(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113490529 A
(43)申请公布日 2021.10.08

(21)申请号 202080017060.8
(22)申请日 2020.02.27
(30)优先权数据
62/811,827 2019.02.28 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/020018 2020.02.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/176699 EN 2020.09.03
(71)申请人 瑞泽恩制药公司
地址 美国纽约州
(72)发明人 马修·G·菲里 伊斯雷尔·勒维
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 张福誉 韩晓帆
(51)Int.Cl.
A61P 35/00(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)

权利要求书5页 说明书39页
序列表6页 附图2页

(54)发明名称

用于治疗皮肤癌的PD-1抑制剂的施用

(57)摘要

本公开内容涉及用于在患有皮肤癌的患者中治疗肿瘤或抑制肿瘤生长的方法，其中该方法包括向该患者施用治疗有效量的程序性死亡1(PD-1)抑制剂(例如，特异性结合PD-1、PD-L1和/或PD-L2的抗体或其抗原结合片段)。在某些实施方案中，该方法包括在该患者已完成针对皮肤癌(例如CSCC)的手术和任选地放射治疗之后且处于疾病复发的高风险时，向该患者施用治疗有效量的PD-1抑制剂作为辅助治疗。在某些实施方案中，该方法包括在针对皮肤癌的计划手术之前向皮肤癌患者施用治疗有效量的PD-1抑制剂作为新辅助治疗。在某些实施方案中，该方法包括在针对皮肤癌的计划手术之前向皮肤癌患者施用治疗有效量的PD-1抑制剂作为新辅助治疗，并随后在这样的手术之后向该患者施用PD-1抑制剂作为辅助治疗。

CN 113490529 A

1.治疗肿瘤或抑制肿瘤生长的方法,其包括:

(a)选择患有皮肤癌的患者,其中所述患者已完成了用于治疗所述皮肤癌的手术和/或放射治疗;以及

(b)随后向所述患者施用包含治疗有效量的程序性死亡1(PD-1)抑制剂的辅助治疗。

2.权利要求1所述的方法,其中所述患者已完成了手术和任选地手术后放射治疗。

3.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述皮肤癌是皮肤鳞状细胞癌(CSCC)、基底细胞癌(BCC)、梅克尔细胞癌或黑素瘤。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述皮肤癌是CSCC。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述患者处于CSCC复发的高风险中或者已遭受至少一次复发事件。

6.根据权利要求5所述的方法,其中所述患者具有以下高风险特征中的至少一种:

(a)结节疾病,其具有囊外扩散并且至少1个结节>20mm;

(b)在途转移(ITM);

(c)T4病变;

(d)神经周侵袭(PNI);和

(e)复发性CSCC加至少一种以下另外的特征:

(i)与复发性病变相关的疾病≥N2b;

(ii)标称≥T3;以及

(iii)复发性病变的直径≥20mm。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量包含5mg至500mg的所述PD-1抑制剂。

8.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量包含350mg的所述PD-1抑制剂。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述PD-1抑制剂以一个或更多个剂量施用,其中每个剂量在前次剂量之后2至12周施用,优选在前次剂量之后3周施用。

10.权利要求9所述的方法,其中每个剂量包含5mg至500mg,优选350mg的所述PD-1抑制剂。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述PD-1抑制剂静脉内施用。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其中步骤(b)在完成所述放射治疗之后2至6周进行。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述PD-1抑制剂的施用导致后续皮肤癌复发的风险降低或后续皮肤癌复发的发生率为零。

14.根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中与在完成手术和放射治疗之后没有辅助皮肤癌治疗的患者相比,所述PD-1抑制剂的施用导致后续皮肤癌复发的发生率降低至少约10%。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其还包括施用选自以下的另外的治疗剂:化学治疗剂、皮质类固醇、抗炎药和/或其组合。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的方法,其中所述PD-1抑制剂选自:抗PD-1抗体或其抗原结合片段、抗PD-L1抗体或其抗原结合片段和抗PD-L2抗体或其抗原结合片段。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的方法，其中所述PD-1抑制剂是包含以下的抗PD-1抗体或其抗原结合片段：包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的三个互补决定区(CDR)(HCDR1、HCDR2和HCDR3)，以及包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的三个CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

18.根据权利要求17所述的方法，其中：HCDR1具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列；HCDR2具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列；HCDR3具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列；LCDR1具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列；LCDR2具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列；并且LCDR3具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

19.根据权利要求17或18所述的方法，其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR序列对。

20.根据权利要求17至19中任一项所述的方法，其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链，其中所述重链具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列。

21.根据权利要求17至19中任一项所述的方法，其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链，其中所述轻链具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

22.根据权利要求17至19中任一项所述的方法，其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链，其中所述重链具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列并且所述轻链具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

23.根据权利要求1至16中任一项所述的方法，其中所述PD-1抑制剂是西米普利单抗或其生物等效物。

24.根据权利要求1至16中任一项所述的方法，其中所述PD-1抑制剂是选自以下的抗PD-1抗体：西米普利单抗、纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗、MEDI0608、BI 754091、PF-06801591、斯巴达珠单抗、卡瑞利珠单抗、JNJ-63723283和MCLA-134。

25.根据权利要求1至16中任一项所述的方法，其中所述PD-1抑制剂是选自以下的抗PD-L1抗体：H1H8314N、阿维单抗、阿特珠单抗、度伐鲁单抗、MDX-1105、LY3300054、FAZ053、STI-1014、CX-072、KN035和CK-301。

26.药物组合物，其包含治疗有效量的程序性死亡1(PD-1)抑制剂，用于在完成手术和手术后放射之后皮肤癌的辅助治疗。

27.权利要求26所述的药物组合物，其中所述PD-1抑制剂是包含以下的抗PD-1抗体或其抗原结合片段：包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的三个互补决定区(CDR)(HCDR1、HCDR2和HCDR3)，以及包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的三个CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

28.权利要求27所述的药物组合物，其中：HCDR1具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列；HCDR2具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列；HCDR3具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列；LCDR1具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列；LCDR2具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列；并且LCDR3具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

29.权利要求28所述的药物组合物，其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR序列对。

30.根据权利要求26至29中任一项所述的药物组合物，其包含5mg至500mg的所述PD-1抑制剂。

31.根据权利要求26至30中任一项所述的药物组合物,其包含350mg的所述PD-1抑制剂。

32.根据权利要求26至31中任一项所述的药物组合物,其中所述皮肤癌是CSCC。

33.治疗肿瘤或抑制肿瘤生长的方法,其包括:

(a)选择患有计划进行手术去除的皮肤癌的患者;以及

(b)在所述手术去除之前,向所述患者施用包含治疗有效量的程序性死亡1(PD-1)抑制剂的新辅助治疗。

34.根据权利要求33所述的方法,其中所述皮肤癌是皮肤鳞状细胞癌(CSCC)、基底细胞癌(BCC)、梅克尔细胞癌或黑素瘤。

35.根据权利要求33或34所述的方法,其中所述皮肤癌是CSCC。

36.根据权利要求33至35中任一项所述的方法,其中所述患者处于CSCC复发的高风险中。

37.根据权利要求36所述的方法,其中所述患者具有以下高风险特征中的至少一种:

(a)结节疾病,其具有囊外扩散并且至少1个结节>20mm;

(b)在途转移(ITM);

(c)T4病变;

(d)神经周侵袭(PNI);和

(e)复发性CSCC加至少一种以下另外的特征:

(i)与复发性病变相关的疾病≥N2b;

(ii)标称≥T3;以及

(iii)复发性病变的直径≥20mm。

38.根据权利要求33至37中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量包含5mg至500mg作为新辅助剂施用的所述PD-1抑制剂。

39.根据权利要求33至38中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量包含350mg作为所述新辅助剂施用的所述PD-1抑制剂。

40.根据权利要求33至38中任一项所述的方法,其中所述PD-1抑制剂的一个或更多个剂量作为新辅助治疗施用,其中每个剂量在前次剂量之后2至12周施用,优选在前次剂量之后3周施用。

41.根据权利要求40所述的方法,其中每个剂量包含5mg至500mg,优选350mg的所述PD-1抑制剂。

42.根据权利要求33至41中任一项所述的方法,其还包括:(c)继所述新辅助治疗之后,手术去除所述皮肤癌。

43.根据权利要求42所述的方法,其还包括在步骤(c)之后向所述患者施用包含治疗有效量的PD-1抑制剂的辅助治疗,其中辅助性PD-1抑制剂可与新辅助性PD-1抑制剂相同或不同。

44.根据权利要求43所述的方法,其中所述辅助治疗包括施用5mg至500mg的所述PD-1抑制剂。

45.根据权利要求43或44所述的方法,其中所述辅助治疗包括施用350mg的所述PD-1抑制剂。

46.根据权利要求33至42中任一项所述的方法，其中所述PD-1抑制剂静脉内施用。

47.根据权利要求33至46中任一项所述的方法，其中所述PD-1抑制剂的施用导致后续皮肤癌复发的风险降低或后续皮肤癌复发的发生率为零。

48.根据权利要求33至46中任一项所述的方法，其中与在完成手术和放射治疗之后没有辅助皮肤癌治疗的患者相比，所述PD-1抑制剂的施用导致后续皮肤癌复发的发生率降低至少约10％。

49.根据权利要求33至46中任一项所述的方法，其还包括施用选自以下的另外的治疗剂：化学治疗剂、皮质类固醇、抗炎药和/或其组合。

50.根据权利要求33至49中任一项所述的方法，其中所述PD-1抑制剂选自：抗PD-1抗体或其抗原结合片段、抗PD-L1抗体或其抗原结合片段和抗PD-L2抗体或其抗原结合片段。

51.根据权利要求33至50中任一项所述的方法，其中所述PD-1抑制剂是包含以下的抗PD-1抗体或其抗原结合片段：包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的三个互补决定区(CDR)(HCDR1、HCDR2和HCDR3)，以及包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的三个CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

52.根据权利要求51所述的方法，其中：HCDR1具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列；HCDR2具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列；HCDR3具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列；LCDR1具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列；LCDR2具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列；并且LCDR3具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

53.根据权利要求51或52所述的方法，其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR序列对。

54.根据权利要求51至53中任一项所述的方法，其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链，其中所述重链具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列。

55.根据权利要求51至53中任一项所述的方法，其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链，其中所述轻链具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

56.根据权利要求51至53中任一项所述的方法，其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链，其中所述重链具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列并且所述轻链具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

57.根据权利要求33至50中任一项所述的方法，其中所述PD-1抑制剂是西米普利单抗或其生物等效物。

58.根据权利要求33至50中任一项所述的方法，其中所述PD-1抑制剂是选自以下的抗PD-1抗体：西米普利单抗、纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗、MEDI0608、BI 754048、PF-06371548、斯巴达珠单抗、卡瑞利珠单抗、JNJ-63313240和MCLA-134。

59.根据权利要求33至50中任一项所述的方法，其中所述PD-1抑制剂是选自以下的抗PD-L1抗体：H1H8314N、阿维单抗、阿特珠单抗、度伐鲁单抗、MDX-1105、LY3300054、FAZ053、STI-1014、CX-031、KN035和CK-301。

60.药物组合物，其包含治疗有效量的程序性死亡1(PD-1)抑制剂，用于在用于治疗皮肤癌的所计划手术之前的新辅助治疗。

61.权利要求60所述的药物组合物，其中所述PD-1抑制剂是包含以下的抗PD-1抗体或其抗原结合片段：包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的三个互补决定区

(CDR)(HCDR1、HCDR2和HCDR3),以及包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的三个CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

62.权利要求61所述的药物组合物,其中:HCDR1具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列;HCDR2具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列;HCDR3具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列;LCDR1具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列;LCDR2具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列;并且LCDR3具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

63.权利要求62所述的药物组合物,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR序列对。

64.根据权利要求60至63中任一项所述的药物组合物,其包含5mg至500mg的所述PD-1抑制剂。

65.根据权利要求60至63中任一项所述的药物组合物,其包含350mg的所述PD-1抑制剂。

66.根据权利要求60至65中任一项所述的药物组合物,其中所述皮肤癌是CSCC。

用于治疗皮肤癌的PD-1抑制剂的施用

技术领域

[0001] 本公开内容涉及用于治疗肿瘤或抑制肿瘤生长的方法,其包括选择患有皮肤癌的患者并向所述患者施用治疗有效量的程序性死亡1(programmed death 1,PD-1)抑制剂。

背景技术

[0002] 皮肤癌是美国最常见的癌症(Guy et al.,Am.J.Prev.Med.48:183-87,2015)。据估计,2012年美国诊断出540万例非黑素瘤皮肤癌,包括基底细胞癌和鳞状细胞癌(Rogers et al.,JAMA Dermatol.,151(10):1081-86,2015)。在美国,皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinoma,CSCC)是仅次于基底细胞癌(basal cell carcinoma,BCC)的第二常见的恶性肿瘤(Karia et al.,J.Am.Acad.Dermatol.68:957-66,2013)。长期日晒是非黑素瘤皮肤癌的主要风险因素。

[0003] CSCC是表皮角质形成细胞的恶性增殖,伴有对真皮的侵袭,并且其区别于非侵袭性前体病变例如光线性角化病(Fernandez et al.,Immunol Allergy Clin North Am 37(2):315-27,2017)。世界各地发病率差异很大,其中澳大利亚发病率最高并且非洲部分发病率最低(Lomas et al.,Br J Dermatol,166(5):1069-80,2012)。尚不知晓CSCC的确切发病率,因为它不包含在大多数癌症登记中。然而,根据不包括仅具有非侵袭性前体病变的患者的估计,CSCC的发病率在最近几十年里有所提高(Lomas et al.,Br J Dermatol,166(5):1069-80,2012)(Que et al.,J Am Acad Dermatol,78(2):237-47,2018)(Rogers et al.,Arch Dermatol,146(3):283-87,2010)。

[0004] CSCC的风险因素包括UV暴露、高龄和免疫抑制(Alam et al.,New Engl.J.Med.344:975-83,2001;Madan,Lancet 375:673-85,2010)。尽管绝大多数被诊断为患有CSCC或BCC的个体具有非常良好的预后,但CSCC比BCC具有更大的侵袭性复发的倾向。此外,与被诊断为患有BCC的那些个体不同,被诊断为患有CSCC的个体与年龄匹配的对照相比具有提高的死亡率(Rees et al.,Int.J.Cancer 137:878-84,2015)。

[0005] 手术切除是CSCC或BCC临床管理的核心。主要目标是完全切除癌症,并且可接受的美容效果是次要目标。与CSCC的不良预后相关的因素包括肿瘤尺寸>2cm、肿瘤深度>2mm、神经周侵袭、宿主免疫抑制和复发性病变。然而,一些发展为晚期CSCC(其涵盖局部晚期CSCC和转移性CSCC二者)的患者不是手术候选者。一些这样的患者可施用手术后放射治疗或化学治疗,但由于安全性和耐受性考虑,这些可能不是具有吸引力的选项。

[0006] 区域性癌变(field cancerization),被定义为UV暴露部位中的多个癌性病变,是许多CSCC患者的特征。另外,复发性CSCC提高了后续复发的风险。在针对212名患者的单机构回顾性研究中,复发性CSCC在切除手术之后再次复发的可能性相比于原发性CSCC是其两倍(Harris et al.,Otolaryngol Head Neck Surg,156(5):863-69,2017)。随时间进行多次手术可使容貌受损并导致手术疲劳-即,由连续的手术操作导致的身体和情绪的虚弱。此外,头和颈的亚部位例如耳、颞和唇中的CSCC与差的临床结果相关(Brantsch et al.,Lancet Oncol 9(8):713-20,2008;Harris et al.,Otolaryngol Head Neck Surg,156

(5):863-69,2017;Thompson et al.,JAMA Dermatol 2016;152(4):419-28,2016)。

[0007] BCC最常见的临床亚型是结节性BCC。较不常见的临床亚型是浅表型、形态型(纤维化)和纤维上皮型。大多数患者通过手术被治愈,但一小部分患者经历复发性病变或发展不可切除的局部晚期或转移性疾病。对G蛋白受体Smoothened(SMO)在BCC中的致癌作用的认识导致维莫德吉(vismodegib)和索尼德吉(sonidegib)的开发,其是SMO的经口可用抑制剂,通常称为Hedgehog抑制剂(Hedgehog Inhibitor,HHI)。除HHI的不良副作用之外,还发现对于在一种HHI(维莫德吉)情况下具有进展的患者,用另一种HHI(索尼德吉)进行后续治疗不导致肿瘤抑制(Danial et al.,Clin.Cancer Res.22:1325-29,2016)。

[0008] 因此,仍需要为皮肤癌,例如CSCC和BCC,特别是尽管具有先前手术但仍复发的皮肤癌,提供安全且有效的治疗。

[0009] 此外,如使用包括以下的多种因素评估的,一小部分CSCC患者被认为具有高风险CSCC:使用美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer)第8版(AJCC,2017)进行的癌症分期、免疫状态、淋巴血管侵袭、结节受累(nodal involvement)程度、囊外扩散的存在和治疗史。高风险病例建议进行手术后放射治疗(Bichakjian et al.,J Natl Compr Canc Netw,16(6):742-74,2018)(Stratigos,Eur J Cancer,51(14):1989-2007,2015)。然而,高风险患者可复发,具有局部复发或远端转移(Porceddu et al.,J Clin Oncol,36(13):1275-83,2018)。因此,降低CSCC复发风险的需求未得到满足,特别是在高风险患者中。

[0010] 发明概述

[0011] 在一个方面中,所公开的技术涉及治疗肿瘤或抑制肿瘤生长的方法,其包括:(a)选择患有皮肤癌的患者,其中该患者已完成了用于治疗皮肤癌的手术和/或放射治疗;以及(b)随后向该患者施用包含治疗有效量的程序性死亡1(PD-1)抑制剂的辅助治疗。在一个实施方案中,治疗肿瘤或抑制肿瘤生长的方法包括:(a)选择患有皮肤癌的患者,其中该患者已完成了用于治疗皮肤癌的手术和任选地手术后放射治疗;以及(b)随后向该患者施用包含治疗有效量的程序性死亡1(PD-1)抑制剂的辅助治疗。在一个实施方案中,皮肤癌是皮肤鳞状细胞癌(CSCC)、基底细胞癌(BCC)、梅克尔细胞癌或黑素瘤。在另一个实施方案中,皮肤癌是CSCC。在另一个实施方案中,患者处于CSCC复发的高风险中。在一个实施方案中,患者患有转移性疾病并且已经历了切除手术。在另一个实施方案中,患者具有以下高风险特征中的至少一种:具有囊外扩散并且至少1个结节>20mm的结节疾病;在途转移(in-transit metastase,ITM);T4病变;神经周侵袭(perineural invasion,PNI);和复发性CSCC加至少一种以下另外的特征:与复发性病变相关的疾病≥N2b;标称≥T3;以及复发性病变的直径≥20mm。

[0012] 在另一个实施方案中,治疗有效量包含5mg至500mg的PD-1抑制剂。在另一个实施方案中,治疗有效量包含350mg的PD-1抑制剂。在另一个实施方案中,PD-1抑制剂静脉内或腹膜内施用。在另一个实施方案中,PD-1抑制剂静脉内施用。在另一个实施方案中,步骤(b)在完成手术和/或放射治疗之后2至6周发生。在一个实施方案中,PD-1抑制剂的一个或更多个剂量作为辅助治疗施用,其中每个剂量在前次剂量之后2至12周施用。在另一个实施方案中,根据本文中公开的施用方案施用PD-1抑制剂作为辅助治疗。在另一个实施方案中,PD-1抑制剂的施用导致后续皮肤癌复发的风险降低或后续皮肤癌复发的发生率为零。在另一个

实施方案中，与在完成手术和放射治疗之后没有辅助皮肤癌治疗的患者相比，PD-1抑制剂的施用导致后续皮肤癌复发的发生率降低至少约10％。在另一个实施方案中，该方法还包括施用选自以下的第二治疗剂：化学治疗剂、皮质类固醇、抗炎药和/或其组合。

[0013] 在另一个实施方案中，PD-1抑制剂选自：抗PD-1抗体或其抗原结合片段、抗PD-L1抗体或其抗原结合片段和抗PD-L2抗体或其抗原结合片段。在另一个实施方案中，PD-1抑制剂是包含以下的抗PD-1抗体或其抗原结合片段：包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区(heavy chain variable region，HCVR)的三个互补决定区(complementarity determining region，CDR)(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区(light chain variable region，LCVR)的三个CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。在另一个实施方案中，HCDR1具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列；HCDR2具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列；HCDR3具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列；LCDR1具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列；LCDR2具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列；并且LCDR3具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在另一个实施方案中，抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR序列对。在另一个实施方案中，抗PD-1抗体包含重链和轻链，其中重链具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在另一个实施方案中，抗PD-1抗体包含重链和轻链，其中轻链具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列。在另一个实施方案中，抗PD-1抗体包含重链和轻链，其中重链具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列并且轻链具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

[0014] 在另一个实施方案中，PD-1抑制剂是西米普利单抗(cemiplimab)或其生物等效物。在另一个实施方案中，PD-1抑制剂是选自以下的抗PD-1抗体：西米普利单抗、纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、匹地利珠单抗(pidilizumab)、MEDI0608、BI 754091、PF-06801591、斯巴达珠单抗(spartalizumab)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)、JNJ-63723283和MCLA-134。在另一个实施方案中，PD-1抑制剂是选自以下的抗PD-L1抗体：H1H8314N、阿维单抗(avelumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、度伐鲁单抗(durvalumab)、MDX-1105、LY3300054、FAZ053、STI-1014、CX-072、KN035和CK-301。

[0015] 在另一个方面中，所公开的技术涉及包含治疗有效量的程序性死亡1(PD-1)抑制剂的药物组合物，其用于在完成手术和任选地手术后放射之后皮肤癌的辅助治疗。在一个实施方案中，PD-1抑制剂是包含以下的抗PD-1抗体或其抗原结合片段：包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的三个互补决定区(CDR)(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的三个CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。在另一个实施方案中，HCDR1具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列；HCDR2具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列；HCDR3具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列；LCDR1具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列；LCDR2具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列；并且LCDR3具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在另一个实施方案中，抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR序列对。在另一个实施方案中，药物组合物包含5mg至500mg的PD-1抑制剂。在另一个实施方案中，药物组合物包含350mg的PD-1抑制剂。在另一个实施方案中，皮肤癌是CSCC。

[0016] 在另一个方面中，所公开的技术涉及治疗肿瘤或抑制肿瘤生长的方法，其包括：(a)选择患有计划进行手术去除的皮肤癌的患者；以及(b)在手术去除之前，向该患者施用包含治疗有效量的程序性死亡1(PD-1)抑制剂的新辅助治疗。在一个实施方案中，皮肤癌是皮肤鳞状细胞癌(CSCC)、基底细胞癌(BCC)、梅克尔细胞癌或黑素瘤。在另一个实施方案中，

皮肤癌是CSCC。在另一个实施方案中，患者处于CSCC复发的高风险中。在另一个实施方案中，患者具有以下高风险特征中的至少一种：具有囊外扩散并且至少1个结节>20mm的结节疾病；在途转移(ITM)；T4病变；神经周侵袭(PNI)；和复发性CSCC加至少一种以下另外的特征：与复发性病变相关的疾病≥N2b；标称≥T3；以及复发性病变的直径≥20mm。在另一个实施方案中，患者患有II期至IV期皮肤癌，其中患者是手术候选者。在一个实施方案中，具有可切除肿瘤的患者具有提高的复发风险和/或容貌受损或功能丧失的风险。

[0017] 在另一个实施方案中，治疗有效量包含5mg至500mg作为新辅助剂施用的PD-1抑制剂。在另一个实施方案中，治疗有效量包含350mg作为新辅助剂施用的PD-1抑制剂。在一个实施方案中，PD-1抑制剂的一个或更多个剂量作为新辅助治疗施用，其中每个剂量在前次剂量之后2至12周施用。在另一个实施方案中，该方法还包括：(c)继新辅助治疗之后，手术去除皮肤癌。在另一个实施方案中，该方法还包括在步骤(c)之后向所述患者施用包含治疗有效量的PD-1抑制剂的辅助治疗，其中辅助性PD-1抑制剂可与新辅助性PD-1抑制剂相同或不同。在另一个实施方案中，辅助治疗包括施用PD-1抑制剂的一个或更多个剂量，其中每个剂量包含5mg至500mg的PD-1抑制剂。在另一个实施方案中，辅助治疗的每个剂量包含350mg的PD-1抑制剂。在一个实施方案中，辅助治疗的每个剂量在前次剂量之后2至12周施用。在另一个实施方案中，PD-1抑制剂静脉内或腹膜内施用。在另一个实施方案中，PD-1抑制剂静脉内施用。

[0018] 在另一个实施方案中，PD-1抑制剂的施用导致后续皮肤癌复发的风险降低或后续皮肤癌复发的发生率为零。在另一个实施方案中，与在完成手术和放射治疗之后没有辅助皮肤癌治疗的患者相比，PD-1抑制剂的施用导致后续皮肤癌复发的发生率降低至少约10％。在另一个实施方案中，该方法还包括施用选自以下的第二治疗剂：化学治疗剂、皮质类固醇、抗炎药和/或其组合。在另一个实施方案中，PD-1抑制剂选自：抗PD-1抗体或其抗原结合片段、抗PD-L1抗体或其抗原结合片段和抗PD-L2抗体或其抗原结合片段。

[0019] 在另一个实施方案中，PD-1抑制剂是包含以下的抗PD-1抗体或其抗原结合片段：包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的三个互补决定区(CDR)(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的三个CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。在另一个实施方案中，HCDR1具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列；HCDR2具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列；HCDR3具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列；LCDR1具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列；LCDR2具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列；并且LCDR3具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在另一个实施方案中，抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR序列对。在另一个实施方案中，抗PD-1抗体包含重链和轻链，其中重链具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列。在另一个实施方案中，抗PD-1抗体包含重链和轻链，其中轻链具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列。在另一个实施方案中，抗PD-1抗体包含重链和轻链，其中重链具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列并且轻链具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

[0020] 在另一个实施方案中，PD-1抑制剂是西米普利单抗或其生物等效物。在另一个实施方案中，PD-1抑制剂是选自以下的抗PD-1抗体：西米普利单抗、纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗、MEDI0608、BI 754048、PF-06371548、斯巴达珠单抗、卡瑞利珠单抗、JNJ-63313240和MCLA-134。在另一个实施方案中，PD-1抑制剂是选自以下的抗PD-L1抗体：H1H8314N、阿维单抗、阿特珠单抗、度伐鲁单抗、MDX-1105、LY3300054、FAZ053、STI-1014、

CX-031、KN035和CK-301。

[0021] 在另一个方面中，所公开的技术涉及包含治疗有效量的程序性死亡1(PD-1)抑制剂的药物组合物，其用于在用于治疗皮肤癌的所计划手术之前的新辅助治疗。在一个实施方案中，PD-1抑制剂是包含以下的抗PD-1抗体或其抗原结合片段：包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的三个互补决定区(CDR)(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的三个CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。在另一个实施方案中，HCDR1具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列；HCDR2具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列；HCDR3具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列；LCDR1具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列；LCDR2具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列；并且LCDR3具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在另一个实施方案中，抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR序列对。在另一个实施方案中，药物组合物包含5mg至500mg的PD-1抑制剂。在另一个实施方案中，药物组合物包含350mg的PD-1抑制剂。在另一个实施方案中，皮肤癌是CSCC。

[0022] 本文中使用的“PD-1抑制剂”可以是指新辅助性PD-1抑制剂和辅助性PD-1抑制剂中的至少一种。

[0023] 附图简述

[0024] 图1示出了概述实施例1中描述的研究的图。

[0025] 图2示出了概述实施例2中描述的研究的图。

[0026] 发明详述

[0027] 应理解，本公开内容不限于所描述的特定方法和实验条件，因为这样的方法和条件可变化。还应理解，本文中使用的术语仅用于描述一些具体实施方案的目的，而不旨在进行限制，并且本公开内容的范围将仅受所附权利要求书的限制。

[0028] 除非另有定义，否则本文中使用的所有技术和科学术语均具有与所公开的发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。当用于提及特定列举的数值时，本文中使用的术语“约”意指该值可与所列举的值相差不超过1％。例如，本文中使用的表述“约100”包括99和101以及其间的所有值(例如，99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0029] 尽管与本文中描述的方法和材料类似或等同的任何方法和材料可用于本公开内容的实践中，但现在描述了一些优选的方法和材料。

[0030] 治疗肿瘤或抑制肿瘤生长的方法

[0031] 本公开内容包括用于治疗或抑制皮肤癌生长的方法，其包括选择患有皮肤癌的患者并向该患者施用治疗有效量的PD-1抑制剂(例如，特异性结合PD-1、PD-L1和/或PD-L2的抗体或其抗原结合片段，或者如本文中所述的任何其他“PD-1抑制剂”)。在本公开内容中，对抗PD-1抗体的提及被特别提供以举例说明代表性的PD-1抑制剂，并且其不限制本公开内容的范围。在一个实施方案中，在用手术和/或放射治疗治疗患者之前施用PD-1抑制剂。在某些实施方案中，所述方法包括在完成用于治疗皮肤癌的手术和任选地放射治疗(例如手术后放射治疗)之后，向有此需要的对象施用PD-1抑制剂作为辅助治疗。在某些实施方案中，所述方法包括在用于治疗皮肤癌的所计划手术之前向有此需要的对象施用PD-1抑制剂作为新辅助治疗，其中所述方法可任选地还包括随后在用于治疗皮肤癌的手术之后，向患者施用PD-1抑制剂作为辅助治疗。

[0032] 在某些实施方案中，本公开内容包括用于治疗或抑制皮肤癌生长的方法，其包括

(a)选择患有皮肤癌的患者,其中所述患者具有以下高风险特征中的至少一种:具有囊外扩散并且至少1个结节>20mm的结节疾病;在途转移(ITM);T4病变;神经周侵袭(PNI);和复发性CSCC加至少一种以下另外的特征:与复发性病变相关的疾病≥N2b;标称≥T3;以及复发性病变的直径≥20mm;以及(b)向有此需要的患者施用治疗有效量的PD-1抑制剂作为辅助或新辅助治疗。

[0033] 本文中使用的术语“治疗”等意指减轻或降低至少一种症状或适应证的严重程度,以暂时或永久地消除症状的起因,延迟或抑制肿瘤生长,降低肿瘤细胞负荷或肿瘤负担,促进肿瘤消退,引起肿瘤紧缩、坏死和/或消失,防止肿瘤复发,预防或抑制转移,抑制转移性肿瘤生长,消除对手术的需求,和/或提高对象存活的持续时间。在许多实施方案中,术语“肿瘤”、“病变”、“肿瘤病变”、“癌症”和“恶性肿瘤”可互换使用并且是指一种或更多种生长。

[0034] 在一些实施方案中,皮肤癌是皮肤鳞状细胞癌(CSCC)、基底细胞癌(BCC)、梅克尔细胞癌或黑素瘤。在一些实施方案中,皮肤癌是头和颈的鳞状细胞癌。在一些实施方案中,皮肤癌是晚期CSCC。在一些实施方案中,皮肤癌是转移性的、可切除的、不可切除的、复发性的或局部晚期的。在一些实施方案中,皮肤癌是CSCC,包括但不限于转移性CSCC、局部晚期CSCC、可切除的CSCC、不可切除的CSCC或复发性CSCC。在一个实施方案中,皮肤癌是可切除并且复发性的CSCC。

[0035] 本文中使用的术语“复发性的”是指在患者中皮肤癌(例如,CSCC)的频繁或重复的诊断或者一个或更多个单独的肿瘤病变(例如原发性肿瘤病变和/或可代表先前肿瘤病变的复发的新肿瘤病变)的频繁或重复的出现。

[0036] 本文中使用的术语“复发”被定义为一种或更多种新皮肤癌(例如,CSCC)病变的出现,所述病变是局部的、区域性的或远端的。在许多情况下,由于长期UV介导的皮肤损伤引起的区域性癌变,皮肤中的新病变是新的原发性肿瘤(Christensen,F1000Res,7,2018)。对于CSCC,局部或区域性(局部区域性)复发由任何以下疾病复发部位定义:(a)对于HN CSCC,在锁骨之上的结节或软组织复发;(b)对于非HN CSCC,在所切除肿瘤的第一引流结节盆(draining nodal basin)(或第一引流结节盆内相关的软组织)内的复发;(c)在途转移,其被定义为距原发性病变>2cm但不超出区域性结节盆的皮肤或皮下转移。远端复发由任何以下疾病复发部位定义:(a)对于HN CSCC,锁骨之下的结节复发;(d)对于非HN CSCC,在所切除肿瘤床的第一引流结节盆之外的复发。2个结节盆中的复发将被视为远端复发,即使是连续的(即2个纵隔结节盆,2个骨盆结节盆)也是如此;(e)非结节组织(包括但不限于肺、肝、骨、脑)中的复发;(f)嗜表皮转移,其被定义为真皮中的一个或更多个远端病变而没有表皮受累。

[0037] 本文中使用的表述“有此需要的对象”或“有此需要的患者”意指表现出皮肤癌的一种或更多种症状或适应证和/或已被诊断为患有皮肤癌(包括实体瘤)和需要针对皮肤癌(包括实体瘤)的治疗的人或非人哺乳动物。在许多实施方案中,术语“对象”和“患者”可互换使用。该表述包括患有原发性、确定性或复发性肿瘤病变的对象。在一些具体实施方案中,该表述包括具有实体瘤和/或需要针对实体瘤的治疗的人对象。该表述还包括患有原发性或转移性肿瘤(晚期恶性肿瘤)的对象。在某些实施方案中,该表述包括患有对先前治疗(例如手术或用抗癌剂例如卡铂或多西他赛(docetaxel)进行的治疗)具有抗性或难治性或

者不被先前治疗充分控制的实体瘤的患者。在某些实施方案中，该表述包括具有已用一个或更多个路线的先前治疗(例如，手术去除)进行治疗但后续复发的肿瘤病变的患者。在某些实施方案中，该表述包括具有皮肤癌肿瘤病变但不是治愈性手术或治愈性放射候选者或者常规抗癌治疗对其不适宜(例如由于毒副作用)的对象。在另一些实施方案中，该表述包括具有皮肤癌肿瘤病变、计划对其进行手术去除的对象。在另一些实施方案中，该表述包括由于手术之后复发的既往史而具有高复发风险的对象。

[0038] 在某些实施方案中，本公开内容的方法用于患有实体瘤的对象。本文中使用的术语“实体瘤”是指通常不包含囊肿或液体区域的异常组织块。实体瘤可以是良性的(非癌症)或恶性的(癌症)。出于本公开内容的目的，术语“实体瘤”意指恶性实体瘤。该术语包括不同类型的实体瘤，这些实体瘤以形成它们的细胞类型命名，即肉瘤、癌和淋巴瘤。在某些实施方案中，术语“实体瘤”在需要治疗的对象中包含多于一个位置彼此分开的肿瘤病变，例如，2个或更多个、5个或更多个、10个或更多个、15个或更多个、20个或更多个、25个或更多个病变。在某些实施方案中，多于一个病变位于彼此的远端。

[0039] 在某些实施方案中，所公开的方法包括与抗肿瘤治疗组合施用治疗有效量的PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体)。在此使用的表述“与……组合”意指在抗肿瘤治疗之前、之后或与抗肿瘤治疗同时施用PD-1抑制剂。抗肿瘤治疗包括但不限于常规抗肿瘤治疗，例如化学治疗、放射、手术或如本文其他地方所描述的。在一个实施方案中，抗肿瘤治疗包括手术。在一个实施方案中，在手术和/或放射治疗之前施用PD-1抑制剂作为新辅助治疗。在另一个实施方案中，在手术之后、在放射治疗之后或者在手术和手术后放射治疗之后施用PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体)作为辅助治疗。在某些实施方案中，在手术和任选地手术后放射治疗之后施用PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体)。

[0040] 在某些实施方案中，本公开内容的方法包括：(a)选择患有皮肤癌的患者，其中所述皮肤癌选自CSCC、BCC、梅克尔细胞癌或黑素瘤，并且其中所述患者具有以下高风险特征中的一种：具有囊外扩散并且至少1个结节>20mm的结节疾病；在途转移(ITM)；T4病变；神经周侵袭(PNI)；和复发性CSCC加至少一种以下另外的特征：与复发性病变相关的疾病≥N2b；标称≥T3；以及复发性病变的直径≥20mm；以及(b)向有此需要的患者施用治疗有效量的PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体)。在一些实施方案中，患者患有晚期实体瘤，例如CSCC。在某些实施方案中，晚期实体瘤是惰性的或侵袭性的。在一个实施方案中，患者已具有用于治疗皮肤癌的先前手术和/或放射。在一些实施方案中，本公开内容的方法包括基于表现出以下高风险特征中的一种的患者，选择处于CSCC复发的高风险中的CSCC患者：具有囊外扩散并且至少1个结节>20mm的结节疾病；在途转移(ITM)；T4病变；神经周侵袭(PNI)；和复发性CSCC加至少一种以下另外的特征：与复发性病变相关的疾病≥N2b；标称≥T3；以及复发性病变的直径≥20mm，并且任选地其中患者已经经历了去除手术。

[0041] 在某些实施方案中，对象对先前的治疗或手术没有响应，或者在先前的治疗或手术之后复发(例如，经历复发性病变)。在某些实施方案中，PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体)静脉内或腹膜内施用于对象。在一些实施方案中，对象患有具有例如以下的高风险肿瘤特征的CSCC：高风险结节疾病、T4肿瘤、神经周侵袭、在途转移或复发史加至少一种其他风险因素。

[0042] 关于CSCC的复发或CSCC患者中的疾病复发，本文中使用的表述“高风险”是指以下

因素中的至少一种:在外科病理学报告中具有囊外扩散(extracapsular extension,ECE)并且至少1个结节>20mm的结节疾病(ECE被定义为在具有或不具有相关的间质反应的情况下,通过淋巴结囊扩散到周围结缔组织中,包括例如在临床检查中的皮肤的侵袭和肌系统的浸润/至相邻结构的固定;(b)在途转移(ITM),其被定义为距原发性病变>2cm但不超出区域性结节盆的皮肤或皮下转移(Leitenberger et al.,J Am Acad Dermatol,75(5):1022-31,2016);(c)T4病变,包括HN病变(AJCC,2017)和非HN病变(UICC,2015);(d)神经周侵袭(PNI),其被定义为指定神经的临床和/或放射学受累(UICC,Manual of Clinical Oncology,第9版,2015)(e)复发性CSCC,其被定义为在先前切除的肿瘤区域内出现的CSCC加至少一种以下另外的特征(AJCC,2017):(i)与复发性病变相关的疾病≥N2b,(ii)标称≥T3(从正常的相邻上皮的颗粒层测量的,复发性病变直径≥4cm或轻微骨侵蚀或深度侵袭>6mm),或者(iii)复发性病变的低分化组织学并且直径≥20mm(通过径向测量最终缺陷的最大半径(从原始手术伤口的估计的中心测量的),必须证明复发性肿瘤在先前切除的CSCC区域内)。

[0043] 根据某些实施方案,本公开内容的方法包括与另外的治疗剂、治疗方案或治疗程序组合向对象静脉内或腹膜内施用治疗有效量的PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)。可施用另外的治疗剂、治疗方案或治疗程序,用于提高抗肿瘤效力、降低一种或更多种治疗剂的毒性作用和/或降低一种或更多种治疗剂的剂量。在多个实施方案中,另外的治疗剂、治疗方案或治疗程序可包括以下中的一种或更多种:化学治疗、环磷酰胺、手术、癌症疫苗、程序性死亡配体1(programmed death ligand 1,PD-L1)抑制剂(例如,抗PD-L1抗体)、淋巴细胞活化基因3(lymphocyte activation gene 3,LAG3)抑制剂(例如,抗LAG3抗体)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4,CTLA-4)抑制剂(例如,伊匹单抗(ipilimumab))、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)激动剂(例如,抗GITR抗体)、T细胞免疫球蛋白和含黏蛋白-3(TIM3)抑制剂、B淋巴细胞和T淋巴细胞弱化子(B-and T-lymphocyte attenuator,BTLA)抑制剂、具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT)抑制剂、CA28活化剂、4-1BB激动剂、CD38抑制剂、CD47抑制剂、吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase,IDO)抑制剂、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)拮抗剂、血管生成素-2(angiopoietin-2,Ang2)抑制剂、抗CD3抗体、转化生长因子β(transforming growth factor beta,TGFβ)抑制剂、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)抑制剂、针对肿瘤特异性抗原[例如,CA9、CA125、黑素瘤相关抗原3(MAGE3)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、波形蛋白、肿瘤-M2-PK、前列腺特异性抗原(PSA)、黏蛋白-1、MART-1和CA19-9]的抗体、抗CD3/抗CD20双特异性抗体、疫苗(例如,卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin))、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、细胞毒素、化学治疗剂、IL-6R抑制剂、IL-4R抑制剂、IL-10抑制剂、细胞因子(例如IL-2、IL-7、IL-21和IL-15)、抗炎药(例如皮质类固醇、非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug,NSAID))和膳食补充剂(例如抗氧化剂)。在某些实施方案中,PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)可与包含化学治疗剂和/或手术的治疗组合施用。

[0044] 在某些实施方案中,在完成手术和任选地放射治疗(例如手术后放射治疗)之后向患有皮肤癌的对象施用PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)作为辅助治疗导致肿瘤细胞的所有迹象完全消失(“完全响应”),导致肿瘤细胞或肿瘤尺寸降低至少30%或更多(“部分响

应”),或者导致肿瘤细胞/病变(包括新的可测量病变)的完全或部分消失。肿瘤降低可通过本领域已知的任何方法测量,例如X-射线、正电子发射断层扫描(positron emission tomography,PET)、计算机断层扫描(computed tomography,CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)、细胞学、组织学或分子遗传分析。

[0045] 在某些实施方案中,与施用“护理标准”(standard-of-care,SOC)治疗(例如化学治疗、手术或放射)的对象相比,在完成手术和任选地放射治疗(例如手术后放射治疗)之后向患有皮肤癌的对象施用PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)作为辅助治疗导致对象的总体存活(overall survival,OS)或无进展存活(progression-free survival,PFS)提高。在某些实施方案中,与施用任一种或更多种SOC治疗的对象相比,PFS提高了至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少1年、至少2年或至少3年。在某些实施方案中,与施用任一种或更多种SOC治疗的对象相比,OS提高了至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少1年、至少2年或至少3年。

[0046] 在某些实施方案中,在完成手术和任选地手术后放射治疗之后向患有皮肤癌的对象(其中对象处于复发的高风险中)施用治疗有效量的PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)作为辅助治疗导致后续皮肤癌复发的风险降低或皮肤癌复发的发生率为零。在某些实施方案中,在完成用于治疗皮肤癌的手术和/或放射治疗之后向CSCC患者施用治疗有效量的PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)导致后续CSCC复发的风险降低或CSCC复发的发生率为零。在所公开方法的某些实施方案中,在完成用于治疗皮肤癌的手术和放射治疗之后向CSCC患者施用治疗有效量的PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)导致在施用辅助性PD-1抑制剂之后至少6个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10年或者更长时间内CSCC复发的发生率为零。

[0047] 在某些实施方案中,与用手术和放射治疗进行治疗而没有辅助皮肤癌治疗的患者相比,在完成用于治疗皮肤癌的手术和放射治疗之后向皮肤癌患者施用治疗有效量的PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)导致后续CSCC复发的发生率降低至少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%。

[0048] 在某些实施方案中,在用于治疗皮肤癌的所计划手术之前向患有皮肤癌的对象施用PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)作为新辅助治疗并且任选地随后在用于治疗皮肤癌的手术之后向该患者施用PD-1抑制剂作为辅助治疗导致肿瘤细胞的所有迹象完全消失(“完全响应”),导致肿瘤细胞或肿瘤尺寸降低至少30%或更多(“部分响应”),或者导致肿瘤细胞/病变(包括新的可测量病变)的完全或部分消失。肿瘤降低可通过本领域已知的任何方法测量,例如X-射线、正电子发射断层扫描(PET)、计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、细胞学、组织学或分子遗传分析。

[0049] 在某些实施方案中,与施用“护理标准”(SOC)治疗(例如,化学治疗、手术或放射)的对象相比,在用于治疗皮肤癌的所计划手术之前向患有皮肤癌的对象施用PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)作为新辅助治疗并且任选地随后在用于治疗皮肤癌的手术之后向该患者施用PD-1抑制剂作为辅助治疗导致对象的总体存活(OS)或无进展存活(PFS)提高。在某些实施方案中,与施用任一种或更多种SOC治疗的对象相比,PFS提高了至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少

10个月、至少11个月、至少1年、至少2年或至少3年。在某些实施方案中，与施用任一种或更多种SOC治疗的对象相比，OS提高了至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少1年、至少2年或至少3年。

[0050] 在某些实施方案中，在所计划的手术之前向患有皮肤癌的对象施用治疗有效量的PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体)作为新辅助治疗导致后续皮肤癌复发的风险降低或皮肤癌复发的发生率为零。在某些实施方案中，在手术去除皮肤癌病变以治疗皮肤癌之前向CSCC患者施用治疗有效量的PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体)导致后续CSCC复发的风险降低或CSCC复发的发生率为零。在所公开方法的某些实施方案中，在用于治疗皮肤癌的所计划手术之前向CSCC患者施用治疗有效量的PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体)作为新辅助治疗导致在手术之后至少6个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10年或者更长时间内CSCC复发的发生率为零。

[0051] 在某些实施方案中，与未用手术进行治疗且没有新辅助皮肤癌治疗的患者相比，在用于治疗皮肤癌的所计划手术之前向皮肤癌患者施用治疗有效量的PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体)作为新辅助治疗导致后续CSCC复发的发生率降低至少约10％、约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％或约90％。

[0052] PD-1抑制剂

[0053] 本文中所公开的方法包括施用治疗有效量的PD-1抑制剂。本文中使用的“PD-1抑制剂”是指能够抑制、阻断、消除或干扰PD-1的活性或表达的任何分子。在一些实施方案中，PD-1抑制剂可以是抗体、小分子化合物、核酸、多肽或其功能性片段或变体。合适的PD-1抑制剂抗体的一些非限制性实例包括抗PD-1抗体及其抗原结合片段、抗PD-L1抗体及其抗原结合片段和抗PD-L2抗体及其抗原结合片段。合适的PD-1抑制剂的另一些非限制性实例包括:RNAi分子例如抗PD-1RNAi分子、抗PD-L1RNAi和抗PD-L2 RNAi，反义分子例如抗PD-1反义RNA、抗PD-L1反义RNA和抗PD-L2反义RNA，以及显性负性蛋白例如显性负性PD-1蛋白、显性负性PD-L1蛋白和显性负性PD-L2蛋白。前述PD-1抑制剂的一些实例描述于例如US 9308236、US 10011656和US 20170290808中，其鉴定PD-1抑制剂的部分在此通过引用并入。

[0054] 本文中使用的术语“抗体”是指包含通过二硫键相互连接的四条多肽链(两条重(H)链和两条轻(L)链)的免疫球蛋白分子以及其多聚体(例如，IgM)。在典型的抗体中，每条重链包含重链可变区(本文中缩写为HCVR或V_H)和重链恒定区。重链恒定区包含三个结构域C_H1、C_H2和C_H3。每条轻链包含轻链可变区(本文中缩写为LCVR或V_L)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域(C_L1)。V_H和V_L区可进一步细分为称为互补决定区(CDR)的高变区，散布有称为框架区(framework region，FR)的更保守的区域。每个V_H和V_L由从氨基端到羧基端按以下顺序排列的三个CDR和四个FR构成:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本发明的不同实施方案中，抗IL-4R抗体(或其抗原结合部分)的FR可与人种系序列相同，或者可以是天然的或人工修饰的。可基于两个或更多个CDR的并行分析来定义氨基酸共有序列。本文中使用的术语“抗体”还包含完整抗体分子的抗原结合片段。

[0055] 本文中使用的术语抗体的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”等包括特异性结合抗原以形成复合体的任何天然存在的、可酶促获得的、合成的或遗传改造的多肽或糖蛋白。可使用任何合适的标准技术，例如蛋白水解消化或涉及编码抗体可变结构域和任选

地恒定结构域的DNA的操纵和表达的重组遗传改造技术，例如从全抗体分子得到抗体的抗原结合片段。这样的DNA是已知的和/或可容易地从例如商业来源、DNA文库(包括例如噬菌体-抗体文库)获得，或者可以合成。可对DNA进行测序并且以化学方法或通过使用分子生物学技术进行操作，例如以将一个或更多个可变结构域和/或恒定结构域排列成合适的配置，或引入密码子，产生半胱氨酸残基，修饰、添加或缺失氨基酸等。

[0056] 抗原结合片段的一些非限制性实例包括：(i)Fab片段；(ii)F(ab')2片段；(iii)Fd片段；(iv)Fv片段；(v)单链Fv(single-chain Fv,scFv)分子；(vi)dAb片段；以及(vii)由模拟抗体的高变区的氨基酸残基组成的最小识别单元(例如，分离的互补决定区(CDR)，例如CDR3肽)或受约束的FR3-CDR3-FR4肽。本文中使用的表述“抗原结合片段”还涵盖其他经改造分子，例如结构域特异性抗体、单结构域抗体、结构域缺失抗体、嵌合抗体、CDR接枝抗体、双抗体、三抗体、四抗体、微抗体(minibody)、纳米抗体(例如单价纳米抗体、二价纳米抗体等)、小型模块化免疫药物(small modular immunopharmaceutical,SMIP)和鲨鱼可变IgNAR结构域。

[0057] 抗体的抗原结合片段通常将包含至少一个可变结构域。可变结构域可具有任何尺寸或氨基酸组成，并且通常将包含至少一个CDR，其与一个或更多个框架序列相邻或同框。在具有与V_L结构域缔合的V_H结构域的抗原结合片段中，V_H和V_L结构域可以以任何合适的排列相对于彼此定位。例如，可变区可以是二聚化的并且包含V_H-V_H、V_H-V_L或V_L-V_L二聚体。或者，抗体的抗原结合片段可包含单体V_H或V_L结构域。

[0058] 在某些实施方案中，抗体的抗原结合片段可包含与至少一个恒定结构域共价连接的至少一个可变结构域。可存在于本公开内容的抗体的抗原结合片段内的可变结构域和恒定结构域的一些非限制性示例性配置包括：(i)V_H-C_H1；(ii)V_H-C_H2；(iii)V_H-C_H3；(iv)V_H-C_H1-C_H2；(v)V_H-C_H1-C_H2-C_H3；(vi)V_H-C_H2-C_H3；(vii)V_H-C_L；(viii)V_L-C_H1；(ix)V_L-C_H2；(x)V_L-C_H3；(xi)V_L-C_H1-C_H2；(xii)V_L-C_H1-C_H2-C_H3；(xiii)V_L-C_H2-C_H3；和(xiv)V_L-C_L。在可变结构域和恒定结构域的任何配置中，包括以上列出的任何示例性配置中，可变结构域和恒定结构域可彼此直接连接，或者可通过全部或部分铰链或接头区连接。铰链区可由至少2个(例如，5、10、15、20、40、60或更多个)氨基酸组成，其导致单个多肽分子中相邻的可变结构域和/或恒定结构域之间的柔性或半柔性连接。此外，本公开内容的抗体的抗原结合片段可包含彼此和/或与一个或更多个单体V_H或V_L结构域非共价缔合(例如，通过一个或更多个二硫键)的以上列出的任何可变结构域和恒定结构域配置的同二聚体或异二聚体(或其他多聚体)。

[0059] 本文中公开的方法中使用的抗体可以是人抗体。本文中使用的术语“人抗体”是指具有来源于人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。尽管如此，本公开内容的人抗体可包含不是由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如，通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)，例如在CDR中，并且特别是在CDR3中。然而，本文中使用的术语“人抗体”不旨在包含其中来源于另一哺乳动物物种(例如小鼠)的种系的CDR序列已被接枝至人框架序列上的抗体。

[0060] 本文中公开的方法中使用的抗体可以是重组人抗体。本文中使用的术语“重组人抗体”包括：通过重组方式制备、表达、产生或分离的所有人抗体，例如使用转染到宿主细胞中的重组表达载体表达的抗体(下文进一步描述)、从重组、组合的人抗体文库分离的抗体(下文进一步描述)、从人免疫球蛋白基因的转基因的动物(例如小鼠)分离的抗体[参见，例

如Taylor et al.(1992)Nucl.Acids Res.20:6287-6295];或者通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的任何其他方式制备、表达、产生或分离的抗体。这样的重组人抗体具有来源于人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。然而,在某些实施方案中,对这样的重组人抗体进行体外诱变(或者,当使用人Ig序列转基因的动物时,进行体内体细胞诱变),并且因此重组抗体的V_H和V_L区的氨基酸序列是这样的序列:虽然其来源于人种系V_H和V_L序列并与之相关,但可能不天然存在于体内人抗体种系储库中。

[0061] 抗PD-1抗体及其抗原结合片段

[0062] 在一些实施方案中,本文中公开的方法中使用的PD-1抑制剂是特异性结合PD-1的抗体或其抗原结合片段。术语"特异性结合"等意指抗体或其抗原结合片段与抗原形成在生理条件下相对稳定的复合体。用于确定抗体是否与抗原特异性结合的方法是本领域公知的,并且包括例如平衡透析、表面等离子体共振等。例如,在本公开内容的上下文中使用的"特异性结合"PD-1的抗体包括以以下K_D结合PD-1或其部分的抗体:小于约500nM、小于约300nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约90nM、小于约80nM、小于约70nM、小于约60nM、小于约50nM、小于约40nM、小于约30nM、小于约20nM、小于约10nM、小于约5nM、小于约4nM、小于约3nM、小于约2nM、小于约1nM或小于约0.5nM,如在表面等离子体共振测定中测量的。然而,特异性结合人PD-1的分离抗体可具有与其他抗原(例如来自其他(非人)物种的PD-1分子)的交叉反应性。

[0063] 根据某些示例性实施方案,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(HCVR)、轻链可变区(LCVR)和/或互补决定区(CDR),其包含在美国专利No.9,987,500(其通过引用在此整体并入)中阐述的任何抗PD-1抗体的氨基酸序列。在某些示例性实施方案中,可用于本公开内容的上下文的抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含:包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的重链互补决定区(HCDR)和包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的轻链互补决定区(LCDR)。根据某些实施方案,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含三个HCDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和三个LCDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中HCDR1包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;HCDR2包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;HCDR3包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;LCDR1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;并且LCDR3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在另一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1的HCVR和含有SEQ ID NO:2的LCVR。在某些实施方案中,本公开内容的方法包括使用抗PD-1抗体,其中该抗体包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链。包含含有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链的一个示例性抗体是完全人抗PD-1抗体,称为西米普利单抗(也称为REGN2810,LIBTAYO®)。

[0064] 根据某些示例性实施方案,本公开内容的方法包括使用REGN2810或其生物等效物。本文中使用的术语"生物等效物"是指当在类似的实验条件下以相同的摩尔剂量(单剂量或多剂量)施用时,其吸收速率和/或程度与参照抗体(例如,REGN2810)的吸收速率和/或程度未显示出显著差异的作为药物等效物或药物替代物的抗PD-1抗体或PD-1结合蛋白或其片段。在本公开内容的上下文中,术语"生物等效物"包括与PD-1结合并且在安全性、纯度和/或效力方面与REGN2810没有临床意义差异的抗原结合蛋白。

[0065] 根据本公开内容的某些实施方案，抗人PD-1或其抗原结合片段包含与SEQ ID NO:1具有90％、95％、98％或99％序列同一性的HCVR。

[0066] 根据本公开内容的某些实施方案，抗人PD-1或其抗原结合片段包含与SEQ ID NO:2具有90％、95％、98％或99％序列同一性的LCVR。

[0067] 根据本公开内容的某些实施方案，抗人PD-1或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:1的氨基酸序列、具有不多于5个氨基酸替换的HCVR。根据本公开内容的某些实施方案，抗人PD-1或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:2的氨基酸序列、具有不多于2个氨基酸替换的LCVR。

[0068] 序列同一性可通过本领域已知的方法(例如，GAP、BESTFIT和BLAST)来测量。

[0069] 本公开内容还包括抗PD-1抗体在治疗皮肤癌的方法中的用途，其中抗PD-1抗体包含具有一个或更多个保守氨基酸替换的本文中公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的变体。例如，本公开内容包括抗PD-1抗体的用途，所述抗PD-1抗体相对于本文中公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列，具有带有例如10个或更少、8个或更少、6个或更少、4个或更少等的保守氨基酸替换的HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列。

[0070] 可在本公开内容的方法的上下文中使用的另一些抗PD-1抗体包括，例如，在本领域中称为并且已知为纳武单抗、派姆单抗、MEDI0608、匹利珠单抗、BI 754091、斯巴达珠单抗(也称为PDR001)、卡瑞利珠单抗(也称为SHR-1210)、JNJ-63723283、MCLA-134的抗体，或者在美国专利No.6808710、7488802、8008449、8168757、8354509、8609089、8686119、8779105、8900587和9987500中以及在专利公开WO2006/121168、WO2009/114335中阐述的任何抗PD-1抗体。所有上述公开的鉴定抗PD-1抗体的部分在此通过引用并入。

[0071] 在本公开内容的方法的上下文中使用的抗PD-1抗体可具有pH依赖性结合特性。例如，与中性pH相比，在酸性pH下用于本公开内容的方法中的抗PD-1抗体可表现出与PD-1的结合降低。或者，与中性pH相比，在酸性pH下本发明的抗PD-1抗体可表现出与其抗原的结合增强。表述“酸性pH”包括小于约6.2，例如约6.0、5.95、5.9、5.85、5.8、5.75、5.7、5.65、5.6、5.55、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0或更小的pH值。本文中使用的表述“中性pH”意指约7.0至约7.4的pH。表述“中性pH”包括以下pH值：约7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35和7.4。

[0072] 在某些情况下，“与中性pH相比，在酸性pH下与PD-1的结合降低”用在酸性pH下抗体与PD-1结合的K_D值与在中性pH下抗体与PD-1结合的K_D值的比来表示(反之亦然)。例如，出于本公开内容的目的，如果抗体或其抗原结合片段表现出酸性/中性K_D比为约3.0或更大，则抗体或其抗原结合片段可被视为表现出“与中性pH相比，在酸性pH下与PD-1的结合降低”。在某些示例性实施方案中，本公开内容的抗体或抗原结合片段的酸性/中性K_D比可以为约3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、100.0或更大。

[0073] 具有pH依赖性结合特性的抗体可例如通过筛选与中性pH相比在酸性pH下与特定抗原的结合降低(或增强)的抗体群来获得。另外，在氨基酸水平上对抗原结合结构域的修饰可产生具有pH依赖性特性的抗体。例如，通过用组氨酸残基替换抗原结合结构域(例如，在CDR内)的一个或更多个氨基酸，可获得相对于中性pH在酸性pH下具有降低的抗原结合的

抗体。本文中使用的表述“酸性pH”意指6.0或更小的pH。

[0074] 抗PD-L1抗体及其抗原结合片段

[0075] 在一些实施方案中，在本文中公开的方法中使用的PD-1抑制剂是特异性结合PD-L1的抗体或其抗原结合片段。例如，在本公开内容的上下文中使用的“特异性结合”PD-L1的抗体包括以约1×10^{-8}M或更小的K_D(例如，较小的K_D表示较紧密的结合)结合PD-L1或其部分的抗体。“高亲和力”抗PD-L1抗体是指对PD-L1具有表示为以下的K_D的结合亲和力的那些mAb：至少10^{-8}M，优选10^{-9}M，更优选10^{-10}M，甚至更优选10^{-11}M，甚至更优选10^{-12}M，如通过表面等离子体共振，例如BIACORE™或溶液亲和ELISA测量的。然而，特异性结合人PD-L1的分离抗体可具有与其他抗原(例如来自其他(非人)物种的PD-L1分子)的交叉反应性。

[0076] 根据某些示例性实施方案，抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(HCVR)、轻链可变区(LCVR)和/或互补决定区(CDR)，其包含在美国专利No.9,938,345(其通过引用在此整体并入)中阐述的任何抗PD-L1抗体的氨基酸序列。在某些示例性实施方案中，可在本公开内容的上下文中使用的抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(HCVR)的重链互补决定区(HCDR)和轻链可变区(LCVR)的轻链互补决定区(LCDR)，其中HCVR和LCVR包含美国专利No.9,938,345中命名为H1H8314N的抗PD-L1抗体的氨基酸序列。根据某些实施方案，抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含三个HCDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和三个LCDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3)，其中HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3包含在美国专利No.9,938,345中命名为H1H8314N的抗PD-L1抗体的氨基酸序列。在另一些实施方案中，抗PD-L1抗体或其抗原结合片段包含含有在美国专利No.9,938,345中命名为H1H8314N的抗PD-L1抗体的氨基酸序列的HCVR和LCVR。

[0077] 根据本公开内容的某些实施方案，抗人PD-L1或其抗原结合片段包含与美国专利No.9,938,345中命名为H2M8314N的抗PD-L1抗体的LCVR氨基酸序列具有90％、95％、98％或99％序列同一性的LCVR。

[0078] 根据本公开内容的某些实施方案，抗人PD-L1或其抗原结合片段包含HCVR，所述HCVR包含在美国专利No.9,938,345中命名为H1H8314N的抗PD-L1抗体的氨基酸序列，具有不多于5个氨基酸替换。根据本公开内容的某些实施方案，抗人PD-L1或其抗原结合片段包含LCVR，所述LCVR包含在美国专利No.9,938,345中命名为H1H8314N的抗PD-L1抗体的氨基酸序列，具有不多于2个氨基酸替换。

[0079] 序列同一性可通过本领域已知的方法(例如，GAP、BESTFIT和BLAST)来测量。

[0080] 本公开内容还包括抗PD-L1抗体在治疗皮肤癌的方法中的用途，其中抗PD-L1抗体包含具有一个或更多个保守氨基酸替换的本文中公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的变体。例如，本公开内容包括抗PD-L1抗体的用途，所述抗PD-L1抗体相对于本文中公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列，具有带有例如10个或更少、8个或更少、6个或更少、4个或更少等的保守氨基酸替换的HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列。

[0081] 可在本公开内容的方法的上下文中使用的其他抗PD-L1抗体包括，例如，在本领域中称为并且已知为MDX-1105、阿特珠单抗(TECENTRIQ™)、度伐鲁单抗(IMFINZI™)、阿维单抗(BAVENCIO™)、LY3300054、FAZ053、STI-1014、CX-072、KN035(Zhang et al.,Cell Discovery,3,170004(2017年3月))、CK-301(Gorelik et al.,American Association for Cancer Research Annual Meeting(AACR),2016-04-04Abstract 4606)的抗体，或专利公

开US7943743、US8217149、US9402899、US9624298、US 9938345、WO 2007/005874、WO 2010/077634、WO2013/181452、WO 2013/181634、WO 2016/149201、WO 2017/034916或EP3177649中阐述的任何其他抗PD-L1抗体。所有前述公开的鉴定抗PD-L1抗体的部分在此通过引用并入。

[0082] 药物组合物和施用

[0083] 本文中公开的PD-1抑制剂可包含在药物组合物中，其可与提供合适的转移、递送、耐受性等的合适的载体、赋形剂、缓冲剂和其他试剂一起配制。大量合适的制剂可见于所有药物化学家已知的药典(formulary)：Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,PA中。这些制剂包括例如散剂、糊剂、软膏剂、胶冻剂、蜡、油、脂质、含脂质(阳离子型或阴离子型)的囊泡剂(例如LIPOFECTINTM)、DNA缀合物、无水吸收糊剂、水包油和油包水乳剂、乳剂碳蜡(emulsion carbowax)(不同分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶剂和含有碳蜡的半固体混合物。还参见Powell et al.,“Compendium of excipients for parenteral formulations”PDA,J Pharm Sci Technol 52:238-311(1998)。

[0084] 多种递送系统是已知的并且可用于施用本发明的药物组合物，例如封装在脂质体、微粒、微胶囊、能够表达突变体病毒的重组细胞中、受体介导的内吞作用。参见，例如Wu et al.,J.Biol.Chem.262:4429-32(1987)。

[0085] 包含本文中公开的PD-1抑制剂的药物组合物适用于静脉内施用或腹膜内施用。

[0086] 药物组合物的可注射制剂可通过已知方法来制备。例如，可通过例如将在常规用于注射的无菌水性介质或油性介质中溶解、悬浮或乳化上述抗体或其盐来制备可注射制剂。作为注射用的水性介质，具有例如生理盐水、包含葡萄糖和其他助剂等的等渗溶液，其可与适当的增溶剂例如醇(例如，乙醇)、多元醇(例如，丙二醇、聚乙二醇)、非离子型表面活性剂[例如，聚山梨酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50mol)加合物)]等组合使用。作为油性介质，使用了例如芝麻油、大豆油等，其可与增溶剂例如苯甲酸苄酯、苄醇等组合使用。由此制备的可注射制剂优选填充到合适的注射安瓿中。在一些实施方案中，可注射制剂可以是注射溶液的形式，其包含一定浓度的PD-1抑制剂和一种或更多种溶剂(例如，蒸馏水、盐水等)。

[0087] 在某些实施方案中，本公开内容提供了包含治疗量的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体)和可药用载体的药物组合物或制剂。在某些实施方案中，本公开内容提供了被配制成适合于通过静脉内注射施用的药物组合物的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体)。

[0088] 包含可在本公开内容的上下文中使用的抗PD-1抗体的示例性药物组合物在例如US 2019/0040137中公开。

[0089] 施用方案

[0090] 在某些实施方案中，本文中公开的方法包括以多剂量向有此需要的对象的肿瘤施用治疗有效量的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体)，例如作为特定治疗性给药方案的一部分。例如，合适的治疗性给药方案可包括以以下频率向对象施用一个或更多个剂量的PD-1抑制剂：约每天一次、每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每五周一次、每六周一次、每八周一次、每十二周一次、每月一次、每两个月一次、每三个月一次、每四个月一次、每天两次、每两天两次、每三

天两次、每四天两次、每五天两次、每六天两次、每周两次、每两周两次、每三周两次、每四周两次、每五周两次、每六周两次、每八周两次、每十二周两次、每月两次、每两个月两次、每三个月两次、每四个月两次、每天三次、每两天三次、每三天三次、每四天三次、每五天三次、每六天三次、每周三次、每两周三次、每三周三次、每四周三次、每五周三次、每六周三次、每八周三次、每十二周三次、每月三次、每两个月三次、每三个月三次、每四个月三次或更低频率地，或者根据需要，只要实现治疗性响应即可。在一个实施方案中，每周一次地施用抗PD-1抗体的一个或更多个剂量。

[0091] 在某些实施方案中，在至少一个治疗周期中施用一个或更多个剂量。根据该方面，所述方法包括向有此需要的对象施用包括施用PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体)的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个剂量的至少一个治疗周期。在一个实施方案中，治疗周期包含PD-1抑制剂的3个剂量。在一个实施方案中，治疗周期包含PD-1抑制剂的12个剂量。在一个实施方案中，治疗周期包含PD-1抑制剂的24个剂量。在一个实施方案中，治疗周期包含PD-1抑制剂的3个剂量，每个剂量在前次剂量之后两周施用。在一个实施方案中，治疗周期包含PD-1抑制剂的10个剂量，每个剂量在前次剂量之后一周施用。在一个实施方案中，治疗周期包含PD-1抑制剂的12个剂量，每个剂量在前次剂量之后一周施用。

[0092] 在一个实施方案中，在治疗周期中施用的所有剂量均包含相同量的PD-1抑制剂。在另一个实施方案中，治疗周期包含施用包含不同量的PD-1抑制剂的至少两个剂量。在一个实施方案中，治疗周期中的第一剂量包含比治疗周期中的后续剂量更大的量的PD-1抑制剂。在一个实施方案中，治疗周期中的第一剂量包含比治疗周期中的后续剂量更小的量的PD-1抑制剂。

[0093] 在一个实施方案中，治疗周期中的所有剂量均使用相同的施用途径施用。在另一个实施方案中，治疗周期中的剂量使用不同的施用途径施用，包括两种或更多种施用途径。

[0094] 在一个实施方案中，治疗周期是重复的。在一些实施方案中，治疗周期重复1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多次。

[0095] 在某些实施方案中，在单次会话或患者访视中向对象施用PD-1抑制剂的剂量。

[0096] 本文中使用的术语“初始”、“第二”、“第三”等是指施用的时间顺序。因此，“初始剂量”是在治疗方案开始时施用的剂量(也称为“基线剂量”)；“第二剂量”是在初始剂量之后施用的剂量；并且“第三剂量”是在第二剂量之后施用的剂量。初始、第二和第三剂量可能都包含相同量的PD-1抑制剂(抗PD-1抗体)。然而，在某些实施方案中，在治疗过程期间，初始、第二和/或第三剂量中包含的量彼此不同(例如，根据情况向上或向下调整)。在某些实施方案中，在治疗方案开始时以“负荷剂量”，随后是以较低频率基础施用的后续剂量(例如，“维持剂量”)，来施用一个或更多个(例如，1、2、3、4或5个)剂量。例如，可以以约1mg/kg至约3mg/kg的负荷剂量，随后是约0.1mg/kg至约20mg/kg患者体重的一个或更多个维持剂量将抗PD-1抗体施用于患有癌症的患者。

[0097] 在本公开内容的一个示例性实施方案中，每个第二和/或第三剂量在前次剂量之后1/2至4周或更长时间(例如，1/2、1、11/2、2、21/2、3、31/2、4或更多周)施用。本文中使用的短语“前次剂量”意指在多次施用的顺序中，在没有间插剂量的情况下按顺序下一剂量的施用之前向对象施用的抗PD-1抗体的剂量。

[0098] 类似地，“初始治疗周期”是在治疗方案开始时施用的治疗周期；“第二治疗周期”

是在初始治疗周期之后施用的治疗周期;并且“第三治疗周期”是在第二治疗周期之后施用的治疗周期。在本公开内容的上下文中,治疗周期可彼此相同或不同。

[0099] 剂量

[0100] 在某些实施方案中,PD-1抑制剂的每个剂量包含0.1、1、0.3、3、4、5、6、7、8、9或10mg/kg患者体重。在某些实施方案中,每个剂量包含5至500mg PD-1抑制剂,例如5、10、15、20、25、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450mg或更多的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,PD-1抑制剂为REGN2810(西米普利单抗)。

[0101] 根据本文中公开的方法向对象施用(例如,静脉内或腹膜内)的PD-1抑制剂的量通常为治疗有效量。本文中使用的术语“治疗有效量”意指导致以下中的一项或更多项的PD-1抑制剂的量:(a)皮肤癌(例如肿瘤病变)的症状或适应证的严重程度或持续时间的降低;(b)肿瘤生长的抑制,或肿瘤坏死、肿瘤收缩和/或肿瘤消失的增加;(c)肿瘤生长和发育迟缓;(d)肿瘤转移的抑制;(e)肿瘤生长的复发的预防;和/或(f)患有癌症的对象的存活的提高。

[0102] 在PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)的情况下,抗体的治疗有效量可为约5mg至约500mg、约10mg至约450mg、约50mg至约400mg、约75mg至约350mg或约100mg至约300mg。例如,在多个实施方案中,PD-1抑制剂的量为约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg或约600mg PD-1抑制剂。

[0103] 在一个实施方案中,根据本文中公开的某些方法,在手术和任选地手术后放射治疗之后,可静脉内施用治疗有效量为350mg的PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)作为辅助治疗。在另一个实施方案中,根据本文中公开的某些方法,在用于治疗皮肤癌的所计划手术之前,可静脉内施用治疗有效量为350mg的PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)作为新辅助治疗。

[0104] 单个剂量内所含PD-1抑制剂的量可表示为每千克对象体重抗体的毫克数(即mg/kg)。在某些实施方案中,本文中公开的方法中使用的PD-1抑制剂可以以约0.0001至约100mg/kg对象体重的剂量施用于对象。在某些实施方案中,抗PD-1抗体可以以约0.1mg/kg至约20mg/kg患者体重的剂量施用。在某些实施方案中,本公开内容的方法包括以约1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg或10mg/kg患者体重的剂量施用PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)。

[0105] 在某些实施方案中,向患者施用(例如,静脉内或腹膜内)的PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体)的单个剂量的量可小于治疗有效量,即亚治疗剂量。例如,如果PD-1抑制剂的治疗有效量包含3mg/kg,则亚治疗剂量包含小于3mg/kg,例如2mg/kg、1.5mg/kg、1mg/kg、0.5mg/kg或0.3mg/kg的量。如本文中所定义,“亚治疗剂量”是指通过自身不会导致治疗效果的PD-1抑制剂的量。然而,在某些实施方案中,施用PD-1抑制剂的多个亚治疗剂量以在对象中共同实现治疗效果。

[0106] 在某些实施方案中,每个剂量包含0.1至10mg/kg对象体重(例如,0.3mg/kg、1mg/

kg、3mg/kg或10mg/kg)。在某些另外的实施方案中,每个剂量包含5至600mg PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体),例如,5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、45mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg或500mg PD-1抑制剂。

实施例

[0107] 接下来通过以下实施例来描述所公开的技术。这些实施例和在说明书中任何地方的其他实施例的使用仅是举例说明性的,并且绝不限制本发明或任何示例形式的范围和意义。同样,本发明不限于本文中所述的任何特定优选实施方案。事实上,本发明的修改和变化对于本领域技术人员而言在阅读本说明书之后是显而易见的,并且可以在不脱离本发明精神和范围的情况下进行。因此,本发明仅受权利要求书的条款以及权利要求书所享有的等同物的全部范围的限制。另外,虽然已努力确保所用数值(例如,量、温度等)的准确性,但一些实验误差和偏差应当计算在内。除非另有说明,否则份数为按重量计份数,分子量为平均分子量,温度为摄氏度,并且压力为大气压或接近大气压。

[0108] 实施例1:比较了抗PD-1抗体与安慰剂作为对手术后和放射治疗后的CSCC患者的辅助治疗的临床试验

[0109] 这项研究是一项随机化、安慰剂对照、双盲、多中心的3期研究,其比较了抗PD-1抗体与安慰剂作为CSCC患者的辅助治疗,这些患者具有与复发性疾病的高风险相关的特征,已经完成了手术和手术后放射治疗(radiation therapy,RT)。研究群体包括已完成了手术和手术后RT的具有外科病理学高风险特征的CSCC患者。参见图1。

[0110] 这项研究中使用的示例性抗PD-1抗体为REGN2810(也称为西米普利单抗,或如US9987500中公开的H4H7798N),它是全人单克隆抗PD-1抗体,包含包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链;包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对;以及包含SEQ ID NO:3至8的重链和轻链CDR序列。

[0111] 研究目的

[0112] 本研究的主要目的是比较在手术和RT之后使用辅助REGN2810治疗的具有高风险CSCC的患者与使用安慰剂治疗的那些患者的无疾病存活(disease-free survival,DFS)。

[0113] 本研究的次要目的包括:(1)比较在手术和RT之后使用辅助REGN2810治疗的高风险CSCC患者与使用安慰剂治疗的那些患者的总体存活(OS);(2)比较在手术和RT之后辅助REGN2810与安慰剂对患者无局部区域性复发(freedom from locoregional recurrence,FFLRR)的影响;(3)比较在手术和RT之后辅助REGN2810与安慰剂对患者无远端复发(freedom from distant recurrence,FFDR)的影响;(4)比较在手术和RT之后辅助REGN2810与安慰剂对第二原发CSCC肿瘤(SPT)的累积发病率的影响;以及(5)评价在手术和RT之后的高风险CSCC患者中的辅助REGN2810与安慰剂的安全性。

[0114] 研究持续时间

[0115] 研究的第1部分(盲法治疗期)的持续时间长达48周。研究的第2部分(开放标签REGN2810治疗期)的持续时间长达96周。

[0116] 研究群体

[0117] 约412名患者将被随机化到两个治疗组,每组约206名患者。目标患者群体将由已经经历过手术切除随后经历过RT的成年高风险CSCC患者组成。根据以下入选标准,手术后

放射治疗(Post-Operative Radiation Therapy,PORT)是在招募和随机化到本研究之前，对头和颈(head and neck,HN)以及非HN位点的高风险CSCC进行完全宏观切除之后进行的。

[0118] 入选标准:患者必须符合以下标准才有资格入选本研究:(1)至少18岁(仅对于日本至少21岁);(2)患者切除了经病理学证实的CSCC(仅原发性CSCC病变,或原发性CSCC伴结节受累,或CSCC结节转移伴先前已知原发性CSCC病变,在引流淋巴结梯队(draining lymph node echelon)内经治疗),宏观总体切除了所有疾病;(3)由以下至少一项定义的高风险CSCC:(a)在外科病理学报告中具有囊外扩散(ECE)并且至少1个结节>20mm的结节疾病(ECE被定义为在具有或不具有相关的间质反应的情况下,通过淋巴结囊扩散到周围结缔组织中。总体ECE的明确证据(其被定义为在临床检查中的皮肤的侵袭、肌系统的浸润/至相邻结构的固定)是将这些归类为ECE阳性的足够高的阈值(AJCC,2017));(b)在途转移(ITM),其被定义为距原发性病变>2cm但不超出区域性结节盆的皮肤或皮下转移(Leitenberger et al.,J Am Acad Dermatol,75(5):1022-31,2016);(c)T4病变,包括HN病变(AJCC,2017)和非HN病变(UICC,2015);(d)神经周侵袭(PNI),其被定义为指定神经的临床和/或放射学受累(UICC,Manual of Clinical Oncology,第9版,2015)(e)复发性CSCC,其被定义为在先前切除的肿瘤区域内出现的CSCC加至少1种以下另外的特征(AJCC,2017):(i)与复发性病变相关的疾病≥N2b,(ii)标称≥T3(从正常的相邻上皮的颗粒层测量的,复发性病变直径≥4cm或轻微骨侵蚀或深度侵袭＞6mm),或者(iii)复发性病变的低分化组织学并且直径≥20mm(通过径向测量最终缺陷的最大半径(从原始手术伤口的估计的中心测量的),必须证明复发性肿瘤在先前切除的CSCC区域内);(4)在随机化的2至6周内完成治愈目的的手术后RT。患者必须在先前总体疾病位点已经接受了每级分2Gy的最小生物等效剂量(EQD2),对于头和颈原发性位点,接受了60Gy;并且对于非头和颈原发性位点,接受了50Gy;(5)东部肿瘤合作组表现状态(Eastern Cooperative Oncology Group performance status,ECOG PS)≤1;(6)足够的肝功能:a.总胆红素≤1.5×正常值上限(upper limit of normal,ULN),b.转氨酶(天冬氨酸转氨酶[aspartate aminotransferase,AST]和丙氨酸转氨酶[alanine aminotransferase,ALT])≤3×ULN,c.碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase,ALP)≤2.5×ULN;(7)足够的肾功能:血清肌酐≤1.5×ULN,或者根据Cockcroft和Gault的方法估计的肌酐清除率(creatinine clearance,CrCl)>30mL/分钟;(8)足够的骨髓功能:a.血红蛋白≥9.0g/dL,b.绝对中性粒细胞计数(Absolute neutrophil count,ANC)≥1.0×109/L,c.血小板计数≥75×109/L;(9)必须愿意并能够按照卫生局和机构指南的规定提供由研究患者或法律上可接受的代表签署的知情同意书;(10)除在辐射场中的味觉障碍、疲劳、口干燥症、牙关紧闭、脱发、纤维化或浮肿之外,来自放射治疗的所有毒性必须已消退至1级或更低;(11)愿意并能够遵守临床访视和研究相关程序;以及(12)能够理解并完成研究相关问卷。

[0119] 排除标准:符合任意以下标准的患者将被排除在本研究之外:(1)在非皮肤位点(例如干红唇[朱红]、口腔、口咽、鼻旁窦、喉、下咽、鼻咽、唾液腺、鼻黏膜、肛殖区或未知原发的SCC结节转移)出现的鳞状细胞癌(SCC);(2)随机化之日的3年内,除局部CSCC之外的并发性恶性肿瘤和/或除局部CSCC之外的恶性肿瘤史,转移或死亡风险可忽略的肿瘤除外,例如皮肤的充分治疗(BCC)、原位宫颈癌或原位乳腺导管癌,或者管理计划为主动监测的低风险早期前列腺腺癌(T1-$T2_a$NOMO并且格利森评分(Gleason score)≤6并且前列腺特异性抗

原(PSA)≤10ng/mL),或者管理计划为主动监测的记录的PSA倍增时间>12个月的仅生化复发的前列腺腺癌(D'Amico et al.,JAMA,294(4):440-47,2005)(Pham et al.,J Urol,196(2):392-98,2016);(3)患恶性血液病的患者(例如慢性淋巴细胞白血病[chronic lymphocytic leukemia,CLL]);(4)有远端转移性CSCC(内脏或远端结节)史的患者,除非无疾病间隔为至少3年(按照排除标准2,在招募之前被切除和放射的引流淋巴结盆中的疾病的区域性结节受累将不被排除在外);(5)需要用系统性免疫抑制治疗进行治疗的显著自身免疫病的进行中或近期(随机化日期的5年内)的证据,这可能暗示免疫相关不良事件(immune-related adverse event,irAE)的风险。以下不被排除在外:白癜风、已消退的儿童哮喘、1型糖尿病、仅需激素替代的残留甲状腺功能减退症,或不需要系统性治疗的银屑病;(6)在随机化日期的4周内或五个半衰期内(以较长者为准)参与了研究性药剂或研究性装置的研究,但不排除已接受了用研究性免疫PET试剂进行的治疗或者已招募至涉及用研究性免疫PET试剂进行治疗的研究的患者;(7)在随机化日期的28天内接受了活疫苗;(8)已接受过针对CSCC的先前系统性抗癌免疫治疗。免疫调节剂的一些实例包括但不限于CTLA-4、4-1BB(CD137)或OX-40的阻断剂、治疗性疫苗、抗PD-1/PD-L1或PI3Kδ抑制剂;(9)在REGN2810/安慰剂的第一剂量之前4周内的免疫抑制性皮质类固醇剂量(每日>10mg泼尼松或当量)(注:需要类固醇的短期疗程(例如,由于对造影剂的超敏反应而用于成像评估的预防)的患者不被排除在外。服用类固醇用于生理学替代(即肾上腺功能不全)的人不被排除在外);(10)已在随机化日期的4周内接受了用经批准的抗癌系统性治疗进行的治疗或者尚未从任何急性毒性(如入选标准6、7和8中所述的实验室改变除外)中恢复(即,≤1级或基线)(注:接受双膦酸盐/酯类或地诺单抗(denosumab)的患者不被排除在外);(11)先前的同种异体干细胞移植或自体干细胞移植;(12)由于药物相关毒性而永久停止抗癌免疫调节治疗的患者;(13)在筛选/招募之前的年中的脑炎、脑膜炎或不受控制的癫痫;(14)随机化日期之前6个月内患有心肌梗死的患者;(15)随机化日期的2周内需要住院治疗和/或静脉内抗生素治疗的任何感染;(16)活动性肺结核;(17)人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)、乙型肝炎或丙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV或hepatitis C virus,HCV)感染的不受控制的感染;或免疫缺陷的诊断。(注:• 感染被控制(检测不到的病毒载量(HIV RNA PCR)和CD4计数超过350)(无论是自发的还是采用稳定的抗病毒方案)的患已知HIV感染的患者是允许的。对于HIV感染被控制的患者,将按照当地标准进行监测。• 患者将在筛选时检测HBV和HCV。• 感染被控制(血清HBV DNA PCR低于检测限并且接受针对HBV的抗病毒治疗)的患HBV(乙型肝炎表面抗原阳性;HepBsAg+)的患者是允许的。感染被控制的患者必须经历HBV DNA的定期监测。患者必须在最后一个研究性研究药物剂量之后维持抗病毒治疗持续至少6个月。• 感染被控制(通过PCR检测不到HCV RNA,无论是自发的还是对成功的先前抗HCV治疗过程的响应)的HCV抗体阳性(HCV Ab+)的患者是允许的;(18)过去5年内的免疫相关肺炎史;(19)需要免疫抑制性糖皮质激素剂量来协助管理的间质性肺病(例如特发性肺纤维化、机化性肺炎)或活动性、非感染性肺炎史。只要肺炎在随机化日期之前≥6个月消退,在辐射场中的放射性肺炎史就是允许的;(20)抗体治疗引起的有记录的变态反应或急性超敏反应史;(21)针对REGN2810药物产品中的任何赋形剂的已知超敏反应或变态反应;(22)有实体器官移植史的患者(有先前角膜移植的患者不被排除在外);(23)研究者认为的由于高安全性风险和/或影响研究结果的解释的可能性而使

患者不适合参与临床试验的任何医学共病、体检发现或代谢功能障碍或临床实验室异常；(24)可干扰参与研究要求的已知精神病或物质滥用障碍；(25)临床现场研究团队的成员或其直系亲属；(26)在筛选/基线访视时血清β-人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,HCG)妊娠测试呈阳性的女性。如果为阳性，患者必须通过超声排除妊娠来具有资格；(27)哺乳期女性；(28)在研究治疗的第一剂量之前、研究期间、以及在最后剂量之后至少180天不愿意实施高效避孕的有生育潜力的女性(Women of childbearing potential,WOCBP)或性活跃的男性。高效避孕措施包括：a.筛选之前稳定使用与开始2个或更多个月经周期的排卵抑制相关的组合的(含雌激素和孕激素)激素避孕(经口、阴道内、经皮)或仅孕激素的激素避孕(经口、可注射、可植入)；b.宫内节育器(Intrauterine device，IUD)；宫内激素释放系统(IUS)；c.双侧输卵管结扎术；d.切除输精管的伴侣；和/或e.性禁戒。WOCBP被定义为有过1次月经事件并尚未达到绝经期或尚未通过手术不育的女性，如下。绝经期被定义为至少12个连续月没有任何月经事件(非激素诱导)。绝经期后的女性必须闭经至少12个月以被认为无生育潜力。有子宫切除术、双侧卵巢切除术或输卵管结扎术记录的女性不需要进行妊娠测试和避孕。只有当被定义为在与研究治疗相关的整个风险期期间避免异性性交时，性禁戒才被认为是高效的方法。周期性禁戒(日历法、症状体温避孕法(symptothermal method)、排卵后法)、撤退法(体外射精)、仅杀精剂法和哺乳闭经法(lactational amenorrhea method,LAM)是不可接受的避孕方法。女用避孕套和男用避孕套不应同时使用。

[0120] 研究变量

[0121] 这项研究的主要终点是DFS，其被定义为从随机化到首次记录的疾病复发(局部、区域性和/或远端)或因任何原因的死亡的时间。对于没有肿瘤复发或死亡的患者，DFS将在最后一次疾病评估之日被删失。DFS评估的估计的时间框架长达约54个月。

[0122] 该研究的次要终点包括：• 总体存活，其被定义为从随机化到死亡之日的时间。未死亡的患者将在最后一个已知日期被删失作为存活。OS评估的估计的时间框架长达约78个月；• 无局部区域性复发，其被定义为从随机化到首次局部区域性复发(locoregional recurrence,LRR)之日的时间。在死亡之前没有LRR的患者将在死亡之日被删失。对于没有LRR或死亡的患者，FFLRR将在最后一次疾病评估之日被删失。FFLRR评估的估计的时间框架长达约54个月；• 无远端复发，其被定义为从随机化到首次远端复发(distant recurrence,DR)之日的时间。在死亡之前没有DR的患者将在死亡之日被删失。对于没有DR或死亡的患者，FFDR将在最后一次疾病评估之日被删失。FFDR评估的估计的时间框架长达约54个月；• 对于每个患者从随机化到首个主要终点事件发生或研究结束的SPT累积发生。对SPT累积发生的评估的估计的时间框架长达约54个月；• 安全性，通过治疗伴发不良事件(treatment-emergent adverse event,TEAE)、死亡和实验室异常的发生率和严重程度来测量。安全性评估的估计的时间框架达长约78个月。

[0123] 药代动力学(Pharmacokinetic,PK)变量为每个时间点处的REGN2810浓度。这项研究中的样品是使用稀疏抽样(sparse sampling)计划收集的(例如，在任何单次临床访视时仅收集1份血液样品用于药物浓度测量)。

[0124] 研究设计

[0125] 这项研究是一项随机化、双盲、安慰剂对照的3期试验，其评价了REGN2810作为

CSCC患者的辅助治疗，这些患者具有与复发性疾病的高风险相关的特征，已完成了手术和手术后RT。目标研究群体是这样的患者：已完成了针对CSCC的手术和手术后RT，并且具有至少1个因素使所述患者处于CSCC复发的高风险中。将患者1:1随机化为每3周(Q3W)350mg REGN2810和安慰剂，持续长达48周。主要终点是无疾病存活(DFS)。对于在研究中经历了有记录的疾病复发的患者，在首次复发之后具有后续REGN2810治疗的选择。图1提供了概述这项研究的流程图。

[0126] REGN2810作为无菌、一次性瓶中的液体提供。每瓶含有浓度为50mg/mL的REGN2810。使用用于REGN2810的相同的配方制备安慰剂，但不添加活性物质。安慰剂作为无菌、一次性瓶中的液体提供。REGN2810350mg或安慰剂在门诊环境中每3周以30分钟(±10分钟)静脉内输注施用。

[0127] 本研究包括两个部分。第1部分(盲法)包括随机化之前长达28天的筛选期、长达48周的治疗期和随访期。在治疗期(长达48周)期间，患者在所计划的约1年(48周)的治疗期期间在每个12周周期结束时经历对肿瘤复发的成像评估。患者经历治疗后随访，直到疾病复发或研究结束。本研究的第1部分支持主要终点。第2部分(非盲)包括对在安慰剂臂情况下经历疾病复发的患者的任选REGN2810治疗，以及对在REGN2810臂情况下在完成48周的所计划REGN2810治疗之后≥3个月经历疾病复发的患者的任选REGN2810后续治疗。

[0128] 研究第1部分(盲法)：患者一旦完成对CSCC的手术和手术后RT即可开始筛选。将符合资格标准并在他们的切除的肿瘤样品的外科病理学上展示出高风险特征的患者1:1随机化以静脉内(intravenously，IV)接受REGN2810 350mg或安慰剂。将在随机化的5天内施用REGN2810或安慰剂的第一剂量，并且这将在RT完成之后2至6周发生。将每3周(Q3W)静脉内施用REGN2810或安慰剂，持续长达48周或直到不可接受的毒性、疾病复发、死亡或同意书撤回。在每次REGN2810或安慰剂治疗之前，将对患者进行临床评价。周期长度为12周(按照Q3W方案，每个周期4次治疗)。随访期在患者因所计划的48周治疗期完成或因任何其他原因提前停止治疗而停止治疗之后开始。

[0129] DFS是第1部分的主要终点。对于具有高风险CSCC的患者，失败模式包括局部区域性复发、远端复发、局部区域性且远端复发或死亡(Porceddu et al.，J Clin Oncol，36(13):1275-83，2018)。DFS被选为研究的主要终点，因为它涵盖了所有这些失败模式。

[0130] 为了评价辅助REGN2810对处于疾病复发的高风险中的患者的效力，在1:1随机化的情况下将REGN2810与安慰剂进行比较。因为目前的RT后护理标准是监测，所以安慰剂是与REGN2810进行比较以允许评估REGN2810作为在手术和RT之后的辅助治疗的效力的适当的对照臂。

[0131] 研究第2部分(非盲)：对在安慰剂臂情况下经历疾病复发的患者的任选REGN2810治疗，以及对在REGN2810臂情况下在完成48周的所计划REGN2810治疗之后≥3个月经历疾病复发的患者的任选REGN2810后续治疗。可对患者进行治疗持续长达96周。

[0132] 如果第1部分中被分配到安慰剂组的患者符合以下证明疾病复发的标准，则他们有资格在本研究第2部分中接受后续开放标签REGN2810治疗：(i)有疾病复发的记录；(ii)对后续REGN2810治疗提供单独的书面同意书；(iii)未因不可接受的毒性而停止安慰剂治疗(如果患者因不可接受的毒性而停止研究治疗，然后因揭盲而被发现一直在服用安慰剂，则该患者将没有机会在第2部分中接受REGN2810，因为这样的患者将符合永久性停止研究

治疗的标准);以及(iv)重复筛选程序继续符合研究资格标准(选择资格标准除外)。

[0133] 如果第1部分中被分配到REGN2810组的患者符合以下证明疾病复发的标准,则他们也有资格在本研究第2部分中接受后续开放标签REGN2810治疗:(i)在48周的所计划REGN2810治疗完成(即使在48周治疗期期间错过了所计划的REGN2810治疗的1个或更多个剂量)之后至少3个月(90天±3天)疾病复发的记录;(ii)对第2部分中的后续REGN2810治疗提供单独的书面同意书;(iii)先前的REGN2810未因不可接受的毒性而停止;以及(iv)重复筛选程序继续符合研究资格标准(选择资格标准除外)。

[0134] 符合本研究第2部分中后续REGN2810治疗资格的患者可接受Q3W REGN2810 350mg,持续长达96周(第2部分),或直到疾病进展、不可接受的毒性、撤回同意书、死亡或失去随访。

[0135] AE的严重程度(包括归类为AE的测试发现)将使用NCI-CTCAE分级系统(NCI-CTCAE v5)进行分级。NCI-CTCAE v5中未列出的不良事件将根据在上文表1中阐述的量表进行分级。

[0136] 合并用药和程序

[0137] 禁止的用药和程序:在参与这项研究期间,从知情同意的时间起至随访期结束,患者不可接受以下中的任一种,除非下文另有规定:(a)除REGN2810或安慰剂之外,用于治疗肿瘤的标准药剂或研究性药剂;(b)阻断PD-1/PD-L1途径的药剂(本研究中被指定接受REGN2810的患者除外);(c)放射治疗;以及(d)在最后一个研究药物剂量之后持续至少3个月的活疫苗。

[0138] 允许的用药和程序:在以下条件下,以下用药和程序是允许的:(a)治疗AE和/或irAE所需的任何药物,包括系统性皮质类固醇,(b)用于生理学替代的系统性皮质类固醇(即使>10mg/天的泼尼松当量),(c)用于预防或治疗非自身免疫性病症的皮质类固醇的短期疗程,(d)双膦酸盐/酯类和地诺单抗,(e)系统性皮质类固醇的生理学替代剂量,即使>10mg/天的泼尼松当量,(f)可以继续的经口避孕药、激素替代治疗或其他维持治疗,(g)剂量≤2g/天的对乙酰氨基酚,(h)非指标性病变的手术切除(如果临床指示的话),以及(i)基于个体基础可允许的其他用药和程序。因为这是一项辅助研究,所以没有计划进行手术。但是,如果对于个体患者,针对任何紧急的医学问题的手术是临床指示的,则这是允许的。

[0139] 程序和评估

[0140] 筛选/基线程序包括:凝固测试、血清β-HCG测定、脑成像(计算机断层扫描[CT]或磁共振成像[MRI])以及乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)和人免疫缺陷病毒(HIV)筛查。

[0141] 效力程序包括:肿瘤复发的放射学成像评估。每次成像评估时都需要对胸部、腹部和骨盆进行计算机断层扫描成像。获得切除了HN病变的患者的头和颈的成像。进行肿瘤活检(当可行时)以获得复发性疾病或SPT的病理学(组织学或细胞学)证据。对于复发性病变,评估了失败的模式,其中复发被定义为可被分类为局部、区域性或远端复发的≥1处病变。

[0142] 安全性程序包括:通过不良事件(adverse event,AE)捕获、体检(完全的或有限的)、体重、12导联心电图(electrocardiogram,ECG)、生命体征评估和实验室测试(包括血液学、血液化学和尿液分析)评价的REGN2810与安慰剂的安全性和耐受性的比较。

[0143] PK/药物浓度:收集PK样品用于评估血清中的REGN2810浓度。

[0144] 结果

[0145] 预期了对于已完成手术和手术后RT且处在复发的高风险中的CSCC患者，施用REGN2810作为辅助治疗导致后续疾病复发的风险降低或后续疾病复发的发生率为零。还预期了向在手术和RT之后的高风险CSCC患者施用辅助REGN2810治疗也改善了疾病控制。

[0146] 实施例2：施用抗PD-1抗体作为对II至IV(M0)阶段的皮肤鳞状细胞癌(CSCC)的新辅助治疗的临床试验

[0147] 这项研究是一项针对患有II至IV(M0)阶段的CSCC的患者的2期、单臂、开放标签、多中心的研究，这些患者是手术的候选者，但具有增加的复发风险和/或缺陷或功能丧失的风险。

[0148] 这项研究中使用的示例性抗PD-1抗体为REGN2810(也称为西米普利单抗，或如US9987500中公开的H4H7798N)，它是全人单克隆抗PD-1抗体，包含包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链；包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对；以及包含SEQ ID NO:3至8的重链和轻链CDR序列。

[0149] 研究目的

[0150] 本研究的主要目的是评价用REGN2810进行的新辅助治疗的效力，该效力按照独立的中心病理学评述(independent central pathology review)，通过病理学完全响应(pathologic complete response，pCR)率进行测量。

[0151] 本研究的次要目的包括：(1)评价新辅助REGN2810对疾病响应测量的效力，所述响应包括(a)按照独立的中心病理学评述的主要病理学响应(major pathologic response，mPR)率，(b)，按照局部病理学评述的pCR率和mPR率，以及(c)根据使用RECIST 1.1的局部评估进行的手术之前的客观响应率(objective response rate，ORR)；(2)评价新辅助REGN2810对无事件存活(event free survival，EFS)、无疾病存活(DFS)和总体存活(OS)的效力；(3)评价新辅助REGN2810的安全性特性；(4)根据研究者评述和独立手术专家评述两者，评估从筛选期到最终手术的手术计划(毁损操作和重建性操作)的改变；以及(5)根据研究者评述和独立手术专家评述两者，评估从筛选期到手术后病理学评述的手术后管理计划(放射、化学放射或观察)的改变。

[0152] 本研究的探索性目的包括：(1)探索基线肿瘤标志物以与与REGN2810作用机制相关的治疗响应、外周和肿瘤量度相关，并发现效力或安全性的其他潜在的预测性标志物；(2)描述经历疾病复发的患者中的失败模式(局部区域性与远端的)；(3)评价由于筛选期期间的手术计划相对于所进行的实际手术操作的改变而引起的成本影响：(4)评价由于筛选期期间的手术后管理计划相对于实际手术后管理的改变而引起的成本影响；(5)评估REGN2810的免疫原性；以及(6)评估接受新辅助REGN2810的患CSCC的患者的健康相关生活质量。

[0153] 研究持续时间

[0154] 研究的第1部分(手术之前的治疗期)的持续时间长达12周。研究的第2部分(任选地手术后治疗期)的持续时间长达48周。随访期长达3年。患者将被追踪，直至疾病复发或研究结束(以先发生者为准)。

[0155] 研究群体

[0156] 将招募约76名患者。目标群体将由以下组成：患有III至IV(M0)阶段的头/颈、四肢

或躯干CSCC的成年患者，以及患有II阶段CSCC的选定患者，在常规临床实践中建议对这些患者进行手术。

[0157] 入选标准：患者必须符合以下标准才有资格入选本研究：(1)至少18岁；(2)常规临床实践中建议对其进行手术的II至IV(M0)阶段CSCC。对于II阶段患者，病变最长直径必须≥3cm(注：对于HN肿瘤，阶段根据AJCC第8版来定义(Amin MB,American Joint Committee on C,American Cancer S.AJCC cancer staging manual.第8版.Springer International Publishing;2017)并且对于非HN肿瘤，阶段根据UICC第九版来定义(O'Sullivan B,Union for International Cancer C.UICC manual of clinical oncology.第9版.John Wiley&Sons,Ltd;2015)；(3)至少1个病变可通过RECIST 1.1进行测量：(4)东部肿瘤合作组(ECOG)表现状态为0或1；(5)通过以下记录的足够的器官和骨髓功能：(a)血红蛋白>9.0g/dL(b)绝对中性粒细胞计数(ANC)>1.5×10^9/L；(c)血小板计数>75×10^9/L；(d)血清肌酐<1.5正常上限(ULN)或估计的肌酐清除率(CrCl)>30mL/分钟；(e)足够的肝功能(总胆红素<1.5×正常上限(ULN)；天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)两者均<3×ULN；碱性磷酸酶(ALP)<2.5×ULN)(注：对于患吉尔伯特综合征(Gilbert's syndrome)的患者，总胆红素≤3×ULN。吉尔伯特综合征必须作为既往病史进行适当记录。)；(6)愿意并能够遵守临床访视和研究相关程序；(7)愿意并能够提供由研究患者或法律上可接受的代表签署的知情同意书；以及(8)能够理解并完成研究相关问卷。

[0158] 排除标准：符合任意以下标准的患者将被排除在本研究之外：(1)所计划的招募日期的5年内的实体恶性肿瘤，或任何时间的恶性血液病(包括慢性淋巴细胞白血病[CLL])(注：如果经历了潜在治愈性治疗的患非黑素瘤皮肤癌的患者、或具有不可检测的前列腺特异性抗原的原位宫颈癌或原位前列腺癌患者、或患有已进行治疗的任何其他肿瘤的患者在招募之前至少2年被视为处于完全缓解中并且在研究期间无需另外的治疗，则不排除这些患者)；(2)远端转移性疾病(M1)，内脏和/或远端结节；(3)针对CSCC的先前放射治疗；(4)患有在研究药物的第一剂量的14天内需要皮质类固醇治疗(>10mg泼尼松/天或当量)的病症的患者(注：即使生理学替代剂量>10mg泼尼松/天或当量，只要不是出于免疫抑制目的而施用，则它们也是允许的。允许吸入或表面的类固醇，前提是它们不是用于治疗自身免疫障碍。)；(5)患有以下的患者是允许的：在所计划的招募日期的5年内需要系统性治疗的活动性、已知的或怀疑为自身免疫病(注：患白癜风、I型糖尿病和仅需要激素替代的内分泌病(包括由于自身免疫性甲状腺炎的甲状腺功能减退症)、已消退的儿童哮喘或不需要系统性治疗的银屑病)；(6)需要免疫抑制性糖皮质激素剂量来协助管理的间质性肺病(例如特发性肺纤维化、机化性肺炎)或活动性、非感染性肺炎史；(7)人免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎或丙型肝炎病毒(HBV或HCV)感染的不受控制的感染；或免疫缺陷的诊断(注：(a)患者将在筛选时检测HIV、HBV和HCV；(b)感染被控制(检测不到的病毒载量[通过聚合酶链反应测量的HIV RNA]和CD4计数超过350)(无论是自发的还是采用稳定的抗病毒方案)的患已知HIV感染的患者是允许的。对于HIV感染被控制的患者，将按照当地标准进行监测；(c)感染被控制(通过聚合酶链反应测量的血清乙型肝炎病毒DNA低于检测限并且接受针对乙型肝炎的抗病毒治疗)的患乙型肝炎(HBsAg+)的患者是允许的。感染被控制的患者必须经历HBV DNA的定期监测。患者必须在最后一个研究性研究药物剂量之后维持抗病毒治疗持续至少6个月；(d)感染被控制(通过聚合酶链反应检测不到HCV RNA，无论是自发的还是对成功的先前

抗HCV治疗过程的响应)的丙型肝炎病毒抗体阳性(HCV Ab+)的患者是允许的;(8)活动性肺结核;(9)招募的6个月内的心肌梗死;(10)研究者认为的由于高安全性风险和/或影响研究结果的解释的可能性而使患者不适合参与临床试验的任何医学共病、体检发现或代谢功能障碍或临床实验室异常;(11)抗体治疗引起的有记录的变态反应或急性超敏反应;(12)在所计划的招募日期之前的最后3年内用抗癌系统性治疗进行的先前治疗;(13)用抗PD1/PD-L1药剂进行的ay先前治疗;(14)在招募的4周内参与了研究性药剂或研究性装置的研究;(15)在筛选/基线访视时血清绒毛膜促性腺激素HCG妊娠测试呈阳性的女性。哺乳期女性也被排除在外;(16)在研究治疗的第一剂量之前、研究期间、以及在最后剂量之后至少6个月不愿意实施高效避孕的有生育潜力的女性(如下文所定义)和性活跃的男性。高效避孕措施包括:(a)筛选之前稳定使用与开始2个或更多个月经周期的排卵抑制相关的组合的(含雌激素和孕激素)激素避孕(经口、阴道内、经皮)或仅孕激素的激素避孕(经口、可注射、可植入);(b)宫内节育器(IUD);宫内激素释放系统(IUS);(c)双侧输卵管结扎术;(d)切除输精管的伴侣(前提是切除输精管的男性伴侣是有生育潜力的女性(WOCBP)研究参与者的唯一性伴侣,并且切除输精管的伴侣已获得该操作手术成功的医学评估);和/或(e)性禁戒(如下文所定义);(17)在招募的28天内接受活疫苗;(18)先前的同种异体干细胞移植或自体干细胞移植;(19)实体器官移植的接受者(角膜移植除外);(20)未知(或隐匿性)原发的鳞状细胞癌的诊断;(21)根据司法或行政当局发布的命令而致力于机构的患者;以及(22)临床现场研究团队成员或其直系亲属,除非经主办方事先批准。

[0159] 有生育潜力的女性被定义为月经初潮之后可生育直至成为绝经后(如下文所定义)的女性,除非永久不育。永久性绝育方法包括子宫切除术、双侧输卵管切除术和双侧卵巢切除术。绝经后状态被定义为无其他医学原因的情况下持续12个月无月经。绝经后范围中高卵泡刺激激素(follicle stimulating hormone,FSH)水平可用于确认未使用激素避孕或激素替代治疗的女性的绝经后状态。然而,在没有12个月闭经的情况下,单独FSH测量不足以确定绝经后状态的发生。以上定义是根据临床试验促进组(Clinical Trial Facilitation Group,CTFG)指南的。有子宫切除术或输卵管结扎术记录的女性不需要进行妊娠检测和避孕。

[0160] 只有当被定义为在与研究药物相关的整个风险期期间避免异性性交时,性禁戒才被认为是高效的方法。性禁戒的可靠性需要相对于临床试验的持续时间以及患者的优选和通常生活方式进行评价。周期性禁戒(日历法、症状体温避孕法、排卵后法)、撤退法(体外射精)、仅杀精剂法和哺乳闭经法(LAM)是不可接受的避孕方法。女用避孕套和男用避孕套不应同时使用。

[0161] 研究变量

[0162] 对于测量pCR、mPR和ORR的终点(本研究的第1部分),将在手术时(12周)对患者进行评估。无事件存活(EFS)和OS将从新辅助REGN2810的第一剂量直到随访完成进行评估。无疾病存活(DFS)将从手术直到随访完成进行评估。无事件存活(EFS)、DFS和OS评估将持续直到所有招募的患者完成随访,总持续时间为约4年零3个月。

[0163] 这项研究的主要终点包括:通过独立的中心病理学评述评估的pCR率。

[0164] 这项研究的次要终点包括:(1)通过独立的中心病理学评述评估的mPR率;(2)通过局部病理学评述评估的pCR率和mPR率;(3)根据使用RECIST 1.1进行的研究者评估的手术

之前的ORR;(4)无事件存活(EFS);(5)无疾病存活(DFS);(6)总体存活(OS);(7)通过不良事件(AE)、严重不良事件(serious adverse event,SAE)、死亡和实验室异常的发生率测量的安全性和耐受性;(8)筛选期的手术计划相对于新辅助REGN2810之后的实际手术的改变;以及(9)筛选期的手术后管理计划相对于实际手术后管理的改变。

[0165] 这项研究的探索性变量包括:(1)通过描述性统计学测量的局部、区域性或远端疾病复发的患者中的失败模式;(2)由于筛选期期间的手术计划相对于新辅助REGN2810之后进行的实际手术操作的改变而引起的估计的成本的改变;(3)由于筛选期期间的手术后管理计划相对于实际手术后管理的改变而引起的估计的成本的改变;(4)REGN2810的ADA发生率;以及(5)使用EORTC QLQ-C30评估的健康相关生活质量。

[0166] 药代动力学(PK)变量包括随时间的血清中REGN2810浓度。

[0167] 免疫原性变量包括抗药物抗体(anti-drug antibody,ADA)状态、剂量滴度和时间点/访视。

[0168] 安全性变量包括(1)生命体征;(2)体检结果;(3)心电图(ECG)结果;(4)临床实验室结果;(5)不良事件(AE);和(6)免疫相关不良事件(irAE)。

[0169] 病理学完全响应(pCR)被定义为外科病理学样品中没有有生存力的癌细胞。

[0170] 主要病理学响应(mPR)被定义为未实现pCR的患者中的外科病理学样品中有生存力的癌细胞≤10%。

[0171] 客观响应率(ORR)将由研究者使用RECIST 1.1(Eur J Cancer 2009;45(2):228-47)来评估。

[0172] 无事件存活(EFS)被定义为从新辅助REGN2810的第一剂量到以下事件中任一种的时间:妨碍手术的疾病进展、无法经历完全切除(R0或R1)、经历完全切除(R0或R1)的患者的疾病复发(局部、区域性或远端)或因任何原因的死亡。

[0173] 无疾病存活(DFS)被定义为对于在手术完成时无疾病(R0或R1切除)的患者从手术到首次复发(局部、区域性或远端)或因任何原因的死亡的时间。

[0174] 总体存活(OS)将作为从新辅助REGN2810的第一剂量到因任何原因的死亡的时间来测量。

[0175] 研究设计

[0176] 这项研究是一项针对患有II至IV(M0)阶段的CSCC的患者的单臂、开放标签、多中心的2期研究,这些患者是手术的候选者,但具有增加的复发风险和/或缺陷或功能丧失的风险。

[0177] 本研究由两部分组成:

[0178] 第1部分(新辅助):长达28天的筛选期,长达12周的治疗期,和长达12周的治疗之后的手术。本研究的第1部分支持主要终点。

[0179] 第2部分(辅助):任选地,长达48周的手术后REGN2810治疗(或放射治疗,或仅观察,由研究者决定)。

[0180] 研究的第2部分之后,将对患者进行长达3年的时间的追踪。图2提供了概述这项研究的流程图。

[0181] REGN2810作为一次性玻璃瓶中的无菌液体提供。每瓶含有浓度为50mg/mL的REGN2810。在第1部分中在手术之前,每3周(Q3W)通过静脉内输注在30分钟(±10分钟)内施

用REGN2810 350mg,持续长达12周(多至4个剂量),以及(任选地)在第2部分中在手术之后持续长达48周(多至16个剂量)。

[0182] 研究第1部分:患有II至IV(M0)阶段的CSCC、计划进行手术且符合资格标准的患者将每3周(Q3W)静脉内(IV)接受REGN2810 350mg,持续长达12周(多至4个剂量),或直到不可接受的毒性、疾病进展或撤回同意书。在每次剂量之前,将对患者进行临床中评价,并会在接受REGN2810的第三剂量(第43±3天)之前和手术(第85天)之前经历肿瘤响应成像评估。手术窗口从第75天到第100天。如果患者在12周新辅助期期间符合停止REGN2810的标准,则治疗医师可能会在较早的时间将患者转至手术。手术切除肿瘤之后,主要终点(pCR率)将由独立的中心病理学评述委员会进行评估。

[0183] 研究第2部分:患者可选择在手术之后接受辅助REGN2810治疗(350mg IV Q3W)持续长达48周(多至16个剂量),或直到不可接受的毒性、疾病复发或撤回同意书。辅助治疗的第一剂量将在第1部分治疗结束(end of treatment in Part 1,EOT1)之后3周(±3天)进行。由研究者决定,患者可以替代地接受辅助放射治疗(不允许同时或随后的REGN2810治疗)或进入仅观察期。在研究的第二部分期间,将每15周对患者进行临床中评价。接受辅助REGN2810的患者将如事件计划中所描述的经历完整评估,而未接受辅助REGN2810的患者将按照平行计划仅经历成像评估。

[0184] 随访:随访将在患者已完成研究的第1部分和第2部分(无疾病进展(手术前)或疾病复发(手术后))之后开始。将对患者进行另外长达3年的临床中评价。

[0185] 合并用药和程序

[0186] 禁止的药物和程序:在参与这项研究(不包括存活随访)期间,从知情同意的时间起至随访期结束,患者不可接受以下用药中的任一种,除非下文另有规定:(1)用于治疗肿瘤的标准药剂或研究性药剂(REGN2810除外),除[……]外;以及(2)在最后一个研究药物剂量之后持续至少3个月的活疫苗。

[0187] 允许的用药和程序:在以下条件下,以下用药和程序将是允许的:(1)治疗AE和/或irAE所需的任何药物,包括系统性皮质类固醇,(2)用于生理学替代的系统性皮质类固醇(即使>10mg/天的泼尼松当量),(3)用于预防或治疗非自身免疫性病症的皮质类固醇的短期疗程;(4)可以继续的经口避孕药、激素替代治疗或其他维持治疗;(5)剂量≤2g/天的对乙酰氨基酚;(5)癌前病变或基底细胞癌(BCC)病变的手术切除;以及(6)基于个体基础可由研究者和咨询主办方允许的其他用药和程序。由研究者决定,允许在研究的辅助部分进行放射治疗(同时进行抗癌细胞毒性化学治疗和/或表皮生长因子受体导向治疗)。将追踪这样的患者的疾病复发,但这样的患者不会在研究中接受另外的REGN2810。

[0188] 程序和评估

[0189] 筛选/基线程序包括:乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)和人免疫缺陷病毒(HIV)筛查、身高测量、血清β-人绒毛膜促性腺激素(HCG)测试(针对有生育潜力的女性)。

[0190] 效力程序包括:(1)经手术切除的肿瘤的病理学响应评价;(2)对肿瘤响应(研究的新辅助部分)和疾病复发(研究的辅助部分和随访)的放射学成像评估;(3)外部可见病变的成像,增补有数字医学影像;(4)肿瘤的活检,以获得疾病复发的组织学或细胞学证据或者第二原发性肿瘤(SPT)的证据;以及(5)评估复发性病变的失败模式,其中复发被定义为可被分类为局部、区域性或远端复发的≥1处病变。

[0191] 安全性程序包括:不良事件(AE)的捕获、体检(完全的或有限的)、体重评估、12导联心电图(ECG)记录、生命体征评估和实验室测试,包括血液学、血液化学和尿液分析。

[0192] 实验室测试程序包括:(1)血液化学:钠、钾、氯化物、二氧化碳(碳酸氢盐)、钙、葡萄糖(空腹或非空腹)、白蛋白、总蛋白(血清)、肌酐、血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶、总胆红素);血液学:血红蛋白、白细胞、血小板计数、中性粒细胞、淋巴细胞);(3)尿液分析:pH、比重、酮、葡萄糖、血液、斑点尿蛋白;以及(4)其他实验室测试:(a)HBV、HCV、HIV测试;(b)妊娠测试:血清β-HCG或尿液β-HCG;(c)具有反射性T3和游离T4的促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone,TSH);以及(d)使用INR和aPTT测量结果进行的凝固测试。

[0193] 结果

[0194] 对于研究的第1阶段,预期了在手术之前施用REGN2810作为新辅助治疗导致患CSCC的患者中显著的病理学完全响应(pCR)率。

[0195] 对于研究的第2阶段,预期了对于已完成手术和手术后RT且处在复发的高风险中的CSCC患者,施用REGN2810作为辅助治疗导致后续疾病复发的风险降低或后续疾病复发的发生率为零。还预期了向在手术和RT之后的高风险CSCC患者施用辅助REGN2810治疗也改善了疾病控制。实施例3:在患有转移性或不可切除的晚期皮肤鳞状细胞癌(CSCC)的患者中施用抗PD-1抗体的临床试验

[0196] 这项研究是一项针对患有晚期CSCC患者的2期、非随机化、5-组的关键性试验。

[0197] 这项研究中使用的示例性抗PD-1抗体为REGN2810(也称为西米普利单抗,或如US9987500中公开的H4H7798N),它是全人单克隆抗PD-1抗体,包含包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链;包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对;以及包含SEQ ID NO:3至8的重链和轻链CDR序列。

[0198] 研究组

[0199] 第1组由用REGN2810(3mg/kg/剂量,IV,每两周一次)治疗的患有转移性(结节或远端)CSCC的患者组成。

[0200] 第2组由用REGN2810(3mg/kg/剂量,IV,每两周一次)治疗的患有不可切除的局部晚期CSCC的患者组成。

[0201] 第3组由用REGN2810(350mg/剂量,IV,每三周一次)治疗的患有转移性(结节或远端)CSCC的患者组成。

[0202] 第4组由用REGN2810(600mg/剂量,IV,每四周一次)治疗的患有晚期CSCC[转移性(结节或远端)或者不可切除的局部晚期]的患者组成。

[0203] 第5组由用REGN2810(438mg/剂量,SC)治疗且三周后用REGN2810(350mg/剂量,IV,每三周一次)治疗的患有晚期CSCC(转移性或局部晚期)的患者组成。

[0204] 表3中提供了五个研究组的疾病阶段的概览。

[0205] 表3:研究组1至5的疾病阶段

[0206]

组	疾病阶段
1	转移性 CSCC（包括患有结节转移性和远端转移性疾病两者的患者）
2	不可切除的局部晚期 CSCC（不可手术、是手术或放射的医疗禁忌证、或者在这些治疗的情况下没有控制疾病）
3	转移性 CSCC（包括患由结节转移性和远端转移性疾病两者的患者）
4	晚期 CSCC（转移性[结节或远端]或者局部晚期）
5	晚期 CSCC（转移性 CSCC 或局部晚期）

[0207] 研究目的

[0208] 这项研究针对第1组至第4组的主要目的包括:估计REGN2810单一治疗对患有转移性(结节或远端)CSCC或不可切除的CSCC的患者的临床益处(通过中心评述的总响应率)。这项研究针对第5组的目的包括:(1)测量皮下(SC)施用之后血清中的REGN2810浓度,以评估REGN2810的皮下生物利用度以及(2)评价单剂量的皮下REGN2810的安全性、耐受性和PK。

[0209] 本研究的次要目的包括:(1)根据研究者评述估计客观响应率(ORR);(2)通过中心评述和研究者评述估计响应的持续时间、无进展存活(PFS)和总体存活(OS);(3)通过中心评述估计完全响应(CR)率;(4)评估REGN2810的安全性和耐受性;(5)评估REGN2810的药代动力学(PK);(6)评估REGN2810的免疫原性;以及(7)使用欧洲癌症生活质量研究与治疗组织问卷核心30(European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30)(EORTC QLQ-C30,参见Young et al.European Journal of Cancer,1999,35(13):1773-82)评估REGN2810对生活质量的影响。

[0210] 本研究针对第4组的次要目的还包括:根据^{18}F-氟脱氧葡萄糖正电子发射体层成像(^{18}F-FDG-PET)使用EORTC标准评估ORR。

[0211] 针对第2组和第4组的另外的研究目的包括:(1)评估在用REGN2810治疗的CSCC患者中在基线处、在治疗期间和在进展处获得的肿瘤活检中REGN2810的药效学作用;(2)肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)($CD8^+$T细胞、$CD4^+$T细胞、T调节细胞和组织允许的其他亚型,例如B细胞、髓源性细胞、NK细胞等)的数量和分布;(3)程序性死亡配体1(PD-L1)、糖皮质激素诱导的TNFR家族相关基因(GITR)和淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3,LAG-3)以及可能的其他检查点调节剂的表达水平(mRNA和/或蛋白质);(4)已知的癌基因和潜在的肿瘤新抗原的突变;以及(5)肿瘤突变负荷。

[0212] 研究持续时间

[0213] 研究的持续时间对于所有五个组均包括筛选期(长达4周)。第1组和第2组各接受长达96周的治疗。第3组接受长达54周的治疗。第4组接受长达48周的治疗。第5组接受长达54周的治疗。所有组都有资格进行长达2年的再治疗。

[0214] 所有组都将接受长达约1.5年的随访。

[0215] 研究群体

[0216] 本研究包括患有转移性(结节和/或远端)CSCC(第1组和第3组)和不可切除的局部

晚期CSCC(第2组)的有资格患者。针对转移性CSCC的第3组仅在第1组的招募完成之后开放。第4组和第5组招募患有晚期CSCC(该术语涵盖转移性(结节或远端)CSCC和局部晚期CSCC两者)的患者。

[0217] 入选标准:患者必须符合以下标准才有资格入选本研究:(1)经组织学证实的侵袭性CSCC的诊断;(a)关于肿瘤原发位点:鳞状细胞癌原发位点为干红唇(朱红)的患者没有资格。具有产生于皮肤带毛发(非无毛)唇并延伸至干红唇(朱红)上的肿瘤的患者在与医学监测者沟通并获得其批准之后可有资格。鳞状细胞癌的原发位点是肛殖区域(阴茎、阴囊和肛周区域)的患者没有资格。原发位点是鼻的患者只有当研究者能够明确地证实原发位点是皮肤而不是向外延伸到皮肤的鼻粘膜时才有资格;以及(b)关于肿瘤组织学:具有混合组织学(例如肉瘤样、腺鳞状)的患者通常没有资格。具有其中主要组织学为侵袭性CSCC(具有仅一小部分混合组织学)的混合组织学的患者在与医学监测者沟通并获得其批准之后可有资格;(2)至少一个可通过研究标准测量的病变。如果将先前的经放射的病变作为目标病变进行追踪,则必须在放射治疗之后通过活检确认进展。如果有至少一个其他可测量的目标病变,则先前的经放射的病变可作为非目标病变进行追踪;(a)对于患转移性(结节或远端)CSCC的患者(所有第1组和第3组患者以及第4组和第5组中患转移性CSCC的患者):根据实体瘤响应评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,RECIST)1.1标准,必须有至少一个最大直径≥10mm(对于淋巴结为1.5cm)的基线可测量病变。在患有不符合RECIST 1.1的目标病变标准的转移性疾病(例如,仅骨病变、神经周疾病;参见Eisenhauer et al.Eur J Cancer 2009;45:228-247)的患者的情况下。对于外部可见的CSCC目标病变,可使用数字医学摄影进行二维测量(基线处,垂直直径必须均≥10mm)。然后,患者将根据计划被招募以通过在二维测量下的摄影来测量外部可见的目标病变;通过RECIST 1.1标准无法测量的转移性病变在扫描中将作为非目标病变进行追踪;(b)对于患不可切除的局部晚期CSCC的患者(所有第2组患者以及第4组和第5组中患局部晚期CSCC的患者):必须有至少一个可测量的基线病变,其中如果通过数字医学摄影追踪,那么最长直径(longest diameter,LD)和垂直直径二者均≥10mm。第2组的不可测量的疾病被定义为一维的可测量的病变、具有没有明确限定的边缘的肿瘤,或最大垂直直径小于10mm的病变。基线处无可测量疾病的患者不符合研究条件;(3)东部肿瘤合作组(ECOG)表现状态≤1(ECOG PS 1定义:剧烈体力活动受限,但可走动,并能够进行轻量或久坐性工作,例如灯塔工作、办公室工作)。ECOG PS>1的患者没有资格;(4)≥18岁;(5)肝功能;(a)总胆红素≤1.5×正常上限(ULN;如果肝转移则≤3×ULN)。患吉尔伯特病和总胆红素高达3×ULN的患者在与医学监测者沟通并获得其批准之后可有资格;(b)转氨酶≤3×ULN(或≤5.0×ULN,如果肝转移的话);以及(c)碱性磷酸酶(ALP)≤2.5×ULN(或≤5.0×ULN,如果肝或骨转移的话)。对于希望招募至第1组、第3组、第4组或第5组的患肝转移的患者:如果转氨酶水平(AST和/或ALT)>3×但≤5×ULN,则总胆红素必须≤1.5×ULN。如果总胆红素>1.5×但≤3×ULN,则两种转氨酶(AST和ALT)必须≤3×ULN;(6)肾功能:血清肌酐≤1.5×ULN或估计的肌酐清除率(CrCl)>30mL/分钟;(7)骨髓功能:(a)血红蛋白≥9.0g/dL;(b)绝对中性粒细胞计数(ANC)≥1.5×10^9/L;以及(c)血小板计数≥75×10^9/L;(8)能够提供签署的知情同意书;(9)能够并愿意遵守预定的访视、治疗计划、实验室测试和其他研究相关程序;(10)预期寿命期望>12周;(11)患局部晚期CSCC的患者:所有第2组患者(以及第4组和第5组患局部晚期CSCC的

患者)：根据Mohs皮肤手术医生、头和颈手术医生或整形手术医生的意见，手术必须被视为是禁忌的。必须提交在招募的60天内的来自临床访视的手术医生的应诊注释副本。手术医生的注释中可接受的禁忌证包括：(a)在2次或更多次手术操作之后在同一位置复发的，且治愈性切除被视为不太可能的CSCC；(b)具有显著局部侵袭、排除完全切除的CSCC；(c)在解剖学上具有挑战性的位置的CSCC，针对其的手术可能导致严重的缺陷或功能障碍(例如，去除全部或部分面部结构，例如鼻、耳或眼；或需要截肢)；以及(d)在招募患者之前必须与医学监测者讨论的被视为手术禁忌证的其他情况；(12)患局部晚期CSCC的患者(所有第2组患者以及第4组和第5组患局部晚期CSCC的患者)：患者必须被视为不适合进行放射治疗。具体地，患者必须满足以下标准中的至少一个：(a)先前接受过针对CSCC的放射治疗的患者，使得按照放射肿瘤学家的观点，另外的放射治疗将超过可接受的累积剂量阈值。必须提交在招募的60天内的来自临床访视的放射肿瘤学家的应诊注释副本；(b)放射肿瘤学家判断这样的肿瘤不太可能对治疗产生响应。必须提交在招募的60天内的来自临床访视的放射肿瘤学家的应诊注释副本；以及(c)来自研究者的表明个体化益处的临床注释：风险评估由多学科团队(至少由放射肿瘤学家，和具有皮肤恶性肿瘤专业知识的医学肿瘤学家或皮肤肿瘤学家，或头和颈手术医生组成)在所计划的研究的招募之前60天内进行，且放射治疗被视为禁忌。在研究者的注释中对未接受过任何先前放射的患者可接受的放射治疗禁忌证包括：(i)根据多学科团队的意见，在患者的整体医学病症的背景下，在解剖学上具有挑战性的位置中、针对其的放射治疗将与不可接受的毒性风险相关的CSCC(例如，针对其的放射治疗会导致对经皮胃造口术管的潜在需求的颈部肿瘤)。必须提交记录了多学科评估的研究者的应诊注释副本；以及(ii)在招募患者之前，必须与医学监测者讨论的被视为放射治疗禁忌证的其他情况；(13)任何组中的所有患者都必须同意提供存档的或新获得的肿瘤材料(福尔马林固定、石蜡包埋[FFPE]块或10个未染色或经染色的载片)用于中心病理学评述，以用于确认CSCC的诊断。在招募之前，必须确认中心实验室已收到该材料；(14)仅第2组(局部晚期CSCC患者)和第4组(局部晚期CSCC患者和转移性CSCC患者)：患者必须同意在基线处，第1周期第29天(±3个工作日)，在肿瘤进展时以及在研究者认为可能有临床指示的其他时间点进行CSCC病变的活检；(15)所有第2组患者，以及仅第4组和第5组患局部晚期CSCC的那些患者：研究者注释说明，采用目前可用的管理选择(不包括临床试验)，患者的晚期CSCC的自然史在3年内可能会危及生命。

[0218] 排除标准：符合任意以下标准的患者将被排除在本研究之外：(1)需要用系统性免疫抑制治疗进行治疗的显著自身免疫病的进行中或近期(5年内)的证据，这可能暗示免疫相关不良事件(irAE)的风险。以下不被排除在外：白癜风、已消退的儿童哮喘、1型糖尿病、仅需激素替代的残留甲状腺功能减退症，或不需要系统性治疗的银屑病；(2)用阻断PD-1/PD-L1通路的药剂进行的先前治疗；(3)用其他免疫调节剂进行的先前治疗，其(a)在REGN2810的第一剂量之前少于4周(28天)之内，或(b)与REGN2810的第一剂量之前90天内的≥1级的免疫介导的不良事件相关，或(c)与导致停止免疫调节剂的毒性相关。免疫调节剂的一些实例包括治疗性抗癌疫苗、细胞因子治疗(G-CSF或促红细胞生成素除外)或靶向细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、4-1BB(CD137)、PI 3-K-δ或OX-40的药剂；(4)未经治疗的可能被认为是活跃的脑转移。(注：具有由于侵袭肿瘤的直接延伸而非转移的CSCC脑受累的患者，如果他们不需要每天超过10mg的泼尼松，则在经讨论并获得医学监测者批准之后，可

允许被招募)。具有先前经治疗的脑转移患者可以参与,前提是病变是稳定的(筛选期期间获得的影像持续至少6周没有进展的证据),并且没有新的脑转移或扩大的脑转移的证据,并且在REGN2810的第一剂量的4周内,患者不需要任何免疫抑制性系统性皮质类固醇的剂量来管理脑转移;(5)在REGN2810的第一剂量之前4周内的免疫抑制性皮质类固醇剂量(每日>10mg泼尼松或当量)。注:需要类固醇的短期疗程的患者(例如,作为由于对造影剂的超敏反应而用于成像研究的预防)不被排除在外;(6)需要治疗的活动性感染,包括人免疫缺陷病毒感染,或乙型肝炎病毒(HBV)或丙型肝炎病毒(HCV)的活动性感染;(7)过去5年内的非传染性肺炎史。如果肺炎在病因学中为纯粹地传染性的,则在与医学监测者讨论之后,可允许按方案招募;(8)招募时等级≥3的高钙血症;(9)初始施用REGN2810的30天内或计划在研究期期间进行的任何系统性抗癌治疗(化学治疗、靶向系统性治疗、光动力学治疗)、研究性或标准护理(接受双膦酸盐/酯类或地诺单抗的患者不被排除在外),初始施用REGN2810的14天内或计划在研究期期间进行的放射治疗。注:对于在基线处具有多个未被研究者指定为目标病变的CSCC的患者,可允许对这些非目标CSCC进行手术治疗,但必须在任何手术操作之前与医学监测者进行讨论;(10)抗体治疗引起的有记录的变态反应或急性超敏反应史;(11)必须排除对REGN2810或任何赋形剂具有变态反应或超敏反应的患者。特别地,由于REGN2810中存在痕量成分,因此排除了对多西环素或四环素具有变态反应或超敏反应的患者;(12)母乳喂养;(13)血清妊娠测试阳性(如果通过连续测量和阴性超声证实为假阳性妊娠测试,则在与医学监测者沟通并获得其批准之后不被排除在外);(14)在REGN2810的第一计划剂量之日的3年内,除CSCC之外的并发性恶性肿瘤和/或除CSCC之外的恶性肿瘤史,转移或死亡风险可忽略的肿瘤除外,例如经充分治疗的皮肤BCC、原位宫颈癌或原位乳腺导管癌,或者管理计划为主动监测的低风险早期前列腺腺癌(T1-T2aN0M0和格利森评分≤6且PSA≤10ng/mL,或者管理计划为主动监测的记录的PSA倍增时间>12个月的仅生化复发的前列腺腺癌(D'Amico 2005,Pham 2016)。患恶性血液病(例如,慢性淋巴细胞白血病,CLL)的患者被排除在外;(15)研究者认为使患者无资格参与的任何急性或慢性精神病问题;(16)在初始剂量之前、研究期间以及研究药物的最后一个剂量之后至少6个月不愿意实施高效避孕的有生育潜力的男性或女性的持续性性活动。高效避孕措施包括:筛选之前稳定使用与开始2个或更多个月经周期的排卵抑制相关的组合的(含雌激素和孕激素)激素避孕(经口、阴道内、经皮)或仅孕激素的激素避孕(经口、可注射、可植入);宫内节育器;宫内激素释放系统;双侧输卵管结扎术;切除输精管的伴侣和性禁戒。有输精管切除术记录的男性不需要避孕。绝经期后的女性必须闭经至少12个月以被认为无生育潜力。有子宫切除术或输卵管结扎术记录的女性不需要进行妊娠测试和避孕;(17)有实体器官移植史的患者(有先前角膜移植的患者可在与医学监测者讨论并获得其批准之后允许被招募);(18)用BRAF抑制剂进行的先前治疗;(19)研究者认为的由于高安全性风险和/或影响研究结果的解释的可能性而使患者不适合参与临床试验的任何医学共病、体检发现或代谢功能障碍或临床实验室异常;(20)无法经历任何对比增强的放射学响应评估。关于成像选择的注意事项:如果不能经历使用碘化造影剂进行的CT(例如,由于造影剂变态反应)的患者的疾病可以通过使用钆进行的MRI进行测量,则不排除该患者。如果不能经历使用钆进行的MRI的患者的疾病可以通过用造影剂进行的CT扫描进行测量,则不排除该患者。关于第2组、第4组和第5组(仅局部晚期CSCC患者)的注意事项:在选定情况下,如果不能经历任何对比增强的放射摄影成像

(既不能经历使用碘化造影剂进行的CT也不能经历使用钆进行的MRI)的局部晚期CSCC患者(第2组、第4组或第5组中)的疾病可以通过数字医学摄影进行全面评估,则在与医学监测者沟通并获得其批准之后该患者可有资格。

[0219] 研究变量

[0220] 这项研究的主要效力终点包括:根据在12个治疗周期(第1组和第2组)或6个治疗周期(第3组和第4组)期间的中心评述的ORR。对于患转移性CSCC或不可切除的局部晚期CSCC的患者,将独立评估总响应率。

[0221] 对于患转移性疾病的患者(第1组、第3组和第4组),将使用RECIST1.1版本确定ORR(Eisenhauer,EA,et al.Eur J Cancer 2009;45:228-247)。其中所有响应评估均根据RECIST 1.1通过放射学扫描进行的患者,独立的放射学响应评估委员会的决定将充当中心响应评估。如果所有转移性病变通过RECIST无法测量(例如可能发生在仅骨转移的患者中),则可将临床或综合响应标准用于具有外部可见的目标病变的患者。

[0222] 对于患有不可切除的局部晚期疾病的患者(第2组和第4组),将使用临床响应标准来确定ORR,对于外部可见肿瘤,根据世界卫生组织(World Health Organization,WHO)标准,需要进行二维测量。综合响应标准将用于具有可通过临床响应标准测量的目标病变和通过RECIST 1.1测量的目标病变两者的患者,以确定ORR。在实现CR的患者中,肿瘤活检将用于完全与PR的最终确定。

[0223] 通过RECIST版本1.1被视为不可评价(not evaluable,NE)的患者(第1组、第3组和第4组)或通过临床或综合响应标准被视为不可评价的患者(第2组)将被认为对于ORR未达到部分响应(PR)/完全响应(CR)。

[0224] 这项研究的次要终点包括:(1)通过研究者评估的第1组到第5组的ORR:(a)对于其中所有响应评估均根据RECIST 1.1在放射学扫描上进行的第1、3、4组(如果为转移性的话)和第5组(如果为转移性的话)患者,术语“综合响应评估”不适用。研究者对这样的患者的响应评估将为RECIST 1.1评估;(b)对于其中所有响应评估均根据外部可见肿瘤的临床响应标准以摄影进行的第2组、第4组(如果为不可切除的局部晚期的话)和第5组(如果为不可切除的局部晚期的话)患者,术语“综合响应评估”不适用。研究者对这样的患者的响应评估将根据外部可见肿瘤的临床响应标准进行;(c)对于其中用扫描(根据RECIST 1.1)和摄影(根据外部可见肿瘤的临床响应标准)两者进行目标病变响应评估的患者,研究者的响应评估将根据综合响应标准进行;(d)第4组中的患者将在基线处和6个月的间隔时接受PET-CT扫描。研究者响应评估将根据EORTC标准(Young et al.European Journal of Cancer,1999,.Vol.35,No.13,1773-82)进行;(2)响应持续时间;(3)PFS;(4)OS;(5)CR率;(6)在EORTC QLQ-C30上的患者报告的结果分数改变;(7)AE;(8)血清中REGN2810浓度;和(9)抗REGN2810抗体。

[0225] 这项研究的探索性结果量度包括:(1)肿瘤组织中表达的基因的mRNA表达的倍数改变;(2)TIL($CD8^+$T细胞、$CD4^+$T细胞、T调节细胞和组织允许的其他亚型,例如B细胞、髓源性细胞、NK细胞等)数量的百分比改变以及TIL在肿瘤组织和间质中分布的描述性改变;(3)PD-L1、GITR和LAG-3以及可能的其他检查点调节剂的表达水平(mRNA和/或蛋白质)的百分比改变;(4)已知的癌基因和潜在的肿瘤新抗原的基因突变数量和类型的改变;以及(5)肿瘤突变负荷的改变。

[0226] 在整个研究治疗和随访期间,将在多个时间点评估REGN2810的血清浓度,并分析PK。药代动力学变量可包括但不限于以下:(1)C_{eoi}-输注(IV)结束时的浓度;(2)C_{max}-峰值浓度(SC);(3)C_{trough}-输注前浓度;(4)t_{eoi}——输注结束的时间;(5)t_{max}-达到峰值浓度的时间(SC);(6)AUC_{3w}-第一SC或IV剂量之后血浆浓度-时间曲线下的面积;以及(7)F——在SC施用之后的绝对生物利用度。

[0227] 将评价REGN2810免疫原性的影响。抗药物抗体(ADA)变量包括ADA状态和滴度,如下:(1)治疗伴发-被定义为基线结果为阴性时的任何阳性剂量后ADA测定响应;(2)治疗强化-被定义为至少是基线滴度水平的9倍的任何剂量后ADA响应;(3)滴度值(滴度值类别);(4)低(滴度<1,000);(5)中等(1,000≤滴度≤10,000);高(滴度>10,000)。可酌情评估REGN2810的免疫原性和PK之间的关系。

[0228] 研究设计

[0229] 第1组和第2组:在长达28天的筛选期之后,第1组和第2组各自中的患者接受长达12个、56天(8周)的治疗周期,治疗总共长达96周。在每个治疗周期期间的第1天、第15±3天、第29±3天和第43±3天,每个患者将接受3mg/kg REGN2810 IV。肿瘤评估将在每个治疗周期结束时进行。广泛的安全性评价将在每个周期的第1天进行;将在每次REGN2810给药访视时进行常规安全性评价。

[0230] 第3组:该队列招募患转移性CSCC的患者。第3组仅在第1组招募完成之后才开始招募。剂量方案为每三周350mg IV,持续长达54周。

[0231] 第4组:该队列招募患晚期CSCC(转移性[结节或远端]或者局部晚期)的患者。第4组仅在第1组到第3组的招募完成之后才开始招募。剂量方案为每四周600mg IV,持续长达48周。

[0232] 第5组:该队列招募患晚期CSCC的患者。该方案为438mg SC,1个剂量,然后在3周中每3周350mg IV,总治疗时间长达54周。第5组中的前3名患者将在不同的3天给药,以监测注射位点反应(injection site reaction,ISR)。如果在前3名患者中观察到零严重ISR,则队列中的其他患者可在招募日无限制地被招募(即,超过1名患者可在同一天开始治疗)。如果观察到一个或更多个严重ISR,则招募将暂停。在这种情况下,在评述所有相关数据并在医学监测者与由药物警戒和风险管理部门指定的风险管理负责人之间达成一致之后,可允许恢复第5组中的招募。也可咨询参与这些患者护理的研究者。

[0233] 患者继续REGN2810,直到计划的治疗持续时间完成(第1组和第2组为96周,第3组和第5组为54周,并且第4组为48周),或直到疾病进展、不可接受的毒性或撤回同意书。(第1组或第2组中经历CR的患者可选择在48周之后停止治疗)。

[0234] 表4至7中总结了第1至5组的给药方案。

[0235] 可根据表8降低剂量水平。

[0236] 第1组至第5组:在计划的治疗期完成时未经历进展性疾病(progressive disease,PD)的患者将进入持续大约6个月的随访。在该随访期完成之后,患者将接着进入持续大约另外一年的延长的随访期,其中每4个月进行评估(表9)。

[0237] 表4:第1组和第2组的给药方案

[0238]

组	第 1 周期					第 2 至 12 周期					剂量
	天	天	天	天	天	天	天	天	天	天	
	1	15 ± 3	29 ± 3	43 ± 3	56 ± 3	1	15 ± 3	29 ± 3	43 ± 3	56 ± 3	

[0239]

1	X	X	X	X		X	X	X	X		3mg/kg IV
2	X	X	X	X		X	X	X	X		3mg/kg IV

[0240] 表5:第3组的给药方案

[0241]

第 1 周期				第 2 至 6 周期				剂量
天	天	天	天	天	天	天	天	
1	22 ± 3	43 ± 3	63 ± 3	1	22 ± 3	43 ± 3	63 ± 3	
X	X	X		X	X	X		350 mg IV

[0242] 表6第4组的给药方案

[0243]

第 1 周期			第 2 至 6 周期			剂量
天	天	天	天	天	天	
1	29 ± 3	56 ± 3	1	29 ± 3	56 ± 3	
X	X		X	X		350 mg IV

[0244] 表7:第5组的给药方案

[0245]

第 1 周期			第 2 至 6 周期			剂量
天	天	天	天	天	天	
1	22 ± 3	43 ± 3	1	22 ± 3	43 ± 3	
X			X			438 mg SC

[0246]

	X	X		X	X	350 mg IV

[0247] 表8:剂量降低

[0248]

剂量水平	降低次序	剂量
第 1-2 组		
剂量水平-1	第一剂量降低	每 14 天 1 mg/kg REGN2810
剂量水平-2	第二剂量降低	每 14 天 0.3 mg/kg REGN2810
第 3 组		
剂量水平-1	第一剂量降低	每 21 天 120 mg REGN2810
剂量水平-2	第二剂量降低	每 21 天 60 mg REGN2810

[0249] REGN2810将在门诊环境中以大约30分钟(±10分钟)静脉内输注施用。如果需要中断,则可以接受更长的输注持续时间。第1组和第2组患者剂量将取决于个体体重。对于≥10%的体重改变,每个周期必须调整REGN2810的剂量。对于体重改变<10%的剂量调整将由研究者决定。

[0250] REGN2810作为无菌、一次性瓶中的液体提供。每瓶含有浓度为25或50mg/mL(用于静脉内输注),或浓度为175mg/mL(用于SC注射)的REGN2810。

[0251] 程序和评估

[0252] 筛选程序包括:知情同意书、基因组学亚研究知情同意书(任选)、入选/排除、医学/肿瘤史、人口统计资料、完整体检和ECOG PS、12导联ECG、生命体征和体重、身高、脑MRI、病毒血清学、凝固测试、尿液分析、实验室测试(血液学、血液化学、给药前≤72小时的血清HCG、尿液分析、HBV、HCV、HIV)、用于CSCC的组织学确认的存档组织、第2组的肿瘤活检、CT/MRI和/或数字摄影以及治疗分配。

[0253] 效力程序包括:肿瘤成像(计算机断层扫描[CT]或磁共振成像[MRI])和数字医学摄影(对于外部可见病变)以测量肿瘤负荷和使用响应标准表征研究治疗的效力特性。另外的效力程序包括肿瘤测量和肿瘤活检。

[0254] 安全性程序包括:生命体征评估、体检、心电图(ECG)、免疫安全性测定、免疫球蛋白水平(IgG、IgM、IgE)、不良事件(AE)监测、实验室测试(包括对有生育潜力的女性的妊娠测试)。

[0255] 免疫安全性测定包括类风湿因子(rheumatoid factor,RF)、TSH、C反应蛋白(C reactive protein,CRP)和抗核抗体(antinuclear antibody,ANA)滴度和模式的测量。如果在研究过程期间,观察到RF或ANA相比于基线提高4倍或更多,或TSH或CRP水平异常,也可进行以下测试:抗DNA抗体、抗干燥综合征A抗原(Sjögren's syndrome Aantigen,SSA)抗体(Ro)、抗干燥综合征B抗原(Sjögren's syndrome B antigen,SSB)抗体(La)、抗甲状腺球蛋白抗体,抗LKM抗体、抗磷脂抗体、抗胰岛细胞抗体、抗中性粒细胞胞质抗体、C3、C4、CH50。

[0256] 实验室测试程序包括:血液学、血液化学、妊娠测试(仅女性)和尿液分析。

[0257] PK/药物浓度:收集PK样品用于评估血清中的REGN2810浓度。

[0258] 抗药物抗体测量:收集血清样品用于评估针对REGN2810的免疫原性。

[0259] 基因组学亚研究测量包括:候选基因和周围基因组区域的序列确定或单核苷酸多态性研究、全外显子组测序、全基因组测序和DNA拷贝数变异。

[0260] 合并用药和程序

[0261] 禁止的用物和程序。在参与这项研究时,除作为单一治疗的REGN2810之外,患者不可接受用于治疗肿瘤的任何标准药剂或研究性药剂。在与主办方沟通之后,一旦患者完成24周的研究治疗,则可允许病灶姑息性治疗(例如放射)用于局部控制肿瘤。研究者可决定可以给予任何其他被认为对患者幸福有必要且预期不干扰研究药物的评价的药物。

[0262] 使用系统性皮质类固醇(皮质类固醇替代物除外)的免疫抑制性剂量(>10mg/天泼尼松或当量)的患者将不符合本研究的资格。建议患者在整个研究的任何时候都不要接受系统性皮质类固醇,例如氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙(Solu-Medrol®)或地塞米松(Decadron®),除非在危及生命的紧急情况时和/或用于治疗irAE。系统性皮质类固醇的生理学替代剂量是允许的,即使>10mg/天的泼尼松当量也是如此。皮质类固醇的短期疗程用于预防(例如,造影剂变态反应)或治疗非自身免疫性病症(例如,由接触性过敏原引起的迟发型超敏反应)是允许的。不禁止双膦酸盐/酯类和地诺单抗

[0263] 手术:对于具有在基线处被认为不可切除但随后在研究过程期间由于对REGN2810的肿瘤响应而被视为可切除的局部晚期目标病变的患者,可允许治愈目的的手术,但必须在任何手术操作之前与医学监测者讨论。(该声明不适用于需要立即手术的处在紧急的危及生命的情况下的患者)。在基线处患有不可手术的CSCC而在边缘清晰的情况下可手术的患者将被视为经历了PR。

[0264] 如果在研究过程期间,患者发展了被怀疑为非黑素瘤皮肤癌(CSCC除外)(例如BCC)的新皮肤病变,则在与医学监测者讨论之后,可允许去除该病变并继续进行研究治疗。

[0265] 放射治疗:放射治疗不是研究方案的一部分。计划进行放射治疗的患者没有资格。如果在研究过程期间,患者发展了症状性病变,研究者认为针对该症状性病变,姑息性放射治疗是适当的,则该症状性病变将被视为PD,并且通常该患者将从研究中去除。在某些情况下,在至少进行了24周研究的患者中可允许姑息性放射治疗。这样的情况在进行任何放射治疗之前必须与医学监测者讨论,如果研究者认为在放射之后重新开始REGN2810符合患者的最佳利益的话。如果开始放射治疗,则患者将被视为经历了疾病进展,但将被追踪OS。

[0266] 外部可见肿瘤的WHO标准需要进行二维测量

[0267] 外部可见肿瘤的临床响应标准需要根据WHO标准进行二维测量,并且如下:

[0268] 外部可见疾病的完全响应(vCR):所有目标病变和非目标病变不再可见,维持至少4周。vCR的记录需要按照中心病理学评述(附录5),通过外部可见目标病变位点的活检进行确认,并在组织学上确认无残余恶性肿瘤。在没有这样的组织学确认的情况下,患者不能被视为已经经历了vCR,并且最佳的响应是部分响应。

[0269] 外部可见疾病的部分响应(vPR):目标病变垂直最长尺寸的结果之和减少50%(WHO标准)或更多,维持至少4周。

[0270] 稳定的外部可见疾病(vSD):不符合vCR、vPR或进展性疾病的标准。

[0271] 可见疾病的进展(vPD):目标病变垂直最长尺寸的结果之和增加≥25%(WHO标准)。在极少数情况下,非目标病变的明确进展可被接受为vPD。

[0272] 结果

[0273] 预期REGN2810的施用将导致增强的肿瘤消退和改善的疾病控制。此外,预期REGN2810的施用将导致在患CSCC的患者中提高的安全性,并具有降低的或零发生率的不良事件和/或毒性。对于没有转移性CSCC的患者,预期发展转移性CSCC的可能性将降低。

[0274] 招募193名患者(pts)(Gp 1,n=59;Gp 2,n=78;Gp 3,n=56)。128名患者未接受过先前抗癌系统性治疗,65名患者之前接受过治疗。截至2019年10月11日(数据截止),所有患者中的随访中位持续时间为15.7个月(范围:0.6至36.1);Gp 1为18.5个月(范围:1.1至36.1),Gp 2为15.5个月(范围:0.8至35.0),和Gp 3为17.3个月(范围:0.6至26.3)。所有患者的每INV的ORR为54.4%(95%CI:47.1至61.6);Gp 1为50.8%(95%CI:37.5至64.1),Gp 2为56.4%(95%CI:44.7至67.6),和Gp 3为55.4%(95%CI:41.5至68.7)。初始治疗的患者中的每INV的ORR为57.8%(95%CI:48.8至66.5),并且先前经治疗的患者中为47.7%(95%CI:35.1至60.5)。尚未达到中位响应期(duration of response,DOR)(观察到的DOR范围:1.8至34.2个月)。在响应的患者中,24个月时的估计的DOR为76.0%(95%CI:64.1至84.4)。尚未达到中位OS。24个月时的估计的OS为73.3%(95%CI:66.1至79.2)。最常见的任何级别的治疗伴发不良事件(TEAE)为疲劳(34.7%)、腹泻(27.5%)和恶心(23.8%)。最常见的级别≥3的TEAE为高血压(4.7%)和贫血及蜂窝组织炎(各4.1%)。

[0275] 对于患晚期CSCC的患者,西米普利单抗实现优于在其他药剂情况下已报道的DOR和生存。

序列表

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
<120> 用于治疗皮肤癌的PD-1抑制剂的施用
<130> 179227.01602
<150> 62/811,827
<151> 2019-02-28
<160> 10
<170> FastSEQ for Windows Version 4.0
<210> 1
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> R2810 HCVR
<400> 1

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Val Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
20 25 30
Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> R2810 LCVR
<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Leu Ser Ile Asn Thr Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu His Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Thr Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Val Val Asp Phe Arg
100 105

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> R2810 HCDR1
<400> 3
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Gly
1 5

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> R2810 HCDR2
<400> 4
Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr
1 5

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> R2810 HCDR3
<400> 5

Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 6
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> R2810 LCDR1
<400> 6
Leu Ser Ile Asn Thr Phe
1 5
<210> 7
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> R2810 LCDR2
<400> 7
Ala Ala Ser
1
<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> R2810 LCDR3
<400> 8
Gln Gln Ser Ser Asn Thr Pro Phe Thr
1 5
<210> 9
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> R2810 HC
<400> 9
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Val Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe

20 25 30

Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 10
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> R2810 LC
<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Leu Ser Ile Asn Thr Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu His Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Thr Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Val Val Asp Phe Arg Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

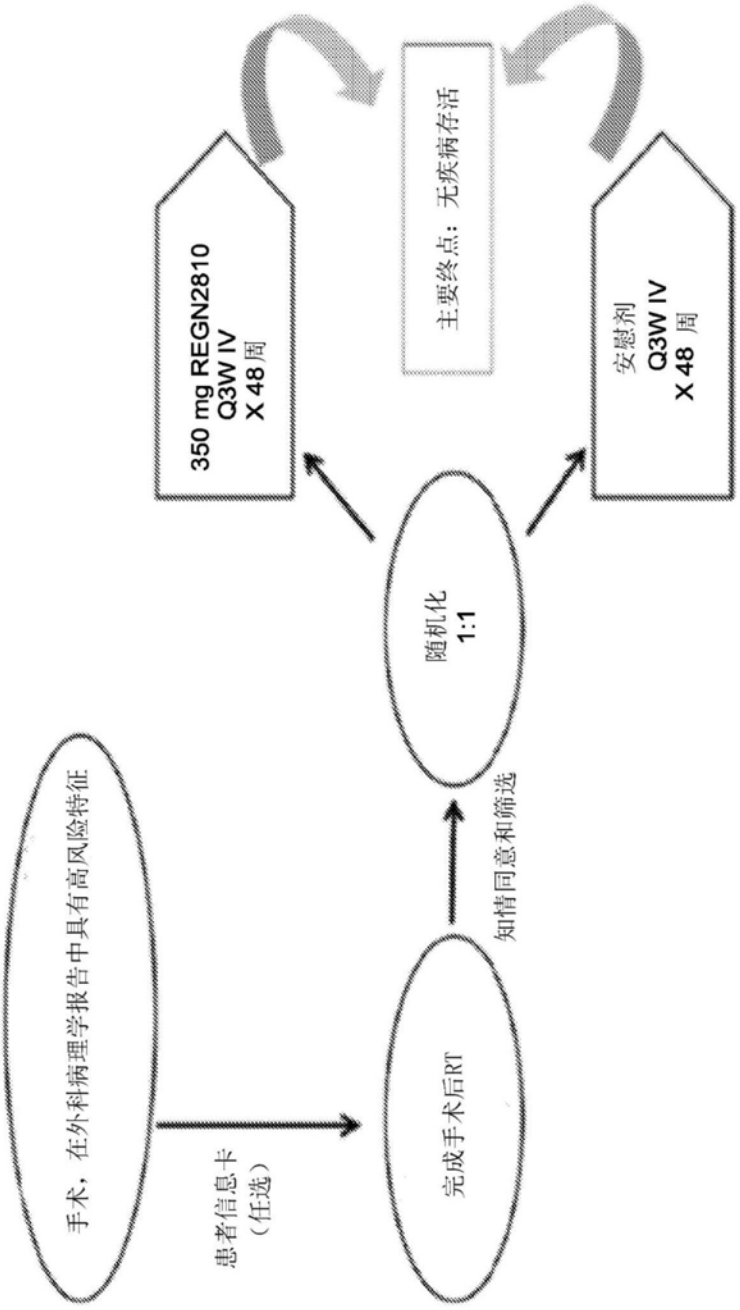

手术，在外科病理学报告中具有高风险特征
患者信息卡
（任选）
完成手术后RT
知情同意和筛选
随机化
1:1
350 mg REGN2810
Q3W IV
X 48 周
主要终点：无疾病存活
安慰剂
Q3W IV
X 48 周

图1

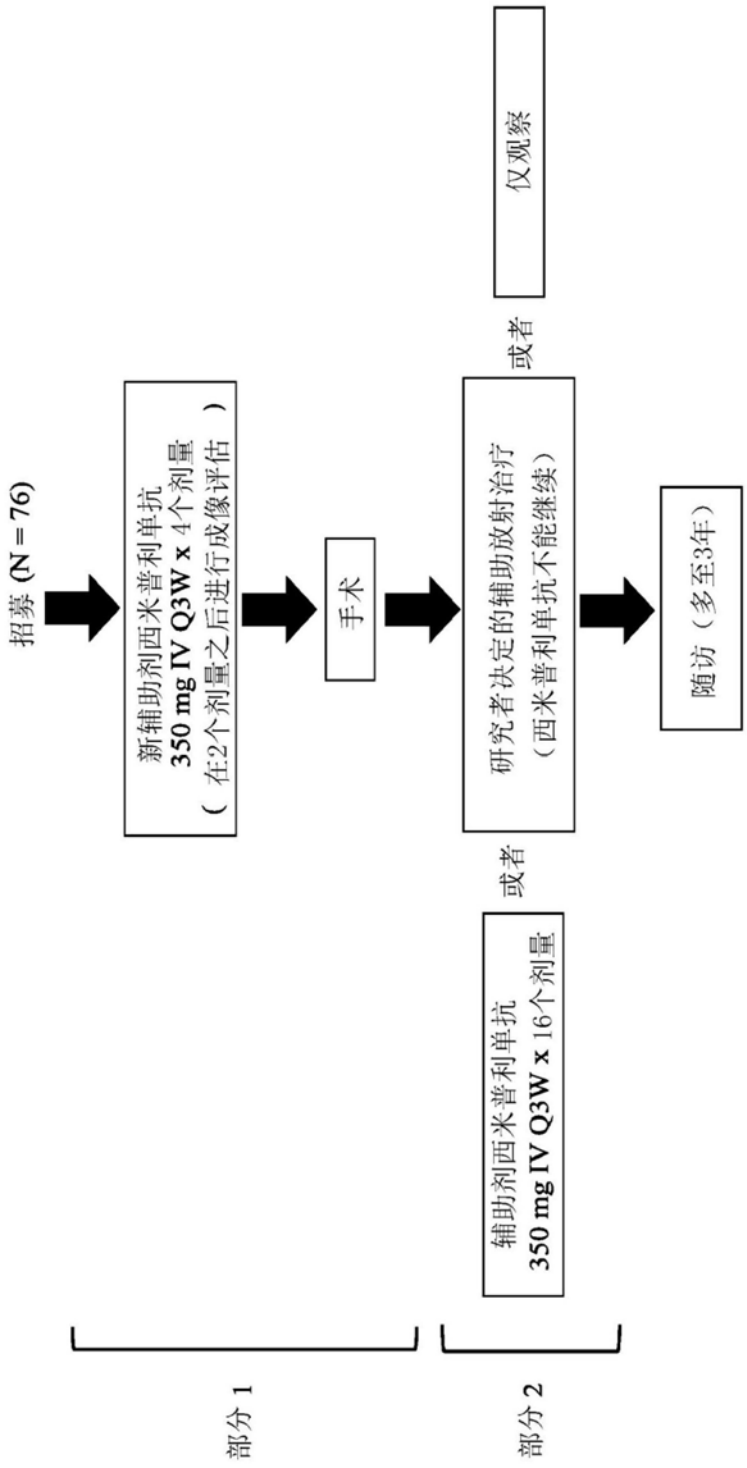

招募 (N = 76)
新辅助剂西米普利单抗
350 mg IV Q3W x 4个剂量
（ 在2个剂量之后进行成像评估 ）
手术
研究者决定的辅助放射治疗
（西米普利单抗不能继续）
或者
仅观察
随访（多至3年）
或者
辅助剂西米普利单抗
350 mg IV Q3W x 16个剂量
部分 1
部分 2

图2