



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112912403 A

(43) 申请公布日 2021.06.04

(21) 申请号 201980070017.5

S·R·莱恩

(22) 申请日 2019.10.23

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(30) 优先权数据

代理人 封新琴

62/749,393 2018.10.23 US

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

G07K 16/28 (2006.01)

2021.04.22

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/057672 2019.10.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/086724 EN 2020.04.30

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 S·梅尔 A·奥克苏

N·A·J·博特伍德

K·L·科维洛 M·V·曼陀罗

权利要求书8页 说明书75页 附图2页

(54) 发明名称

治疗肿瘤的方法

(57) 摘要

本公开文本提供了一种用于治疗患有例如源自非小细胞肺癌(NSCLC)的肿瘤的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用(a)化学疗法、(b)抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体和(c)抗CTLA-4抗体的组合,其中将所述化学疗法施用少于标准的一定时间段。

1. 一种治疗有需要的受试者中的肿瘤的方法,其包括:

(1) 诱导时期,所述诱导时期包括向所述受试者施用化学疗法持续一定的时间段,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段;

(2) 诱导后时期,所述诱导后时期包括在(1)之后向所述受试者施用与PD-1特异性结合的抗体或其抗原结合部分(“抗PD-1抗体”)或者与PD-L1特异性结合的抗体或其抗原结合部分(“抗PD-L1抗体”)。

2. 一种治疗有需要的受试者中的肿瘤的方法,其包括向所述受试者施用抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体,其中在施用所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体之前,向所述受试者施用包括化学疗法的诱导时期持续一定的时间段,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述诱导时期进一步包括施用所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其进一步包括施用与CTLA-4特异性结合的抗体或其抗原结合部分(“抗CTLA-4抗体”)。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中在所述诱导时期期间施用所述抗CTLA-4抗体。

6. 根据权利要求4或5所述的方法,其中在所述诱导后时期期间施用所述抗CTLA-4抗体。

7. 根据权利要求4至6中任一项所述的方法,其中在所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体之前或之后施用所述抗CTLA-4抗体。

8. 根据权利要求4至7中任一项所述的方法,其中在所述化学疗法之后施用所述抗CTLA-4抗体。

9. 根据权利要求3所述的方法,其中将所述抗CTLA-4抗体与所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体同时施用。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中将所述化学疗法施用少于10个周期、少于9个周期、少于8个周期、少于7个周期、少于6个周期、少于5个周期、少于4个周期或少于3个周期。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中将所述化学疗法施用5个周期、4个周期、3个周期、2个周期或1个周期。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其中将所述化学疗法施用少于5个周期。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中将所述化学疗法施用少于4个周期。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中将所述化学疗法施用少于3个周期。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中将所述化学疗法施用少于2个周期。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的方法,其中将所述化学疗法施用不超过2个周期。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述化学疗法包括标准护理疗法。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中所述化学疗法包括烷化剂、和抗代谢药、抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素或其任何组合。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中所述化学疗法包括基于铂的化学疗法。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中所述化学疗法包括顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂、四硝酸三铂、菲铂、吡铂、沙铂或其任何组合。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其中所述化学疗法包括基于铂的化学疗法和第二药剂。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的方法,其中所述化学疗法包括基于铂的化学疗法和紫杉醇。

23. 根据权利要求1至21中任一项所述的方法,其中所述化学疗法包括基于铂的化学疗法和培美曲塞。

24. 根据权利要求1至22中任一项所述的方法,其中所述化学疗法包括卡铂和紫杉醇。

25. 根据权利要求1至21和23中任一项所述的方法,其中所述化学疗法包括卡铂和培美曲塞。

26. 根据权利要求1至21和23中任一项所述的方法,其中所述化学疗法包括顺铂和培美曲塞。

27. 根据权利要求1至26中任一项所述的方法,其中所述化学疗法是基于组织学的。

28. 根据权利要求1至27中任一项所述的方法,其中将所述化学疗法大约每两周施用一次、大约每三周施用一次、大约每四周施用一次、大约每五周施用一次或大约每六周施用一次。

29. 根据权利要求10至28中任一项所述的方法,其中每个周期是三周。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中将所述化学疗法在每个三周周期的第一天施用。

31. 根据权利要求1至30中任一项所述的方法,其中所述化学疗法包括在每个三周周期的第一天施用卡铂AUC 6和紫杉醇200mg/m²。

32. 根据权利要求1至30中任一项所述的方法,其中所述化学疗法包括施用卡铂AUC 5或AUC 6和培美曲塞500mg/m²。

33. 根据权利要求1至30中任一项所述的方法,其中所述化学疗法包括施用顺铂75mg/m²和培美曲塞500mg/m²。

34. 根据权利要求1至33中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体与纳武单抗交叉竞争与人PD-1的结合。

35. 根据权利要求1至34中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体与纳武单抗结合相同的表位。

36. 根据权利要求1至35中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体是嵌合抗体、人源化抗体、人单克隆抗体或其抗原结合部分。

37. 根据权利要求1至36中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体包含人IgG1同种型或人IgG4同种型的重链恒定区。

38. 根据权利要求1至37中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体是纳武单抗。

39. 根据权利要求1至37中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体是派姆单抗。

40. 根据权利要求1至39中任一项所述的方法,其中将所述抗PD-1抗体以范围从0.1mg/kg至10.0mg/kg体重的剂量每2、3或4周施用一次。

41. 根据权利要求1至40中任一项所述的方法,其中将所述抗PD-1抗体以3mg/kg、5mg/kg或10mg/kg体重的剂量每3周施用一次。

42. 根据权利要求1至39中任一项所述的方法,其中将所述抗PD-1抗体以平剂量施用。
43. 根据权利要求42所述的方法,其中将所述抗PD-1抗体以如下平剂量施用:至少约200mg、至少约220mg、至少约240mg、至少约260mg、至少约280mg、至少约300mg、至少约320mg、至少约340mg、至少约360mg、至少约380mg、至少约400mg、至少约420mg、至少约440mg、至少约460mg、至少约480mg、至少约500mg或至少约550mg。
44. 根据权利要求42或43所述的方法,其中将所述抗PD-1抗体以平剂量大约每1、2、3或4周施用一次。
45. 根据权利要求1至39、43和44中任一项所述的方法,其中将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次。
46. 根据权利要求1至39、43和44中任一项所述的方法,其中将所述抗PD-1抗体以约240mg的平剂量大约每2周施用一次。
47. 根据权利要求1至39、43和44中任一项所述的方法,其中将所述抗PD-1抗体以约480mg的平剂量大约每4周施用一次。
48. 根据权利要求1至33中任一项所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体是嵌合抗体、人源化抗体、人单克隆抗体或其抗原结合部分。
49. 根据权利要求1至33和48中任一项所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体包含人IgG1同种型的重链恒定区。
50. 根据权利要求1至33、48和49中任一项所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体与选自阿特殊单抗、度伐单抗和阿维鲁单抗的抗体交叉竞争与人PD-L1的结合。
51. 根据权利要求1至33和48至50中任一项所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体与选自阿特殊单抗、度伐单抗和阿维鲁单抗的抗体结合人PD-L1上的相同表位。
52. 根据权利要求1至33和48至51中任一项所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体是阿特殊单抗、度伐单抗或阿维鲁单抗。
53. 根据权利要求1至33和48至52中任一项所述的方法,其中将所述抗PD-L1抗体以范围从0.1mg/kg至15.0mg/kg体重的剂量每2、3或4周施用一次。
54. 根据权利要求1至33和48至53中任一项所述的方法,其中将所述抗PD-L1抗体以3mg/kg或5mg/kg体重的剂量每2周施用一次。
55. 根据权利要求1至33和48至53中任一项所述的方法,其中将所述抗PD-L1抗体以10mg/kg体重的剂量每3周施用一次。
56. 根据权利要求1至33和48至53中任一项所述的方法,其中将所述抗PD-L1抗体以平剂量施用。
57. 根据权利要求56所述的方法,其中将所述抗PD-L1抗体以如下平剂量施用:至少约240mg、至少约300mg、至少约320mg、至少约400mg、至少约480mg、至少约500mg、至少约560mg、至少约600mg、至少约640mg、至少约700mg、至少720mg、至少约800mg、至少约880mg、至少约900mg、至少960mg、至少约1000mg、至少约1040mg、至少约1100mg、至少约1120mg、至少约1200mg、至少约1280mg、至少约1300mg、至少约1360mg、至少约1400mg或至少约1500mg。
58. 根据权利要求56或57所述的方法,其中将所述抗PD-L1抗体以平剂量大约每1、2、3或4周施用一次。
59. 根据权利要求1至33、48至53、57和58中任一项所述的方法,其中将所述抗PD-L1抗

体以约1200mg的平剂量大约每3周施用一次。

60. 根据权利要求1至59中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体是嵌合、人源化或人单克隆抗体或其一部分。

61. 根据权利要求1至60中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体包含人IgG1同种型的重链恒定区。

62. 根据权利要求1至61中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体是伊匹单抗。

63. 根据权利要求1至62中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体是曲美木单抗。

64. 根据权利要求1至63中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体与伊匹单抗交叉竞争与人CTLA-4的结合。

65. 根据权利要求1至64中任一项所述的方法,其中将所述抗CTLA-4抗体以范围从至少约0.1mg/kg到至少约10.0mg/kg体重的剂量大约每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周施用一次。

66. 根据权利要求1至65中任一项所述的方法,其中将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次。

67. 根据权利要求1至65中任一项所述的方法,其中将所述抗CTLA-4抗体以约3mg/kg体重的剂量大约每12周施用一次。

68. 根据权利要求1至67中任一项所述的方法,其中将所述抗CTLA-4抗体以平剂量施用。

69. 根据权利要求1至68中任一项所述的方法,其中:

(i) 将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次,并且

(ii) 将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次。

70. 根据权利要求1至69中任一项所述的方法,其中

(i) 将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次;

(ii) 将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次;并且

(iii) 所述化学疗法包括在每个3周周期的第一天施用的卡铂AUC₀₋₆和紫杉醇200mg/m²。

71. 根据权利要求1至69中任一项所述的方法,其中

(i) 将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次;

(ii) 将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次;并且

(iii) 所述化学疗法包括在每个3周周期的第一天施用的卡铂AUC₀₋₅和培美曲塞500mg/m²。

72. 根据权利要求1至69中任一项所述的方法,其中

(i) 将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次;

(ii) 将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次;并且

(iii) 所述化学疗法包括在每个3周周期的第一天施用的卡铂AUC₀₋₆和培美曲塞500mg/m²。

73. 根据权利要求1至69中任一项所述的方法,其中

(i) 将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次;

(ii) 将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次;并且

(iii) 所述化学疗法包括在每个3周周期的第一天施用的顺铂75mg/m²和培美曲塞

500mg/m²。

74. 根据权利要求70至73中任一项所述的方法, 其中将所述化学疗法施用少于3个周期。

75. 根据权利要求70至74中任一项所述的方法, 其中将所述化学疗法施用2个周期。

76. 根据权利要求1至75中任一项所述的方法, 其中所述受试者在所述施用后展现出至少约一个月、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、至少约一年、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存活期。

77. 根据权利要求1至76中任一项所述的方法, 其中所述受试者在所述施用后展现出至少约一个月、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、至少约一年、至少约14个月、至少约16个月、至少约18个月、至少约20个月、至少约22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存活期。

78. 根据权利要求1至77中任一项所述的方法, 其中所述受试者展现出至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的客观反应率。

79. 根据权利要求1至78中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤具有作为高TMB的肿瘤突变负担(TMB)状态。

80. 根据权利要求79所述的方法, 其中通过对所述肿瘤中的核酸测序并鉴定所述经测序的核酸中的基因组改变来确定所述TMB状态。

81. 根据权利要求80所述的用于所述用途的组合物, 其中所述基因组改变包括:

(i) 一个或多个体细胞突变;

(ii) 一个或多个非同义突变;

(iii) 一个或多个错义突变;

(iv) 选自以下的一个或多个改变: 碱基对置换、碱基对插入、碱基对缺失、拷贝数改变(CNA)、基因重排及其任何组合; 或

(v) (i) - (iv) 的任何组合。

82. 根据权利要求79至81中任一项所述的用于所述用途的组合物, 其中所述高TMB具有如下分数: 至少210、至少215、至少220、至少221、至少222、至少223、至少224、至少225、至少226、至少227、至少228、至少229、至少230、至少231、至少232、至少233、至少234、至少235、至少236、至少237、至少238、至少239、至少240、至少241、至少242、至少243、至少244、至少245、至少246、至少247、至少248、至少249、至少250、至少255、至少260、至少265、至少270、至少275、至少280、至少285、至少290、至少295、至少300、至少305、至少310、至少315、至少320、至少325、至少330、至少335、至少340、至少345、至少350、至少355、至少360、至少365、至少370、至少375、至少380、至少385、至少390、至少395、至少400、至少405、至少410、至少415、至少420、至少425、至少430、至少435、至少440、至少445、至少450、至少455、至少460、至少465、至少470、至少475、至少480、至少485、至少490、至少495或至少500。

83. 根据权利要求79至82中任一项所述的用于所述用途的组合物, 其中将所述受试者的TMB状态与参考TMB值进行比较, 其中所述受试者的TMB状态是在所述参考TMB值的最高分

位数内,或者其中所述受试者的TMB状态是在所述参考TMB值的前三分位数内。

84. 根据权利要求79至83中任一项所述的用于所述用途的组合物,其中所述生物样品包括肿瘤组织活检、液体活检、血液、血清、血浆、外泌体RNA、循环肿瘤细胞、ctDNA、cfDNA或其任何组合。

85. 根据权利要求79至84中任一项所述的用于所述用途的组合物,其中所述TMB状态是通过如下方法来确定的:

- (i) 基因组测序;
- (ii) 外显子组测序;
- (iii) 基因组谱分析;或
- (iv) (i) - (iii) 的任何组合。

86. 根据权利要求85所述的用于所述用途的组合物,其中所述基因组谱包含选自以下的一个或多个基因: ABL1、BRAF、CHEK1、FANCC、GATA3、JAK2、MITF、PDCD1LG2、RBM10、STAT4、ABL2、BRCA1、CHEK2、FANCD2、GATA4、JAK3、MLH1、PDGFRA、RET、STK11、ACVR1B、BRCA2、CIC、FANCE、GATA6、JUN、MPL、PDGFRB、RICTOR、SUFU、AKT1、BRD4、CREBBP、FANCF、GID4 (C17orf39)、KAT6A (MYST3)、MRE11A、PDK1、RNF43、SYK、AKT2、BRIP1、CRKL、FANCG、GLI1、KDM5A、MSH2、PIK3C2B、ROS1、TAF1、AKT3、BTG1、CRLF2、FANCL、GNA11、KDM5C、MSH6、PIK3CA、RPTOR、TBX3、ALK、BTK、CSF1R、FAS、GNA13、KDM6A、MTOR、PIK3CB、RUNX1、TERC、AMER1 (FAM123B)、C11orf30 (EMSY)、CTCF、FAT1、GNAQ、KDR、MUTYH、PIK3CG、RUNX1T1、TERT (仅启动子)、APC、CARD11、CTNNA1、FBXW7、GNAS、KEAP1、MYC、PIK3R1、SDHA、TET2、AR、CBFB、CTNNB1、FGF10、GPR124、KEL、MYCL (MYCL1)、PIK3R2、SDHB、TGFB2、ARAF、CBL、CUL3、FGF14、GRIN2A、KIT、MYCN、PLCG2、SDHC、TNFAIP3、ARFRP1、CCND1、CYLD、FGF19、GRM3、KLHL6、MYD88、PMS2、SDHD、TNFRSF14、ARID1A、CCND2、DAXX、FGF23、GSK3B、KMT2A (MLL)、NF1、POLD1、SETD2、TOP1、ARID1B、CCND3、DDR2、FGF3、H3F3A、KMT2C (MLL3)、NF2、POLE、SF3B1、TOP2A、ARID2、CCNE1、DICER1、FGF4、HGF、KMT2D (MLL2)、NFE2L2、PPP2R1A、SLIT2、TP53、ASXL1、CD274、DNMT3A、FGF6、HNF1A、KRAS、NFKBIA、PRDM1、SMAD2、TSC1、ATM、CD79A、DOT1L、FGFR1、HRAS、LMO1、NKX2-1、PREX2、SMAD3、TSC2、ATR、CD79B、EGFR、FGFR2、HSD3B1、LRP1B、NOTCH1、PRKAR1A、SMAD4、TSHR、ATRX、CDC73、EP300、FGFR3、HSP90AA1、LYN、NOTCH2、PRKCI、SMARCA4、U2AF1、AURKA、CDH1、EPHA3、FGFR4、IDH1、LZTR1、NOTCH3、PRKDC、SMARCB1、VEGFA、AURKB、CDK12、EPHA5、FH、IDH2、MAGI2、NPM1、PRSS8、SMO、VHL、AXIN1、CDK4、EPHA7、FLCN、IGF1R、MAP2K1、NRAS、PTCH1、SNCAIP、WISP3、AXL、CDK6、EPHB1、FLT1、IGF2、MAP2K2、NSD1、PTEN、SOCS1、WT1、BAP1、CDK8、ERBB2、FLT3、IKBKE、MAP2K4、NTRK1、PTPN11、SOX10、XPO1、BARD1、CDKN1A、ERBB3、FLT4、IKZF1、MAP3K1、NTRK2、QKI、SOX2、ZBTB2、BCL2、CDKN1B、ERBB4、FOXL2、IL7R、MCL1、NTRK3、RAC1、SOX9、ZNF217、BCL2L1、CDKN2A、ERG、FOXP1、INHBA、MDM2、NUP93、RAD50、SPEN、ZNF703、BCL2L2、CDKN2B、ERRFI1、FRS2、INPP4B、MDM4、PAK3、RAD51、SPOP、BCL6、CDKN2C、ESR1、FUBP1、IRF2、MED12、PALB2、RAF1、SPTA1、BCOR、CEBPA、EZH2、GABRA6、IRF4、MEF2B、PARK2、RANBP2、SRC、BCORL1、CHD2、FAM46C、GATA1、IRS2、MEN1、PAX5、RARA、STAG2、BLM、CHD4、FANCA、GATA2、JAK1、MET、PBRM1、RB1、STAT3及其任何组合。

87. 根据权利要求79至86中任一项所述的用于所述用途的组合物,其中:

- (i) 所述肿瘤包括非小细胞癌;

(ii) 所述肿瘤是在至少一个先前治疗线之后复发的或难治的;或
(iii) (i) 和 (ii) 二者。

88. 根据权利要求85所述的用于所述用途的组合物, 其中所述基因组谱包括 **FOUNDATIONONE® CDX™**。

89. 根据权利要求79至88中任一项所述的用于所述用途的组合物, 其中所述肿瘤的TMB为所测序的每兆碱基的基因组中至少约10个突变。

90. 根据权利要求1至89中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤选自肺癌、肾细胞癌、卵巢癌、结直肠癌、胃肠癌、食管癌、膀胱癌、肺癌和黑色素瘤。

91. 根据权利要求1至89中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤源自肺癌、肾细胞癌、卵巢癌、结直肠癌、胃肠癌、食管癌、膀胱癌、肺癌或黑色素瘤。

92. 根据权利要求1至91中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤源自非小细胞肺癌(NSCLC) 或小细胞肺癌(SCLC)。

93. 根据权利要求1至92中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤源自NSCLC。

94. 根据权利要求1至93中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤源自IV期NSCLC。

95. 根据权利要求93或94所述的方法, 其中所述NSCLC是鳞状NSCLC。

96. 根据权利要求93或94所述的方法, 其中所述NSCLC是非鳞状NSCLC。

97. 根据权利要求1至96中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤是局部晚期、晚期或转移性的。

98. 根据权利要求1至97中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤是难治的或复发的。

99. 根据权利要求1至98中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤是在用于治疗肿瘤的至少一种先前疗法之后难治的, 其中所述至少一种先前疗法包括标准护理疗法。

100. 根据权利要求99所述的方法, 其中所述至少一种先前疗法包括先前化学疗法。

101. 根据权利要求100所述的方法, 其中所述先前化学疗法是基于铂的化学疗法。

102. 根据权利要求1至101中任一项所述的方法, 其中至少1%的肿瘤细胞展现出膜PD-L1表达。

103. 根据权利要求1至102中任一项所述的方法, 其中至少5%的肿瘤细胞展现出膜PD-L1表达。

104. 根据权利要求1至103中任一项所述的方法, 其中将所述抗PD-1抗体和所述化学疗法在同一天施用。

105. 根据权利要求1至103中任一项所述的方法, 其中将所述抗PD-1抗体和所述化学疗法在不同的日子施用。

106. 根据权利要求1至104中任一项所述的方法, 其中将所述抗PD-1抗体的剂量、所述抗CTLA-4抗体的剂量和所述化学疗法的剂量全部都在同一天施用。

107. 根据权利要求1至104中任一项所述的方法, 其中:

(i) 将所述抗PD-1抗体每三周施用一次;

(ii) 将所述抗CTLA-4抗体每六周施用一次; 并且

(iii) 将所述化学疗法每三周施用一次, 持续两个周期;

其中将所述抗PD-1抗体的剂量、所述抗CTLA-4抗体的剂量和所述化学疗法的剂量全部都在第一个三周周期的第一天施用。

108. 根据权利要求107所述的方法, 其中将所述抗PD-1抗体的剂量和所述化学疗法的剂量在第二个三周周期的第一天施用。

109. 根据权利要求107或108所述的方法, 其中将所述抗PD-1抗体的剂量和所述抗CTLA-4抗体的剂量在第三个三周周期的第一天施用。

110. 根据权利要求1至109中任一项所述的方法, 其中在第一次施用所述诱导后时期与最后一次施用所述诱导时期之间的时间段等于或少于约一天、两天、三天、四天、五天、六天、七天、八天、九天、十天、11天、12天、13天、14天(两周)、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天(一个月)、31天(一个月)、五周、六周、七周、八周、两个月或三个月。

111. 根据权利要求1至98和102至110中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤在所述诱导时期期间或之后是所述化学疗法不难治的。

治疗肿瘤的方法

相关申请的交叉引用

[0001] 本PCT申请要求2018年10月23日提交的美国临时申请号62/749,393的优先权权益,将其通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0002] 本公开文本提供了一种用于使用免疫疗法与化学疗法组合来治疗患有肿瘤的受试者的方法。

背景技术

[0003] 免疫治疗方法最近已在包括黑色素瘤和激素难治性前列腺癌在内的若干种癌症类型中显示出临床功效。肿瘤可以通过多种机制调节和逃避宿主的免疫应答,所述多种机制包括肿瘤特异性抗原表达和呈递的下调、抗炎细胞因子的分泌以及抑制性配体的上调。T细胞检查点调节剂(如CTLA-4和程序性死亡因子-1(PD-1、CD279))是细胞表面分子,当由它们的同源配体接合时诱导信号传导级联,从而下调T细胞激活和增殖。

[0004] PD-1是由激活的T细胞和B细胞表达的关键免疫检查点受体,并介导免疫抑制。PD-1是CD28受体家族(包括CD28、CTLA-4、ICOS、PD-1和BTLA)的成员。已经鉴定出了PD-1的两种细胞表面糖蛋白配体,即程序性死亡因子配体-1(PD-L1)和程序性死亡因子配体-2(PD-L2),它们在抗原呈递细胞以及许多人类癌症上表达并且已经显示在与PD-1结合后下调T细胞激活和细胞因子分泌。在临床前模型中,PD-1/PD-L1相互作用的抑制介导有效的抗肿瘤活性(美国专利号8,008,449和7,943,743),并且使用PD-1/PD-L1相互作用的抗体抑制剂来治疗癌症已经进入临床试验(Brahmer等人,2010;Topalian等人,2012a;Topalian等人,2014;Hamid等人,2013;Brahmer等人,2012;Flies等人,2011;Pardoll,2012;Hamid和Carvajal,2013)。

[0005] 纳武单抗(先前命名为5C4、BMS-936558、MDX-1106或ONO-4538)是完全人IgG4(S228P)PD-1免疫检查点抑制剂抗体,其选择性地阻止与PD-1配体(PD-L1和PD-L2)的相互作用,从而阻断抗肿瘤T细胞功能的下调(美国专利号8,008,449;Wang等人,2014)。纳武单抗已经在多种晚期实体瘤中显示出活性,所述多种晚期实体瘤包括肾细胞癌(肾腺癌或肾上腺样瘤)、黑色素瘤和非小细胞肺癌(NSCLC)(Topalian等人,2012a;Topalian等人,2014;Drake等人,2013;WO 2013/173223)。

[0006] 结合具有不同作用机制的免疫治疗剂提供了协同应答的可能性。PD-1和CTLA-4二者都是共抑制分子,但证据表明它们使用不同的机制来限制T细胞激活。已发现伊匹单抗和抗CTLA-4抗体增强纳武单抗的抗癌活性。

[0007] 然而,仍然需要进一步增强抗PD-1或抗PD-L1疗法的功效。本公开文本描述了施用抗PD-1抗体(或抗PD-L1抗体)、抗CTLA-4抗体和基于铂的双重化学疗法的组合的方法。

发明内容

[0008] 本公开文本的某些方面涉及一种治疗有需要的受试者中的肿瘤的方法,所述方法包括:(1)诱导时期,所述诱导时期包括向所述受试者施用化学疗法持续一定的时间段,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段;(2)诱导后时期,所述诱导后时期包括在(1)之后向所述受试者施用与PD-1特异性结合的抗体或其抗原结合部分(“抗PD-1抗体”)或者与PD-L1特异性结合的抗体或其抗原结合部分(“抗PD-L1抗体”)。

[0009] 本公开文本的一些方面涉及一种治疗有需要的受试者中的肿瘤的方法,所述方法包括向所述受试者施用抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体,其中在施用所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体之前,向所述受试者施用包括化学疗法的诱导时期持续一定的时间段,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段。

[0010] 在一些实施方案中,所述诱导时期进一步包括施用所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体。在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用与CTLA-4特异性结合的抗体或其抗原结合部分(“抗CTLA-4抗体”)。在一些实施方案中,在所述诱导时期期间施用所述抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,在所述诱导后时期期间施用所述抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,在所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体之前或之后施用所述抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,在所述化学疗法之后施用所述抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体与所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体同时施用。

[0011] 在一些实施方案中,将所述化学疗法施用少于10个周期、少于9个周期、少于8个周期、少于7个周期、少于6个周期、少于5个周期、少于4个周期或少于3个周期。在一些实施方案中,将所述化学疗法施用5个周期、4个周期、3个周期、2个周期或1个周期。在一些实施方案中,将所述化学疗法施用少于5个周期。在一些实施方案中,将所述化学疗法施用少于4个周期。在一些实施方案中,将所述化学疗法施用少于3个周期。在一些实施方案中,将所述化学疗法施用少于2个周期。在一些实施方案中,将所述化学疗法施用不超过2个周期。

[0012] 在一些实施方案中,所述化学疗法包括标准护理疗法。在一些实施方案中,所述化学疗法包括烷化剂、和抗代谢药、抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素或其任何组合。

[0013] 在一些实施方案中,所述化学疗法包括基于铂的化学疗法。在一些实施方案中,所述化学疗法包括顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂、四硝酸三铂(triplatin tetranitrate)、菲铂(phenanthriplatin)、吡铂、沙铂(satraplatin)或其任何组合。在一些实施方案中,所述化学疗法包括基于铂的化学疗法和第二药剂。在一些实施方案中,所述化学疗法包括基于铂的化学疗法和紫杉醇。在一些实施方案中,所述化学疗法包括基于铂的化学疗法和培美曲塞。在一些实施方案中,所述化学疗法包括卡铂和紫杉醇。在一些实施方案中,所述化学疗法包括卡铂和培美曲塞。在一些实施方案中,所述化学疗法包括顺铂和培美曲塞。在一些实施方案中,所述化学疗法是基于组织学的。

[0014] 在一些实施方案中,将所述化学疗法大约每两周施用一次、大约每三周施用一次、大约每四周施用一次、大约每五周施用一次或大约每六周施用一次。在一些实施方案中,每个周期是三周。在一些实施方案中,将所述化学疗法在每个三周周期的第一天施用。

[0015] 在一些实施方案中,所述化学疗法包括在每个三周周期的第一天施用卡铂AUC 6和紫杉醇200mg/m²。在一些实施方案中,所述化学疗法包括施用卡铂AUC 5或AUC 6和培美

曲塞500mg/m²。在一些实施方案中,所述化学疗法包括施用顺铂75mg/m²和培美曲塞500mg/m²。

[0016] 在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体与纳武单抗交叉竞争与人PD-1的结合。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体与纳武单抗结合相同的表位。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体是嵌合抗体、人源化抗体、人单克隆抗体或其抗原结合部分。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含人IgG1同种型或人IgG4同种型的重链恒定区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体是纳武单抗。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体是派姆单抗。

[0017] 在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以范围从0.1mg/kg至10.0mg/kg体重的剂量每2、3或4周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以3mg/kg、5mg/kg或10mg/kg体重的剂量每3周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以平剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以如下平剂量施用:至少约200mg、至少约220mg、至少约240mg、至少约260mg、至少约280mg、至少约300mg、至少约320mg、至少约340mg、至少约360mg、至少约380mg、至少约400mg、至少约420mg、至少约440mg、至少约460mg、至少约480mg、至少约500mg或至少约550mg。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以平剂量大约每1、2、3或4周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约240mg的平剂量大约每2周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约480mg的平剂量大约每4周施用一次。

[0018] 在一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体是嵌合抗体、人源化抗体、人单克隆抗体或其抗原结合部分。在一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含人IgG1同种型的重链恒定区。在一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体与选自阿特殊单抗、度伐单抗和阿维鲁单抗的抗体交叉竞争与人PD-L1的结合。在一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体与选自阿特殊单抗、度伐单抗和阿维鲁单抗的抗体结合人PD-L1上的相同表位。在一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体是阿特殊单抗、度伐单抗或阿维鲁单抗。

[0019] 在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以范围从0.1mg/kg至15.0mg/kg体重的剂量每2、3或4周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以3mg/kg或5mg/kg体重的剂量每2周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以10mg/kg体重的剂量每3周施用一次。在一些实施方案中,将抗PD-L1抗体以平剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以如下平剂量施用:至少约240mg、至少约300mg、至少约320mg、至少约400mg、至少约480mg、至少约500mg、至少约560mg、至少约600mg、至少约640mg、至少约700mg、至少约720mg、至少约800mg、至少约880mg、至少约900mg、至少约960mg、至少约1000mg、至少约1040mg、至少约1100mg、至少约1120mg、至少约1200mg、至少约1280mg、至少约1300mg、至少约1360mg、至少约1400mg或至少约1500mg。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以平剂量大约每1、2、3或4周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1200mg的平剂量大约每3周施用一次。

[0020] 在一些实施方案中,所述抗CTLA-4抗体是嵌合、人源化或人单克隆抗体或其一部分。在一些实施方案中,所述抗CTLA-4抗体包含人IgG1同种型的重链恒定区。在一些实施方案中,所述抗CTLA-4抗体是伊匹单抗。在一些实施方案中,所述抗CTLA-4抗体是曲美木单抗。在一些实施方案中,所述抗CTLA-4抗体与伊匹单抗交叉竞争与人CTLA-4的结合。

[0021] 在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体以范围从至少约0.1mg/kg到至少约

10.0mg/kg体重的剂量大约每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体以约3mg/kg体重的剂量大约每12周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体以平剂量施用。

[0022] 在一些实施方案中,(i)将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次,并且(ii)将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次。

[0023] 在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次;(ii)将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次;并且(iii)所述化学疗法包括在每个3周周期的第一天施用的卡铂AUC 6和紫杉醇200mg/m²。

[0024] 在一些实施方案中,(i)将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次;(ii)将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次;并且(iii)所述化学疗法包括在每个3周周期的第一天施用的卡铂AUC 5和培美曲塞500mg/m²。

[0025] 在一些实施方案中,(i)将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次;(ii)将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次;并且(iii)所述化学疗法包括在每个3周周期的第一天施用的卡铂AUC 6和培美曲塞500mg/m²。

[0026] 在一些实施方案中,(i)将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次;(ii)将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次;并且(iii)所述化学疗法包括在每个3周周期的第一天施用的顺铂75mg/m²和培美曲塞500mg/m²。

[0027] 在一些实施方案中,将所述化学疗法施用少于3个周期。在一些实施方案中,将所述化学疗法施用2个周期。

[0028] 在一些实施方案中,所述受试者在所述施用后展现出至少约一个月、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、至少约一年、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存活期。在一些实施方案中,所述受试者在所述施用后展现出至少约一个月、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、至少约一年、至少约14个月、至少约16个月、至少约18个月、至少约20个月、至少约22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存活期。在一些实施方案中,所述受试者展现出至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的客观反应率。

[0029] 在一些实施方案中,所述肿瘤具有作为高TMB的肿瘤突变负担(TMB)状态。在一些实施方案中,通过对所述肿瘤中的核酸测序并鉴定所述经测序的核酸中的基因组改变来确定所述TMB状态。在一些实施方案中,其中所述基因组改变包括:(i)一个或多个体细胞突变;(ii)一个或多个非同义突变;(iii)一个或多个错义突变;(iv)选自碱基对取代、碱基对插入、碱基对缺失、拷贝数改变(CNA)、基因重排及其任何组合的一个或多个改变;或(v)(i)-(iv)的任何组合。

[0030] 在一些实施方案中,所述高TMB具有如下分数:至少210、至少215、至少220、至少221、至少222、至少223、至少224、至少225、至少226、至少227、至少228、至少229、至少230、

至少231、至少232、至少233、至少234、至少235、至少236、至少237、至少238、至少239、至少240、至少241、至少242、至少243、至少244、至少245、至少246、至少247、至少248、至少249、至少250、至少255、至少260、至少265、至少270、至少275、至少280、至少285、至少290、至少295、至少300、至少305、至少310、至少315、至少320、至少325、至少330、至少335、至少340、至少345、至少350、至少355、至少360、至少365、至少370、至少375、至少380、至少385、至少390、至少395、至少400、至少405、至少410、至少415、至少420、至少425、至少430、至少435、至少440、至少445、至少450、至少455、至少460、至少465、至少470、至少475、至少480、至少485、至少490、至少495或至少500。

[0031] 在一些实施方案中,将所述受试者的TMB状态与参考TMB值进行比较,其中所述受试者的TMB状态是在所述参考TMB值的最高分位数内,或者其中所述受试者的TMB状态是在所述参考TMB值的前三分位数(top tertile)内。

[0032] 在一些实施方案中,所述生物样品包括肿瘤组织活检、液体活检、血液、血清、血浆、外泌体RNA(exoRNA)、循环肿瘤细胞、ctDNA、cfDNA或其任何组合。

[0033] 在一些实施方案中,所述TMB状态是通过以下方法确定:(i)基因组测序;(ii)外显子组测序;(iii)基因组谱分析;或(iv)(i)-(iii)的任何组合。在一些实施方案中,所述基因组谱包含选自以下的一个或多个基因:ABL1、BRAF、CHEK1、FANCC、GATA3、JAK2、MITF、PDCD1LG2、RBM10、STAT4、ABL2、BRCA1、CHEK2、FANCD2、GATA4、JAK3、MLH1、PDGFRA、RET、STK11、ACVR1B、BRCA2、CIC、FANCE、GATA6、JUN、MPL、PDGFRB、RICTOR、SUFU、AKT1、BRD4、CREBBP、FANCF、GID4(C17orf39)、KAT6A(MYST3)、MRE11A、PDK1、RNF43、SYK、AKT2、BRIP1、CRKL、FANCG、GLI1、KDM5A、MSH2、PIK3C2B、ROS1、TAF1、AKT3、BTG1、CRLF2、FANCL、GNA11、KDM5C、MSH6、PIK3CA、RPTOR、TBX3、ALK、BTK、CSF1R、FAS、GNA13、KDM6A、MTOR、PIK3CB、RUNX1、TERC、AMER1(FAM123B)、C11orf30(EMSY)、CTCF、FAT1、GNAQ、KDR、MUTYH、PIK3CG、RUNX1T1、TERT(仅启动子)、APC、CARD11、CTNNA1、FBXW7、GNAS、KEAP1、MYC、PIK3R1、SDHA、TET2、AR、CBFB、CTNNA1、FGF10、GPR124、KEL、MYCL(MYCL1)、PIK3R2、SDHB、TGFB2、ARAF、CBL、CUL3、FGF14、GRIN2A、KIT、MYCN、PLCG2、SDHC、TNFAIP3、ARFRP1、CCND1、CYLD、FGF19、GRM3、KLHL6、MYD88、PMS2、SDHD、TNFRSF14、ARID1A、CCND2、DAXX、FGF23、GSK3B、KMT2A(MLL)、NF1、POLD1、SETD2、TOP1、ARID1B、CCND3、DDR2、FGF3、H3F3A、KMT2C(MLL3)、NF2、POLE、SF3B1、TOP2A、ARID2、CCNE1、DICER1、FGF4、HGF、KMT2D(MLL2)、NFE2L2、PPP2R1A、SLIT2、TP53、ASXL1、CD274、DNMT3A、FGF6、HNF1A、KRAS、NFKBIA、PRDM1、SMAD2、TSC1、ATM、CD79A、DOT1L、FGFR1、HRAS、LMO1、NKX2-1、PREX2、SMAD3、TSC2、ATR、CD79B、EGFR、FGFR2、HSD3B1、LRP1B、NOTCH1、PRKAR1A、SMAD4、TSHR、ATRX、CDC73、EP300、FGFR3、HSP90AA1、LYN、NOTCH2、PRKCI、SMARCA4、U2AF1、AURKA、CDH1、EPHA3、FGFR4、IDH1、LZTR1、NOTCH3、PRKDC、SMARCB1、VEGFA、AURKB、CDK12、EPHA5、FH、IDH2、MAGI2、NPM1、PRSS8、SMO、VHL、AXIN1、CDK4、EPHA7、FLCN、IGF1R、MAP2K1、NRAS、PTCH1、SNCAIP、WISP3、AXL、CDK6、EPHB1、FLT1、IGF2、MAP2K2、NSD1、PTEN、SOCS1、WT1、BAP1、CDK8、ERBB2、FLT3、IKBKE、MAP2K4、NTRK1、PTPN11、SOX10、XPO1、BARD1、CDKN1A、ERBB3、FLT4、IKZF1、MAP3K1、NTRK2、QKI、SOX2、ZBTB2、BCL2、CDKN1B、ERBB4、FOXO2、IL7R、MCL1、NTRK3、RAC1、SOX9、ZNF217、BCL2L1、CDKN2A、ERG、FOXP1、INHBA、MDM2、NUP93、RAD50、SPEN、ZNF703、BCL2L2、CDKN2B、ERF1、FRS2、INPP4B、MDM4、PAK3、RAD51、SPOP、BCL6、CDKN2C、ESR1、FUBP1、IRF2、MED12、PALB2、RAF1、SPTA1、BCOR、CEBPA、EZH2、GABRA6、IRF4、

MEF2B、PARK2、RANBP2、SRC、BCORL1、CHD2、FAM46C、GATA1、IRS2、MEN1、PAX5、RARA、STAG2、BLM、CHD4、FANCA、GATA2、JAK1、MET、PBRM1、RB1、STAT3及其任何组合。

[0034] 在一些实施方案中，(i) 所述肿瘤包括非小细胞癌；(ii) 所述肿瘤是在至少一个先前治疗线之后复发的或难治的；或 (iii) (i) 和 (ii) 二者。

[0035] 在一些实施方案中，所述基因组谱包括FOUNDATIONONE® CDX™。在一些实施方案中，所述肿瘤的TMB为所测序的每兆碱基的基因组中至少约10个突变。

[0036] 在一些实施方案中，所述肿瘤选自肺癌、肾细胞癌、卵巢癌、结直肠癌、胃肠癌、食管癌、膀胱癌、肺癌和黑色素瘤。在一些实施方案中，所述肿瘤源自肺癌、肾细胞癌、卵巢癌、结直肠癌、胃肠癌、食管癌、膀胱癌、肺癌或黑色素瘤。在一些实施方案中，所述肿瘤源自非小细胞肺癌 (NSCLC) 或小细胞肺癌 (SCLC)。在一些实施方案中，所述肿瘤源自NSCLC。在一些实施方案中，所述肿瘤源自IV期NSCLC。在一些实施方案中，所述NSCLC是鳞状NSCLC。在一些实施方案中，所述NSCLC是非鳞状NSCLC。

[0037] 在一些实施方案中，所述肿瘤是局部晚期、晚期或转移性的。在一些实施方案中，所述肿瘤是难治的或复发的。在一些实施方案中，所述肿瘤是在用于治疗肿瘤的至少一种先前疗法之后难治的，其中所述至少一种先前疗法包括标准护理疗法。在一些实施方案中，所述至少一种先前疗法包括先前化学疗法。在一些实施方案中，所述先前化学疗法是基于铂的化学疗法。

[0038] 在一些实施方案中，至少1%的肿瘤细胞展现出膜PD-L1表达。在一些实施方案中，至少5%的肿瘤细胞展现出膜PD-L1表达。

[0039] 在一些实施方案中，将所述抗PD-1抗体和所述化学疗法在同一天施用。在一些实施方案中，将所述抗PD-1抗体和所述化学疗法在不同的日子施用。在一些实施方案中，将所述抗PD-1抗体的剂量、所述抗CTLA-4抗体的剂量和所述化学疗法的剂量全部都在同一天施用。

[0040] 在一些实施方案中，(i) 将所述抗PD-1抗体每三周施用一次；(ii) 将所述抗CTLA-4抗体每六周施用一次；并且 (iii) 将所述化学疗法每三周施用一次，持续两个周期；其中将所述抗PD-1抗体的剂量、所述抗CTLA-4抗体的剂量和所述化学疗法的剂量全部都在第一个三周周期的第一天施用。在一些实施方案中，将所述抗PD-1抗体的剂量和所述化学疗法的剂量在第二个三周周期的第一天施用。在一些实施方案中，将所述抗PD-1抗体的剂量和所述抗CTLA-4抗体的剂量在第三个三周周期的第一天施用。

[0041] 在一些实施方案中，在第一次施用所述诱导后时期与最后一次施用所述诱导时期之间的时间段等于或少于约一天、两天、三天、四天、五天、六天、七天、八天、九天、十天、11天、12天、13天、14天 (两周)、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天 (一个月)、31天 (一个月)、五周、六周、七周、八周、两个月或三个月。

[0042] 在一些实施方案中，所述肿瘤在所述诱导时期期间或之后是所述化学疗法不难治的。

[0043] 根据以下具体实施方式和实施例，本公开文本的其他特征和优点将变得清楚，所述实施例不应当被解释为限制性的。将在整个本申请中援引的所有援引的参考文献 (包括科学文章、报纸报道、GenBank条目、专利和专利申请) 的内容均通过引用明确地并入本文。

附图说明

[0044] 图1显示了安全性导入 (lead-in) 研究的研究设计,所述安全性导入研究用于评价与基于组织学的铂双重化学疗法的导入治疗一起施用的纳武单抗和伊匹单抗的安全剂量水平。NSCLC=非小细胞肺癌;SQ=鳞状;NSQ=非鳞状;DLT=剂量限制毒性。

[0045] 图2显示了临床试验的研究设计,所述临床试验评价使用纳武单抗和伊匹单抗与包括基于组织学的铂双重化学疗法的导入治疗的组合来治疗IV期NSCLC的安全性和功效。SQ=鳞状;NSQ=非鳞状。

具体实施方式

[0046] 本公开文本提供了一种用于治疗患有肿瘤的受试者的方法,所述方法包括:(1) 诱导时期,所述诱导时期包括向所述受试者施用化学疗法持续一定的时间段,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段;(2) 诱导后时期,所述诱导后时期包括在(1)之后向所述受试者施用与PD-1特异性结合的抗体或其抗原结合部分(“抗PD-1抗体”)或者与PD-L1特异性结合的抗体或其抗原结合部分(“抗PD-L1抗体”)。本说明书进一步提供了一种治疗有需要的受试者中的肿瘤的方法,所述方法包括向所述受试者施用抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体,其中在施用所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体之前,向所述受试者施用包括化学疗法的诱导时期持续一定的时间段,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段。在一些实施方案中,所述肿瘤源自NSCLC。

术语

[0047] 为了可以更容易地理解本公开文本,首先定义某些术语。如本申请所用,除非本文另外明确提供,否则以下术语中的每一个应当具有下文所阐述的含义。另外的定义贯穿本申请进行阐述。

[0048] “施用”是指使用本领域技术人员已知的多种方法和递送系统中的任何一种将包含治疗剂的组合物物理引入受试者。用于免疫疗法(例如,抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体)的优选施用途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊柱或其他肠胃外施用途径,例如通过注射或输注。如本文所用的短语“肠胃外施用”意指除了肠施用和局部施用之外,通常通过注射的施用方式,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眼眶内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注以及体内电穿孔。其他非肠胃外途径包括口服、局部、表皮或粘膜施用途径,例如鼻内地、阴道地、直肠地、舌下地或局部地。施用还可以例如进行一次、多次和/或经一个或多个延长的时间段。

[0049] 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并且通常是无意的或不希望的体征(包括异常的实验室发现)、症状或疾病。例如,不良事件可能与响应于治疗的免疫系统的激活或免疫系统细胞(例如,T细胞)的扩增相关。医学治疗可能具有一种或多种相关的AE,并且每种AE可能具有相同或不同级别的严重程度。对能够“改变不良事件”的方法的提及意指降低与不同治疗方案的使用相关的一种或多种AE的发生率和/或严重程度的治疗方案。

[0050] “抗体”(Ab)应当包括但不限于糖蛋白免疫球蛋白(其与抗原特异性结合并包含通过二硫键相互连接的至少两条重(H)链和两条轻(L)链)或其抗原结合部分。每条H链包含重

链可变区(本文缩写为 V_H)和重链恒定区。重链恒定区包含三个恒定结构域,即 C_{H1} 、 C_{H2} 和 C_{H3} 。每条轻链包含轻链可变区(本文缩写为 V_L)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个恒定结构域,即 C_L 。 V_H 和 V_L 区可以进一步细分为高变性区域,称为互补决定区(CDR),散布有更保守的区域,称为框架区(FR)。每个 V_H 和 V_L 包含三个CDR和四个FR,按照以下顺序从氨基末端到羧基末端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,所述宿主组织或因子包括免疫系统的各种细胞(例如,效应细胞)和经典补体系统的第一组分(C1q)。

[0051] 免疫球蛋白可以源自任何公知的同种型,包括但不限于IgA、分泌型IgA、IgG和IgM。IgG亚类也是本领域技术人员熟知的,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)。举例来说,术语“抗体”包括天然存在的抗体和非天然存在的抗体二者;单克隆抗体和多克隆抗体;嵌合抗体和人源化抗体;人抗体或非人抗体;全合成抗体;和单链抗体。可以通过重组方法将非人抗体人源化以降低其在人体中的免疫原性。在没有明确说明的情况下,除非上下文另有指示,否则术语“抗体”还包括任何上述免疫球蛋白的抗原结合片段或抗原结合部分,并且包括单价和二价片段或部分以及单链抗体。

[0052] “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PD-1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能与其他抗原(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。

[0053] 术语“单克隆抗体”(mAb)是指具有单一分子组成的抗体分子的非天然存在的制剂,即其一级序列基本上相同并且对特定表位展现出单一结合特异性和亲和力的抗体分子。单克隆抗体是分离的抗体的例子。单克隆抗体可以通过杂交瘤、重组、转基因或本领域技术人员已知的其他技术产生。

[0054] “人抗体”(HuMAb)是指具有这样的可变区的抗体,其中框架区和CDR区二者均源自人种系免疫球蛋白序列。此外,如果所述抗体含有恒定区,则所述恒定区也源自人种系免疫球蛋白序列。本公开文本的人抗体可以包括不是由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。然而,如本文所用,术语“人抗体”不旨在包括其中源自另一种哺乳动物物种(如小鼠)的种系的CDR序列已经被移植到人框架序列上的抗体。术语“人抗体”和“完全人抗体”同义使用。

[0055] “人源化抗体”是指非人抗体的CDR外的一些、大部分或所有氨基酸被源自人免疫球蛋白的相应氨基酸替代的抗体。在人源化形式的抗体的一个实施方案中,CDR外的一些、大部分或所有氨基酸已经被来自人免疫球蛋白的氨基酸替代,而一个或多个CDR内的一些、大部分或所有氨基酸未改变。氨基酸的少量添加、缺失、插入、取代或修饰是被允许的,只要它们不消除抗体结合特定抗原的能力即可。“人源化抗体”保留与原始抗体相似的抗原特异性。

[0056] “嵌合抗体”是指可变区源自一种物种并且恒定区源自另一种物种的抗体,如可变区源自小鼠抗体并且恒定区源自人抗体的抗体。

[0057] “抗抗原抗体”是指与抗原特异性结合的抗体。例如,抗PD-1抗体与PD-1特异性结合,抗PD-L1抗体与PD-L1特异性结合,并且抗CTLA-4抗体与CTLA-4特异性结合。

[0058] 抗体的“抗原结合部分”(也称为“抗原结合片段”)是指抗体的一个或多个片段,其保留与完整抗体结合的抗原特异性结合的能力。

[0059] “癌症”是指一组广泛的不同疾病,其特征在于体内异常细胞的不受控制的生长。不受调节的细胞分裂和生长导致恶性肿瘤的形成,恶性肿瘤侵入邻近组织并且还可以通过淋巴系统或血流转移到身体的远端部分。

[0060] 术语“免疫疗法”是指通过包括诱导、增强、抑制或以其他方式修饰免疫应答的方法治疗患有疾病或者有感染疾病或遭受疾病复发风险的受试者。受试者的“治疗”或“疗法”是指对受试者进行的任何类型的干预或处理,或者向受试者施用活性剂,目的是逆转、减轻、改善、抑制、减缓或预防症状、并发症或病症的发作、进展、发展、严重程度或复发或者与疾病相关的生化指标。

[0061] “程序性死亡因子-1”(PD-1)是指属于CD28家族的免疫抑制性受体。PD-1主要在体内先前激活的T细胞上表达,并与两种配体即PD-L1和PD-L2结合。如本文所用,术语“PD-1”包括人PD-1(hPD-1),hPD-1的变体、亚型和物种同源物,以及与hPD-1具有至少一个共同表位的类似物。完整的hPD-1序列可以在GenBank登录号U64863下找到。

[0062] “程序性死亡因子配体-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、亚型和物种同源物,以及与hPD-L1具有至少一个共同表位的类似物。完整的hPD-L1序列可以在GenBank登录号Q9NZQ7下找到。

[0063] “细胞毒性T淋巴细胞抗原-4”(CTLA-4)是指属于CD28家族的免疫抑制性受体。CTLA-4在体内仅在T细胞上表达,并且与两种配体(即,CD80和CD86(也分别称为B7-1和B7-2))结合。如本文所用的术语“CTLA-4”包括人CTLA-4(hCTLA-4),hCTLA-4的变体、亚型和物种同源物,以及与hCTLA-4具有至少一个共同表位的类似物。完整的hCTLA-4序列可以在GenBank登录号AAB59385下找到。

[0064] “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,如非人灵长类动物、绵羊、狗和啮齿动物(如小鼠、大鼠和豚鼠)。在优选的实施方案中,所述受试者是人。术语“受试者”、“患者”和“参与者”在本文中可互换使用。

[0065] 关于本公开文本的方法和剂量的术语“平剂量”的使用意指在不考虑患者的体重或体表面积(BSA)的情况下向患者施用的剂量。因此,所述平剂量不以mg/kg剂量提供,而是以药剂(例如,抗PD-1抗体)的绝对量提供。例如,60kg的人和100kg的人将接受相同剂量的抗体(例如,360mg的抗PD-1抗体)。

[0066] 关于本公开文本的方法的术语“固定剂量”的使用意指单一组合物中的两种或更多种不同的抗体(例如,抗PD-1抗体和抗CTLA-4抗体或抗PD-L1抗体和抗CTLA-4抗体)以与彼此特定的(固定的)比率存在于组合物中。在一些实施方案中,所述固定剂量是基于抗体的重量(例如,mg)。在某些实施方案中,所述固定剂量基于抗体的浓度(例如,mg/ml)。在一些实施方案中,所述比率为至少约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9、约1:10、约1:15、约1:20、约1:30、约1:40、约1:50、约1:60、约1:70、约1:80、约1:90、约1:100、约1:120、约1:140、约1:160、约1:180、约1:200、约200:1、约180:1、约160:1、约140:1、约120:1、约100:1、约90:1、约80:1、约70:1、约60:1、约50:1、约40:1、约30:1、约20:1、约15:1、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1或约2:1的mg第一抗体(例

如,抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体)比mg第二抗体(例如,抗CTLA-4抗体)。例如,抗PD-1抗体与抗CTLA-4抗体的3:1比率可以意指小瓶可以含有约240mg的抗PD-1抗体和80mg的抗CTLA-4抗体或约3mg/ml的抗PD-1抗体和1mg/ml的抗CTLA-4抗体。

[0067] 如本文所提及的术语“基于体重的剂量”意指基于患者的体重计算的向患者施用的剂量。例如,当体重为60kg的患者需要3mg/kg的抗PD-1抗体时,人们可以计算并使用适当量的抗PD-1抗体(即,180mg)进行施用。

[0068] 药物或治疗剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是药物的当单独地或与另一种治疗剂组合地使用时保护受试者免受疾病的发作或促进通过疾病症状的严重程度的降低、无疾病症状期的频率和持续时间的增加或由于疾病困扰引起的损伤或残疾的预防所证实的疾病消退的任何量。可以使用熟练的从业人员已知的多种方法评价治疗剂促进疾病消退的能力,如在临床试验期间的人受试者中,在预测人体中功效的动物模型系统中,或者通过测定药剂在体外测定中的活性进行评价。

[0069] 举例来说,“抗癌剂”促进受试者的癌症消退。在优选的实施方案中,治疗有效量的药物促进癌症消退至消除癌症的程度。“促进癌症消退”意指单独地或与抗肿瘤剂组合地施用有效量的药物导致肿瘤生长或大小的减小、肿瘤的坏死、至少一种疾病症状的严重程度的降低、无疾病症状期的频率和持续时间的增加或由于疾病困扰引起的损伤或残疾的预防。另外,关于治疗的术语“有效的”和“有效性”包括药理学有效性和生理学安全性。药理学有效性是指药物促进患者中癌症消退的能力。生理学安全性是指由药物的施用引起的在细胞、器官和/或生物水平的毒性水平或其他不利生理效应(不利效应)。

[0070] 举例来说,对于肿瘤(例如,源自NSCLC的肿瘤)的治疗,相对于未经治疗的受试者,治疗有效量的抗癌剂将细胞生长或肿瘤生长优选地抑制至少约20%、更优选地抑制至少约40%、甚至更优选地抑制至少约60%、仍更优选地抑制至少约80%。在本公开文本的其他优选的实施方案中,可以观察到肿瘤消退并且持续至少约20天、更优选地至少约40天或甚至更优选地至少约60天的时间。尽管有这些治疗有效性的最终测量,免疫治疗药物的评价还必须考虑免疫相关的反应模式。

[0071] “免疫应答”是如本领域所理解的,并且通常是指脊椎动物内针对外来因子(agent)或异常例如癌细胞的生物学应答,所述应答保护生物免受这些因子和由其引起的疾病的侵害。免疫应答是由免疫系统的一种或多种细胞(例如,T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、树突细胞或嗜中性粒细胞)和通过这些细胞或肝脏中的任何一种产生的可溶性大分子(包括抗体、细胞因子和补体)的作用介导的,所述作用导致选择性靶向、结合、损伤、破坏和/或消除脊椎动物体中侵入的病原体、感染病原体的细胞或组织、癌性或其他异常细胞,或者在自身免疫性或病理性炎症的情况下导致选择性靶向、结合、损伤、破坏和/或消除正常的人细胞或组织。免疫反应包括例如T细胞(例如效应T细胞、Th细胞、CD4⁺细胞、CD8⁺ T细胞或Treg细胞)的激活或抑制,或免疫系统的任何其他细胞(例如NK细胞)的激活或抑制。

[0072] “免疫相关的反应模式”是指在用免疫治疗剂治疗的癌症患者中通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应答或通过修饰天然免疫过程而产生抗肿瘤作用。此反应模式的特征在于在肿瘤负担初始增加或新病变出现之后的有益治疗效果,其在传统化学治疗剂的评价中将被分类为疾病进展并且将与药物失效同义。因此,对

免疫治疗剂的适当评价可能需要长期监测这些药剂对目标疾病的影响。

[0073] “免疫调节剂” (“immunomodulator” 或 “immunoregulator”) 是指一种药剂, 例如靶向信号传导途径的组分的药剂, 所述药剂可以参与调节 (“modulating”、“regulating”) 或修饰免疫应答。“调节” (“Modulating”、“regulating”) 或“修饰”免疫应答是指免疫系统的细胞或这种细胞 (例如, 效应T细胞, 如Th1细胞) 的活性的任何改变。这种调节包括对免疫系统的刺激或抑制, 这可以通过各种细胞类型数量的增加或减少、这些细胞的活性的增加或降低或免疫系统内可能发生的任何其他变化来表现。已经鉴定了抑制性和刺激性免疫调节剂, 其中一些在肿瘤微环境中可能具有增强的功能。在一些实施方案中, 所述免疫调节剂靶向T细胞的表面上的分子。“免疫调节靶标” (“immunomodulatory target” 或 “immunoregulatory target”) 是如下一种分子 (例如细胞表面分子), 其被靶向用于与物质、药剂、部分、化合物或分子结合, 并且所述免疫调节靶标的活性通过物质、药剂、部分、化合物或分子的结合而改变。免疫调节靶标包括例如细胞表面上的受体 (“免疫调节受体”) 和受体配体 (“免疫调节配体”)。

[0074] “免疫疗法” 是指通过包括诱导、增强、抑制或以其他方式修饰免疫系统或免疫应答的方法治疗患有疾病或者有感染疾病或遭受疾病复发风险的受试者。在某些实施方案中, 所述免疫疗法包括向受试者施用抗体。在其他实施方案中, 所述免疫疗法包括向受试者施用小分子。在其他实施方案中, 所述免疫疗法包括施用细胞因子或其类似物、变体或片段。

[0075] “免疫刺激疗法” 或“免疫刺激性疗法” 是指导致增加 (诱导或增强) 受试者中的免疫应答从而例如治疗癌症的疗法。

[0076] “增强内源性免疫应答” 意指增加受试者中现有免疫应答的有效性或效力。有效性和效力的这种增加可以例如通过以下方式来实现: 克服抑制内源宿主免疫应答的机制或者刺激增强内源宿主免疫应答的机制。

[0077] 药物的治疗有效量包括“预防有效量”, 其是药物的当单独地或与抗肿瘤剂组合地施用有患癌风险 (例如, 患有癌前病症的受试者) 或有遭受癌症复发的风险的受试者时抑制癌症的发展或复发的任何量。在优选的实施方案中, 所述预防有效量完全预防癌症的发展或复发。“抑制” 癌症的发展或复发意指减少癌症发展或复发的可能性、或者完全预防癌症的发展或复发。

[0078] 如本文所用, 术语“诱导时期” 是指使所述受试者准备进行免疫疗法的治疗的一部分。在某些实施方案中, 所述诱导时期短于所述诱导后时期阶段。在一些实施方案中, 所述诱导时期包括向所述受试者施用化学疗法。在一些实施方案中, 所述诱导时期包括向所述受试者施用化学疗法和免疫疗法, 例如抗PD-1抗体和抗CTLA-4抗体或者抗PD-L1抗体和抗CTLA-4抗体的组合。在一些实施方案中, 所述诱导时期包括施用化学疗法持续一定的时间段, 所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段。在一些实施方案中, 将所述化学疗法施用少于四个周期。在一些实施方案中, 将所述化学疗法施用少于三个周期。在一些实施方案中, 将所述化学疗法施用少于两个周期。在一些实施方案中, 将所述化学疗法施用两个周期。在一些实施方案中, 所述诱导时期包括施用 (i) 标准护理化学疗法, 其被修改以减少施用所述化学疗法的时间段; 和 (ii) 免疫疗法, 其包含抗PD-1抗体和抗CTLA-4抗体或者抗PD-L1抗体和抗CTLA-4抗体。在某些实施方案中, 所述诱导时期持续约六周。在某些实施方案

中,所述诱导时期持续两个周期,其中每个周期为二十一天。

[0079] 如本文所用的术语“诱导后时期”是指在所述诱导时期之后发生的疗法或治疗期间的任何时间段。所述诱导后时期可以持续任何时间量。在一些实施方案中,所述诱导后时期持续直到疾病进展、不可接受的不良事件、完全反应或两年。在一些实施方案中,所述诱导后时期包括免疫疗法,所述免疫疗法包括施用抗PD-1抗体和抗CTLA-4抗体或者抗PD-L1抗体和抗CTLA-4抗体。在某些实施方案中,所述诱导后时期不包括施用化学疗法。在特定实施方案中,所述诱导后时期从其中在不存在化学疗法的情况下施用免疫疗法的第一天开始。

[0080] 如本文所用的术语“肿瘤突变负担”(TMB)是指肿瘤基因组中的体细胞突变数量和/或肿瘤基因组中每个区域的体细胞突变数量。当确定TMB时排除种系(遗传)变体,因为免疫系统更有可能将这些识别为自身。肿瘤突变负担(tumor mutation burden,TMB)也可以与“肿瘤突变负荷”(“tumor mutation load”)、“肿瘤突变负担”(“tumor mutational burden”)或“肿瘤突变负荷”(“tumor mutational load”)互换使用。

[0081] TMB是肿瘤基因组的遗传分析,因此可以通过应用本领域技术人员熟知的测序方法进行测量。可以将肿瘤DNA与来自患者匹配的正常组织的DNA进行比较,以消除种系突变或多态性。

[0082] 在一些实施方案中,通过使用高通量测序技术(例如,下一代测序(NGS)或基于NGS的方法)对肿瘤DNA进行测序来确定TMB。在一些实施方案中,基于NGS的方法选自癌症基因检测组套(panel)的全基因组测序(WGS)、全外显子组测序(WES)或综合基因组谱分析(CGP),如FOUNDATIONONE CDX™和MSK-IMPACT临床测试。在一些实施方案中,如本文所用,TMB是指所测序的每兆碱基(Mb)的DNA中的体细胞突变数量。在一个实施方案中,使用通过用种系样品归一化匹配的肿瘤以排除任何遗传的种系遗传改变来鉴定的非同义突变的总数来测量TMB,所述非同义突变是例如错义突变(即改变蛋白质中的特定氨基酸)和/或无义突变(引起提前终止并因此引起蛋白质序列的截短)。在另一个实施方案中,使用肿瘤中的错义突变的总数来测量TMB。为了测量TMB,需要足够量的样品。在一个实施方案中,使用组织样品(例如,最少10个载玻片)进行评价。在一些实施方案中,将TMB表示为每兆碱基中的NsM(NsM/Mb)。1兆碱基表示1百万个碱基。

[0083] TMB状态可以是数值或相对值,例如高、中或低;在参考集的最高分位数内或在参考集的前三分位数内。

[0084] 如本文所用的术语“高TMB”是指肿瘤基因组中的体细胞突变数量高于正常或平均的体细胞突变数量。在一些实施方案中,TMB具有至少210、至少215、至少220、至少225、至少230、至少235、至少240、至少245、至少250、至少255、至少260、至少265、至少270、至少275、至少280、至少285、至少290、至少295、至少300、至少305、至少310、至少315、至少320、至少325、至少330、至少335、至少340、至少345、至少350、至少355、至少360、至少365、至少370、至少375、至少380、至少385、至少390、至少395、至少400、至少405、至少410、至少415、至少420、至少425、至少430、至少435、至少440、至少445、至少450、至少455、至少460、至少465、至少470、至少475、至少480、至少485、至少490、至少495或至少500的得分;在其他实施方案中,高TMB具有至少221、至少222、至少223、至少224、至少225、至少226、至少227、至少228、至少229、至少230、至少231、至少232、至少233、至少234、至少235、至少236、至少237、至少

238、至少239、至少240、至少241、至少242、至少243、至少244、至少245、至少246、至少247、至少248、至少249或至少250的得分；并且在特定实施方案中，高TMB具有至少243的得分。

[0085] 在其他实施方案中，“高TMB”是指在参考TMB值的最高分位数内的TMB。例如，将具有可评价TMB数据的所有受试者都按照TMB的分位数分布进行分组，即，将受试者根据从最高到最低的遗传改变数量排序，然后将其分成定义的组数。在一个实施方案中，将具有可评价TMB数据的所有受试者排序并分成三等，并且“高TMB”在参考TMB值的前三分位数内。在特定实施方案中，三分位数边界是 $0 < 100$ 个遗传改变； 100 至 243 个遗传改变；和 > 243 个遗传改变。应当理解的是，排序后，具有可评价TMB数据的受试者可以分成任何组数，例如四分位数、五分位数等。

[0086] 在一些实施方案中，“高TMB”是指至少约20个突变/肿瘤、至少约25个突变/肿瘤、至少约30个突变/肿瘤、至少约35个突变/肿瘤、至少约40个突变/肿瘤、至少约45个突变/肿瘤、至少约50个突变/肿瘤、至少约55个突变/肿瘤、至少约60个突变/肿瘤、至少约65个突变/肿瘤、至少约70个突变/肿瘤、至少约75个突变/肿瘤、至少约80个突变/肿瘤、至少约85个突变/肿瘤、至少约90个突变/肿瘤、至少约95个突变/肿瘤或至少约100个突变/肿瘤的TMB。在一些实施方案中，“高TMB”是指至少约105个突变/肿瘤、至少约110个突变/肿瘤、至少约115个突变/肿瘤、至少约120个突变/肿瘤、至少约125个突变/肿瘤、至少约130个突变/肿瘤、至少约135个突变/肿瘤、至少约140个突变/肿瘤、至少约145个突变/肿瘤、至少约150个突变/肿瘤、至少约175个突变/肿瘤或至少约200个突变/肿瘤的TMB。在某些实施方案中，具有高TMB的肿瘤具有至少约100个突变/肿瘤。

[0087] “高TMB”也可以指代所测序的每兆碱基的肿瘤基因组中的突变数量，例如通过突变测定（例如，FOUNDATIONONE® CDX™测定）所测量的。在一个实施方案中，高TMB是指每兆碱基的基因组中的至少约9、至少约10、至少约11、至少12、至少约13、至少约14、至少约15、至少约16、至少约17、至少约18、至少约19或至少约20个突变，如通过FOUNDATIONONE® CDX™测定所测量的。在特定实施方案中，“高TMB”是指通过FOUNDATIONONE® CDX™测定测序的每兆碱基的基因组中的至少10个突变。

[0088] 如本文所用，术语“中TMB”是指肿瘤的基因组中的体细胞突变数量是为或约正常或平均的体细胞突变数量，并且术语“低TMB”是指肿瘤的基因组中的体细胞突变数量低于正常或平均的体细胞突变数量。在特定实施方案中，“高TMB”具有至少243的得分，“中TMB”具有在100与242之间的得分，并且“低TMB”具有小于100（或在0与100之间）的得分。“中或低TMB”是指所测序的每兆碱基的基因组中的少于9个突变，例如通过FOUNDATIONONE® CDX™测定所测量的。

[0089] 如本文所提及的术语“参考TMB值”可以是表9中所示的TMB值。

[0090] 在一些实施方案中，TMB状态可能与吸烟状况相关。特别地，目前或先前吸烟的受试者通常比从未吸烟的受试者具有更多的遗传改变，例如错义突变。

[0091] 具有高TMB的肿瘤（例如，源自NSCLC的肿瘤）也可以具有高新抗原负荷。如本文所用，术语“新抗原”是指先前未被免疫系统识别的新形成的抗原。新抗原可以是被免疫系统识别为外来（或非自身）的蛋白质或肽。具有体细胞突变的肿瘤基因组中的基因的转录产生突变的mRNA，所述mRNA在翻译时产生突变的蛋白质，然后其被加工并转运至ER腔并与MHC I类复合物结合，从而帮助T细胞识别新抗原。新抗原识别可以促进T细胞激活、克隆扩增以及

分化成效应T细胞和记忆T细胞。新抗原负荷可能与TMB相关。在一些实施方案中,将TMB作为用于测量肿瘤新抗原负荷的替代指标进行评估。肿瘤(例如,源自NSCLC的肿瘤)的TMB状态可以作为因素单独地或与其他因素组合地用于确定患者是否可能受益于特定抗癌剂或治疗或疗法类型,例如包括(a)抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体和(b)抗CTLA-4抗体的组合疗法。在一个实施方案中,高TMB状态(或高TMB)指示受益于免疫肿瘤学的可能性增加,因此可以用于鉴定更可能受益于包括(a)抗-PD-1抗体或抗PD-L1抗体和(b)抗CTLA-4抗体的组合疗法的患者。类似地,具有高肿瘤新抗原负荷和高TMB的肿瘤比具有低新抗原负荷和低TMB的肿瘤更可能具有免疫原性。另外,高新抗原/高TMB肿瘤更可能被免疫系统识别为非自身,从而触发免疫介导的抗肿瘤反应。在一个实施方案中,高TMB状态和高新抗原负荷指示从免疫肿瘤学获益的可能性增强,例如组合疗法,其包括:(1)诱导时期,所述诱导时期包括向所述受试者施用化学疗法持续一定的时间段,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段;(2)诱导后时期,所述诱导后时期包括在(1)之后向所述受试者施用抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。如本文所用,术语“受益于疗法”是指总存活期、无进展存活期、部分反应、完全反应和总反应率中的一种或多种的改善,并且还可以包括肿瘤生长或大小的减小、疾病症状的严重程度的降低、无疾病症状期的频率和持续时间的增加或由于疾病困扰引起的损伤或残疾的预防。

[0092] 其他因素(例如,环境因素)可能与TMB状态相关。例如,患有NSCLC的患者的吸烟状况与TMB分布相关,因此与从未吸烟的那些患者相比,现时吸烟者和曾吸烟者具有更高的中值TMB。参见Peters等人,AACR, April 1-5, 2017, 华盛顿哥伦比亚特区。NSCLC肿瘤中驱动突变的存在与年龄较轻、女性和非吸烟者状况相关。参见Singal等人, ASCO, 2017年6月1-5日; 伊利诺伊州芝加哥。观察到驱动突变(如EGFR、ALK或KRAS)的存在与较低的TMB相关($P=0.06$)的趋势。Davis等人,AACR, 2017年4月1-5日, 华盛顿哥伦比亚特区。

[0093] 如本文所用的术语“体细胞突变”是指在受孕后发生的DNA的获得性改变。体细胞突变可以发生在除生殖细胞(精子和卵子)以外的任何身体细胞中,因此不会传递给孩子。这些改变可能但并非总是引起癌症或其他疾病。术语“种系突变”是指身体的生殖细胞(卵子或精子)中的这样的基因变化,其被掺入后代体内每个细胞的DNA中。种系突变从父母传递给后代。也称为“遗传突变”。在TMB的分析中,种系突变被视为“基线”,并且将其从肿瘤活检中发现的突变数量中减去以确定肿瘤内的TMB。由于种系突变发现于体内的每个细胞中,因此可以经由比肿瘤活检的侵入性更小的样品收集(如血液或唾液)来确定它们的存在。种系突变可能增加患上某些癌症的风险,并且可以在对化学疗法的反应中发挥作用。

[0094] 当提及TMB状态时,术语“测量”(“measuring”或“measured”或“measurement”)意指确定受试者的生物样品中的体细胞突变的可测量的量。将理解,可以通过对样品中的核酸(例如,cDNA、mRNA、外泌体RNA、ctDNA和cfDNA)测序来进行测量。所述测量是对受试者的样品和/或一个或多个参考样品进行的,并且可以例如从头检测或对应于先前的测定。所述测量可以例如使用以下方法来进行:PCR方法、qPCR方法、Sanger测序方法、基因组谱分析方法(包括综合基因检测组套)、外显子组测序方法、基因组测序方法和/或如本领域技术人员已知的本文公开的任何其他方法。在一些实施方案中,所述测量鉴定了所测序的核酸中的基因组改变。所述基因组(或基因)谱分析方法可以涉及预定的基因集(例如,150-500个基因)的组套检测,并且在一些情况下,在基因的检测组套中评价的基因组改变与所评价的总

体细胞突变相关。如本文所用,当提及测序时,术语“基因”包括DNA编码区(例如,外显子)、与编码区相关的DNA非编码区(例如,内含子和启动子)和mRNA转录物。

[0095] 如本文所用的术语“基因组改变”是指肿瘤基因组的核苷酸序列的变化(或突变),所述变化不存在于种系核苷酸序列中,并且在一些实施方案中是非同义突变,包括但不限于碱基对置换、碱基对插入、碱基对缺失、拷贝数改变(CNA)、基因重排及其任何组合。在特定实施方案中,在生物样品中测量的基因组改变是错义突变。

[0096] 如本文所用,术语“全基因组测序”或“WGS”是指对整个基因组测序的方法。如本文所用,术语“全外显子组测序”或“WES”是指对基因组的所有蛋白质编码区(外显子)测序的方法。

[0097] 如本文所用,“癌症基因检测组套”、“遗传性癌症检测组套”、“综合癌症检测组套”或“多基因癌症检测组套”是指对靶向的癌症基因(包括编码区、内含子、启动子和/或mRNA转录物)的子集测序的方法。在一些实施方案中,CGP包括对至少约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或至少约50个靶向的癌症基因测序。

[0098] 术语“基因组谱分析测定”、“综合基因组谱分析”或“CGP”是指这样的测定,其分析基因的检测组套并选择内含子用于体外诊断。CGP是NGS和靶向的生物信息学分析的组合,以筛选已知的临床相关癌症基因中的突变。此方法可以用于捕获被测试“热点”遗漏的突变(例如,BRCA1/BRCA2突变或微卫星标记)。在一些实施方案中,所述CGP还包括一个或多个mRNA转录物、非编码RNA和/或启动子区。在一个实施方案中,所述检测组套中的基因是癌症相关基因。在另一个实施方案中,基因组谱分析测定是FOUNDATIONONE[®]测定。

[0099] 术语“协调”是指为确定两种或更多种度和/或诊断测试之间的可比性而进行的研究。协调研究提供了系统的方法来解决诊断测试如何相互比较以及其在用于确定患者肿瘤的生物标记状态时的可互换性的问题。一般而言,至少一种良好表征的度和/或诊断测试用作与其他度和/或诊断测试进行比较的标准。一致性评估通常用于协调研究中。

[0100] 如本文所用,术语“一致性”是指两种测量和/或诊断测试之间的一致程度。可以使用定性和定量两种方法确定一致性。评估一致性的定量方法基于测量类型而不同。特定的测量可以表示为1)分类/二分变量或2)连续变量。“分类/二分变量”(例如,高于或低于TMB截断值)可以使用百分比一致(如总百分比一致(OPA)、阳性百分比一致(PPA)或阴性百分比一致(NPA))来评估一致性。“连续变量”(例如,通过WES得到的TMB)使用斯皮尔曼秩相关或皮尔森相关系数(r) (其取值 $-1 \leq r \leq +1$)来评估一系列值之间的一致性(注意 $r = +1$ 或 -1 意指每个变量都完全相关)。术语“分析一致性”是指用于支持临床使用的两种测定或诊断测试的性能(例如,生物标记的鉴定、基因组改变类型和基因组特征以及对测试再现性的评估)方面的一致程度。术语“临床一致性”是指在两种测定或诊断测试如何与临床结局相关联的方面的一致程度。

[0101] 术语“微卫星不稳定性”或“MSI”是指某些细胞(如肿瘤细胞)的DNA中发生的变化,其中微卫星的重复序列(DNA的短而重复的序列)的数量与遗传的DNA中的重复序列的数量不同。MSI可以是高微卫星不稳定性(MSI-H)或低微卫星不稳定性(MSI-L)。微卫星是1-6个碱基的短串联DNA重复序列。这些容易产生DNA复制错误,其通过错配修复(MMR)进行修复。因此,微卫星是基因组不稳定性、尤其是有缺陷的错配修复(dMMR)的良好指示物。通常通过筛选5种微卫星标记(BAT-25、BAT-26、NR21、NR24和NR27)来诊断MSI。MSI-H表示在所分析的

5种微卫星标记中存在至少2种不稳定的标记(或者如果使用较大的检测组套, $\geq 30\%$ 的标记)。MSI-L意指1种MSI标记(或者在较大的检测组套中的10%-30%的标记)的不稳定性。MSS意指不存在不稳定的微卫星标记。

[0102] 如本文所用的术语“生物样品”是指从受试者分离的生物材料。所述生物样品可以含有适合于例如通过对肿瘤(或循环肿瘤细胞)中的核酸测序并鉴定所测序的核酸中的基因组改变来确定TMB的任何生物材料。所述生物样品可以是任何合适的生物组织或流体,例如肿瘤组织、血液、血浆和血清。在一个实施方案中,所述样品是肿瘤组织活检,例如福尔马林固定的石蜡包埋的(FFPE)肿瘤组织或新鲜冷冻的肿瘤组织等。在另一个实施方案中,所述生物样品是液体活检,在一些实施方案中,其包括血液、血清、血浆、循环肿瘤细胞、外泌体RNA、ctDNA和cfDNA中的一种或多种。

[0103] 如本文所用的术语“大约每周一次”、“大约每两周一次”或任何其他类似的给药间隔术语意指近似数。“大约每周一次”可以包括每七天 \pm 一天,即每六天至每八天。“大约每两周一次”可以包括每十四天 \pm 三天,即每十一天至每十七天。例如,类似的近似适用于大约每三周一次、大约每四周一次、大约每五周一次、大约每六周一次和大约每十二周一次。在一些实施方案中,大约每六周一次或大约每十二周一次的给药间隔分别意指可以在第一周的任何一天施用第一剂量,然后可以在第六周或第十二周的任何一天施用下一剂量。在其他实施方案中,大约每六周一次或大约每十二周一次的给药间隔分别意指在第一周的特定日子(例如,星期一)施用第一剂量,然后在第六周或第十二周的同一天(即,星期一)施用下一剂量。

[0104] 替代方案(例如,“或”)的使用应当理解为意指替代方案之一、两者或其任何组合。如本文所用,不定冠词“一个/种”(“a”或“an”)应当理解为是指任何所列举或枚举的组分中的“一个/种或多个/种”。

[0105] 术语“约”或“基本上包含……”是指在如通过本领域普通技术人员确定的特定值或组成的可接受误差范围内的值或组成,其部分取决于如何测量或确定所述值或组成,即测量系统的限制。例如,根据本领域的实践,“约”或“基本上包含……”可以意指在1个或多于1个标准偏差内。可替代地,“约”或“基本上包含……”可以意指高达10%的范围。此外,特别是关于生物系统或过程,所述术语可以意指高达值的一个数量级或高达值的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,否则应当假定“约”或“基本上包含……”的含义在该特定值或组成的可接受误差范围内。

[0106] 如本文所述,除非另有指示,否则任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应理解为包括所述范围内的任何整数的值,并且在适当时包括其分数(如整数的十分之一和百分之一)。

[0107] 在以下小节中进一步详细描述了本公开文本的各个方面。

本公开文本的方法

[0108] 本公开文本的某些方面涉及用于治疗患有肿瘤的受试者的方法,所述方法包括施用包括以下项的组合疗法:(1)诱导时期,所述诱导时期包括向所述受试者施用化学疗法持续一定的时间段,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段;(2)诱导后时期,所述诱导后时期包括在(1)之后向所述受试者施用抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。本公开文本的一些方面涉及治疗有需要的受试者中的肿瘤的方法,所述方法包括向所述受试者施用抗PD-1

抗体或抗PD-L1抗体,其中在施用所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体之前,向所述受试者施用包括化学疗法的诱导时期持续一定的时间段,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段。在一些实施方案中,所述肿瘤源自NSCLC。

诱导时期

[0109] 在某些实施方案中,所述诱导时期包括施用化学疗法持续一定的时间段,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段。在一些实施方案中,所述诱导时期包括施用经修改的标准护理疗法,其中将所述经修改的标准护理疗法施用一定的时间段,所述时间段少于所述未经修改的标准护理疗法。在一些实施方案中,将所述化学疗法大约每两周施用一次、大约每三周施用一次、大约每四周施用一次、大约每五周施用一次或大约每六周施用一次。在一些实施方案中,将所述化学疗法施用少于10个周期、少于9个周期、少于8个周期、少于7个周期、少于6个周期、少于5个周期、少于4个周期或少于3个周期。在一些实施方案中,将所述化学疗法施用5个周期、4个周期、3个周期、2个周期或1个周期。在某些实施方案中,将所述化学疗法施用两个周期,其中每个周期包括将所述化学疗法大约每三周施用一次。

[0110] 用于不同类型癌症的标准照护疗法是本领域技术人员所熟知的。例如,作为美国21个主要癌症中心的联盟的国家综合癌症网络(NCCN)发布了NCCN肿瘤学临床实践指南(NCCN GUIDELINES®),其提供了有关针对多种癌症的标准照护疗法的详细的最新信息(参见在最新访问时间为2018年10月22日的www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx上可获得的NCCN GUIDELINES® (2018),将其通过引用以其整体并入本文)。

[0111] 举例来说,使用化学疗法治疗NSCLC的NCCN指南包括但不限于选自以下的治疗:(i) 对于非鳞状,顺铂75mg/m²第1天加上培美曲塞500mg/m²第1天,每21天一次,持续四个周期;(ii) 卡铂AUC 6第1天、紫杉醇200mg/m²第1天,每21天一次,持续四个周期;以及(iii) 对于非鳞状,卡铂AUC 5第1天、培美曲塞500mg/m²第1天,每21天一次,持续四个周期。参见NCCN指南2018年第6版非小细胞肺癌。其他标准护理化学疗法方案包括(iv) 顺铂50mg/m²第1天和第8天和长春瑞滨25mg/m²第1、8、15、22天,每28天一次,持续四个周期;(v) 顺铂100mg/m²第1天和长春瑞滨30mg/m²第1、8、15、22天,每28天一次,持续四个周期;(vi) 顺铂75-80mg/m²第1天和长春瑞滨25-30mg/m²第1天和第8天,每21天一次,持续四个周期;(vii) 顺铂100mg/m²第1天和依托泊苷100mg/m²第1-3天,每28天一次,持续四个周期;(viii) 顺铂75mg/m²第1天和吉西他滨1250mg/m²第1天和第8天,每21天一次,持续四个周期;(ix) 顺铂75mg/m²第1天和多西他赛75mg/m²第1天,每21天一次,持续四个周期;以及(x) 卡铂AUC 5第1天、吉西他滨1000mg/m²第1天和第8天,每21天一次,持续四个周期。因此,在其中所述肿瘤源自NSCLC(例如,IV期NSCLC)的那些实施方案中,所述诱导时期包括施用化学疗法持续一定的时间段,例如经修改的标准护理化学疗法,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段,例如少于四个周期。在某些实施方案中,所述时间段少于三个周期。在一些实施方案中,所述时间段少于两个周期。在某些实施方案中,所述时间段是两个周期。在特定实施方案中,所述时间段不超过2个循环。

[0112] 在所述诱导时期期间施用的化学疗法可以包括本领域已知的任何化学疗法药物或组合。在某些实施方案中,所述化学疗法包括标准护理疗法,例如标准护理化学疗法。参

见NCCNGUIDELINES® (2018)。在某些实施方案中,所施用的特定化学疗法取决于所述肿瘤的组织学。例如,在一些实施方案中,用于治疗鳞状NSCLC而施用的化学疗法不同于用于治疗非鳞状NSCLC而施用的化学疗法。

[0113] 在一些实施方案中,所述化学疗法包括烷化剂、和抗代谢药、抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素或其任何组合。在某些实施方案中,所述化学疗法包括基于铂的化学疗法。在一些实施方案中,所述基于铂的化学疗法包括顺铂、奥沙利铂、卡铂、奈达铂、四硝酸三铂、菲铂、吡铂、沙铂或其任何组合。

[0114] 在某些实施方案中,所述化学疗法包括基于铂的化学疗法和第二药剂。在一些实施方案中,所述化学疗法包括基于铂的化学疗法和紫杉醇。在其他实施方案中,所述化学疗法包括基于铂的化学疗法和培美曲塞。在一些实施方案中,所述化学疗法包括卡铂和紫杉醇。在一些实施方案中,所述化学疗法包括卡铂和培美曲塞。在一些实施方案中,所述化学疗法包括顺铂和培美曲塞。在一些实施方案中,所述化学疗法包括顺铂和紫杉醇。

[0115] 在一些实施方案中,所述诱导时期包括在每个三周周期的第一天施用化学疗法,其中所述化学疗法包括卡铂AUC 6和紫杉醇200mg/m²。在其他实施方案中,所述诱导时期包括在每个三周周期的第1天施用化学疗法,其中所述化学疗法包括卡铂AUC 5或AUC 6和培美曲塞500mg/m²。在一些实施方案中,所述诱导时期包括在每个三周周期的第1天施用化学疗法,其中所述化学疗法包括卡铂AUC 5和培美曲塞500mg/m²。在一些实施方案中,所述诱导时期包括在每个三周周期的第1天施用化学疗法,其中所述化学疗法包括卡铂AUC 6和培美曲塞500mg/m²。在其他实施方案中,所述诱导时期包括在每个三周周期的第1天施用化学疗法,其中所述化学疗法包括顺铂75mg/m²和培美曲塞500mg/m²。

[0116] 在一些实施方案中,所述诱导时期进一步包括除所述化学疗法外还施用(i)抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体和(ii)抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体与所述化学疗法在同一天施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体与所述化学疗法在不同的日子施用。在某些实施方案中,将(i)所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体和至少一个剂量的(ii)所述抗CTLA-4抗体与所述化学疗法在同一天施用。

[0117] 在某些实施方案中,将所述抗PD-1抗体、所述抗PD-L1抗体或所述抗CTLA-4抗体在所述诱导时期期间以基于体重的剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以范围从约0.1mg/kg至约10.0mg/kg体重的剂量大约每2、3或4周施用一次。在某些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg或约10mg/kg体重的剂量大约每2周或3周施用一次。在特定实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约2mg/kg体重的剂量大约每3周施用一次。在特定实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约3mg/kg体重的剂量大约每3周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约4mg/kg体重的剂量大约每3周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约5mg/kg体重的剂量大约每3周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约10mg/kg体重的剂量大约每3周施用一次。

[0118] 在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体在所述诱导时期期间以基于体重的剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以范围从约0.1mg/kg至约15.0mg/kg体重的剂量大约每2、3或4周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约3mg/kg或约

5mg/kg体重的剂量约每2或3周施用一次。在特定实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约2mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在具体实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约3mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在特定实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约4mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约5mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约6mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约7mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约8mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约10mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。

[0119] 在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体在所述诱导时期期间以基于体重的剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体以范围从至少约0.1mg/kg到至少约10.0mg/kg体重的剂量大约每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次。

[0120] 在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体在所述诱导时期期间以平剂量施用。在某些实施方案中,将所述抗PD-1抗体(或所述抗PD-L1抗体)和所述抗CTLA-4抗体二者均以平剂量施用。在其他实施方案中,将所述抗PD-1抗体(或所述抗PD-L1抗体)以平剂量施用,并且将所述抗CTLA-4抗体以基于体重的剂量施用。在仍其他实施方案中,将所述抗PD-1抗体(或所述抗PD-L1抗体)以基于体重的剂量施用,并且将所述抗CTLA-4抗体以平剂量施用。

[0121] 在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体在所述诱导时期期间以如下平剂量施用:至少约200mg、至少约220mg、至少约240mg、至少约260mg、至少约280mg、至少约300mg、至少约320mg、至少约340mg、至少约360mg、至少约380mg、至少约400mg、至少约420mg、至少约440mg、至少约460mg、至少约480mg、至少约500mg、至少约520mg、至少约540mg、至少约550mg、至少约560mg、至少约580mg、至少约600mg、至少约620mg、至少约640mg、至少约660mg、至少约680mg、至少约700mg、或至少约720mg。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以平剂量大约每1、2、3、4、5或6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约240mg的平剂量大约每2周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约480mg的平剂量大约每4周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约720mg的平剂量大约每6周施用一次。

[0122] 在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约200mg的平剂量大约每3周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约400mg的平剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约300mg的平剂量大约每4周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约300mg的平剂量大约每一个月施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约400mg的平剂量大约每两个月施用一次。

[0123] 在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体在所述诱导时期期间以如下平剂量施用:至少约240mg、至少约300mg、至少约320mg、至少约400mg、至少约480mg、至少约500mg、至少约560mg、至少约600mg、至少约640mg、至少约700mg、至少720mg、至少约800mg、至少约880mg、至少约900mg、至少960mg、至少约1000mg、至少约1040mg、至少约1100mg、至少约

1120mg、至少约1200mg、至少约1280mg、至少约1300mg、至少约1360mg、至少约1400mg或至少约1500mg。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以平剂量大约每1、2、3或4周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1200mg的平剂量大约每3周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1000mg的平剂量大约每3周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1100mg的平剂量每3周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1500mg的平剂量大约每3周施用一次。

[0124] 在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体在所述诱导时期期间以如下平剂量施用:至少约40mg、至少约60mg、至少约80mg、至少约100mg、至少约120mg、至少约140mg、至少约160mg、至少约180mg、至少约200mg、至少约220mg、至少240mg、至少约260mg、至少约280mg、至少约300mg、至少约320mg、至少约340mg、至少约360mg、至少约380mg、至少约400mg、至少约420mg、至少约440mg、至少约460mg、至少约480mg或至少约500mg。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以平剂量大约每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约80mg的平剂量大约每6周施用一次。

诱导后时期

[0125] 所述诱导后时期在所述诱导时期之后立即开始。在一些实施方案中,在第一次施用所述诱导后时期与最后一次施用所述诱导时期之间的时间段等于或少于约一天、两天、三天、四天、五天、六天、七天、八天、九天、十天、11天、12天、13天、14天(两周)、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天(一个月)、31天(一个月)、五周、六周、七周、八周、两个月或三个月。在一些实施方案中,在所述诱导时期期间施用的最后一个剂量之后少于约一天、两天、三天、四天、五天、六天、七天、八天、九天、十天、11天、12天、13天、14天(两周)、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天(一个月)、31天(一个月)、五周、六周、七周、八周、两个月或三个月,施用所述诱导后时期的第一剂量。在某些实施方案中,在所述诱导时期的最后一个剂量之后约3周,施用所述诱导后时期的第一剂量。在某些实施方案中,在所述诱导时期的最后一个剂量之后约6周,施用所述诱导后时期的第一剂量。

[0126] 在某些实施方案中,所述诱导后时期包括在没有化学疗法的情况下施用免疫疗法。在一些实施方案中,所述诱导后时期包括施用抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。在某些实施方案中,所述诱导后时期进一步包括施用抗CTLA-4抗体。

[0127] 在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体(或所述抗PD-L1抗体)在所述诱导后时期内以与在所述诱导时期内施用的所述抗PD-1抗体(或所述抗PD-L1抗体)的剂量相同的剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体在所述诱导后时期内以与在所述诱导时期内施用的所述抗CTLA-4抗体的剂量相同的剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体(或所述抗PD-L1抗体)在所述诱导后时期内以与在所述诱导时期内施用的所述抗PD-1抗体(或所述抗PD-L1抗体)的剂量不同的剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体在所述诱导后时期内以与在所述诱导时期内施用的所述抗CTLA-4抗体的剂量不同的剂量施用。

[0128] 在某些实施方案中,将所述抗PD-1抗体、所述抗PD-L1抗体或所述抗CTLA-4抗体在所述诱导后时期期间以基于体重的剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以范围从约0.1mg/kg至约10.0mg/kg体重的剂量大约每2、3或4周施用一次。在某些实施方案中,

将所述抗PD-1抗体以约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg或约10mg/kg体重的剂量大约每2周或3周施用一次。在特定实施方案中，将所述抗PD-1抗体以约2mg/kg体重的剂量大约每3周施用一次。在特定实施方案中，将所述抗PD-1抗体以约3mg/kg体重的剂量大约每3周施用一次。在一些实施方案中，将所述抗PD-1抗体以约4mg/kg体重的剂量大约每3周施用一次。在其他实施方案中，将所述抗PD-1抗体以约5mg/kg体重的剂量大约每3周施用一次。在其他实施方案中，将所述抗PD-1抗体以约10mg/kg体重的剂量大约每3周施用一次。

[0129] 在一些实施方案中，将所述抗PD-L1抗体在所述诱导后时期期间以基于体重的剂量施用。在一些实施方案中，将所述抗PD-L1抗体以范围从约0.1mg/kg至约15.0mg/kg体重的剂量大约每2、3或4周施用一次。在一些实施方案中，将所述抗PD-L1抗体以约3mg/kg或约5mg/kg体重的剂量约每2或3周施用一次。在特定实施方案中，将所述抗PD-L1抗体以约2mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在具体实施方案中，将所述抗PD-L1抗体以约3mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在特定实施方案中，将所述抗PD-L1抗体以约4mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在其他实施方案中，将所述抗PD-L1抗体以约5mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在一些实施方案中，将所述抗PD-L1抗体以约6mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在一些实施方案中，将所述抗PD-L1抗体以约7mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在其他实施方案中，将所述抗PD-L1抗体以约8mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在其他实施方案中，将所述抗PD-L1抗体以约10mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。

[0130] 在一些实施方案中，将所述抗CTLA-4抗体在所述诱导后时期期间以基于体重的剂量施用。在一些实施方案中，将所述抗CTLA-4抗体以范围从至少约0.1mg/kg到至少约10.0mg/kg体重的剂量大约每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周施用一次。在一些实施方案中，将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg体重的剂量大约每6周施用一次。

[0131] 在一些实施方案中，将所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体在所述诱导后时期期间以平剂量施用。在某些实施方案中，将所述抗PD-1抗体(或所述抗PD-L1抗体)和所述抗CTLA-4抗体二者均以平剂量施用。在其他实施方案中，将所述抗PD-1抗体(或所述抗PD-L1抗体)以平剂量施用，并且将所述抗CTLA-4抗体以基于体重的剂量施用。在仍其他实施方案中，将所述抗PD-1抗体(或所述抗PD-L1抗体)以基于体重的剂量施用，并且将所述抗CTLA-4抗体以平剂量施用。

[0132] 在一些实施方案中，将所述抗PD-1抗体在所述诱导后时期期间以如下平剂量施用：至少约200mg、至少约220mg、至少约240mg、至少约260mg、至少约280mg、至少约300mg、至少约320mg、至少约340mg、至少约360mg、至少约380mg、至少约400mg、至少约420mg、至少约440mg、至少约460mg、至少约480mg、至少约500mg、至少约520mg、至少约540mg、至少约550mg、至少约560mg、至少约580mg、至少约600mg、至少约620mg、至少约640mg、至少约660mg、至少约680mg、至少约700mg、或至少约720mg。在一些实施方案中，将所述抗PD-1抗体以平剂量大约每1、2、3、4、5或6周施用一次。在一些实施方案中，将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每3周施用一次。在一些实施方案中，将所述抗PD-1抗体以约240mg的平剂量大约每2周施用一次。在一些实施方案中，将所述抗PD-1抗体以约480mg的平剂量大约每4周施用一次。在一些实施方案中，将所述抗PD-1抗体以约720mg的平剂量大约每6周施用

一次。

[0133] 在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体在诱导后时期期间以约200mg的平剂量大约每3周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约400mg的平剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约300mg的平剂量大约每4周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约300mg的平剂量大约每一个月施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约400mg的平剂量大约每两个月施用一次。

[0134] 在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体在所述诱导后时期期间以如下平剂量施用:至少约240mg、至少约300mg、至少约320mg、至少约400mg、至少约480mg、至少约500mg、至少约560mg、至少约600mg、至少约640mg、至少约700mg、至少720mg、至少约800mg、至少约880mg、至少约900mg、至少960mg、至少约1000mg、至少约1040mg、至少约1100mg、至少约1120mg、至少约1200mg、至少约1280mg、至少约1300mg、至少约1360mg、至少约1400mg或至少约1500mg。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以平剂量大约每1、2、3或4周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1200mg的平剂量大约每3周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1000mg的平剂量大约每3周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1100mg的平剂量每3周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1500mg的平剂量大约每3周施用一次。

[0135] 在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体在所述诱导后时期期间以如下平剂量施用:至少约40mg、至少约60mg、至少约80mg、至少约100mg、至少约120mg、至少约140mg、至少约160mg、至少约180mg、至少约200mg、至少约220mg、至少240mg、至少约260mg、至少约280mg、至少约300mg、至少约320mg、至少约340mg、至少约360mg、至少约380mg、至少约400mg、至少约420mg、至少约440mg、至少约460mg、至少约480mg或至少约500mg。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以平剂量大约每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约80mg的平剂量大约每6周施用一次。

[0136] 本公开文本的某些实施方案涉及一种用于治疗患有源自IV期NSCLC的肿瘤的受试者的方法,所述方法包括施用包括以下项的组合疗法:(1) 诱导时期,所述诱导时期包括向所述受试者施用(a) 包括卡铂AUC 6和紫杉醇200mg/m²的化学疗法,在每个三周周期的第一天施用;(b) 平剂量为约360mg的抗PD-1抗体,每三周施用一次;和(c) 剂量为约1mg/kg体重的抗CTLA-4抗体,大约每六周施用一次,持续1个周期;以及(2) 诱导后时期,所述诱导后时期包括向所述受试者施用:大约每三周施用一次的平剂量为约360mg的抗PD-1抗体和大约每六周施用一次的剂量为约1mg/kg体重的抗CTLA-4抗体;其中在所述诱导时期之后施用所述诱导后时期。在一些实施方案中,所述诱导时期持续少于四个所述化学疗法周期。在一些实施方案中,所述诱导时期持续少于三个所述化学疗法周期。在某些实施方案中,所述诱导时期持续两个所述化学疗法周期。

[0137] 本公开文本的某些实施方案涉及一种用于治疗患有源自IV期NSCLC的肿瘤的受试者的方法,所述方法包括施用包括以下项的组合疗法:(1) 诱导时期,所述诱导时期包括向所述受试者施用(a) 包括卡铂AUC 5和培美曲塞500mg/m²的化学疗法,在每个三周周期的第一天施用;(b) 平剂量为约360mg的抗PD-1抗体,每三周施用一次;和(c) 剂量为约1mg/kg体重的抗CTLA-4抗体,大约每六周施用一次,持续1个周期;以及(2) 诱导后时期,所述诱导后时期包括向所述受试者施用:大约每三周施用一次的平剂量为约360mg的抗PD-1抗体和大

约每六周施用一次的剂量为约1mg/kg体重的抗CTLA-4抗体；其中在所述诱导时期之后施用所述诱导后时期。在一些实施方案中，所述诱导时期持续少于四个所述化学疗法周期。在一些实施方案中，所述诱导时期持续少于三个所述化学疗法周期。在某些实施方案中，所述诱导时期持续两个所述化学疗法周期。

[0138] 本公开文本的某些实施方案涉及一种用于治疗患有源自IV期NSCLC的肿瘤的受试者的方法，所述方法包括施用包括以下项的组合疗法：(1) 诱导时期，所述诱导时期包括向所述受试者施用 (a) 包括卡铂AUC 6和培美曲塞500mg/m²的化学疗法，在每个三周周期的第一天施用；(b) 剂量为约360mg的抗PD-1抗体，每三周施用一次；和(c) 剂量为约1mg/kg体重的抗CTLA-4抗体，大约每六周施用一次，持续1个周期；以及(2) 诱导后时期，所述诱导后时期包括向所述受试者施用：大约每三周施用一次的剂量为约360mg的抗PD-1抗体和大约每六周施用一次的剂量为约1mg/kg体重的抗CTLA-4抗体；其中在所述诱导时期之后施用所述诱导后时期。在一些实施方案中，所述诱导时期持续少于四个所述化学疗法周期。在一些实施方案中，所述诱导时期持续少于三个所述化学疗法周期。在某些实施方案中，所述诱导时期持续两个所述化学疗法周期。

[0139] 本公开文本的某些实施方案涉及一种用于治疗患有源自IV期NSCLC的肿瘤的受试者的方法，所述方法包括施用包括以下项的组合疗法：(1) 诱导时期，所述诱导时期包括向所述受试者施用 (a) 包括顺铂75mg/m²和培美曲塞500mg/m²的化学疗法，在每个三周周期的第一天施用；(b) 剂量为约360mg的抗PD-1抗体，每三周施用一次；和(c) 剂量为约1mg/kg体重的抗CTLA-4抗体，大约每六周施用一次，持续1个周期；以及(2) 诱导后时期，所述诱导后时期包括向所述受试者施用：大约每三周施用一次的剂量为约360mg的抗PD-1抗体和大约每六周施用一次的剂量为约1mg/kg体重的抗CTLA-4抗体；其中在所述诱导时期之后施用所述诱导后时期。在一些实施方案中，所述诱导时期持续少于四个所述化学疗法周期。在一些实施方案中，所述诱导时期持续少于三个所述化学疗法周期。在某些实施方案中，所述诱导时期持续两个所述化学疗法周期。

[0140] 在一些实施方案中，所述受试者在所述施用后展现出至少约一个月、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、至少约一年、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存活期。在一些实施方案中，所述受试者在所述施用后展现出至少约一个月、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、至少约一年、至少约14个月、至少约16个月、至少约18个月、至少约20个月、至少约22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存活期。在一些实施方案中，所述受试者展现出至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的客观反应率。

[0141] 在一些方面，与所述化学疗法单独持续最多四个周期接着进行任选的维持疗法相比，本公开文本的方法（例如，纳武单抗（例如，每3周约360mg）加上低剂量伊匹单抗（例如，每6周约1mg/kg）与两个周期的化学疗法（例如，(i) 卡铂AUC 5或6加上培美曲塞500mg/m²或者(ii) 顺铂75mg/m²加上培美曲塞500mg/m²）的组合）展现出更优的总存活期。

[0142] 在一些方面,本公开文本的方法(例如,纳武单抗(例如,每3周约360mg)加上低剂量伊匹单抗(例如,每6周约1mg/kg)与两个周期的化学疗法(例如,(i)卡铂AUC 5或6加上培美曲塞500mg/m²或者(ii)顺铂75mg/m²加上培美曲塞500mg/m²)的组合)展现出与所述免疫疗法(纳武单抗和/或伊匹单抗)和化学疗法组分的已知安全性特征相当的安全性特征。

可用于本公开文本的抗PD-1抗体

[0143] 本领域已知的抗PD-1抗体可以用于本发明所述的组合物和方法中。以高亲和力与PD-1特异性结合的多种人单克隆抗体已经公开在美国专利号8,008,449中。已经证明美国专利号8,008,449中公开的抗PD-1人抗体展现出以下特征中的一种或多种:(a)以 1×10^{-7} M或更小的K_D与人PD-1结合,如使用Biacore生物传感器系统通过表面等离子体共振确定的;(b)基本上不与人CD28、CTLA-4或ICOS结合;(c)在混合淋巴细胞反应(MLR)测定中增加T细胞增殖;(d)在MLR测定中增加干扰素- γ 产生;(e)在MLR测定中增加IL-2分泌;(f)与人PD-1和食蟹猴PD-1结合;(g)抑制PD-L1和/或PD-L2与PD-1的结合;(h)刺激抗原特异性记忆反应;(i)刺激抗体反应;以及(j)抑制体内肿瘤细胞生长。可用于本公开文本中的抗PD-1抗体包括与人PD-1特异性结合并展现出前述特征中的至少一种、在一些实施方案中至少五种的单克隆抗体。

[0144] 其他抗PD-1单克隆抗体已经描述于例如以下文献中:美国专利号6,808,710、7,488,802、8,168,757和8,354,509,美国公开号2016/0272708,以及PCT公开号WO 2012/145493、WO 2008/156712、WO 2015/112900、WO 2012/145493、WO 2015/112800、WO 2014/206107、WO 2015/35606、WO 2015/085847、WO 2014/179664、WO 2017/020291、WO 2017/020858、WO 2016/197367、WO 2017/024515、WO 2017/025051、WO 2017/123557、WO 2016/106159、WO 2014/194302、WO 2017/040790、WO 2017/133540、WO 2017/132827、WO 2017/024465、WO 2017/025016、WO 2017/106061、WO 2017/19846、WO 2017/024465、WO 2017/025016、WO 2017/132825和WO 2017/133540,将其中的每一篇均通过引用以其整体并入。

[0145] 在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体选自纳武单抗(也称为**OPDIVO**[®]、5C4、BMS-936558、MDX-1106和ONO-4538)、派姆单抗(Merck;也称为**KEYTRUDA**[®]、兰洛利珠单抗和MK-3475;参见WO 2008/156712)、PDR001(Novartis;也称为斯巴达珠单抗;参见WO 2015/112900)、MEDI-0680(AstraZeneca;也称为AMP-514;参见WO 2012/145493)、西米普利单抗(Regeneron;也称为REGN-2810;参见WO 2015/112800)、JS001(TAIZHOU JUNSHI PHARMA;参见Si-Yang Liu等人,J.Hematol.Oncol.10:136(2017))、BGB-A317(“Tislelizumab”;Beigene;参见WO 2015/35606和US 2015/0079109)、INCSHR1210(Jiangsu Hengrui Medicine;也称为SHR-1210;参见WO 2015/085847;Si-Yang Liu等人,J.Hematol.Oncol.10:136(2017))、TSR-042(Tesaro Biopharmaceutical;也称为ANB011;参见WO 2014/179664)、GLS-010(Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals;也称为WBP3055;参见Si-Yang Liu等人,J.Hematol.Oncol.10:136(2017))、AM-0001(Armo)、STI-1110(Sorrento Therapeutics;参见WO 2014/194302)、AGEN2034(Agenus;参见WO 2017/040790)、MGA012(MacroGenics,参见WO 2017/19846)、IBI308(Innovent;参见WO 2017/024465、WO 2017/025016、WO 2017/132825和WO 2017/133540)以及BCD-100(Biocad)。

[0146] 在一个实施方案中,所述抗PD-1抗体是纳武单抗。纳武单抗是完全人IgG4(S228P)PD-1免疫检查点抑制剂抗体,其选择性地阻止与PD-1配体(PD-L1和PD-L2)的相互作用,从

而阻断抗肿瘤T细胞功能的下调(美国专利号8,008,449;Wang等人,2014Cancer Immunol Res.2(9):846-56)。

[0147] 在另一个实施方案中,所述抗PD-1抗体是派姆单抗。派姆单抗是针对人细胞表面受体PD-1(程序性死亡因子-1或程序性细胞死亡因子-1)的人源化单克隆IgG4(S228P)抗体。派姆单抗描述于例如美国专利号8,354,509和8,900,587中。

[0148] 可用于所公开的组合物和方法中的抗PD-1抗体还包括分离的抗体,其与人PD-1特异性结合并且与本文公开的任何抗PD-1抗体(例如,纳武单抗)交叉竞争与人PD-1的结合(参见例如,美国专利号8,008,449和8,779,105;WO 2013/173223)。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体与本文所述的任何抗PD-1抗体(例如,纳武单抗)结合相同的表位。抗体交叉竞争结合抗原的能力指示这些单克隆抗体结合抗原的相同表位区域并且在空间上阻碍其他交叉竞争抗体与该特定表位区域的结合。预期这些交叉竞争抗体由于它们结合PD-1的相同表位区域而具有与参考抗体(例如,纳武单抗)的那些非常相似的功能特性。在标准PD-1结合测定(如Biacore分析、ELISA测定或流式细胞术)中可以基于交叉竞争抗体与纳武单抗交叉竞争的能力容易地鉴定它们(参见例如,WO 2013/173223)。

[0149] 在某些实施方案中,与纳武单抗交叉竞争与人PD-1的结合或与纳武单抗结合人PD-1抗体的相同表位区域的抗体是单克隆抗体。对于施用于人受试者,这些交叉竞争抗体是嵌合抗体、工程化抗体或者人源化抗体或人抗体。可以通过本领域熟知的方法来制备和分离此类嵌合、工程化、人源化或人单克隆抗体。

[0150] 可用于本公开文本的组合物和方法中的抗PD-1抗体还包括上述抗体的抗原结合部分。已经充分地证明,抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来执行。

[0151] 适用于所公开的组合物和方法的抗PD-1抗体是以高特异性和亲和力与PD-1结合、阻断PD-L1和或PD-L2的结合并抑制PD-1信号传导途径的免疫抑制作用的抗体。在本文公开的任何组合物或方法中,抗PD-1“抗体”包括与PD-1受体结合并且在抑制配体结合和上调免疫系统方面展现出与全抗体的那些相似的功能特性的抗原结合部分或片段。在某些实施方案中,所述抗PD-1抗体或其抗原结合部分与纳武单抗交叉竞争与人PD-1的结合。

[0152] 在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以范围从0.1mg/kg至20.0mg/kg体重的剂量每2、3、4、5、6、7或8周施用一次,例如以0.1mg/kg至10.0mg/kg体重每2、3或4周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg或10mg/kg体重的剂量每2周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg或10mg/kg体重的剂量每3周施用一次。在一个实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约5mg/kg体重的剂量大约每3周施用一次。在另一个实施方案中,将所述抗PD-1抗体(例如,纳武单抗)以约3mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)以约2mg/kg体重的剂量大约每3周施用一次。

[0153] 可以将可用于本公开文本的抗PD-1抗体以平剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以如下平剂量施用:从约100至约1000mg、从约100mg至约900mg、从约100mg至约800mg、从约100mg至约700mg、从约100mg至约600mg、从约100mg至约500mg、从约200mg至约1000mg、从约200mg至约900mg、从约200mg至约800mg、从约200mg至约700mg、从约200mg至约600mg、从约200mg至约500mg、从约200mg至约480mg或从约240mg至约480mg。在一个实施

方案中,将所述抗PD-1抗体以约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周的给药间隔以如下平剂量施用:至少约200mg、至少约220mg、至少约240mg、至少约260mg、至少约280mg、至少约300mg、至少约320mg、至少约340mg、至少约360mg、至少约380mg、至少约400mg、至少约420mg、至少约440mg、至少约460mg、至少约480mg、至少约500mg、至少约520mg、至少约540mg、至少约550mg、至少约560mg、至少约580mg、至少约600mg、至少约620mg、至少约640mg、至少约660mg、至少约680mg、至少约700mg或至少约720mg。在另一个实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约1、2、3或4周的给药间隔以如下平剂量施用:约200mg至约800mg、约200mg至约700mg、约200mg至约600mg、约200mg至约500mg。

[0154] 在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约200mg的平剂量大约每3周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约200mg的平剂量大约每2周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约240mg的平剂量大约每2周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约360mg的平剂量大约每2周施用一次。在某些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约480mg的平剂量大约每4周施用一次。

可用于本公开文本的抗PD-L1抗体

[0155] 因为抗PD-1和抗PD-L1靶向相同的信号传导途径,并且在临床试验中已显示在包括肾细胞癌在内的多种癌症中展现出相似的功效水平(参见Brahmer等人(2012)N Engl J Med 366:2455-65;Topalian等人(2012a)N Engl J Med 366:2443-54;WO 2013/173223),所以在本文公开的任何治疗方法中抗PD-L1抗体可以代替所述抗PD-1抗体。本领域已知的抗PD-L1抗体可以用于本公开文本的组合物和方法中。可用于本公开文本的组合物和方法中的抗PD-L1抗体的例子包括美国专利号9,580,507中公开的抗体。已经证明美国专利号9,580,507中公开的抗PD-L1人单克隆抗体展现出以下特征中的一种或多种:(a)以 1×10^{-7} M或更小的 K_D 与人PD-L1结合,如使用Biacore生物传感器系统通过表面等离子体共振确定的;(b)在混合淋巴细胞反应(MLR)测定中增加T细胞增殖;(c)在MLR测定中增加干扰素- γ 产生;(d)在MLR测定中增加IL-2分泌;(e)刺激抗体反应;以及(f)逆转T调节细胞对T细胞效应细胞和/或树突细胞的作用。可用于本公开文本中的抗PD-L1抗体包括与人PD-L1特异性结合并展现出前述特征中的至少一种、在一些实施方案中至少五种的单克隆抗体。

[0156] 在某些实施方案中,所述抗PD-L1抗体选自BMS-936559(也称为12A4、MDX-1105;参见例如,美国专利号7,943,743和WO 2013/173223)、阿特珠单抗(Roche;也称为**TECENTRIQ®**;MPDL3280A、RG7446;参见US 8,217,149;还参见Herbst等人(2013)J Clin Oncol 31(增刊):3000)、度伐单抗(AstraZeneca;也称为IMFINZI™、MEDI-4736;参见WO 2011/066389)、阿维鲁单抗(Pfizer;也称为**BAVENCIO®**、MSB-0010718C;参见WO 2013/079174)、STI-1014(Sorrento;参见WO 2013/181634)、CX-072(Cytomx;参见WO 2016/149201)、KN035(3D Med/Alphamab;参见Zhang等人,Cell Discov.7:3(2017年3月))、LY3300054(Eli Lilly Co.;参见例如,WO 2017/034916)以及CK-301(Checkpoint Therapeutics;参见Gorelik等人,AACR:摘要4606(2016年4月))。

[0157] 在某些实施方案中,所述PD-L1抗体是阿特珠单抗(**TECENTRIQ®**)。阿特珠单抗是完全人源化IgG1单克隆抗PD-L1抗体。

[0158] 在某些实施方案中,所述PD-L1抗体是度伐单抗(IMFINZI™)。度伐单抗是人IgG1 κ

单克隆抗PD-L1抗体。

[0159] 在某些实施方案中,所述PD-L1抗体是阿维鲁单抗(BAVENCIO®)。阿维鲁单抗是人IgG1λ单克隆抗PD-L1抗体。

[0160] 可用于所公开的组合物和方法中的抗PD-L1抗体还包括分离的抗体,其与人PD-L1特异性结合并且与本文公开的任何抗PD-L1抗体(例如,阿特殊单抗、度伐单抗和/或阿维鲁单抗)交叉竞争与人PD-L1的结合。在一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体与本文所述的任何抗PD-L1抗体(例如,阿特殊单抗、度伐单抗和/或阿维鲁单抗)结合相同的表位。抗体交叉竞争结合抗原的能力指示这些抗体结合抗原的相同表位区域并且在空间上阻碍其他交叉竞争抗体与该特定表位区域的结合。预期这些交叉竞争抗体由于它们结合PD-L1的相同表位区域而具有与参考抗体(例如,阿特殊单抗和/或阿维鲁单抗)的那些非常相似的功能特性。在标准PD-L1结合测定(如Biacore分析、ELISA测定或流式细胞术)中可以基于交叉竞争抗体与阿特殊单抗和/或阿维鲁单抗交叉竞争的能力容易地鉴定它们(参见例如,WO 2013/173223)。

[0161] 在某些实施方案中,与阿特殊单抗、度伐单抗和/或阿维鲁单抗交叉竞争与人PD-L1的结合或与阿特殊单抗、度伐单抗和/或阿维鲁单抗结合人PD-L1抗体的相同表位区域的抗体是单克隆抗体。对于施用于人受试者,这些交叉竞争抗体是嵌合抗体、工程化抗体或者人源化抗体或人抗体。可以通过本领域熟知的方法来制备和分离此类嵌合、工程化、人源化或人单克隆抗体。

[0162] 可用于所公开的公开文本的组合物和方法中的抗PD-L1抗体还包括上述抗体的抗原结合部分。已经充分地证明,抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来执行。

[0163] 适用于所公开的组合物和方法的抗PD-L1抗体是以高特异性和亲和力与PD-L1结合、阻断PD-1的结合并抑制PD-1信号传导途径的免疫抑制作用的抗体。在本文公开的任何组合物或方法中,抗PD-L1“抗体”包括与PD-L1结合并且在抑制受体结合和上调免疫系统方面展现出与全抗体的那些相似的功能特性的抗原结合部分或片段。在某些实施方案中,所述抗PD-L1抗体或其抗原结合部分与阿特殊单抗、度伐单抗和/或阿维鲁单抗交叉竞争与人PD-L1的结合。

[0164] 可用于本公开文本的抗PD-L1抗体可以是与PD-L1特异性结合的任何PD-L1抗体,例如与度伐单抗、阿维鲁单抗或阿特殊单抗交叉竞争与人PD-1的结合的抗体,例如与度伐单抗、阿维鲁单抗或阿特殊单抗结合相同表位的抗体。在特定实施方案中,所述抗PD-L1抗体是度伐单抗。在其他实施方案中,所述抗PD-L1抗体是阿维鲁单抗。在一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体是阿特殊单抗。

[0165] 在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以如下范围的剂量大约每2、3、4、5、6、7或8周施用一次:从约0.1mg/kg至约20.0mg/kg体重、约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg、约10mg/kg、约11mg/kg、约12mg/kg、约13mg/kg、约14mg/kg、约15mg/kg、约16mg/kg、约17mg/kg、约18mg/kg、约19mg/kg或约20mg/kg。

[0166] 在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约15mg/kg体重的剂量大约每3周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约10mg/kg体重的剂量大约每2周施用一次。

[0167] 在其他实施方案中,可用于本公开文本的抗PD-L1抗体是平剂量。在一些实施方案

中,将所述抗PD-L1抗体以如下平剂量施用:约200mg至约1600mg、约200mg至约1500mg、约200mg至约1400mg、约200mg至约1300mg、约200mg至约1200mg、约200mg至约1100mg、约200mg至约1000mg、约200mg至约900mg、约200mg至约800mg、约200mg至约700mg、约200mg至约600mg、约700mg至约1300mg、约800mg至约1200mg、约700mg至约900mg或约1100mg至约1300mg。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以如下平剂量施用:至少约240mg、至少约300mg、至少约320mg、至少约400mg、至少约480mg、至少约500mg、至少约560mg、至少约600mg、至少约640mg、至少约700mg、至少720mg、至少约800mg、至少约880mg、至少约900mg、至少960mg、至少约1000mg、至少约1040mg、至少约1100mg、至少约1120mg、至少约1200mg、至少约1280mg、至少约1300mg、至少约1360mg或至少约1400mg,给药间隔为约1、2、3或4周。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1000mg的平剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1100mg的平剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1200mg的平剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1300mg的平剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1400mg的平剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1500mg的平剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1200mg的平剂量大约每3周施用一次。在其他实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约800mg的平剂量大约每2周施用一次。

抗CTLA-4抗体

[0168] 本领域已知的抗CTLA-4抗体可以用于本公开文本的组合物和方法中。本公开文本的抗CTLA-4抗体与人CTLA-4结合,从而破坏CTLA-4与人B7受体的相互作用。由于CTLA-4与B7的相互作用转导导致携带CTLA-4受体的T细胞失活的信号,因此相互作用的破坏有效地诱导、增强或延长此类T细胞的激活,从而诱导、增强或延长免疫应答。

[0169] 以高亲和力与CTLA-4特异性结合的人单克隆抗体已经公开在美国专利号6,984,720中。其他抗CTLA-4单克隆抗体已经描述于例如以下文献中:美国专利号5,977,318、6,051,227、6,682,736和7,034,121,以及国际公开号WO 2012/122444、WO 2007/113648、WO 2016/196237和WO 2000/037504,将其中的每一篇通过引用以其整体并入本文。已经证明在美国专利号6,984,720中公开的抗CTLA-4人单克隆抗体展现出以下特征中的一种或多种:(a) 以至少约 10^7M^{-1} 、或约 10^9M^{-1} 、或约 10^{10}M^{-1} 至 10^{11}M^{-1} 或更高的平衡缔合常数(K_a)所反映的结合亲和力与人CTLA-4特异性结合,如通过Biacore分析确定的;(b) 动力学缔合常数(k_a)为至少约 10^3 、约 10^4 或约 $10^5\text{m}^{-1}\text{s}^{-1}$;(c) 动力学解离常数(k_d)为至少约 10^3 、约 10^4 或约 $10^5\text{m}^{-1}\text{s}^{-1}$;以及(d) 抑制CTLA-4与B7-1 (CD80) 和B7-2 (CD86) 的结合。可用于本公开文本的抗CTLA-4抗体包括与人CTLA-4特异性结合并展现出前述特征中的至少一种、至少两种或至少三种的单克隆抗体。

[0170] 在某些实施方案中,所述CTLA-4抗体选自伊匹单抗(也称为YERVOY®、MDX-010、10D1;参见美国专利号6,984,720)、MK-1308 (Merck)、AGEN-1884 (Agenus Inc.;参见WO 2016/196237) 以及曲美木单抗 (AstraZeneca;也称为替西木单抗 (ticilimumab)、CP-675,206;参见WO 2000/037504和Ribas, Update Cancer Ther. 2 (3) :133-39 (2007))。在特定实施方案中,所述抗CTLA-4抗体是伊匹单抗。

[0171] 在特定实施方案中,所述CTLA-4抗体是用于本文公开的组合物和方法的伊匹单抗。伊匹单抗是完全人IgG1单克隆抗体,所述抗体阻断CTLA-4与其B7配体的结合,从而刺激

T细胞激活并改善患有晚期黑色素瘤的患者的总存活期(OS)。

[0172] 在特定实施方案中,所述CTLA-4抗体是曲美木单抗。

[0173] 在特定实施方案中,所述CTLA-4抗体是MK-1308。

[0174] 在特定实施方案中,所述CTLA-4抗体是AGEN-1884。

[0175] 可用于所公开的组合物和方法中的抗CTLA-4抗体还包括分离的抗体,其与人CTLA-4特异性结合并与本文公开的任何抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗和/或曲美木单抗)交叉竞争与人CTLA-4的结合。在一些实施方案中,所述抗CTLA-4抗体与本文所述的任何抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗和/或曲美木单抗)结合相同的表位。抗体交叉竞争结合抗原的能力指示这些抗体结合抗原的相同表位区域并且在空间上阻碍其他交叉竞争抗体与该特定表位区域的结合。预期这些交叉竞争抗体由于它们结合CTLA-4的相同表位区域而具有与参考抗体(例如,伊匹单抗和/或曲美木单抗)的那些非常相似的功能特性。在标准CTLA-4结合测定(如Biacore分析、ELISA测定或流式细胞术)中可以基于交叉竞争抗体与伊匹单抗和/或曲美木单抗交叉竞争的能力容易地鉴定它们(参见例如,WO 2013/173223)。

[0176] 在某些实施方案中,与伊匹单抗和/或曲美木单抗交叉竞争与人CTLA-4的结合或与伊匹单抗和/或曲美木单抗结合人CTLA-4抗体的相同表位区域的抗体是单克隆抗体。对于施用于人受试者,这些交叉竞争抗体是嵌合抗体、工程化抗体或者人源化抗体或人抗体。可以通过本领域熟知的方法来制备和分离此类嵌合、工程化、人源化或人单克隆抗体。

[0177] 可用于所公开的公开文本的组合物和方法中的抗CTLA-4抗体还包括上述抗体的抗原结合部分。已经充分地证明,抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来执行。

[0178] 适用于所公开的方法或组合物的抗CTLA-4抗体是以高特异性和亲和力与CTLA-4结合、阻断CTLA-4的活性并破坏CTLA-4与人B7受体的相互作用的抗体。在本文公开的任何组合物或方法中,抗CTLA-4“抗体”包括与CTLA-4结合并且在抑制CTLA-4与人B7受体的相互作用和上调免疫系统方面展现出与全抗体的那些相似的功能特性的抗原结合部分或片段。在某些实施方案中,所述抗CTLA-4抗体或其抗原结合部分与伊匹单抗和/或曲美木单抗交叉竞争与人CTLA-4的结合。

[0179] 在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体或其抗原结合部分以范围从0.1mg/kg至10.0mg/kg体重的剂量每2、3、4、5、6、7或8周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体或其抗原结合部分以1mg/kg或3mg/kg体重的剂量每3、4、5或6周施用一次。在一个实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体或其抗原结合部分以3mg/kg体重的剂量每2周施用一次。在另一个实施方案中,将所述抗PD-1抗体或其抗原结合部分以1mg/kg体重的剂量每6周施用一次。

[0180] 在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体或其抗原结合部分以平剂量施用。在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体以如下平剂量施用:约10至约1000mg、约10mg至约900mg、约10mg至约800mg、约10mg至约700mg、约10mg至约600mg、约10mg至约500mg、约100mg至约1000mg、约100mg至约900mg、约100mg至约800mg、约100mg至约700mg、约100mg至约100mg、约100mg至约500mg、约100mg至约480mg或约240mg至约480mg。在一些实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体或其抗原结合部分以如下平剂量施用:至少约60mg、至少约80mg、至少约100mg、至少约120mg、至少约140mg、至少约160mg、至少约180mg、至少约200mg、至少约220mg、至少约240mg、至少约260mg、至少约280mg、至少约300mg、至少约320mg、至少约

340mg、至少约360mg、至少约380mg、至少约400mg、至少约420mg、至少约440mg、至少约460mg、至少约480mg、至少约500mg、至少约520mg至少约540mg、至少约550mg、至少约560mg、至少约580mg、至少约600mg、至少约620mg、至少约640mg、至少约660mg、至少约680mg、至少约700mg或至少约720mg。在另一个实施方案中,将所述抗CTLA-4抗体或其抗原结合部分以平剂量大约每1、2、3、4、5、6、7或8周施用一次。

细胞因子

[0181] 在一些实施方案中,所述方法包括施用包括以下项的组合疗法:(1)诱导时期,所述诱导时期包括向所述受试者施用化学疗法持续一定的时间段,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段;(2)诱导后时期,所述诱导后时期包括在(1)之后向所述受试者施用抗PD-1抗体(或抗PD-L1抗体)、抗CTLA-4抗体和细胞因子。在一些实施方案中,所述诱导时期进一步包括施用抗PD-1抗体(或抗PD-L1抗体)、抗CTLA-4抗体和细胞因子。

[0182] 细胞因子可以是本领域已知的任何细胞因子或其变体。在一些实施方案中,所述细胞因子选自白介素-2(IL-2)、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、RANTES、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、单核细胞炎性蛋白(MIP-1 α 和MIP-1 β)、IL-8、淋巴细胞趋化因子(lymphotactin)、分形趋化因子、IL-1、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、LIF、干扰素- α 、TGF- β 及其任何组合。在一些实施方案中,所述细胞因子是CD122激动剂。在某些实施方案中,所述细胞因子包括IL-2或其变体。

[0183] 在一些实施方案中,所述细胞因子包含相对于野生型细胞因子氨基酸序列的一个或多个氨基酸置换、缺失或插入。在一些实施方案中,所述细胞因子包含相对于野生型细胞因子的氨基酸序列具有至少1、至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9或至少10个被置换的氨基酸的氨基酸序列。

[0184] 在一些实施方案中,对所述细胞因子进行修饰,例如以增加活性和/或半衰期。在某些实施方案中,通过异源部分与细胞因子的融合来修饰细胞因子。所述异源部分可以是任何结构,包括多肽、聚合物、小分子、核苷酸或其片段或类似物。在某些实施方案中,所述异源部分包含多肽。在一些实施方案中,所述异源部分包含白蛋白或其片段、白蛋白结合多肽(ABP)、XTEN、Fc、PAS、人绒毛膜促性腺激素的 β 亚基的C末端肽(CTP)或它们的任何组合。

[0185] 在某些实施方案中,通过所述细胞因子与聚合物的融合来修饰所述细胞因子。在一些实施方案中,所述聚合物包含聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、羟乙基淀粉(HES)或其任何组合。如本文所用,“PEG”或“聚乙二醇”意在涵盖任何水溶性聚(环氧乙烷)。除非另有说明,否则“PEG聚合物”或聚乙二醇是这样的聚合物,其中基本上所有(优选地所有)单体亚基为环氧乙烷亚基,但聚合物可以含有不同的封端部分或官能团,例如用于缀合。用于本公开文本的PEG聚合物将包含以下两种结构之一:“- (CH₂CH₂O)_{n-n}”或“- (CH₂CH₂O)_{n-1}CH₂CH₂-”,这取决于一个或多个末端氧是否例如在合成转化过程中被替代。如上所述,对于PEG聚合物,变量(n)的范围为从约3至4000,并且整个PEG的末端基团和架构可以变化。

[0186] 在一些实施方案中,本公开文本的方法包括施用包括以下项的组合疗法:(1)诱导时期,所述诱导时期包括向所述受试者施用化学疗法持续一定的时间段,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段;(2)诱导后时期,所述诱导后时期包括在(1)之后向所述受试者施用抗PD-1抗体(或抗PD-L1抗体)、抗CTLA-4抗体和CD122激动剂。在一些实施方案中,所述诱导时期进一步包括施用抗PD-1抗体(或抗PD-L1抗体)、抗CTLA-4抗体和CD122激动剂。在一些实施方案中,所述CD122激动剂包括IL-2或其变体。在一些实施方案中,所述

CD122激动剂包括具有相对于野生型IL-2的至少1个氨基酸置换的IL-2变体。在一些实施方案中,所述CD122激动剂包括与PEG融合的IL-2。在一些实施方案中,所述CD122激动剂包括具有相对于野生型IL-2的至少1个氨基酸置换的IL-2变体,其中IL-2变体与PEG融合。

组合疗法

[0187] 在某些实施方案中,将所述抗PD-1抗体、所述抗PD-L1抗体和/或所述抗CTLA-4抗体以治疗有效量施用。在一些实施方案中,所述方法包括施用治疗有效量的抗PD-1抗体和抗CTLA-4抗体。在其他实施方案中,所述方法包括施用治疗有效量的抗PD-L1抗体和抗CTLA-4抗体。本文公开的任何抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA-4抗体均可以用于所述方法中。在某些实施方案中,所述抗PD-1抗体包括纳武单抗。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包括派姆单抗。在一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包括阿特殊单抗。在一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包括度伐单抗。在一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包括阿维鲁单抗。在一些实施方案中,所述抗CTLA-4抗体包括伊匹单抗。在一些实施方案中,所述抗CTLA-4抗体包括曲美木单抗。

[0188] 在一些实施方案中,将(a)抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体和(b)抗CTLA-4抗体各自大约每2周施用一次、大约每3周施用一次、大约每4周施用一次、大约每5周施用一次或大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将(a)抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体和(b)抗CTLA-4抗体各自大约每7周施用一次、大约每8周施用一次、大约每9周施用一次、大约每10周施用一次、大约每11周施用一次或大约每12周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体大约每2周施用一次、大约每3周施用一次或大约每4周施用一次,并且将所述抗CTLA-4抗体大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体大约每2周施用一次、大约每3周施用一次或大约每4周施用一次,并且将所述抗CTLA-4抗体大约每12周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体与所述抗CTLA-4抗体在同一天施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体与所述抗CTLA-4抗体在不同的日子施用。

[0189] 在某些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约2mg/kg的剂量大约每2周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约2mg/kg的剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约3mg/kg的剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约4mg/kg的剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约5mg/kg的剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约10mg/kg的剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约6mg/kg的剂量大约每4周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。

[0190] 在某些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约200mg的平剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以约200mg的平剂量大约每2周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg

CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约6mg/kg的剂量大约每2周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约7mg/kg的剂量大约每2周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约8mg/kg的剂量大约每2周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约9mg/kg的剂量大约每2周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约10mg/kg的剂量大约每2周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约10mg/kg的剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约15mg/kg的剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约15mg/kg的剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每12周施用一次。

[0193] 在某些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约800mg的平剂量大约每2周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1000mg的平剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1100mg的平剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1200mg的平剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1500mg的平剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约1mg/kg的剂量大约每6周施用一次。

[0194] 在某些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约800mg的平剂量大约每2周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约80mg的平剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1000mg的平剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约80mg的平剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1100mg的平剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约80mg的平剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1200mg的平剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约80mg的平剂量大约每6周施用一次。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以约1500mg的平剂量大约每3周施用一次并且将所述抗CTLA-4抗体以约80mg的平剂量大约每6周施用一次。

肿瘤突变负担

[0195] 随着肿瘤的生长,它积累种系DNA中不存在的体细胞突变。TMB是指肿瘤基因组中的体细胞突变数量和/或肿瘤基因组的每个区域的体细胞突变数量(在考虑种系变体DNA后)。体细胞突变的获得以及因此更高的TMB可能受到不同机制(如外源诱变剂暴露(例如,吸烟)和DNA错配修复突变(例如,结直肠癌和食管癌中的MSI))的影响。在实体瘤中,约95%的突变是单碱基置换。(Vogelstein等人,Science(2013)339:1546-1558。)本文中的“非同义突变”是指改变蛋白质的氨基酸序列的核苷酸突变。错义突变和无义突变二者均可以是

非同义突变。本文中的“错义突变”是指这样的非同义点突变，其中单个核苷酸变化产生编码不同氨基酸的密码子。本文中的“无义突变”是指这样的非同义点突变，其中密码子改变为导致所得蛋白质截短的提前终止密码子。

[0196] 在一个实施方案中，体细胞突变可以在RNA和/或蛋白质水平上表达，从而产生新抗原(也称为新表位)。新抗原可以影响免疫介导的抗肿瘤反应。例如，新抗原识别可以促进T细胞激活、克隆扩增以及分化成效应T细胞和记忆T细胞。

[0197] 随着肿瘤的发展，早期克隆突变(或“主干(trunk)突变”)可能被大多数或所有肿瘤细胞携带，而晚期突变(或“分支突变”)可能仅在肿瘤细胞或区域的子集中出现。(Yap等人, *Sci Transl Med* (2012) 4:1-5; Jamai-Hanjani等人, (2015) *Clin Cancer Res* 21:1258-1266。)作为结果，与“分支”突变相比，源自克隆“主体”突变的新抗原在肿瘤基因组中更为普遍，因此可以导致对克隆新抗原具有反应性的大量T细胞。(McGranahan等人, (2016) 351:1463-1469。)通常，具有高TMB的肿瘤也可能具有高新抗原负荷，这可以导致高肿瘤免疫原性和增加的T细胞反应性和抗肿瘤反应。因此，具有高TMB的癌症可以很好地响应于采用免疫疗法(例如，抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体)的治疗。参见例如，国际公开号W0/2018/183928 A1，将其通过引用以其整体并入本文。

[0198] 测序技术的进步允许评价肿瘤的基因组突变情况。可以使用本领域技术人员已知的任何测序方法对来自肿瘤基因组(例如，来自患有肿瘤的受试者的生物样品获得的)的核酸进行测序。在一个实施方案中，可以使用PCR或qPCR方法、Sanger测序方法或下一代测序(“NGS”)方法(如基因组谱分析、外显子组测序或基因组测序)测量TMB。在一些实施方案中，使用基因组谱分析测量TMB状态。基因组谱分析涉及分析来自肿瘤样品的核酸(包括编码区和非编码区)，并且可以使用具有整合的优化核酸选择、读段比对和突变调用的方法进行。在一些实施方案中，基因组谱分析提供了基于下一代测序(NGS)的肿瘤分析，其可以在逐癌症、逐基因和/或逐位点的基础上进行优化。基因组谱分析可以将用于优化性能的多种单独调整的比对方法或算法的使用整合在测序方法中，特别是在依赖于对大量不同基因中的大量不同遗传事件进行大规模平行测序的方法中。基因组谱分析提供了具有临床级质量的对受试者癌症基因组的综合分析，并且可以结合相关的科学和医学知识对遗传分析的输出进行研究，以提高癌症疗法的质量和效率。

[0199] 基因组谱分析涉及预定义的基因集的检测组套，所述基因集包含至少五个基因或多达1000个基因、约25个基因至约750个基因、约100个基因至约800个基因、约150个基因至约500个基因、约200个基因至约400个基因、约250个基因至约350个基因。在一个实施方案中，所述基因组谱包含至少300个基因、至少305个基因、至少310个基因、至少315个基因、至少320个基因、至少325个基因、至少330个基因、至少335个基因、至少340个基因、至少345个基因、至少350个基因、至少355个基因、至少360个基因、至少365个基因、至少370个基因、至少375个基因、至少380个基因、至少385个基因、至少390个基因、至少395个基因或至少400个基因。在另一个实施方案中，所述基因组谱包含至少325个基因。在特定实施方案中，所述基因组谱包含至少315个癌症相关基因和28个基因中的内含子(FOUNDATIONONE®)或者406个基因的完整DNA编码序列、31个具有重排的基因中的内含子以及265个基因的RNA序列(cDNA) (FOUNDATIONONE® Heme)。在另一个实施方案中，所述基因组谱包含26

个基因和1000个相关突变 (EXODX® Solid Tumor)。在又一个实施方案中,所述基因组谱包含76个基因 (Guardant360)。在又一个实施方案中,所述基因组谱包含73个基因 (Guardant360)。在另一个实施方案中,所述基因组谱包含354个基因和28个基因中的内含子以供重排 (FOUNDATIONONE® CDX™)。在某些实施方案中,所述基因组谱是 FOUNDATIONONE® F1CDx。在另一个实施方案中,所述基因组谱包含468个基因 (MSK-IMPACT™)。随着更多的基因被鉴定为与肿瘤学相关,可以将一个或多个基因添加至基因组谱中。

FOUNDATIONONE®测定

[0200] 所述FOUNDATIONONE®测定是针对实体瘤的综合基因组谱分析测定,所述实体瘤包括但不限于肺癌、结肠癌和乳腺癌、黑色素瘤和卵巢癌的实体瘤。所述FOUNDATIONONE®测定使用杂交捕获下一代测序测试来鉴定基因组改变(碱基置换、插入和缺失、拷贝数改变和重排)并选择基因组特征(例如,TMB和微卫星不稳定性)。所述测定覆盖322个独特基因,包括315个癌症相关基因的整个编码区以及来自28个基因的所选择的内含子。表1A和表1B提供了FOUNDATIONONE®测定基因的完整列表。参见在最新访问日期为2018年3月16日的FoundationMedicine.com上可获得的FOUNDATIONONE: Technical Specifications, Foundation Medicine, Inc., 将其通过引用以其整体并入本文。

表1A:在FOUNDATIONONE®测定中测定了整个编码序列的基因的列表。

<i>ABL1</i>	<i>BRAF</i>	<i>CHEK1</i>	<i>FANCC</i>	<i>GATA3</i>	<i>JAK2</i>	<i>MITF</i>	<i>PDCD1</i> <i>LG2</i> <i>(PD-L2)</i>	<i>RBM</i> <i>10</i>	<i>STAT4</i>
<i>ABL2</i>	<i>BRCA1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>FANCD2</i>	<i>GATA4</i>	<i>JAK3</i>	<i>MLH1</i>	<i>PDGFR</i> <i>RA</i>	<i>RET</i>	<i>STK11</i>
<i>ACVR1B</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CIC</i>	<i>FANCE</i>	<i>GATA6</i>	<i>JUN</i>	<i>MPL</i>	<i>PDGFR</i> <i>RB</i>	<i>RICTOR</i>	<i>SUFU</i>
<i>AKT1</i>	<i>BRD4</i>	<i>CREBBP</i>	<i>FANCF</i>	<i>GID4</i> <i>(C17orf39)</i>	<i>KAT6A</i> <i>(MYST3)</i>	<i>MRE11A</i>	<i>PDK1</i>	<i>RNF43</i>	<i>SYK</i>
<i>AKT2</i>	<i>BRIPI</i>	<i>CRKL</i>	<i>FANCG</i>	<i>GLI1</i>	<i>KDM5A</i>	<i>MSH2</i>	<i>PIK3C2B</i>	<i>ROS1</i>	<i>TAF1</i>

<i>AKT3</i>	<i>BTG1</i>	<i>CRLF2</i>	<i>FANCL</i>	<i>GNA11</i>	<i>KDM5C</i>	<i>MSH6</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>RPTOR</i>	<i>TBX3</i>
<i>ALK</i>	<i>BTK</i>	<i>CSF1R</i>	<i>FAS</i>	<i>GNA13</i>	<i>KDM6A</i>	<i>MTOR</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>RUNX1</i>	<i>TERC</i>
<i>AMER1</i> (<i>FAM123B</i>)	<i>C11orf30</i> (<i>EMSY</i>)								<i>TERT</i> (仅启动子)
		<i>CTCF</i>	<i>FAT1</i>	<i>GNAQ</i>	<i>KDR</i>	<i>MUTYH</i>	<i>PIK3CG</i>	<i>RUNX1T1</i>	
<i>APC</i>	<i>CARD11</i>	<i>CTNNA1</i>	<i>FBXW7</i>	<i>GNAS</i>	<i>KEAP1</i>	<i>MYC</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>SDHA</i>	<i>TET2</i>
		<i>CTNNB1</i>				<i>MYCL</i> (<i>MYCL1</i>)			
<i>AR</i>	<i>CBFB</i>		<i>FGF10</i>	<i>GPR124</i>	<i>KEL</i>		<i>PIK3R2</i>	<i>SDHB</i>	<i>TGFBR2</i>
<i>ARAF</i>	<i>CBL</i>	<i>CUL3</i>	<i>FGF14</i>	<i>GRIN2A</i>	<i>KIT</i>	<i>MYCN</i>	<i>PLCG2</i>	<i>SDHC</i>	<i>TNFAIP3</i>
<i>ARFRPI</i>									<i>TNFRSF14</i>
	<i>CCND1</i>	<i>CYLD</i>	<i>FGF19</i>	<i>GRM3</i>	<i>KLHL6</i>	<i>MYD88</i>	<i>PMS2</i>	<i>SDHD</i>	
<i>ARID1A</i>	<i>CCND2</i>	<i>DAXX</i>	<i>FGF23</i>	<i>GSK3B</i>	<i>KMT2A</i> (<i>MLL</i>)	<i>NF1</i>	<i>POLD1</i>	<i>SETD2</i>	<i>TOP1</i>
<i>ARID1B</i>	<i>CCND3</i>	<i>DDR2</i>	<i>FGF3</i>	<i>H3F3A</i>	<i>KMT2C</i> (<i>MLL3</i>)	<i>NF2</i>	<i>POLE</i>	<i>SF3B1</i>	<i>TOP2A</i>
<i>ARID2</i>	<i>CCNE1</i>	<i>DICER1</i>	<i>FGF4</i>	<i>HGF</i>	<i>KMT2D</i> (<i>MLL2</i>)	<i>NFE2L2</i>	<i>PPP2R1A</i>	<i>SLIT2</i>	<i>TP53</i>
<i>ASXL1</i>	<i>CD274</i> (<i>PD-L1</i>)	<i>DNMT3A</i>	<i>FGF6</i>	<i>HNF1A</i>	<i>KRAS</i>	<i>NFKB1A</i>	<i>PRDM1</i>	<i>SMAD2</i>	<i>TSC1</i>
						<i>NKX2-1</i>			
<i>ATM</i>	<i>CD79A</i>	<i>DOT1L</i>	<i>FGFR1</i>	<i>HRAS</i>	<i>LMO1</i>		<i>PREX2</i>	<i>SMAD3</i>	<i>TSC2</i>
						<i>NOTCH1</i>			
<i>ATR</i>	<i>CD79B</i>	<i>EGFR</i>	<i>FGFR2</i>	<i>HSD3B1</i>	<i>LRP1B</i>		<i>PRKAR1A</i>	<i>SMAD4</i>	<i>TSHR</i>
				<i>HSP90A1</i>		<i>NOTCH2</i>		<i>SMARCA4</i>	
<i>ATRX</i>	<i>CDC73</i>	<i>EP300</i>	<i>FGFR3</i>		<i>LYN</i>		<i>PRKCI</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>U2AF1</i>
<i>AURKA</i>	<i>CDH1</i>	<i>EPHA3</i>	<i>FGFR4</i>	<i>IDH1</i>	<i>LZTR1</i>	<i>NOTCH3</i>	<i>PRKDC</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>VEGFA</i>
<i>AURKB</i>	<i>CDK12</i>	<i>EPHA5</i>	<i>FH</i>	<i>IDH2</i>	<i>MAGI2</i>	<i>NPM1</i>	<i>PRSS8</i>	<i>SMO</i>	<i>VHL</i>
								<i>SNC AIP</i>	
<i>AXIN1</i>	<i>CDK4</i>	<i>EPHA7</i>	<i>FLCN</i>	<i>IGF1R</i>	<i>MAP2K1</i> (<i>MEK1</i>)	<i>NRAS</i>	<i>PTCH1</i>	<i>SOX10</i>	<i>XPO1</i>
					<i>MAP2K2</i> (<i>MEK2</i>)				
<i>AXL</i>	<i>CDK6</i>	<i>EPHB1</i>	<i>FLT1</i>	<i>IGF2</i>		<i>NSD1</i>	<i>PTEN</i>	<i>SOCS1</i>	<i>WT1</i>
					<i>MAP2K4</i>				
<i>BAP1</i>	<i>CDK8</i>	<i>ERBB2</i>	<i>FLT3</i>	<i>IKBKE</i>		<i>NTRK1</i>	<i>PTPN11</i>	<i>SOX10</i>	<i>XPO1</i>
<i>BARSD1</i>	<i>CDKN1A</i>	<i>ERBB3</i>	<i>FLT4</i>	<i>IKZF1</i>	<i>MAP3K1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>QKI</i>	<i>SOX2</i>	<i>ZBTB2</i>
	<i>CDKN1B</i>	<i>ERBB4</i>	<i>FOXL2</i>	<i>IL7R</i>	<i>MCL1</i>	<i>NTRK3</i>	<i>RAC1</i>	<i>SOX9</i>	<i>ZNF17</i>
<i>BCL2L1</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>ERG</i>	<i>FOXP1</i>	<i>INHBA</i>	<i>MDM2</i>	<i>NUP93</i>	<i>RAD50</i>	<i>SPEN</i>	<i>ZNF703</i>
<i>BCL2L2</i>	<i>CDKN2B</i>	<i>ERF1</i>	<i>FRS2</i>	<i>INPP4B</i>	<i>MDM4</i>	<i>PAK3</i>	<i>RAD51</i>	<i>SPOP</i>	
<i>BCL6</i>	<i>CDKN2C</i>	<i>ESR1</i>	<i>FUBP1</i>	<i>IRF2</i>	<i>MED12</i>	<i>PALB2</i>	<i>RAF1</i>	<i>SPTA1</i>	
			<i>GABRA6</i>						
<i>BCOR</i>	<i>CEBPA</i>	<i>EZH2</i>		<i>IRF4</i>	<i>MEF2B</i>	<i>PARK2</i>	<i>RANBP2</i>	<i>SRC</i>	
<i>BCORL1</i>		<i>FAM46C</i>	<i>GATA1</i>	<i>IRS2</i>	<i>MEN1</i>	<i>PAX5</i>	<i>RARA</i>	<i>STAG2</i>	
<i>BLM</i>	<i>CHD4</i>	<i>FANCA</i>	<i>GATA2</i>	<i>JAK1</i>	<i>MET</i>	<i>PBRM1</i>	<i>RB1</i>	<i>STAT3</i>	

表1B: 在FOUNDATIONONE®测定中测定了所选择的内含子的基因的列表。

<i>ALK</i>	<i>BRCA1</i>	<i>ETV1</i>	<i>FGFR1</i>	<i>MSH2</i>	<i>NTRK1</i>	<i>RARA</i>
------------	--------------	-------------	--------------	-------------	--------------	-------------

<i>BCL2</i>	<i>BRCA2</i>	<i>ETV4</i>	<i>FGFR2</i>	<i>MYB</i>	<i>NTRK2</i>	<i>RET</i>
<i>BCR</i>	<i>BRD4</i>	<i>ETV5</i>	<i>FGFR3</i>	<i>MYC</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>ROS1</i>
<i>BRAF</i>	<i>EGFR</i>	<i>ETV6</i>	<i>KIT</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>RAF1</i>	<i>TMPRSS2</i>

EXODX®实体瘤测定

[0201] 在一个实施方案中,使用所述EXODX®实体瘤测定测量TMB。所述EXODX®实体瘤测定是基于外泌体RNA和cfDNA的测定,其检测癌症途径中的可操作突变。所述EXODX®实体瘤测定是基于血浆的测定,其不需要组织样品。所述EXODX®实体瘤测定覆盖26个基因和1000个突变。表2显示了EXODX®实体瘤测定所覆盖的特定基因。参见在最新访问时间为2018年3月16日的exosomedx.com上可获得的Plasma-Based Solid Tumor Mutation Panel Liquid Biopsy, Exosome Diagnostics, Inc.。

表2: EXODX®实体瘤测定所覆盖的基因。

<i>BRAF</i>	<i>MEK1</i>	<i>KIT</i>	<i>ROS1</i>	<i>ALK</i>	<i>PTEN</i>	<i>TP53</i>	<i>FGFR3</i>	<i>TSC2</i>
<i>NRAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>RET</i>	<i>AKT1</i>	<i>DH2</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>NTRK1</i>	<i>CDKN2A</i>
<i>PIK3CA</i>	<i>EGFR</i>	<i>EML4-ALK</i>	<i>HER-2/NEU; ERBB2</i>	<i>ARv7</i>	<i>mTOR</i>	刺猬基因 (Hedgehog)	<i>TSC1</i>	

FOUNDATIONONE®液体测定

[0202] 在一个实施方案中,使用所述FOUNDATIONONE®液体测定来测量TMB。所述FOUNDATIONONE®液体测定是基于cfDNA的测定,其检测循环肿瘤DNA(ctDNA)。所述测定是基于血浆的测定,其不需要固体组织样品。所述FOUNDATIONONE®液体测定覆盖70个基因。所述FOUNDATIONONE®液体测定覆盖的特定基因显示在表3A-表3C中。参见在最新访问时间为2018年10月6日的assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/3SPYAc bGdqAeMs0qMyKUog/d0eb51659e08d733bf39971e85ed940d/F1L_TechnicalInformation_MKT-0061-04.pdf上可获得的FOUNDATIONONE®液体、技术规格(Technical Specifications)、基础医学(Foundation Medicine)。

表3A: FOUNDATIONONE®液体测定所涵盖的基因:整个编码序列。

<i>APC</i>	<i>CCND1</i>	<i>CDK12</i>	<i>ERBB2</i>	<i>KRAS</i>	<i>NF1</i>	<i>RBI</i>
<i>AR</i>	<i>CD274 (PD-L1)</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>ERRFI1</i>	<i>MDM2</i>	<i>PALB2</i>	<i>SMO</i>
<i>ATM</i>	<i>CDH1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>FGFR1</i>	<i>MET</i>	<i>PDCD1LG2</i>	<i>STK11</i>
					(PD-L2)	
<i>BRCA1</i>	<i>CDK4</i>	<i>CRKL</i>	<i>FGFR2</i>	<i>MYC</i>	<i>PTEN</i>	<i>TP53</i>
<i>BRCA2</i>	<i>CDK6</i>	<i>EGFR</i>	<i>FOXL2</i>	<i>MYCN</i>	<i>PTPN11</i>	<i>VEGFA</i>

表3B: FOUNDATIONONE®液体测定所涵盖的基因:选择的外显子。

<i>ABL1</i>	<i>BTK</i>	<i>FGFR3</i>	<i>HRAS</i>	<i>KIT</i>	<i>MYD88</i>	<i>PIK3CA</i>
<i>AKT1</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>FLT3</i>	<i>IDH1</i>	<i>MAP2K1 (MEK1)</i>	<i>NPM1</i>	<i>RAF1</i>
<i>ALK</i>	<i>DDR2</i>	<i>GNA11</i>	<i>IDH2</i>	<i>MAP2K2 (MEK2)</i>	<i>NRAS</i>	<i>RET</i>
<i>ARAF</i>	<i>ESR1</i>	<i>GNAQ</i>	<i>JAK2</i>	<i>MPL</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>ROS1</i>
<i>BRAF</i>	<i>EZH2</i>	<i>GNAS</i>	<i>JAK3</i>	<i>MTOR</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>TERT</i>

表3C: FOUNDATIONONE®液体测定所涵盖的基因:选择的重排。

ALK	EGFR	FGFR2	FGFR3	PDGFRA	RET	ROS1
-----	------	-------	-------	--------	-----	------

Guardant360测定

[0203] 在一些实施方案中,使用Guardant360测定确定TMB状态。Guardant360测定测量至少73个基因(表4A)、23个插入缺失(表4B)、18个CNV(表4C)和6个融合基因(表4D)中的突变。参见最新访问时间为2018年3月16日的GuardantHealth.com。在一些实施方案中,使用所述GUARDANTOMNI™测定来确定TMB状态。所述GUARDANTOMNI™测定是一种综合的基因组谱分析工具,其包含500基因检测组套。

表4A:Guardant360测定基因。

<i>AKT1</i>	<i>CCND2</i>	<i>EZH2</i>	<i>IDH1</i>	<i>MLH1</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>SMAD4</i>
<i>ALK</i>	<i>CCNE1</i>	<i>FBXW7</i>	<i>IDH2</i>	<i>MPL</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>SMO</i>
<i>APC</i>	<i>CDH1</i>	<i>FGFR1</i>	<i>JAK2</i>	<i>MTOR</i>	<i>PTEN</i>	<i>STK11</i>
<i>AR</i>	<i>CDK4</i>	<i>FGFR2</i>	<i>JAK3</i>	<i>MYC</i>	<i>PTPN11</i>	<i>TERT</i> (包括启动子)
<i>ARAF</i>	<i>CDK6</i>	<i>FGFR3</i>	<i>KIT</i>	<i>NF1</i>	<i>RAF1</i>	<i>TP53</i>
<i>ARID1A</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>GATA3</i>	<i>KRAS</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>RB1</i>	<i>TSC1</i>
<i>ATM</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>GNA11</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>RET</i>	<i>VHL</i>
<i>BRAF</i>	<i>DDR2</i>	<i>GNAQ</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>NPM1</i>	<i>RHEB</i>	
<i>BRCA1</i>	<i>EGFR</i>	<i>GNAS</i>	<i>MAPK1</i>	<i>NRAS</i>	<i>RHOA</i>	
<i>BRCA2</i>	<i>ERBB2</i>	<i>HNF1A</i>	<i>MAPK3</i>	<i>NTRK1</i>	<i>RIT1</i>	
<i>CCND1</i>	<i>ESR1</i>	<i>HRAS</i>	<i>MET</i>	<i>NTRK3</i>	<i>ROS1</i>	

表4B:Guardant360测定插入缺失。

APC	BRCA1	CDKN2A	GATA3	MLH1	PDGFRA	SMAD4	TSC1
ARID1A	BRCA2	EGFR	KIT	MTOR	PTEN	STK11	VHL
ATM	CDH1	ERBB2	MET	NF1	RB1	TP53	

表4C:Guardant360测定扩增(CNV)。

<i>AR</i>	<i>CCND2</i>	<i>CDK6</i>	<i>FGFR1</i>	<i>KRAS</i>	<i>PDGFRA</i>
<i>BRAF</i>	<i>CCNE1</i>	<i>EGFR</i>	<i>FGFR2</i>	<i>MET</i>	<i>PIK3CA</i>
<i>CCND1</i>	<i>CDK4</i>	<i>ERBB2</i>	<i>KIT</i>	<i>MYC</i>	<i>RAF1</i>

表4D:Guardant360测定融合。

ALK	FGFR3	RET
FGFR2	NTRK1	ROS1

ILLUMINA®TruSight测定

[0204] 在一些实施方案中,使用TruSight Tumor 170测定(ILLUMINA)确定TMB。所述

TruSight Tumor 170测定是下一代测序测定,其覆盖与常见实体瘤相关的170个基因,同时分析DNA和RNA。所述TruSight Tumor 170测定评估融合、剪接变体、插入/缺失、单核苷酸变体 (SNV) 和扩增。表5A-表5C显示了TruSight Tumor 170测定基因列表。

表5A:TruSight Tumor 170测定基因(扩增)。

AKT2	CDK4	FGF1	FGF7	LAMP1	PDGFRB
ALK	CDK6	FGF10	FGF8	MDM2	PIK3CA
AR	CHEK1	FGF14	FGF9	MDM4	PIK3CB
ATM	CHEK2	FGF19	FGFR1	MET	PTEN
BRAF	EGFR	FGF2	FGFR2	MYC	RAF1
BRCA1	ERBB2	FGF23	FGFR3	MYCL1	RET
BRCA2	ERBB3	FGF3	FGFR4	MYCN	RICTOR
CCND1	ERCC1	FGF4	JAK2	NRAS	RPS6KB1
CCND3	ERCC2	FGF5	KIT	NRG1	TFRC
CCNE1	ESR1	FGF6	KRAS	PDGFRA	

表5B:TruSight Tumor 170测定基因(融合)。

<i>ABL1</i>	<i>BRCA1</i>	<i>ERG</i>	<i>FGFR1</i>	<i>JAK2</i>	<i>MSH2</i>	<i>NTRK2</i>	<i>PPARG</i>
<i>AKT3</i>	<i>BRCA2</i>	<i>ESR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>KDR</i>	<i>MYC</i>	<i>NTRK3</i>	<i>RAF1</i>
<i>ALK</i>	<i>CDK4</i>	<i>ETS1</i>	<i>FGFR3</i>	<i>KIF5B</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>PAX3</i>	<i>RET</i>
<i>AR</i>	<i>CSF1R</i>	<i>ETV1</i>	<i>FGFR4</i>	<i>KIT</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>PAX7</i>	<i>ROS1</i>
<i>AXL</i>	<i>EGFR</i>	<i>ETV4</i>	<i>FLI1</i>	<i>KMT2A (MLL)</i>	<i>NOTCH3</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>RPS6KB1</i>
<i>BCL2</i>	<i>EML4</i>	<i>ETV5</i>	<i>FLT1</i>	<i>MET</i>	<i>NRG1</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>TMPRSS2</i>
<i>BRAF</i>	<i>ERBB2</i>	<i>EWSR1</i>	<i>FLT3</i>	<i>MLLT3</i>	<i>NTRK1</i>	<i>PIK3CA</i>	

表5C:TruSight Tumor 170测定基因(小变体)。

<i>AKT1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CHEK1</i>	<i>ESR1</i>	<i>FGF7</i>	<i>HRAS</i>	<i>MET</i>	<i>NF1</i>	<i>PMS2</i>	<i>SLX4</i>
<i>AKT2</i>	<i>BRIP1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>EZH2</i>	<i>FGF8</i>	<i>IDH1</i>	<i>MLH1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>PPP2R2A</i>	<i>SMA D4</i>
<i>AKT3</i>	<i>BTK</i>	<i>CREB BP</i>	<i>FAM175A</i>	<i>FGF9</i>	<i>IDH2</i>	<i>MLLT3</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>PTCH1</i>	<i>SMARCB1</i>
<i>ALK</i>	<i>CARD11</i>	<i>CSF1R</i>	<i>FANCI</i>	<i>FGFR1</i>	<i>INPP4B</i>	<i>MPL</i>	<i>NOTCH3</i>	<i>PTEN</i>	<i>SMO</i>
<i>APC</i>	<i>CCND1</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>FANCL</i>	<i>FGFR2</i>	<i>JAK2</i>	<i>MRE11A</i>	<i>NPM1</i>	<i>PTPN11</i>	<i>SRC</i>
<i>AR</i>	<i>CCND2</i>	<i>DDR2</i>	<i>FBXW7</i>	<i>FGFR3</i>	<i>JAK3</i>	<i>MSH2</i>	<i>NRAS</i>	<i>RAD51</i>	<i>STK11</i>

<i>ARID1A</i>	<i>CCNE1</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>FGF1</i>	<i>FGFR4</i>	<i>KDR</i>	<i>MSH3</i>	<i>NRG1</i>	<i>RAD51B</i>	<i>TERT</i>
<i>ATM</i>	<i>CD79A</i>	<i>EGFR</i>	<i>FGF10</i>	<i>FLT1</i>	<i>KIT</i>	<i>MSH6</i>	<i>PALB2</i>	<i>RAD51C</i>	<i>TET2</i>
<i>ATR</i>	<i>CD79B</i>	<i>EP300</i>	<i>FGF14</i>	<i>FLT3</i>	<i>KMT2A (MLL)</i>	<i>MTOR</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>RAD51D</i>	<i>TP53</i>
<i>BAP1</i>	<i>CDHI</i>	<i>ERBB2</i>	<i>FGF2</i>	<i>FOXL2</i>	<i>KRAS</i>	<i>MUTYH</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>RAD54L</i>	<i>TSC1</i>
<i>BRAD1</i>	<i>CDK12</i>	<i>ERBB3</i>	<i>FGF23</i>	<i>GEN1</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>MYC</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>RBI</i>	<i>TSC2</i>
<i>BCL2</i>	<i>CDK4</i>	<i>ERBB4</i>	<i>FGF3</i>	<i>GNAI1</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>MYCL1</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>RET</i>	<i>VHL</i>
<i>BCL6</i>	<i>CDK6</i>	<i>ERCC1</i>	<i>FGF4</i>	<i>GNAQ</i>	<i>MCL1</i>	<i>MYCN</i>	<i>PIK3CD</i>	<i>RICTOR</i>	<i>XRCC2</i>
<i>BRAF</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>ERCC2</i>	<i>FGF5</i>	<i>GNAS</i>	<i>MDM2</i>	<i>MYD88</i>	<i>PIK3CG</i>	<i>ROSI</i>	
<i>BRCA1</i>	<i>CEBPA</i>	<i>ERG</i>	<i>FGF6</i>	<i>HNF1A</i>	<i>MDM4</i>	<i>NBN</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>RPS6KB1</i>	

FOUNDATIONONE®F1CDx测定

[0205] FOUNDATIONONE®CDX™ (“F1CDx”) 是基于下一代测序的体外诊断设备，用于使用从福尔马林固定的石蜡包埋的 (FFPE) 肿瘤组织样本分离的DNA检测324个基因中的置换、插入和缺失改变 (插入缺失) 和拷贝数改变 (CNA) 和选择基因重排以及基因组特征 (包括微卫星不稳定性 (MSI) 和肿瘤突变负担 (TMB))。F1CDx被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准用于若干肿瘤适应症，包括NSCLC、黑色素瘤、乳腺癌、结直肠癌和卵巢癌。

[0206] 所述F1CDx测定采用从常规FFPE活检或手术切除样本进行单一DNA提取的方法，其中50-1000ng的样本将经历全基因组鸟枪法 (shotgun) 文库构建，以及对以下的基于杂交的捕获：来自309个癌症相关基因的所有编码外显子、一个启动子区、一个非编码 (ncRNA) 和来自34个常见重排基因 (其中21个也包括编码外显子) 的所选择的内含子区。表6A和表6B提供了F1CDx中包括的基因的完整列表。总而言之，所述测定检测到总共324个基因中的改变。使用ILLUMINA®HiSeq 4000平台对杂交捕获选择的文库测序至高的均匀深度 (目标中值覆盖度>500X，并且在覆盖度>100X下测得>99%的外显子)。然后使用定制的分析管线处理序列数据，所述分析管线被设计为检测所有类别的基因组改变，包括碱基置换、插入缺失、拷贝数改变 (扩增和纯合基因缺失) 以及所选择的基因组重排 (例如，基因融合)。另外，报告了包括微卫星不稳定性 (MSI) 和肿瘤突变负担 (TMB) 在内的基因组特征。

表6A：在用于检测置换、插入和缺失 (插入缺失) 以及拷贝数改变 (CNA) 的FOUNDATIONONE®CDX™中包括的具有完整编码外显子区的基因。

<i>ABL1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CDKN2C</i>	<i>ERCC4</i>	<i>GATA3</i>	<i>KDM5C</i>	<i>MRE11A</i>	<i>PARP2</i>	<i>RAD51</i>	<i>SOX9</i>
<i>ACVR1B</i>	<i>BRD4</i>	<i>CEBPA</i>	<i>ERG</i>	<i>GATA4</i>	<i>KDM6A</i>	<i>MSH2</i>	<i>PARP3</i>	<i>RAD51B</i>	<i>SPEN</i>
<i>AKT1</i>	<i>BRIP1</i>	<i>CHEK1</i>	<i>ERRF1</i>	<i>GATA6</i>	<i>KDR</i>	<i>MSH3</i>	<i>PAX5</i>	<i>RAD51C</i>	<i>SPOP</i>
<i>AKT2</i>	<i>BTG1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>ESR1</i>	<i>GID4 (C17orf39)</i>	<i>KEAP1</i>	<i>MSH6</i>	<i>PBRM1</i>	<i>RAD51D</i>	<i>SRC</i>
<i>AKT3</i>	<i>BTG2</i>	<i>CIC</i>	<i>EZH2</i>	<i>GNA11</i>	<i>KEL</i>	<i>MST1R</i>	<i>PDCD1</i>	<i>RAD52</i>	<i>STAG2</i>
<i>ALK</i>	<i>BTK</i>	<i>CREB1BP</i>	<i>FAM46C</i>	<i>GNA13</i>	<i>KIT</i>	<i>MTAP</i>	<i>PDCD1LG2</i>	<i>RAD54L</i>	<i>STAT3</i>
<i>ALOX12B</i>	<i>C11orf30</i>	<i>CRKL</i>	<i>FANCA</i>	<i>GNAQ</i>	<i>KLHL6</i>	<i>MTOR</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>RAF1</i>	<i>STK11</i>
<i>AMER1</i>	<i>CALR</i>	<i>CSF1R</i>	<i>FANCC</i>	<i>GNAS</i>	<i>KMT2A (MLL)</i>	<i>MUTYH</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>RARA</i>	<i>SUFU</i>
<i>APC</i>	<i>CARD11</i>	<i>CSF3R</i>	<i>FANCG</i>	<i>GRM3</i>	<i>KMT2D (MLL2)</i>	<i>MYC</i>	<i>PDK1</i>	<i>RB1</i>	<i>SYK</i>
<i>AR</i>	<i>CASP8</i>	<i>CTCF</i>	<i>FANCL</i>	<i>GSK3B</i>	<i>KRAS</i>	<i>MYCL</i>	<i>PIK3C2B</i>	<i>RBM10</i>	<i>TBX3</i>
<i>ARAF</i>	<i>CBFB</i>	<i>CTNNA1</i>	<i>FAS</i>	<i>H3F3A</i>	<i>LTK</i>	<i>MYCN</i>	<i>PIK3C2G</i>	<i>REL</i>	<i>TEK</i>
<i>ARFRP1</i>	<i>CBL</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>FBXW7</i>	<i>HDAC1</i>	<i>LYN</i>	<i>MYD88</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>RET</i>	<i>TET2</i>
<i>ARID1A</i>	<i>CCND1</i>	<i>CUL3</i>	<i>FGF10</i>	<i>HGF</i>	<i>MAF</i>	<i>NBN</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>RICTOR</i>	<i>TGFBR2</i>
<i>ASXL1</i>	<i>CCND2</i>	<i>CUL4A</i>	<i>FGF12</i>	<i>HNF1A</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>NF1</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>RNF43</i>	<i>TIPARP</i>
<i>ATM</i>	<i>CCND3</i>	<i>CXCR4</i>	<i>FGF14</i>	<i>HRAS</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>NF2</i>	<i>PIM1</i>	<i>ROSI</i>	<i>TNFAIP3</i>
<i>ATR</i>	<i>CCNE1</i>	<i>CYP17A1</i>	<i>FGF19</i>	<i>HSD3B1</i>	<i>MAP2K4</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>PMS2</i>	<i>RPTOR</i>	<i>TNFRSF14</i>
<i>ATRX</i>	<i>CD22</i>	<i>DAXX</i>	<i>FGF23</i>	<i>ID3</i>	<i>MAP3K1</i>	<i>NFKB1A</i>	<i>POLD1</i>	<i>SDHA</i>	<i>TP53</i>
<i>AURKA</i>	<i>CD274</i>	<i>DDR1</i>	<i>FGF3</i>	<i>IDH1</i>	<i>MAP3K13</i>	<i>NKX2-1</i>	<i>POLE</i>	<i>SDHB</i>	<i>TSC1</i>
<i>AURKB</i>	<i>CD70</i>	<i>DDR2</i>	<i>FGF4</i>	<i>IDH2</i>	<i>MAPK1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>PPARG</i>	<i>SDHC</i>	<i>TSC2</i>
<i>AXIN1</i>	<i>CD79A</i>	<i>DIS3</i>	<i>FGF6</i>	<i>IGF1R</i>	<i>MCL1</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>PPP2R1A</i>	<i>SDHD</i>	<i>TYRO3</i>
<i>AXL</i>	<i>CD79B</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>FGFR1</i>	<i>IKBKE</i>	<i>MDM2</i>	<i>NOTCH3</i>	<i>PPP2R2A</i>	<i>SETD2</i>	<i>U2AF1</i>
<i>BAP1</i>	<i>CDC73</i>	<i>DOT1L</i>	<i>FGFR2</i>	<i>IKZF1</i>	<i>MDM4</i>	<i>NPM1</i>	<i>PRDM1</i>	<i>SF3B1</i>	<i>VEGFA</i>
<i>BARD1</i>	<i>CDH1</i>	<i>EED</i>	<i>FGFR3</i>	<i>INPP4B</i>	<i>MED12</i>	<i>NRAS</i>	<i>PRKAR1A</i>	<i>SGK1</i>	<i>VHL</i>
<i>BCL2</i>	<i>CDK12</i>	<i>EGFR</i>	<i>FGFR4</i>	<i>IRF2</i>	<i>MEF2B</i>	<i>NT5C2</i>	<i>PRKCI</i>	<i>SMA D2</i>	<i>WHSC1</i>
<i>BCL2L1</i>	<i>CDK4</i>	<i>EP300</i>	<i>FH</i>	<i>IRF4</i>	<i>MEN1</i>	<i>NTRK1</i>	<i>PTCH1</i>	<i>SMA D4</i>	<i>WHSC1L1</i>
<i>BCL2L2</i>	<i>CDK6</i>	<i>EPHA3</i>	<i>FLCN</i>	<i>IRS2</i>	<i>MERTK</i>	<i>NTRK2</i>	<i>PTEN</i>	<i>SMA RCA4</i>	<i>WT1</i>
<i>BCL6</i>	<i>CDK8</i>	<i>EPHB1</i>	<i>FLT1</i>	<i>JAK1</i>	<i>MET</i>	<i>NTRK3</i>	<i>PTPN11</i>	<i>SMA RCB1</i>	<i>XPO1</i>
<i>BCOR</i>	<i>CDKN1A</i>	<i>EPHB4</i>	<i>FLT3</i>	<i>JAK2</i>	<i>MITF</i>	<i>P2RY8</i>	<i>PTP RO</i>	<i>SMO</i>	<i>XRCC2</i>
<i>BCOR</i>	<i>CDKN</i>	<i>ERBB2</i>	<i>FOXO2</i>	<i>JAK3</i>	<i>MKNK1</i>	<i>PALB2</i>	<i>QKI</i>	<i>SNCA</i>	<i>ZNF217</i>

<i>LI</i>	<i>IB</i>							<i>IP</i>	
<i>BRAF</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>ERBB3</i>	<i>FUBP1</i>	<i>JUN</i>	<i>MLH1</i>	<i>PARK2</i>	<i>RAC1</i>	<i>SOCS1</i>	<i>ZNF703</i>
<i>BRCA1</i>	<i>CDKN2B</i>	<i>ERBB4</i>	<i>GABRA6</i>	<i>KDM5A</i>	<i>MPL</i>	<i>PARP1</i>	<i>RAD21</i>	<i>SOX2</i>	

表13B:具有用于检测基因重排的所选择的内含子区的基因、一个具有3'UTR、一个具有启动子区的基因和一个ncRNA基因。

<i>ALK</i> 内含子 18、19	<i>BRCA1</i> 内含子 2、7、8、 12、16、 19、20	<i>ETV4</i> 内含子 5、6	<i>EZR</i> 内含子 9-11	<i>KIT</i> 内含子 16	<i>MYC</i> 内含子 1	<i>NUTM1</i> 内含子1	<i>RET</i> 内含子 7-11	<i>SLC34A2</i> 内含子4
<i>BCL2</i> 3'UTR	<i>BRCA2</i> 内含子2	<i>ETV5</i> 内含子 6、7	<i>FGFR1</i> 内含子 1、5、 17	<i>KMT2A(MLL)</i> 内含子 6-11	<i>NOTCH2</i> 内含子 26	<i>PDGFR A</i> 内含子 7、9、11	<i>ROS1</i> 内含子 31-35	<i>TERC</i> ncRNA
<i>BCR</i> 内含子 8、13、 14	<i>CD74</i> 内含子 6-8	<i>ETV6</i> 内含子 5、6	<i>FGFR2</i> 内含子 1、17	<i>MSH2</i> 内含子5	<i>NTRK1</i> 内含子 8-10	<i>RAF1</i> 内含子 4-8	<i>RSPO2</i> 内含子 1	<i>TERT</i> 启动子
<i>BRAF</i> 内含子 7-10	<i>EGFR</i> 内含子 7、15、 24-27	<i>EWSR1</i> 内含子 7-13	<i>FGFR3</i> 内含子 17	<i>MYB</i> 内含子 14	<i>NTRK2</i> 内含子 12	<i>RARA</i> 内含子2	<i>SDC4</i> 内含子 2	<i>TMPRSS2</i> 内含子 1-3

[0207] 所述F1CDx测定鉴定基因和/或内含子序列中的各种改变,包括置换、插入/缺失和CNA。所述F1CDx测定先前被鉴定为与外部验证的NGS测定和FOUNDATIONONE® (F1LDT)测定具有一致性。参见在最新访问日期为2018年3月16日的FoundationMedicine.com上可获得的FOUNDATION ONE® CDX™: Technical Information, Foundation Medicine, Inc., 将其通过引用以其整体并入本文。

MSK-IMPACT™

[0208] 在一些实施方案中,使用所述MSK-IMPACT™测定评估TMB状态。所述MSK-IMPACT™测定使用下一代测序来分析468个基因的突变状态。捕获靶基因并在ILLUMINA HISEQ™仪器上对其测序。MSK-IMPACT™测定被美国FDA批准用于检测实体恶性肿瘤中的体细胞突变和微卫星不稳定性。表7显示了通过MSK-IMPACT™测定分析的468个基因的完整列表。参见在accessdata.fda.gov上可获得的Evaluation of Automatic Class III Designation for MSK-IMPACT (Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets): Decision Summary, 美国食品和药物管理局, 2017年11月15日。

表7:通过MSK-IMPACT™测定分析的基因。

<i>ABL1</i>	<i>CALR</i>	<i>DDR2</i>	<i>FGF19</i>	<i>HIST3 H3</i>	<i>LYN</i>	<i>NKX2- 1</i>	<i>PPAR G</i>	<i>RPTO R</i>	<i>STK19</i>
<i>ACVR 1</i>	<i>CARD 11</i>	<i>DICER 1</i>	<i>FGF3</i>	<i>HLA- A</i>	<i>MALT 1</i>	<i>NKX3- 1</i>	<i>PPM1 D</i>	<i>RRAG C</i>	<i>STK40</i>
<i>AGO2</i>	<i>CARM 1</i>	<i>DIS3</i>	<i>FGF4</i>	<i>HLA- B</i>	<i>MAP2 K1</i>	<i>NOTC H1</i>	<i>PPP2 R1A</i>	<i>RRAS</i>	<i>SUFU</i>
<i>AKT1</i>	<i>CASP 8</i>	<i>DNAJB 1</i>	<i>FGFR1</i>	<i>HNF1 A</i>	<i>MAP2 K2</i>	<i>NOTC H2</i>	<i>PPP4 R2</i>	<i>RRAS 2</i>	<i>SUZ12</i>
<i>AKT2</i>	<i>CBFB</i>	<i>DNMT 1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>HOXB 13</i>	<i>MAP2 K4</i>	<i>NOTC H3</i>	<i>PPP6 C</i>	<i>RTEL 1</i>	<i>SYK</i>
<i>AKT3</i>	<i>CBL</i>	<i>DNMT 3A</i>	<i>FGFR3</i>	<i>HRAS</i>	<i>MAP3 K1</i>	<i>NOTC H4</i>	<i>PRDM 1</i>	<i>RUNX 1</i>	<i>TAP1</i>
<i>ALK</i>	<i>CCND 1</i>	<i>DNMT 3B</i>	<i>FGFR4</i>	<i>ICOSL G</i>	<i>MAP3 K13</i>	<i>NPM1</i>	<i>PRDM 14</i>	<i>RXRA</i>	<i>TAP2</i>
<i>ALOX 12B</i>	<i>CCND 2</i>	<i>DOT1L</i>	<i>FH</i>	<i>ID3</i>	<i>MAP3 K14</i>	<i>NRAS</i>	<i>PREX 2</i>	<i>RYBP</i>	<i>TBX3</i>
<i>AMER 1</i>	<i>CCND 3</i>	<i>DROS HA</i>	<i>FLCN</i>	<i>IDH1</i>	<i>MAPK 1</i>	<i>NSD1</i>	<i>PRKA R1A</i>	<i>SDHA</i>	<i>TCEB 1</i>
<i>ANKR D11</i>	<i>CCNE 1</i>	<i>DUSP4</i>	<i>FLT1</i>	<i>IDH2</i>	<i>MAPK 3</i>	<i>NTHL 1</i>	<i>PRKC 1</i>	<i>SDHA F2</i>	<i>TCF3</i>
<i>APC</i>	<i>CD27 4</i>	<i>E2F3</i>	<i>FLT3</i>	<i>IFNG R1</i>	<i>MAPK API</i>	<i>NTRK 1</i>	<i>PRKD 1</i>	<i>SDHB</i>	<i>TCF7 L2</i>
<i>AR</i>	<i>CD27 6</i>	<i>EED</i>	<i>FLT4</i>	<i>IGF1</i>	<i>MAX</i>	<i>NTRK 2</i>	<i>PTCH 1</i>	<i>SDHC</i>	<i>TEK</i>
<i>ARAF</i>	<i>CD79 A</i>	<i>EGFL7</i>	<i>FOXA1</i>	<i>IGF1R</i>	<i>MCL1</i>	<i>NTRK 3</i>	<i>PTEN</i>	<i>SDHD</i>	<i>TERT</i>
<i>ARID1 A</i>	<i>CD79 B</i>	<i>EGFR</i>	<i>FOXL2</i>	<i>IGF2</i>	<i>MDC1</i>	<i>NUF2</i>	<i>PTP4 A1</i>	<i>SESN1</i>	<i>TET1</i>
<i>ARID1 B</i>	<i>CDC4 2</i>	<i>EIF1A X</i>	<i>FOXO1</i>	<i>IKBK E</i>	<i>MDM 2</i>	<i>NUP9 3</i>	<i>PTPN 11</i>	<i>SESN2</i>	<i>TET2</i>
<i>ARID2</i>	<i>CDC7 3</i>	<i>EIF4A 2</i>	<i>FOXP1</i>	<i>IKZF1</i>	<i>MDM 4</i>	<i>PAK1</i>	<i>PTPR D</i>	<i>SESN3</i>	<i>TGFB R1</i>
<i>ARID5 B</i>	<i>CDH1</i>	<i>EIF4E</i>	<i>FUBP1</i>	<i>IL10</i>	<i>MED1 2</i>	<i>PAK7</i>	<i>PTPR S</i>	<i>SETD 2</i>	<i>TGFB R2</i>
<i>ASXL1</i>	<i>CDK1 2</i>	<i>ELF3</i>	<i>FYN</i>	<i>IL7R</i>	<i>MEF2 B</i>	<i>PALB 2</i>	<i>PTPR T</i>	<i>SETD 8</i>	<i>TME M127</i>
<i>ASXL2</i>	<i>CDK4</i>	<i>EP300</i>	<i>GATA1</i>	<i>INHA</i>	<i>MEN1</i>	<i>PARK 2</i>	<i>RAB3 5</i>	<i>SF3B1</i>	<i>TMPR SS2</i>
<i>ATM</i>	<i>CDK6</i>	<i>EPAS1</i>	<i>GATA2</i>	<i>INHBA</i>	<i>MET</i>	<i>PARP 1</i>	<i>RAC1</i>	<i>SH2B 3</i>	<i>TNFAI P3</i>
<i>ATR</i>	<i>CDK8</i>	<i>EPCA M</i>	<i>GATA3</i>	<i>INPP4 A</i>	<i>MGA</i>	<i>PAX5</i>	<i>RAC2</i>	<i>SH2D 1A</i>	<i>TNFR SF14</i>
<i>ATRX</i>	<i>CDKN 1A</i>	<i>EPHA3</i>	<i>GLI1</i>	<i>INPP4 B</i>	<i>MITF</i>	<i>PBRM 1</i>	<i>RAD2 1</i>	<i>SHOC 2</i>	<i>TOP1</i>
<i>AURK A</i>	<i>CDKN 1B</i>	<i>EPHA5</i>	<i>GNAI1</i>	<i>INPPL 1</i>	<i>MLH1</i>	<i>PDCD 1</i>	<i>RAD5 0</i>	<i>SHQ1</i>	<i>TP53</i>

<i>AURKB</i>	<i>CDKN2Ap14ARF</i>	<i>EPHA7</i>	<i>GNAQ</i>	<i>INSR</i>	<i>MPL</i>	<i>PDCD1LG2</i>	<i>RAD51</i>	<i>SLX4</i>	<i>TP53BP1</i>
<i>AXIN1</i>	<i>CDKN2Ap16INK4A</i>	<i>EPHB1</i>	<i>GNAS</i>	<i>IRF4</i>	<i>MRE11A</i>	<i>PDGFR</i>	<i>RAD51B</i>	<i>SMAD2</i>	<i>TP63</i>
<i>AXIN2</i>	<i>CDKN2B</i>	<i>ERBB2</i>	<i>GPS2</i>	<i>IRS1</i>	<i>MSH2</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>RAD51C</i>	<i>SMAD3</i>	<i>TRAF2</i>
<i>AXL</i>	<i>CDKN2C</i>	<i>ERBB3</i>	<i>GREM1</i>	<i>IRS2</i>	<i>MSH3</i>	<i>PDPK1</i>	<i>RAD51D</i>	<i>SMAD4</i>	<i>TRAF7</i>
<i>B2M</i>	<i>CEBPA</i>	<i>ERBB4</i>	<i>GRIN2A</i>	<i>JAK1</i>	<i>MSH6</i>	<i>PGR</i>	<i>RAD52</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>TSC1</i>
<i>BABAMI</i>	<i>CENPA</i>	<i>ERCC2</i>	<i>GSK3B</i>	<i>JAK2</i>	<i>MSI1</i>	<i>PHOX2B</i>	<i>RAD54L</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>TSC2</i>
<i>BAP1</i>	<i>CHEK1</i>	<i>ERCC3</i>	<i>H3F3A</i>	<i>JAK3</i>	<i>MSI2</i>	<i>PIK3C2G</i>	<i>RAF1</i>	<i>SMARCD1</i>	<i>TSHR</i>
<i>BARD1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>ERCC4</i>	<i>H3F3B</i>	<i>JUN</i>	<i>MST1</i>	<i>PIK3C3</i>	<i>RARA</i>	<i>SMO</i>	<i>U2AF1</i>
<i>BBC3</i>	<i>CIC</i>	<i>ERCC5</i>	<i>H3F3C</i>	<i>KDM5A</i>	<i>MST1R</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>RASA1</i>	<i>SMYD3</i>	<i>UPF1</i>
<i>BCL10</i>	<i>CREBBP</i>	<i>ERF</i>	<i>HGF</i>	<i>KDM5C</i>	<i>MTOR</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>RBI</i>	<i>SOCS1</i>	<i>VEGFA</i>
<i>BCL2</i>	<i>CRKL</i>	<i>ERG</i>	<i>HIST1H1C</i>	<i>KDM6A</i>	<i>MUTYH</i>	<i>PIK3CD</i>	<i>RBM10</i>	<i>SOS1</i>	<i>VHL</i>
<i>BCL2L1</i>	<i>CRLF2</i>	<i>ERF1</i>	<i>HIST1H2BD</i>	<i>KDR</i>	<i>MYC</i>	<i>PIK3CG</i>	<i>RECQL</i>	<i>SOX17</i>	<i>VTCN1</i>
<i>BCL2L11</i>	<i>CSDE1</i>	<i>ESR1</i>	<i>HIST1H3A</i>	<i>KEAP1</i>	<i>MYCL1</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>RECQL4</i>	<i>SOX2</i>	<i>WHSC1</i>
<i>BCL6</i>	<i>CSF1R</i>	<i>ETV1</i>	<i>HIST1H3B</i>	<i>KIT</i>	<i>MYCN</i>	<i>PIK3R2</i>	<i>REL</i>	<i>SOX9</i>	<i>WHSC1L1</i>
<i>BCOR</i>	<i>CSF3R</i>	<i>ETV6</i>	<i>HIST1H3C</i>	<i>KLF4</i>	<i>MYD88</i>	<i>PIK3R3</i>	<i>RET</i>	<i>SPEN</i>	<i>WT1</i>
<i>BIRC3</i>	<i>CTCF</i>	<i>EZH1</i>	<i>HIST1H3D</i>	<i>KMT2A</i>	<i>MYO1D1</i>	<i>PIMI</i>	<i>RFWD2</i>	<i>SPOP</i>	<i>WWT1</i>
<i>BLM</i>	<i>CTLA4</i>	<i>EZH2</i>	<i>HIST1H3E</i>	<i>KMT2B</i>	<i>NBN</i>	<i>PLCG2</i>	<i>RHEB</i>	<i>SPRED1</i>	<i>XIAP</i>
<i>BMPR1A</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>FAM175A</i>	<i>HIST1H3F</i>	<i>KMT2C</i>	<i>NCOA3</i>	<i>PLK2</i>	<i>RHOA</i>	<i>SRC</i>	<i>XPO1</i>
<i>BRAF</i>	<i>CUL3</i>	<i>FAM46C</i>	<i>HIST1H3G</i>	<i>KMT2D</i>	<i>NCOR1</i>	<i>PMAIP1</i>	<i>RICTOR</i>	<i>SRSF2</i>	<i>XRCC2</i>
<i>BRCA1</i>	<i>CXCR4</i>	<i>FAM58A</i>	<i>HIST1H3H</i>	<i>KNSTRN</i>	<i>NEGR1</i>	<i>PMS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>STAG2</i>	<i>YAP1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>CYLD</i>	<i>FANCA</i>	<i>HIST1H3I</i>	<i>KRAS</i>	<i>NF1</i>	<i>PMS2</i>	<i>RNF43</i>	<i>STAT3</i>	<i>YES1</i>
<i>BRD4</i>	<i>CYSLTR2</i>	<i>FANCC</i>	<i>HIST1H3J</i>	<i>LATS1</i>	<i>NF2</i>	<i>PNRC1</i>	<i>ROS1</i>	<i>STAT5A</i>	<i>ZFHX3</i>
<i>BRIP1</i>	<i>DAXX</i>	<i>FAT1</i>	<i>HIST2H3C</i>	<i>LATS2</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>POLD1</i>	<i>RPS6KA4</i>	<i>STAT5B</i>	
<i>BTK</i>	<i>DCUN1D1</i>	<i>FBXW7</i>	<i>HIST2H3D</i>	<i>LMO1</i>	<i>NFKB1A</i>	<i>POLE</i>	<i>RPS6KB2</i>	<i>STK11</i>	
<i>ABL1</i>	<i>CALR</i>	<i>DDR2</i>	<i>FGF19</i>	<i>HIST3H3</i>	<i>LYN</i>	<i>NKX2-1</i>	<i>PPARG</i>	<i>RPTOR</i>	<i>STK19</i>

NEOGENOMICS®NEOTYPE™测定

[0209] 在一些实施方案中,使用NEOGENOMICS®NEOTYPE™测定确定TMB。在一些实施方案中,使用NEOTYPE™ Discovery Profile确定TMB。在一些实施方案中,使用NEOTYPE Solid Tumor Profile确定TMB。NEOGENOMICS测定测量每兆碱基的所测序的DNA中的非同义DNA编码序列变化的数量。

ONCOMINE™肿瘤突变负荷测定

[0210] 在一些实施方案中,使用THERMOFISHER SCIENTIFIC® ONCOMINE™肿瘤突变测定确定TMB。在一些实施方案中,使用THERMOFISHER SCIENTIFIC® ION TORRENT™ ONCOMINE™肿瘤突变测定确定TMB。所述ION TORRENT™ ONCOMINE™肿瘤突变测定是靶向的NGS测定,其对体细胞突变进行定量以确定肿瘤突变负荷。所述测定覆盖1.7Mb的DNA。

NOVOGENE™ NOVOPM™测定

[0211] 在一些实施方案中,使用NOVOGENE™ NOVOPM™测定确定TMB。在一些实施方案中,使用NOVOGENE™ NOVOPM™癌症检测组套测定确定TMB。所述NOVOGENE™ NOVOPM™癌症检测组套测定是综合NGS癌症检测组套,其分析548个基因的完整编码区和21个基因的内含子(代表约1.5Mb的DNA),并且根据国家综合癌症网络(NCCN)指南和医学文献与实体瘤的诊断和/或治疗相关。所述测定检测SNV、InDel、融合和拷贝数变异(CNV)基因组异常。

其他TMB测定

[0212] 在一些实施方案中,使用由CARIS®Life Sciences提供的TMB测定确定TMB。在一些实施方案中,使用PESONALIS®ACE ImmunoID测定确定TMB。在一些实施方案中,使用PGDX®CANCERXOME™-R测定确定TMB。

[0213] 在又一个特定实施方案中,所述基因组谱分析检测所有突变类型,即单核苷酸变体、插入/缺失(插入缺失)、拷贝数变异和重排,例如易位、表达和表观遗传标记。

[0214] 综合基因检测组套通常含有基于待分析的肿瘤类型而选择的预定基因。因此,可以基于受试者患有的肿瘤的类型来选择用于测量TMB状态的基因组谱。在一个实施方案中,所述基因组谱可以包括实体瘤特有的基因集。在另一个实施方案中,所述基因组谱可以包括恶性血液病和肉瘤特有的基因集。

[0215] 在一个实施方案中,所述基因组谱包含选自以下的一个或多个基因: ABL1、BRAF、CHEK1、FANCC、GATA3、JAK2、MITF、PDCD1LG2、RBM10、STAT4、ABL2、BRCA1、CHEK2、FANCD2、GATA4、JAK3、MLH1、PDGFRA、RET、STK11、ACVR1B、BRCA2、CIC、FANCE、GATA6、JUN、MPL、PDGFRB、RICTOR、SUFU、AKT1、BRD4、CREBBP、FANCF、GID4 (C17orf39)、KAT6A (MYST3)、MRE11A、PDK1、RNF43、SYK、AKT2、BRIP1、CRKL、FANCG、GLI1、KDM5A、MSH2、PIK3C2B、ROS1、TAF1、AKT3、BTG1、CRLF2、FANCL、GNA11、KDM5C、MSH6、PIK3CA、RPTOR、TBX3、ALK、BTK、CSF1R、FAS、GNA13、KDM6A、MTOR、PIK3CB、RUNX1、TERC、AMER1 (FAM123B)、C11orf30 (EMSY)、CTCF、FAT1、GNAQ、KDR、MUTYH、PIK3CG、RUNX1T1、TERT (仅启动子)、APC、CARD11、CTNNA1、FBXW7、GNAS、KEAP1、MYC、PIK3R1、SDHA、TET2、AR、CBFB、CTNNB1、FGF10、GPR124、KEL、MYCL (MYCL1)、PIK3R2、SDHB、TGFB2、ARAF、CBL、CUL3、FGF14、GRIN2A、KIT、MYCN、PLCG2、SDHC、TNFAIP3、ARFRP1、CCND1、CYLD、FGF19、GRM3、KLHL6、MYD88、PMS2、SDHD、TNFRSF14、ARID1A、CCND2、DAXX、FGF23、GSK3B、KMT2A (MLL)、NF1、POLD1、SETD2、TOP1、ARID1B、CCND3、DDR2、FGF3、H3F3A、KMT2C (MLL3)、NF2、POLE、SF3B1、TOP2A、ARID2、CCNE1、DICER1、FGF4、HGF、KMT2D (MLL2)、NFE2L2、PPP2R1A、

NEU;ERBB2、HGF、HIST1H1C、HIST1H1D、HIST1H1E、HIST1H2AC、HIST1H2AG、HIST1H2AL、HIST1H2AM、HIST1H2BC、HIST1H2BD、HIST1H2BJ、HIST1H2BK、HIST1H2BO、HIST1H3A、HIST1H3B、HIST1H3C、HIST1H3D、HIST1H3E、HIST1H3F、HIST1H3G、HIST1H3H、HIST1H3I、HIST1H3J、HIST2H3C、HIST2H3D、HIST3H3、HLA-A、HLA-B、HNF1A、HOXB13、HRAS、HSD3B1、HSP90AA1、ICK、ICOSLG、ID3、IDH1、IDH2、IFNGR1、IGF1、IGF1R、IGF2、IKBKE、IKZF1、IKZF2、IKZF3、IL10、IL7R、INHA、INHBA、INPP4A、INPP4B、INPP5D (SHIP)、INPPL1、INSR、IRF1、IRF2、IRF4、IRF8、IRS1、IRS2、JAK1、JAK2、JAK3、JARID2、JUN、K14、KAT6A (MYST 3)、KAT6A (MYST3)、KDM2B、KDM4C、KDM5A、KDM5C、KDM6A、KDR、KEAP1、KEL、KIF5B、KIT、KLF4、KLHL6、KMT2A、KMT2A (MLL)、KMT2B、KMT2C、KMT2C (MLL3)、KMT2D、KMT2D (MLL2)、KNSTRN、KRAS、LAMP1、LATS1、LATS2、LEF1、LMO1、LRP1B、LRRK2、LTK、LYN、LZTR1、MAF、MAFB、MAGED1、MAGI2、MALT1、MAP2K1、MAP2K1 (MEK1)、MAP2K2、MAP2K2 (MEK2)、MAP2K4、MAP3、MAP3K1、MAP3K13、MAP3K14、MAP3K6、MAP3K7、MAPK1、MAPK3、MAPKAP1、MAX、MCL1、MDC1、MDM2、MDM4、MED12、MEF2B、MEF2C、MEK1、MEN1、MERTK、MET、MGA、MIB1、MITF、MKI67、MKNK1、MLH1、MLLT3、MPL、MRE 11A、MRE11A、MSH2、MSH3、MSH6、MSI1、MSI2、MST1、MST1R、MTAP、MTOR、MUTYH、MYC、MYCL、MYCL (MYC L1)、MYCL (MYCL1)、MYCL1、MYCN、MYD88、MYO18A、MYOD1、NBN、NCOA3、NCOR1、NCOR2、NCSTN、NEGR1、NF1、NF2、NFE2L2、NFKBIA、NKX2-1、NKX3-1、NOD1、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、NPM1、NRAS、NRG1、NSD1、NT5C2、NTHL1、NTRK1、NTRK2、NTRK3、NUF2、NUP93、NUP98、P2RY8、PAG1、PAK1、PAK3、PAK7、PALB2、PARK2、PARP1、PARP2、PARP3、PASK、PAX3、PAX5、PAX7、PBRM1、PC、PCBP1、PCLO、PDCD1、PDCD1 (PD-1)、PDCD11、PDCD1LG2、PDCD1LG2 (PD-L2)、PDGFRA、PDGFRB、PDK1、PDPK1、PGR、PHF6、PHOX2B、PIK3C2B、PIK3C2G、PIK3C3、PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、PIK3CG、PIK3R1、PIK3R2、PIK3R3、PIM1、PLCG2、PLK2、PMAIP1、PMS1、PMS2、PNRC1、POLD1、POLE、POT1、PPARG、PPM1D、PPP2、PPP2R1A、PPP2R2A、PPP4R2、PPP6C、PRDM1、PRDM14、PREX2、PRKAR1A、PRKCI、PRKD1、PRKDC、PRSS8、PTCH1、PTEN、PTP4A1、PTPN11、PTPN2、PTPN6 (SHP-1)、PTPRD、PTPRO、PTPRS、PTPRT、QKI、R1A、RAB35、RAC1、RAC2、RAD21、RAD50、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD52、RAD54L、RAF1、RANBP2、RARA、RASA1、RASGEF1A、RB1、RBM10、RECQL、RECQL4、REL、RELN、RET、RFWD2、RHEB、RHOA、RICTOR、RIT1、RNF43、ROS1、RPS6KA4、RPS6KB1、RPS6KB2、RPTOR、RRAGC、RRAS、RRAS2、RTEL1、RUNX1、RUNX1T1、RXRA、RYBP、S1PR2、SDHA、SDHAF2、SDHB、SDHC、SDHD、SERP2、SESN1、SESN2、SESN3、SETBP1、SETD2、SETD8、SF3B1、SGK1、SH2B3、SH2D1A、SHOC2、SHQ1、SLIT2、SLX4、SMAD2、SMAD3、SMAD4、SMARCA1、SMARCA4、SMARCB1、SMARCD1、SMC1A、SMC3、SMO、SMYD3、SNCAIP、SOCS1、SOCS2、SOCS3、SOS1、SOX10、SOX17、SOX2、SOX9、SPEN、SPOP、SPRED1、SPTA1、SRC、SRSF2、STAG2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B、STAT6、STK11、STK19、STK40、SUFU、SUZ12、SYK、TAF1、TAP1、TAP2、TBL1XR1、TBX3、TCEB1、TCF3、TCF3 (E2A)、TCF7L2、TCL1A (TCL1)、TEK、TERC、TERT、TERT 启动子、TET1、TET2、TFRC、TGFB1、TGFB2、TIPARP、TLL2、TMEM127、TMEM30A、TMPRSS2、TMSB4XP8 (TMSL3)、TNFAIP3、TNFRSF11A、TNFRSF14、TNFRSF17、TOP1、TOP2A、TP53、TP53BP1、TP63、TRAF2、TRAF3、TRAF5、TRAF7、TSC1、TSC2、TSHR、TUSC3、TYK2、TYRO3、U2AF1、U2AF2、UPF1、VEGFA、VHL、VTCN1、WDR90、WHSC1、WHSC1 (MMSET或NSD2)、WHSC1L1、WISP3、WT1、WWTR1、XBP1、XIAP、XPO1、XRCC2、YAP1、YES1、YY1AP1、ZBTB2、ZFHX3、ZMYM3、ZNF217、ZNF24 (ZSCAN3)、ZNF703、ZRSR2及其任何组合。

[0217] 在另一个实施方案中,所述基因组谱分析测定包括选自以下的至少约20、至少约

30、至少约40、至少约50、至少约60、至少约70、至少约80、至少约90、至少约100、至少约110、至少约120、至少约130、至少约140、至少约150、至少约160、至少约170、至少约180、至少约190、至少约200、至少约210、至少约220、至少约230、至少约240、至少约250、至少约260、至少约270、至少约280、至少约290、或至少约300个基因：ABL1、12B、ABL2、ACTB、ACVR1、ACVR1B、AGO2、AKT1、AKT2、AKT3、ALK、ALOX、ALOX12B、AMER1、AMER1 (FAM123B或WTX)、AMER1 (FAM123B)、ANKRD11、APC、APH1A、AR、ARAF、ARFRP1、ARHGAP26 (GRAF)、ARID1A、ARID1B、ARID2、ARID5B、ARV7、ASMTL、ASXL1、ASXL2、ATM、ATR、ATRX、AURKA、AURKB、AXIN1、AXIN2、AXL、B2M、BABAM1、BAP1、BARD1、BBC3、BCL10、BCL11B、BCL2、BCL2L1、BCL2L11、BCL2L2、BCL6、BCL7A、BCOR、BCORL1、BIRC3、BLM、BMPR1A、BRAF、BRCA1、BRCA2、BRD4、BRIP1、BRIP1 (BACH1)、BRSK1、BTG1、BTG2、BTK、BTLA、C11orf 30 (EMSY)、C11orf30、C11orf30 (EMSY)、CAD、CALR、CARD11、CARM1、CASP8、CBFB、CBL、CCND1、CCND2、CCND3、CCNE1、CCT6B、CD22、CD274、CD274 (PD-L1)、CD276、CD36、CD58、CD70、CD79A、CD79B、CDC42、CDC73、CDH1、CDK12、CDK4、CDK6、CDK8、CDKN1A、CDKN1B、CDKN2A、CDKN2Ap14ARF、CDKN2Ap16INK4A、CDKN2B、CDKN2C、CEBPA、CENPA、CHD2、CHD4、CHEK1、CHEK2、CIC、CIITA、CKS1B、CPS1、CREBBP、CRKL、CRLF2、CSDE1、CSF1R、CSF3R、CTCF、CTLA-4、CTNN B1、CTNNA1、CTNNB1、CUL3、CUL4A、CUX1、CXCR4、CYLD、CYP17A1、CYSLTR2、DAXX、DCUN1D1、DDR1、DDR2、DDX3X、DH2、DICER1、DIS3、DNAJB1、DNM2、DNMT1、DNMT3A、DNMT3B、DOT1L、DROSHA、DTX1、DUSP2、DUSP4、DUSP9、E2F3、EBF1、ECT2L、EED、EGFL7、EGFR、EIF1AX、EIF4A2、EIF4E、ELF3、ELP2、EML4、EML4-ALK、EP300、EPAS1、EPCAM、EPHA3、EPHA5、EPHA7、EPHB1、EPHB4、ERBB2、ERBB3、ERBB4、ERCC1、ERCC2、ERCC3、ERCC4、ERCC5、ERF、ERG、ERRFI1、ERRF11、ESR1、ETS1、ETV1、ETV4、ETV5、ETV6、EWSR1、EXOSC6、EZH1、EZH2、FAF1、FAM175A、FAM46C、FAM58A、FANCA、FANCC、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FANCI、FANCL、FAS、FAS (TNFRSF6)、FAT1、FBXO11、FBXO31、FBXW7、FGF1、FGF10、FGF12、FGF14、FGF19、FGF2、FGF23、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6、FGF7、FGF8、FGF9、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FH、FHIT、FLCN、FLI1、FLT1、FLT3、FLT4、FLYWCH1、FOXA1、FOXL2、FOXO1、FOXO3、FOXP1、FRS2、FUBP1、FYN、GABRA6、GADD45B、GATA1、GATA2、GATA3、GATA4、GATA6、GEN1、GID4 (C17orf 39)、GID4 (C17orf39)、GLI1、GLI11、GNA11、GNA12、GNA13、GNAQ、GNAS、GPR124、GPS2、GREM1、GRIN2A、GRM3、GSK3B、GTSE1、H3F3A、H3F3B、H3F3C、HDAC1、HDAC4、HDAC7、刺猬基因、HER-2/NEU；ERBB2、HGF、HIST1H1C、HIST1H1D、HIST1H1E、HIST1H2AC、HIST1H2AG、HIST1H2AL、HIST1H2AM、HIST1H2BC、HIST1H2BD、HIST1H2BJ、HIST1H2BK、HIST1H2BO、HIST1H3A、HIST1H3B、HIST1H3C、HIST1H3D、HIST1H3E、HIST1H3F、HIST1H3G、HIST1H3H、HIST1H3I、HIST1H3J、HIST2H3C、HIST2H3D、HIST3H3、HLA-A、HLA-B、HNF1A、HOXB13、HRAS、HSD3B1、HSP90AA1、ICK、ICOSLG、ID3、IDH1、IDH2、IFNGR1、IGF1、IGF1R、IGF2、IKBKE、IKZF1、IKZF2、IKZF3、IL10、IL7R、INHA、INHBA、INPP4A、INPP4B、INPP5D (SHIP)、INPPL1、INSR、IRF1、IRF2、IRF4、IRF8、IRS1、IRS2、JAK1、JAK2、JAK3、JARID2、JUN、K14、KAT6A (MYST 3)、KAT6A (MYST3)、KDM2B、KDM4C、KDM5A、KDM5C、KDM6A、KDR、KEAP1、KEL、KIF5B、KIT、KLF4、KLHL6、KMT2A、KMT2A (MLL)、KMT2B、KMT2C、KMT2C (MLL3)、KMT2D、KMT2D (MLL2)、KNSTRN、KRAS、LAMP1、LATS1、LATS2、LEF1、LMO1、LRP1B、LRRK2、LTK、LYN、LZTR1、MAF、MAFB、MAGED1、MAGI2、MALT1、MAP2K1、MAP2K1 (MEK1)、MAP2K2、MAP2K2 (MEK2)、MAP2K4、MAP3、MAP3K1、MAP3K13、MAP3K14、MAP3K6、MAP3K7、MAPK1、MAPK3、MAPKAP1、MAX、MCL1、MDC1、MDM2、MDM4、MED12、MEF2B、MEF2C、MEK1、

MEN1、MERTK、MET、MGA、MIB1、MITF、MKI67、MKNK1、MLH1、MLLT3、MPL、MRE 11A、MRE11A、MSH2、MSH3、MSH6、MSI1、MSI2、MST1、MST1R、MTAP、MTOR、MUTYH、MYC、MYCL、MYCL (MYC L1)、MYCL (MYCL1)、MYCL1、MYCN、MYD88、MYO18A、MYOD1、NBN、NCOA3、NCOR1、NCOR2、NCSTN、NEGR1、NF1、NF2、NFE2L2、NFKBIA、NKX2-1、NKX3-1、NOD1、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、NPM1、NRAS、NRG1、NSD1、NT5C2、NTHL1、NTRK1、NTRK2、NTRK3、NUF2、NUP93、NUP98、P2RY8、PAG1、PAK1、PAK3、PAK7、PALB2、PARK2、PARP1、PARP2、PARP3、PASK、PAX3、PAX5、PAX7、PBRM1、PC、PCBP1、PCLO、PDCD1、PDCD1 (PD-1)、PDCD11、PDCD1LG2、PDCD1LG2 (PD-L2)、PDGFRA、PDGFRB、PDK1、PDPK1、PGR、PHF6、PHOX2B、PIK3C2B、PIK3C2G、PIK3C3、PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、PIK3CG、PIK3R1、PIK3R2、PIK3R3、PIM1、PLCG2、PLK2、PMAIP1、PMS1、PMS2、PNRC1、POLD1、POLE、POT1、PPARG、PPM1D、PPP2、PPP2R1A、PPP2R2A、PPP4R2、PPP6C、PRDM1、PRDM14、PREX2、PRKAR1A、PRKCI、PRKD1、PRKDC、PRSS8、PTCH1、PTEN、PTP4A1、PTPN11、PTPN2、PTPN6 (SHP-1)、PTPRD、PTPRO、PTPRS、PTPRT、QKI、R1A、RAB35、RAC1、RAC2、RAD21、RAD50、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD52、RAD54L、RAF1、RANBP2、RARA、RASA1、RASGEF1A、RB1、RBM10、RECQL、RECQL4、REL、RELN、RET、RFD2、RHEB、RHOA、RICTOR、RIT1、RNF43、ROS1、RPS6KA4、RPS6KB1、RPS6KB2、RPTOR、RRAGC、RRAS、RRAS2、RTEL1、RUNX1、RUNX1T1、RXRA、RYBP、S1PR2、SDHA、SDHAF2、SDHB、SDHC、SDHD、SERP2、SESN1、SESN2、SESN3、SETBP1、SETD2、SETD8、SF3B1、SGK1、SH2B3、SH2D1A、SHOC2、SHQ1、SLIT2、SLX4、SMAD2、SMAD3、SMAD4、SMARCA1、SMARCA4、SMARCB1、SMARCD1、SMC1A、SMC3、SMO、SMYD3、SNCAIP、SOCS1、SOCS2、SOCS3、SOS1、SOX10、SOX17、SOX2、SOX9、SPEN、SPOP、SPRED1、SPTA1、SRC、SRSF2、STAG2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B、STAT6、STK11、STK19、STK40、SUFU、SUZ12、SYK、TAF1、TAP1、TAP2、TBL1XR1、TBX3、TCEB1、TCF3、TCF3 (E2A)、TCF7L2、TCL1A (TCL1)、TEK、TERC、TERT、TERT 启动子、TET1、TET2、TFRC、TGFB1、TGFB2、TIPARP、TLL2、TMEM127、TMEM30A、TMPRSS2、TMSB4XP8 (TMSL3)、TNFAIP3、TNFRSF11A、TNFRSF14、TNFRSF17、TOP1、TOP2A、TP53、TP53BP1、TP63、TRAF2、TRAF3、TRAF5、TRAF7、TSC1、TSC2、TSHR、TUSC3、TYK2、TYRO3、U2AF1、U2AF2、UPF1、VEGFA、VHL、VTCN1、WDR90、WHSC1、WHSC1 (MMSET或NSD2)、WHSC1L1、WISP3、WT1、WWTR1、XBP1、XIAP、XPO1、XRCC2、YAP1、YES1、YY1AP1、ZBTB2、ZFX3、ZMYM3、ZNF217、ZNF24 (ZSCAN3)、ZNF703、ZRSR2及其任何组合。

[0218] 在另一个实施方案中,所述基因组谱包含选自表2-表14中列出的基因的一个或多个基因。

[0219] 在一个实施方案中,基于基因组谱分析的TMB状态与基于全外显子组或全基因组测序的TMB状态高度相关。证据显示,基因组谱分析测定(如F1CDx测定)的使用与全外显子组和/或全基因组测序测定具有一致性。这些数据支持将基因组谱分析测定用作在不丧失TMB状态的预后质量的情况下测量TMB状态的更有效手段。

[0220] 可以使用组织活检样品或可替代地循环肿瘤DNA(ctDNA)、cfDNA(无细胞DNA)和/或液体活检样品来测量TMB。ctDNA可用于根据全外显子组或全基因组测序或者使用可用方法(例如,GRAIL, Inc.)的基因组分析来测量TMB状态。

[0221] 在一些实施方案中,基于TMB状态的测量和高TMB的鉴定,将受试者鉴定为适合于本文所公开的组合治疗。在一些实施方案中,将TMB得分计算为肿瘤中非同义错义突变的总数,如通过全外显子组测序或全基因组测序所测量的。在一个实施方案中,所述高TMB具有至少210、至少215、至少220、至少225、至少230、至少235、至少240、至少245、至少250、至少

255、至少260、至少265、至少270、至少275、至少280、至少285、至少290、至少295、至少300、至少305、至少310、至少315、至少320、至少325、至少330、至少335、至少340、至少345、至少350、至少355、至少360、至少365、至少370、至少375、至少380、至少385、至少390、至少395、至少400、至少405、至少410、至少415、至少420、至少425、至少430、至少435、至少440、至少445、至少450、至少455、至少460、至少465、至少470、至少475、至少480、至少485、至少490、至少495或至少500的得分。在另一个实施方案中,所述高TMB具有至少215、至少220、至少221、至少222、至少223、至少224、至少225、至少226、至少227、至少228、至少229、至少230、至少231、至少232、至少233、至少234、至少235、至少236、至少237、至少238、至少239、至少240、至少241、至少242、至少243、至少244、至少245、至少246、至少247、至少248、至少249或至少250的得分。在特定实施方案中,所述高TMB具有至少243的得分。在其他实施方案中,所述高TMB具有至少244的得分。在一些实施方案中,所述高TMB具有至少245的得分。在其他实施方案中,所述高TMB具有至少246的得分。在其他实施方案中,所述高TMB具有至少247的得分。在其他实施方案中,所述高TMB具有至少248的得分。在其他实施方案中,所述高TMB具有至少249的得分。在其他实施方案中,所述高TMB具有至少250的得分。在其他实施方案中,所述高TMB具有在200与300之间的任何整数或更高的得分。在其他实施方案中,所述高TMB具有在210与290之间的任何整数或更高的得分。在其他实施方案中,所述高TMB具有在220与280之间的任何整数或更高的得分。在其他实施方案中,所述高TMB具有在230与270之间的任何整数或更高的得分。在其他实施方案中,所述高TMB具有在235与265之间的任何整数或更高的得分。

[0222] 可替代地,所述高TMB可以是相对值而不是绝对值。在一些实施方案中,将所述受试者的TMB状态与参考TMB值进行比较。在一个实施方案中,所述受试者的TMB状态在参考TMB值的最高分位数内。在另一个实施方案中,所述受试者的TMB状态在参考TMB值的前三分位数内。

[0223] 在一些实施方案中,将TMB状态表示为每个样品、每个细胞、每个外显子组或每个DNA长度(例如,Mb)中的突变数量。在一些实施方案中,如果肿瘤具有至少约50个突变/肿瘤、至少约55个突变/肿瘤、至少约60个突变/肿瘤、至少约65个突变/肿瘤、至少约70个突变/肿瘤、至少约75个突变/肿瘤、至少约80个突变/肿瘤、至少约85个突变/肿瘤、至少约90个突变/肿瘤、至少约95个突变/肿瘤、至少约100个突变/肿瘤、至少约105个突变/肿瘤、至少约110个突变/肿瘤、至少约115个突变/肿瘤或至少约120个突变/肿瘤,则肿瘤具有高TMB状态。在一些实施方案中,如果肿瘤具有至少约125个突变/肿瘤、至少约150个突变/肿瘤、至少约175个突变/肿瘤、至少约200个突变/肿瘤、至少约225个突变/肿瘤、至少约250个突变/肿瘤、至少约275个突变/肿瘤、至少约300个突变/肿瘤、至少约350个突变/肿瘤、至少约400个突变/肿瘤或至少约500个突变/肿瘤,则肿瘤具有高TMB状态。在一个特定实施方案中,如果肿瘤具有至少约100个突变/肿瘤,则肿瘤具有高TMB状态。

[0224] 在一些实施方案中,如果肿瘤具有每兆碱基的基因(例如,根据TMB测定所测序的基因组,例如根据FOUNDATIONONE®CDX™测定所测序的基因组)中的至少约5个突变(突变/Mb)、至少约6个突变/Mb、至少约7个突变/Mb、至少约8个突变/Mb、至少约9个突变/Mb、至少约10个突变/Mb、至少约11个突变/Mb、至少约12个突变/Mb、至少约13个突变/Mb、至少约14个突变/Mb、至少约15个突变/Mb、至少约20个突变/Mb、至少约25个突变/Mb、至少约

30个突变/Mb、至少约35个突变/Mb、至少约40个突变/Mb、至少约45个突变/Mb、至少约50个突变/Mb、至少约75个突变/Mb或至少约100个突变/Mb,则肿瘤具有高TMB状态。在某些实施方案中,如果肿瘤具有至少约5个突变/Mb,则肿瘤具有高TMB状态。在某些实施方案中,如果肿瘤具有至少约10个突变/Mb,则肿瘤具有高TMB状态。在一些实施方案中,如果肿瘤具有至少约11个突变/Mb,则肿瘤具有高TMB状态。在一些实施方案中,如果肿瘤具有至少约12个突变/Mb,则肿瘤具有高TMB状态。在一些实施方案中,如果肿瘤具有至少约13个突变/Mb,则肿瘤具有高TMB状态。在一些实施方案中,如果肿瘤具有至少约14个突变/Mb,则肿瘤具有高TMB状态。在某些实施方案中,如果肿瘤具有至少约15个突变/Mb,则肿瘤具有高TMB状态。

[0225] 由于突变数量因肿瘤类型和其他方式(参见Q4和Q5)而异,因此与“TMB高”和“TMB低”相关的值在肿瘤类型之间可能不同。

PD-L1状态

[0226] TMB状态作为预测肿瘤对包括(a)抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体和(b)抗CTLA-4抗体的组合疗法的反应的手段可以单独使用,或者与其他因素组合使用。在一些实施方案中,仅使用肿瘤的TMB状态来鉴定患有更可能对包括(a)抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体和(b)抗CTLA-4抗体的组合疗法有反应的肿瘤的患者。在其他实施方案中,使用PD-L1状态和TMB状态来鉴定患有更可能对包括(a)抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体和(b)抗CTLA-4抗体的组合疗法有反应的肿瘤的患者。在某些实施方案中,所述肿瘤具有少于1%的PD-L1表达,例如少于1%的肿瘤细胞表达PD-L1。在特定实施方案中,所述受试者具有高TMB状态($\geq 10\text{mut/Mb}$)和小于1%的肿瘤PD-L1表达水平。

[0227] 可以在施用本文公开的任何组合物或利用本文公开的任何方法之前测量受试者的肿瘤的PD-L1状态。可以通过本领域已知的任何方法确定PD-L1表达。

[0228] 在一个实施方案中,为了评估PD-L1表达,可以从需要所述疗法的患者获得测试组织样品。在另一个实施方案中,可以在不获得测试组织样品的情况下实现对PD-L1表达的评估。在一些实施方案中,选择合适的患者包括(i)任选地提供从患有源自NSCLC的肿瘤的患者获得的测试组织样品,所述测试组织样品包含肿瘤细胞和/或肿瘤浸润性炎性细胞;和(ii)基于测试组织样品中在细胞表面上表达PD-L1的细胞的比例高于预定阈值水平的评估,评估测试组织样品中在细胞表面上表达PD-L1的细胞的比例。

[0229] 然而,在包括测量测试组织样品中PD-L1表达的任何方法中,应当理解,包括提供从患者获得的测试组织样品的步骤是任选步骤。还应当理解,在某些实施方案中,用于鉴定或确定测试样品中在细胞表面上表达PD-L1的细胞的数量或比例的“测量”或“评估”步骤是通过测定PD-L1表达的转化方法进行的,例如通过进行逆转录酶-聚合酶链式反应(RT-PCR)测定或IHC测定进行。在某些其他实施方案中,不涉及转化步骤并且通过例如审查来自实验室的测试结果的报告来评估PD-L1表达。在某些实施方案中,直到并且包括评估PD-L1表达的方法的步骤提供了中间结果,其可以被提供给医师或其他医疗保健提供者以用于选择适合于包括(a)抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体和(b)抗CTLA-4抗体的组合疗法的候选者。在某些实施方案中,提供中间结果的步骤是由执业医师或在执业医师的指导下行动的人进行的。在其他实施方案中,这些步骤是由独立实验室或由独立人员(如实验室技术员)进行的。

[0230] 在任何本发明方法的某些实施方案中,通过进行用于确定PD-L1 RNA的存在的测定来评估表达PD-L1的细胞的比例。在另外的实施方案中,通过RT-PCR、原位杂交或RNA酶保

护来确定PD-L1 RNA的存在。在其他实施方案中,通过进行用于确定PD-L1多肽的存在的测定来评估表达PD-L1的细胞的比例。在另外的实施方案中,通过免疫组织化学(IHC)、酶联免疫吸附测定(ELISA)、体内成像或流式细胞术来确定PD-L1多肽的存在。在一些实施方案中,通过IHC测定PD-L1表达。在所有这些方法的其他实施方案中,使用例如IHC或体内成像来测定PD-L1的细胞表面表达。

[0231] 成像技术在癌症研究和治疗中提供了重要工具。分子成像系统的最新发展(包括正电子发射断层扫描(PET)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、荧光反射成像(FRI)、荧光介导的断层扫描(FMT)、生物发光成像(BLI)、激光扫描共聚焦显微术(LSCM)和多光子显微术(MPM))可能预示着这些技术在癌症研究中的更多使用。这些分子成像系统中的一些不仅允许临床医生看到肿瘤在体内的位置,还允许使影响肿瘤针对治疗药物的行为和/或反应性的特定分子的表达和活性、细胞和生物过程可视化(Condeelis和Weissleder,“In vivo imaging in cancer,”Cold Spring Harb.Perspect.Biol.2(12):a003848(2010))。抗体特异性再加上PET的敏感性和分辨率使得免疫PET成像对于监测和测定组织样品中抗原的表达特别有吸引力(McCabe和Wu,“Positive progress in immunoPET—not just a coincidence,”Cancer Biother.Radiopharm.25(3):253-61(2010);Olafsen等人,“ImmunoPET imaging of B-cell lymphoma using 124I-anti-CD20 scFv dimers (diabodies),”Protein Eng.Des.Sel.23(4):243-9(2010))。在任何本发明方法的某些实施方案中,通过免疫PET成像测定PD-L1表达。在任何本发明方法的某些实施方案中,通过进行用于确定测试组织样品中在细胞表面上PD-L1多肽的存在的测定来评估测试组织样品中表达PD-L1的细胞的比例。在某些实施方案中,测试组织样品是FFPE组织样品。在其他实施方案中,通过IHC测定确定PD-L1多肽的存在。在另外的实施方案中,使用自动化过程进行IHC测定。在一些实施方案中,使用抗PD-L1单克隆抗体与PD-L1多肽结合来进行IHC测定。在某些实施方案中,抗PD-L1单克隆抗体选自28-8、28-1、28-12、29-8、5H1及其任何组合。参见WO/2013/173223,将其通过引用以其整体并入本文。

[0232] 在本发明方法的一个实施方案中,使用自动化IHC方法来测定FFPE组织样本(例如,从源自NSCLC的肿瘤采集的组织样品)中的细胞表面上的PD-L1表达。可以通过如下方式在测试组织样品中测量人PD-L1抗原的存在:在允许在抗体或其部分与人PD-L1之间形成复合物的条件下使测试样品和阴性对照样品(例如,正常组织)与和人PD-L1特异性结合的单克隆抗体接触。在某些实施方案中,所述测试和对照组织样品是FFPE样品。然后检测复合物的形成,其中测试样品与阴性对照样品之间的复合物形成差异指示样品中人PD-L1抗原的存在。使用多种方法来定量PD-L1表达。

[0233] 在特定实施方案中,所述自动化IHC方法包括:(a)在自动染色机中对封固的组织切片进行脱蜡和再水化;(b)使用显现室(decloaking chamber)和pH 6缓冲液(加热至110°C持续10min)回收抗原;(c)在自动染色机上放置试剂;以及(d)运行自动染色机以包括中和组织样本中的内源性过氧化物酶的步骤;封闭载玻片上的非特异性蛋白质结合位点;将载玻片与一抗一起孵育;与后一级封闭剂一起孵育;与NovoLink聚合物一起孵育;添加发色底物并显影;并用苏木精复染。

[0234] 对于评估肿瘤组织样品中的PD-L1表达,病理学家在显微镜下检查每个视野中的膜PD-L1⁺肿瘤细胞的数量,并且在头脑中估计呈阳性的细胞的百分比,然后对其取平均值

以得出最终百分比。将不同的染色强度定义为0/阴性、1+/弱、2+/中和3+/强。通常,首先将百分比值分配给0和3+分(bucket),然后考虑中间的1+和2+强度。对于高度不均匀的组织,将样本分成多个区,并且单独地对每个区进行评分,然后合并为百分比值的单个集。确定每个区域的不同染色强度的阴性和阳性细胞的百分比,并且为每个区给出中值。对于每个染色强度类别:阴性、1+、2+和3+,为组织给出最终百分比值。所有染色强度的总和需要为100%。在一个实施方案中,需要呈PD-L1阳性的细胞的阈值数量为至少约100、至少约125、至少约150、至少约175或至少约200个细胞。在某些实施方案中,需要呈PD-L1阳性的细胞的阈值数量为至少约100个细胞。在一些实施方案中,肿瘤样品必须具有至少100个总肿瘤细胞,以将肿瘤样品视为对于PD-L1表达的可评价样本。

[0235] 还在肿瘤浸润性炎性细胞(如巨噬细胞和淋巴细胞)中评估染色。在大多数情况下,巨噬细胞充当内部阳性对照,因为在大部分巨噬细胞中观察到染色。尽管不需要3+强度的染色,但应当将巨噬细胞不染色考虑在内以排除任何技术故障。评估巨噬细胞和淋巴细胞的质膜染色,并且对于每种细胞类别仅记录所有样品为阳性或阴性。还根据外部/内部肿瘤免疫细胞名称来表征染色。“内部”意指免疫细胞在肿瘤组织内和/或在肿瘤区域的边界上而没有物理地插入肿瘤细胞之间。“外部”意指与肿瘤没有物理关联,免疫细胞被发现于与结缔组织或任何相关的相邻组织有关的外周。

[0236] 在这些评分方法的某些实施方案中,由两名独立工作的病理学家对样品进行评分,随后将得分统一。在某些其他实施方案中,使用适当的软件对阳性和阴性细胞的鉴定进行评分。

[0237] 组化得分(histoscore)被用作IHC数据的更定量的度量。组化得分计算如下:

$$\text{组化得分} = [(\% \text{肿瘤} \times 1 (\text{低强度})) + (\% \text{肿瘤} \times 2 (\text{中强度})) + (\% \text{肿瘤} \times 3 (\text{高强度}))]$$

[0238] 为了确定组化得分,病理学家估计样本内每个强度类别中染色细胞的百分比。因为大多数生物标记的表达是不均匀的,所以组化得分是总体表达的更真实的表示。最终的组化得分范围是0(不表达)至300(最大表达)。

[0239] 定量测试组织样品IHC中PD-L1表达的替代手段是确定调整的炎症得分(AIS),其被定义为炎症密度乘以肿瘤浸润性炎性细胞的PD-L1表达百分比(Taube等人,“Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape,”*Sci.Transl.Med.* 4(127):127ra37(2012))。

[0240] 在一个实施方案中,肿瘤的PD-L1表达水平为至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约11%、至少约12%、至少约13%、至少约14%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或约100%。在另一个实施方案中,肿瘤的PD-L1状态为至少约1%。在其他实施方案中,所述受试者的PD-L1状态为至少约5%。在某些实施方案中,肿瘤的PD-L1状态为至少约10%。在一个实施方案中,所述肿瘤的PD-L1状态为至少约25%。在特定实施方案中,所述肿瘤的PD-L1状态为至少约50%。

[0241] 如本文所用的“PD-L1阳性”可以与“至少约1%的PD-L1表达”可互换使用。在一个

实施方案中,PD-L1阳性肿瘤可以因此具有至少约1%、至少约2%、至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或约100%的表达PD-L1的肿瘤细胞,如通过自动化IHC测量的。在某些实施方案中,“PD-L1阳性”意指存在至少100个在细胞表面上表达PD-L1的细胞。在其他实施方案中,“PD-L1阳性”意指在包含至少100个总肿瘤细胞的肿瘤样品中至少一个肿瘤细胞在其表面上表达PD-L1。

[0242] 在一个实施方案中,与仅具有高TMB、仅具有PD-L1阳性表达或两者都不具有的肿瘤相比,呈PD-L1阳性且具有高TMB的源自NSCLC的肿瘤具有更大可能性对组合疗法有反应,所述组合疗法包括(1)诱导时期,所述诱导时期包括向所述受试者施用化学疗法持续一定的时间段,所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段;和(2)诱导后时期,所述诱导后时期包括在(1)之后向所述受试者施用抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。在一个实施方案中,源自NSCLC的肿瘤具有至少约1%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%或约50%PD-L1表达。在特定实施方案中,与仅具有高TMB、仅具有 $\geq 50\%$ PD-L1表达或两者都不具有的肿瘤相比,具有 $\geq 50\%$ PD-L1表达和高TMB状态的源自NSCLC的肿瘤更可能对用(a)抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体和(b)抗CTLA-4抗体的组合疗法有反应。

[0243] 在某些实施方案中,适合于本文公开的组合疗法的受试者中的肿瘤不表达PD-L1(少于1%、少于2%、少于3%、少于4%或少于5%膜PD-L1)。在一些实施方案中,本公开文本的方法与PD-L1表达无关。

MSI状态

[0244] TMB状态作为预测源自NSCLC的肿瘤对本文公开的组合疗法的反应性的手段可以单独使用,或者与其他因素(例如,MSI状态)组合使用。在一个实施方案中,所述MSI状态是TMB状态的一部分。在其他实施方案中,所述MSI状态与TMB状态分开地测量。

[0245] 微卫星不稳定性(MSI)是由受损的DNA错配修复(MMR)导致的遗传超突变性的状况。MSI的存在代表MMR不能正常运行的表型证据。在大多数情况下,MSI肿瘤中的不稳定性的遗传基础是五种人MMR基因中的任何一种的遗传种系改变:MSH2、MLH1、MSH6、PMS2和PMS1。在某些实施方案中,源自NSCLC的肿瘤(例如,结肠肿瘤)具有高度微卫星不稳定性(MSI-H)并且在基因MSH2、MLH1、MSH6、PMS2或PMS1中具有至少一个突变。在其他实施方案中,对照组内接受肿瘤治疗的受试者不具有微卫星不稳定性(MSS或MSI稳定)并且在基因MSH2、MLH1、MSH6、PMS2和PMS1中不具有突变。

[0246] 在一个实施方案中,适用于本文公开的组合疗法的受试者具有高TMB状态并且患有源自NSCLC的MSI-H肿瘤。如本文所用,MSI-H肿瘤意指具有大于至少约30%的不稳定MSI生物标记的肿瘤。在一些实施方案中,当在至少两种、至少三种、至少四种或至少五种MMR基因中检测到种系改变时,源自NSCLC的肿瘤呈MSI-H。在其他实施方案中,当在五种或更多种MMR基因的至少30%中检测到种系改变时,源自NSCLC的肿瘤呈MSI-H。在一些实施方案中,通过聚合酶链式反应测量MMR基因中的种系改变。在其他实施方案中,当在肿瘤中未检测到由DNA MMR基因编码的至少一种蛋白质时,源自NSCLC的肿瘤呈MSI-H。在一些实施方案中,通过免疫组织化学检测由DNA MMR基因编码的所述至少一种蛋白质。

本公开文本的肿瘤

[0247] 本公开文本涉及治疗患有肿瘤的受试者的方法。所述肿瘤可以是任何类型的肿

瘤,或者可以是源自任何肿瘤类型的肿瘤。在一些实施方案中,所述肿瘤选自肺癌、肾细胞癌、卵巢癌、结直肠癌、胃肠癌、食管癌、膀胱癌、肺癌和黑色素瘤。在一些实施方案中,所述肿瘤源自肺癌、肾细胞癌、卵巢癌、结直肠癌、胃肠癌、食管癌、膀胱癌、肺癌或黑色素瘤。在一些实施方案中,所述肿瘤源自小细胞肺癌(SCLC)。在一些实施方案中,所述肿瘤源自NSCLC。在某些实施方案中,所述NSCLC是鳞状NSCLC。在其他实施方案中,所述NSCLC是非鳞状NSCLC。在特定实施方案中,所述肿瘤是IV期NSCLC。

[0248] 在一些实施方案中,所述肿瘤是晚期的。在某些实施方案中,所述肿瘤是局部晚期的。在某些实施方案中,所述肿瘤是转移性的。在一些实施方案中,所述肿瘤是难治的。在某些实施方案中,所述肿瘤对于治疗所述肿瘤的一种或多种先前疗法是难治的。在特定实施方案中,所述肿瘤对于治疗所述肿瘤的一种或多种标准护理疗法是难治的。在某些实施方案中,所述至少一种先前疗法包括化学疗法。在一些实施方案中,所述至少一种先前疗法包括基于铂的化学疗法。在其他实施方案中,所述患者尚未接受过用于治疗所述肿瘤的先前疗法,例如所述患者是未经治疗的。在一些实施方案中,所述肿瘤不是难治的。在一些实施方案中,所述肿瘤是复发的。

NSCLC

[0249] NSCLC是美国和全球癌症死亡的主要原因,超过了乳腺癌、结肠癌和前列腺癌的总和。在美国,估计将在美国诊断出228,190例新的肺和支气管病例,并且由于所述疾病将导致大约159,480例死亡(Siegel等人(2014)CA Cancer J Clin 64(1):9-29)。大多数患者(大约78%)被诊断患有晚期/复发性或转移性疾病。肺癌向肾上腺转移是常见的现象,并且约33%的患者患有此类转移。NSCLC疗法已经递增地改善OS,但益处已达到平台期(晚期患者的中值OS仅为1年)。几乎所有这些受试者都经历了1L疗法后的进展,并且在难治性背景下5年存活率仅为3.6%。从2005年到2009年,在美国肺癌的总体5年相对存活率为15.9%(在最新访问时间为2014年5月14日的www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf上可获得的NCCN GUIDELINES®, 3.2014版-Non-Small Cell Lung Cancer)。

[0250] 本发明方法可以治疗任何分期的NSCLC肿瘤。在某些实施方案中,所述肿瘤源自任何分期的NSCLC。存在用于NSCLC的至少七个分期:潜隐(隐藏)期、0期(原位癌)、I期、II期、IIIA期、IIIB期和IV期。在潜隐期,无法通过成像或支气管镜检看到癌症。在0期,在气道内壁发现癌细胞。

[0251] 在一个实施方案中,本发明方法治疗I期非鳞状NSCLC。I期NSCLC分为IA期和IB期。在IA期中,所述肿瘤仅在肺中并且为3厘米或更小。在IB期中,所述癌症尚未扩散到淋巴结,并且以下中的一种或多种是真实的:1) 肿瘤大于3厘米但不大于5厘米;2) 癌症已经扩散到主支气管,并且在气管与支气管相连的位置下方至少2厘米;3) 癌症已经扩散到覆盖肺的最内层膜;或4) 在气管与支气管相连的区域中部分肺已经萎陷或发展为肺炎(肺的炎症)。

[0252] 在另一个实施方案中,本公开文本的方法治疗II期非鳞状NSCLC。II期NSCLC分为IIA期和IIB期。在IIA期中,所述癌症已经扩散到淋巴结或尚未扩散到淋巴结。如果癌症已经扩散到淋巴结,那么癌症可能仅仅已经扩散到与肿瘤位于胸部同一侧的淋巴结,患有癌症的淋巴结在肺内或在支气管附近,并且以下中的一种或多种是真实的:1) 肿瘤不大于5厘米;2) 癌症已经扩散到主支气管,并且在气管与支气管相连的位置下方至少2厘米;3) 癌症已经扩散到覆盖肺的最内层膜;或4) 在气管与支气管相连的区域中部分肺已经萎陷或发展

为肺炎(肺的炎症)。如果癌症尚未扩散到淋巴结,并且以下中的一种或多种是真实的:1) 肿瘤大于5厘米但不大于7厘米;2) 癌症已经扩散到主支气管,并且在气管与支气管相连的位置下方至少2厘米;3) 癌症已经扩散到覆盖肺的最内层膜;或4) 在气管与支气管相连的区域中部分肺已经萎陷或发展为肺炎(肺的炎症),则肿瘤也被认为是IIA期。在IIB期中,所述癌症已经扩散到淋巴结或尚未扩散到淋巴结。如果癌症已经扩散到淋巴结,那么癌症可能仅仅已经扩散到与肿瘤位于胸部同一侧的淋巴结,患有癌症的淋巴结在肺内或在支气管附近,并且以下中的一种或多种是真实的:1) 肿瘤大于5厘米但不大于7厘米;2) 癌症已经扩散到主支气管,并且在气管与支气管相连的位置下方至少2厘米;3) 癌症已经扩散到覆盖肺的最内层膜;或4) 在气管与支气管相连的区域中部分肺已经萎陷或发展为肺炎(肺的炎症)。如果癌症尚未扩散到淋巴结,并且以下中的一种或多种是真实的:1) 肿瘤大于7厘米;2) 癌症已经扩散到主支气管(并且在气管与支气管相连的位置下方至少2厘米)、胸壁、隔膜或控制隔膜的神经;3) 癌症已经扩散到心脏周围或胸壁内层的膜;4) 整个肺已经萎陷或发展为肺炎(肺的炎症);或5) 在同一肺叶中存在一个或多个单独的肿瘤,则肿瘤也被认为是IIB期。

[0253] 在其他实施方案中,本公开文本的任何方法治疗III期非鳞状NSCLC。IIIA期分为3个部分。这3个部分是基于1) 肿瘤的大小;2) 发现肿瘤的位置和3) 哪些(如果有的话)淋巴结患有癌症。在第一种类型的IIIA期NSCLC中,癌症已经扩散到与肿瘤位于胸部同一侧的淋巴结,并且患有癌症的淋巴结在胸骨附近或支气管进入肺的位置。另外:1) 肿瘤可以是任何大小;2) 肺的一部分(气管与支气管相连的位置)或整个肺可能已经萎陷或发展为肺炎(肺的炎症);3) 在同一肺叶中可能存在一个或多个单独的肿瘤;并且4) 癌症可能已经扩散到以下中的任何一种:a) 主支气管但不是气管与支气管相连的区域、b) 胸壁、c) 隔膜和控制隔膜的神经、d) 肺周围或胸壁内层的膜、e) 心脏周围的膜。在第二种类型的IIIA期NSCLC中,所述癌症已经扩散到与肿瘤位于胸部同一侧的淋巴结,并且患有癌症的淋巴结在肺内或在支气管附近。另外:1) 肿瘤可以是任何大小;2) 整个肺可能已经萎陷或发展为肺炎(肺的炎症);3) 在任何患有癌症的肺叶中可能存在一个或多个单独的肿瘤;并且4) 癌症可能已经扩散到以下中的任何一种:a) 主支气管但不是气管与支气管相连的区域、b) 胸壁、c) 隔膜和控制隔膜的神经、d) 肺周围或胸壁内层的膜、e) 心脏或心脏周围的膜、f) 通往或来自心脏的主要血管、g) 气管、h) 食管、i) 控制喉(喉头)的神经、j) 胸骨(sternum/chest bone)或脊骨或k) 隆突(气管与支气管相连的位置)。在第三种类型的IIIA期NSCLC中,所述癌症尚未扩散到淋巴结,肿瘤可以是任何大小,并且癌症已经扩散到以下中的任何一种:a) 心脏、b) 通往或来自心脏的主要血管、c) 气管、d) 食管、e) 控制喉(喉头)的神经、f) 胸骨(sternum/chest bone)或脊骨或g) 隆突(气管与支气管相连的位置)。IIIB期分为2个部分,这取决于1) 肿瘤的大小、2) 发现肿瘤的位置和3) 哪些淋巴结患有癌症。在第一种类型的IIIB期NSCLC中,所述癌症已经扩散到位于肿瘤对侧胸部的淋巴结。另外,1) 肿瘤可以是任何大小;2) 肺的一部分(气管与支气管相连的位置)或整个肺可能已经萎陷或发展为肺炎(肺的炎症);3) 在任何患有癌症的肺叶中可能存在一个或多个单独的肿瘤;并且4) 癌症可能已经扩散到以下中的任何一种:a) 主支气管、b) 胸壁、c) 隔膜和控制隔膜的神经、d) 肺周围或胸壁内层的膜、e) 心脏或心脏周围的膜、f) 通往或来自心脏的主要血管、g) 气管、h) 食管、i) 控制喉(喉头)的神经、j) 胸骨(sternum/chest bone)或脊骨或k) 隆突(气管与支气管相连的位置)。在第二种类型

的IIIB期NSCLC中,所述癌症已经扩散到与肿瘤位于胸部同一侧的淋巴结。患有癌症的淋巴结在胸骨(sternum/chest bone)附近或在支气管进入肺的位置。另外,1)肿瘤可以是任何大小;2)在同一肺的不同肺叶中可能存在单独的肿瘤;并且3)癌症已经扩散到以下中的任何一种:a)心脏、b)通往或来自心脏的主要血管、c)气管、d)食管、e)控制喉(喉头)的神经、f)胸骨(sternum/chest bone)或脊骨或g)隆突(气管与支气管相连的位置)。

[0254] 在一些实施方案中,本公开文本的方法治疗IV期非鳞状NSCLC。在IV期NSCLC中,所述肿瘤可以是任何大小并且癌症可能已经扩散到淋巴结。在IV期NSCLC中,以下中的一种或多种是真实的:1)两个肺中都存在一个或多个肿瘤;2)在肺或心脏周围的流体中发现癌症;并且3)癌症已经扩散到身体的其他部位,如脑、肝、肾上腺、肾或骨骼。

[0255] 在一些实施方案中,所述受试者从未吸烟。在某些实施方案中,所述受试者先前吸烟。在一个实施方案中,所述受试者目前吸烟。在某些实施方案中,所述受试者具有鳞状癌细胞。在某些实施方案中,所述受试者具有非鳞状癌细胞。

癌症的标准护理疗法

[0256] 在一些实施方案中,本文公开的方法用于代替标准护理疗法。在某些实施方案中,标准护理疗法与本文公开的任何方法组合使用。用于不同类型癌症的标准照护疗法是本领域技术人员所熟知的。例如,作为美国21个主要癌症中心联盟的国家综合癌症网络(NCCN)发布了肿瘤学NCCN临床实践指南(NCCNGUIDELINES®),其提供了有关针对多种癌症的标准照护疗法的详细最新信息(参见NCCN GUIDELINES®,2014)。

结直肠癌

[0257] 在一些实施方案中,所述组合疗法治疗癌症,所述癌症是结直肠癌。在实施方案中,所述结直肠癌是结肠癌。在其他实施方案中,所述结直肠癌是直肠癌。在某些实施方案中,所述结直肠癌具有微卫星不稳定性(MSI)。(参见Pawlik等人,Dis.Markers 20(4-5):199-206(2004))。在其他实施方案中,所述结直肠癌具有低微卫星不稳定性(MSI-L)。

[0258] 在美国,结直肠癌是男性和女性二者中第三常见的癌症类型(参见<http://www.cancer.gov/types/colorectal>,最新访问时间为2015年12月9日)。大多数结直肠癌是腺癌。结肠癌呈现五个阶段:0期(原位癌)、I期、II期、III期和IV期。六种类型的标准治疗用于结肠癌:1)手术,包括局部切除、使用吻合术切除结肠或使用结肠造口术切除结肠;2)射频消融;3)冷冻手术;4)化学疗法;5)放射疗法;和6)靶向疗法,包括单克隆抗体和血管生成抑制剂。在一些实施方案中,本公开文本的组合疗法与标准护理疗法一起治疗结肠癌。

[0259] 直肠癌呈现五个阶段:0期(原位癌)、I期、II期、III期和IV期。六种类型的标准治疗用于直肠癌:1)手术,包括息肉切除术、局部切除、切除、射频消融、冷冻手术和盆腔廓清术;2)放射治疗;3)化学疗法;以及4)靶向治疗,包括单克隆抗体疗法。在一些实施方案中,本公开文本的方法与标准护理疗法一起治疗直肠癌。

肺癌

[0260] 在一些实施方案中,本公开文本的组合疗法治疗源自肺癌的肿瘤。在某些实施方案中,所述癌症是NSCLC。在实施方案中,所述NSCLC具有鳞状组织学。在其他实施方案中,所述NSCLC具有非鳞状组织学。

[0261] NSCLC是美国和全球癌症死亡的主要原因,超过了乳腺癌、结肠癌和前列腺癌的总和。在美国,估计将在美国诊断出228,190例新的肺和支气管病例,并且由于所述疾病将导

致大约159,480例死亡(Siegel等人(2014)CA Cancer J Clin 64(1):9-29)。大多数患者(大约78%)被诊断患有晚期/复发性或转移性疾病。肺癌向肾上腺转移是常见的现象,并且约33%的患者患有此类转移。NSCLC疗法已经递增地改善OS,但益处已达到平台期(晚期患者的中值OS仅为1年)。几乎所有这些受试者都经历了1L疗法后的进展,并且在难治性背景下5年存活率仅为3.6%。从2005年到2009年,在美国肺癌的总体5年相对存活率为15.9%(在最新访问时间为2014年5月14日的www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf上可获得的NCCN GUIDELINES®,3.2014版-Non-Small Cell Lung Cancer)。

[0262] NSCLC有七个分期:隐匿性非小细胞肺癌、0期(原位癌)、I期、II期、IIIA期、IIIB期和IV期。在一些实施方案中,本公开文本的组合疗法与标准护理疗法一起治疗NSCLC。

[0263] 此外,本发明方法还可以与作为通常用于治疗NSCLC患者的三种方式的手术、放射疗法(RT)和化学疗法组合。作为一个类别,与小细胞癌相比,NSCLC对化学疗法和RT相对不敏感。一般而言,对于患有I期或II期疾病的患者,手术切除提供了最好的治愈机会,并且术前和术后越来越多地使用化学疗法。RT还可以用作患有可切除NSCLC的患者的辅助疗法、主要的局部治疗或用作针对患有不可治愈NSCLC的患者的姑息性疗法。

[0264] 在一个实施方案中,所述受试者是患有IV期疾病的患者。具有良好体能状态(PS)的患有IV期疾病的患者受益于化学疗法。许多药物(包括铂药剂(例如,顺铂、卡铂)、紫杉醇类药剂(例如,紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇和多西他赛)、长春瑞滨、长春碱、依托泊苷、培美曲塞和吉西他滨)可用于IV期NSCLC。使用许多这些药物的组合产生30%至40%的1年存活率,并且优于单一药剂。还已经开发出用于治疗晚期肺癌的特异性靶向疗法。例如,贝伐单抗(AVASTIN®)是阻断血管内皮生长因子A(VEGF-A)的mAb。厄洛替尼(TARCEVA®)是表皮生长因子受体(EGFR)的小分子TKI。克唑替尼(XALKORI®)是靶向ALK和MET的小分子TKI,并且用于治疗携带突变的ALK融合基因的患者的NSCLC。西妥昔单抗(ERBITUX®)是靶向EGFR的mAb。

[0265] 在一些实施方案中,本发明方法用于治疗患有鳞状NSCLC的受试者。在某些实施方案中,本发明方法与标准护理疗法组合使用。在患有鳞状细胞NSCLC(占全部NSCLC的高达25%)的患者中有特别未得到满足的需求,因为一线(1L)疗法后几乎没有治疗选择。单一药剂化学疗法是采用基于铂的双药化学疗法(Pt-doublet)进展后的标准照护,导致中值OS为大约7个月。多西他赛仍然是该线疗法的基准治疗,但也可以按较低频率使用厄洛替尼。在患有晚期NSCLC的患者的二线(2L)治疗中,与多西他赛相比,已经显示培美曲塞也产生临床上等效的功效结局而具有显著更少的副作用(Hanna等人,2004 J Clin Oncol 22:1589-97)。三线(3L)背景以外的疗法目前未被批准用于肺癌。培美曲塞和贝伐单抗未被批准用于鳞状NSCLC,并且分子靶向疗法具有有限的应用。晚期肺癌中未得到满足的需求因以下而加重:Oncothyreon和Merck KgaA的STIMUVAX®近来未能改善3期试验中的OS、ArQule和Daiichi Sankyo的c-Met激酶抑制剂替万替尼(tivantinib)不能满足存活期终点、Eli Lilly的ALIMTA®与Roche的AVASTIN®的组合未能改善晚期研究中的OS、以及Amgen和Takeda Pharmaceutical未能满足晚期试验中采用小分子VEGF-R拮抗剂莫特塞尼的临床终点。

[0266] 本公开文本的某些方面涉及施用化学疗法持续一定的时间段的方法,所述时间段

少于对于所述化学疗法的标准时间段。在一些实施方案中,对于给定化学疗法的标准时间段基于对于给定癌症类型的标准护理疗法。在某些实施方案中,所述肿瘤源自NSCLC,并且将所述化学疗法施用少于用于施用治疗NSCLC(例如,IV期NSCLC)的标准护理化学疗法的标准时间段。

[0267] 用于不同类型癌症的标准照护疗法是本领域技术人员所熟知的。例如,作为美国21个主要癌症中心的联盟的国家综合癌症网络(NCCN)发布了NCCN肿瘤学临床实践指南(NCCN GUIDELINES®),其提供了有关针对多种癌症的标准照护疗法的详细的最新信息(参见在最新访问时间为2018年10月22日的www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx上可获得的NCCN GUIDELINES® (2018),将其通过引用以其整体并入本文)。

[0268] 在患有鳞状细胞NSCLC(占全部NSCLC的高达25%)的患者中有特别未得到满足的需求,因为一线(1L)疗法后几乎没有治疗选择。单一药剂化学疗法是采用基于铂的双药化学疗法(Pt-doublet)进展后的标准照护,导致中值OS为大约7个月。多西他赛仍然是该线疗法的基准治疗,但也可以按较低频率使用厄洛替尼。在患有晚期NSCLC的患者的二线(2L)治疗中,与多西他赛相比,已经显示培美曲塞也产生临床上等效的功效结局而具有显著更少的副作用(Hanna等人(2004) J Clin Oncol 22:1589-97)。

[0269] 使用化学疗法治疗NSCLC的NCCN指南包括但不限于选自以下的治疗:(i)对于非鳞状,顺铂75mg/m²第1天加上培美曲塞500mg/m²第1天,每21天一次,持续四个周期;(ii)卡铂AUC 6第1天、紫杉醇200mg/m²第1天,每21天一次,持续四个周期;以及(iii)对于非鳞状,卡铂AUC 5第1天、培美曲塞500mg/m²第1天,每21天一次,持续四个周期。参见NCCN指南2018年第6版非小细胞肺癌。其他标准护理化学疗法方案包括(iv)顺铂50mg/m²第1天和第8天和长春瑞滨25mg/m²第1、8、15、22天,每28天一次,持续四个周期;(v)顺铂100mg/m²第1天和长春瑞滨30mg/m²第1、8、15、22天,每28天一次,持续四个周期;(vi)顺铂75-80mg/m²第1天和长春瑞滨25-30mg/m²第1天和第8天,每21天一次,持续四个周期;(vii)顺铂100mg/m²第1天和依托泊苷100mg/m²第1-3天,每28天一次,持续四个周期;(viii)顺铂75mg/m²第1天和吉西他滨1250mg/m²第1天和第8天,每21天一次,持续四个周期;(ix)顺铂75mg/m²第1天和多西他赛75mg/m²第1天,每21天一次,持续四个周期;以及(x)卡铂AUC 5第1天、吉西他滨1000mg/m²第1天和第8天,每21天一次,持续四个周期。因此,在一些实施方案中,本公开文本的方法包括施用诱导时期持续一定的时间段,所述诱导时期包括施用化学疗法(例如,标准护理化学疗法),所述时间段少于对于所述化学疗法的标准时间段。在某些实施方案中,所述时间段少于四个周期。在一些实施方案中,所述时间段少于三个周期。在一些实施方案中,所述时间段少于两个周期。在某些实施方案中,所述时间段是两个周期。

[0270] 在一些实施方案中,已向所述受试者施用过一种或多种针对所述肿瘤的先前疗法。在某些实施方案中,所述至少一种先前疗法包括用于治疗IV期NSCLC或源自其的肿瘤的标准护理疗法。在一些实施方案中,所述至少一种先前疗法包括手术、放射疗法、化学疗法、免疫疗法或其任何组合。在一些实施方案中,所述至少一种先前疗法包括化学疗法。在一些实施方案中,所述至少一种先前疗法选自包括施用抗癌剂的疗法,所述抗癌剂选自铂药剂(例如,顺铂、卡铂)、紫杉烷类药剂(例如,紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、多西他赛)、长春瑞

滨、长春碱、依托泊苷、培美曲塞、吉西他滨、贝伐单抗(AVASTIN®)、厄洛替尼(TARCEVA®)、克唑替尼(XALKORI®)、西妥昔单抗(ERBITUX®)及其任何组合。在某些实施方案中,所述至少一种先前疗法包括基于铂的双药化学疗法。

[0271] 在一些实施方案中,所述受试者在所述至少一种先前疗法之后经历了疾病进展。在某些实施方案中,所述受试者已经接受至少两种先前疗法、至少三种先前疗法、至少四种先前疗法或至少5种先前疗法。在某些实施方案中,所述受试者已经接受至少两种先前疗法。在一个实施方案中,所述受试者在所述至少两种先前疗法之后经历了疾病进展。在某些实施方案中,所述至少两种先前疗法包括第一先前疗法和第二先前疗法,其中受试者在第一先前疗法和/或第二先前疗法之后经历了疾病进展,并且其中第一先前疗法包括手术、放射疗法、化学疗法、免疫疗法或其任何组合;并且其中第二先前疗法包括手术、放射疗法、化学疗法、免疫疗法或其任何组合。在一些实施方案中,所述第一先前疗法包括基于铂的双药化学疗法,并且第二先前疗法包括单一药剂化学疗法。在某些实施方案中,所述单一药剂化学疗法包括多西他赛。

[0272] 在本公开文本的一些方面,本文公开的方法还包括施用另外的抗癌疗法。所述另外的抗癌疗法可以包括用于治疗NSCLC或源自其的肿瘤的本领域已知的任何疗法和/或如本文所公开的任何标准照护疗法。在一些实施方案中,所述另外的抗癌疗法包括手术、放射疗法、另外的化学疗法、另外的免疫疗法或其任何组合。在一些实施方案中,所述另外的抗癌疗法包括另外的化学疗法,包括本文公开的任何化学疗法。在一些实施方案中,所述另外的抗癌疗法包括另外的免疫疗法。在一些实施方案中,所述另外的抗癌疗法包括施用特异性结合以下的抗体或其抗原结合部分:LAG3、TIGIT、TIM3、NKG2a、OX40、ICOS、MICA、CD137、KIR、TGFβ、IL-10、IL-8、B7-H4、Fas配体、CXCR4、间皮素、CD27、GITR或其任何组合。

[0273] 在某些实施方案中,将所述另外的抗癌疗法与抗PD-1抗体(或抗PD-L1抗体)和抗CTLA-4抗体的施用同时、在其之后施用或与其同时和在其之后施用。在一些实施方案中,将所述另外的抗癌疗法与抗PD-1抗体(或抗PD-L1抗体)和抗CTLA-4抗体的施用同时施用。在一些实施方案中,将所述另外的抗癌疗法在施用抗PD-1抗体(或抗PD-L1抗体)和抗CTLA-4抗体之后施用。在一些实施方案中,将所述另外的抗癌疗法在施用抗PD-1抗体(或抗PD-L1抗体)和抗CTLA-4抗体的同时和之后施用。在其他实施方案中,将所述另外的抗癌疗法在抗PD-1抗体(或抗PD-L1抗体)与抗CTLA-4抗体之间施用。在某些实施方案中,将所述另外的抗癌疗法、抗PD-1抗体(或抗PD-L1抗体)和/或抗CTLA-4抗体组合在单一配制品中。在其他实施方案中,所述另外的抗癌疗法、抗PD-1抗体(或抗PD-L1抗体)和/或抗CTLA-4抗体是在单独的配制品中。

黑色素瘤

[0274] 在一些实施方案中,所述组合疗法治疗源自黑色素瘤的肿瘤。黑色素瘤是最致命形式的皮肤癌,并且是男性中第五最常见的癌症诊断以及女性中第七最常见的癌症诊断。(参见<http://www.cancer.gov/types/skin>,最新访问时间为2015年12月9日)。黑色素瘤呈现七个阶段:0期(原位黑色素瘤)、I期、II期、可通过手术切除的III期、无法通过手术切除的III期、IV期和复发性黑色素瘤。使用五种标准类型的治疗:1)手术;2)化学疗法;3)放射疗法和4)生物疗法,包括干扰素、白介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF)疗法和伊匹单抗,以及5)靶向疗法,包括信号转导抑制剂疗法(例如,维莫非尼、达拉非尼和曲美替尼)、溶瘤病

毒疗法、单克隆抗体疗法(包括派姆单抗和纳武单抗)和血管生成抑制剂。在一些实施方案中,本公开文本的组合疗法与标准护理疗法一起治疗黑色素瘤。

卵巢癌

[0275] 在某些实施方案中,所述组合疗法治疗源自卵巢癌、输卵管癌和/或原发性腹膜癌(“卵巢癌”)的肿瘤。在某些实施方案中,所述癌症是卵巢上皮癌。在其他实施方案中,所述癌症是卵巢生殖细胞肿瘤。在又其他实施方案中,所述癌症是卵巢低度恶性潜能肿瘤。在实施方案中,所述卵巢癌始于覆盖卵巢、腹膜或输卵管的组织中。(参见<http://www.cancer.gov/types/ovarian/patient/ovarian-epithelial-treatment-pdq>,最新访问时间为2015年12月9日)。

[0276] 卵巢癌有四个分期:I期、II期、III期和IV期,其包括早期、晚期和复发的或持续性卵巢癌。用于患有卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的患者标准治疗有四种类型:1)手术,包括子宫切除术、单侧输卵管卵巢切除术、双侧输卵管卵巢切除术、网膜切除术和淋巴结活检;2)放射疗法;

3)化学疗法;以及4)靶向疗法,包括单克隆抗体疗法和聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂。生物疗法也正在被测试用于卵巢癌。在一些实施方案中,本公开文本的组合疗法与标准护理疗法一起治疗卵巢癌。

[0277] 卵巢生殖细胞肿瘤有四个分期:I期、II期、III期和IV期。使用四种类型的标准治疗:1)手术,包括单侧输卵管卵巢切除术、全子宫切除术、双侧输卵管卵巢切除术和肿瘤减灭术;2)观察;3)化学疗法和4)放射疗法。正在考虑的新治疗选择包括使用骨髓移植的大剂量化学疗法。在一些实施方案中,本公开文本的组合疗法与标准护理疗法一起治疗卵巢生殖细胞肿瘤。

[0278] 卵巢低度恶性潜能肿瘤有3个分期:1)早期(I和II期)、2)晚期(III和IB期)和3)复发。使用两种类型的标准治疗:1)手术,包括单侧输卵管卵巢切除术、双侧输卵管卵巢切除术、全子宫切除术、部分卵巢切除术和网膜切除术;以及2)化学疗法。在一些实施方案中,本公开文本的组合疗法与标准护理疗法一起治疗卵巢低度恶性潜能肿瘤。

头颈癌

[0279] 在一些实施方案中,所述组合疗法治疗癌症,所述癌症是头颈癌。头颈癌包括口腔癌、咽癌、喉癌、鼻窦癌以及鼻腔癌和唾液腺癌。头颈癌通常始于鳞状细胞,所述鳞状细胞位于头部和颈部内部(例如,嘴、鼻子和喉咙内部)的潮湿粘膜表面上。这些鳞状细胞癌通常被称为头部和颈部的鳞状细胞癌。头颈癌也可能始于唾液腺,但唾液腺癌相对少见。(参见<http://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>,最新访问时间为2015年12月9日)。对于单独患者的治疗计划取决于许多因素,包括肿瘤的确切位置、癌症的分期以及人的年龄和总体健康。针对头颈癌的治疗可以包括手术、放射疗法、化学疗法、靶向疗法或治疗的组合。在一些实施方案中,本公开文本的组合疗法与标准护理疗法一起治疗头颈癌。

药物组合物和剂量

[0280] 本公开文本的治疗剂可以构成组合物,例如含有抗体和/或细胞因子和药学上可接受的载体的药物组合物。如本文所用,“药学上可接受的载体”包括生理上可相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣剂、抗菌剂和抗真菌剂、等张剂和吸收延迟剂等。优选地,用

于含有抗体的组合物的载体适合于静脉内、肌肉内、皮下、肠胃外、脊柱或表皮施用(例如,通过注射或输注),而用于含有抗体和/或细胞因子的组合物的载体适合于非肠胃外(例如,口服)施用。在一些实施方案中,所述皮下注射是基于Halozyme Therapeutics的ENHANZE®药物递送技术(参见美国专利号7,767,429,将其通过引用以其整体并入本文)。ENHANZE®使用抗体与重组人透明质酸酶(rHuPH20)的共配制品,其消除了由于细胞外基质而对可皮下递送的生物制剂和药物的体积的传统限制(参见美国专利号7,767,429)。本公开文本的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的盐、抗氧化剂、水性和非水性载体、和/或佐剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。因此,在一些实施方案中,用于本公开文本的药物组合物可以还包含重组人透明质酸酶(例如,rHuPH20)。

[0281] 在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以固定剂量与抗CTLA-4抗体在单一组合物中施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-1抗体以固定剂量与抗CTLA-4抗体一起施用。在一些实施方案中,将所述抗PD-L1抗体以固定剂量与抗CTLA-4抗体在单一组合物中施用。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体与所述抗CTLA-4抗体的比率为至少约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9、约1:10、约1:15、约1:20、约1:30、约1:40、约1:50、约1:60、约1:70、约1:80、约1:90、约1:100、约1:120、约1:140、约1:160、约1:180、约1:200、约200:1、约180:1、约160:1、约140:1、约120:1、约100:1、约90:1、约80:1、约70:1、约60:1、约50:1、约40:1、约30:1、约20:1、约15:1、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1或约2:1mg。

[0282] 尽管已经达到了高达每两周一次10mg/kg的较高纳武单抗单一疗法给药而未达到最大耐受剂量(MTD),但在检查点抑制剂加抗血管生成疗法的其他试验中报告的显著毒性(参见例如,Johnson等人,2013;Rini等人,2011)支持选择低于10mg/kg的纳武单抗剂量。

[0283] 只要观察到临床益处就继续治疗或直到出现不可接受的毒性或疾病进展。然而,在某些实施方案中,所施用的抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体和/或抗CTLA-4抗体的剂量显著低于所述药剂的批准剂量,即亚治疗剂量。可以将所述抗PD-1抗体、所述抗PD-L1抗体和/或所述抗CTLA-4抗体以这样的剂量施用,已经显示其在临床试验中作为单一疗法产生最高功效,例如每三周施用一次的约3mg/kg纳武单抗(Topalian等人,2012a;Topalian等人,2012);或者以显著更低的剂量即以亚治疗剂量施用。

[0284] 剂量和频率根据受试者体内抗体的半衰期而变化。通常,人抗体显示出最长的半衰期,其次是人源化抗体、嵌合抗体和非人抗体。施用的剂量和频率可以根据治疗是预防性的还是治疗性的而变化。在预防性应用中,通常以相对不频繁的间隔长时间施用相对低的剂量。一些患者在其余生持续接受治疗。在治疗性应用中,有时需要以相对短的间隔相对高的剂量,直到疾病的进展减少或终止,并且优选直到患者显示疾病症状的部分或完全改善。此后,可以向患者施用预防性方案。

[0285] 本公开文本的药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以改变以便获得对于特定患者、组合物和施用方式有效实现所需治疗反应而不会对患者造成过度毒性的量的活性成分。所选择的剂量水平将取决于多种药代动力学因素,包括所采用的本公开文本的特定组合物的活性,施用途径,施用时间,所采用的特定化合物的排泄速率,治疗持续时间,与所采用的特定组合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料,所治疗患者的年龄、性别、体重、病症、一般健康状况和既往病历,以及医学领域熟知的类似因素。可以使用本领域熟知

的多种方法中的一种或多种,通过一种或多种施用途来施用本公开文本的组合物。如技术人员所理解的,施用途和/或模式将根据所希望的结果而变化。

试剂盒

[0286] 还在本公开文本的范围内的是试剂盒,其包含 (a) 化学治疗剂、(b) 抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体和 (c) 用于治疗用途的抗CTLA-4抗体。试剂盒通常包括标签,其指示试剂盒内容物的预期用途和使用说明书。术语标签包括在试剂盒上或与试剂盒一起提供或者以其他方式伴随试剂盒的任何书写或记录材料。在一些实施方案中,本公开文本提供了用于治疗患有肿瘤(例如,源自NSCLC的肿瘤)的受试者的试剂盒,所述试剂盒包含:(a) 足以施用AUC 6剂量的卡铂剂量和200mg/m²紫杉醇剂量;(b) 范围为200mg至800mg的抗PD-1抗体剂量或范围为200mg至1800mg的抗PD-L1抗体剂量;(c) 范围为0.1至10mg/kg体重的抗CTLA-4抗体剂量;(d) 在本文所公开的方法中使用 (a) 所述卡铂和所述紫杉醇、(b) 所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体和 (c) 所述抗CTLA-4抗体的说明书。在一些实施方案中,本公开文本提供了用于治疗患有肿瘤(例如,源自NSCLC的肿瘤)的受试者的试剂盒,所述试剂盒包含:(a) 足以施用AUC 5剂量的卡铂剂量和500mg/m²培美曲塞剂量;(b) 范围为200mg至800mg的抗PD-1抗体剂量或范围为200mg至1800mg的抗PD-L1抗体剂量;(c) 范围为0.1至10mg/kg体重的抗CTLA-4抗体剂量;(d) 在本文所公开的方法中使用 (a) 所述卡铂和所述培美曲塞、(b) 所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体和 (c) 所述抗CTLA-4抗体的说明书。在一些实施方案中,本公开文本提供了用于治疗患有肿瘤(例如,源自NSCLC的肿瘤)的受试者的试剂盒,所述试剂盒包含:(a) 足以施用AUC 6剂量的卡铂剂量和500mg/m²培美曲塞剂量;(b) 范围为200mg至800mg的抗PD-1抗体剂量或范围为200mg至1800mg的抗PD-L1抗体剂量;(c) 范围为0.1至10mg/kg体重的抗CTLA-4抗体剂量;(d) 在本文所公开的方法中使用 (a) 所述卡铂和所述培美曲塞、(b) 所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体和 (c) 所述抗CTLA-4抗体的说明书。在一些实施方案中,本公开文本提供了用于治疗患有肿瘤(例如,源自NSCLC的肿瘤)的受试者的试剂盒,所述试剂盒包含:(a) 75mg/m²顺铂剂量和500mg/m²培美曲塞剂量;(b) 范围为200mg至800mg的抗PD-1抗体剂量或范围为200mg至1800mg的抗PD-L1抗体剂量;(c) 范围为0.1至10mg/kg体重的抗CTLA-4抗体剂量;(d) 在本文所公开的方法中使用 (a) 所述顺铂和所述培美曲塞、(b) 所述抗PD-1抗体或所述抗PD-L1抗体和 (c) 所述抗CTLA-4抗体的说明书。

[0287] 在用于治疗人患者的某些优选的实施方案中,所述试剂盒包含本文公开的抗人PD-1抗体,例如纳武单抗或派姆单抗。在用于治疗人患者的某些优选的实施方案中,所述试剂盒包含本文公开的抗人PD-L1抗体,例如阿特殊单抗、度伐单抗或阿维鲁单抗。在用于治疗人患者的某些优选的实施方案中,所述试剂盒包含本文公开的抗人CTLA-4抗体,例如伊匹单抗、曲美木单抗、MK-1308或AGEN-1884。

[0288] 在一些实施方案中,所述试剂盒进一步包含细胞因子或其变体。在某些实施方案中,所述试剂盒包含 (a) 抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体、(b) 抗CTLA-4抗体和 (c) CD122激动剂。

[0289] 在一些实施方案中,所述试剂盒进一步包括本文公开的综合基因组谱分析测定。在一些实施方案中,所述试剂盒包括FOUNDATIONONE®CDX™基因组谱分析测定。在一些实施方案中,所述试剂盒进一步包含将 (a) 抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体和 (b) 抗CTLA-4抗体施用根据本文公开的方法被鉴定为具有高TMB状态(例如,TMB状态为至少约10个突变/Mb所测序的基因组)的受试者的说明书。在其他实施方案中,所述试剂盒进一步包含将 (a)

抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体、(b) 抗CTLA-4抗体和(c) 细胞因子(例如,CD122激动剂)施用根据本文公开的方法被鉴定为具有高TMB状态(例如,TMB状态为至少约10个突变/Mb所测序的基因组)的受试者的说明书。

[0290] 在某些实施方案中,所述试剂盒进一步包括用于检测和/或测量肿瘤细胞表面PD-L1表达的测定。在某些实施方案中,所述试剂盒进一步包括用于肿瘤细胞表面PD-L1蛋白的IHC染色的Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx测试。

[0291] 将以上引用的所有参考文献以及本文引用的所有参考文献均通过引用以其整体并入本文。

[0292] 通过说明的方式而不是通过限制的方式,提供以下实施例。

实施例

实施例1:纳武单抗与伊匹单抗组合作为一线疗法用于治疗IV期非小细胞肺癌(NSCLC)的研究

[0293] 持续进行临床试验以研究使用纳武单抗和伊匹单抗的组合进行IV期NSCLC的一线治疗的安全性和功效。将纳武单抗以3mg/kg在30分钟内每2周静脉内施用一次,与此组合的是将伊匹单抗以1mg/kg在30分钟内每6周静脉内施用一次,直到进展、不可接受的毒性或其他预先指定的原因为止。在不存在疾病进展或不可接受的毒性的情况下,从开始研究治疗起,将给予使用纳武单抗和伊匹单抗的治疗最多2年。

[0294] 目标

[0295] 本研究的主要目标是(i)通过按照RECIST 1.1的盲法独立中心审查在使用作为一线疗法的纳武单抗与伊匹单抗组合治疗的IV期NSCLC受试者中确定所有治疗的PD-L1阳性($\geq 1\%$ 肿瘤细胞中的膜染色)受试者的客观反应率(ORR);以及(ii)通过按照RECIST 1.1的盲法独立中心审查在使用作为一线疗法的纳武单抗与伊匹单抗组合治疗的IV期NSCLC受试者中确定所有治疗的PD-L1阴性($\leq 1\%$)受试者的ORR。

[0296] 次要目标包括:(i)在使用作为一线疗法的纳武单抗与伊匹单抗组合治疗的所有治疗的受试者中通过按照RECIST 1.1的盲法独立中心审查评估ORR;(ii)通过按照RECIST 1.1的盲法独立中心审查评估来评估无进展存活期(PFS);(iii)评估总存活期;(iv)通过PD-L1表达水平评估ORR、PFS和OS;以及(v)使用源自肿瘤样本的DNA评价肿瘤突变负担(TMB)作为纳武单抗与伊匹单抗组合的功效(如ORR、PFS和OS)的潜在预测生物标记。

[0297] 探索性目标包括:(i)评估纳武单抗与伊匹单抗的组合作为一线疗法的安全性和耐受性、药代动力学和免疫原性;以及(ii)使用源自肿瘤样本的RNA评价作为纳武单抗与伊匹单抗组合的功效(如ORR、PFS和OS)的潜在预测生物标记的肿瘤炎性基因表达特征。

[0298] 研究设计

[0299] 约300名患有IV期NSCLC的受试者将加入并用组合疗法对其进行治疗,所述受试者包括至少120名PD-L1阳性受试者和至少100名PD-L1阴性受试者。向受试者每两周施用一次纳武单抗3mg/kg,并且每六周施用一次伊匹单抗1mg/kg。在输注当天,将首先施用纳武单抗。第二次输注将始终是伊匹单抗(如果计划给予伊匹单抗的话),并且将在纳武单抗输注完成后至少30分钟开始。受试者将接受组合疗法直到疾病进展或不可接受的毒性或持续最长两年。

[0300] 允许受试者使用局部、眼部、关节内、鼻内和吸入皮质类固醇(全身性吸收最少)。

允许肾上腺替代类固醇剂量>每天10mg泼尼松。允许短暂(少于3周)的皮质类固醇疗程用于预防(例如,显影剂过敏)或用于治疗非自身免疫性疾病(例如,由接触性变应原引起的迟发型超敏反应)。如果在研究疗法的第一剂量之前开始,则允许定期伴随使用双膦酸盐和RANK-L抑制剂来预防或减少患有骨转移的患者中的骨骼相关事件。先前的姑息性放射疗法必须在治疗前至少2周完成。

[0301] 纳入/排除标准

[0302] 符合条件的受试者必须具有经组织学证实的IV期NSCLC(按照国际肺癌分类研究协会第七版)鳞状或非鳞状组织学以及患有按照RECIST1.1标准通过CT或MRI可测量的疾病。受试者必须尚未进行过用于IV期疾病的先前全身性疗法。允许用于局部晚期疾病的先前明确放化疗,只要化学疗法或放射疗法的最后一次施用(无论哪一个是最先给予的)在加入前至少六个月发生即可。在同步放化疗的疗法后复发的局部晚期疾病(IIIB期,特别是没有治愈性治疗选择的患者)符合加入条件。如果在开始研究治疗前至少六个月完成,则允许用于早期肺癌的先前辅助或新辅助化学疗法。受试者必须是EGFR/ALK野生型,并且必须具有0或1的EXOG PS。受试者必须具有可用于PD-L1免疫组织化学(IHC)测试的肿瘤组织样品。

[0303] 在治疗前,必须提交福尔马林固定、石蜡包埋(FFPE)的组织块或未染色的肿瘤组织切片以及相关的病理学报告以用于生物标记评价。肿瘤组织样品如果是在加入前6个月内获得的,则其可能是新鲜的或存档的,并且在获得样品之后可能没有给予全身性疗法(例如,辅助或新辅助化学疗法)。组织样品必须通过芯针活检、切除或切开活检收集。细针活检或采用细胞离心涂片器(cytospins)的胸腔积液引流被认为不足以进行生物标记检查。不具有软组织组分的骨病变活检或脱钙骨肿瘤样品也是不可接受的。

[0304] 排除具有已知EGFR突变的受试者,所述突变对可用的靶向抑制剂疗法敏感(包括但不限于外显子19中的缺失和外显子21[L858R]取代突变)。所有具有非鳞状组织学的受试者都必须进行EGFR突变状态的测试。EGFR测试应在当地进行。强烈鼓励使用FDA批准的或当地卫生局批准的测试。除PCR或下一代测序以外的测试将被要求使用基于PCR或下一代测序的方法重复。排除具有EGFR状态未知或不确定的非鳞状组织学的受试者。

[0305] 排除具有对可用的靶向抑制剂疗法敏感的已知ALK易位的受试者。ALK测试应在当地实验室进行,并强烈鼓励使用FDA批准的测试。具有未知或不确定的ALK状态的受试者可以加入。

[0306] 排除患有未经治疗的CNS转移的受试者。如果在第一剂量前至少2周对CNS转移进行了充分治疗并且受试者在神经上恢复到基线(与CNS治疗相关的残留体征或症状除外),则受试者符合条件。此外,在第一剂量前至少2周受试者必须停用皮质类固醇或者服用≤每天10mg泼尼松(或当量)的稳定或渐减剂量。

[0307] 排除患有癌性脑膜炎或者活动性、已知或怀疑的自身免疫性疾病的受试者。允许患有以下疾病的患者加入:I型糖尿病、仅需要激素替代的甲状腺功能减退症、不需要全身性治疗的皮肤障碍(如白癜风、银屑病或脱发)或在不存在外部触发的情况下预计不复发的病症。

[0308] 排除在第一次治疗的14天内患有以下病症的患者,所述病症需要使用皮质类固醇(>每天10mg泼尼松当量)或其他免疫抑制药物进行全身性治疗。在不存在活动性自身免疫

性疾病的情况下,允许吸入或局部类固醇和肾上腺替代类固醇>每天10mg泼尼松当量。

[0309] 排除由于PD-L1阴性状态而导致针对任何抗PD-L1或抗PD-L1抗体临床试验的筛查失败史的受试者。

[0310] 研究评估

[0311] 将评估受试者的肿瘤细胞中的PD-L1表达,并将其分为4组(PD-L1阳性、PD-L1阴性、PD-L1 \geq 50%和PD-L1不可定量)。PD-L1状态将通过Dako PD-L1 IHC 28-8pharmDx测试针对提交的肿瘤样品中PD-L1蛋白的IHC染色来确定。PD-L1阳性的特征在于最少一百个可评价的肿瘤细胞中 \geq 1%肿瘤细胞膜染色。PD-L1阴性的特征在于最少一百个可评价的肿瘤细胞中 $<$ 1%肿瘤细胞膜染色。PD-L1 \geq 50%的特征在于至少一百个可评价的肿瘤细胞中 \geq 50%肿瘤细胞膜染色,并且其是所有PD-L1阳性受试者的子集。PD-L1不可定量被定义为基线时没有可定量的PD-L1表达的受试者,这很可能是由于肿瘤活检样本不足以进行IHC染色和分析。对于具有PD-L1不可定量状态的肿瘤的受试者,将以描述性方式总结关键的功效和安全性参数。

[0312] 通过CT或MRI进行的在研究中的肿瘤评估将在第一剂量日期后6周(+/-7天)开始,并且每6周(+/-7天)进行一次,直到第48周。第48周后,每12周(+/-7天)进行一次肿瘤评估直到记录疾病进展或停用治疗(以较晚发生者为准)。

[0313] 如果受试者具有研究者评估的临床益处并且耐受纳武单抗加上伊匹单抗,则在正在接受含有纳武单抗和伊匹单抗的治疗的受试者中允许治疗超出初始RECIST 1.1定义的进展。正在接受对超出研究者评估的进展的研究性治疗的受试者也必须继续进行肿瘤评估,直到停用这种治疗。

[0314] 当受试者服用研究药物时将连续随访OS,并且在受试者停用研究药物后每3个月通过面对面或电话联系随访OS。

[0315] 终点

[0316] 主要终点是(i)通过按照RECIST 1.1的盲法独立中心审查所得的在使用作为一线疗法的纳武单抗与伊匹单抗组合治疗的IV期NSCLC受试者中所有治疗的PD-L1阳性(\geq 1%)受试者的客观反应率(ORR);以及(ii)通过按照RECIST 1.1的盲法独立中心审查所得的在使用作为一线疗法的纳武单抗与伊匹单抗组合治疗的IV期NSCLC受试者中所有治疗的PD-L1阴性(\leq 1%)受试者的ORR。

[0317] ORR是基于按照RECIST 1.1标准的盲法独立中心审查评估。ORR被定义为具有经证实的CR或PR的最佳总体反应(BOR)的受试者数量除以PD-L1阳性或PD-L1阴性受试者中治疗的受试者或所有治疗的受试者的数量。BOR被定义为在基线与客观记录的按照RECIST 1.1的进展的日期或姑息性局部疗法的开始日期或后续抗癌疗法的开始日期(以先发生者为准)之间记录的最佳反应名称。

[0318] 盲法独立中心审查确定的PFS被定义为治疗的受试者的第一次给药日期与通过盲法独立中心审查(按照RECIST 1.1)确定的第一次记录的肿瘤进展或由于任何原因导致的死亡的日期之间的时间。没有进展或死亡的受试者将在他们最后一次可评价的肿瘤评估的日期被审查。未进行任何在研究中的肿瘤评估的受试者将在受试者的第一剂量日期被审查。开始任何姑息性局部疗法或随后的抗癌疗法且没有先前报告的进展的受试者将在所述姑息性局部疗法或后续抗癌疗法(以先发生的程序为准)开始之前的最后一次可评价的肿

瘤评估的日期被审查。

[0319] 次要终点是 (i) 通过按照RECIST 1.1的盲法独立中心审查得到的在使用作为一线疗法的纳武单抗与伊匹单抗组合治疗的所有治疗的受试者中的ORR; (ii) 基于按照RECIST 1.1的盲法独立中心审查评估的PFS; (iii) OS; (iv) 依据PD-L1表达水平的ORR、PFS和OS; 以及 (iv) 肿瘤细胞总体细胞突变及其与ORR、PFS和OS的关联。OS被定义为第一次给药日期与因任何原因导致死亡的日期之间的时间。

实施例2: 纳武单抗加上伊匹单抗与化学疗法的组合作为一线疗法用于治疗IV期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的研究

[0320] 持续进行临床试验以研究使用纳武单抗、伊匹单抗和化学疗法的组合进行IV期NSCLC的分阶段引入 (phase-in)、一线治疗的安全性和耐受性。将纳武单抗静脉内施用并且将伊匹单抗静脉内施用, 连同2个周期的基于组织学的铂双重化学疗法作为诱导治疗, 接着是纳武单抗和伊匹单抗直到疾病进展或不可接受的毒性。在不存在疾病进展或不可接受的毒性的情况下, 从开始研究治疗起, 将给予使用纳武单抗和伊匹单抗的治疗最多2年。

[0321] 两个周期的基于组织学的铂双重化学疗法包括用于鳞状组织学的卡铂AUC 6加上紫杉醇200mg/m², 以及用于非鳞状组织学的 (i) 卡铂AUC 5或6加上培美曲塞500mg/m²或 (ii) 顺铂75mg/m²+培美曲塞500mg/m²。

[0322] 目标

[0323] 本研究的主要目标是 (i) 确定DLT评价时间段期间 (第一剂量后9周内) DLT (剂量限制毒性) 的发生率; 以及 (ii) 确定纳武单抗和伊匹单抗与化学疗法组合的安全性和耐受性。

[0324] 次要目标是评估依据使用RECIST 1.1的研究者审查所得的ORR和PFS以及OS。

[0325] 探索性目标包括: (i) 在正在接受纳武单抗与伊匹单抗加上化学疗法的组合的受试者中, 使用EQ-5D描述系统和视觉模拟量表评估总体健康状况, 以及评估如通过肺癌症状量表 (LCSS) 平均症状负担指数 (ASBI) 测量的肺癌症状; (ii) 使用源自肿瘤样本的RNA评价作为纳武单抗加上伊匹单抗与化学疗法组合的功效 (例如, ORR、PFS和OS) 的潜在预测生物标记的肿瘤炎性基因表达特征; 以及 (iii) 使用源自肿瘤样本的DNA探索作为纳武单抗加上伊匹单抗与化学疗法组合的功效 (例如, ORR、PFS和OS) 的潜在预测生物标记的TMB。

[0326] 研究设计

[0327] 将进行安全性导入时期以评价安全剂量水平。大约28名受试者 (以获得至少22名DLT可评价受试者) 将接受2个周期的诱导化学疗法以及纳武单抗加上伊匹单抗 (图1)。纳武单抗的起始剂量为每3周360mg, 并且伊匹单抗为每6周1mg/kg。将纳武单抗与伊匹单抗一起施用, 加上两个周期的基于组织学的铂双重化学疗法。对于鳞状组织学, 将施用卡铂AUC 6加上紫杉醇200mg/m²。对于非鳞状组织学, (i) 将施用卡铂AUC 5或6加上培美曲塞500mg/m²或 (ii) 顺铂75mg/m²加上培美曲塞500mg/m²。

[0328] 在两个周期的诱导疗法后, 将纳武单抗在30分钟内静脉内施用, 与此组合的是将伊匹单抗在30分钟内静脉内施用直到进展、不可接受的毒性或方案中指定的其他原因。在不存在疾病进展或不可接受的毒性的情况下, 从开始研究治疗起, 将给予使用纳武单抗和伊匹单抗的治疗最多2年。

[0329] “安全”被定义为25%或更少的所评价的受试者展现出DLT (即, 在22名DLT可评价的受试者中有5名或更少的受试者具有此类事件)。

[0330] 最少9周的随访后,将对前10名受试者进行安全性评估。如果前10名受试者中的20%或更少展现出DLT(即,2名或更少的受试者具有此类事件),则所述方案被确定为安全的,并且可以开始加入使用该组合的后续研究中,同时安全性导入时期持续进行。如果前10名受试者中超过20%名展现出DLT,则在后续研究中使用该剂量方案之前将评价完全安全性群组。如果超过25%的总体DLT可评价受试者展现出DLT,则可以根据观察到的毒性来修改方案以评价不同的剂量水平。

[0331] 在上述2个周期的诱导治疗后,纳武单抗和伊匹单抗将继续直到疾病进展或不可接受的毒性、撤回同意书或者在不存在疾病进展或不可接受的毒性的情况下自研究治疗开始持续最多2年。

[0332] 在安全性导入时期期间,允许受试者使用局部、眼部、关节内、鼻内和吸入皮质类固醇(全身性吸收最少)。允许肾上腺替代类固醇剂量>每天10mg泼尼松。允许短暂(少于3周)的皮质类固醇疗程用于预防(例如,显影剂过敏)或用于治疗非自身免疫性疾病(例如,由接触性变应原引起的迟发型超敏反应)。如果在研究疗法的第一剂量之前开始,则允许定期伴随使用双膦酸盐和RANK-L抑制剂来预防或减少患有骨转移的患者中的骨骼相关事件。先前的姑息性放射疗法必须在治疗前至少2周完成。

[0333] 纳入/排除标准和研究评估

[0334] 纳入和排除标准和研究评估与实施例1中的相同,不同之处在于如果肿瘤组织样品是在加入前3个月内获得,则其可能是新鲜的或存档的。

[0335] 终点

[0336] 主要终点是(i)确定第一剂量后九周内DLT的发生率;以及(ii)确定纳武单抗和伊匹单抗与化学疗法组合的安全性和耐受性。次要终点是通过使用RECIST 1.1的研究者评估来评价ORR和PFS以及OS。OS被定义为第一次给药日期与因任何原因导致死亡的日期之间的时间。

[0337] 盲法独立中心审查确定的PFS被定义为治疗的受试者的第一次给药日期与通过盲法独立中心审查(按照RECIST 1.1)确定的第一次记录的肿瘤进展或由于任何原因导致的死亡的日期之间的时间。没有进展或死亡的受试者将在他们最后一次可评价的肿瘤评估的日期被审查。未进行任何在研究中的肿瘤评估的受试者将在受试者的第一剂量日期被审查。开始任何姑息性局部疗法或随后的抗癌疗法且没有先前报告的进展的受试者将在所述姑息性局部疗法或后续抗癌疗法(以先发生的程序为准)开始之前的最后一次可评价的肿瘤评估的日期被审查。

[0338] 次要终点是(i)通过按照RECIST 1.1的盲法独立中心审查得到的在使用作为一线疗法的纳武单抗与伊匹单抗组合治疗的所有治疗的受试者中的ORR;(ii)基于按照RECIST 1.1的盲法独立中心审查评估的PFS;(iii)OS;(iv)依据PD-L1表达水平的ORR、PFS和OS;以及(iv)肿瘤细胞总体细胞突变及其与ORR、PFS和OS的关联。

[0339] 初步结果

[0340] 三十六名最少随访11周(最长随访9个月,中位随访4.7个月)的参与者已经用纳武单抗加上伊匹单抗与化学疗法的组合进行过治疗。有1例剂量限制毒性(DLT)是通过肝酶升高确定的。百分之二十五的参与者经历过药物相关的SAE,8%的参与者具有与治疗相关的纳武单抗、伊匹单抗和化学疗法停用。持续监测没有观察到安全性问题。

[0341] 剂量限制毒性被定义为发生在前9周内的以下任何一种：(i) 任何2级药物相关的葡萄膜炎或眼痛，其对局部疗法无反应并且在再治疗时间段内未改善至1级严重程度或者需要全身性治疗；(ii) 对于延迟型和全身性类固醇的任何2级药物相关的肺炎或间质性肺疾病，其不能在十四天内消退（放射学变化可能需要更长时间才消退）；(iii) 实验室异常除外的任何3级非皮肤药物相关的不良事件，其无法在十四天内减轻（定义为恢复到1级，放射学变化可能需要更长时间才消退）或通过适当的护理（适当的护理被定义为研究者手册中AE管理算法中概述的治疗）进行控制；(iv) 任何4级药物相关的不良事件，包括实验室异常，但持续少于十四天的4级白血球减少症或嗜中性粒细胞减少症以及无症状淀粉酶/脂肪酶评价除外；以及(v) 以下药物相关的肝功能实验室异常中的任一种：AST或ALT $>5-10 \times$ ULN，持续 >2 周；AST或ALT $>10 \times$ ULN；总胆红素 $>5 \times$ ULN；并发AST或ALT $>3 \times$ ULN且总胆红素 $>2 \times$ ULN；以及伴有出血的3级血小板减少症。

实施例3：纳武单抗加上伊匹单抗与化学疗法治组合作为IV期NSCLC的一线疗法的3期随机研究

[0342] 来自实施例2的安全性导入研究的耐受性数据的早期评估显示，每3周360mg纳武单抗和每6周1mg/kg伊匹单抗以及2个周期的基于铂的化学疗法是安全的，并且在最少随访9周后没有DLT。目前的随机3期研究评价了在较大的患者群组中的安全性，并比较了在纳武单抗加上伊匹单抗与化学疗法的组合中与在单独化学疗法中的功效和其他结局。

[0343] 目标

[0344] 本研究的主要目标是比较纳武单抗加上伊匹单抗与化学疗法相对于化学疗法在患有经组织学证实的IV期NSCLC的参与者中的功效。次要目标包括：(i) 评价具有不同PD-L1表达水平的用纳武单抗加上伊匹单抗与化学疗法的组合相对于化学疗法治疗的患有经组织学证实的IV期NSCLC的参与者中的功效结局；以及(ii) 评价作为纳武单抗加上伊匹单抗与化学疗法组合的功效（例如，ORR、PFS和OS）的潜在预测生物标记的肿瘤突变负担。

[0345] 探索性目标包括(i) 评价候选预测生物标记，包括但不限于作为纳武单抗加上伊匹单抗与化学疗法的组合的功效的潜在预测生物标记的在肿瘤内以及周围内的生物标记；(ii) 评价纳武单抗加上伊匹单抗与化学疗法的组合的安全性和耐受性；(iii) 表征纳武单抗和伊匹单抗的免疫原性潜力；(iv) 表征纳武单抗和伊匹单抗的药代动力学；(v) 在接受纳武单抗与伊匹单抗加上化学疗法的组合的参与者中以及接受铂双重化学疗法的参与者中，使用EQ-5D描述系统和视觉模拟量表评估总体健康状况；(vi) 在用纳武单抗加上伊匹单抗与化学疗法的组合相比于化学疗法治疗的患有经组织学证实的IV期NSCLC参与者中评价疾病相关的症状负担；(vii) 评估参与者的医疗资源利用率HCRU；以及(viii) 在下一线治疗后在患有经组织学证实的IV期NSCLC的参与者中评价纳武单抗加上伊匹单抗以及化学疗法相比于化学疗法的功效。

[0346] 研究设计

[0347] 本研究具有两组：治疗组和对照组（图2）。对于治疗组，向受试者施用静脉内纳武单抗和静脉内伊匹单抗的诱导治疗以及2个周期的基于组织学的铂双重化学疗法，接着是纳武单抗和伊匹单抗直到疾病进展或不可接受的毒性。在不存在疾病进展或不可接受的毒性的情况下，将给予使用纳武单抗和伊匹单抗的治疗长达二十四个月。治疗组中的受试者每3周接受360mg的纳武单抗以及每6周接受1mg/kg的伊匹单抗。2个周期的基于组织学的铂

双重化学疗法是基于组织学的。向展现出鳞状组织学的受试者施用卡铂AUC 6加上紫杉醇200mg/m²。向展现出非鳞状组织学的受试者施用(i)卡铂AUC 5或6加上培美曲塞500mg/m²或(ii)顺铂75mg/m²+培美曲塞500mg/m²。研究者必须在随机化之前决定具有非鳞状组织学的参与者(如果符合条件的话)是否接受顺铂。在每个三周周期的第1天(例如,在第一个三周周期的第1天以及再次在第二个三周周期的第1天)施用化学疗法(表8)。在两个周期的诱导治疗后,每3周360mg纳武单抗和每6周1mg/kg伊匹单抗继续直到进展、不可接受的毒性或其他预先确定的原因。

表8:所施用的治疗。

	第1周, 第1周期第1天 ±3天	第4周, 第2周期第1天 ±3天	第7周, 第3周期第1天 ±3天
纳武单抗(360 mg q3周) + 伊匹单抗(1 mg/kg q6周) + 基于铂的双重化学疗法q3周 x 2个周期,接着是纳武单抗(360 mg q3周) + 伊匹单抗(1 mg/kg q6周)	第1周期 纳武单抗 + 伊匹单抗 + 基于组织学的化学 疗法	第2周期 纳武单抗 + 基于组织学的化学 疗法	第3周期 纳武单抗 + 伊匹单抗
基于铂的双重化学疗法q3周 x 4,接着进行任意的维持	第1周期 基于组织学的化学 疗法	第2周期 基于组织学的化学 疗法	第3周期 基于组织学的化学 疗法
用于非鳞状组织学的 培美曲塞			

[0348] 应将纳武单抗和伊匹单抗二者以30分钟输注来施用。首先施用纳武单抗。在完成纳武单抗输注后至少30分钟后施用伊匹单抗。在完成纳武单抗或伊匹单抗输注(如果计划给予伊匹单抗的话)后至少30分钟开始使用铂双重疗法。根据研究者的判断,如果参与者发生过先前输注反应,则可以在更长的输注时间(60分钟)内施用纳武单抗或伊匹单抗。

[0349] 允许参与者使用局部、眼部、关节内、鼻内和吸入皮质类固醇(全身性吸收最少)。允许肾上腺替代类固醇剂量>每天10mg泼尼松。允许短暂(少于3周)的皮质类固醇疗程用于预防(例如,显影剂过敏)或用于治疗非自身免疫性疾病(例如,由接触性变应原引起的迟发型超敏反应)。如果在研究疗法的第一剂量之前开始,则允许定期伴随使用双膦酸盐和RANK-L抑制剂来预防或减少患有骨转移的患者中的骨骼相关事件。先前的姑息性放射疗法必须在治疗前至少2周完成。

[0350] 紫杉醇和卡铂

[0351] 参与者将在3周周期的第1天以180分钟IV输注的形式接受紫杉醇200mg/m²并且以30分钟IV输注的形式接受AUC 6剂量或按照当地处方信息的剂量的卡铂。输注时间可以遵循当地的制度标准。紫杉醇给药计算应基于体表面积计算。如果参与者的体重在基线体重或先前剂量体重的10%内,则所述剂量可以保持相同。在紫杉醇施用前12小时和6小时,应根据当地标准以等效于20mg地塞米松的剂量给予口服皮质类固醇。应在紫杉醇输注前30至60分钟施用口服或静脉内苯海拉明(或其等效物)50mg和H2阻断剂(按照当地标准护理)。紫

杉醇和/或卡铂的剂量可能会中断、延迟、减少或停用,这取决于参与者对治疗的耐受性如何。

[0352] 在每个周期的第1天,应在紫杉醇之后给予卡铂,并且卡铂剂量将使用卡尔弗特(Calvert)公式计算如下:卡铂剂量(mg) = 目标AUC x $[(CrCl(mL/min) + 25)]$ 。肌酐清除率(CrCl)计算基于科克克罗夫特-高尔特(Cockcroft-Gault)公式,并且应包括最近的血清肌酐和最近的体重。注意,如果通过科克克罗夫特-高尔特公式计算CrCl得到了 $>125mL/min$ 的结果,则CrCl应通过按照制度标准的替代公式计算或上限为 $125mL/min$ 。卡铂的剂量可以按照当地标准设定上限。

[0353] 培美曲塞和顺铂

[0354] 培美曲塞给药计算应基于体表面积计算。如果参与者的体重在用于计算先前剂量的体重的10%内,则所述剂量可以保持相同。应在施用培美曲塞的前一天、施用培美曲塞的当天和施用培美曲塞后第二天根据当地标准以等同于地塞米松 $4mg$ BID的剂量给予口服皮质类固醇。应在培美曲塞的第一剂量之前1周开始每天给予口服叶酸 350 至 $1000mcg$,其中在第一剂量之前7天内施用至少5个剂量的叶酸。口服叶酸应在用培美曲塞治疗的整个过程中每天持续,并且在培美曲塞的最后一个剂量后持续21天。应将肌肉(IM)注射维生素B12 $1000mcg$ 在培美曲塞的第一剂量之前大约一周给予,并且之后在培美曲塞治疗期间每3个周期重复一次。可以将维生素B12的后续注射与培美曲塞在同一天给予。(具有非鳞状组织学的参与者可以在培美曲塞的预期随机化之前开始叶酸和维生素B12)。止吐前驱用药将根据当地标准施用。建议的止吐治疗是地塞米松(根据当地标准给药;可以用等效剂量的另一种皮质类固醇替代)和5-HT₃受体拮抗剂(按照研究者判断和当地标准护理的类型)。研究者自行决定另外使用止吐前驱用药。

[0355] 参与者将在第1天以10分钟IV输注的形式接受 $500mg/m^2$ 剂量的培美曲塞以及在3周治疗周期的第1天按照当地标准实践接受 $75mg/m^2$ 剂量的顺铂,在治疗组中持续多达2个周期或在对照组中持续多达4个周期。

[0356] 在培美曲塞输注结束后至少30分钟,将向参与者施用顺铂。对于顺铂的预处理水化可以遵循当地标准护理,或者建议在顺铂输注前使用1至2升液体(按照当地标准)IV输注8至12小时。顺铂施用后至少24小时内必须保持足够的水化和尿排出量。应根据当地标准进行施用和监测。顺铂输注后使用甘露醇也应遵循当地标准护理。

[0357] 对于其余的基于铂的双重周期(治疗组中总共多达2个周期或对照组中总共多达4个周期),由研究者自行决定单独停用顺铂的参与者改为培美曲塞/卡铂。对于此类参与者,培美曲塞/卡铂的给药应遵循以下“培美曲塞/卡铂伴随或不伴随培美曲塞继续维持”章节中的说明。

[0358] 培美曲塞和卡铂

[0359] 参与者将在第1天以10分钟IV输注的形式接受 $500mg/m^2$ 剂量的培美曲塞,接着在3周治疗周期的第1天以30分钟IV输注的形式接受AUC 5或6剂量的卡铂,持续多达4个周期。卡铂的剂量将如上所述计算得到。

[0360] 对照组

[0361] 对于对照组,参与者接受四个周期的基于组织学的铂化学疗法。向展现出鳞状组织学的受试者施用卡铂AUC 6加上紫杉醇 $200mg/m^2$ 。向展现出非鳞状组织学的受试者施用

(i) 卡铂AUC 5或6加上培美曲塞500mg/m²或(ii) 顺铂75mg/m²+培美曲塞500mg/m²。研究者必须在随机化之前决定具有非鳞状组织学的参与者(如果符合条件的话)是否接受顺铂。将所述化学疗法在每个三周周期的第1天施用。在诱导化学疗法后具有稳定的疾病或反应的具有非鳞状组织学的参与者允许接受任选的培美曲塞维持疗法:每个三周周期的第1天培美曲塞500mg/m²,直到疾病进展或不可接受的毒性或其他预先确定的原因。

[0362] PD-L1表达

[0363] 将评估参与者的PD-L1表达,并将参与者分为3组(PD-L1阳性、PD-L1阴性和PD-L1不可定量)。PD-L1状态将通过Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx测试针对提交的肿瘤样品中PD-L1蛋白的IHC染色来确定。PD-L1阳性的特征在于最少一百个可评价的肿瘤细胞中≥1%肿瘤细胞膜染色。PD-L1阴性的特征在于最少一百个可评价的肿瘤细胞中<1%肿瘤细胞膜染色。PD-L1不可定量的参与者的肿瘤活检样本不具有可定量的PD-L1表达。被测试但具有不可定量的PD-L1的参与者将与PD-L1阴性参与者一起分层。PD-L1不可定量的群体的上限为总随机化群体的10%。

[0364] 化学疗法的剂量减少

[0365] 可能需要减少化学疗法的剂量,并将根据表9进行。化学疗法剂量减少是永久性的;一旦任何化学疗法药剂的剂量被减少,除非在开始培美曲塞维持疗法时指出,否则在后续周期中不可重新升高。基于铂的双重化学疗法方案中每种药剂的剂量减少不是相关联的,并且可以如下所概述进行独立调整。

表9:化学治疗剂的剂量修改

剂量水平	卡铂	培美曲塞	紫杉醇	顺铂
起始剂量	AUC 6或AUC 5	500 mg/m ²	200 mg/m ²	75 mg/m ²
第一次剂量减少	AUC 5 (如果起始剂量为AUC 6的话) 或AUC 4 (如果起始剂量为AUC 5的话)	375 mg/m ²	150 mg/m ²	56 mg/m ²
第二次剂量减少	AUC 4 (如果起始剂量为AUC 6的话) 或AUC 3 (如果起始剂量为AUC 5的话)	250 mg/m ²	100 mg/m ²	38 mg/m ²
第三次剂量减少	停用	停用	停用	停用

[0366] 研究群体

[0367] 大约700名患者将按1:1比率随机化为治疗组和对照组。参与者必须具有如通过国际肺癌分类研究协会第七版定义的经组织学证实的IV期非小细胞肺癌(NSCLC)鳞状或非鳞状组织学。受试者必须尚未进行过用于IV期疾病的先前全身性疗法。受试者必须是EGFR/ALK野生型,并且其ECOG体能状态≤1。参与者必须具有肿瘤组织样品以用于生物标记分析,并且参与者必须进行PD-L1 IHC测试,其结果可用于随机化,或者将通过中心实验室进行PD-L1测试。允许用于局部晚期疾病的先前明确放化疗,只要化学疗法或放射疗法的最后一次施用(无论哪一个是最先给予的)在加入前至少6个月发生即可。在放化疗的疗法后复发

的局部晚期疾病 (IIIB期疾病, 特别是指没有治愈性选择的患者) 符合加入条件。如果在开始研究治疗前至少6个月完成, 则允许用于早期肺癌的先前辅助或新辅助化学疗法。针对非CNS病变的先前姑息性放射疗法必须在治疗前至少2周完成。强烈鼓励可能需要在第一次治疗的4周内进行姑息性放射疗法的、在基线时具有症状性肿瘤病变的受试者在治疗前接受姑息性放射疗法。

[0368] 受试者将因以下任何原因而被排除在外。排除具有已知EGFR突变的受试者, 所述突变对可用的靶向抑制剂疗法敏感 (包括但不限于外显子19中的缺失和外显子21 [L858R] 取代突变)。所有具有非鳞状组织学的参与者都必须进行EGFR突变状态的测试。EGFR测试应在当地进行。EGFR测试不是由第三方实验室提供的。强烈鼓励使用FDA批准的或当地卫生局批准的测试。排除具有EGFR状态未知或不确定的非鳞状组织学的参与者。排除具有对可用的靶向抑制剂疗法敏感的已知ALK易位的参与者。如果进行测试, 则强烈鼓励使用FDA批准的测试。具有未知或不确定的ALK状态的参与者可以加入。排除患有未经治疗的CNS转移的参与者。如果在第一次治疗前至少2周对CNS转移进行了充分治疗并且参与者在神经上恢复到基线 (与CNS治疗相关的残留体征或症状除外), 则参与者符合条件。此外, 在第一次治疗前至少2周参与者必须停用皮质类固醇或者服用 \leq 每天10mg泼尼松 (或当量) 的稳定或渐减剂量。将排除患有癌性脑膜炎的参与者。排除患有先前恶性肿瘤 (非黑色素瘤皮肤癌和诸如以下的原位癌除外: 膀胱癌、胃癌、结肠癌、宫颈癌/异型增生、黑色素瘤或乳腺癌) 的参与者, 除非在第一次治疗前至少2年实现了完全缓解, 并且在研究时间段期间不需要或预期不需要另外的疗法。患有活动性、已知或怀疑的自身免疫性疾病的参与者。允许患有以下疾病的参与者加入: I型糖尿病、仅需要激素替代的甲状腺功能减退症、不需要全身性治疗的皮肤障碍 (如白癜风、银屑病或脱发) 或在不存在外部触发的情况下预计不复发的病症。在第一次治疗的14天内患有以下病症的参与者, 所述病症需要使用皮质类固醇 ($>$ 每天10mg泼尼松当量) 或其他免疫抑制药物进行全身性治疗。在不存在活动性自身免疫性疾病的情况下, 允许吸入或局部类固醇和肾上腺替代类固醇 $>$ 每天10mg泼尼松当量。

[0369] 终点

[0370] 主要终点是确定总存活期 (OS)。另外的终点包括 (i) PFS和ORR; (ii) 具有不同PD-L1水平的参与者的OS、PFS和ORR; (iii) 肿瘤细胞总体细胞突变数量及其与ORR、PFS和OS的关联; (iv) 基因表达特征 (例如, 肿瘤炎症性基因表达特征、驱动突变、免疫细胞浸润、肿瘤炎症、免疫细胞浸润等)、驱动突变 (例如, STK11、KRAS) 以及血液中的外周标记和可溶性因子 (例如, 细胞因子、s01HLA、可溶性炎症/免疫抑制因子) 和血液中的其他因子 (例如, MDSC、miRNA) 及其与临床结局 (ORR、PFS和OS) 的关联; (v) 使用血浆循环游离DNA得到的血液TMB分析; (vi) AE、SAE和选择的AE的发生率; (vii) 抗纳武单抗和抗伊匹单抗抗体及其与其他结局衡量指标的关系; (viii) 纳武单抗和伊匹单抗的药代动力学 (PK) 测量; (ix) EQ-5D-3L描述系统和视觉模拟量表 (EQ-5D VAS); (x) 肺癌症状得分 (LCSS) 平均症状负担指数 (ASBI); (xi) HCRU发生率; 以及 (xii) 下一线治疗后的PFS (PFS2)。

[0371] 生物标记

[0372] 肿瘤组织样本

[0373] 加入前的3个月内收集存档 (或新鲜) 的FFPE肿瘤组织。如果可行的话, 也可以在基线时或临床进展时收集任选的新鲜活检。在进展时收集的样品可以提供有关获得性抗性的

生物学所隐含的机制的重要信息,因此在这些探索性研究中极具价值。

[0374] 组织样品必须送至中心实验室,以使用经分析验证的IHC测定来确定PD-L1状态。PD-L1染色的组织样品将通过由赞助商认定的中心实验室的病理学家来评估,并且如果在最少100个可评价的肿瘤细胞中 $\geq 1\%$ 肿瘤细胞中观察到膜染色,则评分为表达PD-L1的。

[0375] 为了探索肿瘤突变负担与临床结局的潜在关联,将通过靶向和/或全外显子组测序评价肿瘤组织。也将通过靶向和/或全转录组RNA测序来评价基因表达特征(例如但不限于与炎症过程和/或免疫相关信号传导相关的那些)与临床结局的潜在关联。

[0376] 还可以通过IHC或类似方法分析组织以确定免疫调节蛋白(例如但不限于PD-L1、PD L2、PD-1和与TIL相关的其他标记(例如,CD4、CD8、FOXP3))的丰度。将评价这些数据与临床终点的潜在关联。

[0377] 单核苷酸多态性(SNP)

[0378] 在治疗之前,将从所有参与者收集全血以产生用于SNP分析的基因组DNA。这些分析将集中于与PD-1和其他免疫调节信号传导途径相关的基因内的SNP,以确定那些基因内的自然变异是否与对纳武单抗的反应和/或与治疗期间的不良事件相关。源自全血的基因组DNA也可以用于肿瘤中整个外显子组测序研究的种系控制。

[0379] 血清可溶性因子

[0380] 为了了解循环蛋白的流行及其对纳武单抗临床活性可能具有的影响,将在基线时和治疗期间研究一组细胞因子、趋化因子和其他相关免疫调节、血清可溶性因子(例如,可溶性PD-L1)的蛋白质浓度。

[0381] 血清微小RNA(miRNA)

[0382] 微小RNA(miRNA)是广泛表达的小RNA,其调节mRNA转录物的丰度及其向蛋白质的转化。全局miRNA表达谱分析在癌症研究中变得越来越常见,并且与疾病分期或与临床结局相关的miRNA特征现在可用于多种癌症类型。miRNA的表达谱分析也可以用于鉴定分子标记,以预测药物反应和预测性分层。有趣的是,miRNA在血清中是稳定的,并且可以表示在肿瘤中过表达的miRNA和/或反映免疫系统活性。将通过微阵列或类似方法分析随机化为每个治疗组的参与者在基线时和治疗期间采集的血清中的miRNA含量。将针对治疗后发生的miRNA丰度的变化以及与反应和存活数据的关联来评价所得miRNA谱。最终,目标将是确定是否存在独特的、免疫相关的和/或NSCLC相关的miRNA特征,以及它们是否潜在地可用于鉴定可能(或不太可能)对纳武单抗治疗有反应的患者。

[0383] 髓源性抑制细胞(MDSC)

[0384] 髓源性抑制细胞是一种能够抑制T细胞激活和增殖的免疫细胞群体。在用免疫治疗剂伊匹单抗治疗的黑色素瘤患者中,外周血中治疗前低髓源性抑制细胞(MDSC)水平可能与更好的OS有关。将在基线/治疗前和治疗中测量MDSC,以评估与结局的关联。

[0385] 外周血单核细胞(PBMC)

[0386] 将通过流式细胞术或其他方法(例如,ELIspot)分析在基线时和治疗中从参与者采集的全血中的外周血单核细胞,以评估免疫细胞活性。

[0387] 使用血浆循环/无细胞DNA(cfDNA)的血液TMB

[0388] 循环/无细胞DNA(cfDNA)是从肿瘤和非恶性细胞脱落的DNA小片段,并且被发现可以在外周血流中循环。可以使用基于靶向测序的方法(例如,下一代测序)从血液来源的血

浆分离并分析源自恶性细胞的cfDNA的遗传特征,包括但不限于体细胞突变。为了补充对于肿瘤评估概述的计划基因组学分析,将在基线时和治疗中收集血浆以分离cfDNA。将从这些样品获得的突变数据与直接在肿瘤中鉴定出的那些进行比较。将评价突变负担(总体或单独基因)在基线和治疗中的变化与治疗结局的关联。将探索血液中的突变负担与肿瘤之间的相关性。

[0389] 2019年10月21日宣布,本研究的研究组在预先指定的中期分析时达到了其主要终点,即优异的总存活期(OS)。本研究中的比较物是单独化学疗法持续多达四个周期,接着进行任选的维持疗法。在本研究中,纳武单抗加上低剂量伊匹单抗以及两个周期的化学疗法的安全性特征反映了在一线NSCLC中免疫疗法和化学疗法组分的已知安全性特征。

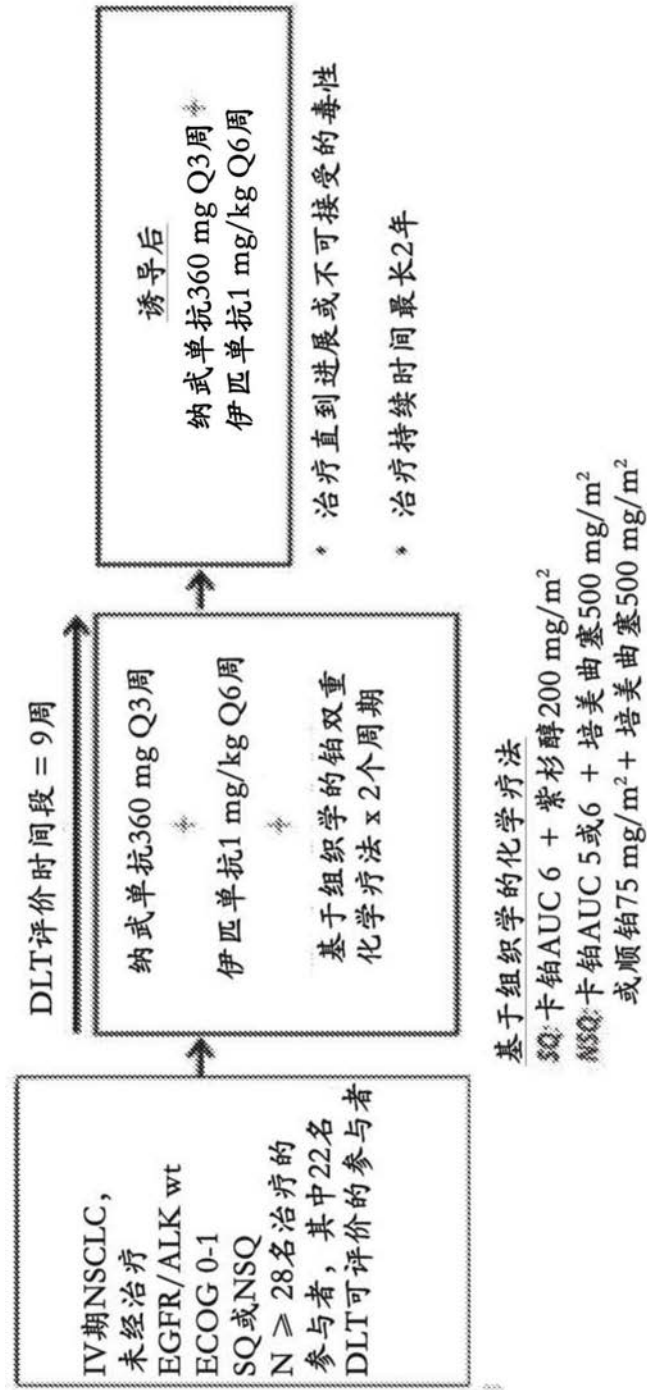


FIG. 1

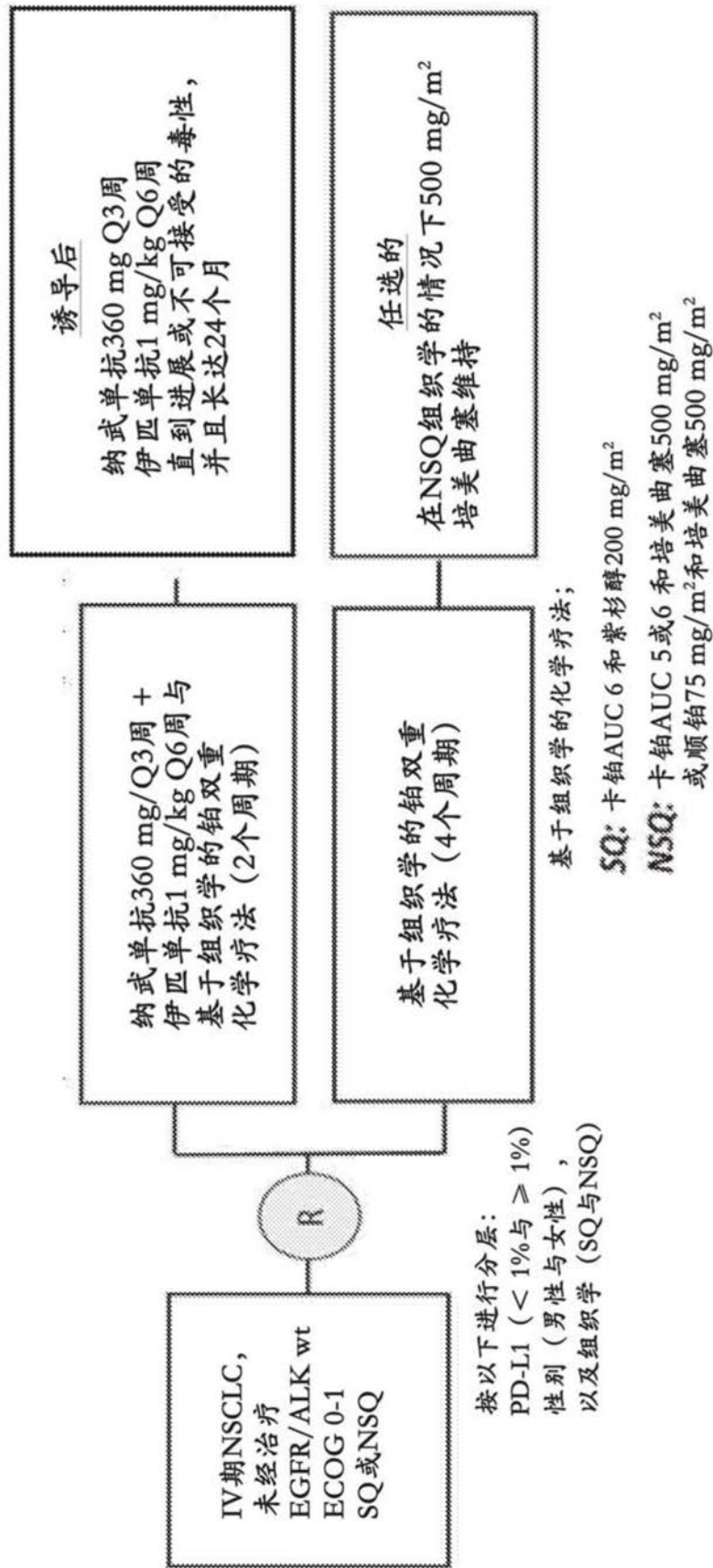


FIG.2