



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119156228 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 17

(21) 申请号 202380038025.8

(22) 申请日 2023.05.01

(30) 优先权数据

63/337,471 2022.05.02 US

63/427,688 2022.11.23 US

63/433,390 2022.12.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/066451 2023.05.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/215719 EN 2023.11.09

(71) 申请人 艾库斯生物科学有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 P·G·福斯特 K·S·高塞尔

J·C·贾恩 L·C·塞茨

N·P·C沃克 M·J·沃特斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 秦剑

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

权利要求书6页 说明书95页

序列表(电子公布) 附图25页

(54) 发明名称

抗TIGIT抗体及其用途

(57) 摘要

本文描述了使用与TIGIT结合的抗体对癌症的治疗和预防,以及抗TIGIT抗体在制造用于癌症的治疗或预防的药物中的用途。本文还描述了通过施用与TIGIT结合的抗体来阻断TIGIT与CD155的结合而不改变某些免疫参数的方法。

1. 一种用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中治疗与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比,引起一种或多种不良事件的减少。

2. 一种用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中与用Fc使能的抗TIGIT抗体治疗相比,所述受试者经历一种或多种不良事件的可能性降低。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述Fc使能的抗TIGIT抗体选自AB308、BMS-986207、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、雷帕苏塔单抗和包括野生型IgG1 Fc区的度纳利单抗的Fc使能形式。

4. 一种用于治疗有需要的人类受试者中的癌症而与标准护理相比不显著增加不良事件的可能性的方法,所述方法包括与一种或多种附加疗法组合向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。

5. 一种用于减少正在用抗TIGIT抗体治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种不良事件的方法,所述方法包括向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。

6. 一种用于减少正在用抗TIGIT抗体和附加免疫治疗剂治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种不良事件的方法,所述方法包括向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体以及附加免疫治疗剂。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述免疫治疗剂是检查点抑制剂,所述检查点抑制剂任选地选自伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述不良事件是治疗相关不良事件、治疗期出现的不良事件、免疫相关不良事件、治疗相关免疫相关不良事件、导致治疗中止的治疗相关不良事件、导致治疗中断的治疗相关不良事件、导致治疗中止的严重不良事件、导致治疗中断的严重不良事件、严重不良事件、3级或更高级的严重不良事件、或者3级或更高级的治疗相关不良事件。

9. 根据8所述的方法,其中所述免疫相关不良事件选自:

(i) 皮肤或皮下组织病症、胃肠病症、肝胆病症、内分泌病症或者呼吸、胸或纵隔病症;

(ii) 皮肤或皮下组织病症;

(iii) 皮疹、口腔粘膜炎、口干、结肠炎、腹泻、肝炎、肺炎、内分泌病、垂体炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全、糖尿病或它们的组合;

(iv) 关节炎、肝炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、输注相关反应、丘疹疹、肺炎、瘙痒、银屑病、皮疹、面部肿胀或它们的组合;或者

(v) 输注相关反应、丘疹疹、瘙痒、银屑病、皮疹或它们的组合。

10. 一种用于减少正在用抗TIGIT抗体治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种剂量减少、暂时性治疗中断或治疗中止的方法,所述方法包括向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。

11. 一种用于减少正在用抗TIGIT抗体和附加免疫治疗剂治疗癌症的人类受试者所经

历的一种或多种剂量减少、暂时性治疗中断或治疗中止的方法,所述方法包括向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述免疫治疗剂是检查点抑制剂,所述检查点抑制剂任选地选自伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗。

13. 根据权利要求10-12中任一项所述的方法,所述方法还包括与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比,减少一种或多种免疫相关不良事件。

14. 根据13所述的方法,其中所述免疫相关不良事件选自:

(i) 皮肤或皮下组织病症、胃肠病症、肝胆病症、内分泌病症或者呼吸、胸或纵隔病症;

(ii) 皮肤或皮下组织病症;

(iii) 皮疹、口腔粘膜炎、口干、结肠炎、腹泻、肝炎、肺炎、内分泌病、垂体炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全、糖尿病或它们的组合;

(iv) 关节炎、肝炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、输注相关反应、丘疹疹、肺炎、瘙痒、银屑病、皮疹、面部肿胀或它们的组合;或者

(v) 输注相关反应、丘疹疹、瘙痒、银屑病、皮疹;或它们的组合。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中施用包括一个或多个给药周期。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中给药周期包括每2周一次、每3周一次或每4周一次向所述受试者施用所述抗TIGIT抗体。

17. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT抗体以约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg或约25mg/kg的剂量施用于所述受试者。

18. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT抗体以约500mg至约2000mg、约600mg至约800mg、约900mg至约1200mg、约1200mg至约1600mg、或约1200mg至约1500mg的剂量施用于所述受试者。

19. 根据权利要求15所述的方法,其中给药周期包括每三周一次以约1200mg的剂量或每四周一次以约1600mg的剂量向所述受试者施用所述抗TIGIT抗体。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的方法,所述方法还包括施用一种或多种附加治疗剂,其中所述一种或多种附加治疗剂任选地是免疫治疗剂、化学治疗剂、化学治疗方案或它们的组合。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述免疫治疗剂是

任选地选自以下的检查点抑制剂:伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗;或

任选地选自以下的ATP-腺苷轴靶向剂: A_{2a} R拮抗剂、 A_{2b} R拮抗剂、 A_{2a} R和 A_{2b} R拮抗剂、CD73抑制剂和CD39抑制剂。

22. 根据权利要求20所述的方法,其中所述化学治疗方案是含氟嘧啶的化学疗法或含铂的化学疗法。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述含氟嘧啶的化学疗法是氟尿嘧啶,并且所述含铂的化学疗法是卡铂、顺铂或奥沙利铂。

24. 根据权利要求22所述的方法,其中所述化学治疗方案是FOLFOX、CAPOX、顺铂和培美曲塞、卡铂和培美曲塞、卡铂和紫杉醇、或卡铂和白蛋白结合型紫杉醇。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的所述抗TIGIT抗体是结合一种或多种活化性人Fc γ R的能力降低的人IgG4或人IgG1。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的所述抗TIGIT不与一种或多种活化性人Fc γ R结合。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT抗体包括:包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链CDR2、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR3、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链CDR2和包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链CDR3。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT抗体包括与SEQ ID NO:8或10具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:9或11具有至少90%序列同一性的轻链可变区。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT抗体包含与SEQ ID NO:12具有至少90%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:13具有至少90%序列同一性的轻链。

30. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT抗体与度纳利单抗结合相同的TIGIT表位,或者所述抗TIGIT抗体竞争性地抑制度纳利单抗与人TIGIT的结合至少50%。

31. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症是实体瘤,任选地其中所述肿瘤是局部晚期和/或无法切除的肿瘤;转移性肿瘤;复发性肿瘤;不再对治疗应答的肿瘤,任选地其中所述治疗是标准护理、检查点抑制剂、PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂;或它们的任何组合。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述癌症是肺癌、泌尿生殖器癌或胃肠道癌。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中所述癌症是肺癌。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC),任选地其中所述癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的,(ii)不再对治疗应答的,任选地其中所述治疗是标准护理、检查点抑制剂、PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂,或(iii) (i)和(ii)的组合。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中所述肺癌是鳞状或非鳞状的、无法切除的局部晚期疾病或转移性疾病。

36. 根据权利要求33至35中任一项所述的方法,其中所述受试者未接受过检查点抑制剂。

37. 根据权利要求33至35中任一项所述的方法,其中所述受试者经历过检查点抑制剂。

38. 根据权利要求32所述的方法,其中所述癌症是胃肠道癌。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中所述胃肠道癌是食管癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌或肝癌,任选地其中所述癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,所述治疗为诸如标准护理、检查点抑制剂、PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂。

40. 根据权利要求39所述的方法,其中所述胃肠道癌是食管癌或胃癌,任选地其中所述癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,所述治疗为诸如标准护理。

41. 根据权利要求40所述的方法, 其中所述胃肠道癌是食管腺癌、食管鳞状细胞癌、胃食管结合部腺癌或胃腺癌, 任选地其中所述癌症是 (i) 局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或 (ii) 不再对治疗应答的, 所述治疗为诸如标准护理。

42. 根据权利要求41所述的方法, 其中所述癌症是NSCLC、头颈鳞状细胞癌 (HNSCC)、肾细胞癌 (RCC)、乳腺癌、结直肠癌 (CRC)、黑素瘤、膀胱癌、卵巢癌、子宫内膜癌、默克尔细胞或胃食管癌。

43. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述癌症的PD-L1表达是TPS $\geq$ 50%, 如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

44. 根据权利要求1至42中任一项所述的方法, 其中所述PD-L1对应于TPS $<$ 50%, 如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

45. 根据权利要求44所述的方法, 其中所述癌症的PD-L1表达为约1%-10%、约10%-20%、约20%-30%、约30%-40%、约40%-49%、约1%-49%、约1%-25%或约25%-49%, 如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

46. 根据权利要求44所述的方法, 其中所述癌症的PD-L1表达 $<$ 1%, 如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

47. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述癌症是肿瘤突变负荷高的 (TMB-H; $\geq$ 10个突变/百万碱基 (mut/Mb), 如通过FDA批准的试验所确定的。

48. 根据权利要求1至46中任一项所述的方法, 其中所述癌症不是TMB-H。

49. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述癌症在ALK、EGFR、ROS、BRAF或NTRK中没有可操作的致癌突变并且/或者具有野生型ALK、EGFR、ROS、BRAF和/或NTRK。

50. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述癌症表达或过表达选自以下的一种或多种生物标志物: CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT和CD8-Ki67。

51. 根据权利要求1、2、3、5或10中任一项所述的方法, 其中与野生型 (WT) 人IgG1相比, 与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的所述抗TIGIT抗体是度纳利单抗, 并且还向所述受试者施用治疗有效量的PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂。

52. 根据权利要求4、6或11中任一项所述的方法, 其中与野生型 (WT) 人IgG1相比, 与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的所述抗TIGIT抗体是度纳利单抗, 并且附加药剂是PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂。

53. 根据权利要求51或52所述的方法, 其中所述癌症是局部晚期的、转移性的或无法切除的非小细胞肺癌 (NSCLC) 或局部晚期且无法切除的NSCLC, 任选地其中度纳利单抗每三周一次以约1200mg的剂量或每四周一次以约1600mg的剂量施用。

54. 根据权利要求53所述的方法, 其中所述癌症是转移性NSCLC, 并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂与化学治疗剂或化学治疗方案组合作为一线治疗施用。

55. 根据权利要求54所述的方法, 其中

所述癌症是转移性非鳞状NSCLC并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂与化学治疗方案组合施用, 任选地其中所述化学治疗方案是培美曲塞和含铂化学疗法; 或者

所述癌症是转移性鳞状NSCLC并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂与化学治疗方案组合施用, 任选地其中所述化学治疗方案是紫杉烷和含铂化学疗法。

56. 根据权利要求53所述的方法, 其中所述癌症是局部晚期或转移性NSCLC, 并且度纳

利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂在没有附加治疗剂的情况下作为一线治疗施用。

57. 根据权利要求53所述的方法, 其中所述癌症是局部晚期或转移性NSCLC, 并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂与A_{2a}R和/或A_{2b}R拮抗剂或CD73抑制剂组合作为一线治疗施用。

58. 根据权利要求53所述的方法, 其中所述癌症是转移性NSCLC, 并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂作为二线治疗或更高级的治疗施用, 任选与一种或多种附加治疗剂组合施用。

59. 根据权利要求58所述的方法, 其中所述受试者在用含铂化学疗法、检查点抑制剂或靶向疗法治疗时或在所述治疗之后具有疾病进展, 任选地其中所述检查点抑制剂是PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂, 任选地其中所述靶向疗法是酪氨酸激酶抑制剂。

60. 根据权利要求58或59所述的方法, 其中度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂在没有附加治疗剂的情况下施用。

61. 根据权利要求58或59所述的方法, 其中向所述受试者施用与度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂组合的附加治疗剂, 任选地其中每种附加治疗剂选自A_{2a}R拮抗剂、A_{2b}R拮抗剂、A_{2a}R/A_{2b}R拮抗剂、CD73抑制剂、化学治疗剂或化学治疗方案。

62. 根据权利要求53所述的方法, 其中所述癌症是局部晚期、无法切除的NSCLC, 并且所述受试者的疾病在化学放射疗法后尚未进展, 任选地其中度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂在没有附加治疗剂的情况下施用。

63. 根据权利要求51或52所述的方法, 其中所述癌症为IB期、II期或III期NSCLC, 并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂在完全手术切除后作为辅助治疗施用, 任选地其中度纳利单抗每三周一次以约1200mg的剂量或每四周一次以约1600mg的剂量施用。

64. 根据权利要求51或52所述的方法, 其中所述癌症是可切除的NSCLC, 并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂在新辅助环境中与包括含铂化学疗法的化学治疗方案组合施用。

65. 根据权利要求53至64中任一项所述的方法, 其中所述癌症: 在表皮生长因子 (EGFR) 或间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 中没有可操作致癌突变; 并且/或者如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的所述癌症的PD-L1表达 $\geq 1\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 或 $\geq 50\%$ 。

66. 根据权利要求51或52所述的方法, 其中所述癌症是食管腺癌、胃食管结合部 (GEJ) 或胃腺癌 (GA), 任选地其中度纳利单抗每三周一次以约1200mg的剂量或每四周一次以约1600mg的剂量施用。

67. 根据权利要求66所述的方法, 其中所述食管癌、GEJ癌或GA癌是局部晚期无法切除的或转移性的, 并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂与化学治疗剂或化学治疗方案组合作为一线治疗施用。

68. 根据权利要求67所述的方法, 其中度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂与包括含氟嘧啶和含铂的化学疗法的化学治疗方案组合施用。

69. 根据权利要求66所述的方法, 其中所述食管癌、GEJ癌或GA癌是局部晚期的、局部晚期无法切除的或转移性的, 并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂作为二线治疗或更高级的治疗施用, 任选地在没有附加治疗剂的情况下施用。

70. 根据权利要求69所述的方法, 其中所述受试者在包括含铂化学疗法、含氟嘧啶的化

学疗法、检查点抑制剂、靶向剂或它们的任何组合的一条或多条治疗线时或在所述一条或多条治疗线之后具有疾病进展,任选地其中所述检查点抑制剂是PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂,任选地其中所述靶向剂是HER2/neu靶向疗法。

71. 根据权利要求66所述的方法,其中所述受试者已经完全切除食管癌或GEJ癌,有残留的病理性疾病,并且所述受试者已经接受新辅助化学放射疗法。

72. 根据权利要求66-71中任一项所述的方法,其中如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的所述癌症的PD-L1表达 $\geq 1\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 或 $\geq 50\%$ 。

73. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中治疗引起肿瘤大小减小、肿瘤数目减少、转移减少、疾病稳定、部分应答、完全应答或它们的组合。

74. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与安慰剂或标准护理相比,所述治疗引起总生存期、无进展生存期、疾病控制率、总体应答率或它们的组合的改善。

75. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与安慰剂或标准护理相比,所述治疗引起进展时间增加、无病生存期增加、应答持续时间增加、临床益处持续时间增加、治疗失效时间增加或它们的任何组合。

76. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的所述抗TIGIT抗体被配制成水溶液用于稀释,所述水溶液包含:约10mg/mL至约100mg/mL抗体或约20mg/mL至约60mg/mL抗体,含有约15mM至约30mM组氨酸/组氨酸-Cl的缓冲液,约5%至约10% (重量/体积)的选自蔗糖、右旋糖、海藻糖、山梨糖醇和甘露糖醇的赋形剂,约0mg/mL至约10mg/mL NaCl和约0.05mg/mL至约0.6mg/mL聚山梨醇酯80。

抗TIGIT抗体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e) 要求2022年5月2日提交的美国临时申请63/337,471号、2022年11月23日提交的美国临时申请63/427,688号和2022年12月16日提交的美国临时申请63/433,390号的权益,这些临时申请中的每一者据此全文以引用方式并入。

技术领域

[0003] 本文描述了使用与TIGIT结合的抗体对癌症的治疗和预防,以及抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗(domvanalimab))在制造用于癌症的治疗或预防的药物中的用途。本文还描述了通过施用与TIGIT结合的抗体(例如,度纳利单抗)来阻断TIGIT与CD155的结合而不改变某些免疫参数的方法。

背景技术

[0004] 提供以下讨论以帮助读者理解本公开,并非承认描述或构成其现有技术。

[0005] 抗原特异性免疫应答是复杂且通常不可预测的生物过程,该生物过程由多层正和负调节因子控制。T细胞最初通过T细胞受体(TCR)受抗原呈递细胞上的主要组织相容性复合体(MHC)分子呈递的它们的同源肽抗原的识别所刺激。最佳T细胞活化需要由共刺激分子诸如CD28提供的“第二信号”。免疫应答进一步受共刺激分子诸如属于TNF受体超家族的OX40、GITR和4-1BB正向调节,并且受检查点分子诸如PD-1和CTLA-4负向调节。检查点分子的功能是防止体内免疫系统的不期望的过度反应;然而,它们也限制免疫系统有效对抗癌症和感染性疾病的能力。已经报道了通过拮抗性单克隆IgG抗体阻断PD-1或CTLA-4的功能对于人类癌症的免疫疗法是有效的(综述参见,Pardoll,Nat.Rev.Cancer,12:252-264,2012;Mahoney等人,Nat.Rev.Drug Discov.14:561-584,2015;Shin等人,Curr.Opin.Immunol.33:23-35,2015;Marquez-Rodas等人Ann.Transl.Med.3:267,2015)。

[0006] 已经报道了其他检查点分子,诸如TIM-3、LAG-3、TIGIT、BTLA和VISTA(Mercier等人,Front.Immunol.6:418,2015)。TIGIT(具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体)是在胞质尾中具有基于免疫受体赖氨酸的抑制基序(ITIM)的免疫球蛋白超家族的成员,在活化的T细胞和自然杀伤(NK)细胞的亚群上表达(Yu等人,Nat.Immunol.10:48-57,2009)。已知TIGIT与CD155(也称为PVR和nec1-5)、CD112(也称为PVRL2和连接蛋白-2)以及可能与CD113(也称为PVRL3和连接蛋白-3)相互作用(Mercier等人,同上;Martinet等人,Nat.Rev.Immunol.15:243-254,2015)。已经报道,TIGIT与在抗原呈递细胞上表达的高亲和力配体CD155的结合会阻抑T细胞和NK细胞的功能(Mercier等人,同上;Jailer等人,J.Immunol.186:1338-1342,2011;Stanietsky等人,Eur.J.Immunol.43:2138-2150,2013;Li等人,J.Biol.Chem.289:17647-17657,2014;Zhang等人Cancer Immunol.Immunother.于2016年2月3日电子出版)。还已报道TIGIT通过调节树突细胞的细胞因子产生来间接抑制T细胞(Yu等人,同上)。

[0007] 肿瘤构成高度阻抑性微环境,其中浸润性T细胞可被耗竭并且NK细胞被检查点分

子诸如PD-1和TIGIT沉默以逃避免疫应答(Johnston等人,Cancer Cell.26:926-937,2014; Chauvin等人,J.Clin.Invest.125:2046-2058,2015;Inozume等人,J.Invest.Dermatol.于2015年10月12日电子出版)。已经报道,TIGIT在CD8+T细胞上的高水平表达与AML受试者的不良临床结局相关联(Kong等人,Clin.Cancer Res.于2016年1月13日电子出版)。据报道,AML受试者的耗竭的TIGIT+CD8+T细胞的功能缺陷通过siRNA介导的TIGIT表达敲低而逆转(Kong等人,同上)。还已经报道,在血液中的HIV感染和淋巴组织中的SIV感染期间,效应子CD8+T细胞表现出更高的TIGIT水平(Chew等人,PLoS Pathogens,12:e1005349,2016)。此外,据报道TIGIT的离体抗体阻滞可恢复病毒特异性CD8+T细胞效应子应答。

[0008] 在肿瘤微环境外部,循环通过外周和其他组织的免疫细胞也表达某些免疫检查点,特别是TIGIT。这些细胞中的绝大部分细胞不参与抗肿瘤免疫控制。因此,虽然破坏肿瘤内表达TIGIT的免疫细胞可能是有益的,但不期望破坏肿瘤外部(例如,在循环中和其他组织/器官中)的表达TIGIT的免疫细胞以有助于抗肿瘤控制,并且实际上可能导致不良副作用,诸如全身自身免疫的出现(如可能由循环TIGIT+调节T细胞(Treg)的损耗引起)或全身抗病毒保护的降低(如可能由循环TIGIT+效应T细胞(Teff)的损耗引起)。

[0009] 仍然需要安全性改善的抗TIGIT抗体的有效治疗方案。

发明内容

[0010] 本文描述了与TIGIT结合的抗体及其使用方法。具体而言,本公开描述了通过向有需要的人类受试者施用抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)来治疗癌症,其中与野生型(WT) IgG1相比,该抗TIGIT抗体与一种或多种Fc γ R(例如,活化性Fc γ R)的结合减少。在一些实施方案中,该抗TIGIT抗体可能不能结合一种或多种Fc γ R(例如,活化性Fc γ R)。由于这种减少的结合或缺乏结合,该抗TIGIT抗体具有降低的或缺乏Fc效应子功能,并且与Fc使能的抗TIGIT抗体相比,用此类抗TIGIT抗体治疗可以引起外周淋巴细胞群体的损耗减少或可忽略,产生调节和CD+T细胞和/或引起一种或多种免疫相关不良事件的数目和/或严重性的降低。免疫介导的不良事件的改善对于患者具有许多益处,这些益处可包括例如更少的治疗中断、更少的剂量减少、更少的中止或它们的何组合。

[0011] 在一个方面,本公开提供了用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,这些方法包括向该受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中治疗与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比,引起一种或多种不良事件的减少。

[0012] 在另一个方面,本公开提供了用于治疗有需要的人类受试者中的癌的方法,这些方法包括向该受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中与用Fc使能的抗TIGIT抗体治疗相比,该受试者经历一种或多种不良事件的可能性降低。

[0013] 在另一个方面,本公开提供了与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,用于治疗有需要的人类受试者中的癌症。在一些实施方案中,与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比,治疗引起一种或多种不良事件的减少。在一些实施方案中,与用Fc使能的抗TIGIT抗体的治疗相比,该受试者经历一种或多种不良事件的可能性降低。

[0014] 在另一个方面,本公开提供了一种包含与野生型 (WT) 人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体的药物组合物,用于治疗有需要的人类受试者中的癌症。在一些实施方案中,与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比,治疗引起一种或多种不良事件的减少。在一些实施方案中,与用Fc使能的抗TIGIT抗体的治疗相比,该受试者经历一种或多种不良事件的可能性降低。

[0015] 在另一个方面,本公开提供了与野生型 (WT) 人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体制造用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的药物的用途。在一些实施方案中,与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比,治疗引起一种或多种不良事件的减少。在一些实施方案中,与用Fc使能的抗TIGIT抗体的治疗相比,该受试者经历一种或多种不良事件的可能性降低。

[0016] 在所述方面的一些实施方案中,该Fc使能的抗TIGIT抗体选自AB308、BMS-986207、替瑞利尤单抗 (tiragolumab)、维博利单抗 (vibostolimab)、艾替利单抗 (etigilimab)、欧司珀利单抗 (ociperlimab)、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、雷帕苏塔单抗 (ralzapastotug) 和包括野生型IgG1 Fc区的度纳利单抗的Fc使能形式。

[0017] 在另一个方面,本公开提供了用于治疗有需要的人类受试者中的癌症而与标准护理相比不显著增加不良事件的可能性的方法,这些方法包括与一种或多种附加疗法组合向该受试者施用与野生型 (WT) 人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该一种或多种附加疗法是标准护理。

[0018] 在另一个方面,本公开提供了与野生型 (WT) 人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体以及一种或多种附加疗法,用于治疗有需要的人类受试者中的癌症,而与标准护理相比不显著增加不良事件的可能性。在一些实施方案中,该一种或多种附加疗法是标准护理。

[0019] 在另一个方面,本公开提供了一种药物组合物,该药物组合物包含与野生型 (WT) 人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中所述抗TIGIT抗体与一种或多种附加疗法组合,用于治疗有需要的人类受试者中的癌症,而与标准护理相比不显著增加不良事件的可能性。在一些实施方案中,该一种或多种附加疗法是标准护理。

[0020] 在另一个方面,本公开提供了用于减少正在用抗TIGIT抗体治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种不良事件的方法,这些方法包括向该受试者施用与野生型 (WT) 人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。

[0021] 在另一个方面,本公开提供了与野生型 (WT) 人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,用于减少正在用抗TIGIT抗体治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种不良事件。

[0022] 在另一个方面,本公开提供了一种药物组合物,该药物组合物包含与野生型 (WT) 人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,用于减少正在用抗TIGIT抗体治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种不良事件。

[0023] 在另一个方面,本公开提供了用于减少正在用抗TIGIT抗体和附加免疫治疗剂治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种不良事件的方法,这些方法包括向该受试者施用与野生型 (WT) 人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体以及附加免疫治疗剂。在一些实施方案中,该免疫治疗剂是检查点抑制剂,该检查点抑制剂任选地

选自伊匹单抗(ipilimumab)、纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、西米普利单抗(cemiplimab)、阿维鲁单抗(avelumab)、度伐利尤单抗(durvalumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)和赛帕利单抗(zimberelimab)。

[0024] 在另一个方面,本公开提供了与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体以及附加免疫治疗剂,用于减少正在用抗TIGIT抗体和该附加免疫治疗剂治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种不良事件。在一些实施方案中,该免疫治疗剂是检查点抑制剂,该检查点抑制剂任选地选自伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗。

[0025] 在另一个方面,本公开提供了一种药物组合物,该药物组合物包含与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中所述抗TIGIT抗体与附加免疫治疗剂组合,用于减少正在用抗TIGIT抗体和该附加免疫治疗剂治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种不良事件。在一些实施方案中,该免疫治疗剂是检查点抑制剂,该检查点抑制剂任选地选自伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗。

[0026] 在前述方面的一些实施方案中,该不良事件是治疗相关不良事件、免疫相关不良事件或治疗相关免疫相关不良事件。在一些实施方案中,该不良事件是输注相关反应、皮疹、丘疹、发热、心肌炎、肺炎、免疫介导的肺病、间质性肺病、免疫介导的肝炎和/或免疫介导的小肠结肠炎。在一些实施方案中,该免疫相关不良事件选自:(i)皮肤或皮下组织病症、胃肠病症、肝胆病症、内分泌病症或者呼吸、胸或纵隔病症;(ii)皮肤或皮下组织病症;(iii)皮疹、口腔粘膜炎、口干、结肠炎、腹泻、肝炎、肺炎、内分泌病、垂体炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全、糖尿病或它们的组合;(iv)关节炎、肝炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、输注相关反应、丘疹、肺炎、瘙痒、银屑病、皮疹、面部肿胀或它们的组合;或(v)输注相关反应、丘疹、瘙痒、银屑病、皮疹或它们的组合。

[0027] 在前述方面的一些实施方案中,该不良事件是免疫相关不良事件或输注相关不良事件。

[0028] 在另一个方面,本公开提供了用于减少正在用抗TIGIT抗体治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种剂量减少、暂时性治疗中断或治疗中止的方法,这些方法包括向该受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。

[0029] 在另一个方面,本公开提供了与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,用于减少正在用抗TIGIT抗体治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种剂量减少、暂时性治疗中断或治疗中止。

[0030] 在另一个方面,本公开提供了一种药物组合物,该药物组合物包含与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,用于减少正在用抗TIGIT抗体治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种剂量减少、暂时性治疗中断或治疗中止。

[0031] 在另一个方面,本公开提供了用于减少正在用抗TIGIT抗体和附加免疫治疗剂治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种剂量减少、暂时性治疗中断或治疗中止的方法,这些方法包括向该受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结

合减少的抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该免疫治疗剂是检查点抑制剂,该检查点抑制剂任选地选自伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗。

[0032] 在另一个方面,本公开提供了与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体以及附加免疫治疗剂,用于减少正在用抗TIGIT抗体和附加免疫治疗剂治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种剂量减少、暂时性治疗中断或治疗中止。在一些实施方案中,该免疫治疗剂是检查点抑制剂,该检查点抑制剂任选地选自伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗。

[0033] 在另一个方面,本公开提供了一种药物组合物,该药物组合物包含与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中所述抗TIGIT抗体与附加免疫治疗剂组合,用于减少正在用抗TIGIT抗体和附加免疫治疗剂治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种剂量减少、暂时性治疗中断或治疗中止。在一些实施方案中,该免疫治疗剂是检查点抑制剂,该检查点抑制剂任选地选自伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗。

[0034] 在前述方面的一些实施方案中,该方法还可包括与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比,减少一种或多种免疫相关不良事件。在一些实施方案中,该免疫相关不良事件选自:(i)皮肤或皮下组织病症、胃肠病症、肝胆病症、内分泌病症或者呼吸、胸或纵隔病症;(ii)皮肤或皮下组织病症;(iii)皮疹、口腔粘膜炎、口干、结肠炎、腹泻、肝炎、肺炎、内分泌病、垂体炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全、糖尿病或它们的组合;(iv)关节炎、肝炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、输注相关反应、丘疹疹、肺炎、瘙痒、银屑病、皮疹、面部肿胀或它们的组合;或(v)输注相关反应、丘疹疹、瘙痒、银屑病、皮疹;或它们的组合。

[0035] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,施用包括一个或多个给药周期。在一些实施方案中,给药周期包括每2周一次、每3周一次或每4周一次向该受试者施用该抗TIGIT抗体。

[0036] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,该抗TIGIT抗体以约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg或约25mg/kg的剂量施用于该受试者。在前述方面的一些实施方案中,该抗TIGIT抗体以约500mg至约2000mg、约600mg至约800mg、约800mg至约1200mg、约900mg至约1200mg、约1200mg至约1600mg或约1200mg至约1500mg的剂量施用于该受试者。在一些实施方案中,给药周期包括每三周一次以约800mg的剂量、每三周一次以约1200mg的剂量或每四周一次以约1600mg的剂量向该受试者施用该抗TIGIT抗体。

[0037] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,这些方法还可包括施用一种或多种附加治疗剂,其中该一种或多种附加治疗剂任选地是免疫治疗剂、化学治疗剂、化学治疗方案或它们的组合。在一些实施方案中,该免疫治疗剂是任选地选自以下的检查点抑制剂:伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗;或任选地选自以下的ATP-腺苷轴靶向剂: A_{2a} R拮抗剂、 A_{2b} R拮抗剂、 A_{2a} R和 A_{2b} R拮抗剂、CD73抑制剂和CD39抑制剂。在一些实施方案中,该化学治疗方案是含氟嘧啶的化学疗法(例如,氟尿嘧啶(fluorouracil)、卡培他滨(capecitabine)、氟尿苷(floxuridine))或含

铂的化学疗法(例如,卡铂(carboplatin)、顺铂(cisplatin)或奥沙利铂(oxaliplatin))。在一些实施方案中,该化学治疗方案是FOLFOX、CAPOX、顺铂和培美曲塞(pemetrexed)、卡铂和培美曲塞、卡铂和紫杉醇(paclitaxel)、或卡铂和白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)。

[0038] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,这些方法还可包括施用一种或多种附加治疗剂,其中该一种或多种附加治疗剂是赛帕利单抗。在一些实施方案中,赛帕利单抗的治疗有效量是每三周静脉内施用约360mg,或每四周静脉内施用约480mg。在一些实施方案中,赛帕利单抗的治疗有效量是每六周静脉内施用约720mg、每六周静脉内施用约760mg、每六周静脉内施用约960mg或每六周静脉内施用约720mg至约960mg。

[0039] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,这些方法还可包括施用一种或多种附加治疗剂,其中该一种或多种附加治疗剂是依曲地南(etrumadenant)。在一些实施方案中,依曲地南的治疗有效量是每天口服施用约50mg至约250mg、每天口服施用约50mg至约225mg、每天口服施用约50mg至约150mg或每天口服施用约100mg至约250mg。在一些实施方案中,依曲地南的治疗有效量是每天口服施用约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg或约250mg。

[0040] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,这些方法还可包括施用一种或多种附加治疗剂,其中至少一种附加治疗剂是赛帕利单抗并且至少一种附加治疗剂是依曲地南。在一些实施方案中,赛帕利单抗的治疗有效量是每三周静脉内施用约360mg,或每四周静脉内施用约480mg,并且依曲地南的治疗有效量是每天口服施用约50mg至约250mg或每天口服施用约50mg至约150mg。在一些实施方案中,赛帕利单抗的治疗有效量是每六周静脉内施用约720mg、每六周静脉内施用约760mg、每六周静脉内施用约960mg或每六周静脉内施用约720mg至约960mg,并且依曲地南的治疗有效量是每天口服施用约50mg至约250mg或每天口服施用约50mg至约150mg。

[0041] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,这些方法还可包括施用一种或多种附加治疗剂,其中该一种或多种附加治疗剂是奎利克鲁司他(quemliclustat)。在一些实施方案中,奎利克鲁司他的治疗有效量是每两周静脉内施用约100mg至约200mg,或每三周静脉内施用约300mg。

[0042] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,这些方法还可包括施用一种或多种附加治疗剂,其中至少一种附加治疗剂是赛帕利单抗并且至少一种附加治疗剂是奎利克鲁司他。在一些实施方案中,赛帕利单抗的治疗有效量是每三周静脉内施用约360mg,或每四周静脉内施用约480mg,并且奎利克鲁司他的治疗有效量是每三周静脉内施用约300mg。在一些实施方案中,赛帕利单抗的治疗有效量是每六周静脉内施用约720mg、每六周静脉内施用约760mg、每六周静脉内施用约960mg或每六周静脉内施用约760mg至约960mg,并且奎利克鲁司他的治疗有效量是每三周静脉内施用约300mg。

[0043] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的该抗TIGIT抗体是结合一种或多种活化性人Fc γ R的能力降低的IgG4或IgG1。

[0044] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的该抗TIGIT抗体不与一种或多种活化性人Fc γ R结合。

[0045] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,该抗TIGIT抗体包括:包含SEQ ID NO:

2的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链CDR2、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR3、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链CDR2和包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链CDR3。

[0046] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,该抗TIGIT抗体包括与SEQ ID NO:8或10具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:9或11具有至少90%序列同一性的轻链可变区。

[0047] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,该抗TIGIT抗体包含与SEQ ID NO:12具有至少90%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:13具有至少90%序列同一性的轻链。

[0048] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,该抗TIGIT抗体与度纳利单抗结合相同的TIGIT表位,或者所述抗TIGIT抗体竞争性地抑制度纳利单抗与人TIGIT的结合至少50%。

[0049] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,该癌症是实体瘤,任选地其中该肿瘤是局部晚期和/或无法切除的肿瘤;转移性肿瘤;复发性肿瘤;不再对治疗应答的肿瘤,任选地其中所述治疗是标准护理、检查点抑制剂、PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂;或它们的任何组合。在一些实施方案中,该挨揍是肺癌、泌尿生殖器癌或胃肠道癌。在一些实施方案中,该癌症是肺癌,诸如非小细胞肺癌(NSCLC),任选地其中该癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的,(ii)不再对治疗应答的,任选地其中所述治疗是标准护理、检查点抑制剂、PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂,或(iii) (i)和(ii)的组合。在一些实施方案中,该肺癌是鳞状或非鳞状的、无法切除的局部晚期疾病或转移性疾病。在一些实施方案中,该挨揍是胃肠道癌,诸如食管癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌或肝癌,任选地其中该癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,该治疗为诸如标准护理、检查点抑制剂、PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂。在一些实施方案中,该胃肠道癌是食管癌或胃癌,任选地其中该癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,该治疗为诸如标准护理。在一些实施方案中,该胃肠道癌是食管腺癌、食管鳞状细胞癌、胃食管结合部腺癌或胃腺癌,任选地其中该癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,该治疗为诸如标准护理。在一些实施方案中,该癌症是NSCLC、头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、肾细胞癌(RCC)、乳腺癌、结直肠癌(CRC)、黑素瘤、膀胱癌、卵巢癌、子宫内膜癌、默克尔细胞或胃食管癌。在一些实施方案中,该受试者未接受过检查点抑制剂(CPI)。另选地,在一些实施方案中,该受试者经历过CPI。

[0050] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,该癌症可以是PD-L1阳性的,如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。PD-L1阳性的截断值根据试验和肿瘤而变化。

[0051] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,该癌症的PD-L1表达是肿瘤比例评分(TPS) $\geq 50\%$,如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。在前述方面和实施方案的一些实施方案中,该癌症的PD-L1表达是%TC $\geq 50\%$,如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

[0052] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中,该癌症的PD-L1表达对应于TPS $< 50\%$,如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。在一些实施方案中,该癌症

的PD-L1表达为约1%-10%、约10%-20%、约20%-30%、约30%-40%、约40%-49%、约1%-49%、约1%-25%或约25%-49%，如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。在一些实施方案中，该癌症的PD-L1表达 $<1\%$ ，如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

[0053] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中，该癌症的PD-L1表达是 $CPS \geq 1$ 、 $CPS \geq 5$ 或 $CPS \geq 10$ ，如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

[0054] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中，该癌症的PD-L1表达是 $TAP \geq 1\%$ 、 $TAP \geq 5\%$ 或 $TAP \geq 10\%$ ，如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

[0055] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中，该癌症是肿瘤突变负荷高的(TMB-H； ≥ 10 个突变/百万碱基(mut/Mb)，如通过FDA批准的试验所确定的。

[0056] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中，该癌症不是TMB-H。

[0057] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中，该癌症在致癌基因中没有可操作的突变，例如当地健康管理机构对其批准靶向疗法并可使用的突变。在前述方面和实施方案的一些实施方案中，该癌症在ALK、EGFR、ROS、BRAF或NTRK中没有可操作的致癌突变并且/或者具有野生型ALK、EGFR、ROS、BRAF和/或NTRK。

[0058] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中，该癌症表达或过表达选自以下的一种或多种生物标志物：CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT和CD8-Ki67。

[0059] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中，治疗引起肿瘤大小减小、肿瘤数目减少、转移减少、疾病稳定、部分应答、完全应答或它们的组合。

[0060] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中，与安慰剂或标准护理相比，该治疗引起总生存期、无进展生存期、疾病控制率、总体应答率或它们的组合的改善。

[0061] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中，与安慰剂或标准护理相比，该治疗引起进展时间增加、无病生存期增加、应答持续时间增加、临床益处持续时间增加、治疗失效时间增加、初始应答时间减少或它们的任何组合。

[0062] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中，与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的该抗TIGIT抗体被配制成水溶液用于稀释，该水溶液包含：约10mg/mL至约100mg/mL抗体或约20mg/mL至约60mg/mL抗体，含有约15mM至约30mM组氨酸(His)/组氨酸-Cl(His-Cl)的缓冲液，约4%至约10% (重量/体积)的选自蔗糖、右旋糖、海藻糖、山梨糖醇和甘露糖醇的赋形剂，约0mg/mL至约10mg/mL NaCl和约0.05mg/mL至约0.6mg/mL聚山梨醇酯80。

[0063] 在前述方面和实施方案的一些实施方案中，与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的该抗TIGIT抗体被配制成水溶液用于稀释，该水溶液包含：约10mg/mL至约100mg/mL抗体或约20mg/mL至约60mg/mL抗体，含有约15mM至约25mM His/His-Cl的缓冲液，约5%至约10% (重量/体积)的选自蔗糖、右旋糖和甘露糖醇的赋形剂，约0mg/mL至约10mg/mL NaCl和约0.1mg/mL至约0.3mg/mL聚山梨醇酯80。

[0064] 前面的总体描述和下面的详细描述都是示例性和说明性的，并且旨在提供对要求保护的本公开的进一步解释。从以下附图说明和本公开的具体实施方式看，其他目的、优点和特征将对于本领域技术人员显而易见。

附图说明

[0065] 图1A、图1B、图1C、图1D和图1E示出了ELISA测定的结果,以说明度纳利单抗不结合人Fc γ 受体 (Fc γ R),特别是Fc γ R 1 (图1A)、Fc γ R 2A (图1B)、Fc γ R 2B (图1C)、Fc γ R 3A (图1D)和Fc γ R 3B (图1E)。在每个图中,圆形=人IgG1,正方形=度纳利单抗,三角形=仅缓冲液。

[0066] 图2示出了针对从外周血单核细胞悬浮液分离的T_{reg}或CD8⁺靶细胞的NK介导的ADCC,代表性直方图示出了TIGIT表达。成对的符号指示用人IgG同种型(正方形)或抗TIGIT抗体(圆形)替瑞利尤单抗(“Tira”)或度纳利单抗(“Dom”)对每个NK-T细胞供体对的处理。****表示P<0.0001。

[0067] 图3A是示出了受体占用率(R0)测定的原理的图解。

[0068] 图3B是示出了R0测定原理的示例性流式细胞术数据。

[0069] 图4A、图4B和图4C示出了对肿瘤微环境中TIGIT、CD226和CD155表达的评价。图4A示出了在CD14⁺单核细胞(CD45⁺CD3⁻CD16⁻CD56⁻CD14⁺)和癌细胞/基质细胞(CD45⁻)上的CD155和PD-L1配体表达以及在广泛T细胞群体上的PD-1、TIGIT和CD226的共表达。图4B描绘了CD8⁺T细胞上PD-1表达的等高线图(NSCLC受试者),该图涵盖活化和分化的各种状态。将每个群体进一步表征为组织驻留(CD103⁺)和循环(CD103⁻)CD8⁺群体,得到六个亚群。图4C示出了TIGIT和CD226在来自(B)的六个CD8⁺T细胞群体上的共表达以及PD-1、TIGIT和CD226在可能的肿瘤特异性CD39⁺CD103⁺CD8⁺T细胞上的共表达。线条连接来自同一受试者的群体。每个符号代表唯一的受试者,而条和误差表示中值±范围。

[0070] 图5A示出了在度纳利单抗与赛帕利单抗组合的安全和耐受性研究中,两个参与者按照RECIST 1.1可测量的目标病变随时间从基线的百分比变化(实施例5)。

[0071] 图5B和图5C是展示来自图5A的两个部分应答者中目标病变大小减小的扫描图像。扫描示出了两个目标病变中的一个目标病变,其中每个参与者都具有在这里示出的扫描中未记录的病变。

[0072] 图6示出了与赛帕利单抗组合施用度纳利单抗的11名患者按个体(顶行)或按队列(中间行)或按研究(底行)的T细胞绝对计数。x轴上是时间(D1=第1天,等等)。在D1开始治疗。“D1 pre”是在第1天治疗开始前获得的样品,“D1 post”是在第1天施用组合治疗后获得的样品。y轴上是每 μ l全血(WB)细胞数目从基线的百分比变化。患者给药由x轴上的三角形指示。在所示时间获得全血样品,并如实施例所述测量绝对细胞计数。矩形灰色阴影标识在六个健康供体中测得的范围。AB154=度纳利单抗;AB122=赛帕利单抗。

[0073] 图7A是描绘代表性门控策略的图解。

[0074] 图7B示出了在实施例5试验中在来自两个部分应答者的全血样品中测得的T细胞和NK细胞频率。一名患者患有食管癌,一名患者患有胃食管结合部(GEJ)癌。以Q3W用度纳利单抗(10mg/kg)和赛帕利单抗(360mg)治疗两名患者。x轴上是时间(C1D1=第1周期第1天,等等)。在D1开始治疗。“D1 pre”是在第1天治疗开始前获得的样品,“C1D1 4小时”是在第1天施用组合治疗后大约4小时获得的样品。y轴上是从基线的倍数变化。在所示时间获得全血样品,并如实施例所述测量细胞计数。

[0075] 图8示出在获自用单独的度纳利单抗或与赛帕利单抗或赛帕利单抗和依曲地南组合治疗的患者的外周血样品中观察到T细胞增殖。

[0076] 图9A、图9B、和图9C示出了入组实施例7中描述的临床研究的用赛帕利单抗、赛帕利单抗和度纳利单抗或赛帕利单抗、度纳利单抗和依曲地南治疗的患者中的淋巴细胞扩增。这些淋巴细胞是 $CD8^+Ki67^+$ T细胞(图9A)、 $CD56^+Ki67^+$ NK细胞(图9B)和记忆 $CD39^+CD103^+CD8^+$ T细胞(图9C)。x轴上是时间,以天进行测量(D1=第1天,等等)。治疗周期也标识在x轴上(C1D1=第1周期第1天,等等)。在D1开始治疗。“C1D1pre”是在第1天治疗开始前获得的样品,“C1D1 4”小时是在第1天施用该治疗后大约4小时获得的样品。在所示时间获得全血样品,并如实施例7中所述测量细胞计数。每一条线是单名患者。

[0077] 图10描绘了泳道图,该泳道图包括所有意向治疗(ITT)-13患者:在臂1中治疗的患者,赛帕利单抗(“Z”);在臂2中治疗的患者,度纳利单抗和赛帕利单抗(“DZ”);在臂3中治疗的患者,依曲地南、度纳利单抗和赛帕利单抗(“EDZ”)。31名有部分应答(PR)的患者保持治疗,另外14名疾病稳定(SD)的患者保持积极治疗。在所有治疗臂中,初始应答时间范围为1.2至14.6个月,PR用橙色三角形评分且SD用紫色方框评分。在含度纳利单抗的臂中存在另外的延迟应答--直到开始治疗后14个月观察到。在任何臂中都还没有达到中值应答持续时间。

[0078] 图11描绘了估计跨ITT-13患者的3个臂的无进展生存期(PFS)的Kaplan Meier曲线。在第一次扫描时存在曲线的早期分离,如由臂1中43%、臂2中65%和臂3中63%的6个月无进展生存期所证明。中值PFS在臂1中为5.4个月,在臂2中为12个月,并且在臂3中为10.9个月。相对于赛帕利单抗单一疗法,臂2和臂3的进展或死亡概率分别降低45%和35%。

[0079] 图12描绘了来自臂1的12名患者的蜘蛛图,这些患者已经与EDZ治疗(臂3)交叉。在ITT-13数据切割时,5名患者保持交叉治疗。

具体实施方式

[0080] 本文描述了与TIGIT结合的抗体(例如,度纳利单抗),以及使用此类抗体治疗受试者中的疾病(诸如癌症)的方法。本文提供了本公开的抗TIGIT抗体制备用于治疗疾病(诸如癌症)的药物的用途。本文还提供了对癌症的治疗,包括向有需要的人类受试者施用抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)。为了本公开的目的,该抗TIGIT抗体缺乏Fc效应子功能或具有降低的Fc效应子功能,例如这是由于与野生型(WT)人IgG1相比,与一种或多种人Fc γ 受体(Fc γ R)的结合的缺乏或减少。一般来说,该一种或多种人Fc γ R将是活化性人Fc γ R(例如,Fc γ RI、Fc γ RIIA、Fc γ RIIIA)。与结合活化性Fc γ R相关的Fc效应子功能包括抗体依赖性细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC)、抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)、细胞因子/趋化因子的诱导和调理靶标的胞吞。

[0081] 用此类抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)治疗可能不会显著减少一种或多种外周淋巴细胞群体,包括例如调节T细胞和/或 $CD8^+$ T细胞。例如,任何减少可以在健康受试者中看到的正常范围内,或与之没有显著不同。另选地,或另外,任何减少可小于Fc使能的抗TIGIT抗体发生的减少。与Fc使能的抗TIGIT抗体相比,用此类抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)治疗还可以引起不良事件(例如免疫相关不良事件)的减少,同时仍然实现功效。Fc使能的抗TIGIT抗体的非限制性示例包括AB308、BMS-986207、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、雷帕苏塔单抗和JS006。在一些个体中,可以完全避免免疫相关的不良事件。免疫相关不良事件的非限制性示例包括

皮疹、瘙痒、丘斑疹、输注相关反应、关节炎、银屑病、面部肿胀、口腔粘膜炎、口干、结肠炎、腹泻、免疫介导的肝炎、肺炎、内分泌病、垂体炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全、糖尿病及它们的组合。另选地,或另外,与Fc使能的抗TIGIT抗体相比,用此类抗TIGIT抗体治疗对于一名患者或一组患者可引起治疗中断(包括更少的剂量减少)和/或更少的治疗中止。

[0082] 如下文更详细描述,本发明的治疗和它们在功效和安全性方面提供的积极结果是出乎意料的,并且代表与本领域的理解的分歧,本领域的理解是人Fc γ R接合和Fc效应子功能是抗TIGIT抗体在人类中具有临床效用所需要的。与该预期大不相同,本公开强调与一种或多种人Fc γ R(例如,活化性人Fc γ R)结合的能力降低或消除的抗TIGIT抗体不仅有效,而且它们可以比Fc使能的抗TIGIT抗体显著更安全。除了向患者提供功效和安全性益处之外,下文更详细描述的这种治疗方案可促进另外的临床效用,包括但不限于临床环境、患者群体、组合疗法和给药方案。

[0083] I. 定义

[0084] 应理解,本文所使用的术语仅出于描述特定实施方案的目的,并且不旨在是限制性的。

[0085] 除非另有定义,否则本文中使用的技术和科学术语具有本领域的普通技术人员通常理解的含义。除非另有说明,否则基于本文提供的指导,本领域普通技术人员已知的材料和/或方法可用于实施本文所述的方法。在提供范围的情况下,它们包括边界值和该范围内的单个值。例如,1至5的范围包括边界值1和5以及值2、3和4。

[0086] 如本文所用,除非上下文另外明确指出,否则单数术语“一”、“一种(个)”和“所述(该)”包括复数指代物。除非明确地这样规定,否则对单数对象的提及并不旨在意指“一个且仅一个”,而是意指“一个或多个”。

[0087] 如本文所用,当与数值一起使用时,“约”意指规定的数值以及加或减该数值的10%。例如,“约10”应理解为“10”和“9-11”。

[0088] 也如本文所用,“和/或”是指并涵盖一个或多个相关列出项的任何和所有可能的组合,以及当以替代(“或”)解释时没有组合。

[0089] 如本文所用,“A/B”形式或“A和/或B”形式的短语意指(A)、(B)或(A和B);“A、B和C中的至少一个”形式的短语意指(A)、(B)、(C)、(A和B)、(A和C)、(B和C)或(A、B和C)。

[0090] 如本文所用,术语“抗体”以最广义使用并且涵盖与单个抗原或多个抗原特异性结合的各种抗体和抗体样结构(例如,单特异性抗体、多特异性抗体、多表位抗体等),包括但不限于全长抗体、抗原结合片段、重链抗体、单链抗体和单链抗体的更高级变体。因此,除非上下文另外要求,否则对抗体的任何提及应理解为是指完整形式的抗体或抗原结合片段。优选地,但不一定,本文可用的抗体是分离的并且可以重组产生。

[0091] 术语“全长抗体”、“完整抗体”和“全抗体”在本文中可互换地用来指具有基本上类似于天然抗体结构的结构或具有含Fc区的重链的抗体。

[0092] “天然抗体”是具有不同结构的天然存在的免疫球蛋白分子。例如,天然IgG抗体是约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白,由二硫键键合的两条相同轻链(每条约25kDa)和两条相同重链(每条约50kDa-70kDa)组成。从N端到C端,每条重链具有可变区(VH),也称为可变重结构域或重链可变结构域,随后是三个恒定结构域(CH1、CH2和CH3)。类似地,从N端到C

端,每条轻链具有可变区(VL),也称为可变轻结构域或轻链可变结构域,随后是恒定轻(CL)结构域。抗体的轻链可基于其恒定结构域的氨基酸序列指定为两种类型(称为kappa(κ)和lambda(λ))中的一种。重链被分类为 γ 、 μ 、 α 、 δ 或 ϵ ,并且将抗体的同种型分别定义为IgG、IgM、IgA、IgD和IgE。每条轻链和重链的氨基末端部分包括约100至110个或更多个氨基酸的可变区,其主要负责抗原识别(分别为VL和VH)。每条链的羧基末端部分限定了主要负责效应子功能的恒定区。在轻链和重链内,可变区和恒定区通过约12个或更多个氨基酸序列的“J”区连接,其中重链还包括约10个或更多个氨基酸序列的“D”区。

[0093] 术语“可变区”或“可变结构域”是指参与抗体与抗原结合的抗体重链或轻链的结构域。抗体的重链和轻链的可变结构域通常具有相似的结构,每个结构域包括四个保守框架区(FR)和三个高变区(CDR)。(参见,例如Kindt等人Kuby Immunology,第6板,W.H.Freeman and Co.,第91页(2007)。)单个VH或VL结构域足以赋予抗原结合特异性。此外,使用来自结合特定抗原的抗体的VH或VL结构域以分别筛选互补的VL或VH结构域文库可以分离结合所述抗原的抗体。参见,例如Portolano等人,J.Immunol.150:880-887(1993); Clarkson等人,Nature 352:624-628(1991)。

[0094] “框架区”或“FR”是指除高变区残基之外的可变结构域残基。可变结构域的FR通常由四个FR结构域组成:FR1、FR2、FR3和FR4。因此,CDR和FR序列通常按以下顺序出现:FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。如本领域已知的,重链和轻链的FR结构域可以不同。

[0095] 如本文所用,术语“高变区”或“HVR”(通常也称为“互补决定区”或“CDR”)可互换使用,并且是指可变结构域中序列高变和/或形成结构上限定的环(“高变环”)和/或含有抗原接触残基(“抗原触点”)的每个区域。通常,抗体包括六个CDR:VH中的三个(H1、H2、H3)和VL中的三个(L1、L2、L3)。如本文所用,“源自可变区的CDR”是指与来自原始可变区的相应CDR相比,具有不超过两个氨基酸取代的CDR。本文中示例性CDR包括:出现在氨基酸残基26-32(L1)、50-52(L2)、91-96(L3)、26-32(H1)、53-55(H2)和96-101(H3)处的高变环(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987));(b)出现在氨基酸残基24-34(L1)、50-56(L2)、89-97(L3)、31-35b(H1)、50-65(H2)和95-102(H3)处的CDR(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(1991));(c)出现在氨基酸残基27c-36(L1)、46-55(L2)、89-96(L3)、30-35b(H1)、47-58(H2)和93-101(H3)处的抗原触点(MacCallum等人J.Mol.Biol.262:732-745(1996));以及(d)(a)、(b)和/或(c)的组合,如下文针对本公开的各种抗体所定义的。除非另有说明,否则CDR残基和可变结构域中的其他残基(例如,FR残基)在本文中根据Kabat等(同上)进行Eu编号。

[0096] 术语“分离的抗体”是指已经与其天然环境的组分分开的抗体。在一些实施方案中,将分离的抗体纯化到高于95%或99%的纯度,如通过例如电泳或色谱法(例如,离子交换或反相HPLC)所确定的。

[0097] 术语“嵌合”抗体是指重链和/或轻链的一部分源自特定来源或物种,而重链和/或轻链的其余部分源自不同来源或物种的抗体。

[0098] “人抗体”是具有这样的氨基酸序列的抗体:该氨基酸序列对应于由人或人细胞产生的抗体或源自利用人抗体组库或其他人抗体编码序列的非人来源的抗体的氨基酸序列。人抗体的这种定义明确排除了包含非人抗原结合残基的人源化抗体。可以使用本领域已知

的各种技术(包括噬菌体展示文库)来产生人抗体。Hoogenboom和Winter.J.Mol.Biol.227:381,1991;Marks等人J.Mol.Biol.222:581,1991。以下文献中描述的方法也可用于制备人单克隆抗体:Cole等人Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,Alan R.Liss,第77页(1985);Boerner等人J.Immunol.,147(1):86-95,1991。还参见van Dijk和van de Winkel.Curr.Opin.Pharmacol.5:368-74,2001。

[0099] “人源化”抗体是指包含来自非人CDR的氨基酸残基和来自人FR的氨基酸残基的抗体。在某些方面,人源化抗体将包括可变结构域,其中所有或基本上所有CDR对应于非人抗体的CDR,并且所有或基本上所有FR对应于人抗体的FR。在其中人源化抗体的所有或基本上所有FR对应于人抗体的FR的某些方面,人源化抗体的任何FR可以含有来自非人FR的一个或多个氨基酸残基,例如在FR的一个或多个Vernier位置残基处,和/或在一个或多个其他选择的残基处。人源化抗体可以任选包括源自人抗体的抗体恒定区的至少一部分。抗体(例如,非人抗体)的“人源化形式”是指已进行人源化的抗体。人源化抗体保留与起始非人抗体类似的结合特异性和亲和力。

[0100] 术语“单克隆抗体”是指源自单个拷贝或克隆(包括,例如,任何真核克隆、原核克隆或噬菌体克隆)的抗体。术语“单克隆抗体”不限于通过杂交瘤技术产生的抗体。可以使用本领域熟知的杂交瘤技术,以及重组技术、噬菌体展示技术、合成技术或此类技术与本领域中众所周知的其他技术的组合来产生单克隆抗体。

[0101] 术语“表位”是指与抗体结合的抗原上的特定位点。抗体结合的抗原上的特定位点可以例如通过晶体学来确定。也可以使用诸如羟基自由基蛋白足迹和丙氨酸扫描诱变的方法,但可能提供较低的分辨率。

[0102] 术语“Fc区”在本文中用于定义免疫球蛋白重链的C端区,包括天然序列Fc区和变体Fc区。尽管免疫球蛋白重链的Fc区的边界可能不同,但人IgG重链Fc区通常被定义为从位置Cys226处的氨基酸残基或从Pro230延伸至其羧基末端。Fc区的C端赖氨酸(根据Eu编号系统的残基447)可以例如,在抗体的产生或纯化期间去除,或通过重组工程改造编码抗体重链的核酸来去除。因此,完整抗体的组合物可以包含所有Lys447残基被去除的抗体群体、没有Lys447残基被去除的抗体群体以及具有有和无Lys447残基的抗体混合物的抗体群体。

[0103] “功能性Fc区”具有天然序列Fc区的效应子功能。示例性效应子功能包括C1q结合;补体依赖性细胞毒性(CDC);Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;细胞表面受体(例如,B细胞受体;BCR)的下调等。此类效应子功能通常需要Fc区与结合结构域(例如,抗体可变结构域)组合,并且可以使用本文公开的或本领域另外已知的各种测定法来评估。功能性Fc区可以具有基本上类似于野生型IgG的效应子功能、与野生型IgG相比降低的效应子功能、或与野生型IgG相比增强的效应子功能。对于包括人Fc区的抗体,通常与野生型人IgG1进行比较。

[0104] 如本文所用,术语“Fc使能抗体”是指与野生型(WT)人IgG1相比与人Fc γ R的结合类似或增强并且触发Fc效应子功能的抗体。Fc效应子功能包括但不限于ADCC、CDC和ADCP。

[0105] “天然序列Fc区”包含与天然存在的Fc区的氨基酸序列相同的氨基酸序列。天然序列人Fc区包括天然序列人IgG1 Fc区(非A和A同种异型);天然序列人IgG2 Fc区;天然序列人IgG3 Fc区;和天然序列人IgG4Fc区以及它们的天然存在的变体。

[0106] “变体Fc区”包含由于至少一个氨基酸修饰(例如,约1个至约10个氨基酸修饰,并

且在一些实施方案中约1个至约5个氨基酸修饰),优选一个或多个氨基酸取代而不同于天然序列Fc区的氨基酸序列的氨基酸序列。本文的变体Fc区将优选与天然序列Fc区和/或亲本多肽的Fc区具有至少约80%同源性,优选与其具有至少约90%同源性,或优选与其具有至少约95%同源性。在一些实施方案中,与野生型IgG相比,变体Fc区可具有降低或增强的效应子功能。对于包括人Fc区的抗体,通常与野生型人IgG1进行比较。

[0107] 如本文所用的“Fc组分”是指Fc区的铰链区、CH2结构域或CH3结构域。

[0108] “铰链区”通常定义为从IgG的约残基216至230(Eu编号)、从IgG的约残基226至243(Kabat编号)、或从IgG的约残基1至15(IMGT独特编号)延伸。

[0109] 术语“抗体片段”是指不同于完整抗体的分子,该分子包含完整抗体的一部分并且结合完整抗体结合的抗原。抗原结合片段的示例包括但不限于双抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、F(ab)_c、Fv片段,二硫键稳定的Fv片段(dsFv)、(dsFv)₂、双特异性dsFv(dsFv-dsFv')、二硫键稳定的双抗体(ds双抗体)、三抗体、四抗体、单链抗体分子、scFv、scFv二聚体、单结构域抗体(singledomain antibody)、单域抗体(single-domain antibody)和多价结构域抗体。通常,结合片段与衍生它们的完整抗体竞争以用于特异性结合。结合片段可通过重组DNA技术或通过完整免疫球蛋白的酶促或化学分离来产生。

[0110] 术语“Fab”是指抗体的由通过二硫键与单条重链的可变区和第一恒定区结合的单条轻链(可变区和恒定区两者)组成的部分。

[0111] 术语“Fab'”是指包括铰链区的一部分的Fab片段。

[0112] 术语“F(ab')₂”是指Fab'的二聚体。F(ab')₂抗体片段最初作为Fab'片段对产生,它们之间有铰链半胱氨酸。抗体片段的其他化学偶联也是已知的。

[0113] 术语“Fv”是指抗体的最小片段,以承载完整的抗原结合位点。Fv片段由与单条重链的可变区结合的单条轻链的可变区组成。

[0114] 术语“单链抗体”是指由通过接头连接的重链可变区和轻链可变区组成的抗体。在大多数情况下,但不是所有情况下,该接头可以是肽。该接头的长度根据单链抗体的类型而变化。将两个或更多个单链抗体共价或非共价连接在一起产生更高级的形式。单链抗体及其高级形式可包括但不限于单域抗体、多价结构域抗体、单链变体片段(scFv)、二价scFv(二-scFv)、三价scFv(三-scFv)、四价scFv(四-scFv)、双抗体以及三抗体和四抗体。

[0115] 术语“单链Fv抗体”和“scFv”在本文中可互换用于指由通过接头连接的重可变区和轻链可变区组成的单链抗体。在大多数情况下,但不是所有情况下,该接头可以是肽。接头肽优选长度为约5个至30个氨基酸,或长度为约10个至25个氨基酸。通常,该接头允许可变结构域的稳定化而不干扰活性结合位点的正确折叠和产生。在优选的实施方案中,接头肽富含甘氨酸以及丝氨酸或苏氨酸。将两个或更多个scFv共价或非共价连接在一起产生更高级的形式即二-scFv、三-scFv、四-scFv等。每个更高级形式的scFv的抗原结合位点可以靶向相同或不同的抗原或表位。

[0116] 术语“单链Fv-Fc抗体”或“scFv-Fc”是指由连接到Fc区的scFv组成的全长抗体。

[0117] “双抗体”是由两个单链抗体组成的单链抗体的高级变体。对于每种单链抗体,使用太短而不允许同一链上的两个结构域之间配对的接头,迫使这两个结构域与另一条链的互补结构域配对,从而产生两个抗原结合位点。在大多数情况下,但不是所有情况下,该接头可以是肽。抗原结合位点可靶向相同或不同的抗原或表位。三抗体(三个单链抗体组装形

成三个抗原结合位点)、四抗体(四个单链抗体组装形成四个抗原结合位点)和更高级的变体可以类似地产生。参见,例如,Holliger P.等人,Proc Natl Acad Sci USA, July 15;90(14):6444-8(1993);EP404097;W093/11161。

[0118] “单结构域抗体”是指仅含有重链的可变区或轻链的可变区的抗体片段。在某些情况下,两个或更多个 V_H 结构域与肽接头共价连接以产生多价结构域抗体。多价结构域抗体的这两个或更多个 V_H 结构域可靶向相同或不同的抗原或表位。

[0119] 术语“重链抗体”是指由两条重链组成的抗体。重链抗体可以是来自骆驼、美洲驼、羊驼、鲨鱼等的IgG样抗体,或来自软骨鱼的IgNAR。参见,例如Riechmann L.和Muyldermans S.,J Immunol Methods, December 10;231(1-2):25-38(1999);Muyldermans S.,J Biotechnol., 6月,74(4):277-302(2001);W094/04678;W094/25591;或美国专利6,005,079号。重链抗体最初来源于骆驼科(骆驼、单峰骆驼和大羊驼)。尽管缺乏轻链,但骆驼化抗体具有真实的抗原结合库(Hamers-Casterman C.等人,Nature., June 3;363(6428):446-8(1993);Nguyen V.K.等人,“Heavy-chain antibodies in Camelidae;a case of evolutionary innovation”,Immunogenetics., 4月,54(1):39-47(2002);Nguyen V.K.等人,Immunology., 5月,第109卷第1期:第93-101页(2003年))。重链抗体(VHH结构域)的可变结构域表示由适应性免疫应答产生的最小已知抗原结合单元(Koch-Nolte F.等人,FASEB J., 11月,第21卷第13期:第3490-3498页。电子出版于2007年6月15日(2007年))。

[0120] “纳米抗体”是指由来自重链抗体的VHH结构域和两个恒定结构域CH2和CH3组成的抗体。

[0121] 关于参考氨基酸序列的“同一性百分比(%)”定义为在比对序列并且如果需要引入缺口以获得最大百分比的序列同一性并且不考虑任何保守取代作为序列同一性的一部分之后候选序列中与参考序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基百分比。用于确定氨基酸序列同一性百分比的比对可以以本领域技术内的各种方式实现,例如使用公众可获得的计算机软件诸如BLAST、BLAST-2或CLUSTAL软件。本领域技术人员可以确定用于比对序列的适当参数,包括实现在所比较序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。一般来说,给定氨基酸序列A与、和或针对给定氨基酸序列B的%序列同一性计算如下:100乘以分数X/Y,其中X是由序列比对程序在该程序对A和B的比对中评分为相同匹配的氨基酸残基的数目,并且其中Y是B中氨基酸残基的总数。应当理解,在氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度时,A与B的%氨基酸序列同一性将不等于B与A的%氨基酸序列同一性。

[0122] 如本文所用,关于抗TIGIT抗体的短语“治疗有效量”意指提供特定药理学作用的抗体的剂量方案(即,量和间隔),其中在需要此类治疗的受试者中施用药物。对于预防用途,治疗有效量可以有效消除或降低疾病(包括疾病的生物化学、组织学和/或行为体征或症状)的风险、减轻该疾病的严重性或延迟该疾病的发作。对于治疗,治疗有效量可以有效减少、改善或消除与疾病相关的一种或多种体征或症状,延迟疾病进展,延长生存期,减少治疗该疾病所需的其他药物的剂量或它们的组合。具体地就癌症而言,治疗有效量可以例如引起癌细胞的杀伤,减少癌细胞计数,减少肿瘤负荷,消除肿瘤或转移,或减少转移扩散。需要强调的是,治疗有效量的抗TIGIT抗体在治疗每个个体受试者的癌症中并不总是有效,即使此类剂量被本领域技术人员认为是治疗有效量。治疗有效量可基于例如受试者的年龄和体重、和/或受试者的总体健康状况、受试者的癌症分期、施用途径、以及先前或伴随的治

疗而变化。

[0123] 如本文关于癌症所使用的术语“治疗”是指暂时或永久性消除、减少、阻抑、减轻、改善或防止该术语所适用的疾病、病症或病状或与其相关的至少一种症状恶化的作用过程。治疗包括减轻症状、减小疾病程度、抑制(例如,阻止疾病、病症或病状或与其相关的临床症状的发展或进一步发展)活动性疾病、延迟或减缓疾病进展、改善生活质量和/或与如果不接受治疗的预期生存期相比或与针对特定疾病的公开标准护理疗法相比延长受试者的生存期。

[0124] 如本文所用,术语“需要治疗”是指医师或其他护理人员进行的受试者需要治疗或将受益于治疗的判断。例如,“治疗需要治疗的受试者中的癌症”,有时表述为“治疗有需要的受试者中的癌症”,是指治疗医师或其他护理人员已经判断需要治疗或将从治疗中获益的受试者。这种判断是基于医师或护理人员的专业知识领域的各种因素进行的,这些因素可包括疾病、病症或病状的阳性诊断。在一些示例中,医师或其他护理人员可以确定受试者需要或将受益于用抗TIGIT抗体的治疗。在这些情况下,对于有效治疗仍然需要另外的决定,即哪种抗TIGIT抗体或哪组抗TIGIT抗体合适。

[0125] 术语“预防等是指以一种方式(例如,在疾病、病症、病状或其症状发作之前)开始以便暂时或永久地预防、阻抑、抑制或减少受试者发展疾病、病症、病状等的风险(如通过例如不存在临床症状所确定的)或延迟其发作的作用过程,这通常是在易患特定疾病、病症或病状的受试者的情况下。在某些情况下,术语还指减缓疾病、病症或病状的进展或抑制其进展到有害或其他不期望的状态。预防还指在受试者已经治疗疾病、病症、病状或与其相关的症状之后在该受试者中开始,以便预防该疾病、病症、病状或症状复发的作用过程。

[0126] 如本文所用,术语“需要预防”是指医师或其他护理人员进行的受试者需要治疗或将受益于预防性护理的判断。这种判断是基于医师或护理人员的专业知识领域的各种因素进行的。

[0127] 术语“个体”、“受试者”和“患者”在本文中可互换使用,并且是指任何个体人类。

[0128] II. TIGIT和Treg

[0129] TIGIT(也称为具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体)是存在于一些T细胞和自然杀伤(NK)细胞上的免疫受体。TIGIT被认为是免疫检查点。人TIGIT具有根据以下SEQ ID NO:1的序列。MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTGTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIPLLGAMAATLVVICTAVIVWALTRKKKALRIHSVEGDLRRKSAGQEEWSPSPPPGSCVQAEAAPAGLCGEQRGEDCAELHDYFNVLSYRSLGNCSFFTETG(SEQ ID NO:1)。

[0130] 调节T细胞(Treg)是T细胞的特化子群,这些T细胞用于阻抑免疫应答,从而维持稳态和自身耐受。Treg是免疫抑制性的,并且通常阻抑或下调效应T细胞的诱导和增殖。存在许多Treg亚型,最熟知的是表达CD4、CD25和FOXP3的亚型(CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg)。

[0131] III. 抗TIGIT抗体

[0132] 众所周知,由抗体的可变区赋予的靶结合特异性是给定抗体的主要功能活性所必需的。对于抗TIGIT抗体,一些最近的研究也已表明抗TIGIT抗体的Fc γ R共接合促进免疫激活和肿瘤控制的重要性。具体而言,据信通过抗TIGIT抗体的Fc γ R共接合,通过抗体依赖性细胞毒作用(ADCC)损耗Treg细胞对于有意义的功效是必需的(参见,例如,Chen等人

Front. Immunol, 2019, 10:292; Ward等人, BMJ, 2020, 8 (增刊3), A253; Johnston等人, Ann Rev. Cancer Biol., 2021, 5:203-19)。实际上, Chen等人 (Front. Immunol, 2019, 10:292) 陈述, “对于靶标诸如CTLA-4、TIGIT和VISTA, 感受态Fc是各种小鼠模型中最佳抗肿瘤免疫应答所需的”。Ward等人 (BMJ, 2020, 8 (增刊3), A253) 类似地报道 “[b]Fc γ RIIIA的阻滞或CD14⁺细胞和CD56⁺细胞的损耗减少Fc使能的抗TIGIT抗体的功能活性, 确认需要Fc γ R共接合以使T细胞应答最大化”。最后, Johnson等人 (Ann Rev. Cancer Biol., 2021, 5:203-19) 报道 “[t]这里是Fc效应子功能也在TIGIT抗体活性中起作用的新兴共识”。

[0133] 因此, 目前正在开发的大多数抗TIGIT抗体是Fc使能的, 这意味着该抗体具有野生型或Fc增强的IgG1恒定区, 这些恒定区以中等至高亲和力结合人Fc γ RI、人Fc γ RIIA和人Fc γ RIIIA, 并触发Fc效应子功能如ADCC、CDC和ADCP。这些抗体包括但不限于替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327和JS006。对于这些抗体中的至少两种抗体已经显示了施用后Treg损耗的证据, 这两种抗体是EOS-448 (Van den Mooter等人 “Preliminary data from Phase I first LG0-in-human study of EOS884448, a novel potent anti-TIGIT antibody, monotherapy shows favorable tolerability profile and early signs of clinical activity in immune-resistant advanced cancers;” 海报呈现于: 2021年AACR年会: 2021年4月10-15日) 和SEA-TGT (Smith A等人, “SEA-TGT is an empowered anti-TIGIT antibody that displays superior combinatorial activity with several therapeutic agents. 海报呈现于: 2021年AACR年会: 2021年4月10-15日)。尽管本领域的观点是抗TIGIT抗体具有临床效用需要Fc结合, 但本公开依赖于使用具有降低的或消除的Fc功能, 特别是降低或消除的ADCC、CDC和/或ADCP的抗TIGIT抗体。

[0134] 为了公开的方法和药物组合物的目的, 如本文所述的治疗性抗体是与人TIGIT结合并抑制CD155与TIGIT结合的抗体或其片段, 但特异性抗TIGIT抗体不限于任何一种抗体的抗原结合结构域。度纳利单抗是优选的抗TIGIT抗体, 但也可以使用来自其他抗TIGIT抗体 (例如, 替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、AB308等) 的抗原结合结构域或包含这些抗TIGIT抗体的至少6个CDR的抗原结合结构域。适合用于公开的方法和药物用途的治疗性抗体可以是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体, 并且它可以是全长抗体或抗体片段。在一些实施方案中, 适合用于公开的方法和药物用途的治疗性抗体包括Fc区。包括Fc区的那些抗体可以是IgA、IgG (即, IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)、IgD、IgE或IgM抗体或它们的变体, 但是在所有情况下, 该Fc区与WT IgG1相比与一种或多种Fc γ R (例如, 活化性Fc γ R) 的结合减少或不能结合一种或多种Fc γ R (例如, 活化性Fc γ R)。

[0135] 通过面等离子体共振 (SPR) 测量, 本公开的抗TIGIT抗体对人TIGIT具有 10^{-8} M或更低的平衡离解常数 (KD)。例如, 通过SPR测定, 本公开的抗TIGIT抗体对TIGIT的KD可以为 10^{-8} M或更低、 10^{-9} M或更低、 10^{-10} M或更低、 10^{-11} M或更低、 10^{-12} M或更低、或 10^{-13} M或更低。在各种实施方案中, 本公开的抗TIGIT抗体对TIGIT的KD在约 1×10^{-9} M至约 1×10^{-13} M、或约 1×10^{-9} M至约 1×10^{-12} M、或约 1×10^{-10} M至约 1×10^{-13} M、或约 1×10^{-10} M至约 1×10^{-12} M、或约 1×10^{-11} M至约 1×10^{-13} M、或约 1×10^{-10} M至约 1×10^{-11} M、或约 1×10^{-11} M至约 1×10^{-12} M的范围内。

[0136] 在一个实施方案中, 本公开的抗TIGIT抗体包括含有度纳利单抗的CDRH1、CDRH2和

CDRH3的重链可变结构域,和含有度纳利单抗的CDRL1、CDRL2和CDRL3的轻链可变结构域。度纳利单抗包括:含有NFGMH的氨基酸序列(SEQ ID NO:2)的CDRH1、含有FISSGSSSIYYADTVKG的氨基酸序列(SEQ ID NO:3)的CDRH2、含有MRLDYAMDY的氨基酸序列(SEQ ID NO:4)的CDRH3、含有RASKSISKYLA的氨基酸序列(SEQ ID NO:5)的CDRL1、含有SGSTLQS的氨基酸序列(SEQ ID NO:6)的CDRL2和QQHNEYPWT(SEQ ID NO:7)的CDRL3。

[0137] 在另一个实施方案中,本公开的抗TIGIT抗体包括含有度纳利单抗的重链可变结构域的重链可变结构域和含有度纳利单抗的轻链可变结构域的轻链可变结构域。度纳利单抗包括含有EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWV AFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR MRLDYAMDYWGQGMVTVSS(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列的可变重链(VH)结构域和含有DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSG STLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGT KVEIK(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列的可变轻链(VL)结构域。这些VH和VL结构域分别是EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTMHWVKQSHGKNLEWIGGINPNNGGTSYNQKFKGRATLTVDKSSSTAYMELRSLTSDSAVYYCARPGWYNYAMDYWGQGTSVTVSS(SEQ ID NO:8)和DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSISKYLAWYQEKPGTKNKKLIYSGS TLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAMYYCQQHNEYPWTFGGGTK LEIK(SEQ ID NO:9)的人源化变体。

[0138] 在另一个实施方案中,本公开的抗TIGIT抗体是度纳利单抗。度纳利单抗的成熟 γ 重链氨基酸序列是:EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAFISSGSSSIYYADTVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMRLDYAMDYWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCWVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:12);并且度纳利单抗的成熟 κ 轻链氨基酸序列是:DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHNEYPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASWCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:13)。

[0139] 在一些实施方案中,本公开的抗TIGIT抗体是度纳利单抗的变体。为了本公开的目的,度纳利单抗的“变体抗体”或“变体”可以包括但不限于:(i)具有与度纳利单抗的重链序列具有至少55%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的重链的抗体,(ii)具有与度纳利单抗的轻链序列具有至少55%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的轻链的抗体,(iii)具有与度纳利单抗的可变区序列具有至少55%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的可变区的抗体,(iv)具有与度纳利单抗的CDR序列具有至少55%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%氨基酸序列同一性的CDR的抗体,和(v)它们的组合。例如,合适的变体包括具有与度纳利单抗相同或基本上相似的重链和轻链氨基酸序列的免疫球蛋白或免疫球

蛋白样分子。其他合适的治疗性抗体可与度纳利单抗结合相同的TIGIT同工型(例如, TIGITv3), 任选地结合相同的TIGIT表位, 阻断或中和TIGIT, 或它们的组合。另外的示例性治疗性抗体描述于例如U.S. 10, 537, 633中。

[0140] 在另一个实施方案中, 本公开的抗TIGIT抗体包括W02017053748、W02016028656、W02016106302、W02016191643、W02018102536、W02019129261、W02019023504、W02020144178、W02018033798、W02018160704、W02020041541、W02020020281、W02019154415、W02018234793、W02021008523、W02019168382、W02020098734、W02017059095、W02020251187、W02019129221、W02021043206、W02018128939、W02020242919、W02021216468或W02017152088中公开的抗TIGIT抗体的轻链可变结构域和重链可变结构域。在一些实施方案中, 本公开的抗TIGIT抗体包括W02017152088中公开的抗TIGIT抗体的轻链可变结构域和重链可变结构域。

[0141] 在另一个实施方案中, 本公开的抗TIGIT抗体包括轻链可变结构域和重链可变结构域, 其中该轻链可变结构域和该重链可变结构域的氨基酸序列各自与选自以下的抗TIGIT抗体的轻链可变结构域和重链可变结构域氨基酸序列具有约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性: 替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、COM902、IBI939、BGB-A1217、ASP8374和M6223。

[0142] 在另一个实施方案中, 本公开的抗TIGIT抗体包括选自替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗和欧司珀利单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006、COM902、IBI939、BGB-A1217、ASP8374和M6223的抗TIGIT抗体的轻链可变结构域和重链可变结构域。

[0143] 为了公开的治疗、方法和用途的目的, 关于结合TIGIT的表位特异性可以变化。例如, 在一些实施方案中, 该抗TIGIT抗体可以与TIGIT多肽在包含D51的一个或多个氨基酸残基上结合, 其中该TIGIT多肽具有对应于SEQ ID NO: 1的氨基酸序列。在本公开的各个实施方案中, 抗TIGIT抗体可以竞争性地抑制参考抗体与人TIGIT的结合, 该参考抗体选自度纳利单抗、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327和JS006, 或选自度纳利单抗、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗和欧司珀利单抗。如果抗体优先与该表位结合达到将参考抗体与TIGIT的结合阻断至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%的程度, 则称该抗体竞争性地抑制参考抗体与人TIGIT的结合。竞争性抑制可以通过本领域已知的任何方法(例如, 竞争流量测定)确定。简言之, 参考抗体和同种型对照可以根据制造商说明书直接缀合至荧光团。可将表达人TIGIT的细胞以合适的密度平板接种在多孔板中, 并通过连续稀释每种抗体, 将每种抗体浓度与细胞温育, 然后通过流式细胞术测定活的单细胞群体的荧光团的平均荧光强度来制备剂量应答曲线。 EC_{50} 和 EC_{95} 值可以使用标准4参数非线性回归分析来计算。然后可以通过使用未标记的测试抗体与标记的参考抗体并测量平均荧光强度的任何变化来评价竞争。

[0144] 如上所述, 本公开的抗TIGIT抗体与WT IgG1相比与一种或多种Fc γ R(例如, 活化性Fc γ R)的结合减少或不能结合一种或多种Fc γ R(例如, 活化性Fc γ R)。与Fc γ R的结合可以通过实施例1中详述的方法直接测量。另选地, 或另外, 与活化性Fc γ R的结合减少可以通过显示与WT IgG1相比抗体具有降低的Fc效应子功能(诸如CDC、ADCC和/或ADCP)得以证明。

[0145] 在一些实施方案中, 在公开的方法和治疗中使用的抗TIGIT抗体是IgG, 诸如IgG1

(例如, Fc修饰的IgG1)或IgG4。IgG的四个亚类—IgG1、IgG2、IgG3和IgG4—是高度保守的。这些肽的恒定区的氨基酸序列是本领域已知的, 例如, 参见Rutishauser, U. 等人(1968) “Amino acid sequence of the Fc region of a human gamma G-immunoglobulin” PNAS 61(4):1414-1421; Shinoda等人(1981) “Complete amino acid sequence of the Fc region of a human delta chain” PNAS 78(2):785-789; 和Robinson等人(1980) “Complete amino acid sequence of a mouse immunoglobulin alpha chain(MOPC 511)” PNAS 77(8):4909-4913。

[0146] 度纳利单抗是结合Fc γ R, 特别是活化性Fc γ R如Fc γ RI、Fc γ RIIA和Fc γ RIIIA的能力降低或消除的抗TIGIT抗体的示例。例如, 与WT IgG1相比, 度纳利单抗具有工程改造的IgG1 Fc并且与一种或多种Fc γ R (例如, 活化性Fc γ R) 的结合减少。通过酶联免疫吸附测定测试度纳利单抗与Fc γ R同种型I、IIA、IIB、IIIA和IIIB的结合。当与野生型IgG1对照抗体相比时, 当测试达到1 μ M的最大浓度时, 没有观察到度纳利单抗对任何Fc γ R同种型的显著结合。还在Fc γ R-IIIA(V158高亲和力变体)效应报告因子生物测定中测试了度纳利单抗, 并且发现在高达1 μ M的浓度下是无活性的。用人补体和稳定过表达人TIGIT的Jurkat细胞系在度纳利单抗的存在下进行CDC测定, 浓度递增至33nM。对于度纳利单抗在测试的任何浓度下都没有观察到细胞毒性。

[0147] 与TIGIT结合并且具有降低的或消除的结合Fc γ R (例如, 活化性Fc γ R) 的能力的其他抗体可以包括但不限于具有修饰的Fc区的IgG4抗体或IgG1抗体。例如, 本公开的抗TIGIT抗体可以通过引入具有突变的恒定区来工程改造, 与没有突变的相同抗体相比, 这些突变产生降低的Fc效应子功能, 诸如CDC和ADCC或ADCP。优选地, 与没有突变的抗体相比, 这些效应子功能中的每一者或组降低至少50%、75%、90%或95%。测量CDC可以根据美国专利10,537,633号完成。用于测量CDC的其他测定法由Shields等人, 2001J. Biol. Chem., 第276卷, 第6591-6604页; Chappel等人, 1993J. Biol. Chem., 第268卷, 第25124-25131页; Lazar等人, 2006PNAS, 103:4005-4010描述。

[0148] 例如, 替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327或JS006的Fc区可工程改造为含有引起Fc效应子功能降低的突变。对位置234、235、236和/或237中的任一者或全部的取代降低了对Fc γ 受体, 特别是Fc γ RI受体的亲和力(参见, 例如美国专利6,624,821号)。丙氨酸是用于取代的优选残基, L234A/L235A是降低Fc效应子功能的优选双重突变。具有降低的Fc效应子功能的突变的其他组合包括L234A/L235A/G237A、E233P/L234V/L235A/ Δ G236、A327G/A330S/P331S、K322A、L234A和L235A、L234F/L235E/P331S。任选地, 人IgG2中的位置234、236和/或237被丙氨酸取代, 并且位置235被谷氨酰胺取代。(参见例如美国专利5,624,821号。)EU索引位置330和331处的补体C1q结合位点中的两个氨基酸取代减少了补体固定(参见Tao等人, J. Exp. Med. 178:661(1993), 以及Canfield和Morrison, J. Exp. Med. 173:1483(1991))。位置233至236处的IgG2残基以及位置327、330和331处的IgG4残基取代为人IgG1大幅降低了ADCC和CDC(参见例如, Armour KL. 等人, 1999Eur J Immunol. 29(8):2613-24; 以及Shields R L. 等人, 2001.J Biol Chem. 276(9):6591-604)。N297A、N297Q或N297G(Eu编号)突变减少糖基化, 并因此降低Fc效应子功能。也可以在本公开的抗体的恒定区中进行其他取代以降低Fc效应子功能, 诸如补体介导的细胞毒性或ADCC(参见, 例如, Winter等人, 美国专利5,624,821号; Tso等

人,美国专利5,834,597号;和Lazar等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,103:4005,2006)。

[0149] 适于公开的方法的抗TIGIT抗体是轻链和/或重链的氨基或羧基末端处的一个或若干个氨基酸,诸如重链的C端赖氨酸,可在分子的一部分或全部中缺失或衍生化的抗体。可在本公开的抗体的恒定区中进行取代以延长在人类中的半衰期(参见,例如,Hinton等人,J.Biol.Chem.279:6213,2004)。示例性取代包括位置250处的Gln和/或位置428(Eu编号)处的Leu,以用于延长抗体的半衰期。

[0150] 在一些实施方案中,该抗体是单克隆抗体。在本文公开的任何实施方案的一些实施方案中,该抗体是嵌合的、人源化的或饰面的。在一些实施方案中,该抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,该抗体是人抗体。

[0151] 度纳利单抗和合适的治疗性抗体的变体可以是单克隆抗体或多单克隆抗体,但是优选单克隆抗体。具有TIGIT结合和/或中和活性的此类单克隆抗体可以例如通过以下程序获得:抗TIGIT单克隆抗体可以通过以下方式制备:使用通过已知方法从哺乳动物诸如人得到的TIGIT或其片段作为抗原,然后从由此获得的抗TIGIT单克隆抗体中选择具有TIGIT结合和/或中和活性的抗体。具体地,根据常规免疫方法,使用所需抗原或表达所需抗原的细胞作为致敏抗原进行免疫。抗TIGIT单克隆抗体可以通过以下方式制备:使用常规的细胞融合方法将获得的免疫细胞与已知的亲本细胞融合,并通过常规的筛选方法筛选它们中产生单克隆抗体的细胞(杂交瘤)。待免疫的动物包括例如哺乳动物,诸如小鼠、大鼠、兔、绵羊、猴、山羊、驴、牛、马和猪。可根据已知的方法,例如通过使用杆状病毒的方法(例如,WO 98/46777),使用已知的TIGIT基因序列来制备抗原。度纳利单抗和合适的治疗性抗体的变体还可以包括胞内抗体、肽体、纳米抗体、单结构域抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体、双抗体、三抗体、四抗体、串联二-scFv、串联三-scFv)、darpin、重链单体、重链二聚体或单域抗体(即, V_H 片段或“骆驼样”抗体),它们中的任一种可以源自度纳利单抗的序列和/或结合结构域。

[0152] 杂交瘤可以例如根据Milstein等人的方法制备(Kohler,G.和Milstein,C.,Methods Enzymol.(1981)73:3-46)。当抗原的免疫原性低时,可以在将该抗原与具有免疫原性的大分子(诸如白蛋白)连接后进行免疫。用于制备对人TIGIT具有结合和/或中和活性的单克隆抗体的抗原没有特别限制,只要它们使得能够制备对人TIGIT具有结合和/或中和活性的抗体即可。例如,已知存在人TIGIT的许多变体,并且任何变体均可用作免疫原,只要它使得能够制备对人TIGIT具有结合和/或中和活性的抗体即可。另选地,在相同条件下,可以将TIGIT的肽片段或其中已经向自然TIGIT序列中引入人工突变的蛋白质用作免疫原。可用于制备本公开中具有结合和/或中和TIGIT的活性的抗体的合适免疫原在美国专利10,537,633号的实施例2中有描述。

[0153] 治疗性抗体的TIGIT结合活性可以通过本领域技术人员已知的方法确定。用于确定抗体的抗原结合活性的方法包括例如ELISA(酶联免疫吸附测定)、EIA(酶免疫测定)、RIA(放射免疫测定)和荧光抗体法。例如,当使用酶免疫测定时,将含有抗体的样品诸如纯化抗体和产生抗体的细胞的培养物上清液添加到抗原包被的板中。添加用酶(诸如碱性磷酸酶)标记的二抗并温育这些板。洗涤后,添加酶底物诸如对硝基苯基磷酸酯,并测量吸光度以评价抗原结合活性。治疗性抗体对TIGIT的结合和/或中和活性可以例如通过观察阻抑TIGIT依赖性细胞系生长的效果来测量。用于确定TIGIT结合活性的其他方法包括受体占用率

(RO) 测定。例如,RO可以使用给药前和给药后的全血样品通过流式细胞术评估。可商购获得的与感兴趣的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)竞争的抗TIGIT抗体(即,竞争性抗体)可用于确定TIGIT RO,通过在感兴趣的抗体(例如,度纳利单抗)给药后出现的可检测抗TIGIT抗体信号的减少来测量。竞争性抗体可以是竞争结合感兴趣的抗体所靶向的表位的任何抗体(例如,度纳利单抗)。

[0154] IV. 与所公开的抗TIGIT抗体的组合

[0155] 本公开考虑了具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,第III节的度纳利单抗和其他抗TIGIT抗体)单独或与一种或多种附加疗法组合的用途。每种附加疗法可以是治疗剂或另一种治疗方式。在包括一种或多种附加治疗剂的实施方案中,每种药剂可以靶向不同但互补的作用机制。附加治疗剂可以是小化学分子;大分子,诸如蛋白质、抗体、肽体、肽、DNA、RNA或此类大分子的片段;或细胞疗法或基因疗法。附加治疗方式的非限制性示例包括手术切除肿瘤、骨髓移植、放射疗法和光动力疗法。具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与一种或多种附加疗法组合使用可对基础疾病、病症或病状具有协同或加合的治疗或预防效果。另外或另选地,组合疗法可以允许一种或多种疗法的剂量减少,从而改善、减少或消除与一种或多种疗法相关的副作用。

[0156] 在包括一种或多种附加治疗方式的实施方案中,具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体可以在用该附加治疗方式治疗之前、之后或期间施用。在包括一种或多种附加治疗剂的实施方案中,用于此类组合疗法中的治疗剂可以配制为单一组合物或分开的组合物。如果单独施用,组合中的每种治疗剂可同时或大约同时给药,或者在不同时间给药。此外,即使治疗剂具有不同的施用形式(例如,口服胶囊和静脉内施用)也可“组合”施用,它们以不同的给药间隔给药,一种治疗剂以恒定的给药方案给药而另一种治疗剂则递增滴定、递减滴定或中止给药,或者该组合中的每种治疗剂在患者的治疗过程期间独立地递增滴定、递减滴定、增加或减少剂量,或者中止和/或恢复给药。如果组合被配制成单独的组合物,则在一些实施方案中,单独的组合物在试剂盒中一起提供。

[0157] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是化学治疗剂。化学治疗剂的示例包括但不限于:烷基化剂,诸如噻替哌和环磷酰胺;烷基磺酸盐,诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶,诸如苯佐替哌、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌;乙撑亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺、三乙撑蜜胺、三乙撑磷酰胺、三乙撑硫代磷酰胺和三羟甲基三聚氰胺(trimethylololomelamine);氮芥,诸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、胆磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、盐酸甲氧氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀;抗生素,诸如阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡奇霉素、卡柔比星、洋红霉素、嗜癌霉素、色霉素、放线菌素D、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素、霉酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素、泊马度胺(pomalidomide)、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链脲霉素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢物,诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、培美曲塞、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,诸如氟达拉滨、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,诸如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、

氟尿苷、5-FU; 雄性激素, 诸如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯; 抗肾上腺素, 诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦; 叶酸补充剂, 诸如亚叶酸; 醋葡萄糖内酯; 醛磷酰胺糖苷; 氨基乙酰丙酸; 安吡啶; 布沙莫司汀; 比生群; 依达曲沙; 地磷酰胺; 秋水仙胺; 地吡醌; 依洛尼塞 (elformithine); 依利醋铵; 依托格鲁; 硝酸镓; 羟基脲; 香菇多糖; 氯尼达明; 米托胍脲; 米托蒽醌; 莫哌达醇; 二胺硝吡啶; 喷司他丁; 蛋氨酸芥; 吡柔比星; 鬼臼酸; 2-乙基酰肼; 丙卡巴肼; 雷佐生; 西佐喃; 锗螺胺; 细交链孢菌酮酸; 三亚胺醌; 2, 2', 2''-三氯三乙胺; 乌拉坦; 长春地辛; 达卡巴嗪; 甘露莫司汀; 二溴甘露醇; 二溴卫矛醇; 哌泊溴烷; 加西托星 (gacytosine); 阿拉伯糖苷 (Ara-C); 环磷酰胺; 噻替哌; 紫杉烷类, 例如紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇和多西他赛 (docetaxel); 苯丁酸氮芥; 吉西他滨; 6-硫鸟嘌呤; 巯嘌呤; 甲氨蝶呤; 铂和铂配位络合物, 诸如顺铂、卡铂和奥沙利铂; 长春碱; 依托泊苷 (VP-16); 异环磷酰胺; 丝裂霉素C; 米托蒽醌; 长春新碱; 长春瑞滨; 诺维本; 诺消灵; 替尼泊苷; 道诺霉素; 氮嘌呤; 希罗达; 伊班膦酸盐; CPT11; 拓扑异构酶抑制剂, 诸如伊立替康、托泊替康、依托泊苷、米托蒽醌、替尼泊苷; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO); 视黄酸; 埃斯帕米霉素 (esperamicin); 卡培他滨; 蒽环类以及上述任何物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物。在某些实施方案中, 组合疗法包括含有一种或多种化学治疗剂的化学治疗方案。在一个实施方案中, 组合疗法包括化学治疗方案, 该化学治疗方案包括FOLFOX (亚叶酸、氟尿嘧啶和奥沙利铂)、FOLFIRI (亚叶酸、氟尿嘧啶和伊立替康)、紫杉烷 (例如, 多西他赛、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇等)、CAPOX (卡培他滨和奥沙利铂)、XELOX (卡培他滨和奥沙利铂)、伊立替康、含有氟嘧啶的化学疗法 (例如, 氟尿嘧啶、卡培他滨、氟尿苷)、基于铂的化学治疗剂或吉西他滨。

[0158] 在一些实施方案中, 附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是放射性药物。放射性药物是内部放射疗法的一种形式, 其中将放射源 (即, 一种或多种放射性核素) 放入受试者体内。该放射源可以是固体形式或液体形式。放射性药物的非限制性示例包括碘化钠I-131、二氯化镭-223、碘苄基胍-131、放射性碘标记的囊泡 (例如, 鞘脂激活蛋白C-二油酰磷脂酰丝氨酸 (SapC-DOPS) 纳米囊泡)、各种形式的近距离治疗和各种形式的靶向放射性核素。靶向放射性核素包括与分子 (“靶向剂”) 缔合 (例如, 通过共价或离子相互作用) 的放射性核素, 该分子与细胞 (通常为癌细胞或免疫细胞) 上的靶标特异性结合。该靶向剂可以是小分子、糖类 (包括寡糖和多糖)、抗体、脂质、蛋白质、肽、非天然聚合物或适体。在一些实施方案中, 该靶向剂是糖 (包括寡糖和多糖)、脂质、蛋白质或肽, 并且该靶标是肿瘤相关抗原 (富集但非癌细胞特有的)、肿瘤特异性抗原 (在正常组织中最小程度表达至无表达) 或新抗原 (由肿瘤细胞基因组中的非同义突变产生的癌细胞基因组特有的抗原)。在一些实施方案中, 该靶向剂是抗体并且该靶标是肿瘤相关抗原 (即, 富集但非癌细胞特有的抗原)、肿瘤特异性抗原 (即, 在正常组织中最小程度表达至无表达的抗原) 或新抗原 (即, 由肿瘤细胞基因组中的非同义突变产生的癌细胞基因组特有的抗原)。靶向放射性核素的非限制性示例包括与以下物质附接的放射性核素: 促生长素抑制素或其肽类似物 (例如, 177Lu-Dotatate 等); 前列腺特异性膜抗原或其肽类似物 (例如, 177Lu-PSMA-617、225Ac-PSMA-617、177Lu-PSMA-I&T、177Lu-MIP-1095等); 受体的同源配体、源自该配体的肽或其变体 (例如, 188Re标记的VEGF₁₂₅₋₁₃₆或对VEGF受体具有更高亲和力的其变体等); 靶向肿瘤抗原的抗体 (例如 131I-托西莫单抗 (tositumomab)、90Y-ibritumomab tiuxetan (替伊莫单抗)、CAM-H2-I131 (Precirix NV)、I131-奥博妥单抗等)。

[0159] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是激素疗法。激素疗法用于调节或抑制激素对肿瘤的作用。激素疗法的示例包括但不限于:选择性雌激素受体降解剂,诸如氟维司群(fulvestrant)、GDC-9545、SAR439859、RG6171、AZD9833、林托司群(rintodestrant)、ZN-c5、LSZ102、D-0502、LY3484356、SHR9549;选择性雌激素受体调节剂,诸如他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、酮昔芬(keoxifene)、托瑞米芬(toremifene);芳香酶抑制剂,诸如阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、来曲唑(letrozole)和其他抑制4(5)-咪唑的芳香酶;促性腺激素释放激素激动剂,诸如那法瑞林(nafarelin)、曲普瑞林(triptorelin)、戈舍瑞林(goserelin);促性腺激素释放激素拮抗剂,诸如地加瑞克(degarelix);抗雄激素,如阿比特龙、恩杂鲁胺、阿帕鲁胺、达罗鲁胺(darolutamide)、氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林;5 α -还原酶抑制剂诸如非那雄胺(finasteride)、度他雄胺(dutasteride);等等。在某些实施方案中,组合疗法包括施用激素或相关激素剂。在一个实施方案中,组合疗法包括施用恩扎鲁胺。

[0160] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是表观遗传调节剂。表观遗传调节剂改变控制基因表达的表观遗传机制,并且可以是例如表观遗传学酶的抑制剂或活化剂。表观遗传调节剂的非限制性示例包括DNA甲基转移酶(DNMT)抑制剂、低甲基化试剂和组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂。在一个或多个实施方案中,具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)可以与DNA甲基转移酶(DNMT)抑制剂或低甲基化剂组合。示例性DNMT抑制剂包括地西他滨(decitabine)、扎布拉林(zebularine)和阿扎胞苷(azacitadine)。在一个或多个实施方案中,还考虑了具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂的组合。示例性HDAC抑制剂包括伏立诺他(vorinostat)、吉维司他(givinostat)、艾贝司他(abexinostat)、帕比司他(panobinostat)、贝利司他(belinostat)和曲古菌素A(trichostatin A)。

[0161] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是ATP-腺苷轴靶向剂。ATP-腺苷轴靶向剂改变由腺嘌呤核苷和核苷酸(例如,腺苷、AMP、ADP、ATP)介导的信号传导,例如通过调节腺苷的水平或靶向腺苷受体。作用于不同类别的受体的腺苷和ATP常常对炎症、细胞增殖和细胞死亡具有相反的作用。例如,ATP和其他腺嘌呤核苷酸经由PS2Y1受体亚型的活化而具有抗肿瘤作用,而腺苷在肿瘤微环境中的积聚已经证实会抑制各种免疫细胞的抗肿瘤功能,并通过与细胞表面腺苷受体结合而增强髓样和调节性T细胞的免疫抑制活性。在某些实施方案中,ATP-腺苷轴靶向剂是参与ATP向腺苷转化的外核苷酸酶的抑制剂或是腺苷受体的拮抗剂。参与ATP向腺苷转化的外核苷酸酶包括外核苷三磷酸二磷酸水解酶1(ENTPD1,也称为CD39或分化簇39)和外-5'-核苷酸酶(NT5E或5NT,也称为CD73或分化簇73)。示例性的小分子CD73抑制剂包括CB-708、ORIC-533、LY3475070和AB680。示例性的抗CD39和抗CD73抗体包括ES002、TTX-030、IPH-5201、SRF-617、CPI-006、奥来鲁单抗(oleclumab)(MEDI9447)、NZV930、IPH5301、尤莱利单抗(uliledlimab)(TJD5、TJ004309)和BMS-986179。在一个实施方案中,本公开考虑了本文所述的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与CD73抑制剂诸如WO 2017/120508、WO 2018/067424、WO 2018/094148和WO 2020/046813中描述的那些的组合。在进一步的实施方案中,

该CD73抑制剂是奎利克鲁司他。腺苷可以结合并活化四种不同的G-蛋白偶联受体： A_1R 、 $A_{2a}R$ 、 $A_{2b}R$ 和 A_3R 。 A_2R 拮抗剂包括依曲地南、伊努帕地南(inupadenant)、他米那地南(taminadenant)、柠檬酸咖啡因、NUV-1182、TT-702、DZD-2269、INCB-106385、EVOXS-21546、AZD-4635、伊玛拉地南(imaradenant)、RVU-330、西福拉地南(ciforadenant)、PBF-509、PBF-999、PBF-1129和CS-3005。在一些实施方案中,本公开考虑了本文所述的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与 $A_{2a}R$ 拮抗剂、 $A_{2b}R$ 拮抗剂或 $A_{2a}R$ 和 $A_{2b}R$ 的拮抗剂的组合。在一些实施方案中,本公开考虑了本文所述的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与WO 2018/136700、WO2018/204661、WO 2018/213377或WO 2020/023846、WO 2020/102646中描述的腺苷受体拮抗剂的组合。在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂是依曲地南。

[0162] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是靶向疗法。在一个方面,靶向疗法可包括化学治疗剂、放射性核素、激素疗法或与靶向剂附接的另一种小分子药物。该靶向剂可以是小分子、糖类(包括寡糖和多糖)、抗体、脂质、蛋白质、肽、非天然聚合物或适体。在一些实施方案中,该靶向剂是糖(包括寡糖和多糖)、脂质、蛋白质或肽,并且该靶标是肿瘤相关抗原(富集但非癌细胞特有的)、肿瘤特异性抗原(在正常组织中最小程度表达至无表达)或新抗原(由肿瘤细胞基因组中的非同义突变或基因融合产生的癌细胞基因组特有的抗原)。在一些实施方案中,该靶向剂是抗体并且该靶标是肿瘤相关抗原(富集但非癌细胞特有的)、肿瘤特异性抗原(在正常组织中最小程度表达至无表达)或新抗原(由肿瘤细胞基因组中的非同义突变或基因融合产生的癌细胞基因组特有的抗原)。在其他方面,靶向疗法可以抑制或干扰帮助肿瘤生存、生长和/或扩散的特定蛋白质。此类靶向疗法的非限制性示例包括信号转导抑制剂、RAS信号传导抑制剂、致癌转录因子抑制剂、致癌转录因子阻遏物的活化剂、血管生成抑制剂、免疫治疗剂、ATP-腺苷轴靶向剂、AXL抑制剂、PARP抑制剂、PAK4抑制剂、PI3K抑制剂、HIF2 α 抑制剂、CD39抑制剂、CD73抑制剂、 A_2R 拮抗剂、TIGIT拮抗剂和PD-1拮抗剂。上文描述了ATP-腺苷轴靶向剂,而下文进一步详细描述了其他药剂。

[0163] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是信号转导抑制剂。信号转导抑制剂是选择性抑制信号途径中一个或多个步骤的药剂。本公开考虑的信号转导抑制剂(STI)包括但不限于:(i) BCR-ABL激酶抑制剂(例如,伊马替尼);(ii) 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR TKI),包括小分子抑制剂(例如,吉非替尼(gefitinib)、埃罗替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)、埃克替尼(icotinib)和奥希替尼(osimertinib))和抗EGFR抗体;(iii) 人表皮生长因子(HER)家族的跨膜酪氨酸激酶的抑制剂,例如HER-2/neu受体抑制剂(例如,曲妥珠单抗(trastuzumab)和HER-3受体抑制剂;(iv) 血管内皮生长因子(VEGFR)抑制剂,包括小分子抑制剂(例如,阿西替尼片(axitinib)、舒尼替尼(sunitinib)和索拉菲尼(sorafenib))、VEGF激酶抑制剂(例如,乐伐替尼(lenvatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、替沃扎尼(tivozanib)、XL092等)、抗VEGF抗体(例如,贝伐单抗(bevacizumab))和抗VEGFR抗体(例如,雷莫芦单抗(ramucirumab)等);(v) AKT家族激酶或AKT途径的抑制剂(例如,雷帕霉素(rapamycin));(vi) 丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶B-Raf(BRAF)的抑制剂,例如威罗菲尼(vemurafenib)、达拉菲尼(dabrafenib)和康奈菲尼(encorafenib);(vii) 转染期重排(RET)抑制剂,包括例如塞尔帕替尼

(selpercatinib)和普拉替尼(pralsetinib);(viii)酪氨酸-蛋白激酶Met(MET)抑制剂(例如,特泊替尼(tepotinib)、替凡替尼(tivantinib)、卡博替尼(cabozantinib)和克唑替尼(crizotinib));(ix)间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂(例如,恩莎替尼(ensartinib)、色瑞替尼(ceritinib)、劳拉替尼(lorlatinib)、克唑替尼和布加替尼(brigatinib));(x)如本文别处所述的RAS信号传导途径的抑制剂(例如,KRAS、HRAS、RAF、MEK、ERK抑制剂);(xi)FLT-3抑制剂(例如,吉特替尼(gilteritinib));(xii)Trop-2的抑制剂;(xiii)JAK/STAT途径的抑制剂,例如JAK抑制剂,包括托法替尼(tofacitinib)和鲁索替尼(ruxolitinib),或STAT抑制剂,诸如那布卡辛(napabucasin);(xiv)NF- κ B抑制剂;(xv)细胞周期激酶抑制剂(例如,黄酮哌啶醇);(xvi)磷脂酰肌醇激酶(PI3K)抑制剂;和(xix)蛋白激酶B(AKT)抑制剂(例如,卡帕塞替尼(capivasertib)、米拉塞替尼(miransertib))。在一个或多个实施方案中,附加治疗剂包括EGFR、VEGFR、HER-2、HER-3、BRAF、RET、MET、ALK、RAS(例如,KRAS、MEK、ERK)、FLT-3、JAK、STAT、NF- κ B、PI3K、AKT的抑制剂或它们的任何组合。

[0164] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是RAS信号传导抑制剂。RAS基因家族(例如HRAS、KRAS和NRAS)中的致癌突变与多种癌症相关。例如,在多个肿瘤类型中已经观察到KRAS基因家族中G12C、G12D、G12V、G12A、G13D、Q61H、G13C和G12S等的突变。已经研究了直接和间接抑制策略用于抑制突变RAS信号传导。剪接抑制剂靶向RAS信号传导途径中除RAS以外的效应物,并且包括但不限于RAF、MEK、ERK、PI3K、PTEN、SOS(例如,SOS1)、mTORC1、SHP2(PTPN11)和AKT的抑制剂。开发中的间接抑制剂的非限制性示例包括RMC-4630、RMC-5845、RMC-6291、RMC-6236、JAB-3068、JAB-3312、TN0155、RLY-1971、BI1701963。RAS突变体的直接抑制剂也已经进行了探索,并且通常靶向KRAS-GTP复合物或KRAS-GDP复合物。开发中的示例性直接RAS抑制剂包括但不限于索托拉西布(sotorasib)(AMG510)、MRTX849、mRNA-5671和ARS1620。在一些实施方案中,所述一种或多种RAS信号传导抑制剂选自:RAF抑制剂、MEK抑制剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、PTEN抑制剂、SOS1抑制剂、mTORC1抑制剂、SHP2抑制剂和AKT抑制剂。在其他实施方案中,所述一种或多种RAS信号传导抑制剂直接抑制RAS突变体。

[0165] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)的抑制剂,特别是PI3K γ 同工型的抑制剂。PI3K γ 抑制剂可通过调节骨髓细胞来刺激抗癌免疫应答,例如通过抑制抑制性骨髓细胞、抑制免疫抑制性肿瘤浸润性巨噬细胞,或通过刺激巨噬细胞和树突状细胞以制备有助于有效T细胞应答的细胞因子,从而减少癌症发展和扩散。示例性的PI3K γ 抑制剂包括可潘利西布(copanlisib)、杜韦利西布(duvelisib)、AT-104、ZX-101、替纳利西布(tenalisib)、依格尼西布(eganelisib)、SF-1126、AZD3458和布帕利西布(pictilisib)。在一些实施方案中,具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)可以与WO 2020/0247496A1中描述的一种或多种PI3K γ 抑制剂组合。

[0166] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是精氨酸酶抑制剂。已证实精氨酸酶负责或参与炎症触发的免疫功能障碍、肿瘤免疫逃逸、免疫阻抑和感染性疾病的免疫病理。示例性精氨酸酶化合物包括CB-1158和OAT-1746。在一些实施方案中,具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)可以与WO/2019/173188和WO 2020/102646中描述的一种或多种精氨酸酶抑制剂组合。

[0167] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是致癌转录因子的抑制剂或致癌转录因子阻遏物的活化剂。合适的药剂可以在表达水平(例如,RNAi、siRNA等)、通过物理降解、在蛋白质/蛋白质水平、在蛋白质/DNA水平或通过结合在活化/抑制袋中起作用。非限制性示例包括MLL复合物的一个或多个亚基的抑制剂(例如,HDAC、DOT1L、BRD4、Menin、LEDGF、WDR5、KDM4C(JMJD2C)和PRMT1)、低氧诱导因子(HIF)转录因子的抑制剂等。

[0168] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是低氧诱导因子(HIF)转录因子,特别是HIF-2 α 的抑制剂。示例性的HIF-2 α 抑制剂包括贝组替芬(belzutifan)、AR0-HIF2、PT-2385、AB521以及WO 2021113436和WO 2021188769中描述的那些。在一些实施方案中,具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)可以与WO 2021188769中描述的一种或多种HIF-2 α 抑制剂组合。

[0169] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是anexelekto (AXL)的抑制剂。AXL信号传导途径与肿瘤生长和转移相关,并且认为会介导对多种癌症疗法的抗性。正在开发多种AXL抑制剂,所述抑制剂也抑制TAM家族中的其他激酶(即TYRO3、MERTK),以及其他受体酪氨酸激酶,包括MET、FLT3、RON和AURORA等。示例性的多激酶抑制剂包括西曲替尼(sitravatinib)、瑞巴替尼(rebastinib)、格莱沙替尼(glesatinib)、吉瑞替尼(gilteritinib)、梅沙替尼(merestinib)、卡博替尼(cabozantinib)、福瑞替尼(foretinib)、BMS777607、LY2801653、S49076、GSK1363089和RXDX-106。还已开发了AXL特异性抑制剂,例如,小分子抑制剂,包括DS-1205、SGI-7079、SLC-391、TP-0903(即,度博替尼(dubermatinib))、BGB324(即,贝森替尼(bemcentinib))和DP3975;抗AXL抗体诸如ADCT-601;和抗体药物缀合物(ADC)诸如BA3011。抑制AXL信号传导的另一策略涉及靶向AXL的配体GAS6。例如,正如结合GAS6配体从而抑制AXL信号传导的Fc融合蛋白一样,AVB-500正在开发中。

[0170] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是p21活化激酶4(PAK4)的抑制剂。PAK4过表达已经在多种癌症类型中得以证实,特别是包括对PD-1疗法具有抗性的那些癌症类型。虽然尚未批准PAK4抑制剂,但是一些正在开发,并且表现出双重PAK4/NAMPT抑制剂活性,例如ATG-019和KPT-9274。在一些实施方案中,根据本公开的化合物与PAK4选择性抑制剂组合。在一些实施方案中,根据本公开的化合物与PAK4/NAMPT双重抑制剂,例如ATG-019或KPT-9274组合。

[0171] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是(i)抑制聚(ADP-核糖)聚合酶的药剂(例如,奥拉帕尼(olaparib)、尼拉帕尼(niraparib)和芦卡帕尼(rucaparib)等);(ii)Bcl-2蛋白家族的抑制剂(例如,维奈托克(venetoclax)、那维托克(navitoclax)等);(iii)MCL-1抑制剂;(iv)CD47-SIRP α 途径的抑制剂(例如,抗CD47抗体);(v)异柠檬酸脱氢酶(IDH)抑制剂,例如IDH-1或IDH-2抑制剂(例如,艾伏尼布(ivosidenib)、伊那尼布(enasidenib)等)。

[0172] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是免疫治疗剂。可用于治疗癌症的免疫治疗剂通常引发或放大对癌细胞的免疫应答。合适的免疫治疗剂的非限制性示例包括:免疫调节剂;细胞免疫疗法;疫苗;基因疗法;ATP-腺苷轴靶向剂;免疫检查点调节剂。上文描述了ATP-腺苷轴靶向剂。免疫调节剂、细胞免疫疗法、疫苗、基因疗法和免疫检查点调节剂在下文进一步描述。

[0173] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是免疫治疗剂,更具体地是细胞因子或趋化因子,诸如IL1、IL2、IL12、IL18、ELC/CCL19、SLC/CCL21、MCP-1、IL-4、IL-18、TNF、IL-15、MDC、IFN α /b、M-CSF、IL-3、GM-CSF、IL-13和抗IL-10;细菌脂多糖(LPS);活化抗原呈递细胞并促进抗原表位在主要组织相容性复合物分子上的呈递的有机或无机佐剂,包括但不限于Toll样受体(TLR)激动剂、甲羟戊酸途径拮抗剂、STING激动剂;吡啶胺2,3-双加氧酶1(IDO1)抑制剂和免疫刺激性寡核苷酸,以及其他T细胞佐剂。

[0174] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是免疫治疗剂,更具体地是细胞疗法。细胞疗法是将活细胞施用于受试者的一种治疗形式。在某些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是活化或阻抑免疫系统的细胞免疫疗法。可用于治疗癌症的细胞免疫疗法通常引发或放大免疫应答。这些细胞可以从一个或多个受试者收集的自体或同种异体免疫细胞(例如,单核细胞、巨噬细胞、树突细胞、NK细胞、T细胞等)。另选地,这些细胞可以从免疫前体细胞(例如,淋巴祖细胞、髓样祖细胞、普通树突细胞前体细胞、干细胞、诱导多能干细胞等)产生的“(重)编程的”同种异体免疫细胞。在一些实施方案中,此类细胞可以是具有不同效应子功能和/或成熟标志物的扩增的细胞亚群(例如,适应性记忆NK细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞、非成熟树突细胞、单核来源的树突细胞、浆细胞样树突细胞、常规树突细胞(有时称为经典树突细胞)、M1巨噬细胞、M2巨噬细胞等),可以被遗传修饰以使细胞靶向特定抗原和/或增强细胞的抗肿瘤效果(例如,工程化T细胞受体(TCR)细胞疗法、嵌合抗原受体(CAR)细胞疗法、负载抗原的树突细胞的淋巴结归巢等),可以经工程改造以表达肿瘤相关抗原或具有增加的肿瘤相关抗原的表达,或者可以是它们的任何组合。细胞疗法的非限制性类型包括CAR-T细胞疗法、CAR-NK细胞疗法、TCR疗法和树突细胞疫苗。示例性细胞免疫疗法包括西普仑塞(sipuleucel)-T、替沙仑塞(tisagenlecleucel)、利基迈仑赛(lisocabtagene maraleucel)、艾基维仑赛(idcabtagene vicleucel)、布瑞基奥仑赛(brexucabtagene autoleucel)和阿基仑塞(axicabtagene ciloleucel),以及CTX110、JCAR015、JCAR017、MB-CART19.1、MB-CART20.1、MB-CART2019.1、UniCAR02-T-CD123、BMCA-CAR-T、JNJ-68284528、BNT211和NK-92/5.28.z。

[0175] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是免疫治疗剂,更具体地是基因疗法。基因疗法包括向受试者或向受试者的细胞离体施用重组核酸以便修饰内源基因的表达或引起蛋白质的异源表达(例如,小干扰RNA(siRNA)剂、双链RNA(dsRNA)剂、微RNA(miRNA)剂、病毒或细菌基因递送等),以及可以包含或不包含核酸组分(例如,大范围核酸酶、锌指核酸酶、TAL核酸酶、CRISPR/Cas核酸酶等)、溶瘤病毒等的基因编辑疗法。可用于癌症治疗的基因疗法的非限制性示例包括 **Gendicine**[®] (rAd-p53)、**Oncorine**[®] (rAD5-H101)、拉他莫基(talimogene laherparepvec)、Mx-dnG1、AR0-HIF2(Arrowhead)、CTX110(CRISPR Therapeutics)、CTX120(CRISPR Therapeutics)和CTX130(CRISPR Therapeutics)。

[0176] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是免疫治疗剂,更具体地是调节免疫检查点的药剂。免疫检查点是一组直接影响免疫细胞(例如,B细胞、T细胞、NK细胞等)功能的抑制和刺激途径。当免疫细胞表面上的蛋白质识别并结合它们的同源配体时,免疫检查点接合。本发明考虑了本文所述的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与刺激或共刺激途径的激动剂和/或抑制途径的拮抗剂的组

合的用途。刺激或共刺激途径的激动剂及抑制途径的拮抗剂可具有作为克服肿瘤微环境中的不同免疫抑制途径、抑制T调节细胞、逆转/防止T细胞无变应性或耗竭、触发先天免疫活化和/或肿瘤部位的炎症或它们的组合的药剂的效用。

[0177] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是免疫检查点抑制剂。如本文所用,术语“免疫检查点抑制剂”是指抑制或共抑制免疫检查点的拮抗剂。术语“免疫检查点抑制剂”、“检查点抑制剂”和“CPI”在本文中可互换使用。免疫检查点抑制剂可以通过干扰受体-配体结合和/或改变受体信号传导来拮抗抑制或共抑制免疫检查点。其中一些在可以被拮抗的各种类型的癌细胞中选择性上调的免疫检查点(配体和受体)的示例,包括PD-1(程序性细胞死亡蛋白1);PD-L1(PD1配体);BTLA(B和T淋巴细胞衰减子);CTLA-4(细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4);TIM-3(含T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域的蛋白3);LAG-3(淋巴细胞活化基因3);TIGIT(具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体);CD276(B7-H3)、PD-L2、半乳凝素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳凝素-1、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1和TIM-4,以及杀伤抑制受体,基于它们的结构特征可以将它们分成两类:i)杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR),和ii)C型凝集素受体(II型跨膜受体家族的成员)。还考虑了在文献中已经描述的其他定义不太明确的免疫检查点,包括受体(例如,2B4(也称为CD244)受体)和配体(例如,某些B7家族抑制性配体诸如B7-H3(也称为CD276)和B7-H4(也称为B7-S1、B7x和VCTN1))。[参见Pardoll, (2012年4月),Nature Rev.Cancer,第12卷:第252-264页]。

[0178] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4拮抗剂。在进一步的实施方案中,该CTLA-4拮抗剂可以是拮抗性CTLA-4抗体。合适的拮抗性CTLA-4抗体包括例如单特异性抗体诸如伊匹单抗或曲美木单抗或泽弗利单抗(zalifrelimab),以及双特异性抗体诸如MEDI5752和KN046。

[0179] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-1拮抗剂。在进一步的实施方案中,该PD-1拮抗剂可以是拮抗性PD-1抗体。合适的拮抗性PD-1抗体包括例如单特异性抗体,诸如布格利单抗(budigalimab)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)、柯希利单抗(cosibelimab)、多塔利单抗(dostarlimab)、西米普利单抗(cemiplimab)、埃本利单抗(ezabenlimab)(BI-754091)、MEDI-0680(AMP-514;W02012/145493)、纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗(pidilizumab)(CT-011)、派安普利单抗(pimivalimab)、瑞弗利单抗(retifanlimab)、萨善利单抗(sasanlimab)、斯帕他珠单抗(spartalizumab)、信迪利单抗(sintilimab)、替雷利珠单抗(tislelizumab)、特瑞普利单抗(toripalimab)和赛帕利单抗(zimberelimab);以及双特异性抗体诸如LY3434172。在更进一步的实施方案中,该PD-1拮抗剂是由与IgG1的Fc部分融合的PD-L2(B7-DC)的细胞外结构域组成的重组蛋白(AMP-224)。在某些实施方案中,免疫检查点抑制剂是赛帕利单抗。

[0180] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1拮抗剂。在进一步的实施方案中,该PD-1拮抗剂可以是拮抗性PD-L1抗体小分子或肽。合适的拮抗性PD-L1抗体包括例如单特异性抗体诸如阿维鲁单抗、阿特珠单抗、巴替利单抗(balstilimab)、度伐利尤单抗、BMS-936559和恩沃利单抗(envalfolimab)以及双特异性抗体诸如LY3434172和KN046。

[0181] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂活化刺激或共刺激免疫检查点。刺激性或共刺激性免疫检查点(配体和受体)的示例包括B7-1、B7-2、CD28、4-1BB

(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD2。

[0182] 在一些实施方案中,活化刺激或共刺激免疫检查点的药剂是CD137 (4-1BB) 激动剂。在进一步的实施方案中,该CD137激动剂可以是激动性CD137抗体。合适的CD137抗体包括,例如,乌瑞芦单抗和PF-05082566 (W012/32433)。在一些实施方案中,活化刺激或共刺激免疫检查点的药剂是GITR激动剂。在进一步的实施方案中,该GITR激动剂可以是激动性GITR抗体。合适的GITR抗体包括,例如,BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (W006/105021、W009/009116) 和MK-4166 (W011/028683)。在一些实施方案中,活化刺激或共刺激免疫检查点的药剂是OX40激动剂。在进一步的实施方案中,该OX40激动剂可以是激动性OX40抗体。合适的OX40抗体包括,例如,MEDI-6383、MEDI-6469、MEDI-0562、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178和MOXR0916。在一些实施方案中,活化刺激或共刺激免疫检查点的药剂是CD40激动剂。在进一步的实施方案中,该CD40激动剂可以是激动性CD40抗体,诸如达西珠单抗(dacetuzumab)、塞鲁单抗(selicrelumab)、APX005M、ADC-1013或CDX-1140。在一些实施方案中,活化刺激或共刺激免疫检查点的药剂是CD27激动剂。在进一步的实施方案中,该CD27激动剂可以是激动性CD27抗体。合适的CD27抗体包括,例如,伐立鲁单抗。

[0183] 在一些实施方案中,附加疗法中的一种或多种附加疗法是免疫治疗剂,更具体地是信号转导抑制剂。影响免疫细胞功能的细胞内信号传导分子也可以是用于改善抗肿瘤免疫性的合适靶标。例如,附加疗法中的一种或多种附加疗法可以是细胞内信号传导分子的抑制剂,是造血祖细胞激酶1 (HPK1) 的抑制剂。HPK1是丝氨酸/苏氨酸激酶,其起到由T细胞抗原受体产生的活化信号的负调节因子的作用。作为另一个示例,附加疗法中的一种或多种附加疗法可以是Cbl-b,参与TCR信号传导调节的一种E3泛素连接酶(例如,AP401) 的抑制剂。作为另一个示例,附加疗法中的一种或多种附加疗法可以是二酰甘油激酶(DGK) 的抑制剂。在一些实施方案中,该抑制剂是小分子。临床开发中的小分子HKP1抑制剂的非限制性示例包括CFI-402411和BGB-15025;临床开发中的Cbl-b抑制剂的非限制性示例包括AP401。

[0184] 在一些实施方案中,附加治疗剂中的一种或多种附加治疗剂是抑制或损耗免疫抑制性免疫细胞的药剂。例如,为了抑制或损耗免疫抑制性巨噬细胞或单核细胞,该药剂可以是CSF-1R拮抗剂,诸如CSF-1R拮抗性抗体,包括RG7155 (W011/70024、W011/107553、W011/131407、W013/87699、W013/119716、W013/132044) 或FPA-008 (W011/140249;W013169264),或在W014/036357中公开的抗体。

[0185] 在一些实施方案中,每种附加治疗剂可以独立地是化学治疗剂、放射性药物、激素疗法、表观遗传调节剂、靶向剂、免疫治疗剂、细胞疗法或基因疗法。例如,在一个实施方案中,本公开考虑了具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与一种或多种化学治疗剂和任选地一种或多种附加治疗剂组合的用途,其中每种附加治疗剂独立地是放射性药物、激素疗法、靶向剂、免疫治疗剂、细胞疗法或基因疗法。在另一个实施方案中,本公开考虑本公开的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与一种或多种化学治疗剂和任选地一种或多种附加治疗剂组合的用途,其中每种附加治疗剂独立地是靶向剂、免疫治疗剂或细胞疗法。在另一个实施方案中,本公开考虑了本公开的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与一种或多种化学治疗剂和一种或多种酪氨酸激酶抑制剂以及任选地一种或多种附加治疗剂组

合的用途,其中每种附加治疗剂独立地是靶向剂、免疫治疗剂或细胞疗法。在另一个实施方案中,本公开考虑了本公开的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与一种或多种化学治疗剂和一种或多种抑制剂和任选地一种或多种附加治疗剂组合的用途,该抑制剂独立地选自:(i) BCR-ABL激酶抑制剂;(ii) EGFR抑制剂(例如,EGFR TKI或抗EGFR抗体);(iii) HER-2/neu受体抑制剂;(iv) 抗血管生成剂(例如,抗VEGF抗体、VEGFR TKI、VEGF激酶抑制剂等);(v) AKT抑制剂;(vi) BRAF抑制剂;(vii) RET抑制剂;(viii) MET抑制剂;和(ix) ALK抑制剂,其中每种附加治疗剂独立地是靶向剂、免疫治疗剂或细胞疗法。在另一个实施方案中,本公开考虑了本公开的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与一种或多种免疫治疗剂和任选地一种或多种附加治疗剂组合的用途,其中每种附加治疗剂独立地是放射性药物、激素疗法、靶向剂、化学治疗剂、细胞疗法或基因疗法。在另一个实施方案中,本公开考虑了本公开的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与一种或多种免疫治疗剂和一种或多种化学治疗剂以及任选地一种或多种附加治疗剂组合的用途,其中每种附加治疗剂独立地是放射性药物、激素疗法、靶向剂、细胞疗法或基因疗法。在另一个实施方案中,本公开考虑了本公开的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与一种或多种免疫治疗剂和任选地一种或多种附加治疗剂组合的用途,其中每种附加治疗剂独立地是化学治疗剂、靶向剂或细胞疗法。在另一个实施方案中,本公开考虑了本公开的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与一种或多种免疫检查点抑制剂和/或一种或多种ATP-腺苷轴靶向剂以及任选地一种或多种附加治疗剂组合的用途,其中每种附加治疗剂独立地是化学治疗剂、靶向剂、免疫治疗剂或细胞疗法。在另一个实施方案中,本公开考虑了本公开的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与一种或多种免疫检查点抑制剂和/或一种或多种ATP-腺苷轴靶向剂和/或一种或多种化学治疗剂以及任选地一种或多种附加治疗剂组合的用途,其中每种附加治疗剂独立地是靶向剂、免疫治疗剂或细胞疗法。在另一个实施方案中,本公开考虑了本公开的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与一种或多种免疫检查点抑制剂和/或一种或多种ATP-腺苷轴靶向剂以及一种或多种抑制剂组合的用途,该抑制剂独立地选自:(ii) EGFR抑制剂(例如,EGFR TKI或抗EGFR抗体);(iii) HER-2/neu受体抑制剂;(iv) 抗血管生成剂(例如,抗VEGF抗体、VEGFR TKI、VEGF激酶抑制剂等);(v) AKT抑制剂;(vi) BRAF抑制剂;(vii) RET抑制剂;(viii) MET抑制剂;和(ix) ALK抑制剂。在上述内容的进一步实施方案中,(a) 该靶向剂可以是PI3K抑制剂、精氨酸酶抑制剂、HIF2 α 抑制剂、AXL抑制剂、PAK4抑制剂或抗血管生成剂;(b) 该免疫治疗剂是ATP-腺苷轴靶向剂、细胞因子疗法、免疫检查点抑制剂或它们的组合;(c) 该ATP-腺苷轴靶向剂是A_{2a}R和/或A_{2b}R拮抗剂、CD73抑制剂或CD39抑制剂;(d) 该ATP-腺苷轴靶向剂是依曲地南或奎利克鲁司他;(e) 该免疫治疗剂是抗PD-1拮抗性抗体或抗PD-1拮抗性抗体,任选地选自由以下组成的组:布格利单抗、卡瑞利珠单抗、柯希利单抗、多塔利单抗、西米普利单抗、埃本利单抗、纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗、派安普利单抗、瑞弗利单抗、萨善利单抗、斯帕他珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、赛帕利单抗、LY3434172、阿维鲁单抗、阿特珠单抗、巴替利单抗、度伐利尤单抗、恩沃利单抗、LY3434172和KN046;(f) 该免疫治疗剂是赛帕利单抗;(g) 该抗血管生成剂是帕唑帕尼、索拉菲尼、舒尼替尼、贝伐单抗、阿西替尼片、乐伐替尼、替沃扎尼或卡

博替尼;或(h)它们的任何组合。在上述内容的更进一步的实施方案中,本公开考虑了本公开的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与依曲地南、奎利克鲁司他、赛帕利单抗或它们的任何组合的用途。在上述内容的前述实施方案中的任一个实施方案中,该抗TIGIT抗体可以是度纳利单抗。

[0186] 在一个具体的实施方案中,本公开考虑了度纳利单抗与A_{2a}R拮抗剂、A_{2b}R拮抗剂、A_{2a}R和A_{2b}R的拮抗剂、CD73抑制剂、CD39抑制剂、HIF2 α 抑制剂、AXL抑制剂、HPK1抑制剂、PI3K抑制剂、免疫检查点抑制剂或它们的组合的用途。

[0187] 在一个具体的实施方案中,本公开考虑了度纳利单抗与A_{2a}R拮抗剂、A_{2b}R拮抗剂、A_{2a}R和A_{2b}R的拮抗剂、CD73抑制剂、CD39抑制剂、HIF2 α 抑制剂、PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂或它们的组合的用途。

[0188] 在一个具体的实施方案中,本公开考虑了度纳利单抗与A_{2a}R拮抗剂、A_{2b}R拮抗剂、A_{2a}R和A_{2b}R的拮抗剂、CD73抑制剂、CD39抑制剂、HIF2 α 抑制剂、PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂或它们的组合的用途。

[0189] 在一个具体的实施方案中,本公开考虑了度纳利单抗与PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂组合的用途。

[0190] 在一个具体的实施方案中,本公开考虑了度纳利单抗与CTLA-4拮抗剂组合的用途。

[0191] 该附加治疗剂的选择可以通过针对特定癌症的现行标准护理和/或受试者癌症的突变状态和/或疾病分期来告知。例如,国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)公布了护理指南的详细标准。参见,例如,NCCN结肠癌v3.2021、NCCN肝胆癌v5.2021、NCCN肾癌v3.2022、NCCN NSCLC v7.2021、NCCN胰腺腺癌v2.2021、NCCN食管和食管胃结合部癌v4.2021、NCCN胃癌v5.2021、宫颈癌v1.2022、卵巢癌/输卵管癌/原发性腹膜癌v3.2021。

[0192] V. 药物组合物

[0193] 本文提供了用于治疗或预防癌症和其他疾病的药物组合物。这些药物组合物包含结合Fc γ R的能力降低或不能结合Fc γ R,特别是活化性Fc γ R的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗或第III节的另一种抗体)。

[0194] 短语“包含度纳利单抗或其片段或变体作为活性成分”意指包含度纳利单抗或其片段或变体作为活性成分中的至少一种活性成分,并且不限制抗体的比例。类似地,短语“包含具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体”以及对所公开的抗体的类似描述意指包含抗TIGIT抗体或其片段或变体作为活性成分中的至少一种活性成分,并且不限制该抗体的比例。另外,本公开的药物组合物还可以包含与抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)或其片段或变体或其等效物组合的增强癌症的治疗或预防的其他成分。非限制性示例包括但不限于检查点抑制剂(CPI),诸如CTLA-4拮抗剂、PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂或它们的组合。可与公开的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)组合的特定CPI包括但不限于伊匹单抗(YERVOY[®])、纳武单抗(OPDIVO[®])、派姆单抗(KEYTRUDA[®])、西米普利单抗(LIBTAYO[®])、阿维鲁单抗(BAVENCIO[®])、度伐利尤单抗(IMFINZI[®])、阿特珠单抗(TECENTRIQ[®])和赛帕利单抗(AB122)。

[0195] 本公开的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗或其片段或变体或其等同物)的药物组合物可制备为制剂(参见,例如,Remington's Pharmaceutical Science, Mark Publishing Company, Easton, USA)。除该抗体外,这些药物组合物通常还包含载剂和/或添加剂。例如,在一些实施方案中,该药物组合物包含一种或多种表面活性剂(例如,PEG和吐温)、赋形剂、抗氧化剂(例如,抗坏血酸)、着色剂、调味剂、防腐剂、稳定剂、缓冲剂(例如,磷酸、柠檬酸和其他有机酸)、螯合剂(例如,EDTA、喷替酸)、悬浮剂、等渗剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、流动性促进剂、矫味剂、轻质无水硅酸、乳糖、结晶纤维素、甘露糖醇、淀粉、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯基缩醛二乙基氨基乙酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、中链脂肪酸甘油三酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油60、蔗糖、羧甲基纤维素、玉米淀粉和无机盐。在一些实施方案中,该药物组合物包含一种或多种其他低分子量多肽、蛋白质(诸如血清白蛋白)、明胶和免疫球蛋白。在一些实施方案中,该药物组合物包含一种或多种氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、天冬酰胺、精氨酸和赖氨酸。

[0196] 可以将抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗或其片段或变体)制备成注射用水溶液,其中可以将该抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗或其片段或变体)溶解于含有例如生理盐水、葡萄糖或其他赋形剂或张度调节剂(tonifier)(即,张度剂(tonicity agent))的等渗溶液中。该张度调节剂可以包括例如D-山梨糖醇、D-甘露糖、D-甘露糖醇、海藻糖、氯化钠或它们的组合。另外,可以伴随使用适当的缓冲液(Tris/Tris-HCl、组氨酸/组氨酸HCl等)、螯合剂(例如,EDTA、喷替酸等)、防腐剂和增溶剂,例如醇(例如乙醇)、多元醇(例如,丙二醇、PEG等)、非离子洗涤剂(聚山梨酯80、HCO-50等)。在一个实施方案中,可以将抗TIGIT抗体配制成水溶液用于稀释,该水溶液包含约10mg/mL至约100mg/mL抗体或约20mg/mL至约60mg/mL抗体,含有约10mM至约30mM或约15mM至约30mM组氨酸/组氨酸-HCl的缓冲液,约1%至约10%或约4%至约10%(重量/体积)选自由蔗糖、右旋糖、海藻糖、山梨糖醇和甘露糖醇组成的组的赋形剂、约0mg/mL至约10mg/mL NaCl和约0.05mg/mL至约0.6mg/mL聚山梨醇酯80。在一个实施方案中,可以将抗TIGIT抗体配制成水溶液用于注射,该水溶液包含约10mg/mL至约100mg/mL抗体,含有约10mM至约25mM或约15mM至约25mM His/His-Cl的缓冲液,约3%至约10%(重量/体积)稳定剂(例如,蔗糖、右旋糖、甘露糖醇等)、约0mg/mL至约10mg/mL张度剂(例如,NaCl等)和约0.1mg/mL至约0.3mg/mL非离子洗涤剂(例如,聚山梨醇酯80)。在一个实施方案中,可以将抗TIGIT抗体配制成水溶液用于注射,该水溶液包含约10mg/mL至约100mg/mL抗体,含有约10mM至约25mM或约15mM至约25mM His/His-Cl的缓冲液,约5%至约10%(重量/体积)选自由蔗糖、右旋糖和甘露糖醇组成的组的赋形剂,约0mg/mL至约10mg/mL NaCl和约0.1mg/mL至约0.3mg/mL聚山梨醇酯80。在一个实施方案中,可以将抗TIGIT抗体配制成水溶液用于注射,该水溶液包含或由以下组成:约20mg/mL至约60mg/mL抗体,含有约15mM至约20mM或约20mM His/His-Cl的缓冲液,约5%至约10%(重量/体积)选自由蔗糖、右旋糖和甘露糖醇组成的组的赋形剂,和约0.1mg/mL至约0.2mg/mL聚山梨醇酯80。在一个实施方案中,可以将抗TIGIT抗体配制成水溶液用于注射,该水溶液包含或由以下组成:约20mg/mL至约60mg/mL抗体,含有

约15mM至约20mM或约20mM His/His-Cl的缓冲液,约5%至约10% (重量/体积) 蔗糖,和约0.1mg/mL至约0.2mg/mL聚山梨醇酯80。在一个实施方案中,可以将抗TIGIT抗体配制成水溶液用于注射,该水溶液包含或由以下组成:约20mg/mL至约60mg/mL抗体,含有约15mM至约20mM或约20mM His/His-Cl的缓冲液,约8% (重量/体积) 蔗糖,和约0.2mg/mL聚山梨醇酯80。在一个实施方案中,可以将抗TIGIT抗体配制成水溶液用于注射,该水溶液包含或由以下组成:20mg/mL至60mg/mL抗体,含有约15mM至约20mM或20mM His/His-Cl的缓冲液,8% (w/v) 蔗糖和0.2mg/mL聚山梨醇酯80。在前述实施方案中,该水溶液的pH优选为约pH 5.0至约pH 6.0、约pH 5.3至约pH 6.0、约pH 5.5至约pH 6.0、约pH 5.5至约pH 5.8或约pH 5.8。在前述内容的一些实施方案中,该抗TIGIT抗体是度纳利单抗,或度纳利单抗的抗原结合片段或度纳利单抗的变体。

[0197] 本公开的药物组合物可口服或肠胃外施用,但优选肠胃外施用。具体地,通过注射或经皮施用将药物组合物施用于患者。注射包括例如静脉内注射、静脉内输注、肌肉注射和皮下注射,用于全身或局部施用。为了本公开的目的,可注射的药物组合物可以包括未稀释的制剂(例如,“原样”使用的制剂)或在施用前用生理溶液诸如盐水(0.9%氯化钠)、右旋糖水溶液(例如,5%右旋糖)等稀释的制剂。

[0198] 在一些实施方案中,该抗TIGIT抗体是度纳利单抗、或度纳利单抗的抗原结合片段或度纳利单抗的变体,配制为用于在静脉内施用前稀释的水溶液,该水溶液包含以下或由以下组成:约10mg/mL至约100mg/mL抗体或约20mg/mL至约60mg/mL抗体,含有约10mM至约30mM组氨酸/组氨酸-HCl的缓冲液,约1%至约10% (重量/体积) 选自由蔗糖、海藻糖、山梨糖醇和甘露糖醇组成的组的赋形剂,约0mg/mL至约10mg/mL NaCl和约0.05mg/mL至约0.6mg/mL聚山梨醇酯80或约0.1mg/mL至约0.3mg/mL聚山梨醇酯80。

[0199] 在一些实施方案中,该抗TIGIT抗体是度纳利单抗、或度纳利单抗的抗原结合片段或度纳利单抗的变体,配制为用于在静脉内施用前稀释的水溶液,该水溶液包含以下或由以下组成:约10mg/mL至约100mg/mL抗体或约20mg/mL至约60mg/mL抗体,含有约15mM至约30mM组氨酸/组氨酸-HCl的缓冲液,约1%至约10% (重量/体积) 选自由蔗糖、海藻糖、山梨糖醇和甘露糖醇组成的组的赋形剂,约0mg/mL至约10mg/mL NaCl和约0.05mg/mL至约0.6mg/mL聚山梨醇酯80或约0.1mg/mL至约0.3mg/mL聚山梨醇酯80。

[0200] 在一些实施方案中,该抗TIGIT抗体是度纳利单抗、或度纳利单抗的抗原结合片段或度纳利单抗的变体,配制为用于在静脉内施用前稀释的水溶液,该水溶液包含以下或由以下组成:约10mg/mL至约100mg/mL抗体或约20mg/mL至约60mg/mL抗体,含有约15mM至约20mM组氨酸/组氨酸-HCl的缓冲液,约1%至约10% (重量/体积) 选自由蔗糖、海藻糖、山梨糖醇和甘露糖醇组成的组的赋形剂,约0mg/mL至约10mg/mL NaCl和约0.05mg/mL至约0.6mg/mL聚山梨醇酯80或约0.1mg/mL至约0.3mg/mL聚山梨醇酯80。

[0201] 在一些实施方案中,该抗TIGIT抗体是度纳利单抗、或度纳利单抗的抗原结合片段或度纳利单抗的变体,配制为用于在静脉内施用前稀释的水溶液,该水溶液包含以下或由以下组成:约20mg/mL至约60mg/mL抗体,含有约15mM至约20mM组氨酸/组氨酸-HCl的缓冲液,约8% (重量/体积) 选自由蔗糖的赋形剂,约0mg/mL至约10mg/mL NaCl和约0.05mg/mL至约0.6mg/mL聚山梨醇酯80或约0.1mg/mL至约0.3mg/mL聚山梨醇酯80。

[0202] 在一些实施方案中,该抗TIGIT抗体是度纳利单抗、或度纳利单抗的抗原结合片段

或度纳利单抗的变体,配制为用于在静脉内施用前稀释的水溶液,该水溶液包含以下或由以下组成:约20mg/mL至约60mg/mL抗体,含有约20mM组氨酸/组氨酸-HCl的缓冲液,约8% (重量/体积)蔗糖,和约0.2mg/mL聚山梨醇酯80。在一些实施方案中,该溶液的pH为pH 5.5至pH 6.0,或约pH 5.8。

[0203] 施用方法可以根据患者的年龄、体重和状况恰当选择。单次施用剂量可以例如从每kg体重0.0001mg至100mg抗体(例如,度纳利单抗、或本文描述的另一抗体)的范围内选择。例如,当将该抗体静脉内施用于人类患者时,该抗体的剂量可以选自0.01mg/kg至100mg/kg体重,优选0.05mg/kg至100mg/kg体重,或更优选0.1mg/kg至100mg/kg体重的范围内。在一些实施方案中,该抗体以例如约0.01mg/kg至约50mg/kg、约0.05mg/kg至约50mg/kg、约0.1mg/kg至约50mg/kg、约0.1mg/kg至约40mg/kg、约0.1mg/kg至30mg/kg、约0.1mg/kg至约20mg/kg、约0.3mg/kg至50mg/kg、约0.3mg/kg至约40mg/kg、约0.3mg/kg至30mg/kg、约0.3mg/kg至约20mg/kg、约0.4mg/kg至50mg/kg、约0.4mg/kg至约40mg/kg、约0.4mg/kg至30mg/kg、约0.4mg/kg至约20mg/kg、约0.5mg/kg至50mg/kg、约0.5mg/kg至约40mg/kg、约0.5mg/kg至30mg/kg、约0.5mg/kg至约20mg/kg体重的抗体(例如,度纳利单抗或本文所述的另一种抗体)的剂量施用。在优选的实施方案中,该抗体可以以0.1mg/kg至30mg/kg、0.5mg/kg至20mg/kg、0.5mg/kg至10mg/kg、1.0mg/kg至10mg/kg、10mg/kg至20mg/kg、10mg/kg至15mg/kg或15mg/kg至20mg/kg范围内的剂量施用。因此,施用的剂量可以是0.1mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg或20mg/kg或介于前述剂量之间的任何剂量。在特定实施方案中,度纳利单抗或其片段或变体的有效量为约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约1mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约5.0mg/kg、约10.0mg/kg、约15.0mg/kg或约20.0mg/kg。出于前述剂量的目的,这些量可以视情况施用,诸如每周一次、每隔一周一次(Q2W)、每三周一次(Q3W)或每四周一次(Q4W)。在一些实施方案中,例如,该抗体可以以10mg/kg的剂量Q2W、Q3W或Q4W施用。在一些实施方案中,该抗体可以以15mg/kg的剂量Q2W、Q3W或Q4W施用。在一些实施方案中,该抗体可以以20mg/kg的剂量Q2W、Q3W或Q4W施用。

[0204] 在一些实施方案中,可以选择抗体(例如,度纳利单抗或本文所述的另一种抗体)的剂量,而不管受试者的体重如何。例如,在一些实施方案中,可以从500mg至2000mg抗体(例如,度纳利单抗,或本文所述的另一种抗体)的范围内选择抗体的剂量,而不管受试者的体重如何。在一些实施方案中,抗体的剂量可以选自700mg至1800mg的范围内。在一些实施方案中,抗体的剂量可以选自700mg至1500mg或700mg至1400mg的范围内。在一些实施方案中,抗体的剂量可以选自1000mg至1500mg的范围内。在一些实施方案中,该抗体(例如,度纳利单抗或本文所述的另一种抗体)的剂量可以是约500mg、约525mg、约550mg、约575mg、约600mg、约625mg、约650mg、约675mg、约700mg、约725mg、约750mg、约775mg、约800mg、约825mg、约850mg、约875mg、约900mg、约925mg、约950mg、约975mg、约1000mg、约1025mg、约1050mg、约1075mg、约1100mg、约1125mg、约1150mg、约1175mg、约1200mg、约1225mg、约1250mg、约1275mg、约1300mg、约1325mg、约1350mg、约1375mg、约1400mg、约1425mg、约1450mg、约1475mg、约1500mg、约1525mg、约1550mg、约1575mg、约1600mg、约1625mg、约1650mg、约1675mg、约

1700mg、约1725mg、约1750mg、约1775mg或约1800mg。

[0205] 出于任何前述治疗方法的目的,剂量周期可以包括例如每周给药两次、每周给药一次、每2周给药一次、每3周给药一次、每4周给药一次、每5周给药一次、每6周给药一次、每7周给药一次或每8周给药一次。可以向受试者施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个给药周期。例如,可以向受试者施用多个剂量周期直至达到合适的临床终点,例如疾病进展、缓解或基于受试者的癌症或不耐受合适的其他临床终点。

[0206] 在特定实施方案中,其中该抗TIGIT抗体是度纳利单抗或其抗原结合片段,剂量周期可以包括Q2W、Q3W或Q4W施用约10mg/kg至约20mg/kg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W施用约10mg/kg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W施用约15mg/kg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q3W施用约15mg/kg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q3W施用约20mg/kg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q4W施用约20mg/kg抗体。在一些实施方案中,剂量周期可以包括Q2W、Q3W或Q4W施用约500mg至约2000mg抗体。在一些实施方案中,剂量周期可以包括Q2W、Q3W或Q4W施用约600mg至约1600mg抗体。在一些实施方案中,剂量周期可以包括Q2W、Q3W或Q4W施用约1000mg至约1500mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W、Q3W或Q4W施用约600mg至约800mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W、Q3W或Q4W施用约900mg至约1200mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W、Q3W或Q4W施用约1200mg至约1600mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W施用约600mg至约800mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q3W施用约900mg至约1200mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q4W施用约1200mg至约1600mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W施用约1000mg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W施用约1200mg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q3W施用约1200mg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q3W施用约1500mg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q4W施用约1500mg抗体。在前述实施方案中的一个或多个实施方案中,该抗体可以静脉内施用,例如通过IV输注。

[0207] 在一些实施方案中,施用方法可以包括连同至少一种其他抗体一起施用该抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)或其片段或变体。例如,在一些实施方案中,可以将抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)或其片段或变体与结合另一检查点靶标(诸如CTLA-4、PD-1或PD-L1)的拮抗性抗体共同施用。在一些实施方案中,该抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)或其片段或变体和该至少一种其他抗体可以以相同的剂量共同施用。在一些实施方案中,该抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)或其片段或变体和该至少一种其他抗体可以以不同的剂量共同施用。在一些实施方案中,该抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)或其片段或变体和该至少一种其他抗体可以在相同制剂中或在独立施用的分开制剂中施用。在其中该抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)或其片段或变体和该至少一种其他抗体处于独立施用的分开制剂中的那些实施方案中,这些抗体可以在相同的时间(即,同时)、在大约相同的时间或依次施用(例如,其中首先施用该抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)或其片段或变体,并在此后某时施用其他抗体,或其中首先施用其他抗体,并在此后某时施用该抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)或其片段或变体)。

[0208] 本文公开的任何药物组合物,包括包含度纳利单抗及其片段或变体的药物组合

物,可用于治疗和/或预防挨揍并实现所公开的治疗终点。最佳剂量和施用途径可以变化。

[0209] VI.癌症的治疗和预防

[0210] 本公开提供了使用具有降低的Fc效应子功能或缺乏Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗和第III节的其他抗体)治疗和预防癌症。这些方法的特征在于本文所述的意想不到的优点。在一些实施方案中,改善的安全性允许患者选择、给药和组合方案。所公开的具有降低的Fc效应子功能或缺乏Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗和第III节的其他抗体)和包含这些抗体的组合物可以单独使用或与一种或多种附加疗法组合使用以治疗或预防癌症并且实现如本文更详细解释的某些生物学终点。

[0211] 一般而言,所公开的治疗方法包括向患有癌症的受试者施用与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。该抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗或第III节的其他抗体)的施用可以包括一个或多个(例如,一个、两个或三个或更多个)给药周期。该抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)可以与一种或多种附加疗法组合使用。例如,在一些实施方案中,该抗TIGIT抗体可以连同附加治疗剂例如免疫治疗剂或化学治疗剂一起施用。

[0212] 治疗可以通过临床或非临床功效来证明。临床功效的非限制性示例可以包括肿瘤大小减小、肿瘤数目减少、转移减少、实现疾病稳定(SD)、实现部分应答(PR)、实现完全应答(CR)、总生存期(OS)增加、无进展生存期(PFS)增加、进展时间增加、无病生存期增加、应答持续时间增加、临床益处持续时间增加、治疗失效时间增加、初始应答时间减少或它们的任何组合。非临床功效的非限制性示例可包括外周和/或肿瘤微环境中免疫细胞(例如,T细胞和/或NK细胞)活化和/或增殖的增加,外周中记忆和抗原经历的T细胞(例如,CD39+CD103+CD8+T细胞)的增加,血液、血浆或血清中促炎细胞因子和/或趋化因子的增加,通过ctDNA动力学、TCR受体动力学的分子应答,来自肿瘤微环境的细胞中基因表达的变化或它们的任何组合。视情况,可以相对于基线(即,在治疗之前)、SOC或其他CPI进行增加或减少的测量。

[0213] 出乎意料地,包括与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体的这些治疗与用Fc使能的抗TIGIT抗体(即,与基本上类似于WT IgG1与活化性Fc γ R结合或与WT IgG1相比结合增强的抗体)的类似治疗相比可更好地耐受,如通过更少和/或不太严重的不良事件、更少的剂量减少、更少的暂时性治疗中断(例如,药物假期或治疗周期延迟)、更少的治疗中止或它们的任何组合所证明。具体而言,所公开的治疗可具有与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比更少和/或不太严重的治疗期出现的不良事件,与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比更少和/或不太严重的治疗期出现的不良事件(TEAE),与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比更少和/或不太严重的免疫相关不良事件,或与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比更少和/或不太严重的治疗相关免疫相关不良事件。

[0214] 在一个方面,本公开提供了一种用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,该方法包括向该受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中治疗与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比,引起一种或多种不良事件的减少。在一些实施方案中,该受试者不经历不良事件。

[0215] 在另一个方面,本公开提供了一种用于治疗有需要的人类受试者中的癌的方法,该方法包括向该受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比,该受试者经历一种或多种不良事件的可能性降低。

[0216] 在另一个方面,本公开提供了一种用于治疗有需要的人类受试者中的癌症而不显著增加一种或多种免疫相关不良事件的可能性的方法,该方法包括向该受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体以及一种或多种附加疗法。与缺乏该抗TIGIT抗体的治疗相比,可以评估在施用包括与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体的治疗之后经历不良事件的可能性是否增加。

[0217] 在另一个方面,本公开提供了一种用于减少正在用抗TIGIT抗体治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种不良事件的方法,该方法包括向该受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。

[0218] 在另一个方面,本公开提供了一种用于减少正在用抗TIGIT抗体和附加免疫治疗剂治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种不良事件的方法,该方法包括向该受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体以及附加免疫治疗剂。

[0219] 在另一个方面,本公开提供了一种用于减少正在用抗TIGIT抗体治疗癌症的人类受试者所经历的剂量减少、暂时性治疗中断或治疗中止的方法,该方法包括向该受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。

[0220] 在前述方法的一些实施方案中,不良事件是TEAE,任选地是治疗相关性TEAE。在前述方法的进一步实施方案中,不良事件是免疫相关性AE(irAE),任选地是治疗相关性irAE。

[0221] 虽然治疗设置不同,但出于本公开的目的,可以通过比较两个群体之间事件(例如,不良事件、剂量减少、暂时性治疗中断、治疗中止)的发生来评估包括与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体的治疗是否会引起与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比一种或多种不良事件的减少、剂量减少、暂时性治疗中断或治疗中止。鉴于本文阐述的公开内容和示例,本领域技术人员可以确定适于比较的群体。

[0222] 本公开还提供了在人类受试者中阻断或防止TIGIT与CD155结合而不显著减少Treg、CD8+T细胞、CD4+T细胞或它们的组合的方法,这些方法包括向该受试者施用与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中Treg、CD8+T细胞、CD4+T细胞或它们的组合的减少的任何减少与施用该抗TIGIT之前的基线测量值的差异不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些实施方案中,受试者患有癌症。在该方法的一些实施方案中,该受试者可以经历1、2、3或4个或更多个剂量周期,剂量周期可以包括每周一次、每2周一次、每3周一次、每4周一次、每5周一次、每6周一次、每7周一次或每8周一次给药。在一些实施方案中,在一些实施方案中,在施用该抗TIGIT抗体后1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周评估Treg、CD8+T细胞、CD4+T细胞或它们的组合的任何潜在减少。在一些实施方案中,施用该抗TIGIT抗体不导致免疫相关不良事件。在一些实施方案中,该方法还可包括向该受试者施用免疫治疗剂,诸如检查点抑制剂(例如,伊匹单抗(YERVOY®)、纳武单抗(OPDIVO®)、派姆单抗(KEYTRUDA®)、西米普利单抗(LIBTAYO®)、阿维鲁单抗(BAVENCIO®)、度伐利尤单抗(IMFINZI®)、阿特殊单抗(TECENTRIQ®)或赛帕利单抗(AB122)。

[0223] a. 不良事件

[0224] 如本文所用,术语“不良事件”或“AE”是指在施用药物产品的受试者中的任何不适当的医学事件,而不管因果归因如何。因此AE可以是以下任何一种:(i)暂时与药物产品的使用相关的任何不利和非预期的体征(包括异常的实验室发现)、症状或疾病,而无论是否认为与药物产品相关,(ii)任何新的疾病或现有疾病的加重(已知病状的特征、频率或严重性的恶化),(iii)在基线时不存在的间歇性医学病状(例如,头痛)的复发,(iv)与症状相关的或导致研究治疗或伴随治疗变化或研究治疗中止的实验室值或其他临床试验(例如,ECG、X射线)的任何劣化。作为所研究疾病的自然过程的一部分的事件(即,疾病进展、由于疾病进展导致的死亡)不应被认为是AE。相反,由疾病进展导致的临床后遗症的体征和症状应当仅在它们满足AE定义时才被考虑。

[0225] 不良事件的不存在或存在以及其严重性可通过身体检查和/或实验室评估来评估。临床上显著的异常实验室发现是不与基础疾病相关的那些发现,除非临床医生判断为比受试者病状预期的更严重。可以收集关于不良事件的信息并将其编码为适于所治疗的疾病的标准术语,例如,根据国家癌症研究所(NCI)不良事件通用术语标准(CTCAE)或监管活动医学词典(MedDRA)。用于测试和诊断的建议是本领域已知的;参见,例如,Schneider等人,“Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy:ASCO Guideline Update,”Journal of Clinical Oncology,2021,第39卷第36期。

[0226] 术语“严重不良事件”和“重大不良事件”不同义。可以独立地评估每种AE的严重性和重大性。重大不良事件是满足以下标准中的任何标准的任何不良事件:(i)是致死的(即,该不良事件实际上引起或导致死亡),(ii)是危及生命的(即,在临床医生看来,该不良事件使受试者处于立即死亡的风险中),(iii)需要或延长住院患者住院治疗,(iv)导致持续或显著残疾/失能(即,该不良事件导致受试者进行正常生命功能的能力的实质性破坏),(v)是先天性异常/出生缺陷,(vi)是临床医生判断的重要医疗事件(例如,可能危害受试者或可能需要医疗/手术干预以防止以上列出的结果之一)。在治疗期间发生的由临床医生仅归因于治疗的疾病进展的死亡不应被记录为重大不良事件。

[0227] 严重性是指不良事件的强度。严重不良事件本身可能具有相对较小的医学意义(诸如无任何进一步发现的严重头痛)。临床医生可以例如根据NCI CTCAE(5.0版)对严重性等级进行评估。下表可用于评估未在NCI CTCAE中具体列出的AE的严重性。并非所有等级都适于所有AE。

[0228]	等级	严重性
	1	轻度; 无症状或症状轻微; 仅有临床或诊断观察结果; 或者未指示干预
	2	中度; 指示进行最小程度、局部或非侵入性干预; 或者限制适龄的工具性日常生活活动 ^a

3	重度或在医疗上重大, 但不会立即危及生命; 指示住院或住院延长; 残疾; 或者限制自理日常生活活动 ^{b,c}
4	指示危及生命的后果或紧急干预 ^d
5	与不良事件相关的死亡 ^d
[0229]	^a 工具性日常生活活动是指准备餐点、购买杂货或衣物、使用电话、管理金钱等。
	^b 自理日常生活活动的示例包括沐浴、穿衣脱衣、自己进食、如厕和服药, 如由没有卧床的患者实施的那些活动。
	^c 如果事件被评估为“重要医疗事件”, 则根据重大不良事件的定义, 必须将其报告为重大不良事件。
	^d 如果事件满足重大不良事件的定义, 则必须将4级和5级事件报告为重大不良事件。

[0230] 治疗期出现的不良事件 (TEAE) 定义为在开始治疗之前不存在的任何事件或已经存在的在暴露于治疗之后在强度或频率上恶化的任何事件。临床医生和医疗专业人员可以使用他们对受试者的了解、事件周围的情况以及对潜在替代原因的评价来确定是否认为不良事件与治疗相关。治疗相关不良事件意指该事件至少可能与治疗相关。例如, 不良事件的发作与研究治疗的施用之间可能存在貌似合理的时间关系, 并且该不良事件不能容易地通过参与者的临床状态、并发症疾病或伴随疗法来解释; 并且/或者该不良事件遵循对研究治疗的应答的已知模式; 并且/或者该不良事件在研究治疗中止或剂量减少时减轻或消退, 并且如果适用, 在再次攻击时再次出现。不相关的不良事件意指该事件不可能与治疗相关。例如, 存在这样的证据, 即该不良事件具有除治疗以外的病因 (例如, 预先存在的医学病状、基础疾病、并发症疾病或伴随药物); 并且/或者该不良事件与治疗的施用没有貌似合理的时间关系 (例如, 在研究治疗的第一剂量后2天诊断的癌症)。

[0231] CPI疗法可与一系列副作用 (即, 不良事件) 相关联, 这些副作用与作用机制相关, 且可不同于其他全身性疗法, 诸如细胞毒性化学疗法或放射疗法。这些副作用可涉及身体的任何器官或系统。与CPI疗法相关联的副作用包括但不限于免疫相关不良事件。免疫相关不良事件可以用超敏感性、免疫介导的病症和自身免疫病症的标准化医疗查询 (SMQ) 定义为治疗期出现的不良事件。与CPI治疗相关联的常见免疫相关不良事件包括免疫介导的皮肤和皮下、胃肠 (GI)、肺、内分泌、肌肉骨骼、肾、血液、神经、心血管和眼部不良事件, 以及输注相关反应。如上所述, 预期为了使抗TIGIT抗体具有功效, 且尤其是临床功效, 该抗体将需要是Fc使能的。在人类中用包括CPI的方案治疗引起的不良事件 (包括免疫相关不良事件) 的发生率是本领域已知的。关于对Fc使能的抗TIGIT抗体报道的那些, 参见, 例如Mettu等人2022Clin Cancer Res DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-2780 (艾替利单抗); Van den Mooter等人2021AACR (海报CT118); Niu等人2022Annals of Oncology DOI:10.1016/j.annonc.2021.11.002; Cho等人2021Annals of Oncology 32 (增刊_7):S1428-S1457; 和R.Shapira-Frommer等人2022AACR (海报CT508)。

[0232] 在所公开方法的一些实施方案中, 该免疫相关不良事件是皮肤或皮下组织病症、GI病症、呼吸、胸或纵隔病症、内分泌病症、肌肉骨骼或结缔组织病症、肾或泌尿病症、肝胆病症、血或淋巴系统病症、神经系统病症、心脏病症、感染或侵染、损伤、中毒或程序并发症、或眼病, 这些术语在NCI CTCAE v5中表征。在一些实施方案中, 该免疫相关不良事件是皮肤或皮下组织病症、GI病症、肝胆病症、内分泌病症或者呼吸、胸或纵隔病症。在一些实施方案中, 该免疫相关不良事件可以是1级、2级、3级或4级。在一些实施方案中, 该免疫相关不良事

件可以是3级或更高等级。在上述内容的某些实施方案中,该免疫相关不良事件可以是严重不良事件。

[0233] 在所公开的方法的一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是免疫介导的皮肤或皮下组织病症。用CPI报告的免疫相关皮肤或皮下病症的非限制性示例包括但不限于大疱性皮炎、皮肤干燥、湿疹、多形性红斑、红皮病、炎性皮肤病、丘疹疹、皮肤疼痛、掌跖感觉丧失性红斑综合征、瘙痒、皮疹、Stevens-Johnson综合征和白癜风。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是免疫介导的皮肤或皮下组织病症不良事件,任选地选自皮疹、丘疹疹、银屑病、瘙痒和白癜风。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是选自皮疹、丘疹疹、银屑病和瘙痒的免疫介导的皮肤或皮下组织病症。尽管可能有较低等级呈现,免疫介导的皮肤毒性可引起增加的症状负担,影响用CPI治疗的患者中健康相关的生活质量(QoL),和/或导致治疗剂量减少、中断或中止。

[0234] 在所公开的方法的一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是免疫相关GI病症。用CPI报告的免疫相关GI病症的非限制性示例包括但不限于结肠炎、腹泻、小肠结肠炎、胃炎、肝炎、口腔粘膜病、口干和胰腺炎。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是选自结肠炎、腹泻、小肠结肠炎、胃炎、肝炎、口腔粘膜病、口干和胰腺炎的免疫相关GI病症。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是肝炎。

[0235] 在所公开的方法的一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是免疫相关呼吸、胸或纵隔病症。用CPI报告的免疫相关呼吸、胸或纵隔病症包括但不限于呼吸困难和肺炎。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是肺炎。

[0236] 在所公开的方法的一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是免疫相关内分泌病症。用CPI报告的免疫相关内分泌病症包括但不限于甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、甲状腺毒症、原发性肾上腺功能不全、垂体炎和糖尿病。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是选自甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全和糖尿病的免疫介导的内分泌不良事件。

[0237] 在所公开的方法的一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是免疫相关的肌肉骨骼或结缔组织病症。用CPI报告的免疫相关的肌肉骨骼或结缔组织疾病包括但不限于关节痛、关节炎、肌痛、肌炎和多肌痛样综合征。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是选自关节痛、关节炎、肌痛、肌炎和多肌痛样综合征的免疫相关的肌肉骨骼或结缔组织不良事件。

[0238] 在所公开的方法的一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是免疫相关的肾或泌尿病症。用CPI报告的免疫相关的肾或泌尿病症的非限制性示例包括肾炎或急性肾损伤(AKI)。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是选自肾炎和AKI的免疫相关的肾或泌尿病症。

[0239] 在所公开的方法的一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是免疫相关的神经系统病症。用CPI报告的免疫相关的神经系统病症包括但不限于重症肌无力症或肌无力综合征、肌炎重叠重症肌无力、无菌性脑膜炎、脑炎、可逆性后部脑病综合征、格林-巴利综合征或格林-巴利样综合征、肠神经病变、横贯性脊髓炎和多种其他外周神经病变表型和脱髓鞘病症(例如,多发性硬化、急性播散性脑脊髓炎、视神经炎、视神经脊髓炎等)。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是神经学免疫相关不良事件,任选地选自重症

肌无力、肌无力综合征、无菌性脑膜炎、脑炎、可逆性后部脑病综合征、格林-巴利综合征、格林-巴利样综合征、肠神经病变和横贯性脊髓炎。

[0240] 在所公开的方法的一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是免疫相关的血液或淋巴病症。用CPI报告的免疫相关的血液或淋巴病症包括但不限于冷球蛋白血症、贫血、血栓性血小板减少性紫癜病(TTP)、溶血性尿毒综合征、淋巴细胞计数减少、免疫性血小板减少症(ITP)和血友病A。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是选自冷球蛋白血症、溶血性贫血、获得性TTP、溶血性尿毒综合征、再生障碍性贫血、淋巴细胞减少、ITP和获得性血友病A的相关血液或淋巴病症。

[0241] 在所公开的方法的一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是免疫相关心脏病症。用CPI报告的免疫相关心脏病症包括但不限于心肌炎、心包炎、心律失常、心室功能受损伴心力衰竭、脉管炎和静脉血栓栓塞。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是选自心肌炎、心包炎、心律失常、心室功能受损伴心力衰竭、脉管炎和静脉血栓栓塞的免疫相关心脏病症。

[0242] 在所公开的方法的一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是免疫相关眼病。用CPI报告的免疫相关眼病包括但不限于结膜炎、眼眶炎症、葡萄膜炎、虹膜炎和巩膜外层炎。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是选自结膜炎、眼眶炎症、葡萄膜炎、虹膜炎和巩膜外层炎的免疫相关眼部病症。

[0243] 在所公开的方法的一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件是免疫相关的一般病症、损伤或程序并发症。用CPI报告的非限制性示例包括寒战、面部肿胀(面部水肿)、疲劳、发热和输注相关反应。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件选自寒战、面部肿胀(面部水肿)、疲劳、发热和输注相关反应。

[0244] 在所公开的方法的一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件选自皮疹、口腔粘膜炎、口干、结肠炎/腹泻、肝炎、肺炎、垂体炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全、糖尿病、肾炎、胰腺炎、肌炎、关节炎、格林-巴利综合征、重症肌无力、可逆性后部脑病综合征、无菌性脑膜炎、肠神经病变、横贯性脊髓炎、自身免疫性脑炎、心脏毒性(例如,心肌炎和传导异常)、血液毒性(例如,红细胞再生障碍、嗜中性白细胞减少症、血小板减少、获得性血友病A和冷球蛋白血症)和眼部炎症(例如,巩膜外层炎、结膜炎、葡萄膜炎或眼眶炎症)。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件选自皮疹、口腔粘膜炎、口干、结肠炎/腹泻、肝炎、肺炎、垂体炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全和糖尿病。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件选自关节炎、肝炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、输注相关反应、丘疹、肺炎、瘙痒、银屑病、皮疹和面部肿胀。在一些实施方案中,一种或多种免疫相关不良事件选自输注相关反应、丘疹、瘙痒、银屑病和皮疹。

[0245] 在前述实施方案中的一个或多个实施方案中,免疫相关不良事件的发生率可以减少至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少100%或更多。在前述实施方案中的一个或多个实施方案中,免疫介导的不良事件的发生率可发生在约50%或更少的治疗群体、约45%或更少的治疗群体、约40%或更少的治疗群体、约35%或更少的治疗群体、约30%或更少的治疗群体、约25%或

更少的治疗群体、约20%或更少的治疗群体、约15%或更少的治疗群体、约10%或更少的治疗群体、约5%或更少的治疗群体、少于5%的治疗群体中。

[0246] 在一个具体示例中,治疗群体中瘙痒的发生率可以 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 。在一个具体示例中,治疗群体中皮疹的发生率可以 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 。在一个具体示例中,治疗群体中丘斑疹的发生率可以 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 。在一个具体示例中,治疗群体中输注相关反应的发生率可以 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 。在一个具体示例中,治疗群体中免疫介导的肝炎的发生率可以 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 。在一个具体示例中,治疗群体中肺炎的发生率可以 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 。在一个具体示例中,治疗群体中关节炎的发生率可以 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 。在一个具体示例中,治疗群体中甲状腺功能亢进的发生率可以 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 。在一个具体示例中,治疗群体中甲状腺功能减退的发生率可以 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 。在一个具体示例中,治疗群体中银屑病的发病率可以 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 。在一个具体示例中,治疗群体中面部肿胀的发生率可以 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 。在一个具体示例中,治疗群体中皮肤或皮下组织病症的发生率可以 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 。在一个具体示例中,治疗群体中胃肠病症的发生率可以 $\leq 40\%$ 、 $\leq 35\%$ 、 $\leq 30\%$ 、 $\leq 25\%$ 、 $\leq 20\%$ 、 $\leq 15\%$ 、 $\leq 10\%$ 、 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 或 $\leq 1\%$ 。

[0247] 不受理论的约束,免疫相关不良事件的数目、频率和/或严重性的降低可能是一个或几个免疫学参数在施用后和/或跨多个给药周期持续维持一段时间的结果。例如,本公开显示在从用与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体治疗的受试者获得的样品中测量的T细胞(尤其是Treg和CD8+T细胞)的数目大于用Fc使能的抗TIGIT抗体治疗的受试者群体中的相应测量值。而且,本公开显示与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体在治疗后不减少CD8+T细胞或Treg细胞的总数,或者如果存在减少,则差异小于用Fc使能的抗TIGIT抗体治疗的受试者群体中的相应测量值和/或在健康受试者所见的范围内。如本文所用,术语“受试者群体中的相应测量值”是指受试者群体的平均测量值,该受试者群体通常由患有类似疾病(例如,癌症的类型和分期)的患者组成,平均测量值是在施用后的同一天使用相同测定对相同样品类型(例如,血液、肿瘤活检)获得的。这种CD8+T细胞和Treg细胞的维持可以在施用具有降低的或不存在的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体之后保持通过多个给药周期(例如,2、3、4个或更多个给药周期)以及数天(例如,1、2、3、4、5、6或7天)或甚至数周(例如,1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周)。因为绝对细胞数目因受试者而异,所以可优选

参考从基线的百分比变化或从基线的倍数变化,其可以使用来自基线时的第一样品的测量值和来自施用该抗TIGIT抗体后一定量的时间获得的第二样品的测量值来计算。

[0248] b. 功效

[0249] 出于任何前述治疗的目的,治疗可以通过临床功效或非临床功效来证明。临床功效的非限制性示例包括肿瘤大小减小、肿瘤数目减少、转移减少、实现疾病稳定 (SD)、实现部分应答 (PR)、实现完全应答 (CR)、总生存期 (OS) 增加、无进展生存期 (PFS) 增加、进展时间增加、无病生存期增加、应答持续时间增加、临床益处持续时间增加、治疗失效时间增加、或它们的任何组合。非临床功效的非限制性示例可包括外周和/或肿瘤微环境中免疫细胞 (例如, T细胞和/或NK细胞) 活化和/或增殖的增加, 外周中记忆和抗原经历的T细胞 (例如, CD39+CD103+CD8+T细胞) 的增加, 血液、血浆或血清中促炎细胞因子和/或趋化因子的增加, 通过ctDNA动力学、TCR受体动力学的分子应答, 来自肿瘤微环境的细胞中基因表达的变化或它们的任何组合。

[0250] 在一些实施方案中, 治疗引起肿瘤大小减小、肿瘤数目减少、转移减少或它们的组合。在一些实施方案中, 治疗引起疾病稳定 (SD)、部分应答 (PR)、完全应答 (CR) 或它们的组合。本领域技术人员可以根据癌症类型确定用于确定SD、PR和CR的恰当标准。例如, 可以基于按照RECIST 1.1可测量的目标病变随时间从基线的百分比变化来定义实体瘤的SD、PR和CR。例如, 在一些实施方案中, PR可以指减少30% (包括30%) 至100%, 完全应答可以指所有病变已经消失时 (即, 减少100%), 并且疾病稳定通常可以指小于20%的增加至30% (不包括30%) 的减少。

[0251] 在一些实施方案中, 与安慰剂或现行标准护理相比, 治疗引起总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS)、疾病控制率 (DCR)、总体应答率 (ORR) 或它们的组合的改善。在一些实施方案中, 与用Fc使能的抗TIGIT抗体 (诸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、雷帕苏塔单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327和JS006) 治疗相比, 治疗引起总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS)、疾病控制率 (DCR)、总体应答率 (ORR) 或它们的组合的改善。在一些实施方案中, 与单独用CPI (例如, 伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗) 治疗相比, 治疗引起总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS)、疾病控制率、总体应答率或它们的组合的改善。在上述内容的特定实施方案中, 该改善可以是统计学上显著的。

[0252] 在一些实施方案中, 与现行标准护理相比, 治疗引起非劣性总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS)、疾病控制率 (DCR)、总体应答率 (ORR) 或它们的组合。在一些实施方案中, 与使用Fc使能的抗TIGIT抗体 (例如AB308、BMS-986207、雷帕苏塔单抗、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327和JS006) 治疗相比, 治疗引起非劣性总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS)、疾病控制率 (DCR)、总体应答率 (ORR) 或它们的组合。在一些实施方案中, 与用CPI (例如, 单独的伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗) 治疗相比, 治疗引起非劣性总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS)、疾病控制率 (DCR)、总体应答率 (ORR) 或它们的组合。

[0253] 本公开还显示, 在施用该抗TIGIT抗体后1、2、3、4、5、6或7天或1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周获得的血液或肿瘤活检样品中测量的CD8+T细胞和/或Treg数目从基线的百分

比变化的差异小于用Fc使能的抗TIGIT抗体治疗的受试者群体中的相应测量值和/或在健康受试者所见的范围内。在一些受试者中,CD8+T细胞和/或Treg数目从基线的百分比变化可能与施用前CD8+T细胞或Treg的基线数目没有显著差异。类似地,在施用该抗TIGIT抗体1、2、3、4、5、6或7天或1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周获得的血液或肿瘤活检样品中测量的CD8+T细胞或Treg的数目分别与施用前CD8+T细胞或Treg的基线数目相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。附加地或另选地,在该抗TIGIT抗体的1、2、3或4个给药周期后获得的血液或肿瘤活检样品中测量的CD8+T细胞或Treg的数目可能分别与开始治疗之前CD8+T细胞或Treg的基线数量没有显著差异。附加地或另选地,在该抗TIGIT抗体的1、2、3或4个给药周期后获得的血液或肿瘤活检样品中测量的CD8+T细胞或Treg的数目分别与开始治疗之前CD8+T细胞或Treg的基线数目相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。

[0254] 因此,CD8+T细胞与Treg的比率可能在整个治疗过程中不会显著改变。换言之,在施用该抗TIGIT抗体后1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周在血液样品或肿瘤样品中测量的CD8+T细胞和Treg细胞的分析可显示,CD8+T细胞与Treg的比率的差异小于用Fc使能的抗TIGIT抗体治疗的受试者群体中的相应测量值和/或在健康受试者所见的范围内。在一些示例中,与开始治疗前CD8+T细胞与Treg的基线比率相比,CD8+T细胞与Treg的比率相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。类似地,在施用该抗TIGIT抗体后1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周在血液或肿瘤活检中测量的CD8+T细胞和Treg细胞的分析可显示,与开始治疗之前CD8+T细胞与Treg的基线比率相比,CD8+T细胞与TIGIT+Treg的比率差异不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。另外或可选地,在该抗TIGIT抗体的1、2、3或4个给药周期后,在血液或肿瘤活检中测量的CD8+T细胞和Treg细胞的分析可显示,与开始治疗之前CD8+T细胞与Treg的基线比率相比,CD8+T细胞与Treg的比率差异不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。另外或可选地,在该抗TIGIT抗体的1、2、3或4个给药周期后,在血液或肿瘤活检中测量的CD8+T细胞和Treg细胞的分析可显示,与开始治疗之前CD8+T细胞与Treg的基线比率相比,CD8+T细胞与TIGIT+Treg的比率差异不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。

[0255] 另外,在施用与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体后,与受试者的基线测量值相比,可能存在(i)受试者的CD8+T细胞和/或NK细胞增殖的增加,(ii)受试者的CD8+T细胞功能的增加,(iii)CD8+T细胞耗竭的减少,或(iv)它们的组合。事实上,受试者可能经历髓样细胞增殖、淋巴样细胞增殖或它们的组合。实际上,所公开的抗TIGIT抗体的施用可引起单核白细胞活化、淋巴细胞活化或两者。因此,在一些实施方案中,在施用该抗TIGIT抗体后1、2、3、4、5、6或7天,或1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周,可存在(i)受试者的CD8

+T细胞和/或NK细胞扩增或增殖的增加, (ii) 受试者的CD8+T细胞功能的增加, (iii) CD8+T细胞耗竭的减少, 或 (iv) 它们的组合。在一些实施方案中, 在施用该抗TIGIT抗体后1、2、3、4、5、6或7天, 或1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周, 该受试者可表现出髓样和/或淋巴样细胞扩增或增殖或活化。在一些实施方案中, 在该抗TIGIT抗体的1、2、3或4个给药周期后, 可存在 (i) 受试者的CD8+T细胞和/或NK细胞扩增或增殖的增加, (ii) 受试者的CD8+T细胞功能的增加, (iii) CD8+T细胞耗竭的减少, 或 (iv) 它们的组合。在一些实施方案中, 在该抗TIGIT抗体的1、2、3或4个给药周期后, 该受试者可表现出髓样和/或淋巴样细胞扩增或增殖或活化。此外, 与前述扩增/增殖/活化同时, 总Treg或TIGIT+Treg的减少与施用或治疗开始之前取得的基线测量相比, 可没有显著不同或者可以相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。

[0256] 组织或血液中的髓样和淋巴样细胞数目可以通过免疫表型分析来定量(绝对数目或相对数目), 免疫表型分析即是使用抗体(或其他抗原特异性试剂)来检测和定量细胞相关抗原的过程。淋巴样细胞标志物可以包括但不限于CD3、CD4、CD8、CD16、CD25、CD39、CD45、CD56、CD103、CD127和FOXP3。CD4和CD8可以区分具有不同效应子功能的T细胞(例如, CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞)。不同细胞标志物的共表达可以进一步区分亚组。例如, CD39和CD103的共表达可以将肿瘤微环境(TME)中的肿瘤特异性T细胞(CD8⁺CD39⁺CD103⁺T细胞)与旁观T细胞区别开, 而CD4、CD25和FOXP3的共表达可以区分Treg细胞群体(CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg)。对于髓样细胞, 合适的标志物可以包括但不限于CD14、CD68、CD80、CD83、CD86、CD163和CD206。Ki67是细胞增殖的合适标志物的非限制性示例, 使得与参考样品相比, Ki67阳性细胞(例如, CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、CD163⁺、CD206⁺巨噬细胞等)的增加指示细胞增殖。IFN γ 、Ki-67和GranB是CD8⁺T细胞功能的合适标志物的非限制性示例, 使得IFN γ 、Ki-67⁺和/或GranB⁺CD8⁺T细胞的增加指示患者中CD8⁺T细胞功能的增加。耗竭的T细胞的主要特征是多种抑制性表面受体的持续共表达, 多种抑制性表面受体通常称为免疫检查点, 包括但不限于CTLA4、PD-1、TIM3、TIGIT和SLAMF6。最新证据表明, CD8⁺T细胞中耗竭的表型不是同质的, 并且包括各种亚组, 诸如“祖细胞”和“终末分化的”, 其中不同的效应子功能和增殖能力分散在亚组中。参见, 例如, McLane等人, “CD8 T Cell Exhaustion During Chronic Viral Infection and Cancer,” *Annual Review of Immunology*, 2019, 37:457-495, 其公开内容通过引用并引入本文。例如, 终末耗竭的CD8+T细胞是TIM3⁺并且特征在于在它们表面上的高水平的PD-1 (PD-1^{hi})。

[0257] 还据信, 所公开的用与Fc γ R的结合减少或消除的抗TIGIT抗体的方法和治疗不会引起(或引起最小程度的)对各种T细胞群体中的T细胞受体(TCR)多样性的破坏。例如, 所公开的用与Fc γ R的结合减少或消除的抗TIGIT抗体的方法和治疗可引起治疗时T细胞受体多样性的增加, 如在例如血液样品中测量的。新活化的T细胞克隆也可以到达肿瘤部位, 引起肿瘤样品中TCR多样性的增加。在一些实施方案中, 与施用前建立的基线相比, 施用该抗TIGIT抗体后1、2、3、4、5、6或7天, 或1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周, 该受试者可维持或增加TCR多样性。在一些实施方案中, 与治疗开始前建立的基线相比, 在该抗TIGIT抗体的1、2、3或4个给药周期后, 该受试者可以维持或增加TCR多样性。TCR多样性可通过本领域已知的方法测量, 包括例如通过RNAseq测量。参见, 例如, Chiffelle等人, “T-cell repertoire

analysis and metrics of diversity and clonality,”Current Opinion in Biotechnology,2020,65:284-295,其公开内容通过引用并入本文。

[0258] 总的来说,本公开提供了由于与Fc γ R(例如,Fc γ RI、Fc γ RIIA、Fc γ RIIIA)结合的能力降低或不能结合而具有降低的或缺乏的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体的施用或用该抗体治疗,受试者可以不经通常伴随Fc使能的抗TIGIT抗体的免疫系统干扰,并且因此使得所公开的方法出乎意料地安全。

[0259] 因此,除了具有更少或不太严重的副作用和免疫相关不良事件的治疗之外,本公开还提供了用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,这些方法包括向该受试者施用与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中在基线时的第一样品中和在首次施用该抗TIGIT抗体后1天或多天、或1周或多周的第二样品中测量的受试者的CD8+T细胞与Treg的比率相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些实施方案中,施用可以包括一个或多个给药周期(例如,1、2、3或4个或更多个),其中施用该抗TIGIT抗体,然后在稍后时间(例如,在前一次施用后的1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周)再次施用。例如,该一个或多个给药周期可以包括每2周一次、每3周一次、每4周一次、每5周一次、每6周一次、每7周一次或每8周一次向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期可以包括以约10mg/kg至约20mg/kg的剂量向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期可以包括以在约500mg至约2000mg、约600mg至约800mg、约900mg至约1200mg、约1200mg至约1600mg或约1200mg至约1500mg范围内的剂量向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,第一样品和第二样品选自血液样品、肿瘤样品及它们的组合。在一些实施方案中,第二样品在首次施用抗TIGIT抗体后1、2、3、4、5、6或7天,或1、2、3、4、5或6周获得。在一些实施方案中,在用Fc使能的抗TIGIT抗体(诸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、雷帕苏塔单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327和JS006)治疗的患者中,CD8+T细胞与Treg的比率差异小于在相应时间的相应比率。

[0260] 另外或可选地,本公开提供了用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,这些方法包括向该受试者施用与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中在基线时的第一样品中和在施用该抗TIGIT抗体的首次施用后1天或多天、或1周或多周的第二样品中测量的受试者的CD8+T细胞与TIGIT+Treg的比率相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些实施方案中,施用可以包括一个或多个给药周期(例如,1、2、3或4个或更多个),其中施用该抗TIGIT抗体,然后在稍后时间(例如,在前一次施用后的1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周)再次施用。例如,该一个或多个给药周期可以包括每2周一次、每3周一次、每4周一次、每5周一次、每6周一次、每7周一次或每8周一次向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期可以包括以约10mg/kg至约20mg/kg的剂量向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期可以包括以在约500mg至约2000mg、约600mg至约800mg、约900mg至约1200mg、约1200mg至约1600mg或约1200mg至约1500mg范围内的剂量向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,第一样品和第二样品选自血液样品、肿瘤样品及它们的组

合。在一些实施方案中,第二样品在首次施用抗TIGIT抗体后1、2、3、4、5、6或7天,或1、2、3、4、5或6周获得。在一些实施方案中,在用Fc使能的抗TIGIT抗体(诸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、雷帕苏塔单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327和JS006)治疗的患者中,CD8⁺T细胞与TIGIT⁺Treg的比率差异小于在相应时间的相应比率。

[0261] 另外或可选地,本公开提供了用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,这些方法包括向该受试者施用与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中在基线时的第一样品中和在施用该抗TIGIT抗体的首次施用后1天或多天、或1周或多周的第二样品中测量的受试者的Treg、TIGIT⁺Treg或它们的组合相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些实施方案中,施用可以包括一个或多个给药周期(例如,1、2、3或4个或更多个),其中施用该抗TIGIT抗体,然后在稍后时间(例如,在前一次施用后的1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周)再次施用。例如,该一个或多个给药周期可以包括每2周一次、每3周一次、每4周一次、每5周一次、每6周一次、每7周一次或每8周一次向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期可以包括以约10mg/kg至约20mg/kg的剂量向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期可以包括以在约500mg至约2000mg、约600mg至约800mg、约900mg至约1200mg、约1200mg至约1600mg或约1200mg至约1500mg范围内的剂量向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,第一样品和第二样品选自血液样品、肿瘤样品及它们的组合。在一些实施方案中,第二样品在首次施用抗TIGIT抗体后1、2、3、4、5、6或7天,或1、2、3、4、5或6周获得。在一些实施方案中,在用Fc使能的抗TIGIT抗体(诸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、雷帕苏塔单抗和JS006)治疗的患者中,Treg或TIGIT⁺Treg的量的差异小于在相应时间的相应量。

[0262] 另外或可选地,本公开提供了用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,这些方法包括向该受试者施用与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中受试者的Treg、TIGIT⁺Treg或它们的组合在用该抗TIGIT抗体治疗期间相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些实施方案中,施用可以包括一个或多个给药周期(例如,1、2、3或4个或更多个),其中施用该抗TIGIT抗体,然后在稍后时间(例如,在前一次施用后的1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周)再次施用。例如,该一个或多个给药周期可以包括每2周一次、每3周一次、每4周一次、每5周一次、每6周一次、每7周一次或每8周一次向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期可以包括以约10mg/kg至约20mg/kg的剂量向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期可以包括以在约500mg至约2000mg、约600mg至约800mg、约900mg至约1200mg、约1200mg至约1600mg或约1200mg至约1500mg范围内的剂量向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,可在施用该抗TIGIT抗体后至少1天、至少1周、至少2周、至少3周或至少4周观察到Treg、TIGIT⁺Treg或它们的组合的显著差异的缺乏。在一些实施方案中,在1、2、3或4个或更多次给药周期后可观察到Treg、TIGIT⁺Treg或它

们的组合的显著差异的缺乏。在一些实施方案中,在用Fc使能的抗TIGIT抗体(诸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、雷帕苏塔单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327和JS006)治疗的患者中,Treg或TIGIT+Treg的量的差异小于在相应时间的相应量。

[0263] 附加地或另选地,本公开提供了用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,这些方法包括向该受试者施用与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中在施用该抗TIGIT抗体之后,存在(i)受试者的CD8+T细胞扩增或增殖的增加,(ii)受试者的CD8+T细胞功能的增加,(iii)CD8+T细胞耗竭的减少,或(iv)它们的组合。在一些实施方案中,Treg或TIGIT+Treg的任何减少不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些实施方案中,施用可以包括一个或多个给药周期(例如,1、2、3或4个或更多个),其中施用该抗TIGIT抗体,然后在稍后时间(例如,在前一次施用后的1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周)再次施用。例如,该一个或多个给药周期可以包括每2周一次、每3周一次、每4周一次、每5周一次、每6周一次、每7周一次或每8周一次向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期可以包括以约15mg/kg的剂量向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期可以包括以在约500mg至约2000mg、约600mg至约800mg、约900mg至约1200mg、约1200mg至约1600mg或约1200mg至约1500mg范围内的剂量向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,在施用该抗TIGIT抗体后至少1周、至少2周、至少3周或至少4周可以观察到(i)受试者的CD8+T细胞扩增或增殖的增加,(ii)受试者的CD8+T细胞功能的增加,(iii)CD8+T细胞耗竭的减少,或(iv)它们的组合。在一些实施方案中,在1、2、3或4个或更多个给药周期后可以观察到(i)受试者的CD8+T细胞扩增或增殖的增加,(ii)受试者的CD8+T细胞功能的增加,(iii)CD8+T细胞耗竭的减少,或(iv)它们的组合。在一些实施方案中,在用Fc使能的抗TIGIT抗体(诸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、雷帕苏塔单抗和JS006)治疗的患者中,(i)受试者的CD8+T细胞扩增或增殖的增加,(ii)受试者的CD8+T细胞功能的增加,(iii)CD8+T细胞耗竭的减少,或(iv)它们的组合大于在相应时间的相应测量值。

[0264] 附加地或另选地,本公开提供了用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,这些方法包括向该受试者施用与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中在第一次施用该抗TIGIT抗体之后,存在髓样细胞、淋巴样细胞或它们的组合的扩增或增殖或活化。在一些实施方案中,Treg或TIGIT+Treg的任何减少不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。在一些实施方案中,施用可以包括一个或多个给药周期(例如,1、2、3或4个或更多个),其中施用该抗TIGIT抗体,然后在稍后时间(例如,在前一次施用后的1、2、3、4、5、6、7或8周或更多周)再次施用。例如,该一个或多个给药周期可以包括每2周一次、每3周一次、每4周一次、每5周一次、每6周一次、每7周一次或每8周一次向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期可以包括以约10mg/kg至约20mg/kg的剂量向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期可以包括以在约500mg至约2000mg、约600mg至约800mg、约900mg至约

1200mg、约1200mg至约1600mg或约1200mg至约1500mg范围内的剂量向受试者施用该抗TIGIT抗体。在一些实施方案中,可在施用该抗TIGIT抗体后至少1天、至少1周、至少2周、至少3周或至少4周观察到髓样细胞、淋巴样细胞或它们的组合的扩增或增殖或活化。在一些实施方案中,可在1、2、3或4个或更多个给药周期后观察到髓样细胞、淋巴样细胞或它们的组合的扩增或增殖或活化。在一些实施方案中,在用Fc使能的抗TIGIT抗体(诸如AB308、BMS-986207、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、雷帕苏塔单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327和JS006)治疗的患者中,髓样细胞、淋巴样细胞或它们的组合的扩增或增殖或活化大于在相应时间的相应测量值。

[0265] c. 一种或多种附加疗法

[0266] 出于任何前述方法的目的,治疗方法还可以包括施用一种或多种附加疗法。在IV节中描述了合适的附加疗法。

[0267] 在前述方法中的一些方法中,该附加疗法可以是免疫治疗剂。可以与所公开的具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体适当组合的免疫治疗剂包括但不限于检查点抑制剂,诸如CTLA-4、PD-1和PD-L1的拮抗剂,以及ATP-腺苷靶向剂,诸如A_{2a}R和/或A_{2b}R的拮抗剂、CD39的抑制剂和CD73的抑制剂。可与公开的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)组合的特定CPI包括但不限于伊匹单抗(YERVOY®)、纳武单抗(OPDIVO®)、派姆单抗(KEYTRUDA®)、西米普利单抗(LIBTAYO®)、阿维鲁单抗(BAVENCIO®)、度伐利尤单抗(IMFINZI®)、阿特珠单抗(TECENTRIQ®)和赛帕利单抗(AB122)。已经用许多免疫检查点抑制剂CPI,诸如CTLA-4拮抗剂和PD-1/PD-L1拮抗剂观察到治疗相关不良事件,包括免疫相关不良事件。例如,已知的PD-(L)1类风险效应应包括已鉴定的风险,诸如Stevens-Johnson综合征、心肌炎、肺炎、免疫介导的肺病和间质性肺病;潜在的风险,诸如输注相关反应、免疫介导的肝炎和免疫介导的小肠结肠炎。出于本发明治疗的目的,据信将具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)与CPI(诸如上文列出的那些)组合不会引起在单独施用给定CPI时可能发生的一种或多种治疗相关不良事件(例如,免疫相关不良事件等)的可能性、总发生率或严重性的增加。还据信,所公开的施用具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)的方法不会引起T细胞(例如,CD8+T细胞)、Treg和/或其他髓样或淋巴样细胞的进一步损失、减少或失活超出对给定CPI所预期的结果。

[0268] 在前述方法中的一些方法中,该附加疗法可以是一种或多种化学治疗剂。本领域技术人员可以选择合适的化学治疗方案,化学治疗方案的决定可以通过针对特定癌症的现行标准护理和/或受试者癌症的突变状态和/或疾病分期来告知。例如,国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)公布了护理指南的详细标准。在本领域中应当理解,许多化学治疗剂引起T细胞和其他免疫细胞的减少。出于所公开的方法的目的,施用具有降低的或消除的Fc效应子功能的抗TIGIT抗体(例如,度纳利单抗)的方法不会引起T细胞(例如,CD8+T细胞)、Treg和/或其他髓样或淋巴样细胞的进一步损失、减少或失活超出对给定化学治疗剂所预期的结果。

[0269] 在一些实施方案中,该一种或多种附加治疗剂包括依曲地南。在一些实施方案中,依曲地南的治疗有效量是每天口服施用约50mg至约250mg、每天口服施用约50mg至约

225mg、每天口服施用约50mg至约150mg或每天口服施用约100mg至约250mg。在一些实施方案中,依曲地南的治疗有效量是每天口服施用约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg或约250mg。

[0270] 在一些实施方案中,该一种或多种附加治疗剂包括赛帕利单抗和依曲地南。在一些实施方案中,赛帕利单抗的治疗有效量是每三周静脉内施用约360mg,或每四周静脉内施用约480mg,并且依曲地南的治疗有效量是每天口服施用约50mg至约250mg或每天口服施用约50mg至约150mg。在一些实施方案中,赛帕利单抗的治疗有效量是每六周静脉内施用约720mg、每六周静脉内施用约760mg、每六周静脉内施用约960mg或每六周静脉内施用约760mg至约960mg,并且依曲地南的治疗有效量是每天口服施用约50mg至约250mg或每天口服施用约50mg至约150mg。

[0271] 在一些实施方案中,该一种或多种附加治疗剂包括奎利克鲁司他。在一些实施方案中,奎利克鲁司他的治疗有效量是每两周静脉内施用约100mg至约200mg,或每三周静脉内施用约300mg。

[0272] 在一些实施方案中,该一种或多种附加治疗剂包括赛帕利单抗和奎利克鲁司他。在一些实施方案中,赛帕利单抗的治疗有效量是每三周静脉内施用约360mg,或每四周静脉内施用约480mg,并且奎利克鲁司他的治疗有效量是每三周静脉内施用约300mg。在一些实施方案中,赛帕利单抗的治疗有效量是每六周静脉内施用约720mg、每六周静脉内施用约760mg、每六周静脉内施用约960mg或每六周静脉内施用约760mg至约960mg,并且奎利克鲁司他的治疗有效量是每三周静脉内施用约300mg。

[0273] d. 剂量周期

[0274] 出于任何前述治疗方法的目的,剂量周期可以包括例如每周给药两次、每周给药一次、每2周给药一次、每3周给药一次、每4周给药一次、每5周给药一次、每6周给药一次、每7周给药一次或每8周给药一次。在一些实施方案中,剂量周期可包括Q2W、Q3W或Q4W施用约10mg/kg至约20mg/kg的本公开的抗体(例如,度纳利单抗)。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W施用约10mg/kg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W施用约15mg/kg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q3W施用约15mg/kg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q3W施用约20mg/kg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q4W施用约20mg/kg抗体。在一些实施方案中,剂量周期可以包括Q2W、Q3W或Q4W施用约500mg至约2000mg抗体。在一些实施方案中,剂量周期可以包括Q2W、Q3W或Q4W施用约600mg至约1600mg抗体。在一些实施方案中,剂量周期可以包括Q2W、Q3W或Q4W施用约1000mg至约1500mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W、Q3W或Q4W施用约600mg至约800mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W、Q3W或Q4W施用约900mg至约1200mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W、Q3W或Q4W施用约1200mg至约1600mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W施用约600mg至约800mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q3W施用约900mg至约1200mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q4W施用约1200mg至约1600mg抗体。在一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W施用约1000mg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q2W施用约1200mg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q3W施用约1200mg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q3W施用约1500mg抗体。在另一个具体示例中,剂量周期可以包括Q4W施用约1500mg抗

体。

[0275] e. 抗TIGIT抗体

[0276] 在第III节中描述了前述方法的合适的抗TIGIT抗体。在前述方法的一些实施方案中,该抗TIGIT抗体是结合Fc γ R的能力降低的IgG4或IgG1。在一些实施方案中,抗TIGIT抗体是不与Fc γ R结合的IgG4或IgG1。上文描述了可减少或消除Fc γ R结合的对IgG1的各种修饰。

[0277] 在前述方法的一些实施方案中,该抗TIGIT抗体是度纳利单抗或度纳利单抗的抗原结合片段。在一些实施方案中,如第III节中所述,该抗TIGIT抗体竞争性地抑制度纳利单抗与人TIGIT的结合至少50% (例如,至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%)。在一些实施方案中,该抗TIGIT抗体与度纳利单抗结合相同的TIGIT表位。在前述方法的一些实施方案中,该抗TIGIT抗体是变体度纳利单抗。在一些实施方案中,抗TIGIT抗体包括:包含与SEQ ID NO:2具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链CDR1;包含与SEQ ID NO:3具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链CDR2;包含与SEQ ID NO:4具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链CDR3;包含与SEQ ID NO:5具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链CDR1;包含与SEQ ID NO:6具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链CDR2;和包含与SEQ ID NO:7具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链CDR3。

[0278] 在前述方法的一些实施方案中,抗TIGIT抗体包括与SEQ ID NO:8或10具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:9或11具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,抗TIGIT抗体包括与SEQ ID NO:12具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:13具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列同一性的轻链。

[0279] 在前述方法的一些实施方案中,可以将该抗TIGIT抗体配制成水溶液用于注射,该水溶液包含约10mg/mL至约100mg/mL抗体或约20mg/mL至约60mg/mL抗体,含有约15mM至约25mM His/His-Cl的缓冲液,约5%至约10% (重量/体积) 选自由蔗糖、右旋糖和甘露糖醇组成的组的赋形剂,约0mg/mL至约10mg/mL NaCl和约0.1mg/mL至约0.3mg/mL聚山梨醇酯80。进一步的实施方案描述于第V节中。

[0280] f. 受试者

[0281] 需要本文所述的治疗、预防或方法的患者(或受试者)可以是患有癌症的人类受试者。在一些实施方案中,该癌症或其肿瘤活检(其可包括肿瘤细胞和免疫细胞两者)可以是PD-1阳性的或过表达的。在一些实施方案中,该癌症可以是PD-L1阳性的或过表达的。在一些实施方案中,该癌症可以是CTLA阳性的或过表达的。在一些实施方案中,该癌症可以是CD73阳性的或过表达的。在一些实施方案中,该癌症可以是DNAM-1阳性的或过表达的。在一些实施方案中,该癌症可以是PVR阳性的或过表达的。在一些实施方案中,该癌症可以是TIGIT阳性的或过表达的。在一些实施方案中,该癌症可以是Ki67阳性的或过表达的,任选地是CD8阳性和Ki67阳性或过表达的。在一些实施方案中,该癌症可具有高肿瘤突变负荷(TMB)。在一些实施方案中,该癌症可能没有靶向疗法已经收到管理机构的销售批准的基因组突变。在一些实施方案中,该癌症(i)可以是阳性的或过表达或下调选自以下组成的组的生物标志物:CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT、PD-L1、PD-1、CTLA和CD8-Ki67、或它们的任何组合;(ii)可具有高TMB;(iii)可能没有靶向疗法已经接受管理机构的销售批准的基因组突变;或(iv)可具有(i)至(iii)的任何组合。可以使用合适的免疫组织化学(IHC)测定和肿瘤活检样品鉴定生物标志物呈阳性和/或过表达生物标志物的癌症。生物标志物“阳性”和生物标志物“过表达”或“高”的癌症的标准可受肿瘤部位和/或类型、所用抗体和测定条件的影响。用于评价PD-L1表达的合适抗体包括抗体克隆22C3、28-8、SP142、SP263和73-10。PD-L1表达可报告为肿瘤比例评分(TPS)、组合阳性评分(CPS)、具有高于背景的任何PD-L1膜染色的肿瘤细胞百分比(%TC)、表达PD-L1的肿瘤浸润细胞所占据的肿瘤面积比例(%IC)或肿瘤面积阳性(TAP)评分。TPS是在任何强度下显示部分或完全膜染色的活肿瘤细胞的百分比。TPS或%TC通常用于评估NSCLC中的PD-L1表达,但是可以使用其他测量。当使用TPS或%TC评估PD-L1表达时,PD-L1阳性肿瘤可具有 $\geq 1\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 或 $\geq 50\%$ 的TPS或%TC评分,其中 $\geq 50\%$ 的评分通常被称为PD-L1高。CPS和TAP是用于定量除NSCLC以外的肿瘤(例如,HNSCC、黑色素瘤、UBC、TNBD、子宫颈肿瘤、食管肿瘤、胃肿瘤、GEJ、RCC、HCC等)中的PD-L1表达的方法之一。CPS是PD-L1染色细胞(肿瘤、淋巴细胞或巨噬细胞)的数目除以活肿瘤细胞的数目,乘以100。TAP评分定义为被具有任何强度的PD-L1膜染色的肿瘤细胞和具有任何强度的PD-L1染色的肿瘤相关免疫细胞覆盖的肿瘤面积的总百分比。PD-L1阳性肿瘤可具有 ≥ 1 、 ≥ 5 、 ≥ 10 或 ≥ 20 的CPS,或 $\geq 1\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 或 $\geq 20\%$ 的TAP。用于评价DNAM-1的合适抗体包括抗体克隆R102(Sino Biologicals)。用于评价PVR的合适抗体包括抗体克隆D3G7H(Cell Signaling Technology)。用于评价TIGIT的合适抗体包括抗体克隆SP410(Spring Biosciences)。用于评价Ki67的合适抗体包括抗体克隆MIB-1。肿瘤突变负荷(TMB)定义为每DNA百万碱基的突变数目。历史上已经用肿瘤组织的全基因组测序(WGS)或全外显子组测序(WES)评估了TMB,然而,已经报道了靶向下一代测序(NGS)与WES之间的良好相关性。NGS还可以同时用于检测特异性遗传改变。尽管没有确定为测量来自肿瘤组织的活检样品的TMB,但是也可以从血浆中的循环肿瘤DNA鉴定TMB和遗传改变。在一些实施方案中,可以使用FDA批准的试验,诸如PD-L1 IHC 22C3(pharmDx)、PD-L1 IHC 28-8(pharmDx)、PD-L1 SP142测定(Ventana)、PD-L1 SP263测定(Ventana)、FoundationOne CDx(表征个体的基因组图谱,包括TMB状态)和MSK-IMPACT肿瘤图谱分析(表征个体的基因组图谱,包括TMB状态)来进行生物标志物阳性、过表达或高的癌症的鉴定和/或对TMB和/或遗传改变的评价。

[0282] 本文所述的抗体可用于治疗和/或预防癌症(例如,癌、肉瘤、白血病、淋巴瘤和骨

髓瘤)。在一些实施方案中,本公开提供了用本公开的抗体和至少一种附加治疗剂治疗和/或预防癌症的方法,该附加治疗剂的示例在本文其他地方阐述。在某些实施方案中,本公开提供了用本公开的抗体和至少一种附加治疗剂,任选地与一种或多种化学治疗剂一起治疗和/或预防癌症的方法,该附加治疗剂是免疫肿瘤学药物。在进一步的实施方案中,该免疫肿瘤学药物是免疫检查点抑制剂或靶向ATP-腺苷轴的药剂。在更进一步的实施方案中,ATP-腺苷轴靶向剂是A_{2a}R拮抗剂、A_{2b}R拮抗剂、A_{2a}R和A_{2b}R的拮抗剂、CD73抑制剂或CD39抑制剂,并且该免疫检查点抑制剂阻断PD-1、PD-L1、BTLA、LAG3、B7家族成员、TIM3或CTLA-4中的至少一种的活性。在更进一步的实施方案中,ATP-腺苷轴靶向剂是A_{2a}R拮抗剂、A_{2b}R拮抗剂、A_{2a}R和A_{2b}R的拮抗剂、CD73抑制剂或CD39抑制剂,并且该免疫检查点抑制剂阻断PD-1、PD-L1或CTLA-4中的至少一种的活性。在更进一步的实施方案中,ATP-腺苷轴靶向剂是A_{2a}R拮抗剂、A_{2b}R拮抗剂、A_{2a}R和A_{2b}R的拮抗剂、CD73抑制剂或CD39抑制剂,并且该免疫检查点抑制剂阻断PD-1或PD-L1中的至少一种的活性。为了实现治疗和/或预防,以“治疗有效量”施用本公开的抗体和附加治疗剂。

[0283] 可在辅助环境中实践本公开的方法。“辅助环境”是指受试者有增殖性疾病(特别是癌症)病史,并且通常(但不一定)对疗法有反应的临床环境,该疗法包括但不限于外科手术、放射疗法和/或化学疗法。然而,由于具有增殖性疾病病史,这些受试者被认为处于复发和/或疾病进展的风险中。“辅助环境”中的治疗或施用是指后续治疗模式。通常,除了主要治疗之外还给予辅助疗法以降低疾病或病状复现的风险。在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗癌症或实现癌症预防的方法,该方法包括在辅助环境中向患有癌症或处于癌症风险的受试者施用治疗有效量的本文所公开的抗体中的任一种抗体。

[0284] 本文提供的方法还可在“新辅助环境”中进行实践,即,该方法可在主要疗法之前进行。在一些方面,该受试者先前已接受治疗。在其他方面,该受试者先前尚未接受治疗。在一些方面,该主要治疗是第一线疗法。在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗癌症或实现癌症预防的方法,该方法包括在新辅助环境中向患有癌症或处于患癌症风险的受试者施用治疗有效量的本文所公开的抗体中的任一种抗体。

[0285] 本文提供的方法也可示为第一线治疗、第二线治疗、第三线治疗或更强的治疗。

[0286] 在一些实施方案中,该癌症可以是局部晚期的和/或无法切除、转移性的或处于变成转移性的风险中。另选地或除此之外,该癌症可以是复发的或不再对治疗应答的,该治疗为诸如标准护理。在一个具体的实施方案中,该癌症可以是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的,(ii)不再对治疗,诸如标准护理、CPI或更具体地PD-1或PD-L1拮抗剂应答,或(iii) (i)和(ii)的组合。受试者的医疗提供者,例如,基于应答或疾病进展的稳定化,可以确定受试者是否“不再对治疗应答”。

[0287] 本公开所考虑的癌症的示例性类型包括生殖泌尿道癌(例如,膀胱癌、肾癌、肾细胞癌、阴茎癌、前列腺癌、睾丸癌、Von Hippel-Lindau病等)、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、胃肠道癌(例如,食道癌、口咽癌、胃癌、小肠或大肠、结肠癌或直肠癌)、骨癌、骨髓癌、皮肤癌(例如,黑素瘤)、头颈癌、肝癌、胆囊癌、胆管癌、心脏癌症、肺癌、胰腺癌、唾液腺癌、肾上腺癌、甲状腺癌、脑癌(例如,神经胶质瘤)、神经节癌、中枢神经系统(CNS)癌症、外周神经系统(PNS)癌症、造血系统癌症(即,血液恶性肿瘤)和免疫系统癌症(例如,脾癌或胸腺癌)。

[0288] 在一些实施方案中,根据本公开的抗体可用于治疗和/或预防实体瘤。实体瘤可以

是卵巢癌、子宫内膜癌、乳腺癌、肺癌(小细胞或非小细胞肺癌)、结直肠癌、前列腺癌、宫颈癌、胆道癌、胰腺癌(例如,胰腺神经内分泌肿瘤(pNET))、胃癌、食管癌、肝癌(例如,肝细胞癌)、肾癌(例如,肾细胞癌)、头颈癌、间皮瘤、皮肤癌(例如,黑素瘤、Merkel细胞癌)、肉瘤、中枢神经系统(CNS)血管母细胞瘤和脑瘤(例如,神经胶质瘤,诸如星形细胞瘤、少突神经胶质瘤和成胶质细胞瘤)。实体瘤还可以是局部晚期和/或无法切除的实体瘤、转移性实体瘤、复发性实体瘤、不再对治疗应答的实体瘤或它们的组合,该治疗为诸如标准护理。

[0289] 在一些实施方案中,根据本公开的抗体可用于治疗和/或预防肺癌、生殖泌尿道癌、胃肠道癌、宫颈癌、卵巢癌或它们的组合,任选地其中该肿瘤是局部晚期和/或无法切除的肿瘤、转移性肿瘤、复发性肿瘤、不再对治疗应答的肿瘤或它们的任何组合,该治疗为诸如标准护理。

[0290] 在一些实施方案中,该癌症为肺癌。在进一步的实施方案中,该肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC),任选地其中该癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的,(ii)不再对治疗应答的,该治疗为诸如标准护理,或(iii)(i)和(ii)的组合。在更进一步的实施方案中,NSCLC可以是肺鳞状细胞癌或肺腺癌。例如,在一个示例中,该肺癌是局部晚期、无法切除的NSCLC,其中该癌症在确定性的基于铂的同时化学放射疗法后尚未进展。在另一个示例中,该肺癌是局部晚期或转移性、鳞状或非鳞状NSCLC,其对于局部晚期或转移性疾病是未接受治疗的。

[0291] 在一些实施方案中,需要本文所述的治疗、预防或方法的患者可以是患有NSCLC(鳞状或非鳞状疾病)的人类受试者,并且在某些实施方案中是患有无法切除的局部晚期疾病(IIIA、IIIB、IIIC期)或转移性疾病(IV期)的人类受试者。在一些实施方案中,NSCLC可以是PD-L1高的,对应于TPS $\geq 50\%$ 或TC $\geq 50\%$,如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验诸如PharmDx 22C3、28-8pharmDx(Dako)、SP263测定(Ventana)或SP142测定(Ventana)测量的。在一些实施方案中,NSCLC可以是表达PD-L1的,对应于TPS $< 50\%$ 或TC $< 50\%$,如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验测量的,例如,约1%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%或其范围诸如约1%-10%、约10%-20%、约20%-30%、约30%-40%、约40%-49%、约1%-49%、约1%-25%或约25%-49%。在一些实施方案中,NSCLC可以是表达PD-L1的,对应于TPS $\geq 20\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $\geq 35\%$ 、 $\geq 40\%$ 或 $\geq 45\%$,或TC $\geq 20\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $\geq 35\%$ 、 $\geq 40\%$ 或 $\geq 45\%$,如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验测量的。在一些实施方案中,该癌症可以是肿瘤突变负荷高的(TMB-H; ≥ 10 个突变/百万碱基(mut/Mb),如通过FDA批准的试验所确定的)。该癌症可以具有或可以没有靶向疗法已经收到管理机构的销售批准的基因组突变,具有此类突变的基因的非限制性示例包括ALK融合癌基因、EGFR、ROS、BRAF和NTRK。在前述实施方案中,该癌症可以是阳性的或过表达或下调选自以下组成的组的生物标志物:CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT和CD8-Ki67、或它们的任何组合。

[0292] 在一些实施方案中,该癌症是胃肠道癌。在各种实施方案中,该胃肠道癌可以是食管癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌或肝癌,任选地其中该癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,该治疗为诸如标准护理。

[0293] 在一些实施方案中,该癌症是上GI癌,诸如食管癌或胃癌,任选地其中该上GI癌是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答

的,该治疗为诸如标准护理。在进一步的实施方案中,该上GI癌是腺癌、鳞状细胞癌或它们的任何组合。在更进一步的实施方案中,该上GI癌是食管腺癌(EAC)、食管鳞状细胞癌(ESCC)、胃食管结合部腺癌(GEJ)、胃腺癌(在本文中也称为“胃癌”)或它们的任何组合,任选地其中该癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,该治疗为诸如标准护理。在更进一步的实施方案中,该上GI癌是食管腺癌(EAC)、胃食管结合部腺癌(GEJ)、胃腺癌(GA)或它们的任何组合,任选地其中该癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,该治疗为诸如标准护理。

[0294] 在一些实施方案中,需要本文所述的治疗、预防或方法的患者可以是患有胃肠道癌,任选地(i)上GI癌,(ii)选自自由GA、GEJ、ESCC、EAC及它们的任何组合组成的组的GI癌,(iii)选自自由GA、GEJ、EAC及它们的任何组合组成的组的GI癌的人类受试者;并且在某些实施方案中,是患有局部晚期无法切除的或转移性疾病的患者。该患者可能已经接受或可能尚未用先前的全身治疗进行治疗,并且可能未接受过或经历过检查点抑制剂(CPI)。在一些实施方案中,该癌症可以是表达PD-L1的(例如,通过Ventana PD-L1(SP263)测定测量的TAP(肿瘤面积阳性)<1%、≥1%、≥5%、≥10%、1%至<5%、5%至<10%或>10%,或通过另一临床验证的PD-L1 IHC测定测量的等效值)。在一些实施方案中,该癌症可以是肿瘤突变负荷高的(TMB-H;≥10个突变/百万碱基(mut/Mb),如通过临床验证的或FDA批准的试验所确定的)。该癌症可以具有或可以没有靶向疗法已经收到管理机构的销售批准的基因组突变,具有此类突变的基因的非限制性示例包括ALK融合癌基因、EGFR、ROS、BRAF和NTRK。在前述实施方案中,该癌症可以是阳性的或过表达或下调选自以下组成的组的生物标志物:CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT和CD8-Ki67、或它们的任何组合。

[0295] 在一些实施方案中,根据本公开的抗体可用于治疗和/或预防NSCLC、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)、肾细胞癌(RCC)、乳腺癌、结直肠癌(CRC)、黑素瘤、膀胱癌、卵巢癌、子宫内膜癌、Merkel细胞和胃食管癌。

[0296] 本公开还提供了治疗或预防其他癌症相关疾病、病症和病状的方法。术语癌症相关疾病、病症和病状的使用意在广泛地指与癌症直接或间接相关的病状,并且包括例如血管生成、癌前病状(诸如发育异常)和非癌性增殖性疾病、病症或病状(诸如良性增殖性乳腺疾病和乳头状瘤)。为清楚起见,术语癌症相关疾病、病症和病状不包括癌症本身。在一些实施方案中,本公开提供了用本公开的抗体和至少一种附加治疗剂治疗癌症相关疾病、病症或病状的方法,该附加治疗剂的示例在本文的其他地方阐述。

[0297] 给出以下实施方案以说明本公开。应当理解,本发明不限于下面的实施方案。

[0298] 实施方案1:一种用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用与WT人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中所述受试者的T细胞测量值从基线的百分比变化的差异小于用Fc使能的抗TIGIT抗体治疗的受试者群体中的相应测量指,或者与健康受试者群体中的相应测量值相比没有统计学差异;并且其中CD8⁺T细胞的测量值是(i)在基线时的第一样品中和在施用所述抗TIGIT抗体后1天或多天、或1周或多周获得的第二样品中测量的CD8⁺T细胞与Treg的比率;或(ii)在基线时的第一样品中和在施用所述抗TIGIT抗体后1天或多天、或1周或多周获得的第二样品中测量的Treg、CD8⁺T细胞或它们的组合的绝对计数。

[0299] 实施方案2:根据实施方案1所述的方法,其中(i)在基线时的第一样品中和在施用所述抗TIGIT抗体的首次施用后1周或多周的第二样品中测量的所述受试者的总CD8+T细胞与Treg的比率相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%;或(ii)在基线时的第一样品中和在施用所述抗TIGIT抗体的首次施用后1周或多周的第二样品中测量的所述受试者的Treg、CD8+T细胞或它们的组合相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。

[0300] 实施方案3:根据实施方案1或2所述的方法,其中所述施用包括一个或多个给药周期。

[0301] 实施方案4:根据实施方案3所述的方法,其中给药周期包括每2周一次、每3周一次或每4周一次向所述受试者施用所述抗TIGIT抗体。

[0302] 实施方案5:根据实施方案1-4中任一项所述的方法,其中抗TIGIT抗体以约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg或约25mg/kg的剂量施用于所述受试者。

[0303] 实施方案6:根据实施方案1-5中任一项所述的方法,其中抗TIGIT抗体以在约500mg至约2000mg、约600mg至约800mg、约900mg至约1200mg、约1200mg至约1600mg、或约1200mg至约1500mg范围内的剂量施用于所述受试者。

[0304] 实施方案7:根据实施方案1-6中任一项所述的方法,所述方法还包括施用一种或多种附加治疗剂,其中所述一种或多种附加治疗剂任选地是免疫治疗剂、化学治疗剂、化学治疗方案或它们的组合。

[0305] 实施方案8:根据实施方案1-7中任一项所述的方法,其中所述第一样品和所述第二样品选自血液样品、肿瘤样品及它们的组合。

[0306] 实施方案9:根据实施方案1-8中任一项所述的方法,其中所述第二样品是在首次施用所述抗TIGIT抗体后2、3、4、5或6周获得的。

[0307] 实施方案10:根据实施方案1-9中任一项所述的方法,其中所述Fc使能的抗TIGIT抗体选自AB308、BMS-986207、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、雷帕苏塔单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327和JS006。

[0308] 实施方案11:根据实施方案1-10中任一项所述的方法,其中所述受试者不经历免疫相关不良事件。

[0309] 实施方案12:根据实施方案1-10中任一项所述的方法,其中与用Fc使能的抗TIGIT抗体治疗的受试者相比,所述受试者不太可能经历免疫相关不良事件或任选地 ≥ 3 级免疫相关不良事件。

[0310] 实施方案13:根据实施方案1或12所述的方法,其中所述免疫相关不良事件选自:(i)皮肤或皮下组织病症、胃肠病症、肝胆病症、内分泌病症或者呼吸、胸或纵隔病症;(ii)皮肤或皮下组织病症;(iii)皮疹、口腔粘膜病、口干、结肠炎、腹泻、肝炎、肺炎、内分泌病、垂体炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全、糖尿病或它们的组合;(iv)关节炎、肝炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、输注相关反应、丘疹、肺炎、瘙痒、银屑病、皮疹、面部肿胀或它们的组合;或(v)输注相关反应、丘疹、瘙痒、银屑病、皮疹;或它们的组合。

[0311] 实施方案14:一种用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中在首次施用所述抗TIGIT抗体之后,存在(i)所述受试者的CD8+T细胞增殖的增加,(ii)所述受试者的CD8+T细胞功能的增加,(iii)CD8+T细胞耗竭的减少,或(iv)它们的组合,并且其中Treg或TIGIT+Treg的任何减少小于用Fc使能的抗TIGIT抗体治疗的类似患者群体中的相应测量值,或与健康受试者群体中的相应测量值没有统计学差异。

[0312] 实施方案15:根据实施方案14所述的方法,其中所述受试者的CD8+T细胞增殖的增加、所述受试者的CD8+T细胞功能的增加、CD8+T细胞耗竭的减少以及总Treg或TIGIT+Treg的任何减少是通过在基线时获得的第一样品和在首次施用所述抗TIGIT抗体后至少一周获得的第二样品的测量值来确定的。

[0313] 实施方案16:根据实施方案15所述的方法,其中所述第一样品和所述第二样品选自血液样品、肿瘤样品及它们的组合。

[0314] 实施方案17:根据实施方案15或16所述的方法,其中所述第二样品是在首次施用所述抗TIGIT抗体后2、3、4、5或6周获得的。

[0315] 实施方案18:根据实施方案14-17中任一项所述的方法,所述方法还包括所述抗TIGIT抗体的两个或更多个给药循环。

[0316] 实施方案19:根据实施方案18所述的方法,其中给药周期包括每2周一次、每3周一次或每4周一次向所述受试者施用所述抗TIGIT抗体。

[0317] 实施方案20:根据实施方案14-19中任一项所述的方法,其中抗TIGIT抗体以约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg或约25mg/kg的剂量施用于所述受试者。

[0318] 实施方案21:根据实施方案14-20中任一项所述的方法,其中抗TIGIT抗体以在约500mg至约2000mg、约600mg至约800mg、约900mg至约1200mg、约1200mg至约1600mg、或约1200mg至约1500mg范围内的剂量施用于所述受试者。

[0319] 实施方案22:根据实施方案14-21中任一项所述的方法,其中在用所述抗TIGIT抗体的整个治疗中,总Treg或TIGIT+Treg的任何减少不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。

[0320] 实施方案23:根据实施方案14-22中任一项所述的方法,所述方法还包括施用一种或多种附加治疗剂,其中所述一种或多种附加治疗剂任选地是免疫治疗剂、化学治疗剂、化学治疗方案或它们的组合。

[0321] 实施方案24:根据实施方案14-23中任一项所述的方法,其中在用Fc使能的抗TIGIT抗体治疗的患者中,CD8+T细胞与Treg的比率差异小于在相应时间的相应比率。

[0322] 实施方案25:根据实施方案14所述的方法,其中所述Fc使能的抗TIGIT抗体选自AB308、BMS-986207、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、雷帕苏塔单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327和JS006。

[0323] 实施方案26:根据实施方案14-25中任一项所述的方法,其中所述受试者不经历免疫相关不良事件。

[0324] 实施方案27:根据实施方案14-25中任一项所述的方法,其中与用Fc使能的抗TIGIT抗体治疗的受试者相比,所述受试者不太可能经历免疫相关不良事件或任选地 $\geq$ 3级

免疫相关不良事件。

[0325] 实施方案28:根据实施方案26或27所述的方法,其中所述免疫相关不良事件选自:(i) 皮肤或皮下组织病症、胃肠病症、肝胆病症、内分泌病症或者呼吸、胸或纵隔病症;(ii) 皮肤或皮下组织病症;(iii) 关节炎、肝炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、输注相关反应、丘疹疹、肺炎、瘙痒、银屑病、皮疹、面部肿胀或它们的组合;或(iv) 输注相关反应、丘疹疹、瘙痒、银屑病、皮疹;或它们的组合。

[0326] 实施方案29:根据实施方案1-28中任一项所述的方法,其中治疗引起肿瘤大小减小、肿瘤数目减少、转移减少、疾病稳定(SD)、部分应答(PR)、完全应答(CR)或它们的组合。

[0327] 实施方案30:根据实施方案1-29中任一项所述的方法,其中与安慰剂或标准护理相比,所述治疗引起总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、疾病控制率(DCR)、总体应答率(ORR)或它们的组合的改善。

[0328] 实施方案31:一种在人类受试者中阻断或防止TIGIT与CD155结合而不显著减少Treg、CD8+T细胞、CD4+T细胞或它们的组合的方法,所述方法包括向所述受试者施用与WT IgG1相比与Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。

[0329] 实施方案32:根据实施方案31所述的方法,其中Treg、CD8+T细胞、CD4+T细胞或它们的组合的减少的任何减少与施用所述抗TIGIT抗体之前的基线测量值的差异不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%。

[0330] 实施方案33:根据实施方案31或32所述的方法,在施用所述抗TIGIT抗体后1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周评估Treg、CD8+T细胞、CD4+T细胞或它们的组合的任何减少。

[0331] 实施方案34:根据实施方案31-33中任一项所述的方法,其中所述受试者患有癌症。

[0332] 实施方案35:根据实施方案31-34中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT抗体施用1、2、3或4个给药周期。

[0333] 实施方案36:根据实施方案35所述的方法,其中给药周期包括每2周一次、每3周一次或每4周一次向所述受试者施用所述抗TIGIT抗体。

[0334] 实施方案37:根据实施方案31-36中任一项所述的方法,其中抗TIGIT抗体以约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg或约25mg/kg的剂量施用于所述受试者。

[0335] 实施方案38:根据实施方案31-37中任一项所述的方法,其中抗TIGIT抗体以在约500mg至约2000mg、约600mg至约800mg、约900mg至约1200mg、约1200mg至约1600mg、或约1200mg至约1500mg范围内的剂量施用于所述受试者。

[0336] 实施方案39:根据实施方案31-38中任一项所述的方法,所述方法不引起免疫相关不良事件。

[0337] 实施方案40:根据实施方案31-38中任一项所述的方法,其中与用Fc使能的抗TIGIT抗体治疗的受试者相比,所述受试者不太可能经历免疫相关不良事件或任选地 $\geq$ 3级免疫相关不良事件。

[0338] 实施方案41:根据实施方案39或40所述的方法,其中所述免疫相关不良事件选自(i) 皮肤或皮下组织病症、胃肠病症、肝胆病症、内分泌病症或者呼吸、胸或纵隔病症;(ii)

皮肤或皮下组织病症; (iii) 关节炎、肝炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、输注相关反应、丘疹疹、肺炎、瘙痒、银屑病、皮疹、面部肿胀或它们的组合; 或 (iv) 输注相关反应、丘疹疹、瘙痒、银屑病、皮疹; 或它们的组合。

[0339] 实施方案42: 根据实施方案31-41中任一项所述的方法, 所述方法还包括向所述受试者施用一种或多种附加治疗剂, 其中所述一种或多种附加治疗剂任选地是免疫治疗剂、化学治疗剂、化学治疗方案或它们的组合。

[0340] 实施方案43: 根据实施方案31-42中任一项所述的方法, 其中在用所述抗TIGIT抗体的整个治疗中, Treg的任何减少不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%。

[0341] 实施方案44: 根据实施方案31-43中任一项所述的方法, 其中在首次施用所述抗TIGIT抗体后, 存在 (i) 所述受试者的CD8+T细胞增殖的增加, (ii) 所述受试者的CD8+T细胞功能的增加, (iii) CD8+T细胞耗竭的减少, 或 (iv) 它们的组合。

[0342] 实施方案45: 根据实施方案31-44中任一项所述的方法, 其中 (i) 在基线时的第一样品中和在首次施用所述抗TIGIT抗体后1周或多周的第二样品中测量的所述受试者的总CD8+T细胞与Treg的比率相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%; (ii) 在基线时的第一样品中和在首次施用所述抗TIGIT抗体后1周或多周的第二样品中测量的CD8+T细胞、Treg或它们的组合的量相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%; 或 (iii)

[0343] 它们的组合。

[0344] 实施方案46: 根据实施方案1-45中任一项所述的方法, 其中与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的所述抗TIGIT抗体包括结合一种或多种活化性人Fc γ R的能力降低的Fc区, 并且任选地是IgG4或IgG1。

[0345] 实施方案47: 根据实施方案1-46中任一项所述的方法, 其中与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的所述抗TIGIT不与一种或多种活化性人Fc γ R结合。

[0346] 实施方案48: 根据实施方案1-47中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT抗体包括: 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链CDR2、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR3、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链CDR2和包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链CDR3。

[0347] 实施方案49: 根据实施方案1-48中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT抗体包括与SEQ ID NO:8或10具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:9或11具有至少90%序列同一性的轻链可变区。

[0348] 实施方案50: 根据实施方案1-49中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT抗体包含与SEQ ID NO:12具有至少90%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:13具有至少90%序列同一性的轻链。

[0349] 实施方案51: 根据实施方案1-50中任一项所述的方法, 其中所述抗TIGIT抗体与度纳利单抗结合相同的TIGIT表位或与度纳利单抗竞争结合TIGIT。

[0350] 实施方案52:根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述癌症是实体瘤,任选地其中所述肿瘤是局部晚期和/或无法切除的肿瘤;转移性肿瘤;复发性肿瘤;不再对治疗应答的肿瘤,任选地其中所述治疗是标准护理、检查点抑制剂、PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂;或它们的任何组合。

[0351] 实施方案53:根据实施方案52所述的方法,其中所述癌症是肺癌、泌尿生殖器癌、胃肠道癌。

[0352] 实施方案54:根据实施方案53所述的方法,其中所述癌症是肺癌。

[0353] 实施方案55:根据实施方案54所述的方法,其中所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC),任选地其中所述癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的,(ii)不再对治疗应答的,任选地其中所述治疗是标准护理、检查点抑制剂、PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂,或(iii)(i)和(ii)的组合。

[0354] 实施方案56:根据实施方案54所述的方法,其中所述肺癌是鳞状或非鳞状的、无法切除的局部晚期疾病或转移性疾病。

[0355] 实施方案57:根据实施方案53所述的方法,其中所述癌症是胃肠道癌。

[0356] 实施方案58:根据实施方案57所述的方法,其中所述胃肠道癌是食管癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌或肝癌,任选地其中该癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,所述治疗为诸如标准护理。

[0357] 实施方案59:根据实施方案57所述的方法,其中所述胃肠道癌是食管癌或胃癌,任选地其中所述癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,所述治疗为诸如标准护理、检查点抑制剂、PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂。

[0358] 实施方案60:根据实施方案57所述的方法,其中所述胃肠道癌是食管腺癌、食管鳞状细胞癌、胃食管结合部腺癌或胃腺癌,任选地其中所述癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,所述治疗为诸如标准护理。

[0359] 实施方案61:根据实施方案52所述的方法,其中所述癌症是NSCLC、头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、肾细胞癌(RCC)、乳腺癌、结直肠癌(CRC)、黑素瘤、膀胱癌、卵巢癌、子宫内膜癌、默克尔细胞或胃食管癌。

[0360] 实施方案62:根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述癌症的PD-L1表达是 $TPS \geq 50\%$,如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

[0361] 实施方案63:根据实施方案1至61中任一项所述的方法,其中所述癌症的PD-L1表达是 $TPS < 50\%$,如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

[0362] 实施方案64:根据实施方案63所述的方法,其中PD-L1表达为约1%-10%、约10%-20%、约20%-30%、约30%-40%、约40%-49%、约1%-49%、约1%-25%或约25%-49%,如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

[0363] 实施方案65:根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述癌症是肿瘤突变负荷高的(TMB-H; ≥ 10 个突变/百万碱基(mut/Mb),如通过FDA批准的试验所确定的)。

[0364] 实施方案66:根据实施方案1至64中任一项所述的方法,其中所述癌症不是TMB-H。

[0365] 实施方案67:根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述癌症在ALK、EGFR、

ROS、BRAF或NTRK中没有可操作的致癌突变并且/或者具有野生型ALK、EGFR、ROS、BRAF和/或NTRK。

[0366] 实施方案68:根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述癌症表达或过表达选自以下的一种或多种生物标志物:CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT和CD8-Ki67。

[0367] 实施方案71:根据实施方案7、23或42中任一项所述的方法,其中所述免疫治疗剂是检查点抑制剂,所述检查点抑制剂任选地选自伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗;或任选地选自以下的ATP-腺苷轴靶向剂: A_{2a} R拮抗剂、 A_{2b} R拮抗剂、 A_{2a} R和 A_{2b} R拮抗剂、CD73抑制剂和CD39抑制剂。

[0368] 实施方案72:根据实施方案71所述的方法,其中所述化学治疗方案是含氟嘧啶的化学疗法或含铂的化学疗法。

[0369] 实施方案73:根据实施方案72所述的方法,其中所述氟嘧啶是含氟尿嘧啶的化学疗法,并且所述含铂的化学疗法是卡铂、顺铂或奥沙利铂。

[0370] 实施方案74:根据实施方案72所述的方法,其中所述化学治疗方案是FOLFOX、CAPOX、顺铂和培美曲塞、卡铂和培美曲塞、卡铂和紫杉醇、或卡铂和白蛋白结合型紫杉醇。

[0371] 实施方案75:一种用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中治疗与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比,引起一种或多种不良事件的减少。

[0372] 实施方案76:一种用于治疗有需要的人类受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体,其中与用Fc使能的抗TIGIT抗体治疗相比,所述受试者经历一种或多种不良事件的可能性降低。

[0373] 实施方案77:根据实施方案75或76所述的方法,其中所述Fc使能的抗TIGIT抗体选自AB308、BMS-986207、替瑞利尤单抗、维博利单抗、艾替利单抗、欧司珀利单抗、雷帕苏塔单抗、EOS-448、SEA-TGT、AGEN1777、AGEN1327、JS006和包括野生型IgG1 Fc区的度纳利单抗的Fc使能形式。

[0374] 实施方案78:一种用于治疗有需要的人类受试者中的癌症而与标准护理相比不显著增加不良事件的可能性的方法,所述方法包括与一种或多种附加疗法组合向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。

[0375] 实施方案79:一种用于减少正在用抗TIGIT抗体治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种不良事件的方法,所述方法包括向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。

[0376] 实施方案80:一种用于减少正在用抗TIGIT抗体和附加免疫治疗剂治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种不良事件的方法,所述方法包括向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体以及附加免疫治疗剂。

[0377] 实施方案81:根据实施方案80所述的方法,其中所述免疫治疗剂是检查点抑制剂,所述检查点抑制剂任选地选自伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗。

[0378] 实施方案82:根据实施方案75至81中任一项所述的方法,其中所述不良事件是治疗相关不良事件、治疗期出现的不良事件、免疫相关不良事件、治疗相关免疫相关不良事件、导致治疗中止的治疗相关不良事件、导致治疗中断的治疗相关不良事件、导致治疗中止的严重不良事件、导致治疗中断的严重不良事件、严重不良事件、3级或更高级的严重不良事件、或者3级或更高级的治疗相关不良事件。

[0379] 实施方案83:根据实施方案82所述的方法,其中所述免疫相关不良事件选自:

[0380] (i) 皮肤或皮下组织病症、胃肠病症、肝胆病症、内分泌病症或者呼吸、胸或纵隔病症;

[0381] (ii) 皮肤或皮下组织病症;

[0382] (iii) 皮疹、口腔粘膜炎症、口干、结肠炎、腹泻、肝炎、肺炎、内分泌病、垂体炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全、糖尿病或它们的组合;

[0383] (iv) 关节炎、肝炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、输注相关反应、丘疹、肺炎、瘙痒、银屑病、皮疹、面部肿胀或它们的组合;或

[0384] (v) 输注相关反应、丘疹、瘙痒、银屑病、皮疹或它们的组合。

[0385] 实施方案84:一种用于减少正在用抗TIGIT抗体治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种剂量减少、暂时性治疗中断或治疗中止的方法,所述方法包括向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。

[0386] 实施方案85:一种用于减少正在用抗TIGIT抗体和附加免疫治疗剂治疗癌症的人类受试者所经历的一种或多种剂量减少、暂时性治疗中断或治疗中止的方法,所述方法包括向所述受试者施用与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的抗TIGIT抗体。

[0387] 实施方案86:根据实施方案87所述的方法,其中所述免疫治疗剂是检查点抑制剂,所述检查点抑制剂任选地选自伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗。

[0388] 实施方案87:根据实施方案84-86中任一项所述的方法,所述方法还包括与包括Fc使能的抗TIGIT抗体的类似治疗相比,减少一种或多种免疫相关不良事件。

[0389] 实施方案88:根据实施方案87所述的方法,其中所述免疫相关不良事件选自:

[0390] (i) 皮肤或皮下组织病症、胃肠病症、肝胆病症、内分泌病症或者呼吸、胸或纵隔病症;

[0391] (ii) 皮肤或皮下组织病症;

[0392] (iii) 皮疹、口腔粘膜炎症、口干、结肠炎、腹泻、肝炎、肺炎、内分泌病、垂体炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全、糖尿病或它们的组合;

[0393] (iv) 关节炎、肝炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、输注相关反应、丘疹、肺炎、瘙痒、银屑病、皮疹、面部肿胀或它们的组合;或

[0394] (v) 输注相关反应、丘疹、瘙痒、银屑病、皮疹;或它们的组合。

[0395] 实施方案89:根据实施方案75-88中任一项所述的方法,其中施用包括一个或多个给药周期。

[0396] 实施方案90:根据实施方案89所述的方法,其中给药周期包括每2周一次、每3周一次或每4周一次向所述受试者施用所述抗TIGIT抗体。

[0397] 实施方案91:根据实施方案75-90中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT抗体以约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg或约25mg/kg的剂量施用于所述受试者。

[0398] 实施方案92:根据实施方案75-90中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT抗体以约500mg至约2000mg、约600mg至约800mg、约900mg至约1200mg、约1200mg至约1600mg、或约1200mg至约1500mg的剂量施用于所述受试者。

[0399] 实施方案93:根据实施方案89所述的方法,其中给药周期包括每三周一次以约1200mg的剂量或每四周一次以约1600mg的剂量向所述受试者施用所述抗TIGIT抗体。

[0400] 实施方案94:根据实施方案75-93中任一项所述的方法,所述方法,还包括施用一种或多种附加治疗剂,其中所述一种或多种附加治疗剂任选地是免疫治疗剂、化学治疗剂、化学治疗方案或它们的组合。

[0401] 实施方案95:根据实施方案94所述的方法,其中所述免疫治疗剂是

[0402] 任选地选自以下的检查点抑制剂:伊匹单抗、纳武单抗、派姆单抗、西米普利单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、阿特珠单抗和赛帕利单抗;或

[0403] 任选地选自以下的ATP-腺苷轴靶向剂: A_{2a} R拮抗剂、 A_{2b} R拮抗剂、 A_{2a} R和 A_{2b} R拮抗剂、CD73抑制剂和CD39抑制剂。

[0404] 实施方案96:根据实施方案95所述的方法,其中所述化学治疗方案是含氟嘧啶的化学疗法或含铂的化学疗法。

[0405] 实施方案97:根据实施方案96所述的方法,其中所述含氟嘧啶的化学疗法是氟尿嘧啶,并且所述含铂的化学疗法是卡铂、顺铂或奥沙利铂。

[0406] 实施方案98:根据实施方案96所述的方法,其中所述化学治疗方案是FOLFOX、CAPOX、顺铂和培美曲塞、卡铂和培美曲塞、卡铂和紫杉醇、或卡铂和白蛋白结合型紫杉醇。

[0407] 实施方案99:根据实施方案75-98中任一项所述的方法,其中与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的所述抗TIGIT抗体是结合一种或多种活化性人Fc γ R的能力降低的人IgG4或人IgG1。

[0408] 实施方案100:根据实施方案75-99中任一项所述的方法,其中与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的所述抗TIGIT不与一种或多种活化性人Fc γ R结合。

[0409] 实施方案101:根据实施方案75-100中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT抗体包括:包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链CDR2、包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链CDR3、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链CDR2和包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的轻链CDR3。

[0410] 实施方案102:根据实施方案75-101中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT抗体包括与SEQ ID NO:8或10具有至少90%序列同一性的重链可变区和与SEQ ID NO:9或11具有至少90%序列同一性的轻链可变区。

[0411] 实施方案103:根据实施方案75-102中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT抗体包含与SEQ ID NO:12具有至少90%序列同一性的重链和与SEQ ID NO:13具有至少90%序列同一性的轻链。

[0412] 实施方案104:根据实施方案75-103中任一项所述的方法,其中所述抗TIGIT抗体与度纳利单抗结合相同的TIGIT表位,或者所述抗TIGIT抗体竞争性地抑制度纳利单抗与人

TIGIT的结合至少50%。

[0413] 实施方案105:根据实施方案75-104中任一项所述的方法,其中所述癌症是实体瘤,任选地其中所述肿瘤是局部晚期和/或无法切除的肿瘤;转移性肿瘤;复发性肿瘤;不再对治疗应答的肿瘤,任选地其中所述治疗是标准护理、检查点抑制剂、PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂;或它们的任何组合。

[0414] 实施方案106:根据实施方案105所述的方法,其中所述癌症是肺癌、泌尿生殖器癌或胃肠道癌。

[0415] 实施方案107:根据实施方案106所述的方法,其中所述癌症是肺癌。

[0416] 实施方案108:根据实施方案107所述的方法,其中所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC),任选地其中所述癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的,(ii)不再对治疗应答的,任选地其中所述治疗是标准护理、检查点抑制剂、PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂,或(iii)(i)和(ii)的组合。

[0417] 实施方案109:根据实施方案108所述的方法,其中所述肺癌是鳞状或非鳞状的、无法切除的局部晚期疾病或转移性疾病。

[0418] 实施方案110:根据实施方案107至109中任一项所述的方法,其中所述受试者未接受过检查点抑制剂。

[0419] 实施方案111:根据实施方案107至109中任一项所述的方法,其中所述受试者经历过检查点抑制剂。

[0420] 实施方案112:根据实施方案106所述的方法,其中所述癌症是胃肠道癌。

[0421] 实施方案113:根据实施方案107所述的方法,其中所述胃肠道癌是食管癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌或肝癌,任选地其中所述癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,所述治疗为诸如标准护理、检查点抑制剂、PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂。

[0422] 实施方案114:根据实施方案113所述的方法,其中所述胃肠道癌是食管癌或胃癌,任选地其中所述癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,所述治疗为诸如标准护理。

[0423] 实施方案115:根据实施方案114所述的方法,其中所述胃肠道癌是食管腺癌、食管鳞状细胞癌、胃食管结合部腺癌或胃腺癌,任选地其中所述癌症是(i)局部晚期的、无法切除的、局部晚期无法切除的或转移性的和/或(ii)不再对治疗应答的,所述治疗为诸如标准护理。

[0424] 实施方案116:根据实施方案115所述的方法,其中所述癌症是NSCLC、头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、肾细胞癌(RCC)、乳腺癌、结直肠癌(CRC)、黑素瘤、膀胱癌、卵巢癌、子宫内膜癌、默克尔细胞或胃食管癌。

[0425] 实施方案117:根据实施方案75-116中任一项所述的方法,其中所述癌症的PD-L1表达是 $TPS \geq 50\%$,如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

[0426] 实施方案118:根据实施方案75至116中任一项所述的方法,其中所述PD-L1对应于 $TPS < 50\%$,如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

[0427] 实施方案119:根据实施方案118所述的方法,其中所述癌症的PD-L1表达为约1%-10%、约10%-20%、约20%-30%、约30%-40%、约40%-49%、约1%-49%、约1%-25%或

约25%-49%，如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

[0428] 实施方案120:根据实施方案118所述的方法,其中所述癌症的PD-L1表达<1%,如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的。

[0429] 实施方案121:根据实施方案75-120中任一项所述的方法,其中所述癌症是肿瘤突变负荷高的(TMB-H; ≥ 10 个突变/百万碱基(mut/Mb),如通过FDA批准的试验所确定的。

[0430] 实施方案122:根据实施方案75-120中任一项所述的方法,其中所述癌症不是TMB-H。

[0431] 实施方案123:根据实施方案75-122方案中任一项所述的方法,其中所述癌症在ALK、EGFR、ROS、BRAF或NTRK中没有可操作的致癌突变并且/或者具有野生型ALK、EGFR、ROS、BRAF和/或NTRK。

[0432] 实施方案124:根据实施方案75-123中任一项所述的方法,其中所述癌症表达或过表达选自以下的一种或多种生物标志物:CD73、DNAM-1、PVR、TIGIT和CD8-Ki67。

[0433] 实施方案125:根据实施方案75、76、77、79和84中任一项所述的方法,其中与野生型(WT)人IgG1相比,与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的所述抗TIGIT抗体是度纳利单抗,并且还向所述受试者施用治疗有效量的PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂。

[0434] 实施方案126:根据实施方案78、80或85中任一项所述的方法,其中与野生型(WT)人IgG1相比,与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的所述抗TIGIT抗体是度纳利单抗,并且附加药剂是PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂。

[0435] 实施方案127:根据实施方案125或126所述的方法,其中所述癌症是局部晚期的、转移性的或无法切除的非小细胞肺癌(NSCLC)或局部晚期且无法切除的NSCLC,任选地其中度纳利单抗每三周一次以约1200mg的剂量或每四周一次以约1600mg的剂量施用。

[0436] 实施方案128:根据实施方案127所述的方法,其中所述癌症是转移性NSCLC,并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂与化学治疗剂或化学治疗方案组合作为一线治疗施用。

[0437] 实施方案129:根据实施方案128所述的方法,其中

[0438] 所述癌症是转移性非鳞状NSCLC并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂与化学治疗方案组合施用,任选地其中所述化学治疗方案是培美曲塞和含铂化学疗法;或者

[0439] 所述癌症是转移性鳞状NSCLC并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂与化学治疗方案组合施用,任选地其中所述化学治疗方案是紫杉烷和含铂化学疗法。

[0440] 实施方案130:根据实施方案127所述的方法,其中所述癌症是局部晚期或转移性NSCLC,并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂在没有附加治疗剂的情况下作为一线治疗施用。

[0441] 实施方案131:根据实施方案127所述的方法,其中所述癌症是局部晚期或转移性NSCLC,并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂与A_{2a}R和/或A_{2b}R拮抗剂或CD73抑制剂组合作为一线治疗施用。

[0442] 实施方案132:根据实施方案127所述的方法,其中所述癌症是转移性NSCLC,并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂作为二线治疗或更高级的治疗施用,任选与一种或多种附加治疗剂组合施用。

[0443] 实施方案133:根据实施方案132所述的方法,其中所述受试者在用含铂化学疗法、检查点抑制剂或靶向疗法治疗时或在所述治疗之后具有疾病进展,任选地其中所述检查点抑制剂是PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂,任选地其中所述靶向疗法是酪氨酸激酶抑制剂。

[0444] 实施方案134:根据实施方案132或133所述的方法,其中度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂在没有附加治疗剂的情况下施用。

[0445] 实施方案135:根据实施方案132或133所述的方法,其中向所述受试者施用与度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂组合的附加治疗剂,任选地其中每种附加治疗剂选自A_{2a}R拮抗剂、A_{2b}R拮抗剂、A_{2a}R/A_{2b}R拮抗剂、CD73抑制剂、化学治疗剂或化学治疗方案。

[0446] 实施方案136:根据实施方案127所述的方法,其中所述癌症是局部晚期、无法切除的NSCLC,并且所述受试者的疾病在化学放射疗法后尚未进展,任选地其中度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂在没有附加治疗剂的情况下施用。

[0447] 实施方案137:根据实施方案125或126所述的方法,其中所述癌症为IB期、II期或III期NSCLC,并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂在完全手术切除后作为辅助治疗施用,任选地其中度纳利单抗每三周一次以约1200mg的剂量或每四周一次以约1600mg的剂量施用。

[0448] 实施方案138:根据实施方案125或126所述的方法,其中所述癌症是可切除的NSCLC,并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂在新辅助环境中与包括含铂化学疗法的化学治疗方案组合施用。

[0449] 实施方案139:根据实施方案127至128中任一项所述的方法,其中所述癌症:在表皮生长因子(EGFR)或间变性淋巴瘤激酶(ALK)中没有可操作致癌突变;并且/或者如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的所述癌症的PD-L1表达 $\geq 1\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 或 $\geq 50\%$ 。

[0450] 实施方案140:根据实施方案125或126所述的方法,其中所述癌症是食管腺癌、胃食管结合部(GEJ)或胃腺癌(GA),任选地其中度纳利单抗每三周一次以约1200mg的剂量或每四周一次以约1600mg的剂量施用。

[0451] 实施方案141:根据实施方案140所述的方法,其中所述食管癌、GEJ癌或GA癌是局部晚期无法切除的或转移性的,并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂与化学治疗剂或化学治疗方案组合作为一线治疗施用。

[0452] 实施方案142:根据实施方案141所述的方法,其中度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂与包括含氟嘧啶和含铂的化学疗法的化学治疗方案组合施用。

[0453] 实施方案143:根据实施方案140所述的方法,其中所述食管癌、GEJ癌或GA癌是局部晚期的、局部晚期无法切除的或转移性的,并且度纳利单抗和所述PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂作为二线治疗或更高级的治疗施用,任选地在没有附加治疗剂的情况下施用。

[0454] 实施方案144:根据实施方案143所述的方法,其中所述受试者在包括含铂化学疗法、含氟嘧啶的化学疗法、检查点抑制剂、靶向剂或它们的任何组合的一条或多条治疗线时或在所述一条或多条治疗线之后具有疾病进展,任选地其中所述检查点抑制剂是PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂,任选地其中所述靶向剂是HER2/neu靶向疗法。

[0455] 实施方案145:根据实施方案140所述的方法,其中所述受试者已经完全切除食管癌或GEJ癌,有残留的病理性疾病,并且所述受试者已经接受新辅助化学放射疗法。

[0456] 实施方案146:根据实施方案140-145中任一项所述的方法,其中如通过临床验证的PD-L1 IHC测定或FDA批准的试验所测量的所述癌症的PD-L1表达 $\geq 1\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 或 $\geq 50\%$ 。

[0457] 实施方案147:根据实施方案75-146中任一项所述的方法,其中治疗引起肿瘤大小减小、肿瘤数目减少、转移减少、疾病稳定、部分应答、完全应答或它们的组合。

[0458] 实施方案148:根据实施方案75-147中任一项所述的方法,其中与安慰剂或标准护理相比,所述治疗引起总生存期、无进展生存期、疾病控制率、总体应答率或它们的组合的改善。

[0459] 实施方案149:根据实施方案75-148中任一项所述的方法,其中与安慰剂或标准护理相比,所述治疗引起进展时间增加、无病生存期增加、应答持续时间增加、临床益处持续时间增加、治疗失效时间增加或它们的任何组合。

[0460] 实施方案150:根据实施方案75-149中任一项所述的方法,其中与野生型(WT)人IgG1相比与一种或多种活化性人Fc γ R的结合减少的所述抗TIGIT抗体被配制水溶液用于稀释,所述水溶液包含:约10mg/mL至约100mg/mL抗体或约20mg/mL至约60mg/mL抗体,含有约15mM至约30mM组氨酸/组氨酸-Cl的缓冲液,约5%至约10%(重量/体积)的选自蔗糖、右旋糖、海藻糖、山梨糖醇和甘露糖醇的赋形剂,约0mg/mL至约10mg/mL NaCl和约0.05mg/mL至约0.6mg/mL聚山梨醇酯80。

[0461] 实施例

[0462] 给出以下实施例以说明本公开。应该理解的是,本发明不限于这些实施例中描述的特定情况或细节。

[0463] 实施例1:与WTIgG1相比度纳利单抗与Fc γ R的结合减少

[0464] 本实施例证明度纳利单抗(也称为“AB154”或“dom”)与Fc γ R的结合减少以及Fc效应子功能的降低。

[0465] 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)由抗体Fc结构域与Fc γ R结合介导。通过酶联免疫吸附测定(ELISA)测试度纳利单抗与Fc γ R同种型I、IIA、IIB、IIIA和IIIB的结合。人IgG1用作阳性对照,不含抗体的缓冲液用作阴性对照。将A:人Fc γ R1、B:人Fc γ R2A、C:人Fc γ R2B、D:人Fc γ R3A和E:人Fc γ R3B包被在ELISA板的孔中,并且使用HRP缀合的抗人IgG二抗检测度纳利单抗的结合。

[0466] 简言之,通过将人Fc γ 受体在PBS中稀释到1 μ g/mL(Fc γ R1)或4 μ g/mL(Fc γ R2A、2B、3A和3B)的最终浓度来制备ELISA板包被溶液。将30 μ L包被溶液添加到测试板的每个孔中,然后将ELISA板在4 $^{\circ}$ C温育过夜以促进受体结合。第二天,每孔用80 μ L洗涤缓冲液(1x PBS+0.05%吐温20)将ELISA板洗涤四次,然后在室温下每孔用80 μ L封闭缓冲液(1x PBS+2% BSA)封闭2小时。在抗体缓冲液(含有0.5% BSA的1x PBS)中制备度纳利单抗的连续稀释液,覆盖0nM-1000nM的范围。用80 μ L洗涤缓冲液将孔洗涤四次,以去除封闭缓冲液,然后在抗体缓冲液中添加30 μ L各种浓度的度纳利单抗。

[0467] 然后将板温育一小时,然后通过抽吸去除孔内容物,随后用洗涤缓冲液洗涤4次。将在抗体缓冲液中以1:2500稀释的30 μ L抗人IgG HRP缀合物添加到每个经过洗涤的孔中。将板在室温处进一步再温育30分钟。再次通过抽吸去除所有孔的内容物并用洗涤缓冲液将板洗涤4次,然后每孔用30 μ L新鲜制备的化学发光底物温育。按照制造商推荐的程序,通过

将来自SUPERSIGNAL™ ELISA Pico Chemiluminescent Substrate的等体积的组分A和组分B组合来制备化学发光底物溶液。添加底物后大约10分钟,使用Envision多模式读数器(Perkin Elmer)系统捕获发光信号。

[0468] 在ELISA测定中Fc γ R 1、2A、2B和3B未显示与度纳利单抗结合。Fc γ 受体3A在ELISA测定中显示与度纳利单抗适度结合(在人IgG1和Fc γ 受体3之间表现的结合的20%)。总之,当与野生型IgG1对照抗体相比时,测试达到1 μ M的最大浓度时,没有观察到度纳利单抗对任何Fc γ R同种型的显著结合。还在Fc γ R-III A(V158高亲和力变体)效应报告因子生物测定中测试了度纳利单抗,并且发现在高达1 μ M的浓度下是无活性的。这些实验的结果示于图1A-图1E中。

[0469] 对于度纳利单抗还有替瑞利尤单抗(一种Fc使能的抗TIGIT抗体),评价针对从外周血单核细胞悬浮液中分离的Treg或CD8+靶细胞的NK介导的ADCC。替瑞利尤单抗是使用WHO药物信息提出的INN出版物(列表117;2017年第2期第31卷)中公开的序列产生的。简言之,将靶细胞(分别使用Stem Cell Treg或CD8+T细胞分离试剂盒从血沉棕黄层或白细胞减少系统腔室分离的Treg或CD8+T细胞)与3 μ g/mL的抗TIGIT抗体在37°C处温育1小时。然后以NK与靶细胞的比率为5:1添加新鲜分离的NK细胞(使用Stem Cell NK分离试剂盒从血沉棕黄层或白细胞减少系统腔室分离的)并在37°C处共培养约20小时。然后将共培养物转移至96孔染色板中,用FACS缓冲液(HBSS,无Ca²⁺/Mg²⁺,含0.5% FBS、1mM EDTA)洗涤,并在4°C处重悬于25 μ L/孔的Fixable Live-Dead Aqua中30分钟。然后用FACS缓冲液洗涤细胞并重悬于120 μ L/孔的1% PFA的PBS溶液中,然后在LSR Fortessa上获取。在Flowjo (Treestar)中分析数据,并在Graphpad Prism中完成统计分析。统计分析:双因素ANOVA与Sidak多重比较检验比较抗TIGIT抗体与适当同种型对照。这些实验的结果示于图2中。

[0470] 用人补体和稳定过表达人TIGIT的Jurkat细胞系在度纳利单抗或阳性对照抗体的存在下进行CDC测定,浓度递增至33nM。简言之,将含有10%胎牛血清(FBS)的RPMI 1640培养基(Invitrogen)中的50,000个Jurkat-TIGIT细胞接种到96孔圆底板(Nunc)中。以50 μ g/ml的最高浓度开始添加测试抗体,随后添加三倍稀释系列,并使其与细胞在5% CO2培养箱中在37°C处温育1小时。在该1小时温育后,添加人补体并使其在5% CO2培养箱中在37°C处再温育3小时。在该3小时温育完成后,添加5 μ g/ml碘化丙啶(ThermoFisher)并通过流式细胞术(BD FACSCalibur)分析样品以确定碘化丙啶阳性的百分比作为细胞死亡的读数。对于度纳利单抗在测试的任何浓度下都没有观察到细胞毒性。

[0471] 实施例2:度纳利单抗在人类中的药代动力学

[0472] 本实施例说明度纳利单抗在人类受试者中的药代动力学。43名人类受试者(n=10单一疗法;n=33组合疗法)作为单一疗法或与赛帕利单抗(AB122)组合施用0.5mg/kg-10mg/kg范围内的Q2W剂量的度纳利单抗、10mg/kg或15mg/kg的Q3W剂量和15mg/kg或20mg/kg的Q4W剂量。受试者具有 $\geq$ 1个按照RECIST v1.1可测量的目标病变和ECOG体能状态评分0-1。

[0473] 在第一给药周期中,在Q2W给药后,在第一给药间隔内浓度时间曲线下平均面积、输注结束时的浓度(C_{eo}inf)和给药间隔结束时的浓度(C_谷)增加,分别是0.5mg/kg-10mg/kg的20倍剂量范围的17倍、15倍和27倍,指示在Q2W施用后PK在所研究的范围内大致是与剂量成比例的。在整个剂量范围内,暴露也在第一剂量后大致线性地增加。在1mg/kg和3mg/kg

下单一疗法以及与赛帕利单抗组合后度纳利单抗的PK大体相似。在10mg/kg Q2W、15mg/kg Q3W和20mg/kg Q4W的剂量下,稳态C谷 $\geq 10\mu\text{g/mL}$,这是度纳利单抗的有效浓度。检查平均PK图指示在整个给药方案中具有相似的PK。在多剂量施用后观察到度纳利单抗暴露的积聚-基于所有给药方案中第一剂和第三剂之间的平均AUCtau,积聚比率范围为1.62-2.22倍。

[0474] 在群体PK模型中将来自该研究的所有可用PK数据组合。在该研究中,度纳利单抗以0.5mg/kg至3mg/kg范围内的剂量作为单一疗法IV施用,并以Q2W、Q3W和Q4W方案的时间表在3mg/kg至20mg/kg的剂量范围内与赛帕利单抗组合施用。群体PK模型证实度纳利单抗的PK在剂量范围内是剂量线性的,并且在给药方案间是一致的。基于该模型估计终末半衰期为19.9天,并且分布体积接近血浆体积,这是其他单克隆抗体典型的。用n=500名患者的模型进行模拟,每名患者以10mg/kg Q2W、15mg/kg Q3W和20mg/kg Q4W给药方案进行24周。模拟指示,在绝大多数患者中,所有3种给药方案将维持高于 $10\mu\text{g/mL}$ 有效水平的度纳利单抗浓度。

[0475] 实施例3:度纳利单抗在人类受试者中的药效学

[0476] 本实施例显示了施用度纳利单抗(n=10单一疗法;n=9与赛帕利单抗的组合疗法)的19名人类受试者的受体占用率(R0)。在图3A和图3B中描绘R0测定。

[0477] 使用给药前和给药后的全血样品,通过流式细胞术评估从入组临床研究的患者收集的全血中选定的外周淋巴细胞群体上的度纳利单抗的R0。可商购获得的与度纳利单抗竞争的抗TIGIT抗体(MBSA43)用于确定TIGIT R0,通过在度纳利单抗给药后出现的可检测抗TIGIT抗体信号的减少来测量。使用对表面标志物CD3、CD4、CD8、CD56、FoxP3和Ki67具有特异性的抗体确定各种免疫细胞类型上的R0。R0计算如下:

[0478]
$$RO(\%) = 100 - \frac{\text{在AB154给药样品中通过MBSA43检测的表面上的\% TIGIT} \times 100}{\text{在无AB154 (0nM) 的样品中通过MBSA43检测的表面上的\% TIGIT}}$$

[0479] 当Q2W给药时,在第一剂量输注结束后1小时,在单一疗法和组合疗法队列中在所有细胞类型上均实现R0>98%。该完全R0在下一剂量之前的第15天得以维持,并且在第29天、第57天和第85天的下一剂量之前评估的所有后续PD时间点得以维持。还在与赛帕利单抗组合的Q3W和Q4W给药方案中评价度纳利单抗R0。总体而言,在所有给药后时间点,在评价的所有剂量组(0.5mg/kg Q2W、1.0mg/kg Q2W、3mg/kg Q2W、10mg/kg Q2W、10mg/kg Q3W、15mg/kg Q3W、15mg/kg Q4W、20mg/kg Q4W)中总共24名参与者都展示出最大R0。

[0480] 实施例4:PD-1、TIGIT和CD226在表现各种表型谱和分化状态的各种肿瘤浸润性T细胞上表达。

[0481] 使用流式细胞术对来自冷冻的解离胃/食管(G/E)和肺(NSCLC)癌症患者肿瘤(来源于Discovery Life Sciences)的细胞亚群进行表型分析。选定的细胞亚群包括TIGIT阻滞可能影响的那些细胞亚群。简言之,将冷冻的解离肿瘤样品解冻,计数,并以 $0.2-1 \times 10^6$ 个细胞/孔添加到96孔圆底染色板中。将细胞用FACS缓冲液(HBSS,无 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$,含0.5% FBS,1mM EDTA)洗涤并在室温下重悬于50 μL /孔的Fixable Live-Dead Aqua/Fc阻断液中15分钟。然后在4 $^{\circ}\text{C}$ 处用针对细胞外靶标(最低限度包括CD45、CD3、CD8、CD16、CD14、CD56、CD155、PD-L1、CD226、PD-1、TIGIT、CD103、CD39)的荧光团缀合的抗体将细胞染色30分钟。用FACS缓冲液洗涤细胞,并在室温下重悬于固定缓冲液(来自Invitrogen FoxP3转录因子染色缓冲液组的试剂)中45分钟。然后在1x透化缓冲液(Invitrogen FoxP3转录因子染色缓冲

液组)中洗涤细胞,并在室温下在含有20%正常小鼠和大鼠血清的透化缓冲液中温育15分钟,以防止非特异性细胞内抗体结合。然后添加细胞内抗体(荧光团缀合的抗FoxP3)并在4℃处温育30分钟。在1x透化缓冲液中洗涤细胞,重悬于120μL/孔的FACS缓冲液中,在LSR Fortessa上获取,并在Flowjo (Treestar) 上分析。

[0482] 图4A示出了在CD14⁺单核细胞(CD45⁺CD3⁻CD16⁻CD56⁻CD14⁺)和癌细胞/基质细胞(CD45⁻)上的CD155和PD-L1配体表达以及在广泛T细胞群体上的PD-1、TIGIT和CD226的共表达。图4B示出了CD8⁺T细胞上PD-1表达的等高线图(NSCLC受试者),该图涵盖活化和分化的各种状态。将每个群体进一步表征为组织驻留(CD103⁺)和循环(CD103⁻)CD8⁺群体,得到六个亚群。图4C示出了TIGIT和CD226在来自图4B的六个CD8⁺T细胞群体上的共表达以及PD-1、TIGIT和CD226在可能的肿瘤特异性CD39⁺CD103⁺CD8⁺T细胞上的共表达。线条连接来自同一受试者的群体。每个符号代表唯一的受试者,而条和误差表示中值±范围。PD-1^{-/+hi}群体描述基于公开文献(Kurtulus等人,Immunity,2019,50(1):181-194;Dolina等人2021Front Immunol DOI:10.3389/fimmu.2021.715234)。

[0483] 以上数据显示来自多种癌症类型的人肿瘤浸润性淋巴细胞在相关免疫群体上表达明显水平的TIGIT,相关免疫群体包括具有肿瘤反应性或功能障碍前干样表型的T_{reg}和CD8⁺T细胞。

[0484] 实施例5:在患有病理性确认的实体瘤的参与者中单独或与赛帕利单抗组合的度纳利单抗的1期研究

[0485] 本实施例涉及在患有病理性确认的实体瘤(≥1个按照RECIST 1.1可测量的病变)及ECOG体能状态评分为0-1的参与者中单独或与赛帕利单抗组合递增的度纳利单抗的正在进行的1期、剂量递增研究。总体而言,总共75名参与者已经以0.5mg/kg至20mg/kg(基于体重的剂量)或1200mg至1500mg(平稳剂量)范围的剂量施用度纳利单抗。在表1中汇总了按治疗队列和臂暴露于度纳利单抗的参与者的数目。在所有情况下,静脉内施用度纳利单抗和赛帕利单抗。

[0486] 表1:人类患者对度纳利单抗暴露的汇总。

	治疗臂	给药方案	暴露的参与者数目
[0487]	臂 A	AB154 (0.5mg/kg、1mg/kg、3mg/kg) Q2W	10
	臂 B	AB154 (0.5mg/kg、1mg/kg、3mg/kg) Q2W+AB122 (240mg) Q2W	9
	臂 C	AB154 (10mg/kg、15mg/kg) Q2W+AB122 (360mg) Q2W	13
	臂 D	AB154 (15mg/kg、20mg/kg) Q4W+AB122 (480mg) Q4W	12
[0488]	臂 E	AB154 (15mg/kg) Q3W+AB122 (720mg) Q4W	6
		AB154 (15mg/kg) Q3W+AB122 (960mg) Q6W	6
	臂 F	AB154 (1200mg) Q3W+AB122 (360mg) Q3W	6
		AB154 (1500mg) Q4W+AB122 (480mg) Q4W	7
		AB154 (1200mg) Q3W+AB122 (720mg) Q4W	6
AB154=度纳利单抗; AB122=赛帕利单抗			

[0489] 从初始数据截止开始的累积安全数据如下。

[0490] 在单一疗法队列 (N=10) 中,所有10名参与者 (100%) 具有至少1个治疗期出现的不良事件 (TEAE),其中3名 (30%) 具有度纳利单抗相关TEAE。不管因果关系如何最常见的 (>10%) TEAE是呼吸困难 (N=3;30%)。所有其他TEAE在不超过1名参与者 (10%) 中出现。认为与度纳利单抗相关的所有TEAE为1级:疲劳、高血糖症、恶心和瘙痒 (各自N=1;10%)。四名 (40%) 参与者经历总共5个重大不良事件 (SAE),其中没有一个被认为与度纳利单抗相关。SAE是食欲减退、呼吸困难、低钠血症、细菌性腹膜炎和胸腔积液 (各自N=1;10%)。由于TEAE而导致的剂量延迟/中断发生在1名 (10%) 参与者中,并且3名 (30%) 参与者由于TEAE而中止度纳利单抗。

[0491] 在合并的组合疗法臂 (N=52) 中,43名 (82.7%) 参与者具有至少1个TEAE。不管因果关系如何最常见的 (≥10%) TEAE是疲劳 (N=8;15.4%)、恶心 (N=8;15.4%) 和头痛 (N=6;11.5%)。总共29名 (55.8%) 参与者经历81个度纳利单抗相关TEAE:除5个事件外所有事件均为1级或2级。

[0492] 在合并的组合臂中总共15名 (28.8%) 参与者经历总共22个SAE。最常见的 (≥2%) SAE是小肠梗阻 (N=4;7.7%) 和免疫介导的肝炎 (N=2;3.8%)。三名 (5.8%) 参与者经历1个SAE,每个均被视为与度纳利单抗相关。这些相关SAE是免疫介导的肝炎 (N=2;3.8%) 和肝功能检查增加 (N=1;1.9%),全部为3级。由于TEAE而导致的剂量延迟/中断发生在8名 (15.4%) 参与者中,并且5名 (9.6%) 参与者由于TEAE而中止治疗。在该研究中没有发生由于治疗相关AE引起的死亡。

[0493] 从起始截止后约10个月的数据截止开始,总共56名参与者已按照Q2W-Q4W时间表与赛帕利单抗组合接受剂量≥10mg/kg (相当于700mg-1400mg) 的度纳利单抗。这些参与者的免疫相关TEAE的概况示于表2中。所有事件均为1级或2级。

[0494] 表2:接受剂量≥10mg/kg的度纳利单抗的参与者中的示例性免疫相关TEAE (irTEAE) (n=参加者数目)

[0495]	irTEAE	度纳利单抗+ 赛帕利单抗 n (%)	irTEAE	度纳利单抗+ 赛帕利单抗 n (%)
	甲状腺功能减退	5 (8.9%)	肺炎	2 (3.6%)
	瘙痒	4 (7.1%)	关节炎	2 (3.6%)
	皮疹	4 (7.1%)	甲状腺功能亢进	2 (3.6%)
	丘疹疹	3 (5.4%)	银屑病	1 (1.8%)
	输注相关反应	3 (5.4%)	面部肿胀	1 (1.8%)
	免疫介导的肝炎	2 (3.6%)		

[0496] 尽管该研究的主要目的是评价度纳利单抗与赛帕利单抗组合在表现出多种晚期恶性肿瘤的异质患者群体中的安全性和耐受性,但评价了受试者的临床应答。图5A描绘了对于两名研究参与者而言,按照RECIST 1.1可测量的目标病变随时间从基线的变化百分比。部分应答 (PR) 定义为降低30% (包括30%) 至100%。进行性疾病定义为增加20%或更多。受试者027是一名68岁男性,患有IV期食管腺癌 (PD-L1 (CPS) 约2%),已经接受3条既往治疗线:FOLF0X、卡铂/紫杉醇和派姆单抗。受试者029是一名69岁男性,患有IVb期胃食管癌 (PD-L1状态未知),已经接受1条既往治疗线:FOLF0X。两名参与者均接受10mg/kg度纳利单抗Q3W和360mg赛帕利单抗Q3W。图5B和图5C是展示两名参与者中目标病变大小减小的扫描。

扫描示出了两个目标病变中的一个目标病变,其中每名患者都具有在这里示出的扫描中未记录的病变。

[0497] 实施例6:在前线非小细胞肺癌中赛帕利单抗、依曲地南和度纳利单抗组合疗法的2期研究

[0498] 该实施例汇总来自正在进行的2期、开放标签、随机化3臂研究的数据,该研究评价在150人中作为高PD-L1表达 (PharmDx 22C3的肿瘤比例评分 (TPS) $\geq 50\%$ 或Ventana SP263的肿瘤细胞膜 $\geq 50\%$) 和EGFR/ALK野生型、转移性 (IV期) 鳞状或非鳞状NSCLC的一线治疗的度纳利单抗加赛帕利单抗对比单独的赛帕利单抗对比度纳利单抗加赛帕利单抗和依曲地南的安全性和功效。将参与者以1:1:1随机分配在三个研究臂中,并进行治疗直至疾病进展或丧失临床益处。臂1接受赛帕利单抗360mg IV Q3W (臂1=Z)。臂2接受度纳利单抗15mg/kg IV Q3W和赛帕利单抗360mg IV Q3W (臂2=DZ)。臂3接受度纳利单抗15mg/kg IV Q3W、赛帕利单抗360mg IV Q3W和依曲地南150mg PO QD (臂3=EDZ)。确认进展的赛帕利单抗单一疗法臂中的患者具有交叉至三联臂的选择。协同的主要终点是客观应答率 (ORR) 和无进展生存期 (PFS)。次要终点包括安全性、应答持续时间和疾病控制率。对应答/治疗效果的其他评估可包括免疫细胞激活、免疫细胞阻抑、免疫细胞增殖、T细胞受体动力学和/或外周或肿瘤微环境中记忆和抗原经历T细胞的增加的测量,以及通过ctDNA动力学和/或肿瘤细胞标志物或基因表达的变化的分子应答评估。

[0499] 从初始数据截止开始,总共74名参与者暴露于度纳利单抗。从所有含度纳利单抗的治疗臂提供累积度纳利单抗安全性数据。总体而言,69名 (93.2%) 参与者具有至少1个TEAE,并且这些参与者中有42名 (56.7%) 具有与度纳利单抗相关的治疗相关AE。34名 (45.9%) 参与者具有 ≥ 3 级TEAE,8名 (10.8%) 参与者具有与度纳利单抗相关的治疗相关的 ≥ 3 级TEAE。重大不良事件在19名 (25.6%) 参与者中发生,其中3名 (8.3%) 具有治疗相关SAE。导致度纳利单抗剂量修改/中断的TEAE在20名 (27.0%) 参与者中发生,并且3名 (4.0%) 参与者由于TEAE而中止度纳利单抗。有两个被认为与研究治疗相关的致死病例-在接受度纳利单抗、赛帕利单抗和依曲地南组合治疗的参与者中有1个 (1.3%) 肺炎致死病例,以及在接受度纳利单抗和赛帕利单抗组合治疗的参与者中有1个 (1.3%) 心肌炎致死病例。在表3-表7中提供了另外的安全数据。免疫相关不良事件用超敏感性、免疫介导的病症和自身免疫病症的标准化医疗查询 (SMQ) 定义为治疗期出现的不良事件。

[0500] 从具有2022年8月31日的数据截止值的期中分析获得进一步的数据。总共150名患者随机分配11.8个月的中值随访 (范围:0.03-23.5)。一名患者被不适当地随机分配到臂2 (DZ),随后被视为不符合治疗资格。该患者包括在意向治疗 (ITT) 群体中,但不包括在安全群体中,后者被定义为接受至少一个剂量的研究药物的患者。149名患者接受至少一个剂量的研究治疗。

[0501] 该期中分析的疗效包括在数据截止前至少13周 (ITT-13) 随机分配的133名患者,允许 ≥ 2 次基线后扫描用于潜在应答确认。中值随访为11.8个月,与赛帕利单抗相比,含度纳利单抗的臂展示出改善的ORR和PFS。在包括PD-L1状态、烟草历史、疾病组织学、种族等的多亚组分析中,在含度纳利单抗的臂中观察到改善的应答率 (数据未示出)。与用赛帕利单抗单一疗法的患者仅28%相比,含度纳利单抗的臂中约一半的患者保持研究治疗。保持治疗的患者包括31名具有部分应答的患者 (Z:n=5;DZ:n=13);EDZ:n=13) 和14名疾病稳定

的患者 (Z:n=3DZ:n=6;EDZ:n=5)。所有臂中初始应答时间范围为1.2至14.6个月。在任何治疗臂中还没有达到应答的中值持续时间(以月计的范围:1/3+,17.8+)。参见图10和图11。

[0502] 在安全群体(149名患者)中,≥3级治疗期出现的不良事件在58%(Z)、47%(DZ)和52%(EDZ)中发生。最常见的TEAE(总体≥15%)是疲劳、恶心、便秘、呼吸困难、食欲降低和肺炎。在≥5%的患者中发生的≥3级事件是肺炎(8.7%)和贫血(5.4%)。与研究治疗(按照医师评估)相关的5级TEAE是间质性肺病(Z)、心肌炎(DZ)、肺炎(EDZ)和充血性心力衰竭(EDZ)。报道的大多数肺炎事件主要是1-2级。与单独的赛帕利单抗相比,在含度纳利单抗的臂中肺炎率没有明显增加。所有皮疹病例为1-2级,可用局部皮质类固醇处理,并且在度纳利单抗+赛帕利单抗+依曲地南中更常见。没有由皮疹或输注相关反应引起的中止。这些参与者的免疫相关TEAE的概况示于表8中。免疫相关不良事件再次用超敏感性、免疫介导的病症和自身免疫病症的标准化医疗查询(SMQ)定义为治疗期出现的不良事件。另外的数据示于表9-表11中。

[0503] 在数据切割时,总共12名患者接受用EDZ的交叉治疗,并且5名患者保持交叉治疗。参见图12。交叉安全性通常与一线EDZ安全性特征一致。报告了三个3-4级TEAE(无5级)和2个重大TEAE。

[0504] 总体而言,与赛帕利单抗相比,两个含度纳利单抗的臂在ORR和PFS方面都展示出临床上有意义的改善。用赛帕利单抗、度纳利单抗+赛帕利单抗和依曲地南+度纳利单抗+赛帕利单抗治疗耐受良好,并且含度纳利单抗的臂的安全性特征类似于赛帕利单抗。

[0505] 表3:从初始截止日期起的总体安全性数据。

[0506]	安全性可评价群体, n (%) *	赛帕利单抗 (N=38)	度纳利单抗+赛帕利单抗 (N=38)	依曲地南+度纳利单抗+赛帕利单抗 (N=36)
	任何 TEAE (受试者的数目)	36 (95)	34 (90)	35 (97)
	任何≥3 级 TEAE	20 (53)	17 (45)	17 (47)
	任何 SAE	18 (47)	13 (34)	16 (44)
	任何≥3 级 SAE	17 (45)	13 (34)	25 (69)
*n=报告至少一个指定类型的事件的受试者数目。百分比(%)基于行类别中的受试者数目/列治疗臂类别内的受试者数目(N)。				

[0507] 表4:初始数据截止日期时的治疗修改、中断或中止。

[0508]

安全性可评价群体, n (%) *		赛帕利单抗 (N=38)	度纳利单抗+赛帕利 单抗 (N=38)	依曲地南+度纳 利单抗+赛帕利 单抗 (N=36)
导致研究 药物修改/ 中断的 TEAE**	导致赛帕 利单抗修 改/中断	4 (11)	10 (26)	10 (28)
	导致度纳 利单抗修 改/中断	-	10 (26)	10 (28)
	导致依曲 地南修改 /中断	-	-	3 (8)
导致研究 药物中止 的 TEAE	导致赛帕 利单抗中 止	10 (26)	7 (18)	6 (17)
	导致度纳 利单抗中 止	-	7 (18)	6 (17)
	导致依曲 地南中止	-	-	6 (17)

[0509]

导致 DC 的任何 SAE	8 (21)	4 (11)	5 (14)
导致死亡的任何 TEAE	3 (8)	4 (11)	4 (11)
*n=报告至少一个指定类型的事件的受试者数目。百分比 (%) 基于行类别中的受试者数目/列治疗臂类别内的受试者数目 (N)。 **药物修改/中断也表示治疗周期的延迟。			

[0510]

表5: 初始数据截止日期时最常见的TEAE (总体 $\geq 10\%$)。

[0511]

首选术语	AB122 单一疗法 (n=38)		AB122+AB154 组合 疗法 (N=38)		AB122+AB154+AB92 8 组合疗法 (N=36)		总体 (N=112)	
	受试者 n (%)	事件 n	受试者 n (%)	事件 n	受试者 n (%)	事件 n	受试者 n (%)	事件 n
任何 TEAE	36 (94.7)	271	34 (89.5)	215	35 (97.2)	281	105 (93.8)	767
疲劳	11 (28.9)	11	5 (13.2)	6	7 (19.4)	7	23 (20.5)	24
恶心	7 (18.4)	7	6 (15.8)	6	9 (25.0)	12	22 (19.6)	25
便秘	4 (10.5)	6	9 (23.7)	9	8 (22.2)	9	21 (18.8)	24
呼吸困难	7 (18.4)	9	4 (10.5)	6	6 (16.7)	12	17 (15.2)	27
食欲减退	6 (15.8)	6	3 (7.9)	3	7 (19.4)	7	16 (14.3)	16
腹泻	6 (15.8)	7	2 (5.3)	3	7 (19.4)	8	15 (13.4)	18
发热	4 (10.5)	4	3 (7.9)	3	6 (16.7)	6	13 (11.6)	13
肺炎	2 (5.3)	2	5 (13.2)	6	5 (13.9)	6	12 (10.7)	14
瘙痒	6 (15.8)	6	2 (5.3)	2	4 (11.1)	4	12 (10.7)	12
皮疹	3 (7.9)	8	2 (5.3)	2	7 (19.4)	9	12 (10.7)	19
肺炎	6 (15.8)	7	2 (5.3)	2	3 (8.3)	4	11 (9.8)	13
呕吐	3 (7.9)	3	3 (7.9)	3	5 (13.9)	7	11 (9.8)	13

[0512]

表6: 初始数据截止日期时最常见的 ≥ 3 级TEAE(>1名受试者)。

[0513]

首选术语	AB122 单一疗法 (n=38)		AB122+AB154 组合 疗法 (N=38)		AB122+AB154+AB928 组合疗法 (N=36)		总体 (N=112)	
	受试者 n (%)	事件 n	受试者 n (%)	事件 n	受试者 n (%)	事件 n	受试者 n (%)	事件 n
3 级或更高的任何 TEAE	20 (52.6)	41	17 (44.7)	47	17 (47.2)	39	54 (48.2)	127
肺炎	2 (5.3)	2	3 (7.9)	4	4 (11.1)	4	9 (8.0)	10
呼吸困难	3 (7.9)	3	2 (5.3)	2	2 (5.6)	2	7 (6.3)	7
贫血	2 (5.3)	2	3 (7.9)	3	1 (2.8)	1	6 (5.4)	6
肺栓塞	3 (7.9)	3	2 (5.3)	4	0	0	5 (4.5)	7
肺炎	2 (5.3)	2	0	0	2 (5.6)	3	4 (3.6)	5
疲劳	0	0	2 (5.3)	2	1 (2.8)	1	3 (2.7)	3
高血糖症	2 (5.3)	2	0	0	1 (2.8)	1	3 (2.7)	3
低钾血症	3 (7.9)	3	0	0	0	0	3 (2.7)	3
胸腔积液	2 (5.3)	2	0	0	1 (2.8)	1	3 (2.7)	3
急性呼吸衰竭	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.8)	1	2 (1.8)	2
衰弱	2 (5.3)	2	0	0	0	0	2 (1.8)	2
慢性阻塞性肺病	0	0	2 (5.3)	2	0	0	2 (1.8)	2
高钾血症	0	0	0	0	2 (5.6)	2	2 (1.8)	2
高血压	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.8)	3	2 (1.8)	4
缺氧	1 (2.6)	1	0	0	1 (2.8)	1	2 (1.8)	2
间质性肺病	2 (5.3)	3	0	0	0	0	2 (1.8)	3
心肌梗塞	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0	2 (1.8)	2
心包积液	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0	2 (1.8)	2
呼吸衰竭	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.8)	1	2 (1.8)	2
败血症	0	0	0	0	2 (5.6)	2	2 (1.8)	2
败血性休克	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0	2 (1.8)	2
脊柱压缩性骨折	2 (5.3)	2	0	0	0	0	2 (1.8)	2

[0514]

表7: 初始数据截止日期时最常见的SAE(>1名受试者)。

[0515]

	AB122 单一疗法 (n=38)		AB122+AB154 组合 疗法 (N=38)		AB122+AB154+AB928 组合疗法 (N=36)		总体 (N=112)	
首选术语	受试者 n (%)	事件 n	受试者 n (%)	事件 n	受试者 n (%)	事件 n	受试者 n (%)	事件 n
任何 SAE	18 (47.4)	30	13 (34.2)	30	16 (44.4)	24	47 (42.0)	84
肺炎	2 (5.3)	2	3 (7.9)	4	1 (2.8)	1	6 (5.4)	7
肺栓塞	3 (7.9)	3	2 (5.3)	4	0	0	5 (4.5)	7
胸腔积液	2 (5.3)	3	1 (2.6)	1	1 (2.8)	1	4 (3.6)	5
肺炎	1 (2.6)	1	0	0	3 (8.3)	4	4 (3.6)	5
贫血	0	0	1 (2.6)	1	1 (2.8)	1	2 (1.8)	2
衰弱	2 (5.3)	2	0	0	0	0	2 (1.8)	2
COVID-19	0	0	0	0	2 (5.6)	2	2 (1.8)	2
慢性阻塞性 肺病	0	0	2 (5.3)	3	0	0	2 (1.8)	3
间质性肺病	2 (5.3)	3	0	0	0	0	2 (1.8)	3
心肌梗塞	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0	2 (1.8)	2
败血性休克	1 (2.6)	1	1 (2.6)	1	0	0	2 (1.8)	2
脊柱压缩性 骨折	2 (5.3)	2	0	0	0	0	2 (1.8)	2

[0516] 表8:从约7个月后的数据截止开始在一线治疗期间发生的免疫相关TEAE的汇总。

[0517]

	受试者 n (%)			
	Z	DZ	EDZ	总量
免疫相关的任何 TEAE	24 (48.0)	23 (46.9)	30 (60.0)	77 (51.7)
皮疹	6 (12.0)	5 (10.2)	9 (18.0)	20 (13.4)
肺炎	7 (14.0)	4 (8.2)	5 (10.0)	16 (10.7)
≥3 级	3 (6)	1 (2)	2 (4)	6 (4.0)
瘙痒	8 (16.0)	3 (6.1)	5 (10.0)	16 (10.7)
丘疹疹	1 (2.0)	2 (4.1)	7 (14.0)	10 (6.7)
甲状腺功能减退	4 (8.0)	3 (6.1)	0	7 (4.7)
变应性鼻炎	0	1 (2.0)	4 (8.0)	5 (3.4)
甲状腺功能亢进	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	4 (2.7)
脸红	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
间质性肺病	3 (6.0)	0	0	3 (2.0)
口腔溃疡	0	0	3 (6.0)	3 (2.0)

[0518]

口腔炎	0	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (2.0)
季节性变态反应	0	0	2 (4.0)	2 (1.3)
气管阻塞	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
喘息	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
急性呼吸衰竭	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
支气管痉挛	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
延髓性麻痹	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
结肠炎	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
造影剂反应	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
糖尿病	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
糖尿病酮症酸中毒	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
药疹	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
红斑	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
眼睑水肿	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
全身性水肿	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
特发性荨麻疹	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
免疫介导的小肠结肠炎	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
输注相关反应	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
扁平苔藓	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
心肌炎	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
肌炎	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
胰腺炎	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
脓疱性皮炎	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
呼吸衰竭	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
类风湿性关节炎	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
甲状腺炎	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)
I型糖尿病	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
荨麻疹	0	1 (2.0)	0	1 (0.7)

[0519] 表9:从稍后数据截止开始的总体安全性数据。

[0520]

安全性可评价群体, n (%)	赛帕利单抗 (n=50)	度纳利单抗+赛帕 利单抗 (n=49)	依曲地南+度纳利单抗 +赛帕利单抗 (n=50)
任何 TEAE (受试者的数目)	50 (100)	47 (95.9)	48 (96.0)
任何≥3 级 TEAE	29 (58.0)	23 (46.9)	26 (52.0)
任何 SAE	27 (54.0)	16 (32.7)	26 (52.0)
任何≥3 级 SAE	23 (46.0)	16 (32.7)	19 (38.0)

[0521] 表10:从稍后数据截止日期开始的治疗修改、中断或中止。

[0522]

安全性可评价群体, n (%) *		赛帕利单抗 (N=50)	度纳利单抗+赛 帕利单抗 (N=49)	依曲地南+度纳利 单抗+赛帕利单抗 (N=50)
导致研究药物 修改/中断的 TEAE**	导致研究药物修改和 中断 与研究治疗相关	12 (24.0) 7 (14.0)	12 (24.5) 2 (4.1)	22 (44.0) 10 (20.0)
	导致赛帕利单抗修改/ 中断 与赛帕利单抗相关	12 (24) 7 (14.0)	12 (24.5) 2 (4.1)	16 (32.0) 5 (10.0)
	导致度纳利单抗修改/ 中断 与度纳利单抗相关	-	12 (24.5) 2 (4.1)	16 (32.0) 6 (12.0)
	导致依曲地南修改/中 断 与依曲地南相关	-	-	21 (42.0) 7 (14.0)
导致研究药物 中止的 TEAE	导致赛帕利单抗中止 与赛帕利单抗相关	14 (28) 9 (18.0)	8 (16.3) 3 (6.1)	10 (20.0) 3 (6.0)
	导致度纳利单抗中止 与度纳利单抗相关	-	8 (16.3) 2 (4.1)	10 (20) 3 (6.0)
	导致依曲地南中止 与依曲地南相关	-	-	10 (20) 3 (6.0)
导致研究药物中止的任何 SAE 与研究治疗相关		9 (18.0)	5 (10.2)	8 (16.0)
导致死亡的任何 TEAE 与研究治疗相关		3 (6.0) 1 (2.0)	4 (8.2) 1 (2.0)	7 (14.0) 2 (4.0)
*n=报告至少一个指定类型的事件的受试者数目。百分比 (%) 基于行类别中的受试者数目/列治 疗臂类别内的受试者数目 (N)。 **药物修改/中断也表示治疗周期的延迟				

[0523]

表11:从稍后数据截止日期开始的功效和安全性数据。

[0524]

功效群体	Z (n=44)	DZ (n=44)	EDZ (n=45)
cORR n (%) [95% CI]	12 (27) [15.0, 42.8]	18 (41) [26.3, 56.8]	18* (40) [25.7, 55.7]
完全应答	0 (0)	0 (0)	0 (0)
部分应答	12 (27)	18 (41)	18 (40)
疾病稳定	14 (32)	15 (34)	16 (36)
疾病进展	11 (25)	2 (5)	6 (13)
不可评价	7 (16)	9 (21)	5 (11)
中值 PFS (月) (95% CI)	5.4 [1.8, 9.6]	12.0 [5.5, NE]	10.9 [4.8, NE]
对比 Z 的危害比[95% CI]	-	0.55 [0.31, 1.0]	0.65 [0.37, 1.1]
6 个月 PFS% (95% CI)	43 (27, 59)	65 (49, 80)	63 (48, 78)
正在进行的一线治疗	14	25	24
安全群体	Z (n=50)	DZ (n=49)	EDZ (n=50)
输注相关反应	2 (4)	2 (4)	5 (10)
皮疹	6 (12)	5 (10)	9 (18)
中值治疗持续时间, 周 (范围)	9.8 (0, 97)	21.0 (0, 105)	24.3 (2, 107)
cORR: 按照 RECIST v1.1 确认的客观应答率 NE: 不可评价 Z: 赛帕利单抗; DZ: 度纳利单抗+赛帕利单抗; EDZ: 依曲地南+度纳利单抗+赛帕利单抗 Mo: 月 *臂 3 中的另外三名患者 (即, 除具有 cORR 的 18 名患者以外) 具有初始客观应答并等待确认。			

[0525] 表12:从稍后数据截止日期开始的基线特征。

ITT, n (%)		Z (n=50)	DZ (n=50)	EDZ (n=50)
中值年龄, 岁 (范围)		66 (43, 84)	69 (45, 92)	69 (49, 83)
≥65 岁		28 (56)	34 (68)	35 (70)
性别*: 男		34 (68)	33 (66)	34 (68)
种族	亚洲人	25 (50)	23 (46)	27 (54)
	白人	20 (40)	24 (48)	21 (42)
从未吸烟		7 (14)	5 (10)	5 (10)

[0526]

ECOG 状态*: 1		37 (74)	35 (70)	35 (70)
鳞状细胞癌		9 (18)	16 (32)	16 (32)
基线处的脑转移		7 (14)	7 (14)	8 (16)
基线处的肝脏转移		9 (18)	11 (22)	4 (8)
局部 PD-L1 评分, %TPS 中值 (范围)		80 (50, 100)	70 (50, 100)	78 (50, 100)
PD-L1: ≥75%		30 (60)	23 (46)	29 (58)

[0527]

[0528] 表13:从稍后数据截止日期开始的交叉治疗

[0529]	交叉, n (%)	交叉 (EDZ) (N=12)
	确认的 ORR, [95% CI]*	2 (17) [2.1, 48.4]
	完全应答	0 (0)
	部分应答	2 (17)
	疾病稳定	8 (67)
	疾病进展	1 (8)
	不可评价	1 (8)
	疾病控制率, [95% CI]	33% [9.9, 65.1]

[0530] 实施例7:在前线、PD-L1-阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌中,与标准化学疗法或赛帕利单抗与度纳利单抗组合相比,评价赛帕利单抗单一疗法的3期研究

[0531] 本实施例概述了正在进行的3期、开放标签、随机化研究,该研究评价赛帕利单抗加度纳利单抗在患有组织学确认的、未经过治疗的、PD-L1高、鳞状或非鳞状NSCLC的人中的安全性和功效,该NSCLC是局部晚期或转移的(按照American Joint Committee on Cancer,第8版为IIIB-IV期),没有可操作的突变。可操作的突变包括当地健康管理机构对其批准靶向疗法并在入组时可用的那些突变(例如,ALK融合癌基因、某些EGFR、ROS、BRAF、NTRK突变)。

[0532] 在该研究的第1部分中,三个臂入组以评价单独的赛帕利单抗对比赛帕利单抗加度纳利单抗对比铂双重化学疗法的安全性和功效。臂1中的参与者接受赛帕利单抗360mg IV Q3W,直至疾病进展或不耐受。臂2中的参与者接受度纳利单抗15mg/kg IV Q3W和赛帕利单抗360mg IV Q3W,直至疾病进展或不耐受。臂3中的参与者接受卡铂AUC 5或6(最大剂量900mg)加紫杉醇200mg/m² IV Q3W或培美曲塞500mg/m² IV Q3W,直至疾病进展,此时他们有机会交叉至臂1。由22C3 PharmDx测定确定的PD-L1高状态(肿瘤比例评分(TPS) ≥ 50%)由中心实验室评估和确认。

[0533] 在该研究的第2部分中,停止入组第1部分并且两个新的臂入组以评价赛帕利单抗加度纳利单抗对比派姆单抗的安全性和功效。臂4中的参与者在每个21天周期的第1天接受通过IV输注的赛帕利单抗360mg (Q3W) 加通过IV输注的度纳利单抗1200mg (Q3W),直至疾病进展或不耐受。臂5中的参与者在每个21天周期的第1天接受通过IV输注的派姆单抗200mg (Q3W),直至疾病进展或不耐受。可将大约300名参与者随机分配至臂4和臂5中的每一者。随机分配基于美国东部肿瘤协作组体能状态(ECOGPS;0或1)、地理区域(亚洲对比非亚洲)和组织学(鳞状对比非鳞状)进行分层。由Ventana SP263 IHC确定的PD-L1高状态(肿瘤细胞(TC) ≥ 50%)由中心实验室评估和确认。已经入组并分配到第1部分治疗臂的参与者可以继续研究,直至疾病进展、撤回同意或有不可接受的毒性。第1部分中参与者的总数估计为大约125名,在臂1和臂2中各有50名参与者,在臂3中有25名参与者。另外,仍然容许从臂3交叉到臂1。

[0534] 主要和次要功效分析基于意向治疗群体,该群体包括第2部分中的所有随机分配参与者(即,臂4与臂5的比较)。

[0535]	表 14: 目标和终点	
	主要目标	主要终点
	在 OS 方面评价赛帕利单抗和度纳利单抗组合疗法与派姆单抗相比的功效(臂 4 对比臂 5)	OS
	次要目标	次要终点
[0536]	在 PFS 和 ORR 方面评价赛帕利单抗和度纳利单抗组合疗法与派姆单抗相比的功效(臂 4 对比臂 5)	- 如通过 BICR 评估的根据 RECIST v1.1 的 PFS - 如通过 BICR 评估的根据 RECIST v1.1 的确认 ORR
	评估赛帕利单抗和度纳利单抗组合疗法与派姆单抗相比的安全性(臂 4 对比臂 5)	- 治疗期出现的不良事件的存在 - 生命体征测量结果和临床实验室参数的变化
	使用 NSCLC-SAQ 比较赛帕利单抗和度纳利单抗相对于派姆单抗(臂 4 对比臂 5)对健康相关 QOL 的影响	NSCLC-SAQ 总评分中达到第一症状恶化的时间
	探索性目标	探索性终点
	在 PFS、ORR 和 DOR 方面评价赛帕利单抗和度纳利单抗组合疗法与派姆单抗相比的功效(臂 4 对比臂 5)	- 如研究者评估的根据 RECIST v1.1 的 PFS 和 ORR - 按照 RECIST v1.1 的确认应答的 DOR
	使用 NSCLC-SAQ; EORTC QLQ-C30 v3; PGIS; 和 PGIC 评估赛帕利单抗和度纳利单抗与派姆单抗之间的疾病相关症状和健康相关的 QOL(臂 4 对比臂 5)	- 总评分及 NSCLC-SAQ 每个领域相对于基线的平均变化 - EORTC QLQ-C30 总评分及每个领域相对于基线的平均变化 - 在治疗时,在 NSCLC-SAQ 和 EORTC QLQ-C30 的每个领域具有有意义变化的参与者的比例 - 在 NSCLC-SAQ 和 EORTC QLQ-C30 的每个领域中首次改善的时间和首次恶化的时间
	使用 PRO-CTCAE 评估赛帕利单抗和度纳利单抗与派姆单抗之间的治疗相关症状(臂 4 对比臂 5)	基于 PRO-CTCAE 的频率、严重性、量、干涉及相关症状的存在/不存在
	使用 FACT-项目 GP5 从参与者角度评估总体治疗耐受性	FACT-项目 GP5 评分相对于基线的平均变化
	研究探索性生物标志物以了解疾病生物学、对治疗的应答和鉴定应答的替代标志物	探索性生物标志物分析可以包括但不限于研究时和进展时的蛋白表达和 NGS、RNAseq(免疫背景)和/或 WES、ctDNA 相对于基线的变化。
	BICR=盲法独立中心审查; DOR=应答持续时间; ctDNA=循环肿瘤 DNA 中的变化; EORTC QLQ-C30 v3=欧洲癌症研究和治疗组织生活质量问卷-核心 30 版本 3; FACT-项目 3=癌症治疗功能评估-项目 GP5; NGS=下一代测序; NSCLC-SAQ=非小细胞肺癌症状评估问卷; ORR=客观应答率; OS=总生存期; PFS=无进展生存期; PGIC=患者总体印象-变化; PGIS=患者总体印象-严重性; PRO-CTCAE=不良事件通用术语标准的患者报告结果版本; QOL=生活质量; RECIST=实体瘤的应答评价标准; RNAseq=核糖核酸测序; WES=全外显子组测序。	

[0537] 安全性分析将基于安全群体,安全群体定义为接受至少1个剂量的研究产品的所有参与者。不良事件(AE)将根据国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)分级。安全性目标包括治疗期出现的不良事件和免疫相关不良事件的评估。

[0538] 实施例8-1:在晚期GI恶性肿瘤患者中度纳利单抗和赛帕利单抗的1B/2期研究

[0539] 本实施例汇总正在进行的1B/2期研究,该研究评价赛帕利单抗加度纳利单抗在1L和 ≥ 2 L晚期GI恶性肿瘤中的安全性和功效。臂1评价在没有既往全身疗法的情况下未接受过CPI的患者中的1L治疗,这些患者患有局部晚期或转移性疾病和可测量的(RECIST 1.1)EAC、GEJ或胃癌。患者接受(a)度纳利单抗20mg/kg Q4W、赛帕利单抗480mg Q4W和FOLFOX(奥沙利铂85mg/m²、亚叶酸400mg/m²、氟尿嘧啶400mg/m²第1天和氟尿嘧啶1200mg/m² D1-D2, Q2W)或(b)度纳利单抗15mg/kg Q3W、赛帕利单抗360mg Q3W,以及根据区域接受XELOX(卡培他滨1000mg/m² BID D1-14和奥沙利铂130mg/m² D1 Q3W)。臂2评价未接受过CPI的患者中的 ≥ 2 L治疗,这些患者患有局部晚期或转移性疾病和可测量的(RECIST 1.1)EAC、GEJ或胃癌。患者接受度纳利单抗15mg/kg Q3W和赛帕利单抗260mg Q3W。臂3评价经历过CPI的患者中的 ≥ 2 L治疗,这些患者患有局部晚期或转移性疾病和可测量的(RECIST 1.1)EAC、GEJ或胃癌。患者接受度纳利单抗15mg/kg Q3W和赛帕利单抗260mg Q3W。

[0540] 协同的主要终点是由研究者评估的根据RECIST v1.1的安全性和确认的客观应答率(ORR)。要求每个队列中至少20名患者通过Ventana PD-L1(SP263)测定测量的TAP $\geq 5\%$ 。

[0541] 对应答/治疗效果的其他评估可包括免疫细胞激活、免疫细胞阻抑、免疫细胞增殖、T细胞受体动力学和/或外周或肿瘤微环境中记忆和抗原经历T细胞的增加的测量,以及通过ctDNA动力学和/或肿瘤细胞标志物或基因表达的变化的分子应答评估。

[0542] 安全性目标包括治疗期出现的不良事件的评估。

[0543] 实施例8-2:在晚期GI恶性肿瘤患者中度纳利单抗和赛帕利单抗的2期研究

[0544] 本实施例汇总正在进行的2期研究,该研究评价赛帕利单抗加度纳利单抗在1L和 ≥ 2 L晚期GI恶性肿瘤中的安全性和功效。臂1评价在没有既往全身疗法的情况下未接受过CPI的患者中的1L治疗,这些患者患有局部晚期或转移性疾病和可测量的(RECIST 1.1)EAC、GEJ或胃癌。患者接受(a)度纳利单抗1600mg Q4W、赛帕利单抗480mg Q4W和FOLFOX(奥沙利铂85mg/m²、亚叶酸400mg/m²、氟尿嘧啶400mg/m²第1天和氟尿嘧啶1200mg/m² D1-D2, Q2W)或(b)除用FOLFOX进行的化学疗法之外,还有赛帕利单抗480mg Q4W。臂2评价未接受过CPI的患者中的 ≥ 2 L治疗,这些患者患有局部晚期或转移性疾病和可测量的(RECIST 1.1)EAC、GEJ或胃癌。患者接受度纳利单抗1200mg Q3W和赛帕利单抗360mg Q3W。臂3评价经历过CPI的患者中的 ≥ 2 L治疗,这些患者患有局部晚期或转移性疾病和可测量的(RECIST 1.1)EAC、GEJ或胃癌。患者接受度纳利单抗1200mg Q3W和赛帕利单抗360mg Q3W。

[0545] 协同的主要终点是安全性和确认的客观应答率(ORR),定义为患有可测量疾病的,已经实现如研究者评估的根据RECIST v1.1的完全应答(CR)或部分应答(PR)中确认的最佳应答的患者的百分比。当发生参与者增长时将监测PD-L1表达,并且如果在具有高和低PD-L1表达的参与者之间存在显著不平衡,则对于参与者选择可能需要PD-L1状态的前瞻性测试。每个队列将入组大约20名通过Ventana PD-L1(SP263)测定测量的TAP $\geq 5\%$ 或通过另一临床验证测定测量的等效PD-L1表达水平的患者。

[0546] 对应答/治疗效果的其他评估可包括免疫细胞激活、免疫细胞阻抑、免疫细胞增

殖、T细胞受体动力学和/或外周或肿瘤微环境中记忆和抗原经历T细胞的增加的测量,以及通过ctDNA动力学和/或肿瘤细胞标志物或基因表达的变化的分子应答评估。

[0547] 安全性目标包括治疗期出现的不良事件的评估。

[0548] 实施例9:在患有晚期EAC、GEJ和胃癌的患者中度纳利单抗、赛帕利单抗和化学疗法的3期研究

[0549] 本实施例汇总计划的3期研究,该研究评价赛帕利单抗加度纳利单抗加化学疗法(FOLFOX或CAPOX,研究者的选择)在患有局部晚期无法切除的或转移性EAC、GEJ和胃癌的患者中的安全性和功效,这些患者没有既往全身性治疗,患有可测量的疾病(RECIST 1.1)即EAC、GEJ或胃癌,而不管PD-L1表达如何。将以1:1随机分配患者接受(a)度纳利单抗(1200mg Q3W或1600mg Q4W)、赛帕利单抗(360mg Q3W或480mg Q4W)和研究者的化学疗法选择,或(b)纳武单抗和研究者的化学疗法选择。

[0550] 协同的主要终点是通过Ventana PD-L1 (SP263)测量的意向治疗(ITT)群体中的总生存期和TAP $\geq 5\%$ 中的OS。次要终点包括通过Ventana PD-L1 (SP263)测量的ITT群体中按照RECIST 1.1的PFS和TAP $\geq 5\%$ 中的PFS。

[0551] 对应答/治疗效果的其他评估可包括免疫细胞激活、免疫细胞阻抑、免疫细胞增殖、T细胞受体动力学和/或外周或肿瘤微环境中记忆和抗原经历T细胞的增加的测量,以及通过ctDNA动力学和/或肿瘤细胞标志物或基因表达的变化的分子应答评估。

[0552] 安全性目标包括治疗期出现的不良事件的评估。

[0553] 实施例10:度纳利单抗的临床安全性

[0554] 本实施例提供了99名在度纳利单抗临床计划中接受至少1个剂量的度纳利单抗并经历TEAE的参与者的临床安全性的汇总。表15中按研究呈现数据,并且表16中与度纳利单抗的关系呈现数据。表15汇总了非常常见的($\geq 10\%$)TEAE并且表16汇总了认为与度纳利单抗相关的常见($\geq 5\%$)TEAE。大多数SAE按首选术语以1.0%或2.0%的频率发生,除了小肠梗阻以4.0%的频率发生之外(表15)。

[0555] 这99名参与者的所有TEAE、相关TEAE和SAE(不管发生率如何)可以分别在表18、表19和表20中找到(在实施例部分的末尾)。

[0556] 表15.在度纳利单抗治疗的参与者中 $\geq 10\%$ 发生的治疗期出现的不良事件的汇总

[0557]	TEAE 首选术语	(n=62)	ARC-7 (n=37)	总量 (n=99)
	任何 TEAE	53 (85.5%)	31 (83.8%)	84 (84.8%)
	恶心	9 (14.5%)	4 (10.8%)	13 (13.1%)
	疲劳	9 (14.5%)	3 (8.1%)	12 (12.1%)
	腹泻	5 (8.1%)	5 (13.5%)	10 (10.1%)
	瘙痒	6 (9.7%)	4 (10.8%)	10 (10.1%)

[0558] 表16.在度纳利单抗治疗的参与者中>2名参与者中发生的所有度纳利单抗相关TEAE的汇总

[0559]	TEAE 首选术语	(n=62)	ARC-7 (n=37)	总量 (n=99)
	任何 TEAE	32 (51.6%)	18 (48.6%)	50 (50.5%)
	瘙痒	5 (8.1%)	4 (10.8%)	9 (9.1%)
	疲劳	4 (6.5%)	2 (5.4%)	6 (6.1%)
	恶心	5 (8.1%)	1 (2.7%)	6 (6.1%)
	丘疹疹	3 (4.8%)	3 (8.1%)	6 (6.1%)
	腹泻	3 (4.8%)	2 (5.4%)	5 (5.1%)
	发热	3 (4.8%)	2 (5.4%)	5 (5.1%)
	关节痛	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
	头痛	3 (4.8%)	1 (2.7%)	4 (4.0%)
	甲状腺功能减退	4 (6.5%)	0	4 (4.0%)
	皮疹	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
	食欲减退	1 (1.6%)	2 (5.4%)	3 (3.0%)
	甲状腺功能亢进	2 (3.2%)	1 (2.7%)	3 (3.0%)
	肿瘤耀斑	3 (4.8%)	0	3 (3.0%)

[0560] 基于迄今为止的临床数据,在癌症患者中施用度纳利单抗已经被良好耐受。目前度纳利单抗的安全性特征支持有利的益处/风险评估,并且表明免疫相关不良事件的低发生率。

[0561] 实施例11:外周T细胞在经历度纳利单抗+赛帕利单抗组合疗法的人类受试者中未被损耗

[0562] 多个临床研究已经纵向跟踪患者,或正在跟踪患者,这些患者单独用度纳利单抗或与一种或多种附加疗法(例如,赛帕利单抗、依曲地南、化学疗法等)组合进行治疗。本实施例说明用度纳利单抗治疗不损耗人的外周T细胞。

[0563] 对11名患者的白细胞计数进行跟踪长达85天的治疗。其他患者详情参见表17。使用可商购获得的Trucount管(BD Biosciences)评估给药前和给药后全血液患者样品中的细胞计数。CD45、CD3、CD4、CD8、CD25和CD127抗体用于使用流式细胞术检测外周血T细胞和Treg。将该抗体混合物和100 μ l全血添加到Trucount管中,涡旋,并在室温下温育15分钟。使用900 δ μ l的1X BD FACs裂解溶液裂解染色的全血,随后涡旋,并在室温下温育15分钟。如Trucount技术数据表中详述的那样计算绝对计数。简言之,通过将阳性细胞事件的数目(X)除以珠粒事件的数目(Y),然后乘以BD Trucount珠粒浓度(N/V,其中N是每次测试的珠粒数目并且V是测试体积)来获得细胞群体的绝对计数(A)。A=X/Y $\times$ N/V。然后报告每 μ l全血(WB)的绝对细胞计数。

[0564] 由于收集样品有限,没有测量所有患者中的绝对细胞计数。对于一些患者,已经跟踪白血频率(不是绝对细胞计数)长达85天的治疗。相对于亲本群体确定不同群体的频率,并将每个时间点相对于基线(给药前的C1D1)归一化以计算倍数变化。

[0565] 如图6所示,接受赛帕利单抗和度纳利单抗的患者中(n=11)的CD4+T细胞、CD8+T细胞和Treg的绝对细胞计数与基线相比在很大程度上保持不变,其中大多数变化保持在对于健康供体(n=6,由灰色阴影指示)观察到的范围内或附近。细胞频率也随时间稳定,包括在用15mg/kg AB154Q3W+360mg AB122 Q3W治疗的两个部分应答者中。参见图7A和图7B。在实施例5中提供了关于这两个应答者的其他信息。

[0566] 表17.

[0567]	给药方案	适应症
	AB154 (15mg/kg) Q3W+AB122 (960mg) Q6W	子宫内膜癌
		黑色素瘤
	AB154 (1500mg) Q4W+AB122 (480mg) Q4W	未知原发性
		子宫内膜
		胰腺
		直肠癌
		输卵管
	AB154 (1200mg) Q3W+AB122 (720mg) Q6W	十二指肠腺癌
		结肠癌
		黑色素瘤
		胰腺体腺癌

[0568] 实施例12:度纳利单抗促进人类受试者中CD8⁺T细胞和NK细胞的接合。

[0569] 本实施例说明度纳利单抗单一疗法和度纳利单抗组合疗法对外周的CD8⁺T细胞和NK细胞具有可测量的影响。

[0570] 在评价度纳利单抗的临床试验中,已经将Ki-67的表达用作CD8⁺T细胞和NK细胞增殖的标志。与细胞周期相关的核蛋白Ki-67的定量是评价细胞增殖的常用方法,特别是在离体人类样品中。

[0571] 通过流式细胞术在全血中进行免疫细胞图谱分析。对于入组实施例5或实施例6中描述的研究的患者,通过类似方法评价全血中CD8⁺T细胞上的Ki67变化。将包括(最少)CD3、CD8和CD56抗体的细胞外染色混合物添加到500u1全血中,并在冰上温育30分钟。在两项研究中这些标志物用于鉴定CD8⁺T细胞(CD3⁺CD56⁻CD8⁺)。对于实施例6的研究中的患者,细胞外混合物还包括CD45RA、CD39和CD103抗体以鉴定经历抗原的记忆性CD8⁺T细胞群体(CD3⁺CD56⁻CD8⁺CD45RA⁻CD39⁺CD103⁺)。在细胞外染色后,将所有血液样品固定并使用1X BD FACS裂解缓冲液在冰上裂解20分钟,然后在-80℃下储存长达6周。解冻后,将样品以400xg离心5分钟以去除裂解溶液,在PBS中洗涤,然后在室温下在100u1 1X FoxP3固定缓冲液中固定并透化1小时。经过透化的样品在1X透化缓冲液中洗涤,在室温下使用25u1的20%正常小鼠血清封闭15分钟,然后在冰上使用Ki67抗体进行细胞内染色30分钟。最后,将样品在1X透化缓冲液中洗涤并重悬于PBS中,然后过滤并在BD FACSCanto细胞计数器上获取数据。对于CD8⁺T细胞上的Ki67表达,还确定第一治疗周期观察到的最大倍数变化(在C1D1和C2D29之间)。

[0572] 如图8所示,当度纳利单抗单独施用或与赛帕利单抗组合施用时,入组实施例5中描述的研究的患者常常在其循环CD8⁺T细胞上的增殖标志物(Ki67)增加。当赛帕利单抗单独施用或与度纳利单抗或度纳利单抗和依曲地南组合施用时,在入组实施例6的研究的患有PD-L1^{hi} (TPS≥50%)非小细胞肺癌(NSCLC)的患者中也观察到增殖性CD8⁺T细胞的增加。在该数据集中,赛帕利单抗和度纳利单抗单一疗法以及赛帕利单抗与度纳利单抗的组合疗法显示Ki67变化大于2倍的患者的频率相似,但是这些应答的幅度不同。

[0573] 还评价了从入组实施例6的研究的患者获得的样品中的循环NK细胞上的Ki67表达。与CD8⁺T细胞类似,在第一剂量后1-2周内观察到NK细胞增殖的增加(图9A和图9B)。

[0574] CD39和CD103的共表达可以将肿瘤微环境(TME)中的肿瘤特异性T细胞与旁观T细胞区别开。在基线时,它们通常以低水平存在于外周。如图9C所示,在从入组实施例6中描述

的研究的受试者获得的样品中,在3个臂中治疗时观察到外周CD45RA-CD8+CD39+CD103+记忆T细胞的瞬时增加。由于样品量不足,不能确定3个研究臂之间的差异。

[0575] 实施例13-1:在患有晚期非小细胞肺癌的参与者中评价基于免疫疗法的组合的II期、开放标签、平台研究。

[0576] II期开放标签平台研究将用于研究赛帕利单抗与其他研究产品在患有鳞状或非鳞状非小细胞肺癌的参与者中的安全性和功效。子研究A将入组未接受治疗的、PD-L1高(通过PharmDx 22C3或28-8pharmDx (Dako) 测定TPS $\geq$ 50%或通过SP263 (Ventana) 测定%肿瘤细胞(%TC) $\geq$ 50%)、转移性NSCLC患者,这些患者没有可操作的基因组畸变(当地健康管理机构对其批准靶向疗法并可使用的ALK融合致癌基因、可操作的EGFR突变、存在任何其他肿瘤基因组畸变或驱动因子突变(例如,ROS、BRAF、NTRK))。子研究B将入组未接受治疗的、转移性、鳞状或非鳞状NSCLC患者,这些患者没有可操作的基因组畸变(见上文)但不限于PD-L1状态。子研究C将入组转移性、鳞状或非鳞状NSCLC患者,这些患者在一条或两条线的既往疗法中接受抗PD-(L)1和基于铂的化学疗法时有记录的疾病进展,并且没有已知可操作的基因组畸变(见上文)。臂A1:赛帕利单抗360mg Q3W+度纳利单抗5mg/kg Q3W;臂A2:赛帕利单抗360mg Q3W+度纳利单抗15mg/kg Q3W;臂A3:赛帕利单抗480mg Q4W+度纳利单抗1600mg Q4W+奎利克鲁司他100mg Q2W;臂B1:赛帕利单抗360mg Q3W+奎利克鲁司他50mg QW+铂双重化学疗法;臂B2:赛帕利单抗360mg Q3W+度纳利单抗1200mg Q3W+铂双重化学疗法;臂B3:赛帕利单抗360mg Q3W+度纳利单抗1200mg Q3W+奎利克鲁司他50mg QW+铂双重化学疗法;臂C1:赛帕利单抗360mg Q3W+度纳利单抗1200mg Q3W+多西他赛;臂C2:赛帕利单抗360mg Q3W+奎利克鲁司他300mg Q3W+多西他赛。待评估的主要终点包括客观应答率、安全性和耐受性。次要终点包括无进展生存期、应答持续时间、总生存期和PK。

[0577] 实施例13-2:在患有晚期非小细胞肺癌的参与者中评价基于免疫疗法的组合的II期、开放标签、平台研究。

[0578] II期开放标签平台研究将用于研究赛帕利单抗与其他研究产品在患有鳞状或非鳞状非小细胞肺癌的参与者中的安全性和功效。子研究A将入组未接受治疗的、PD-L1高(通过PharmDx 22C3或28-8pharmDx (Dako) 测定TPS $\geq$ 50%或通过SP263 (Ventana) 测定%肿瘤细胞(%TC) $\geq$ 50%)、转移性NSCLC患者,这些患者没有可操作的基因组畸变(当地健康管理机构对其批准靶向疗法并可使用的ALK融合致癌基因、可操作的EGFR突变、存在任何其他肿瘤基因组畸变或驱动因子突变(例如,ROS、BRAF、NTRK))。子研究B将入组未接受治疗的、转移性、鳞状或非鳞状NSCLC患者,这些患者没有可操作的基因组畸变(见上文)但不限于PD-L1状态。子研究C将入组转移性、鳞状或非鳞状NSCLC患者,这些患者在一条或两条线的既往疗法中接受抗PD-(L)1和基于铂的化学疗法时有记录的疾病进展,并且没有已知可操作的基因组畸变(见上文)。臂A1:赛帕利单抗360mg Q3W+度纳利单抗800mg Q3W;臂A2:赛帕利单抗360mg Q3W+度纳利单抗1200mg Q3W;臂A3:赛帕利单抗360mg Q4W+奎利克鲁司他300mg Q3W;臂B1:赛帕利单抗360mg Q3W+奎利克鲁司他300mg QW+铂双重化学疗法;臂B2:赛帕利单抗360mg Q3W+度纳利单抗1200mg Q3W+铂双重化学疗法;臂B3:赛帕利单抗360mg Q3W+度纳利单抗1200mg Q3W+奎利克鲁司他300mg QW+铂双重化学疗法;臂C1:赛帕利单抗360mg Q3W+度纳利单抗1200mg Q3W+多西他赛;臂C2:赛帕利单抗360mg Q3W+奎利克鲁司他300mg Q3W+多西他赛。待评估的主要终点包括客观应答率、安全性和耐受性。次要终点包括无进展

生存期、应答持续时间、总生存期和PK。

[0579] 主要功效终点是客观应答率,定义为按照RECIST v1.1确定的具有如研究者评估的完全应答或部分应答中的最佳总体应答的患者的百分比。次要功效终点包括疾病控制率(在基线处具有可测量疾病的可测量参与者的百分比,这些参与者实现CR、PR或SD的最佳总体RECIST应答)、无进展生存期(从治疗分配直至第一次记录疾病进展或死亡(以先出现为准)的时间)、总生存期(从治疗分配直至由于任何原因死亡的时间)和应答持续时间(定义为从第一次记录疾病应答(CR或PR)直至第一次记录确认的疾病进展或死亡的时间)。

[0580] 表18.所有治疗期出现的不良事件(仅度纳利单抗治疗的群体)

不良事件首选术语	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	总量 (N=99)
-任何 AE-	53 (85.5%)	31 (83.8%)	84 (84.8%)
恶心	9 (14.5%)	4 (10.8%)	13 (13.1%)
疲劳	9 (14.5%)	3 (8.1%)	12 (12.1%)
腹泻	5 (8.1%)	5 (13.5%)	10 (10.1%)
瘙痒	6 (9.7%)	4 (10.8%)	10 (10.1%)
贫血	5 (8.1%)	4 (10.8%)	9 (9.1%)
关节痛	4 (6.5%)	4 (10.8%)	8 (8.1%)
背痛	4 (6.5%)	4 (10.8%)	8 (8.1%)
呼吸困难	4 (6.5%)	4 (10.8%)	8 (8.1%)
发热	5 (8.1%)	3 (8.1%)	8 (8.1%)
便秘	4 (6.5%)	3 (8.1%)	7 (7.1%)
咳嗽	3 (4.8%)	4 (10.8%)	7 (7.1%)
头痛	6 (9.7%)	1 (2.7%)	7 (7.1%)
丘疹疹	3 (4.8%)	4 (10.8%)	7 (7.1%)
食欲减退	3 (4.8%)	3 (8.1%)	6 (6.1%)
皮疹	3 (4.8%)	3 (8.1%)	6 (6.1%)
尿路感染	5 (8.1%)	1 (2.7%)	6 (6.1%)
腹痛	5 (8.1%)	(0.0%)	5 (5.1%)
脱水	4 (6.5%)	1 (2.7%)	5 (5.1%)
头晕	4 (6.5%)	1 (2.7%)	5 (5.1%)
吞咽困难	3 (4.8%)	2 (5.4%)	5 (5.1%)
甲状腺功能减退	4 (6.5%)	1 (2.7%)	5 (5.1%)
肌肉骨骼疼痛	3 (4.8%)	2 (5.4%)	5 (5.1%)
呕吐	2 (3.2%)	3 (8.1%)	5 (5.1%)
血肌酐增加	3 (4.8%)	1 (2.7%)	4 (4.0%)
高钾血症	2 (3.2%)	2 (5.4%)	4 (4.0%)
低血压	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
外周水肿	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
胸腔积液	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
小肠梗阻	4 (6.5%)	(0.0%)	4 (4.0%)
腹胀	3 (4.8%)	(0.0%)	3 (3.0%)
腹水	3 (4.8%)	(0.0%)	3 (3.0%)
衰弱	(0.0%)	3 (8.1%)	3 (3.0%)
慢性阻塞性肺病	(0.0%)	3 (8.1%)	3 (3.0%)
甲状腺功能亢进	2 (3.2%)	1 (2.7%)	3 (3.0%)
输注相关反应	2 (3.2%)	1 (2.7%)	3 (3.0%)
失眠症	1 (1.6%)	2 (5.4%)	3 (3.0%)
口腔念珠菌病	2 (3.2%)	1 (2.7%)	3 (3.0%)
疼痛	2 (3.2%)	1 (2.7%)	3 (3.0%)
心动过速	1 (1.6%)	2 (5.4%)	3 (3.0%)

[0582]

不良事件首选术语	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	总量 (N=99)
肿瘤耀斑	3 (4.8%)	(0.0%)	3 (3.0%)
腹部不适	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
急性肾损伤	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
丙氨酸转氨酶增加	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
关节炎	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
天冬氨酸转氨酶增加	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
血液碱性磷酸酶增加	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
血胆红素增加	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
意识模糊状态	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
谵妄	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
口干	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
消化不良	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
侧腹部疼痛	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
γ-谷氨酰转移酶增加	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
咯血	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
高血糖症	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
高血压	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
低白蛋白血症	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
低钾血症	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
免疫介导的肝炎	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
流感样疾病	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
淋巴细胞减少症	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
不适	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
肌肉痉挛	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
感觉异常	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
外周感觉性神经病变	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
肺炎	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
尿频	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
皮肤感染	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
耳鸣	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
上呼吸道感染	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
重量减轻	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
萎缩性精索炎 (Verbatim)	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
酸中毒	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
急性呼吸衰竭	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
肾上腺功能不全	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
脱发	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
焦虑症	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
失语	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
房颤	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
一度房室传导阻滞	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)

[0583]

不良事件首选术语	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	总量 (N=99)
胆道梗阻	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
膀胱不适	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
血胆固醇增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
血乳酸脱氢酶增加	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
血压升高	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
血尿素增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
支气管炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
COVID-19	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
胆管炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
尾骨痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
认知障碍	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
脱水 (Verbatim)	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
深静脉血栓形成	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
糖尿病	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
眼干	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
皮肤干燥	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
感觉迟钝	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
发音困难	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
发音障碍	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
劳力性呼吸困难	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
早饱	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
感染性小肠结肠炎	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
上腹不适	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
眼部感染	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
眼部瘙痒	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
跌倒	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
毛囊炎	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
胃肠壁增厚	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
胃食管反流疾病	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
全身性水肿	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
青光眼	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肾小球滤过率降低	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
舌咽神经障碍	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
便血	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
血尿	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
颅内出血	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
轻偏瘫	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
带状疱疹	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
打嗝	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
髌骨骨折	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
潮热	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)

[0584]

不良事件首选术语	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	总量 (N=99)
高尿酸血症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
感觉减退	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
舌下神经障碍	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
低镁血症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
低钠血症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
感染	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
输注部位疼痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
腹股沟疝	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
内耳病症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肠梗阻	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
黄疸	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
关节肿胀	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
嗜睡	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肝功能检查增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
局部感染	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
代谢性酸中毒	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
粘膜炎症	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
粘液便	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌肉拉伤	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌肉紧绷	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌无力	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌骨骼胸痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
指甲病症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
鼻粘膜病症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
颈部疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
神经痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
非心源性胸痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
吞咽痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
口腔疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
口咽痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
胰腺炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
细菌性腹膜炎	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
光照性皮肤病	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
胸膜炎痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肺炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
排痰性咳嗽	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
全身性瘙痒	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肺部疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
痒疹	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
呼吸衰竭	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)

	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	总量 (N=99)
不良事件首选术语			
变应性鼻炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
鼻溢	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
季节性变态反应	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
异物感	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
败血性休克	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
窦性心动过缓	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
窦性疼痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
鼻窦炎	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
痰增加	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
蛛网膜下腔出血	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
转氨酶增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肿瘤疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
尺骨骨折	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
上消化道出血	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
荨麻疹	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
阴道感染	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
血管压迫	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
室性心动过速	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)

[0586] 表19. 所有度纳利单抗相关不良事件 (仅度纳利单抗治疗的群体)

	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	总量 (N=99)
不良事件首选术语			
-任何 AE-	32 (51.6%)	18 (48.6%)	50 (50.5%)
瘙痒	5 (8.1%)	4 (10.8%)	9 (9.1%)
疲劳	4 (6.5%)	2 (5.4%)	6 (6.1%)
恶心	5 (8.1%)	1 (2.7%)	6 (6.1%)
丘斑疹	3 (4.8%)	3 (8.1%)	6 (6.1%)
腹泻	3 (4.8%)	2 (5.4%)	5 (5.1%)
发热	3 (4.8%)	2 (5.4%)	5 (5.1%)
关节痛	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
头痛	3 (4.8%)	1 (2.7%)	4 (4.0%)
甲状腺功能减退	4 (6.5%)	(0.0%)	4 (4.0%)
皮疹	1 (1.6%)	3 (8.1%)	4 (4.0%)
食欲减退	1 (1.6%)	2 (5.4%)	3 (3.0%)
甲状腺功能亢进	2 (3.2%)	1 (2.7%)	3 (3.0%)
肿瘤耀斑	3 (4.8%)	(0.0%)	3 (3.0%)
背痛	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
便秘	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
免疫介导的肝炎	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)

	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	总量 (N=99)
不良事件首选术语			
输注相关反应	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
不适	(0.0%)	2 (5.4%)	2 (2.0%)
疼痛	2 (3.2%)	(0.0%)	2 (2.0%)
肺炎	1 (1.6%)	1 (2.7%)	2 (2.0%)
腹胀	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
腹痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肾上腺功能不全	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
丙氨酸转氨酶增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
贫血	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
关节炎	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
天冬氨酸转氨酶增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
衰弱	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
咳嗽	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
谵妄	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
眼干	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
口干	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
劳力性呼吸困难	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
侧腹部疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
全身性水肿	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
潮热	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
高血糖症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
高钾血症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
低钾血症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
流感样疾病	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
输注部位疼痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
肝功能检查增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
淋巴细胞减少症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌肉痉挛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌骨骼胸痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肌痛	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
指甲病症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
鼻粘膜病症	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
口腔疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
胰腺炎	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
感觉异常	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
外周感觉性神经病变	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
全身性瘙痒	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
肺部疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
痒疹	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
鼻溢	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)
转氨酶增加	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
	AB154CSP0001 (N=62)	ARC-7 (N=37)	总量 (N=99)
不良事件首选术语			
肿瘤疼痛	1 (1.6%)	(0.0%)	1 (1.0%)
呕吐	(0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.0%)

[0590] 表20. 治疗期出现的重大不良事件的汇总 (仅度纳利单抗治疗的群体)

[0591]

系统器官分类 首选术语	暴露的受试者数目 (N=99)									
	SAE n (%)					相关 SAE n (%)				
	总量	1-2 级	3 级	4 级	5 级	总量	1-2 级	3 级	4 级	5 级
-任何 SAE-	31 (31.3%)	6 (6.1%)	24 (24.2%)	2 (2.0%)	3 (3.0%)	6 (6.1%)	1 (1.0%)	5 (5.1%)	(0.0%)	1 (1.0%)
胃肠道病症	7 (7.1%)	2 (2.0%)	5 (5.1%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
小肠梗阻	4 (4.0%)	1 (1.0%)	3 (3.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
腹痛	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
腹水	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
便秘	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
恶心	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
上消化道出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
呼吸、胸和纵隔病症	7 (7.1%)	2 (2.0%)	5 (5.1%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)
慢性阻塞性肺病	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
呼吸困难	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
胸腔积液	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
急性呼吸衰竭	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肺炎	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)
呼吸衰竭	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
一般病症和施用部位病状	5 (5.1%)	1 (1.0%)	4 (4.0%)	(0.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)
疲劳	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
全身性水肿	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)
非心源性胸痛	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
疼痛	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
发热	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
感染和侵染	5 (5.1%)	1 (1.0%)	5 (5.1%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
COVID-19	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
局部感染	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
细菌性腹膜炎	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肺炎	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
败血性休克	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
皮肤感染	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
尿路感染	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
代谢和营养障碍	4 (4.0%)	(0.0%)	3 (3.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
酸中毒	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)

[0592]

系统器官分类 首选术语	暴露的受试者数目 (N=99)									
	SAE n (%)					相关 SAE n (%)				
	总量	1-2 级	3 级	4 级	5 级	总量	1-2 级	3 级	4 级	5 级
食欲减退	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
高钾血症	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
低钠血症	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肝胆病症	3 (3.0%)	(0.0%)	3 (3.0%)	(0.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)
免疫介导的肝炎	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)
胆管炎	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
损伤、中毒和程序 并发症	2 (2.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
跌倒	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
蛛网膜下腔出血	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肌肉骨骼和结缔组 织病症	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
背痛	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肌肉骨骼疼痛	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
神经系统病症	2 (2.0%)	(0.0%)	2 (2.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
颅内出血	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
轻偏瘫	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
精神障碍	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)
意识模糊状态	1 (1.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
谵妄	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)
心脏病	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
室性心动过速	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
研究	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)
肝功能检查增加	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	1 (1.0%)	(0.0%)	(0.0%)

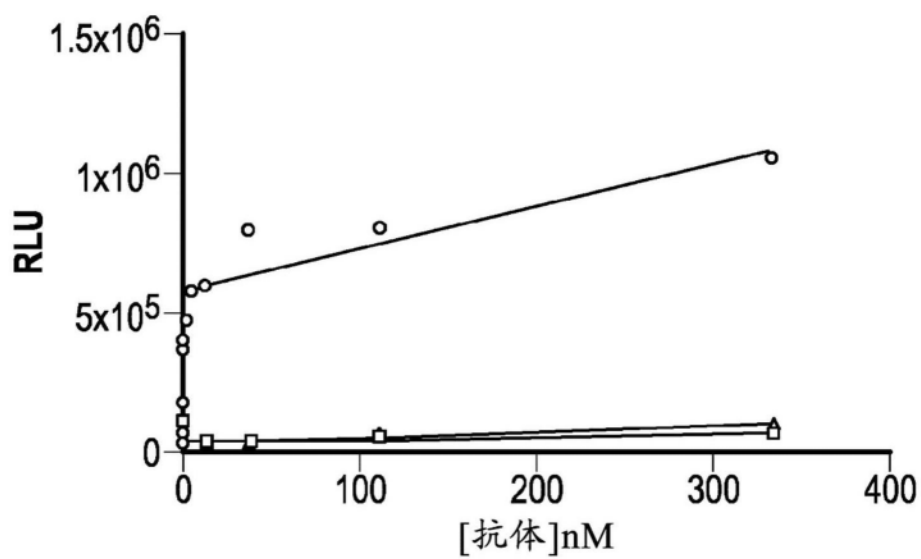


图1A

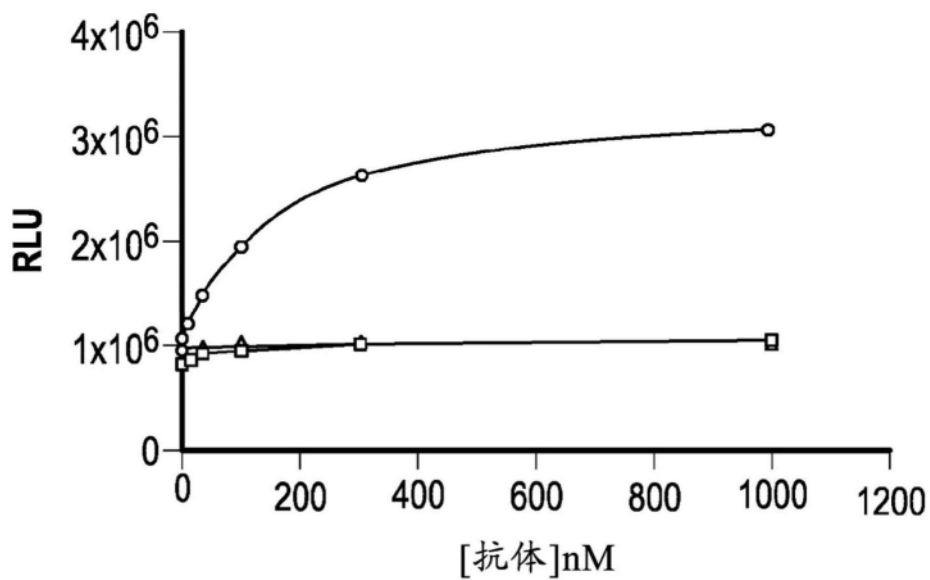


图1B

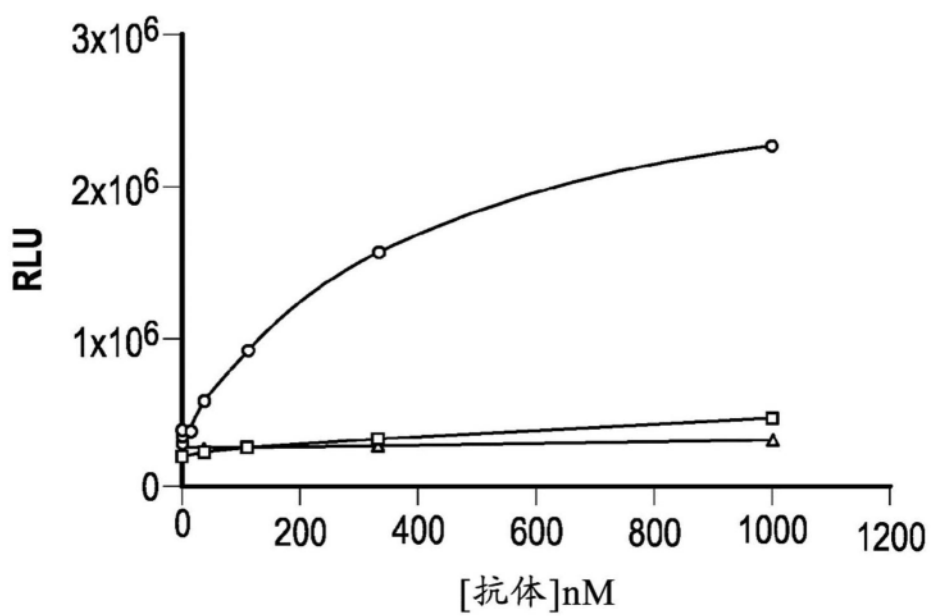


图1C

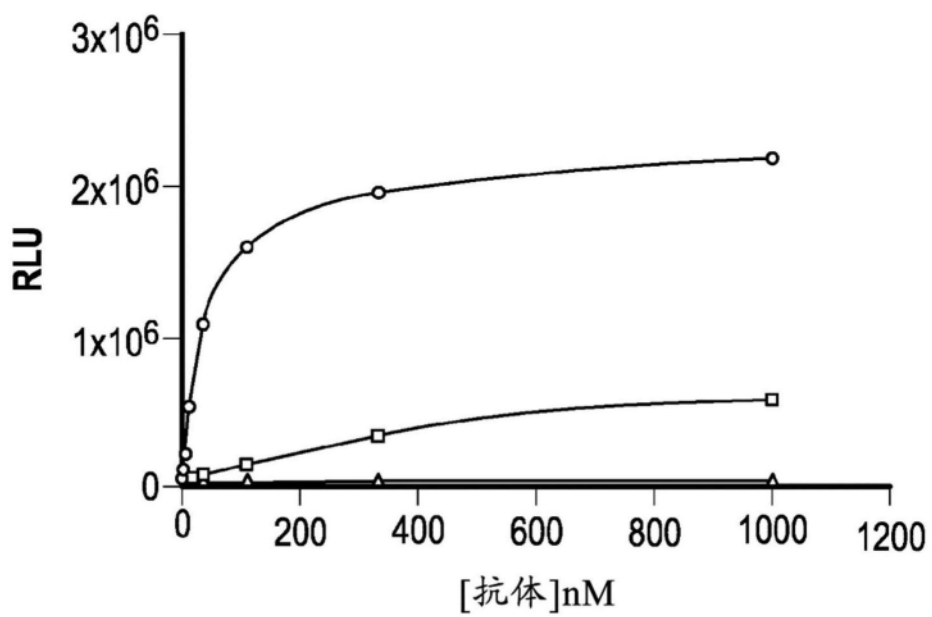


图1D

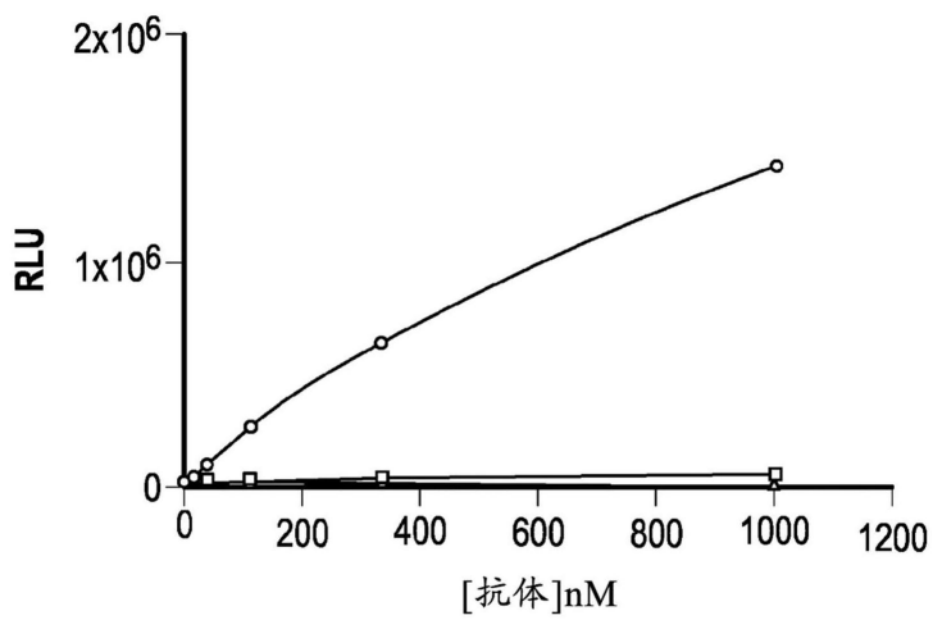


图1E

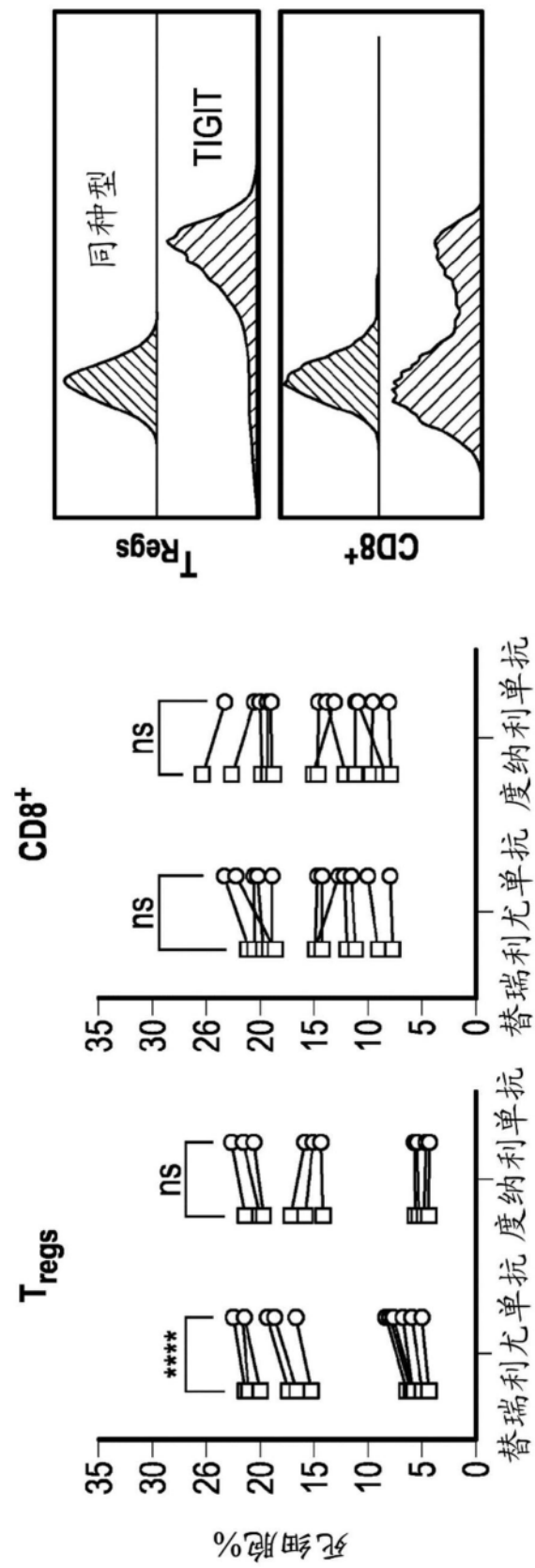


图2

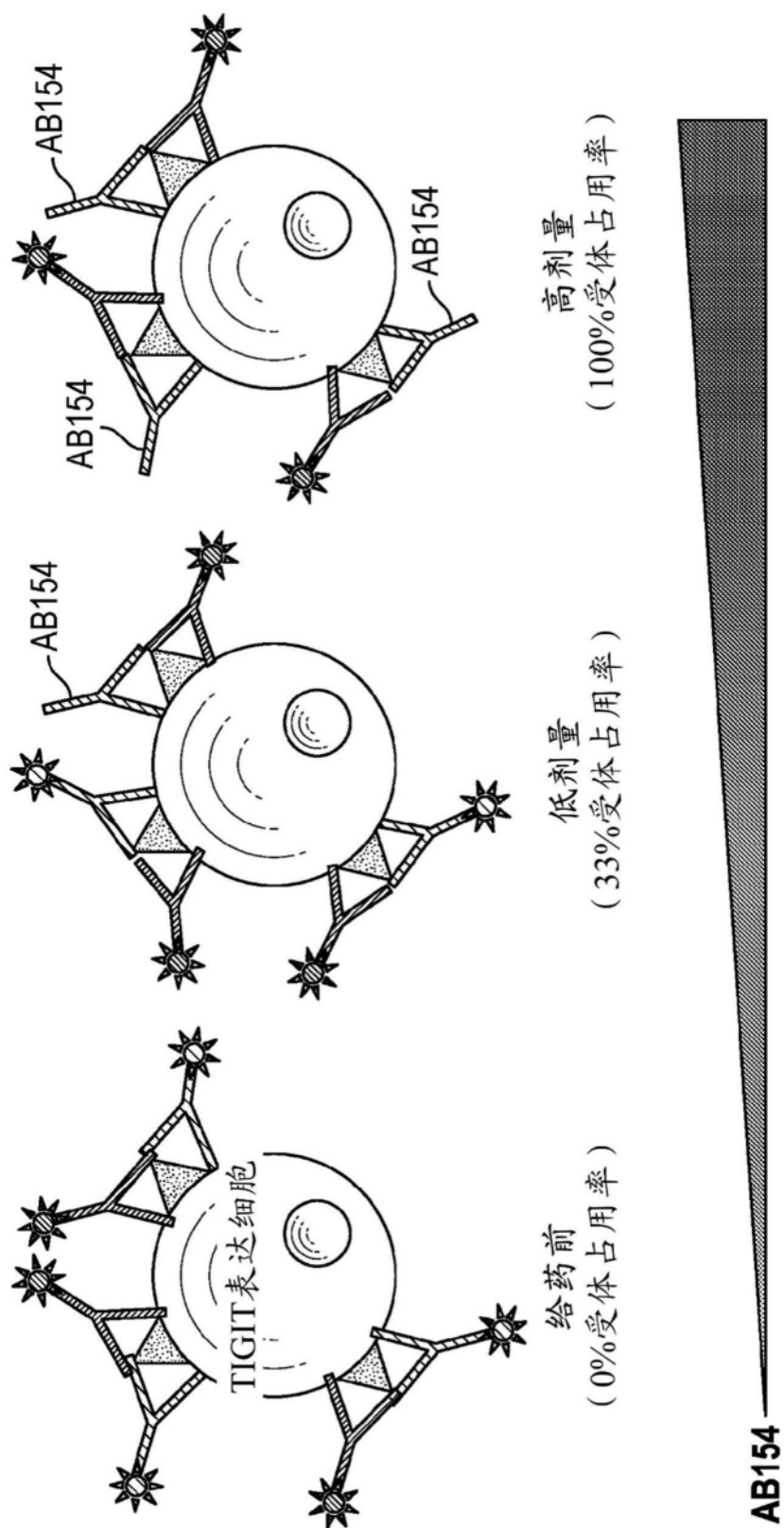


图3A

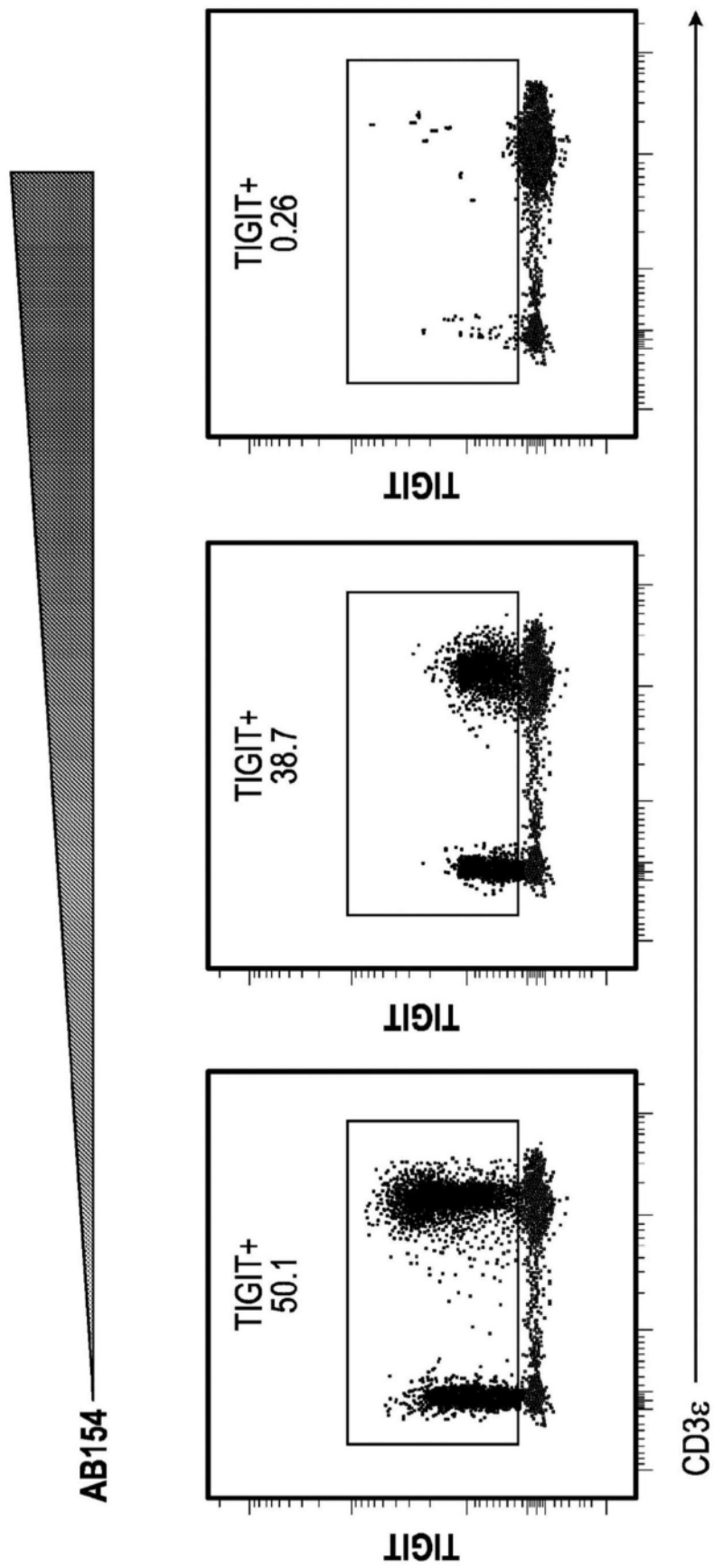


图3B

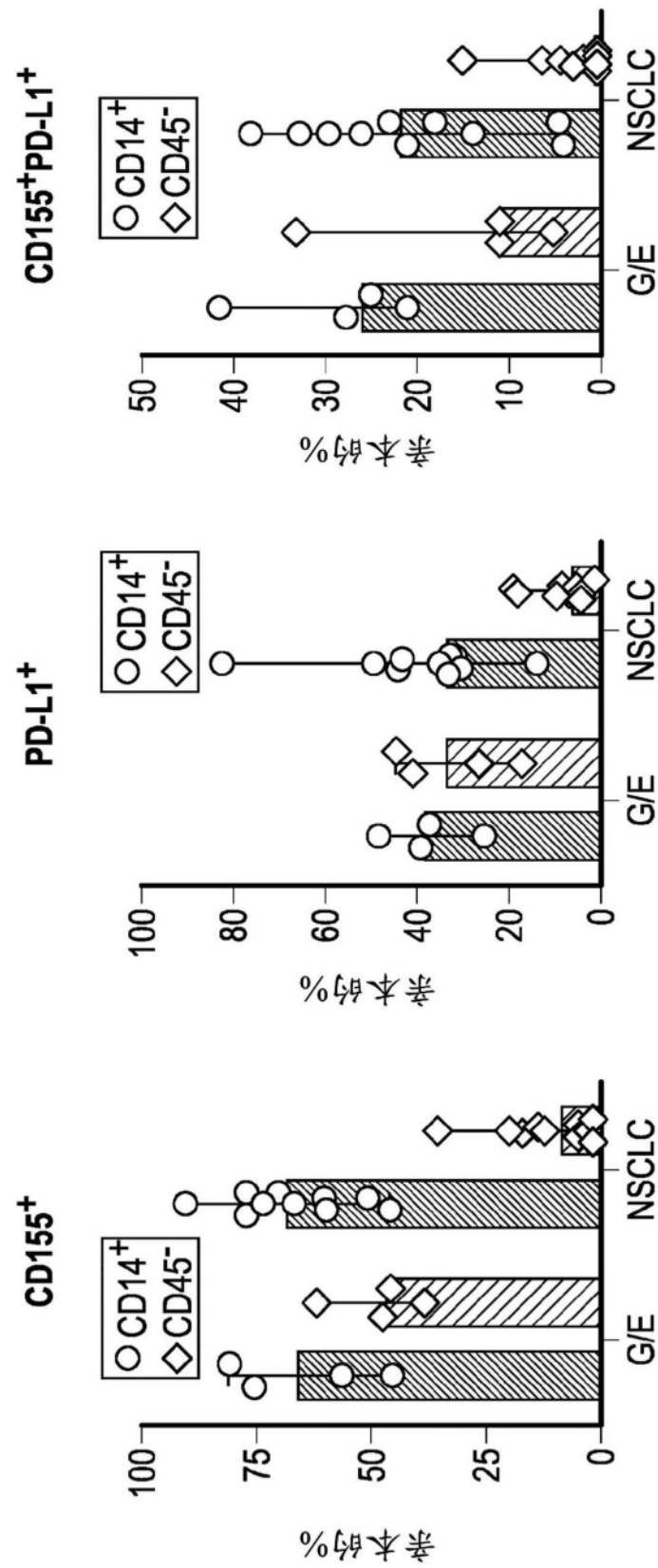


图4A

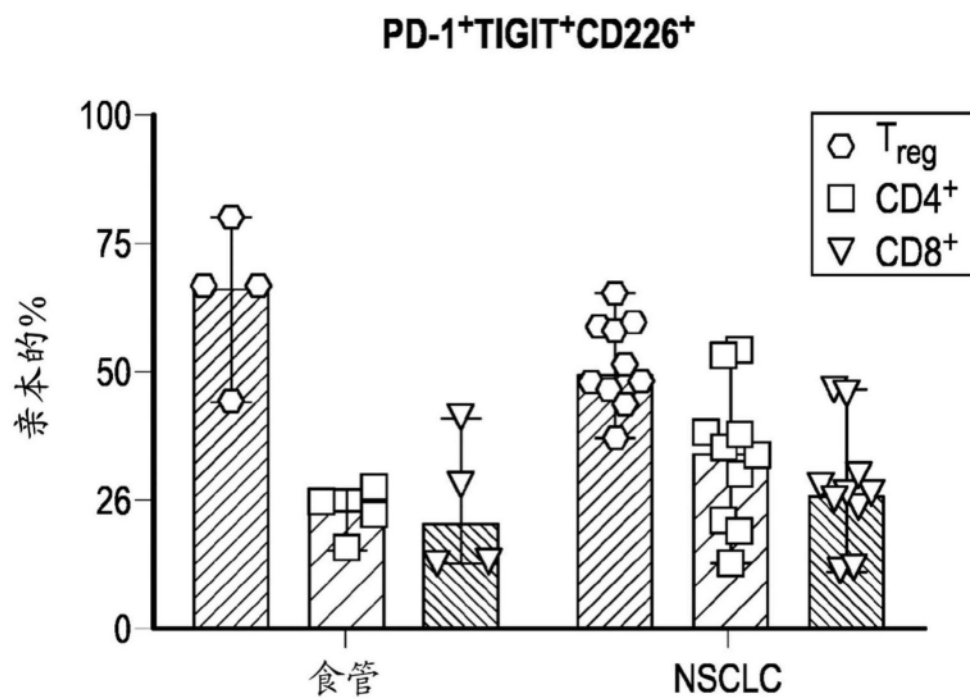


图4A (续)

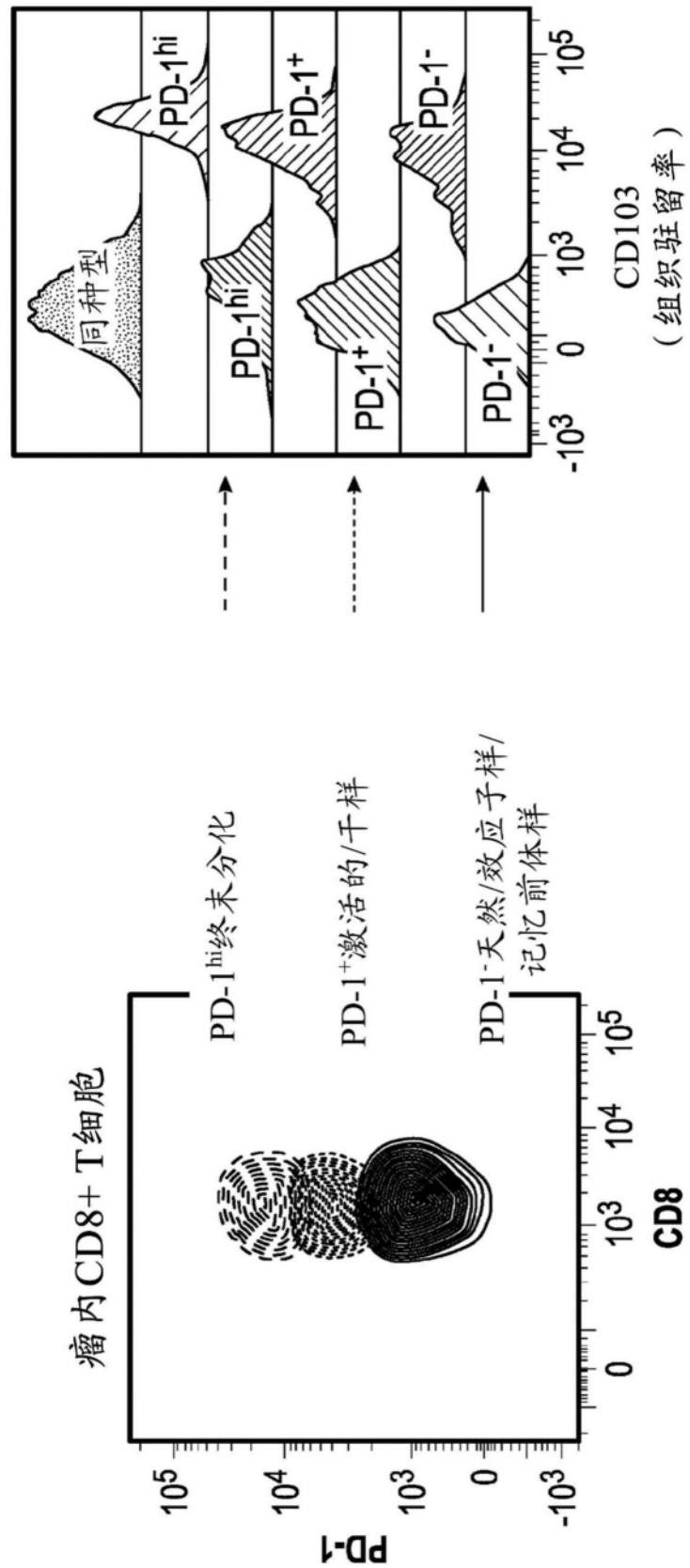
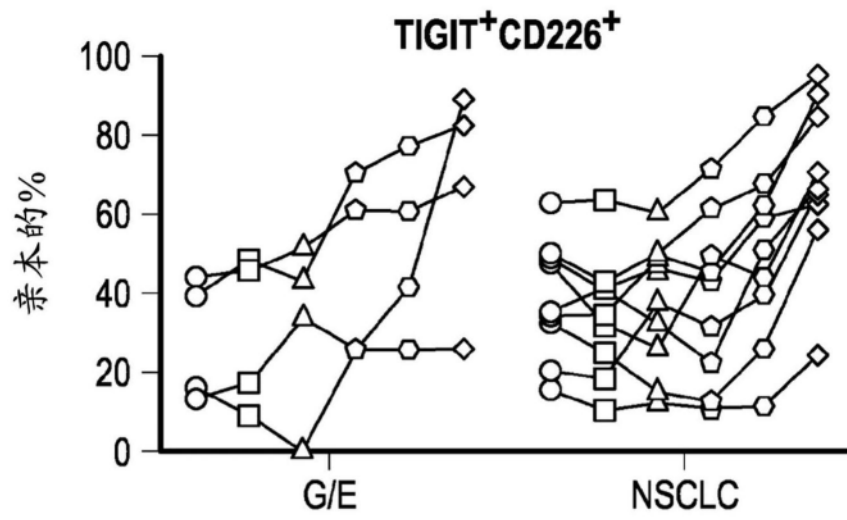


图4B



CD103 ⁻	○ PD-1 ⁻
	□ PD-1 ⁺
	△ PD-1 ^{hi}
CD103 ⁺	◇ PD-1 ⁻
	◊ PD-1 ⁺
	◈ PD-1 ^{hi}

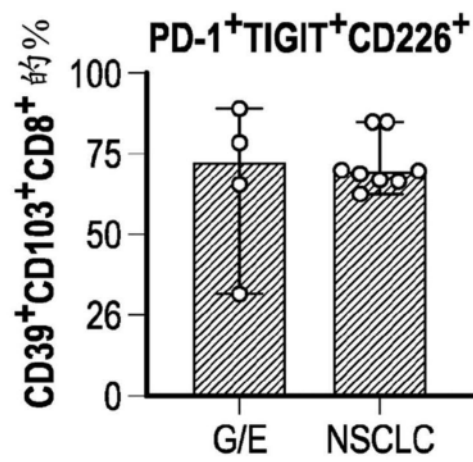


图4C

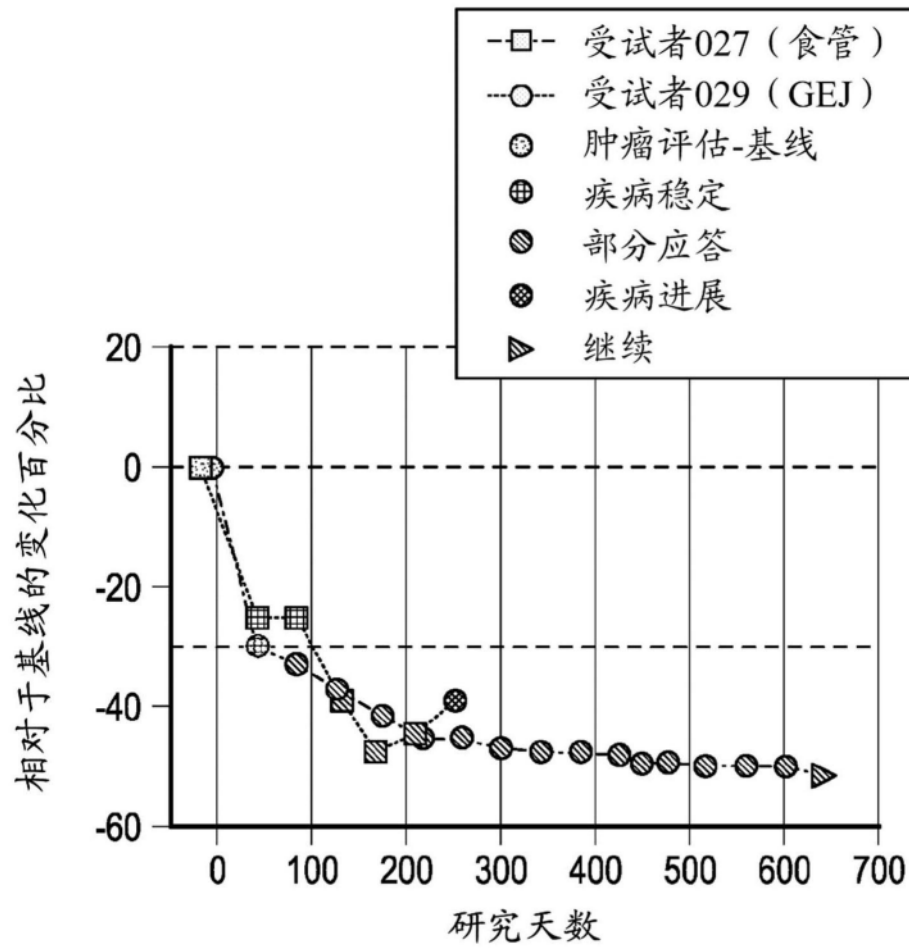
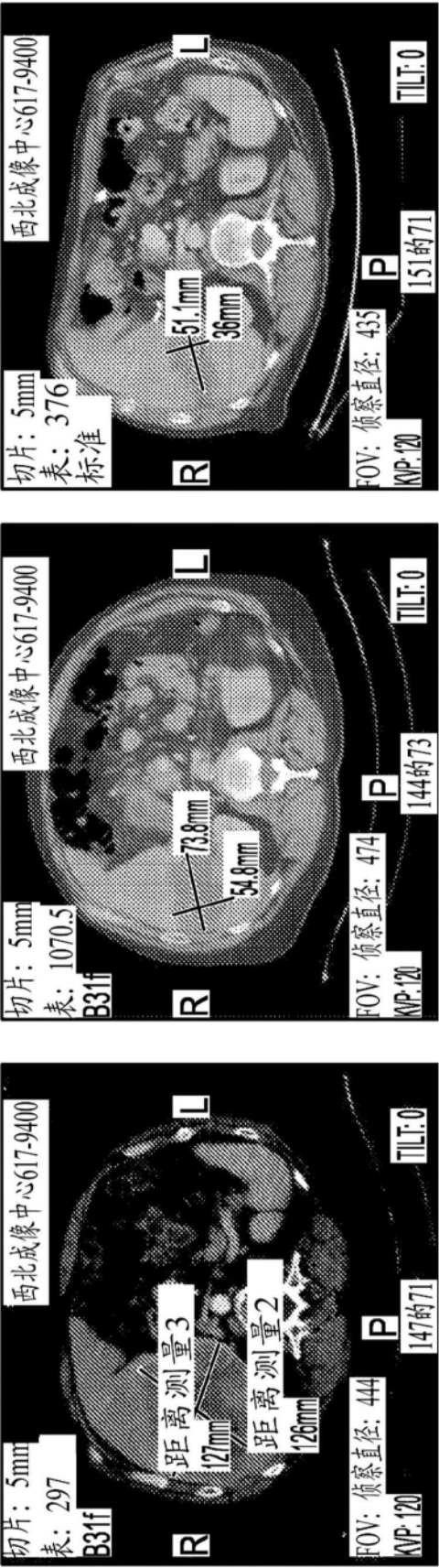


图5A



基线扫描

目标病变#1: 127mm长轴

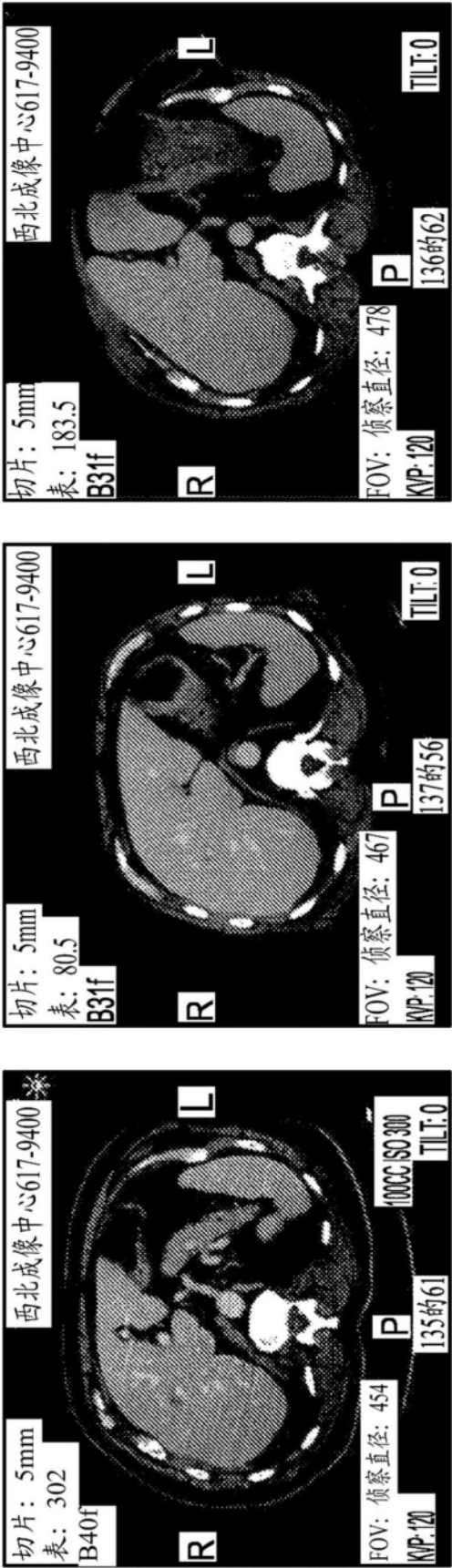
周期6后扫描

目标病变#1: 76mm长轴

周期30后扫描

目标病变#1: 62mm长轴

图5B



周期7后扫描 (9/21/20)
目标病变#2: 0mm长轴

周期4后扫描
目标病变#2: 8mm长轴

基线扫描
目标病变#2: 14mm长轴

图5C

△ AB154(15mg/kg Q3W), AB122(960mg Q6W) △ AB154(1500mg Q4W), AB122(480mg Q4W) △ AB154(1200mg Q3W), AB122(720mg Q6W)

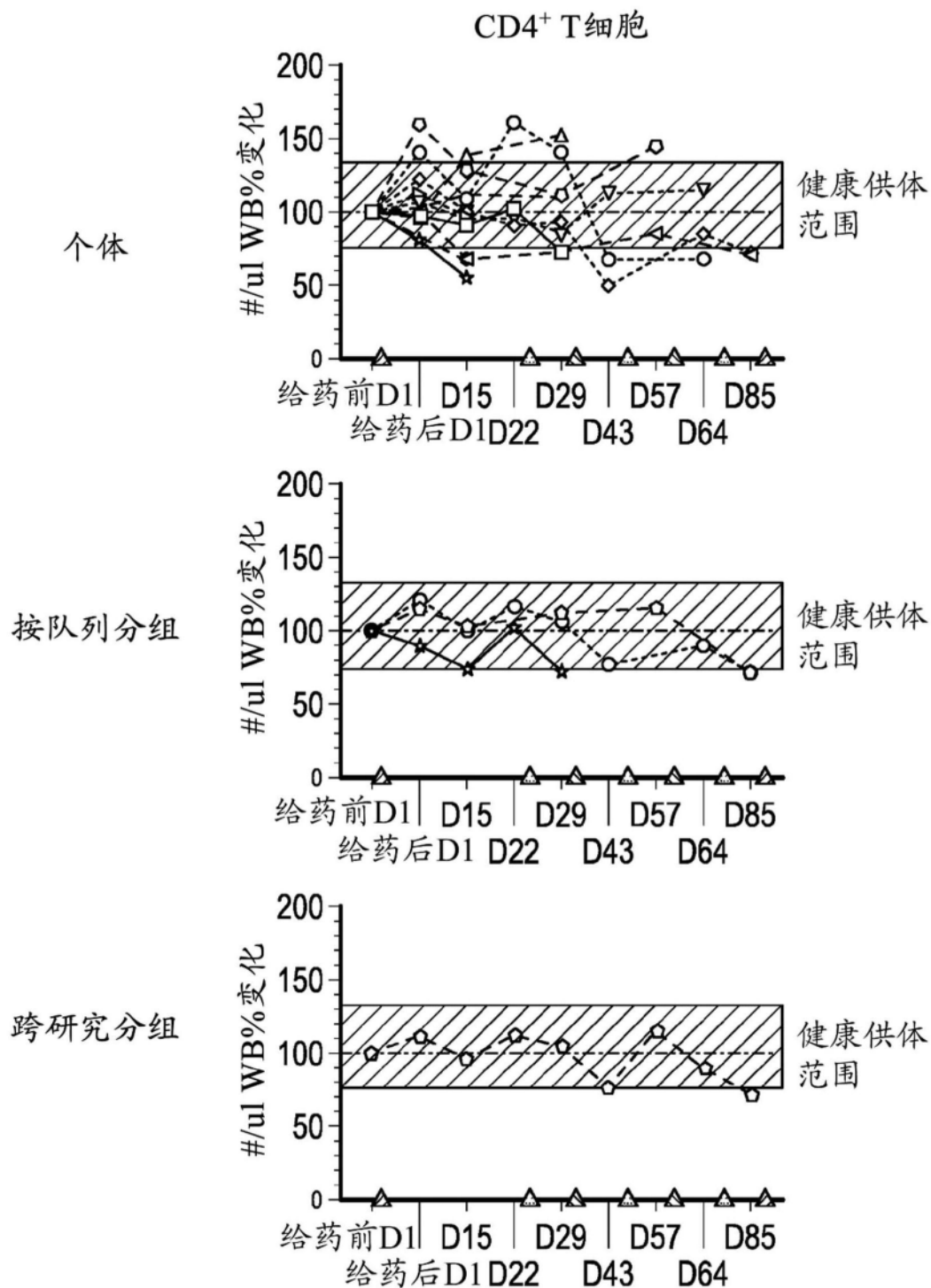


图6

△ AB154(15mg/kg Q3W), AB122(960mg Q6W) △ AB154(1500mg/kg Q4W), AB122(480mg Q4W) △ AB154(1200mg/kg Q3W), AB122(720mg Q6W)

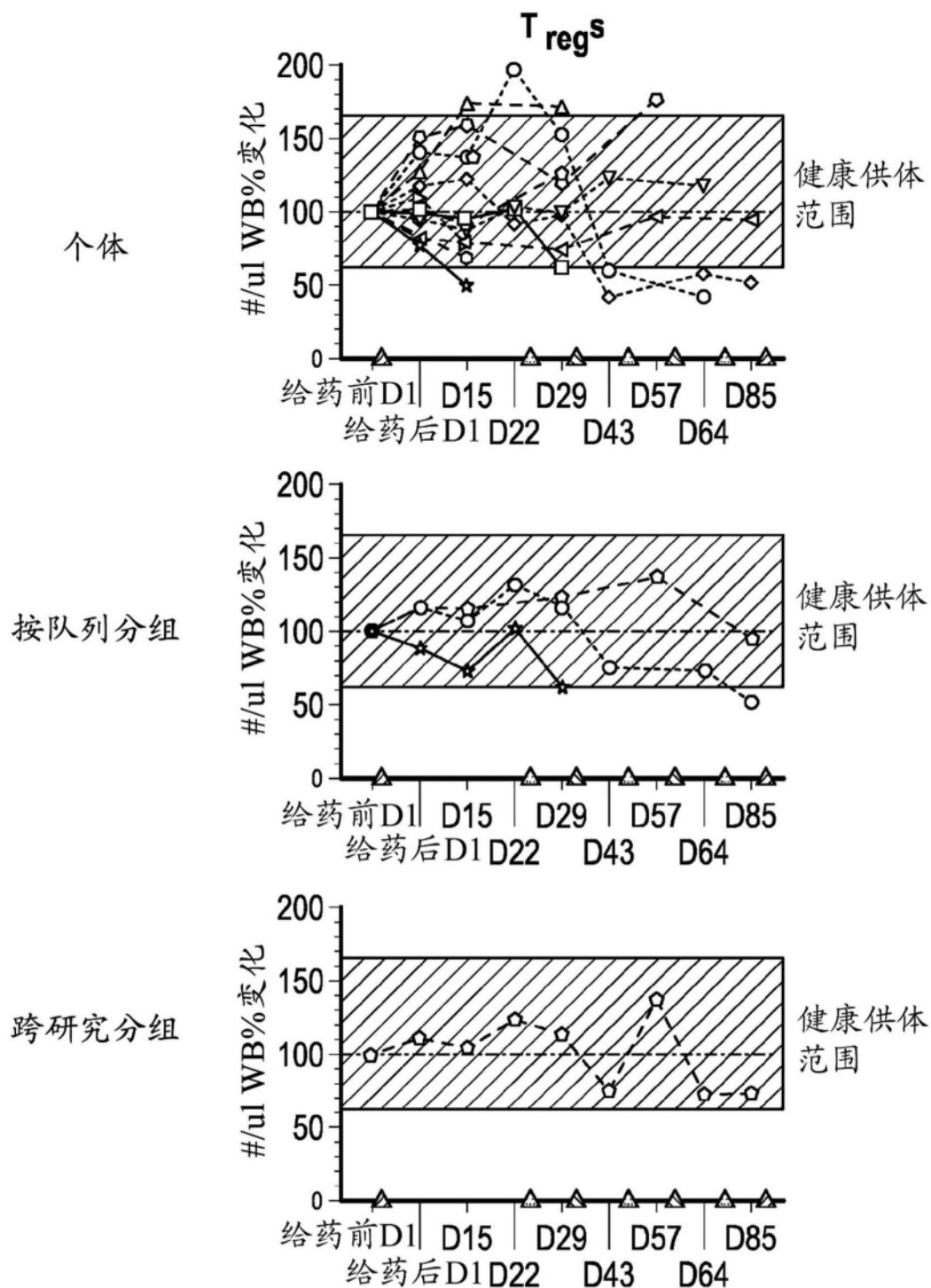


图6 (续)

 AB154(15mg/kg Q3W), AB122(960mg Q6W)
  AB154(1500mg Q4W), AB122(480mg Q4W)
  AB154(1200mg Q3W), AB122(720mg Q6W)

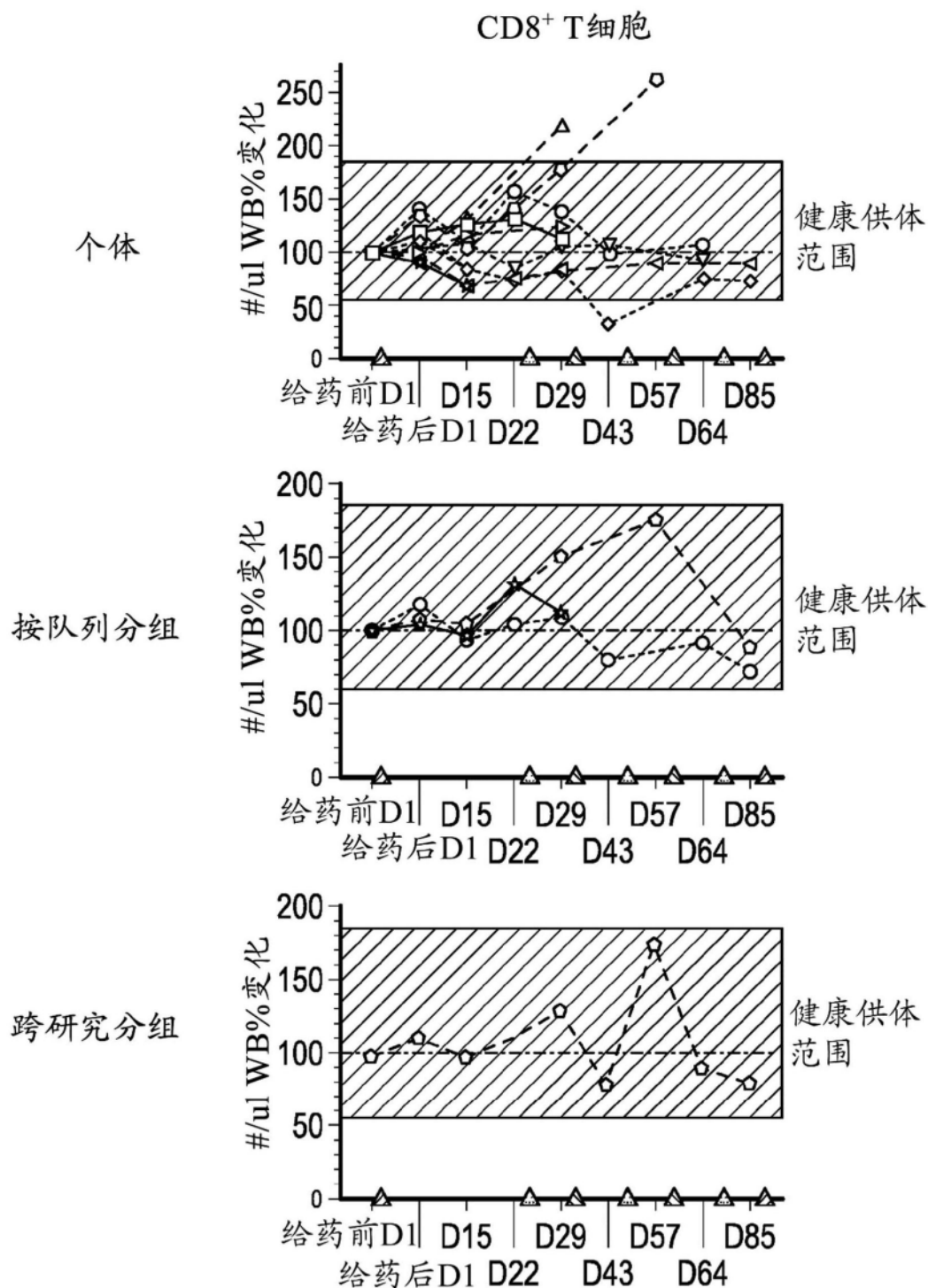


图6 (续)

 AB154(15mg/kg Q3W), AB122(960mg Q6W)
  AB154(1500mg Q4W), AB122(480mg Q4W)
  AB154(1200mg Q3W), AB122(720mg Q6W)

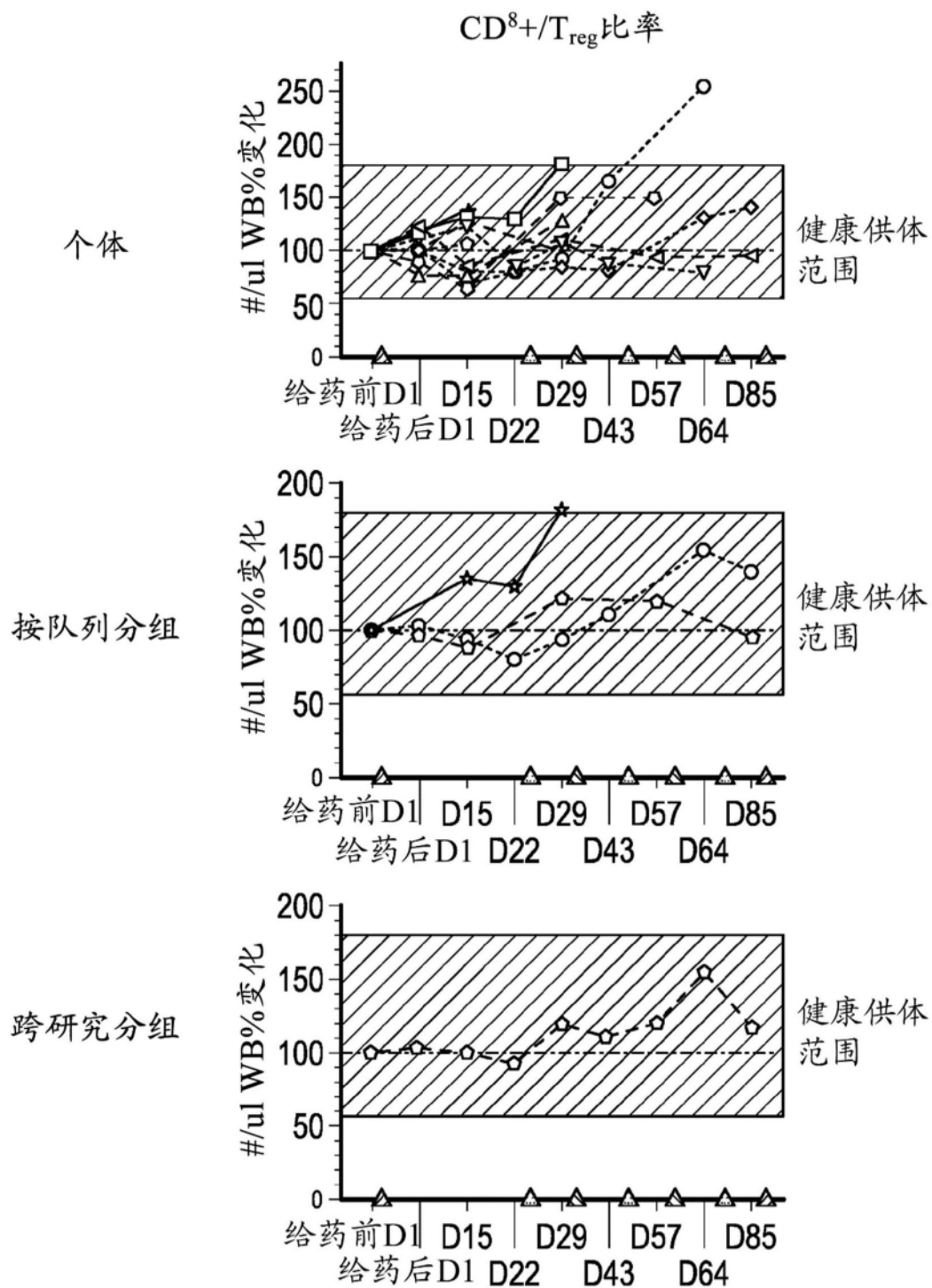


图6 (续)

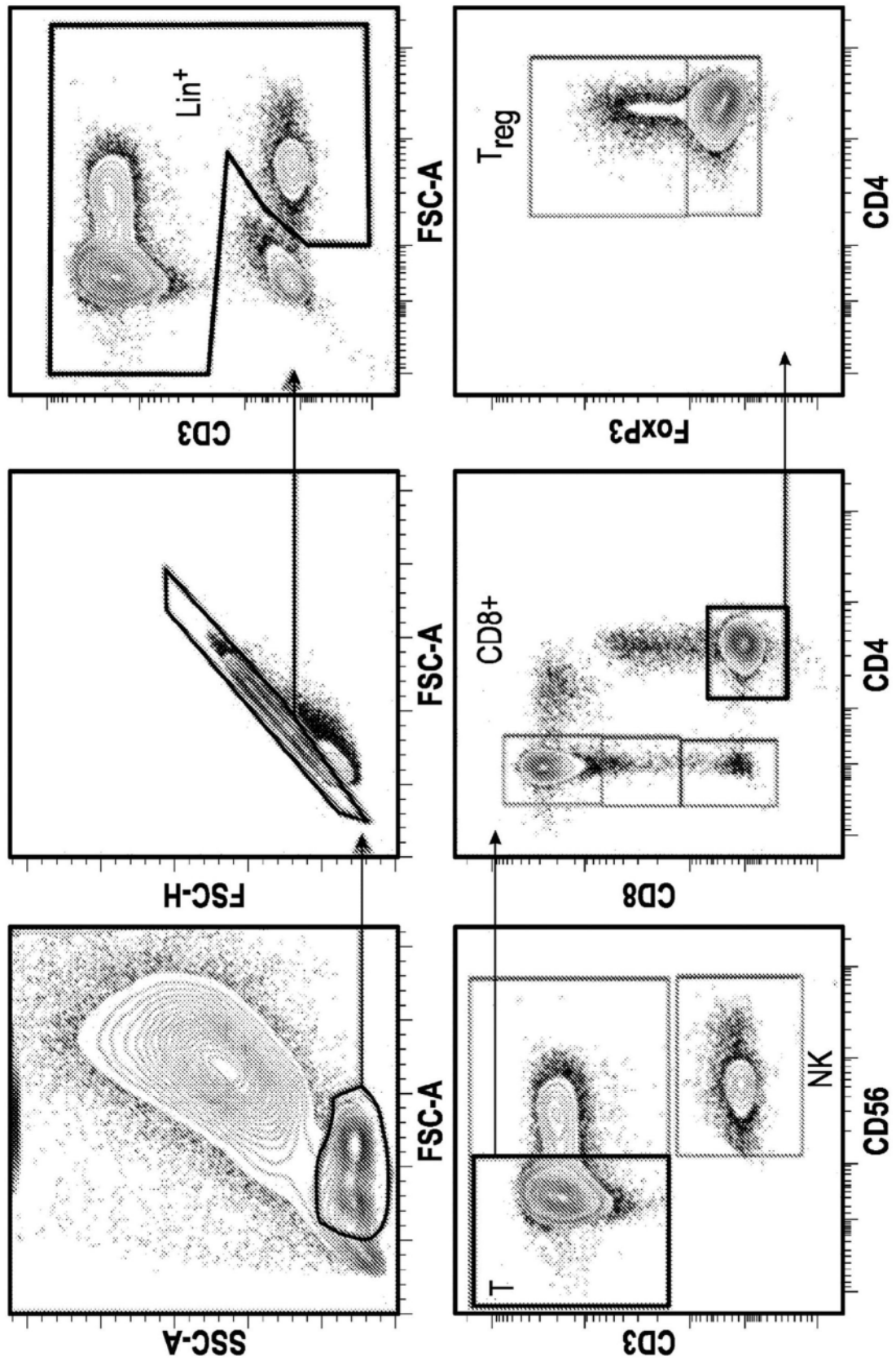


图7A

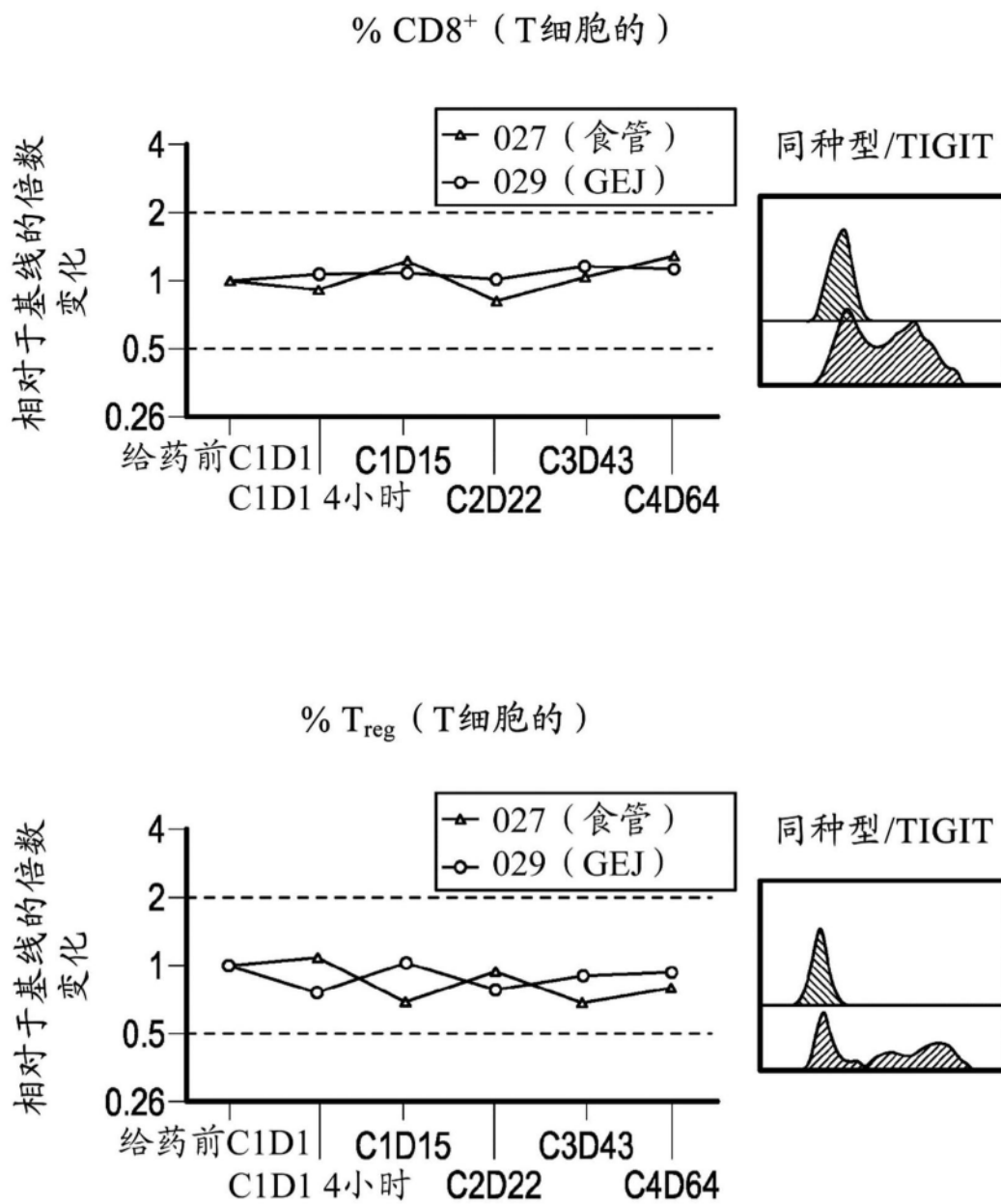


图7B

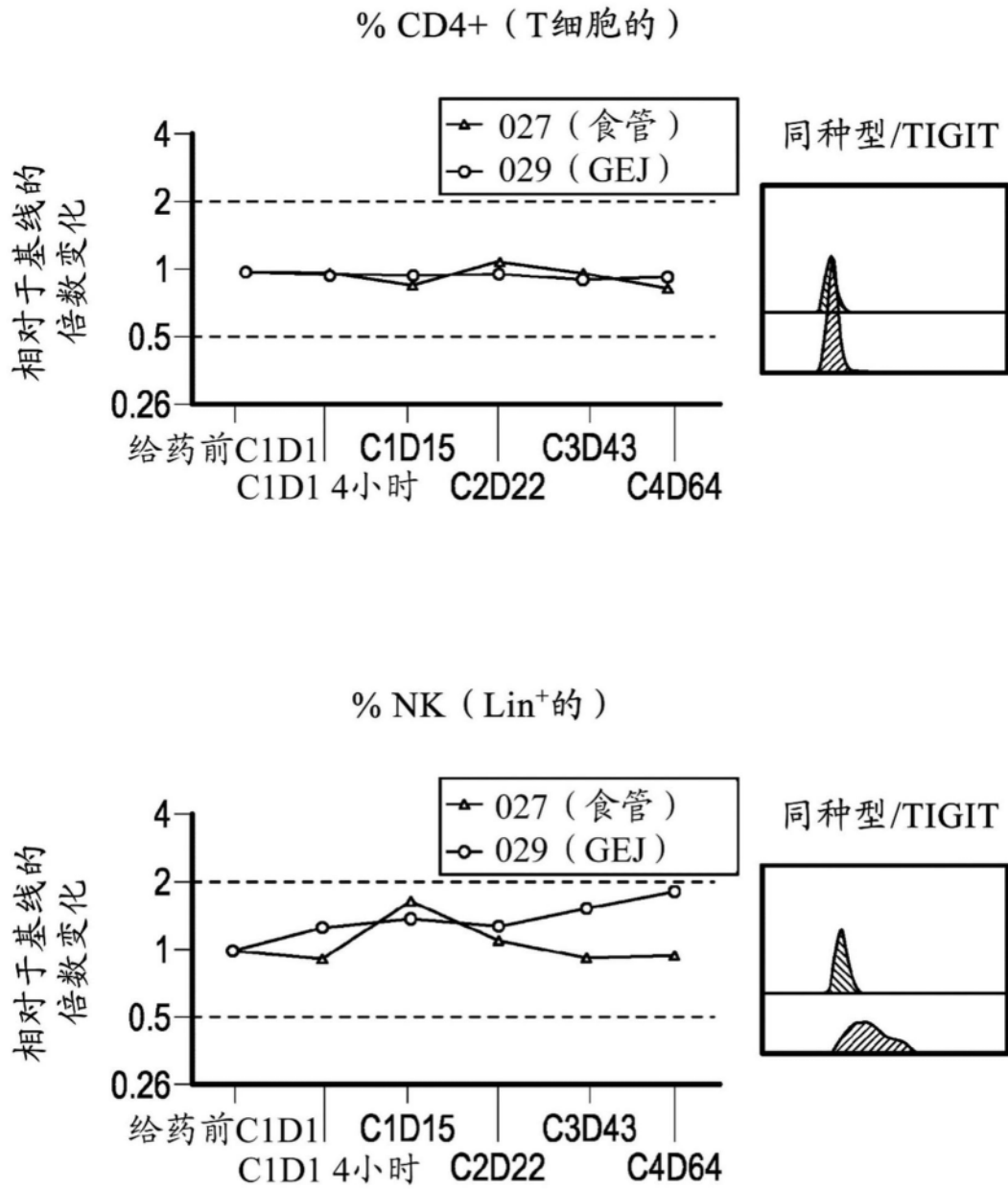


图7B(续)

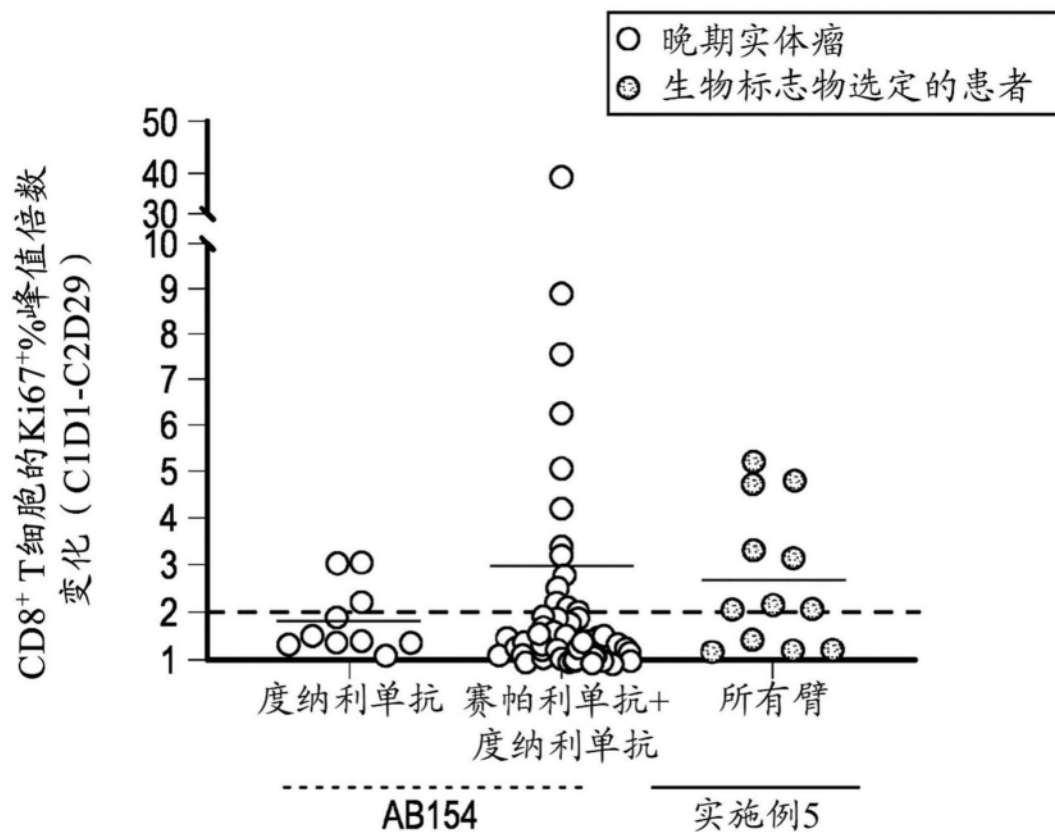


图8

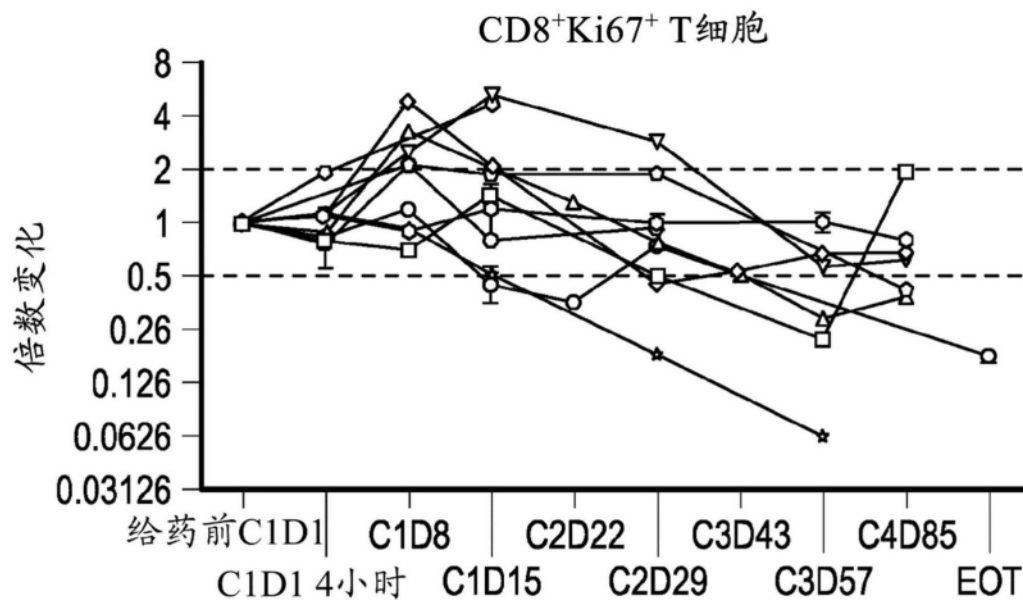


图9A

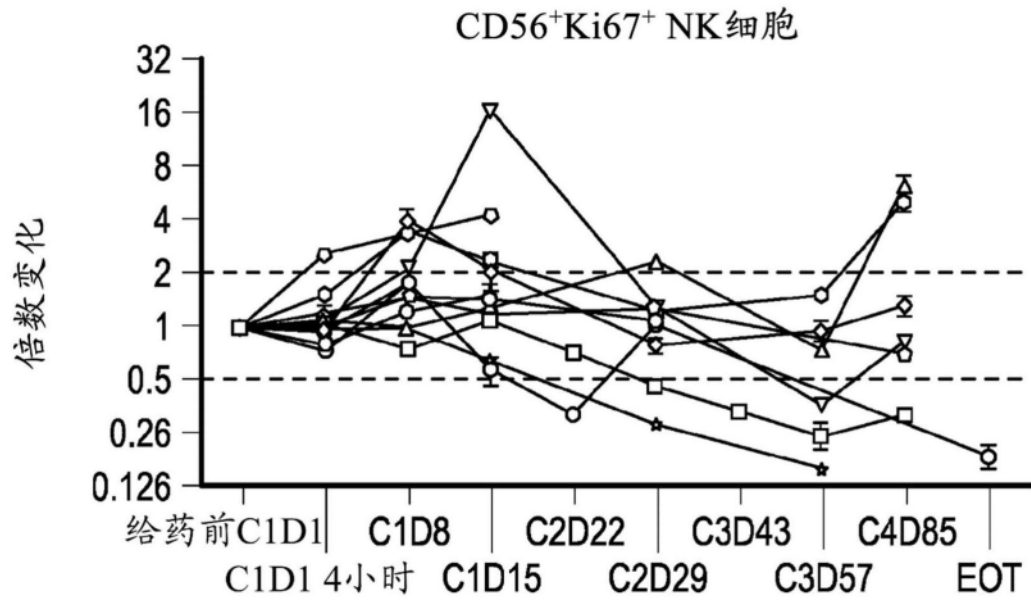


图9B

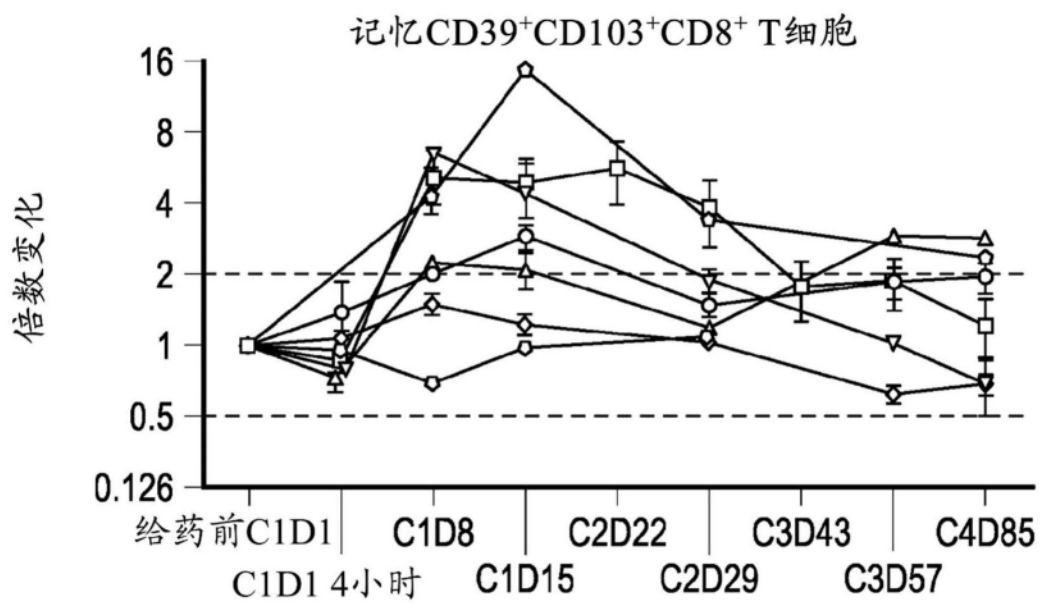


图9C

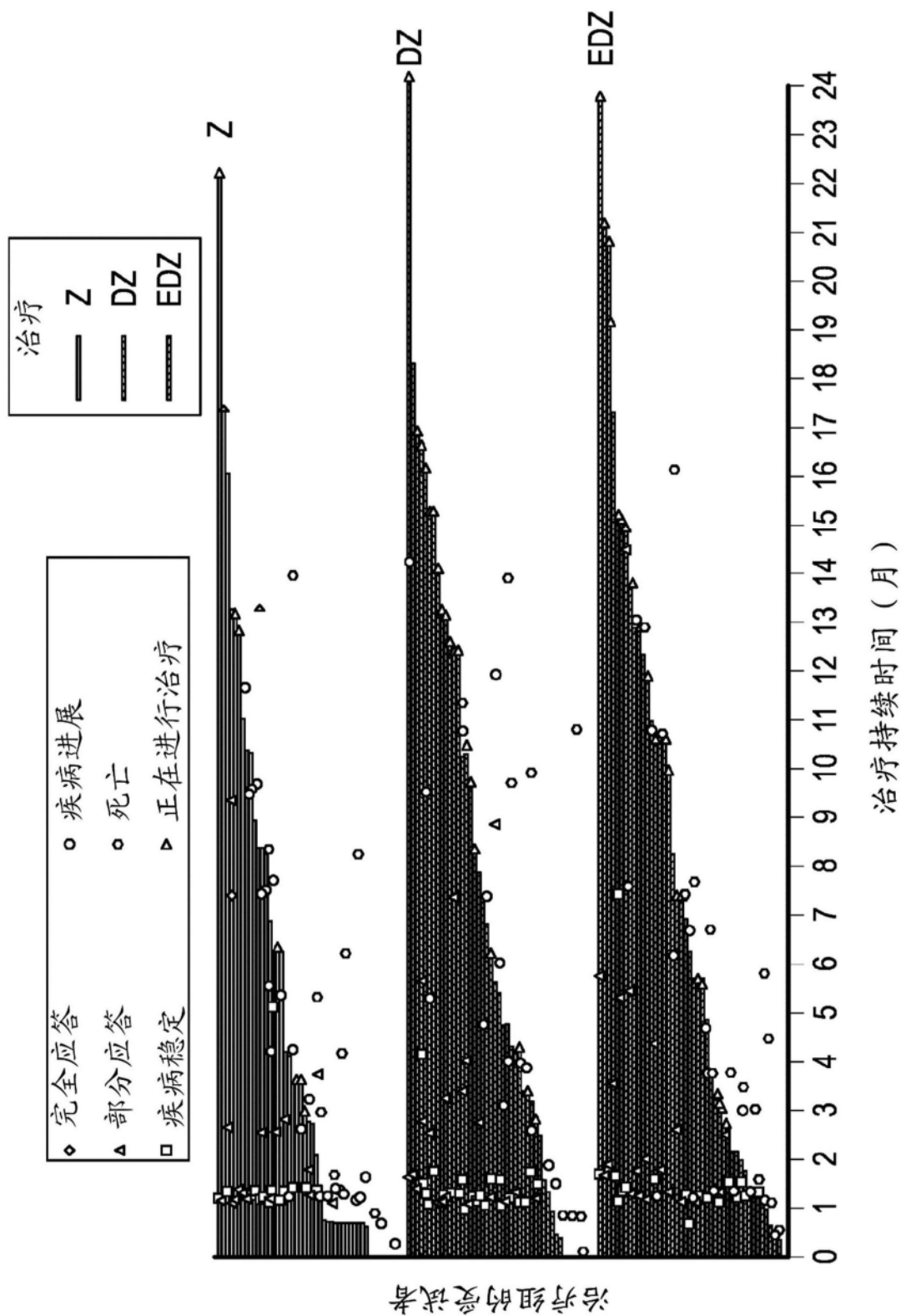


图10

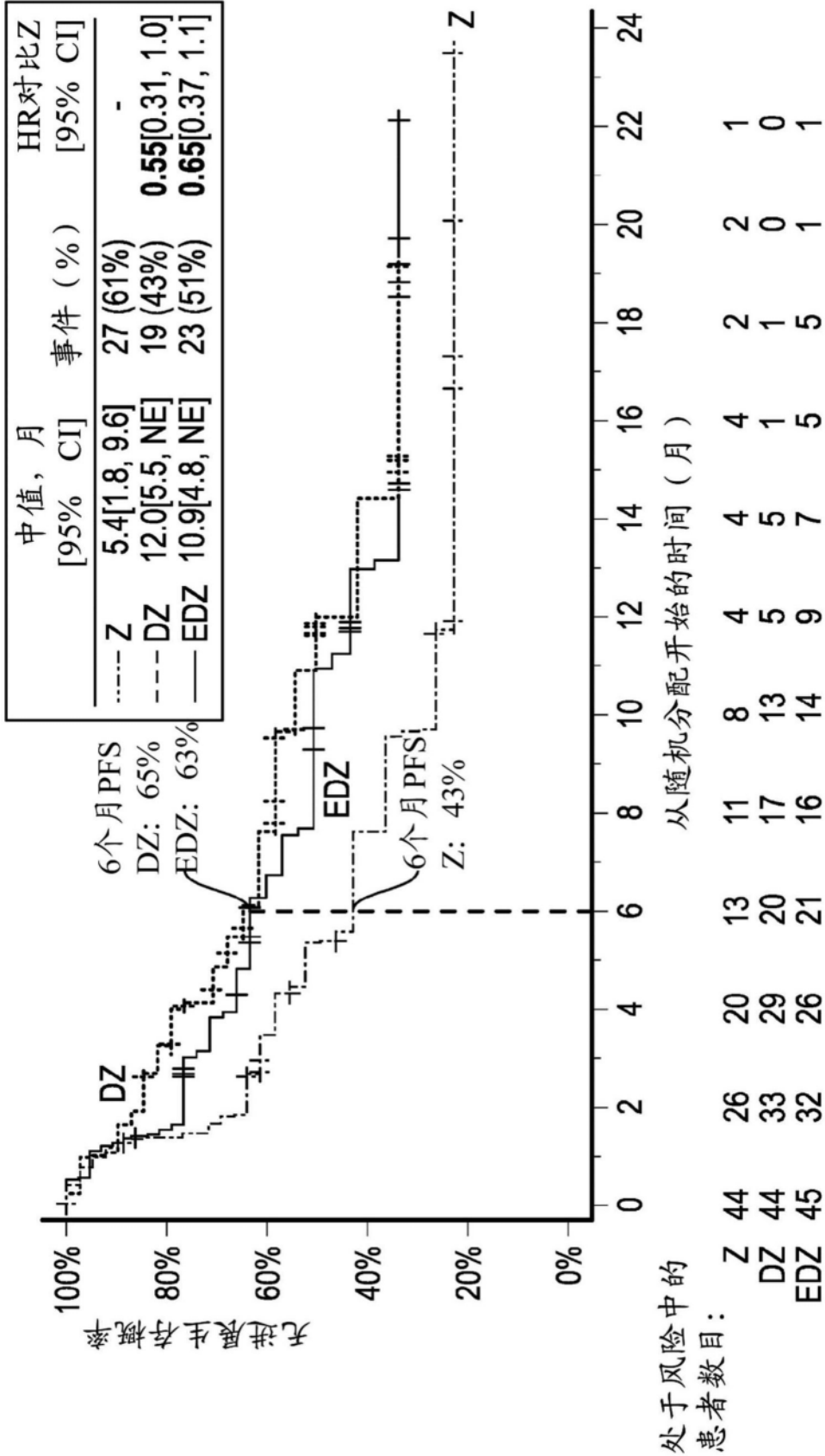


图11

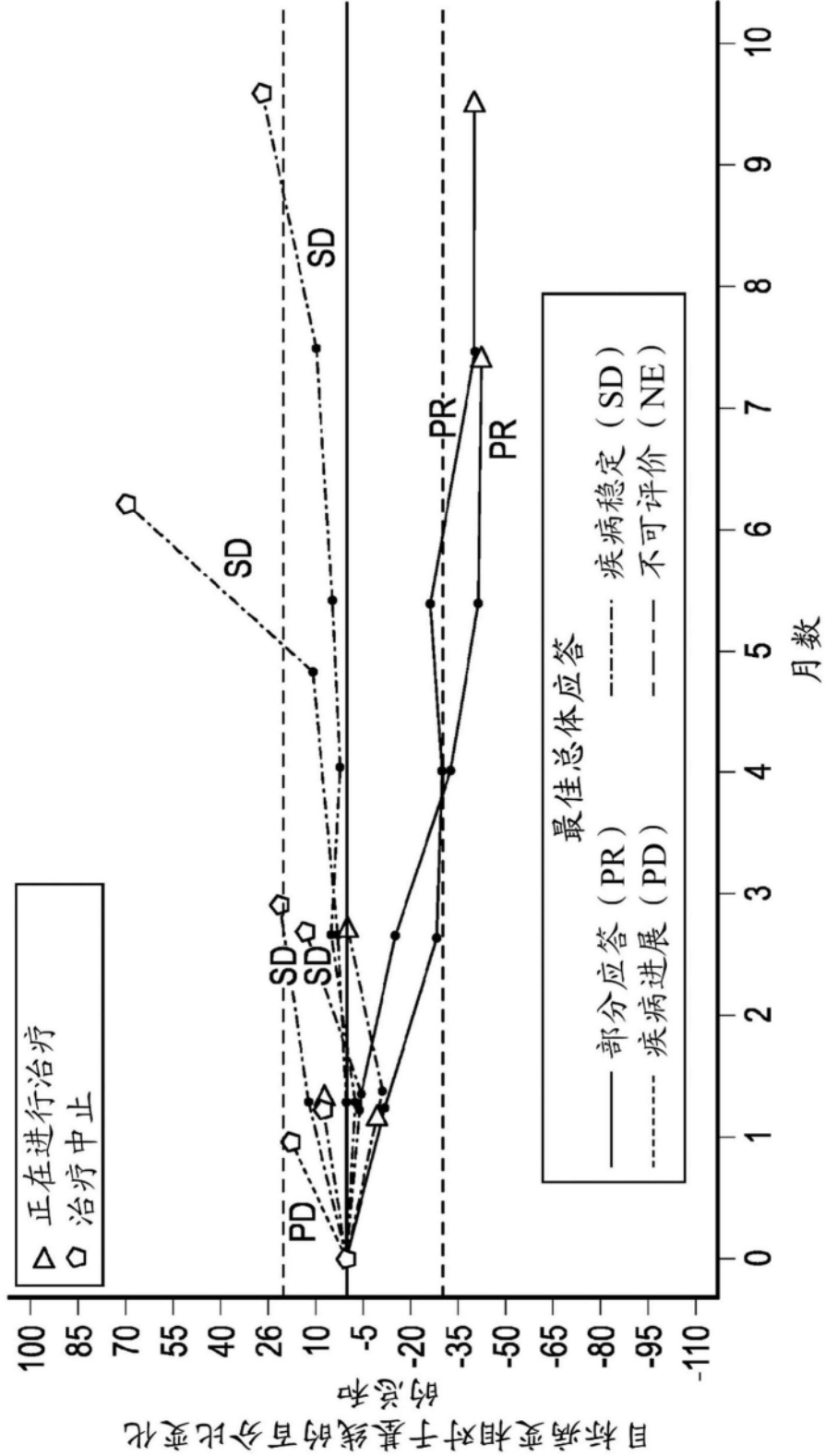


图12