)。在周期1的第2周提供放射疗法,但后续周期无。

• 比较疗法:标准治疗TMZ(口服,75mg/m^2,每日)与标准RT(5个每日2Gy的放射级分/周)组合,持续6周,然后辅助TMZ(口服,150mg/m2至200mg/m^2,5天/28天),6个周期。仅在前6周的周期中提供放射疗法。

研究的持续时间

[0225] 该研究包括28天的筛选期,之后符合条件的患者可具有长达12个56天(8周)的治

疗周期,总共长达96周的治疗。在筛选期(第-28天至第-1天),所有符合条件的患者都需要进行可获得的治疗前肿瘤切除(部分或完全切除)或活组织检查用于中心病理学确认和MGMT甲基化确定和确认。

[0226] 在第1天/基线后,患者在第8±3、15±3、29±3、43±3和56±3天的第1周期期间返回临床。对于随后的每个8周周期(周期2-12),患者在第1、15±3、29±3、43±3和56±3天返回临床。在第1天/基线和每个治疗周期结束时进行肿瘤评估(脑MRI、iRANO和NANO评估,MMSE和EORTC QLQ-C30/BN20问卷)。每个周期的第1天都会进行广泛的安全性评估;每次访问都将进行例行安全性评估。还收集用于评估与REGN2810治疗暴露、临床活性或潜在疾病相关的生物标志物(本文所述的细胞和分子)的样品。

[0227] 在24周的随访期间,患者在最后一次研究治疗后21至42天返回临床进行第一次随访。随后的随访(随访2至随访7)每28天±7天发生一次。肿瘤评估(脑MRI、iRANO和NANO评估、MMSE和EORTC QLQ-C30/BN20问卷)在随访3、随访5和随访7时进行。在第一次随访期间进行广泛安全性评估;在随后的后续随访中将进行常规安全性评估。收集用于评估与REGN2810治疗暴露、临床活性或潜在疾病相关的生物标志物(本文所述的细胞和分子)的样品。

目标群体

[0228] 目标群体包括≥65岁且患有nGBM的患者。

[0229] 纳入标准:患者必须满足以下标准才有资格纳入研究:(1)新诊断的原发性胶质母细胞瘤,组织学确认,最大直径≤5cm,已经部分或完全手术切除;(2)东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)的表现状态0-2;(3)≥65岁;(4)肝功能:(a)总胆红素≤1.5x正常上限;(b)ALT和AST≤3xULN;(c)碱性磷酸酶(ALP)≤2.5×ULN;(5)肾功能:血清肌酐≤1.5×ULN;(6)骨髓功能:血红蛋白≥9.0g/dL;绝对中性粒细胞计数(ANC)≥1.5×10^9/L;血小板计数≥75×10^9/L;(7)能够阅读、理解并愿意签署ICF;和(8)遵守预定就诊、治疗计划、实验室检测和其他研究相关程序的能力和意愿。

[0230] 排除标准:符合以下任何标准的患者将被排除在研究之外:(1)任何先前的GBM治疗(手术除外);(2)已知Gd-MRI的禁忌症;(3)正在进行或近期(5年内)需要全身免疫抑制治疗的明显自身免疫性疾病的证据,这可能表明免疫相关不良事件(irAEs)的风险。以下不是排除性的:白癜风、已经解决的儿童哮喘、仅需要激素替代的残留甲状腺功能减退症、或者不需要全身治疗的牛皮癣。(4)正在进行的全身皮质类固醇治疗,例外是皮质类固醇用于其他(非肿瘤和非免疫抑制)适应证,最高可达10mg/天泼尼松或等效物。(5)原发性肿瘤位于脑干、脊髓或任何需要治疗的继发性脑肿瘤活动性感染,包括已知的人免疫缺陷病毒感染、或乙型肝炎或丙型肝炎病毒的活动性感染。(6)近5年内肺炎史。(7)在初次施用REGN2810之前30天内进行的任何研究或抗肿瘤治疗。(8)记录的过敏反应或急性超敏反应的历史,其归因于通常的抗体疗法治疗、或归因于研究中特定使用的活性剂。(9)控制不当的高血压(定义为收缩压>150mm Hg和/或舒张压>100mm Hg)。(10)已知对多西环素或四环素过敏。(由于REGN2810中存在微量成分而需要注意)。(11)高血压危象或高血压脑病的既往病史。(12)除本研究中治疗的疾病外,最近5年内侵袭性恶性肿瘤的病史,例外是切除/消融的皮肤基底或鳞状细胞癌或宫颈原位癌,或其他被认为通过局部治疗治愈的局部肿瘤。(13)急性或慢性精神疾病问题,根据研究者的评估,其使患者不符合参与资格。(14)使用Novocure Tumer

Treating Field(Optune NovoTTF-100A装置)进行筛选。在研究参与期间计划或预期使用Novocure肿瘤治疗领域。(15)使用卡莫司汀晶片(carmustine wafers)进行事先治疗。(16)在研究期间不愿意采取充分避孕措施的男性继续进行性活动。

研究治疗

[0231] 患者接受以下治疗方案之一:

[0232] 研究性疗法:3mg/kg REGN2810(每2周静脉输注30分钟施用,持续长达96周)加上第1周期第2周的hfRT

[0233] 比较物:标准治疗TMZ(口服,75mg/m2,每日)与标准RT(5个每天2Gy的放射级分/周)组合,持续6周,然后辅助TMZ(口服,150mg/m2至200mg/m^2 5天/28天),持续6个周期。仅在第一个周期提供放射疗法。

[0234] REGN2810在无菌一次性小瓶中以液体形式提供。每个小瓶含有的体积足以抽出浓度为25mg/mL的10mL REGN2810。REGN2810以30分钟静脉输注施用。每位患者的剂量取决于个体体重。每个周期必须调整REGN2810的剂量,使体重变化≥10%。

[0235] 放射疗法:对照组中的患者接受标准放射疗法(6周内60Gy)。实验治疗组中的患者在第一剂量的REGN2810后1周接受施用的hfRT(6Gy X 5个每日的级分)。

[0236] REGN2810和放射(研究性治疗):REGN2810通过静脉输注施用,每14天施用30分钟,持续96周,从第8天至第12天组合hfRT。

[0237] 计划的REGN2810和hfRT组合方案:每14天输注30分钟3mg/kg REGN2810,持续96周,和放射疗法(hfRT,6Gy×5个每日的级分;在第一剂量的REGN2810后1周给药,优选在连续的日子给药)。

[0238] 放射疗法的规范:在第一剂量的REGN2810后1周开始患者接受30Gy,作为5个6Gy的级分每天施用。

[0239] 比较组:标准治疗:TMZ(口服,75mg/m^2,每天)与标准RT(5个每日2Gy的放射级分/周)组合,持续6周,然后是辅助口服TMZ。如果在第一辅助周期中没有不可接受的血液学毒性,则在第一辅助周期的前5天,TMZ的剂量为150mg/m^2,并且从第二周期开始增加200mg/m^2持续5天/28天。

[0240] 如果在第一辅助周期期间所有观察到的非血液学毒性均为≤2级(脱发、恶心和呕吐除外)且血小板≥100×109/L,且ANC>=1.5×109/L,则TMZ剂量应升至剂量水平1(200mg/m^2),该剂量应作为后续周期的起始剂量使用。如果在第1周期后,由于持续的≥2级非血液学毒性而需要延迟TMZ,则不可能升高。如果剂量在第二周期没有升高,则剂量不应在随后的周期中升高。

[0241] CNS水肿的治疗:在研究期间出现症状性颅内水肿的任何患者具有REGN2810给药和进行放射疗法,直到水肿消退。

[0242] 对于发生颅内水肿的患者,根据需要(PRN)静脉内施用贝伐单抗,剂量比标准品低(建议剂量为5mg/kg Q2W,多达3个剂量,不多于10mg/kg Q2W每剂量),禁忌症除外(例如,除非患者在过去28天内接受了手术)。

[0243] 如果贝伐单抗不能解决颅内水肿,除贝伐单抗以外或者作为贝伐单抗的替代,可以施用认为适于症状控制的最低剂量的全身皮质类固醇。对于贝伐单抗不耐受的患者,皮质类固醇以认为适于症状控制的剂量使用。

研究变量

[0244] 主要效力终点是总体生存(OS),其定义为从随机化的日期到由于任何原因导致死亡的日期的时间间隔。

[0245] 关键的次要终点是无进展生存(PFS),其定义为从随机化的日期到第一次观察到疾病进展的日期或死亡(由于任何原因)日期的时间间隔。疾病进展由iRANO标准确定。

[0246] 其他次要效力终点是:

[0247] 客观反应率(ORR):定义为具有确认的完全反应(CR)或确认的部分反应(PR)的患者的比例,其由神经肿瘤学中的免疫疗法反应评估(iRANO)标准相对于分析人群中患者的总数来定义。

[0248] 反应的持续时间:针对具有CR或PR的最佳总体反应的患者确定。反应的持续时间是从第一次满足CR/PR的时间测量标准(第一次记录的任何一个)到复发或进展性疾病(放射照相)的第一个日期或由于任何原因导致死亡的第一个日期来测量。

[0249] 疾病控制的持续时间:针对具有SD、CR或PR的最佳总体反应的患者确定。从治疗开始到复发或进展性疾病(放射照相)的第一个日期或由于任何原因导致死亡的第一个日期,测量疾病控制的持续时间。

[0250] 生活质量和症状控制变量:生活质量和症状控制变量是:

• 研究期间使用EORTC QLQ-C30问卷的五个功能量表、三个症状量表、一个健康状况的综合测量和六个单项量表评估症状;

• 研究期间使用EORTC QLQ-BN20问卷的四个量表和七个单项;

• 使用NANO的临床评估;

• 研究期间MMSE的总分;

• 在基线使用的皮质类固醇、在研究期间使用的累积皮质类固醇、以及在研究的无进展期间使用无类固醇或低剂量类固醇的持续时间;

• 在基线使用的贝伐单抗PRN、在研究期间使用的累积贝伐单抗PRN、以及在研究的无进展期间无贝伐单抗的持续时间。

[0251] 探索性生物标志物变量:其他终点包括与临床反应相关的药效、预后和预测性生物标志物,作用机制和治疗后与REGN2810相关的可能的AE。生物标志物变量包括:

• 肿瘤样本中的免疫检查点受体PD-L1、GITR和LAG3的表达水平,以及其他潜在生物标志物(例如,EGFRvIII、Ki67等);

• 肿瘤样本中TIL的数量和分布;

• 肿瘤样本中IDH1突变状态、微卫星不稳定性(MSI)和突变负荷;

• 循环的生物标志物,包括细胞因子和血管生成因子;

• PBMC中感兴趣生物标志物的细胞亚群和表达水平;

• MGMT启动子甲基化状态(也用于分层)。

[0252] 其他变量包括血清中的REGN2810浓度(药代动力学变量)和抗REGN2810抗体的生成。

程序和评估

[0253] 在长达28天的筛选期后,患者接受多达12个56天的治疗周期,总共长达96周的治疗,然后是24周的随访期。进行效力、安全性、PK、ADA和探索性生物标志物分析。

效力程序

[0254] MRI:在手术后72小时、在筛选访视时(在输注前28天内)、在每个周期的第56±3天(大约每8周),并且当怀疑PD时,进行用于肿瘤评估的MRI。对于疾病未进展的患者在随访3、5和7时进行额外的肿瘤评估。注意:如果已经确认PD,则在随访期间不需要额外的扫描。如果在登记进入研究之前进行了手术前和手术后MRI,则还必须将这些扫描提交给研究以帮助确定肿瘤体积和肿瘤进展。

[0255] 根据iRANO进行肿瘤反应评估;由NANO进行临床神经学评估。也作为支持性探索进行根据RANO的评估;然而,个体患者疾病进展的初步确定根据iRANO进行。

[0256] 欧洲癌症生活质量研究和治疗组织问卷(EORTC QLQ-C30)和EORTC脑癌模块(EORTC QLQ-BN20)问卷:EORTC QLQ-C30是评估癌症患者健康相关的生活质量(HRQoL)的30项问卷,具有15个量表(单项或多项),每个具有从0到100的可能得分。在30个项目中,24个集中在9个多项量表中,代表不同的HRQoL维度:5个功能量表(体格、角色、情绪、认知和社交),3个症状量表(疲劳、疼痛和恶心),以及1个健康状况的综合测量。其余6个单项量表评估症状:呼吸困难、食欲减退、睡眠障碍、便秘和腹泻、以及感知的疾病治疗的财务影响。对于健康状况的综合测量和功能量表,高分表明HRQoL更好,对于症状量表,高分表明HRQoL更差。

[0257] EORTC QLQ-BN20是针对脑肿瘤的特定20项QoL评估,旨在在评估与健康相关的生活质量时补充EORTC QLQ-C30。EORTC QLQ-BN20问卷使用4个量表(评估将来不确定性、视力障碍、运动功能障碍和沟通障碍)和7个单项(评估其他疾病症状[例如头痛和癫痫发作]和治疗毒性效应[例如,脱发])评估疾病症状、治疗副作用以及对脑癌患者具有重要意义的一些特定心理社会问题。可能的分数范围从0到100;高分表明HRQoL更差。

[0258] 简易精神状态评估:简易精神状态检查(MMSE©)是成人认知状态的简要定量测量。它可用于筛选认知障碍、估计给定时间点的认知障碍的严重程度、并随时间跟踪个体的认知变化过程。在该研究中,MMSE评分是在疾病评估背景下进行的神经学检查的一部分。

[0259] 在第1天/基线、每个治疗周期结束时、和在随访期间每8周进行MMSE。MMSE评估与疾病评估时间表一致,但必须在向患者宣布放射性评估结果之前完成。MMSE可以在下一次预定的治疗施用开始时完成。在生存随访期间,如果患者尚未进展,则应在每第二次生存访视(每8周)时继续完成MMSE。

[0260] MMSE的总分具有从0(最差)到30(最佳)的可能范围。

安全性程序

[0261] 在第1周期第1天和随后的所有治疗日,在输注之前和输注完成后约15分钟采集生命体征,包括体温、静息血压、脉搏和呼吸、以及体重。在每个周期开始时进行完全的体检和12导联心电图。

探索性肿瘤生物标志物程序

[0262] 通过免疫组织化学(IHC)分析的感兴趣生物标志物包括但不限于EGFRvIII和细胞增殖的生物标志物(例如,Ki67)。在肿瘤活组织检查样本中分析PD-L1、GITR和LAG-3的表达水平(mRNA和/或蛋白质)以及肿瘤浸润淋巴细胞(CD4、CD8、CD25、FoxP3)的谱系标志物,以探索REGN2810的潜在作用。

[0263] 肿瘤组织样本可用于提取肿瘤DNA和RNA,并随后分析与研究治疗和胶质母细胞瘤

相关的推定的遗传生物标志物。在第1天/基线(给药前)收集血液样品用于分离种系DNA,或者如果不能在第1天/基线收集,则在任何研究访问时收集。肿瘤DNA的分析包括(但不限于)MGMT启动子的甲基化状态、IDH1突变状态、微卫星不稳定性(MSI)和肿瘤突变负荷(两者均可预测对REGN2810和其他免疫治疗剂的反应)。分析肿瘤(体细胞)DNA和种系DNA中可影响疾病进展、药物反应和可能的毒性的遗传变体。种系DNA也用于与肿瘤DNA进行比较,以探索参与恶性过程的潜在的新型遗传变体。

结果

[0264] REGN2810与hfRT组合对于患有nGBM的患者是安全且耐受良好的。与标准治疗疗法相比,REGN2810与hfRT组合施用在患有nGBM的患者中抑制肿瘤生长和/或促进肿瘤消退。与标准治疗疗法相比,用REGN2810和hfRT治疗的nGBM患者显示出更长的OS。

实施例11:REGN2810在非小细胞肺癌患者中的耐受性和抗肿瘤活性:来自1期的中间数据

[0265] 在1期的剂量增加(DE)研究中(在本文实施例7中描述),针对非小细胞肺癌(NSCLC)评估了REGN2810(cemiplimab)单一疗法,其中每2周(Q2W)30分钟静脉施用(IV)1mg/kg。NSCLC延伸群组(EC 1)招募了在复发或转移性疾病环境中在至少一线疗法后复发或难治性患者;患者接受30分钟200mg cemiplimab静脉施用,Q2W,持续长达48周。在基线和第29天(如果可能,在进展时)进行研究活组织检查。根据RECIST(实体肿瘤中的反应评估标准)1.1,每8周进行肿瘤测量。

[0266] 中间结果:招募21名患有NSCLC的患者(1名患者为DE;20名患者为EC 1);中位年龄为65.0岁(范围,50-82;14M/7F);81.0%患者的东部肿瘤协作组的中位表现状态为1。大多数(61.9%)在基线时具有腺癌组织学。总体而言,最常见的治疗相关不良事件(TRAE)是虚弱、肺炎和皮疹(每种n=3,14.3%)。以下每种≥3级的TRAE都发生一次:肺炎、糖尿病酮症酸中毒和肾炎。在EC1中的患者中,6位具有部分反应(PR),4位具有稳定疾病(SD)。根据中间独立回顾(数据传送:2017年8月31日),总体反应率(ORR=完全反应[CR]+PR)为28.6%(n=6/21)。疾病控制率(ORR+SD)为57.1%(n=12/21;其中1为非CR/非进展性疾病[PD])。总体而言,9名患者(均来自EC 1)在用cemiplimab治疗期间有PD。

[0267] Cemiplimab通常具有良好的耐受性,并且在该研究的NSCLC患者中显示出抗肿瘤活性。

实施例12:REGN2810在晚期或转移性PD-L1+非小细胞肺癌患者的一线治疗中的临床试验

[0268] 目前的研究是在晚期或转移性鳞状或非鳞状NSCLC患者中的REGN2810单一疗法对比标准治疗(基于铂的双重化疗)的随机、综合、开放标签的3期研究,所述患者的肿瘤在≥50%的肿瘤细胞中表达PD-L1,并且所述患者之前未接受过针对其晚期疾病的全身治疗。

研究目的

[0269] 该研究的主要目的是确定REGN2810是否改善了晚期或转移性鳞状或非鳞状NSCLC患者的标准治疗铂双重化疗的无进展生存(PFS),所述患者的肿瘤在≥50%的肿瘤细胞中表达PD-L1。该研究的关键次要目的是在以下方面比较REGN2810与基于铂的化疗:

- 总体生存(OS);
- 客观反应率(ORR)。

[0270] 该研究的其他次要目的如下：

• 比较REGN2810与基于铂的化疗的反应持续时间(DOR)；

• 如通过欧洲癌症生活质量研究和治疗组织问卷Core 30(EORTC QLQ-C30)和生活质量问卷肺癌13(EORTC QLQ-LC13)所测量的,评估REGN2810治疗的患者与接受基于铂的化疗的患者的生活质量(QOL)。

• 评估REGN2810与基于铂的化疗的安全性和耐受性

• 测量血清中REGN2810的浓度并表征REGN2810的药代动力学(PK)。

[0271] 探索目的包括：

• 通过对REGN2810的免疫原性评估所测量的来评估免疫原性；

• 评估基线时PD-L1表达水平与研究治疗效力之间的相关性；

• 评估新抗肿瘤疗法的时间。

研究设计

[0272] 这是在患有IIIB期或IV期鳞状或非鳞状NSCLC的患者中的REGN2810单一疗法与基于铂的双重化疗的随机、多中心、开放标签、关键性3期研究,所述患者的肿瘤在≥50％的肿瘤细胞中表达PD-L1,并且所述患者之前未接受过针对其晚期疾病的全身治疗。

[0273] 该研究由以下3个阶段组成:筛选、治疗和随访。患者在随机化前28天内接受筛选评估以确定其合格性。合格的患者被随机分配到以下2个治疗组之一:REGN2810 350mg单一疗法或标准治疗化疗。按组织学(非鳞状与鳞状)和地理区域(EU或ROW)随机化分层。随机接受化疗的NSCLC患者可接受以下方案之一：

• 紫杉醇+顺铂或卡铂

• 吉西他滨+顺铂或卡铂

• 培美曲塞+顺铂或卡铂,然后任选的培美曲塞维持(建议患有鳞状NSCLC的患者不要给予含培美曲塞方案)

[0274] 分配到REGN2810治疗组的患者在每个治疗周期的第1天(每3周[Q3W])接受REGN2810 350mg静脉(IV)输注,持续长达108周或直至实体肿瘤的反应评估标准(RECIST)1.1定义的进展性疾病、不可接受的毒性、死亡或撤回同意。在疗法中经历RECIST 1.1定义的进展性疾病的REGN2810患者可以继续用REGN2810治疗,如果确定患者正在经历临床益处并且如果患者尚未完成108周的治疗期。如果确认进一步的进展性疾病(定义为从初始进展性疾病时肿瘤负荷额外增加10％),则必须停止REGN2810,并在适当时考虑其他抗癌疗法。

[0275] 分配为化疗的患者接受铂-双重化疗治疗方案给出的选项之一,持续长达4至6个周期或直至RECIST 1.1定义的进展性疾病、不可接受的毒性、死亡或撤回同意。在化疗期间经历疾病进展的患者可以选择交叉接受REGN2810 350mg Q3W,持续长达108周,前提是他们符合特定标准。患者每6周进行随访,持续6个月,然后在最后一个剂量的治疗后9个月和12个月进行随访。每位患者的研究持续时间约为40个月。

研究群体

[0276] 本研究中包括的患者是≥18岁的男性和女性,被诊断患有IIIB期或IV期非鳞状或鳞状NSCLC,其肿瘤在≥50％的肿瘤细胞中表达PD-L1(使用诊断测定法),并且所述患者之前未接受过针对其晚期疾病的全身治疗。

[0277] 纳入标准:患者必须满足以下标准才有资格纳入研究：

1.≥18岁的男性和女性;

2.组织学或细胞学记录的患有IIIB期或IV期疾病的鳞状或非鳞状NSCLC患者,其之前未接受过针对复发或转移性NSCLC的全身治疗。接受辅助或新辅助铂-双重化疗(手术和/或放射疗法后)并在完成疗法后多于6个月出现复发或转移性疾病的患者符合资格;

3.存档的或新获得的来自转移/复发部位的福尔马林固定的肿瘤组织,其之前未被放射过;

4.通过IHC在≥50%的肿瘤细胞中表达PD-L1的肿瘤细胞;

5.根据RECIST 1.1标准,通过计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI),至少1个放射照相可测量的病变。如果在该部位有记录的(放射照相的)疾病进展,则靶病变可位于之前放射的区域中。

6.ECOG的表现状态≤1;

7.预期的预期寿命至少为3个月;

8.如下定义足够的器官和骨髓功能:a.血红蛋白≥9.0g/dL;b.绝对中性粒细胞计数≥1.5×109/L;c.血小板计数≥100,000/mm3;d.肾小球滤过率(GFR)>30mL/min/1.73m2e。总胆红素≤1.5×正常上限(ULN)(如果肝转移≤3×ULN),但例外是被诊断为临床确诊的Gilbert's综合征的患者。f.如果肝转移,则天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)≤3×ULN或≤5×ULN。g.碱性磷酸酶≤2.5×ULN(或≤5.0×ULN,如果肝或骨转移)。h.不符合Hy定律的标准(ALT>3×ULN和胆红素>2×ULN)。

9.愿意并能够遵守门诊随访和研究相关程序;

10.提供签署的知情同意书;

11.能够理解和完成与研究相关的问卷。

[0278] 排除标准:满足以下任何标准的患者将被排除在研究之外:1.从未吸烟的患者,定义为一生中吸烟≤100支香烟;2.活动或未治疗的脑转移或脊髓压迫。如果中枢神经系统(CNS)转移被充分治疗并且患者在登记前至少2周神经恢复到基线(除了与CNS治疗相关的残留体征或症状之外),则患者是合格的。患者必须停止(免疫抑制剂量的)皮质类固醇疗法。3.EGFR基因突变、ALK基因易位或ROS1融合测试为阳性的肿瘤患者。4.知情同意前一年内脑炎、脑膜炎或未控制的癫痫发作。5.间质性肺疾病史(例如,特发性肺纤维化、组织肺炎)或活跃的非传染性肺炎,需要免疫抑制剂量的糖皮质激素来协助管理。允许放射区域中放射性肺炎的病史。6.患有活动性、已知或疑似的自身免疫性疾病的患者,在过去2年内需要全身治疗。患有白癜风、I型糖尿病和仅需要激素替代的甲状腺功能减退症(包括因自身免疫性甲状腺炎引起的甲状腺功能减退症)的患者可以登记。7.随机化14天内需要皮质类固醇疗法(>10mg泼尼松/天或等效物)的患者。即使其是>10mg泼尼松/天或等效物,也允许生理替代剂量,只要它们不用于免疫抑制意图施用。允许吸入或局部使用类固醇,前提是它们不用于治疗自身免疫性疾病。8.进展中或需要治疗的其他恶性肿瘤,经历过潜在治愈性疗法的非黑色素瘤性皮肤癌除外,或原位宫颈癌或任何其他已经治疗的肿瘤,患者被认为在研究开始前至少2年完全缓解,并且在研究期间不需要额外的疗法。9.已知的活动性乙型肝炎(阳性结果)或丙型肝炎(已知阳性结果)和已知的定量HCV RNA结果大于测定法检测的下限。10.已知人免疫缺陷病毒(HIV)或已知获得性免疫缺陷综合征的病史,表明不受控制的活动性感染。仅接受高活性抗逆转录病毒疗法、无可检测RNA水平且CD4计数高于350的患

者可以许可。11.在随机化前14天内需要全身疗法的活动性感染。12.使用抗PD-1或抗PD-L1的在先疗法。允许在先暴露其他免疫调节或疫苗疗法,如抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)抗体,但这种抗体的最后剂量应在第一剂量的研究药物之前至少3个月。13.在开始用研究疗法治疗之前至少3个月,尚未解析来自免疫调节剂(包括但不限于抗PD1/PD-L1 Mab、抗CTLA4单克隆抗体和PI3K-δ抑制剂)的治疗相关免疫介导的不良事件(AE)至基线。如果患者经历过免疫介导的AE,这些AE与PD-1/PD-L1途径阻断剂的在先治疗相关,其严重程度为3级或4级,和/或需要停用该药剂,那么无论发生时间如何,该患者被排除在REGN2810治疗之外。14.在筛选30天内或在研究药物或被研究疗法的5个半衰期内(以较长者为准)接受研究药物或装置。15.计划开始研究药物的30天内接受活疫苗。16.第一剂量之前4周内的大手术或严重创伤性损伤。17.由抗体治疗引起的记录性过敏或急性超敏反应。18.已知对强力霉素或其他四环素类抗生素的过敏。19.已知的将干扰参与研究要求的精神疾病或物质滥用障碍,包括目前使用的任何非法药物。20.孕妇或哺乳期女性。21.在研究期间、在初始剂量之前、以及最后一次剂量后至少6个月,不愿意实施高效避孕措施的具有生育潜力的女性。22.根据司法或行政当局发布的命令从事某一机构的患者将被排除在本研究之外。

研究治疗

[0279] 研究药物:REGN2810以350mg作为静脉输注Q3W施用,长达108周。

[0280] 参考药物:施用标准治疗化疗(给予铂-双重化疗治疗选项的方案之一,表13)长达4至6个周期或直至RECIST 1.1定义的进展性疾病、不可接受的毒性、死亡或撤回同意。

表13:基于铂的双重化疗方案指南

选项	化疗方案	给药频率	维持疗法
1	培美曲塞 500 mg/m2 和顺铂 75 mg/m2 IV	第 1 天，每 21 天，持续 4-6 个周期	任选地培美曲塞 500 mg/m2 IV，第 1 天，每 21 天
2	培美曲塞 500 mg/m2 IV 和卡铂 AUC 5-6 mg/mL/分钟 IV	第 1 天，每 21 天，持续 4-6 个周期	任选地培美曲塞 500 mg/m2 IV，第 1 天，每 21 天
3	紫杉醇 200 mg/m2 IV 和顺铂 75 mg/m2 IV	第 1 天，每 21 天，持续 4-6 个周期	N/A
4	紫杉醇 200 mg/m2 IV 和卡铂 AUC 5-6 mg/mL/分钟 IV	第 1 天，每 21 天，持续 4-6 个周期	N/A
5	吉西他滨 1250 mg/m2 IV 和顺铂 100 mg/m2 IV	第 1 天和第 8 天(仅吉西他滨)，每 21 天，持续 4-6 个周期	N/A
6	吉西他滨 1250 mg/m2 IV 和卡铂 AUC 5-6 mg/mL/分钟 IV	第 1 天和第 8 天(仅吉西他滨)，每 21 天，持续 4-6 个周期	N/A

研究终点

[0281] 如使用RECIST 1.1评估的,主要终点是PFS。研究中的关键次要终点是OS和ORR。其他次要终点包括DOR和QOL,以及REGN2810的安全性和耐受性。

程序和评估

[0282] 在筛选时进行的程序包括知情同意;记录医学、肿瘤学和伴随的药物史;记录人口统计;收集用于PD-L1评估的肿瘤组织;检测肿瘤组织中表皮生长因子受体(EGFR)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)突变以及禽肉瘤病毒UR2(ROS1)融合的转化基因v-ros的人同源物;射线照相肿瘤评估;肿瘤负荷评估;胸部X线;血清妊娠试验;12导联心电图(ECG);完整的身体检查,包括生命体征、身高和体重评估;东部肿瘤协作组(ECOG)表现状态评估;和实验室检测。还可以获得用于任选的基因组子研究的样品。在治疗和随访期间,进行以下程序以评估安全性:身体检查;ECOG表现状态评估;生命体征;实验室检测,包括对有生育潜力的女性进行妊娠试验;心电图和胸部X线(由研究者决定);并记录不良事件(AE)和伴随药物。在整个研究的时间点进行用于肿瘤评估的计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)。使用经过验证的患者自填问卷(EORTC QLQ-C30和EORTC QLQ-LC13)测量生活质量。其他评估包括用于生物标志物评估的样品、用于REGN2810浓度测量的样品和用于REGN2810免疫原性评估的样品。

结果

[0283] 预期与化疗治疗相比,在晚期非小细胞肺癌的患者中REGN2810治疗导致无进展生存和总体生存增加,其中所述患者的肿瘤在肿瘤组织中表达≥50% PD-L1。

实施例13:在患有转移性非小细胞肺癌且<50%肿瘤表达PD-L1的患者的二线治疗中标准和高剂量REGN2810(cemiplimab)和易普利姆玛(抗CTLA-4抗体)的组合

[0284] 该实施例描述了标准和高剂量REGN2810(cemiplimab;抗PD-1抗体)和易普利姆玛(抗CTLA-4抗体)的组合在患有转移性非小细胞肺癌的患者的二线治疗中的临床研究,所述患者<50%的肿瘤表达PD-L1。

[0285] 该研究的主要目的是在患有晚期或转移性鳞状或非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)患者的二线治疗中,比较高剂量REGN2810(“HDREGN2810”)和标准剂量REGN2810(“SDREGN2810/ipi”)和易普利姆玛组合疗法与标准剂量REGN2810(“SDREGN2810”)的客观反应率(ORR),患者中肿瘤在<50%的肿瘤细胞中表达程序性细胞死亡配体1(PD-L1)。

[0286] 该研究的次要目的如下:(1)在患有晚期鳞状或非鳞状NSCLC患者的二线治疗中,比较SDREGN2810、HDREGN2810和SDREGN2810/ipi组合疗法的总体生存(OS),患者中肿瘤在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1。(2)在患有晚期鳞状或非鳞状NSCLC患者的二线治疗中,比较HDREGN2810和SDREGN2810/ipi与SDREGN2810的无进展生存(PFS),患者中肿瘤在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1。(3)评估HDREGN2810和SDREGN2810/ipi与SDREGN2810疗法相比的安全性和耐受性。(4)在患有晚期鳞状或非鳞状NSCLC患者的二线治疗中,评估HDREGN2810和SDREGN2810/ipi与SDREGN2810疗法在12个月和18个月的OS,患者中肿瘤在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1。(5)评估接受HDREGN2810和SDREGN2810/ipi与SDREGN2810疗法的患有晚期鳞状或非鳞状NSCLC患者的生活质量(QOL)。(6)评估如通过针对REGN2810的抗药物抗体(ADA)测量的免疫原性。(7)表征当与易普利姆玛组合或作为HDREGN2810施用时REGN2810的药代动力学(PK)。

研究设计

[0287] 这是HDREGN2810和SDREGN2810/ipi与SDREGN2810疗法在患有晚期或转移性鳞状或非鳞状NSCLC的患者的二线治疗的临床研究,所述患者<50%的肿瘤表达PD-L1。该研究由

以下3阶段组成:筛选、治疗和随访。患者将在随机化前28天内进行筛选评估以确定其合格性。合格的患者将按1:1:1随机分为接受以下治疗方案之一:

• 治疗组A:REGN2810 350mg,每3周(Q3W),持续108周(以下简称"SDREGN2810");

• 治疗组B:REGN2810 350mg,Q3W,持续108周,和易普利姆玛50mg,每6周(Q6W),多达4个剂量(以下简称"SDREGN2810/ipi");

• 治疗组C:REGN2810 1050mg,Q3W,持续108周(以下简称"HDREGN2810")。

[0288] 在随机化时,将通过组织学(鳞状与非鳞状)和PD-L1表达水平(<1%与1%至<50%)对患者进行分层。患者将在治疗期间接受分配的治疗(如上所述)。由于实体肿瘤1.1版中的反应评估标准(RECIST 1.1)定义的进展性疾病、不可接受的毒性、撤回同意、死亡、开始其他抗癌治疗、或在确认的完全反应(CR)、部分反应(PR)或稳定疾病(SD)的特定情况下,可能提前中止治疗。如果研究者判断患者正在经历临床益处并且如果患者尚未完成108周的治疗期,那么在疗法中经历RECIST 1.1定义的进展性疾病的患者可以继续研究治疗。如果确认进一步的进展性疾病(定义为从初始进展性疾病时肿瘤负荷额外增加10%),则必须停止REGN2810(和易普利姆玛,如果适用),并在适当时考虑其他抗癌疗法。停止研究治疗后,患者将进入随访期。如果由于进展性疾病、毒性或其他原因早期停止治疗,则每位患者将在最后一次研究治疗后14至30天(±7天)进行第一次随访。否则,每位患者将在最后一个周期访问后14至30天(±7天)进行第一次随访。随访2至随访7将距上次访问的28天(±7天)发生。然后,每3个月通过电话或办公室访问收集生存数据,直至死亡、失访或取消研究同意。

研究群体

[0289] 本研究中的患者将包括≥18岁的男性和女性,被诊断患有晚期或转移性非鳞状或鳞状NSCLC,其仅接受针对晚期或转移性NSCLC的1个前线治疗,并且其肿瘤表达PD-L1<50%。

[0290] 纳入标准:1.≥18岁的男性和女性;2.患有组织学或细胞学记录的鳞状或非鳞状NSCLC、伴有IIIb期疾病的患者(其不是明确的同时化疗放射疗法治疗的候选者)或者患有IV期疾病的患者(如果他们已经接受了针对晚期或转移性NSCLC的先前全身治疗并且其接受过1次针对晚期NSCLC的之前的治疗线);3.存档或研究中获得的福尔马林固定、石蜡包埋的肿瘤组织活检样本的可用性。活组织检查部位的指南:a.存档或新鲜活组织检查是可以接受的;b.如果使用档案活组织检查,则必须少于5个月;c.活组织检查应来自之前未接受过放射的转移或复发部位。例外:原发肿瘤仍然存在,其他转移部位不可及(大脑)或无法使用(骨骼),或活组织检查会使患者处于危险之中。4.通过中心实验室进行的PD-L1IHC 22C3 pharmDx测定法确定的<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1;5.根据RECIST 1.1标准,通过计算机断层扫描(CT)至少1个放射照相可测量的病变。如果在该部位记录(放射照相)到疾病进展,则靶病变可位于之前放射的区域中。6.ECOG表现状态≤1;7.预期的预期寿命至少为3个月。

[0291] 排除标准:1.从不吸烟的患者,定义为一生中吸烟≤100支香烟;2.活动或未治疗的脑转移或脊髓压迫。如果中枢神经系统(CNS)转移被充分治疗并且患者在登记前至少2周神经恢复到基线(除了与CNS治疗相关的残留体征或症状之外),则患者是合格的。患者必须停止(免疫抑制剂量的)皮质类固醇疗法(见排除标准7),详见停止类固醇的时间。3.EGFR基因突变、ALK基因易位或ROS1融合测试为阳性的肿瘤患者。将评估所有患者肿瘤的EGFR突

变、ALK重排和ROS1融合。4.在知情同意前一年内的脑炎、脑膜炎或未控制的癫痫发作。5.在过去5年内的间质性肺病(例如,特发性肺纤维化或组织性肺炎)或活动性非感染性肺炎史,其需要免疫抑制剂量的糖皮质激素以帮助管理,或肺炎史。只要肺炎在登记前≥6个月解决,就允许放射区域中的放射性肺炎史。6.需要用全身免疫抑制治疗进行治疗的显著自身免疫性疾病的持续或近期证据,这可能表明存在免疫相关治疗紧急不良事件(irTEAE)的风险。以下不是排除性的:白癜风、已解决的儿童哮喘、仅需要激素替代的残留甲状腺功能减退症、或不需要全身治疗的牛皮癣。7.随机化14天内患有需要皮质类固醇疗法(>10mg泼尼松/天或等效物)的病症的患者。即使其是>10mg泼尼松/天或等效物,只要它们不用于免疫抑制意图施用,也允许生理替代剂量。允许吸入或局部类固醇,前提是它们不用于治疗自身免疫性疾病。

研究治疗

• 施用REGN2810 350mg,静脉(IV)输注,Q3W,持续108周("SDREGN2810");

• 施用REGN2810 350mg,静脉输注,Q3W,持续108周,组合施用易普利姆玛,静脉50mg,Q6W,多达4个剂量("SDREGN2810/ipi");

• 施用REGN2810 1050mg,静脉输注,Q3W,持续108周("HDREGN2810")。

研究终点

[0292] 主要终点是ORR,其定义为由盲法独立审查委员会(IRC)评估的基于RECIST 1.1实现CR或PR的患者的比例。

[0293] 研究中的次要终点是:(1)总体生存(OS),其定义为从随机化到死亡日期的时间。未死亡的患者将设限为已知该患者生存的最后日期。(2)无进展生存(PFS),定义为从随机化到第一次记录的肿瘤进展日期的时间,如由盲法IRC评估、由RECIST 1.1确定的,或从随机化到由于任何原因导致死亡的日期的时间。(3)在治疗12个月、18个月和结束时的总体生存。(4)SDREGN2810、HDREGN2810和SDREGN2810/ipi组合疗法的安全性和耐受性,通过治疗引起的不良事件、剂量限制性毒性、严重不良事件、死亡和实验室异常的发生率来测量。(5)欧洲癌症生活质量研究和治疗组织问卷Core 30(EORTC QLQ-C30)和生活质量问卷肺癌13(EORTC QLQ-LC13)测量的生活质量。(6)当与易普利姆玛组合或作为HDREGN2810施用时REGN2810的PK的表征。(7)通过针对REGN2810的ADA滴度测量的免疫原性的评估。(8)研究者对头发色素沉着的评估。(9)由基础医学"FoundationOne®"小组评估的肿瘤突变负荷。(10)肿瘤体积评估。(11)ICOS+CD4 T细胞频率和T细胞激活的其他标志物。

程序和评估

[0294] 在筛选时进行的程序将包括知情同意;评估纳入/排除标准;记录医学、肿瘤学和伴随药物史;记录人口统计;收集和测试肿瘤组织样本,用于PD-L1评估和表皮生长因子受体(EGFR)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)突变和C-ros致癌基因受体酪氨酸激酶(ROS1)融合;放射照相肿瘤评估;肿瘤负荷评估;胸部X线;血清妊娠试验;12导联心电图;不良事件(AE)记录;身体检查,包括生命体征、身高和体重评估;东部肿瘤协作组(ECOG)表现状态评估;和实验室检测。还可以获得用于任选的基因组子研究的样品。在治疗期间,将进行以下程序来评估效力和安全性:使用经过验证的患者问卷进行QOL测量;身体检查;ECOG表现状态评估;生命体征;实验室检测,包括对有生育潜力的女性进行妊娠试验;记录AE和伴随药物。在整个研究中的预定时间点进行用于放射照相肿瘤负荷评估的计算机断层扫描和基于RECIST

1.1标准的肿瘤负荷评估。其他评估将包括研究人员对头发色素再生的评估、REGN2810浓度测量、REGN2810 ADA评估和生物标志物评估。生物标志物程序将包括使用肿瘤组织样本来验证另外的PD-L1测定法。然后,每3个月通过电话或办公室访问收集生存数据,直至死亡、失访或取消研究同意。

结果

[0295] 预期SDREGN2810/ipi或HDREGN2810比SDREGN2810在患者中具有更高的反应率,所述患者的肿瘤在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1。假设用SDREGN2810治疗的PD-L1表达为1%至<50%的患者的总体反应率为10%,预期HDREGN2810或SDREGN2810/ipi可达到30%的ORR;与SDREGN2810相比,绝对增加20%。

实施例14:REGN2810(抗Pd-1抗体)、易普利姆玛(抗CTLA4抗体)和铂双重化疗的组合在患有晚期或转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗中的临床研究,所述患者<50%的肿瘤表达PD-L1

[0296] 该实施例描述了REGN2810(抗PD-1抗体)、易普利姆玛(抗CTLA4抗体)和基于铂的双重化疗的组合在患有晚期或转移性非小细胞肺癌的患者的一线治疗中的临床研究,所述患者<50%的肿瘤表达PD-L1,且未接受过针对其晚期疾病的在先全身治疗。

[0297] 该研究的主要目的是比较REGN2810+4至6个周期的标准治疗(基于铂的双重化疗)的组合疗法(REGN2810/chemo-f)、与REGN2810+仅2个周期的标准治疗(基于铂的双重化疗)+易普利姆玛的组合疗法(REGN2810/chemo-1/ipi)、与标准治疗(基于铂的双重化疗)在患有晚期鳞状或非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)的患者的一线治疗中的无进展生存(PFS),在肿瘤在1%至<50%的肿瘤细胞中表达程序性细胞死亡配体1(PD-L1)的患者亚组和肿瘤在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1的研究患者总体中进行。

[0298] 次要目的包括:(1)比较REGN2810/chemo-f和REGN2810/chemo-1/ipi与标准治疗(基于铂的双重化疗)在患有晚期鳞状或非鳞状NSCLC的患者的一线治疗中的总体生存(OS),在肿瘤在1%至<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1的患者亚组和肿瘤在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1的研究患者总体中进行。(2)比较REGN2810/chemo-f和REGN2810/chemo-1/ipi与标准治疗(基于铂的双重化疗)在患有晚期鳞状或非鳞状NSCLC的患者的一线治疗中的客观反应率(ORR),在肿瘤在1%至<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1的患者亚组和肿瘤在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1的研究患者总体中进行。(3)评估REGN2810+4-6个周期的铂双重化疗和REGN2810+易普利姆玛的安全性和耐受性。(4)表征REGN2810+4-6个周期的铂双重化疗和REGN2810+易普利姆玛的药代动力学。(5)比较REGN2810/chemo-f或REGN2810/chemo-1/ipi与标准治疗(基于铂的双重化疗)在患有晚期鳞状或非鳞状NSCLC的患者的一线治疗中的12个月和18个月的OS,在肿瘤在1%至<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1的患者亚组和肿瘤在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1的研究患者总体中进行。(6)评估通过抗药物抗体对REGN2810测量的免疫原性。

研究群体

[0299] 目标群体包括≥18岁的男性和女性,其具有<50%的PD-L1+肿瘤细胞,IIIB期或IV期,鳞状或非鳞状NSCLC,之前没有针对其晚期疾病的治疗。

[0300] 纳入标准:

1)≥18岁的男性和女性;

2)患有组织学或细胞学记录的鳞状或非鳞状NSCLC的患者,患有IIIB期或IV期疾病,之前未接受过针对复发或转移性NSCLC的全身治疗;

3)接受辅助或新辅助铂-双重化疗(手术和/或放射疗法后)并在完成疗法后多于6个月出现复发或转移性疾病的患者合格;

4)接受辅助或新辅助PD-1或PD-L1阻断并在完成疗法后多于12个月发生复发或转移性疾病的患者合格;

5)来自转移/复发部位的存档或新获得的福尔马林固定的肿瘤组织,其之前未被放射过;

6)由中心实验室通过进行IHC在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1的肿瘤细胞;

7)根据RECIST 1.1标准,通过计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)存在至少1个放射照相可测量的病变。如果在该部位记录(放射照相)到疾病进展,则靶病变可位于之前的放射区域中;

8)ECOG表现状态≤1;

9)预期的预期寿命至少为3个月;

10)充分的器官和骨髓功能定义如下:

11)血红蛋白≥10.0g/dL;

12)绝对中性粒细胞计数≥1.5×109/L;

13)血小板计数≥100,000/mm^3;

14)肾小球滤过率(GFR)>30mL/min/1.73m^2;

15)总胆红素≤1.5×正常上限(ULN)(如果肝转移≤3×ULN),但被诊断为临床确诊的Gilbert's综合征的患者除外;

16)天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)≤3×ULN或≤5×ULN,如果肝转移

17)碱性磷酸酶≤2.5×ULN(或≤5.0×ULN,如果肝或骨转移);

18)不符合Hy定律的标准(ALT>3×ULN和胆红素>2×ULN);

19)愿意并能够遵守门诊随访和与研究相关的程序;

20)提供签署的知情同意书;

21)能够理解和完成与研究相关的问卷。

[0301] 排除标准:1.从不吸烟的患者,定义为一生中吸烟≤100支香烟;2.活动或未治疗的脑转移或脊髓压迫。如果中枢神经系统(CNS)转移被充分治疗并且患者在登记前至少2周神经恢复到基线(除了与CNS治疗相关的残留体征或症状之外),则患者是合格的。患者必须停止(免疫抑制剂量的)皮质类固醇疗法(见排除标准7),详见停止类固醇的时间。3.EGFR基因突变、ALK基因易位或ROS1融合测试为阳性的肿瘤患者。将评估所有患者肿瘤的EGFR突变、ALK重排和ROS1融合。4.在知情同意前一年内的脑炎、脑膜炎或未控制的癫痫发作。5.在过去5年内的间质性肺病(例如,特发性肺纤维化或组织性肺炎)或活动性非感染性肺炎史,其需要免疫抑制剂量的糖皮质激素以帮助管理,或肺炎史。只要肺炎在登记前≥6个月解决,就允许放射区域中的放射性肺炎史。6.需要用全身免疫抑制治疗进行治疗的显著自身免疫性疾病的持续或近期证据,这可能表明存在免疫相关治疗紧急不良事件(irTEAE)的风险。以下不是排除性的:白癜风、已解决的儿童哮喘、仅需要激素替代的残留甲状腺功能减

退症、或不需要全身治疗的牛皮癣。7.随机化14天内患有需要皮质类固醇疗法(>10mg泼尼松/天或等效物)的病症的患者。即使其是>10mg泼尼松/天或等效物,只要它们不用于免疫抑制意图施用,也允许生理替代剂量。允许吸入或局部类固醇,前提是它们不用于治疗自身免疫性疾病。

研究设计

[0302] 该临床试验是REGN2810/chemo-f与REGN2810/chemo-1/ipi与标准治疗基于铂的双重化疗在IIIB期或IV期鳞状或非鳞状NSCLC患者的一线治疗中的研究,其肿瘤在<50%的肿瘤细胞中表达PD-L1,并且所述患者之前未接受过针对其晚期疾病的全身性治疗。提供用于使用经验证的PD-L1测定法进行PD-L1评估的肿瘤组织(肿瘤块或至少12个未染色的切片)。

[0303] 患有晚期治疗的初始NSCLC的患者以1:1:1随机化至以下治疗组之一:

[0304] 治疗组A:每3周标准治疗基于铂的双重化疗(Q3W),持续4-6个周期(随后对最初被分配接受含有培美曲塞方案的那些患者进行任选的培美曲塞维持);

[0305] 治疗组B:REGN2810 350mg Q3W持续108周加上标准治疗基于铂的双重化疗,持续4至6个周期(下文称为"REGN2810/chemo-f");

[0306] 治疗组C:REGN2810 350mg Q3W持续108周加上标准治疗基于铂的双重化疗,持续2个周期,以及易普利姆玛50mg每6周(Q6W),多达4个剂量(下文称为"REGN2810/chemo-1/ipi");

[0307] 通过组织学(非鳞状与鳞状)和PD-L1表达水平(<1%与1%至24%与25%至<50%)对随机化进行分层。

[0308] 患者将在治疗期间接受他们分配的治疗(如上所述)。由于实体肿瘤的反应评估标准1.1版(RECIST 1.1)定义的进展性疾病、不可接受的毒性、撤回同意、死亡、开始另一种抗癌治疗、或者对于治疗组B和C中的患者,在确认完全反应(CR)或部分反应(PR)的特定情况下,可能会提前终止治疗。

研究治疗

[0309] 治疗组(A):静脉施用标准治疗基于铂的双重化疗,Q3W,持续4-6个周期(随后对最初被分配接受含有培美曲塞方案的那些患者进行任选的培美曲塞维持);

[0310] 治疗组(B):静脉(IV)输注350mg REGN2810,Q3W,持续108周,组合静脉施用标准治疗基于铂的双重化疗,Q3W,持续4至6个周期;

[0311] 治疗组(C):静脉输注350mg REGN2810,Q3W,持续108周,组合静脉施用标准治疗基于铂的双重化疗,Q3W,持续2个周期,和约90分钟静脉施用50mg易普利姆玛,Q6W,至多达4个剂量;

[0312] 根据以下方案之一施用标准治疗铂的双重化疗4-6周期:

[0313] (i)紫杉醇+顺铂:参与者将接受静脉施用紫杉醇200mg/m^2,然后在每21天的第1天静脉施用75mg/m^2顺铂,持续4-6个周期或直至记录到疾病进展。(ii)紫杉醇+卡铂:参与者将接受静脉施用紫杉醇200mg/m^2,然后在每21天的第1天静脉施用5或6mg/ml/min卡铂AUC,持续4-6个周期或直至记录到疾病进展。(iii)吉西他滨+顺铂:参与者将在每个21天周期的第1天和第8天静脉施用吉西他滨1250mg/m^2,并在每21天的第1天静脉施用顺铂75mg/m^2,持续4-6个周期或直至疾病进展。(iv)吉西他滨+卡铂:参与者将在每个21天周期的第1天和第

8天静脉施用吉西他滨1250mg/m^2,以及在每21天的第1天静脉施用卡铂AUC为5或6mg/ml/min,持续4-6个周期或直到疾病进展。(v)培美曲塞+顺铂(仅用于非鳞状组织学):参与者将接受培美曲塞500mg/m^2静脉注射,然后在每21天的第1天静脉施用顺铂75mg/m^2,持续4-6个周期,然后任选培美曲塞500mg/m^2维持研究的其余部分或直到记录到疾病进展。(vi)培美曲塞+卡铂(仅用于非鳞状组织学):参与者将接受静脉施用培美曲塞500mg/m^2,然后在每21天的第1天静脉施用卡铂AUC 5或6mg/ml/min,持续4-6个周期,然后任选培美曲塞500mg/m^2维持研究的其余部分或直到记录到疾病进展。

程序和评估

[0314] 在筛选时进行的程序包括知情同意;评估纳入/排除标准;记录医学、肿瘤学和伴随的药物史;记录人口统计;收集和测试肿瘤组织样本,用于PD-L1评估和表皮生长因子受体和间变性淋巴瘤激酶突变和C-ros致癌基因受体酪氨酸激酶融合;放射照相肿瘤评估;肿瘤负荷评估;胸部X线;血清妊娠试验;12导联心电图;不良事件(AE)记录;身体检查,包括生命体征、身高和体重评估;东部肿瘤协作组(ECOG)表现状态评估;和实验室检测。还可以获得用于任选的基因组子研究的样本。

[0315] 在治疗期间,进行以下程序以评估效力和安全性:使用经验证的患者问卷、身体检查、ECOG表现状态的QOL测量;生命体征;实验室检测,包括对有生育潜力的女性进行妊娠试验;记录AE和伴随药物。在整个研究中的预定时间点进行计算机断层扫描或磁共振成像(或正电子发射断层扫描)用于放射照相的肿瘤负荷评估和基于RECIST 1.1标准的肿瘤负荷评估。

[0316] 每3个月通过电话或办公室访问收集生存数据,直到死亡、失访或撤回研究同意。

结果

[0317] 预计R2810组合方案将在肿瘤患者中和总研究群体中使PFS中值增加4个月(从标准治疗铂双重化疗的6个月增加到R2810组合方案的10个月),所述患者1%至<50%的肿瘤表达PD-L1。与铂双重化疗相比,REGN2810+4-6个周期的铂双重化疗或REGN2810或REGN2810+易普利姆玛可延长OS并改善ORR。

实施例15:REGN2810(抗PD-1抗体)、基于铂的双重化疗和易普利姆玛(抗CTLA-4抗体)的组合与派姆单抗单一疗法在晚期或转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗中的临床研究,所述患者≥50%的肿瘤表达PD-L1

[0318] 该实施例描述了REGN2810单一疗法基于铂的双重化疗和易普利姆玛(多达4次剂量施用)的组合与派姆单抗单一疗法在患有晚期或转移性鳞状或非鳞状NSCLC患者中的临床研究,所述患者肿瘤在≥50%的肿瘤细胞中表达PD-L1并且所述患者之前没有接受过针对其晚期疾病的全身治疗。

[0319] 该研究的主要目的是比较REGN2810(cemiplimab)+易普利姆玛组合疗法(以下称为REGN2810/ipi)和REGN2810+仅2个周期的基于铂的双重化疗+易普利姆玛组合疗法(以下称为“REGN2810/chemo/ipi”)与标准治疗派姆单抗单一疗法在患有晚期鳞状或非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)患者的一线治疗中的无进展生存(PFS),所述患者的肿瘤在≥50%的肿瘤细胞中表达程序性死亡配体1(PD-L1)。其他目的包括进一步表征总体生存、肿瘤反应、患者报告的结果、安全性和药代动力学(PK)。

研究群体

[0320] 目标群体包括≥18岁的男性和女性,其具有≥50％的PD-L1+肿瘤细胞,IIIB期或IV期,鳞状或非鳞状NSCLC,之前没有针对其晚期疾病的治疗。

[0321] 纳入标准:

1)≥18岁的男性和女性;

2)患有组织学或细胞学记录的鳞状或非鳞状NSCLC的患者,患有IIIB期或IV期疾病,之前未接受过针对复发或转移性NSCLC的全身治疗;

3)接受辅助或新辅助铂-双重化疗(手术和/或放射疗法后)并在完成疗法后多于6个月出现复发或转移性疾病的患者合格;

4)接受辅助或新辅助PD-1或PD-L1阻断并在完成疗法后多于12个月发生复发或转移性疾病的患者合格;

5)来自转移/复发部位的存档或新获得的福尔马林固定的肿瘤组织,其之前未被放射过;

6)由中心实验室通过进行IHC在<50％的肿瘤细胞中表达PD-L1的肿瘤细胞;

7)根据RECIST 1.1标准,通过计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)存在至少1个放射照相可测量的病变。如果在该部位记录(放射照相)到疾病进展,则靶病变可位于之前的放射区域中;

8)ECOG表现状态≤1;

9)预期的预期寿命至少为3个月;

10)充分的器官和骨髓功能定义如下:

11)血红蛋白≥8.0g/dL;

12)绝对中性粒细胞计数≥1.0×109/L;

13)血小板计数≥75,000/mm^3;

14)肾小球滤过率(GFR)>30mL/min/1.73m^2;

15)总胆红素≤1.5×正常上限(ULN)(如果肝转移≤3×ULN),但被诊断为临床确诊的Gilbert's综合征的患者除外;

16)天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)≤3×ULN或≤5×ULN,如果肝转移

17)碱性磷酸酶≤2.5×ULN(或≤5.0×ULN,如果肝或骨转移);

18)不符合Hy定律的标准(ALT>3×ULN和胆红素>2×ULN);

19)愿意并能够遵守门诊随访和与研究相关的程序;

20)提供签署的知情同意书;

21)能够理解和完成与研究相关的问卷。

[0322] 排除标准:_1.从不吸烟的患者,定义为一生中吸烟≤100支香烟;2.活动或未治疗的脑转移或脊髓压迫。如果中枢神经系统(CNS)转移被充分治疗并且患者在登记前至少2周神经恢复到基线(除了与CNS治疗相关的残留体征或症状之外),则患者是合格的。患者必须停止(免疫抑制剂量的)皮质类固醇疗法(见排除标准7),详见停止类固醇的时间。3.EGFR基因突变、ALK基因易位或ROS1融合测试为阳性的肿瘤患者。将评估所有患者肿瘤的EGFR突变、ALK重排和ROS1融合。4.在知情同意前一年内的脑炎、脑膜炎或未控制的癫痫发作。5.在过去5年内的间质性肺病(例如,特发性肺纤维化或组织性肺炎)或活动性非感染性肺炎史,

其需要免疫抑制剂量的糖皮质激素以帮助管理,或肺炎史。只要肺炎在登记前≥6个月解决,就允许放射区域中的放射性肺炎史。6.需要用全身免疫抑制治疗进行治疗的显著自身免疫性疾病的持续或近期证据,这可能表明存在免疫相关治疗紧急不良事件(irTEAE)的风险。以下不是排除性的:白癜风、已解决的儿童哮喘、仅需要激素替代的残留甲状腺功能减退症、或不需要全身治疗的牛皮癣。7.随机化14天内患有需要皮质类固醇疗法(>10mg泼尼松/天或等效物)的病症的患者。即使其是>10mg泼尼松/天或等效物,只要它们不用于免疫抑制意图施用,也允许生理替代剂量。允许吸入或局部类固醇,前提是它们不用于治疗自身免疫性疾病。

研究设计

[0323] 该临床试验是REGN2810/ipi与REGN2810/chemo/ipi与派姆单抗单一疗法在IIIB期或IV期鳞状或非鳞状NSCLC患者中的效力和安全性的研究,所述患者肿瘤在≥50%的肿瘤细胞中表达PD-L1,并且所述患者之前未接受过针对其晚期疾病的全身治疗。

[0324] 该研究由以下3阶段组成:筛选、治疗和随访。患者在随机化前28天内进行筛选评估以确定其合格性。合格的患者按1:1:1随机分配为以下治疗组之一:

• 治疗组A:200mg派姆单抗单一疗法,每3周(Q3W),持续108周;

• 治疗组B:350mg REGN2810,Q3W,持续108周,和50mg易普利姆玛,每6周(Q6W),多达4个剂量;

• 治疗组C:350mg REGN2810,Q3W,持续108周,和基于铂的双重化疗,Q3W,持续2周,和50mg易普利姆玛,每6周(Q6W),多达4个剂量。

[0325] 患者接受108周治疗期的分配治疗。由于实体肿瘤中的反应评估标准1.1版(RECIST 1.1)定义的进展性疾病、不可接受的毒性、撤回同意、死亡、开始其他抗癌治疗、或者对于治疗组B和C中的患者,在确认完全反应(CR)或部分反应(PR)的特定情况下,可能提前终止治疗。如果研究者判断患者正在经历临床益处并且如果患者尚未完成108周治疗期,则在治疗中经历RECIST 1.1定义的进展性疾病的患者可以继续治疗。如果确认进一步的进展性疾病(定义为从初始进展性疾病时肿瘤负荷额外增加10%),必须停止治疗,并适当地考虑其他抗癌治疗。超出进展第一证据以外的治疗的相似方法可提供给在治疗组A中接受派姆单抗的患者。

研究治疗

[0326] 治疗组A:静脉输注施用200mg派姆单抗,Q3W,持续108周;

[0327] 治疗组B:静脉输注施用350mg REGN2810,Q3W,持续108周,组合约90分钟静脉施用50mg易普利姆玛,Q6W,多达4个剂量;

[0328] 治疗组C:静脉输注施用350mg REGN2810,Q3W,持续108周,组合静脉施用基于铂的双重化疗,Q3W,2个周期,和约90分钟静脉施用50mg易普利姆玛,Q6W,多达4个剂量。

程序和评估

[0329] 在筛选时进行的程序包括知情同意;评估纳入/排除标准;记录医学、肿瘤学和伴随的药物史;记录人口统计;收集和测试肿瘤组织样本,用于PD-L1评估和表皮生长因子受体和间变性淋巴瘤激酶突变和C-ros致癌基因受体酪氨酸激酶融合;基线放射照相肿瘤评估和肿瘤负荷评估;胸部X线;血清妊娠试验;12导联心电图;完整身体检查,包括生命体征、身高和体重评估;东部肿瘤协作组(ECOG)表现状态评估;不良事件(AE)记录;和实验室检

测。还可以获得用于任选的基因组子研究的样本。

[0330] 在治疗期间,进行以下程序以评估效力和安全性:使用经验证的患者问卷、身体检查、ECOG表现状态的QOL测量;生命体征;实验室检测,包括对有生育潜力的女性进行妊娠试验;记录AE和伴随药物。在整个研究中的预定时间点进行计算机断层扫描或磁共振成像(或正电子发射断层扫描)用于放射照相的肿瘤负荷评估和基于RECIST 1.1标准的肿瘤负荷评估。

[0331] 每3个月通过电话或办公室访问收集生存数据,直到死亡、失访或撤回研究同意。

结果

[0332] 预期与派姆单抗单一疗法相比,REGN2810组合将使PFS延长1至5个月。与派姆单抗单一疗法相比,REGN2810与化疗和/或抗CTLA-4抗体组合将延长OS并改善ORR。

[0333] 本发明不限于本文所述的具体实施方案的范围。实际上,除了本文所述的那些实施方案之外,根据之前的描述和附图,本发明的各种修改对于本领域技术人员来说是显而易见的。这些修改旨在落入所附权利要求的范围内。

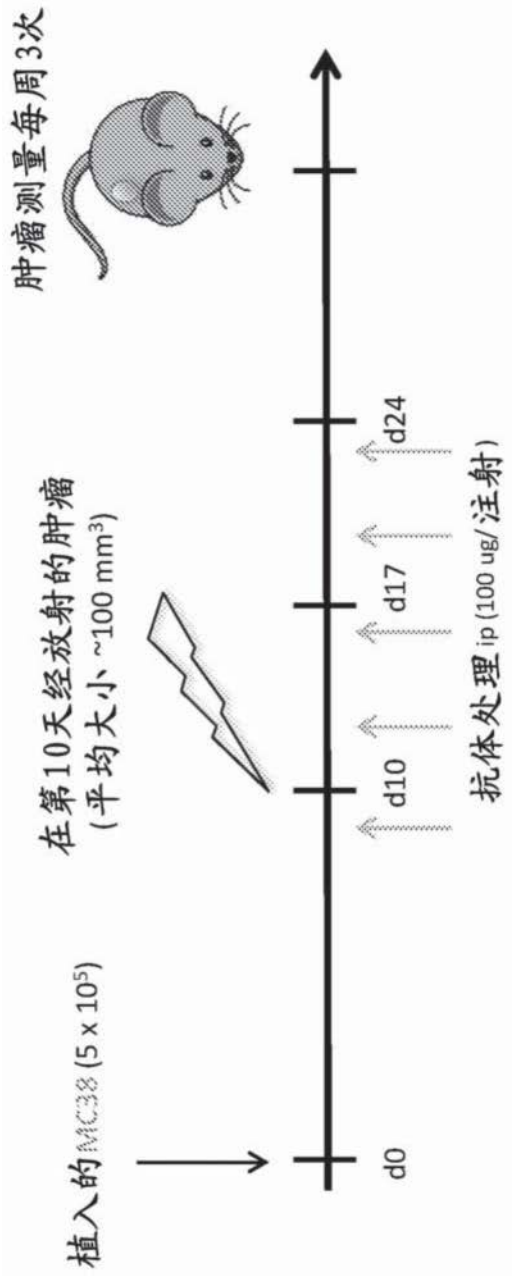

肿瘤测量每周3次
在第10天经放射的肿瘤
(平均大小 ~100 mm³)
植入的 (5 x 10⁵)
d0
d10
d17
d24
抗体处理 ip (100 ug/注射)

图1

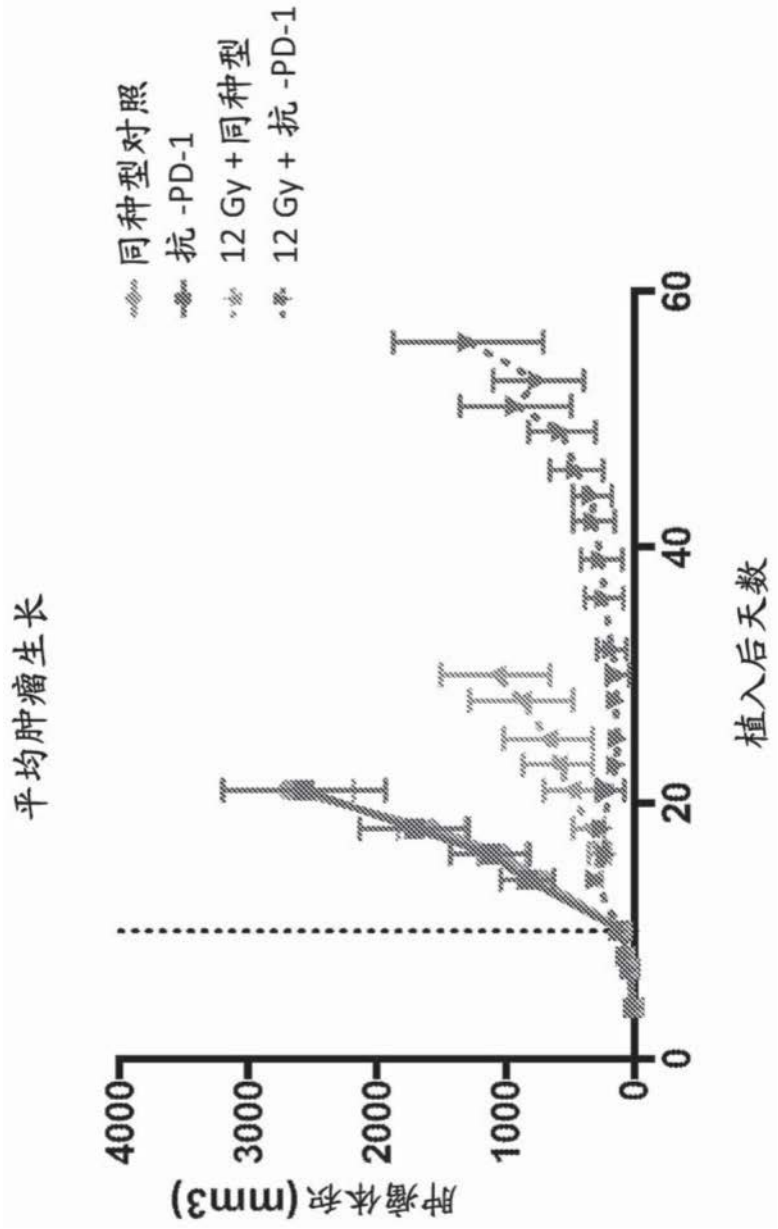

同种型对照
抗 -PD-1
12 Gy + 同种型
12 Gy + 抗 -PD-1
平均肿瘤生长
肿瘤体积 (mm3)
4000
3000
2000
1000
0
0
20
40
60
植入后天数

图2

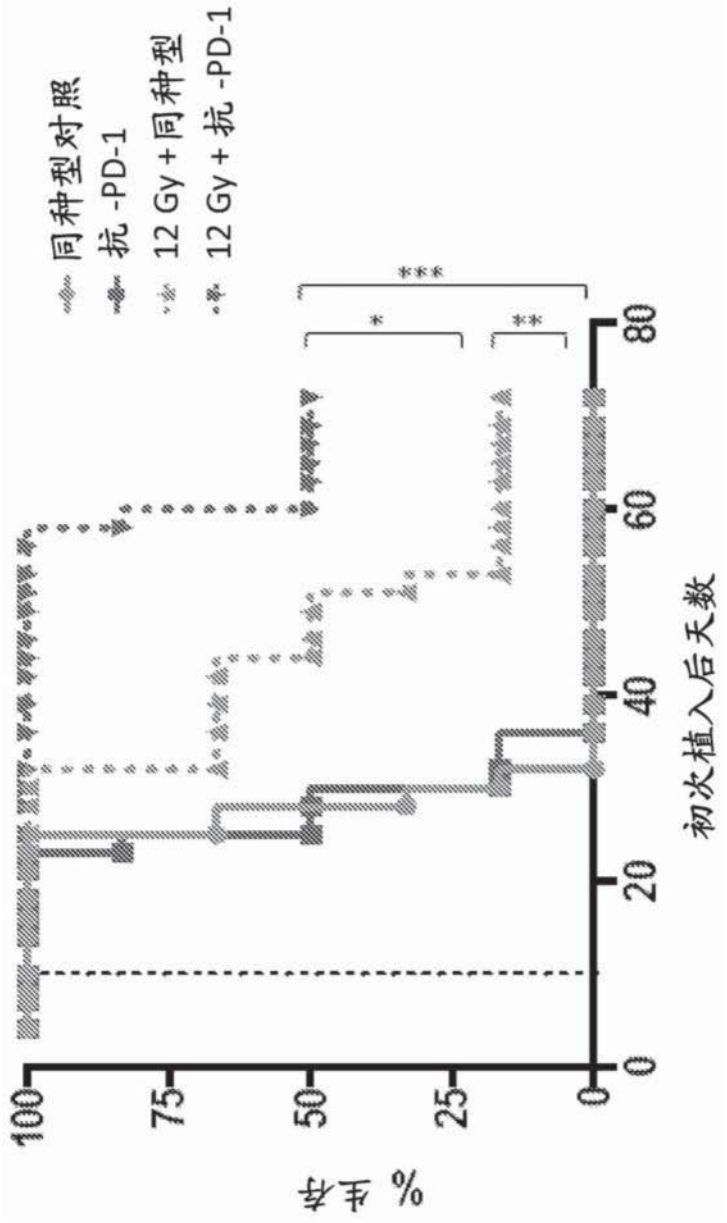

同种型对照
抗 -PD-1
12 Gy + 同种型
12 Gy + 抗 -PD-1
***
*
**
100
75
50
25
0
% 生存
0
20
40
60
80
初次植入后天数

图3

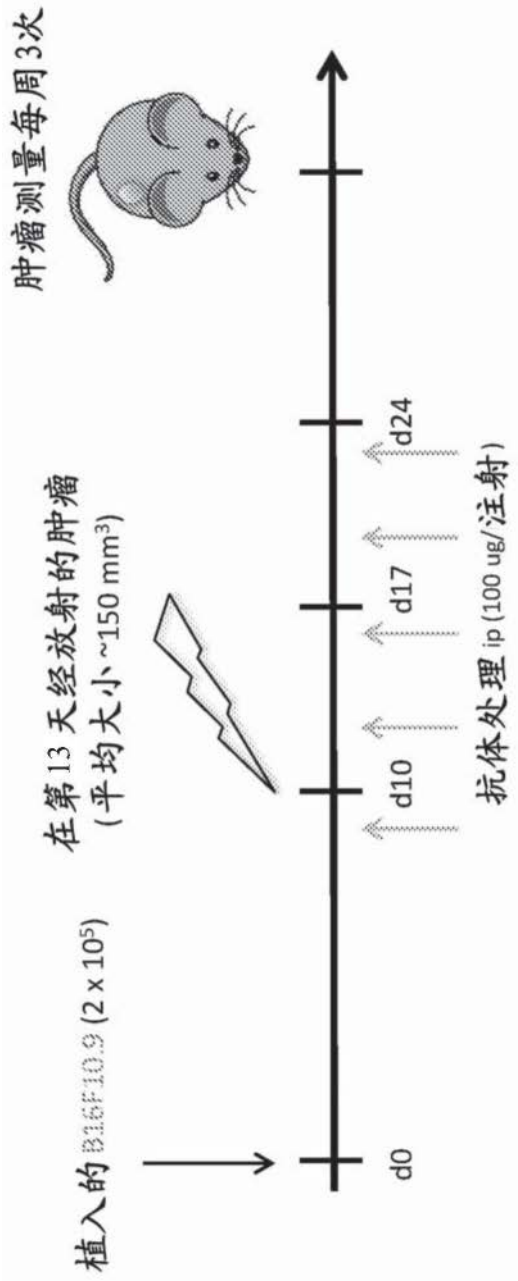

肿瘤测量每周3次
在第13天经放射的肿瘤
(平均大小~150 mm3)
植入的 B16F10.9 (2 x 10^5)
d0
d10
d17
d24
抗体处理 ip (100 ug/注射)

图4

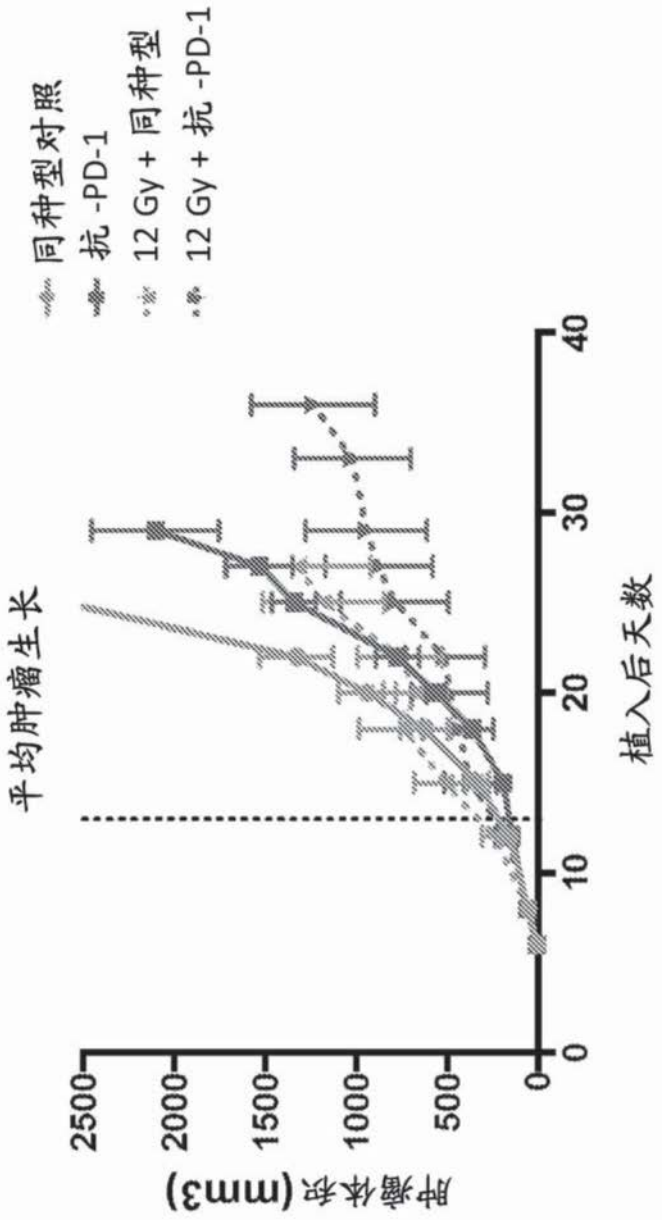

同种型对照
抗 -PD-1
12 Gy + 同种型
12 Gy + 抗 -PD-1
平均肿瘤生长
肿瘤体积 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
植入后天数

图5

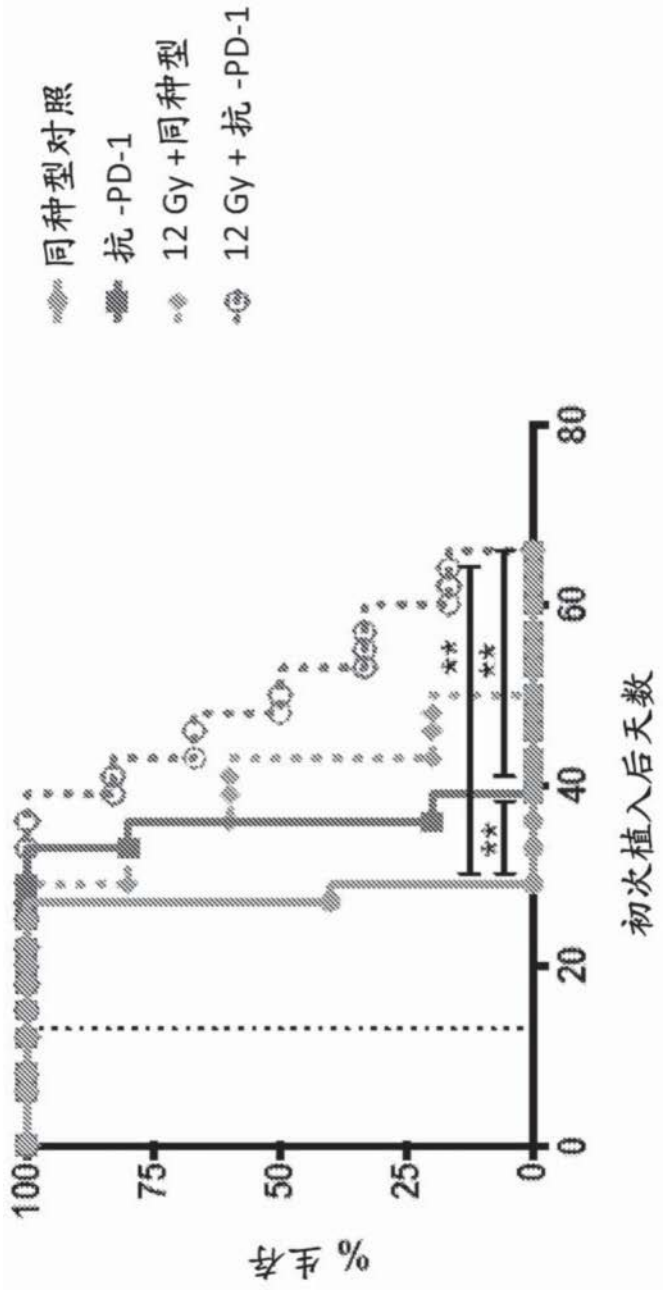

同种型对照
抗 -PD-1
12 Gy +同种型
12 Gy + 抗 -PD-1
% 生存
100
75
50
25
0
0
20
40
60
80
初次植入后天数
**
**
**

图6

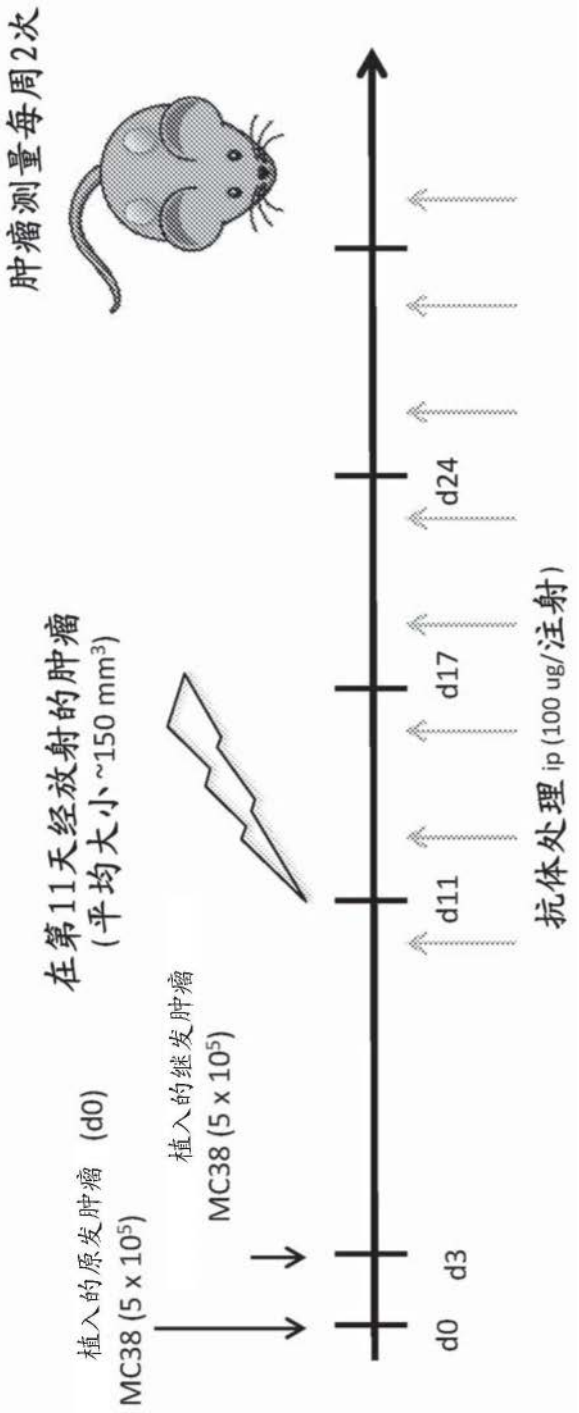

肿瘤测量每周2次
在第11天经放射的肿瘤
(平均大小~150 mm3)
植入的原发肿瘤 (d0)
MC38 (5 x 10^5)
植入的继发肿瘤
MC38 (5 x 10^5)
d0
d3
d11
d17
d24
抗体处理 ip (100 ug/注射)

图7

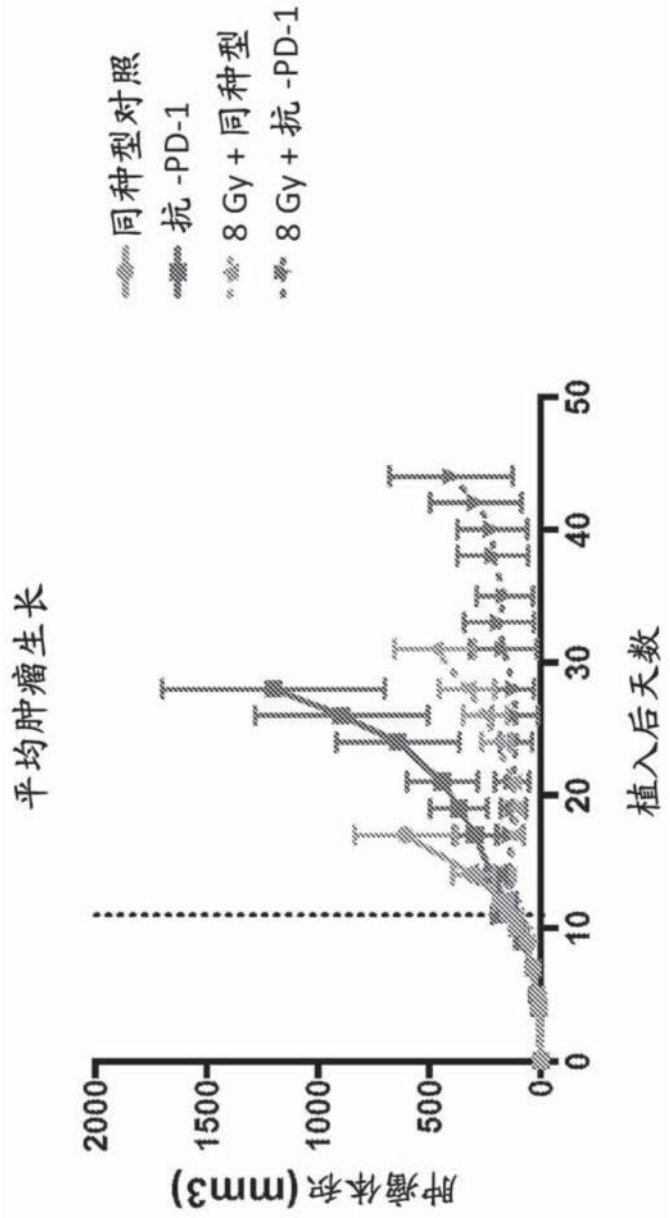

同种型对照
抗 -PD-1
8 Gy + 同种型
8 Gy + 抗 -PD-1
平均肿瘤生长
肿瘤体积 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
植入后天数

图8

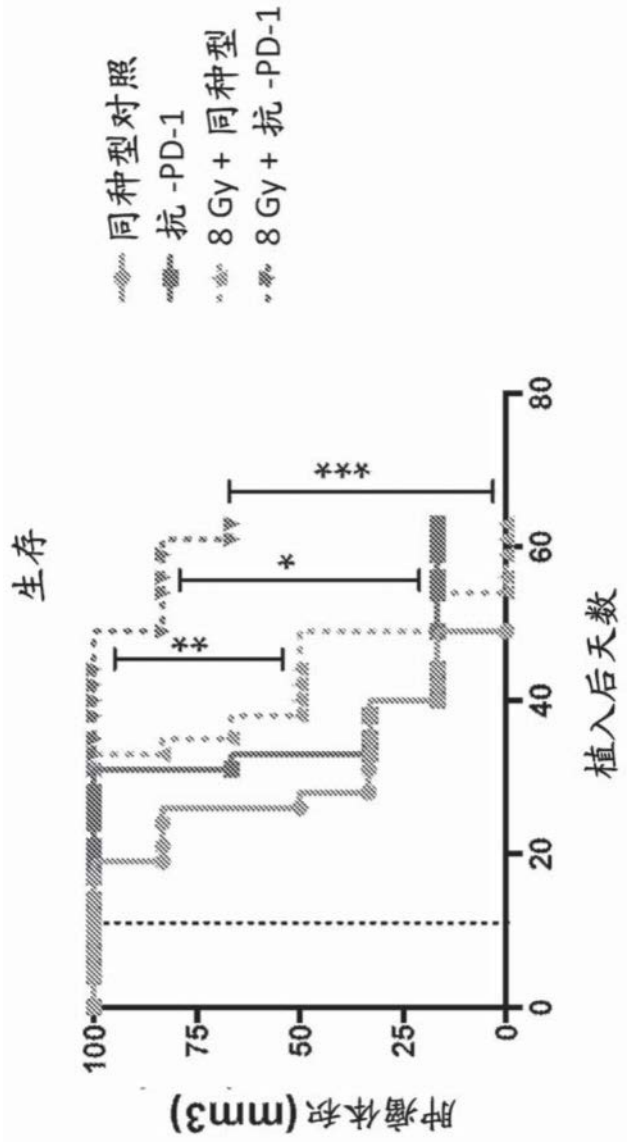

同种型对照
抗 -PD-1
8 Gy + 同种型
8 Gy + 抗 -PD-1
生存
肝癌体积 (mm3)
100
75
50
25
0
0
20
40
60
80
植入后天数
**
*
***

图9

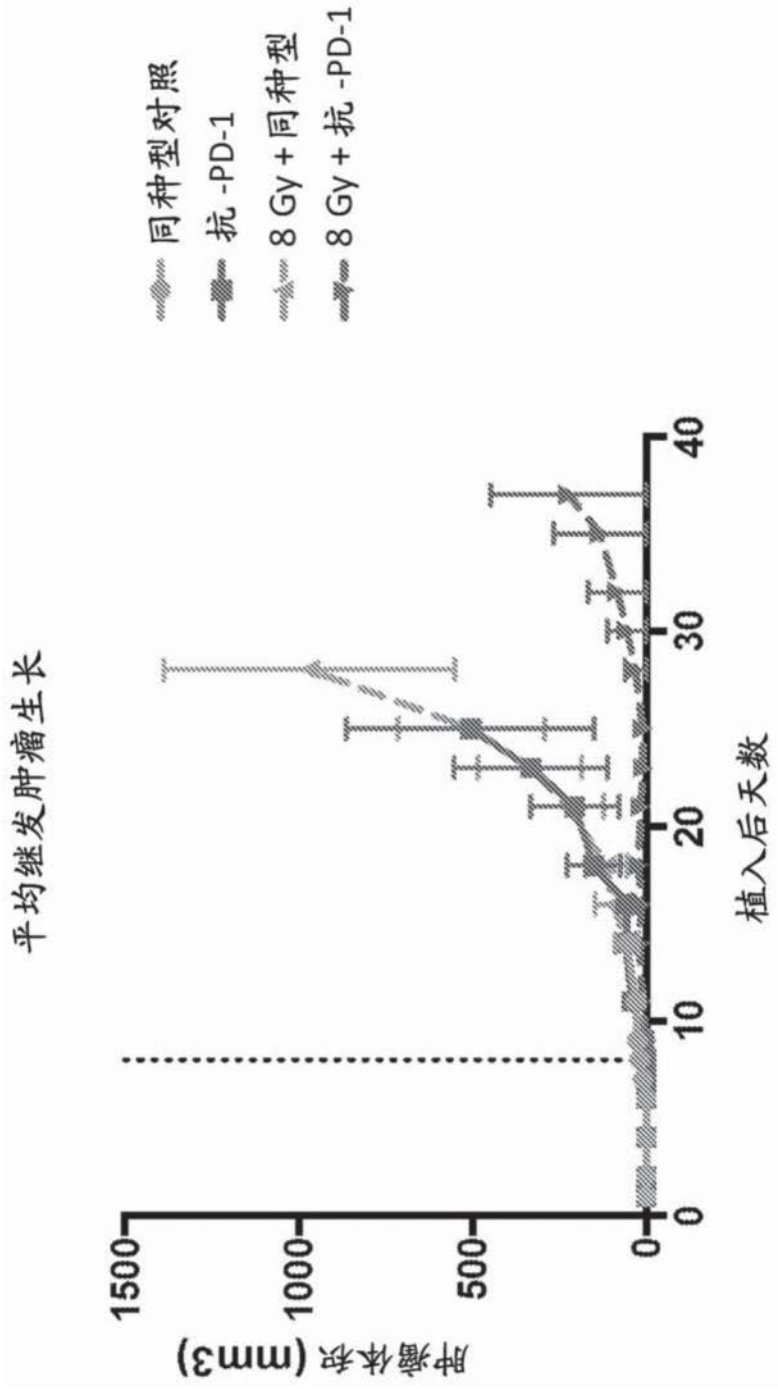

同种型对照
抗 -PD-1
8 Gy + 同种型
8 Gy + 抗 -PD-1
平均继发肿瘤生长
肿瘤体积 (mm3)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
植入后天数

图10

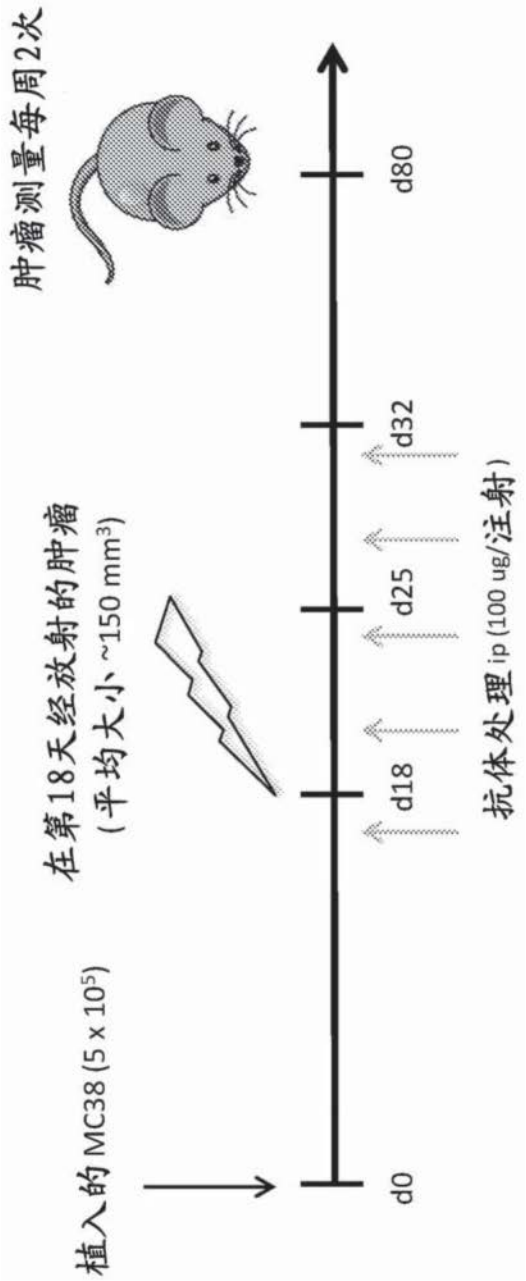

肿瘤测量每周2次
在第18天经放射的肿瘤
(平均大小 ~150 mm3)
植入的 MC38 (5 x 10^5)
d0
d18
d25
d32
d80
抗体处理 ip (100 ug/注射)

图11

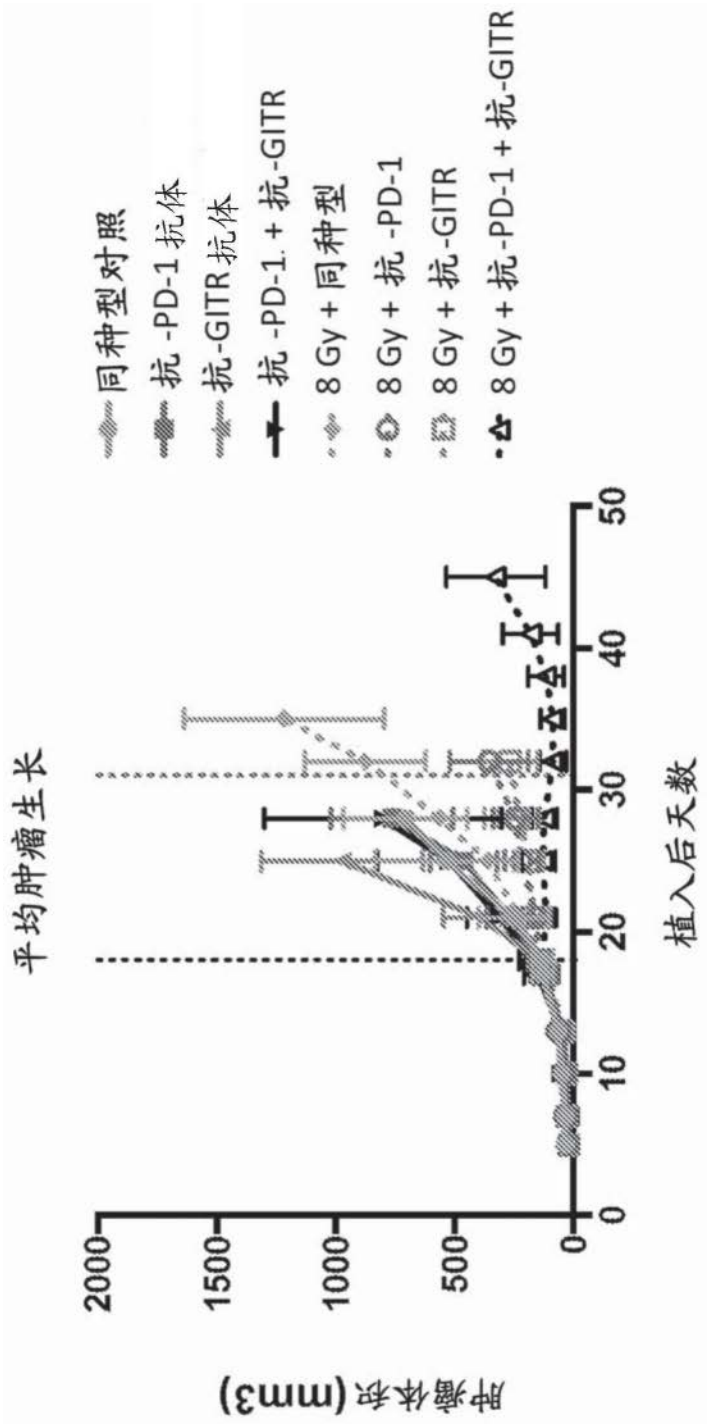

同种型对照
抗 -PD-1 抗体
抗-GITR 抗体
抗 -PD-1. + 抗-GITR
8 Gy + 同种型
8 Gy + 抗 -PD-1
8 Gy + 抗-GITR
8 Gy + 抗-PD-1 + 抗-GITR
平均肿瘤生长
肿瘤体积 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
植入后天数

图12

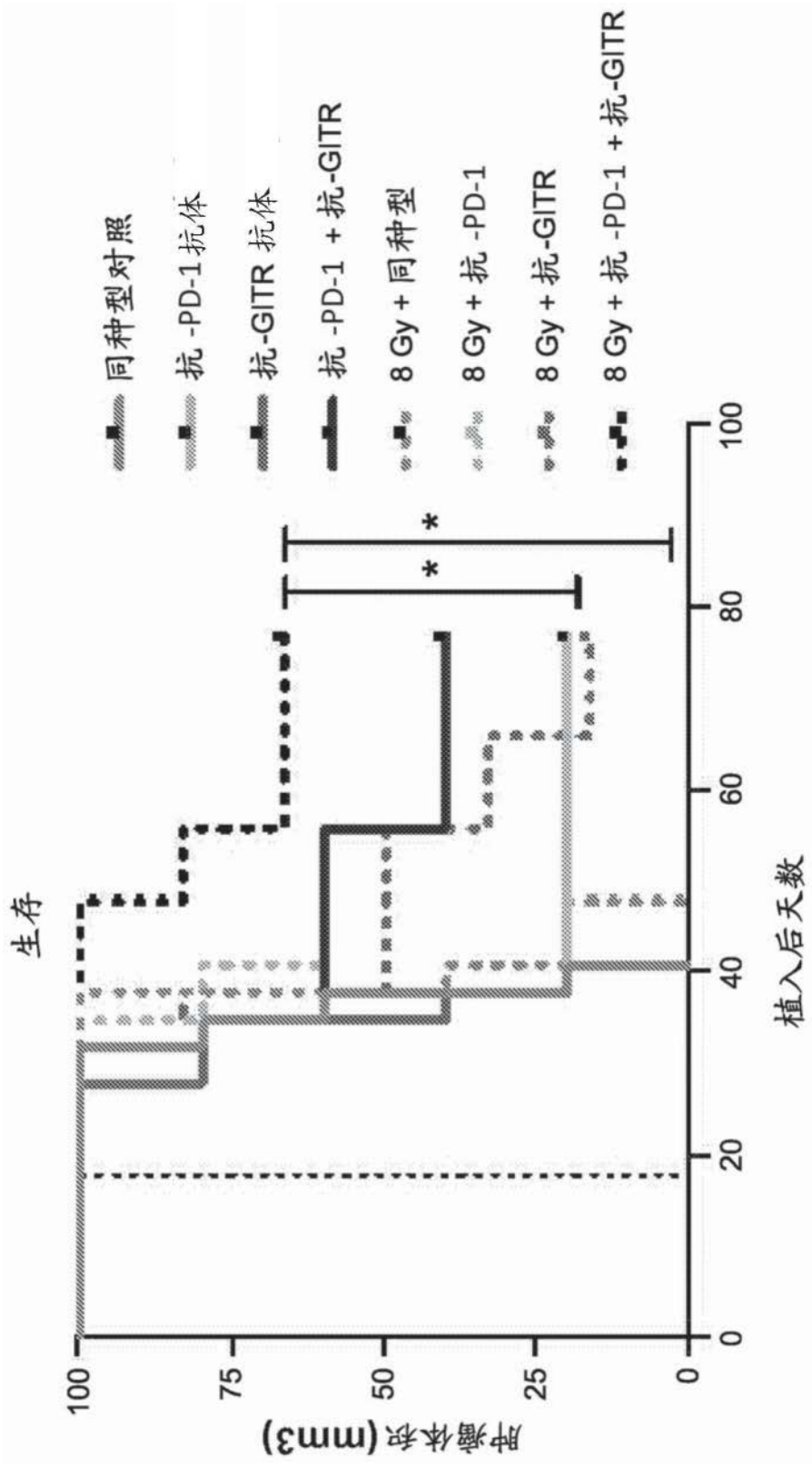

同种型对照
抗 -PD-1 抗体
抗-GITR 抗体
抗 -PD-1 + 抗-GITR
8 Gy + 同种型
8 Gy + 抗 -PD-1
8 Gy + 抗-GITR
8 Gy + 抗 -PD-1 + 抗-GITR
生存
平均体积 (mm3)
植入后天数
100
75
50
25
0
0
20
40
60
80
100
*
*

图13

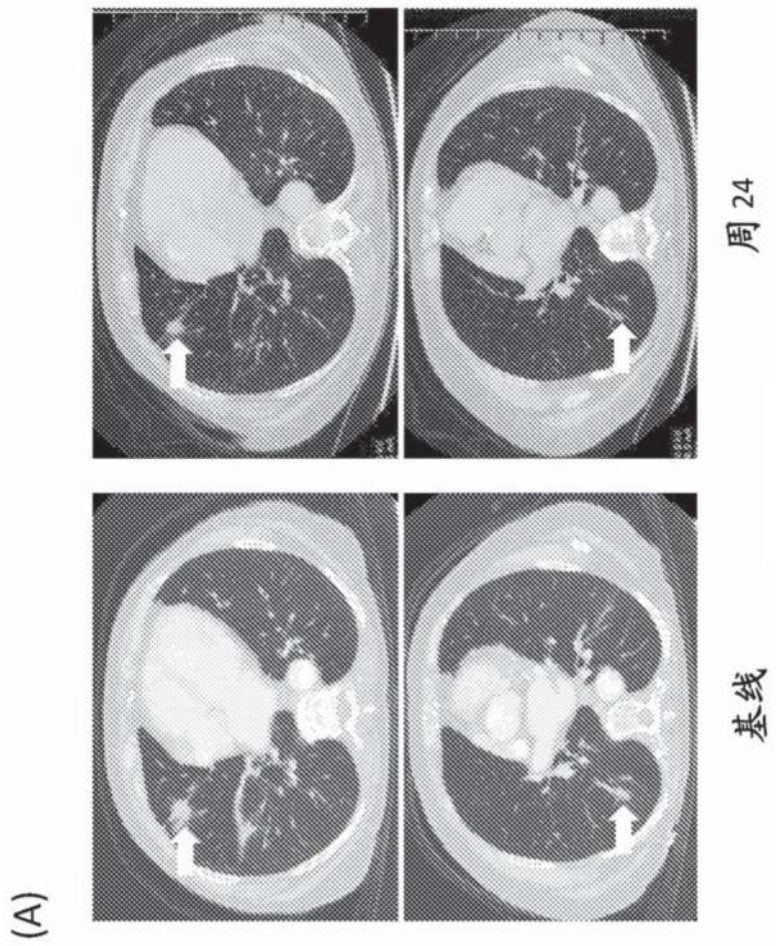


图14A

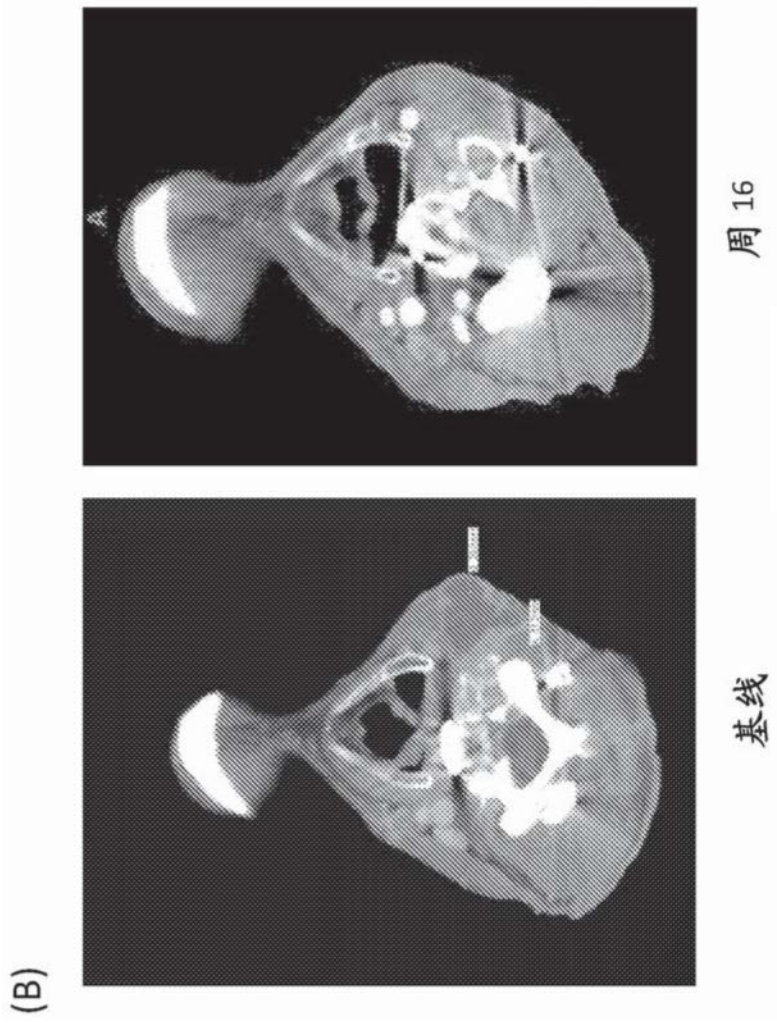


图14B