(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118176021 A
(43)申请公布日 2024.06.11

(21)申请号 202280072636.X
(22)申请日 2022.10.28
(30)优先权数据
63/273,660 2021.10.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.04.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/078875 2022.10.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/077069 EN 2023.05.04
(71)申请人 昂科医药
地址 美国马里兰州
(72)发明人 Y·刘 P·张 M·戴文波特
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 刘蕾
(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)

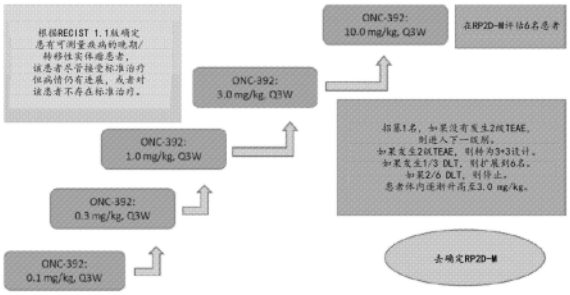
权利要求书3页 说明书24页
序列表（电子公布） 附图16页

(54)发明名称

抗CTLA-4抗体给药方案

(57)摘要

本发明涉及抗CTLA-4抗体给药方案,包含它们在治疗癌症中的用途。



CN 118176021 A

1.施用抗CTLA-4抗体的方法,包括向受试者施用一个或多个剂量的抗CTLA-4抗体,其中每个剂量独立地为约0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、15mg/kg或20mg/kg。

2.权利要求1所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体约每1、2、3、4、5或6周施用一次。

3.权利要求2所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体约每3周施用一次。

4.权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体的每个剂量为约6mg/kg。

5.权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体的每个剂量为约10mg/kg。

6.权利要求1至3中任一项所述的方法,包括施用约10mg/kg的第一剂量、约10mg/kg的第二剂量和约1～6mg/kg的一个或多个后续剂量。

7.权利要求6所述的方法,其中每个后续剂量为约6mg/kg。

8.权利要求6所述的方法,其中每个后续剂量为约3mg/kg。

9.权利要求1至3中任一项所述的方法,其中施用所述抗CTLA-4抗体以维持约200～300μg/mL的峰值浓度(C_{max})。

10.权利要求9所述的方法,其中所述维持的C_{max}为约225～250μg/mL。

11.权利要求9或10所述的方法,其中,如果:(a)所述抗CTLA-4抗体在所述受试者的血液样品中的C_{max}浓度超过300μg/mL;(b)所述受试者经历了限制性毒性;或(c)所述受试者正在接受癌症治疗并且根据实体瘤疗效评估标准(RECIST)1.1标准实现了对于抗CTLA-4抗体治疗的部分或完全应答,则与前一剂量相比,减少对所述受试者施用的抗CTLA-4抗体的剂量。

12.权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体为静脉内施用的。

13.权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体包括:

(a)轻链可变区,其包括互补决定区(CDR)1、CDR2和CDR3,所述CDR1包含SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列;所述CDR2包含SEQ ID NO:2～4中任何一个所示的氨基酸序列;所述CDR3包含SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列;和,

(b)重链可变区,其包括CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR1包含SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列;所述CDR2包含SEQ ID NO:7～9中任何一个所示的氨基酸序列;所述CDR3包含SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列。

14.权利要求13所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体包括轻链可变区和重链可变区,所述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:3所示序列的CDR2,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:9所示序列的CDR2。

15.权利要求14所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体包括轻链可变区和重链可变区,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:12所示序列,所述重链可变区包含SEQ ID NO:16所示序列。

16.权利要求15所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体包括轻链和重链,所述轻链包含SEQ ID NO:23所示序列,所述重链包含SEQ ID NO:21所示序列。

17.权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

18.权利要求17所述的方法,其中所述癌症是实体瘤。

19.权利要求18所述的方法,其中所述癌症是晚期的或转移性的。

20.权利要求17至19中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已表现出对癌症护理标准的失败或不耐受。

21.权利要求20所述的方法,其中所述癌症是抗PD-1/PD-L1治疗难治性的或对于抗PD-1/PD-L1治疗具有抗性的。

22.权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述癌症选自由以下组成的组:黑色素瘤、转移性黑色素瘤、PD(L)-1难治性黑色素瘤、非小细胞肺腺癌、转移性非小细胞肺癌、具有驱动突变(例如EGFR/ALK突变或其他可靶向突变)的非小细胞肺癌、PD-1难治性非小细胞肺癌、头颈癌、腺样囊性癌(可以是R/M)、鳞状细胞癌、三阴性(基底型)乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、宫颈癌、子宫内膜癌、结肠癌、肝细胞癌、其他实体瘤和转移性结直肠癌(可以具有微卫星不稳定性)。

23.治疗有需要的受试者的癌症的方法,包括向所述受试者施用一个或多个剂量的抗CTLA-4抗体,其中每个剂量独立地为约0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、15mg/kg或20mg/kg。

24.权利要求23所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体约每1、2、3、4、5或6周施用一次。

25.权利要求24所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体约每3周施用一次。

26.权利要求23至25中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体的每个剂量为约6mg/kg。

27.权利要求23至25中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体的每个剂量为约10mg/kg。

28.权利要求23至25中任一项所述的方法,其包括施用约10mg/kg的第一剂量、约10mg/kg的第二剂量和约1～6mg/kg的一个或多个后续剂量。

29.权利要求28所述的方法,其中每个后续剂量为约6mg/kg。

30.权利要求28所述的方法,其中每个后续剂量为约3mg/kg。

31.权利要求23至25中任一项所述的方法,其中施用所述抗CTLA-4抗体以维持约200～300μg/mL的峰值浓度(C_{max})。

32.权利要求31所述的方法,其中所述维持的C_{max}为约225～300μg/mL。

33.权利要求31或32所述的方法,其中,如果:(a)所述抗CTLA-4抗体在所述受试者的血液样品中的C_{max}浓度超过300μg/mL;(b)所述受试者经历了限制性毒性;或(c)所述受试者根据实体瘤应答评估标准(RECIST)1.1标准实现了对于抗CTLA-4抗体治疗的部分或完全应答,则与前一剂量相比,减少对所述受试者施用的抗CTLA-4抗体的剂量。

34.权利要求23至33中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体是静脉内施用的。

35.权利要求23至34中任一项所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体包括:

(a)轻链可变区,其包括互补决定区(CDR)1、CDR2和CDR3,所述CDR1包含SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列;所述CDR2包含SEQ ID NO:2～4中任何一个所示的氨基酸序列;所述CDR3包含SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列的CDR3;和

(d)重链可变区,其包括CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR1包含SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列;所述CDR2包含SEQ ID NO:7～9中任何一个所示的氨基酸序列;所述CDR3包含SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列。

36.权利要求35所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体包括轻链可变区和重链可变区,所

述轻链可变区包括包含SEQ ID NO:3所示序列的CDR2,所述重链可变区包括包含SEQ ID NO:9所示序列的CDR2。

37.权利要求36所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体包括轻链可变区和重链可变区,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:12所示序列,所述重链可变区包含SEQ ID NO:16所示序列。

38.权利要求37所述的方法,其中所述抗CTLA-4抗体包括轻链和重链,所述轻链包含SEQ ID NO:23所示序列,所述重链包含SEQ ID NO:21所示序列。

39.权利要求23至38中任一项所述的方法,其中所述癌症是实体瘤。

40.权利要求39所述的方法,其中所述癌症是晚期的或转移性的。

41.权利要求23至40中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已表现出对癌症护理标准的失败或不耐受。

42.权利要求41所述的方法,其中所述癌症是抗PD-1/PD-L1治疗难治性的或对于抗PD-1/PD-L1治疗具有抗性的。

43.权利要求23至25中任一项所述的方法,其中所述癌症选自由以下组成的组:黑色素瘤、转移性黑色素瘤、PD(L)-1难治性黑色素瘤、非小细胞肺腺癌、转移性非小细胞肺癌、具有驱动突变(例如EGFR/ALK突变或其他可靶向突变)的非小细胞肺癌、PD-1难治性非小细胞肺癌、头颈癌、腺样囊性癌(可以是R/M)、鳞状细胞癌、三阴性(基底型)乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、宫颈癌、子宫内膜癌、结肠癌、肝细胞癌、其他实体瘤和转移性结直肠癌(可以具有微卫星不稳定性)。

抗CTLA-4抗体给药方案

[0001] 关于美国联邦政府资助的研究或开发的声明

[0002] 本发明是部分在美国国立卫生研究院国家癌症研究所的政府支持下完成的,拨款号为R44CA250824。美国政府对本发明享有某些权利。

发明领域

[0003] 本发明涉及抗CTLA-4抗体的给药方案,包括用于治疗癌症的给药方案。

[0004] 发明背景

[0005] 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4),也称为CD152(分化簇152),是一种细胞表面蛋白受体,其与B7-1(CD80)和B7-2(CD86)相互作用以确保调节性T细胞的正常功能并保护宿主免受自身炎症性疾病的侵害。抗CTLA-4单克隆抗体(mAb),比如已批准的抗体伊匹木单抗(ipilimumab)(作为YERVOY®由Bristol Myers Squibb上市)等,已在各种临床前模型中表现出强大而广泛的癌症免疫治疗效果(CITE),并且在临床上既作为单一疗法使用也作为与纳武利尤单抗(抗PD-1,作为OPDIVO®由Bristol Myers Squibb上市)的联合疗法的一部分使用。然而,CTLA-4单一疗法与抗PD-1/PD-L1疗法相比有更多的免疫疗法相关不良反应(irAE)。此外,在接受伊匹木单抗和纳武利尤单抗联用的黑色素瘤患者中,严重irAE(3级和4级)的比率达到55%。严重的irAE进一步限制了癌症患者耐受的剂量数。尽管如此,与抗PD-1药物联用可以显著改善多种癌症的应答率和患者生存率。此外,抗CTLA-4抗体可以在癌症患者中诱导持久的免疫力。因此,CTLA-4仍然是重要的免疫疗法靶标,但在提高抗CTLA-4单克隆抗体的安全性和有效性方面仍然存在重大挑战。

[0006] ONC-392是一种针对CTLA-4的高选择性人源化单克隆IgG1-κ同种型抗体。最近,研究表明ONC-392在低pH下与CTLA-4解离,使其逃离溶酶体降解并再循环到细胞表面。有多种证据支持这样的观点:即,像ONC-392这样的pH敏感抗体不仅比pH不敏感的伊匹木单抗更安全,而且在Treg耗竭和肿瘤排斥方面更有效。首先,通过在细胞表面保留CTLA-4,ONC-392留下了更高的配体密度,以实现更好的ADCC。其次,ONC-392在肿瘤微环境中在Treg耗竭方面更有效。且第三,ONC-392在诱导大肿瘤排斥方面明显更有效。然而,本领域需要适当的给药方案以提供安全和有效的使用ONC-392的治疗。

发明内容

[0007] 本文提供了施用抗CTLA-4抗体的方法,其可以包括向受试者施用一个或多个剂量的抗CTLA-4抗体。受试者可以患有癌症。本文还提供了治疗有需要的受试者的癌症的方法,其可以包括向受试者施用抗CTLA-4抗体。进一步提供了用于治疗癌症的抗CTLA-4抗体、用于治疗癌症的包括抗CTLA-4抗体的组合物、以及抗CTLA-4抗体在制备用于治疗癌症的药物中的用途。抗CTLA-4抗体可以与第二抗癌剂组合使用,第二抗癌剂可以是帕博利珠单抗(pembrolizumab)。

[0008] 施用给受试者的抗CTLA-4抗体的每个剂量可以独立地为约0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、15mg/kg或20mg/kg。抗CTLA-4抗体可以约每1、2、3、4、5或

6周施用一次,特别是约每3周施用一次。抗CTLA-4抗体的每个剂量可以是约3mg/kg、6mg/kg或10mg/kg。可以向受试者施用约10mg/kg的第一剂量、约10mg/kg的第二剂量和约1～6mg/kg的一个或多个后续剂量。每个后续剂量可以是约6mg/kg或3mg/kg。

[0009] 可以施用抗CTLA-4抗体以维持约200～300μg/mL、特别是约225～250μg/mL、更特别是225μg/mL或250μg/mL的抗体峰值浓度(C_{max})。如果:(a)抗CTLA-4抗体在受试者的血液样品中的C_{max}超过225μg/mL、250μg/mL或300μg/mL;(b)受试者经历了限制性毒性;或(c)受试者正接受癌症治疗并且根据实体瘤疗效评估标准(RECIST)1.1标准实现了对于抗CTLA-4抗体治疗的部分或完全应答,则与前一剂量相比,减少对受试者施用的抗CTLA-4抗体的剂量。抗CTLA-4抗体可以是静脉内施用的,或者组合物或药物可以旨在用于静脉内施用。

[0010] 抗CTLA-4抗体可以包括:(a)轻链可变区,该轻链可变区包括互补决定区(CDR)1、CDR2和CDR3;其中,CDR1包含SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列;CDR2包含SEQ ID NO:2～4中任一项所示的氨基酸序列;CDR3包含SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列的CDR3;和(b)重链可变区,该重链可变区包括CDR1、CDR2和CDR3,其中,CDR1包含SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列;CDR2包含SEQ ID NO:7～9中任一项所示的氨基酸序列;CDR3包含SEQ ID NO:10所示氨基酸序列。抗CTLA-4抗体可以包括轻链可变区和重链可变区,其中轻链可变区包括包含SEQ ID NO:3所示序列的CDR2,重链可变区包括包含SEQ ID NO:9所示序列的CDR2。抗CTLA-4抗体可以包括轻链可变区和重链可变区,其中轻链可变区包含SEQ ID NO:12所示的序列,重链可变区包含SEQ ID NO:16所示的序列。抗CTLA-4抗体可以包括轻链和重链,其中轻链包含SEQ ID NO:23所示序列,重链包含SEQ ID NO:21所示序列。抗CTLA-4抗体可以是ONC-392。

[0011] 癌症可以是实体瘤。癌症可以是晚期的或转移性的。受试者先前可以表现出对癌症护理标准的失败或不耐受。癌症可以是抗PD-1/PD-L1治疗难治性的或者对于抗PD-1/PD-L1治疗具有抗性的。癌症可以是黑色素瘤、转移性黑色素瘤、PD(L)-1难治性黑色素瘤、非小细胞肺腺癌、转移性非小细胞肺癌、具有驱动突变(例如,EGFR/ALK突变或其他可靶向突变)的非小细胞肺癌、PD-1-难治性非小细胞肺癌、头颈癌、腺样囊性癌(可以是R/M)、鳞状细胞癌、三阴性(基底型)乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、宫颈癌、子宫内膜癌、结肠癌、肝细胞癌、其他实体瘤或转移性结直肠癌(可能具有微卫星不稳定性)。

附图说明

[0012] 图1显示了ONC-392单一疗法临床试验的A部分IA期图。DLT＝剂量限制毒性;Gr＝等级;Q3W＝每3周;RECIST＝实体瘤疗效评估标准;RP2D-M＝ONC-392作为单一疗法的推荐II期剂量;TEAE＝治疗中出现的不良事件。

[0013] 图2显示了ONC-392联合帕博利珠单抗临床试验的B部分IA期图。DLT＝剂量限制毒性;NSCLC＝非小细胞肺癌;PD-(L)1＝程序性细胞死亡蛋白1或其配体;Q3W＝每3周;RECIST＝实体瘤疗效评估标准;RP2D-C＝ONC-392联合疗法(ONC-392加帕博利珠单抗)的推荐II期剂量。

[0014] 图3显示了ONC-392单一疗法(上)或与帕博利珠单抗联用(下)的试验的C部分IB期扩展图。ALK＝间变性淋巴瘤激酶;ECOG＝美国东部肿瘤协作组;EGFR＝表皮生长因子受体;IO＝免疫疗法;IV＝静脉注射;Mel＝黑色素瘤;mu＝突变;NSCLC＝非小细胞肺癌;TNBC＝三

阴性乳腺癌;Q3W＝每3周;RECISTv1.1＝实体瘤疗效评估标准1.1版。

[0015] 图4显示了临床试验的A部分IA期中的ONC-392单一疗法最佳整体应答。

[0016] 图5显示了ONC-392单一疗法临床试验的A部分中治疗的患者的肿瘤组织生物标志物分析结果。上图显示NSCLC患者以3mg/kg ONC-392给药达7个周期的结果,其中标记了CD8(红色)、CD4(绿色)、Foxp3(紫色)和肿瘤细胞(蓝色)。左下图显示卵巢癌患者治疗前的结果,右下图显示卵巢癌患者接受10mg/kg ONC-392治疗达4个周期的结果,其中标记了CD8(红色)、CD4(绿色)Foxp3(紫色)和肿瘤细胞(蓝色)。

[0017] 图6显示了最终模型的拟合优度。

[0018] 图7显示了目视预测检查(VPC)结果。

[0019] 图8显示了不同给药方案时的模拟PK曲线:#1:6mg/kg,Q3W;#2:10mg/kg,Q3W;#3:10mg/kg,Q4W;#4:两个10mg/kg负荷剂量+6mg/kg维持剂量,Q3W。图8A显示对数刻度,图8B显示正常刻度。实线是中值pk曲线;阴影区域代表90％预测区间。

[0020] 图9A～9B显示了接受ONC-392单一疗法的患者中的模型预测的ORR概率与使用最高剂量的ONC-392稳态暴露水平。

[0021] 图10A～10B显示了接受ONC-392单一疗法的患者中的模型预测的3级或4级TRAE概率与ONC-392稳态C_{min}(图10A,上)、C_{max}(图10A,下)和AUC(图10B)。

[0022] 图11A～11B显示了非小细胞肺癌患者(单一疗法)中模型预测的ORR概率与使用最高剂量的ONC-392稳态暴露水平。

[0023] 图12A～12B显示非小细胞肺癌患者中模型预测的ORR概率和≥3级TRAE概率与ONC-392稳态暴露水平。

具体实施方式

[0024] 发明人发现,与伊匹木单抗相比,本文所述的抗CTLA-4抗体给药方案提供了固有的较低毒性和较高功效。由于安全性改善,发明人进一步确定这些方案的临床数据支持长期给药和癌症患者(包括IV期实体瘤的患者)中的临床活性。特别是,可以用于本文公开的给药方案的抗CTLA-4抗体是保留CTLA-4再循环并避免溶酶体降解的pH敏感形式,例如ONC-392。

[0025] 1.定义

[0026] 本文使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的并且不旨在进行限制。如本说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一”、“一个”和“此”包含复数个指代物,除非上下文另外明确指出。

[0027] 对于本文中的数字范围的记载,明确考虑了其间具有相同精度的每个中间数字。例如,对于6～9的范围,除了6和9之外,还考虑数字7和8,并且对于范围6.0～7.0,数字6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9和7.0被明确考虑。

[0028] 2.抗CTLA-4抗体给药方案

[0029] 本文提供了抗CTLA-4抗体给药方案,其可以适合于表现出与CTLA-4的pH敏感性结合并避免溶酶体降解的抗CTLA-4抗体。具体地,可以使用的抗CTLA-4抗体包含美国专利号10,618,960中描述的pH敏感性的抗CTLA-4抗体,该专利的内容通过援引并入本文。

[0030] a.抗CTLA-4抗体

[0031] 抗CTLA-4抗体可以包括轻链可变区,该轻链可变区包括互补决定区(CDR)1、CDR2和CDR3,其中CDR1包含氨基酸序列RASENIYSNLA(SEQ ID NO:1);CDR2包含氨基酸序列AATNLQS(SEQ ID NO:2)(LC1)、AATNLQD(SEQ ID NO:3)(LC2)或AATSLQS(SEQ ID NO:4)(LC3);CDR3包含氨基酸序列QHLWGTPYT(SEQ ID NO:5)。

[0032] 包含LC1～LC3的轻链可变区也可以分别包括以下序列之一:

[0033] LC1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLL

[0034] YAATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHLWGTPYTFGG GTKLEIK (SEQ ID NO:11)

[0035] LC2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKAPKLLL

[0036] YAATNLQDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQHLWGTPYTFGQ GTKLEIK (SEQ ID NO:12)

[0037] LC3

[0038] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLI

[0039] YAATSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHLWGTPYTFGG GTKVEIK (SEQ ID NO:13)

[0040] 更具体地,包括LC1～LC3的轻链可以分别包括以下氨基酸序列之一:

[0041] LC1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLL YAATNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHLWGTPYTFGG

[0042] GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:22)

[0043] LC2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKAPKLLL YAATNLQDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQHLWGTPYTFGQ

[0044] GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:23)

[0045] LC3

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLI
YAATSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHLWGTPYTFGG

[0046] GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:24)。

[0047] 抗CTLA-4抗体可以包括重链可变区,该重链可变区包括CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1包含氨基酸序列GFSLTSYGLS(SEQ ID NO:6);CDR2包含氨基酸序列YIWYDGNTNFHPSLKSR(SEQ ID NO:7)(HC1)、YIWYDGNTNFHSSLKSR(SEQ ID NO:8)(HC2)或YIWYDGNTNFHSPLKSR(SEQ ID NO:9)(HC3);CDR3包含氨基酸序列TEGHYYGSNYGYYALDY(SEQ ID NO:10)的CDR3。

[0048] 包含HC1～HC3的重链可变区可以分别包括以下氨基酸序列之一:

[0049] HC1

[0050] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIG
YIWYDGNTNFHPSLKSRVTISKDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKTEG

[0051] HYYGSNYGYYALDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:14)

[0052] HC2

[0053] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIG
YIWYDGNTNFHSSLKSRVTISKDTSKSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKTEG
HYYGSNYGYYALDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:15)

[0054] HC3

[0055] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIG
YIWYDGNTNFHSPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKTEG
HYYGSNYGYYALDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:16)

[0056] 抗CTLA-4抗体可以包括重链恒定区,该重链恒定区包含以下氨基酸序列:

[0057] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:17)

[0058] 重链恒定区还可以包含一种或多种突变。相对于SEQ ID NO:17所示的序列,该一种或多种突变可以选自M135Y、S137T、T139E、S181A、E216A和K217A及其组合。在一个示例中,抗体的重链恒定区包括所有六种突变。突变的重链恒定区可以包含以下氨基酸序列:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSH

[0059] EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNATYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIAATISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:18)

[0060] 甚至更具体地,包含重链可变区HC1～HC3的抗CTLA-4抗体的重链可以分别包括以下氨基酸序列之一:HC1

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIG
YIWYDGNTNFHPSLKSRVTISKDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKTEG
HYYGSNYGYYALDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP

[0061] KPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNATYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIAATISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
G** (SEQ ID NO:19)

[0062] HC2

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIG
YIWYDGNTNFHSSLKSRVTISKDTSKSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKTEG
HYYGSNYGYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP

[0063] KPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNATYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIAATISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
G** (SEQ ID NO:20)

[0064] HC3

[0065] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGLSWIRQPPGKGLEWIG YIWYDGNTNFHSPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKTEG HYYGSNYGYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNATYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIAATISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP

[0066] PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G** (SEQ ID NO:21)

[0067] SEQ ID NO:19～21所示重链的氨基酸序列中可以附加地包含C末端赖氨酸(K),这可能会增加表达水平。末端赖氨酸可以在抗CTLA-4抗体的产生过程中或在抗体施用时自然裂解。

[0068] PP4637(LC2/HC3):在一个示例中,抗CTLA-4抗体包括轻链可变区,该轻链可变区包括包含SEQ ID NO:1所示序列的CDR1、包含SEQ ID NO:3所示序列的CDR2和包含SEQ ID NO:5所示序列的CDR3。重链可变区包括包含SEQ ID NO:6所示序列的CDR1、包含SEQ ID NO:9所示序列的CDR2和包含SEQ ID NO:10所示序列的CDR3。具体地,轻链可变区可以包含SEQ ID NO:12中所示的序列,并且重链可变区可以包含SEQ ID NO:16中所示的序列。更具体地,轻链可以包含SEQ ID NO:23中所示的序列,并且重链可以包含SEQ ID NO:21中所示的序列。该抗体可以称为ONC-392。

[0069] PP4631(LC2/HC1):在另一个示例中,抗CTLA-4抗体包括轻链可变区,该轻链可变区包括包含SEQ ID NO:1所示序列的CDR1、包含SEQ ID NO:3所示序列的CDR2和包含SEQ ID NO:5所示序列的CDR3。重链可变区包括包含SEQ ID NO:6所示序列的CDR1、包含SEQ ID NO:7所示序列的CDR2和包含SEQ ID NO:10所示序列的CDR3。具体地,轻链可变区可以包含SEQ ID NO:13中所示的序列,并且重链可变区可以包含SEQ ID NO:14中所示的序列。更具体地,轻链可以包含SEQ ID NO:23中所示的序列,并且重链可以包含SEQ ID NO:19中所示的序列。

[0070] PP4638(LC3/HC3):在进一步的示例中,抗CTLA-4抗体包括轻链可变区,轻链可变区包括包含SEQ ID NO:1所示序列的CDR1、包含SEQ ID NO:4所示序列的CDR2和包含SEQ ID NO:5所示序列的CDR3。重链可变区包括包含SEQ ID NO:6所示序列的CDR1、包含SEQ ID NO:9所示序列的CDR2和包含SEQ ID NO:10所示序列的CDR3。具体地,轻链可变区可以包含SEQ ID NO:12中所示的序列,并且重链可变区可以包含SEQ ID NO:16中所示的序列。更具体地,轻链可以包含SEQ ID NO:24中所示的序列,并且重链可以包含SEQ ID NO:21中所示的序列。

[0071] b.给药方案

[0072] 可以将抗CTLA-4抗体施用于受试者,受试者可以是人。施用可以是为了治疗癌症,如本文进一步描述的。抗CTLA-4抗体可以全身施用,全身施用可以为通过注射或静脉内施

用。抗体可以作为单一疗法或作为组合疗法施用。给药方案可以包括施用一个或多个剂量的抗CTLA-4抗体。每个剂量可以独立地为约0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、50mg/kg或100mg/kg,或这些量中两个的范围内的量。给药方案可以包括定期给药,其中向受试者施用前述剂量之一。在每个给药周期,剂量可能与先前的剂量不同。给药可能涉及逐渐增加剂量。在一个示例中,抗CTLA-4抗体约每1、2、3、4、5或6周施用。特别地,抗体约每3周施用。当描述给药周期的时间段时,"约"可以指±1、2或3天。

[0073] 具体地,抗CTLA-4抗体的剂量可以是约1、3、6或10mg/kg,或这些量中两个的范围内的量。给药方案还可以包括两次剂量为10mg/kg,然后是1～6mg/kg的长期剂量(即,每个后续剂量为1～6mg/kg)。长期剂量可以包括施用3mg/kg或6mg/kg的剂量。在一个示例中,每次施用为约每三周一次。给药可以在3、6、9、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48或51周时间内进行。在一个示例中,抗CTLA-4抗体用作单一疗法并且剂量为每4周施用10mg/kg。在进一步的示例中,抗CTLA-4抗体与帕博利珠单抗组合使用,并且抗CTLA-4抗体剂量是每3周施用3mg/kg或6mg/kg,这可以与帕博利珠单抗剂量方案一致。

[0074] 在另一个示例中,监测抗CTLA-4抗体的药代动力学,并且适应性地调整剂量以维持约200～300μg/mL的C_{max}。可以维持C_{max}达6～52周。可以从受试者的血液样品中测量浓度,血液样品可以是血清或血浆样品。在一个示例中,适应性地调整剂量以维持约200～300μg/mL、约225～250μg/mL、约225μg/mL或约250μg/mL的C_{max}。可以调整剂量以避免C_{max}过高,C_{max}可以是200、225、250或300μg/mL,特别是250μg/mL或300μg/mL。在一个示例中,如果C_{max}过高、如果受试者经历了一种或多种限制性毒性、或者如果受试者患有癌症并且受试者根据实体瘤疗效评估标准(RECIST)1.1标准实现了部分或完全应答,则向受试者施用逐步递减的剂量水平。

[0075] 抗CTLA-4抗体可以单独地或与之混合地与第二治疗剂联合施用。治疗剂可以是抗癌剂。在一个示例中,抗癌剂与抗CTLA-4抗体在同一天施用。具体地,抗癌剂可以是抗PD-1或抗PD-L1抗体。在一个具体示例中,抗癌剂是帕博利珠单抗(KEYTRUDA)。在一个示例中,帕博利珠单抗以200mg/周期、每21天(3周)施用。在进一步的示例中,第二治疗剂与抗CTLA-4抗体在同一天施用。

[0076] c.制剂

[0077] 抗CTLA-4抗体可以以本文所述的剂量配制。在一个示例中,制剂包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、50或100mg/mL的抗CTLA-4抗体,或其范围内的量。在一个示例中,量为5mg/mL。制剂可以包含5、10、15、20、25、30、35或40mM组氨酸缓冲液,或这些量中两个的范围内的量。在一个示例中,量为20mM。制剂还可以包括7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9或10.0%(w/v)的α,α-海藻糖二水合物,或这些量中两个的范围内的量。在一个示例中,量为8.8%。制剂可以包括0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09或0.10(w/v)的聚山梨醇酯80,或这些量中两个的范围内的量。在一个示例中,量为0.06%。制剂的pH可以为5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4或6.5,或其范围内的pH。用于配制抗体的组氨酸缓冲液、α,α-海藻糖二水合物和聚山梨醇酯80的等效成分是本领域已知的,并且也可以用作替代品。

[0078] 3.癌症治疗

[0079] 因此组合物及其给药方案可以用于治疗癌症。本文提供治疗有需要的受试者的癌症的方法,其可以包括向受试者施用本文所述的抗CTLA-4抗体。本文还提供用于治疗癌症的抗CTLA-4抗体,以及抗CTLA-4抗体在制备用于治疗癌症的药物中的用途。这些方法、用途或药物可以包括使用本文描述的给药方案施用抗CTLA-4抗体或药物。

[0080] 癌症可以是实体瘤。癌症可以是进行性局部晚期和转移性癌症之一。癌症可以是IV期癌症。受试者可以表现出对标准治疗指南的失败或不耐受,指南可以是肿瘤学国家综合癌症网络临床实践指南(NCCN指南)。癌症可以是个抗PD-1/PD-L1治疗难治性的或对于抗PD-1/PD-L1治疗具有抗性的。抗性可以是原发性抗性或免疫疗法后随着疾病进展的获得性抗性。原发性PD-1抗性可以定义为抗PD-(L)1疗法开始后24周内疾病进展。获得性PD-1抗性可以定义为抗PD-(L)1疗法开始后24周或更长时间内疾病得到控制(CR、PR或SD),并且随后在24周后出现进展。癌症可以为未接受过免疫疗法的,并且可以是PD-L1阳性的,例如PD-L1肿瘤比例得分≥1%。癌症可以是非小细胞肺癌。在另一个示例中,癌症是卵巢癌、宫颈癌、胃食管癌、肺癌或卵巢癌。

[0081] 受试者可以为18岁或更大。受试者可以患有不适合局部疗法的转移性疾病或局部晚期疾病。受试者也可以对已有标准医学抗癌疗法失败,该疗法可以不同于针对给定肿瘤类型的帕博利珠单抗,或者可以对此类疗法不耐受。受试者可以具有≤2的美国东部肿瘤协作组表现状态。

[0082] 癌症可以是由异常的不受控制的细胞生长引起的赘生物或肿瘤。癌症可以是白血病或淋巴瘤。癌症还可以涉及有转移到远端部位的可能性的细胞。

[0083] 癌症可以是以下之一:癌症,诸如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌或皮肤癌;鳞状细胞癌;淋巴系造血肿瘤,诸如白血病、急性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤或Berkitt淋巴瘤;髓系造血肿瘤,诸如急性和慢性髓性白血病或早幼粒细胞白血病;间质来源的肿瘤,诸如纤维肉瘤或横纹肌肉瘤;肿瘤,诸如黑色素瘤、精原细胞瘤、畸形恶瘤、神经母细胞瘤或神经胶质瘤;中枢和周围神经系统的肿瘤,诸如星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤或神经鞘瘤;间质来源的肿瘤,诸如纤维肉瘤、横纹肌肉瘤或骨肉瘤;或肿瘤诸如黑色素瘤、带状异皮瘤、角化棘皮瘤、精原细胞瘤、甲状腺滤泡癌或畸形恶瘤。

[0084] 患有癌症的受试者可以具有实体瘤和进行性局部晚期或转移性疾病的组织学或细胞学确认的诊断,并且根据标准治疗指南(其可以是NCCN指南)可以对已有标准医疗抗癌疗法失败或不耐受。肿瘤可以是已批准帕博利珠单抗作为标准治疗的类型。患有癌症的受试者可以患有晚期或转移性癌症,并且可以在先前的全身癌症治疗后出现疾病进展。在一个示例中,癌症是胰腺癌、三阴性乳腺癌、具有表皮生长因子突变或其他可靶向突变的非小细胞肺癌(NSCLC)、PD-1难治性非小细胞肺癌、头颈癌和卵巢癌。

[0085] 患有癌症的受试者可以患有晚期/转移性癌症,并且可以为未接受过治疗的、未接受过免疫疗法(IO)、或者为对于抗程序性细胞死亡蛋白1或其配体(抗PD-(L)1)难治性/具有抗性的(R/R)。癌症可以是未接受过非小细胞肺癌免疫疗法的、PD-L1阳性且肿瘤比例得分(TPS)≥1%的、非小细胞肺癌免疫疗法难治性/抗性的、未接受过黑色素瘤免疫疗法的、或黑色素瘤免疫疗法难治性/抗性的。癌症可以是复发性和/或转移性(R/M)腺样囊性癌,可

以不适合根治性手术或放射治疗。

[0086] 癌症可以是黑色素瘤、转移性黑色素瘤、PD(L)-1难治性黑色素瘤、非小细胞肺腺癌、转移性非小细胞肺癌、具有驱动突变(诸如EGFR/ALK突变或其他可靶向突变)的非小细胞肺癌、PD-1-难治性非小细胞肺癌、头颈癌、腺样囊性癌(可以是R/M)、鳞状细胞癌、三阴性(基底型)乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、宫颈癌、子宫内膜癌、结肠癌、肝细胞癌、其他实体瘤或转移性结直肠癌(可以具有微卫星不稳定性)。

[0087] 癌症可以是由细胞凋亡异常引起的。癌症可以是滤泡性淋巴瘤,具有一种或多种p53突变的癌,乳腺、前列腺或卵巢的激素依赖性肿瘤,癌前病变诸如家族性腺瘤性息肉病等,或骨髓增生异常综合征。癌症可以是恶性肿瘤或增殖异常变化(诸如化生或发育异常),或过度增殖性病症,并且可以在卵巢、膀胱、乳腺、结肠、肺、皮肤、胰腺或子宫中。特别地,癌症还可以是肉瘤、黑色素瘤或白血病。

[0088] 本发明具有多个方面,通过以下非限制性实施例进行说明。

[0089] 实施例1

[0090] 抗CTLA-4抗体治疗的安全性和有效性

[0091] 该实施例证明了抗CTLA-4抗体ONC-392用于治疗癌症,特别是晚期实体瘤和非小细胞肺癌(NSCLC)的安全性和有效性。

[0092] 指示

[0093] 对于A部分IA期ONC-392单一疗法剂量探索队列,经组织学或细胞学确诊为实体瘤、根据标准治疗指南如NCCN指南等对于已有标准医学抗癌疗法失败或不耐受后患有进行性局部晚期或转移性疾病的患者将被招募。

[0094] 对于B部分IA期联合剂量探索队列,经组织学或细胞学确诊为实体瘤、患有进行性局部晚期或转移性疾病并且肿瘤类型为批准帕博利珠单抗作为标准治疗的癌症的患者将被招募。未接受过治疗或未接受过检查点抑制剂免疫疗法或难治性/抗性的患者可以被招募。

[0095] 对于C部分IB期ONC-392单一疗法队列,在既往全身治疗后出现疾病进展的晚期/转移性癌症患者将被招募到以下单一疗法组:胰腺癌(A组)、三阴性乳腺癌(TNBC)(B组)、具有EGFR(表皮生长因子受体)突变或其他靶向突变的非小细胞肺癌(NSCLC)(C组)、PD-1难治性非小细胞肺癌(I组)、头颈癌(K组)、卵巢癌(L组)、不符合资格的实体瘤或除A、B、C、I、K和L组中指定的肿瘤类型之外的其他肿瘤类型(M组)。

[0096] 对于C部分IB期联合疗法队列,患有晚期/转移性癌症、未接受过治疗或未接受过免疫疗法(IO)或对于抗程序性细胞死亡蛋白1或其配体(抗-PD-(L)1)疗法难治性/抗性(R/R)的患者被招募到以下联合疗法组:未接受过非小细胞肺癌免疫疗法、PD-L1阳性且PD-L1肿瘤比例得分(TPS)≥1%(D组)、非小细胞肺癌免疫疗法难治性/抗性(E组,无论PD-L1状态如何)、未接受过黑色素瘤(Mel)免疫疗法(F组);和Me免疫疗法难治性/抗性(G组)。

[0097] 研究设计总结

[0098] 本研究由三个相互关联的部分组成:

[0099] A部分(图1)是ONC-392作为单药在各种组织学晚期实体瘤患者中的剂量探索快速滴定研究。试验的目的是明确ONC-392单一疗法(RP2D-M)的推荐II期剂量。

[0100] B部分(图2)是ONC-392联合标准剂量200mg帕博利珠单抗的剂量探索研究,以明确

ONC392联合帕博利珠单抗在具有以下晚期实体瘤患者中的推荐II期剂量(RP2D-C):批准帕博利珠单抗作为标准治疗(SOC)的各种组织学晚期实体瘤。

[0101] C部分(图3)ONC-392单一疗法和与帕博利珠单抗联合疗法的IB期扩展队列,以确定安全性和初始疗效。未来的实验计划修改稿中可能会包含额外的组。在确定RP2D-M后,可以启动A、B、C、I、K、L、M组单一疗法扩展队列。在确定RP2D-C后,可以开始采用联合疗法的D-G组扩展队列。

[0102] A组:胰腺癌队列,ONC-392单一疗法,将招募晚期/转移性胰腺癌患者,包含在一线和二线全身治疗后有病情进展的壶腹癌。

[0103] B组:TNBC队列,ONC-392单一疗法,将招募在既往全身治疗(包含检查点抑制剂免疫疗法)后具有病情进展的晚期/转移性TNBC患者。

[0104] C组:非小细胞肺癌单一疗法队列1,ONC-392单一疗法,将招募在既往全身治疗(包含靶向治疗或检查点抑制剂)后具有病情进展的具有EGFR或ALK突变或其他靶向突变的晚期/转移性非小细胞肺癌患者。

[0105] D组:未接受过非小细胞肺癌免疫疗法的队列,ONC-392/帕博利珠单抗联合疗法,将招募未接受过治疗或未接受过抗PD(L)1免疫疗法且PD-L1阳性(PD L1 TPS≥1%)的晚期/转移性非小细胞肺癌癌症患者。

[0106] E组:非小细胞肺癌免疫疗法难治性/抗性队列,ONC-392/帕博利珠单抗联合疗法,将招募既往抗PD-(L)1免疫疗法难治性/抗性的晚期/转移性非小细胞肺癌癌症患者,无论PD-L1状态如何。

[0107] F组:未接受过黑色素瘤免疫疗法的队列,ONC-392/帕博利珠单抗联合疗法,将招募未接受过治疗或未接受过检查点抑制剂免疫疗法的晚期/转移性黑色素瘤患者。允许既往全身化疗或靶向疗法。

[0108] G组:黑色素瘤免疫疗法难治性/抗性队列,ONC-392/帕博利珠单抗联合疗法,将招募抗PD-(L)1免疫疗法难治性/抗性的晚期/转移性黑色素瘤癌症患者。

[0109] I组:非小细胞肺癌单一疗法队列2,ONC-392单一疗法,将招募在既往全身治疗(包含化疗或检查点抑制剂)后具有病情进展的没有EGFR或ALK突变或其他靶向突变的晚期/转移性非小细胞肺癌患者。患者必须以单独或联合接受抗PD-(L)1治疗作为招募前的最后一次治疗。允许既往抗CTLA-4治疗。

[0110] K组:头颈癌,ONC-392单一疗法,将招募晚期/转移性鳞状细胞癌(HNSCC)和除腺样囊性癌之外的其他组织学类型,无论有或没有阳性HPV,在既往全身治疗(包含化疗或检查点抑制剂)或免疫疗法后具有病情进展的患者。

[0111] L组:卵巢癌,ONC-392单一疗法,将招募晚期/转移性卵巢癌患者,包含原发性腹膜癌和输卵管癌,这些患者在既往全身治疗(包含化疗、靶向治疗或检查点抑制剂)后具有病情进展。

[0112] M组:实体瘤,ONC-392单一疗法,将招募不符合上述单一疗法组条件的晚期/转移性实体瘤患者,这些患者在既往全身治疗(包含化疗、靶向治疗或检查点抑制剂)后具有病情进展。

[0113] 目标和终点

[0114] 表1.目标和终点

[0115]

部分	目的	目标	终点
A 部分	主要	剂量探索快速滴定	ONC-392 单一疗法的最大耐受剂量(MTD)或推荐的 II 期剂量(RP2D-M)
		安全性	治疗中出现的不良事件(TEAE)发生率
	次要	表征单药ONC-392的药代动力学(PK)特征	PK 参数
	探索性	功效	研究人员根据实体瘤疗效评估标准1.1版(RECIST 1.1)和免疫RECIST (iRECIST)评估的客观应答率(ORR)和应答持续时间(DoR)、疾病控制率(DCR)、最佳总体应答(BoR)。 研究人员根据RECIST 1.1和免疫RECIST (iRECIST)评估的无进展生存期(PFS)。 施用 ONC-392 后的总生存期(OS)。
B 部分	主要	剂量探索	B1 部分的 ONC-392 与标准剂量的帕博利珠单抗联用的推荐 II 期剂量(RP2D-C)。
		安全性	治疗中出现的不良事件(TEAE)的发生率
	次要	表征ONC-392联合标准治疗(SOC)帕博利珠单抗的PK特征。	PK参数。
	探索性	功效	由盲态独立中心(Blinded Independent Central Review) (BICR)根据实体瘤疗效评估标准1.1版 (RECIST 1.1)和免疫RECIST (iRECIST)评估的客观应答率(ORR)和应

[0116]

			答持续时间(DoR)、疾病控制率(DCR)、最佳整体应答(BoR)。 BICR根据RECIST 1.1和免疫RECIST (iRECIST)评估的无进展生存期(PFS)。 施用ONC-392后的总生存期(OS)。
C部分	主要	功效	患者接受首次ONC-392治疗(作为单一疗法或与帕博利珠单抗的联合疗法)后，BICR根据RECIST 1.1评估的ORR。
		安全性	TEAE发生率
	次要	功效参数	ORR、DoR、BoR和DCR。
	探索性	附加功效参数：	研究人员根据RECIST 1.1和iRECIST评估的PFS。 施用ONC-392后的OS。 BICR根据iRECIST评估的ORR、DoR、BoR和疾病控制率(DCR)。
		暴露-应答相关性	PK参数

[0117] 主要研究资格标准

[0118] 为了符合这项研究的资格，患者必须年满18岁或以上，必须患有不适合局部治疗的转移性疾病或局部晚期疾病，并且必须在一段时间内对给定肿瘤类型的除帕博利珠单抗以外的标准医学抗癌疗法失败，或对此类治疗不耐受，或研究者基于医学理由认为不适合特定形式的标准治疗。患者的美国东部肿瘤协作组(ECOG)活动状态必须≤2。下表显示了研究资格标准。

[0119] 表2研究资格

[0120]

纳入标准	排除标准
1.年龄≥18岁。 2.男性或女性；女性妊娠	1. 因癌症治疗引起的不良事件(AE)尚未恢复至NCI CTCAE≤1的患者，化疗相关周围神经病变(运动或感觉)或内分泌不良事件已恢复至

[0121]

试验必须呈阴性。 3.ECOG 得分必须≤1。 4.实体瘤和进行性转移性疾病或进行性局部晚期疾病的组织学或细胞学诊断 5. 必须具有根据RECISTV1.1可测量的目标病变。 6.通过实验室测试确定器官功能充足 7.通过书面知情同意书证明自愿同意参与。 8.女性患者：就避孕方法达成一致。 9.男性患者：就避孕方法达成一致。 10.在扩展队列组中，患者必须同意授权研究团队获取存档诊断组织(重新切割切片或肿瘤活检)。	CTCAE≤2 的除外。癌症治疗药物的清除期对于化疗、放疗或靶向治疗应为 21 天，或对于单克隆抗体治疗应为 28 天。允许使用最佳支持治疗，例如甲状腺素、胰岛素、类固醇替代治疗、输血和非癌症疾病治疗等。 2. 目前被纳入任何其他测试研究药物或设备的临床试验或同时进行其他全身癌症治疗的患者。 3. 首次治疗前7天内接受长期全身性类固醇治疗且剂量高于10 mg/天泼尼松或同等剂量的患者。 4. 患有活动性脑转移或软脑膜转移的患者。 5. 在施用ONC-392或ONC-392与帕博利珠单抗联用前14天内需要全身静脉注射抗生素的活动性感染患者。允许定期治疗尿路感染(UTI)和/或局部治疗。 6. 根据治疗研究者的意见，患者有任何病症、治疗或实验室异常的病史或当前证据，这些异常可能会混淆研究结果，干扰患者在整个研究期间的参与，或使参与研究不符合患者的最大利益。研究者应与赞助者讨论。 7. 患有已知精神或药物滥用病症的患者，研究者认为这些疾病会干扰试验要求的配合。 8. 怀孕或哺乳期患者。 9. 对于 B 部分，被认为不适合使用帕博利珠单抗作为标准治疗的患者。

[0122] 剂量/剂型、途径和剂量方案

[0123] 对于单一疗法的剂量递增,将评估ONC-392的五个剂量水平:0.1mg/kg、0.3mg/kg、1.0mg/kg、3.0mg/kg和10mg/kg。ONC-392将通过静脉输注施用,当剂量水平为0.1mg/kg、0.3mg/kg和1.0mg/kg时,最少经过30分钟,当剂量水平为3.0mg/kg时最少经过60分钟。在10mg/kg剂量水平下,第一剂最少需要90分钟的输注时间,后续剂量最少需要60分钟。ONC-392给药间隔为21天(每3周[Q3W])。允许患者体内剂量增加至3mg/kg。

[0124] 对于ONC-392和帕博利珠单抗联用,ONC-392将首先在最少60分钟内静脉输注给

药,但10mg/kg的第一剂ONC-392应在最少90分钟内给药。对于6.0mg/kg ONC-392剂量水平,静脉输注应持续60分钟以上。然后,帕博利珠单抗将在最少30分钟内以固定200mg/剂量静脉注射。ONC-392输注结束与帕博利珠单抗输注开始之间有至少30分钟的间隔。ONC-392和帕博利珠单抗在给药期间不应混合。ONC-392和帕博利珠单抗均将每三周给药。

[0125] 如果患者能够耐受治疗,则根据实体瘤免疫疗效评估标准(iRECIST)确认疾病进展(PD)后,可以继续进行额外4个周期(可选)的研究治疗(单一疗法和联合疗法)。

[0126] 研究治疗(单一疗法和联合疗法)应该在因不可接受的毒性、患者自愿退出或在1年(13或17个周期)时停止,以先发生者为准(有关1年后的选择,请参阅第5.7节)。

[0127] 在A部分和B部分中,ONC-392无论作为单药施用还是与帕博利珠单抗联用,都需要监测生命体征和心电图(ECG),如表3所示。

[0128] A部分:ONC-392,通过每三周静脉输注5个剂量水平(0.1mg/kg、0.3mg/kg、1.0mg/kg、3.0mg/kg和10.0mg/kg)。允许患者体内剂量增加至3.0mg/kg。剂量探索直至RP2D-M。12个月内总共最多注射17剂。

[0129] B部分:每三周静脉输注ONC-392+200mg/剂帕博利珠单抗。剂量探索直至RP2D-C。12个月内总共最多17个周期。

[0130] C部分:A-C组和I、K、L、M组。根据以下给药方案,在RP2D-M时通过静脉输注ONC-392。治疗期将长达一年。

[0131] C部分:D-G组。每三周静脉输注RP2D-C时的ONC-392+200mg帕博利珠单抗。12个月内总共最多17个周期。ONC-392RP2D-C已确定为6mg/kg。

[0132] 计划患者人数

[0133] A部分:ONC-392单一疗法将招募最少10名、最多30名患者,以鉴定RP2D-M。

[0134] B部分:ONC-392和帕博利珠单抗联合疗法将招募最少6名、最多36名患者来鉴定RP2D-C。如果6名患者中超过2名的剂量限制性毒性为1mg/kg,则剂量递减将停止。

[0135] C部分:扩展队列研究将采用适应性试验设计进行。对于每个队列,将应用无效停止规则。每个扩展组将最少招募15名、最多30名患者,但A组最多招募30名可评估疗效的患者。

[0136] A部分:ONC-392单药

[0137] A部分IA期试验最多测试了五个预定义剂量水平:0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg ONC-392作为单一疗法,每21天(每三周)静脉输注一次。该试验采用了加速滴定设计。在第一位接受0.1mg/kg、0.3mg/kg、1.0mg/kg治疗的患者中测试了患者内剂量递增,没有任何不良反应。此患者剂量升级至3.0mg/kg,并以此剂量接受3个周期,没有任何不良反应。第二名患者从0.3mg/kg剂量开始,没有任何不良反应。然后将招募转换为以下方案中3.0mg/kg和10.0mg/kg水平的3+3设计。

[0138] B部分:ONC-392和帕博利珠单抗联合疗法非小细胞肺癌

[0139] B部分被设计为IA期剂量递增/递减研究,随后是在两队列非小细胞肺癌患者中联合使用ONC-392和帕博利珠单抗的RP2D-C的IB期扩展部分。

[0140] 帕博利珠单抗的剂量固定为200mg/周期,每21天(每三周)给药一次。

[0141] B部分IA期研究

[0142] IA期研究以比ONC-392RP2D-M剂量低一级的剂量开始,使用200mg帕博利珠单抗,

最初招募6名患者。ONC-392剂量将根据以下情况进行调整：

[0143] (1)如果1/6患者出现剂量限制性毒性(DLT)，则比RP2D-M低一级的剂量将被宣布为RP2D-C。

[0144] 或者：

[0145] (2)如果0/6名患者出现剂量限制性毒性，则以ONC-392的RP2D-M剂量水平招募另外6名患者。如果≤1/6的额外患者出现剂量限制性毒性，则RP2D-M将被宣布为PR2D-C。

[0146] 或者：

[0147] (3)当6名患者被招募之前发生2次剂量限制性毒性时，ONC-392剂量将逐步降低至下一个剂量水平，直到≤1/6接受该剂量治疗的患者出现剂量限制性毒性。该剂量水平被指定为RP2D-C。如果按照上述规则，剂量水平1(0.1mg/kg)毒性太大，则应停止对药物组合的进一步探索。

[0148] B部分IB期研究

[0149] B部分IB期扩展队列均专为晚期非小细胞肺癌患者设计，包含未接受过免疫疗法的队列和难治性/抗性队列。B部分IA期RP2D-C治疗的6名患者可以进行疗效评估。扩展队列的目标之一是为RP2D-C的ONC-392+帕博利珠单抗组合获得更全面的安全性概况。为了确保两个扩展队列中招募的患者的安全，使用了Pocock型边界，以便在任何给定时间提前停止过量毒性。如果剂量限制性毒性的发生率显著高于θ＝20％，则试验将在任何时间点停止。

[0150] 在未接受过抗PD(L)1免疫疗法的人群中，PD-L1阳性的晚期非小细胞肺癌患者(对于帕博利珠单抗，PD-L1 TPS≥1％或以其他方式表明)将被纳入研究。18名受试者将被招募到IB期扩展队列。

[0151] 在抗PD(L)1难治性/抗性人群中，在4个或更多周期后具有疾病进展或不能耐受含有抗PD(L)1治疗(包含单一疗法或联合疗法，或联合化疗的免疫疗法)的晚期非小细胞肺癌患者将被纳入本研究。允许既往接受CTLA-4治疗。允许既往有irAE病史但已康复。18名受试者将被招募到IB期扩展队列。

[0152] 未接受过PD-(L)1治疗队列和难治性/抗性队列的应答率将在第一次治疗后6个月时分别确定。

[0153] A部分的安全性结果

[0154] ONC-392试验A部分中评估的患者的人口统计数据如下表所示。

[0155] 表3

[0156]

类别	数目
患者	10
性别(F/M)	7/3
白种人/亚裔/黑种人	6/3/1
中值年龄(范围)	62(43-81)
癌症类型	n/期
非小细胞肺癌	4/IV
卵巢癌	4/IV
贲门癌	1/IV
宫颈癌	1/IV

[0157] 下表总结了治疗中出现的不良事件(TEAE)。

[0158] 表4

[0159]

	任何 TEAE			治疗-相关的 TEAE		
	3 mg/kg (N = 4)	10 mg/kg (N = 6)	总 (N = 10)	3 mg/kg (N = 4)	10 mg/kg (N = 6)	总 (N = 10)
任何 TEAE	4 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	2 (50%)	6 (100%)	8 (80%)
1/2 级	4 (100%)	6 (100%0	10 (100%)	2 (50%)	5 (83%)	7 (70%)
3/4 级*	1 (25%)	4 (67%)	5 (50%)	0	3 (50%)	3 (30%)
5 级	0	0	0	0	0	0
DLT	0	0	0	0	0	0
*3 或 4 个周期的 10 mg/kg 治疗后，出现 3 种 irAE，即胰腺炎(1)和结肠炎(2)						

[0160] 这些结果表明,两种剂量的ONC-392通常耐受性良好。胰腺炎和结肠炎的3级免疫疗法相关不良反应是可控且可逆的。单一疗法的PR2D为10mg/kg,每三周。对ONC-392单一疗法的最佳应答如图4所示。图5显示了肿瘤组织生物标志物分析的结果。上图显示了对非小细胞肺癌患者给药3mg/kg ONC-3927个周期的结果,其中CD8、CD4、Foxp3和肿瘤细胞分别用红色、绿色、洋红色和青色标记。左下图显示卵巢癌患者治疗前的结果,右下图显示卵巢癌患者接受10mg/kg ONC-392治疗4个周期的结果,其中CD8、CD4、Foxp3和肿瘤细胞分别用红色、绿色、洋红色和青色标记。

[0161] 结果表明ONC-392具有良好的耐受性。最长给药剂量为3mg/kg,最多11个周期。在任何剂量的剂量限制性毒性观察期内,均未发生剂量限制性毒性或3/4级不良事件。未达到最大耐受剂量。单药治疗的推荐2期剂量确定为10mg/kg。在接受10mg/kg ONC-392治疗3个或4个周期后,三名患者出现了以下3/4级不良事件:结肠炎/低钾血症(2)和胰腺炎(1)。这三名患者中的两名患者出现了未经证实的完全应答,一名患者病情稳定,肿瘤负荷有所缩小。其他与药物相关的不良事件为1/2级,发生在两名以上患者中的不良事件包含输液相关反应、瘙痒、疲劳和TSH升高。

[0162] 临床结果

[0163] 此外,在6/10的患者中观察到有益的活性。接受10mg/kg ONC-392治疗的6名患者中,有2名表现出完全应答;接受10mg/kg ONC-392治疗的6名患者中,有2名病情稳定,肿瘤负荷显著降低,或者肿瘤中T细胞活化的生物标志物增强,并且接收3mg/kg治疗的4名患者中有2名在超过7个月时病情稳定(SD)。在第一次肿瘤评估中,10名患者中的7名观察到病情稳定,10名患者中的1名观察到部分应答。此外,在三名PD-(L)1难治性/抗性非小细胞肺癌患者中观察到临床改善(一名完全应答;一名在24周以上疾病控制并且变得符合手术条件;一名在8周时病情稳定并持续治疗)。

[0164] 安全性和有效性结论

[0165] ONC-392通常是安全的且耐受性良好。与治疗相关的不良事件可以得到控制。并且在10mg/kg剂量时未达到最大耐受剂量。ONC-392还表现出治疗性抗肿瘤活性。作为第一个保留CTLA-4循环并避免溶酶体降解的pH敏感单克隆抗体,ONC-392可以通过提高疗效和降低毒性从根本上改变CTLA-4靶向的风险/效益比。

[0166] 实施例2

[0167] 施用不同剂量的抗CTLA-4抗体的临床安全性和有效性结果

[0168] 本实施例证明了ONC-392以每三周10mg/kg施用两个周期,然后以每三周6mg/kg施用长达12个月的安全性和有效性。此方案的选择基于正在进行的ONC-392研究的有效性和安全性信息、PK以及暴露-应答分析。

[0169] ONC-392单一疗法的临床安全性和有效性结果

[0170] 测试了ONC-392单一疗法的以下4种给药方案:

[0171] 1)对于用于黑色素瘤队列(J组),每三周6mg/kg;

[0172] 2)胰腺癌队列和HNSCC队列(A组和K组)中,每三周10mg/kg;

[0173] 3)晚期实体瘤队列(M组)中,每四周10mg/kg;和

[0174] 4)PD-1/PD-L1抗性非小细胞肺癌队列和卵巢癌队列(第I组和第L组)中,两个周期的每三周10mg/kg,然后是每三周6mg/kg。

[0175] 所有153名接受ONC-392单一疗法并测试不同治疗方案的患者的安全性数据显示安全且普遍耐受。表5总结了接受ONC-392单一疗法的非小细胞肺癌患者的安全性和ORR。方案#3(每四周10mg/kg)中的8名患者是接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗并随后进行化疗的非小细胞肺癌患者。他们在参加研究之前就因化疗而出现疾病进展。其中两人正在继续治疗,该组患者中没有一人出现肿瘤反应。方案#4(建议的治疗剂量方案)中接受ONC-392的34名患者来自两个组,其中C组有12名具有驱动突变的患者,I组有22名具有PD-1/PD-L1抗性的非小细胞肺癌的患者。在PD-1/PD-L1抗性非小细胞肺癌患者中观察肿瘤应答的疗效。

[0176] 如表5所示,比较非小细胞肺癌患者中方案2、3和4的安全性数据,方案#4(每三周10mg/kg x 2,随后每三周6mg/kg)有最低的TRAE≥3级(12%)、治疗相关的SAE(12%)和导致研究治疗中断的TRAE(6%)的发生率。

[0177] 表5总结接受ONC-392单一疗法的非小细胞肺癌患者的TEAE和ORR(A部分和C部分)

[0178]

	方案 #2		方案 #3	方案 #4	
	3 mg/kg	10 mg/kg Q3w	10 mg/kg Q4W	10 mg/kgx2 + 6 mg/kg	总
	(N=1)	(N=3)	(N=8)	(N=34)	(N=46)
任何级别 TEAE	1 (100.0%)	3 (100.0%)	6 (75.0%)	28 (82.3%)	38 (82.6%)
≥3 级 TEAE	0	2 (66.7%)	4 (50.0%)	20 (58.8%)	26 (56.5%)
与ONC-392相关的任何级别TEAE	0	2 (66.7%)	4 (50.0%)	18 (52.9%)	24 (52.1%)
≥3 级 TEAE	0	2 (66.7%)	2 (25.0%)	4 (11.8%)	8 (17.4%)
任何SAE	0	2 (66.7%)	4 (50.0%)	18 (52.9%)	24 (52.1%)
与ONC-392相关的SAE	0	2 (66.7%)	2 (25.0%)	4 (11.8%)	8 (17.4%)
导致剂量中断的TRAE	0	0	2 (25.0%)	4 (11.8%)	6 (13.0%)
导致剂量减少的TRAE	0	0	0	0	0
导致永久中止的TRAE	0	1 (33.3%)	1 (12.5%)	2 (5.9%)	4 (8.7%)
与ONC-392相关的死亡	0	0	0	0	0
在可评估患者中的ORR	0/1=0%	1/3=33%	0/6=0%	3/14=21.4%	4/24=16.7%

[0179] 出于指示目的,严重TRAE的低发生率和临床活性支持方案#4。下面概述的其他临床药理学分析进一步支持了这种剂量选择。

[0180] 群体药代动力学结果

[0181] 利用来自70名患者的420个可测量的PK观察结果构建了群体PK模型,其中包含57名接受ONC-392单一疗法的患者和13名接受与帕博利珠单抗联合疗法的患者。

[0182] 方法

[0183] 群体PK

[0184] 数据源

[0185] 在2022年7月8日的截止日期,ONC-392的PK数据涵盖了通过静脉(IV)途径给药的剂量范围为0.1至10mg/kg。该数据组包括来自71名不同类型癌症患者的446个PK样品。由于以下原因之一,26个PK样品被排除在分析之外:1)异常值,2)自第一次给药计时间为负值的给药前样品,3)采样时间记录或给药信息缺失或可能不正确(受试者001-130)。利用来自70名患者的420个可测量的PK观察结果构建了群体PK模型,其中包含57名接受ONC-392单一疗法的患者和13名接受与帕博利珠单抗联合疗法的患者。

[0186] 软件和方法

[0187] 非线性混合效应建模软件(NONMEM®版本7.4;ICON,Hanover,MD,美国)是用于非线性混合效应分析的软件包,用于群体PK建模和模拟,以得出后续E-R分析的暴露指标。R(版本4.0.1)用于诊断图和所有图的目视检查。

[0188] 非线性混合效应模型适合ONC-392的浓度-时间数据,作为剂量、时间和其他受试者水平协变量的函数。一室或二室结构模型;测试了线性或经验靶介导药物处置(TMDD)模型。

[0189] 协变量-参数关系最初以图形方式进行评估,然后直接测试群体PK模型中的潜在协变量。模型演化基于拟合优度(GOF)图、目标函数值(OFV)、PK参数估计的精度和合理性以及视觉预测检查(VPC)。

[0190] 总结基线协变量

[0191] 表6和表7中提供了基线连续和分类协变量的总结。

[0192] 表6总结基线连续协变量

[0193]

协变量	平均(SD) 中位值(最小值 – 最大值)
年龄(岁)	63.05 (9.24) 63.00 (43.00 – 83.00)
体重(kg)	74.73 (17.20) 73.10 (44.50 – 130.00)
白蛋白(g/dL)	3.59 (0.52) 3.70 (1.80 – 4.50)
AST (U/L)	31.70 (27.37) 21.00 (10.00 – 141.00)
胆红素(μmol/L)	0.61 (0.35) 0.50 (0.10 – 2.00)
肌酐清除率(mL/min)	87.30 (40.39 80.45 (25.35 – 271.25)

[0194] 表7总结基线分类协变量

[0195]

协变量	受试者人数(%)
性别	
男	26 (37.10%)
女	44 (62.90%)
人种	
白种人/高加索人	57 (81.40%)
黑种人/非裔美国人	4 (5.71%)
亚裔	6 (8.57%)
其他/未知	3 (4.29%)
癌症类型	
非小细胞肺癌	28 (28.60%)
恶性黑色素瘤	6 (8.57%)
肝细胞癌	2 (2.86%)
头颈癌	3 (4.29%)

[0196]

卵巢癌	17 (24.30%)
结直肠癌	2 (2.86%)
肉瘤	1 (1.43%)
胰腺癌	4 (5.71%)
三阴性乳腺癌	2 (2.86%)
其他	13 (18.60%)

[0197] 群体PK结果

[0198] ONC-392的PK最好通过具有一阶消除的2室模型来描述。ONC-392的全身清除率(CL)估计为182mL/天(表8),终末t1/2估计为25.7天。基线白蛋白被确定为CL的重要协变量;白蛋白水平升高与CL降低相关。体重被确定为体积项的显著协变量,包含中心体积(V1)和外周体积(V2);体重增加与V1和V2增加有关。未检测到年龄、性别、种族、AST、胆红素、肌酐清除率或癌症类型对ONC-392PK的影响。这些协变量均不被认为具有临床显著相关性。值得注意的是,PD-1同步化疗并不是显著的PK协变量。

[0199] 表8最终模型PK参数

[0200]

参数	固定效果		IIV		收缩
	估计	RSE %	估计	RSE %	(%)
CL (mL/天)	182	4.1%	0.0234	41.2%	44.9%
Q (mL/天)	637	10.9%	--	--	--
V1 (mL)	2850	4.1%	0.0414	17.3%	11.4%
V2 (mL)	3340	12.8%	0.382 0.114 (V1 和 V2 的对角线协方差)	38.2% 27.5%	14.3%
CL 上的 ALB	-0.866	31.6%	--	--	--
V1 和 V2 上的 BW	0.412	29.4%	--	--	--
比例残余误差(SD)	0.152	3.0%	--	--	10.4%

[0201] CL=全身清除率;Q=室间清除率;V1=中心体积;V2=外周体积。

[0202] 在本临床研究C部分队列扩展中接受4种治疗方案之一的患者中,在大约峰值和谷值时间进行稀疏PK采样。

[0203] 最终模型的拟合优度(GOF)显示模型拟合合理,观测值与模型预测之间具有良好的一致性。残差图没有显示任何模型错误指定(图6)。视觉预测检查(VPC)结果显示最终模型具有足够的可预测性(图7)。

[0204] 观察到的ONC-392在不同剂量水平下的PK曲线表明,建议的每三周10mg/kg x 2+每三周6mg/kg给药方案使全身浓度在第2次给药后达到稳态水平并且在整个给药期间维持高谷值水平(图8),远高于ONC-392的Kd(1.95μg/mL,基于与人CTLA-4的体外结合),并确保ONC-392在肿瘤环境中充分暴露以最大化ONC-392的抗肿瘤活性。

[0205] 暴露-应答(E-R)分析

[0206] 得出暴露指标

[0207] ONC-392的最终群体PK模型用于根据后验贝叶斯估计来预测浓度-时间曲线。使用模型模拟的稳态暴露作为PK指标来评估暴露与功效/安全性结果之间的初步关系。ONC-392-001研究初步结果中具有可用PK的患者(N=70)的数据用于疗效和安全性分析。在70名有暴露数据的患者中,57名接受ONC-392单一疗法,其中17名是非小细胞肺癌患者。

[0208] 暴露-应答(E-R)分析的数据总结在表9中。

[0209] 表9暴露-应答分析的数据总结

[0210]

患者人数	单一疗法	联合	总
PK分析人群	57	13	70
剂量:3mg/kg	4	7	11
剂量:6mg/kg	1	6	7
剂量:10mg/kg	52	0	52
BOR			
CR	3(10mg/kg)	0	3
PR	5(10mg/kg)	2(3mg/kg)	7
SD	14	6	20
PD	14	2	16
缺失	21	3	24

[0211] 由于患者数量有限,应谨慎解释初步ER分析的结果。

[0212] ONC-392单一疗法患者的暴露-应答关系

[0213] 从36名接受单一疗法并有PK数据的患者中得出肿瘤评估数据。其中8名出现临床应答(PR或CR)。随着暴露水平的增加,ORR的概率似乎更高($C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$和AUC_{ss})(图9A-9B)。这种相关性对于$C_{max,ss}$最为显著,这与ONC-392需要更高的C_{max}才能更有效地消除肿瘤环境中的T调节细胞的观点一致。

[0214] 还检查了暴露和安全性关系。从57名接受ONC-392单一疗法并有PK数据的患者中得出安全性数据。没有观察到药物相关TEAE的频率或严重程度与稳态暴露之间存在明显的相关性,无论测量何种暴露参数($C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$或AUC_{ss})(图10A-10B),表明在测试的暴露范围内,暴露不是严重TRAE的决定因素。

[0215] 非小细胞肺癌患者的暴露-应答关系

[0216] 从12名接受单一疗法并有PK数据的非小细胞肺癌患者中得出肿瘤评估数据。暴露-应答分析显示没有统计学上的显著的关系,但表明了一种趋势,尽管统计学上不显著,但ORR的概率随着暴露的增加而升高(C_{max},ss)(图11A~11B)。AUCss的趋势不太明显,而$C_{min,ss}$没有观察到任何关系。

[0217] 然而,在非小细胞肺癌患者(N=17)中,稳态暴露较高的患者往往有更高的概率出

现TRAE≥3级(图12A-12B)。比较I组和L组的数据,其中I组为:PD(L)1抗性非小细胞肺癌,L组:接受每三周10mg/kg x 2、随后每三周6mg/kg的相同ONC-392方案的卵巢癌患者,非小细胞肺癌患者的≥3级的TRAE的发生率(13.0%3级,0%4～5级)低于卵巢癌队列的发生率(40%3级、3.3%4级、0%5级,截止日期为2022年8月31日)。非小细胞肺癌数据(图12A～12B)和汇集了57名不同肿瘤类型患者的数据(图10A～10B)之间的差异是由于当与具有相似较低暴露水平的非小细胞肺癌患者相比时,那些汇集的数据组中$C_{max,ss}$小于300μg/mL的患者(例如,患有其他癌症类型的患者)的TRAE率更高。非小细胞肺癌患者在较低暴露水平下不太容易发生严重TRAE,这一事实与该人群中发生TRAE需要较高暴露水平的观点是一致的。

[0218] 总结

[0219] 在本临床研究C部分队列扩展中接受4种治疗方案之一的患者中,在大约峰值和谷值时间进行稀疏PK采样。观察到的ONC-392在不同剂量水平下的PK曲线表明,建议的每三周10mg/kg x 2+每三周6mg/kg的给药方案使全身浓度在第2次给药后达到稳态水平并维持比ONCC-392的Kd(1.95μg/mL,基于与人CTLA-4的体外结合)高近40倍的中位低谷水平。

[0220] 值得注意的是,接受每三周10mg/kg或负荷剂量10mg/kg+6mg/kg维持剂量每三周的患者的初步效果数据令人鼓舞。所有应答者在第一次或第二次肿瘤评估时都经历了PR或CR,其中大多数应答者在第一次肿瘤评估时被识别。这表明早期暴露可能在ONC-392的抗癌治疗中发挥关键作用。因此,选择每三周10mg/kg x 2的高负荷剂量,以确保在早期治疗周期中ONC-392在肿瘤中充分暴露,从而最大限度地发挥ONC-392的抗肿瘤活性。同时,每三周6mg/kg的维持剂量将有助于维持ONC-392的疗效并最大限度地减少长期使用的毒性。

[0221] 值得注意的是,在C_{max}达到约225μg/mL之前,没有观察到ORR概率的显著增加,225μg/mL水平可以通过方案#2～4立即达到,但通过用于剂量扩展的方案#1几乎无法达到,并且无法通过剂量递增中使用的3mg/kg来达到。

[0222] 在具有安全性和PK数据的非小细胞肺癌患者(N=17)中,具有较高稳态暴露水平($C_{max,ss}$)的患者也有较高的发生3级TRAE的概率(图8A-8B,下图)。非小细胞肺癌患者在较低暴露水平下不太容易发生严重TRAE的事实表明,维持剂量较低的方案#4可以在较长时间内允许更好的患者安全性。

[0223] 在本临床研究的剂量递增和剂量扩展部分中,在约130名患者中评估了ONC-392单一疗法的安全性和有效性,采用5种不同的剂量/给药方案,暴露水平逐渐增加,即每三周3mg/kg、每三周6mg/kg、每三周10mg/kg、每四周10mg/kg和10mg/kg x 2,然后是每三周6mg/kg。根据临床结果和药理学数据,包含暴露-应答模型结果,10mg/kg x 2随后6mg/kg,每三周一次被认为是最佳剂量,并被选择用于患者的3期开发。给药方案的基本原理概述如下。

[0224] 暴露/剂量应答表明ORR概率与C_{max}相关性最好,并且在C_{max}达到约225μg/mL后,基于描绘C_{max}-ORR关系的曲线拐点,出现ORR概率快速增加的斜率。如表10所示,如果起始剂量为10mg/kg,则可以立即达到该阈值,但在每三周3mg/kg时永远无法达到。事实上,尽管延长给药长达9个周期并且安全性最佳,但在3mg/kg剂量下,4名患者并未观察到临床应答。在每三周6mg/kg下,需要6个周期才能达到接近该水平。由于全身免疫疗法失败的患者预后较差,因此延迟近4个月才能达到潜在有效剂量的治疗方案不太可能带来有意义的临床益处。

[0225] 表10按治疗方案预测的C_{max}

[0226]

方案	周期 1	周期 2	周期 3	周期 4	周期 5	周期 6
每三周 3 mg/kg (A 部分)	75.1±15.6	90.7±18.4	99.1±18.4	104.0±17.6	106.9±16.9	108.8±16.2
每三周 6 mg/kg (方案 1，C 部分)	150.1±31.2	181.3±36.8	198.2±36.7	208.0±35.3	213.9±33.7	217.6±32.4
每三周 10 mg/kg (方案 3，C 部分)	250.2±52.0	302.2±61.4	330.4±61.2	346.6±58.8	356.4±56.2	362.6±53.9
每四周 10 mg/kg (方案 3，C 部分)	250.2±52.0	292.2±56.4	311.6±54.1	321.4±51.2	326.8±49.0	329.8±47.3
每三周 6 mg/kg，然后每三周 10 mg/kg x 2 (方案 4，C 部分)	250.2±52.0	302.2±61.4	230.3±41.4	225.7±35.0	224.3±32.2	224.0±30.8

[0227] 在预计带来治疗活性的方案#2～4中,方案#4的选择是基于临床数据和PK。方案2,每三周10mg/kg,暴露水平最高,具有临床活性,但相对于其他剂量/方案,毒性也最高。因此,在接受每三周10mg/kg治疗的患者中,研究A部分(剂量递增)中的50％(3/6)患者和C部分剂量扩展中的39％(16/41)患者出现了3级或4级TRAE。接受该方案治疗的2/2PD(L)1抗性非小细胞肺癌患者出现3级TRAE。因此,出于安全考虑,没有选择治疗方案。

[0228] 其他两种方案以10mg/kg开始,即方案#3,每四周10mg/kg和方案#4,负荷剂量为每三周10mg/kg x 2,随后维持每三周6mg/kg,更高C_{max}在方案#4中较早达到,但方案3实现了更持续的暴露。两种方案在所有癌症类型中都显示出可比的临床活性(ORR13-14％)。值得注意的是,在PD(L)-1抗性非小细胞肺癌患者的第一次和第二次肿瘤评估中,方案4在10名可评估患者中产生了30％的ORR和70％的DCR。这些数据表明,每三周10mg/kg x 2,随后6mg/kg的剂量可能提供有意义的临床益处。根据这项临床研究的初步结果,肿瘤应答主要出现在2或3个周期后的第一次肿瘤评估时,这表明前2剂10mg/kg可能是关键,并且是实现应答所必需的。

[0229] 更重要的是,方案#4对于建议的适应症的安全性似乎非常有利,因为只有4/34(11.8％)非小细胞肺癌患者出现3级TRAE,并且没有患者出现4级或5级TRAE(表6)。根据C_{max}与非小细胞肺癌中严重TRAE风险之间的相关性(图8A-8B),方案#3实现的持续高暴露水平可能会增加长期的安全风险。

[0230] 总之,初步暴露-应答分析结果以及临床安全性和有效性研究结果表明,每三周10mg/kg x 2,随后每三周6mg/kg给药方案可能会提供最佳的风险/效益比。

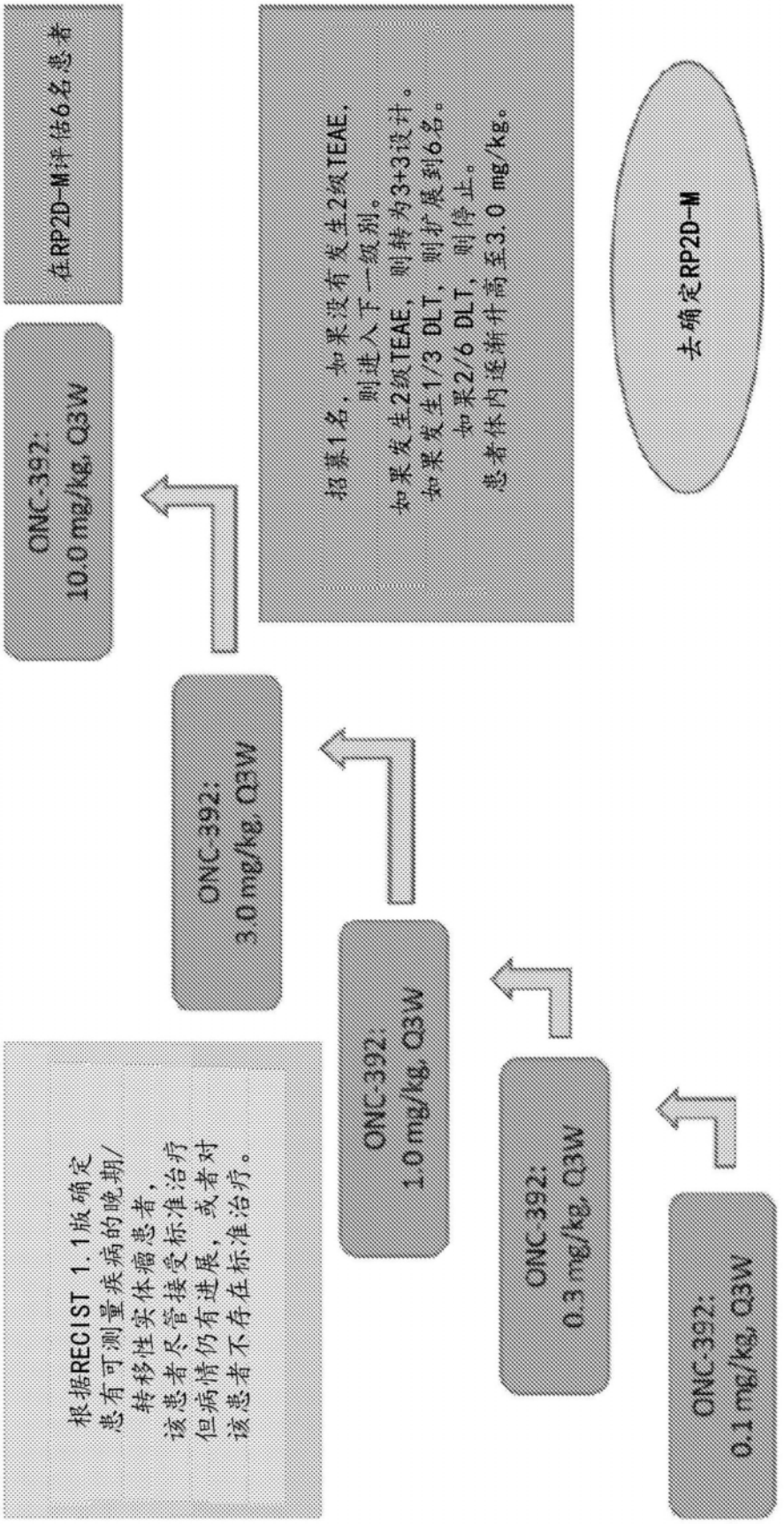

根据RECIST 1.1版确定
患有可测量疾病的晚期/
转移性实体瘤患者，
该患者尽管接受标准治疗
但病情仍有进展，或者对
该患者不存在标准治疗。
ONC-392:
0.1 mg/kg, Q3W
ONC-392:
0.3 mg/kg, Q3W
ONC-392:
1.0 mg/kg, Q3W
ONC-392:
3.0 mg/kg, Q3W
ONC-392:
10.0 mg/kg, Q3W
在RP2D-M评估6名患者
招募1名，如果没有发生2级TEAE，
则进入下一级别。
如果发生2级TEAE，则转为3+3设计。
如果发生1/3 DLT，则扩展到6名。
如果2/6 DLT，则停止。
患者体内逐渐升高至3.0 mg/kg。
去确定RP2D-M

图1

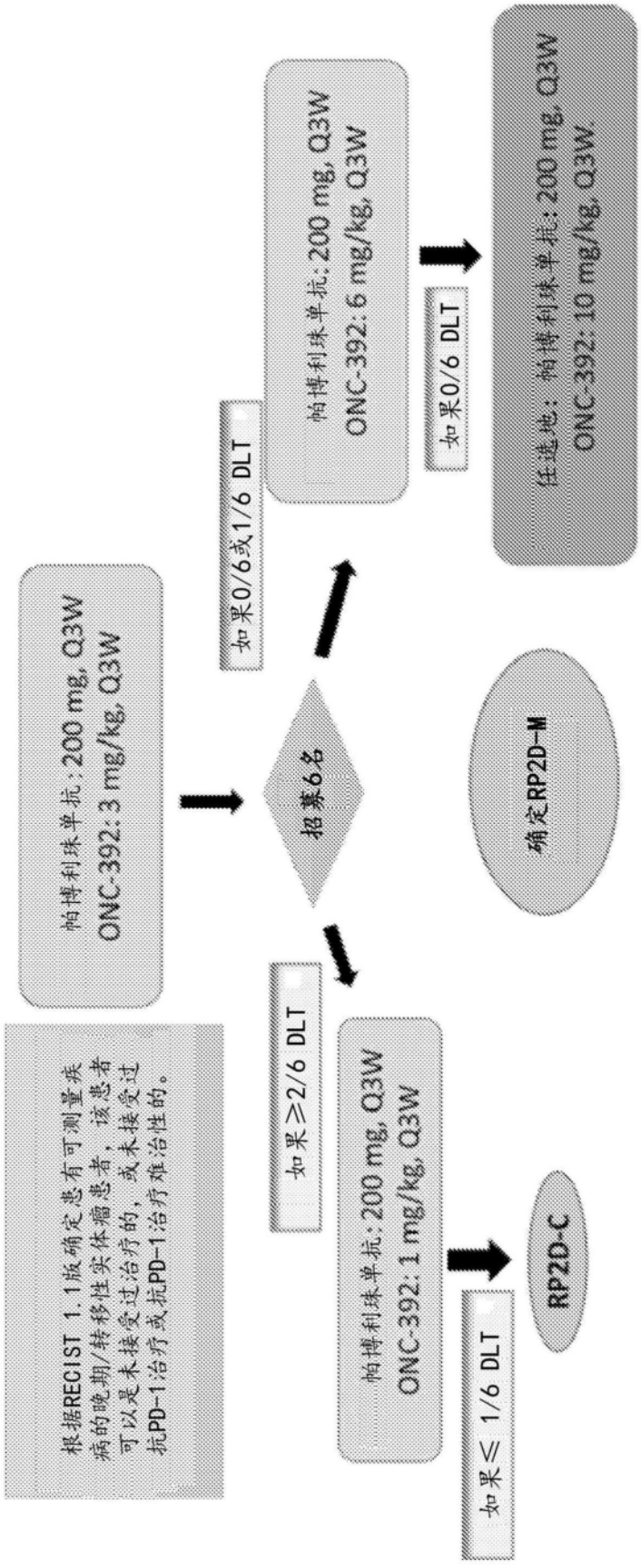

根据RECIST 1.1版确定患有可测量疾病的晚期/转移性实体瘤患者，该患者可以是未接受过治疗的，或未接受过抗PD-1治疗或抗PD-1治疗难治性的。
帕博利珠单抗：200 mg, Q3W
ONC-392：3 mg/kg, Q3W
招募6名
如果≥2/6 DLT
帕博利珠单抗：200 mg, Q3W
ONC-392：1 mg/kg, Q3W
如果≤ 1/6 DLT
RP2D-C
如果0/6或1/6 DLT
帕博利珠单抗：200 mg, Q3W
ONC-392：6 mg/kg, Q3W
如果0/6 DLT
任选地：帕博利珠单抗：200 mg, Q3W
ONC-392：10 mg/kg, Q3W
确定RP2D-M

图2

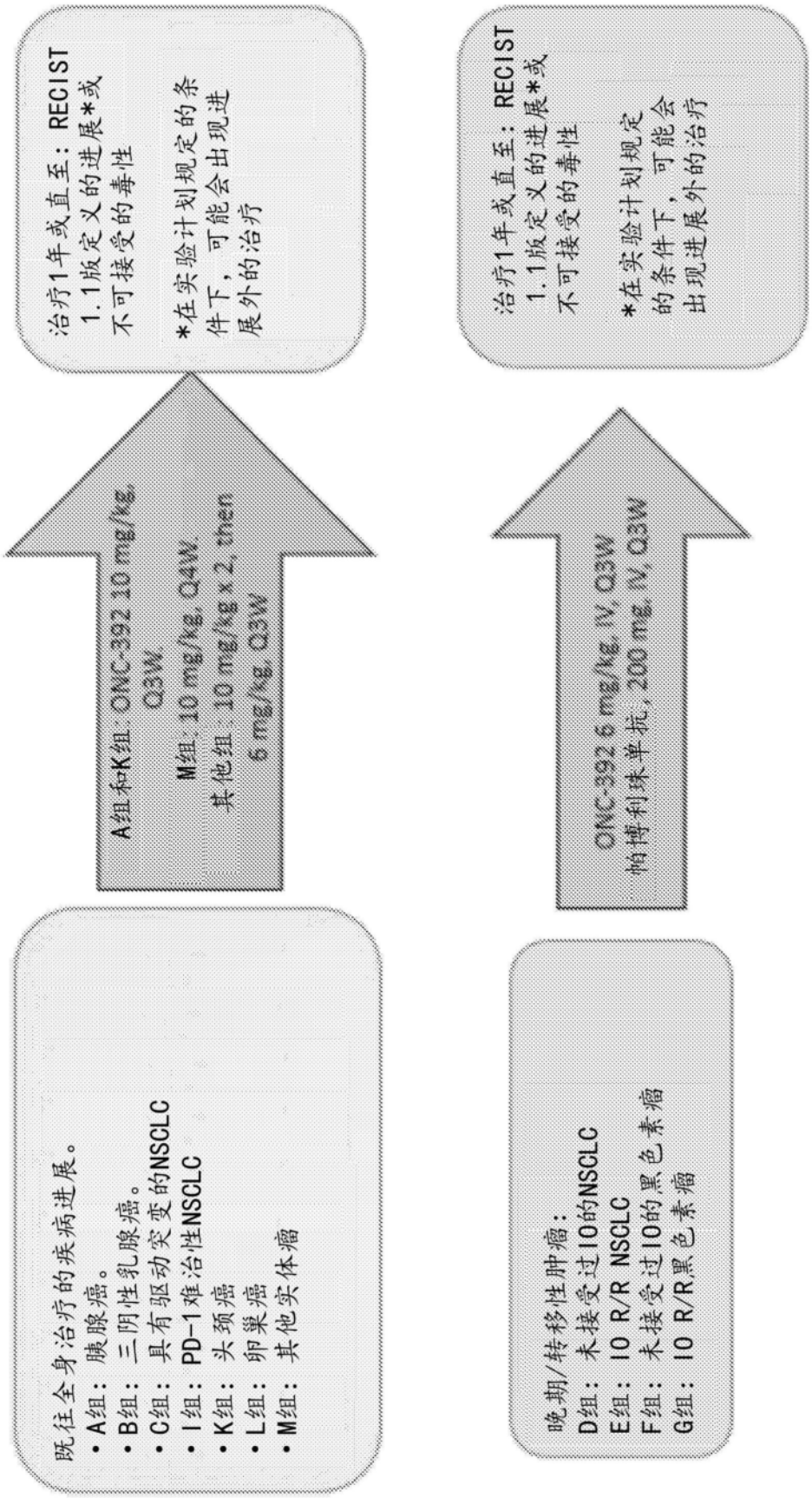

既往全身治疗的疾病进展。
• A组：胰腺癌。
• B组：三阴性乳腺癌。
• C组：具有驱动突变的NSCLC
• I组：PD-1难治性NSCLC
• K组：头颈癌
• L组：卵巢癌
• M组：其他实体瘤
A组和K组: ONC-392 10 mg/kg, Q3W
M组: 10 mg/kg, Q4W
其他组：10 mg/kg x 2, then 6 mg/kg, Q3W
治疗1年或直至：RECIST 1.1版定义的进展*或不可接受的毒性
*在实验计划规定的条件下，可能会出现进展外的治疗
晚期/转移性肿瘤：
D组：未接受过IO的NSCLC
E组：IO R/R NSCLC
F组：未接受过IO的黑色素瘤
G组：IO R/R黑色素瘤
ONC-392 6 mg/kg, IV, Q3W
帕博利珠单抗, 200 mg, IV, Q3W
治疗1年或直至：RECIST 1.1版定义的进展*或不可接受的毒性
*在实验计划规定的条件下，可能会出现进展外的治疗

图3

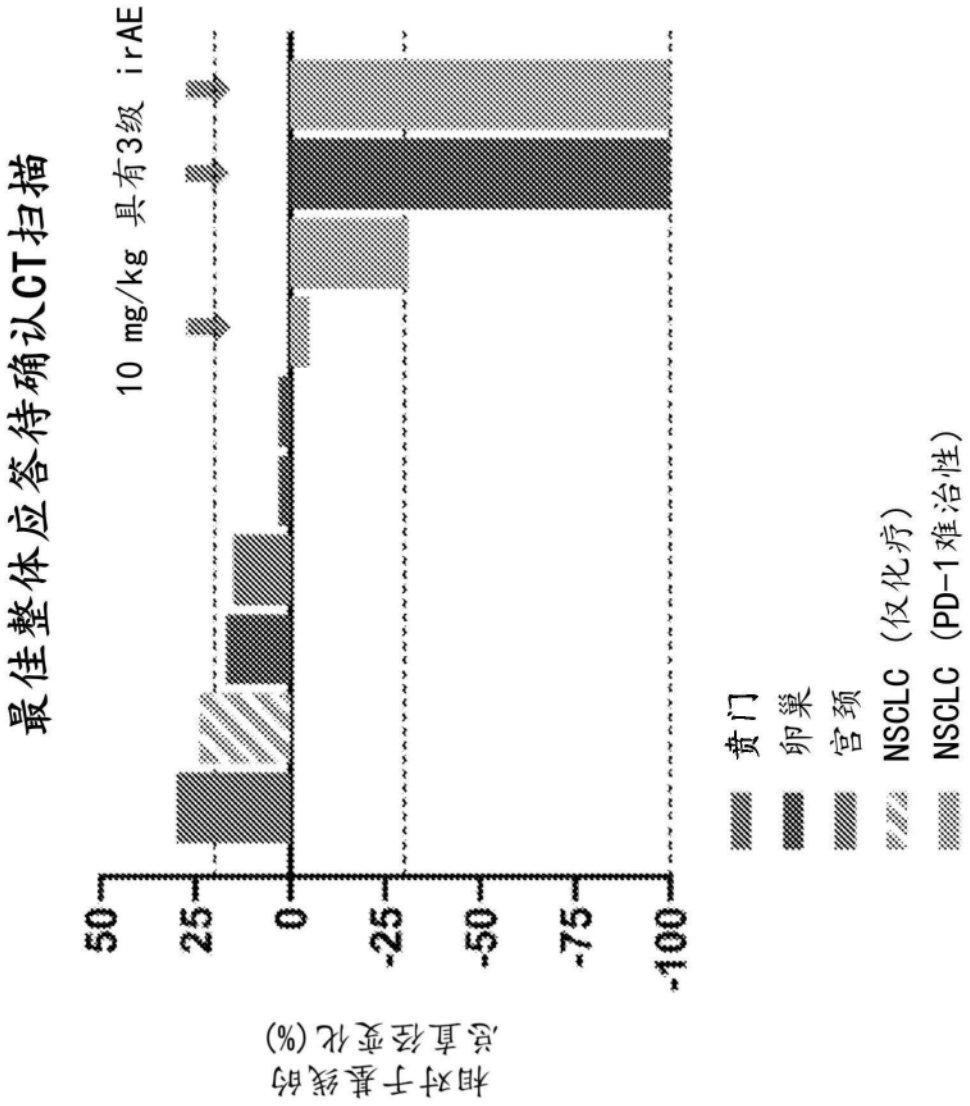

最佳整体应答待确认CT扫描
10 mg/kg 具有3级 irAE
相对于基线的
总直径变化(%)
50
25
0
-25
-50
-75
-100
贲门
卵巢
宫颈
NSCLC (仅化疗)
NSCLC (PD-1难治性)

图4

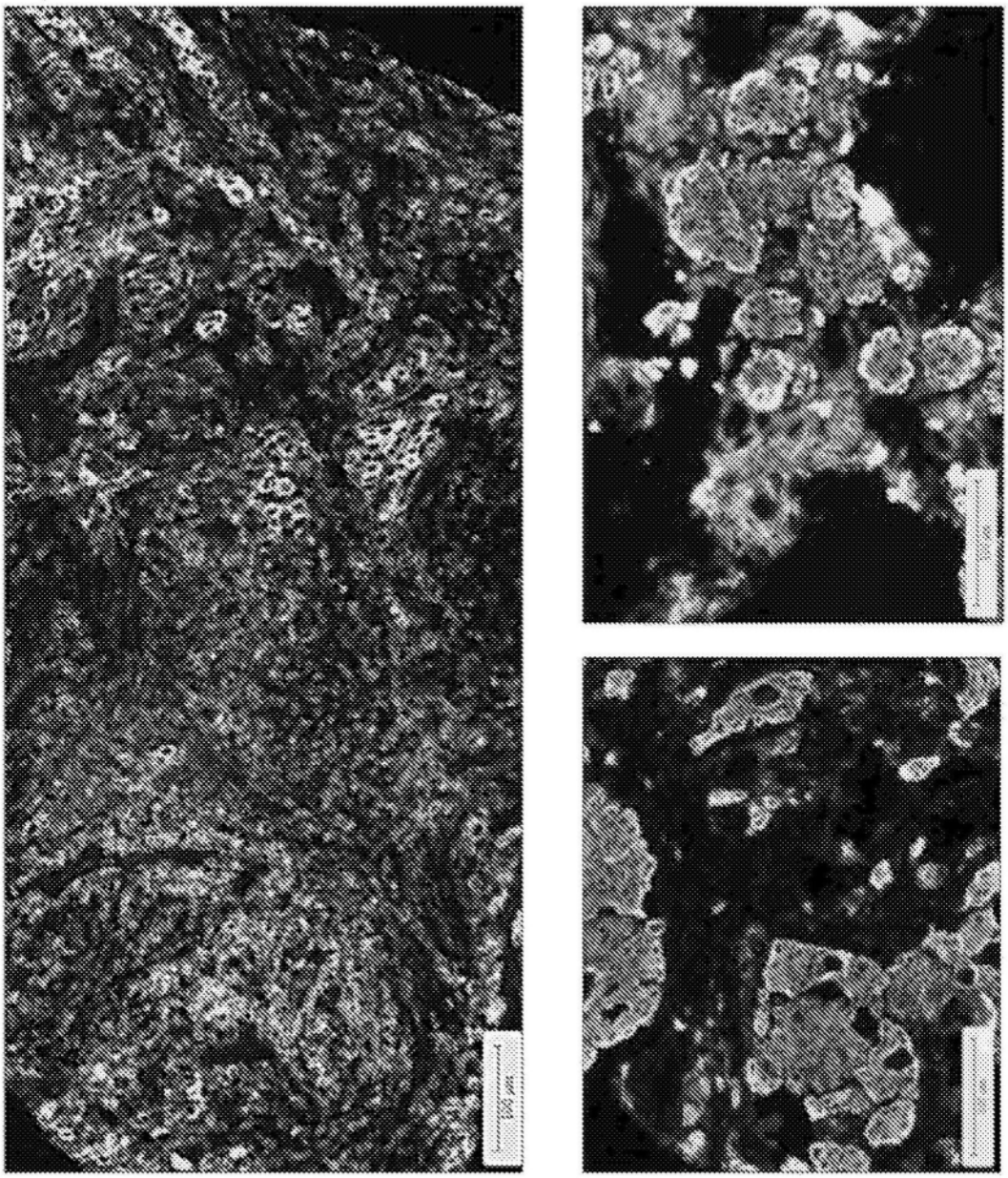


图5

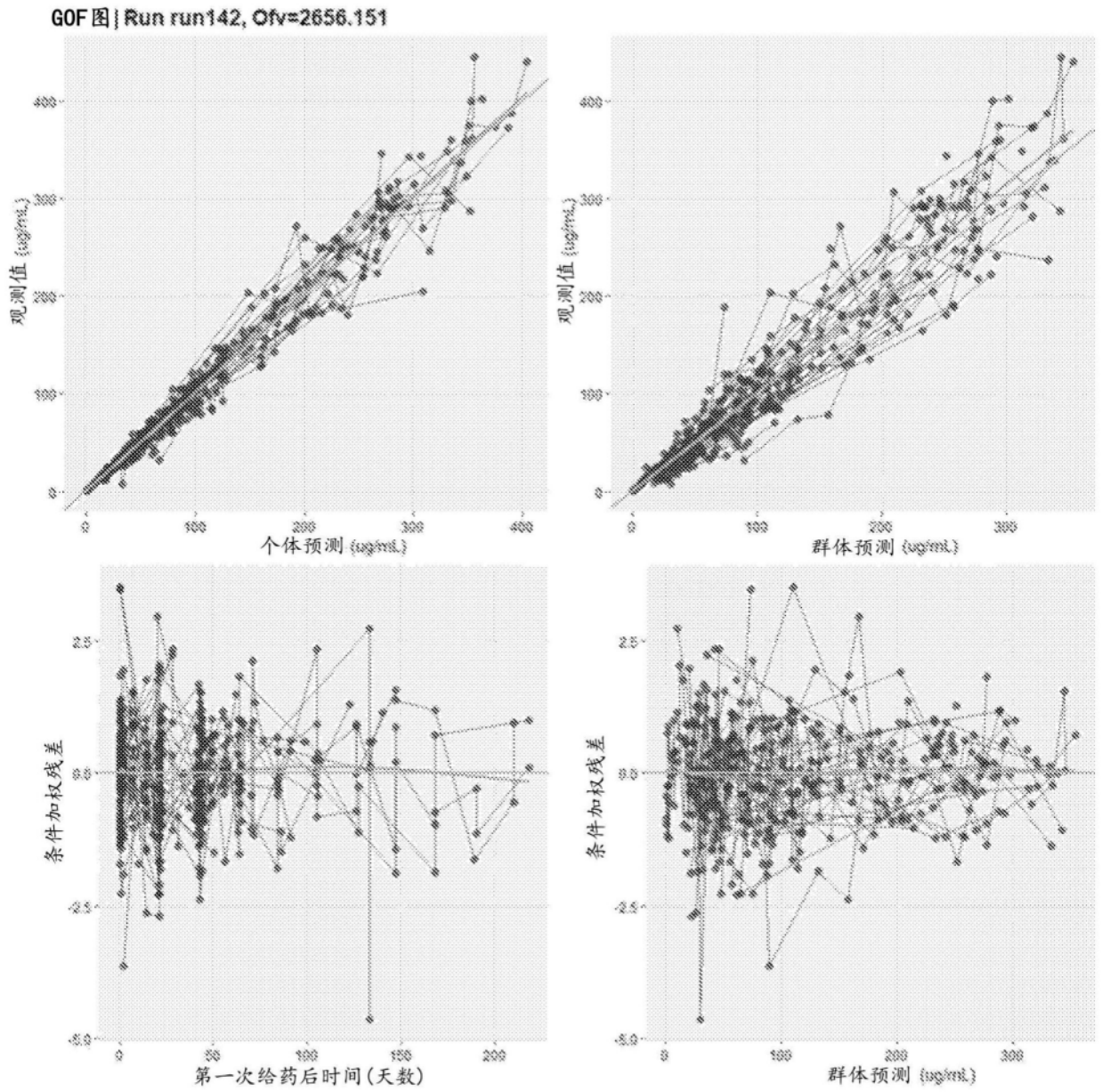

GOF图 | Run run142, Ofv=2656.151
观测值 (ug/mL)
个体预测 (ug/mL)
观测值 (ug/mL)
群体预测 (ug/mL)
条件加权残差
第一次给药后时间(天数)
条件加权残差
群体预测 (ug/mL)

图6

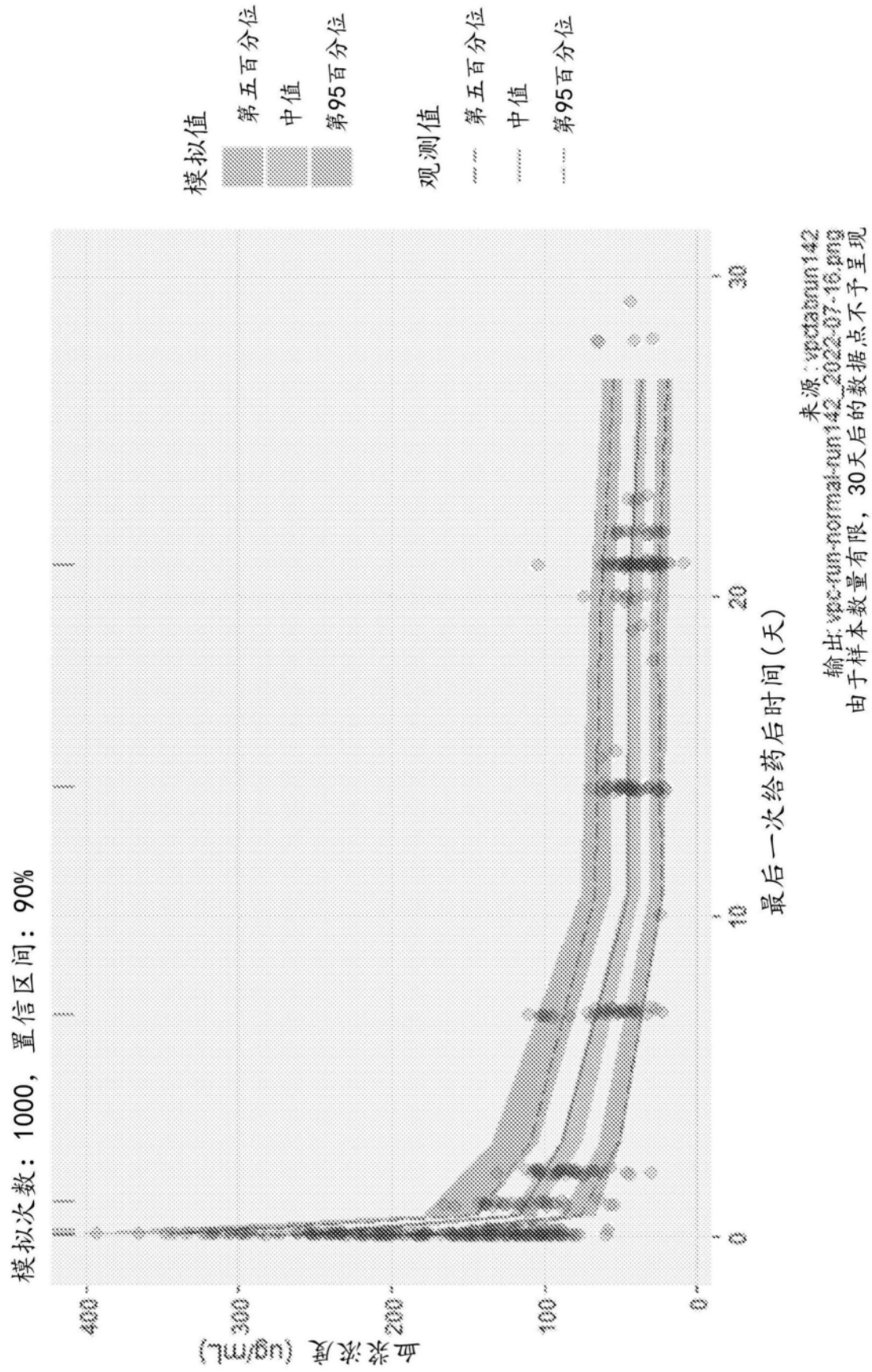

模拟值
第五百分位
中值
第95百分位
观测值
第五百分位
中值
第95百分位
模拟次数：1000，置信区间：90%
400
300
200
100
0
0
10
20
30
最后一次给药后时间(天)
来源：vctamun142
输出：vc-run-normal-run142_2022-07-16.png
由于样本数量有限，30天后的数据点不予呈现

图7

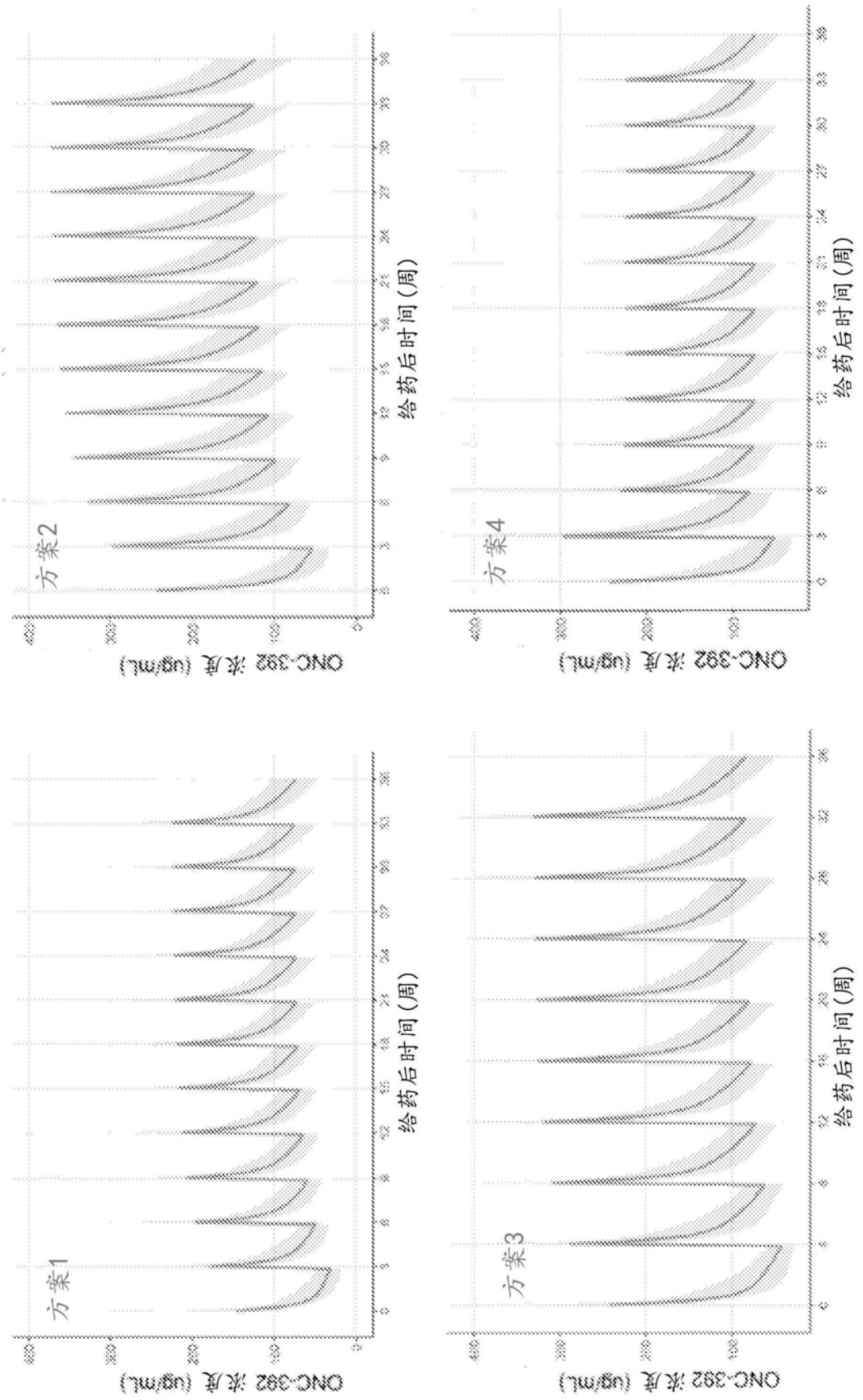


图8

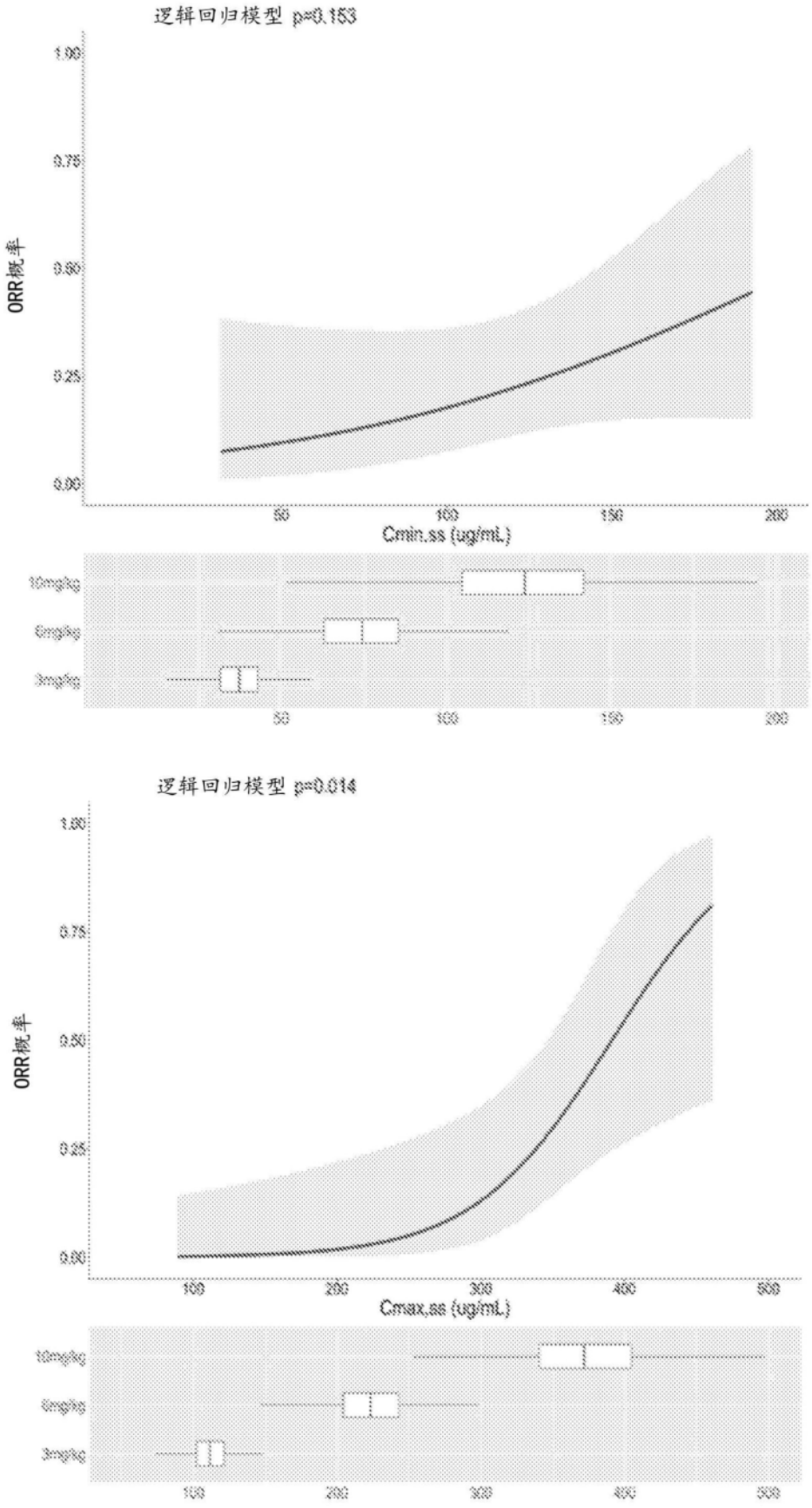

逻辑回归模型 p=0.153
ORR概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
50
100
150
200
Cmin,ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg
逻辑回归模型 p=0.014
ORR概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
100
200
300
400
500
Cmax,ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg

图9A

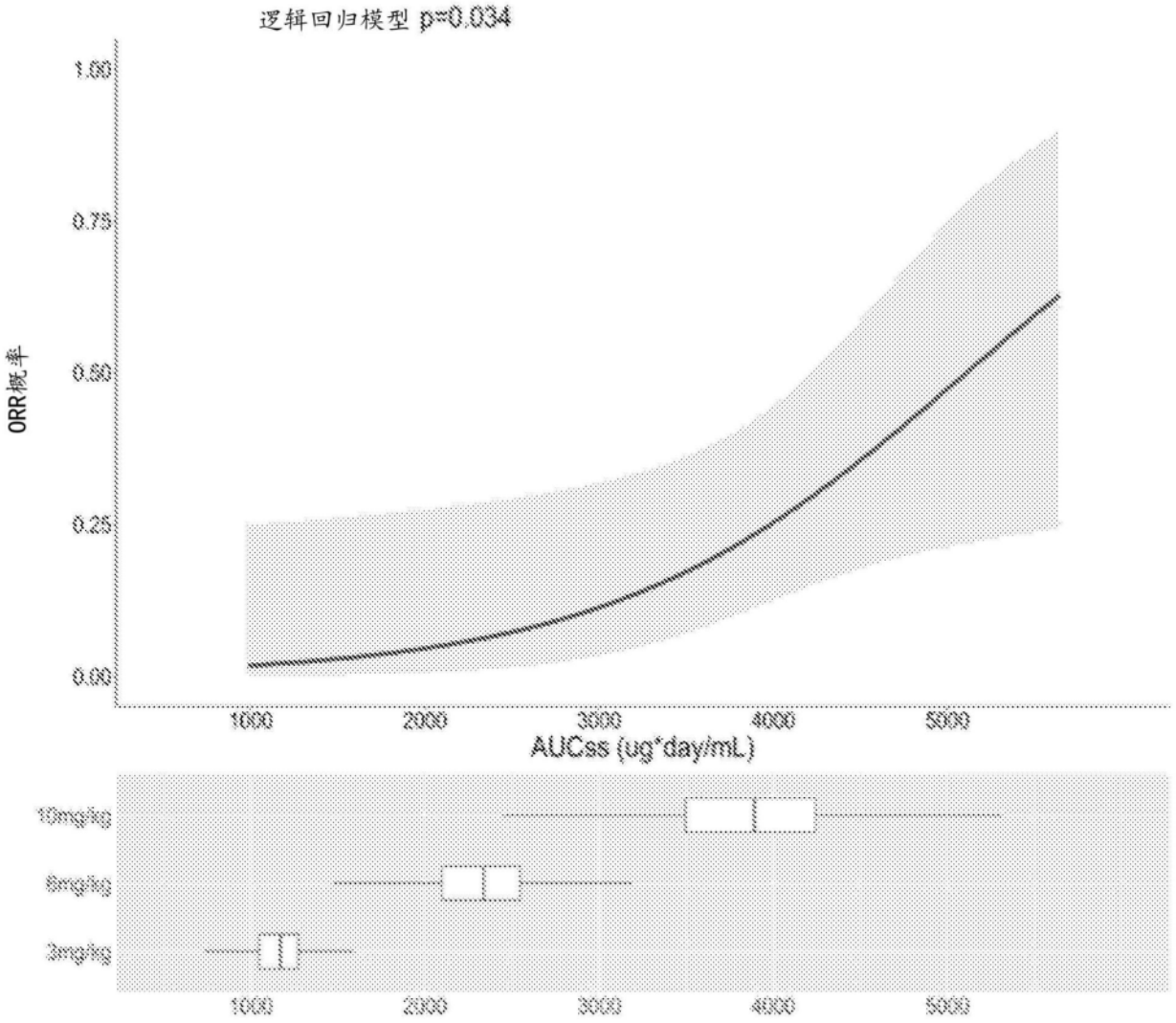

逻辑回归模型 p=0.034
ORR概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
1000
2000
3000
4000
5000
AUCss (ug*day/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg

图9B

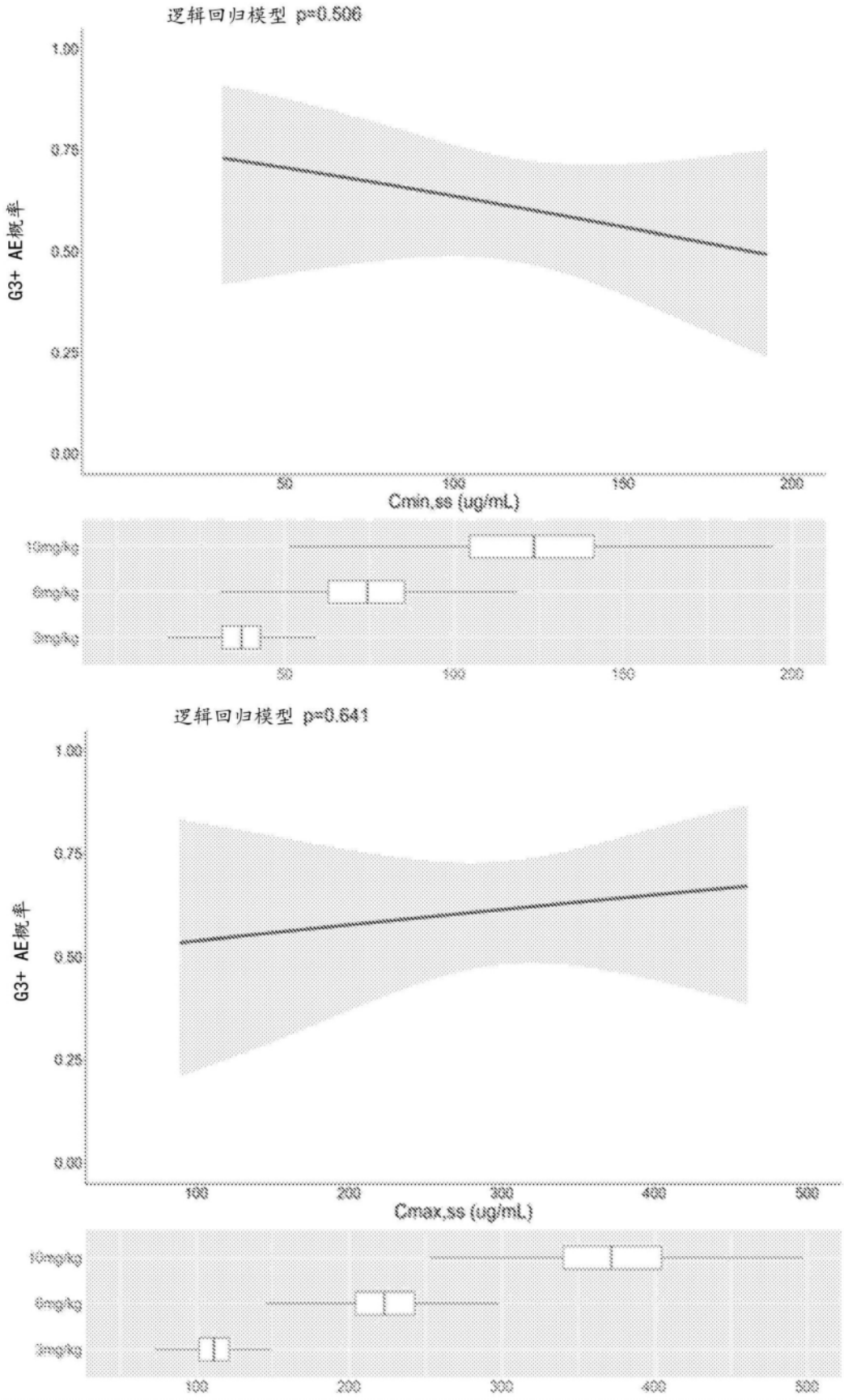

逻辑回归模型 p=0.506
G3+ AE概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
50
100
150
200
Cmin,ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg
逻辑回归模型 p=0.641
G3+ AE概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
100
200
300
400
500
Cmax,ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg

图10A

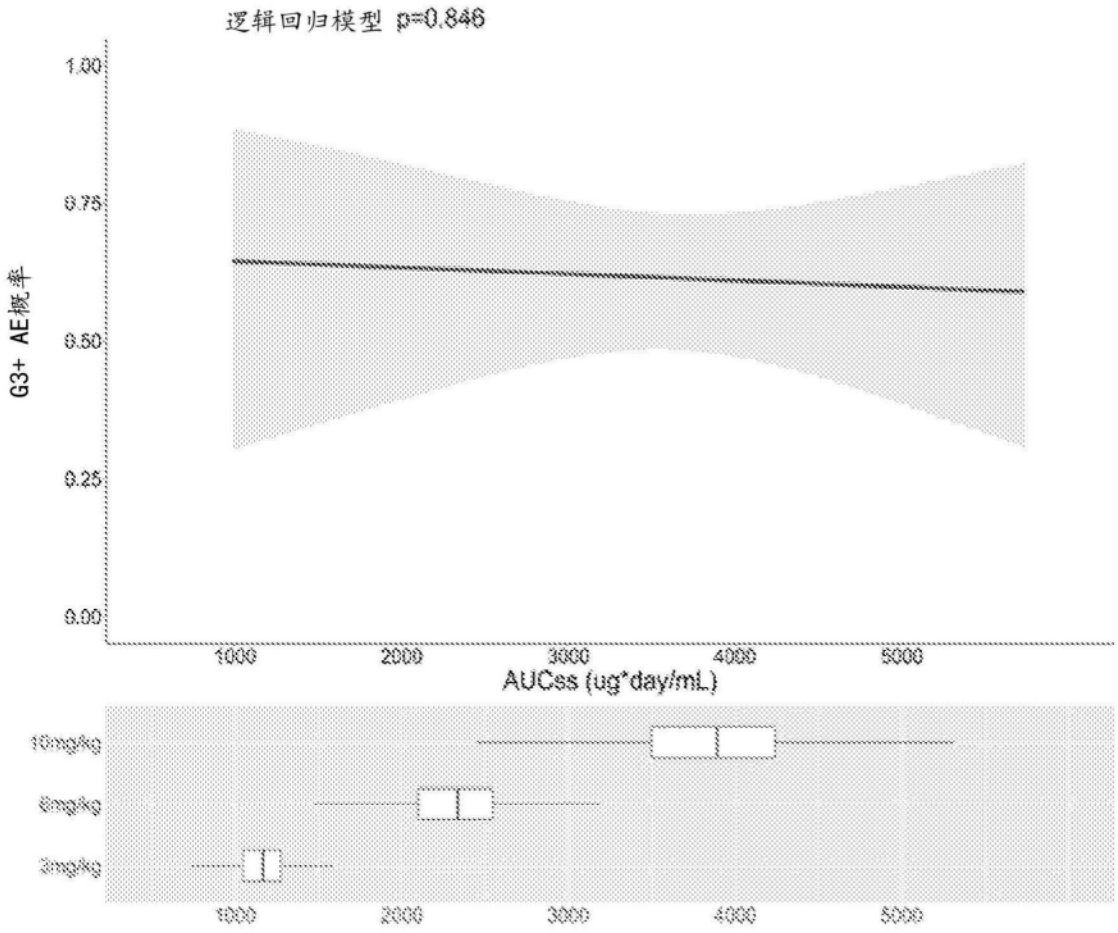

逻辑回归模型 p=0.846
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
G3+ AE概率
1000
2000
3000
4000
5000
AUCss (ug*day/mL)
10mg/kg
6mg/kg
2mg/kg
1000
2000
3000
4000
5000

图10B

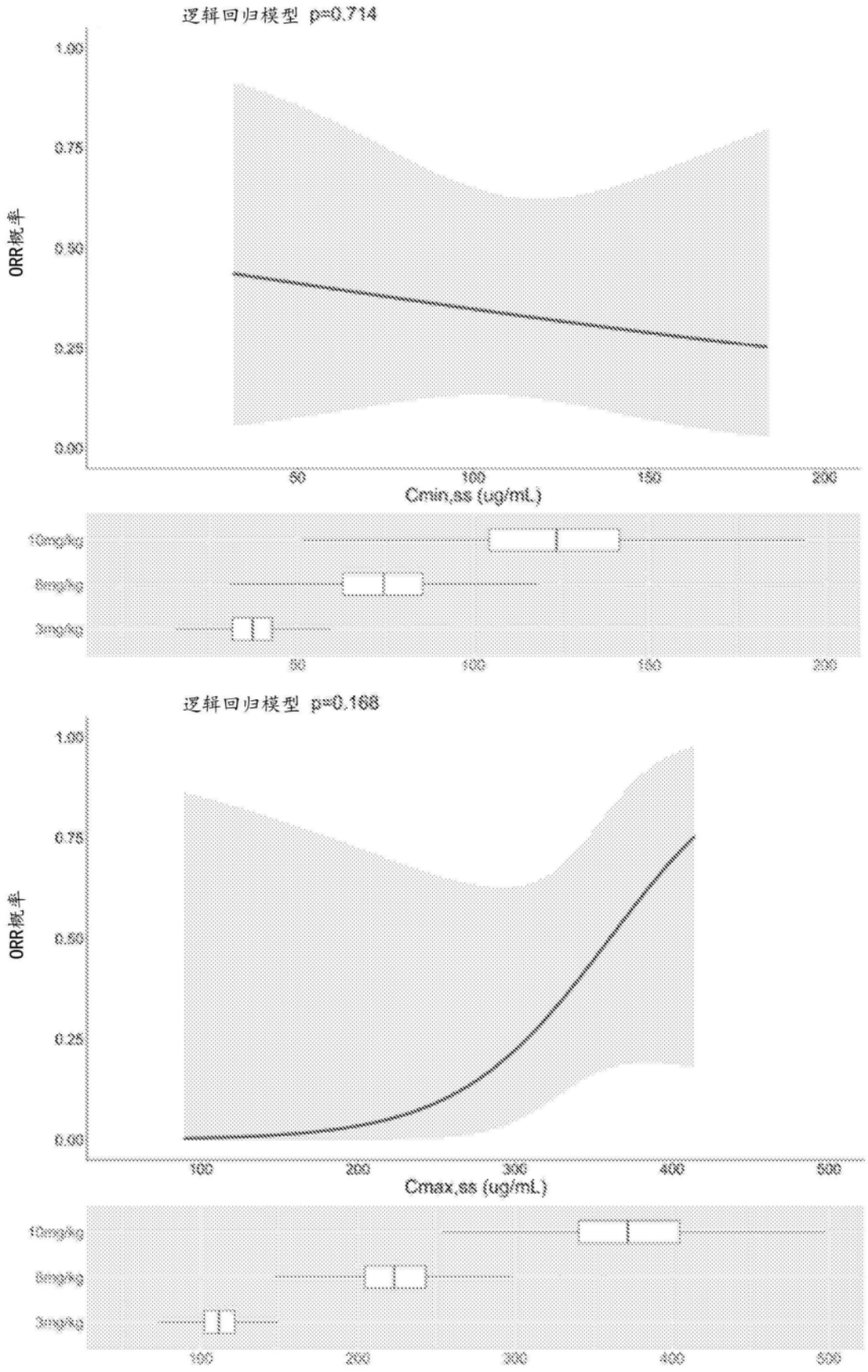

逻辑回归模型 p=0.714
ORR概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
50
100
150
200
Cmin,ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg
逻辑回归模型 p=0.168
ORR概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
100
200
300
400
500
Cmax,ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg

图11A

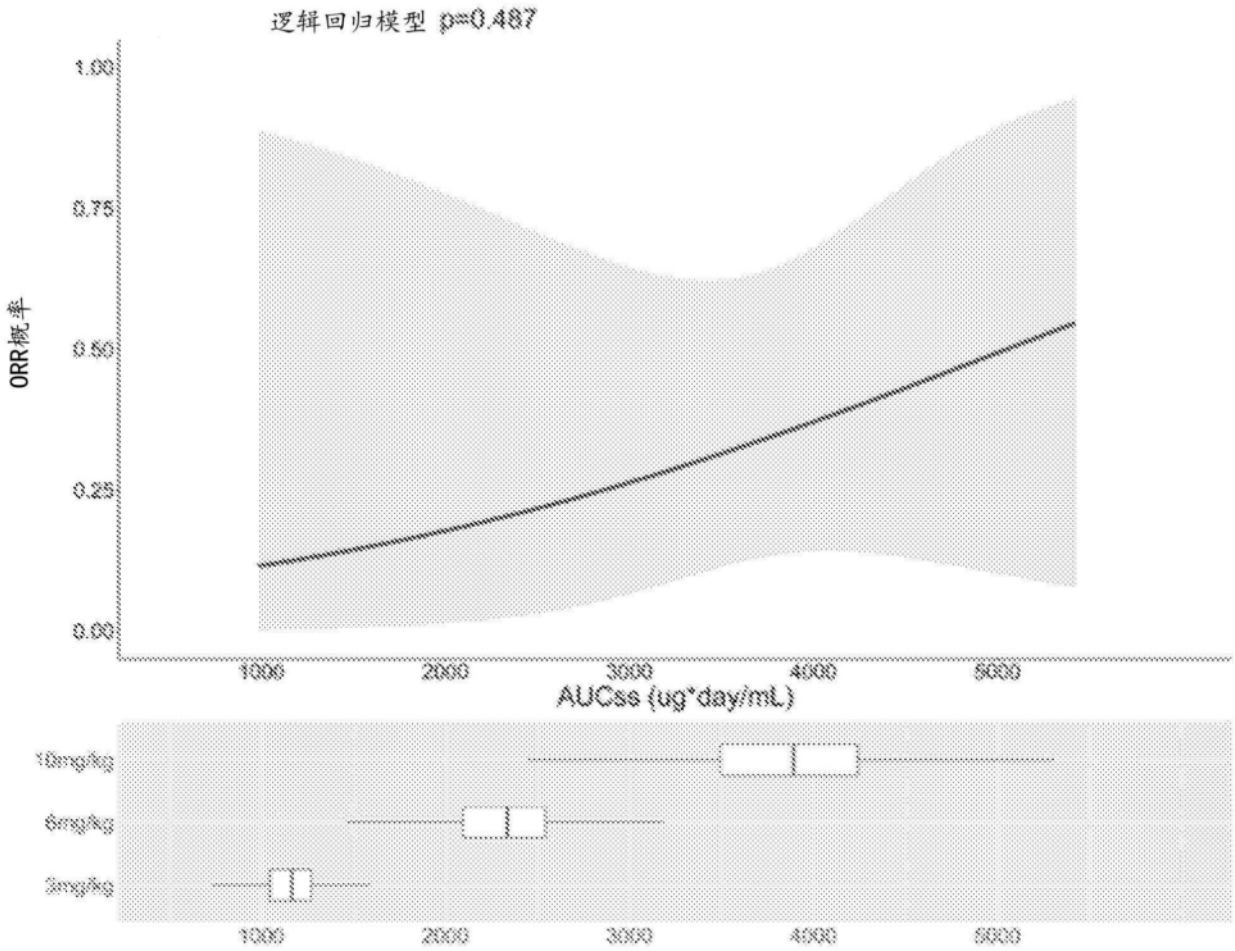

逻辑回归模型 p=0.487
ORR概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
1000
2000
3000
4000
5000
AUCss (ug*day/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg
1000
2000
3000
4000
5000

图11B

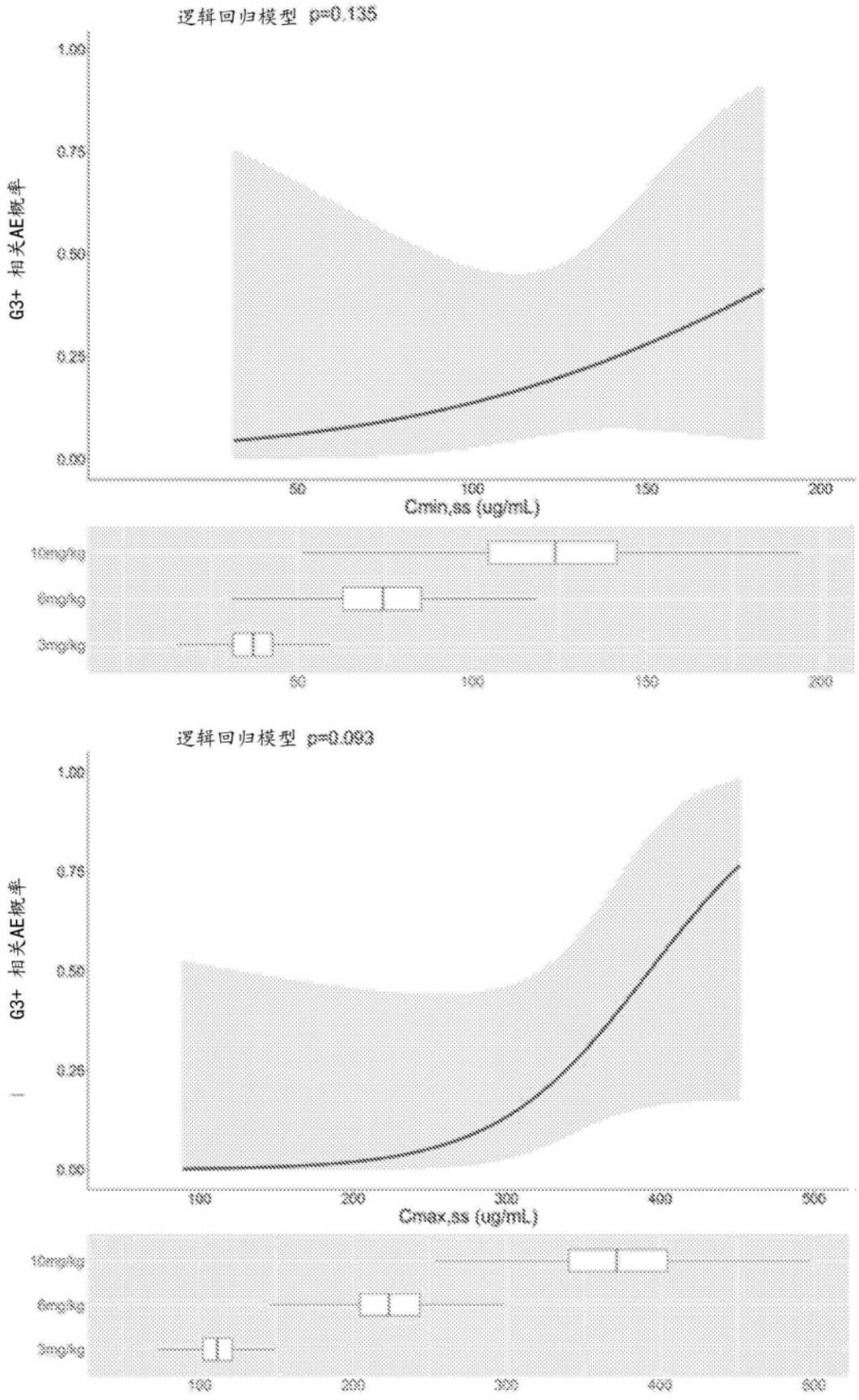

逻辑回归模型 p=0.135
G3+ 相关AE概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
50
100
150
200
Cmin,ss (ug/mL)
逻辑回归模型 p=0.093
G3+ 相关AE概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
100
200
300
400
500
Cmax,ss (ug/mL)

图12A

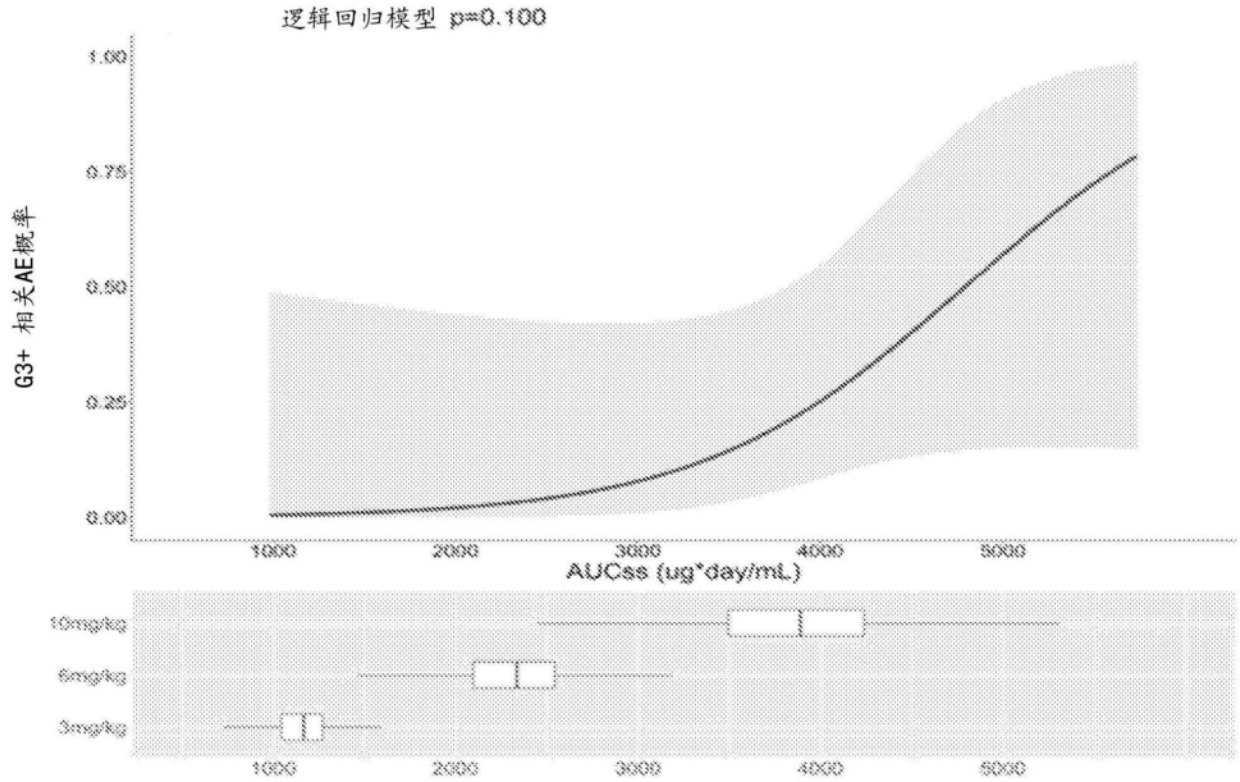

逻辑回归模型 p=0.100
G3+ 相关AE概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
1000
2000
3000
4000
5000
AUCss (ug*day/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg
1000
2000
3000
4000
5000

图12B