



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120265320 A

(43) 申请公布日 2025. 07. 04

(21) 申请号 202380072632.6

(22) 申请日 2023.10.11

(30) 优先权数据

63/415,526 2022.10.12 US

63/415,928 2022.10.13 US

63/449,478 2023.03.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.04.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/034872 2023.10.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/081274 EN 2024.04.18

(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 O·阿卡拉 E·K·查塔斯

C·德米兰达·斯尔瓦 M·拉拉

K·玛亚瓦拉

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 38/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

G07K 16/28 (2006.01)

C12N 9/24 (2006.01)

权利要求书6页 说明书58页

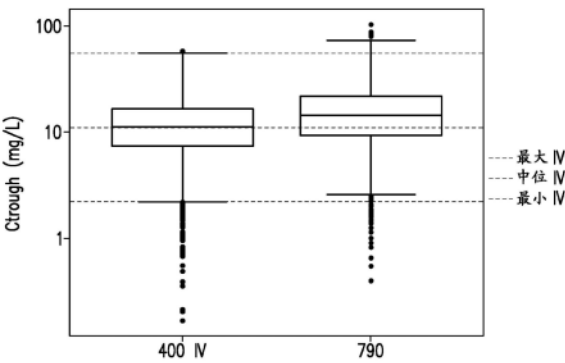
序列表(电子公布) 附图14页

(54) 发明名称

使用皮下施用抗PD1抗体治疗癌症的组合物和方法

(57) 摘要

本发明涉及用于在患者中治疗癌症的组合物和方法,其包括每六周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(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,伴随或不伴随透明质酸酶。在特定实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段的量是约600mg至约1000mg。在特定实施方式中,所述施用约每三周进行一次,并且抗PD-1抗体或其抗原结合片段的量是约300mg至约500mg。在某些实施方式中,所述PD-1拮抗剂是派姆单抗或其抗原结合片段。还提供了经配制用于皮下施用的组合物和试剂盒,其包含特定剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,及其用于治疗癌症的用途。



1. 一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括每六周向所述患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含:

包含互补决定区(CDR)LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3的轻链(LC)可变区,所述LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3分别包含如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,和包含CDR HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3的重链(HC)可变区,所述CDR HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3分别包含如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

2. 一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括每六周向所述患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗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:

包含互补决定区(CDR)LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3的轻链(LC)可变区,所述LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3分别包含如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,和包含CDR HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3的重链(HC)可变区,所述CDR HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3分别包含如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

3. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法,其中所述剂量是每六周施用的650至800mg。

4. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法,其中所述剂量是每六周施用的700至800mg。

5. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法,其中所述剂量是每六周施用的760至790mg。

6. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法,其中所述剂量是每六周施用的790mg。

7. 一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括每三周向所述患者皮下施用约300mg至约500mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶,其中所述抗PD-1抗体或抗原结合片段包含:

包含互补决定区(CDR)LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3的轻链(LC)可变区,所述LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3分别包含如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,和包含CDR HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3的重链(HC)可变区,所述CDR HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3分别包含如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述剂量是每三周325至400mg。

9. 根据权利要求7所述的方法,其中所述剂量是每三周380至410mg。

10. 根据权利要求7所述的方法,其中所述剂量是每三周395mg。

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的皮下施用导致所述抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 在每6周通过静脉内(IV)施用途径施用的400mg剂量的所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 的20%以内,或者至少与其相同或大于其不到35%。

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的皮下施用导致与每6周通过静脉内(IV)施用途径施用的400mg剂量的所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段相比0.8至1.6、1.0至1.6、1.1至1.6、1.2至1.6、1.3至1.6、1.4至1.6、1.2至1.5、1.3至1.5、1.4至1.5或1.3至1.4的SC:IV C_{trough} 比率。

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的皮下施用导致为每6周通过静脉内(IV)施用途径施用的400mg剂量的所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的AUC_(0-6周)的至少1.0比率的所述抗体或其抗原结合片段的AUC_(0-6周)。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自以下: 黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈癌、尿路上皮癌、乳腺癌、胃癌、胃食管接合部腺癌、多发性骨髓瘤、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、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、间皮瘤、卵巢癌、小细胞肺癌、食管癌、肛门癌、胆道癌、结直肠癌、宫颈癌、甲状腺癌、唾液腺癌、前列腺癌和胶质母细胞瘤。

15. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自以下: 黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈癌、尿路上皮癌、乳腺癌、胃癌、胃食管接合部腺癌、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、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、间皮瘤、卵巢癌、小细胞肺癌、食管癌、结直肠癌和宫颈癌。

16. 根据权利要求1-15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或患有微卫星不稳定性高(MSI-H)或错配修复缺陷的实体瘤。

17. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法, 其中所述癌症是不可切除或转移性黑色素瘤; 或切除的IIB、IIC或IIIA期黑色素瘤。

18. 根据权利要求1-16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, 其中所述患者患有如通过 $\geq 1\%$ 的肿瘤比例评分(TPS)所测量的PD-L1表达的肿瘤且先前未使用含铂化学疗法治疗, 或者所述患者患有如通过 $\geq 50\%$ 的肿瘤比例评分(TPS)所测量的PD-L1表达的肿瘤。

20. 根据权利要求18-19中任一项所述的方法, 其中所述患者的肿瘤不具有EGFR或ALK基因组异常。

21. 根据权利要求18-20中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括向所述患者施用治疗有效量的培美曲塞和铂化学疗法。

22. 根据权利要求21所述的方法, 其中所述患者患有非鳞状非小细胞肺癌, 且所述培美曲塞每21天通过静脉内输注以 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 的量向所述患者施用, 以及所述铂化学疗法是每21天以 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的量向所述患者施用的顺铂。

23. 根据权利要求21或权利要求22所述的方法, 其还包括在向所述患者施用培美曲塞之前约7天开始并且持续直至向所述患者施用培美曲塞的最后剂量之后约21天, 每天一次向所述患者施用约 $400\mu\text{g}$ 至约 $1000\mu\text{g}$ 叶酸。

24. 根据权利要求21-23中任一项所述的方法, 其还包括在培美曲塞第一次施用之前约1周和培美曲塞施用的约每三个周期向所述患者施用约 1mg 维生素 B_{12} 。

25. 根据权利要求21-24中任一项所述的方法, 其还包括在培美曲塞施用之前一天、当天和后一天每天两次向所述患者施用地塞米松。

26. 根据权利要求18所述的方法, 其中所述NSCLC是鳞状或非鳞状的, 且所述患者还使用治疗有效量的卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇治疗。

27. 根据权利要求26所述的方法, 其中所述卡铂以 $5-6\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ 的AUC通过静脉内输注施用, 所述紫杉醇每21天通过静脉内输注 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 施用, 以及所述白蛋白结合型紫杉醇每7天通过静脉内输注 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 施用。

28. 根据权利要求1-12中任一项所述的方法, 其中所述癌症是切除的IB、II或IIIA期非小细胞肺癌。

29. 根据权利要求1-12中任一项所述的方法, 其中所述癌症是复发性或转移性头颈鳞状细胞癌(HNSCC)或宫颈癌。

30. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述患者的肿瘤如通过综合阳性评分(CPS) ≥ 1 所测量的表达PD-L1。

31. 根据权利要求1-12中任一项所述的方法, 其中: (1) 所述患者是成人且所述癌症是复发性或难治性经典霍奇金淋巴瘤(cHL), 或者(2) 所述患者是儿科患者且所述癌症是难治性cHL, 或在针对cHL的2线或更高线疗法之后复发的cHL。

32. 根据权利要求1-12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、局部晚期或转移性胃癌或胃食管接合部腺癌、难治性或复发性原发纵膈大B细胞淋巴瘤(PMBCL)、肝细胞癌、肾细胞癌(RCC)、复发性或者局部晚期或转移性梅克尔细胞癌(MCC)。

33. 根据权利要求1-12中任一项所述的方法, 其中所述癌症是三阴性乳腺癌、ER+/HER2-乳腺癌或者局部晚期或转移性食管癌或胃食管接合部。

34. 根据权利要求33所述的方法, 其中所述患者的肿瘤如通过综合阳性评分(CPS) ≥ 10 所测量的表达PD-L1。

35. 根据权利要求1-12中任一项所述的方法, 其中所述癌症是晚期肾细胞癌(RCC)。

36. 根据权利要求1-12中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自以下: 黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈鳞状细胞癌、尿路上皮癌、经典霍奇金淋巴瘤、原发性纵膈大B细胞淋巴瘤(PMBCL)、MSI-H癌症、MSI-H或错配修复缺陷结直肠癌、胃癌、胃食管接合部腺癌、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、皮肤鳞状细胞癌、肿瘤突变高负荷(TMB-H)癌症和三阴性乳腺癌。

37. 根据权利要求1和3-36中任一项所述的方法, 其中约700单位至约50000单位人透明质酸酶与所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段共同配制。

38. 根据权利要求1和3-36中任一项所述的方法, 其中所述人透明质酸酶与所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约3至36单位:1mg的比率共同配制。

39. 根据权利要求1和3-36中任一项所述的方法, 其中所述人透明质酸酶与所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约6至25单位:1mg的比率共同配制。

40. 根据权利要求1和3-36中任一项所述的方法, 其中所述人透明质酸酶与所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约10至14单位:1mg的比率共同配制。

41. 根据权利要求1和3-36中任一项所述的方法, 其中所述人透明质酸酶与所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约12.15单位:1mg的比率共同配制。

42. 一种抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其用于根据权利要求1-41中任一项所述的治疗癌症的方法。

43. 一种抗PD-1抗体, 其用于根据权利要求1-41中任一项所述的治疗癌症的方法。

44. 一种用于皮下注射的药物组合物, 其包含约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶, 其中所述人透明质酸酶与所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约3至36单位人透明质酸酶:1mg抗PD-1抗体或其结合片段的比率共同配制, 其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含:

包含互补决定区(CDR) LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3的轻链(LC)可变区, 所述LC-CDR1、

LC-CDR2和LC-CDR3分别包含如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,和包含CDR HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3的重链(HC)可变区,所述CDR HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3分别包含如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

45. 根据权利要求44所述的药物组合物,其中所述剂量是约700mg至约800mg的所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中所述人透明质酸酶与所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约12.15单位:1mg的比率共同配制。

46. 根据权利要求44所述的药物组合物,其包含790mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和9600单位的人透明质酸酶。

47. 一种用于皮下注射的药物组合物,其包含约300mg至约500mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶,其中所述人透明质酸酶与所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约3至36单位人透明质酸酶:1mg抗PD-1抗体或其结合片段的比率共同配制,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含:

包含互补决定区(CDR)LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3的轻链(LC)可变区,所述LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3分别包含如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,和包含CDR HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3的重链(HC)可变区,所述CDR HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3分别包含如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

48. 根据权利要求47所述的药物组合物,其中所述剂量是约350mg至约400mg的所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中所述人透明质酸酶与所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约12.15单位:1mg的比率共同配制。

49. 根据权利要求47所述的药物组合物,其包含395mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和4800单位的人透明质酸酶。

50. 根据权利要求44至49中任一项所述的药物组合物,其在小瓶、注射器、灌注器或装置中。

51. 根据权利要求1和3-50中任一项所述的方法、用途或药物组合物,其中所述人透明质酸酶是PH20变体或其片段,其中所述PH20变体具有包括SEQ ID NO:16中的M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D和I361T的氨基酸残基置换,以及所述片段具有SEQ ID NO:16的氨基酸残基1-36、1-37、1-38、1-39、1-40、1-41或1-42的N末端缺失;和/或氨基酸残基455-509、456-509、457-509、458-509、459-509、460-509、461-509、462-509、463-509、464-509、465-509、466-509、467-509、468-509、469-509、470-509、471-509、472-509、473-509、474-509、475-509、476-509、477-509、478-509、479-509、480-509、481-509、482-509、483-509、484-509、485-509、486-509、487-509、488-509、489-509、490-509、491-509、492-509、493-509、494-509、495-509、496-509、497-509、498-509、499-509、500-509、501-509、502-509、503-509、504-509、505-509、506-509、507-509、508-509或509的C末端缺失,其中编号参照SEQ ID NO:16。

52. 根据权利要求1和3-50中任一项所述的方法、用途或药物组合物,其中所述人透明质酸酶是rHuPH20或者其变体或片段,其中所述rHuPH20或者其变体或片段是SEQ ID NO:16的氨基酸残基36-464、36-465、36-466、36-467、36-468、36-469、36-470、36-471、36-472、36-473、36-474、36-475、36-476、36-477、36-478、36-479、36-480、36-481、36-482、36-483、37-464、37-465、37-466、37-467、37-468、37-469、37-470、37-471、37-472、37-473、37-474、

37-475、37-476、37-477、37-478、37-479、37-480、37-481、37-482、37-483、38-464、38-465、38-466、38-467、38-468、38-469、38-470、38-471、38-472、38-473、38-474、38-475、38-476、38-477、38-478、38-479、38-480、38-481、38-482、38-483、39-464、39-465、39-466、39-467、39-468、39-469、39-470、39-471、39-472、39-473、39-474、39-475、39-476、39-477、39-478、39-479、39-480、39-481、39-482、39-483、40-464、40-465、40-466、40-467、40-468、40-469、40-470、40-471、40-472、40-473、40-474、40-475、40-476、40-477、40-478、40-479、40-480、40-481、40-482、40-483、41-464、41-465、41-466、41-467、41-468、41-469、41-470、41-471、41-472、41-473、41-474、41-475、41-476、41-477、41-478、41-479、41-480、41-481、41-482、41-483、42-464、42-465、42-466、42-467、42-468、42-469、42-470、42-471、42-472、42-473、42-474、42-475、42-476、42-477、42-478、42-479、42-480、42-481、42-482或42-483。

53. 根据权利要求1和3-50中任一项所述的方法、用途或药物组合物,其中所述人透明质酸酶是SEQ ID NO:18。

54. 根据权利要求1和3-50中任一项所述的方法、用途或药物组合物,其中所述人透明质酸酶是SEQ ID NO:17、19或20。

55. 根据权利要求1-54中任一项所述的方法、用途或药物组合物,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含:

- (a) 重链可变区,其包含如SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列或SEQ ID NO:9的变体,和
- (b) 轻链可变区,其包含如SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列或SEQ ID NO:4的变体。

56. 根据权利要求1-54中任一项所述的方法、用途或药物组合物,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区,其包含如SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列,和轻链可变区,其包含如SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列。

57. 根据权利要求1-42和44-56中任一项所述的方法、用途或药物组合物,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段是抗PD-1抗体。

58. 根据权利要求57所述的方法、用途或药物组合物,其中所述抗PD-1抗体是单克隆抗体,其包含:

- (a) 重链,其包含如SEQ ID NO:10-15的任一个所示的氨基酸序列或SEQ ID NO:10-15的任一个的变体,和
- (b) 轻链,其包含如SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列或SEQ ID NO:5的变体。

59. 根据权利要求58所述的方法、用途或药物组合物,其中所述抗PD-1抗体是单克隆抗体,其包含由如SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列组成的重链和由如SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列组成的轻链。

60. 根据权利要求58所述的方法、用途或药物组合物,其中所述抗PD-1抗体是单克隆抗体,其包含由如SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列组成的重链和由如SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列组成的轻链。

61. 根据权利要求58所述的方法、用途或药物组合物,其中所述抗PD-1抗体是派姆单抗。

62. 根据权利要求58所述的方法、用途或药物组合物,其中所述抗PD-1抗体是派姆单抗变体。

63. 根据权利要求1-62中任一项所述的方法、用途或药物组合物,其中所述抗PD-1抗体

或其抗原结合片段是在包含130mg/mL的所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物中。

64. 根据权利要求1-62中任一项所述的方法、用途或药物组合物,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段是在包含165mg/mL的所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物中。

65. 根据权利要求63或权利要求64所述的方法、用途或药物组合物,其中所述组合物包含500至8000U/ml的所述人透明质酸酶。

66. 根据权利要求63或权利要求64所述的方法、用途或药物组合物,其中所述组合物包含2000U/ml的所述人透明质酸酶。

67. 根据权利要求63至66中任一项所述的方法、用途或药物组合物,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。

使用皮下施用抗PD1抗体治疗癌症的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是国际专利申请,其要求2023年03月02日提交的美国临时申请号63/449,478,2022年10月13日提交的美国临时申请号63/415,928和2022年10月12日提交的美国临时申请号63/415,526的优先权和权益,其每一个的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及可用于治疗癌症的组合物和疗法。特别地,本发明涉及一种治疗癌症的方法,其包括使用本文中指定的剂量方案向有此需要的患者施用抗PD-1抗体或其抗原结合片段。还提供了经配制用于皮下施用的组合物和试剂盒,其包含特定剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段。

背景技术

[0004] PD-1被认为是免疫调控和维持外周耐受的重要参与者。PD-1在初始T、B和自然杀伤T(NKT)细胞上适度表达,并通过淋巴细胞、单核细胞和髓细胞上的T/B细胞受体信号转导上调(Sharpe等,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)在各种组织中发生的人类癌症中表达。在癌症(例如,卵巢癌、肾癌、结直肠癌、胰腺癌以及肝癌和黑色素瘤)的大样本集中,其显示无论后续治疗如何,PD-L1表达与预后不良和总生存期缩短相关(Dong等,Nat Med.8(8):793-800(2002);Yang等,Invest Ophthalmol Vis Sci.49:2518-2525(2008);Ghebeh等,Neoplasia 8:190-198(2006);Hamanishi等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 104:3360-3365(2007);Thompson等,Cancer 5:206-211(2006);Nomi等,Clin.Cancer Research 13:2151-2157(2007);Ohigashi等,Clin.Cancer Research 11:2947-2953(2005);Inman等,Cancer 109:1499-1505(2007);Shimauchi等,Int.J.Cancer 121:2585-2590(2007);Gao等,Clin.Cancer Research15:971-979(2009);Nakanishi J.Cancer Immunol Immunother.56:1173-1182(2007);以及Hino等,Cancer 00:1-9(2010))。

[0006] 类似地,发现在肿瘤浸润性淋巴细胞上的PD-1的表达标记在乳腺癌和黑色素瘤中的功能障碍T细胞(Ghebeh等,BMC Cancer.20088:5714-15(2008);和Ahmadzadeh等,Blood 114:1537-1544(2009))以及与肾癌的较差预后相关(Thompson等,Clinical Cancer Research15:1757-1761(2007))。因此,有人提出,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细胞活化和逃避免疫监视,从而导致对肿瘤的免疫应答受损。

[0007] 靶向PD-1轴的免疫检查点疗法在很多人类癌症的临床应答方面取得了突破性进展(Brahmer等,N Engl J Med 2012,366:2455-65;Garon等,N Engl J Med 2015,372:2018-28;Hamid等,N Engl J Med2013,369:134-44;Robert等,Lancet 2014,384:1109-17;Robert等,N Engl J Med 2015,372:2521-32;Robert等,N Engl J Med 2015,372:320-30;Topalian等,N Engl J Med 2012,366:2443-54;Topalian等,J Clin Oncol 2014,32:

1020-30;以及Wolchok等,N Engl J Med 2013,369:122-33)。靶向PD-1轴的免疫疗法包括针对PD-1受体的单克隆抗体(KEYTRUDA™(派姆单抗),Merck and Co.,Inc.,Kenilworth,NJ,USA和OPDIVO™(纳武单抗),Bristol-Myers Squibb Company,Princeton,NJ,USA),以及还有结合至PD-L1配体的那些(MPDL3280A;TECENTRIQ™(阿特朱单抗),Genentech,San Francisco,CA,USA;IMFINZI™(度伐利尤单抗),AstraZeneca Pharmaceuticals LP,Wilmington,DE;以及BAVENCIO™(阿维鲁单抗),Merck KGaA,Darmstadt,Germany)。这两种治疗方法都已证明在很多癌症类型中具有抗肿瘤作用。

[0008] 透明质酸酶是降解细胞外基质中存在的透明质酸的酶。已知在人类中有六种类型的透明质酸酶:Hyal1、Hyal2、Hyal3、Hyal4、HyalPS1和PH20/SPAM1。PH20/SPAM1(下文中称为PH20)在精子质膜和顶体膜中表达。

[0009] 透明质酸酶水解透明质酸,从而降低透明质酸在细胞外基质中的粘度,并增加其进入组织(皮肤)的渗透性。皮肤的皮下区域具有约7.0至7.5的中性pH。在各种类型的透明质酸酶中,PH20被广泛使用(Bookbinder等,2006)。在使用PH20的实例中,PH20通常与皮下注射的抗体治疗剂共同施用(Bookbinder等,2006)。由FDA批准的rHuPH20(也称为Hylenex®)被指定为提高其他注射药物分散和吸收的佐剂。

[0010] 目前批准的用于多种癌症适应症的抗PD-1抗体治疗以IV输注施用,剂量为(i)200mg或2mg/kg Q3W或者(ii)400mg Q6W。开发允许抗PD-1抗体与透明质酸酶的安全且有效皮下剂量的施用的给药方案将是有益的,所述施用提供与批准的IV输注剂量相当的暴露。IV输注的替代方案,例如皮下施用,将为患者提供便利和灵活性,减少患者在治疗室中的时间,并缩短由提供者施用所述治疗所需的时间。

发明内容

[0011] 本发明提供了用抗PD-1抗体或其抗原结合片段治疗癌症患者的替代、方便、经济有效的皮下给药方案,其中预期给药方案提供抗PD-1抗体或其抗原结合片段的安全且有效的剂量。具体而言,本发明提供了一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括每六周向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗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)轻链(LC)互补决定区(CDR)LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3的,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,和重链(HC)CDR HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。在特定实施方式中,抗体或其抗原结合片段与透明质酸酶一起施用,在特定实施方式中,所述透明质酸酶包括人透明质酸酶。在本发明的实施方式中,抗体或抗原结合片段是派姆单抗或其抗原结合片段。在一个进一步的实施方式中,抗PD-1抗体是派姆单抗。

[0012] 本发明还提供了一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括约每三周向患者皮下施用约300mg至约500mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和透明质酸酶;其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含(a)轻链(LC)互补决定区(CDR)LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,和重链(HC)CDR HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。在本发明的实施方式中,透明质酸酶是人透明质酸酶。在本发明的实施方式中,抗体或抗原结合片段是派姆单抗或其抗原结合片段。在一个进一步的实施方式中,抗PD-1抗体是派姆单抗。

[0013] 本发明还涉及一种用于皮下注射的药物组合物,其包含约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,以及约700单位至约50000单位的人透明质酸酶。本发明还涉及一种用于皮下注射的药物组合物,其包含约300mg至约500mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,以及约700单位至约50000单位的人透明质酸酶。

[0014] 在所有本文公开的治疗方法、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、组合物和用途的特定实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段是单克隆抗体,其特异性结合至PD-1并阻断PD-L1与PD-1结合。在一个特定实施方式中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,其中所述轻链和重链分别包含SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:10或11的氨基酸序列。

[0015] 在所公开的治疗方法、组合物和用途的特定实施方式中,癌症表达PD-L1和PD-L2中的一个或二者。在特定实施方式中,PD-L1表达在癌症中存在或升高。

附图说明

[0016] 图1显示了在KEYNOTE-252中以200mg Q3W IV输注的 C_{trough} 对比肿瘤尺寸变化的平坦暴露-应答。来自KEYNOTE-555的400mg Q6W IV输注的 C_{trough} 落入建立平坦暴露-应答的 C_{trough} 的该范围内。

[0017] 图2A-F.观察到的来自KEYNOTE-555的药代动力学数据与针对派姆单抗400mg Q6W的模型预测药代动力学性质的比较(A:第1周期,B:稳态);针对派姆单抗200mg Q3W和2mg/kg Q3W的模型预测 C_{trough} 与400mg Q6W的比较(C:初始治疗六周,D:稳态);以及针对派姆单抗200mg Q3W、2mg/kg Q3W和10mg/kg Q2W的模型预测 C_{trough} 与400mg Q6W的比较(E:初始治疗六周,F:稳态)。

[0018] 图3A显示了在第1周期时使用基于药代动力学(“PK”)模型的模拟在派姆单抗790mg Q6W SC和400mg Q6W IV剂量下的 C_{trough} 分布(第5、第25、第50、第75和第95百分位;从下到上的实线)。最小IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第5百分位值;中位IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第50百分位值;最大IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第95百分位值;最小IV、中位IV和最大IV是从下到上的虚线。

[0019] 图3B显示了在稳态(第3周期)时使用基于PK模型的模拟在派姆单抗790mg Q6W SC和400mg Q6W IV剂量下的 C_{trough} 分布(第5、第25、第50、第75和第95百分位;从下到上的实线)。最小IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第5百分位值;中位IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第50百分位值;最大IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第95百分位值;最小IV、中位IV和最大IV是从下到上的虚线。

[0020] 图4A显示了在第1周期时使用基于PK模型的模拟在派姆单抗790mg Q6W SC和400mg Q6W IV剂量下的 $AUC_{0-6周}$ 分布(第5、第25、第50、第75和第95百分位;从下到上的实线)。最小IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第5百分位值;中位IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第50百分位值;最大IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第95百分位值;最小IV、中位IV和最大IV是从下到上的虚线。

[0021] 图4B显示了在稳态(第3周期)时使用基于PK模型的模拟在派姆单抗790mg Q6W SC和400mg Q6W IV剂量下的 $AUC_{0-6周}$ 分布(第5、第25、第50、第75和第95百分位;从下到上的实线)。最小IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第5百分位值;中位IV指来自400mg

Q6W IV剂量的暴露指标分布的第50百分位值;最大IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第95百分位值;最小IV、中位IV和最大IV是从下到上的虚线。

[0022] 图5显示了在稳态(第3周期)时使用基于PK模型的模拟在派姆单抗790mg Q6W SC和400mg Q6W IV剂量下的 C_{max} 分布(第5、第25、第50、第75和第95百分位;从下到上的实线)。最小IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第5百分位值;中位IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第50百分位值;最大IV指来自400mg Q6W IV剂量的暴露指标分布的第95百分位值;最小IV、中位IV和最大IV是从下到上的虚线。

[0023] 图6A显示了在第1周期时使用基于PK模型的模拟在派姆单抗-HLN的395mg Q3W(左图是3周之后的 C_{trough} ;右图是6周之后的 C_{trough})和790mg Q6W SC的剂量下的 C_{trough} 分布(第5、第25、第50、第75和第95百分位;从下到上的实线)。最小Ref指来自790mg Q6W SC剂量的暴露指标分布的第5百分位值;中位Ref指来自790mg Q6W SC剂量的暴露指标分布的第50百分位值;最大Ref指来自790mg Q6W SC剂量的暴露指标分布的第95百分位值;最小Ref、中位Ref和最大Ref是从下到上的虚线。

[0024] 图6B显示了在稳态时使用基于PK模型的模拟在派姆单抗-HLN的395mg Q3W和790mg Q6W SC的剂量下的 C_{trough} 分布(第5、第25、第50、第75和第95百分位;从下到上的实线)。最小Ref指来自790mg Q6W SC剂量的暴露指标分布的第5百分位值;中位Ref指来自790mg Q6W SC剂量的暴露指标分布的第50百分位值;最大Ref指来自790mg Q6W SC剂量的暴露指标分布的第95百分位值;最小Ref、中位Ref和最大Ref是从下到上的虚线。

[0025] 图7A显示了在第1周期时使用基于PK模型的模拟在派姆单抗-HLN的395mg Q3W和790mg Q6W SC的剂量下的 $AUC_{0-6周}$ 分布(第5、第25、第50、第75和第95百分位;从下到上的实线)。最小Ref指来自790mg Q6W SC剂量的暴露指标分布的第5百分位值;中位Ref指来自790mg Q6W SC剂量的暴露指标分布的第50百分位值;最大Ref指来自790mg Q6W SC剂量的暴露指标分布的第95百分位值;最小Ref、中位Ref和最大Ref是从下到上的虚线。

[0026] 图7B显示了在稳态时使用基于PK模型的模拟在派姆单抗-HLN的395mg Q3W和790mg Q6W SC的剂量下的 $AUC_{0-6周}$ 分布(第5、第25、第50、第75和第95百分位;从下到上的实线)。最小Ref指来自790mg Q6W SC剂量的暴露指标分布的第5百分位值;中位Ref指来自790mg Q6W SC剂量的暴露指标分布的第50百分位值;最大Ref指来自790mg Q6W SC剂量的暴露指标分布的第95百分位值;最小Ref、中位Ref和最大Ref是从下到上的虚线。

[0027] 图8是在不同适应症之间的基于PK模型的派姆单抗清除率的相似性。每种适应症受试者(上述显示的每种适应症的受试者数量)中的事后估计的个体基线清除率值的分布百分位由线(第50百分位)、盒(第25-75百分位)和须(第5-95百分位)。上述各盒-须图中提供了每组的样本量(N)。NSCLC=非小细胞肺癌;HN=头颈鳞状细胞癌;UC=尿路上皮癌;MSIH=高微卫星不稳定性癌症;HCC=肝细胞癌;cHL=经典霍奇金氏淋巴瘤;PMBCL=原发性纵隔B细胞淋巴瘤。

具体实施方式

[0028] 本发明提供了用于患者(例如,人类患者)的治疗方法(例如,治疗癌症的方法),其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,以及任选地透明质酸酶(以及在特定实施方式中,人透明质酸酶)。预计此类施用提供抗PD-1抗体或其抗

原结合片段的安全和有效的剂量。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,和任选地透明质酸酶(例如,人透明质酸酶),及其用于治疗癌症的用途。在本发明的某些实施方式中,抗PD-1抗体是派姆单抗或派姆单抗的抗原结合片段。

[0029] I. 缩略语和定义

[0030] 在整个说明书和所附权利要求书中使用时,适用下述缩略语:

[0031] AUC浓度-时间曲线下面积

[0032] AUC_{ss}在稳态时的浓度-时间曲线下面积

[0033] CDR互补决定区

[0034] CI置信区间

[0035] CL清除率

[0036] $C_{\max,ss}$ 在稳态时的峰浓度

[0037] CPS综合阳性评分

[0038] CV参数的受试者间分布的变异系数;

[0039] ECOG美国东部肿瘤协作组

[0040] eGFR:估计的肾小球滤过率

[0041] E-R暴露(浓度)-应答

[0042] F生物利用度

[0043] FFPE福尔马林固定石蜡包埋

[0044] FR框架区

[0045] GM几何平均值

[0046] HCC肝细胞癌

[0047] HNSCC头颈鳞状细胞癌

[0048] HL霍奇金淋巴瘤

[0049] IgG免疫球蛋白G

[0050] IHC免疫组织化学或免疫组织化学的

[0051] IMAX:时间对CL的最大效应

[0052] IV静脉内

[0053] k_a 一级吸收速率常数

[0054] LPS淋巴瘤比例评分

[0055] mAb单克隆抗体

[0056] MCC梅克尔细胞癌

[0057] MEL黑色素瘤

[0058] MMR错配修复

[0059] MPS改良的比例评分

[0060] MRI磁共振成像

[0061] MSI-H高微卫星不稳定性

[0062] NCI美国国立癌症研究院

[0063] NSCLC非小细胞肺癌

- [0064] OS总生存期
- [0065] PD-1程序性死亡1 (也称为程序性细胞死亡-1和程序性死亡受体1)
- [0066] PD-L1程序性细胞死亡1配体1
- [0067] PD-L2程序性细胞死亡1配体2
- [0068] PFS无进展生存期
- [0069] PK药代动力学
- [0070] Q室间清除率
- [0071] Q2W每两周一剂量
- [0072] Q3W每三周一剂量
- [0073] Q6W每六周一剂量
- [0074] RCC肾细胞癌
- [0075] RSE相对标准误差
- [0076] SC皮下
- [0077] TI_{50} 实现对清除率的最大效应的50%的时间
- [0078] t_{lag} 吸收滞后时间
- [0079] TPS肿瘤比例评分
- [0080] V_c 中央分布体积
- [0081] V_H 免疫球蛋白重链可变区
- [0082] V_L 免疫球蛋白轻链可变区
- [0083] V_p 外周分布体积
- [0084] 呈现的群体参数估计值排除了协变量效应;因此,这些估计值适用于具有平均特征的假设典型患者。
- [0085] 为了更好地理解本发明,下面具体定义了某些技术和科学术语。除非在本文档的其他地方特别定义,否则本文中使用的所有其他技术和科学术语具有本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义。
- [0086] 在整个说明书和所附权利要求书中使用时,除非上下文另有明确规定,否则单数形式的“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包括复数引用。提及“或”表示一种或全部两种可能性,除非上下文明确规定了其中一种可能性。在一些情况下,使用“和/或”来强调其中一种或全部两种可能性。
- [0087] 当修饰物质或组合物的量(例如,mg)或表示方法步骤的参数值等时,术语“约(about)”或“大约(approximately)”指能够通过所述物质或组合物的制备、表征和/或使用中涉及的典型测量、处理和取样程序;通过这些程序中的无意误差;通过制备或使用所述组合物或进行所述程序所采用的成分的制造、来源或纯度的差异;等等出现的数量变化。在某些实施方式中,“约”或“大约”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。
- [0088] 当适用于动物、人、实验受试者、细胞、组织、器官或生物流体时,“施用”和“治疗”指外源性药物、治疗剂、诊断剂或组合物与动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物流体的接触。如在本文中所使用的,“治疗(treat)”或“治疗(treating)”癌症指向患有癌症或诊断为癌症的受试者施用抗PD-1抗体或抗原结合片段,以实现对其的至少一种积极治疗作

用,比如例如,减少癌细胞数量、缩小肿瘤尺寸、降低癌细胞浸润到外周器官中的速率或者降低肿瘤转移或肿瘤生长速率。“治疗(treatment)”可以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量、停止或延迟肿瘤或血液癌症的生长或与PD-1结合至其配体PD-L1和/或PD-L2相关疾病(“PD-1相关疾病”(如癌症)的进展、稳定PD-1相关疾病、抑制肿瘤细胞的生长或存活、消除或缩小一个或多个癌症病变或肿瘤的尺寸、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、降低PD-1相关疾病(如癌症)的临床症状的严重程度或持续时间、相对于相似未经治疗患者的预期生存期延长患者的生存期以及诱导癌症或其他PD-1相关疾病的完全或部分缓解。

[0089] 癌症的积极治疗作用可以通过多种方式测量(参见W.A.Weber, J.Nucl.Med.50:1S-10S(2009))。例如,针对肿瘤生长抑制,根据NCI标准, $T/C \leq 42\%$ 是抗肿瘤活性的最低水平。认为 $T/C < 10\%$ 是高抗肿瘤活性水平,其中 $T/C(\%) = \frac{\text{经治疗的中位肿瘤体积}}{\text{对照中位肿瘤体积}} \times 100$ 。在特定实施方式中,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(DFS)或总生存期(OS)中的任一个。PFS,也称为“至肿瘤进展时间”指在治疗期间和在治疗后癌症不生长的时间长度,并包括患者经历完全缓解或部分缓解的时间量,以及患者经历疾病稳定的时间量。DFS指在治疗期间和在治疗后患者保持无疾病的时间长度。OS指与初始或未经治疗的个体或患者相比预期寿命延长。虽然本发明的治疗方法、组合物和用途的实施方式可能无法有效地在每个患者中实现积极的治疗作用,但是其应在统计学上显著数量的受试者中实现积极的治疗作用,如通过本领域公知的任何统计检验(如Student's t检验、 χ^2 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)所确定的。

[0090] “抗体”指显示出所需生物或结合活性的任何形式的抗体。因此,其以最宽泛的含义使用,并且具体涵盖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、全人抗体和嵌合抗体。“亲本抗体”是在将抗体修饰用于预期用途(例如,将抗体人源化用作人治疗剂)之前,通过将免疫系统暴露于抗原而获得的抗体。

[0091] 在通常情况下,基本抗体结构单元包含四聚体。每个四聚体包含两对相同的多肽链,每对都具有一条“轻”链(约25kDa)和一条“重”链(约50-70kDa)。每条链的氨基末端包含主要负责抗原识别的约100至110个或更多个氨基酸的可变区。重链的羧基末端部分可以定义主要负责效应子功能的恒定区。通常,人轻链分类为 κ 和 λ 轻链。此外,人类重链通常分为 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。在轻链和重链中,可变区和恒定区由约12个或更多个氨基酸的“J”区连接,重链还包含约10个以上氨基酸的“D”区。通常,参见,Fundamental Immunology Ch.7(Paul,W.编辑,第2版,Raven Press,N.Y.(1989))。

[0092] 每个轻链/重链对的可变区形成抗体结合位点。因此,通常情况下,完整抗体具有两个结合位点。除了双功能或双特异性抗体以外,在通常情况下,两个结合位点是相同的。

[0093] 通常,重链和轻链两者的可变结构域均包含三个高变区,也称为互补决定区(CDR),其位于相对保守的框架区(FR)内。CDR通常通过框架区排列,从而能够结合至特定表位。在通常情况下,从N末端到C末端,轻链和重链可变结构域两者包含FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。氨基酸向每个结构域的分配通常根据Sequences of Proteins of Immunological Interest的定义,Kabat等;National Institutes of Health,Bethesda,

Md.;第5版;NIH公开号91-3242(1991);Kabat(1978)Adv.Prot.Chem.32:1-75;Kabat,等,(1977)J.Biol.Chem.252:6609-6616;Chothia,等,(1987)J.Mol.Biol.196:901-917或Chothia等,(1989)Nature 342:878-883。

[0094] 除非另有说明,否则“抗体片段”或“抗原结合片段”指抗体的抗原结合片段,即保留特异性结合至全长抗体结合的抗原的能力的抗体片段,例如,保留一个或多个CDR区的片段,例如,三个重链CDR和三个轻链CDR。抗原结合片段的实例包括但不限于Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段。

[0095] 如在本发明的治疗方法、组合物和用途的任一个中所使用的,“抗PD-1抗体”包括单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段,其特异性结合至人PD-1。PD-1及其配体的替代名称或同义词包括:针对PD-1的PDCD1、PD1、CD279和SLEB2;针对PD-L1的PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274和B7-H;以及针对PD-L2的PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btde和CD273。在本发明的治疗方法、组合物和用途的任一个中,其中人类个体正在接受治疗,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是阻断人PD-L1与人PD-1结合或者阻断人PD-L1和PD-L2两者与人PD-1结合的PD-1拮抗剂。人PD-1氨基酸序列可以见于NCBI基因座编号:NP_005009。人PD-L1和PD-L2氨基酸序列可以分别见于NCBI基因座编号:NP_054862和NP_079515。抗PD-1抗体可以是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体,并且可以包含人恒定区。在特定实施方式中,人恒定区选自以下:IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区,以及在特定实施方式中,人恒定区是IgG1或IgG4恒定区。在特定实施方式中,抗原结合片段选自以下:Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv和Fv片段。

[0096] “AUC”和“C_{max}”是其施用后在人体内全身暴露于药物(例如,派姆单抗)的药代动力学指标,并且通常将其认为药物疗效的驱动因素。“AUC”表示给药间隔内的平均暴露量。“C_{max}”是在其施用后不就观察到的最大或最高(峰)药物浓度。在作为皮下注射施用的派姆单抗的特定情况下,在输注结束后立即出现峰浓度。通常认为C_{max}是安全性驱动因素的度量。

[0097] “生物治疗剂”指以支持肿瘤维持和/或生长或抑制抗肿瘤免疫应答的任何生物途径阻断配体/受体信号转导的生物分子,如抗体或融合蛋白。

[0098] 术语“缓冲剂”涵盖将本发明制剂的溶液pH保持在可接受范围内的那些试剂,或者对于本发明的冻干制剂,在冻干前提供可接受的溶液pH。术语“冻干”、“冻干的”和“冷冻干燥”指首先将待干燥的材料冷冻,然后在真空环境中通过升华去除冰或冷冻溶剂的过程。可以在预冻干制剂中加入赋形剂以提高冻干产品在储存时的稳定性。

[0099] “C_{trough}”是给药间隔结束时达到的谷浓度。SC:IV C_{trough}比率是在相同给药间隔结束时,使用SC剂量相对于IV剂量达到的C_{trough}比率(例如,几何平均比率)。

[0100] 如在本文中所使用的,“共同施用”指同时或在约相同时间向受试者施用的药剂。所述药剂在施用之前可以是或可以不是物理组合。例如,抗PD-1抗体和透明质酸酶可以装在单独的小瓶中,当在液体溶液中时,可以混合到同一注射装置中,并同时向患者施用。

[0101] 如在本文中所使用的,“共同配制的(Co-formulated)”或“共同配制(co-formulation)”或“共配制(coformulation)”或“共配制的(co-formulated)”指配制在一起作为组合产品储存在单一小瓶、容器(container)、装置或容器(vessel)(例如,注射装置)中而非经单独配制和储存然后在施用之前混合或单独施用的至少两种不同蛋白或药剂。

[0102] 术语“癌症”、“癌性”或“恶性”指或描述哺乳动物的生理学状况,其通常通过不受

控制的细胞生长表征。癌症的实例包括但不限于癌瘤、淋巴瘤、白血病、母细胞瘤和肉瘤。此类癌症的更特定的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、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、急性髓性白血病 (AML)、多发性骨髓瘤、胃肠(道)癌、肾癌 (renal cancer)、卵巢癌、肝癌、淋巴瘤母细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、结直肠癌、子宫内膜癌、肾癌 (kidney cancer)、前列腺癌、甲状腺癌、黑色素瘤、软骨肉瘤、神经母细胞瘤、胰腺癌、多形性神经胶质母细胞瘤、宫颈癌、脑癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌和头颈癌。可以根据本发明治疗的其他癌症包括其特征是在待测组织样本中PD-L1和PD-L2的一种或全部两种表达升高的那些。

[0103] “CDR”指在免疫球蛋白可变区中的一个或多个互补决定区,通常使用Kabat编号系统定义。

[0104] “化学治疗剂”是可用于治疗癌症的化学化合物。化学治疗剂的类别包括但不限于:烷基化剂、抗代谢物、激酶抑制剂、纺锤体毒素植物生物碱、细胞毒性/抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、光敏剂、抗雌激素剂和选择性雌激素受体调节剂 (SERM)、抗孕酮剂、雌激素受体下调剂 (ERD)、雌激素受体拮抗剂、黄体化激素释放激素激动剂、抗雄激素剂、芳香化酶抑制剂、EGFR抑制剂、VEGF抑制剂、抑制涉及异常细胞增殖或肿瘤生长的基因表达的反义寡核苷酸。可用于本发明的治疗方法、组合物和用途的化学治疗剂包括细胞生长抑制剂和/或细胞毒性剂。

[0105] “嵌合抗体”指重链和/或轻链的一部分与来源于特定物种(例如,人)或属于特定抗体类别或子类别的抗体的对应序列相同或同源,而所述一条或多条链的其余部分与来源于另一物种(例如,小鼠)或属于另一抗体类别或子类别的抗体的对应序列相同或同源的抗体,以及此类抗体的片段,只要其显示出所需生物活性即可。

[0106] 通篇说明书和权利要求书中以包含含义使用“包含 (comprising)”或变体,如“包含 (comprise)”、“包含 (comprises)”或“包含 (comprised of)”,即除非上下文由于表述语言或必要暗示而另有要求,否则指定所指定性质的存在,但是不排除可实质性增强本发明的任何实施方式的操作或功用的其他性质的存在或添加。

[0107] “保守性修饰的变体”或“保守性取代”指蛋白中的氨基酸被具有相似特征(例如,电荷、侧链尺寸、疏水性/亲水性、骨架构型和刚性等)的其他氨基酸的取代,使得可以经常进行改变而不改变蛋白的生物活性或其他所需性质,如抗原亲和力和/或特异性。本领域技术人员认识到,在通常情况下,多肽非必需区域中的单个氨基酸取代不会实质上改变生物活性(参见,例如,Watson等,(1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub.Co., p.224 (第4版))。此外,结构上或功能上相似的氨基酸取代不太可能破坏生物活性。示例性保守性取代如表1中所示。

[0108] 表1:示例性保守性氨基酸取代

[0109]

原始残基	保守性取代
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

[0110] “诊断性抗PD-L单克隆抗体”指特异性结合至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PD-L缺乏预分泌先导序列,也称为先导肽。术语“PD-L”和“成熟PD-L”在本文中互换使用,以及除非另有指定或从上下文显而易见,否则应理解为意指相同分子。

[0111] 如在本文中所使用的,诊断性抗人PD-L1 mAb或抗hPD-L1 mAb指特异性结合至成熟人PD-L1的单克隆抗体。成熟人PD-L1分子由下述序列的氨基酸19-220组成:

[0112] MRIFAVFIFMTYWHLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVWEMEDKNIIQFV
HGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVV
DPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENH
TAEIPIELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET (SEQ ID
NO:21)。

[0113] 可以用作福尔马林固定石蜡包埋 (FFPE) 的肿瘤组织切片中的PD-L1表达的免疫组织化学 (IHC) 检测的诊断性mAb的诊断性抗人PD-L1 mAb的特定实例是抗体20C3和抗体22C3,其描述在WO 2014/100079中。这些抗体包含下表2中所示的轻链和重链可变区氨基酸序列:

[0114]

表 2: 单克隆抗体 20C3 和 22C3	
20C3 轻链成熟可变区	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWY QQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTITSSVQ AEDLAVYYCQQSYDVVTFGAGTKLELK	SEQ ID NO:22
20C3 重链成熟可变区	
QVQVQQSGAELAEPGASVKMSCKASGYIFTSYWMHWLKQR PGQGLEWIGYINPSSDYNEYSEKFMDKATLTADKASTTAYM QLISLTSEDSAVYYCARSGWLHGDYYFDYWGQGTTLTVSS	SEQ ID NO:23
22C3 轻链成熟可变区	
DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMTCKSSQSLLHTSTRKNYLAWY QQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTITSSVQ AEDLAVYYCQKQSYDVVTFGAGTKLELK	SEQ ID NO:24
22C3 重链成熟可变区	
QVHLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYWIHWIKQRP GQGLEWIGYINPSSGYHEYNQKFIDKATLTADRSSSTAYMHL TSLTSEDSAVYYCARSGWLHGDYYFDYWGQGTTLTVSS	SEQ ID NO:25

[0115] 已报道可用于FFPE组织切片中的PD-L1表达的IHC检测的另一抗人PD-L1 mAb (Chen,B.J.等,Clin Cancer Res 19:3462-3473(2013))是从Sino Biological,Inc. (Beijing,P.R.China;目录号10084-R015)公开可得的家兔抗人PD-L1 mAb。

[0116] 如在本文中所使用的,“框架区”或“FR”指排除CDR区的免疫球蛋白可变区。

[0117] “人抗体”指仅包含人免疫球蛋白蛋白序列的抗体。如果在小鼠中,在小鼠细胞中或在来源于小鼠细胞的杂交瘤中生产,则人抗体可以含有小鼠碳水化合物链。类似地,“小鼠抗体”或“大鼠抗体”指仅分别含有小鼠或大鼠免疫球蛋白序列的抗体。

[0118] “人源化抗体”指含有来自非人(例如,小鼠)抗体以及人抗体的序列或抗体形式。此类抗体含有来源于非人免疫球蛋白的最小序列。在通常情况下,所述人源化抗体将包含至少一个和通常两个可变结构域的基本上全部,其中高变环的全部或基本上全部对应于非人免疫球蛋白的那些和FR区的全部或基本上全部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(Fc),通常是人免疫球蛋白的免疫球蛋白恒定区的至少一部分。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代啮齿动物抗体。尽管可以包含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,但是啮齿动物抗体的人源化形式一般将包含亲本啮齿动物抗体的相同CDR序列。

[0119] “高变区”指负责抗原结合的抗体的氨基酸残基。高变区包含来自“互补决定区”或“CDR”(即,在轻链可变结构域中的LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3和在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,(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.(通过序列定义的抗体CDR区);亦参见Chothia和Lesk(1987)J.Mol.Biol.196:901-917(通过结构定义的抗体CDR区)。术语“框架”或“FR”残基指除了本文中定义为CDR残基的高变区残基的那些可变结构域残基。

[0120] “免疫原性剂”指能够诱导激素和/或细胞介导的免疫应答的组合物。免疫原性剂

可以包括例如衰减癌细胞、肿瘤抗原、抗原呈递细胞(如经肿瘤源抗原或核酸脉冲的树突状细胞)、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(如但不限于GM-CSF)的基因转染的细胞。

[0121] “有此需要”指需要治疗。

[0122] 如在本文中所使用的,“Kabat”指由Elvin A.Kabat((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.)开创的免疫球蛋白比对和编号系统。

[0123] 如在本文中所使用的,“单克隆抗体”或“mAb”或“Mab”指基本上同源的抗体群,即包含所述群的抗体分子的氨基酸序列相同,不同之处在于可以最小量存在的可能天然存在的突变。而相比之下,常规(多克隆)抗体制剂通常包括多种不同的抗体,这些抗体在其可变结构域中具有不同氨基酸序列,特别是其CDR,这些CDR通常对不同的表位具有特异性。修饰语“单克隆”表示抗体的特征是从基本上同质的抗体群中获得的,不应被解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过Kohler等,(1975) Nature 256:495首次描述的杂交瘤方法制备,或者可以通过重组DNA方法制备(参见,例如,美国专利号4,816,567)。“单克隆抗体”也可以使用例如Clackson等,(1991) Nature 352:624-628和Marks等,(1991) J.Mol.Biol.222:581-597中描述的技术从噬菌体抗体库中分离出来。亦参见Presta(2005) J.Allergy Clin.Immunol.116:731。

[0124] “微卫星不稳定性(MSI)”指与肿瘤中缺陷DNA错配修复相关的基因组不稳定形式。参见Boland等,Cancer Research 58,5258-5257,1998。在一个实施方式中,MSI分析可以使用五种美国国立癌症研究院(NCI)推荐的微卫星标志物:BAT25(GenBank登录号9834508)、BAT26(GenBank登录号9834505)、D5S346(GenBank登录号181171)、D2S123(GenBank登录号187953)、D17S250(GenBank登录号177030)。可以使用其他标志物,例如,BAT40、BAT34C4、TGF- β -RII和ACTC。用于MSI分析的市售试剂盒包括例如Promega MSI多重PCR测定、基于体外诊断装置使用从福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)的肿瘤组织样本分离的DNA的**FoundationOne®CDx(F1CDx)**新一代测序。

[0125] “高频率微卫星不稳定性”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显示器DNA的不稳定性或其DNA中的总标志物 $\geq 30-40\%$ 证实不稳定性(即,具有插入/缺失突变)的肿瘤。

[0126] 如在本文中所使用的,“非-MSI-H癌症”指微卫星稳定(MSS)和低频率MSI(MSI-L)癌症。

[0127] “微卫星稳定(MSS)”指其中上述指定的五种NCI标志物均未显示其DNA的不稳定性(即,具有插入/缺失突变)的肿瘤。

[0128] “患者”(或者本文中称为“受试者”或“个人”)指能够使用本发明的方法和组合物治疗的哺乳动物(例如,大鼠、小鼠、犬、猫、家兔),最优选地人。在特定实施方式中,患者是成人类患者。在其他实施方式中,患者是儿科患者。

[0129] 除非另有定义,否则“PD-L1”或“PD-L2”表达指细胞表面上指定的PD-L蛋白或者细胞或组织内指定的PD-L mRNA的任何可检测水平的表达。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检测。或者,肿瘤细胞的PD-L蛋白表达可以通过PET成像检测,使用特异性结合指所需PD-L靶点(例如,PD-L1或PD-L2)的结合剂

(例如,抗体片段、亲合抗体等)。用于检测和测量PD-L mRNA表达的技术包括逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)和实时定量RT-PCR。

[0130] 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,PNAS101(49):17174-17179(2004);Thompson等,Cancer Res.66:3381-3385(2006);Gadiot等,Cancer 117:2192-2201(2011);Taube等,Sci Transl Med 4,127ra37(2012);和Toplian等,New Eng.J Med.366(26):2443-2454(2012)。

[0131] 一种方法采用针对PD-L1表达的阳性或阴性的简单二元终点,其中阳性结果根据显示细胞表面膜染色的组织学证据的肿瘤细胞百分比定义。如果总肿瘤细胞的至少1%以及优选地5%显示细胞表面膜染色的组织学证据,则将肿瘤组织切片视为针对PD-L1表达阳性。

[0132] 在另一种方法中,在肿瘤组织切片中的PD-L1表达在肿瘤细胞以及在主要由淋巴细胞组成的浸润免疫细胞中定量。将显示膜染色的肿瘤细胞和浸润免疫细胞的百分比分别量化为<5%、5至9%,然后以10%的增量增加到100%。对于肿瘤细胞,如果评分<5%,则将PD-L1表达视为阴性,以及如果评分 $\geq 5\%$,则为阳性。将在免疫浸润中的PD-L1表达报告为称为调整的炎症评分(AIS)的半定量测量,其是通过将膜染色细胞百分比乘以浸润强度来确定的,浸润强度分为无(0)、轻度(1分,罕见淋巴细胞)、中度(2分,淋巴组织细胞聚集体对肿瘤的局灶性浸润)或重度(3分,弥漫性浸润)。如果AIS ≥ 5 ,则通过免疫浸润将肿瘤组织切片计为PD-L1表达阳性。通过使用评分方法评估组织切片中肿瘤细胞和浸润免疫细胞中的PD-L1表达,也可以对用诊断性PD-L1抗体进行IHC染色的肿瘤组织切片进行PD-L1蛋白表达评分。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进行染色,并为组织切片分配经改良的H评分(MHS)和经改良的比例评分(MPS)中的一个或全部两个。为分配MHS,在所有检查的肿瘤巢中,对所有活的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+)。细胞必须至少有部分膜染色才能包含在弱、中度或强染色百分比中。然后将估计的百分比(其总和为100%)输入到公式 $1x$ (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)中,并将结果作为MHS分配给组织切片。MPS是通过估计所有受检肿瘤巢中所有活肿瘤细胞和染色的单核炎性细胞中至少有任何强度的部分膜染色的细胞百分比来分配的,并将由此产生的百分比作为MPS分配给组织切片。在特定实施方式中,如果MHS或MPS呈阳性,则将肿瘤指定为针对PD-L1表达阳性。

[0133] 另一种对肿瘤中PD-L1表达进行评分/量化的方法是“综合阳性评分”或“CPS”,其指从患者的肿瘤样本中确定PD-L1表达评分的算法。CPS可用于选择用特定治疗方案治疗的患者,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在特定患者群体中的表达与更高的应答率相关。CPS是通过确定患有肿瘤的患者肿瘤组织中活的PD-L1阳性肿瘤细胞的数量、活的PD-L1阴性肿瘤细胞的数量和活的PD-L1阳性单核炎性细胞(MIC)的数量,并使用以下公式计算CPS来确定的:

$$\text{[0134]} \quad \frac{(\text{\#PD-L1 阳性肿瘤细胞数量}) + (\text{\#PD-L1 阳性 MIC 数量}) \times 100\%}{(\text{\#PD-L1 阳性肿瘤细胞数量}) + (\text{\#PD-L1 阴性肿瘤细胞数量})}$$

[0135] 在特定实施方式中,所使用的PD-L1表达评分方法是“淋巴瘤比例评分”。淋巴瘤的

特征是同质的融合细胞群,这些细胞会抹去淋巴节的架构或转移位点的架构。“LPS”或“淋巴瘤比例评分”是表达PD-L1的细胞群的百分比。当确定LPS时,没有尝试区分真正的肿瘤细胞和反应性细胞。PD-L1表达的特征是任何强度的部分或完全膜染色。

[0136] PD-L1表达的另一种评分方法是“TPS”或“肿瘤比例评分”,其是细胞膜上表达PD-L1的肿瘤细胞的百分比。TPS通常包括以任何强度(弱、中度或强)表达PD-L1的肿瘤细胞的百分比,其能够通过使用诊断性抗人PD-L1 mAb(例如,如上文所述的抗体20C3和抗体22C3)的免疫组织化学测定来确定。如果存在膜染色,包括具有部分膜染色的细胞,则认为细胞表达PD-L1。

[0137] PD-L mRNA表达的水平可以与定量RT-PCR中经常使用的一个或多个参考基因(如泛素C)的mRNA表达水平进行比较。

[0138] 在特定实施方式中,基于与适当对照的PD-L1表达水平(蛋白和/或mRNA)的比较,确定恶性细胞和/或肿瘤内浸润免疫细胞的PD-L1表达水平为“过表达”或“升高”。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匹配的正常组织切片中定量的水平。在特定实施方式中,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%,则确定肿瘤样品中PD-L1表达升高。

[0139] “派姆单抗”(先前称为MK-3475、SCH 900475和兰利珠单抗),或者在本文中称为“pembro”,是一种人源化IgG4 mAb,其具有在WHO Drug Information, Vol.27, No.2, 第161-162页(2013)中描述的结构,其包含在表3中描述的重链和轻链氨基酸序列和CDR。派姆单抗已被美国FDA批准,如在KEYTRUDA™的处方信息(Merck&Co., Inc., Whitehouse Station, NJ USA; 初次美国批准2014, 2021年3月更新)中所描述的。

[0140] 如在本文中所使用的,“派姆单抗变体”指包含与派姆单抗中的那些相同的重链和轻链序列的单克隆抗体,不同之处在于具有在位于轻链CDR外部的三个、两个或一个保守性氨基酸取代和位于重链CDR外部的六个、五个、四个、三个、两个或一个保守性氨基酸取代,例如,变体位置位于FR区或恒定区,以及任选地具有重链的C末端赖氨酸或甘氨酸残基的缺失。换言之,派姆单抗和派姆单抗变体包含相同CDR序列,但由于在其全长轻链和重链序列中分别在不超过三个或六个其他位置具有保守的氨基酸取代而彼此不同。派姆单抗变体针对下述性质与派姆单抗实质上相同: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。

[0141] “药物制剂”或“药物组合物”指其形式允许活性成分有效,并且不含对制剂待施用的受试者有毒的其他成分的制剂。

[0142] “药学上可接受的”指赋形剂(载剂、添加剂)和组合物,其能够合理地向受试者施用,以提供所用活性成分的有效剂量,并且“通常被认为是安全的”,例如,当向人施用,其在生理上是可耐受的,通常不会产生过敏或类似的不良反应,如胃部不适等。在另一个实施方式中,该术语是指经联邦或州政府监管机构批准或列在美国药典或其他公认药典中用于动物(更特别是人)的分子实体和组合物。

[0143] 药代动力学“稳态”是指由于多次给药而导致的药物浓度累积达到最大,并且在每次后续给药后全身药物暴露被认为是均匀的一段时间;在派姆单抗的特定情况下,施用约16周以及施用约16周之后达到稳态。

[0144] “含铂化学疗法”(也称为铂剂)指用于治疗癌症的一种或多种化学治疗剂的使用,

所述化学治疗剂是铂配位复合物。含铂化学治疗剂是交联DNA的烷化剂,导致DNA错配修复无效,通常导致细胞凋亡。铂剂的实例包括顺铂、卡铂和奥沙利铂。

[0145] 如在本文中所使用的,“RECIST 1.1应答标准”指如在Eisenhauer, E. A.等, Eur. J. Cancer 45:228-247 (2009)中针对目标病变或非目标病变所阐述的定义,其基于所测量的应答的背景视情况而定。

[0146] “治疗剂”指相对于抗PD-1抗体或其抗原结合片段的其他药剂。治疗剂可以是例如化学治疗剂、生物治疗剂或免疫原性剂。

[0147] “组织切片”指组织样本的单一部分或片,例如,来自正常组织或肿瘤的样本的组织切割的薄片。

[0148] “肿瘤”适用于被诊断患有或疑似患有癌症的受试者,是指任何尺寸的恶性或潜在恶性赘生物或组织块,包括原发性肿瘤和继发性赘生物。实体瘤是通常不含囊肿或液体区域的组织的异常生长或团块。不同类型的实体瘤以形成其的细胞类型命名。实体瘤的实例是肉瘤、癌瘤和淋巴瘤。白血病(血癌)通常不会形成实体瘤(美国国立癌症研究院,癌症术语词典)。

[0149] 如在本文中所使用的,“肿瘤突变负荷”或“TMB”指肿瘤基因组中的体细胞突变的数量和/或肿瘤基因组每个区域的体细胞变异数量。TMB高(或TMB-H)指具有高突变负荷的肿瘤。在特定实施方式中,如果肿瘤包含 ≥ 10 个突变/兆碱基(Mut/Mb),则称为TMB-H。美国FDA批准的测试,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)。

[0150] 如在本文中所使用的,“可变区”或“V区”指IgG链的区段,其不同抗体之间的序列中可变。其在轻链中扩展至Kabat残基109和在重链中扩展至113。

[0151] “PH 20”指SEQ ID NO:16的野生型PH20透明质酸酶。

[0152] 如在本文中所使用的,“PH20变体”指在SEQ ID NO:16中具有氨基酸残基置换(包括M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D和I361T)的PH20的变体。

[0153] “PH20变体片段”或“其PH20变体片段”或“PH20变体的片段”是具有SEQ ID NO:16的氨基酸残基1-36、1-37、1-38、1-39、1-40、1-41或1-42的N末端缺失;和/或氨基酸残基455-509、456-509、457-509、458-509、459-509、460-509、461-509、462-509、463-509、464-509、465-509、466-509、467-509、468-509、469-509、470-509、471-509、472-509、473-509、474-509、475-509、476-509、477-509、478-509、479-509、480-509、481-509、482-509、483-509、484-509、485-509、486-509、487-509、488-509、489-509、490-509、491-509、492-509、493-509、494-509、495-509、496-509、497-509、498-509、499-509、500-509、501-509、502-509、503-509、504-509、505-509、506-509、507-509、508-509或509的C末端残基的PH20变体,其中编号参照SEQ ID NO:16。

[0154] “单位”或“U”指透明质酸酶活性的一个单位:在适用于透明质酸及酶反应的条件下载引起600nm下的光学强度的变化和根据校准曲线使用活性标准品计算的PH20变体或其片段的量。在US 2022/0089738的实施例4中描述了测定的实例。透明质酸(HA)结合至白蛋白,白蛋白-HA复合物产生混浊。当HA被透明质酸酶水解时,白蛋白-HA复合物的浊度降低。因此,该测量测量浊度以确定PH20变体或其片段的透明质酸酶活性。透明质酸酶活性基于下

述反应：

[0155] 透明质酸----->二糖和单糖+更小的透明质酸片段。本领域技术人员理解以透明质酸酶的单位/mg计的透明质酸酶活性能够根据透明质酸酶的纯度、制备方法等而改变。

[0156] II. 可用于本发明的PD-1抗体和抗原结合片段

[0157] 可用于本发明的制剂、治疗方法、组合物和用途中的结合指人PD-1的mAb的实例描述在US 7,521,051、US 8,008,449和US 8,354,509中。在本发明的治疗方法、组合物和用途中可用作PD-1拮抗剂或抗PD-1抗体的特异性抗人PD-1mAb包括：派姆单抗（先前称为MK-3475、SCH 900475和兰利珠单抗）、具有WHO Drug Information, Vol.27, No.2, 第161-162页（2013）中所述结构的人源化IgG4 mAb。

[0158] 在本发明治疗方法、组合物、试剂盒和用途的特定实施方式中，抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含：(a) 轻链CDR LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，和重链CDR HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。在其他实施方式中，抗PD-1抗体或其抗原结合片段是人源化抗体。在其他实施方式中，抗PD-1抗体或其抗原结合片段是嵌合抗体。在特定实施方式中，抗PD-1抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体。

[0159] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的其他实施方式中，抗PD-1抗体或其抗原结合片段特异性结合至人PD-1并且包含(a) 重链可变区，其包含如SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列或SEQ ID NO:9的变体，和(b) 轻链可变区，其包含选自SEQ ID NO:4组成的组的氨基酸序列或SEQ ID NO:4的变体。在一个实施方式中，特异性结合至人PD-1的抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含(a) 重链可变区，其包含如SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列，和(b) 轻链可变区，其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。

[0160] 重链可变区序列或全长重链序列的变体与参考序列相同，除了在框架区（即，CDR外部）中具有至多17个保守性氨基酸取代，以及优选地在框架区中具有小于十个、九个、八个、七个、六个或五个保守性氨基酸取代。轻链可变区序列或全长轻链序列的变体与参考序列相同，除了在框架区（即，CDR外部）中具有至多五个保守性氨基酸取代，以及优选地在框架区中具有小于四个、三个或两个保守性氨基酸取代。

[0161] 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式中，所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段是特异性结合至人PD-1的单克隆抗体，其包含(a) 重链，其包含如SEQ ID NO:10-15的任一个所示的氨基酸序列或其变体或者由其组成；和(b) 轻链，其包含如SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列或其变体或者由其组成。在一个实施方式中，所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段是特异性结合至人PD-1的单克隆抗体并且包含(a) 重链，其由如SEQ ID NO:10-15的任一个所示的氨基酸序列组成；和(b) 轻链，其由如SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列组成。

[0162] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的又一个实施方式中，所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段是特异性结合至人PD-1的单克隆抗体并且包含(a) 重链，其包含如SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列或由其组成和(b) 轻链，其包含如SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列或由其组成。

[0163] 下表3提供了用于本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途中的示例性抗PD-

1mAb的氨基酸序列的列表。

[0164] 表3: 示例性抗PD-1抗体序列

抗体特征	氨基酸序列	SEQ ID NO.
派姆单抗轻链		
CDR1	RASKGVSTSGYSYLH	1
CDR2	LASYLES	2
CDR3	QHSRDLPLT	3
可变区	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY QQKPGQAPRLLIYLASYLESQVGFARFSGSGSGTDFTLTSS LEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK	4
轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWY QQKPGQAPRLLIYLASYLESQVGFARFSGSGSGTDFTLTSS LEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC	5
派姆单抗重链		
CDR1	NYMY	6
CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN	7
CDR3	RDYRFDMGFDY	8

[0166]

抗体特征	氨基酸序列	SEQ ID NO.
可变区	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQ TTVTVSS	9
重链	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQ TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLGLK	10
重链	XVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQ TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLGLK X 是焦谷氨酸盐	11
重链	XVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQ TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLGLK X 是焦谷氨酸盐	12
重链	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGQ TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS	13

抗体特征	氨基酸序列	SEQ ID NO.
	SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLGLG	
[0167] 重链	XVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLGL X 是焦谷氨酸盐	14
重链	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWV RQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSST TTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLGL	15

[0168] 如本领域技术人员所公知的,焦谷氨酸是焦谷氨酸盐的共轭酸,并且其在溶液中与焦谷氨酸盐处于平衡中。

[0169] III. 人透明质酸酶

[0170] 已知在人类中存在六种形式的透明质酸酶:Hyal1、Hyal2、Hyal3、Hyal4、HyalPS1和PH20/SPAM1。具有修饰、突变、添加、截短的这些透明质酸酶的重组形式可用于所公开的方法、用途、组合物和试剂盒中。参见,例如,美国专利号7,767,429、8,431,380、7,871,607,国际公开号W0 2020/022791,美国专利公开号US2006/0104968和欧洲专利1858926,以及在很多其他专利和出版物中。此类药剂的实例是已知药剂PEGPH20或rHuPH20。本发明的方法、用途、组合物和试剂盒涵盖任何人透明质酸酶或其片段或者其变体或其片段的用途。

[0171] PH20变体及其片段

[0172] 在一个实施方式中,PH20变体或其片段进一步包含在选自以下的一个或多个位置处的氨基酸残基置换:T341、L342、S343、I344和N363。在一个实施方式中,PH20变体或其片段进一步包含选自以下的一个或多个氨基酸残基置换:T341A、T341C、T341D、T341G、T341S、L342W、S343E、I344N和N363G。

[0173] 在PH20变体或其片段的一个实施方式中,氨基酸残基置换选自以下氨基酸残基置换组组成的组:

[0174] (a) T341S、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D和I361T;

[0175] (b) L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D和I361T;

[0176] (c) M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D、I361T和N363G;

[0177] (d) T341G、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D和I361T;

[0178] (e) T341A、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D和I361T;

[0179] (f) T341C、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D和I361T;

[0180] (g) T341D、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D和I361T;

[0181] (h) I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D和I361T;以及

[0182] (i) S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D和I361T。

[0183] 在PH20变体或其片段的一个实施方式中,氨基酸残基置换由以下组成:T341S、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D和I361T。

[0184] 在PH20变体片段的前述实施方式的一个方面中,PH20变体片段具有包括SEQ ID NO:16中的氨基酸残基1-36、1-37、1-38、1-39、1-40、1-41或1-42的N末端缺失。在另一个实施方式中,PH20变体具有包括SEQ ID NO:16中的氨基酸残基1-36的N末端缺失。在另一个实施方式中,PH20变体具有SEQ ID NO:16的氨基酸残基1-37的N末端缺失。在另一个实施方式中,PH20变体具有SEQ ID NO:16的氨基酸残基1-38的N末端缺失。

[0185] 在PH20变体片段的前述实施方式的另一个方面中,PH20变体片段具有一个或多个氨基酸残基455-509、456-509、457-509、458-509、459-509、460-509、461-509、462-509、463-509、464-509、465-509、466-509、467-509、468-509、469-509、470-509、471-509、472-509、473-509、474-509、475-509、476-509、477-509、478-509、479-509、480-509、481-509、482-509、483-509、484-509、485-509、486-509、487-509、488-509、489-509、490-509、491-509、492-509、493-509、494-509、495-509、496-509、497-509、498-509、499-509、500-509、501-509、502-509、503-509、504-509、505-509、506-509、507-509、508-509或509的C末端缺失,其中编号参照SEQ ID NO:16。在一个实施方式中,其PH20变体片段具有氨基酸残基455-509、458-509、461-509、464-509、465-509、466-509、467-509、468-509、470-509、471-509、472-509、473-509、474-509、475-509、476-509、478-509、480-509、482-509、484-509、486-509、488-509或490-509的C末端缺失,其中编号参照SEQ ID NO:16。在一个实施方式中,

PH20变体片段具有氨基酸残基468-509的C末端缺失,其中编号参照SEQ ID NO:16。

[0186] 在一个实施方式中,PH20变体片段由在SEQ ID NO:17或18中所示的氨基酸序列组成。在其他实施方式中,PH20变体或其片段是在EP3636752的表11中公开的任何序列。

[0187] 表4:透明质酸酶和示例性变体

蛋白	序列	SEQ ID NO:
野生型 PH20	MGVLKFKHIFRSFVKSSGVSQIVFTLLIPCCLTNFRAPPVIPNPVFL WAWNAPSEFC LGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTFYVDR LGY YPYIDSITGVT VNGGIPQKISLQDHL DKAKKDITFYMPVDNLGMAVID WEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQEF EKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFN VEIKRNDL SWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVS KIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDEL VYTFGETVALGASGIVIWG TLSIMRSMKSCLLDN YMETILNPYIINVT LAAKMCSQVLCQEQGVCIRKN WNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLS CKEKADV KDTDAVDVCIADGVCIDAF LKPPMETE EPQI FYNAS PSTLSATMFIVSILFLHSSVASL	16
PH20 变体 1	LNFRAPPVIPNPVFLWAWNAPSEFC LGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATG QGVTFYVDR LGYYPYIDSITGVT VNGGIPQKISLQDHL DKAKKDITFYM PVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLT EATEKAKQEF EKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKK PGYNGSCFNVEIKRNDL SWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNR VREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDEL VYTFGETVALGA SGIVIWG TLSITRTKESCQAIKEYMDTT LNPYIINVT LAAKMCSQVLCQEQG VCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFC SCYSTLSCKEKADV KDTDAVDVCIADGVCIDAF LKPPMETE EPQIFYNASP STLS	17
PH20 变体 2	FRAPPVIPNPVFLWAWNAPSEFC LGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTFI FYVDR LGYYPYIDSITGVT VNGGIPQKISLQDHL DKAKKDITFYMPVDNLG MAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLTEATEKAKQ EFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFN VEIKRNDL SWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIP DAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDEL VYTFGETVALGASGIVIWGSWEN TRTKESCQAIKEYMDTT LNPYIINVT LAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSS DYLHLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCKEKA DV KDTDAVDVCIADGVCIDAF	18

[0189] 在本发明方法、组合物、试剂盒和用途的一个方面中,药物组合物包含约165mg/mL 抗人PD-1抗体或其抗原结合片段、约10mM组氨酸缓冲液、约10mM L-甲硫氨酸或其药学上可接受的盐、约7%w/v蔗糖、约0.02%w/v聚山梨醇酯80和PH20变体或片段。在一个实施方式中,药物组合物包含约130mg/mL抗人PD-1抗体或其抗原结合片段、约10mM组氨酸缓冲液、约10mM L-甲硫氨酸或其药学上可接受的盐、约7%w/v蔗糖、约0.02%w/v聚山梨醇酯80和PH20变体或片段。

[0190] 在药物组合物的特定实施方式中,PH20变体或其片段以约1000U/mL的浓度存在。在另一个实施方式中,PH20变体或其片段的浓度是约1500U/mL。在另一个实施方式中,PH20变体或其片段的浓度是约2000U/mL。在另一个实施方式中,PH20变体或其片段的浓度是约3000U/mL。在另一个实施方式中,PH20变体或其片段的浓度是约4000U/mL。在另一个实施方式中,PH20变体或其片段的浓度是约5000U/mL。在另一个实施方式中,PH20变体或其片段的浓度是约6000U/mL。在一个进一步的实施方式中,PH20变体或其片段的浓度是约1000-6000U/mL。在一个进一步的实施方式中,PH20变体或其片段的浓度是约2000-5000U/mL。

[0191] 在药物组合物的特定实施方式中,PH20变体或其片段以约150U/mL的浓度存在。在

另一个实施方式中,PH20变体或其片段的浓度是约300U/ml。在另一个实施方式中,PH20变体或其片段的浓度是约600U/ml。在另一个实施方式中,PH20变体或其片段的浓度是约750U/ml。在一个进一步的实施方式中,PH20变体或其片段的浓度是约150-5000U/ml。在一个进一步的实施方式中,PH20变体或其片段的浓度是约500-8000U/ml。

[0192] 在本发明的方法、组合物、试剂盒和用途的另一个方面中,药物组合物包含约165mg/mL抗人PD-1抗体和2000U/ml PH20变体或片段。在一个实施方式中,药物组合物包含约130mg/mL抗人PD-1抗体和2000U/ml PH20变体或片段。

[0193] rHuPH20及其片段

[0194] rHuPH20,也称为Hylenex[®],由在SEQ ID NO:20中的氨基酸序列组成,其是在SEQ ID NO:16中的野生型人PH20的氨基酸残基36-482(氨基酸残基1-36是信号肽序列)。在一个实施方式中,rHuPH20或变体或片段是SEQ ID NO:16的氨基酸残基36-464、36-465、36-466、36-467、36-468、36-469、36-470、36-471、36-472、36-473、36-474、36-475、36-476、36-477、36-478、36-479、36-480、36-481、36-482或36-483;SEQ ID NO:16的氨基酸残基37-464、37-465、37-466、37-467、37-468、37-469、37-470、37-471、37-472、37-473、37-474、37-475、37-476、37-477、37-478、37-479、37-480、37-481、37-482或37-483;SEQ ID NO:16的氨基酸残基38-464、38-465、38-466、38-467、38-468、38-469、38-470、38-471、38-472、38-473、38-474、38-475、38-476、38-477、38-478、38-479、38-480、38-481、38-482或38-483;SEQ ID NO:16的氨基酸残基39-464、39-465、39-466、39-467、39-468、39-469、39-470、39-471、39-472、39-473、39-474、39-475、39-476、39-477、39-478、39-479、39-480、39-481、39-482或39-483;SEQ ID NO:16的氨基酸残基40-464、40-465、40-466、40-467、40-468、40-469、40-470、40-471、40-472、40-473、40-474、40-475、40-476、40-477、40-478、40-479、40-480、40-481、40-482或40-483;SEQ ID NO:16的氨基酸残基41-464、41-465、41-466、41-467、41-468、41-469、41-470、41-471、41-472、41-473、41-474、41-475、41-476、41-477、41-478、41-479、41-480、41-481、41-482或41-483;SEQ ID NO:16的氨基酸残基42-464、42-465、42-466、42-467、42-468、42-469、42-470、42-471、42-472、42-473、42-474、42-475、42-476、42-477、42-478、42-479、42-480、42-481、42-482或42-483。在一个优选的实施方式中,rHuPH20变体由SEQ ID NO:16的氨基酸残基36-483(其是SEQ ID NO:19)组成。在一个优选的实施方式中,rHuPH20片段由SEQ ID NO:16的氨基酸残基36-477组成。在一个优选的实施方式中,rHuPH20片段由SEQ ID NO:16的氨基酸残基36-478组成。在一个优选的实施方式中,rHuPH20片段由SEQ ID NO:16的氨基酸残基36-479组成。在一个优选的实施方式中,rHuPH20片段由SEQ ID NO:16的氨基酸残基36-480组成。在一个优选的实施方式中,rHuPH20片段由SEQ ID NO:16的氨基酸残基36-481组成。在进一步的实施方式中,rHuPH20变体或片段是在美国专利号7767429中公开的那些,其全部内容通过引用并入本文。

[0195] 表5:透明质酸酶和示例性变体

蛋白	序列	SEQ ID NO:
[0196] rHuPH20 变体 1	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLWSLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIADFLKPPMETEETPQIFYN	19
rHuPH20	LNFRAPPVIPNPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLWSLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFCSCYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIADFLKPPMETEETPQIFY	20

[0197] 在一个方面中,本发明的方法、组合物、试剂盒和用途使用药物组合物,其包含约165mg/mL抗人PD-1抗体、约10mM组氨酸残基、约10mM L-甲硫氨酸或其药学上可接受的盐、约7%w/v蔗糖、约0.02%w/v聚山梨醇酯80和rHuPH20或者变体或片段。在一个实施方式中,药物组合物包含约130mg/mL抗人PD-1抗体或其抗原结合片段、约10mM组氨酸缓冲液、约10mM L-甲硫氨酸或其药学上可接受的盐、约7%w/v蔗糖、约0.02%w/v聚山梨醇酯80和rHuPH20或者变体或片段。

[0198] 在药物组合物的特定实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段以约1000U/ml的浓度存在。在另一个实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段的浓度是约1500U/ml。在另一个实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段的浓度是约2000U/ml。在另一个实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段的浓度是约3000U/ml。在另一个实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段的浓度是约4000U/ml。在另一个实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段的浓度是约5000U/ml。在另一个实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段的浓度是约6000U/ml。在一个进一步的实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段的浓度是约1000-6000U/ml。在一个进一步的实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段的浓度是约2000-5000U/ml。

[0199] 在药物组合物的特定实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段以约150U/ml的浓度存在。在另一个实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段的浓度是约300U/ml。在另一个实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段的浓度是约600U/ml。在另一个实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段的浓度是约750U/ml。在一个进一步的实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段的浓度是约150-5000U/ml。在一个进一步的实施方式中,rHuPH20或者其变体或片段的浓度是约500至8000U/ml。

[0200] 在另一个方面中,本发明的方法、组合物、试剂盒和用途使用药物组合物,其包含约165mg/mL抗人PD-1抗体或其抗原结合片段和约2000U/ml rHuPH20或者变体或片段。在一

个实施方式中,药物组合物包含约130mg/mL抗人PD-1抗体或其抗原结合片段和约2000U/ml rHuPH20或者变体或片段。

[0201] IV. 本发明的方法和用途

[0202] 本发明提供了一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括约每六周向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶。在另一个方面中,本发明提供了抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶用于制备在人类患者中治疗癌症的药物的用途,其中约每六周向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段。在另一个方面中,本发明提供了抗PD-1抗体或其抗原结合片段用于制备在人类患者中治疗癌症的药物的用途,其中约每六周向患者皮下共同施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶。在另一个方面中,本发明提供了用于在人类患者中治疗癌症的药物组合物,其包含抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶,其中约每六周向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶。在另一个方面中,本发明提供了用于在人类患者中治疗癌症的药物组合物,其包含抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中约每六周向患者共同皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶。

[0203] 本发明还提供了一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括约每六周向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段。在另一个方面中,本发明提供了抗PD-1抗体或其抗原结合片段用于制备在人类患者中治疗癌症的药物的用途,其中约每六周向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段。在另一个方面中,本发明提供了用于在人类患者中治疗癌症的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中约每六周向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0204] 本发明进一步提供了一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括约每三周向患者皮下施用约300mg至约500mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶。在另一个方面中,本发明提供了抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶用于制备在人类患者中治疗癌症的药物的用途,其中约每三周向患者皮下施用约300mg至约500mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶。在另一个方面中,本发明提供了抗PD-1抗体或其抗原结合片段用于制备在人类患者中治疗癌症的药物的用途,其中约每三周向患者皮下共同施用约300mg至约500mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶。在另一个方面中,本发明提供了用于在人类患者中治疗癌症的药物组合物,其包含抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶,其中约每三周向患者皮下施用约300mg至约500mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶。在另一个方面中,本发明提供了用于在人类患者中治疗癌症的药物组合物,其包含抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中约每三周向患者皮下共施用剂量约300mg至500mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和人透明质酸酶。

[0205] 在本发明的特定实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。在其他实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗变体。

[0206] 在本发明的方法或用途的任一个的实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段和

人透明质酸酶的组合的生物利用度是55-60%。在本文所述的方法或用途的任一个的实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段与人透明质酸酶的组合的生物利用度是57-59%。在本文所述的方法或用途的任一个的实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段与人透明质酸酶的组合的生物利用度是57%。

[0207] 在本发明的方法或用途的任一个的实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段的皮下施用导致所述抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 在每6周通过静脉内(IV)施用途施用的400mg剂量的所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 的20%以内。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段的皮下施用导致所述抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 与每6周通过静脉内(IV)施用途施用的400mg剂量的所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 至少相同或大于其不到35%。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段的皮下施用导致所述抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 与每6周通过静脉内(IV)施用途施用的400mg剂量的所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 至少相同或大于其不到30%。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段的皮下施用导致所述抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 大于每6周通过静脉内(IV)施用途施用的400mg剂量的所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 大约25-30%。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段的皮下施用导致所述抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 大于每6周通过静脉内(IV)施用途施用的400mg剂量的所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 大约30%。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段的皮下施用导致所述抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 大于每6周通过静脉内(IV)施用途施用的400mg剂量的所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的 C_{trough} 大约20-35%。

[0208] 在本发明的方法或用途的特定实施方式中,一定剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段的皮下施用导致 C_{trough} 与通过400mg Q6W IV途径施用的剂量的 C_{trough} 相同或更高。在本文所述的方法或用途的任一个的实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段的皮下施用导致皮下 C_{trough} 与IV C_{trough} (例如,几何平均比率)的比率为至少0.8、至少1、至少1.2、至少1.3、至少1.4、至少1.5或至少1.6。在特定实施方式中,皮下施用导致具有SC:IV C_{trough} 比率至少0.8或更高的PK性质。在特定实施方式中,皮下施用导致具有SC:IV C_{trough} 比率至少1.0或更高的PK性质。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率至少1.2或更高。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率至少1.3或更高。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率至少1.4或更高。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率至少1.5或更高。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率至少1.6或更高。

[0209] 在本发明的方法或用途的特定实施方式中,一定剂量抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段的皮下施用导致0.8至1.6、1.0至1.6、1.1至1.6、1.2至1.6、1.3至1.6、1.4至1.6、1.2至1.5、1.3至1.5、1.4至1.5或1.3至1.4的SC:IV C_{trough} 比率。

[0210] 在本发明的方法或用途的特定实施方式中,一定剂量抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段的皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率为1.0至1.6。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率为1.1至1.6。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率为1.2至1.6。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率为1.3至1.6。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率为1.4至1.6。在特定实施方式中,皮下施

用导致SC:IV C_{trough} 比率为1.2至1.5。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率为1.3至1.5。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率为1.4至1.5。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率为1.3至1.4。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率为1.2至1.3。在特定实施方式中,皮下施用导致SC:IV C_{trough} 比率为1.2至1.4。

[0211] 在本发明的方法或用途的特定实施方式中,一定剂量抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段的皮下施用导致为在第1周期或稳态时通过Q6W IV施用途径施用400mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的 $AUC_{(0-6周)}$ 的至少0.8比率的 $AUC_{(0-6周)}$ 。在本发明的方法或用途的特定实施方式中,一定剂量抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段的皮下施用为治疗期间(例如,在第1周期或稳态时)通过Q6W IV施用途径施用400mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的 $AUC_{(0-6周)}$ 的约1.0比率的 $AUC_{(0-6周)}$ 。在本发明的方法或用途的特定实施方式中,一定剂量抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段的皮下施用导致为治疗期间(例如,在第1周期或稳态时)通过Q6W IV施用途径施用400mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的 $AUC_{(0-6周)}$ 的约0.8至1.2比率的 $AUC_{(0-6周)}$ 。在本发明的方法或用途的特定实施方式中,一定剂量抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段的皮下施用导致为治疗期间(例如,在第1周期或稳态时)通过Q6W IV施用途径施用400mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的 $AUC_{(0-6周)}$ 的约1.0至1.1比率的 $AUC_{(0-6周)}$ 。在特定实施方式中,施用六个周期之后,皮下施用导致具有至少0.8、1.0或更高SC:IV $AUC_{(0-6周)}$ 比率的PK性质。

[0212] 在本发明的方法或用途的任一个的实施方式中,每六周以760-790mg皮下施用与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 C_{trough} ,其在每6周通过静脉内(IV)施用途径施用的400mg剂量的抗PD-1抗体的 C_{trough} 的20%以内。在本发明的方法或用途的特定实施方式中,每六周以760-790mg皮下施用与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致与通过400mg Q6W IV施用途径施用剂量的约1.0至1.35的皮下 C_{trough} 与IV C_{trough} 比率(例如,几何平均比率)。在前述实施方式的一个实施方式中,抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)的皮下施用与PH20变体2共同配制,并且是每六周790mg。在本发明方法或用途的优选实施方式中,每六周以790mg皮下施用与PH20变体2共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致与通过400mg Q6W IV施用途径施用剂量的约1.3的皮下 C_{trough} 与IV C_{trough} 比率(例如,几何平均比率)。

[0213] 在本发明的方法或用途的特定实施方式中,每六周以760-790mg皮下施用与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 $AUC_{(0-6周)}$,其在治疗持续期间为通过Q6W IV施用途径施用400mg剂量的抗PD-1抗体的 $AUC_{(0-6周)}$ 的约0.8至1.2比率。在本发明的方法或用途的特定实施方式中,每六周以760-790mg皮下施用与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 $AUC_{(0-6周)}$,其在治疗持续期间为通过Q6W IV施用途径施用400mg剂量的抗PD-1抗体的 $AUC_{(0-6周)}$ 的约1.0至1.2比率。在本发明的方法或用途的特定实施方式中,每六周以760-790mg皮下施用与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 $AUC_{(0-6周)}$,其在治疗持续期间为通过Q6W IV施用途径施用400mg剂量的抗PD-1抗体的 $AUC_{(0-6周)}$ 的约1.0至1.1比率。在前述实施方式的一个实施方式中,抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)的皮下施用与PH20变体2共同配制,并且是每六周790mg。在本发明方法或用途的优选实施方式中,每六周以790mg皮下施

用与PH20变体2共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 $AUC_{(0-6周)}$,其为通过400mg Q6W IV施途径施用的剂量的 $AUC_{(0-6周)}$ 的约1.1比率。

[0214] 在本发明的方法或用途的任一个的实施方式中,每六周以760-790mg皮下施用与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 C_{max} ,其比在第1周期每6周通过静脉内(IV)施途径施用的400mg剂量的抗PD-1抗体的 C_{max} 低约40%。在本发明的方法或用途的任一个的实施方式中,每六周以760-790mg皮下施用与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 C_{max} ,其比在第1周期每6周通过静脉内(IV)施途径施用的400mg剂量的抗PD-1抗体的 C_{max} 低约35-38%。在本发明的方法或用途的任一个的实施方式中,每六周以760-790mg皮下施用与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 C_{max} ,其比在稳态时每6周通过静脉内(IV)施途径施用的400mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的 C_{max} 低约20-30%。在本发明的方法或用途的任一个的实施方式中,每六周以760-790mg皮下施用与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 C_{max} ,其比在稳态时每6周通过静脉内(IV)施途径施用的400mg剂量的抗PD-1抗体的 C_{max} 低约22-25%。在前述实施方式的一个实施方式中,与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)的皮下施用是每六周790mg。在本发明的方法或用途的任一个的实施方式中,每六周以790mg皮下施用与PH20变体2共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 C_{max} ,其比在稳态时每6周通过静脉内(IV)施途径施用的400mg剂量的抗PD-1抗体的 C_{max} 低约22%。在本发明的方法或用途的任一个的实施方式中,每六周以790mg皮下施用与PH20变体2共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 C_{max} ,其比在第1周期时每6周通过静脉内(IV)施途径施用的400mg剂量的抗PD-1抗体的 C_{max} 低约35%。

[0215] 在本发明的方法或用途的任一个的实施方式中,每三周以380-395mg皮下施用与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 C_{trough} ,其在每6周通过静脉内(IV)施途径施用的400mg剂量的抗PD-1抗体的 C_{trough} 的20%以内。在本发明的方法或用途的特定实施方式中,每三周以380-395mg皮下施用与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致与通过400mg Q6W IV施途径施用剂量的约1.0至2.0的皮下 C_{trough} 与IV C_{trough} 比率(例如,几何平均比率)。在前述实施方式的一个实施方式中,抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)的皮下施用与PH20变体2共同配制,并且是每三周395mg。在本发明的方法或用途的优选实施方式中,每三周以395mg皮下施用与PH20变体2共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致与通过400mg Q6W IV施途径施用剂量的约1.5-2.0的皮下 C_{trough} 与IV C_{trough} 比率(例如,几何平均比率)。

[0216] 在本发明的方法或用途的特定实施方式中,每三周以380-395mg皮下施用与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 $AUC_{(0-6周)}$,其在治疗持续期间为通过Q6W IV施途径施用400mg剂量的抗PD-1抗体的 $AUC_{(0-6周)}$ 的约0.8至1.2比率。在本发明的方法或用途的特定实施方式中,每三周以380-395mg皮下施用与人透明质酸酶(例如,PH20变体2)共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致 $AUC_{(0-6周)}$,其在治疗持续期间为通过Q6W IV施途径施用400mg剂量的抗PD-1抗体的 $AUC_{(0-6周)}$ 的约0.8至1.1比率。在前述实施方式的一个实施方式中,与PH20变体2共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)的皮下施用是每三周395mg。在本发明方法或用途的优选实施方式中,每三周以395mg皮下

施用与PH20变体2共同配制的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)导致AUC_(0-6周),其为通过400mg Q6W IV施用途施用的剂量的AUC_(0-6周)的约1.1比率。

[0217] 在前述实施方式的一个实施方式中,比率是几何平均比率。在前述实施方式的一个实施方式中,所述比率是在第1周期时(3周或6周,取决于皮下施用周期)。在前述实施方式的一个实施方式中,所述比率是在稳态时。在前述实施方式的一个实施方式中,所述比率是在治疗持续期间。

[0218] 在本发明的方法或用途的特定实施方式中,所述癌症选自以下:黑色素瘤、肺癌、头颈癌、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、胆管癌、结直肠癌、子宫内膜癌、宫颈癌、甲状腺癌、唾液腺癌、前列腺癌(例如,激素难治性前列腺癌)、胰腺癌、结肠癌、肝癌、甲状腺癌、神经胶质母细胞瘤、神经胶质瘤和其他赘生性恶性肿瘤。

[0219] 在特定实施方式中,肺癌是非小细胞肺癌。

[0220] 在特定实施方式中,肺癌是小细胞肺癌。

[0221] 在特定实施方式中,淋巴瘤是霍奇金淋巴瘤。

[0222] 在特定实施方式中,淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤。在特定实施方式中,淋巴瘤是原发性纵隔大B细胞淋巴瘤(PMBCL)。在特定实施方式中,淋巴瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在特定实施方式中,淋巴瘤是套细胞淋巴瘤。

[0223] 在特定实施方式中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0224] 在特定实施方式中,乳腺癌是ER+/HER2-乳腺癌。

[0225] 在特定实施方式中,乳腺癌是HR+/HER2-乳腺癌。

[0226] 在特定实施方式中,乳腺癌是HER2+乳腺癌。

[0227] 在特定实施方式中,乳腺癌是ER+乳腺癌。

[0228] 在特定实施方式中,乳腺癌是种系BRCA突变HER2-乳腺癌。

[0229] 在特定实施方式中,膀胱癌是尿路上皮癌。

[0230] 在特定实施方式中,头颈癌是鼻咽癌。在特定实施方式中,癌症是甲状腺癌。在其他实施方式中,癌症是唾液腺癌。在其他实施方式中,癌症是头颈鳞状细胞癌。

[0231] 在特定实施方式中,癌症是具有高水平微卫星不稳定性(MSI-H)的转移性结直肠癌。

[0232] 在特定实施方式中,癌症是微卫星稳定(MSS)的结直肠癌。

[0233] 在特定实施方式中,癌症是具有高水平微卫星不稳定性(MSI-H)的实体瘤。

[0234] 在特定实施方式中,癌症是具有高突变负荷的实体瘤。

[0235] 在本发明的方法或用途的特定实施方式中,所述癌症选自以下:黑色素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈鳞状细胞癌、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、由具有高突变负荷的肿瘤表征的癌症、皮肤鳞状细胞癌和三阴性乳腺癌。

[0236] 在本发明的方法或用途的特定实施方式中,所述癌症选自以下:黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈鳞状细胞癌、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、由具有高突变负荷的肿瘤表征的癌症、皮肤鳞状细胞癌和三阴性乳腺癌。

[0237] 在本发明的方法或用途的特定实施方式中,癌症选自以下:黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈鳞状细胞癌、尿路上皮癌、经典霍奇金淋巴瘤、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤(PMBCL)、MSI-H癌症、MSI-H或错配修复缺陷结直肠癌、胃癌、胃食管接合部腺癌、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、皮肤鳞状细胞癌、肿瘤突变负荷-高(TMB-H)的癌症和三阴性乳腺癌。

[0238] 在第一个实施方式(实施方式E1)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在特定实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段每六周施用一次。

[0239] 在第二个实施方式(实施方式E2)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗不可切除或转移性黑色素瘤的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在特定实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段每六周施用一次。在第三个实施方式(实施方式E3)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在特定实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段每六周施用一次。

[0240] 在实施方式E3的子实施方式(实施方式E3-A)中,患者患有具有高PD-L1表达[(肿瘤比例评分(TPS) $\geq 50\%$)]的肿瘤且先前未使用含铂化学疗法治疗。

[0241] 在实施方式E3的一个进一步的子实施方式(实施方式E3-B)中,患者患有具有PD-L1表达(TPS $\geq 1\%$)的肿瘤且先前使用含铂化学疗法治疗。在实施方式E3-B的特定实施方式中,患者在接受含铂化学疗法或至少一种先前的化学疗法时或之后具有疾病进展。

[0242] 在实施方式E3的另一个子实施方式(实施方式E3-C)中,患者患有具有PD-L1表达(TPS $\geq 1\%$)的肿瘤并且先前未施用含铂化学疗法治疗。在一个实施方式中,患者患有III期非小细胞肺癌,并且不适合手术切除或确定性放化疗。在一个实施方式中,患者患有转移性非小细胞肺癌。在实施方式E3的又一个子实施方式(实施方式E3-D)中,未检测患者肿瘤的PD-L1表达。在该实施方式中,使用抗PD-1抗体或其抗原结合片段对该患者进行治疗,无论是否表达PD-L1。在特定实施方式中,患者先前未使用含铂化学疗法治疗。

[0243] 在实施方式E3的某些实施方式(包括实施方式E3-A、E3-B和E3-C)中,通过FDA批准的检测确定PD-L1 TPS。

[0244] 在实施方式E3的某些实施方式(包括实施方式E3-A、E3-B、E3-C和E3-D)中,患者的肿瘤不具有EGFR或ALK基因组异常。

[0245] 在实施方式E3的某些实施方式(包括实施方式E3-A、E3-B、E3-C和E3-D)中,患者的肿瘤具有EGFR或ALK基因组异常,且在接受抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前在接受针对EGFR或ALK异常的治疗时或之后具有疾病进展。

[0246] 在第四个实施方式(实施方式E4)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗转移性或III期非小细胞肺癌(NSCLC)的方法,其包括:(1)约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,和(2)向患者

施用培美曲塞和铂化学疗法(例如,卡铂)。在实施方式E4的子实施方式中,在开始使用抗PD-1抗体或其抗原结合片段、培美曲塞和卡铂的组合治疗方案之前,患者先前未使用抗癌治疗剂治疗。

[0247] 在实施方式E3和E4的某些实施方式(包括其子实施方式)中,患者患有非小细胞肺癌。

[0248] 在实施方式E3和E4的某些实施方式(包括其子实施方式)中,患者还使用卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇治疗。在一个实施方式中,卡铂通过静脉内输注以5-6mg/ml/min的AUC施用,紫杉醇每21天通过静脉内输注200mg/m²施用,以及白蛋白结合型紫杉醇每7天通过静脉内输注100mg/m²施用。

[0249] 在实施方式E4的子实施方式中,以500mg/m²的量向患者施用培美曲塞。

[0250] 在实施方式E4的子实施方式中,以每3周500mg/m²的量向患者施用培美曲塞。

[0251] 在实施方式E4的子实施方式中,每21天通过静脉内输注向患者施用培美曲塞。在特定实施方式中,输注时间是约10分钟。

[0252] 在实施方式E4的子实施方式(实施方式E4-A)中,本发明还包括每天一次向患者施用约400μg至约1000μg叶酸,从向患者施用培美曲塞之前约7天开始并且持续直至向患者施用最后一剂培美曲塞之后约21天。在某些实施方式中,口服施用叶酸。

[0253] 在实施方式E4和E4-A的子实施方式(实施方式E4-B)中,本发明还包括在第一次施用培美曲塞之前约1周和培美曲塞施用的约每三个周期(即,约每9周)向患者施用约1mg维生素B₁₂。在某些实施方式中,肌肉施用维生素B₁₂。

[0254] 在实施方式E4、E4-A和E4-B的子实施方式(实施方式E4-C)中,本发明还包括在培美曲塞施用之前一天、当天和之后一天每天两次向患者施用约4mg地塞米松。在某些实施方式中,口服施用地塞米松。在第五个实施方式(实施方式E5)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗复发性或转移性头颈鳞状细胞癌(HNSCC)的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0255] 在实施方式E5的子实施方式(实施方式E5-A)中,患者先前使用含铂化学疗法治疗。在某些实施方式中,在含铂化学疗法时或之后,患者具有疾病进展。

[0256] 在实施方式E5的子实施方式(实施方式E5-B)中,患者患有转移性或不可切除的复发性HNSCC,并且所述方法还包括施用铂和5-FU(氟尿嘧啶)用于HNSCC的一线治疗。

[0257] 在实施方式E5的子实施方式(实施方式E5-C)中,抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)是以单一药剂施用用于患有转移性或不可切除的复发性HNSCC患者的一线治疗,其中患者的肿瘤表达PD-L1(CPS≥1%)。

[0258] 在实施方式E5的子实施方式(实施方式E5-D)中,抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)与铂和5-FU(氟尿嘧啶)化学疗法组合向患者施用用于转移性或不可切除的复发性头颈鳞状细胞癌的一线治疗,所述患者的肿瘤表达PD-L1,具有CPS≥1。

[0259] 在实施方式E5的子实施方式(实施方式E5-E)中,施用抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)用于治疗患者的转移性或不可切除的复发性头颈鳞状细胞癌,所述患者的肿瘤表达PD-L1,具有≥50% TPS,以及在含铂化学疗法时或之后进展。

[0260] 在实施方式E5-B和E5-D的实施方式中,含铂化疗是每三周通过静脉内输注以5mg/

ml/min的AUC施用的卡铂,或每三周通过静脉内输注100mg/m²施用的顺铂,以及每三周连续4天以1000mg/m²/天施用的5-FU。

[0261] 在第六个实施方式(实施方式E6)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗难治性或复发性经典霍奇金淋巴瘤(cHL)的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0262] 在第七个实施方式(实施方式E7)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗经典霍奇金淋巴瘤(cHL)的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中所述患者在(a)针对cHL的一线或多线疗法之后,(b)针对cHL的2线或更高线疗法之后,或(c)针对cHL的3线或更高线疗法之后复发。

[0263] 在实施方式E6和E7的子实施方式中,患者是成人类患者。

[0264] 在实施方式E6和E7的替代子实施方式中,患者是儿科患者。

[0265] 在第八个实施方式(实施方式E8)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在一个实施方式中,所述患者无资格进行含铂化学疗法或在含铂化学疗法期间或之后或利用含铂化学疗法的新辅助或辅助治疗的12个月内具有疾病进展。

[0266] 在实施方式E8的子实施方式中,患者无资格进行含顺铂化学疗法。

[0267] 在实施方式E8的子实施方式中,所述患者在含铂化学疗法期间或之后或利用含铂化学疗法的新辅助或辅助治疗的12个月内具有疾病进展。

[0268] 在实施方式E8的子实施方式中,患者的肿瘤表达PD-L1。在实施方式E8的其他子实施方式中,患者的肿瘤表达PD-L1(CPS≥10)。

[0269] 在第九个实施方式(实施方式E9)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗不可切除或转移性微卫星不稳定性-高(MSI-H)或错配修复(MMR)缺陷实体瘤的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0270] 在实施方式E9的子实施方式中,在先前抗癌治疗之后,患者具有疾病进展。

[0271] 在实施方式E9的子实施方式中,患者患有晚期或复发性子宫内膜癌。在一个实施方式中,在使用含铂疗法的先前治疗时或之后存在疾病进展以及所述患者不适于治愈性手术或放疗。

[0272] 在实施方式E9的子实施方式中,患者患有不可切除或转移性胃癌、小肠癌或胆管癌。在一个实施方式中,患者在至少一种先前疗法时或之后具有疾病进展。

[0273] 在第十个实施方式(实施方式E10)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗不可切除或转移性MSI-H或MMR缺陷结直肠癌的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0274] 在实施方式E10的子实施方式中,患者使用氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康的先前之后具有疾病进展。

[0275] 在第十一个实施方式(实施方式E11)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗复发性局部晚期不可切除或转移性胃癌或胃食管接合部腺癌的方法,其包括约每六

周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在特定实施方式中,胃癌或胃食管接合部腺癌是HER2-阳性。在特定实施方式中,本发明还包括使用曲妥珠单抗、氟嘧啶和含铂化学疗法治疗患者。在特定实施方式中,使用抗PD-1抗体、曲妥珠单抗、氟嘧啶和含铂化学疗法的治疗是第一线治疗。在一个实施方式中,曲妥珠单抗在第一次输注时以8mg/kg和在后续周期中以6mg/kg施用,接着化疗:顺铂80mg/m²持续至多6个周期和5-FU 800mg/m²/天持续5天或奥沙利铂130mg/m²至多6-8个周期,其各自每三周施用和卡培他滨1,000mg/m²每天两次持续14天。在一个实施方式中,每6周皮下施用的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)在曲妥珠单抗和化学疗法之前在每个周期的第1天施用。

[0276] 在第十二个实施方式(实施方式E12)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗复发性局部晚期或转移性食管癌或胃食管接合部腺癌的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0277] 在实施方式E12的子实施方式中,所述方法还包括组合施用基于氟嘧啶的化学疗法和含铂化学疗法。

[0278] 在另一个第十二个实施方式(实施方式E12)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗复发性局部晚期或转移性食管癌或HER-2阴性胃食管接合部腺癌的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段与基于氟嘧啶的化学疗法和含铂化学疗法的组合,以及患者的肿瘤具有PD-L1综合阳性评分(CPS) ≥ 10。

[0279] 在实施方式E12的子实施方式中,基于氟嘧啶的化学疗法和含铂化学疗法是顺铂80mg/m²持续至多6个周期和5-FU 800mg/m²/天持续5天或奥沙利铂130mg/m²至多6-8个周期,其各自施用每三周施用和卡培他滨1,000mg/m²每天两次持续14天。

[0280] 在实施方式E11和E12的子实施方式中,患者的肿瘤表达PD-L1。在实施方式E11和E12的子实施方式中,患者的肿瘤具有PD-L1综合阳性评分(CPS) ≥ 1。

[0281] 在实施方式E11和E12的子实施方式中,患者在一个或多个先前疗法线时或之后具有疾病进展。在特定实施方式中,先前疗法线包括氟嘧啶和含铂化学疗法。

[0282] 在实施方式E11和E12的子实施方式中,患者在两个或更多个先前疗法线时或之后具有疾病进展,所述疗法线包括含氟嘧啶的化学疗法和含铂的化学疗法。

[0283] 在实施方式E11和E12的子实施方式中,患者在一个或多个先前疗法线时或之后具有疾病进展,所述疗法线包括HER2/neu靶向疗法。

[0284] 在实施方式E11和E12的子实施方式中,患者在两个或更多个先前疗法线时或之后具有疾病进展,所述疗法线包括HER2/neu靶向疗法。

[0285] 在第十三个实施方式(实施方式E13)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中患者患有选自以下的癌症:黑色素瘤、肺癌、头颈癌、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、胆管癌、结直肠癌、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。

[0286] 在第十四个实施方式(实施方式E14)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中患者患有小细胞肺癌。在一个子实施方式中,患者先前使用基于铂的化学疗法和至少一种其他先前疗法线治疗。

[0287] 在第十五个实施方式(实施方式E15)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗非霍奇金淋巴瘤的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0288] 在实施方式15的子实施方式中,非霍奇金淋巴瘤是原发性纵隔大B细胞淋巴瘤(PMBCL)。在特定实施方式中,其中患者患有PMBCL,患者患有难治性PMBCL。在特定实施方式中,患者在一种或多种先前疗法线之后复发。在特定实施方式中,患者在两种或更多种先前疗法线之后复发。在特定实施方式中,患者先前未使用另一种疗法线治疗。在特定实施方式中,患者是成人。在特定实施方式中,患者是儿科患者。

[0289] 在第十六个实施方式(实施方式E16)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗转移性鳞状NSCLC的方法,其包括:(1)约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,和(2)向患者施用(i)卡铂和紫杉醇,或(ii)卡铂和白蛋白结合型紫杉醇。

[0290] 在第十七个实施方式(实施方式E17)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗梅克尔细胞癌(MCC)的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在实施方式E17的特定子实施方式中,癌症是复发性局部晚期MCC。在实施方式E17的特定子实施方式中,癌症是转移性MCC。

[0291] 在实施方式E17的子实施方式中,患者是成人类患者。在实施方式E17的替代子实施方式中,患者是儿科患者。

[0292] 在第十八个实施方式(实施方式E18)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中辅助治疗黑色素瘤的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中患者先前切除一个或多个黑色素瘤病变。在实施方式E18的子实施方式中,所述方法包括治疗切除的高风险III期黑色素瘤。在实施方式E18的子实施方式中,所述方法包括治疗切除的IIB或IIC期黑色素瘤。

[0293] 在第十九个实施方式(实施方式E19)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗肝细胞癌(HCC)的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在实施方式E19的特定实施方式中,患者先前已使用索拉非尼治疗。

[0294] 在第二十个实施方式(实施方式E20)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗肾细胞癌(RCC)的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0295] 在实施方式E20的子实施方式中,癌症是晚期透明细胞RCC。

[0296] 在实施方式E20的子实施方式中,患者患有晚期或转移性肾细胞癌(RCC)。

[0297] 在实施方式E20的子实施方式(实施方式E20C)中,抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)是用于辅助治疗肾切除术后或肾切除和转移性病变切除术后复发风险中等-高或高的RCC患

者。

[0298] 在第二十个实施方式(实施方式E21)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗乳腺癌的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0299] 在实施方式E21的子实施方式中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。在一个进一步的子实施方式中,使用化学疗法对患者进行进一步治疗。在一个进一步的子实施方式中,所述TNBC是复发性不可切除或转移性TNBC且所述患者的肿瘤表达PD-L1 ($CPS \geq 10$)。

[0300] 在实施方式E21的子实施方式中,乳腺癌是ER+/HER2-乳腺癌。

[0301] 在实施方式E21的一个进一步子实施方式中,所述患者患有高风险早期或局部晚期TNBC,并且所述方法包括使用抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)与作为新辅助疗法的化学疗法的组合治疗患者,以及然后使用抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)作为单一药剂作为手术后的辅助治疗来治疗患者。在一个实施方式中,在治疗方案的第1-4个周期的第1天向患者施用新辅助抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)四个周期与以下组合:在治疗方案的第1-4周期的第1天每3周以AUC 5mg/mL/min或在治疗方案的第1-4周期的第1、8和15天每周以AUC 1.5mg/mL/min施用卡铂,以及在治疗方案的第1-4周期的第1、8和15天每周施用紫杉醇80mg/m²;接着在治疗方案的第5-8周期的第1天新辅助抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)的另外四个周期与以下组合:在治疗方案的第5-8周期的第1天每3周多柔比星60mg/m²或表柔比星90mg/m²以及在治疗方案的第5-8周期的第1天每3周环磷酰胺600mg/m²;以及在手术后,辅助抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)9个周期。

[0302] 在第二十二个实施方式(实施方式E22)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗鼻咽癌的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0303] 在第二十三实施方式(实施方式E23)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗甲状腺癌的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0304] 在第二十四实施方式(实施方式E24)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗唾液腺癌的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0305] 在第二十五个实施方式(实施方式E25)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中所述癌症选自以下:黑色素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、复发性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-高或错配修复缺陷结直肠癌、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。

[0306] 在实施方式E25的子实施方式(实施方式25B)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中所述癌症选自以下:黑色素瘤、非小细胞肺癌、复发性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。

[0307] 在第二十六个实施方式(实施方式E26)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中癌症是血基质核心肿瘤。

[0308] 在实施方式E26的子实施方式中,所述血基质恶性肿瘤选自以下:急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、EBV阳性DLBCL、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、T细胞/富含组织细胞大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、多发性骨髓瘤(MM)、髓细胞白血病-1蛋白(MCL-1)、骨髓增生异常综合征(MDS)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)和小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)。

[0309] 在第二十七个实施方式(实施方式E27)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗癌症的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段,其中所述患者患有高突变负荷的肿瘤。在实施方式E27的子实施方式中,肿瘤是实体瘤。在特定实施方式中,患者是成人类患者。在特定实施方式中,患者是儿科患者。

[0310] 在实施方式E27的子实施方式中,高突变负荷是至少约10个突变/所检查的基因组的百万碱基。在其他实施方式中,高突变负荷是至少约11个突变/所检查的基因组的百万碱基、至少约12个突变/所检查的基因组的百万碱基或至少约13个突变/所检查的基因组的百万碱基。

[0311] 在第二十八个实施方式(实施方式E28)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗食管癌的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0312] 在实施方式E28的子实施方式中,患者在接受抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前进行一个先前标准疗法线。在一个进一步的实施方式中,患者在接受抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前进行一个或多个标准疗法线。在另一个实施方式中,患者在接受抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前进行两个或更多个标准疗法线。在特定实施方式中,标准疗法包括以下一个或多个:紫杉醇、多西他赛或伊立替康。

[0313] 在实施方式E28的子实施方式中,患者患有食管的晚期或转移性腺癌或鳞状细胞癌。

[0314] 在实施方式E28的子实施方式中,患者患有晚期或转移性Siewert I型食管胃接合部腺癌。

[0315] 在实施方式E28的子实施方式中,患者的肿瘤表达PD-L1(综合阳性评分[CPS] $\geq$ 10)。

[0316] 在第二十九个实施方式(实施方式E29)中,本发明包括一种在有此需要的患者中治疗高风险非肌肉浸润性膀胱癌(NMIBC)的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在特定实施方式中,患者患有NMIBC和原位癌(CIS)或者CIS加上乳头状疾病。

[0317] 在实施方式E29的子实施方式中,患者在使用抗PD-1抗体或其抗原结合片段治疗

之前先前已使用标准疗法治疗。在特定实施方式中,先前的疗法是卡介苗 (BCG) 疗法。在特定实施方式中,患者对BCG疗法无应答。在特定实施方式中,患者无资格进行根治性膀胱切除术或选择不进行根治性膀胱切除术。

[0318] 在第三十个实施方式(实施方式E30)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗皮肤鳞状细胞癌(cSCC)的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在特定实施方式中,皮肤鳞状细胞癌是通过手术或放疗不可治愈的。

[0319] 在第三十一个实施方式(实施方式E31)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗子宫内膜癌的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。

[0320] 在实施方式E31的一些子实施方式中,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。在特定实施方式中,患者在先前全身性疗法之后具有疾病进展。

[0321] 在实施方式E31的一些子实施方式中,子宫内膜癌是MSI-H或dMMR的晚期子宫内膜癌,如通过FDA批准的测试所确定的,其中患者在任何情况下在先前全身性疗法之后具有疾病进展。在特定实施方式中,患者不适合进行治愈性手术或放疗。

[0322] 在第三十二个实施方式(实施方式E32)中,本发明包括一种在有此需要的人类患者中治疗宫颈癌的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段。在一个实施方式中,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。

[0323] 在实施方式E32的子实施方式中,所述方法还包括使用化学疗法使用或不使用贝伐单抗治疗患者。在特定实施方式中,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)。在一个实施方式中,化学疗法是紫杉醇175mg/m²和顺铂50mg/m²或者紫杉醇175mg/m²和卡铂AUC 5mg/mL/min,以及在每三周的第1天施用。在一个实施方式中,使用贝伐单抗的化学疗法是紫杉醇175mg/m²和顺铂50mg/m²或紫杉醇175mg/m²和卡铂AUC 5mg/mL/min以及贝伐单抗15mg/kg,以及在每三周的第1天施用。

[0324] 在实施方式E32的子实施方式中,宫颈癌是在化疗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)。

[0325] 在第三十三个实施方式(实施方式E33)中,本发明包括在有此需要的人类患者中治疗IB、II或IIIA期非小细胞肺癌(NSCLC)的方法,其包括约每六周一次向患者皮下施用约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段用于切除后的辅助治疗。

[0326] 在实施方式E33的子实施方式(E33-A)中,患者先前使用基于铂的化学疗法。

[0327] 在本文所述的发明的任何方法或用途(包括实施方式E1-E33)中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是本文中本发明的具体实施方式的第II节“可用于本发明的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。在特定实施方式中,抗PD-1抗体是派姆单抗或其抗原结合片段,或者是与派姆单抗交叉竞争结合至人PD-1的抗体。在特定实施方式中,抗PD-1抗体是派姆单抗体。

[0328] 在本文所述的发明的任何方法或用途(包括实施方式E1-E33)中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段可以与第III节中所述的透明质酸酶共同施用或共同配制。在一个实施方式

中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段与人透明质酸酶共同施用。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段与人透明质酸酶共同配制。在特定实施方式中,所述人透明质酸酶是rHuPH20。在特定实施方式中,所述人透明质酸酶是PH20变体2。

[0329] 在本文所述的发明的任何方法或用途(包括实施方式E1-E33)中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周约600mg至约1000mg的剂量向患者施用。在进一步的实施方式中,所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周约600mg至约950mg的剂量向患者施用。在进一步的实施方式中,所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周约600mg至约900mg的剂量向患者施用。在进一步的实施方式中,所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周约650mg至约800mg的剂量向患者施用。在进一步的实施方式中,所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周约660mg至约800mg的剂量向患者施用。在进一步的实施方式中,所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周约700mg至约800mg的剂量向患者施用。在进一步的实施方式中,所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周约760mg至约800mg的剂量向患者施用。在进一步的实施方式中,所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周约760mg至约790mg的剂量向患者施用。

[0330] 在本文所述的发明的任何方法或用途(包括实施方式E1-E33)中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每六周600mg至1000mg的剂量施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每六周600mg至950mg的剂量向患者施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每六周从600mg至900mg的剂量施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周650mg至800mg的剂量向患者施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周从660mg至800mg的剂量向患者施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每六周700mg至800mg的剂量施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每六周760mg至800mg的剂量施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每六周760mg至790mg的剂量施用。

[0331] 在本文所述的发明的任何方法或用途(包括实施方式E1-E33)中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周760mg的剂量施用。在一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周770mg的剂量施用。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周780mg的剂量施用。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周790mg的剂量施用。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周800mg的剂量施用。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周810mg的剂量施用。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周650mg的剂量施用。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以每六周750mg的剂量施用。

[0332] 在本文所述的发明的任何方法或用途(包括实施方式E1-E33)中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约每三周约300mg至约500mg的剂量与人透明质酸酶(包括在第III节中描述的那些)向患者皮下施用。在本文所述的发明的任何方法或用途(包括实施方式E1-E33)中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约每三周约300mg至约500mg的剂量与PH20变体2向患者皮下施用。在本文所述的发明的任何方法或用途(包括实施方式E1-E33)中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约每三周约300mg至约500mg的剂量与rHuPH20向患者皮下施用。在特定实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段每三周、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。

[0333] 在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周约300mg至约500mg的剂量与人透明质酸酶施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周约350mg至约450mg的剂量与人透明质酸酶施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周约360mg至约420mg的剂量与人透明质酸酶施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周约380mg至约420mg的剂量与人透明质酸酶施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周380mg的剂量与人透明质酸酶施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周350mg的剂量与人透明质酸酶施用。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周390mg的剂量与人透明质酸酶施用。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周395mg的剂量与人透明质酸酶施用。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周325mg的剂量与人透明质酸酶施用。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周400mg的剂量与人透明质酸酶施用。

[0334] 在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周300mg至500mg的剂量与人透明质酸酶施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周350mg至450mg的剂量与人透明质酸酶施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周360mg至420mg的剂量与人透明质酸酶施用。在进一步的实施方式中,抗PD-1抗体或抗原结合片段以每三周从380mg至410mg的剂量与人透明质酸酶施用。

[0335] 在本文所述的发明的任何方法或用途(包括实施方式E1-E33)中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段与本文定义的人透明质酸酶PH20变体或片段共同施用。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段与PH20变体2在组合物中共同配制。例如,US20220089739,其内容通过引用在此并入,描述了包含派姆单抗和PH20变体的液体组合物的制备。

[0336] 在一个实施方式中,组合物包含130mg/ml抗PD-1抗体或其抗原结合片段。在其他实施方式中,组合物包含165mg/ml抗PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0337] 在进一步的实施方式中,组合物进一步包含L-甲硫氨酸。在特定实施方式中,L-甲硫氨酸以约10mM的浓度存在。

[0338] 在进一步的实施方式中,组合物进一步包含约pH 5.0至pH 6.0的组氨酸缓冲液。在特定实施方式中,组氨酸以约10mM的浓度存在。

[0339] 在进一步的实施方式中,组合物进一步包含蔗糖。在特定实施方式中,蔗糖以约70mg/mL的浓度存在。在特定实施方式中,蔗糖以7% (w/v) 的浓度存在。

[0340] 在本发明的进一步的实施方式中,组合物进一步包含聚山梨醇酯80。在特定实施方式中,聚山梨醇酯80以约0.2mg/mL的浓度存在。在特定实施方式中,聚山梨醇酯80以0.02% (w/v) 的浓度存在。

[0341] 在特定实施方式中,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抗PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0342] 在特定实施方式中,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抗PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0343] 在本文所述的方法或用途的特定实施方式中,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。在特定实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段以2次注射施

用。

[0344] 在一个实施方式中,790mg抗PD-1抗体或其抗原结合片段以包含130mg/mL的组合物以一次注射皮下施用。在一个实施方式中,790mg抗PD-1抗体或其抗原结合片段以两次注射皮下施用。

[0345] 在一个实施方式中,790mg抗PD-1抗体或其抗原结合片段以包含165mg/mL的组合物以一次注射皮下施用。在一个实施方式中,790mg抗PD-1抗体或其抗原结合片段以包含165mg/mL的组合物以两次注射皮下施用。在一个进一步的实施方式中,将包含165mg/mL抗PD-1抗体或其抗原结合片段的4.8mL组合物以一次注射皮下施用。

[0346] 在一个实施方式中,395mg抗PD-1抗体或其抗原结合片段以包含130mg/mL的组合物以一次注射皮下施用。在一个实施方式中,395mg抗PD-1抗体或其抗原结合片段以两次注射皮下施用。

[0347] 在一个实施方式中,395mg抗PD-1抗体或其抗原结合片段以包含165mg/mL的组合物以一次注射皮下施用。在一个实施方式中,395mg抗PD-1抗体或其抗原结合片段以包含165mg/mL的组合物以两次注射皮下施用。在一个进一步的实施方式中,将包含165mg/mL抗PD-1抗体或其抗原结合片段的2.4mL组合物以一次注射皮下施用。在一个进一步的实施方式中,将包含165mg/mL抗PD-1抗体或其抗原结合片段的1.2mL组合物以两次注射各自皮下施用。

[0348] 在本发明的任何方法和用途中,本文所述剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段与约700单位至约50000单位剂量的人透明质酸酶共同配制或共同施用。在一个实施方式中,剂量是约2000单位至约20000单位的人透明质酸酶。在一个实施方式中,剂量是约5000单位至约15000单位的人透明质酸酶。在一个实施方式中,将约10000单位至约30000单位的人透明质酸酶与一定剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段共同配制或共同施用。在一个实施方式中,剂量是约7000单位至约13000单位的人透明质酸酶。在一个实施方式中,剂量是约8000单位至约10000单位的人透明质酸酶。在一个实施方式中,剂量是约4000单位至约6000单位的人透明质酸酶。在一个实施方式中,剂量是4800单位的人透明质酸酶。在一个实施方式中,剂量是9600单位的人透明质酸酶。

[0349] 在一个实施方式中,人透明质酸酶与抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约12.15单位:1mg的比率共同配制或共同施用。在一个实施方式中,人透明质酸酶与抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约12单位:1mg的比率共同配制或共同施用。在一个实施方式中,人透明质酸酶与抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约10至14单位:1mg的比率共同配制或共同施用。在一个实施方式中,人透明质酸酶与抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约8至18单位:1mg的比率共同配制或共同施用。在一个实施方式中,人透明质酸酶与抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约6至25单位:1mg的比率共同配制或共同施用。在一个实施方式中,人透明质酸酶与抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约3至36单位:1mg的比率共同配制或共同施用。

[0350] 在本文所述的任何方法或用途中,包括实施方式E1-E33及其子实施方式,所述方法可以还包括施用一种或多种“其他治疗剂”(如在本文中所使用的,“其他治疗剂”指相对于抗PD-1抗体或其抗原结合片段的其他药剂)。其他治疗剂可以是例如化学治疗剂、生物治疗剂(包括但不限于CTLA4、TIGIT、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,减毒癌细胞、肿瘤抗

原、抗原呈递细胞,如用肿瘤来源的抗原或核酸脉冲的树突状细胞、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(如但不限于GM-CSF)的基因转染的细胞)。

[0351] 如上文所示,在本发明的方法或用途的特定实施方式中,所述方法还包括施用其他治疗剂。在特定实施方式中,所述其他治疗剂是抗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和抗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。在一个实施方式中,所述其他治疗剂是表达IL-12的新城疫病毒载体。在一个进一步的实施方式中,所述其他治疗剂是地那西利(dinaciclib)。在另一个实施方式中,所述其他治疗剂是navarixin。在一个进一步的实施方式中,所述其他治疗剂是维克韦罗(vicriviroc)。

[0352] 在一个进一步的实施方式中,所述其他治疗剂是溶瘤病毒。在一个实施方式中,所述其他治疗剂是柯萨奇病毒或CVA21。在一个实施方式中,所述其他治疗剂是CAVATAKTM。

[0353] 在又一个实施方式中,所述其他治疗剂是STING激动剂。在一个进一步的实施方式中,所述其他治疗剂是IL-27拮抗剂。在一个实施方式中,所述其他治疗剂是PARP抑制剂。在一个实施方式中,所述其他治疗剂是多激酶抑制剂。在一个实施方式中,所述其他治疗剂是MEK抑制剂。在一个实施方式中,所述其他治疗剂是4-1BB激动剂。在一个实施方式中,所述其他治疗剂是奈他替尼(nemtabrutinib)。在另一个实施方式中,所述其他治疗剂是贝组替凡(belzutifan)。

[0354] 化学治疗剂的实例包括烷基化剂,如塞替派和环磷酰胺;烷基磺酸酯,如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮杂环丁烷,如苯丙多巴、卡波醌、甲基多巴和乌瑞替哌;乙撑亚胺和甲基三聚氰胺,包括六甲蜜胺、三乙撑蜜胺、三乙撑磷酰胺、三乙撑硫代磷酰胺和三羟甲基三聚氰胺;多聚乙酰(特别是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成类似物托泊替康);苔藓虫素;卡利司他汀;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);念珠藻素(cryptophycin)(特别是念珠藻素1和念珠藻素8);尾海兔素(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑制素(spongistatin);氮芥,如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌氮芥、异环磷酰胺、甲基二氯乙胺、盐酸氧氮芥、美法仑、新氮芥、胆甾醇对苯乙酸氮芥(phenesterine)、泼尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀;抗生素,如烯二炔抗生素(例如卡奇霉素,尤其卡奇霉素 γ 和卡奇霉素 ω (参见例如Agnew, Chem Int'l. Ed. Engl, 33:183-186(1994)));达内霉素(dynemicin),包括达内霉素A;双膦酸盐,如氯膦酸;埃斯波霉素(esperamicin);以及新制癌菌素发色团(neocarzinostatin chromophore)和相关色蛋白烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素(aclacinomycin)、放线菌素、安曲霉素、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡拉霉素、洋红霉素、嗜癌霉素(carzinophilin)、色霉素、放线菌素D、道诺霉素、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正白氨酸、多柔比星(包括吗啉基-多柔比星、氰基吗啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星和脱氧多柔比星)、泛艾霉素(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素

(如丝裂霉素C)、霉酚酸、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链佐霉素、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司、净司他汀、佐柔比星;抗代谢剂,如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,如氟达拉滨、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,如安西他滨、阿扎胞苷、6-阿扎尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、脱氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷;雄激素,如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺剂,如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂,如亚叶酸;醋葡萄糖内酯;醛磷酸胺糖苷;氨基酮戊酸;恩尿嘧啶;安吡啶;倍曲布西;比生群;依达曲沙;地磷酰胺;秋水仙胺;地吡醌;依氟鸟氨酸;依利醋铵;埃博霉素;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明;类美登素,如美登素和安丝菌素;米托胍脲;米托蒽醌;美得眠(mopidanmol);尼曲吡啶;喷司他汀;蛋氨酸芥(phenamet);吡柔比星;洛索蒽醌;鬼臼酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;雷佐生;利索新(rhizoxin);西左非兰(sizofiran);锗螺胺(spirogermanium);替奴佐酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2''-三氯三乙胺;单端孢霉烯(trichothecene)(特别是T-2毒素、疣孢菌素A(verracurin A)、杆孢菌素A(roridin A)和蛇形菌素(anguidine));乌拉坦;长春地辛;达喀尔巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀;二溴甘露醇;二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);加赛特辛(gacytosine);阿糖胞苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替哌;紫杉烷,例如,紫杉醇和多西他赛;苯丁酸氮芥;吉西他滨;6-巯鸟嘌呤;巯嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物,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;长春瑞滨;诺消灵(novantrone);替尼泊苷;依达曲沙;道诺霉素;胺嘌呤;希罗达;伊班膦酸盐;CPT-11;拓朴异构酶抑制剂RFS2000;二氟甲磺酰亚胺(DMFO);类视黄醇,如视黄酸;卡培他滨;以及上述任一个的药学上可接受的盐、酸或衍生物。还包含用于调节或抑制激素对肿瘤作用的抗激素剂,如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM),包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、可莫昔芬、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬(Fareston);抑制调控肾上腺中的雌激素产生的芳香酶的芳香酶抑制剂,比如,例如,4(5)-咪唑、氨鲁米特、乙酸甲地孕酮、依西美坦(exemestane)、福美坦(formestane)、法曲唑、伏氯唑、来曲唑和阿那曲唑;和抗雄激素,如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、柳培林(leuprolide)和戈舍瑞林;以及上述任一个的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0355] 在包含施用其他治疗剂(即,除了抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或其抗原结合片段以外)的步骤的特定实施方式中,在组合疗法中的其他治疗剂可以使用与当所述药剂用作治疗同一癌症的单一疗法时通常使用的相同剂量方案(治疗的剂量、频率和持续时间)来施用。在其他实施方式中,患者在组合疗法中接受的其他治疗剂的总量低于所述治疗剂作为单一疗法时的总量,例如,更小剂量、更低频率剂量和/或更短治疗持续时间。

[0356] 由临床医师确定适当的剂量,例如,使用本领域已知或怀疑会影响治疗或预测会影响治疗的参数或因素。药剂的适当剂量("治疗有效量")将取决于,例如,待治疗的病况、病况的严重程度和病程、施用药剂是用于预防目的还是用于治疗目的、先前的疗法、患者的临床病史和对药剂的应答、所使用的药剂的类型以及主治医师的判断。通常,剂量从略低于最佳剂量的量开始,然后以较小的增量增加,直到相对于任何负面副作用达到所需或最佳

效果。

[0357] 在组合疗法中的其他治疗剂可以口服、肿瘤内或胃肠外(包括静脉内、肌内、腹腔内、皮下、直肠、局部和经皮施用途径)施用。例如,组合治疗可以包含抗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,这两者均可以静脉内或皮下施用,以及化学治疗剂,其可以口服施用。

[0358] 在特定实施方式中,本发明的组合疗法可以在手术去除肿瘤之前或之后施用以及可以在放射疗法之前、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组合疗法。

[0359] 在特定实施方式中,本发明的组合疗法向先前未经生物治疗剂或化学治疗剂治疗的患者施用,即,初始治疗。在其他实施方式中,组合疗法向使用生物治疗剂或化学治疗剂的先前疗法后未达到持续应答的患者施用,即,经历治疗。

[0360] 本发明的组合疗法可用于治疗大到足以通过触诊或本领域熟知的成像技术(如MRI、超声或CAT扫描)发现的肿瘤。在特定实施方式中,本发明的组合疗法用于治疗具有至少约200mm³、300mm³、400mm³、500mm³、750mm³或可达1000mm³直径的晚期肿瘤。

[0361] 在特定实施方式中,本发明的组合疗法向患有表达PD-L1的癌症的人类患者施用。在特定实施方式中,在IHC测定中,使用诊断性抗人PD-L1抗体或其抗原结合片段在从患者身上取出的肿瘤样本的FFPE或冰冻组织切片上检测PD-L1表达。患者的医师可以指示诊断性测试以确定在开始使用抗PD-1抗体或其抗原结合片段治疗之前从患者去除的肿瘤组织样本中的PD-L1表达,但是假设医师可以在开始治疗后的任何时间,比如例如在完成治疗周期之后,指示第一或后续诊断性测试。

[0362] V. 试剂盒和组合物

[0363] 本发明还涉及用于皮下注射的药物组合物,其包含约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和约700单位至约50000单位的人透明质酸酶。本发明还涉及用于皮下注射的药物组合物,其包含约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和约7290单位至约12150单位的人透明质酸酶。在一个实施方式中,用于皮下注射的药物组合物包含剂量约700mg至约800mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和约700单位至约50000单位的人透明质酸酶。在一个实施方式中,用于皮下注射的药物组合物包含剂量约700mg至约800mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和约8505单位至约9720单位的人透明质酸酶。在一个实施方式中,用于皮下注射的药物组合物包含剂量790mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和9600单位的人透明质酸酶。

[0364] 本发明还涉及用于皮下注射的药物组合物,其包含约600mg至约1000mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段。在一个实施方式中,用于皮下注射的药物组合物包含剂量约700mg至约800mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段。在一个实施方式中,用于皮下注射的药物组合物包含剂量约760mg至约790mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段。在一个实施方式中,用于皮下注射的药物组合物包含剂量790mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0365] 本发明还涉及用于皮下注射的药物组合物,其包含约300mg至约500mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和约700单位至约50000单位的人透明质酸酶。本发明还涉及用于皮下注射的药物组合物,其包含约300mg至约500mg剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和约3645单位至约6075单位的人透明质酸酶。在一个实施方式中,用于皮下注射的药物组

合物包含剂量约350mg至约400mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和约700单位至约50000单位的人透明质酸酶。在一个实施方式中,用于皮下注射的药物组合物包含剂量约350mg至约400mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和约4252单位至4860单位的人透明质酸酶。在一个实施方式中,用于皮下注射的药物组合物包含剂量395mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和4800单位的人透明质酸酶。在一个实施方式中,用于皮下注射的药物组合物包含剂量395mg的派姆单抗和约33 μ g的SEQ ID NO:18的人透明质酸酶。在另一个实施方式中,用于皮下注射的药物组合物包含剂量790mg的派姆单抗和约66 μ g的SEQ ID NO:18的人透明质酸酶。在一个实施方式中,用于皮下注射的药物组合物包含剂量395mg的抗PD-1抗体和约33 μ g的SEQ ID NO:18的人透明质酸酶。在另一个实施方式中,用于皮下注射的药物组合物包含剂量790mg的抗PD-1抗体和约66 μ g的SEQ ID NO:18的人透明质酸酶。在前述实施方式的一个实施方式中,抗PD-1抗体是单克隆抗体,其包含由如在SEQ ID NO:11中所示的氨基酸序列组成的重链和如在SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列组成的轻链。

[0366] 在本文所述的任何方法、用途和组合物中,将约700单位至约50000单位人透明质酸酶与一定剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段共同配制。在一个实施方式中,将约3000单位至约15000单位人透明质酸酶与一定剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段共同配制。在一个实施方式中,将约3000单位至约7000单位人透明质酸酶与一定剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段共同配制。在一个实施方式中,将约7000单位至约14000单位人透明质酸酶与一定剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段共同配制。在一个实施方式中,将约10000单位至约30000单位人透明质酸酶与一定剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段共同配制。在一个实施方式中,将约8000单位至约10000单位人透明质酸酶与一定剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段共同配制。在一个实施方式中,将约4000单位至约5000单位人透明质酸酶与一定剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段共同配制。在一个实施方式中,将约9600单位人透明质酸酶与一定剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段共同配制。在一个实施方式中,将约4800单位人透明质酸酶与一定剂量的抗PD-1抗体或其抗原结合片段共同配制。

[0367] 在一个实施方式中,将人透明质酸酶与抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约12.15单位:1mg的比率共同配制。在一个实施方式中,将人透明质酸酶与抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约12单位:1mg的比率共同配制。在一个实施方式中,将人透明质酸酶与抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约10至14单位:1mg的比率共同配制。在一个实施方式中,将人透明质酸酶与抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约8至18单位:1mg的比率共同配制。在一个实施方式中,将人透明质酸酶与抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约6至25单位:1mg的比率共同配制。在一个实施方式中,将人透明质酸酶与抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约3至36单位:1mg的比率共同配制。

[0368] 在前述实施方式中,药物组合物可以包含在小瓶、体内装置或一个或多个预充式注射器中。本文所述的任何药物组合物可以用于在第IV节中所述的方法或用途中。

[0369] 本发明还涉及用于治疗患有癌症的患者的试剂盒,所述试剂盒包含:(a)用于皮下注射的组合物,其包含剂量约600mg至约1000mg或约300mg至约500mg(或者在第IV或V节中所述的剂量或组合物)的抗PD-1抗体或其抗原结合片段和任选地人透明质酸酶(以在第III、IV或V节中描述的任何量),或者在该节的前述实施方式中的任何药物组合物和(b)用于在本文所述的用于治疗癌症的任何方法或用途中使用(a)的组合物或药物组合物的说明

书。

[0370] 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和任选地人透明质酸酶以及包括包装说明书。所述容器含有至少约600mg至约1000mg,或约300mg至约500mg包含抗PD-1抗体或其抗原结合片段以及任选地约700单位至约50000单位的人透明质酸酶的组合物,以及包含使用组合物治疗患有癌症的患者的说明书的包装插入物或标签。所述容器可以包含任何形状和/或材料(例如,塑料或玻璃)。例如,所述容器可以是小瓶、注射器或瓶子。试剂盒可以进一步包含可用于施用药剂的其他材料,如体内装置、针和注射器。在试剂盒的特定实施方式中,说明书说明药剂旨在用于治疗患者,如上述第IV节标题为“本发明的方法和用途”的实施方式E1-E33的任一个中所描述的。

[0371] 在一个实施方式中,组合物包含130mg/ml抗PD-1抗体或其抗原结合片段。在其他实施方式中,组合物包含165mg/ml抗PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0372] 在进一步的实施方式中,组合物进一步包含L-甲硫氨酸。在特定实施方式中,L-甲硫氨酸以约10nM的浓度存在。

[0373] 在进一步的实施方式中,组合物进一步包含以约pH 5.0至pH 6.0的组氨酸缓冲液。在特定实施方式中,组氨酸以约10mM的浓度存在。

[0374] 在进一步的实施方式中,组合物进一步包含蔗糖。在特定实施方式中,蔗糖以约70mg/mL的浓度存在。在特定实施方式中,蔗糖以7% (w/v)的浓度存在。

[0375] 在本发明的进一步的实施方式中,组合物进一步包含聚山梨醇酯80。在特定实施方式中,聚山梨醇酯80以约0.2mg/mL的浓度存在。在特定实施方式中,聚山梨醇酯80以0.02% (w/v)的浓度存在。

[0376] 在特定实施方式中,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抗PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0377] 在特定实施方式中,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抗PD-1抗体或其抗原结合片段。

[0378] 在进一步的实施方式中,组合物进一步包含2000U/ml PH20变体2。在进一步的实施方式中,组合物进一步包含2000U/ml rHuPH20。

[0379] 在一个实施方式中,组合物包含在小瓶中。在另一个实施方式中,组合物包含在一个或多个预充式注射器中。在一个实施方式中,组合物包含在两个预充式注射器中。

[0380] 在本发明的任何试剂盒或组合物中,抗PD-1抗体或抗原结合片段可以是本发明的具体实施方式的第II节“可用于本发明的PD-1抗体和抗原结合片段”中所述的抗体或抗原结合片段中的任一个。在一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。在另一个实施方式中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗变体。

[0381] 在本发明的任何试剂盒或组合物中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段可以与在第III节中所述的人透明质酸酶共同配制。

[0382] 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式,将从本文所包含的教导中显而易见。

[0383] 一般方法

[0384] 分子生物学的标准方法描述在Sambrook、Fritsch和Maniatis(1982&1989第2版,2001年第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,Vol.217,Academic Press,San Diego,CA) 中。标准方法亦在 Ausbel等,(2001)Current Protocols in Molecular Biology,Vols.1-4,John Wiley and Sons,Inc.New York,NY中出现,其描述细菌细胞中的克隆和DNA诱变 (Vol.1),在哺乳动物细胞和酵母中的克隆 (Vol.2)、糖缀合物和蛋白表达 (Vol.3) 和生物信息学 (Vol.4) 。

[0385] 本文提及的所有出版物均以引用的方式并入本文,以描述和公开可能与本发明相关的方法和材料。

[0386] 在参考随附图描述了本发明的不同实施方式之后,应当理解,本发明不限于这些精确的实施方式,并且本领域技术人员可以在不脱离所附权利要求中定义的本发明的范围或精神的情况下对其进行各种改变和修改。

[0387] 实施例1

[0388] 群体PK模型开发

[0389] 目前派姆单抗被批准以IV输注施用的200mg或2mg/kg Q3W或400mg Q6W的剂量用于多种癌症适应症。使用透明质酸酶的替代皮下(“SC”)制剂将为患者和处方者提供便利和灵活性。进行经设计以评估派姆单抗和透明质酸酶PH20变体2组合的SC制剂(“SC派姆单抗-HLN”或“派姆单抗-HLN SC”)在派姆单抗的两种不同溶液强度(浓度165mg/ml(臂1)和130mg/ml(臂2))下的生物利用度的I期临床研究。在该研究中使用皮下剂量(650mg经过6周给药间隔(周期),以两种不同浓度/体积(如表6中所示)提供派姆单抗,与派姆单抗的IV剂量比较(400mg经过6周给药间隔)),以评估派姆单抗的两种不同皮下溶液强度(在两个独立研究臂中)的生物利用度。

表 6: 派姆单抗-HLN SC 制剂	
[0390] 130 mg/mL 派姆单抗 2000 U/ml PH20 变体 2 7% w/v 蔗糖 0.02% w/v 聚山梨醇酯 80 10 mM 组氨酸缓冲液 10 mM L-甲硫氨酸	165 mg/ml 派姆单抗 2000 U/ml PH20 变体 2 7% w/v 蔗糖 0.02% w/v 聚山梨醇酯 80 10 mM 组氨酸缓冲液 10 mM L-甲硫氨酸

[0391] 在如下所示的交叉设计中向在各研究臂中患有晚期黑色素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC)或肾细胞癌(RCC)的患者分别施用SC和IV派姆单抗两者:第1周期:SC 650mg;第2周期:IV 400mg;第3周期:SC 650mg;第4-18周期:IV 400mg。

[0392] 有资格患者为年龄≥18岁,具有不适合局部疗法的不可切除III或IV期黑色素瘤,根据RECIST v1.1可测量疾病,美国东部肿瘤协作组状态评分0或1,或针对晚期疾病尚未接受在先疗法(除了针对BRAF^{V600}突变疾病的BRAF/MEK抑制剂和从随机分组接受≥4周的在先辅助或新辅助疗法);为不具有EGFR、ALK或ROS1基因组肿瘤异常的转移性(IV期[根据目前AJCC标准,M1a、M1b或M1c])非鳞状NSCLC,或转移性(IV期[根据目前AJCC标准,M1a、M1b或M1c])鳞状NSCLC的NSCLC的组织学或细胞学证实的诊断;具有透明细胞组分的RCC的组织学或细胞学证实的诊断,所述RCC伴有或不伴有肉瘤样特征、不可切除、局部晚期/转移性(即,根据AJCC,IV期RCC);以及针对晚期ccRCC尚未接受在先全身疗法。

[0393] 对于患有NSCLC或RCC的参与者,使用派姆单抗-HLN SC和派姆单抗IV治疗包含与

如下所示的标准疗法的组合：

[0394] NSCLC:使用培美曲塞和铂(卡铂或顺铂)化疗用于患有不具有EGFR或ALK基因组肿瘤异常的转移性非鳞状NSCLC患者的1L治疗;或者使用卡铂和紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇用于患有转移性鳞状NSCLC患者的1L治疗。

[0395] RCC:使用阿西替尼用于患有晚期RCC患者的1L治疗。

[0396] 表7:研究干预

[0397]

臂	干预名称	单位剂量强度	剂量水平	施用途径	方案/治疗期
臂 1	派姆单抗-HLN SC 165 mg/mL	231 mg 可递送剂量/1.4 mL 小瓶	650 mg	SC	3.94 mL SC Q6W, 第 1 周期和第 3 周期的第 1 天

[0398]

臂	干预名称	单位剂量强度	剂量水平	施用途径	方案/治疗期
臂 2	派姆单抗-HLN SC 130 mg/mL	182 mg 可递送剂量/1.4 mL 小瓶	650 mg	SC	5 mL SC Q6W, 第 1 周期和第 3 周期的第 1 天
臂 1 和臂 2	派姆单抗	100 mg/小瓶	400 mg	IV 输注	400 mg IV Q6W, 从第 2 周期和第 4-18 周期
臂 1 和臂 2	培美曲塞	100 mg 小瓶 500 mg 小瓶	500 mg/m ²	IV 输注	500 mg/m ² IV Q3W
臂 1 和臂 2	卡铂	1 mL, 10 mg	AUC 5 mg/mL/min 非鳞状 AUC 6 mg/mL/min 鳞状	IV 输注	每个 21 天周期的第 1 天, 持续 4 个周期
臂 1 和臂 2	紫杉醇	1 mL, 6 mg	200 mg/m2	IV 输注	每个 21 天周期的第 1 天, 持续 4 个周期
臂 1 和臂 2	白蛋白结合型紫杉醇	100 mg 紫杉醇, 在一次性小瓶中, 用于复溶	100 mg/m ²	IV 输注	每个 21 天周期的第 1、8、15 天, 持续 4 个周期
臂 1 和臂 2B	阿西替尼	5 mg 片剂	5 mg	口服	BID 连续
臂 1 和臂 2	顺铂	50 mg 小瓶	75 mg/m ²	IV 输注	每个 21 天周期的第 1 天, 持续 4 个周期

[0399] 通过I期临床试验的第1周期(即,第0-6周)和第2周期(即,第-12周)收集的81名受试者的血清浓度数据用于表征SC派姆单抗与透明质酸酶共制剂的PK,以及使用群体PK分析的广泛历史性派姆单抗IV的PK数据。将非线性混合效应模型用于1期数据,其来自先前建立的派姆单抗参考PK模型的先前数据。参考派姆单抗PK模型是基于从患有各种癌症的2993名患者收集的派姆单抗PK数据,这些患者在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剂量的派姆单抗。根据I期数据估算SC施用的派姆单抗吸收相PK

参数,并且还评价了两种溶液强度之间的任何差异。分布和消除参数(清除率(CL)、中心分布容积(Vc)、隔室间清除率(Q)和外周分布容积(Vp))由参考IV模型确定,因为这些相对于IV和SC施用是相同的。鉴于在研究中SC施用的样本量小和持续时间短,即两个治疗周期,描述患者基线特征对派姆单抗PK的时间依赖性和影响的参数也从之前建立的参考IV PK模型中确定。

[0400] 开发了能够同时描述IV或SC后(使用透明质酸酶)派姆单抗PK的新的群体PK模型。组合的SC和IV群体PK模型的最终参数估计值显示在表8中。针对SC施用的吸收相以一阶吸收速率(k_a)和生物利用度(F)参数表征。分布和消除相由两室模型描述,该模型具有时间依赖的清除率和体重的固定效应,如参考派姆单抗PK模型中历史建立来描述。针对SC溶液强度的协变量效应的纳入不具有统计学意义,表明两种派姆单抗-HLN SC溶液强度(即,臂1 165mg/mL和臂2 130mg/mL)之间的生物利用度和吸收速率中无有意义的差异。拟合优度评估表明不存在作为药物浓度或时间函数的结构偏倚。分析表明,当SC施用,派姆单抗-HLN的预估生物利用度为57% (范围:38%至75%)。在使用透明质酸酶的皮下制剂中达到最大派姆单抗血清浓度的中位时间估计为4天(范围,2至35天)。此外,在I期研究中,在1/83 (<2%) 名受试者中观察到抗药抗体(ADA)。

[0401]

表8			
参数	值	% RSE	% CV
使用I期研究数据估计的参数			
Ka (/天) [吸收速率]	0.279	5.81	42.4
F [生物利用度]	0.572	3.04	20.9
残差, SC	0.274	2.47	
残差, IV	0.211	6.02	
来自参考 IV 模型的固定参数			
CL (L/天)	0.281	-	30.6
Vc (L)	3.53	-	19.1
Q (L/天)	0.889	-	30.6
Vp (L)	2.75	-	19.1
时间对 CL 的最大效应	-0.218	-	79.5
TI ₅₀ (天)	65.5	-	
Hill	2.99	-	

[0402]	针对 CL 和 Q 的 α (异速比例因子)	0.534	-	
	针对 Vc 和 Vp 的 α (异速比例因子)	0.514	-	
	白蛋白对 CL 的效应	-0.849	-	
	eGFR 对 CL 的效应	0.123	-	
	性别对 CL 的效应	-0.162	-	
	基线 ECOG 对 CL 的效应	-0.0697	-	
	基线肿瘤尺寸对 CL 的效应	0.0933	-	
	胆红素对 CL 的效应	-0.0488	-	
	白蛋白对 Vc 的效应	-0.233	-	
	性别对 Vc 的效应	-0.131	-	
	肿瘤类型 (NSCLC 对比其他) 对 Vc 的效应	-0.059	-	
CV, 受试者之间参数分布的变异系数; eGFR, 估计的肾小球滤过率; NSCLC, 非小细胞肺癌; RSE, 相对标准误差; TI ₅₀ , 实现对清除率的最大效应的50%的时间。呈现的群体平均参数估计值表示具有平均基线特征的典型患者。				

[0403] 正在进行的1期研究的结果表明,针对SC派姆单抗-HLN没有新的全身安全性信号。所有注射部位反应均不严重,大多为轻度(1级)并得到有效管理。在SC派姆单抗-HLN和派姆单抗IV周期期间的总体安全性性质与派姆单抗单药疗法和在患有NSCLC和RCC的参与者中施用的标准治疗的已知安全性性质一致。

[0404] 派姆单抗-HLN(130mg/ml和165mg/ml)的两种测试的SC溶液强度具有相似的吸收PK。派姆单抗-HLN的SC施用耐受良好且不具有显著的ADA。基于使用来自该研究的估计生物利用度和受试者间可变性的基于PK模型模拟的分析,据信760至790mg Q6W的派姆单抗-HLN的皮下剂量应导致与400mg Q6W派姆单抗IV的批准剂量的相似暴露。

[0405] 实施例2

[0406] 与透明质酸酶共同配制的SC派姆单抗跨多种肿瘤类型的基于使用利用400mg Q6W IV作为参考方案建模和模拟评价的每周六次(Q6W)给药时程表。

[0407] 目前批准用于多种癌症适应症的派姆单抗(抗PD-1检查点抑制剂)已被证实当通过静脉内输注(IV)以200mg Q3W、2mg/kg Q3W或400mg Q6W的剂量施用时的安全性和疗效。派姆单抗药代动力学(PK)和暴露(浓度)-应答(E-R)关系在疗效和安全性方面的稳健特征允许使用基于模型的方法来支持派姆单抗的替代施用途径。先前,在294名晚期黑色素瘤患者中的KN-252疗效数据显示了在200mg Q3W IV派姆单抗剂量下在3.5-32.5 μ g/ml的C_{trough}范围的平坦暴露-应答关系。在89名晚期黑色素瘤患者中的KN-555数据显示了观察到的400mg Q6W IV的C_{trough}正好在先前建立的平坦暴露-应答关系的范围内。因此,400mg Q6W IV的C_{trough}足以最大化派姆单抗的疗效[图1]。

[0408] KEYNOTE-555(NCT03665597)是一项在晚期黑色素瘤患者中研究派姆单抗的标签公开的多队列1期临床试验。队列B研究了在每6周400mg剂量下静脉内给予派姆单抗的药代动力学、疗效和安全性。101名患者经过筛选并接受治疗。观察到一线派姆单抗的预期范围内的具有临床意义的客观缓解率和持续无进展生存期。客观缓解率为50.5%(95% CI, 40.4-60.6);19名患者(18.8%)具有完全缓解和32名(31.7%)具有部分缓解。未达到中位

应答持续时间(NR;范围,2.4+至21.0+个月)。中位无进展生存期为13.8个月(95% CI,4.1-NR)。观察到的药代动力学暴露与派姆单抗400mg Q6W IV的模型预测一致且在其他已批准和检测的方案(2mg/kg或200mg Q3W IV和10mg/kg Q2W IV)的暴露内(见图2)。在队列B中的安全性与派姆单抗在黑色素瘤中使用200mg Q3W IV方案的已知性质相当。在13名患者(12.9%)中出现3-5级治疗相关的不良事件。三名患者(3.0%)由于治疗相关不良时间停药。

[0409] 2期KEYNOTE-B68试验研究了在复发性/难治性(R/R)经典霍奇金淋巴瘤(cHL)或原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBCL)中每6周IV施用400mg派姆单抗的疗效和安全性。在数据截止时,入组了66名pt(60R/R cHL,6R/R PMBCL)。中位随访(范围)针对患有R/R cHL的pt为8.9个月(1-15.9),以及针对患有R/R PMBCL的pt为10.6个月(5.1-15.4)。ORR针对患有R/R cHL的pt为65%(95% CI,51.6-76.9[33.3% CR;31.7% PR]),以及针对患有R/R PMBCL的pt为50%(95% CI,11.8-88.2[33.3% CR;16.7% PR])。药物相关不良事件(AE)出现在24名患有R/R cHL的pt(40%)和2名患有R/R PMBCL的pt(33.3%)中。 ≥ 3 级药物相关AE出现在3名患有R/R cHL的pt(5%)和1名患有R/R PMBCL的pt(16.7%)中。免疫介导的AE出现在13名患有R/R cHL的pt(21.7%)和1名患有R/R PMBCL的pt(16.7%)中。 ≥ 3 级免疫介导的AE出现在2名患有R/R cHL的pt(3.3%)中。在约9个月的随访中,派姆单抗400mg Q6W IV在患有R/R cHL和R/R PMBCL的pt中均显示出稳健的抗肿瘤活性,并且没有新的安全性问题。在R/R cHL和R/R PMBCL中观察到的ORR与派姆单抗200mg Q3W IV相似。

[0410] 进行基于PK模型的模拟以选择SC剂量,目标为SC PK暴露性质与已批准的400mg Q6W IV剂量的暴露性质的一致性以及基于利用派姆单抗IV的临床经验的总体暴露性质。该模拟在评价派姆单抗-HLN SC的1期研究的合并数据集(总N=3105名受试者)和包含来自先前IV派姆单抗的I期和III期试验的患有黑色素瘤或非小细胞肺癌(NSCLC)的2993名受试者的参考派姆单抗IV PK数据集上进行。

[0411] 使用SC和IV PK组合模型(如表8中所描述的)模拟了从第1周期到第3周期(18周,达到稳态)的派姆单抗-HLN SC的600mg至1200mg Q6W的剂量范围和派姆单抗IV的400mg Q6W的剂量的派姆单抗血清浓度,包括群体平均PK参数的估计值以及每个参数的受试者之间的可变性和残差。对于数据集中的每个受试者,在第1周期(第一剂量)和第3周期(代表稳态)都确定了给药间隔结束时的模拟谷浓度(C_{trough})和曲线下面积(AUC)暴露量。 C_{trough} 和 $AUC_{0-6周}$ 表示PK暴露指标,并且将其视为派姆单抗疗效的驱动因素。第1周期表示在施用第一剂量之后达到的PK暴露量。第3周期表示在稳态时达到的PK暴露量,然后这些暴露量将在治疗期间保持。针对派姆单抗的每个SC剂量和400mg IV剂量计算 C_{trough} 和 $AUC_{0-6周}$ 的几何平均值(GM)。然后,针对治疗第1周期和第3周期计算这些PK暴露指标两者的SC对比IV派姆单抗的几何平均值比率(GMR)(作为每个制剂组GM的比率)。

[0412] 基于PK模型的模拟表明,600至1000mg Q6W的派姆单抗-HLN SC(使用透明质酸酶PH20变体2)的剂量范围导致与通过IV输注施用的派姆单抗400mg Q6W的批准剂量相当的暴露,并且鉴于具有建立的安全性的10mg/kg Q2W IV的最高临床评价剂量是安全的。原则上,鉴于派姆单抗的疗效和安全性的暴露-应答关系已经很好地建立,类似的PK暴露会导致派姆单抗相似的疗效和安全性。因此,预期该范围的SC剂量与400mg Q6W IV具有相当的疗效和安全性。

[0413] 对于暴露 (AUC 或 C_{trough}) 的下限, 使用公认的 $GMR > 0.8$ 左右的 90% CI 下限来确定非劣效性是适当的。这将确定与透明质酸酶共同配制的皮下施用一定剂量的派姆单抗的疗效并不比通过 IV 施用途径 (“IV 派姆单抗”) 施用的派姆单抗剂量 (400mg Q6W) 疗效差。

[0414] 开发的模拟表明, 600mg Q6W 或更高的 SC 派姆单抗-HLN 剂量均具有大于 1 的平均 $SC:IV C_{trough}$ 比率, 并且 600mg Q6W 或更高的 SC 派姆单抗-HLN 剂量均具有大于 0.8 的平均 $SC:IV AUC$ 比率。参见表 9A 和表 9B。表 9A-B 显示了相对于 400mg Q6W IV 派姆单抗的不同的评估的 Q6W SC 剂量在第 1 周期的 C_{trough} 和在稳态时的 C_{trough} ($C_{trough,ss}$) 的 SC (皮下): IV (静脉内) 几何平均 (GM) 比率 (GMR)。表 9C-D 显示了在第 1 周期 ($AUC.C1$) 和在稳态 ($AUC.ss$) 时 $AUC_{0-6周}$ 的 $SC:IV GMR$ 。

[0415] 表 9A: 第 1 周期 C_{trough} 的通过试验的 GM 和 GMR

	方案	几何平均值	方案 IV	几何平均值 IV	GMR
[0416]	600 mg SC Q6W	10.5	400 mg IV Q6W	10.5	1.00
	620 mg SC Q6W	10.9	400 mg IV Q6W	10.5	1.04
	640 mg SC Q6W	11.3	400 mg IV Q6W	10.5	1.08
	650 mg SC Q6W	11.4	400 mg IV Q6W	10.5	1.09
	660 mg SC Q6W	11.6	400 mg IV Q6W	10.5	1.10
	680 mg SC Q6W	12.0	400 mg IV Q6W	10.5	1.14
	700 mg SC Q6W	12.3	400 mg IV Q6W	10.5	1.17
	720 mg SC Q6W	12.7	400 mg IV Q6W	10.5	1.21
	740 mg SC Q6W	13.0	400 mg IV Q6W	10.5	1.24
	760 mg SC Q6W	13.4	400 mg IV Q6W	10.5	1.28
	790 mg SC Q6W	13.9	400 mg IV Q6W	10.5	1.32
	800 mg SC Q6W	14.1	400 mg IV Q6W	10.5	1.34
[0417]	900 mg SC Q6W	15.8	400 mg IV Q6W	10.5	1.50
	1000 mg SC Q6W	17.6	400 mg IV Q6W	10.5	1.68
	1100 mg SC Q6W	19.3	400 mg IV Q6W	10.5	1.84
	1200 mg SC Q6W	21.1	400 mg IV Q6W	10.5	2.01

[0418] 表 9B: $C_{trough,ss}$ 的通过试验的 GM 和 GMR

	方案	几何平均值	方案 IV	几何平均值 IV	GMR
[0419]	600 mg SC Q 6W	17.4	400 mg IV Q6W	17.7	0.983
	620 mg SC Q 6W	18.0	400 mg IV Q6W	17.7	1.020
	640 mg SC Q 6W	18.6	400 mg IV Q6W	17.7	1.050
	650 mg SC Q 6W	18.9	400 mg IV Q6W	17.7	1.070
	660 mg SC Q 6W	19.2	400 mg IV Q6W	17.7	1.080
	680 mg SC Q 6W	19.7	400 mg IV Q6W	17.7	1.110
	700 mg SC Q 6W	20.3	400 mg IV Q6W	17.7	1.150
	720 mg SC Q 6W	20.9	400 mg IV Q6W	17.7	1.180
	740 mg SC Q 6W	21.5	400 mg IV Q6W	17.7	1.210
	760 mg SC Q 6W	22.1	400 mg IV Q6W	17.7	1.250
	790 mg SC Q 6W	22.9	400 mg IV Q6W	17.7	1.290
	800 mg SC Q 6W	23.2	400 mg IV Q6W	17.7	1.310
	900 mg SC Q 6W	26.1	400 mg IV Q6W	17.7	1.470
	1000 mg SC Q 6W	29.0	400 mg IV Q6W	17.7	1.640
	1100 mg SC Q 6W	31.9	400 mg IV Q6W	17.7	1.800
	1200 mg SC Q 6W	34.8	400 mg IV Q6W	17.7	1.970

[0420] 表 9C: 第 1 周期 AUC 的通过试验的 GM 和 GMR

	方案	几何平均值	方案 IV	几何平均值 IV	GMR
[0421]	600 mg SC Q6W	1060	400 mg IV Q6W	1310	0.809
	620 mg SC Q6W	1100	400 mg IV Q6W	1310	0.840
	640 mg SC Q6W	1130	400 mg IV Q6W	1310	0.863
	650 mg SC Q6W	1150	400 mg IV Q6W	1310	0.878
	660 mg SC Q6W	1170	400 mg IV Q6W	1310	0.893
	680 mg SC Q6W	1200	400 mg IV Q6W	1310	0.916
	700 mg SC Q6W	1240	400 mg IV Q6W	1310	0.947
	720 mg SC Q6W	1270	400 mg IV Q6W	1310	0.969
	740 mg SC Q6W	1310	400 mg IV Q6W	1310	1.000
	760 mg SC Q6W	1340	400 mg IV Q6W	1310	1.020
	790 mg SC Q6W	1400	400 mg IV Q6W	1310	1.070
	800 mg SC Q6W	1410	400 mg IV Q6W	1310	1.080
	900 mg SC Q6W	1590	400 mg IV Q6W	1310	1.210
	1000 mg SC Q6W	1770	400 mg IV Q6W	1310	1.350
	1100 mg SC Q6W	1940	400 mg IV Q6W	1310	1.480
	1200 mg SC Q6W	2120	400 mg IV Q6W	1310	1.620

[0422] 表9D:AUCss的通过试验的GM和GMR

	方案	几何平均值	方案 IV	几何平均值 IV	GMR
[0423]	600 mg SC Q6W	1550	400 mg IV Q6W	1840	0.842
	620 mg SC Q6W	1600	400 mg IV Q6W	1840	0.870
	640 mg SC Q6W	1650	400 mg IV Q6W	1840	0.897
	650 mg SC Q6W	1680	400 mg IV Q6W	1840	0.913
	660 mg SC Q6W	1710	400 mg IV Q6W	1840	0.929
	680 mg SC Q6W	1760	400 mg IV Q6W	1840	0.957
	700 mg SC Q6W	1810	400 mg IV Q6W	1840	0.984
	720 mg SC Q6W	1860	400 mg IV Q6W	1840	1.010
	740 mg SC Q6W	1910	400 mg IV Q6W	1840	1.040
	760 mg SC Q6W	1970	400 mg IV Q6W	1840	1.070
	790 mg SC Q6W	2040	400 mg IV Q6W	1840	1.110
	800 mg SC Q6W	2070	400 mg IV Q6W	1840	1.120
	900 mg SC Q6W	2330	400 mg IV Q6W	1840	1.270
	1000 mg SC Q6W	2590	400 mg IV Q6W	1840	1.410
[0424]	1100 mg SC Q6W	2840	400 mg IV Q6W	1840	1.540
	1200 mg SC Q6W	3100	400 mg IV Q6W	1840	1.680

[0425] 760至790mg Q6W的SC派姆单抗-HLN的剂量范围具有与已批准的通过IV输注的400mg Q6W派姆单抗剂量相似的PK暴露。基于所进行的分析,基于以下预期760至790mg Q6W的SC派姆单抗-HLN的剂量的疗效与400mg Q6W IV派姆单抗相似:

[0426] 整个治疗持续期间,预期760至790mg Q6W SC剂量的比400mg Q6W IV的 C_{trough} 高约25至30%。此外,在第1周期和稳态下, C_{trough} 的分布在SC和IV之间大部分重叠。参见图3A和图3B。整个治疗持续期间预期760至790mg Q6W SC剂量的 $AUC_{0-6周}$ 暴露比400mg Q6W IV的 $AUC_{0-6周}$ 暴露高约2至10%。此外,在第1周期和稳态下, $AUC_{0-6周}$ 的分布在SC和IV之间大部分重叠。参见图4A和图4B。

[0427] 在比较SC派姆单抗与IV派姆单抗的情况下,重要的是,要注意SC和IV施用之间PK性质中固有的关键差异。通常,对于可比较的剂量(根据生物利用度调整),SC施用的浓度在~4天内逐渐增加,并且在SC施用派姆单抗后的峰浓度(C_{max})比在IV输注结束时达到的 C_{max}

低得多。具体而言,与400mg Q6W IV时达到的 C_{max} 相比,760至790mg Q6W SC剂量下的 C_{max} 预期会大大降低(在第1周期降低~38至35%和在稳态下降低~25至22%)。参见图5。因此,在派姆单抗-HLN SC剂量范围内,与批准的IV剂量400mg Q6W相比,整个治疗过程中的 C_{max} 预期不会增加。此外,760至790mg Q3W SC派姆单抗-HLN的所有PK暴露量肯定会远低于10mg/kg Q2W IV的5倍高剂量/暴露量,这是具有建立的安全性的最高临床评价剂量。因此,在SC施用760至790mg Q6W SC派姆单抗-HLN后的安全性性质不可能与针对鉴定的400mg Q6W IV派姆单抗剂量先前建立的安全性性质不同,因此不进一步评价暴露上限的定量评估。

[0428] 使用透明质酸酶PH20变体2和派姆单抗SC的III期临床实验的选定剂量是790mg Q6W。图3A和图3B总结了群体模拟的结果,其包括派姆单抗790mg Q6W SC和400mg Q6W IV剂量的 C_{trough} 的可变性。开发的模拟表明,790mg Q6W SC剂量在不同患者中产生了一系列 C_{trough} ,其通常与400mg Q6W IV剂量重叠。图4A和图4B总结了群体模拟的结果,其包括派姆单抗790mg Q6W SC和400mg Q6W IV剂量的 $AUC_{0-6周}$ 的可变性。模拟表明,790mg Q6W SC剂量在不同患者中产生了一系列 $AUC_{0-6周}$,其通常与400mg Q6W IV剂量重叠。图5总结了群体模拟的结果,其包括派姆单抗790mg Q6W SC和400mg Q6W IV剂量的 C_{max} 的可变性。模拟表明,790mg Q6W SC剂量在不同患者中产生了一系列 C_{max} ,其通常低于400mg Q6W IV剂量。图3A和图3B,图4A和图4B分别描述了 C_{trough} 和 $AUC_{0-6周}$ 在第1周期和稳态时的分布(第5、25、50、75和95百分位),并且图5描述了使用基于PK模型的模拟在790mg Q6W SC和400mg Q6W IV的派姆单抗的剂量下的 C_{max} 在稳态时的分布(第5、25、50、75和95百分位)。显示了在3105名受试者中的模拟PK暴露指标。

[0429] 总之,如由表9A-D,图3A、3B、4A、4B和5所支持的基于模型的模拟表明,SC施用的派姆单抗-HLN的790mg Q6W剂量应产生最佳PK暴露性质,其与已批准的派姆单抗IV的400mg Q6W的剂量相似,从而保持疗效,同时还保持在临床安全性边界内。

[0430] 实施例3

[0431] 评价在患有转移性非小细胞肺癌的参与者的一线治疗中伴随化疗施用的与透明质酸酶共同配制的皮下派姆单抗(派姆单抗-HLN)与静脉内派姆单抗的比較的藥代动力学和安全性的3期随机、公开标签的临床研究

[0432] 这是派姆单抗-HLN和铂双重化疗对比派姆单抗IV和铂双重化疗在患有未经治疗的转移性NSCLC的参与者中的3期、随机、活性对照、平行分组、多中心、公开标签的研究。

[0433] 在至多28天的筛选期后,参与者将以2:1比率随机分配至臂1或臂2。一个周期是6周。臂1是派姆单抗-HLN Q6W与铂双重化疗组合持续至多18个周期。臂2是派姆单抗IV Q6W与铂双重化疗组合持续至多18个周期。

[0434] 铂双重化疗如下所示:对于非鳞状NSCLC:培美曲塞Q3W与铂化疗(顺铂Q3W或卡铂Q3W)的至多4次输注,随后培美曲塞维持直至满足停止研究干预的条件中的一个。对于鳞状NSCLC:卡铂Q3W与紫杉醇(紫杉醇Q3W或白蛋白结合型紫杉醇[第1和2个周期的第1、8、15、22、29和36天])的至多4次输注。

[0435] 将随机分组通过ECOG体力状况、组织学、PD-L1 TPS和区域分层。每名参与者将接受研究干预直至满足停止研究干预的条件中的一个。

[0436] 本研究的双重主要目的是比较在Q6W给药方案下针对派姆单抗-HLN对比派姆单抗IV的第1周期 $AUC_{0-6周}$ 和稳态(第3周期) C_{trough} 。将使用0.8的非劣效性边界评价非劣效性。将

根据对RECIST 1.1的调整评价肿瘤应答。还将进行安全性评估。

[0437] 将派姆单抗IV与铂双重化疗的组合作为转移性NSCLC患者的一线治疗。本研究将主要比较在未经治疗的转移性NSCLC参与者中,在Q6W给药方案下均与化疗组合的派姆单抗-HLN(臂1)和派姆单抗IV(臂2)之间的派姆单抗暴露。还将使用基于模型的暴露进行派姆单抗-HLN和派姆单抗200mg IV Q3W之间派姆单抗 C_{trough} 的其他描述性比较。

[0438] 研究目的和终点:

[0439] 在未经治疗的转移性NSCLC参与者中:

[0440] 表10

	目的		终点	
	主要			
[0441]	- 目的: 针对第1周期 AUC 对派姆单抗-HLN 与派姆单抗 IV 进行比较 - 预期结果: 针对几何平均派姆单抗第1周期 AUC, 派姆单抗-HLN 非劣效于派姆单抗 IV		第1周期 $AUC_{0-6周}$	
	目的: 针对稳态 (第3周期) C_{trough} 对派姆单抗-HLN 与派姆单抗 IV 进行比较		稳态 (第3周期) C_{trough} 将在 C_{trough} 的基于模型的值上进行主要分析	
[0442]	预期结果: 针对几何平均派姆单抗稳态 (第3周期) C_{trough}, 派姆单抗-HLN 非劣效于派姆单抗 IV			
	次要			
	为评价派姆单抗-HLN 相对于派姆单抗 IV Q6W 的派姆单抗的暴露		- 第1周期: C_{max} 和 C_{trough} - 稳态 (第3周期): $AUC_{0-6周}$ 和 C_{max}	
	为评价派姆单抗-HLN 和派姆单抗 IV 的循环抗派姆单抗抗体的发展		抗派姆单抗抗体	
	为评价派姆单抗-HLN 相对于派姆单抗 IV Q3W 的派姆单抗 C_{trough}		- 第1周期: 基于模型的 C_{trough} - 稳态: 基于模型的 C_{trough}	
	为根据 RECIST 1.1针对 ORR 评价派姆单抗-HLN 和派姆单抗 IV, 如通过 BICR 所评估的		客观应答: CR 或 PR	
	为根据 RECIST 1.1针对 PFS 评价派姆单抗-HLN 和派姆单抗 IV, 如通过 BICR 所评估的		PFS: 从随机分组至第一次登记疾病进展或由任何原因导致的死亡的时间, 无论哪个先发生	
	为针对 OS 对派姆单抗-HLN 和派姆单抗 IV 进行评价		OS: 从随机分组至由任何原因导致的死亡的时间	
	为根据 RECIST 1.1针对 DOR 评价派姆单抗-HLN 和派姆单抗 IV, 如通过 BICR 所评估的		DOR: 从第一次登记 CR 或 PR 的证据直至疾病进展或由任何原因导致的死亡的时间, 无论哪个先发生	
	为评价派姆单抗-HLN 和派姆单抗 IV 的安全性和耐受性		- AE - 由于 AE 而停止研究干预	

[0443] 表11:总体研究设计

[0444]	干预组名称	药物	剂量强度	给药频率	施用途径	治疗期
	臂 1 (非鳞状和鳞状)	派姆单抗-HLN	790 mg	Q6W	SC	18 个周期
	臂 2 (非鳞状和鳞状)	派姆单抗	400 mg	Q6W	IV	18 个周期
	臂 1&2 (非鳞状)	培美曲塞	500 mg/m ²	Q3W	IV	无限制
	臂 1&2 (非鳞状)	顺铂	775 mg/m ²	Q3W	IV	2 个周期
	臂 1&2 (非鳞状和鳞状)	卡铂	AAUC5-6 _b	Q3W	IV	2 个周期
	臂 1&2 (鳞状)	紫杉醇	200 mg/m ²	Q3W	IV	2 个周期
	臂 1&2 (鳞状)	白蛋白结合型紫杉醇	100 mg/m ²	第 1 周期和第 2 周期的第 1、8、15、22、29 和 36 天	IV	2 个周期

[0445] AUC=曲线下面积;IV=静脉内;Q3W=每3周;Q6W=每6周;SC=皮下。^a周期=6周^b对于非鳞状,AUC 5mg/ml/min;对于鳞状,AUC 6mg/ml/min

[0446] 药代动力学终点的基本原理

[0447] 将第1周期AUC_{0-6周}和稳态(第3周期)C_{trough}的双重主要终点用于比较派姆单抗-HLN和派姆单抗IV Q6W之间的派姆单抗暴露。第1周期AUC_{0-6周}是最保守的PK值,以确保SC暴露相对于IV的非劣效性。由于累积,多次给药后,派姆单抗的SC和IV施用之间的任何暴露差异都应减少。因此,这证实第1周期SC AUC暴露的非劣效性也意味着稳态下的非劣效性。基于我们的分析,SC给药后稳态下较高的AUC暴露预计不会超过派姆单抗已建立的临床安全性边界(即,10mg/kg Q2W IV的暴露量)。

[0448] 稳态(第3周期)C_{trough}是在第三剂量之后在6周给药间隔结束时的浓度,其是针对派姆单抗的稳态。因为mAb的药理学活性通过与特定靶点的直接相互作用介导,所以可以将靶点饱和作为最大药理学和治疗活性的替代。在批准的IV剂量下,派姆单抗暴露预计将在整个给药间隔内保持PD-1靶点饱和,从而保持疗效。因此,可以将批准的IV剂量400mg Q6W的C_{trough}认为是一个阈值,高于该阈值将保持靶点饱和和疗效。通过证明针对派姆单抗-HLN的派姆单抗稳态(第3周期)C_{trough}的非劣效性,可以推断其将保持与派姆单抗IV给药相似的疗效。

[0449] 次要PK终点将能够进一步表征派姆单抗的暴露:对于与派姆单抗IV Q6W的比较:第1周期:C_{max},C_{trough};稳态(第3周期):AUC_{0-6周}和C_{max}。对于与派姆单抗IV Q3W的比较:在第1周期和稳态时的基于模型的C_{trough}。

[0450] 基于PK模型的模拟表明790mg Q6W的派姆单抗剂量导致与已批准的400mg Q6W派姆单抗IV剂量相似的暴露。基于以下预计在790mg Q6W剂量下SC派姆单抗保留疗效:

[0451] • 预计整个治疗持续时间在790mg Q6W SC剂量下的C_{trough}比400mg Q6W IV的C_{trough}高约30%。此外,在第1周期和稳态两者下在SC和IV之间的C_{trough}分布重叠(参见图3A和图3B)。

[0452] • 预计整个治疗持续时间在790mg Q6W SC剂量下的AUC_{0-6周}暴露比400mg Q6W IV的AUC_{0-6周}暴露高约10%。此外,在第1周期和稳态两者下在SC和IV之间的AUC_{0-6周}分布重叠(参见图4A和图4B)。

[0453] 基于以下预计在790mg Q6W剂量下SC派姆单抗保持安全性:

[0454] • 预计 $C_{\max}$ 低于在400mg Q6W IV下达到的 $C_{\max}$ (在第1周期时低约35%和在稳态时低约22%) (图5)。因此,不存在整个治疗持续时间预计的 $C_{\max}$ 相对于已批准的400mg Q3W IV剂量的增加。

[0455] • 预计在6周的给药间隔以及整个治疗的持续时间的所有SC暴露 ($C_{\max}$ 、 C_{avg} 、 C_{trough}) 保持在低于400mg Q6W IV的 $C_{\max}$ 和初始浓度,以及良好地低于针对临床安全性建立的最高剂量和暴露 (即,10mg/kg Q2W)。

[0456] 总之,如上文所讨论的,所开发的基于模型的模拟表明,皮下施用的派姆单抗-HLN的790mg Q6W剂量应导致最佳PK暴露性质,其与已批准的派姆单抗的400mg Q6W剂量的PK暴露性质相似,因此维持疗效,同时还保持在临床安全性边界内。

[0457] 实施例4

[0458] 基于使用利用Q6W SC派姆单抗-HLN作为参考方案建模和模拟的评价,制定SC派姆单抗-HLN在多种肿瘤类型中的每三周 (Q3W) 给药日程表。

[0459] 所开发的基于PK模型的模拟表明,790mg Q6W的SC派姆单抗与透明质酸酶PH20变体2的给药方案导致与通过IV输注施用的已批准的派姆单抗的400mg Q6W剂量的相似暴露。鉴于派姆单抗的疗效和安全性的暴露-应答关系已经很好地建立起来,原则上,相似PK暴露导致派姆单抗的相似疗效和安全性。使用此类暴露-匹配方法,使用基于PK模型的模拟选择SC派姆单抗-HLN的Q3W剂量,将Q6W SC派姆单抗-HLN剂量作为参照。

[0460] 进行基于PK模型的模拟以选择Q3W SC剂量,目标在于SC PK暴露性质与Q6W SC剂量的PK暴露性质的一致性以及基于利用派姆单抗IV的临床经验的总体暴露性质。在评价派姆单抗-HLN SC的1期研究的合并数据集 (共计N=3105名受试者) 上进行该模拟,并且参考派姆单抗IV PK数据集包括来自先前IV派姆单抗的I期和III期试验的2993名黑色素瘤或非小细胞肺癌 (NSCLC) 受试者。

[0461] 使用组合的SC和IV PK模型 (在表8中描述),针对从第1周期至第6周期或第3周期 (18周,达到稳态) 的380mg至410mg Q3W的派姆单抗-HLN SC的剂量范围 and 对应于Q3W剂量两倍的Q6W SC剂量范围来模拟派姆单抗的血清浓度,该模型包含群体平均PK参数的估计值以及每个参数的受试者之间的可变性和残差。对于数据集中的每个受试者,在第1周期 (第一剂量) 和稳态 (针对Q3W第6周期或针对Q6W第3周期) 两者均确定了在给药间隔结束时的模拟谷浓度 (C_{trough}) 和曲线下面积 (AUC) 暴露量。 C_{trough} 和AUC指示PK暴露指标,并且将其视为派姆单抗疗效的驱动因素。第1周期表示在施用第一剂量之后实现的PK暴露量。在稳态时达到的PK暴露是然后将在整个治疗期间保持的暴露量。计算每个SC剂量的派姆单抗的 C_{trough} 和AUC的几何平均值 (GM)。然后,针对第1治疗周期和稳态计算针对这些PK暴露指标的两者的SC对比IV派姆单抗的几何平均比率 (GMR) (作为每个制剂组的GM比率)。

[0462] 所开发的模拟显示了对应Q6W SC派姆单抗-HLN剂量一半的Q3W SC派姆单抗-HLN剂量从第1周期至稳态具有超过Q6W SC剂量的 C_{trough} (平均SC-Q3W:SC-Q6W C_{trough} 比率大于1),在第1周期的可比较AUC暴露 (平均SC-Q3W:SC-Q6W AUC比率大于0.8) 以及在稳态时的相同AUC暴露 (平均SC-Q3W:SC-Q6W AUC比率为1)。参见表12A-D。表12A-B显示了在派姆单抗-HLN的不同评价的Q3W和Q6W SC剂量之间,在第1周期的 C_{trough} 和在稳态时的 C_{trough} (C_{troughss}) 的Q3W:Q6W几何平均比率 (GMR)。在表12A中,SC-Q3W方案的取样期为3周,并且SC-Q6W参照的取样期为6周。在表12B中,SC-Q3W方案的取样期为6周,并且SC-Q6W参照的取样期为6周。表

12C-D显示了在派姆单抗-HLN的不同评价的Q3W和Q6W SC剂量下在第1周期(AUC.C1)、第2周期和稳态(AUC.ss)下的AUC_{0-6周}的Q3W:Q6W GMR。在表12C-D中,SC-Q3W方案的取样期为6周,并且SC-Q6W参照的取样期为6周。

[0463] 表12A:第1周期3W的C_{trough}的通过试验的GM和GMR

方案	几何平均值	方案 REF	几何平均值.REF	GMR
380 mg SC Q3W	15.3	760 mg SC Q6W	13.4	1.14
390 mg SC Q3W	15.8	780 mg SC Q6W	13.7	1.15
395 mg SC Q3W	16.0	790 mg SC Q6W	13.9	1.15
410 mg SC Q3W	16.6	820 mg SC Q6W	14.4	1.15

[0465] 表12B:C_{trough} ss的通过试验的GM和GMR

方案	几何平均值	方案 REF	几何平均值.REF	GMR
380 mg SC Q3W	34.5	760 mg SC Q6W	22.1	1.56
390 mg SC Q3W	35.4	780 mg SC Q6W	22.6	1.57
395 mg SC Q3W	35.9	790 mg SC Q6W	22.9	1.57
410 mg SC Q3W	37.2	820 mg SC Q6W	23.8	1.56

[0467] 表12C:AUC.6w ss的通过试验的GM和GMR

方案	几何平均值	方案 REF	几何平均值.REF	GMR
380 mg SC Q3W	1950	760 mg SC Q6W	1970	0.990
390 mg SC Q3W	2000	780 mg SC Q6W	2020	0.990
395 mg SC Q3W	2030	790 mg SC Q6W	2040	0.995
410 mg SC Q3W	2110	820 mg SC Q6W	2120	0.995

[0469] 表12D:AUC.6w第1/2周期的通过试验的GM和GMR

方案	几何平均值	方案 REF	几何平均值.REF	周期	GMR
380 mg SC Q3W	1120	760 mg SC Q6W	1340	C1	0.836
380 mg SC Q3W	1680	760 mg SC Q6W	1730	C2	0.971
390 mg SC Q3W	1150	780 mg SC Q6W	1380	C1	0.833
390 mg SC Q3W	1730	780 mg SC Q6W	1780	C2	0.972
395 mg SC Q3W	1160	790 mg SC Q6W	1400	C1	0.829
395 mg SC Q3W	1750	790 mg SC Q6W	1800	C2	0.972
410 mg SC Q3W	1200	820 mg SC Q6W	1450	C1	0.828
410 mg SC Q3W	1820	820 mg SC Q6W	1870	C2	0.973

[0471] 使用透明质酸酶PH20变体2的派姆单抗SC的选定剂量是790mg Q6W。在Q3W下使用透明质酸酶PH20变体2的派姆单抗SC的相应选定剂量是395mg。基于我们的分析,基于以下预计SC派姆单抗-HLN在395mg Q3W剂量下保留疗效:

[0472] 预计在整个治疗持续时间在395mg Q3W SC剂量下的C_{trough}比790mg Q6W SC的并且高约15至60%。此外,C_{trough}的分布在第1周期和稳态两者下在SC-Q3W和SC-Q6W之间大部分重叠。参见图6A和图6B。

[0473] 预计在整个治疗持续时间在395mg Q3W SC剂量下的AUC_{0-6周}暴露与790mg Q6W SC相似。此外,AUC_{0-6周}的分布在第1周期和稳态两者下在SC-Q3W和SC-Q6W之间大部分重叠。参见图7A和图7B。

[0474] 预计使用395mg Q3W剂量的SC派姆单抗-HLN将保持安全性,考虑到在从第1周期至稳态的整个治疗期间C_{max}将保持低于790mg Q6W剂量。

[0475] 图6A-6B总结了群体模拟的结果,其包括派姆单抗-HLN的395mg Q3W SC和790mg Q6W SC剂量的C_{trough}的可变性。所开发的模拟显示395mg Q3W SC剂量导致不同患者的C_{trough}范围通常与790mg Q6W SC剂量重叠。图7A和图7B总结了群体模拟的结果,其包括派姆单抗-

HLN的395mg Q3W SC和790mg Q6W SC剂量的 $AUC_{0-6周}$ 的可变性。模拟显示395mg Q3W SC剂量导致不同患者的 $AUC_{0-6周}$ 范围通常与790mg Q6W SC剂量重叠。图6A和图6B,图7A和图7B分别描述了 C_{trough} 和 $AUC_{0-6周}$ 在第1周期和稳态时的分布(第5、25、50、75和95百分位),其使用在派姆单抗-HLN的395mg Q3W和790mg Q6W SC剂量下的基于PK模型的模拟。显示了在3105名受试者中的模拟PK暴露指标。

[0476] 总之,如由表12A-D,图6A、6B、7A和7B所支持的基于模型的模拟表明,SC施用的派姆单抗-HLN的395mg Q3W剂量应导致最佳PK暴露性质,其与派姆单抗-HLN SC 790mg Q6W一致,从而保持疗效,同时还保持在临床安全性边界内。此外,基于我们的分析,300-500mg Q3W SC派姆单抗-HLN剂量也预计是安全和有效的,并且与600-1000mg Q6W SC派姆单抗-HLN剂量的PK暴露量相当。

[0477] 将约50名患有不可切除的晚期黑色素瘤的参与者分配到表7中的I期临床试验的臂4中(165mg/mL派姆单抗-HLN SC, 2.39mL)。治疗周期是21天(Q3W),剂量为395mg派姆单抗,使用派姆单抗-HLN SC。将监测在第1周期和稳态(第6周期)时的PK暴露指标,包括 C_{trough} 、 C_{max} 和AUC。在臂4中将监测总生存期、安全性和抗派姆单抗抗体。将通过收集在第1周期和第6周期的第1天在给药前(0-3小时);在第1周期和第6周期的第2、4、6、10和15天的任何时间的患者PK样本来测量派姆单抗-HLN SC治疗后派姆单抗的谷浓度(C_{trough})。将通过收集在第1周期和第6周期第1天在给药前(0-3小时);在第1周期和第6周期的第2、4、6、10和15天的任何时间的患者PK样本来测量派姆单抗-HLN SC治疗后派姆单抗的最大血浆浓度(C_{max})。将通过收集在第1周期和第6周期第1天在给药前(0-3小时);在第1周期和第6周期的第2、4、6、10和15天的任何时间的患者PK样本来测量派姆单抗-HLN SC治疗后派姆单抗的最大曲线下面积(AUC)。

[0478] 实施例5

[0479] 基于使用利用400mg Q6W IV作为参照方案的PK建模和模拟的评价,制定SC派姆单抗(不使用透明质酸酶)在多种肿瘤类型中的每六周(Q6W)给药日程表

[0480] 来自如上所述的SC派姆单抗-HLN的1期研究的PK数据一般与来自不使用透明质酸酶的SC派姆单抗(KEYNOTE-555队列A,表6中的相同制剂而不使用透明质酸酶)的1期研究的PK数据一致。在表13中显示了对这两项研究进行比较的结果。因此,这些制剂的生物利用度范围在很大程度上重叠,数据证实添加透明质酸酶不会显著影响派姆单抗SC施用的PK。因此,施用给定剂量的SC派姆单抗(使用透明质酸酶或不使用透明质酶)引起的PK暴露量(C_{trough} 、AUC、 C_{max})分布预期是相似的。因此,通过推测,还预期当应用于不使用透明质酸酶的SC派姆单抗时,790mg的选定的Q6W剂量以及针对使用透明质酸酶的SC派姆单抗鉴定的600至1000mg的剂量范围是安全和有效的。

[0481] 表13:派姆单抗-HLN和派姆单抗的皮下制剂的药代动力学数据

[0482]

	派姆单抗-HLN SC (N=81名受试者, 针对PK 分析)	派姆单抗SC (N=31名受试者, 针对PK分 析)
生物利用度	57% (范围: 38%至75%)	66% (范围: 33%至98%)
Tmax	4天 (范围: 2-35天)	5.5天 (范围: 3-14天)
ADA	1/83	0/36

[0483] 实施例6

[0484] 在不同肿瘤类型和组合疗法之间的派姆单抗的药代动力学

[0485] 在派姆单抗临床开发过程中,来自多种适应症和治疗环境的广泛历史和当前数据表明,PK和免疫原性二者在不同肿瘤类型以及单药疗法和组合治疗之间通常是一致的。此外,基于在黑色素瘤和非小细胞肺癌(NSCLC)中的8项随机剂量比较,已经很好地建立了针对疗效和安全性两者派姆单抗的暴露-应答关系,并且已显示在范围从2mg/kg Q3W至10mg/kg Q2W IV的临床研究的>5倍剂量/暴露范围内是平的。基于来自各研究的治疗臂的混合数据分析,针对其他适应症(例如,头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、经典霍奇金淋巴瘤(cHL)、UC(尿路上皮癌)、GC(胃癌)、PMBCL(原发性纵隔大B细胞淋巴瘤)和MSI-H癌症)也观察到了一致的、平的暴露-应答关系(图8)。

[0486] 各肿瘤类型的PK一致性

[0487] 作为派姆单抗标签的基础,派姆单抗的参考PK模型基于对来自KEYNOTE-001、KEYNOTE-002、KEYNOTE-006、KEYNOTE-1010和KEYNOTE-024的2993名黑色素瘤或非小细胞肺癌参与者的稳健数据集(包括2mg/kg Q3W、10mg/kg Q3W、10mg/kg Q2W和200mg Q3W的剂量)的表征派姆单抗PK特征的结论性分析。在参考分析中,肿瘤类型对PK没有有显著的影响。该模型还评价了其他已批准适应症(HNSCC、UC、GC、MSI-H癌症、cHL、PMBCL、HCC和宫颈癌)之间的PK参数一致性。将来自患有这些癌症类型的参与者的数据添加到参考数据集(基于黑色素瘤和NSCLC)中,并重新估算参考模型的参数。包括几种已批准肿瘤类型的该更新的PK分析产生与基于黑色素瘤和NSCLC的参考分析一致的模型参数估计值。

[0488] 此外,已通过覆盖针对模型的90%预测间隔观察到的浓度评价单个肿瘤类型和参考PK模型(黑色素瘤和NSCLC)之间的PK一致性。这些分析表明,观察到的浓度在预测浓度范围内降低,无论基于重量给药还是固定给药;在血液肿瘤(如cHL和PMBCL)中观察到最小差异,被认为没有临床意义。这表明,PK模型能够充分描述不同肿瘤类型的派姆单抗PK,证实了IV施用后在不同适应症之间派姆单抗PK的相似性。

[0489] 在单药疗法和组合治疗之间PK的一致性

[0490] 化学疗法通常在肝脏中代谢并且通常对体内单克隆抗体的处置没有任何影响。如在文献中充分描述的,单克隆抗体主要被人网状内皮系统分解代谢。在通常情况下,从药理学角度来看,派姆单抗和小分子之间的PK相互作用是不可预期的,因为代谢或转运蛋白途径不参与派姆单抗的处置。

[0491] 在派姆单抗与化学疗法一起施用的多项临床研究(KEYNOTE-021,KEYNOTE-189:使用卡铂/顺铂和培美曲塞;KEYNOTE-407:使用卡铂和紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇;KEYNOTE-048:使用卡铂/顺铂和5-FU;以及KEYNOTE-426:使用阿西替尼)中,如与使用派姆单抗单药疗法相比,未观察到对派姆单抗总体暴露的影响。

[0492] 对派姆单抗-HLN施用的适用性

[0493] 在SC施用的背景下,预计生物利用度和吸收不会受到肿瘤类型或组合治疗的影响(Anselmo AC等,Nat Rev Drug Discov.2019;18:19-40),并且鉴于分布和消除相与IV相同,在不同肿瘤类型和治疗环境之间应保持PK的一致性。因此,基于在NSCLC中联合化学疗法的研究,在SC和IV制剂之间进行的派姆单抗PK参数比较同样适用于推断SC和IV之间匹配的暴露,从而推断派姆单抗适应症的桥接疗效和安全性。

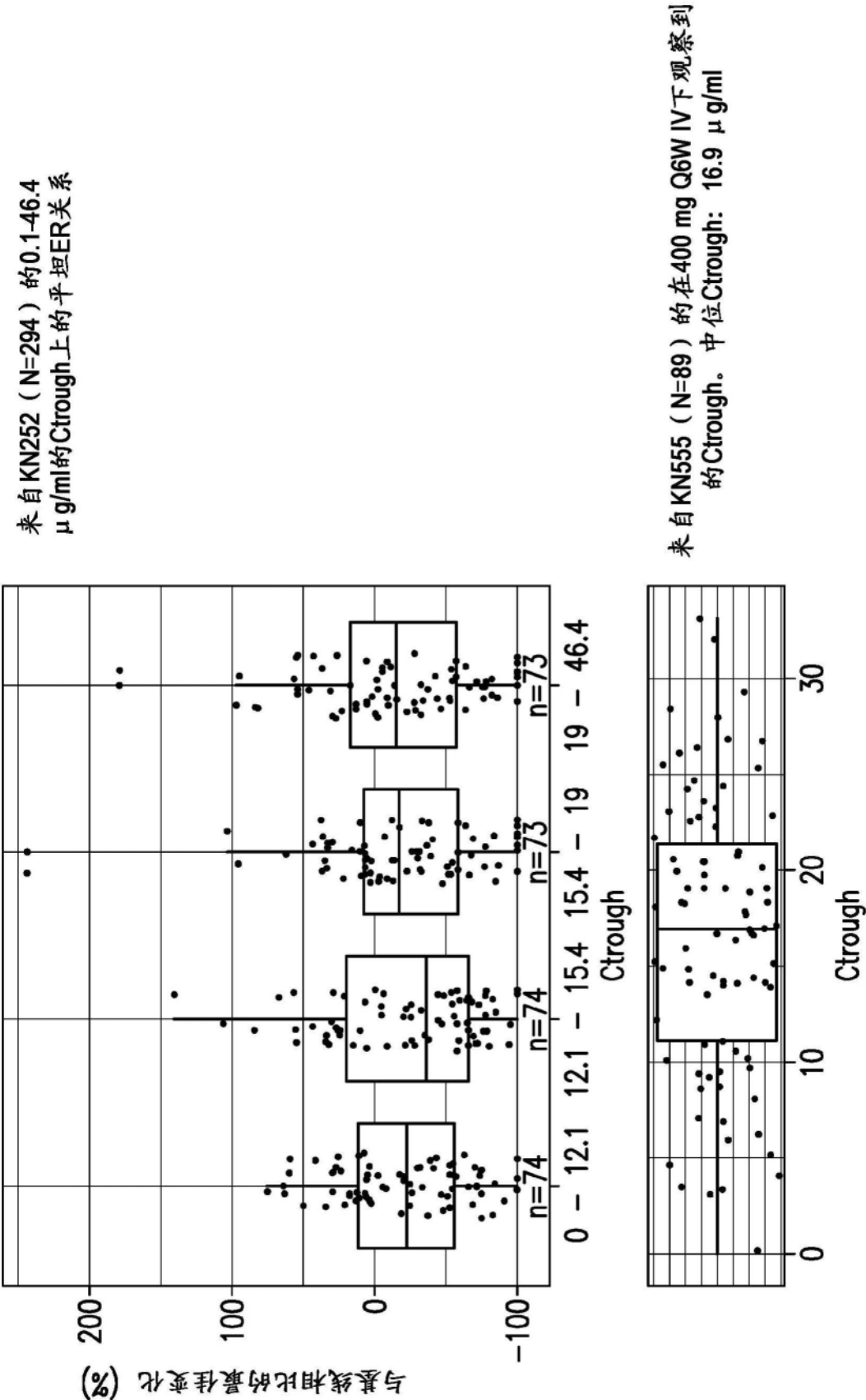


图1

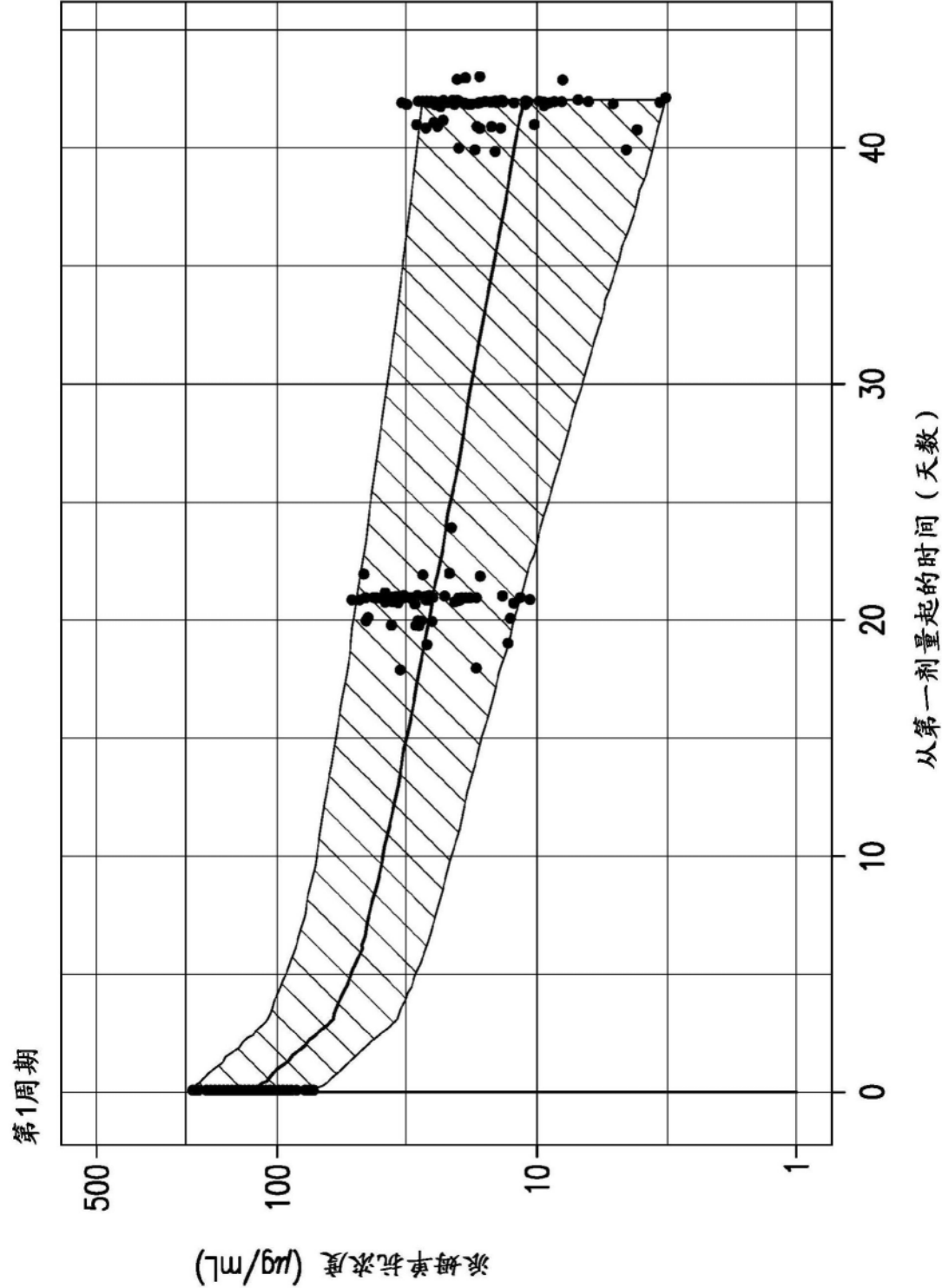


图2A

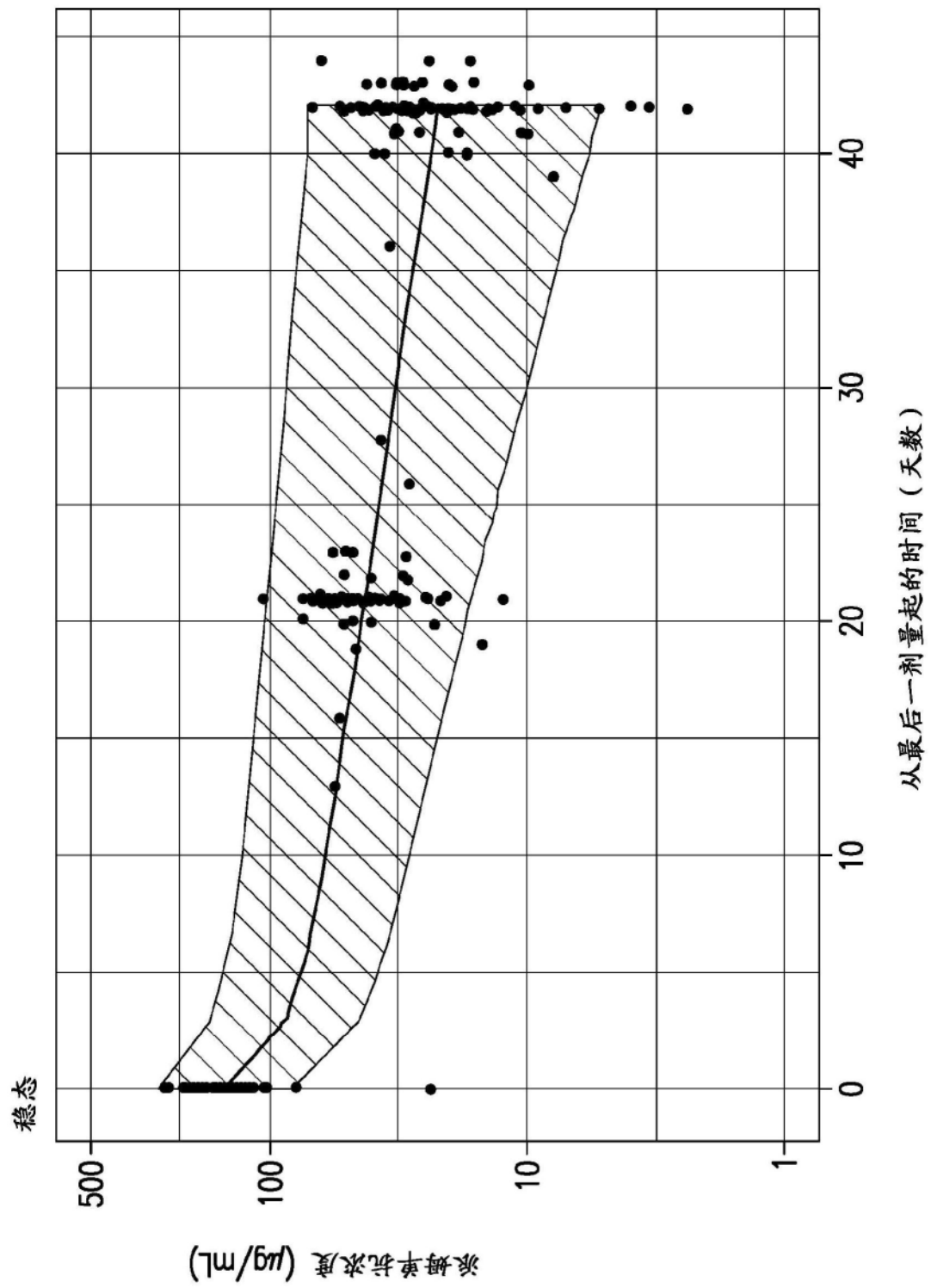


图2B

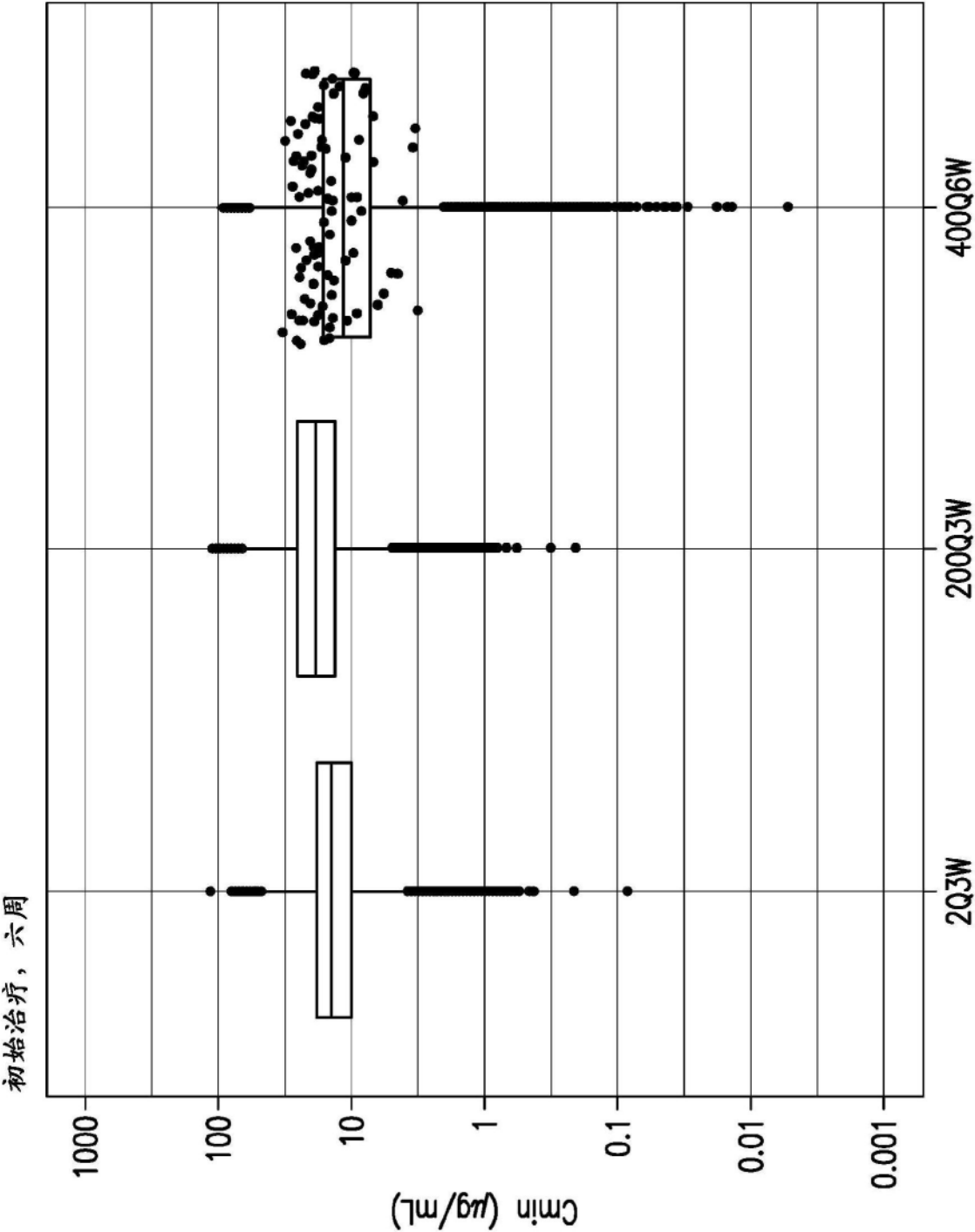


图2C

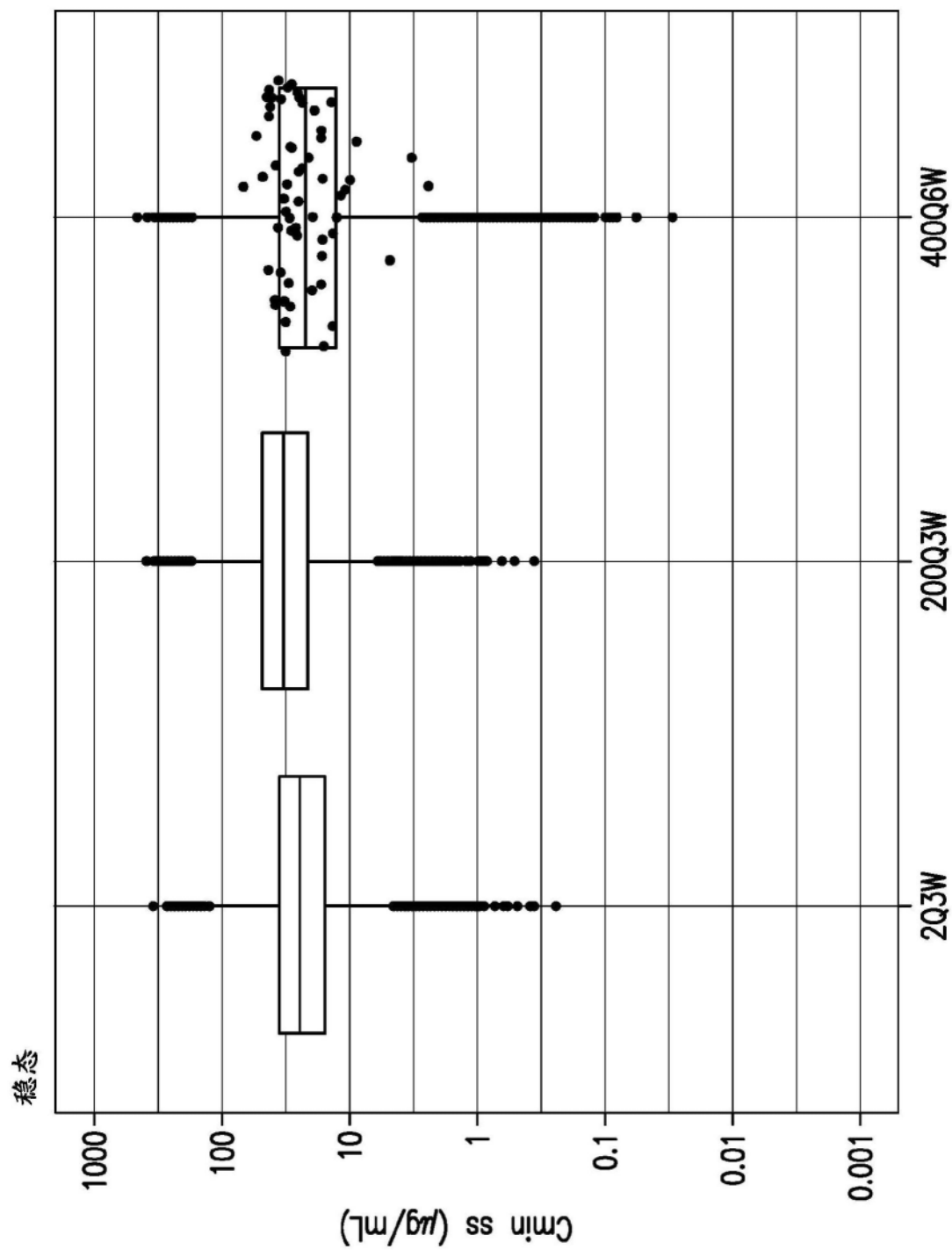


图2D

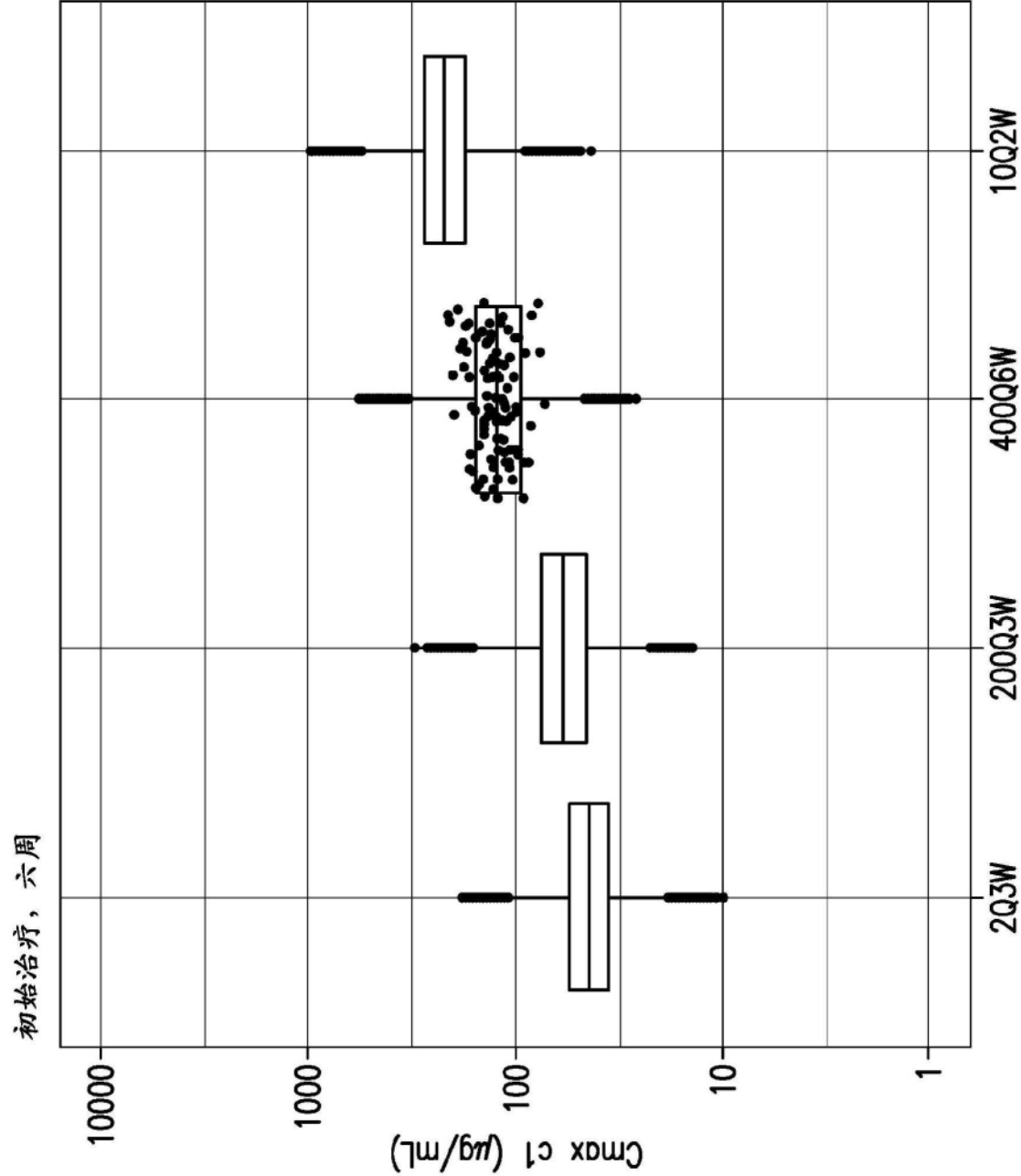


图2E

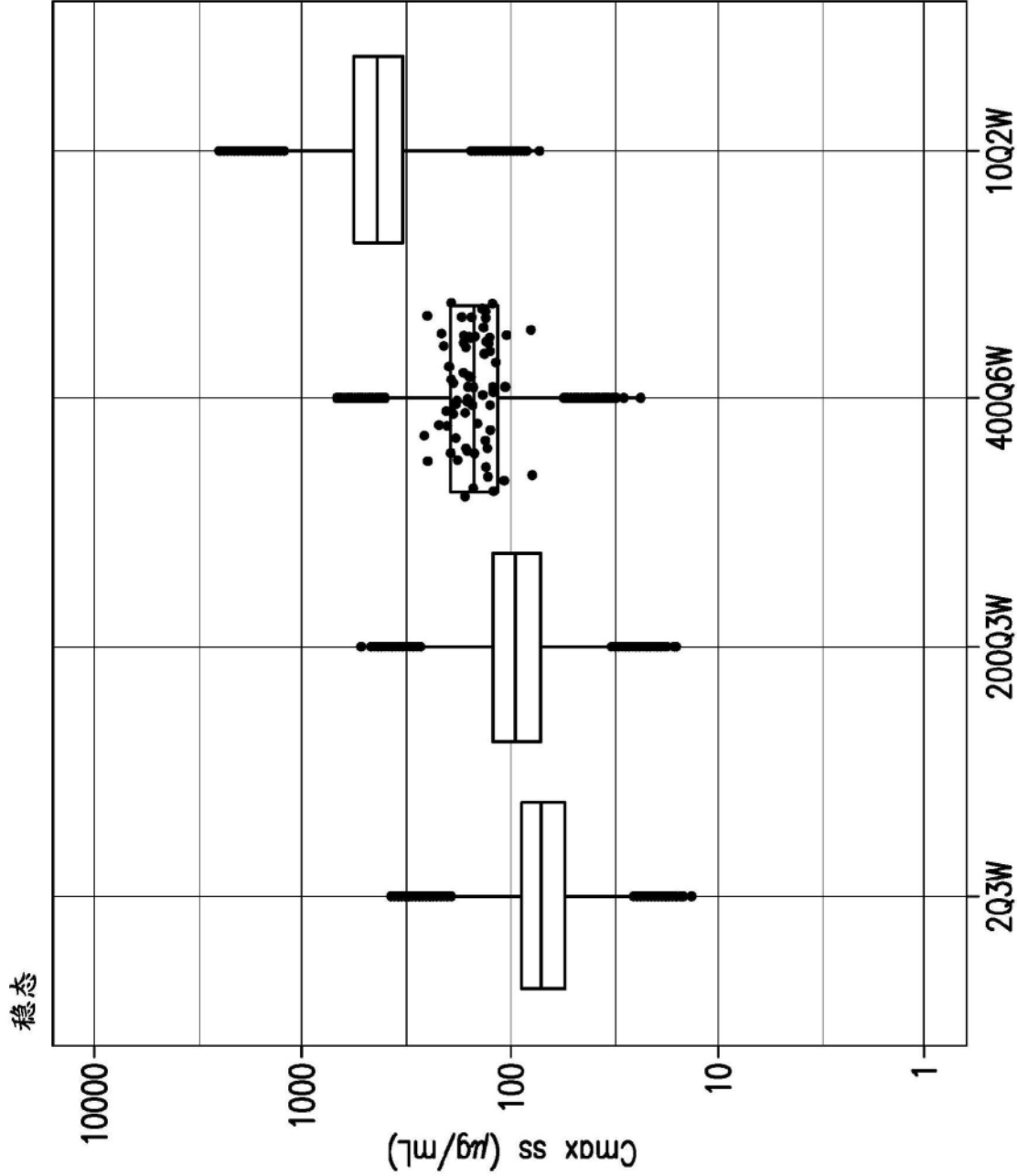


图2F

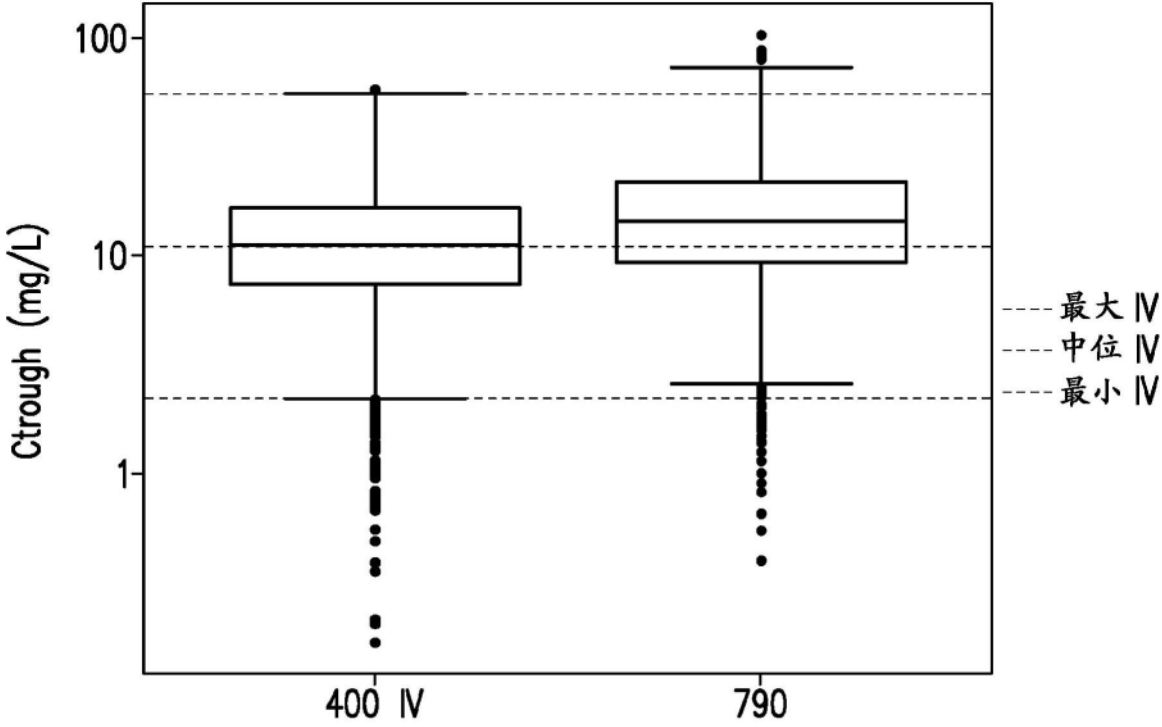


图3A

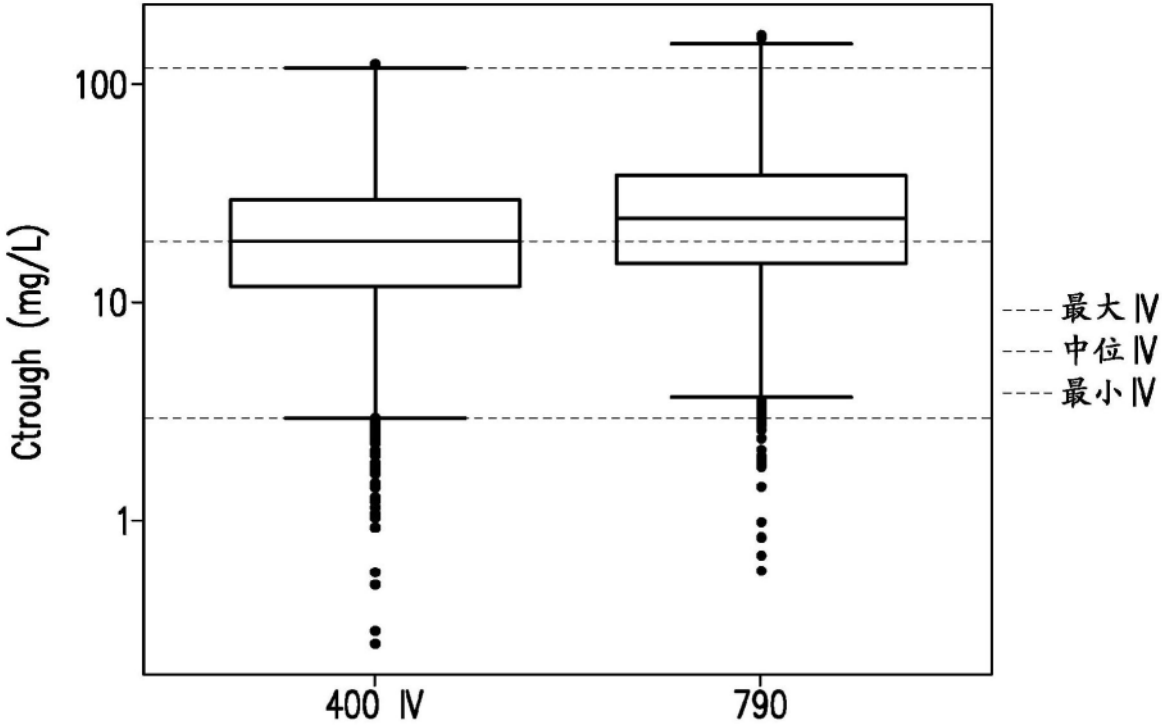


图3B

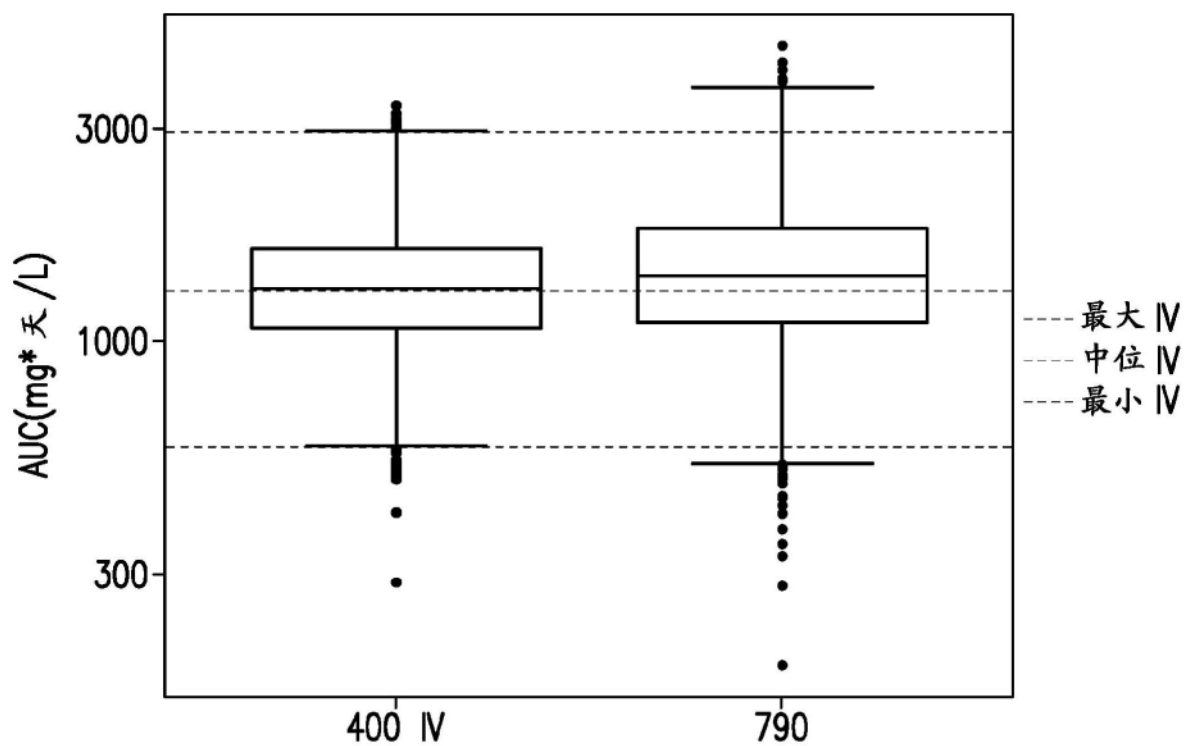


图4A

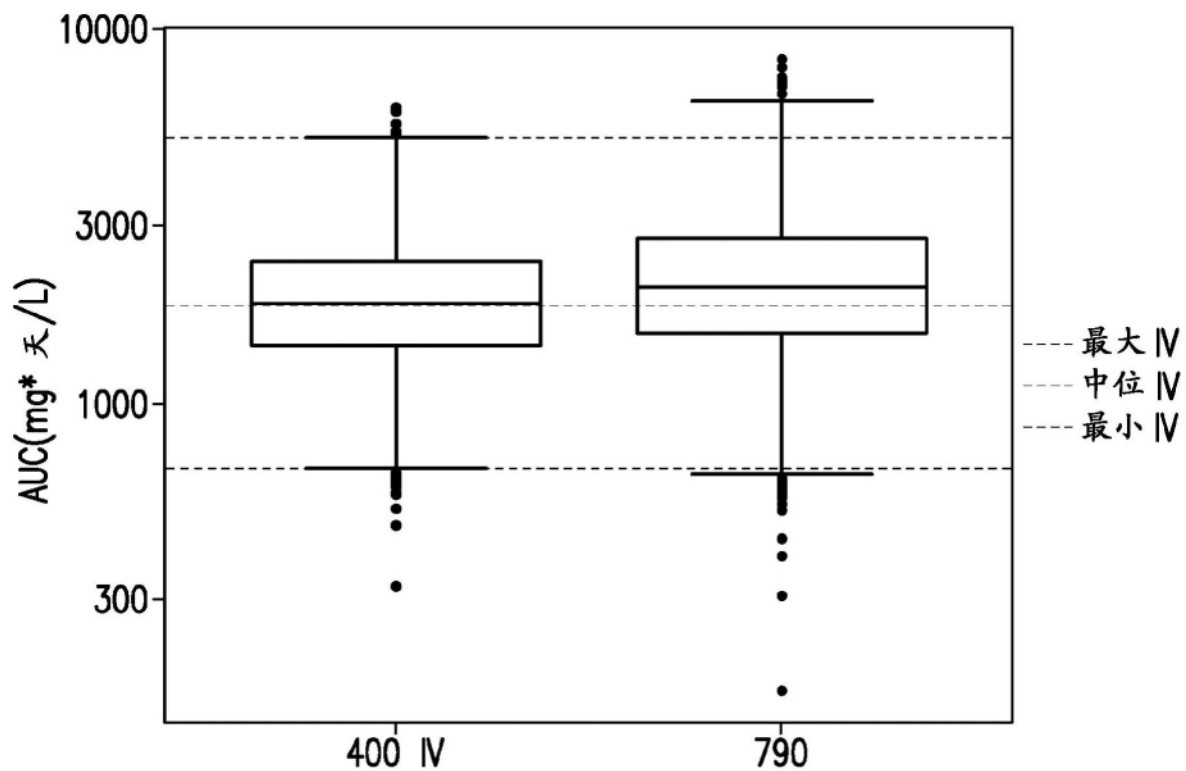


图4B

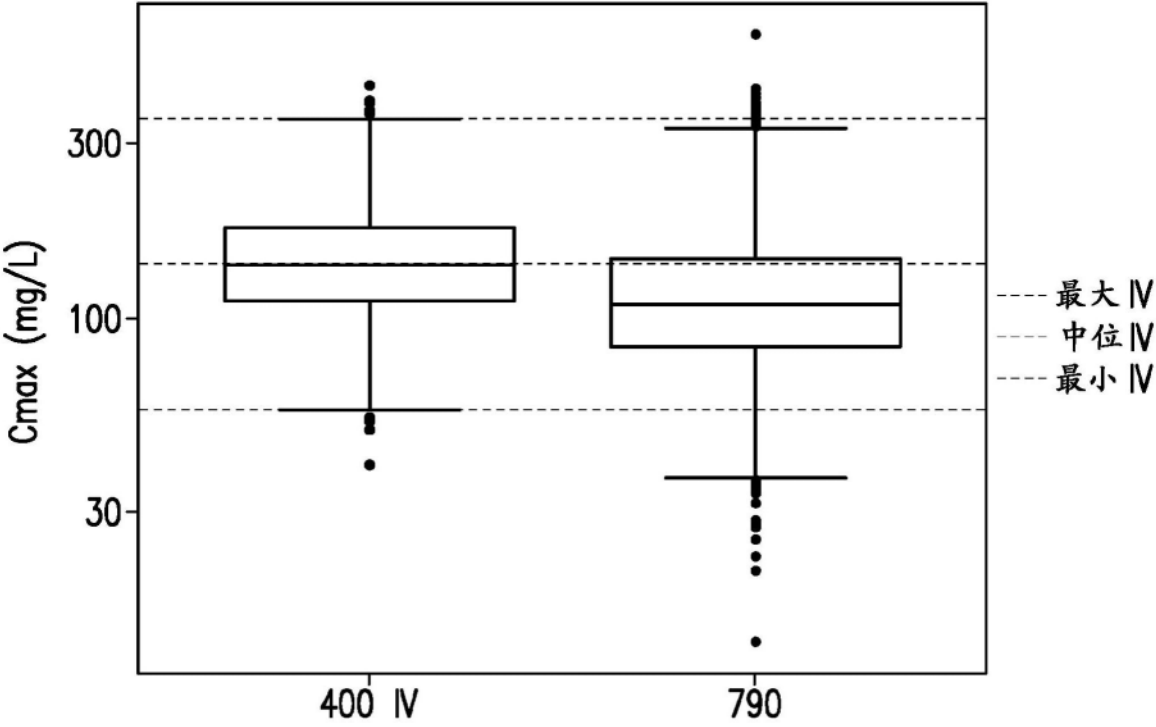


图5

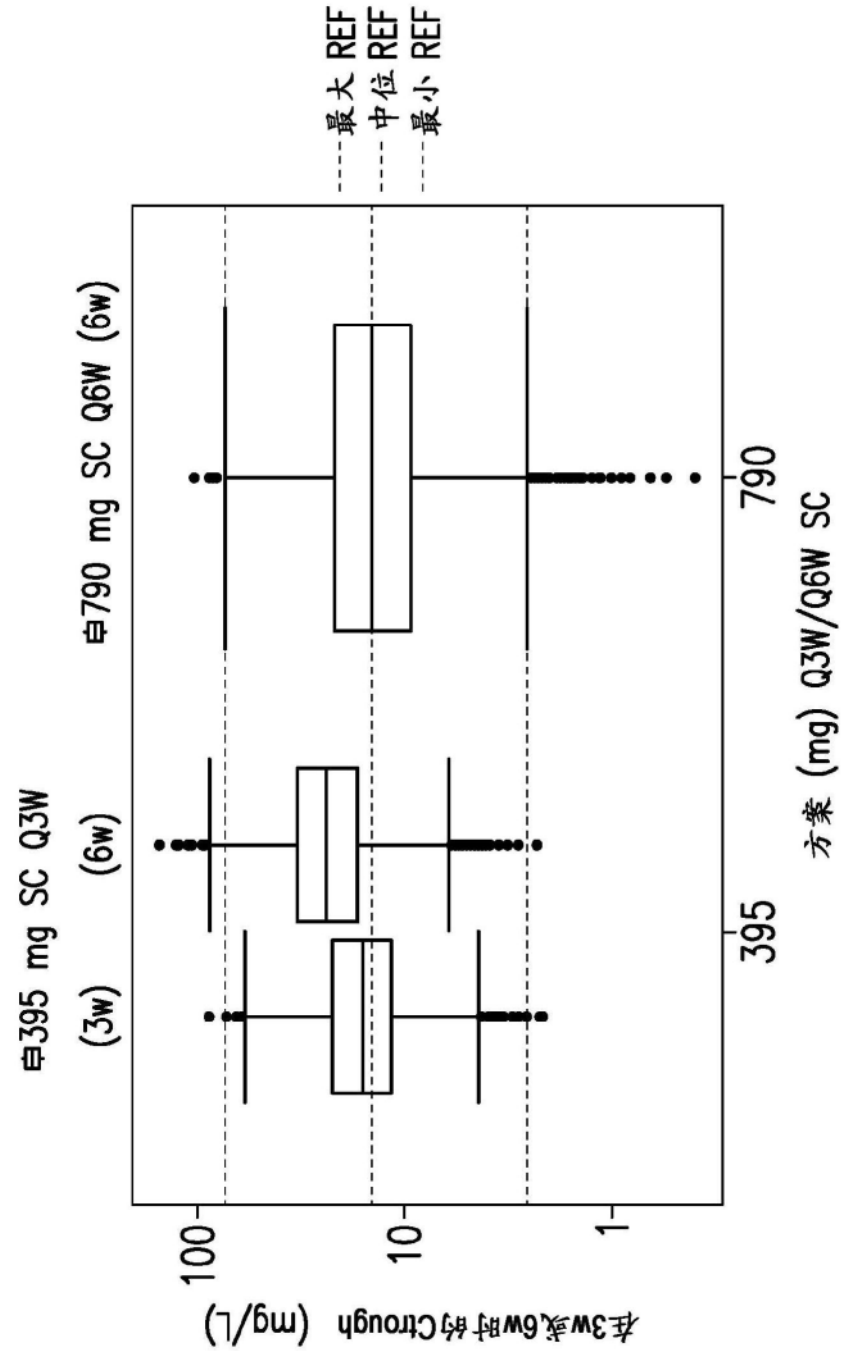


图6A

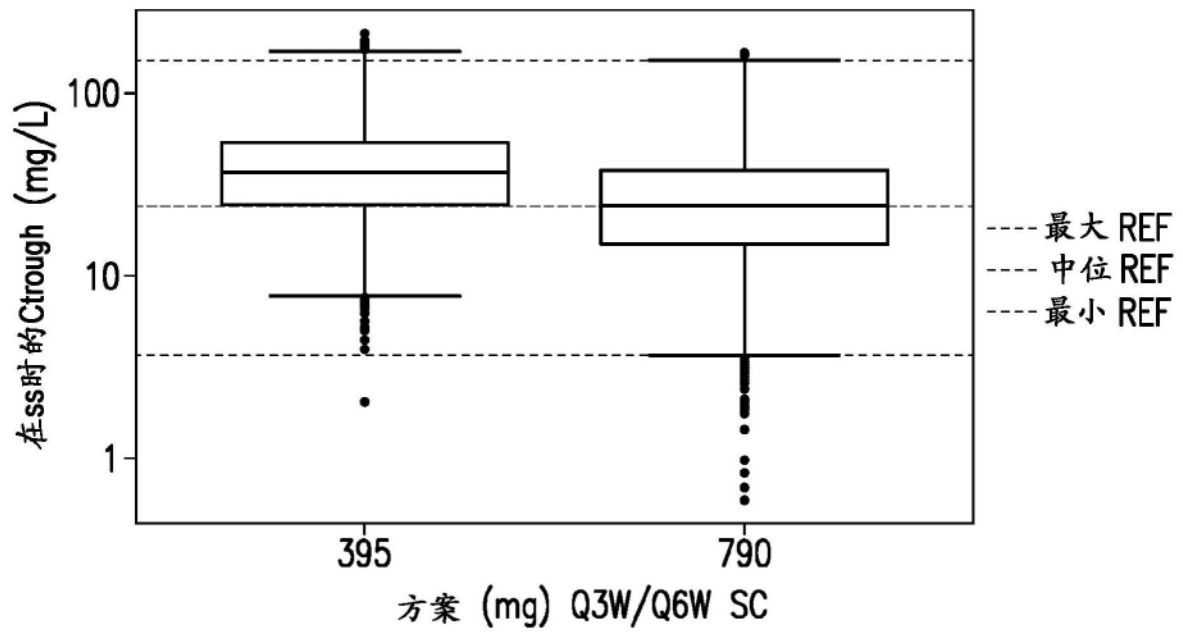


图6B

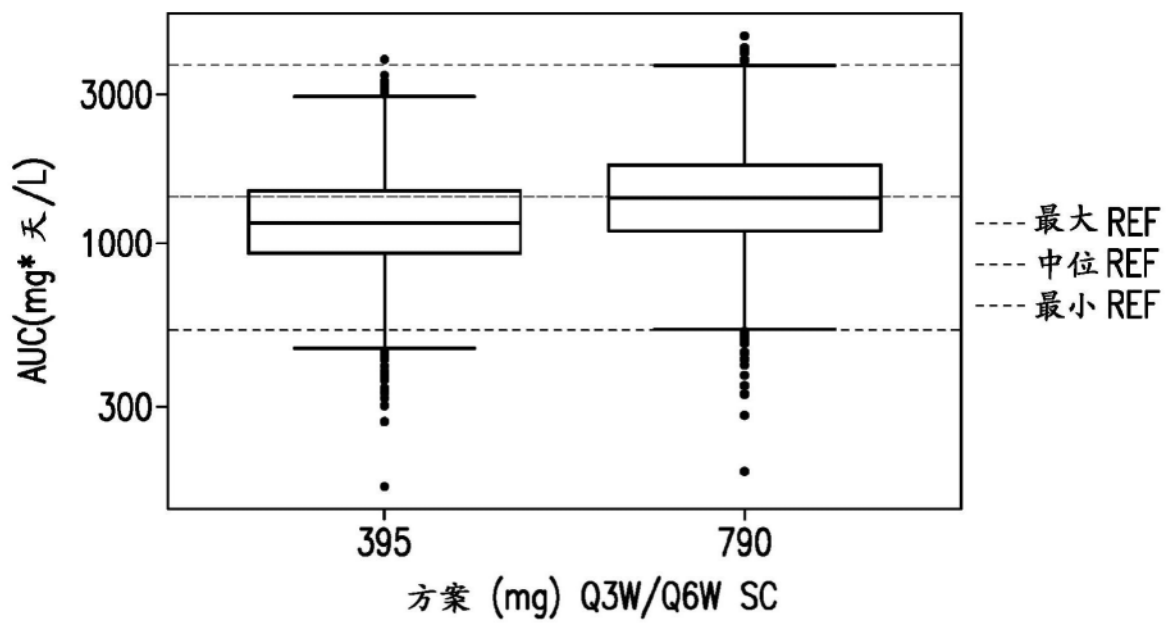


图7A

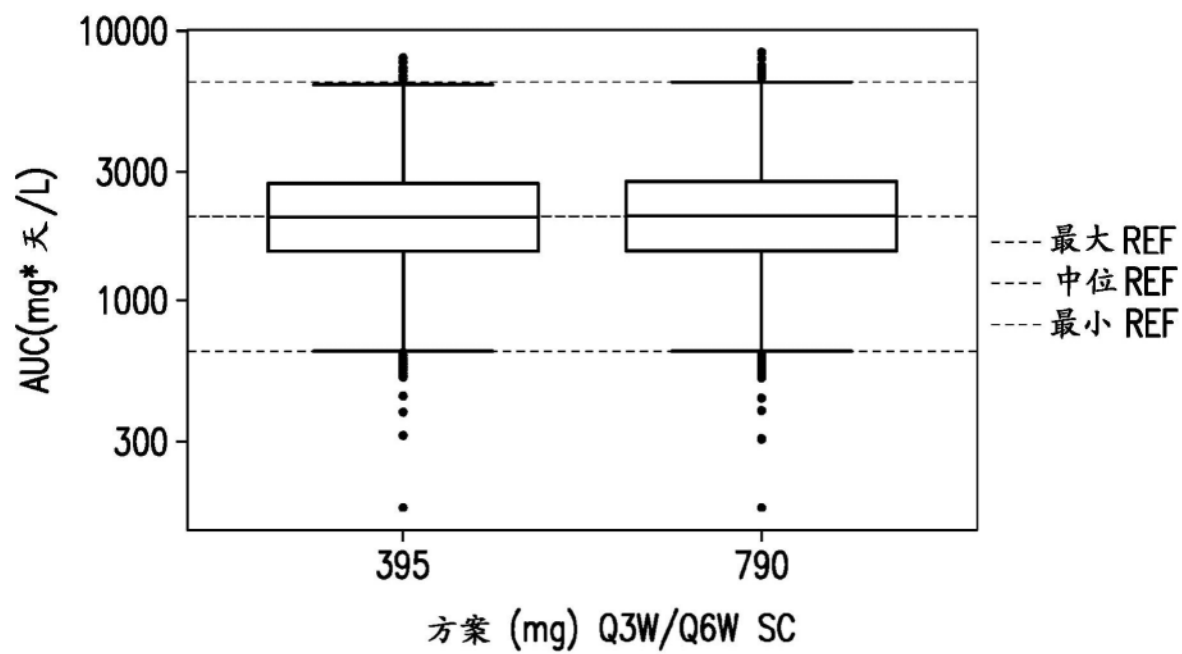


图7B

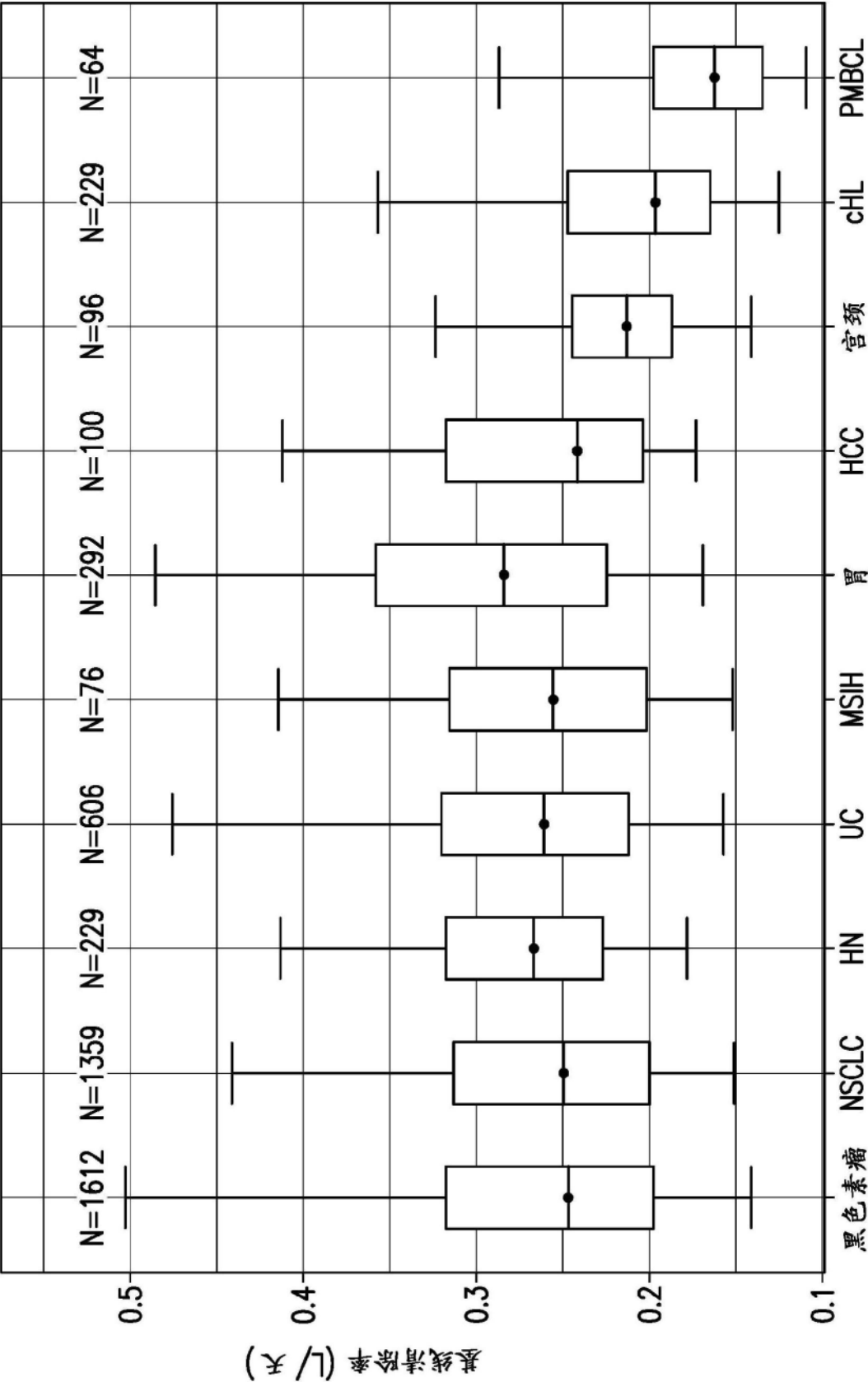


图8