(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119857140 A
(43)申请公布日 2025.04.22

(21)申请号 202510064168.7
(22)申请日 2020.04.01
(30)优先权数据
62/828177 2019.04.02 US
(62)分案原申请数据
202080039845.5 2020.04.01
(71)申请人 免疫医疗有限责任公司
地址 美国马里兰州
(72)发明人 R·库马 Z·库珀 A·罕
J·恩格勒特 N·K·米勒
C·费特 P·马丁内斯罗德里格斯
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 李波 杨思捷
(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)

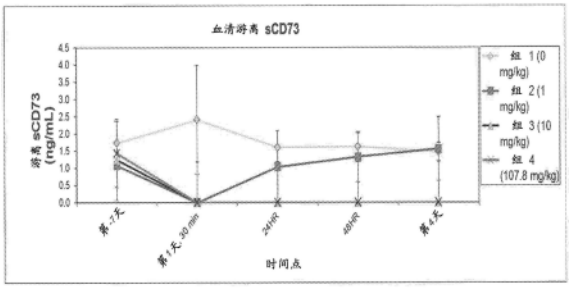
权利要求书1页 说明书42页
序列表（电子公布） 附图58页

(54)发明名称

用于治疗肿瘤的抗-CD73、抗-PD-L1抗体和化疗

(57)摘要

本发明涉及用于治疗肿瘤的抗-CD73、抗-PD-L1抗体和化疗。本披露涉及针对CD73或其抗原结合片段的单克隆抗体,以及此类抗体或其抗原结合片段在肿瘤治疗中的用途。本披露还涉及用于治疗肿瘤的方法,该方法包括与针对程序性死亡配体1(PD-L1)(也称为B7同源物1(B7-H1))的单克隆抗体或其抗原结合片段组合,向有需要的患者施用抗-CD73抗体或其抗原结合片段。本披露还涉及用于治疗肿瘤的方法,该方法包括与PD-L1抗体或其抗原结合片段和化疗组合,向有需要的患者施用抗-CD73抗体或其抗原结合片段。



CN 119857140 A

1.一种治疗人类患者肿瘤的方法,该方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

2.一种治疗人类患者肿瘤的方法,该方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段和德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

3.一种治疗人类患者肿瘤的方法,该方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段和化疗。

4.根据权利要求3所述的方法,该方法还包括施用德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中以750mg至3000mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

6.根据权利要求5所述的方法,其中以750mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

7.根据权利要求5所述的方法,其中以1500mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

8.根据权利要求5所述的方法,其中以2250mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

9.根据权利要求5所述的方法,其中以3000mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

10.根据权利要求5所述的方法,其中以2250mg的剂量、然后以3000mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

用于治疗肿瘤的抗-CD73、抗-PD-L1抗体和化疗

[0001] 本申请是申请日为2020年4月1日的中国专利申请202080039845.5“用于治疗肿瘤的抗-CD73、抗-PD-L1抗体和化疗”的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2019年4月2日提交的美国专利申请序列号62/828,177的权益,将其全部内容通过引用结合在此。

技术领域

[0004] 本披露涉及针对抗分化群[CD]73(CD73)或其抗原结合片段的单克隆抗体,以及此类抗体或其抗原结合片段在肿瘤治疗中的用途。本披露还涉及用于治疗肿瘤的方法,该方法包括与针对程序性死亡配体1(PD-L1)(也称为B7同源物1(B7-H1))的单克隆抗体或其抗原结合片段组合,向有需要的患者施用抗-CD73抗体或其抗原结合片段。本披露还涉及用于治疗肿瘤的方法,该方法包括与PD-L1抗体或其抗原结合片段和/或化疗组合,向有需要的患者施用抗-CD73抗体或其抗原结合片段。

背景技术

[0005] 在许多组织中普遍表达CD73或外-5’-核苷酸酶(5’-NT)。此蛋白通过糖基磷脂酰肌醇(GPI)键锚定于细胞膜,具有外酶活性并且在信号转导中起作用。CD73的主要功能是将对于细胞来说通常是不能渗透的细胞外核苷酸(例如,5’-AMP)转化为其对应的可容易进入大部分细胞的核苷酸(例如,腺苷)。通过AMP的去磷酸化作用CD73产生腺苷显示可调节许多组织中的腺苷受体接合,表明腺苷在细胞保护、细胞生长、血管生成以及免疫抑制中发挥功能,并且也在肿瘤发生中起作用。

[0006] CD73在肿瘤细胞上的表达已在包括结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、白血病、淋巴瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、卵巢癌、甲状腺癌、食道癌、前列腺癌和乳腺癌的若干类型的癌症中有报导。提高的CD73表达与肿瘤侵袭、转移、和减少患者存活时间相关。CD73产生免疫抑制的环境,由增加的腺苷水平表征,其促进癌症的发展和进展。显然,CD73表达与黑色素瘤和乳腺癌中的促转移表型关联。

[0007] 程序性死亡配体1(PD-L1)也称为B7H1,是40kDa的跨膜蛋白,在抗癌免疫力中是主要的屏障。PD-L1与程序性死亡受体(PD-1)的结合使T细胞失活,保护肿瘤细胞并抑制免疫系统的检测,从而允许癌细胞不受约束地增殖。PD-L1还与CD80(一种共刺激分子)结合。多种致瘤的和活化的免疫细胞类型天然表达PD-L1,包括抗原呈递细胞、巨噬细胞、单核细胞、B细胞、T细胞和非造血细胞。此外,炎性细胞因子诱导PD-L1表达;包括干扰素γ(IFNγ)。活化的T细胞产生IFNγ,这是PD-L1最有效的诱导剂。IFNγ进而诱导PD-L1表达,促进肿瘤保护,这种机制被称为适应性免疫抵抗。

[0008] 免疫检查点抑制剂作为癌症疗法具有很大潜力。然而,免疫检查点抑制的临床效益是适度的。一个可能的解释是肿瘤使用不重叠的免疫抑制机制以促进免疫逃避。因此,需要用以减少肿瘤介导的免疫抑制的改进的组合物和方法。

发明内容

[0009] 本发明提供了一种治疗人类患者肿瘤的方法,该方法包括向该患者施用奥来鲁单抗(oleclumab)或其抗原结合片段。在特定的实施例中,以750-3000mg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,以40mg/kg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0010] 本披露还提供了一种治疗人类患者肿瘤的方法,该方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段和德瓦鲁单抗(durvalumab)或其抗原结合片段。

[0011] 本披露还提供了一种治疗人类患者肿瘤的方法,该方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段和化疗。

[0012] 在一些方面,治疗人类患者肿瘤的方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0013] 在一些方面,治疗人类患者肿瘤的方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段和德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0014] 在一些方面,治疗人类患者肿瘤的方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段和化疗。在一些方面,该方法还包括施用德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0015] 在一些方面,以750mg至3000mg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,以750mg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,以1500mg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,以2250mg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,以3000mg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,以2250mg的剂量、然后以3000mg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,将奥来鲁单抗或其抗原结合片段以2250mg的剂量持续4次剂量、然后以3000mg的剂量施用。

[0016] 在一些方面,每14至28天施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,每14天施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,每28天施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,将奥来鲁单抗或其抗原结合片段每14天施用持续至少两次剂量,然后每28天施用。在一些方面,将奥来鲁单抗或其抗原结合片段每14天施用持续四次剂量,然后每28天施用。在一些方面,每21天施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,将奥来鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用持续至少两次剂量,然后每28天施用。在一些方面,将奥来鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用持续两次至四次剂量,然后每28天施用。在一些方面,将奥来鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用持续两次剂量,然后每28天施用一次。在一些方面,将奥来鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用一次持续四次剂量,然后每28天施用一次。

[0017] 在一些方面,将奥来鲁单抗或其抗原结合片段以2250mg的剂量每21天施用一次持续两次剂量,然后以3000mg的剂量每28天施用一次。在一些方面,将奥来鲁单抗或其抗原结合片段以2250mg的剂量每21天施用一次持续四次剂量,然后以3000mg的剂量每28天施用一次。

[0018] 在一些方面,静脉内施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0019] 在一些方面,以1500mg的剂量施用德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0020] 在一些方面,每21天至每28天施用德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,每28天施用德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,每21天施用德瓦鲁单抗或其抗原结

合片段。在一些方面,将德瓦鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用持续至少两次剂量,然后每28天施用。在一些方面,将德瓦鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用持续四次剂量,然后每28天施用。

[0021] 在一些方面,将德瓦鲁单抗或其抗原结合片段以1500mg的剂量每21天施用持续四次剂量,然后以1500mg的剂量每28天施用。

[0022] 在一些方面,静脉内施用德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0023] 在一些方面,化疗包括顺铂、培美曲塞白蛋白结合型紫杉醇、卡铂、吉西他滨、顺铂、奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶和多西他赛中的至少一种。

[0024] 在一些方面,化疗包括奥沙利铂、亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶。

[0025] 在一些方面,奥沙利铂以85mg/m^2的剂量施用。在一些方面,奥沙利铂每2周施用。

[0026] 在一些方面,亚叶酸钙以400mg/m^2的剂量施用。在一些方面,亚叶酸钙每2周施用。

[0027] 在一些方面,5-氟尿嘧啶以2400mg/m^2的剂量施用。在一些方面,5-氟尿嘧啶通过连续静脉内输注46至48小时施用。在一些方面,5-氟尿嘧啶每2周施用46至48小时。

[0028] 在一些方面,化疗包括85mg/m^2奥沙利铂、400mg/m^2亚叶酸钙和2400mg/$m^2$5-氟尿嘧啶。

[0029] 在一些方面,方法还包括施用贝伐单抗或其抗原结合片段。在一些方面,贝伐单抗或其抗原结合片段以5mg/kg的剂量施用。在一些方面,每2周施用贝伐单抗或其抗原结合片段。在一些方面,静脉内施用贝伐单抗或其抗原结合片段。

[0030] 在一些方面,化疗包含(a)白蛋白结合型紫杉醇和卡铂;(b)吉西他滨和顺铂;(c)吉西他滨和卡铂;(d)培美曲塞和卡铂;和(e)培美曲塞和顺铂。

[0031] 在一些方面,白蛋白结合型紫杉醇以100mg/m^2的剂量施用。在一些方面,白蛋白结合型紫杉醇在为期21天的周期的第1天、第8天和第15天施用。

[0032] 在一些方面,吉西他滨以1000mg/m^2或1250mg/m^2的剂量施用。在一些方面,吉西他滨在为期21天的周期的第1天和第8天施用。

[0033] 在一些方面,培美曲塞以500mg/m^2的剂量施用。在一些方面,培美曲塞每三周施用。

[0034] 在一些方面,卡铂以AUC 5或6的剂量施用。在一些方面,卡铂每三周施用。

[0035] 在一些方面,顺铂以75mg/m^2的剂量施用。在一些方面,顺铂每三周施用。

[0036] 在一些方面,化疗包含1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇。

[0037] 在一些方面,化疗每7天至28天施用。在一些方面,化疗每14天施用。

[0038] 在一些方面,奥来鲁单抗或其抗原结合片段的施用导致部分应答。在一些方面,奥来鲁单抗或其抗原结合片段的施用导致完全应答。

[0039] 在一些方面,肿瘤是实体瘤。在一些方面,实体瘤是乳腺癌、卵巢癌、头颈癌、前列腺癌、膀胱癌、结直肠癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、胶质母细胞瘤、肾细胞癌或胰腺癌。在一些方面,胰腺癌是胰腺导管腺癌。在一些方面,肿瘤是可切除的NSCLC肿瘤。在一些方面,肿瘤是早期NSCLC肿瘤。在一些方面,肿瘤是IV期NSCLC肿瘤。在一些方面,结直肠癌是转移性微卫星稳定的。

[0040] 在一些方面,肿瘤具有高PD-L1表达。具有高PD-L1表达的肿瘤可以是NSCLC肿瘤。

[0041] 在一些方面,肿瘤具有低PD-L1表达。具有低PD-L1表达的肿瘤可以是NSCLC肿瘤。

[0042] 在一些方面,肿瘤缺乏活化表皮生长因子受体(EGFR)突变和/或间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合物。缺乏EGFR突变和/或ALK融合物的肿瘤可以是NSCLC肿瘤。

[0043] 在一些方面,患者患有先前未治疗过的转移性胰腺导管腺癌。在一些方面,患者患有先前用基于吉西他滨的疗法治疗过的转移性胰腺导管腺癌。

[0044] 在一些方面,在复发和/或转移情况下肿瘤未接受先前治疗。在一些方面,患者在含有抗-PD-1或抗-PD-L1的疗法中有进展。

[0045] 在一些方面,肿瘤是一线转移性胰腺导管腺癌,其中将奥来鲁单抗或其抗原结合片段以1500mg或3000mg每2周施用持续四次剂量,然后每四周施用;并且其中该化疗包含1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇,其中该化疗在四个为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用,然后每4周施用。

[0046] 在一些方面,肿瘤是二线转移性胰腺导管腺癌,其中将奥来鲁单抗或其抗原结合片段以1500mg或3000mg每2周施用持续四次剂量,然后每四周施用;并且其中该化疗包含85mg/m^2奥沙利铂、400mg/m^2亚叶酸钙和400mg/$m^2$5-FU随后是2400mg/$m^2$5-FU,其中该化疗在四个为期28天的周期的第1天和第15天施用,然后每4周施用。

[0047] 在一些方面,方法还包括每4周施用1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0048] 在一些方面,肿瘤是具有高PD-L1表达的一线IV期NSCLC,其中将该奥来鲁单抗或其抗原结合片段以1500mg或3000mg每2周施用持续两个14天的周期,然后每4周施用;并且其中将该德瓦鲁单抗或其抗原结合片段以1500mg每4周施用。

[0049] 在一些方面,肿瘤是具有低PD-L1表达的一线IV期NSCLC,其中将奥来鲁单抗或其抗原结合片段(a)以1500mg每3周施用,持续四个为期21天的周期,然后每4周施用;或(b)以2250mg每3周施用,持续四个为期21天的周期,然后以3000mg每4周施用;将该德瓦鲁单抗或其抗原结合片段以1500mg每3周施用,持续四个为期21天的周期,然后每4周施用;并且该化疗包含:(a)在为期21天的周期的第1天、第8天和第15天施用100mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用5或6AUC卡铂持续4个周期;(b)在为期21天的周期的第1天和第8天施用1000mg/m^2或1250mg/m^2吉西他滨持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用75mg/m^2顺铂持续4个周期;(c)在为期21天的周期的第1天和第8天施用1000mg/m^2或1250mg/m^2吉西他滨持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用5或6AUC卡铂持续4个周期;(d)在为期21天的周期的第1天施用500mg/m^2培美曲塞持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用5或6AUC卡铂持续4个周期,任选地其中在所述4个周期后每4周作为维持疗法施用500mg/m^2培美曲塞;或(e)在为期21天的周期的第1天施用500mg/m^2培美曲塞持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用75mg/m^2顺铂持续4个周期,任选地其中在所述4个周期后每4周作为维持疗法施用500mg/m^2培美曲塞。

[0050] 在一些方面,肿瘤是局部晚期、不可切除的III期NSCLC肿瘤,并且其中(i)每4周施用1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段,并且(ii)每2周施用3000mg奥来鲁单抗或其抗原结合片段持续2个月,然后每4周施用。

[0051] 在一些方面,肿瘤是可切除的、早期NSCLC肿瘤,并且其中(i)1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段,并且(ii)每2周施用3000mg奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0052] 在一些方面,肿瘤是转移性微卫星稳定的结直肠癌肿瘤,并且其中(i)每4周施用1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段;(ii)每2周施用3000mg奥来鲁单抗或其抗原结合片

段持续四次剂量,然后每4周施用;(iii)该化疗包含(a)每2周400mg/m^2的亚叶酸(b)每2周85mg/m^2的奥沙利铂;和(c)每2周2400mg/m^2的5-氟尿嘧啶;并且(iv)每2周施用5mg/kg的贝伐单抗或其抗原结合片段。

[0053] 在一些方面,肿瘤是微卫星稳定的结直肠癌肿瘤,并且其中(i)每4周施用1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段;(ii)每2周施用3000mg奥来鲁单抗或其抗原结合片段持续四次或五次剂量,然后每4周施用;并且(iii)该化疗包含(a)每2周400mg/m^2的亚叶酸(b)每2周85mg/m^2的奥沙利铂;和(c)在第1天施用400mg/m^2的5-氟尿嘧啶,然后每2周施用2400mg/m^2的5-氟尿嘧啶。

[0054] 在一些方面,患者具有0或1的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态。

[0055] 本申请具体涉及以下技术方案:

[0056] 1.一种治疗人类患者肿瘤的方法,该方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0057] 2.一种治疗人类患者肿瘤的方法,该方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段和德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0058] 3.一种治疗人类患者肿瘤的方法,该方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段和化疗。

[0059] 4.根据方案3所述的方法,该方法还包括施用德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0060] 5.根据方案1-4中任一项所述的方法,其中以750mg至3000mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0061] 6.根据方案5所述的方法,其中以750mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0062] 7.根据方案5所述的方法,其中以1500mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0063] 8.根据方案5所述的方法,其中以2250mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0064] 9.根据方案5所述的方法,其中以3000mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0065] 10.根据方案5所述的方法,其中以2250mg的剂量、然后以3000mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0066] 11.根据方案10所述的方法,其中将该奥来鲁单抗或其抗原结合片段以2250mg的剂量持续4次剂量、然后以3000mg的剂量施用。

[0067] 12.根据方案1-11中任一项所述的方法,其中每14至28天施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0068] 13.根据方案1-11中任一项所述的方法,其中每14天施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0069] 14.根据方案1-11中任一项所述的方法,其中每28天施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0070] 15.根据方案1-11中任一项所述的方法,其中将该奥来鲁单抗或其抗原结合片段每14天施用持续至少两次剂量,然后每28天施用。

[0071] 16.根据方案1-11中任一项所述的方法,其中将该奥来鲁单抗或其抗原结合片段每14天施用持续四次剂量,然后每28天施用。

[0072] 17.根据方案1-11中任一项所述的方法,其中每21天施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0073] 18.根据方案1-11中任一项所述的方法,其中将该奥来鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用持续至少两次剂量,然后每28天施用。

[0074] 19.根据方案1-11中任一项所述的方法,其中将该奥来鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用持续两次至四次剂量,然后每28天施用。

[0075] 20.根据方案13所述的方法,其中将该奥来鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用持续两次剂量,然后每28天施用一次。

[0076] 21.根据方案13所述的方法,其中将该奥来鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用一次持续四次剂量,然后每28天施用一次。

[0077] 22.根据方案1-5中任一项所述的方法,其中将该奥来鲁单抗或其抗原结合片段以2250mg的剂量每21天施用一次持续两次剂量,然后以3000mg的剂量每28天施用一次。

[0078] 23.根据方案1-5中任一项所述的方法,其中将该奥来鲁单抗或其抗原结合片段以2250mg的剂量每21天施用一次持续四次剂量,然后以3000mg的剂量每28天施用一次。

[0079] 24.根据方案1-23中任一项所述的方法,其中静脉内施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0080] 25.根据方案2和4-24中任一项所述的方法,其中以1500mg的剂量施用该德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0081] 26.根据2和4-25中任一项所述的方法,其中每21天至每28天施用该德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0082] 27.根据方案2和4-26中任一项所述的方法,其中每28天施用该德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0083] 28.根据方案2和4-26中任一项所述的方法,其中每21天施用该德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0084] 29.根据方案2和4-26中任一项所述的方法,其中将该德瓦鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用持续至少两次剂量,然后每28天施用。

[0085] 30.根据方案2和4-26中任一项所述的方法,其中将该德瓦鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用持续四次剂量,然后每28天施用。

[0086] 31.根据方案2和4-26中任一项所述的方法,其中将该德瓦鲁单抗或其抗原结合片段以1500mg的剂量每21天施用持续四次剂量,然后以1500mg的剂量每28天施用。

[0087] 32.根据方案1-31中任一项所述的方法,其中静脉内施用该德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0088] 33.根据方案3-32中任一项所述的方法,其中该化疗包括顺铂、培美曲塞、白蛋白结合型紫杉醇、卡铂、吉西他滨、顺铂、奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶和多西他赛中的至少一种。

[0089] 34.根据方案33所述的方法,其中该化疗包括奥沙利铂、亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶。

[0090] 35.根据方案33或34所述的方法,其中该奥沙利铂以85mg/m^2的剂量施用。

[0091] 36.根据方案33-35中任一项所述的方法,其中该奥沙利铂每2周施用。

[0092] 37.根据方案33-36中任一项所述的方法,其中该亚叶酸钙以400mg/m^2的剂量施用。

[0093] 38.根据方案33-38中任一项所述的方法,其中该亚叶酸钙每2周施用。

[0094] 39.根据方案33-38中任一项所述的方法,其中该5-氟尿嘧啶以2400mg/m^2的剂量施用。

[0095] 40.根据方案33-39中任一项所述的方法,其中该5-氟尿嘧啶通过连续静脉内输注46至48小时施用。

[0096] 41.根据方案33-40中任一项所述的方法,其中该5-氟尿嘧啶每2周施用46至48小时。

[0097] 42.根据方案33-41中任一项所述的方法,其中该化疗包括85mg/m^2奥沙利铂、400mg/m^2亚叶酸钙和2400mg/$m^2$5-氟尿嘧啶。

[0098] 43.根据方案34-42中任一项所述的方法,该方法还包括施用贝伐单抗或其抗原结合片段。

[0099] 44.根据方案43所述的方法,其中贝伐单抗或其抗原结合片段以5mg/kg的剂量施用。

[0100] 45.根据方案43或44所述的方法,其中每2周施用贝伐单抗或其抗原结合片段。

[0101] 46.根据方案43-45中任一项所述的方法,其中静脉内施用贝伐单抗或其抗原结合片段。

[0102] 47.根据方案33所述的方法,其中该化疗包括(a)白蛋白结合型紫杉醇和卡铂;(b)吉西他滨和顺铂;(c)吉西他滨和卡铂;(d)培美曲塞和卡铂;和(e)培美曲塞和顺铂。

[0103] 48.根据方案33或47所述的方法,其中该白蛋白结合型紫杉醇以100mg/m^2的剂量施用。

[0104] 49.根据方案33、47或48中任一项所述的方法,其中该白蛋白结合型紫杉醇在为期21天的周期的第1天、第8天和第15天施用。

[0105] 50.根据方案33或47所述的方法,其中该吉西他滨以1000mg/m^2或1250mg/m^2的剂量施用。

[0106] 51.根据方案33、47或50中任一项所述的方法,其中该吉西他滨在为期21天的周期的第1天和第8天施用。

[0107] 52.根据方案33或47所述的方法,其中该培美曲塞以500mg/m^2的剂量施用。

[0108] 53.根据方案33、47和52中任一项所述的方法,其中该培美曲塞每三周施用。

[0109] 54.根据方案33和47-53中任一项所述的方法,其中该卡铂以AUC 5或6的剂量施用。

[0110] 55.根据方案33和47-55中任一项所述的方法,其中该卡铂每三周施用。

[0111] 56.根据方案33、47和50-53中任一项所述的方法,其中该顺铂以75mg/m^2的剂量施用。

[0112] 57.根据方案33、47、50-53和56中任一项所述的方法,其中该顺铂每三周施用。

[0113] 58.根据方案33所述的方法,其中该化疗包含1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇。

[0114] 59.根据方案3-58中任一项所述的方法,其中该化疗每7天至28天施用。

[0115] 60.根据方案59所述的方法,其中该化疗每14天施用。

[0116] 61.根据方案1和5-24中任一项所述的方法,其中奥来鲁单抗或其抗原结合片段的施用导致部分应答。

[0117] 62.根据方案1和5-24中任一项所述的方法,其中奥来鲁单抗或其抗原结合片段的施用导致完全应答。

[0118] 63.根据方案1-62中任一项所述的方法,其中该肿瘤是实体瘤。

[0119] 64.根据方案63所述的方法,其中该实体瘤是乳腺癌、卵巢癌、头颈癌、前列腺癌、膀胱癌、结直肠癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、胶质母细胞瘤、肾细胞癌或胰腺癌。

[0120] 65.根据方案64所述的方法,其中该胰腺癌是胰腺导管腺癌。

[0121] 66.根据方案64所述的方法,其中该肿瘤是可切除的NSCLC肿瘤。

[0122] 67.根据方案64或66所述的方法,其中该肿瘤是早期NSCLC肿瘤。

[0123] 68.根据方案64所述的方法,其中该肿瘤是IV期NSCLC肿瘤。

[0124] 69.根据方案64所述的方法,其中该结直肠癌是转移性微卫星稳定的。

[0125] 70.根据方案1-64中任一项所述的方法,其中该肿瘤具有高PD-L1表达,任选地其中该肿瘤是NSCLC肿瘤。

[0126] 71.根据方案1-64中任一项所述的方法,其中该肿瘤具有低PD-L1表达,任选地其中该肿瘤是NSCLC肿瘤。

[0127] 72.根据方案1-64中任一项所述的方法,其中该肿瘤缺乏活化表皮生长因子受体(EGFR)突变和/或间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合物,任选地其中该肿瘤是NSCLC肿瘤。

[0128] 73.根据方案1-64中任一项所述的方法,其中该患者患有先前未治疗过的转移性胰腺导管腺癌。

[0129] 74.根据方案1-64中任一项所述的方法,其中该患者患有先前用基于吉西他滨的疗法治疗过的转移性胰腺导管腺癌。

[0130] 75.根据方案1-74中任一项所述的方法,其中在复发和/或转移情况下该肿瘤未接受先前治疗。

[0131] 76.根据方案1-74中任一项所述的方法,其中该患者在含有抗-PD-1或抗-PD-L1的疗法中有进展。

[0132] 77.根据方案3、24和32中任一项所述的方法,其中该肿瘤是一线转移性胰腺导管腺癌,其中将奥来鲁单抗或其抗原结合片段以1500mg或3000mg每2周施用持续四次剂量,然后每四周施用;并且其中该化疗包含1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇,其中该化疗在四个为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用,然后每4周施用。

[0133] 78.根据方案3、24和32中任一项所述的方法,其中该肿瘤是二线转移性胰腺导管腺癌,其中将奥来鲁单抗或其抗原结合片段以1500mg或3000mg每2周施用持续四次剂量,然后每四周施用;并且其中该化疗包含85mg/m^2奥沙利铂、400mg/m^2亚叶酸钙和400mg/$m^2$5-FU随后是2400mg/$m^2$5-FU,其中该化疗在四个为期28天的周期的第1天和第15天施用,然后每4周施用。

[0134] 79.根据方案77或78所述的方法,该方法还包括每4周施用1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0135] 80.根据方案2、24和32中任一项所述的方法,其中该肿瘤是具有高PD-L1表达的一线IV期NSCLC,其中将该奥来鲁单抗或其抗原结合片段以1500mg或3000mg每2周施用持续两个28天的周期,然后每4周施用;并且其中将该德瓦鲁单抗或其抗原结合片段以1500mg每4周施用。

[0136] 81.根据方案4、24和32中任一项所述的方法,其中该肿瘤是具有低PD-L1表达的一线IV期NSCLC,其中

[0137] (i)将该奥来鲁单抗或其抗原结合片段(a)以1500mg每3周施用,持续四个为期21天的周期,然后每4周施用;或(b)以2250mg每3周施用,持续四个为期21天的周期,然后以3000mg每4周施用;

[0138] (ii)将该德瓦鲁单抗或其抗原结合片段以1500mg每3周施用,持续四个为期21天的周期,然后每4周施用;以及

[0139] (iii)该化疗包含:(a)在为期21天的周期的第1天、第8天和第15天施用100mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用5或6AUC卡铂持续4个周期;(b)在为期21天的周期的第1天和第8天施用1000mg/m^2或1250mg/m^2吉西他滨持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用75mg/m^2顺铂持续4个周期;(c)在为期21天的周期的第1天和第8天施用1000mg/m^2或1250mg/m^2吉西他滨持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用5或6AUC卡铂持续4个周期;(d)在为期21天的周期的第1天施用500mg/m^2培美曲塞持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用5或6AUC卡铂持续4个周期,任选地其中在所述4个周期后每4周作为维持疗法施用500mg/m^2培美曲塞;或(e)在为期21天的周期的第1天施用500mg/m^2培美曲塞持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用75mg/m^2顺铂持续4个周期,任选地其中在所述4个周期后每4周作为维持疗法施用500mg/m^2培美曲塞。

[0140] 82.根据方案2、24和32中任一项所述的方法,其中该肿瘤是局部晚期、不可切除的III期NSCLC肿瘤,并且其中(i)每4周施用1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段,并且(ii)每2周施用3000mg奥来鲁单抗或其抗原结合片段持续2个月,然后每4周施用。

[0141] 83.根据方案2、24和32中任一项所述的方法,其中该肿瘤是可切除的、早期NSCLC肿瘤,并且其中(i)施用1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段,并且(ii)每2周施用3000mg奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0142] 84.根据方案4、24、32和46中任一项所述的方法,其中该肿瘤是转移性微卫星稳定的结直肠癌肿瘤,并且其中(i)每4周施用1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段;(ii)每2周施用3000mg奥来鲁单抗或其抗原结合片段持续四次剂量,然后每4周施用;(iii)该化疗包含(a)每2周400mg/m^2的亚叶酸(b)每2周85mg/m^2的奥沙利铂;和(c)每2周2400mg/m^2的5-氟尿嘧啶;并且(iv)每2周施用5mg/kg的贝伐单抗或其抗原结合片段。

[0143] 85.根据方案4、24和32中任一项所述的方法,其中该肿瘤是微卫星稳定的结直肠癌肿瘤,并且其中(i)每4周施用1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段;(ii)每2周施用3000mg奥来鲁单抗或其抗原结合片段持续五次剂量,然后每4周施用;并且(iii)该化疗包含(a)每2周400mg/m^2的亚叶酸(b)每2周85mg/m^2的奥沙利铂;和(c)在第1天施用400mg/m^2的5-氟尿嘧啶,然后每2周施用2400mg/m^2的5-氟尿嘧啶。

[0144] 86.根据方案1-85中任一项所述的方法,其中该患者具有0或1的东部肿瘤协作组

(ECOG)体能状态。

附图说明

[0145] 图1是示出施用了剂量为0mg/kg(组1)、1mg/kg(组2)、10mg/kg(组3)或107.8mg/kg(组4)的奥来鲁单抗后,食蟹猴中游离sCD73的浓度的图。(参见实例2。)

[0146] 图2A和2B显示奥来鲁单抗施用不以剂量依赖性方式增强钥孔虫戚血蓝蛋白T依赖性抗体反应(KLH TDAR)。图2A显示施用了剂量为0mg/kg、1mg/kg、10mg/kg或107.8mg/kg的奥来鲁单抗后猴中KLH免疫后均值抗-KLH IgM效价,并且图2B显示施用了剂量为0mg/kg、1mg/kg、10mg/kg或107.8mg/kg的奥来鲁单抗后猴中KLH免疫后均值抗-KLH IgG效价。(参见实例2。)

[0147] 图3A和3B显示在KLH刺激外周血单核细胞后,施用奥来鲁单抗不会增加离体IFN-γ或IL-2产生。图3A显示施用了剂量为0mg/kg、1mg/kg、10mg/kg或107.8mg/kg的奥来鲁单抗后猴中KLH免疫后均值KLH特异的IFN-γ产生,并且图3B显示施用了剂量为0mg/kg、1mg/kg、10mg/kg或107.8mg/kg的奥来鲁单抗后猴中KLH免疫后KLH特异的IL-2产生。(参见实例2。)

[0148] 图4显示施用了剂量为0mg/kg、1mg/kg、10mg/kg或107.8mg/kg的奥来鲁单抗后,获得自猴的大多数样品中通过qPCR检测到的淋巴滤泡病毒(lymphocryptovirus,LCV)。(参见实例2。)

[0149] 图5显示用于预测奥来鲁单抗的人类治疗性剂量的药代动力学/药效学模型的模型假设。使用具有线性和靶标介导的药物处置清除率的两区室模型来充分描述MEDI9447的血清浓度曲线。该模型用于描述猴药代动力学数据,然后将所得参数异同比例缩放到人,以使用模拟预测剂量。(参见实例2。)

[0150] 图6A和6B显示食蟹猴药代动力学模型和人剂量预测。食蟹猴血清MEDI9447浓度曲线(图6A)通过(图5)中示意性显示的非线性模型充分描述了所有三种不同剂量水平。在对该模型的药代动力学参数进行异同比例缩放(allometric scaling)后,模拟了人血清浓度曲线(图6B)。从同基因小鼠的肿瘤抑制数据确定了52μg/mL的血清暴露靶标,并且模拟表明每两周(Q2W)施用等于或高于15mg/kg的剂量将在整个给药期间达到并保持足够的、预期会产生疗效的暴露。(参见实例2。)

[0151] 图7A和7B。图7A显示奥来鲁单抗单药疗法臂(胰腺癌和微卫星稳定的结直肠癌(MSS-CRC))的剂量递增期的研究流程图。图7B显示作为组合疗法向患有晚期实体瘤(胰腺癌和MSS-CRC)的人类患者施用奥来鲁单抗(MEDI9447)和德瓦鲁单抗的研究的剂量扩张和剂量递增部分的研究流程图。(参见实例3。)

[0152] 图8显示向人类患者施用奥来鲁单抗(MEDI9447)作为单药疗法和奥来鲁单抗(MEDI9447)/德瓦鲁单抗组合疗法的研究的筛选、治疗和随访期的给药方案。(参见实例3。)

[0153] 图9A和9B显示作为单药疗法(图9A)或与德瓦鲁单抗的组合疗法(图9B)施用奥来鲁单抗后观察到的游离可溶性CD73的量。sCD73,可溶性CD73;PD LLOQ,定量下限。(参见实例3。)

[0154] 图10A-10C显示奥来鲁单抗降低了CD73在外周T细胞和肿瘤CD73表面的表达,如通过平均荧光强度(MFI)(图10A)和$CD73^{+}$CD4和CD8细胞百分比;(图10B)在施用奥来鲁单抗后

所有剂量的外周血中;和外周T细胞中(图10C)测量的。SSC;侧向散射。(参见实例3。)

[0155] 图11A-11C。图11A显示在以10、20或40mg/kg施用奥来鲁单抗后20天,在胰腺癌或结直肠癌(CRC)受试者中,通过免疫组织化学在2+或3+强度下CD73染色肿瘤细胞的百分比的变化。图11B显示用奥来鲁单抗治疗前后肿瘤的CD73染色。图11C显示在以10、20或40mg/kg施用奥来鲁单抗后20天,在2+或3+染色强度下CD73染色肿瘤细胞的变化以及CD8 TIL相对于基线的变化。(参见实例3。)

[0156] 图12显示奥来鲁单抗在肿瘤微环境中抑制CD73酶活性。染色显示游离腺苷减少。(参见实例3。)

[0157] 图13显示来自奥来鲁单抗单药疗法研究的平均PK曲线。综合适应症和单药疗法以及与德瓦鲁单抗组合的汇总PK数据(N=116)。

[0158] (参见实例3。)

[0159] 图14A和14B显示奥来鲁单抗证明了PD效应的证据。图14A显示肿瘤百分比的变化。图14B显示CD8 TIL的变化。(参见实例3。)

[0160] 图15显示与德瓦鲁单抗组合,奥来鲁单抗的剂量扩张期。(参见实例4。)

[0161] 图16显示在MSS-CRC中,与德瓦鲁单抗组合,奥来鲁单抗的临床活性。持续治疗>600天。(参见实例4。)

[0162] 图17显示在胰腺癌中,与德瓦鲁单抗组合,奥来鲁单抗的临床活性。(参见实例4。)

[0163] 图18显示在EGFRm NSCLC中,与德瓦鲁单抗组合,奥来鲁单抗的临床活性。(参见实例4。)

[0164] 图19显示与德瓦鲁单抗和化疗(1L转移性PDAC的受试者,吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇[队列A];2L转移性PDAC受试者,mFOLFOX[队列B])组合,奥来鲁单抗的剂量递增期的研究流程图。

[0165] (参见实例5。)

[0166] 图20显示与德瓦鲁单抗和化疗(1L转移性PDAC的受试者,吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇[队列A];2L转移性PDAC受试者,mFOLFOX[队列B])组合,奥来鲁单抗的剂量递增期的治疗方案。(参见实例5。)

[0167] 图21显示与德瓦鲁单抗和化疗组合,奥来鲁单抗的剂量扩张期的研究流程图。(参见实例5。)

[0168] 图22显示与德瓦鲁单抗和化疗(1L转移性PDAC的受试者,吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇[队列A])组合,奥来鲁单抗的剂量扩张期的治疗方案。(参见实例5。)

[0169] 图23显示与德瓦鲁单抗和化疗mFOLFOX(2L转移性PDAC受试者[队列B])组合,奥来鲁单抗的剂量扩张期的治疗方案。(参见实例5。)

[0170] 图24A-24D显示一线IV期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗方案。图24A显示德瓦鲁单抗单药疗法给药方案。图24B显示德瓦鲁单抗+奥来鲁单抗给药方案。图24C显示德瓦鲁单抗+化疗给药方案。图24D显示德瓦鲁单抗+化疗+奥来鲁单抗给药方案。(参见实例6。)

[0171] 图25A-25B显示局部晚期、不可切除的III期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗方案。图25A显示德瓦鲁单抗单药疗法给药方案。D=德瓦鲁单抗;a=受试者每4周(Q4W)——在每个周期的第1天,静脉内(IV)接受德瓦鲁单抗1500mg。图25B显示德瓦鲁单抗+奥来鲁单抗给药方案。D=德瓦鲁单抗;O=奥来鲁单抗;a=受试者每4周(Q4W)——在每个周期的第1天,静

脉内(IV)接受1500mg,以及在第1周期和第2周期每2周(Q2W)(第1天和第15天)IV接受奥来鲁单抗3000mg,然后在第3周期第1天(D1)开始Q4W。在施用德瓦鲁单抗和奥来鲁单抗的天数里,首先施用奥来鲁单抗。(参见实例7。)

[0172] 图26A-26C显示可切除的早期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗方案。图26A显示在研究持续时间的过程中的治疗。图26B显示德瓦鲁单抗单药疗法给药方案:受试者每2周(Q4W)——在第1周第1天,静脉内(IV)接受1500mg德瓦鲁单抗。W=周:D=天;Du=德瓦鲁单抗。图26C显示德瓦鲁单抗+奥来鲁单抗给药方案:受试者Q4W——在第1周第1天IV接受1500mg德瓦鲁单抗,每2周(Q2W)——在第1周第1天和第3周第1天IV接受3000mg奥来鲁单抗。W=周;D=天;Du=德瓦鲁单抗;O=奥来鲁单抗。(参见实例8。)

[0173] 图27显示转移性微卫星稳定的结直肠癌的治疗方案。DLT=剂量限制性毒性;FOLFOX=亚叶酸(亚叶酸钙),5-氟尿嘧啶,奥沙利铂。对照1的受试者接受FOLFOX加贝伐单抗。臂S1和E1中的受试者还每4周(Q4W)——在每隔为期14天的周期的第1天,静脉内(IV)接受1500mg德瓦鲁单抗,并且在第1周期第1天开始每2周(Q2W)接受3000mg IV x 4次剂量的奥来鲁单抗,然后在第5周期第1天开始Q4W。在施用德瓦鲁单抗和奥来鲁单抗的天数里,首先施用奥来鲁单抗。(参见实例9。)

[0174] 图28显示高风险转移性微卫星稳定的结直肠癌的治疗方案。mFOLFOX6=亚叶酸(亚叶酸钙),5-氟尿嘧啶,奥沙利铂。对照臂中的受试者接受mFOLFOX6。臂E1-COC中的受试者每4周(Q4W)静脉内(IV)接受mFOLFOX6加1500mg德瓦鲁单抗。臂E2中的受试者每2周(Q2W)接受mFOLFOX6加德瓦鲁单抗1500mg IV Q4W和奥来鲁单抗300mg IV,持续四次剂量,然后从第5周期(第9周,第1天)开始Q4W。在施用德瓦鲁单抗和奥来鲁单抗的天数里,首先施用奥来鲁单抗。(参见实例10。)

[0175] 图29A-29I。图29A-29H显示用抗-CD73、抗-PD-L1、5FU和OHP的组合治疗后的个体肿瘤生长(CT26)。图29I显示用抗-CD73、抗-PD-L1、5FU和OHP的组合治疗后,CT26荷瘤BALB/c小鼠的卡普兰-梅尔(Kaplan-Meier)(存活曲线)。(参见实例11。)

[0176] 图30显示用抗-CD73、抗-PD-L1、5FU和OHP的组合治疗后,CT26荷瘤BALB/c小鼠的肿瘤微环境(TME)中IFNγ+CD8+、CD4+和NKp46+淋巴细胞的增加。(参见实例11。)

[0177] 图31A-31I。图31A-31H显示用抗-CD73、抗-PD-L1和多西他赛的组合治疗后的个体肿瘤生长(CT26)。图31I显示用抗-CD73、抗-PD-L1、和多西他赛的组合治疗后,CT26荷瘤BALB/c小鼠的卡普兰-梅尔(存活曲线)。(参见实例11。)

[0178] 图32A-32H显示用抗-CD73、抗-PD-L1、5FU和OHP的组合治疗后,MCA205荷瘤C57BL/6小鼠的个体肿瘤生长概况。(参见实例11。)

具体实施方式

[0179] 本披露涉及针对CD73(如奥来鲁单抗)或其抗原结合片段的单克隆抗体,以及此类抗体或其抗原结合片段在肿瘤治疗中的用途。本披露还涉及用于治疗肿瘤的方法,该方法包括与针对PD-L1的单克隆抗体(如德瓦鲁单抗)或其抗原结合片段组合,向有需要的患者施用抗-CD73抗体(如奥来鲁单抗)或其抗原结合片段。本披露还涉及用于治疗肿瘤的方法,该方法包括与抗-PD-L1抗体(如德瓦鲁单抗)组合、与化疗组合,向有需要的患者施用抗-CD73抗体(如奥来鲁单抗)或其抗原结合片段。

[0180] 如根据本披露内容所使用,除非另外指出,以下术语应理解为具有以下含义。除非上下文另有要求,否则单数术语应包括复数形式,并且复数术语应包括单数形式。

[0181] 如本文所用,术语“抗体”是指能够识别并特异性结合抗原的蛋白质。普通的或常规的哺乳动物抗体包含四聚体,其通常由两对相同的多肽链构成,每对由一条“轻”链(通常具有约25kDa的分子量)和一条“重”链(通常具有约50-70kDa的分子量)组成。如本文所用,术语“重链”和“轻链”是指具有足够的可变结构域序列以赋予对靶抗原的特异性的任何免疫球蛋白多肽。每条轻链和重链的氨基末端部分典型地包括通常负责抗原识别的约100个至110个或更多个氨基酸的可变结构域。每条链的羧基末端部分通常定义负责效应子功能的恒定结构域。因此,在天然存在的抗体中,全长重链免疫球蛋白多肽包括可变结构域(V_H)和三个恒定结构域(C_{H1}、C_{H2}和C_{H3})以及C_{H1}和C_{H2}之间的铰链区,其中该V_H结构域位于多肽的氨基末端且该C_{H3}结构域位于羧基末端,并且全长轻链免疫球蛋白多肽包括可变结构域(V_L)和恒定结构域(C_L),其中该V_L结构域位于多肽的氨基末端且该C_L结构域位于羧基末端。

[0182] 在全长轻链和重链内,可变结构域和恒定结构域通常由约12个或更多个氨基酸的“J”区域连接,重链还包括约10个以上氨基酸的“D”区域。每个轻/重链对的可变区通常形成抗原结合位点。天然存在的抗体的可变结构域通常表现出由三个高变区(也称为互补决定区或CDR)连接的相对保守的框架区(FR)的相同的一般结构。来自每对的两条链的CDR通常通过框架区比对,这可以使得能够结合至特定表位。从氨基末端到羧基末端,轻链和重链可变结构域通常都包含结构域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。

[0183] 术语“抗原结合片段”是指完整抗体的一部分,并且/或是指完整抗体的抗原决定可变结构域。已知的是,抗体的抗原结合功能可以由全长抗体的片段来执行。抗体片段的实例包括但不限于:Fab、Fab'、F(ab')2和Fv片段,线性抗体,单链抗体,双体抗体,以及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0184] 如本文所用,术语“患者”包括人类受试者。

[0185] “障碍”是将从使用所披露的抗体进行的治疗中受益的任何病症。“障碍”和“病症”在本文中可互换使用,并且包括慢性和急性障碍或疾病,包括使患者易患所讨论的障碍的那些病理状况。

[0186] 如本文所用,术语“实体瘤”是指通常不包含囊肿或液体区域的异常组织块。实体瘤的实例包括头颈部鳞状细胞癌、宫颈癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、前列腺癌和膀胱尿路上皮癌。

[0187] 如本文所用的术语“治疗(treatment或treat)”是指治疗性治疗和预防性(prophylactic或preventative)措施两者。需要治疗的患者包括患有肿瘤的那些以及易于患上肿瘤的那些或要预防肿瘤的那些。在特定的实施例中,本文披露的抗体可用于治疗肿瘤,如实体瘤。在特定的实施例中,肿瘤的治疗包括抑制肿瘤生长、促进肿瘤减少或两者。

[0188] 如本文所用,术语“药物组合物”或“治疗性组合物”是指当适当地向患者施用时能够诱导所需治疗效果的化合物或组合物。本披露的一个实施例提供了药物组合物,其包含药学上可接受的载体和治疗有效量的至少一种本披露的抗体。

[0189] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”或“生理上可接受的载体”是指适合于完成或增强本披露内容的一种或多种抗体的递送的一种或多种配制品材料。

[0190] 如本文所用,术语“奥来鲁单抗”和“MEDI9447”是指选择性结合并抑制CD73的外核

苷酸酶活性的人免疫球蛋白G1λ(IgG1λ)mAb,如美国专利号9,938,356中披露的,将该专利通过引用以其全文并入本文。在重链恒定区中编码三元突变L234F/L235E/P331S(根据欧盟编号惯例)显著降低IgG效应子功能。奥来鲁单抗通过CD73抑制AMP对腺苷和有机磷酸的催化。细胞外腺苷介导MDSC和Treg等的免疫抑制作用。

[0191] 在特定的实施例中,奥来鲁单抗或其抗原结合片段包含重链可变结构域和轻链可变结构域。在特定的实施例中,奥来鲁单抗包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的轻链可变结构域和含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链可变结构域。在其他实施例中,奥来鲁单抗或其抗原结合片段包含重链可变结构域和轻链可变结构域,其中该重链可变结构域包含SEQ ID NO:3-5的CDR1、CDR2、和CDR3序列,并且其中该轻链可变结构域包含SEQ ID NO:6-8的CDR1、CDR2、和CDR3序列。

[0192] 在特定的实施例中,通过向患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段来治疗人类患者中的肿瘤。

[0193] 要向患者施用的奥来鲁单抗或其抗原结合片段的单药疗法剂量将部分地根据患者的体型(体重、体表或器官大小)和状况(年龄和总体健康)而变化。

[0194] 在特定的实施例中,作为单药疗法或在组合疗法中向患者施用一个或多个剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,其中奥来鲁单抗或其抗原结合片段的剂量为750mg至3000mg。在一些实施例中,奥来鲁单抗或其抗原结合片段的剂量为750mg。在一些实施例中,奥来鲁单抗或其抗原结合片段的剂量为1500mg。在一些实施例中,奥来鲁单抗或其抗原结合片段的剂量为2250mg。在一些实施例中,奥来鲁单抗或其抗原结合片段的剂量为3000mg。

[0195] 在特定的实施例中,作为单药疗法向患者施用一个或多个剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,其中剂量是5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg或40mg/kg。在一些实施例中,作为单药疗法向患者施用一个或多个剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,其中剂量是40mg/kg。

[0196] 在特定的实施例中,向患有肿瘤的患者仅一次或不频繁地施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段,同时仍然为该患者提供益处。在另外的实施例中,向患者施用另外的后续剂量。可以取决于患者的年龄、体重、临床评估、肿瘤负荷和/或其他因素(包括主治医师的判断),以不同时间间隔施用后继剂量。

[0197] 在特定的实施例中,将推注负荷剂量(bolus loading dose)的奥来鲁单抗或其抗原结合片段施用于呈现出肿瘤的患者。在特定的实施例中,将向患者施用第一剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,随后施用第二较低剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段。第二较低剂量可以每14天至28天重复一次。在特定的实施例中,第一剂量的奥来鲁单抗为40mg/kg,并且第二较低剂量的奥来鲁单抗为20mg/kg。

[0198] 在特定的实施例中,在两周治疗期内、在四周治疗期内、在六周治疗期内、在八周治疗期内、在十二周治疗期内、在二十四周治疗期内或在一年或更长时间的治疗期内施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,在三周治疗期内、在六周治疗期内、在九周治疗期内、在十二周治疗期内、在二十四周治疗期内或在一年或更长时间的治疗期内施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,在两个月治疗期内、在四个月治疗期内或在六个月或更长时间的治疗期内施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,在一年治疗期内、在两年治疗期内、在三年或更长时间的治疗期内施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0199] 在特定的实施例中,每周、每两周、每四周、每六周、每八周、每十周或每十二周施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0200] 在特定的实施例中,每7至28天重复施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在其他实施例中,每14天重复施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在另外的实施例中,每28天重复施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0201] 在特定的实施例中,每7至28天(例如,每7天、每14天、每21天或每28天)重复施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,每14天施用一次奥来鲁单抗或其抗原结合片段,至少两次剂量(例如,两次、三次或四次剂量),然后每28天施用一次。在特定的实施例中,每21天施用一次奥来鲁单抗或其抗原结合片段,至少两次剂量(例如,两次、三次或四次剂量),然后每28天施用一次。

[0202] 本文还提供了用于治疗人类患者的实体瘤的方法,该方法包括向该患者施用40mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段。本文还提供了用于治疗人类患者的实体瘤的方法,该方法包括向该患者施用750-3000mg(例如,750、1500、2250或3000mg)的奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0203] 在其他实施例中,可以在与德瓦鲁单抗或其抗原结合片段的组合疗法中施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0204] 如本文所用,术语“德瓦鲁单抗”是指选择性结合PD-L1并阻断PD-L1与PD-1和CD80受体结合的抗体,如在美国专利号9,493,565中披露的,将该专利通过引用以其全文并入本文。德瓦鲁单抗的片段可结晶(Fc)结构域在IgG1重链的恒定结构域中含有三重突变,该三重突变减少与负责介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)的补体组分C1q和Fcγ受体的结合。

[0205] 在特定的实施例中,德瓦鲁单抗或其抗原结合片段包含重链可变结构域和轻链可变结构域。在特定的实施例中,德瓦鲁单抗包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的轻链可变结构域和含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的重链可变结构域。在其他实施例中,德瓦鲁单抗或其抗原结合片段包含重链可变结构域和轻链可变结构域,其中该重链可变结构域包含SEQ ID NO:11-13的CDR1、CDR2、和CDR3序列,并且其中该轻链可变结构域包含SEQ ID NO:14-16的CDR1、CDR2、和CDR3序列。

[0206] 在特定的实施例中,与德瓦鲁单抗或其抗原结合片段组合,向患有肿瘤的患者仅一次或不频繁地施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段,同时仍然为该患者提供益处。在另外的实施例中,向患者施用另外的后续剂量。可以取决于患者的年龄、体重、临床评估、肿瘤负荷和/或其他因素(包括主治医师的判断),以不同时间间隔施用后继剂量。

[0207] 在特定的实施例中,以与德瓦鲁单抗或其抗原结合片段的组合疗法,在两周治疗期内、在四周治疗期内、在六周治疗期内、在八周治疗期内、在十二周治疗期内、在二十四周治疗期内或在一年或更长时间的治疗期内施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,在三周治疗期内、在六周治疗期内、在九周治疗期内、在十二周治疗期内、在二十四周治疗期内或在一年或更长时间的治疗期内施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,在两个月治疗期内、在四个月治疗期内或在六个月或更长时间的治疗期内施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0208] 在特定的实施例中,以与德瓦鲁单抗或其抗原结合片段的组合疗法,每两周、每三

周、每四周、每六周、每八周、每十周或每十二周施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,以与德瓦鲁单抗或其抗原结合片段的组合疗法,在一年治疗期内、在两年治疗期内、在三年或更长时间的治疗期内施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0209] 在特定的实施例中,以与德瓦鲁单抗或其抗原结合片段的组合疗法,每14至28天重复施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在其他实施例中,每14天重复施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在其他实施例中,每21天重复施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在另外的实施例中,每28天重复施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在另外的实施例中,将奥来鲁单抗或其抗原结合片段每14天施用持续至少两次剂量(例如,两次、三次或四次剂量),然后每28天施用。在另外的实施例中,将奥来鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用持续至少两次剂量(例如,两次、三次或四次剂量),然后每28天施用。

[0210] 在特定的实施例中,德瓦鲁单抗的施用频率与奥来鲁单抗差不多。在特定的实施例中,每14至28天重复施用德瓦鲁单抗。在其他实施例中,每14天重复施用德瓦鲁单抗。在其他实施例中,每21天重复施用德瓦鲁单抗。在另外的实施例中,每28天重复施用德瓦鲁单抗。在另外的实施例中,将德瓦鲁单抗每21天重复施用持续至少两次剂量(例如,两次剂量、三次剂量或四次剂量),然后每28天重复施用。

[0211] 奥来鲁单抗或其抗原结合片段与德瓦鲁单抗的组合疗法剂量将部分地根据患者的体型(体重、体表或器官大小)和状况(年龄和总体健康)而变化。在特定的实施例中,作为组合疗法向患者施用一个或多个剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,其中剂量为5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg或40mg/kg。在特定的实施例中,作为组合疗法向患者施用一个或多个剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,其中奥来鲁单抗或其抗原结合片段的剂量为750mg、1500mg、2250mg或3000mg。

[0212] 德瓦鲁单抗与奥来鲁单抗的组合疗法剂量将部分地根据患者的体型(体重、体表或器官大小)和状况(年龄和总体健康)而变化。在特定的实施例中,作为组合疗法向患者施用一个或多个剂量的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段,其中剂量为3mg/kg、10mg/kg或20mg/kg。在特定的实施例中,作为组合疗法向患者施用一个或多个剂量的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段,其中德瓦鲁单抗或其抗原结合片段的剂量为1500mg。

[0213] 在特定的实施例中,将推注负荷剂量的奥来鲁单抗或抗原结合片段和/或德瓦鲁单抗或其抗原结合片段施用于呈现出肿瘤的患者。在特定的实施例中,将向患者施用第一剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段和/或德瓦鲁单抗或抗原结合片段,随后施用第二较低剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段和/或德瓦鲁单抗或抗原结合片段。

[0214] 在特定的实施例中,向患者每两周施用2mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每2周向患者施用10mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,向患者每两周施用5mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每2周向患者施用10mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,向患者每两周施用10mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每2周向患者施用10mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,向患者每两周施用20mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每2周向患者施用10mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,向患者每两周施用40mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每2周向患者施用10mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0215] 在特定的实施例中,向患者每四周施用2mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每2周向患者施用10mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,向患者每四周施用5mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每2周向患者施用10mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,向患者每四周施用10mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每2周向患者施用10mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,向患者每四周施用20mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每2周向患者施用10mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,向患者每四周施用40mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每2周向患者施用10mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0216] 在特定的实施例中,向患者每四周施用2mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每四周向患者施用20mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,向患者每四周施用5mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每四周向患者施用20mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,向患者每四周施用10mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每四周向患者施用20mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,向患者每四周施用20mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每四周向患者施用20mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,向患者每四周施用40mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,并且每四周向患者施用20mg/kg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0217] 在特定的实施例中,向患者施用1500mg或3000mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,每2周一次持续两个28天的周期剂量,然后每4周施用一次;并且每4周施用1500mg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0218] 在特定的实施例中,向患者施用3000mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段(每2周一次)和1500mg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0219] 在特定的实施例中,向患者施用3000mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,每2周一次持续两个月,然后每4周施用一次,并且每4周施用1500mg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0220] 在其他实施例中,可以在与化疗的组合疗法中施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0221] 在特定的实施例中,与化疗组合,向患有肿瘤的患者仅一次或不频繁地施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段,同时仍然为该患者提供益处。在另外的实施例中,向患者施用另外的后续剂量。可以取决于患者的年龄、体重、临床评估、肿瘤负荷和/或其他因素(包括主治医师的判断),以不同时间间隔施用后继剂量。

[0222] 在特定的实施例中,与化疗组合,在两周治疗期内、在三周治疗期内、在四周治疗期内、在六周治疗期内、在八周治疗期内、在十二周治疗期内、在二十四周治疗期内或在一年或更长时间的治疗期内施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,在三周治疗期内、在六周治疗期内、在九周治疗期内、在十二周治疗期内、在二十四周治疗期内或在一年或更长时间的治疗期内施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,在两个月治疗期内、在四个月治疗期内或在六个月或更长时间的治疗期内施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在特定的实施例中,与化疗组合,在一年治疗期内、在两年治疗期内、在三

年或更长时间的治疗期内施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0223] 在特定的实施例中,与化疗组合,每两周、每三周、每四周、每六周、每八周、每十周或每十二周施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0224] 在特定的实施例中,与化疗组合,每14至28天重复施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在其他实施例中,每14天重复施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在其他实施例中,每21天重复施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在另外的实施例中,每28天重复施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在另外的实施例中,将奥来鲁单抗或其抗原结合片段每14天施用持续至少两次剂量(例如,两次、三次或四次剂量),然后每28天施用。在另外的实施例中,将奥来鲁单抗或其抗原结合片段每21天施用持续至少两次剂量(例如,两次、三次或四次剂量),然后每28天施用。

[0225] 奥来鲁单抗或其抗原结合片段与化疗的组合疗法剂量将部分地根据患者的体型(体重、体表或器官大小)和状况(年龄和总体健康)而变化。在特定的实施例中,与化疗组合,向患者施用一个或多个剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,其中奥来鲁单抗或其抗原结合片段的剂量为750mg、1500mg或3000mg。在特定的实施例中,与化疗组合,向患者施用一个或多个剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,其中奥来鲁单抗或其抗原结合片段的剂量为2250mg。

[0226] 在特定的实施例中,化疗包括顺铂、培美曲塞、白蛋白结合型紫杉醇、卡铂、吉西他滨、顺铂、奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶和多西他赛中的至少一种。在特定的实施例中,化疗包括顺铂、培美曲塞、白蛋白结合型紫杉醇、卡铂、吉西他滨、顺铂、奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶和多西他赛中的至少两种的组合。在特定的实施例中,化疗包括奥沙利铂、亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶。在特定的实施例中,化疗包括白蛋白结合型紫杉醇和卡铂。在特定的实施例中,化疗包括吉西他滨和顺铂。在特定的实施例中,化疗包括吉西他滨和卡铂。在特定的实施例中,化疗包括培美曲塞和卡铂。在特定的实施例中,化疗包括培美曲塞和顺铂。

[0227] 在特定的实施例中,化疗包括吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇、奥沙利铂、亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶中的至少一种。

[0228] 化疗与奥来鲁单抗的组合疗法剂量将部分地根据患者的体型(体重、体表或器官大小)和状况(年龄和总体健康)而变化。奥来鲁单抗可以与利用本领域中已知的任何化疗方案的化疗组合使用。在特定的实施例中,向患者施用一个或多个剂量的剂量为1000mg/m^2的吉西他滨和剂量为125mg/m^2的白蛋白结合型紫杉醇。在特定的实施例中,向患者施用一个或多个剂量的剂量为85mg/m^2的奥沙利铂、剂量为400mg/m^2的亚叶酸钙和剂量为2400mg/m^2的5-氟尿嘧啶。

[0229] 在特定的实施例中,向患者施用一个或多个剂量的85mg/m^2的奥沙利铂。在特定的实施例中,向患者施用一个或多个剂量的400mg/m^2的亚叶酸钙。在特定的实施例中,向患者施用一个或多个剂量的2400mg/m^2的5-氟尿嘧啶(5-FU)。在特定的实施例中,向患者施用一种或多种剂量的85mg/m^2的奥沙利铂、400mg/m^2的亚叶酸钙和2400mg/m^2的5-氟尿嘧啶。

[0230] 在特定的实施例中,向患者施用一个或多个剂量的100mg/m^2的白蛋白结合型紫杉醇。在特定的实施例中,向患者施用一个或多个剂量的1000或1250mg/m^2的吉西他滨。在特定的实施例中,向患者施用一个或多个剂量的500mg/m^2的培美曲塞。在特定的实施例中,向

患者施用一个或多个剂量的AUC 5或6卡铂。在特定的实施例中,向患者施用一个或多个剂量的75mg/m^2的顺铂。

[0231] 在特定的实施例中,化疗的施用频率与奥来鲁单抗差不多。在特定的实施例中,每7至28天重复施用化疗。在其他实施例中,每7天重复施用化疗。在其他实施例中,每14天重复施用化疗。在其他实施例中,每21天重复施用化疗。在另外的实施例中,每28天重复施用化疗。在其他实施例中,化疗在为期21天的周期的第1天和第8天重复施用。

[0232] 在其他实施例中,可以在与化疗和德瓦鲁单抗或其抗原结合片段的组合疗法中施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0233] 在特定的实施例中,组合疗法包括奥来鲁单抗、德瓦鲁单抗和化疗,德瓦鲁单抗的施用频率与奥来鲁单抗差不多。在特定的实施例中,奥来鲁单抗的施用频率约为德瓦鲁单抗的两倍。在特定的实施例中,每14至28天重复施用德瓦鲁单抗。在其他实施例中,每14天重复施用德瓦鲁单抗。在另外的实施例中,每21天重复施用德瓦鲁单抗。在另外的实施例中,每28天重复施用德瓦鲁单抗。在另外的实施例中,将德瓦鲁单抗每21天重复施用持续至少两次剂量(例如,两次剂量、三次剂量或四次剂量),然后每28天重复施用。

[0234] 德瓦鲁单抗或其抗原结合片段与奥来鲁单抗或其抗原结合片段以及化疗的组合疗法剂量将部分地根据患者的体型(体重、体表或器官大小)和状况(年龄和总体健康)而变化。在特定的实施例中,作为组合疗法向患者施用一个或多个剂量的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段,其中德瓦鲁单抗或其抗原结合片段的剂量为1500mg。

[0235] 在特定的实施例中,向患者施用750mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,每2周一次持续四次剂量然后每4周施用;每4周施用1500mg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段;并且在第1天、第8天和第15天施用1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇,然后每4周施用。在特定的实施例中,向患者施用1500mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,每2周一次持续四次剂量然后每4周施用;每4周施用1500mg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段;并且在第1天、第8天和第15天施用1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇,然后每4周施用。在特定的实施例中,向患者施用3000mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,每2周一次持续四次剂量然后每4周施用;每4周施用1500mg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段;并且在第1天、第8天和第15天施用1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇,然后每4周施用。

[0236] 在特定的实施例中,向患者施用750mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,每2周一次持续四次剂量然后每4周施用;每4周施用1500mg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段;并且在第1天和第15天施用85mg/m^2奥沙利铂、400mg/m^2亚叶酸钙和2400mg/$m^2$5-氟尿嘧啶,然后每4周施用。在特定的实施例中,向患者施用1500mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,每2周一次持续四次剂量然后每4周施用;每4周施用1500mg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段;并且在第1天和第15天施用85mg/m^2奥沙利铂、400mg/m^2亚叶酸钙和2400mg/$m^2$5-氟尿嘧啶,然后每4周施用。在特定的实施例中,向患者施用3000mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,每2周一次持续四次剂量然后每4周施用;每4周施用1500mg的德瓦鲁单抗或其抗原结合片段;并且在第1天和第15天施用85mg/m^2奥沙利铂、400mg/m^2亚叶酸钙和2400mg/$m^2$5-氟尿嘧啶,然后每4周施用。

[0237] 在特定的实施例中,向患者施用1500mg或3000mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片

段,每2周一次持续四次剂量然后每4周施用;并且施用包含1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇的化疗。化疗在四个为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用,然后每4周施用。此外,可以每4周施用1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0238] 在特定的实施例中,向患者施用1500mg或3000mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,每2周一次持续四次剂量然后每4周施用;并且施用包含85mg/m^2奥沙利铂、400mg/m^2亚叶酸钙和400mg/$m^2$5-FU然后是2400mg/$m^2$5-FU的化疗。化疗在四个为期28天的周期的第1天和第15天施用,然后每4周施用。此外,可以每4周施用1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0239] 在特定的实施例中,向患者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段(a)以1500mg每3周施用,持续四个为期21天的周期,然后每4周施用;或(b)以2250mg每3周施用,持续四个为期21天的周期,然后以3000mg每4周施用;(ii)德瓦鲁单抗或其抗原结合片段,以1500mg每3周施用,持续四个为期21天的周期,然后每4周施用;和(iii)化疗,该化疗包含:(a)在为期21天的周期的第1天、第8天和第15天施用100mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用5或6AUC卡铂持续4个周期;(b)在为期21天的周期的第1天和第8天施用1000mg/m^2或1250mg/m^2吉西他滨持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用75mg/m^2顺铂持续4个周期;(c)在为期21天的周期的第1天和第8天施用1000mg/m^2或1250mg/m^2吉西他滨持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用5或6AUC卡铂持续4个周期;(d)在为期21天的周期的第1天施用500mg/m^2培美曲塞持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用5或6AUC卡铂持续4个周期;或(e)在为期21天的周期的第1天施用500mg/m^2培美曲塞持续4个周期,并且在为期21天的周期的第1天施用75mg/m^2顺铂持续4个周期。培美曲塞可以作为维持疗法进一步施用,例如每4周以500mg/m^2施用。

[0240] 在特定的实施例中,向患者施用(i)每4周1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段;(ii)每2周3000mg奥来鲁单抗或其抗原结合片段持续五次剂量,然后每4周施用;和(iii)化疗,该化疗包含(a)每2周400mg/m^2的亚叶酸(b)每2周85mg/m^2的奥沙利铂;和(c)在第1天施用400mg/m^2的5-氟尿嘧啶,然后每2周施用2400mg/m2的5-氟尿嘧啶。

[0241] 在其他实施例中,可以在与奥来鲁单抗或其抗原结合片段以及化疗(例如,使用包含奥沙利铂、亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶的化疗)的组合疗法中施用贝伐单抗或其抗原结合片段。

[0242] 如本文所用,术语“贝伐单抗”是指选择性结合血管内皮生长因子(VEGF)的抗体,如在美国专利号6,884,879和7,169,901中披露的,将所述专利通过引用以其全文并入本文。

[0243] 在特定的实施例中,贝伐单抗或其抗原结合片段包含重链可变结构域和轻链可变结构域。在特定的实施例中,贝伐单抗包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的轻链可变结构域和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链可变结构域。在其他实施例中,德瓦鲁单抗或其抗原结合片段包含重链可变结构域和轻链可变结构域,其中该重链可变结构域包含SEQ ID NO:19-21的CDR1、CDR2、和CDR3序列,并且其中该轻链可变结构域包含SEQ ID NO:22-24的CDR1、CDR2、和CDR3序列。

[0244] 在特定的实施例中,向患者施用一个或多个剂量的5mg/kg贝伐单抗或其抗原结合片段。可以例如每2周施用贝伐单抗或其抗原结合片段。可以例如静脉内施用贝伐单抗或其抗原结合片段。

[0245] 在特定的实施例中,向患者施用(i)每4周1500mg德瓦鲁单抗或其抗原结合片段;(ii)每2周3000mg奥来鲁单抗或其抗原结合片段持续四次剂量,然后每4周施用;(iii)化疗,该化疗包含(a)每2周400mg/m^2的亚叶酸(b)每2周85mg/m^2的奥沙利铂;和(c)每2周2400mg/m^2的5-氟尿嘧啶;并且(iv)每2周施用5mg/kg的贝伐单抗或其抗原结合片段。

[0246] 在特定的实施例中,接受治疗的患者具有实体瘤,该实体瘤是乳腺癌、卵巢癌、头颈癌、前列腺癌、膀胱癌、结直肠癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、胶质母细胞瘤、肾细胞癌或胰腺癌。

[0247] 在特定的实施例中,接受治疗的患者患有实体瘤,例如结直肠癌、非小细胞肺癌或胰腺癌。在特定的实施例中,患者患有胰腺导管腺癌。在特定的实施例中,患者患有先前未治疗过的转移性胰腺导管腺癌。在特定的实施例中,患者患有先前用基于吉西他滨的疗法治疗过的转移性胰腺导管腺癌。

[0248] 在特定的实施例中,患者患有可切除的NSCLC肿瘤、早期NSCLC肿瘤或IV期NSCLC肿瘤。

[0249] 在特定的实施例中,患者患有转移性结直肠癌。

[0250] 在特定的实施例中,患者患有具有高PD-L1表达或低PD-L1表达的肿瘤。具有高PD-L1表达或低PD-L1表达的肿瘤可以是NSCLC。

[0251] 在特定的实施例中,患者患有缺乏活化表皮生长因子受体(EGFR)突变和/或间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合物的肿瘤。肿瘤可以是NSCLC肿瘤。

[0252] 在特定的实施例中,在复发和/或转移情况下患者患有未接受先前治疗的肿瘤。

[0253] 本披露的抗体可以选择用于肠胃外施用。例如,本披露的抗体可以通过静脉内输注或通过皮下注射施用。在特定的实施例中,施用是通过静脉内输注进行的。

[0254] 实体瘤应答评估标准(RECIST)是指一组已发布的规则,这些规则定义了癌症患者在治疗期间何时改善、保持不变或恶化。患者可能具有的应答类型是完全应答(CR)、部分应答(PR)、进展性疾病(PD)和疾病稳定(SD)。

[0255] 本文提供的方法可用于肿瘤的疾病控制(DC)。疾病控制可以是完全应答(CR)、部分应答(PR)或疾病稳定(SD)。

[0256] “完全应答”(CR)是指所有病灶(无论是可测量的或不可测量的)消失,并且没有新的病灶。完全应答可以使用自第一次记载日期起不小于四周的重复连续评估来获得确认。新的不可测量的病灶排除在CR外。

[0257] “部分应答”(PR)是指相对于基线,肿瘤负荷减小≥50%。可使用自第一次记载日期起至少4周的连续重复评定来获得确认。

[0258] “进展性疾病”(PD)是指相对于所记录的最小值(最低点),肿瘤负荷增加≥25%。可以通过自第一次记载日期起至少4周的连续重复评估来获得确认。新的不可测量的病灶没有定义PD。

[0259] “疾病稳定”(SD)是指不满足CR、PR或PD的标准。

[0260] 在不限制本披露内容的情况下,以下出于说明目的描述了本披露内容的多个实施例。

[0261] 在本文提供的方法的一个方面(A1)中,治疗人类患者肿瘤的方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0262] 在A1的一个方面(A2)中,以2mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、或40mg/kg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0263] 在A1的另一个方面(A3)中,以40mg/kg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0264] 在A1-A3中任一项的一个方面(A4)中,每14至28天施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0265] 在A4的一个方面(A5)中,每14天施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0266] 在A4的另一个方面(A6)中,每28天施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0267] 在A1-A6中任一项的一个方面(A7)中,奥来鲁单抗或其抗原结合片段的施用导致部分应答。

[0268] 在A1-A6中任一项的另一个方面(A8)中,奥来鲁单抗或其抗原结合片段的施用导致完全应答。

[0269] 在A1-A6中任一项的另一个方面(A9)中,肿瘤是实体瘤。

[0270] 在A9的一个方面(A10)中,实体瘤是结直肠癌、非小细胞肺癌或胰腺癌。

[0271] 在A1-A10中任一项的一个方面(A11)中,患者具有0或1的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态。

[0272] 在本文提供的方法的一个方面(A12)中,治疗人类患者实体瘤的方法包括向该患者施用40mg/kg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0273] 在本文提供的方法的一个方面(A13)中,治疗人类患者肿瘤的方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段和德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0274] 在A13的一个方面(A14)中,以2mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、或40mg/kg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0275] 在A13或A14的一个方面(A15)中,以3mg/kg、10mg/kg或20mg/kg的剂量施用德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0276] 在A13-A15中任一项的一个方面(A16)中,每14天至28天施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0277] 在A13-A16中任一项的一个方面(A17)中,每14天至28天施用德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0278] 在A13-A17中任一项的一个方面(A18)中,肿瘤是实体瘤。

[0279] 在A18的一个方面(A19)中,实体瘤是结直肠癌、非小细胞肺癌或胰腺癌。

[0280] 在A13-A19中任一项的一个方面(A20)中,患者具有0或1的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态。

[0281] 在本文提供的方法的一个方面(A21)中,治疗人类患者肿瘤的方法包括向该患者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段和化疗。

[0282] 在A21的一个方面(A22)中,以750mg、1500mg或3000mg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0283] 在A21或A22的一个方面(A23)中,每14天至28天施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0284] 在A21-A23中任一项的一个方面(A24)中,该方法还包括施用德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0285] 在A24的一个方面(A25)中,以1500mg的剂量施用德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0286] 在A24或A25的一个方面(A26)中,每28天施用德瓦鲁单抗或其抗原结合片段。

[0287] 在A21-A26中任一项的一个方面(A27)中,化疗包括吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇、奥沙利铂、亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶中的至少一种。

[0288] 在A27的一个方面(A28)中,化疗包含1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇。

[0289] 在A27的另一个方面(A29)中,化疗包括85mg/m^2奥沙利铂、400mg/m^2亚叶酸钙和2400mg/$m^2$5-氟尿嘧啶。

[0290] 在A21-A29中任一项的一个方面(A30)中,每7天至28天施用化疗。

[0291] 在A29-A30中任一项的一个方面(A31)中,5-氟尿嘧啶通过连续静脉内输注46至48小时施用。

[0292] 在A28的一个方面(A32)中,患者患有先前未治疗过的转移性胰腺导管腺癌。

[0293] 在A29的一个方面(A33)中,患者患有先前用基于吉西他滨的疗法治疗过的转移性胰腺导管腺癌。

[0294] 实例

[0295] 以下实例示例了本披露内容的具体实施例及其各种用途。阐述它们仅出于解释目的并且不应以任何方式解释为限制本发明的范围。

[0296] 实例1:奥来鲁单抗在小鼠和猴物种中的毒性评估

[0297] 选择小鼠和食蟹猴作为药理学相关物种,以评估奥来鲁单抗的毒性。这一评定基于以下综合因素:(i)小鼠和食蟹猴CD73和人CD73之间的中至高蛋白序列同一性(分别为86%和98%);(ii)奥来鲁单抗对小鼠、食蟹猴和人CD73的相似结合亲和力;和(iii)在基于细胞的体外测定中,奥来鲁单抗对小鼠、猴和人重组CD73酶活性的相似效力。此外,在食蟹猴中,单次IV剂量≥1mg/kg的奥来鲁单抗(测试的最低剂量)抑制血清中的可溶性CD73,并具有与剂量相关的抑制持续时间。在CD-1小鼠中以0mg/kg、100mg/kg或200mg/kg(5周,重复静脉内[IV]推注剂量,每4天一次,总计9次剂量)和在食蟹猴中以0mg/kg、30.5mg/kg、103.7或300.7mg/kg(5周,重复IV 30分钟输注剂量,每周一次,总计5次剂量)在良好实验室规范(GLP)毒性研究中评估了奥来鲁单抗的全身和局部毒性。在CD-1小鼠中高达200mg/kg的剂量或在食蟹猴中高达300.7mg/kg的剂量没有发现与奥来鲁单抗相关的不良反应。作为5周的食蟹猴研究的一部分评估的安全药理学终点(心电图[ECG]、血压和行为检查)也没有与奥来鲁单抗相关的影响。因此,在CD-1小鼠中200mg/kg/剂量(测试的最高剂量;最大观察浓度[C_{max}],6,200μg/mL;浓度-时间曲线下面积[AUC]$_{0-96hr}$,229,000μg·hr/mL)以及在食蟹猴中300.7mg/kg/剂量(测试的最高剂量;C_{max},11,000μg/mL;$AUC_{0-168.5hr}$,834,000μg·hr/mL)被认为是未观察到不良反应水平(no-observed-adverse-effect level,NOAEL)。在GLP人体组织交叉反应性评估中,遍及检查的人体组织面板(panel)中,在多种细胞类型中观察到奥来鲁单抗染色。

[0298] 在使用来自健康供体的血液或外周血单核细胞的人体外测定中,评估了奥来鲁单抗(单独或与德瓦鲁单抗组合)诱导细胞因子释放的能力。奥来鲁单抗单独或与德瓦鲁单抗组合(存在于溶液中或通过干法涂覆固定在塑料孔上)不会诱导细胞因子释放。

[0299] 实例2:单剂量药代动力学/药效学食蟹猴研究

[0300] 向五只雄性食蟹猴以0mg/kg、1mg/kg、10mg/kg或107.8mg/kg的剂量单次IV推注给药来施用奥来鲁单抗。在第一次给药前0.08、0.5、2、8和24小时以及给药后2、3、5、7、10、14、21、28和35天收集血清。

[0301] 为了检测游离的sCD73,将板用0.5ug/mL抗-CD-73抗体包被过夜,然后将50uL猴血清添加到板中。将板孵育15min±1min,洗涤并添加抗-CD73-HRP。在所有剂量组中,游离sCD73均受抑制,然而游离sCD73的抑制是剂量依赖性的(图1)。

[0302] 为了确定免疫调节,测量了外源性抗原(KLH)应答。通过在第1天首先用无佐剂外源性抗原(KLH)免疫猴来测量KLH应答。在第7、8、11、15、22、29和36天进行了KLH T细胞依赖性抗体应答(TDAR)。在第1、4、8、7、15和22天测定PBMC IFN-γ和IL-2ELISPOT的离体KLH刺激。奥来鲁单抗没有增强对外源性抗原(KLH)的应答。可检测到抗KLH IgM和IgG抗体应答,但在奥来鲁单抗处理下未显示剂量依赖性增加(图2A和2B)。可检测到T细胞对离体KLH刺激的应答,但不随奥来鲁单抗处理而变化(图3A和3B)。

[0303] 还通过内源性病原体验证研究了内源性病原体应答。在第1、8、14、15和29天使用化学发光ELISA测量内源性病原体抗体,并且在第-14和29天测量内源性病原体T细胞IFN-γELISPOT。在大多数食蟹猴中,LCV(EBV的猴同源物)的可检测到水平较低(图4)。可检测到EBV gp125和CMV gB的IgG效价,但不随奥来鲁单抗处理而变化。可检测到T细胞对EBV BZLF1和失活的人CMV的应答,但与奥来鲁单抗处理变化不一致

[0304] 实例3:奥来鲁单抗单药疗法和与德瓦鲁单抗组合治疗实体瘤

[0305] 该研究是一项首次人体(FTIH)、1期、多中心、开放标签、剂量递增和剂量扩张研究,其中奥来鲁单抗在成人受试者中作为单药或与德瓦鲁单抗组合施用,以评估在患有选定晚期实体瘤的成人受试者中的安全性、耐受性、PK、免疫原性、药效学和初步抗肿瘤活性。在图7A和7B中示出了用于该部分研究的剂量递增和剂量扩张的研究流程图。以下缩写和图例用于描述研究流程图DLT=剂量限制性毒性;MSS-CRC=微卫星稳定的CRC。

[0306] 通过出现不良事件(AE),严重不良事件(SAE),DLT以及实验室参数、生命体征和心电图结果相对于基线的变化来评估安全性。抗肿瘤活性的评估终点包括客观应答(OR)、疾病控制(DC)、应答持续时间(DoR)、无进展存活(PFS)和总存活(OS)。使用RECIST v1.1评估肿瘤应答。药代动力学参数包括但不限于最大观察浓度、浓度时间曲线下面积、清除率和终末半衰期。奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗的免疫原性的评估终点包括产生可检测的抗药性抗体的受试者的数量和百分比,而药效学活性的评估终点包括肿瘤活检标本中靶标表达(如CD73、PD-L1)评估。

[0307] 1.受试者

[0308] 对于剂量递增臂,受试者人群包括年龄≥18岁,经组织学或细胞学确认为结直肠腺癌(CRC)或胰腺腺癌的受试者。患有CRC或胰腺腺癌的受试者必须是已接受标准疗法仍进展、标准疗法难治的或不耐受标准疗法的。

[0309] 在剂量递增期,患有CRC或胰腺腺癌的受试者先前接受的治疗线不超过5种。纳入剂量扩张期的CRC受试者已接受至少两种方案,包括氟嘧啶[例如,5-FU或卡培他滨]、奥沙利铂和伊立替康,除非有禁忌症),但在转移情况下不超过四条先前的全身治疗线并且不得有缺陷型DNA错配修复。接受患有KRAS突变(例如,外显子2、密码子12或13)的受试者。

[0310] 纳入剂量扩张期的胰腺腺癌受试者必须在转移情况下接受过一条但不超过两条

先前的全身治疗线。前二十名处于扩张期的患有CRC和胰腺腺癌的受试者必须在至少10％的肿瘤细胞上具有CD73阳性表达(通过IHC确定),染色程度为弱、中或强;或此类染色的组合。

[0311] 所有受试者都必须具有至少1个可使用RECIST指南(东部肿瘤协作组(ECOG))测量的评分为0或1的病灶,以及足够的器官功能。足够的器官功能被定义为:绝对嗜中性粒细胞计数≥1,500/mm^3;血小板计数≥75,000/mm^3;凝血酶原时间-国际标准化比值和部分促凝血酶原激酶时间≤1.5×ULN;血红蛋白≥9.0g/dL;肌酐清除率或24小时尿CrCl>50mL/min,由Cockcroft-Gault公式确定;总胆红素≤1.5×ULN,但有记录或疑似吉尔伯特病的受试者除外(对于这些受试者,胆红素必须≤3×ULN);天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)≤2.5×正常上限(ULN)(存在肝转移时AST/ALT可高达5×ULN,但不能与胆红素升高同时发生);钾、钠、镁和钙(根据血清白蛋白校正)≤1级或在正常的机构范围(institutional ranges ofnormal)内;以及白蛋白≥3.0g/dL。

[0312] 如果事先接受过TNFRSF激动剂治疗,事先接受过含有CTLA-4、PD-L1或PD-1拮抗剂方案疗法(针对患有CRC或胰腺腺癌受试者),需要使用除皮质类固醇以外的额外免疫抑制来管理AE,如果再次受到挑战AE会复发,以及目前需要每天服用>10mg泼尼松或等效物的维持剂量,在第一次给药奥来鲁单抗之前28天内在第一次给药奥来鲁单抗14天内接受过任何常规或研究性的抗癌疗法,或接受过用于癌症治疗的任何同步化疗、免疫疗法或生物或激素疗法,则将受试者排除在研究参与者之外。

[0313] 2.剂量递增期

[0314] 研究的剂量递增期包括2个臂:(i)递增剂量水平的奥来鲁单抗单药疗法和(ii)递增剂量水平的奥来鲁单抗与单剂量水平的德瓦鲁单抗组合,两者均在晚期CRC或胰腺腺癌受试者中施用。

[0315] 在奥来鲁单抗单药疗法剂量递增臂中,3至6名受试者的顺序队列各接受奥来鲁单抗的4个剂量水平(5、10、20或40mg/kg)中的一种,通过IV输注Q2W进行,除非在所有剂量递增队列完成之前达到了最大耐受剂量(MTD)(图8)。在奥来鲁单抗/德瓦鲁单抗组合疗法剂量递增臂中,3至6名受试者的连续队列各接受奥来鲁单抗的4个剂量水平(5、10、20或40mg/kg)中的一种和10mg/kg的单剂量水平的德瓦鲁单抗,通过IV输注Q2W进行,除非在所有剂量递增队列完成之前达到了MTD(图8)。如果奥来鲁单抗的MTD在5mg/kg剂量水平在单药疗法或联合疗法臂中被超过,则在该臂中探索奥来鲁单抗的2mg/kg的较低剂量水平。

[0316] 奥来鲁单抗剂量选择基于非临床数据和基于非临床安全性数据的临床安全范围,如上文针对小鼠和猴所述。预期5mg/kg奥来鲁单抗的药理学驱动的起始剂量水平在第一给药间隔中具有98％至91％的CD73饱和(分别为峰值和谷值)。在5mg/kg的起始剂量水平下,食蟹猴毒性研究提供了19倍(基于人体等效剂量[HED])、73倍(基于Cmax)和70倍(基于AUC)的安全范围。本研究中的剂量递增方案旨在实现更高和更持续的CD73靶标抑制,同时保持足够的安全范围。在40mg/kg的最高剂量下,食蟹猴毒性研究提供了2倍(基于HED)、8倍(基于Cmax)和8倍(基于AUC)的安全范围。

[0317] 德瓦鲁单抗(10mg/kg Q2W)的剂量水平和治疗方案基于在1/2期研究中建立的安全剂量,以评估德瓦鲁单抗在晚期实体瘤受试者中的安全性、耐受性和PK。

[0318] 建议的初始奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗组合剂量水平1使用了显示具有可接受的安

全性特征的德瓦鲁单抗剂量水平(10mg/kg IV Q2W),而奥来鲁单抗的剂量水平(5mg/kg IV Q2W)预计不会在整个给药间隔内提供最大的CD73抑制。如果在建议的最大组合剂量(40mg/kg奥来鲁单抗和10mg/kg德瓦鲁单抗)之前超过了MTD,则使用3mg/kg德瓦鲁单抗进一步探索组合剂量。

[0319] 剂量递增期是在3+3设计上执行的。每个剂量水平队列中至少纳入了三名受试者,在每个剂量水平队列中治疗的第一和第二受试者之间错开至少24小时施用第一剂量的研究产品。如果在DLT评估期间未在前3名受试者中观察到剂量限制毒性(DLT),并且所有可用的安全性数据均经研究特定的剂量递增委员会审查,则剂量递增将继续进行到下一个更高剂量队列。如果剂量水平队列中的3名受试者中有1名经历了DLT,则该剂量水平队列将扩张到总计6名受试者。如果剂量水平队列中的6名受试者中不超过1名经历了DLT,则剂量递增将继续进行到下一个更高剂量水平队列。6名受试者被纳入不超过MTD的最高剂量水平队列。

[0320] 在奥来鲁单抗/德瓦鲁单抗组合臂中,如果在任何奥来鲁单抗剂量水平下MTD被超过,则探索奥来鲁单抗与3mg/kg德瓦鲁单抗Q2W的其他队列。3至6名受试者的第一队列以超过MTD的相同剂量水平和治疗方案接受了奥来鲁单抗,但现在通过IV输注Q2W接受了3mg/kg德瓦鲁单抗。如果MTD未被超过,并且前提是这不是最高的单药疗法奥来鲁单抗方案定义剂量,则根据上述奥来鲁单抗剂量水平,遵循Q2W或Q4W治疗方案与3mg/kg德瓦鲁单抗Q2W组合,招募额外的顺序队列,每个队列3至6名受试者。在组合剂量递增完成后,如果10mg/kg德瓦鲁单抗Q2W下MTD未被超过,则探索了在Q2W或Q4W治疗方案中未超过MTD的最高剂量水平的奥来鲁单抗组合20mg/kg德瓦鲁单抗Q4W的替代治疗方案。

[0321] 3.结果

[0322] 在奥来鲁单抗40mg/kg+德瓦鲁单抗10mg/kg剂量扩张期的42名疗效可评估受试者中,总体客观缓解率(ORR;确认和未确认)为7.1%(95%置信区间[CI]:1.5%,19.5%)。MSS-CRC(n=21)和胰腺腺癌(n=20)队列中的ORR(确认和未确认)分别为4.8%(95%CI:0.1%,23.8%)和10.0%(95%CI:1.2%,31.7%)。剂量扩张期的总疾病控制率(DCR;8周)为16.7%(95%CI;7.0%,31.4%)。MSS-CRC和胰腺腺癌队列中的DCR分别为14.3%(95%CI:3.0%,36.3%)和20.0%(95%CI:5.7%,43.7%)。

[0323] 以下PK数据基于总计97名受试者,使用奥来鲁单抗5至40mg/kg Q2W进行单药疗法(n=40)或与10mg/kg Q2W的德瓦鲁单抗组合(n=57)治疗后。在单药疗法和组合疗法队列中,在奥来鲁单抗的5mg/kg最低剂量下似乎表现出非线性PK,并且在奥来鲁单抗10mg/kg和更高剂量下表现出线性PK。当奥来鲁单抗单独或与德瓦鲁单抗组合施用时,血清暴露相似。PK暴露(血浆谷浓度[Ctrough])以高于成比例的方式从奥来鲁单抗5增加至10mg/kg和以近似成剂量比例的方式从奥来鲁单抗10增加至40mg/kg。重复给药后观察到奥来鲁单抗的积累;C_{max}的平均积累比在1.15至1.46的范围内,C_{trough}的平均积累比在1.68至10.7的范围内。

[0324] 作为单药疗法或与德瓦鲁单抗的组合疗法施用奥来鲁单抗后观察到游离可溶性CD73的完全抑制。在首次给药奥来鲁单抗后的所有时间,大多数受试者的游离血清可溶性CD73水平均低于检测限(0.25ng/mL)。(图9)。

[0325] 奥来鲁单抗减少了CD73的表面表达,这是通过平均荧光强度(MFI)(图10A)和外周T细胞中CD73+CD4和CD8细胞的百分比(图10B)来衡量的,在所有剂量下,CD4和CD8细胞总数

没有同时减少(图10C)。

[0326] 在治疗开始后20天以40mg/kg剂量,用奥来鲁单抗以剂量递增治疗导致CD73染色肿瘤细胞减少(通过IHC确定)(图11A和11B)。单独用奥来鲁单抗治疗降低了在基线时表达>5%2+/3+CD73的5/9患者的肿瘤CD73表达,同时增加了所有5个样品中的CD8+TIL(图11C)。奥来鲁单抗还抑制肿瘤微环境中的CD73酶活性(图12)。

[0327] 在给药≥10mg/kg奥来鲁单抗下观察到线性PK。基于这些结果,预期高于40μg/mL的血清浓度饱和>99%CD73,并且确定给药持续时间的估计有效半衰期为约13天(图13)。未检测到ADA。奥来鲁单抗还证明了PD效应的证据(图14)。在40mg/kg的奥来鲁单抗下CD73降低,并且与基线时>5%2+/3+CD73的患者中CD8+T细胞的增加相关。基于安全性、药代动力学(PK)、药效学(PD)和初步疗效分析的基础上,选择奥来鲁单抗的40mg/kg Q2W的2期推荐剂量。

[0328] 实例4:奥来鲁单抗与德瓦鲁单抗组合;剂量扩张期

[0329] 1.受试者

[0330] 在成人受试者中进行了奥来鲁单抗与德瓦鲁单抗组合施用的剂量扩张研究,以评估在患有选定晚期实体瘤的成人受试者中的安全性、耐受性、PK、免疫原性、药效学和初步抗肿瘤活性。组合剂量扩张的研究流程图示于图15中。以下缩写和图例用于描述研究流程图;MAD=最大给药剂量;MTD=最大耐受剂量;EGFRm=表皮生长因子受体突变体;NSCLC=非小细胞肺癌。

[0331] 纳入剂量扩张期的NSCLC受试者必须具有已知与EGFR TKI敏感性相关的EGFR突变(包括G719X、外显子19缺失、L858R、L861Q),并且在转移情况下必须已接受至少一条但不超过4条先前的治疗线(包括研究性治疗),必须已接受批准的EGFR TKI,然后临床或放射学进展或不耐受。

[0332] 如果事先接受过TNFRSF激动剂治疗,之前曾暴露于任何研究性免疫疗法或接受EGFR TKI,事先接受过含有CTLA-4、PD-L1方案疗法,需要使用除皮质类固醇以外的额外免疫抑制来管理AE,如果再次受到挑战AE会复发,以及目前需要每天服用>10mg泼尼松或等效物的维持剂量,在第一次给药奥来鲁单抗之前28天内在第一次给药奥来鲁单抗14天内接受过任何常规或研究性的抗癌疗法,或接受过用于癌症治疗的任何同步化疗、免疫疗法或生物或激素疗法,则将受试者排除在研究参与者之外。

[0333] 一旦在剂量递增期的组合疗法臂中建立了MTD或MAD,就开始进行奥来鲁单抗/德瓦鲁单抗组合疗法的剂量扩张。组合疗法剂量扩张期包括以下三个肿瘤特异性队列:a)多达100名先前接受过治疗的MSS-CRC受试者,b)多达100名先前接受过治疗的胰腺腺癌受试者,以及c)多达40名先前接受过治疗的EGFRmNSCLC受试者。

[0334] 剂量水平和治疗方案的选择是基于对PK、安全性和作为剂量水平和治疗方案的函数的比较药效学效果的考虑,以剂量水平不会超过适用的MTD或MAD为限制。

[0335] 对于MSS-CRC、胰腺腺癌和EGFRmNSCLC剂量扩张队列中的每一个,当前20名受试者入组并随访至少16周时,进行中期分析。对于MSS-CRC和胰腺腺癌队列中的每一个,在40名受试者入组并随访至少16周后,进行了第二次中期分析。

[0336] 定期评估所有受试者的抗肿瘤活性。使用客观应答(OR)、疾病控制(DC)、应答持续时间(DoR)、无进展存活(PFS)和总存活(OS)进行抗肿瘤活性评估。使用RECIST v1.1指南评

估肿瘤应答。跟踪所有受试者的存活情况直至研究结束。

[0337] 3.结果

[0338] 在奥来鲁单抗40mg/kg+德瓦鲁单抗10mg/kg剂量扩张期的42名疗效可评估受试者中,总体客观缓解率(ORR;确认和未确认)为7.1%(95%置信区间[CI]:1.5%,19.5%)。MSS-CRC(n=41)和胰腺腺癌(n=41)队列中的确认的ORR分别为2.4%(95%CI:0.1%,23.8%)以及7.3%(未确认的)和4.9%(确认的)(95%CI:1.2%,31.7%)。参见图16和17。剂量扩张期的总疾病控制率(DCR;8周)为16.7%(95%CI;7.0%,31.4%)。MSS-CRC和胰腺腺癌队列中的DCR分别为14.3%(95%CI:3.0%,36.3%)和20.0%(95%CI:5.7%,43.7%)。

[0339] 所有患者的EGFRmNSCLC(n=20)中确认的ORR是20%,而德瓦鲁单抗作为单药疗法施用时是9.8%(参见ATLANTIC试验;Clinictrials.gov No.(临床试验政府编号)NCT02087423)(图18)。实例5:在患有转移性胰腺导管腺癌的受试者中,奥来鲁单抗与或不与德瓦鲁单抗与化疗组合进行治疗

[0340] 该研究是一项1b/2期、多中心、开放标签、剂量递增和剂量扩张研究,以在转移性胰腺导管腺癌(PDAC)受试者中评估奥来鲁单抗与或不与德瓦鲁单抗与化疗组合施用的安全性、初步抗肿瘤活性、免疫原性和PK。既往未经治疗的转移性PDAC受试者(1L转移性PDAC)被纳入队列A。既往经基于吉西他滨化疗治疗的转移性PDAC受试者(未暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂;2L转移性PDAC)被纳入队列B。该研究包括2个部分,剂量递增(第1部分)和剂量扩大(第2部分)。

[0341] 本研究招募了多达约204名受试者:第1部分(剂量递增)中多达24名受试者,第2部分(剂量扩大)中多达180名受试者。对两个队列中的所有受试者进行治疗,直到达到疾病进展(且未达进展性疾病[PD]情况下的治疗标准)、无法耐受的毒性、受试者同意书撤回或其他停药标准。

[0342] 通过出现不良事件(AE),严重不良事件(SAE),DLT以及实验室参数、生命体征和心电图结果相对于基线的变化来评估安全性。抗肿瘤活性的评估终点包括客观应答(OR)、疾病控制(DC)、应答持续时间(DoR)、无进展存活(PFS)和总存活(OS)。使用RECIST v1.1评估肿瘤应答。药代动力学参数包括但不限于最大观察浓度(C_{max})、达到C_{max}的时间(t_{max})、AUC、清除率、表观分布容积(V_d)和终末半衰期($t_{1/2}$)。还评估了抗药抗体(ADA)的发展及其对安全性、药效学、PK和抗肿瘤活性的潜在影响。

[0343] 1.受试者

[0344] 这项研究的受试者包括≥18岁,经组织学或细胞学确认为胰腺腺癌的成人受试者。既往未经治疗的转移性PDAC受试者(1L转移性PDAC)被纳入队列A。既往经基于吉西他滨化疗治疗的转移性PDAC受试者(未暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂[如果被认为是一条治疗线];2L转移性PDAC)被纳入队列B。

[0345] 所有受试者都必须具有至少1个可使用RECIST指南(东部肿瘤协作组(ECOG))测量的评分为0或1的病灶,以及足够的器官功能。足够的器官功能被定义为:绝对嗜中性粒细胞计数≥1,500μ/L;血小板计数≥100,000μ/L;血红蛋白≥9.0g/dL;肌酐清除率>40mL/min;总胆红素≤1.5×ULN,但有记录或疑似吉尔伯特病的受试者除外(对于这些受试者,胆红素必须≤3×ULN);天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)≤2.5×正常上限

(ULN)(存在肝转移时AST/ALT可高达5×ULN);以及白蛋白≥3.0g/dL。

[0346] 如果在预先安排的首次研究治疗给药之前21天内接受过任何常规或研究性的抗癌疗法,或在14天内接受过姑息性放疗,或先前接受过任何免疫介导的治疗,则将受试者排除在研究参与者之外。

[0347] 2.剂量递增期

[0348] 在第1部分期间,与德瓦鲁单抗和化疗组合(对于1L转移性PDAC的受试者,吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇[队列A];对于2L转移性PDAC的受试者,亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶和奥沙利铂(mFOLFOX)的改良方案[队列B])进行奥来鲁单抗的剂量扩张,以确定每种方案的最大耐受剂量(MTD)或最高方案定义剂量(参见图19)。第1部分(剂量递增)招募了多达24名受试者:将9-12例1L转移性PDAC受试者纳入队列A,以及将9-12例2L转移性PDAC受试者纳入队列B,并以递增剂量的奥来鲁单抗进行治疗。

[0349] 剂量递增始于至少3名受试者(最多6名受试者)在剂量水平1(1500mg IV Q2W×4然后Q4W)的入组。监测受试者的DLT。如果在3至6名可评估受试者的队列中未观察到DLT,则在审查所有可用安全性数据后,允许将剂量递增到下一个更高剂量队列。如果3名或更多名可评估受试者的剂量水平队列中有1名受试者经历了DLT,则该剂量水平队列将扩张到总计6名受试者。如果剂量水平队列中的6名受试者中不超过1名经历了DLT,则剂量递增将继续进行到下一个更高剂量水平队列。如果剂量水平队列中≥2名受试者经历了DLT,则超过MTD,并且没有其他受试者被纳入该剂量水平队列。如果发生这种情况,则对先前的剂量水平队列进行MTD评估,并且如果尚未扩张,则总计6名受试者接受了先前剂量水平的治疗。如果6名受试者中≤1名在先前的剂量水平经历了DLT,则该剂量水平为MTD。如果在起始剂量水平超过MTD,则可以评估较低剂量水平的750mg奥来鲁单抗(剂量水平-1)。

[0350] 如图20所示并概述如下,在剂量递增期,患者接受了以下治疗:队列A:

[0351] • 3个剂量水平(750mg、1500mg或3000mg)之一的奥来鲁单抗IV Q2W施用4个剂量,然后每4周(Q4W)施用;和

[0352] • 施用德瓦鲁单抗1500mg IV Q4W,和

[0353] • 在第1天、第8天和第15天施用吉西他滨1000mg/m2 IV和白蛋白结合型紫杉醇125mg/m2 IV,然后按Q4W时间表重复施用队列B:

[0354] • 3个剂量水平(750mg、1500mg或3000mg)之一的奥来鲁单抗IV Q2W施用4个剂量,然后Q4W施用;和

[0355] • 施用德瓦鲁单抗1500mg IV Q4W,和

[0356] • 在第1天和第15天施用mFOLFOX然后按Q4W时间表重复施用:奥沙利铂85mg/m^2 IV;亚叶酸钙400mg/m^2 IV;IV推注5-FU 400mg/m^2,随后通过46至48小时连续IV输注施用5-FU 2400mg/m^2。

[0357] 表1:第1部分(剂量递增)中用于评估的奥来鲁单抗剂量水平

[0358]

试剂	剂量水平-1 N = 3-6 名受试者	剂量水平 1 N = 3-6 名受试者	剂量水平 2 N = 6 名受试者
奥来鲁单抗 (队列 A 和 B)	750 mg IV Q2W × 4 然后 Q4W	1500 mg IV Q2W × 4 然后 Q4W	3000 mg IV Q2W × 4 然后 Q4W

[0359] 3.剂量扩张期

[0360] 一旦确定了队列的2期推荐剂量(RP2D),纳入第2部分剂量扩张的过程如图21概述。在第2部分(剂量扩大)期间,与或不与德瓦鲁单抗与化疗组合,评估在第1部分中针对每种方案确定的奥来鲁单抗的RP2D。第2部分纳入了多达180名受试者,每个治疗臂有30名受试者。通过免疫组织化学(IHC)根据CD73的肿瘤表达对患者进行分层,并随机分配到治疗臂。队列A(1L转移性PDAC)的受试者被1:1:1随机分配到3个治疗臂中的一个中:吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇(臂A1);奥来鲁单抗+吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇(臂A2);或奥来鲁单抗+德瓦鲁单抗+吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇(臂A3)。队列B(2L转移性PDAC)的受试者被1:1:1随机分配到3个治疗臂中的一个中:mFOLFOX(臂B1);奥来鲁单抗+mFOLFOX(臂B2);或奥来鲁单抗+德瓦鲁单抗+mFOLFOX(臂B3)。治疗臂之间没有交叉。

[0361] 在第1部分(剂量递增)期间确定了奥来鲁单抗的剂量水平。如图22和23所示并概述如下,队列A和B中的受试者被随机分配以接受如下治疗:

[0362] 队列A

[0363] • 臂A1

[0364] o在第1天、第8天和第15天施用吉西他滨1000mg/m^2 IV和白蛋白结合型紫杉醇125mg/m^2 IV,然后按Q4W时间表重复施用

[0365] • 臂A2

[0366] o奥来鲁单抗IV Q2W施用4个剂量,然后Q4W施用,和

[0367] o在第1天、第8天和第15天施用吉西他滨1000mg/m^2 IV和白蛋白结合型紫杉醇125mg/m^2 IV,然后按Q4W时间表重复施用

[0368] • 臂A3

[0369] o奥来鲁单抗IV Q2W施用4个剂量,然后Q4W施用,和

[0370] o施用德瓦鲁单抗1500mg IV Q4W,和

[0371] o在第1天、第8天和第15天施用吉西他滨1000mg/m^2 IV和白蛋白结合型紫杉醇125mg/m^2 IV,然后按Q4W时间表重复施用队列B

[0372] • 臂B1

[0373] o在第1天和第15天施用mFOLFOX然后按Q4W时间表重复施用:奥沙利铂85mg/m^2 IV;亚叶酸钙400mg/m^2 IV;IV推注5-FU 400mg/m^2,随后通过46至48小时连续IV输注施用5-FU 2400mg/m^2。

[0374] • 臂B2

[0375] o奥来鲁单抗IV Q2W施用4个剂量,然后Q4W施用,和

[0376] o在第1天和第15天施用mFOLFOX然后按Q4W时间表重复施用:奥沙利铂85mg/m^2 IV;亚叶酸钙400mg/m^2 IV;IV推注5-FU 400mg/m^2,随后通过46至48小时连续IV输注施用5-FU 2400mg/m^2。

[0377] • 臂B3

[0378] o奥来鲁单抗IV Q2W施用4个剂量,然后Q4W施用,和

[0379] o施用德瓦鲁单抗1500mg IV Q4W,和

[0380] o在第1天和第15天施用mFOLFOX然后按Q4W时间表重复施用:奥沙利铂85mg/m^2 IV;亚叶酸钙400mg/m^2 IV;IV推注5-FU 400mg/m^2,随后通过46至48小时连续IV输注施用5-FU 2400mg/m^2。

[0381] 实例6:奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗与或不与化疗一起在一线IV期非小细胞肺癌(NSCLC)受试者中的治疗

[0382] 进行了一项1b期开放标签、多中心研究以评估奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗与或不与化疗一起在一线IV期非小细胞肺癌(NSCLC)受试者中的疗效(抗肿瘤活性)和安全性。治疗了高PD-L1(即,PD-L1TC≥50%)和低PD-L1(即,PD-L1 TC<50%)的受试者。

[0383] 1.受试者

[0384] 这项研究的受试者包括≥18岁的成人受试者,其组织学或细胞学记录为IV期NSCLC,不能接受治愈性手术或放疗,且肿瘤缺乏激活的表皮生长因子受体(EGFR)突变和间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合物。受试者先前没有接受过化疗或任何其他针对IV期NSCLC的全身治疗。在入组和治疗分配时,所有受试者都必须具有0或1的世卫组织(WHO)/东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态。受试者先前没有暴露于免疫介导的治疗,包括治疗性抗癌疫苗。

[0385] 以下受试者被排除在研究参与者之外:如果先前接受过化疗或任何其他针对IV期NSCLC的全身治疗;如果他们正在接受癌症治疗的任何同步化疗、生物疗法或激素疗法;如果他们在首次施用本研究前28天内接受或正在接受任何免疫抑制药物,以下除外:(i)鼻内、吸入或局部类固醇,或局部类固醇注射(ii)生理剂量不超过10mg/天的泼尼松或其等同物的全身皮质类固醇,以及(iii)作为超敏反应预用药的类固醇。如果受试者接受过放射疗法,也被排除在外,除非是(i)在疾病进展到IV期前至少12个月接受过根治性放射治疗,(ii)在第一次研究治疗给药前至少4周进行过脑姑息性放射治疗,其相关标准为稳定或无症状,或(iii)在第一次研究治疗给药前至少2周进行过疼痛性骨病变(必须占骨髓的小于30%)的姑息性放射治疗。

[0386] 2.治疗

[0387] 每个治疗臂纳入至少30名患者,如表2中提供且如图24A-24D中显示的。高PD-L1(即,肿瘤细胞的PD-L1表达≥50%)的患者被纳入队列A,而低PD-L1(即,肿瘤细胞的PD-L1表达<50%)的患者被纳入队列B。

[0388] 表2:奥来鲁单抗+德瓦鲁单抗±化疗治疗组

[0389]

队列	臂	治疗
A	A1	德瓦鲁单抗
A	A3	德瓦鲁单抗+奥来鲁单抗
B	B1	德瓦鲁单抗+化疗
B	B3	德瓦鲁单抗+化疗+奥来鲁单抗

[0390] 化疗选自:(a)白蛋白结合型紫杉醇+卡铂((鳞状和非鳞状患者);(b)吉西他滨+顺铂(仅鳞状患者);(c)吉西他滨+卡铂(仅鳞状患者);(d)培美曲塞+卡铂(仅非鳞状患者),和(e)培美曲塞+顺铂(仅非鳞状患者)。接受卡铂/顺铂+培美曲塞且4个周期卡铂/顺铂+培美曲塞治疗后有进展的非鳞状患者接受培美曲塞维持疗法,除非有禁忌症。对于臂B1,可以每三周(q3w)或每四周(q4w)给予培美曲塞维持疗法。对于臂B3,可以q4w给予培美曲塞维持疗法。

[0391] 按照表3中的方案施用奥来鲁单抗、德瓦鲁单抗和化疗。

[0392] 表3:奥来鲁单抗+德瓦鲁单抗±化疗施用方案

[0393]

治疗	队列	剂量	计划
德瓦鲁单抗	A	1500 mg[a]	Q4W
德瓦鲁单抗	B	1500 mg[a]	前 4 个周期，Q3W；然后从第 5 周期第 1 天开始，Q4W
奥来鲁单抗	A	1500 mg	前 2 个周期（第 1 周期和第 2 周期的第 1 天和第 15 天），Q2W；然后从第 3 周期第 1 天开始，Q4W
奥来鲁单抗	B	1500 mg	前 4 个周期，Q3W；然后从第 5 周期第 1 天开始，Q4W
白蛋白结合型紫杉醇	B	100 mg/m^2	每个为期 21 天的周期的第 1 天、第 8 天和第 15 天
吉西他滨	B	1000 或 1250 mg/m^2	每个为期 21 天的周期的第 1 天和第 8 天
培美曲塞	B	500 mg/m^2	每个为期 21 天的周期的第 1 天
卡铂	B	AUC 5 或 6	每个为期 21 天的周期的第 1 天

[0394]

顺铂	B	75 mg/m^2	每个为期 21 天的周期的第 1 天

[0395] [a]如果体重降至≤30kg,则以20mg/kg施用基于体重的剂量。

[0396] 如果臂A3和/或B3的初始剂量水平被耐受,则以更高剂量的奥来鲁单抗开启新的治疗臂,如表4所示。

[0397] 表4:奥来鲁单抗递增

[0398]

治疗	剂量水平	
	初始剂量（水平 1）	剂量水平 2
奥来鲁单抗-队列 A	前 2 个周期（C1 和 C2 的 D1 和 D15）1500 mg iv Q2W，然后从 C3D1 开始 Q4W	前 2 个周期 3000 mg iv Q2W，然后从 C3D1 开始 Q4W
奥来鲁单抗-队列 B	前 4 个周期 1500 mg Q3W，然后从 C5D1 开始 1500 mg Q4W	前 4 个周期 2250 mg Q3W，然后从 C5D1 开始 3000 mg Q4W

[0399] 治疗持续直到临床进展或放射学进展发生。在包括化疗在内的臂中,化疗施用持续4个周期或直到观察到疾病进展(PD),以较早发生者为准(即,4个周期,除非PD在计划的疗法完成之前发生)。

[0400] 3.结果

[0401] 所有臂均评估了不良事件、体格检查、实验室检查结果和生命体征,以证明奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗(与或不与化疗一起)是安全的。

[0402] 在队列A3中,向8名患者给药了德瓦鲁单抗和奥来鲁单抗,而在队列B3中向6名患

者给药了德瓦鲁单抗+化疗+奥来鲁单抗臂进行安全性导入(run-in)。对安全性进行了评估,且剂量耐受性良好。鉴于无DLT报告,研究水平安全性审查会议同意将队列B3从1500mg奥来鲁单抗递增到3000mg剂量。

[0403] 评估了所有臂的总体缓解率(ORR)、无进展存活时间和客观缓解日期,以证明奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗的组合对高PD-L1患者的一线IV期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗有效并且奥来鲁单抗、德瓦鲁单抗和化疗的组合对低PD-L1患者的一线IV期的治疗有效。实例7:奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗治疗局部晚期、不可切除的III期非小细胞肺癌受试者

[0404] 进行了一项2期开放标签、多中心研究,以评估奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗在局部晚期、不可切除的III期非小细胞肺癌(NSCLC)受试者中的疗效(抗肿瘤活性)和安全性。

[0405] 1.受试者

[0406] 这项研究的受试者包括至少18岁(体重至少35kg)的局部晚期、不可切除的III期NSCLC且在根治性同步放化疗(cCRT)后未进展的成人受试者。根治性放疗是指总剂量≥60Gy,每分次或生物等效剂量为1.8Gy。同步化疗是指基于铂的双重化疗。最终化疗必须在最终辐射剂量之前或与最终辐射剂量同步结束。

[0407] 所有受试者都必须具有至少一个先前受过辐射的、可通过RECIST v.1.1测量的肿瘤病灶,预期寿命为至少12周,且东部肿瘤协作组(ECOG)为0或1。

[0408] 如果受试者患有混合的小细胞和非小细胞肺癌组织学,则被排除在研究参与者之外。如果受试者在首次研究药物给药之前14天内使用了免疫抑制药物,则被排除在研究之外,以下除外:(i)鼻内、吸入或局部类固醇,或局部类固醇注射(ii)生理剂量不超过10mg/天的泼尼松或其等同物的全身皮质类固醇,以及(iii)作为超敏反应预用药的类固醇。任何之前暴露于用于治疗NSCLC的抗PD-1、抗PD-L1或抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)抗体的受试者也被排除在外。

[0409] 2.治疗

[0410] 患者在最后一期cCRT后42天内开始研究治疗。多达60名受试者的每个治疗臂以与德瓦鲁单抗对照臂和实验臂相等比例进行随机分配。对照臂中的患者每4周(Q4W)静脉内接受1500mg德瓦鲁单抗,持续12个月。参见图25A。实验臂中的患者接受(i)每4周(Q4W)静脉内1500mg德瓦鲁单抗,持续12个月,加上(ii)每2周(Q2W)静脉内3000mg奥来鲁单抗,持续2个月,然后从第3周期第1天开始Q4W持续10个月。参见图25B。

[0411] 受试者接受治疗长达12个月,除非出现疾病进展、不可接受的毒性或其他原因导致的治疗中止(例如,受试者决定或不依从)。

[0412] 3.结果

[0413] 评估了不良事件、实验室检查结果、心电图结果和生命体征,以证明奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗的组合是安全的。还对根据RECIST v.1.1的客观应答(OR)、应答持续时间(DoR)、疾病控制(DC)、12个月无进展存活(PFS)、根据RECIST v.1.1的PFS和总存活(OS)进行评估,以证明奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗的组合在治疗III期NSCLC方面比单独使用德瓦鲁单抗更有效。

[0414] 实例8:奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗治疗可切除的早期非小细胞肺癌受试者

[0415] 进行了一项2期开放标签、多中心研究,以评估奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗在可切除的早期非小细胞肺癌(NSCLC)受试者中的疗效(抗肿瘤活性)和安全性。

[0416] 1.受试者

[0417] 这项研究的受试者包括患有细胞学和/或组织学记录的NSCLC的、至少18岁(体重至少35kg)的成人受试者,所述NSCLC(a)根据美国癌症联合委员会第8版的分期分类,是I期(>2cm)至IIIA期(对于N2疾病的受试者,只有具有1个单结节站≤3cm的受试者才有资格)NSCLC;以及(b)被认为适合完成手术切除。对于这种情况,受试者没有接受过任何其他疗法(化学疗法、生物疗法或放疗)。所有受试者具有0或1的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态。

[0418] 如果受试者患有混合的小细胞和非小细胞肺癌组织学,则被排除在研究参与者之外。由于在入组前90天内参加了另一项介入性临床研究,受试者也被排除在研究之外。如果受试者在首次研究药物给药之前14天内使用了免疫抑制药物,则被排除在研究之外,以下除外:(i)鼻内、吸入或局部类固醇,或局部类固醇注射(ii)生理剂量不超过12mg/天的泼尼松或其等同物的全身皮质类固醇,以及(iii)作为超敏反应预用药的类固醇。

[0419] 每个治疗臂纳入多达40名受试者。

[0420] 2.治疗

[0421] 研究持续期间的治疗如图26A所示。受试者接受德瓦鲁单抗单药疗法或德瓦鲁单抗和奥来鲁单抗的组合疗法长达28天。由于疾病进展、不可接受的毒性或其他原因(例如,受试者决定或不依从)导致的治疗中止。接受德瓦鲁单抗单药疗法的受试者在第1周第1天静脉内Q4W接受1500mg德瓦鲁单抗。(图26B。)接受组合疗法的受试者在第1周第1天静脉内Q4W接受1500mg德瓦鲁单抗,加上在第1周第1天和第3周第1天静脉内Q2W接受3000mg奥来鲁单抗。

[0422] (图26C。)

[0423] 在28天的治疗期之后进行手术切除。手术切除在治疗期的14天内进行。手术切除后,对受试者进行随访直至第105天。如果受试者在第105天之前接受了辅助化疗或放疗,则受试者离开研究,并且在开始辅助疗法之前预先安排研究访视的结束。

[0424] 3.结果

[0425] 对病理变化(例如主要病理应答(MPR))进行评估,以证明奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗的组合会导致早期NSCLC癌症患者切除的肿瘤标本内的病理应答。还对MPR、病理学完全应答(pCR)和最佳总体应答(BOR)以及根据RECIST v 1.1的ORR进行评估,以证明奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗的组合在可切除的早期NSCLC中具有抗肿瘤活性。评估了不良事件、实验室检查结果和生命体征,以证明奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗的组合是安全的。

[0426] 实例9:奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗与化疗和贝伐单抗组合治疗转移性微卫星稳定的结直肠癌受试者

[0427] 进行了一项1b/2期开放标签、多中心研究,以评估奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗与化疗和贝伐单抗组合作为一线(1L)疗法在转移性微卫星稳定的结直肠癌(MSS-CRC)受试者中的疗效(抗肿瘤活性)和安全性。该研究包括两个部分。第1部分是1b期安全性研究,且第2部分是疗效和安全性的2期研究。

[0428] 1.受试者

[0429] 这项研究的受试者包括患有转移性MSS-CRC的、至少18岁(体重至少35kg)的成人受试者,这些受试者在复发和/或转移情况下未接受过先前的全身治疗(接受过先前辅助化疗或放化疗的受试者,只要进展不在完成辅助方案后6个月内)。所有受试者均具有晚期或

转移性CRC的组织学记录和筛选期间记录的突变测试,并通过疾病评估确认肿瘤位置。受试者不得有缺陷型DNA错配修复(MSI),如通过测试记录。受试者具有至少一个可通过RECIST v1.1测量的病灶(如果病灶定义明确、可通过RECIST测量,并且在最近一次治疗期间或之后有明显进展,则先前辐射过的病灶可被视为靶标病灶)。所有受试者具有0或1的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态。

[0430] 由于以任何同步化疗、研究性产品、生物制剂或激素疗法进行治疗癌症,这些受试者被排除在研究之外(同时使用激素疗法治疗非癌症相关病症(例如激素替代疗法)是可以接受的。在预先安排的首次研究治疗给药之前的4周内接受了对超过30%的骨髓的放疗或广域辐射的放疗治疗的受试者也被排除在研究之外。还排除了先前接受过任何免疫介导的疗法或抗血管生成疗法的受试者。在首次研究药物给药之前14天内使用了免疫抑制药物,则受试者被排除在研究之外,以下除外:(i)鼻内、吸入或局部类固醇,或局部类固醇注射以及(ii)作为超敏反应预用药的类固醇。

[0431] 第1部分纳入了至少6名受试者,而第2部分每个治疗臂纳入多达50名受试者。

[0432] 2.治疗

[0433] 在长达28天的筛选期后,受试者被分配(第1部分)或随机分配(第2部分)到研究臂。在两个研究部分中,施用治疗直到达到疾病进展或任何停药标准(例如,同意书撤回、不可接受的毒性、不依从、确定的进展性疾病等)。

[0434] 第1部分不涉及剂量递增。由3名受试者组成的初始组被纳入第1部分组并进行安全性评估。第1部分中的决策基于改编自修改后的毒性概率区间-2(mTPI-2)算法(Guo等人,Contemp Clin Trials[当代临床试验]58:23-33(2017))的规则,该算法采用了简单的β-二项式贝叶斯模型。如果决策规则是对前3名受试者“留下”,则以相同剂量水平招募另外一组2-4名受试者;如果决策规则是“降级”,则另外一组的3名受试者被纳入较低剂量的奥来鲁单抗,同时维持FOLFOX加贝伐单抗加德瓦鲁单抗的标准剂量。如果决策规则是“完成”,则为研究的第2部分选择当前剂量。

[0435] 在第2部分中,随机化最初均匀分布在所有臂(1:1:1)中,并基于原发肿瘤的位置(右侧与左侧)进行分层。将50名受试者随机分配到对照臂后,对照臂继续招募受试者,但可以调整针对不同臂的分配比例。

[0436] 在表5中提供了治疗组,并且在图27中提供了治疗方案s。

[0437] 表5:奥来鲁单抗+德瓦鲁单抗±化疗治疗组

[0438]

研究部分	臂	治疗
1	S1	FOLFOX + 贝伐单抗 + 德瓦鲁单抗 + 奥来鲁单抗
2	对照 1	FOLFOX + 贝伐单抗
2	E1	FOLFOX + 贝伐单抗 + 德瓦鲁单抗 + 奥来鲁单抗

[0439] 亚叶酸(亚叶酸钙)+5-氟尿嘧啶+奥沙利铂(FOLFOX)加贝伐单抗按照美国国家综合癌症网络(NCCN)和欧洲医学肿瘤学会(ESMO)指南的方案施用。特别地,每2周(Q2W)(每个

为期14天的周期的第1天)静脉内施用400mg/m^2亚叶酸;通过静脉内输注Q2W(每个为期14天的周期的第1天)施用85mg/m^2的奥沙利铂;以及通过46至48小时连续静脉内输注Q2W(每个为期14天的周期的第1-2天)施用2400mg/m^2的5-氟尿嘧啶。5-氟尿嘧啶仅作为输注施用,没有推注。此外,通过静脉内输注Q2W(每个为期14天的周期的第1天)施用5mg/kg的贝伐单抗。

[0440] 在臂S1和E1中,每4周(Q4W)静脉内施用1500mg德瓦鲁单抗,以及每2周(Q2W)静脉内施用3000mg奥来鲁单抗持续四次剂量并且然后从第5周期第1天开始Q4W。

[0441] 3.结果

[0442] 对根据RECIST v 1.1的客观应答进行评估,以证明奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗以及FOLFOX加上贝伐单抗的组合在1L MSS-CRC受试者中具有优于FOLFOX与贝伐单抗的抗肿瘤活性。还对最佳总体应答(BOR)、应答持续时间(DoR)、疾病控制(DC)、12个月无进展存活(PFS-12)以及根据RECIST v 1.1评估的无进展存活(PFS)和总存活(OS)进行评估,以证明奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗以及FOLFOX加上贝伐单抗的组合在1L MSS-CRC受试者中具有优于FOLFOX与贝伐单抗的抗肿瘤活性。评估了不良事件、剂量限制性毒性(DLT)、实验室检查结果和生命体征,以证明奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗以及FOLFOX加上贝伐单抗的组合是安全的。

[0443] 实例10:奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗与辅助化疗组合治疗高风险转移性微卫星稳定的结直肠癌受试者

[0444] 进行了一项2期开放标签、多中心研究,以评估奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗与辅助化疗组合在高风险转移性微卫星稳定的结直肠癌(MSS-CRC)受试者中的疗效(抗肿瘤活性)和安全性。

[0445] 1.受试者

[0446] 这项研究的受试者(包括至少18岁的成人受试者(体重至少35kg),这些受试者接受了II期或III期MSS-CRC的根治性手术切除)有资格在术后8周内接受6个月的mFOLFOX6辅助疗法,并在术后被确认为循环肿瘤DNA(ctDNA)阳性。所有受试者均被要求处于高风险II期:任何T4病灶或T3病灶具有以下特征中的任一种:高分级(3),临床表现为肠梗阻和穿孔,血管、淋巴管和神经周围侵犯的组织学体征,检查到≤12个淋巴结。受试者之前不得接受过用于治疗结直肠癌(CRC)的全身化疗、免疫疗法或放疗,并且不得有缺陷型DNA错配修复(MSI)。受试者进行了切缘阴性(R0;定义为>1mm间隙)手术切除。所有受试者具有0或1的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态。

[0447] 如果有转移性疾病的证据(包括腹水中存在肿瘤细胞或“整块”切除的腹膜癌),则将受试者排除在研究之外。还排除了以同步化疗、研究性产品、生物制剂或激素疗法进行治疗癌症的受试者。在首次研究药物给药之前14天内使用了免疫抑制药物,则受试者被排除在研究之外,以下除外:(i)鼻内、吸入或局部类固醇,或局部类固醇注射以及(ii)作为超敏反应预用药的类固醇。

[0448] 2.治疗

[0449] 受试者被随机分配到研究臂中的一个中。每个治疗臂纳入约40名受试者。根据美国癌症分期联合委员会对原发肿瘤(II期与III期)进行了策略性随机化。研究臂和治疗总结在表6中,并且在图28中提供了给药方案。

[0450] 表6:奥来鲁单抗+德瓦鲁单抗±化疗治疗组

[0451]

臂	治疗
对照	mFOLFOX6
E1-COC	mFOLFOX6+德瓦鲁单抗
E2	mFOLFOX6+德瓦鲁单抗+奥来鲁单抗

[0452] COC＝组分分布(contribution of components);E＝实验;mFOLFOX6＝亚叶酸(亚叶酸钙)、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂

[0453] 在所有臂中,如美国国家综合癌症网络和欧洲医学肿瘤学会指南的方案概述的,每2周(Q2W)施用mFOLFOX6。特别地,奥沙利铂以85mg/m^2的剂量通过静脉内(IV)输注(每个为期14天的周期的第1天)施用,其最大体表面积(BSA)限制为2.0m^2。亚叶酸(亚叶酸钙)以400mg/m^2的剂量通过(IV)输注(每个为期14天的周期的第1天)施用。在第1天通过IV推注以400mg/m^2的剂量施用氟尿嘧啶(5-FU),然后以1,200mg/m^2/天持续2天(46-48小时内总计2,400mg/m^2)IV输注(每个为期14天的周期的第1-2天)。每4周(Q4W)以1500mg的剂量IV施用德瓦鲁单抗,并且以3000mg的剂量IV Q2W施用奥来鲁单抗持续四次剂量然后从第5周期开始Q4W。

[0454] 受试者治疗长达6个月或直到复发、不可接受的毒性、撤回同意等为止。从随机分组开始,受试者可以接受长达5年的随访。

[0455] 3.结果

[0456] 对6个月时循环肿瘤DNA(ctDNA)的清除率进行评估,以证明奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗以及mFOLFOX6的组合在高风险II期或III期MSS-CRC受试者中具有优于mFOLFOX6的抗肿瘤活性。CtDNA清除率定义为ctDNA状态从基线时的ctDNA阳性改变为随机后的ctDNA阴性,并且使用科克伦-曼特尔-亨塞尔(Cochran-Matnel-Haenszel)检验以0.2(2-侧)的显著性水平按疾病分期分层进行组间比较。还对无病存活(DFS)、12个月时DFS(DFS-12)和总存活(OS)进行比较,以证明奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗与mFOLFOX6的组合在高风险II期或III期MSS-CRC受试者中具有优于FOLFOX的抗肿瘤活性

[0457] 评估了不良事件、实验室检查结果和生命体征,以证明奥来鲁单抗和德瓦鲁单抗以及mFOLFOX6的组合是安全的。

[0458] 实例11:结直肠和纤维肉瘤模型中的抗-CD73和抗-PD-L1与化疗组合

[0459] 在鼠结直肠和纤维肉瘤模型中进行测定,以证明抗-CD73和抗-PD-L1抗体与化疗组合的疗效。

[0460] 1.材料和方法

[0461] 动物

[0462] 使用8周龄BALB/cAnNCtr小鼠(英国查尔斯河公司(Charles River UK))或C57BL/6进行体内研究。将动物圈养在阿斯利康饲养场中,可以随意获得食物和水,并由训练有素的人员每天照料。根据英国内政部动物科学方案法令(Animals Scientific Procedures Act,1986)处理小鼠。

[0463] 体内疗效测定

[0464] 根据小鼠品系,对动物皮下植入0.5e6 CT26(小鼠结直肠)或0.5e6MCA205(50％基质胶)(小鼠纤维肉瘤)的鼠同基因肿瘤系。每周3次通过卡尺测量监测肿瘤进展。将动物分别如下治疗(作为单药疗法或以不同组合):从第3天开始,10mg/kg,每周两次,4次剂量,抗-

CD73小鼠IgG1(内部,阿斯利康);从第10天(与OHP和5FU组合时)或第4天(与多西他赛组合时)开始抗-PD-L1小鼠IgG1 D265A(内部,阿斯利康),10mg/kg,每周两次,最多总计6次剂量(有关特定实验的信息,请参见图例);第9天(或某些实验中第10天)5-氟尿嘧啶(费森尤斯·卡比(Fresenius Kabi))和奥沙利铂(Accord),单剂量,50mg/kg和6mg/kg;多西他赛(赛诺菲公司),从第4天开始,10mg/kg,每周一次,2次剂量。腹膜内施用两种抗体加5FU和OHP,而静脉内施用多西他赛。一旦肿瘤尺寸达到15mm直径,就人道处死动物。

[0465] 体内药效学测定

[0466] 对动物皮下植入0.5e6 CT26小鼠大肠癌细胞。每周3次通过卡尺测量监测肿瘤进展。将动物分别如下治疗(作为单药疗法或以不同组合):从第3天开始,10mg/kg,每周两次,4次剂量,抗-CD73小鼠IgG1(内部,阿斯利康);抗-PD-L1小鼠IgG1 D265A(内部,阿斯利康),从第10天开始,10mg/kg,每周两次,2次剂量;第10天5-氟尿嘧啶(费森尤斯·卡比)和奥沙利铂(Accord),单剂量,50mg/kg和6mg/kg。所有药物均腹膜内施用。植入后第15天,人道处死动物,并将肿瘤用于下游分析。

[0467] 组织处理和流式细胞术

[0468] 使用1mg/mL胶原酶IV、20单位/mL DNA酶I和20单位/mL透明质酸酶I(全部来自西格玛公司(Sigma))的酶混合物来消化肿瘤。然后用活/死分化染料染色单细胞悬浮液(参见下表7),并用Fc块(抗小鼠CD16/CD32 eBioScience公司分类编号14-0161-86)处理。随后,使用eBioScience Foxp3/转录因子染色试剂盒(00-5523-00)对细胞进行表面标记染色(试剂列表参见表和下文)并固定和透化。接下来,对细胞进行细胞内标记染色(参见下表7)。在BD Symphony流式细胞仪上采集样品,并使用FlowJo软件版本10进行分析。数据是使用GraphPad Prizm软件绘制的。

[0469] 表7:用于组织处理和流式细胞术的试剂

[0470]

试剂	荧光团	供应商	分类编号
Zombie UV可固定活力试剂盒eF506	n/a	eBioScience公司	65-0866-14
明亮的染色缓冲液	n/a	贝克顿•迪金森公司（Becton Dickinson）	566349
真染色单核细胞阻滞剂（True-stain monocyte blocker）	n/a	生物传奇公司（BioLegend）	426103
抗小鼠CD45	BV785	生物传奇公司	103149
抗小鼠CD3	BUV395	贝克顿•迪金森公司	563565
抗小鼠CD4	BUV661	贝克顿•迪金森公司	612974
抗小鼠CD8	FITC	生物传奇公司	100706
抗小鼠NKp46	BV605	生物传奇公司	137619
抗小鼠CD25	PerCPCy5.5	生物传奇公司	102007
抗小鼠Ki67	APC	eBioScience公司	51-5698-82
抗小鼠IFNg	BV711	生物传奇公司	505836
抗小鼠Foxp3	eF450	eBioScience公司	48-5773-82
抗小鼠CD73*	PE	内部	n/a
抗小鼠CD38	AF700	赛默飞世尔科技公司（Thermo Fisher Scientific）	56-0381-82
抗小鼠CD39	PE-Cy7	生物传奇公司	143806
抗小鼠PD-1	APCeF780	赛默飞世尔科技公司	47-9985-82

[0471] *本面板中使用的抗-CD73抗体是使用PE/R-藻红蛋白偶联试剂盒-Lightning-Link®内部生产和偶联的® (ab102918)。

[0472] 2.结果

[0473] 抗-CD73+抗-PD-L1+5FU+OHP,CT26(结直肠)模型中

[0474] 为了分析抗-CD73和抗-PD-L1抗体与5FU和OHP组合在CT26模型中的疗效,对动物植入0.5e6 CT26-皮下(s.c.)并每周两次经腹膜内(i.p.)用抗小鼠抗体治疗(抗-CD73从植入后第3天开始持续4次剂量,并在第10天开始抗-PD-L1持续6次剂量)。在第9天i.p.施用5氟尿嘧啶(5FU)和奥沙利铂(OHP)。一旦肿瘤直径接近15mm,就人道处死动物。由于福利问题(例如肿瘤状况)而被早期处死的动物被排除在分析之外。对于存活计算,如果肿瘤体积超过500mm^3,则在肿瘤直径达15mm之前由于肿瘤状况被处死的动物在分析中被保留。结果显示在图29A-29I中。

[0475] 在进一步分析CT26模型中的活性时,对动物植入0.5e6 CT26 s.c.并每周两次i.p.用抗小鼠抗体治疗(抗-CD73从植入后第3天开始持续4次剂量,并在第10天开始抗-PD-

L1持续2次剂量)。在第9天i.p.施用5FU和OHP。图30展示了通过流式细胞术分析而没有离体再刺激(细胞内染色)的整个肿瘤消化物(植入后第15天收集的样本)的数据。

[0476] 抗-CD73+抗-PD-L1+多西他赛,CT26(结直肠)模型中

[0477] 为了分析抗-CD73和抗-PD-L1抗体与多西他赛组合在CT26模型中的疗效,对动物植入0.5e6 CT26 s.c.并每周两次i.p.用抗小鼠抗体治疗(抗-CD73从植入后第3天开始持续4次剂量,并在第4天开始抗-PD-L1持续4次剂量)。将多西他赛i.v.施用,每周一次(从第4天开始,2次剂量)。一旦肿瘤直径接近15mm,就人道处死动物。由于福利问题(例如肿瘤状况)而被早期处死的动物被排除在分析之外。对于存活计算,如果肿瘤体积超过500mm^3,则在肿瘤直径达15mm之前由于肿瘤状况被处死的动物在分析中被保留。结果显示在图31A-31I中。

[0478] 抗-CD73+抗-PD-L1+5FU+OHP,MCA205(纤维肉瘤)模型中

[0479] 为了分析在MCA205模型中的疗效,对动物植入0.5e6 MCA205(50%基质胶)s.c.并每周两次i.p.用抗小鼠抗体治疗(抗-CD73从植入后第3天开始持续4次剂量,并在第10天开始抗-PD-L1持续5次剂量)。在第9天i.p.施用5FU和OHP。结果显示在图32A-32H中。

[0480] 3.结论

[0481] 在植入CT26肿瘤的小鼠中,抗-PD-L1+抗-CD73+5FU+OHP的组合导致12个中的6个(50%)完全应答,而抗-PD-L1+5FU+OHP组合组导致12个中的最多2个(约17%)完全应答。此外,抗-PD-L1+抗-CD73+多西他赛的组合导致12个中的7个(58%)完全应答,而抗-PD-L1+多西他赛组合组导致12个中的最多3个(约25%)完全应答。

[0482] 在用抗-CD73、抗-PD-L1、5FU和OHP组合治疗的动物样品中,肿瘤微环境(TME)中IFNγ+CD8+、CD4+和NKp46+淋巴细胞的百分比增加。

[0483] 在植入MCA205肿瘤的小鼠中,抗-PD-L1+抗-CD73+5FU+OHP的组合导致13个中的8个(61%)完全应答,而抗-PD-L1+5FU+OHP组合组导致13个中的4个(30%)完全应答。

[0484] 这些数据表明,在多种癌症类型中,抗-CD73抗体增加了抗-PD-L1加化疗(包括例如5FU+OHP和多西他赛)治疗的疗效。

[0485] ***

[0486] 虽然已经根据各种实施例描述了本发明,但是应当理解,对于本领域的技术人员来说,将会发生变化和修改。因此,所附权利要求书旨在涵盖在本发明所要求保护的范围内的所有此类等效变化。另外,在此使用的章节标题只是出于组织的目的,而不应被解释为限制所述的主题。

[0487] 除非明确相反地指出,否则本文所述的每个实施例可以与任何其他一个或多个其他实施例组合。特别地,除非明确相反地指出,否则指示为优选或有利的任何特征或实施例可以与指示为优选或有利的任何其他一个或多个特征或实施例组合。

[0488] 本申请中引用的所有参考文献均通过引用明确地并入本文。

[0489] 表8:披露的序列

[0490]

SEQ ID NO:	序列	描述
1	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSLSNIGRN PVNWYQQLPGTAPKLLIYLDNLRLSGVPDRFS GSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSH PGWTFGGGTKLTVL	奥来鲁单抗的轻链可变结构域
2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AYSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGRTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARLGYGRVDEWGRGTLVTVSS	奥来鲁单抗的重链可变结构域
3	SYAYS	奥来鲁单抗的CDRH1
4	AISGSGGRTYYADSVKG	奥来鲁单抗的CDRH2
5	LGYGRVDE	奥来鲁单抗的CDRH3
6	SGSLSNIGRNPVN	奥来鲁单抗的CDRL1
7	LDNLRLS	奥来鲁单抗的CDRL2
8	ATWDDSHPGWT	奥来鲁单抗的CDRL3
9	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLP WTFGQGTKVEIK	德瓦鲁单抗的轻链可变结构域
10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRY WMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSS	德瓦鲁单抗的重链可变结构域
11	GFTFSRYWMS	德瓦鲁单抗的CDRH1
12	NIKQDGSEKYYVDSVKG	德瓦鲁单抗的CDRH2
13	EGGWFGELAFDY	德瓦鲁单抗的CDRH3
14	RASQRVSSSYLA	德瓦鲁单抗的CDRL1
15	DASSRAT	德瓦鲁单抗的CDRL2
16	QQYGSLPWT	德瓦鲁单抗的CDRL3
17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNY LNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPW TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG	贝伐单抗的轻链可变结构域

[0491]

	TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
18	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNY GMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADF KRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYC AKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	贝伐单抗的重链可变结构域
19	GYTFTNYGMN	贝伐单抗的CDRH1
20	WINTYTGEPTYAADFKR	贝伐单抗的CDRH2
21	YPHYYGSSHWYFDV	贝伐单抗的CDRH3
22	SASQDISNYLN	贝伐单抗的CDRL1
23	FTSSLHS	贝伐单抗的CDRL2
24	QQYSTVPWT	贝伐单抗的CDRL3

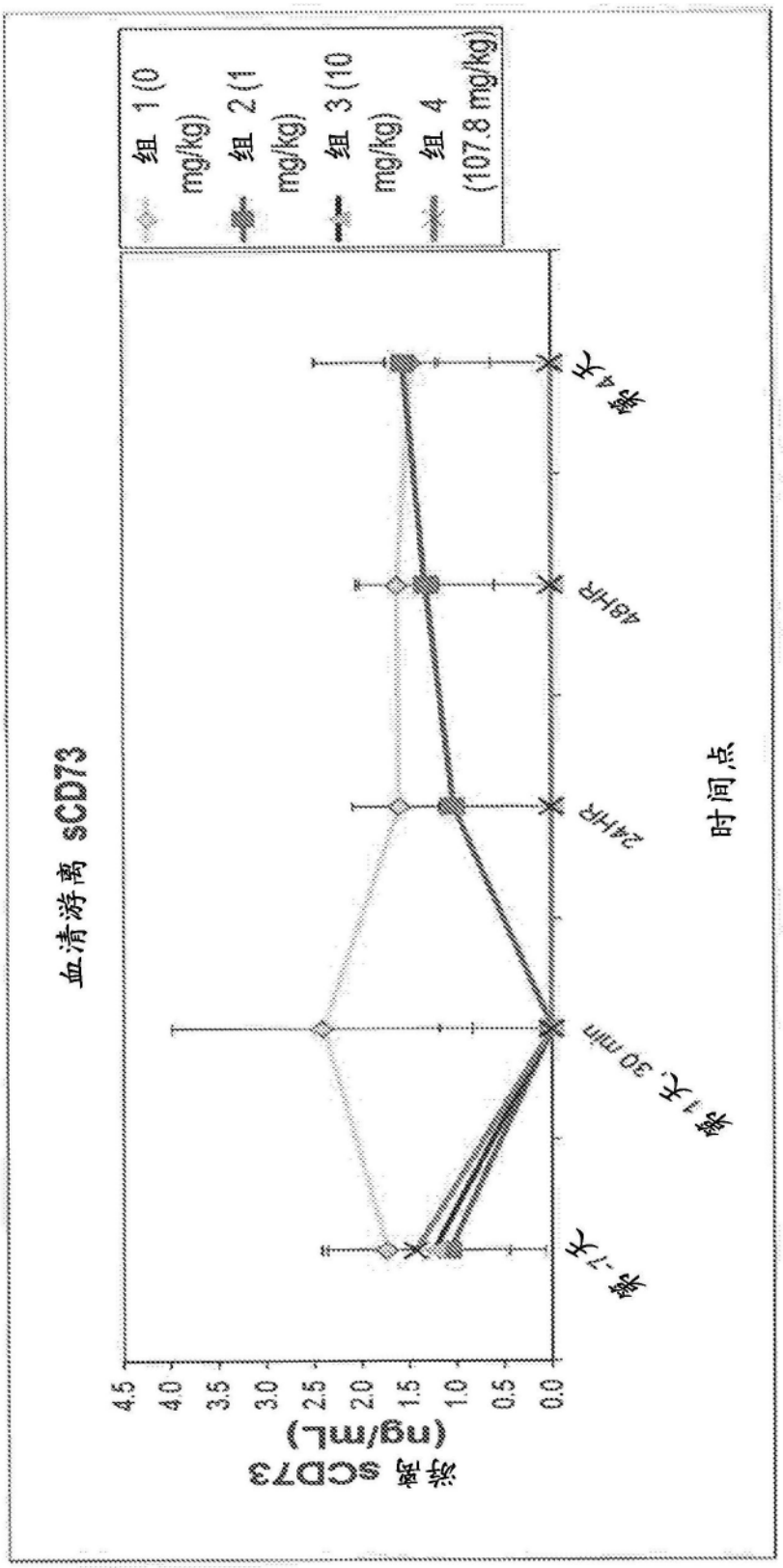

血清游离 sCD73
游离 sCD73 (ng/mL)
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
第-7天
第1天, 30 min
24HR
48HR
第4天
时间点
组 1 (0 mg/kg)
组 2 (1 mg/kg)
组 3 (10 mg/kg)
组 4 (107.8 mg/kg)

图1

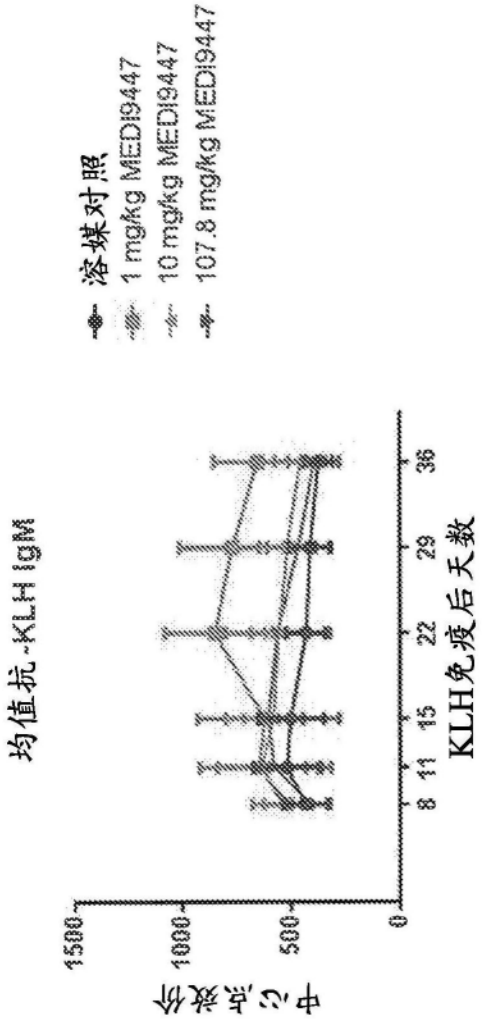

溶媒对照
1 mg/kg MEDI9447
10 mg/kg MEDI9447
107.8 mg/kg MEDI9447
均值抗-KLH IgM
中心点效价
1500
1000
500
0
8
11
15
22
29
36
KLH免疫后天数

图2A

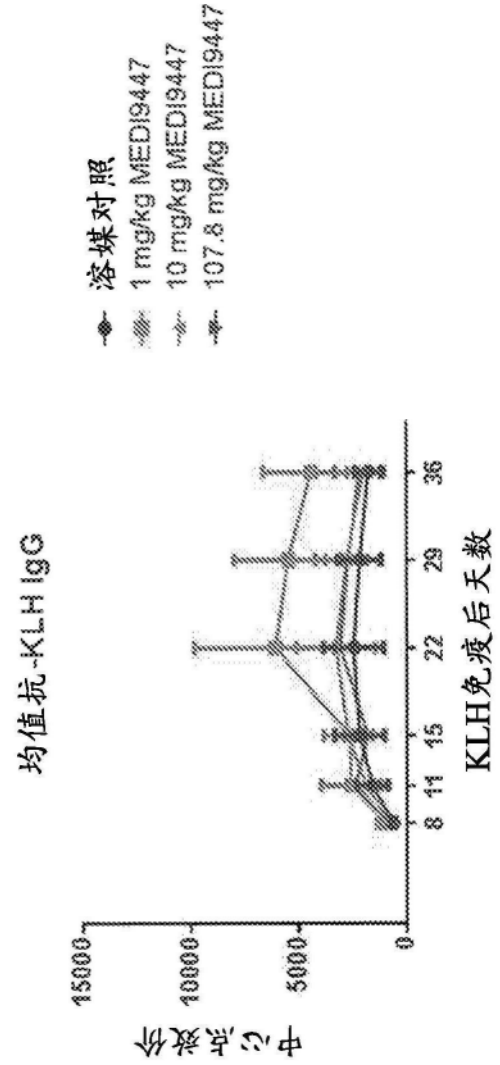

溶媒対照
1 mg/kg MEDI9447
10 mg/kg MEDI9447
107.8 mg/kg MEDI9447
均値抗-KLH IgG
中心点效价
15000
10000
5000
0
8
11
15
22
29
36
KLH免疫后天数

图2B

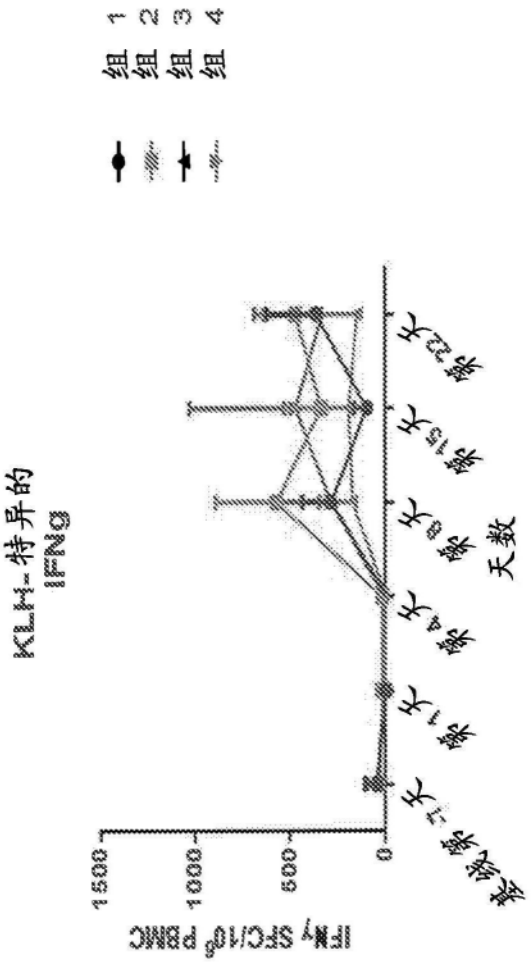

1 组
2 组
3 组
4 组
KLH-特异的
IFNg
IFNγ SFC/10^5 PBMC
1500
1000
500
0
第-7天
第1天
第4天
第8天
第15天
第22天
天数

图3A

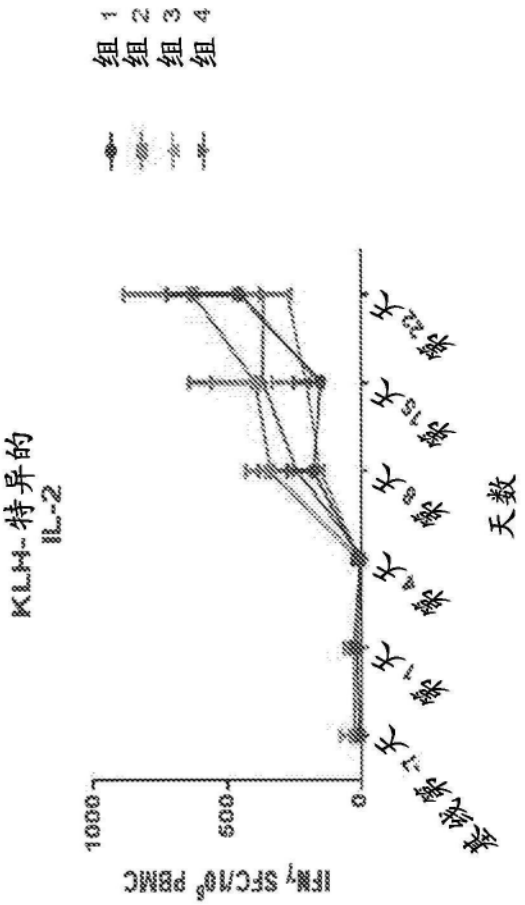
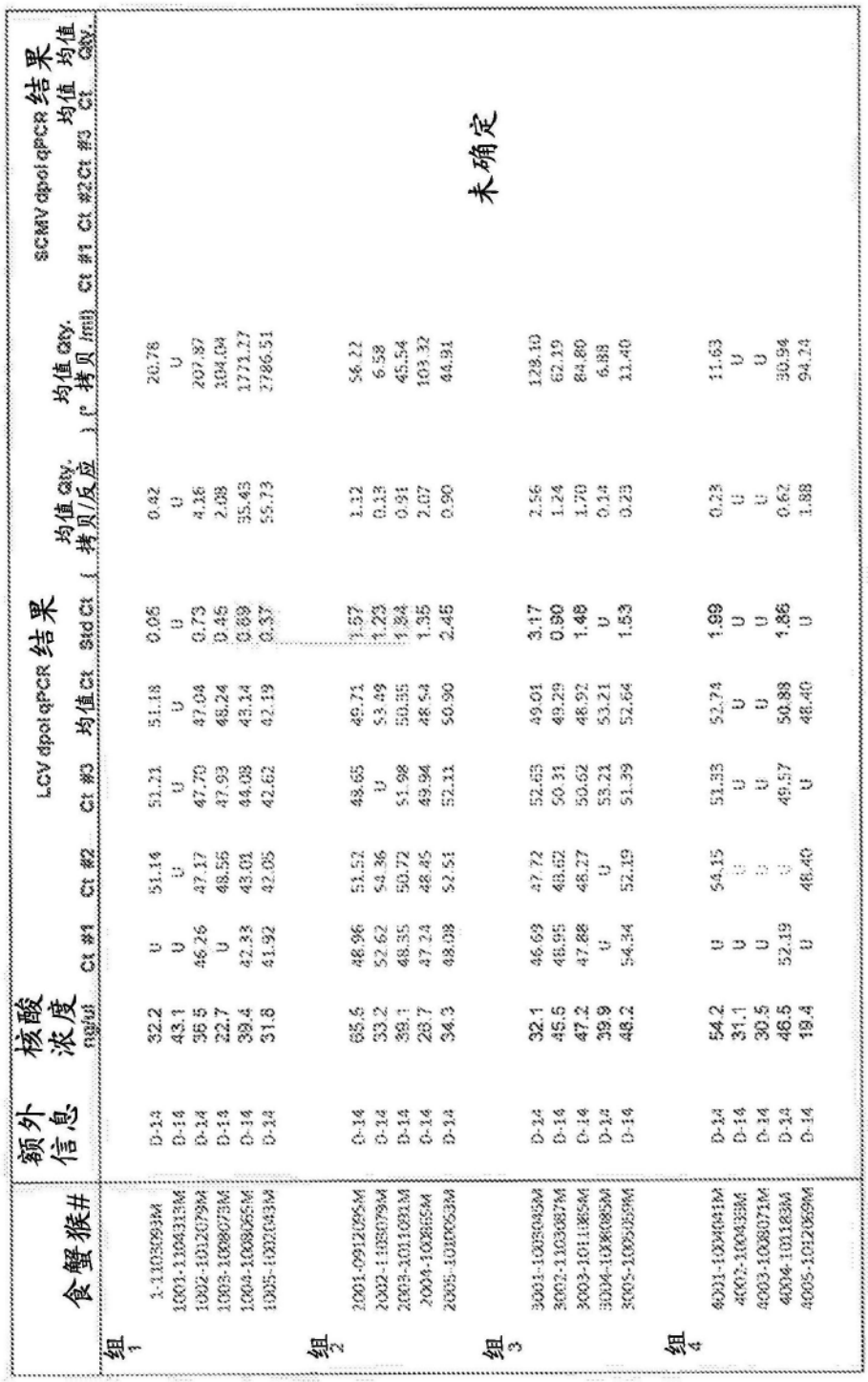

1 组
2 组
3 组
4 组
KLH-特异的
IL-2
IFNγ SFC/10^6 PBMC
1000
500
0
第-21天
第1天
第4天
第8天
第15天
第22天
天数

图3B



食蟹猴#	额外信息	核酸浓度 ng/μl	LCV dpol qPCR 结果 Ct #1	Ct #2	Ct #3	均值Ct	Std Ct	均值 qty. 拷贝/反应	均值 qty. 拷贝/ml	SCMV dpol qPCR 结果 Ct #1	Ct #2	Ct #3	均值 Ct	均值 qty.
组1														
1-1103093M	D-14	32.2	U	51.14	51.21	51.18	0.06	0.42	26.78					
1001-1104313M	D-14	43.1	U	U	U	U	U	U	U					
1002-1012079M	D-14	36.5	46.26	47.17	47.70	47.04	0.73	4.16	207.87					
1003-1008073M	D-14	22.7	U	48.56	47.93	48.24	0.45	2.08	104.04					
1004-1008025M	D-14	39.4	42.33	43.01	44.08	43.14	0.69	35.43	1771.27					
1005-1002043M	D-14	31.8	41.92	42.05	42.62	42.19	0.37	55.73	2786.51					
组2														
2001-0912085M	D-14	65.5	48.96	51.52	48.65	49.71	1.57	1.32	56.22					
2002-1103079M	D-14	33.2	52.62	54.36	U	53.49	1.23	0.13	6.58					
2003-1011093M	D-14	39.1	48.35	50.72	51.98	50.35	1.84	0.91	45.54					
2004-1026054M	D-14	28.7	47.24	48.45	49.94	48.54	1.35	2.07	103.32					
2005-1010053M	D-14	34.3	48.08	52.51	52.11	50.90	2.45	0.90	44.91					
组3										未确定				
3001-1003045M	D-14	32.1	46.69	47.72	52.63	49.01	3.17	2.56	128.10					
3002-1103087M	D-14	45.5	46.95	48.62	50.31	49.29	0.90	1.24	62.19					
3003-1011185M	D-14	47.2	47.88	48.27	50.62	48.92	1.48	1.70	84.80					
3004-1038089M	D-14	39.9	U	U	53.21	53.21	U	0.14	6.88					
3005-1005059M	D-14	48.2	54.34	52.19	51.39	52.64	1.53	0.23	11.40					
组4														
4001-1034041M	D-14	54.2	U	54.15	51.33	52.74	1.99	0.23	11.63					
4002-1004333M	D-14	31.1	U	U	U	U	U	U	U					
4003-1008071M	D-14	30.5	U	U	U	U	U	U	U					
4004-1011183M	D-14	46.5	52.19	U	49.57	50.88	1.86	0.62	30.94					
4005-1012069M	D-14	19.4	U	48.40	U	48.40	U	1.88	94.24					

图4

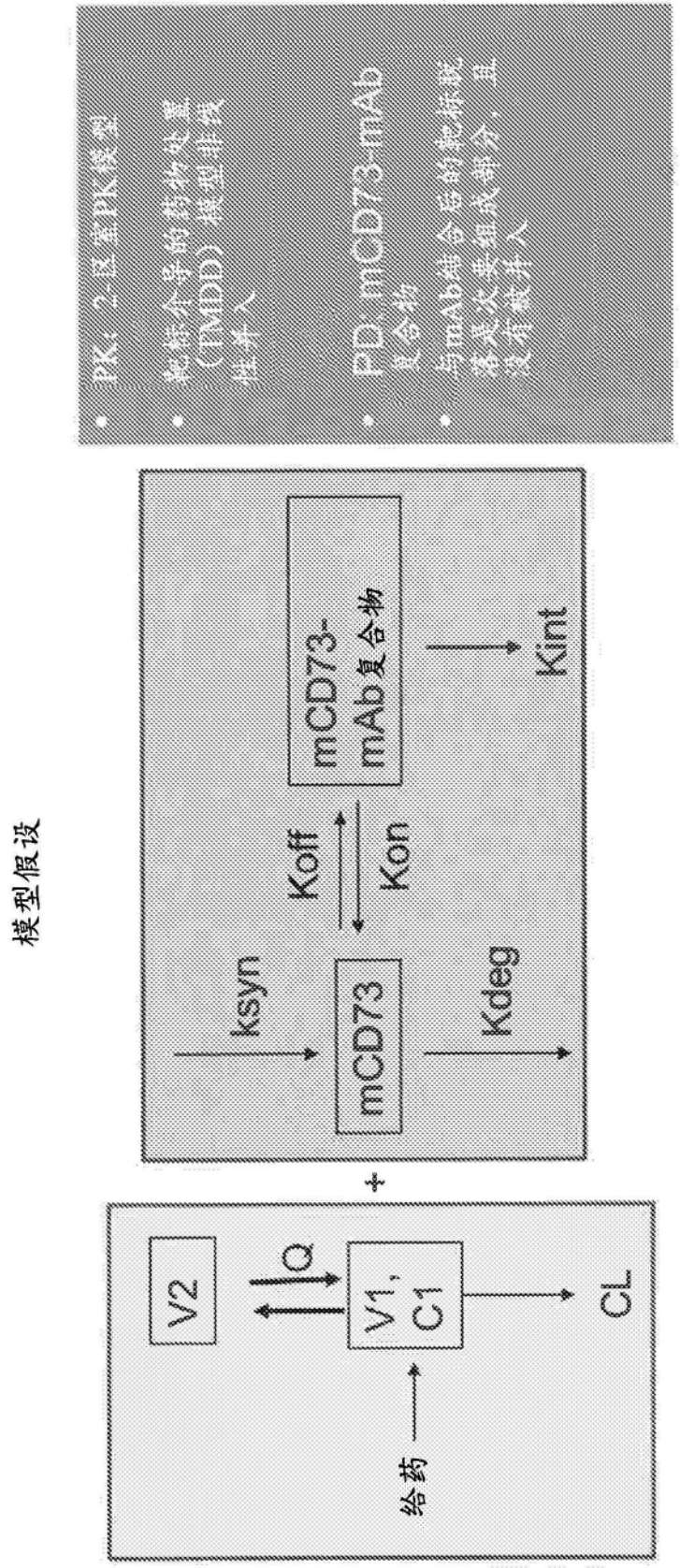

模型假设
V2
Q
V1,
C1
CL
给药
ksyn
mCD73
Koff
Kon
mCD73-
mAb复合物
Kdeg
Kint
• PK：2-区室PK模型
• 靶标介导的药物处置（TMDD）模型非线性并入
• PD：mCD73-mAb复合物
• 与mAb结合后的靶标成熟形式未组成部分，且没有被并入

图5

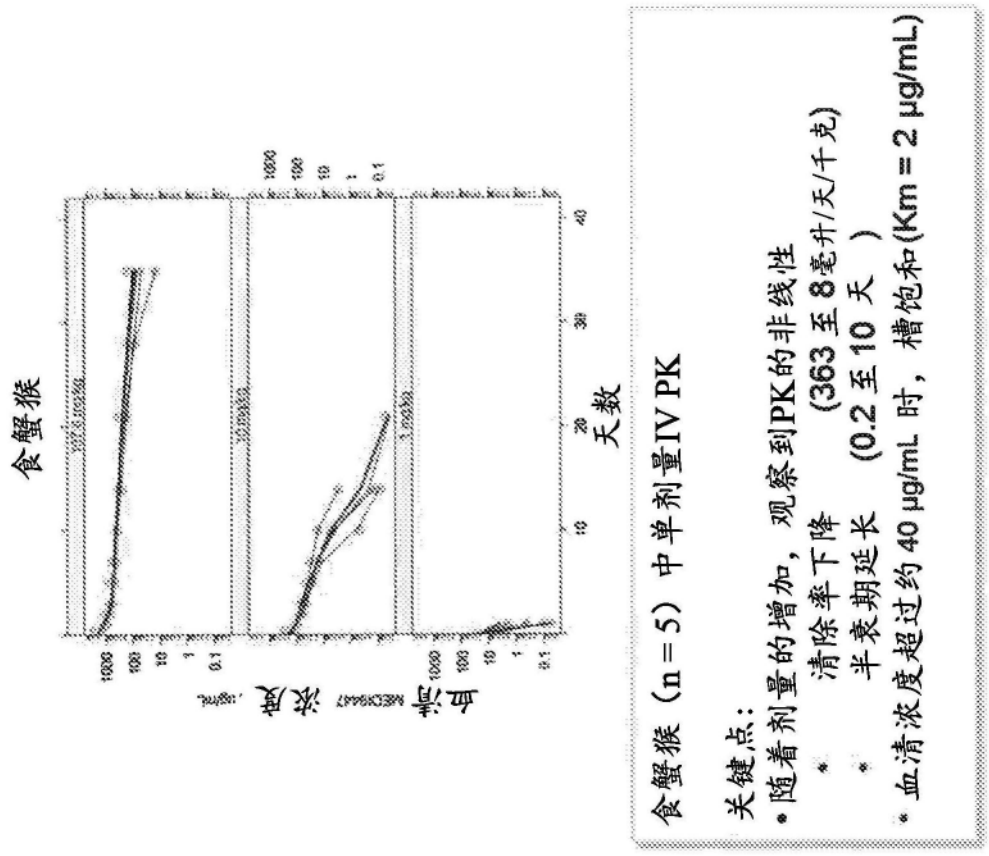

食蟹猴
天数
食蟹猴（n = 5）中单剂量IV PK
关键点：
• 随着剂量的增加，观察到PK的非线性
* 清除率下降 (363 至 8毫升/天/千克)
* 半衰期延长 (0.2 至 10 天)
• 血清浓度超过约 40 µg/mL 时，槽饱和(Km = 2 µg/mL)

图6A

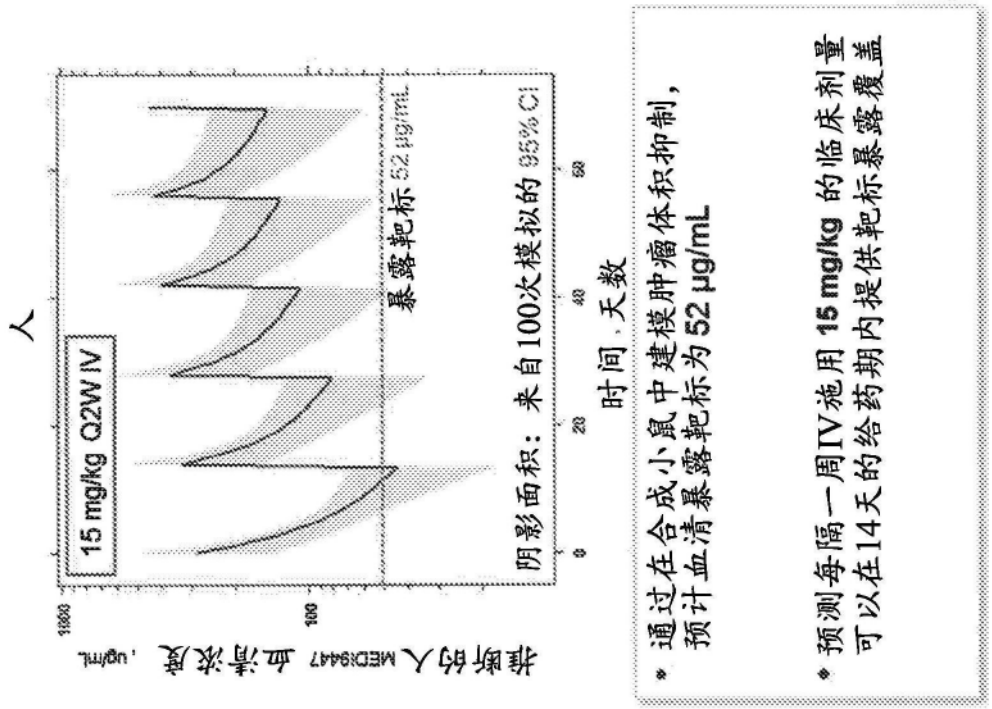

人
15 mg/kg Q2W IV
暴露靶标 52 µg/mL
阴影面积：来自100次模拟的 95% CI
时间，天数
• 通过在合成小鼠中建模肿瘤体积抑制，
预计血清暴露靶标为 52 µg/mL
• 预测每隔一周IV施用 15 mg/kg 的临床剂量
可以在14天的给药期内提供靶标暴露覆盖

图6B

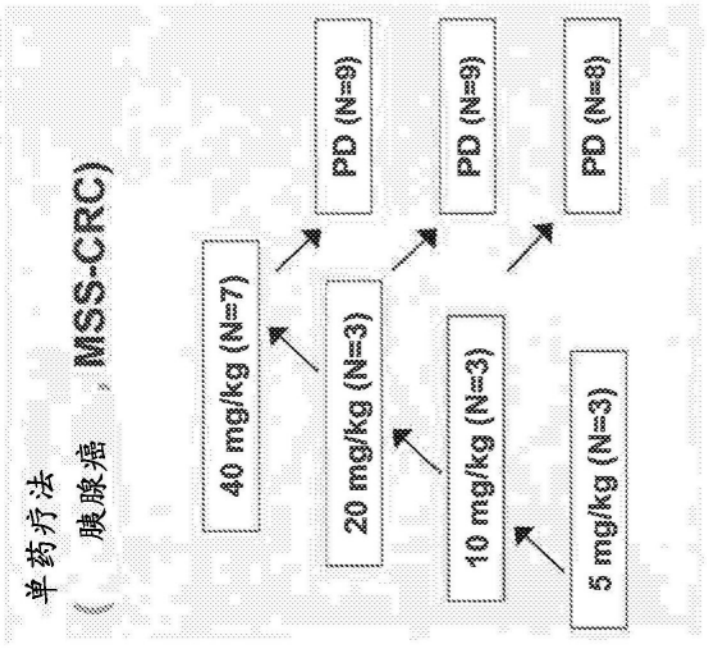

单药疗法
(胰腺癌 , MSS-CRC)
40 mg/kg (N=7)
20 mg/kg (N=3)
10 mg/kg (N=3)
5 mg/kg (N=3)
PD (N=9)
PD (N=9)
PD (N=8)

图7A

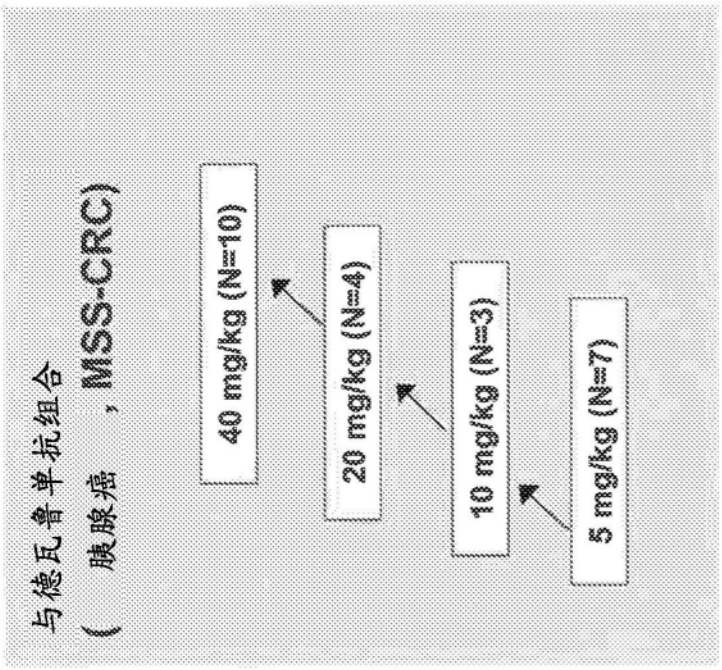

与德瓦鲁单抗组合
(胰腺癌 , MSS-CRC)
40 mg/kg (N=10)
20 mg/kg (N=4)
10 mg/kg (N=3)
5 mg/kg (N=7)

图7B

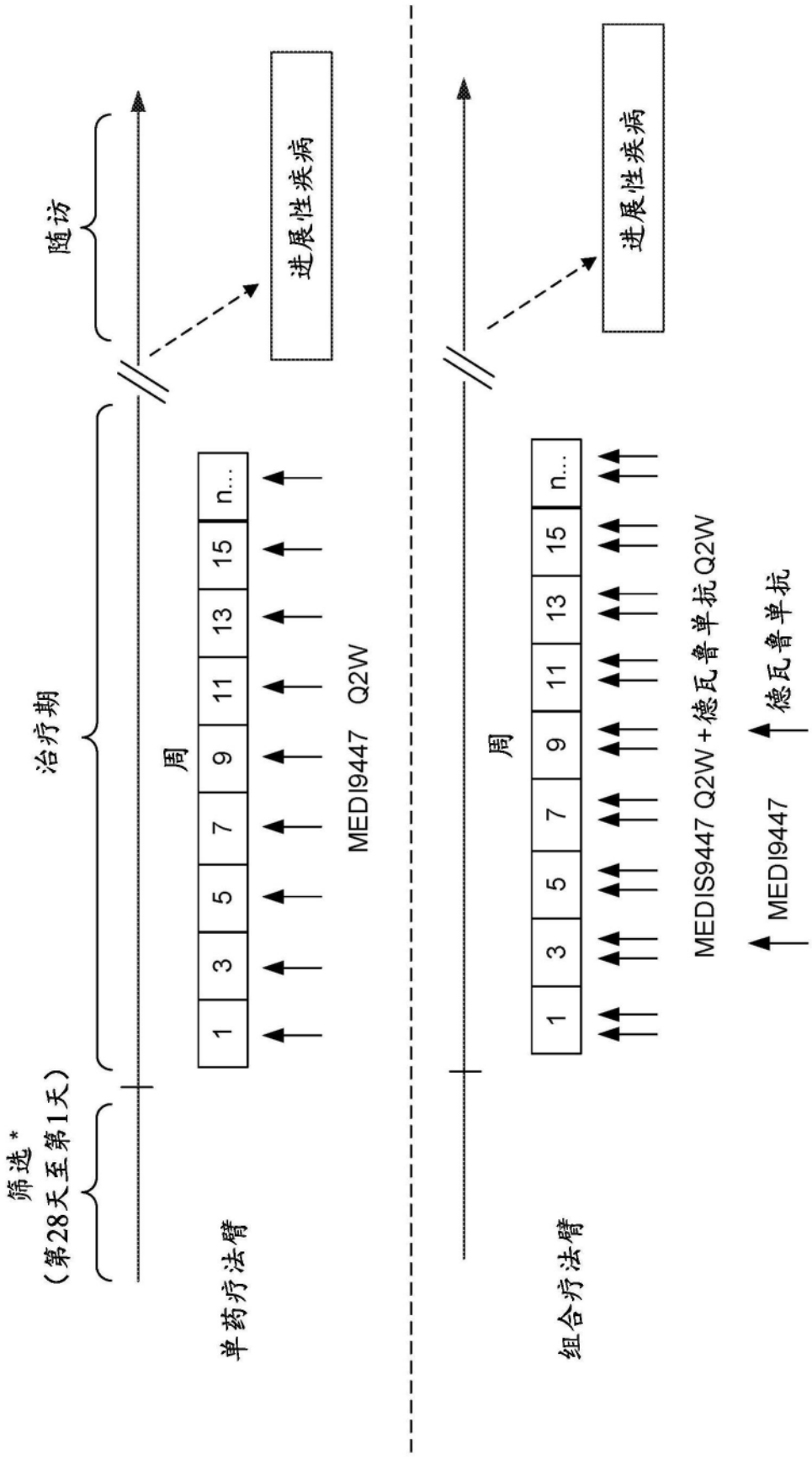

筛选*
（第28天至第1天）
治疗期
随访
单药疗法臂
周
1
3
5
7
9
11
13
15
n...
MEDI9447 Q2W
进展性疾病
组合疗法臂
周
1
3
5
7
9
11
13
15
n...
MEDIS9447 Q2W + 德瓦鲁单抗 Q2W
MEDI9447
德瓦鲁单抗
进展性疾病

图8

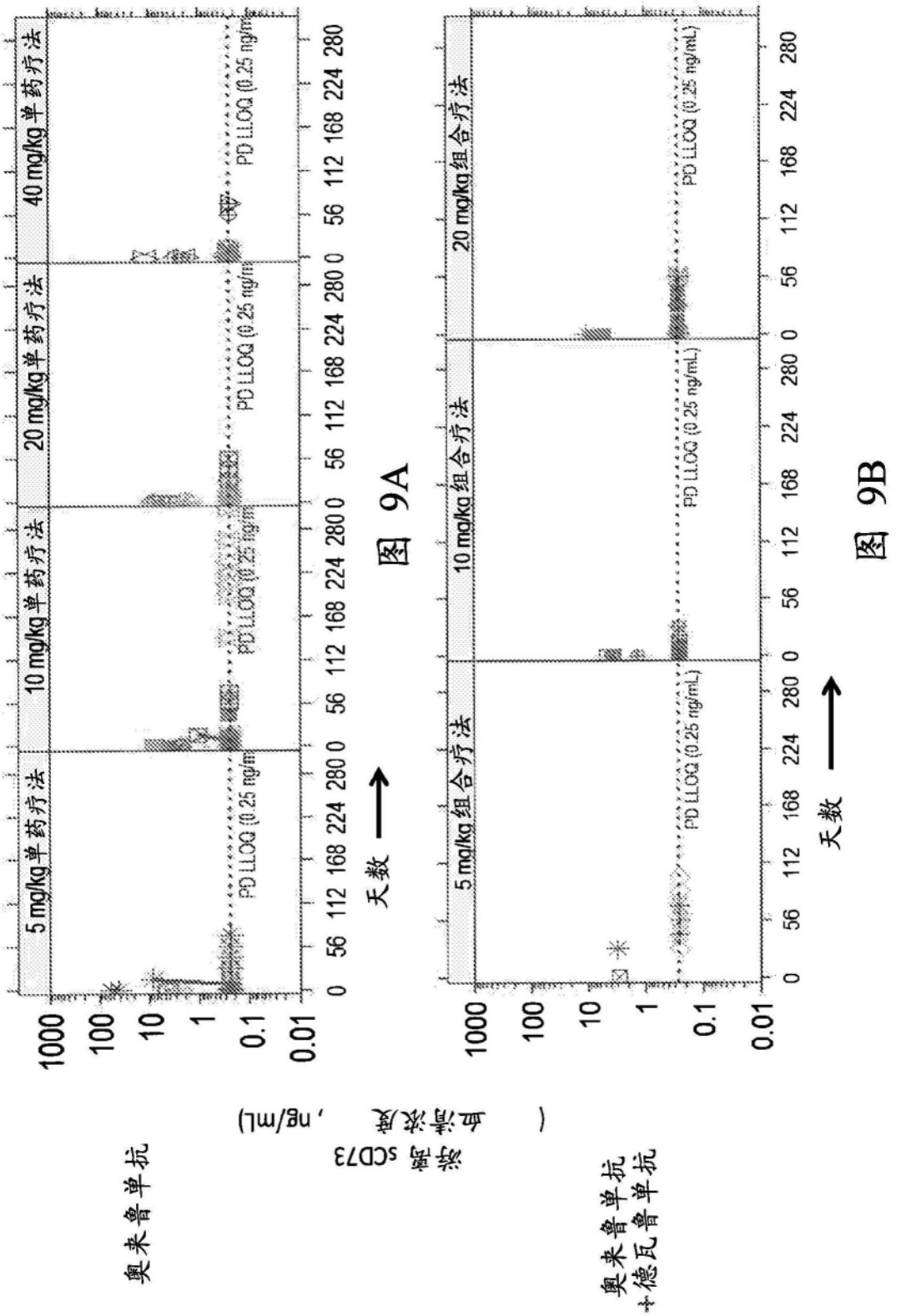

5 mg/kg单药疗法
10 mg/kg单药疗法
20 mg/kg单药疗法
40 mg/kg单药疗法
PD LLOQ (0.25 ng/mL)
天数
5 mg/kg组合疗法
10 mg/kg组合疗法
20 mg/kg组合疗法
奥来鲁单抗
奥来鲁单抗+德瓦鲁单抗
游离 sCD73 浓度 (ng/mL)

图 9A

图 9B

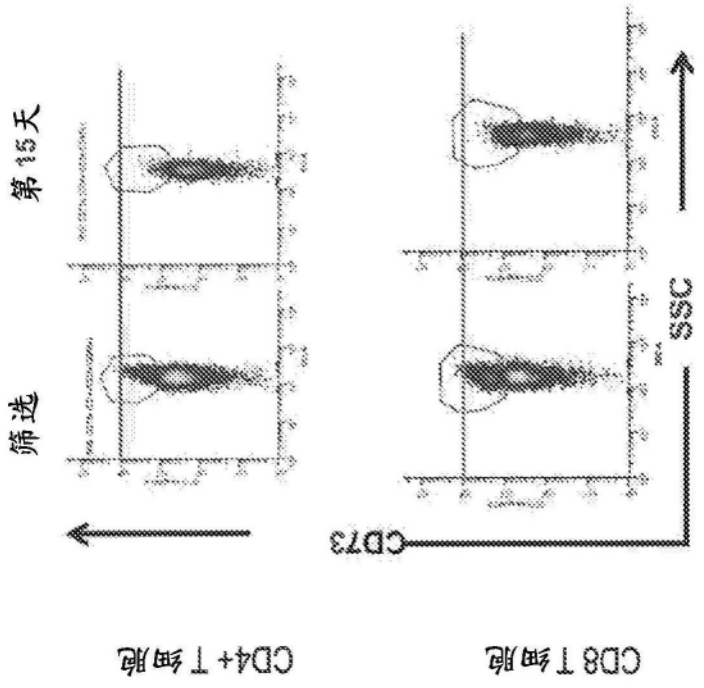


图10A

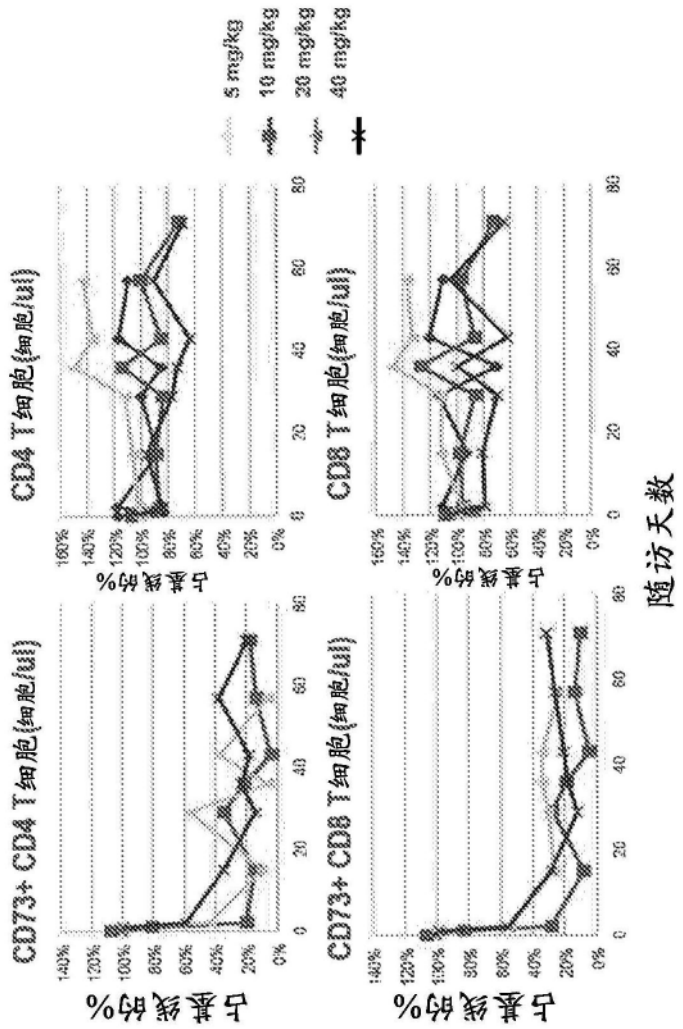

5 mg/kg
10 mg/kg
20 mg/kg
40 mg/kg
CD4 T细胞(细胞/ul)
CD8 T细胞(细胞/ul)
CD73+ CD4 T细胞(细胞/ul)
CD73+ CD8 T细胞(细胞/ul)
占基线的%
随访天数

图10B

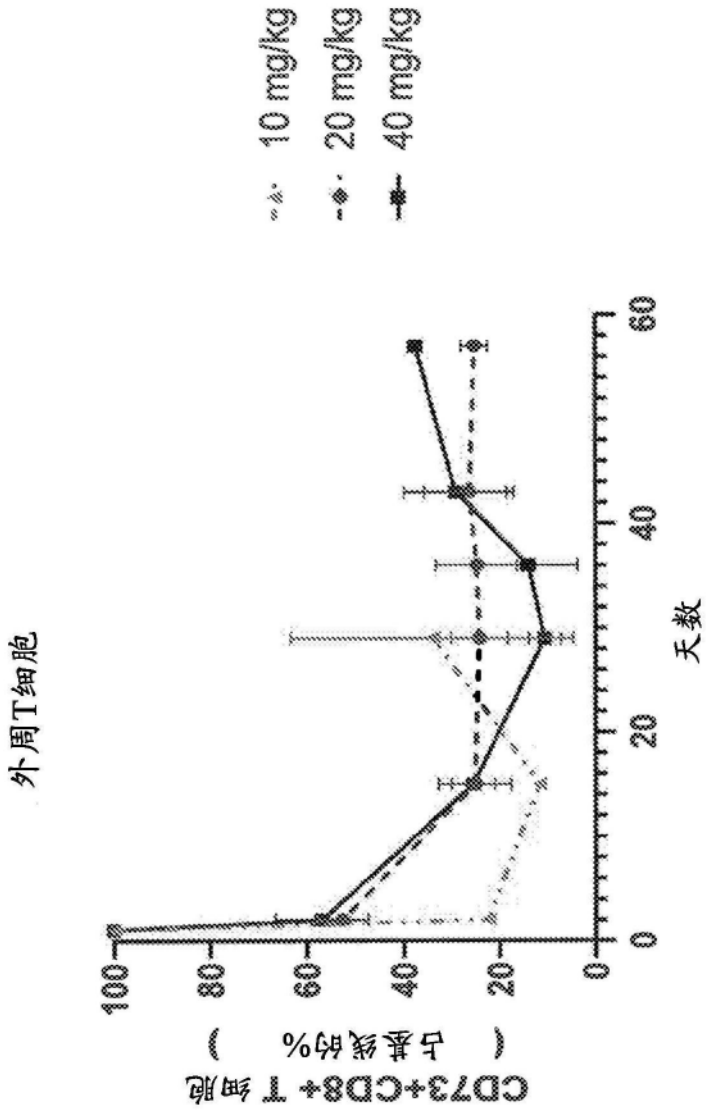

10 mg/kg
20 mg/kg
40 mg/kg
外周T细胞
CD73+CD8+ T细胞
（占基线的%）
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
天数

图10C

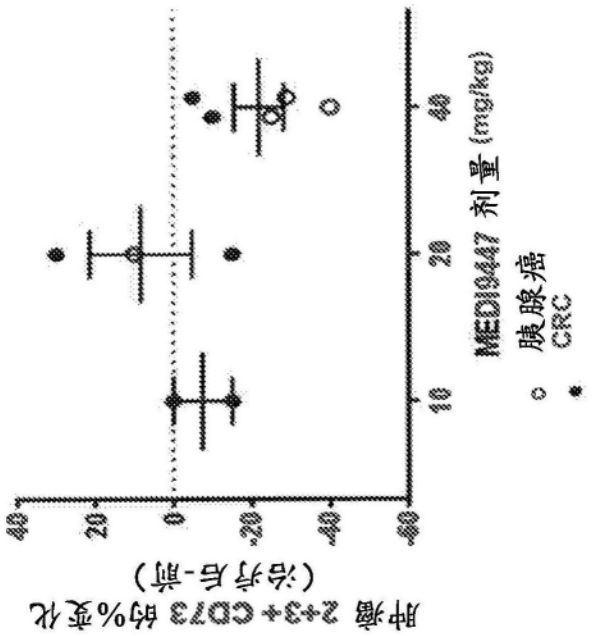

肿瘤 2+3+ CD73 的%变化
(治疗后-前)
40
20
0
-20
-40
-60
10
20
40
MEDI9447 剂量 (mg/kg)
胰腺癌
CRC

图11A

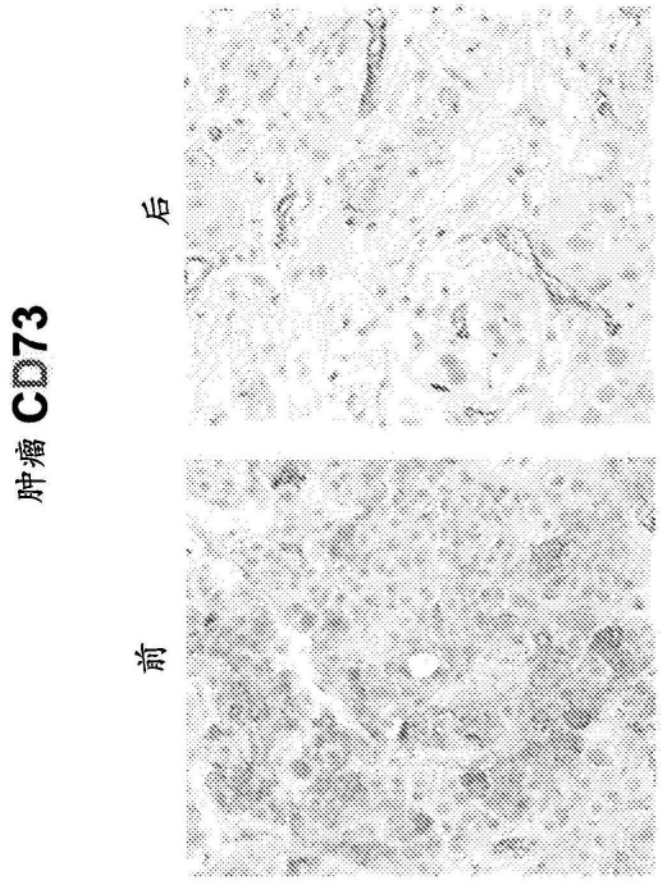

肿瘤 CD73
后
前

图11B

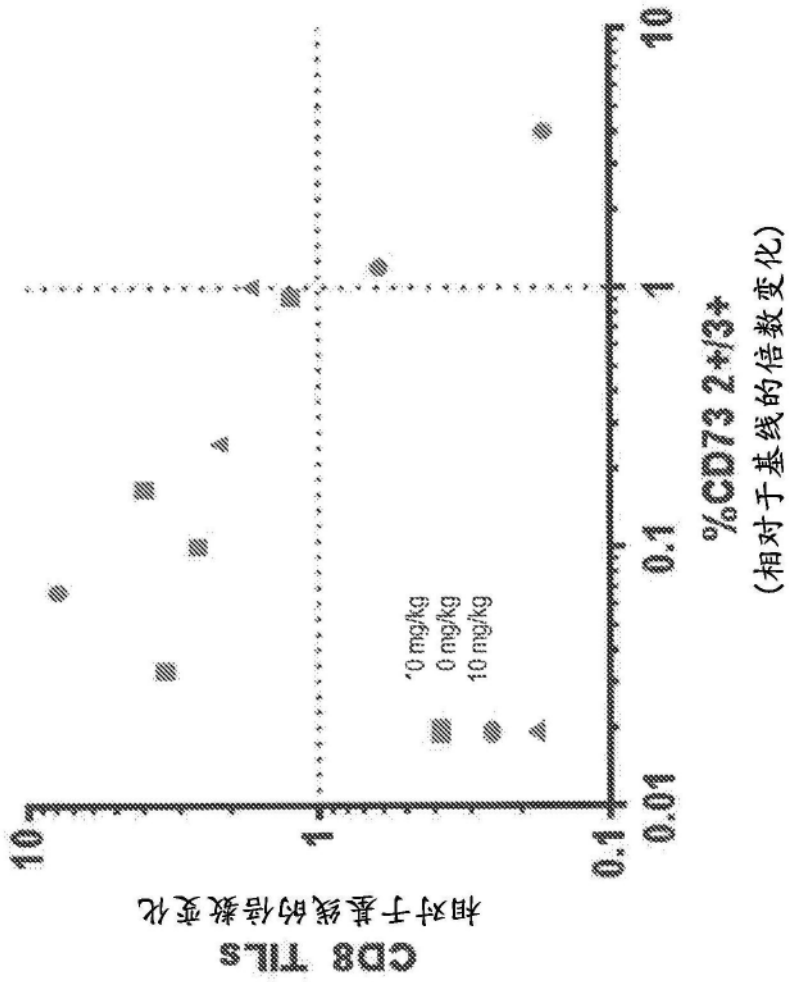

CD8 TILs
相对于基线的倍数变化
10
1
0.1
0.01
%CD73 2+/3+
(相对于基线的倍数变化)
10 mg/kg
0 mg/kg
0 mg/kg

图11C

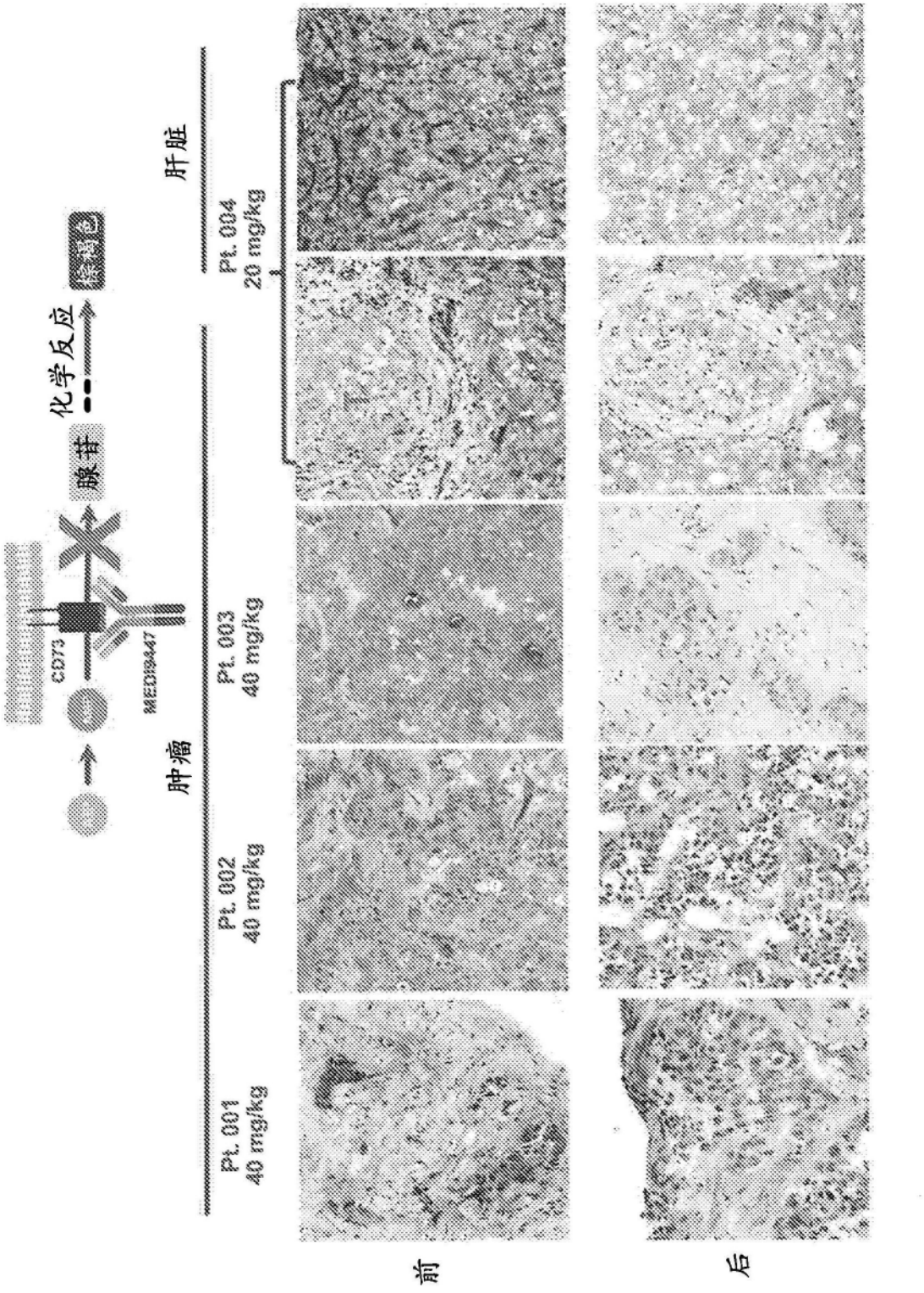

肝脏
肿瘤
Pt. 001
40 mg/kg
Pt. 002
40 mg/kg
Pt. 003
40 mg/kg
Pt. 004
20 mg/kg
CD73
MEDI9447
腺苷
化学反应
前
后

图12

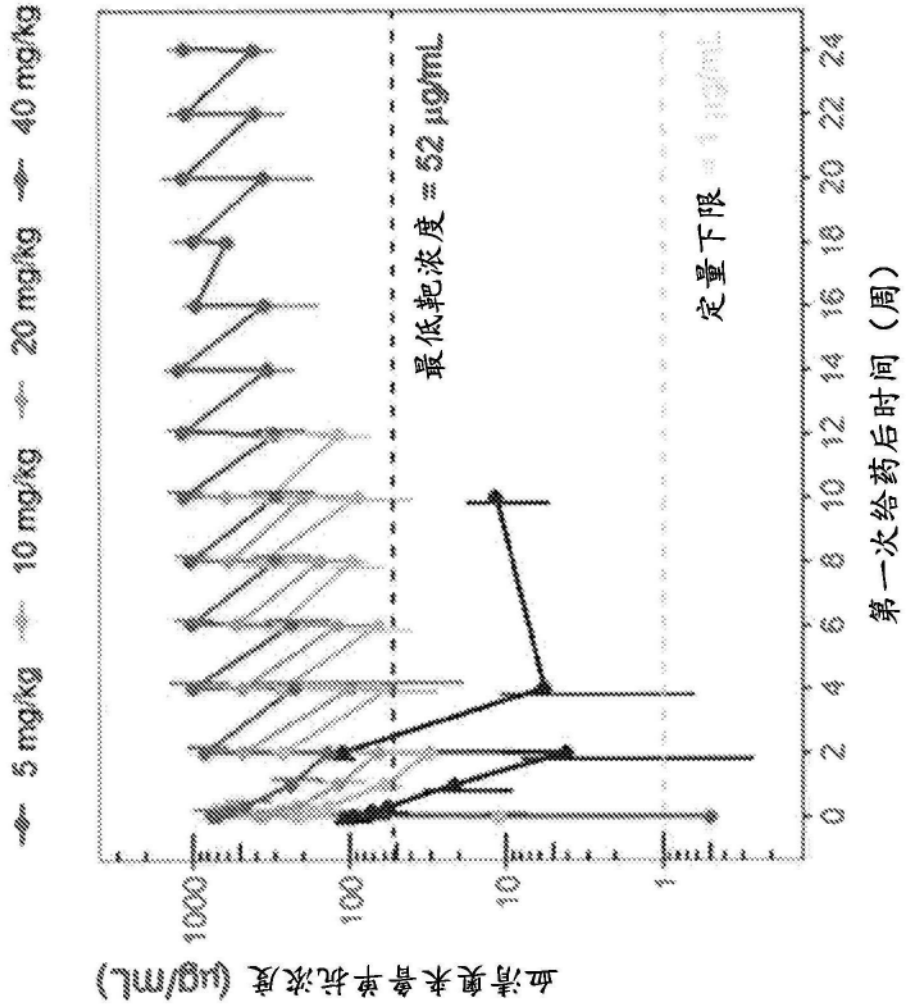

5 mg/kg
10 mg/kg
20 mg/kg
40 mg/kg
最低靶浓度 = 52 μg/mL
定量下限
血清奥米鲁单抗浓度 (μg/mL)
1000
100
10
1
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
第一次给药后时间（周）

图13

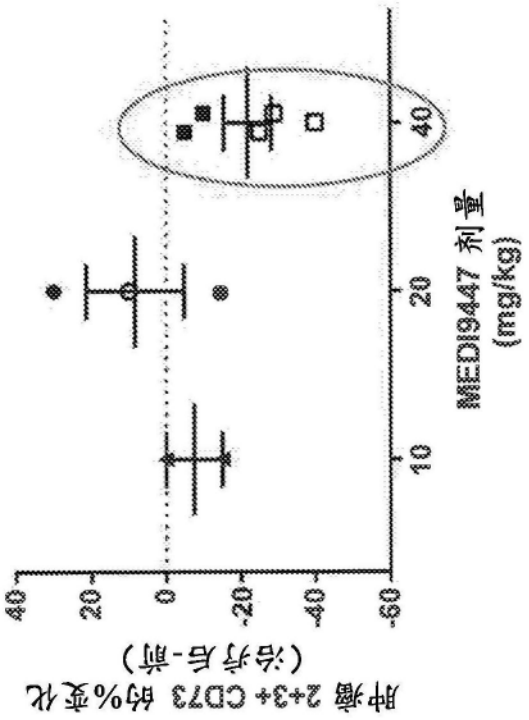


图14A

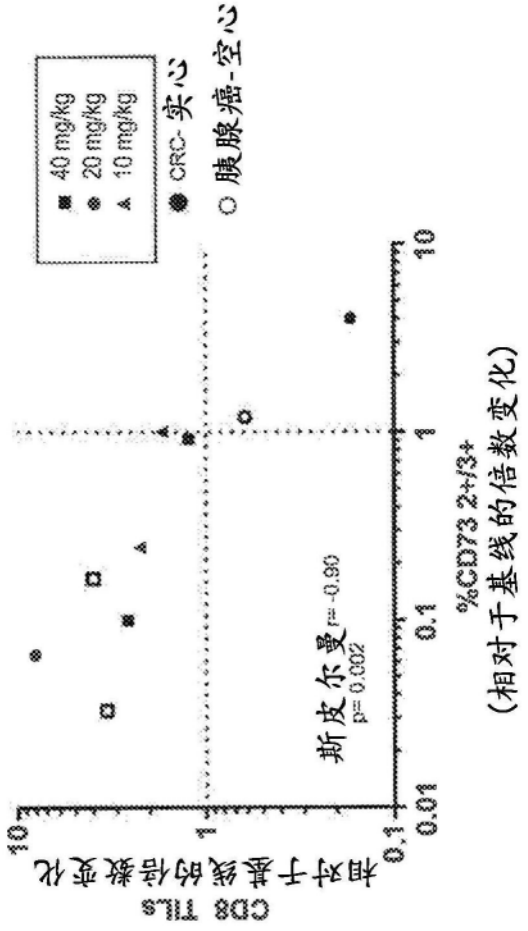

40 mg/kg
20 mg/kg
10 mg/kg
CRC- 实心
胰腺癌-空心
斯皮尔曼 r= -0.90
p= 0.002
CD8 TILs
相对于基线的倍数变化
%CD73 2+/3+
(相对于基线的倍数变化)
10
1
0,1
0.01
0.1
1
10

图14B

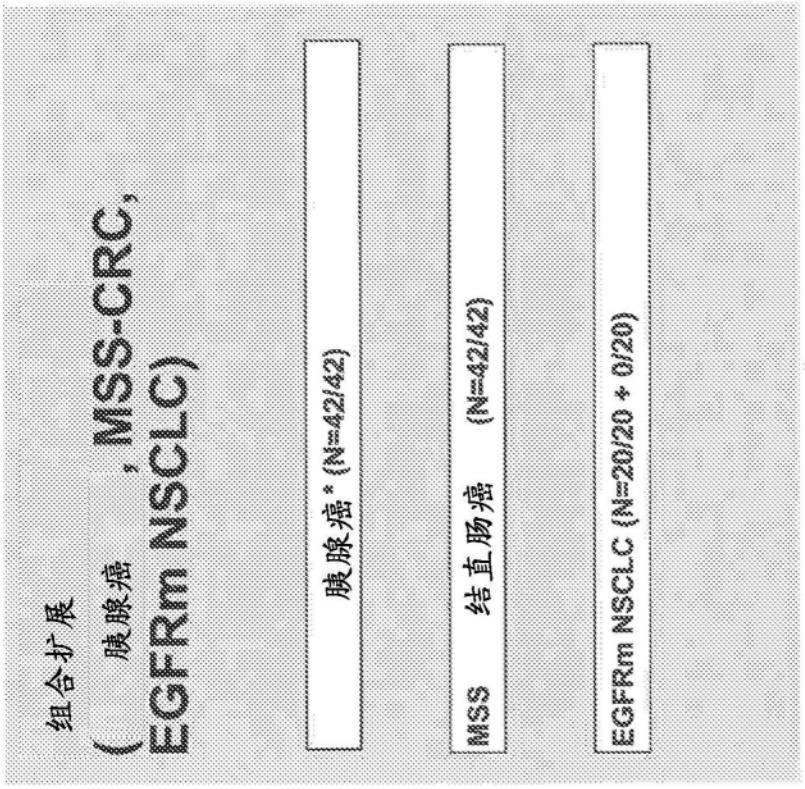

组合扩展
(胰腺癌 , MSS-CRC,
EGFRm NSCLC)
胰腺癌* (N=42/42)
MSS 结直肠癌 (N=42/42)
EGFRm NSCLC (N=20/20 + 0/20)

图15

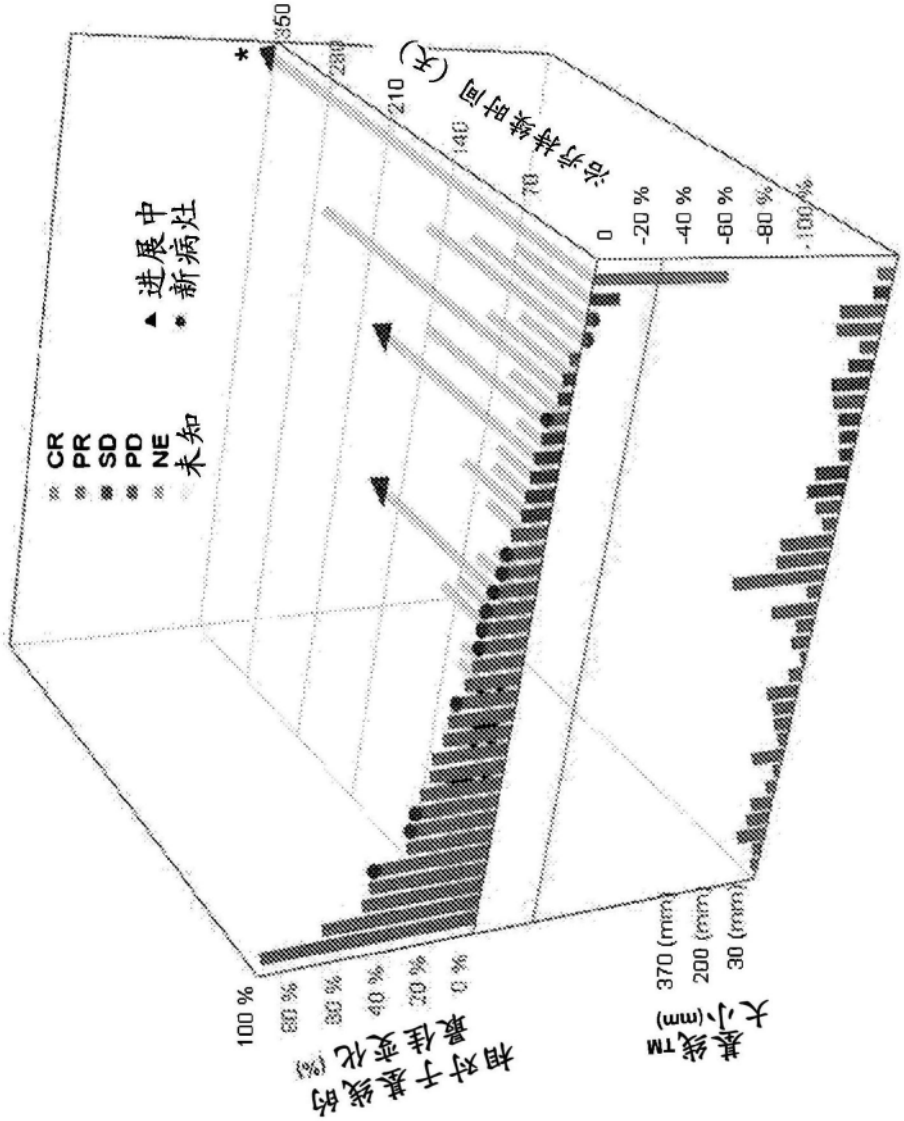

CR
PR
SD
PD
NE
未知
进展中
新病灶
350
280
210
140
70
0
-20 %
-40 %
-60 %
-80 %
-100 %
100 %
80 %
60 %
40 %
20 %
0 %
370 (mm)
200 (mm)
30 (mm)
相对于基线的最佳变化(%)
基线TM大小(mm)

图16

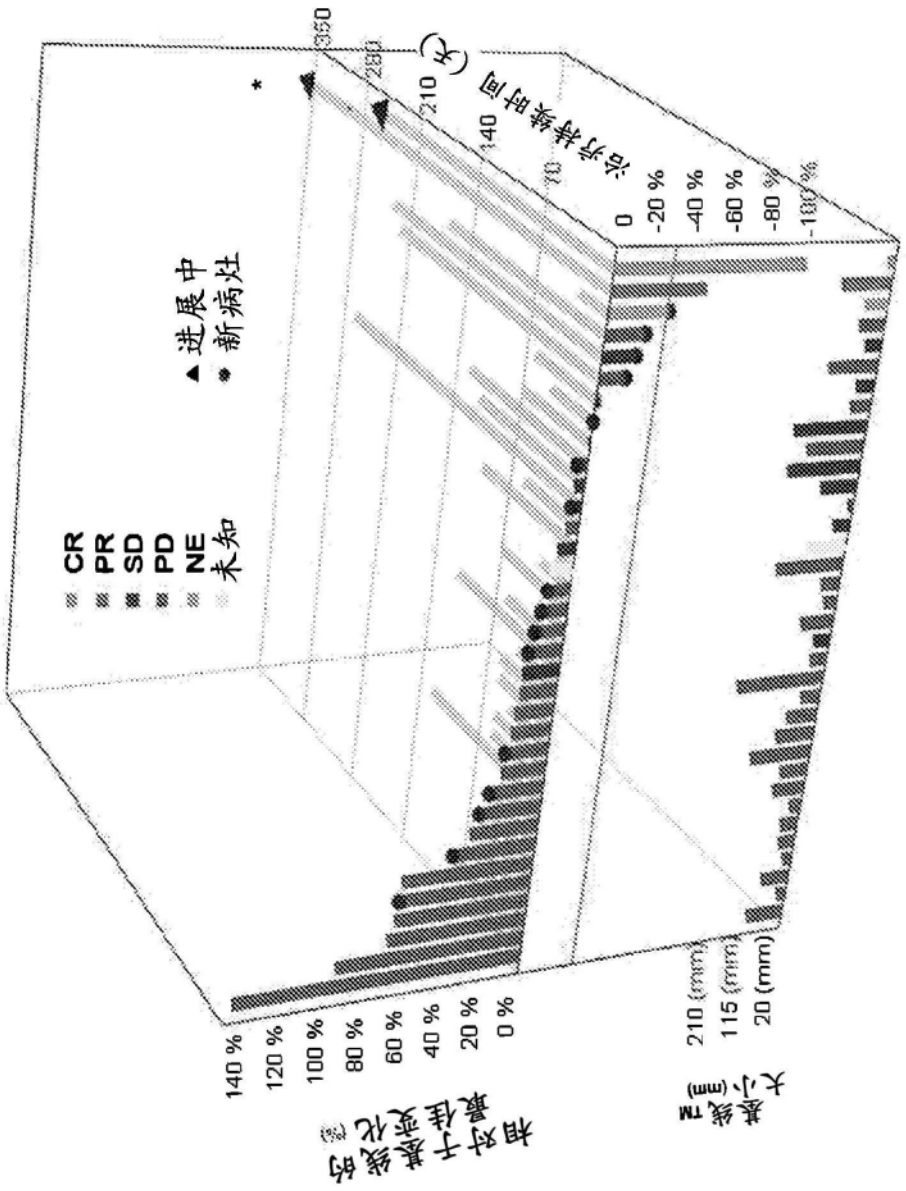

CR
PR
SD
PD
NE
未知
进展中
新病灶
350
280
210
140
70
0
-20 %
-40 %
-60 %
-80 %
-100 %
治疗持续时间 (天)
140 %
120 %
100 %
80 %
60 %
40 %
20 %
0 %
相对于基线的最佳变化 (%)
210 (mm)
115 (mm)
20 (mm)
基线靶病灶大小 (mm)

图17

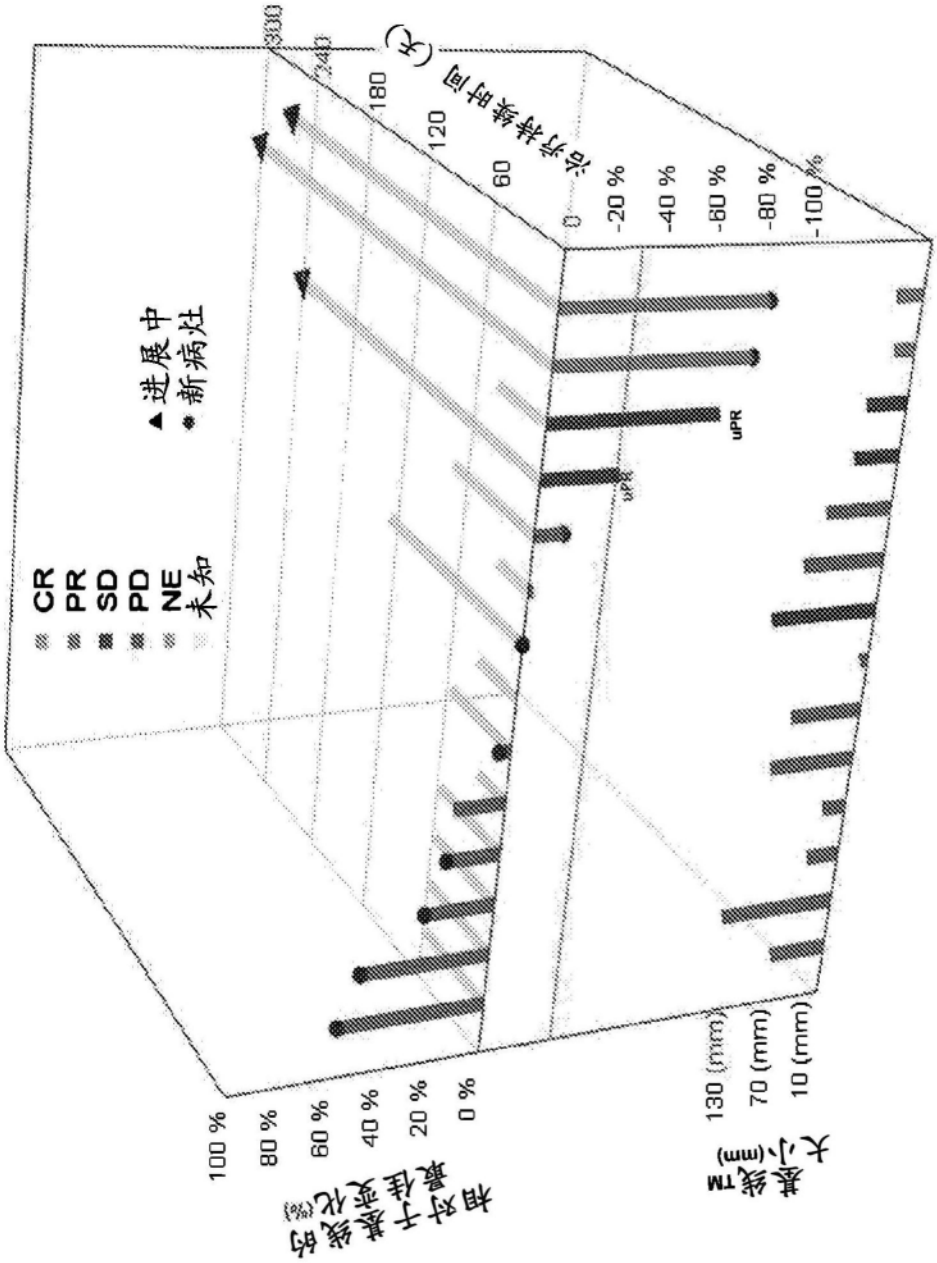

CR
PR
SD
PD
NE
未知
进展中
新病灶
确诊并接受时间（天）
360
240
180
120
60
0
-20 %
-40 %
-60 %
-80 %
-100 %
uPR
uPR
基线TM大小(mm)
130 (mm)
70 (mm)
10 (mm)
相对于基线的最佳变化(%)
100 %
80 %
60 %
40 %
20 %
0 %

图18

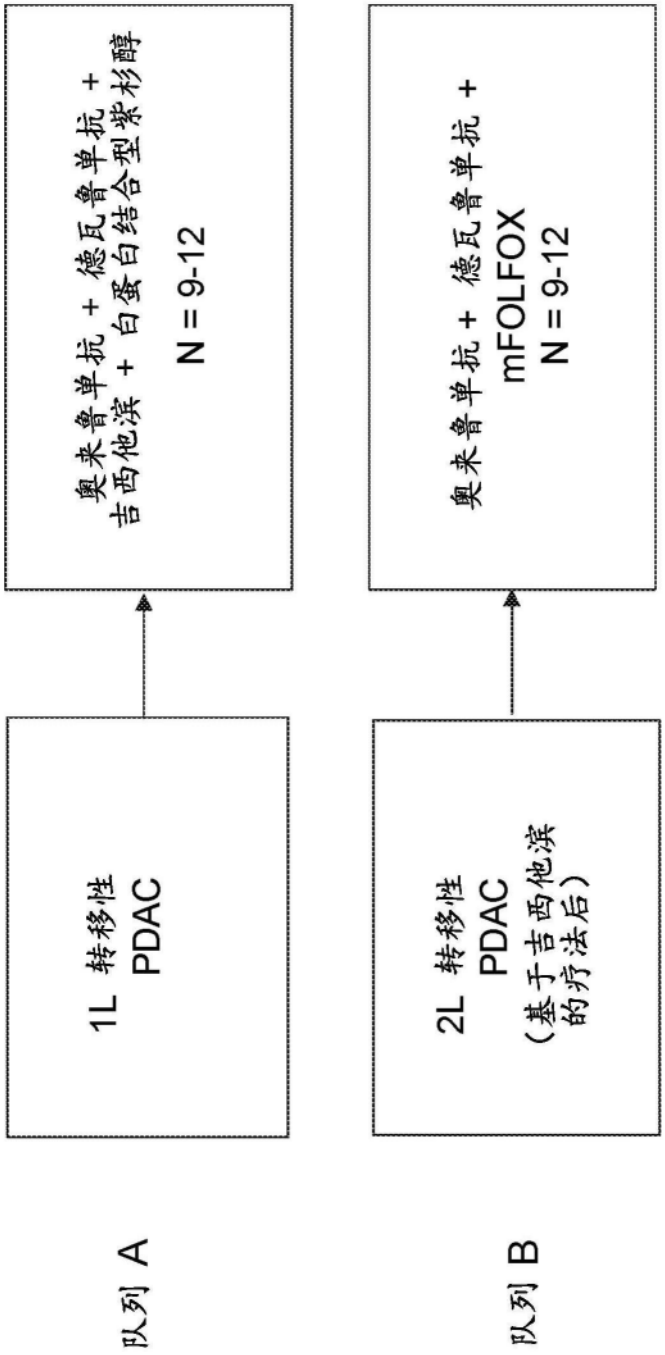

奥来鲁单抗 + 德瓦鲁单抗 +
吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇
N = 9-12
奥来鲁单抗 + 德瓦鲁单抗 +
mFOLFOX
N = 9-12
1L 转移性
PDAC
2L 转移性
PDAC
（基于吉西他滨
的疗法后）
队列 A
队列 B

图19

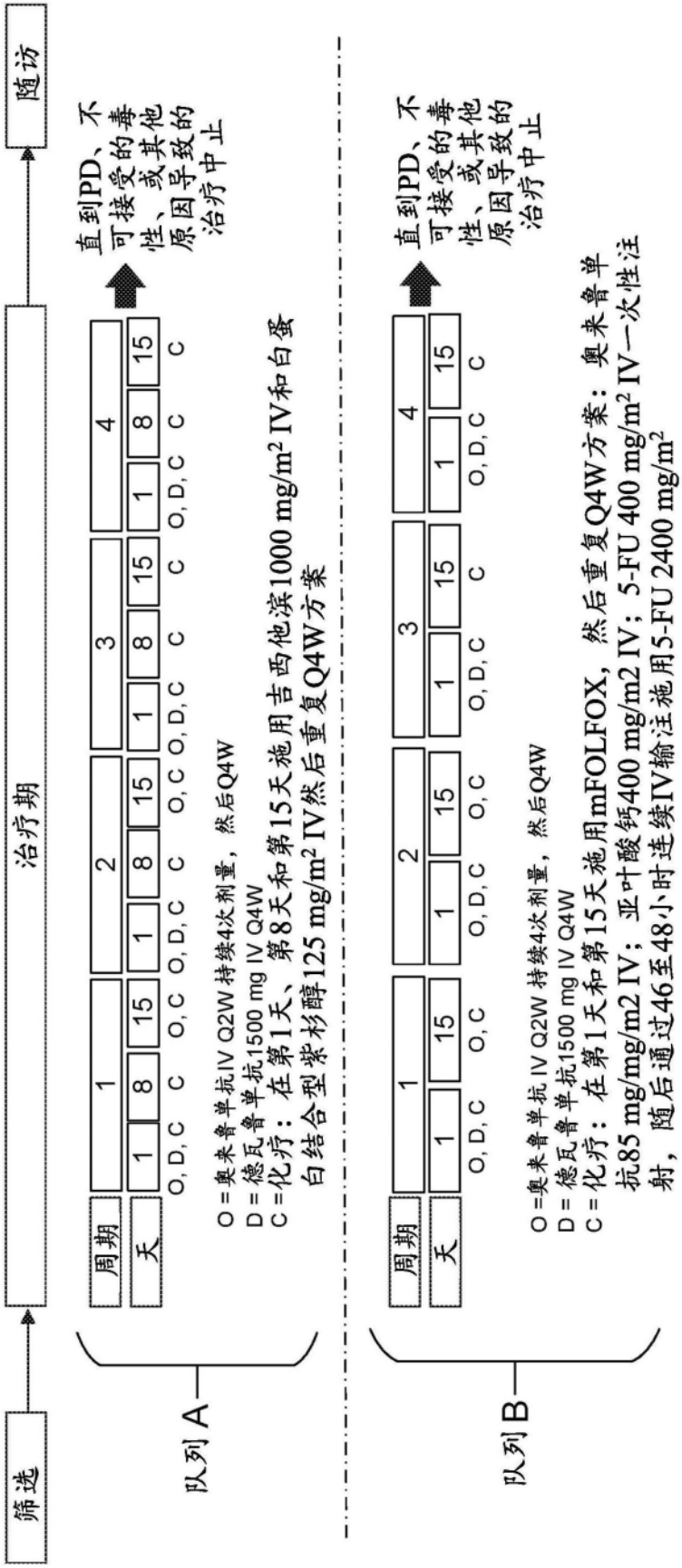

筛选
治疗期
随访
队列 A
周期
天
1
2
3
4
1 8 15
1 8 15
1 8 15
1 8 15
O, D, C C O, C O, D, C C O, C O, D, C C C O, D, C C C
直到PD、不可接受的毒性、或其他原因导致的治疗中止
O = 奥来鲁单抗IV Q2W 持续4次剂量，然后Q4W
D = 德瓦鲁单抗1500 mg IV Q4W
C = 化疗：在第1天、第8天和第15天施用吉西他滨1000 mg/m² IV和白蛋白结合型紫杉醇125 mg/m² IV然后重复Q4W方案
队列 B
周期
天
1
2
3
4
1 15
1 15
1 15
1 15
O, D, C O, C O, D, C O, C O, D, C C O, D, C C
直到PD、不可接受的毒性、或其他原因导致的治疗中止
O = 奥来鲁单抗 IV Q2W 持续4次剂量，然后Q4W
D = 德瓦鲁单抗1500 mg IV Q4W
C = 化疗：在第1天和第15天施用mFOLFOX，然后重复Q4W方案：奥来鲁单抗85 mg/mg/m2 IV；亚叶酸钙400 mg/m2 IV；5-FU 400 mg/m² IV一次性注射，随后通过46至48小时连续IV输注施用5-FU 2400 mg/m²

图20

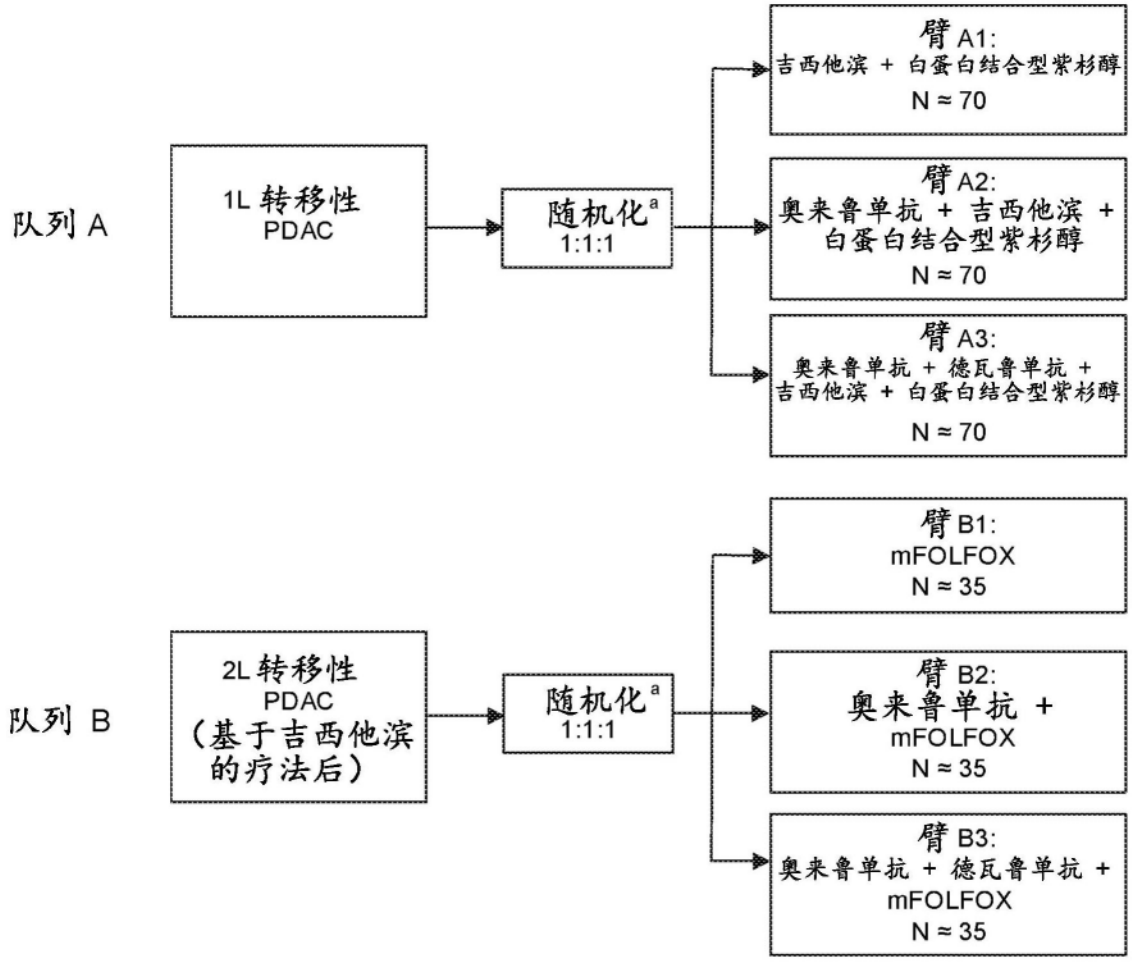

队列 A
1L 转移性
PDAC
随机化[a]
1:1:1
臂 A1:
吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇
N ≈ 70
臂 A2:
奥来鲁单抗 + 吉西他滨 +
白蛋白结合型紫杉醇
N ≈ 70
臂 A3:
奥来鲁单抗 + 德瓦鲁单抗 +
吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇
N ≈ 70
队列 B
2L 转移性
PDAC
（基于吉西他滨
的疗法后）
随机化[a]
1:1:1
臂 B1:
mFOLFOX
N ≈ 35
臂 B2:
奥来鲁单抗 +
mFOLFOX
N ≈ 35
臂 B3:
奥来鲁单抗 + 德瓦鲁单抗 +
mFOLFOX
N ≈ 35

图21

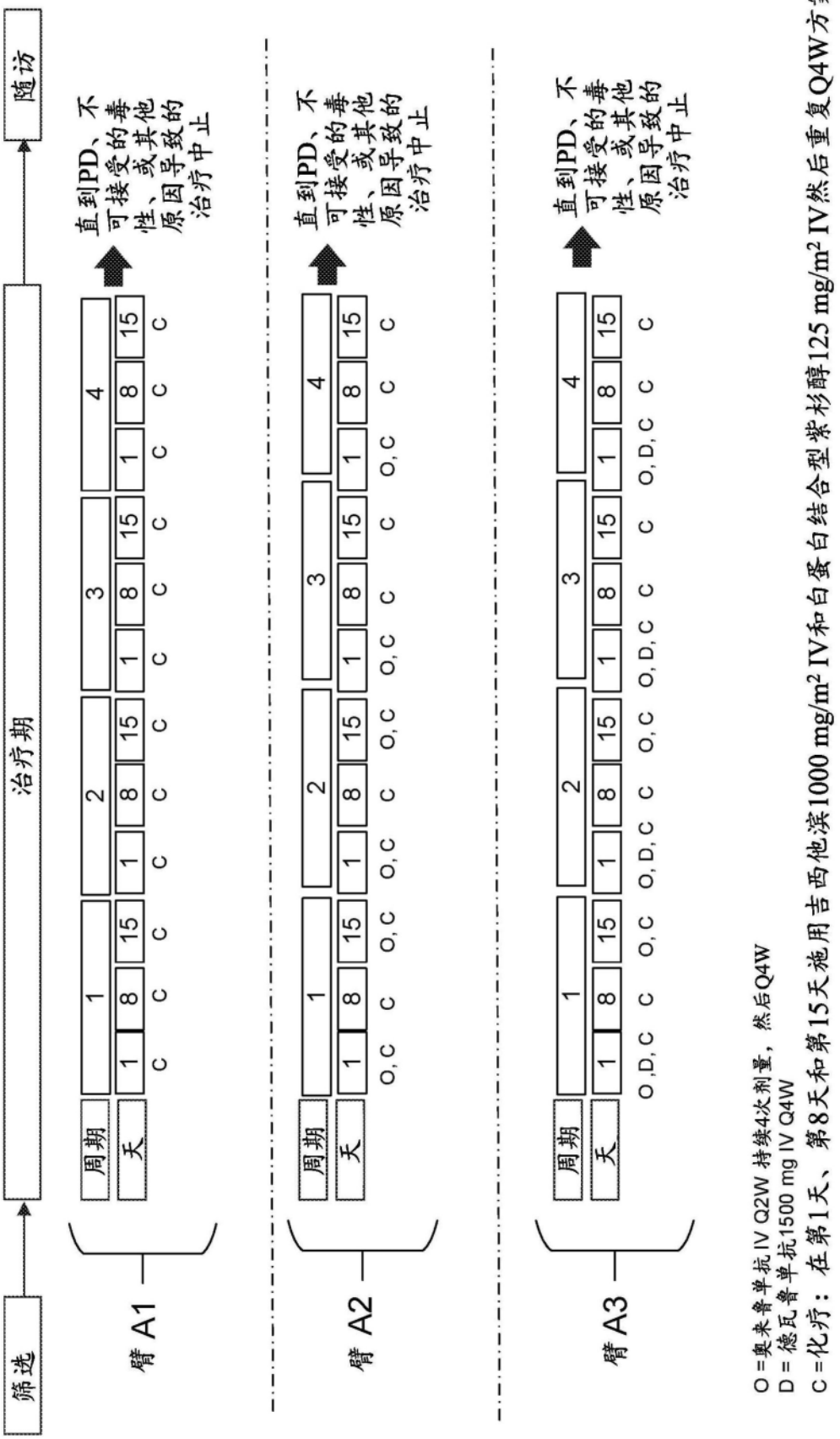

筛选
治疗期
随访
臂 A1
臂 A2
臂 A3
周期
天
直到PD、不可接受的毒性、或其他原因导致的治疗中止
O=奥来鲁单抗 IV Q2W 持续4次剂量，然后Q4W
D = 德瓦鲁单抗1500 mg IV Q4W
c=化疗：在第1天、第8天和第15天施用吉西他滨1000 mg/m² IV和白蛋白结合型紫杉醇125 mg/m² IV然后重复Q4W方案

图22

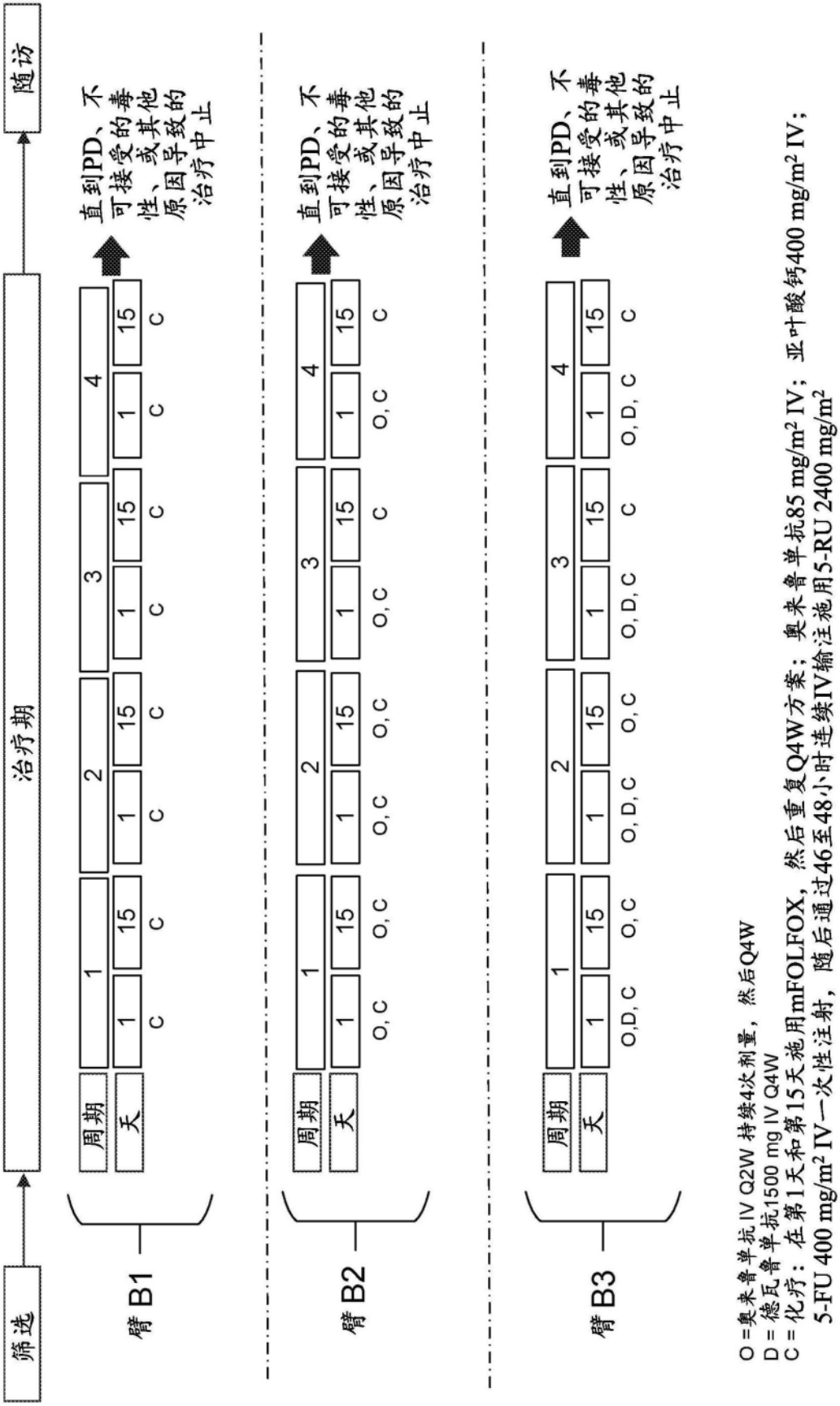

筛选
治疗期
随访
臂 B1
臂 B2
臂 B3
周期
天
1
15
2
3
4
O,C
C
O,D,C
直到PD、不可接受的毒性、或其他原因导致的治疗中止
O=奥来鲁单抗 IV Q2W 持续4次剂量，然后Q4W
D=德瓦鲁单抗1500 mg IV Q4W
C=化疗：在第1天和第15天施用mFOLFOX，然后重复Q4W方案；奥来鲁单抗85 mg/m² IV；亚叶酸钙400 mg/m² IV；
5-FU 400 mg/m² IV一次性注射，随后通过46至48小时连续IV输注施用5-RU 2400 mg/m²

图23

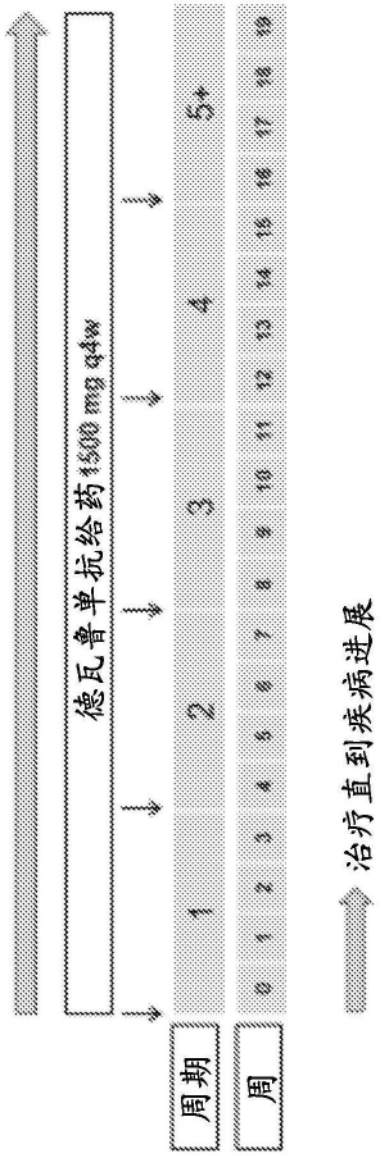

德瓦鲁单抗给药1500 mg q4w
治疗直到疾病进展
周期
周
1
2
3
4
5+
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

图24A

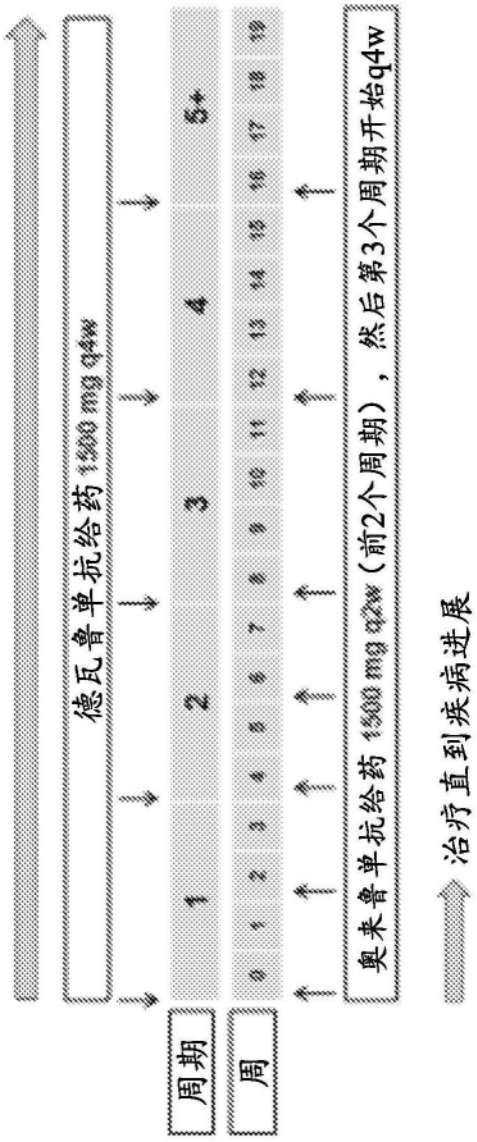

德瓦鲁单抗给药 1500 mg Q4W
奥来鲁单抗给药 1500 mg Q2W（前2个周期），然后第3个周期开始q4w
治疗直到疾病进展
周期
周
1
2
3
4
5+
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

图24B

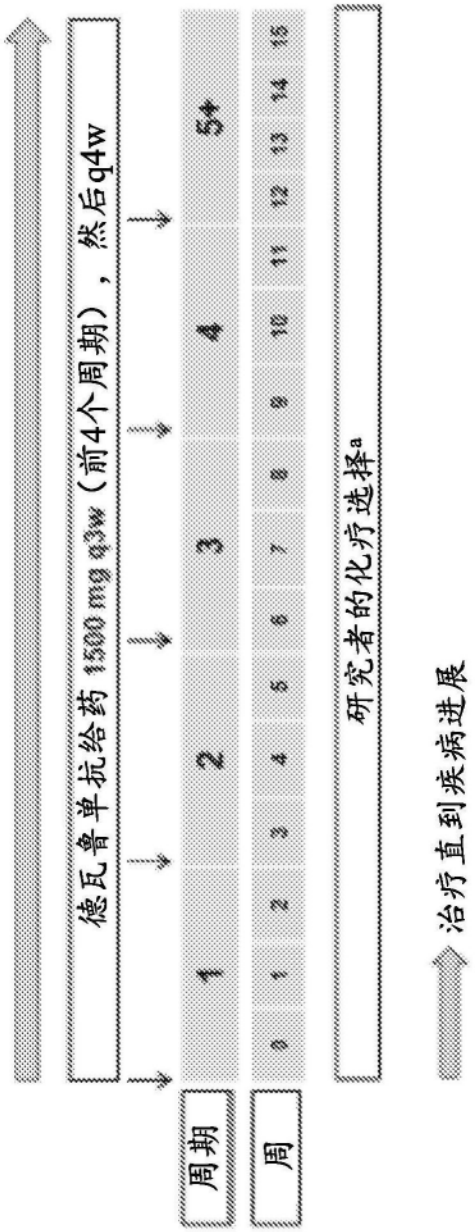

德瓦鲁单抗给药 1500 mg q3w（前4个周期），然后q4w
研究者的化疗选择a
治疗直到疾病进展
周期
周
1
2
3
4
5+
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

图24C

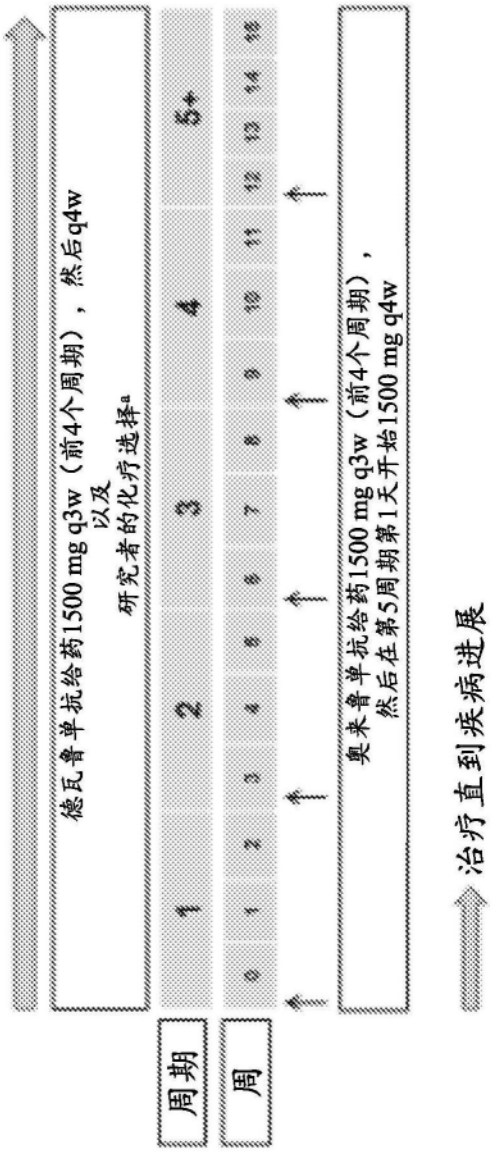

德瓦鲁单抗给药1500 mg q3w（前4个周期），然后q4w
以及
研究者的化疗选择a
奥来鲁单抗给药1500 mg q3w（前4个周期），
然后在第5周期第1天开始1500 mg q4w
治疗直到疾病进展
周期
周
1
2
3
4
5+
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

图24D

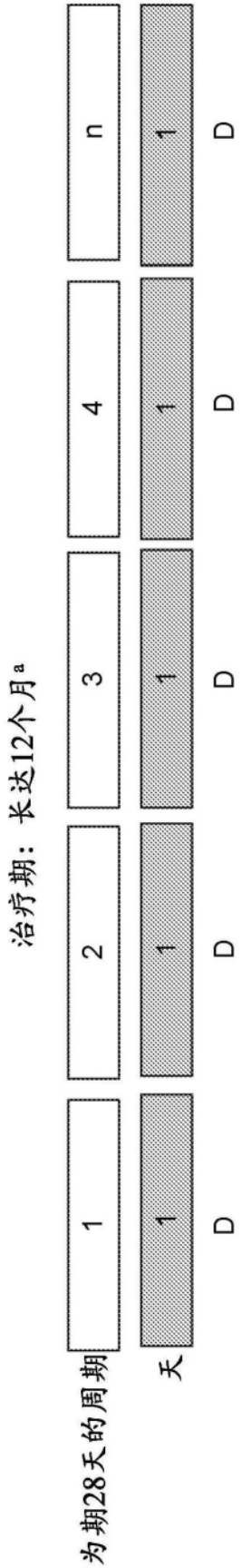


图25A

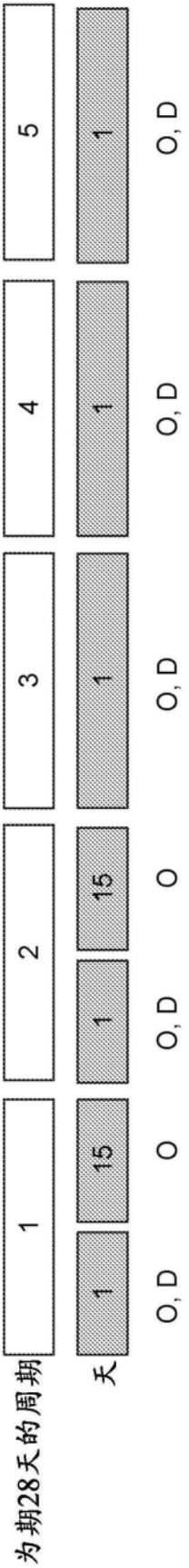


图25B

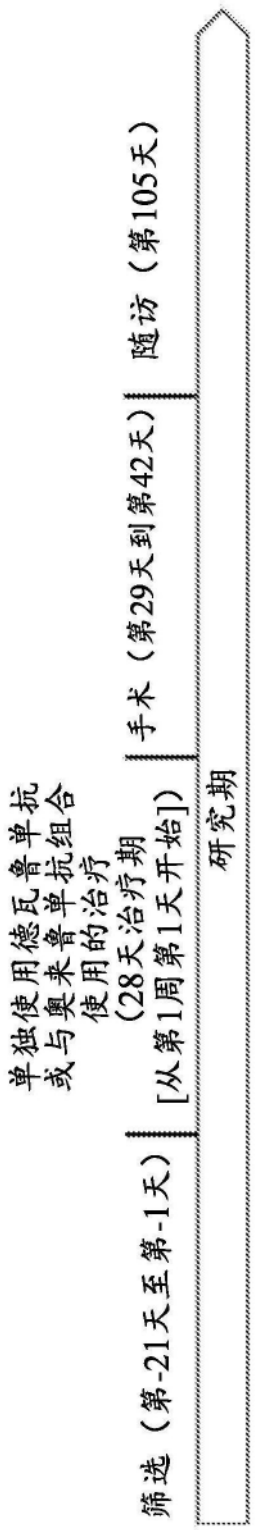

筛选（第-21天至第-1天）
单独使用德瓦鲁单抗
或与奥来鲁单抗组合
使用的治疗期
（28天治疗期
[从第1周第1天开始]）
手术（第29天到第42天）
随访（第105天）
研究期

图26A

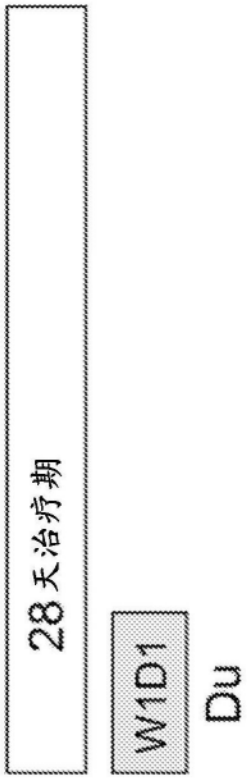


图26B

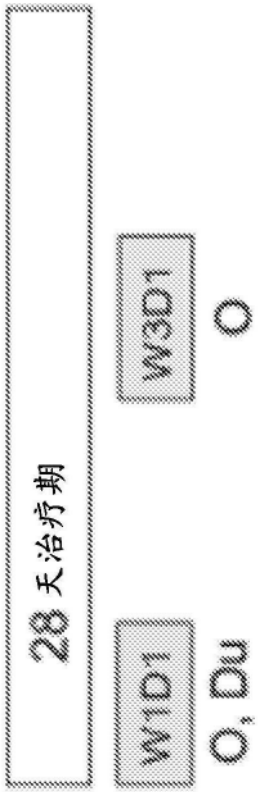


图26C

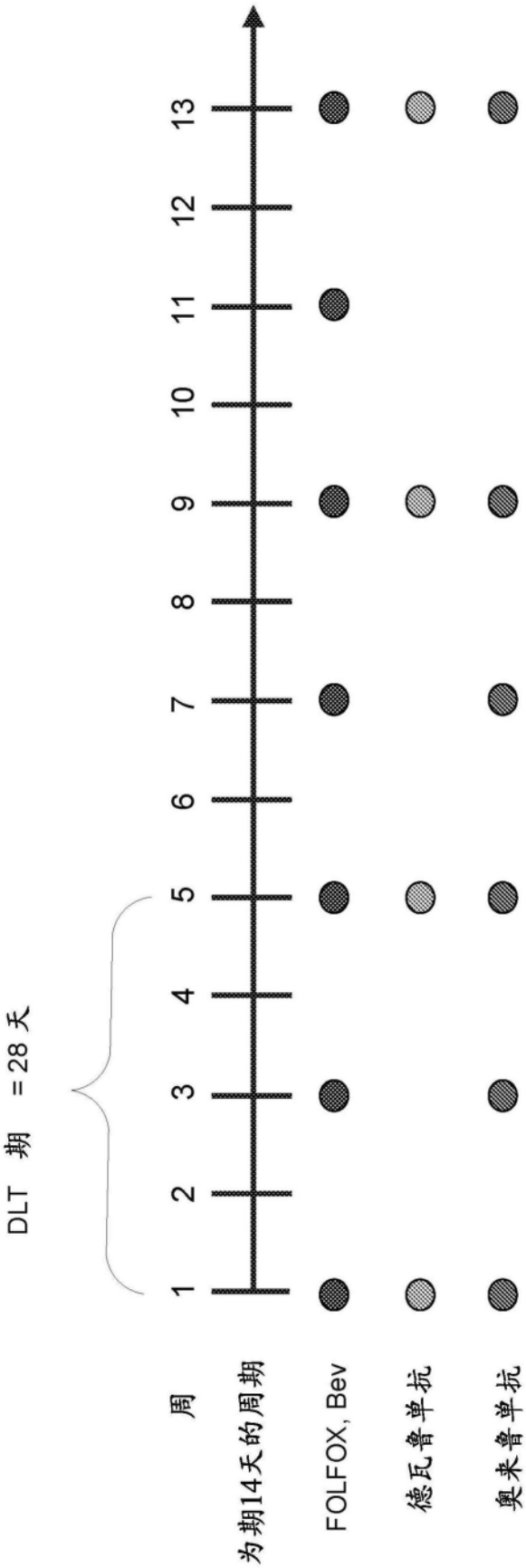

DLT 期 = 28 天
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
周
为期14天的周期
FOLFOX, Bev
德瓦鲁单抗
奥来鲁单抗

图27

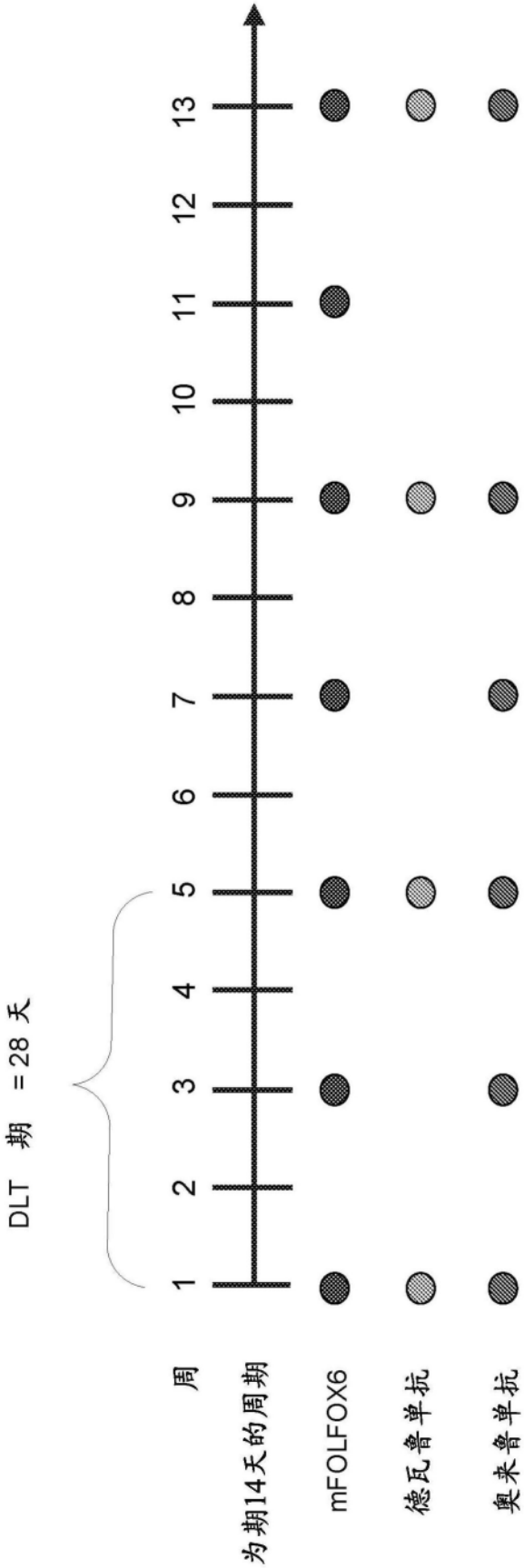

周
为期14天的周期
mFOLFOX6
德瓦鲁单抗
奥来鲁单抗
DLT 期 =28 天
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

图28

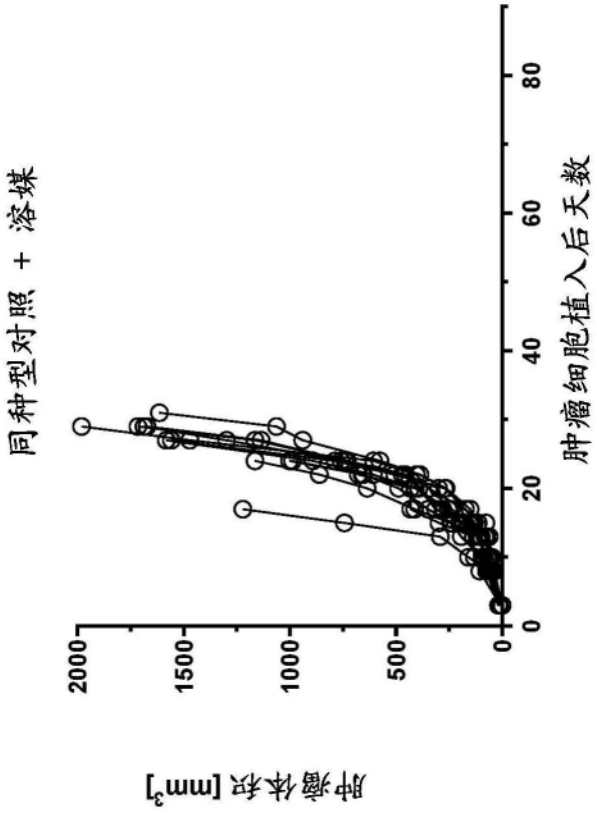


图29A

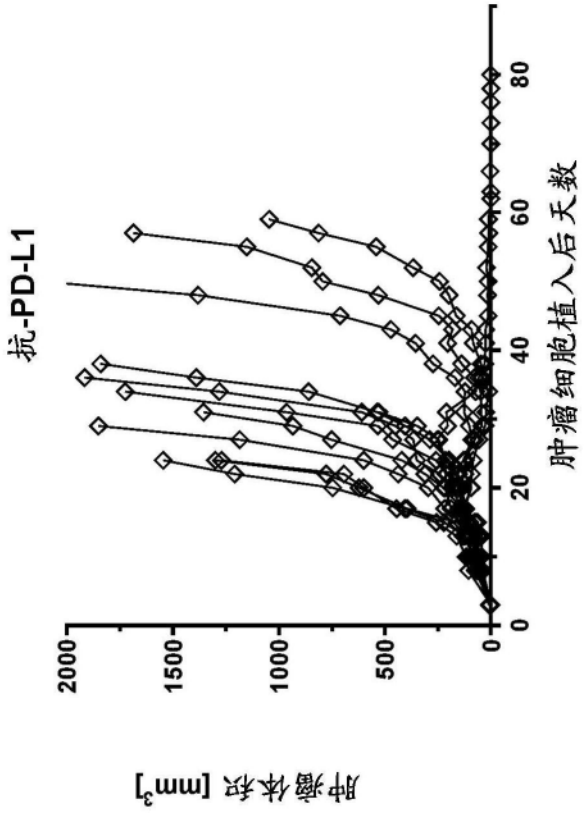


图29B

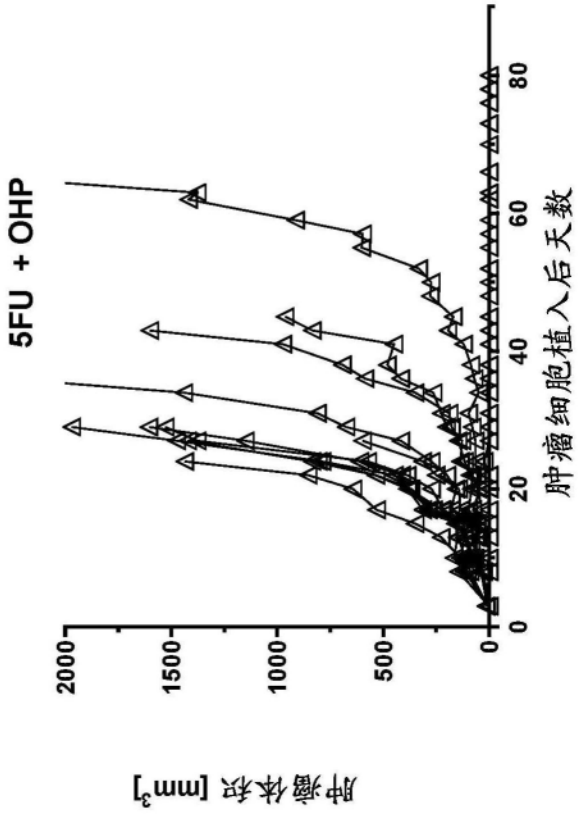


图29C

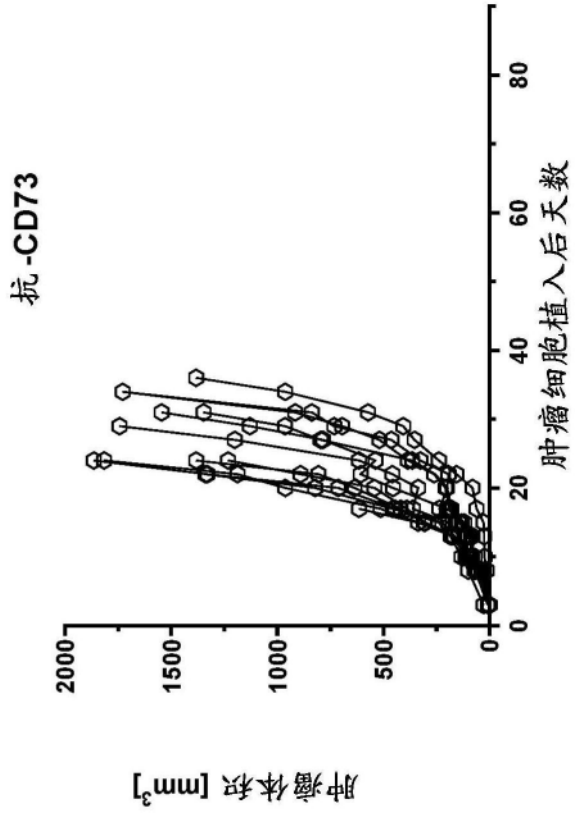


图29D

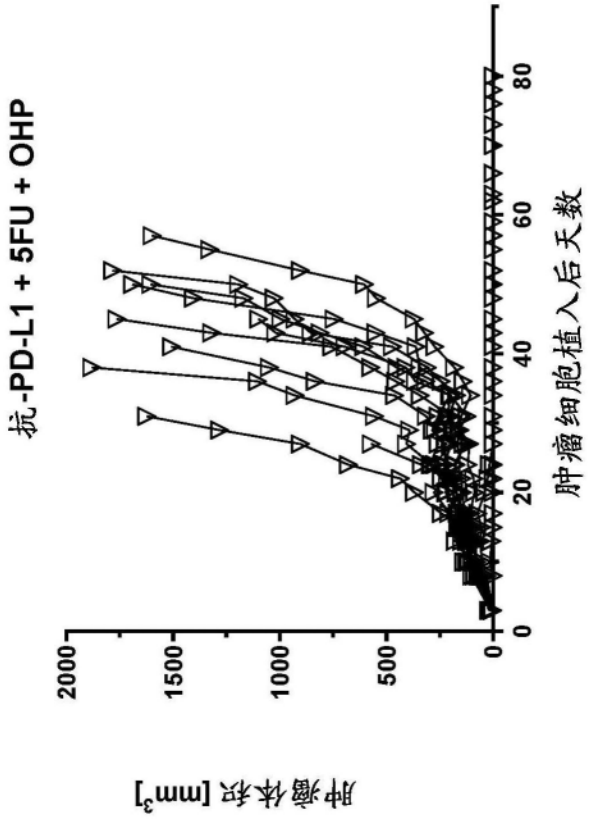

抗-PD-L1 + 5FU + OHP
肿瘤细胞植入后天数
肿瘤体积 [mm³]
0
20
40
60
80
0
500
1000
1500
2000

图29E

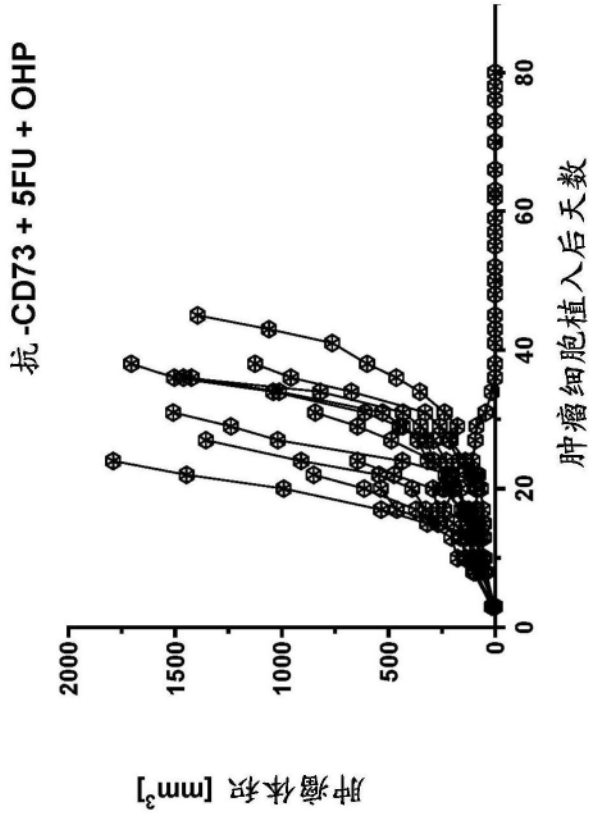

抗-CD73 + 5FU + OHP
肿瘤细胞植入后天数
肿瘤体积 [mm³]
0
20
40
60
80
0
500
1000
1500
2000

图29F

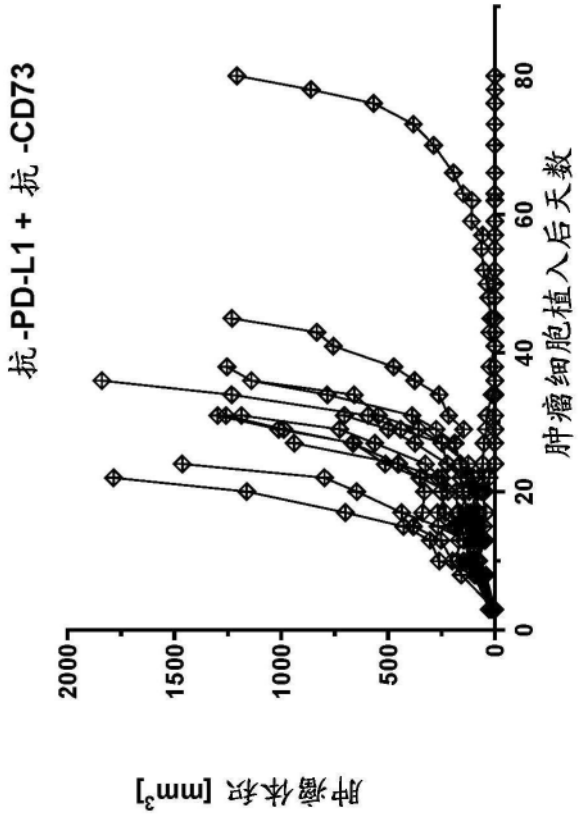

抗-PD-L1 + 抗 -CD73
肿瘤细胞植入后天数
肿瘤体积 [mm³]
0
20
40
60
80
500
1000
1500
2000

图29G

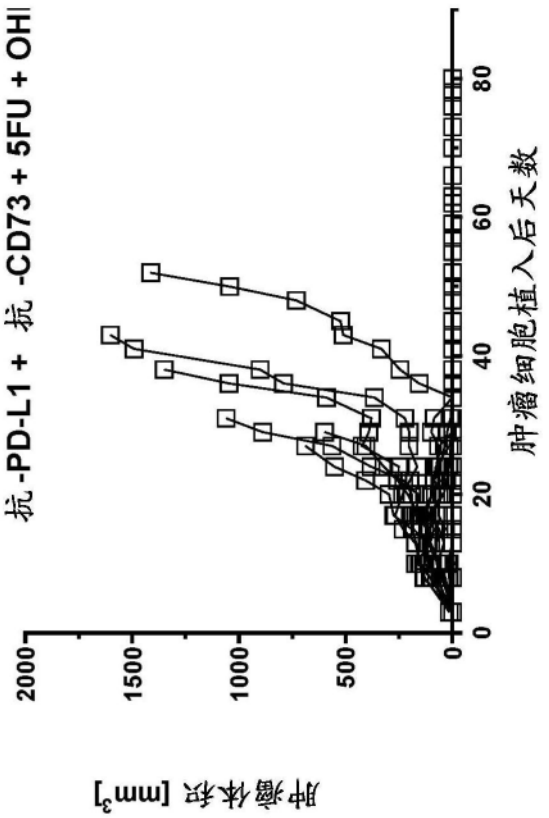

抗-PD-L1 + 抗-CD73 + 5FU + OHI
肿瘤细胞植入后天数
肿瘤体积 [mm³]
0
20
40
60
80
500
1000
1500
2000

图29H

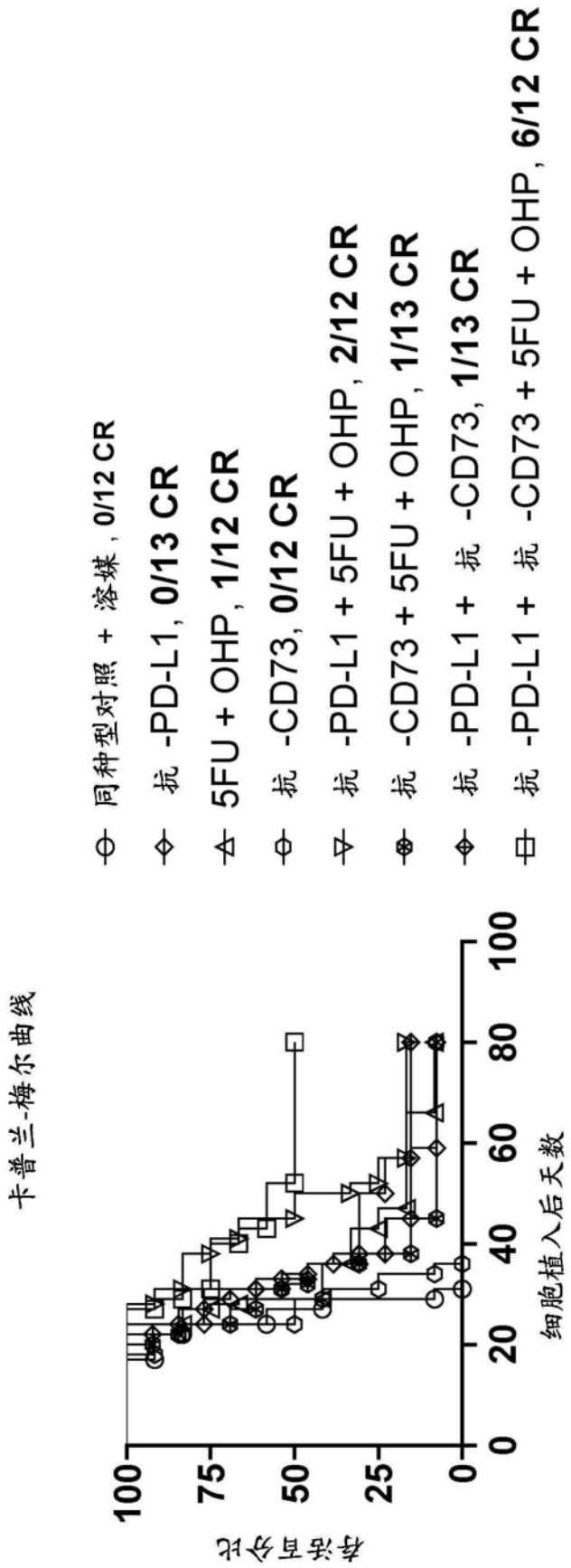

卡普兰-梅尔曲线
存活百分比
100
75
50
25
0
0
20
40
60
80
100
细胞植入后天数
同种型对照 + 溶媒，0/12 CR
抗 -PD-L1，0/13 CR
5FU + OHP，1/12 CR
抗 -CD73，0/12 CR
抗 -PD-L1 + 5FU + OHP，2/12 CR
抗 -CD73 + 5FU + OHP，1/13 CR
抗 -PD-L1 + 抗 -CD73，1/13 CR
抗 -PD-L1 + 抗 -CD73 + 5FU + OHP，6/12 CR

图29I

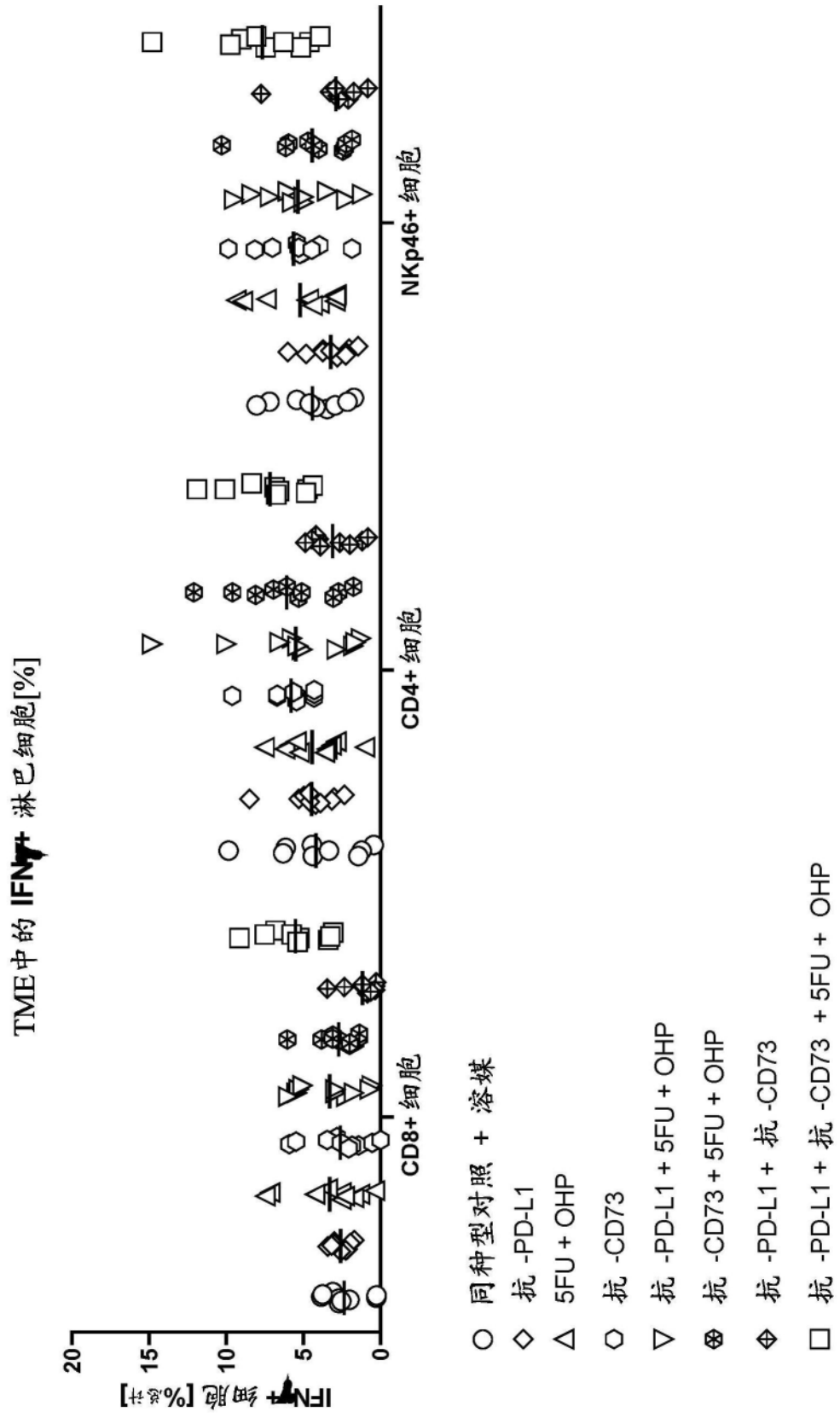

TME中的 IFNγ+ 淋巴细胞[%]
IFNγ+ 细胞 [%总计]
20
15
10
5
0
CD8+ 细胞
CD4+ 细胞
NKp46+ 细胞
同种型对照 + 溶媒
抗 -PD-L1
5FU + OHP
抗 -CD73
抗 -PD-L1 + 5FU + OHP
抗 -CD73 + 5FU + OHP
抗 -PD-L1 + 抗 -CD73
抗 -PD-L1 + 抗 -CD73 + 5FU + OHP

图30

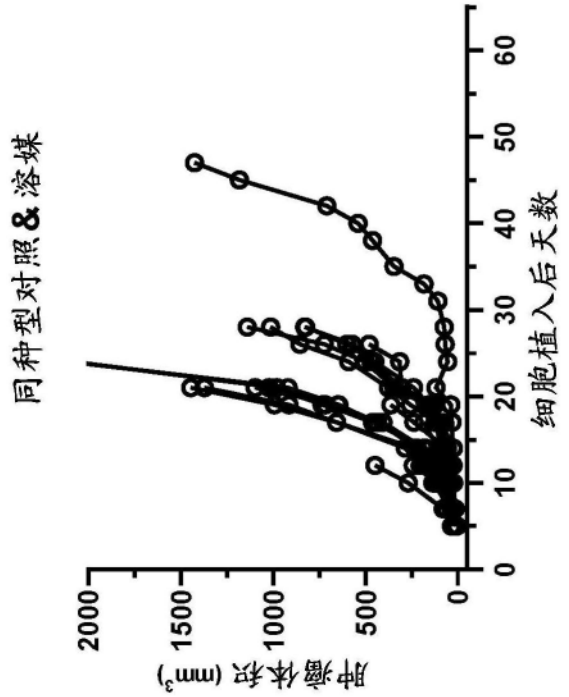

同种型对照 & 溶媒
肿瘤体积 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
细胞植入后天数

图31A

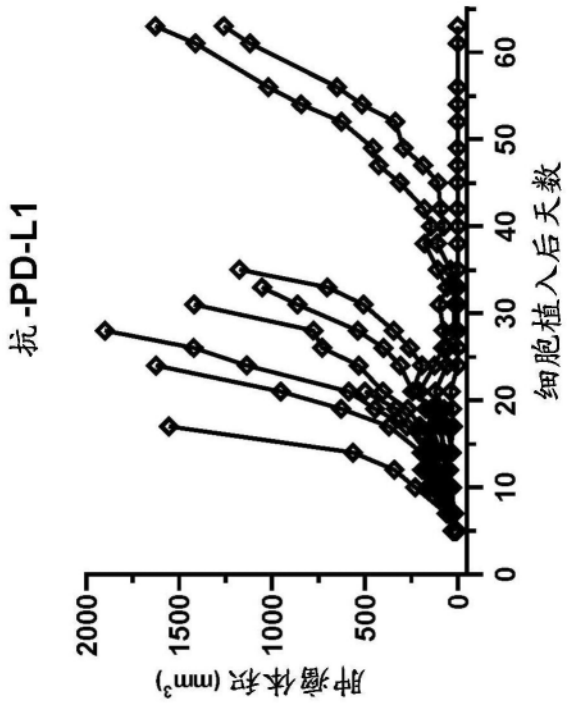

抗-PD-L1
肿瘤体积 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
细胞植入后天数

图31B

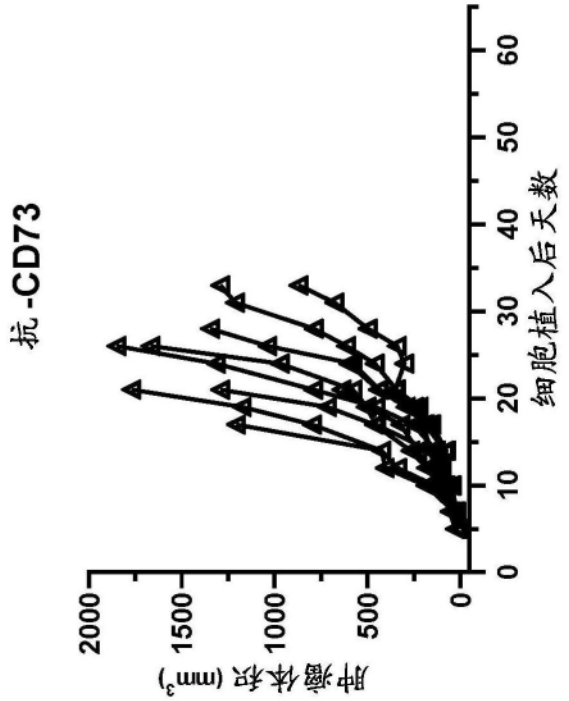

抗-CD73
肿瘤体积 (mm³)
细胞植入后天数
0
500
1000
1500
2000
0
10
20
30
40
50
60

图31C

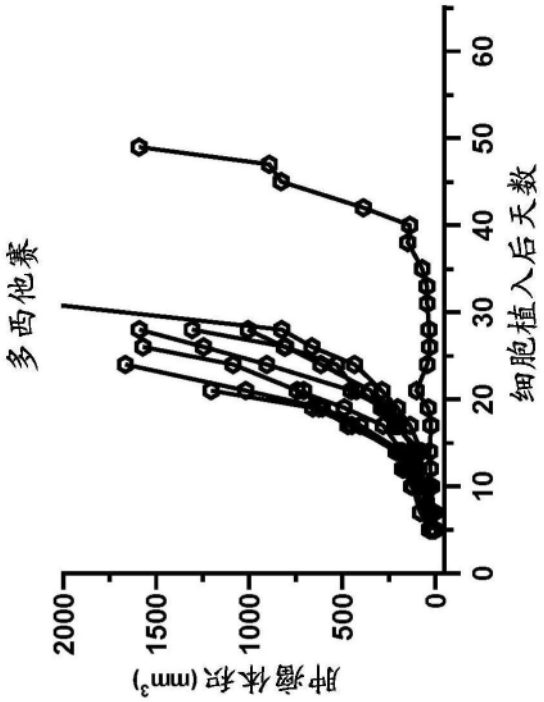

多西他赛
肿瘤体积 (mm³)
细胞植入后天数
0
500
1000
1500
2000
0
10
20
30
40
50
60

图31D

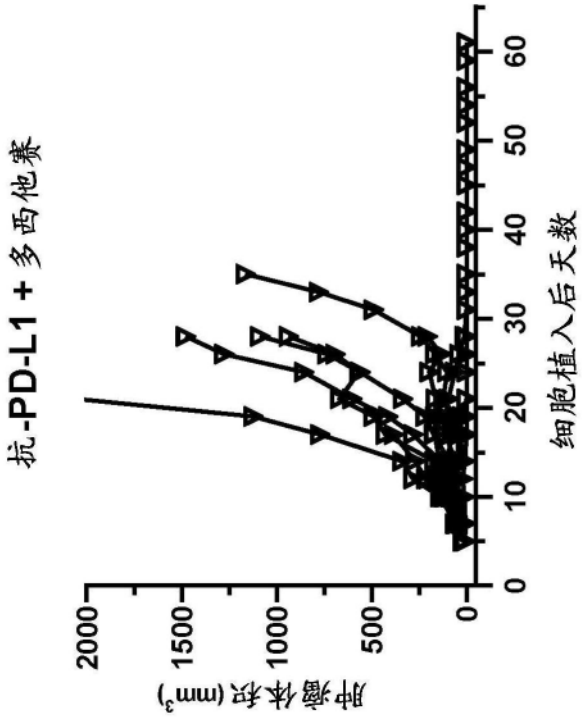

抗-PD-L1 + 多西他赛
肿瘤体积 (mm³)
细胞植入后天数
0
500
1000
1500
2000
0
10
20
30
40
50
60

图31E

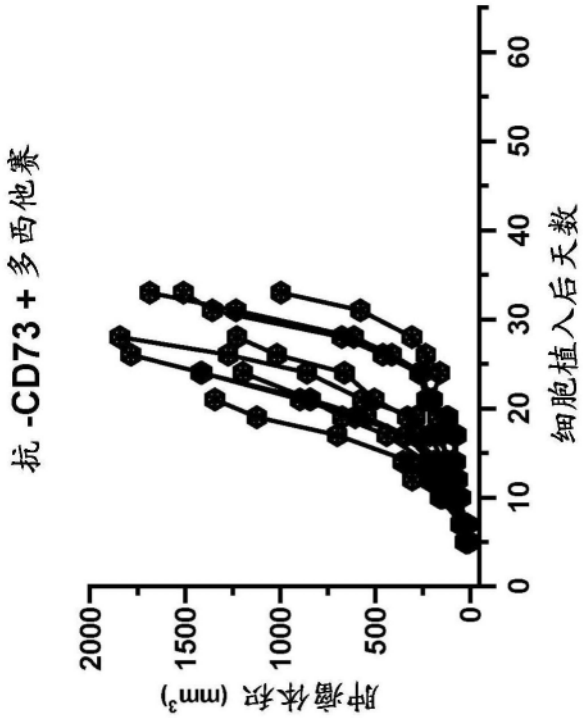

抗 -CD73 + 多西他赛
肿瘤体积 (mm³)
细胞植入后天数
0
500
1000
1500
2000
0
10
20
30
40
50
60

图31F

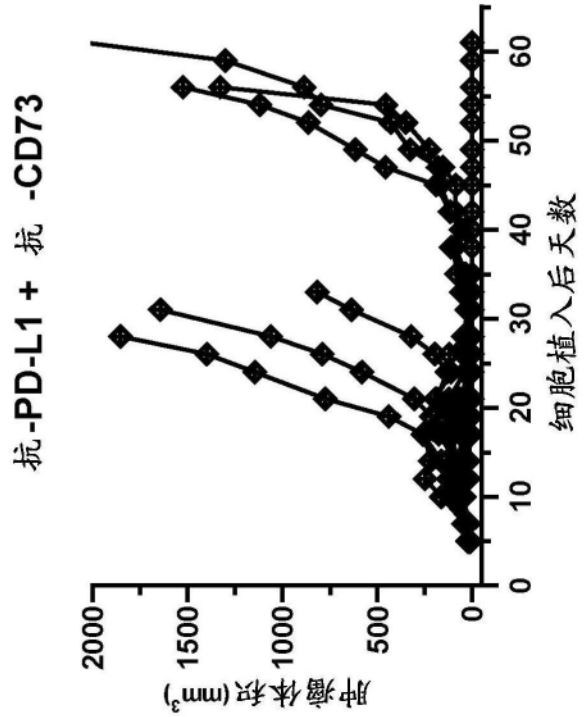

抗-PD-L1 + 抗 -CD73
肿瘤体积 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
细胞植入后天数

图31G

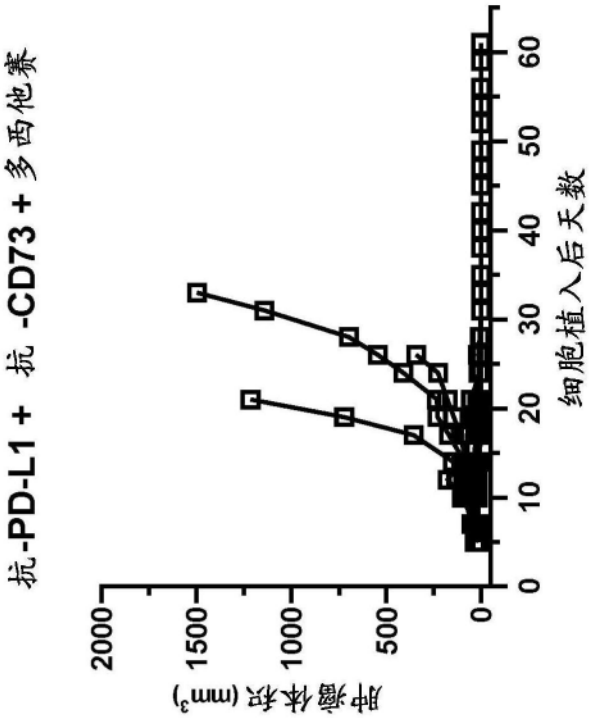

抗-PD-L1 + 抗 -CD73 + 多西他赛
肿瘤体积 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
细胞植入后天数

图31H

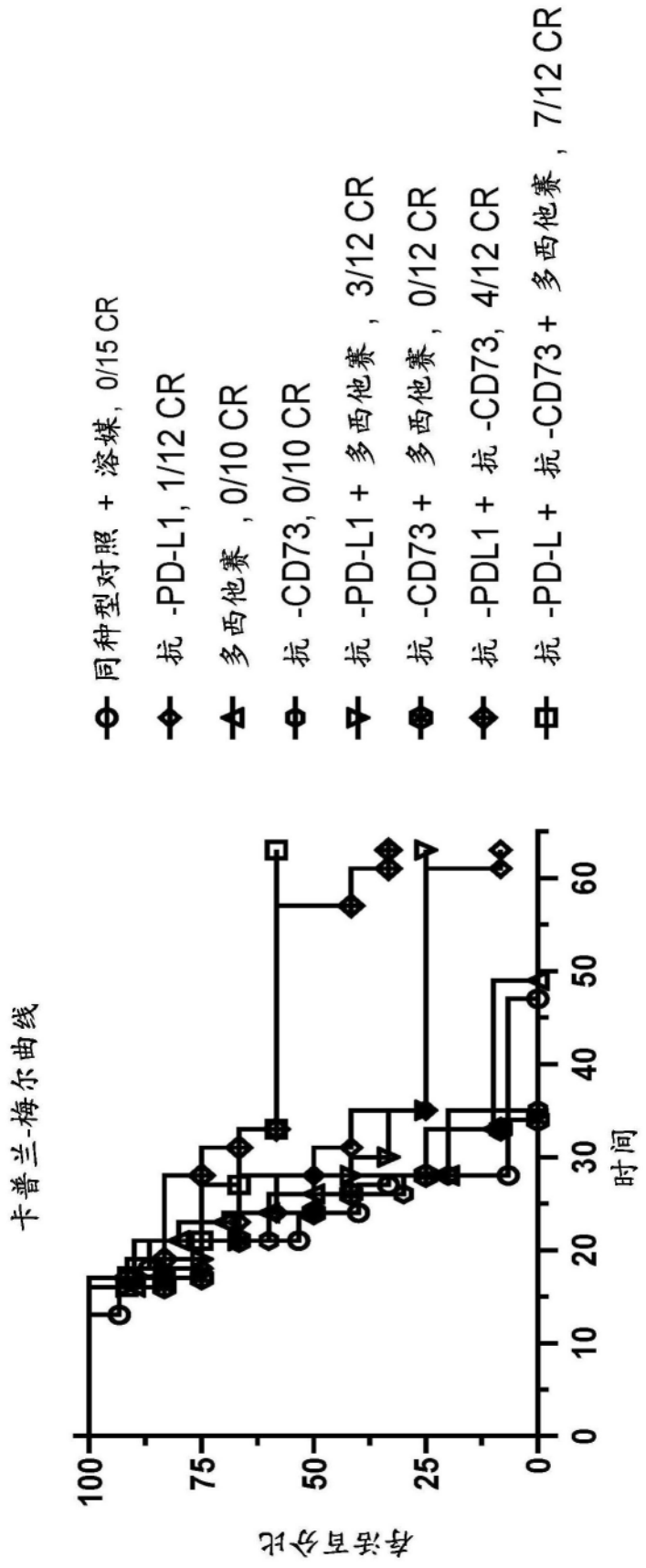

同种型对照 + 溶媒, 0/15 CR
抗 -PD-L1, 1/12 CR
多西他赛 , 0/10 CR
抗 -CD73, 0/10 CR
抗 -PD-L1 + 多西他赛 , 3/12 CR
抗 -CD73 + 多西他赛, 0/12 CR
抗 -PDL1 + 抗 -CD73, 4/12 CR
抗 -PD-L + 抗 -CD73 + 多西他赛 , 7/12 CR
卡普兰-梅尔曲线
存活百分比
100
75
50
25
0
0
10
20
30
40
50
60
时间

图31I

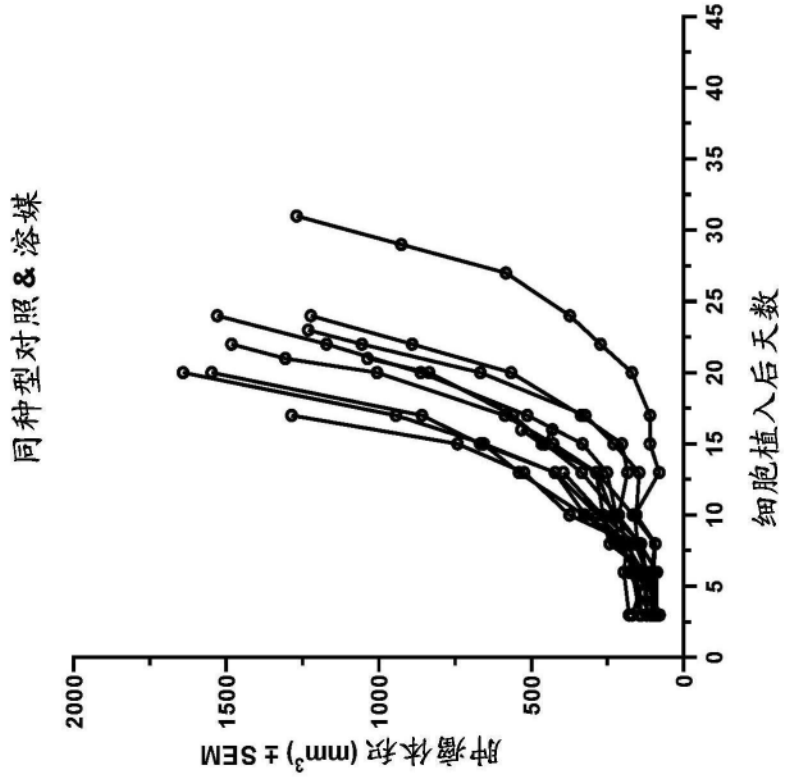

同种型对照 & 溶媒
肿瘤体积 (mm³) ± SEM
细胞植入后天数
0
500
1000
1500
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图32A

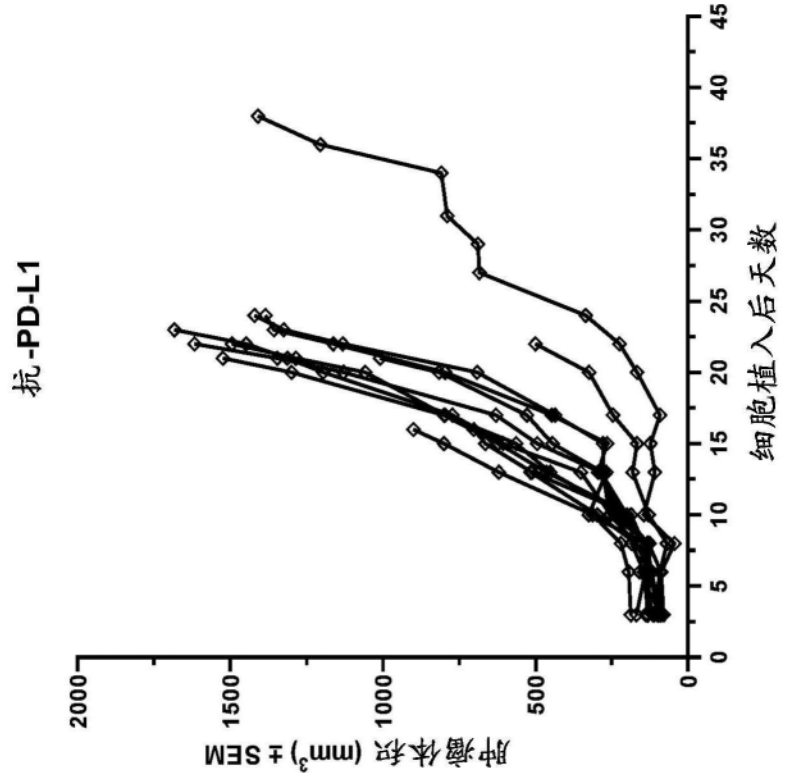

抗-PD-L1
肿瘤体积 (mm³) ± SEM
细胞植入后天数
0
500
1000
1500
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图32B

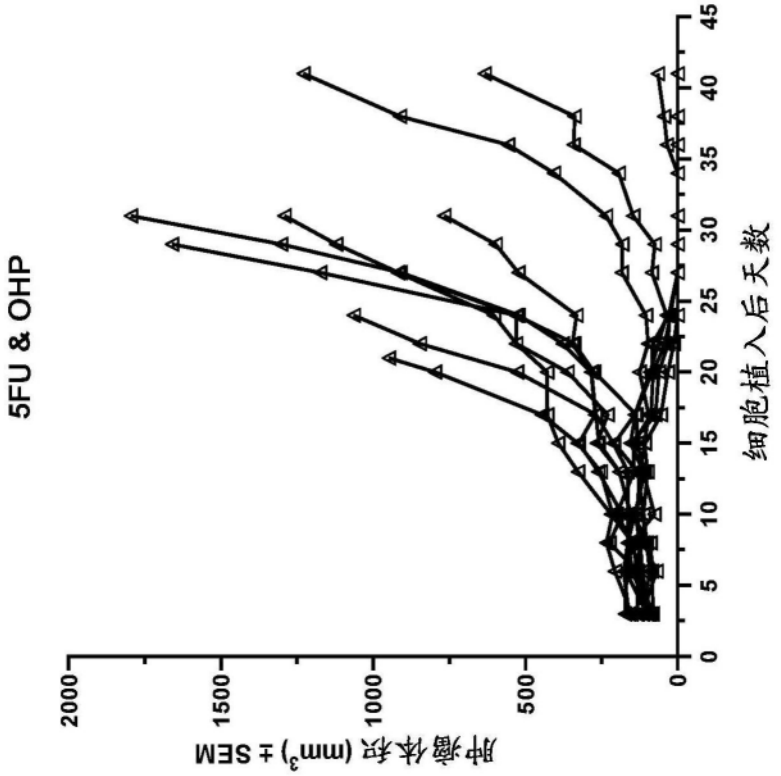

5FU & OHP
肿瘤体积 (mm³) ± SEM
细胞植入后天数
0
500
1000
1500
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图32C

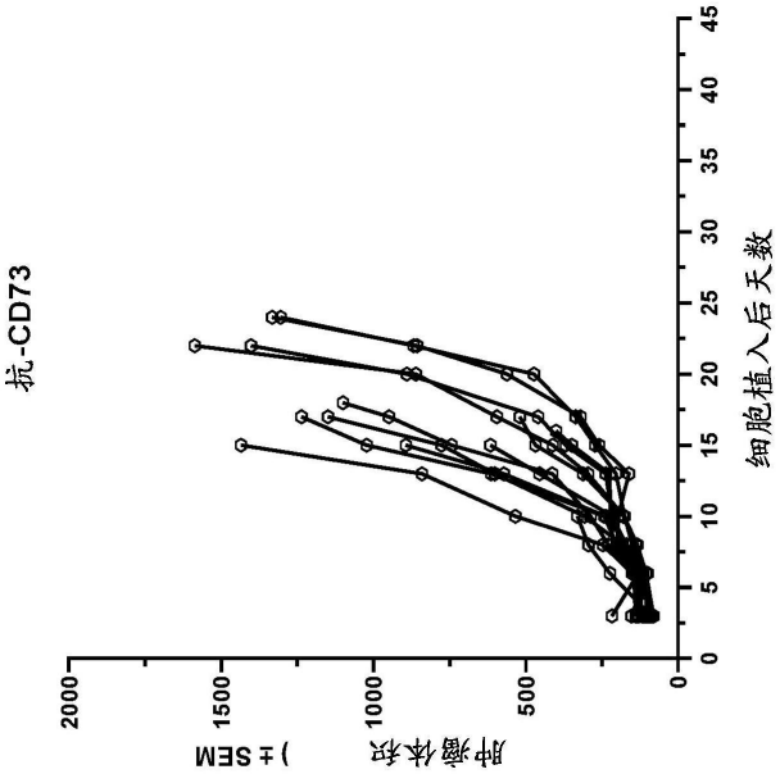

抗-CD73
肿瘤体积) ± SEM
细胞植入后天数
0
500
1000
1500
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图32D

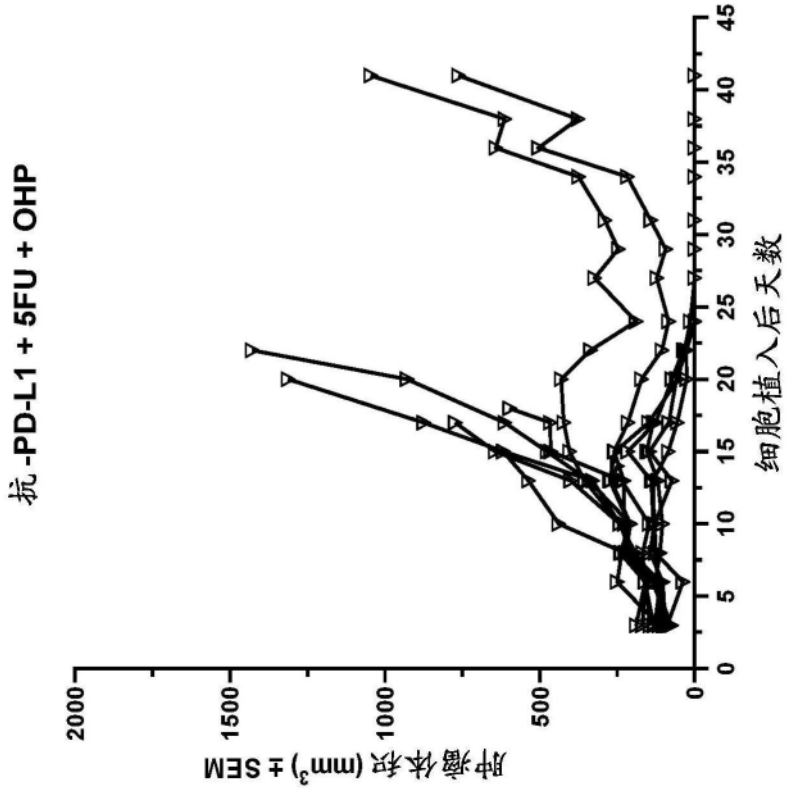

抗-PD-L1 + 5FU + OHP
肿瘤体积 (mm³) ± SEM
细胞植入后天数
0
500
1000
1500
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图32E

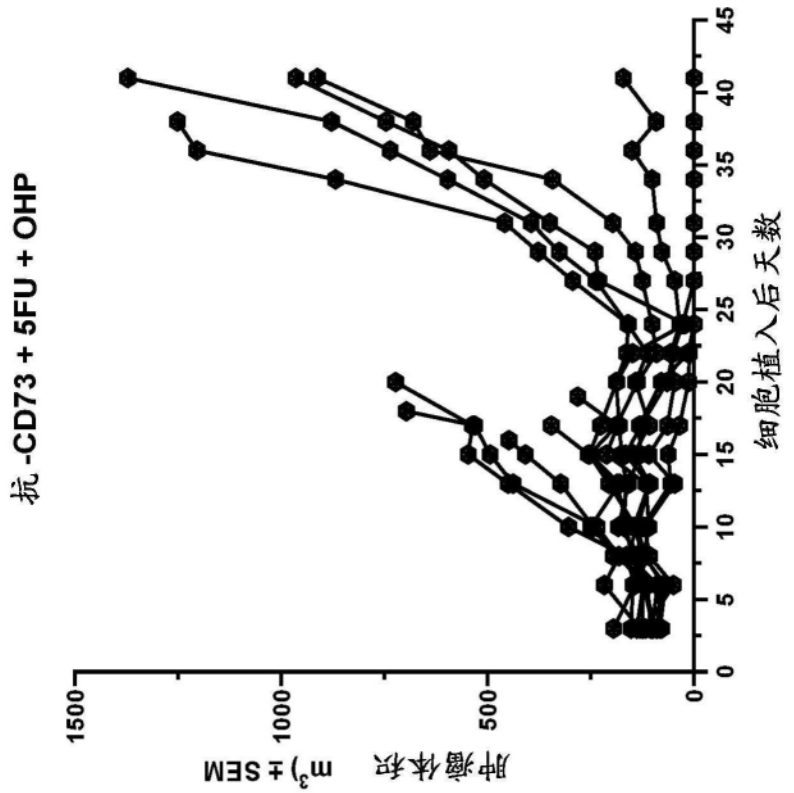

抗-CD73 + 5FU + OHP
肿瘤体积 m³) ± SEM
细胞植入后天数
0
500
1000
1500
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图32F

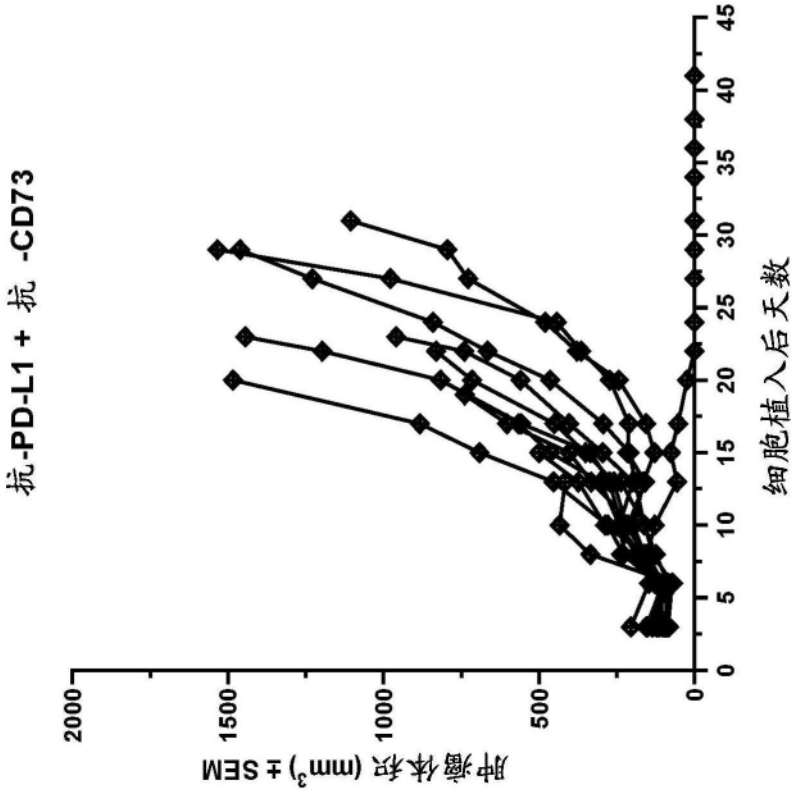

抗-PD-L1 + 抗 -CD73
肿瘤体积 (mm³) ± SEM
细胞植入后天数
0
500
1000
1500
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图32G

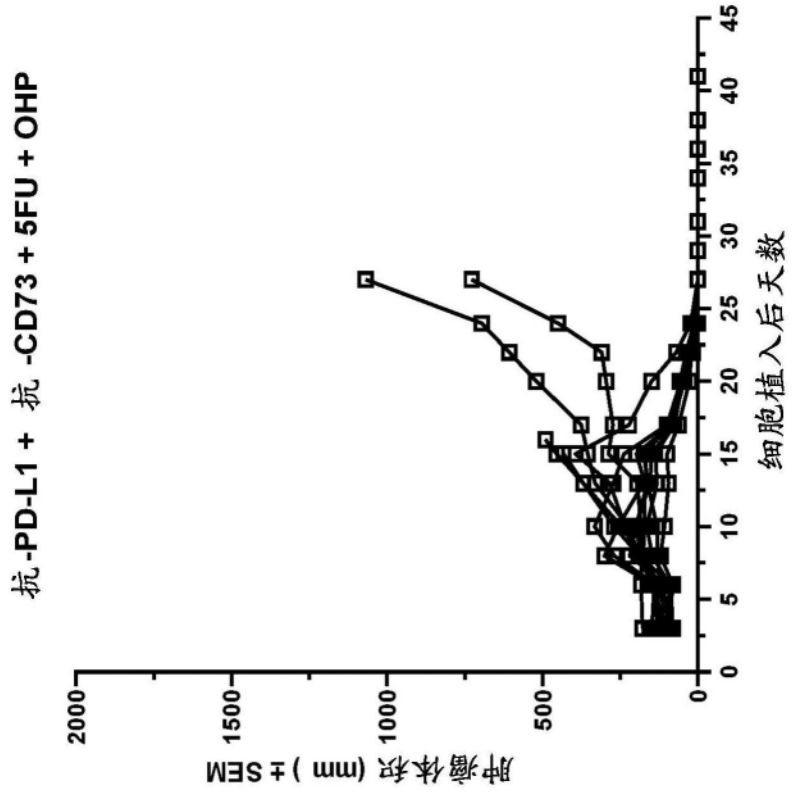

抗-PD-L1 + 抗 -CD73 + 5FU + OHP
肿瘤体积 (mm) ± SEM
细胞植入后天数
0
500
1000
1500
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图32H