(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 113825527 A
(43)申请公布日 2021.12.21

(21)申请号 202080035740.2
(22)申请日 2020.05.12
(30)优先权数据
62/847,068 2019.05.13 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.11.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/032515 2020.05.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/232019 EN 2020.11.19
(71)申请人 瑞泽恩制药公司
地址 美国纽约州
(72)发明人 G·克鲁格 T·N·西姆斯
(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
代理人 吴瑜 张梦倩
(51)Int.Cl.
A61K 39/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)

权利要求书5页 说明书53页
序列表11页 附图4页

(54)发明名称

用于在治疗癌症中增强效力的PD-1抑制剂和LAG-3抑制剂的组合

(57)摘要

本公开内容提供了用于治疗或抑制癌症生长的方法,所述方法包括选择患有癌症的患者并施用与治疗有效量的PD-1抑制剂(例如,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段)联合的治疗有效量的LAG-3抑制剂。在某些实施方案中,PD-1抑制剂的施用会增强LAG-3抑制剂(例如,抗-LAG-3抗体或其抗原结合片段)的抑制癌症生长的效力。

CN 113825527 A

1.一种治疗癌症或抑制肿瘤生长的方法,所述方法包括给有此需要的受试者施用治疗有效量的以下每一种:(a)特异性地结合程序性死亡1(PD-1)的抗体或其抗原结合片段;和(b)特异性地结合淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)的抗体或其抗原结合片段。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述抗-PD-1抗体包含50至1500mg。

3.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述抗-PD-1抗体包含350mg。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述抗-LAG-3抗体包含0.1mg/kg至50mg/kg所述受试者的体重。

5.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述抗-LAG-3抗体的治疗有效量包含50至8000mg。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中在所述抗-PD-1抗体之前、与所述抗-PD-1抗体并行地或在所述抗-PD-1抗体之后施用所述抗-LAG-3抗体。

7.根据权利要求6所述的方法,其中在所述抗-PD-1抗体之前施用所述抗-LAG-3抗体。

8.根据权利要求6所述的方法,其中与所述抗-PD-1抗体在同一天施用所述抗-LAG-3抗体。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的方法,其中与一个或多个剂量的所述抗-PD-1抗体联合地施用一个或多个剂量的所述抗-LAG-3抗体。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述抗-PD-1抗体的每个剂量包含0.3、1、3或10mg/kg所述受试者的体重。

11.根据权利要求9所述的方法,其中所述抗-PD-1抗体的每个剂量包含350mg。

12.根据权利要求9至11中任一项所述的方法,其中所述抗-LAG-3抗体的每个剂量包含0.1mg/kg至50mg/kg所述受试者的体重。

13.根据权利要求9至11中任一项所述的方法,其中所述抗-LAG-3抗体的每个剂量包含50至8000mg。

14.根据权利要求12所述的方法,其中所述抗-PD-1抗体的每个剂量包含1、3或10mg/kg并且所述抗-LAG-3抗体的每个剂量包含1、3、10、20、30或40mg/kg所述受试者的体重。

15.根据权利要求13所述的方法,其中所述抗-PD-1抗体的每个剂量包含200mg、250mg或350mg并且所述抗-LAG-3抗体的每个剂量包含800mg、1000mg、1400mg或1600mg。

16.根据权利要求9至15中任一项所述的方法,其中在紧挨着的前一个剂量之后0.5周至12周施用所述抗-PD-1抗体的每个剂量。

17.根据权利要求9至16中任一项所述的方法,其中在紧挨着的前一个剂量之后0.5周至12周施用所述抗-LAG-3抗体的每个剂量。

18.根据权利要求9至17中任一项所述的方法,其中每三周一次或每六周一次施用所述抗-PD-1抗体的每个剂量。

19.根据权利要求9至18中任一项所述的方法,其中每三周一次或每六周一次施用所述抗-LAG-3抗体的每个剂量。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中静脉内地、皮下地或腹膜内地施用所述抗体。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其中所述癌症选自星形细胞瘤、膀胱癌、血癌、血癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、透明细胞肾细胞癌、结直肠癌、微卫星中间型结直

肠癌、皮肤鳞状细胞癌、弥漫性大B细胞性淋巴瘤、子宫内膜癌、食管癌、纤维肉瘤、胃癌、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、头和颈鳞状细胞癌、肝细胞癌、白血病、肝癌、平滑肌肉瘤、肺癌、淋巴瘤、黑素瘤、间皮瘤、骨髓瘤、鼻咽癌、非小细胞肺癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、原发性和/或复发性癌症、前列腺癌、肾细胞癌、横纹肌肉瘤、小细胞肺癌、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、甲状腺癌、三重阴性的乳腺癌、子宫癌和威尔曼瘤。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的方法，其中所述受试者已经接受包含PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、外科手术、辐射疗法或化学疗法中的一种或多种的先前抗癌疗法。

23.根据权利要求1至22中任一项所述的方法，其中所述受试者对先前疗法具有抗性，或者对先前疗法不适当地应答，或者在先前疗法以后复发。

24.根据权利要求1至21中任一项所述的方法，其中所述受试者尚未接受先前抗癌疗法。

25.根据权利要求22所述的方法，其中所述先前抗癌疗法包含PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

26.根据权利要求1至25中任一项所述的方法，其中治疗产生选自肿瘤生长延迟、肿瘤细胞数目减少、肿瘤消退、存活期增加、部分应答和完全应答的治疗效果。

27.根据权利要求26所述的方法，其中与未治疗的受试者相比，肿瘤生长延迟至少10天。

28.根据权利要求26所述的方法，其中与未治疗的受试者相比，所述肿瘤生长被抑制至少50％。

29.根据权利要求26所述的方法，其中与施用任一种抗体作为单一疗法的受试者相比，所述肿瘤生长被抑制至少20％。

30.根据权利要求1至29中任一项所述的方法，所述方法进一步包括给所述受试者施用第三治疗剂或疗法，其中所述第三治疗剂或疗法选自辐射、外科手术、化学治疗剂、癌症疫苗、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂、TIM3抑制剂、BTLA抑制剂、TIGIT抑制剂、CD47抑制剂、CD28激动剂、CD38抑制剂、吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)拮抗剂、血管生成素-2(Ang2)抑制剂、转化生长因子β(TGFβ)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂、针对肿瘤特异性抗原的抗体、卡介苗疫苗、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、溶瘤病毒、细胞毒素、白介素6受体(IL-6R)抑制剂、白介素4受体(IL-4R)抑制剂、IL-10抑制剂、IL-2、IL-7、IL-21、IL-12、IL-15、抗体-药物缀合物、GITR激动剂、4-1BB激动剂、CD20xCD3双特异性抗体、MUC16xCD3双特异性抗体和抗炎药。

31.根据权利要求1至30中任一项所述的方法，其中所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(HCVR)的重链互补性决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和轻链可变区(LCVR)的三个轻链互补性决定区(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。

32.根据权利要求31所述的方法，其中所述HCVR包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列并且所述LCVR包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。

33.根据权利要求1至32中任一项所述的方法，其中所述抗-PD-1抗体含有：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。

34.根据权利要求1至33中任一项所述的方法,其中所述抗-LAG-3抗体或其抗原结合片段包含HCVR的重链CDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和LCVR的三个轻链CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3),其中HCDR1包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列;HCDR2包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;HCDR3包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;LCDR1包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;并且LCDR3包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列。

35.根据权利要求34所述的方法,其中所述HCVR包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列并且所述LCVR包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列。

36.根据权利要求1至35中任一项所述的方法,其中所述抗-LAG-3抗体含有包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链。

37.根据权利要求1至36中任一项所述的方法,其中所述抑制比任一种抗体作为单一疗法的施用更有效。

38.一种治疗癌症或抑制肿瘤生长的方法,所述方法包括:

(1)选择患有肿瘤的患者,其中所选择的患者已经接受包含PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂的先前治疗;和

(2)给所述患者施用(a)350mg包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-PD-1抗体;和(b)1、3、10、20或40mg/kg或1600mg包含SEQ ID NO:11/12的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-LAG-3抗体。

39.根据权利要求38所述的方法,其中每3周一次或每6周一次进行步骤(2)的施用。

40.根据权利要求38所述的方法,其中所述患者被进一步选择为具有以下标准中的一种或多种:

(i)不适合基于铂的疗法,或在最后一剂铂疗法的6个月内肿瘤进展或复发;

(ii)恶性肿瘤的确诊;

(iii)经证实的肿瘤进展,其不存在可用的可能带来临床益处的疗法;

(iv)一个含铂方案以后的疾病进展/复发;

(v)经历过抗-PD-1/PD-L1的IIIB、IIIC或IV期NSCLC,为转移性疾病进行了不超过2种先前疗法;

(vi)经历过抗-PD-1/PD-L1的具有透明细胞组分的晚期或转移性ccRCC,其已经接受不超过2种抗血管生成疗法的先前方案;

(vii)经历过抗-PD-1/PD-L1的晚期或转移性非葡萄膜黑素瘤,其为转移性疾病已经接受不超过2种先前方案;

(xiii)经历过抗-PD-1/PD-L1的复发性/难治性DLBCL,其已经在自体干细胞移植以后进展或不是自体干细胞移植的候选者;

(ix)经历过抗-PD-1/PD-L1的复发性和/或转移性HNSCC(不论HPV状态),不具有治愈选项;

(x)经历过抗-PD-1/PD-L1的局部晚期或转移性CSCC,不适合外科手术;和

(xi)患者具有在肿瘤组织中的≥1%LAG-3表达,其中所述肿瘤组织包含肿瘤细胞和肿瘤浸润性免疫细胞。

41.一种治疗癌症或抑制肿瘤生长的方法,所述方法包括:

(1)选择患有肿瘤的患者,其中所选择的患者尚未接受使用PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂的先前治疗;和

(2)给所述患者施用(a)350mg包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-PD-1抗体;和(b)1、3、10、20或40mg/kg或1600mg包含SEQ ID NO:11/12的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-LAG-3抗体。

42.根据权利要求41所述的方法,其中每3周一次或每6周一次进行步骤(2)的施用。

43.根据权利要求41所述的方法,其中所述患者被进一步选择为具有以下标准中的一种或多种:

(i)不适合基于铂的疗法,或其在最后一剂铂疗法的6个月内已经具有肿瘤进展或复发;

(ii)恶性肿瘤的确诊;

(iii)经证实的肿瘤进展,其不存在可用的可能带来临床益处的疗法;

(iv)抗-PD-1/PD-L1原初的IIIB、IIIC或IV期NSCLC,任一个都没有关于转移性疾病的先前疗法;

(v)一个含铂方案以后的疾病进展/复发;

(vi)抗-PD-1/PD-L1原初的具有透明细胞组分的晚期或转移性ccRCC,其已经接受不超过2种抗血管生成疗法的先前方案;

(vii)抗-PD-1/PD-L1原初的转移性TNBC(雌激素、黄体酮和人表皮生长因子受体2阴性的),其已经接受5个或更少的先前治疗线;

(viii)抗-PD-1/PD-L1原初的晚期或转移性非葡萄膜黑素瘤,其为转移性疾病已经接受不超过2种先前方案;

(ix)抗-PD-1/PD-L1原初的复发性/难治性DLBCL,其已经在自体干细胞移植以后进展或不是自体干细胞移植的候选者;

(x)抗-PD-1/PD-L1原初的复发性和/或转移性HNSCC(不论HPV状态),不具有治愈选项;

(xi)抗-PD-1/PD-L1原初的局部晚期或转移性CSCC,不适合外科手术;和

(xii)患者具有在肿瘤组织中的≥1%LAG-3表达,其中所述肿瘤组织包含肿瘤细胞和肿瘤浸润性免疫细胞。

44.一种治疗癌症或抑制肿瘤生长的方法,所述方法包括:

(1)选择患有肿瘤的患者;和

(2)给所述患者施用(a)1、3、10、20或40mg/kg包含SEQ ID NO:11/12的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-LAG-3抗体作为单一疗法持续约一个月至约十二个月;然后进一步给所述患者施用与(a)联合的(b)350mg包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-PD-1抗体。

45.根据权利要求44所述的方法,其中每3周一次或每6周一次进行所述施用步骤。

46.一种治疗癌症或抑制肿瘤生长的方法,所述方法包括给有此需要的患者施用:

(1)初始负荷剂量,其含有:包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-PD-1抗体;和包含SEQ ID NO:11/12的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-LAG-3抗体;和

(2)一个或多个第二剂量,其中所述一个或多个第二剂量发生在紧挨着的前一个剂量之后一至四周。

47.根据权利要求46所述的方法，所述方法进一步包括给有此需要的患者施用：

(3)一个或多个第三剂量，其中所述一个或多个第三剂量发生在所述紧挨着的前一个剂量之后三至十二周。

48.根据权利要求46所述的方法，其中所述一个或多个第二剂量发生在所述紧挨着的前一个剂量之后三周。

49.根据权利要求47所述的方法，其中所述一个或多个第三剂量发生在所述紧挨着的前一个剂量之后三周或六周。

50.根据权利要求46所述的方法，其中所述初始负荷剂量包含(a)500mg至1500mg抗-PD-1抗体和(b)20或40mg/kg抗-LAG-3抗体。

51.根据权利要求46所述的方法，其中所述一个或多个第二剂量包含：(a)350mg抗-PD-1抗体和(b)1、3、10、20或40mg/kg抗-LAG-3抗体。

52.根据权利要求47所述的方法，其中所述一个或多个第三剂量包含：(a)350mg抗-PD-1抗体和(b)1、3、10、20或40mg/kg抗-LAG-3抗体。

53.根据权利要求46所述的方法，其中所述初始负荷剂量包含(a)500mg至1500mg抗-PD-1抗体和(b)50mg至8000mg抗-LAG-3抗体。

54.根据权利要求46所述的方法，其中所述一个或多个第二剂量包含：(a)350mg抗-PD-1抗体和(b)800mg、1000mg、1400mg、1600mg或2000mg抗-LAG-3抗体。

55.根据权利要求47所述的方法，其中所述一个或多个第三剂量包含：(a)350mg抗-PD-1抗体和(b)800mg、1000mg、1400mg、1600mg或2000mg抗-LAG-3抗体。

用于在治疗癌症中增强效力的PD-1抑制剂和LAG-3抑制剂的组合

技术领域

[0001] 本公开内容部分地提供了包括LAG-3和PD-1的抑制剂的组合物以及用于治疗癌症的方法。

[0002] 序列表

[0003] 序列表的正式副本作为ASCII格式的序列表与说明书并行地通过EFS-Web以电子方式提交，文件名称为10568WO01_SEQ_LIST_ST25，创建日期为2020年5月12日，且大小约为约20千字节。被包含在该ASCII格式文件中的序列表是说明书的一部分，并通过引用整体并入本文。

背景技术

[0004] 肿瘤微环境中的程序性死亡-1(PD-1)受体信号传递在允许肿瘤细胞逃避宿主免疫系统的免疫监视方面起着关键作用。PD-1受体具有两种配体PD-配体-1(PD-L1)和PD-L2。PD-1信号传递途径的阻断已证明在具有多种肿瘤类型的患者中的临床活性，并且阻断PD-1/PDL1信号传递的抗体治疗剂(例如，纳武单抗、派姆单抗、阿特朱单抗、度伐单抗和西米普利单抗)已被批准用于治疗各种癌症，包括、例如，转移性黑素瘤和转移性鳞状非小细胞肺癌。

[0005] 与PD-1一样，淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)负向调节T-细胞活性。LAG-3(也称为CD223)是一种503个氨基酸的跨膜蛋白受体，其在活化的CD4和CD8 T细胞、γδT细胞、天然杀伤T细胞、B-细胞、天然杀伤细胞、浆细胞样树突细胞和调节性T细胞上表达。LAG-3是免疫球蛋白(Ig)超家族的一个成员。LAG-3的主要功能是减弱免疫应答。LAG-3与MHC II类分子的结合导致向表达LAG-3的细胞传递负信号并下调抗原依赖性的CD4和CD8 T细胞应答。LAG-3负向调节T细胞的增殖、产生细胞因子和裂解靶细胞的能力，这被称为T细胞的“耗竭”。还报道，LAG-3在增强T调节性(Treg)细胞功能方面发挥作用(Pardoll 2012,Nature Reviews Cancer 12:252-264)。

[0006] 由于PD-1和LAG-3在肿瘤免疫中都发挥重要作用，因此它们是免疫疗法的理想靶标。同时靶向LAG-3和PD-1(包括在抗-PD-1抗性肿瘤中)可能会导致患者中跨多种肿瘤类型的客观应答。

发明内容

[0007] 本公开内容涉及治疗癌症的方法和抑制肿瘤生长的方法。

[0008] 本文提供了用于在受试者中治疗、改善癌症的至少一种症状或指征或抑制癌症生长的方法。根据本公开内容的该方面的方法包括与治疗有效量的特异性地结合LAG-3的抗体或其抗原结合片段联合地给有此需要的受试者施用治疗有效量的特异性地结合程序性死亡1(PD-1)的抗体或其抗原结合片段。

[0009] 在某些实施方案中，提供了在有此需要的受试者中治疗癌症或抑制肿瘤生长的方

法。根据本公开内容的该方面的方法包括给所述受试者施用治疗有效量的以下每一种：(a)特异性地结合程序性死亡1(PD-1)的抗体或其抗原结合片段；和(b)特异性地结合淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)的抗体或其抗原结合片段。在一些方面，与一个或多个剂量的抗-PD-1抗体联合地施用一个或多个剂量的抗-LAG-3抗体。

[0010] 在一些方面，治疗产生选自肿瘤生长延迟、肿瘤细胞数目减少、肿瘤消退、存活期增加、部分应答和完全应答的治疗效果。在一些方面，与未治疗的受试者相比，肿瘤生长延迟至少10天。在一些方面，与未治疗的受试者相比，肿瘤生长被抑制至少50％。在一些方面，与施用任一种抗体作为单一疗法的受试者相比，肿瘤生长被抑制至少20％。

[0011] 在一些方面，抑制比任一种抗体作为单一疗法的施用更有效。

[0012] 在某些实施方案中，提供了用于在受试者中治疗、改善癌症的至少一种症状或指征或抑制癌症生长的方法。在某些实施方案中，提供了用于延迟肿瘤生长或预防肿瘤复发的方法。根据该方面，所述方法包括给有此需要的受试者与一个或多个剂量的治疗有效量的特异性地结合LAG-3的抗体或其抗原结合片段联合地依次施用一个或多个剂量的治疗有效量的特异性地结合PD-1的抗体或其抗原结合片段。

[0013] 在一个实施方案中，抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体作为第一(“前”)线治疗(例如，最初或第一次治疗)来施用。在另一个实施方案中，抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体作为第二线治疗(例如，在用相同或不同治疗剂进行初始治疗后，包括复发后和/或在第一次治疗已经失败的情况下)来施用。

[0014] 在某些实施方案中，提供了用于治疗癌症或抑制肿瘤生长的方法。根据该方面，所述方法包括：(1)选择患有肿瘤的患者，其中所选择的患者已经接受包含PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂的先前治疗；和(2)给所述患者施用(a)350mg包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-PD-1抗体；和(b)1、3、10、20或40mg/kg或1600mg包含SEQ ID NO:11/12的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-LAG-3抗体。在一些方面，每3周一次或每6周一次进行步骤(2)的施用。在一些方面，步骤(1)的选择进一步将患者鉴定为满足以下标准中的一项或多项：(i)不适合基于铂的疗法，或在最后一剂铂疗法的6个月内肿瘤进展或复发；(ii)恶性肿瘤的确诊；(iii)经证实的肿瘤进展，其不存在可用的可能带来临床益处的疗法；(iv)一个含铂方案以后的疾病进展/复发；(v)经历过抗-PD-1/PD-L1的IIIB、IIIC或IV期NSCLC，为转移性疾病进行了不超过2种先前疗法；(vi)经历过抗-PD-1/PD-L1的具有透明细胞组分的晚期或转移性ccRCC，其已经接受不超过2种抗血管生成疗法的先前方案；(vii)经历过抗-PD-1/PD-L1的晚期或转移性非葡萄膜黑素瘤，其为转移性疾病已经接受不超过2种先前方案；(xiii)经历过抗-PD-1/PD-L1的复发性/难治性DLBCL，其已经在自体干细胞移植以后进展或不是自体干细胞移植的候选者；(ix)经历过抗-PD-1/PD-L1的复发性和/或转移性HNSCC(不论HPV状态)，不具有治愈选项；(x)经历过抗-PD-1/PD-L1的局部晚期或转移性CSCC，不适合外科手术；和(xi)在肿瘤组织中的≥1％LAG-3表达。肿瘤组织可以包含肿瘤细胞和/或肿瘤浸润性免疫细胞。

[0015] 在某些实施方案中，提供了用于治疗癌症或抑制肿瘤生长的方法。根据该方面，所述方法包括：(1)选择患有肿瘤的患者，其中所选择的患者尚未接受使用PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂的先前治疗；和(2)给所述患者施用(a)350mg包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-PD-1抗体；和(b)1、3、10、20或40mg/kg或1600mg包含SEQ ID NO:11/12的

HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-LAG-3抗体。在一些方面，每3周一次或每6周一次进行步骤(2)的施用。在一些方面，步骤(1)的选择进一步将患者鉴定为满足以下标准中的一项或多项：(i)不适合基于铂的疗法，或其在铂疗法的最后一剂的6个月内已经具有肿瘤进展或复发；(ii)恶性肿瘤的确诊；(iii)经证实的肿瘤进展，其不存在可用的可能带来临床益处的疗法；(iv)抗-PD-1/PD-L1原初的IIIB、IIIC或IV期NSCLC，任一个都没有关于转移性疾病的先前疗法；(v)一个含铂方案以后的疾病进展/复发；(vi)抗-PD-1/PD-L1原初的具有透明细胞组分的晚期或转移性ccRCC，其已经接受不超过2种抗血管生成疗法的先前方案；(vii)抗-PD-1/PD-L1原初的转移性TNBC(雌激素、黄体酮和人表皮生长因子受体2阴性的)，其已经接受5个或更少的先前治疗线；(viii)抗-PD-1/PD-L1原初的晚期或转移性非葡萄膜黑素瘤，其为转移性疾病已经接受不超过2种先前方案；(ix)抗-PD-1/PD-L1原初的复发性/难治性DLBCL，其已经在自体干细胞移植以后进展或不是自体干细胞移植的候选者；(x)抗-PD-1/PD-L1原初的复发性和/或转移性HNSCC(不论HPV状态)，不具有治愈选项；(xi)抗-PD-1/PD-L1原初的局部晚期或转移性CSCC，不适合外科手术；和(xii)患者具有在肿瘤组织中的≥1％LAG-3表达。肿瘤组织可以包含肿瘤细胞和/或肿瘤浸润性免疫细胞。

[0016] 在某些实施方案中，提供了用于治疗癌症或抑制肿瘤生长的方法。根据该方面，所述方法包括：(1)选择患有肿瘤的患者；和(2)给所述患者施用(a)1、3、10、20或40mg/kg或1600mg包含SEQ ID NO:11/12的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-LAG-3抗体作为单一疗法持续约一个月至约十二个月；然后进一步与(a)联合地给所述患者施用(b)350mg包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-PD-1抗体。在一些方面，每3周一次或每6周一次进行步骤(2)的施用。

[0017] 在某些实施方案中，提供了用于治疗癌症或抑制肿瘤生长的方法。根据该方面，所述方法包括给有此需要的患者施用：(1)初始负荷剂量，其含有包含SEQ ID NO:1/2的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-PD-1抗体；和包含SEQ ID NO:11/12的HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗-LAG-3抗体；和(2)一个或多个第二剂量，其中所述一个或多个第二剂量发生在紧挨着的前一个剂量之后一至四周。在一些方面，所述方法进一步包括给有此需要的患者施用：(3)一个或多个第三剂量，其中所述一个或多个第三剂量发生在紧挨着的前一个剂量之后三至十二周。在一些方面，一个或多个第二剂量发生在紧挨着的前一个剂量之后三周。在一些方面，一个或多个第三剂量发生于在紧挨着的前一个剂量之后三周或六周。在一些方面，所述初始负荷剂量包含(a)500mg至1500mg抗-PD-1抗体和(b)20或40mg/kg抗-LAG-3抗体。在一些方面，所述一个或多个第二剂量包含：(a)350mg抗-PD-1抗体和(b)1、3、10、20或40mg/kg抗-LAG-3抗体。在一些方面，所述一个或多个第三剂量包含：(a)350mg抗-PD-1抗体和(b)1、3、10、20或40mg/kg抗-LAG-3抗体。在一些方面，所述初始负荷剂量包含(a)500mg至1500mg抗-PD-1抗体和(b)50mg至8000mg抗-LAG-3抗体。在一些方面，所述一个或多个第二剂量包含：(a)350mg抗-PD-1抗体和(b)600mg、800mg、1000mg、1200mg、1400mg、1600mg或2000mg抗-LAG-3抗体。在一些方面，所述一个或多个第三剂量包含：(a)350mg抗-PD-1抗体和(b)600mg、800mg、1000mg、1200mg、1400mg、1600mg或2000mg抗-LAG-3抗体。

[0018] 在某些实施方案中，所述癌症或肿瘤选自肾癌、肺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、鳞状细胞癌、黑素瘤和淋巴瘤。

[0019] 在某些实施方案中，所述癌症或肿瘤选自星形细胞瘤、膀胱癌、血癌、血癌、骨癌、

脑癌、乳腺癌、宫颈癌、透明细胞肾细胞癌、结直肠癌、微卫星中间型(microsatellite-intermediate)结直肠癌、皮肤鳞状细胞癌、弥漫性大B细胞性淋巴瘤、子宫内膜癌、食管癌、纤维肉瘤、胃癌、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、头和颈鳞状细胞癌、肝细胞癌、白血病、肝癌、平滑肌肉瘤、肺癌、淋巴瘤、黑素瘤、间皮瘤、骨髓瘤、鼻咽癌、非小细胞肺癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、原发性和/或复发性癌症、前列腺癌、肾细胞癌、横纹肌肉瘤、小细胞肺癌、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、甲状腺癌、三重阴性的乳腺癌、子宫癌和威尔曼瘤。在一些方面，所述癌症是原发癌。在一些方面，所述癌症是转移性和/或复发性癌症。

[0020] 在某些实施方案中，抗-PD-1抗体的每个剂量包含0.1-20mg/kg受试者的体重。在某些实施方案中，抗-PD-1抗体的每个剂量包含0.3、1、3或10mg/kg受试者的体重。在某些实施方案中，抗-PD-1抗体的每个剂量包含50-1500mg，例如，350mg。在一些方面，抗-PD-1抗体的每个剂量包含350mg。在一些方面，抗-PD-1抗体的治疗有效量包含50至1500mg。

[0021] 在某些实施方案中，抗-LAG-3抗体的每个剂量包含0.1mg/kg至50mg/kg受试者的体重，例如，1、3、10、20、30或40mg/kg受试者的体重。在某些实施方案中，抗-LAG-3抗体的每个剂量包含50至8000mg，例如，1600mg。在一些方面，抗-LAG-3抗体的治疗有效量包含50至8000mg。

[0022] 在某些实施方案中，抗-PD-1抗体的每个剂量包含0.3、1、3或10mg/kg受试者的体重，且抗-LAG-3抗体的每个剂量包含50mg至8000mg。在某些实施方案中，抗-PD-1抗体的每个剂量包含1、3或10mg/kg受试者的体重，且LAG-3抗体的每个剂量包含100、300、1000、1600或3000mg。在某些实施方案中，抗-PD-1抗体的每个剂量包含50至1500mg，例如100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg或500mg，且抗-LAG-3抗体的每个剂量包含100、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2500或3000mg。在某些实施方案中，抗-PD-1抗体的每个剂量包含1、3或10mg/kg，且抗-LAG-3抗体的每个剂量包含1、3、10、20、30或40mg/kg受试者的体重。在某些实施方案中，抗-PD-1抗体的每个剂量包含200mg、250mg或350mg，且抗-LAG-3抗体的每个剂量包含800mg、1000mg、1400mg或1600mg。

[0023] 在某些实施方案中，静脉内地、皮下地或腹膜内地施用所述抗体。

[0024] 在某些实施方案中，所述方法包括在抗-LAG-3抗体之前、同时或之后施用治疗有效量的抗-PD-1抗体或抗-PD-L1抗体。在某些实施方案中，所述方法包括在抗-PD-1或抗-PD-L1抗体之前、同时或之后施用治疗有效量的抗-LAG-3抗体。在一个实施方案中，所述方法包括在抗-PD-1抗体之前施用抗-LAG-3抗体。在一些方面，抗-LAG-3抗体可以作为第一疗法施用，例如在数周或数月内一至四个剂量，然后抗-PD-1抗体作为共同疗法施用。在一个实施方案中，所述方法包括在抗-LAG-3抗体之前施用抗-PD-1抗体。在一个实施方案中，所述方法包括与抗-LAG-3抗体在同一天施用抗-PD-1抗体。在一些方面，抗-LAG-3抗体和抗-PD-1抗体在同一天但依次施用，且抗-LAG3抗体首先施用。

[0025] 在某些实施方案中，所述方法包括在数月至数年中施用抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体各自的多个治疗剂量。治疗间隔(无论单一疗法还是联合疗法)可以是约0.5周至约12周，即间隔约0.5周至约12周施用治疗，例如，约18天。换而言之，在紧挨着的前一个剂量之后0.5周至12周施用治疗。例如，在一些方面，在紧挨着的前一个剂量之后0.5周至12周施用抗-PD-1抗体的每个剂量。在一些方面，在紧挨着的前一个剂量之后0.5周至12周施用抗-

LAG-3抗体的每个剂量。在某些实施方案中，每周一次、每2周一次、每3周一次、每4周一次或每6周一次施用抗-PD-1抗体的每个剂量，且每周一次、每2周一次、每3周一次、每4周一次或每6周一次施用抗-LAG-3抗体的每个剂量。在一个实施方案中，每3周一次施用抗-PD-1抗体的每个剂量，且每3周一次施用抗-LAG-3抗体的每个剂量。在某些实施方案中，患者可以接受每3周一次的治疗持续几个月至几年，然后可以接受每6周一次的治疗持续几个月至几年。在某些实施方案中，施用抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体中的一种或两种直到疾病进展。在某些实施方案中，施用抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体中的一种或两种直到由治疗引起的毒性不可接受。

[0026] 在某些实施方案中，与第三种治疗剂或疗法联合施用抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体。

[0027] 在一些方面，其它治疗剂或疗法选自辐射、外科手术、化学治疗剂、癌症疫苗、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂、TIM3抑制剂、BTLA抑制剂、TIGIT抑制剂、CD47抑制剂、CD28激动剂、CD38抑制剂、吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)拮抗剂、血管生成素-2(Ang2)抑制剂、转化生长因子β(TGFβ)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂、针对肿瘤特异性抗原的抗体、CD28激动剂、GITR激动剂、4-1BB激动剂、CD20xCD3双特异性抗体(例如，REGN1979)、MUC16xCD3双特异性抗体、卡介苗疫苗、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、溶瘤病毒、细胞毒素、白介素6受体(IL-6R)抑制剂、白介素4受体(IL-4R)抑制剂、IL-10抑制剂、IL-2、IL-7、IL-21、I1-12、IL-15、抗体-药物缀合物(ADC)(例如，抗-CD19-DM4 ADC和抗-DS6-DM4 ADC)、嵌合抗原受体T细胞(例如，靶向CD19的T细胞)或其它细胞疗法和抗炎药。

[0028] 根据某些实施方案，抗-PD-1抗体或抗原结合蛋白含有：包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的重链互补性决定区(HCDR)，和包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的轻链CDR。可以在本文提供的方法的上下文中使用的一种这样类型的抗原结合蛋白是抗-PD-1抗体诸如REGN2810(也被称作西米普利单抗，LIBTAYO®)。

[0029] 根据某些实施方案，抗-PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(HCVR)的重链互补性决定区(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和轻链可变区(LCVR)的三个轻链互补性决定区(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；且LCDR3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

[0030] 在一些方面，抗-PD-1抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的LCVR。

[0031] 在一些方面，抗-PD-1抗体含有包含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。

[0032] 根据某些实施方案，抗-LAG-3抗体或抗原结合蛋白含有：包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的重链互补性决定区(HCDR)，和SEQ ID NO:12的轻链可变区(LCVR)的轻链CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3)。在本文提供的方法的上下文中可以使用的一种这样类型的抗原结合蛋白是抗-LAG-3抗体诸如REGN3767。

[0033] 根据某些实施方案，所述抗-LAG-3抗体或其抗原结合片段包含HCVR的三个重链CDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)和LCVR的三个轻链CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3)，其中HCDR1包含

SEQ ID NO:13的氨基酸序列;HCDR2包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;HCDR3包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;LCDR1包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;且LCDR3包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列。

[0034] 在一些方面,所述抗-LAG-3抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的LCVR。

[0035] 在一些方面,所述抗-LAG-3抗体含有包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链。

[0036] 进一步提供了一种组合,其包含:与LAG-3抑制剂联合的PD-1抑制剂和任选的药学上可接受的载体。例如,这样的组合可以包括共同制剂或所述抑制剂可以是在单独的组合物中。在某些实施方案中,PD-1抑制剂和/或LAG-3抑制剂分别是特异性地结合PD-1和/或LAG-3的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述PD-1抑制剂是特异性地结合PD-1的抗体或其抗原结合片段且包含REGN2810。在某些实施方案中,所述LAG-3抑制剂是特异性地结合LAG-3的抗体或其抗原结合片段且包含REGN3767。

[0037] 在某些实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段和抗-LAG-3抗体或其抗原结合片段可以单独地或联合地配制。这样,抗-PD1抗体或其抗原结合片段和抗-LAG-3抗体或其抗原结合片段可以组合并用于制备药物以治疗或抑制受试者(包括人类)中癌症的生长。

[0038] 在某些实施方案中,所述癌症是星形细胞瘤、膀胱癌、血癌、血癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、透明细胞肾细胞癌、结直肠癌、微卫星中间型结直肠癌、皮肤鳞状细胞癌、弥漫性大B细胞性淋巴瘤、子宫内膜癌、食管癌、纤维肉瘤、胃癌、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、头和颈鳞状细胞癌、肝细胞癌、白血病、肝癌、平滑肌肉瘤、肺癌、淋巴瘤、黑素瘤、间皮瘤、骨髓瘤、鼻咽癌、非小细胞肺癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、原发性和/或复发性癌症、前列腺癌、肾细胞癌、横纹肌肉瘤、小细胞肺癌、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、甲状腺癌、三重阴性的乳腺癌、子宫癌或威尔曼瘤。在一些方面,所述癌症是原发癌。在一些方面,所述癌症是转移性和/或复发性癌症。

[0039] 在某些实施方案中,所述受试者或患者已经接受先前抗癌疗法,其包含PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、外科手术、辐射疗法或化学疗法中的一种或多种。在一些方面,所述先前抗癌疗法包含PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在某些实施方案中,所述受试者对先前疗法具有抗性,或者对先前疗法不适当地应答,或者在先前疗法以后复发。

[0040] 在某些实施方案中,所述受试者尚未接受先前抗癌疗法。

[0041] 这样的组合任选地包括一种或多种其它治疗剂或疗法。

[0042] 本文还提供了包括抗体组合(例如,REGN2810/REGN3767)的注射装置(例如,皮下注射针和注射器、自动注射器或预充注射器)或容器(例如,瓶)。

[0043] 进一步提供了给受试者(例如,患有癌症的人)施用本公开内容的组合的方法,包括将所述组合的组分引入受试者体内的步骤,例如,胃肠外地,例如,通过使用根据本公开内容的注射装置注射。

[0044] 通过阅读随后的详细描述,其它实施方案将变得显而易见。

附图说明

[0045] 图1描绘了个体患者的研究流程图。

[0046] 图2描绘了显示剂量递增方案和组群的研究设计简图。

[0047] 图3A和图3B提供了在开始REGN3767单一疗法或REGN3767+西米普利单抗以后T细胞子集增殖的分析。

具体实施方式

[0048] 应当理解，本发明不限于描述的特定方法和实验条件，因为这样的方法和条件可以变化。还应该理解，本文所用术语仅用于描述特定实施方案的目的，且无意进行限制，因为本公开内容的范围将仅由所附权利要求书限制。

[0049] 除非另外定义，否则在本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。如本文中使用的，当参考特定列举的数值使用时，术语“约”是指，所述值可以从列举的值变化不超过1％。例如，如本文中使用的，表述“约100”包括99和101和在之间的所有值(例如，99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0050] 本文中使用的术语“抗体”包括包含通过二硫键相互连接的四个多肽链(两个重(H)链和两个轻(L)链)的免疫球蛋白分子及其多聚体(例如，IgM)。在典型抗体中，每个重链包含重链可变区(在本文中缩写为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(在本文中缩写为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区域可以进一步细分为被称为互补性决定区(CDR)的高变异性区域，其散布有更保守的被称为框架区(FR)的区域。每个V_H和V_L由三个CDR和四个FR组成，从氨基端至羧基端以下列顺序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本公开内容的不同实施方案中，抗-IL-4R抗体(或其抗原结合部分)的FR可以与人种系序列相同，或可以是天然地或人工地修饰的。可以基于两个或更多个CDR的并排(side-by-side)分析来定义氨基酸共有序列。

[0051] 本文中使用的术语“抗体”也包括完整抗体分子的抗原结合片段。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”等包括特异性地结合抗原以形成复合物的任何天然存在的、酶促可获得的、合成的或遗传工程改造的多肽或糖蛋白。使用任意合适的标准技术诸如蛋白水解消化或重组基因工程技术(其涉及操作和表达编码抗体可变结构域和任选的恒定结构域的DNA)，可以从例如完整抗体分子衍生出抗体的抗原结合片段。这样的DNA是已知的，和/或可以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，或者可以被合成。可以对DNA测序，并化学地或通过使用分子生物学技术进行操作，例如，以将一个或多个可变结构域和/或恒定结构域排列为合适的构型，或导入密码子，产生半胱氨酸残基，修饰、添加或删除氨基酸等。

[0052] 抗原结合片段的非限制性例子包括：(i)Fab片段；(ii)F(ab')2片段；(iii)Fd片段；(iv)Fv片段；(v)单链Fv(scFv)分子；(vi)dAb片段；和(vii)由模拟抗体高变区的氨基酸残基组成的最小识别单位(例如，分离的互补性决定区(CDR)诸如CDR3肽)或受限制的FR3-CDR3-FR4肽。在本文中使用的表述“抗原结合片段”内还涵盖其它经工程改造的分子，诸如结构域-特异性抗体、单结构域抗体、结构域缺失的抗体、嵌合抗体、CDR-移植抗体、双体、三体、四体、微体、纳米抗体(例如，单价纳米抗体、二价纳米抗体等)、小模块免疫药物(SMIP)和鲨鱼可变IgNAR结构域。

[0053] 抗体的抗原结合片段通常包括至少一个可变结构域。所述可变结构域可以具有任

何大小或氨基酸组成，并且通常包含至少一个CDR，所述CDR与一个或多个框架序列相邻或同框。在具有与V_L结构域结合的V_H结构域的抗原结合片段中，V_H和V_L结构域可以相对于彼此以任何适合的排列定位。例如，所述可变区可以是二聚体并含有V_H-V_H、V_H-V_L或V_L-V_L二聚体。可替换地，抗体的抗原结合片段可以含有单体V_H或V_L结构域。

[0054] 在某些实施方案中，抗体的抗原结合片段可以含有与至少一个恒定结构域共价连接的至少一个可变结构域。在本公开内容的抗体的抗原结合片段内可以发现的可变结构域和恒定结构域的非限制性示例性构型包括：(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构型(包括上面列出的任何示例性构型)中，可变结构域和恒定结构域可以彼此直接连接或者可以通过全长或部分铰链或接头区相连。铰链区可以由至少2个(例如5、10、15、20、40、60或更多个)氨基酸组成，其导致在单个多肽分子中的相邻可变结构域和/或恒定结构域之间的柔性的或半柔性的连接。此外，本公开内容的抗体的抗原结合片段可以包含彼此和/或与一个或多个单体V_H或V_L结构域非共价地结合的上面列出的可变结构域和恒定结构域构型中的任一种的同二聚体或异二聚体(或其它多聚体)(例如，通过二硫键)。

[0055] 本文中使用的术语“抗体”也包括多特异性的(例如，双特异性的)抗体。多特异性抗体或抗体的抗原结合片段通常包含至少两个不同的可变结构域，其中每个可变结构域能够特异性地结合单独的抗原或相同抗原上的不同表位。任何多特异性抗体形式可以使用本领域可利用的常规技术改造，使其适用于本公开内容的抗体或抗体的抗原结合片段的背景。例如，本公开内容包括包含使用双特异性抗体的方法，其中免疫球蛋白的一个臂对PD-1或LAG-3或其片段具有特异性，并且免疫球蛋白的另一个臂对第二治疗靶标具有特异性或缀合至治疗部分。可以在本公开内容的上下文中使用的示例性双特异性形式包括、但不限于，例如，基于scFv的或双抗体双特异性形式、IgG-scFv融合体、双重可变结构域(DVD)-Ig、四源杂交瘤、凸起-进入-孔洞、共同轻链(例如，具有凸起-进入-孔洞的共同轻链等)、CrossMab、CrossFab、(SEED)体、亮氨酸拉链、Duobody、IgG1/IgG2、双作用Fab(DAF)-IgG和Mab^2双特异性形式(关于前述形式的综述，参见，例如，Klein等人.2012,mAbs 4:6,1-11，和其中引用的参考文献)。还可以使用肽/核酸缀合来构建双特异性抗体，例如，其中使用具有正交化学反应性的非天然氨基酸来产生位点特异性抗体-寡核苷酸缀合物，然后使其自装配成具有确定组成、价和几何形状的多聚体复合物(参见，例如，Kazane等人，J.Am.Chem.Soc.[电子公开:2012年12月4日])。

[0056] 在本公开内容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”意图包括具有从人种系免疫球蛋白序列衍生出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以包括并非由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如，通过随机的或位点特异性的体外诱变或体内体细胞突变而导入的突变)，例如在CDR中且特别是在CDR3中。但是，本文中使用的术语“人抗体”不意图包括这样的抗体：其中从另一哺乳动物物种(诸如小鼠)的种系衍生出的CDR序列已经移植至人框架序列上。

[0057] 在本公开内容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”意图包括通过重组方式制备、表达、建立或分离的所有人抗体，诸如使用转染进宿主细胞中的重组表达载体(在下面进一步描述)表达的抗体，从重组的组合人抗体文库(在

下面进一步描述)分离的抗体,从人免疫球蛋白基因转基因的动物(例如小鼠)分离的抗体(参见例如,Taylor等人(1992)Nucl.Acids Res.20:6287-6295),或通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接至其它DNA序列的任何其它方式制备、表达、建立或分离的抗体。这样的重组人抗体具有从人种系免疫球蛋白序列衍生出的可变区和恒定区。但是,在某些实施方案中,对这样的重组人抗体进行体外诱变(或,当使用人Ig序列转基因的动物时,体内体细胞诱变),且因而重组抗体的V_H和V_L区域的氨基酸序列是这样的序列:其尽管源自人种系V_H和V_L序列和与人种系VH和VL序列有关,但是不可能天然存在于体内人抗体种系谱系内。

[0058] 尽管在本公开内容的实践中可以使用与本文描述的那些相似或等效的任何方法和材料,但是现在描述示例性的方法和材料。本文提及的所有出版物通过引用整体并入本文。

[0059] 一般方法

[0060] 分子生物学中的标准方法描述在Sambrook,Fritsch和Maniatis(1982和1989年第2版,2001年第3版)Molecular Cloning,A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.;Sambrook和Russell(2001)Molecular Cloning,第3版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.;Wu(1993)Recombinant DNA,第217卷,Academic Press,San Diego,Calif.)。标准方法还出现在Ausbel,等人(2001)Current Protocols in Molecular Biology,第1-4卷,John Wiley and Sons,Inc.New York,N.Y.,其描述了在细菌细胞中克隆和DNA诱变(第1卷),在哺乳动物细胞和酵母中克隆(第2卷),糖缀合物和蛋白表达(第3卷),和生物信息学(第4卷)。

[0061] 描述了用于蛋白纯化的方法,包括免疫沉淀、色谱法、电泳、离心和结晶(Coligan,等人(2000)Current Protocols in Protein Science,第1卷,John Wiley and Sons,Inc.,New York)。描述了化学分析、化学修饰、翻译后修饰、融合蛋白的生产、蛋白的糖基化(参见,例如,Coligan,等人(2000)Current Protocols in Protein Science,第2卷,John Wiley and Sons,Inc.,New York;Ausubel,等人(2001)Current Protocols in Molecular Biology,第3卷,John Wiley and Sons,Inc.,NY,NY,第16.0.5-16.22.17页;Sigma-Aldrich,Co.(2001)Products for Life Science Research,St.Louis,Mo.;第45-89页;Amersham Pharmacia Biotech(2001)BioDirectory,Piscataway,N.J.,第384-391页)。描述了多克隆和单克隆抗体的生产、纯化和片段化(Coligan,等人(2001)Current Protocols in Immunology,第1卷,John Wiley and Sons,Inc.,New York;Harlow和Lane(1999)Using Antibodies,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.;Harlow和Lane,出处同上)。用于表征配体/受体相互作用的标准技术是可得到的(参见,例如,Coligan,等人(2001)Current Protocols in Immunology,第4卷,John Wiley,Inc.,New York)。

[0062] 可以制备单克隆抗体、多克隆抗体和人源化抗体(参见,例如,Sheperd和Dean(编)(2000)Monoclonal Antibodies,Oxford Univ.Press,New York,N.Y.;Kontermann和Dubel(编)(2001)Antibody Engineering,Springer-Verlag,New York;Harlow和Lane(1988)Antibodies A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,第139-243页;Carpenter,等人(2000)J.Immunol.165:6205;He,等人(1998)J.Immunol.160:1029;Tang等人(1999)J.Biol.Chem.274:27371-27378;Baca等人

(1997)J.Biol.Chem.272:10678-10684;Chothia等人(1989)Nature 342:877-883;Foote和Winter(1992)J.Mol.Biol.224:487-499;美国专利号6,329,511)。

[0063] 人源化的一个替代方案是使用在噬菌体上展示的人抗体文库或在转基因小鼠中的人抗体文库(Vaughan等人(1996)Nature Biotechnol.14:309-314;Barbas(1995)Nature Medicine 1:837-839;Mendez等人(1997)Nature Genetics 15:146-156;Hoogenboom和Chames(2000)Immunol.Today 21:371-377;Barbas等人(2001)Phage Display:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.;Kay等人(1996)Phage Display of Peptides and Proteins:A Laboratory Manual,Academic Press,San Diego,Calif.;de Bruin等人(1999)Nature Biotechnol.17:397-399)。描述了单链抗体和双体(参见,例如,Malecki等人(2002)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 99:213-218;Conrath等人(2001)J.Biol.Chem.276:7346-7350;Desmyter等人(2001)J.Biol.Chem.276:26285-26290;Hudson和Kortt(1999)J.Immunol.Methods 231:177-189;和美国专利号4,946,778)。提供了双功能抗体(参见,例如,Mack,等人(1995)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 92:7021-7025;Carter(2001)J.Immunol.Methods 248:7-15;Volkel,等人(2001)Protein Engineering 14:815-823;Segal,等人(2001)J.Immunol.Methods 248:1-6;Brennan,等人(1985)Science 229:81-83;Raso,等人(1997)J.Biol.Chem.272:27623;Morrison(1985)Science 229:1202-1207;Traunecker,等人(1991)EMBO J.10:3655-3659;和美国专利号5,932,448、5,532,210和6,129,914)。也可以在遗传工程改造的小鼠诸如VelociMouse中开发全人抗体。参见例如,DeChiara等人,Producing fully ES cell-derived mice from eight-cell stage embryo injections,Methods Enzymol,476:285-94(2010);Dechiara等人,VelociMouse:fully ES cell-derived F0-generation mice obtained from the injection of ES cells into eight-cell-阶段embryos.Methods Mol Biol,530:311-24(2009);美国专利号7576259;7659442;或7294754,和US2008/0078000A1。

[0064] 抗原的纯化通常不是抗体的制备所必需的。可以用带有目标抗原的细胞免疫动物。然后可以从经免疫的动物分离脾细胞,且可以使所述脾细胞与骨髓瘤细胞系融合以产生杂交瘤(参见,例如,Meyaard等人(1997)Immunity 7:283-290;Wright等人(2000)Immunity 13:233-242;Preston等人,出处同上;Kaithamana等人(1999)J.Immunol.163:5157-5164)。

[0065] 可以使抗体与例如小药物分子、酶、脂质体、聚乙二醇(PEG)缀合。抗体可用于治疗、诊断、试剂盒或其它目的,且包括与例如染料、放射性同位素、酶或金属(例如,胶体金)偶联的抗体(参见,例如,Le Doussal等人(1991)J.Immunol.146:169-175;Gibellini等人(1998)J.Immunol.160:3891-3898;Hsing和Bishop(1999)J.Immunol.162:2804-2811;Everts等人(2002)J.Immunol.168:883-889)。

[0066] 用于流式细胞计量术的方法,包括荧光活化细胞分选(FACS),是可得到的(参见,例如,Owens,等人(1994)Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice,John Wiley and Sons,Hoboken,N.J.;Givan(2001)Flow Cytometry,第2版;Wiley-Liss,Hoboken,N.J.;Shapiro(2003)Practical Flow Cytometry,John Wiley and Sons,Hoboken,N.J.)。适合用于修饰核酸(包括用作例如诊断试剂的核酸引物和探针、多肽

和抗体)的荧光试剂是可得到的(Molecular Probes(2003)Catalogue,Molecular Probes,Inc.,Eugene,Oreg.;Sigma-Aldrich(2003)Catalogue,St.Louis,Mo.)。

[0067] 描述了免疫系统的组织学的标准方法(参见,例如,Muller-Harmelink(编)(1986)Human Thymus:Histopathology and Pathology,Springer Verlag,New York,N.Y.;Hiatt,等人(2000)Color Atlas of Histology,Lippincott,Williams,和Wilkins,Phila,Pa.;Louis,等人(2002)Basic Histology:Text and Atlas,McGraw-Hill,New York,N.Y.)。

[0068] 用于确定例如抗原片段、前导序列、蛋白折叠、功能结构域、糖基化位点和序列比对的软件包和数据库是可得到的(参见,例如,GenBank,Vector NTI® Suite(Informax,Inc,Bethesda,Md.);GCG Wisconsin Package(Accelrys,Inc.,San Diego,Calif.);DeCypher®(TimeLogic Corp.,Crystal Bay,Nev.);Menne,等人(2000)Bioinformatics 16:741-742;Menne,等人(2000)Bioinformatics Applications Note 16:741-742;Wren,等人(2002)Comput.Methods Programs Biomed.68:177-181;von Heijne(1983)Eur.J.Biochem.133:17-21;von Heijne(1986)Nucleic Acids Res.14:4683-4690)。

[0069] PD-1抑制剂

[0070] 根据本公开内容的某些示例性实施方案,方法包括施用治疗有效量的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。术语“PD-1”表示程序性死亡-1蛋白,一种T-细胞共抑制剂,也被称作CD279。全长PD-1的氨基酸序列作为登录号NP_005009.2提供在GenBank中。PD-1是T-细胞共抑制剂的CD28/CTLA-4/ICOS家族的一个成员。PD-1是具有细胞外N-端结构域(其为IgV-样)、跨膜结构域和细胞内结构域的288-氨基酸蛋白,所述细胞内结构域含有免疫受体基于酪氨酸的抑制性(ITIM)基序和免疫受体基于酪氨酸的开关(ITSM)基序(Chattopadhyay等人2009,Immunol.Rev.)。PD-1受体具有两种配体PD-配体-1(PD-L1)和PD-L2。

[0071] PD-L1是具有细胞外IgV-样结构域、跨膜结构域和高度保守的细胞内结构域(大约30个氨基酸)的290氨基酸蛋白。PD-L1在许多细胞诸如抗原呈递细胞(例如,树突细胞、巨噬细胞和B-细胞)上以及在造血和非造血细胞(例如,血管内皮细胞、胰岛和免疫特权位点)上组成性地表达。PD-L1也在多种肿瘤、病毒感染的细胞和自身免疫组织上表达,并且是免疫抑制环境的组分(Ribas 2012,NEJM 366:2517-2519)。

[0072] PD-1抑制剂包括抗体及其抗原结合片段以及特异性地结合PD-1并拮抗PD-1的一种或多种生物活性的其它物质(例如,肽和小分子)。特异性地结合PD-1的分子可以被称作“抗-PD-1”。在本公开内容的一个实施方案中,PD-1抑制剂是结合PD-L1或PD-L2的抗体或其抗原结合片段。

[0073] 在本公开内容的一个实施方案中,PD-1抑制剂是在U.S.9,987,500中所述的抗体或其抗原结合片段。

[0074] 根据某些实施方案,在本公开内容的方法中使用的抗体特异性地结合PD-1。术语“特异性地结合”等是指,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物。用于确定抗体是否特异性地结合抗原的方法是本领域众所周知的,且包括,例如,平衡透析、表面等离子体共振等。例如,如在本公开内容的上下文中使用的,“特异性地结合”PD-1的抗体包括以小于约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的K_D结合PD-1或其部分的抗体，如在表面等离子体共振测定中所测得的。但是，分离的特异性地结合人PD-1的抗体可能与其它抗原(诸如来自其它(非人)物种的PD-1分子)具有交叉反应性。

[0075] 根据本公开内容的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/或互补性决定区(CDR)，所述区域包含如在美国专利号9,987,500中所述的抗-PD-1抗体的氨基酸序列中的任一个。

[0076] 在某些示例性实施方案中，在本公开内容的方法的上下文中可以使用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段含有：包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的重链互补性决定区(HCDR)和包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的轻链互补性决定区(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；且LCDR3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在其它实施方案中，抗-PD-1抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:1的HCVR和包含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，其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中，所述抗-PD-1抗体含有包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链。含有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区的一种示例性抗体是被称作REGN2810(西米普利单抗；LIBTAYO®)的全人抗-PD-1抗体。

[0077] 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”表示抗-PD-1抗体或PD-1-结合蛋白或其作为药物等效物或药物替代物的片段，当在类似实验条件下以相同摩尔剂量施用(无论单剂量还是多剂量)时，其吸收速率和/或程度没有表现出与REGN2810的吸收速率和/或程度的显著差异。在本公开内容的上下文中，该术语表示结合PD-1的抗原结合蛋白，其在其安全性、纯度和/或效能方面不具有与REGN2810的临床上有意义的差异。

[0078] 在本公开内容的方法的上下文中可以使用的其它抗-PD-1抗体包括，例如，在本领域中称为和已知为纳武单抗(美国专利号8,008,449)、派姆单抗(美国专利号8,354,509)、MEDI0608(美国专利号8,609,089)、皮地利珠单抗(美国专利号8,686,119)的抗体，或在美国专利号6,808,710、7,488,802、8,168,757、8,354,509、8,779,105或8900587中所述的抗-PD-1抗体中的任一种。在本公开内容的一个实施方案中，PD-1抑制剂如在U.S.20110008369、U.S.20130017199、U.S.20130022595、WO2006121168、WO20091154335、WO2012145493、WO2013014668、WO2009101611、EP2262837和EP2504028中的任一篇中所述。

[0079] 在本公开内容的方法的上下文中使用的抗-PD-1抗体可以具有pH依赖性的结合特征。例如，与中性pH相比，用于本公开内容的方法中的抗-PD-1抗体在酸性pH可以表现出降低的与PD-1的结合。可替换地，与中性pH相比，本公开内容的抗-PD-1抗体在酸性pH可以表现出增强的与其抗原的结合。表述“酸性pH”包括小于约6.2的pH值，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或更少。本文中使用的表述“中性pH”是指约7.0至约7.4的pH。表述“中性pH”包括约7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35和7.4的pH值。

[0080] 在某些情况下，以在酸性pH与PD-1结合的抗体的K_D值相对于中性pH与PD-1结合的抗体的K_D值之比(或反之亦然)的方式表示“与中性pH相比，在酸性pH降低的与PD-1的结合”。例如，为了本公开内容的目的，如果抗体或其抗原结合片段表现出约3.0或更大的酸性/中性K_D之比，可以将抗体或其抗原结合片段视作表现出“与中性pH相比，在酸性pH降低的与PD-1的结合”。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之比可以是约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。

[0081] 可以获得具有pH依赖性结合特征的抗体，例如，通过关于与中性pH相比在酸性pH降低的(或增强的)与特定抗原的结合而筛选抗体群体。此外，在氨基酸水平对抗原结合结构域的修饰可能产生具有pH依赖性特征的抗体。例如，通过用组氨酸残基置换抗原结合结构域的一个或多个氨基酸(例如，在CDR内)，可以获得与中性pH相比在酸性pH具有降低的抗原结合的抗体。本文中使用的表述“酸性pH”是指6.0或更小的pH。

[0082] LAG-3抑制剂

[0083] 术语“LAG-3”表示淋巴细胞活化基因-3蛋白，一种免疫检验点受体或T细胞共抑制剂，也被称作CD223。全长LAG-3的氨基酸序列提供在GenBank as登录号NP_002277.4中。LAG-3是免疫球蛋白(Ig)超家族的一个成员。LAG-3是具有四个细胞外Ig-样结构域D1至D4的503-氨基酸1型跨膜蛋白，并在活化的T细胞、天然杀伤细胞、B细胞、浆细胞样树突细胞和调节性T细胞上表达。LAG-3受体结合存在于抗原呈递细胞(APC)上的MHC II类分子。

[0084] 本文中使用的术语“T细胞共抑制剂”表示通过T细胞活化或抑制而调节免疫应答的配体和/或受体。术语“T细胞共抑制剂”也被称作T细胞共信号传递分子，包括、但不限于程序性死亡-1(PD-1)、细胞毒性的T-淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)、B和T淋巴细胞减弱因子(BTLA)、CD-28、2B4、LY108、T细胞免疫球蛋白和粘蛋白3(TIM3)、具有免疫球蛋白和ITIM的T细胞免疫受体(TIGIT;也被称作VSIG9)、白血球相关的免疫球蛋白-样受体1(LAIR1;也被称作CD305)、可诱导的T细胞共刺激物(ICOS;也被称作CD278)、T细胞活化的V-结构域Ig抑制剂(VISTA)和CD160。

[0085] LAG-3抑制剂包括特异性地结合LAG-3并拮抗LAG-3的一种或多种生物活性的抗体及其抗原结合片段和其它物质(例如，肽和小分子)。特异性地结合LAG-3的分子可以被称作“抗-LAG-3”。

[0086] 在本公开内容的一个实施方案中，所述LAG-3抑制剂是在U.S.20170101472中所述的抗体或其抗原结合片段。

[0087] 根据某些实施方案，在本公开内容的方法中使用的抗体特异性地结合LAG-3。术语“特异性地结合”等是指，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物。用于确定抗体是否特异性地结合抗原的方法是本领域众所周知的，且包括，例如，平衡透析、表面等离子体共振等。例如，如在本公开内容的上下文中使用的，“特异性地结合”LAG-3的抗体包括以小于约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的K_D结合LAG-3或其部分的抗体，如在表面等离子体共振测定中所测得的。但是，分离的特异性

地结合人LAG-3的抗体可能与其它抗原(诸如来自其它(非人)物种的LAG-3分子)具有交叉反应性。

[0088] 根据本公开内容的某些示例性实施方案,抗-LAG-3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/或互补性决定区(CDR),所述区域包含如在U.S.20170101472中所述的抗-LAG-3抗体的氨基酸序列中的任一种。

[0089] 在某些示例性实施方案中,在本公开内容的方法的上下文中可以使用的抗-LAG-3抗体或其抗原结合片段含有:包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的重链可变区(HCVR)的重链互补性决定区(HCDR)和包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的轻链可变区(LCVR)的轻链互补性决定区(LCDR)。根据某些实施方案,所述抗-LAG-3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:13的氨基酸序列;HCDR2包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;HCDR3包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;LCDR1包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;LCDR2包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;且LCDR3包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列。在其它实施方案中,抗-LAG-3抗体或其抗原结合片段含有包含SEQ ID NO:11的HCVR和包含SEQ ID NO:12的LCVR。在某些实施方案中,本公开内容的方法包括使用抗-LAG-3抗体,其中所述抗体含有包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,所述抗-LAG-3抗体含有包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链。含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的轻链可变区的一种示例性抗体是被称作REGN3767的全人抗-LAG-3抗体。

[0090] 根据某些示例性实施方案,本公开内容的方法包括使用REGN3767或其生物等效物。本文中使用的术语“生物等效物”表示抗-LAG-3抗体或LAG-3-结合蛋白或其作为药物等效物或药物替代物的片段,当在类似实验条件下以相同摩尔剂量施用(无论单剂量还是多剂量)时,其吸收速率和/或程度没有表现出与REGN3767的吸收速率和/或程度的显著差异。在本公开内容的上下文中,该术语表示结合LAG-3的抗原结合蛋白,其在其安全性、纯度和/或效能方面不具有与REGN3767的临床上有意义的差异。

[0091] 在本公开内容的方法的上下文中可以使用的其它抗-LAG-3抗体包括,例如,在本领域中称为和已知为relatlimab(U.S.20110150892)、LAG525(WO2017/037203)、GSK2831781(U.S.2016/0017037)、Sym022(WO2018/069500)、INCAGN02385(U.S.20180127499)的抗体,或在美国专利/公开号5976877、6143273、6197524、8551481、20110070238、20110150892、20130095114、20140093511、20140127226、20140286935中和在WO95/30750、WO97/03695、WO98/58059、WO2004/078928、WO2008/132601、WO2010/019570、WO2014/008218、EP0510079B1、EP0758383B1、EP0843557B1、EP0977856B1、EP1897548B2、EP2142210A1和EP2320940B1中所述的抗-LAG-3抗体中的任一种。

[0092] 用于治疗癌症或抑制肿瘤生长的方法

[0093] 本公开内容包括在受试者中治疗、改善癌症的至少一种症状或指征、或减轻其严重程度或抑制癌症生长的方法。根据该方面的方法包括与治疗有效量的特异性地结合LAG-3的抗体或其抗原结合片段联合地给有此需要的受试者施用治疗有效量的特异性地结合PD-1的抗体或其抗原结合片段。本文中使用的术语“治疗”等意指减轻症状,暂时地或永久地消除症状的原因,延迟或抑制肿瘤生长,减少肿瘤细胞负载或肿瘤负荷,促进肿瘤消退,造成肿瘤收缩、坏死和/或消失,防止肿瘤复发,和/或增加受试者的存活持续时间。

[0094] 本文中使用的表述“有此需要的受试者”是指这样的人或非人哺乳动物:其表现出癌症的一种或多种症状或指征和/或其已被诊断出癌症,并且其需要对它们进行治疗。在许多实施方案中,术语“受试者”可以与术语“患者”互换使用。例如,人受试者可能被诊断出原发性或转移性肿瘤和/或一种或多种症状或指征,包括、但不限于,扩大的淋巴结、腹部肿胀、胸痛/胸闷、不明原因的重量减轻、发热、盗汗、持续疲劳、食欲不振、脾肿大、瘙痒。在具体实施方案中,该表述包括患有和需要治疗星形细胞瘤、膀胱癌、血癌、血癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、透明细胞肾细胞癌、结直肠癌、微卫星中间型结直肠癌、皮肤鳞状细胞癌、弥漫性大B细胞性淋巴瘤、子宫内膜癌、食管癌、纤维肉瘤、胃癌、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、头和颈鳞状细胞癌、肝细胞癌、白血病、肝癌、平滑肌肉瘤、肺癌、淋巴瘤、黑素瘤、间皮瘤、骨髓瘤、鼻咽癌、非小细胞肺癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、原发性和/或复发性癌症、前列腺癌、肾细胞癌、横纹肌肉瘤、小细胞肺癌、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、甲状腺癌、三重阴性的乳腺癌、子宫癌或威尔曼瘤的人受试者。在某些实施方案中,表述“有此需要的受试者”包括患有对先前疗法(例如,用常规抗癌剂或疗法诸如辐射、化学疗法或外科手术的治疗,或用抗癌生物试剂的治疗)具有抗性的或用其难治的癌症或用其无法充分控制的癌症的患者。例如,该表述包括已经用PD-1或PD-L1抑制剂(例如,抗-PD-1抗体)治疗的受试者。该表述也包括患有常规抗癌疗法对其不可取的癌症的受试者,例如,由于毒副作用。例如,该表述包括已经接受一个或多个周期的具有毒副作用的化学疗法的患者。在某些实施方案中,表述“有此需要的受试者”包括患有已经治疗过但其随后复发或转移的癌症的患者。例如,用本文提供的方法治疗这样的患者:其患有可能已经接受一种或多种抗癌剂治疗从而导致肿瘤消退的癌症;但是,随后已经复发对一种或多种抗癌剂具有抗性的癌症(例如,化学疗法抗性的癌症)。

[0095] 表述“有此需要的受试者”也包括处于发生癌症的风险中的受试者,例如,具有癌症家族史的人、具有过去癌症发生的人或免疫系统受损的人。在一些方面,受试者对先前疗法具有抗性或不充分应答,或在先前疗法后复发。

[0096] 在某些实施方案中,本文提供的方法可以用于治疗表现出一种或多种癌症相关生物标志物(例如,PD-L1或LAG-3)水平升高的患者。例如,本发明的方法包括给具有LAG-3和/或PD-L1水平升高的患者与抗-PD-1抗体联合地施用治疗有效量的抗-LAG-3抗体。在一个实施方案中,将本发明的方法用在基于癌症组织中的LAG-3表达而选择的癌症患者中,其中所述癌症组织包含肿瘤细胞和肿瘤浸润性免疫细胞。在某些实施方案中,将本发明的方法用于治疗患有癌症的患者,其中基于癌症组织和/或免疫细胞中≥1%的LAG-3表达来选择患者。在一个实施方案中,将本发明的方法用在基于癌症组织中的LAG-3表达而选择的癌症患者中,其中所述癌症组织包含肿瘤细胞和肿瘤浸润性免疫细胞。在某些实施方案中,将本发明的方法用于治疗患有癌症的患者,其中基于癌症组织和/或免疫细胞中≥1%的LAG-3表达来选择患者。确定癌症组织和/或肿瘤相关免疫细胞中的LAG-3或PD-L1表达的方法是本领域众所周知的。在某些实施方案中,通过本领域已知的任何测定,例如,通过ELISA测定或通过免疫组织化学(IHC)测定(例如,如在He等人2017,J.Thoracic Oncol.12:814-823;WO2016124558或WO2016191751中所述),确定LAG-3在肿瘤组织中的表达。在某些实施方案中,通过定量RNA表达,例如,通过原位杂交或通过RT-PCR,确定LAG-3或PD-L1的表达。在某些实施方案中,通过用标记的抗-LAG-3抗体成像,例如,通过免疫正电子发射断层摄影术或

iPET[参见,例如,The Oncologist,12:1379(2007);Journal of Nuclear Medicine,52(8):1171(2011);美国专利申请公开2018/0228926],确定LAG-3的表达。在某些实施方案中,通过用标记的抗-PD-L1抗体成像,例如,通过免疫正电子发射断层摄影术或iPET(美国专利申请公开2018/0161464),确定PD-L1的表达。

[0097] 在某些实施方案中,将本文提供的方法用于患有癌症的受试者中。术语“肿瘤”、“癌症”和“恶性肿瘤”在本文中可互换地使用。癌症的例子包括、但不限于星形细胞瘤、膀胱癌、血癌、血癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、透明细胞肾细胞癌、结直肠癌、微卫星中间型结直肠癌、皮肤鳞状细胞癌、弥漫性大B细胞性淋巴瘤、子宫内膜癌、食管癌、纤维肉瘤、胃癌、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、头和颈鳞状细胞癌、肝细胞癌、白血病、肝癌、平滑肌肉瘤、肺癌、淋巴瘤、黑素瘤、间皮瘤、骨髓瘤、鼻咽癌、非小细胞肺癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、原发性和/或复发性癌症、前列腺癌、肾细胞癌、横纹肌肉瘤、小细胞肺癌、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、甲状腺癌、三重阴性的乳腺癌、子宫癌和威尔曼瘤。在一些方面,所述癌症是原发癌。在一些方面,所述癌症是转移性和/或复发性癌症。

[0098] 在某些实施方案中,所述癌症或肿瘤选自黑素瘤、透明细胞肾癌、非小细胞肺癌、三重阴性的乳腺癌、子宫内膜癌、皮肤鳞状细胞癌、弥漫性大B细胞性淋巴瘤和头和颈鳞状细胞癌。

[0099] 根据某些实施方案,本公开内容包括用于治疗或延迟或抑制肿瘤生长的方法。在某些实施方案中,这包括促进肿瘤消退的方法。在某些实施方案中,这包括减少肿瘤细胞负载或减少肿瘤负荷的方法。在某些实施方案中,本公开内容包括防止肿瘤复发的方法。根据该方面,所述方法包括给有此需要的受试者与抗-LAG-3抗体联合地依次施用治疗有效量的抗-PD-1抗体,其中以多剂量给受试者施用每种抗体,例如,作为特定治疗剂定量施用方案的一部分。例如,治疗剂定量施用方案可以包括以约每天一次、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、每个月一次、每六周一次、每两个月一次、每三个月一次、每四个月一次的频率或更低频率给受试者施用一个或多个剂量的抗-PD-1抗体。在某些实施方案中,与一个或多个剂量的治疗有效量的抗-LAG-3抗体联合地施用一个或多个剂量的抗-PD-1抗体,其中以约每天一次、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、每个月一次、每六周一次、每两个月一次、每三个月一次、每四个月一次的频率或更低频率给受试者施用一个或多个剂量的抗-LAG-3抗体。

[0100] 在某些实施方案中,本公开内容包括抑制、延迟或阻止肿瘤转移或肿瘤向周围器官中的浸润的方法。根据该方面,所述方法包括给有此需要的受试者施用治疗有效量的抗-PD-1抗体。在某些实施方案中,与抗-LAG-3抗体联合施用抗-PD-1抗体。

[0101] 在具体实施方案中,本公开内容提供了用于增加抗肿瘤效力或增加肿瘤抑制的方法。在某些实施方案中,所述方法提供增加的肿瘤抑制,例如,与施用任一种抗体作为单一疗法的受试者相比增加了约20%、超过20%、超过30%、超过40%超过50%、超过60%、超过70%或超过80%。

[0102] 根据某些实施方案,本文提供的方法包括在施用治疗有效量的抗-LAG-3抗体之前、同时或之后给患有癌症的受试者施用治疗有效量的抗-PD-1抗体。在一些方面,可以在抗-LAG-3抗体之前约1天、超过1天、超过2天、超过3天、超过4天、超过5天、超过6天、超过7天

或超过8天施用抗-PD-1抗体。在一些方面，抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体并行地施用，或在彼此30分钟内、或60分钟内、或2小时内、或3小时内、或一天内施用。

[0103] 在某些实施方案中，本文提供的方法包括给患有癌症的受试者施用治疗有效量的抗-PD-1抗体。在具体实施方案中，所述癌症是无痛的或侵袭性的。在某些实施方案中，所述受试者对先前疗法没有应答或在先前疗法后复发。先前疗法可以包括外科手术、辐射和/或化学疗法，或使用PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂和/或任意其它抗癌生物试剂治疗。

[0104] 在某些实施方案中，本公开内容的方法包括给有此需要的受试者施用与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体作为“第一线”治疗(例如，初次治疗)。在其它实施方案中，与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体作为“第二线”治疗(例如，在先前疗法以后)施用。例如，与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体作为“第二线”治疗施用给在先前疗法(例如，使用化学疗法或利妥昔单抗)以后已经复发的受试者。

[0105] 在某些实施方案中，本公开内容的方法用于治疗具有MRD-阳性疾病的患者。最小残留疾病(MRD)表示在治疗期间或治疗后在患者体内残留的少量癌细胞，其中所述患者可能表现出或不表现出疾病的症状或征象。这样的残留癌细胞如果不消除，往往导致疾病的复发。本公开内容包括在MRD测试后抑制和/或消除患者体内的残留癌细胞的方法。根据本领域已知的方法(例如，MRD流式细胞计量术)，可以测定MRD。根据本公开内容的该方面，所述方法包括给有此需要的受试者施用与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体。

[0106] 根据某些实施方案，本文提供的方法包括给受试者施用治疗有效量的与第三种治疗剂联合的抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体中的每一种。所述第三种治疗剂可以是选自以下的药剂:例如，辐射，化学疗法，外科手术，癌症疫苗，CART，PD-L1抑制剂(例如，抗-PD-L1抗体)，CD3抑制剂，CD20抑制剂，CTLA-4抑制剂，CD38抑制剂，TIM3抑制剂，BTLA抑制剂，TIGIT抑制剂，CD47抑制剂，吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂，血管内皮生长因子(VEGF)拮抗剂，Ang2抑制剂，转化生长因子β(TGFβ)抑制剂，表皮生长因子受体(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(CEA)]的抗体，卡介苗疫苗，粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子，溶瘤病毒，细胞毒素，CD28激动剂，GITR激动剂，4-1BB激动剂，CD20xCD3双特异性抗体(例如，REGN1979)，MUC16xCD3双特异性抗体，波形蛋白，肿瘤-M2-PK，前列腺特异性抗原(PSA)，粘蛋白-1，MART-1和CA19-9)，疫苗(例如，卡介苗)，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，细胞因子诸如IL-2、IL-7、IL-12、IL-21和IL-15、抗炎药诸如皮质类固醇，和非甾体类抗炎药。

[0107] 在某些实施方案中，所述抗体可以与包括化学治疗剂、辐射或外科手术在内的疗法联合施用。本文中使用的短语“与……联合”是指，在施用第三种治疗剂的同时、恰好之前或恰好之后将所述抗体施用给受试者。在某些实施方案中，第三种治疗剂作为与抗体的共同制剂施用。在一个有关的实施方案中，本公开内容包括方法，所述方法包括给处于背景抗癌治疗方案中的受试者施用治疗有效量的与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体。背景抗癌治疗方案可以包含施用例如化学治疗剂或辐射的过程。与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体可以添加到背景抗癌治疗方案之上。在某些实施方案中，将所述抗体作为“背景逐步降低”方案的一部分添加，其中背景抗癌疗法随着时间的推移从受试者逐渐撤出(例如，以逐步方式)，同时随着时间的推移以恒定剂量、或以递增剂量、或以递减剂量将所述抗体施用

给受试者。

[0108] 在某些实施方案中，本公开内容的方法包括给有此需要的受试者施用与治疗有效量的抗-LAG-3抗体联合的治疗有效量的抗-PD-1抗体，其中所述抗体的施用导致增加的肿瘤生长抑制。在某些实施方案中，与未治疗的受试者或施用任一种抗体作为单一疗法的受试者相比，肿瘤生长被抑制至少约10％、约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％或约80％。在某些实施方案中，抗-PD-1抗体和/或抗-LAG-3抗体向受试者的施用导致增加的肿瘤消退、肿瘤收缩和/或消失。在某些实施方案中，抗-PD-1抗体和/或抗-LAG-3抗体的施用导致肿瘤生长和发展的延迟，例如，与未治疗的受试者或用任一种抗体作为单一疗法治疗的受试者相比，肿瘤生长可以延迟约3天、超过3天、约7天、超过7天、至少10天、超过15天、超过1个月、超过3个月、超过6个月、超过1年、超过2年或超过3年。在某些实施方案中，与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体的施用防止肿瘤复发和/或增加受试者的存活的持续时间，例如与未治疗的受试者或施用任一种抗体作为单一疗法的受试者相比，使存活的持续时间增加超过15天、超过1个月、超过3个月、超过6个月、超过12个月、超过18个月、超过24个月、超过36个月或超过48个月。在某些实施方案中，联合的抗体的施用会增加无进展存活期或总存活期。在某些实施方案中，与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体的施用会增加受试者中的应答和应答持续时间，例如与未治疗的受试者或已经接受任一种抗体作为单一疗法的受试者相比增加超过2％、超过3％、超过4％、超过5％、超过6％、超过7％、超过8％、超过9％、超过10％、超过20％、超过30％、超过40％或超过50％。在某些实施方案中，抗-PD-1抗体和/或抗-LAG-3抗体给患有癌症的受试者的施用导致肿瘤细胞的所有迹象的完全消失(“完全应答”)。在某些实施方案中，抗-PD-1抗体和/或抗-LAG-3抗体给患有癌症的受试者的施用导致肿瘤细胞或肿瘤大小的至少30％或更多的减少(“部分应答”)。在某些实施方案中，抗-PD-1抗体和/或抗-LAG-3抗体给患有癌症的受试者的施用导致肿瘤细胞/病变(包括新的可测量病变)的完全或部分消失。通过本领域已知的任何方法，例如，X-射线、正电子发射断层摄影术(PET)、计算机体层摄影术(CT)、磁共振成像(MRI)、细胞学、组织学或分子遗传分析，可以测量肿瘤减少。在一些方面，与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体向患者群体的施用导致更多患者对治疗做出应答，导致患者对治疗的应答时间更长(即使没有更多患者做出应答)和/或对治疗做出应答的患者具有更深的应答。

[0109] 在某些实施方案中，施用的抗体的组合是安全的并且患者耐受良好，其中与施用任一种抗体作为单一疗法的患者相比，不利的副作用没有增加或可耐受增加。

[0110] 联合治疗

[0111] 根据某些实施方案，本公开内容的方法包括给所述受试者施用与抗-PD-1抗体联合的抗-LAG-3抗体。在某些实施方案中，本公开内容的方法包括施用具有累加或协同活性的抗体来治疗癌症。本文中使用的表述“与……联合”是指，在抗-PD-1抗体之前、之后或并行施用抗-LAG-3抗体。术语“与……联合”也包括抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体的相继或伴随施用。例如，当在抗-LAG-3抗体“之前”施用时，可以在施用抗-LAG-3抗体之前超过150小时、约150小时、约100小时、约72小时、约60小时、约48小时、约36小时、约24小时、约12小时、约10小时、约8小时、约6小时、约4小时、约2小时、约1小时、约30分钟、约15分钟或约10分钟施用抗-PD-1抗体。当在抗-LAG-3抗体“之后”施用时，可以在施用抗-LAG-3抗体之后约10分钟、约15分钟、约30分钟、约1小时、约2小时、约4小时、约6小时、约8小时、约10小时、约12小

时、约24小时、约36小时、约48小时、约60小时、约72小时或超过72小时施用抗-PD-1抗体。与抗-LAG-3抗体“并行”施用是指，在施用抗-LAG-3抗体的小于5分钟(之前、之后或同时)内(例如在抗-LAG-3抗体输注结束的5分钟内)在单独剂型中给受试者施用抗-PD-1抗体，或作为包含抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体的单一组合剂量制剂施用给受试者。在一些方面，抗-PD-1抗体与抗-LAG-3抗体在同一天施用。在一些方面，抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体在单独剂型中但是在彼此的8小时内(例如，在彼此的6小时内、或5小时内、或4小时内、或3小时内、或2小时内、或60分钟内)施用。

[0112] 在某些实施方案中，本文提供的方法包括施用第三治疗剂，其中所述第三治疗剂是抗癌药物。本文中使用的“抗癌药物”是指可用于治疗癌症的任何药剂，包括、但不限于，细胞毒素和药剂诸如抗代谢药、烷化剂、蒽环类抗生素、抗生素、抗有丝分裂剂、丙卡巴肼、羟基脲、天门冬酰胺酶、皮质类固醇、mytotane(O,P'-(DDD))、生物制品(例如，抗体和干扰素)和放射性试剂。本文中使用的“细胞毒素或细胞毒性剂”也表示化学治疗剂，并且意指对细胞有害的任何药剂。例子包括泰素®(紫杉醇)、替莫唑胺(temozolamide)、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、顺铂、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷(tenoposide)、长春新碱、长春碱(vinbiastine)、coichicin、多柔比星、柔红霉素、二羟基炭疽菌素二酮、米托蒽醌、普卡霉素、放线菌素D、1-脱氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔和嘌呤霉素及其类似物或同系物。在某些实施方案中，本文提供的方法包括施用第三治疗剂，其选自辐射、外科手术、癌症疫苗、PD-L1抑制剂(例如，抗-PD-L1抗体)、CD20抑制剂、CD3抑制剂、CTLA-4抑制剂(例如，伊匹木单抗)、CD38抑制剂、TIM3抑制剂、BTLA抑制剂、TIGIT抑制剂、CD47抑制剂、另一种T-细胞共抑制剂或配体的拮抗剂(例如，针对CD-28、2B4、LY108、LAIR1、ICOS、CD160或VISTA的抗体)、吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)拮抗剂[例如，“VEGF-Trap”诸如阿柏西普或如在美国专利号7,087,411中所述的其它抑制VEGF的融合蛋白、或抗-VEGF抗体或其抗原结合片段(例如，贝伐珠单抗或雷珠单抗)或VEGF受体的小分子激酶抑制剂(例如，舒尼替尼、索拉非尼或帕唑帕尼)]、Ang2抑制剂(例如，nesvacumab)、转化生长因子β(TGFβ)抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂(例如，厄洛替尼、西妥昔单抗)、针对共刺激性受体的激动剂(例如，针对糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白的激动剂)、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(CEA)]的抗体、CD28激动剂、GITR激动剂、4-1BB激动剂、CD20xCD3双特异性抗体(例如，REGN1979)、MUC16xCD3双特异性抗体、波形蛋白、肿瘤-M2-PK、前列腺特异性抗原(PSA)、粘蛋白-1、MART-1和CA19-9)、疫苗(例如，卡介苗、癌症疫苗)、增加抗原呈递的佐剂(例如，粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)、溶瘤病毒、细胞毒素、化学治疗剂(例如，达卡巴嗪、替莫唑胺、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、柔红霉素、顺铂、卡铂、吉西他滨、甲氨蝶呤、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇和长春新碱)、放射疗法、IL-6R抑制剂(例如，sarilumab)、IL-4R抑制剂(例如，dupilumab)、IL-10抑制剂、细胞因子诸如IL-2、IL-7、IL-12、IL-21和IL-15、抗体-药物缀合物(ADC)(例如，抗-CD19-DM4 ADC和抗-DS6-DM4 ADC)、嵌合抗原受体T细胞(例如，靶向CD19的T细胞)或其它细胞疗法和抗炎药(例如，皮质类固醇和非甾体类抗炎药)。

[0113] 在某些实施方案中，本文提供的方法包括施用与辐射疗法/化学疗法联合的抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体以产生长期持久的抗肿瘤应答和/或增强癌症患者的存活。

[0114] 在某些实施方案中，本公开内容的方法包括在给癌症患者施用抗-PD-1抗体和抗-LAG-3的抗体之前、之后或伴随地施用辐射疗法。例如，可以在施用一个或多个剂量的抗体以后在一个或多个剂量中对肿瘤病灶施用辐射疗法。在某些实施方案中，可以在全身施用抗-PD-1抗体和/或抗-LAG-3抗体之前或之后对肿瘤病灶局部施用辐射疗法以增强患者的肿瘤的局部免疫原性(辅助辐射)和/或杀死肿瘤细胞(消融辐射)。在某些实施方案中，所述抗体可以与辐射疗法和化学治疗剂(例如，替莫唑胺或环磷酰胺)或VEGF拮抗剂(例如，阿柏西普)联合施用。

[0115] 药物组合物和施用

[0116] 本文提供了包括给受试者施用与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体的方法，其中所述抗体被包含在单独的或组合的(单一)药物组合物内。可以用合适的载体、赋形剂和提供合适的转移、递送、耐受性等的其它试剂配制本公开内容的药物组合物。可以在所有药物化学家已知的处方中发现许多适当的制剂:Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,Pa。这些制剂包括，例如，粉剂、糊剂、软膏剂、凝胶剂、蜡状物、油、脂质、含脂质(阳离子的或阴离子的)的囊泡(诸如LIPOFECTIN™)、DNA缀合物、无水吸收糊剂、水包油和油包水乳剂、乳剂碳蜡(不同分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和含有碳蜡的半固体混合物。也参见Powell等人."Compendium of excipients for parenteral formulations"PDA(1998)J Pharm Sci Technol 52:238-311。

[0117] 各种递送系统是已知的，且可以用于施用本公开内容的药物组合物，例如，包囊在脂质体、微粒、微胶囊中、能够表达突变体病毒的重组细胞、受体介导的胞吞作用(参见，例如，Wu等人，1987，J.Biol.Chem.262:4429-4432)。施用方法包括、但不限于真皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和口服途径。通过任何方便的途径，例如通过输注或快速推注，通过经上皮或皮肤粘膜内衬(例如，口腔粘膜、直肠粘膜和肠粘膜等)的吸收，可以施用所述组合物，且可以与其它生物活性剂一起施用。

[0118] 可以用标准针头和注射器皮下地或静脉内地递送本公开内容的药物组合物。在一个实施方案中，所述注射器是预充注射器。另外，关于皮下递送，笔式递送装置容易应用于递送本公开内容的药物组合物。这样的笔式递送装置可以是可重复使用的或一次用弃的。可重复使用的笔式递送装置通常利用含有药物组合物的可替换筒。一旦所述筒内的所有药物组合物已经被施用且所述筒是空的，可以将空筒容易地抛弃和用含有药物组合物的新筒替换。然后可以重复使用笔式递送装置。在一次用弃的笔式递送装置中，不存在可替换的筒。相反，一次用弃的笔式递送装置预先填充了被保持在装置内的蓄池中的药物组合物。一旦蓄池被排空药物组合物，就抛弃整个装置。

[0119] 在某些情形下，可以在控释系统中递送药物组合物。在一个实施方案中，可以使用泵。在另一个实施方案中，可以使用聚合材料；参见，Medical Applications of Controlled Release,Langer和Wise(编)，1974,CRC Pres.,Boca Raton,Fla。在另一个实施方案中，可以将控释系统置于组合物的靶标附近，因而仅需要全身剂量的一部分(参见，例如，Goodson,1984,Medical Applications of Controlled Release,出处同上，第2卷，第115-138页)。在Langer,1990,Science 249:1527-1533的综述中讨论了其它控释系统。

[0120] 所述可注射制剂可以包括用于静脉内、皮下、皮内和肌肉内注射、点滴输注等的剂型。这些可注射制剂可以通过已知方法制备。例如，可以如下制备可注射制剂:例如，将上述

抗体或其盐溶解、悬浮或乳化在常规地用于注射剂的无菌水性介质或油性介质中。作为用于注射剂的水性介质，存在例如生理盐水、包含葡萄糖和其它助剂的等渗溶液等，其可与适当的增溶剂组合使用，所述增溶剂是诸如醇(例如，乙醇)、多元醇(例如，丙二醇、聚乙二醇)、非离子表面活性剂[例如，聚山梨醇80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50mol)加成化合物)]等。作为油性介质，使用例如芝麻油、大豆油等，其可与增溶剂(诸如苯甲酸苄酯、苯甲醇等)组合使用。如此制备的注射剂优选地填充在适当的安瓿中。

[0121] 有利地，将用于上述口服或胃肠外使用的药物组合物制备成适合配合活性成分的剂量的单位剂量的剂型。这样的单位剂量的剂型包括，例如，片剂、丸剂、胶囊剂、注射剂(安瓿)、栓剂等。

[0122] 施用方案

[0123] 本公开内容包括方法，所述方法包括以每周约四次、每周两次、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、每十二周一次的施用频率或更低频率给受试者施用抗-PD-1抗体，只要实现治疗应答即可。在某些实施方案中，本公开内容包括方法，所述方法包括以每周约四次、每周两次、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、每十二周一次的施用频率或更低频率给受试者施用抗-LAG-3抗体，只要实现治疗应答即可。在某些实施方案中，所述方法包含以每周约四次、每周两次、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、每九周一次、每十二周一次的施用频率或更低频率施用与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体，只要实现治疗应答即可。

[0124] 根据本公开内容的某些实施方案，可以在限定的时程中给受试者施用多剂量的与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体。根据本公开内容的该方面的方法包括给受试者依次施用与一个或多个剂量的抗-LAG-3抗体联合的一个或多个剂量的抗-PD-1抗体。本文中使用的“依次施用”是指，在不同的时间点，例如在隔开预定间隔(例如，数小时、数天、数周或数月)的不同天，给受试者施用每个剂量的抗体。本公开内容包括这样的方法，其包含向患者依次施用单个初始剂量的抗-PD-1抗体，随后施用一个或多个第二剂量的抗-PD-1抗体，并且任选地随后施用一个或多个第三剂量的抗-PD-1抗体。在某些实施方案中，所述方法进一步包括给患者依次施用单个初始剂量的抗-LAG-3抗体，随后施用一个或多个第二剂量的抗-LAG-3抗体，并且任选地随后施用一个或多个第三剂量的抗-LAG-3抗体。

[0125] 根据本公开内容的某些实施方案，多剂量的抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体可以在限定的时程中施用给受试者。根据本公开内容的该方面的方法包括给受试者依次施用多剂量的抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体。本文中使用的“依次施用”是指，每个剂量的与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体在不同的时间点施用给受试者，例如在隔开预定间隔(例如，数小时、数天、数周或数月)的不同天。

[0126] 根据本公开内容的某些实施方案，可以将多剂量的抗-LAG-3抗体施用给受试者持续数月或数年，每3或6周一次，然后给受试者施用与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体持续数月或数年。在一些方面，就单一疗法相对于联合疗法而言，抗-LAG-3抗体剂量是不同的。在一些方面，不论作为单一疗法施用还是与抗-PD-1抗体联合，抗-LAG-3抗体剂量是相同的。

[0127] 术语“初始剂量”、“第二剂量”和“第三剂量”表示施用的时间顺序。因而，“初始剂

量”是在治疗方案开始时施用的剂量(也被称作“基线剂量”);”第二剂量”是在初始剂量之后施用的剂量;且“第三剂量”是在第二剂量之后施用的剂量。初始、第二和第三剂量可以全部含有相同量的抗体(抗-PD-1抗体或抗-LAG-3抗体)。但是,在某些实施方案中,被包含在初始、第二和/或第三剂量中的量在治疗过程中彼此不同(例如,适当地向上或向下调整)。在某些实施方案中,一个或多个(例如,1、2、3、4或5个)剂量在治疗方案开始时作为“负荷剂量”施用,随后是在较低频率基础上施用的后续剂量(例如,“维持剂量”)。例如,抗-PD-1抗体可以以约1-20mg/kg的负荷剂量施用给癌症患者,随后是约3mg/kg患者体重的一个或多个维持剂量。

[0128] 在本公开内容的一个示例性实施方案中,在紧挨着的前一个剂量之后1/2至14(例如,1/2、1、$1^1/^2$、2、$2^1/^2$、3、$3^1/^2$、4、$4^1/^2$、5、$5^1/^2$、6、$6^1/^2$、7、$7^1/^2$、8、$8^1/^2$、9、$9^1/^2$、10、$10^1/^2$、11、$11^1/^2$、12、$12^1/^2$、13、$13^1/^2$、14、$14^1/^2$或更多)周施用每个第二和/或第三剂量。本文中使用的短语“紧挨着的前一个剂量”是指,在多次施用的顺序中,在所述顺序中在接着的下一个剂量施用之前施用给患者的抗-PD-1抗体(和/或抗-LAG-3抗体)的剂量,没有插入剂量。

[0129] 根据某些方面的方法可以包括,给患者施用任意数目的第二和/或第三剂量的抗-PD-1抗体(和/或抗-LAG-3抗体)。例如,在某些实施方案中,将仅单个第二剂量施用给患者。在其它实施方案中,将两个或更多个(例如,2、3、4、5、6、7、8或更多个)第二剂量施用给患者。同样地,在某些实施方案中,将仅单个第三剂量施用给患者。在其它实施方案中,将两个或更多个(例如,2、3、4、5、6、7、8或更多个)第三剂量施用给患者。

[0130] 在涉及多个第二剂量的实施方案中,每个第二剂量可以以与其它第二剂量相同的频率施用。例如,每个第二剂量可以在紧挨着的前一个剂量之后1至2周施用给患者。类似地,在涉及多个第三剂量的实施方案中,每个第三剂量可以以与其它第三剂量相同的频率施用。例如,每个第三剂量可以在紧挨着的前一个剂量之后2至4周施用给患者。可替换地,将第二和/或第三剂量施用给患者的频率可以在治疗方案过程中变化。医师也可以在治疗过程中调节施用频率,取决于在临床检查以后各个患者的需要。

[0131] 在某些实施方案中,一个或多个剂量的抗-PD-1抗体和/或抗-LAG-3抗体在治疗方案开始时作为“诱导剂量”在较频繁的基础上(每周两次、每周一次或每2周一次)施用,随后是在不太频繁的基础上(例如,在4-12周中一次)施用的后续剂量(“巩固剂量”或“维持剂量”)。

[0132] 在某些实施方案中,本文涵盖相对于抗-PD-1抗体以类似或不同的频率以单独剂量施用的抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体的伴随施用。在某些实施方案中,在抗-PD-1抗体之前、之后或并行地施用抗-LAG-3抗体。在某些实施方案中,抗-LAG-3抗体与抗-PD-1抗体作为单一剂量制剂施用。

[0133] 本公开内容包括方法,所述方法包括给患者依次施用与抗-LAG-3抗体联合的抗-PD-1抗体以治疗癌症。在某些实施方案中,本发明的方法包括施用一个或多个剂量的抗-PD-1抗体,随后施用一个或多个剂量的抗-LAG-3抗体。在某些实施方案中,本发明的方法包括施用单剂量的抗-PD-1抗体,随后施用一个或多个剂量的抗-LAG-3抗体。在某些实施方案中,可以施用一个或多个剂量的约0.1mg/kg至约20mg/kg的抗-PD-1抗体,随后施用一个或多个剂量的约0.1mg/kg至约50mg/kg的抗-LAG-3的抗体,以在具有癌症的受试者中抑制肿瘤生长和/或预防肿瘤复发。在某些实施方案中,施用一个或多个剂量的抗-PD-1抗体,随后

施用一个或多个剂量的抗-LAG-3抗体，从而导致增加的抗肿瘤效力(例如，与未治疗的受试者或施用任一种抗体作为单一疗法的受试者相比，更大的肿瘤生长抑制，增加的肿瘤复发预防)。

[0134] 本公开内容也包括方法，所述方法包括给患者依次施用与抗-PD-1抗体联合的抗-LAG-3抗体以治疗癌症。在某些实施方案中，本发明的方法包括施用一个或多个剂量的抗-LAG-3抗体，随后施用一个或多个剂量的抗-PD-1抗体。在某些实施方案中，本发明的方法包括施用单剂量的抗-LAG-3抗体，随后施用一个或多个剂量的抗-PD-1抗体。在某些实施方案中，可以施用一个或多个剂量的约0.1mg/kg至约50mg/kg的抗-LAG-3抗体，随后施用一个或多个剂量的约0.1mg/kg至约20mg/kg的抗-PD-1的抗体，以在具有癌症的受试者中抑制肿瘤生长和/或预防肿瘤复发。在某些实施方案中，可以施用一个或多个剂量的约50mg至约8000mg抗-LAG-3抗体，随后施用一个或多个剂量的约50mg至约1500mg抗-PD-1的抗体，以在具有癌症的受试者中抑制肿瘤生长和/或预防肿瘤复发。在某些实施方案中，施用一个或多个剂量的抗-LAG-3抗体，随后施用一个或多个剂量的抗-PD-1抗体，从而导致增加的抗肿瘤效力(例如，与未治疗的受试者或施用任一种抗体作为单一疗法的受试者相比，更大的肿瘤生长抑制，增加的肿瘤复发预防)。

[0135] 剂量

[0136] 根据本公开内容的方法施用给受试者的抗-PD-1抗体和/或抗-LAG-3抗体的量通常是治疗有效量。本文中使用的短语“治疗有效量”是指，导致以下一项或多项或具有以下一项或多项的治疗效果的抗体(抗-PD-1抗体或抗-LAG-3抗体)的量：(a)癌症症状的严重程度或持续时间的减轻；(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)肿瘤生长和发展的延迟；(d)抑制或延缓或阻止肿瘤转移；(e)肿瘤生长的复发的预防；(f)患有癌症的受试者的存活期增加；和/或(g)与未治疗的受试者或施用任一种抗体作为单一疗法的受试者相比，常规抗癌疗法的使用或需求的减少(例如，减少或消除的化疗或细胞毒性剂的使用)。

[0137] 在抗-PD-1抗体的情况下，治疗有效量可以是约0.05mg至约1500mg例如约0.05mg、约0.1mg、约1.0mg、约1.5mg、约2.0mg、约10mg、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、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg、约1400mg或约1500mg的抗-PD-1抗体。在某些实施方案中，施用350mg抗-PD-1抗体。在某些实施方案中，施用1050mg抗-PD-1抗体。

[0138] 在抗-LAG-3抗体的情况下，治疗有效量可以是约10mg至约8000mg例如约10mg、约20mg、约50mg、约70mg、约100mg、约120mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1500mg、约1600mg、约1700mg、约2000mg、约2050mg、约2100mg、约

2200mg、约2500mg、约2700mg、约2800mg、约2900mg、约3000mg、约3200mg、约4000mg、约5000mg、约6000mg、约7000mg或约8000mg的抗-LAG-3抗体。

[0139] 在各个剂量中包含的抗-PD-1抗体或抗-LAG-3抗体的量可以以毫克抗体/千克受试者体重(即,mg/kg)的方式表示。在某些实施方案中,在本公开内容的方法中使用的抗-PD-1抗体或抗-LAG-3抗体可以以约1至约50mg/kg受试者体重的剂量施用给受试者。例如,可以以约0.1mg/kg至约20mg/kg患者体重的剂量施用抗-PD-1抗体。可以以约0.1mg/kg至约50mg/kg患者体重的剂量施用抗-LAG-3抗体。

[0140] 实例

[0141] 提出以下实施例从而给本领域普通技术人员提供如何制备和使用本公开内容的方法和组合物的完整公开和描述,并且无意限制发明人视作其公开内容的范围。已经做出努力来确保关于使用的数字(例如,量、温度等)的准确度,但是应当考虑一些实验误差和偏差。除非另外指出,否则份数是重量份,分子量是平均分子量,温度是以摄氏度为单位,且压强是在或接近大气压。在实施例中阐述的组合物和方法形成本公开内容的一部分。

[0142] 实施例1:抗-PD-1抗体和抗-LAG-3抗体在具有晚期恶性肿瘤的患者中的临床试验

[0143] 这是关于作为单一疗法和与REGN2810联合在具有晚期恶性肿瘤的患者中施用的REGN3767的安全性、耐受性、活性和药代动力学的1期、首次在人体中(FIH)、标签公开、多中心、剂量递增研究。研究流程图(对于个体患者)如图1所示,并且显示剂量递增方案和组群的研究设计图如图2所示。

[0144] 在该实施例中使用的示例性的抗-PD-1抗体是REGN2810(也被称作西米普利单抗,LIBTAYO®)。在该实施例中使用的示例性的抗-LAG2抗体是REGN3767。

[0145] 目的

[0146] 该研究的根本目的是评估安全性和药代动力学以确定将REGN3767作为单一疗法以及与REGN2810联合用于具有(晚期恶性肿瘤,包括淋巴瘤)的患者中的扩大的所选剂量水平。剂量扩大阶段的根本目的是评估单独的和与REGN2810联合的REGN3767(分别按组群)的初步抗肿瘤活性,如通过客观应答率(ORR)所测量的。

[0147] 次要目的包括:(i)评估剂量递增的单独的和与REGN2810联合的REGN3767(分别按组群)的初步抗肿瘤活性,如基于在实体瘤中的应答评价标准(RECIST)1.1(实体瘤)或Lugano标准(淋巴瘤)的客观应答率(ORR)所测量的;(ii)评估剂量递增和扩大的单独的和与REGN2810联合的REGN3767(分别按组群)的初步抗肿瘤活性,如通过基于在实体瘤中的免疫应答评价标准(iRECIST)的ORR、最佳总体应答(BOR)、应答持续时间(DOR)、基于在实体瘤中的应答评价标准(RECIST 1.1)的疾病控制率和无进展存活期(PFS)、iRECIST和Lugano标准所测量的;(iii)表征每个扩大组群中的安全性谱,如在剂量递增阶段中所确定的;(iv)表征REGN3767作为单一疗法以及联合施用的REGN3767和REGN2810的药代动力学;和(v)评估免疫原性,如通过针对REGN3767和REGN2810的抗-药物抗体(ADA)所测量的。

[0148] 其它目的包括:(i)评估总存活期;(ii)评估肿瘤体积;(iii)评估通过针对REGN2810和REGN3767的ADA测量的免疫原性与药物浓度的任何关系;(iv)评估假定的血清生物标志物(其可以包括、但不限于细胞因子、循环肿瘤核酸等)的药效动力学变化;(v)对有关的探究性生物标志物进行药代动力学/药效动力学分析(E-R分析);(vi)评估感兴趣的生物标志物的预测潜力和与临床应答的相关性,所述生物标志物可以包括、但不限于:循环

肿瘤核酸,免疫检验点分子和其它感兴趣的生物标志物的PBMC子集分布和表达;肿瘤RNA表达,肿瘤浸润性淋巴细胞(CD8+T-细胞、CD4+T-细胞、T-调节性细胞和组织允许、其它亚型诸如B-细胞、骨髓衍生的细胞、NK细胞等)的数目和分布,PD-1、PD-L1、LAG-3、MHC II类和可能的其它免疫调节剂或其配体的表达水平(信使RNA和/或蛋白),已知癌基因和潜在肿瘤新抗原中的突变,以及肿瘤突变负荷。

[0149] 研究群体

[0150] 剂量递增阶段的目标群体包括:具有晚期恶性肿瘤的患者,所述患者未接受抗-LAG-3药物的先前疗法,并且其不是标准疗法的候选者或者预期没有可用的疗法会给其带来临床益处;以及患有无法治愈的恶性肿瘤的患者,并且尽管进行了标准疗法但其仍没有产生应答或已经显示出肿瘤进展。

[0151] 扩大组群的目标群体包括具有选定的恶性肿瘤(参见表1)的患者,其尚未接受抗-LAG-3药物的先前疗法并且其:

[0152] ●以前尚未接受抗-PD-1/PD-L1疗法,但是是接受基于抗-PD-1的疗法的适当候选者(组群1、3、5、6、9和11),或

[0153] ●以前已经耐受基于抗-PD-1/PD-L1的疗法至少6周,但是随后在该疗法上出现进展或具有SD或PR作为最佳应答并随后稳定应答6个月(组群2、4、7、10、12和13),或

[0154] ●不是标准疗法的候选者,或预期没有可用的疗法会给其带来临床益处,并且适合REGN3767单一疗法(组群8),或

[0155] ●适合REGN3767单一疗法并且其没有因为其疾病而获得经批准的抗-PD-1疗法(组群14),或

[0156] ●具有不可切除的或转移性的皮肤黑素瘤并且对于全身疗法而言是原初的(组群15),或

[0157] ●尚未因为不可切除的或转移性的皮肤黑素瘤接受先前全身疗法,但是已经接受新辅助或辅助疗法(其可以包括抗-PD-1/PD-L1疗法),具有>6个月的无治疗和无疾病间隔(组群16)。

[0158] 表1:扩大组群

[0159]

扩大组群	肿瘤类型	抗-PD-1/PD-L1原初的[1]	经历过抗-PD-1/PD-L1的[2]	治疗
1	NSCLC	X		REGN3767和REGN2810的组合
2	NSCLC		X	REGN3767和REGN2810的组合
3	ccRCC	X		REGN3767和REGN2810的组合
4	ccRCC		X	REGN3767和REGN2810的组合
5	TNBC	X		REGN3767和REGN2810的组合
6	黑素瘤	X		REGN3767和REGN2810的组合
7	黑素瘤		X	REGN3767和REGN2810的组合
8	DLBCL	X		REGN3767单一疗法
9	DLBCL	X		REGN3767和REGN2810的组合
10	DLBCL		X	REGN3767和REGN2810的组合
11	HNSCC	X		REGN3767和REGN2810的组合

[0160]

12	HNSCC		X	REGN3767和REGN2810的组合
13	CSCC		X	REGN3767和REGN2810的组合
14	CSCC	X		REGN3767单一疗法
15	黑素瘤(全身治疗-原初)	X		REGN3767和REGN2810的组合
16	黑素瘤(新辅助/辅助疗法后)	患者必须已经接受新辅助和/或辅助疗法。这可以包括、但不限于抗-PD-1/PD-L1疗法		REGN3767和REGN2810的组合

[0161] [1]允许其它先前免疫疗法,排除抗-LAG-3。

[0162] [2]经历过抗-PD-1/PD-L1定义为耐受疗法至少6周。

[0163] 包括标准

[0164] 患者必须符合以下标准才适合包括在研究中：

[0165] 1.男性和女性≥18岁。

[0166] 2.剂量递增组群：具有组织学上或细胞学上确诊的恶性肿瘤(包括淋巴瘤)的患者，具有经证实的肿瘤进展，没有可用的疗法可能给其带来临床益处，并且其以前没有用PD-1/PD-L1抑制剂治疗过。这些患者不要求根据RECIST 1.1或Lugano标准可测量的疾病。

[0167] 3.剂量扩大组群：具有组织学上或细胞学上确诊的下述肿瘤的1的患者，具有符合下述标准的根据RECIST 1.1或Lugano标准可测量的疾病†：

[0168] ●抗-PD-1/PD-L1原初的IIIB、IIIC或IV期NSCLC(非小细胞肺癌)，任一个都没有关于转移性疾病的先前疗法，或具有一个含铂方案以后的疾病进展/复发。具有已知可靶向的基因突变或重排(EGFR突变、ALK重排、ROS1重排)的患者被排除(组群1)。是否进行试验和要使用的试验方法的决定将遵循当地程序或指南的要求。

[0169] ●经历过抗-PD-1/PD-L1的*IIIB、IIIC或IV期NSCLC，为转移性疾病进行了不超过2种先前疗法。具有已知可靶向的基因突变或重排(EGFR突变、ALK重排、ROS1重排)的患者被排除(组群2)。是否进行试验和要使用的试验方法的决定将遵循当地程序或指南的要求。

[0170] ●抗-PD-1/PD-L1原初的具有透明细胞组分的晚期或转移性ccRCC，其已经接受不超过2种抗血管生成疗法的先前方案(组群3)。

[0171] ●经历过抗-PD-1/PD-L1的*具有透明细胞组分的晚期或转移性ccRCC(透明细胞肾细胞癌)，其已经接受不超过2种抗血管生成疗法的先前方案(组群4)

[0172] ●抗-PD-1/PD-L1原初的转移性TNBC(雌激素、黄体酮和人表皮生长因子受体2阴性的乳腺癌)，其已经接受5个或更少的先前治疗线(组群5)

[0173] ●抗-PD-1/PD-L1原初的晚期或转移性非葡萄膜黑素瘤#，其为转移性疾病已经接受不超过2种先前方案(组群6)

[0174] ●经历过抗-PD-1/PD-L1的*晚期或转移性非葡萄膜黑素瘤#，其为转移性疾病已经接受不超过2种先前方案(组群7)

[0175] ●抗-PD-1/PD-L1原初的复发性/难治性DLBCL(弥漫性大B细胞性淋巴瘤)，其已经在自体干细胞移植以后进展或不是自体干细胞移植的候选者。该定义包括具有复杂组织学的患者，所述复杂组织学主要是DLBCL或具有DLBCL形态的具有MYC、BCL2和/或BCL6重排(“双重或三重命中”)的高等级B-细胞淋巴瘤(组群8和9)¶

[0176] ●经历过抗-PD-1/PD-L1的*复发性/难治性DLBCL，其已经在自体干细胞移植以后进展或不是自体干细胞移植的候选者。该定义包括具有复杂组织学的患者，所述复杂组织学主要是DLBCL或具有DLBCL形态的具有MYC、BCL2和/或BCL6重排(“双重或三重命中”)的高等级B-细胞淋巴瘤(组群10)

[0177] ●抗-PD-1/PD-L1原初的复发性和/或转移性HNSCC(不论HPV状态)，不具有治愈选项，其下降或不适合基于铂的化学疗法，或其在辅助(即，在外科手术以后使用辐射)、原发性(即，使用辐射)、复发性或转移性场合中在铂疗法的最后一剂的6个月内已经具有肿瘤进展或复发。除了放射摄影进展以外，临床进展是允许的，并且定义为至少10mm大小的病灶进展，其适合卡尺测量(例如，根据RECIST 1.1的浅表皮肤病灶)，或已可视化并与测量结果一起用照片记录并证实已经进展的病灶。关于额外细节，参见0包含标准(组群11)

[0178] ●经历过抗-PD-1/PD-L1的*复发性和/或转移性HNSCC(不论HPV状态)，不具有治

愈选项。关于额外细节，参见0包含标准(组群12)

[0179] ●经历过抗-PD-1/PD-L1的*局部晚期或转移性CSCC(皮肤鳞状细胞癌)。具有局部晚期CSCC的患者一定不适合外科手术。外科手术被认为不合适的可接受原因是以下一种或两种情况：1)≥2次外科手术后CSCC复发和预期不太可能进行治愈性切除，和/或2)预计外科手术会带来高发病率或畸形。关于额外细节，参见0包含标准(组群13)

[0180] ●抗-PD-1/PD-L1原初的局部晚期或转移性CSCC。患者不可以获得被批准用于治疗晚期CSCC的抗-PD-1疗法。具有局部晚期CSCC的患者一定不适合外科手术。外科手术被认为不合适的可接受原因是以下一种或两种情况：1)≥2次外科手术后CSCC复发和预期不太可能进行治愈性切除，和/或2)预计外科手术会带来高发病率或畸形。关于额外细节，参见0包含标准(组群14)

[0181] ●全身治疗-原初的不可切除的或转移性的皮肤黑素瘤§。在招募进该组群之前必须填充组群6(组群15)

[0182] ●不可切除的或转移性的皮肤黑素瘤§，具有关于黑素瘤的先前新辅助和/或辅助疗法，但是没有关于不可切除的或转移性的疾病的先前全身疗法(组群16)。

[0183] 要成为适合该组群，患者必须：

[0184] ●从未接受关于不可切除的或转移性的疾病的全身疗法

[0185] ●已经接受先前新辅助和/或辅助疗法。治疗方式可以包括、但不限于：抗-PD-1/抗-PD-L1、抗-CTLA-4、BRAF/MEK抑制剂

[0186] ●已经完成新辅助和/或辅助治疗方案(即，没有因为毒性中断)

[0187] ●已经具有>6个月的无治疗和无疾病间隔

[0188] 注：

[0189] †只要辐射疗法后已经确认进展，先前受过照射的病灶可作为靶病灶进行跟踪。如果存在至少1个其它可测量的靶病灶，则可以将先前受过照射的病灶作为非靶病灶进行跟踪。

[0190] *经历过抗-PD-1/PD-L1的患者必须在筛选前不超过3个月已经接受最新剂量的抗-PD-1/PD-L1(Blasig,2017)。经历过抗-PD-1/PD-L1定义为已经耐受或正在耐受抗-PD-1/PD-L1疗法至少6周(即，没有因为毒性中断)并且具有：(i)在使用抗-PD-1/PD-L1的疗法后或在最后一剂的12周内出现疾病进展；或(ii)在抗-PD-1/PD-L1疗法中，SD或PR作为最佳应答，随后稳定应答(从基线下降不超过70％)持续6个月。

[0191] *经历过抗-PD-1/PD-L1的患者应当已经接受持续至少6周的含有抗-PD-1/PD-L1的方案，要视作经历过。如果患者已经接受抗-PD-1/PD-L1小于6周并且没有因为毒性中断和/或在治疗成像中显示疾病进展，则他们可能被视为抗-PD-1/PD-L1原初的而进行招募。

[0192] #组合的肢端雀斑样黑色素瘤和粘膜黑色素瘤将限于每个组群的<15％。

[0193] §肢端雀斑样黑色素瘤将限于每个组群的<15％

[0194] ¶组群9中的患者在招募进研究之前必须已经接受89Zr-DFO-REGN3767(抗-LAG-3免疫-PET[iPET]抗体)

[0195] 4.0或1的东方合作肿瘤组表现状态

[0196] 5.至少3个月的估计寿命预期

[0197] 6.如下的适当器官和骨髓功能：

[0198] ●血红蛋白≥9.0g/dL

[0199] ●绝对嗜中性粒细胞计数≥1.5 x 10^9/L

[0200] ●血小板计数≥75 x 10^9/L(如果是淋巴瘤患者,≥50 x 10^9/L)

[0201] ●血清肌酸酐≤1.5倍正常上限(ULN)或估计的肾小球滤过率>50mL/min/1.73m^2(剂量递增组群)或估计的肾小球滤过率>30mL/min/1.73m^2(剂量扩大组群)

[0202] ●总胆红素≤1.5倍ULN(注:对于具有已知的吉尔伯特氏综合征的患者,≤3倍惯例ULN是被允许的)

[0203] ●天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶(ALT)≤3倍ULN(或≤5倍ULN,如果肝转移)

[0204] ●碱性磷酸酶≤2.5倍ULN(或≤5.0倍ULN,如果肝或骨转移)

[0205] ●钙<12.5mg/dL。具有用二膦酸盐疗法控制高钙血症的病史的患者在筛选时降至<12.5mg/dL是合格的。

[0206] 7.愿意并能够遵守临床就诊和研究相关程序

[0207] 8.提供签署的知情同意书

[0208] 9.对于HNSCC患者,患者将具有口腔、口咽、喉或下咽的原发肿瘤部位。如果是HPV-相关的(通过p16 IHC或HPV原位杂交和/或HPV聚合酶链式反应[PCR]),不明原发灶的颈部的颈链中的淋巴结的鳞状细胞癌是合格诊断。具有鼻咽癌的患者被排除。

[0209] 10.对于具有CSCC的患者:侵袭性CSCC的组织学确诊

[0210] 关于肿瘤原发部位的注解:目的是研究其肿瘤可能是由于紫外线照射引起的患者。其鳞状细胞癌的原发部位是干燥红唇(朱红色)的患者不合格。在与医学监视人沟通并获得批准后,患有起源于皮肤带毛(非无毛)唇并延伸至干燥红唇(朱红色)的肿瘤的患者可以是合格的。其鳞状细胞癌的原发部位是肛门生殖器区域(阴茎、阴囊和肛周区域)的患者不合格。其原发部位是鼻子的患者只有在以下情况下才是合格的:可以明确地确定原发部位是皮肤而不是向外延伸到皮肤的鼻粘膜。

[0211] 关于肿瘤组织学的注解:具有混合组织学(例如,肉瘤样、腺鳞状)的患者通常是不合格的。在与医学监视人沟通并获得批准后,具有其中优势组织学是侵袭性CSCC的混合组织学的患者(仅占混合组织学的小部分)可以是合格的。

[0212] 排除标准

[0213] 符合以下标准中的任一条的患者将被排除在研究之外:

[0214] 1.目前在另一项研究中接受治疗,已经参与研究性药剂的研究并接受治疗,在研究疗法的第一剂的4周内已经使用研究装置(除了89Zr-DFO-REGN3767以外),在研究疗法的第一剂的3周内已经接受经批准的全身疗法的治疗,或在研究疗法的第一剂的5个半衰期内已经接受任何先前全身疗法(以较长者为准)。如果自最后一次治疗以来已过去至少30天,则允许先前使用贝伐珠单抗、西妥昔单抗、利妥昔单抗或具有超过7天的半衰期的其它非免疫调节性抗体治疗过的患者。如果自最后一次治疗以来已过去至少3个半衰期,则允许先前使用具有超过7天的半衰期的免疫调节性抗体(诸如伊匹木单抗)治疗过的患者。如果自最后一次治疗以来已过去至少30天,则允许先前使用免疫调节性细胞疗法(诸如CAR-T细胞)治疗过的患者。

[0215] 注:对于招募进适当组群中的经历过抗-PD-1/PD-L1的患者:为上述全身疗法指出

的清除期不适用于先前抗-PD-1/PD-L1疗法。无论药物的半衰期或批准状态如何，先前抗-PD-1/PD-L1疗法必须在研究药物的第一剂前超过3周已经发生。先前抗-PD-1/PD-L1疗法必须在筛选前小于3个月已经发生。已经接受89Zr-DFO-REGN3767(抗-LAG-3免疫-PET[iPET]抗体)的患者被允许进入扩大组群9，无论自施用后的时间如何。如果自最后一次治疗以来已过去至少30天，则在与申办者讨论后允许先前用贝伐珠单抗、西妥昔单抗、利妥昔单抗或具有超过7天的半衰期的其它非免疫调节性抗体治疗的患者。如果自最后一次治疗以来已过去至少3个半衰期，则在与申办者讨论后允许先前用具有超过7天的半衰期的免疫调节性抗体(诸如伊匹木单抗)治疗的患者。如果自最后一次治疗以来已过去至少30天，则在与申办者达成协议后允许先前用细胞疗法(诸如CAR-T细胞)治疗的患者。

[0216] 2.使用任何靶向LAG-3的生物试剂或小分子的先前治疗，除了89Zr-DFO-REGN3767(抗-LAG-3iPET抗体)以外。

[0217] 3.在招募前2周内的辐射疗法且未从由于辐射引起的任何AE恢复到基线。

[0218] 4.仅扩大组群：另一种正在进展中或需要积极治疗的恶性肿瘤，但不包括已接受潜在治愈性疗法的非黑素瘤皮肤癌、或原位宫颈癌、或在招募前至少2年已被认为经确定的局部控制有效地治疗的任何其它肿瘤。

[0219] 5.原发性脑肿瘤和未经治疗或活跃的中枢神经系统转移灶。具有先前治疗过的中枢神经系统转移灶的患者可以参加，条件是，病情稳定(即，在研究治疗的第一剂前至少6周没有通过成像得到的进展证据，并且任何神经学症状已恢复到基线)，并且没有新的或扩大的中枢神经系统转移灶的证据，并且在REGN3767/REGN2810的第一剂之前的4周内，患者不需要任何全身性皮质类固醇来控制中枢神经系统转移灶。

[0220] 6.在知情同意前一年内的脑炎、脑膜炎或失控的癫痫发作。

[0221] 7.显著自身免疫性疾病的进行中的或近期的(5年内)证据，所述疾病需要全身免疫抑制性治疗，这可能暗示irAE的风险。以下不是排除性的：白癜风、已经消退的儿童哮喘、仅需要激素替代的甲状腺功能减退、1型糖尿病或不需要全身治疗的银屑病。

[0222] 8.在研究药物的第一剂之前1周内的皮质类固醇疗法(>10mg泼尼松/天或等效物)。不排除需要短期类固醇治疗的患者。

[0223] 9.间质性肺病或活动性非传染性肺炎的已知病史或任何证据(在过去5年中)。允许在先前辐射场中的辐射性肺炎病史。

[0224] 10.具有人免疫缺陷病毒、乙型肝炎或丙型肝炎感染的失控感染；或诊断出与慢性感染有关或导致慢性感染的免疫缺陷。允许轻度癌症相关的免疫缺陷(例如用丙种球蛋白治疗的免疫缺陷且无慢性或复发性感染)。

[0225] 注：

[0226] 患者将在筛选时接受HIV、HCV和HBV检测。

[0227] 允许具有受控感染(不可检测的病毒载量和高于350的CD4计数，无论是自发地还是基于稳定的抗病毒方案)的HIV患者。对于具有受控HIV感染的患者，将按照当地标准进行监测。

[0228] 允许具有受控感染(低于检测限度的血清乙型肝炎病毒DNA PCR，并由于乙型肝炎而接受抗病毒疗法)的乙型肝炎(HepBsAg+)患者。具有受控感染的患者必须定期监测HBV DNA。患者必须在最后一剂研究性研究药物后继续接受抗病毒疗法至少6个月。

[0229] 允许具有受控感染(通过PCR不可检测的HCV RNA,无论是自发地还是响应于抗-HCV疗法的成功先前疗程)的丙型肝炎病毒抗体阳性的(HCV Ab+)患者。

[0230] 具有HIV或肝炎的患者必须在他们开始参与试验之前和参与试验期间由管理该疾病的专科医生(例如,传染病或肝病学家)对其疾病进行审查。

[0231] 11.需要全身疗法的活动性感染。

[0232] 12.在研究药物治疗的计划开始的30天内收到活疫苗。

[0233] 13.在筛选前4周内的重大外科手术、开放活组织检查或重大创伤性损伤。

[0234] 14.在研究疗法的第一剂前6个月内的心肌梗塞。

[0235] 15.先前的同种异体干细胞移植或实体器官移植。

[0236] 16.使参与研究不符合患者的最佳利益的任何医学状况。

[0237] 17.具有2级或更高级别的治疗相关的免疫介导的AE的患者,其需要永久停止患者的最近的抗-PD-1/PD-L1或抗-CTLA-4疗法,或其在研究疗法开始之前至少30天仍未消退到基线。

[0238] 注:允许用激素或其它非免疫抑制性疗法控制的内分泌免疫介导的AE(没有消退)或影响任何器官系统的1级irAE(在招募前消退)。

[0239] 18.[排除标准被删除]

[0240] 19.会干扰参与研究的要求的已知精神病学障碍或物质滥用障碍。

[0241] 20.怀孕、哺乳或准备怀孕的女性,或计划在设计的研究持续期间(筛查访问至最后一剂研究药物以后180天)生育孩子的男性。

[0242] 21.性活跃的男性*或有生育潜力的女性**,其不愿在首次治疗开始前、研究期间以及施用最后一剂研究药物以后至少6个月内采取高效避孕。适当的避孕措施包括:在筛选前稳定使用口服避孕药,诸如组合的雌激素和孕激素和仅孕激素的激素避孕药或其它处方药避孕药,持续2个或更多个月经周期;宫内避孕器;宫内激素释放系统;两侧输卵管结扎术;输精管切除术和性禁欲***。

[0243] *有记录的输精管切除术的男性不需要避孕。

[0244] **绝经后妇女必须闭经至少12个月,以免被视为有生育潜力。有记录的子宫切除术或输卵管结扎术的妇女不需要妊娠试验和避孕。

[0245] ***仅当定义为在与研究治疗相关的整个风险期间避免异性间性交时,性禁欲才被认为是一种非常有效的方法。需要根据临床研究的持续时间以及患者的优选和惯常生活方式来评价性禁欲的可靠性。

[0246] 22.临床现场研究团队成员和/或其直系亲属

[0247] 23.[排除标准被删除]

[0248] 研究设计

[0249] 这是关于作为单一疗法和与REGN2810联合在具有晚期恶性肿瘤的患者中施用的REGN3767的安全性、耐受性、活性和药代动力学的1期、首次在人体中、标签公开、多中心、剂量递增研究。十一个剂量递增组群计划将REGN3767作为单一疗法和作为与REGN2810的联合疗法。研究流程图(对于个体患者)如图1所示,并且显示剂量递增方案和组群的研究设计图如图2所示。

[0250] 持续时间

[0251] 在至多28天的筛选期以后，患者接受至多十七个21天的治疗周期(总共至多51周的治疗)，然后是24-周随访期。每位患者每21天接受REGN3767(±REGN2810)。总研究持续时间为大约78周(546天)，不包括筛选期。但是，对于继续显示出益处的患者，进行额外51周的治疗。

[0252] 治疗将持续到51周治疗期结束，或直到满足疾病进展、不可接受的毒性、同意书撤回或研究撤回标准。在完成51周的治疗后，可以继续治疗另外51周。

[0253] 在前24周内每6周进行应答评估，然后在随后的27周内每9周进行应答评估，无论研究药物的施用是否有延迟。在至少24周的治疗(至少8个治疗周期)后，具有经确认的完全应答(CR)的患者可以选择停止治疗并继续所有相关的研究评估。类似地，已治疗至少24周且具有已维持3次连续肿瘤评价的稳定疾病(SD)或部分应答(PR)的患者可以选择停止治疗，但继续所有相关的研究评估。

[0254] 在由于CR或稳定PR或SD(包括研究疗法结束)而停止后6个月内进展的患者被允许以相同剂量(在恢复周期1)或为扩大选择的剂量(以较高者为准)恢复研究治疗(在确认相关研究合格性标准后)。患者可以接受至多17个额外治疗周期。如果患者恢复相同剂量，则根据事件的治疗计划的恢复(Resumption of Treatment Schedule of Events)收集药代动力学和生物标志物样品。如果患者开始治疗的剂量或组合不同于最初治疗他们的剂量或组合，则需要样品和安全性评估，并且患者根据事件的重新治疗计划(Retreatment Schedule of Events)开始。

[0255] 对于经历应答并随后进展的患者，要求在进展时进行肿瘤活组织检查。

[0256] 耐受至少2剂REGN3767单一疗法的在剂量递增组中的患者，以及耐受至少1剂REGN3767单一疗法但其随后表现出进行性疾病(PD)的在扩大组群中的患者，可以选择进入重新治疗阶段并将350mg的REGN2810添加至最高剂量水平或添加与REGN2810联合耐受的REGN3767的固定剂量当量直至该点(如果已知)，以试图“挽救”由组合的LAG-3和PD-1阻断引起的应答。REGN2810剂量的选择是基于已知在患者从单一疗法过渡到联合重新治疗以接受“挽救”疗法时与REGN3767联合可耐受的剂量水平。在扩大组群中，耐受至少1剂REGN3767的接受单一疗法的患者可以选择接受为扩大选择的联合疗法剂量(350mg西米普利单抗+1600mg REGN3767)。患者进入“挽救联合周期1”并接受至多17个周期的联合疗法。如果在患者的REGN3767单一疗法的当前剂量与REGN3767联合REGN2810的已知耐受剂量之间存在差异，则确定合适的时间开始联合治疗中的每种药物的施用，以允许血液中的REGN3767的药物浓度下降到在联合中可耐受的水平。患者应继续按计划就诊。根据事件的挽救计划(Rescue Schedule of Events)收集药代动力学和生物标志物样品。下面描述这些患者的安全性数据向剂量评价(递增)阶段中的整合。

[0257] 患者在完成至多51周的治疗期后进入随访(或者，如果患者进入继续或挽救，则在额外51周的治疗结束时)。恢复治疗或接受重新治疗的患者还应当在停止每种相应治疗后进行随访程序。患者可能进入随访超过一次。

[0258] 在每次研究药物施用就诊时进行安全性评价。

[0259] 计划了十一个剂量递增组群。作为单一疗法研究了五个剂量水平的REGN3767(1、3、10、20和40mg/kg)。与3mg/kg的REGN2810联合地研究了三个剂量水平的REGN3767(1、3和10mg/kg)。确定与3mg/kg的REGN2810联合的10mg/kg的REGN3767是可耐受的，并研究了与

REGN2810联合的后续剂量水平的REGN3767(10、20和40mg/kg,或等效的固定剂量)。由于基于重量(以mg/kg为单位)和固定剂量(以mg为单位)在减少所试验的宽范围的单克隆抗体疗法之间的药代动力学个体间变异性方面是相似的,因此在剂量递增中与350mg固定剂量的西米普利单抗联合施用REGN3767。由于尚未达到REGN3767的MTD,因此研究了另外2个具有40mg/kg REGN3767(单一疗法和与350mg西米普利单抗联合)的组群。要招募的第一个组群接受1mg/kg的REGN3767单一疗法。每个额外组群的后续招募可能受限于在先前组群中观察到的剂量限制毒性(DLT)的数目。

[0260] 一旦在剂量递增中鉴定了耐受剂量水平的范围,就开始扩大组群中的招募。可以在扩大组群中研究超过一个剂量水平。

[0261] 在确认所选择的剂量后,可以招募额外的扩大组群。实体瘤扩大组群具有Simon 2-阶段设计,且DLBCL扩大组群具有单一(中试(pilot))阶段。基于以下标准将患者分配至特定治疗组群:患者的肿瘤类型;先前抗-PD-1/抗-程序性死亡配体1(PD-L1)疗法是否存在;治疗方案对该患者的适用性的评估;以及患者位置(slots)在分配的治疗组群中的可用性。如果在Simon2-阶段设计的第1阶段在各个扩大组群中或在淋巴瘤中试组群中出现安全问题,可能暂停招募。可以在REGN3767的相同或更低剂量恢复招募。触发暂停的安全问题可以包括早期或晚期安全事件。用20mg/kg每3周一次REGN3767单一疗法(从单一疗法剂量递增发现确定的剂量)、或固定剂量当量、或REGN3767和REGN2810的组合(通过组合剂量-递增发现确定剂量水平)治疗患者至多51周。只有在第1阶段观察到最少数目的肿瘤应答时,才会为每个实体瘤扩大组群招募第2阶段。

[0262] 在该研究中试验了REGN3767和REGN2810的基于体重的剂量和固定剂量。可以将基于体重的剂量转化为合适的固定剂量,因为已经证实固定剂量和基于体重的剂量在降低药代动力学变异性方面相似地表现。因此,研究设计将导致选择REGN3767和REGN2810的固定剂量组合。

[0263] 对于扩大组群中的患者,需要治疗前活组织检查(除非患者最近从另一项研究中进行了活组织检查),并且需要在第29±7天进行治疗中肿瘤活组织检查,除非患者是临床上不稳定的或在其它方面不能容忍该程序。如果治疗中(第29天)活组织检查在医学上是不适当的,则必须在第29天之前与医学监视人讨论以解释并记录理由。

[0264] 研究组群

[0265] 剂量递增组群

[0266] 计划了十一个剂量递增组群(图2)。作为单一疗法研究了五个剂量水平的REGN3767(1、3、10、20和40mg/kg)。与3mg/kg的REGN2810联合地研究了三个剂量水平的REGN3767(1、3和10mg/kg)。如果确定与3mg/kg的REGN2810联合的10mg/kg的REGN3767是可耐受的,与REGN2810联合研究了后续剂量水平的REGN3767(10、20和40mg/kg)。由于基于重量(以mg/kg为单位)和固定剂量(以mg为单位)在减少所试验的宽范围的单克隆抗体疗法之间的药代动力学个体间变异性方面是相似的,因此在剂量递增中与350mg固定剂量的REGN2810联合施用REGN3767。研究了另外2个具有40mg/kg REGN3767(或等同固定剂量)(单一疗法和与350mg REGN2810联合)的组群。

[0267] 扩大组群

[0268] 在为扩大选择剂量水平之后,招募疾病特异性的组群。基于可用数据确定扩大组

群的开放招募的时机和顺序。组群可能在研究期间在不同时间开放。实体瘤扩大组群具有Simon 2-阶段设计，且DLBCL扩大组群将具有单一(中试(pilot))阶段。基于以下标准将患者分配至特定治疗组群：患者的肿瘤类型；先前抗-PD-1/抗-PD-L1疗法是否存在；治疗方案对该患者的适用性的评估；以及患者位置(slots)在分配的治疗组群中的可用性。如果在Simon 2-阶段设计的第1阶段在各个扩大组群中或在淋巴瘤中试组群中出现安全问题，可能暂停招募。可以在REGN3767和/或REGN2810的相同或更低剂量恢复招募。触发暂停的安全问题可以包括早期或晚期安全事件。用20mg/kg的REGN3767(选自单一疗法剂量递增发现的剂量)单一疗法、或REGN3767和REGN2810的组合(通过组合剂量-递增发现确定的剂量)治疗患者至多51周。REGN3767和REGN2810的基于体重的剂量可以转换为合适的固定剂量，因为固定剂量和基于体重的剂量在降低所试验的宽范围的单克隆抗体疗法之间的药代动力学个体间变异性方面是相似的(Wang，2009)。对于固定剂量组群，用1600mg REGN3767单一疗法、或REGN3767和REGN2810的组合(1600mg REGN3767和350mg REGN2810)治疗患者。如果在第1阶段观察到最少数目的肿瘤应答，则为每个实体瘤扩大组群招募第2阶段。

[0269] 对于大多数扩大组群，REGN3767(以mg/kg为单位)和REGN2810的基于体重的剂量被转换为合适的固定剂量(以mg为单位)，但扩大组群8除外，因为基于体重的剂量和固定剂量在降低所试验的宽范围的单克隆抗体疗法之间的药代动力学个体间变异性方面是相似的。

[0270] 使用20mg/kg的REGN3767和1600mg的固定剂量当量(假设患者体重80kg，从20mg/kg REGN3767换算)分别治疗单一疗法扩大组群8和14中的患者至多51周。这种基于体重的剂量和固定剂量当量已经基于在剂量递增期间收集的信息以及从扩大组群8中基于体重的单一疗法经验(对于组群14中的固定剂量)进行选择。在剂量递增阶段，REGN3767的MTD尚未达到，并且关于20mg/kg的REGN3767单一疗法或关于20mg/kg REGN3767+350mg REGN2810的组合不存在安全问题。此外，在扩大组群8中，在20mg/kg每3周一次已经观察了REGN3767单一疗法活性。因此，在剂量扩大中的新单一疗法组群(例如，组群14)以1600mg REGN3767的固定剂量当量开放。参见表2。

[0271] 如果给定组群的第2阶段符合成功标准，则可以将额外患者招募进组群，在实体瘤组群中至多40名患者。对于DLBCL，如果组群成功，组群规模可能增加到20名患者。对于DLBCL扩大组群9，招募了20名患者以满足抗-LAG-3iPET研究的招募要求。此外，如果给定的招募组群的特征与基于基线临床数据(例如，肿瘤亚型)或新出现的生物标志物数据(例如，肿瘤PD-L1和/或LAG-3表达等)的预期患者群体不同以致于真实应答率高于观察到的应答率，可以在该肿瘤类型中开设具有更明确选择标准的额外组群。

[0272] 表2：扩大组群和它们各自的剂量的列表

[0273]

扩大组群	肿瘤类型	抗-PD-1/PD-L1 原初的/经历的		治疗	治疗方案
1	NSCLC	原初		联合	1600 mg REGN3767+ 350 mg REGN2810
2	NSCLC		经历	联合	1600 mg REGN3767+ 350 mg REGN2810
3	ccRCC	原		联合	1600 mg

[0274]

		初			REGN3767+ 350 mg REGN2810
4	ccRCC		经历	联合	1600 mg REGN3767+ 350 mg REGN2810
5	TNBC	原初		联合	1600 mg REGN3767+ 350 mg REGN2810
6	黑素瘤	原初		联合	1600 mg REGN3767+ 350 mg REGN2810
7	黑素瘤		经历	联合	1600 mg REGN3767+ 350 mg REGN2810
8	DLBCL	原初		REGN3767 单一疗法	20 mg/kg REGN3767
9	DLBCL	原初		联合	1600 mg REGN3767+ 350 mg REGN2810
10	DLBCL		经历	联合	1600 mg REGN3767+ 350 mg REGN2810
11	头和颈	原初		联合	1600 mg REGN3767+ 350 mg REGN2810
12	头和颈		经历	联合	1600 mg REGN3767+

[0275]

					350 mg REGN2810
13	CSCC		经历	联合	1600 mg REGN3767+ 350 mg REGN2810
14	CSCC	原初		REGN3767单一疗法	1600 mg REGN3767
15	黑素瘤(全身治疗-原初)	原初		联合	1600 mg REGN3767+ 350 mg REGN2810
16	黑素瘤(新辅助/辅助疗法后)	患者必须已经接受新辅助和/或辅助疗法。这可以包括、但不限于抗-PD-1/抗-PD-L1疗法		联合	1600 mg REGN3767+ 350 mg REGN2810

[0276] 剂量递增规则

[0277] 对传统3+3设计的修改(“4+3”)用于评价REGN3767单一疗法和REGN3767+REGN2810组群的所有剂量水平。研究设计的简图如图2所示。

[0278] DLT评价期为28天。尽管在每个剂量水平需要至少3名患者才能进行DLT评价,但为了最大限度地提高1期剂量递增的效率并同时保持患者安全,在每个剂量水平招募4名患者,以防患者在可评价DLT之前中断。耐受性规则如下:

[0279] ●如果所有潜在DLT可评价患者在没有DLT的情况下完成28天DLT期(3名患者中0名,或4名患者中的0名),则认为达到了剂量水平的耐受性。

[0280] ●如果3名患者完成DLT期而没有经历DLT,但在DLT评价期中存在第四名患者,只有当第四名患者完成DLT评价期或在可进行DLT评价之前停止治疗时,才认为达到了剂量水平的耐受性。

[0281] ●如果在3或4名DLT可评价患者中有1名DLT,则分别另外招募4或3名患者,共7名患者。如果在6名患者中有1名DLT或在7名患者中有1名DLT,则剂量被认为是可耐受的。如果2至7名可评价患者中有2名或更多名DLT,则达到MTD。

[0282] ●在耐受的最高剂量水平,为了进一步评价安全性,可以招募另外3至4名患者,总共6至10名DLT可评价患者。如果在6至8名患者中有0至1名DLT,或在9至10名患者中有2名DLT,则剂量被认为是可接受的。

[0283] 为了进一步评价安全性,可以在任何剂量水平招募3至4名额外患者。在联合疗法组群中治疗的这些额外患者可能在以前已经接受过抗-PD-1或抗-PD-L1疗法的治疗,但他们必须符合所有其它合格性标准。

[0284] 剂量递增(图2)将如下进行:

[0285] ●如果1.0mg/kg REGN3767(DL1)被视为可耐受(在3至7名患者以后),招募开始于3.0mg/kg REGN3767(DL2)。

[0286] ●在DL2中招募4名患者后,在第一个联合组群(1.0mg/kg REGN3767+3.0mg/kg REGN2810;DL3)中可以开始招募。

[0287] ●一旦3.0mg/kg REGN3767(DL2)被视为可耐受,就可以开始将剂量增加到10mg/kg REGN3767(DL4)。

[0288] ●3.0mg/kg REGN3767+3.0mg/kg REGN2810联合组群(DL5)仅在DL2和DL3都被视为可耐受的情况下才招募。

[0289] ●10mg/kg REGN3767+3.0mg/kg REGN2810联合组群(DL6)仅在DL4和DL5都被视为可耐受的情况下才招募。

[0290] ●一旦10mg/kg REGN3767(DL4)被视为可耐受,就可以开始将剂量增加到20mg/kg REGN3767(DL7)。

[0291] 一旦在具有3mg/kg REGN2810的3个联合组群(DL3、DL5和DL6)中鉴定出联合MTD或选定的剂量,就可以在与350mg(固定剂量)REGN2810联合的REGN3767的确定剂量开始招募(DL8)。随后的联合组群还包括350mg REGN2810,如下:

[0292] ●20mg/kg REGN3767+350mg REGN2810联合组群(DL9)仅在DL8和DL7都被视为可耐受以后才招募。

[0293] ●基于全部数据,可在招募DL9以后确定选择用于扩大的剂量水平。

[0294] ●一旦20mg/kg REGN3767(DL7)被视为可耐受,就可以开始将剂量增加到40mg/kg REGN3767(DL10)。

[0295] ●40mg/kg REGN3767+350mg REGN2810联合组群(DL11)仅在DL9和DL10被视为可耐受之后才招募。

[0296] ●如果多个组群同时开放,则应优先考虑较低数字组群。

[0297] 在研究中不允许患者内剂量递增(除非在重新治疗或挽救的情况下)。一旦所有招募进组群的初始患者(尽管可能在确认当前剂量可耐受之前就开始筛选下一个剂量组群)都已经完成了剂量限制毒性观察期并且已经评审数据,则升级到下一个组群。

[0298] 在第一个单一疗法组群中,前4名招募的患者(即在DL1中)的首次研究药物施用之间需要48小时。例如,如果患者#1是在周一接受治疗,患者#2不能在周三之前接受治疗。如果没有观察到意外的毒性,每个后续单一疗法组群可以在不实施等待期的情况下招募患者。该相同方案(48小时等待期)用于第一个联合组群(即,在DL3中)中的初始招募。

[0299] 剂量限制毒性

[0300] 用于确定剂量递增的安全性或新联合疗法的开始的DLT观察期定义为从第1周期第1天开始的28天,目的是监测前2个研究药物剂量的安全性和耐受性(REGN3767,有或没有REGN2810,视情况而定)。为了对DLT进行评价,患者必须已经接受至少前2个研究药物剂量(即第1天和第22天),并在第一次施用后监测至少28天,并且在第二次施用后监测至少7天或在DLT期结束前经历DLT(定义如下)。如果与研究药物相关,则在第35天之后延迟施用第二剂研究药物和/或研究药物中断被视为DLT。因此,对于延迟了第二剂的患者以及对于经历AE(必须对其评估持续时间以确定事件是否为DLT)的患者,DLT观察期的持续时间更长。

[0301] 除了无法在窗口内施用(由于研究药物毒性)剂量#2之外,DLT通常被定义为以下

研究药物相关毒性中的任一种：

[0302] 非血液学毒性：

[0303] ○等级≥2葡萄膜炎

[0304] ○任何等级≥3非血液学毒性(排除临床上不显著的实验室异常诸如淀粉酶或脂肪酶的无症状升高)

[0305] 血液学毒性：

[0306] ○等级4嗜中性粒细胞减少症持续>7天

[0307] ○等级4血小板减少症

[0308] ○等级3血小板减少症,伴有出血

[0309] ○等级≥3发热性嗜中性粒细胞减少症或等级≥3嗜中性粒细胞减少症,伴有有记录的感染

[0310] 分析毒性的频率、发作时间和严重程度,以及标准医疗管理的成功和施用中断/延迟,以确定给定的毒性是否应被视为用于剂量递增目的的DLT。符合DLT定义的irAE和非-irAE均被视为DLT。

[0311] 一般而言,任何AE都被视为意外。此类TEAE受到持续监测,以评估事件频率或严重程度与用阻断LAG-3的其它药剂、抗-PD-1/PD-L1或组合(当公众可得到关于抗-LAG-3抗体的数据(单独或组合)时)所观察到的结果的可能差异。

[0312] 讨论似乎符合DLT定义的治疗中出现的不利事件(TEAE),并且基于对所有相关数据的仔细审查和共识来最终决定AE是否符合DLT定义。

[0313] 无论患者是否继续接受研究治疗和/或继续参与研究程序,如果事件发生在DLT观察期内,则此类事件将被视为相关组群的DLT。

[0314] 最大耐受剂量

[0315] MTD定义为在6至7名可评价患者中因2个或更多DLT而停止施用时的剂量水平以下紧挨着的剂量水平,并针对单一疗法和联合疗法分别确定。但是,由于已知因使用REGN2810和其它PD-1/PD-L1抗体的单一疗法而发生的AE,对于联合组群,在确定MTD和决定是否在剂量水平增加额外的患者时,可能会考虑联合毒性的强度、频率和新颖性。如果DLT的剂量递增没有停止,则认为MTD尚未确定。在每个单一疗法和联合组群中的另外3名患者招募被视为耐受的最高剂量水平(即,这些组群中的每组6至10名患者)。如果REGN3767单一疗法或与REGN2810的联合疗法的剂量递增由于DLT停止于1.0mg/kg,则在0.3mg/kg的剂量招募组群。如果REGN3767单一疗法或联合疗法的剂量递增由于DLT停止于3.0、10或20mg/kg剂量水平,REGN3767的剂量会减少至先前对新招募的患者(分别在单一疗法或联合疗法组群中)测试的剂量水平。不允许患者开始使用作为单一疗法不可耐受的REGN3767的剂量的联合疗法。

[0316] 额外研究治疗

[0317] 在下述患者的最初51周治疗后,可以提供额外的51周研究治疗：

[0318] ●在≥24周治疗后由于CR或延长的PR/SD已经停止疗法,然后在研究期间发生PD的患者

[0319] ●在≥51周/17个治疗周期已经结束后,在随访期间发生PD的患者

[0320] ●在单一疗法治疗和向联合疗法过渡期间发生PD的患者

[0321] ●在已经完成51周/17个治疗周期后决定继续治疗的患者,没有进行性疾病。

[0322] 为扩大或推荐的2期剂量选择的剂量水平

[0323] 为扩大选择的剂量水平不高于MTD或试验的最高剂量，并且对于单一疗法和联合疗法组群可以不同。为扩大选择的剂量水平的确定是基于安全性和PK数据。

[0324] 对于具有进行性疾病的患者向REGN3767添加REGN2810

[0325] 在剂量递增中耐受至少2剂REGN3767的单一疗法组群中的患者，以及在扩大组群中耐受至少1剂REGN3767但随后表现出PD的患者，可以选择将3.0mg/kg或350mg REGN2810添加至与REGN2810联合耐受的REGN3767的最高剂量水平直至该点(如果已知)，以试图“挽救”由组合的LAG-3和PD-1阻断引起的应答。一旦发现与350mg REGN2810联合的REGN3767剂量水平是可耐受的，过渡到联合(“挽救”)疗法的患者就接受与350mg REGN2810联合的REGN3767。如果在患者的REGN3767单一疗法的当前剂量与REGN3767联合REGN2810的已知耐受剂量之间存在差异，则确定合适的时间开始联合治疗中的每种药物的施用，以允许血液中的REGN3767的药物浓度下降到在联合中可耐受的水平。施用研究药物的适当时间是基于线性PK模型(假设REGN3767的保守半衰期为21天)或最新的可用半衰期。患者应继续按计划就诊。然后患者可以接受至多17个额外的治疗周期。由于患者以联合剂量开始治疗，因此需要额外的样品和安全性评估。患者的治疗和评估遵循事件挽救计划。这些患者不参与DLT评价所需的联合组群中的前3至4名。但是，在确定MTD时会评价他们的安全性数据。先前接受过艾代拉里斯(idelalisib)疗法的患者不合格用REGN2810挽救。

[0326] 治疗和评估

[0327] 单一疗法治疗计划

[0328] 在门诊场合通过静脉内输注施用REGN3767。如果需要中断，可以接受比在下面为每个组群指定的时间更长的输注持续时间。计划的单一疗法方案包括：

[0329] ●DL1:1.0mg/kg REGN3767静脉内输注历时30分钟，每21天一次，持续51周

[0330] ●DL2:3.0mg/kg REGN3767静脉内输注历时30分钟，每21天一次，持续51周

[0331] ●DL4:10mg/kg REGN3767静脉内输注历时30分钟，每21天一次，持续51周

[0332] ●DL7:20mg/kg REGN3767静脉内输注历时30分钟，每21天一次，持续51周

[0333] ●DL10:40mg/kg REGN3767静脉内输注历时60分钟，每21天一次，持续51周

[0334] ●DL-1m:0.3mg/kg REGN3767静脉内输注历时30分钟，每21天一次，持续51周(如果必要的话)

[0335] ●扩大组群8:20mg/kg REGN3767静脉内输注历时30分钟，每21天一次，持续51周

[0336] ●扩大组群14:1600mg REGN3767静脉内输注历时30分钟，每21天一次，持续51周

[0337] 联合治疗计划

[0338] 对于联合疗法，研究药物施用的顺序是，在同一天先施用REGN3767，随后施用REGN2810。在门诊场合通过静脉内输注施用研究药物。如果需要中断，可以接受比在下面为每个组群指定的时间更长的输注持续时间。计划的要分配的联合方案包括：

[0339] ●DL3:1.0mg/kg REGN3767和3.0mg/kg REGN2810静脉内输注，各历时30分钟，每21天一次，持续51周

[0340] ●DL5:3.0mg/kg REGN3767和3.0mg/kg REGN2810静脉内输注，各历时30分钟，每21天一次，持续51周

[0341] ●DL6:10mg/kg REGN3767和3.0mg/kg REGN2810静脉内输注，各历时30分钟，每21

天一次,持续51周

[0342] ●DL8:10mg/kg REGN3767和350mg(固定剂量)REGN2810静脉内输注历时30分钟,每21天一次,持续51周。

[0343] ●DL9:20mg/kg REGN3767和350mg REGN2810静脉内输注,各历时30分钟,每21天一次,持续51周

[0344] ●DL11:40mg/kg REGN3767历时60分钟和350mg REGN2810静脉内输注历时60分钟,每21天一次,持续51周

[0345] ●DL-1c:0.3mg/kg REGN3767和3.0mg/kg REGN2810静脉内输注,各历时30分钟,每21天一次,持续51周(如果必要的话)

[0346] ●联合疗法扩大组群:1600mg REGN3767和350mg REGN2810静脉内输注,各历时30分钟,每21天一次,持续51周。

[0347] 禁止的药物

[0348] 在参与本研究时,根据研究的指定的定量施用方案,患者不得接受除REGN3767作为单一疗法或与REGN2810联合以外的用于治疗肿瘤的任何标准或研究性药剂。患者在研究期间不得接受活疫苗。一旦患者已经完成8周的研究治疗,就可以允许局部姑息治疗(例如,辐射)对肿瘤进行局部控制。可以施用被认为对患者福利而言必要且预计不会干扰研究药物评价的任何其它药物治疗。

[0349] 使用免疫抑制剂量(每天>10mg的泼尼松或等效物)的全身性皮质类固醇而不是用于皮质类固醇替代的患者不合格本研究。建议患者在整个研究期间的任何时候都不要接受全身性皮质类固醇诸如氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙(甲强龙®)或地塞米松(地卡特隆®),除非是危及生命的紧急情况和/或治疗irAE。

[0350] 类似地,建议患者在整个研究期间的任何时候不要接受其它免疫抑制性药物(例如,甲氨蝶呤),除非是危及生命的紧急情况和/或治疗irAE。可以使用治疗irAE、输注相关反应或危及生命的紧急情况所需的其它免疫抑制性药物。需要免疫抑制性药物的不利事件可以使用在方案中未特别提及的药物进行治疗。

[0351] 允许的药物

[0352] 允许使用生理性替代剂量的全身性皮质类固醇,即使>10mg/天的泼尼松当量。允许短期使用皮质类固醇来预防(例如,对比染料变态反应)或治疗非自身免疫性病症(例如,由接触变应原引起的迟发型超敏反应)。

[0353] 促性腺素释放激素激动剂疗法(例如,用于前列腺癌)可以继续并且不被禁止。

[0354] 不禁止骨转移灶的治疗(二膦酸盐、地舒单抗)。

[0355] 安全程序

[0356] 不利事件(AE),即在施用研究药物的患者中发生的任何不良医学事件,可能与研究药物具有或没有因果关系。因此,AE是与研究药物的使用在时间上相关的任何不利的和非故意的迹象(包括异常实验室发现)、症状或疾病,无论是否被认为与研究药物有关。AE还包括与研究药物的使用在时间上相关的先前存在病症的任何恶化(即,频率和/或强度的任何临床显著变化)。如果潜在恶性肿瘤的进展与潜在癌症的典型进展模式(包括时间进程、受影响的器官等)明显一致,则不应将其视为AE。如果进展的临床症状不能被确定为完全由

于潜在恶性肿瘤的进展,或不符合所研究的疾病的预期进展模式,则所述症状可以报告为AE。严重AE(SAE)是在任何剂量导致死亡、危及生命、需要住院治疗、导致持续或严重残疾和/或作为重要医疗事件的任何不利医学事件。

[0357] 监测患者的生命体征,包括体温、静息血压(坐位)、脉搏和呼吸频率。还对患者监测抗-药物抗体,监测ECG相对于基线的变化,监测免疫变化(例如类风湿因子、促甲状腺激素和抗细胞核抗体滴度和模式的变化),监测凝血变化和B症状变化。

[0358] REGN2810(抗-PD-1)以及其它检验点阻滞剂(例如,抗-CTLA-4)与被称为免疫相关不利事件(irAE)的一组独特毒性相关。免疫相关AE被认为是由针对正常宿主组织的不受限制的细胞免疫应答引起。irAE可在第一剂后不久或在最后一剂治疗后数月发生。早期检测和管理会降低严重的药物诱发的毒性的风险。由于LAG-3也是一种检验点分子,因此抗-LAG-3抗体诸如REGN3767也可能与irAE相关。

[0359] 在irAE的管理中可能需要早期干预,因为irAE的症状(例如,肺炎)的发作可能是微妙的。

[0360] 当安排在与其它程序相同的就诊时,应在临床实验室评估、药代动力学或探索性样品收集之前测量生命体征。

[0361] 效力分析

[0362] 为了确定研究合格性或表征基线群体的目的,在第一剂研究药物之前进行以下程序:身高、血清妊娠试验、胸部X射线(即使进行了CT)、脑部CT或MRI、存档肿瘤样品收集、RF、ANA和肌钙蛋白、HPV试验(肿瘤)。需要胸部X-射线为任何后续研究中的胸部X-射线提供基线(例如在潜在肺炎的评价中)。用于未来HPV试验的HPV状态和样品收集仅适用于HNSCC患者。在筛选时试验人免疫缺陷病毒、丙型肝炎和乙型肝炎。对于HBV感染得到控制的患者,在患者接受研究期间进行定期监测。对于HIV或HCV感染得到控制的患者,按照当地标准进行监测。

[0363] 主要效力分析包括通过RECIST 1.1版本(Eisenhauer,2009)(对于涉及实体瘤的组群)和通过Lugano标准(Cheson,2014)(对于DLBCL组群)确定的最佳总体应答。此类结果使用每个扩大组群的描述性统计以及2侧95%置信区间进行总结。

[0364] ORR由描述性统计以及95%置信区间总结。无法评价BOR的患者被视为无应答者。

[0365] 对于给定的扩大组群,如果应答者的数目大于或等于在Simon 2-阶段设计中指定的应答者最小数目,则认为该治疗有效且值得进一步研究。

[0366] 在适用的扩大组群中,I类错误由Simon 2-阶段设计控制。为多重检验的目的而对显著性水平的调整不适用于扩大组群。单独进行并报告这些扩大组群的效力的统计分析,即每个组群的效力结果和临床结论不影响其它组群,反之亦然。

[0367] 效力的次要分析包括通过iRECIST测量的ORR、DOR、疾病控制率和PFS。那些次要效力终点通过剂量递增和扩大组群进行了描述性总结。

[0368] 效力程序

[0369] 在某些时间点进行用于肿瘤评估的CT或MRI。一旦选择使用CT扫描或MRI,应尽可能使用相同的方式进行后续评估。

[0370] 根据RECIST 1.1版本标准(Eisenhauer,2009)、Lugano标准(仅淋巴瘤患者)和irRC(Wolchok,2009)进行肿瘤应答评估(表3)。

[0371] 表3:根据修订的在实体瘤中的应答评价标准(1.1版本)的应答

[0372]

靶病灶	非靶病灶	新病灶	总体应答	当需要确认时的最佳总体应答[a)]
CR	CR	无	CR	≥4周确认
CR	非-CR/非-PD	无	PR	≥4周确认
CR	未评价	无	PR	
PR	非-CR/非-PD/未评价	无	PR	
SD	非-CR/非-PD/未评价	无	SD	有记录的至少一次≥4周相对于基线
PD	任何	有或无	PD	没有先前的SD、PR或CR
任何	PD[a]	有或无	PD	
任何	任何	有	PD	

[0373]

[0374] CR=完全应答;PD=进行性疾病;PR=部分应答;SD=稳定疾病。

[0375] [a)] 在特殊情况下,非靶病灶的明确进展可能被接受为PD。

[0376] 注:在当时没有疾病进展的客观证据的情况下需要停止治疗的、出现健康状况的整体恶化的患者应报告为“症状恶化”。即使在停止治疗后,也应尽一切努力记录客观进展。

[0377] 在CSCC患者中的应答评估的额外指南:

[0378] 在一些具有不可切除的局部晚期基底细胞癌(BCC)或CSCC的患者中,可能无法通过放射摄影测量疾病。对于无法通过放射摄影测量的CSCC病灶,使用来自BCC中的维莫德吉的II期研究的方法(Sekulic,2012)。将应答定义为外部可见或放射摄影尺寸(如果适用的话)的30%或更多的减少,或溃疡的完全消退(如果在基线时存在)。当测量外部可见尺寸时应包括残留的瘢痕。必须在应答的初步确定后至少4周确认应答。进行性疾病定义为外部可见或放射摄影尺寸(如果适用的话)的20%或更多的增加,新的溃疡或新的病灶(Sekulic,2012)。这些标准适用于在当前研究中无法通过放射摄影测量的CSCC病灶。可以执行摄影图像的中央审查。

[0379] 淋巴瘤患者的应答评估

[0380] 使用Lugano标准(Cheson 2014)评估淋巴瘤患者中的疾病应答(表4)。

[0381] 表4:根据Lugano标准的恶性淋巴瘤应答定义

[0382]

CMR/CR	基于FDG-PET-CT的应答	基于CT的应答
	完全代谢应答(CMR)	完全放射学应答(CR) (以下全部)

[0383]

靶结节/结节外	评分 1、2 或 3，在 5-PS 上有或没有残余团块	**结节疾病：** 在 LDi 中≤1.5 cm **结节外疾病：** 不存在
非靶		
脾		恢复至正常
新病灶		无
骨髓		形态正常；如果不确定的话，IHC 阴性

[0384]

PMR/PR	**基于 FDG-PET-CT 的应答**	**基于 CT 的应答**
	部分代谢应答(PMR)	部分减轻(PR) **(以下全部)**
靶结节/结节外	评分 4、5，与基线相比摄入减少，和任何大小的残余团块 • Interim：提示对疾病有应答 • EoT：指示残余疾病	所有靶病灶在 SPD 中相对于基线的≥50%下降
非靶		没有增加
脾		在脾的扩大部分中相对于基线的≥50%下降(值超过 13 cm)
新病灶		无
骨髓	残余摄入高于正常骨髓中的摄入，但是与基线相比降低 在具有结节应答的骨髓中持久的病灶变化， • 使用 MRI 或活组织检查、或间隔扫描的进一步评价	不适用

[0385]

NMR/SD	**基于 FDG-PET-CT 的应答**	**基于 CT 的应答**
	无代谢应答(NMR)	稳定疾病(SD)
靶结节/结节外	评分 4、5 在 FDG-PET-CT 摄入方面相对于基线没有显著变化，在 interim 或 EoT。	• 所有靶病灶的 SPD 相对于基线的< 50%下降 • 不符合 PD 标准
非靶		无进展
脾		无进展
新病灶		无

[0386]

骨髓	相对于基线没有变化	不适用

[0387]

PMD/PD	基于 FDG-PET-CT 的应答	基于 CT 的应答
	进行性代谢疾病(PMD)	进行性疾病 以下之一
靶结节/结节外	评分 4、5 在 FDG-PET-CT 摄入方面相对于基线没有显著变化，在 interim 或 EoT。	**PPD 进展：** 以下单个结节/病灶必须是异常的： • LDi > 1.5 cm 和 • 从 PPD 最低值增加了≥50%，并且 **LDi 或 SDi 从最低值增加** • 0.5 cm，对于< 2 cm 的病灶 • > 1.0 cm，对于> 2 cm 的病灶
非靶		明确进展
脾		无进展
新病灶		• 现有脾肿大的进展 • 新的或复发的脾肿大
骨髓	相对于基线没有变化	新的/复发的涉入

[0388]

缩写
5PS：5-点量表
CT：计算机体层摄影术
FDG：氟脱氧葡萄糖
IHC：免疫组织化学
LDi：病灶的最长横向直径
MRI：磁共振成像
PET：正电子发射断层摄影术
PPD：LDi 和垂直直径的乘积
SDI：垂直于 LDi 的最短轴
SPD：多个病灶的垂直直径的乘积之和
†PET 5PS： 1：没有超过背景的摄入；

[0389]

2：摄入≤纵隔 3：摄入>纵隔，但是≤肝 4：摄入适度地>肝 5：摄入显著地高于肝和/或新病灶； X：新摄入区域不可能与淋巴瘤有关

[0390] 在某些时间点和在怀疑疾病进展的任何时间进行颈部、胸部、腹部、骨盆、肝脏和脾脏以及任何其它已知疾病部位的CT或MRI扫描。扫描包括对结节位置的描述，并且应选择6个最大的主要结节或结节病变团块作为指示病灶，并在垂直维度上进行测量。肿瘤病灶评估包括所有淋巴结、脾脏和肝脏扩大的二维直径。应评估和记录所有可测量的和可评价的病灶。

[0391] 在指定的时间点进行PET扫描。如果FDG-PET-CT切片厚度≤5mm，则允许FDG-PET-CT用于疾病评价，并且可以测量和记录病灶的可靠测量值。

[0392] 对于淋巴瘤患者，骨髓样品的收集是任选的，并在指定的时间点进行。

[0393] 程序和评估

[0394] 通过AE的临床评估和通过临床评价(包括生命体征(温度、血压、脉搏和呼吸)、体格检查(完全和有限)、12导联心电图(ECG))和实验室评估(包括标准血液学、化学和尿液分析)的重复测量，监测单独的或与REGN2810联合的REGN3767的安全性和耐受性。

[0395] 收集用于测定血清中功能性REGN3767和功能性REGN2810的血液样品以及ADA(抗REGN3767或抗REGN2810)样品。

[0396] 收集血清和血浆样品用于分析其它生物标志物。临床活性;或在血清、血浆、外周血单核细胞(PBMC)和肿瘤组织中研究潜在疾病。

[0397] 通过正电子发射断层摄影术(PET)、计算机体层摄影术(CT)、CT和磁共振成像(MRI)评估抗肿瘤活性。

[0398] 从同意任选的药物基因组学子研究的患者收集基因组DNA样品。

[0399] 研究端点

[0400] 在剂量递增阶段，主要终点是安全性，包括DLT率、不利事件(AE;包括免疫相关的)、严重不利事件(SAE)、死亡和实验室异常(根据不利事件的常见术语标准[Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE]为3级或更高)和药代动力学。在剂量扩大阶段，主要终点是基于RECIST 1.1(实体瘤)和Lugano标准(淋巴瘤)的客观应答率(ORR)。次要终点包括:基于RECIST 1.1(实体瘤)和Lugano标准(淋巴瘤)的客观应答率(对于递增阶段);基于RECIST、irRC和Lugano标准的最佳总体应答(BOR)、应答持续时间(DOR)、疾病控制率和无进展存活期(PFS);AE;包括免疫相关的，SAE，死亡，和实验室异常(根据CTCAE为3级或更高);和药代动力学和ADA。

[0401] 结果

[0402] 在该研究中，在具有晚期恶性肿瘤的患者中确定单独的(单一)或与示例性抗-PD-1抗体REGN2810(西米普利单抗-rwlc)联合的示例性抗-LAG-3抗体REGN3767的剂量递增研究的初始安全性、药代动力学(PK)和效力。

[0403] 招募了在先前疗法中出现进展和/或没有疗法会为其带来临床益处的患者;在剂量递增组群中招募的大多数患者没有接受过先前的抗-PD-1/PD-L1治疗。患者每3周(每3周一次)接受1、3、10或20mg/kg剂量的REGN3767和每3周一次静脉内接受3mg/kg或350mg剂量的REGN2810，持续≤51周。在进展时允许从单一疗法REGN3767转换到与REGN2810(西米普利单抗)联合。评价了REGN3767的药代动力学。在前24周每6周进行肿瘤测量，并随后每9周进行。

[0404] 患者特征和处理:单一疗法组群包括27名中位年龄为68岁(范围为22-83岁)且

ECOG PS(ECOG表现状态,患者耐受化学疗法的能力的量度)为0(在4名患者中)和1(在23名患者中)的患者。联合疗法组群包括42名中位年龄为60岁(范围为30-83岁)且ECOG PS为0(在15名患者中)和1(在27名患者中)的患者(表5和6)。

[0405] 表5:患者特征

[0406]

	REGN3767单一疗法(N=27)	REGN3767+西米普利单抗(N=42)	单一至联合(N=13)
中位年龄，岁(范围)	68 (22–83)	60 (30–83)	64 (22–83)
女性，n (%)	14 (51.9)	24 (57.1)	7 (53.8)
ECOG PS 0; 1, n (%)	4 (14.8); 23 (85.2)	15 (35.7); 27 (64.3)	3 (23.1); 10 (76.9)
癌症的最常见原发部位，n (%)			
结肠	2 (7.4)	10 (23.8)	2 (15.4)
肺†	2 (7.4)	4 (9.5)	1 (7.7)
胆道	1 (3.7)	3 (7.1)	0
卵巢	2 (7.4)	2 (4.8)	1 (7.7)
胰腺	1 (3.7)	3 (7.1)	0
先前全身疗法系，n (%)			
任何	25 (92.6)	42 (100)	12 (92.3)
1–2	9 (33.3)	16 (38.1)	7 (53.8)
≥3	16 (59.3)	26 (61.9)	5 (38.5)
先前抗-PD-1/PD-L1	0	3 (7.2)	0
先前放射疗法	15 (55.6)	27 (64.3)	9 (69.2)

[0407]

≥3	16 (59.3)	26 (61.9)	5 (38.5)
先前抗-PD-1/PD-L1	0	3 (7.2)	0
先前放射疗法	15 (55.6)	27 (64.3)	9 (69.2)

[0408] 表6:患者治疗

[0409]

n (%)	REGN3767单一疗法(N=27)	REGN3767+西米普利单抗(N=42)	单一至联合(N=13)
结束治疗	1 (3.7)	0	0
中断治疗	26 (96.3)	41 (97.6)	13 (100)
中断治疗的主要原因			
疾病进展	16 (59.3)	36 (85.7)	8 (61.5)†
死亡‡	4 (14.8)	3 (7.1)	0
其它	3 (11.1)	0	0
同意撤回	2 (7.4)	1 (2.4)	0
研究人员的决定	1 (3.7)	0	0
患者决定	0	1 (2.4)	2 (15.4)
不利事件	0	0	3 (23.1)

[0410] 表7显示了患者向REGN3767的暴露。

[0411] 表7:向REGN3767的暴露

[0412]

	REGN3767单一疗法(N=27)	REGN3767+西米普利单抗(N=42)	单一至联合(N=13)

[0413]

暴露的持续时间，周，中位值(范围)	12.0 (2–51)	9.1 (3–80)	16.7 (6–66)
研究药物的剂量的数目，中位值(范围)	4 (1–17)	3 (1–23)	6 (2–20)

[0414] 安全性:在用单一疗法、联合疗法治疗的患者和从单一疗法转换到联合疗法的患者中记录的治疗中出现的不利事件(TEAE)显示在表8-10中。

[0415] 表8:在用REGN3767单一疗法治疗的患者中的TEAE

[0416]

不论归因的 TEAE，n (%)	REGN3767 单一疗法 (N=27)	
	任何等级	等级≥3
任何	23 (85.2)	11 (40.7)
严重的	6 (22.2)	5 (18.5)
免疫相关的	2 (7.4)	1 (3.7)
导致中断	0	0
具有死亡结果	1 (3.7)	1 (3.7)
通过任何等级最常见的(发生在≥15%的患者中)		
腹部疼痛	5 (18.5)	0
食欲减少	5 (18.5)	0
腹泻	5 (18.5)	0
疲劳	5 (18.5)	0
恶心	5 (18.5)	1 (3.7)
呕吐	5 (18.5)	1 (3.7)

[0417] 表9:在用REGN3767+西米普利单抗治疗的患者中的TEAE

[0418]

不论归因的 TEAE，n (%)	REGN3767 + 西米普利单抗 (N=42)	
	任何等级	等级≥3

任何	38 (90.5)	19 (45.2)
严重的	9 (21.4)	9 (21.4)
免疫相关的	14 (33.3)	3 (7.1)
导致中断	0	0
具有死亡结果	1 (2.4)	1 (2.4)
通过任何等级最常见的(发生在≥15%的患者中)		
疲劳	16 (38.1)	1 (2.4)
恶心	10 (23.8)	0
呕吐	9 (21.4)	1 (2.4)
贫血	7 (16.7)	3 (7.1)
寒战	7 (16.7)	0
食欲减少	7 (16.7)	2 (4.8)
腹泻	7 (16.7)	0
头痛	7 (16.7)	0
甲状腺功能减退	7 (16.7)	1 (2.4)

[0419]

[0420] 表10:在从单一疗法转换到联合疗法的患者中的TEAE

不论归因的TEAE，n (%)	**单一至联合(N=13)**	
	任何等级	等级≥3
任何	11 (84.6)	6 (46.2)
严重的	3 (23.1)	3 (23.1)
免疫相关的	9 (69.2)	3 (23.1)
导致中断	3 (23.1)	2 (15.4)
具有死亡结果	0	0
通过任何等级最常见的(发生在≥15%的患者中)		
疲劳	5 (38.5)	0
斑丘疹	5 (38.5)	2 (15.4)
恶心	5 (38.5)	1 (7.7)
腹泻	4 (30.8)	0
食欲减少	3 (23.1)	1 (7.7)

[0421]

[0422]

外周性水肿	3 (23.1)	0
低钾血症	2 (15.4)	2 (15.4)
其它†	2 (15.4)	0

[0423] 在用REGN3767单一疗法治疗的患者中或在从单一疗法转换到联合疗法的患者中没有观察到DLT。

[0424] 药代动力学:REGN3767浓度以剂量依赖性的方式增加,并且不受与REGN2810的联合影响。与20mg/kg每3周一次相比,REGN3767暴露在1600mg每3周一次是相似的。

[0425] 效力:在西米普利单抗联合组群中,随着REGN3767剂量的增加,观察到较高PD-1+效应记忆T-细胞增殖的趋势(图3)。表11显示了在单一疗法和联合组群中的患者的应答率的初步评估。

[0426] 表11:研究人员通过RECIST 1.1评估的初步应答率

[0427]

	REGN3767 单一疗法 (N=25)†	**REGN3767 + 西米普利单抗 (N=42)**	**单一至联合 (N=12)†**
最佳总体应答, n (%)			
部分应答	0	**2 (4.8)‡**	**2 (16.7)§**
稳定疾病#	12 (48.0)	11 (26.2)	6 (50.0)
进行性疾病	7 (28.0)	24 (57.1)	3 (25.0)
未知¶	6 (24.0)	5 (11.9)	1 (8.3)
DOR 的范围, 月	NA	3.5 至 13.6+	12.5+至 17.3+
具有进行中的应答的患者, n (%)††	NA	**1 (50.0)**	**2 (100)**

[0428] 两名具有小细胞肺癌的患者有部分应答,其中一名患者表现出持续的长期应答(>12个月)。一名具有胆管癌的患者在接受西米普利单抗单一疗法后数月表现出肿瘤收缩和稳定疾病。具有子宫内膜癌的患者和具有皮肤鳞状细胞癌的患者都具有部分应答。具有部分应答的患者都表现出持久的应答(>1年)。

[0429] 结论:与REGN2810联合的REGN3767的安全性谱通常是可耐受的。与以前关于西米普利单抗报道的结果相比,REGN3767单一疗法或REGN3767+西米普利单抗没有新的安全信号。REGN3767浓度以剂量依赖性的方式增加,并且不受与西米普利单抗的共同施用影响。对于REGN3767单一疗法,没有观察到对周围T-细胞的药效动力学影响。初步数据提示REGN3767+西米普利单抗施用与表达PD-1的记忆T细胞子集的产生之间的剂量依赖性关系。

尽管患者群体非常难以治疗，但还是检测到了早期效力信号。选择20mg/kg的REGN3767或1600mg固定剂量当量每3周一次作为单一疗法和与西米普利单抗联合用于进一步评价。

[0430] 在剂量扩大组群中的结果

[0431] 迄今为止的结果显示，R3767和西米普利单抗组合在黑素瘤患者中具有有前途的效力。PD-(L)1-原初的黑素瘤患者的总体应答率为66.7％，在9名患者中的6名中观察到部分应答。在经历过PD-(L)1的黑素瘤患者群体中，15名患者观察到2PR(ORR 13.3％)。还在PD-(L)1-原初的和经历过PD-(L)1的具有头和颈的鳞状细胞癌(HNSCC)、肾细胞癌、NSCLC和DLBCL的患者中观察到众多部分应答，如在下面表12和13中所示。

[0432] 表12：在PD-(L)1-原初的患者中根据RECIST 1.1进行研究人员评估得出的总肿瘤应答率

[0433]

	实验1 NSCLC (N=15)	实验3 ccRCC (N=15)	实验6黑素瘤 (N=9)	实验11 HNSCC (N=15)
最佳总体应答(BOR)				
完全应答(CR)	0	0	0	0
部分应答(PR)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	6 (66.7%)	5 (33.3%)
稳定疾病(SD)	3 (20.0%)	6 (40.0%)	0	2 (13.3%)
进行性疾病(PD)	8 (53.3%)	5 (33.3%)	2 (22.2%)	5 (33.3%)
未评价(NE)	0	1 (6.7%)	1 (11.1%)	3 (20.0%)
应答				

[0434]

客观应答率(ORR) (CR+PR)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	6 (66.7%)	5 (33.3%)
ORR的95%置信区间	(7.8%, 55.1%)	(4.3%, 48.1%)	(29.9%, 92.5%)	(11.8%, 61.6%)
疾病控制率(DCR) (CR+PR+SD)	7 (46.7%)	9 (60.0%)	6 (66.7%)	7 (46.7%)
DCR的95%置信区间	(21.3%, 73.4%)	(32.3%, 83.7%)	(29.9%, 92.5%)	(21.3%, 73.4%)

[0435] 表13：在经历过PD-(L)1的患者中根据RECIST 1.1进行研究人员评估得出的总肿瘤应答率

[0436]

	实验2 NSCLC (N=15)	实验4 ccRCC (N=12)	实验7黑素瘤 (N=15)	实验12 HNSCC (N=15)
最佳总体应答(BOR)				
完全应答(CR)	0	0	0	0
部分应答(PR)	1 (6.7%)	1 (8.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
稳定疾病(SD)	6 (40.0%)	8 (66.7%)	4 (26.7%)	8 (53.3%)
进行性疾病(PD)	6 (40.0%)	3 (25.0%)	8 (53.3%)	4 (26.7%)
未评价(NE)	2 (13.3%)	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
应答				
客观应答率(ORR) (CR+PR)	1 (6.7%)	1 (8.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
ORR的95%置信区间	(0.2%, 31.9%)	(0.2%, 38.5%)	(1.7%, 40.5%)	(1.7%, 40.5%)
疾病控制率(DCR) (CR+PR+SD)	7 (46.7%)	9 (75%)	6 (40.0%)	10 (66.7%)

[0437] 一般而言，在提交申请时在具有CSCC和DLBCL的患者中观察到了应答(未证实的部分应答)。

[0438] 本公开内容在范围上不受本文描述的具体实施方案限制。实际上，本领域技术人员从前面的描述和附图会明白除了本文描述的那些之外对本公开内容的各种改变。这样的改变意图落入所附权利要求的范围内。

序列表

<110> 瑞泽恩制药公司

G•克鲁格

T•N•西姆斯

<120>用于在治疗癌症中增强效力的PD-1抑制剂和LAG-3抑制剂的组合

<130> 10568WO01

<140> TBD

<141> 2020-05-12

<150> 62/847,068

<151> 2019-05-13

<160> 20

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<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> 合成的
<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> 合成的
<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> 合成的
<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> 合成的
<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> 合成的
<400> 6
Leu Ser Ile Asn Thr Phe
1 5
<210> 7
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 7
Ala Ala Ser
1
<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<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> 合成的

<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> 合成的
<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

<210> 11
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 11

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

<210> 12
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 12

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

<210> 13
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 13

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1               5
```

<210> 14
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 14

```
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1               5
```

<210> 15
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 15
Ala Ser Val Ala Thr Ser Gly Asp Phe Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15
<210> 16
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 16
Gln Arg Ile Ser Thr Tyr
1 5
<210> 17
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 17
Asp Ala Ser
1
<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 18
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5
<210> 19
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的

<400> 19

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Gln Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Val Ala Thr Ser Gly Asp Phe Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445
Lys

<210> 20
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 20
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Thr Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Thr Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 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

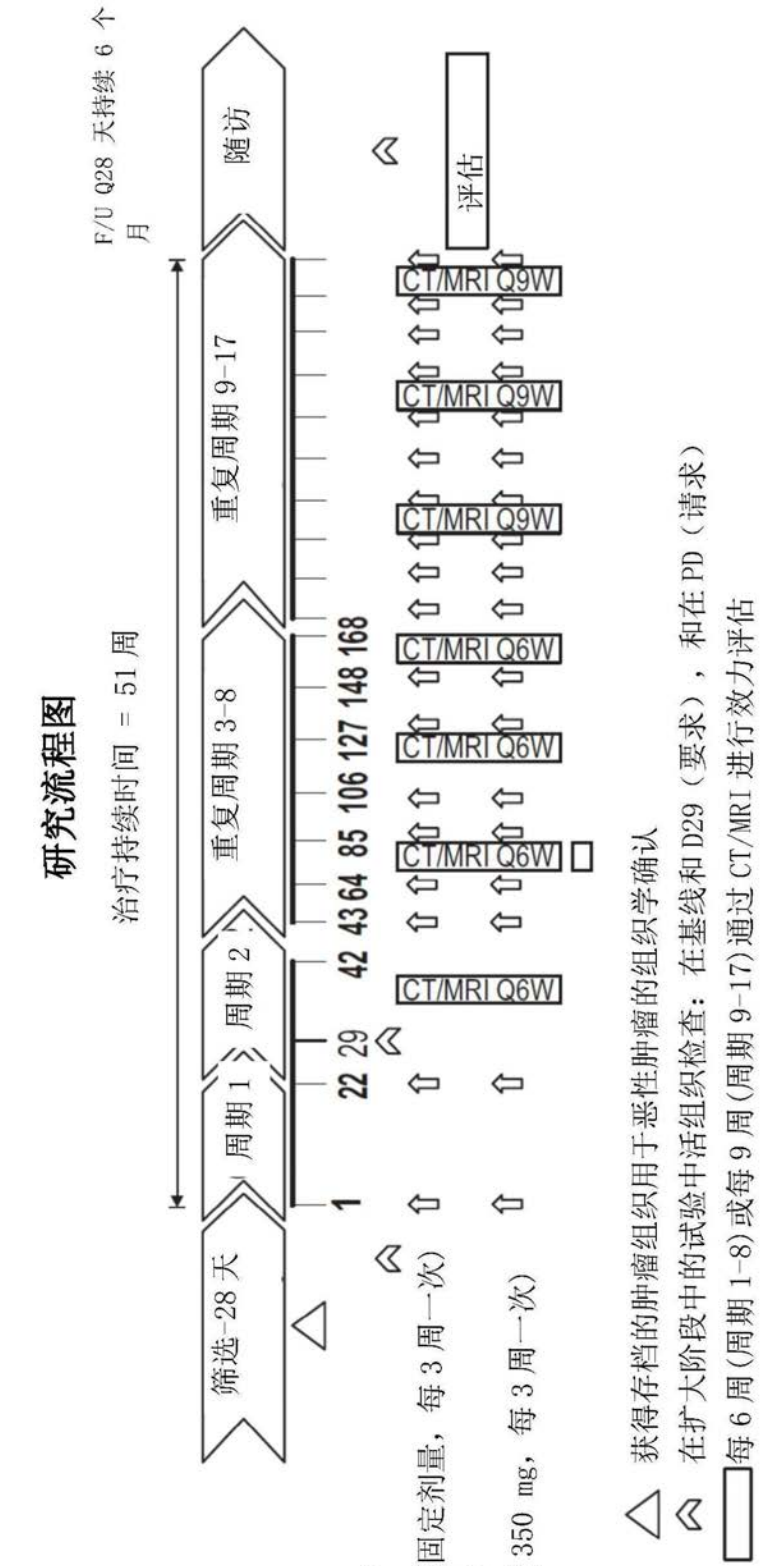

研究流程图
治疗持续时间 = 51 周
筛选-28 天
周期 1
周期 2
重复周期 3-8
重复周期 9-17
随访
F/U Q28 天持续 6 个月
1 22 29 42 43 64 85 106 127 148 168
REGN3767
(X mg/kg 或固定剂量，每 3 周一次)
REGN2810
(3 mg/kg 或 350 mg，每 3 周一次)
CT/MRI Q6W
CT/MRI Q9W
评估
获得存档的肿瘤组织用于恶性肿瘤的组织学确认
在扩大阶段中的试验中活组织检查：在基线和 D29（要求），和在 PD（请求）
每 6 周(周期 1-8)或每 9 周(周期 9-17)通过 CT/MRI 进行效力评估

图1

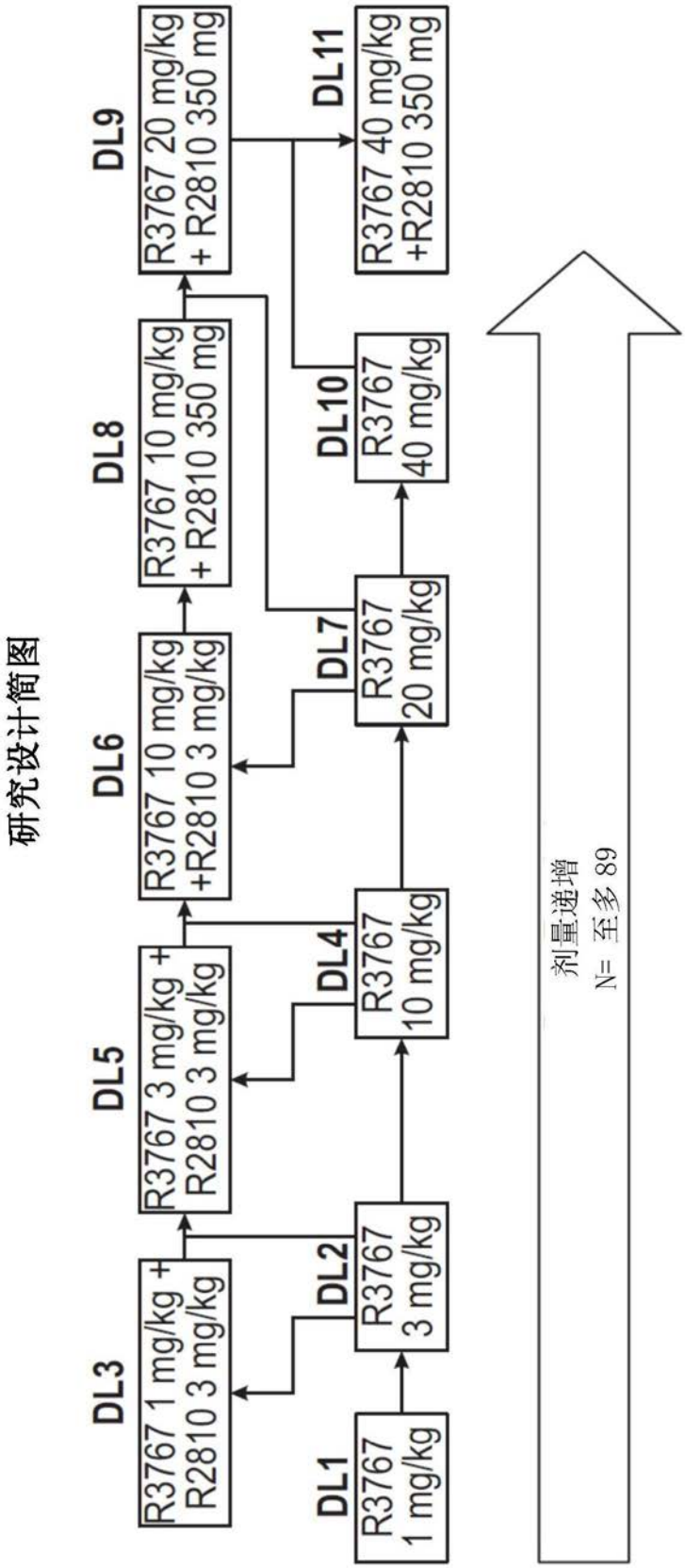

研究设计简图
DL1
R3767
1 mg/kg
DL2
R3767
3 mg/kg
DL3
R3767 1 mg/kg +
R2810 3 mg/kg
DL4
R3767
10 mg/kg
DL5
R3767 3 mg/kg +
R2810 3 mg/kg
DL6
R3767 10 mg/kg
+R2810 3 mg/kg
DL7
R3767
20 mg/kg
DL8
R3767 10 mg/kg
+ R2810 350 mg
DL9
R3767 20 mg/kg
+ R2810 350 mg
DL10
R3767
40 mg/kg
DL11
R3767 40 mg/kg
+R2810 350 mg
剂量递增
N= 至多 89

图2

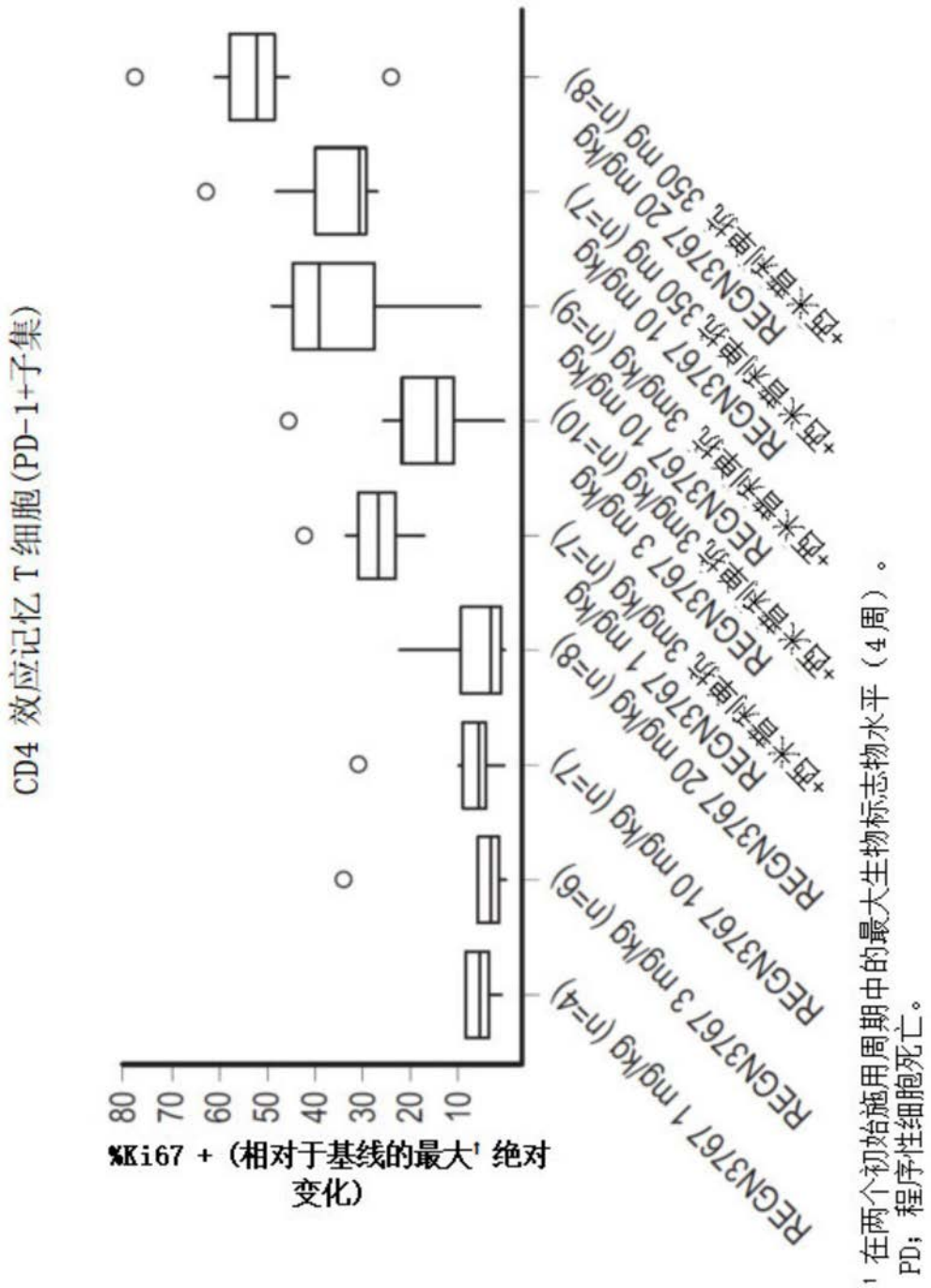

CD4 效应记忆 T 细胞(PD-1+子集)
%Ki67 +（相对于基线的最大[1] 绝对变化）
80
70
60
50
40
30
20
10
RECN3767 1 mg/kg (n=4)
RECN3767 3 mg/kg (n=6)
RECN3767 10 mg/kg (n=7)
RECN3767 20 mg/kg (n=8)
+西米普利单抗 1 mg/kg (n=7)
+西米普利单抗 3mg/kg 3 mg/kg (n=7)
+西米普利单抗 3mg/kg 10 mg/kg (n=10)
+西米普利单抗 3mg/kg 10 mg/kg (n=9)
+西米普利单抗 350 mg RECN3767 10 mg/kg (n=7)
+西米普利单抗 350 mg RECN3767 20 mg/kg (n=8)
[1] 在两个初始施用周期中的最大生物标志物水平（4周）。
PD；程序性细胞死亡。

图3A

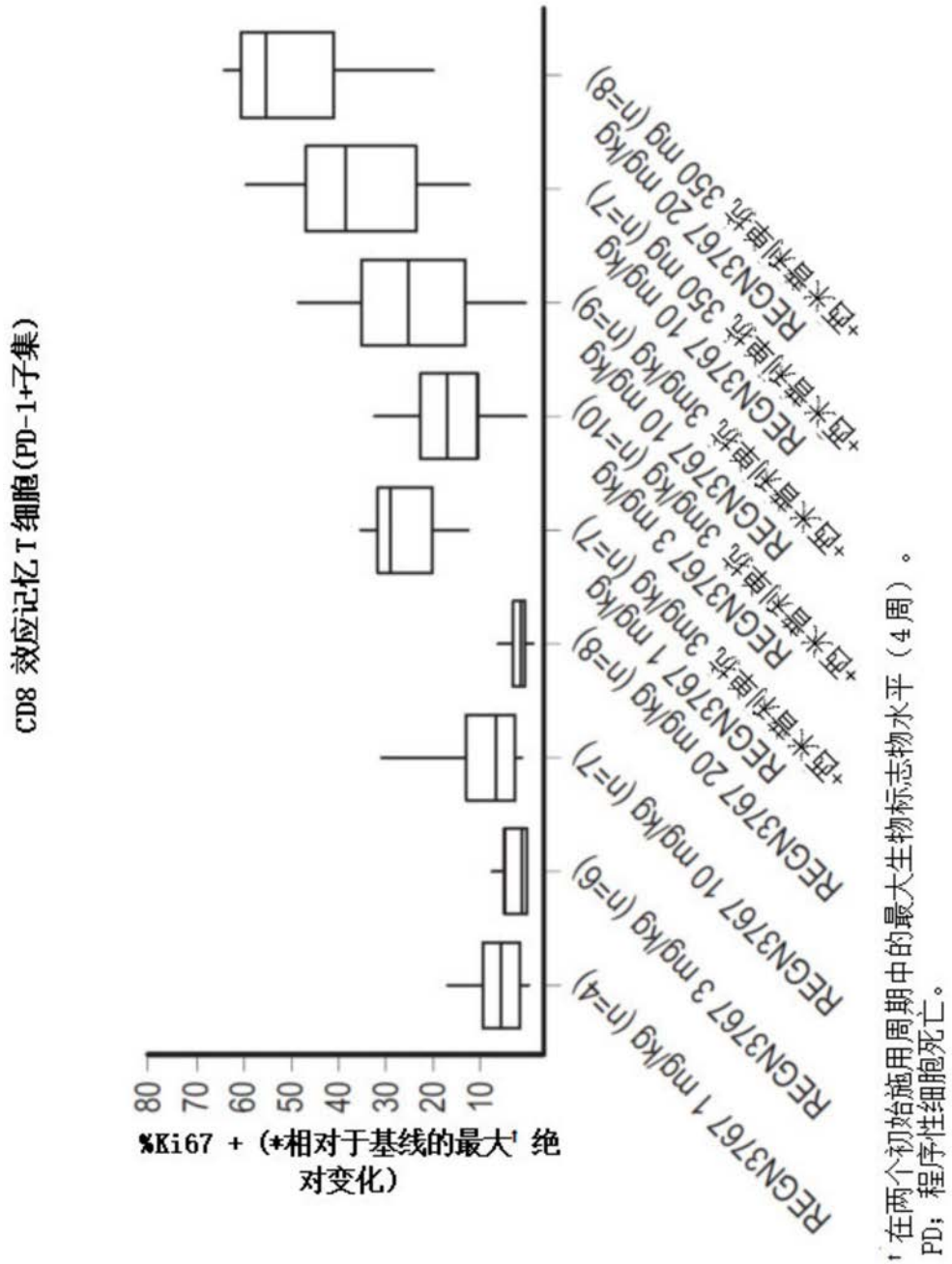

CD8 效应记忆 T 细胞(PD-1+子集)
%Ki67 +（*相对于基线的最大' 绝对变化）
80
70
60
50
40
30
20
10
RECGN3767 1 mg/kg (n=4)
RECGN3767 3 mg/kg (n=6)
RECGN3767 10 mg/kg (n=7)
RECGN3767 20 mg/kg (n=8)
+西米普利单抗 RECGN3767 1 mg/kg (n=7)
+西米普利单抗 RECGN3767 3 mg/kg (n=10)
+西米普利单抗 RECGN3767 10 mg/kg (n=9)
+西米普利单抗 RECGN3767 350 mg (n=7)
+西米普利单抗 RECGN3767 20 mg/kg (n=8)
' 在两个初始施用周期中的最大生物标志物水平（4 周）。
PD；程序性细胞死亡。

图3B