(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116209468 A
(43)申请公布日 2023.06.02

(21)申请号 202180063881.X
(22)申请日 2021.09.22
(30)优先权数据
63/082162 2020.09.23 US
63/084900 2020.09.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.03.17
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2021/058662 2021.09.22
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/064399 EN 2022.03.31
(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·库马尔 J·恩格勒特 Z·库珀 P·L·马丁
(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 梅黎
(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)

权利要求书6页 说明书35页
序列表6页 附图12页

(54)发明名称

使用抗CD73和抗PD-L1抗体和化疗的治疗方法

(57)摘要

本披露涉及治疗人患者的癌症(例如转移性胰腺导管腺癌(PDAC))的方法,该方法包括施用抗CD73抗体或其抗原结合片段和化疗。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,施用抗CD73抗体或其抗原结合片段。

CN 116209468 A

1.一种治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法,该方法包括向该受试者施用约750mg至约3000mg抗CD73抗体或其抗原结合片段和化疗,其中从该受试者获得的肿瘤样品表达CD73。

2.一种抑制受试者中PDAC肿瘤生长的方法,该方法包括向该受试者施用约750mg至约3000mg抗CD73抗体或其抗原结合片段和化疗,其中从该受试者获得的肿瘤样品表达CD73。

3.如权利要求1或权利要求2所述的方法,其中该抗CD73抗体或其抗原结合片段包括奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

4.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中以750mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

5.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中以1500mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

6.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中以2250mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

7.如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中以3000mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

8.如权利要求1-7中任一项所述的方法,其中每两周施用该剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,持续四次剂量,且然后每四周施用。

9.如权利要求1-8中任一项所述的方法,其中该化疗包括吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇。

10.如权利要求9所述的方法,其中以1000mg/m^2的剂量施用该吉西他滨,并且以125mg/m^2的剂量施用该白蛋白结合型紫杉醇。

11.如权利要求9或10所述的方法,其中该化疗在为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,且然后每4周重复该周期。

12.如权利要求1-8中任一项所述的方法,其中该化疗包括mFOLFOX。

13.如权利要求12所述的方法,其中该mFOLFOX包括以约85mg/m^2的剂量施用的奥沙利铂、以约400mg/m^2的剂量施用的亚叶酸钙和以约400mg/m^2的推注施用的5-FU,随后以约2400mg/m^2施用第二剂量的5-FU。

14.如权利要求12或13所述的方法,其中该化疗在为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用,且然后每4周重复该周期。

15.如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中每2周以750mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段,持续四次剂量,且然后每4周按该治疗周期施用,并且其中该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇,并且在该为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,且然后每4周重复该周期。

16.如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中每2周以1500mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段,持续四次剂量,且然后每4周按该治疗周期施用,并且其中该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇,并且在该为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用,且然后每4周重复该周期。

17.如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中每2周以2250mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段,持续四次剂量,且然后每4周按该治疗周期施用,并且其中该化疗包

括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，并且在该为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

18.如权利要求1-11中任一项所述的方法，其中每2周以3000mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按该治疗周期施用，并且其中该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，并且在该为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

19.如权利要求1-8和12-14中任一项所述的方法，其中每2周以750mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按该治疗周期施用，并且其中该化疗包括mFOLFOX，并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

20.如权利要求1-11中任一项所述的方法，其中每2周以1500mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按该治疗周期施用，并且其中该化疗包括mFOLFOX，并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

21.如权利要求1-11中任一项所述的方法，其中每2周以2250mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按该治疗周期施用，并且其中该化疗包括mFOLFOX，并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

22.如权利要求1-11中任一项所述的方法，其中每2周以3000mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按该治疗周期施用，并且其中该化疗包括mFOLFOX，并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复施用。

23.如权利要求1-22中任一项所述的方法，其中同时或顺序施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段和化疗。

24.如权利要求1-23中任一项所述的方法，该方法进一步包括向该受试者施用约1500mg抗PD-L1抗体或其抗原结合片段。

25.如权利要求24所述的方法，其中该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包括度伐鲁单抗或其抗原结合片段。

26.如权利要求24或25所述的方法，其中以1500mg的剂量施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段。

27.如权利要求23-26中任一项所述的方法，其中每四周施用该剂量的度伐鲁单抗或其抗原结合片段。

28.如权利要求23-27中任一项所述的方法，其中同时或顺序施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段、度伐鲁单抗或其抗原结合片段以及化疗。

29.如权利要求1-28中任一项所述的方法，其中该施用是肠胃外的。

30.如权利要求29所述的方法，其中该施用是静脉内的。

31.如权利要求29或30所述的方法，其中该施用是通过静脉内输注。

32.如权利要求1-31中任一项所述的方法，其中该受试者是人。

33.如权利要求1-32中任一项所述的方法，其中该人受试者是年龄≥18岁的患有经组织学或细胞学确认的胰腺腺癌的成人。

34.如权利要求1-33中任一项所述的方法，其中该受试者患有先前未治疗的一线转移性PDAC(1L转移性PDAC)。

35.如权利要求1-33中任一项所述的方法，其中该受试者患有先前未治疗的二线转移性PDAC(2L转移性PDAC)。

36.如权利要求1-35中任一项所述的方法，其中通过免疫组织化学(IHC)方法评价从该受试者获得的肿瘤样品的CD73表达。

37.如权利要求36所述的方法，其中该IHC方法是自动化IHC方法。

38.如权利要求1-37中任一项所述的方法，其中从该受试者获得的肿瘤样品表达高水平的CD73。

39.如权利要求1-38中任一项所述的方法，其中该IHC方法包括IHC评分。

40.如权利要求39所述的方法，其中该IHC评分是通过用值0、1、2或3对该肿瘤样品中表达CD73的细胞的染色强度进行评分来定义的。

41.如权利要求39所述的方法，其中该IHC评分是通过用值1、2或3对该肿瘤样品中表达CD73的细胞的染色强度进行评分来定义的。

42.如权利要求36-41中任一项所述的方法，其中计算该肿瘤样品中在每个值下表达CD73的细胞的百分比。

43.如权利要求42所述的方法，其中该肿瘤样品包含染色强度为1、2和3的细胞。

44.如权利要求40-43所述的方法，其中该肿瘤样品包含至少约50％至约90％的染色强度为1、2和3的细胞。

45.如权利要求44所述的方法，其中该肿瘤样品包含至少约50％、约60％、约70％、约80％或约90％的染色强度为1、2和3的细胞。

46.如权利要求40-43中任一项所述的方法，其中该肿瘤样品包含染色强度为2和3的细胞。

47.如权利要求46所述的方法，其中该肿瘤样品包含至少约30％至约70％的染色强度为2和3的细胞。

48.如权利要求47所述的方法，其中该肿瘤样品包含至少约30％、约40％、约50％、约60％或约70％的染色强度为2和3的细胞。

49.如权利要求1-48中任一项所述的方法，其中从该受试者获得的肿瘤样品中至少约70％的细胞具有至少1的染色强度得分。

50.如权利要求1-49中任一项所述的方法，其中从该受试者获得的肿瘤样品中至少约50％的细胞具有至少2的染色强度得分。

51.如权利要求1-50中任一项所述的方法，其中该抗CD73抗体或其抗原结合片段包括包含重链可变结构域和轻链可变结构域的奥来鲁单抗，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。

52.如权利要求51所述的方法，其中该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。

53.如权利要求24-52中任一项所述的方法，其中该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包括包含重链可变结构域和轻链可变结构域的度伐鲁单抗，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。

54.如权利要求53所述的方法，其中该度伐鲁单抗包含含有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。

55.如权利要求1-52中任一项所述的方法，其中该抗CD73抗体或其抗原结合片段每2周施用，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用，并且其中该化疗在该为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

56.如权利要求1-52中任一项所述的方法，其中该抗CD73抗体或其抗原结合片段每2周施用，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用，并且其中该化疗在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

57.如权利要求24-54中任一项所述的方法，其中抗CD73抗体或其抗原结合片段每2周施用，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用，并且其中每四周按该治疗周期施用该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段，并且其中该化疗在该为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

58.如权利要求36-56中任一项所述的方法，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中约30％至约70％的细胞具有至少2的染色强度。

59.如权利要求58所述的方法，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％或约70％的细胞具有至少2的染色强度。

60.一种抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段，(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段，和(iii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的：

并且其中每2周以750mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用；每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段；并且该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，并且在该为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

61.一种抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段，(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段，和(iii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的；

并且其中每2周以1500mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用；每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段；并且该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，并且在该为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

62.一种抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段，(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段，和(iii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的；

并且其中每2周以2250mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续

四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用；每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段；并且该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，并且在该为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

63.一种抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段，(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段，和(iii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的；

并且其中每2周以3000mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用；每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段；并且该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，并且在该为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

64.一种抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段，(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段，和(iii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的；

并且其中每2周以750mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用；每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段；并且该化疗包括mFOLFOX，并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

65.一种抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段，(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段，和(iii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的；

并且其中每2周以1500mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用；每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段；并且该化疗包括mFOLFOX，并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

66.一种抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段，(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段，和(iii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的；

并且其中每2周以2250mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用；每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段；并且该化疗包括mFOLFOX，并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

67.一种抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段，(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段，和(iii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的；

并且其中每2周以3000mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用；每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段；并且该化疗包括mFOLFOX，并且在该为期28天的治疗

周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

68.如权利要求60-67中任一项所述的方法，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约30％至约70％的细胞具有至少2的染色强度。

69.如权利要求60-68中任一项所述的方法，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％或约70％的细胞具有至少2的染色强度。

70.如权利要求60-69中任一项所述的方法，其中该肿瘤为一线转移性胰腺导管腺癌。

71.如权利要求60-69中任一项所述的方法，其中该肿瘤为二线转移性胰腺导管腺癌。

使用抗CD73和抗PD-L1抗体和化疗的治疗方法

[0001] 1.相关申请的交叉引用

[0002] 本国际申请要求于2020年9月23日提交的美国临时申请号63/082,162和2020年9月29日提交的美国临时申请号63/084,900的优先权权益,将其各自通过引用以其全文并入本文。

[0003] 2.对以电子方式提交的序列表的引用

[0004] 与本申请一起提交的ASCII文本文件形式的电子版提交的序列表(名称:CD73_211_PCT_Seqlisting_ST25.txt;大小:7,109字节;创建日期:2021年9月20日)的内容通过引用以其全文并入本文。

3.技术领域

[0005] 本披露涉及使用抗CD73和抗PD-L1抗体及其抗原结合片段治疗癌症(例如转移性胰腺导管腺癌(PDAC))的方法。

4.背景技术

[0006] 胰腺导管腺癌(PDAC)是一种预后极差的恶性肿瘤,如由该疾病所有阶段的1年生存率约为18%以及估计5年生存率低于4%(Hidalgo M.等人,Pancreatology[胰腺病学],15(1):8-18n(2015))所例示的。2020年,估计新增病例数为57,600例,占所有新增癌症病例的3.2%。许多PDAC患者患有转移性疾病,并且大部分患有不适合切除的局部晚期疾病(Gillen S.等人,公共科学图书馆·医学[PLOS Medicine],7(4):e1000267(2010))。

[0007] 免疫检查点抑制剂已显示出显著的抗肿瘤活性,并成为多种肿瘤类型的护理标准。免疫疗法组合化疗已经显示出对多种肿瘤类型的临床反应具有叠加或协同作用的潜力。

[0008] 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。

[0009] 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、前列腺癌和乳腺癌在内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。

[0010] 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。

[0011] 虽然免疫检查点抑制剂已显示出作为癌症治疗剂的巨大前景，但免疫检查点抑制的临床益处有限。因此，需要用以减少肿瘤介导的免疫抑制的改进的方法。

5.发明内容

[0012] 本文提供了治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法，该方法包括向该受试者施用约750mg至约3000mg抗CD73抗体或其抗原结合片段和化疗，其中从该受试者获得的肿瘤样品表达CD73。

[0013] 本文还提供了抑制受试者中PDAC肿瘤生长的方法，该方法包括向该受试者施用约750mg至约3000mg抗CD73抗体或其抗原结合片段和化疗，其中从该受试者获得的肿瘤样品表达CD73。在一些方面，该抗CD73抗体或其抗原结合片段包括奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0014] 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。

[0015] 在一些方面，每两周施用该剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每四周施用。

[0016] 在一些方面，该化疗包括吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇。在一些方面，以1000mg/m^2的剂量施用该吉西他滨，并且以125mg/m^2的剂量施用该白蛋白结合型紫杉醇。在一些方面，该化疗在为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

[0017] 在一些方面，该化疗包括mFOLFOX。在一些方面，该mFOLFOX包括以约85mg/m^2的剂量施用的奥沙利铂、以约400mg/m^2的剂量施用的亚叶酸钙和以约400mg/m^2的推注施用的5-FU，随后以约2400mg/m^2施用第二剂量的5-FU。在一些方面，该化疗在为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

[0018] 在本文提供的方法的一些方面，每2周以750mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按该治疗周期施用，并且其中该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，并且在该为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

[0019] 在一些方面，每2周以1500mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按该治疗周期施用，并且其中该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，并且在该为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

[0020] 在一些方面，每2周以2250mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按该治疗周期施用，并且其中该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和

125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，并且在该为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

[0021] 在一些方面，每2周以3000mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按该治疗周期施用，并且其中该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，并且在该为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

[0022] 在本文提供的方法的一些方面，每2周以750mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按该治疗周期施用，并且其中该化疗包括mFOLFOX，并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

[0023] 在一些方面，每2周以1500mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按该治疗周期施用，并且其中该化疗包括mFOLFOX，并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

[0024] 在一些方面，每2周以2250mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按该治疗周期施用，并且其中该化疗包括mFOLFOX，并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

[0025] 在一些方面，每2周以3000mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按该治疗周期施用，并且其中该化疗包括mFOLFOX，并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复施用。

[0026] 在一些方面，同时或顺序施用奥来鲁单抗或抗原结合片段和化疗。

[0027] 在一些方面，本文披露的方法进一步包括向该受试者施用约1500mg抗PD-L1抗体或其抗原结合片段。在一些方面，该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包括度伐鲁单抗或其抗原结合片段。

[0028] 在一些方面，以1500mg的剂量施用度伐鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面，每四周施用该剂量的度伐鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面，同时或顺序施用化疗。

[0029] 在一些方面，该施用是肠胃外的。在一些方面，该施用是静脉内的。在一些方面，该施用是通过静脉内输注。

[0030] 在一些方面，受试者是人。在一些方面，该人受试者是年龄≥18岁的经组织学或细胞学确认为胰腺腺癌的成人。在一些方面，该受试者患有先前未治疗的一线转移性PDAC(1L转移性PDAC)。在一些方面，该受试者患有先前未治疗的二线转移性PDAC(2L转移性PDAC)。

[0031] 在一些方面，通过免疫组织化学(IHC)方法评价从该受试者获得的肿瘤样品的CD73表达。在一些方面，该IHC方法是自动化IHC方法。

[0032] 在一些方面，从该受试者获得的肿瘤样品表达高水平的CD73。

[0033] 在一些方面，该IHC方法包括IHC评分。在一些方面，该IHC评分是通过用值0、1、2或3对该肿瘤样品中表达CD73的细胞的染色强度进行评分来定义的。在一些方面，该IHC评分是通过用值1、2或3对该肿瘤样品中表达CD73的细胞的染色强度进行评分来定义的。

[0034] 在一些方面，计算该肿瘤样品中在每个值下表达CD73的细胞的百分比。在一些方面，该肿瘤样品包含染色强度为1、2和3的细胞。在一些方面，该肿瘤样品包含至少约50％至约90％的染色强度为1、2和3的细胞。在一些方面，该肿瘤样品包含至少约50％、约60％、约70％、约80％或约90％的染色强度为1、2和3的细胞。

[0035] 在一些方面，该肿瘤样品包含染色强度为2和3的细胞。在一些方面，该肿瘤样品包含至少约30％至约70％的染色强度为2和3的细胞。在一些方面，该肿瘤样品包含至少约30％、约40％、约50％、约60％或约70％的染色强度为2和3的细胞。

[0036] 在本文披露的方法的一些方面，从该受试者获得的肿瘤样品中至少约70％的细胞具有至少1的染色强度得分。

[0037] 在本文披露的方法的一些方面，从该受试者获得的肿瘤样品中至少约50％的细胞具有至少2的染色强度得分。

[0038] 在本文披露的方法的一些方面，该抗CD73抗体或其抗原结合片段包括包含重链可变结构域和轻链可变结构域的奥来鲁单抗，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。

[0039] 在一些方面，其中该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。

[0040] 在本文披露的方法的一些方面，该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包括包含重链可变结构域和轻链可变结构域的度伐鲁单抗，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。

[0041] 在一些方面，该度伐鲁单抗包含含有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。

[0042] 在本文披露的方法的一些方面，该抗CD73抗体或其抗原结合片段每2周施用，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用，并且其中该化疗在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

[0043] 在本文披露的方法的一些方面，该抗CD73抗体或其抗原结合片段每2周施用，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用，并且其中每四周按该治疗周期施用该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段，其中该化疗在该为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

[0044] 本文还提供了抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段，(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段，和(iii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的；并且其中每2周以750mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用；每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段；并且该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，并且在该为期28天的治疗周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

[0045] 在一些方面，本文披露的方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段，(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段，和(iii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的；并且其中每2周以1500mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用；每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单

抗或其抗原结合片段;并且该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇,并且在该为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用,且然后每4周重复该周期。

[0046] 在一些方面,本文披露的方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段,(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段,和(iii)化疗,其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50%至约90%的细胞具有1、2或3的染色强度,如通过IHC测定的;并且其中每2周以2250mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段,持续四次剂量,且然后每4周按治疗周期施用;每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段;并且该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇,并且在该为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用,且然后每4周重复该周期。

[0047] 在一些方面,本文披露的方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段,(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段,和(iii)化疗,其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50%至约90%的细胞具有1、2或3的染色强度,如通过IHC测定的;并且其中每2周以3000mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段,持续四次剂量,且然后每4周按治疗周期施用;每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段;并且该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇,并且在该为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用,且然后每4周重复该周期。

[0048] 在一些方面,本文披露的方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段,(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段,和(iii)化疗,其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50%至约90%的细胞具有1、2或3的染色强度,如通过IHC测定的;并且其中每2周以750mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段,持续四次剂量,且然后每4周按治疗周期施用;每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段;并且该化疗包括mFOLFOX,并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用,且然后每4周重复该周期。

[0049] 在一些方面,本文披露的方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段,(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段,和(iii)化疗,其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50%至约90%的细胞具有1、2或3的染色强度,如通过IHC测定的;并且其中每2周以1500mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段,持续四次剂量,且然后每4周按治疗周期施用;每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段;并且该化疗包括mFOLFOX,并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用,且然后每4周重复该周期。

[0050] 在一些方面,本文披露的方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段,(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段,和(iii)化疗,其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50%至约90%的细胞具有1、2或3的染色强度,如通过IHC测定的;并且其中每2周以2250mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段,持续四次剂量,且然后每4周按治疗周期施用;每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段;并且该化疗包括mFOLFOX,并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用,且然后每4周重复该周期。

[0051] 在一些方面,本文披露的方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段,(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段,和(iii)化疗,其中从该人受试者获得的肿瘤样

品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的；并且其中每2周以3000mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周按治疗周期施用；每四周按该治疗周期以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段；并且该化疗包括mFOLFOX，并且在该为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。

[0052] 在本文披露的方法的一些方面，从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约30％至约70％的细胞具有至少2的染色强度。

[0053] 在一些方面，从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％或约70％的细胞具有至少2的染色强度。

[0054] 在本文披露的方法的一些方面，该肿瘤为一线转移性胰腺导管腺癌。在一些方面，该肿瘤为二线转移性胰腺导管腺癌。

6.附图说明

[0055] 图1显示了1b/2期研究的研究设计，用以评价在有或没有度伐鲁单抗的情况下MEDI9447组合化疗在患有转移性胰腺导管腺癌的受试者中的安全性、药代动力学和临床活性。

[0056] 图2A显示了1b/2期研究的剂量递增部分(部分1)的治疗方案。

[0057] 图2B显示了1b/2期研究的剂量扩展部分(部分2)中队列A(臂A1、A2和A3)的治疗方案。

[0058] 图2C显示了1b/2期研究的剂量扩展部分(部分2)中队列B(臂B1、B2和B3)的治疗方案。

[0059] 图3显示了具有低CD73和高CD73的患者随时间的按CD73水平计的无进展生存期(以月为单位)，以及每个队列和研究臂中的患者数量。臂A1是吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇；臂A2是奥来鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇；臂A3是奥来鲁单抗、度伐鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇。

[0060] 图4显示了随时间的按研究臂计的总生存期(以月为单位)和每个研究臂中的患者数量。臂A1是吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇；臂A2是奥来鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇；臂A3是奥来鲁单抗、度伐鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇。加入奥来鲁单抗+度伐鲁单抗和化疗使CD73高群体得到总生存期益处。

[0061] 图5A显示了具有低CD73和高CD73的患者随时间的按CD73水平计的无进展生存期(以月为单位)，以及每个队列和研究臂中的患者数量。臂A1是吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇；臂A2是奥来鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇；臂A3是奥来鲁单抗、度伐鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇。

[0062] 图5B显示了具有低CD73和高CD73的患者随时间的按CD73水平计的总生存期(以月为单位)，以及每个队列和研究臂中的患者数量。臂A1是吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇；臂A2是奥来鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇；臂A3是奥来鲁单抗、度伐鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇。

[0063] 图6A显示了随时间的按研究臂计的总生存期(以月为单位)和每个研究臂中的患者数量，不论CD73水平如何。臂A1是吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇；臂A2是奥来鲁单抗和

吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇;臂A3是奥来鲁单抗、度伐鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇。

[0064] 图6B显示了CD73高亚组患者中随时间的按研究臂计的总生存期(以月为单位)和每个研究臂中的患者数量。臂A1是吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇;臂A2是奥来鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇;臂A3是奥来鲁单抗、度伐鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇。加入奥来鲁单抗+度伐鲁单抗和化疗使CD73高群体得到总生存期益处。

[0065] 图7A显示了随时间的按研究臂计的无进展生存期(以月为单位)和每个研究臂中的患者数量,不论CD73水平如何。臂A1是吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇;臂A2是奥来鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇;臂A3是奥来鲁单抗、度伐鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇。

[0066] 图7B显示了CD73高亚组患者中随时间的按研究臂计的无进展生存期(以月为单位)和每个研究臂中的患者数量。臂A1是吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇;臂A2是奥来鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇;臂A3是奥来鲁单抗、度伐鲁单抗和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇。加入奥来鲁单抗+度伐鲁单抗和化疗使CD73高群体在6个月时得到无进展生存期益处。

具体实施方式

[0067] 为了可以更容易地理解本披露,首先定义某些术语。如本申请中所用,除非本文另有明确规定,否则以下术语中的每一个应具有下文所述的含义。另外的定义在整个申请中阐述。

[0068] 7.1定义

[0069] “抗体”应包括但不限于糖蛋白免疫球蛋白,其特异性结合抗原并至少包含通过二硫键相互连接的两条重(H)链和两条轻(L)链。每个H链包括重链可变区(本文缩写为VH)和重链恒定区。重链恒定区包含三个恒定结构域,即CH1、CH2和CH3。每个轻链包括轻链可变区(本文缩写为VL)和轻链恒定区。轻链恒定区包括一个恒定结构域,即CL。VH和VL区可以进一步细分为被称为互补决定区(CDR)的高变区,其间插入被称为框架区(FR)的更保守的区域。每个VH和VL包括三个CDR和四个FR,从氨基末端到羧基末端按照以下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子(包括免疫系统的各种细胞(例如,效应细胞)和经典补体系统的第一组分(C1q))的结合。重链可具有或不具有C末端赖氨酸。除非本文另有说明,否则可变区中的氨基酸使用Kabat编号系统编号,恒定区中的氨基酸使用EU系统编号。在一个实施例中,抗体是全长抗体。

[0070] 免疫球蛋白可以衍生自任何通常已知的同种型,包括但不限于IgA、分泌性IgA、IgG和IgM。IgG亚类也是本领域技术人员公知的,包括但不限于人IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体类或亚类(如IgM或IgG1)。举例来说,术语“抗体”包括单克隆抗体和多克隆抗体;嵌合和人源化抗体;人或非人抗体;完全合成的抗体;和单链抗体。非人抗体可以通过重组方法进行人源化,以降低其在人体内的免疫原性。

[0071] 如本文所用,“IgG抗体”具有天然存在的IgG抗体的结构,即,它具有与相同亚类的天然存在的IgG抗体相同数量的重链和轻链以及二硫键。例如,抗CD73 IgG1、IgG2、IgG3或

IgG4抗体由两条重链(HC)和两条轻链(LC)组成,其中这两条重链和轻链分别通过与天然IgG1、IgG2、IgG3和IgG4抗体中出现的相同的数量和位置的二硫键连接(除非抗体已经突变以修饰二硫键)

[0072] “分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,特异性结合CD73的分离的抗体是基本上不含不与CD73特异性结合的抗体)。然而,特异性结合CD73的分离的抗体可以具有与其他抗原(如来自不同物种的CD73分子)的交叉反应性。此外,分离的抗体可以基本上不含其他细胞材料和/或化学品。

[0073] 抗体可以是已经改变的抗体(例如,通过突变、缺失、取代、与非抗体部分缀合)。例如,抗体可以包括改变抗体性质(例如功能性质)的一个或多个变体氨基酸(与天然存在的抗体相比)。例如,本领域已知许多这样的改变,其影响例如半衰期、效应子功能和/或患者对抗体的免疫反应。术语抗体还包括人工多肽构建体,其包含至少一个抗体衍生的抗原结合位点。

[0074] 术语“单克隆抗体”(“mAb”)是指具有单一分子组成的抗体分子的非天然存在的制剂,即初级序列基本上同一并且对特定表位表现出单一结合特异性和亲和力的抗体分子。mAb是分离的抗体的一个实例。mAb可以通过杂交瘤、重组技术、转基因技术或本领域技术人员已知的其他技术产生。

[0075] “人”抗体(HuMAb)是指具有可变区的抗体,在这些可变区中,框架区和CDR区两者均衍生自人种系免疫球蛋白序列。此外,如果该抗体含有恒定区,则该恒定区也衍生自人种系免疫球蛋白序列。本发明的人抗体可以包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如在体外通过随机或位点特异性诱变或在体内通过体细胞诱变引入的突变)。然而,如本文所用,术语“人抗体”不旨在包括以下抗体:在该抗体中衍生自其他哺乳动物物种(例如小鼠)的种系的CDR序列已被移植到人框架序列上。术语“人”抗体和“完全人”抗体是同义使用的。

[0076] “人源化抗体”是指其中非人抗体CDR结构域外的一些、大部分或全部氨基酸被衍生自人免疫球蛋白的对应氨基酸替代的抗体。在人源化形式的抗体的一个实施例中,CDR结构域外的一些、大部分或所有氨基酸已被来自人免疫球蛋白的氨基酸替代,而一个或多个CDR区内的一些、大部分或所有氨基酸未改变。氨基酸的少量添加、缺失、插入、取代或修饰是被允许的,只要它们不消除抗体结合特定抗原的能力即可。“人源化”抗体保留了与原始抗体相似的抗原特异性。

[0077] “嵌合抗体”是指其中可变区衍生自一个物种并且恒定区衍生自另一物种的抗体,如其中可变区衍生自小鼠抗体并且恒定区衍生自人抗体的抗体。

[0078] “抗抗原”抗体是指与抗原特异性结合的抗体。例如,抗CD73抗体与CD73特异性结合。

[0079] 抗体的“抗原结合部分”(也称为“抗原结合片段”)是指抗体的一个或多个片段,其保留与整个抗体结合的抗原特异性结合的能力。已经示出抗体的抗原结合功能可以由全长抗体的片段或部分来执行。术语抗体(例如本文所述的抗CD73抗体)的“抗原结合部分”或“抗原结合片段”内涵盖的结合片段的实例包括:

[0080] (1)Fab片段(来自木瓜蛋白酶切割的片段)或由VL、VH、LC和CH1结构域组成的类似单价片段;

[0081] (2)F(ab′)2片段(来自胃蛋白酶切割的片段)或包含通过铰链区的二硫键连接的两个Fab片段的类似二价片段;

[0082] (3)由VH和CH1结构域组成的Fd片段;

[0083] (4)Fv片段,该Fv片段由抗体的单臂的VL和VH结构域组成;

[0084] (5)由VH结构域组成的单结构域抗体(dAb)片段(Ward等人,(1989)Nature[自然]341:544-46);

[0085] (6)由通过铰链连接的两个VH结构域组成的双特异性单结构域抗体(双亲和重靶向抗体(DART));

[0086] (7)双可变结构域免疫球蛋白;

[0087] (8)分离的互补决定区(CDR);以及

[0088] (9)两个或更多个分离的CDR的组合,其可任选地通过合成接头连接。此外,虽然Fv片段的两个结构域VL和VH由分离的基因编码,可以使用重组方法通过使它们能够被制造为单一蛋白质链的合成接头而将它们结合,该单一蛋白质链中的VL和VH区配对以形成单价分子(称为单链Fv(scFv));参见例如,Bird等人(1988)Science[科学]242:423-426;以及Huston等人(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院报]85:5879-5883)。此类单链抗体还旨在涵盖在术语抗体的"抗原结合部分"或"抗原结合片段"内。这些抗体片段是使用本领域的技术人员已知的常规技术获得的,并且以与完整抗体相同的方式针对效用来筛选这些片段。可以通过重组DNA技术或通过完整免疫球蛋白的酶裂解或化学裂解来产生抗原结合部分。在一些实施例中,抗体是抗原结合片段。

[0089] 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。

[0090] 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。

[0091] 如本文所用,术语"度伐鲁单抗"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。度伐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。

[0092] 在特定的实施例中,度伐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,度伐鲁单抗包含含有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,度伐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。

[0093] 如本文所用，“患者”包括患有癌症(例如肝细胞癌)的任何患者。术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用。

[0094] “施用”是指使用本领域技术人员已知的任何不同方法和递送系统将包含治疗剂的组合物物理引入受试者。用于本文披露的配制品的施用途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊髓或其他肠胃外施用途径，例如通过注射或输注。如本文所用，短语“肠胃外施用”意指除了肠道和局部施用以外的施用模式，通常通过注射施用，并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外以及胸骨内注射和输注，以及在体电穿孔。在一些实施例中，配制品通过非肠胃外途径施用，在一些实施例中，口服施用。其他非肠胃外途径包括局部、表皮或粘膜施用途径，例如鼻内、阴道、直肠、舌下或局部。施用也可以例如进行一次、多次和/或持续一个或多个延长的时期。

[0095] 对受试者的“治疗”或“疗法”是指对受试者进行的任何类型的干预或处理，或向受试者施用活性剂，目的是逆转、缓解、改善、抑制、减缓症状、并发症或病症或者与疾病相关的生化指标的进展、发展、严重程度或复发。实体瘤反应评价标准(RECIST)是对治疗功效的度量，并且是定义肿瘤在治疗期间何时反应、稳定化或进展的既定规则。RECIST 1.1是可用于成人和儿童癌症临床试验中的用以客观评估肿瘤大小变化的实体瘤测量和定义的当前指南。东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态是用于定义试验中要研究的患者群体的编号量表，使得它可以在登入患者的医师中间统一复制。在儿科患者中，Lansky体能量表是一种描述儿童中的功能状态的方法。它是在患有癌症的儿童中推导和内部验证的，以评估对疗法的反应和总体状态。

[0096] 如本文所用，“有效治疗”是指产生有益效果的治疗，例如，改善疾病或障碍的至少一种症状。有益效果可以呈相对于基线的改进形式，即，相对于在根据该方法开始疗法之前所得测量或观察的改进。有益效果还可以呈以下形式：遏制、减缓、延缓、或稳定化实体瘤标志物的不良进展。有效治疗可以是指缓解实体瘤的至少一种症状。这类有效治疗可以例如减少患者疼痛，减少病变的大小和/或数量，可以减少或预防肿瘤的转移，和/或可以减缓肿瘤生长。

[0097] 术语“有效量”是指提供所希望的生物学结果、治疗结果和/或预防结果的药剂的量。该结果可以是降低、改善、缓和、减轻、延迟和/或缓解疾病的体征、症状、或原因中的一个或多个，或者生物系统的任何其他希望的改变。关于实体瘤，有效量包括足以引起肿瘤缩小和/或降低肿瘤生长速率(诸如抑制肿瘤生长)或者预防或延迟其他不想要的细胞增殖的量。在一些实施例中，有效量是足以预防或延迟肿瘤复发的量。可以以一次或多次施用，施用有效剂量。有效量的药物或组合物可以：(i)减少癌细胞数量；(ii)减小肿瘤大小；(iii)在某种程度上抑制、延缓、减缓并可能阻止癌细胞向外周器官中的浸润；(iv)抑制(即在某种程度上减缓并可能阻止肿瘤转移；(v)抑制肿瘤生长；(vi)预防或延迟肿瘤发生和/或复发；和/或(vii)在某种程度上减轻与癌症相关的症状中的一种或多种。

[0098] 如本文所用，术语“组合”或“组合施用”意指本文所述的抗体或其抗原结合片段可以与一种或多种另外的治疗剂一起施用。在一些方面，抗体或其抗原结合片段可以与一种

或多种另外的治疗剂同时或依序施用。在一些方面，本文所述的抗体或其抗原结合片段可以与一种或多种另外的治疗剂在相同或不同的组合物中施用。

[0099] 如本文所指，术语“基于体重的剂量”意指基于患者的体重计算向患者施用的剂量。

[0100] 术语“无进展生存期”可缩写为PFS，如本文所用，是指在实体瘤(即肝细胞癌)治疗期间和之后患者伴随疾病生存但疾病不恶化的时间长度。

[0101] 如本文所用，“给药间隔”意指在向受试者施用本文所披露的配制品的多个剂量之间经过的时间量。因此，给药间隔可以指示为范围。

[0102] 如本文所用，术语“给药频率”是指在给定时间内施用本文所披露的配制品剂量的频率。给药频率可以指示为每给定时间的剂量数，例如一周一次或两周一次等。

[0103] 如本文所用，术语“约一周一次”、“约每周一次”、“约每两周一次”或任何其他类似的给药间隔术语意指近似的数量，并且“约一周一次”或“约每周一次”可以包括每七天±两天，即每五天至每九天。因此，“一周一次”的给药频率可以是每五天、每六天、每七天、每八天或每九天。“约每四周一次”可以包括每28天±3天，即每25天至每31天。例如，类似的近似适用于约每三周一次、约每四周一次、约每五周一次、约每六周一次和约每十二周一次。在一些实施例中，约每四周一次的施用间隔意指第一剂量可以在第一周的任何一天施用，且然后下一剂量可以在第四周的任何一天施用。在其他实施例中，约每四周一次的给药间隔意指分别地第一剂量在第一周的特定日期(例如，星期一)施用，且然后下一剂量在第四周的同一天(即，星期一)施用。

[0104] “癌症”是指以体内异常细胞不受控制的生长为特征的一大类各种疾病。不受调节的细胞分裂和生长导致恶性肿瘤的形成，这些恶性肿瘤侵入邻近组织并还通过淋巴系统或血流转移到身体的远处部分。“癌症”或“癌症组织”可以包括肿瘤。

[0105] 如本文所用，术语“肿瘤”是指由过度的细胞生长或增殖(良性(非癌性)或恶性(癌性))导致的任何组织肿块，包括癌前病变。

[0106] “免疫反应”是指免疫系统的细胞(例如，T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、树突状细胞或嗜中性粒细胞)和由这些细胞中的任一种或肝脏产生的可溶性大分子(包括抗体、细胞因子和补体)的作用，该作用导致选择性靶向、结合、损伤、破坏和/或清除脊椎动物体内侵入的病原体、感染病原体的细胞或组织、癌或其他异常细胞或者正常人细胞或组织(在自身免疫或病理性炎症的情况下)。

[0107] “肿瘤浸润性炎性细胞”或“肿瘤相关炎性细胞”是典型地参与受试者炎症反应并浸润肿瘤组织的任何类型的细胞。这类细胞包括肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)、巨噬细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、组织细胞和树突状细胞。

[0108] 使用可选方案(例如，“或”)应理解为意指可选方案中的一者、两者或其任何组合。如本文所用，不定冠词“一个/种(a/an)”应理解为是指代任何所描述或列举的组分中的“一个/种或多个/种”。

[0109] 术语“和/或”在本文使用时应当被看作在有或没有另一者的情况下，两个指定的特征或组分中的每一者的特定披露。因此，如在本文中在诸如“A和/或B”的短语中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)、以及“B”(单独)。同样，如在短语诸如“A、B和/或C”中所用的术语“和/或”旨在涵盖以下每个方面：A、B、和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；

A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0110] 应当理解,无论在什么情况下在此用语言“包含”描述方面时,还提供了关于“由.....组成”和/或“基本上由.....组成”描述的其他类似方面。

[0111] 术语“约”或“基本上包括”是指在如由本领域普通技术人员所确定的特定值或组成的可接受误差范围内的值或组成,这将部分取决于如何测量或确定该值或组成,即,测量系统的局限性。例如,根据本领域的实践,“约”或“基本上包括”可以意指在1个或大于1个标准偏差内。可替代地,“约”或“基本上包括”可以意指高达10%或20%(即±10%或±20%)的范围。例如,约3mg可以包括2.7mg至3.3mg(10%)之间或2.4mg至3.6mg(20%)之间的任何数量。此外,特别是关于生物系统或过程,这些术语可以意指高达一个数量级或高达5倍的值。当在本申请和权利要求中提供特定值或组成时,除非另有说明,否则应当假定“约”或“基本上包括”的含义在该特定值或组成的可接受的误差范围内。

[0112] 如本文所述,除非另有指示,否则任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应理解为包括所述范围内的任何整数的值,并且在适当时包括其分数(如整数的十分之一和百分之一)。

[0113] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有如本披露所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。例如,Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology[简明生物医学和分子生物学词典],Juo,Pei-Show,第2版,2002,CRC出版社(CRC Press);Dictionary of Cell and Molecular Biology[细胞和分子生物学词典],第5版,2013,学术出版社(Academic Press);以及Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology[生物化学和分子生物学牛津词典],2006,牛津大学出版社(Oxford University Press)为技术人员提供了在本披露中使用的许多术语的通用词典注释。

[0114] 单位、前缀和符号是以它们的国际单位系统(Système International de Unites)(SI)接受的形式表示。数值范围包括限定该范围的数字。本文提供的标题不是本披露的不同方面的限制,可以通过作为一个整体参考本说明书来获得这些方面。因此,通过以其全文参考说明书,更充分地定义了紧接着在下文中定义的术语。

[0115] 本发明的各个方面在以下小节中进一步详细描述。

[0116] 7.2本发明的方法

[0117] 在一些方面,本披露涉及一种用于治疗有需要的受试者的转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法。包含抗CD73抗体或其抗原结合片段的疗法产生对受折磨的受试者而言更好的治疗结局(例如,客观反应率和疾病控制率)。

[0118] 在一个方面,本披露包括一种选择人患者中的PDAC肿瘤进行免疫疗法的方法,该方法包括确定肿瘤样品中CD73表达的水平。在一些方面,从受试者获得的肿瘤样品表达CD73。

[0119] 在一些方面,本披露提供了一种治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法,该方法包括向受试者施用约750mg至约3000mg抗CD73抗体或其抗原结合片段和化疗。在一个方面,本发明包括一种抑制受试者中PDAC肿瘤生长的方法,该方法包括向受试者施用约750mg至约3000mg抗CD73抗体或其抗原结合片段和化疗。在一些方面,抗CD73抗体或其抗原结合片段是奥来鲁单抗,即MEDI9447。奥来鲁单抗是选择性结合并抑制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。

[0120] 在一些方面,治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法包括向受试者施用约750mg至约3000mg抗CD73抗体或其抗原结合片段(例如奥来鲁单抗)。在一些方面,该方法包括施用约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg、约2000mg、约2050mg、约2200mg、约2250mg、约2500mg、约2750mg或约3500mg。

[0121] 在一些方面,治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法包括以约750mg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法包括以约1500mg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法包括以约2250mg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法包括以约3000mg的剂量施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0122] 在一些方面,治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法包括每个治疗周期一次向受试者施用一定剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,治疗周期是一周、两周、三周、四周、五周或六周。在一些方面,治疗周期是两周。在一些方面,治疗周期是四周。在一些方面,治疗周期是28天。在一些方面,每两周施用本文所述的抗体或其抗原结合片段(例如奥来鲁单抗或其抗原结合片段)的剂量,持续4次剂量,然后每四周施用。在一些方面,该化疗在为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用,且然后每4周重复该周期。

[0123] 在一些方面,每14至28天向受试者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,每14天向受试者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,每21天向受试者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面,每28天向受试者施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段。

[0124] 在一些方面,治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法包括施用一定剂量的奥来鲁单抗或其抗原结合片段组合一种或多种化疗剂。

[0125] 在一些方面,化疗剂包括吉西他滨。在一些方面,化疗剂包括白蛋白结合型紫杉醇。在一些方面,化疗包括吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇的组合。

[0126] 在一些方面,以约1000mg/m^2的剂量施用吉西他滨。在一些方面,以约125mg/m^2的剂量施用白蛋白结合型紫杉醇。在一些方面,以1000mg/m^2的剂量施用吉西他滨。在一些方面,以125mg/m^2的剂量施用白蛋白结合型紫杉醇。

[0127] 在一些方面,化疗剂包括改良的FOLFOX方案(本文称为:mFOLFOX),其包含奥沙利铂、亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶(5-FU)。在一些方面,mFOLFOX包括以约85mg/m^2的剂量施用的奥沙利铂、以约400mg/m^2的剂量施用的亚叶酸钙和以约400mg/m^2的剂量施用的5-FU,随后以约2400mg/m^2施用第二剂量的5-FU。在一些方面,mFOLFOX如下施用:以约85mg/m^2的剂量静脉内施用奥沙利铂,以约400mg/m^2的剂量静脉内施用亚叶酸钙,以约400mg/m^2的剂量静脉内施用5-FU,随后以约2400mg/m^2的剂量连续静脉内输注5-FU(在46至48小时内施用)。该mFOLFOX方案在为期28天的治疗周期的第1天和第15天施用,且每4周重复。在一些方面,接受

mFOLFOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0128] 在一些方面，化疗剂包含FOLFOX-4。在一些方面，FOLFOX-4包括以下方案：第1天：奥沙利铂85mg/m^2和亚叶酸钙200mg/m^2，随后是5-FU 400mg/m^2 IV推注，随后是5-FU 600mg/m^2 IV输注。第2天：亚叶酸钙200mg/m^2，随后是5-FU 400mg/m^2 IV推注，随后是5-FU 600mg/m^2 IV输注。

[0129] 在一些方面，化疗剂包含FOLFOX-6。在一些方面，FOLFOX-6包括以下方案：第1-2天：奥沙利铂100mg/m^2，同时亚叶酸钙400mg/m^2(或左亚叶酸钙200mg/m^2)，随后是氟尿嘧啶5-FU 400mg/m^2IV推注，随后是氟尿嘧啶5-FU输注(前两个周期为2400mg/m^2，在前两个周期中没有毒性＞1级的情况下增加至3000mg/m^2)。第3-14天：休息日。该方案进一步包括用5-HT3-受体拮抗剂进行止吐预防。

[0130] 在一些方面，化疗剂包括改良的FOLFOX-6(mFOLFOX-6)。在一些方面，改良的FOLFOX-6包括以下方案：第1天：每两周静脉内输注85mg/m^2奥沙利铂、400mg/$m^2$5-氟尿嘧啶和200mg/m^2亚叶酸钙，随后通过连续输注施用2400mg/$m^2$5-氟尿嘧啶。

[0131] 在一些方面，化疗剂包含FOLFOX-7。在一些方面，FOLFOX-7包括以下方案：在第1天，1-亚叶酸钙200mg/m^2或dl-亚叶酸钙400mg/m^2，随后输注2，400mg/m^2的氟尿嘧啶(每2周)，2小时输注奥沙利铂130mg/m^2。

[0132] 在一些方面，化疗剂包括FOLFIRINOX方案。FOLFIRINOX包含奥沙利铂、亚叶酸钙、伊立替康和5-FU。FOLFIRINOX包括在第1天，奥沙利铂(85mg/m^2，在2小时内施用)，随后是亚叶酸钙(400mg/m^2，在2小时内施用)，30分钟后加入伊立替康(180mg/m^2，在90分钟内施用)，随后通过静脉内推注施用5-FU(400mg/m^2)。然后，从第1天开始在46小时内施用连续静脉内输注5-FU(2400mg/m2)。在一些方面，mFOLFIRINOX方案在为期2周的治疗周期的第1天施用，且每2周重复。在一些方面，接受FOLFIRINOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0133] 在一些方面，同时施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段和化疗。在一些方面，顺序施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段和化疗。

[0134] 在一方面，治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法包括施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段和化疗，其中每2周以750mg至3000mg施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周施用；并且该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，其中该化疗在为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周施用。在一些方面，可以同时或顺序施用奥来鲁单抗或抗原结合片段和化疗。

[0135] 在一些方面，本披露提供了一种治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法，该方法包括向受试者施用约750mg至约3000mg抗CD73抗体或其抗原结合片段(例如奥来鲁单抗)以及化疗，进一步包括向受试者施用约1500mg抗PD-L1抗体或其抗原结合片段。在一些方面，该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包括度伐鲁单抗或其抗原结合片段。

[0136] 在一些方面，以约1500mg的剂量施用度伐鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面，以1500mg的剂量施用度伐鲁单抗或其抗原结合片段。在一些方面，每四周施用该剂量的度伐鲁单抗或其抗原结合片段。

[0137] 在一些方面，本文披露的治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法包括向

受试者施用约750mg至约3000mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段和化疗，其中每2周以1500mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周施用，并且其中每四周以1500mg的剂量施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段，并且其中该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，其中该化疗在为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周施用。在一些方面，可以同时或顺序施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段、度伐鲁单抗或其抗原结合片段以及化疗。

[0138] 在一些方面，本文披露的治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法包括向受试者施用约750mg至约3000mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段和化疗，其中每2周以1500mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周施用，并且其中每四周以1500mg的剂量施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段，并且其中该化疗包括mFOLFOX，其中该化疗在为期28天的周期的第1天和第15天施用，且然后每4周施用。在一些方面，可以同时或顺序施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段、度伐鲁单抗或其抗原结合片段以及化疗。在一些方面，接受mFOLFOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0139] 在一些方面，本文披露的治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法包括向受试者施用约750mg至约3000mg的奥来鲁单抗或其抗原结合片段和化疗，其中每2周以1500mg的剂量施用该奥来鲁单抗或其抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周施用，并且其中每四周以1500mg的剂量施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段，并且其中该化疗包括FOLFIRINOX，其中该化疗在为期14天的周期的第1天施用，且然后每2周重复施用。在一些方面，可以同时或顺序施用奥来鲁单抗或其抗原结合片段、度伐鲁单抗或其抗原结合片段以及化疗。在一些方面，接受FOLFIRINOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0140] 在一些方面，本文披露的治疗转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法涉及本文描述的抗体或其抗原片段的肠胃外施用。在一些方面，该施用是静脉内的。在一些方面，该施用是通过静脉内输注。

[0141] 7.3免疫组织化学(IHC)检测方法

[0142] 在一些方面，本文披露的治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法包括使用免疫组织化学(IHC)检测方法检测CD73的表达。在一些方面，IHC检测方法是自动化IHC方法。在本文描述的IHC检测方法的一些方面，染色强度被定义为0、1+、2+和3+强度，其中0指示缺乏染色，3指示强染色。在本文别处进一步描述了IHC方法。

[0143] 在本文披露的治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法的一些方面，在施用前，在来自受试者的肿瘤样品中的至少约70％的细胞中检测到CD73。

[0144] 在本文披露的治疗受试者中转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的方法的一些方面，该方法进一步包括在施用抗CD73抗体或其抗原结合片段(例如奥来鲁单抗或其抗原结合片段)之前，检测来自受试者的肿瘤样品中至少约70％的细胞中的CD73。

[0145] 在一些方面，肿瘤样品中的CD73表达可以通过免疫组织化学来评价。

[0146] 在一方面，评价细胞表面CD73染色强度，并基于该染色强度评分为0、1、2或3。

[0147] 在另一方面，通过计算肿瘤样品内评分为1、2或3的细胞相对于肿瘤样品中的细胞的百分比来评价细胞表面CD73染色。在一些方面，该百分比被报告为P-得分。P-得分是显示

1、2或3+强度下染色的肿瘤细胞的百分比的总和。P-得分＝(1下的％)+(2下的％)+(3下的％)。

[0148] 在另一方面，通过评估肿瘤样品中评分为2或3的细胞的细胞百分比来评价细胞表面CD73染色。2+3+P-得分是2或3+强度下染色的肿瘤细胞的百分比的总和。2+3+P得分＝(2下的％)+(3下的％)。

[0149] 在一些方面，从受试者获得的用于本文披露的任何方法中的肿瘤样品具有至少约50％至约90％范围内的P-得分。在一些方面，该肿瘤样品具有至少约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％或约90％的P-得分。在一些方面，该肿瘤样品具有至少约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％或约90％的P-得分。

[0150] 在一些方面，从人类患者获得的用于本文披露的任何方法中的肿瘤样品具有至少约30％至约70％范围内的2+3+P-得分。在一些方面，该肿瘤样品具有至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％或约70％的2+3+P-得分。在一些方面，该肿瘤样品具有至少约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％或约70％的2+3+P-得分。

[0151] 来自被认为具有高CD73表达的患者的肿瘤样品具有至少约50％至约90％范围内的P-得分。来自被认为具有高CD73表达的患者的肿瘤样品具有至少约30％至约70％范围内的2+3+P-得分。

[0152] 7.4抗CD73抗体及其抗原结合片段

[0153] 本文提供了治疗受试者(例如，人受试者)中癌症的方法，该方法包括向受试者施用特异性结合CD73(例如，人CD73)的抗体(例如，单克隆抗体，如嵌合的、人源化的或人抗体)及其抗原结合片段。在一些方面，可用于本文提供的方法中的CD73(例如人CD73)抗体及其抗原结合片段包括MEDI9447，本文称为奥来鲁单抗，其是选择性结合CD73并抑制其外核苷酸酶活性的人免疫球蛋白G1λ(IgG1λ)mAb。MEDI9447的Fc结构域携带三重突变，L234F/L235E/P331S(根据欧盟编号惯例)，旨在降低Fc介导的免疫效应子功能。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。

[0154] MEDI9447(即奥来鲁单抗)披露于美国专利号9,938,356(通过引用以其全文并入本文)中。

[0155] 在本文披露的方法的一些方面，该方法进一步包括向受试者(即，人受试者)施用抗PD-L1抗体或其抗原结合片段。在一些方面，可用于本文提供的方法中的PD-L1(例如人PD-L1)抗体及其抗原结合片段包括度伐鲁单抗或其抗原结合片段。度伐鲁单抗是选择性结合PD-L1并且阻断PD-L1与PD-1和CD80受体的结合的抗体。度伐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。

[0156] 度伐鲁单抗披露于美国专利号9,493,565(通过引用以其全文并入本文)中。

[0157] 在本披露的一些方面，用于在本文所述的方法中使用的抗体或其抗原结合片段特异性结合人CD73(例如奥来鲁单抗)或PD-L1(例如度伐鲁单抗)并且包含如提供于表1中的奥来鲁单抗和度伐鲁单抗抗体的六个CDR。

[0158] 表1.奥来鲁单抗和度伐鲁单抗的CDR氨基酸序列

[0159]

抗体	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)
奥来鲁单抗 VH CDR1-3	SYAYS (SEQ ID NO: 3)	AISGSGGRTYYADSVKG (SEQ ID NO:4)	LGYGRVDE (SEQ ID NO: 5)
奥来鲁单抗 VL CDR1-3	SGSLSNIGRNPVN (SEQ ID NO: 6)	LDNLRLS (SEQ ID NO: 7)	ATWDDSHPGWT (SEQ ID NO: 8)
度伐鲁单抗 VH CDR1-3	GFTFSRYWMS (SEQ ID NO: 11)	NIKQDGSEKYYVDSVKG (SEQ ID NO:12)	EGGWFGELAFDY (SEQ ID NO: 13)
度伐鲁单抗 VL CDR1-3	RASQRVSSSYLA (SEQ ID NO: 14)	DASSRAT (SEQ ID NO: 15)	QQYGSLPWT (SEQ ID NO: 16)

[0160] 在本披露的一些方面，用于在本文所述的方法中使用的抗体或其抗原结合片段特异性结合人CD73(例如奥来鲁单抗)或PD-L1(例如度伐鲁单抗)，并包含奥来鲁单抗和度伐鲁单抗抗体的可变重链(VH)和可变轻链(VL)序列，如表2所示。

[0161] 表2:奥来鲁单抗和度伐鲁单抗的可变轻链(VL)和可变重链(VH)氨基酸序列

[0162]

抗体	序列	描述
奥来鲁单抗	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSLSNIGRNPVN WYQQLPGTAPKLLIYLDNLRLSGVPDRFSGSKS	VL

[0163]

	GTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSHPGWTF GGGTKLTVL (SEQ ID NO: 1)	
奥来鲁单抗	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA YSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGRTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR LGYGRVDEWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 2)	VH
度伐鲁单抗	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 9)	VL
度伐鲁单抗	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYW MSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 10)	VH

[0164] 在本披露的一些方面，该抗CD73抗体或其抗原结合片段包括奥来鲁单抗，其中该奥来鲁单抗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。

[0165] 在本披露的一些方面，抗CD73抗体或其抗原结合片段包括奥来鲁单抗，其中该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。

[0166] 在本披露的一些方面，抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包括度伐鲁单抗，其中该度伐鲁单抗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。

[0167] 在本披露的一些方面，抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包括度伐鲁单抗，其中该度伐鲁单抗包含含有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。

[0168] 在一些方面，本文提供了治疗受试者中转移性PDAC的方法，该方法包括向受试者施用：(1)约750mg至约3000mg的抗CD73抗体或其抗原结合片段，其中该抗CD73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；和(2)化疗，其中该化疗是以1000mg/m2的剂量施用的吉西他滨和以125mg/m^2的剂量施用的白蛋白结合型紫杉醇，其中从受试者获得的肿瘤样品包含约50％至约90％具有1、2或3的IHC染色强度得分的细胞。

[0169] 在一些方面，本文提供了治疗受试者中转移性PDAC的方法，该方法包括向受试者施用：(11约750mg至约3000mg的抗CD73抗体或其抗原结合片段，其中该抗CD73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；和(2)化疗，其中该化疗是以1000mg/m^2的剂量施用的吉西他滨和以125mg/m^2的剂量施用的白蛋白结合型紫杉醇，其中从受试者获得的肿瘤样品包含至少约30％至约70％具有至少2的IHC染色强度得分的细胞。

[0170] 在本文提供的方法的一些方面，该抗CD73抗体或其抗原结合片段每2周施用，持续四次剂量，且然后每4周施用，并且其中该化疗在为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复施用。在一些方面，同时或顺序施用抗CD73抗体或其抗原结合片段以及化疗。

[0171] 在一些方面，本文提供了治疗受试者中转移性PDAC的方法，该方法包括向受试者施用：(11约750mg至约3000mg的抗CD73抗体或其抗原结合片段，其中该抗CD73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；(2)约1500mg的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段，其中该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含含有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；和(3)化疗，其中该化疗是以1000mg/m^2的剂量施用的吉西他滨和以125mg/m^2的剂量施用的白蛋白结合型紫杉醇，其中从受试者获得的肿瘤样品包含至少约50％至约90％具有1、2或3的IHC染色强度得分的细胞。

[0172] 在一些方面，本文提供了治疗受试者中转移性PDAC的方法，该方法包括向受试者施用：(1)约750mg至约3000mg的抗CD73抗体或其抗原结合片段，其中该抗CD73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；(2)约1500mg的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段，其中该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含含有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；和(3)化疗，其中该化疗是以1000mg/m^2的剂量施用的吉西他滨和以125mg/m^2的剂量施用的白蛋白结合型紫杉醇，其中从受试者获

得的肿瘤样品包含至少约30％至约70％具有至少2的IHC染色强度得分的细胞。

[0173] 在一些方面，该抗CD73抗体或其抗原结合片段每2周施用，持续四次剂量，且然后每4周施用，该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段每四周施用，并且该化疗在为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复施用。在一些方面，同时或顺序施用抗CD73抗体或其抗原结合片段、抗PD-L1抗体或其抗原结合片段以及化疗。

[0174] 在一些方面，本文提供了治疗受试者中转移性PDAC的方法，该方法包括向受试者施用：(11约750mg至约3000mg的抗CD73抗体或其抗原结合片段，其中该抗CD73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；和(2)化疗，其中该化疗是mFOLFOX，其中从受试者获得的肿瘤样品包含至少约50％至约90％具有1、2或3的IHC染色强度得分的细胞。在一些方面，接受mFOLFOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0175] 在一些方面，本文提供了治疗受试者中转移性PDAC的方法，该方法包括向受试者施用：(1)约750mg至约3000mg的抗CD73抗体或其抗原结合片段，其中该抗CD73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；和(2)化疗，其中该化疗是mFOLFOX，其中从受试者获得的肿瘤样品包含至少约30％至约70％具有至少2的IHC染色强度得分的细胞。在一些方面，接受mFOLFOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0176] 在本文提供的方法的一些方面，该抗CD73抗体或其抗原结合片段每2周施用，持续四次剂量，且然后每4周施用，并且其中该化疗在为期28天的周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复施用。在一些方面，同时或顺序施用抗CD73抗体或其抗原结合片段以及化疗。

[0177] 在一些方面，本文提供了治疗受试者中转移性PDAC的方法，该方法包括向受试者施用：(1)约750mg至约3000mg的抗CD73抗体或其抗原结合片段，其中该抗CD73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；(2)约1500mg的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段，其中该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含含有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；和(3)化疗，其中该化疗是mFOLFOX，其中从受试者获得的肿瘤样品包含至少约50％至约90％具有1、2或3的IHC染色强度得分的细胞。在一些方面，接受mFOLFOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0178] 在一些方面，本文提供了治疗受试者中转移性PDAC的方法，该方法包括向受试者施用：(11约750mg至约3000mg的抗CD73抗体或其抗原结合片段，其中该抗CD73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；(2)约1500mg的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段，其中该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含含有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；和(3)化疗，其中该化疗是mFOLFOX，其中从受试者获得的肿瘤样品包含至少约30％至约70％具有至少2的IHC染色强度得分的细胞。

在一些方面，接受mFOLFOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0179] 在一些方面，该抗CD73抗体或其抗原结合片段每2周施用，持续四次剂量，且然后每4周施用，该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段每四周施用，并且该化疗在为期28天的周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复施用。在一些方面，同时或顺序施用抗CD73抗体或其抗原结合片段、抗PD-L1抗体或其抗原结合片段以及化疗。

[0180] 在一些方面，本文提供了治疗受试者中转移性PDAC的方法，该方法包括向受试者施用：(1)约750mg至约3000mg的抗CD73抗体或其抗原结合片段，其中该抗CD73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；和(2)化疗，其中该化疗是FOLFIRINOX，其中从受试者获得的肿瘤样品包含至少约50％至约90％具有1、2或3的IHC染色强度得分的细胞。在一些方面，接受FOLFIRINOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0181] 在一些方面，本文提供了治疗受试者中转移性PDAC的方法，该方法包括向受试者施用：(1)约750mg至约3000mg的抗CD73抗体或其抗原结合片段，其中该抗CD73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；和(2)化疗，其中该化疗是FOLFIRINOX，其中从受试者获得的肿瘤样品包含至少约30％至约70％具有至少2的IHC染色强度得分的细胞。在一些方面，接受FOLFIRINOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0182] 在本文提供的方法的一些方面，该抗CD73抗体或其抗原结合片段每2周施用，持续四次剂量，且然后每4周施用，并且其中该化疗在为期14天的周期的第1天施用，且然后每2周重复施用。在一些方面，同时或顺序施用抗CD73抗体或其抗原结合片段以及化疗。

[0183] 在一些方面，本文提供了治疗受试者中转移性PDAC的方法，该方法包括向受试者施用：(1)约750mg至约3000mg的抗CD73抗体或其抗原结合片段，其中该抗CD73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；(2)约1500mg的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段，其中该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含含有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；和(3)化疗，其中该化疗是FOLFIRINOX，其中从受试者获得的肿瘤样品包含至少约50％至约90％具有1、2或3的IHC染色强度得分的细胞。在一些方面，接受FOLFIRINOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0184] 在一些方面，本文提供了治疗受试者中转移性PDAC的方法，该方法包括向受试者施用：(1)约750mg至约3000mg的抗CD73抗体或其抗原结合片段，其中该抗CD73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；(2)约1500mg的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段，其中该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含含有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；和(3)化疗，其中该化疗是FOLFIRINOX，其中从受试者获得的肿瘤样品包含至少约30％至约70％具有至少2的IHC染色强度得分的

细胞。在一些方面，接受FOLFIRINOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0185] 在一些方面，该抗CD73抗体或其抗原结合片段每2周施用，持续四次剂量，且然后每4周施用，该抗PD-L1抗体或其抗原结合片段每四周施用，并且该化疗在为期14天的周期的第1天施用，且然后每2周重复施用。在一些方面，同时或顺序施用抗CD73抗体或其抗原结合片段、抗PD-L1抗体或其抗原结合片段以及化疗。

[0186] 在一些方面，本文提供了抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段和(ii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的；并且其中每2周以750mg至3000mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周施用；并且该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，并且在为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。在一些方面，以750mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以1500mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以2250mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以3000mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。

[0187] 在抑制人受试者中肿瘤生长的方法的一些方面，包括施用(i)本文所述的奥来鲁单抗或其抗原结合片段，从人受试者获得的肿瘤样品中至少约30％至约70％的细胞具有至少2的染色强度。

[0188] 在一些方面，本文提供了抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段，(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段，和(iii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的，并且每2周以750mg至3000mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周施用；每四周以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段；并且该化疗包括1000mg/m^2吉西他滨和125mg/m^2白蛋白结合型紫杉醇，在为期28天的周期的第1天、第8天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。在一些方面，以750mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以1500mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以2250mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以3000mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。

[0189] 在抑制人受试者中肿瘤生长的方法的一些方面，包括施用(i)本文所述的奥来鲁单抗或其抗原结合片段，从人受试者获得的肿瘤样品中至少约30％至约70％的细胞具有至少2的染色强度。

[0190] 在一些方面，本文提供了抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段和(ii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的；并且其中每2周以750mg至3000mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周施用；并且该化疗包括mFOLFOX，并且在为期28天的周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。在一些方面，以750mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合

片段。在一些方面，以1500mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以2250mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以3000mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，接受mFOLFOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0191] 在抑制人受试者中肿瘤生长的方法的一些方面，包括施用(i)本文所述的奥来鲁单抗或其抗原结合片段，从人受试者获得的肿瘤样品中至少约30％至约70％的细胞具有至少2的染色强度。

[0192] 在一些方面，本文提供了抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段，(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段，和(iii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的，并且每2周以750mg至3000mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周施用；每四周以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段；并且该化疗包括mFOLFOX，在为期28天的周期的第1天和第15天施用，且然后每4周重复该周期。在一些方面，以750mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以1500mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以2250mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以3000mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，接受mFOLFOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0193] 在抑制人受试者中肿瘤生长的方法的一些方面，包括施用(i)本文所述的奥来鲁单抗或其抗原结合片段，从人受试者获得的肿瘤样品中至少约30％至约70％的细胞具有至少2的染色强度。

[0194] 在一些方面，本文提供了抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段和(ii)化疗，其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度，如通过IHC测定的；并且其中每2周以750mg至3000mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段，持续四次剂量，且然后每4周施用；并且该化疗包括FOLFIRINOX，并且在为期14天的周期的第1天施用，且然后每2周施用。在一些方面，以750mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以1500mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以2250mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，以3000mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面，接受FOLFIRINOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面，受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0195] 在抑制人受试者中肿瘤生长的方法的一些方面，包括施用(i)本文所述的奥来鲁单抗或其抗原结合片段，从人受试者获得的肿瘤样品中至少约30％至约70％的细胞具有至少2的染色强度。

[0196] 在一些方面，本文提供了抑制人受试者中肿瘤生长的方法，该方法包括向该受试者施用(i)奥来鲁单抗或其抗原结合片段，(ii)度伐鲁单抗或其抗原结合片段，和(iii)化

疗,其中从该人受试者获得的肿瘤样品中至少约50％至约90％的细胞具有1、2或3的染色强度,如通过IHC测定的,并且每2周以750mg至3000mg的剂量向该受试者施用该奥来鲁单抗或抗原结合片段,持续四次剂量,且然后每4周施用;每四周以1500mg的剂量向该受试者施用该度伐鲁单抗或其抗原结合片段;并且该化疗包括FOLFIRINOX,在为期14天的周期的第1天施用,且然后每2周施用。在一些方面,以750mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面,以1500mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面,以2250mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面,以3000mg的剂量向受试者施用奥来鲁单抗或抗原结合片段。在一些方面,接受FOLFIRINOX的受试者先前未治疗或曾在基于吉西他滨的化疗后出现进展。在一些方面,受试者没有暴露于5-FU、卡培他滨或奥沙利铂。

[0197] 在抑制人受试者中肿瘤生长的方法的一些方面,包括施用(i)本文所述的奥来鲁单抗或其抗原结合片段,从人受试者获得的肿瘤样品中至少约30％至约70％的细胞具有至少2的染色强度。

[0198] 在本文披露的方法的一些方面,该肿瘤为一线转移性胰腺导管腺癌。在本文披露的方法的一些方面,该肿瘤为二线转移性胰腺导管腺癌。

[0199] 在本文披露的抑制人受试者中肿瘤生长的方法的一些方面,来自受试者的肿瘤样品中至少约50％的细胞被分配2+的CD73IHC表达得分。在本文披露的抑制人受试者中肿瘤生长的方法的一些方面,来自受试者的肿瘤样品中至少约50％的细胞被分配3+的CD73IHC表达得分。

[0200] 已经通过本文别处描述的IHC方法检测了CD73IHC表达得分。

[0201] 在一些方面,本发明包括一种用于延长患有转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的人患者的总生存期的方法,该方法包括向患者施用本文披露的免疫疗法,其中患者表现出超过12个月的无进展生存期。在一些方面,与护理标准疗法相比,在施用后,患者的无进展生存期可以延长超过约13个月、约14个月、约15个月、约16个月、约17个月、约18个月、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年或约10年。

[0202] 在一些方面,本发明包括一种用于延长总反应率(ORR)的方法,与护理标准疗法相比,总反应率至少长约10％、15％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、75％或更高。

[0203] 在一些方面,本发明包括一种用于延长总生存期的方法,与护理标准疗法相比,总生存期至少长约10％、15％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、75％或更高。在一些方面,用本发明的方法治疗的患者的总生存期为至少约12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24个月或更多个月。

[0204] 在其他方面,本发明包括一种用于将患有转移性胰腺导管腺癌(PDAC)的人患者的肿瘤大小减小至少10％的方法,该方法包括施用本文披露的免疫疗法,其中与施用前的肿瘤大小相比,该施用将肿瘤大小减小至少约10％、约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％或100％。在一些方面,该方法包括在施用前将患者鉴定为具有CD73阳性肿瘤。

[0205] 在一些方面,本发明包括一种用于将患者群体中的客观反应率增加到高于15％的方法。在一些方面,客观反应率高于10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％或更高。在一些方面,该方法包括在施用前将患者鉴定为具有

CD73阳性肿瘤。

[0206] 在一些方面，在这些方法中每个患者经历(i)超过12个月的总生存期，(ii)与施用前的肿瘤大小相比，肿瘤大小减小至少约10％、约20％、约30％、约40％或约50％，或(iii)两者。

[0207] 作为施用本文披露的免疫疗法的结果，本发明的方法可以治疗转移性胰腺导管腺癌(PDAC)、减小肿瘤大小、抑制肿瘤生长、从患者中消除肿瘤、预防肿瘤复发、在患者中诱导缓解、或其任何组合。在某些方面，本文披露的免疫疗法的施用诱导完全反应。在其他方面，本文披露的免疫疗法的施用诱导部分反应。

[0208] 在一些方面，CD73阳性肿瘤包含至少约1％、至少约2％、至少约3％、至少约4％、至少约5％、至少约7％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或100％表达CD73的细胞。

[0209] 在一些方面，通过接收能够确定CD73表达的测定法的结果来确定CD73表达。

[0210] 在一些方面，本发明的方法改变活化/增殖性和效应T细胞的频率。在一些方面，通过基于流式细胞术的测定法或免疫组织化学来测量T细胞。

[0211] 在一些方面，本发明的方法改变生物标记物如PD-1、PD-L1、CTLA-4、CD8和IFN-γ的蛋白质或基因表达。

[0212] 在一方面，为了评估基因或蛋白质表达(例如，CD73)，从需要该疗法的患者获得测试组织样品。在一些方面，测试组织样品包括但不限于任何临床相关的组织样品，如肿瘤活检、芯针活检组织样品、细针抽吸物，或者体液样品，如血液、血浆、血清、淋巴、腹水、囊液或尿液。在一些方面，测试组织样品来自原发性肿瘤。在一些方面，测试组织样品来自转移。在一些方面，测试组织样品是在多个时间点取自受试者，例如，在治疗前、治疗期间和/或治疗后。在一些方面，测试组织样品取自受试者的不同位置，例如，一个样品来自原发性肿瘤且一个样品来自远侧位置的转移。

[0213] 在一些方面，测试组织样品是石蜡包埋的经固定组织样品。在一些方面，测试组织样品是经福尔马林固定的石蜡包埋(FFPE)组织样品。在一些方面，测试组织样品是新鲜组织(例如，肿瘤)样品。在一些方面，测试组织样品是冷冻组织样品。在一些方面，测试组织样品是新鲜冷冻(FF)组织(例如，肿瘤)样品。在一些方面，测试组织样品是从流体中分离的细胞。在一些方面，测试组织样品包括循环肿瘤细胞(CTC)。在一些方面，测试组织样品包括肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)。在一些方面，测试组织样品包括肿瘤细胞和肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)。在一些方面，测试组织样品包括循环淋巴细胞。在一些方面，测试组织样品是存档组织样品。在一些方面，测试组织样品是具有已知诊断、治疗和/或结局历史的存档组织样品。在一些方面，样品是组织块。在一些方面，测试组织样品是分散的细胞。在一些方面，样品大小为约1个细胞至约1×10^{6}个细胞或更多。在一些方面，样品大小为约1个细胞至约1×105个细胞。在一些方面，样品大小为约1个细胞至约10,000个细胞。在一些方面，样品大小为约1个细胞至约1,000个细胞。在一些方面，样品大小为约1个细胞至约100个细胞。在一些方面，样品大小为约1个细胞至约10个细胞。在一些方面，样品大小是单个细胞。

[0214] 在另一方面，对表达的评估可以在不获得测试组织样品的情况下实现。在一些方面，选择合适的患者包括(i)任选地提供该组织的获得自患有癌症的患者的测试组织样品，

该测试组织样品包含肿瘤细胞和/或肿瘤浸润性炎性细胞;以及(ii)评估测试组织样品中表达目的基因/蛋白质的细胞的比例,这是基于测试组织样品中这些细胞的比例高于预定阈值水平的评估。

[0215] 7.5患者群体

[0216] 本文提供了使用本文披露的任何方法治疗人患者中的癌症(例如转移性胰腺导管腺癌(PDAC))的临床方法,例如抗CD73抗体或其抗原结合片段,例如奥来鲁单抗或其抗原结合片段,即(例如,MEDI9447)或其抗原结合片段,作为单一药剂或任选地与一种或多种化疗剂组合施用。

[0217] 在一些方面,受试者是人。在一些方面,该人受试者是年龄≥18岁的经组织学或细胞学确认为胰腺腺癌的成人。在一些方面,该受试者患有先前未治疗的转移性PDAC(1L转移性PDAC)。

[0218] 在一些方面,从人受试者获得的肿瘤样品中的细胞表达CD73。在一些方面,从人受试者获得的肿瘤样品表达高CD73表达。来自被认为具有高CD73表达的患者的肿瘤样品具有至少约50%至约90%范围内的P-得分。来自被认为具有高CD73表达的患者的肿瘤样品具有至少约30%至约70%范围内的2+3+P-得分。

[0219] 在一些方面,从人受试者获得的肿瘤样品中至少约50%至约90%的细胞具有1、2或3的染色强度,如通过IHC测定的。

[0220] 在一些方面,从人受试者获得的肿瘤样品中至少约30%至约70%的细胞具有至少2的染色强度。

[0221] 在一些方面,从人受试者获得的肿瘤样品中至少约30%至约70%的细胞具有至少3的染色强度。

[0222] 7.6结局

[0223] 根据本文披露的方法治疗的患者优选地经历癌症的至少一种体征的改进。在一些方面,通过评价可溶性因子如可溶性CD73和可溶性CD73酶活性的血浆和血清水平来测量改进。在一些方面,通过评价抗肿瘤免疫反应的免疫介质来测量改进,该测量可用于探索这些免疫介质与治疗和临床结局的相关性。在一些方面,通过研究PDAC的预后标志物如CD73表达、微卫星稳定(MSS)状态和与疾病反应相关的肿瘤突变负荷来测量改进。在一些方面,对施用抗CD73抗体或其抗原结合片段的肿瘤反应可以通过肿瘤评估的研究人员审查来确定并且通过RECIST v1.1指南定义。另外的肿瘤测量可以由研究人员判断进行或根据制度实践进行。

[0224] 在一些方面,通过评价肿瘤样品的突变负荷来测量改进。在一些方面,通过CD73蛋白表达水平来测量改进。在一些方面,通过评价免疫抑制生物标记物PD-L1蛋白来测量改进。在一些方面,通过IHC分析来评价可包括但不限于PD-1、CD3、CD4、CD8、叉头框P3和颗粒酶B的免疫标志物以评价在1L和2L PDAC中的基线表达而测量改进。

[0225] 使用经过验证的全自动IHC测定法在美国病理学家学会(CAP)/临床实验室改进修正案(CLIA)实验室中测定CD73表达。

[0226] 在一些方面,主要疗效终点是OR,根据RECIST 1.1版,其被定义为确认完全反应(CR)或确认部分反应(PR)的最佳总反应。最佳总反应被定义为从治疗开始到客观PD记载或不存在PD的情况下开始后续抗癌疗法之前最后一次可评价的疾病评估或研究结束(以先发

生者为准)记录的所有总反应中的最佳反应(按CR(完全反应)、PR、(疾病稳定)SD、进行性疾病(PD)和NE(不可评价)的顺序)。必须确认CR或PR的最佳总反应,这意味着CR/PR的反应是在首次观察到反应的访视时记录,并在访视后不少于28天(4周)通过重复成像进行确认,在初次访视和CR/PR确认访视之间没有进展的证据。客观反应率(ORR)可以用OR的比例来估计,其95%置信区间(CI)可以用精确的二项分布来估计。对各臂的ORR的比较是由Cochran-Mantel-Haenszel检验获得的。

[0227] 在另一方面,所治疗的患者经历肿瘤收缩和/或生长速率的减小,即肿瘤生长的抑制。在一些方面,不想要的细胞增殖得到减少或抑制。在一些方面,可以发生以下中的一种或多种:可以减少癌细胞的数量;可以减少肿瘤大小;可以抑制、延缓、减缓或停止癌细胞向外周器官中的浸润;可以减缓或抑制肿瘤转移;可以抑制肿瘤生长;可以预防或延迟肿瘤的复发;可以在某种程度上减轻与癌症相关的一种或多种症状。

[0228] 在其他方面,根据本文提供的任一种方法的抗体或其抗原结合片段的施用产生选自下组的至少一种治疗效果,该组由以下组成:肿瘤大小的减少、随时间出现的转移性病变数量的减少、完全缓解、部分缓解或疾病稳定。

[0229] 在一些方面,可以使用一个或多个肿瘤评估来确定对根据本文提供的任一种方法的抗CD73抗体或其抗原结合片段的施用的肿瘤反应。肿瘤评估可包括以下评价:使用CT或磁共振成像(MRI)扫描进行胸部、腹部、骨盆和大脑横断面成像。对所有受试者进行每次疾病评估时,将对胸部、腹部和骨盆进行CT或MRI扫描。此外,在筛查所有有脑转移临床问题的受试者时,将进行脑部CT或MRI扫描。筛选时有脑转移的任何受试者或出现需要成像的神经系统或其他临床症状的任何受试者也必须在每次疾病评估时进行脑成像。疾病评估的优选方法是加造影剂的CT;如果禁忌使用加造影剂的CT,则无造影剂的CT相对于MRI是优选的。CNS成像的优选方法是MRI;如果进行CT扫描,则需要加造影剂的CT。对于所有后续的肿瘤评估,相同的方法是优选的。

[0230] 在一些方面,样品是经福尔马林固定的石蜡包埋(FFPE)样品。在一些方面,样品是新鲜样品。可以使用肿瘤样品(例如,活检)来鉴定与免疫和肿瘤微环境相关的预测性和/或药效动力学生物标记物。可以从包括IHC、肿瘤突变分析、RNA分析和蛋白质组学分析的测定中确定此类生物标记物。在某些方面,通过RT-PCR、原位杂交、RNA酶保护、基于RT-PCR的测定、免疫组织化学、酶联免疫吸附测定、体内成像或流式细胞术来检测肿瘤生物标记物的表达。在某些方面,肿瘤生物标记物的表达通过本文别处描述的CD73免疫组织化学(IHC)测定法来检测。

[0231] 7.7药物组合物

[0232] 适合于向人患者施用的药物组合物典型地被配制用于肠胃外施用(例如配制在液体载剂中),或适合于复溶成液体溶液或悬浮液进行静脉内施用。

[0233] 通常,这类组合物典型地包含药学上可接受的载剂。如本文所用,术语“药学上可接受的”意指被政府监管机构批准或在美国药典或其他普遍认可的药典中列出可用于动物、特别是人中。术语“载剂”是指与化合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。此类药物载剂可以是无菌液体,诸如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的油,诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油、聚乙二醇蓖麻酸甘油酯等。水或水性盐水溶液以及水性右旋糖和甘油溶液可用作载剂,特别是对于可注射溶液而言。用于肠胃外施用的液体组合物可以

被配制用于通过注射或连续输注施用。通过注射或输注的施用途径包括静脉内、腹膜内、肌肉内、鞘内和皮下。

[0234] 以说明的方式而不是以限制的方式提供以下实例。

[0235] 8.实例

[0236] 该章节(即,第6节)中的实例是以说明的方式而不是以限制的方式提供的。

[0237] 8.1实例1:在患有转移性胰腺导管腺癌的受试者中,在有或没有度伐鲁单抗的情况下奥来鲁单抗组合化疗进行治疗

[0238] 该研究是一项1b/2期、多中心、开放标签、剂量递增和剂量扩展研究,以在转移性PDAC受试者中评估在有或没有度伐鲁单抗的情况下奥来鲁单抗组合化疗施用的安全性、初步抗肿瘤活性、免疫原性和PK。患有先前未治疗的转移性PDAC(1L转移性PDAC)的受试者入组队列A(图1)。该研究包括两个部分,剂量递增(第1部分)和剂量扩展(第2部分)。本研究的目标群体是年龄≥18岁,诊断出经组织学或细胞学确认的胰腺腺癌的受试者。患有先前未治疗的转移性PDAC的(1L转移性PDAC)受试者入组队列A。

[0239] 治疗组和方案

[0240] 多达大约339名受试者入组本研究,其中大约24名受试者在第1部分(剂量递增),且大约315名受试者在第2部分(剂量扩展)。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。

[0241] 第1部分(剂量递增)

[0242] 多达大约24名受试者入组第1部分(剂量递增)(图2A)。9至大约12名患有1L转移性PDAC的受试者入组队列A。9至大约12名患有2L转移性PDAC的受试者入组队列B。单剂量水平的度伐鲁单抗和化疗(队列A的吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇;队列B的mFOLOX)与奥来鲁单抗组合使用,如下详述。

[0243] • 在3个剂量水平之一下的奥来鲁单抗:

[0244] o剂量水平-1(3-6名受试者):750mg IV每2周(Q2W),持续4次剂量,然后每4周(Q4W);如果在起始剂量水平(剂量水平1)下超过MTD

[0245] • 剂量水平1(3-6名受试者):1500mg IV Q2W,持续4次剂量,然后Q4W(起始剂量水平)

[0246] o剂量水平2(6名受试者):3000mg IV Q2W,持续4次剂量,然后Q4W(最高计划剂量水平)

[0247] • 度伐鲁单抗1500mg IV Q4W

[0248] • 队列A:在第1天、第8天和第15天施用吉西他滨1000mg/m2IV和白蛋白结合型紫杉醇125mg/m2 IV,且然后按Q4W时间表重复施用

[0249] • 队列B:在第1天和第15天施用mFOLFOX,且然后按Q4W时间表重复施用:奥沙利铂85mg/m2 IV;亚叶酸钙400mg/m2 IV;5-FU 400mg/m2 IV推注,随后在46至48小时内通过连续IV输注施用5-FU 2400mg/m2

[0250] 第2部分(剂量扩展)

[0251] 多达大约315名受试者入组第2部分(剂量扩展),多达大约210名受试者在队列A中。受试者按CD73表达水平分层,并以1:1:1随机分到每个队列的3个治疗臂中的一个(队列

A中每个治疗臂大约70名受试者)。表达水平定义如下:CD73高＝≥50％的肿瘤细胞具有2+或3+强度的CD73表达的肿瘤样品。CD73低＝肿瘤细胞中没有CD73表达或＜50％的肿瘤细胞具有2+或3+强度的表达的肿瘤样品。在第1部分(剂量递增)期间确定了奥来鲁单抗的剂量水平。度伐鲁单抗和化疗的剂量和治疗方案与剂量递增相同。在下文以及图2B和2C中详述了队列A和队列B的治疗臂:

[0252] 队列A

[0253] 臂A1

[0254] • 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/m^2 IV,且然后按Q4W时间表重复施用

[0255] 臂A2

[0256] • 奥来鲁单抗IV Q2W,持续4次剂量,然后Q4W,和

[0257] • 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,且然后按Q4W时间表重复施用

[0258] 臂A3

[0259] • 奥来鲁单抗IV Q2W,持续4次剂量,然后Q4W,和

[0260] • 度伐鲁单抗1500mg IV Q4W,和

[0261] • 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/m^2 IV,且然后按Q4W时间表重复施用

[0262] 队列B

[0263] • 臂B1(35名受试者):mFOLFOX

[0264] • 臂B2(35名受试者):奥来鲁单抗和mFOLFOX,和

[0265] • 臂B3(35名受试者):奥来鲁单抗、度伐鲁单抗和mFOLFOX

[0266] 疗效

[0267] 抗肿瘤活性的功效分析基于意向治疗(ITT)群体(定义为随机分配并且接受任何量的研究产品的所有受试者,根据随机治疗分配进行分析)。基于RECIST v1.1的OR和DC比率连同基于精确二项分布的95％置信区间进行汇总。使用Kaplan-Meier方法分析事件发生时间终点(DoR、PFS和OS)。

[0268] 免疫原性和药代动力学

[0269] 仅评价接受至少1剂奥来鲁单抗和/或度伐鲁单抗并提供至少1个治疗后样品的受试者。

[0270] 对于每个队列,通过汇总发展可检测抗药物抗体(ADA)的受试者的数量和百分比来评估组合的免疫原性潜力。各个奥来鲁单抗和度伐鲁单抗浓度按剂量队列以及描述性统计数据制成表格。在数据允许的情况下,通过预定的PK样品收集,对每个剂量队列进行非房室PK数据分析。非房室PK参数的相关描述性统计数据可包括:浓度-时间曲线下面积、最大观察浓度(Cmax)、达到Cmax的时间、清除率、分布体积和终末半衰期。

[0271] 通过全血中基因表达的变化和可溶性因子(包括但不限于按队列列表的可溶性CD73、细胞因子和ctDNA)来评估奥来鲁单抗的药效学。使用描述性统计数据来描述受试者和队列特定的变化。通过IHC来评估作为筛选程序的一部分获得的组织和在治疗结束时获得的任选活检中的建立CD73表达。基于组织的可用性,评估在肿瘤浸润性淋巴细胞或肿瘤

细胞上表达的一组额外的免疫相关标志物。寻求其他基于组织的方法，包括基因表达方法(例如，用于检测但不限于干扰素-γ[IFN-γ]信号传导基因，如CXCL9、CXCL10和IFN-γ本身)和/或体细胞突变检测方法。

[0272] 目标和研究终点

[0273] 主要目标和终点：

[0274] 第1部分(剂量递增)

[0275] • 评估奥来鲁单抗加度伐鲁单抗组合化疗在转移性PDAC受试者中施用时的安全性和耐受性

[0276] • 剂量限制性毒性(DLT)，不良事件(AE)和严重不良事件(SAE)的发生率，以及临床实验室参数、生命体征和心电图(ECG)结果相对于基线有临床意义的变化

[0277] 第2部分(剂量扩展)

[0278] • 评价在有或没有度伐鲁单抗的情况下奥来鲁单抗组合吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇与吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇相比在一线(1L)转移性PDAC受试者中施用时的初步抗肿瘤活性

[0279] • 根据实体瘤反应评价标准(RECIST)1.1版(v1.1)的客观反应(OR)

[0280] • 根据RECIST v1.1评价在有或没有度伐鲁单抗的情况下奥来鲁单抗组合化疗在二线(2L)转移性PDAC受试者中施用时的初步抗肿瘤活性

[0281] 次要目标和终点：

[0282] 第1部分(剂量递增)

[0283] • 根据RECIST v1.1评价奥来鲁单抗加度伐鲁单抗组合吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇在1L转移性PDAC受试者中施用时的初步抗肿瘤活性，OR和疾病控制(DC)

[0284] 第2部分(剂量扩展)

[0285] • 评估在有或没有度伐鲁单抗的情况下奥来鲁单抗组合化疗在转移性PDAC受试者中施用时的安全性和耐受性

[0286] • AE和SAE的发生率以及临床实验室参数、生命体征和ECG结果相对于基线有临床意义的变化

[0287] • 评价在有或没有度伐鲁单抗的情况下奥来鲁单抗组合吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇与吉西他滨和白蛋白结合型紫杉醇相比在1L转移性PDAC受试者中施用时的初步抗肿瘤活性

[0288] o总生存期(OS)；根据RECIST v1.1的无进展生存期(PFS)、反应持续时间(DoR)和DC

[0289] • 评价在按CD73表达定义的群体中在有或没有度伐鲁单抗的情况下奥来鲁单抗组合化疗与单独化疗相比的初步抗肿瘤活性

[0290] oOS；根据RECIST v1.1的按基线时CD73表达计的OR和PFS

[0291] 第1部分(剂量递增)和第2部分(剂量扩展)

[0292] • 评估奥来鲁单抗和度伐鲁单抗组合化疗在转移性PDAC受试者中施用时的免疫原性

[0293] • 在奥来鲁单抗和度伐鲁单抗之后发展可检测的抗药物抗体(ADA)

[0294] • 确定奥来鲁单抗和度伐鲁单抗组合化疗在转移性PDAC受试者中施用时的药代

动力学(PK)曲线

[0295] • 奥来鲁单抗、度伐鲁单抗和选定化疗和/或其代谢物的汇总PK

[0296] 剂量限制性毒性(DLT)

[0297] 在第1部分(剂量递增)中评价DLT。DLT评价期为从所有研究治疗的第一剂量到第28天。未完成DLT评价期或在此期间因DLT以外的原因未接受所有计划剂量的奥来鲁单抗、度伐鲁单抗或化疗的受试者被视为不可用DLT评估评价,并由相同剂量水平的另一名受试者替代,但在审查该队列的毒性时仍将予以考虑。DLT的分级是根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE 4.03版)。DLT被定义为在DLT评价期间发生的任何3级或更高级别的毒性或下列任何事件。与原发性疾病、单独化疗或其他病因明显且直接相关的毒性将不被视为DLT。以下将为DLT:

[0298] 免疫介导的不良事件(imAE)

[0299] • 任何4级imAE(排除无症状的脂肪酶和/或淀粉酶升高)

[0300] • 任何≥3级结肠炎

[0301] • 任何≥3级的恶心、呕吐或腹泻,其在开始最大支持性护理后3天内未消退至2级或更低级别

[0302] • 任何≥3级肺炎或ILD

[0303] • 在开始最大支持性护理后7天内症状学未消退的任何2级肺炎或ILD

[0304] 贫血

[0305] • 任何持续时间的4级贫血

[0306] • 伴有临床后遗症或需要>2单位红细胞输血的3级贫血

[0307] 血小板减少症

[0308] • 4级血小板减少症≥7天

[0309] • 与3级或更高级别的出血相关的3级或4级血小板减少症,无论持续时间如何

[0310] 中性粒细胞减少症和/或发热性中性粒细胞减少症

[0311] • 任何持续时间的4级发热性中性粒细胞减少症

[0312] • 接受最大支持性护理时持续≥5天的3级发热性中性粒细胞减少症

[0313] • 4级中性粒细胞减少症持续>7天

[0314] 肝功能测试

[0315] • 在发作后14天内通过最佳药物管理(包括全身性皮质类固醇)未降级至1级或更低级别的孤立性3级肝转氨酶升高或孤立性3级总胆红素(TBL)。

[0316] • 孤立性4级肝转氨酶升高或TBL,无论持续时间如何。

[0317] • 任何的AST或ALT增加>3×正常值上限(ULN),同时TBL增加>2×ULN(Hy定律),但无胆汁淤积证据或替代解释(例如病毒性肝炎、肝脏疾病进展)

[0318] 或任何大于基线的其他毒性,临床上重大和/或不可接受,并被DEC判定为DLT

[0319] DLT排除以下:

[0320] • 使用或不使用全身皮质类固醇疗法和/或激素替代疗法进行管理的3级内分泌障碍(甲状腺、垂体和/或肾上腺功能不全)

[0321] • 归因于局部抗肿瘤反应的3级炎症反应(例如,转移性疾病部位的炎症反应,淋巴结等),其在30天内消退为1级或更低级别

[0322] • 任何AE级别的并发白癜风或脱发

[0323] • 未定义为以上DLT的不具有临床后遗症或临床重大性的任何级别的孤立性实验室改变

[0324] 免疫介导的AE被定义为在不存在明确替代病因的情况下具有免疫性质(即炎性)的AE。在不存在临床异常的情况下,在被指定为DLT之前,将进行重复的实验室测试以确认重大的实验室发现。

[0325] 纳入标准

[0326] 1.筛选时年龄≥18岁或法定同意年龄。

[0327] 2.在执行任何方案相关程序(包括筛选评价)之前,从受试者处获得书面知情同意书和任何当地要求的授权(例如数据隐私)。

[0328] 3.0或1的东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态。

[0329] 4.体重≥35kg。

[0330] 5.诊断出经组织学或细胞学确认的胰腺腺癌的受试者:

[0331] 对于队列A:受试者必须没有接受过转移性胰腺腺癌的全身疗法。如果受试者接受了既往新辅助或辅助化疗,并在最后一次剂量后6个月内进展,则应将其视为既往全身疗法线。

[0332] 6.根据RECIST1.1版,受试者必须有至少1个可测量的病变。

[0333] (a)如果先前照射过的病变定义明确,可根据RECIST测量,并且已明显进展,则该病变可被视为靶病变。

[0334] (b)受试者必须有一个非靶病变,且经研究人员判断,该非靶病变可在可接受的风险下进行活检(如果入组时需要活检),或者如果没有其他病变适合活检,则用于活检的RECIST靶病变的最长直径必须≥2cm

[0335] 7.所有受试者必须同意提供存档肿瘤样本(芯针活检或更大的切除,非细针抽吸样品)用于相关的生物标记物研究和CD73表达测试以进行分层(如果肿瘤组织可用)。如果存档样本(存在≤12个月的时间)不可用,受试者必须同意进行新的活检。

[0336] 8.如表5(4.1.2-1)中定义的足够的器官和骨髓功能。

[0337] 排除标准

[0338] 1.在预定的研究治疗第一剂量前21天内接受任何常规或研究性抗癌疗法或14天内接受姑息性放疗。

[0339] 2.先前接受过任何免疫介导的疗法,包括但不限于其他抗CTLA-4、抗PD-1、抗PD-L1抗体以及靶向CD73、CD39或腺苷受体的药剂,排除治疗性抗癌疫苗。

[0340] 3.同时入组另一项治疗性临床研究。入组观察性研究是允许的。

[0341] 4.既往标准疗法的任何毒性(排除脱发),在同意时该毒性尚未完全消退至基线。具有被认为稳定或不可逆的NCI CTCAE 4.03版1级或2级毒性受试者的可视情况而定在事先咨询和征得医学监测员的同意的情况下入组。

[0342] 5.在预定的研究治疗第一剂量前的过去3个月内有静脉血栓形成史的受试者。注意:具有归因于由偶然发现并且无症状且不需要疗法的肿瘤造成的机械性梗阻的血栓形成的受试者可在研究人员酌情决定下入组,并应密切监测。

[0343] 6.在预定的研究治疗第一剂量前的过去3个月内有心肌梗死、短暂性脑缺血发作

或中风的既往史的受试者。

[0344] 7.在预定的研究治疗第一剂量前的过去3年内有活动性或既往记录的自身免疫性障碍。以下是该标准的例外情况：

[0345] (a)患有白癜风或脱发的受试者。

[0346] (b)不需要全身性治疗的患有激素替代治疗稳定的甲状腺功能减退(例如,桥本综合征(Hashimoto syndrome)后)或银屑病的受试者。

[0347] (c)任何不需要全身疗法的慢性皮肤病症。

[0348] (d)患有单靠饮食控制的乳糜泻的受试者。

[0349] 8.患有确认的人免疫缺陷病毒(即使病毒载量检测不到)、慢性或活动性乙型或丙型肝炎、或活动性甲型肝炎的受试者。

[0350] 9.原发性免疫缺陷、实体器官移植或活动性结核病史。在有结核病临床或影像学证据的情况下,必须在入组前排除活动性疾病。

[0351] 10.2年内其他侵袭性恶性肿瘤。非侵袭性恶性肿瘤(即宫颈原位癌、前列腺原位癌、非黑色素瘤性皮肤癌、已手术治愈的乳腺导管原位癌)被排除在该定义之外。

[0352] 11.已知对研究产品配制品有过敏或超敏反应。

[0353] 12.未控制的并发病,包括但不限于需要抗生素疗法的持续或活动性感染、未控制的高血压、出血性疾病或精神疾病/社会状况,其会限制对研究要求的依从性、显著增加发生AE的风险或损害受试者给予书面知情同意书的能力。

[0354] 13.任何软脑膜疾病或脊髓压迫史。

[0355] 14.未治疗的CNS转移性疾病。注意:先前接受过CNS转移瘤治疗的放射学和神经学稳定至少28天且在预定的研究治疗第一剂量前至少14天不需要(任何剂量的)皮质类固醇进行CNS症状管理的受试者将是符合条件的。

[0356] 15.在预定的研究治疗第一剂量之前14天内正在使用或之前使用过免疫抑制药物。以下是该标准的例外情况：

[0357] (a)鼻内、局部、吸入皮质类固醇或局部类固醇注射(如关节内注射)。

[0358] (b)不超过10mg/天泼尼松或等效物的生理剂量下的全身皮质类固醇。

[0359] (c)类固醇作为超敏反应的术前用药(如术前计算机断层成像[CT]扫描)。

[0360] 16.在预定的研究治疗第一剂量前28天内接受减毒活疫苗(注:受试者(如果入组)不应在研究期间和研究治疗最后一剂后180天内接受活疫苗)。任何时候都允许接种灭活疫苗。

[0361] 17.在预定的研究治疗第一剂量前28天内的大手术(由研究人员定义)或仍在从既往手术中恢复。如果在施用研究治疗第一剂量前至少24小时完成,则允许进行局部手术(例如放置全身性端口(systemic port)、芯针活检和前列腺活检)。

[0362] 18.在参与研究期间怀孕、哺乳或打算怀孕的女性。

[0363] 19.非自愿监禁或无法自愿提供同意书或无法遵守方案程序的受试者。

[0364] 20.研究人员认为会干扰研究产品的安全施用或评价或者对受试者安全性或研究结果的解释的任何情况。

[0365] 21.已知对吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇、奥沙利铂、亚叶酸钙或5-FU有过敏或超敏反应。

[0366] 8.2实例2:CD73免疫组织化学测定法及评分标准

[0367] 通过免疫组织化学评价肿瘤样品中的CD73表达。简而言之,在二甲苯中脱蜡并通过一系列分级的醇再水合后,使用目标提取溶液(pH6)(Dako,目录号K8005)在97℃下提取Dako PT链中的CD73抗原/表位,持续20min。使用抗体稀释剂(Dako,目录号S0809)新鲜制备第一抗体(Abcam/#ab124725(克隆EPR6115))和所有需要的同种型对照抗体用于每次运行。对FFPE切片中CD73的靶标识别使用来自Dako Rabbit Envision+试剂盒(目录号K4011)的信号放大/检测试剂。所有样品都用苏木精复染(Dako,目录号S3301)。所有商业试剂的储存和处理都符合制造商的说明。在CAP/CLIA测试设施处的CD73 IHC方案通过Dako Autostainer Link48进行了自动化。

[0368] 在整个研究过程中采用了两种评分方法。两种方法都采用对0、1、2和3强度下染色的肿瘤细胞的百分比的直接估计,0指示缺乏染色,3指示强染色。

[0369] 仅考虑肿瘤膜染色。腔染色按腔所处细胞巢的表现进行评分。对于第一种方法,H-得分,将在某一强度下染色的肿瘤细胞的比例乘以该强度因子,并对四个强度水平下的各乘积求和。

[0370] H-得分＝[(＜1下的%)＊0]+[(1下的%)＊1]+[(2下的%)＊2]+[(3下的%)＊3]。

[0371] 使用的第二种评分方法是P-得分,

[0372] 病理学家对在0、1、2和3强度下的细胞表面CD73染色强度进行计数。考虑了每个样品中在1、2和3下染色的细胞的百分比以及在2和3下染色的细胞的百分比。使用两种不同的P得分之一评估CD73表达:(1)P-得分,(2)2+3+P-得分。下面提供了每个得分的等式。

[0373] P-得分＝(1下的%)+(2下的%)+(3下的%)。P-得分是1、2或3强度下染色的肿瘤细胞的百分比的总和。

[0374] 2+3+P得分＝(2下的%)+(3下的%)。2+3+P-得分是2或3强度下染色的肿瘤细胞的百分比的总和。

[0375] 来自被认为具有高CD73表达的患者的肿瘤样品的P-得分阈值为约70%。

[0376] 来自被认为具有高CD73表达的患者的肿瘤样品的2+3+P-得分阈值为至少约50%。

[0377] 按CD732+3+P-得分对患者进行分层,并以1:1:1随机分到3个治疗臂中的一个。

[0378] 8.3实例3:1b/2期研究的结果

[0379] CD73高患者在护理标准(仅化疗)下的中位总生存期(以月为单位)为7.9个月。这比所有患者的10.6个月的mOS更差,这表明高CD73是不良的预后标志物。在奥来鲁单抗、度伐鲁单抗和化疗下的中位总生存期为12.1个月。

[0380] 如上所述,在该1b/2期研究中,按CD732+3+P-得分对患者进行分层,高的组中患者的肿瘤细胞2+3+P-得分≥50%,低的组中患者的肿瘤细胞2+3+＜50%,并以1∶1∶1随机分到每个队列的3个治疗臂中的一个。

[0381] 高CD73表达亚组与对化疗(吉西他滨/白蛋白紫杉醇(abraxane)(白蛋白结合型紫杉醇))的较低反应相关。然而,向化疗(吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇)中加入奥来鲁单抗+/-度伐鲁单抗显示CD73高亚组的总反应率增加。无论是否向化疗(吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇)中加入奥来鲁单抗+/-度伐鲁单抗,高CD73表达亚组都与相比低CD73亚组更短的无进展生存期相关。(表3及图3和4)。

[0382] 表3.富集在至少16周的随访下CD73高群体的反应

	CD73 低			CD73 高（≥50% TC，2+3+）		
	臂 A1 N = 7	臂 A2 N = 10	臂 A3 N = 8	臂 A1 N = 19	臂 A2 N = 25	臂 A3 N = 22
ORR, n(%)	3（42.9%）	1（10.0%）	4（50.0%）	2（10.5%）	6（24.0%）	6（27.3%）
CR	0	0	0	0	0	0
PR	3（42.9%）	1（10.0%）	4（50.0%）	2（10.5%）	6（25.0%）	6（27.3%）
SD 未确认 PR	4（57.1%） 2（28.6%）	9（90.0%） 3（30.0%）	4（50.0%） 0	12（63.2%） 2（10.5%）	12（50.0%） 2（8.3%）	11（50.0%） 3（13.6%）
PD	0	0	0	5（26.3%）	3（12.5%）	5（22.7%）
NE	0	0	0	0	4（16.0%）	0
CR + PR（确认 + 未确认）	5（71.4%）	4（40.0%）	4（50.0%）	4（21.1%）	8（32.0%）	9（40.9%）

[0383]

[0384] ORR＝客观反应率

[0385] CR＝完全反应

[0386] PR＝部分反应

[0387] SD＝稳定的疾病

[0388] PD＝进行性疾病

[0389] NE＝不可评估

[0390] 如所示，在至少16周的随访中，臂A3中CD73高患者组的总反应率与臂A1相比更高。在CD73高患者中CR和PR是明显的，百分比如下：21.1％（臂A1）、32.0％（臂A2）和40.9％（臂A3）。这证明，与单独化疗相比，向化疗（吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇）中加入奥来鲁单抗和度伐鲁单抗治疗CD73高患者可产生更好的反应率。

[0391] 该实施例证明，向吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇中加入奥来鲁单抗+度伐鲁单抗使CD73高患者组得到总生存益处，如图6B所示。

[0392] 在图5A、5B、6A、6B、7A、7B和表4中展示了表明以下的确认证据，即向化疗（吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇）中加入奥来鲁单抗+/-度伐鲁单抗显示出CD73高亚组的总反应率增加，并且无论是否向化疗（吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇）中加入奥来鲁单抗+/-度伐鲁单抗，高CD73表达亚组都与相比低CD73亚组更短的无进展生存期相关。

[0393] 表4.富集在至少10个月的随访下CD73高群体的反应

[0394]

	CD73 低			CD73 高（≥50% TC，2+3+）		
	臂 A1 N = 7	**臂 A2 N = 10**	**臂 A3 N = 8**	**臂 A1 N = 19**	**臂 A2 N = 25**	**臂 A3 N = 22**
ORR, n（%）[95% CI]	4（57.1%）	2（20.0%）	4（50.0%）	2（10.5%）[6.1%, 45.6%]	6（24.0%）[14.9%, 53.5%]	7（31.8%）[24.4%, 67.8%]
CR	0	0	0	0	0	0
PR	4（57.1%）	2（20.0%）	4（50.0%）	2（10.5%）	6（24.0%）	7（31.8%）
SD 未确认 PR	3（42.9%） 1（14.3%）	8（80.0%） 3（30.0%）	4（50.0%） 0	12（63.2%） 2（10.5%）	12（48.0%） 2（8.0%）	10（45.5%） 3（13.6%）
PD	0	0	0	5（26.3%）	3（12.0%）	5（22.7%）
NE	0	0	0	0	4（16.0%）	0
CR + PR（确认 + 未确认）	5（71.4%）	5（50.0%）	4（50.0%）	4（21.1%）	8（32.0%）	10（45.5%）
DoR mo	NA	NA	NA	6.4 (5.5, 7.2)	NA (2.2, NA)	7.5 (1.9, 7.5)

[0395] ORR＝客观反应率

[0396] CR＝完全反应

[0397] PR＝部分反应

[0398] SD＝稳定的疾病

[0399] PD＝进行性疾病

[0400] NE＝不可评估

[0401] DoR＝反应持续时间

[0402] 本披露不受本文所述的特定方面的范围的限制。实际上，除了描述的那些之外，根据前面的描述和附图，本发明的各种修改对于本领域技术人员将变得显而易见。此类修改旨在落入所附权利要求书的范围内。

[0403] 本文引用的所有参考文献(例如，出版物或专利或专利申请)通过引用以其全文并入本文并用于所有目的，其程度如同具体和单独指示各个参考文献(例如，出版物或专利或专利申请)通过引用以其全文并入以用于所有目的一样。

序列表

<110> 免疫医疗有限责任公司

<120> 使用抗CD73和抗PD-L1抗体和化疗的治疗方法

<130> CD73-211-WO-PCT

<150> US 63/084,900

<151> 2020-09-29

<150> US 63/082,162

<151> 2020-09-23

<160> 16

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 奥来鲁单抗VL

<400> 1

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

<210> 2

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 奥来鲁单抗VH

<400> 2

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Tyr Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Gly Tyr Gly Arg Val Asp Glu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 奥来鲁单抗VH CDR1
<400> 3
Ser Tyr Ala Tyr Ser
1 5

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 奥来鲁单抗VH CDR2
<400> 4
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 5
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 奥来鲁单抗VH CDR3
<400> 5
Leu Gly Tyr Gly Arg Val Asp Glu
1 5
<210> 6
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 奥来鲁单抗VL CDR1
<400> 6
Ser Gly Ser Leu Ser Asn Ile Gly Arg Asn Pro Val Asn
1 5 10
<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 奥来鲁单抗VL CDR2
<400> 7
Leu Asp Asn Leu Arg Leu Ser
1 5
<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 奥来鲁单抗VL CDR3
<400> 8
Ala Thr Trp Asp Asp Ser His Pro Gly Trp Thr
1 5 10
<210> 9
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 度伐鲁单抗VL
<400> 9

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

<210> 10
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 度伐鲁单抗VH
<400> 10

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 11
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 度伐鲁单抗VH CDR1
<400> 11
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser
1 5 10
<210> 12
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 度伐鲁单抗VH CDR2
<400> 12
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 13
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 度伐鲁单抗VH CDR3
<400> 13
Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 14
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 度伐鲁单抗VL CDR1
<400> 14
Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 度伐鲁单抗VL CDR2
<400> 15
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5
<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 度伐鲁单抗VL CDR3
<400> 16
Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro Trp Thr
1 5

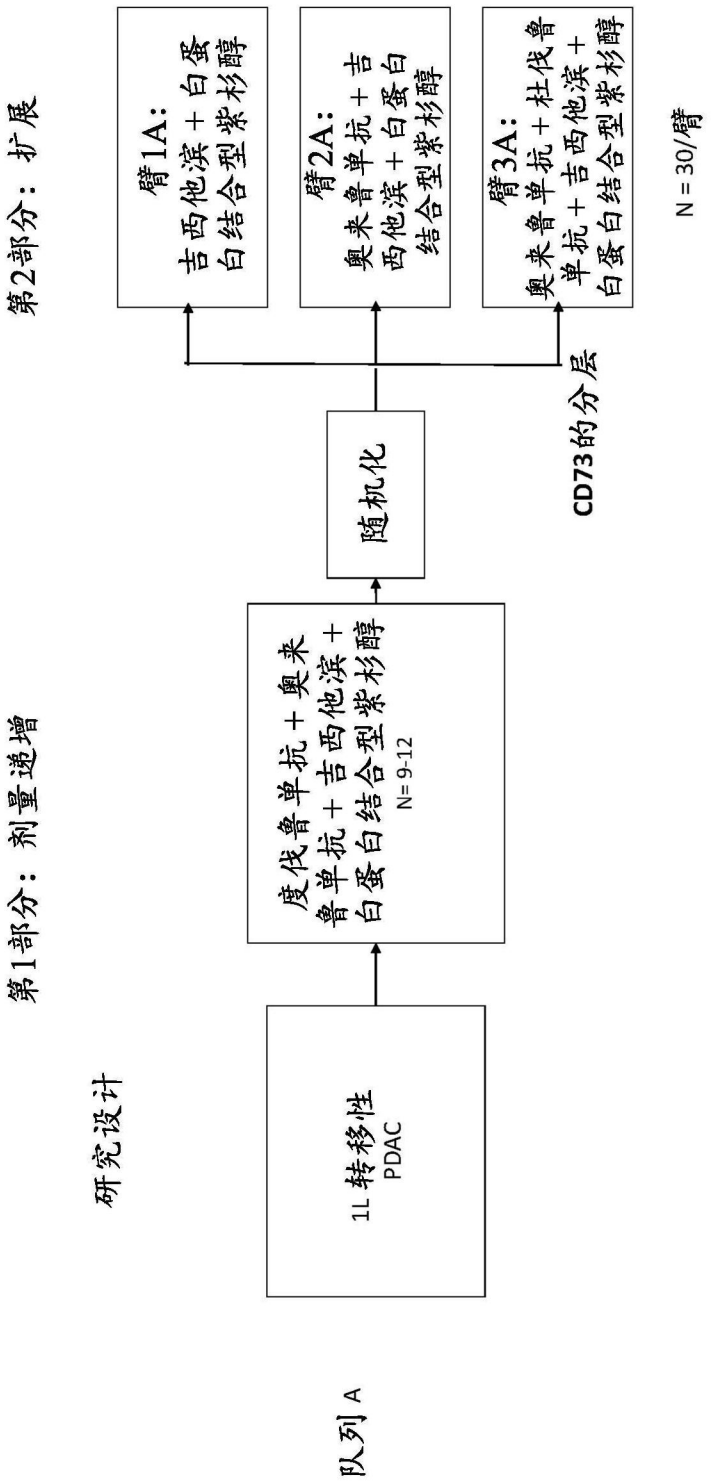

研究设计
第1部分：剂量递增
第2部分：扩展
队列 A
1L 转移性
PDAC
度伐鲁单抗 + 奥来
鲁单抗 + 吉西他滨 +
白蛋白结合型紫杉醇
N= 9-12
随机化
CD73的分层
臂1A:
吉西他滨 + 白蛋
白结合型紫杉醇
臂2A:
奥来鲁单抗 + 吉
西他滨 + 白蛋白
结合型紫杉醇
臂3A:
奥来鲁单抗 + 杜伐鲁
单抗 + 吉西他滨 +
白蛋白结合型紫杉醇
N = 30/臂

图1

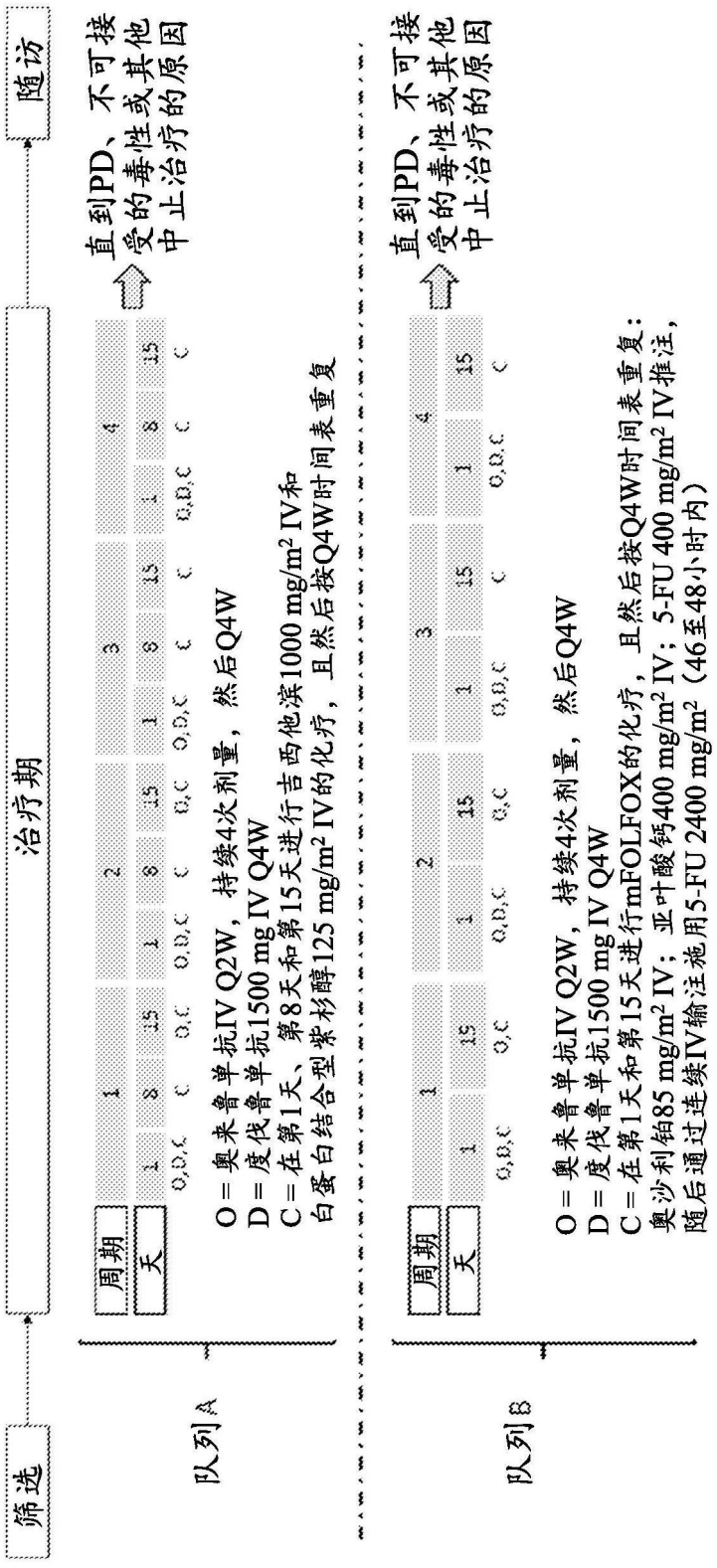

筛选
治疗期
随访
队列A
周期
天
1
8
15
2
8
15
3
8
15
4
8
15
O,D,C
C
O,D,C
C
O,C
O,D,C
C
C
O,D,C
C
C
直到PD、不可接受的毒性或其他中止治疗的原因
O = 奥来鲁单抗IV Q2W，持续4次剂量，然后Q4W
D = 度伐鲁单抗1500 mg IV Q4W
C = 在第1天、第8天和第15天进行吉西他滨1000 mg/m² IV和
白蛋白结合型紫杉醇125 mg/m² IV的化疗，且然后按Q4W时间表重复
队列B
周期
天
1
15
2
1
15
3
1
15
4
1
15
O,D,C
C
O,D,C
C
O,C
O,D,C
C
C
O,D,C
C
C
直到PD、不可接受的毒性或其他中止治疗的原因
O = 奥来鲁单抗IV Q2W，持续4次剂量，然后Q4W
D = 度伐鲁单抗1500 mg IV Q4W
C = 在第1天和第15天进行mFOLFOX的化疗，且然后按Q4W时间表重复：
奥沙利铂85 mg/m² IV；亚叶酸钙400 mg/m² IV；5-FU 400 mg/m² IV推注，
随后通过连续IV输注施用5-FU 2400 mg/m²（46至48小时内）

图2A

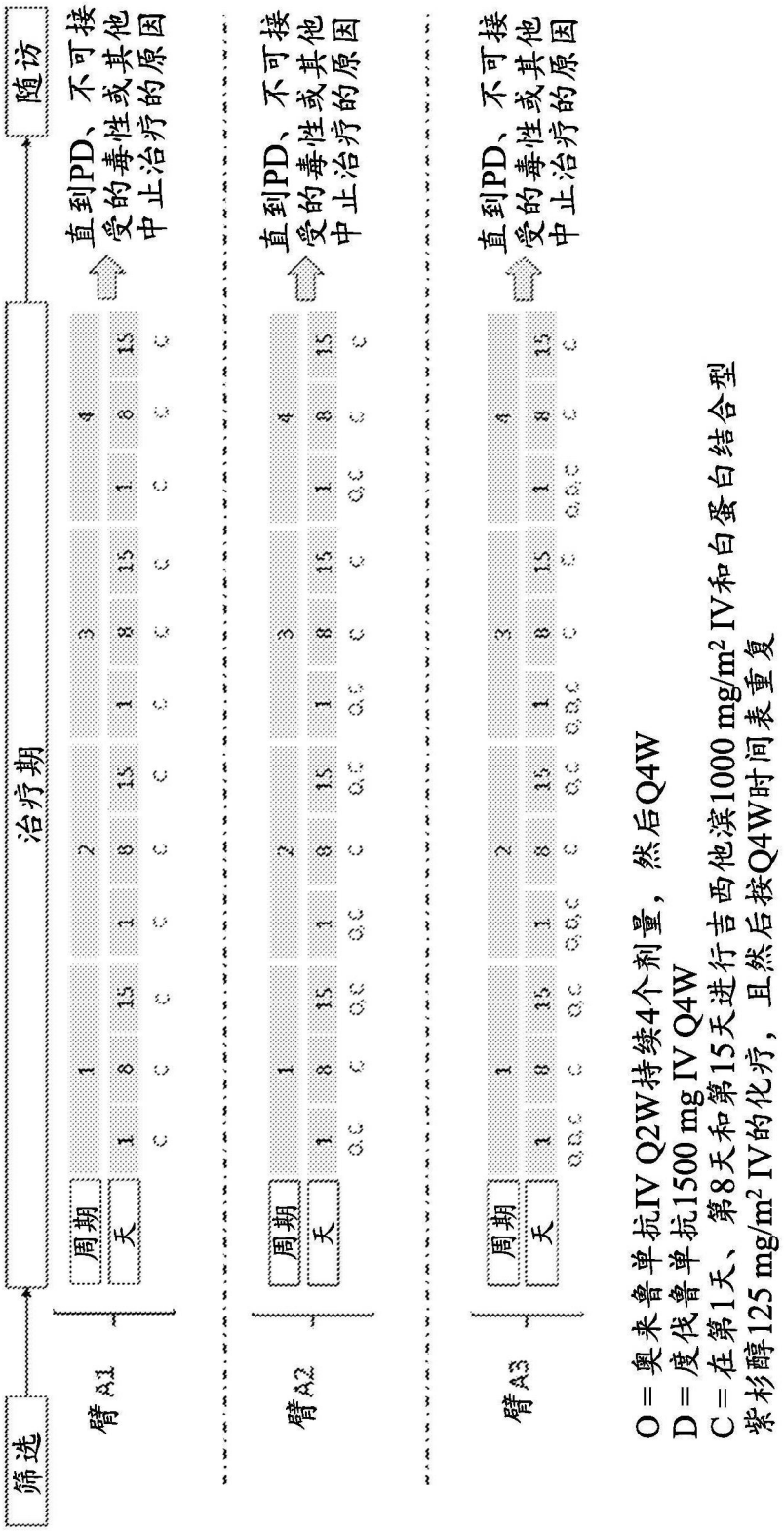

筛选
治疗期
随访
臂A1
臂A2
臂A3
周期
天
直到PD、不可接受的毒性或其他中止治疗的原因
O = 奥来鲁单抗IV Q2W持续4个剂量，然后Q4W
D = 度伐鲁单抗1500 mg IV Q4W
C = 在第1天、第8天和第15天进行吉西他滨1000 mg/m² IV和白蛋白结合型紫杉醇125 mg/m² IV的化疗，且然后按Q4W时间表重复

图2B

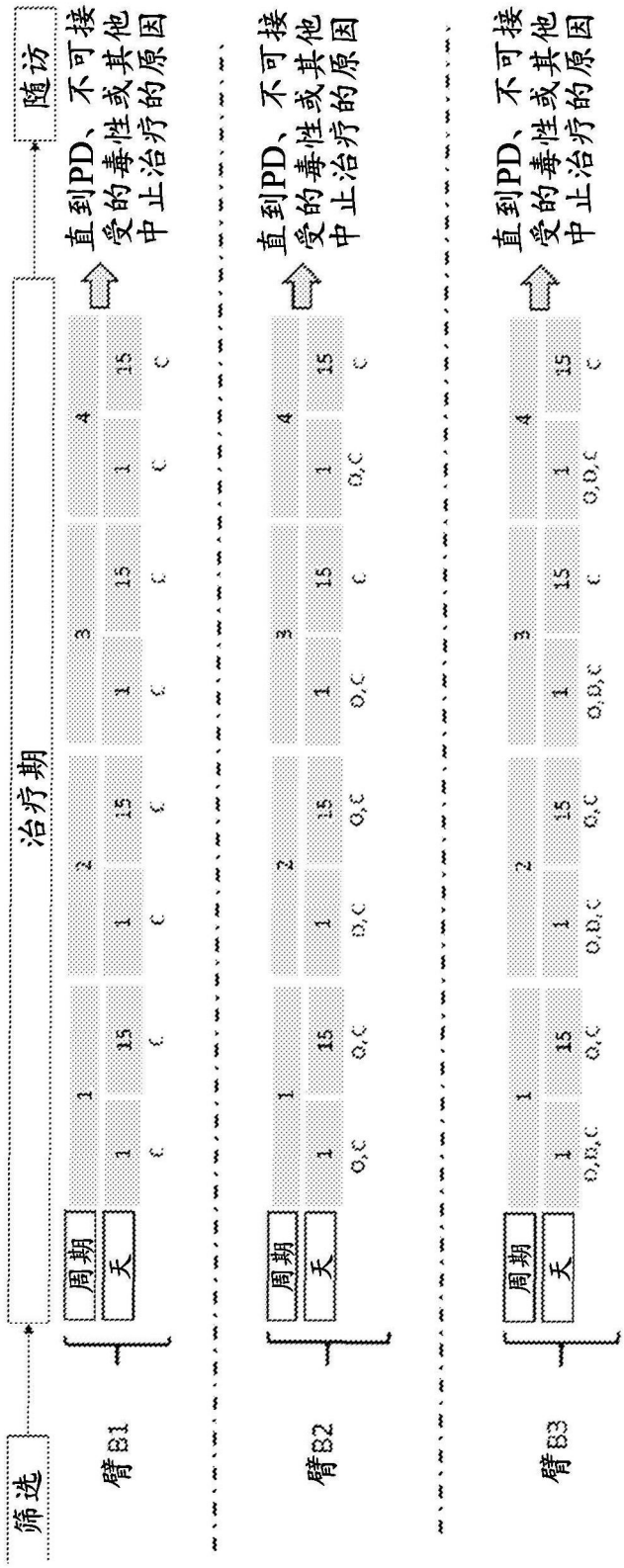

筛选
治疗期
随访
臂B1
臂B2
臂B3
周期
天
直到PD、不可接受的毒性或其他中止治疗的原因
O = 奥来鲁单抗IV Q2W持续4个剂量，然后Q4W
D = 度伐鲁单抗1500 mg IV Q4W
C = 在第1天和第15天进行mFOLFOX的化疗，且然后按Q4W时间表重复：奥沙利铂85 mg/m² IV；亚叶酸钙400 mg/m² IV；5-FU 400 mg/m² IV推注，随后通过连续IV输注施用5-FU 2400 mg/m²（46至48小时内）

图2C

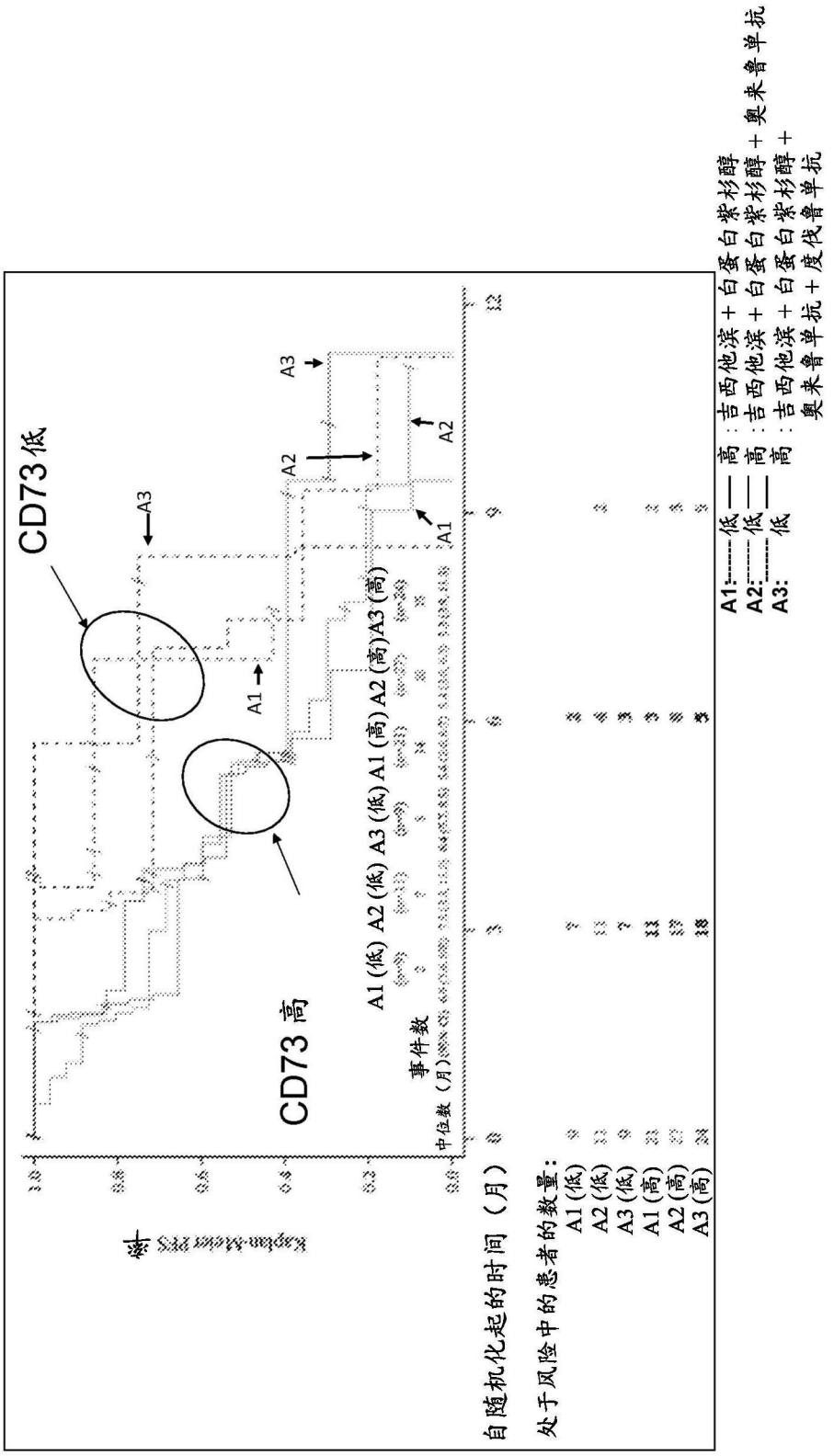

CD73低
CD73 高
A1
A2
A3
事件数
中位数（月）
A1 (低) A2 (低) A3 (低) A1 (高) A2 (高) A3 (高)
自随机化起的时间（月）
处于风险中的患者的数量:
A1 (低)
A2 (低)
A3 (低)
A1 (高)
A2 (高)
A3 (高)
A1:——低 —— 高 :吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇
A2:——低 —— 高 :吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇 + 奥来鲁单抗
A3:——低 —— 高 :吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇 + 奥来鲁单抗 + 度伐鲁单抗

图3

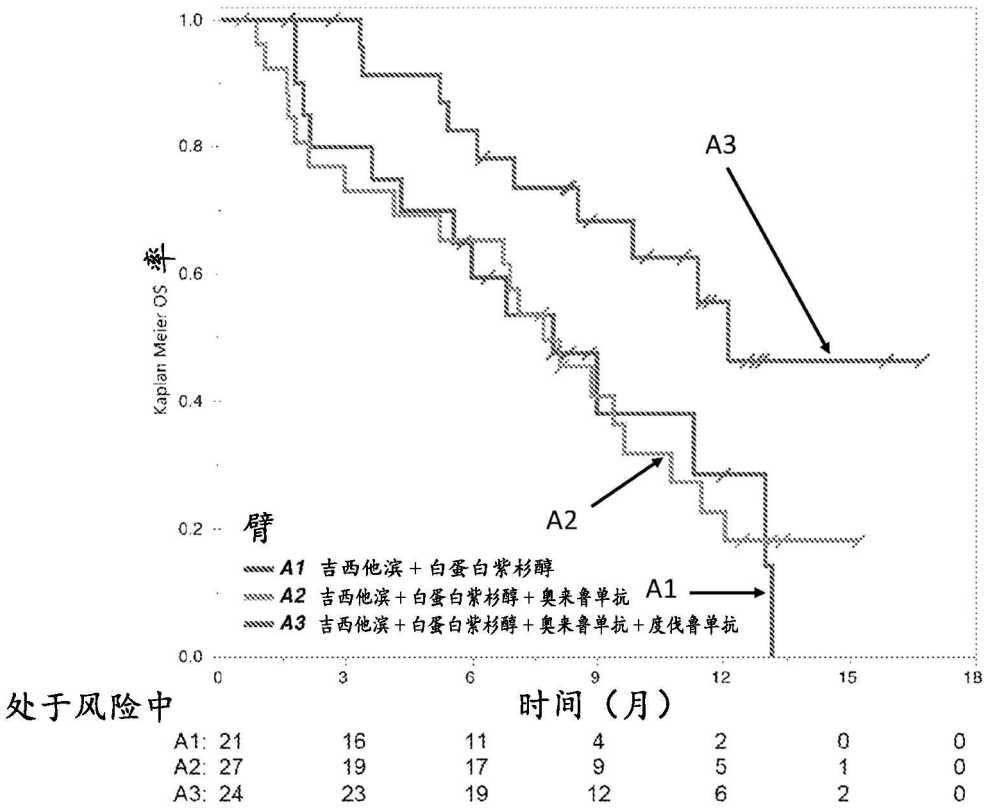

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Kaplan Meier OS 概率
A3
A2
A1
臂
A1 吉西他滨＋白蛋白紫杉醇
A2 吉西他滨＋白蛋白紫杉醇＋奥来鲁单抗
A3 吉西他滨＋白蛋白紫杉醇＋奥来鲁单抗＋度伐鲁单抗
0
3
6
9
12
15
18
时间（月）
处于风险中
A1: 21 16 11 4 2 0 0
A2: 27 19 17 9 5 1 0
A3: 24 23 19 12 6 2 0

图4

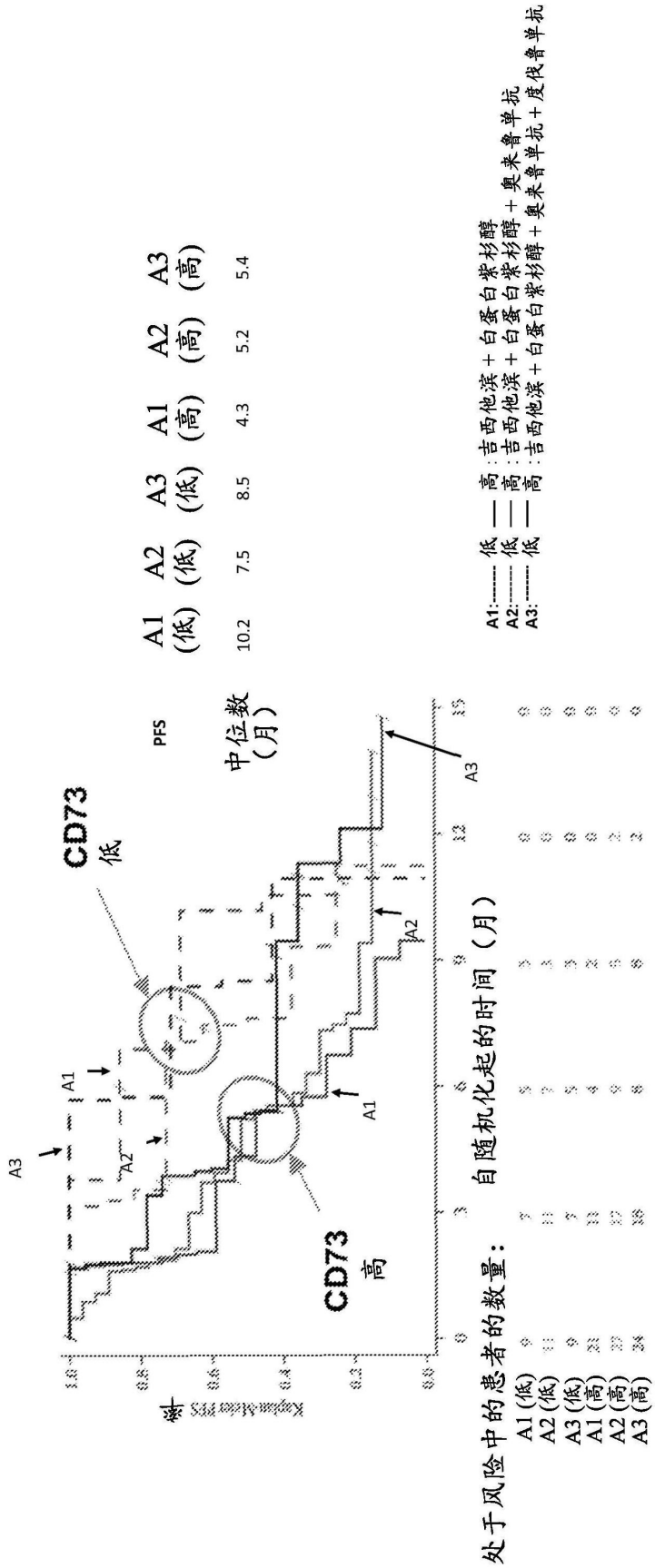

A1:—— 高:吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇
A2:—— 低 —— 高:吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇 + 奥来鲁单抗
A3:—— 低 —— 高:吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇 + 奥来鲁单抗 + 度伐鲁单抗
PFS 中位数（月）
A1 (低) A2 (低) A3 (低) A1 (高) A2 (高) A3 (高)
10.2 7.5 8.5 4.3 5.2 5.4
CD73 低
CD73 高
A1
A2
A3
Kaplan-Meier PFS 概率
自随机化起的时间（月）
处于风险中的患者的数量：
A1 (低) 9 5 3 0 0
A2 (低) 11 2 1 0 0
A3 (低) 9 5 3 0 0
A1 (高) 31 4 2 0 0
A2 (高) 33 9 5 2 0
A3 (高) 34 8 6 2 0

图5A

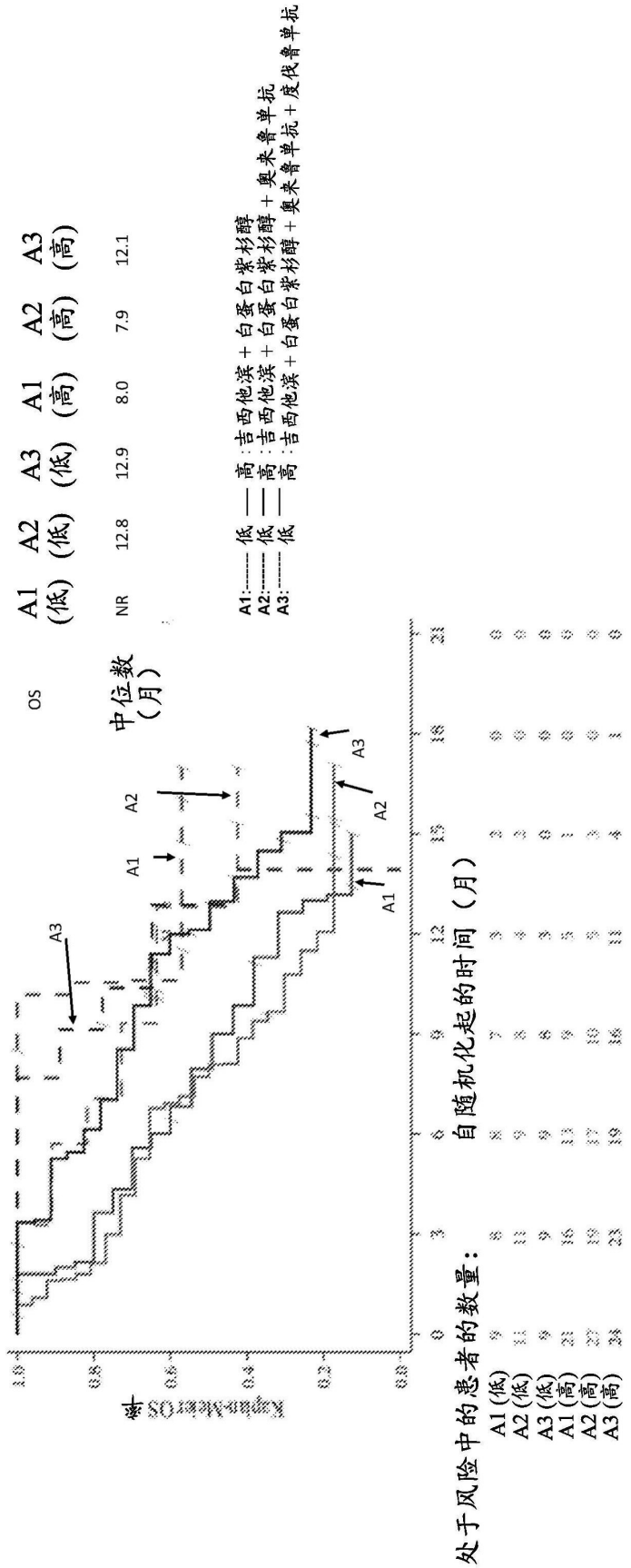

A1:—— 低 —— 高 :吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇
A2:—— 低 —— 高 :吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇 + 奥来鲁单抗
A3:—— 低 —— 高 :吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇 + 奥来鲁单抗 + 度伐鲁单抗
OS 中位数 (月)
A1 (低) A2 (低) A3 (低) A1 (高) A2 (高) A3 (高)
NR 12.8 12.9 8.0 7.9 12.1
Kaplan-Meier OS 概率
自随机化起的时间（月）
处于风险中的患者的数量:
A1 (低) 9 8 8 7 3 0 0
A2 (低) 11 11 9 8 3 0 0
A3 (低) 9 9 9 8 3 0 0
A1 (高) 23 16 13 9 5 1 0 0 0
A2 (高) 27 19 17 10 9 2 0 0 0
A3 (高) 24 23 19 16 11 4 1 0 0

图5B

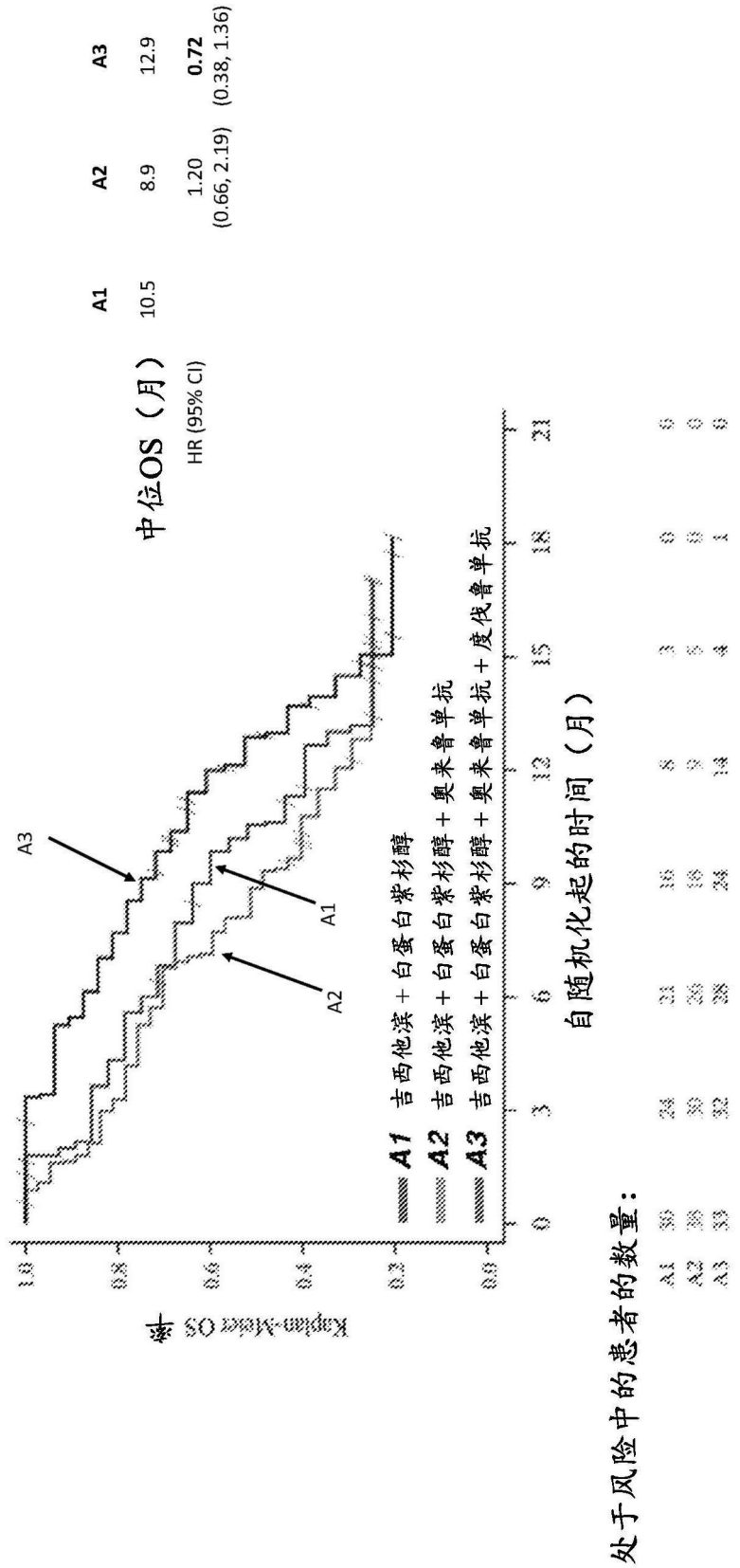

A1 A2 A3
中位OS（月） 10.5 8.9 12.9
HR (95% CI) 1.20 (0.66, 2.19) 0.72 (0.38, 1.36)
A3
A1
A2
A1 吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇
A2 吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇 + 奥来鲁单抗
A3 吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇 + 奥来鲁单抗 + 度伐鲁单抗
Kaplan-Meier OS 概率
自随机化起的时间（月）
处于风险中的患者的数量：

图6A

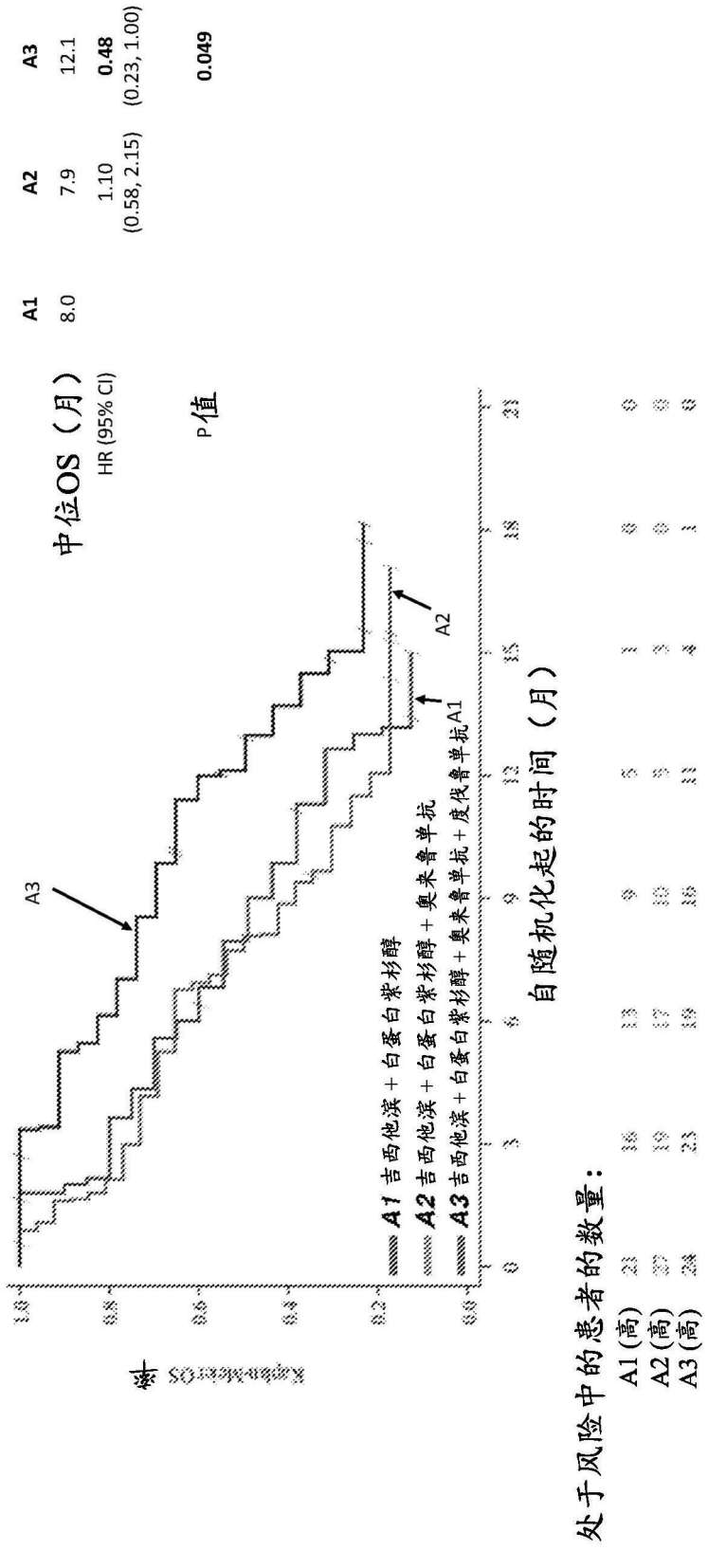

A1 A2 A3
中位OS（月） 8.0 7.9 12.1
HR (95% CI) 1.10 (0.58, 2.15) 0.48 (0.23, 1.00)
P值 0.049
A3
A2
A1
A1 吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇
A2 吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇 + 奥来鲁单抗
A3 吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇 + 奥来鲁单抗 + 度伐鲁单抗
Kaplan-Meier OS
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 3 6 9 12 15 18 21
自随机化起的时间（月）
处于风险中的患者的数量：
A1 (高) 23 16 13 9 5 1 0 0
A2 (高) 27 19 17 10 5 2 0 0
A3 (高) 28 23 19 16 11 4 1 0

图6B

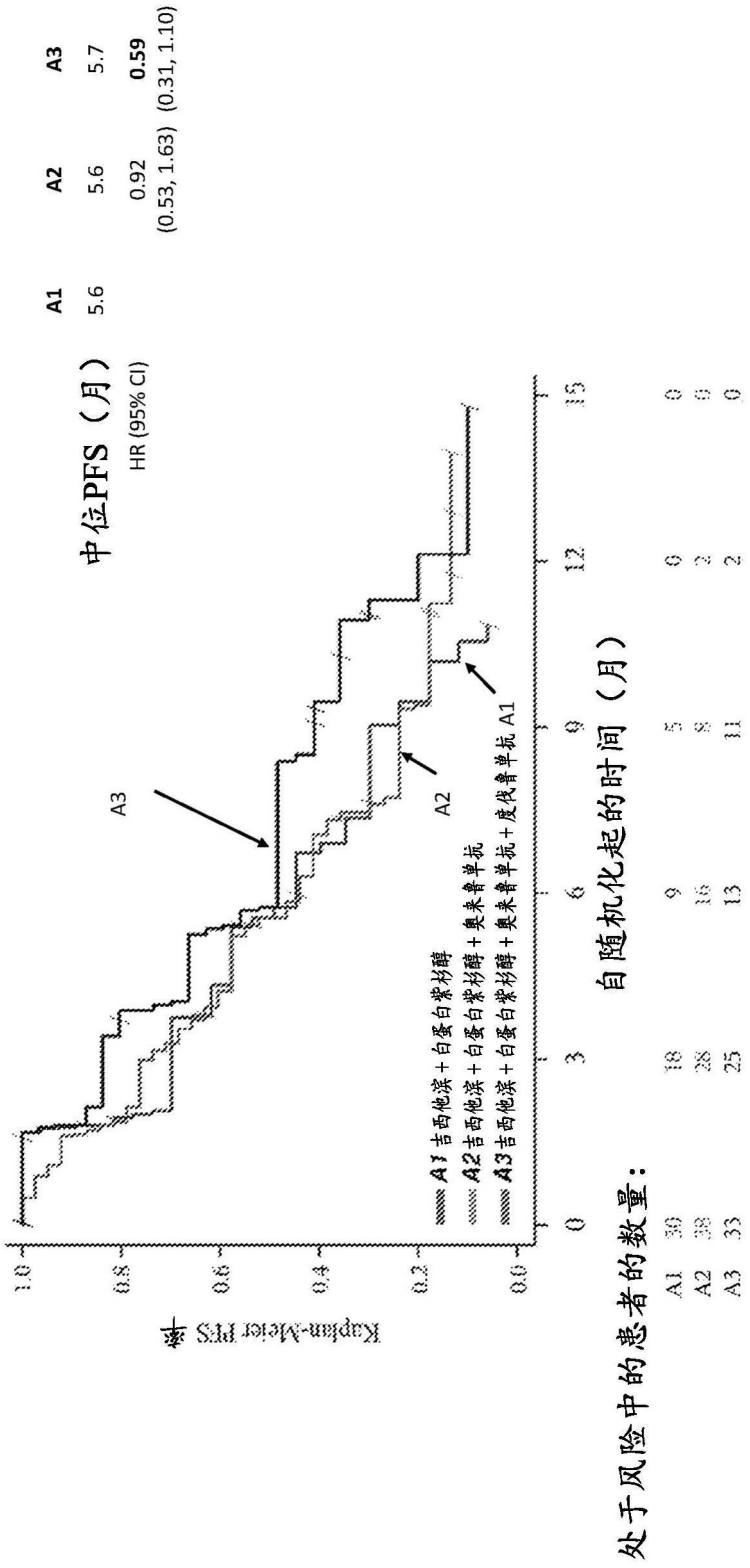

A1 A2 A3
中位PFS（月） 5.6 5.6 5.7
HR (95% CI) 0.92 (0.53, 1.63) 0.59 (0.31, 1.10)
A1 吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇
A2 吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇 + 奥来鲁单抗
A3 吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇 + 奥来鲁单抗 + 度伐鲁单抗
A1
A2
A3
Kaplan-Meier PFS 概率
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 3 6 9 12 15
自随机化起的时间（月）
处于风险中的患者的数量：
A1 30 18 9 5 0 0
A2 38 28 16 8 2 0
A3 33 25 13 11 2 0

图7A

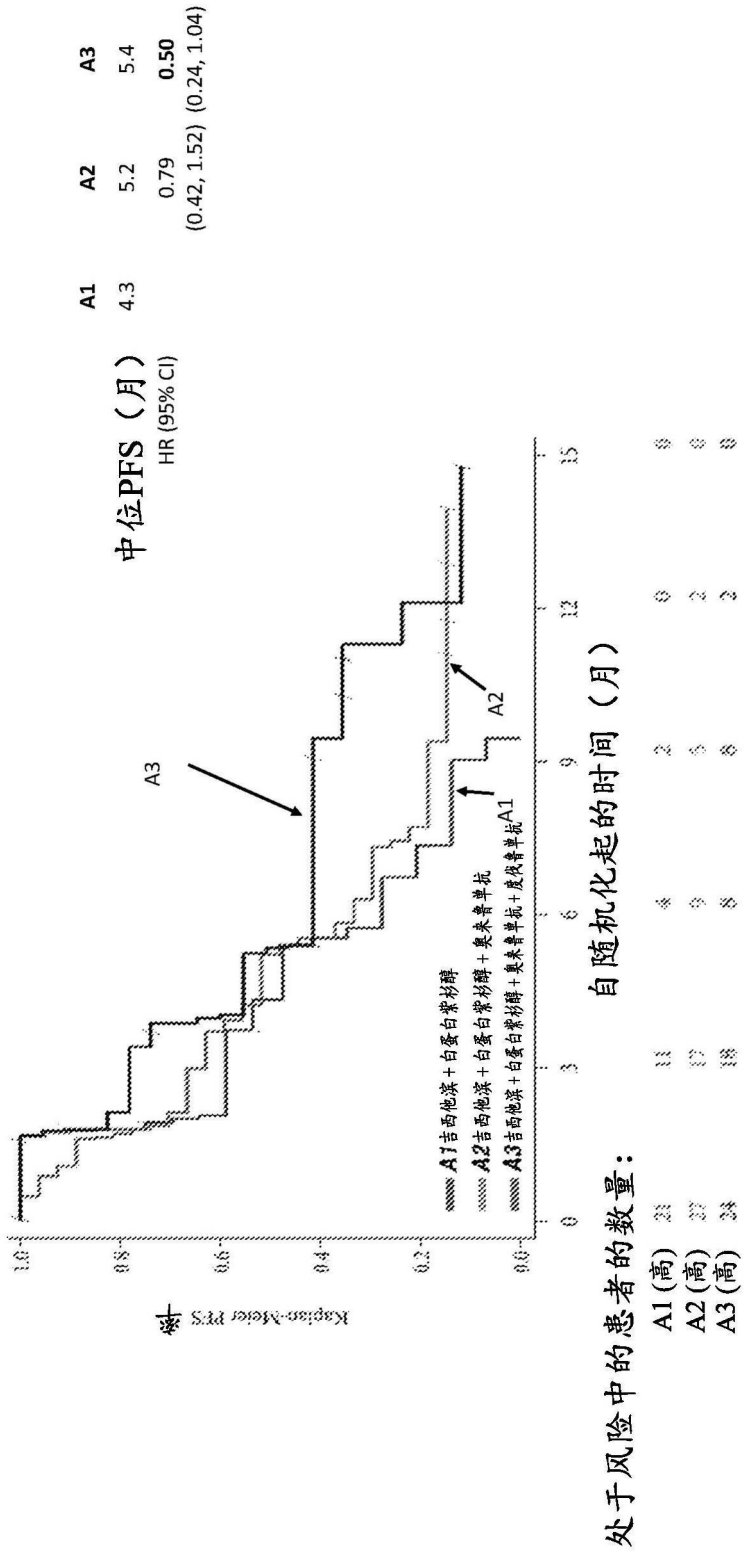

A1 A2 A3
中位PFS（月） 4.3 5.2 5.4
HR (95% CI) 0.79 0.50
(0.42, 1.52) (0.24, 1.04)
A1吉西他滨+白蛋白紫杉醇
A2吉西他滨+白蛋白紫杉醇+奥沙拿单抗
A3吉西他滨+白蛋白紫杉醇+奥沙拿单抗+度伐拿单抗
A1
A2
A3
Kaplan-Meier PFS
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 3 6 9 12 15
自随机化起的时间（月）
处于风险中的患者的数量：
A1 (高) 23 11 4 2 0 0
A2 (高) 22 10 6 3 2 0
A3 (高) 24 18 8 6 2 0

图7B