



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117279952 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 22

(21) 申请号 202280033638.8

V · N · R · P · K · 瓦达迪

(22) 申请日 2022.04.04

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

(30) 优先权数据

63/172,299 2021.04.08 US

专利代理师 权陆军 彭昶

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.07

(51) Int.Cl.

C07K 16/30 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/023250 2022.04.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/216580 EN 2022.10.13

(71) 申请人 默沙东有限责任公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 M · 拉拉 C · 德米兰达席尔瓦

F · 盖亚斯 Y · 克里希纳马查里

E · K · 查塔什 L · 贾因

权利要求书5页 说明书44页

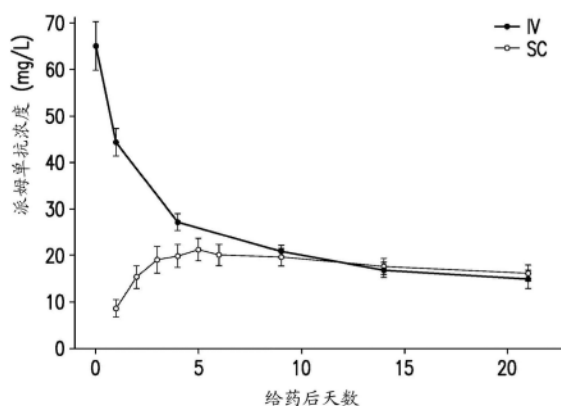
序列表13页 附图5页

(54) 发明名称

用于利用抗-PD1抗体的皮下施用治疗癌症的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗患者的癌症的方法,包括向所述患者皮下施用特定量的PD-1拮抗剂,例如,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)。在一些实施方案中,约每三周发生所述施用。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约280mg-约450mg。在某些实施方案中,PD-1拮抗剂是派姆单抗或其抗原结合片段。还提供了配制用于皮下施用的组合物和试剂盒,其包含一定剂量的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段及其用于治疗癌症的用途。



1. 治疗人患者中的癌症的方法,包括每约三周向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段,其中所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段包含:

(a) 分别包含如SEQ ID NOs:1、2和3中所述的氨基酸序列的轻链(LC)互补性决定区(CDRs)LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:6、7和8中所述的氨基酸序列的重链(HC)CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3;或

(b) 分别包含如SEQ ID NOs:11、12和13中所述的氨基酸序列的轻链CDRs LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:14、15和16中所述的氨基酸序列的重链CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3。

2. 治疗人患者中的癌症的方法,包括约每三周向所述患者皮下施用一定剂量的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段,所述剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.6倍,其中所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段包含:

(a) 分别包含如SEQ ID NOs:1、2和3中所述的氨基酸序列的轻链(LC)互补性决定区(CDRs)LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:6、7和8中所述的氨基酸序列的重链(HC)CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3;或

(b) 分别包含如SEQ ID NOs:11、12和13中所述的氨基酸序列的轻链CDRs LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:14、15和16中所述的氨基酸序列的重链CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的生物利用率为至少64%。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的生物利用率为至少66%。

5. 根据权利要求2所述的方法,其中所述剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.9倍。

6. 根据权利要求2-5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的皮下施用导致与通过静脉内(IV)施用途径施用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg剂量或2mg/kg剂量的 C_{50} 相同或更大的 C_{50} 。

7. 根据权利要求6中任一项所述的方法,其中皮下施用所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段导致至少1的皮下 C_{50} 与IV C_{50} 比。

8. 根据权利要求6-7中任一项所述的方法,其中皮下施用所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段导致1.0-1.6的皮下 C_{50} 与IV C_{50} 比。

9. 根据权利要求6-8中任一项所述的方法,其中通过IV施用途径施用的所述剂量为200mg。

10. 根据权利要求1-9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:

(a) 包含如SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:9的变体中所述的氨基酸序列的重链可变区,和
(b) 轻链可变区,其包含:

(i) 如SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:4的变体中所述的氨基酸序列,

(ii) 如SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:22的变体中所述的氨基酸序列,或

(iii) 如SEQ ID NO:23或SEQ ID NO:23的变体中所述的氨基酸序列。

11. 根据权利要求1-10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和轻链可变区,所述重链可变区包含如SEQ ID NO:9中所述的氨基酸序列,所述轻链可变区包含如SEQ ID NO:4中所述的氨基酸序列。

12. 根据权利要求1-10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是包含下述的单克隆抗体:

(a) 包含如SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:10的变体中所述的氨基酸序列的重链,和(b) 包含如SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:5的变体、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:24的变体、SEQ ID NO:25或SEQ ID NO:25的变体中所述的氨基酸序列的轻链。

13. 根据权利要求1-12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是包含重链和轻链的单克隆抗体,所述重链包含如SEQ ID NO:10中所述的氨基酸序列,所述轻链包含如SEQ ID NO:5中所述的氨基酸序列。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其中所述癌症选自:黑色素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头和颈癌、尿路上皮癌、乳腺癌、胃肠癌、食管胃连接腺癌、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、非霍奇金淋巴瘤、原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤、肾癌、霍奇金淋巴瘤、间皮瘤、卵巢癌、食管癌、肛门癌、胆道癌、结肠直肠癌、宫颈癌、子宫内膜癌、皮肤鳞状细胞癌、甲状腺癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤、梅克尔细胞癌和唾液腺癌。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述患者患有具有高突变负荷的肿瘤。

16. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述患者患有微卫星不稳定性-高(MSI-H)或错配修复缺陷性实体瘤。

17. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述癌症是不可切除的或转移性黑色素瘤。

18. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述癌症是转移性非小细胞肺癌(NSCLC)。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述患者患有具有如通过 $\geq 1\%$ 的肿瘤比例评分(TPS)所测量的PD-L1表达的肿瘤并且以前未用含铂化学疗法治疗。

20. 根据权利要求18所述的方法,其中所述患者患有具有如通过 $\geq 1\%$ 的肿瘤比例评分(TPS)所测量的PD-L1表达的肿瘤并且以前用含铂化学疗法治疗。

21. 根据权利要求19-20中任一项所述的方法,其中所述患者的肿瘤不具有EGFR或ALK基因组畸变。

22. 根据权利要求18-21中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括向所述患者施用培美曲塞和铂化学疗法。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述患者患有非鳞状非小细胞肺癌,且以约每21天 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 的量向所述患者施用培美曲塞。

24. 根据权利要求22或权利要求23所述的方法,进一步包括从向所述患者施用培美曲塞之前约7天开始并持续直到向所述患者施用最后一剂培美曲塞后约21天为止每天一次向所述患者施用约 $400\mu\text{g}$ 至约 $1000\mu\text{g}$ 叶酸。

25. 根据权利要求22-24中任一项所述的方法,进一步包括在第一次施用培美曲塞之前约1周以及约每三个培美曲塞施用周期向所述患者施用约 1mg 维生素 B_{12} 。

26. 根据权利要求22-25中任一项所述的方法,进一步包括在培美曲塞施用的前一天、当天和第二天每天两次向所述患者施用地塞米松。

27. 根据权利要求18所述的方法,其中所述NSCLC是鳞状的,且所述患者还用卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇治疗。

28. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述癌症是复发性或转移性头和颈鳞状细胞癌(HNSCC)。

29. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中:(1)所述患者是成年人,且所述癌症是复发的或难治性经典霍奇金淋巴瘤(cHL),或(2)所述患者是儿科患者,且所述癌症是难治性cHL或在cHL的两条或更多条治疗线后复发的cHL。

30. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述癌症是局部晚期或转移性尿路上皮癌。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述患者的肿瘤表达PD-L1,如通过具有 ≥ 10 的联合阳性评分(CPS)所测量的。

32. 根据权利要求30所述的方法,其中所述患者对于含铂化学疗法不合格或在含铂化学疗法期间或之后或在利用含铂化学疗法的肿瘤辅助或辅助治疗的12个月内具有疾病进展。

33. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述癌症是局部晚期或转移性胃癌或食管胃连接腺癌。

34. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述癌症是宫颈癌。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中所述宫颈癌是复发性或转移性宫颈癌,且所述患者在化学疗法时或之后具有疾病进展。

36. 根据权利要求33、34或35所述的方法,其中所述患者的肿瘤表达PD-L1,如通过联合阳性评分(CPS) ≥ 1 所测量的。

37. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述癌症是原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤(PMBCL)。

38. 根据权利要求37所述的方法,其中所述患者患有难治性PMBCL或已在2条或更多条先前治疗线之后复发。

39. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述癌症是切除的IIB、IIC或III期黑色素瘤。

40. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述癌症是肝细胞癌。

41. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述癌症是肾细胞癌(RCC)。

42. 根据权利要求40所述的方法,其中所述癌症是晚期透明细胞RCC。

43. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述癌症是复发的、局部晚期或转移性梅克尔细胞癌(MCC)。

44. 根据权利要求1-43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是派姆单抗。

45. 根据权利要求1-43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是派姆单抗变体。

46. 根据权利要求1-45中任一项所述的方法,其中所述患者被施用320-420mg的所述

抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

47. 根据权利要求1-46中任一项所述的方法, 其中所述患者被施用320mg的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

48. 根据权利要求1-46中任一项所述的方法, 其中所述患者被施用340mg的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

49. 根据权利要求1-46中任一项所述的方法, 其中所述患者被施用360mg的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

50. 根据权利要求1-46中任一项所述的方法, 其中所述患者被施用370mg的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

51. 根据权利要求1-46中任一项所述的方法, 其中所述患者被施用380mg的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

52. 根据权利要求1-46中任一项所述的方法, 其中所述患者被施用400mg的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

53. 根据权利要求1-46中任一项所述的方法, 其中所述患者被施用420mg的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

54. 根据权利要求1-53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作为包含130mg/mL的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物施用。

55. 根据权利要求1-53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作为包含165mg/mL的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物施用。

56. 根据权利要求54或55所述的方法, 其中所述组合物进一步包含10mM L-甲硫氨酸、10mM组氨酸, pH 5.5、7%蔗糖和0.02%聚山梨醇酯80。

57. 根据权利要求2-56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每三周施用于所述患者。

58. 根据权利要求1-57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在一次或多次注射中施用。

59. 根据权利要求1-46、51、54和56-58中任一项所述的方法, 其中380mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段作为包含130mg/mL的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物在一次注射中施用。

60. 根据权利要求1-46、51、54和56-58中任一项所述的方法, 其中380mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段作为包含130mg/mL的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物在两次注射中施用。

61. 根据权利要求1-46、51、55和56-58中任一项所述的方法, 其中380mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段作为包含165mg/mL的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物在一次注射中施用。

62. 根据权利要求1-46、51、55和56-58中任一项所述的方法, 其中380mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段作为包含165mg/mL的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物在两次注射中施用。

63. 根据权利要求62所述的方法, 其中在两次注射中的每次中施用190mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

64. 根据权利要求63所述的方法, 其中在两次注射中的每次中施用1.15mL包含165mg/mL的所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物。

65. 用于治疗患有癌症的患者的试剂盒, 所述试剂盒包括:

(a) 一个或多个载药注射器中所含的用于皮下注射的组合物, 其包含约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段, 和

(b) 用于在根据权利要求1-64中任一项所述的方法中使用所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的说明书。

66. 根据权利要求65所述的试剂盒, 其中所述抗-PD-1抗体是派姆单抗。

67. 根据权利要求65-66中任一项所述的试剂盒, 其中所述组合物包含130mg/mL的派姆单抗或165mg/mL的派姆单抗。

68. 根据权利要求65-67中任一项所述的试剂盒, 其中在一个载药注射器中含有380mg的派姆单抗。

69. 根据权利要求65-67中任一项所述的试剂盒, 其中在两个载药注射器中含有380mg的派姆单抗。

70. 根据权利要求69所述的试剂盒, 其中每个载药注射器含有190mg的派姆单抗。

71. 根据权利要求65-70中任一项所述的试剂盒用于治疗患有癌症的个体的用途。

72. 抗-PD-1抗体或其抗原结合片段在根据权利要求1-64中任一项所述的治疗癌症的方法中的用途。

73. 约280-450mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段用于根据权利要求1-64中任一项所述的治疗癌症的方法的用途。

74. 抗-PD-1抗体或其抗原结合片段, 其用于根据权利要求1-64中任一项所述的治疗癌症的方法中。

77. 根据权利要求71所述的用途, 其中所述癌症是黑色素瘤、非小细胞肺癌、头和颈鳞状细胞癌、经典霍奇金淋巴瘤、原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤、尿路上皮癌、微卫星不稳定性-高或错配修复缺陷性癌症、胃癌、食管癌、宫颈癌、肝细胞癌、梅克尔细胞癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、特征在于具有高突变负荷的肿瘤的癌症、皮肤鳞状细胞癌或三阴性乳腺癌。

用于利用抗-PD1抗体的皮下施用治疗癌症的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗癌症的疗法。具体地,本发明涉及治疗癌症的方法,其包括使用本文指定的剂量方案向有需要的患者施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0002] 与相关申请的相互参照

所述申请要求2021年4月8日提交的U.S.S.N.63/172,299的利益,其内容整体引入本文作为参考。

[0003] 对电子提交的序列表的参考

本申请的序列表作为ASCII格式的序列表经由EFS-Web以电子方式提交,文件名为“25131WOPCT-SEQLIST-21Mar2022.TXT”,创建日期为2021年4月6日,且大小为23.5kb。经由EFS-Web提交的所述序列表是说明书的一部分并且整体引入本文作为参考。

背景技术

PD-1被认为是免疫调节和维持外周耐受性的重要参与者。PD-1在幼稚T、B和NKT细胞上适度表达,并通过淋巴细胞、单核细胞和髓样细胞上的T/B细胞受体信号传导上调(Sharpe等人,The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection.Nature Immunology(2007);8:239-245)。

[0005] PD-1的两种已知配体,PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC),在各种组织中产生的人癌症中表达。在例如卵巢癌、肾癌、结肠直肠癌、胰癌、肝癌和黑色素瘤的大样品组中,显示无论后来的治疗如何PD-L1表达都与不良预后和减少的总存活相关(Dong等人,Nat Med.8(8):793-800(2002);Yang等人,Invest Ophthalmol VisSci.49:2518-2525(2008);Ghebeh等人,Neoplasia 8:190-198(2006);Hamanishi等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 104:3360-3365(2007);Thompson等人,Cancer5:206-211(2006);Nomi等人,Clin.CancerResearch 13:2151-2157(2007);Ohigashi等人,Clin.CancerResearch 11:2947-2953(2005);Inman等人,Cancer109:1499-1505(2007);Shimauchi等人,Int.J.Cancer 121:2585-2590(2007);Gao等人,Clin.CancerResearch 15:971-979(2009);Nakanishi J.CancerImmunolImmunother.56:1173-1182(2007);和Hino等人,Cancer00:1-9(2010))。

[0006] 类似地,肿瘤浸润淋巴细胞上的PD-1表达被发现指示乳腺癌和黑色素瘤中的功能异常的T细胞(Ghebeh等人,BMC Cancer.20088:5714-15(2008);Ahmadzadeh等人,Blood114:1537-1544(2009))并且与肾癌的不良预后相关(Thompson等人,Clinical Cancer Research 15:1757-1761(2007))。因此,已提出表达PD-L1的肿瘤细胞与表达PD-1的T细胞相互作用以减弱T细胞的活化和逃避免疫监视,从而成为针对肿瘤的受损的免疫应答的原因之一。

[0007] 靶向PD-1轴的免疫检查点疗法已导致多种人癌症的临床反应中的突破性改善(Brahmer等人,NEnglJMed 2012,366:2455-65;Garon等人,NEnglJMed 2015,372:2018-28;Hamid等人,NEngl JMed 2013,369:134-44;Robert等人,Lancet 2014,384:1109-17;Robert等人,NEnglJMed 2015,372:2521-32;Robert等人,NEnglJMed 2015,372:320-30;

Topalian等人, NEngl JMed 2012, 366:2443-54; Topalian等人, J Clin Oncol 2014, 32:1020-30; Wolchok等人, NEngl JMed 2013, 369:122-33)。靶向PD-1轴的免疫治疗包括针对PD-1受体的单克隆抗体(KEYTRUDA™(派姆单抗(pembrolizumab)), Merck and Co., Inc., Kenilworth, NJ, 美国)和OPDIVO™(纳武单抗(nivolumab)), Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 美国)以及与PD-L1配体结合的那些(MPD3280A; TECENTRIQ™(阿替利珠单抗(atezolizumab)), Genentech, San Francisco, CA, 美国; IMFINZI™(德瓦鲁单抗(durvalumab)), AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE; BAVENCIO™(阿维单抗(avelumab)), Merck KGaA, Darmstadt, 德国)。这两种治疗方法都已在多种癌症类型中显示了抗肿瘤作用。

[0008] 目前批准用于多种癌症适应症的抗-PD-1抗体治疗作为IV输注以(i) 200mg或2mg/kg Q3W或(ii) 400mg Q6W的剂量施用。开发允许安全且有效的皮下剂量的抗-PD-1抗体施用的给药方案将是有益的, 其提供与批准的IV输注剂量类似的暴露。IV输注的备选方案, 例如皮下施用, 将为患者提供便利和灵活性、减少患者在治疗室的时间并缩短提供者施用治疗所需的时间。

发明内容

[0009] 本发明提供了用于用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段治疗癌症患者的备择的、方便的、有成本效益的皮下给药方案, 其中所述给药方案预期提供安全且有效剂量的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。具体地, 本发明提供了治疗人患者中的癌症的方法, 包括每三周向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段; 其中所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段包含(a) 分别包含如SEQ ID NOs: 1、2和3中所述的氨基酸序列的轻链(LC) 互补性决定区(CDRs) LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3, 以及分别包含如SEQ ID NOs: 6、7和8中所述的氨基酸序列的重链(HC) CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3; 或(b) 分别包含如SEQ ID NOs: 11、12和13中所述的氨基酸序列的轻链CDRs LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3, 以及分别包含如SEQ ID NOs: 14、15和16中所述的氨基酸序列的重链CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3。在一些实施方案中, 每三周施用抗体或其抗原结合片段。在本发明的实施方案中, 抗体或抗原结合片段是派姆单抗或其抗原结合片段。在进一步的实施方案中, 抗-PD-1抗体是派姆单抗。

[0010] 本发明还提供了治疗人患者中的癌症的方法, 包括约每三周向所述患者皮下施用一定剂量的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段, 所述剂量为约每三周通过IV施用途施用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.6倍, 其中所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段包含(a) 分别包含如SEQ ID NOs: 1、2和3中所述的氨基酸序列的轻链(LC) 互补性决定区(CDRs) LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3, 以及分别包含如SEQ ID NOs: 6、7和8中所述的氨基酸序列的重链(HC) CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3; 或(b) 分别包含如SEQ ID NOs: 11、12和13中所述的氨基酸序列的轻链CDRs LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3, 以及分别包含如SEQ ID NOs: 14、15和16中所述的氨基酸序列的重链CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3。在一些实施方案中, 每三周施用抗体或其抗原结合片段。在本发明的实施方案中, 抗体或抗原结合片段是派姆单抗或其抗原结合片段。在进一步的实施方案中, 抗-PD-1抗体是派姆单抗。

[0011] 本发明还提供了治疗人患者中的癌症的方法,包括约每三周向所述患者皮下施用一定剂量的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段,所述剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.6倍,其中所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段包含(a)分别包含如SEQ ID NOs:1、2和3中所述的氨基酸序列的轻链(LC)互补性决定区(CDRs)LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:6、7和8中所述的氨基酸序列的重链(HC)CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3;或(b)分别包含如SEQ ID NOs:11、12和13中所述的氨基酸序列的轻链CDRs LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:14、15和16中所述的氨基酸序列的重链CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3。在一些实施方案中,每三周施用抗体或其抗原结合片段。在本发明的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段是派姆单抗或其抗原结合片段。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体是派姆单抗。在上述方法的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的生物利用率为至少63%。在上述方法的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的生物利用率为至少64%。在上述方法的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的生物利用率为至少66%。

[0012] 在本发明的实施方案中,施用给患者的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为320mg-420mg、340mg-420mg、345mg-415mg、350mg-410mg、355mg-405mg、360mg-400mg、365mg-395mg、370mg-390mg、375mg-385mg或379mg-381mg。

[0013] 在本发明的实施方案中,施用给患者的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约280mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约300mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约320mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约340mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约360mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约370mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约375mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约300mg-约430mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约320mg-约430mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约340mg-约430mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约360mg-约430mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约370mg-约430mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约375mg-约430mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约320mg-约420mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约340mg-约420mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约360mg-约420mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约370mg-约420mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约345mg-约415mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约300mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约320mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约340mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约350mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约360mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约370mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约375mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约355mg-约405mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约360mg-约400mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约365mg-约395mg。在进一步的实施方案

中,抗体或抗原结合片段的量为约300mg-约390mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约320mg-约390mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约340mg-约390mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约360mg-约390mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约370mg-约390mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约375mg-约390mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约365mg-约395mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约375mg-约385mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约379mg-约381mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为约380mg。在进一步的实施方案中,抗体或抗原结合片段的量为380mg。

[0014] 在一个实施方案中,施用的抗体或其抗原结合片段的量为280mg。在一个实施方案中,施用的抗体或其抗原结合片段的量为285mg。在另一个实施方案中,施用的抗体或其抗原结合片段的量为320mg。在另一个实施方案中,施用的抗体或其抗原结合片段的量为340mg。在另一个实施方案中,施用的抗体或其抗原结合片段的量为360mg。在另一个实施方案中,施用的抗体或其抗原结合片段的量为370mg。在另一个实施方案中,施用的抗体或其抗原结合片段的量为380mg。在另一个实施方案中,施用的抗体或其抗原结合片段的量为400mg。在另一个实施方案中,施用的抗体或其抗原结合片段的量为420mg。

[0015] 在本文的所有上述治疗方法、组合物和用途中,抗-PD-1抗体或抗原结合片段抑制PD-L1与PD-1的结合,并且优选地还抑制PD-L2与PD-1的结合。在本发明的治疗方法、组合物和用途的一些实施方案中,抗-PD-1抗体或抗原结合片段是单克隆抗体,其特异性结合PD-1并阻断PD-L1与PD-1的结合。在一个具体的实施方案中,抗-PD-1抗体包含重链和轻链,其中所述轻链和重链包含图1中所示的氨基酸序列(SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:10)。

[0016] 在任何上述治疗方法、组合物和用途的一些实施方案中,癌症表达PD-L1和PD-L2之一或两者。在一些实施方案中,PD-L1表达在癌症中存在或升高。

附图说明

图1显示了用于本发明的示例性抗-PD-1单克隆抗体的轻链和重链的氨基酸序列(分别为SEQ ID NOs:5和10)。轻链和重链可变区加下划线(分别为SEQ ID NOs:4和9)并且CDRs为粗体。

[0018] 图2显示了周期1中观察到的派姆单抗SC 285mg和派姆单抗IV 200mg的平均PK概况。误差棒(error bar)表示平均值的标准误。SC值代表第一个派姆单抗285mg SC剂量(两种制剂和浓度(strengths))后观察到的平均PK概况。IV值代表第一个派姆单抗200mg IV剂量后观察到的平均PK概况。

[0019] 图3A显示了在周期1使用基于PK模型的模拟的各种SC剂量的总体平均 $C_{谷}$ 。

[0020] 图3B显示了在稳态使用基于PK模型的模拟的各种SC剂量的总体平均 $C_{谷}$ 。

[0021] 图4A显示了在380mg SC和200mg IV的派姆单抗剂量使用基于PK模型的模拟在周期1的 $C_{谷}$ 的分布(中值、第5个、第25个、第75个和第95个百分位)。

[0022] 图4B显示了在380mg SC和200mg IV的派姆单抗剂量使用基于PK模型的模拟在稳态(周期6)的 $C_{谷}$ 的分布(中值、第5个、第25个、第75个和第95个百分位)。

[0023] 图5显示了在380mg SC和200mg IV的派姆单抗剂量对于NSCLC群体使用基于PK模

型的模拟的从周期1至6 (稳态) 的SC/IV C_{ss} 的90%CI。

[0024] 图6显示了在380mg SC和200mg IV的派姆单抗剂量对于NSCLC群体使用基于PK模型的模拟的从周期1至6 (稳态) 的SC/IV $AUC_{0-3周}$ 的90%CI。

[0025] 图7显示了实施例3中描述的III期研究的研究设计。

具体实施方式

本发明提供了治疗方法 (例如, 治疗癌症的方法), 包括皮下施用指定剂量的抗-PD-1抗体 (例如, 派姆单抗) 或其抗原结合片段。预期这种施用提供安全且有效剂量的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。还提供了配制用于皮下施用的组合物和试剂盒, 其包含一定剂量的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段及其用于治疗癌症的用途。在本发明的某些实施方案中, 抗-PD-1抗体是派姆单抗或派姆单抗的抗原结合片段。

[0027] I. 缩写及定义

如在整个说明书和所附权利要求书中所使用的, 以下缩写适用:

AUC浓度-时间曲线下面积

AUC_{ss}在稳态的浓度-时间曲线下面积

CDR互补性决定区

CI置信区间

CL清除率

C_{max,ss}在稳态的峰浓度

CPS联合阳性评分 (combined positive score)

CV主体间参数分布的变异系数;

ECOG美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group)

eGFR: 估计肾小球滤过率

E-R暴露 (浓度) - 反应

F: 生物利用率;

FFPE福尔马林固定的石蜡包埋的

FR构架区

GM几何平均值

HCC肝细胞癌

HNSCC头和颈鳞状细胞癌

HL霍奇金淋巴瘤

IgG免疫球蛋白G

IHC免疫组织化学或免疫组织化学的

IMAX: 时间对CL的最大作用

IV静脉内

k_a: 一级吸收率常数

LPS淋巴瘤比例评分

mAb单克隆抗体

MCC梅克尔细胞癌

MEL黑色素瘤
MMR错配修复
MPS改良比例评分(modifiedproportion score)
MRI磁共振成像
MSI-H微卫星不稳定性-高
NCI美国国家癌症研究所(National Cancer Institute)
NSCLC非小细胞肺癌
OS总生存期(overall survival)
PD-1程序性死亡1(又名程序性细胞死亡-1和程序性死亡受体1)
PD-L1程序性细胞死亡1配体1
PD-L2程序性细胞死亡1配体2
PFS无进展生存期(progression free survival)
PK药物代谢动力学
Q室间清除率(intercompartmental clearance)
Q2W每两周一剂
Q3W每三周一剂
Q6W每六周一剂
RCC肾细胞癌
RSE相对标准误
SC皮下
TI₅₀已达到对清除率的最大作用的50%的时间;
T_{滞后}吸收的滞后时间(lag time for absorption)
TPS肿瘤比例评分
V_c中央室分布容积(central volume ofdistribution)
V_H免疫球蛋白重链可变区
V_L免疫球蛋白轻链可变区
V_p外周室分布容积(peripheral volume ofdistribution)

提出的总体参数估计排除了协变量的影响;因此,这种估计适用于具有平均特征的假设的典型患者。

[0028] 为了可以更容易地理解本发明,下面具体定义某些技术和科学术语。除非所述文件中另有明确定义,否则本文使用的所有其他技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0029] 如在整个说明书和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包括复数参考,除非上下文另外明确指示。提及“或”指示一种或两种可能性,除非上下文清楚地指示所指示的可能性之一。在一些情况下,“和/或”用于强调任一种或两种可能性。

[0030] 当修饰物质或组合物的量(例如,mg)或表征方法中的步骤的参数值等时,术语“约”指可能发生的数值量的变化,例如,通过与物质或组合物的制备、表征和/或使用有关的典型测量、处理和取样程序;通过这些程序中的无意错误;通过用于制备或使用组合物或

执行程序的成分的制造、来源或纯度中的差异;等等。在某些实施方案中,“约”可以意指 $\pm 0.1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 9\%$ 、 $\pm 10\%$ 或 $\pm 11\%$ 的变化。在具体实施方案中,当提及“约380mg”的剂量时,所述剂量可以是,例如,340mg-420mg、345mg-415mg、350mg-410mg、355mg-405mg、360mg-400mg、365mg-395mg、370mg-390mg、375mg-385mg或379-381mg。在备择的实施方案中,剂量可以是360mg、365mg、370mg、375mg、379mg、379.5mg、380mg、385mg、390mg、395mg、400mg、405mg、410mg、415mg或420mg。当提及治疗性治疗方案中的施用之间的时间量(即,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的施用之间的时间量,例如“约3周”,其在本文中“约每三周”可互换地使用)时,“约”指规定的时间 $\pm$ 可能由于在3-周靶日期左右患者/临床医师的日程安排和有效工作时间而发生的变化。例如,“约3周”可以指3周 $\pm$ 5天、3周 $\pm$ 4天、3周 $\pm$ 3天、3周 $\pm$ 2天或3周 $\pm$ 1天,或者可以指2周2天一直到3周5天。

[0031] “施用”和“治疗”,当其应用于动物、人、实验主体、细胞、组织、器官或生物流体时,指外源药物、治疗剂、诊断剂或组合物与所述动物、人、主体、细胞、组织、器官或生物流体接触。如本文所用的,“治疗(treat)”或“治疗(treating)”癌症意指向患有癌症或诊断为癌症的主体施用抗-PD-1抗体或抗原结合片段,以获得至少一种积极的治疗效果,如例如,减少的癌细胞数目、减小的肿瘤大小、降低的癌细胞浸润到周围器官的速率或降低的肿瘤转移或肿瘤生长的速率。“治疗”可包括以下一种或多种:诱导/增加抗肿瘤免疫应答、减少一种或多种肿瘤标志物的数目、停止或延迟肿瘤或血液癌症的生长或与PD-1结合其配体PD-L1和/或PD-L2相关的疾病(“PD-1-相关疾病”)例如癌症的进展、PD-1-相关疾病的稳定化、抑制肿瘤细胞的生长或存活、消除或减小一种或多种癌性病灶或肿瘤的大小、降低一种或多种肿瘤标志物的水平、改善或消除PD-1-相关疾病的临床表现、减少PD-1-相关疾病例如癌症的临床症状的严重程度或持续时间、相对于类似的未治疗的患者的预期存活延长患者的存活以及诱导癌性状况或其他PD-1相关疾病的完全或部分缓解。

[0032] 癌症的积极治疗效果可以以多种方式测量(参见,W.A.Weber, J.Nucl.Med.50:1S-10S(2009))。例如,就肿瘤生长抑制而论,根据NCI标准, $T/C \leq 42\%$ 是抗肿瘤活性的最低水平。 $T/C < 10\%$ 被认为是高抗肿瘤活性水平,其中 $T/C(\%) = \frac{\text{治疗的中值肿瘤体积}}{\text{对照的中值肿瘤体积}} \times 100$ 。在一些实施方案中,通过治疗有效量实现的治疗是无进展生存期(PFS)、无疾病生存期(disease free survival)(DFS)或总生存期(OS)中的任一种。PFS,也称为“肿瘤进展时间(Time to Tumor Progression)”,表示治疗期间和治疗后癌症不生长的时间长度,且包括患者已经历完全应答或部分应答的时间量以及患者已经历稳定疾病的时间量。DFS指治疗期间和治疗后患者保持无疾病的时间长度。OS指与以前未接触治疗的或未治疗的个体或患者相比生命期望的延长。虽然本发明的治疗方法、组合物和用途的实施方案可能不能在每个患者中都实现积极的治疗效果中都有效,但其应该在如通过本领域中已知的任何统计学检验确定的统计学上显著数目的主体中实现积极的治疗效果,例如斯氏t检验、卡方检验、根据Mann和Whitney的U-检验、Kruskal-Wallis检验(H-检验)、Jonckheere-Terpstra-检验和Wilcoxon-检验。

[0033] “抗体”指表现出期望的生物学或结合活性的任何形式的抗体。因此,它以最广泛的含义使用,且具体包括,但不限于,单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、人源化抗体、全人抗体和嵌合抗体。“亲本抗体”是在针对预期用途对抗体进行修饰之前,例如将

抗体人源化以用作人疗法,通过将免疫系统暴露于抗原而获得的抗体。

[0034] 一般而言,基本抗体结构单位包含四聚体。每个四聚体包括两对相同的多肽链,每对具有一条“轻”链(约25kDa)和一条“重”链(约50-70kDa)。每条链的氨基末端部分包括主要负责抗原识别的约100至110或更多个氨基酸的可变区。重链的羧基末端部分可以限定主要负责效应子功能的恒定区。一般,人轻链分类为 κ 轻链和 λ 轻链。此外,人重链一般分类为 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ,并将抗体的同种型分别定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。在轻链和重链内,可变区和恒定区由约12个或更多个氨基酸的“J”区连接,而重链还包括约10个以上氨基酸的“D”区。一般参见,Fundamental Immunology第7章(Paul, W., 编,第2版. Raven Press, N.Y. (1989))。

[0035] 每个轻/重链对的可变区形成抗体结合部位。因此,一般来说,完整的抗体具有两个结合部位。除了双功能或双特异性抗体外,两个结合部位通常是相同的。

[0036] 一般地,重链和轻链两者的可变结构域均包含三个高变区,也称为互补性决定区(CDRs),它们位于相对保守的构架区(FR)内。CDRs通常通过构架区对齐,从而使得能够与特定表位结合。一般而言,从N-末端到C-末端,轻链和重链可变结构域两者均包含FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。每个结构域的氨基酸分配通常根据Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat等人; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 第5版; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat等人, (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia等人, (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917或Chothia等人, (1989) Nature 342:878-883的定义。

[0037] 除非另外指出,否则“抗体片段”或“抗原结合片段”指抗体的抗原结合片段,即保留与全长抗体所结合的抗原特异性结合的能力的抗体片段,例如保留一个或多个CDR区域例如三个重链CDRs和三个轻链CDRs的片段。抗体结合片段的实例包括,但不限于,Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段。

[0038] 如任何治疗方法中所使用的“抗-PD-1抗体”指本发明的组合物和用途包括特异性结合人PD-1的单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段。PD-1及其配体的备择名称或同义词包括:PD-1的PDCD1、PD1、CD279和SLEB2;PD-L1的PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274和B7-H;和PD-L2的PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc和CD273。在治疗人个体的本发明的任何治疗方法、组合物和用途中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是阻断人PD-L1与人PD-1结合或阻断人PD-L1和PD-L2两者与人PD-1结合的PD-1拮抗剂。人PD-1氨基酸序列可在NCBI基因座No.: NP_005009中找到。人PD-L1和PD-L2氨基酸序列可分别在NCBI基因座No.: NP_054862和NP_079515中找到。抗-PD-1抗体可以是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体,并且可以包括人恒定区。在一些实施方案中,人恒定区选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区,并且在特定实施方案中,人恒定区是IgG1或IgG4恒定区。在一些实施方案中,抗原结合片段选自Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv和Fv片段。

[0039] “AUC_{ss}”和“C_{max,ss}”是在药物(例如派姆单抗)施用后人中对所述药物的全身暴露的药物代谢动力学量度,且一般被认为是药物功效的驱动因素(drivers)。“AUC_{ss}”代表给药间隔内的平均暴露。“C_{max,ss}”是施用后不久观察到的最大或最高(峰)药物浓度。在派姆单抗的具体情况下,其作为皮下注射施用,在输注结束后立即出现峰浓度。C_{max,ss}是一般被认为是驱动安全性(driver safety)的驱动因素的度量标准。

[0040] “生物治疗剂”意指阻断支持肿瘤维持和/或生长或抑制抗肿瘤免疫应答的任何生物途径中的配体/受体信号传导的生物分子,例如抗体或融合蛋白。

[0041] 术语“缓冲剂”包括将本发明制剂的溶液pH维持在可接受的范围内,或者对于本发明的冻干制剂在冻干之前提供可接受的溶液pH的那些试剂。术语“冻干”、“冻干的”和“冷冻干燥的”指首先将待干燥的材料冷冻且然后在真空环境中通过升华作用除去冰或冷冻的溶剂的过程。预冻干的(pre-lyophilized)制剂中可以包含赋形剂以增强冻干的产品在贮藏时的稳定性。

[0042] “ C_{50} ”是在给药间隔结束时达到的谷浓度。 $SC:IV C_{50}$ 比是在相同给药间隔结束时SC剂量(例如,380mg SC剂量的派姆单抗)相对于IV剂量(例如,200mg IV剂量的派姆单抗)实现的 C_{50} 的比率。

[0043] 术语“癌症”、“癌性”或“恶性”指或描述哺乳动物中一般以不受调节的细胞生长为特征的生理状况。癌症的实例包括但不限于,癌、淋巴瘤、白血病、胚细胞瘤和肉瘤。这种癌症的更特定实例包括,但不限于,鳞状细胞癌、骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、神经胶质瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性髓性白血病(AML)、多发性骨髓瘤、胃肠(道)癌、肾癌、卵巢癌、肝癌、成淋巴细胞白血病、淋巴细胞白血病、结肠直肠癌、子宫内膜癌、肾癌、前列腺癌、甲状腺癌、黑色素瘤、软骨肉瘤、成神经细胞瘤、胰癌、多形性胶质母细胞瘤、宫颈癌、脑癌、胃癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌以及头和颈癌。可以根据本发明治疗的额外的癌症包括那些特征在于测试的组织样品中PD-L1和PD-L2之一或两者的升高的表达的癌症。

[0044] “CDR”或“CDRs”意指免疫球蛋白可变区中的一个或多个互补性决定区,通常使用Kabat编号系统定义。

[0045] “化疗剂”是用于治疗癌症的化合物。化疗剂的类别包括,但不限于:烷化剂、抗代谢物、激酶抑制剂、纺锤体毒物植物生物碱、细胞毒性/抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、光敏剂、抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERMs)、抗孕酮、雌激素受体减量调节物(ERDs)、雌激素受体拮抗剂、黄体生成素释放激素激动剂、抗雄激素物质、芳化酶抑制剂、EGFR抑制剂、VEGF抑制剂、抑制与异常细胞增殖或肿瘤生长牵连的基因表达的反义寡核苷酸。用于本发明治疗方法的化疗剂包括细胞抑制剂和/或细胞毒剂。

[0046] “嵌合抗体”指其中重链和/或轻链的一部分与衍生自特定物种(例如,人)或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,而所述一条或多条链的剩余部分与衍生自另一物种(例如,小鼠)或属于另一抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源的抗体,以及这种抗体的片段,只要它们表现出期望的生物活性。

[0047] “包含(comprising)”或诸如“包含(comprise)”、“包含(comprises)”或“包含(comprised of)”的变化形式在整个说明书和权利要求书中以包括一切的意义使用,即,指定所陈述的特征的存在,但不排除可以显著增强本发明的任何实施方案的操作或效用的进一步的特征的存在或添加,除非上下文由于明确的措辞或必要的含意而另有要求。

[0048] “保守修饰的变体”或“保守取代”指用具有相似特征(例如电荷、侧链大小、疏水性/亲水性、主链构象和刚性等)的其他氨基酸取代蛋白质中的氨基酸,从而使得常常可以在不改变蛋白质的生物活性或其他期望的性质(例如抗原亲和力和/或特异性)的情况下进行改变。本领域技术人员认识到,一般来说,多肽的非必需区域中的单个氨基酸取代不显著

改变生物活性(参见,例如,Watson等人(1987)Molecular Biology of the Gene,The Benjamin/Cummings Pub.Co.,第224页(第4版))。此外,结构或功能相似的氨基酸的取代不太可能破坏生物活性。示例性保守取代在表1中显示。

[0049] 表1. 示例性保守氨基酸取代

原始残基	保守取代
Ala (A)	Gly;Ser
Arg (R)	Lys;His
Asn (N)	Gln;His
Asp (D)	Glu;Asn
Cys (C)	Ser;Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp;Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn;Gln
Ile (I)	Leu;Val
Leu (L)	Ile;Val
Lys (K)	Arg;His
Met (M)	Leu;Ile;Tyr
Phe (F)	Tyr;Met;Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr;Phe
Tyr (Y)	Trp;Phe
Val (V)	Ile,Leu

“诊断性抗-PD-L单克隆抗体”意指特异性结合在某些哺乳动物细胞表面上表达的指定PD-L (PD-L1或PD-L2) 的成熟形式的mAb。成熟的PD-L缺乏分泌前 (presecretory) 前导序列,也称为前导肽。术语“PD-L”和“成熟PD-L”在本文中可互换使用,并且应理解为意指相同的分子,除非另外指出或从上下文中显而易见。

[0050] 如本文所用的,诊断性抗人PD-L1 mAb或抗-hPD-L1 mAb指特异性结合成熟人PD-L1的单克隆抗体。成熟的人PD-L1分子由以下序列的氨基酸19-290组成:

MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWE
MEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMI
SYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVL
SGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPNE
RTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET (SEQ ID
NO:17)。

用作用于福尔马林固定的石蜡包埋的 (FFPE) 肿瘤组织切片中PD-L1表达的免疫组织化学 (IHC) 检测的诊断性mAbs的诊断性抗人PD-L1 mAbs的具体实例是抗体20C3和抗体

22C3,其被描述在W0 2014/100079中。这些抗体包含下表2所示的轻链和重链可变区氨基酸序列:

表 2. 单克隆抗体 20C3 和 22C3	
20C3 轻链成熟可变区	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWY QKPGQSPKLLIWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQ AEDLAVYYCQQSYDVVTFGAGTKLELK	SEQ ID NO:18
20C3 重链成熟可变区	
QVQVQQSGAELAEPGASVKMSCKASGYIFTSYWMHWLKQR PGGLEWIGYINPSSDYNEYSEKFMDKATLTADKASTTAYM QLISLTSEDSAVYYCARSGWL VHGDYYFDYWGGTTLTVSS	SEQ ID NO:19
22C3 轻链成熟可变区	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLLHTSTRKNYLAWY QKPGQSPKLLIWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQ AEDLAVYYCQQSYDVVTFGAGTKLELK	SEQ ID NO:20
22C3 重链成熟可变区	
QVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYWIHWIKQRP GGGLEWIGYINPSSGYHEYNQKFIDKATLTADRSSSTAYMHL TSLTSEDSAVYYCARSGWLIHGDYYFDFWGGTTLTVSS	SEQ ID NO:21

已报道用于FFPE组织切片中的PD-L1表达的IHC检测的另一种抗人PD-L1 mAb (Chen,B.J.等人,Clin Cancer Res 19:3462-3473(2013)) 是可从北京义翘神州科技股份有限公司(Sino Biological,Inc.)公开获得的兔抗人PD-L1 mAb(中国北京;目录号10084-R015)。

[0051] 如本文所使用的“构架区”或“FR”意指不包括CDR区的免疫球蛋白可变区。

[0052] “人抗体”指仅包含人免疫球蛋白蛋白质序列的抗体。如果在小鼠中、在小鼠细胞中或在衍生自小鼠细胞的杂交瘤中产生,则人抗体可能含有鼠碳水化合物链。类似地,“小鼠抗体”或“大鼠抗体”分别指仅包含小鼠或大鼠免疫球蛋白序列的抗体。

[0053] “人源化抗体”指含有来自非人(例如,鼠)抗体以及人抗体的序列的抗体形式。这种抗体含有最低限度的衍生自非人免疫球蛋白的序列。一般而言,人源化抗体将包含至少一个且一般两个可变结构域的基本上全部,其中所有或基本上所有的高变环对应于非人免疫球蛋白的那些,以及所有或基本上所有的FR区是人免疫球蛋白序列的那些。人源化抗体任选地还将包含免疫球蛋白恒定区的至少一部分(Fc),一般是人免疫球蛋白的那种。必要时,在抗体克隆名称中添加前缀“hum”、“hu”或“h”,以区分人源化抗体和亲本啮齿类动物抗体。啮齿类动物抗体的人源化形式通常将包含亲本啮齿类动物抗体的相同CDR序列,尽管可以包括某些氨基酸取代以增加亲和力、增加人源化抗体的稳定性或出于其他原因。

[0054] “高变区”指抗体中负责抗原结合的氨基酸残基。高变区包含来自“互补性决定区”或“CDR”(即,轻链可变结构域中的LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3以及重链可变结构域中的

HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3)的氨基酸残基。参见Kabat等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.(通过序列定义抗体的CDR区域);也参见Chothia和Lesk(1987) J.Mol.Biol.196:901-917(通过结构定义抗体的CDR区)。术语“构架”或“FR”残基指除本文定义为CDR残基的高变区残基之外的那些可变结构域残基。

[0055] “免疫原性剂”指能够诱导体液和/或细胞介导的免疫应答的组合物。免疫原性剂可包括,例如,减毒癌性细胞、肿瘤抗原、抗原呈递细胞例如用肿瘤衍生的抗原或核酸脉冲的树突细胞、免疫刺激细胞因子(例如,IL-2、IFN α 2、GM-CSF)和用编码免疫刺激细胞因子例如但不限于GM-CSF的基因转染的细胞。

[0056] “分离的抗体”和“分离的抗体片段”指纯化状态,且在这种背景中意指指定的分子基本上不含其他生物分子,例如核酸、蛋白质、脂质、碳水化合物或其他材料,例如细胞碎片和生长培养基。一般而言,术语“分离的”并不意图指完全不存在这种材料或不存在水、缓冲剂或盐,除非它们以显著干扰如本文所述的结合化合物的实验或治疗用途的量存在。

[0057] 如本文所用的,“Kabat”意指由Elvin A.Kabat开创的免疫球蛋白比对和编号系统((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.)。

[0058] 如本文所用的“单克隆抗体”或“mAb”或“Mab”指基本上同质的抗体群体,即,构成所述群体的抗体分子除了可能以较少量存在的可能天然存在的突变之外在氨基酸序列中是相同的。相对照而言,常规(多克隆)抗体制剂一般包括在其可变结构域特别是它们的CDRs中具有不同氨基酸序列的多种不同的抗体,其经常对不同的表位具有特异性。修饰语“单克隆”表明抗体从基本上同质的抗体群体获得的特征,并且不应被解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如,要根据本发明使用的单克隆抗体可以通过Kohler等人(1975) Nature 256:495首先描述的杂交瘤方法来制备,或者可以通过重组DNA方法制备(参见,例如,美国专利No.4,816,567)。还可以使用例如Clackson等人(1991) Nature 352:624-628和Marks等人(1991) J.Mol.Biol.222:581-597中描述的技术从噬菌体抗体文库分离“单克隆抗体”。也参见Presta(2005) J.Allergy Clin.Immunol.116:731。

[0059] “微卫星不稳定性(MSI)”指与肿瘤中缺陷的DNA错配修复有关的基因组不稳定性形式。参见Boland等人,Cancer Research 58,5258-5257,1998。在一个实施方案中,可以使用五个美国国家癌症研究所(NCI)推荐的微卫星标志物来进行MSI分析:BAT25(GenBank检索号9834508)、BAT26(GenBank检索号9834505)、D5S346(GenBank检索号181171)、D2S123(GenBank检索号187953)、D17S250(GenBank检索号177030)。可以使用额外的标志物,例如BAT40、BAT34C4、TGF- β -RII和ACTC。用于MSI分析的可商购获得的试剂盒包括,例如,Promega MSI多重PCR测定,FoundationOne®CDx(F1CDx)使用从福尔马林固定的、石蜡包埋的(FFPE)肿瘤组织样品分离的DNA的基于下一代测序的体外诊断设备。

[0060] “高频微卫星不稳定性”或“微卫星不稳定性-高(MSI-H)”指其中上述五种NCI标志物中的两种或更多种在其DNA中显示不稳定性或其DNA中 $\geq 30-40\%$ 的总标志物显示出不稳定性(即具有插入/缺失突变)的肿瘤。

[0061] 如本文所用的“非-MSI-H癌症”指微卫星稳定(MSS)和低频MSI(MSI-L)癌症。

[0062] “微卫星稳定(MSS)”指其中上述五种NCI标志物均未在其DNA中显示不稳定性(即

具有插入/缺失突变)的肿瘤。

[0063] “患者”(备择地在本文中称为“主体”或“个体”)指能够用本发明的方法和组合物治疗的哺乳动物(例如,大鼠、小鼠、狗、猫、兔),最优选人。在一些实施方案中,患者是成年患者。在其他实施方案中,患者是儿科患者。

[0064] “PD-L1”或“PD-L2”表达意指细胞表面上指定的PD-L蛋白或细胞或组织内指定的PD-L mRNA的任何可检测的表达水平,除非另有定义。PD-L蛋白表达可以在肿瘤组织切片的IHC测定中用诊断性PD-L抗体或通过流式细胞术来检测。另一方面,可以使用特异性结合期望的PD-L靶例如PD-L1或PD-L2的结合剂(例如,抗体片段、亲和体(affibody)等)通过PET成像检测肿瘤细胞的PD-L蛋白表达。用于检测和测量PD-L mRNA表达的技术包括RT-PCR和实时定量RT-PCR。

[0065] 已经描述了几种用于在肿瘤组织切片的IHC测定中定量PD-L1蛋白表达的方法。参见,例如,Thompson等人,PNAS101(49):17174-17179(2004);Thompson等人,Cancer Res.66:3381-3385(2006);Gadiot等人,Cancer 117:2192-2201(2011);Taube等人,Sci Transl Med4,127ra37(2012);和Toplian等人,New Eng. J Med.366(26):2443-2454(2012)。

[0066] 一种方法采用对于PD-L1表达阳性或阴性的简单二元终点,其中阳性结果根据显示出细胞表面膜染色的组织学证据的肿瘤细胞的百分比来定义。如果总肿瘤细胞的至少1%且优选5%显示出细胞表面膜染色的组织学证据,则肿瘤组织切片被计数为对于PD-L1表达阳性的。

[0067] 在另一种方法中,在肿瘤细胞以及主要包括淋巴细胞的浸润免疫细胞中定量肿瘤组织切片中的PD-L1表达。显示出膜染色的肿瘤细胞和浸润免疫细胞的百分比分别定量为<5%、5至9%且然后以10%增量最多到100%。对于肿瘤细胞,如果得分<5%得分,则PD-L1表达被计数为阴性的,且如果得分 $\geq 5\%$,则被计数为阳性的。免疫浸润液中的PD-L1表达被报道为称为调整炎症评分(adjusted inflammation score)(AIS)的半定量测量,其通过将膜染色细胞的百分比乘以浸润液强度来确定,所述浸润液强度分级为无(0)、轻度(评分为1,极其少见淋巴细胞)、中度(评分为2,通过淋巴组织细胞聚集的肿瘤局部浸润)或重度(评分为3,弥漫性浸润)。如果AIS ≥ 5 ,则肿瘤组织切片通过免疫浸润液计数为PD-L1表达阳性的。

[0068] 还可以通过使用评分方法评估肿瘤细胞和浸润免疫细胞两者中的PD-L1表达来对来自已使用诊断性PD-L1抗体通过IHC染色的肿瘤的组织切片的PD-L1蛋白表达进行评分。参见WO 2014/165422。一种PD-L1评分方法包括检查组织切片中的每个肿瘤巢(nest)的染色,以及将改良H评分(MHS)和改良比例评分(MPS)之一或两者分配给所述组织切片。为了分配MHS,横过所有检查的肿瘤巢中的所有活肿瘤细胞和染色的单核炎性细胞估计四个单独的百分比:(a)没有染色的细胞(强度=0),(b)弱染色(强度=1+),(c)中度染色(强度=2+)和(d)强染色(强度=3+)。细胞必须至少具有部分膜染色以被包括在弱、中度或强染色百分比中。然后将估计的百分比(其和为100%)输入公式 $1x$ (弱染色细胞的百分比)+ $2x$ (中度染色细胞的百分比)+ $3x$ (强染色细胞的百分比),并且结果被分配给组织切片作为MHS。MPS是通过横过所有检查的肿瘤巢中的所有活肿瘤细胞和染色的单核炎性细胞估计至少具有任何强度的部分膜染色的细胞的百分比来分配的,并将所得的百分比分配给组织切片作为MPS。在一些实施方案中,如果MHS或MPS是阳性的,则肿瘤被指定为PD-L1表达阳性的。

[0069] 对肿瘤中的PD-L1表达进行评分/定量的另一种方法是“联合阳性评分”或“CPS”,

其指用于从患者的肿瘤样品确定PD-L1表达评分的算法。CPS在选择用特定治疗方案进行治疗的患者中有用,包括包括施用抗-PD-1抗体的治疗方法,其中相对于不表达PD-L1的相同患者群体,PD-L1的表达与特定患者群体中的更高应答率有关。CPS通过确定来自患有肿瘤的患者肿瘤组织中活PD-L1阳性肿瘤细胞的数目、活PD-L1阴性肿瘤细胞的数目以及活PD-L1阳性单核炎性细胞(MIC)的数目,并使用以下公式计算CPS来确定:

$$\frac{(\#PD-L1阳性肿瘤细胞) + (\#PD-L1阳性MIC)}{(\#PD-L1阳性肿瘤细胞) + (PD-L1阴性肿瘤细胞)} \times 100\%$$

[0070] 在特定实施方案中,所使用的PD-L1表达评分方法是“淋巴瘤比例评分”。淋巴瘤的特征在于均匀的汇合细胞群体,其消除了淋巴结的构造或转移部位的构造。“LPS”或“淋巴瘤比例评分”是表达PD-L1的所述细胞群体的百分比。在测定LPS时,不尝试区分真正赘生性的细胞和反应性细胞。PD-L1表达的特征在于任意强度的部分或完全膜染色。

[0071] PD-L1表达的再另一种评分方法是“TPS”或“肿瘤比例评分”,其是在细胞膜上表达PD-L1的肿瘤细胞的百分比。TPS一般包括以任何强度(弱、中度或强)表达PD-L1的赘生性细胞的百分比,其可以使用诊断性抗人PD-L1 mAb例如抗体20C3和抗体22C3使用免疫组织化学测定来确定,见上所述。如果存在膜染色,则认为细胞表达PD-L1,包括具有部分膜染色的细胞。

[0072] PD-L mRNA表达水平可与在定量RT-PCR中常用的一种或多种参考基因(例如泛素C)的mRNA表达水平进行比较。

[0073] 在一些实施方案中,基于与通过适当的对照的PD-L1表达(蛋白质和/或mRNA)水平的比较,将通过肿瘤内恶性细胞和/或浸润免疫细胞的PD-L1表达(蛋白质和/或mRNA)水平确定为“超表达的”或“升高的”。例如,对照PD-L1蛋白或mRNA表达水平可以是在相同类型的非恶性细胞中或在来自匹配的正常组织的切片中定量的水平。在一些实施方案中,如果样品中的PD-L1蛋白(和/或PD-L1 mRNA)比对照中高至少10%、20%或30%,则肿瘤样品中的PD-L1表达被确定为升高的。

[0074] “派姆单抗”(以前被称为MK-3475、SCH 900475和兰洛利珠单抗(lambrolizumab))在本文中择地称为“pembro”,是一种人源化的IgG4 mAb,具有WHO Drug Information,第27卷,第2期,第161-162页(2013)中描述的结构,且包含表3中描述的重链和轻链氨基酸序列和CDRs。派姆单抗已获得美国FDA批准,如KEYTRUDATM的处方信息(Prescribing Information)中所述的(Merck&Co., Inc., Whitehouse Station, NJ USA; 2014年最初美国批准, 2021年3月更新)。

[0075] 如本文所使用的“派姆单抗变体”意指这样的单克隆抗体,其除了具有在位于轻链CDRs外面的位置处的三个、两个或一个保守氨基酸取代以及位于重链CDRs外面的六个、五个、四个、三个、二个或一个保守氨基酸取代之外,例如变体位置位于FR区或恒定区中,包含与派姆单抗中的那些相同的重链和轻链序列,并且任选地具有重链C-末端赖氨酸残基的缺失。换句话说,派姆单抗和派姆单抗变体包含相同的CDR序列,但由于分别在其全长轻链和重链序列中的不多于三个或六个其他位置处具有保守氨基酸取代而彼此不同。派姆单抗变体就以下性质而论与派姆单抗基本相同:与PD-1的结合亲和力以及阻断PD-L1和PD-L2的每一个与PD-1结合的能力。

[0076] “药物制剂”指这样的制剂,其处于这样的形式以允许活性成分有效,并且不含有

对制剂将施用的主体有毒的额外组分。

[0077] “药学上可接受的”指赋形剂(媒介物、添加剂)和组合物,其可以合理地施用给主体以提供有效剂量的所采用的活性成分,并且“通常被认为是安全的”,例如,当施用于人时生理上可耐受的并且一般不产生变态反应性或类似的不良反应,例如胃部不适等。在另一个实施方案中,所述术语指由联邦或州政府的管理机构批准的或在供动物以及更特别地人之用的美国药典(U.S.Pharmacopeia)或另一普遍认可的药典中列出的分子实体和组合物。

[0078] 药物代谢动力学“稳态”是一段期间,在此期间,归因于多次剂量的药物浓度的任何累积已达到最大,并且在每次后来施用的剂量后全身药物暴露都被认为是均匀的;在派姆单抗的具体情况下,在施用~16周时及之后达到稳态。

[0079] “含铂化学疗法”(也称为普拉丁斯(platins))指作为铂配位化合物的用于治疗癌症的一种或多种化疗剂的使用。含铂化疗剂是烷化剂,其交联DNA,从而导致无效的DNA错配修复,且通常导致细胞凋亡。普拉丁斯的实例包括顺铂、卡铂和奥沙利铂。

[0080] 如本文所使用的“RECIST 1.1反应标准”意指Eisenhauer, E.A.等人, Eur.J.Cancer 45:228-247 (2009)中对于靶病灶或非靶病灶陈述的定义,适当时基于测量反应的背景。

[0081] “治疗剂”指相对于抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的额外试剂。治疗剂可以是,例如,化疗剂、生物治疗剂或免疫原性剂。

[0082] “组织切片”指组织样品的单个部分或片,例如,从正常组织或肿瘤样品切下的薄组织切片。

[0083] 当其应用于诊断为或怀疑患有癌症的主体时,“肿瘤”指任何大小的恶性或潜在恶性的赘生物或组织块,并且包括原发性肿瘤和继发性赘生物。实体瘤是组织的异常生长或块,其通常不含有囊肿或液体区域。不同类型的实体瘤根据形成它们的细胞类型来命名。实体瘤的实例为肉瘤、癌和淋巴瘤。白血病(血液的癌症)通常不形成实体瘤(National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms)。

[0084] 如本文所用的,“肿瘤突变负担”或“TMB”指肿瘤基因组中的体细胞突变的数目和/或肿瘤基因组的每个区域的体细胞突变的数目。TMB高(或TMB-H)指具有高突变负荷的肿瘤。在具体实施方案中,如果肿瘤含有 ≥ 10 个突变/兆碱基(Mut/Mb),则称其为TMB-H。FDA批准的测试,例如FoundationOne® CDx,可用于实体瘤,以确定实体瘤是否为TMB-H(即,具有 ≥ 10 个突变/兆碱基)。

[0085] 如本文所用的“可变区”或“V区”意指在不同抗体之间序列可变的IgG链的区段。它延伸至轻链中的Kabat残基109和重链中的Kabat残基113。

[0086] II. 用于本发明的PD-1抗体和抗原结合片段

用于本发明的制剂、治疗方法、组合物和用途的与人PD-1结合的mAbs的实例描述于US 7,521,051、US 8,008,449和US 8,354,509中。在本发明的治疗方法、组合物和用途中用作PD-1拮抗剂的具体抗人PD-1mAbs包括:派姆单抗(以前被称为MK-3475、SCH 900475和兰洛利珠单抗),一种具有WHO Drug Information,第27卷,第2期,第161-162页(2013)中描述的结构且包含图1所示的重链和轻链氨基酸序列的人源化IgG4 mAb,以及WO 2008/156712和表3中描述的人源化抗体h409A11、h409A16和h409A17。

[0087] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的一些实施方案中,抗-PD-1抗体或

其抗原结合片段包含：(a) 分别包含如SEQ ID NOs:1、2和3中所述的氨基酸序列的轻链CDRs LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:6、7和8中所述的氨基酸序列的重链CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3;或(b) 分别包含如SEQ ID NOs:11、12和13中所述的氨基酸序列的轻链CDRs LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:14、15和16中所述的氨基酸序列的重链CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3。在本发明的一些实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是人抗体。在其他实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是人源化抗体。在其他实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是嵌合抗体。在具体实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体。

[0088] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的其他实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段特异性结合人PD-1并且包含(a) 包含如SEQ ID NO:9中所述的氨基酸序列或其变体的重链可变区,和(b) 包含选自SEQ ID NO:4或其变体;SEQ ID NO:22或其变体;和SEQ ID NO:23或其变体的氨基酸序列的轻链可变区。

[0089] 重链可变区序列或全长重链序列的变体除了在构架区(即,CDRs外面)中具有最多到17个保守氨基酸取代之外与参考序列相同,并且优选在构架区中具有少于十个、九个、八个、七个、六个或五个保守氨基酸取代。轻链可变区序列或全长轻链序列的变体除了在构架区(即,CDR外面)中具有最多到五个保守氨基酸取代之外与参考序列相同,并且优选在构架区中具有少于四个、三个或两个保守氨基酸取代。

[0090] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的另一个实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体,其特异性结合人PD-1并且包含(a) 包含如SEQ ID NO:10或其变体中所述的氨基酸序列或由其组成的重链;和(b) 包含如SEQ ID NO:5或其变体;SEQ ID NO:24或其变体;或SEQ ID NO:25或其变体所述的氨基酸序列或由其组成的轻链。

[0091] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的再另一个实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体,其特异性结合人PD-1并且包含(a) 包含SEQ ID NO:10中所述的氨基酸序列或由其组成的重链,和(b) 包含SEQ ID NO:5中所述的氨基酸序列或由其组成的轻链。

[0092] 下表3提供了用于本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的示例性抗-PD-1mAbs的氨基酸序列的列表。

表 3. 示例性抗人 PD-1 抗体	
A. 包含 WO2008/156712 中 hPD-1.09A 的轻链和重链 CDRs (派姆单抗的轻链和重链 CDRs)	
CDRL1 (LC-CDR1)	RASKGVSTSGYSYLH SEQ ID NO: 1
CDRL2 (LC-CDR2)	LASYLES SEQ ID NO: 2
CDRL3 (LC-CDR3)	QHSRDLPLT SEQ ID NO: 3
CDRH1 (HC-CDR1)	NYMY SEQ ID NO: 6
CDRH2 (HC-CDR2)	GINPSNGGTNFNEKFKN SEQ ID NO: 7
CDRH3 (HC-CDR3)	RDYRFDMGFDY SEQ ID NO: 8
B. 包含 WO2008/156712 中 hPD-1.08A 的轻链和重链 CDRs	
CDRL1 (LC-CDR1)	RASKSVSTSGFSYLH SEQ ID NO: 11
CDRL2 (LC-CDR2)	LASNLES SEQ ID NO: 12
CDRL3	QHSWELPLT

(LC-CDR3)	SEQ ID NO: 13
CDRH1 (HC-CDR1)	SYLY SEQ ID NO: 14
CDRH2 (HC-CDR2)	GVNPSNGGTNFSEKFS SEQ ID NO: 15
CDRH3 (HC-CDR3)	RDSNYDGGFDY SEQ ID NO: 16
C. 包含 WO 2008/156712 中的成熟 h109A 重链可变区 (V _H) 和一个成熟 K09A 轻链可变 (V _L) 区	
重链 V _H	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLT TDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTVSS SEQ ID NO: 9 (派姆单抗的 V _H)
轻链 V _L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY QQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTSS LEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK SEQ ID NO: 4 (派姆单抗的 V _L) 或 EIVLTQSPLSLPVTGPGEASISCRASKGVSTSGYSYLHWY QKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR EAEDVG VYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIK SEQ ID NO: 22 或 DIVMTQTPLSLPVTGPGEASISCRASKGVSTSGYSYLHWY LQKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSGSGSGTAFTLKISR VEADV GLYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIK SEQ ID NO: 23
D. 包含 WO 2008/156712 中的成熟 409 重链和一个成熟 K09A 轻链	
重链	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLT TDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLK SEQ ID NO: 10 (派姆单抗的重链)
	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY

轻链	QQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFLTISSE LEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC SEQ ID NO: 5 (派姆单抗的轻链) 或 EIVLTQSPSLPVTTPGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHWYL QKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR EAEDVGVYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC SEQ ID NO: 24 或 DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHWY LQKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSGSGSGTAFTLKISR VEAEDVGLYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC SEQ ID NO: 25
----	--

[0093] III. 本发明的方法和用途

本发明提供了治疗人患者中的癌症的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段,其中所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段包含:(a)分别包含如SEQ ID NOs:1、2和3中所述的氨基酸序列的轻链(LC)互补性决定区(CDRs)LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:6、7和8中所述的氨基酸序列的重链(HC)CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3;或(b)分别包含如SEQ ID NOs:11、12和13中所述的氨基酸序列的轻链CDRs LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:14、15和16中所述的氨基酸序列的重链CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3。在特定实施方案中,每三周施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。在本发明的特定实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。在其他实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗变体。

[0094] 本发明提供了治疗人患者中的癌症的方法,包括以这样的剂量向所述患者皮下施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段,所述剂量为通过IV施用途施用的不同的治疗有效剂量的至少1.6倍,其中所述皮下剂量以与所述不同的治疗有效剂量的频率相同的频率施用,其中所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段包含:(a)分别包含如SEQ ID NOs:1、2和3中所述的氨基酸序列的轻链(LC)互补性决定区(CDRs)LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:6、7和8中所述的氨基酸序列的重链(HC)CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3;或(b)分别包含如SEQ ID NOs:11、12和13中所述的氨基酸序列的轻链CDRs LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:14、15和16中所述的氨基酸序列的重链CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3。在特定实施方案中,每三周施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。在本发明的特定实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。在其他实施

方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗变体。

[0095] 本发明提供了治疗人患者中的癌症的方法,包括以这样的剂量约每三周向所述患者皮下施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段,所述剂量为约每三周通过IV施用途施用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.6倍,其中所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段包含:(a)分别包含如SEQ ID NOs:1、2和3中所述的氨基酸序列的轻链(LC)互补性决定区(CDRs)LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:6、7和8中所述的氨基酸序列的重链(HC)CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3;或(b)分别包含如SEQ ID NOs:11、12和13中所述的氨基酸序列的轻链CDRs LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:14、15和16中所述的氨基酸序列的重链CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3。在特定实施方案中,每三周施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。在特定实施方案中,在本发明的特定实施方案中,抗-PD-1抗体或抗原结合片段是派姆单抗。在其他实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗变体。

[0096] 本发明提供了治疗人患者中的癌症的方法,包括以这样的剂量约每三周向所述患者皮下施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段,所述剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.6倍,其中所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段包含:(a)分别包含如SEQ ID NOs:1、2和3中所述的氨基酸序列的轻链(LC)互补性决定区(CDRs)LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:6、7和8中所述的氨基酸序列的重链(HC)CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3;或(b)分别包含如SEQ ID NOs:11、12和13中所述的氨基酸序列的轻链CDRs LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,以及分别包含如SEQ ID NOs:14、15和16中所述的氨基酸序列的重链CDRs HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3。在特定实施方案中,每三周施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。在本发明的特定实施方案中,抗-PD-1抗体或抗原结合片段是派姆单抗。在其他实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗变体。

[0097] 在一些实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05或2.1倍。

[0098] 在一些实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.65倍。在一些实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.7倍。在一些实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.75倍。在一些实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.8倍。在一些实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.85倍。在一些实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.9倍。在一些实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.95倍。在一些实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少2.0倍。在一些实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少2.05倍。在一些实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少2.1倍。在特定实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.875倍。在其他特定实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的至少1.9倍。

[0099] 在一些实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的1.6-2.1、1.7-2.1、1.8-2.1、1.9-2.1倍。在一些实施方案中,剂量为抗-PD-1抗体或

其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的1.6-2.1倍。在一些实施方案中,剂量为为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的1.7-2.1倍。在一些实施方案中,剂量为为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的1.8-2.1倍。在一些实施方案中,剂量为为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的1.875-2.1倍。在一些实施方案中,剂量为为抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的1.9-2.1倍。

[0100] 在本发明的任何方法的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的生物利用率为至少63%。在上述任何方法的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的生物利用率为至少64%。在上述任何方法的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的生物利用率为66%。

[0101] 在本发明的方法的一些实施方案中,皮下施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段(例如,派姆单抗)剂量导致与通过IV施用途施用的剂量的 $C_{谷}$ 相同或更大的 $C_{谷}$ 。在上述任何方法的实施方案中,皮下施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段导致至少1、至少1.2、至少1.3、至少1.4、至少1.5或至少1.6的皮下 $C_{谷}$ 与IV $C_{谷}$ 比。在一些实施方案中,皮下施用导致具有至少1.0或更大的SC:IV $C_{谷}$ 比的PK概况。在一些实施方案中,皮下施用导致至少1.2或更大的SC:IV $C_{谷}$ 比。在一些实施方案中,皮下施用导致至少1.3或更大的SC:IV $C_{谷}$ 比。在一些实施方案中,皮下施用导致至少1.4或更大的SC:IV $C_{谷}$ 比。在一些实施方案中,皮下施用导致至少1.5或更大的SC:IV $C_{谷}$ 比。在一些实施方案中,皮下施用导致至少1.6或更大的SC:IV $C_{谷}$ 比。

[0102] 在本发明的方法的一些实施方案中,皮下施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段(例如,派姆单抗)剂量导致1.0-1.6、1.1-1.6、1.2-1.6、1.3-1.6、1.4-1.6、1.2-1.5、1.3-1.5、1.4-1.5或1.3-1.4的SC:IV $C_{谷}$ 比。

[0103] 在本发明的方法的一些实施方案中,皮下施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段(例如,派姆单抗)剂量导致1.0-1.6的SC:IV $C_{谷}$ 比。在一些实施方案中,皮下施用导致1.1-1.6的SC:IV $C_{谷}$ 比。在一些实施方案中,皮下施用导致1.2-1.6的SC:IV $C_{谷}$ 比。在一些实施方案中,皮下施用导致1.3-1.6的SC:IV $C_{谷}$ 比。在一些实施方案中,皮下施用导致1.4-1.6的SC:IV $C_{谷}$ 比。在一些实施方案中,皮下施用导致1.2-1.5的SC:IV $C_{谷}$ 比。在一些实施方案中,皮下施用导致1.3-1.5的SC:IV $C_{谷}$ 比。在一些实施方案中,皮下施用导致1.4-1.5的SC:IV $C_{谷}$ 比。在一些实施方案中,皮下施用导致1.3-1.4的SC:IV $C_{谷}$ 比。

[0104] 在本发明的方法的一些实施方案中,皮下施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段(例如,派姆单抗)剂量在六个施用周期后(例如,在每三周一次给药的六个周期后)导致大于通过IV施用途施用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的200mg或2mg/kg剂量的 $AUC_{(0-3周)}$ 的 $AUC_{(0-3周)}$ 。在一些实施方案中,皮下施用导致在六个施用周期后具有至少1.0或更大的SC:IVAUC_(0-3周)比的PK概况。

[0105] 在本发明的方法的一些实施方案中,将上述参数(例如, $AUC_{(0-3周)}$ 、 $C_{谷}$)与由通过IV施用途施用的抗-PD1抗体或其抗原结合片段的剂量所产生的那些进行比较,其中所述剂量为200mg。

[0106] 在本发明的方法的一些实施方案中,癌症选自:黑色素瘤、肺癌、头和颈癌、膀胱癌、乳腺癌、胃肠癌、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、梅克尔细胞癌、皮肤鳞状细胞癌、淋巴瘤、肾癌、间皮瘤、卵巢癌、食管癌、肛门癌、胆道癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、宫颈癌、甲状腺癌、

唾液腺癌(salivary cancer)、前列腺癌(例如激素难治性前列腺腺癌)、胰癌、结肠癌、肝癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤和其他赘生性恶性肿瘤。

[0107] 在一些实施方案中,肺癌为非小细胞肺癌。

[0108] 在备择的实施方案中,肺癌是小细胞肺癌。

[0109] 在一些实施方案中,淋巴瘤是霍奇金淋巴瘤。

[0110] 在其他实施方案中,淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤。在特定实施方案中,淋巴瘤是原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤(PMBCL)。在一些实施方案中,淋巴瘤是弥漫型大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[0111] 在一些实施方案中,乳腺癌是三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer)。

[0112] 在进一步的实施方案中,乳腺癌是ER+/HER2-乳腺癌。

[0113] 在一些实施方案中,膀胱癌是尿路上皮癌。

[0114] 在一些实施方案中,头和颈癌是鼻咽癌。在一些实施方案中,癌症是甲状腺癌。在其他实施方案中,癌症是唾液腺癌。在其他实施方案中,癌症是头和颈鳞状细胞癌。

[0115] 在一些实施方案中,癌症是具有高水平的微卫星不稳定性(MSI-H)的转移性结肠直肠癌。

[0116] 在一些实施方案中,癌症是具有高水平微卫星不稳定性(MSI-H)的实体瘤。

[0117] 在一些实施方案中,癌症是具有高突变负荷的实体瘤。

[0118] 在本发明的方法的一些实施方案中,癌症选自:黑色素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头和颈鳞状细胞癌、经典霍奇金淋巴瘤、原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤、尿路上皮癌、微卫星不稳定性-高或错配修复缺陷性癌症、胃癌、食管癌、宫颈癌、肝细胞癌、梅克尔细胞癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、特征在于具有高突变负荷的肿瘤的癌症、皮肤鳞状细胞癌和三阴性乳腺癌。

[0119] 在本发明的方法的一些实施方案中,癌症选自:黑色素瘤、非小细胞肺癌、头和颈鳞状细胞癌、经典霍奇金淋巴瘤、原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤、尿路上皮癌、微卫星不稳定性-高或错配修复缺陷性癌症、胃癌、食管癌、宫颈癌、肝细胞癌、梅克尔细胞癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、特征在于具有高突变负荷的肿瘤的癌症、皮肤鳞状细胞癌和三阴性乳腺癌。

[0120] 在本发明的方法的一些实施方案中,约每三周一次向患者施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段达12周或更长时间。在其他实施方案中,约每三周一次向患者施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段达18周或更长时间、24周或更长时间、30周或更长时间、36周或更长时间、42周或更长时间、48周或更长时间、54周或更长时间、60周或更长时间、66周或更长时间、72周或更长时间、78周或更长时间、84周或更长时间、90周或更长时间、96周或更长时间或102周或更长时间。

[0121] 在第一个实施方案(实施方案E1)中,本发明包括治疗人患者的癌症的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg-约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在具体实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段每三周一次施用。

[0122] 在第二个实施方案(实施方案E2)中,本发明包括治疗人患者的不可切除的或转移性黑色素瘤的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg-约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在具体实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段每三周一次施用。

[0123] 在第三个实施方案(实施方案E3)中,本发明包括治疗人患者的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的方法,包括约每三周一次给所述患者皮下施用约280mg-约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在具体实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段每三周一次施用。

[0124] 在实施方案E3的子实施方案(sub-embodiment)(实施方案E3-A)中,患者患有具有高PD-L1表达[(肿瘤比例评分(TPS) $\geq 50\%$)]的肿瘤并且以前未用含铂化学疗法治疗。

[0125] 在实施方案E3的进一步子实施方案(实施方案E3-B)中,患者患有具有PD-L1表达(TPS $\geq 1\%$)的肿瘤并且以前用含铂化学疗法治疗。在实施方案E3-B的具体实施方案中,患者在接受含铂化学疗法时或之后具有疾病进展。

[0126] 在实施方案E3的另一个子实施方案(实施方案E3-C)中,患者患有具有PD-L1表达(TPS $\geq 1\%$)的肿瘤并且以前未用含铂化学疗法治疗。

[0127] 在实施方案E3的再另一个子实施方案(实施方案E3-D)中,不测试患者的肿瘤的PD-L1表达。在所述实施方案中,无论PD-L1表达如何,都用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段治疗患者。在具体实施方案中,患者以前未用含铂化学疗法治疗。

[0128] 在实施方案E3(包括实施方案E3-A、E3-B和E3-C)的某些实施方案中,PD-L1TPS通过FDA批准的测试来确定。

[0129] 在实施方案E3(包括实施方案E3-A、E3-B、E3-C和E3-D)的某些实施方案中,患者的肿瘤不具有EGFR或ALK基因组畸变。

[0130] 在实施方案E3(包括实施方案E3-A、E3-B、E3-C和E3-D)的某些实施方案中,患者的肿瘤具有EGFR或ALK基因组畸变并且在接受抗-PD-1抗体或其抗原结合片段之前在接受一种或多种EGFR或ALK畸变的治疗时或之后具有疾病进展。

[0131] 在第四个实施方案(实施方案E4)中,本发明包括治疗人患者的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的方法,包括:(1) 每约三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,以及(2) 向所述患者施用培美曲塞和铂化学疗法(例如,卡铂)。在实施方案E4的子实施方案中,在开始使用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段、培美曲塞和卡铂的联合治疗方案之前,患者以前未用抗癌疗法治疗。

[0132] 在实施方案E3和E4(包括其子实施方案)的某些实施方案中,患者患有非鳞状非小细胞肺癌。

[0133] 在实施方案E3和E4(包括其子实施方案)的某些实施方案中,还用卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)治疗患者。

[0134] 在实施方案E4的子实施方案中,以 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 的量向患者施用培美曲塞。

[0135] 在实施方案E4的子实施方案中,每3周以 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 的量向患者施用培美曲塞。

[0136] 在实施方案E4的子实施方案中,每21天经由静脉内输注向患者施用培美曲塞。在具体实施方案中,输注时间为约10分钟。

[0137] 在实施方案E4的子实施方案(实施方案E4-A)中,本发明进一步包括从向患者施用培美曲塞之前约7天开始并持续直到向患者施用最后一剂培美曲塞后约21天为止每天一次向患者施用约 $400\mu\text{g}$ 至约 $1000\mu\text{g}$ 叶酸。在某些实施方案中,叶酸口服施用。

[0138] 在实施方案E4和E4-A的子实施方案(实施方案E4-B)中,本发明进一步包括在第一次施用培美曲塞之前约1周以及约每三个培美曲塞施用周期(即,约每9周)向患者施用约

1mg维生素B₁₂。在某些实施方案中,维生素B₁₂肌内施用。

[0139] 在实施方案E4、E4-A和E4-B的子实施方案(实施方案E4-C)中,本发明进一步包括在培美曲塞施用的前一天、当天和第二天每天两次向患者施用约4mg地塞米松。在某些实施方案中,地塞米松口服施用。

[0140] 在第五个实施方案(实施方案E5)中,本发明包括治疗人患者的复发性或转移性头和颈鳞状细胞癌(HNSCC)的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0141] 在实施方案E5的子实施方案(实施方案E5-A)中,患者以前用含铂化学疗法治疗。在某些实施方案中,患者在含铂化学疗法时或之后具有疾病进展。

[0142] 在实施方案E5的子实施方案(实施方案E5-B)中,患者患有转移性或不可切除的、复发性HNSCC,并且所述方法进一步包括施用铂和5-FU(氟尿嘧啶)用于HNSCC的一线(first-line)治疗。

[0143] 在实施方案E5的子实施方案(实施方案E5-C)中,抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)作为单一试剂施用用于患有转移性或不可切除的、复发性HNSCC的患者的一线治疗,其中所述患者的肿瘤表达PD-L1(CPS $\geq$ 1%)。

[0144] 在第六个实施方案(实施方案E6)中,本发明包括治疗人患者的难治性经典霍奇金淋巴瘤(cHL)的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0145] 在第七个实施方案(实施方案E7)中,本发明包括治疗人患者的经典霍奇金淋巴瘤(cHL)的方法,包括每约三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中所述患者已在(a) cHL的一条或多条治疗线、(b) cHL的两条或更多条治疗线或(c) cHL的三条或更多条治疗线后复发。

[0146] 在实施方案E6和E7的子实施方案中,患者是成年患者。

[0147] 在实施方案E6和E7的备择子实施方案中,患者是儿科患者。

[0148] 在第八个实施方案(实施方案E8)中,本发明包括治疗人患者的局部晚期或转移性尿路上皮癌的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0149] 在实施方案E8的子实施方案中,患者对于含顺铂的化学疗法不合格。

[0150] 在实施方案E8的子实施方案中,患者在含铂化学疗法期间或之后或在利用含铂化学疗法的肿瘤辅助(neoadjuvant)或辅助治疗的12个月内具有疾病进展。

[0151] 在实施方案E8的子实施方案中,患者的肿瘤表达PD-L1。在实施方案E8的其他子实施方案中,患者肿瘤表达PD-L1(CPS $\geq$ 10)。

[0152] 在第九个实施方案(实施方案E9)中,本发明包括治疗人患者的不可切除的或转移性的、微卫星不稳定性-高(MSI-H)或错配修复(MMR)缺陷性实体瘤的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0153] 在实施方案E9的子实施方案中,患者在先前的抗癌治疗之后具有疾病进展。

[0154] 在第十个实施方案(实施方案E10)中,本发明包括治疗人患者的不可切除的或转移性的、MSI-H或MMR缺陷性结肠直肠癌的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约

280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0155] 在实施方案E10的子实施方案中,患者在用氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康的先前治疗后具有疾病进展。

[0156] 在第十一个实施方案(实施方案E11)中,本发明包括治疗人患者的复发性局部晚期或转移性胃癌的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在具体实施方案中,本发明进一步包括用曲妥珠单抗、氟嘧啶和含铂化学疗法治疗所述患者。在具体实施方案中,用抗-PD-1抗体、曲妥珠单抗、氟嘧啶和含铂化学疗法的治疗是一线治疗。

[0157] 在第十二个实施方案(实施方案E12)中,本发明包括治疗人患者的复发性局部晚期或转移性食管胃连接腺癌的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0158] 在实施方案E11和E12的子实施方案中,患者的肿瘤表达PD-L1。在实施方案E11和E12的子实施方案中,患者的肿瘤具有 ≥ 1 的PD-L1联合阳性评分(CPS)。

[0159] 在实施方案E11和E12的子实施方案中,患者在一条或多条先前治疗线时或之后具有疾病进展。在具体实施方案中,先前的治疗线包括氟嘧啶和含铂化学疗法。

[0160] 在实施方案E11和E12的子实施方案中,患者在包括氟嘧啶和含铂化学疗法的两条或更多条先前治疗线时或之后具有疾病进展。

[0161] 在实施方案E11和E12的子实施方案中,患者在包括HER2/neu-靶向疗法的一条或多条先前治疗线时或之后具有疾病进展。

[0162] 在实施方案E11和E12的子实施方案中,患者在包括HER2/neu-靶向疗法的两条或更多条先前治疗线时或之后具有疾病进展。

[0163] 在第十三个实施方案(实施方案E13)中,本发明包括治疗人患者的癌症的方法,包括每约三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中所述患者患有选自以下的癌症:黑色素瘤、肺癌、头和颈癌、膀胱癌、乳腺癌、胃肠癌、多发性骨髓瘤、肝细胞癌、淋巴瘤、肾癌、间皮瘤、卵巢癌、食管癌、肛门癌、胆道癌、结肠直肠癌、宫颈癌、肝细胞癌、梅克尔细胞癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、皮肤鳞状细胞癌、甲状腺癌和唾液腺癌。

[0164] 在第十四个实施方案(实施方案E14)中,本发明包括治疗人患者的癌症的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中所述患者患有小细胞肺癌。在子实施方案中,患者以前用基于铂的化学疗法和至少一种其他先前治疗线治疗。

[0165] 在第十五个实施方案(实施方案E15)中,本发明包括治疗人患者的非霍奇金淋巴瘤的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0166] 在实施方案E15的子实施方案中,非霍奇金淋巴瘤是原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤(PMBCL)。在患者患有PMBCL的一些实施方案中,患者患有难治性PMBCL。在一些实施方案中,患者已在一条或多条先前的治疗线之后复发。在一些实施方案中,患者已在两条或更多条先前的治疗线之后复发。在一些实施方案中,患者以前未用另一条治疗线治疗。在一些实施方案中,患者是成年人。在一些实施方案中,患者是儿科患者。

[0167] 在第十六实施方案(实施方案E16)中,本发明包括治疗人患者的转移性鳞状NSCLC的方法,包括:(1)约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,并且(2)向所述患者施用(i)卡铂和紫杉醇,或(ii)卡铂和白蛋白结合型紫杉醇。

[0168] 在第十七个实施方案(实施方案E17)中,本发明包括治疗人患者的梅克尔细胞癌(MCC)的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在实施方案E17的特定子实施方案中,癌症是复发性、局部晚期MCC。在实施方案E17的特定子实施方案中,癌症是转移性MCC。

[0169] 在实施方案E17的子实施方案中,患者是成年患者。在实施方案E17的备择子实施方案中,患者是儿科患者。

[0170] 在第十八个实施方案(实施方案E18)中,本发明包括用于人患者的黑色素瘤的辅助疗法的方法,包括每约每约三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中所述患者以前已经切除了一个或多个黑色素瘤病灶。在实施方案E18的子实施方案中,方法包括治疗切除的高风险III期黑色素瘤。在实施方案E18的子实施方案中,方法包括治疗切除的IIB或IIC期黑色素瘤。

[0171] 在第十九个实施方案(实施方案E19)中,本发明包括治疗人患者的肝细胞癌(HCC)的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在实施方案E19的一些实施方案中,患者以前用索拉非尼(sorafenib)治疗。

[0172] 在第二十个实施方案(实施方案E20)中,本发明包括治疗人患者的肾细胞癌(RCC)的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0173] 在实施方案E20的子实施方案中,癌症是晚期透明细胞RCC。

[0174] 在实施方案E20的子实施方案中,患者患有晚期或转移性肾细胞癌(RCC)。

[0175] 在实施方案E20的子实施方案(实施方案E20A)中,患者进一步用阿昔替尼(axitinib)治疗。在本发明的子实施方案中,阿昔替尼为口服。

[0176] 在实施方案E20A的特定实施方案中,患者约每12小时或每天两次服用5mg阿昔替尼。

[0177] 在实施方案E20A的备择实施方案中,阿昔替尼剂量是2.5mg、3mg、7mg或10mg,每天两次。

[0178] 在实施方案E20的子实施方案(实施方案E20B)中,患者进一步用乐伐替尼(lenvatinib)治疗。

[0179] 在第二十一个实施方案(实施方案E21)中,本发明包括治疗人患者的乳腺癌的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0180] 在实施方案E21的子实施方案中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。在进一步的子实施方案中,患者进一步用化学疗法治疗。在进一步的子实施方案中,TNBC是复发性不可切除的或转移性TNBC并且患者的肿瘤表达PD-L1($CPS \geq 10$)。

[0181] 在实施方案E21的子实施方案中,乳腺癌是ER+/HER2-乳腺癌。

[0182] 在实施方案E21的进一步的子实施方案中,患者患有高风险早期TNBC并且所述方法进一步包括用化学疗法作为肿瘤辅助治疗来治疗所述患者,且然后用作单一试剂的抗-PD-1抗体(例如派姆单抗)治疗所述患者作为外科手术后的辅助治疗。

[0183] 在第二十二个实施方案(实施方案E22)中,本发明包括治疗人患者的鼻咽癌的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0184] 在第二十三实施方案(实施方案E23)中,本发明包括治疗人患者的甲状腺癌的方法,包括约每三周一次向所述患者施用400mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0185] 在第二十四个实施方案(实施方案E24)中,本发明包括治疗人患者的唾液腺癌的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0186] 在第二十五个实施方案(实施方案E25)中,本发明包括治疗人患者的癌症的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中所述癌症选自:黑色素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、头和颈鳞状细胞癌(HNSCC)、复发的或难治性经典霍奇金淋巴瘤(cHL)、原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤(PMBCL)、尿路上皮癌、微卫星不稳定性-高或错配修复缺陷性结肠直肠癌、胃癌、食管癌、宫颈癌、肝细胞癌、梅克尔细胞癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、TMB-H癌症、皮肤鳞状细胞癌和三阴性乳腺癌。

[0187] 在实施方案25的子实施方案(实施方案25B)中,本发明包括治疗人患者的癌症的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中所述癌症选自:黑色素瘤、非小细胞肺癌、复发的或难治性经典霍奇金淋巴瘤、原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤、头和颈鳞状细胞癌、尿路上皮癌、食管癌、胃癌、宫颈癌、PMBCL、MSI-H癌症、肝细胞癌、梅克尔细胞癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、TMB-H癌症、皮肤鳞状细胞癌和三阴性乳腺癌。

[0188] 在第二十六个实施方案(实施方案E26)中,本发明包括治疗人患者的癌症的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中所述癌症是血红素恶性肿瘤。

[0189] 在实施方案E26的子实施方案中,血红素恶性肿瘤选自:急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓样白血病(CML)、弥漫型大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)、EBV-阳性DLBCL、原发性纵隔大B-细胞淋巴瘤、富含T-细胞/组织细胞的大B-细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、多发性骨髓瘤(MM)、髓样细胞白血病-1蛋白(MCL-1)、骨髓增生异常综合征(MDS)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)和小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)。

[0190] 在第二十七个实施方案(实施方案E27)中,本发明包括治疗人患者的癌症的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中所述患者患有具有高突变负荷的肿瘤。在实施方案E27的子实施方案中,肿瘤是实体瘤。在一些实施方案中,患者是成年患者。在一些实施方案中,患者是儿科患者。

[0191] 在实施方案27的子实施方案中,高突变负荷是所检查的基因组每兆碱基至少约10个突变、所检查的基因组每兆碱基至少约11个突变、所检查的基因组每兆碱基至少约12个突变或所检查的基因组每兆碱基至少约13个突变。

[0192] 在第二十八个实施方案(实施方案E28)中,本发明包括治疗人患者的食管癌的方法,包括约每三周一次向所述患者皮下施用约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0193] 在实施方案E28的子实施方案中,患者在接受抗-PD-1抗体或其抗原结合片段之前在一条以前的标准治疗线方面取得进展。在进一步的实施方案中,患者在接受抗-PD-1抗体或其抗原结合片段之前在一条或多条标准治疗线方面取得进展。在另一个实施方案中,患者在接受抗-PD-1抗体或其抗原结合片段之前在两条或更多条标准治疗线方面取得进展。在特定实施方案中,标准治疗包括下述的一种或多种:紫杉醇、多西他赛或伊立替康。

[0194] 在实施方案E28的子实施方案中,患者患有食管的晚期或转移性腺癌或鳞状细胞癌。

[0195] 在实施方案E28的子实施方案中,患者患有食管胃接合处的晚期或转移性Siewert I型腺癌。

[0196] 在实施方案E28的子实施方案中,患者的肿瘤表达PD-L1(联合阳性评分[CPS] $\geq$ 10)。

[0197] 在第二十九个实施方案(实施方案E29)中,本发明包括治疗人患者的高风险非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer) (NMIBC)的方法,包括每约三周一次向所述患者皮下施用280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在一些实施方案中,患者患有伴有原位癌(CIS)或CIS加乳头状疾病(papillary disease)的NMIBC。

[0198] 在实施方案E29的子实施方案中,患者在用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段治疗之前以前用标准疗法治疗。在一些实施方案中,在先疗法是卡介苗(BCG)疗法。在特定实施方案中,患者对BCG疗法没有反应。在一些实施方案中,患者对于根治性膀胱切除术不合格或选择不经历根治性膀胱切除术。

[0199] 在第三十个实施方案(实施方案E30)中,本发明包括治疗人患者的皮肤鳞状细胞癌(cSCC)的方法,包括每约三周一次向所述患者皮下施用280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在一些实施方案中,皮肤鳞状细胞癌不能通过外科手术或放射治愈。

[0200] 在第三十一个实施方案(实施方案E31)中,本发明包括治疗人患者的子宫内膜癌的方法,包括每约三周一次向所述患者皮下施用280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0201] 在一些实施方案中,方法进一步包括用乐伐替尼治疗患者。在一些实施方案中,子宫内膜癌是非MSI-H或错配修复缺陷(dMMR)的晚期子宫内膜癌。在一些实施方案中,患者在先前的全身疗法后具有疾病进展。

[0202] 在实施方案E31的一些子实施方案中,方法进一步包括用乐伐替尼治疗患者并且子宫内膜癌是非MSI-H或错配修复缺陷(dMMR)的晚期子宫内膜癌。在一些实施方案中,患者在先前的全身疗法后具有疾病进展。

[0203] 在实施方案E31的一些子实施方案中,子宫内膜癌是晚期子宫内膜癌,其为MSI-H或dMMR,如通过FDA批准的测试所确定的,其中所述患者在任何背景中在先前的全身疗法后已具有疾病进展。在一些实施方案中,患者不是治愈性外科手术或放射的候选者。

[0204] 在第三十二个实施方案(实施方案E32)中,本发明包括治疗人患者的宫颈癌的方法,包括每约三周一次向所述患者皮下施用280mg至约450mg的抗-PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0205] 在实施方案E32的子实施方案中,方法进一步包括在有或没有贝伐单抗的情况下用化学疗法治疗患者。在一些实施方案中,宫颈癌是持续性、复发性或转移性宫颈癌并且患者的肿瘤表达PD-L1(CPS $\geq$ 1)。

[0206] 在实施方案E32的子实施方案中,方法进一步包括在有或没有贝伐单抗的情况下用化学疗法治疗患者。在一些实施方案中,宫颈癌是持续性、复发性或转移性宫颈癌并且患者的肿瘤表达PD-L1(CPS $\geq$ 1)。

[0207] 在实施方案E32的子实施方案中,宫颈癌是在化学疗法时或之后具有疾病进展的复发性或转移性宫颈癌,患者的肿瘤表达PD-L1(CPS $\geq$ 1),并且患者未用化学疗法治疗。

[0208] 在上述本发明的任何方法(包括实施方案E1-E32)中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是本文具体实施方式第II节“用于本发明的PD-1抗体和抗原结合片段”中描述的任何抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体是派姆单抗或其抗原结合片段,或与派姆单抗交叉竞争与人PD-1的结合的抗体。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体是派姆单抗的变体。

[0209] 在上述本发明的任何方法(包括实施方案E1-E32)中,约每三周一次向患者皮下施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。在特定实施方案中,每三周,每三周 $\pm$ 5天、 $\pm$ 4天、 $\pm$ 3天、 $\pm$ 2天或 $\pm$ 1天向患者皮下施用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0210] 在上述本发明的任何一种方法(包括实施方案E1-E32)中,施用于患者的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约280mg-约450mg。在进一步的实施方案中,施用于患者的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约280mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约300mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约320mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约340mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约360mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约370mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约375mg-约450mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约300mg-约430mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约320mg-约430mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约340mg-约430mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约360mg-约430mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约370mg-约430mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约375mg-约430mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约320mg-约420mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约340mg-约420mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约360mg-约420mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其

抗原结合片段的量为约370mg-约420mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约345mg-约415mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约300mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约320mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约340mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约350mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约360mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约370mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约375mg-约410mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约355mg-约405mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约360mg-约400mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约365mg-约395mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约300mg-约390mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约320mg-约390mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约340mg-约390mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约360mg-约390mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约370mg-约390mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约375mg-约390mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约365mg-约395mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约375mg-约385mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约379mg-约381mg。在进一步的实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为约380mg。在进一步的实施方案中,施用于患者的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量为380mg。

[0211] 在上述本发明的任何一种方法(包括实施方案E1-E32)中,施用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量是280mg。在一个实施方案中,施用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量是285mg。在另一个实施方案中,施用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量是320mg。在另一个实施方案中,施用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量是340mg。在另一个实施方案中,施用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量是360mg。在另一个实施方案中,施用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量是370mg。在另一个实施方案中,施用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量是380mg。在另一个实施方案中,施用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量是400mg。在另一个实施方案中,施用的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的量是420mg。

[0212] 在上述本发明的任何一种方法(包括实施方案E1-E32)中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段作为包含所述抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物施用。例如,WO 2018/204368(其内容由此引入本文作为参考)描述了包含派姆单抗的液体组合物的制备。

[0213] 在一个实施方案中,组合物包含130mg/ml的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。在其他实施方案中,组合物包含165mg/ml的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0214] 在进一步的实施方案中,组合物进一步包含L-甲硫氨酸。在特定实施方案中,L-甲硫氨酸以约10mM的浓度存在。

[0215] 在进一步的实施方案中,组合物进一步包含约pH 5.0至pH 6.0的组氨酸缓冲液。在特定实施方案中,组氨酸以约10mM的浓度存在。

[0216] 在进一步的实施方案中,组合物进一步包含蔗糖。在特定实施方案中,蔗糖以约70mg/mL的浓度存在。在特定实施方案中,蔗糖以7% (w/v) 的浓度存在。

[0217] 在本发明的进一步中,组合物进一步包含聚山梨醇酯80。在特定实施方案中,聚山梨醇酯80以约0.2mg/mL的浓度存在。在特定实施方案中,聚山梨醇酯80以0.02% (w/v) 的浓度存在。

[0218] 在一些实施方案中,组合物包含10mM L-甲硫氨酸、10mM组氨酸,pH 5.5、7%蔗糖、0.02%聚山梨醇酯80和130mg/mL的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0219] 在一些实施方案中,组合物包含10mM L-甲硫氨酸、10mM组氨酸,pH 5.5、7%蔗糖、0.02%聚山梨醇酯80和165mg/mL的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0220] 在一些实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的施用可以通过任何合适的途径,并且可以通过这样的试剂促进,例如乙酰透明质酸降解酶,包括透明质酸酶,包括可溶性PH20多肽及其变体。对于全身施用,可通过修饰试剂(例如用聚合物)来修饰促进剂以增加药理学性质,例如血清半衰期。参见,例如,美国专利Nos.7,767,429、8,431,380、7,871,607、国际公开No.WO 2020/022791、美国专利公开No.US2006/0104968和欧洲专利1858926以及许多其他专利和出版物。这种试剂的实例是已知的试剂PEGPH20或rHuPH20。因此,本发明方法的具体实施方案包括治疗人患者的方法,包括皮下施用药物组合物,所述药物组合物包含抗-PD-1抗体或其抗原结合片段,以及乙酰透明质酸降解酶、透明质酸酶、可溶性PH20多肽或前述任一种的变体中的任一种。在特定实施方案中,药物组合物包含抗-PD-1抗体或其抗原结合片段,以及可溶性PH20多肽或其变体。

[0221] 在本文所述方法的一些实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段以一次或多次注射皮下施用。在一些实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段以2次注射施用。

[0222] 在一个实施方案中,380mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段在一次注射中作为包含130mg/mL的组合物皮下施用。在一个实施方案中,在两次注射中皮下施用380mg抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0223] 在一个实施方案中,380mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段在一次注射中作为包含165mg/mL的组合物皮下施用。在一个实施方案中,380mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段在两次注射中作为包含165mg/mL的组合物皮下施用。在进一步的实施方案中,在两次注射中的每次中皮下施用190mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。在进一步的实施方案中,在两次注射中的每次中皮下施用1.15mL包含165mg/mL的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物。

[0224] 在本文所述的任何上述方法中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。在本文所述的任何上述方法中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗变体。

[0225] 在本文所述的任何方法中,包括实施方案E1-E32及其子实施方案,方法可以进一步包括施用一种或多种“额外的治疗剂”(如本文所用的,“额外的治疗剂”指相对于抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的额外的试剂)。额外的治疗剂可以是,例如,化疗剂、生物治疗剂(包括但不限于CTLA4、VEGF、EGFR、Her2/neu、VEGF受体、其他生长因子受体、CD20、CD40、CD-40L、OX-40、4-1BB和ICOS的抗体)、免疫原性剂(例如,减毒癌性细胞、肿瘤抗原、抗原呈递细胞例如用肿瘤衍生的抗原或核酸脉冲的树突细胞、免疫刺激细胞因子(例如,IL-2、IFN α 2、GM-CSF)和用编码免疫刺激细胞因子例如但不限于GM-CSF的基因转染的细胞)。

[0226] 如上文所注意到的,在本发明方法的一些实施方案中,方法进一步包括施用额外的治疗剂。在特定实施方案中,额外的治疗剂是抗-CTLA4抗体或其抗原结合片段、抗-LAG3抗体或其抗原结合片段、抗-GITR抗体或其抗原结合片段、抗-TIGIT抗体或其抗原结合片段、抗-CD27抗体或其抗原结合片段、抗-ILT3抗体或其抗原结合片段或抗-ILT4抗体或其抗原结合片段。在一个实施方案中,额外的治疗剂是表达IL-12的新城疫病毒载体。在进一步的实施方案中,额外的治疗剂是dinaciclib。在进一步的实施方案中,额外的治疗剂是navarixin。在进一步的实施方案中,额外的治疗剂是维克韦罗(vicriviroc)。

[0227] 在进一步的实施方案中,额外的治疗剂是溶瘤病毒。在一个实施方案中,额外的治疗剂是柯萨奇病毒或CVA21。在一个实施方案中,额外的治疗剂是CAVATAK™。

[0228] 在再另一个实施方案中,额外的治疗剂是STING激动剂。在进一步的实施方案中,额外的治疗剂是IL-27拮抗剂。在一个实施方案中,额外的治疗剂是PARP抑制剂。在一个实施方案中,额外的治疗剂是多激酶抑制剂。在一个实施方案中,额外的治疗剂是MEK抑制剂。在一个实施方案中,额外的治疗剂是4-1BB激动剂。

[0229] 化疗剂的实例包括烷化剂,例如噻替派和环磷酰胺;烷基磺酸盐,例如白消安、二丙胺磺酯和哌泊消安;氮丙啶类,例如苄替派(benzodopa)、卡波醌、四甲尿烷亚胺(meturedopa)和乌瑞替派(uredopa);氮丙啶类和甲基三聚氰胺类(methylamelamines),包括六甲密胺、三亚乙基三聚氰胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基三聚氰胺;多聚乙酰类(acetogenins)(尤其是布拉它辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成类似物拓扑替康);苔藓虫素;callystatin;CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);cryptophycins(特别是cryptophycin 1和cryptophycin 8);多拉司他汀(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物,KW-2189和CBI-TMI);软珊瑚醇;pancratistatin;匍枝珊瑚醇;海绵抑制素;氮芥类,例如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯代磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氧化氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇、松龙苯芥、三芥环磷酰胺、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲类(nitrosureas),例如卡莫司汀、氯脲菌素、福泰氮芥、罗氮芥、尼莫司汀、雷诺氮芥;抗生素,例如烯二炔(enediynes)抗生素(例如加利车霉素,尤其是加利车霉素 γ II和加利车霉素 ϕ II,参见,例如,Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994);达内霉素(dynemicin),包括达内霉素A;二膦酸盐,例如氯屈膦酸二钠;埃斯波霉素;以及新制癌菌素发色团和相关的色蛋白烯二炔抗生素发色团(chromomophores)、阿克拉霉素、放线菌素、氨茴霉素(authramycin)、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素、carabycin、卡米诺霉素(caminomycin)、嗜癌霉素、色霉素、放线菌素D、柔红霉素、二乙氧醋酐阿霉素、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、阿霉素(包括吗啉代阿霉素、氰基吗啉代阿霉素、2-吡咯啉-阿霉素和脱氧阿霉素)、表阿霉素、去羟阿霉素、伊达比星、马塞罗霉素、丝裂霉素如丝裂霉素C、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培来霉素、泊非罗霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素、链脲霉素、杀结核菌素、乌苯美司、新制癌菌素、佐柔比星;抗代谢物,例如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,例如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶酰三谷氨酸、曲美沙特;嘌呤类似物,例如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫唑鸟嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,例如环胞苷、氮杂胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、多西

氟尿嘧啶、依诺他宾、氟尿苷；雄激素类，例如卡鲁睾酮、羟甲雄酮丙酸酯、表硫雄醇、甲环硫甾烷、睾内酯；抗肾上腺类(anti-adrenals)，例如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦；叶酸补充剂，例如frolinic acid；醋葡内酯；醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；氨基乙酰丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶；bestrabucil；比山群；依达曲沙；defofamine；秋水仙胺；地吡醌；elformithine；羟甲玫瑰树碱；环氧聚微管素；环氧甘醚；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖；氯尼达明；美登木素生物碱，例如美登素和美坦西醇；丙米胍；米托蒽醌；蒙匹胺醇；硝基可润；喷司他丁；苯来美特；吡柔比星；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸；2-乙基酰肼；丙卡巴肼；丙亚胺；根霉素；西索菲兰；螺锗；细交链孢菌酮酸；三亚胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；单端孢菌毒素(尤其是T-2毒素、verracurin A、杆孢菌素A和蛇形菌素)；尿烷；长春地辛；达卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴乳糖；哌泊溴烷；gacytosine；阿糖胞苷("Ara-C")；环磷酰胺；噻替派；紫杉类，例如紫杉醇和多西他赛(doxetaxel)；苯丁酸氮芥；吉西他滨；6-硫鸟嘌呤；巯基嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物，例如顺铂和卡铂；长春碱；铂；依托泊苷(VP-16)；异环磷酰胺；米托蒽醌；长春新碱；长春烯碱；二羟蒽二酮；替尼泊苷；依达曲沙；柔红霉素；氨基蝶呤；希罗达；伊本膦酸钠；CPT-11；拓扑异构酶抑制剂RFS2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)；类视黄醇，例如视黄酸；卡培他滨；以及上述任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。还包括调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂，例如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERMs)，包括，例如，他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛西芬、4-羟基他莫昔芬、曲奥昔芬、那洛西芬、LY117018、奥那斯酮和托瑞米芬(Fareston)；抑制酶芳化酶的芳化酶抑制剂，所述芳化酶调节肾上腺中雌激素的产生，如例如，4(5)-咪唑、氨鲁米特、醋酸甲地孕酮、依西美坦、福美坦、法曲唑、伏罗唑、来曲唑和阿那曲唑；和抗雄激素，例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、利普安和性瑞林；以及上述任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0230] 在包括施用额外的治疗剂(即，除了抗-PD-1抗体(例如，派姆单抗)或其抗原结合片段之外)的步骤的一些实施方案中，联合治疗中的额外的治疗剂可以使用与当所述试剂用于治疗相同癌症的单一疗法时一般采用的相同剂量方案(治疗的剂量、频率和持续时间)施用。在其他实施方案中，患者在联合治疗中接受比所述试剂用作单一疗法时更低的额外的治疗剂的总量，例如，更小的剂量、更低频率的剂量和/或更短的治疗持续时间。

[0231] 联合治疗中的额外的治疗剂可以口服、瘤内或肠胃外施用，包括静脉内、肌内、腹膜内、皮下、直肠、局部和经皮施用途径。例如，联合治疗可包括抗-PD-1抗体或其抗原结合片段和抗-CTLA抗体或其抗原结合片段，两者均可静脉内或皮下施用，以及化疗剂，其可以口服。

[0232] 本发明的联合治疗可以在外科手术以去除肿瘤之前或之后使用，并且可以在放射治疗之前、期间或之后使用。当患者的肿瘤不可切除时，也可以使用本发明的联合治疗。

[0233] 在一些实施方案中，将本发明的联合治疗施用于以前尚未用生物治疗剂或化疗剂治疗的，即，以前未接触治疗的患者。在其他实施方案中，将联合治疗施用于在用生物治疗剂或化疗剂的先前疗法后未能实现持续反应的，即，经历过治疗的患者。

[0234] 本发明的联合治疗可用于治疗足够大可以通过触诊或通过本领域众所周知的成像技术例如MRI、超声或CAT扫描发现的肿瘤。在一些实施方案中，本发明的联合治疗用于治疗具有至少约200mm³、300mm³、400mm³、500mm³、750mm³或最多到1000mm³的尺寸的晚期肿瘤。

[0235] 在一些实施方案中，将本发明的联合治疗施用于患有表达PD-L1的癌症的人患者。

在一些实施方案中,在从患者取出的肿瘤样品的FFPE或冷冻组织切片上的IHC测定中使用诊断性抗人PD-L1抗体或其抗原结合片段检测PD-L1表达。在开始用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段治疗之前,患者的医师可能安排诊断测试以确定从患者取出的肿瘤组织样品中的PD-L1表达,但预计医师可以在开始治疗后的任何时间,如例如在完成治疗周期后,安排第一次或后来的诊断测试。

[0236] IV. 试剂盒

本发明还涉及用于治疗患有癌症的患者的试剂盒,所述试剂盒包括:(a) 用于皮下注射的组合物,其包含约280mg至约450mg的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段,和(b) 用于在本文所述的任何治疗癌症的方法中使用抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的说明书。

[0237] 本发明的试剂盒可以在容器中提供抗-PD-1抗体或其抗原结合片段,并且包括包装插页。容器含有至少约280mg至约450mg的包含抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物和包装插页或标签,所述包装插页或标签包括使用所述组合物治疗患有癌症的患者的说明书。容器可以包括任何形状和/或材料(例如,塑料或玻璃)。例如,容器可以是小瓶、注射器或瓶。试剂盒可以进一步包括可用于施用药物的其他材料,例如针和注射器。在试剂盒的一些实施方案中,说明书陈述药物意图用于治疗患者,如上文题为“本发明的方法和用途”的第III节中的实施方案E1-E32中任一项所述的。

[0238] 在一个实施方案中,组合物包含130mg/mL的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。在其他实施方案中,组合物包含165mg/mL的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0239] 在进一步的实施方案中,组合物进一步包含L-甲硫氨酸。在特定实施方案中,L-甲硫氨酸以约10mM的浓度存在。

[0240] 在进一步的实施方案中,组合物进一步包含约pH 5.0至pH 6.0的组氨酸缓冲液。在特定实施方案中,组氨酸以约10mM的浓度存在。

[0241] 在进一步的实施方案中,组合物进一步包含蔗糖。在特定实施方案中,蔗糖以约70mg/mL的浓度存在。在特定实施方案中,蔗糖以7% (w/v) 的浓度存在。

[0242] 在本发明的进一步中,组合物进一步包含聚山梨醇酯80。在特定实施方案中,聚山梨醇酯80以约0.2mg/mL的浓度存在。在特定实施方案中,聚山梨醇酯80以0.02% (w/v) 的浓度存在。

[0243] 在一些实施方案中,组合物包含10mM L-甲硫氨酸、10mM组氨酸,pH 5.5、7%蔗糖、0.02%聚山梨醇酯80和130mg/mL的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0244] 在一些实施方案中,组合物包含10mM L-甲硫氨酸、10mM组氨酸,pH 5.5、7%蔗糖、0.02%聚山梨醇酯80和165mg/mL的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0245] 在一个实施方案中,组合物包含在小瓶中。在另一个实施方案中,组合物包含在一个或多个载药注射器中。在一个实施方案中,组合物包含在两个载药注射器中。在一个实施方案中,每个载药注射器都含有190mg的包含抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物。在一个实施方案中,每个载药注射器都含有1.15mL的包含165mg/mL的抗-PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物。

[0246] 在本发明的任何试剂盒中,抗-PD-1抗体或抗原结合片段可以是具体实施方式第II节“用于本发明的PD-1抗体和抗原结合片段”中描述的任何抗体或抗原结合片段。在一个实施方案中,抗-PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。在另一个实施方案中,抗-PD-1抗

体或其抗原结合片段是派姆单抗变体。

[0247] 本发明的这些和其他方面,包括下面列出的示例性具体实施方案,将根据本文包含的教导变得显而易见。

[0248] 一般方法

分子生物学中的标准方法描述于Sambrook,Fritsch和Maniatis (1982&1989第2版,2001第3版)Molecular Cloning,A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY;Sambrook和Russell (2001)Molecular Cloning,第3版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY;Wu (1993)Recombinant DNA,第217卷,Academic Press,San Diego,CA)。标准方法也出现于Ausbel等人(2001)Current Protocols in Molecular Biology,第1-4卷,John Wiley and Sons,Inc.New York,NY中,其描述了细菌细胞中的克隆和DNA诱变(第1卷)、哺乳动物细胞和酵母中的克隆(第2卷)、复合糖和蛋白质表达(第3卷)以及生物信息学(第4卷)。

[0249] 为了描述和公开可能与本发明共同使用的方法和材料起见,本文提及的所有出版物均引入作为参考。

[0250] 在这里已经参照附图描述了本发明的不同实施方案的情况下,要理解,本发明不限于那些精确的实施方案,并且本领域技术人员可以在不背离如所附权利要求所限定的本发明的范围或精神的情况下在其中实现各种变化和修改。

[0251] 实施例1:

群体PK模型开发

派姆单抗目前被批准用于以作为IV输注施用的200mg或2mg/kg Q3W或400mg Q6W的剂量的多种癌症适应症。备择的皮下制剂将为患者和开处方者(prescriber)提供便利和灵活性。进行了I期随机化临床研究,其被设计用于估计两种不同浓度的派姆单抗SC制剂的相对生物利用率。在所述研究中,使用皮下剂量(285mg,与派姆单抗的IV剂量(200mg)相比以两种不同浓度/体积的(如表4所示的)派姆单抗给予的)估计了派姆单抗的两种不同皮下制剂(浓度165mg/mL和130mg/mL)的相对生物利用率。患有晚期黑色素瘤的患者在前3个治疗周期期间随机化以接受(在交叉设计中)各一剂:200mg的派姆单抗的IV输注,以及285mg的派姆单抗的两次SC注射(使用两种测试的SC制剂的各一个,参见下表4)。使用来自所述研究的估计的生物利用率和主体间变异性的基于PK模型的模拟表明,380mg Q3W的派姆单抗的皮下剂量应导致与批准的200mg Q3W的派姆单抗IV的剂量类似的暴露。

[0252] 研究设计

合格的患者年龄 ≥ 18 岁,患有不可切除的III期或IV期黑色素瘤,不适合于局部疗法,根据RECIST v1.1可测量的疾病,美国东部肿瘤协作组功能状态(performance status)为0或1,并且尚未接受晚期疾病的在先疗法(除了针对BRAF^{V600}突变疾病的BRAF/MEK抑制剂以及自随机化 ≥ 4 周接受的在先辅助或肿瘤辅助治疗)。

[0253] 队列A中的患者以交叉设计随机分配至6个治疗臂(arm)之一,以在前3个治疗周期内接受1.7mL的165mg/mL派姆单抗制剂的SC注射(剂量285mg)、2.2mL的130mg/mL派姆单抗制剂的SC注射(剂量285mg)和派姆单抗200mg的IV输注,继之以派姆单抗200mg IV达 ≤ 35 个治疗周期。队列A中接受表4中所列制剂之一的患者接受不同浓度的派姆单抗285mg皮下Q3W:130mg/mL和165mg/mL。

表 4. 制剂	
130 mg/mL 派姆单抗	165 mg/ml 派姆单抗
7% w/v 蔗糖	7% w/v 蔗糖
0.02% w/v 聚山梨醇酯 80	0.02% w/v 聚山梨醇酯 80
10 mM 组氨酸缓冲液	10 mM 组氨酸缓冲液
10mM L-甲硫氨酸	10mM L-甲硫氨酸

[0254] 与使用群体PK分析的大范围历史派姆单抗IV PK数据一道,将从I期临床试验贯穿周期1 (即第0-3周)、2 (即第4-6周) 和3 (即第7-9周) 收集的来自32名主体的血清浓度数据用于表征SC派姆单抗的PK。将使用贝叶斯方法的非线性混合效应建模应用于1期数据,其中先验(priors)来自以前确立的派姆单抗参考PK模型。参考派姆单抗PK模型基于从在I期或III期临床研究中接受1至10mg/kg Q2W、2至10mg/kg Q3W或200mg Q3W的派姆单抗剂量的2993名患有各种癌症的患者收集的派姆单抗PK数据。根据I期数据估计SC施用的吸收阶段PK参数,并且还评价了两种SC制剂浓度之间的任何差异。使用来自参考IV模型的1期数据和提供信息较弱的先验估计分布和消除参数(清除率(CL)、中央室分布容积(Vc)、室间清除率(Q)和外周室分布容积(Vp)),这是因为这些阶段对于IV和SC施用预期是相似的。考虑到研究中的小样本量以及SC施用的短持续时间,即两个治疗周期,描述时间依赖性和患者基线特征对派姆单抗PK的影响的参数根据以前确立的参考IV PK模型是固定的。

[0255] 新的群体PK模型能够同时描述IV或SC施用后的派姆单抗PK。组合的SC和IV群体PK模型的最终参数估计值显示在表5中。SC施用的吸收阶段的特征在于一级吸收率(ka)和生物利用率(F)参数。分布和消除阶段通过具有时间依赖性清除率的二室模型和体重的固定效应进行描述,如历史上在参考派姆单抗PK模型中所确立的。包含SC制剂浓度的协变量效应或对每种SC制剂使用不同的吸收模型在统计上不显著,从而表明两种SC制剂之间的生物利用率和吸收率没有有意义的差异。拟合优度(goodness of fit)评价证实不存在作为药物浓度或时间函数的结构偏差。因此,分析表明派姆单抗的两种SC制剂浓度在其PK中表现相似,其中估计的生物利用率为66%(95%CI:58%至74%)。使用派姆单抗SC达到最大血清浓度的平均时间估计为5.5天(范围为3至14天;图2)。此外,在I期研究中未观察到抗药物抗体(ADA)。

表5			
参数	值	% RSE	% CV
使用 KEYNOTE -555数据估计的参数			
Ka (/天)	0.191	13.1	72.2
F (生物利用率)	0.66	6.08	28.2
CL (L/天)	0.25	6.28	27.5
Vc (L)	3.39	5.68	24.3
Q (L/天)	0.631	14.2	27.5
Vp (L)	2.42	1.03	24.3
残余误差	0.161	2.89	
根据参考 IV 模型固定的参数			
时间对 CL 的最大影响	-0.218	-	79.5
TI ₅₀ (天)	65.5	-	
Hill	2.99	-	
CL 和 Q 的 α (异速缩放因子)	0.534	-	
Vc 和 Vp 的 α (异速缩放因子)	0.514	-	
对 CL 的清蛋白影响	-0.849	-	
对 CL 的 eGFR 影响	0.123	-	
对 CL 的性别影响	-0.162	-	
对 CL 的基线 ECOG 影响	-0.0697	-	
对 CL 的基线肿瘤大小影响	0.0933	-	
对 CL 的胆红素影响	-0.0488	-	
对 Vc 的清蛋白影响	-0.233	-	
对 Vc 的性别影响	-0.131	-	
对 Vc 的肿瘤类型影响 (NSCLC 对其他)	-0.059	-	
CV, 主体间参数分布的变异系数; eGFR, 估计肾小球滤过率; NSCLC, 非小细胞肺癌; RSE, 相对标准误; TI ₅₀ , 已达到对清除率的最大作用的 50%的时间。 ^a 给出的总体平均参数估计值代表具有平均基线特征的典型患者。			

[0256] 1期研究结果显示,SC派姆单抗在前3个治疗周期内是良好耐受的;皮肤和皮下病症大部分为轻度至中度(数据未显示)。3名患者在接受派姆单抗130mg/mL SC时报道了红斑,且2名患者在接受派姆单抗165mg/mL SC时报道了红斑。

[0257] 两种测试的派姆单抗SC制剂浓度(130mg/mL和165mg/mL)具有相似的吸收PK。派姆单抗的SC施用是良好耐受的,没有ADAs或显著的注射部位反应。皮下派姆单抗的估计的生物利用率估计为66%(95%CI,58%至74%)。

[0258] 实施例2

基于使用建模和模拟的评价遍及多种肿瘤类型的派姆单抗的每三周 (Q3W) 给药方案派姆单抗, 一种目前被批准用于多种癌症适应症的抗-PD-1检查点抑制剂, 已显示当以200mg或2mg/kg Q3W剂量施用时的安全性和功效。关于功效和安全性两者的派姆单抗药物代谢动力学 (PK) 和暴露 (浓度) - 反应 (E-R) 关系的稳健表征允许使用基于模型的方法以支持派姆单抗的择施途径。

[0259] SC派姆单抗的选择的给药方案是380mg Q3W。基于PK模型的模拟表明, 380mg Q3W剂量应导致与经由IV施用的200mg Q3W的派姆单抗的批准剂量类似的暴露。原则上, 考虑到派姆单抗的关于功效和安全性两者的暴露-反应关系已经得到很好的确立, 相似的PK暴露导致派姆单抗的相似的功效和安全性。

[0260] 一般, 通过确定PK暴露与参考/批准的制剂/途径的偏移值不多于20%, 预期其不对功效或安全性具有任何有临床上有意义的影响, 可以确定新提出的制剂/施用途与相同药物的以前批准的制剂/途径相比之间的生物等效性。对于暴露的下端, 使用 >0.8 的围绕GMR的90%CI的普遍接受的下限余量来确定非劣效性 (non-inferiority) 是足够的。这将确定皮下施用的派姆单抗剂量 (“SC派姆单抗”) 的功效不比通过IV施用途施用的派姆单抗剂量 (200mg Q3W) (“IV派姆单抗”) 差。

[0261] 在比较SC派姆单抗和IV派姆单抗的情况下, 重要的是要注意SC和IV施用之间PK概况中本来存在的关键差异。一般, 对于类似的剂量 (关于生物利用率调节的), 利用SC施用的浓度在~6天内逐渐增加, 并且派姆单抗的SC施用后的峰浓度 (C_{max}) 比IV输注结束时达到的 C_{max} 低得多。具体而言, 在380mg Q3W SC剂量的情况下, 预计 C_{max} 比在200mg Q3W IV达到的 C_{max} 大大降低 (在周期1低~60%且在稳态低~34%)。因此, 在选择SC剂量的情况下, 相对于批准的200mg Q3W剂量, 预计整个治疗过程中 C_{max} 不增加。进一步地, 380mg Q3W SC派姆单抗的所有PK暴露将肯定保持远低于在10mg/kg Q2W IV的5-倍高剂量/暴露, 这是具有确立的安全性的最高临床评价的剂量。因此, 380mg Q3WSC派姆单抗的皮下施用后的安全性概况不太可能与以前对于确定的200mg Q3W IV派姆单抗剂量确立的安全性概况不同, 且因此没有进一步评价暴露上限的定量评估。

[0262] 进行基于PK模型的模拟以选择SC剂量, 目标是SC PK暴露概况与批准的200mg Q3W剂量以及基于利用派姆单抗IV的临床经验的总暴露概况的一致性。模拟是在参考派姆单抗PK数据集上进行的, 其包括来自I期和III期试验的汇总数据集的2993名患有黑色素瘤或非小细胞肺癌 (NSCLC) 的主体。

[0263] 使用组合的SC和IV PK模型 (描述于表5中), 包括总体平均PK参数的估计值以及这些估计值的不确定性, 对从周期1一直到周期6 (18周, 达到稳态) 范围为260mg-420mg Q3W的派姆单抗SC和200mg Q3W的派姆单抗IV的剂量模拟派姆单抗血清浓度。在这些初始模拟中没有计算主体间变异性。对于数据集中的每个主体, 在周期1 (第一剂量) 和周期6 (代表稳态) 内都确定了给药间隔结束时的模拟谷浓度 ($C_{谷}$) 和曲线下面积 (AUC) 暴露。PK参数 $C_{谷}$ 和 $AUC_{0-3周}$ 指示PK暴露, 并被视为派姆单抗功效的驱动因素。周期1代表施用第一剂量后达到的PK暴露。周期6代表在稳态达到的PK暴露, 其是将在整个治疗持续时间期间维持的暴露。计算每个SC剂量和派姆单抗的200mg IV剂量的 $C_{谷}$ 和 $AUC_{0-3周}$ 的几何平均值 (GM)。然后, 计算治疗周期1和6的SC与IV派姆单抗比较的这两个PK参数的几何均值比 (GMR) (作为每个制剂组的GM的比) 和GMR的90%置信区间 (CI)。

[0264] 作为下一步,为了确保稳健的SC剂量选择,进行了随机模拟,包括主体间和残余变异性。对派姆单抗的参考PK数据集(N=2993名主体)进行了100次重复模拟。在周期1(第一剂量)和在稳态内两者,都在每个重复模拟数据集中对每个主体确定了PK参数 $C_{谷}$ 、 $AUC_{0-3周}$ 和 C_{max} 。对于每次重复,在每个SC剂量和200mg IV剂量确定这些PK参数的GM。在周期1和6计算SC与IV比较的模拟 $C_{谷}$ 的GMR。对于每个模拟的SC剂量,确定了来自100次重复的中值GMR。类似地,还确定了周期1和6的所有模拟的SC剂量的模拟 $AUC_{0-3周}$ 和 C_{max} 的GM中的差异(作为相对于IV的百分比)。

[0265] 最后,进行了一组额外的模拟,包括在临床试验背景中通过治疗持续时间评估SC:IV PK参数的GMR,以确认选择的SC剂量的足够程度。这些临床试验模拟的目的是评估选择的SC剂量的 $C_{谷}$ 与IV派姆单抗比较的非劣效性。模拟方案包括2000次重复试验,其中每个试验的样本量为228名主体(从2993名主体的参考PK数据集中随机有放回抽样),对于SC:IV进行2:1随机化(即,在III期研究中C谷的非劣效性的正式检验效能计算(formal power calculation)中选择的样本量和随机化比)。对于每个模拟试验,对于从周期1(第一剂量)到周期6(稳态)的每个治疗周期确定所有主体的PK参数 $C_{谷}$,且然后计算SC与IV比较的模拟 $C_{谷}$ 的GMR以及相关的90%CI,如上文所述的。然后使用遍及2000次模拟试验的中值总结每个周期的SC:IV GMR和90%CI界限。

[0266] 模拟显示280mg一直到420mg的派姆单抗的剂量均具有大于1的总体平均SC:IV $C_{谷}$ 比。参见图3A和3B。图3A总结了在周期1遍及模拟的SC剂量的总体平均水平 $C_{谷}$ 。图3B总结了在稳态的总体平均水平 $C_{谷}$ 。

[0267] 基于下述,预计利用在380mg Q3W剂量的SC派姆单抗保持功效:

- 在整个治疗持续时间期间,380mg Q3W SC剂量的 $C_{谷}$ 预计比200mg Q3W IV高~30%。此外,在周期1和稳态两者,SC和IV之间的 $C_{谷}$ 分布在很大程度上重叠。参见图4A和4B。

[0268] • 380mg Q3W SC剂量导致在周期1和稳态的SC和IV施用的总体类似的 $AUC_{0-3周}$ 暴露。

[0269] 基于下述,预计利用380mg剂量的SC派姆单抗维持安全性:

- C_{max} 预计比在200mg Q3W IV达到的 C_{max} 大大降低(在周期1低~60%且在稳态低~34%)。因此,相对于批准的200mg Q3W IV剂量,预计整个治疗过程中 C_{max} 不增加。

[0270] • 3周的给药间隔内和整个治疗持续时间期间的所有SC暴露(C_{max} 、 C_{avg} 、 $C_{谷}$)通常将保持低于200mg Q3W IV的 C_{max} 和初始浓度,并远低于利用临床经验和确立的安全性的最高剂量/暴露(即,10mg/kg Q2W)。

[0271] 图4A和4B总结了群体模拟的结果,包括派姆单抗的380mg Q3W SC和200mg IV剂量的 $C_{谷}$ 的变异性。模拟显示380mg SC剂量导致遍及不同患者的一系列 $C_{谷}$,其通常与200mg IV剂量重叠。图4A和4B描绘了在派姆单抗的380mg SC和200mg IV剂量使用基于PK模型的模拟的分别在周期1和稳态的 $C_{谷}$ 的分布(中值、第5个、第25个、第75个和第95个百分位)。显示了来自100个重复模拟数据集的2993名主体中的模拟 $C_{谷}$ 。图5总结了派姆单抗的380mg Q3W SC和200mg IV剂量的 $C_{谷}$ 的临床试验模拟的结果。模拟显示在SC派姆单抗的380mg Q3W剂量,遍及从1到6的所有周期,SC/IV谷浓度的GMR和GMR的90%CI的下限>1。图5描绘了使用在派姆单抗的380mg SC和200mg IV剂量的基于PK模型的模拟从周期1至6(稳态)的SC/IV $C_{谷}$ 的GMR和90%CI。对于每个试验都确定了GMR、90%CI的下限和上限,并显示了遍及2000次重复模

拟试验的这些度量标准的第50个百分位。图6总结了派姆单抗的380mg Q3W SC和200mg IV剂量的 $AUC_{0-3周}$ 的临床试验模拟的结果。模拟显示遍及从1到6的所有周期,380mg Q3W SC剂量导致 >0.95 的SC/IV AUC暴露的GMR以及 >0.8 的SC/IV AUC暴露的GMR的90%CI的下限。图6描绘了使用在派姆单抗的380mg SC和200mg IV剂量的基于PK模型的模拟从周期1至6(稳态)的SC/IV $AUC_{0-3周}$ 的GMR和90%CI。显示了对于每个试验确定的GMR、90%CI的下限和上限,以及遍及2000次重复模拟试验的这些度量标准的第50个百分位。

[0272] 总的说来,如由图3A、3B、4A、4B、5和6所支持的基于模型的模拟表明,SC施用的派姆单抗的380mg Q3W剂量应导致与批准的派姆单抗IV的200mg Q3W剂量一致的最佳PK暴露概况,从而在也保持在临床安全性余量内的同时维持功效。

[0273] 实施例3:

一项随机化、3期、开放标签研究(Open-label Study)以研究在患有转移性鳞状或非鳞状非小细胞肺癌的参与者的一线治疗中与含铂双药化疗(Platinum Doublet Chemotherapy)一起施用的皮下派姆单抗与静脉内派姆单抗比较的药物代谢动力学和安全性所述临床研究将通过评估派姆单抗当作为与标准治疗化学疗法组合的SC注射Q3W施用时的PK、安全性和功效来评价作为治疗转移性鳞状和非鳞状NSCLC的一线疗法的派姆单抗SC。

[0274] 派姆单抗目前作为单一疗法和与化学疗法组合适用于多种肿瘤类型的治疗,包括鳞状和非鳞状NSCLC两者。成年患者目前将用每3周(Q3W) 200mg或每6周(Q6W) 400mg的IV剂量的派姆单抗治疗。然而,存在对SC制剂的高的需求,其中超过80%的患者喜欢SC胜过IV施用。派姆单抗的SC制剂已被开发用作派姆单抗的IV制剂的替换物。在所述研究中,将使用380mg总剂量的2个标准载药注射器中的高浓度的派姆单抗(165mg/mL)实现派姆单抗SC制剂的给药,其中每个注射器含有具有190mg派姆单抗的1.15mL体积。SC施用的益处包括为患者和提供者节省时间、便利、降低的施用成本、易于施用以及减少的卫生保健资源负担。此外,SC给药选择将减少患者椅旁时间(chair time),从而使输液中心(infusion centers)可能治疗更多患者。

[0275] 研究设计

这是一项在450名患有转移性鳞状或非鳞状NSCLC的参与者中与含铂双药化疗一起施用的派姆单抗SC(臂A)和与含铂双药化疗一起施用的派姆单抗IV(臂B)比较的3期、随机化、主动对照的(active-controlled)、平行组、多中心(multisite)、开放标签研究。参与者必须具有新诊断的、未治疗的IV期NSCLC,ECOGPS为0到1,并且在入组(enrollment)时当前没有肺炎或间质性肺病。在签署知情同意后,将针对所有合格性标准对候选参与者进行筛选。合格的参与者将以2:1的比例随机分配到研究干预臂(臂A至臂B)。研究设计的简图可见于图7。所述研究的臂如下:

- 臂A-参与者将接受最多到35个周期的与含铂双药化疗一起施用的380mg派姆单抗SC Q3W
- 臂B-参与者将接受最多到35个周期的与含铂双药化疗一起施用的200mg派姆单抗IV Q3W
- 含铂双药化疗:
 - o 患有鳞状NSCLC的参与者将接受4个周期的与紫杉烷(紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇)组合的卡铂。

[0276] o患有非鳞状NSCLC的参与者将接受4个周期的与铂(顺铂/卡铂)一起的培美曲塞,继之以培美曲塞维持,直到进展、不可耐受的AE或由参与者或医师决定停止为止。

[0277] 干预组和持续时间如下:

组	产品	剂量强度	剂量频率	施用途径	治疗时间段
臂 A	派姆单抗 SC	380 mg	Q3W	SC	最多到 35 个周期
臂 B	派姆单抗 IV	200 mg	Q3W	IV	最多到 35 个周期
臂 A & B(鳞状史)	紫杉醇	200 mg/m ²	Q3W	IV	4 个周期
臂 A & B(鳞状史)	白蛋白结合型紫杉醇	100 mg/m ²	每个 3-周周期的第 1、8 和 15 天	IV	4 个周期
臂 A & B(鳞状和非鳞状史)	卡铂	鳞状: AUC 6 mg/ml/分钟 非鳞状: QUC 5 mg/ml/分钟	Q3W	IV	4 个周期
臂 A & B(非鳞状史)	顺铂	75 mg/m ²	Q3W	IV	4 个周期
臂 A & B(非鳞状史)	培美曲塞	500 mg/m ²	Q3W	IV	直到进展、不可耐受的 AE、参与者或医师决定为止。

纳入标准

只有当所有以下标准均适用时,参与者对于纳入研究中才是合格的:

- 参与者具有鳞状或非鳞状NSCLC的病理学(组织学或细胞学) 确认的诊断。
- [0278] • 参与者患有IV期(T任一、N任一、M1a、M1b或M1c-美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer)第8版)鳞状或非鳞状NSCLC。
- [0279] • 参与者已确认在非鳞状NSCLC以及混合型非鳞状/鳞状NSCLC中EGFR、ALK或ROS1-定向治疗不适合(记录不存在肿瘤激活EGFR突变,并且不存在ALK和ROS1基因重排,或存在KRAS突变)。患有仅仅鳞状NSCLC的参与者不需要进行测试。
- [0280] • 参与者尚未接受对于其转移性NSCLC的在先全身治疗。如果辅助/肿瘤辅助治疗在发展转移性疾病之前至少12个月完成,则接受辅助或肿瘤辅助治疗的参与者是合格的。
- [0281] • 参与者年龄至少18岁
- 参与者具有0或1的美国东部肿瘤协作组功能状态(ECOGPS)(如在随机化前7天

内评估的)

- 参与者提供用于研究的知情同意书
- 如由当地中心研究者(local site investigator)/放射学评估的,参与者患有根据RECIST 1.1可测量的疾病。如果在位于以前照射的区域的病灶中已显示出进展,则认为这种病灶是可测量的。

[0282] • 参与者在随机化前提交未以前照射的档案肿瘤组织样品或新获得的肿瘤病灶中心或切开活组织检查用于PD-L1状态测定。

- [0283] • 参与者有足够的器官功能
- 如果女性参与者没有怀孕,没有母乳喂养,并且同意在治疗时间段期间及其后指定的天数内遵循特定的避孕指导,则她对于参与是合格的。

[0284] 研究目的

所述研究的主要目的是比较与含铂双药化疗一起施用的派姆单抗SC与派姆单抗IV比较的周期1AUC_{0-3周}和周期6结束时的C_谷。非劣效性将以0.8的非劣效性余量进行评价。将通过如通过盲态独立中心审查(blinded independent central review) (BICR)所确定的根据RECIST 1.1的ORR、DOR和PFS以及OS来评价功效。

主要目的	测量的终点
比较派姆单抗 SC 与派姆单抗 IV 比较之间的 AUC	周期 1 AUC _{0-3 周}
比较派姆单抗 SC 与派姆单抗 IV 比较之间的 C _谷	在周期 6 结束时的 C _谷
次要目的	测量的终点
就如由 BICR 所评估的根据 RECIST 1.1 的 ORR 而论评价派姆单抗 SC 和派姆单抗 IV	OR: CR 或 PR
评价与派姆单抗 IV 相比的派姆单抗 SC 的暴露。	周期 1: C _谷 , C _{max} 周期 6: AUC _{0-3 周} , C _{max}
评价与派姆单抗 IV 相比的派姆单抗 SC 的安全性和可耐受性。	AE 归因于 AEs 的研究干预停止
就如由 BICR 所评估的根据 RECIST 1.1 的 PFS 而论评价派姆单抗 SC 和派姆单抗 IV。	PFS: 从随机化到第一次记录的疾病进展或归因于任何原因的死亡(以先发生者为准)的时间
就 OS 而论评价派姆单抗 SC 和派姆单抗 IV。	OS: 从随机化到归因于任何原因的死亡的时间
就如由 BICR 所评估的根据 RECIST 1.1 的 DOR 而论评价派姆单抗 SC 和派姆单抗 IV。	DOR: 从第一次反应(CR 或 PR)到后来的疾病进展或由于任何原因的死亡(以先发生者为准)的时间
评价与派姆单抗 IV 相比派姆单抗 SC 施用后 ADA 的发展。	抗派姆单抗抗体水平

[0285] 测量非劣效性的药物代谢动力学参数

AUC(或C_{avg})暴露是从总暴露和安全性观点比较SC和IV制剂的相关PK参数。周期1AUC_{0-3周}将是最保守的暴露量度,以确保从治疗一开始起的SC暴露相对于IV的非劣效性。因

此, 周期1 $AUC_{0-3周}$ 被提出作为所述研究的主要终点之一。周期1暴露预示稳态暴露; 派姆单抗PK模型可应用于基于周期1结束时的数据预测SC的稳态暴露。此外, 多次利用SC给药后的累积预期高于IV的。因此, 证明在周期1的AUC暴露的非劣效性也将意味着在稳态的非劣效性。380mg SC剂量后归因于累积的在稳态的较高AUC暴露预期不超过派姆单抗的确立的临床安全性余量(即, 在10mg/kg Q2W的暴露)。因此, 在周期1的AUC暴露匹配是足够的。

[0286] mAbs的药理活性是通过与具体靶的直接相互作用介导的, 且因此, 靶饱和和可以用作最大药理学和治疗活性的替代物。派姆单抗通过阻断免疫细胞上表达的PD-1受体发挥其作用, 且有效剂量预期取决于使免疫细胞上的PD-1靶饱和所必需的暴露水平。因此, 合理的是预期无论制剂或给药方案如何, 只要药物浓度保持高于用于靶饱和所需的浓度, 治疗活性都将得到维持。在整个3周的给药间隔期间, 在200mg IV的批准剂量的暴露维持靶饱和以及从而维持功效。因此, $C_{谷}$, 在200mg Q3W IV的批准的剂量的给药间隔结束时的浓度, 可被视为阈值, 从而将浓度维持高于所述阈值应维持派姆单抗的功效。派姆单抗的PK稳态由周期6 (~18周) 达到, 且在周期6的暴露将是在整个治疗剩余部分期间维持的暴露。因此, 证明在周期6的 $C_{谷}$ 的非劣效性将使得能够推断利用SC派姆单抗将维持与IV类似的功效。

[0287] SC剂量

所述研究中派姆单抗SC的计划剂量为380mg Q3W。基于来自KEYNOTE-555队列A的数据, 派姆单抗SC的生物利用率估计为64% (95%CI: 54%至74%)。基于PK模型的模拟表明, 380mg剂量将导致与200mg派姆单抗IV的批准的剂量类似的暴露(参见上面的实施例1和2)。

[0288] 为了确保稳健的SC剂量选择, 使用来自组合的SC和IV PK模型的PK参数估计值进行平均水平和随机模拟两者(考虑变异性)。使用PK参数、协变量效应、参与者间变异性 and 残余误差的典型值的估计值, 模拟从周期1 (第一剂量) 一直到周期6 (代表稳态) 的范围为320mg至420mg Q3W的SC剂量和200mg Q3W IV的派姆单抗PK。确定每个参与者在周期1 (第一剂量) 和稳态(周期6) 内两者的PK参数 $C_{谷}$ 、 $AUC_{0-3周}$ 和 C_{max} 。测定在每个SC剂量和200mg IV剂量的这些PK参数的GM。对于每个模拟的SC剂量, 在周期1和6计算SC与IV比较的模拟 $C_{谷}$ 和AUC的GMR。

[0289] 预计利用在选择的380mg Q3W剂量的SC派姆单抗保持功效。具体地, 在整个治疗持续时间期间, 380mg Q3W SC剂量的 $C_{谷}$ 预计比200mg Q3W IV高~30%。此外, 在周期1和稳态两者, SC和IV之间的 $C_{谷}$ 分布在很大程度上重叠。380mg Q3W SC剂量导致在周期1和稳态的SC和IV施用的总体类似的 $AUC_{0-3周}$ 暴露。

[0290] 预计利用在选择的剂量的SC派姆单抗维持安全性。在SC和IV施用之间的PK概况中本来存在关键差异。在派姆单抗的SC施用后~6天内浓度逐渐增加, 并且 C_{max} 比IV输注结束时达到的 C_{max} 低得多(在生物利用率调节的SC剂量)。具体而言, 在380mg Q3W SC剂量的情况下, 预计 C_{max} 比在200mg Q3W IV达到的 C_{max} 大大降低(在周期1低~60%且在稳态低~34%)。因此, 相对于批准的200mg Q3W IV剂量, 预计整个治疗过程中 C_{max} 不增加。3周的给药间隔内和整个治疗持续时间期间的所有SC暴露(C_{max} 、 C_{avg} 、 $C_{谷}$) 通常将保持低于200mg Q3W IV的 C_{max} 和初始浓度, 并远低于利用临床经验和确立的安全性的最高剂量/暴露(即, 10mg/kg Q2W)。

[0291] 总的说来, 基于模型的模拟表明, SC施用的派姆单抗的380mg Q3W剂量将导致与批准的派姆单抗IV的200mg Q3W剂量一致的最佳PK暴露概况, 从而在也保持在临床安全性余

量内的同时维持功效。

[0292] 化学疗法剂量

如上所述,所述研究中使用的化学疗法治疗是对于鳞状(与紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇一起的卡铂)或非鳞状(培美曲塞和卡铂或顺铂)NSCLC的充分确立的方案。

序列表

<110> Lala, Mallika
Jain, Lokesh
<120> 用于利用抗-PD1抗体的皮下施用治疗癌症的方法
<130> 25131
<150> 63/172,299
<151> 2021-04-08
<160> 25
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDRL1 - hPD-1.09A
<400> 1
Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
1 5 10 15
<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDRL2 hPD-1.09A
<400> 2
Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser
1 5
<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CDRL3 hPD-1.09A
<400> 3
Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr
1 5
<210> 4
<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 成熟K09A轻链可变区

<400> 4

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

<210> 5

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 成熟K09A轻链

<400> 5

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

100	105	110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
115	120	125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		
130	135	140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
145	150	155
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		
165	170	175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys		
180	185	190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro		
195	200	205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		

210

215

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH1 hPD-1.09A

<400> 6

Asn Tyr Tyr Met Tyr

1 5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH2 - hPD-1.09A

<400> 7

Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRH3 hPD-1.09A

<400> 8

Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 9

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 成熟h109A重链可变区

<400> 9

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 10

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 成熟h109A重链

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35	40	45
Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe		
50	55	60
Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln		
100	105	110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
115	120	125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145	150	155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
340	345	350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRL1 hPD-1.08A

<400> 11

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Phe Ser Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRL2 hPD1.08A

<400> 12

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CDRL3 hPD-1.08A

<400> 13

Gln His Ser Trp Glu Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 14
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDRH1 hPD-1.08A
 <400> 14
 Ser Tyr Tyr Leu Tyr
 1 5
 <210> 15
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDRH2 hPD-1.08A
 <400> 15
 Gly Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Ser Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Ser
 <210> 16
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CDRH3 hPD-1.08A
 <400> 16
 Arg Asp Ser Asn Tyr Asp Gly Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 17
 <211> 290
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 成熟人PD-L1
 <400> 17
 Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
 1 5 10 15
 Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
 20 25 30

Gly	Ser	Asn	Met	Thr	Ile	Glu	Cys	Lys	Phe	Pro	Val	Glu	Lys	Gln	Leu
35				40				45							
Asp	Leu	Ala	Ala	Leu	Ile	Val	Tyr	Trp	Glu	Met	Glu	Asp	Lys	Asn	Ile
50				55				60							
Ile	Gln	Phe	Val	His	Gly	Glu	Glu	Asp	Leu	Lys	Val	Gln	His	Ser	Ser
65				70				75				80			
Tyr	Arg	Gln	Arg	Ala	Arg	Leu	Leu	Lys	Asp	Gln	Leu	Ser	Leu	Gly	Asn
				85				90				95			
Ala	Ala	Leu	Gln	Ile	Thr	Asp	Val	Lys	Leu	Gln	Asp	Ala	Gly	Val	Tyr
100				105				110							
Arg	Cys	Met	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Ala	Asp	Tyr	Lys	Arg	Ile	Thr	Val
115				120				125							
Lys	Val	Asn	Ala	Pro	Tyr	Asn	Lys	Ile	Asn	Gln	Arg	Ile	Leu	Val	Val
130				135				140							
Asp	Pro	Val	Thr	Ser	Glu	His	Glu	Leu	Thr	Cys	Gln	Ala	Glu	Gly	Tyr
145				150				155				160			
Pro	Lys	Ala	Glu	Val	Ile	Trp	Thr	Ser	Ser	Asp	His	Gln	Val	Leu	Ser
				165				170				175			
Gly	Lys	Thr	Thr	Thr	Thr	Asn	Ser	Lys	Arg	Glu	Glu	Lys	Leu	Phe	Asn
180				185				190							
Val	Thr	Ser	Thr	Leu	Arg	Ile	Asn	Thr	Thr	Thr	Asn	Glu	Ile	Phe	Tyr
195				200				205							
Cys	Thr	Phe	Arg	Arg	Leu	Asp	Pro	Glu	Glu	Asn	His	Thr	Ala	Glu	Leu
210				215				220							
Val	Ile	Pro	Glu	Leu	Pro	Leu	Ala	His	Pro	Pro	Asn	Glu	Arg	Thr	His
225				230				235				240			
Leu	Val	Ile	Leu	Gly	Ala	Ile	Leu	Leu	Cys	Leu	Gly	Val	Ala	Leu	Thr
				245				250				255			
Phe	Ile	Phe	Arg	Leu	Arg	Lys	Gly	Arg	Met	Met	Asp	Val	Lys	Lys	Cys
260				265				270							
Gly	Ile	Gln	Asp	Thr	Asn	Ser	Lys	Lys	Gln	Ser	Asp	Thr	His	Leu	Glu
275				280				285							
Glu	Thr														
290															
<210>				18											
<211>				112											
<212>				PRT											
<213>				人工序列											
<220>															

<223> 20C3轻链成熟可变区

<400> 18

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

<210> 19

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 20C3重链成熟可变区

<400> 19

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

<210> 20

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 22C3轻链成熟可变区

<400> 20

```

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

```

<210> 21

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 22C3重链成熟可变区

<400> 21

```

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

```

				85					90					95			
Ala	Arg	Ser	Gly	Trp	Leu	Ile	His	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Phe	Trp		
			100						105					110			
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120										
<210>	22																
<211>	111																
<212>	PRT																
<213>	人工序列																
<220>																	
<223>	成熟K09A轻链可变区																
<400>	22																
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly		
1				5					10					15			
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Gly	Val	Ser	Thr	Ser		
			20						25					30			
Gly	Tyr	Ser	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro		
			35					40					45				
Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Tyr	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp		
			50				55					60					
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser		
65						70				75					80		
Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Ser	Arg		
						85				90				95			
Asp	Leu	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys			
			100						105					110			
<210>	23																
<211>	111																
<212>	PRT																
<213>	人工序列																
<220>																	
<223>	成熟K09A轻链可变区																
<400>	23																
Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly		
1				5					10					15			
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Gly	Val	Ser	Thr	Ser		
			20						25					30			
Gly	Tyr	Ser	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro		
			35					40					45				

Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Tyr	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp
50						55					60				
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ala	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser
65					70				75					80	
Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Leu	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Ser	Arg
				85				90						95	
Asp	Leu	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
		100						105						110	
<210> 24															
<211> 218															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 成熟K09A轻链															
<400> 24															
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1			5					10					15		
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Gly	Val	Ser	Thr	Ser
		20					25					30			
Gly	Tyr	Ser	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro
	35					40					45				
Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Tyr	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp
50						55					60				
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser
65					70				75					80	
Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Ser	Arg
				85				90						95	
Asp	Leu	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg
		100						105						110	
Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
		115					120					125			
Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
	130					135					140				
Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
145					150					155				160	
Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
			165					170					175		
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
		180						185					190		

His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro
195				200				205							
Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
210				215											
<210> 25															
<211> 218															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 成熟K09A轻链															
<400> 25															
Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1		5		10		15									
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Gly	Val	Ser	Thr	Ser
20				25				30							
Gly	Tyr	Ser	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro
35				40				45							
Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Tyr	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp
50		55		60											
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ala	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser
65		70		75		80									
Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Leu	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Ser	Arg
85				90				95							
Asp	Leu	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg
100				105				110							
Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
115				120				125							
Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
130				135				140							
Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
145		150		155		160									
Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
165				170				175							
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
180				185				190							
His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro
195				200				205							
Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
210				215											

派姆单抗轻链

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIS
SL
EPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
 NSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:5).

派姆单抗重链

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTTDSS
TTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPE
 FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO:10).

图1

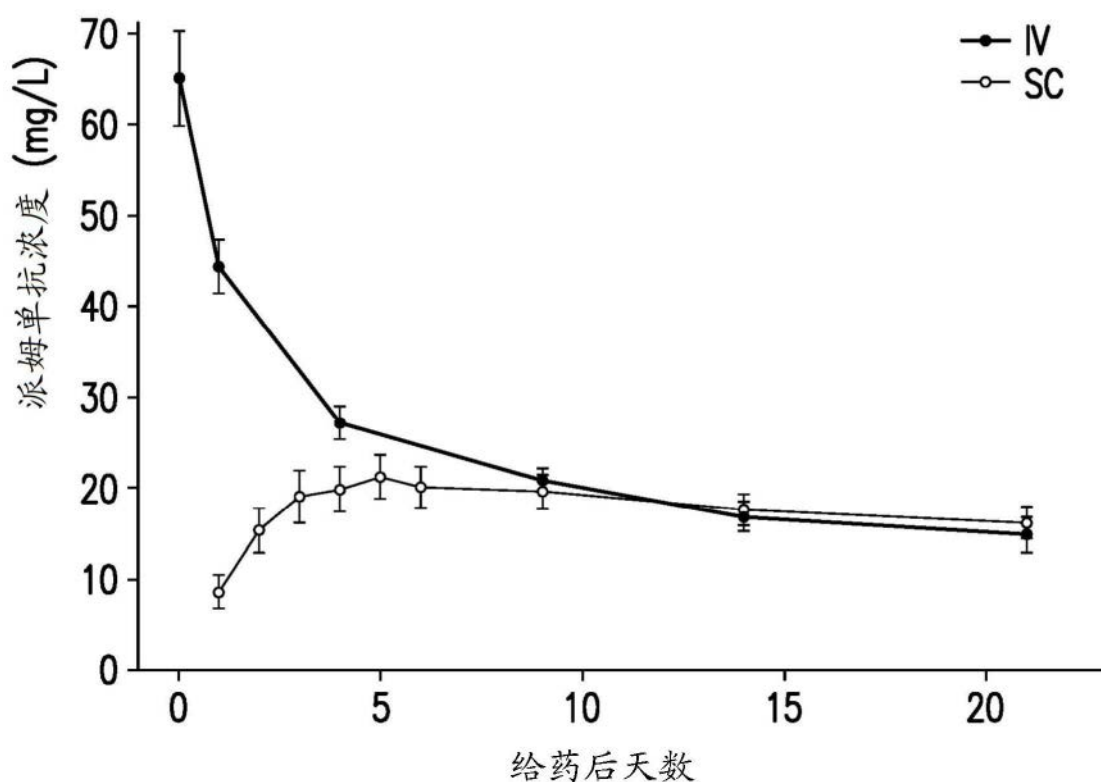


图2

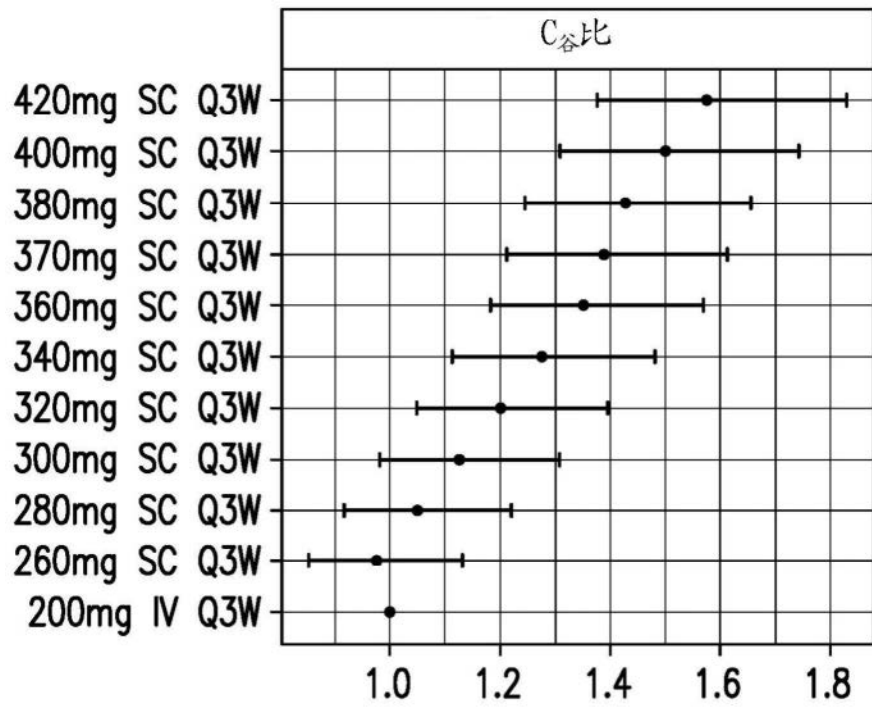


图3A

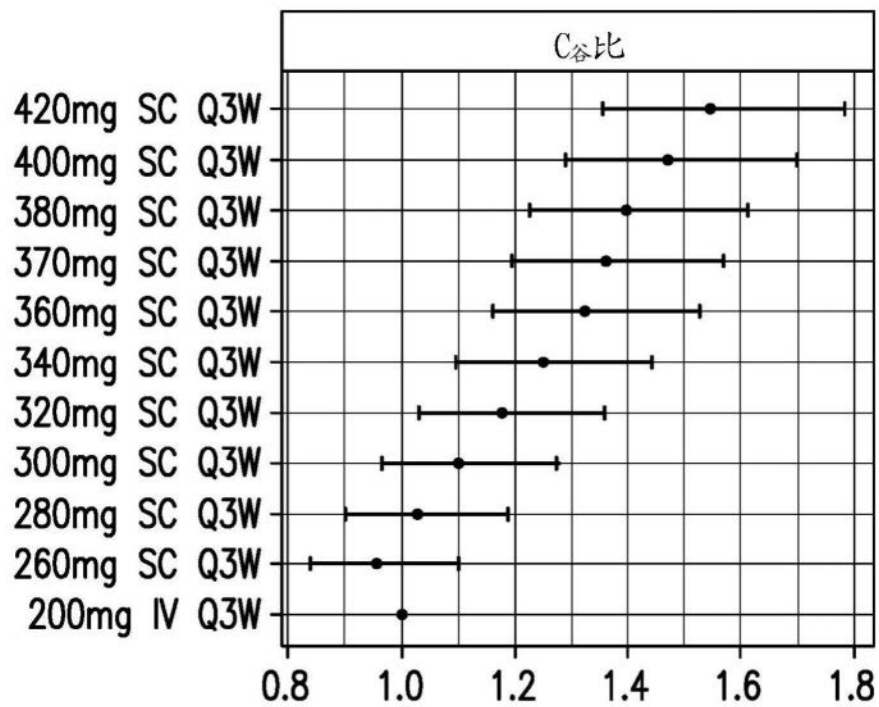


图3B

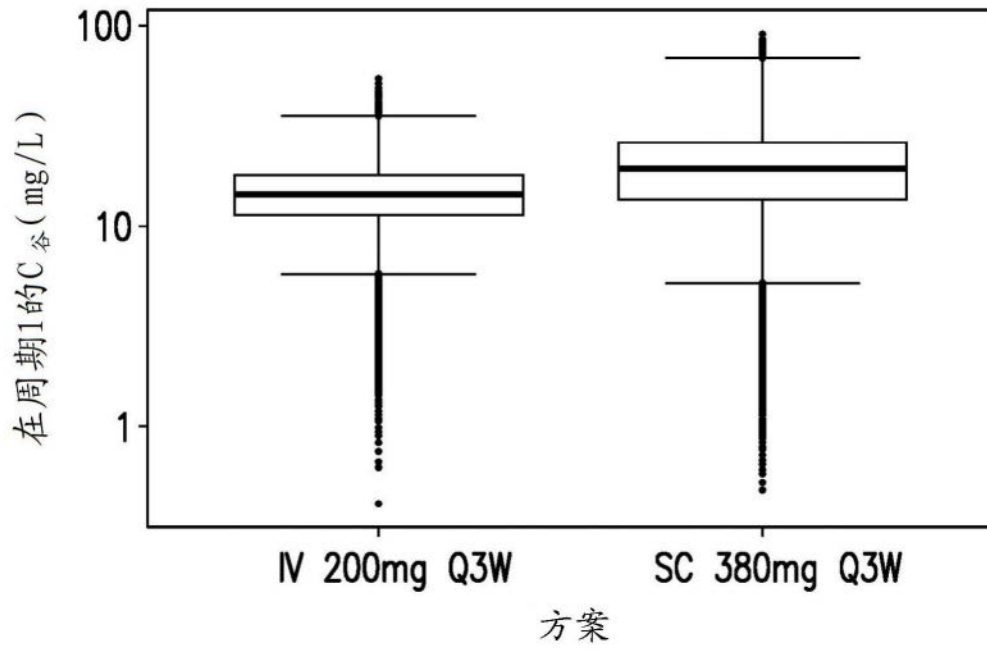


图4A

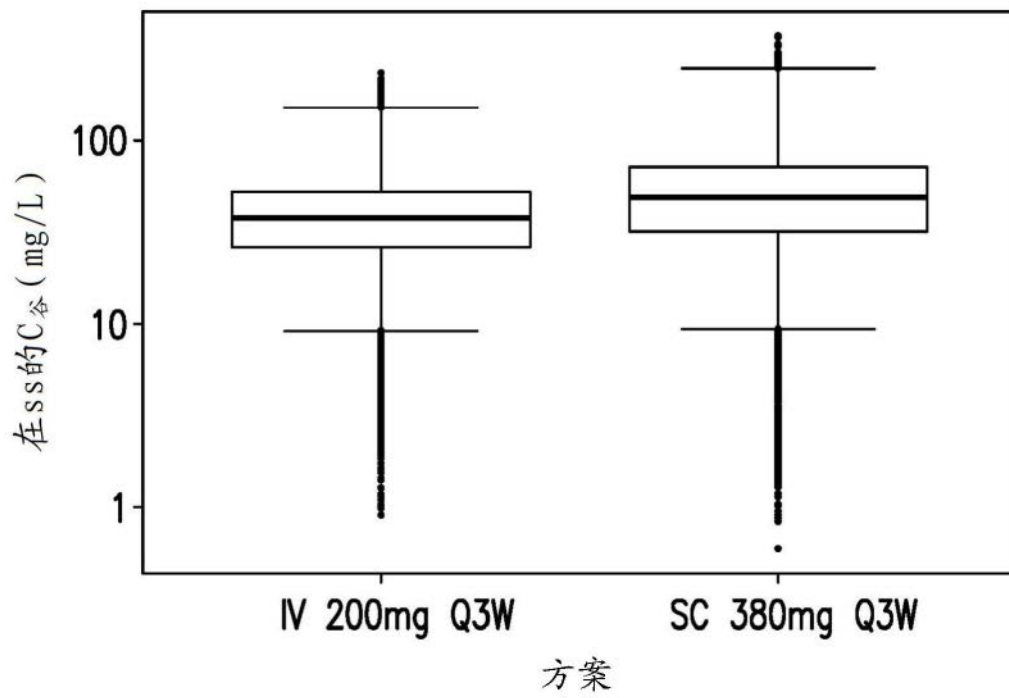


图4B

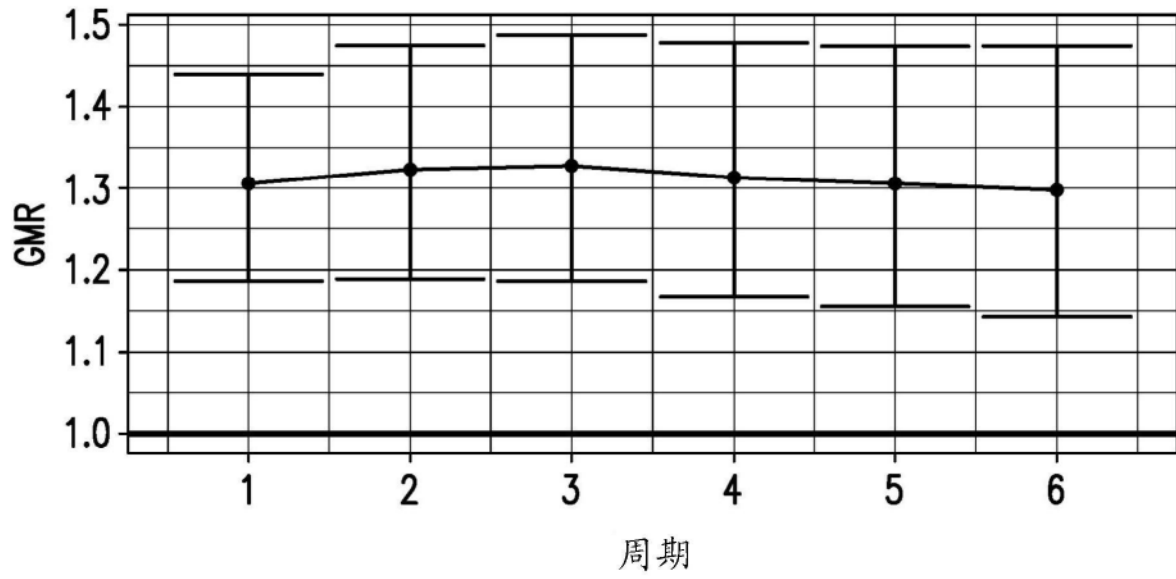


图5

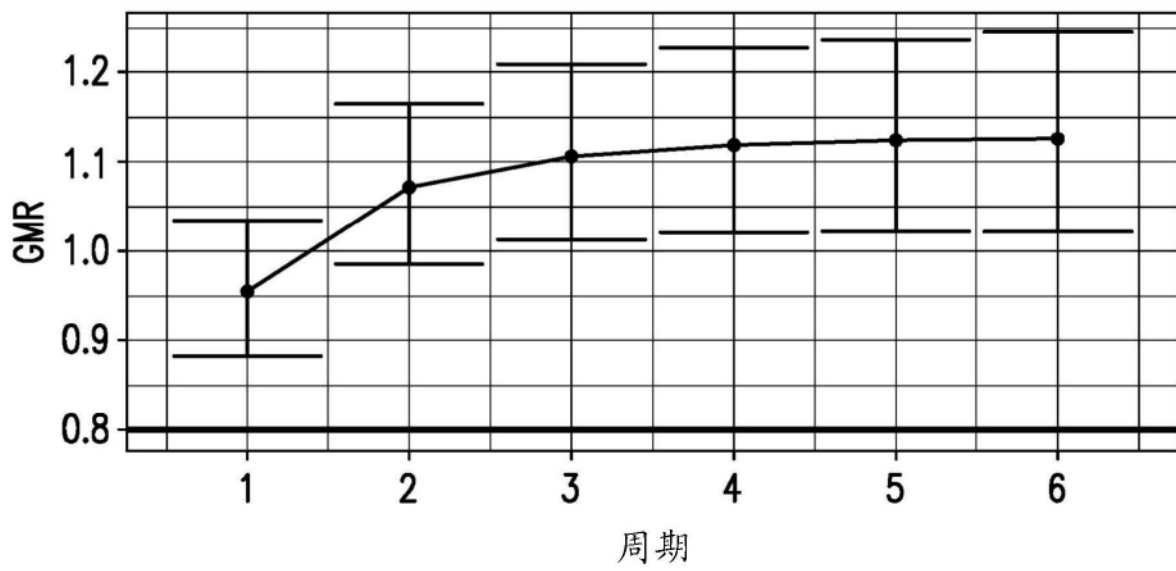
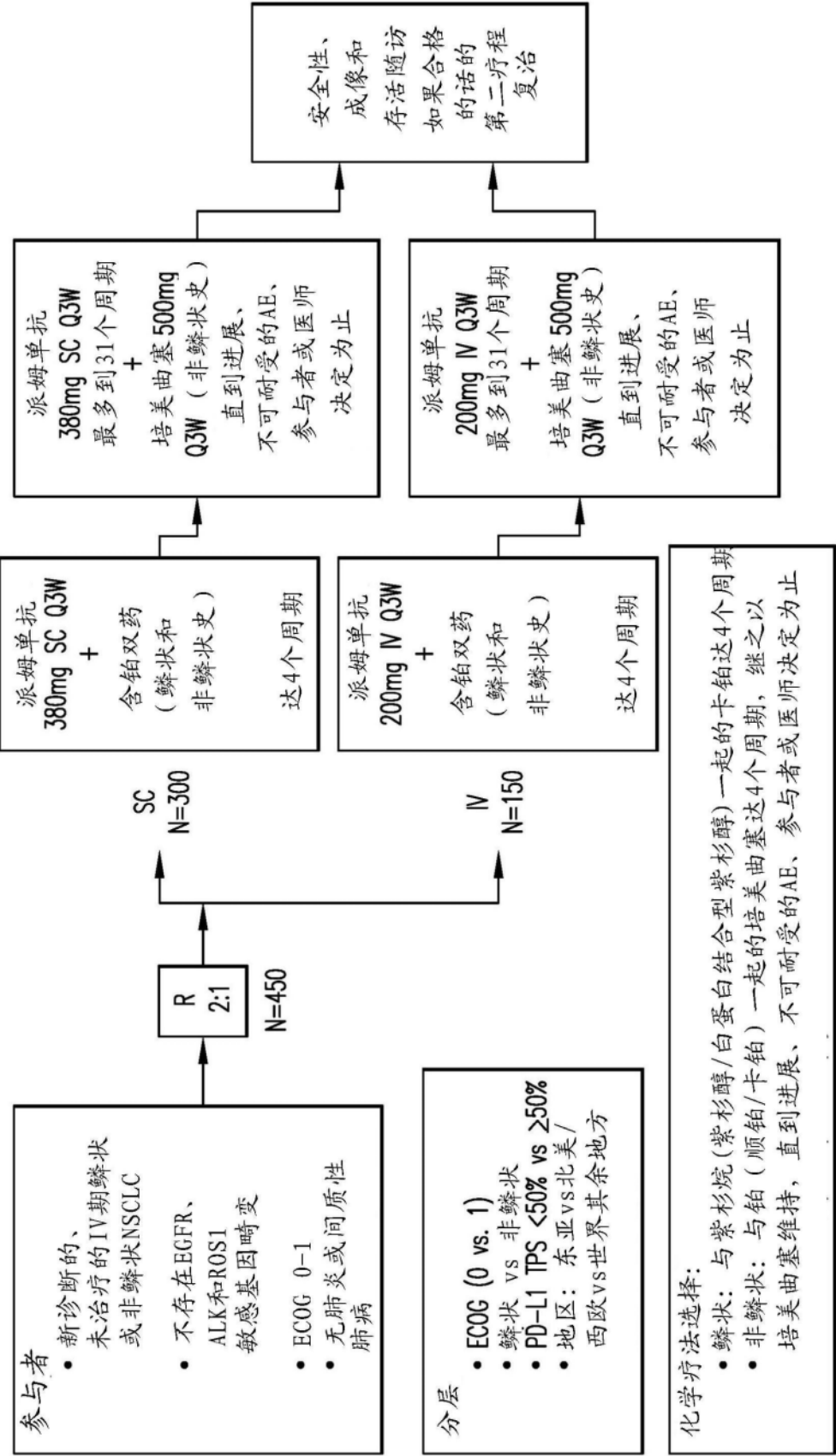


图6



缩写: AE=不良事件; ALK=退行发育淋巴瘤激酶; ECOG=美国东部肿瘤协作组; EGFR=表皮生长因子受体; IV=静脉内; NSCLC=非小细胞肺癌; PD-L1 TPS=程序性细胞死亡配体1肿瘤比例评分; Q3W=每3周; R=随机化; SC=皮下; vs=对

图7

68