



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117580859 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 20

(21) 申请号 202180088873.0

(22) 申请日 2021.11.16

(30) 优先权数据

63/114,797 2020.11.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.06.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/059534 2021.11.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/108931 EN 2022.05.27

(71) 申请人 思进股份有限公司

地址 美国华盛顿

申请人 彼得·麦卡勒姆癌症研究所

(72) 发明人 S·彼得森 S·洛伊

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

权利要求书8页 说明书66页 附图38页

(54) 发明名称

用图卡替尼和抗PD-1/抗PD-L1抗体的组合
治疗癌症的方法

(57) 摘要

本发明提供了用图卡替尼或其盐或溶剂化物和抗PD-1抗体或其抗原结合片段的组合治疗实体瘤的方法。本发明还提供了用图卡替尼或其盐或溶剂化物和抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的组合治疗实体瘤的方法。

1. 一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体与程序性死亡-1 (PD-1) 结合并抑制PD-1活性;并且向所述受试者施用图卡替尼或其盐或溶剂化物,其中所述癌症是实体瘤。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含选自以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR):派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003、或其生物仿制药。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含派姆单抗抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR)。

4. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含纳武单抗抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR)。

5. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含选自以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的轻链可变区和重链可变区:派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003、或其生物仿制药。

6. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含选自以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的轻链可变区和重链可变区:派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003。

7. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段选自以下各项组成的组:派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003、或其生物仿制药。

8. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段选自以下各项组成的组:派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003。

9. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。

10. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段是纳武单抗。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段是静脉内施用的。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中在施用所述图卡替尼或其盐或溶剂化物以及所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段后,所述受试者的一种或多种治疗效果相对于基线有所改善。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述一种或多种治疗效果选自以下各项组成的组:源自所述癌症的肿瘤的大小、客观反应率、反应持续时间、反应时间、无进展生存期和总

生存期。

14. 如权利要求1-13中任一项所述的方法,其中相对于施用所述图卡替尼或其盐或溶剂化物和所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前的源自所述癌症的肿瘤的大小,源自所述癌症的所述肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述客观反应率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的方法,其中在施用所述图卡替尼或其盐或溶剂化物以及所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段后,所述受试者表现出至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年的无进展生存期。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的方法,其中在施用所述图卡替尼或其盐或溶剂化物以及所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段后,所述受试者表现出至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年的总生存期。

18. 如权利要求1-16中任一项所述的方法,其中在施用所述图卡替尼或其盐或溶剂化物以及所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段后,对所述图卡替尼或其盐或溶剂化物以及所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的所述反应持续时间为至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年。

19. 一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体与程序性死亡配体-1 (PD-L1) 结合并抑制PD-L1活性;并且向所述受试者施用图卡替尼或其盐或溶剂化物,其中所述癌症是实体瘤。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含选自由以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的互补决定区 (CDR): 阿特珠单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333、或其生物仿制药。

21. 如权利要求19所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含阿特珠单抗抗体或抗原结合片段的互补决定区 (CDR)。

22. 如权利要求19所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含BMS936559抗体或抗原结合片段的互补决定区 (CDR)。

23. 如权利要求19所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含德瓦鲁单抗抗体或抗原结合片段的互补决定区 (CDR)。

24. 如权利要求19所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含阿维鲁单

抗抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR)。

25. 如权利要求19所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含选自以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的重链可变区和轻链可变区:阿特珠单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333、或其生物仿制药。

26. 如权利要求19所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含选自以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的重链可变区和轻链可变区:阿特珠单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333。

27. 如权利要求19所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段选自以下各项组成的组:阿特珠单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333、或其生物仿制药。

28. 如权利要求19所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段选自以下各项组成的组:阿特珠单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333。

29. 如权利要求19所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是阿特珠单抗。

30. 如权利要求19所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是BMS-936559。

31. 如权利要求19所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是德瓦鲁单抗。

32. 如权利要求19所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是阿维鲁单抗。

33. 如权利要求19-32中任一项所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是静脉内施用的。

34. 如权利要求19-32中任一项所述的方法,其中在施用所述图卡替尼或其盐或溶剂化物以及所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段后,所述受试者的一种或多种治疗效果相对于基线有所改善。

35. 如权利要求34所述的方法,其中所述一种或多种治疗效果选自以下各项组成的组:源自所述癌症的肿瘤的大小、客观反应率、反应持续时间、反应时间、无进展生存期和总生存期。

36. 如权利要求19-35中任一项所述的方法,其中相对于施用所述图卡替尼或其盐或溶剂化物和所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段之前的源自所述癌症的肿瘤的大小,源自所述癌症的所述肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。

37. 如权利要求19-36中任一项所述的方法,其中所述客观反应率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。

38. 如权利要求19-37中任一项所述的方法,其中在施用所述图卡替尼或其盐或溶剂化物以及所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段后,所述受试者表现出至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年的无进展生存期。

39. 如权利要求19-37中任一项所述的方法,其中在施用所述图卡替尼或其盐或溶剂化物以及所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段后,所述受试者表现出至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年的总生存期。

40. 如权利要求19-39中任一项所述的方法,其中在施用所述图卡替尼或其盐或溶剂化物以及所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段后,对所述图卡替尼或其盐或溶剂化物以及所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的所述反应持续时间为至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年。

41. 如权利要求1-40中任一项所述的方法,其中在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,所述实体瘤中自然杀伤(NK)细胞的浸润增加。

42. 如权利要求1-41中任一项所述的方法,其中在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,所述实体瘤中表达PD-1的CD8+T细胞的浸润增加。

43. 如权利要求1-42中任一项所述的方法,其中在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,所述实体瘤中表达IFN γ 的CD8+T细胞的浸润增加。

44. 如权利要求1-43中任一项所述的方法,其中在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,所述实体瘤中表达TIM3的CD8+T细胞的浸润增加。

45. 如权利要求1-44中任一项所述的方法,其中在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,所述实体瘤中表达OX40的CD8+T细胞的浸润增加。

46. 如权利要求1-45中任一项所述的方法,其中在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,所述实体瘤中表达FOXP3的CD4+T细胞的浸润增加。

47. 如权利要求1-46中任一项所述的方法,其中在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,所述实体瘤中不表达FOXP3的CD4+T细胞的浸润增加。

48. 如权利要求1-47中任一项所述的方法,其中在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,所述实体瘤中表达Ki67的CD4+T细胞的浸润增加。

49. 如权利要求1-48中任一项所述的方法,其中在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,所述实体瘤中CD4+与CD8+T细胞的比率增加。

50. 如权利要求1-49中任一项所述的方法,其中在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,所述实体瘤中的中性粒细胞的浸润减少。

51. 如权利要求1-50中任一项所述的方法,其中在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,所述实体瘤中CD11b树突细胞的百分比增加。

52. 如权利要求1-51中任一项所述的方法,其中在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,

所述实体瘤中MHC-II高表达巨噬细胞的百分比增加。

53. 如权利要求1-52中任一项所述的方法,其中在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,所述实体瘤中MHC-II低表达巨噬细胞的百分比减小。

54. 如权利要求1-53中任一项所述的方法,其中所述实体瘤是HER2+实体瘤。

55. 如权利要求1-54中任一项所述的方法,其中所述癌症已被确定为表达HER2的突变形式。

56. 如权利要求1-55中任一项所述的方法,其中所述癌症表达HER2的突变形式。

57. 如权利要求55或权利要求56所述的方法,其中HER2的所述突变形式通过DNA测序确定。

58. 如权利要求55或权利要求56所述的方法,其中HER2的所述突变形式通过确定RNA测序来确定。

59. 如权利要求55-58中任一项所述的方法,其中HER2的所述突变形式通过核酸测序确定。

60. 如权利要求59所述的方法,其中所述核酸测序是下一代测序(NGS)。

61. 如权利要求55或权利要求56所述的方法,其中HER2的所述突变形式通过聚合酶链式反应(PCR)确定。

62. 如权利要求55-61中任一项所述的方法,其中HER2的所述突变形式通过分析从所述受试者获得的样品来确定。

63. 如权利要求62所述的方法,其中从所述受试者获得的所述样品是无细胞血浆样品。

64. 如权利要求62所述的方法,其中从所述受试者获得的所述样品是肿瘤活检。

65. 如权利要求55-64中任一项所述的方法,其中与SEQ ID NO:1的氨基酸序列相比,所述HER2突变包括至少一个氨基酸取代、插入或缺失。

66. 如权利要求65所述的方法,其中所述HER2突变是激活突变。

67. 如权利要求65或权利要求66所述的方法,其中所述HER2突变是细胞外结构域、激酶结构域或跨膜/近膜结构域或其任何组合中的突变。

68. 如权利要求67所述的方法,其中所述HER2突变是所述细胞外结构域中选自由G309A、G309E、S310F、S310Y、C311R、C311S和C334S组成的组的突变。

69. 如权利要求67所述的方法,其中所述HER2突变是所述激酶结构域中选自由Y772、G776、G778和T798组成的组的氨基酸残基处的突变。

70. 如权利要求67所述的方法,其中所述HER2突变是G776YVMA插入。

71. 如权利要求67所述的方法,其中所述HER2突变是所述激酶结构域中选自由T733I、L755P、L755S、I767M、L768S、D769N、D769Y、D769H、V777L、V777M、L841V、V842I、N857S、T862A、L869R、H878Y和R896C组成的组的突变。

72. 如权利要求67所述的方法,其中所述HER2突变是所述激酶结构域中氨基酸残基V697处的突变。

73. 如权利要求67所述的方法,其中所述HER2突变是所述跨膜/近膜结构域中选自由S653C、I655V、V659E、G660D和R678Q组成的组的突变。

74. 如权利要求55-73中任一项所述的方法,其中所述癌症不具有HER2扩增,并且其中HER2扩增的不存在通过免疫组织化学(IHC)确定。

75. 如权利要求55-73中任一项所述的方法, 其中所述癌症具有0或1+的HER2扩增得分, 并且其中所述HER2扩增得分通过免疫组织化学(IHC)确定。

76. 如权利要求55-75中任一项所述的方法, 其中所述癌症具有小于2倍的HER2蛋白水平增加。

77. 如权利要求1-73中任一项所述的方法, 其中所述实体瘤已被确定为包含HER2过表达/扩增。

78. 如权利要求1-73中任一项所述的方法, 其中所述实体瘤包含HER2过表达/扩增。

79. 如权利要求77或权利要求78所述的方法, 其中所述HER2过表达是如通过免疫组织化学(IHC)所确定的3+过表达。

80. 如权利要求77或权利要求78所述的方法, 其中所述HER2扩增通过原位杂交测定来确定。

81. 如权利要求80所述的方法, 其中所述原位杂交测定是荧光原位杂交(FISH)测定。

82. 如权利要求80所述的方法, 其中所述原位杂交测定是显色原位杂交。

83. 如权利要求77或权利要求78所述的方法, 其中所述HER2扩增通过NGS在组织中确定。

84. 如权利要求77或权利要求78所述的方法, 其中所述HER2扩增通过基于血液的NGS测定在循环肿瘤DNA(ctDNA)中确定。

85. 如权利要求1-84中任一项所述的方法, 其中所述实体瘤是转移性实体瘤。

86. 如权利要求1-85中任一项所述的方法, 其中所述实体瘤是局部晚期的。

87. 如权利要求1-86中任一项所述的方法, 其中所述实体瘤是不可切除的。

88. 如权利要求1-87中任一项所述的方法, 其中所述实体瘤选自由以下各项组成的组: 宫颈癌、子宫癌、胆囊癌、胆管癌、尿路上皮癌、肺癌、乳腺癌、胃食管癌和结直肠癌。

89. 如权利要求88所述的方法, 其中所述乳腺癌是HER2+乳腺癌。

90. 如权利要求88或权利要求89所述的方法, 其中所述乳腺癌是激素受体阳性(HR+)乳腺癌。

91. 如权利要求88所述的方法, 其中所述肺癌是非小细胞肺癌。

92. 如权利要求1-91中任一项所述的方法, 其中所述实体瘤对曲妥珠单抗敏感。

93. 如权利要求1-91中任一项所述的方法, 其中所述实体瘤对曲妥珠单抗具有抗性。

94. 如权利要求1-93中任一项所述的方法, 其中所述图卡替尼或其盐或溶剂化物以约150mg至约650mg的剂量施用于所述受试者。

95. 如权利要求94所述的方法, 其中所述图卡替尼或其盐或溶剂化物以约300mg的剂量施用于所述受试者。

96. 如权利要求94或95所述的方法, 其中所述图卡替尼或其盐或溶剂化物每天施用一次或两次。

97. 如权利要求96所述的方法, 其中所述图卡替尼或其盐或溶剂化物以约300mg的剂量每天两次施用于所述受试者。

98. 如权利要求1-97中任一项所述的方法, 其中所述图卡替尼或其盐或溶剂化物口服施用于所述受试者。

99. 如权利要求1-98中任一项所述的方法, 其还包括向所述受试者施用一种或多种另

外的治疗剂以治疗所述癌症。

100. 如权利要求99所述的方法, 其中所述一种或多种另外的治疗剂是抗CTLA4抗体或其抗原结合片段。

101. 如权利要求100所述的方法, 其中所述抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含伊匹单抗或其生物仿制药的CDR。

102. 如权利要求100所述的方法, 其中所述抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含伊匹单抗或其生物仿制药的重链可变区和轻链可变区。

103. 如权利要求100所述的方法, 其中所述抗CTLA4抗体或其抗原结合片段是伊匹单抗或其生物仿制药。

104. 如权利要求100-103中任一项所述的方法, 其中至少约0.1%、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15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的来自所述受试者的T细胞表达CTLA4。

105. 如权利要求1-104中任一项所述的方法, 其中至少约0.1%、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15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的来自所述受试者的T细胞表达PD-1。

106. 如权利要求1-105中任一项所述的方法, 其中至少约0.1%、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15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的来自所述受试者的癌细胞表达PD-L1。

107. 如权利要求1-106中任一项所述的方法, 其中治疗所述受试者导致至少约85%的肿瘤生长抑制(TGI)指数。

108. 如权利要求1-107中任一项所述的方法, 其中治疗所述受试者导致约100%的TGI指数。

109. 如权利要求1-108中任一项所述的方法, 其中所述受试者具有一种或多种不良事件并且被进一步施用另外的治疗剂以消除所述一种或多种不良事件或降低其严重程度。

110. 如权利要求1-109中任一项所述的方法, 其中所述受试者有发展一种或多种不良事件的风险并且被进一步施用另外的治疗剂以预防所述一种或多种不良事件或降低其严重程度。

111. 如权利要求109或权利要求110所述的方法, 其中所述一种或多种不良事件是3级或更高级别的不良事件。

112. 如权利要求109或权利要求110所述的方法, 其中所述一种或多种不良事件是严重不良事件。

113. 如权利要求1-112中任一项所述的方法, 其中所述受试者是人。

114. 如权利要求1-113中任一项所述的方法, 其中所述图卡替尼或其盐或溶剂化物在

包含所述图卡替尼或其盐或溶剂化物和药学上可接受的载剂的药物组合物中。

115. 如权利要求1-18中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段在包含所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载剂的药物组合物中。

116. 如权利要求19-40中任一项所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段在包含所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载剂的药物组合物中。

117. 如权利要求100-104中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA4抗体或其抗原结合片段在包含所述抗CTLA4抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载剂的药物组合物中。

118. 一种试剂盒,其包含:

(a) 图卡替尼或其盐或溶剂化物;

(b) 抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体与程序性死亡-1 (PD-1) 结合并抑制PD-1活性;以及

(c) 根据权利要求1-18中任一项所述的方法使用所述图卡替尼或其盐或溶剂化物和所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的说明书。

119. 一种试剂盒,其包含:

(a) 图卡替尼或其盐或溶剂化物;

(b) 抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体与程序性死亡配体-1 (PD-L1) 结合并抑制PD-L1活性;以及

(c) 根据权利要求19-40中任一项所述的方法使用所述图卡替尼或其盐或溶剂化物和所述抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的说明书。

用图卡替尼和抗PD-1/抗PD-L1抗体的组合治疗癌症的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年11月17日提交的美国临时申请号63/114,797的优先权权益，所述临时申请的公开内容出于所有目的通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用图卡替尼(tucatinib)或其盐或溶剂化物和抗PD-1抗体或其抗原结合片段的组合治疗实体瘤的方法。本发明还涉及用图卡替尼或其盐或溶剂化物和抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的组合治疗实体瘤的方法。

背景技术

[0004] 图卡替尼((N⁴-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N⁶-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺)(TUKYSATM;以前称为ARRY-380和ONT-380)是HER2的口服(P0)施用的、有效的、高选择性的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。图卡替尼在体外是HER2的有效抑制剂,并且在细胞信号传导测定中,与密切相关的激酶EGFR相比,对HER2的选择性高>1000倍。图卡替尼对HER2的选择性降低了双重HER2/EGFR抑制剂可能出现的EGFR相关毒性的可能性。图卡替尼抑制HER2驱动的丝裂原活化蛋白和PI3激酶信号传导通路,从而导致肿瘤细胞增殖、存活和转移的抑制。

[0005] 由ERBB2基因编码的人表皮生长因子受体2(HER2)是4种相关受体酪氨酸激酶家族的一部分,所述家族包括HER1(也称为表皮生长因子受体[EGFR])、HER2、HER3和HER4。HER1-4是单次跨膜糖蛋白受体,其包含细胞外配体结合区和细胞内信号传导结构域。HER2没有已知的配体,但它是其他HER家族受体的优选二聚化配偶体。当在肿瘤中过表达时,HER2形成自磷酸化的不依赖配体的同源二聚体复合物。HER2同源或异源二聚化导致多个信号传导级联的激活,包括Ras/Raf/MEK/MAPK、PI3K/AKT、Src和STAT通路。这些信号传导通路导致细胞增殖、细胞凋亡抑制和转移。

[0006] HER2是多种实体瘤中的经验证靶标,并且抗HER2生物制剂和小分子药物已获批用于HER2过表达/扩增的乳腺癌和胃癌患者。在大约15%至20%的乳腺癌中发生HER2基因的扩增或其蛋白质的过表达。

[0007] 在典型的HER2+癌症(包括乳腺癌、胃癌和结直肠癌)中,HER2的扩增通过与另一个ErbB家族成员的同源二聚化或异源二聚化导致强烈的信号转导。这导致MAP激酶和磷脂酰肌醇3(PI3)激酶通路的下游激活,其继而提高丝裂原活性和存活率。

[0008] 然而,在一些癌症中,HER2表达并未扩增,相反地,HER2可在激酶结构域中包含激活突变,这也导致信号传导和丝裂原活性的增加。参见W0 2018/200505。HER2激活突变可在各种癌症类型中充当致癌驱动因素。参见W0 2018/200505。这些HER2突变癌症中的大多数与同时发生的HER2基因扩增无关,因此通过免疫组织化学(IHC)或原位杂交(ISH)方法无法检测到HER2改变的癌症的重要亚组。在临床上,可以通过肿瘤活检或循环无细胞DNA(cfDNA)的下一代测序(NGS)来鉴定它们。Annals of Oncol 28:136-141(2017)。临床前数

据表明,HER2“热点”突变可具有组成型活性,具有体外和体内转化能力,并且可对基于抗HER2的疗法表现出不同的敏感性。J Mol Diagn,17(5):487-495(2015),Nat Gen 51,207-216(2019)。近期的临床试验还揭示了HER2靶向药物对多种携带HER2突变的肿瘤的潜在活性。HER2靶向剂可能用于治疗携带这些激活突变的癌症。ESMO Open2017;2:e000279。然而,针对靶向具有HER2突变的癌症的努力在临床上取得的成功有限,这可能是由于它们的频率低,对这些突变的生物学活性了解不足,并且难以将驱动突变与乘客突变区分开来。The Oncologist 24(12):e1303-e1314(2019)。HER2定向疗法在这些HER2突变癌症中的作用是积极探索的主题。

[0009] 多种调节免疫反应的非冗余分子通路的靶向疗法可以增强抗肿瘤免疫疗法。然而,并非所有组合都具有可接受的安全性和/或功效。仍然需要对于癌症的治疗,特别是对于乳腺癌和宫颈癌的治疗,具有可接受的安全性特征和高功效的组合疗法。多种调节免疫反应的非冗余分子通路的靶向疗法可以增强抗肿瘤免疫疗法。然而,并非所有组合都具有可接受的安全性和/或功效。仍然需要对于癌症的治疗,特别是对于HER2+实体瘤的治疗,具有可接受的安全性特征和高功效的组合疗法。

[0010] 本文引用的所有参考文献,包括专利申请、专利公布和科学文献,均以引用方式整体并入本文,其程度如同每个单独的参考文献具体地且单独地被指明以引用方式并入一般。

发明内容

[0011] 本文提供了一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用抗体或其抗原结合片段,其中抗体与程序性死亡-1(PD-1)结合并抑制PD-1活性;并且向受试者施用图卡替尼或其盐或溶剂化物,其中癌症是实体瘤。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含选自以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR):派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、Amp-514、替雷利珠单抗(tislelizumab)、西米普利单抗(cemiplimab)、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003、或其生物仿制药。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含派姆单抗抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR)。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含纳武单抗抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR)。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含选自以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR):派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003、或其生物仿制药。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含选自以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR):派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段选自以下各项组成的组:派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、

西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003、或其生物仿制药。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段选自由以下各项组成的组:派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是纳武单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是静脉内施用的。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-1抗体或其抗原结合片段后,受试者的一种或多种治疗效果相对于基线有所改善。在一些实施方案中,一种或多种治疗效果选自由以下各项组成的组:源自癌症的肿瘤的大小、客观反应率(objective response rate)、反应持续时间、反应时间、无进展生存期和总生存期。在一些实施方案中,相对于施用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前的源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。在一些实施方案中,客观反应率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-1抗体或其抗原结合片段后,受试者表现出至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-1抗体或其抗原结合片段后,受试者表现出至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年的总生存期。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-1抗体或其抗原结合片段后,对图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-1抗体或其抗原结合片段的反应持续时间为至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中自然杀伤(NK)细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达PD-1的CD8+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达IFN γ 的CD8+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达TIM3的CD8+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达OX40的CD8+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达FOXP3的CD4+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中不表达FOXP3的CD4+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达Ki67的

CD4+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中CD4+与CD8+T细胞的比率增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中的中性粒细胞的浸润减少。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中CD11b树突细胞的百分比增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中MHC-II高表达巨噬细胞的百分比增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中MHC-II低表达巨噬细胞的百分比减小。在一些实施方案中,实体瘤是HER2+实体瘤。在一些实施方案中,癌症已被确定为表达HER2的突变形式。在一些实施方案中,癌症表达HER2的突变形式。在一些实施方案中,HER2的突变形式通过DNA测序确定。在一些实施方案中,其中HER2的突变形式通过确定RNA测序来确定。在一些实施方案中,HER2的突变形式通过核酸测序确定。在一些实施方案中,核酸测序是下一代测序(NGS)。在一些实施方案中,HER2的突变形式通过聚合酶链式反应(PCR)确定。在一些实施方案中,HER2的突变形式通过分析从受试者获得的样品来确定。在一些实施方案中,从受试者获得的样品是无细胞血浆样品。在一些实施方案中,从受试者获得的样品是肿瘤活检。在一些实施方案中,与SEQ ID NO:1的氨基酸序列相比,HER2突变包含至少一个氨基酸取代、插入或缺失。在一些实施方案中,HER2突变是激活突变。在一些实施方案中,HER2突变是细胞外结构域、激酶结构域或跨膜/近膜结构域或其任何组合中的突变。在一些实施方案中,HER2突变是细胞外结构域中选自由G309A、G309E、S310F、S310Y、C311R、C311S和C334S组成的组的突变。在一些实施方案中,HER2突变是激酶结构域中选自由Y772、G776、G778和T798组成的组的氨基酸残基处的突变。在一些实施方案中,HER2突变是G776 YVMA插入。在一些实施方案中,HER2突变是激酶结构域中选自由T733I、L755P、L755S、I767M、L768S、D769N、D769Y、D769H、V777L、V777M、L841V、V842I、N857S、T862A、L869R、H878Y和R896C组成的组的突变。在一些实施方案中,HER2突变是激酶结构域中氨基酸残基V697处的突变。在一些实施方案中,HER2突变是跨膜/近膜结构域中选自由S653C、I655V、V659E、G660D和R678Q组成的组的突变。在一些实施方案中,癌症不具有HER2扩增,并且其中HER2扩增的不存在通过免疫组织化学(IHC)确定。在一些实施方案中,癌症具有0或1+的HER2扩增得分,并且其中HER2扩增得分通过免疫组织化学(IHC)确定。在一些实施方案中,癌症具有小于2倍的HER2蛋白水平增加。在一些实施方案中,实体瘤已被确定为包含HER2过表达/扩增。在一些实施方案中,实体瘤包含HER2过表达/扩增。在一些实施方案中,HER2过表达是如通过免疫组织化学(IHC)所确定的3+过表达。在一些实施方案中,HER2扩增通过原位杂交测定来确定。在一些实施方案中,原位杂交测定是荧光原位杂交(FISH)测定。在一些实施方案中,原位杂交测定是显色原位杂交。在一些实施方案中,通过NGS在组织中确定HER2扩增。在一些实施方案中,通过基于血液的NGS测定在循环肿瘤DNA(ctDNA)中确定HER2扩增。在一些实施方案中,实体瘤是转移性实体瘤。在一些实施方案中,实体瘤是局部晚期的。在一些实施方案中,实体瘤是不可切除的(unresectable)。在一些实施方案中,实体瘤选自由以下各项组成的组:宫颈癌、子宫癌、胆囊癌、胆管癌、尿路上皮癌、肺癌、乳腺癌、胃食管癌和结直肠癌。在一些实施方案中,乳腺癌是HER2+乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是激素受体阳性(HR+)乳腺癌。在一些实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌。在一些实施方案中,实体瘤对曲妥珠单抗(trastuzumab)敏感。在一些实施方案中,实体瘤对曲妥珠单抗具有抗性。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物以约150mg至约650mg的剂量施用于受试者。在一些实施方

案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物以约300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物每天施用一次或两次。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物以约300mg的剂量每天两次施用于受试者。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物口服施用于受试者。在一些实施方案中,所述方法还包括向受试者施用一种或多种另外的治疗剂以治疗癌症。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是抗CTLA4抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含伊匹单抗(ipilimumab)或其生物仿制药的CDR。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含伊匹单抗或其生物仿制药的重链可变区和轻链可变区。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段是伊匹单抗或其生物仿制药。在一些实施方案中,至少约0.1%、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15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的来自受试者的T细胞表达CTLA4。在一些实施方案中,至少约0.1%、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15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的来自受试者的T细胞表达PD-1。在一些实施方案中,至少约0.1%、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15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的来自受试者的癌细胞表达PD-L1。在一些实施方案中,治疗受试者导致至少约85%的肿瘤生长抑制(TGI)指数。在一些实施方案中,治疗受试者导致约100%的TGI指数。在一些实施方案中,受试者具有一种或多种不良事件并且被进一步施用另外的治疗剂以消除一种或多种不良事件或降低其严重程度。在一些实施方案中,受试者有发展一种或多种不良事件的风险并且被进一步施用另外的治疗剂以预防一种或多种不良事件或降低其严重程度。在一些实施方案中,一种或多种不良事件是3级或更高级别的不良事件。在一些实施方案中,一种或多种不良事件是严重不良事件。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物在包含图卡替尼或其盐或溶剂化物和药学上可接受的载剂的药物组合物中。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段在包含抗PD-1抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载剂的药物组合物中。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段在包含抗CTLA4抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载剂的药物组合物中。

[0012] 本文还提供了一种试剂盒,其包含图卡替尼或其盐或溶剂化物、抗体或其抗原结合片段,其中抗体与程序性死亡-1(PD-1)结合并抑制PD-1活性;以及根据本文的实施方案中的任一个使用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-1抗体或其抗原结合片段的说明书。

[0013] 本文还提供了一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用抗体或其抗原结合片段,其中抗体与程序性死亡配体-1(PD-L1)结合并抑制PD-L1活性;并且向受试者施用图卡替尼或其盐或溶剂化物,其中癌症是实体瘤。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含选自以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR):阿特珠单抗(atezolizumab)、BMS-936559、德瓦鲁单抗(durvalumab)、阿维鲁单抗

(avelumab)、恩弗利单抗(envafolelimab)、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333、或其生物仿制药。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含阿特殊单抗抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR)。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含BMS936559的抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR)。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含德瓦鲁单抗抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR)。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含阿维鲁单抗抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR)。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含选自由以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的轻链可变区和重链可变区:阿特殊单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333、或其生物仿制药。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含选自由以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的轻链可变区和重链可变区:阿特殊单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段选自由以下各项组成的组:阿特殊单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333、或其生物仿制药。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段选自由以下各项组成的组:阿特殊单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是阿特殊单抗。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是BMS-936559。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是德瓦鲁单抗。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是阿维鲁单抗。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是静脉内施用的。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-L1抗体或其抗原结合片段后,受试者的一种或多种治疗效果相对于基线有所改善。在一些实施方案中,一种或多种治疗效果选自由以下各项组成的组:源自癌症的肿瘤的大小、客观反应率、反应持续时间、反应时间、无进展生存期和总生存期。在一些实施方案中,相对于施用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-L1抗体或其抗原结合片段之前的源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。在一些实施方案中,客观反应率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-L1抗体或其抗原结合片段后,受试者表现出至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-L1抗体或其抗原结合片段后,受试者表现出至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年的总生存期。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-L1抗体或其抗原结合片段后,对图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的反

应持续时间为至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中自然杀伤(NK)细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达PD-1的CD8+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达IFN γ 的CD8+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达TIM3的CD8+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达OX40的CD8+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达FOXP3的CD4+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中不表达FOXP3的CD4+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达Ki67的CD4+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中CD4+与CD8+T细胞的比率增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中的中性粒细胞的浸润减少。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中CD11b树突细胞的百分比增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中MHC-II高表达巨噬细胞的百分比增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中MHC-II低表达巨噬细胞的百分比减小。在一些实施方案中,实体瘤是HER2+实体瘤。在一些实施方案中,癌症已被确定为表达HER2的突变形式。在一些实施方案中,癌症表达HER2的突变形式。在一些实施方案中,HER2的突变形式通过DNA测序确定。在一些实施方案中,其中HER2的突变形式通过确定RNA测序来确定。在一些实施方案中,HER2的突变形式通过核酸测序确定。在一些实施方案中,核酸测序是下一代测序(NGS)。在一些实施方案中,HER2的突变形式通过聚合酶链式反应(PCR)确定。在一些实施方案中,HER2的突变形式通过分析从受试者获得的样品来确定。在一些实施方案中,从受试者获得的样品是无细胞血浆样品。在一些实施方案中,从受试者获得的样品是肿瘤活检。在一些实施方案中,与SEQ ID NO:1的氨基酸序列相比,HER2突变包含至少一个氨基酸取代、插入或缺失。在一些实施方案中,HER2突变是激活突变。在一些实施方案中,HER2突变是细胞外结构域、激酶结构域或跨膜/近膜结构域或其任何组合中的突变。在一些实施方案中,HER2突变是细胞外结构域中选自由G309A、G309E、S310F、S310Y、C311R、C311S和C334S组成的组的突变。在一些实施方案中,HER2突变是激酶结构域中选自由Y772、G776、G778和T798组成的组的氨基酸残基处的突变。在一些实施方案中,HER2突变是G776 YVMA插入。在一些实施方案中,HER2突变是激酶结构域中选自由T733I、L755P、L755S、I767M、L768S、D769N、D769Y、D769H、V777L、V777M、L841V、V842I、N857S、T862A、L869R、H878Y和R896C组成的组的突变。在一些实施方案中,HER2突变是激酶结构域中氨基酸残基V697处的突变。在一些实施方案中,HER2突变是跨膜/近膜结构域中选自由S653C、I655V、V659E、G660D和R678Q组成的组的突变。在一些实施方案中,癌症不具有HER2扩增,并且其中HER2扩增的不存在通过免疫组织化学(IHC)确定。在一些实施方案中,癌症具有0或1+的HER2扩增得分,并且其中HER2扩增得分通过免疫组织化学(IHC)确定。在一些实施方案中,癌症具有小于2倍的HER2蛋白水平增加。在一些实施方案中,实体瘤已被确定为包含HER2过表达/扩增。在一些实施方案中,实体瘤

包含HER2过表达/扩增。在一些实施方案中,HER2过表达是如通过免疫组织化学(IHC)所确定的3+过表达。在一些实施方案中,HER2扩增通过原位杂交测定来确定。在一些实施方案中,原位杂交测定是荧光原位杂交(FISH)测定。在一些实施方案中,原位杂交测定是显色原位杂交。在一些实施方案中,通过NGS在组织中确定HER2扩增。在一些实施方案中,通过基于血液的NGS测定在循环肿瘤DNA(ctDNA)中确定HER2扩增。在一些实施方案中,实体瘤是转移性实体瘤。在一些实施方案中,实体瘤是局部晚期的。在一些实施方案中,实体瘤是不可切除的。在一些实施方案中,实体瘤选自由以下各项组成的组:宫颈癌、子宫癌、胆囊癌、胆管癌、尿路上皮癌、肺癌、乳腺癌、胃食管癌和结直肠癌。在一些实施方案中,乳腺癌是HER2+乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是激素受体阳性(HR+)乳腺癌。在一些实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌。在一些实施方案中,实体瘤对曲妥珠单抗敏感。在一些实施方案中,实体瘤对曲妥珠单抗具有抗性。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物以约150mg至约650mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物以约300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物每天施用一次或两次。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物以约300mg的剂量每天两次施用于受试者。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物口服施用于受试者。在一些实施方案中,所述方法还包括向受试者施用一种或多种另外的治疗剂以治疗癌症。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是抗CTLA4抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含伊匹单抗或其生物仿制药的CDR。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含伊匹单抗或其生物仿制药的重链可变区和轻链可变区。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段是伊匹单抗或其生物仿制药。在一些实施方案中,至少约0.1%、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15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的来自受试者的T细胞表达CTLA4。在一些实施方案中,至少约0.1%、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15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的来自受试者的T细胞表达PD-1。在一些实施方案中,至少约0.1%、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15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的来自受试者的癌细胞表达PD-L1。在一些实施方案中,治疗受试者导致至少约85%的肿瘤生长抑制(TGI)指数。在一些实施方案中,治疗受试者导致约100%的TGI指数。在一些实施方案中,受试者具有一种或多种不良事件并且被进一步施用另外的治疗剂以消除一种或多种不良事件或降低其严重程度。在一些实施方案中,受试者有发展一种或多种不良事件的风险并且被进一步施用另外的治疗剂以预防一种或多种不良事件或降低其严重程度。在一些实施方案中,一种或多种不良事件是3级或更高级别的不良事件。在一些实施方案中,一种或多种不良事件是严重不良事件。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物在包含图卡替尼或其盐或溶剂化物和药学上可接受的载剂的药物组合物中。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体

或其抗原结合片段在包含抗PD-L1抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载剂的药物组合物中。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段在包含抗CTLA4抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载剂的药物组合物中。

[0014] 本文还提供了一种试剂盒,其包含图卡替尼或其盐或溶剂化物、抗体或其抗原结合片段,其中抗体与程序性死亡配体-1 (PD-L1) 结合并抑制PD-L1活性;以及根据本文的实施方案中的任一个使用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的说明书。

[0015] 应了解,本文所述的各种实施方案的一种、一些或所有特性可组合以形成本发明的其他实施方案。本发明的这些和其它方面对于本领域技术人员将变得显而易见。本发明的这些和其它实施方案通过以下详细描述进一步描述。

附图说明

[0016] 图1A-1D是示出使用曲妥珠单抗抗性Fo5鼠肿瘤模型,图卡替尼对肿瘤微环境的影响的一系列图。

[0017] 图2A-2L是示出使用曲妥珠单抗敏感性H2N113鼠肿瘤模型,图卡替尼对肿瘤微环境的影响的一系列图。

[0018] 图3A-3B是已经用图卡替尼或媒介物对照治疗的曲妥珠单抗抗性Fo5肿瘤的热图RNA概况 (heatmap RNA profile)。IFN γ 相关基因特征在图3A中示出并且扩展免疫特征在图3B中示出。

[0019] 图4A-4B是示出使用图例中指示的治疗,图卡替尼和各种组合治疗对Fo5肿瘤生长(图4A)和存活率(图4B)的影响的一系列图。每个治疗组N=5。

[0020] 图5A-5C示出图卡替尼在不同剂量下对细胞系(图5A) BT474、(图5B) SKBR3和(图5C) H2N113的细胞生长的体外影响。

[0021] 图6示出用于评估图卡替尼对肿瘤大小和小鼠存活率的影响的H2N113曲妥珠单抗敏感性HER2阳性鼠肿瘤模型方案。

[0022] 图7示出用于评估图卡替尼对肿瘤大小和小鼠存活率的影响的Fo5曲妥珠单抗抗性HER2阳性鼠肿瘤模型方案。

[0023] 图8A-8B示出图卡替尼在H2N113曲妥珠单抗敏感性HER2阳性鼠肿瘤模型中的结果。将通过皮下注射接种了H2N113的BALB/c MMTV小鼠通过口服强饲法用指定剂量的图卡替尼或媒介物对照进行治疗,并在指定时间点评估(图8A) 肿瘤体积和(图8B) 存活率百分比。针对肿瘤体积示出的数据代表平均肿瘤体积(mm^3) $\pm$ SEM。P值代表肿瘤生长的双因素方差分析、事后Tucky检验;存活比例的对数秩(Mantel-Cox) 检验。 $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$, $****P<0.0001$ 。

[0024] 图9A-9B示出图卡替尼在Fo5曲妥珠单抗抗性HER2阳性鼠肿瘤模型中的结果。将植入Fo5肿瘤的FVB小鼠通过口服强饲法用指定剂量的图卡替尼或媒介物对照进行治疗,并在指定时间点评估(图9A) 肿瘤体积和(图9B) 存活率百分比。针对肿瘤体积示出的数据代表平均肿瘤体积(mm^3) $\pm$ SEM。P值代表肿瘤生长的双因素方差分析、事后Tucky检验;存活比例的对数秩(Mantel-Cox) 检验。 $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$, $****P<0.0001$ 。

[0025] 图10A-10B示出Fo5肿瘤模型针对曲妥珠单抗抗性的验证。向FVB小鼠植入Fo5肿瘤

并用曲妥珠单抗或媒介物对照治疗,然后评估(图10A)肿瘤体积和(图10B)存活率。

[0026] 图11A-11B示出在用图卡替尼(T)或媒介物对照(V)治疗后,(图11A)Fo5肿瘤和(图11B)H2N113肿瘤中的HER2信号传导通路的抑制,如通过蛋白质印迹所评估的。

[0027] 图12A-12E示出在H2N113肿瘤中,用图卡替尼(T)或媒介物对照(V)治疗后第14天对指定细胞群的影响,如通过离体FACS分析所评估的,示出为亲本群的频率。

[0028] 图13A-13B示出用图卡替尼(T)或媒介物对照(V)治疗后第14天对指定细胞群的影响,如通过离体FACS分析所评估的,示出为亲本群的频率。

[0029] 图14示出在用图卡替尼(T)或媒介物对照(V)治疗后第14天对NK细胞群的影响,如通过离体FACS分析所评估的,示出为亲本群的频率。

[0030] 图15A-15B示出用图卡替尼(T)或媒介物对照(V)治疗后CD45+TIL上的PD-L1表达。

[0031] 图16A-16D示出在Fo5肿瘤中,用图卡替尼(T)或媒介物对照(V)治疗后第10天对指定细胞群的影响,如通过离体FACS分析所评估的,示出为亲本群的频率。

[0032] 图17示出与用媒介物对照治疗的肿瘤相比,用图卡替尼治疗的Fo5肿瘤的离体RNA提取和基因表达分析的结果。示出指定的标志基因的归一化富集得分(NES)。

[0033] 图18A-18B示出与用媒介物对照治疗的肿瘤相比,用图卡替尼治疗的Fo5肿瘤的离体RNA提取和基因表达分析的结果。示出(A)标志干扰素- γ 和(B)标志干扰素- α 的NES。

[0034] 图19示出与用媒介物对照治疗的肿瘤相比,用图卡替尼治疗的Fo5肿瘤的离体RNA提取和基因表达分析的结果。示出指定基因本体(gene ontology)基因集的NES。

[0035] 图20A-20B示出与用媒介物对照治疗的肿瘤相比,用图卡替尼治疗的Fo5肿瘤的离体RNA提取和基因表达分析的结果。示出(图20A)基因本体抗原结合和(图20B)基因本体抗原加工以及通过MHC I呈递外源肽的NES。

[0036] 图21A-21D示出已经用图卡替尼或媒介物对照治疗的Fo5肿瘤的热图RNA概况。指定基因的基因特征以与媒介物对照治疗细胞相比的图卡替尼治疗的Fo5细胞的NES示出。

[0037] 图22A-22B示出单独的图卡替尼治疗或其与抗PD-L1的组合在H2N113鼠模型中的效果,如通过(图22A)肿瘤体积和(图22B)存活率所评估的。所示出的肿瘤体积数据代表平均肿瘤体积(mm^3)+/-SEM。组代表两次重复(每组n=4-8)。P值代表肿瘤生长的双因素方差分析、事后Tucky检验;存活比例的对数秩(Mantel-Cox)检验。*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001,****P<0.0001。

[0038] 图23A-23B示出单独的图卡替尼治疗或其与抗PD-1的组合在Fo5鼠模型中的效果,如通过(图23A)肿瘤体积和(图23B)存活率所评估的。所示出的肿瘤体积数据代表平均肿瘤体积(mm^3)+/-SEM。组代表两次重复(每组n=4-8)。P值代表肿瘤生长的双因素方差分析、事后Tucky检验;存活比例的对数秩(Mantel-Cox)检验。*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001,****P<0.0001。

[0039] 图24A-24B示出单独的图卡替尼治疗或其与曲妥珠单抗的组合在Fo5鼠模型中的效果,如通过(图24A)肿瘤体积和(图24B)存活率所评估的。所示出的肿瘤体积数据代表平均肿瘤体积(mm^3)+/-SEM。组代表两次重复(每组n=4-8)。P值代表肿瘤生长的双因素方差分析、事后Tucky检验;存活比例的对数秩(Mantel-Cox)检验。*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001,****P<0.0001。

具体实施方式

[0040] I. 定义

[0041] 为了能够更容易地理解本公开,首先定义某些术语。如在本申请中所使用的,除非本文另外明确提供,否则以下术语中的每一个应具有下文阐述的含义。在整个本申请中阐述了另外的定义。

[0042] 如本文所用的术语“一个”、“一种”或“所述”不仅包括具有一个成员的方面,而且还包括具有多于一个成员的方面。例如,单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数个指示物,除非上下文另外明确指示。因此,例如,提及“一种细胞”包括多个这样的细胞,并且提及“所述剂”包括提及本领域技术人员已知的一种或多种剂,等等。

[0043] 如本文所用的术语“或”通常应解释为非排他的。例如,“包含A或B的组合物”的权利要求通常将把一个方面呈现为包含A和B的组合物。然而,“或”应解释为不包括所呈现的那些不可在没有矛盾的情况下组合的方面(例如,介于9与10之间或介于7与8之间的组合物pH)。

[0044] 组“A或B”通常等同于“选自由A和B组成的组”的组。

[0045] 当在本文使用时,术语“和/或”应当视为具有或不具有另一者的两种特定特征或组分的每一者的具体公开。因此,如本文在诸如“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)。类似地,如在诸如“A、B和/或C”的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面的每一种: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);以及C(单独)。

[0046] 应理解,本文所述的本发明的方面和实施方案包括“包含”方面和实施方案、“由方面和实施方案组成”和“基本上由方面和实施方案组成”。

[0047] 如本文所使用的术语“约”和“大约”通常应指在给定测量的性质或精确度的情况下测量的量的可接受误差度。通常,示例性误差度在给定值或值范围的百分之(%)20以内,优选地在10%以内,并且更优选地在5%以内。任何对“约X”的引用具体地表示至少以下值:X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X和1.05X。因此,“约X”旨在教导并提供支持例如“0.98X”的权利要求限制的书面描述。术语“约”和“大约”,特别是在关于给定量时,涵盖并描述给定量本身。

[0048] 可替代地,在生物系统中,术语“约”和“大约”可表示在给定值的一个数量级内的值,优选地在5倍以内,并且更优选地在2倍以内。除非另有说明,否则本文给出的数值数量是近似值,意味着当没有明确陈述时可以推断出术语“约”或“大约”。

[0049] 当“约”应用于数值范围的开始时,其应用于该范围的两端。因此,“约5%至20%”等同于“约5%至约20%”。当“约”应用于一组值的第一个值时,其应用于该组中的所有值。因此,“约7、9或11mg/kg”等同于“约7、约9或约11mg/kg”。

[0050] 如本文所用的术语“包含”通常应解释为不排除另外的成分。例如,对“一种包含A的组合物”的主张将涵盖包含A和B;A、B和C;A、B、C和D;A、B、C、D和E等等的组合物。

[0051] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开相关领域的普通技术人员通常所理解的含义。例如,Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第2版, 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第3版, 1999, Academic Press; 以及 Oxford Dictionary Of

Biochemistry And Molecular Biology, 修订版, 2000, Oxford University Press, 给普通技术人员提供了本公开中使用的许多术语的通用字典。

[0052] 单位、前缀和符号以其国际单位制 (Système International de Unites, SI) 可接受的形式表示。数值范围将限定范围的数包括在内。本文提供的标题不限制本公开的各个方面, 其可以通过整体参考本说明书而获得。因此, 下文直接定义的术语通过整体参考说明书而更详细地定义。

[0053] 如本文所用, 术语“共同施用”包括顺序或同时施用两种或更多种结构不同的化合物。例如, 两种或更多种结构不同的药物活性化合物可以通过施用适合于口服施用的药物组合物来共同施用, 所述药物组合物包含两种或更多种结构不同的活性药物活性化合物。作为另一个例子, 两种或更多种结构不同的化合物可以通过施用一种化合物然后施用另一种化合物来共同施用。两种或更多种结构不同的化合物可以由抗PD-1抗体和图卡替尼组成。在一些情况下, 共同施用的化合物通过相同的途径施用。在其他情况下, 共同施用的化合物通过不同的途径施用。例如, 一种化合物可以口服施用, 并且另一种化合物可以例如通过静脉内、肌内、皮下或腹膜内注射顺序或同时施用。可以施用同时或顺序施用的化合物或组合物, 使得抗PD-1抗体和图卡替尼以有效浓度同时存在于受试者或细胞中。可以施用同时或顺序施用的化合物或组合物, 使得抗PD-L1抗体和图卡替尼以有效浓度同时存在于受试者或细胞中。

[0054] “癌症”是指以体内异常细胞的不受控生长为特征的各种疾病的一个大组。“癌症”或“癌组织”可以包括肿瘤。不受调节的细胞分裂和生长导致恶性肿瘤的形成, 所述肿瘤浸润邻近组织, 并且还可通过淋巴系统或血流转移至身体的远端部分。转移后, 远端肿瘤可以被称作“源自”转移前肿瘤。例如, “源自乳腺癌的肿瘤”是指由转移性乳腺癌引起的肿瘤。

[0055] 在癌症的背景下, 术语“阶段”是指癌症程度的分类。对癌症进行分期时考虑的因素包括但不限于肿瘤大小、肿瘤对附近组织的浸润以及肿瘤是否已转移至其他部位。用于将一个阶段与另一个阶段区分开的具体标准和参数可以因癌症类型而异。例如, 使用癌症分期来帮助确定预后或鉴定一个或多个最适当的治疗选项。

[0056] 癌症分期系统的一个非限制性实例被称为“TNM”系统。在TNM系统中, “T”是指主要肿瘤的大小和程度, “N”是指癌症已经扩散到的附近淋巴结的数量, 并且“M”是指癌症是否已转移。“TX”表示无法测量主要肿瘤, “T0”表示无法找到主要肿瘤, 并且“T1”、“T2”、“T3”和“T4”表示主要肿瘤的大小或程度, 其中较大的数字对应于较大的肿瘤或已经生长到附近组织中的肿瘤。“NX”表示无法测量附近淋巴结中的癌症, “N0”表示附近淋巴结中没有癌症, 并且“N1”、“N2”、“N3”和“N4”表示癌症已经扩散到的淋巴结的数量和位置, 其中较大的数字对应于含有癌症的淋巴结的较大数量。“MX”表示无法测量转移, “M0”表示没有发生转移, 并且“M1”表示癌症已转移至身体的其他部分。

[0057] 作为癌症分期系统的另一个非限制性实例, 癌症被分类或分级为具有五个阶段之一: “0期”、“I期”、“II期”、“III期”或“IV期”。0期表示存在异常细胞, 但尚未扩散到附近组织。这通常也称为原位癌 (CIS)。CIS不是癌症, 但后续可能发展成癌症。I期、II期和III期表示存在癌症。较高的数字对应于较大的肿瘤大小或已经扩散到附近组织的肿瘤。IV期表示癌症已转移。本领域技术人员将熟悉不同的癌症分期系统并且能够容易地应用或解释它们。

[0058] 术语“HER2”（也称为HER2/neu、ERBB2、CD340、受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2、原癌基因Neu和人表皮生长因子受体2）是指受体酪氨酸激酶的人表皮生长因子受体（HER/EGFR/ERBB）家族的成员。HER2的扩增或过表达在某些侵袭型癌症的发展和进展中起着重要作用，这些侵袭型癌症包括结直肠癌、胃癌、肺癌（例如非小细胞肺癌（NSCLC））、胆道癌（例如，胆管癌、胆囊癌）、膀胱癌、食道癌、黑素瘤、卵巢癌、肝癌、前列腺癌、胰腺癌、小肠癌、头颈癌、子宫癌、宫颈癌和乳腺癌。HER2核苷酸序列的非限制性实例在GenBank参考号NP_001005862、NP_001289936、NP_001289937、NP_001289938和NP_004448中列出。HER2肽序列的非限制性实例在GenBank参考号NP_001005862、NP_001276865、NP_001276866、NP_001276867和NP_004439中列出。

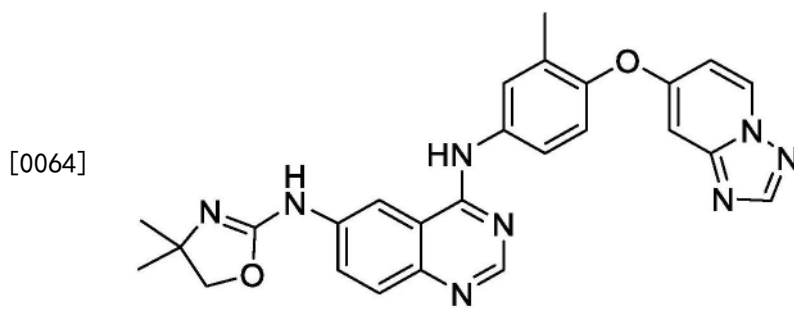
[0059] 当HER2在细胞内或细胞上扩增或过表达时，细胞被称为“呈HER2阳性”。HER2阳性细胞中的HER2扩增或过表达水平通常表示为在0至3范围内的得分（即，HER2 0、HER2 1+、HER2 2+或HER23+），较高的分数对应于较大的表达程度。Mol Biol Int. 2014:852748 (2014)。评分方法可基于如通过免疫组织化学所确定的细胞膜染色模式，并且如下：

[0060] i. 3+：阳性HER2表达，多于30%的浸润性肿瘤细胞膜均匀强染；

[0061] ii. 2+：HER2蛋白表达不明确，完整的膜染色，不均匀或强度弱，但在至少10%的细胞中具有周向分布；

[0062] iii. 0或1+：HER2蛋白表达阴性。

[0063] 术语“图卡替尼”，也称为ONT-380和ARRY-380，是指阻抑或阻断HER2激活的小分子酪氨酸激酶抑制剂。图卡替尼具有以下结构：



[0065] 术语“免疫球蛋白”是指一类结构相关的糖蛋白，其由两对多肽链，即一对轻（L）低分子量链和一对重（H）链组成，所有四条链通过二硫键相互连接。免疫球蛋白的结构已得到很好的表征。参见例如Fundamental Immunology第7章（Paul, W. 等人，第2版Raven Press, N.Y. (1989)）。简单来说，每条重链通常由重链可变区（本文缩写为V_H或VH）和重链恒定区（C_H或CH）构成。重链恒定区通常由三个结构域构成：C_H1、C_H2和C_H3。重链通常通过所谓的“铰链区”中的二硫键相互连接。每条轻链通常由轻链可变区（本文缩写为V_L或VL）和轻链恒定区（C_L或CL）构成。轻链恒定区通常由一个结构域C_L构成。CL可以是κ（kappa）或λ（lambda）同种型。术语“恒定结构域”和“恒定区”在本文可互换使用。免疫球蛋白可以源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众所周知的并且包括但不限于人IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体类别或亚类（例如，IgM或IgG1）。

[0066] 术语“可变区”或“可变结构域”是指参与抗体与抗原的结合的抗体重链或轻链的结构域。天然抗体的重链和轻链的可变区（分别为V_H和V_L）可进一步细分为具有高变性的区

域(或高变区,其在在结构上限定的环的序列和/或形式上可以是高变的),也称为互补决定区(CDR),其间插置着被称为框架区(FR)的更保守的区域。术语“互补决定区”和“CDR”,与“高变区”或“HVR”同义,在本领域中已知是指抗体可变区内的非连续氨基酸序列,其赋予抗原特异性和/或结合亲和力。通常,每个重链可变区中有三个CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3),并且每个轻链可变区中有三个CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。“框架区”和“FR”在本领域中已知是指重链和轻链的可变区的非CDR部分。通常,每个全长重链可变区中有四个FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3和FR-H4),并且每个全长轻链可变区中有四个FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3和FR-L4)。在每个 V_H 和 V_L 中,三个CDR和四个FR通常按以下顺序从氨基末端到羧基末端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4(另外参见Chothia和Lesk J.Mol.Biol.,195,901-917(1987))。

[0067] 本发明的上下文中的术语“抗体”(Ab)是指免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子的片段、或其中的任一者的衍生物,其具有在典型的生理条件下以显著时间段的半衰期特异性结合抗原的能力,所述时间段诸如至少约30min、至少约45min、至少约一小时(h)、至少约两小时、至少约四小时、至少约八小时、至少约12小时(h)、约24小时或更长时间、约48小时或更长时间、约三天、四天、五天、六天、七天或更多天等、或任何其他相关的功能定义的时间段(诸如足以引起、促进、增强和/或调节与抗体和抗原的结合相关的生理反应的时间和/或足以使抗体募集效应物活性的时间)。免疫球蛋白分子的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(Ab)的恒定区可介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,包括免疫系统的各种细胞(诸如效应细胞)和补体系统的组分诸如补体激活的经典途径中的第一组分C1q。抗体也可以是双特异性抗体、双抗体、多特异性抗体或类似分子。

[0068] 如本文所用的术语“单克隆抗体”是指重组产生的具有单一的一级氨基酸序列的抗体分子的制备物。单克隆抗体组合物表现出对特定表位的单一结合特异性和亲和力。因此,术语“人单克隆抗体”是指表现出单一结合特异性的抗体,其具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。人单克隆抗体可由杂交瘤产生,所述杂交瘤包括与永生化细胞融合的获自具有包含人重链转基因和轻链转基因的基因组的转基因或转染色体非人动物诸如转基因小鼠的B细胞。

[0069] “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,与PD-1特异性结合的分离的抗体基本上不含与除PD-1以外的抗原特异性结合的抗体并且与PD-L1特异性结合的分离抗体基本上不含与除PD-L1以外的抗原特异性结合的抗体)。然而,与PD-1特异性结合的分离的抗体可以与其他抗原(诸如来自不同物种的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他细胞材料和/或化学物质。然而,与PD-L1特异性结合的分离抗体可以与其他抗原(诸如来自不同物种的PD-L1分子)具有交叉反应性。此外,分离的抗体可以基本上不含其他细胞材料和/或化学物质。

[0070] “人抗体”(HuMAb)是指具有其中FR和CDR均源自人种系免疫球蛋白序列的可变区的抗体。此外,如果抗体含有恒定区,则该恒定区也源自人种系免疫球蛋白序列。本公开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,通过体外随机或定点诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。然而,如本文所用,术语“人抗体”不旨在包括其中源自另一哺乳动物物种(诸如小鼠)的种系的CDR序列已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。

[0071] 如本文所用,术语“人源化抗体”是指基因工程化的非人抗体,其包含人抗体恒定结构域和被修饰成包含与人可变结构域的高水平的序列同源性的非人可变结构域。这可以通过将一起形成抗原结合位点的六个非人抗体互补决定区(CDR)移植到同源人受体框架区(FR)上来实现(参见W092/22653和EP0629240)。为了完全重构亲本抗体的结合亲和力和特异性,可需要将来自亲本抗体(即,非人抗体)的框架残基取代为人框架区(回复突变)。结构同源性建模可有助于鉴定框架区中对抗体的结合特性来说重要的氨基酸残基。因此,人源化抗体可包含非人CDR序列,主要是人框架区,任选地包含对非人氨基酸序列的一个或多个氨基酸回复突变;以及完全人恒定区。任选地,可应用另外的氨基酸修饰,不一定是回复突变,以获得具有优选特征诸如亲和力和生化特性的人源化抗体。

[0072] 如本文所用,术语“嵌合抗体”是指其中可变区源自非人物种(例如源自啮齿动物)并且恒定区源自不同物种(诸如人)的抗体。嵌合抗体可通过抗体工程化产生。“抗体工程化”是对抗体进行不同种类的修饰的通用术语,并且是技术人员众所周知的过程。具体地,可通过使用如Sambrook等人,1989,Molecular Cloning:A laboratory Manual,New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press,第15章所述的标准DNA技术来产生嵌合抗体。因此,嵌合抗体可以是基因或酶工程化的重组抗体。产生嵌合抗体在本领域技术人员知识范围内,因此,根据本发明的嵌合抗体的产生可通过除本文所述的方法以外的方法进行。开发用于治疗应用的嵌合单克隆抗体以降低抗体免疫原性。它们通常可包含对目标抗原具有特异性的非人(例如鼠)可变区,以及人恒定抗体重链和轻链结构域。如在嵌合抗体的上下文中所使用的术语“可变区”或“可变结构域”是指包含免疫球蛋白的重链和轻链的CDR和框架区的区域。

[0073] “抗-抗原抗体”是指与抗原结合的抗体。例如,抗PD-1抗体是与抗原PD-1结合的抗体,抗PD-L1抗体是与抗原PD-L1结合的抗体,并且抗CTLA4抗体是与抗原CTLA4结合的抗体。

[0074] 抗体的“抗原结合部分”或抗原结合片段”是指抗体的一个或多个片段,其保留与整个抗体所结合的抗原特异性结合的能力。抗体片段(例如,抗原结合片段)的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂;双抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如scFv);以及由抗体片段形成的多特异性抗体。抗体的木瓜蛋白酶消化产生两个相同的抗原结合片段,称为“Fab”片段,其各自具有单一抗原结合位点;以及残余的“Fc”片段,其名称反映了其易于结晶的能力。胃蛋白酶处理产生F(ab')₂片段,其具有两个抗原组合位点并且仍然能够交联抗原。

[0075] 关于参考多肽序列的“序列同一性百分比(%)”被定义为在比对序列并引入空位(如果需要的话)以实现最大序列同一性百分比之后,并在不将任何保守取代视为序列同一性的部分的情况下,候选序列中与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。为了确定氨基酸序列同一性百分比的比对可以通过本领域技术范围内的多种方式进行,例如,使用可公开获得的计算机软件诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可以确定用于比对的适当参数,包括在所比较序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。例如,给定氨基酸序列A对、与或针对给定氨基酸序列B的序列同一性%(其可以可替代地表达为具有或包含对、与或针对给定氨基酸序列B的一定的序列同一性%的给定氨基酸序列A)计算如下:

[0076] 100乘以分数X/Y

[0077] 其中X为被该程序的A和B比对中的序列评分为相同匹配的氨基酸残基的数量,并且其中Y为B中的氨基酸残基总数。应当理解,当氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度时,A对B的序列同一性%将不等于B对A的序列同一性%。

[0078] 如本文所用,当通过例如BioLayer Interferometry (BLI) 技术在Octet HTX仪器中使用抗体作为配体和抗原作为分析物来测定时,在抗体与预定抗原结合的上下文中的术语“结合”、“结合”或“特异性结合”通常是具有对应于约 10^{-6} M或更少的 K_D 的亲合力的结合,例如 10^{-7} M或更少,例如约 10^{-8} M或更少,例如约 10^{-9} M或更少,约 10^{-10} M或更少,或约 10^{-11} M或甚至更少,并且其中抗体以对应于 K_D 的亲合力结合预定抗原,所述 K_D 比其结合除了预定抗原或密切相关的抗原之外的非特异性抗原(例如,BSA、酪蛋白)的 K_D 低至少10倍,例如低至少100倍,例如低至少1,000倍,例如低至少10,000倍,例如低至少100,000倍。结合 K_D 较低的量取决于抗体的 K_D ,因此当抗体的 K_D 很低时,则与抗原结合的 K_D 比与非特异性抗原结合的 K_D 的量低可为至少10,000倍(即,抗体具有高度特异性)。

[0079] 如本文所用,术语“ K_D ”(M)是指特定抗体-抗原相互作用的解离平衡常数。如本文所用的亲合力与 K_D 负相关,即较高的亲合力旨在指较低的 K_D ,而较低的亲合力旨在指较高的 K_D 。

[0080] “程序性死亡-1”(PD-1)是指属于CD28家族的免疫抑制受体。PD-1主要在体内先前激活的T细胞上表达,并与两种配体PD-L1和PD-L2结合。如本文所用的术语“PD-1”包括人PD-1(hPD-1)、hPD-1的变体、同种型和物种同系物,以及与hPD-1具有至少一个共同表位的类似物。在一些实施方案中,hPD-1包含在GenBank登录号U64863下找到的氨基酸序列。

[0081] “程序性死亡配体-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),其在与PD-1结合后下调T细胞激活和细胞因子分泌。如本文所用的术语“PD-L1”包括人PD-L1(hPD-L1)、hPD-L1的变体、同种型和物种同系物,以及与hPD-L1具有至少一个共同表位的类似物。在一些实施方案中,hPD-L1包含在GenBank登录号Q9NZQ7下找到的氨基酸序列。

[0082] 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,或向受试者施用活性剂,目的是逆转、减轻、改善、抑制、减缓或预防与疾病相关的症状、并发症、疾患或生化指标的发作、进展、发展、严重程度或复发。在一些实施方案中,疾病是癌症。

[0083] “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诸如非人灵长类动物、绵羊、狗和啮齿动物诸如小鼠、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”以及“个体”在本文可互换使用。

[0084] 药物或治疗剂的“有效量”或“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是药物的任何量,其在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,这通过疾病症状严重程度的降低、疾病无症状期的频率和持续时间的增加、或由于疾病折磨造成的损伤或失能的预防来证明。可以使用技术人员已知的多种方法评估治疗剂促进疾病消退的能力,诸如在临床试验期间在人受试者中、在预测在人体中的功效的动物模型系统中,或通过在体外测定中测定剂的活性。

[0085] 举例来说,对于肿瘤的治疗,相对于未治疗受者(例如,一个或多个未治疗受试者),治疗有效量的抗癌剂在经治疗受试者(例如,一个或多个经治疗受试者)中抑制细胞生长或肿瘤生长达至少约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%、或至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、或至少约99%。在一些实施方案中,相对于未治疗受试者(例如,一个或多个未治疗受试者),治疗有效量的抗癌剂在经治疗受试者(例如,一个或多个经治疗受试者)中抑制细胞生长或肿瘤生长达100%。

[0086] 在本公开的其他实施方案中,可以观察到肿瘤消退并持续至少约20天、至少约30天、至少约40天、至少约50天、或至少约60天的时间段。尽管有这些治疗有效性的最终测量结果,但免疫治疗药物的评估还必须考虑到“免疫相关反应模式”。

[0087] 治疗有效量的药物(例如,图卡替尼或其盐或溶剂化物、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、或抗CTLA4抗体)包括“预防有效量”,其为任何量的药物,在单独或与抗癌剂组合施用于有发展癌症风险的受试者(例如,具有癌前疾患的受试者)或遭受癌症复发的受试者时,抑制癌症的发展或复发。在一些实施方案中,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,或者完全防止癌症的发展或复发。

[0088] 如本文所用,“亚治疗剂量”是指低于当单独施用来治疗过度增殖性疾病(例如,癌症)时治疗化合物的常用或典型剂量的治疗化合物(例如,图卡替尼或其盐或溶剂化物、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体或抗CTLA4抗体)的剂量。

[0089] 术语“肿瘤生长抑制(TGI)指数”是指用于表示剂(例如,图卡替尼、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA4抗体、或其组合)与未治疗的对照相比抑制肿瘤生长的程度的值。根据下式计算特定时间点(例如,进入实验或临床试验的特定天数)的TGI指数:

$$[0090] \quad TGI = 1 - \left(\frac{\text{体积}_{\text{治疗}}(\text{Tx 第 X 天}) - \text{体积}_{\text{治疗}}(\text{Tx 第 0 天})}{\text{体积}_{\text{对照}}(\text{Tx 第 X 天}) - \text{体积}_{\text{对照}}(\text{Tx 第 0 天})} \right) \times 100\%,$$

[0091] 其中“Tx第0天”表示施用治疗的第一天(即,施用实验疗法或对照疗法(例如,仅媒介物)的第一天)并且“Tx第X天”表示第0天之后的X数量的天。通常,使用治疗组和对照组的平均体积。作为一个非限制性实例,在研究第0天对应于“Tx第0天”并且TGI指数在研究第28天(即,“Tx第28天”)计算的实验中,如果两组在研究第0天的平均肿瘤体积为250mm³,并且实验组和对照组的平均肿瘤体积分别为125mm³和750mm³,则第28天的TGI指数为125%。

[0092] 如本文所用,术语“协同作用的”或“协同作用”是指观察到的这样的结果:在施用组分或剂的组合(例如,图卡替尼和抗PD-1抗体的组合;图卡替尼和抗PD-L1抗体的组合;图卡替尼和抗CTLA4抗体的组合;图卡替尼、抗PD-1抗体和抗CTLA4抗体的组合;或图卡替尼、抗PD-L1抗体和抗CTLA4抗体的组合)时产生的效果(例如,肿瘤生长的抑制、存活时间的延长)大于基于单独组分的加成特性或效应将预期的效果。在一些实施方案中,协同作用是通过执行Bliss分析来确定的(参见,例如,Fouquier等人Pharmacol. Res. Perspect. (2015) 3(3):e00149;其出于所有目的特此通过引用整体并入)。Bliss Independence模型假设药物效果是概率过程的结果,并假设药物完全独立起作用(即,药物不相互干扰(例如,药物具有不同的作用部位),但每种药物都促成一个共同结果)。根据Bliss Independence模型,使用下式计算两种药物的组合的预测效果:

$$[0093] \quad E_{AB} = E_A + E_B - E_A \times E_B,$$

[0094] 其中E_A和E_B分别代表药物A和B的效果,并且E_{AB}代表药物A和B的组合的效果。当组

合的观测效果大于预测效果 E_{AB} 时,那么这两种药物的组合被认为是协同作用的。当组合的观测效果等于 E_{AB} 时,则认为这两种药物的组合的效果是加成的。可替代地,当组合的观测效果小于 E_{AB} 时,则这两种药物的组合被认为是拮抗的。

[0095] 药物组合的观测效果可以基于,例如,TGI指数、肿瘤大小(例如,体积、质量)、两个或更多个时间点之间(例如,施用治疗的第一天与首次施用治疗后的特定天数之间)的肿瘤大小(例如,体积、质量)的绝对变化、两个或更多个时间点之间(例如,施用治疗的第一天与首次施用治疗后的特定天数之间)的肿瘤大小(例如,体积、质量)的变化速率,或受试者或受试者群体的存活时间。当将TGI指数作为药物组合的观测效果的量度时,可以在一个或多个时间点确定TGI指数。当在两个或更多个时间点确定TGI指数时,在一些情况下,多个TGI指数的平均值或中值可以用作观测效果的量度。此外,TGI指数可以在单个受试者或受试者群体中确定。当在群体中确定TGI指数时,群体中的平均或中值TGI指数(例如,在一个或多个时间点)可以用作观测效果的量度。当肿瘤大小或肿瘤生长速率用作观测效果的量度时,可以在受试者或受试者群体中测量肿瘤大小或肿瘤生长速率。在一些情况下,平均或中值肿瘤大小或肿瘤生长速率是在两个或更多个时间点针对受试者确定的,或在一个或多个时间点在受试者群体中确定的。当在群体中测量生存时间时,平均或中位存活时间可以用作观测效果的量度。

[0096] 可以使用构成组合(例如,图卡替尼和抗PD-1抗体、图卡替尼和抗PD-L1抗体、或图卡替尼和抗CTLA4抗体)的单剂量或多剂量药物计算预测的组合效果 E_{AB} 。在一些实施方案中,仅使用单剂量的每种药物A和B(例如,图卡替尼和抗PD-1抗体或图卡替尼和抗PD-L1抗体)计算预测的组合效果 E_{AB} ,并且值 E_A 和 E_B 是基于每种药物作为单一剂施用时的观测效果。当 E_A 和 E_B 的值是基于将药物A和B作为单一剂施用的观测效果时, E_A 和 E_B 可以基于例如TGI指数、在一个或多个时间点测量的肿瘤大小(例如,体积、质量)、两个或更多个时间点之间(例如,施用治疗的第一天与首次施用治疗后的特定天数之间)的肿瘤大小(例如,体积、质量)的绝对变化、两个或更多个时间点之间(例如,施用治疗的第一天与首次施用治疗后的特定天数之间)的肿瘤大小(例如,体积、质量)的变化速率,或每个治疗组中的受试者或受试者群体的存活时间。

[0097] 当将TGI指数作为观测效果的量度时,可以在一个或多个时间点确定TGI指数。当在两个或更多个时间点确定TGI指数时,在一些情况下,平均值或中值可以用作观测效果的量度。此外,TGI指数可以在每个治疗组中的单个受试者或受试者群体中确定。当在受试者群体中确定TGI指数时,每个群体中的平均或中值TGI指数(例如,在一个或多个时间点)可以用作观测效果的量度。当肿瘤大小或肿瘤生长速率用作观测效果的量度时,可以在每个治疗组中的受试者或受试者群体中测量肿瘤大小或肿瘤生长速率。在一些情况下,平均或中值肿瘤大小或肿瘤生长速率是在两个或更多个时间点针对受试者确定的,或在一个或多个时间点在受试者群体中确定的。当在群体中测量存活时间时,平均或中位存活时间可以用作观测效果的量度。

[0098] 在一些实施方案中,使用一定范围的剂量计算预测组合效果 E_{AB} (即,当作为单一剂施用时,在多次剂量下观察每种药物的效果并且在多次剂量下的观测效果用于确定特定剂量下的预测组合效果)。作为一个非限制性实例,可以使用根据下式计算的 E_A 和 E_B 的值来计算 E_{AB} :

$$[0099] \quad E_A = E_{A_{\max}} \times \frac{a^p}{A_{50}^p + a^p}$$

$$[0100] \quad E_B = E_{B_{\max}} \times \frac{b^q}{B_{50}^q + b^q},$$

[0101] 其中 $E_{A_{\max}}$ 和 $E_{B_{\max}}$ 分别为药物A和B的最大效果, A_{50} 和 B_{50} 分别为药物A和B的半数最大有效剂量, a 和 b 分别为药物A和B的施用剂量,并且 p 和 q 分别为由药物A和B的剂量-反应曲线的形状导出的系数(参见,例如,Foucquier等人Pharmacol.Res.Perspect.(2015) 3 (3): e00149)。

[0102] 在一些实施方案中,当两种或更多种药物的组合产生的观测TGI指数大于药物组合的预测TGI指数(例如,当预测TGI指数是基于药物产生加成的组合效果的假设时)时,该组合被认为是协同作用的。在一些情况下,当药物组合的观测TGI指数比预测TGI指数大至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%时,该组合被认为是协同作用的。

[0103] 在一些实施方案中,肿瘤生长速率(例如,肿瘤大小(例如,体积、质量)的变化速率)用于确定药物组合是否是协同作用的(例如,当肿瘤生长速度低于药物组合产生加成效应时将预期的生长速度时,药物组合是协同作用的)。在其他实施方案中,存活时间用于确定药物组合是否是协同作用的(例如,当受试者或受试者群体的存活时间长于药物组合产生加成效应时将预期的存活时间时,药物组合是协同作用的)。

[0104] “免疫相关反应模式”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反应模式,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来产生抗肿瘤作用。这种反应模式通过在肿瘤负荷初始增加或新病变出现(在传统化疗剂的评估中,这将被归类为疾病进展并将与药物失效同义)后的有益治疗效果来表征。因此,正确评估免疫治疗剂可能需要长期监测这些剂对目标疾病的影响。

[0105] 举例来说,“抗癌剂”促进受试者的癌症消退。在一些实施方案中,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”是指单独或与抗癌剂组合施用有效量的药物导致肿瘤生长或大小的减小、肿瘤坏死、至少一种疾病症状的严重程度的降低、疾病无症状期的频率和持续时间的增加,或由于疾病折磨造成的损伤或失能的预防。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。药理学有效性是指药物促进患者的癌症消退的能力。生理安全性是指由药物施用引起的在细胞、器官和/或有机体水平上的毒性或其他不良生理效应(副作用)的水平。

[0106] “持续反应”是指治疗停止后对减小肿瘤生长的持续作用。例如,与施用阶段开始时的大小相比,肿瘤大小可保持相同或更小。在一些实施方案中,持续反应的持续时间与治疗持续时间至少相同,或比治疗持续时间长至少1.5、2.0、2.5或3倍。

[0107] 如本文所用,“完全反应”或“CR”是指所有目标病变消失;“部分反应”或“PR”是指以基线最长直径(SLD)作为参考,目标病变的SLD的和至少减少30%;并且“疾病稳定”或“SD”是指以自治疗开始以来的最小SLD作为参考,目标病变既没有足够的收缩来满足PR,也没有足够的增加来满足PD。

[0108] 如本文所用,“无进展生存期”或“PFS”是指治疗期间和之后被治疗的疾病(例如,

癌症)没有恶化的时间长度。无进展生存期可包括患者经历完全反应或部分反应的时间量,以及患者经历稳定疾病的时间量。

[0109] 如本文所用,“总反应率”或“ORR”是指完全反应(CR)率和部分反应(PR)率的和。

[0110] 如本文所用,“总存活率”或“OS”是指一组中在特定持续时间后可能存活的个体的百分比。

[0111] 如本文所提及,术语“基于体重的剂量”是指施用于受试者的剂量是基于受试者的体重计算的。例如,当体重为60kg的受试者需要2.0mg/kg的抗PD-1抗体时,可以计算并使用适当量的抗PD-1抗体(即,120mg)来施用于所述受试者。

[0112] 关于本公开的方法使用术语“固定剂量”是指将两种或更多种不同的剂(例如,图卡替尼或其盐或溶剂化物,以及抗PD-1抗体)彼此以特定(固定)比率施用于受试者。在一些实施方案中,固定剂量是基于图卡替尼或其盐或溶剂化物或抗体的量(例如,mg)。在某些实施方案中,固定剂量是基于图卡替尼或其盐或溶剂化物或抗体的浓度(例如,mg/ml)。例如,将抗PD-1抗体与图卡替尼或其盐或溶剂化物以3:1的比率施用于受试者可以意味着将约240mg的抗PD-1抗体和约80mg的图卡替尼或其盐或溶剂化物、或约3mg/ml的抗PD-1抗体和约1mg/ml的图卡替尼或其盐或溶剂化物施用于受试者。

[0113] 关于本公开的方法和剂量使用术语“统一剂量(flat dose)”是指在不考虑受试者的体重或体表面积(BSA)的情况下施用于受试者的剂量。因此,统一剂量不是以mg/kg剂量提供,而是以剂(例如,图卡替尼或其盐或溶剂化物、和/或抗PD-1抗体)的绝对量提供。例如,体重为60kg的受试者和体重为100kg的受试者将接受相同剂量的图卡替尼或其盐或溶剂化物、或抗体(例如,300mg的图卡替尼或其盐或溶剂化物,或例如240mg的抗PD-1抗体)。

[0114] 短语“药学上可接受的”表示物质或组合物在化学上和/或毒理学上与构成制剂的其他成分和/或用其治疗的哺乳动物必须是相容的。

[0115] 如本文所用的短语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的药学上可接受的有机盐或无机盐。示例性盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸性柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐(glucuronate)、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲烷磺酸盐“甲磺酸盐”、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、双羟萘酸盐(即,4,4'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))、碱金属(例如,钠和钾)盐、碱土金属(例如,镁)盐以及铵盐。药学上可接受的盐可涉及包含另一分子,诸如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其他抗衡离子。抗衡离子可以是稳定母体化合物上的电荷的任何有机或无机部分。此外,药学上可接受的盐在其结构中可具有多于一个带电原子。多个带电原子是药学上可接受的盐的一部分的情况可以具有多个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可以具有一个或多个带电原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0116] “施用(Administering或administration)”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治疗剂物理引入受试者。图卡替尼或其盐或溶剂化物和/或抗PD-1抗体和/或抗PD-L1抗体和/或抗CTLA4抗体的示例性施用途包括静脉内、肌内、皮下、腹膜内、脊柱或其他肠胃外施用途,例如通过注射或输注(例如,静脉内输注)。如本文所用的短语“肠胃外施用”是指除肠内和局部施用以外的施用模式,通常通过注射进行,并

且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病变内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、被膜下、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。治疗剂可以通过非肠胃外途径施用或口服施用。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、经阴道、经直肠、舌下或局部。也可以例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时间段内进行施用。

[0117] 在本文可互换使用的术语“基线”或“基线值”可以指施用疗法(例如,如本文所述的图卡替尼或其盐或溶剂化物和/或如本文所述的抗PD-1抗体和/或如本文所述的抗PD-L1抗体)之前或开始施用疗法时的症状的测量或表征。可以将基线值与参考值进行比较,以确定本文设想的图卡替尼或其盐或溶剂化物和/或PD-1和/或PD-L1相关疾病(例如,固体瘤)的症状的减少或改善。在本文可互换使用的术语“参考”或“参考值”可以指施用疗法(例如,如本文所述的图卡替尼或其盐或溶剂化物和/或如本文所述的抗PD-1抗体和/或如本文所述的抗PD-L1抗体)之后的症状的测量或表征。参考值可以在剂量方案或治疗周期期间或在剂量方案或治疗周期完成时测量一次或多次。“参考值”可以是绝对值;相对值;具有上限和/或下限的值;一系列值;平均值;中值;均值;或与基线值相比的值。

[0118] 类似地,“基线值”可以是绝对值;相对值;具有上限和/或下限的值;一系列值;平均值;中值;均值;或与参考值相比的值。参考值和/或基线值可以从一个个体、从两个不同的个体或从一组个体(例如,一组两个、三个、四个、五个或更多个个体)获得。

[0119] 如本文所用的术语“单一疗法”是指图卡替尼或其盐或溶剂化物和/或抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体是在治疗周期期间施用于受试者的唯一抗癌剂。然而,可以向受试者施用其他治疗剂。例如,向患有癌症的受试者施用以治疗与癌症相关的症状,但不治疗潜在的癌症本身,包括例如炎症、疼痛、体重减轻和全身不适的抗炎剂或其他剂可以在单一疗法期的过程中施用。

[0120] 如本文所用的“不良事件”(AE)是与医学治疗的使用相关的任何不利的和通常非预期或不期望的征象(包括异常实验室发现)、症状或疾病。医学治疗可以具有一个或多个相关AE,并且每个AE可以具有相同或不同的严重程度。对能够“改变不良事件”的方法的提及是指降低与不同治疗方案的使用相关的一个或多个AE的发生率和/或严重程度的治疗方案。

[0121] 如本文所用的“严重不良事件”或“SAE”是满足以下标准之一的不良事件:

[0122] ●是致命的或危及生命的(如严重不良事件的定义中所用,“危及生命”是指患者在事件发生时有死亡风险的事件;它不是指如果更严重的话假设可能导致死亡的事件。

[0123] ●导致持续或重大的失能/机能不全(disability/incapacity)

[0124] ●构成先天性异常/出生缺陷

[0125] ●具有医学意义,即,定义为危害患者或可能需要医疗或手术干预以防止上述结果之一的事件。在决定AE是否“具有医学意义”时必须做出医学和科学判断

[0126] ●需要住院治疗或延长住院时间,但不包括以下情况:1)与任何疾患恶化无关的基础疾病的常规治疗或监测;2)与正在研究的适应症无关且自签署知情同意后未恶化的原有疾患的选择性或预先计划的治疗;以及3)在患者的一般状况没有任何恶化的情况下的社会原因和临时护理。

[0127] 替代方案(例如,“或”)的使用应当被理解为表示替代方案中的任一个、两者或其

任何组合。如本文所用,不定冠词“一个”或“一种”应被理解是指任何列举或枚举组分中的“一个或多个/一种或多种”。

[0128] 术语“约”或“基本上包含”是指在特定值或组成的可接受误差范围内的值或组成,如本领域普通技术人员所确定的,这将部分取决于该值或组成如何测量或确定,即,测量系统的局限性。例如,“约”或“基本上包含”可以表示根据本领域的实践在1个标准偏差之内或大于1个标准偏差。可替代地,“约”或“基本上包含”可以表示最多至20%的范围。此外,特别是关于生物系统或过程,所述术语可以表示值的最多一个数量级或最多至5倍。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“约”或“基本上包含”的含义应假定为在该特定值或组成的可接受误差范围内。

[0129] 如本文所用的术语“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是指近似数。“约每周一次”可以包括每七天 $\pm$ 一天,即,每六天至每八天。“约每两周一次”可以包括每十四天 $\pm$ 两天,即,每十二天至每十六天。“约每三周一次”可以包括每二十一天 $\pm$ 三天,即,每十八天至每二十四天。类似的近似值适用于例如约每四周一次、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是指可以在第一周的任一天施用第一剂,并且接着分别可以在第六周或第十二周的任一天施用下一剂。在其他实施方案中,约每六周一次或约每十二周一次的给药间隔是指在第一周的特定的一天(例如,周一)施用第一剂,并且接着分别在第六周或第十二周的同一天(即,周一)施用下一剂。

[0130] 如本文所述,任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应被理解为包括所述范围内的任何整数以及在适当时的其分数(诸如整数的十分之一和百分之一)的值,除非另外说明。

[0131] 在以下小节中更详细地描述了本公开的各个方面。

[0132] II. 实施方案的描述

[0133] A. 使用图卡替尼和抗PD-1或抗PD-L1抗体治疗实体瘤的方法

[0134] 在一个方面,本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法,其包括向受试者施用图卡替尼或其盐或溶剂化物和抗PD-1抗体或其抗原结合片段的组合。在另一个方面,本发明提供了一种用于治疗受试者的实体瘤的方法,其包括向受试者施用图卡替尼或其盐或溶剂化物和抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的组合。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中自然杀伤(NK)细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达PD-1的CD8+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达IFN γ 3的CD8+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达TIM3的CD8+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达OX40的CD8+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达FOXP3的CD4+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中不表达FOXP3的CD4+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中表达Ki67的CD4+T细胞的浸润增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中CD4+与CD8+T细胞的比率增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中的中性粒细胞的浸润减

少。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中CD11b树突细胞的百分比增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中MHC-II高表达巨噬细胞的百分比增加。在一些实施方案中,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物后,实体瘤中MHC-II低表达巨噬细胞的百分比减小。在一些实施方案中,所述方法还包括向受试者施用一种或多种另外的治疗剂以治疗癌症。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是抗CTLA4抗体或其抗原结合片段,如本文所述。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含伊匹单抗或其生物仿制药的CDR。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含伊匹单抗或其生物仿制药的重链可变区和轻链可变区。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段是伊匹单抗或其生物仿制药。在一些实施方案中,实体瘤是HER2+实体瘤。

[0135] 在一些实施方案中,实体瘤已被确定为表达HER2的突变形式。在一些实施方案中,实体瘤表达HER2的突变形式。在一些实施方案中,实体瘤包含一种或多种HER2改变。在一些实施方案中,一种或多种HER2改变是HER2突变。与人野生型HER2氨基酸序列相比,有至少一个氨基酸取代、插入或缺失。在一些实施方案中,人野生型HER2包含氨基酸序列 MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGT DMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQ DIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKG GVLIQRNPQLCYQDITLWKDIFHKNNQLALTIDTNRSRACHPCSPMCKGSRGWGESSEDCQSLTRTVCAGGCARC KGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLFHNSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRTYFGASCVTACPYNY LSTDVGSCTLVCPHNEQVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPE SFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSLPLDSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGL RSLRELGSGLALIHNNHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECEVGEGLACHQLCARGHCWGPGPTQCVNC SQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPFPCVARCPSGVKPD LSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLTSIIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIR KYTMRRLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENT SPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRRGLGSQDLLNWCMIKAGMSY LE DVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEHADGGKVPIKWMALLESILRRRFTHQSDVWSYGV TVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYIMVKCWMIDSECRPRFRELVSFESRMARDPQRF VVIQNELDGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVPQQGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSTRSGGDLTLG LEPSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGAAGLQSLPTHDPSPQLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPE YVNQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLTQGGGAAPQPHPPPAFS PAFDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV (SEQ ID NO:1)。在一些实施方案中,HER2突变是激活突变。在一些实施方案中,HER2突变导致组成型HER2激酶结构域激活。在一些实施方案中,HER2突变是细胞外结构域、激酶结构域或跨膜/近膜结构域或其任何组合中的突变。在一些实施方案中,HER2突变是细胞外结构域中的突变。在一些实施方案中,HER2突变是细胞外结构域中选自G309A、G309E、S310F、S310Y、C311R、C311S和C334S组成的组的突变。在一些实施方案中,细胞外结构域中的突变是G309A。在一些实施方案中,细胞外结构域中的突变是G309E。在一些实施方案中,细胞外结构域中的突变是S310F。在一些实施方案中,细胞外结构域中的突变是S310Y。在一些实施方案中,细胞外结构域中的突变是C311R。在一些实施方案中,细胞外结构域中的突变是C311S。在一些实施方案中,细胞外结构域中

的突变是C334S。在一些实施方案中,HER2突变是激酶结构域中的突变。在一些实施方案中,HER2突变是激酶结构域中选自由Y772、G776、G778和T798组成的组的氨基酸残基处的突变。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变在Y772处。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变在G776处。在一些实施方案中,G776处的突变是G776YVMA插入(G776 ins YVMA)。HER2的G776 ins YVMA突变形式是其中作为HER2蛋白的772至775位的氨基酸序列的YVM A(酪氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、丙氨酸)再次重复的突变体(也称为“Y772_A775dup”或“A775_G776insYVMA”)。Nature.2004年9月30日;431(7008):525-6和CancerRes.2005Mar 1;65(5):1642-6。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变在G778处。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变在T798处。在一些实施方案中,HER2突变是激酶结构域中选自由T733I、L755P、L755S、I767M、L768S、D769N、D769Y、D769H、V777L、V777M、L841V、V842I、N857S、T862A、L869R、H878Y和R896C组成的组的突变。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是T733I。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是L755P。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是L755S。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是I767M。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是L768S。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是D769N。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是D769Y。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是D769H。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是V777L。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是V777M。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是L841V。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是V842I。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是N857S。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是T862A。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是L869R。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是H878Y。在一些实施方案中,激酶结构域中的突变是R896C。在一些实施方案中,HER2突变是跨膜/近膜结构域中的突变。在一些实施方案中,HER2突变是激酶结构域中氨基酸残基V697处的突变。在一些实施方案中,HER2突变是跨膜/近膜结构域中选自由S653C、I655V、V659E、G660D和R678Q组成的组的突变。在一些实施方案中,跨膜/近膜结构域中的突变是S653C。在一些实施方案中,跨膜/近膜结构域中的突变是I655V。在一些实施方案中,跨膜/近膜结构域中的突变是V659E。在一些实施方案中,跨膜/近膜结构域中的突变是G660D。在一些实施方案中,跨膜/近膜结构域中的突变是R678Q。在一些实施方案中,癌症不具有HER2扩增。在一些实施方案中,癌症已被确定为不包含HER2扩增。在一些实施方案中,HER2扩增通过IHC确定。在一些实施方案中,癌症具有为0的HER2扩增得分,其中HER2扩增得分通过IHC确定。在一些实施方案中,癌症具有为1+的HER2扩增得分,其中HER2扩增得分通过IHC确定。在一些实施方案中,癌症具有为0或1+的HER2扩增得分,其中HER2扩增得分通过IHC确定。在一些实施方案中,如果癌症具有如通过IHC所确定的为0的得分,则HER2未扩增。在一些实施方案中,如果癌症具有如通过IHC所确定的为1+的得分,则HER2未扩增。在一些实施方案中,与非癌性组织相比,癌症具有小于2倍的HER2蛋白水平增加。在一些实施方案中,HER2突变通过DNA测序确定。在一些实施方案中,HER2突变通过RNA测序确定。在一些实施方案中,HER2突变通过使用下一代测序(NGS)确定。在一些实施方案中,HER2突变通过聚合酶链式反应(PCR)确定。

[0136] 在一些实施方案中,实体瘤包含一种或多种HER2改变。在一些实施方案中,一种或多种HER2改变是HER2过表达/扩增。在一些实施方案中,癌症具有为2+的HER2扩增得分,其中HER2扩增得分通过免疫组织化学(IHC)确定。在一些实施方案中,癌症具有为3+的HER2扩

增得分,其中HER2扩增得分通过IHC确定。在一些实施方案中,如果癌症具有如通过IHC所确定的为2+的得分,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症具有如通过IHC所确定的为3+的得分,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果HER2在癌症中过表达至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约125%、约150%、约175%、约200%、约250%、约300%、约350%、约400%、约450%、或约500%,则其被扩增。在一些实施方案中,如果HER2在癌症中过表达至少50%,则其被扩增。在一些实施方案中,如果HER2在癌症中过表达至少75%,则其被扩增。在一些实施方案中,如果HER2在癌症中过表达至少100%,则其被扩增。在一些实施方案中,如果HER2在癌症中过表达至少150%,则其被扩增。在一些实施方案中,如果HER2在癌症中过表达至少200%,则其被扩增。在一些实施方案中,如果HER2在癌症中过表达至少250%,则其被扩增。在一些实施方案中,如果HER2在癌症中过表达至少300%,则其被扩增。在一些实施方案中,如果HER2在癌症中过表达至少400%,则其被扩增。在一些实施方案中,如果HER2在癌症中过表达至少500%,则其被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约10倍、约15倍、约20倍、约25倍、约30倍、约40倍、约50倍、约60倍、约70倍、约80倍、约90倍、或约100倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约1.5倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约2倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约3倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约4倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约5倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约10倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约15倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约20倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约25倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约30倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约40倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约50倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约60倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约70倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约80倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约90倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,如果癌症中的HER2蛋白水平增加至少约100倍,则HER2被扩增。在一些实施方案中,HER2过表达是如通过免疫组织化学(IHC)所确定的3+过表达。在一些实施方案中,HER2扩增通过原位杂交测定来确定。在一些实施方案中,原位杂交测定是荧光原位杂交(FISH)测定。在一些实施方案中,原位杂交测定是显色原位杂交。在一些实施方案中,通过NGS在组织中确定HER2扩增。在一些实施方案中,通过基于血液的NGS测定在循环肿瘤DNA(ctDNA)中确定HER2扩增。

[0137] 在一些实施方案中,实体瘤是HER2+实体瘤。在一些实施方案中,实体瘤是转移性实体瘤。在一些实施方案中,实体瘤是局部晚期的。在一些实施方案中,实体瘤是不可切除的。在一些实施方案中,受试者先前已用一种或多种另外的实体瘤治疗剂治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已用一种或多种另外的实体瘤治疗剂治疗过并且对治疗没有反应。

在一些实施方案中,受试者先前已用一种或多种另外的实体瘤治疗剂治疗过并且在治疗后复发。在一些实施方案中,受试者先前已用一种或多种另外的实体瘤治疗剂治疗过并且在治疗期间经历了疾病进展。在一些实施方案中,实体瘤对曲妥珠单抗敏感。在一些实施方案中,实体瘤对曲妥珠单抗具有抗性。在一些实施方案中,实体瘤选自由以下各项组成的组:宫颈癌、子宫癌、胆囊癌、胆管癌、尿路上皮癌、肺癌、乳腺癌、胃食管癌和结直肠癌。在一些实施方案中,实体瘤是宫颈癌。在一些实施方案中,实体瘤是子宫癌。在一些实施方案中,实体瘤是胆道癌,例如胆囊癌或胆管癌。在一些实施方案中,实体瘤是胆囊癌。在一些实施方案中,实体瘤是胆管癌。在一些实施方案中,实体瘤是尿路上皮癌。在一些实施方案中,实体瘤是肺癌。在一些实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案中,NSCLC是非鳞状NSCLC。在一些实施方案中,实体瘤是乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是HER2+乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是激素受体阳性(HR+)乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是激素受体阴性(HR-)乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。在一些实施方案中,实体瘤是胃食管癌。在一些实施方案中,实体瘤是结直肠癌。在一些实施方案中,至少约0.1%、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15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的来自受试者的T细胞表达PD-1。在一些实施方案中,至少约0.1%、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15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的来自受试者的癌细胞表达PD-L1。在一些实施方案中,至少约0.1%、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15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的来自受试者的T细胞表达CTLA4。

[0138] 在一些实施方案中,确定样品细胞的HER2状态。可以在治疗(即,施用图卡替尼)开始前、治疗期间或治疗完成后进行确定。在一些情况下,HER2状态的确定导致改变疗法的决定(例如,在治疗方案中添加抗HER2抗体、停止使用图卡替尼、完全停止疗法,或从另一种治疗方法转换为本发明的方法)。

[0139] 在一些实施方案中,样品细胞是癌细胞。在一些情况下,样品细胞获自患有癌症的受试者。样品细胞可以作为活检样本、通过手术切除或作为细针抽吸物(FNA)获得。在一些实施方案中,样品细胞是循环肿瘤细胞(CTC)。

[0140] 可以将HER2表达与参考细胞相比较。在一些实施方案中,参考细胞是从与样品细胞相同的受试者获得的非癌细胞。在其他实施方案中,参考细胞是从不同的受试者或受试者群体获得的非癌细胞。在一些实施方案中,测量HER2的表达包括,例如,确定HER2基因拷贝数或扩增、核酸测序(例如,基因组DNA或cDNA的测序或RNA测序)、测量mRNA表达、测量蛋白质丰度,或其组合。HER2测试方法包括免疫组织化学(IHC)、原位杂交、荧光原位杂交(FISH)、显色原位杂交(CISH)、ELISA以及使用诸如RT-PCR和微阵列分析等技术的RNA定量(例如HER2表达)。

[0141] 在一些实施方案中,HER2突变的存在或不存在通过例如从癌症患者中收集肿瘤组

织并进行诸如实时定量PCR (qRT-PCR) 或微阵列分析的方法来确认。在一些实施方案中, 肿瘤组织是福尔马林固定的石蜡包埋样本 (FFPE)。在一些实施方案中, HER2突变的存在或不存在通过从癌症患者中收集无细胞循环肿瘤DNA (ctDNA) 并执行诸如下一代测序 (NGS) 的方法来确认 (J Clin Oncol 2013;31:1997-2003、Clin Cancer Res 2012;18:4910-8、J Thorac Oncol 2012;7:85-9、Lung Cancer 2011;74:139-44、Cancer Res 2005;65:1642-6、Cancer Sci 2006;97:753-9和ESMO Open 2017;2:e000279)。

[0142] 用于在本文所述的任何方法中检测HER2突变的核酸包括基因组DNA、由基因组DNA转录的RNA和由RNA产生的cDNA。核酸可以来源于脊椎动物, 例如哺乳动物。如果核酸是在特定来源中发现的核酸的拷贝, 则称所述核酸直接来源于特定来源或“源自”特定来源。

[0143] 在某些实施方案中, 核酸包含核酸的拷贝, 例如由扩增产生的拷贝。例如, 扩增以获得期望量的材料来检测突变在某些情况下可以是合乎需要的。接着可使扩增子经过突变检测方法, 诸如下文描述的那些, 以确定扩增子中是否存在突变。

[0144] 可以通过本领域技术人员已知的某些方法检测体细胞突变或变异。此类方法包括但不限于DNA测序、包括引物的体细胞突变特异性核苷酸掺入测定和体细胞突变特异性引物延伸测定 (例如, 体细胞突变特异性PCR、体细胞突变特异性连接链式反应 (LCR) 以及缺口-LCR延伸测定)、突变特异性寡核苷酸杂交测定 (例如, 寡核苷酸连接测定)、切割保护测定 (其中使用免于切割剂的保护来检测核酸双链体中的氟化碱基)、比较变体和野生型核酸分子的迁移率的电泳分析、变性梯度凝胶电泳 (例如, Myers等人 (1985) Nature 313:495中的DGGE)、对未切割的 (unincised) 碱基对进行的RNA酶切割分析、异源双链体DNA的化学或酶促切割分析、质谱法 (例如, MALDI-TOF); 遗传比特分析 (genetic bit analysis, GBA)、5'核酸酶测定 (例如, TaqMan™) 以及使用分子通路标记的测定。

[0145] 可以使用本领域公知的技术通过靶核酸的分子克隆和测序来完成靶核酸中的变异的检测。可替代地, 可以使用诸如聚合酶链式反应 (PCR) 的扩增技术直接由来自肿瘤组织的基因组DNA制备物扩增靶核酸序列。然后可以确定扩增序列的核酸序列并从中鉴定变异。扩增技术是本领域众所周知的, 例如, 聚合酶链式反应描述于Saiki等人, Science 239:487, 1988; 美国专利号4,683,203和4,683,195。

[0146] 本领域已知的连接酶链式反应也可以用于扩增靶核酸序列。参见, 例如, Wu等人, Genomics 4:560-569 (1989)。此外, 被称为等位基因特异性PCR的技术也可以用于检测体细胞突变 (例如, 取代)。参见, 例如, Ruano和Kidd (1989) Nucleic Acids Research 17:8392; McClay等人 (2002) Analytical Biochem. 301:200-206。在该技术的某些实施方案中, 引物的3'末端核苷酸与靶核酸的某些变异互补 (即, 与靶核酸的某些变异特异性地形成碱基对)。使用突变特异性引物。如果不存在特异性突变, 则观察不到扩增产物。扩增抗性突变系统 (ARMS) 也可以用于检测变异 (例如, 取代)。ARMS在例如欧洲专利申请公布号0332435和Newton等人, Nucleic Acids Research, 17:7, 1989中有所描述。

[0147] 可用于检测变异 (例如, 取代) 的其他方法包括但不限于: (1) 突变特异性核苷酸掺入测定, 诸如单碱基延伸测定 (参见, 例如, Chen等人 (2000) Genome Res. 10:549-557); (2) 突变特异性引物延伸测定 (参见, 例如, Ye等人 (2001) Hum. Mut. 17:305-316); (3) 5'核酸酶测定 (参见, 例如, De La Vega等人 (2002) BioTechniques 32:S48-S54 (其描述了TaqMan®测定)); (4) 使用分子通路标记的测定 (参见, 例如, Tyagi等人 (1998) Nature

Biotech.16:49-53); (5) 寡核苷酸连接测定(参见,例如,Grossman等人(1994) Nuc. Acids Res.22:4527-4534) 以及 (6) 等位基因特异性PCR;

[0148] 也可以通过错配检测法来检测变异。错配是并非100%互补的杂交核酸双链体。完全互补性的缺乏可以归因于缺失、插入、倒置或取代。错配检测法的一个实例是,例如,Faham等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:14717-14722 (2005) 中描述的错配恢复检测(mismatch recovery detection,MRD) 测定。错配切割技术的另一个实例是Myers等人,Science 230:1242,1985中详细描述 RNA 酶保护法。例如,用于检测变异的方法可包括使用与人野生型靶核酸互补的标记核糖核酸探针(riboprobe)。将核糖核酸探针和来源于组织样品的靶核酸一起退火(杂交),并且随后用RNA酶A消化,这可以检测双链体RNA结构下的一些错配。如果RNA酶A检测到错配,则在错配位点对其进行切割。因此,当退火的RNA制备物在电泳凝胶基质上分离时,如果检测到错配并被RNA酶A切割,则将观察到比DNA和核糖核酸探针的mRNA或全长双链体RNA更小的RNA产物。核糖核酸探针不需要是靶核酸的全长,而可以是靶核酸的一部分,只要它包括怀疑具有突变的位置即可。

[0149] 以类似的方式,可以使用DNA探针检测错配,例如,通过酶促或化学切割。例如,Cotton等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,85:4397,1988。可替代地,可以通过错配双链体的电泳迁移率向匹配双链体的转变来检测差异。参见,例如,Cariello,Human Genetics,42:726,1988。使用核糖核酸探针或DNA探针,可以在杂交之前扩增怀疑含有突变的靶核酸。具体地,如果变化是诸如缺失和插入的严重重排,那么也可以使用Southern杂交检测靶核酸的变化。

[0150] 可以使用针对靶核酸或周围标志物基因的限制性片段长度多态性(RFLP) 探针检测变异,例如插入或缺失。还可以通过靶核酸的克隆、测序和扩增来检测插入和缺失。单链多态性(SSCP) 测定也可以用于检测等位基因的碱基改变变体。可以修改SSCP以检测ErbB2体细胞突变。SSCP鉴定由于单链PCR产物的电泳位移的改变造成的碱基差异。可以通过加热或以其他方式使双链PCR产物变性来产生单链PCR产物。单链核酸可重新折叠或形成部分依赖于碱基序列的二级结构。单链扩增产物的不同电泳迁移率与SNP位置处的碱基序列差异有关。变性梯度凝胶电泳(DGGE) 基于多态性DNA固有的不同序列依赖性稳定性和解链特征以及在变性梯度凝胶中的电泳迁移模式的相应差异来区分SNP等位基因。

[0151] 还可以使用微阵列检测体细胞突变或修饰。微阵列通常是使用一系列被布置成在高严格条件下例如与cDNA或cRNA样品杂交的数千个核酸探针的多重技术。探针-靶标杂交通常通过荧光团、银或化学发光标记的靶标的检测来检测和量化,以确定核酸序列在靶标处的相对丰度。在典型的微阵列中,探针通过与化学基质的共价键附接至硬表面(通过环氧-硅烷、氨基-硅烷、赖氨酸、聚丙烯酰胺等)。硬表面是,例如,玻璃、硅片或微珠。

[0152] 另一种检测体细胞突变的方法是基于质谱法。质谱法使用DNA的四种核苷酸中的每一种的独特质量。通过测量具有体细胞突变的核酸的质量差异,可以通过质谱法清楚地分析含有潜在突变的ErbB2核酸。MALDI-TOF(基质辅助激光解吸电离超时(matrix assisted laser desorption ionization-timeout)) 质谱技术可用于极其准确地确定分子量,诸如含有体细胞突变的核酸。已经基于质谱法开发了许多核酸分析方法。示例性的基于质谱的方法还包括引物延伸测定,其可以与其他方法结合使用,诸如传统的基于凝胶的形式和微阵列。

[0153] 序列特异性核酶(美国专利号5,498,531)也可以用于基于核酶切割位点的产生或丧失来检测体细胞突变。可以通过核酸酶切割消化测定或解链温度的差异将完全匹配的序列与不匹配的序列区分开来。如果突变影响限制酶切割位点,则可以通过限制酶消化模式的变化和通过凝胶电泳确定的核酸片段长度的相应变化来鉴定突变。

[0154] 在本公开的某些实施方案中,使用基于蛋白质的检测技术来检测由具有如本文所公开的遗传变异的基因编码的变体蛋白。可以通过本领域已知的任何合适的技术,例如电泳(例如,变性或未改性的聚丙烯酰胺凝胶电泳、二维凝胶电泳、毛细管电泳)来进行蛋白质变体形式的存在的确定。电泳和等电子聚焦、色谱法(例如,分级色谱法(sizing chromatography)、高效液相色谱法(HPLC)和阳离子交换HPLC)、质谱法(例如,MALDI-TOF质谱法、电喷雾)、电离(ESI)质谱法和串联质谱法)。参见,例如,Ahrer和Jungabauer(2006) J.Chromatog.B.Analyt.Technol.Biomed.Life Sci.841:110-122。可以部分地基于检测到的变异的性质来选择合适的技术。例如,其中取代氨基酸导致具有与原始氨基酸不同的电荷的氨基酸取代的变异可以通过等电电泳检测。使多肽在高电压下通过具有pH梯度的凝胶的等电电泳通过蛋白质的等电点(pi)分离所述蛋白质。可以将pH梯度凝胶与含有野生型蛋白质的共同操作(co-operated)凝胶进行比较。在突变导致产生新的蛋白水解切割位点或消除现有切割位点的情况下,可以使用蛋白水解消化然后进行适当的电泳、色谱或质谱技术对样品进行肽图分析。变异的存在还可以使用蛋白质测序技术检测,诸如Edman降解或某些形式的质谱。

[0155] 还可以使用本领域已知的使用这些技术的组合的方法。例如,在HPLC-显微镜串联质谱技术中,对蛋白质进行蛋白水解消化,并通过反相色谱分离来分离所得的肽混合物。然后进行串联质谱分析并分析从中收集的数据。在另一个实例中,将未改性的凝胶电泳与MALDI质谱法相结合。

[0156] 在某些实施方案中,可以使用诸如特异性结合蛋白质的抗体或肽的试剂从样品中分离蛋白质,然后使用上文所公开技术中的任一种进一步分析以呈现遗传变异。

[0157] 可替代地,样品中的变异蛋白的存在可针对对于具有遗传变异的蛋白质具有特异性的抗体,即,特异性地结合具有突变的蛋白质但不与不具有突变的蛋白质结合的抗体。它可以通过免疫亲和测定来检测。此类抗体可以通过本领域已知的任何合适的技术来产生。抗体可以用于从溶液样品中免疫沉淀特定蛋白质,或对通过例如聚丙烯酰胺凝胶分离的蛋白质进行免疫印迹。免疫细胞化学方法也可以用于检测组织或细胞中的特定蛋白质变体。例如,免疫酶促测定(IEMA),包括酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射免疫测定(RIA)、免疫放射测定(IRMA)和使用单克隆或多克隆抗体的夹心测定。

[0158] B.图卡替尼剂量和施用

[0159] 在一些实施方案中,图卡替尼的剂量在每千克受试者体重约0.1mg与10mg之间(例如,每千克受试者体重约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10mg)。在其他实施方案中,图卡替尼的剂量在每千克受试者体重约10mg与100mg之间(例如,每千克受试者体重约10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或100mg)。在一些实施方案中,图卡替尼的剂量为每千克受试者体重至少约100mg至500mg(例如,每千克受试者体重至

少约100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、或500mg)。在特定实施方案中,图卡替尼的剂量在每千克受试者体重约1mg与50mg之间(例如,每千克受试者体重约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、或50mg)。在一些情况下,图卡替尼的剂量为每千克受试者体重约50mg。

[0160] 在一些实施方案中,图卡替尼的剂量包含约1mg与100mg之间(例如约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或100mg)的图卡替尼。在其他实施方案中,图卡替尼的剂量包含约100mg与1,000mg之间(例如,约100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、或1,000mg)的图卡替尼。在一些实施方案中,图卡替尼的剂量为约150mg至约650mg。在一些实施方案中,图卡替尼的剂量为约300mg。在特定实施方案中,图卡替尼的剂量为约300mg(例如,当每天施用两次时)。

[0161] 在一些实施方案中,图卡替尼的剂量包含至少约1,000mg至10,000mg(例如,至少约1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000或更多mg)的图卡替尼。

[0162] 在一些实施方案中,一剂图卡替尼或其盐或溶剂化物含有治疗有效量的图卡替尼或其盐或溶剂化物。在其他实施方案中,一剂图卡替尼或其盐或溶剂化物含有少于治疗有效量的图卡替尼或其盐或溶剂化物(例如,当给予多次剂量以实现期望的临床或治疗效果时)。

[0163] 图卡替尼或其盐或溶剂化物可以通过任何合适的途径和方式施用。施用本发明的小分子的合适途径是本领域众所周知的并且可由本领域普通技术人员选择。在一个实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物肠胃外施用。肠胃外施用是指除肠内和局部施用以外的施用模式,通常通过注射进行,并且包括经表皮、静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、腱内、经气管、皮下、表皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、脊柱内、颅内、胸内、硬膜外和胸骨内注射和输注。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物的施途径是静脉内注射或输注。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物的施途径是静脉内输注。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物的施途径是静脉内注射或输注。在一些实施方案中,静脉内输注图卡替尼或其盐或溶剂化物。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物的施途径是口服。

[0164] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物每天一次、每天两次、每天三次或每天四次施用于受试者。在一些实施方案中,

图卡替尼或其盐或溶剂化物每隔一天、约每周一次或约每三周一次施用于受试者。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物每天一次施用于受试者。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物每天两次施用于受试者。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物以约300mg的剂量每天两次施用于受试者。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物以300mg的剂量每天两次施用于受试者。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物以约600mg的剂量每天一次施用于受试者。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物以600mg的剂量每天一次施用于受试者。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物在21天治疗周期的每一天每天两次施用于受试者。在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物口服施用于受试者。

[0165] C. 抗PD-1抗体

[0166] 通常,本公开的抗PD-1抗体或其抗原结合片段结合PD-1,例如人PD-1。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含选自以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR):派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003、或其生物仿制药。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含选自以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的CDR:派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含选自以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的CDR:派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含选自以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的CDR:派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段选自以下各项组成的组:派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。参见美国专利号8,354,509和8,900,587。抗体派姆单抗也称为**KEYTRUDA®**。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是纳武单抗。参见,例如,美国专利号8,008,449;WO 2013/173223;WO 2006/121168。抗体纳武单抗也称为**OPDIVO®**。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是Amp-514。

参见,例如,Naing等人,Annals of Oncology,第27卷,增刊_6,2016年10月1日,1072P。抗体Amp-514也称为MEDI0680。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是替雷利珠单抗。参见,例如,美国专利号9,834,606。抗体替雷利珠单抗也称为BGB-A317。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是西米普利单抗。参见,例如,Burova等人,Mol Cancer Ther. 2017年5月;16(5):861-870。抗体西米普利单抗也称为REGN2810。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是TSR-042(可在万维网上容易获得,网址为[www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(16\)32902-1/pdf](http://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(16)32902-1/pdf))。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是JNJ-63723283。参见,例如,Calvo等人,Journal of Clinical Oncology 36,第5期_增刊(2018年2月)58-58。抗体JNJ-63723283也称为JNJ-3283。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是CBT-501。参见,例如,Patel等人,Journal for ImmunoTherapy of Cancer,2017,5(增刊2):P242。抗体CBT-501也称为杰诺单抗(genolimzumab)。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是PF-06801591。参见,例如,Youssef等人,Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017;Cancer Res 2017;77(13增刊):Abstract。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是JS-001。参见,例如,US 2016/0272708。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是卡瑞利珠单抗。参见,例如,美国专利公布US2016/376367;Huang等人,Clinical Cancer Research 2018年3月15日;24(6):1296-1304。抗体卡瑞利珠单抗也称为SHR-1210和INCSHR-1210。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是PDR001。参见,例如,W02017/106656;Naing等人,Journal of Clinical Oncology 34,第15期_增刊(2016年5月)3060-3060。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是BCD-100。参见,例如,W02018/103017。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是AGEN2034。参见,例如,W02017/040790。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是IBI-308。参见,例如,W02017/024465;W02017/133540。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段BI-754091。参见,例如,美国专利公布US2017/334995;Johnson等人,Journal of Clinical Oncology,第5期_增刊(2018年2月)212-212。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是GLS-010。参见,例如,W02017/025051。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是LZM-009。参见,例如,美国专利公布US2017/210806。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是AK-103。参见,例如,W02017/071625;W02017/166804;W02018/036472。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是MGA-012。参见,例如,W02017/019846。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是Sym-021。参见,例如,W02017/055547。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是CS1003。参见,例如,CN107840887。

[0167] 本公开的抗PD-1抗体优选是单克隆的,并且可以是多特异性的、人的、人源化的或嵌合的抗体、单链抗体、Fab片段、F(ab')片段、由Fab表达文库产生的片段,以及上述任一者的PD-1结合片段。在一些实施方案中,本文所述的抗PD-1抗体特异性地结合PD-1(例如,人PD-1)。本公开的免疫球蛋白分子可以是任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类的免疫球蛋白分子。

[0168] 在本公开的某些实施方案中,抗体是如本文所述的抗原结合片段(例如,人抗原结合片段)并且包括但不限于Fab、Fab'和F(ab')₂、Fd、单链Fv(scFv)、单链抗体、二硫键连接

的Fv(sdFv)以及包含V_L或V_H结构域的片段。抗原结合片段,包括单链抗体,可包含单独或与以下的全部或一部分组合的一个或多个可变区:铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域。本公开还包括抗原结合片段,其包含一个或多个可变区与铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域的任何组合。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是人、鼠(例如小鼠和大鼠)、驴、绵羊、兔、山羊、豚鼠、骆驼、马或鸡。

[0169] 本公开的抗PD-1抗体可以是单特异性的、双特异性的、三特异性的或具有更大的多特异性。多特异性抗体可对PD-1的不同表位具有特异性,或者可对PD-1以及异源蛋白均具有特异性。参见,例如,PCT公布WO 93/17715;WO 92/08802;WO 91/00360;WO 92/05793;Tutt等人,1991,J.Immunol.147:60 69;美国专利号4,474,893;4,714,681;4,925,648;5,573,920;5,601,819;Kostelny等人,1992,J.Immunol.148:1547 1553。

[0170] 本公开的抗PD-1抗体可关于它们所包含的特定CDR来描述或说明。给定CDR或FR的精确氨基酸序列边界可以使用许多众所周知的方案中的任一种来容易地确定,包括Kabat等人(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(“Kabat”编号方案);Al-Lazikani等人,(1997)JMB 273,927-948(“Chothia”编号方案);MacCallum等人,J.Mol.Biol.262:732-745(1996),“Antibody-antigen interactions:Contact analysis and binding site topography,”J.Mol.Biol.262,732-745.”(“Contact”编号方案);Lefranc MP等人,“IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,”Dev Comp Immunol,2003年1月;27(1):55-77(“IMGT”编号方案);Honegger A和Plückthun A,“Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains:an automatic modeling and analysis tool,”J Mol Biol,2001年6月8日;309(3):657-70,(“Aho”编号方案);以及Martin等人,“Modeling antibody hypervariable loops:a combined algorithm,”PNAS,1989,86(23):9268-9272,(“AbM”编号方案)描述的那些。给定CDR的边界可根据用于鉴定的方案而有所不同。在一些实施方案中,给定抗体或其区域(例如,其可变区)的“CDR”或“互补决定区”或个别指定的CDR(例如,CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)应理解为涵盖如通过上述方案中的任一个所定义的(或特定的)CDR。例如,当声明特定CDR(例如,CDR-H3)包含给定V_H或V_L区域氨基酸序列中的相应CDR的氨基酸序列时,应理解,这样的CDR具有可变区内的相应CDR(例如,CDR-H3)的序列,如通过上述方案中的任一个所定义。可指定用于鉴定一个或多个特定CDR的方案,诸如如通过Kabat、Chothia、AbM或IMGT方法所定义的CDR。

[0171] 在一些实施方案中,本文提供的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的CDR序列中的氨基酸残基的编号是根据如Lefranc,M.P.等人,Dev.Comp.Immunol.,2003,27,55-77中描述的IMGT编号方案。

[0172] 在一些实施方案中,本文提供的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的CDR序列中的氨基酸残基的编号是根据如Kabat,E.A.等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NTH出版物编号91-3242中所述的Kabat编号方案。

[0173] 在一些实施方案中,本公开的抗PD-1抗体包含抗体纳武单抗的CDR。参见WO 2006/121168。在一些实施方案中,抗体纳武单抗的CDR使用Kabat编号方案描绘(Kabat,E.A.等人

(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NTH出版物编号91-3242)。本公开涵盖包含重链或轻链可变结构域的抗PD-1抗体或其衍生物, 所述可变结构域包含 (a) 一组三个CDR, 其中所述CDR组来自单克隆抗体纳武单抗, 以及 (b) 一组四个框架区, 其中所述框架区组不同于单克隆抗体纳武单抗中的框架区组, 并且其中所述抗PD-1抗体或其衍生物与PD-1结合。在某些实施方案中, 抗PD-1抗体是纳武单抗。抗体纳武单抗也称为**OPDIVO®**。

[0174] 在一些实施方案中, 本公开的抗PD-1抗体包含抗体派姆单抗的CDR。参见美国专利号8,354,509和8,900,587。在一些实施方案中, 抗体派姆单抗的CDR使用Kabat编号方案描绘 (Kabat, EA等人 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NTH出版物编号91-3242)。本公开涵盖包含重链或轻链可变结构域的抗PD-1抗体或其衍生物, 所述可变结构域包含 (a) 一组三个CDR, 其中所述CDR组来自单克隆抗体派姆单抗, 以及 (b) 一组四个框架区, 其中所述框架区组不同于单克隆抗体派姆单抗中的框架区组, 并且其中所述抗PD-1抗体或其衍生物与PD-1结合。在某些实施方案中, 抗PD-1抗体是派姆单抗。抗体派姆单抗也称为**KEYTRUDA®**。(Merck&Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA)。

[0175] 在一些实施方案中, 抗PD-1抗体是单克隆抗体。

[0176] 在一些实施方案中, 抗PD-1抗体是纳武单抗, 也称为抗体**OPDIVO®**, 如W0 2006/121168中所述。

[0177] 在一些实施方案中, 抗PD-1抗体是派姆单抗, 也称为抗体**KEYTRUDA®**, 如美国专利号8,354,509和8,900,587中所述。

[0178] 本发明的抗PD-1抗体也可关于它们对PD-1 (例如人PD-1) 的结合亲和力来描述或说明。优选的结合亲和力包括解离常数或Kd小于 $5 \times 10^{-2} \text{M}$ 、 10^{-2}M 、 $5 \times 10^{-3} \text{M}$ 、 10^{-3}M 、 $5 \times 10^{-4} \text{M}$ 、 10^{-4}M 、 $5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、 10^{-5}M 、 $5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、 10^{-6}M 、 $5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、 10^{-7}M 、 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 10^{-8}M 、 $5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 10^{-9}M 、 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 10^{-10}M 、 $5 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 10^{-11}M 、 $5 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 10^{-12}M 、 $5 \times 10^{-13} \text{M}$ 、 10^{-13}M 、 $5 \times 10^{-14} \text{M}$ 、 10^{-14}M 、 $5 \times 10^{-15} \text{M}$ 、或 10^{-15}M 的那些。

[0179] 存在五类免疫球蛋白: IgA、IgD、IgE、IgG和IgM, 其重链分别指定为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。 γ 和 α 类进一步分为亚类, 例如, 人表达以下亚类: IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。IgG1抗体可以存在于称为同种异型的多种多态性变体中 (在Jefferis和Lefranc 2009.mAbs第1卷第4期1-7中综述), 其中的任一种都适用于本文的一些实施方案。人群中的常见同种异型变体是由字母a、f、n、z或其组合指定的那些。在本文的任何实施方案中, 抗体可包含含有人IgG Fc区域的重链Fc区域。在另外的实施方案中, 人IgG Fc区域包含人IgG1。

[0180] 抗体还包括经过修饰的衍生物, 即, 通过将任何类型的分子共价附接至抗体, 使得共价附接不阻止抗体与PD-1结合。例如, 但不是通过限制的方式, 抗体衍生物包括已被修饰的抗体, 例如, 通过糖基化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化、通过已知保护/阻断基团实现的衍生化、蛋白水解切割、与细胞配体或其他蛋白质连接等。许多化学修饰中的任一种可通过已知技术进行, 包括但不限于特异性化学切割、乙酰化、甲酰化、衣霉素的代谢合成等。另外, 衍生物可包含一个或多个非经典氨基酸。

[0181] 如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段可以通过任何合适的途径和模式施用。施用本发明的抗体或其抗原结合片段的合适途径是本领域众所周知的并且可由本领域

普通技术人员选择。在一个实施方案中,如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段肠胃外施用。肠胃外施用是指除肠内和局部施用以外的施用模式,通常通过注射进行,并且包括经表皮、静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、腱内、经气管、皮下、表皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、脊柱内、颅内、胸内、硬膜外和胸骨内注射和输注。在一些实施方案中,如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内输注。在一些实施方案中,如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内注射或输注。在一些实施方案中,如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是口服。

[0182] D. 抗PD-L1抗体

[0183] 通常,本公开的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段结合PD-L1,例如人PD-L1。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含选自由以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的互补决定区(CDR):阿特殊单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333、或其生物仿制药。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含选自由以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的CDR:阿特殊单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含选自由以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的轻链可变区和重链可变区:阿特殊单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333、或其生物仿制药。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含选自由以下各项组成的组的抗体或抗原结合片段的轻链可变区和重链可变区:阿特殊单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段选自由以下各项组成的组:阿特殊单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333、或其生物仿制药。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段选自由以下各项组成的组:阿特殊单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是阿特殊单抗。参见美国专利号8,217,149。抗体阿特殊单抗也称为**TECENTRIQ®**。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是BMS-936559。参见美国专利号7,943,743(称为12A4)。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是德瓦鲁单抗。抗体德瓦鲁单抗也称为**IMFINZI®**。参见Akinleye和Rasool, J.Hematol.Oncol., 2019, 12:92。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是阿维鲁单抗。抗体阿维鲁单抗也称为**BAVENCIO®**。参见Akinleye和Rasool, J.Hematol.Oncol., 2019, 12:92。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是恩弗利单抗。参见Akinleye和Rasool, J.Hematol.Oncol., 2019, 12:92。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是CK-301。参见Akinleye和Rasool, J.Hematol.Oncol., 2019, 12:92。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是CS-1001。参见Akinleye和Rasool, J.Hematol.Oncol., 2019, 12:92。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是SHR-1316。参见Akinleye和Rasool, J.Hematol.Oncol., 2019, 12:92。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是CBT-502。参见Akinleye和Rasool,

J.Hematol.Oncol.,2019,12:92。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是BGB-A333。参见Akinleye和Rasool,J.Hematol.Oncol.,2019,12:92。

[0184] 本公开的抗PD-L1抗体优选是单克隆的,并且可以是多特异性的、人的、人源化的或嵌合的抗体、单链抗体、Fab片段、F(ab')片段、由Fab表达文库产生的片段,以及上述任一者的PD-L1结合片段。在一些实施方案中,本文所述的抗PD-L1抗体特异性地结合PD-L1(例如,人PD-L1)。本公开的免疫球蛋白分子可以是任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类的免疫球蛋白分子。

[0185] 在本公开的某些实施方案中,抗体是如本文所述的抗原结合片段(例如,人抗原结合片段)并且包括但不限于Fab、Fab'和F(ab')₂、Fd、单链Fv(scFv)、单链抗体、二硫键连接的Fv(sdFv)以及包含V_L或V_H结构域的片段。抗原结合片段,包括单链抗体,可包含单独或与以下的全部或一部分组合的一个或多个可变区:铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域。本公开还包括抗原结合片段,其包含一个或多个可变区与铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域的任何组合。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段是人、鼠(例如小鼠和大鼠)、驴、绵羊、兔、山羊、豚鼠、骆驼、马或鸡。

[0186] 本公开的抗PD-L1抗体可以是单特异性的、双特异性的、三特异性的或具有更大的多特异性。多特异性抗体可对PD-L1的不同表位具有特异性,或者可对PD-L1以及异源蛋白均具有特异性。参见,例如,PCT公布WO 93/17715;WO 92/08802;WO 91/00360;WO 92/05793;Tutt等人,1991,J.Immunol.147:60-69;美国专利号4,474,893;4,714,681;4,925,648;5,573,920;5,601,819;Kostelny等人,1992,J.Immunol.148:1547-1553。

[0187] 本公开的抗PD-L1抗体可关于它们所包含的特定CDR来描述或说明。给定CDR或FR的精确氨基酸序列边界可以使用许多众所周知的方案中的任一种来容易地确定,包括Kabat等人(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(“Kabat”编号方案);Al-Lazikani等人,(1997)JMB 273,927-948(“Chothia”编号方案);MacCallum等人,J.Mol.Biol.262:732-745(1996),“Antibody-antigen interactions:Contact analysis and binding site topography,”J.Mol.Biol.262,732-745.”(“Contact”编号方案);Lefranc MP等人,“IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,”Dev Comp Immunol,2003年1月;27(1):55-77(“IMGT”编号方案);Honegger A和Plückthun A,“Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains:an automatic modeling and analysis tool,”J Mol Biol,2001年6月8日;309(3):657-70,(“Aho”编号方案);以及Martin等人,“Modeling antibody hypervariable loops:a combined algorithm,”PNAS,1989,86(23):9268-9272,(“AbM”编号方案)描述的那些。给定CDR的边界可根据用于鉴定的方案而有所不同。在一些实施方案中,给定抗体或其区域(例如,其可变区)的“CDR”或“互补决定区”或个别指定的CDR(例如,CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)应理解为涵盖如通过上述方案中的任一个所定义的(或特定的)CDR。例如,当声明特定CDR(例如,CDR-H3)包含给定V_H或V_L区域氨基酸序列中的相应CDR的氨基酸序列时,应理解,这样的CDR具有可变区内的相应CDR(例如,CDR-H3)的序列,如通过上述方案中的任一个所定义。可指定用于鉴定一个或多个特定CDR的方案,诸如如通过Kabat、Chothia、AbM或IMGT方法所定义的CDR。

[0188] 在一些实施方案中,本文提供的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的CDR序列中的氨基酸残基的编号是根据如Lefranc,M.P.等人,Dev.Comp.Immunol.,2003,27,55-77中描述的IMGT编号方案。

[0189] 在一些实施方案中,本文提供的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的CDR序列中的氨基酸残基的编号是根据如Kabat,E.A.等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NTH出版物编号91-3242中所述的Kabat编号方案。

[0190] 在一些实施方案中,本公开的抗PD-L1抗体包含抗体阿特殊单抗的CDR。参见美国专利号8,217,149。在一些实施方案中,抗体阿特殊单抗的CDR使用Kabat编号方案描绘(Kabat,E.A.等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NTH出版物编号91-3242)。本公开涵盖包含重链或轻链可变结构域的抗PD-L1抗体或其衍生物,所述可变结构域包含(a)一组三个CDR,其中所述CDR组来自单克隆抗体阿特殊单抗,以及(b)一组四个框架区,其中所述框架区组不同于单克隆抗体阿特殊单抗中的框架区组,并且其中所述抗PD-L1抗体或其衍生物与PD-L1结合。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体是阿特殊单抗。

[0191] 抗体阿特殊单抗也称为**TECENTRIQ®**。

[0192] 在一些实施方案中,本公开的抗PD-L1抗体包含抗体BMS-936559的CDR。参见美国专利号7,943,743(称为12A4)。在一些实施方案中,抗体BMS-936559的CDR使用Kabat编号方案描绘(Kabat,EA等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NTH出版物编号91-3242)。本公开涵盖包含重链或轻链可变结构域的抗PD-L1抗体或其衍生物,所述可变结构域包含(a)一组三个CDR,其中所述CDR组来自单克隆抗体BMS-936559,以及(b)一组四个框架区,其中所述框架区组不同于单克隆抗体BMS-936559中的框架区组,并且其中所述抗PD-L1抗体或其衍生物与PD-L1结合。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体是BMS-936559。

[0193] 在一些实施方案中,本公开的抗PD-L1抗体包含抗体德瓦鲁单抗的CDR。在一些实施方案中,抗体德瓦鲁单抗的CDR使用Kabat编号方案描绘(Kabat,EA等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NTH出版物编号91-3242)。本公开涵盖包含重链或轻链可变结构域的抗PD-L1抗体或其衍生物,所述可变结构域包含(a)一组三个CDR,其中所述CDR组来自单克隆抗体德瓦鲁单抗,以及(b)一组四个框架区,其中所述框架区组不同于单克隆抗体德瓦鲁单抗中的框架区组,并且其中所述抗PD-L1抗体或其衍生物与PD-L1结合。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体是德瓦鲁单抗。抗体德瓦鲁单抗也称为**IMFINZI®**。

[0194] 在一些实施方案中,本公开的抗PD-L1抗体包含抗体阿维鲁单抗的CDR。在一些实施方案中,抗体阿维鲁单抗的CDR使用Kabat编号方案描绘(Kabat,EA等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NTH出版物编号91-3242)。本公开涵盖包含重链或轻链可变结构域的抗PD-L1抗体或其衍生物,所述可变结构域包含(a)一组三个CDR,其中所述CDR组来自单克隆抗体阿维鲁单抗,以及(b)一组四个框架区,其中所述框架区组不同于单克隆抗体阿维鲁单抗中的框架区组,并且其中所述抗PD-L1抗体或其衍生物与PD-L1结合。在某些实施方案中,

抗PD-L1抗体是阿维鲁单抗。抗体阿维鲁单抗也称为**BAVENCIO®**。

[0195] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体是单克隆抗体。

[0196] 本发明的抗PD-L1抗体也可关于它们对PD-L1 (例如人PD-L1) 的结合亲和力来描述或说明。优选的结合亲和力包括解离常数或Kd小于 5×10^{-2} M、 10^{-2} M、 5×10^{-3} M、 10^{-3} M、 5×10^{-4} M、 10^{-4} M、 5×10^{-5} M、 10^{-5} M、 5×10^{-6} M、 10^{-6} M、 5×10^{-7} M、 10^{-7} M、 5×10^{-8} M、 10^{-8} M、 5×10^{-9} M、 10^{-9} M、 5×10^{-10} M、 10^{-10} M、 5×10^{-11} M、 10^{-11} M、 5×10^{-12} M、 10^{-12} M、 5×10^{-13} M、 10^{-13} M、 5×10^{-14} M、 10^{-14} M、 5×10^{-15} M、或 10^{-15} M的那些。

[0197] 存在五类免疫球蛋白:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,其重链分别指定为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。 γ 和 α 类进一步分为亚类,例如,人表达以下亚类:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。IgG1抗体可以存在于称为同种异型的多种多态性变体中(在Jefferis和Lefranc 2009.mAbs第1卷第4期1-7中综述),其中的任一种都适用于本文的一些实施方案。人群中的常见同种异型变体是由字母a、f、n、z或其组合指定的那些。在本文的任何实施方案中,抗体可包含含有人IgG Fc区域的重链Fc区域。在另外的实施方案中,人IgG Fc区域包含人IgG1。

[0198] 抗体还包括经过修饰的衍生物,即,通过将任何类型的分子共价附接至抗体,使得共价附接不阻止抗体与PD-L1结合。例如,但不是通过限制的方式,抗体衍生物包括已被修饰的抗体,例如,通过糖基化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化、通过已知保护/阻断基团实现的衍生化、蛋白水解切割、与细胞配体或其他蛋白质连接等。许多化学修饰中的任一种可通过已知技术进行,包括但不限于特异性化学切割、乙酰化、甲酰化、衣霉素的代谢合成等。另外,衍生物可包含一个或多个非经典氨基酸。

[0199] 如本文所述的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段可以通过任何合适的途径和模式施用。施用本发明的抗体或其抗原结合片段的合适途径是本领域众所周知的并且可由本领域普通技术人员选择。在一个实施方案中,如本文所述的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段肠胃外施用。肠胃外施用是指除肠内和局部施用以外的施用模式,通常通过注射进行,并且包括经表皮、静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、腱内、经气管、皮下、表皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、脊柱内、颅内、胸内、硬膜外和胸骨内注射和输注。在一些实施方案中,如本文所述的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内输注。在一些实施方案中,如本文所述的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内注射或输注。在一些实施方案中,如本文所述的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的施用途径是口服。

[0200] E. 抗CTLA4抗体

[0201] 通常,本公开的抗CTLA4抗体或其抗原结合片段结合细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4),例如人CTLA4。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含伊匹单抗或其生物仿制药的互补决定区(CDR)。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含伊匹单抗的CDR。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含伊匹单抗或其生物仿制药的重链可变区和轻链可变区。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含伊匹单抗的重链可变区和轻链可变区。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段是伊匹单抗或其生物仿制药。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段是伊匹单抗。抗体伊匹单抗也称为**YERVOY®**。

[0202] 本公开的抗CTLA4抗体优选是单克隆的,并且可以是多特异性的、人的、人源化的

或嵌合的抗体、单链抗体、Fab片段、F(ab')片段、由Fab表达文库产生的片段,以及上述任一者的CTLA4结合片段。在一些实施方案中,本文所述的抗CTLA4抗体特异性地结合CTLA4(例如,人CTLA4)。本公开的免疫球蛋白分子可以是任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类的免疫球蛋白分子。

[0203] 在本公开的某些实施方案中,抗体是如本文所述的抗原结合片段(例如,人抗原结合片段)并且包括但不限于Fab、Fab'和F(ab')₂、Fd、单链Fv(scFv)、单链抗体、二硫键连接的Fv(sdFv)以及包含V_L或V_H结构域的片段。抗原结合片段,包括单链抗体,可包含单独或与以下的全部或一部分组合的一个或多个可变区:铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域。本公开还包括抗原结合片段,其包含一个或多个可变区与铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域的任何组合。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段是人、鼠(例如小鼠和大鼠)、驴、绵羊、兔、山羊、豚鼠、骆驼、马或鸡。

[0204] 本公开的抗CTLA4抗体可以是单特异性的、双特异性的、三特异性的或具有更大的多特异性。多特异性抗体可对CTLA4的不同表位具有特异性,或者可对CTLA4以及异源蛋白均具有特异性。参见,例如,PCT公布WO 93/17715;WO 92/08802;WO 91/00360;WO 92/05793;Tutt等人,1991,J.Immunol.147:60-69;美国专利号4,474,893;4,714,681;4,925,648;5,573,920;5,601,819;Kostelny等人,1992,J.Immunol.148:1547-1553。

[0205] 本公开的抗CTLA4抗体可关于它们所包含的特定CDR来描述或说明。给定CDR或FR的精确氨基酸序列边界可以使用许多众所周知的方案中的任一种来容易地确定,包括Kabat等人(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(“Kabat”编号方案);Al-Lazikani等人,(1997)JMB 273,927-948(“Chothia”编号方案);MacCallum等人,J.Mol.Biol.262:732-745(1996),“Antibody-antigen interactions:Contact analysis and binding site topography,”J.Mol.Biol.262,732-745.”(“Contact”编号方案);Lefranc MP等人,“IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,”Dev Comp Immunol,2003年1月;27(1):55-77(“IMGT”编号方案);Honegger A和Plückthun A,“Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains:an automatic modeling and analysis tool,”J Mol Biol,2001年6月8日;309(3):657-70,(“Aho”编号方案);以及Martin等人,“Modeling antibody hypervariable loops:a combined algorithm,”PNAS,1989,86(23):9268-9272,(“AbM”编号方案)描述的那些。给定CDR的边界可根据用于鉴定的方案而有所不同。在一些实施方案中,给定抗体或其区域(例如,其可变区)的“CDR”或“互补决定区”或个别指定的CDR(例如,CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)应理解为涵盖如通过上述方案中的任一个所定义的(或特定的)CDR。例如,当声明特定CDR(例如,CDR-H3)包含给定V_H或V_L区域氨基酸序列中的相应CDR的氨基酸序列时,应理解,这样的CDR具有可变区内的相应CDR(例如,CDR-H3)的序列,如通过上述方案中的任一个所定义。可指定用于鉴定一个或多个特定CDR的方案,诸如如通过Kabat、Chothia、AbM或IMGT方法所定义的CDR。

[0206] 在一些实施方案中,本文提供的抗CTLA4抗体或其抗原结合片段的CDR序列中的氨基酸残基的编号是根据如Lefranc,M.P.等人,Dev.Comp.Immunol.,2003,27,55-77中描述的IMGT编号方案。

[0207] 在一些实施方案中,本公开的抗CTLA4抗体包含抗体伊匹单抗的CDR。在一些实施方案中,抗体伊匹单抗的CDR使用Kabat编号方案描绘(Kabat,EA等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NTH出版物编号91-3242)。本公开涵盖包含重链或轻链可变结构域的抗CTLA4抗体或其衍生物,所述可变结构域包含(a)一组三个CDR,其中所述CDR组来自单克隆抗体伊匹单抗,以及(b)一组四个框架区,其中所述框架区组不同于单克隆抗体伊匹单抗中的框架区组,并且其中所述抗CTLA4抗体或其衍生物与CTLA4结合。在某些实施方案中,抗CTLA4抗体是伊匹单抗。抗体伊匹单抗也称为YERVOY®。

[0208] 在一些实施方案中,抗CTLA4抗体是单克隆抗体。

[0209] 本发明的抗CTLA4抗体也可关于它们对CTLA4(例如人CTLA4)的结合亲和力来描述或说明。优选的结合亲和力包括解离常数或Kd小于 5×10^{-2} M、 10^{-2} M、 5×10^{-3} M、 10^{-3} M、 5×10^{-4} M、 10^{-4} M、 5×10^{-5} M、 10^{-5} M、 5×10^{-6} M、 10^{-6} M、 5×10^{-7} M、 10^{-7} M、 5×10^{-8} M、 10^{-8} M、 5×10^{-9} M、 10^{-9} M、 5×10^{-10} M、 10^{-10} M、 5×10^{-11} M、 10^{-11} M、 5×10^{-12} M、 10^{-12} M、 5×10^{-13} M、 10^{-13} M、 5×10^{-14} M、 10^{-14} M、 5×10^{-15} M、或 10^{-15} M的那些。

[0210] 存在五类免疫球蛋白:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,其重链分别指定为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。 γ 和 α 类进一步分为亚类,例如,人表达以下亚类:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。IgG1抗体可以存在于称为同种异型的多种多态性变体中(在Jefferis和Lefranc 2009.mAbs第1卷第4期1-7中综述),其中的任一种都适用于本文的一些实施方案。人群体中的常见同种异型变体是由字母a、f、n、z或其组合指定的那些。在本文的任何实施方案中,抗体可包含含有人IgG Fc区域的重链Fc区域。在另外的实施方案中,人IgG Fc区域包含人IgG1。

[0211] 抗体还包括经过修饰的衍生物,即,通过将任何类型的分子共价附接至抗体,使得共价附接不阻止抗体与CTLA4结合。例如,但不是通过限制的方式,抗体衍生物包括已被修饰的抗体,例如,通过糖基化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化、通过已知保护/阻断基团实现的衍生化、蛋白水解切割、与细胞配体或其他蛋白质连接等。许多化学修饰中的任一种可通过已知技术进行,包括但不限于特异性化学切割、乙酰化、甲酰化、衣霉素的代谢合成等。另外,衍生物可包含一个或多个非经典氨基酸。

[0212] 如本文所述的抗CTLA4抗体或其抗原结合片段可以通过任何合适的途径和模式施用。施用本发明的抗体或其抗原结合片段的合适途径是本领域众所周知的并且可由本领域普通技术人员选择。在一个实施方案中,如本文所述的抗CTLA4抗体或其抗原结合片段肠胃外施用。肠胃外施用是指除肠内和局部施用以外的施用模式,通常通过注射进行,并且包括经表皮、静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、腱内、经气管、皮下、表皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、脊柱内、颅内、胸内、硬膜外和胸骨内注射和输注。在一些实施方案中,如本文所述的抗CTLA4抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内输注。在一些实施方案中,如本文所述的抗CTLA4抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内注射或输注。在一些实施方案中,如本文所述的抗CTLA4抗体或其抗原结合片段的施用途径是口服。

[0213] F.核酸、宿主细胞和产生方法

[0214] 在一些方面,本文还提供了编码如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段、如本文所述的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段、或如本文所述的抗CTLA4抗体或其抗原结合片

段的核酸。本文另外提供了包含编码如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段、如本文所述的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段、或如本文所述的抗CTLA4抗体或其抗原结合片段的核酸的载体。本文另外提供了表达编码如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段、如本文所述的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段、或如本文所述的抗CTLA4抗体或其抗原结合片段的核酸的宿主细胞。本文另外提供了包含含有编码如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段、如本文所述的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段、或如本文所述的抗CTLA4抗体或其抗原结合片段的核酸的载体的宿主细胞。

[0215] 本文所述的抗PD-1抗体、本文所述的抗PD-L1抗体、或本文所述的抗CTLA4抗体可使用众所周知的表达载体系统和宿主细胞通过众所周知的重组技术制备。在一个实施方案中,使用GS表达载体系统在CHO细胞中制备抗体,如De la Cruz Edmunds等人,2006, *Molecular Biotechnology* 34:179-190、EP216846、美国专利号5,981,216、WO 87/04462、EP323997、美国专利号5,591,639、美国专利号5,658,759、EP338841、美国专利号5,879,936和美国专利号5,891,693中所公开的。

[0216] 本文所述的单克隆抗PD-1抗体、本文所述的抗PD-L1抗体、或本文所述的抗CTLA4抗体可例如通过由Kohler等人, *Nature*, 256, 495 (1975) 首先描述的杂交瘤方法产生,或者可通过重组DNA方法产生。单克隆抗体也可使用例如Clackson等人, *Nature*, 352, 624-628 (1991) 和Marks等人, *J. Mol. Biol.*, 222 (3): 581-597 (1991) 中描述的技术,从噬菌体抗体文库中分离。单克隆抗体可获自任何合适的来源。因此,例如,单克隆抗体可获自鼠脾脏B细胞制备的杂交瘤,所述从鼠脾脏B细胞获自用感兴趣的抗原免疫的小鼠,所述抗原例如为在表面上表达抗原的细胞或编码感兴趣的抗原的核酸的形式。单克隆抗体也可从源自经过免疫的人或非人哺乳动物诸如大鼠、狗、灵长类动物等的抗体表达细胞的杂交瘤获得。

[0217] 在一个实施方案中,本发明的抗体(例如,抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、或抗CTLA4抗体)是人抗体。针对PD-1、PD-L1或CTLA4的人单克隆抗体可使用携带人免疫系统而不是小鼠系统的一部分的转基因或转染色体小鼠产生。这样的转基因和转染色体小鼠包括在本文分别称为HuMAb小鼠和KM小鼠的小鼠,并且在本文统称为“转基因小鼠”。

[0218] HuMAb小鼠包含人免疫球蛋白基因小基因座(minilocus),其编码未重排的人重链(μ 和 γ)和 κ 轻链免疫球蛋白序列,以及使内源性 μ 和 κ 链基因座失活的靶向突变(Lonberg, N.等人, *Nature*, 368, 856-859 (1994))。因此,小鼠表现出小鼠IgM或 κ 的表达减少,并且响应于免疫,引入的人重链和轻链转基因经历类别转换和体细胞突变以产生高亲和力人IgG, κ 单克隆抗体(Lonberg, N.等人 (1994), 同上;综述于Lonberg, N. *Handbook of Experimental Pharmacology* 113, 49-101 (1994)、Lonberg, N.和Huszar, D., *Intern. Rev. Immunol.*, 第13卷 65-93 (1995) 以及Harding, F.和Lonberg, N. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764: 536-546 (1995))。HuMAb小鼠的制备详细描述于Taylor, L.等人, *Nucleic Acids Research*. 20: 6287-6295 (1992)、Chen, J.等人, *International Immunology*. 5: 647-656 (1993)、Tuaille等人, *J. Immunol.*, 152: 2912-2920 (1994)、Taylor, L.等人, *International Immunology*, 6: 579-591 (1994)、Fishwild, D.等人, *Nature Biotechnology*, 14: 845-851 (1996)。另外参见美国专利号5,545,806、美国专利号5,569,825、美国专利号5,625,126、美国专利号5,633,425、美国专利号5,789,650、美国专利号5,877,397、美国专利号5,661,016、美国专利号5,814,318、美国专利号5,874,299、美国专利号5,770,429、美国专利号5,545,807、WO 98/24884、

WO 94/25585、WO 93/1227、WO 92/22645、WO 92/03918和WO 01/09187。

[0219] HCo7小鼠具有在其内源性轻链(κ)基因中的JKD破坏(如Chen等人,EMBO J.12:821-830(1993)中所述)、在其内源性重链基因中的CMD破坏(如WO 01/14424的实施例1中所述)、KCo5人 κ 轻链转基因(如Fishwild等人,Nature Biotechnology,14:845-851(1996)中所述)和HCo7人重链转基因(如美国专利号5,770,429中所述)。

[0220] HCo12小鼠具有在其内源性轻链(κ)基因中的JKD破坏(如Chen等人,EMBO J.12:821-830(1993)中所述)、在其内源性重链基因中的CMD破坏(如WO 01/14424的实施例1中所述)、KCo5人 κ 轻链转基因(如Fishwild等人,Nature Biotechnology,14:845-851(1996)中所述)和HCo12人重链转基因(如WO 01/14424的实施例2中所述)。

[0221] HCo17转基因小鼠品系(另外参见US2010/0077497)是通过共同注射pHC2的80kb插入物(Taylor等人(1994) Int. Immunol.,6:579-591)、pVX6的Kb插入物以及 γ IgH24染色体的-460kb酵母人工染色体片段产生的。该品系被命名为(HCo17)25950。然后将(HCo17)25950品系与包含CMD突变(描述于PCT公布WO 01109187的实施例1中)、JKD突变(Chen等人,(1993)EMBO J.12:811-820)和(KC05)9272转基因(Fishwild等人(1996)Nature Biotechnology,14:845-851)的小鼠交配繁殖。所得小鼠在对于内源性小鼠重链和 κ 轻链基因座的破坏为纯合的背景中表达人免疫球蛋白重链和 κ 轻链转基因。

[0222] HCo20转基因小鼠品系是共同注射小基因座30重链转基因pHC2、含种系可变区(Vh)的YAC γ IgH10和小基因座构建体pVx6(描述于W009097006中)的结果。然后将(HCo20)品系与包含CMD突变(描述于PCT公布WO 01/09187的实施例1中)、JKD突变(Chen等人,(1993)EMBO J.12:811-820)和(KC05)9272转基因(Fishwild等人(1996)Nature Biotechnology,14:845-851)的小鼠交配繁殖。所得小鼠在对于内源性小鼠重链和 κ 轻链基因座的破坏为纯合的背景中表达人10免疫球蛋白重链和 κ 轻链转基因。

[0223] 为了产生具有Balb/c品系的有益作用的HuMab小鼠,将HuMab小鼠与通过将KC05品系(如Fishwild等人(1996)Nature Biotechnology,14:845-851中所述)与野生型Balb/c小鼠回交产生的KC005[MIK](Balb)小鼠杂交来产生小鼠,如W009097006中所述。使用这种杂交,产生HCo12、HCo17和HCo20品系的Balb/c杂交体。

[0224] 在KM小鼠品系中,内源性小鼠 κ 轻链基因已被纯合破坏,如Chen等人,EMBO J.12:811-820(1993)中所述并且内源性小鼠重链基因已被纯合破坏,如WO 01/09187的实施例1中所述,该小鼠品系携带人 κ 轻链转基因KCo5,如Fishwild等人,Nature Biotechnology,14:845-851(1996)中所述。该小鼠品系还携带由14号染色体片段hCF(SC20)构成的人重链转染色体(transchromosome),如WO 02/43478中所述。

[0225] 根据众所周知的技术,可使用来自这些转基因小鼠的脾细胞产生分泌人单克隆抗体的杂交瘤。本发明的人单克隆或多克隆抗体,或源自其他物种的本发明的抗体也可通过产生对于感兴趣的免疫球蛋白重链和轻链序列是转基因的另一种非人哺乳动物或植物并且由其产生呈可回收形式的抗体来转基因地产生。关于哺乳动物中的转基因产生,可在山羊、奶牛或其他哺乳动物的乳汁中产生并从中回收抗体。参见例如美国专利号5,827,690、美国专利号5,756,687、美国专利号5,750,172和美国专利号5,741,957。

[0226] 此外,本发明的人抗体或来自其他物种的本发明的抗体可使用本领域熟知的技术通过展示型技术产生,所述技术包括但不限于噬菌体展示、逆转录病毒展示、核糖体展示和

其他技术,并且可使所得分子经受另外的成熟,诸如亲和力成熟,因为此类技术是本领域众所周知的(参见例如Hoogenboom等人,J.Mol,Biol.227(2):381-388(1992)(噬菌体展示)、Vaughan等人,Nature Biotech,14:309(1996)(噬菌体展示)、Hanes和Plucthau,PNAS USA 94:4937-4942(1997)(核糖体展示)、Parmley和Smith,Gene,73:305-318(1988)(噬菌体展示)、Scott,TIBS.17:241-245(1992)、Cwirila等人,PNAS USA,87:6378-6382(1990)、Russel等人,Nucl.Acids Research,21:1081-4085(1993)、Hogenboom等人,Immunol,Reviews,130:43-68(1992)、Chiswell和McCafferty,TIBTECH,10:80-84(1992)以及美国专利号5,733,743)。如果展示技术被用于产生非人的抗体,则此类抗体可以是人源化的。

[0227] G. 治疗结果

[0228] 在一些实施方案中,治疗受试者包括抑制癌细胞生长、抑制癌细胞增殖、抑制癌细胞迁移、抑制癌细胞浸润、减少或消除癌症的一种或多种体征或症状、减小癌症肿瘤的大小(例如体积)、减少癌症肿瘤的数量、减少癌细胞的数量、诱导癌细胞坏死、焦亡、胀亡(oncosis)、凋亡、自噬或其他细胞死亡、增加受试者的存活时间,或增强另一种药物或疗法的治疗效果。

[0229] 在一些实施方案中,如本文所述治疗受试者导致在约10%与70%之间(例如,约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、或70%)的肿瘤生长抑制(TGI)指数。优选地,治疗受试者导致至少约70%(例如,约70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%)的TGI指数。更优选地,治疗受试者导致至少约85%(例如,约85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%)的TGI指数。甚至更优选地,治疗受试者导致至少约95%(例如,约95%、96%、97%、98%、99%或100%)的TGI指数。最优选地,治疗受试者导致约100%或更高(例如,约100%、101%、102%、103%、104%、105%、106%、107%、108%、109%、110%、111%、112%、113%、114%、115%、116%、117%、118%、119%、120%、125%、130%、135%、140%、145%、150%或更高)的TGI指数。

[0230] 在特定实施方案中,用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-1抗体或其抗原结合片段治疗受试者导致的TGI指数大于在单独使用图卡替尼或其盐或溶剂化物或抗PD-1抗体或其抗原结合片段时观察到的TGI指数。在一些情况下,治疗受试者导致TGI指数大于在单独使用图卡替尼或其盐或溶剂化物时观察到的TGI指数。在其他情况下,治疗受试者导致的TGI指数大于在单独使用抗PD-1抗体或其抗原结合片段时观察到的TGI指数。在一些实施方案中,治疗受试者导致的TGI指数比在单独使用图卡替尼或其盐或溶剂化物、或抗PD-1抗体或其抗原结合片段时观察到的TGI指数大至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、或80%。

[0231] 在特定实施方案中,用图卡替尼或其盐或溶剂化物以及抗PD-L1抗体或其抗原结合片段治疗受试者导致的TGI指数大于在单独使用图卡替尼或其盐或溶剂化物或抗PD-L1抗体或其抗原结合片段时观察到的TGI指数。在一些情况下,治疗受试者导致TGI指数大于在单独使用图卡替尼或其盐或溶剂化物时观察到的TGI指数。在其他情况下,治疗受试者导致的TGI指数大于在单独使用抗PD-L1抗体或其抗原结合片段时观察到的TGI指数。在一些

实施方案中,治疗受试者导致的TGI指数比在单独使用图卡替尼或其盐或溶剂化物、或抗PD-L1抗体或其抗原结合片段时观察到的TGI指数大至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、或80%。

[0232] 在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物和抗PD-1抗体或其抗原结合片段的组合是协同作用的。在特定实施方案中,关于协同作用组合,治疗受试者导致的TGI指数大于图卡替尼或其盐或溶剂化物和抗PD-1抗体或其抗原结合片段的组合产生加成效应时将预期的TGI指数。在一些情况下,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物、抗PD-1抗体或其抗原结合片段的组合时观察到的TGI指数比图卡替尼或其盐或溶剂化物和抗PD-1抗体或其抗原结合片段的组合产生加成效应时将预期的TGI指数大至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、或80%。

[0233] 在一些实施方案中,图卡替尼或其盐或溶剂化物和抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的组合是协同作用的。在特定实施方案中,关于协同作用组合,治疗受试者导致的TGI指数大于图卡替尼或其盐或溶剂化物和抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的组合产生加成效应时将预期的TGI指数。在一些情况下,在施用图卡替尼或其盐或溶剂化物、抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的组合时观察到的TGI指数比图卡替尼或其盐或溶剂化物和抗PD-L1抗体或其抗原结合片段的组合产生加成效应时将预期的TGI指数大至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、或80%。

[0234] 在一个方面,用如本文所述的图卡替尼和如本文所述的抗PD-1抗体治疗癌症的方法导致受试者在施用如本文所述的图卡替尼和如本文所述的抗PD-1抗体后的一种或多种治疗效果相对于基线有所改善。在一些实施方案中,一种或多种治疗效果是源自实体瘤的肿瘤的大小、客观反应率、反应持续时间、反应时间、无进展生存期、总生存期或其任何组合。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是源自实体瘤的肿瘤的大小。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是肿瘤大小减小。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是疾病稳定。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是部分反应。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是完全反应。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是客观反应率。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是反应的持续时间。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是反应时间。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是无进展生存期。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是总生存期。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是癌症消退。

[0235] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,对使用如本文所述的图卡替尼和如本文所述的抗PD-1抗体的治疗的反应可包括以下标准 (RECIST标准 1.1) :

[0236]		类别	标准
--------	--	----	----

[0237]

基于目标病变	完全反应(CR)	所有目标病变消失。任何病理性淋巴结的短轴必须减小至 $< 10\text{ mm}$ 。
	部分反应(PR)	目标病变的最长直径(LD)的和减少 $\geq 30\%$ ，以 LD 的基线和作为参考。
	疾病稳定(SD)	既没有足够的收缩来满足 PR，也没有足够的增加来满足 PD，以试验中的 LD 的最小和作为参考。
	进展性疾病(PD)	目标病变的 LD 的和增加 $\geq 20\%$ (且 $\geq 5\text{ mm}$)，以试验中记录的目标 LD 的最小和或一个或多个新病变的出现作为参考。
基于非目标病变	CR	所有非目标病变消失并且肿瘤标志物水平正常化。所有淋巴结的大小必须是非病理性的($< 10\text{ mm}$ 短轴)。
	SD	一个或多个非目标病变持续存在或/和肿瘤标志物水平保持在正常限度以上。
	PD	出现一个或多个新病变和/或现有非目标病变明确进展。

[0238] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,通过测量客观反应率来评估使用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗-PD-1抗体治疗的有效性。在一些实施方案中,客观反应率是肿瘤大小减小预定量并持续最短时间段的患者的比例。在一些实施方案中,客观反应率是基于RECIST v1.1。在一些实施方案中,客观反应率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约20%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约30%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约40%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约50%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约60%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约70%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约85%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约90%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约95%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约98%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约99%。在一个实施方案中,客观反应率为至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%、或至少80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少20%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少30%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少40%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少50%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少60%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少70%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少85%。在一个实施方案中,客观反应率为至少90%。在一个实施方案中,客观反应率为至少95%。在一

个实施方案中,客观反应率为至少98%。在一个实施方案中,客观反应率为至少99%。在一个实施方案中,客观反应率为100%。

[0239] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,通过测量源自本文所述的癌症(例如,实体瘤)的肿瘤的大小来评估对使用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的治疗的反应。在一个实施方案中,相对于施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之前的源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约10%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约20%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约30%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约40%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约50%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约60%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约70%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约85%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约90%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约95%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约98%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约99%。在一个实施方案中,相对于施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之前的源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤的大小减小至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%、或至少80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少10%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少20%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少30%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少40%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少50%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少60%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少70%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少85%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少90%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少95%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少98%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少99%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小100%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小通过磁共振成像(MRI)测量。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小通过计算机断层扫描(CT)测量。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小通过正电子发射断层扫描(PET)测量。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小通过乳房X线摄影术测量。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小通过超声波扫描术测量。参见Gruber等人,2013,BMC Cancer.13:328。

[0240] 在本文所述的所提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,对使用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的治疗的反应促进源自本文所述的癌症的肿瘤(例如,实体瘤)的消退。在一个实施方案中,相对于施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之前的源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤消退至少约10%、至

少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约10%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约20%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约30%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约40%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约50%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约60%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约70%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约85%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约90%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约95%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约98%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约99%。在一个实施方案中,相对于施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之前的源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤消退至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%、或至少80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少10%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少20%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少30%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少40%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少50%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少60%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少70%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少85%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少90%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少95%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少98%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少99%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退100%。在一个实施方案中,肿瘤的消退通过磁共振成像(MRI)来确定。在一个实施方案中,肿瘤的消退通过计算机断层扫描(CT)来确定。在一个实施方案中,肿瘤的消退通过正电子发射断层扫描(PET)来确定。在一个实施方案中,肿瘤的消退通过乳房X线摄影术来确定。在一个实施方案中,肿瘤的消退通过超声波扫描术来确定。参见Gruber等人,2013,BMC Cancer.13:328。

[0241] 在本文所述的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,通过测量施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后的无进展生存期的时间来评估对使用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的治疗的反应。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约6个月的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约一年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约两年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约三年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述

的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约四年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约五年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少十八个月、至少两年、至少三年、至少四年、或至少五年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少6个月的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少一年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少两年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少三年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少四年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少五年的无进展生存期。

[0242] 在本文所述的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,通过测量施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后的总生存期的时间来评估对使用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的治疗的反应。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约6个月的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约一年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约两年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约三年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约四年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少约五年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少约12个月、至少十八个月、至少两年、至少三年、至少四年、或至少五年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少6个月的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少一年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少两年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少三年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少四年的总生存期。在一些实施方

案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,受试者表现出至少五年的总生存期。

[0243] 在本文所述的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,通过测量施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间来评估对使用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的治疗的反应。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少约6个月。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少约一年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少约两年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少约三年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少约四年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少约五年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体之后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少十八个月、至少两年、至少三年、至少四年、或至少五年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少6个月。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少一年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少两年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少三年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少四年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为至少五年。

[0244] 在一个方面,用如本文所述的图卡替尼和如本文所述的抗PD-L1抗体治疗癌症的方法导致受试者在施用如本文所述的图卡替尼和如本文所述的抗PD-L1抗体后的一种或多种治疗效果相对于基线有所改善。在一些实施方案中,一种或多种治疗效果是源自实体瘤的肿瘤的大小、客观反应率、反应持续时间、反应时间、无进展生存期、总生存期或其任何组

合。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是源自实体瘤的肿瘤的大小。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是肿瘤大小减小。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是疾病稳定。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是部分反应。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是完全反应。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是客观反应率。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是反应的持续时间。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是反应时间。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是无进展生存期。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是总生存期。在一个实施方案中,一种或多种治疗效果是癌症消退。

[0245] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,对使用如本文所述的图卡替尼和如本文所述的抗PD-L1抗体的治疗的反应可包括以下标准 (RECIST标准 1.1):

	类别	标准
[0246]	基于目标病变	完全反应(CR)
	部分反应(PR)	所有目标病变消失。任何病理性淋巴结的短轴必须减小至 $< 10\text{ mm}$ 。
	疾病稳定(SD)	目标病变的最长直径(LD)的和减少 $\geq 30\%$, 以 LD 的基线和作为参考。
	进展性疾病(PD)	既没有足够的收缩来满足 PR, 也没有足够的增加来满足 PD, 以试验中的 LD 的最小和作为参考。
[0247]	基于非目标病变	CR
	SD	所有非目标病变消失并且肿瘤标志物水平正常化。所有淋巴结的大小必须是非病理性的($< 10\text{ mm}$ 短轴)。
	PD	一个或多个非目标病变持续存在或/和肿瘤标志物水平保持在正常限度以上。
		PD
		出现一个或多个新病变和/或现有非目标病变明确进展。

[0247] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,通过测量客观反应率来评估使用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗-PD-L1抗体治疗的有效性。在一些实施方案中,客观反应率是肿瘤大小减小预定量并持续最短时间段的患者的比例。在一些实施方案中,客观反应率是基于RECIST v1.1。在一些实施方案中,客观反应率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约20%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约30%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约40%-

80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约50%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约60%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约70%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约85%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约90%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约95%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约98%。在一个实施方案中,客观反应率为至少约99%。在一个实施方案中,客观反应率为至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%、或至少80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少20%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少30%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少40%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少50%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少60%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少70%-80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少80%。在一个实施方案中,客观反应率为至少85%。在一个实施方案中,客观反应率为至少90%。在一个实施方案中,客观反应率为至少95%。在一个实施方案中,客观反应率为至少98%。在一个实施方案中,客观反应率为至少99%。在一个实施方案中,客观反应率为100%。

[0248] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,对使用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的治疗的反应通过测量源自本文所述的癌症的肿瘤(例如,实体瘤)的大小来评估。在一个实施方案中,相对于施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之前的源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约10%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约20%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约30%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约40%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约50%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约60%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约70%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约85%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约90%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约95%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约98%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约99%。在一个实施方案中,相对于施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之前的源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤的大小减小至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%、或至少80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少10%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少20%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少30%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少40%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少50%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少60%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少70%-80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少85%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少90%。在一

个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少95%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少98%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少99%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小减小100%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小通过磁共振成像(MRI)测量。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小通过计算机断层扫描(CT)测量。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小通过正电子发射断层扫描(PET)测量。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小通过乳房X线摄影术测量。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤的大小通过超声波扫描术测量。参见Gruber等人,2013,BMC Cancer.13:328。

[0249] 在本文所述的所提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,对使用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的治疗的反应促进源自本文所述的癌症的肿瘤(例如,实体瘤)的消退。在一个实施方案中,相对于施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之前的源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤消退至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约10%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约20%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约30%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约40%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约50%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约60%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约70%至约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约85%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约90%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约95%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约98%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少约99%。在一个实施方案中,相对于施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之前的源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤消退至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%、或至少80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少10%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少20%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少30%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少40%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少50%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少60%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少70%至80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少80%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少85%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少90%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少95%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少98%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退至少99%。在一个实施方案中,源自癌症的肿瘤消退100%。在一个实施方案中,肿瘤的消退通过磁共振成像(MRI)来确定。在一个实施方案中,肿瘤的消退通过计算机断层扫描(CT)来确定。在一个实施方案中,肿瘤的消退通过正电子发射断层扫描(PET)来确定。在一个实施方案中,肿瘤的消退通过乳房X线摄影术来确定。在一个实施方案中,肿瘤的消退通过超声波扫描术来确定。参见Gruber等人,2013,BMC Cancer.13:328。

[0250] 在本文所述的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,通过测量施用本

文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后的无进展生存期的时间来评估对使用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的治疗的反应。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约6个月的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约一年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约两年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约三年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约四年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约五年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少十八个月、至少两年、至少三年、至少四年、或至少五年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少6个月的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少一年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少两年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少三年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少四年的无进展生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少五年的无进展生存期。

[0251] 在本文所述的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,通过测量施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后的总生存期的时间来评估对使用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的治疗的反应。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约6个月的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约一年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约两年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约三年的总

生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约四年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少约五年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少约12个月、至少十八个月、至少两年、至少三年、至少四年、或至少五年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少6个月的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少一年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少两年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少三年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少四年的总生存期。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,受试者表现出至少五年的总生存期。

[0252] 在本文所述的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方案中,通过测量施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间来评估对使用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的治疗的反应。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间为至少约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12个月、至少约十八个月、至少约两年、至少约三年、至少约四年、或至少约五年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间为至少约6个月。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间为至少约一年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间为至少约两年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间为至少约三年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间为至少约四年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间为至少约五年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体之后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间为至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少十八个月、至少两年、至少三年、至少四年、或至少五年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗

PD-L1抗体的反应持续时间为至少6个月。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间为至少一年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间为至少两年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间为至少三年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间为至少四年。在一些实施方案中,在施用本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-L1抗体后,对本文所述的图卡替尼和本文所述的抗PD-L1抗体的反应持续时间为至少五年。

[0253] H. 组合物

[0254] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含本文所述的图卡替尼和药学上可接受的载剂。在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含本文所述的抗PD-1抗体和药学上可接受的载剂。在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含本文所述的抗CTLA4抗体和药学上可接受的载剂。在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含本文所述的图卡替尼、本文所述的抗PD-1抗体以及药学上可接受的载剂。在一些实施方案中,抗PD-1抗体是选自由以下各项组成的组的成员:派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021和CS1003。在一些情况下,抗PD-1抗体是派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体是纳武单抗。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体是伊匹单抗。

[0255] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含本文所述的图卡替尼和药学上可接受的载剂。在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含本文所述的抗PD-L1抗体和药学上可接受的载剂。在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含本文所述的抗CTLA4抗体和药学上可接受的载剂。在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含本文所述的图卡替尼、本文所述的抗PD-L1抗体以及药学上可接受的载剂。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体是选自由以下各项组成的组的成员:阿特珠单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502和BGB-A333。在一些情况下,抗PD-L1抗体是阿特珠单抗。在一些实施方案中,抗PD-11抗体是BMS-936559。在一些情况下,抗PD-L1抗体是阿特珠单抗。在一些实施方案中,抗PD-11抗体是德瓦鲁单抗。在一些情况下,抗PD-L1抗体是阿特珠单抗。在一些实施方案中,抗PD-11抗体是阿维鲁单抗。在一些实施方案中,抗CTLA4抗体是伊匹单抗。

[0256] 在一些实施方案中,本文所述的图卡替尼以在约0.1nM与10nM之间(例如,约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、或10nM)的浓度存在。在其他实施方案中,本文所述的图卡替尼以在约10nM与100nM之间(例如,约10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或100nM)的浓度存在。在一些其他实施方案中,本文所述的图卡替尼以在约100nM与1,000nM之间(例如,约100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、或1,000nM)的浓度存在。在又其他实施方案中,本文所述的图卡替尼以至少约1,

000nM至10,000nM(例如,至少约1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000nM或更大)的浓度存在。

[0257] 在一些实施方案中,本文所述的抗PD-1抗体以在约0.1nM与10nM之间(例如,约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、或10nM)的浓度存在。在其他实施方案中,本文所述的抗PD-1抗体以在约10nM与100nM之间(例如,约10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或100nM)的浓度存在。在一些其他实施方案中,抗PD-1抗体以在约100nM与1,000nM之间(例如,约100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、或1,000nM)的浓度存在。在又其他实施方案中,抗PD-1抗体以至少约1,000nM至10,000nM(例如,至少约1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000nM或更大)的浓度存在。

[0258] 在一些实施方案中,本文所述的抗PD-L1抗体以在约0.1nM与10nM之间(例如,约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、或10nM)的浓度存在。在其他实施方案中,本文所述的抗PD-L1抗体以在约10nM与100nM之间(例如,约10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或100nM)的浓度存在。在一些其他实施方案中,抗PD-L1抗体以在约100nM与1,000nM之间(例如,约100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、或1,000nM)的浓度存在。在又其他实施方案中,抗PD-L1抗体以至少约1,000nM至10,000nM(例如,至少约1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000nM或更大)的浓度存在。

[0259] 在一些实施方案中,本文所述的抗CTLA4抗体以在约0.1nM与10nM之间(例如,约

0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、或10nM)的浓度存在。在其他实施方案中,本文所述的抗CTLA4抗体以在约10nM与100nM之间(例如,约10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或100nM)的浓度存在。在一些其他实施方案中,抗CTLA4抗体以在约100nM与1,000nM之间(例如,约100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、或1,000nM)的浓度存在。在又其他实施方案中,抗CTLA4抗体以至少约1,000nM至10,000nM(例如,至少约1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000nM或更大)的浓度存在。

[0260] 本发明的药物组合物可通过药学领域熟知的任何方法制备。适合与本发明一起使用的药学上可接受的载剂包括任何标准药物载剂、缓冲剂和赋形剂,包括磷酸盐缓冲的盐水溶液、水和乳液(诸如油/水乳液或水/油乳液),以及各种类型的润湿剂或佐剂。合适的药物载剂及其制剂描述于Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, 第19版1995)。优选的药物载剂取决于活性剂的预期施用模式。

[0261] 本发明的药物组合物可以包括作为活性成分的药物(例如,本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体和/或本文所述的抗PD-L1抗体和/或本文所述的抗CTLA4抗体)的组合或其任何药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂或赋形剂或稀释剂。药物组合物可任选地包含其他治疗成分。

[0262] 组合物(例如,包含本文所述的图卡替尼、本文所述的抗PD-1抗体、本文所述的抗PD-L1抗体、本文所述的抗CTLA4抗体、或其组合)可以作为活性成分根据常规药物配制技术与合适的药物载剂或赋形剂一起配混在紧密掺混物(intimate admixture)中。适用于施用所期望的制备物形式的任何载剂或赋形剂都考虑与本文公开的化合物一起使用。

[0263] 药物组合物包括适合口服、局部、肠胃外、肺部、鼻或直肠施用的那些。在任何给定情况下最合适的施用途径将部分取决于癌症疾患的性质和严重程度,并且还任选地取决于癌症的HER2状态或阶段。

[0264] 其他药物组合物包括适合全身(例如肠内或肠胃外)施用的那些。全身施用包括口服、直肠、舌下或唇下施用。肠胃外施用包括例如静脉内、肌内、小动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其他递送模式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉输注、透皮贴剂等。在特定实施方案中,本发明的药物组合物可瘤内施用。

[0265] 用于肺部施用的组合物包括但不限于由本文所述的化合物(例如,本文所述的图卡替尼、本文所述的抗PD-1抗体、本文所述的抗PD-L1抗体、本文所述的抗CTLA4抗体、或其组合)或其盐的粉末,以及合适的载剂或润滑剂的粉末组成的干粉组合物。用于肺部施用的组合物可以从本领域技术人员已知的任何合适的干粉吸入器装置吸入。

[0266] 用于全身施用的组合物包括但不限于由如本文所述的组合物(例如,本文所述的

图卡替尼、本文所述的抗PD-1抗体、本文所述的抗PD-L1抗体、本文所述的抗CTLA4抗体、或其组合)和合适的载剂或赋形剂的粉末组成的干粉组合物。用于全身施用的组合物可以但不限于片剂、胶囊、丸剂、糖浆、溶液和混悬剂为代表。

[0267] 在一些实施方案中,组合物(例如,本文所述的图卡替尼、本文所述的抗PD-1抗体、本文所述的抗PD-L1抗体、本文所述的抗CTLA4抗体、或其组合)还包含药物表面活性剂。在其他实施方案中,组合物还包含冷冻保护剂。在一些实施方案中,冷冻保护剂选自由以下各项组成的组:葡萄糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、谷氨酸钠、PVP、HP β CD、CD、甘油、麦芽糖、甘露糖醇和甘蔗糖。

[0268] 用于在本发明中使用的药物组合物或药剂可以通过标准技术使用一种或多种生理学上可接受的载剂或赋形剂来配制。合适的药物载剂在本文和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,University of the Sciences in Philadelphia, Lippencott Williams&Wilkins(2005)中有所描述。

[0269] 组合物(例如,本文所述的图卡替尼、本文所述的抗PD-1抗体、本文所述的抗PD-L1抗体、本文所述的抗CTLA4抗体、或其组合)的控释肠胃外制剂可以制成植入物、油性注射剂或粒子系统。对于递送系统的广泛概述,参见Banga,A.J.,Therapeutic Peptides and Proteins:Formulation,Processing,and Delivery Systems,Technomic Publishing Company,Inc.,Lancaster,PA,(1995),其通过引用并入本文。粒子系统包括微球、微粒、微胶囊、纳米胶囊、纳米球和纳米颗粒。

[0270] 聚合物可以用于本发明组合物的离子控制释放。用于受控药物递送的各种可降解和不可降解的聚合物基质在本领域中是已知的(Langer R.,Accounts Chem.Res.,26:537-542(1993))。例如,嵌段共聚物泊洛沙姆407在低温下以粘稠但可流动的液体形式存在,但在体温下形成半固体凝胶。它已被证明是重组白细胞介素2和脲酶的配制和持续递送的有效媒介物(Johnston等人,Pharm.Res.,9:425-434(1992);和Pec等人,J.Parent.Sci.Tech.,44(2):58-65(1990))。可替代地,羟磷灰石已被用作蛋白质的控制释放的微载剂(Ijntema等人,Int.J.Pharm.,112:215-224(1994))。在又另一方面,脂质体用于脂质包封药物的控制释放和药物靶向(Betageri等人,LIPOSOME DRUG DELIVERY SYSTEMS,Technomic Publishing Co.,Inc.,Lancaster,PA(1993))。已知许多用于治疗性蛋白质的控制递送的附加系统。参见,例如,美国专利号5,055,303;5,188,837;4,235,871;4,501,728;4,837,028;4,957,735和5,019,369;5,055,303;5,514,670;5,413,797;5,268,164;5,004,697;4,902,505;5,506,206;5,271,961;5,254,342以及5,534,496,其中的每一个通过引用并入本文。

[0271] 对于本文所述的图卡替尼和/或本文所述的抗PD-1抗体和/或本文所述的抗PD-L1抗体和/或本文所述的抗CTLA4抗体的组合的口服施用,药物组合物或药剂可以采取通过常规手段用药学上可接受的赋形剂制备的例如片剂或胶囊的形式。本发明提供了片剂和明胶胶囊,其包含本文所述的图卡替尼、本文所述的抗PD-1抗体、本文所述的抗PD-L1抗体、本文所述的抗CTLA4抗体、或其组合、或这些药物的干燥的固体粉末,连同(a)稀释剂或填充剂,例如,乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纤维素(例如,乙基纤维素、微晶纤维素)、甘氨酸、果胶、聚丙烯酸酯或磷酸氢钙、硫酸钙,(b)润滑剂,例如,二氧化硅、滑石、硬脂酸、镁或钙盐、硬脂酸金属盐、胶体二氧化硅、氢化植物油、玉米淀粉、苯甲酸钠、乙酸钠或聚乙二

醇;对于片剂还有(c)粘结剂,例如,硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素;如果期望(d)崩解剂,例如,淀粉(例如,马铃薯淀粉或淀粉钠)、乙醇酸盐、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物;(e)润湿剂,例如,月桂基硫酸钠;或(f)吸收剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

[0272] 片剂可以根据本领域已知的方法膜包衣或肠溶包衣的。用于口服施用的液体制备物可以采取例如溶液、糖浆或混悬剂的形式,或它们可以呈现为用于在使用之前用水或其他合适的媒介物复原的干燥产品。所述液体制备物可以通过常规手段用药学上可接受的添加剂制备,所述添加剂是例如悬浮剂,例如,山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或氢化可食用脂肪;乳化剂,例如,卵磷脂或阿拉伯胶;非水性媒介物,例如,扁桃仁油、油脂、乙醇或分馏植物油;以及防腐剂,例如,对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸。在适当时,制备物还可以包含缓冲盐、调味剂、着色剂或甜味剂。如果期望,用于口服施用的制备物可以适当地配制以给予一种或多种活性化合物的控制释放。

[0273] 用于局部施用本文所述的图卡替尼、本文所述的抗PD-1抗体、本文所述的抗PD-L1抗体、本文所述的抗CTLA4抗体或其组合的典型制剂包括乳膏、软膏、喷雾剂、洗剂和贴剂。然而,药物组合物可以被配制用于任何类型的施用,例如用注射器或其他装置进行皮内、皮肤下、静脉内、肌内、皮下、鼻内、脑内、气管内、动脉内、腹膜内、膀胱内、胸膜内、冠状动脉内或瘤内注射。还设想了用于通过吸入施用(例如气雾剂)或用于口服或直肠施用的制剂。

[0274] 用于透皮施加的合适的制剂包含有效量的一种或多种本文所述的化合物,任选地具有载剂。优选的载剂包括可吸收的药理学上可接受的溶剂以帮助穿过宿主的皮肤。例如,透皮装置呈绷带的形式,所述绷带包括背部构件、任选地具有载剂的含有化合物的储库、任选地速率控制屏障(将化合物以控制的和预先确定的速率在延长的时间段内递送至宿主的皮肤),以及用于将装置固定至皮肤的装置。也可使用基质透皮制剂。

[0275] 本文所述的组合物和制剂(例如,本文所述的图卡替尼、本文所述的抗PD-1抗体、本文所述的抗PD-L1抗体、本文所述的抗CTLA4抗体、或其组合)可以被配制用于通过注射进行肠胃外施用,例如通过推注或连续输注。注射制剂可以单位剂型来呈现,例如,在安瓿或多剂量容器中,其中添加防腐剂。可注射组合物优选地是水性等渗溶液或悬浮液,并且栓剂优选地由脂肪乳液或悬浮液制备。组合物可以是无菌的或含有佐剂,诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐或缓冲剂。可替代地,一种或多种活性成分可以呈在使用前用合适的媒介物(例如无菌无热原水)复原的粉末形式。此外,它们还可含有其他治疗上有价值的物质。组合物分别根据常规混合、制粒或涂覆方法来制备。

[0276] 对于通过吸入施用,组合物(例如,包含本文所述的图卡替尼、本文所述的抗PD-1抗体、本文所述的抗PD-L1抗体、本文所述的抗CTLA4抗体、或其组合)可在使用合适的推进剂(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体)的情况下从加压包装或喷雾器以气溶胶喷雾的形式方便地递送。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供阀以递送计量的量来确定。可以配制含有一种或多种化合物和合适的粉末基质(例如,乳糖或淀粉)的粉末混合物的用于在吸入器或吹入器中使用的例如明胶的胶囊和药筒。

[0277] 组合物(例如,包含本文所述的图卡替尼、本文所述的抗PD-1抗体、本文所述的抗PD-L1抗体、本文所述的抗CTLA4抗体、或其组合)也可以配制成直肠组合物例如,栓剂或保

留灌肠剂,例如含有常规栓剂基质,例如可可脂或其他甘油酯。

[0278] 此外,一种或多种活性成分可以被配制为贮库型制备物。此类长效制剂可以通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射来施用。因此,例如,本文所述的化合物中的一种或多种可以与合适的聚合物材料或疏水性材料(例如配制为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或配制为微溶衍生物,例如,微溶盐。

[0279] I. 制品和试剂盒

[0280] 在另一方面,本发明提供了一种用于治疗或改善受试者中的实体瘤的影响的制品或试剂盒,制品或试剂盒包含本发明的药物组合物(例如,包含本文所述的图卡替尼、本文所述的抗PD-1抗体、本文所述的抗PD-L1抗体、本文所述的抗CTLA4抗体、或其组合的药物组合物)。在一些实施方案中,抗PD-1抗体是派姆单抗、纳武单抗、Amp-514、替雷利珠单抗、西米普利单抗、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、卡瑞利珠单抗、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021或CS1003。在一些情况下,抗PD-1抗体是派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体是纳武单抗。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体是阿特珠单抗、BMS-936559、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、恩弗利单抗、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502或BGB-A333。在一些实施方案中,PD-L1抗体是阿特珠单抗。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体是BMS-936559。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体是德瓦鲁单抗。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体是阿维鲁单抗。在一些情况下,抗CTLA4抗体是伊匹单抗。

[0281] 制品或试剂盒适用于治疗或改善癌症,尤其是实体瘤的影响。在一些实施方案中,癌症是晚期癌症。

[0282] 可以在制品或试剂盒中提供执行本发明的各种方法的材料和试剂以促进方法的实施。如本文所用,术语“试剂盒”包括促进过程、测定、分析或操作的物品的组合。具体地,本发明的试剂盒可用于广泛多种应用,包括例如诊断、预后、疗法等。

[0283] 制品或试剂盒可以包含化学试剂以及其他组分。此外,本发明的制品或试剂盒可以包括但不限于用户说明书、用于施用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗-PD-1抗体的组合或其药物组合物的装置和试剂、样品管、支架、托盘、架子、器皿、盘子、溶液、缓冲液或其他化学试剂。此外,本发明的制品或试剂盒可以包括但不限于用户说明书、用于施用本文所述的图卡替尼和本文所述的抗-PD-L1抗体的组合或其药物组合物的装置和试剂、样品管、支架、托盘、架子、器皿、盘子、溶液、缓冲液或其他化学试剂。在一些实施方案中,制品或试剂盒包含用于确定基因(例如,HER2、KRAS、NRAS、BRAF)的基因型或确定HER2在样品中的表达的说明书、装置或试剂。本发明的制品或试剂盒也可以包装在例如有盖的箱子中以便于储存和安全运输。

[0284] III. 结合测定和其他测定

[0285] 在一个方面,针对其抗原结合活性对本发明的抗体进行测试,例如,通过诸如酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫印迹(例如,蛋白质印迹)、流式细胞术(例如,FACS™)、免疫组织化学、免疫荧光等已知方法。

[0286] 在另一方面,竞争测定可用于鉴定与本文所述抗体中的任一种竞争结合PD-1、PD-L1或CTLA4的抗体。可以在标准的PD-1、PD-L1或CTLA4结合测定,诸如Biacore分析、ELISA测定或流式细胞术中基于其交叉竞争的能力容易地鉴定交叉竞争的抗体(参见,例如,WO

2013/173223)。在某些实施方案中,此类竞争性抗体结合与由本文所公开的抗体中的任一种所结合的表位相同的表位(例如,线性或构象表位)。用于定位抗体所结合的表位的详细示例性方法提供于Morris“Epitope Mapping Protocols,”在Methods in Molecular Biology第66卷(Humana Press,Totowa,NJ,1996)中。

[0287] 在示例性竞争测定中,在包含结合PD-1的第一标记抗体和第二未标记抗体(其要测试与第一抗体竞争结合PD-1的能力)的溶液中孵育固定的PD-1。第二抗体可存在于杂交瘤上清液中。作为对照,在包含第一标记抗体但不包含第二未标记抗体的溶液中孵育固定的PD-1。在允许第一抗体与PD-1结合的条件下孵育后,除去过量的未结合抗体,并测量与固定的PD-1缔合的标记的量。如果测试样品中与固定的PD-1缔合的标记的量与对照样品相比实质性降低,那么这指示第二抗体与第一抗体竞争结合PD-1。参见,例如,Harlow等人Antibodies:A Laboratory Manual.第14章(Cold Spring Harbor Laboratory,Cold Spring Harbor,NY,1988)。在一些实施方案中,如果抗PD-1抗体在竞争测定中对另一PD-1抗体(例如,派姆单抗)与PD-1的结合的阻断多于20%、多于25%、多于30%、多于35%、多于40%、多于45%、多于50%、多于55%、多于60%、多于65%、多于70%、多于75%、多于80%、多于85%、多于90%、多于95%,则该抗体与该另一抗体竞争结合PD-1。在一些实施方案中,如果抗PD-1抗体在竞争测定中对另一PD-1抗体(例如,派姆单抗)与PD-1的结合的阻断少于20%、少于15%、少于10%、少于9%、少于8%、少于7%、少于6%、少于5%、少于4%、少于3%、少于2%、少于1%,则该抗体不与该另一抗体竞争结合PD-1。在一些实施方案中,PD-1是人PD-1。

[0288] 可以进行类似的竞争测定以确定抗PD-L1抗体是否与本文所述的抗PD-L1抗体竞争结合PD-L1。在一些实施方案中,如果抗PD-L1抗体在竞争测定中对另一PD-L1抗体与PD-L1的结合的阻断多于20%、多于25%、多于30%、多于35%、多于40%、多于45%、多于50%、多于55%、多于60%、多于65%、多于70%、多于75%、多于80%、多于85%、多于90%、多于95%,则该抗体与该另一抗体竞争结合PD-L1。在一些实施方案中,如果抗PD-L1抗体在竞争测定中对另一PD-L1抗体与PD-L1的结合的阻断少于20%、少于15%、少于10%、少于9%、少于8%、少于7%、少于6%、少于5%、少于4%、少于3%、少于2%、少于1%,则该抗体不与该另一抗体竞争结合PD-L1。在一些实施方案中,PD-L1是人PD-L1。

[0289] 可以进行类似的竞争测定以确定抗CTLA4抗体是否与本文所述的抗CTLA4抗体竞争结合CTLA4。在一些实施方案中,如果抗CTLA4抗体在竞争测定中对另一CTLA4抗体与CTLA4的结合的阻断多于20%、多于25%、多于30%、多于35%、多于40%、多于45%、多于50%、多于55%、多于60%、多于65%、多于70%、多于75%、多于80%、多于85%、多于90%、多于95%,则该抗体与该另一抗体竞争结合CTLA4。在一些实施方案中,如果抗CTLA4抗体在竞争测定中对另一CTLA4抗体与CTLA4的结合的阻断少于20%、少于15%、少于10%、少于9%、少于8%、少于7%、少于6%、少于5%、少于4%、少于3%、少于2%、少于1%,则该抗体不与该另一抗体竞争结合CTLA4。在一些实施方案中,CTLA4是人CTLA4。

[0290] 通过参考以下实施例将更全面地理解本发明。然而,它们不应被解释为限制本发明的范围。应理解,本文所述的实施例和实施方案仅为了举例说明的目的,并且本领域技术人员将想到根据本发明的各种修改或变化,并且这些均包括在本申请的精神和权限以及所附权利要求书的范围之内。

[0291] 实施例

[0292] 实施例1:图卡替尼在离体情况下对肿瘤微环境的影响

[0293] 本研究旨在使用曲妥珠单抗敏感性和曲妥珠单抗抗性鼠HER2阳性肿瘤模型评估图卡替尼在离体情况下对肿瘤微环境的影响。曲妥珠单抗敏感性模型利用通过在雌性MMTV-Balb/c小鼠中皮下注射施用的H2N113肿瘤。曲妥珠单抗抗性模型利用在FVB小鼠中作为乳腺脂肪垫植入物植入的Fo5肿瘤。

[0294] 对于曲妥珠单抗抗性模型,通过每天一次口服媒介物对照(甲基纤维素0.5%)或图卡替尼50mg/kg对小鼠进行治疗。对于Fo5肿瘤,在图卡替尼50mg/kg治疗10-14天后收获肿瘤并通过FACS进行分析。如图1A和图1B分别所示,图卡替尼导致肿瘤中表达PD-1和IFN γ 的CD8+T细胞的浸润增加。如图1C所示,图卡替尼还导致肿瘤中表达FOXP3的CD8+T细胞的浸润增加。最后,如图1D所示,图卡替尼导致肿瘤中的CD4+与CD8+T细胞比率适度增加。

[0295] 对于曲妥珠单抗敏感性模型,通过每天一次口服媒介物对照(甲基纤维素0.5%)或图卡替尼100mg/kg对小鼠进行治疗。对于H2N113肿瘤,在图卡替尼100mg/kg治疗14天后收获肿瘤并通过FACS进行分析。如图2A所示,图卡替尼导致肿瘤中CD8+T细胞的浸润增加。如图2B和图2C分别所示,图卡替尼导致肿瘤中不表达FOXP3和表达FOXP3的CD4+T细胞的浸润增加。如图2D-2H分别所示,图卡替尼还导致肿瘤中表达Ki67、IFN γ 、PD-1、OX40和TIM3的CD8+T细胞的浸润增加。如图2I所示,图卡替尼还导致肿瘤中自然杀伤(NK)细胞的浸润增加。如图2J所示,图卡替尼导致肿瘤中中性粒细胞的浸润减少。如图2K所示,图卡替尼导致肿瘤中CD11b树突细胞的百分比增加。如图2L所示,图卡替尼导致肿瘤中MHC-II高的百分比增加并且MHC-II低的百分比减小。这些结果表明施用图卡替尼后抗肿瘤免疫增加。

[0296] 实施例2:图卡替尼在离体情况下对肿瘤样品的RNA表达谱的影响

[0297] 植入曲妥珠单抗抗性Fo5,用媒介物对照或图卡替尼治疗小鼠,并如实施例1中所述进行收获。然后处理所收获的肿瘤以用于链polyA RNA测序(stranded polyA RNA sequencing)。如图3A和3B所示,Fo5肿瘤表现出增加的基因表达,所述基因根据IFN γ 相关基因表达特征(图3A)和扩展免疫特征(图3B)预测对免疫疗法的反应。列代表各个肿瘤样品并且行是各个基因。

[0298] 实施例3:图卡替尼在体内对肿瘤生长和存活率的影响

[0299] 曲妥珠单抗抗性Fo5肿瘤作为乳腺脂肪垫植入物植入FVB小鼠中。使用媒介物对照(甲基纤维素0.5%)、图卡替尼(25mg/kg、50mg/kg或100mg/kg,口服,每天一次,或抗PD-1抗体、抗CTLA4或同种型2A3的组合治疗小鼠。图卡替尼以剂量依赖性方式显著抑制肿瘤生长,并在25mg/kg、50mg/kg和100mg/kg时观察到($p < 0.05$)。用H2N113曲妥珠单抗敏感性肿瘤模型获得了类似结果。此外,50mg/kg图卡替尼与PD-1抑制的组合表现出与单独的图卡替尼相比显著更高的抗肿瘤功效(图4A, $p = 0.0079$)和增加的存活率(图4B, $p = 0.05$)。

[0300] 实施例4:图卡替尼在HER2+阳性乳腺癌中促进免疫激活并与PD-1/PD-L1抑制协同作用

[0301] 细胞系和小鼠患者来源的异种移植模型。使小鼠细胞系H2N113在具有10%FBS的RPMI培养基中生长。这种HER2阳性鼠细胞系是从BALB/C MMTV ErbB2/Neu背景的转基因雌性小鼠产生的。获得Fo5(MMTV-人HER2)肿瘤。使用两种过表达HER2的人细胞系进行体外实验:BT474(ATCC目录号:HTB-20)和SKBR3(ATCC目录号:HTB-30)。BT474细胞是雌激素和孕激

素受体阳性且HER2扩增的,并维持在具有10%FBS的RPMI培养基中。SKBR3细胞是雌激素和孕激素受体阴性且HER2扩增的,并维持在具有10%FBS的DMEM培养基中。

[0302] 药物。对于体外实验,将图卡替尼以10mM的浓度溶解在DMSO中。对于体内研究,将图卡替尼以所需浓度溶解在0.5%甲基纤维素中,并在4℃下储存最多至两个月。图卡替尼如所指定的那样每天一次通过口服强饲法以25、50或100mg/kg的剂量体内施用。曲妥珠单抗储存在4℃下并在无菌PBS中稀释,并通过腹膜内注射施用,负荷剂量为每周30mg/kg,接着15mg/kg。用于抗PD-1、抗PD-L1和同种型对照(2A3、LTF2)的小鼠特异性抗体购自BioXcell,并且每周两次通过腹膜内注射以每只小鼠200μg施用,持续两周。所有抗体均稀释于无菌PBS中以用于体内研究。

[0303] 生长抑制测定。为了获得每个细胞系的图卡替尼的GI₅₀值,在广泛的剂量范围内评估了细胞的活力。将细胞涂板在96孔白壁板中,并用对数递增剂量的图卡替尼进行处理。将细胞在37℃下孵育72小时,并根据CellTitre-Glo®测定(Promega)在1:3稀释度下的定量和使用Cytation™(BioTek)得到的发光读数来确定细胞活力。使用用于macOS的GraphPad Prism 8.1.0版计算剂量-反应曲线。所有实验至少一式三份进行,平均值用于GI₅₀计算。

[0304] CFSE增殖测定。分离人PBMC并使其在RPMI和10%FBS中休息过夜。然后根据制造商的方案(Thermo Fisher)将细胞用CFSE染色,并将1x10⁵个细胞接种在含有抗CD3(OKT3;1:1000)/抗CD28珠粒(Thermo Fisher)的96孔板中,其中具有或没有递增剂量(零至4μM)的图卡替尼。96小时后,用抗CD3(UCHL1;500ng/mL)、抗CD4(克隆OKT4,Biolegend;500ng/mL)和抗CD8a(克隆HIT8a,Biolegend;500ng/mL)对细胞染色。通过使用染色的未刺激细胞作为对照对CFSE+峰积分来确定CD4和CD8 T细胞的群体倍增。使用FlowJo™软件进行分析。

[0305] 蛋白质印迹分析。对于蛋白质印迹分析,从人PBMC中分离CD8+和CD4+T细胞。将每种条件下的5x10⁶个T细胞添加到抗CD3(1μg/mL)预涂的6孔板中,并用10nM的抗CD28(0.5μg/mL)、抗CD28和图卡替尼或1.6μM的抗CD28和图卡替尼进行处理。在使用放射免疫沉淀测定(RIPA)缓冲液处理15分钟或1小时后裂解沉淀。用于免疫印迹的一抗购自Cell Signaling Technologies(Danvers,MA,USA)或Invitrogen(Thermo Fisher Scientific,Waltham,MA,USA):p-ERK1/2(Thr202/Tyr204;#9101,1:1000,42/44kDa)、p-AKT(Ser473;D9E#4060,1:1000,65kDa)、p-PI3K(Tyr458/Tyr199;#4228,1:1000,85/55kDa)、p-ZAP70、p-ITK(Tyr512,#PA5-64523,1:1000,72kDa)、p-Src(Tyr416,#2101,1:1000,60kDa)、p-Lck(Tyr505,#2752,1:1000,56kDa)和GAPDH上样对照(ab-9484,1:10,000,40kDa;Abcam,Cambridge,UK)。HER2阳性人细胞系BT474和SKBR3以及鼠细胞系H2N113用图卡替尼(分别为7nM、35nM或50nM)处理1、3、6、24和72小时。使用的二抗是用于化学发光信号检测的α-兔HRP IgG(Santa Cruz;sc-2005,1:3000)。

[0306] 小鼠样品的基因组分析。使用TRIzol®试剂与PureLink®RNA迷你试剂盒(Invitrogen™,Thermo Fisher Scientific,Waltham,MA,USA)从用50mg/kg图卡替尼或媒介物(甲基纤维素,0.5%)体内治疗10天的Fo5肿瘤中提取RNA。使用TapeStation 2200(Agilent Technologies)检查总RNA的量和完整性,并根据标准方案(NEBNext Ultra II Directional RNA Library Prep Kit for Illumina and NEBNext Poly(A)mRNA Magnetic Isolation Module,NEB)使用500ng进行文库制备。将索引文库汇集并在NextSeq500流动槽(Illumina)上测序,每个样品产生2500-5000万个双端(paired-end)的

75bp读段。使用R中的AFFY包对微阵列数据进行预处理和分位数归一化。使用R中的LIMMA包由归一化的RNA强度产生无偏差异表达分析和短基因列表(FDR<0.05)。使用差异表达的基因,在MetCore GeneCo中进行通路和分子功能富集分析。用于基因集富集分析的GSEA软件与归一化的RNA强度一起使用。错误发现率设置为<10%。基于<0.05的P值和>1.5的倍数变化选择顶部基因通路。所有分析均使用R 3.5.0版进行。差异表达热图的基因集包括干扰素- γ 10基因、初步扩展的免疫28基因、T细胞炎症18基因和T效应6基因特征集,所有这些都与包括乳腺癌在内的一系列肿瘤类型中的PD-1或PD-L1阻滞相关。

[0307] 体内小鼠研究。6至8周龄之间的雌性MMTV/Balb/c和FVB小鼠用于实验。治疗组由每组n=5至8只小鼠组成。对于使用H2N113HER2阳性的曲妥珠单抗敏感性肿瘤模型的体内实验,将 5×10^5 个细胞悬浮在磷酸盐缓冲盐水中,并以100 μ L体积作为皮下单细胞悬浮液注射到雌性MMTV-Balb/c小鼠的右侧腹中。对于使用Fo5 HER2阳性的曲妥珠单抗抗性肿瘤模型的体内实验,将大约1mm³的肿瘤片段通过手术植入雌性FVB小鼠的第四乳腺脂肪垫中。对于肿瘤大小在40至80mm³之间变化的H2N113肿瘤模型,在接种后大约第10天开始随机化和治疗,并且对于肿瘤大小在60至120mm³之间变化的Fo5肿瘤模型,在大约第14天开始随机化和治疗。使用方程式(长度 $\times$ 宽度²)/2计算肿瘤体积,其中长度和宽度是指每次测量时收集的较大和较小尺寸。在建立肿瘤并随机化到治疗组中后,用以下各项治疗小鼠:(1)媒介物对照(甲基纤维素0.5%), (2)图卡替尼(25、50或100mg/kg,口服,每天一次), (3)单独的曲妥珠单抗(30mg/kg负荷剂量,接着每周15mg/kg,腹膜内注射), (4)单独的抗PD-1(200 μ g,腹膜内注射), (5)单独的同种型2A3(200 μ g,腹膜内注射), (6)单独的抗PD-L1(200 μ g,腹膜内注射), (7)单独的同种型LTF2(200 μ g,腹膜内注射),或(8)图卡替尼和曲妥珠单抗、抗PD-1、同种型2A3、抗PD-1或同种型LTF2的双重组合。两种模型中的免疫疗法和同种型对照均在第0、4、8和12天递送。每周两次用卡尺测量肿瘤体积。当肿瘤达到1500mm³的伦理极限时,监测和确定存活率。

[0308] 流式细胞术分析。对于离体研究,将肿瘤解剖、机械粉碎并使其通过70 μ m过滤器。然后将细胞重悬于30 μ g/mL DNA酶(Sigma-Aldrich)中,然后进行Fc阻断(克隆2.4g2)。然后用各种TIL亚群的抗体混合物对单细胞悬液染色。在一些实验中,在流式细胞术分析之前,将分离的细胞在GolgiPlug(BD Biosciences;1:1000)和GolgiStop(BD Biosciences;1:1500)的存在下用佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA;50ng/mL)和离子霉素(1 μ g/mL; Sigma-Aldrich)刺激3至4小时。使用Fixable Yellow或Zombie Red,通过FACS对样品进行分析,以区分活细胞和死细胞。在将样品跑样之前,将BD荧光球计数珠粒添加到混合物中。

[0309] 统计学分析。所有统计学分析均使用Prism(第9版,GraphPad Software, Inc.)进行。数据表示为 $\pm$ SEM。

[0310] 结果。如图5A-5C所示,在体外的HER2阳性人(BT474,图5A和SKBR3,图5B)和鼠(H2N113,图5C)曲妥珠单抗敏感性乳腺肿瘤细胞系中,图卡替尼表现出剂量依赖性细胞生长抑制作用,其在72小时时的GI₅₀处于纳摩尔范围内(图5A-5C所示的数据为 $\pm$ SEM)。

[0311] 图6示出用于评估图卡替尼作用的H2N113曲妥珠单抗敏感性HER2阳性鼠肿瘤模型。图7示出用于评估图卡替尼作用的Fo5曲妥珠单抗抗性HER2阳性鼠肿瘤模型。在两种模型系统中,与媒介物相比,剂量逐渐增加的图卡替尼治疗导致显著的剂量依赖性肿瘤生长抑制和存活率的改善。H2N113小鼠模型的结果在图8A-8B中示出。Fo5小鼠模型的结果在图

9A-9B中示出。在这两种模型中,图卡替尼治疗导致肿瘤体积和存活率的剂量依赖性改善。如图10A-10B所示,曲妥珠单抗抗性在Fo5模型中得到验证,并证实该系统代表了在曲妥珠单抗抗性环境中使用图卡替尼的临床相关肿瘤模型。使用利用图卡替尼处理的H2N113细胞和Fo5肿瘤中的磷-HER2和总HER2的蛋白质印迹分析证实了图卡替尼对HER2信号传导通路的抑制(图11A-11B;T=图卡替尼,V=媒介物)。

[0312] 对曲妥珠单抗敏感性和曲妥珠单抗抗性肿瘤模型进行了广泛的离体FACS分析。图卡替尼治疗14天后的H2N113肿瘤显示,作为总CD8+的百分比的CD8+比例和CD8+效应记忆(CD44+CD62L-) T细胞的频率增加。CD8+效应记忆T细胞表现出显著更高的PD-1+和TIM3+表达。图12A-12E示出在用媒介物对照(V)或图卡替尼(T)处理H2N113细胞后对各种细胞群的影响。这些细胞还表现出增加的Ki67表达(图13A,表明了增加的细胞增殖,以及增加的效应功能,这通过与媒介物处理的对照相比显著更高的干扰素- γ 表达证明(图13B)。此外,图卡替尼治疗还导致CD45+CD3-淋巴细胞的CD49b+自然杀伤细胞群比例显著增加(图14)。此外,图卡替尼治疗的H2N113肿瘤显示了作为CD45.2+淋巴细胞的比率的中性粒细胞(CD11c-F4/80-CD11b+Ly6G+Ly6C+) 抑制性MHC II低巨噬细胞和粒细胞MDSC的显著减少、以及MHC II+巨噬细胞、CD103+树突细胞的显著增加。总TIL上的PD-L1表达的评估显示,与媒介物(V)处理的TIL相比,图卡替尼(T)处理的TIL中的CD45+细胞上的PD-L1表达强度增加(图15A-15B)。

[0313] 类似于上一段落的H2N113结果,在用图卡替尼治疗10天后的曲妥珠单抗抗性Fo5小鼠肿瘤中,离体FACS分析显示,CD4+和CD8+效应记忆T细胞亚群中的干扰素- γ 表达增加(图16A-16B)。CD8+效应记忆T细胞也表现出增加的颗粒酶B和PD-1+表达(图16C-16D)。总的来说,在曲妥珠单抗敏感性(H2N113)和曲妥珠单抗抗性(Fo5) HER2+小鼠肿瘤模型中,图卡替尼增加了CD8+和CD4+效应细胞的频率和数量,以及效应功能和PD-1+免疫检查点表达。

[0314] 为了进一步了解图卡替尼在体内对肿瘤微环境的影响,对用图卡替尼治疗的Fo5曲妥珠单抗抗性肿瘤进行无偏基因表达分析。肿瘤分析的时间点是治疗后第10天,如通过FACS所确定的,此时观察到效应记忆T细胞功能在媒介物与图卡替尼治疗组之间是显著不同的。与媒介物对照相比,在图卡替尼治疗的肿瘤中观察到与免疫细胞功能(图17和图18A-18B)和抗原呈递(图19和图20A-20B)相关的基因的显著上调(NES=归一化富集得分)。此外,差异基因表达显示,与对检查点抑制剂的有利临床反应相关的基因在图卡替尼治疗的肿瘤中上调(图21A-21D)。这些基因集从临床试验中得到验证,并且与对阿特珠单抗(图21A)和派姆单抗(图21B和图21C)的反应相关。在这些基因集中,表现出高差异表达的特定基因包括免疫相关基因,诸如:CD8A、CD3D、CD3E;与细胞因子产生相关的基因:IFNG、GZMB、GZMA、CXCL9、CXCL10、CXCL13、CXCR6、STAT1、TBX21、IDO1;与免疫检查点相关的那些:CD274、PDCD1LG2、TIGIT;以及与T细胞和NK细胞毒性相关的基因:PRF1、NKG7(图21A-21D)。这些数据表明,在曲妥珠单抗抗性模型中,图卡替尼可通过增强抗原呈递和细胞因子产生来增加TME的免疫原性。

[0315] 由于IFN- γ 表达增加PD-1/PD-L1的表达,因此评估了体内图卡替尼与免疫检查点抑制的组合。发现在携带曲妥珠单抗敏感性H2N113肿瘤的小鼠中,PD-L1抑制剂与图卡替尼的组合表现出与单独的图卡替尼相比显著增强的肿瘤生长抑制以及组合治疗组的显著改善的存活率(图22A-22B)。类似地,在具有曲妥珠单抗抗性Fo5肿瘤的小鼠中,也发现与单独

的图卡替尼治疗相比,图卡替尼与抗PD-1抑制剂的组合具有显著增强的抗肿瘤作用和显著更好的存活率(图23A-23B)。还研究了Fo5模型中的图卡替尼和曲妥珠单抗的组合,证明图卡替尼克服了肿瘤对曲妥珠单抗的先天抗性,并产生有效的抗肿瘤功效和显著改善的存活率(图24A-24B)。这些数据表明,PD-1或PD-L1检查点抑制剂和图卡替尼的组合可以产生HER2阳性乳腺癌患者的改善的结果。在临床上,这与患有曲妥珠单抗抗性HER2阳性疾病的那些患者尤其相关。

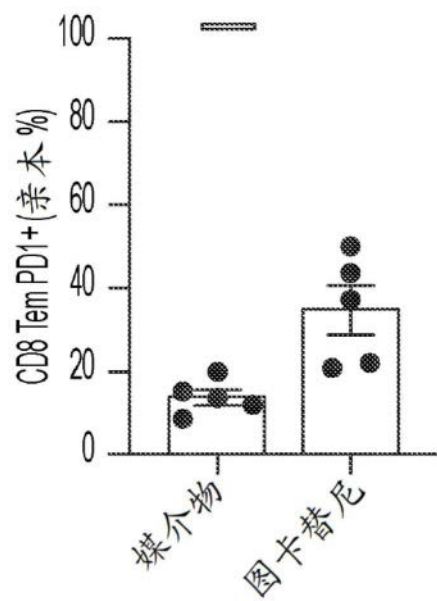


图1A

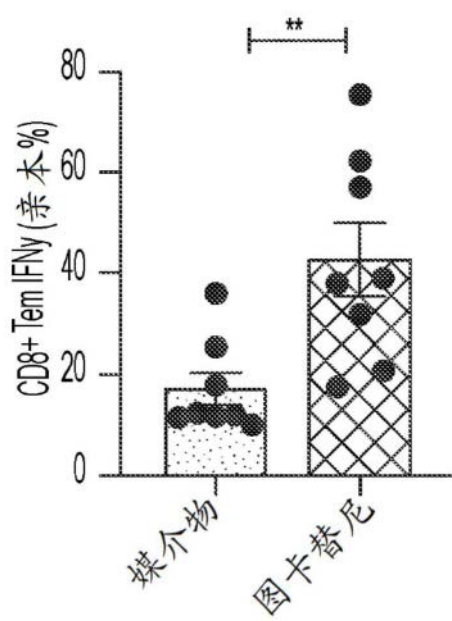


图1B

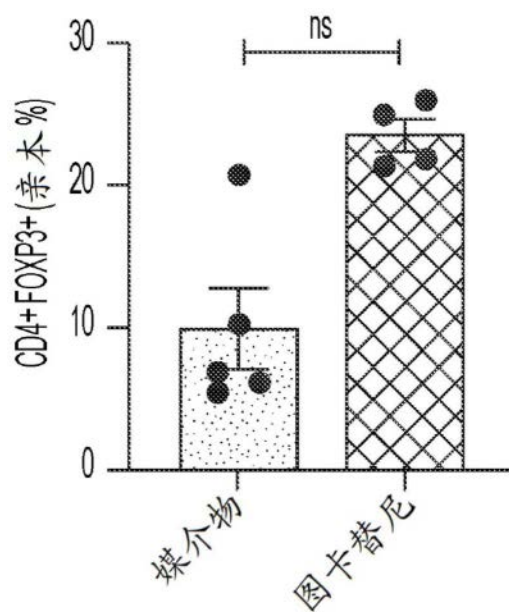


图1C

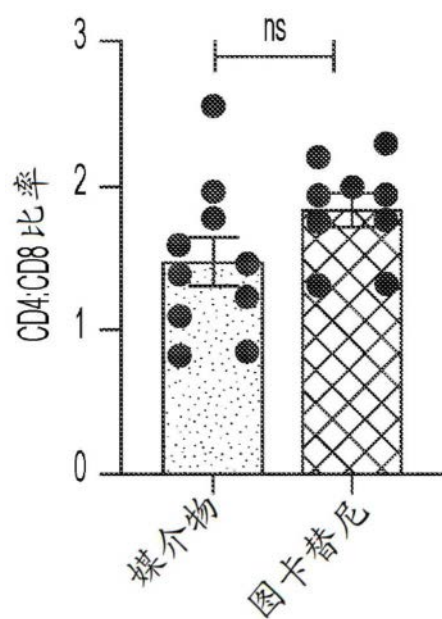


图1D

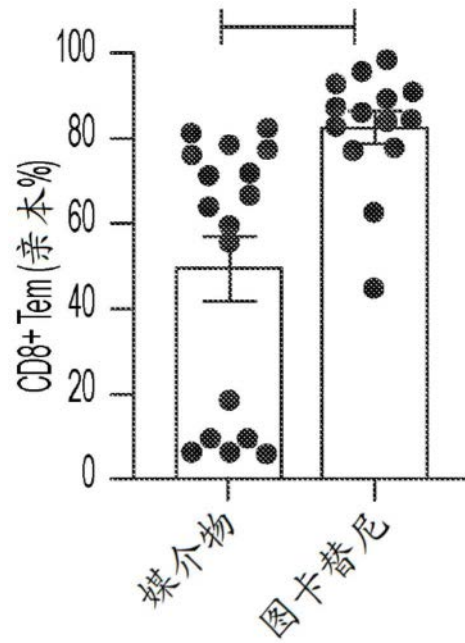


图2A

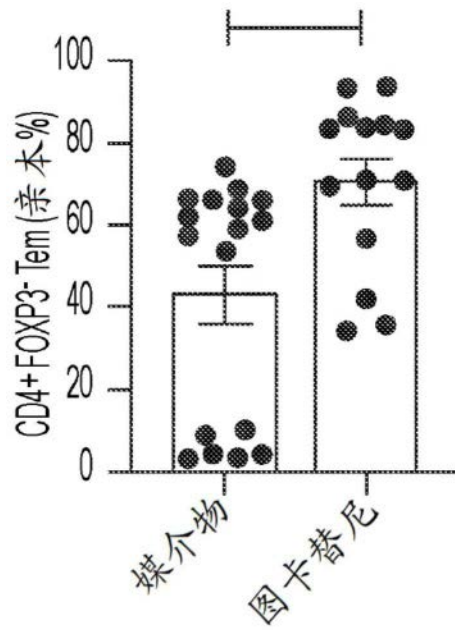


图2B

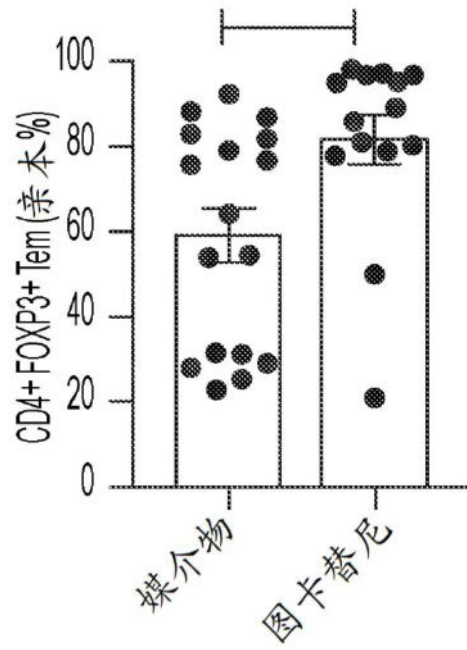


图2C

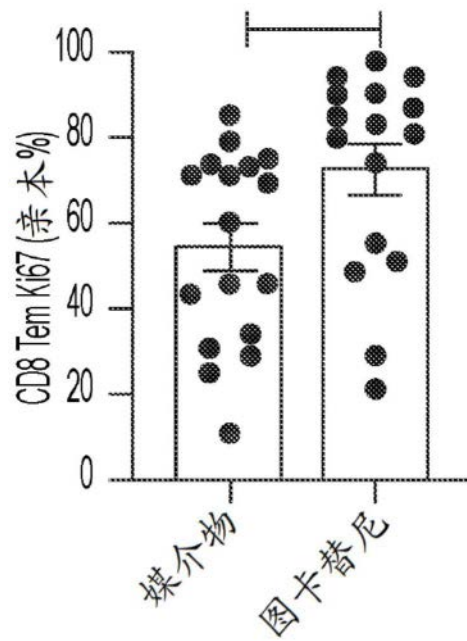


图2D

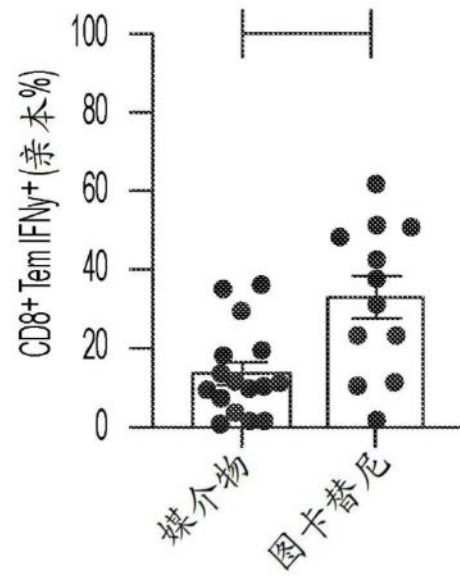


图2E

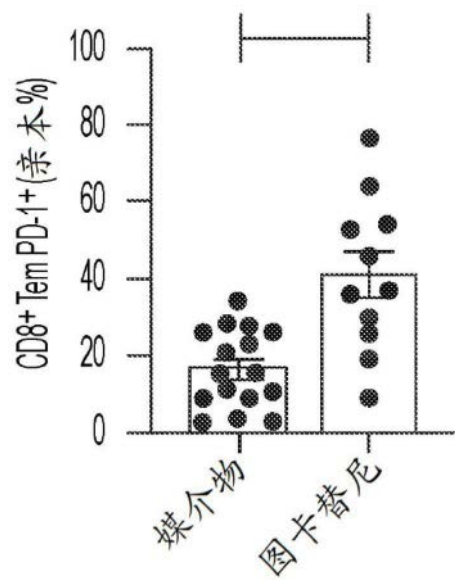


图2F

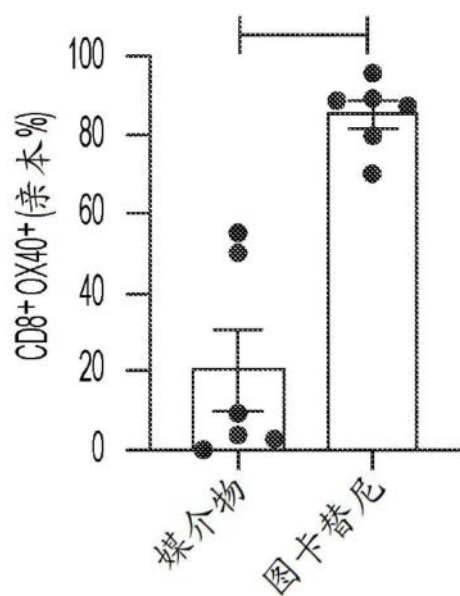


图2G

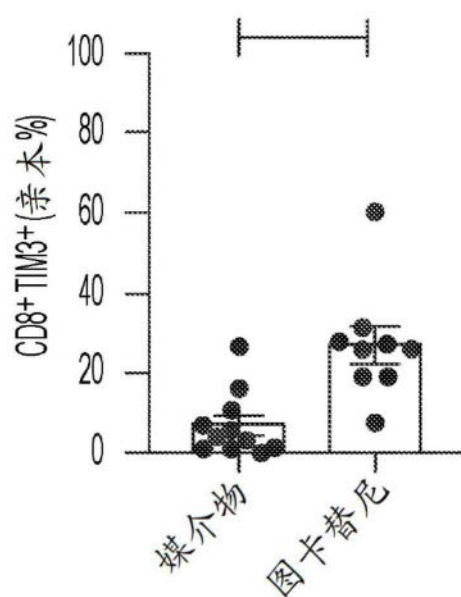


图2H

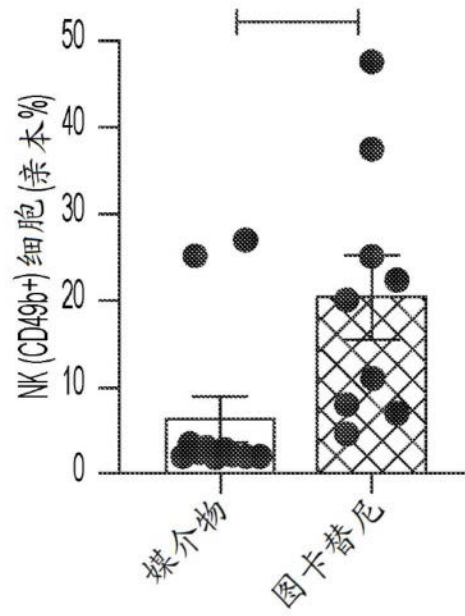


图2I

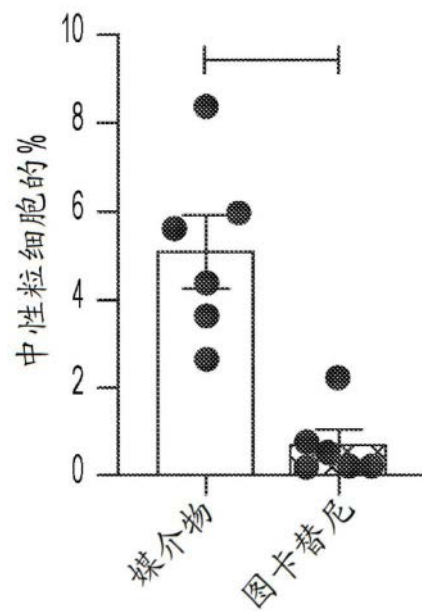


图2J

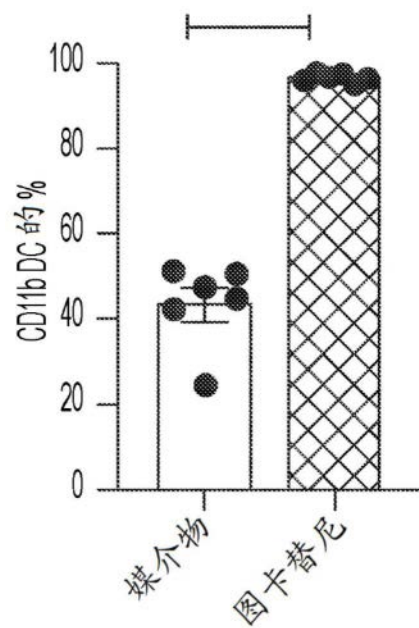


图2K

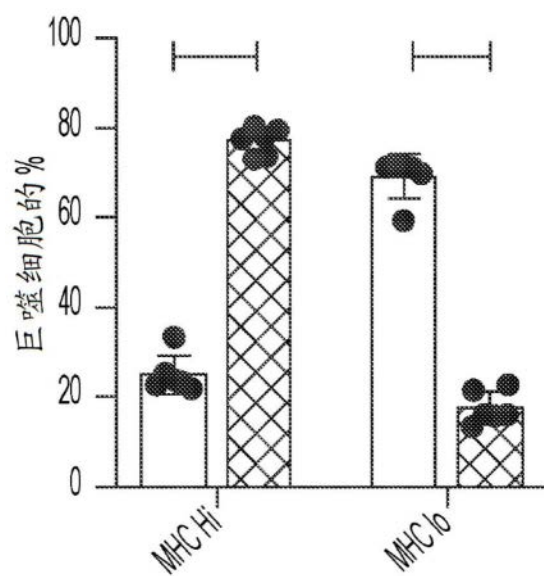


图2L

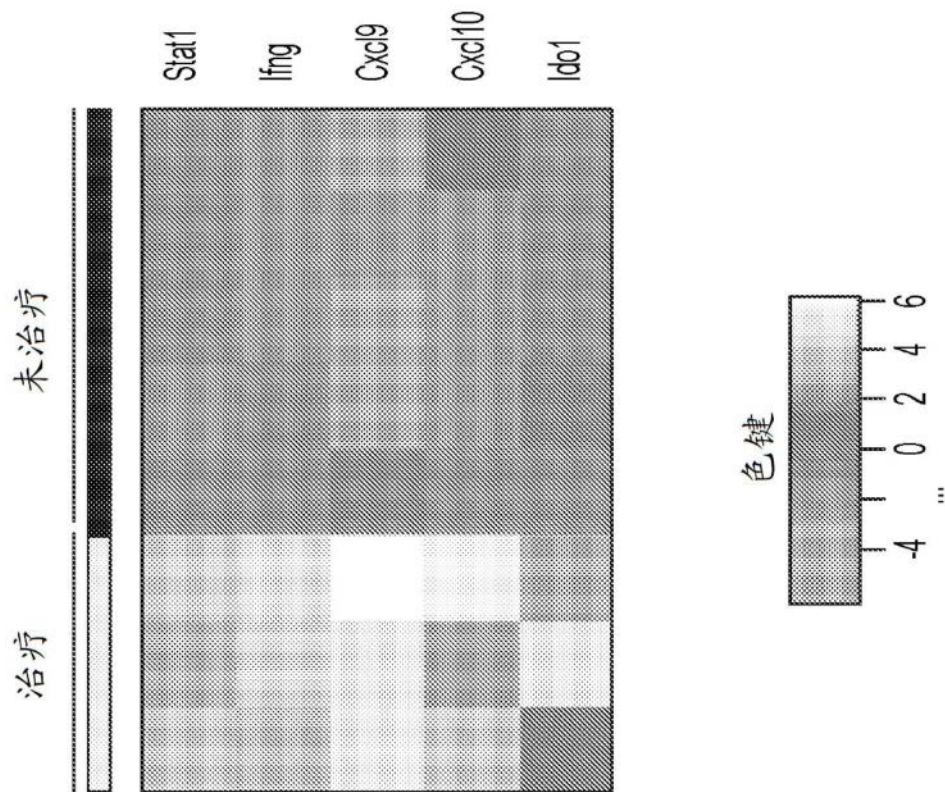


图3A

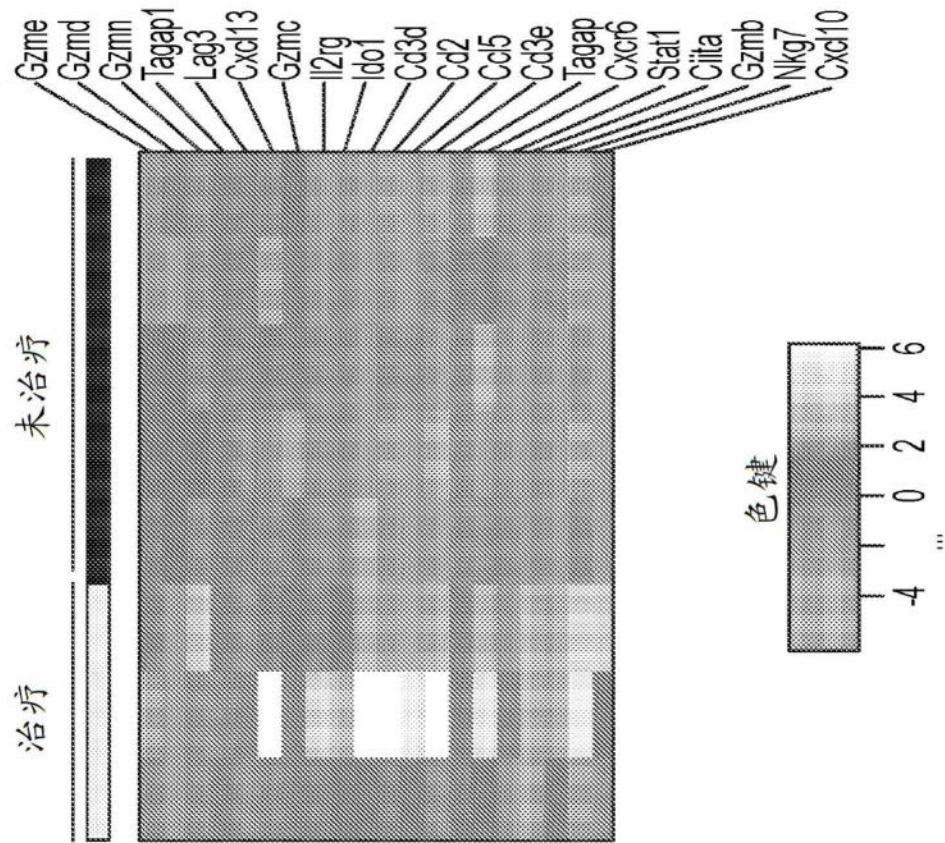


图3B

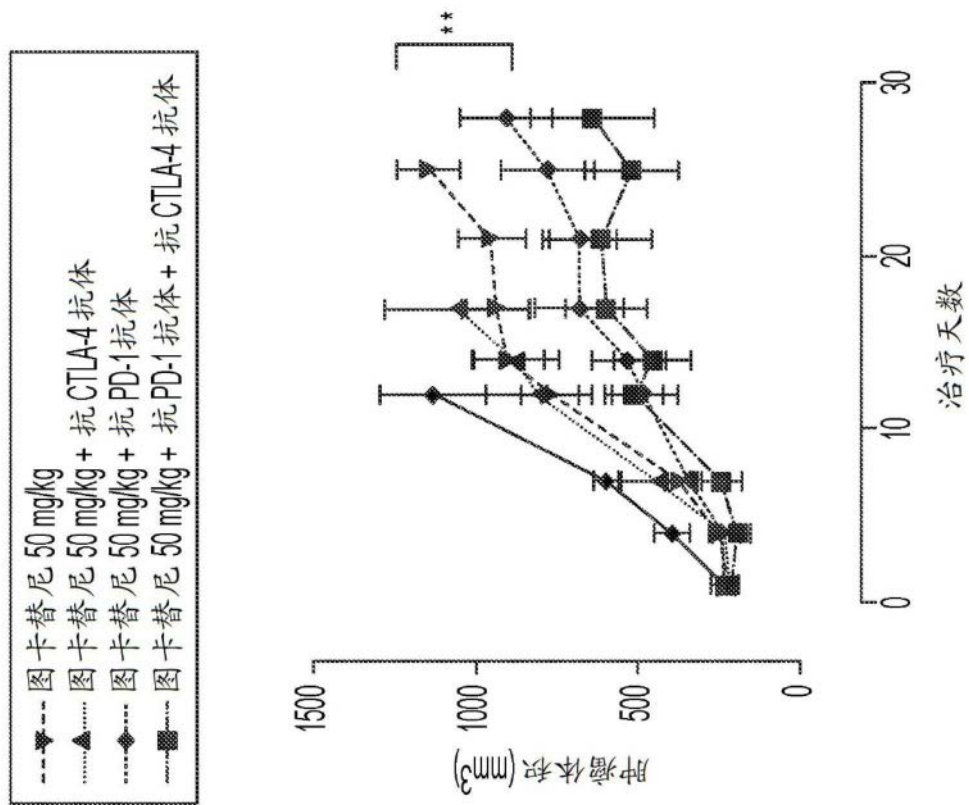


图4A

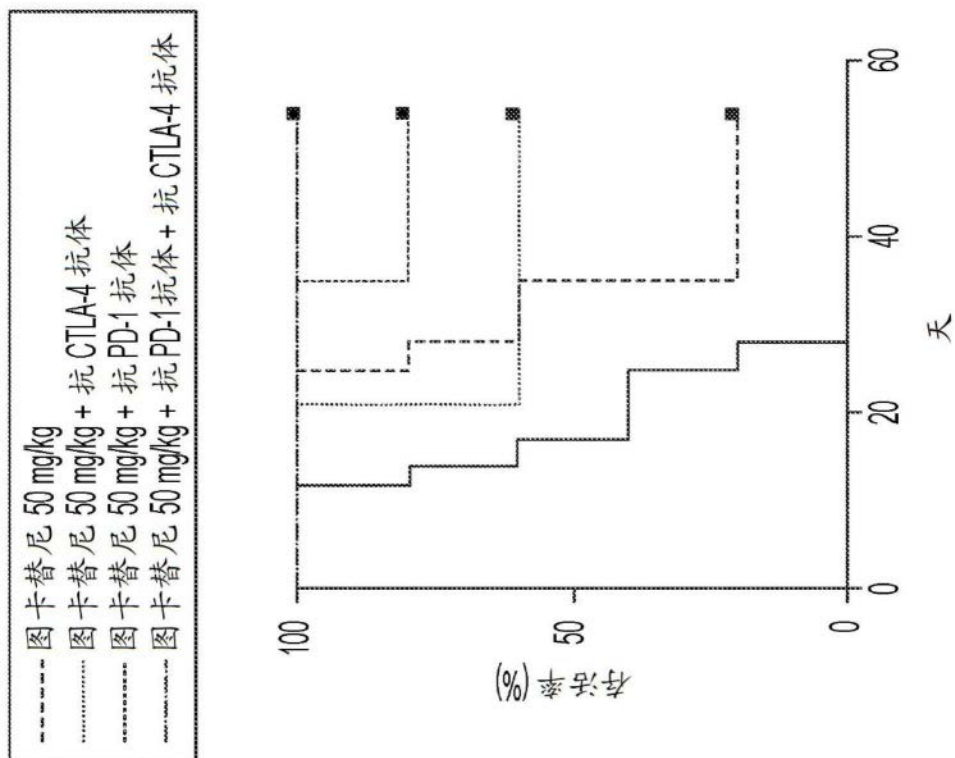


图4B

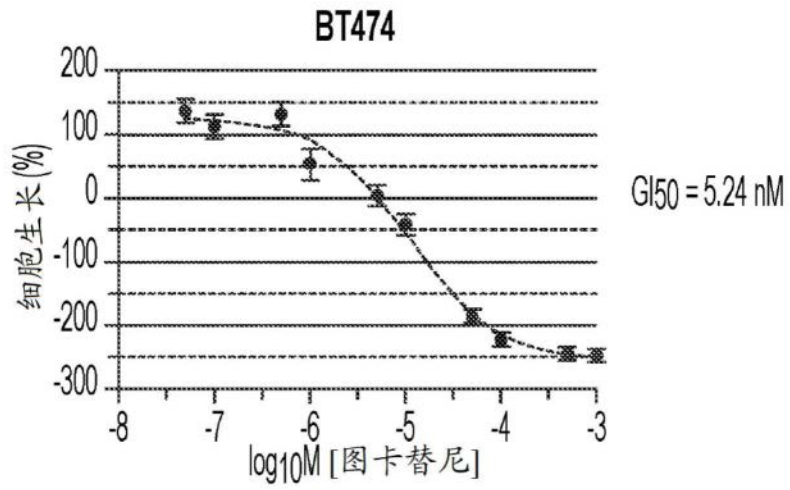


图5A

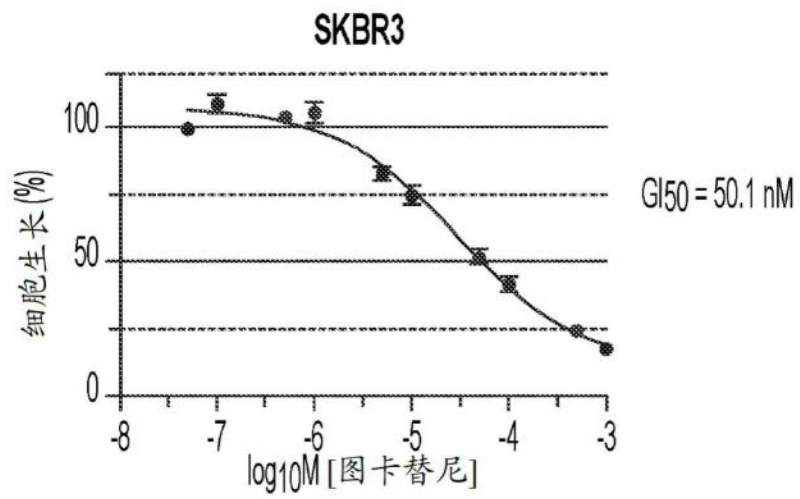


图5B

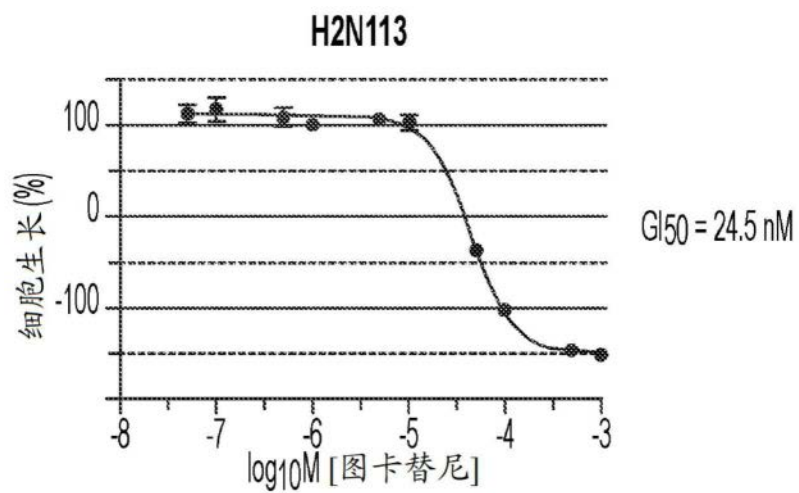


图5C

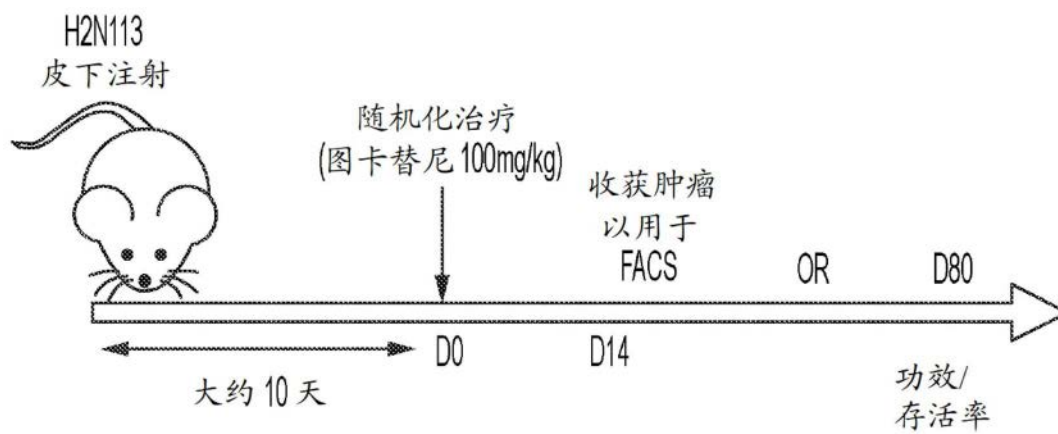


图6

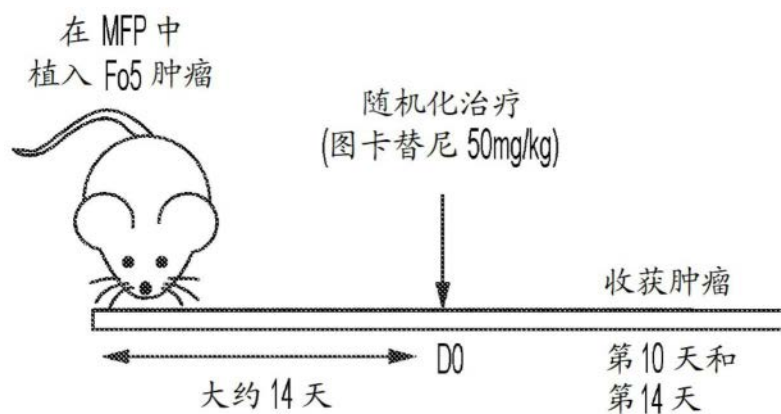


图7

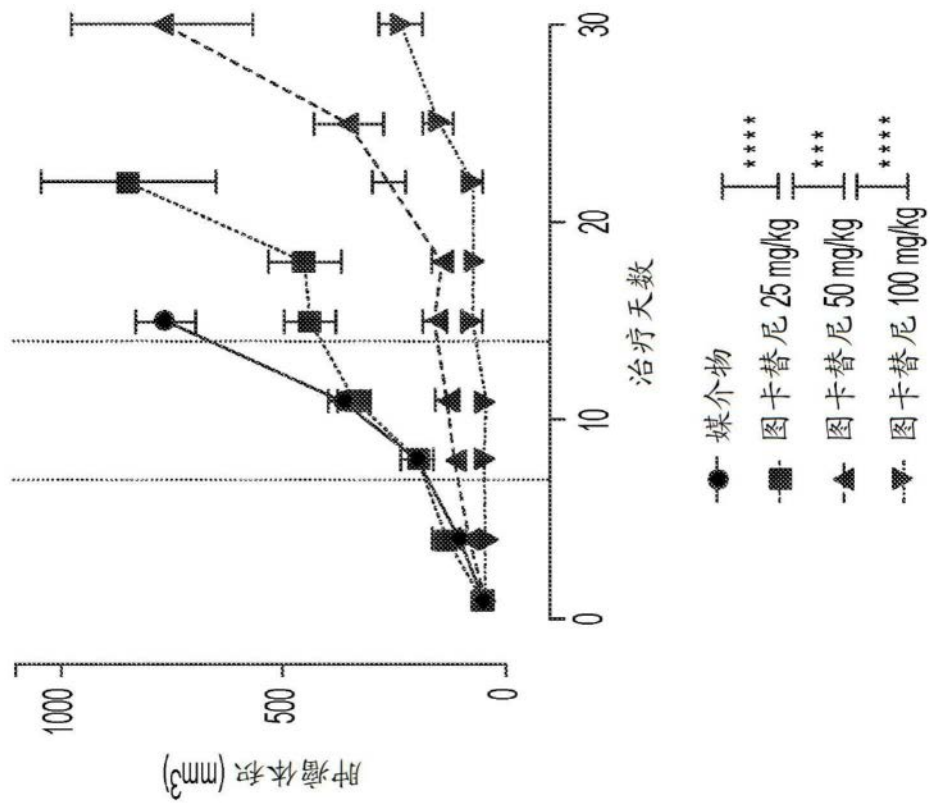


图8A

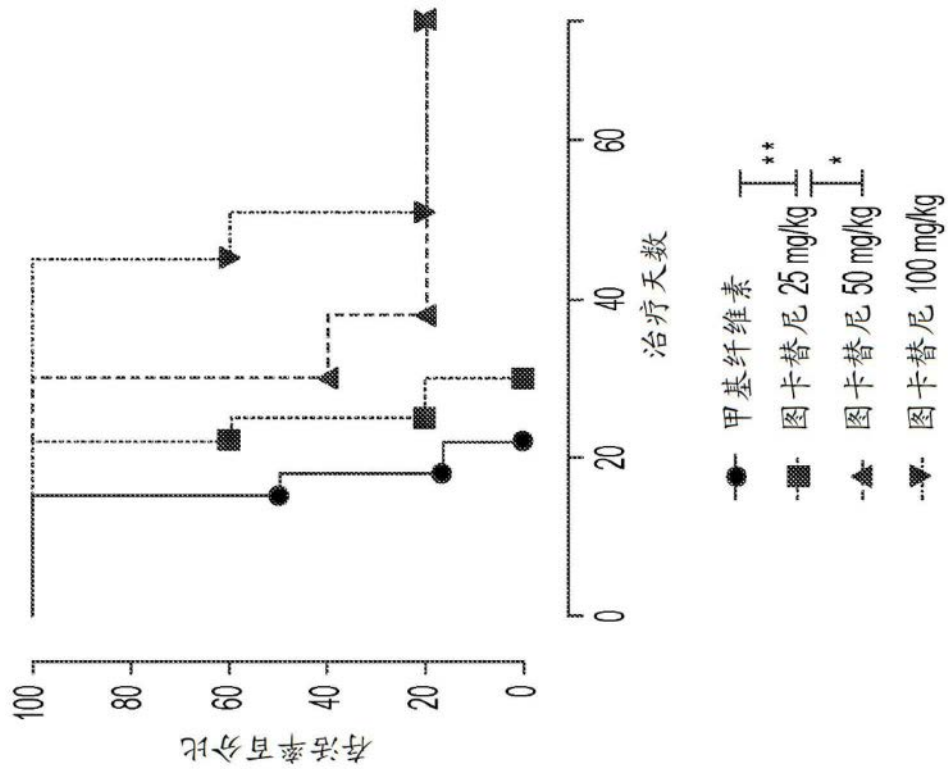


图8B

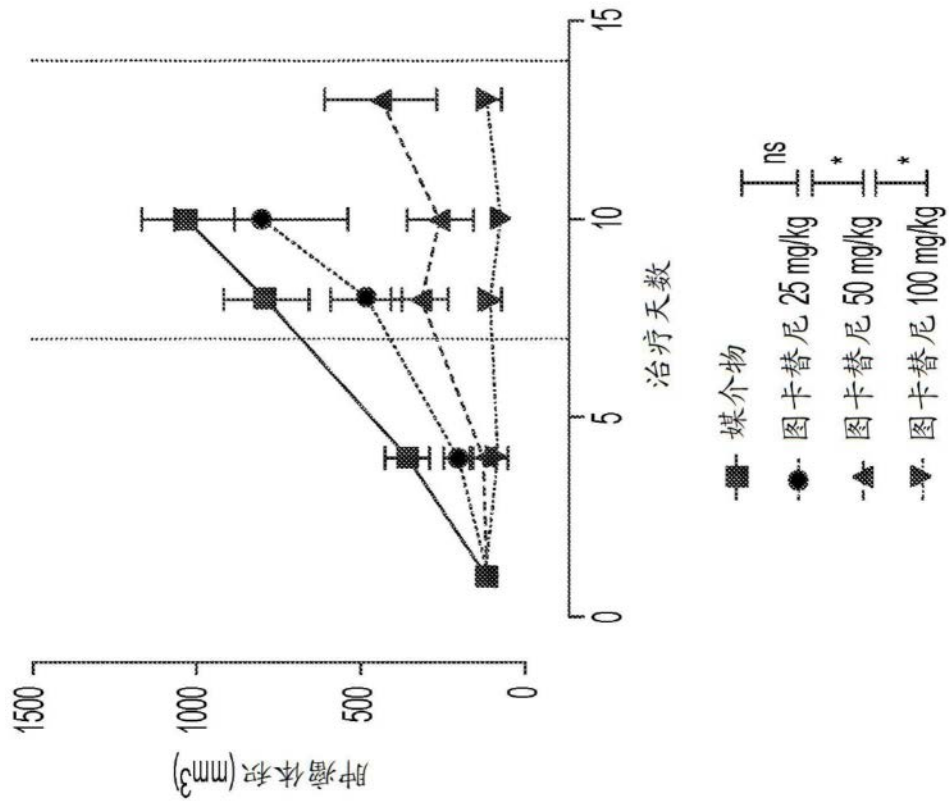


图9A

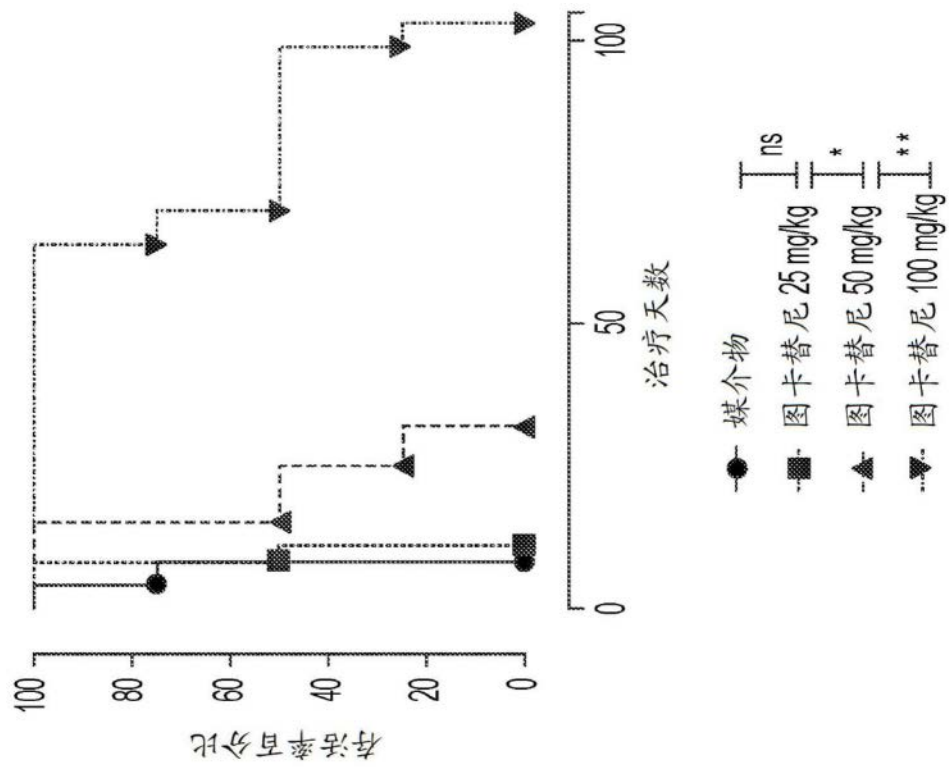


图9B

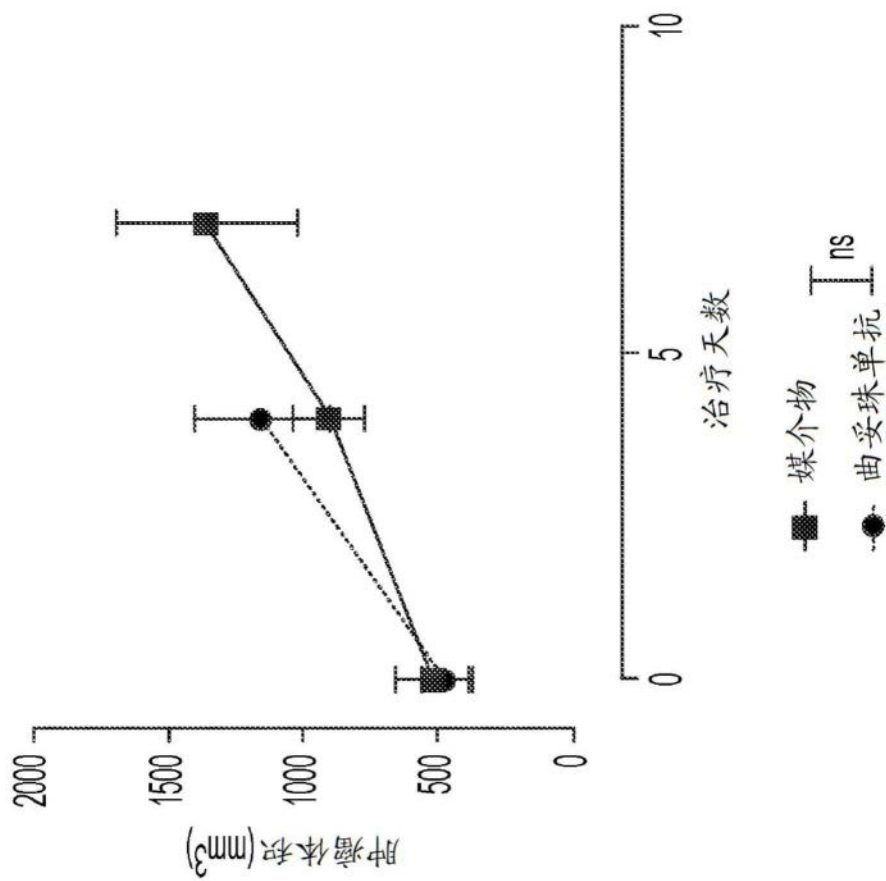


图10A

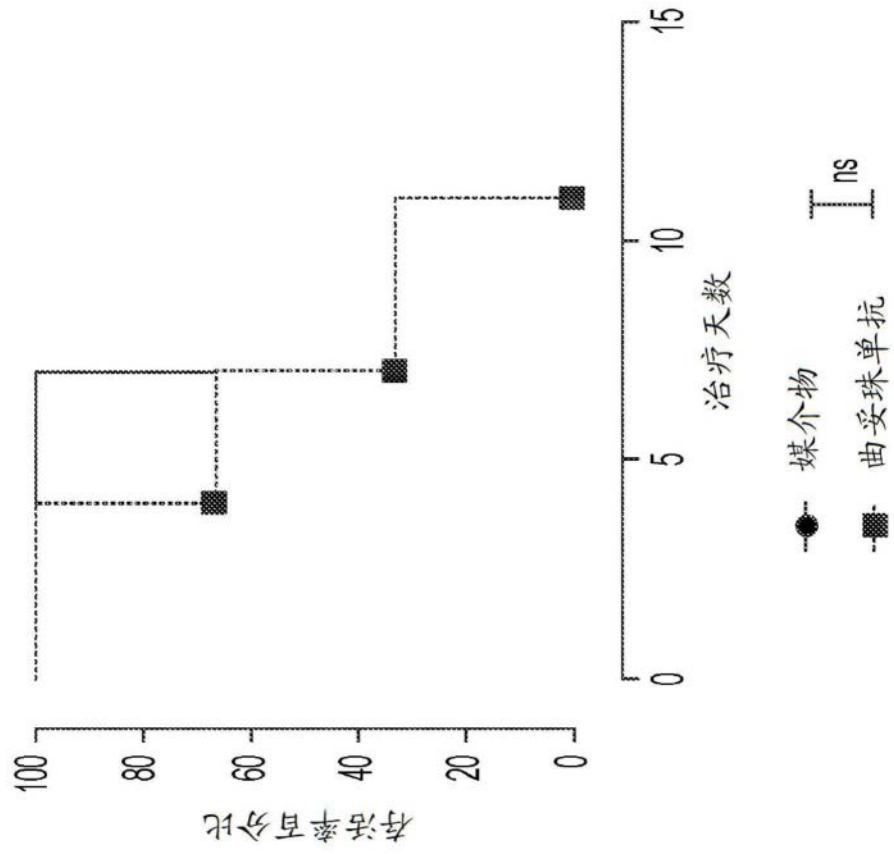


图10B

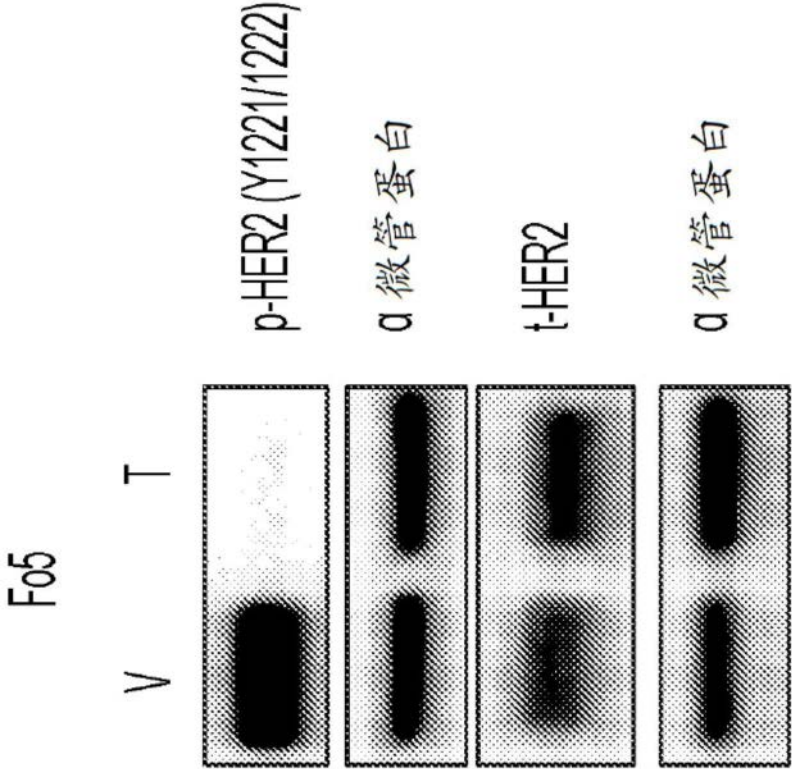


图11A

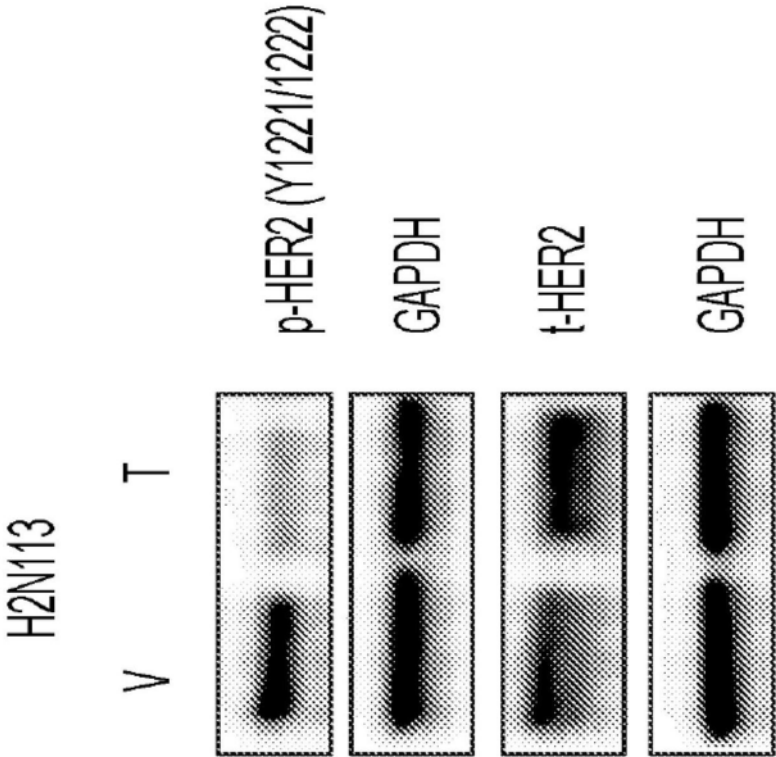


图11B

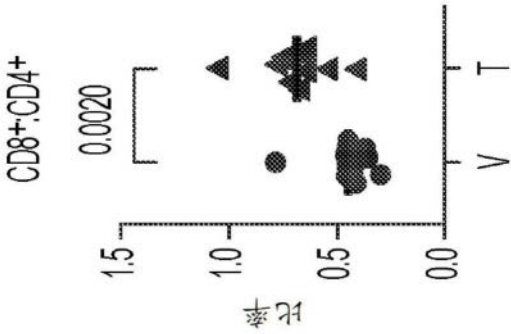


图12A

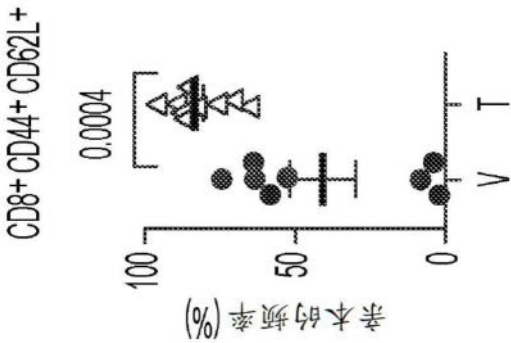


图12B

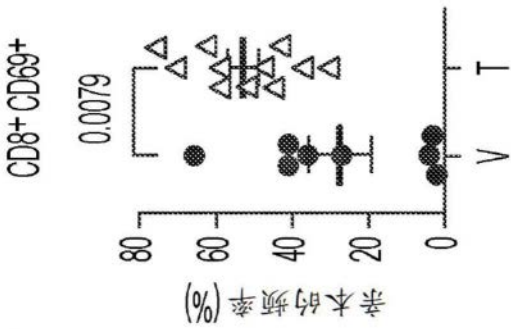


图12C

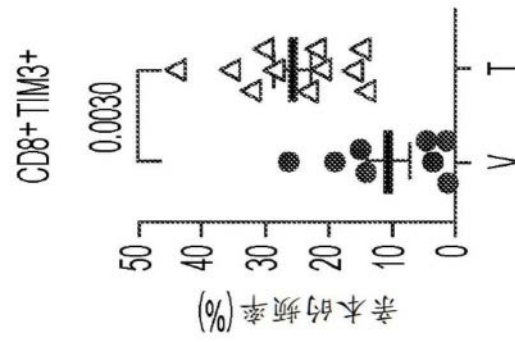


图12D

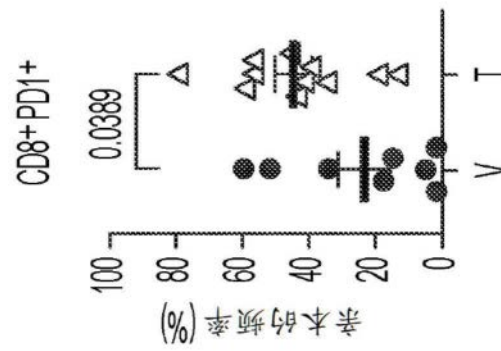


图12E

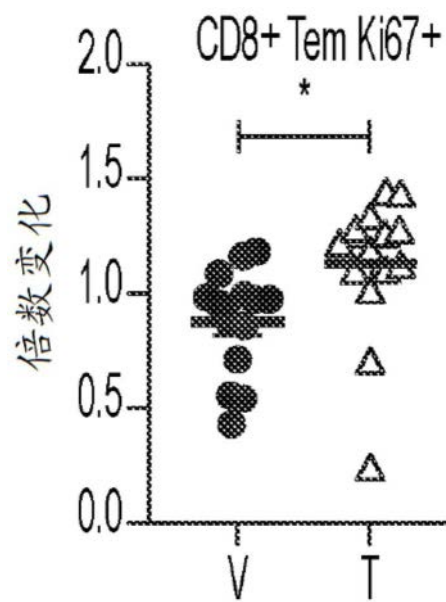


图13A

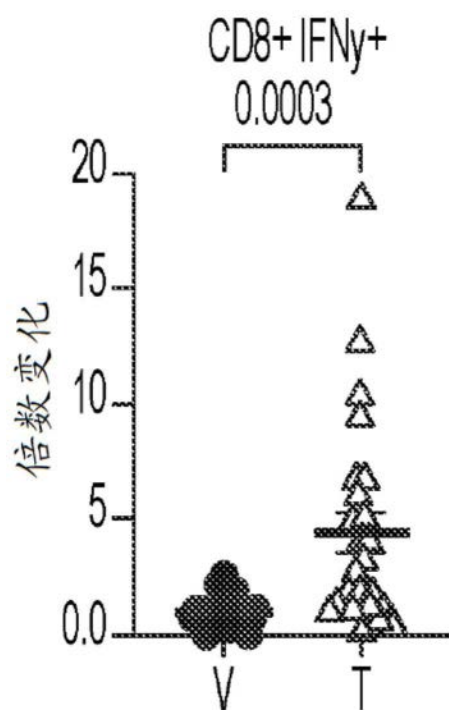


图13B

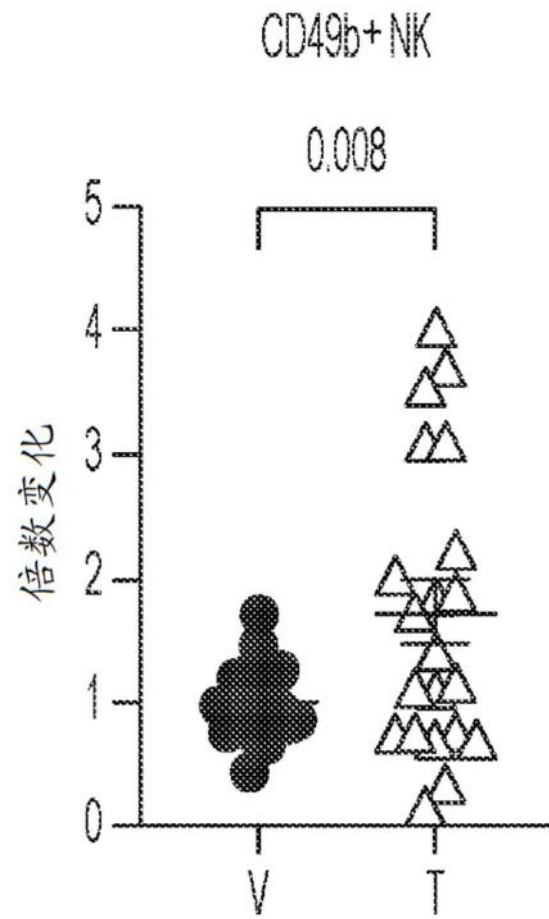


图14

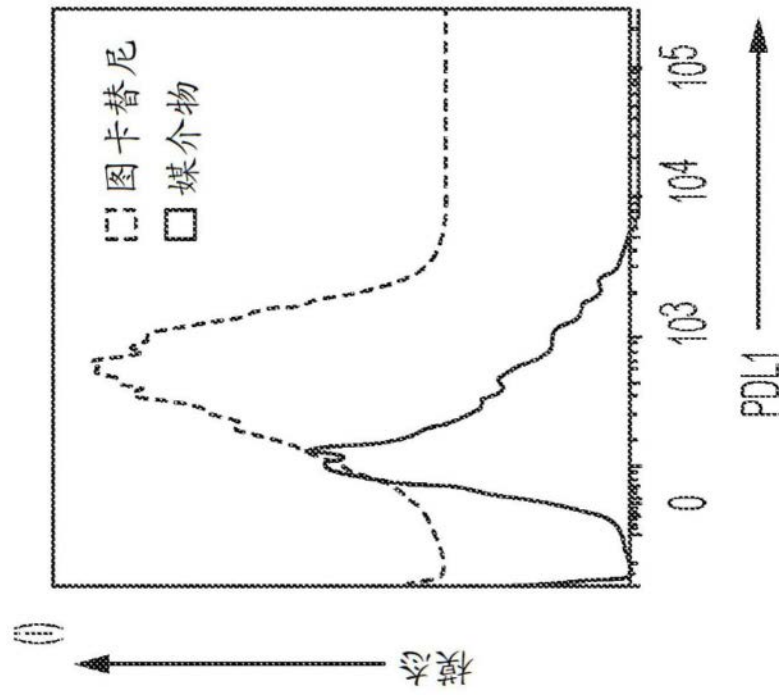


图15A

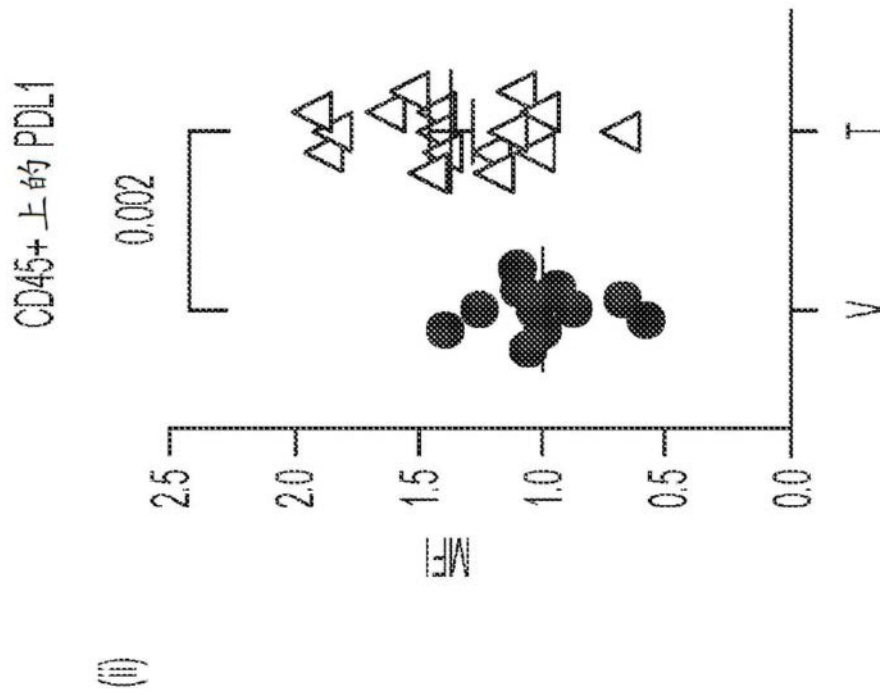


图15B

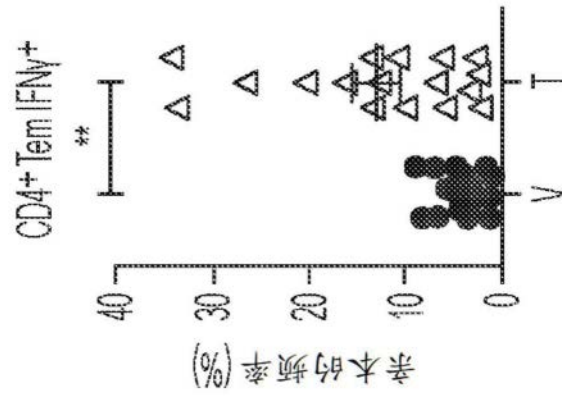


图16A

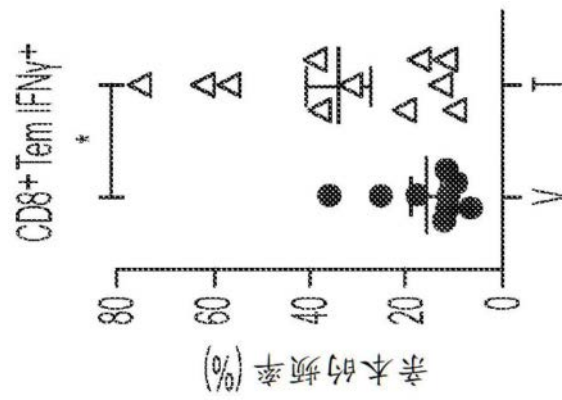


图16B

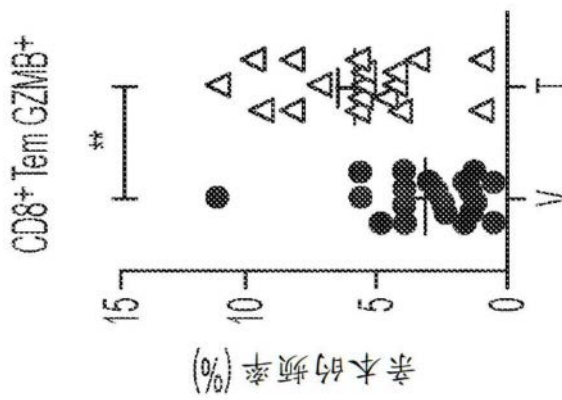


图16C

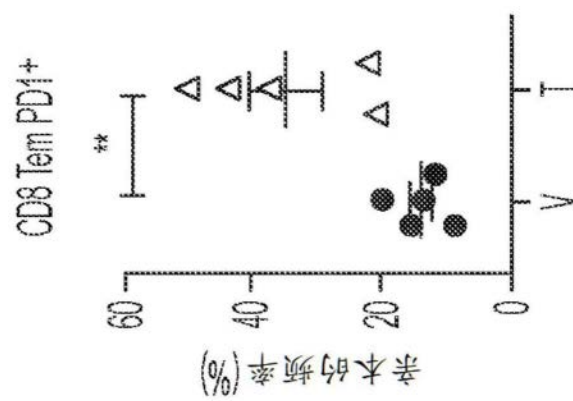


图16D

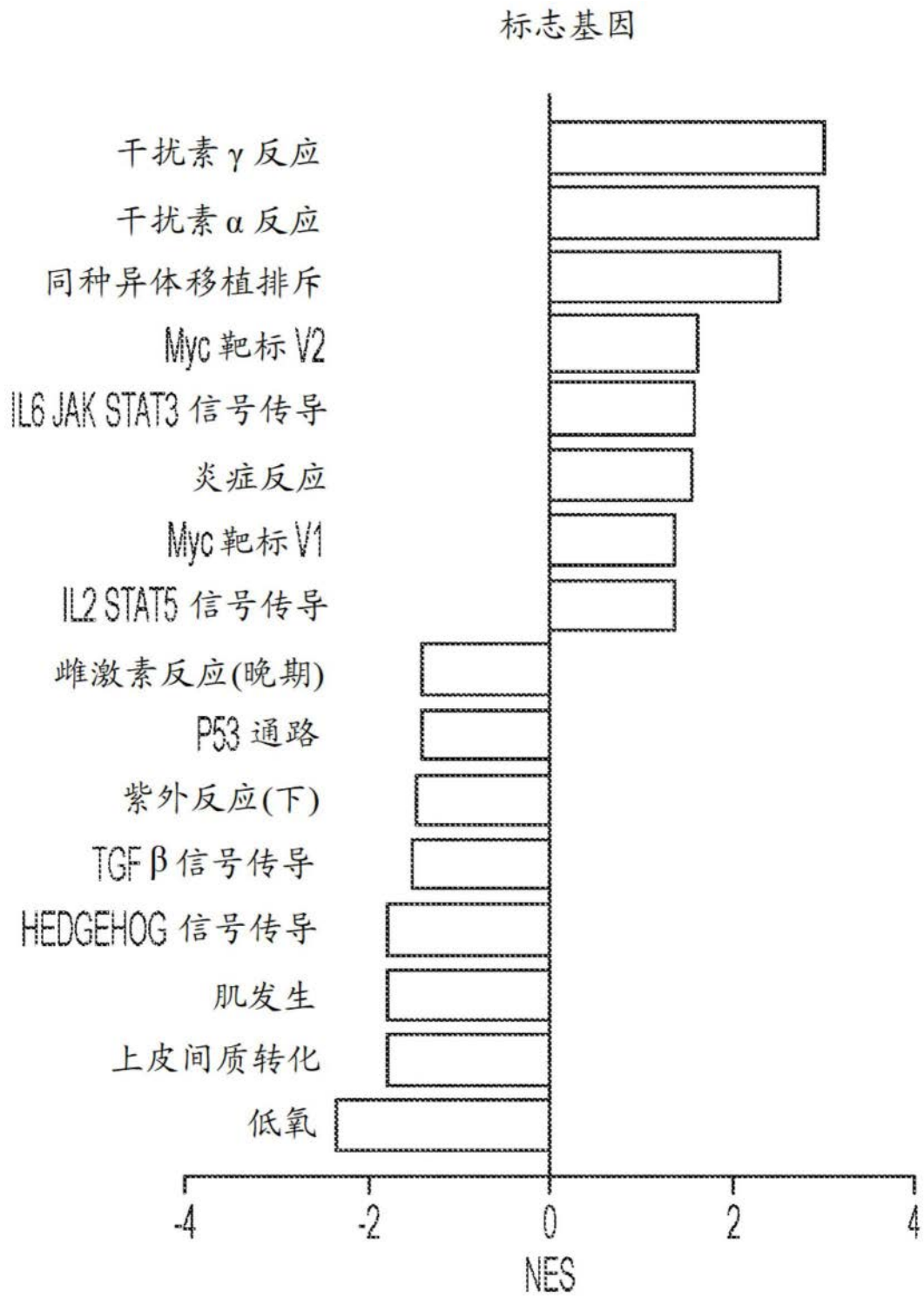


图17

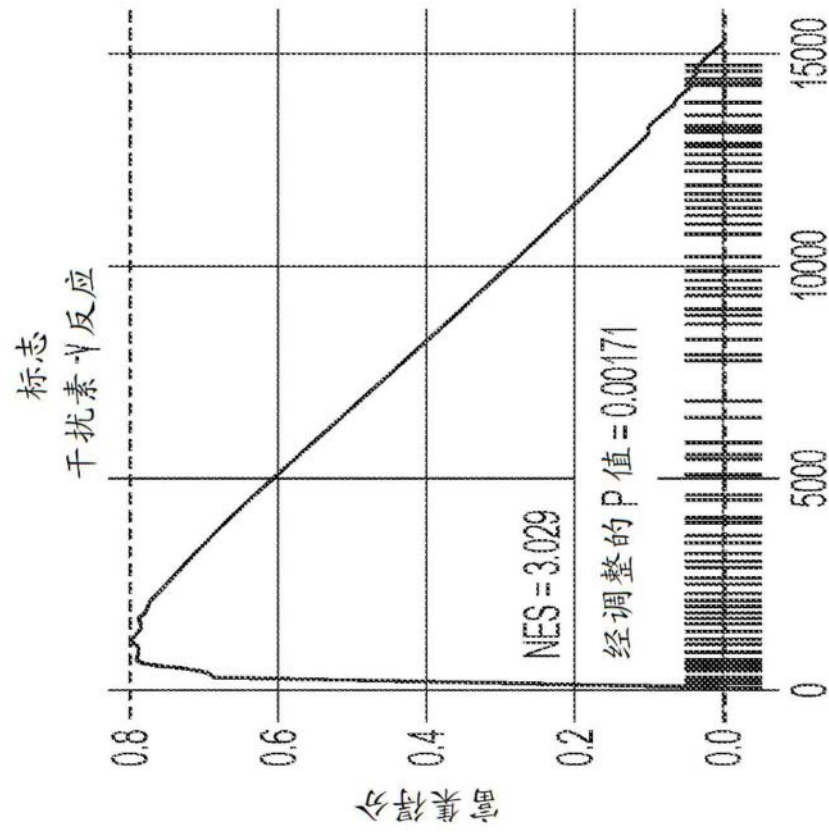


图18A

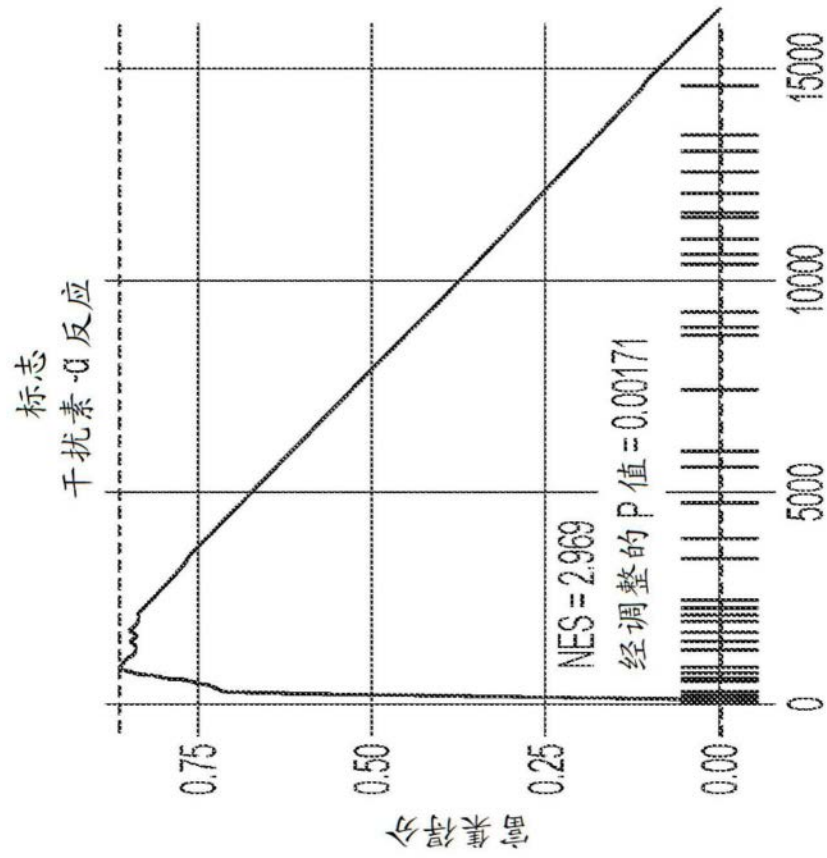


图18B

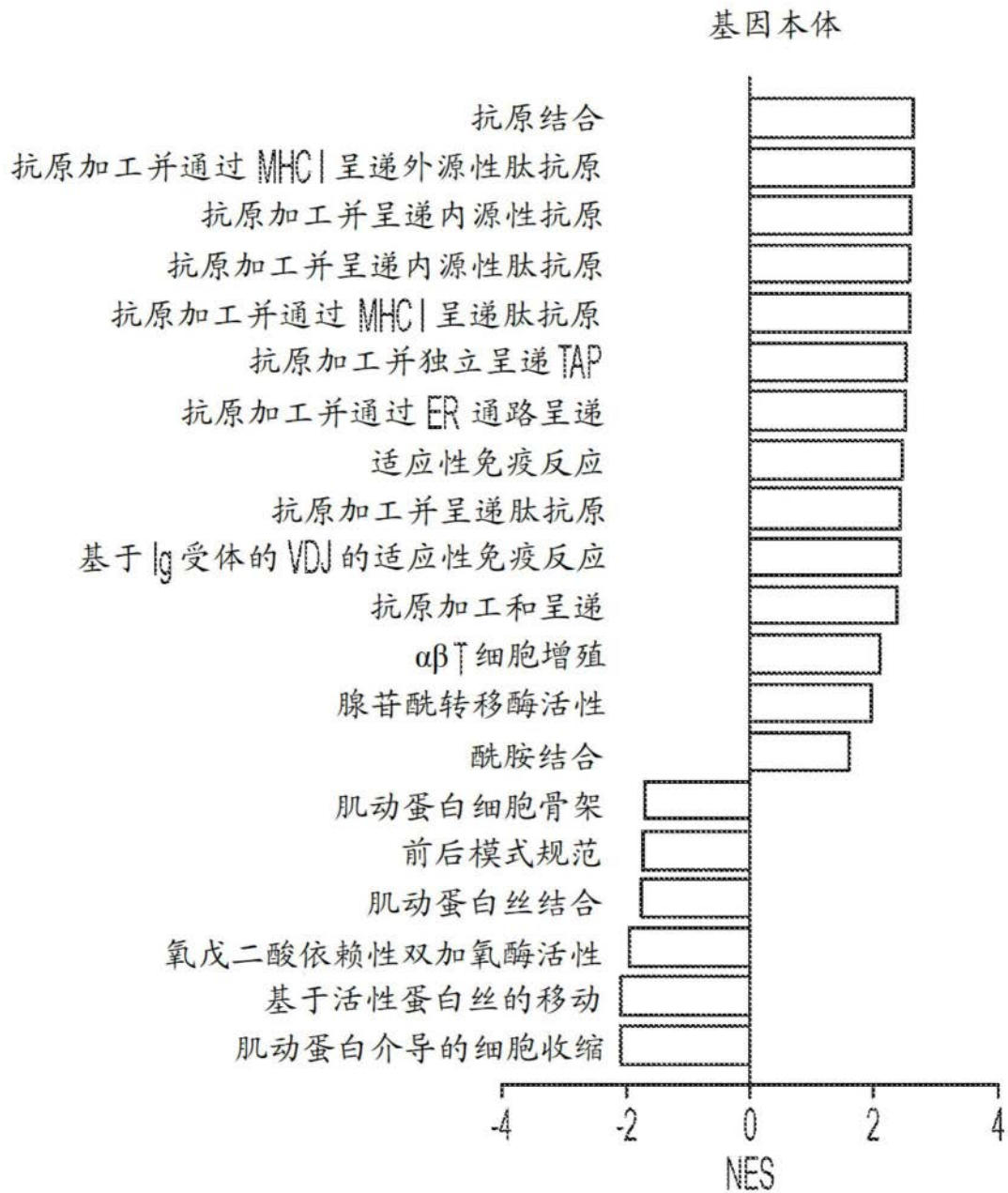


图19

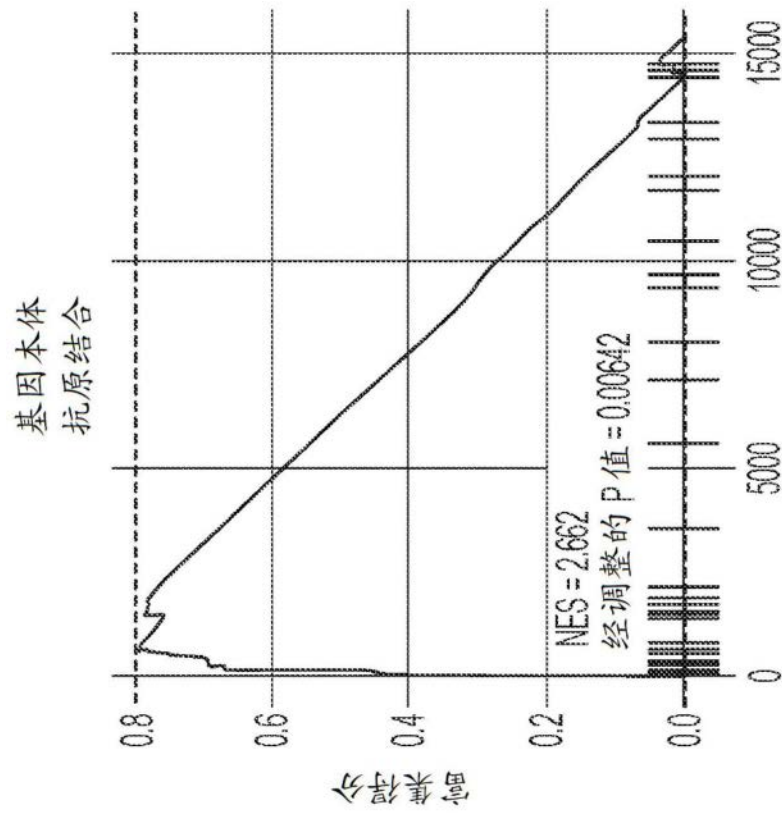


图20A

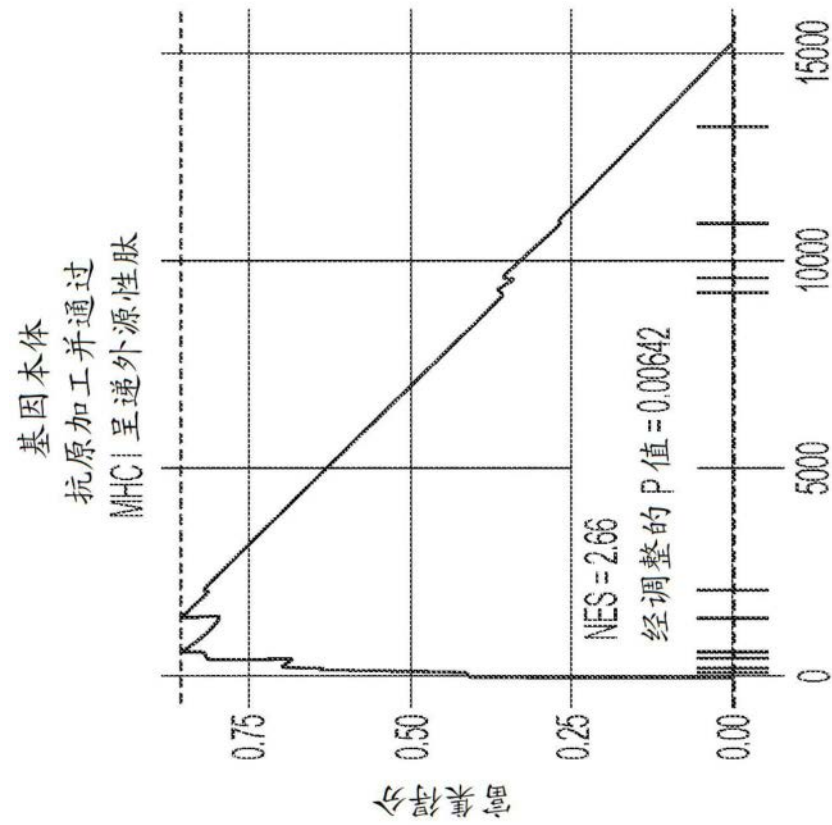


图20B

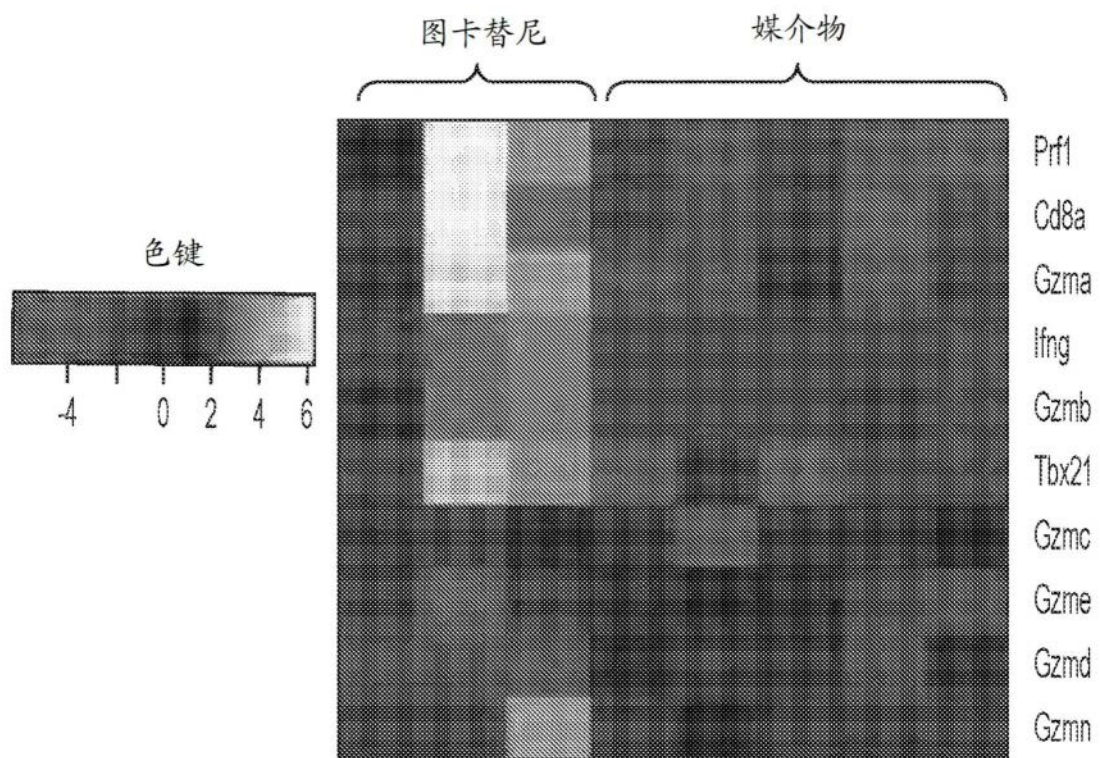


图21A

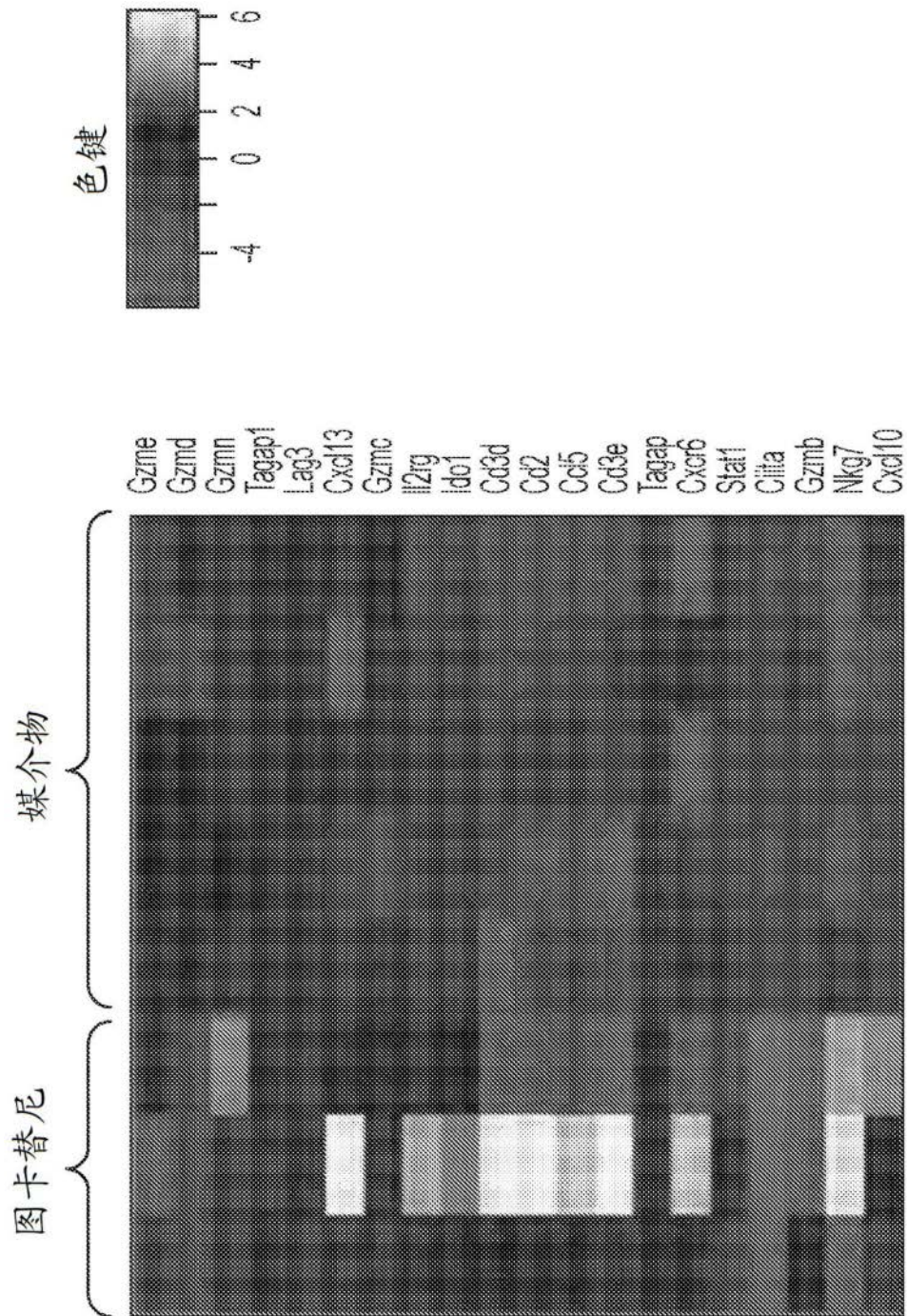


图21B

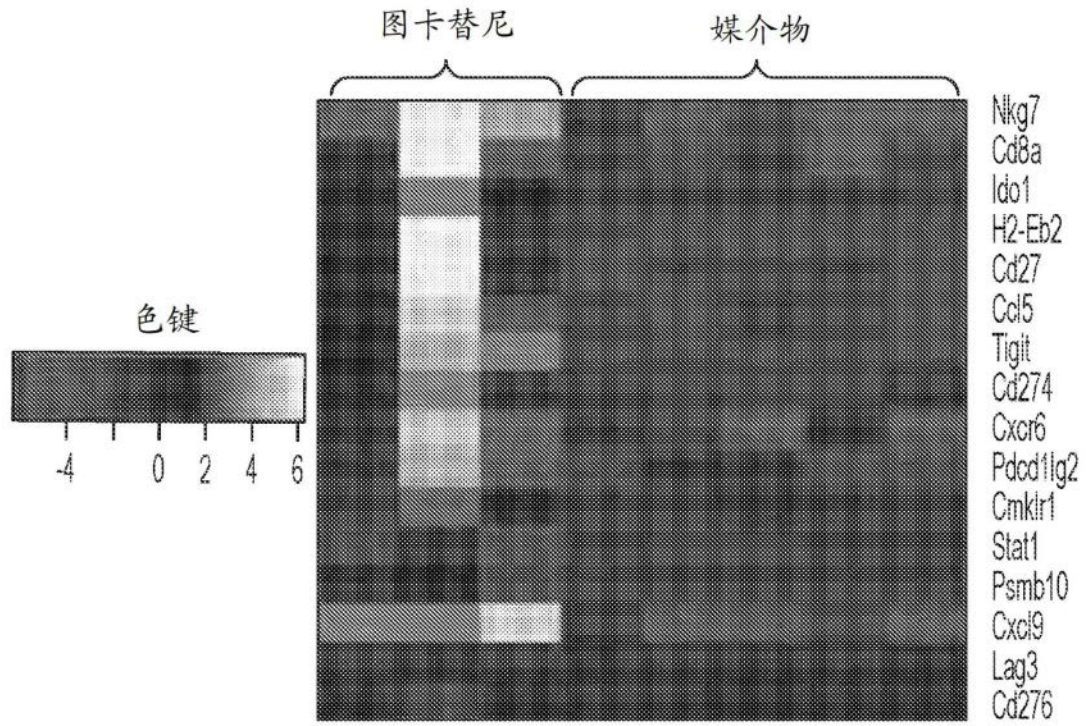


图21C

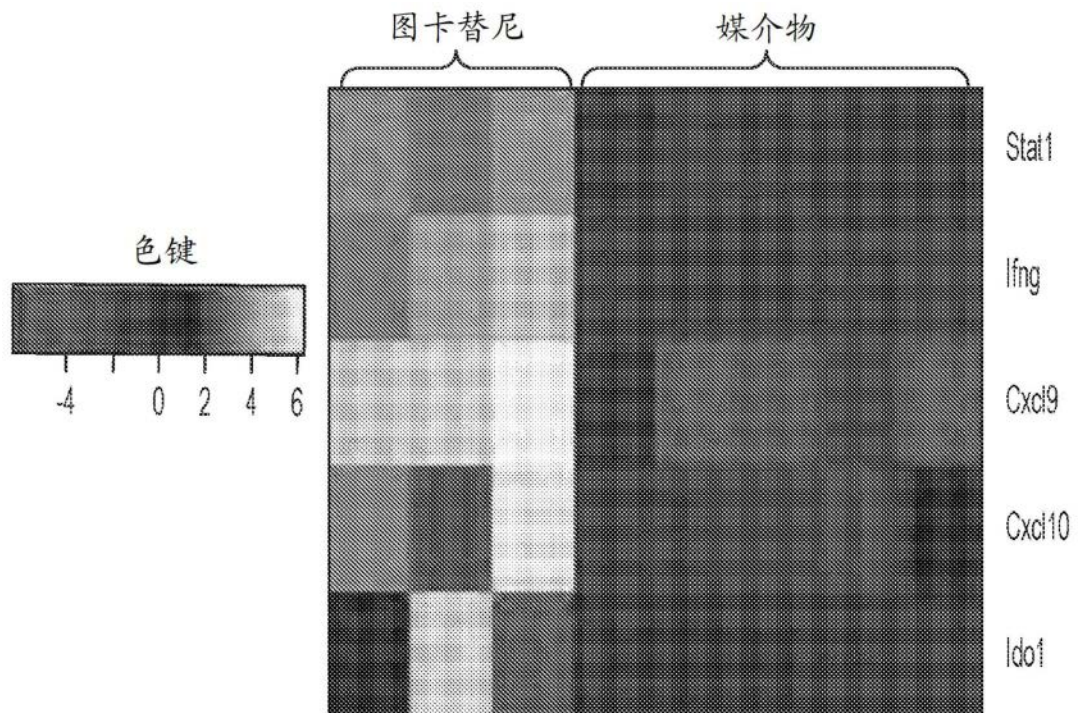


图21D

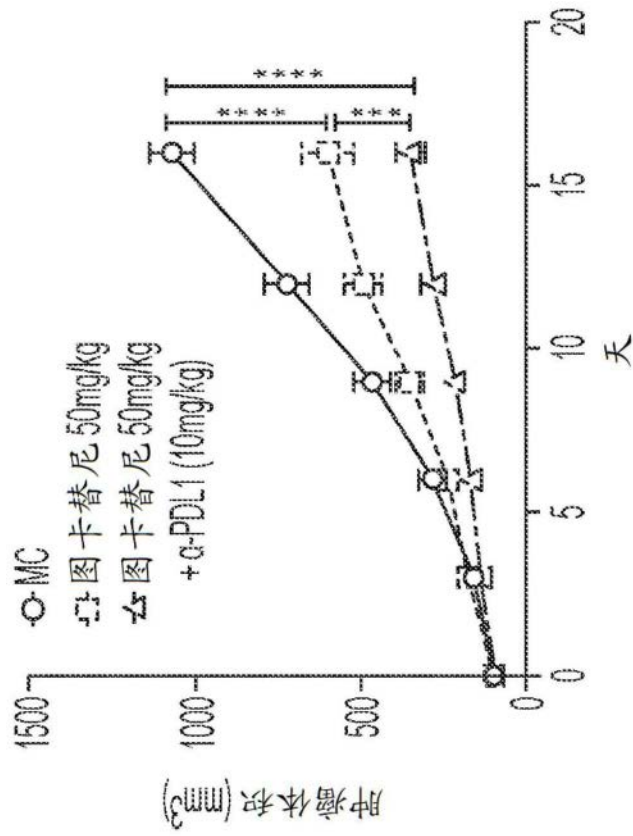


图22A

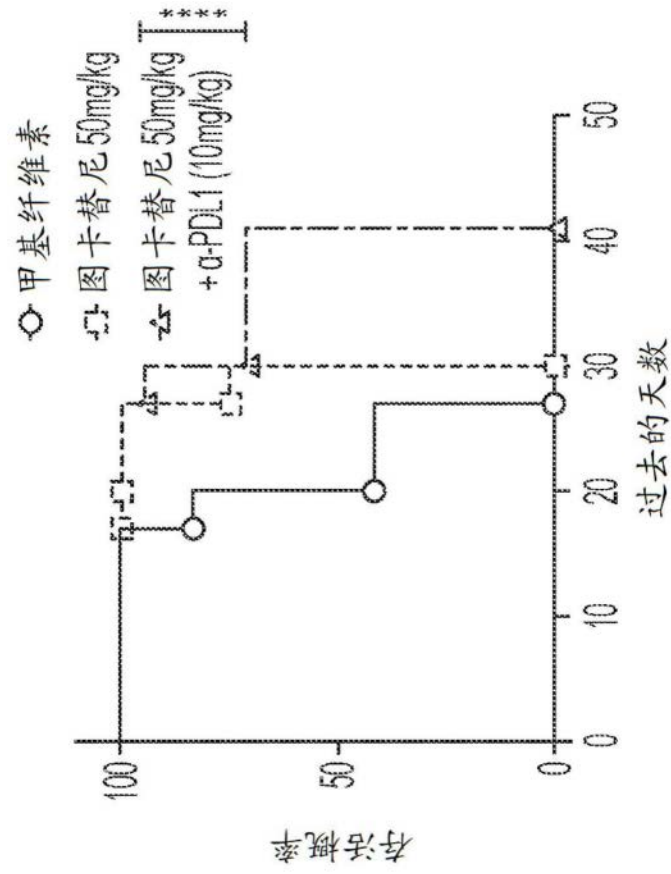


图22B

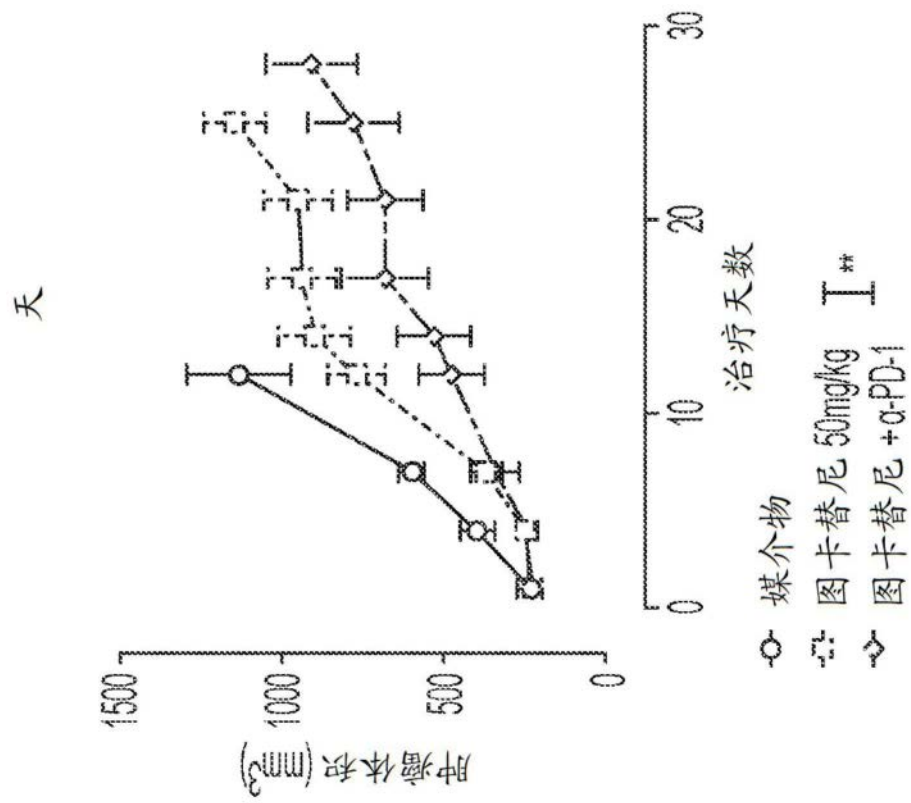


图23A

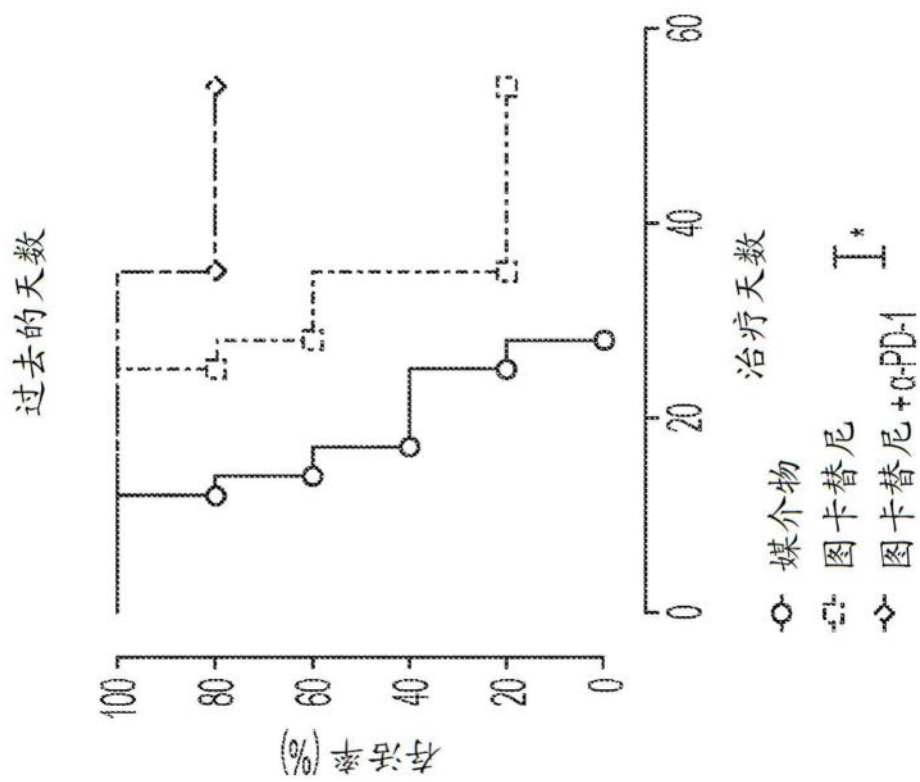


图23B

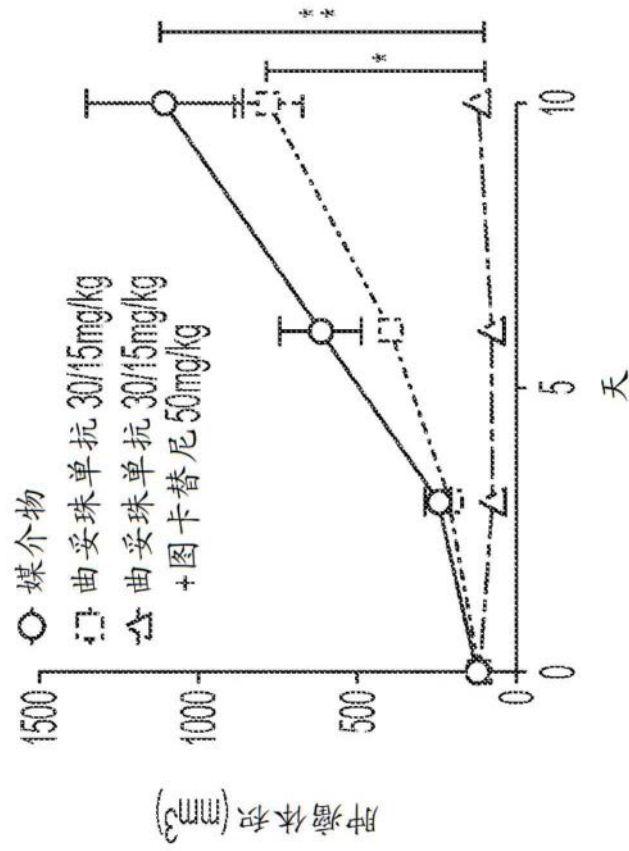


图24A

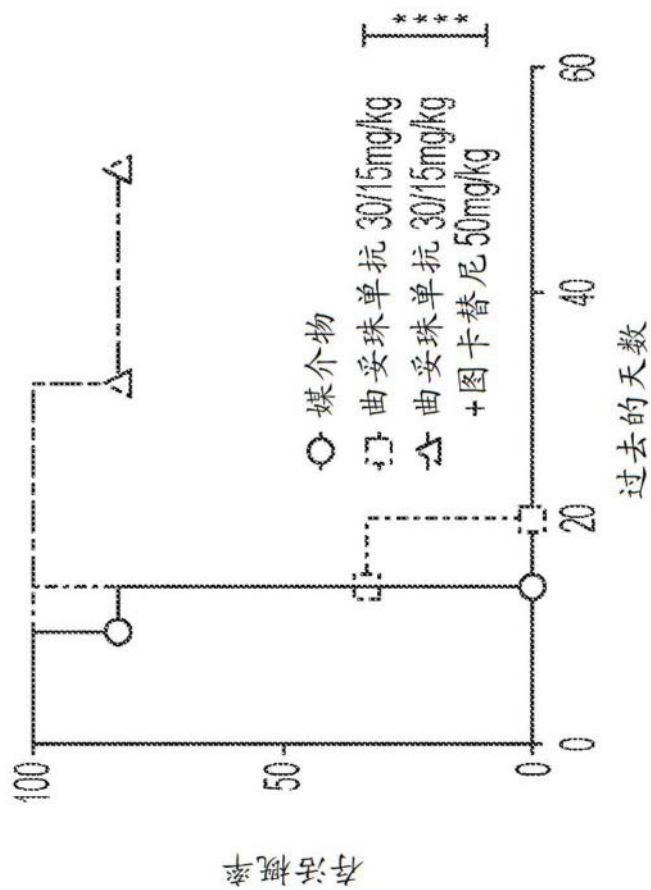


图24B