



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109475634 A

(43)申请公布日 2019.03.15

(21)申请号 201780048326.3

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

(22)申请日 2017.06.02

72001

(30)优先权数据

代理人 初明明 林毅斌

62/345463 2016.06.03 US

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 39/395(2006.01)

2019.02.01

C07K 16/28(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/035808 2017.06.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/210631 EN 2017.12.07

(71)申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 M.蔡卡

权利要求书2页 说明书44页 附图21页

(54)发明名称

用于治疗复发性小细胞肺癌的方法的抗-PD-1抗体

(57)摘要

本公开内容提供用于治疗患有源自小细胞肺癌的肿瘤的受试者的方法，所述方法包括给予受试者特异性结合程序化死亡-1(PD-1)受体和抑制PD-1活性的抗体或其抗原-结合部分，或(a)特异性结合PD-1受体和抑制PD-1活性的抗体或其抗原-结合部分和(b)特异性结合细胞毒性T-淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)和抑制CTLA-4活性的抗体或其抗原-结合部分的组合。

1. 特异性结合程序化死亡-1 (PD-1) 受体和抑制PD-1活性的抗体或其抗原-结合部分 ("抗-PD-1抗体"), 用于治疗患有源自小细胞肺癌 (SCLC) 的肿瘤的受试者的方法, 其中给予所述受试者抗-PD-1抗体与特异性结合细胞毒性T-淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) 和抑制CTLA-4活性的抗体或其抗原-结合部分 ("抗-CTLA-4抗体") 的组合。
2. 权利要求1的抗-PD-1抗体, 其中SCLC包含小细胞癌、复合性小细胞癌或复发性SCLC。
3. 权利要求1或2的抗-PD-1抗体, 其中给予至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种前线疗法以治疗肿瘤。
4. 权利要求3的抗-PD-1抗体, 其中前线疗法包含化学疗法, 任选地基于铂的疗法, 其优选地包含选自顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、四硝酸三铂、菲铂、吡铂、沙铂和其任何组合的基于铂的抗肿瘤药。
5. 权利要求1-4中任一项的抗-PD-1抗体, 其中 (i) 抗-PD-1抗体与纳武单抗交叉竞争结合人PD-1; (ii) 抗-PD-1抗体与纳武单抗结合相同的表位; (iii) 抗-PD-1抗体是纳武单抗; 或(iv) 抗-PD-1抗体是派姆单抗。
6. 权利要求1-5中任一项的抗-PD-1抗体, 其中 (i) 抗-CTLA-4抗体与伊匹单抗交叉竞争结合人CTLA-4; (ii) 抗-CTLA-4抗体是伊匹单抗; 或(iii) 抗-CTLA-4抗体是曲美木单抗。
7. 权利要求1-6中任一项的抗-PD-1抗体, 其中 (i) 抗-PD-1抗体以至少约0.1 mg/kg-至少约10.0 mg/kg体重的范围的剂量给予, 约每1、2、3或4周一次; (ii) 抗-PD-1抗体以约1 mg/kg或约3 mg/kg体重的剂量给予; (iii) 抗-PD-1抗体以统一剂量, 任选地至少约200、至少约220、至少约240、至少约260、至少约280、至少约300、至少约320、至少约340、至少约360、至少约380、至少约400、至少约420、至少约440、至少约460、至少约480、至少约500或至少约550 mg给予, 每1、2、3或4周约一次; (iv) 抗-PD-1抗体约每2周一次给予; 或(v) 抗-PD-1抗体约每3周一次给予。
8. 权利要求1-7中任一项的抗-PD-1抗体, 其中 (i) 抗-CTLA-4抗体以至少约0.1 mg/kg-至少约10.0 mg/kg体重的范围的剂量给予, 约每1、2、3或4周一次; (ii) 抗-CTLA-4以约1 mg/kg或约3 mg/kg体重的剂量给予; (iii) 抗-CTLA-4抗体约每2周一次给予; 或(iv) 抗-CTLA-4抗体约每3周一次给予。
9. 权利要求8的抗-PD-1抗体, 其中 (i) 抗-PD-1抗体以约3 mg/kg体重的剂量给予, 约每3周一次, 和抗-CTLA-4 抗体以约1 mg/kg体重的剂量给予, 约每3周一次; (ii) 抗-PD-1抗体以约1 mg/kg体重的剂量给予, 约每3周一次, 和抗-CTLA-4抗体以约3 mg/kg体重的剂量给予, 约每3周一次; 或(iii) 抗-PD-1抗体以约1 mg/kg体重的剂量给予, 约每3周一次, 和抗-CTLA-4抗体以约1 mg/kg体重的剂量给予, 约每3周一次。
10. 权利要求9的抗-PD-1抗体, 其中抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体的给予重复四次(4个周期)。
11. 权利要求1-10中任一项的抗-PD-1抗体, 其中在权利要求1-10的治疗后, 受试者进一步用抗-PD-1抗体单一疗法治疗。
12. 权利要求1-11中任一项的抗-PD-1抗体, 其中在初始给药后, 受试者显示至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约1年、至少约18个月、至少约

2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的无进展存活。

13. 权利要求1-12中任一项的抗-PD-1抗体，其中受试者的肿瘤具有 $\geq 1\%$  PD-L1表达。

14. 权利要求1-13中任一项的抗-PD-1抗体，其中受试者的肿瘤具有 $\geq 5\%$  PD-L1表达。

15. 一种药盒，包含：

(a) 约4 mg-约500 mg的范围的剂量的特异性结合程序化死亡-1 (PD-1) 受体和抑制PD-1活性的抗体或其抗原-结合部分 ("抗-PD-1抗体")；

(b) 约4 mg-约500 mg的范围的剂量的特异性结合细胞毒性T-淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) 和抑制CTLA-4活性的抗体或其抗原-结合部分 ("CTLA-4抗体")；和

(c) 根据权利要求1-14中任一项使用PD-1抗体和CTLA-4抗体的说明书。

## 用于治疗复发性小细胞肺癌的方法的抗-PD-1抗体

### 发明领域

[0001] 本公开内容涉及用于在受试者中治疗源自小细胞肺癌的肿瘤的方法,包括给予受试者抗-程序化死亡-1 (PD-1) 抗体或抗-PD-1抗体和抗-细胞毒性T-淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) 抗体的组合。

### [0002] 发明背景

人癌症包含大量遗传和外遗传改变,产生可被免疫系统潜在识别的新抗原 (Sjoblom 等, (2006) *Science* 314:268-74)。适应性免疫系统,包含T和B淋巴细胞,具有强大的抗癌潜力,具有广泛的能力和精细的特异性以响应各种肿瘤抗原。此外,免疫系统表现出相当大的可塑性和记忆成分。成功利用适应性免疫系统的所有这些属性将使免疫治疗在所有癌症治疗模式中是独特的。

[0003] PD-1是由活化的T和B细胞表达的关键的免疫检查点受体和介导免疫抑制。PD-1是CD28受体家族的成员,该家族包括CD28、CTLA-4、ICOS、PD-1和BTLA。已鉴定了PD-1的两种细胞表面糖蛋白配体,程序化死亡配体-1 (PD-L1) 和程序化死亡配体-2 (PD-L2),它们在抗原呈递细胞以及许多人癌症上表达和已经显示在结合PD-1时下调T细胞活化和细胞因子分泌。

[0004] 纳武单抗(旧称5C4、BMS-936558、MDX-1106或ONO-4538)是一种完全人IgG4 (S228P) PD-1免疫检查点抑制剂抗体,其选择性阻止与PD-1配体(PD-L1和PD-L2)的相互作用,从而阻断抗-肿瘤T-细胞功能的下调(美国专利号8,008,449; Wang等, 2014 *Cancer Immunol Res.* 2 (9):846-56)。

[0005] 伊匹单抗(YERVOY®)是一种全人IgG1单克隆抗体,其阻断CTLA-4与其B7配体的结合,从而刺激T细胞活化和改善晚期黑素瘤患者的总体存活(OS) (Hodi等(2010) *N Engl J Med* 363:711-23)。在1期临床试验中用纳武单抗和伊匹单抗的并行疗法在显著比例的晚期黑素瘤患者中产生快速和强烈的肿瘤消退,和比任一单独抗体显著更有效(Wolchok等(2013) *N Engl J Med* 369 (2):122-33; WO 2013/173223)。然而,至今仍不知道这种免疫调节性抗体组合是否类似地有效治疗治疗小细胞肺癌(SCLC)。

[0006] SCLC占所有肺癌的大约14% (Byers和Rudin, *Cancer* 121:664-72 (2015))。大多数患者以广泛-阶段疾病存在,特征为分布广泛的转移和差的存活。尽管35%-86%的患者对第一线化学疗法有反应,但疾病快速进展,和第二线治疗的结果差(Hanna等, *J. Clin. Oncol.* 24:2038-43 (2006); Puglisi等, *Br. J. Cancer* 102:629-38 (2010); Zatloukal等, *Ann. Oncol.* 21:1810-16 (2010))。因此,对治疗SCLC的有效疗法,特别是对初始治疗后复发的患者的第二线疗法,仍存在需要。

### [0007] 发明简述

本公开内容涉及用于治疗患有源自小细胞肺癌(SCLC)的肿瘤的受试者的方法,包括给予受试者(a) 特异性结合程序化死亡-1 (PD-1) 受体和抑制PD-1活性的抗体或其抗原-结合部分("抗-PD-1抗体")的组合。

[0008] 本公开内容的其它方面涉及用于治疗患有源自SCLC的肿瘤的受试者的方法,包括

给予受试者 (a) 抗-PD-1抗体和 (b) 特异性结合细胞毒性T-淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) 和抑制CTLA-4活性的抗体或其抗原-结合部分 ("抗-CTLA-4抗体") 的组合。

[0009] 在一些实施方案中,抗-PD-1抗体与纳武单抗交叉竞争结合人PD-1。在实施方案中,抗-PD-1抗体是嵌合、人源化或人单克隆抗体或其部分。在其它实施方案中,抗-PD-1抗体包含具有人IgG1或IgG4同种型的重链恒定区。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体是纳武单抗。在一个实施方案中,抗-PD-1抗体是派姆单抗。

[0010] 在一些实施方案中,抗-CTLA-4抗体是嵌合、人源化或人单克隆抗体或其部分。在一些实施方案中,抗-CTLA-4抗体包含具有人IgG1同种型的重链恒定区。在某些实施方案中,抗-CTLA-4抗体是伊匹单抗。在其它实施方案中,抗-CTLA-4抗体是曲美木单抗。在一些实施方案中,抗-CTLA-4抗体与伊匹单抗交叉竞争结合人CTLA-4。

[0011] 在一些实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分以约1 mg/kg或约3 mg/kg体重的剂量给予,约每2周一次。在其它实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分以约1 mg/kg或约3 mg/kg体重的剂量给予,约每3周一次。在某些实施方案中,抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分以约1 mg/kg或约3 mg/kg体重的剂量给予。在其它实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分以约3 mg/kg体重的剂量给予,约每3周一次,和抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分以约1 mg/kg体重的剂量给予,约每3周一次。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分以约1 mg/kg体重的剂量给予,约每3周一次,和抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分以约3 mg/kg体重的剂量给予,约每3周一次。

[0012] 在某些实施方案中,用所公开的方法治疗的受试者显示至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约1年、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的无进展存活。在一些实施方案中,受试者显示在初始给药后至少约18个月的无进展存活。

[0013] 在实施方案中,受试者的肺肿瘤具有 $\geq 1\%$  PD-L1表达。在某些实施方案中,给予抗-PD-1抗体或抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4组合,只要观察到临床益处或直至疾病进展或不可控制的毒性发生。在一个实施方案中,抗-PD-1和/或抗-CTLA-4抗体经配制用于静脉内给予。在某些实施方案中,抗PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体序贯给予受试者。在一些实施方案中,抗-PD-1和抗-CTLA-4抗体在彼此30分钟内给予。在一个实施方案中,抗-PD-1抗体在抗-CTLA-4抗体之前给予。在另一个实施方案中,抗-CTLA-4抗体在抗-PD-1抗体之前给予。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体在分开的组合物中同时给予。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体作为单一组合物同时给予。

[0014] 在一个实施方案中,抗-PD-1抗体以亚治疗剂量给予。在某些实施方案中,抗-CTLA-4抗体。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体各自以亚治疗剂量给予。

[0015] 本公开内容还涉及用于治疗患有源自SCLC的肿瘤的受试者的药盒,所述药盒包含:(a) 约4 mg-约500 mg的范围的量的抗-PD-1抗体;和(b) 在任何公开的方法中使用PD-1抗体和CTLA-4抗体的说明书。

[0016] 本公开内容还涉及用于治疗患有源自SCLC的肿瘤的受试者的药盒,所述药盒包含:(a) 约4 mg-约500 mg的范围的量的抗-PD-1抗体;(b) 约4 mg-约500 mg的范围的量的CTLA-4抗体;和(c) 在任何公开的方法中使用PD-1抗体和CTLA-4抗体的说明书。

[0017] 根据以下详细描述和实施例,本公开内容的其它特征和优点将显而易见,详细描述和实施例不应解释为限制。所有引用的参考文献,包括本申请全文引用的科学论文、报纸报道、GenBank登记号、专利和专利申请的内容,通过引用明确并入本文。

[0018] 实施方案

E1. 用于治疗患有源自小细胞肺癌(SCLC)的肿瘤的受试者的方法,包括给予受试者特异性结合程序化死亡-1(PD-1)受体和抑制PD-1活性的抗体或其抗原-结合部分("抗-PD-1抗体")。

[0019] E2. 实施方案E1的方法,进一步包括给予受试者特异性结合细胞毒性T-淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)和抑制CTLA-4活性的抗体或其抗原-结合部分("抗-CTLA-4抗体")。

[0020] E3. 实施方案E1或E2的方法,其中SCLC包含小细胞癌。

[0021] E4. 实施方案E1或E2的方法,其中SCLC包含复合性小细胞癌。

[0022] E5. 实施方案E1-E4中任一项的方法,其中SCLC是复发性SCLC。

[0023] E6. 实施方案E1-E5中任一项的方法,其中受试者接受至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种前线疗法以治疗肿瘤。

[0024] E7. 实施方案E6的方法,其中前线疗法包含化学疗法。

[0025] E8. 实施方案E7的方法,其中化学疗法包含基于铂的疗法。

[0026] E9. 实施方案E8的方法,其中基于铂的疗法包含基于铂的抗肿瘤药,其选自顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、四硝酸三铂、菲铂、毗铂、沙铂和其任何组合。

[0027] E10. 实施方案E7或E8的方法,其中基于铂的疗法包含顺铂。

[0028] E11. 实施方案E1-E10中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体与纳武单抗交叉竞争结合人PD-1。

[0029] E12. 实施方案E1-E11中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体与纳武单抗结合相同的表位。

[0030] E13. 实施方案E1-E12中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体是嵌合、人源化或人单克隆抗体或其部分。

[0031] E14. 实施方案E1-E13中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体包含具有人IgG1或IgG4同种型的重链恒定区。

[0032] E15. 实施方案E1-E14中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体是纳武单抗。

[0033] E16. 实施方案E1-E14中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体是派姆单抗。

[0034] E17. 实施方案E2-E16中任一项的方法,其中抗-CTLA-4抗体是嵌合、人源化或人单克隆抗体或其部分。

[0035] E18. 实施方案E2-E17中任一项的方法,其中抗-CTLA-4抗体包含具有人IgG1同种型的重链恒定区。

[0036] E19. 实施方案E2-E18中任一项的方法,其中抗-CTLA-4抗体是伊匹单抗。

[0037] E20. 实施方案E2-E18中任一项的方法,其中抗-CTLA-4抗体是曲美木单抗。

[0038] E21. 实施方案E2-E20中任一项的方法,其中抗-CTLA-4抗体与伊匹单抗交叉竞争结合人CTLA-4。

[0039] E22. 实施方案E1-E21中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体以至少约0.1 mg/kg-至少约10.0 mg/kg体重的范围的剂量给予,约每1、2、3或4周一次。

[0040] E23. 实实施方案E1-E22中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体以约1 mg/kg或约3 mg/kg体重的剂量给予。

[0041] E24. 实实施方案E1-E21中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分以统一剂量给予。

[0042] E25. 实实施方案E1-E21和E24中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分以至少约200、至少约220、至少约240、至少约260、至少约280、至少约300、至少约320、至少约340、至少约360、至少约380、至少约400、至少约420、至少约440、至少约460、至少约480、至少约500或至少约550 mg的统一剂量给予。

[0043] E26. 实实施方案E1-E21、E24和E25中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分以统一剂量给予,每1、2、3或4周约一次。

[0044] E27. 实实施方案E1-E26中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体约每2周一次给予。

[0045] E28. 实实施方案E1-E26中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体约每3周一次给予。

[0046] E29. 实实施方案E1-E28中任一项的方法,其中给予抗-PD-1抗体,只要观察到临床益处或直到不可控制的毒性或疾病进展发生。

[0047] E30. 实实施方案E2-E29中任一项的方法,其中抗-CTLA-4抗体以至少约0.1 mg/kg-至少约10.0 mg/kg体重的范围的剂量给予,约每1、2、3或4周一次。

[0048] E31. 实实施方案E2-E30中任一项的方法,其中抗-CTLA-4以约1 mg/kg或约3 mg/kg体重的剂量给予。

[0049] E32. 实实施方案E2-E31中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分以统一剂量给予。

[0050] E33. 实实施方案E2-E32中任一项的方法,其中抗-CTLA-4抗体约每2周一次给予。

[0051] E34. 实实施方案E2-E32中任一项的方法,其中抗-CTLA-4抗体约每3周一次给予。

[0052] E35. 实实施方案E2-E34中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体以约3 mg/kg体重的剂量给予,约每3周一次,和抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分以约1 mg/kg体重的剂量给予,约每3周一次。

[0053] E36. 实实施方案E2-E34中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体以约1 mg/kg体重的剂量给予,约每3周一次,和抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分以约3 mg/kg体重的剂量给予,约每3周一次。

[0054] E37. 实实施方案E1-E36中任一项的方法,其中受试者在初始给药后显示至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约1年、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的无进展存活。

[0055] E38. 实实施方案E1-E37中任一项的方法,其中受试者的肿瘤具有 $\geq 1\%$  PD-L1表达。

[0056] E39. 实实施方案E1-E38中任一项的方法,其中受试者的肿瘤具有 $\geq 5\%$  PD-L1表达。

[0057] E40. 实实施方案E2-E39中任一项的方法,其中给予所述组合,只要观察到临床益处或直至疾病进展或不可控制的毒性发生。

[0058] E41. 实实施方案E1-E40中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体经配制用于静脉内给

予。

[0059] E42. 实实施方案E2-E41中任一项的方法,其中抗-CTLA-4抗体经配制用于静脉内给予。

[0060] E43. 实实施方案E2-E42中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体序贯给予受试者。

[0061] E44. 权利要求2-43中任一项的方法,其中抗-PD-1和抗-CTLA-4抗体在彼此30分钟内给予。

[0062] E45. 实实施方案E2-E44中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分在抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分之前给予。

[0063] E46. 实实施方案E2-E44中任一项的方法,其中抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分在抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分之前给予。

[0064] E47. 实实施方案E2-E42中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分和抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分在分开的组合物中同时给予。

[0065] E48. 实实施方案E2-E42中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分和抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分作为单一组合物同时给予。

[0066] E49. 实实施方案E1-E48中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分以亚治疗剂量给予。

[0067] E50. 实实施方案E2-E49中任一项的方法,其中抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分以亚治疗剂量给予。

[0068] E51. 实实施方案E2-E50中任一项的方法,其中抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分和抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分各自以亚治疗剂量给予。

[0069] E52. 用于治疗患有源自SCLC的肿瘤的受试者的药盒,所述药盒包含:

- (a) 约4 mg-约500 mg的范围的量的抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分;和
- (b) 在实施方案E1-E51的任一项的方法中使用PD-1抗体的说明书。

[0070] E53. 用于治疗患有源自SCLC的肿瘤的受试者的药盒,所述药盒包含:

- (a) 约4 mg-约500 mg的范围的量的抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分;
- (b) 约4 mg-约500 mg的范围的量的CTLA-4抗体或其抗原-结合部分;和
- (c) 在实施方案E2-E51的任一项的方法中使用PD-1抗体和CTLA-4抗体的说明书。

[0071] 附图简述

图1显示使用抗-PD-1抗体或抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体的组合治疗源自SCLC的肿瘤的研究设计的示意图。

[0072] 图2A和2B显示用纳武单抗1 mg/kg体重和伊匹单抗3 mg/kg体重的组合治疗之前(图2A)和之后(图2B),在受试者的肺中发现的源自SCLC的肿瘤的图片。肿瘤组织在图2A和图2B中用圆圈表示。

[0073] 图3A-3C提供在接受纳武单抗3 mg/kg (图3A)、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg (图3B) 和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg (图3C) 的个体患者中肿瘤负荷的变化的图示。仅包括具有基线靶损伤和具有至少一次治疗中肿瘤评估的患者(纳武单抗3 mg/kg,n=80;纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg,n=46;纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg,n=47)。水平灰色线表示符合实体瘤反应评价标准(RECIST;版本1.1)客观反应的30%减

少。显示完全反应(CR)或部分反应(PR)的受试者在靠近PR或CR时用倒三角形标记。加号表示首次出现新损伤,和空心圆表示受试者停止治疗的时间。超过100%的测量被截短至100%,和数据点用空心正方形标记。

[0074] 图4A和4B提供对于用纳武单抗3 mg/kg(圆圈)、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg(菱形)和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg(三角形)治疗的受试者的总体存活(图4A)和无进展存活(图4B)的Kaplan-Meier曲线。对于各治疗,有风险的受试者数量和经过检查的患者数量显示在y-轴下方(图4A和4B)。

[0075] 图5A-5C提供根据肿瘤PD-L1表达状态,肿瘤负荷的变化的图示。对于小于1%PD-L1表达的肿瘤,自基线的变化百分比以灰色显示,和对于 $\geq 1\%$ PD-L1表达的肿瘤以黑色显示。PD-L1表达不可评价或缺失的肿瘤的基线变化以浅灰色显示。竖条上方的实心圆表示经证实的反应者。空心方框表示%变化被截短至100%。

[0076] 图6A-6D提供对于具有一种在先疗法(图6A和图6C)和两种或更多种在先疗法(图6B和图6D)的受试者,总体存活(图6A和6B)和无进展存活(图6C和6D)的Kaplan-Meier曲线。受试者用纳武单抗3 mg/kg(圆圈)、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg(菱形)或纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg(三角形)治疗。对于各治疗,有风险的受试者数量和经过检查的患者数量显示在y-轴下方(图6A-6D)。

[0077] 图7A-7C提供根据接受纳武单抗3 mg/kg(图7A)、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg(图7B)和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg(图7C)的个体患者的铂敏感性,肿瘤负荷的变化的图示(铂敏感性肿瘤由灰色线指示,和铂抵抗性肿瘤由黑色线指示)。仅包括具有基线靶损伤和具有 $\geq 1$ 次治疗中肿瘤评价的患者(纳武单抗-3,n=31;纳武单抗-1/伊匹单抗-3,n=21;纳武单抗-3/伊匹单抗-1,n=17)。子图显示在接受第二线纳武单抗-3(图7A)、纳武单抗-1/伊匹单抗-3(图7B)和纳武单抗-3/伊匹单抗-1(图7C)的患者中,随时间的肿瘤负荷(作为最长直线尺寸评估)。水平参考线表示符合RECIST(版本1.1)客观反应的30%减少。显示完全反应(CR)或部分反应(PR)的受试者在靠近PR或CR时用倒三角形标记。加号表示首次出现新损伤,和空心圆表示受试者停止治疗的时间。超过100%的测量被截短至100%,和数据点用空心正方形标记。

[0078] 图8显示使用抗-PD-1抗体或抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体的组合治疗源自SCLC的肿瘤的研究设计的示意图,其包括随机化组和非随机化组。

[0079] 图9提供对于用纳武单抗3 mg/kg(圆圈)或纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg(菱形)治疗的受试者的总体存活的Kaplan-Meier曲线。对于各治疗,有风险的受试者数量显示在y-轴下方。

[0080] 图10提供在随机化组和非随机化组中,在用纳武单抗1 mg/kg或纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg治疗的患者中观察到的总体反应率(ORR)的图示。Nivo =纳武单抗; ipi =伊匹单抗。

[0081] 图11提供在随机化组和非随机化组中,在用纳武单抗3 mg/kg或纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg治疗的患者中观察到的无进展存活(PFS)率的图示。Nivo =纳武单抗; ipi =伊匹单抗。

[0082] 图12提供在随机化组和非随机化组中,在用纳武单抗3 mg/kg或纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg治疗的患者中观察到的总体存活(OS)率的图示。Nivo =纳武单抗; ipi

=伊匹单抗。

[0083] 发明详述

本公开内容涉及用于在患者中治疗源自SCLC的肿瘤的方法,包括给予患者抗-PD-1抗体或抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体的组合。

[0084] 术语

为了可以更容易地理解本公开内容,首先定义某些术语。如本申请中所使用的,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面给出的含义。在整个申请中阐述了其它定义。

[0085] “给予”是指使用本领域技术人员已知的各种方法和递送系统中的任一种将包含治疗剂的组合物物理引入到受试者。抗-PD-1抗体的给予途径包括静脉内、肌内、皮下、腹膜内、脊髓或其它肠胃外给予途径,例如通过注射或输注。本文所用的短语“肠胃外给予”是指除了肠内和局部给予以外通常通过注射的给予方式,且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、淋巴内、损伤内、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、硬膜外和胸骨内注射和输注以及体内电穿孔。在一些实施方案中,组合通过非肠胃外途径给予,在一些实施方案中,通过口服给予。其它非肠胃外途径包括局部、表皮或粘膜给予途径,例如鼻内、阴道、直肠、舌下或局部。给予也可以例如进行一次、多次和/或在一个或多个延长的时间段内进行。

[0086] 如本文所用的“不良事件”(AE)是与使用医学治疗相关的任何不利的和通常无意的或不期望的迹象(包括异常的实验室发现)、症状或疾病。例如,不良事件可能与在响应治疗时免疫系统的活化或免疫系统细胞(例如,T细胞)的表达有关。医学治疗可以具有一种或多种相关的AE,并且每种AE可以具有相同或不同的严重性水平。提及能够“改变不良事件”的方法是指降低与使用不同治疗方案相关的一种或多种AE的发生率和/或严重性的治疗方案。

[0087] “抗体”(Ab)应当包括但不限于特异性结合到抗原并包含通过二硫键互连的至少两个重(H)链和两个轻(L)链的糖蛋白免疫球蛋白,或其抗原结合部分。每个H链包含重链可变区(本文缩写为V<sub>H</sub>)和重链恒定区。重链恒定区包含至少三个恒定结构域C<sub>H1</sub>、C<sub>H2</sub>和C<sub>H3</sub>。每个轻链包含轻链可变区(本文缩写为V<sub>L</sub>)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个恒定结构域C<sub>L</sub>。V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>区可以进一步细分为称为互补决定区(CDR)的高变区,其散布有更保守的称为框架区(FR)的区域。每个V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>包含三个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和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。

[0088] 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、分泌型IgA、IgG和IgM。IgG亚类也是本领域技术人员熟知的,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型或亚类(例如IgM或IgG1)。术语“抗体”包括,例如,天然存在的和非天然存在的抗体;单克隆和多克隆抗体;嵌合和人源化抗体;人或非人抗体;全合成抗体;和单链抗体。非人抗体可以通过重组方法人源化以降低其在人中的免疫原性。在没有明确说明的情况下,并且除非上下文另有说明,否则术语“抗体”还包括任何上述免疫球蛋白的抗原结合片段或抗原结合部分,并且包括单价和二价片段或部分,以

及单链抗体。

[0089] “分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其它抗体的抗体(例如,特异性结合到PD-1的分离的抗体基本上不含特异性结合到PD-1以外的抗原的抗体)。然而,与PD-1特异性结合的分离的抗体可以与其它抗原(例如来自不同物种的PD-1分子)具有交叉反应性。此外,分离的抗体可以基本上不含其它细胞材料和/或化学品。

[0090] 术语“单克隆抗体”(mAb)是指单一分子组成的抗体分子(即其一级序列基本上相同并且对于特定的表位表现出单一结合特异性和亲和力的抗体分子)的非天然存在的制剂。单克隆抗体是分离的抗体的实例。mAb可以通过杂交瘤、重组、转基因或本领域技术人员已知的其它技术产生。

[0091] “人抗体”(HuMAb)是指具有其中FR和CDR二者都源自人种系免疫球蛋白序列的可变区的抗体。此外,如果抗体包含恒定区,则恒定区也源自人种系免疫球蛋白序列。本公开内容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,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。然而,本文所用的术语“人抗体”不意图包括其中来源于另一个哺乳动物物种(例如小鼠)的种系的CDR序列已被移植到人框架序列上的抗体。术语“人抗体”和“完全人抗体”同义使用。

[0092] “人源化抗体”是指其中非人抗体的CDR外部的一些、大多数或所有氨基酸被来源于人免疫球蛋白的相应氨基酸替换的抗体。在抗体的人源化形式的一个实施方案中,CDR外部的一些、大多数或所有氨基酸已被来自人免疫球蛋白的氨基酸替换,而一个或多个CDR内的一些、大多数或所有氨基酸未改变。氨基酸的小的添加、缺失、插入、置换或修饰是允许的,只要它们不消除抗体结合特定抗原的能力。“人源化抗体”保留类似于原始抗体的抗原特异性。在一些实施方案中,人源化抗体的CDR包含来自非人哺乳动物抗体的CDR。在其它实施方案中,人源化抗体的CDR包含来自改造的合成抗体的CDR。

[0093] “嵌合抗体”是指其中可变区来源于一个物种并且恒定区来源于另一物种的抗体,例如其中可变区来源于小鼠抗体并且恒定区来源于人抗体的抗体。

[0094] “抗-抗原抗体”是指特异性结合到抗原的抗体。例如,抗-PD-1抗体特异性结合到PD-1,抗-CTLA-4抗体特异性结合到CTLA-4。

[0095] 抗体的“抗原结合部分”(也称为“抗原结合片段”)是指保留与由整个抗体结合的抗原特异性结合的能力的抗体的一个或多个片段。

[0096] “癌症”是指一类广泛的各种疾病,特征为身体内的异常细胞的不受控制生长。”癌症”或”癌症组织”可包括肿瘤。不受调节的细胞分化和生长导致形成恶性肿瘤,其侵入邻近组织,还可通过淋巴系统或血流转移至身体的远端部分。转移后,远端肿瘤可被称为”源自”原始的转移前肿瘤。例如,“源自”SCLC的“肿瘤”是指作为转移的SCLC的结果的肿瘤。因为远端肿瘤源自转移前肿瘤,”源自”的肿瘤还可包含转移前肿瘤,例如,源自SCLC的肿瘤可包含SCLC。

[0097] “细胞毒性T-淋巴细胞抗原-4”(CTLA-4)是指属于CD28家族的免疫抑制性受体。CTLA-4在体内专一在T细胞上表达,和结合两种配体CD80和CD86(分别亦称为B7-1和B7-2)。本文使用的术语“CTLA-4”包括人CTLA-4(hCTLA-4),hCTLA-4的变体、同种型、物种同系物,以及与hCTLA-4具有至少一个共同表位的类似物。完整的hCTLA-4序列可见于GenBank登记号AAB59385。

[0098] 术语“免疫疗法”是指通过包括诱导、增强、抑制或以其它方式改变免疫反应的方法治疗患有疾病、或具有感染疾病或遭受疾病复发的风险的受试者。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过程,或向受试者给予活性剂,目的在于逆转、缓解、改善、抑制、减缓或预防症状、并发症或病症的发作、进展、发展、严重性或复发,或与疾病相关的生化指标。

[0099] 本文使用的“PD-L1阳性”可与“至少约1%的PD-L1表达”互换使用。在一个实施方案中,PD-L1表达可通过本领域已知的任何方法使用。在另一个实施方案中,PD-L1表达通过自动化IHC测量。PD-L1阳性肿瘤因此可具有至少约1%、至少约2%、至少约5%、至少约10%、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75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或约100%的表达PD-L1的肿瘤细胞,如通过自动化IHC测量的。在某些实施方案中,“PD-L1阳性”意指存在至少100个在细胞表面上表达PD-L1的细胞。在其它实施方案中,“PD-L2阳性”意指存在至少100个在细胞表面上表达PD-L2的细胞。

[0100] “程序化死亡-1 (PD-1)”是指属于CD28家族的免疫抑制性受体。PD-1主要在体内先前活化的T细胞上表达,并且结合到两种配体PD-L1和PD-L2。本文使用的术语“PD-1”包括人PD-1 (hPD-1), hPD-1的变体、同种型和物种同源物,以及与hPD-1具有至少一个共同表位的类似物。完整的hPD-1序列可以在GenBank登录号U64863下找到。

[0101] “程序化死亡配体-1” (PD-L1) 是PD-1的两种细胞表面糖蛋白配体之一(另一种是PD-L2),其在结合PD-1时下调T细胞活化和细胞因子分泌。本文所用的术语“PD-L1”包括人PD-L1 (hPD-L1), hPD-L1的变体、同种型和物种同源物,以及与hPD-L1具有至少一个共同表位的类似物。完整的hPD-L1序列可以在GenBank登录号Q9NZQ7下找到。

[0102] “受试者”包括任何人或非人动物。术语“非人动物”包括但不限于脊椎动物,例如非人灵长类动物、绵羊、狗和啮齿动物,例如小鼠、大鼠和豚鼠。在一些实施方案中,受试者是人。术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用。

[0103] 药物或治疗剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是当单独使用或与另一种治疗剂组合使用时保护受试者免于疾病发作或促进疾病消退的药物的任何量,所述疾病消退通过疾病症状的严重性的降低,疾病无症状期的频率和持续时间的增加,或由疾病痛苦引起的损伤或失能的防止来证明。治疗剂促进疾病消退的能力可以使用本领域技术人员已知的多种方法来评估,例如在临床试验期间的人类受试者中,在预测人类功效的动物模型系统中,或通过在体外测定法中测定所述药剂的活性。

[0104] 如本文使用的,“亚治疗剂量”意指治疗性化合物(例如,抗体)的剂量,其低于治疗性化合物当单独给予以治疗高度增殖性疾病(例如,癌症)时的常用或典型剂量。

[0105] 举例来说,“抗癌剂”促进受试者中的癌症消退或防止进一步的肿瘤生长。在某些实施方案中,治疗有效量的药物促进癌症消退至消除癌症的程度。“促进癌症消退”意指单独或与抗肿瘤剂组合给予有效量的药物导致肿瘤生长或大小减小,肿瘤坏死,至少一种疾病症状的严重性降低,疾病无症状期的频率和持续时间的增加,或由于疾病痛苦引起的损伤或失能的防止。此外,关于治疗的术语“有效”和“有效性”包括药理学有效性和生理安全性二者。药理学有效性是指药物在患者中促进癌症消退的能力。生理安全性是指由给予药物导致的细胞、器官和/或生物体水平的毒性水平或其它不利的生理效应(不良作用)。

[0106] 举例来说,为治疗肿瘤,相对于未治疗的受试者,治疗有效量的抗癌剂可抑制细胞生长或肿瘤生长至少约10%、至少约20%、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%、至少约95%或至少约100%。在本公开内容的其它实施方案中,肿瘤消退可被观察到和持续至少约20天、至少约30天、至少约40天、至少约50天或至少约60天的时间。不管这些治疗有效性的最终测量,免疫治疗性药物的评价还必须考虑“免疫相关的响应模式”。

[0107] “免疫相关的响应模式”是指在用免疫治疗剂治疗的癌症患者中经常观察到的临床响应模式,所述免疫治疗剂通过诱导癌症特异性免疫反应或通过改变天然免疫过程而产生抗肿瘤效果。该响应模式的特征在于在肿瘤负担的初始增加或新的损伤出现之后的有益的治疗效果,其在传统化疗剂的评估中将被分类为疾病进展并且将与药物失效同义。因此,免疫治疗剂的适当评估可能需要长期监测这些药剂对目标疾病的影响。

[0108] 药物的治疗有效量包括“预防有效量”,其为当单独或与抗肿瘤剂组合给予到处于发展癌症风险的受试者(例如具有恶化前病症的受试者)或患有癌症复发的受试者时,抑制癌症的发展或复发的任何量的药物。在某些实施方案中,预防有效量完全防止癌症的发展或复发。“抑制”癌症的发展或复发意味着减少癌症发展或复发的可能性,或完全阻止癌症的发展或复发。

[0109] 本文提及的术语“基于重量的剂量”意指给予患者的剂量基于患者的重量来计算。例如,当60 kg体重的患者需要3 mg/kg的抗-PD-1抗体时,可计算和使用合适量的抗-PD-1抗体(即,180 mg)用于给予。

[0110] 关于本公开内容的方法,使用术语“固定剂量(fixed dose)”意味着在单一组合物中两种或更多种不同的抗体(例如,抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体)以彼此特定(固定)的比率存在于组合物中。在一些实施方案中,固定剂量基于抗体的重量(例如,mg)。在某些实施方案中,固定剂量基于抗体的浓度(例如,mg/ml)。在一些实施方案中,比率是至少约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9、约1:10、约1:15、约1:20、约1:30、约1:40、约1:50、约1:60、约1:70、约1:80、约1:90、约1:100、约1:120、约1:140、约1:160、约1:180、约1:200、约200:1、约180:1、约160:1、约140:1、约120:1、约100:1、约90:1、约80:1、约70:1、约60:1、约50:1、约40:1、约30:1、约20:1、约15:1、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1或约2:1 mg第一种抗体(例如,抗-PD-1抗体):mg第二种抗体(例如,抗-CTLA-4抗体)。例如,3:1比率的抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体可意味着小瓶可含有约240 mg的抗-PD-1抗体和80 mg的抗-CTLA-4抗体或约3 mg/ml的抗-PD-1抗体和1 mg/ml的抗-CTLA-4抗体。

[0111] 关于本公开内容的方法和剂量,使用术语“统一剂量(flat dose)”意味着不考虑患者的重量或身体表面积(BSA)而给予患者的剂量。因此,统一剂量不作为mg/kg剂量,而是作为绝对量的药剂(例如,抗-CTLA-4抗体和/或抗-PD-1抗体)提供。例如,60 kg人和100 kg人将接受相同剂量的抗体(例如,240 mg的抗-PD-1抗体)。

[0112] 使用可选方案(例如,“或”)应理解为意指可选方案的任一个、二者或其任何组合。如本文使用的,不定冠词“a”或“an”应理解为是指“一个或多个”任何所述或列举的组分。

[0113] 术语“约”或“基本上包含”是指在对于特定的值或组合物可接受的误差范围内的值或组合物,如通过本领域普通技术人员所确定的,其将部分地取决于值或组合物如何被

测量或测定,即,测量系统的限制。例如,“约”或“基本上包含”可意指按照本领域的实践在1或超过1个标准偏差内。或者,“约”或“基本上包含”可意指至多10%或20%的范围(即,±10%或±20%)。例如,约3mg可包括2.7 mg和3.3 mg之间(对于10%)或2.4 mg和3.6 mg之间(对于20%)的任何数量。此外,特别是关于生物学系统或过程,该术语可意指至多一个数量级的值或至多5倍的值。当具体的值或组合物在申请书和权利要求书中提供时,除了另外说明,“约”或“基本上包含”的含义应假定在对于该具体的值或组合物可接受的误差范围内。

[0114] 本文使用的术语“约每周一次”、“约每两周一次”或任何其它类似的给药间隔术语意指近似数。“约每周一次”可包括每7天±1天,即,每6天至每8天。“约每两周一次”可包括每14天±3天,即,每11天至每17天。类似的近似法适用于例如,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。在一些实施方案中,约每六周一次或约每十二周一次的给药间隔意味着第一个剂量可在第一周的任何天给予,然后下一个剂量可分别在第六或十二周的任何天给予。在其它实施方案中,约每六周一次或约每十二周一次的给药间隔意味着第一个剂量在第一周的特定天(例如,星期一)给予,然后下一个剂量分别在第六或十二周的相同天(即,星期一)给予。

[0115] 如本文所述的,任何浓度范围、百分数范围、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和在合适时,其分数(例如整数的1/10和1/100),除非另外指明。

[0116] 本公开内容的各个方面在下面的子章节中更详细地描述。

[0117] 本公开内容的方法

本公开内容提供治疗患有源自SCLC的肿瘤的受试者的方法,所述方法包括给予受试者特异性结合程序化死亡-1(PD-1)受体和抑制PD-1活性的抗体或其抗原-结合部分(“抗-PD-1抗体”)。本公开内容进一步提供治疗患有源自SCLC的肿瘤的受试者的方法,所述方法包括给予受试者(a)特异性结合PD-1受体和抑制PD-1活性的抗体或其抗原-结合部分(“抗-PD-1抗体”)和(b)特异性结合细胞毒性T-淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)和抑制CTLA-4活性的抗体或其抗原-结合部分(“抗-CTLA-4抗体”)的组合。在一些实施方案中,受试者是人患者。

[0118] 在某些实施方案中,受试者是未用过化学疗法的患者(例如,之前未接受任何化学疗法的患者)。在其它实施方案中,受试者已接受其它癌症疗法(例如,化学疗法),但对所述其它癌症疗法抵抗或难治。在一个具体的实施方案中,SCLC是复发性SCLC。在一些实施方案中,受试者接受至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种前线疗法以治疗肿瘤。在一个实施方案中,受试者接受一种前线疗法以治疗肿瘤。在另一个实施方案中,受试者接受两种前线疗法以治疗肿瘤。在另一个实施方案中,受试者接受三种前线疗法以治疗肿瘤。在另一个实施方案中,受试者接受四种前线疗法以治疗肿瘤。在另一个实施方案中,受试者接受五种前线疗法以治疗肿瘤。在另一个实施方案中,受试者接受超过五种前线疗法以治疗肿瘤。

[0119] 在某些实施方案中,前线疗法包含化学疗法。在一些实施方案中,化学疗法包含基于铂的疗法。在某些实施方案中,基于铂的疗法包含基于铂的抗肿瘤药,其选自顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、四硝酸三铂、菲铂、毗铂、沙铂和其任何组合。在一个具体的实施方案中,基于铂的疗法包含顺铂(例如,顺铂与依托泊昔的组合)。在一些实施方案中,受试者已接受在前的放射疗法。在其它实施方案中,在前疗法包含抗体疗法。

[0120] 在某些具体的实施方案中,受试者具有表达突变形式的EGFR或KRAS基因的癌细胞。在某些实施方案中,受试者的癌细胞是PD-L1阳性。在某些实施方案中,受试者的癌细胞是PD-L1阴性。在一些实施方案中,受试者从未吸烟。在某些实施方案中,受试者从前吸烟。在一个实施方案中,受试者当前吸烟。在某些实施方案中,SCLC包含小细胞癌。在某些实施方案中,SCLC包含复合性小细胞癌。

[0121] 在一些实施方案中,本发明的方法包括给予有效量的抗-PD-1抗体或给予有效量的抗-PD-L1抗体和有效量的抗-CTLA-4抗体。抗-PD-1抗体和/或抗-CTLA-4抗体的有效量可以是统一剂量或基于重量的剂量。

[0122] 在一些实施方案中,本公开内容包括治疗癌症或患有癌症的受试者的方法,包括给予抗-PD-1拮抗剂与抗-CD30抗体的组合以治疗癌症。本文提及的“抗-PD-1拮抗剂”包括抑制PD-1(受体)和PD-L1(配体)之间的相互作用,使得PD-1/PD-L1的信号转导途径被阻断的任何分子。在其它实施方案中,抗-PD-1拮抗剂是PD-1-Fc融合蛋白。在某些实施方案中,抗-PD-1拮抗剂包括抑制或阻止PD-1和PD-L1之间的相互作用的抗-PD-1融合蛋白、反义分子、小分子、核酶或纳米抗体。

[0123] 在某些实施方案中,本公开内容的疗法(例如,给予抗-PD-1抗体或给予抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体)有效地增加受试者的存活持续时间。在一些实施方案中,本公开内容的抗-PD-1抗体或抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体组合疗法增加受试者的无进展存活。在某些实施方案中,本公开内容的抗-PD-1抗体或抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体组合疗法与标准护理疗法相比,增加受试者的无进展存活。在一些实施方案中,本公开内容的抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体组合疗法与单独的抗-PD-1抗体(即,抗-PD-1抗体单一疗法)相比,增加受试者的无进展存活。在一些实施方案中,本公开内容的抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体组合疗法与其它抗-PD-1抗体组合相比,增加受试者的无进展存活。

[0124] 在一些实施方案中,在给予抗-PD-1抗体或给予抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体后,具有源自SCLC的肿瘤的受试者可显示给予后至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约13个月、至少约14个月、至少约15个月、至少约16个月、至少约17个月、至少约18个月、至少约19个月、至少约20个月、至少约21个月、至少约22个月、至少约23个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的总体存活。

[0125] 在其它实施方案中,与仅用标准护理疗法(例如,基于铂的化学疗法)或不同的疗法给药时间表治疗的其它受试者相比,在给予本文公开的疗法(例如,抗-PD-1抗体疗法或抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体疗法)后,受试者的存活持续时间或总体存活增加至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约6个月或至少约1年。例如,与仅用标准护理疗法(例如,基于铂的化学疗法)或不同的抗-PD-1抗体疗法给药时间表治疗的其它受试者相比,用本文公开的抗-PD-1抗体治疗的受试者的存活持续时间或总体存活增加至少约5%、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%或至少约75%。

[0126] 在其它实施方案中,与仅用标准护理疗法(例如,基于铂的化学疗法)、单独的抗-PD1抗体或不同的组合疗法给药时间表治疗的其它受试者相比,在给予包含抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体的组合疗法后,受试者的存活持续时间或总体存活增加至少约1个月、至少

约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约6个月或至少约1年。例如,与仅用标准护理疗法(例如,基于铂的化学疗法)、单独的抗-PD-1抗体或不同的组合疗法给药时间表治疗的其它受试者相比,用本文公开的抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体组合疗法治疗的受试者的存活持续时间或总体存活增加至少约5%、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%或至少约75%。

[0127] 在某些实施方案中,本公开内容的疗法有效地增加受试者的无进展存活的持续时间。在一些实施方案中,受试者显示至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约1年、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的无进展存活。

[0128] 在一些实施方案中,抗-PD-1和抗-CTLA-4抗体经配制用于静脉内给予。在某些实施方案中,抗-PD-1和抗-CTLA-4抗体序贯给予。在实施方案中,抗-PD-1和抗-CTLA-4抗体在彼此30分钟内给予。在一个实施方案中,抗-PD-1抗体在抗-CTLA-4抗体之前给予。在另一个实施方案中,抗-CTLA-4抗体在抗-PD-1抗体之前给予。在另一个实施方案中,抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体在分开的组合物中同时给予。在另外的实施方案中,抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体作为单一组合物混合,用于同时给予。

[0129] 在一些实施方案中,抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体以固定剂量给予。

[0130] 在一些实施方案中,在给予本文公开的任何组合物或利用本文公开的任何方法前测量受试者的肿瘤的PD-L1状态。在一个实施方案中,肿瘤的PD-L1表达水平是至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约11%、至少约12%、至少约13%、至少约14%、至少约15%、至少约20%或大于至少约20%。在另一个实施方案中,肿瘤的PD-L1状态是至少约1%。在其它实施方案中,受试者的PD-L1状态是至少约5%。在某个实施方案中,肿瘤的PD-L1状态是至少约10%。

[0131] 在一些实施方案中,肿瘤具有 $\geq 1\%$  PD-L1表达的受试者的中位无进展存活比 $< 1\%$  PD-L1表达的肿瘤的受试者的中位无进展存活长至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月或至少约1年。在一些实施方案中,肿瘤具有 $\geq 1\%$  PD-L1表达的受试者的无进展存活是至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约1年、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年。

[0132] 为了评价PD-L1表达,在一个实施方案中,试验组织样品可获自需要所述疗法的患者。在另一个实施方案中,PD-L1表达的评价可在没有获得试验组织样品的情况下实现。在一些实施方案中,选择合适的患者包括(i) 任选地提供获自具有组织癌症的患者的试验组织样品,所述试验组织样品包含肿瘤细胞和/或肿瘤-侵润炎性细胞;和(ii) 根据试验组织样品中在细胞表面上表达PD-L1的细胞的比例高于预定阈值水平的评价,评价试验组织样品中在细胞表面上表达PD-L1的细胞的比例。

[0133] 然而,在包括测试组织样品中PD-L1表达的测量的任何方法中,应当理解,包括提供从患者获得的测试组织样品的步骤是任选步骤。还应当理解,在某些实施方案中,通过测

定PD-L1表达的变换方法,例如通过进行逆转录酶-聚合酶链反应(RT-PCR)测定或IHC测定进行“测量”或“评估”步骤以鉴别或确定测试组织样品中在细胞表面上表达PD-L1的细胞的数量或比例。在某些其它实施方案中,不涉及变换步骤,且通过例如回顾来自实验室的测试结果的报告来评估PD-L1表达。在某些实施方案中,直到且包括评估PD-L1表达的方法的步骤提供中间结果,其可以提供给医生或其它医疗保健提供者以用于选择抗-PD-1抗体或抗PD-L1抗体治疗的合适候选者。在某些实施方案中,提供中间结果的步骤由医疗从业者或在医疗从业者指导下行事的人员执行。在其它实施方案中,这些步骤由独立实验室或由诸如实验室技术人员的独立人员执行。

[0134] 在任何本发明的方法的某些实施方案中,通过进行测定以确定PD-L1 RNA的存在来评估表达PD-L1的细胞的比例。在进一步的实施方案中,通过RT-PCR、原位杂交或RNase保护确定PD-L1 RNA的存在。在其它实施方案中,通过进行测定以确定PD-L1多肽的存在来评估表达PD-L1的细胞的比例。在进一步的实施方案中,通过免疫组织化学(IHC)、酶联免疫吸附测定(ELISA)、体内成像或流式细胞术确定PD-L1多肽的存在。在一些实施方案中,通过IHC测定PD-L1表达。在所有这些方法的其它实施方案中,使用例如IHC或体内成像测定PD-L1的细胞表面表达。

[0135] 成像技术在癌症研究和治疗中提供重要的工具。分子成像系统中的最新发展,包括正电子发射断层扫描(PET)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、荧光反射成像(FRI)、荧光介导断层扫描(FMT)、生物发光成像(BLI)、激光扫描共聚焦显微术(LSCM)和多光子显微术(MPM)可能将预示这些技术在癌症研究中的甚至更大用途。这些分子成像系统中的一些允许临床医生不仅可以看到肿瘤在体内的位置,还可以看到影响肿瘤行为和/或对治疗药物的响应性的特定分子、细胞和生物过程的表达和活性(Condeelis和Weissleder, "In vivo imaging in cancer," *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2(12):a003848 (2010))。抗体特异性联合PET的灵敏度和分辨率使免疫PET成像对于监测和测定组织样品中抗原的表达特别有吸引力(McCabe和Wu, "Positive progress in immunoPET—not just a coincidence," *Cancer Biother. Radiopharm.* 25(3):253-61 (2010);Olafsen等, "ImmunoPET imaging of B-cell lymphoma using 124I-anti-CD20 scFv dimers (diabodies)," *Protein Eng. Des. Sel.* 23(4):243-9 (2010))。在任何本发明的方法的某些实施方案中,通过免疫PET成像测定PD-L1表达。在任何本发明的方法的某些实施方案中,通过进行测定以确定测试组织样品中细胞表面上PD-L1多肽的存在来评估测试组织样品中表达PD-L1的细胞的比例。在某些实施方案中,测试组织样品是FFPE组织样品。在其它实施方案中,通过IHC测定确定PD-L1多肽的存在。在进一步的实施方案中,使用自动化过程进行IHC测定。在一些实施方案中,使用抗-PD-L1单克隆抗体以结合到PD-L1多肽进行IHC测定。

[0136] 在本方法的一个实施方案中,使用自动化IHC方法测定FFPE组织样本中细胞表面上PD-L1的表达。本公开内容提供用于检测测试组织样品中人PD-L1抗原的存在,或定量人PD-L1抗原水平或样品中表达该抗原的细胞比例的方法,该方法包括在允许在抗体或其部分和人PD-L1之间形成复合物的条件下将测试样品和阴性对照样品与特异性结合人PD-L1的单克隆抗体接触。在某些实施方案中,测试和对照组织样品是FFPE样品。然后检测复合物的形成,其中测试样品和阴性对照样品之间复合物形成的差异表明样品中存在人PD-L1抗

原。使用各种方法来定量PD-L1表达。

[0137] 在具体实施方案中,自动化IHC方法包括: (a) 在自动染色机中对封固的组织切片进行脱蜡和再水化; (b) 使用decloaking室和pH 6缓冲液(加热至110°C 10分钟)修复抗原; (c) 在自动染色机上设置试剂; (d) 运行自动染色机以包括以下步骤: 中和组织样本中内源性过氧化物酶; 阻断载玻片上的非特异性蛋白质结合位点; 用第一抗体孵育载玻片; 用第一后阻断剂孵育; 用NovoLink Polymer孵育; 加入显色底物并显影; 和用苏木精复染。

[0138] 为了评估肿瘤组织样品中的PD-L1表达,病理学家在显微镜下检查每个视野中的膜PD-L1<sup>+</sup>肿瘤细胞的数量,并经脑力评估阳性细胞的百分比,然后将其平均化得到最终百分比。不同的染色强度定义为0/阴性,1+/弱,2+/中等和3+/强。通常,百分比值首先分配给0和3+段,且然后考虑中间1+和2+强度。对于高度异质的组织,将样本分成区域,且每个区域分别评分,且然后组合成单一组百分比值。从每个区域确定不同染色强度的阴性和阳性细胞的百分比,并给每个区域赋予中值。对于每种染色强度类别,给予组织最终百分比值:阴性,1+,2+和3+。所有染色强度的总和需要为100%。在一个实施方案中,需要PD-L1阳性的细胞的阈值数量是至少约100,至少约125,至少约150,至少约175或至少约200个细胞。在某些实施方案中,需要PD-L1阳性的细胞的阈值数量是至少约100个细胞。

[0139] 还在肿瘤浸润性炎性细胞,例如巨噬细胞和淋巴细胞中评估染色。在大多数情况下,巨噬细胞用作内部阳性对照,因为在大部分巨噬细胞中观察到染色。虽然不需要以3+强度染色,但应考虑不存在巨噬细胞染色以排除任何技术故障。评估巨噬细胞和淋巴细胞的质膜染色,且对所有样品仅记录为对每种细胞类别为阳性或阴性。染色还根据肿瘤外部/内部的免疫细胞指定来表征。“内部”是指在没有物理插入在肿瘤细胞之中的情况下,免疫细胞在肿瘤组织内和/或在肿瘤区域的边界上。“外部”是指与肿瘤没有物理关联,免疫细胞在与结缔组织或任何相关的相邻组织相关的外周中发现。

[0140] 在这些评分方法的某些实施方案中,样品由两名独立操作的病理学家评分,且随后合并评分。在某些其它实施方案中,使用合适的软件对阳性和阴性细胞的鉴别进行评分。

[0141] Histoscore用作IHC数据的更定量量度.histoscore计算如下:

$$\text{Histoscore} = [(\% \text{ 肿瘤} \times 1 \text{ (低强度)}) + (\% \text{ 肿瘤} \times 2 \text{ (中等强度)}) + (\% \text{ 肿瘤} \times 3 \text{ (高强度)})]$$

为了确定histoscore,病理学家评估样本内每个强度类别中染色细胞的百分比。因为大多数生物标记物的表达是异质的,histoscore是整体表达的更真实的表示。最终的histoscore范围是0(无表达)至300(最大表达)。

[0142] 定量测试组织样品IHC中PD-L1表达的备选方法是确定调节的炎症评分(AIS)评分,其定义为炎症密度乘以肿瘤浸润性炎性细胞的PD-L1表达百分比(Taube等, "Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape," *Sci. Transl. Med.* 4(127):127ra37(2012))。

[0143] 本发明的方法可治疗源自任何阶段的SCLC的肿瘤。对于SCLC使用至少9个阶段:隐性(隐蔽;TX、N0和M0)阶段、阶段0(原位癌;Tis、N0和M0)、阶段IA(T1a/T1b、N0和M0)、阶段IB(T2a、N0、M0)、阶段IIA(T1a/T1b、N1和M0;T2a、N1和M0;或T2b、N0和M0)、阶段IIB(T2b、N1和M0;或T3、N0、M0)、阶段IIIA(T1-T3、N2和M0;T3、N1和M0;或T4、N0-N1和M0)、阶段IIIB(任何T、N3、M0;或T4、N2和M0)和阶段IV(任何T、任何N和M1a;或任何T、任何N和M1b)(参见

例如, <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-smallcell/detailedguide/small-cell-lung-cancer-staging>, 最后访问: 2016年6月2日)。在隐性阶段, 癌症不能通过成像或支气管镜检查见到。在阶段0, 癌细胞在气道内层中发现。

[0144] 在一个实施方案中, 本发明的方法治疗阶段I SCLC。阶段I SCLC分为阶段IA和IB。在阶段IA, 肿瘤宽度不大于3 cm, 未到达围绕肺的膜, 不影响支气管的主要分支, 和未散布到淋巴结或远端部位。在阶段IB, 以下一项或多项是真实的: 1) 肿瘤大于3厘米但不大于5厘米; 2) 癌症已散布到主支气管, 但不在隆凸的2 cm内; 3) 肿瘤已生长进入脏胸膜(围绕肺的膜)和不大于5 cm; 或4) 肿瘤部分地堵塞气道(并且不大于5 cm)。

[0145] 在另一个实施方案中, 本公开内容的方法治疗阶段II SCLC。阶段II SCLC分为阶段IIA和IIB。在阶段IIA, 癌症已散布到肺内的淋巴结和/或支气管进入肺的区域(肺门淋巴结)周围。如果癌症已散布到淋巴结, 则癌症可仅已散布到与肿瘤同侧胸的淋巴结。如果癌症未散布到淋巴结, 则如果癌症已散布到支气管进入肺的区域和以下一项或多项是真实的, 癌症为阶段IIA: 1) 肿瘤大于3厘米和不大于5厘米; 2) 肿瘤已生长进入主支气管, 但不在隆凸的2 cm内(并且不大于5 cm); 3) 肿瘤已生长进入脏胸膜(围绕肺的膜)和不大于5 cm; 或4) 肿瘤部分地堵塞气道(并且不大于5 cm)。如果癌症未散布到淋巴结和以下一项或多项是真实的, 肿瘤也被认为是阶段IIA: 1) 肿瘤大于5厘米但不大于7厘米; 2) 癌症已散布到主支气管和远离隆凸至少2厘米; 3) 肿瘤已散布到脏胸膜(围绕肺的膜); 或4) 肿瘤部分地堵塞气道(并且宽度为5-7 cm)。在阶段IIB, 癌症已散布到淋巴结或没有。如果癌症已散布到淋巴结, 则癌症可仅已散布到与肿瘤同侧胸的淋巴结, 含癌症的淋巴结在肺内或支气管附近和以下一项或多项是真实的: 1) 肿瘤大于5厘米但不大于7厘米; 2) 肿瘤已散布到主支气管和远离隆凸至少2厘米; 3) 肿瘤已散布进入脏胸膜(围绕肺的膜)和宽度为5-7 cm; 或4) 癌症部分地堵塞气道(并且宽度为5-7 cm)。如果癌症未散布到淋巴结和以下一项或多项是真实的, 肿瘤也被认为是阶段IIB: 1) 肿瘤大于7厘米; 2) 癌症已生长进入胸壁、分隔胸部与腹部的呼吸肌肉(隔膜)、围绕肺之间空间的膜(纵隔胸膜)或围绕心脏的囊的膜(心包壁层); 3) 癌症侵入主支气管和靠近隆凸小于2 cm(约 $\frac{3}{4}$ 英寸), 但它不影响隆凸本身; 4) 癌症已充分生长进入气道, 以导致整个肺塌陷或导致整个肺的肺炎; 或5) 在同一肺叶中存在两个或更多个单独的肿瘤结。

[0146] 在其它实施方案中, 本公开内容的任何方法治疗阶段III SCLC, 包括阶段IIIA和/或阶段IIIB。阶段IIIA分为3个部分。这3个部分基于1) 肿瘤大小; 2) 发现肿瘤的位置; 和3) 具有癌症的淋巴结(如果有的话)。在第一类型的阶段IIIA SCLC中, 主肿瘤可以是任何大小, 和它未生长进入肺之间的空间(纵隔)、心脏、心脏附近的大血管(例如主动脉)、气管、连接咽喉至胃的管(食管)、脊柱或隆凸, 也未散布到同一肺的不同肺叶。此外, 癌症已散布到隆凸(气管分开成左和右支气管的位置)周围或肺之间的空间(纵隔)中的淋巴结, 和这些淋巴结在与主肺肿瘤的同一侧, 但癌症未散布到远端部位。在第二类型的阶段IIIA SCLC中, 癌症已散布到与肿瘤同侧胸的淋巴结, 和含癌症的淋巴结在肺内或支气管附近。另外: 1) 肿瘤宽度大于7 cm; 2) 癌症已生长进入胸壁、分隔胸部与腹部的呼吸肌肉(隔膜)、围绕肺之间空间的膜(纵隔胸膜)或围绕心脏的囊的膜(心包壁层); 3) 癌症侵入主支气管和靠近隆凸小于2 cm, 但它不影响隆凸本身; 4) 在同一肺叶中存在两个或更多个单独的肿瘤结; 和5) 癌症已充分生长进入气道, 以导致整个肺塌陷或导致整个肺的肺炎。在第三类型

的阶段IIIA SCLC中,癌症可以或不可以已散布到肺内的淋巴结和/或支气管进入肺的区域(肺门淋巴结)周围,和以下一项或多项是真实的:1) 任何大小的肿瘤已生长进入肺之间的空间(纵隔)、心脏、心脏附近的大血管(例如主动脉)、气管、连接咽喉至胃的管(食管)、脊柱或隆凸;和/或2) 在同一肺的不同肺叶中存在两个或更多个单独的肿瘤结。

[0147] 阶段IIIB分为2个部分,取决于1) 肿瘤大小,2) 发现肿瘤的位置,和3) 具有癌症的淋巴结。在第一类型的阶段IIIB SCLC中,癌症可具有任何大小;它可以或不可以已生长进入附近结构或导致肺炎或肺塌陷;和它已散布到任一侧的锁骨附近的淋巴结,和/或已散布到主肿瘤相对侧的肺门或纵隔淋巴结。但是,癌症未散布到远端部位。在第二类型的阶段IIIB SCLC中,癌症还已散布到隆凸(气管分开成左和右支气管的位置)周围或肺之间的空间(纵隔)中的淋巴结。受影响的淋巴结在与主肺肿瘤的同一侧。它未散布到远端部位。此外,以下一项或多项是真实的:1) 任何大小的肿瘤已生长进入肺之间的空间(纵隔)、心脏、心脏附近的大血管(例如主动脉)、气管、连接咽喉至胃的管(食管)、脊柱或隆凸;和/或2) 在同一肺的不同肺叶中存在两个或更多个单独的肿瘤结。

[0148] 在一些实施方案中,本公开内容的方法治疗阶段IV SCLC。阶段IV SCLC分为2个类型。在第一类型的阶段IV SCLC中,肿瘤可以是任何大小,和以下一项或多项是真实的:1) 在两个肺中均存在一个或多个肿瘤;2) 癌症在肺或心脏周围的液体中发现。在第二类型的阶段IV SCLC中,癌症可以是任何大小,和可以或不可以已生长进入附近结构或到达附近淋巴结,和它已散布到远端淋巴结或其它器官,例如肝、骨或脑。

#### [0149] 抗-PD-1抗体或抗-PD-L1抗体

适合用于本公开的方法的抗-PD-1抗体是以高特异性和亲和力结合PD-1,阻断PD-L1的结合和抑制PD-1信号传导途径的免疫抑制作用的抗体。在本文公开的任何治疗方法中,抗-PD-1或抗-PD-L1 “抗体”包括分别结合PD-1或PD-L1受体,并在抑制配体结合和上调免疫系统方面显示类似于完整抗体的功能性质的抗原-结合部分。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分与纳武单抗交叉竞争结合人PD-1。在其它实施方案中,抗-PD-L1抗体或其抗原-结合片段与BMS-936559、MPDL3280A、MEDI4736或MSB0010718C竞争结合人PD-L1。

[0150] 在其它实施方案中,抗-PD-1抗体或抗-PD-L1抗体,或其抗原-结合部分是嵌合、人源化或人单克隆抗体或其部分。在用于治疗人受试者的某些实施方案中,抗体是人源化抗体。在用于治疗人受试者的其它实施方案中,抗体是人抗体。可使用具有IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的抗体。

[0151] 在某些实施方案中,抗-PD-1抗体或抗-PD-L1抗体,或其抗原-结合部分包含具有人IgG1或IgG4同种型的重链恒定区。在某些其它实施方案中,抗-PD-1抗体或抗-PD-L1抗体或其抗原-结合部分的IgG4重链恒定区的序列包含S228P突变,其用通常在IgG1同种型抗体的相应位置存在的脯氨酸残基替换铰链区的丝氨酸残基。纳武单抗中存在的该突变阻止Fab臂与内源IgG4抗体交换,同时保留低亲和力用于激活与野生型IgG4抗体结合的Fc受体(Wang等, *In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates, Cancer Imm Res*, 2 (9) : 846-56 (2014))。在仍其它的实施方案中,抗体包含轻链恒定区,其为人κ或λ恒定区。在其它实施方案中,抗-PD-1抗体、抗-PD-L1抗体或其抗原-结合部分是单克隆抗体或其抗原-结合部分。

[0152] 以高亲和力特异性结合PD-1的人抗体已公开于美国专利号8,008,449。其它抗-PD-1单克隆抗体已描述于例如,美国专利号6,808,710、7,488,802、8,168,757和8,354,509,和PCT公开号WO 2012/145493。公开于美国专利号8,008,449的每一种抗-PD-1人抗体已证明显示一个或多个以下特征:(a) 以 $1 \times 10^{-7}$  M或更小的K<sub>D</sub>结合人PD-1,如使用Biacore生物传感器系统通过表面等离子共振测定的;(b) 不显著结合人CD28、CTLA-4或ICOS;(c) 在混合型淋巴细胞反应(MLR)测定中增加T-细胞增殖;(d) 在MLR测定中增加干扰素-γ产生;(e) 在MLR测定中增加IL-2分泌;(f) 结合人PD-1和食蟹猴PD-1;(g) 抑制PD-L1和/或PD-L2与PD-1的结合;(h) 刺激抗原-特异性记忆应答;(i) 刺激抗体反应;和(j) 抑制体内肿瘤细胞生长。本公开内容使用的抗-PD-1抗体包括特异性结合人PD-1和显示至少一个,在一些实施方案中,至少五个前述特征的单克隆抗体。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体是纳武单抗。在一个实施方案中,抗-PD-1抗体是派姆单抗。

[0153] 在一个实施方案中,抗-PD-1抗体是纳武单抗。纳武单抗(亦称为"Opdivo<sup>®</sup>";旧称5C4、BMS-936558、MDX-1106或ONO-4538)是完全人IgG4(S228P)PD-1免疫检查点抑制剂抗体,其选择性阻止与PD-1配体(PD-L1和PD-L2)的相互作用,从而阻断抗肿瘤T-细胞功能的下调(美国专利号8,008,449;Wang等, *In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates, Cancer Imm Res*, 2(9):846-56 (2014))。在另一个实施方案中,抗-PD-1抗体或其片段与纳武单抗交叉竞争。在其它实施方案中,抗-PD-1抗体或其片段与纳武单抗结合相同的表位。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体具有与纳武单抗相同的CDR。

[0154] 在另一个实施方案中,抗-PD-1抗体(或其抗原-结合部分)与派姆单抗交叉竞争。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体或其片段与派姆单抗结合相同的表位。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体具有与派姆单抗相同的CDR。在另一个实施方案中,抗-PD-1抗体是派姆单抗。派姆单抗(亦称为"Keytruda<sup>®</sup>"、lambrolizumab和MK-3475)是针对人细胞表面受体PD-1(程序化死亡-1或程序化细胞死亡-1)的人源化单克隆IgG4抗体。派姆单抗描述于例如,美国专利号8,354,509和8,900,587;亦参见<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789> (最后访问:2014年12月14日)。派姆单抗已被FDA批准用于治疗复发性或难治性黑色素瘤。

[0155] 在其它实施方案中,抗-PD-1抗体(或其抗原-结合部分)与MEDI0680交叉竞争。在仍其它实施方案中,抗-PD-1抗体或其片段与MEDI0680结合相同的表位。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体具有与MEDI0680相同的CDR。在其它实施方案中,抗-PD-1抗体是MEDI0680(旧称AMP-514),其是单克隆抗体。MEDI0680描述于例如,美国专利号8,609,089B2或<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047> (最后访问:2014年12月14日)。

[0156] 在某些实施方案中,第一种抗体是抗-PD-1拮抗剂。抗-PD-1拮抗剂的一个实例是AMP-224,其是B7-DC Fc融合蛋白。AMP-224论述于美国公开号2013/0017199或<http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=700595> (最后访问:2015年7月8日)。

[0157] 在其它实施方案中,抗-PD-1抗体(或其抗原-结合部分)与BGB-A317交叉竞争。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体或其片段与BGB-A317结合相同的表位。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体具有与BGB-A317相同的CDR。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体是BGB-A317,其

是人源化单克隆抗体。BGB-A317描述于美国公开号2015/0079109。

[0158] 在其它实施方案中,抗-PD-1抗体(或其抗原-结合部分)与INCSHR1210 (SHR-1210)交叉竞争。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体与INCSHR1210 (SHR-1210)结合相同的表位。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体具有与INCSHR1210 (SHR-1210)相同的CDR。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体是INCSHR1210 (SHR-1210),其是人单克隆抗体。INCSHR1210 (SHR-1210)描述于W02015/085847。

[0159] 在其它实施方案中,抗-PD-1抗体(或其抗原-结合部分)与REGN-2810交叉竞争。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体与REGN-2810结合相同的表位。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体具有与REGN-2810相同的CDR。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体是REGN-2810,其是人单克隆抗体。REGN-2810描述于W02015/112800。

[0160] 在其它实施方案中,抗-PD-1抗体(或其抗原-结合部分)与PDR001交叉竞争。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体与PDR001结合相同的表位。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体具有与PDR001相同的CDR。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体是PDR001,其是人源化单克隆抗体。PDR001描述于W02015/112900。

[0161] 在其它实施方案中,抗-PD-1抗体(或其抗原-结合部分)与TSR-042 (ANB011)交叉竞争。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体与TSR-042 (ANB011)结合相同的表位。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体具有与TSR-042 (ANB011)相同的CDR。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体是TSR-042 (ANB011),其是人源化单克隆抗体。TSR-042 (ANB011)描述于W02014/179664。

[0162] 在其它实施方案中,抗-PD-1抗体(或其抗原-结合部分)与STI-1110交叉竞争。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体与STI-1110结合相同的表位。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体具有与STI-1110相同的CDR。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体是STI-1110,其是人单克隆抗体。STI-1110描述于W02014/194302。

[0163] 本公开的方法中使用的抗-PD-1抗体还包括特异性结合人PD-1和与纳武单抗交叉竞争结合人PD-1的分离的抗体(参见例如,美国专利号8,008,449和8,779,105; WO 2013/173223)。抗体交叉竞争结合抗原的能力表明这些抗体结合抗原的相同表位区和空间阻碍其它交叉竞争抗体与该特定表位区的结合。根据它们结合PD-1的相同的表位区,这些交叉竞争抗体预期具有非常类似于纳武单抗的功能性质。在标准PD-1结合测定,例如Biacore分析、ELISA测定或流式细胞术中,交叉竞争抗体根据它们与纳武单抗交叉竞争的能力而可容易地被鉴定(参见例如,WO 2013/173223)。

[0164] 在某些实施方案中,与纳武单抗交叉竞争结合人PD-1或与纳武单抗结合相同的人PD-1表位区的抗体是单克隆抗体。对于给予人受试者,这些交叉竞争抗体是嵌合抗体、或人源化或人抗体。这样的嵌合、人源化或人单克隆抗体可以通过本领域熟知的方法制备和分离。

[0165] 本公开内容的方法中使用的抗-PD-1抗体还包括上述抗体的抗原结合部分。已充分证明抗体的抗原结合功能可以由全长抗体的片段执行。包括在术语抗体的“抗原结合部分”内的结合片段的实例包括(i) Fab片段,由V<sub>L</sub>、V<sub>H</sub>、C<sub>L</sub>和C<sub>H1</sub>结构域组成的单价片段;(ii) F(ab')<sub>2</sub>片段,包含通过铰链区的二硫键连接的两个Fab片段的二价片段;(iii) 由V<sub>H</sub>和C<sub>H1</sub>结构域组成的Fd片段;(iv) 由抗体的单臂的V<sub>L</sub>和V<sub>H</sub>结构域组成的Fv片段,或其任何组合。

[0166] 适合用于本公开的组合物的抗-PD-1抗体是以高特异性和亲和力结合PD-1，阻断PD-L1和/或PD-L2的结合，和抑制PD-1信号传导途径的免疫抑制作用的抗体。在本文公开的任何组合物或方法中，抗-PD-1 “抗体”包括结合PD-1受体和在抑制配体结合和上调免疫系统方面显示类似于完整抗体的功能性质的抗原-结合部分或片段。在某些实施方案中，抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分与纳武单抗交叉竞争结合人PD-1。在其它实施方案中，抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分是嵌合、人源化或人单克隆抗体或其部分。在某些实施方案中，抗体是人源化抗体。在其它实施方案中，抗体是人抗体。可使用具有IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型的抗体。

[0167] 在某些实施方案中，抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分包含具有人IgG1或IgG4同种型的重链恒定区。在某些其它实施方案中，抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分的IgG4重链恒定区的序列包含S228P突变，其用IgG1同种型抗体的相应位置正常存在的脯氨酸残基替换铰链区中的丝氨酸残基。该突变，其存在于纳武单抗中，阻止与内源的IgG4抗体的Fab臂交换，同时保留低亲和力以活化与野生型IgG4抗体结合的Fc受体(Wang等，2014)。在仍其它的实施方案中，所述抗体包含轻链恒定区，其为人κ或λ恒定区。在其它实施方案中，抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分是单克隆抗体或其抗原-结合部分。在本文所述的包括给予抗-PD-1抗体的任何治疗方法的某些实施方案中，抗-PD-1抗体是纳武单抗。在其它实施方案中，抗-PD-1抗体是派姆单抗。在其它实施方案中，抗-PD-1抗体选自美国专利号8,008,449中描述的人抗体17D8、2D3、4H1、4A11、7D3和5F4。在仍其它的实施方案中，抗-PD-1抗体是MEDI0680 (旧称AMP-514)、AMP-224或BGB-A31。

[0168] 在本文所述的包括给予抗-PD-1抗体的任何治疗方法的某些实施方案中，抗-PD-1抗体是纳武单抗。在其它实施方案中，抗-PD-1抗体是派姆单抗。在其它实施方案中，抗-PD-1抗体选自美国专利号8,008,449中描述的人抗体17D8、2D3、4H1、4A11、7D3和5F4。在仍其它的实施方案中，抗-PD-1抗体是MEDI0680 (旧称AMP-514) 或AMP-224。

[0169] 在某些实施方案中，在所述方法中使用的抗-PD-1抗体可用另一种PD-1或抗-PD-L1拮抗剂替换。例如，因为抗-PD-L1抗体阻止PD-1和PD-L1之间的相互作用，从而发挥与PD-1的信号转导途径类似的作用，因此抗-PD-L1抗体可在本文公开的方法中替换抗-PD-1抗体的使用。因此，在一个实施方案中，本公开内容涉及用于治疗患有源自SCLC的肿瘤(例如，复发性SCLC)的受试者的方法，包括给予受试者治疗有效量的抗-PD-L1抗体。在某些实施方案中，抗-PD-L1抗体是BMS-936559 (旧称12A4或MDX-1105) (参见例如，美国专利号7,943,743; WO 2013/173223)。在其它实施方案中，抗-PD-L1抗体是MPDL3280A (亦称为RG7446和阿特珠单抗) (参见例如，Herbst等(2013) *J Clin Oncol* 31(suppl):3000. Abstract.; 美国专利号8,217,149)、MEDI4736 (亦称为Durvalumab; Khleif (2013) In: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; 2013年9月27日-10月1日; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802, 参见美国专利号8,779,108或US 2014/0356353, 其提交于2014年5月6日)，或MSB0010718C (亦称为Avelumab; 参见US 2014/0341917)。在其它实施方案中，抗-PD-L1抗体是CX-072 (亦称为CytomX; 参见WO2016/149201)。

[0170] 含抗-PD-1或抗-PD-L1抗体的组合疗法

在某些实施方案中，抗-PD-1抗体或抗-PD-L1抗体与一种或多种其它抗癌剂组合给予。

在某些实施方案中，一种或多种抗癌剂在给予抗-PD-1或抗-PD-L1抗体前或在与抗-PD-1或抗-PD-L1抗体组合前已给予受试者。在某些实施方案中，一种或多种抗癌剂在治疗癌症中无效。在一些实施方案中，所述其它抗癌剂是本文描述或本领域已知的任何抗癌剂。在某些实施方案中，所述其它抗癌剂是抗-CTLA-4抗体。在一个实施方案中，所述其它抗癌剂是化学疗法或基于铂的双重化学疗法(PT-DC)。在某些实施方案中，所述其它抗癌剂是EGFR靶向的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。在一个实施方案中，所述其它抗癌剂是抗-VEGF抗体。在其它实施方案中，抗癌剂是铂药剂(例如，顺铂、卡铂)、有丝分裂抑制剂(例如，紫杉醇、结合白蛋白的紫杉醇、多西他赛、泰索帝、docecad)、氟化长春花生物碱(例如，长春氟宁、javlor)、长春瑞滨、长春碱、依托泊苷或培美曲塞吉西他滨。在一个实施方案中，所述其它抗癌剂是5-氟尿嘧啶(5-FU)。在某些实施方案中，所述其它抗癌剂是本领域已知的任何其它抗癌剂。在一些实施方案中，两种或更多种其它抗癌剂与抗-PD-1或抗-PD-L1抗体组合给予。在一些实施方案中，PD-1或PD-L1抗体与手术切除和/或辐射疗法组合。

#### [0171] 抗-CTLA-4抗体

本公开内容的抗-CTLA-4抗体结合人CTLA-4，以破坏CTLA-4与人B7受体的相互作用。因为CTLA-4与B7的相互作用转导导致携带CTLA-4受体的T-细胞失活的信号，因此相互作用的破坏有效地诱导、提高或延长这样的T细胞的活化，从而诱导、提高或延长免疫反应。

[0172] 以高亲和力特异性结合CTLA-4的人抗体已公开于美国专利号6,984,720和7,605,238。其它抗-CTLA-4单克隆抗体已描述于例如，美国专利号5,977,318、6,051,227、6,682,736和7,034,121。公开于美国专利号6,984,720和7,605,238的抗-CTLA-4人抗体已证明显示一个或多个以下特征：(a) 以由至少约 $10^7\text{ M}^{-1}$ 、或约 $10^9\text{ M}^{-1}$ 、或约 $10^{10}\text{ M}^{-1}$ 至 $10^{11}\text{ M}^{-1}$ 或更高的平衡缔合常数( $K_a$ )反映的结合亲和力，特异性结合人CTLA-4，如通过Biacore分析测定的；(b) 至少约 $10^3$ 、约 $10^4$ 或约 $10^5\text{ m}^{-1}\text{ s}^{-1}$ 的动力学缔合常数( $k_a$ )；(c) 至少约 $10^3$ 、约 $10^4$ 或约 $10^5\text{ m}^{-1}\text{ s}^{-1}$ 的动力学解离常数( $k_d$ )；和(d) 抑制CTLA-4与B7-1(CD80)和B7-2(CD86)的结合。本公开内容可用的抗-CTLA-4抗体包括特异性结合人CTLA-4和显示至少一个、至少两个或在一个实施方案中，至少三个前述特征的单克隆抗体。示例性的临床抗-CTLA-4抗体是人单克隆抗体10D1(现称为伊匹单抗和以YERVOY®上市)，如美国专利号6,984,720所公开的。伊匹单抗是用于本文公开的方法的抗-CTLA-4抗体。另一种可用于本发明的方法的抗-CTLA-4抗体是曲美木单抗。

[0173] 示例性的临床抗-CTLA-4抗体是如美国专利号6,984,720公开的人单克隆抗体10D1(现称为伊匹单抗和以YERVOY®上市)。伊匹单抗是用于本文公开的方法的抗-CTLA-4抗体。伊匹单抗是完全人IgG1单克隆抗体，其阻断CTLA-4与其B7配体的结合，从而刺激T细胞活化和改善晚期黑素瘤患者的总体存活(OS)。

[0174] 可用于本发明的方法的另一种抗-CTLA-4抗体是曲美木单抗(亦称为CP-675,206)。曲美木单抗是人IgG2单克隆抗-CTLA-4抗体。曲美木单抗描述于WO/2012/122444、美国公开号2012/263677或WO公开号2007/113648 A2。

[0175] 可用于所公开的方法的抗-CTLA-4抗体还包括特异性结合人PD-1和与伊匹单抗或曲美木单抗交叉竞争结合人CTLA-4或与伊匹单抗或曲美木单抗结合相同的人CTLA-4表位区的分离的抗体。在某些实施方案中，与伊匹单抗或曲美木单抗交叉竞争结合人CTLA-4或与伊匹单抗或曲美木单抗结合相同的人PD-1表位区的抗体是包含人IgG1同种型的重链的

抗体。对于给予人受试者,这些交叉竞争抗体是嵌合抗体、人源化抗体或人抗体。可用的抗-CTLA-4抗体还包括上述抗体的抗原-结合部分,例如Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fd或Fv片段。

[0176] 伊匹单抗(YERVOY<sup>®</sup>)是一种全人IgG1单克隆抗体,其阻断CTLA-4与其B7配体的结合,从而刺激T细胞活化和改善晚期黑素瘤患者的总体存活(OS) (Hodi等(2010) *N Engl J Med* 363:711-23)。在1期临床试验中用纳武单抗和伊匹单抗的并行疗法在显著比例的晚期黑素瘤患者中产生快速和强烈的肿瘤消退,和比任一单独抗体显著更有效(Wolchok等(2013) *N Engl J Med* 369 (2):122-33; WO 2013/173223)。然而,至今仍不知道这种免疫调节性抗体组合是否在其它肿瘤类型中类似地有效。

[0177] 抗-PD-1抗体与抗-CTLA-4抗体的组合用于治疗SCLC

本公开内容提供用于治疗源自SCLC的肿瘤的组合疗法方法,其中抗-PD-1抗体与另一种抗癌剂组合,所述抗癌剂是特异性结合CTLA-4和抑制CTLA-4活性的抗体或其抗原-结合部分。抗-PD-1抗体纳武单抗和抗-CTLA-4抗体伊匹单抗的组合在本文(参见实施例1)已证实再SCLC患者中产生早期持久的抗肿瘤活性,特别是以特定的给药时间表。因此,在某些实施方案中,与抗-PD-1抗体组合使用的抗-CTLA-4抗体是伊匹单抗。在实施方案中,抗-CTLA-4抗体是曲美木单抗。在其它实施方案中,抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分是与伊匹单抗交叉竞争结合人CTLA-4的抗体或其部分。在某些其它实施方案中,抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分是嵌合、人源化或人单克隆抗体或其部分。在仍其它的实施方案中,抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分包含具有人IgG1或IgG4同种型的重链恒定区。在一些实施方案中,抗-CTLA-4抗体包含具有人IgG1同种型的重链恒定区。

[0178] 因为之前用通过抑制免疫检查点的免疫疗法证实的临床效果的持久性(参见例如,WO 2013/173223),在可供选择的实施方案中,组合治疗可包括有限数量的剂量,例如,约1-10个剂量,或可包括以长的间隔给药,例如,约每3-6个月一次或约每1-2年或更久的间隔一次。

[0179] 在本发明的方法的某些实施方案中,抗-PD-1抗体是纳武单抗。在其它实施方案中,它是派姆单抗。在仍其它的实施方案中,抗-CTLA-4抗体是伊匹单抗。在进一步的实施方案中,抗-CTLA-4抗体是曲美木单抗。通常,抗-PD-1和抗-CTLA-4抗体经配制用于静脉内给予。在某些实施方案中,当抗-PD-1和抗-CTLA-4抗体组合给予时,它们在彼此30分钟内给予。任一抗体可首先给予,即,在某些实施方案中,抗-PD-1抗体在抗-CTLA-4抗体之前给予,而在其它实施方案中,抗-CTLA-4抗体在抗-PD-1抗体之前给予。通常,每种抗体通过静脉内输注60分钟的时间给予。在某些实施方案中,抗-PD-1和抗-CTLA-4抗体同时给予,即,作为在药学上可接受的制剂中的单一组合物混合用于同时给予,或作为在药学上可接受的制剂中含每种抗体的分开的组合物同时给予。

[0180] 在一些实施方案中,抗-PD-1抗体以1 mg/kg的剂量给予,每三周一次,和抗-CTLA-4抗体以3 mg/kg的剂量给予,每三周一次。在其它实施方案中,1 mg/kg剂量的抗-PD-1抗体和3 mg/kg剂量的抗-CTLA-4抗体给予各自一个剂量,各自两个剂量,各自三个剂量,各自四个剂量,各自五个剂量,各自六个剂量,各自七个剂量,各自八个剂量,各自九个剂量或各自十个剂量。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体的组合疗法之后接着是抗-PD-1抗体的单一疗法,例如,以3 mg/kg的剂量,每两周一次。

[0181] 在某些实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分以亚治疗剂量给予。在某些

其它实施方案中,抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分以亚治疗剂量给予。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分和抗-CTLA-4抗体或其抗原-结合部分二者各自以亚治疗剂量给予。

[0182] SCLC的标准护理疗法

用于不同类型的癌症的标准护理疗法是本领域技术人员熟知的。例如, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 其为USA的21个主要癌症中心的联盟,公布了 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN GUIDELINES ®), 其为各种癌症提供了关于标准护理治疗的详细最新信息(参见NCCN GUIDELINES ® (2014), 可获自: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp), 最后访问: 2016年6月2日)。

[0183] 手术、辐射疗法(RT) 和化学疗法是三种通常用于治疗SCLC患者的药征。最常用的初始化学疗法方案是依托泊昔(Toposar ® 或VePesid ®) 加顺铂(Platinol ®), 被称为EP。对于具有广泛-阶段小细胞肺癌的人, 使用EP方案的单独化学疗法是标准治疗。然而, 可使用的另一种方案是卡铂(Paraplatin ®) 加伊立替康(Camptosar ®)。

[0184] 尽管SCLC对初始治疗,包括化学疗法和/或放射疗法高度敏感,但大多数患者由于SCLC的复发而最终死亡。因此,因为在第一线疗法后缺少有效的治疗,在具有复发性SCLC的患者中存在特别未满足的需求。

[0185] 药物组合物和剂量

本公开内容的治疗剂可包括在包含抗体和药学上可接受的载体的组合物、例如药物组合物中。如本文使用的,“药学上可接受的载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣料、抗细菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等,它们是生理上相容的。在一个实施方案中,用于包含抗体的组合物的载体适合于静脉内、肌内、皮下、胃肠外、脊柱或表皮给予(例如,通过注射或输注)。本公开内容的药物组合物可包括一种或多种药学上可接受的盐、抗氧化剂、水性和非水性载体和/或辅剂,例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。

[0186] 剂量方案经调整以提供最佳所需反应,例如,最大治疗反应和/或最小不良作用。对于作为单一疗法或与另一种抗癌剂组合(例如,与抗-CTLA-4抗体组合)的抗-PD-1抗体的给予,剂量范围可以是约0.01-约20 mg/kg、约0.1-约10 mg/kg、约0.1-约5 mg/kg、约1-约5 mg/kg、约2-约5 mg/kg、约7.5-约12.5 mg/kg或约0.1-约30 mg/kg的受试者体重。例如,剂量可以是约0.1、约0.3、约1、约2、约3、约5或约10 mg/kg体重,或约0.3、约1、约2、约3或约5 mg/kg体重。基于抗体的典型药代动力学性质,给药时间表通常设计为实现导致持续受体占据(R0)的暴露。示例性的治疗方案需要每周约一次、约每2周一次、约每3周一次、约每4周一次、约每月一次、约每3-6个月或更久一次给予。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体例如纳武单抗约每2周一次给予受试者。在其它实施方案中,抗体约每3周一次给予。剂量和时间安排可在治疗过程中变化。例如,抗-PD-1单一疗法的给药时间表可包括按以下方案给予抗体:(i) 在约6周的周期中约每2周;(ii) 约每四周,持续约6个剂量,然后约每3个月;(iii) 约每3周;(iv) 约3 mg/kg-约10 mg/kg一次,接着每约2-3周约1 mg/kg。考虑到IgG4抗体通常具有2-3周的半衰期,本公开内容的抗-PD-1抗体的剂量方案包含通过静脉内给予至少约0.3 mg/kg-至少约10 mg/kg体重、至少约1 mg/kg-至少约5 mg/kg体重或至少约1 mg/kg-至少约3 mg/kg体重,其中在至多约6周或约12周周期内抗体每约14-21天给予,直至完全反

应或证实的进行性疾病。在某些实施方案中，抗-PD-1单一疗法以3 mg/kg每2周给予，直至进行性疾病或不可接受的毒性。在一些实施方案中，本文公开的抗体治疗或任何组合治疗持续至少约1个月、至少约3个月、至少约6个月、至少约9个月、至少约1年、至少约18个月、至少约24个月、至少约3年、至少约5年或至少约10年。

[0187] 当与其它癌症药剂组合(例如，与抗-CTLA-4抗体组合)使用时，与单一疗法剂量相比，抗-PD-1抗体的剂量可降低。低于典型的3 mg/kg但不低于0.001 mg/kg的纳武单抗的剂量是亚治疗剂量。本文的方法使用的抗-PD-1抗体的亚治疗剂量是高于0.001 mg/kg和低于3 mg/kg。在一些实施方案中，亚治疗剂量是约0.001 mg/kg-约1 mg/kg、约0.01 mg/kg-约1 mg/kg、约0.1 mg/kg-约1 mg/kg或约0.001 mg/kg-约0.1 mg/kg体重。在一些实施方案中，亚治疗剂量是至少约0.001 mg/kg、至少约0.005 mg/kg、至少约0.01 mg/kg、至少约0.05 mg/kg、至少约0.1 mg/kg、至少约0.5 mg/kg或至少约1.0 mg/kg体重。来自15个接受0.3 mg/kg-10 mg/kg纳武单抗给药的受试者的受体占据数据表明，在该剂量范围内PD-1占据似乎是剂量非依赖性的。在所有剂量中，平均占据率是85% (范围,70%-97%)，其中平均平台占据为72% (范围,59%-81%)。在一些实施方案中，0.3 mg/kg给药可允许足够暴露以导致最大的生物活性。来自15个接受0.3 mg/kg-10 mg/kg纳武单抗给药的受试者的受体占据数据表明，在该剂量范围内PD-1占据似乎是剂量非依赖性的。在所有剂量中，平均占据率是85% (范围,70%-97%)，其中平均平台占据为72% (范围,59%-81%) (Brahmer等, (2010) *J Clin Oncol* 28:3167-75)。因此，0.3 mg/kg给药可允许足够暴露以导致最大的生物活性。

[0188] 尽管已实现给予高达约10 mg/kg每两周的更高的纳武单抗单一疗法而没有达到最大耐受剂量(MTD)，但在检查点抑制剂加抗-血管生成疗法的其它试验中报告的显著毒性(参见例如，Johnson等(2013) *Cancer Immunol Res* 1:373-77；Rini等(2011) *Cancer* 117:758-67)支持了选择低于10 mg/kg的纳武单抗剂量。

[0189] 在某些实施方案中，抗-PD-1抗体(或抗-PD-L1抗体)的剂量是在药物组合物中的固定剂量。在其它实施方案中，本公开内容的方法可以统一剂量(给予患者的剂量，与患者体重无关)使用。例如，纳武单抗的统一剂量可以是约240 mg。例如，派姆单抗的统一剂量可以是约200 mg。在实施方案中，抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分以约240 mg的剂量给予。在实施方案中，抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分以约360 mg的剂量给予。在实施方案中，抗-PD-1抗体或其抗原-结合部分以约480 mg的剂量给予。在一个实施方案中，360 mg的抗-PD-1抗体或抗原结合片段每3周一次给予。在另一个实施方案中，480 mg的抗-PD-1抗体或抗原结合片段每4周一次给予。

[0190] 伊匹单抗(YERVOY®)经批准以每3周一次静脉内给予3 mg/kg，持续4个剂量，用于治疗黑素瘤。因此，在一些实施方案中，约3 mg/kg是与抗-PD-1抗体组合使用的伊匹单抗的最高剂量，但在某些实施方案中，当与纳武单抗组合时，抗-CTLA-4抗体例如伊匹单抗可在约0.3-约10 mg/kg、约0.5-约10 mg/kg、约0.5-约5 mg/kg或约1-约5 mg/kg体重的范围内约每两周或三周给予。在其它实施方案中，伊匹单抗以与纳武单抗不同的剂量时间表给予。在一些实施方案中，伊匹单抗约每周、约每两周、约每三周、约每四周、约每五周、约每六周、约每七周、约每八周、约每九周、约每十周、约每十一周、约每十二周或约每十五周给予。低于典型的3 mg/kg每3周，但不少于0.001 mg/kg的伊匹单抗的剂量是亚治疗剂量。用于本文的方法的抗-CTLA-4抗体的亚治疗剂量是高于0.001 mg/kg和低于3mg/kg。在一些实施方案

中,亚治疗剂量是约0.001 mg/kg-约1 mg/kg、约0.01 mg/kg-约1 mg/kg、约0.1 mg/kg-约1 mg/kg或约0.001 mg/kg-约0.1 mg/kg体重。在一些实施方案中,亚治疗剂量是至少约0.001 mg/kg、至少约0.005 mg/kg、至少约0.01 mg/kg、至少约0.05 mg/kg、至少约0.1 mg/kg、至少约0.5 mg/kg或至少约1.0 mg/kg体重。已显示,3 mg/kg的纳武单抗和3 mg/kg的伊匹单抗的组合给药超出黑素瘤群体的MTD,而1 mg/kg的纳武单抗加3 mg/kg的伊匹单抗或3 mg/kg的纳武单抗加1 mg/kg的伊匹单抗的组合发现在黑素瘤患者中是可耐受的(Wolchok等,*N Engl J Med* 369(2):122-33(2013))。因此,尽管纳武单抗耐受每2周静脉内给予高达10 mg/kg,但在某些实施方案中,当与伊匹单抗组合时,抗-PD-1抗体的剂量不超过约3 mg/kg。在某些实施方案中,基于风险-收益和PK-PD评价,使用的剂量包含约1 mg/kg的纳武单抗加约3 mg/kg的伊匹单抗、约3 mg/kg的纳武单抗加约1 mg/kg的伊匹单抗或约3 mg/kg的纳武单抗加约3 mg/kg的伊匹单抗的组合,各自以约每2-4周一次的给药频率给予,在某些实施方案中,约每2周一次或约每3周一次给予。在某些其它实施方案中,纳武单抗以约0.1 mg/kg、约0.3 mg/kg、约1 mg/kg、约2 mg/kg、约3 mg/kg或约5 mg/kg的剂量与以约0.1 mg/kg、约0.3 mg/kg、约1 mg/kg、约2 mg/kg、约3 mg/kg或约5 mg/kg的剂量给予的伊匹单抗组合给予,约每2周一次、约每3周一次或约每4周一次。

[0191] 在某些实施方案中,抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体的组合在诱导期中约每2或3周静脉内给予受试者,持续1、2、3或4次给予。在某些实施方案中,纳武单抗和伊匹单抗的组合在诱导期中约每2周或约每3周静脉内给予,持续约4次给予。诱导期之后接着是维持期,期间仅以约0.1 mg/kg、约0.3 mg/kg、约1 mg/kg、约2 mg/kg、约3 mg/kg、约5 mg/kg或约10 mg/kg的剂量约每两周或三周给予受试者抗-PD-1抗体,只要治疗证明有效或直到不可控制的毒性或疾病进展发生。在某些实施方案中,纳武单抗在维持期中以约3 mg/kg体重的剂量约每2周给予。

[0192] 本文公开的抗体可根据“治疗周期”或“周期”(所述术语在本文汇总可互换使用)给予。如本文使用的,术语“周期”是指按规律的时间表重复的治疗过程,在之间具有停药期。例如,给予治疗持续1周,接着3周停药,是一个治疗周期。在一个实施方案中,给予抗-PD-1抗体和/或抗-CTLA-4抗体,持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个周期。在具体的实施方案中,抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体的给予重复四次(4个周期)。

[0193] 在某些实施方案中,抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体配制为单一组合物,其中抗-PD1抗体的剂量和抗-CTLA-4抗体的剂量以1:50、1:40、1:30、1:20、1:10、1:5、1:3、1:1、3:1、5:1、10:1、20:1、30:1、40:1或50:1的比率组合。在其它实施方案中,抗-CTLA-4抗体的剂量是固定剂量。在某些实施方案中,抗-CTLA-4抗体的剂量是统一剂量,其不管体重如何而给予患者。在特定的实施方案中,抗-CTLA-4抗体的统一剂量是约80 mg。

[0194] 对于纳武单抗与其它抗癌剂的组合,这些药剂以它们被批准的剂量给予。治疗继续,只要观察到临床益处或直至不可接受的毒性或疾病进展发生。然而,在某些实施方案中,给予的这些抗癌剂的剂量显著低于批准剂量,即,亚治疗剂量的药剂与抗-PD-1抗体组合给予。抗-PD-1抗体可以在临床试验中作为单一疗法显示产生最高功效的剂量给予,例如,给予约3 mg/kg的纳武单抗,约每三周一次(Topalian等,*N Engl J Med* 366:2443-54(2012a); Topalian等,*Curr Opin Immunol* 24:207-12(2012b)),或以显著更低的剂量,即,以亚治疗剂量给予。在某些实施方案中,抗-PD-1抗体以约3 mg/kg给予,约每三周一次。

[0195] 剂量和频率根据在受试者中抗体的半衰期而改变。一般而言，人抗体显示最常的半衰期，接着是人源化抗体、嵌合抗体和非人抗体。给予的剂量和频率可根据治疗是预防性还是治疗性的而改变。在预防性应用中，相对低的剂量通常在长时间内以相对低的频率间隔给予。一些患者在其剩余的生命时间内继续接受治疗。在治疗性应用中，有时需要以相对短的间隔的相对高的剂量，直到疾病进展减少或终止，或直到患者显示疾病症状的部分或完全改善。之后，可给予患者预防性方案。

[0196] 本公开内容的药物组合物中一种或多种活性成分的实际剂量水平可改变，以获得有效实现对于特定的患者、组合物和给予方式所需的治疗反应，而对患者没有过度毒性的量的活性成分。选择的剂量水平将取决于各种药代动力学因素，包括使用的本公开内容的特定组合物的活性，给予途径，给予时间，使用的特定化合物的排泄速率，治疗持续时间，与使用的特定组合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料，治疗的患者的年龄、性别、重量、病况、一般健康和在先医疗史，以及医学领域熟知的类似因素。本公开内容的组合物可使用本领域熟知的各种方法的一种或多种，通过一种或多种给予途径给予。如技术人员将理解的，给予途径和/或方式将根据所需的结果而改变。

[0197] 在一个实施方案中，用抗-PD-1抗体和抗-CTLA-4抗体的组合治疗的受试者可进一步用抗-PD-1抗体单一疗法治疗。

[0198] 因为抗-PD-1和抗-PD-L1靶向相同的信号传导途径和在临床试验中已证明在各种癌症，包括肾细胞癌中显示类似水平的功效（参见Brahmer等（2012）*N Engl J Med* 366: 2455-65；Topalian等（2012a）*N Engl J Med* 366:2443-54；WO 2013/173223），在本文公开的任何治疗方法中抗-PD-L1抗体可代替抗-PD-1抗体。在某些实施方案中，抗-PD-L1抗体是BMS-936559（旧称12A4或MDX-1105）（参见例如，美国专利号7,943,743；WO 2013/173223）。在其它实施方案中，抗-PD-L1抗体是MPDL3280A（亦称为RG7446和阿特珠单抗）（参见例如，Herbst等（2013）*J Clin Oncol* 31(suppl) :3000. Abstract；美国专利号8,217,149）或MEDI4736（Khleif（2013）In: Proceedings from the European Cancer Congress 2013；2013年9月27日-10月1日；Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802）。在某些实施方案中，与上文的参考PD-L1抗体交叉竞争结合人PD-L1或与上文的参考PD-L1抗体结合相同的人PD-L1表位区的抗体是单克隆抗体。对于给予人受试者，这些交叉竞争抗体可以是嵌合抗体，或可以是人源化或人抗体。这样的嵌合、人源化或人单克隆抗体可通过本领域熟知的方法制备和分离。

#### [0199] 药盒

本公开内容的范围还包括药盒，其包含抗-PD-1抗体和另一种抗癌剂，用于治疗应用。药盒通常包括标签，其指示药盒的内容物的预期用途和使用说明书。术语标签包括在药盒上或随药盒提供或以其它方式伴随药盒的任何书面或记录材料。因此，本公开内容提供用于治疗患有源自SCLC的肿瘤的受试者的药盒，所述药盒包含：(a) 约4 mg-约500 mg的范围的量的PD-1抗体或其抗原-结合部分；和(b) 在本文公开的任何方法中使用PD-1抗体或其抗原-结合部分的说明书。本公开内容还提供用于治疗患有源自SCLC的肿瘤的受试者的药盒，所述药盒包含：(a) 约4 mg-约500 mg的范围的量的PD-1抗体或其抗原-结合部分；(b) 约4 mg-约500 mg的范围的量的CTLA-4抗体或其抗原-结合部分；和(c) 在本文公开的任何方法中使用PD-1抗体或其抗原-结合部分和CTLA-4抗体或其抗原-结合部分的说明书。在一

些实施方案中，药盒含有PD-1抗体或其抗原-结合部分和CTLA-4抗体或其抗原-结合部分作为分开的组合物。在一些实施方案中，药盒含有PD-1抗体或其抗原-结合部分和CTLA-4抗体或其抗原-结合部分作为单一组合物。在某些实施方案中，抗-PD-1和抗-CTLA-4抗体可共包装在单位剂量型中。在用于治疗人患者的某些实施方案中，药盒包含本文公开的抗-人PD-1抗体，例如，纳武单抗或派姆单抗。在其它实施方案中，药盒包含本文公开的抗-人CTLA-4抗体，例如，伊匹单抗或曲美木单抗。

[0200] 本公开内容通过以下实施例进一步说明，所述实施例不应解释为进一步限制。本申请全文中引用的所有参考文献的内容通过引用明确地结合到本文中。

[0201] 实施例1

实施例1

小细胞肺癌(SCLC)，其占所有肺癌的大约14%，与烟草使用强相关，和在没有已知的致癌驱动动物的情况下具有高突变率。大多数患者以广泛-阶段疾病存在，特征为分布广泛的转移和差的存活。尽管35%-86%的患者对第一线化学疗法有反应，但疾病快速进展，和第二线治疗的结果差。

[0202] SCLC的标准第一线化学疗法是铂-依托泊苷双重药剂，在美国(US)和欧盟(EU)以托泊替康作为第二线疗法，和在日本以氨柔比星作为第二线疗法。尽管对于铂-敏感性和铂-抵抗性/难治性患者，托泊替康的反应率分别为23%和9%，但它们是不持久的。

[0203] 纳武单抗，一种完全人IgG4程序化死亡1(PD-1)免疫检查点抑制剂抗体，在第一线基于铂的双重化学疗法后进展的具有非-SCLC(NSCLC)的患者的两个3期研究中与多西他赛相比显著改善总体存活和具有有利的安全性概况，导致其在US被批准用于治疗具有转移性NSCLC的患者和在EU用于治疗具有局部晚期或转移性鳞状NSCLC的患者。伊匹单抗，一种完全人IgG1细胞毒性T-淋巴细胞抗原4(CTLA-4)免疫检查点抑制剂，在具有晚期黑素瘤的患者的两个3期研究中显著改善总体存活，导致在US和EU被批准用于该适应症。

[0204] 临床前数据表明，PD-1和CTLA-4受体阻断的组合可改善抗肿瘤活性，和纳武单抗加伊匹单抗的组合已证实在数个肿瘤类型中的强烈和持久反应。纳武单抗加伊匹单抗的组合在US被批准用于治疗晚期黑素瘤。根据在黑素瘤中组合治疗的功效，临床试验被设计为1/2期试验以研究在数个晚期或转移性肿瘤类型中作为单一疗法或与伊匹单抗组合的纳武单抗的活性和安全性。在晚期或转移性实体瘤患者(在高级治疗线中对其不存在标准护理)中纳武单抗单一疗法以及纳武单抗和伊匹单抗的组合的评价将潜在地提供抗肿瘤活性的证据，作为在这些肿瘤类型中进一步临床开发的基础。在这里，发明人对SCLC小组报告了活性、安全性和生物标志物分析。

[0205] 方法

研究设计和参与者

这是一个国际1/2期、两阶段、开放标签多组试验。具有SCLC的患者在6个国家(芬兰、德国、意大利、西班牙、UK和US)的23个地点招募。有资格的患者具有组织学或细胞学证实的有限或广泛阶段SCLC，在至少一种基于铂的化学疗法方案后具有进行性疾病。具有铂-敏感性或铂-抵抗性疾病的患者(分别在化学疗法之后≥或<90天或在化学疗法期间复发)是有资格的，而不管程序化死亡-配体1(PD-L1)表达如何。患者≥18岁，美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状态为0或1(0-5量表：0，无症状；1，轻度；更高数字，更大的肿瘤相关失能)和

具有足够的器官功能。要求患者具有按照实体瘤反应评价标准 (RECIST) 版本1.1的可测量的疾病,和可用于生物标志物分析的基线肿瘤活检或存档的肿瘤材料。如果在开始治疗前至多3个月进行活检和在该时间内未给予其它全身性癌症疗法,来自在筛选期之前进行的活组织检查的肿瘤材料是可接受的。评价合格所需的基线实验室检验包括白细胞计数、嗜中性粒细胞、血小板、血红蛋白、血清肌酸酐、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素、白蛋白、脂肪酶和淀粉酶。重要的排除标准包括活性的脑或柔脑膜转移、自身免疫性疾病历史(除了白癜风、I型糖尿病、由于仅需要激素代替的自身免疫性甲状腺炎导致的残留甲状腺功能减退,或在缺少外部触发剂时不预期复发的病况)、研究药物给予前2周对免疫抑制剂量的全身性皮质类固醇(>10 mg/天的泼尼松等效物)的需要和用调节T-细胞功能或检查点途径的抗体的在先治疗。患者如果对乙肝病毒或人免疫缺陷病毒测试阳性,和具有来自在前抗癌疗法的未解决的毒性,则也被排除。

[0206] 患者选择不基于估计的存活。复发性SCLC患者的中位存活已报告为大约3.5-12个月。

[0207] 研究方案被每个参与中心的机构审查委员会或伦理委员会批准。研究按照赫尔辛基宣言(Declaration of Helsinki)和良好临床实践准则进行,如国际协调会议(International Conference on Harmonisation)所确定的。在进行任何研究特定程序之前,从所有患者获得书面知情同意。

[0208] 程序

如下考虑组合组的给药:1 mg/kg纳武单抗加3 mg/kg伊匹单抗方案是治疗晚期黑素瘤的批准剂量;3 mg/kg纳武单抗加1 mg/kg伊匹单抗方案基于纳武单抗暴露反应数据被选择以最大化纳武单抗剂量(1 mg/kg vs. 3 mg/kg);和为确保纳武单抗加伊匹单抗在SCLC患者中是可耐受的,进行起始剂量-递增安全性评价步骤(以1 mg/kg纳武单抗加1 mg/kg伊匹单抗开始)。1 mg/kg纳武单抗加3 mg/kg伊匹单抗和3 mg/kg纳武单抗加1 mg/kg伊匹单抗方案的安全性之前在其它肿瘤类型的研究中已评价。

[0209] SCLC患者被分配至以下治疗组之一:作为单一疗法的3 mg/千克体重的纳武单抗(纳武单抗-3),每2周静脉内给予;或以剂量水平1(纳武单抗1 mg/kg +伊匹单抗1 mg/kg [纳武单抗-1/伊匹单抗-1])、剂量水平2(纳武单抗1 mg/kg +伊匹单抗3 mg/kg [纳武单抗-1/伊匹单抗-3])或剂量水平2b(纳武单抗3 mg/kg +伊匹单抗1 mg/kg [纳武单抗-3/伊匹单抗-1])的纳武单抗加伊匹单抗的组合治疗,每3周静脉内给予,持续4个周期,接着每2周3 mg/kg的纳武单抗。参见图1。为了确保设计的组合方案在SCLC患者中是可耐受的,对组合组进行起始剂量-递增安全性评价。第一个剂量组是水平1。如果这被认为是可耐受的,则开始水平2。如果剂量水平2被认为不是可耐受的,则研究剂量水平2b。一旦在剂量-递增安全性评价阶段证实用于进一步研究的最高剂量水平,组合组继续招募患者。在开始研究治疗后有效治疗的患者需要随访至少6周,然后基于预规定的耐受性评估标准确定剂量水平的耐受性。然而,也考虑超过6周的耐受性。对于组合治疗,按照评价纳武单抗加伊匹单抗的在前研究,首先给予纳武单抗(60分钟输注),接着伊匹单抗(90分钟输注)。患者接受开放标签治疗,直至疾病进展或发生不可接受的毒性(图1)。如果根据研究者评估,患者耐受和获益于治疗,则超过RECIST版本1.1定义的进展的治疗是允许的。使用交互意见反应系统,以序贯方式招募患者至四个组之一,或如果对招募开放超过一个组,则进行分配。对纳武单

抗-3进展的患者可交叉至组合组。

[0210] 不允许对于纳武单抗或伊匹单抗的剂量减少或改变。剂量延迟(其因为方案定义的原因而需要)和治疗中断的标准在附录中详述。

[0211] 在基线、每6周(对于前24周)和每12周(之后直至疾病进展(研究者-评估的按照RECIST版本1.1定义的进展)或治疗中断),通过放射照相成像进行肿瘤评价。在患者治疗时,和治疗中断后每3个月,连续监测存活。在整个研究中评价安全性(表1),和不良事件按照国家癌症协会的不良事件共同术语标准(版本4.0)分级。

[0212] 表1:在纳武单抗和纳武单抗/伊匹单抗组中的研究中安全性评估时间表\*

安全性评估	时限考虑	纳武单抗单一疗法	纳武单抗/伊匹单抗, 第1周至第12周	纳武单抗/伊匹单抗, 第13周往后
		第1、3、5、7、9周等, 第1天	第1、4、7、10周, 第1天	第13、15、17、19、21周等, 第1天
目标身体检查	给药前72小时	X	X(+第2、5周, 第4天)	X
生命体征和氧饱和度	给药前72小时	X	X(+第2、5周, 第4天)	X
身体测量	给药前重量	X	X(+第2、5周, 第4天)	X
不良事件评估		连续地	连续地	连续地
共存药物的审查		连续地	连续地	连续地
实验室检验*	给药前72小时	X	X(+第2、5周, 第4天)	X
妊娠检验	给药前72小时, 仅对于WOCBP	X(基线和每4周)	X(基线和每3周)	X(基线和每4周)

\*差别全血计数、肝功能检验、血液尿素氮或血清尿素水平、肌酸酐、白蛋白、钙、镁、钠、钾、氯化物、乳酸脱氢酶、葡萄糖、淀粉酶、脂肪酶和促甲状腺激素。WOCBP=具有分娩潜力的女性。X=进行评价。

[0213] 使用有效的自动化免疫组织化学测定(Dako North America, Carpinteria, CA, USA),使用兔抗人PD-L1抗体(克隆28-8, Epitomics Inc, Burlingame, CA, USA),在治疗前(存档或新鲜)肿瘤活检样本中回顾评估肿瘤PD-L1蛋白表达。当在包括≥100个可评价肿瘤细胞的切片中以≥1%或≥5%的肿瘤细胞的预定表达水平观察到肿瘤-细胞膜的染色(任何强度)时,肿瘤PD-L1表达分类为阳性。在初始研究方案中,在患者随机化前不需要分析样本;随后修订方案,和经过研究修正(对于所有研究组),这成为需要。

[0214] 结果

本研究的主要终点是具有证实的客观反应的患者比例(定义为具有完全反应或部分反

应的最佳总体反应[根据研究者-评估RECIST,版本1.1标准]的患者数量除以分配的患者数量)。客观反应率是主要终点,因为试验目标是评价纳武单抗单一疗法或与伊匹单抗组合的抗肿瘤活性。

[0215] 次要终点包括总体存活、无进展存活、反应持续时间和导致治疗中断的治疗-相关的不良事件的比率。总体存活定义为在治疗分配日期和由于任何原因导致的死亡日期之间的时间。无进展存活定义为从治疗分配至日期首次记录的肿瘤进展(如通过研究者(按照RECIST,版本1.1)确定)或由于任何原因导致的死亡的时间,以先发生的为准。反应持续时间定义为从部分或完全反应的最佳总体反应直至记录进行性疾病(使用RECIST版本1.1)或由于任何原因导致的死亡的日期的时间。肿瘤细胞的PD-L1表达和抗肿瘤活性之间的关系是预定的研究性终点。

[0216] 基于原始治疗分配,而非通过交叉状态,进行所有活性分析。

#### [0217] 统计学分析

与组合组的安全性评价阶段(如程序中描述的)同时,患者的招募遵循Simon两阶段设计(参见Simon R., *Control Clin. Trials* 10:1-10 (1989))。该设计用于检测纳武单抗和/或纳武单抗和伊匹单抗的组合是否在每个肿瘤类型中得到具有临床意义的客观反应率;当真实反应率不具有临床价值时,它还限制了接受治疗的患者的预期数量。两阶段检测在每个组中独立地进行。

[0218] 对于每个组,Simon设计需要18个治疗的患者用于第一阶段,和如果在组内的18个治疗的患者中存在少于一个反应者,则要求终止阶段1的组。否则,如果在组中的至多18个患者中鉴定了两个或更多个反应者,则在该组中分配额外的患者至总共40个治疗的患者。如果在第二阶段结束时在任何单个组中的40个治疗的患者中存在8个或更多个反应者,则认为治疗具有临床意义。

[0219] 仅满足客观反应率阈值的治疗组从阶段1继续至阶段2。在给定的治疗组中阶段2的招募可继续,即使其它治疗组仍在阶段1。

[0220] 对于阶段2,在完成初始40个患者的招募后,额外的患者被分配至纳武单抗单一疗法组和组合组,直至在每个治疗组中总共100个患者(包括在阶段1分配的那些)。当纳武单抗单一疗法或纳武单抗-1/伊匹单抗-3继续至阶段2时,开始评估在阶段2的剂量水平2b(纳武单抗-3/伊匹单抗-1)。

[0221] 所有分析包括在数据库锁定之前至少90天招募的治疗的患者。基于初始治疗分配,而非通过交叉状态,进行所有活性分析。

[0222] 使用Clopper-Pearson方法,通过二项式反应率和相应的双侧95%准确置信区间(CI),总结客观反应率。使用Kaplan-Meier方法,描述性总结无进展存活和总体存活;中位值用使用Brookmeyer-Crowley方法计算的双侧95% CI估算。仅具有超过6个患者的治疗组提供在Kaplan-Meier图中。具有少于12周随访的患者从Kaplan-Meier图排除。还用使用Greenwood公式计算的双侧95% CI估算无进展存活和总体存活率。反应持续时间使用Kaplan-Meier乘积限制方法总结。对于PD-L1生物标志物分析,通过基线PD-L1表达和客观反应率,以使用Clopper-Pearson方法计算的准确95% CI,总结对于每个组的最佳总体反应。所有统计学分析使用SAS软件(版本9.02)进行。

#### [0223] 结果

我们招募和治疗了216个SCLC患者：98个患者在纳武单抗3 mg/kg组中，3个患者在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中，61个患者在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中，和54个在纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中（图1）。纳武单抗3 mg/kg组中的3个患者、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中的2个患者和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中的4个患者未接受第一线铂疗法和不满足合格标准，但接受治疗。纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中的3个患者无一在前6周内由于治疗-相关的不良事件而永久中断，这允许在其它两个组合组中招募：纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg，和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg。在数据库锁定时，所有患者具有至少12周的随访；在研究中继续的患者（包括已死亡或中断治疗的那些）的中位随访是在纳武单抗3 mg/kg组中198.5天（IQR 163.0-464.0），在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中302天（IQR不可计算），在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中361.0天（273.0-470.0），和在纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中260.5天（248.0-288.0）（表2）。总体存活数据的中位随访显示在附录中（表2）。基线特征显示在表3中；大约一半患者已用两种或更多种在前方案治疗，和约1/3具有铂-抵抗性疾病。

[0224] 表2：治疗暴露和患者配置

	纳武单抗-3 (n=98)	纳武单抗-1/伊匹单抗-3 (n=61)	纳武单抗-3/伊匹单抗-1 (n=54)
<b>输入的中位数</b>			
纳武单抗	3.5 (2.0-6.0)	3.0 (2.0-14.0)	2.0 (2.0-6.0)
伊匹单抗	NA	3.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-4.0)
中位随访， 天*	198.5 (163.0-464.0)	361.0 (273.0-470.0)	260.5 (248.0-288.0)
总体存活的中位随访， 天**	338.5 (303.0-604.0)	501.0 (413.0-610.0)	400.0 (387.0-428.0)
继续治疗的患者	21 (21%)	19 (31%)	11 (20%)
未继续治疗的患者	77 (79%)†	42 (69%)	43 (80%)
进行性疾病	57 (58%)	26 (43%)	36 (67%)
与研究药物有关的 AE	4 (4%)	7 (11%)	4 (7%)
与研究药物无关的 AE	10 (10%)	5 (8%)	1 (2%)
死亡	0	2 (3%)	0
患者要求/退出同意	5 (5%)	1 (2%)	2 (4%)
其它	1(1%)	1 (2%)	0
继续随访的患者‡	66 (67%)	48 (79%)	44 (82%)
死亡	48 (49%)	30 (49%)	25 (46%)

数据作为n、n (%)或中位值 (IQR) 提供，除非另外说明。所有患者在数据库锁定前至少90天招募。AE=不良事件。IQR=四分位数间距。NA=不适用。\*在2015年11月6日数据库锁定时在研究中继续的患者。\*\*在2016年3月24日数据库锁定时在研究中继续的患者 (n = 98, 纳武单抗-3; n = 61, 纳武单抗-1/伊匹单抗-3; n = 55, 纳武单抗-3/伊匹单抗-1)。†在纳武单抗-3组中一个具有疾病进展的患者和一个要求中断治疗的患者具有治疗-相关的不良事件，其促使从治疗中断。‡包括在随访期中继续的仍在治疗的患者和停止治疗的患者。

[0225] 表3：基线患者特征

基线特征	纳武单抗-3 (n=98)	纳武单抗-1/伊 匹单抗-1 (N=3)	纳武单抗-1/伊 匹单抗-3 (n=61)	纳武单抗-3/伊 匹单抗-1 (n=54)
中位年龄(IQR), 岁	63 (57-68)	61 (52-65)	66 (58-71)	61 (56-65)
年龄≥75	9 (9%)	0	7 (11%)	0
性别				
男性	61 (62%)	2 (67%)	35 (57%)	32 (59%)
女性	37 (38%)		26 (43%)	22 (41%)
种族				
白人	91 (93%)	2 (67%)	60 (98%)	52 (96%)
黑人/非洲裔美国人	3 (3%)	1 (33%)	1 (2%)	0
其它	4 (4%)	0	0	1 (2%)
未报告	0	0	0	1 (2%)
在先治疗方案				
1	40 (41%)	1 (33%)	32 (52%)	23 (43%)
2-3	55 (56%)	2 (67%)	23 (38%)	28 (52%)
>3	3 (3%)	0	6 (10%)	3 (6%)
第一线铂-治疗的患者*				
铂敏感性	55 (56%)	1 (33%)	25 (41%)	21 (39%)
铂抵抗性	30 (31%)	0	23 (38%)	21 (39%)
未知	10 (10%)	2 (67%)	11 (18%)	8 (15%)
吸烟状态				
当前或从前吸烟	95 (97%)	3 (100%)	57 (93%)	48 (89%)
从未吸烟	3 (3%)		4 (7%)	5 (9%)
未知	0		0	1 (2%)
PD-L1 表达水平†				
≥1%	10 (14%)	1 (50%)	9 (24%)	5 (13%)
<1%	59 (86%)	1 (50%)	28 (76%)	35 (88%)
≥5%	4 (6%)	0	2 (5%)	1 (3%)
<5%	65 (94%)	2 (100%)	35 (95%)	39 (98%)
不确定/不可评价/缺失	29 (30%)	1 (33%)	24 (39%)	14 (26%)

数据作为n (%)或中位值(IQR)提供,除非另外说明。\*纳武单抗3 mg/kg组中的3个患者、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中的2个患者和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中的4个患者未接受第一线铂疗法和不满足合格标准,但他们仍被治疗和包括在分析中。†定义为化学疗法后<90天复发的患者。‡PD-L1可评价患者的百分比;由于四舍五入,可超过100%。

[0226] 患者在纳武单抗3 mg/kg组中接受中位数为3-5次的纳武单抗输注(IQR 2.0-6.0),在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中9.0次纳武单抗输注(IQR不可计算)和4.0次伊匹单抗输注(IQR不可计算),在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中纳武单抗(2.0-14.0)和伊匹单抗(2.0-4.0)各自3.0次输注,和在纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中纳武单抗(2.0-6.0)和伊匹单抗(2.0-4.0)各自2.0次输注。在分析时,77个(79%)患者已中断纳武单抗3 mg/kg,42个(69%)已中断纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg,和43

个(80%)已中断纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg;最常见的原因是疾病进展(图1;表4)。2个患者中断纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg(一个由于疾病进展,和一个由于与研究药物无关的不良事件)。

[0227] 表4:治疗暴露和患者配置

	纳武单抗-3 (n=98)	纳武单抗-1/ 伊匹单抗-3 (n=61)	纳武单抗-3/伊匹 单抗-1 (n=54)
输注的中位数			
纳武单抗	3.5 (2.0–6.0)	3.0 (2.0–14.0)	2.0 (2.0–6.0)
伊匹单抗	NA	3.0 (2.0–4.0)	2.0 (2.0–4.0)
中位随访, 天*	198.5 (163.0–464.0)	361.0 (273.0–470.0)	260.5 (248.0–288.0)
OS 的中位随访, 天**	338.5 (303.0–604.0)	501.0 (413.0–610.0)	400.0 (387.0–428.0)
继续治疗的患者	21 (21%)	19 (31%)	11 (20%)
未继续治疗的患者	77 (79%)†	42 (69%)	43 (80%)
进行性疾病	57 (58%)	26 (43%)	36 (67%)
与研究药物有关的 AE	4 (4%)	7 (11%)	4 (7%)
与研究药物无关的 AE	10 (10%)	5 (8%)	1 (2%)
死亡	0	2 (3%)	0
患者要求/退出同意	5 (5%)	1 (2%)	2 (4%)
其它	1 (1%)	1 (2%)	0
继续随访的患者‡	66 (67%)	48 (79%)	44 (82%)
死亡	48 (49%)	30 (49%)	25 (46%)

数据作为n、n (%)或中位值(IQR)提供,除非另外说明。所有患者在数据库锁定前至少90天招募。AE=不良事件。IQR=四分位数间距。NA=不适用。\*在2015年11月6日数据库锁定时在研究中继续的患者。\*\*在2016年3月24日数据库锁定时在研究中继续的患者(n = 98, 纳武单抗-3;n = 61, 纳武单抗-1/伊匹单抗-3;n = 55, 纳武单抗-3/伊匹单抗-1)。†在纳武单抗-3组中一个具有疾病进展的患者和一个要求中断治疗的患者具有治疗-相关的不良事件,其促使从治疗中断。‡包括在随访期中继续的仍在治疗的患者和停止治疗的患者。

[0228] 通过盲法独立中心审查,用纳武单抗3 mg/kg,98个患者中的10个(10% [95% CI 5-18])实现证实的客观反应;用纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg,61个患者中的14个(23% [13-36])实现证实的客观反应;和用纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg,54个患者中的10个(19% [9-31])实现证实的客观反应(表5;图3A-3C)。接受纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg的3个患者中的1个(33%)实现客观反应(完全反应;数据未显示)。在特定组中18个患者中的两个或更多个必须在阶段2对于该组继续招募前具有证实的部分或完全反应的预定阈值得到满足。在纳武单抗3 mg/kg组中,7个患者在疾病评估前死亡,4个患者早期中断(1个由于毒性,3个由于临床进展),和1个患者在完成方案前退出同意;在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中,5个患者在疾病评估前死亡,1个患者由于临床进展而早期中断,1个患者因为未进行首次评估而不可评价,和1个患者因为扫描和随访而退出同意;和在纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中,2个患者在疾病评估前死亡,3个患者早期中断(2个由于临床进展和1个由于毒性),和对1个患者未进行CT扫描。用纳武单抗3 mg/kg未

达到反应的中位持续时间 (95% CI 4.4-未达到) ,用纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg为7.7个月(4.0-未达到),和用纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg为4.4个月(3.7-未达到)。16个患者具有大于6个月的反应持续时间:纳武单抗3 mg/kg组中的6个患者,纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中的1个患者,纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中的8个患者,和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中的1个患者(中位值9.6个月[IQR 7.1-14.3])。至反应的中位时间显示在表5中。在数据库锁定时,纳武单抗3 mg/kg组的10个反应中的8个(80%)、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的3个反应中的1个、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的14个反应中的7个(50%)和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的10个反应中的7个(70%)正在进行。纳武单抗3 mg/kg组的30个患者、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的15个和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的6个在进展后继续治疗。

[0229] 表5:肿瘤反应

	纳武单抗-3 (n=98)	纳武单抗-1/ 伊匹单抗-3 (n=61)	纳武单抗-3/伊匹 单抗-1 (n=54)
客观反应; 95% CI	10 (10%; 5-18)	14 (23%; 13-36)	10 (19%; 9-31)
最佳总体反应			
完全反应	0	1 (2%)	0
部分反应	10 (10%)	13 (21%)	10 (19%)
稳定的疾病	22 (22%)	13 (21%)	9 (17%)
进行性疾病	52 (53%)	23 (38%)	29 (54%)
不能确定	12 (12%)	8 (13%)	6 (11%)
未报告	2 (2%)	3 (5%)	0
至客观反应的时间 (IQR), 月	2.0 (1.3-2.8)	2.1 (1.4-2.8)	1.4 (1.3-2.7)

数据为n (%) ,除非另外说明。所有患者在数据库锁定前至少90天招募。

[0230] 到2016年3月24日数据库锁定时,纳武单抗3 mg/kg组的98个患者中的60个(61%),纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的61个中的36个(59%),和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的55个中的35个(64%)已死亡。中位总体存活在纳武单抗3 mg/kg组中是4.4个月(95% CI 3.0-9.3),在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中是7.7个月(3.6-18.0),和在纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中是6.0个月(3.6-11.0)。1-年总体存活对于纳武单抗3 mg/kg组是33% (95% CI 22-45),对于纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组是43% (30-56),和对于纳武单抗3 mg/g加伊匹单抗1 mg/kg组是35% (22-48) (图4A)。

[0231] 纳武单抗3 mg/kg组的76个(78%)患者、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的44个(72%)和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的42个(78%)具有疾病进展或死亡;中位无进展存活分别是1.4个月(95% CI 1.4-1.9)、2.6个月(1.4-4.1)和1.4个月(1.3-2.2)。1-年无进展存活在纳武单抗3 mg/kg组中是11% (95% CI 5-19)和在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中是19% (9-32) (图4B)。在数据库锁定时,纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗

1 mg/kg组未满足无进展存活的1-年转折点。纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的3个患者中的2个(67%)死亡和1个(33%)具有进展事件。9个患者在进展后从纳武单抗3 mg/kg组交叉至组合组(1个至纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg和8个至纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg)；这些患者中的8个具有进一步的疾病进展和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的1个患者退出同意，因此不能确定反应。

[0232] 在216个患者样品的148个(69%)中PD-L1表达是可评价的，其中39个(27%)作为新鲜活组织检查提供，和109个(74%)是存档样本。25个(17%)具有1%或更大的PD-L1表达，和7个(5%)具有5%或更大的PD-L1表达(表3)。在纳武单抗3 mg/kg、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的预先计划的研究性分析中，肿瘤反应在患者中发生，而不管PD-L1表达如何(分别为图5A-5C)。

[0233] 3或4级治疗-相关的不良事件在纳武单抗3 mg/kg组的98个患者的13个(13%)中、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的61个患者的18个(30%)中和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的54个患者的10个(19%)中发生(表6)；纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中没有患者具有3或4级治疗-相关的不良事件(数据未显示)。最常见报告的3或4级治疗-相关的不良事件是增加的脂肪酶(无vs.5 [8%] vs.无)和腹泻(无vs.3 [5%] vs.1 [2%])。纳武单抗3 mg/kg组的4个(4%)患者、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的2个(67%)、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的18个(30%)和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的8个(15%)由于治疗-相关的不良事件而具有剂量延迟。除了恶性肿瘤外，最频繁的严重不良事件是纳武单抗3 mg/kg组的5个(5%)患者、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的2个(3%)和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的4个(7%)经历的呼吸困难，和纳武单抗3 mg/kg组的2个(2%)患者、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的4个(7%)和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的4个(7%)患者经历的腹泻。17个患者因为治疗-相关的不良事件而中断治疗：纳武单抗3 mg/kg组的6个(6%)患者(各自具有边缘系脑炎、高血糖、口腔炎、增加的丙氨酸氨基转移酶、增加的γ谷氨酰转移酶和肺炎的1个患者)、纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的7个(11%)（各自具有结肠炎、重症肌无力、肺炎、和心肌病、和葡萄膜炎的1个患者；具有甲状腺功能减退、高血糖和增加的丙氨酸氨基转移酶的1个患者；具有腹泻和肾衰竭的1个患者）和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的4个(7%)（各自具有结肠炎、肺炎和周围神经病的1个患者；具有呼吸困难和肺炎的1个患者；表6）。接受纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg的两个患者分别死于重症肌无力和肾衰竭恶化的治疗-相关事件，和接受纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg的1个患者死于治疗-相关的肺炎。除了因为疾病进展和研究药物毒性之外，报告了以下死亡：在纳武单抗3 mg/kg组中，3个(3%)由于未知原因，1个(1%)由于脓毒症和多器官衰竭，和1个(1%)由于与治疗无关的呼吸功能不全；在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中，3个(5%)由于未知原因，1个(2%)由于与研究药物无关的硬脑膜下血肿，1个(2%)由于镇静，1个(2%)由于低血容量脓毒性休克和念珠菌血症导致的脓毒性休克，和1个(2%)由于腹部脓毒症和继发性血管内弥散性凝血；和在纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中，3个(6%)由于未知原因，和1个(2%)由于与研究药物无关的不良事件。

[0234] 表6：治疗-相关的不良事件

	纳武单抗-3 (n=98)			纳武单抗-1/伊匹单抗-3 (n=61)			纳武单抗-3/伊匹单抗-1 (n=54)		
	1-2 级	3 级	4 级	1-2 级	3 级	4 级	1-2 级	3 级	4 级
任何事件	39 (40%)	9(9%)	4(4%)	30(49%)	14(23%)	4(7%)	30(56%)	8(15%)	2(4%)
疲劳	10 (10%)	1(1%)	0	16(26%)	0	0	12 (22%)	0	0
搔痒	11(11%)	0	0	11(18%)	1(2%)	0	5(9%)	0	0
腹泻	7(7%)	0	0	10(16%)	3 (5%)	0	8(15%)	1(2%)	0
恶心	7(7%)	0	0	6(10%)	1(2%)	0	4(7%)	0	0
降低的食欲	6(6%)	0	0	4(7%)	0	0	6(11%)	0	0
肺炎	2 (2 %)	1(1%)	0	1(2%)	1(2%)	0	2(4%)	0	1(2%)
呕吐	2 (2%)	1(1%)	0	2 (3%)	1(2%)	0	5(9%)	0	0
甲状腺功能减退	3(3%)	0	0	9(15%)	1(2%)	0	4(7%)	0	0
增加的天冬氨酸氨基转移酶	3 (3%)	0	0	3 (5%)	0	0	0	1(2%)	0
甲状腺功能亢进	2 (2 %)	0	0	7(11%)	0	0	3(6%)	0	0
低钠血症	2 (2 %)	0	0	0	1(2%)	0	0	0	0
增加的丙氨酸氨基转移酶	2 (2%)	1(1%)	0	2 (3%)	0	0	0	1(2%)	0
增加的转氨酶	2 (2%)	0	0	0	0	0	1(2%)	1(2%)	0
皮疹	2 (2 %)	0	0	10(16%)	2 (3%)	0	4(7%)	0	0
贫血	1(1%)	0	0	4(7%)	0	0	3(6%)	1(2%)	0
呼吸困难	1(1%)	0	0	0	1(2%)	0	1(2%)	2 (4%)	0
斑丘疹	1(1%)	0	0	6(10%)	2 (3%)	0	2(4%)	0	0
肾上腺机能不全	0	0	0	1(2%)	0	0	1(2%)	1(2%)	0
无菌性脑膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2%)
心肌病	0	0	0	0	0	1(2%)	0	0	0
结肠炎	0	0	0	1(2%)	1(2%)	0	0	1(2%)	0
降低的中性粒细胞计数	0	0	0	0	1(2%)	0	0	0	0
药物-诱导的肝损伤	0	1(1%)	0	0	0	0	0	0	0
脑炎	0	0	1(1%)	1(2%)	0	0	0	0	0
眼睑下垂	0	0	0	0	1(2%)	0	0	0	0
出血性胃炎	0	0	0	0	1(2%)	0	0	0	0
高血糖	0	0	1(1%)	2 (3%)	0	1(2%)	0	0	0

高转氨酶血症	0	0	0	0	1(2%)	0	0	0	0
缺氧	0	1(1%)	0	0	0	0	0	0	0
肠梗阻	0	0	0	0	0	0	0	1(2%)	0
增加的淀粉酶	0	0	1(1%)	3 (5%)	1(2%)	0	2 (4%)	0	0
增加的γ谷氨酰转移酶	0	0	1(1%)	0	0	0	0	1(2%)	0
增加的脂肪酶	0	0	0	2 (3%)	4(7%)	1(2%)	0	0	0
大肠穿孔	0	0	0	0	0	0	0	1(2%)	0
重症肌无力	0	0	0	0	1(2%)	0	0	0	0
非-心脏性胸部疼痛	0	1(1%)	0	0	0	0	0	0	0
心包渗漏	0	1(1%)	0	0	0	0	0	0	0
周围神经病	0	0	0	0	0	0	0	1(2%)	0
肾衰竭	0	0	0	0	0	1(2%)	0	0	0
口腔炎	0	1(1%)	0	1(2%)	0	0	0	0	0
血小板减少	0	0	0	0	0	0	3(6%)	1(2%)	0
肿瘤溶解综合征	0	0	0	0	0	0	0	1(2%)	0

数据作为n (%) 提供。该表报告了在任何治疗组中在≥10%的患者中的1-2级治疗-相关事件和所有3-4级事件。安全性分析包括在数据库锁定前至少90天招募的所有患者；在从纳武单抗3 mg/kg交叉至组合治疗后具有不良事件的患者被排除。一些患者具有超过一种不良事件。纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的2个患者分别死于重症肌无力和肾衰竭恶化；两个事件被视为治疗相关的。纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的1个患者死于肺炎，被视为治疗相关的。

[0235] 2个患者具有2级边缘系脑炎：纳武单抗3 mg/kg组的1个（由研究者报告为非治疗-相关的）和纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的1个（由研究者报告为治疗-相关的）；两个事件用免疫抑制治疗解决。纳武单抗3 mg/kg组的1个患者具有4级边缘系脑炎（由研究者报告为治疗-相关的），其用静脉内免疫球蛋白和皮质类固醇治疗未解决。治疗-相关的肺炎在8个患者中发生，和在8个患者的6个中用治疗解决。1个患者的结果是未知的，和1个患者死亡。

[0236] 从纳武单抗3 mg/kg交叉至纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg的1个患者具有治疗-相关的3级丙氨酸氨基转移酶水平升高。纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的5个(8%)患者具有3或4级无症状性脂肪酶升高，没有胰腺炎的临床迹象（表6）。

[0237] 在具有一种前线疗法的患者中和在具有两种或更多种在前疗法的患者中观察到客观反应（表7）。对于具有一种与具有两种或更多种在前治疗的患者，中位总体存活和无进展存活没有显著不同，可能的例外是接受纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg的具有一种在前疗法的患者更长的无进展存活（图6A-6D）。

[0238] 表7：按照疗法线的最佳总体肿瘤反应

一种在先疗法			
	纳武单抗-3 (n=40)	纳武单抗-1/ 伊匹单抗-3 (n=32)	纳武单抗-3/ 伊匹单抗-1 (n=23)
客观反应率 (95% CI)	4 (10%) (3–24)	9 (28%) (14–47)	5 (22%) (8–44)
<b>最佳总体反应</b>			
完全反应	0	1 (3%)	0
部分反应	4 (10%)	8 (25%)	5 (22%)
稳定的疾病	8 (20%)	6 (19%)	3 (13%)
进行性疾病	22 (55%)	10 (31%)	12 (52%)
不能确定	5 (13%)	6 (19%)	3 (13%)
未报告	1 (3%)	1 (3%)	0
<b>两种或更多种在先疗法</b>			
	纳武单抗-3 (n=58)	纳武单抗-1/ 伊匹单抗-3 (n=29)	纳武单抗-3/ 伊匹单抗-1 (n=31)
客观反应率 (95% CI)	6 (10%) (4–21)	5 (17%) (6–36)	5 (16%) (6–34)
<b>最佳总体反应</b>			
完全反应	0	0	0
部分反应	6 (10%)	5 (17%)	5 (16%)
稳定的疾病	14 (24%)	7 (24%)	6 (19%)
进行性疾病	30 (52%)	13 (45%)	17 (55%)
不能确定	7 (12%)	2 (7%)	3 (10%)
未报告	1 (2%)	2 (7%)	0

数据作为n或n (%) 提供,除非另外说明。所有患者在数据库锁定前至少90天招募。

[0239] 在用作为第一线治疗的铂药剂治疗的患者的事后分析中,在具有铂-敏感性和铂-抵抗性疾病二者的患者中均实现客观反应(图7A–7C;表8)。在具有铂-敏感性疾病的患者中,纳武单抗3 mg/kg组的55个中的2个(4%)和纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的25个中的2个(8%)接受随后的基于铂的癌症疗法。纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的具有铂-敏感性疾病的患者都未接受随后的基于铂的癌症疗法。

[0240] 表8:按照对第一线基于铂的治疗的敏感性的最佳总体肿瘤反应

铂敏感性*			
	纳武单抗-3 (n=55)	纳武单抗-1/ 伊匹单抗-3 (n=25)	纳武单抗-3/ 伊匹单抗-1 (n=21)
客观反应率 (95% CI)	6 (11%) (4-22)	7 (28%) (12-49)	4 (19%) (5-42)
最佳总体反应			
完全反应	0	0	0
部分反应	6 (11%)	7 (28%)	4 (19%)
稳定的疾病	14 (25%)	7 (28%)	5 (24%)
进行性疾病	29 (53%)	8 (32%)	11 (52%)
不能确定	5 (9%)	3 (12%)	1 (5%)
未报告	1 (2%)	0	0
铂抵抗性†			
	纳武单抗-3 (n=30)	纳武单抗-1/ 伊匹单抗-3 (n=23)	纳武单抗-3/ 伊匹单抗-1 (n=21)
客观反应率 (95% CI)	3 (10%) (2-27)	4 (17%) (5-39)	2 (10%) (1-30)
最佳总体反应			
完全反应	0	1 (4%)	0
部分反应	3 (10%)	3 (13%)	2 (10%)
稳定的疾病	5 (17%)	2 (9%)	1 (5%)
进行性疾病	16 (53%)	10 (44%)	13 (62%)
不能确定	5 (17%)	5 (22%)	5 (24%)
未报告	1 (3%)	2 (9%)	0

数据作为n (%) 提供,除非另外说明。所有患者在数据库锁定前至少90天招募。对于具有对基于铂的疗法的已知反应的患者,对于如下29个患者,铂敏感性是未知的:纳武单抗-3,n=10;纳武单抗-1/伊匹单抗-3,n=11;纳武单抗-3/伊匹单抗-1,n=8.\*患者在基于铂的化学疗法后≥90天复发。†患者对基于铂的化学疗法未能反应,或在基于铂的化学疗法后<90天复发。

[0241] 到2017年3月30日数据库锁定时,通过盲法独立中心审查,纳武单抗3 mg/kg组的11%的患者和纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的23%的患者对治疗具有客观反应。参见表9。至反应的中位时间在纳武单抗3 mg/kg组中是1.4个月(1.1 - 4.1个月,范围),和在纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中是2个月(1 - 4.1个月,范围)。反应的中位持续时间在纳武单抗3 mg/kg组中是17.9个月(2.8 - 34.6,范围)和在纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中是14.2个月(1.5 - 26.5,范围)。纳武单抗3 mg/kg组的45%的反应者和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的36%的反应者在2年后具有正进行的反应。

[0242] 表9:反应概述

	纳武单抗(n = 98)	纳武单抗+伊匹单抗(n = 61)
<b>ORR, % (95% CI)</b>	<b>11 (6, 19)</b>	<b>23 (13, 36)</b>
至反应的中位时间, 月(范围)	1.4 (1.1-4.1)	2.0 (1.0-4.1)
中位 DOR, 月(范围)	17.9 (2.8-34.6+)	14.2 (1.5-26.5+)
在 2 年时具有正进行的反应的患者, <sup>a</sup> %	45	36

<sup>a</sup>反应者的百分比 (纳武单抗, n = 11; 纳武单抗+伊匹单抗, n = 14)

在对治疗具有客观反应的患者中检查肿瘤PD-L1表达。参见表10。在非随机化组内, PD-L1表达在43个患者 (27%) 中是不可评价的。在具有可定量的PD-L1表达的那些患者 (159个患者) 中, 82%具有表达少于1% PD-L1的肿瘤和18%具有表达至少1% PD-L1的肿瘤。参见图9。对于肿瘤表达至少1% PD-L1的那些患者, 在纳武单抗3 mg/kg组中存在9% ORR, 和在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中存在10% ORR。对于肿瘤表达少于1% PD-L1的患者, 在纳武单抗3 mg/kg组中存在14% ORR, 和在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中存在32% ORR。

[0243] 表10:按照肿瘤PD-L1表达的客观反应率 (ORR)

PD-L1 表达	ORR, % (n/N)	
	纳武单抗(n = 98)	纳武单抗+伊匹单抗(n = 61)
≥1%	9 (1/11)	10 (1/10)
<1%	14 (9/64)	32 (10/31)

总体存活 (OS) 通过用纳武单抗与伊匹单抗的组合治疗改善。参见图9。在纳武单抗3 mg/kg组中中位总体存活是4.1个月 (95% CI 3.0-6.8), 和在纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中是7.8个月 (3.6-14.2)。1-年总体存活对于纳武单抗3 mg/kg组是27%, 和对于纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组是40%。2-年总体存活对于纳武单抗3 mg/kg组是14%, 和对于纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组是26%。对于纳武单抗3 mg/kg组的患者, 最小随访发生在19.6个月 (中位值= 23.3个月), 和对于纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的患者, 发生在20.2个月 (中位值= 28.6个月)。随访作为从第一次剂量至数据库锁定的时间计算。在一些情况下, 随访更频繁, 例如, 对于在2017年3月30日数据库锁定前死亡的患者。

[0244] 讨论

我们的发现显示, 对于具有有限或广泛-阶段SCLC和在至少一种在先方案后疾病进展的患者, 纳武单抗单一疗法和纳武单抗加伊匹单抗提供临幊上有意义的活性和可接受的安全性概况。用基于铂的化学疗法的在先治疗后具有进展的患者的预后差。具有晚期SCLC的患者经常对第一线疗法有反应; 然而, 复发是不可避免的, 和在进展时和在铂-抵抗性疾病中的有效选择受到限制。具有广泛-阶段SCLC的患者具有少于5%的2-年存活率。

[0245] 我们的试验招募了具有铂-敏感性或铂-抵抗性疾病和各种前线疗法的异质患者群, 使得难以与其它第二线试验比较。反应和稳定的疾病在所有治疗组中见到。肿瘤消退遵循常规和免疫相关的反应模式 (在存在新损伤时, 肿瘤负荷的减少延长)。尽管在亚组中患者数量少, 但初步分析显示在铂-敏感性和铂-抵抗性亚组之间类似的反应, 和在具有一种在先方案的患者和具有两种或更多种在先方案的那些中类似的活性。跨越各治疗组, 反应是持久的。

[0246] 一个2期研究在一种或两种在前化学疗法方案后具有疾病进展的类似患者群中评价了替莫唑胺。尽管实现客观反应的患者比例类似于在我们的研究中显示的那些—具有铂-敏感性疾病的48个患者中的11个(23%)和具有铂-难治性疾病的16个患者中的2个(13%)—对替莫唑胺反应的中位持续时间更低:对于所有治疗的患者为3.5个月(范围1.4-14.7)。Rova-T,一种DLL3-靶向抗体-药物缀合物,在具有SCLC和在一种或两种前线疗法后进展的患者的1期研究中显示抗肿瘤活性和可控制的毒性。在以最大耐受剂量治疗的对DLL3生物标志物阳性的16个患者的7个(44%)中实现客观反应。

[0247] 我们的研究的限制包括研究组不随机化,和研究不进行跨组的正常比较。基线特征跨越各组是普遍类似的,和尽管组合治疗组显示类似反应,但用纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg方案的反应似乎更加强烈。该给药方案还已显示在之前未治疗的黑素瘤中有效。

[0248] 不管铂敏感性或疗法线如何,在患者中作为单一疗法或与伊匹单抗组合的纳武单抗的活性是在SCLC中区别免疫检查点抑制剂与托泊替康或氨柔比星的重要方面。对托泊替康的反应取决于化学敏感性,其由肿瘤抗性突变驱动。相比之下,SCLC2的基因组不稳定性质可能使得它对通过诱导或恢复肿瘤抗原-驱动的免疫反应的免疫-检查点阻断敏感。因为在SCLC肿瘤中观察到很少淋巴细胞,一种假设是对靶向除了PD-1抑制外还具有CTLA-4抑制的淋巴隔室以最大化治疗效果,存在更大需求。

[0249] 一些研究已显示在具有表达PD-L1的NSCLC的患者中增加的PD-1阻断活性。然而,数据,包括来自本研究的数据,表明相对于NSCLC,在SCLC中存在PD-L1表达的较低流行。派姆单抗,一种PD-1免疫-检查点抑制剂的试验报告了在16个患者的4个(25%)中的初始反应和在具有PD-L1阳性的广泛-阶段SCLC的患者中的持久反应。在我们的研究中,在患者中观察到客观反应,不管PD-L1表达如何,包括在具有小于1%的PD-L1肿瘤表达的患者中的强烈肿瘤反应。PD-L1表达是否预示SCLC中的益处必须等待在更大群体中的分析。

[0250] 尽管在本试验中超过一半患者已接受两种或更多种化学疗法方案,但1-年总体存活(对于纳武单抗3 mg/kg为33%,和对于纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg为43%)是与在第二线托泊替康或氨柔比星的历史试验中报告的1-年总体存活相当的,或比其更好。与跨越多种实体瘤的用免疫-检查点抑制剂的其它试验一致,和不同于托泊替康的试验,我们的研究的发现显示对于纳武单抗3 mg/kg和纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的总体存活曲线的扁平化,表明在患者亚组中的存活益处。然而,因为在本试验中小的数量,难以确定这何时发生。还与来自免疫肿瘤学药剂的之前随机化试验的发现一致,与无进展存活相比,纳武单抗或伊匹单抗治疗对总体存活似乎存在更大影响。

[0251] 不良事件使用建立的安全性指导原则控制。纳武单抗3 mg/kg和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组中的大多数毒性作用是轻度至中度的,其中仅纳武单抗3 mg/kg组的6个(6%)患者和纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg组的4个(7%)因为毒性而中断。更多治疗-相关的3或4级不良事件发生在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中,其中7个(11%)患者因为毒性而中断。该方案有效地和安全地用于黑素瘤患者的3期试验,表明该时间表在SCLC患者中是可行的。当与托泊替康或氨柔比星的试验相比,在所有组中报告了较少的治疗-相关的毒性作用。

[0252] 3个患者具有边缘系脑炎,和接受纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg的1个患者

死于治疗-相关的重症肌无力。自身免疫性脑炎和重症肌无力虽然罕见,但已在纳武单抗和伊匹单抗二者的情况下被报告。与其它恶性疾病相比,这些事件的频率似乎在SCLC患者中更高,可能由于与此疾病有关的副肿瘤性神经学综合征的趋势导致。治疗-相关的肺炎在跨越所有治疗组的8个患者中报告,和导致接受纳武单抗3 mg/kg加伊匹单抗1 mg/kg的1个患者死亡。密切监测免疫-相关的不良事件或揭露之前亚临床自身免疫性疾病过程是极其重要的,其中迅速执行安全性指导原则以有效控制。

[0253] 基于这些振奋人心的1/2期数据,开始在SCLC中比较作为统一剂量的纳武单抗(240 mg,静脉内,每2周)或纳武单抗加伊匹单抗(1 mg/kg纳武单抗和3 mg/kg伊匹单抗,静脉内,每3周,持续两个42天周期,接着纳武单抗[240 mg,静脉内,每2周])与安慰剂作为在第一线化学疗法后的维持疗法(在没有进展的患者中)(CheckMate 451, NCT02538666),和纳武单抗(240 mg,每2周,静脉内)与单一药剂化学疗法作为第二线疗法(CheckMate 331, NCT02481830)的3期研究,和目前正在行。

[0254] 实施例2

实施例1中详述的1/2期临床试验已被扩大以包括随机化组来在基于铂的疗法后疾病进展的SCLC患者中进一步评价作为单一疗法或与伊匹单抗组合的纳武单抗。在此处,我们报告了SCLC随机化组的临时描述性分析。

[0255] 结果

已接受1或2种在先的含铂治疗方案的SCLC患者被分配至随机化组的以下治疗组之一:作为单一疗法的3 mg/千克体重的纳武单抗,静脉内给予,每2周;或纳武单抗加伊匹单抗的组合治疗,以纳武单抗1 mg/kg和伊匹单抗3 mg/kg静脉内给予,每3周,持续4个周期,接着3 mg/kg的纳武单抗,每2周。总共242个患者被3:2随机化至纳武单抗单一疗法治疗组(n = 147)或纳武单抗和伊匹单抗组合疗法治疗组(n = 95)。参见图8。该研究的主要终点是具有证实的客观反应的患者比例(定义为具有完全反应或部分反应的最佳总体反应[按照研究者-评估RECIST,版本1.1标准]的患者数量除以分配的患者数量)。客观反应率是主要终点,因为试验目标是评价纳武单抗单一疗法或与伊匹单抗组合的抗肿瘤活性。纳武单抗3 mg/kg组的中位随访是10.8个月,和纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的中位随访是11.2个月。

[0256] 随机化组的患者的基线特征显示在表11中;该组的所有患者已用1或2种在前的含铂方案治疗。

[0257] 表11. 晚期SCLC基线患者特征 - 随机化组

	(n = 147)	(n = 95)
中位年龄, 岁(范围)	63.0 (29ge, 44	65.0 (41ge, 51
男性, %	59	63
在先治疗方案, %	67	67
1 2-r	33	33
铂敏感性, %	50	42
敏感 抵抗	49 1	57 1
未知/未报告		
吸烟状态, %	92	95
目前/从前吸烟者 从未吸烟者 未知	7 1	4 1
ECOG 体力状态, %	33	28
0 1 未报告	67 0	71 1

完全反应(CR)在随机化组的2个患者中实现(纳武单抗3 mg/kg组的1个患者和纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的1个患者)。在随机化组中在纳武单抗3 mg/kg组中实现12% (95% CI) 的客观反应率(ORR), 和在随机化组中在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中实现21% (95% CI) 的ORR;而在非随机化组中在纳武单抗3 mg/kg组中实现11% (95% CI) 的ORR, 和在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中实现23% (95% CI) 的ORR。参见图10;表9。CI如下:纳武单抗(随机化):7, 18;纳武单抗+伊匹单抗(随机化):13, 31;纳武单抗(非随机化):6, 19;纳武单抗+伊匹单抗(非随机化):13, 36。

[0258] 随机化组中至反应的中位时间与非随机化组相当,即,纳武单抗3 mg/kg组的1.5个月,和纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组的1.4个月。

[0259] 在随机化组中,在纳武单抗3 mg/kg组中实现18% (95% CI) 的无进展存活(PFS)率,和在随机化组中在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中实现30% (95% CI) 的PFS率;而在非随机化组中,在纳武单抗3 mg/kg组中实现27% (95% CI) 的PFS率,和在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中实现36% (95% CI) 的PFS率,参见图11。

[0260] 随机化组中的总体存活(OS)率在纳武单抗3 mg/kg组中是65% (95% CI),和在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中是64% (95% CI);而在非随机化组中,在纳武单抗3 mg/kg组中OS是59% (95% CI),和在纳武单抗1 mg/kg加伊匹单抗3 mg/kg组中是72% (95% CI)。参见图12。最小随访时间是12周。

[0261] 纳武单抗单一疗法和纳武单抗+伊匹单抗组合疗法的活性和安全性还在合并组,即,来自随机化组和非随机化组二者的纳武单抗3 mg/kg组(在“合并的”纳武单抗3 mg/kg组中组合了245个患者),和来自随机化组和非随机化组二者的纳武单抗1 mg/kg +伊匹单抗3 mg/kg组(在“合并的”纳武单抗1 mg/kg +伊匹单抗3 mg/kg组中组合了156个患者)中进行评估。

[0262] 在合并的纳武单抗3 mg/kg组中ORR是11% (95% CI: 8, 6),和在合并的纳武单抗1 mg/kg +伊匹单抗3 mg/kg组中是22% (95% CI: 16, 29)。参见表12。

[0263] 表12. 按照合并组的治疗亚组的晚期SCLC的ORR

	纳武单抗			纳武单抗+伊匹单抗		
	n	ORR, %	95% CI	n	ORR, %	95% CI
总体群体	245	11	8, 16	156	22	16, 29
疗法线						
1 种在先疗法	137	12	7, 18	98	19	12, 29
2 或更多种在先疗法	108	11	6, 19	58	26	15, 39
铂敏感性(所有治疗的患者)						
铂-敏感	133	13	8, 20	85	26	17, 36
铂-抵抗	110	10	5, 17	65	15	8, 26

治疗-相关的不良事件 (TRAE) 在合并的纳武单抗3 mg/kg组和合并的纳武单抗1 mg/kg +伊匹单抗3 mg/kg组中进行评估。尽管TRAE在合并的纳武单抗3 mg/kg组的55%的患者中和在合并的纳武单抗1 mg/kg +伊匹单抗3 mg/kg组的73%的患者中发生,但3-4级TRAE仅在合并的纳武单抗3 mg/kg组的12%的患者中和在合并的纳武单抗1 mg/kg +伊匹单抗3 mg/kg组的37%的患者中观察到。在其中,78% (在合并的纳武单抗+伊匹单抗组中为31/40) 和45% (在合并的纳武单抗组中为5/11) 得到解决。至解决的中位时间范围在合并的纳武单抗+伊匹单抗组中是1.8个周(胃肠事件)至16.3个周(肝事件),和在合并的纳武单抗组中是3.4个周(肺事件)至未达到(肾和肝事件)。

[0264] 表13:按照合并组的治疗亚组的晚期SCLC的安全性概述

	纳武单抗(n = 245)		纳武单抗+伊匹单抗(n = 156)	
	任何等级, %	等级 3de, %	任何等级, %	等级 3de, %
任何 TRAE	55	12	73	37
导致中断的 TRAE	3	2	13	10
通过类别选择 TRAE				
皮肤	16	<1	36	6
内分泌	8	0	21	3
肝	6	2	12	6
胃肠	5	0	24	8
超敏反应/输注反应	5	0	1	0
肺	3	2	4	3
肾	1	<1	1	0

总共存在5例治疗-相关的死亡,4例发生在合并的纳武单抗+伊匹单抗组中,原因是重症肌无力、肺炎、癫痫发作/脑炎和自身免疫性肝炎 (各自n = 1);和1例发生在合并的纳武单抗组中,原因是肺炎。先前报告的在纳武单抗+伊匹单抗组中由于肾衰竭导致的死亡后来被确定为与治疗无关。

[0265] 讨论

以大于2年的更长随访,对用纳武单抗单一疗法或纳武单抗和伊匹单抗组合疗法的治疗观察到的存活和肿瘤反应保持持久。在随机化组中的功效与在非随机化组中观察到的功效一致。不管铂敏感性、疗法线和/或PD-L1状态如何,观察到对治疗的反应。

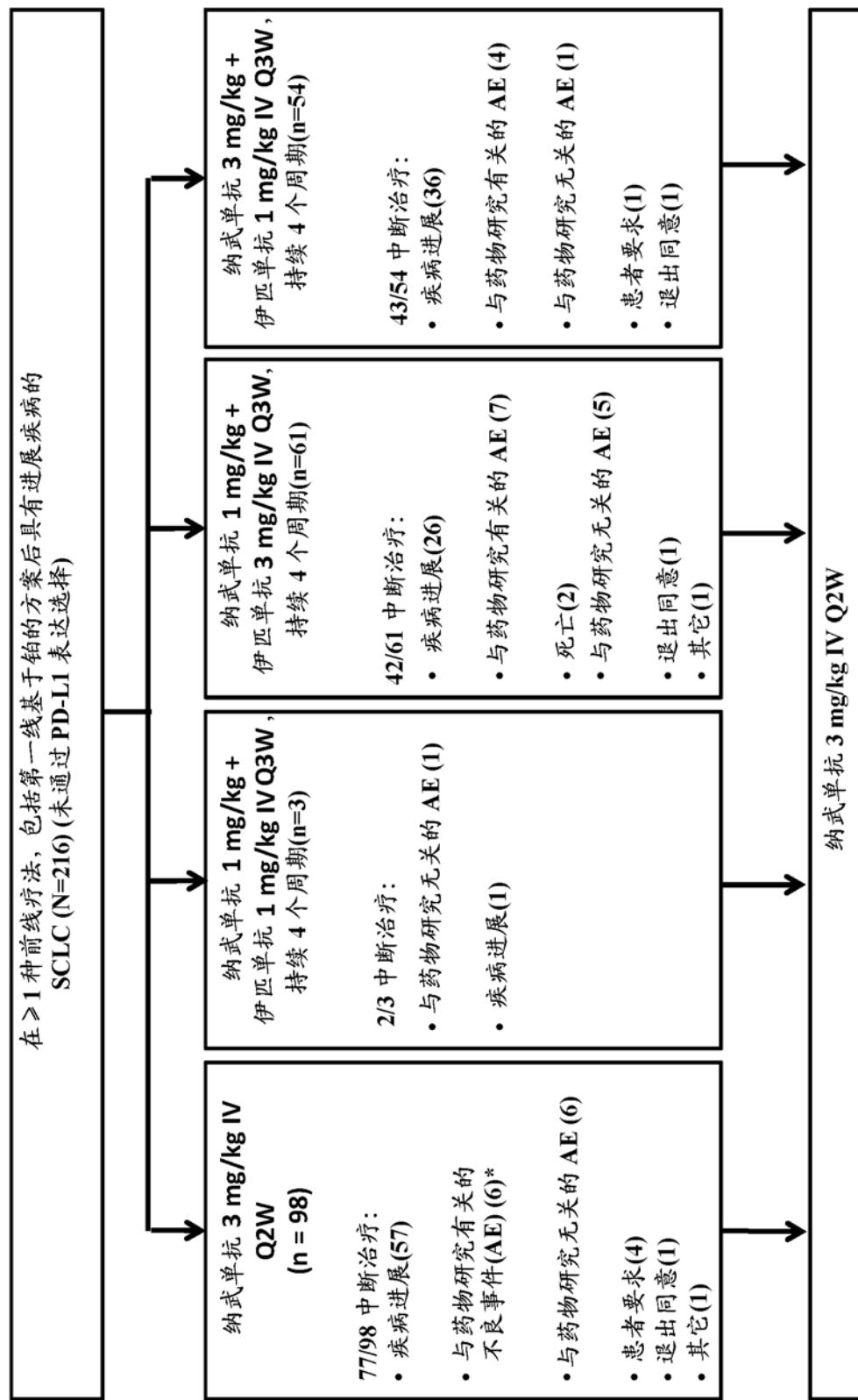


图 1

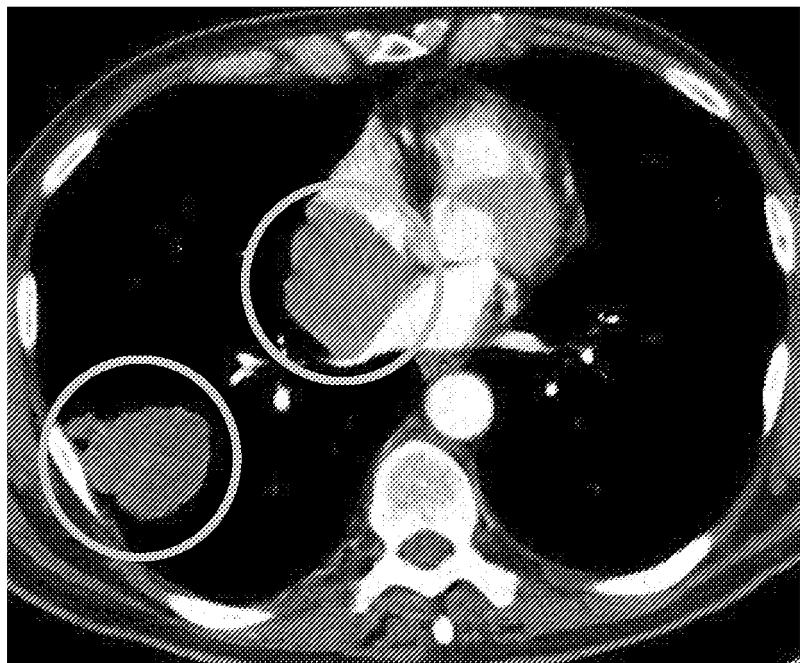


图 2A

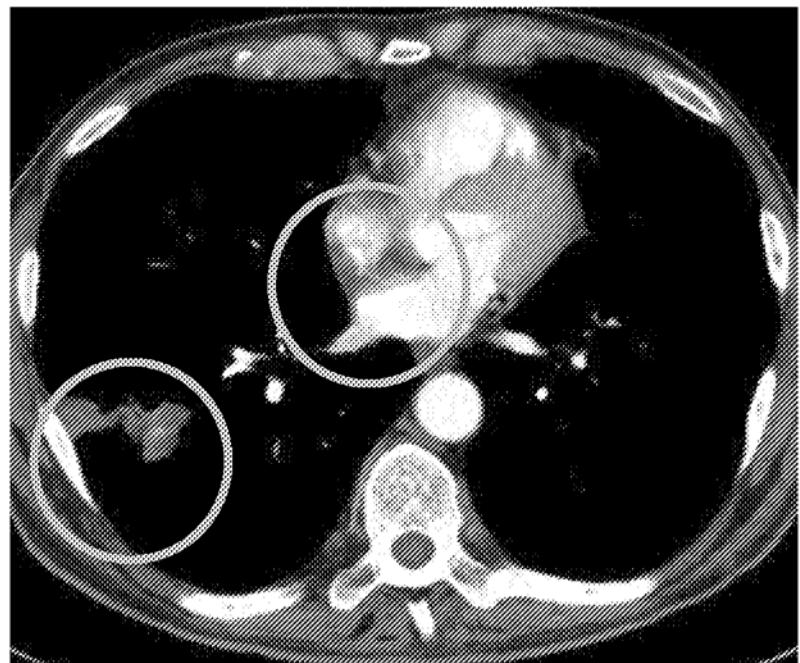


图 2B

纳武单抗-3

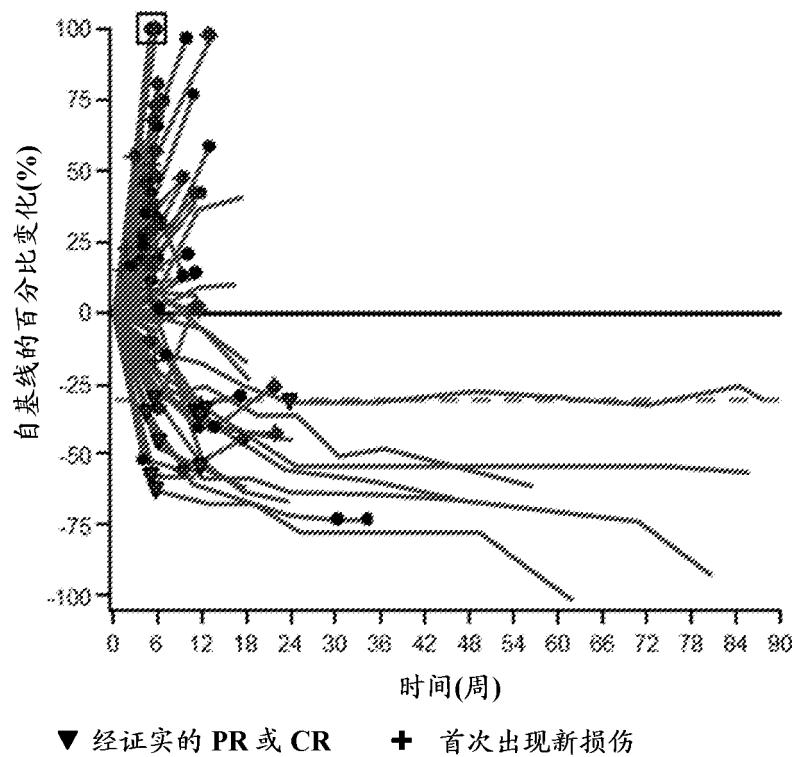
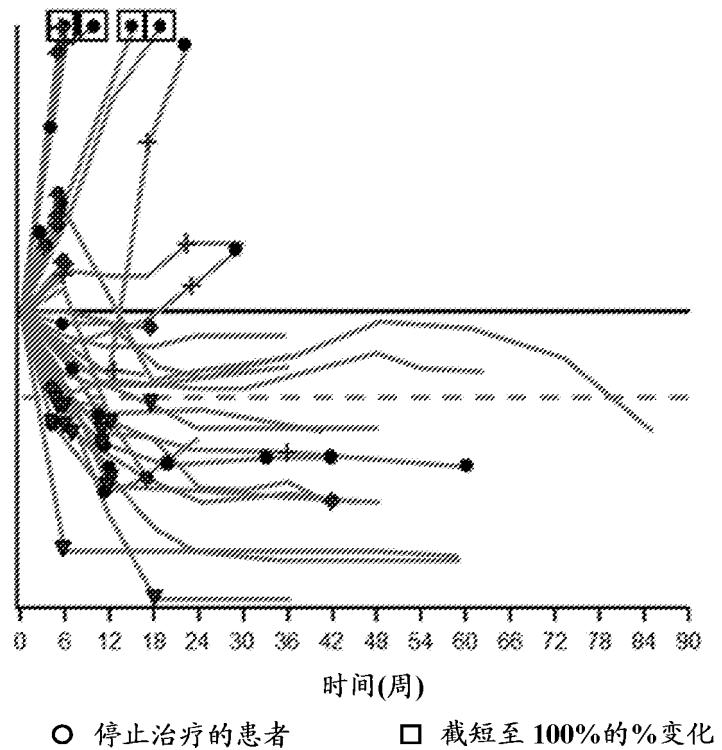
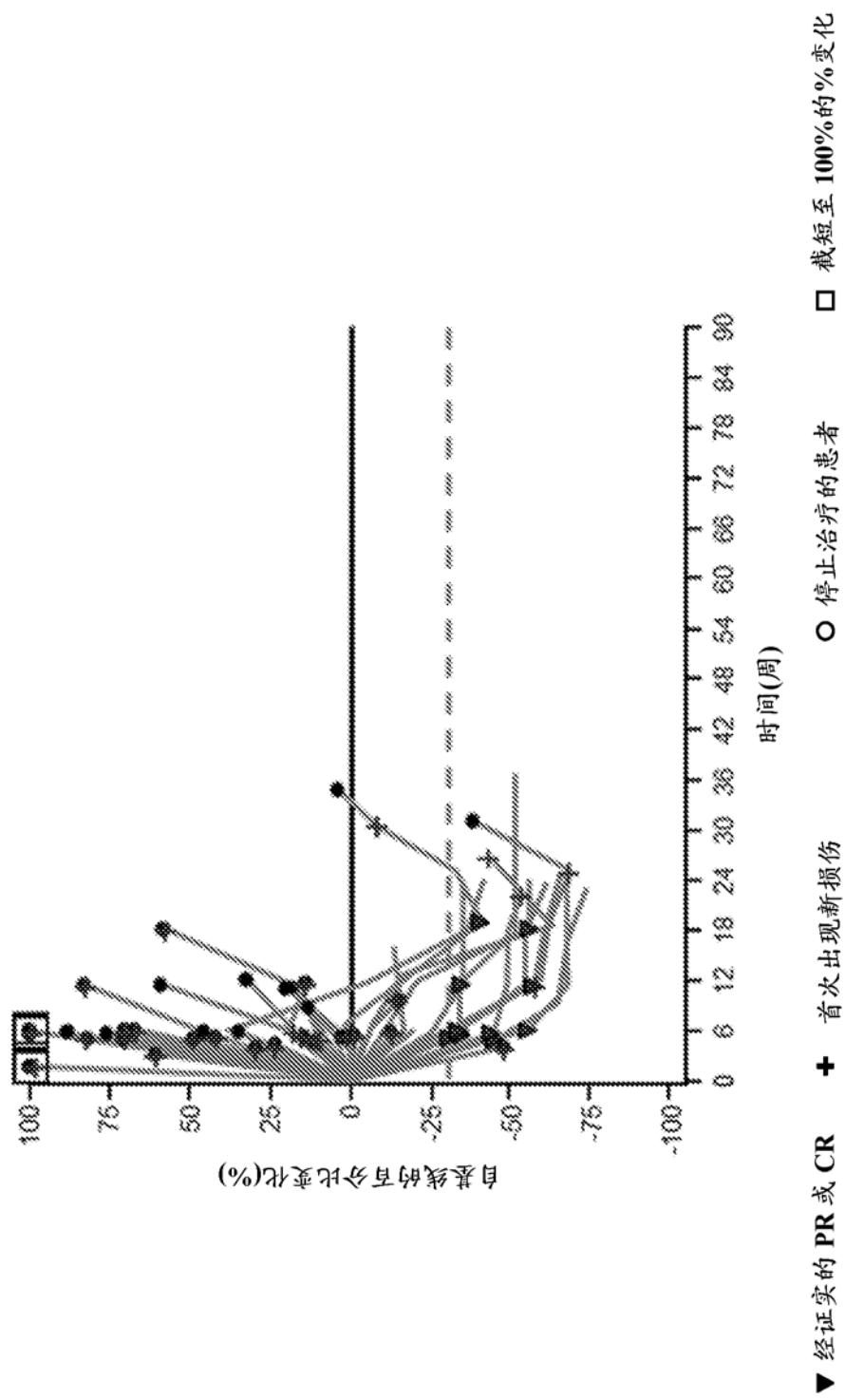


图 3A

## 纳武单抗-1 + 伊匹单抗-3



纳武单抗-3 + 伊匹单抗-1



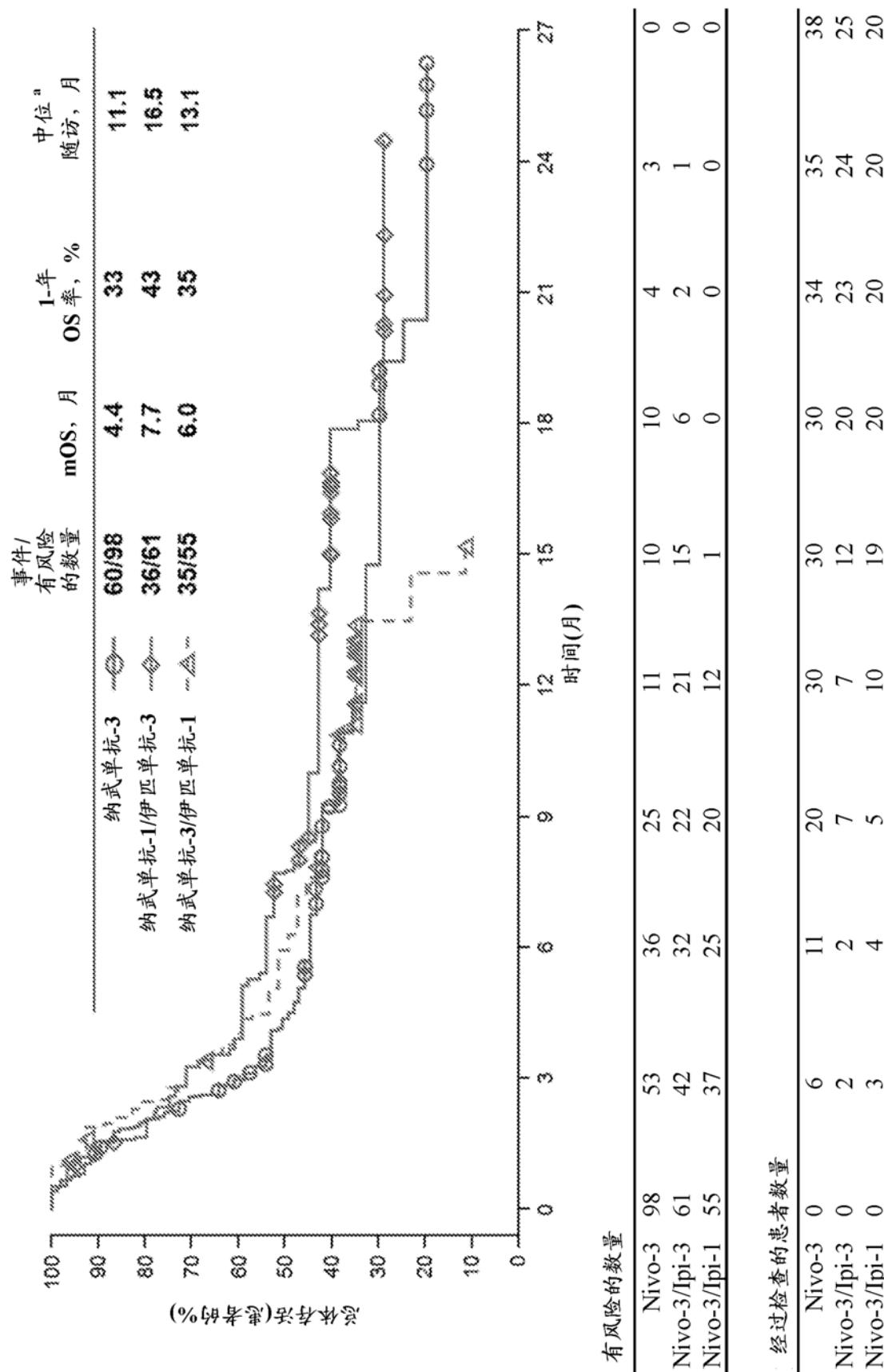


图 4A

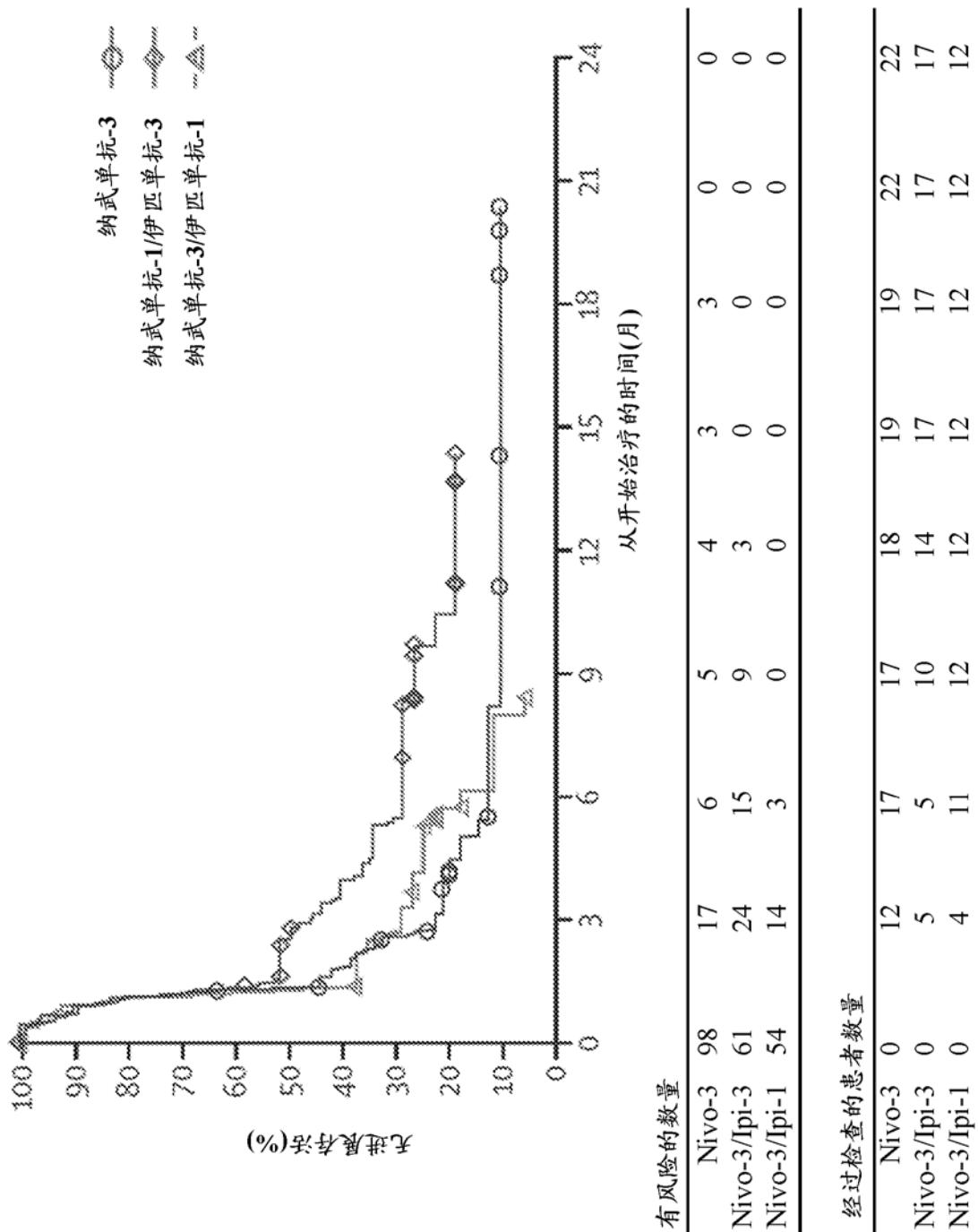


图 4B

纳武单抗-3

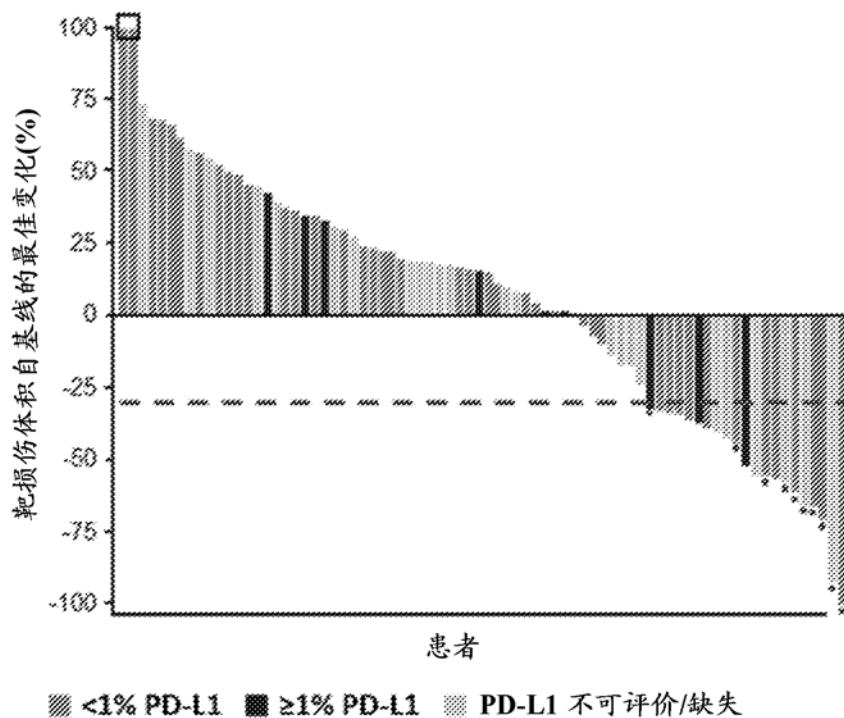


图 5A

纳武单抗-1 + 伊匹单抗-3

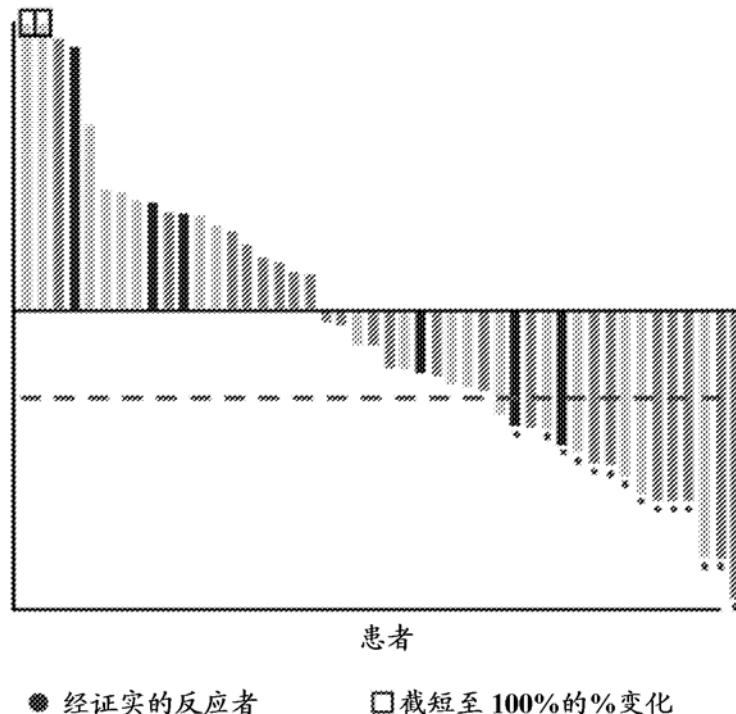


图 5B

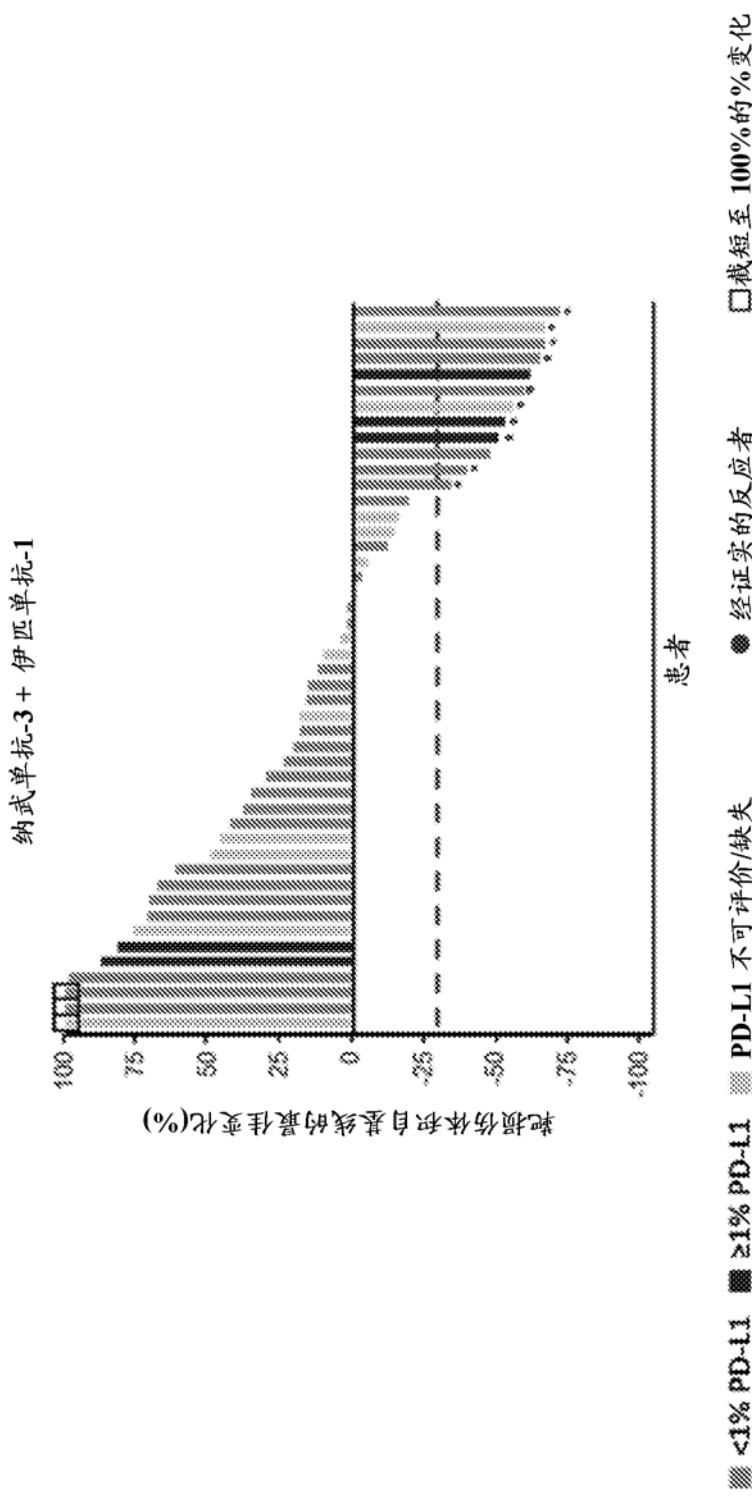


图 5C

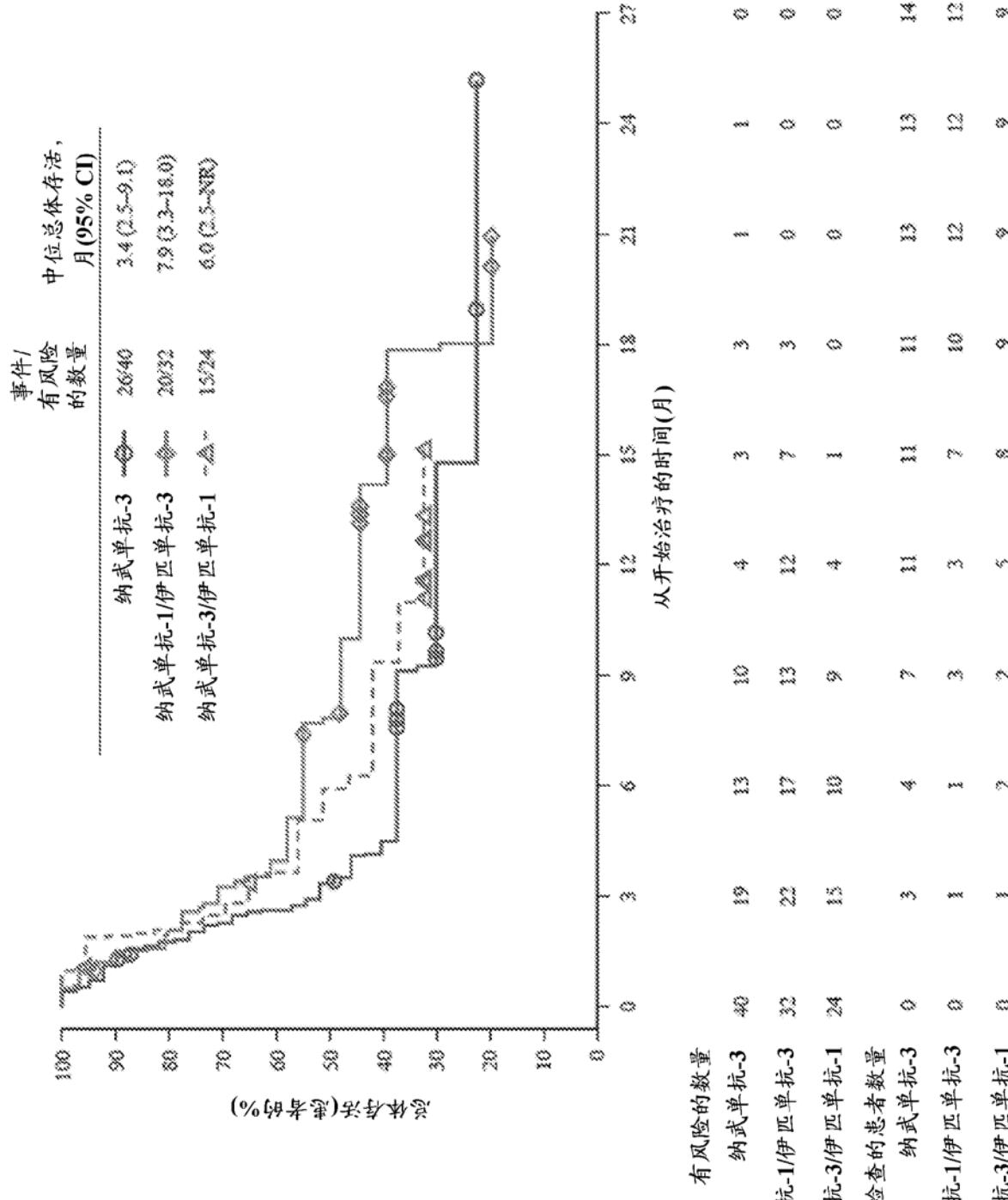


图 6A

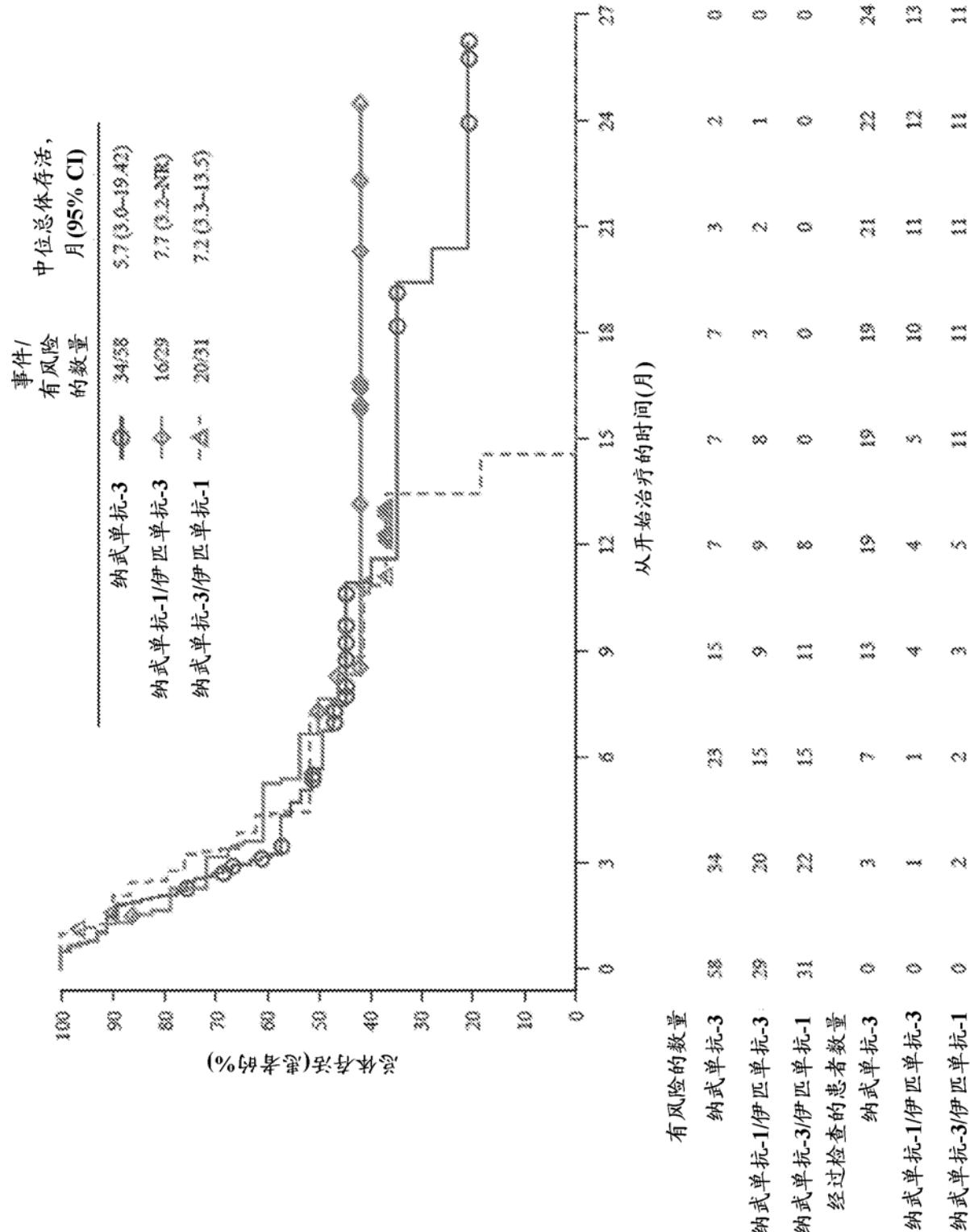


图 6B

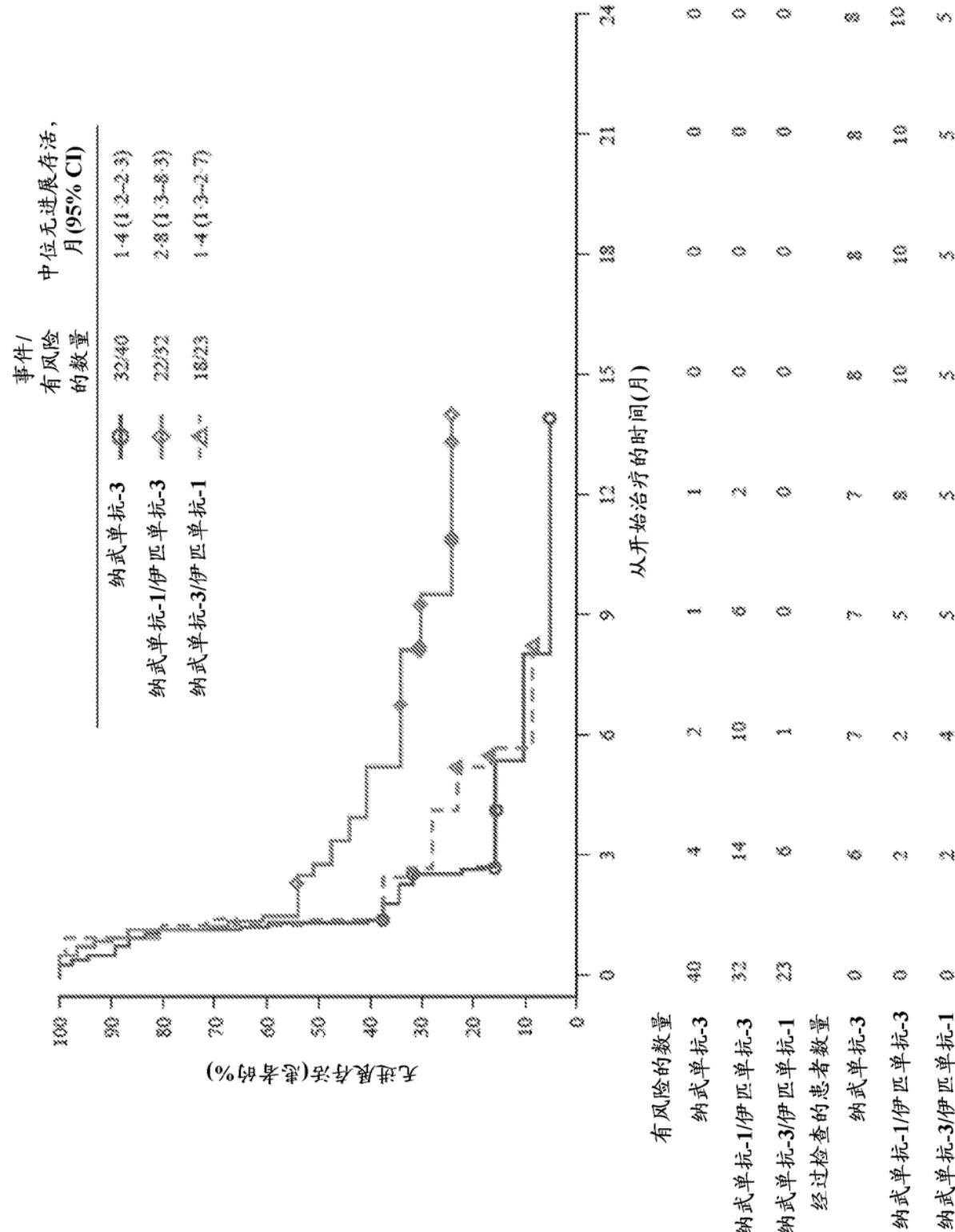


图 6C

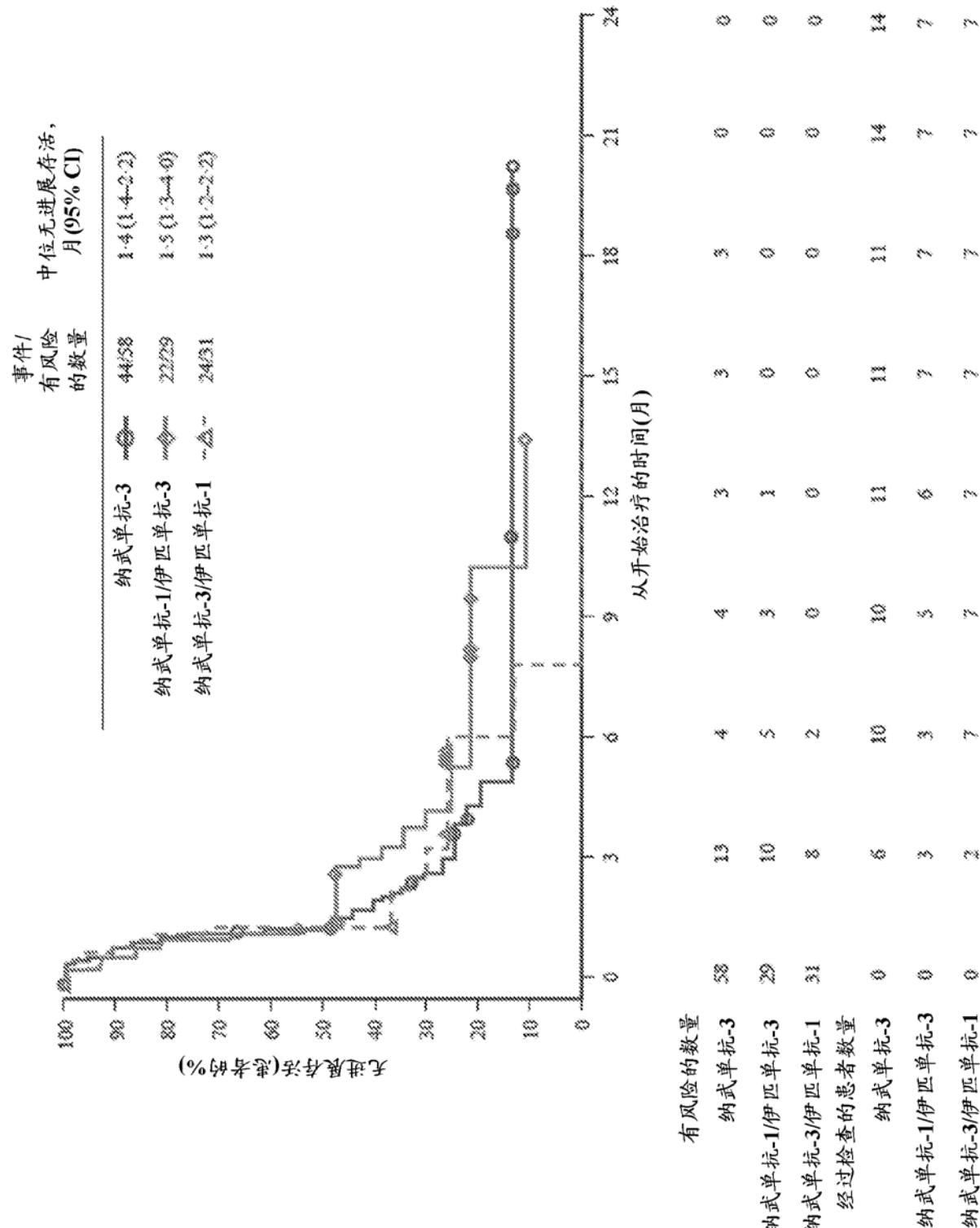


图 6D

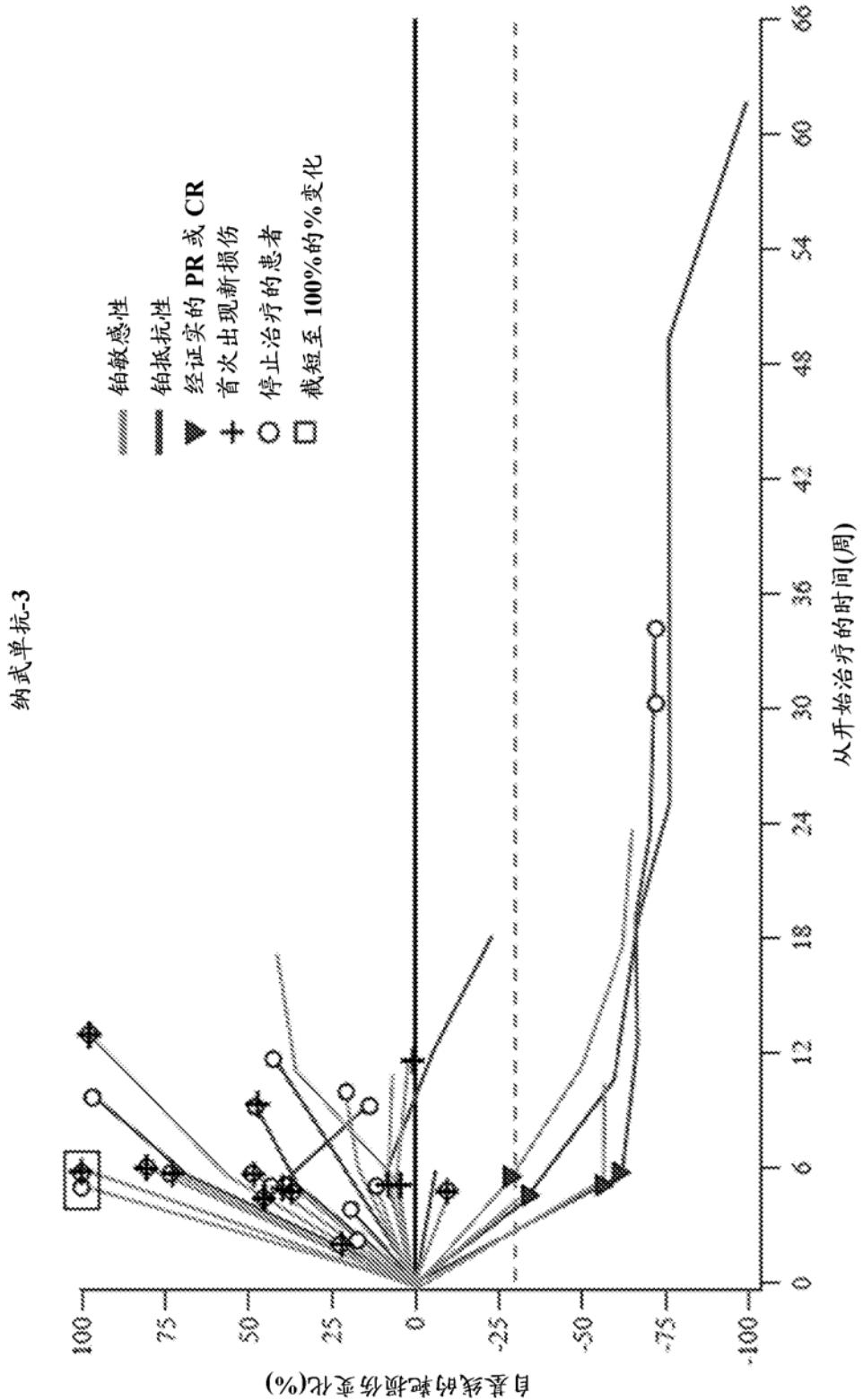
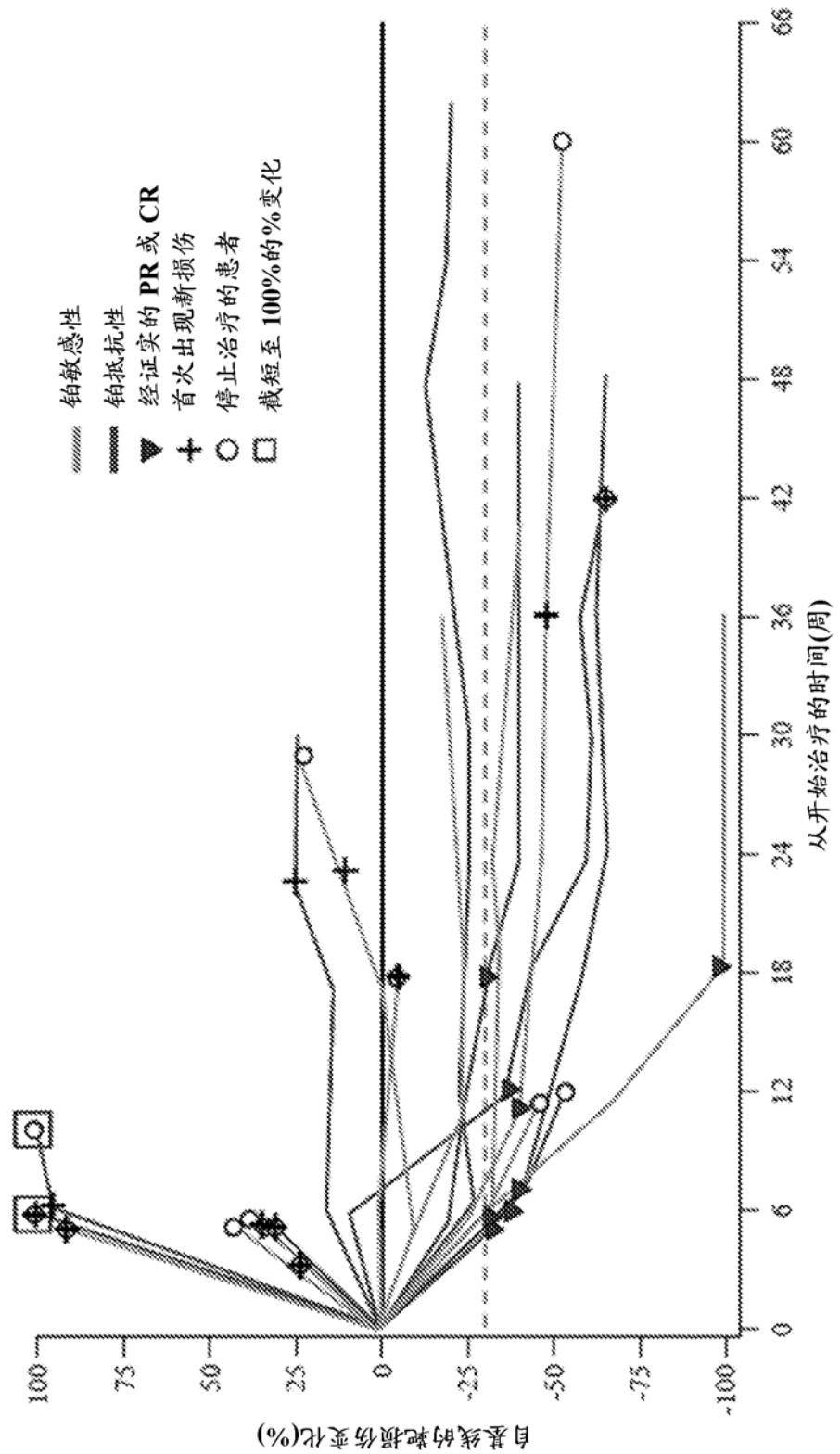


图 7A

纳武单抗-1/伊匹单抗-3



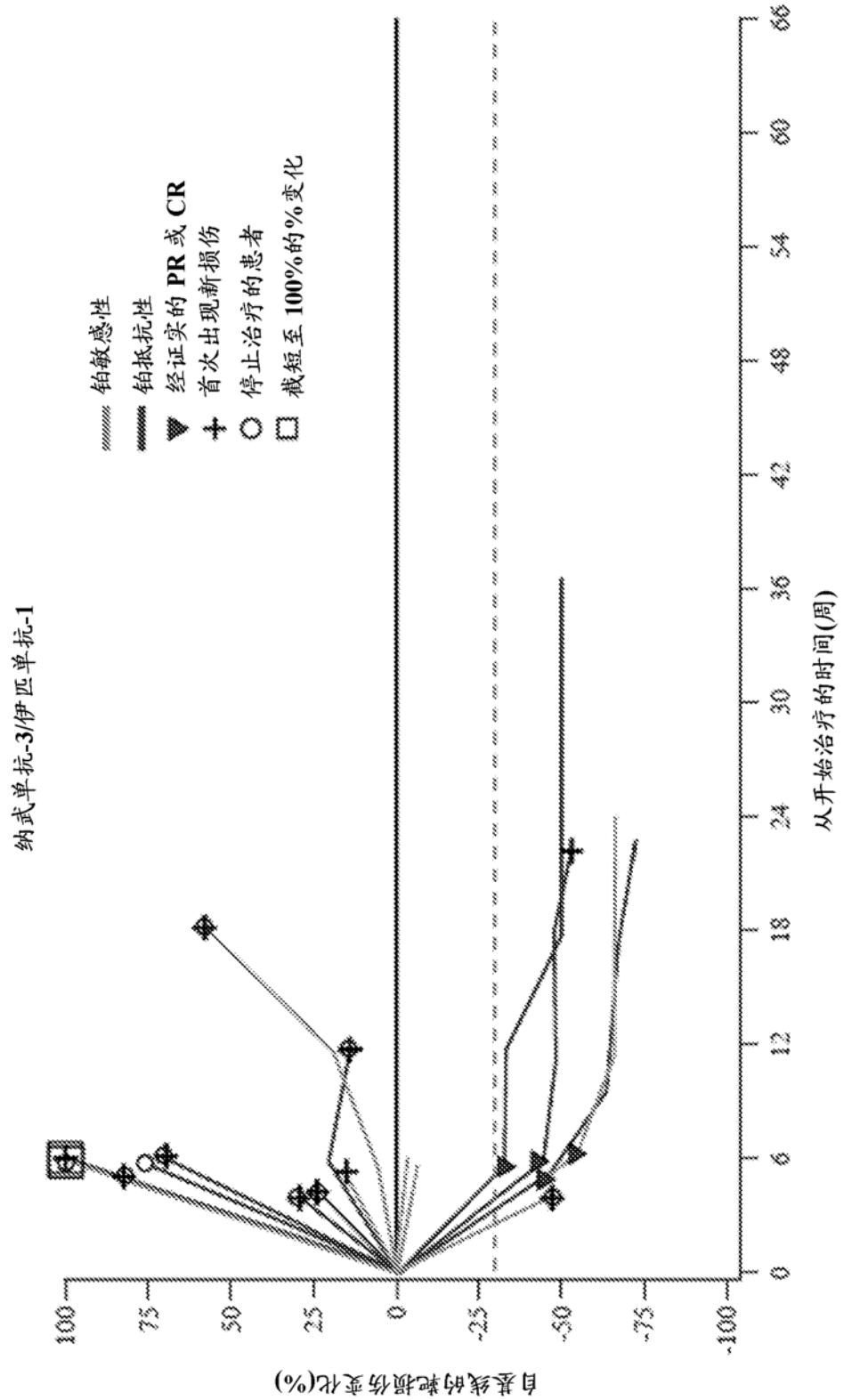


图 7C

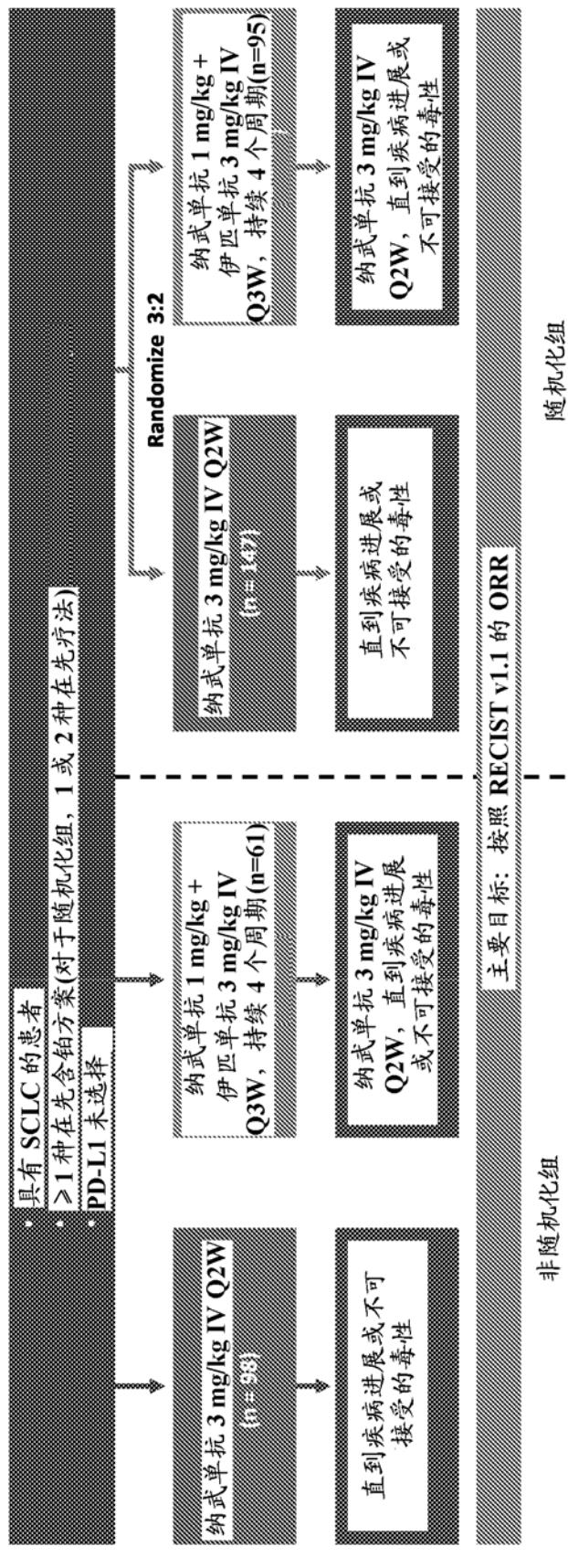


图 8

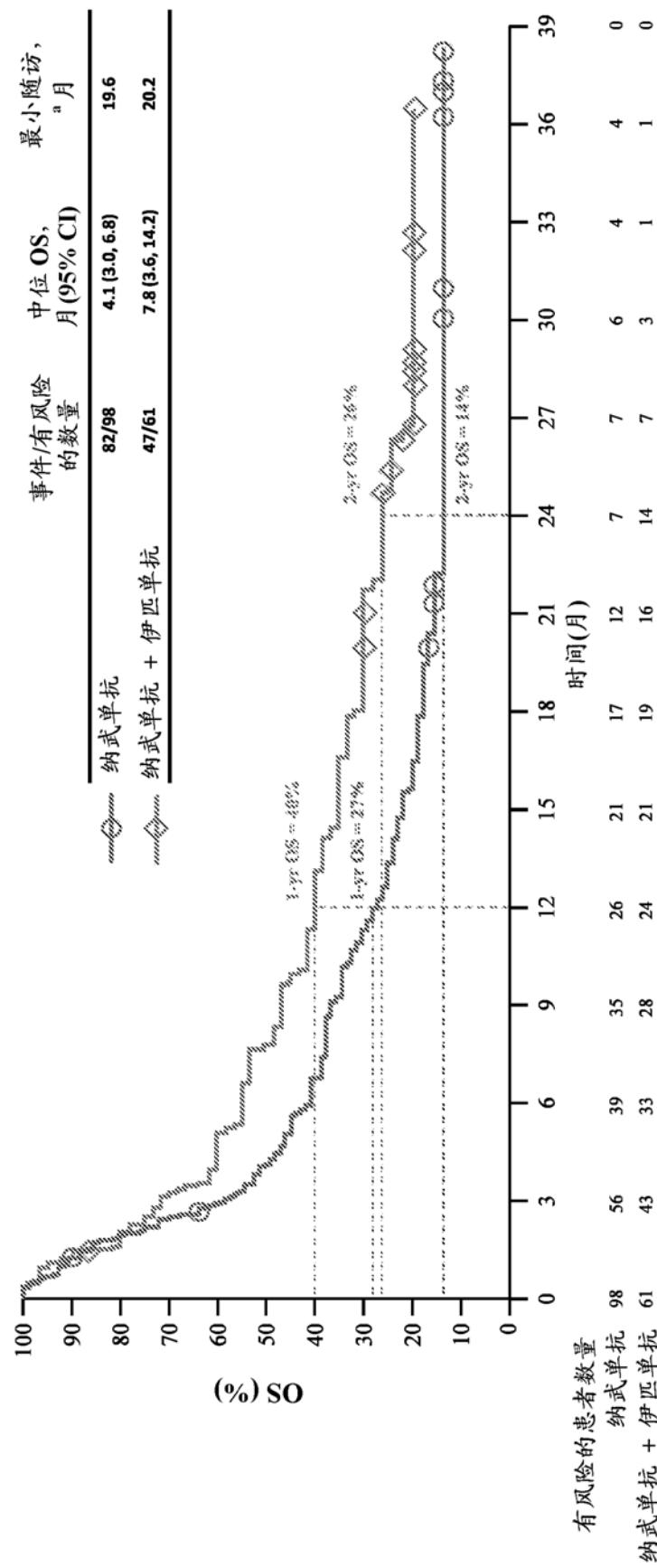


图 9

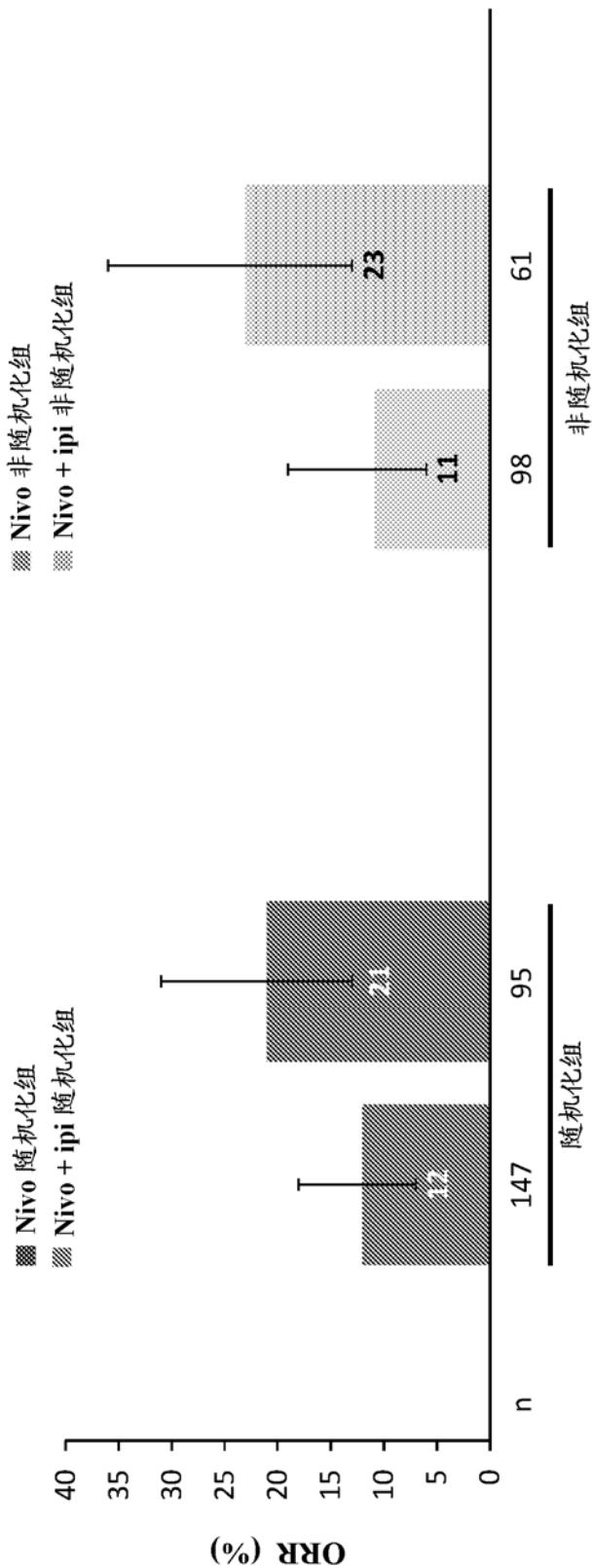


图 10

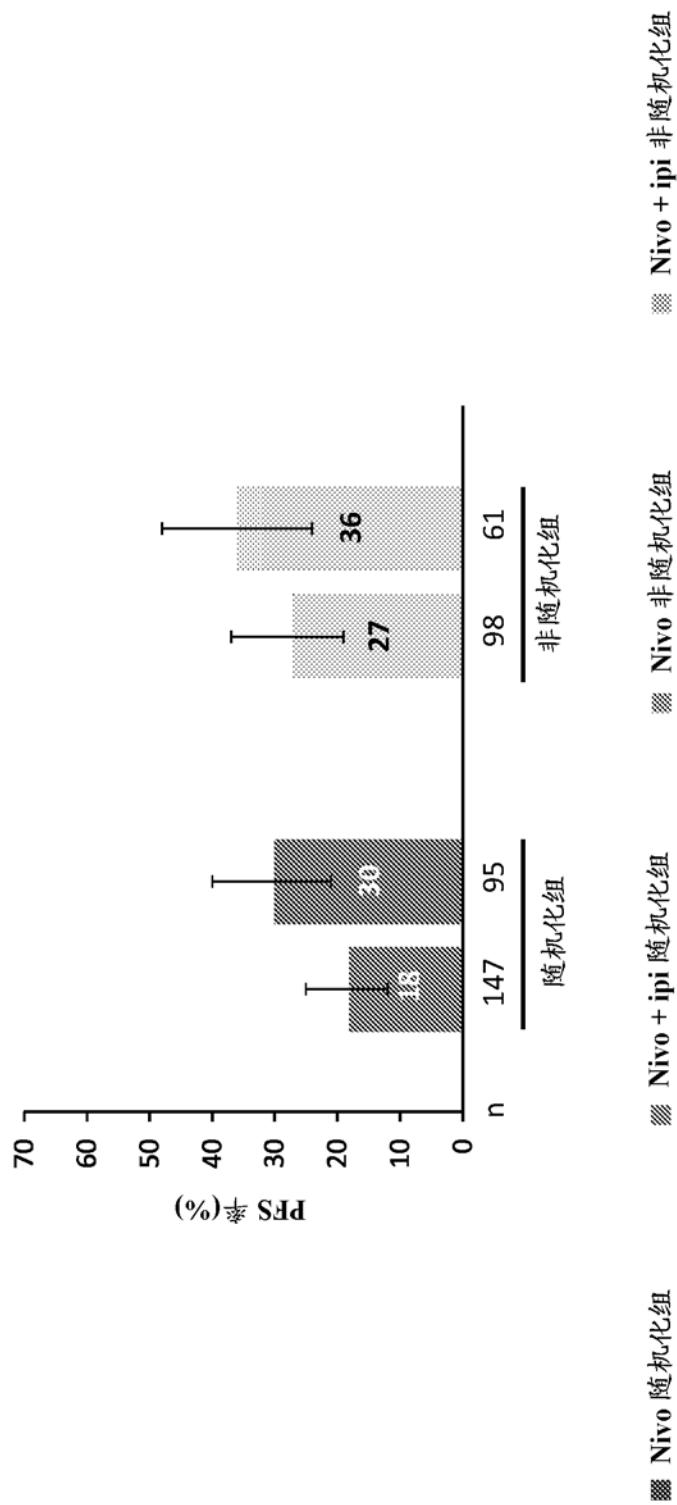


图 11

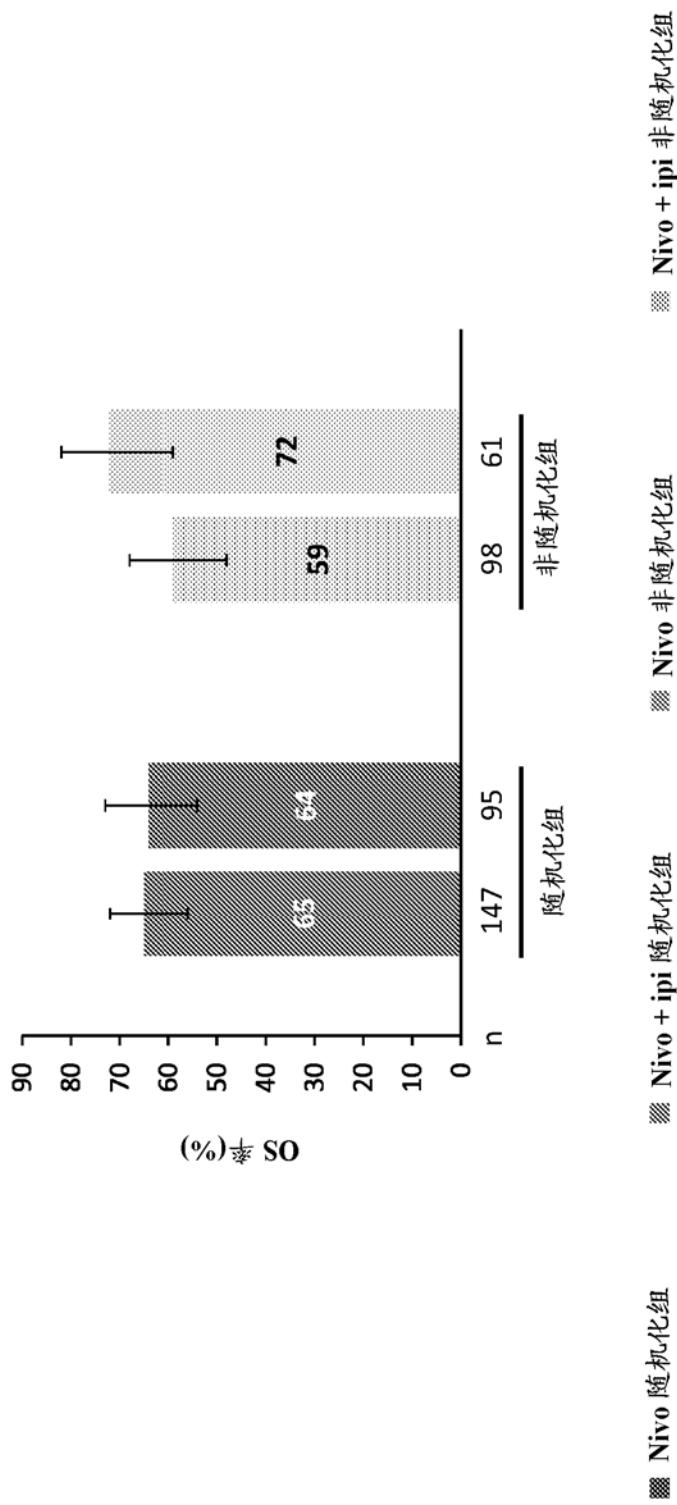


图 12