



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111479586 A

(43)申请公布日 2020.07.31

(21)申请号 201880058749.8

申请人 百时美施贵宝公司

(22)申请日 2018.09.12

(72)发明人 B·黄 J·哈姆布赖顿

(30)优先权数据

62/558,161 2017.09.13 US

62/580,154 2017.11.01 US

62/581,962 2017.11.06 US

62/671,887 2018.05.15 US

62/679,612 2018.06.01 US

R·西科斯基 E·马斯特勒

K·赫斯提尔 D·贝洛文

J·鲍沃斯 E·李 K·E·刘易斯

S·佩娜 M·卡尔顿 K·徐

P·菲利普斯 D·潘迪亚

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.03.10

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/050711 2018.09.12

(51)Int.Cl.

A61K 39/395(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

C07K 16/28(2006.01)

A61K 39/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/055537 EN 2019.03.21

(71)申请人 戊瑞治疗有限公司

地址 美国加利福尼亚州

权利要求书12页 说明书137页 附图16页

## (54)发明名称

用于胰腺癌的组合抗CSF1R和抗PD-1抗体的  
组合疗法

## (57)摘要

本发明涉及使用结合至集落刺激因子1受体(CSF1R)的抗体(例如Cabiralizumab)与结合至程序性细胞死亡1(PD-1)的抗体(例如纳武单抗)组合的特别剂量方案治疗胰腺癌的方法。



1. 在受试者中治疗胰腺癌的方法,其包括向所述受试者给药4mg/kg的抗CSF1R抗体和3mg/kg的抗PD-1抗体,其中所述抗体各自每两周给药一次,且

其中所述抗CSF1R抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;且

其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或 (Fab')<sub>2</sub> 片段。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述抗PD-1抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或 (Fab')<sub>2</sub> 片段。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。

5. 根据权利要求1、2或4所述的方法,其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。

6. 根据权利要求1、2、4或5所述的方法,其中所述抗PD-1抗体为纳武单抗或帕博利珠单抗或PDR001。

7. 根据权利要求1或3-6中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。

8. 根据权利要求1或3-7中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。

9. 根据权利要求1或3-8中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体在所述抗CSF1R抗体之前给药至受试者。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中在所述抗PD-1抗体之后30分钟至120分钟给药所述抗CSF1R抗体。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述抗PD-1抗体经30-60分钟的期间输注,且所述抗CSF1R抗体经30-60分钟的期间输注。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体的输注在输注所述抗PD-1抗体结束之后30-120分钟开始。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体的输注在输注所述抗PD-1抗体结束之后30-60分钟(例如30分钟)开始。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者先前的胰腺癌标准疗法治疗失败,或不适用于标准疗法治疗。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。

17. 根据权利要求16所述的方法, 其中所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。

18. 根据权利要求16或17所述的方法, 其中所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗, 例如在至少2个剂量之后。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述受试者具有胰腺局部腺癌。

20. 根据权利要求1-18中任一项所述的方法, 其中所述受试者具有胰腺转移性腺癌。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述受试者不具有活动性胰腺炎或2级或更高的腹水。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述受试者的胰腺肿瘤为PD-L1阳性。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述受试者在至少已给剂量的所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体之后减少了循环CD14+CD16++非典型单核细胞。

24. 根据权利要求23所述的方法, 其中所述CD14+CD16++非典型单核细胞在第一剂量的所述抗CSF1R抗体和第一剂量的所述抗PD-1抗体之后降至低于10个单核细胞/微升外周血, 并且保持低于10个单核细胞/微升外周血持续另外至少10天。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述受试者具有晚期胰腺癌。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述癌症已被确定为微卫星稳定型(MSS) 和/或其中所述癌症已被确定为具有肿瘤突变负荷(TMB) 少于20个突变/兆碱基、少于15个突变/兆碱基或少于10个突变/兆碱基, 如FoundationOne® CDx™ (F1CDx) 分析所确定的, 和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB少于400、300或200个错义突变, 如全外显子组测序(WES) 所确定的。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述受试者的胰腺癌在至少一种基于吉西他滨的或基于5-氟尿嘧啶的化疗方案之后发生进展。

28. 在受试者中治疗胰腺癌的方法, 其包括向所述受试者给药2、3或4mg/kg的抗CSF1R抗体, 每两周一次; 和400-600mg的抗PD-1抗体, 每四周一次,

其中所述抗CSF1R抗体包含重链和轻链, 所述重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3, 所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3; 且

其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链, 所述重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2; 和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3; 所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC) CDR1; 具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2; 和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。

29. 根据权利要求28所述的方法, 其中向所述受试者给药4mg/kg的所述抗CSF1R抗体, 每两周一次; 和450-500mg的所述抗PD-1抗体, 每四周一次。

30. 根据权利要求28所述的方法, 其中向所述受试者给药4mg/kg的所述抗CSF1R抗体, 每两周一次; 和480mg的所述抗PD-1抗体, 每四周一次。

31. 根据权利要求28-30中任一项所述的方法, 其中所述抗CSF1R抗体为Fab、Fv、scFv、

Fab' 或 (Fab')<sub>2</sub> 片段。

32. 根据权利要求28-30中任一项所述的方法, 其中所述抗PD-1抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或 (Fab')<sub>2</sub> 片段。

33. 根据权利要求28-31中任一项所述的方法, 其中所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区; 且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。

34. 根据权利要求28-31中任一项所述的方法, 其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链; 且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。

35. 根据权利要求28-31、33或34中任一项所述的方法, 其中所述抗PD-1抗体为纳武单抗。

36. 根据权利要求28-30或32-35中任一项所述的方法, 其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区; 且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。

37. 根据权利要求28-30或32-35中任一项所述的方法, 其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链; 且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。

38. 根据权利要求28-30或32-37中任一项所述的方法, 其中所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab。

39. 根据权利要求28-38中任一项所述的方法, 其中所述抗PD-1抗体经30-60分钟的期间输注, 且所述抗CSF1R抗体经30-60分钟的期间输注。

40. 根据权利要求28-39中任一项所述的方法, 其中所述受试者先前的胰腺癌标准疗法治疗失败, 或不适用于标准疗法治疗。

41. 根据权利要求28-40中任一项所述的方法, 其中所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。

42. 根据权利要求41所述的方法, 其中所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。

43. 根据权利要求41或42所述的方法, 其中所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗, 例如在至少2个剂量之后。

44. 根据权利要求28-43中任一项所述的方法, 其中所述受试者具有胰腺局部腺癌。

45. 根据权利要求28-43中任一项所述的方法, 其中所述受试者具有胰腺转移性腺癌。

46. 根据权利要求28-45中任一项所述的方法, 其中所述受试者不具有活动性胰腺炎或2级或更高的腹水。

47. 根据权利要求28-46中任一项所述的方法, 其中所述受试者的胰腺肿瘤为PD-L1阳性。

48. 根据权利要求28-47中任一项所述的方法, 其中所述受试者在至少一个剂量的所述抗CSF1R抗体和至少一个剂量的所述抗PD-1抗体之后减少了循环CD14+CD16++非典型单核细胞。

49. 根据权利要求48所述的方法, 其中所述CD14+CD16++非典型单核细胞在第一剂量的所述抗CSF1R抗体和第一剂量的所述抗PD-1抗体之后三天内降至低于10个单核细胞/微升外周血, 并且保持低于10个单核细胞/微升外周血持续另外至少10天。

50. 根据权利要求28-49中任一项所述的方法,其中所述受试者具有晚期胰腺癌。

51. 根据权利要求28-50中任一项所述的方法,其中所述癌症已被确定为微卫星稳定型(MSS)和/或其中所述癌症已被确定为具有肿瘤突变负荷(TMB)少于20个突变/兆碱基、少于15个突变/兆碱基或少于10个突变/兆碱基,如F1CDx™分析所确定的,和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB少于400、少于300或少于200个错义突变,如WES所确定的。

52. 根据权利要求28-51中任一项所述的方法,其中所述受试者的胰腺癌在至少一种基于吉西他滨的或基于5-氟尿嘧啶的化疗方案之后发生进展。

53. 在受试者中治疗胰腺癌的方法,其包括向所述受试者给药2、3或4mg/kg的抗CSF1R抗体,每两周一次;和400-600mg的抗PD-1抗体,每四周一次;并与化疗组合,所述化疗包括吉西他滨或5-氟尿嘧啶(5-FU),

其中所述抗CSF1R抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2;和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2;和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;且

其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。

54. 根据权利要求53所述的方法,其中向所述受试者给药4mg/kg的所述抗CSF1R抗体,每两周一次;和450-500mg的所述抗PD-1抗体,每四周一次。

55. 根据权利要求54所述的方法,其中向所述受试者给药4mg/kg的所述抗CSF1R抗体,每两周一次;和480mg的所述抗PD-1抗体,每四周一次。

56. 根据权利要求53-55中任一项所述的方法,其中向所述受试者给予化疗,所述化疗包括吉西他滨和纳米白蛋白结合型紫杉醇。

57. 根据权利要求53-55中任一项所述的方法,其中向所述受试者给予化疗,所述化疗包括5-FU、甲酰四氢叶酸和脂质体伊立替康。

58. 根据权利要求53-55中任一项所述的方法,其中向所述受试者给予化疗,所述化疗包括FOLF0X。

59. 根据权利要求53-58中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段。

60. 根据权利要求53-58中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段。

61. 根据权利要求53-59中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。

62. 根据权利要求53-59中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。

63. 根据权利要求53-59、61或62中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体为纳武单

抗或帕博利珠单抗或PDR001。

64. 根据权利要求53-58或60-63中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。

65. 根据权利要求53-58或60-63中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。

66. 根据权利要求53-58或60-65中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab。

67. 根据权利要求53-66中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体经30-60分钟的期间输注,且所述抗CSF1R抗体经30-60分钟的期间输注。

68. 根据权利要求53-67中任一项所述的方法,其中所述受试者先前的胰腺癌标准疗法治疗失败,或不适用于标准疗法的治疗。

69. 根据权利要求53-68中任一项所述的方法,其中所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。

70. 根据权利要求69所述的方法,其中所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。

71. 根据权利要求69或70所述的方法,其中所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗,例如在至少2个剂量之后。

72. 根据权利要求53-71中任一项所述的方法,其中所述受试者具有胰腺局部腺癌。

73. 根据权利要求53-71中任一项所述的方法,其中所述受试者具有胰腺转移性腺癌。

74. 根据权利要求53-73中任一项所述的方法,其中所述受试者不具有活动性胰腺炎或2级或更高的腹水。

75. 根据权利要求53-74中任一项所述的方法,其中所述受试者的胰腺肿瘤为PD-L1阳性。

76. 根据权利要求53-75中任一项所述的方法,其中所述受试者在至少一个剂量的所述抗CSF1R抗体和至少一个剂量的所述抗PD-1抗体之后减少了循环CD14+CD16++非典型单核细胞。

77. 根据权利要求76所述的方法,其中所述CD14+CD16++非典型单核细胞在第一剂量的所述抗CSF1R抗体和第一剂量的所述抗PD-1抗体之后三天内降至低于10个单核细胞/微升外周血,并且保持低于10个单核细胞/微升外周血持续另外至少10天。

78. 根据权利要求53-77中任一项所述的方法,其中所述受试者具有晚期胰腺癌。

79. 根据权利要求53-78中任一项所述的方法,其中所述癌症已被确定为微卫星稳定型(MSS)和/或其中所述癌症已被确定为具有肿瘤突变负荷(TMB)少于20个突变/兆碱基、少于15个突变/兆碱基或少于10个突变/兆碱基,如F1CDx分析所确定的,和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB少于400、少于300或少于200个错义突变,如WES所确定的。

80. 根据权利要求53-79中任一项所述的方法,其中所述受试者的胰腺癌在至少一种基于吉西他滨的或基于5-氟尿嘧啶的化疗方案之后发生进展。

81. 在受试者中治疗癌症的方法,其包括向所述受试者给药抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体,其中所述癌症已被确定为微卫星稳定型(MSS)和/或已被确定为具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基,如F1CDx分析所确定的,和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB

少于400、少于300或少于200个错义突变,如WES所确定的。

82. 根据权利要求81所述的方法,其中所述癌症已被确定为(i) MSS和(ii) 具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基,如F1CDx分析所确定的,和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB少于400、少于300或少于200个错义突变,如WES所确定的。

83. 根据权利要求81或82所述的方法,其中所述癌症已被确定为具有TMB少于15个突变/兆碱基,如F1CDx分析所确定的,和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB少于300个错义突变,如WES所确定的。

84. 根据权利要求81或82所述的方法,其中所述癌症已被确定为具有TMB少于10个突变/兆碱基,如F1CDx分析所确定的,和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB少于200个突变,如WES所确定的。

85. 根据权利要求81-84中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;且

其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。

86. 根据权利要求81-85中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab') 2片段。

87. 根据权利要求81-86中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab') 2片段。

88. 根据权利要求81-86中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。

89. 根据权利要求81-86中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。

90. 根据权利要求81-86中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体为纳武单抗或帕博利珠单抗或PDR001。

91. 根据权利要求81-90中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。

92. 根据权利要求81-85或87-91中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。

93. 根据权利要求81-85或87-92中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab。

94. 根据权利要求81-93中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体在所述抗CSF1R抗体之前给药至受试者。

95. 根据权利要求94所述的方法, 其中在所述抗PD-1抗体之后30分钟至120分钟给药所述抗CSF1R抗体。

96. 根据权利要求95所述的方法, 其中所述抗PD-1抗体经30-60分钟的期间输注, 且所述抗CSF1R抗体经30-60分钟的期间输注。

97. 根据权利要求96所述的方法, 其中所述抗CSF1R抗体的输注在输注所述抗PD-1抗体结束之后30-120分钟开始。

98. 根据权利要求97所述的方法, 其中所述抗CSF1R抗体的输注在输注所述抗PD-1抗体结束之后30-60分钟(例如30分钟)开始。

99. 根据权利要求81-98中任一项所述的方法, 其中所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。

100. 根据权利要求99所述的方法, 其中所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。

101. 根据权利要求99或100所述的方法, 其中所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗, 例如在至少2个剂量之后。

102. 根据权利要求81-85或88-10中任一项所述的方法, 其中所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab且所述抗PD-1抗体为纳武单抗, 其中Cabiralizumab每两周一次以4mg/kg的剂量给药, 和其中纳武单抗每两周一次以3mg/kg的剂量给药。

103. 根据权利要求81-102中任一项所述的方法, 其中所述癌症为胰腺癌、卵巢癌、肾癌、恶性胶质瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)或头颈鳞状细胞瘤(SCCHN)。

104. 在受试者中治疗癌症的方法, 其包括:

a) 向所述受试者给药至少一个剂量的抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体, 其中在给药之前和之后确定至少一种标志物基因的表达水平, 所述至少一种标志物基因包括以下中的一或多个: CCL19、CCL5、CCL8、CCR7、CD86、CXCL10、CXCL11、CXCL13、CXCL9、IFNG、IL23A、STAT1、TNF、CD72、CD79A、CD79B、MS4A1、TNFRSF17、CD3D、CD8A、CD8B、GZMM、APOL3、CTSW、GNLY、GZMA、GZMH、KLRB1、KLRD1、KLRK1、NKG7、PRF1、BTLA、CD244、CD96、CTLA4、LAG3、PDCD1、TIGIT、和FOXP3; 且

b) 如果在a)的给药之后的所述至少一种标志物基因的表达水平相比于给药之前测定的表达水平有所增加, 则继续给药所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体至受试者。

105. 治疗受试者中癌症的方法, 其包括:

a) 向所述受试者给药至少一个剂量的抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体, 其中所述至少一种标志物基因的表达水平确定在给药之后增加, 所述至少一种标志物基因包括以下中的一或多个: CCL19、CCL5、CCL8、CCR7、CD86、CXCL10、CXCL11、CXCL13、CXCL9、IFNG、IL23A、STAT1、TNF、CD72、CD79A、CD79B、MS4A1、TNFRSF17、CD3D、CD8A、CD8B、GZMM、APOL3、CTSW、GNLY、GZMA、GZMH、KLRB1、KLRD1、KLRK1、NKG7、PRF1、BTLA、CD244、CD96、CTLA4、LAG3、PDCD1、TIGIT、和FOXP3; 且

b) 继续给药所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体至受试者。

106. 治疗受试者中癌症的方法, 其包括:

a) 向所述受试者给药至少一个剂量的抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体, 其中在给药之前和之后确定包括CSF-1和IL-34的一者或两者的至少一种标志物基因的表达水平; 且



b) 如果在a)的给药之后包括CSF-1和IL-34的一者或两者的至少一种标志物基因的表达水平相比于给药之前测定的表达水平有所增加,则继续给药所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体至受试者。

107. 治疗受试者中癌症的方法,其包括:a)向所述受试者给药至少一个剂量的抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体,其中包括CSF-1和IL-34的一者或两者的至少一种标志物基因的表达水平确定在给药之后增加,和b)继续给药所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体至受试者。

108. 根据权利要求104或105所述的方法,其还包括测定CSF1R、CSF-1和IL-34中一或多个的表达水平,其中CSF-1和IL-34表达水平在给药之后的增加表明所述受试者响应于所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的治疗,而CSF1R表达水平的减少表明所述受试者不响应于所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的治疗。

109. 根据权利要求104或105或108所述的方法,其中所述至少一种标志物基因包括:

a. 至少一种促炎性标志物基因,其包含:CCL19、CCL5、CCL8、CCR7、CD86、CXCL10、CXCL11、CXCL13、CXCL9、IFNG、IL23A、STAT1和TNF;

b. 至少一种B细胞标志物基因,其包含:CD72、CD79A、CD79B、MS4A1和TNFRSF17;

c. 至少一种CD8 T细胞标志物基因,其包含:CD3D、CD8A、和CD8B;

d. 至少一种效应T细胞溶解标志物,其包含:GZMM、APOL3、CTSW、GNLY、GZMA、GZMH、KLRB1、KLRD1、KLRK1、NKG7、和PRF1;和/或

e. 至少一种效应T细胞受体标志物,其包含:BTLA、CD244、CD96、CTLA4、LAG3、PDCD1、TIGIT、和FOXP3。

110. 根据权利要求104-109中任一项所述的方法,其中在a)部分中给药一个或两个剂量的所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体。

111. 根据权利要求104-110中任一项所述的方法,其中所述至少一种标志物基因的表达水平为RNA表达水平,例如通过转录组分析、RNA测序或逆转录PCR测定的。

112. 根据权利要求104-111中任一项所述的方法,其中所述癌症已被确定为(i) MSS和/或(ii)已被确定为具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基,如F1CDx分析所确定的,和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB少于400、少于300或少于200个错义突变,如WES所确定的。

113. 根据权利要求104-111中任一项所述的方法,其中所述癌症已被确定为(i) MSS和(ii)具有TMB少于20,少于15或少于10个突变/兆碱基,如F1CDx分析所确定,和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB少于400、少于300或少于200个错义突变,如WES所确定的。

114. 根据权利要求112或113所述的方法,其中所述癌症已被确定为具有TMB少于15个突变/兆碱基,如F1CDx分析所确定的,和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB少于300个错义突变,如WES所确定的。

115. 根据权利要求112或113所述的方法,其中所述癌症已被确定为具有TMB少于10个突变/兆碱基,如F1CDx分析所确定的,和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB少于200个错义突变,如WES所确定的。

116. 根据权利要求104-115中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC)CDR1、

具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;且

其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。

117. 根据权利要求104-116中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段。

118. 根据权利要求104-117中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段。

119. 根据权利要求104-118中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。

120. 根据权利要求104-117中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。

121. 根据权利要求104-117中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体为纳武单抗或帕博利珠单抗或PDR001。

122. 根据权利要求104-121中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。

123. 根据权利要求104-116或118-122中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。

124. 根据权利要求104-116或118-123中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab。

125. 根据权利要求104-124中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体在抗CSF1R抗体之前给药至受试者。

126. 根据权利要求125所述的方法,其中在所述抗PD-1抗体之后30分钟至120分钟给药所述抗CSF1R抗体。

127. 根据权利要求126所述的方法,其中所述抗PD-1抗体经30-60分钟的期间输注,且所述抗CSF1R抗体经30-60分钟的期间输注。

128. 根据权利要求127所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体的输注在输注所述抗PD-1抗体结束之后30-120分钟开始。

129. 根据权利要求128所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体的输注在输注所述抗PD-1抗体结束之后30-60分钟(例如30分钟)开始。

130. 根据权利要求104-129中任一项所述的方法,其中所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。

131. 根据权利要求130所述的方法,其中所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。

132. 根据权利要求130或131所述的方法,其中所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗,例如在至少2个剂量之后。

133. 根据权利要求104-116或119-132中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab且所述抗PD-1抗体为纳武单抗,其中Cabiralizumab每两周一次以4mg/kg的剂量给药,和其中纳武单抗每两周一次以3mg/kg的剂量给药。

134. 根据权利要求104-133中任一项所述的方法,其中所述癌症为胰腺癌、卵巢癌、肾癌、恶性胶质瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或头颈鳞状细胞瘤 (SCCHN)。

135. 确定患有癌症的受试者对于使用抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的组合治疗的响应性的方法,所述方法包括在向所述受试者给药至少一个剂量的所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体之前和之后确定至少一种标志物基因的表达水平,所述至少一种标志物基因包括以下中的一或多个:CCL19、CCL5、CCL8、CCR7、CD86、CXCL10、CXCL11、CXCL13、CXCL9、IFNG、IL23A、STAT1、TNF、CD72、CD79A、CD79B、MS4A1、TNFRSF17、CD3D、CD8A、CD8B、GZMM、APOL3、CTSW、GNLY、GZMA、GZMH、KLRB1、KLRD1、KLRK1、NKG7、PRF1、BTLA、CD244、CD96、CTLA4、LAG3、PDCD1、TIGIT、和FOXP3,其中所述至少一种标志物基因的表达水平在给药之后的增加表明所述受试者响应于使用所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体的组合治疗。

136. 根据权利要求135所述的方法,其中所述至少一种标志物基因包括:

a. 至少一种促炎性标志物基因,其包含:CCL19、CCL5、CCL8、CCR7、CD86、CXCL10、CXCL11、CXCL13、CXCL9、IFNG、IL23A、STAT1、和TNF;

b. 至少一种B细胞标志物,其包含:CD72、CD79A、CD79B、MS4A1、和TNFRSF17;

c. 至少一种CD8 T细胞标志物,其包含:CD3D、CD8A、和CD8B;

d. 至少一种效应T细胞溶解标志物,其包含:GZMM、APOL3、CTSW、GNLY、GZMA、GZMH、KLRB1、KLRD1、KLRK1、NKG7、和PRF1;和/或

e. 至少一种效应T细胞受体标志物,其包含:BTLA、CD244、CD96、CTLA4、LAG3、PDCD1、TIGIT、和FOXP3。

137. 确定患有癌症的受试者对于使用抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的组合治疗的响应性的方法,所述方法包括在向所述受试者给药至少一个剂量的所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体之前和之后确定至少一种标志物基因的表达水平,所述至少一种标志物基因包括CSF-1和IL-34中的一者或两者,其中所述至少一种标志物基因的表达水平在给药之后的增加表明所述受试者响应于所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体的组合治疗。

138. 根据权利要求135或136所述的方法,其还包括测定CSF1R、CSF-1和IL-34中一或多个的表达水平,其中CSF-1和IL-34表达水平在给药之后的增加表明所述受试者响应于使用所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的治疗,而CSF1R表达水平的减少表明所述受试者不响应于所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的治疗。

139. 根据权利要求135-138中任一项所述的方法,其中在确定所述至少一种标志物基因的表达水平之间,向所述受试者给药一或两个剂量的所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体。

140. 根据权利要求135-139中任一项所述的方法,其中所述至少一种标志物基因的表达水平为RNA表达水平,例如如转录组分析或逆转录PCR所测定的。

141. 根据权利要求135-140中任一项所述的方法,其中所述癌症已被确定为MSS和/或已被确定为具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基,如F1CDx分析所确定的,和/或

其中所述癌症已被确定为具有TMB少于400、少于300或少于200个错义突变,如WES所确定的。

142. 根据权利要求135-141中任一项所述的方法,其中所述癌症已被确定为(i) MSS和(ii) 具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基,如F1CDx分析所确定的,和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB少于400、少于300或少于200个错义突变,如WES所确定的。

143. 根据权利要求141或142所述的方法,其中所述癌症已被确定为具有TMB少于15个突变/兆碱基,如F1CDx分析所确定的,和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB少于300个错义突变,如WES所确定的。

144. 根据权利要求141或142所述的方法,其中所述癌症已被确定为具有TMB少于10个突变/兆碱基,如F1CDx分析所确定的,和/或其中所述癌症已被确定为具有TMB少于200个错义突变,如WES所确定的。

145. 根据权利要求135-144中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;且

其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。

146. 根据权利要求135-145中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段。

147. 根据权利要求135-146中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段。

148. 根据权利要求135-147中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。

149. 根据权利要求135-146中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。

150. 根据权利要求135-146中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体为纳武单抗或帕博利珠单抗或PDR001。

151. 根据权利要求135-150中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。

152. 根据权利要求135-145或147-151中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。

153. 根据权利要求135-145或147-152中任一项所述的方法,其中所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab。

154. 根据权利要求135-153中任一项所述的方法, 其中所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。

155. 根据权利要求154所述的方法, 其中所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。

156. 根据权利要求154或155所述的方法, 其中所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗, 例如在至少2个剂量之后。

157. 根据权利要求133-142或145-153中任一项所述的方法, 其中所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab且所述抗PD-1抗体为纳武单抗, 其中Cabiralizumab每两周一次以4mg/kg的剂量给药, 和其中纳武单抗每两周一次以3mg/kg的剂量给药。

158. 根据权利要求135-157中任一项所述的方法, 其中所述癌症为胰腺癌、卵巢癌、肾癌、恶性胶质瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或头颈鳞状细胞瘤 (SCCHN)。

159. 根据权利要求1-158中任一项所述的方法, 其中确定以下的一或多项:

(i) 治疗后肿瘤中的CD8+效应T细胞的水平自基线增加, 例如增加至少10%、20%、30%或35%;

(ii) 治疗后肿瘤中的CSF-1R+巨噬细胞的数量减少;

(iii) 肿瘤中M2巨噬细胞或其标志物 (例如CSF-1R和CD163) 显示显著的自基线减少, 例如在治疗的第28天; 和/或

(iv) 肿瘤中CD68自基线减少, 例如在治疗的第28天。

## 用于胰腺癌的组合抗CSF1R和抗PD-1抗体的组合疗法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及使用结合至集落刺激因子1受体 (CSF1R) 的抗体 (例如Cabiralizumab) 与结合至程序性细胞死亡1 (PD-1) 的抗体 (例如纳武单抗) 组合的特别剂量方案治疗胰腺癌的方法。

### 背景技术

[0002] 集落刺激因子1受体 (本文中称为CSF1R; 在本领域中也称为FMS、FIM2、C-FMS、M-CSF受体和CD115) 是一种带有N末端细胞外结构域 (ECD) 且具有酪氨酸激酶活性的C末端细胞内结构域的单次跨膜受体。CSF1或白细胞介素34配体 (在本文中称为IL-34; Lin等人, Science 320:807-11 (2008)) 与CSF1R的配体结合导致受体二聚化、CSF1R蛋白酪氨酸激酶活性上调、CSF1R酪氨酸残基磷酸化和下游信号转导事件。CSF1或IL-34对CSF1R的活化导致单核细胞和巨噬细胞以及其他单核细胞谱系如破骨细胞、树突细胞和小胶质细胞的运输、存活、增殖和分化。

[0003] 已经发现许多肿瘤细胞或肿瘤基质细胞产生CSF1, CSF1通过CSF1R活化单核细胞/巨噬细胞。已经表明, 肿瘤中的CSF1水平与肿瘤中的肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 水平相关。已经发现, 在大多数癌症中, 较高水平的TAM与较差的患者预后相关联。另外, 已经发现CSF1在例如小鼠中的人乳腺癌异种移植物中促进肿瘤生长和进展至转移。参见, 例如, Paulus等人, Cancer Res. 66:4349-56 (2006)。此外, 在骨转移中, CSF1R在溶骨性骨质破坏中起作用。参见, 例如, Ohno等人, Mol. Cancer Ther. 5:2634-43 (2006)。在某种程度上, TAM通过免疫抑制性细胞因子的释放和T细胞抑制性表面蛋白的表达而抑制抗肿瘤T细胞效应物功能, 从而促进肿瘤生长。

[0004] 癌症的遗传改变提供了多种可以介导抗肿瘤免疫的抗原。通过T细胞受体 (TCR) 的抗原识别引发T细胞响应, 所述T细胞响应受到活化信号与抑制信号之间的平衡的调节。抑制信号或“免疫检查点”通过预防自身免疫而在正常组织中起重要作用。免疫检查点蛋白的上调允许癌症逃避抗肿瘤免疫。有两种免疫检查点蛋白已经成为临床癌症免疫治疗的焦点: 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (CTLA-4) 和程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1)。抗CTLA-4抗体和抗PD-1抗体联合用于治疗转移性黑素瘤已得到批准, 并且正在进行若干另外的临床试验以研究该组合用于治疗其他癌症的用途。目前也在临床试验中研究抗PD-1抗体和抗CTLA-4抗体作为单一疗法用于治疗许多不同类型癌症。结合PD-L1 (PD-1配体之一) 的抗PD-L1抗体目前也在临床开发中。

[0005] 许多肿瘤经常同时表达多种检查点分子; 因此, 以提高功效为目的的检查点调变物的组合正处于临床测试中。与单独的抗CTLA-4Ab或历史对照相比较, 在转移性黑素瘤中, 抗CTLA-4抗体 (抗CTLA-4Ab) 和抗PD-1抗体 (抗PD-1Ab) 联合的初步临床结果已经证明了总响应率的提高、完全响应率以及总生存率的增加。

[0006] 发明概述

[0007] 如本文所述, 正在进行抗PD-1抗体与抗CSF1R抗体组合的Ia/b期研究。(参见例如

临床试验NCT02526017,其综述可见于因特网网址clinicaltrials.gov.)。基于初步的安全性和药效学,选择用于胰腺癌患者的cabiralizumab(抗CSF1R抗体)和纳武单抗(抗PD-1抗体)的组分的特定剂量方案,用于剂量扩展研究。

[0008] 在一些实施方案中,本公开提供在受试者中治疗癌症的方法,所述癌症例如实体瘤,例如胰腺癌,包括胰腺导管腺癌、晚期胰腺癌、转移性胰腺癌(例如已转移至肝和/或肺的胰腺癌),和微卫星稳定型(MSS)胰腺癌,该方法包括向所述受试者给药4mg/kg的抗CSF1R抗体和3mg/kg的抗PD-1抗体,其中所述抗体各自每两周给药一次,且其中所述抗CSF1R抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;且其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体和/或所述抗PD-1抗体包含全长重链和/或轻链,或者,其为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段。

[0009] 在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为纳武单抗、帕博利珠单抗或PDR001。

[0010] 在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链,且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为cabiralizumab。

[0011] 在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体在抗CSF1R抗体之前给药至受试者。在一些此类实施方案中,在PD-1/PD-L1抑制剂之后30分钟至120分钟给药所述抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体经30-60分钟的期间输注,且所述抗CSF1R抗体经30-60分钟的期间输注。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体的输注在输注抗PD-1抗体结束之后30-120分钟开始。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体的输注在输注抗PD-1抗体结束之后30-60分钟(例如30分钟)开始。

[0012] 在一些实施方案中,所述受试者先前的胰腺癌标准疗法治疗失败,或不适用于标准疗法的治疗。在一些实施方案中,所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。在一些此类实施方案中,所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。在一些实施方案中,所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗,例如在至少2个剂量之后。

[0013] 在一些实施方案中,所述受试者具有胰腺局部腺癌。在一些实施方案中,所述受试者具有胰腺转移性腺癌。在一些实施方案中,所述受试者具有晚期胰腺癌。在一些实施方案中,所述受试者不具有活动性胰腺炎或2级或更高的腹水。在一些实施方案中,所述受试者的胰腺肿瘤为PD-L1阳性。在一些实施方案中,所述受试者在至少一个剂量的抗CSF1R抗体和至少一个剂量的抗PD-1抗体之后减少了循环CD14+CD16++非典型单核细胞。例如,在一些

情况下,所述CD14+CD16++非典型单核细胞在第一剂量的抗CSF1R抗体和第一剂量的抗PD-1抗体之后降低至低于10个单核细胞/微升外周血,并且保持低于10个单核细胞/微升外周血持续另外至少10天。在一些实施方案中,所述受试者具有晚期胰腺癌和/或转移性胰腺癌,例如转移至例如肝和/或肺的另一器官,和/或为微卫星稳定型(MSS)受试者和/或具有微卫星稳定型肿瘤。在一些实施方案中,所述胰腺癌已被确定为微卫星稳定型(MSS)和/或已被确定为具有肿瘤突变负荷(TMB)少于20个突变/兆碱基、少于15个突变/兆碱基或少于10个突变/兆碱基(通过FoundationOne®CDx™分析)或少于400、少于300或少于200个错义突变(通过WES)。在一些实施方案中,所述受试者的胰腺癌在至少一种基于吉西他滨的或基于5-氟尿嘧啶的化疗方案后发生进展。

[0014] 本申请还涵盖在受试者中治疗癌症的方法,所述癌症例如实体瘤,例如胰腺癌,包括胰腺导管腺癌,晚期胰腺癌,转移性胰腺癌(例如已转移至肝和/或肺的胰腺癌),和微卫星稳定型(MSS)胰腺癌,该方法包括向所述受试者给药2、3或4mg/kg的抗CSF1R抗体,每两周一次;和400-600mg的抗PD-1抗体,每四周一次,其中所述抗CSF1R抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;且其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。

[0015] 在一些实施方案中,向所述受试者给药4mg/kg的所述抗CSF1R抗体,每两周一次;和450-500mg的所述抗PD-1抗体,每四周一次。在一些实施方案中,向所述受试者给药4mg/kg的所述抗CSF1R抗体,每两周一次;和480mg的所述抗PD-1抗体,每四周一次。

[0016] 在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含全长重链和/或轻链或为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含全长重链和/或轻链或为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为纳武单抗、帕博利珠单抗或PDR001。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为cabiralizumab。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体经30-60分钟的期间输注,且所述抗CSF1R抗体经30-60分钟的期间输注。在一些实施方案中,所述受试者先前的胰腺癌标准疗法治疗失败,或不适用于标准疗法的治疗。

[0017] 在一些实施方案中,所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。在一些此类情况下,所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。在一些此类情况下,所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗,例如在至少2个剂量之后。在一些实施方案中,所述受试者具



有胰腺局部腺癌。在一些实施方案中,所述受试者具有胰腺转移性腺癌。在一些实施方案中,所述受试者不具有活动性胰腺炎或2级或更高的腹水。在一些实施方案中,所述受试者的胰腺肿瘤为PD-L1阳性。在一些实施方案中,所述受试者在至少一个剂量的抗CSF1R抗体和至少一个剂量的抗PD-1抗体之后减少了循环CD14+CD16++非典型单核细胞。在一些实施方案中,所述CD14+CD16++非典型单核细胞在第一剂量的抗CSF1R抗体和第一剂量的抗PD-1抗体之后三天内降低至低于10个单核细胞/微升外周血,并且保持低于10个单核细胞/微升外周血持续另外至少10天。在一些实施方案中,受试者具有晚期胰腺癌和/或转移性胰腺癌,例如转移至例如肝和/或肺的另一器官,和/或为微卫星稳定型(MSS)受试者。在一些实施方案中,所述胰腺癌已被确定为微卫星稳定型(MSS)和/或已被确定为具有肿瘤突变负荷(TMB)少于20个突变/兆碱基、少于15个突变/兆碱基或少于10个突变/兆碱基(通过FoundationOne®CDx™分析)或少于400、少于300或少于200个错义突变(通过WES)。在一些实施方案中,所述受试者的胰腺癌在至少一种基于吉西他滨的或基于5-氟尿嘧啶的化疗方案之后发生进展。

[0018] 本申请还涵盖在受试者中治疗癌症的方法,所述癌症例如实体瘤,例如胰腺癌,包括胰腺导管腺癌,晚期胰腺癌,转移性胰腺癌(例如已转移至肝和/或肺的胰腺癌),和微卫星稳定型(MSS)胰腺癌,该方法包括向所述受试者给药2、3或4mg/kg的抗CSF1R抗体,每两周一次;和400-600mg的抗PD-1抗体,每四周一次;并与化疗组合,所述化疗包括吉西他滨或5-氟尿嘧啶(5-FU),其中所述抗CSF1R抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;且其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。

[0019] 在一些实施方案中,向所述受试者给药4mg/kg的所述抗CSF1R抗体,每两周一次;和450-500mg的所述抗PD-1抗体,每四周一次。在一些实施方案中,向所述受试者给药4mg/kg的所述抗CSF1R抗体,每两周一次;和480mg的所述抗PD-1抗体,每四周一次。在一些实施方案中,向所述受试者给予化疗,所述化疗包括吉西他滨和纳米白蛋白结合型紫杉醇。在一些实施方案中,向所述受试者给予化疗,所述化疗包括5-FU、甲酰四氢叶酸和脂质体伊立替康。在一些实施方案中,向所述受试者给予化疗,所述化疗包括FOLFOX。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含全长重链和/或轻链,或者,其为Fab、Fv、scFv、Fab'或(Fab')<sub>2</sub>片段。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含全长重链和/或轻链,或者,其为Fab、Fv、scFv、Fab'或(Fab')<sub>2</sub>片段。

[0020] 在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为纳武单抗,帕博利珠单抗或PDR001。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变

区。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为cabiralizumab。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体经30-60分钟的期间输注,且所述抗CSF1R抗体经30-60分钟的期间输注。

[0021] 在一些实施方案中,所述受试者先前的胰腺癌标准疗法治疗失败,或不适用于标准疗法的治疗。在一些实施方案中,所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。在一些实施方案中,所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。

[0022] 在一些实施方案中,所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗,例如在至少2个剂量之后。在一些实施方案中,所述受试者具有胰腺局部腺癌。在一些实施方案中,所述受试者具有胰腺转移性腺癌。在一些实施方案中,所述受试者不具有活动性胰腺炎或2级或更高的腹水。在一些实施方案中,所述受试者的胰腺肿瘤为PD-L1阳性。在一些实施方案中,受试者在至少一个剂量的抗CSF1R抗体和至少一个剂量的抗PD-1抗体之后减少了循环CD14+CD16++非典型单核细胞。在一些实施方案中,所述CD14+CD16++非典型单核细胞在第一剂量的抗CSF1R抗体和第一剂量的抗PD-1抗体之后三天内降至低于10个单核细胞/微升外周血,并且保持低于10个单核细胞/微升外周血持续另外至少10天。在一些实施方案中,受试者具有晚期胰腺癌和/或转移性胰腺癌,例如转移至例如肝和/或肺的另一器官,和/或为微卫星稳定型(MSS)受试者。在一些实施方案中,所述胰腺癌已被确定为微卫星稳定型(MSS)和/或已被确定为具有肿瘤突变负荷(TMB)少于20个突变/兆碱基、少于15个突变/兆碱基或少于10个突变/兆碱基(如通过Foundation One® CDx™分析确定),和/或少于400、少于300或少于200个错义突变(如通过全外显子组测序(WES)确定的)。在一些实施方案中,所述受试者的胰腺癌在至少一种基于吉西他滨的或基于5-氟尿嘧啶的化疗方案之后发生进展。

[0023] 本说明书还涵盖在受试者中治疗癌症的方法,其包括向所述受试者给药抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体,其中所述癌症已被确定为微卫星稳定型(MSS)和/或已被确定为具有TMB少于20,15或10个突变/兆碱基(如通过Foundation One® CDx™分析确定的),和/或少于400、少于300或少于200个错义突变(如通过WES确定)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定(i)为MSS和(ii)具有TMB少于20、15或10个突变/兆碱基(如通过Foundation One® CDx™分析确定的),和/或少于400、300或200个错义突变(如通过WES确定的)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定为具有TMB少于15个突变/兆碱基(如通过Foundation One® CDx™分析确定的),和/或少于300个错义突变(如通过WES确定)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定为具有TMB少于10个突变/兆碱基(如通过Foundation One® CDx™分析确定),和/或少于200个错义突变(如通过WES确定)。在一些此类方法中,所述抗CSF1R抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;且其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。在一些方法中,所述抗CSF1R抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段和/或所述抗

PD-1抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或 (Fab')<sub>2</sub>片段。在一些此类方法中,所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为纳武单抗或帕博利珠单抗或PDR001。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为cabiralizumab。在一些实施方案中,所述抗CSF-1R抗体为emactuzumab (RG7155), AMG 820或SNDX 6352 (UCB 6352), 在一些实施方案中,使用非抗体抗CSF-1R剂代替所述抗CSF1R抗体,例如使用小分子,例如JNJ-40346527 (现为PRV-6527), 例如抗CSF1R酪氨酸激酶抑制剂或其他方式。

[0024] 在一些上述方法中,所述抗PD-1抗体在抗CSF1R抗体之前给药至受试者。在一些实施方案中,在抗PD-1抗体之后30分钟至120分钟给药所述抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体经30-60分钟的期间输注,且所述抗CSF1R抗体经30-60分钟的期间输注。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体的输注在输注抗PD-1抗体结束之后30-120分钟开始。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体的输注在输注抗PD-1抗体结束之后30-60分钟(例如30分钟)开始。在一些实施方案中,所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。在一些实施方案中,所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。在一些实施方案中,所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗,例如在至少2个剂量之后。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab和所述抗PD-1抗体为纳武单抗,其中Cabiralizumab每两周一次以4mg/kg的剂量给药,和其中纳武单抗每两周一次以3mg/kg的剂量给药。在一些实施方案中,所述癌症为胰腺癌、卵巢癌、肾癌、恶性胶质瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)或头颈鳞状细胞癌(SCCHN)。

[0025] 本公开在本文中还包括在受试者中治疗癌症的方法,该方法包括向所述受试者给药至少一个剂量的抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体,例如单一剂量或两个剂量的所述抗体,其中在所述给药之前和之后确定至少一种标志物基因的表达水平,所述至少一种标志物基因包括以下中的一或多个:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,TNF,CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,TNFRSF17,CD3D,CD8A,CD8B,GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,PRF1,BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,和FOXP3。如果表达水平数据表明所述至少一种标志物基因的表达水平在给药之后增加,则可继续给药所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体至受试者。一些实施方案包括治疗受试者中癌症的方法,其包括向所述受试者给药至少一个剂量的抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体,其中确定所述至少一种标志物基因的表达水平在给药之后增加,所述至少一种标志物基因包括以下中的一或多个:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,TNF,CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,TNFRSF17,CD3D,CD8A,CD8B,GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,PRF1,BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,和FOXP3;然后继续给药所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体至受试者。在其它实施方案中,所述方法包括首先确定或已确定所述至少一种标志物基因的表达

水平,该标志物基因包括以下中的一或多个:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,TNF,CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,TNFRSF17,CD3D,CD8A,CD8B,GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,PRF1,BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,和FOXP3,然后给药至少一个剂量的所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体,例如一个或两个剂量的这两种抗体,然后再次确定或已确定所述至少一种标志物基因的表达水平。如果表达水平数据表明所述至少一种标志物基因的表达水平在给药之后增加,则可继续给药所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体至受试者。在其它实施方式中,所述方法包括首先确定或已确定所述至少一种标志物基因的表达水平,该标志物基因包括以下中的一或多个:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,TNF,CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,TNFRSF17,CD3D,CD8A,CD8B,GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,PRF1,BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,和FOXP3,然后给药至少一个剂量的所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体,例如给药一个或两个剂量的所述两种抗体,然后确定所述至少一种标志物基因的表达水平已在给药之后增加,然后再给药所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体至受试者。此处的实施方案还包括在受试者中治疗癌症的方法,其包括向所述受试者给药至少一个剂量的抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体,其中包括在给药之前和之后确定包含CSF-1和IL-34的一者或两者的至少一种标志物基因的表达水平;且如果在a)的给药之后包括CSF-1和IL-34的一者或两者的至少一种标志物基因的表达水平相比于给药之前测定的表达水平有所增加,则继续给药所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体至受试者。此处的实施方案还包括在受试者中治疗癌症的方法,其包括向所述受试者给药至少一个剂量的抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体,其中确定包括CSF-1和IL-34的一者或两者的至少一种标志物基因的表达水平在给药之后增加,和继续给药所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体至受试者。此处的实施方案还包括在受试者中治疗癌症的方法,其包括向所述受试者给药至少一个剂量的抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体,在给药之前和之后确定所述包括CSF-1和IL-34的一者或两者的至少一种标志物基因的表达水平,其中如果确定所述至少一种标志物基因的表达水平在给药之后增加,然后继续给药所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体至受试者。此处的实施方案还包括在受试者中治疗癌症的方法,其包括向所述受试者给药至少一个剂量的抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体,确定包括CSF-1和IL-34的一者或两者的至少一种标志物基因的表达水平已在给药之后增加,然后继续给药所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体至受试者。

[0026] 在上述任何方法中,所述至少一种标志物基因包括:(a)至少一种促炎性标志物基因,其包括:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,和TNF,(b)至少一种B细胞标志物,其包括:CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,和TNFRSF17,(c)至少一种CD8<sup>+</sup> T细胞标志物,其包括:CD3D,CD8A,和CD8B,(d)至少一种效应T细胞溶解标志物,其包括:GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,和PRF1;和/或(e)至少一种效应T细胞受体标志物,其包括:BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,和FOXP3。上述任一方法中可进一步包括测定CSF1R,CSF-1和IL-34中一或多个的表达水平,其中CSF-1和IL-34表达水平在给药之后的增加表明所述受试者响应于所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的治疗,而CSF1R表达水平的减少表明所述受试者不响应于所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的治疗。在一些实施方案中,所述方法进一步包括确定一或多种抗

炎性标志物的表达水平,其包括:ARG1,C5AR1,CD14,CD163,CXCR1,CXCR2,IL1A,IL1RN,IL8,MRC1,MSR1,PF4,PPBP,S100A12,S100A8,SAA1,S100A9,和TGFB1。在一些实施方案中,在响应于所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体的治疗的患者中这些标志物的水平不变或不增加。

[0027] 在上述任何方法中,所述至少一种标志物基因的表达水平可为RNA表达水平,例如如转录组分析或逆转录PCR所测定。在上述任何方法中,所述表达水平例如可在肿瘤细胞中测定,即在来自肿瘤样本(例如活检样本)的细胞中测定。在上述任一癌症治疗方法中,所述癌症可已被确定为MSS和/或已被确定为具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基(如通过Foundation **One**<sup>®</sup> CDx<sup>™</sup>分析确定),和/或少于400、少于300或少于200个错义突变(如通过全外显子组测序(WES)确定)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定(i)为MSS和(ii)具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基(如通过Foundation **One**<sup>®</sup> CDx<sup>™</sup>分析确定),和/或少于400、少于300或少于200个错义突变(如通过WES确定)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定为具有TMB少于15个突变/兆碱基(如通过Foundation **One**<sup>®</sup> CDx<sup>™</sup>分析确定),和/或少于300个错义突变(如通过WES确定)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定为具有TMB少于10个突变/兆碱基(如通过Foundation **One**<sup>®</sup> CDx<sup>™</sup>分析确定),和/或少于200个错义突变(如通过WES确定)。

[0028] 在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;且其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为纳武单抗或帕博利珠单抗或PDR001。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体在抗CSF1R抗体之前给药至受试者。在一些实施方案中,在抗PD-1抗体之后30分钟至120分钟给药所述抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体经30-60分钟的期间输注,且所述抗CSF1R抗体经30-60分钟的期间输注。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体的输注在输注抗PD-1抗体结束之后30-120分钟开始。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体的输注在输注抗PD-1抗体结束之后30-60分钟(例如30分钟)开始。在一些实施方案中,所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。在一些实施方案中,所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响

应者。在一些实施方案中,所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗,例如在至少2个剂量之后。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab且所述抗PD-1抗体为纳武单抗,其中Cabiralizumab每两周一次以4mg/kg的剂量给药,和其中纳武单抗每两周一次以3mg/kg的剂量给药。在一些实施方案中,所述癌症为胰腺癌,卵巢癌,肾癌,恶性胶质瘤,黑色素瘤,非小细胞肺癌(NSCLC)或头颈鳞状细胞瘤(SCCHN)。在一些实施方案中,所述抗CSF-1R抗体为Emactuzumab(RG7155),AMG 820或SNDX 6352(UCB 6352)。在一些实施方案中,使用非抗体CSF-1R抑制剂代替所述抗CSF1R抗体,例如使用小分子,例如JNJ-40346527(现为PRV-6527),例如抗CSF1R酪氨酸激酶抑制剂或,其他方式。

[0029] 本公开还包括确定患有癌症的受试者对于抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的组合治疗的响应性的方法,所述方法包括在向所述受试者给药至少一个剂量的所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体之前和之后确定所述至少一种标志物基因的表达水平,所述至少一种标志物基因包括以下中的一或多个:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,TNF,CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,TNFRSF17,CD3D,CD8A,CD8B,GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,PRF1,BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,和FOXP3。在一些实施方案中所述至少一种标志物基因的表达水平的增加表明响应性。在上述任何方法中,所述至少一种标志物基因包括:(a)至少一种促炎性标志物基因,其包括:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,和TNF,(b)至少一种B细胞标志物,其包括:CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,和TNFRSF17,(c)至少一种CD8<sup>+</sup>T细胞标志物,其包括:CD3D,CD8A,和CD8B,(d)至少一种效应T细胞溶解标志物,其包括:GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,和PRF1;和/或(e)至少一种效应T细胞受体标志物,其包括:BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,和FOXP3。上述任一方法中可进一步包括测定CSF1R,CSF-1和IL-34中一或多个的表达水平,其中在给药之后CSF-1和IL-34表达水平的增加表明所述受试者响应于所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的治疗,而CSF1R表达水平的减少表明所述受试者不响应于所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的治疗。本文还包括确定患有癌症的受试者对于抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的组合治疗的响应性的方法,所述方法包括在向所述受试者给药至少一个剂量的所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体之前和之后确定所述至少一种标志物基因的表达水平,所述至少一种标志物基因包括CSF-1和IL-34中的一者或两者,其中在给药之后所述至少一种标志物基因的表达水平的增加表明所述受试者响应于所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体的组合治疗。

[0030] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括确定一或多种抗炎性标志物的表达水平,其包括:ARG1,C5AR1,CD14,CD163,CXCR1,CXCR2,IL1A,IL1RN,IL8,MRC1,MSR1,PF4,PPBP,S100A12,S100A8,SAA1,S100A9,和TGFB1。在一些实施方案中,在响应于所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体的治疗的患者中这些标志物的水平不变或不增加。在一些实施方案中,在确定所述至少一种标志物基因的表达水平之间,向所述受试者给药一或两个剂量的所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体。在一些实施方案中,所述方法进一步包括确定一或多种抗炎性标志物的表达水平,其包括:ARG1,C5AR1,CD14,CD163,CXCR1,CXCR2,IL1A,IL1RN,IL8,MRC1,MSR1,PF4,PPBP,S100A12,S100A8,SAA1,S100A9,和TGFB1。在一些实施方案中,在响应于所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体的治疗的患者中这些标志物的水平不变或不增加。

在上述任何方法中,所述至少一种标志物基因的表达水平可为RNA表达水平,例如如转录组分析或逆转录PCR所测定。在上述任何方法中,所述表达水平例如可在肿瘤细胞中测定,即在来自肿瘤样本(例如活检样本)的细胞中测定。在上述任何方法中,所述癌症可已被确定为MSS和/或已被确定为具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基(如通过Foundation**One**<sup>®</sup> CDx<sup>™</sup>分析确定),和/或少于400、少于300或少于200个错义突变(如通过WES确定)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定(i)为MSS和(ii)具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基(如通过Foundation**One**<sup>®</sup> CDx<sup>™</sup>分析确定),和/或少于400、少于300或少于200个错义突变(如通过WES确定)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定为具有TMB少于15个突变/兆碱基(如通过Foundation**One**<sup>®</sup> CDx<sup>™</sup>分析确定),和/或少于300个突变/兆碱基(如通过WES确定)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定为具有TMB少于10个突变/兆碱基(如通过Foundation**One**<sup>®</sup> CDx<sup>™</sup>分析确定),和/或少于200个错义突变(如通过WES确定)。

[0031] 在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;且其中所述抗PD-1抗体包含重链和轻链,所述重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3,所述轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或 (Fab')<sub>2</sub>片段。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或 (Fab')<sub>2</sub>片段。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为纳武单抗或帕博利珠单抗或PDR001。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab。在一些实施方案中,所述抗CSF-1R抗体为Emactuzumab (RG7155), AMG 820或SNDX 6352 (UCB 6352)。在一些实施方案中,使用非抗体CSF1R抑制剂代替所述抗CSF1R抗体,例如小分子,例如JNJ-40346527 (现为PRV-6527),例如抗CSF1R酪氨酸激酶抑制剂或其他方式。

[0032] 在一些实施方案中,所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。在一些实施方案中,所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。在一些实施方案中,所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗,例如在至少2个剂量之后。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab并且所述抗PD-1抗体为纳武单抗,其中Cabiralizumab每两周一次以4mg/kg的剂量给药,并且其中纳武单抗每两周一次以3mg/kg的剂量给药。在一些实施方案中,所述癌症为胰腺癌,卵巢癌,肾癌,恶性胶质瘤,黑素瘤,非小细胞肺癌(NSCLC)或头颈鳞

状细胞瘤 (SCCHN)。

[0033] 附图说明及其它材料

[0034] 图1是对于实施例3和4所述的涉及Cabiralizumab(本文也称为FPA008或HuAb1)和纳武单抗的临床实验治疗群组的描述。

[0035] 图2显示实施例3和4的临床实验的剂量递增标准。

[0036] 图3A显示在第一剂量的Cabiralizumab(“cabira”)或Cabiralizumab与纳武单抗的组合(“cabira”和“NIVO”)之后外周血中CD14+CD16++非典型单核细胞的水平。数值“n”为接受Cabiralizumab或组合各剂量的患者的数量。页面左侧图形中最高的虚线来自Cabira 1mg/kg+NIVO数据集,第二条虚线来自Cabira 2mg/kg+NIVO数据集,而第三高的实线来自Cabira 2mg/kg数据集。其余线条总的来说叠加在图形上。图3B显示了173例癌症患者每两周(Q2W)的第一剂量的4mg/kg Cabiralizumab后的剂量扩展后,外周血CD14+CD16++单核细胞的水平,分为“胰腺癌”和“其他癌症”两类。两组患者的外周CD14+CD16++单核细胞水平总的来说是重叠的,“其他癌症”线在第0天是两条线中较低的一条,而在第14天是两条线中较高的一条。

[0037] 图4显示胰腺癌患者对每两周4mg/kg Cabiralizumab和3mg/kg纳武单抗组合的响应性的蛛网图(spliderplot)。3条下面的线对应于已确认部分响应的患者。如图所示,在开始治疗的50-100天内,这3名患者的肿瘤负荷下降了至少30%。这3条线上方的线对应于进展性疾病之后治疗的患者;下一条更高的线对应于具有稳定疾病的患者,图零线上方的线对应于进展性疾病的患者,除了具有稳定疾病的一个患者外。

[0038] 图5显示了胰腺癌已经转移至肝脏的患者的肝脏扫描,该图像是在4种不同的化疗方案之后、每两周的4mg/kg Cabiralizumab和3mg/kg纳武单抗组合治疗之前(基线;2016年10月)和在Cabiralizumab/纳武单抗组合治疗之后(-75%;2017年6月)拍摄。扫描显示肿瘤负荷降低了75%,这是作为36mm直径尺寸的肝转移瘤的缩小而测得的。

[0039] 图6A和图6B一起示出了在患有晚期实体瘤的患者中Cabiralizumab单一疗法(图6A)和Cabiralizumab联合纳武单抗(图6B)的Ia/Ib期研究中的患者群组的图表。在认为相应的单一疗法剂量可耐受后,开始组合治疗研究。缩写:IV=静脉注射;NSCLC=非小细胞肺癌;Q2W=每2周;RCC=肾细胞癌;SCCHN=头颈鳞状细胞瘤。

[0040] 图7显示了在接受Cabiralizumab加纳武单抗的患者中,通过RNA测序确定的肿瘤突变负荷(TMB)(如本文所述显示了与由Foudation Medicine, Inc. Foundation One® CDx分析获得的TMB值的对应物),按肿瘤类型进行区分。该图显示了单个患者(灰色点)和每个肿瘤组中患者的错配突变数。左箭头是通过WES确定的200个总错义突变的截断线,其对应于CM026临床试验中使用的Foundation Medicine Foundation One® CDx™分析确定的每兆碱基10个错配突变的TMB(参见Szustakowski等人,在AACR2018年度会议上提出;2018年4月14-18日;芝加哥;摘要5528)。NSCLCn代表未经PD-1的NSCLC(PD-1 naïve NSCLC),而NSCLCr代表先天或获得性耐药NSCLC。

[0041] 图8说明了使用Cabiralizumab $\geq$ 4mg/kg和纳武单抗时,观察到外周CSF-1和非典型单核细胞的剂量依赖性变化。图8A显示在用1、2、4或6mg/kg Cabiralizumab加3mg/kg纳武单抗Q2W治疗开始后的第0-30天,外周血中CSF-1的浓度(以ng/mL为单位),表明在用Cabiralizumab剂量 $\geq$ 4mg/kg+纳武单抗3mg/kg Q2W治疗的患者中CSF-1增加。图8B显示在



用1、2、4或6mg/kg Cabiralizumab加3mg/kg纳武单抗Q2W治疗开始后0-30天,非典型单核细胞(CD14+CD16++)在外周血中的浓度,显示了在用Cabiralizumab剂量 $\geq 4\text{mg/kg}$ +纳武单抗3mg/kg Q2W治疗的患者中非典型单核细胞的持久消耗。

[0042] 图9说明在Q2W方案下,外周CSF-1和非典型单核细胞的时间表依赖性变化具有最佳动力学。图9A示出了CSF-1浓度,而图9B显示了非典型单核细胞浓度,比较Cabiralizumab加纳武单抗组合的Q2W与Q3W给药时间表。图9A显示除了1名接受Q3W方案治疗的患者的CSF-1水平没有增加之外,Q2W方案和每3周(Q3W)方案的CSF-1结果相似。图9B显示Q2W方案非典型单核细胞一致地减少,但Q3W方案非典型单核细胞有变化。

[0043] 图10显示在响应者的肿瘤中CSF-1R配体和促炎性基因的表达增加,而在非响应者的肿瘤中没有增加。图10A和10B示出了在Cabiralizumab加纳武单抗响应者(图10A)和非响应者(图10B)中在治疗前基线(浅阴影)和在治疗4周后(深阴影)的各种标志物的表达水平曲线。图10A显示在对Cabiralizumab+纳武单抗治疗有响应的患者中观察到CSF-1R配体和促炎标志物的表达显著增加。图10B显示CSF1R的降低是在无响应的患者中观察到的唯一显著变化。FPKM=每千个碱基的转录每百万映射读取的片段数。治疗前和治疗中分析包括133个治疗前样本和55个治疗中样本。箭头表示DSeq2软件包在R标准 $> 2$ 倍变化和 $< 0.05\text{FDR}$ 中确定的统计学显著变化。

[0044] 图11显示了与B细胞、CD8+ T细胞和CD8+ T细胞活化相关的基因的表达在响应者的肿瘤中增加,但是在非响应者中则没有增加。图11A和11B显示了在Cabiralizumab加纳武单抗响应者(图11A)和非响应者(图11B)中在治疗前基线(浅阴影)和在治疗4周后(深阴影)各种另外的标志物的表达水平的曲线。图11A显示在对该组合有响应的患者中观察到与CD8+ T细胞和CD8+ T细胞细胞溶解和抑制性受体信号相关的基因表达显著增加。图11B显示在非响应者中未观察到显著变化。FPKM=每千个碱基的转录每百万映射读取的片段数。治疗前和治疗中分析包括133个治疗前样本和55个治疗中样本。箭头表示DSeq2软件包在R标准 $> 2$ 倍变化和 $< 0.05\text{FDR}$ 中确定的统计学显著变化。

[0045] 图12显示了用Cabiralizumab和纳武单抗治疗的患者的肿瘤中CSF1R和M2巨噬细胞减少。具体而言,作为M2巨噬细胞标志物的CSF1R和CD163在治疗的第28天显示从基线显著下降,如左图和中图所示。CD68是M1和M2巨噬细胞的标志物,其下降程度较小。在图中,“n”等于测试的患者样本数。该图未显示标志物水平超过200%的增加。在5例患者中观察到CSF1R的超过200%的增加,在7例患者中观察到CD163的 $> 200\%$ 的增加,在6例患者中观察到CD68的 $> 200\%$ 的增加。

[0046] 图13显示了在用Cabiralizumab和纳武单抗治疗的患者的肿瘤中CD8+效应T细胞增加。该图显示52位患者自基线变化的百分比。

[0047] 图14显示了在治疗前(2017年2月;图像中用白色箭头指示的病变)和治疗数月后(2017年7月)的用Cabiralizumab和纳武单抗组合治疗的患有MSS胰腺癌的大力预先治疗的患者的肺部图像。图像显示了肺部对治疗的持久响应。该患者是一名63岁的男性,接受过4种先前的化疗方案(佐剂FOLFIRINOX、FOLFIRINOX、卡培他滨、吉西他滨加纳米白蛋白结合型紫杉醇)。该患者获得了部分响应,肿瘤负荷的最佳变化为 $-50\%$ 。CA19-9水平下降了96%。截至2017年11月,所述患者的响应正在进行中。

[0048] 详细说明

[0049] 肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 据报道涉及许多癌症的发病机制,并与预后不良相关。抑制CSF1R可以减少小鼠模型和人类肿瘤中的免疫抑制性TAM。参见,例如,Ries等人,2014, *Cancer Cell*, 25:846-859;Pyontech等人,2013, *Nature Med.*, 19:1264-1272;和Zhu等人,2014, *Cancer Res.*, 74:5057-5069。在胰腺肿瘤模型中,CSF1R的小分子抑制与免疫检查点阻断发挥了协同作用。参见Zhu等人,2014, *Cancer Res.*, 74:5057-5069。虽然不希望受任何具体理论的束缚,但是本发明涉及治疗可能既具有表达CSF1R的TAM、又具有表达PD1的T细胞如CD8<sup>+</sup> T细胞,并且对用抗CSF1R抗体和PD-1/PD-L1抑制剂组合治疗敏感的肿瘤的方法。在一些情况下,兼具表达CSF1R的TAM和表达PD-1的T细胞如CD8<sup>+</sup> T细胞的肿瘤可能对PD-1/PD-L1单一疗法具有抗性,而对组合治疗应当是敏感的。例如,不希望受任何具体理论的束缚,具有高水平的表达CSF1R的TAM——它们抑制表达PD-1的T细胞如CD8<sup>+</sup> T细胞——的肿瘤可能对组合治疗是敏感的,例如,因为抗CSF1R抗体抑制TAM可以增强表达PD-1的T细胞如CD8<sup>+</sup> T细胞,使肿瘤对PD-1/PD-L1抑制剂敏感。因此,本发明提供了治疗癌症的方法,包括通过Ia/b期临床试验鉴定的特定剂量方案施用抗CSF1R抗体和PD-1/PD-L1抗体。

[0050] 定义

[0051] 除非另行规定,结合本发明使用的科学和技术术语应具有本领域普通技术人员通常理解的含义。此外,除非上下文另有要求,单数术语应包括复数,并且复数术语应包括单数。

[0052] 与重组DNA、寡核苷酸合成、组织培养和转化(例如电穿孔、脂质体转染)、酶促反应和纯化技术结合使用的示例性技术是本领域已知的。许多这样的技术和程序描述于,例如, Sambrook等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)), 以及其他许多地方。另外,用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送、以及患者治疗的示例性技术也是本领域已知的。

[0053] 在本申请中,除非另有说明,“或”的使用意味着“和/或”。在多个从属权利要求的情况下,仅仅在替代方案中使用“或”引用一个以上的前述独立或从属权利要求。同样,诸如“要素”或“组分”之类的术语涵盖了包括一个单元的要素和组分以及包括一个以上的亚单元的要素和组分,除非另外特别说明。

[0054] 如本文所述,任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应被理解为包括所述范围内的任何整数的值,并且在适当时包括其分数(诸如整数的十分之一和百分之一),除非另外指明。

[0055] 单位、前缀和符号均以它们的国际单位制(SI)公认的形式表示。数值范围包括定义该范围的数字。在本文中提供的小标题不是本公开的不同方面的限制,可以通过整体上参考本说明书来获得这些方面。因此,通过完整地参考说明书,更详尽地定义了紧接着在下文中定义的术语。相反的是,本文所用的章节标题仅用作组织行文的目的。

[0056] 除非另外指明,正如根据本公开所使用的,以下术语应理解为具有以下含义:

[0057] 本文所有引用内容,包括专利申请和公开,均出于任意目的而以整体并入本文中作为参考。

[0058] “施用”是指使用本领域技术人员已知的各种方法和递送系统中的任何一种将包含治疗剂的组合物以物理方式引入到受试者中。抗PD-1 Ab和/或抗PD-L1 Ab及抗CSF-1R抗体的施用途径包括静脉内、肌内、皮下、腹膜内、脊柱或其他肠胃外施用途径,例如通过注射

或输注。如本文中使用的短语“肠胃外施用”是指通常通过注射而不是肠内和局部施用的施用方式,包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注、以及体内电穿孔。非肠胃外途径包括局部、表皮或粘膜施用途径,例如口服、鼻内、阴道、直肠、舌下或局部。还可以例如一次、多次、和/或经一个或多个延长的周期进行施用。

[0059] 术语“集落刺激因子1受体”及“CSF1R”或“CSF-1R”在本文中是指具有或不具有N末端前导序列的全长人CSF1R,其包括N末端ECD、跨膜结构域和细胞内酪氨酸激酶结构域,除非有明确的相反表达(如“鼠类CSF1R”或“CSF1R ECD”等)。在一些实施方案中,CSF1R具有SEQ ID NO:1(成熟,无信号序列)或SEQ ID NO:2(前体,有信号序列)的氨基酸序列。

[0060] 本文所述“结合CSF1R的抗体”或“抗CSF1R抗体”是指结合CSF1R且可阻断CSF1R与其配体CSF-1和IL-34中的一者或二者结合的抗体。

[0061] 术语“程序性细胞死亡蛋白1”和“PD-1”是指全长人PD-1蛋白,除非有明确的相反表达(如“鼠PD-1”等)。PD-1在体内主要表达于预先活化的T细胞上,并与两种配体——PD-L1和PD-L2结合。完整的PD-1序列可以GenBank登录号U64863找到。在一些实施方案中,PD-1具有SEQ ID NO:19(前体,具有信号序列)或SEQ ID NO:20(成熟的,没有信号序列)的氨基酸序列。

[0062] 术语“程序性细胞死亡1配体1”和“PD-L1”(又称为B7同源物-1;B7-H1;或CD274)和“程序性死亡配体-2”和“PD-L2”(又称为B7-DC;或CD273)是PD-1的两种细胞表面糖蛋白配体,其与PD-1结合后下调T细胞活化和细胞因子分泌。该术语是指全长人PD-L1和人PD-L2,除非另外特别说明。完整的PD-L1序列可以GenBank登录号Q9NZQ7找到。在一些实施方案中,PD-L1具有SEQ ID NO:21(前体,具有信号序列)或SEQ ID NO:22(成熟的,没有信号序列)的氨基酸序列。

[0063] “细胞毒性T淋巴细胞抗原-4”和“CTLA-4”是指属于CD28家族的免疫抑制受体。该术语是指全长人蛋白,除非另外特别说明。CTLA-4在体内只在T细胞上表达,并结合两种配体,CD80和CD86(还分别称为B7-1和B7-2)。完整的CTLA-4序列可以GenBank登录号AAB59385找到。

[0064] 术语“PD-1/PD-L1抑制剂”是指破坏PD-1/PD-L1信号通路的部分(moiety)。在一些实施方案中,抑制剂通过与PD-1和/或PD-L1结合来抑制PD-1/PD-L1信号通路。在一些实施方案中,抑制剂还与PD-L2结合。在一些实施方案中,PD-1/PD-L1抑制剂阻断PD-1与PD-L1和/或PD-L2结合。此类抑制齐可例如为抗体、融合蛋白或PD-1/PD-L1信号通路的小分子抑制剂。

[0065] 本文中的术语“抑制PD-1的抗体”或“抗PD-1抗体”是指抑制PD-1和/或PD-L1信号转导的抗体。在一些实施方案中,抑制PD-1的抗体与PD-1结合并阻断PD-L1和/或PD-L2与PD-1的结合。在一些实施方案中,抑制PD-1的抗体与PD-L1结合并阻断PD-1与PD-L1的结合。

[0066] 如本文中使用的“PD-L1阳性”可以与“至少约5%的PD-L1表达”互换使用。可通过本领域中已知的任何方法来测定PD-L1表达。在一些实施方案中,通过自动IHC测定PD-L1表达。因此,正如自动IHC测定的,PD-L1阳性肿瘤可具有至少约5%、至少约10%或至少约20%的表达PD-L1的肿瘤细胞。在某些实施方案中,“PD-L1阳性”意指有至少100个细胞表面上表达PD-L1的细胞。

[0067] 如本文中使用的“PD-L2阳性”可以与“至少约5%的PD-L2表达”互换使用。可通过本领域中已知的任何方法来测定PD-L2表达。在一些实施方案中,通过自动IHC测定PD-L2表达。因此,正如自动IHC测定的,PD-L2阳性肿瘤可具有至少约5%、至少约10%或至少约20%的表达PD-L2的肿瘤细胞。在某些实施方案中,“PD-L2阳性”是指有至少100个在细胞表面上表达PD-L2的细胞。

[0068] 关于抗CSF1R抗体,术语“阻断配体的结合”(所述配体诸如CSF1和/或IL-34)及其语法变体用于指抑制CSF1R与CSF1R配体(诸如CSF1和/或IL-34)之间的相互作用的能力。这种抑制可以通过任何机制发生,该机制包括直接干扰配体结合(例如由于与CSF1R上的结合位点重叠)和/或由改变配体亲和力的抗体诱导的CSF1R的构象变化等。被称为“功能性的”抗体和抗体片段的以具有这样的性质为特征。本文所用的术语“CSF1”和“IL-34”指人全长蛋白,除非有明确相反说明。

[0069] 关于抗PD-1抗体,术语“阻断配体的结合”(所述配体诸如PD-L1)及其语法变体用于指抑制PD-1与PD-1配体(诸如PD-L1)之间的相互作用的能力。这种抑制可以通过任何机制发生,该机制包括直接干扰配体结合(例如由于与PD-1上的结合位点重叠)、和/或由改变配体亲和力的抗体诱导的PD-1的构象变化等。被称为“功能性的”抗体和抗体片段的以具有这样的性质为特征。本文所用的术语“PD-L1”指人全长蛋白,除非有明确相反说明。

[0070] 如本文中使用的术语“抗体”(简称“Ab”)是指包含重链的至少互补决定区(CDR)1、CDR2和CDR3并且轻链的至少CDR1、CDR2和CDR3的分子,其中该分子能够与抗原结合。抗体这一术语包括但不限于能够结合抗原的片段,例如Fv,单链Fv(scFv)、Fab、Fab'、和(Fab')<sub>2</sub>。该术语也涵盖具有全长重链和/或轻链的分子。术语抗体还包括但不限于嵌合抗体、人源化抗体和各种物种如小鼠、人、食蟹猴等的抗体。

[0071] 在一些实施方案中,抗体包含重链可变区和轻链可变区。在一些实施方案中,抗体包含至少一条包含重链可变区和至少一部分重链恒定区的重链、以及至少一条包含轻链可变区和至少一部分轻链恒定区的轻链。在一些实施方案中,抗体包含两条重链和两条轻链,其中每条重链包含重链可变区和至少一部分重链恒定区,并且,其中每条轻链包含轻链可变区和至少一部分轻链恒定区。如本文中使用的,单链Fv(scFv),或包含例如包含所有六个CDR(三个重链CDR和三个轻链CDR)的单个多肽链的任何其他抗体被认为具有一条重链和一条轻链。在一些这样的实施方案中,重链是包含三个重链CDR的抗体区域,并且轻链是包含三个轻链CDR的抗体区域。

[0072] 如本文中使用的术语“重链可变区”是指包含重链CDR1、框架(FR)2、CDR2、FR3、和CDR3的区域。在一些实施方案中,重链可变区还包含FR1的至少一部分和/或FR4的至少一部分。在一些实施方案中,重链CDR1对应于Kabat残基26至35;重链CDR2对应于Kabat残基50至65;而重链CDR3对应于Kabat残基95至102。参见,例如,Kabat序列of Proteins of Immunological Interest(1987和1991,NIH,Bethesda,Md.);和图1。在一些实施方案中,重链CDR1对应于Kabat残基31至35;重链CDR2对应于Kabat残基50至65;而重链CDR3对应于Kabat残基95至102。参见同上。

[0073] 如本文中使用的术语“重链恒定区”是指包含至少三个重链恒定结构域C<sub>H</sub>1、C<sub>H</sub>2、和C<sub>H</sub>3的区域。非限制性示例性重链恒定区包括γ、δ、和α。非限制性示例性重链恒定区还包括ε和μ。每个重链恒定区对应于一种抗体同种型。例如,包含γ恒定区的抗体为IgG抗体,包含

$\delta$ 恒定区的抗体为IgD抗体,包含 $\alpha$ 恒定区的抗体为IgA抗体。此外,包含 $\mu$ 恒定区的抗体为IgM抗体,包含 $\epsilon$ 恒定区的抗体为IgE抗体。某些同种型可以进一步细分为亚类。例如,IgG抗体包括但不限于,IgG1(包含 $\gamma_1$ 恒定区)、IgG2(包含 $\gamma_2$ 恒定区)、IgG3(包含 $\gamma_3$ 恒定区)、和IgG4(包含 $\gamma_4$ 恒定区)抗体;IgA抗体包括但不限于,IgA1(包含 $\alpha_1$ 恒定区)和IgA2(包含 $\alpha_2$ 恒定区)抗体;IgM包括但不限于,IgM1和IgM2。

[0074] 在一些实施方案中,重链恒定区包含对抗体赋予期望特征的一个或多个突变(或取代)、添加或缺失。非限制性示例性突变为IgG4铰链区(在恒定结构域 $C_{H1}$ 和 $C_{H2}$ 之间)中的S241P突变,其将IgG4基序CPSCP改变为类似于IgG1中的相应基序的CPPCP。在一些实施方案中,该突变产生更稳定的IgG4抗体。参见,例如,Angal等人,Mol.Immunol.30:105-108(1993);Bloom等人,Prot.Sci.6:407-415(1997);Schuurman等人,Mol.Immunol.38:1-8(2001)。

[0075] 如本文中使用的术语“重链”(缩写为HC)是指具有或不具有前导序列的至少包含重链可变区的多肽。在一些实施方案中,重链包含至少一部分重链恒定区。如本文中使用的术语“全长重链”是指具有或不具有前导序列的包含重链可变区和重链恒定区的多肽。

[0076] 如本文中使用的术语“轻链可变区”是指包含轻链CDR1、框架(FR)2、CDR2、FR3、和CDR3的区域。在一些实施方案中,轻链可变区还包含FR1和/或FR4。在一些实施方案中,轻链CDR1对应于Kabat残基24至34;轻链CDR2对应于Kabat残基50至56;轻链CDR3对应于Kabat残基89至97。参见,例如,Kabat序列of Proteins of Immunological Interest(1987和1991,NIH,Bethesda,Md.)。

[0077] 如本文中使用的术语“轻链恒定区”是指包含轻链恒定结构域 $C_L$ 的区域。非限制性示例性轻链恒定区包括 $\lambda$ 和 $\kappa$ 。

[0078] 如本文中使用的术语“轻链”(缩写为LC)是指具有或不具有前导序列的至少包含轻链可变区的多肽。在一些实施方案中,轻链包含至少一部分轻链恒定区。如本文中使用的术语“全长轻链”是指具有或不具有前导序列的包含轻链可变区和轻链恒定区的多肽。

[0079] 如本文中使用的“嵌合抗体”是指包含来自第一物种(比如小鼠、大鼠、食蟹猴等)的至少一个可变区和来自第二物种(比如人、食蟹猴等)的至少一个恒定区的抗体。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个小鼠可变区和至少一个人恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个食蟹猴可变区和至少一个人恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个大鼠可变区和至少一个小鼠恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体的所有可变区均来自第一物种,并且嵌合抗体的所有恒定区均来自第二物种。

[0080] 如本文中使用的“人源化抗体”是指其中非人可变区的框架区中的至少一个氨基酸已经被替换为来自人可变区的相应氨基酸的抗体。在一些实施方案中,人源化抗体包含至少一个人恒定区或其片段。在一些实施方案中,人源化抗体是Fab、scFv、(Fab')<sub>2</sub>等。

[0081] 如本文中使用的“CDR移植抗体”是指其中第一(非人)物种的互补决定区(CDR)已被移植到第二(人)物种的框架区(FR)上的人源化抗体。

[0082] 如本文中使用的“人抗体”是指在人体中产生的抗体、在包含人免疫球蛋白基因的非人动物中产生的抗体如XenoMouse®、以及使用体外方法(例如噬菌体展示)选择的抗体,其中抗体库基于人免疫球蛋白序列。

[0083] 术语“前导序列”是指位于多肽的N末端的氨基酸残基序列,其有助于从哺乳动物

细胞分泌多肽。一旦多肽从哺乳动物细胞输出,前导序列即可被切割,从而形成成熟蛋白质。前导序列可以是天然的或合成的,而且它们相对于与它们所附接的蛋白质而言可以是异源的或同源的。示例性的前导序列包括但不限于抗体前导序列,例如SEQ ID NO:3和4的氨基酸序列,它们分别对应于人轻链和重链前导序列。非限制性示例性前导序列还包括来自异源蛋白质的前导序列。在一些实施方案中,抗体缺乏前导序列。在一些实施方案中,抗体包含至少一个前导序列,其可以选自天然抗体前导序列和异源前导序列。

[0084] 如本文中使用的术语“分离的”是指已经与至少一部分通常在自然界中发现与其伴随的组分分开的分子。例如,当某一多肽与产生该多肽的细胞中的至少一些组分分开时,该多肽被称为“分离的”。若多肽在表达后被细胞分泌,则将含有该多肽的上清液与产生该多肽的细胞物理分离被视为“分离”该多肽。类似地,当一种多核苷酸不构成在自然界中通常发现的某一较大多核苷酸(例如,在DNA多核苷酸的情况下,基因组DNA或线粒体DNA)的一部分时,或者当一种多核苷酸与产生多核苷酸的细胞的至少一些组分分开时(例如,在RNA多核苷酸的情况下),这种多核苷酸被称为“分离的”。因此,宿主细胞内的载体中包含的DNA多核苷酸可以称为“分离的”,条件是該多核苷酸在自然界中并存在于该载体中。

[0085] 术语“水平升高”是指在受试者的特定组织中的较高蛋白质水平,其相对于未患本文所述的癌症或其他病症的一个个体或多个个体的对照中的相同组织而言。水平升高可以是任何机制的结果,例如蛋白质的表达增加、稳定性增加、降解降低、分泌增加、清除率降低等。

[0086] 术语“降低”是指使受试者的特定组织中的蛋白质的水平降低至少10%。在一些实施方案中,药剂,如结合CSF1R的抗体或PD-1/PD-L1抑制剂,可将受试者的特定组织中的蛋白质水平降低至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少75%、至少80%、至少85%、或至少90%。在一些实施方案中,蛋白质的水平相对于与药剂(例如,结合CSF1R的抗体或PD-1/PD-L1抑制剂)接触之前的蛋白质水平降低。

[0087] 当在对治疗剂的抗性的语境中使用术语“抗性的”是指对标准剂量的治疗剂的响应降低或缺乏响应,所述响应降低或缺乏响应是相对于该受试者在过去对标准剂量的治疗剂的响应、或相对于患有相似病症的相似受试者对标准剂量的治疗剂的预期响应而言的。因此,在一些实施方案中,尽管以前没有向受试者施用过治疗剂,受试者也可能对治疗剂具有抗性,或受试者可以在以前一次或多次情况下对治疗剂作出响应之后对该治疗剂产生抗性。

[0088] 术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用地指代人。

[0089] 如本文中使用的术语“样本”是指从包含例如基于物理、生物化学、化学和/或生理特征而将被表征、定量和/或鉴定的细胞和/或其他分子实体的受试者获得或衍生的混合物。示例性样本是组织样本。

[0090] 术语“组织样本”是指从受试者的组织获得的相似细胞的集合。组织样本的来源可以是来自新鲜的、冷冻的和/或保存的器官或组织样本或活组织检查或抽吸物的固体组织;血液或血液成分;体液如脑脊髓液、羊水、腹膜液、滑膜液或间质液;来自受试者的妊娠或发育中的任何时间的细胞。在一些实施方案中,组织样本是滑膜活检组织样本和/或滑液样本。在一些实施方案中,组织样本是滑液样本。组织样本也可以是原代或培养的细胞或细胞

系。任选地,从疾病组织/器官获得组织样本。组织样本可含有在自然界中不与该组织天然相互混在的化合物,例如防腐剂、抗凝剂、缓冲剂、固定剂、营养素、抗生素等等。如本文中使用的“对照样本”或“对照组织”是指从这样的来源获得的样本、细胞或组织,该来源已知没有或据信没有罹患受试者正在受治的疾病。

[0091] 为本文的目的,组织样本的“切片”是指组织样本的一部分或块,例如从实体组织样本切下的组织薄片或细胞。

[0092] 在本文中使用的术语“癌症”是指展现出异常高水平的增殖和生长的一群细胞。癌症可以是良性的(也称为良性肿瘤)、恶变前的、或恶性的。癌细胞可以是实体癌细胞或白血病癌细胞。在本文中使用术语“癌症生长”是指构成癌症一个或多个细胞的增殖或生长,使得癌症的大小或范围相应增加。

[0093] 癌症的实例包括但不限于,癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤、和白血病。这些癌症的更具体的非限制性实例包括鳞状细胞癌、小细胞肺癌、垂体癌、食道癌、星形细胞瘤、软组织肉瘤、非小细胞肺癌(包括鳞状细胞非小细胞肺癌)、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃肠癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌(肝cancer)、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、肾细胞癌、肝癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌(hepatic carcinoma)、脑癌、子宫内膜癌、睾丸癌、胆管癌、胆囊癌、胃癌、黑色素瘤、和各种类型的头颈部癌(包括头颈部鳞状细胞癌)。

[0094] 术语“复发性癌症”是指在先前的治疗方案之后有一段时间无法检测到癌症,而后又再现的癌症。

[0095] 术语“进行性癌症”是自开始治疗方案以来,其大小增加或肿瘤扩散的癌症。在某些实施方案中,进行性癌症是自治疗方案开始以来,其大小增加或肿瘤扩散至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%的癌症。

[0096] 在一些实施方案中,受试者患有胰腺癌。“胰腺癌”包括例如胰腺导管腺癌(PDAC),晚期胰腺癌(包括局部晚期胰腺癌),转移性胰腺癌(例如已转移至其他器官例如肝和/或肺的胰腺癌),以及微卫星稳定型(MSS)胰腺癌。

[0097] 作为举例,“抗癌剂”促进受试者体内癌症的消退。在一些实施方案中,治疗有效量的药物促进癌症消退直至癌症消除。“促进癌症消退”是指有效量的药物单独施用或与抗癌剂组合施用导致肿瘤的生长或大小减少、肿瘤坏死、至少一种疾病症状的严重程度降低、疾病无症状期的频率和持续时间增加、或防止由于病痛导致的障碍或失能。此外,对于治疗而言,术语“有效的”和“有效性”既包括药理有效性也包括生理安全性。药理有效性是指药物促进患者体内癌症消退的能力。生理安全性是指毒性水平或其他由于药物施用导致的细胞、器官和/或生物水平上的不良生理效应(不良作用)的水平。

[0098] 作为肿瘤治疗的实例,治疗有效量的抗癌剂相对于未治疗的受试者、相对于基线、或在某些实施方案中相对于用标准护理疗法治疗的患者,可以抑制细胞生长、抑制肿瘤生长、或减小肿瘤大小或肿瘤生长率至少约5%、至少约10%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、或至少约100%。在本发明的其他实施方案中,肿瘤消退可以观察到,并且持续至少约20天、至少约40天、或至少约60天的时间。尽管有这些治疗效果的最终量度,但免疫治疗药物的评估还必须考虑到“免疫相关”的响应模式。

[0099] 作为肿瘤治疗的实例,相对于未治疗的受试者,治疗有效量的抗癌剂可抑制细胞生长或肿瘤生长至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%。

[0100] 在本发明的其他实施方案中,肿瘤消退可以观察到并且持续至少约20天、至少约40天、或至少约60天的时间。尽管有这些治疗效果的最最终量度,但免疫治疗药物的评估还必须考虑到“免疫相关”的响应模式。

[0101] “免疫相关”响应模式是指在用如下所述的免疫治疗剂治疗的癌症患者中经常观察到的临床响应模式:所述免疫治疗剂通过诱导癌症特异性免疫响应或通过修饰天然免疫过程产生抗肿瘤作用。这种响应模式的特征在于在最初的肿瘤负荷增加或新病变出现之后的有益治疗效果,而所述最初的肿瘤负荷的增加或新病变的出现在传统化学治疗剂的评价中会被归为疾病进展,并且会与药物无效同义。因此,对免疫治疗剂的正确评价可能需要长期监测这些药剂对目标疾病的影响。

[0102] “化学治疗剂/化疗剂”是用于治疗癌症的化合物。化学治疗剂的实例包括但不限于,烷化剂,如噻替派承 **Cytosan**<sup>®</sup> 环磷酰胺;烷基磺酸盐,如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶类,如苯并多巴、卡波醌、美妥多巴和乌瑞多巴;乙烯亚胺类和甲基蜜胺类,包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺;番荔枝内酯类化合物(特别是布拉它辛和布拉它辛酮);喜树碱(包括合成类似物托泊替康);苔藓抑制剂;卡利他汀;CC-1065(包括它的阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物);隐藻素类(特别是隐藻素1和隐藻素8);多拉司他汀;倍癌霉素(包括合成类似物、KW-2189和CB1-TM1);艾植塞洛素;水鬼蕉碱;甬枝珊瑚醇;海绵抑制剂;氮芥类,如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氧氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲类,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,如烯二炔类抗生素(例如,卡奇霉素,特别是卡奇霉素  $\gamma$  1I和卡奇霉素  $\omega$  1I(参见,例如Agnew,Chem Intl.Ed.Engl.,33:183-186(1994)));达内霉素,包括达内霉素A;双膦酸盐类,如氯屈膦酸盐;埃斯波霉素;以及新制癌菌素发色团和相关色蛋白烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素类、放线菌素、氨基霉素、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡柔比星、洋红霉素、嗜癌霉素、色霉素、放线菌素D、柔红霉素、多柔比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、阿霉素(包括吗啉代多柔比星、**阿霉素**<sup>®</sup> 多柔比星(包括吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素类如丝裂霉素C、霉酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素类、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链脲佐菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他汀、佐柔比星;抗代谢物如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷;雄性激素,如卡普睾酮、屈他雄酮丙酸酯、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯酮;抗肾上腺素,如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂,如亚叶酸;醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶;安吡啶;阿莫司汀;比生群;依达曲沙;地磷酰胺;地美可辛;地吡醌;依氟鸟氨酸;依利醋鞍;埃坡霉素;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明;美登



素生物碱类如美登素和安丝菌素;米托胍腈;米托蒽醌;莫哌达醇;尼曲吡啶;喷司他丁;苯来美特;吡柔比星;洛索蒽醌;鬼臼酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;**PSK<sup>®</sup>**多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,OR);雷佐生;根霉素;西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2''-三氯三乙胺;单端孢霉烯类(特别是T-2毒素、疣孢菌素A、杆孢菌素A和蛇行菌素);乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪;甘露莫司汀;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托新;阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;紫杉烷类,例如**Taxol<sup>®</sup>**紫杉醇(Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)、**Abraxane<sup>®</sup>**Cremophor-free、紫杉醇的白蛋白工程化纳米微粒制剂(American Pharmaceutical Parmers,Schaumburg,Illinois)和**Taxotere<sup>®</sup>**多西他赛(Rhône-Poulenc Rorer,Antony,France);苯丁酸氮芥(chloranbucil);**Gemzar<sup>®</sup>**吉西他滨;6-硫鸟嘌呤;硫嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物,如顺铂、奥沙利铂和卡铂;长春碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;**Navelbine<sup>®</sup>**长春瑞滨;诺消灵;替尼泊苷;依达曲沙;道诺霉素;氨基嘌呤;希罗达;伊班膦酸盐;伊立替康(Camptosar,CPT-11)(包括伊立替康与5-FU和甲酰四氢叶酸的治疗方案);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视黄醇,如视黄酸;卡培他滨;考布他汀;甲酰四氢叶酸(LV);奥沙利铂,包括奥沙利铂治疗方案(FOLFOX);降低细胞增殖的PKC $\alpha$ 、Raf、H-Ras、EGFR(例如厄洛替尼(**Tarceva<sup>®</sup>**))和VEGF-A的抑制剂,以及上述任一项的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0103] 其他非限制性的示例性化学治疗剂包括用于调节或抑制对癌症的激素作用的抗激素剂,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(包括**Nolvadex<sup>®</sup>**也莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、可莫昔芬(keoxifene)、LY117018、奥那司酮和**Fareston<sup>®</sup>**托瑞米芬;抑制酶芳香酶的芳香酶抑制剂,其调节肾上腺中的雌激素产生,例如4(5)-咪唑、氨鲁米特、**Megase<sup>®</sup>**醋酸甲地孕酮、**Aromasin<sup>®</sup>**依西美坦、福美司坦、法倔唑、**Rivisor<sup>®</sup>**伏氯唑、**Femara<sup>®</sup>**来曲唑和**Arimidex<sup>®</sup>**阿那曲唑;和抗雄激素,如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;以及曲沙他滨(1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物);反义寡核苷酸,特别是抑制涉及异常细胞增殖的信号通路中的基因表达的那些,例如PKC- $\alpha$ 、Raf和H-Ras;核酶如VEGF表达抑制剂(例如**Angiozyme<sup>®</sup>**核酶)和HER2表达抑制剂;诸如基因治疗疫苗之类的疫苗,例如**Allovectin<sup>®</sup>**疫苗、**Leuvectin<sup>®</sup>**疫苗和**Vaxid<sup>®</sup>**疫苗;**Proleukin<sup>®</sup>**rIL-2;**Lurtotecan<sup>®</sup>**拓扑异构酶1抑制剂;**Abarelix<sup>®</sup>**rmRH;以及上述任一项的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0104] “抗血管生成剂”或“血管生成抑制剂”是指直接或间接抑制血管生成、血管发生或不期望的血管通透性的小分子量物质、多核苷酸(包括,例如抑制性RNA(RNAi或siRNA))、多肽、分离的蛋白质、重组蛋白、抗体、或其缀合物或融合蛋白。应当理解,抗血管生成剂包括结合并阻断血管生成因子或其受体的血管生成活性的那些物质。例如,抗血管生成剂是血管生成剂的抗体或其他拮抗剂,例如VEGF-A抗体(例如贝伐单抗(**Avastin<sup>®</sup>**))或VEGF-A受体

(例如KDR受体或Flt-1受体)的抗体、抗PDGFR抑制剂如**Gleevec<sup>®</sup>**(甲磺酸伊马替尼)、阻断VEGF受体信号转导的小分子(例如PTK787/ZK2284、SU6668、**Sutent<sup>®</sup>/SU11248**(苹果酸舒尼替尼)、AMG706,或描述于例如国际专利申请WO 2004/113304中的那些小分子)。抗血管生成剂还包括天然血管生成抑制剂,例如血管抑素、内皮抑素等。参见,例如,Klagsbrun和D'Amore (1991) *Annu. Rev. Physiol.* 53:217-39; Streit和Detmar (2003) *Oncogene* 22:3172-3179 (例如,表3列出的恶性黑素瘤的抗血管生成治疗); Ferrara和Alitalo (1999) *Nature Medicine* 5(12):1359-1364; Tonini等人 (2003) *Oncogene* 22:6549-6556 (例如,表2列出的已知的抗血管生成因子); 以及Sato (2003) *Int. J. Clin. Oncol.* 8:200-206 (例如,表1中列出的在临床试验中使用的抗血管生成剂)。

[0105] 如本文中使用的“生长抑制剂”是指在体外或体内抑制细胞(例如表达VEGF的细胞)的生长的化合物或组合物。因此,生长抑制剂可以是显著降低在S期的细胞(例如表达VEGF的细胞)百分比的抑制剂。生长抑制剂的实例包括但不限于,阻断细胞周期进展(在S期以外的位置)的物质,例如诱导G1阻滞和M期阻滞的物质。经典的M期阻断剂包括长春花碱类(长春新碱和长春碱)、紫杉烷类和拓扑异构酶II抑制剂,如多柔比星、表柔比星,柔红霉素、依托泊苷和博来霉素。那些阻滞G1的物质也波及到S期阻滞,例如DNA烷化剂,如他莫昔芬、泼尼松、达卡巴嗪、氮芥、顺铂、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶和ara-C。更多信息可以例如在Mendelsohn和Israel编辑的“The Molecular Basis of Cancer”第1章第13页由Murakami等人撰写的标题为“细胞cycle regulation, oncogenes, 和antineoplastic drugs”(W.B. Saunders, Philadelphia, 1995)的文章中找到。紫杉烷类(紫杉醇和多西他赛)均为来源于紫杉树的抗癌药物。来源于欧洲紫杉的多西他赛(**Taxotere<sup>®</sup>**, Rhone-Poulenc Rorer)是紫杉醇(**Taxol<sup>®</sup>**, Bristol-Myers Squibb)的半合成类似物。紫杉醇和多西他赛促进从微管蛋白二聚体组装成微管,并通过防止解聚而使微管稳定化,导致细胞中有丝分裂的抑制。

[0106] 术语“抗肿瘤组合物”是指包含至少一种活性治疗剂的可用于治疗癌症的组合物。治疗剂的实例包括但不限于,例如化学治疗剂、生长抑制剂、细胞毒性剂、放射治疗中使用的试剂、抗血管生成剂、癌症免疫治疗剂、凋亡剂、抗微管蛋白剂、和治疗癌症的其他药剂,如抗HER-2抗体、抗CD20抗体、表皮生长因子受体(EGFR)拮抗剂(例如,酪氨酸激酶抑制剂)、HER1/EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼(**Tarceva<sup>®</sup>**)、血小板衍生生长因子抑制剂(例如,格列卫(**Gleevec<sup>®</sup>**)(甲磺酸伊马替尼))、COX-2抑制剂(例如,塞来考昔)、干扰素、CTLA-4抑制剂(例如,抗CTLA抗体伊匹单抗(**YERVOY<sup>®</sup>**))、PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体, BMS-936558)、PD-L1抑制剂(例如,抗PD-L1抗体, MPDL3280A)、PD-L2抑制剂(例如,抗PD-L2抗体)、TIM3抑制剂(例如,抗TIM3抗体)、细胞因子、与下列靶标ErbB2、ErbB3、ErbB4、PDGFR- $\beta$ 、BlyS、APRIL、BCMA、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM3、或VEGF受体、TRAIL/Apo2的一者或者多者结合的拮抗剂(例如,中和抗体),以及其他生物活性剂和有机化学剂等等。以上物质的组合也包括在本发明中。

[0107] 本文所用的术语“FOLF0X”指5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)和奥沙利铂的组合化疗治疗方案。

[0108] 当药剂中和、阻断、抑制、消除、降低和/或干扰因子的活性时,包括当该因子为配

体时药剂与一种或多种受体结合,则该药剂“拮抗”该因子的活性。

[0109] 如本文中使用的“治疗”是指治疗性治疗,其目的是减缓(减轻)靶向的病理状况或病症,以及例如其中目的是抑制症状或病症的复发。在某些实施方案中,术语“治疗”涵盖在患者中疾病治疗剂的任何施用或应用,并且包括抑制或减缓疾病或疾病进展;部分或完全响应疾病,例如通过引起消退、或恢复或修复丧失的、失去的或有缺陷的功能;刺激无效过程;或使疾病平稳到降低的严重程度。术语“治疗”还包括降低任何表型特征的严重性和/或降低该特征的发生率、程度或可能性。需要治疗者包括已经患有病症者、以及具有复发该病症风险者、或其中有待预防或减慢该病症复发者。

[0110] 如本文中使用的“治疗前”或“基线”是指在施用特定治疗之前,例如在施用抗癌剂,例如免疫治疗,例如抗PD-1Ab或其抗原结合部分或抗CSF1R Ab或其抗原结合部分之前的受试者的状态。“治疗前”可以指未经治疗的受试者或已经接受一种或多种在先治疗的受试者的状态。因此,即使受试者在本治疗或疗法之前的某个时间接受过某种形式的治疗或疗法,也有可能将受试者视为“治疗前”。此外,“治疗前”可以指直到施用本治疗的时刻之前的任何时刻。例如,“治疗前”可以包括施用治疗前的数周、数天、数小时、数分钟或数秒。在一个具体实施方案中,可以在施用第一剂量的治疗或疗法之前即刻从受试者采集“治疗前”样本。“治疗前”和“基线”在本文中可互换使用。

[0111] 如本文中使用的“治疗中”是指受试者已经接受一个或多个初始剂量的特定治疗,例如抗癌剂,例如免疫治疗,例如抗PD-1Ab或其抗原结合部分或抗CSF1R Ab或其抗原结合部分的状态。“治疗中”可以指仅接受了单个剂量的抗PD-1 Ab或其抗原结合部分或抗CSF1R Ab或抗原结合部分的受试者或接受了多个剂量的抗PD-1 Ab或其抗原结合部分或抗CSF1R Ab或抗原结合部分的受试者。在一些方面,“治疗中”是指正在接受进行中的特定治疗方案的受试者,例如,受试者正在接受用抗PD-1 Ab或其抗原结合部分或抗CSF1R Ab或其抗原结合部分进行的治疗。在某些实施方案中,可以在约第1天、约第2天、约第3天、约第4天、约第5天、约第6天、约第7天、约第8天、约第9天、约第10天、约第11天、约第12天、约第13天、约第14天、约第15天、约第16天、约第17天、约第18天、约第19天、约第20天、约第21天(或以上时间的任何组合)从受试者采集“治疗中”样本,其中治疗在第1天施用。在某些实施方案中,所述治疗为施用抗PD-1 Ab或其抗原结合部分或抗PD-L1 Ab或其抗原结合部分。在一些实施方案中,在每个21天周期的第1天施用抗PD-1 Ab或其抗原结合部分或抗CSF1R Ab或其抗原结合部分。在某些实施方案中,在21天周期的约第1天、约第2天、约第3天、约第4天、约第5天、约第6天、约第7天、约第8天、约第9天、约第10天、约第11天、约第12天、约第13天、约第14天、约第15天、约第16天、约第17天、约第18天、约第19天、约第20天、或约第21天,或以上时间的任何组合,从受试者采集“治疗中”样本。在一个具体实施方案中,在第1周期的第1天、第2周期的第8天、第4周期的第1天,或以上时间的任何组合,采集治疗中样本。在一个实施方案中,在第2周期的第8天采集治疗中样本。

[0112] 治疗前和治疗中样本可以以肿瘤活检(例如,芯针活检)、部分或完全手术切除、抽血的形式,或本领域已知的任何其他方法采集。在某些实施方案中,选择用于活检的肿瘤部位先前未曾接受过放射治疗。

[0113] 术语“免疫治疗”是指通过包括诱导、增强、抑制或以其他方式修饰免疫响应在内的方法治疗罹患疾病或处于患病风险中或遭受疾病复发的受试者。

[0114] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指有效治疗受试者的疾病或病症的药物的量。在某些实施方案中,有效量是指在足够的剂量和时程下,可有效实现期望的治疗或预防结果的量。本发明的抗CSF1R抗体和/或PD-1/PD-L1抑制剂的治疗有效量可以根据个体的疾病状态、年龄、性别和体重等因素以及一种抗体或多种抗体以在个体中引发期望响应的能力而变化。治疗有效量涵盖这样的量,在该量下,某种抗体或多种抗体的治疗有益效果超过任何毒性或有害作用。在一些实施方案中,表述“有效量”是指对治疗癌症有效的抗体量。“治疗量”是指监管机构已经批准使用的药物的剂量。如本文中使用的“亚治疗量”是指显著低于批准剂量的药物或治疗剂的剂量。治疗剂促进疾病消退的能力可以使用多种技术人员已知的方法来评估,例如在临床试验期间的人类受试者中,在预测在人体内效力的动物模型系统中,或者通过在体外试验中测定治疗剂的活性。

[0115] “预防有效量”是指在必要的剂量和时程下,可有效实现期望的预防结果的量。通常(但不一定),由于预防剂量是在疾病之前或疾病早期的受试者中使用,因此预防有效量将小于治疗有效量。

[0116] 受试者可以被表征为具有一种或多种“先前治疗”或为“未经治疗的”。如本文中使用的,除非另外指明,“先前治疗”是指对于癌症的任何先前的全身性治疗。“未经治疗的”受试者是在肿瘤转移或辅助疗法情境下从未接受过任何先前的全身性治疗的受试者。本文所用的“标准疗法”或“标准治疗”是指被认为是对于特定疾病(如胰腺癌)的治疗为当前最佳实践或治疗标准的疗法。本文中治疗方法的有效性可例如与当前“标准疗法”的有效性进行比较。

[0117] 如本文中使用的,术语“第一剂量”包括单一剂量,但是如果施用多个剂量以确定患者对抗PD-1 Ab或抗CSF1R Ab治疗的敏感性,即某些蛋白质(例如,PD-L1)的差异表达,则可以是多于一个剂量,即在施用“第二剂量”之前施用的多个剂量(至少两个剂量、至少三个剂量或更多)。术语“第一剂量”也可以是治疗剂量、高于治疗剂量的剂量、或亚治疗剂量。

[0118] 如本文中使用的术语“第二剂量”还可以包括在第一剂量(单一剂量或多个剂量)之后施用的单一剂量或多个剂量。第二剂量可以是治疗剂量。

[0119] 关于本文所述的组合物或方法的术语“固定剂量比”(fixed dose ratio)是指单一组合物中的两种或更多种不同的抗体在该组合物中彼此以特定的(固定的)比率存在。在一些实施方案中,固定剂量基于抗体的重量(例如,mg)。在特定实施方案中,固定剂量基于抗体的浓度(例如,mg/ml)。在一些实施方案中,第一抗体对第二抗体的比率为至少约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9、约1:10、约1:15、约1:20、约1:30、约1:40、约1:50、约1:60、约1:70、约1:80、约1:90、约1:100、约1:120、约1:140、约1:160、约1:180、约1:200、约200:1、约180:1、约160:1、约140:1、约120:1、约100:1、约90:1、约80:1、约70:1、约60:1、约50:1、约40:1、约30:1、约20:1、约15:1、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1、或约2:1mg第一抗体对mg第二抗体。例如,第一抗体与第二抗体的3:1的比率可以表示一个小瓶可以含有约240mg的第一抗体和80mg的第二抗体,或含有约3mg/ml的第一抗体和1mg/ml第二抗体。

[0120] 术语“不变剂量”(flat dose)用于本发明的组合物时表示向患者施用一定的剂量,而不考虑患者的重量或体表面积(BSA)。因此,不变剂量并非以mg/kg剂量的形式提供,而是作为药剂(例如,抗CSF1R抗体和/或PD-1/PD-L1抑制剂)的绝对量提供。例如,60kg的人

和100kg的人将接受相同剂量的组合物(例如,240mg抗PD-1抗体和80mg抗CSF1R抗体,装在含有240mg抗PD-1抗体和80mg抗CSF1R抗体的单个固定剂量给药小瓶(fixed dosing vial)中(或装在两个含有120mg抗PD-1抗体和40mg抗CSF1R抗体的固定剂量给药小瓶中,等等))。

[0121] 如本文中所提及的术语“基于重量的剂量”是指施用给患者的剂量是基于患者的体重计算的。例如,当具有60kg体重的患者需要3mg/kg抗PD-1抗体与1mg/kg抗CSF1R抗体的组合时,人们可以从具有3:1比率的抗PD1抗体和抗CSF1R抗体的固定剂量给药制剂中一次性抽取适量的抗PD-1抗体(即,180mg)和抗CSF1R抗体(即,60mg)。

[0122] 与一种或多种其他治疗剂“组合”(或“联合”)施用包括以任何顺序同时和连续(序贯)施用。

[0123] “药学上可接受的载体”是指本领域常规地与治疗剂一起使用的无毒固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、封装材料、配制助剂或载体,其与治疗剂一起构成向受试者施用的“药物组合物”。药学上可接受的载体在所采用的剂量和浓度时对患者是无毒的,并且与制剂的其他成分相容。药学上可接受的载体对于所采用的制剂而言是适合的。例如,如果口服施用治疗剂,则载体可以是凝胶胶囊。如果要皮下施用治疗剂,则理想的载体对皮肤应无刺激性,并且不引起注射部位的反应。

[0124] 术语“难治的”当用于某种治疗时,表示对该治疗缺乏部分或完全的临床响应。例如,如果患者在接受至少2个剂量的PD-1或PD-L1抑制剂后未表现出至少部分响应,则所述患者可以被视为对该抑制剂而言是难治的。

[0125] 诸如“确定表达水平”或“检测到增加的表达水平”之类的表述广泛地旨在包括请求其他人确定或检测表达水平,以及例如由其他人审阅所述确定或检测的结果,以及直接进行确定或检测。

[0126] 术语“肿瘤突变负荷”或“TMB”为突变总数/肿瘤基因组编码区的量度。如本文所用,TMB是使用Foundation Medicine经分析验证的分析方法Foundationx CDx™从活检样品中测得的,并报告为“错配/兆碱基”或“突变/兆碱基”(两个术语可以互换使用);或者使用全外显子组测序(WES)测得,并报告为错义突变总数。

[0127] 术语“微卫星不稳定”或“MSI”是指以一个或多个错配修复基因中的突变为特征的肿瘤。这些基因的突变可导致微卫星DNA序列和接近那些序列的基因发生突变。术语“微卫星稳定的”或“MSS”是指不是微卫星不稳定的(MSI)或不具有在DNA错配修复基因中具有突变的特征的肿瘤。可以例如基于测序或PCR方法来确认MSS状态。

[0128] 抗CSF1R抗体

[0129] 本文所用的示例性抗CSF1R抗体包含人源化抗CSF1R抗体Cabiralizumab(本文中也称为FPA008或huAb1)的重链和轻链CDR或重链和轻链可变域或重链和轻链,其例如公开于美国专利号8,206,715和PCT公开号W02011/140249中。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含SEQ ID NO:5、6和7的一组重链CDR1、CDR2和CDR3,以及SEQ ID NO:8、9和10的一组轻链CDR1、CDR2和CDR3。

[0130] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含重链,该重链包含与序列SEQ ID NO:11具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含轻链,该轻链包含与序列SEQ ID NO:12具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少

95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含重链和轻链,该重链包含与序列SEQ ID NO:11具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列,该轻链包含与序列SEQ ID NO:12具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列。

[0131] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含SEQ ID NO:5、6和7的一组重链CDR1、CDR2和CDR3,以及SEQ ID NO:8、9和10的一组轻链CDR1、CDR2和CDR3,且进一步包含包含与序列SEQ ID NO:11具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列的重链。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含SEQ ID NO:5、6和7的一组重链CDR1、CDR2和CDR3,以及SEQ ID NO:8、9和10的一组轻链CDR1、CDR2和CDR3,且进一步包含包含与序列SEQ ID NO:12具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列的轻链。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含SEQ ID NO:5、6和7的一组重链CDR1、CDR2和CDR3,以及SEQ ID NO:8、9和10的一组轻链CDR1、CDR2和CDR3,且进一步包含包含与序列SEQ ID NO:11具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列的重链;以及包含与序列SEQ ID NO:12具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列的轻链。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含Cabiralizumab的完整的重链和轻链可变域序列(SEQ ID NO:11和12)。

[0132] 如本文中使用的,可以使用例如计算机程序来确定某一特定多肽是否与某一氨基酸序列具有例如至少95%同一性。当确定某一特定序列是否与参考序列具有例如至少95%同一性时,同一性的百分比是在参考氨基酸序列的全长上计算的。在一些实施方案中,一个或多个氨基酸取代是保守氨基酸取代。本领域技术人员可以选择特定CDR序列的一个或多个适合的保守氨基酸取代,其中所述适合的保守氨基酸取代预计不会显著改变包含该突变的CDR的抗体的结合特性。

[0133] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含重链,该重链包含与序列SEQ ID NO:13具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含轻链,该轻链包含与序列SEQ ID NO:14具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含重链和轻链,该重链包含与序列SEQ ID NO:13具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;该轻链包含与序列SEQ ID NO:14具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0134] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含SEQ ID NO:5、6和7的一组重链CDR1、CDR2和CDR3,以及SEQ ID NO:8、9和10的一组轻链CDR1、CDR2和CDR3,且进一步包含重链,该重链包含与序列SEQ ID NO:13具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少

95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含SEQ ID NO:5、6和7的一组重链CDR1、CDR2和CDR3,以及SEQ ID NO:8、9和10的一组轻链CDR1、CDR2和CDR3,且进一步包含轻链,该轻链包含与序列SEQ ID NO:14具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体包含SEQ ID NO:5、6和7的一组重链CDR1、CDR2和CDR3,以及SEQ ID NO:8、9和10的一组轻链CDR1、CDR2和CDR3,且进一步包含包含与序列SEQ ID NO:13具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列的重链;以及包含与序列SEQ ID NO:14具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列的轻链。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含Cabiralizumab的完整的重链和轻链序列(SEQ ID NO:13和14)。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体由Cabiralizumab的完整的重链和轻链序列(SEQ ID NO:13和14)组成。

[0135] 本发明的方法中可用的抗CSF1R抗体还包括抗原结合片段。已广泛证实来了Ab的抗原结合功能可由全长Ab的片段实现。结合片段的实例包括(i) Fab片段,其为由V<sub>L</sub>, V<sub>H</sub>, C<sub>L</sub>和C<sub>H1</sub>域组成的单价片段;(ii) F(ab')<sub>2</sub>片段,其为由两个Fab片段的二价片段,所述两个Fab片段在铰链区由二硫桥连接;(iii) 由V<sub>H</sub>和C<sub>H1</sub>域组成的Fd片段;和(iv) 由Ab单臂的V<sub>L</sub>和V<sub>H</sub>域组成的Fv片段。在一些实施方案中,所述抗原结合片段包含SEQ ID NO:5、6和7的一组重链CDR1、CDR2和CDR3,以及SEQ ID NO:8、9和10的一组轻链CDR1、CDR2和CDR3。因此,在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为全长抗体,或者,其为由Fab、Fv、scFv、Fab'或(Fab')<sub>2</sub>片段。

[0136] 在一些实施方案中,所述抗原结合片段包含重链可变区序列,该重链可变区序列与序列SEQ ID NO:11具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性。在一些实施方案中,所述抗原结合片段包含轻链可变区序列,该轻链可变区序列与序列SEQ ID NO:12具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性。在一些实施方案中,所述抗原结合片段包含重链可变区序列,该重链可变区序列与序列SEQ ID NO:11具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性;和轻链可变区序列,该轻链可变区序列与序列SEQ ID NO:12具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性。

[0137] 在一些实施方案中,所述抗原结合片段包含SEQ ID NO:5、6和7的一组重链CDR1、CDR2和CDR3,以及SEQ ID NO:8、9和10的一组轻链CDR1、CDR2和CDR3,且进一步包含重链可变区序列,该重链可变区序列与序列SEQ ID NO:11具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性。在一些实施方案中,所述抗原结合片段包含SEQ ID NO:5、6和7的一组重链CDR1、CDR2和CDR3,以及SEQ ID NO:8、9和10的一组轻链CDR1、CDR2和CDR3,且进一步包含轻链可变区序列,该轻链可变区序列与序列SEQ ID NO:12具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性。在一些实施方案中,所述抗原结合片段包含SEQ ID NO:5、6和7的一组重链CDR1、CDR2和CDR3,以及SEQ ID NO:8、9和10的

一组轻链CDR1、CDR2和CDR3,且进一步包含重链可变区序列,该重链可变区序列与序列SEQ ID NO:11具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性;以及轻链可变区序列,该轻链可变区序列与序列SEQ ID NO:12具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性。在一些实施方案中,所述抗原结合片段包含Cabiralizumab的完整的重链和轻链可变域序列(SEQ ID NO:11和12)。

**[0138] 示例性抗CSF1R抗体恒定区**

[0139] 在一些实施方案中,本文所述的抗CSF1R抗体包含一或多个人恒定区。在一些实施方案中,所述人重链恒定区为选自以下的同种型:IgA, IgG, 和IgD。在一些实施方案中,所述人轻链恒定区为选自以下的同种型: $\kappa$ 和 $\lambda$ 。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG4重链恒定区。在一些此类实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG4恒定区中的S241P突变(Kabat编号; S241P对应于EU编号的S228P突变)。(参见SEQ ID NO:17)。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG4恒定区和人 $\kappa$ 轻链。

[0140] 重链恒定区的选择可以决定抗体是否在体内具有效应物功能。在一些实施方案中,这种效应物功能包括抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和/或补体依赖性细胞毒性(CDC),并且可导致该抗体所结合的细胞的杀伤。在包括治疗某些癌症的方法在内的一些治疗方法中,例如当抗体与支持肿瘤的维持或生长的细胞结合时,杀伤细胞是期望的。可能支持肿瘤的维持或生长的示例性细胞包括但不限于,肿瘤细胞本身;有助于向肿瘤募集血管系统的细胞;以及提供支持或促进肿瘤生长或肿瘤存活的配体、生长因子或反受体的细胞。在一些实施方案中,当效应物功能为合意时,选择包含人IgG1重链或人IgG3重链的抗CSF1R抗体。

[0141] 可以通过任何方法将抗体人源化。人源化的非限制性示例性方法包括例如在美国专利No.5,530,101、5,585,089、5,693,761、5,693,762、6,180,370;Jones等人,Nature 321:522-525(1986);Riechmann等人,Nature 332:323-27(1988);Verhoeyen等人,Science 239:1534-36(1988);和美国公开号US 2009/0136500中描述的方法。

[0142] 如上所述,人源化抗体是其中非人可变区的框架区中的至少一个氨基酸已经被替换为来自人框架区中的相应位置的氨基酸的抗体。在一些实施方案中,非人可变区的框架区中的至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少10个、至少11个、至少12个、至少15个、或至少20个氨基酸被替换为来自一个或多个人框架区中的一个或多个相应位置的氨基酸。

[0143] 在一些实施方案中,用于取代的相应的人氨基酸中的一些来自不同的人免疫球蛋白基因的框架区。也就是说,在某些这样的实施方案中,非人氨基酸中的一个或多个可以被替换为来自第一人抗体的人框架区的相应氨基酸或者被第一人免疫球蛋白基因编码;非人氨基酸中的一个或多个可以被替换为来自第二人抗体的人框架区的相应氨基酸或者被第二人免疫球蛋白基因编码;一个或多个非人氨基酸可以被替换为来自第三人抗体的人框架区的相应氨基酸或者被第三人免疫球蛋白基因编码,等等。此外,在一些实施方案中,用于在单一框架区(例如,FR2)中进行取代的所有相应的人氨基酸不必来自同一种人框架。然而,在一些实施方案中,所有用于取代的相应的人氨基酸均来自相同的人抗体或由相同的



人免疫球蛋白基因编码。

[0144] 在一些实施方案中,通过将一个或多个完整框架区替换为相应的人框架区来将抗体人源化。在一些实施方案中,选择与要替换的非人框架区具有最高水平的同源性的框架区。在一些实施方案中,这样的人源化抗体是CDR移植抗体。

[0145] 在一些实施方案中,在CDR移植后,将一个或多个框架氨基酸改变回复为小鼠框架区中的相应氨基酸。在一些实施方案中,进行了这样的“回复突变”,以保留表现出有助于一个或多个CDR的结构和/或可能涉及抗原接触和/或表现出涉及抗体的整体结构完整性的一个或多个小鼠框架氨基酸。在一些实施方案中,在CDR移植后对抗体的框架区进行了十个或更少、九个或更少、八个或更少、七个或更少、六个或更少、五个或更少、四个或更少、三个或更少、两个或更少、一个、或零个回复突变。

[0146] 在一些实施方案中,人源化抗体还包含人重链恒定区和/或人轻链恒定区。

[0147] 可以通过任何适合的方法产生人抗体。非限制性示例性方法包括在包含人免疫球蛋白基因座的转基因小鼠中产生人抗体。参见,例如Jakobovits等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:2551-55(1993);Jakobovits等人,Nature 362:255-8(1993);Lonberg等人,Nature 368:856-9(1994);以及美国专利No.5,545,807、6,713,610、6,673,986、6,162,963、5,545,807、6,300,129、6,255,458、5,877,397、5,874,299、和5,545,806。

[0148] 非限制性示例性方法还包括使用噬菌体展示文库产生人抗体。参见,例如Hoogenboom等人,J.Mol.Biol.227:381-8(1992);Marks等人,J.Mol.Biol.222:581-97(1991);和PCT公开号WO 99/10494。

[0149] 在一些实施方案中,当期望效应物功能时,选择包含人IgG1重链恒定区或人IgG3重链恒定区的人抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,当不期望效应物功能时,选择包含人IgG4或IgG2重链恒定区的人抗CSF1R抗体。

[0150] 抗CSF1R抗体的示例特性

[0151] 在一些实施方案中,上述抗体以小于1nM的结合亲和力( $K_D$ )与CSF1R结合、阻断CSF1和/或IL-34与CSF1R结合、并抑制通过CSF1和/或IL-34诱导的CSF1R磷酸化。

[0152] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体与CSF1R的细胞外结构域(CSF1R-ECD)结合。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体对于CSF1R具有小于1nM、小于0.5nM、小于0.1nM、或小于0.05nM的结合亲和力( $K_D$ )。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体具有0.01至1nM、0.01至0.5nM、0.01至0.1nM、0.01至0.05nM、或0.02至0.05nM之间的 $K_D$ 。

[0153] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断配体与CSF1R结合。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断CSF1与CSF1R结合。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断IL-34与CSF1R结合。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体阻断CSF1和IL-34两者与CSF1R结合。在一些实施方案中,阻断配体结合的抗体与CSF1R的细胞外结构域结合。在一些实施方案中,当抗体使配体与CSF1R的可检测结合量降低至少50%时[例如使用描述于美国专利No.8,206,715 B2实施例7(将此专利通过提述并入本文用于所有目的)中的测定法测得的],该抗体阻断配体与CSF1R的结合。在一些实施方案中,抗体使配体与CSF1R的可检测结合量降低至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。在一些这样的实施方案中,称抗体可阻断配体结合至少50%、至少60%、至少70%等。

[0154] 在一些实施方案中,抗CSF1R抗体抑制配体诱导的CSF1R磷酸化。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体抑制CSF1诱导的CSF1R磷酸化。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体抑制IL-34诱导的CSF1R磷酸化。在一些实施方案中,抗CSF1R抗体抑制IL-34诱导的CSF1R磷酸化和CSF1诱导的CSF1R磷酸化。在一些实施方案中,当抗体使可检测的配体诱导的CSF1R磷酸化的量降低至少50%时[例如使用描述于美国专利No.8,206,715 B2实施例6(将此专利通过提述并入本文用于所有目的)中的测定法测得的],则认为该抗体“抑制配体诱导的CSF1R磷酸化”。在一些实施方案中,抗体使得可检测的配体诱导的CSF1R磷酸化的量降低至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。在一些这样的实施方案中,称抗体可抑制配体诱导的CSF1R磷酸化至少50%、至少60%、至少70%等。

[0155] 在一些实施方案中,抗体在CSF1和/或IL-34存在下抑制单核细胞增殖和/或存活响应。在一些实施方案中,当抗体在CSF1和/或IL-34存在下使抑制单核细胞增殖和/或存活响应的量降低至少50%时[例如使用描述于美国专利No.8,206,715 B2实施例10(将此专利通过提述并入本文用于任何目的)中的测定法测得],则认为该抗体“抑制单核细胞增殖和/或存活响应”。在一些实施方案中,抗体在CSF1和/或IL-34存在下使单核细胞增殖和/或存活响应的量降低至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。在一些这样的实施方案中,称抗体可抑制单核细胞增殖和/或存活响应至少50%、至少60%、至少70%等。

#### [0156] 示例性抗PD-1抗体

[0157] PD-1是由活化的T细胞和B细胞表达的关键免疫检查点受体,并介导免疫抑制。PD-1是CD28受体家族的成员,该家族包括CD28、CTLA-4、ICOS、PD-1和BTLA。PD-1的两种细胞表面糖蛋白配体已经得到鉴定:程序性死亡配体-1(PD-L1)和程序性死亡配体-2(PD-L2),这两种配体在抗原递呈细胞以及许多人类癌症中表达,并且已被证明在与结合PD-1后下调T细胞活化和细胞因子分泌。在临床前模型中,PD-1/PD-L1相互作用的抑制可介导强有力的抗肿瘤活性。

[0158] 本文所用的示例性抗PD-1抗体包含抗PD-1抗体纳武单抗(又称为“Opdivo®”;曾命名为5C4、BMS-936558、MDX-1106或ONO-4538)的重链和轻链CDR、或重链和轻链可变域、或重链和轻链,纳武单抗为完全的人IgG4(S241P)抗PD-1抗体,其选择性地阻止PD-1与配体PD-L1和PD-L2的相互作用,由此阻断抗肿瘤T细胞功能的下调。纳武单抗描述于美国专利号8,008,449和Wang et al.,2014Cancer Immunol Res.2(9):846-56中。在一些实施方案中,本文的抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:28、30和32的重链CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:35、37和39的轻链CDR1、CDR2和CDR3。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含:包含SEQ ID NO:28、30和32的重链CDR1、CDR2和CDR3,以及包含SEQ ID NO:35、37和39的轻链CDR1、CDR2和CDR3。

[0159] 在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23的重链可变区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23的重链可变区,以及包含SEQ ID NO:25的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:24的重链恒定区和/或包含SEQ ID NO:26的轻链恒定区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的重链和/或包含SEQ ID NO:25和26的轻链。

[0160] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含重链,该重链包含与SEQ ID NO:23具有至少

90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含轻链,该轻链包含与SEQ ID NO:25具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含重链,该重链包含与SEQ ID NO:23具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列;和轻链,该轻链包含与SEQ ID NO:25具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列。

[0161] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:28、30和32的重链CDR1、CDR2和CDR3,和包含SEQ ID NO:35、37和39的轻链CDR1、CDR2和CDR3,且包含重链,该重链包含与SEQ ID NO:23具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:28、30和32的重链CDR1、CDR2和CDR3,和包含SEQ ID NO:35、37和39的轻链CDR1、CDR2和CDR3,且包含轻链,该轻链包含:与SEQ ID NO:25具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:28,30,和32的重链CDR1、CDR2和CDR3,和包含SEQ ID NO:35,37,和39的轻链CDR1、CDR2和CDR3,且包含重链,该重链包含与SEQ ID NO:23具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列;和轻链,该轻链包含与SEQ ID NO:25具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的可变区序列。

[0162] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含重链,该重链包含与SEQ ID NO:23和24至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含轻链,该轻链包含与SEQ ID NO:25和26具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含重链,该重链包含与SEQ ID NO:23和24具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;和轻链,该轻链包含与SEQ ID NO:25和26具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0163] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:28、30和32的重链CDR1、CDR2和CDR3,和包含SEQ ID NO:35、37和39的轻链CDR1、CDR2和CDR3,且包含重链,该重链包含与SEQ ID NO:23和24具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:28、30和32的重链CDR1、CDR2和CDR3,和包含SEQ ID NO:35、37和39的轻链CDR1、CDR2和CDR3,且包含轻链,该轻链包含与SEQ ID NO:25和26具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:28、30和32的重链CDR1、CDR2和CDR3,和包含SEQ ID NO:35、37和39的轻链CDR1、CDR2和CDR3,且包含重链,该

重链包含与SEQ ID NO:23和24具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列;和轻链,该轻链包含与SEQ ID NO:25和26具有至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0164] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含本文讨论的CDR中的至少一个。即,在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含至少一个选自以下的CDR:如本文所讨论的重链CDR1、如本文所讨论的重链CDR2、如本文所讨论的重链CDR3、如本文所讨论的轻链CDR1、如本文所讨论的轻链CDR2、和如本文所讨论的轻链CDR3。另外,在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含至少一个基于本文讨论的CDR发生突变的CDR,其中所述突变的CDR相对于本文讨论的CDR包含1、2、3或4个氨基酸取代。在一些实施方案中,氨基酸取代中的一个或多个为保守氨基酸取代。本领域技术人员可选择一个或多个适合的保守氨基酸取代用于特定的CDR序列,其中预期所述适合的保守氨基酸取代不显著改变包含突变的CDR对的抗体的结合性质。

[0165] 在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为抗原结合片段。已广泛证实了Ab的抗原结合功能可由全长Ab的片段实现。结合片段的实例包括(i) Fab片段,其为由V<sub>L</sub>, V<sub>H</sub>, C<sub>L</sub>和C<sub>H1</sub>域组成的单价片段;(ii) F(ab')<sub>2</sub>片段,其为包括两个Fab片段的二价片段,所述两个Fab片段在铰链区由二硫桥连接;(iii) 由V<sub>H</sub>和C<sub>H1</sub>域组成的Fd片段;和(iv) 由Ab单臂的V<sub>L</sub>和V<sub>H</sub>域组成的Fv片段。因此,在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为全长抗体,或者,其为Fab、Fv、scFv、Fab'或(Fab')<sub>2</sub>片段。

[0166] 在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体表现出一个或多个以下特征:(a) 以 $1 \times 10^{-7}$ M或更小的K<sub>D</sub>[如通过使用Biacore生物传感器系统的表面等离子体共振测定的]与人PD-1结合;(b) 基本上不与CD28、CTLA-4或ICOS结合;(c) 在混合淋巴细胞反应(MLR)测定中增加T细胞增殖;(d) 在MLR测定中增加干扰素 $\gamma$ 产生;(e) 在MLR测定中增加IL-2分泌;(f) 与人PD-1和食蟹猴PD-1结合;(g) 抑制PD-L1和/或PD-L2与PD-1结合;(h) 刺激抗原特异性回忆响应;(i) 刺激Ab响应;和/或(j) 体内抑制肿瘤细胞生长。可用于本发明的抗PD-1Ab包括与人PD-1特异性结合并且表现出至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或至少五个前述特征的mAb。

[0167] 在一些实施方案中,本文所述的抗PD-1抗体包含一或多个人恒定区。在一些实施方案中,所述人重链恒定区为选自以下的同种型:IgA、IgG和IgD。在一些实施方案中,所述人轻链恒定区为选自以下的同种型: $\kappa$ 和 $\lambda$ 。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG4重链恒定区。在一些此类实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG4恒定区中的S241P突变(Kabat编号;S241P对应于EU编号的S228P突变)。(参见SEQ ID NO:17)。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG4恒定区和人 $\kappa$ 轻链。

[0168] 治疗组合物和方法

[0169] 治疗癌症的方法

[0170] 对免疫疗法的抗性可能与若干种免疫抑制细胞类型的活性有关。肿瘤相关的巨噬细胞(TAM)的消除可促进促炎性状态,增加抗肿瘤T细胞响应。例如,TAM在肿瘤微环境中抑制抗肿瘤T细胞活性。(参见Ries C.H等人,Cancer Cell 25:846-859(2014)和Cannarile M等人,J.Immuo.Ther.Cancer 5:53(2017))。在胰腺癌和其它癌症中,高水平的TAM与预后较

差有关。(参见Hu H等人,Tumour Biol.37:8659-8664(2016);Kurahara H等人,J.Surg.Res.167:e211-e219(2011);Goswami K.K等人,Cell Immunol.316:1-10(2017))。经由CSF1受体的信号传导促进TAM的保持和功能。(参见Ries和Cannarile)。

[0171] Cabiralizumab结合至CSF1R并且阻断TAM活化所需要的细胞因子信号传导。Cabiralizumab可以阻断CSF1R,这种方式导致TAM消除以及PD-L1表达上调。因此,Cabiralizumab可与PD-1阻断协同。(Zhu Y等人,Cancer Res.74:5057-5069(2014))。结果可为改变免疫抑制肿瘤的微环境,同时抑制PD-1检查点通路,从而加强抗PD-1抗体疗法的益处,甚至在抗PD-1单一疗法具有有限例临床益处的患者中也是如此(例如胰腺癌患者)。Cabiralizumab和纳武单抗组合中观察到的不良事件包括肌酸激酶和肝酶升高。有假说认为这些是由于Cabiralizumab消除Kupffer细胞(巨噬细胞)所引起的次级反应。

[0172] 在一些实施方案中,提供治疗癌症的方法。在一些实施方案中,所述癌症选自非小细胞肺癌(NSCLC)、黑素瘤、头颈鳞状细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、膀胱癌和子宫内膜癌。在一些实施方案中,所述癌症为中枢神经系统新生肿瘤。在一些实施方案中,所述中枢神经系统新生肿瘤为恶性胶质瘤或成胶质细胞瘤。在一些实施方案中,所述癌症在选自手术、化疗、放射疗法或其组合的疗法之后呈现复发性或进展性。在一些实施方案中,所述患者具有如下文针对具体癌症的定义部分所定义的III期或IV期癌症。在一些实施方案中,所述患者的癌症为转移性。在一些此类实施方案中,所述癌症为NSCLC且所述NSCLC患者具有IIIB期或IV期疾病和/或在基于铂的二重疗法或其它针对晚期或转移性疾病的化疗方案的期间或之后已经被证实疾病进展或复发。在一些此类实施方案中,所述患者具有III期或IV期黑素瘤。在一些实施方案中,所述黑素瘤患者在用至少一种BRAF抑制剂治疗期间或之后具有经证实的疾病进展或为BRAF野生型。在一些实施方案中,所述患者具有头颈鳞状细胞瘤(SSCHN),例如III期或IV期SSCHN或复发性或转移性SSCHN。在一些实施方案中,所述SSCHN患者先前已接受化疗,例如铂疗法,但具有已经证实的肿瘤进展或复发。在一些实施方案中,所述SSCHN患者先前已接受放射疗法,任选伴有铂疗法,但具有已经证实的肿瘤进展或复发。在一些实施方案中,所述患者具有结肠或直肠腺癌。在一些实施方案中,所述患者具有转移性结直肠癌。在一些实施方案中,所述患者具有转移性结直肠癌,尽管先前经以下一种或多种治疗:氟嘧啶、奥沙利铂、伊立替康、贝伐单抗、西妥昔单抗或帕尼单抗。在一些实施方案中,所述患者具有恶性胶质瘤(例如成胶质细胞瘤或胶质肉瘤)。在一些实施方案中,所述恶性胶质瘤患者先前已通过手术、放疗和/或替莫唑胺治疗。在一些实施方案中,所述恶性胶质瘤患者具有IV级恶性胶质瘤。在一些实施方案中,所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者或为先前的PD-1/PD-L1抑制剂治疗所难治的。在一些实施方案中,所述受试者先前已接受PD-1/PD-L1抑制剂疗法,和在其它实施方案中所述受试者先前未接受PD-1/PD-L1抑制剂疗法。在一些实施方案中,所述患者先前已接受化疗、放射疗法或手术中的一种或多种;在一些此类实施方案中,患者尽管进行此类先前治疗但仍然具有经记录的肿瘤进展。

[0173] 在一些实施方案中,提供治疗胰腺癌的方法,其包括给药有效量的抗CSF1R抗体和有效量的抗PD-1抗体。本文实施方案中的胰腺癌可为胰腺导管腺癌(PDAC)、晚期胰腺癌、局部晚期胰腺癌、转移性胰腺癌或微卫星稳定型(MSS)胰腺癌。在一些实施方案中,所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者或为对于先前的PD-1/PD-L1抑制剂治疗而言是难治

的。在一些实施方案中,所述受试者先前已接受PD-1/PD-L1抑制剂疗法,和在其它实施方案中所述受试者先前未接受PD-1/PD-L1抑制剂疗法。在一些实施方案中,所述患者先前已接受化疗、放射疗法或手术中的一种或多种;在一些此类实施方案中尽管进行此类先前治疗但仍具有经记录的肿瘤进展。在一些实施方案中,所述癌症为转移性胰腺癌。在一些此类情况下,所述癌症可以已转移至其它器官例如肝和/或肺。

[0174] 胰腺癌与高的TAM浸润和较差的预后有关。(参见Hu H等人,Tumour Biol.37:8659-8664 (2016);Kurahara H等人,J.Surg.Res.167:e211-e219 (2011))。在一些实施方案中,在Cabiralizumab和纳武单抗的组合的基础上增加或减少化疗,可使胰腺癌患者受益于TAM的减少和PD-1信号传导的抑制。胰腺癌常常呈现为转移性疾病,一年生存率为17-23%,五年生存率仅为1-3%。(参见Von Hoff D.D等人,N.Engl.J.Med.369:1691-1703 (2013);Am Cancer Society,Pancreatic Cancer:<https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer> (上次登录于2017年10月20日);Foley K等人,Cancer Lett.381:244-251 (2016))。超过95%的胰腺癌患者为MSS胰腺癌患者,大部分是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。(参见Goggins M等人,Am.J.Pathol.150:1-1507 (1998);Luttges J等人,Mod.Pathol.16:537-542 (2003);Laghi L等人,PLoS One 7:e46002 (2012);Brahmer JR等人,N.Engl.J.Med.366:2455-2465 (2012))。

[0175] 在一些实施方案中,本文的方法包括在受试者中治疗胰腺癌,其包括向所述受试者给药4mg/kg的抗CSF1R抗体和3mg/kg的抗PD-1抗体,其中所述抗体各自每两周给药一次。本文的量4mg/kg和3mg/kg被四舍五入至一位有效数字,且因此分别四舍五入到4或四舍五入到3的量。每两周一次给药是指每12-16天、每13-15天、或每12、13、14、15或16天。在一些实施方案中,所述抗体每14天给药。在一些实施方案中,它们每13-15天给药。所述抗体不必在相同背景下或在一次医学预约期间给药,可以以交错的方式以及基于患者和医师的便利来顺序给药。例如,所述抗体彼此可在不同日给药。

[0176] 在一些实施方案中,本文的方法包括在受试者中治疗胰腺癌,其包括向所述受试者给药1、2、3、4、5或6mg/kg的抗CSF1R抗体,每两周一次;和200-600mg的抗PD-1抗体,每四周一次。上述量被四舍五入至一位有效数字。在一些实施方案中,2、3或4mg/kg的抗CSF1R抗体被给药。在一些实施方案中,400-600mg的抗PD-1抗体被给药。在一些实施方案中,200、300、400、450、480、500、520、550或600mg的抗PD-1抗体被给药。每两周一次给药包括每12-16天,例如每13-15天或每12、13、14、15或16天。每四周一次给药包括每28天加或减4天,例如每24-32天、或每26-30天、或每24、25、26、27、28、29、30、31或32天。所述抗体不必在相同背景下或在一次医学预约期间给药,可以以交错的方式以及基于患者和医师的便利来顺序给药。例如,所述抗体可彼此在不同日给药。

[0177] 在一些实施方案中,所述癌症患者除抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的组合之外也可接受化疗,例如对于患者的癌症而言为标准的一线或二线化疗方案。在一些此类实施方案中,所述患者可在接受针对其癌症的一线化疗治疗疗程后发生进展。

[0178] 例如,在胰腺癌患者中,所述患者也可接受吉西他滨和纳米白蛋白结合型紫杉酮(Abraxane®)组合。在一些实施方案中,所述患者可每2、3或4周通过IV接受500-1500mg/m<sup>2</sup>、800-1200mg/m<sup>2</sup>、或1000、800或600mg/m<sup>2</sup>吉西他滨,和每2、3或4周经IV接受75-150mg/m<sup>2</sup>、100mg/m<sup>2</sup>或125mg/m<sup>2</sup>纳米白蛋白结合型紫杉醇。例如,一些患者可每2周接受1000、800或

600mg/m<sup>2</sup>吉西他滨和125、100或75mg/m<sup>2</sup>纳米白蛋白结合型紫杉醇。例如,在胰腺癌患者中,所述患者也可接受5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲酰四氢叶酸和伊立替康脂质体注射剂(Onivyde®)的组合。在胰腺癌患者中,所述患者也可接受5-FU、甲酰四氢叶酸和奥沙利铂的组合(FOLF0X)。FOLF0X治疗可包括给药50-100mg/m<sup>2</sup>奥沙利铂,例如50、60、75、85或100mg/m<sup>2</sup>,且可包括给药200-500mg/m<sup>2</sup>甲酰四氢叶酸,例如200、300、400或500mg/m<sup>2</sup>,且可包括给药5-FU初始推注200、300、400或500mg/m<sup>2</sup>,然后经24-48小时长期静脉内输注1600-3000mg/m<sup>2</sup>,例如经46-48小时静脉内给药1600、2000、2400或3000mg/m<sup>2</sup>。在一些给药FOLF0X的实施方案中,奥沙利铂给药量为85mg/m<sup>2</sup>。在一些给药FOLF0X的实施方案中,甲酰四氢叶酸给药量为400mg/m<sup>2</sup>。在一些给药FOLF0X的实施方案中,5-FU以400mg/m<sup>2</sup>推注、然后经46小时IV输注2400mg/m<sup>2</sup>而给药。在一些实施方案中,所述FOLF0X方案为85mg/m<sup>2</sup>奥沙利铂、400mg/m<sup>2</sup>甲酰四氢叶酸、400mg/m<sup>2</sup>推注5-FU,然后经46小时输注2400mg/m<sup>2</sup>5-FU,全部为每周一次。

[0179] 用于治疗示例性分子

[0180] 在本文的方法中,所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体可为本文所述的任一抗体,例如前文在先部分所述的。例如,在一些此类实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含重链,该重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3;以及轻链,该轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2;和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;并且其中所述抗PD-1抗体包含重链,该重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC)CDR1;具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2;和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3;以及轻链,该轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2;和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体重链包含重链可变区序列SEQ ID NO:23,且所述抗PD-1抗体轻链包含轻链可变区序列SEQ ID NO:25。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体重链包含与序列SEQ ID NO:23具有其至少95%,97%,98%或99%同一性的重链可变区,且所述抗PD-1抗体轻链包含与序列SEQ ID NO:25具有其至少95%,97%,98%或99%同一性的轻链可变区。例如,所述序列可包含重链和轻链CDR SEQ ID NO:28、30、32、35、37和39中的每个;且包含与序列SEQ ID NO:23具有至少95%,97%,98%或99%同一性的重链可变区,以及与序列SEQ ID NO:25具有至少95%,97%,98%或99%同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体重链包含SEQ ID NO:23和24的各序列,且所述抗PD-1抗体轻链包含SEQ ID NO:25和26的各序列。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体重链包含与包含SEQ ID NO:23和24中的每一个的序列具有至少95%,97%,98%或99%同一性的序列,且所述抗PD-1抗体轻链包含与SEQ ID NO:25和26中的每一个的序列具有至少95%,97%,98%或99%同一性的序列。例如,所述序列可包含重链和轻链CDR:SEQ ID NO:28,30,32,35,37,和39中的每一个;且包含重链,该重链与包含SEQ ID NO:23和24中的每一个的序列具有至少95%,97%,98%或99%同一性,以及轻链,该轻链与包含SEQ ID NO:25和26中的每一个的序列具有至少95%,97%,98%或99%同一性。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为纳武单抗。在其它实施方案中,所述抗PD-1抗体为帕博利珠单抗或PDR-001。

[0181] 在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体重链包含重链可变区序列SEQ ID NO:11,并且所述抗CSF1R抗体轻链包含轻链可变区序列SEQ ID NO:12。在一些实施方案中,所述抗

CSF1R抗体重链包含与序列SEQ ID NO:11具有至少95%,97%,98%或99%同一性的重链可变区和与序列SEQ ID NO:12具有至少95%,97%,98%或99%同一性的轻链可变区。例如,所述序列可包含以下各重链和轻链CDR:SEQ ID NO:5、6、7、8、9和10,且包含与序列SEQ ID NO:11具有至少95%,97%,98%或99%同一性的重链可变区和与序列SEQ ID NO:12具有至少95%,97%,98%或99%同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体重链包含序列SEQ ID NO:13且所述抗CSF1R抗体轻链包含序列SEQ ID NO:14。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体重链包含与序列SEQ ID NO:13具有至少95%,97%,98%或99%同一性的序列,且轻链包含与序列SEQ ID NO:14具有至少95%,97%,98%或99%同一性的序列。例如,所述序列可包含以下各重链和轻链CDR:SEQ ID NO:5,6,7,8,9,和10,且包含与序列SEQ ID NO:13具有至少95%,97%,98%或99%同一性的重链,和与序列SEQ ID NO:14具有至少95%,97%,98%或99%同一性的轻链。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab。

[0182] 在某些实施方案中,所述抗PD-1抗体为特异性结合至PD-1或PD-L1的抗体,且包括帕博利珠单抗,阿维鲁单抗,德瓦鲁单抗,阿特殊单抗或PDR001,或替换为非抗体PD-1/PD-L1抑制剂例如AMP-224。某些方法包括向患有胰腺癌的受试者给药治疗上有效量的AMG820和帕博利珠单抗。某些方法包括向患有胰腺癌的受试者给药治疗上有效量的PDR001和BLZ945或MCS-110。在此类实施方案中,可向癌症患者例如胰腺癌患者给药4mg/kg的抗CSF1R抗体和3mg/kg的抗PD-1抗体,该抗PD-1抗体包括帕博利珠单抗,阿维鲁单抗,德瓦鲁单抗,阿特殊单抗,或替换为非抗体PD-1/PD-L1抑制剂例如AMP-224或PDR001。在此类实施方案中,可向癌症患者例如胰腺癌患者每两周给药1,2,3,4,5或6mg/kg的抗CSF1R抗体和每个月300-600mg/kg的抗PD-1抗体,该抗PD-1抗体包括帕博利珠单抗,阿维鲁单抗,德瓦鲁单抗,阿特殊单抗,或替换为非抗体PD-1/PD-L1抑制剂例如AMP-224或PDR001。AMP-224或PDR001,各每两周给药一次。在一些此类实施方案中,所述抗CSF1R抗体可为Cabiralizumab或本文前述段落及部分列举的任一抗体。

[0183] 在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为国际公开W02013/132044,W02009/026303,W02011/140249或W02009/112245中的任一者所公开的抗体种类,例如RG7155 (Emactuzumab)、AMG820、SNDX 6352 (UCB 6352)、CXIIIG6、IMC-CS4、JNJ-40346527、MCS110,或本文方法中的抗CSF1R抗体被替换为抗CSF1R抑制剂或抗CSF1抑制剂,例如BLZ-945、pexidartinib (PLX3397,PLX108-01)、AC-708、pexidartinib、PLX-5622、PLX7486、ARRY-382或PLX-73086。因此在本文的某些方法包括向患有胰腺癌的受试者给药治疗上有效量的阿特殊单抗和RG7155 (Emactuzumab);peridartinib和帕博利珠单抗或德瓦鲁单抗;ARRY-382和帕博利珠单抗;BLZ945和PDR001;Emactuzumab和阿特殊单抗;AMG820和帕博利珠单抗,IMC-CS4和德瓦鲁单抗,MCS110和PDR001,或PD-0360324和阿维鲁单抗。在一些实施方案中,所述方法中的抗CSF1R抗体被替换为抗CSF1R抑制剂或抗CSF1抑制剂,例如BLZ-945、pexidartinib或PLX-73086(或本文所述其它)。因此,在一些实施方案中,所述抗CSF-1R抗体为Emactuzumab (RG7155)、AMG 820或SNDX 6352 (UCB 6352),在一些实施方案中,用非抗体CSF1R抑制剂代替所述抗CSF1R抗体,非抗体CSF1R抑制剂例如小分子,例如JNJ-40346527 (现为PRV-6527),例如抗CSF1R酪氨酸激酶抑制剂或其他形式。

[0184] 在一些实施方案中,可向癌症患者例如胰腺癌患者给药4mg/kg的抗CSF1R抗体(或



其它抗CSF1R或抗CSF1抑制剂)和3mg/kg的抗PD-1抗体,各每两周给药一次。在此类实施方案中,可向癌症患者例如胰腺癌患者每2周给药1,2,3,4,5或6mg/kg的抗CSF1R抗体(或其它抗CSF1R或抗CSF1抑制剂),和每4周给药300-600mg的抗PD-1抗体。在一些此类实施方案中,所述抗PD-1抗体可为纳武单抗、帕博利珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、阿特珠单抗、AMP-224和/或PDR001,或本文前述段落及部分列举的任一抗体。在其它此类实施方案中,所述抗PD-1抗体可包括帕博利珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、阿特珠单抗或PDR001,或替换为非抗体PD-1/PD-L1抑制剂例如AMP-224。

[0185] 本文所述治疗一般可适用于任何抗CSF-1R抑制剂和任何抗PD-1抑制剂,例如阿特珠单抗和RG7155 (Emactuzumab);peridartinib和帕博利珠单抗或德瓦鲁单抗;ARRY-382和帕博利珠单抗;BLZ945和PDR001;Emactuzumab和阿特珠单抗;AMG820和帕博利珠单抗,IMC-CS4和德瓦鲁单抗,MCS110和PDR001,或PD-0360324和阿维鲁单抗。

[0186] 在本文的实施方案中,所述抗CSF1R和抗PD-1抗体可为能够结合抗原的片段,例如Fv、单链Fv(scFv)、Fab、Fab'和(Fab')<sub>2</sub>,或其可包含全长重链和/或轻链,并且其可为人源化、嵌合或人抗体,如本公开前文所进一步描述的。

[0187] 抗CSF1R和抗PD-1抗体的给药

[0188] 在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体同时给药。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体依次给药。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体经30-60分钟的期间输注,且所述抗CSF1R抗体经30-60分钟的期间输注。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体的输注在输注抗PD-1抗体结束之后30-120分钟开始。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体的输注在抗PD-1抗体输注结束后30-60分钟,例如30分钟、45分钟或60分钟开始。在一些方法中,可先输注抗PD-1抗体,然后休息30-120分钟后再输注抗CSF1R抗体。

[0189] 在一些实施方案中,受试者已接受或正在接受PD-1/PD-L1抑制剂疗法,例如抗PD-1抗体疗法,且将抗CSF1R抗体添加到该治疗方案中。在本文所述方法的一些实施方案中,所述胰腺癌受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。作为PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者的受试者,先前可对PD-1/PD-L1抑制剂例如抗PD-1抗体有过响应,但可能对于PD-1/PD-L1抑制剂的响应变少;或所述受试者可能从未响应于PD-1/PD-L1抑制剂。对于PD-1/PD-L1抑制剂不充分的响应意味着标准剂量的PD-1/PD-L1抑制剂后预期会改善的状况方面并未改善,和/或只有当给药大于标准剂量时才改善。在一些实施方案中,对PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者在接受标准给药至少2周,至少3周,至少4周,至少6周或至少12周之后已经经历或正在经历在接受标准剂量持续至少两周、至少三周、至少四周、至少六周或至少十二周之后对PD-1/PD-L1抑制剂不充分的响应。“标准”剂量由医学专业人员确定,且可能取决于受试者的年龄、体重、健康史、疾病严重程度、给药频率等。在一些实施方案中,对于PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者已经经历或正在经历对抗PD-1抗体和/或抗PD-L1抗体的不充分响应。在一些实施方案中,对于PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者已经经历或正在经历对PD-1/PD-L1抑制剂的不充分响应,所述PD-1/PD-L1抑制剂选自纳武单抗、帕博利珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、阿特珠单抗、AMP-224和/或PDR001。在一些实施方案中,对PD-1/PD-L1抑制剂响应不充分的胰腺癌患者在至少2个剂量(例如2,3,4,5或6个剂量)的PD-1/PD-L1抑制剂(如纳武单抗、帕博利珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、阿特珠单抗、AMP-224和/或

PDR001) 之后,对用所述抑制剂的疗法变得难治。在一些实施方案中,所述受试者采用胰腺癌的标准治疗失败,或不适用于胰腺癌的标准治疗。

[0190] 示例性癌症治疗方法

[0191] 在一些实施方案中,癌症患者,例如实体瘤患者或晚期癌症患者,每2周用4mg/kg Cabiralizumab和3mg/kg纳武单抗进行治疗,伴有或不伴有化疗。在一些实施方案中,胰腺癌患者每2周用4mg/kg Cabiralizumab和3mg/kg纳武单抗进行治疗,伴有或不伴有化疗。在一些实施方案中,晚期胰腺癌患者每2周用4mg/kg Cabiralizumab和3mg/kg纳武单抗进行治疗,伴有或不伴有化疗。在一些实施方案中,转移性胰腺癌患者每2周用4mg/kg Cabiralizumab和3mg/kg纳武单抗进行治疗,伴有或不伴有化疗。在一些实施方案中,所述癌症已转移至其它器官例如肝和/或肺。在一些实施方案中,所述癌症患者也是微卫星稳定型。

[0192] 在一些实施方案中,胰腺癌患者已接受至少一个化疗方案。在一些实施方案中,患者已接受包括吉西他滨或5-FU的化疗方案,且尽管接受该方案但疾病仍进展。

[0193] 在一些实施方案中,胰腺癌患者使用Cabiralizumab、纳武单抗和化疗方案(其包括吉西他滨或5-FU)的组合进行治疗。在一些实施方案中,所述化疗方案为吉西他滨/纳米白蛋白结合型紫杉醇,在其它实施方案中,所述化疗方案为FOLFOX (5-FU、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂)。在其它实施方案中,所述化疗方案为5-FU、甲酰四氢叶酸和脂质体伊立替康的组合。

[0194] 在一些实施方案中,胰腺癌患者使用1,2,3,4,5或6mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和300,400,450,480,500,550或600mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,胰腺癌患者使用4mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和480mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,晚期胰腺癌患者使用1,2,3,4,5或6mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和300,400,450,480,500,550或600mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,晚期胰腺癌患者使用4mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和480mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,转移性胰腺癌患者使用1,2,3,4,5或6mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和300,400,450,480,500,550或600mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,转移性胰腺癌患者使用4mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和480mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,所述转移性癌症已扩散至其它器官例如肝和/或肺。在一些实施方案中,所述癌症患者也是微卫星稳定型。在一些实施方案中,所述患者尽管有先前的化疗治疗但仍然进展。

[0195] 在一些实施方案中,胰腺癌患者除了吉西他滨/纳米白蛋白结合型紫杉醇化疗之外还使用1,2,3,4,5或6mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和300,400,450,480,500,550或600mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,胰腺癌患者除了吉西他滨/纳米白蛋白结合型紫杉醇化疗之外还使用4mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和480mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,晚期胰腺癌患者除了吉西他滨/纳米白蛋白结合型紫杉醇化疗之外还使用1,2,3,4,5或6mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和300,400,450,480,500,550或600mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,晚期胰腺癌患者除了吉西他滨/纳米白蛋白结合型紫杉醇化疗之外还使用

4mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和480mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,转移性胰腺癌患者除了吉西他滨/纳米白蛋白结合型紫杉醇化疗之外还使用1,2,3,4,5或6mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和300,400,450,480,500,550或600mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,转移性胰腺癌患者除了吉西他滨/纳米白蛋白结合型紫杉醇化疗之外还使用4mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和480mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,所述转移性癌症已扩散至其它器官例如肝和/或肺。在一些实施方案中,所述癌症患者也是微卫星稳定型。在一些实施方案中,所述患者尽管有先前的化疗治疗但仍然进展。在一些实施方案中,吉西他滨/纳米白蛋白结合型紫杉醇化疗包含每2周给药600,800或1000mg/m<sup>2</sup>的吉西他滨和75,100或125mg/m<sup>2</sup>的纳米白蛋白结合型紫杉醇。在一些实施方案中,所述吉西他滨/纳米白蛋白结合型紫杉醇化疗包含在各28天周期内的第1、8、15天给药600,800或1000mg/m<sup>2</sup>吉西他滨和75,100或125mg/m<sup>2</sup>纳米白蛋白结合型紫杉醇。

[0196] 在一些实施方案中,胰腺癌患者除了FOLF0X化疗之外还使用1,2,3,4,5或6mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和300,400,450,480,500,550或600mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,胰腺癌患者除了FOLF0X化疗之外还使用4mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和480mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,晚期胰腺癌患者除了FOLF0X化疗之外还使用1,2,3,4,5或6mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和300,400,450,480,500,550或600mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,晚期胰腺癌患者除了FOLF0X化疗之外还使用4mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和480mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,转移性胰腺癌患者除了FOLF0X化疗之外还使用1,2,3,4,5或6mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和300,400,450,480,500,550或600mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,转移性胰腺癌患者除了FOLF0X化疗之外还使用4mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和480mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,所述转移性癌症已扩散至其它器官例如肝和/或肺。在一些实施方案中,所述癌症患者也是微卫星稳定型。在一些实施方案中,所述患者尽管有先前的化疗治疗但仍然进展。在一些实施方案中,所述FOLF0X化疗包含每2周给药50,70或85mg/m<sup>2</sup>奥沙利铂和200、300或400mg/m<sup>2</sup>甲酰四氢叶酸,和推注200、300或400mg/m<sup>2</sup>5-FU,然后1600、2000或2400mg/m<sup>2</sup>5-FU(46-48小时,IV输注)。

[0197] 在一些实施方案中,胰腺癌患者除了5-FU/甲酰四氢叶酸/脂质体伊立替康化疗之外还使用1,2,3,4,5或6mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和300,400,450,480,500,550或600mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,胰腺癌患者除了5-FU/甲酰四氢叶酸/脂质体伊立替康化疗之外还使用4mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和480mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,晚期胰腺癌患者除了5-FU/甲酰四氢叶酸/脂质体伊立替康化疗之外还使用1,2,3,4,5或6mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和300,400,450,480,500,550或600mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,晚期胰腺癌患者除了5-FU/甲酰四氢叶酸/脂质体伊立替康化疗之外还使用4mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和480mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,转移性胰腺癌患者除了5-FU/甲酰四氢叶酸/脂质体伊立替康化

疗之外还使用1,2,3,4,5或6mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和300,400,450,480,500,550或600mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,转移性胰腺癌患者除了5-FU/甲酰四氢叶酸/脂质体伊立替康化疗之外还使用4mg/kg Cabiralizumab(每2周一次)和480mg纳武单抗(每四周一次)的组合进行治疗。在一些实施方案中,所述转移性癌症已扩散至其它器官例如肝和/或肺。在一些实施方案中,所述癌症患者也是微卫星稳定型。在一些实施方案中,所述患者尽管有先前的化疗治疗但仍然进展。

[0198] 在上述一些实施方案中,所述Cabiralizumab可被替代为其它抗CSF1R抗体或抑制剂例如RG7155 (Emactuzumab) 或AMG820,或被替代为CSF1R抑制剂或CSF1抑制剂例如BLZ-945、pexidartinib或PLX-73086(或本文所述任何其它抑制剂)。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Emactuzumab (RG7155)、AMG 820或SNDX 6352 (UCB 6352) 或如本文所述的另一抗CSF1R抗体、CSF1R抑制剂或CSF1抑制剂,例如小分子,例如JNJ-40346527(现为PRV-6527),例如抗CSF1R酪氨酸激酶抑制剂或其他形式。在上述一些实施方案中,所述纳武单抗可被替代为抗PD-1抗体,其包括帕博利珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、阿特殊单抗或PDR001,或被替代为非抗体PD-1/PD-L1抑制剂例如AMP-224。

#### [0199] 选择所治疗患者的方法

[0200] 在一些实施方案中,提供了选择用抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体进行组合治疗(伴有或不伴有化疗)的胰腺癌患者的方法,该方法包括确定患者的TAM和/或CD8<sup>+</sup> T细胞的水平。在一些实施方案中,如果患者的TAM水平高,则选择患者进行组合治疗。在一些实施方案中,如果患者的TAM和CD8<sup>+</sup> T细胞水平高,则选择患者进行组合治疗。如果TAM或CD8<sup>+</sup> T细胞水平比没有癌症的个体的水平高出至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少75%或至少100%,则认为该TAM或CD8<sup>+</sup> T细胞水平是“高”的。在一些实施方案中,如果TAM或CD8<sup>+</sup> T细胞的水平高于患有癌症的个体的中值水平,则认为该TAM或CD8<sup>+</sup> T细胞的水平是“高”的。在一些实施方案中,如果患者的TAM水平高且CD8<sup>+</sup> T细胞水平低,则选择患者以抗CSF1R抗体和PD-1/PD-L1抑制剂进行组合治疗。如果CD8<sup>+</sup> T细胞的水平等于或低于患有癌症的个体的中值水平,则认为该CD8<sup>+</sup> T细胞的水平是“低”的。在一些实施方案中,如果CD8<sup>+</sup> T细胞的水平比没有癌症的个体的水平低至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少75%或至少100%,则认为该CD8<sup>+</sup> T细胞的水平是“低”的。在一些实施方案中,确定患者TAM上的CSF1R的表达。在一些实施方案中,如果患者的TAM表达CSF1R,则选择患者进行组合治疗。在一些实施方案中,如果患者的TAM表达升高水平的CSF1R,则选择患者进行组合治疗。在一些实施方案中,如果CSF1R的水平等于或高于在患有癌症的个体中所见的TAMS上表达的CSF1R的中值水平,则认为患者的TAM表达“升高”水平的CSF1R。在一些实施方案中,如果患者的CSF1R表达显示出与CD8<sup>+</sup> T细胞、T细胞或PD-1/PD-L1表达水平的高度相关性,则选择患者进行组合治疗。如果这些表达的相关性等于或高于患有癌症的个体的中值水平,则认为该相关性是“高”的。

[0201] 可以通过本领域的方法测定TAM、CSF1R表达、CD8<sup>+</sup> T细胞、调节性T细胞、和/或PD-1表达的水平。非示例性的方法包括免疫组织化学(IHC)、荧光激活细胞分选(FACS)、蛋白质阵列和基因表达测定,如RNA测序、基因阵列和定量PCR。在一些实施方案中,可以通过IHC、FACS、或肿瘤切片上的基因表达测定、或来自肿瘤切片的解离细胞来检测选自CSF1R、CD68、CD163、CD8、FoxP3、PD-1和PD-L1中的一种或多种标志物。

#### [0202] 减少非典型单核细胞和肿瘤负荷

[0203] 在一些实施方案中,提供治疗癌症的方法,所述癌症例如实体瘤,例如晚期癌症(例如转移性癌症),其包括向患有癌症(例如实体瘤,例如晚期癌症(例如转移性癌症))的受试者给药治疗上有效量的CSF1R抑制剂(例如抗体)和PD-1/PD-L1抑制剂(例如抗体)。在某些实施方案中,抗CSF1R抗体以足以减少(例如消除)循环CD14+CD16++非典型单核细胞数量(例如至健康(即对照)受试者的循环CD14+CD16++非典型单核细胞数量)的量给药。

[0204] 在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体给药至癌症患者,例如实体瘤患者或晚期癌症患者或胰腺癌患者,使得CD16+单核细胞或CD14+/CD16++非典型单核细胞的外周血水平在第一抗体剂量的3天内降至少于10个单核细胞/微升外周血,并保持在少于10个单核细胞/微升外周血持续另外至少10天,例如直到下一剂量的抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,本文的方法可降低癌症患者的肿瘤负荷。例如,在胰腺癌患者中,肿瘤负荷在一些患者中在抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的组合治疗开始50-100天内可降低至少30%。在一些实施方案中,伴有或不伴有化疗每2周用4mg/kg Cabiralizumab和3mg/kg纳武单抗治疗的胰腺癌患者,可显示CD14+CD16++单核细胞和/或肿瘤负荷的此类降低。在一些实施方案中,伴有或不伴有化疗用1,2,3,4,5或6mg/kg Cabiralizumab(每2周)和300-600mg纳武单抗(每4周)治疗的胰腺癌患者,可显示CD14+CD16++单核细胞和/或肿瘤负荷的此类降低。在一些实施方案中,伴有或不伴有化疗用4mg/kg Cabiralizumab(每2周)和450-500mg纳武单抗(每4周)治疗的胰腺癌患者,可显示CD14+CD16++单核细胞和/或肿瘤负荷的此类降低。在一些实施方案中,所述胰腺癌为转移性胰腺癌,其已扩散至其它器官例如肝和/或肺,且所述治疗可使得一或多个转移位点例如肝或肺中的肿瘤负荷降低(即肿瘤尺寸减小)。

#### [0205] 其它癌症治疗方法

[0206] 本文的公开还涵盖在受试者中治疗癌症的方法,其包括向所述受试者给药如本文所述的CSF1R或CSF1抑制剂(例如如本文所述的抗CSF1R抗体,CSF-1抑制剂或CSF-1R抑制剂)以及如本文所述的PD-1/PD-L1抑制剂(例如如本文所述的抗PD-1抗体、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)的组合,其中所述癌症已被确定为微卫星稳定型(MSS)和/或已被确定为具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基(通过Foundation One® CDx™分析)或少于400、少于300或少于200个错义突变(通过WES)。本文的公开还涵盖在受试者中治疗癌症的方法,其包括向所述受试者给药抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体,其中所述癌症已被确定为微卫星稳定型(MSS)和/或已被确定为具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基(通过Foundation One® CDx™分析)或少于400、少于300或少于200个错义突变(通过WES)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定为MSS和具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基(通过Foundation One® CDx™分析)或少于400,少于300或少于200个错义突变(通过WES)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定为具有TMB少于15个突变/兆碱基(通过Foundation One® CDx™分析)或少于300个错义突变(通过WES)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定为具有TMB少于10个突变/兆碱基(通过Foundation One® CDx™分析)或少于200个错义突变(通过WES)。通常,患有确定为MSS和具有(例如少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基的)低TMB(通过Foundation One® CDx™分析);或通过WES的少于400、少于300或少于200个

错义突变的癌症的患者不响应于PD-1/PD-L1抑制剂单一疗法。

[0207] 在一些此类方法中,所述抗CSF1R抗体包含重链,该重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2;和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3;以及轻链,该轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;且所述抗PD-1抗体包含重链,该重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:30的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3;以及轻链,该轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。在一些方法中,所述抗CSF1R抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或 (Fab')<sub>2</sub>片段和/或所述抗PD-1抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或 (Fab')<sub>2</sub>片段。在一些此类方法中,所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为纳武单抗或帕博利珠单抗或PDR001。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Emactuzumab (RG7155)、AMG 820或SNDX6352 (UCB 6352) 或另一抗CSF1R抗体,或可被替换为如本文所述的CSF1R抑制剂或CSF1抑制剂,例如小分子,例如JNJ-40346527 (现为PRV-6527),例如抗CSF1R酪氨酸激酶抑制剂或其他形式。

[0208] 在一些上述方法中,所述抗PD-1抗体在抗CSF1R抗体之前给药至受试者。在一些实施方案中,在所述抗PD-1抗体之后30分钟至120分钟给药所述抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体经30-60分钟的期间输注,且所述抗CSF1R抗体经30-60分钟的期间输注。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体的输注在输注抗PD-1抗体结束之后30-120分钟开始。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体的输注在输注抗PD-1抗体结束之后30-60分钟(例如30分钟)开始。在一些实施方案中,所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。在一些实施方案中,所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。在一些实施方案中,所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗,例如在至少2个剂量之后。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab和所述抗PD-1抗体为纳武单抗,其中Cabiralizumab每两周一次以4mg/kg的剂量给药,并且其中纳武单抗每两周一次以3mg/kg的剂量给药。在一些实施方案中,所述癌症为胰腺癌、卵巢癌、肾癌、恶性胶质瘤、黑素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)或头颈鳞状细胞瘤(SCCHN)。在一些实施方案中,所述癌症为胰腺癌。

[0209] 确定对于抗CSF1R和抗PD-1抗体组合疗法的响应性的方法

[0210] 本文的公开还涵盖在受试者中治疗癌症的方法,其包括向所述受试者给药至少一个剂量的如本文所述的CSF1R或CSF1抑制剂(例如如本文所述的抗CSF1R抗体、CSF-1抑制剂或CSF-1R抑制剂),以及如本文所述的PD-1/PD-L1抑制剂(例如如本文所述的抗PD-1抗体、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂),(例如向所述受试者给药抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体),例如,在一个剂量或两个剂量中,其中在给药之前和之后确定至少一种标志物基因的表达水平,

所述至少一种标志物基因包括以下中的一或多个:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,TNF,CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,TNFRSF17,CD3D,CD8A,CD8B,GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,PRF1,BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,和FOXP3。如果表达水平数据表明所述至少一种标志物基因的表达水平在给药之后增加,则可继续给予所述治疗(例如抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体)至受试者。一些实施方案包括治疗受试者中癌症的方法,其包括向所述受试者给药至少一个剂量的如本文所述的CSF1R或CSF1抑制剂(例如如本文所述的抗CSF1R抗体、CSF-1抑制剂或CSF-1R抑制剂),与PD-1/PD-L1抑制剂(例如如本文所述的抗PD-1抗体,PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)(例如抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体)结合例如一个或两个剂量,其中所述至少一种标志物基因的表达水平确定在给药之后增加,所述至少一种标志物基因包括以下中的一或多个:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,TNF,CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,TNFRSF17,CD3D,CD8A,CD8B,GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,PRF1,BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,和FOXP3;然后继续给予治疗(例如抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体)至受试者。在其它实施方案中,所述方法包括首先确定或已确定所述至少一种标志物基因的表达水平,所述标志物基因包括以下中的一或多个:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,TNF,CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,TNFRSF17,CD3D,CD8A,CD8B,GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,PRF1,BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,和FOXP3,然后给药至少一个剂量的所述组合治疗,例如抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体,例如一个或两个剂量,然后再次确定或已确定所述至少一种标志物基因的表达水平。如果表达水平数据表明所述至少一种标志物基因的表达水平在给药之后增加,则可继续给予所述治疗(例如抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体)至受试者。在其它实施方式中,所述方法包括首先确定或已确定所述至少一种标志物基因的表达水平,所述标志物基因包括以下中的一或多个:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,TNF,CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,TNFRSF17,CD3D,CD8A,CD8B,GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,PRF1,BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,和FOXP3,然后给药至少一个剂量的本文所述的CSF1R或CSF1抑制剂,(例如如本文所述的抗CSF1R抗体、CSF-1抑制剂或CSF-1R抑制剂),以及PD-1/PD-L1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体,PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)的组合(例如抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体)例如一个剂量或两个剂量,然后确定所述至少一种标志物基因的表达水平已在给药之后增加,然后再给予所述治疗(例如抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体)至受试者。

[0211] 在上述任何方法中,所述至少一种标志物基因可包含:(a)至少一种促炎性标志物基因,其包括:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,和TNF,(b)至少一种B细胞标志物,其包括:CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,和TNFRSF17,(c)至少一种CD8<sup>+</sup>T细胞标志物,其包括:CD3D,CD8A,和CD8B,(d)至少一种效应T细胞溶解标志物,其包括:GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,和PRF1;和/或(e)至少一种效应T细胞受体标志物,其包括:BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,和FOXP3。在上述方法中,所述至少一种标志物基因可进一步包括测定CSF1R,CSF-1和IL-34中一或多个的表达水平,其中CSF-1和IL-34表达水平在给药之后的增加表明所述



受试者响应于治疗,而CSF1R表达水平的减少表明所述受试者不响应于所述治疗。在一些实施方案中,所述方法进一步包括确定一或多种抗炎性标志物的表达水平,其包括:ARG1, C5AR1, CD14, CD163, CXCR1, CXCR2, IL1A, IL1RN, IL8, MRC1, MSR1, PF4, PPBP, S100A12, S100A8, SAA1, S100A9, 和TGFB1。在一些实施方案中,这些标志物的水平在响应于治疗的患者中不变或不增加。

[0212] 在上述任何方法中,所述至少一种标志物基因的表达水平可通过对肿瘤活检样本中存在或从中提取的RNA进行RNA测序来测定。在一些实施方案中,所述至少一种标志物基因的表达水平可在蛋白水平上测定,例如通过肿瘤样本上的免疫组织化学(IHC)测定。在一些实施方案中,所述肿瘤活检样本自治疗开始之前和治疗约4周(或Q2W, 2个剂量)后的受试者获得。

[0213] 在一些实施方案中,在给予上述组合疗法之前和之后的受试者中测定所述CSF1R配体(CSF-1和IL34)的外周浓度和/或非典型单核细胞(CD14<sup>DIM</sup>CD16<sup>BRIGHT</sup>;即CD14+CD16++)的水平,任选联合测定上述标志物基因表达水平。例如,CSF1R配体外周浓度的变化可通过酶联免疫吸附分析(ELISA)来测定,非典型单核细胞的变化可通过流式细胞计数法来测定。相比于治疗开始前的基线水平,(例如在一个或两个剂量的治疗或4周治疗之后)更低的CSF1R配体外周浓度水平和/或非典型单核细胞水平可表明所述患者响应于所述治疗。治疗方法可包括测定CSF1R配体外周浓度和/或非典型单核细胞水平。

[0214] 在一些实施方案中,在给予上述组合疗法之前和之后的受试者中测定所述CSF1R和/或其配体CSF-1和IL34的RNA表达水平,任选联合测定上述标志物基因表达水平和/或任选联合测定这些分子的外周浓度或非典型单核细胞水平。例如,可通过对肿瘤活检样本中从我们的发现物中提取的RNA进行RNA测序来测定这些表达水平的变化。在一些实施方案中,在治疗开始之前和治疗约4周后(或Q2W, 2个剂量)从所述受试者获得所述肿瘤活检样本。相比于治疗开始前的基线水平,(例如在一个或两个剂量的治疗或治疗4周后)CSF-1和/或IL-34表达的增加,可表明所述患者响应于所述治疗。相同时期内CSF1R表达的增加可表明所述患者没有响应性。

[0215] 在上述任一癌症治疗方法中,所述癌症可以已被确定为MSS和/或已被确定为具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基(通过Foundation One® CDx™分析)或少于400、少于300或少于200个错义突变(通过WES)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定为MSS和具有TMB少于20,少于15或少于10个突变/兆碱基(通过Foundation One® CDx™分析)或少于400,少于300或少于200个错义突变(通过WES)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定为具有TMB少于15个突变/兆碱基(通过Foundation One® CDx™分析)或少于300个错义突变(通过WES)。在一些实施方案中,所述癌症已被确定为具有TMB少于10个突变/兆碱基(通过Foundation One® CDx™分析)或少于200个错义突变(通过WES)。

[0216] 在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体可包含重链,该重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3;以及轻链,该轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;并且所述抗PD-1抗体可包含重链,该重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:30放入HC CDR2和具有



序列SEQ ID NO:32的HC CDR3;以及轻链,该轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC) CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为Fab、Fv、scFv、Fab' 或(Fab')<sub>2</sub>片段。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为纳武单抗或帕博利珠单抗或PDR001。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Emactuzumab(RG7155)、AMG 820或SNDX 6352(UCB 6352)或另一抗CSF1R抗体或代之以如本文所述的CSF1R抑制剂或CSF1抑制剂,例如小分子,例如JNJ-40346527(现为PRV-6527),例如抗CSF1R酪氨酸激酶抑制剂或其他形式。

[0217] 在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体在抗CSF1R抗体之前给药至受试者。在一些实施方案中,在抗PD-1抗体之后30分钟至120分钟给药所述抗CSF1R抗体。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体经30-60分钟的期间输注,且所述抗CSF1R抗体经30-60分钟的期间输注。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体的输注在输注抗PD-1抗体结束之后30-120分钟开始。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体的输注在输注抗PD-1抗体结束之后30-60分钟(例如30分钟)开始。在一些实施方案中,所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。在一些实施方案中,所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。在一些实施方案中,所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗,例如在至少2个剂量之后。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab和所述抗PD-1抗体为纳武单抗,其中Cabiralizumab每两周一次以4mg/kg的剂量给药,且其中纳武单抗每两周一次以3mg/kg的剂量给药。在一些实施方案中,所述癌症为胰腺癌,卵巢癌,肾癌,恶性胶质瘤,黑素瘤,非小细胞肺癌(NSCLC)或头颈鳞状细胞瘤(SCCHN)。在一些实施方案中,所述癌症为胰腺癌。

[0218] 本公开还包括确定或预测患有癌症的受试者对于使用如本文所述的CSF1R或CSF1抑制剂(例如如本文所述的抗CSF1R抗体、CSF-1抑制剂或CSF-1R抑制剂)与PD-1/PD-L1抑制剂(例如如本文所述的抗PD-1抗体、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)组合(例如使用抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的组合)进行治疗的响应性的方法,所述方法包括在向所述受试者给药至少一个剂量的所述组合治疗之前和之后确定至少一种标志物基因的表达水平,所述至少一种标志物基因包括以下中的一或多个:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,TNF,CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,TNFRSF17,CD3D,CD8A,CD8B,GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,PRF1,BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,和FOXP3。在一些实施方案中,所述至少一种标志物基因的表达水平的增加表明响应性。在上述任何方法中,所述至少一种标志物基因包括:(a)至少一种促炎性标志物基因,其包括:CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1,和TNF,(b)至少一种B细胞标志物,其包括:CD72,CD79A,CD79B,

MS4A1, 和TNFRSF17, (c) 至少一种CD8 T细胞标志物, 其包括: CD3D, CD8A, 和CD8B, (d) 至少一种效应T细胞溶解标志物, 其包括: GZMM, APOL3, CTSW, GNLY, GZMA, GZMH, KLRB1, KLRD1, KLRK1, NKG7, 和PRF1; 和/或 (e) 至少一种效应T细胞受体标志物, 其包括: BTLA, CD244, CD96, CTLA4, LAG3, PDCD1, TIGIT, 和FOXP3。在一些实施方案中, 方法可进一步包括测定CSF1R、CSF-1和IL-34中一或多个的表达水平, 其中CSF-1和IL-34表达水平在给药之后的增加表明所述受试者响应于所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的治疗, 而CSF1R表达水平的减少表明所述受试者不响应于所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的治疗。在一些实施方案中, 所述方法进一步包括确定一或多种抗炎性标志物的表达水平, 一或多种抗炎性标志物包括: ARG1, C5AR1, CD14, CD163, CXCR1, CXCR2, IL1A, IL1RN, IL8, MRC1, MSR1, PF4, PPBP, S100A12, S100A8, SAA1, S100A9, 和TGFB1。在一些实施方案中, 在响应于所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体的治疗的患者中这些标志物的水平不变或不增加。在一些实施方案中, 在确定所述至少一种标志物基因的表达水平之间, 向所述受试者给药一个或两个剂量的所述抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体。在一些实施方案中, 所述方法进一步包括确定一或多种抗炎性标志物的表达水平, 一或多种抗炎性标志物包括: ARG1, C5AR1, CD14, CD163, CXCR1, CXCR2, IL1A, IL1RN, IL8, MRC1, MSR1, PF4, PPBP, S100A12, S100A8, SAA1, S100A9, 和TGFB1。在一些实施方案中, 在响应于所述抗CSF1R抗体和所述抗PD-1抗体的治疗的患者中这些标志物的水平不变或不增加。在上述任何方法中, 所述至少一种标志物基因的表达水平可为RNA表达水平, 例如通过转录组分析或逆转录PCR所测定。在上述任何方法中, 所述癌症可以已被确定为MSS和/或已被确定为具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基 (通过Foundation One® CDx™分析) 或少于400、少于300或少于200个错义突变 (通过WES)。在一些实施方案中, 所述癌症已被确定为MSS和具有TMB少于20、少于15或少于10个突变/兆碱基 (通过Foundation One® CDx™分析) 或少于400、少于300或少于200个错义突变 (通过WES)。在一些实施方案中, 所述癌症已被确定为具有TMB少于15个突变/兆碱基 (通过Foundation One® CDx™分析) 或少于300个错义突变 (通过WES)。在一些实施方案中, 所述癌症已被确定为具有TMB少于10个突变/兆碱基 (通过Foundation One® CDx™分析) 或少于200个错义突变 (通过WES)。

[0219] 在上述任何方法中, 所述至少一种标志物基因的表达水平可通过对肿瘤活检样本中存在或从中提取的RNA进行RNA测序来测定。在一些实施方案中, 所述至少一种标志物基因的表达水平可在蛋白水平上测定, 例如通过肿瘤样本上的免疫组织化学 (IHC) 测定。在一些实施方案中, 所述肿瘤活检样本从治疗开始之前和治疗约4周后 (或Q2W, 2个剂量) 的受试者获得。

[0220] 在一些实施方案中, 确定或预测响应性涉及在给予上述组合疗法之前和之后的受试者中测定CSF1R配体的外周浓度 (CSF-1 和 IL34) 和/或非典型单核细胞水平 (CD14<sup>DIM</sup>CD16<sup>BRIGHT</sup>; 即CD14+CD16++), 任选联合测定上述标志物基因表达水平。例如, CSF1R配体外周浓度的变化可通过酶联免疫吸附分析 (ELISA) 来测定, 非典型单核细胞的变化可通过流式细胞计数法来测定。相比于治疗开始前的基线水平, (例如一个或两个剂量的治疗或4周治疗之后) 更低的CSF1R配体外周浓度水平和/或非典型单核细胞水平可表明所述患者响应于所述治疗。治疗方法可包括测定CSF1R配体的外周浓度和/或非典型单核细胞水

平。

[0221] 在一些实施方案中,在给予上述组合疗法之前和之后的受试者中测定CSF1R和/或其配体CSF-1和IL34的RNA表达水平,任选联合测定上述标志物基因表达水平和/或任选联合测定这些分子的外周浓度或非典型单核细胞水平,作为确定或预测对于所述组合治疗的响应性的手段。例如可通过对从肿瘤活检样本中我们的发现物中提取的RNA进行RNA测序来测定这些表达水平的变化。在一些实施方案中,治疗开始之前和治疗约4周后(或Q2W,2个剂量)自所述受试者获得所述肿瘤活检样本。相比于治疗开始前的基线水平,(例如在一个或两个剂量的治疗或治疗4周后)CSF-1和/或IL-34表达的增加,可表明所述患者响应于所述治疗。相同时期内CSF1R表达的增加可表明所述患者没有响应性。

[0222] 在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体可包含重链,该重链包含具有序列SEQ ID NO:5的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:6的HC CDR2、和具有序列SEQ ID NO:7的HC CDR3;以及轻链,该轻链包含具有序列SEQ ID NO:8的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:9的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:10的LC CDR3;并且所述抗PD-1抗体可包含重链,该重链包含具有序列SEQ ID NO:28的重链(HC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:30放入HC CDR2和具有序列SEQ ID NO:32的HC CDR3;以及轻链,该轻链包含具有序列SEQ ID NO:35的轻链(LC)CDR1、具有序列SEQ ID NO:37的LC CDR2和具有序列SEQ ID NO:39的LC CDR3。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Fab、Fv、scFv、Fab'或(Fab')<sub>2</sub>片段。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为Fab、Fv、scFv、Fab'或(Fab')<sub>2</sub>片段。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体重链包含包含序列SEQ ID NO:23的重链可变区;且其中所述抗PD-1抗体轻链包含包含序列SEQ ID NO:25的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:23和24的各序列的重链;且其中所述抗PD-1抗体包含包含SEQ ID NO:25和26的各序列的轻链。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体为纳武单抗或帕博利珠单抗或PDR001。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:11的重链可变区;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:12的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:13的重链;且其中所述抗CSF1R抗体包含包含序列SEQ ID NO:14的轻链。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Emactuzumab(RG7155),AMG 820或SNDX 6352(UCB 6352)或另一抗CSF1R抗体或代之以如本文所述的CSF1R抑制剂或CSF1抑制剂,例如小分子,例如JNJ-40346527(现为PRV-6527),例如抗CSF1R酪氨酸激酶抑制剂或其他形式。

[0223] 在一些实施方案中,所述受试者先前接受了PD-1/PD-L1抑制剂疗法。在一些实施方案中,所述受试者是PD-1/PD-L1抑制剂不充分响应者。在一些实施方案中,所述受试者用PD-1/PD-L1抑制剂难以治疗,例如在至少2个剂量之后。在一些实施方案中,所述抗CSF1R抗体为Cabiralizumab和所述抗PD-1抗体为纳武单抗,其中Cabiralizumab每两周一次以4mg/kg的剂量给药,和其中纳武单抗每两周一次以3mg/kg的剂量给药。在一些实施方案中,所述癌症为胰腺癌,卵巢癌,肾癌,恶性胶质瘤,黑素瘤,非小细胞肺癌(NSCLC)或头颈鳞状细胞瘤(SCCHN)。在一些实施方案中,所述癌症为胰腺癌。

[0224] 施用途和载体

[0225] 在不同的实施方案中,抗体可以通过各种途径施用,包括但不限于口服、动脉内、肠胃外、鼻内、静脉内、肌内、心内、心室内、气管内、口腔、直肠、腹膜内、皮内、局部、透皮和

鞘内施用,或另外地通过植入或吸入施用。可以将主题组合物配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂;包括但不限于片剂、胶囊、散剂、颗粒剂、软膏剂、溶液、栓剂、灌肠剂、注射剂、吸入剂和气雾剂。

[0226] 在不同的实施方案中,包含抗体的组合物以与多种药学上可接受的载体一起形成的制剂的形式提供(参见,例如Gennaro,Remington:The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons:Drugfacts Plus,20<sup>th</sup> ed.(2003);Ansel等人,Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,7<sup>th</sup> ed.,Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe等人,Handbook of Pharmaceutical Excipients,3<sup>rd</sup> ed.,Pharmaceutical Press (2000))。有各种药学上可接受的载体可供使用,包括赋形剂、佐剂和稀释剂等。而且,还可以使用各种药学上可接受的辅助物质,例如pH调节和缓冲剂、张力调节剂、稳定剂、润湿剂等。载体的非限制性示例包括盐水、缓冲盐水、右旋糖、水、甘油、乙醇及其组合。

[0227] 在不同的实施方案中,通过在水性或非水性溶剂(如植物油或其他油、合成脂族酸甘油酯、高级脂族酸的酯、或丙二醇;如果需要,可以使用常规的添加剂,如增溶剂、等渗剂、悬浮剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂)中将包含抗体的组合物溶解、悬浮或乳化,可以将其配制为用于注射,包括皮下施用。在不同的实施方案中,例如使用加压的可接受的推进剂,例如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等,可以将组合物配制为用于吸入。在不同的实施方案中,例如利用可生物降解或不可生物降解的聚合物,还可以将组合物配制成缓释微胶囊。非限制性示例性可生物降解制剂包括聚乳酸-乙醇酸聚合物。不可生物降解的制剂的非限制性示例包括聚甘油酯脂肪酸酯。制造这样的制剂的某些方法描述于例如EP 1 125 584 A1中。

[0228] 还提供了包括一个或多个容器的药物包装和试剂盒,每个容器含有一个或多个剂量的抗体或抗体组合。在一些实施方案中,提供了单位剂量,其中该单位剂量含有预定量的包含抗体或抗体组合的组合物,同时有或没有一种或多种另外的药剂。在一些实施方案中,这样的单位剂量例如提供在单次使用的预填充注射器中,或者作为试剂盒提供。在不同的实施方案中,单位剂量中所含的组合物可包括盐水、蔗糖等;缓冲液,如磷酸盐等;和/或配制在稳定且有效的pH范围内。或者,在一些实施方案中,组合物可以提供为冻干粉,在加入适当的液体,例如无菌水之后可以将其复原。在一些实施方案中,组合物包含一种或多种抑制蛋白质聚集的物质,包括但不限于蔗糖和精氨酸。在一些实施方案中,本发明的组合物包含肝素和/或蛋白聚糖。

[0229] 其它组合治疗

[0230] 可以单独地或与其他治疗方式一起施用抗体。可以在其他治疗方式之前、基本上同时或之后提供这些抗体,所述其他治疗方式例如手术、其它化学治疗、放射治疗或生物制剂(例如另一种治疗性抗体)的施用。在一些实施方案中,在选自手术、化学治疗、放射治疗或其组合的治疗之后,癌症已经复发或进展。

[0231] 为了治疗胰腺癌,如本文中讨论的,抗体可以与一种或多种另外的抗癌剂例如化学治疗剂、生长抑制剂、抗血管生成剂和/或抗肿瘤组合物一起施用。可以与本发明的抗体联合使用的化学治疗剂、生长抑制剂、抗血管生成剂、抗癌剂和抗肿瘤组合物的非限制性实例提供在本文中的“定义”下。

## 实施例

[0232] 以下讨论的实施例只不过旨在做出本发明的示例,而不应该被认为是以任何方式限制本发明。这些实施例并不旨在表示以下实验是进行的全部或唯一的实验。已尽量确保所使用的数字的准确性(例如量、温度等),但一些实验误差和偏差应加以考虑。除非另外指明,否则,份数是重量份数,分子量是重均分子量,温度是摄氏度,压力为大气压或接近大气压。

[0233] 实施例1:在晚期胰腺癌患者中Cabiralizumab和纳武单抗的组合

[0234] 作为1a期剂量递增研究NCT02526017的一部分,其完整方案在下面的实施例3中提供,并在实施例2中进行了概述,用以下程序治疗晚期实体瘤患者:单用剂量为1、2、4和6mg/kg的Cabiralizumab治疗,然后与3mg/kg纳武单抗组合。两种抗体均以3+3+3的设计每两周静脉注射一次给药(IV Q2W)。各种实体瘤类型的剂量扩展正在进行中。截至2017年8月,已有205例患者接受Cabiralizumab和纳武单抗的联合治疗。大多数患者接受4mg/kg Q2W Cabiralizumab加3mg/kg Q2W纳武单抗。Cabiralizumab单用或与纳武单抗联用显示出靶标介导的清除和剂量依赖性的暴露增加以及通过循环CD14+CD16+非典型单核细胞减少表明的药效学活性增加。Cabiralizumab导致的3-5级与治疗相关的不良事件(TRAЕ)发生在43%的患者中,其中13%的患者因不良事件(AE)而停药。最常见的3级TRAЕ包括肌酐磷酸激酶升高(14%)和天冬氨酸转氨酶(AST)升高(7%),但是次于Cabiralizumab对巨噬细胞的消除,并且可以逆转,且无明显的临床后遗症。

[0235] 在先前接受过化疗并且未接受免疫治疗的胰腺癌患者群组中,有31位患者的疗效可评估。在微卫星稳定型患者中有3例经证实的部分响应(研究第293、275和168天),有1例病情长期稳定(第182天),1名在进行性疾病之后接受治疗的患者的基线目标病变减少>40%(研究第247天)。6个月的疾病控制率为13%,客观响应率为10%。

[0236] 基于迄今为止的这些数据,Cabiralizumab加纳武单抗在多个群组中证实了可耐受的安全性轮廓,并有望在胰腺癌中具有初步的抗肿瘤活性。这些结果显示了一种潜在的免疫治疗策略,以治疗患有对抗PD-1阻断有抗性的肿瘤的患者。

[0237] 实施例2:抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的联合治疗

[0238] 该实施例概述Cabiralizumab和纳武单抗的联合的1期临床方案,此前已公开于国际公开号W02016/069727的实施例6中。

[0239] 在患有各种肿瘤类型的受试者中,以渐增的剂量联合施用抗CSF1R抗体Cabiralizumab(包含SEQ ID NO:13的重链和包含SEQ ID NO:14的轻链序列)和抗PD-1抗体纳武单抗(包含SEQ ID NO:23和24的重链和包含SEQ ID NO:25和26的轻链序列),所述肿瘤类型包括NSCLC、黑素瘤、SCCHN、膀胱癌和胰腺癌。以1mg/kg至10mg/kg范围的剂量施用抗CSF1R抗体。每两周同时施用抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体。

[0240] 将抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体施用于黑素瘤患者的三个亚组:未经治疗的(从未接受过任一抗体),获得抗性(初始对抗PD-1抗体有响应,之后出现了病情发展)和从头抗性(对PD-1/PD-L1抑制疗法没有响应)。

[0241] 在一个亚组的受试者中进行治疗前和治疗后芯针活组织检查,以评估治疗后免疫细胞、基质和肿瘤细胞的潜在变化。除了使用苏木精和伊红染色评估肿瘤的整体细胞结构之外,还使用特异性测定法监测巨噬细胞数量和亚型。另外,监测患者的总响应、免疫相关

响应和总生存期。

[0242] 对于一些、大多数或所有患者,在组合治疗后CD8<sup>+</sup> T细胞的数量增加、和/或在组合治疗后Treg细胞的数量减少。另外,对于一些、大多数或所有患者,组合治疗后,肿瘤增强性M2巨噬细胞的数量减少,并且肿瘤抑制性M1巨噬细胞的数量增加。最后,对于一些、大多数或所有患者,组合治疗后肿瘤坏死增加。

[0243] 实施例3:抗CSF1R抗体和抗PD-1抗体的单一疗法和组合治疗临床试验概述

[0244] 该实施例提供了更详细的对于Cabiralizumab和纳武单抗的组合的1期试验方案,此前已公开于国际公开号W02016/069727的实施例7中。

[0245] 在一项开放标签、多中心剂量递增和扩展给药研究中,将抗CSF1R抗体Cabiralizumab作为单一疗法,以及与抗PD-1抗体纳武单抗联合施用给患有选定的晚期癌症、先前未曾接受过CSF1R通路抑制剂的患者。纳武单抗先前已被批准用于黑素瘤、转移性NSCLC,并与伊匹单抗(一种抗CTLA-4抗体)联合用于治疗转移性黑素瘤。对于研究的联合臂,将在每个14天治疗周期的第1天施用Cabiralizumab和纳武单抗;首先经过30分钟IV输注纳武单抗,在2次输注之间休息30分钟,然后进行30分钟的Cabiralizumab IV输注。

[0246] 研究的第一期(1a期)包括两个Cabiralizumab单一疗法参考群组(1aM1和1aM2)和Cabiralizumab与纳武单抗联合的三个剂量递增群组(1aC1、1aC2和1aC3)。研究的第二期(1b期)包括遍及六个癌症类型的八个群组(1b1到1b8)。大约总共270名患者将参加研究,第一期为30名,第二期为240名,其中第二期的8个群组的每个群组为30名。个体患者不得纳入研究臂1aM、1aC或1b中的多于一个臂。图1显示了研究设计的示意图。

[0247] 在1a期,对于群组1aM1和1aM2中的单一疗法患者,每14天施用一次(q2w)2、4或6mg/Kg Cabiralizumab。对于组合治疗群组1aC1、1aC2和1aC3,每14天施用一次(q2w)1、2或4mg/Kg Cabiralizumab和3mg/Kg纳武单抗。在28天的时间段内,在1aM1和1aC1群组中的患者共治疗总共两个14天的周期,随后为其他群组。还可包括3mg/Kg Cabiralizumab和3mg/Kg纳武单抗群组。在1a期中,如果患者具有局部复发或转移的组织学或细胞学证实的实体瘤,并且在标准治疗后出现病情进展或不适合于标准治疗,则可将患者包括在单一疗法或组合治疗群组中。任何事先曾暴露于任何靶向PD-1途径的药物的患者均被排除。

[0248] 在第1b期,治疗如下8个患者群组。

[0249] 群组1b1: NSCLC(未经过抗PD-1治疗的、第二或第三线的)。

[0250] 该群组可能包括具有组织学或细胞学证据的鳞状或非鳞状NSCLC的患者,其呈现出IIIIB期或IV期疾病(根据国际肺癌研究协会胸部肿瘤分期手册第7版),并且在接受了针对局部晚期或转移性疾病的多重模式治疗(放射治疗、手术切除或根治性放化疗)后疾病复发或进展。该群组可能包括这样的患者:在为了治疗晚期或转移性疾病而接受了双铂的化疗方案期间/之后,病情进展或复发。任何事先已暴露于任何靶向PD-1途径的药物的患者均被排除。

[0251] 群组1b2: NSCLC(抗PD-1靶向药难治性的患者)。

[0252] 该群组可能包括下述患者:具有组织学或细胞学证据的NSCLC、呈现IIIIB期局部晚期或IV期疾病的患者;用PD-1途径靶向药治疗未产生临床响应(即,既无CR也无PR),其最好的响应是疾病进展,且在治疗期间有疾病进展的放射学证据的患者。在该群组的语境中,难治性患者是接受至少2个剂量的任何PD-1靶向药之后没有临床响应的患者。对任何靶向PD-

1途径的药物不耐受的患者被排除在外,其中“不耐受”定义为:任何治疗相关的4级不良事件,或任何治疗相关的、患者不能接受的、且尽管采取了标准对策仍然持续的2级或3级不良事件。

[0253] 群组1b3:黑素瘤(未接受过抗PD-1治疗的)

[0254] 这个群组可能包括具有根据美国癌症联合委员会(AJCC)分期系统的组织学或细胞学证据的III期或IV期黑素瘤的患者,这些患者对于治疗转移性黑素瘤的标准治疗或是难治性的、或是不耐受的,或是已经拒绝标准治疗。入选的患者可能尽管用BRAF抑制剂治疗还是显示出疾病进展的客观证据,或者可能是BRAF野生型。下列患者被排除:事先暴露于任何PD-1途径靶向药的,BRAF突变的,或其BRAF突变状态未知或不能确定的。

[0255] 群组1b4:黑素瘤(抗PD-1靶向药难治性的或复发的)

[0256] 这个群组中的患者具有组织学或细胞学证实的不能切除的III期或IV期黑素瘤(根据AJCC分期系统)。入选的患者可能在接受检查点抑制剂或PD-1靶向药的治疗期间显示了疾病进展的放射学证据,且上述治疗未产生临床益处;或者可能在接受PD-1靶向药治疗的同时显示的最佳响应是疾病进展,或者在最初获得临床益处之后疾病进展。在该群组的语境下,难治性患者是接受至少2个剂量的任何PD-1靶向药之后没有临床响应的患者。入选的患者可能尽管用BRAF抑制剂治疗还是显示出疾病进展的客观证据,或者可能是BRAF野生型。任何在先抗癌疗法,包括达卡巴嗪、BRAF抑制剂(如果BRAF V600突变为阳性的话)和/或伊匹单抗和姑息性放疗在内,应于研究药物施用之前至少3周完结,并且在第一剂量的研究药物至少6周之前停止用PD-1靶向药进行治疗。排除下述患者:对任何PD-1途径靶向药不耐受的患者;BRAF突变的患者;或其BRAF突变状态未知或不能确定的患者。

[0257] 群组1b5:头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)(二线)

[0258] 具有组织学或细胞学证据的复发性或转移性SCCHN(口腔、咽、喉)III期或IV期,并且不适用于具有治愈意图的局部治疗(结合或不结合化学治疗的手术或放射治疗)的患者可以包括在该群组中。患者也可能在辅助治疗(即手术后放射)、主要治疗(即放射)、复发、或转移情境下,在最后一个剂量的铂类治疗的6个月内具有病情进展或复发。铂治疗后的临床进展对于入选是容许的事件,其被定义为下述病变的进展:尺寸至少为10mm的适合于卡尺测定(例如,根据RECIST v1.1的浅表皮肤病变)的病变,或者已经被可视化且具有带度量的照相记录、并显示已经进展的病变。排除事先曾暴露于抗PD-1药物的患者。

[0259] 群组1b6:胰腺癌(二线)

[0260] 包括的患者可能具有组织学或细胞学证实的胰腺的局部或转移性腺癌,对其的标准治疗已经失败(或没有标准治疗指征)。假设已经有疾病进展的证据,患者也可以是已经接受过在先手术、用于胰腺局部晚期或转移性腺癌管理的放射治疗的。所有的毒性作用都应当消退,并且放射治疗的最后一个部分应在首次研究药物施用之前至少4周完成。排除事先曾暴露于抗PD-1药物的患者。

[0261] 群组1b7:结肠直肠癌(三线)

[0262] 包括的患者可能具有组织学或细胞学证实的结肠或直肠腺癌,并且可能具有转移性结肠直肠癌,其中在最后一次施用标准疗法之后证实疾病进展或对标准疗法(批准的疗法必须包括氟嘧啶、奥沙利铂、伊立替康、贝伐单抗、以及如果是KRAS野生型,西妥昔单抗或帕尼单抗)不耐受。排除事先曾暴露于抗PD-1药物的患者。

[0263] 群组1b8:恶性胶质瘤(首次复发)

[0264] 该群组中的患者可能具有组织学或细胞学证实的根据世界卫生组织(WHO)的晚期IV级恶性胶质瘤(胶质母细胞瘤或神经胶质肉瘤),并且可能以前已经进行过手术、放射治疗和替莫唑胺治疗。按照“神经肿瘤反应评价”(RANO)标准,在首次研究药物施用21天内,患者通过诊断性活检或对比增强MRI可能已经证实有首次复发。如果患者已接受贝伐单抗或另一种VEGF或VEGF受体靶向剂的预先治疗、胶质母细胞瘤或神经胶质肉瘤复发超过1次、或事先曾暴露于任何PD-1靶向药,则排除该患者。

[0265] 对于单一疗法患者,以30分钟IV输注施用Cabiralizumab。在每个14天治疗周期的第1天,组合治疗的患者首先接受3mg/kg剂量的纳武单抗30分钟的IV输注。在每个14天治疗周期的第1天,患者接受Cabiralizumab之后接受纳武单抗输注,在两次输注之间休息30分钟。

[0266] 在研究的第一个周期的第1天之前,收集肿瘤部位的活检,并且在第29天再次收集。根据RECIST v1.1的标准,还对患者进行总生存后期研究、无进展生存期、和具有确认响应的患者的响应持续时间的评估。在研究前1天、治疗期间、和研究之后进行CT/MRI(胸部、腹部、骨盆和脑),并进行肿瘤负荷测定。主要响应参数为客观响应率,客观响应率为完全或部分响应的患者数除以基线时可测定疾病的治疗患者的总数。使用RECIST v1.1附录F评价肿瘤反应。

[0267] 实施例4:完整的临床试验1a和1b期规程-抗CSF1R抗体(Cabiralizumab)和抗PD-1抗体(纳武单抗)的单一疗法和组合治疗临床试验

[0268] 该实施例概述Cabiralizumab和纳武单抗的組合的1期试验方案,此前已公开于国际公开号W02016/069727的实施例8中。

[0269] 1导论与研究理据

[0270] 集落刺激因子1受体和肿瘤相关巨噬细胞

[0271] 巨噬细胞是在人体内进行各种功能的骨髓衍生细胞。它们可以通过两种不同的机制来定植于组织(和肿瘤):循环单核细胞的血源性播种,或以组织驻留巨噬细胞形式局部自我更新(Lavin,2013)。最近的研究表明,巨噬细胞在其具有活性的组织中发挥其生理效应,并对所述组织发挥独特的作用(Lavin,2014)。巨噬细胞调节是复杂的,因为这些细胞在其局部环境中积极地分泌并响应于多种细胞因子和趋化因子梯度。

[0272] 肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是肿瘤微环境中最丰富的免疫细胞类型。相当多证据暗示,在细胞-细胞接触和可溶性因子(如诸如免疫抑制细胞因子)的作用下,TAM极化为抑制抗肿瘤免疫反应的抗炎表型(M2)(Noy,2014)。与此一致,TAM水平的升高与大多数癌症预后不良有关(Komohara,2014)。

[0273] 用抗CSF1R剂治疗后,未被耗竭的巨噬细胞可以从M2免疫抑制状态复极化到支持T细胞响应的M1抗肿瘤状态。这种转变,结合同时进行的治疗模态(如抗PD-1治疗),可能对降低肿瘤生长有更大的影响(Ruffell,2015)。

[0274] 在当前进行的PD-L1研究中,已经显示响应率与肿瘤基质中PD-1/PD-L1的浓度相关(Tumeh,2014)。值得注意的是,随着单核细胞募集到肿瘤基质中导致其发育为抑制性M2巨噬细胞,在肿瘤基质中也存在大量巨噬细胞。已证明单核细胞和巨噬细胞与PD-L1的关联可抑制肿瘤特异性T细胞免疫,并与患者生存不良相关。预料之中地,已证明体内阻断单



核细胞相关的PD-L1阳性细胞可提高肿瘤特异性T细胞免疫。体外研究还已证明,表达PD-L1的活化单核细胞能相当程度地阻止肿瘤特异性T细胞增殖、细胞因子产生和细胞毒性潜力(Kuang,2009)。

[0275] 集落刺激因子1受体(CSF1R)信号转导在巨噬细胞以及包括单核细胞和破骨细胞在内的其他骨髓谱系细胞亚群的分化、维持和功能中发挥基础性作用(Hamilton,2013)。两种已知的CSF1R配体是CSF1和IL34。这两种激动剂以相似的亲和力结合CSF1R中重叠的区域(Masteller,2014),即便它们几乎没有共同的氨基酸同源性。缺乏CSF1R的小鼠具有巨噬细胞方面的缺陷,这突出了CSF1R途径在这种细胞类型的生物学中的重要作用(Dai,2002)。阻断癌症环境中的CSF1R的药理学治疗预期会减少或重编程(reprogram)TAM,并减轻免疫抑制。总体而言,这可能产生更有利于基于免疫的抗癌疗法的肿瘤微环境。

[0276] Cabiralizumab是一种与人CSF1R结合的重组人源化免疫球蛋白G4(IgG4)单克隆抗体。Cabiralizumab和CSF1R的相互作用拮抗CSF1和IL34两者与CSF1R的结合,从而阻止受体活化。在经工程改造而过表达CSF1R(CH0-CSF1R)的细胞系中,Cabiralizumab抑制CSF1和IL34诱导的CSF1R磷酸化,这在实验上证明,Cabiralizumab阻断配体诱导的CSF1R信号通路的激活。Cabiralizumab还抑制CSF1和IL34诱导的外周血单核细胞的体外增殖和存活,这证明Cabiralizumab不仅抑制CSF1和IL34信号通路的启动,而且抑制原代人单核细胞对这些配体的后续生理响应。

[0277] 总之,这些数据和其他新出现的数据表明,用Cabiralizumab治疗阻断CSF1R可以改善由TAM产生的免疫抑制性肿瘤环境,并且可以提高基于免疫的抗癌疗法的功效。

#### [0278] PD-1

[0279] 程序性细胞死亡-1(PD-1;CD279)是一种细胞表面信号转导受体,其通过与其配体PD-L1(CD274;B7-H1)和PD-L2(B7-DC/CD273)相互作用来递送抑制信号,所述抑制信号调节T细胞活化和耐受性之间的平衡。它是一种55kD的I型跨膜蛋白,属于T细胞共刺激受体的CD28家族成员,CD28家族还包括可诱导共刺激分子(ICOS)、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)以及B和T淋巴细胞衰减因子(BTLA)(Freeman,2000)。PD-1含有细胞内膜近端免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)和膜远端免疫受体酪氨酸转换基序(ITSM)。PD-1主要在活化的T细胞、B细胞和骨髓细胞上表达(Nishimura,2001a)。已经显示其配体PD-L1和PD-L2在鼠和人体系统中与PD-1结合时下调T细胞活化(Carter,2002;Latchman,2001)。PD-1通过将SHP-2募集到其胞质区内的ITSM中的磷酸化酪氨酸残基来递送负信号(Chemnitz,2004;Sheppard,2004)。

[0280] PD-1负调控作用的证据来自PD-1缺陷型小鼠的研究,所述小鼠产生各种自身免疫表型,包括扩张型心肌病以及伴随有关节炎和肾炎的狼疮样综合征(Nishimura,1999;Nishimura,2001b;Okazaki,2003)。这些自身免疫表型的出现取决于小鼠品系的遗传背景;许多这些表型出现在不同的时间,并显示出可变的外显率。除了无效突变的表型外,已经发现在几种鼠模型中通过抗体介导的阻断的PD-1抑制在自身免疫疾病如脑脊髓炎、移植物抗宿主病和I型糖尿病的发展中起作用(Ansari,2003;Blazar,2003;Salama,2003)。总之,这些结果表明,PD-1阻断具有激活抗自身T细胞响应的潜力,但是这些响应是易变的,并且依赖于各种宿主遗传因素。因此,PD-1缺陷或抑制并不伴随对自身抗原的耐受性的普遍丧失。

[0281] 在几种肿瘤类型中,包括NSCLC、黑素瘤和肾细胞癌(RCC)在内,已经临床测试了

PD-1靶向剂——纳武单抗作为单一药剂或与其他治疗组合的效果。纳武单抗研究者手册 (IB) 的一些疗效数据如下表1所示。纳武单抗作为单一药剂在患者的一个亚群中具有显著的持久疗效。纳武单抗组合的增强的作用提示其也许可以与其他未测试的药剂联合用于患者。

[0282] 纳武单抗目前已经被FDA批准用于不能切除的或转移性黑素瘤和在使用伊匹单抗 (以及在BRAF V600突变为阳性的情况下的BRAF抑制剂) 之后的疾病进展。它也被批准用于在以铂类为基础的化疗过程中或之后进展的转移性鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC)。

[0283] 表1-纳武单抗在黑素瘤、NSCLC和RCC中的临床功效数据总结

[0284]

研究	研究	肿瘤	响应		
编号	药物	类型	ORR	DOR	OS
MDX1106-03	纳武单抗	NSCLC	17%	17个月	在第24个月 24%
CA209012	纳武单抗	NSCLC	30%	NR	-
	纳武单抗+ 伊匹单抗	NSCLC	13-20%	NR	-
	纳武单抗+ 化学治疗	NSCLC	33-47%	25.4 - 45周	-
	纳武单抗+ 厄洛替尼	NSCLC	19%	NR	-
CA209017 <sup>a</sup>	纳武单抗	NSCLC	-	-	9.2个月
CA209063 <sup>b</sup>	纳武单抗	NSCLC	14.5%	NR	-
MDX1106-03	纳武单抗	黑素瘤	31%	> 6个月	在第24个月 48%
CA209004	纳武单抗+ 伊匹单抗	黑素瘤	42-43%	-	在第12个月 85%
CA209037 <sup>c</sup>	纳武单抗	黑素瘤	31.7%	-	-
CA209038	纳武单抗	黑素瘤	18-32%	-	-
MDX1106-03	纳武单抗	RCC	21%	> 6个月	在第24个月 48%
CA209010	纳武单抗	RCC	20-22%	-	18.2个月
CA209016	纳武单抗+ 伊匹单抗	RCC	43-48%	-	-
	纳武单抗+ 舒尼替尼	RCC	52%	-	-
	纳武单抗+ 帕唑帕尼	RCC	45%	-	-

[0285] <sup>a</sup>Opdivo包装说明书, 2015

[0286] <sup>b</sup>Rizvi, 2015

[0287] <sup>c</sup>Weber, 2015

[0288] 1.1 Cabiralizumab和纳武单抗组合治疗的理据

[0289] Cabiralizumab是针对CSF1R的人源化单克隆抗体。已经证明在同基因小鼠肿瘤模型中用抗体或小分子抑制剂靶向CSF1R途径是有效的。在小鼠的MC38结肠腺癌模型中,CSF1R靶向抗体导致TAM显著降低,伴随着CD8<sup>+</sup>与CD4<sup>+</sup>比率向细胞毒性CD8<sup>+</sup> T细胞正向移动。在一项新近的临床研究中,在实体瘤患者中测试了RG7155 (CSF1R靶向抗体),证实其大幅降低肿瘤中的CSF1R+CD163+巨噬细胞 (Ries,2014)。巨噬细胞的这种降低也与FOXP3<sup>+</sup>调节性T细胞的减少相关。这些数据提示,其他免疫效应细胞间接受到CSF1R阻断的影响。在小鼠神经元前体型多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 模型中,CSF1R的小分子抑制显著增加了存活率并使已经建立的肿瘤消退 (Pyonteck,2013)。在这个模型中,TAM没有被耗竭,而是在CSF1R抑制的存在下转化为更促炎的表现型。

[0290] 在原位胰腺导管腺癌 (PDAC) 模型中,用小分子或抗CSF1抗体阻断CSF1R途径选择性地减少了免疫抑制性TAM,从而随后减轻了免疫抑制。免疫抑制性TAM的这种减少使得剩余的促炎TAM能够支持抗原递呈并增强抗肿瘤T细胞响应 (Zhu,2014)。这进而导致干扰素响应增加,其上调肿瘤细胞上的T细胞检查点抑制剂,包括PD-L1在内。这种反调节通过接合T细胞抑制剂PD-1来限制抗肿瘤T细胞响应。重要的是,抗PD-1治疗能够克服PD-L1介导的抑制。靶向PD-1作为单一药剂在遏制PDAC肿瘤生长中显示出有限的效果,但是即使在大的已建立的肿瘤中,PD-1阻断与CSF1R抑制相结合强有力地引起肿瘤消退。

[0291] 总之,这些数据表明,通过Cabiralizumab介导的CSF1R阻断将肿瘤中的TAM区室重编程,可以减少肿瘤微环境中的免疫抑制性TAM,并提高基于检查点的免疫治疗 (比如纳武单抗) 的疗效。

[0292] 1.2 在选定肿瘤类型中的Cabiralizumab/纳武单抗组合治疗的理据

[0293] TAM可以强有力地抑制抗肿瘤免疫响应。CSF1R是在TAM上表达并调节其存活和功能的细胞表面受体。已经显示,阻断CSF1R的抗体减少了鼠和人肿瘤中的TAM (Ries,2014)。TAM存在于许多人类癌症中,表明阻断CSF1R的抗体,如Cabiralizumab,可用于治疗多种肿瘤类型。另外,已经显示TAM与许多癌症的不良预后相关,包括肺癌、胰腺癌、头颈部癌和黑素瘤等 (Komohara,2014)。此外,“癌症基因组图谱”的分析显示CSF1R与PD-1/PD-L1共表达、以及头颈部癌、肺癌和黑素瘤以及其他癌中的T细胞特征的高度相关性。在临床前模型中,CSF1R抑制也显示出改变巨噬细胞极化并阻断胶质瘤进展 (Pyonteck,2013)。在胰腺癌模型中,CSF1R阻断还减少TAM,并与PD-1和CTLA4检查点阻断协同作用 (Zhu,2014)。还显示,与黑素瘤或肺癌相比,结肠直肠癌肿瘤细胞表达相对较低水平的PD-L1,并且在浸润性骨髓细胞上存在着观察到的PD-L1水平 (Llora,2015)。

[0294] 目前,正在多种肿瘤类型包括本研究1b期部分提出的所有肿瘤类型中对纳武单抗进行测试。随着纳武单抗数据的完善,它们将有助于将本研究的1b期信息扩展到选定的肿瘤类型。

[0295] 除了正在进行的研究之外,纳武单抗已被批准用于黑素瘤和鳞状NSCLC。黑素瘤批准是基于CheckMate 037研究的结果。在本研究中,将纳武单抗的疗效和安全性与研究者的化疗选择 (ICC) 进行比较,作为晚期黑素瘤患者的二线或更后线治疗。在本研究中,272例患者被随机分配到纳武单抗,133例随机分配到ICC。纳武单抗组的前120名患者中有32%报告了确定的客观响应,而对于ICC组患者为11%。归因于纳武单抗的3-4级不良事件包括脂肪酶增加、ALT增加、贫血和疲劳 (各自为1%);对于ICC,其中包括中性粒细胞减少 (14%)、血

小板减少(6%)和贫血(5%)。在5%的纳武单抗治疗患者中,也存在3-4级药物相关的SAE,而对于ICC组患者为9%。没有发生与治疗有关的死亡(Weber,2015)。

[0296] 纳武单抗用于NSCLC的批准是基于CheckMate 017和CheckMate 063研究的结果。CheckMate 017纳入了具有转移性鳞状NSCLC的在一次在先的基于双铂的化疗方案期间或之后经历过疾病进展的患者。用纳武单抗治疗的OS为9.2个月,而用多西他赛为6.0个月(Opdivo Package Insert,2015)。CheckMate063评估了纳武单抗在晚期、难治性、鳞状NSCLC患者中的活性。该研究纳入并治疗了117例患者。正如独立放射学评审委员会评定,在这些患者中,14.5%的患者具有客观响应,26%的患者病情稳定。中位响应时间为3.3个月,而中位响应持续时间未实现。在17例响应的患者中,有77%在分析时正在响应之中。在117例患者中,17%报告了3-4级治疗相关的AE,包括:疲劳(4%)、肺炎(3%)和腹泻(3%)。存在着由肺炎和缺血性中风引起的两例治疗相关死亡,其发生在具有进行性疾病背景下的多种并发症的患者中(Rizvi,2015)。

[0297] 上述报告数据支持Cabiralizumab与纳武单抗联合应用于黑素瘤、NSCLC、头颈部癌、胰腺癌、结肠直肠癌和胶质瘤等癌症的研究。

[0298] 1.3 Cabiralizumab单一疗法的起始剂量和联合剂量递增的理据

[0299] 项目主办者已经开始了被设计为3个部分的第一个在人类中的1期临床研究,以评估单一药剂Cabiralizumab在健康志愿者和类风湿性关节炎(RA)患者中的安全性、PK和生物标志物(研究FPA008-001)。在本研究的第1部分和第2部分中,在健康志愿者中以0.2、1、3和10mg/kg体重的剂量对Cabiralizumab进行了测试。在健康志愿者组中,在1mg/kg时,7名受试者接受了单次剂量,5名受试者接受了2次剂量;在3mg/kg时,10名受试者接受了单次剂量,2名受试者接受了2次剂量;在10mg/kg时,6名受试者接受了单次剂量的Cabiralizumab。多剂量群组以14天间隔给药,随访所有受试者的剂量限制性毒性(DLT)持续28天窗口期。

[0300] 截至2014年9月23日,共有48名受试者完成了研究的第1部分和第2部分。在第1部分或第2部分中没有报告DLT。所有不良事件(AE)均为1级或2级并且是自限性的,其中最常见的Cabiralizumab治疗相关毒性为瘙痒、眼睑水肿以及面部肿胀、疲劳和头痛。观察到血清酶如肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)的一过性升高。

[0301] 在正在进行的1期研究的第三部分的臂中,对疾病缓解型抗风湿药物(DMARD)没有作出响应的RA患者正在参加1、3、和6mg/kg体重的不同剂量水平的Cabiralizumab开放标签研究。在研究之前和研究期间,这些患者需要稳定的每周一次的甲氨蝶呤剂量,并将接受间隔14天的2个剂量的Cabiralizumab。除了其他分析外,在2剂量方案之后,跟踪监测患者的安全性、药代动力学(PK)和药效学(PD)。

[0302] 总之,36名健康志愿者和6名RA患者迄今为止已接受Cabiralizumab,在第1部分或第2部分中没有报告DLT,并且在1mg/kg或3mg/kg剂量水平的RA患者没有报告显著的治疗相关毒性。纳武单抗的安全性已经得到充分证实,最近在美国得到用于治疗黑素瘤和鳞状NSCLC上市授权也支持了纳武单抗的安全性。给药的受试者数量、评估的剂量水平以及Cabiralizumab和纳武单抗的当前总AE曲线均支持在本研究中同时启动2mg/kg Cabiralizumab单一疗法群组以及1mg/kg Cabiralizumab与3mg/kg纳武单抗组合治疗群组。

[0303] 本研究的1a期部分将由两步单一疗法剂量递增组成:2mg/kg Cabiralizumab,然后是4mg/kg Cabiralizumab。还将有一个三步剂量递增:固定剂量为3mg/kg的纳武单抗联合1mg/kg的Cabiralizumab、随后为2mg/kg的Cabiralizumab、然后为4mg/kg的Cabiralizumab。

[0304] 在2mg/kg Cabiralizumab单一疗法群组中的28天DLT期通过之后,将启动4mg/kg Cabiralizumab单一疗法群组。只有在1mg/kg Cabiralizumab/纳武单抗联合群组和2mg/kg Cabiralizumab单一疗法群组中的DLT期通过之后,才能开始2mg/kg Cabiralizumab/纳武单抗联合群组。在1mg/kg和2mg/kg Cabiralizumab/纳武单抗联合群组中以及在2mg/kg和4mg/kg Cabiralizumab单一疗法群组中的DLT期通过之后,将启动4mg/kg Cabiralizumab/纳武单抗联合群组。剂量递增示意图显示在图2中。

[0305] 所有患者将遵循每14天一次的连续施用方案,接受随访直到疾病进展、不可接受的毒性或撤回其同意为止。

[0306] 1.4 每种研究药物的30分钟输注施用的理据

[0307] 长的输注时间,特别是在多种药剂依次施用个体时,会给患者和治疗中心造成负担。

[0308] Cabiralizumab,一种CSF1R抑制剂,在以往健康志愿者以及RA患者的研究中,施用的时间是30分钟。

[0309] 纳武单抗曾在长治疗持续期内以剂量范围高达10mg/kg安全地施用长达60分钟。在CA209010研究(晚期/转移性透明细胞RCC患者纳武单抗的2期随机双盲剂量范围研究)中,观察到输注部位反应和超敏反应的剂量相关性(0.3mg/kg时为1.7%,2mg/kg时为3.7%,10mg/kg时为18.5%)。所有事件均为1级或2级并且是可控的。与以前的10mg/kg纳武单抗经过60分钟输注的经验相比,3mg/kg纳武单抗的30分钟输注持续时间(以30mg/kg提供剂量的30%)预期不会出现更严重的安全问题。

[0310] 总体来说,输液反应,包括高级别的超敏反应,在纳武单抗和Cabiralizumab临床研究中是罕见的。此外,在联合群组中,纳武单抗输注后的30分钟休息将确保适当的在Cabiralizumab输注开始之前有时间进行适当的安全监测。总体而言,预期单独或联合地输入纳武单抗或Cabiralizumab 30分钟时安全性特征不会有改变。

[0311] 1.5 研究目的

[0312] 本试验的第1a期臂的目的是评估在晚期癌症患者中施用Cabiralizumab单一疗法以及Cabiralizumab与纳武单抗联合施用之后的安全性和耐受性,并确定Cabiralizumab用于本研究的1b期联合臂的推荐剂量(RD)。

[0313] 本试验的1b期臂的目的是进一步表征Cabiralizumab与纳武单抗联合的安全性,并评估在具有选定的晚期癌症的患者中以RD施用的Cabiralizumab/纳武单抗组合治疗的临床益处。

[0314] 1.6 目的

[0315] 1.6.1 1a期目的

[0316] 1.6.1.1 主要目的

[0317] 评估Cabiralizumab作为单一疗法的安全性和耐受性

[0318] 评估Cabiralizumab与纳武单抗联合的安全性和耐受性

- [0319] 确定与固定剂量的纳武单抗联合的Cabiralizumab的RD
- [0320] 1.6.1.2 次要目的
- [0321] 表征Cabiralizumab的PK特征
- [0322] 表征纳武单抗与Cabiralizumab联合时的PK峰和谷浓度概貌
- [0323] 表征Cabiralizumab和纳武单抗的PD特征
- [0324] 表征Cabiralizumab和纳武单抗的免疫原性
- [0325] 使用治疗前和治疗中肿瘤活检来评估选定生物标志物测定与临床功效量度的关联
- [0326] 1.6.1.3 探索性目的
- [0327] 进一步表征Cabiralizumab和纳武单抗的PD特征
- [0328] 1.6.2 1b期目的
- [0329] 1.6.2.1 主要目的
- [0330] 通过客观响应率 (ORR) 分析, 评估Cabiralizumab与纳武单抗联合在具有选定的晚期癌症的患者中的临床益处。
- [0331] 评估以RD施用的Cabiralizumab与纳武单抗组合治疗在具有选定的晚期癌症的患者中的安全性和耐受性
- [0332] 1.6.2.2 次要目的
- [0333] 通过总生存期 (OS)、响应持续时间 (DOR)、和无进展生存期 (PFS) 分析, 评估Cabiralizumab与纳武单抗联合在具有选定的晚期癌症的患者中的临床益处。
- [0334] 表征Cabiralizumab的PK特征
- [0335] 表征纳武单抗与Cabiralizumab联合时的PK峰和谷浓度概貌
- [0336] 表征Cabiralizumab和纳武单抗的PD特征
- [0337] 表征Cabiralizumab和纳武单抗的免疫原性
- [0338] 使用治疗前和治疗中肿瘤活检来评估选定生物标志物测定与临床功效量度的关联
- [0339] 1.6.2.3 探索性目的
- [0340] 进一步表征Cabiralizumab和纳武单抗的PD特征
- [0341] 1.7 产品开发背景
- [0342] 1.7.1 作用机制
- [0343] 1.7.1.1 Cabiralizumab
- [0344] Cabiralizumab是与人CSF1R结合的重组人源化IgG4单克隆抗体。Cabiralizumab与CSF1R的结合拮抗其天然配体CSF1和IL34, 从而阻止CSF1R的活化。Cabiralizumab在铰链区含有单个氨基酸取代, 以防止同二聚体 (hemi-dimer) 交换。
- [0345] 在被工程改造为过表达CSF1R的细胞系 (CHO-CSF1R) 中, Cabiralizumab抑制CSF1和IL34两者诱导的CSF1R磷酸化, 证明Cabiralizumab阻断了配体诱导的CSF1R信号通路的激活。Cabiralizumab还抑制CSF1和IL34诱导的外周血单核细胞的体外增殖和存活, 证明Cabiralizumab不仅抑制CSF1和IL34信号通路的启动, 而且抑制原代人单核细胞对这些配体的后续生理反应。
- [0346] CSF1R在单核细胞/巨噬细胞谱系的细胞上表达, 并通过CSF1R经由其配体CSF1和

IL34进行信号转导,支持单核细胞、巨噬细胞和破骨细胞的分化、维持和功能。TAM是肿瘤微环境中最丰富的免疫细胞类型。实质性证据表明,TAM朝向抗炎表型极化,并通过细胞表面抑制剂和可溶性因子两者,如免疫抑制细胞因子,在抑制抗肿瘤免疫响应中发挥主要作用(Noy,2014)。CSF1是TAM的主要存活因子,通过Cabiralizumab靶向CSF1R将会降低TAM介导的免疫抑制,从而加强针对免疫治疗的抗肿瘤响应。因此,抑制CSF1R的药物将会限制TAM对肿瘤微环境的免疫抑制作用,可以补充和增进当前的癌症治疗。

[0347] 由于Cabiralizumab不与小鼠CSF1R交叉反应,开发了替代抗体cmcabiralizumab,其结合并阻断小鼠CSF1R的效力与观察到的Cabiralizumab对人CSF1R的效力相似。cmcabiralizumab含有大鼠可变区和小鼠IgG1 Fc区。在直接结合酶联免疫吸附测定(ELISA)中证明了cmcabiralizumab与小鼠CSF1R的结合,并且通过cmcabiralizumab抑制CSF1诱导的和IL-34诱导的CSF1/IL34依赖性细胞系(mNFS60)增殖的能力证明了它的抑制活性。cmcabiralizumab与小鼠CSF1R结合的EC<sub>50</sub>值为2.4ng/mL,小鼠CSF1诱导和小鼠IL34诱导的mNFS60细胞增殖/存活的抑制的IC<sub>50</sub>值分别为32.9和9.1ng/mL。

#### [0348] 1.7.1.2 纳武单抗

[0349] 癌症免疫治疗赖以成立的前提是肿瘤可被识别为外来的而不是自身的,并且可以受到激活的免疫系统的有效攻击。在这种情境下,有效的免疫响应被认为依赖于对癌细胞上表达的肿瘤抗原的免疫监视,免疫监视最终导致适应性免疫响应和癌细胞死亡。同时,肿瘤进展可能依赖于获得能够使癌细胞逃避免疫监视并逃避有效的先天和适应性免疫响应的性状(Dunn,2002;Jemal,2011;Pardoll,2003;Zitvogel,2006)。当前的免疫治疗研究尝试通过治疗性疫苗接种引入癌症抗原或通过调变免疫系统的调节性检查点来破坏免疫系统对肿瘤细胞和抗原的表观耐受性。

[0350] T细胞刺激是一个复杂的过程,涉及许多正和负共刺激信号的整合加上T细胞受体(TCR)的抗原识别(Greenwald,2004)。这些信号合起来控制T细胞活化和耐受之间的平衡。已经显示PD-1信号转导抑制CD28介导的IL-2、IL-10、IL-13、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )和Bcl-xL的上调。还注意到PD-1信号转导抑制T细胞的活化和预先活化的细胞的扩增。PD-1负调控作用的证据来自产生多种自身免疫表型的PD-1缺陷小鼠的研究(Sharpe,2007)。这些结果表明,PD-1阻断具有促进抗自身T细胞响应的潜力,但是这些响应是不定的,因各种宿主遗传因素而变。因此,PD-1缺陷或抑制并不伴随对自身抗原的耐受性的普遍丧失。

[0351] 在体外,纳武单抗以高亲和力(EC<sub>50</sub> 0.39-2.62nM)与PD-1结合,并抑制PD-1与其配体PD-L1和PD-L2的结合(IC<sub>50</sub> 1nM)。纳武单抗与PD-1特异性结合而不与CD28家族的相关成员如CD28、ICOS、CTLA-4和BTLA结合。纳武单抗阻断PD-1途径导致混合淋巴细胞反应(MLR)中增殖和IFN- $\gamma$ 释放的可重复的增强。当使用人外周血单核细胞(PBMC)进行巨细胞病毒(CMV)再刺激测定时,纳武单抗对抗原特异性回忆响应的作用表明,相对于同种型匹配的对照,纳武单抗可以以剂量依赖性方式增强来自CMV特异性记忆T细胞的IFN- $\gamma$ 分泌。纳武单抗的鼠类似物体内阻断PD-1可增强抗肿瘤免疫响应并导致几种免疫活性小鼠肿瘤模型中的肿瘤排斥(MC38、SA1/N、和PAN02)(Wolchok,2009)。

#### [0352] 1.7.2 临床前总结

##### [0353] 1.7.2.1 Cabiralizumab

[0354] 研究了cmcabiralizumab在免疫活性小鼠的MC38结肠癌模型中抑制癌体内生长的

能力。选择这些小鼠以允许建立完整的肿瘤-免疫相互作用。当肿瘤达到大约100mm<sup>3</sup>时,开始用cmcabiralizumab处理。通过腹膜内注射30mg/kg的cmcabiralizumab处理小鼠,每周一次,并与仅用白蛋白处理的小鼠比较肿瘤生长。与对照处理的小鼠相比,cmcabiralizumab显著降低了MC38肿瘤的生长。对照小鼠的流式细胞术分析显示,MC38肿瘤中的CD11b+骨髓区室主要是CD206+巨噬细胞。CD206是免疫抑制性M2巨噬细胞的标志物。用cmcabiralizumab处理后这些CD206+M2免疫抑制巨噬细胞显著减少。M2巨噬细胞的减少伴随着CD8+细胞毒性T细胞相对于总CD4+T细胞或总调节性T细胞(定义为CD4+CD25<sup>高</sup>细胞)的增加。这些数据表明,cmcabiralizumab减少免疫抑制巨噬细胞,导致肿瘤中朝向更强的细胞毒性T细胞响应的转变。

[0355] Cabiralizumab的PK特征是复杂的,其特征在于非线性清除,该非线性清除可能是被与细胞上的CSF1R结合所介导的。由于单核细胞和巨噬细胞的活力依赖于CSF1R,在Cabiralizumab治疗后这些携带靶标的细胞数量减少,导致靶标介导的清除降低。随着靶标-介导的清除在高剂量或重复剂量下变饱和,Cabiralizumab的清除与其他的人IgG抗体类似。

[0356] 三种PD生物标志物在非临床研究中与Cabiralizumab暴露相关:CSF1血清水平、循环CD16阳性外周血单核细胞(CD16+单核细胞)和骨吸收血清标志物(Trap5b和CTX)。以与Cabiralizumab血浆浓度密切相关联的剂量依赖性方式,CSF1血清水平迅速上升,CD16+单核细胞水平迅速下降。在食蟹猴中PD反应在低剂量的Cabiralizumab(每周3mg/kg)达到饱和。针对CD16+单核细胞降低的半最大响应(IC<sub>50</sub>)发生在约3μg/mL的血清浓度,而最大响应发生在约10μg/mL。CD16阴性(CD16-)单核细胞的水平不随Cabiralizumab暴露而变化。

[0357] 在食蟹猴的体内毒理学研究中,对Cabiralizumab的耐受性一般而言良好。测试物相关的发现(test article-related findings)包括临床观察结果、血液学和临床化学变化以及组织病理学变化。大多数这些观察结果被认为并非不良。最突出的临床观察结果是,长期暴露于Cabiralizumab后观察到的可逆性眶周水肿。水肿的发生与暴露水平没有明显的关系,但在药物的全身清除之后,水肿消退。眶周水肿是已知的影响CSF1途径的药物的副作用(Cassier,2014;Ries,2014)。主要的血液学变化是循环CD16+单核细胞的可逆性减少,这被认为是PD效应。Cabiralizumab相关的临床化学作用包括ALT、AST、CK和LDH血清水平的可逆性增加。这些实验室异常与肝脏、心脏或肌肉组织损伤的任何组织病理学证据无关。另外,心肌肌钙蛋白、骨骼肌肌钙蛋白(SkTnI)、肌红蛋白和醛缩酶显示没有任何变化,进一步证实了没有任何肝脏或肌肉损伤。增加的血清水平归因于ALT、AST、CK和LDH分子从血清中的清除减少,原因在于肝脏Kupffer细胞数量减少(Radi,2011)。因此,ALT、AST、CK和LDH升高被认为是非毒性的,并且是Cabiralizumab暴露的间接PD效应。

[0358] 一个值得注意的组织病理学发现是粘膜下胶原纤维的可逆性膨胀,这是由于在多种组织中具有透明空间和不同量的蓝色颗粒状细胞外基质(ECM)所致。这种变化既与炎症细胞无关,也与膨胀区域内的胶原纤维、成纤维细胞或平滑肌细胞的变性或其他改变的任何征象无关。在缺乏功能性CSF1的op/op小鼠中也见到类似的观察结果。组织巨噬细胞减少是观察到的ECM积聚的可能原因,原因在于糖胺聚糖(特别是透明质酸)的清除率降低,糖胺聚糖在结缔组织中占优势并且通常被巨噬细胞分解代谢(Radi,2009)。这种变化也被认为是Cabiralizumab的间接PD效应。



[0359] 所有样本中的心肌肌钙蛋白I均低于定量限(LOQ),除了第28天150mg/kg组中的一只雌性猴子之外。这只动物在心脏中确实有相应的显微镜发现。虽然心肌肌钙蛋白I的升高对于心肌损伤是高度特异性的,但是在这只猴子中检测到的水平(0.26ng/mL)略高于测定LOQ(0.20ng/mL),并且远低于不良心脏事件的预期水平。

[0360] 当对食蟹猴施用13个每周剂量时,Cabiralizumab的无可见有害作用水平(NOEL)被确定为100mg/kg,其提供的基于体表面积计算的针对人体中1mg/kg起始剂量的安全系数是32倍。

[0361] 评估了最小预期生物效应水平(MABEL),以指导首次用于人的研究中健康志愿者的起始剂量决策。鉴定为代表生物效应的PD标志为:CD16+单核细胞水平的变化、血浆CSF1的升高、以及血清ALT、AST、CK和LDH的升高。针对各种标志出现生物效应时的最低Cabiralizumab血浆浓度范围为5μg/mL至105μg/mL,并且在最大血清浓度(C<sub>max</sub>)下对应于5μg/mL的Cabiralizumab剂量估计为0.2mg/kg,此即为推荐的健康志愿者的起始剂量。

[0362] 1.7.2.2 纳武单抗

[0363] 已显示纳武单抗与人PD-1受体特异性结合,而不与CD28家族的相关成员如ICOS、CTLA-4和BTLA(纳武单抗IB,2014)结合。纳武单抗抑制PD-1与其配体PD-L1和PD-L2的相互作用,导致增强的体外T细胞增殖和IFN-γ释放(Velu,2009;纳武单抗IB,2014)。荧光激活细胞分选仪(FACS)分析证实,纳武单抗与表达细胞表面PD-1的经转染的中国仓鼠卵巢(CHO)和活化人T细胞结合,并且与食蟹猴PD-1结合,但不与大鼠或兔PD-1分子结合。纳武单抗也显示与来自慢性感染的丙型肝炎病毒患者的病毒特异性CD8+ T细胞上的PD-1结合(Kaufmann,2008;Rutebemberwa,2008)。

[0364] MLR中的PD-1抑制导致了MLR中的IFN-γ释放可重复地浓度依赖性地增强(高达50μg/mL)。对于人IgG4同种型对照或CD4+T细胞和树突状细胞(DC)对照没有观察到这种效应(Wang,2014)。

[0365] 在食蟹猴的静脉内(IV)重复剂量毒理学研究中,纳武单抗在剂量高达50mg/kg每周一次施用5周,以及在剂量高达50mg/kg每周两次施用27个剂量的情况耐受性良好。纳武单抗相关发现仅限于,在施用27个剂量50mg/kg纳武单抗的女性中三碘甲状腺原氨酸(T<sub>3</sub>)可逆性降低28%。没有观察到在甲状腺素(T<sub>4</sub>)、促甲状腺激素(TSH)水平上的相应变化或甲状腺的组织学变化。虽然纳武单抗在食蟹猴中耐受性良好,但联合研究突出显示了与其他免疫刺激剂联合时毒性增强的可能(纳武单抗IB,2014)。

[0366] 伊匹单抗(BMS-734016),一种阻断T细胞活化下调的抗CTLA-4单克隆抗体(mAb),与纳武单抗联合使用以研究PD-1和CTLA-4受体在非人灵长类动物中的并发抑制作用(纳武单抗IB,2014)。虽然在仅用纳武单抗治疗的食蟹猴中没有观察到胃肠道(GI)毒性,但是在联合使用纳武单抗+伊匹单抗分别以10mg/kg和3mg/kg以及50和10mg/kg的联合每周一次治疗4周的食蟹猴中,剂量依赖性GI毒性是明显的。在伊匹单抗施用后,也观察到了低发生率的GI作用(纳武单抗IB)。

[0367] 另外,在妊娠食蟹猴中用纳武单抗进行了强化的出生前后发育(ePPND)研究(纳武单抗IB,2014)。施用高达50mg/kg的纳武单抗每2周一次时,妊娠猴的耐受性良好;然而,在从器官发生到分娩的时期以≥10mg/kg施用时,纳武单抗被确定为选择性发育毒物(从0到168小时的浓度-时间曲线下面积[AUC][AUC(0-168h)]117,000μg·h/mL)。具体而言,在没

有明显母体毒性的情况下,注意到发育死亡率增加(包括妊娠晚期胎儿丢失和伴有新生儿死亡的极端早熟)。在出生后6个月的全部时间内,在测试的存活婴儿中没有纳武单抗相关的变化。虽然这些妊娠失败的原因尚未确定,但纳武单抗相关的妊娠维持作用与PD-L1在维持小鼠胎儿母体耐受性方面的已得到证实的作用是一致的(Habicht,2007)。

### [0368] 1.7.3 临床总结

#### [0369] 1.7.3.1 Cabiralizumab

##### [0370] 1.7.3.1.1 正在进行的Cabiralizumab研究总结

[0371] 当前正在双盲随机安慰剂对照的首次人体试验(first-in-human trial)中对Cabiralizumab进行评估,该试验被设计为3个部分,旨在研究在健康志愿者和RA患者中的安全性、PK和PD。研究的前两个部分在健康志愿者中进行并且已经完成。在第1部分中,按照0.2、1、3或10mg/kg的剂量群组,将8名健康志愿者随机分配为接受单次IV输注Cabiralizumab或安慰剂(3:1)。在第2部分中,将8名健康志愿者随机分配为接受间隔14天施用的1mg/kg或3mg/kg的2个剂量的Cabiralizumab或安慰剂(3:1)。研究的第3部分将在RA患者中评估Cabiralizumab,目前正在进行。第1部分和第2部分的数据总结如下。

##### [0372] 1.7.3.1.2 Cabiralizumab的临床药理学总结

[0373] 在第1部分和第2部分接受Cabiralizumab的所有36名受试者中,通过测定随着时间推移的全身药物水平来评估Cabiralizumab的PK。在施用前和首次剂量后直到第112天(对于第1部分)或第98天(对于第2部分)的不同时间点,采集血样用于测定血清Cabiralizumab浓度。另外,在施用前和从第15天到第85天(对于第1部分)或第15天到第99天(对于第2部分)的不同时间点,采集血样用于测定抗Cabiralizumab抗体。

[0374] 在以0.2、1、3和10mg/kg单次施用Cabiralizumab后,总清除率随着剂量的增加而降低,范围为38.7–2.55mL/天/kg。10mg/kg时的mL/天/kg的总清除率处于典型的人IgG单克隆抗体的范围内。C<sub>max</sub>随着剂量成比例地增加,但AUC并非如此。在以14天间隔施用2次后,在1mg/kg没有蓄积。然而,当剂量增加至3mg/kg时,从第1天到第15天针对AUC观察到在第一剂量和第二剂量之间的平均1.60倍的药物蓄积,而在相同剂量水平下观察到C<sub>max</sub>的最小蓄积。观察到的PK数据表明,CSF1R在单核细胞/巨噬细胞谱系和其他细胞类型上表达有助于Cabiralizumab的靶标介导的清除。由于单核细胞和巨噬细胞的活力依赖于CSF1R,这些携带靶标的细胞在Cabiralizumab治疗后数量减少,导致靶标介导的清除降低。一旦靶标介导的清除在高剂量或重复剂量下被饱和,Cabiralizumab的清除与其他的人IgG抗体类似。

[0375] 使用经过验证的电化学发光测定(ECLA)测定血清中的总抗Cabiralizumab抗体来评估Cabiralizumab的免疫原性。该测定的检测限(灵敏度)为39.1ng/mL。群组2(1mg/kg单剂量)中的三名受试者具有微量的阳性抗体滴度,发生率8.3%(36名接受Cabiralizumab的受试者中的3名)。微量的阳性抗体滴度首先在第15天在2名受试者中观察到,并且在第57天在1名受试者中观察到。在第85天(测试的最后时间点),两名受试者仍然具有ADA-阳性滴度。在可用数据的基础上,与相同剂量群组中没有ADA的受试者相比,ADA的存在对Cabiralizumab暴露(如果有的话)的影响可以忽略不计,并且没有相关的临床后遗症。

[0376] Cabiralizumab治疗引起非典型CD16<sup>+</sup>单核细胞的剂量依赖性减少,这是Cabiralizumab治疗的PD标志。分析了Cabiralizumab血清浓度与非典型CD16<sup>+</sup>单核细胞减少之间的关系,根据治疗后72小时直到研究结束收集的数据,发现该关系是浓度依赖性的。

在血清中Cabiralizumab $\geq 5\mu\text{g/mL}$ 时,观察到非典型CD16+单核细胞的最大减少。因此,在大多数患者中达到 $\geq 5\mu\text{g/mL}$ 的谷血清浓度的剂量预期是达到非典型CD16+单核细胞最大减少的目标剂量。实现临床疗效所需的最佳暴露量仍需在患者使用Cabiralizumab的临床试验中加以探索。

[0377] 总之,Cabiralizumab在测试的剂量范围内表现出非线性清除。在健康志愿者中观察到的PK特征支持每2周一次或以更低频率给药Cabiralizumab以维持期望的药物暴露量。

[0378] 1.7.3.1.3 Cabiralizumab的临床安全性总结

[0379] 第1部分和第2部分接受Cabiralizumab的受试者总数均为36人,每个剂量群组中有6名受试者。做出剂量递增决定的基础是DLT的发生率加上超出DLT期的归因的AE。

[0380] Cabiralizumab在高达3mg/kg的多个剂量的健康志愿者中耐受良好。最常见的Cabiralizumab治疗相关毒性是瘙痒、眼睑水肿以及面部肿胀、疲劳和头痛。这些事件为1级或2级并且是自限性的。AE特征与其他靶向CSF1R途径的化合物的报道相似(Cassier, 2014)。在10mg/kg,所有6名活跃的受试者均经历了中度(2级)眼睑水肿或面部肿胀,一些伴有手足肿胀、视力模糊和体重增加。这些事件持续长达3个月,与此剂量水平下延长的Cabiralizumab暴露一致。

[0381] Cabiralizumab显示出肝酶升高,在药物施用后2-8周达峰值,停药后12周恢复正常化。在1mg/kg及以上时,发现CK的剂量依赖性升高达到正常上限(ULN)的6.8倍且LDH高达ULN的3.2倍;在3mg/kg及以上时,AST升高到ULN的2.4倍,且随着剂量增加,在健康志愿者中发生AST升高的百分比越来越大;在10mg/kg时,1名受试者出现轻度ALT升高,达ULN的1.2倍。这些升高被认为更多地是由于Cabiralizumab介导的Kupffer细胞抑制的作用机制,而不是任何器官功能衰竭或损伤所致,并且没认为临床上没有显著意义。最初在健康志愿者中以1mg/kg和3mg/kg体重的剂量测试Cabiralizumab。在1mg/kg时,7名受试者接受单次剂量,5名受试者接受间隔14天的2次剂量,并接受随访经过28天DLT窗口。在3mg/kg健康志愿者组中,10名受试者接受单次剂量,2名受试者以14天间隔接受2次剂量,并接受关于DLT的随访。在3mg/kg群组中只有1名受试者的碱性磷酸酶和AST有1级同时增加。

[0382] 1.7.3.2 纳武单抗

[0383] 1.7.3.2.1 纳武单抗的临床药理学总结

[0384] 在CA209001中评估了多种肿瘤类型的患者中纳武单抗的单剂量PK,而在CA209003中正在评估患者中的多剂量PK。另外,利用来自CA209001、CA209002和CA209003的350名患者的数据,已经开发了初步的群体药代动力学(PPK)模型。

[0385] 在剂量范围为0.1到20mg/kg的患者中,以单次剂量或每2或3周一次的多个剂量施用,对纳武单抗的PK进行了研究。基于使用来自909例患者的数据的PPK分析,清除率(CL)(CV%)为9.5mL/h(49.7%),稳态分布容积(Vss)的几何平均值为8.0L(30.4%),消除半衰期( $t_{1/2}$ )的几何平均值为26.7天(101%)。以3mg/kg每2周一次施用时,到12周达到纳武单抗的稳态浓度,全身蓄积约为3倍。对于以剂量范围0.1到10mg/kg每2周一次施用,对纳武单抗的暴露量随着剂量成比例地增加(Opdivo包装插页,2015)。

[0386] 根据使用来自909例患者的数据的群体PK分析,纳武单抗的清除率随着体重的增加而增加,这支持基于体重的剂量。群体PK分析表明,以下因素对纳武单抗的清除无临床上显著的影响:年龄(29到87岁)、性别、种族、基线LDH、PD-L1表达、肿瘤类型、肿瘤大小、肾损

伤和轻度肝损伤 (Opdivo包装插页, 2015)。

#### [0387] 1.7.3.2.2 纳武单抗的安全性总结

[0388] 总的来说,在所有已完成的和正在进行的临床试验中,在没有达到MTD的不超过10mg/kg的任何剂量下,纳武单抗单一疗法以及组合治疗的安全性特征是可控制的,并且大体上是一致的。在针对纳武单抗剂量水平的AE的发生率、严重性、或因果关系方面没有固定的模式。大多数AE是低级别的(1级至2级),相关的高级别(3级至4级)AE相对较少。根据纳武单抗IB(纳武单抗IB, 2014)中提供的管理算法的指示,通过使用皮质类固醇或激素替代疗法(内分泌病),大多数高级事件是可控制的。

[0389] 在已完成的1期单剂量研究(CA209001)和正在进行的1期多剂量研究(CA209003)中,分别对具有选定的复发性或难治性恶性肿瘤的总共39例和306例患者进行了治疗。到目前为止,由于来自CA209003的安全性特征与CA209001观察到的安全性特征一致,下文仅提供了来自规模更大且更新的研究CA209003的数据。

[0390] 在CA209003(n=306,包括129例NSCLC患者)中,截至2013年3月05日的数据库锁定,在75%的患者中出现任意等级的药物相关AE。出现在至少5%的患者中的最频繁的药物相关AE包括:疲劳(28%)、皮疹(15%)、腹泻(13%)、瘙痒(11%)、恶心(9%)、食欲下降(9%)、血红蛋白下降(6%)、和发热(6%)。大多数事件是低级别的,在17%的患者中观察到3/4级药物相关AE。在至少1%患者中出现的最常见的3/4级药物相关AE为:疲劳(2%)、肺炎(1%)、腹泻(1%)、腹痛(1%)、低磷血症(1%)、和淋巴细胞减少(1%)。在14%的患者中出现药物相关SAE;8%为3/4级,包括肺炎(1%)和腹泻(1%)。药物相关AE的范围、频率和严重性在测试的剂量水平上大致相似。在具有跨肿瘤类型记载的AE的患者的比例方面,关于肿瘤类型(RCC、NSCLC、转移性去势抵抗性前列腺癌[mCRPC]、结肠直肠癌[CRC]和黑素瘤)的安全性数据的综述也显示没有任何临床意义上的差异。

[0391] 考虑到多个事件,还分析了具有潜在免疫相关因果关系的选择性AE(以前称为“免疫相关不良事件”或“重点关注的不良事件”),并对治疗持续时间的等级进行了调整。大多数事件出现在治疗的前6个月内;对于延长的药物暴露未观察到累积毒性或新的毒性。306名患者中有19名(6%)经历了3/4级治疗-相关的选择性AE。具有药物相关AE的230名患者中有52名(23%)需要用全身性糖皮质激素和/或其他免疫抑制剂进行治疗。在毒性消除之后,52名中的22名(40%)继续纳武单抗治疗,而其他患者停止治疗。

[0392] 虽然肿瘤进展是死亡率最常见的原因,但有与3/4级肺炎相关联的3例药物相关死亡。在306名患者的12名(4%)中出现肺炎(任何等级),在4名患者(1%)中出现3/4级肺炎,临床表现范围从无症状的放射影像学异常到伴随咳嗽、发热、和/或呼吸困难的进行性弥漫性肺浸润。在肺炎发生与肿瘤类型、剂量水平或治疗持续时间之间没有观察到明确的关系。在12名患者的9名中,在治疗停止和/或用免疫抑制治疗(糖皮质激素、英利昔单抗、霉酚酸酯)之后可逆转肺炎。

[0393] 关于纳武单抗安全性的更多详情,包括来自其他临床研究的结果,也可在IB和包装说明书中找到(纳武单抗IB, 2014;Opdivo包装插页, 2015)。

#### [0394] 1.8 总体风险/利益评估

[0395] 许多靶向CSF1R途径的候选药物正处于临床研究中。这些包括阻断与CSF1R结合的激动剂配体或抑制CSF1R二聚化的抗体、以及阻断CSF1R激酶活性的小分子。已经报道了针

对CSF1的抗体PD-0360324在健康志愿者中的安全性、PK和PD (Sadis, 2009)。迄今为止,用PD-0360324治疗展现出的最显著的治疗中出现的发现[治疗-emergent findings] (肝酶水平升高) 和AE (即,眶周水肿) 与关于Cabiralizumab获得的数据一致。

[0396] RG7155 (抗二聚化CSF1R抗体) 的临床研究包括具有弥漫型巨细胞肿瘤 (Dt-GCT) 的患者。所有7名可评估的患者在FDG-PET成像中显示出部分代谢响应 (根据欧洲癌症研究与治疗组织), 其中两名患者接近完全代谢响应。7名患者中有5名在第一次评估时继续达到了部分响应。与靶向CSF1R途径的其他药剂一样,眶周水肿是最常见的AE (Ries, 2014)。

[0397] CSF1是TAM的主要存活因子,通过Cabiralizumab靶向CSF1R将会降低TAM介导的免疫抑制,从而加强针对免疫治疗的抗肿瘤响应。通过Cabiralizumab抑制CSF1R可能会限制TAM对肿瘤微环境的影响,也可以补充并改进当前的癌症疗法。

[0398] 纳武单抗已经表现出跨若干肿瘤类型的临床活性,特别是对于黑素瘤和NSCLC,其已获FDA批准授权。纳武单抗也表现出可控的安全性。最常见的AE包括疲劳、皮疹、瘙痒、腹泻和恶心。

[0399] 特异性CSF1R抑制剂的初步报告表明,Cabiralizumab可能为实体瘤恶性肿瘤患者的有益治疗。与可控的安全性结合,纳武单抗在晚期黑素瘤、NSCLC和RCC患者中展现出的稳健的临床活性支持进一步开发适用于晚期癌症患者的这种治疗。

[0400] 根据可用的临床安全性数据,Cabiralizumab和纳武单抗的毒性没有重叠 (明显例外之处是下面讨论的肝酶升高), 因此,不能预期由于这种联合所致的累积毒性。Cabiralizumab与眶周水肿有关,而关于纳武单抗只有一例外周水肿。另外,纳武单抗与免疫相关AE有关,迄今为止没有关于Cabiralizumab的免疫相关AE。

[0401] 由于Kupffer细胞减少,采用Cabiralizumab的患者中的肝酶 (CK、AST、ALT和LDH) 有一过性的增加,这与肝脏、心肌或骨骼组织损害的任何组织病理学证据并不相关。已知纳武单抗引起肝毒性的频率较低。由于Cabiralizumab和纳武单抗联合可能产生具有不同基础机制的肝酶升高,因此已经设计了风险响应指南,以便在本研究中快速检测和适当地响应于肝脏干扰的任何证据 (附录E)。

[0402] 对于癌症患者的医疗需要尚未满足。鉴于支持这两种分子的稳健的非临床和临床数据、非冗余的基于免疫的作用机制、以及来自多个临床研究的当前机体安全性数据,这两种药物的逻辑组合可能对需要扩大治疗选项的癌症患者是有益的。

[0403] 2. 研究计划

[0404] 2.1 研究设计和持续期间

[0405] 本研究是一项1a期和1b期开放标签、多中心、剂量递增和扩展给药研究,用于评估Cabiralizumab作为单一疗法以及与纳武单抗的联合疗法在患有选定晚期癌症的患者中的安全性、耐受性、PK和PD。Cabiralizumab是针对CSF1R的人源化单克隆抗体,纳武单抗是针对PD-1的全人单克隆抗体。对于研究的联合臂,将在每个14天治疗周期的第1天施用Cabiralizumab和纳武单抗;首先经过30分钟予以纳武单抗IV输注,在2次输注之间休息30分钟,然后进行30分钟的Cabiralizumab IV输注。

[0406] 该研究将包括1a期剂量递增和1b期扩展给药。1a期由两个Cabiralizumab单一疗法参考群组 (1aM1和1aM2) 和Cabiralizumab与纳武单抗联合的三个剂量递增群组 (1aC1、1aC2和1aC3) 组成。1b期由六个癌症类型的八个群组 (1b1到1b8) 组成。患者将被纳入研究的

1aM期、1aC期或1b期,但不能纳入两个期或全部三个期。研究示意图显示在图6中。

[0407] 该研究将由3个时期组成,包括筛查(直到第28天)、治疗和随访/生存随访。

#### [0408] 2.1.1 筛查期

[0409] 所有筛查评估必须由研究人员根据“研究参考手册”完成和评审注册过程,以确认患者在首次输注研究药物之前符合所有资格标准。在进行任何不被视为护理标准的研究特异的筛查测试或程序之前,必须获得参与本研究的书面知情同意书。除非另外规定,筛查评估将在第一个剂量的研究药物之前28天内进行。

[0410] 在此期间,将收集在ICF签署之后并且在施用第一个研究药物剂量之前出现的研究程序相关的AE。

#### [0411] 2.1.2 治疗期

[0412] 2.1.2.1 1a期单一疗法群组(1aM1和1aM2)和联合剂量递增群组(1aC1、1C2和1aC3)

[0413] 1a期由两个Cabiralizumab单一疗法参考群组 and Cabiralizumab与纳武单抗联合的三个剂量递增群组组成,每个群组至少纳入3名患者。1a期群组的计划剂量水平和时间表如下:

[0414] 群组1aM1:2mg/kg Cabiralizumab,每2周一次

[0415] 群组1aM2:4mg/kg Cabiralizumab,每2周一次

[0416] 群组1aC1:1mg/kg Cabiralizumab+3mg/kg纳武单抗,每2周一次

[0417] 群组1aC2:2mg/kg Cabiralizumab+3mg/kg纳武单抗,每2周一次

[0418] 群组1aC3:4mg/kg Cabiralizumab+3mg/kg纳武单抗,每2周一次

[0419] 按照依次的注册顺序,首先同时开始2mg/kg Cabiralizumab单一疗法群组(1aM1)和1mg/kg Cabiralizumab+纳武单抗联合群组(1aC1),继之为从1aM1单一疗法群组开始的3+3设计。在28天的DLT期内,将治疗这些群组中的患者总共两个14天的治疗周期。

[0420] 在2mg/kg Cabiralizumab单一疗法群组(1aM1)中的DLT期通过之后,将启动4mg/kg Cabiralizumab单一疗法群组(1aM2);只有在1aC1 Cabiralizumab/纳武单抗联合群组和1aM1 Cabiralizumab单一疗法群组两者都通过DLT期之后,才能开始2mg/kg Cabiralizumab/纳武单抗联合群组。只有在1aC2Cabiralizumab/纳武单抗联合群组和1aM2 Cabiralizumab单一疗法群组中的DLT期通过之后,才能开始4mg/kg Cabiralizumab/纳武单抗联合群组(1aC3)。根据4mg/kg Cabiralizumab单一疗法群组的结果,按照群组审查委员会的决定,可以启动针对单一疗法和组合治疗的较高或较低的中间剂量群组(例如,单独的3mg/kg Cabiralizumab或与纳武单抗联合)。所有剂量递增的决定均将以DLT、总体安全性和耐受性的评估为基础。剂量递增决定将由研究者与主办者商定。在起始每个新剂量水平或扩展现有剂量水平之前,将举行安全性电话会议,其中研究者和主办者将审查患者数据,包括但不限于人口统计学、药物剂量、伴随用药、血液学和血清化学和AE;并协商和记录下认为剂量递增或扩展现有剂量水平是适当的一致意见。如果在对安全性、PK和PD数据进行审查后,研究者和主办者集体认可应该使用与所规定的剂量的不同的剂量递增方案(例如,3mg/kg的中间Cabiralizumab剂量,单独或与纳武单抗联合),这将得到允许。根据对安全性、PK和PD参数的审查得到的信息,可能作出这样的决定:增加具有替代剂量水平或剂量方案(例如,更低频率的给药)的群组以达到最佳目标暴露。

[0421] DLT评估和注册决定将遵循下表2中的指导：

[0422] 表2-用于1a期剂量递增决定的算法

[0423]	在给定剂量水平具有 DLT的患者数	剂量递增决定规则
	0/3	将递增到下一个最高剂量群组
	1/3	在同一群组中再登录三名患者
	$\geq 2/3$	停止登录。如果先前仅纳入了三名患者，则在较低的剂量水平另外登录三名患者
	1/6	启动下一个群组
	$\geq 2/6$	停止登录。如果先前仅纳入了三名患者，则在较低的剂量水平另外登录三名患者

[0424] 单一疗法组和组合治疗组的剂量递增将继续，直至达到Cabiralizumab的MTD或最大计划剂量，其中每个群组中至少登录3名患者。

[0425] MTD被定义为在28天的DLT期间，在不到33%的接受Cabiralizumab或Cabiralizumab+纳武单抗组合治疗的患者（6名患者中不到2名）中与DLT相关的最高剂量。这通常是进行进一步研究的推荐剂量；然而，基于对安全性、PK和PD数据的审查，RD可能低于MTD。如果没有达到MTD，并且单独的或与纳武单抗联合的最高评估Cabiralizumab剂量被良好耐受，则将审查数据以评定是否需要高达6mg/kg Cabiralizumab的进一步的剂量递增。

[0426] 如果在1a期联合剂量递增期间没有达到MTD，或者在已过关的1a期联合群组中的后续治疗周期提供了对安全性特征的进一步认识，则可以基于总体耐受性、安全性、PK和PD来选择RD。

[0427] 如果1aC期患者未接受每种研究药物的2个剂量，并且由于药物相关AE之外的原因（例如，疾病进展或撤回同意）在第28天DLT期间未完成安全性评估（例如，安全性实验室和/或AE报告），则另外一名患者将被纳入该群组，使得该群组具有至少三名DLT期可评估的患者。所有这些讨论和决定将作为做出剂量递增决定过程的一部分予以记录。

[0428] 一旦完成28天DLT期，1a期患者可按照4.1.2.2节的指南参与延长的治疗期。

[0429] 2.1.2.1.1 剂量限制性毒性

[0430] DLT定义为在第28天DLT期间出现的研究药物相关的 $\geq 3$ 级的AE（使用美国国家癌症研究所[NCI]不良事件常见术语标准[CTCAE]v4.03），不包括：3级燃瘤（tumor flare）（定义为定位于已知或疑似肿瘤部位的局部疼痛、刺激或皮疹）、3级皮疹，在28天内减弱至1级或更低级别的3级免疫相关不良事件（irAE，下文定义）、或短暂的（在起始6小时之内消除）3级输液相关AE。irAE被定义为与研究药物暴露量相关的、病因不明的、并且与免疫介导机制一致的有临床意义的AE。

[0431] 2.1.2.2 1a期延长治疗期

[0432] DLT期完成后，1aM期和1aC群组的患者可参与延长治疗期，在第3周期的第1天（第29个研究日）开始。

[0433] 允许1aM期群组的患者以相同的Cabiralizumab剂量水平继续接受Cabiralizumab单一疗法,并且允许1aC期群组的患者以相同的剂量水平继续接受Cabiralizumab与纳武单抗的联合,除非存在疾病进展、不可接受的毒性或治疗中止的其他原因。

[0434] 2.1.2.3 1b期扩展群组

[0435] 为了进一步表征Cabiralizumab与纳武单抗联合的安全性和有效性,在1b期将至少登录6个晚期癌症类型的8个扩展群组。群组审查委员会根据总体安全性、耐受性、PK和PD数据确定了RD后,将开始1b期的登录。

[0436] 2.1.3 随访期

[0437] 由于疾病进展之外的原因停止治疗而显示出临床益处(完全响应[CR]、部分响应[PR]或稳定[SD])的患者应该接受如下文规定的关于肿瘤评估和任何研究药物相关AE的随访。随访期从治疗完成/提早终止访视开始。

[0438] 随访包括以下内容(关于完整的时间表,参考第6节):

[0439] 继续肿瘤评估每12(±2)周一次。

[0440] 审查研究药物相关的AE,直到根据治疗研究者的评估这些AE消除、回到基线或稳定时为止。将记录在最后一个剂量之后至少100天的所有AE,或直到满足上述任一条件时为止。

[0441] 在整个随访期间,如果患者经历局部治疗(例如,切除术、放射治疗)或开始进行新的全身性治疗,则应每3个月随访一次患者的生存情况(第4.1.4节)。

[0442] 2.1.4 生存随访

[0443] 对于在退出研究治疗后同意生存随访、由于疾病进展而停止研究药物治疗、或停止第4.1.3节所述的随访的患者,将对其每3个月一次或在需要的情况下更频繁地进行生存随访。生存随访可以通过电话来进行,而不需要亲自访问。

[0444] 2.1.5 研究持续时间

[0445] 只要患者在研究者的观点看来经历了临床益处,或者,除非有在综合评估放射影像学检查数据、活组织检查结果(如果可用)、临床状态、或撤回同意之后由研究者确定的不可接受的毒性或归因于疾病进展的症状恶化,他们可以继续接受研究药物。

[0446] 2.1.6 停止规则

[0447] 2.1.6.1 1a期停止规则

[0448] 如果任何剂量水平的2名或更多名患者在28天DLT评估期内经历了DLT,研究者和主办者将审查数据并遵循表2(第4.1.2.1节)中的准则。如果剂量递增由于DLT而终止,那么调用停止规则之下的评估剂量将被宣布为MTD。

[0449] 2.1.6.2 所有群组的停止规则

[0450] 4或5级药物相关毒性的管理将遵循不良事件管理表(附录E和F)。

[0451] 主办者将与群组审查委员会和研究者酌情讨论此类情况,以确定进一步登录。研究者将通知IRB所有关于继续登录的情况和决定。

[0452] 2.1.6.3 针对临床恶化的停止规则

[0453] 积累的临床证据表明,针对激活抗肿瘤免疫响应的药剂的客观响应的出现可能遵循数周或数月的延迟动力学,在其之前可能病情可能最初表现出进展,出现新病变或病变有一些扩大,同时某些指标病变在消退(“混合性反应”)。因此,允许经历明显进展的患者继



续接受治疗,直到下一次成像评估证实进展为止(第5.3.8节)是合理的。这些考虑因素应该与下述临床判断权衡:患者是否在临床上恶化并且不太可能从继续治疗中获得任何益处。

[0454] 上述的恶化在如下所述的临床事件之后将被评定为已经发生:根据研究者的意见,该临床事件可归因于疾病进展并且不太可能随着继续研究治疗而逆转,因此表明患者不再受益于研究治疗并且不能通过增加支持治疗加以管理。停止治疗的决定应该与主办者的医学监察员或指定人员讨论。在研究者的观点看来,可能指示缺乏临床益处的事件的例子包括但不限于下述者:

[0455] 美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分从基线增加至少2分(例如从0到2)。

[0456] 习惯变化,如活动和症状的变化,包括食欲和/或睡眠减退、觉知改变、以及由于癌症导致的疼痛相关症状增加。

[0457] 经治疗研究者确认的疾病进展。

[0458] 任何这样的情境:在此情境下,即使没有任何此类记录的临床事件,启动新的抗肿瘤治疗也被认为是对患者有益的。

[0459] 2.2 研究群体

[0460] 2.2.1 计划的患者和研究中心的数目

[0461] 本研究计划的患者总数估计为270人;在1a部分中的约30名患者和1b部分的240名患者(8个1b期群组中,每个群组约30名患者)。将有65至70个研究中心参加这项研究。在任何扩展群组的登录期间,如果观察到的响应数量使得该适应症的目标响应率(例如10%)不太可能达到,则可能暂停或终止该群组的进一步招募。

[0462] 2.2.2 关于所有群组的纳入标准

[0463] 对于进入该研究,必须满足所有以下标准。

[0464] 1.按照“实体瘤疗效反应的评价标准”(响应Evaluation Criteria in实体瘤)(RECIST) v1.1,疾病可通过计算机断层扫描(CT)/磁共振成像(MRI)测定,并且所述测定优选在第一个剂量后28天内进行。

[0465] 2.患者必须有至少1个可以进行活检的肿瘤部位,并且愿意接受推荐的治疗前、治疗中和进展后活组织检查(胶质母细胞瘤群组中的患者例外);进展后活检对于1b期群组中的患者是任选的。根据治疗机构的自身准则对每个1b期群组中的至少10名患者进行活组织检查。

[0466] 3.归档的福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)的肿瘤材料(如果有的话)

[0467] 4.在任何研究特异性评估之前了解并签署IRB/IEC批准的ICF

[0468] 5.年龄 $\geq 18$ 岁

[0469] 6. 0或1的ECOG体能状态

[0470] 7.愿意并且能够遵守所有研究程序

[0471] 8.预先病灶放射治疗必须在第一个剂量的研究药物施用之前至少2周完成。在研究药物施用之前前8周内没有放射性药物(锶、钐)。

[0472] 9.需要全身麻醉的预先手术必须在研究药物施用之前至少2周完成。需要局部/硬膜外麻醉的手术必须在研究药物施用之前至少72小时完成,并且患者应当恢复。

[0473] 10.筛查实验室值必须满足以下标准:

[0474] 血液学

- [0475] a. 白细胞 (WBC)  $\geq 2000$  个细胞/ $\mu\text{L}$
- [0476] b. 中性粒细胞  $\geq 1500$  个细胞/ $\mu\text{L}$
- [0477] c. 血小板  $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$
- [0478] d. 血红蛋白  $\geq 9.0\text{g/dL}$
- [0479] 血清肌酐  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  或肌酐清除率  $\geq 40\text{mL/分}$  (使用 Cockcroft/Gault 公式)
- [0480] 女性  $\text{CrCl} = \frac{(140 - \text{以岁表示的年龄}) \times (\text{以kg表示的体重}) \times 0.85}{72 \times (\text{以mg/dL表示的血清肌酐})}$
- [0481] 男性  $\text{CrCl} = \frac{(140 - \text{以岁表示的年龄}) \times (\text{以kg表示的体重})}{72 \times (\text{以mg/dL表示的血清肌酐})}$
- [0482] e. PT/INR  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  和 PTT (aPTT)  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
- [0483] 肝脏
- [0484] a. AST 或 ALT  $\leq 3 \times \text{ULN}$  没有肝转移, 和  $\leq 5 \times \text{ULN}$ , 伴有肝转移
- [0485] b. 胆红素  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  (吉尔伯特综合征患者例外, 其必须总胆红素  $< 3\text{mg/dL}$ )
- [0486] 11. 有生育能力的女性 (WOCBP) 在筛选时必须具有阴性血清  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素 ( $\beta$ -hCG), 并且在治疗期 (和在接受研究药物情况下的治疗/随访) 期间之前至少 28 天、以及在任何研究药物的最后一个剂量之后至少 23 周同意使用可靠的避孕形式 (例如口服避孕药、宫内节育器或避孕套和杀精子剂双重屏障法)。将遵循具体的国家要求 (例如, 在英国, 有生育能力的女性和男性患者及其有生育能力的伴侣在研究期间必须使用两种避孕方法, 其中一种方法必须是屏障法)。
- [0487] 12. 与 WOCBP 性生活活跃的男性必须同意在研究药物治疗持续时间以及治疗完成后 31 周遵循避孕方法的说明。
- [0488] 2.2.3 关于所有群组的排除标准
- [0489] 满足以下任何标准的患者将被排除在研究入选之外。
- [0490] 1. 当前的临床上显著的肌肉病症 (如肌炎) 或其病史、最近未痊愈的肌肉损伤、或任何已知会升高血清 CK 水平的病症
- [0491] 2. 必须在研究药物施用之前至少 2 周停用免疫抑制剂量的全身用药, 例如类固醇或局部吸收类固醇 (剂量  $> 10\text{mg/天}$  强的松或每日等效剂量), 在肿瘤相关 AE 治疗的情况下例外。患有在治疗的 2 周之内需要用皮质类固醇 (吸入或局部类固醇和剂量  $> 10\text{mg/天}$  的强的松当量的肾上腺替代类固醇) 或其他免疫抑制药物慢性全身性治疗的病症的患者在没有活动性自身免疫病的情况下是允许的。
- [0492] 3. 具有 NYHA  $> 2$  级的心功能下降
- [0493] 4. 未受控制或显著的心脏病, 如不稳定型心绞痛
- [0494] 5. 筛查时 ECG 显著异常。筛查时男性 QTcF  $> 450$  毫秒或女性 QTcF  $> 470$  毫秒
- [0495] 6. 抗药物抗体史, 以前对某种生物制剂的严重过敏、过敏或其他输液相关反应
- [0496] 7. 已知的对含有吐温 20 (聚山梨醇酯 20) 和聚山梨酸酯 80 的输液的过敏史
- [0497] 8. 经常食用非巴氏消毒牛奶, 或已知有暴露于机会性细胞内感染如李斯特菌或其他类似病原体的重大风险
- [0498] 9. 在研究药物施用的 4 周内用于预防感染性疾病的非肿瘤疫苗疗法 (例如, HPV 疫

苗)。灭活的季节性流感疫苗可以在治疗前施用受试者,并且在治疗时不受限制。可以允许含有活病毒的流感疫苗或其他有临床指征的感染性疾病(即,肺炎、水痘等)的疫苗接种;但必须与主办者的医学监察员讨论,并可能需要在疫苗施用之前和之后执行研究药物清除期。

[0499] 10. 当前未消除的感染或慢性、活动性、临床上显著的感染(病毒、细菌、真菌或其他)病史,根据研究者的意见,上述情况会妨碍患者暴露于生物制剂、或对患者安全性构成风险

[0500] 11. 筛查时潜伏性结核病(TB)阳性试验(Qu抗feron试验)或活动性TB证据

[0501] 12. 缺乏外周静脉通路或任何会干扰药物施用或研究样本采集的状况

[0502] 13. 任何根据研究者的意见会对患者安全性构成风险、或干扰研究参与或个体患者结果的解释的未受控制的医学病症或精神障碍

[0503] 14. 在研究的同时使用他汀类药物。然而,在研究药物施用之前使用他汀类药物超过3个月并且没有CK升高的稳定状态的患者可以允许登录

[0504] 15. 怀孕或哺乳

[0505] 16. 已知的、活动的、或疑似的自身免疫病。患者具有I型糖尿病、只需要激素替代的甲状腺功能减退、不需要全身治疗的皮肤病(如白癜风、银屑病或脱发)、或在没有外部触发因素的情况下预期不会复发的病症的,允许登录。

[0506] 17. 在第一个剂量的研究药物施用之前28天内或在本研究的同时参与另一项研究性药物试验

[0507] 18. 已知的人类免疫缺陷病毒(HIV)1和2阳性检出史或已知的获得性免疫缺陷综合征(AIDS)

[0508] 19. 乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg) 试验阳性或指示急性或慢性感染的可检出的丙型肝炎病毒核糖核酸(HCV RNA)

[0509] 20. 症状性间质性肺病或炎症性肺炎

[0510] 21. 未治疗的或活动性的中枢神经系统(CNS)或柔脑膜转移。如果转移已经得到治疗并且患者在第一个剂量的研究药物施用之前至少2周在神经学上返回到基线(除了与CNS治疗相关的残留体征或症状之外),则患者是适格的22. 有肝硬化的证据,通过碱性磷酸酶升高得以证实,伴随ALT/AST比例升高和低白蛋白血症(<3.0g/dL)

[0511] 23. 有凝血病或出血体质的证据

[0512] 24. 任何未受控制的炎性胃肠疾病,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。

[0513] 25. 事先暴露于任何CSF1R通路抑制剂

[0514] 26. 在第一个剂量的研究药物施用之前72小时内完成的输血

[0515] 2.2.4 关于选定群组的附加纳入和排除标准

[0516] 2.2.4.1 1a期

[0517] 2.2.4.1.1 Cabiralizumab单一疗法群组

[0518] 纳入:

[0519] 1. 组织学或细胞学证实的实体瘤,系局部复发的或转移的,并且在标准治疗后进展或不适合标准治疗

[0520] 2.2.4.1.2 Cabiralizumab+纳武单抗联合群组

[0521] 纳入:

[0522] 1. 组织学或细胞学证实的实体瘤,系局部复发的或转移的,并且在标准治疗后进展或不适合标准治疗

[0523] 排除

[0524] 1. 事先暴露于任何PD-1途径靶向药

[0525] 2.2.4.2 1b期

[0526] 2.2.4.2.1 群组1b1: NSCLC (未经抗PD-1治疗的、第二或第三线的)

[0527] 纳入:

[0528] 1. 患有组织学或细胞学证实的鳞状或非鳞状NSCLC的患者,其呈现出IIIB期或IV期疾病(根据国际肺癌研究协会胸部肿瘤分期手册第7版)并且呈现出在局部晚期或转移性疾病的多重模式治疗(放射治疗、手术切除或根治性放化疗)后的复发或进展性疾病

[0529] 2. 在晚期或转移性疾病的基于双铂药物的化疗方案期间/之后疾病进展或复发。

[0530] • 基于双铂药物的化疗后的维持治疗不视为单独的治疗方案。

[0531] • 接受针对局部晚期疾病施用的含铂辅助药物、新辅助疗法或根治性放化疗,并在完成治疗后6个月内产生复发(局部或转移)疾病的受试者是合格的。

[0532] • 在针对局部晚期疾病施用的含铂辅助药物、新辅助疗法或根治性放化疗之后具有复发性疾病>6个月,随后也在针对治疗所述复发施用的基于双铂的方案期间或之后进展的受试者是适格的。

[0533] 排除:

[0534] 1. 事先暴露于任何PD-1途径靶向药

[0535] 2.2.4.2.2 群组1b2: NSCLC (抗PD-1靶向药难治性的)

[0536] 纳入

[0537] 1. 患者患有组织学或细胞学证实的NSCLC,呈现IIIB期局部晚期或IV期疾病。

[0538] 2. 患者用PD-1途径靶向药治疗未产生临床响应(即,既无CR也无PR),最好的响应是进行性疾病,在治疗期间患者有疾病进展的放射学证据。

[0539] 3. 患者应当在接受至少2个剂量的任何PD-1靶向药之后没有临床响应,方可被视为难治的。

[0540] 排除

[0541] 1. 对任何PD-1途径靶向药不耐受

[0542] 不耐受定义为:任何治疗相关的4级AE,或者任何患者不能接受并且尽管采取了标准对应措施仍然持续的治疗相关的2级或3级AE。

[0543] 2.2.4.2.3 群组1b3黑素瘤(未经历过抗PD-1治疗的)

[0544] 纳入

[0545] 1. 具有根据美国癌症联合委员会(AJCC)分期系统的组织学或细胞学证实的III期或IV期黑素瘤的患者,这些患者对于治疗转移性黑素瘤的标准治疗是难治性的、不耐受的或已经拒绝。

[0546] 2. 在用至少1种BRAF抑制剂(如果是BRAF V600突变阳性的话)期间或之后疾病进展的客观证据(临床或放射学)

[0547] 3. 根据当地区域接受的V600突变状态测试知晓为BRAF野生型

[0548] 排除

[0549] 1. 用任何PD-1途径靶向药预先治疗

[0550] 2. BRAF突变体受试者和BRAF状态不确定或未知的受试者不允许参与本研究

[0551] 2.2.4.2.4 群组1b4: 黑素瘤(抗PD-1靶向药难治性的或复发的) 纳入:

[0552] 1. 患者具有根据AJCC分期系统的组织学或细胞学证实的不能切除的III期或IV期黑素瘤。

[0553] 2. 患者用检查点抑制剂或PD-1靶向药治疗未产生临床益处(无CR、PR、或SD) 并且最好的响应是进行性疾病, 且在治疗期间有疾病进展的放射学证据; 或者患者在接受用PD-1靶向药治疗时, 最先有CR、PR或SD的临床益处, 之后有疾病进展

[0554] 3. 患者应当在接受至少2个剂量的任何PD-1靶向药之后没有响应, 方可视为难治性的。

[0555] 4. 2. 在用至少1种BRAF抑制剂(如果是BRAF V600突变阳性的话) 期间或之后疾病进展的客观证据(临床或放射学)

[0556] 5. 包括达卡巴嗪、BRAF抑制剂(如果BRAF V600突变未阳性的话) 和/或伊匹单抗和姑息性放疗在内的在先抗癌疗法必须已在研究药物施用之前至少3周完成

[0557] 6. 在第一个剂量的研究药物之前6周内, 没有用PD-1靶向药进行在先治疗

[0558] 排除:

[0559] 1. BRAF突变体受试者和BRAF状态不确定或未知的受试者不允许参与本研究

[0560] 2. 眼黑素瘤。

[0561] 3. 先前对任何PD-1途径靶向药不耐受

[0562] 不耐受定义为: 任何治疗相关的4级AE, 或者任何患者不能接受并且尽管采取了标准对应措施仍然持续的治疗相关的2级或3级AE。应该充分记载不耐受的原因。

[0563] 2.2.4.2.5 群组1b5: 头颈部鳞状Ce11癌(SCCHN) (二线)

[0564] 纳入:

[0565] 1. 具有组织学或细胞学证据的复发性或转移性SCCHN(口腔、咽、喉) III期或IV期, 并且不适用于具有治愈意图的局部治疗(结合或不结合化学治疗的手术或放射治疗)

[0566] 2. 在辅助治疗(即手术后放射)、主要治疗(即放射)、复发、或转移情境下, 在最后一个剂量的铂类治疗的6个月内具有病情进展或复发。铂治疗后的临床进展对于入选是容许的事件, 其被定义为下述病变的进展: 尺寸至少为10mm的适合于卡尺测定(例如, 根据RECIST v1.1的浅表皮肤病变) 的病变, 或者已经被可视化且具有带度量的照相记录、并显示已经进展的病变。

[0567] 排除:

[0568] 1. 组织学证实的鼻咽和任何唾液腺的复发或转移性癌或非鳞状组织学

[0569] 2. 事先暴露于任何PD-1途径靶向药

[0570] 2.2.4.2.6 群组1b6: 胰腺癌(二线)

[0571] 纳入:

[0572] 1. 组织学或细胞学证实的胰腺的局部或转移性腺癌, 对其的标准治疗已经失败(或没有指征)

[0573] 2. 可能已经接受过在先手术、用于胰腺局部晚期或转移性腺癌管理的放射治疗的

患者,条件是已经记录到疾病进展。所有的毒性作用都应当消退,并且放射治疗的最后一个部分应在首次研究药物施用之前至少4周完成

[0574] 排除:

[0575] 1. 患有胰岛细胞肿瘤、神经内分泌肿瘤或胰腺中的其他原发性肿瘤的患者

[0576] 2. 患有活动性胰腺炎的患者

[0577] 3. 事先暴露于任何PD-1途径靶向药

[0578] 4. 2级以上腹水

[0579] 2.2.4.2.7 群组1b7:结肠直肠癌(三线)

[0580] 纳入:

[0581] 1. 组织学或细胞学证实的结肠或直肠的腺癌

[0582] 2. 转移性CRC,在最后一次施用标准疗法之后有已证实的疾病进展;或对标准疗法不耐受(批准的疗法必须包括氟嘧啶、奥沙利铂、伊立替康、贝伐单抗、以及在KRAS野生型情况下的西妥昔单抗或帕尼单抗)。

[0583] 排除:

[0584] 1. 事先暴露于任何PD-1途径靶向药

[0585] 2.2.4.2.8 群组1b8:恶性胶质瘤(首次复发)

[0586] 纳入:

[0587] 1. 组织学或细胞学证实的世界卫生组织(WHO)晚期IV级恶性胶质瘤(胶质母细胞瘤或神经胶质肉瘤)

[0588] 2. 以前用手术、放射治疗和替莫唑胺治疗

[0589] 3. 按照“神经肿瘤反应评价”(RANO)标准GBM的首次复发,通过在首次研究药物施用21天内进行的诊断性活检或对比增强MRI证实。

[0590] 4. 如果在使用类固醇,必须在基线MRI之前5天内使剂量稳定或降低

[0591] 排除:

[0592] 1. 预先用贝伐单抗或另一种VEGF或VEGFR靶向剂治疗

[0593] 2. 通过基线MRI扫描有超过1级CNS出血的最近证据

[0594] 3. 通过生理/神经学检查有与癌症无关的CNS疾病(例如癫痫发作)的历史或证据,除非通过用药充分控制或可能干扰研究治疗

[0595] 4. 患者由于包括起搏器或植入式心律转复除颤器(ICD)装置在内的预先存在的医疗状况而不能进行对比增强的头部MRI

[0596] 5. 胶质母细胞瘤或神经胶质肉瘤超过1次复发

[0597] 6. 事先暴露于任何PD-1途径靶向药

[0598] 2.3 伴随用药

[0599] 在第一个剂量的任何研究药物施用之前28天内服用的所有药物,以及在研究全程中直到任何研究药物的最后一个剂量之后的100天为止施用的所有伴随治疗都将予以记载。

[0600] 将收集为晚期癌症指征的所有先前治疗的信息,包括化学治疗、生物化学治疗、免疫治疗、放射治疗、手术、生物学和实验治疗。

[0601] 在患者中止研究之后,不会采集伴随用药信息,与研究药物相关AE或导致退出研

究的AE关联的伴随用药除外。

[0602] 2.3.1 禁止和/或限制的治疗

[0603] 在研究期间禁止以下药物(除非用于处理药物相关AE或在适格性部分中规定):

[0604] 免疫抑制剂

[0605] 免疫抑制剂量的全身性皮质类固醇。吸入或局部类固醇,以及剂量>10mg/天的强的松当量的肾上腺替代类固醇在没有活动性自身免疫病的情况下是允许的。也允许使用类固醇治疗有临床指征的肿瘤相关AE。

[0606] 除了在4.3.2节中所记载之外的疫苗

[0607] 用于治疗高胆固醇血症的他汀类药物。只有当患者在研究之前使用稳定剂量持续3个月并且处于没有任何CK升高的稳定状态时,才允许使用他汀类药物

[0608] 包括生物治疗、免疫治疗、广泛的非姑息性放射治疗、标准治疗或研究药物或装置在内的其他疗法

[0609] 2.3.2 允许的治疗

[0610] 允许患者使用局部、眼部、关节内、鼻内和吸入的皮质类固醇(具有最小的全身吸收)。剂量>10mg/天的强的松的肾上腺替代类固醇是允许的。用于预防(例如,对比染料过敏)或用于治疗非自身免疫病(例如,由接触性变应原引起的延迟型超敏反应)、以及用于治疗肿瘤相关AE的短疗程(少于3周)的皮质类固醇是允许的。

[0611] 针对疾病相关症状的伴随姑息性和支持性治疗(包括双膦酸盐和RANK-L抑制剂),如果是在第一次研究药物施用之前启动的,则是允许的。根据需要允许输血。

[0612] 灭活的季节性流感疫苗可以在治疗过程中给药受试者而不受限制。含有活病毒的流感疫苗或其他有临床指征的感染性疾病(即,肺炎、水痘等)的疫苗接种可以允许;但必须与主办者的医学监察员讨论,并可能需要在疫苗施用之前和之后执行研究药物清除期。

[0613] 只有当患者在研究之前已使用稳定剂量持续3个月并且处于没有任何CK升高的稳定状态时,才允许伴随使用他汀类药物。

[0614] 对初始的Cabiralizumab和纳武单抗剂量不实施常规的前驱给药。如果患者出现恶心、呕吐或其他输液相关AE,则可能随后由研究者自行判断输注研究药物之前预先施用患者止吐剂、类固醇或抗组胺药。治疗将依照机构的标准实践来施用,并应记录在患者的CRF上。

[0615] 2.4 用研究药物进行任何治疗后患者停药

[0616] 患者由于任何以下原因必须中止研究药物:

[0617] 撤回知情同意书(患者由于任何原因而决定撤回)

[0618] 根据研究者的意见,任何临床上显著的AE、异常实验室检查结果或并发疾病表明继续参与研究并不符合患者的最佳利益

[0619] 患者需要使用被禁止的伴随用药

[0620] 妊娠

[0621] 主办者终止研究

[0622] 为了治疗精神病或身体疾病(例如,传染病)被关押或非自愿监禁从而丧失自由提供同意的能力

[0623] 在接受积极的研究治疗的同时证实疾病进展或临床恶化

[0624] 患者不依从

[0625] 所有停止研究治疗的患者均应遵守第6节中概述的方案规定的随访程序。这种要求的唯一例外是,当患者撤回对所有研究程序的同意或丧失自由同意的能力(即,为了治疗精神病或身体疾病被关押或非自愿监禁)时。

[0626] 如果患者在完成研究之前退出,则必须在适当的CRF上输入撤回的原因。停止Cabiralizumab和/或纳武单抗的日期和原因将被记录在案,研究者必须尽一切努力执行治疗完成/提早终止访视程序。在最后一个剂量的Cabiralizumab之后,随访患者100天以检查安全性,并且随访正在发生的SAE的患者,直到SAE消除或稳定时为止。

[0627] 2.5 治疗后随访

[0628] 在仍然收获临床益处(即,CR、PR或SD)的情况下停止治疗的患者应按照方案进行随访肿瘤扫描,以确定响应持续时间,除非撤回同意。

[0629] 3. 研究药物

[0630] 在这项研究中,两种研究药物Cabiralizumab和纳武单抗都视为研究性的[药用的]产品(IP/IMP)。Cabiralizumab和纳武单抗的产品描述记载于表3和表4:



[0631]

表3- 用于1a期单一疗法群组的研究药物

产品描述/种类和剂型	强度	IP	开放标签	包装/外观	储存条件 (见标签)
Cabiralizumab注射液	100 mg (20 mg/mL)	5 mL/小瓶	每箱X小瓶/开放标签	在装有丁基橡胶塞和翻盖铝密封件的5 mL 1型玻璃小瓶中的 无菌、水性、无色、无热原溶液	2-8°C (36-46°F)。防 止冻结

表4- 用于1a期联合剂量递增和1b期扩展给药群组的研究药物

产品描述/种类和剂型	效力	IP	开放标签	包装/外观	储存条件 (见标签)
纳武单抗注射液	100 mg (10 mg/mL)	10 mL/小瓶	每箱10小瓶/开放 标签	透明至乳白色、无色至浅黄色液 体。可含有颗粒	2-8 C。防止光照和 冻结
Cabiralizumab注射液	100 mg (20 mg/mL)	5 mL/小瓶	每箱X小瓶/开放 标签	在装有丁基橡胶塞和翻盖铝密封 件的10 mL 1型玻璃小瓶中的无 菌、水性、无色、无热原溶液	2-8°C (36-46°F)。防 止冻结

- [0632] 3.1 研究产品
- [0633] 研究产品,在某些地区也称为研究性药物产品,被定义为在临床研究中被测试或

用作参考的活性物质或安慰剂的药物形式,包括已经具有上市授权但以不同于授权形式的方式使用或组装(配制或包装)、或用于未得到授权的适应证、或在为了获得有关授权形式的进一步信息时使用的产品。在本规程中,研究产品为Cabiralizumab和纳武单抗。

[0634] 3.2 研究药物施用和剂量修改

[0635] 3.2.1 给药

[0636] 对于组合治疗,纳武单抗应始终首先以30分钟IV输注施用,在2次输注之间休息30分钟,然后输注Cabiralizumab 30分钟。可以按照距离前一次剂量不少于12天的间隔向患者给药。

[0637] 对于4mg/kg单一疗法群组(1aM2)和联合剂量递增群组1aC2和1aC3,每个群组中的第一和第二名患者之间的剂量间隔应至少为24小时,以便监测安全性。

[0638] 剂量计算应该以在第一个剂量的研究药物施用之前的第1周期第1天时评估的体重为基础。如果患者的体重变化在用于计算前一剂量的体重的10%以内,则不必重新计算后续剂量。所有剂量应四舍五入到最接近的毫克数。

[0639] 在研究药物施用期间,应仔细监测患者的输液反应。如果观察到急性输液反应,应按照5.3.10节和附录E和F中的指南管理患者。

[0640] 研究药物的剂量可能会中断、延迟或停药,这取决于患者耐受治疗的程度。

[0641] 所有小瓶仅供单次使用。有关研究药物制备和施用的进一步说明将在“药学手册”中提供。

[0642] 3.2.1.1 纳武单抗给药

[0643] 在每个14天治疗周期的第1天,组合治疗群组中的患者首先接受3mg/kg剂量的纳武单抗输注,为30分钟的IV输注。

[0644] 不允许纳武单抗的剂量递增或降低。可以按照距离前一次剂量不少于12天的间隔向患者施用。在第一个周期,没有推荐的纳武单抗的前驱给药。准备和操作说明请参考纳武单抗IB。

[0645] 3.2.1.2 Cabiralizumab给药

[0646] 对于组合治疗群组中的患者,在每个14天治疗周期的第1天,在纳武单抗输注结束之后30分钟施用Cabiralizumab输注,Cabiralizumab输注为30分钟的IV输注。对于单一疗法群组中的患者,在每个14天治疗周期的第1天,可以在任何时间启动Cabiralizumab输注,Cabiralizumab输注为30分钟的IV输注。

[0647] 根据在治疗期间观察到的毒性,可以修改Cabiralizumab施用。如果必要,将根据毒性修改表(附录E和F)调整剂量。

[0648] 研究药剂师(或其他负责人员)将准备用于给药的溶液。在计算小瓶数后,根据患者的体重,将用0.9%氯化钠注射液(USP)稀释研究药物产品。配制好的Cabiralizumab应在配制后6小时内施用(环境温度)。用于Cabiralizumab输注的IV施用装置必须装有0.22 $\mu$ m的串联过滤器或0.22 $\mu$ m的针筒过滤器。将在医学监督下通过外周静脉或中心静脉导管以30分钟( $\pm$ 5分钟)IV输注的方式施用Cabiralizumab。尚未观察到Cabiralizumab输液与聚氯乙烯(PVC)、乙烯/丙烯IV组分或玻璃瓶之间的不相容性。

[0649] 3.2.2 Cabiralizumab和纳武单抗的剂量延迟

[0650] 单一疗法中的Cabiralizumab或组合治疗中的Cabiralizumab/纳武单抗的施用由

于下列原因应该延迟:

[0651] 任何3级疲劳,在下次治疗随访之前无法缓解到1级或基线的

[0652] 任何2级或3级药物相关实验室异常不需要剂量延迟,除非有临床指征或者在规程或不良事件管理表中有规定。请根据需要进行与主办者的医学监察员或指定人员进行讨论。

[0653] 针对所有其他AE的剂量延迟或修改,请参阅附录E中的AE管理表。

[0654] 需要Cabiralizumab或Cabiralizumab+纳武单抗的剂量延迟的患者应当每周(或者更频繁地,如果临床上有指征的话)重新评估,当满足再治疗标准时恢复研究药物施用。

[0655] 如果患者对Cabiralizumab或纳武单抗或这两种研究药物有输液反应,则应按照5.3.10节和附录E和F中的输液反应治疗指南对输液反应进行治疗。

[0656] 3.2.3 恢复Cabiralizumab和纳武单抗治疗的标准

[0657] 当药物相关AE减弱到 $\leq$ 1级或基线时,患者可以恢复Cabiralizumab或Cabiralizumab+纳武单抗治疗,如附录E和F中的AE管理表所示。

[0658] 3.2.4 关于Cabiralizumab的剂量降低

[0659] 按照附录E和F中适当的AE管理表中的指南,对于延长治疗超过Ia期中的DLT期的患者或1b期中的任何患者,可以允许Cabiralizumab剂量降低。如果研究者正在考虑未落入这些指南的范围内的剂量降低或中断,则这些剂量降低或中断将需要由主办者或指定人员进行讨论和批准。

[0660] 3.2.5 关于Cabiralizumab和纳武单抗的剂量停止标准

[0661] 单一疗法中的Cabiralizumab或Cabiralizumab与纳武单抗联合的治疗由于下列原因应该永久停止:

[0662] 任何2级药物相关葡萄膜炎、眼痛或视力模糊,对局部治疗无反应并且在第二次再治疗期间未改善至1级或需要全身治疗的

[0663] 任何需要停药和重新开始治疗的3级或以上输液相关反应和超敏反应将需要咨询主办者的医学监察员或指定人员。

[0664] 任何持续 $>7$ 天的3级非皮肤药物相关AE,包括药物相关葡萄膜炎、肺炎、缺氧、支气管痉挛和内分泌病,下列情况例外:

[0665] 仅用生理激素替代就能充分控制的3级药物相关内分泌病不需要停药

[0666] 3级药物相关实验室异常不需要停止治疗,例外情况是:

[0667]  $>7$ 天的或者与 $\geq 2$ 级出血相关联的3级药物相关性血小板减少需要停药

[0668] 任何满足下列标准的药物相关肝功能试验(LFT)异常都要求停药:

[0669] AST或ALT  $10\times$  ULN

[0670] 总胆红素 $>3\times$  ULN( $>5\times$  ULN,伴有并发肝转移)

[0671] 在没有碱性磷酸酶并发增加的情况下AST或ALT $>3\times$  ULN以及总胆红素 $>2\times$  ULN

[0672] 任何4级药物相关AE或实验室异常,除了下列不需要停药的事件外:

[0673] 7天的4级中性粒细胞减少

[0674] 7天的4级淋巴细胞减少或白细胞减少

[0675] 与胰腺炎的症状或临床表现无关的孤立的4级淀粉酶或脂肪酶异常。关于4级淀粉酶或脂肪酶异常应该咨询主办者的医学监察员。

[0676] 与临床后遗症无关的并在其发病后72小时内通过补充/适当的管理加以纠正的孤

立的4级电解质失衡/异常

[0677] 四级药物相关内分泌病AE,如肾上腺功能不全、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 缺乏、甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退或葡萄糖耐量不良,其分别通过生理激素替代(皮质类固醇、甲状腺激素)或葡萄糖控制剂得以消除或充分控制,经过主办者的医学监察员的讨论和批准后,可能不需要停药。

[0678] 任何导致由于前一次剂量所致的持续>6周的施用延迟的事件都需要停药,下列情况例外:

[0679] 考虑到延长的类固醇逐渐减量(taper)来管理药物相关不良事件的施用延迟是允许的。在由于前一次剂量所致的持续>6周的施用延迟的患者中重新开始治疗之前,必须咨询主办者的医学监察员。即使施用延迟,也应按照方案继续进行肿瘤评估。为了评估安全性的定期研究随访和实验室研究也应该按照方案继续进行,或者如果在这样的给药延迟期间有临床指征更加频繁地进行,或者按照研究者的裁量继续进行

[0680] 如果主办者的医学监察员予以批准,可以允许针对非药物相关原因而发生的由于前一次剂量所致的持续>6周的施用延迟。在持续>6周的施用延迟的患者中重新开始治疗之前,必须咨询主办者的医学监察员。即使施用延迟,也应按照方案每8周一次继续进行肿瘤评估。为了评估安全性的定期研究随访和实验室研究也应该按照方案、或者如果在这样的施用延迟期间有临床指征就更加频繁地、或者按照研究者的决定继续进行。

[0681] 根据研究者的判断,对持续Cabiralizumab和/或纳武单抗施用的患者呈现出重大临床风险的任何AE、实验室异常或并发疾病

[0682] 任何3级或以上的神经毒性

[0683] 任何3级或以上的眶周水肿和需要漏用2次剂量的持续性2级眶周水肿,除非经主办者的医学监察员批准

[0684] 任何3级或以上的药物相关腹泻或结肠炎,干扰日常生活活动。

[0685] 任何3级或4级皮肤毒性

[0686] 任何3级或以上的葡萄膜炎

[0687] 如果需要停药的不良事件的原因被证实是由于组合治疗中的一种研究药物所致,在以下情景下可以按照方案继续使用另一种药物:

[0688] 根据治疗修改表及时消除不良事件

[0689] 根据研究者的评估,受试者显示出临床益处

[0690] 3.2.6 Cabiralizumab和纳武单抗的输注延迟和漏用剂量

[0691] 不能在预定访视时施用输注的情况下,必须尽可能早地施用。如果延迟1到3天,则应当进行最初预定访视的程序。如果延迟超过3天,则应进行下一次访视的程序,后续访视将重新设置为遵循2周施用间隔(最初预定访视时的输注将被视为漏用剂量)。两个治疗周期之间的时间应该不少于12天。

[0692] 患者可以漏用至多2个连续剂量(剂量间隔至多6周),如果在治疗中断后6周内事件恢复到基线或≤1级,可以恢复研究药物。如果由于AE额外遗漏给药超过6周,则患者必须中断研究,除非得到主办者允许。在参加研究过程中,患者可能会遗漏剂量,包括由于预定假期或根据需要的其他个人原因的遗漏剂量,但不得连续超过2个剂量,除非得到主办者的医学监察员的批准。

[0693] 3.2.7 Cabiralizumab和纳武单抗的患者内剂量递增

[0694] 不允许纳武单抗或Cabiralizumab的患者内剂量递增。

[0695] 3.2.8 关于Cabiralizumab和纳武单抗的超越疾病进展的治疗

[0696] 累积的证据表明,少数接受免疫治疗的患者尽管最初有进行性疾病的证据,仍可以获得临床益处(Wolchok,2009)

[0697] 用Cabiralizumab和纳武单抗治疗的患者根据研究者的评估最初发生RECIST v1.1定义的进行性疾病之后,只要满足以下标准,将被允许继续Cabiralizumab和纳武单抗治疗:

[0698] 要进行在疾病进展后治疗的患者必须在继续接受研究药物之前审阅并签署ICF

[0699] 由研究者评估临床益处,并且不得有迅速疾病进展

[0700] 对研究药物耐受

[0701] 体能状态稳定

[0702] 进展后治疗不会延误为防止严重的疾病进展并发症(例如CNS转移)而即将进行的干预,

[0703] 在最初的研究者评估的进展之后约8周,应该进行放射影像学评估/扫描,以确定肿瘤大小是否有减小或继续的进行性疾病。临床益处的评估应该与关于患者是否在临床上恶化并且不太可能从用Cabiralizumab和纳武单抗继续治疗中获得任何益处的临床判断相权衡。

[0704] 如果研究者认为Cabiralizumab和纳武单抗患者通过继续治疗而继续获得临床益处,则患者应继续进行试验,并按照方案规程的时间和事件进度继续接受监测。

[0705] 对于在进展后继续纳武单抗研究治疗的患者,“进一步的进展”定义为从初始进展时间起肿瘤负荷另外增加10%。这包括所有目标病变的直径总和和/或新的可测定病变的直径与初始进展时间相比的增加。一旦记录进一步的进展,Cabiralizumab和纳武单抗治疗应该永久停止。

[0706] 对新病变的评估将遵循RECIST v1.1中的指南(附录G)。

[0707] 3.2.9 免疫-肿瘤学药物的剂量修改算法

[0708] 与其他治疗类别引起的AE相比,与免疫-肿瘤学药物相关联的AE在严重程度和持续时间上可能有所不同。在本方案中,Cabiralizumab和纳武单抗视为免疫-肿瘤学药物。早期识别和管理与免疫-肿瘤学药物相关联的AE的可以减轻严重毒性。已经开发了管理算法来协助研究者评定和管理以下类别的AE:

[0709] 胃肠道

[0710] 肾

[0711] 肺

[0712] 肝

[0713] 内分泌病

[0714] 皮肤

[0715] 神经

[0716] 输液反应

[0717] 眶周水肿

[0718] 葡萄膜炎

[0719] 3..2.10 Cabiralizumab和纳武单抗相关输液反应的治疗

[0720] Cabiralizumab和纳武单抗可诱发输液反应或超敏反应。如果发生这样的反应,可以表现为发热、恶寒、寒颤、头痛、皮疹、瘙痒、关节痛、低血压或高血压、支气管痉挛或其他症状。

[0721] 输液反应应根据CTCAE v4.03指南进行分级。任何3级或4级输液反应均应在24小时内向医学监察员报告,并在满足标准的情况下作为SAE报告。

[0722] 首先施用纳武单抗输注,在2次输注之间休息30分钟,然后输注Cabiralizumab 30分钟。可能不清楚输液反应是由于Cabiralizumab还是纳武单抗引起,抑或由于这两种研究药物引起。因此,下面提供了一组治疗建议(基于由任一研究药物引起的输液反应的最保守的治疗),并且可以根据临床判断、局部治疗标准和指南和/或具体症状酌情进行修改:

[0723] 关于1级症状:(轻度反应[例如,局部皮肤反应,包括轻度瘙痒、潮红、皮疹],需要降低输注速度;可能需要干预。)

[0724] 降低研究药物输注的速度,直到恢复为没有症状为止。

[0725] 留在床边并监测患者的生命体征,直到症状消除为止。可由治疗医师决定施用苯海拉明50mg。

[0726] 当症状消除时,以原来的输注速度重新开始输注。

[0727] 如果患者具有纳武单抗输液反应,若输液反应在3小时内消除,则可以施用Cabiralizumab(无需预防药物)。为了进度安排,可以在第二天施用Cabiralizumab输注。在所有后续纳武单抗输注之前,应施用预防性的输注前用药。

[0728] 如果患者具有Cabiralizumab输液反应,在所有后续的Cabiralizumab和纳武单抗输注之前,应施用预防性的输注前用药。

[0729] 在未来输注Cabiralizumab和纳武单抗之前,推荐使用以下预防性的输注前用药:在另外的研究药物施用之前至少30分钟施用苯海拉明50mg(或等效物)和/或扑热息痛(对乙酰氨基酚)325至1000mg。

[0730] 关于2级症状:(中度反应[即,上面列出的任何症状(轻度症状)或以下(严重症状),如全身性瘙痒、潮红、皮疹、呼吸困难、收缩压 $>80\text{mmHg}$ 的低血压],需要中断输液,但迅速响应于对症治疗[例如,抗组胺药、非甾体抗炎药、麻醉剂、皮质类固醇、IV液];有 $\leq 24$ 小时的预防性的输注前用药指征。)

[0731] 中断研究药物输注。

[0732] 开始静脉输注生理盐水,用苯海拉明50mg IV(或等效物)和/或扑热息痛(对乙酰氨基酚)325至1000mg治疗患者。

[0733] 留在床边并监测患者的生命体征,直到症状消除为止。可由治疗医师决定施用皮质类固醇治疗。

[0734] 当症状消除时,以原来输注输注的50%重新开始输注;如果在30分钟后没有进一步的并发症发生,则可以将速度增加到原来输注速度的100%。

[0735] 密切监测患者。如果症状复发,立即停止输注;此次访视不再施用研究药物。施用苯海拉明50mg IV,并留在床边监测患者,直到症状消除为止。

[0736] 如果患者具有纳武单抗输注引起的输液反应,若输液反应在3小时内消除,则可以

施用Cabiralizumab输注(无需预防药物)。为了进度安排的目的,可以在第二天施用Cabiralizumab输注。在所有后续纳武单抗输注之前,应施用预防性的输注前用药。

[0737] 如果患者具有Cabiralizumab输液反应,在所有后续的Cabiralizumab和纳武单抗输注之前,应施用预防性的输注前用药。

[0738] 在未来输注Cabiralizumab和纳武单抗之前,推荐使用以下预防性的输注前用药:应该在另外的研究药物施用之前至少30分钟施用苯海拉明50mg(或等效物)和/或扑热息痛(对乙酰氨基酚)325至1000mg。如果需要,可以使用皮质类固醇(高达25mg的氢化可的松琥珀酸钠(SoluCortef)或等效物)。

[0739] 必须记录研究药物的输注量。

[0740] 关于3级或4级症状:(支气管痉挛、全身性荨麻疹、收缩压<80mmHg或血管性水肿等严重反应;3级症状,包括需要6个小时或更多的时间才能响应于对症用药和/或停止输注的延长的症状;最初改善之后症状复发;有住院治疗指征的其他临床后遗症,如肾功能损害、肺部浸润;4级:威胁生命;有加压或通气支持的指征。)

[0741] 立即停止研究药物输注。不再施用研究药物。必须将研究药物的输注量记录在CRF上。

[0742] 开始静脉输注生理盐水,并按如下方式治疗患者:如果需要,推荐支气管扩张剂肾上腺素0.2至1.0mg(1:1,000溶液用于皮下施用)或0.1至0.25mg缓慢注射(1:10,000溶液用于IV施用)、和/或苯海拉明50mg Iv与甲泼尼龙100mg IV(或等效物)。

[0743] 留在床边并监测患者的生命体征,直到恢复为没有症状为止。

[0744] 应该监测患者,直到研究者相信症状不会再发生为止。

[0745] 研究者应遵循他们制定的治疗过敏反应的指南。

[0746] 在迟发型超敏反应症状(例如,治疗后1周内出现局部或全身性瘙痒)的情况下,可以施用对症治疗(例如口服抗组胺药或皮质类固醇)。

[0747] 3.3 指定患者标识的方法

[0748] 患者必须能够提供书面的知情同意书并满足所有资格标准。主办方或其指定人员不会免除任何参加研究的患者的纳入或排除标准。在登录患者之前,必须满足所有资格标准。

[0749] 对于本研究1a期合格的患者将登录如下:

[0750] 在1aM1期单一疗法群组中的三名患者将被首先登录为:在28天DLT期间每14天一次接受2mg/kg Cabiralizumab治疗。

[0751] 一旦上述单一疗法群组完全登录,即登录一个具有3名新患者的群组(1aC1):在28天的DLT期间每14天一次接受1mg/kg Cabiralizumab联合3mg/kg纳武单抗的治疗。

[0752] 一旦2mg/kg Cabiralizumab单一治疗群组(1aM1)中的DLT期通过,即进行剂量递增至4mg/kg Cabiralizumab单一治疗群组(1aM2)。

[0753] 经参与研究者和主办者的医学监察员讨论并达成一致之后,继续剂量递增至更高的Cabiralizumab与纳武单抗联合的剂量水平,直到在Cabiralizumab单一治疗群组中或Cabiralizumab与纳武单抗联合的群组中观察到DLT时为止。

[0754] 在1b期,每个群组将登录约30名患者。登录将对所有群组平行开放,并将持续到达到登录目标为止。一旦群组满员,进一步的登录将局限于尚未满员的群组。在该研究的1b期

组中,总共将登录约240名患者。

[0755] 如果不合格的发现被认为是错误,或者急性发现 (acute finding) 可能会在重复测试时满足资格标准,研究者可以在登录之前重复进行为了取得资格的实验室检查和生命体征/ECG。

[0756] 3.4 设盲/揭盲

[0757] 这是一项开放标签的研究,在本研究期间不存在患者的设盲或揭盲。

[0758] 4. 研究评估和程序

[0759] 4.1 评估计划

[0760] 评估计划表以附录A、B和C的形式附随于本规程。

[0761] 4.2 各次访视的研究程序

[0762] 4.2.1 1a期单一疗法

[0763] 4.2.1.1 筛选期(第-28天到第0天)

[0764] 完全同意参与研究的患者将在施用第一次输注Cabiralizumab之前28天(4周)内进行筛选评估(除非另外说明)。为了确定患者是否满足所有纳入标准,并且不违反任何排除标准,将执行以下程序(附录A):

[0765] 必须在任何研究特异性程序之前收集书面签署的知情同意书

[0766] 完整的医学史和病史

[0767] 人口统计学和基线特征

[0768] 完整的体格检查,包括身高和体重

[0769] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温)

[0770] ECOG体能状态评估

[0771] 筛选实验室(如附录A中所述,脚注g)

[0772] 临床安全性实验室(如附录A中所述,脚注h)

[0773] 12导联心电图(筛选时并且如果在研究期间有临床指征时需要)

[0774] 放射成像:在第一次输注Cabiralizumab之前28天内进行CT/MRI。如果MRI在第一次研究输注后的28天内作为患者护理标准的一部分进行,若结果的文档资料已经提供并且对于评估足够,则不需要重复MRI。

[0775] 血清妊娠试验( $\beta$ -hCG),针对有生育能力的女性

[0776] 活检采集(用于附录D中所述的分析)

[0777] SAE报告(如果适用)

[0778] 记录在先和同时用药

[0779] 4.2.1.2 第1周期,第1天

[0780] 将执行下列程序:

[0781] Cabiralizumab输注之前(在 $\leq 72$ 小时内,除非另外说明):

[0782] 资格验证

[0783] 更新医学史和病史,以收集来自筛选的任何变化

[0784] 体格检查,包括体重

[0785] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温)

[0786] ECOG体能状态评估



- [0787] 临床安全性实验室检验(如附录A脚注h中所述);结果必须在给药前审查)
- [0788] 血清 $\beta$ -hCG(由当地实验室评估)将在第一个剂量的Cabiralizumab之前进行,只针对有生育能力的女性
- [0789] 采血以获得:
- [0790] 血清(用于附录D中所述的分析,纳武单抗分析除外)
- [0791] 全血(用于附录D中所述的分析)
- [0792] 冷冻PBMC(用于T细胞表型分析)
- [0793] AE报告(如果适用)
- [0794] 伴随用药审查
- [0795] 研究药物施用:Cabiralizumab,经过30分钟IV输注
- [0796] Cabiralizumab施用后
- [0797] 在IV输注完成后的以下时间点的施用后生命体征(仰卧位休息5分钟后的心率、血压、体温):
- [0798] 5分钟、15分钟、30分钟和1小时
- [0799] 施用后15分钟(±5分钟):
- [0800] 采血以获得血清(用于Cabiralizumab PK)
- [0801] 施用后4小时(±60分钟):
- [0802] 采血以获得血清(用于Cabiralizumab PK)
- [0803] 4.2.1.3 第1周期,第2天
- [0804] 研究患者将在第2天返回研究中心进行24小时(±6小时)的施用后评估。本次访视期间将不施用治疗,但将完成下列评估:
- [0805] 采血以获得:
- [0806] 血清(用于Cabiralizumab PK和细胞因子多重平板)
- [0807] 全血(用于基因表达分析)
- [0808] AE报告(如果适用)
- [0809] 伴随用药审查
- [0810] 4.2.1.4 第1周期,第4天
- [0811] 研究患者将在第4天返回研究中心进行72小时(±12小时)的施用后评估。本次访视期间将不施用治疗,但将完成下列评估:
- [0812] 采血
- [0813] 血清(用于Cabiralizumab PK)
- [0814] 全血(用于CD14+/CD16+单核细胞和基因表达分析)
- [0815] AE报告(如果适用)
- [0816] 伴随用药审查
- [0817] 4.2.1.5 第1周期,第8天
- [0818] 研究患者将在第8天返回研究中心进行168小时(±24小时)的施用后评估。本次访视期间将不施用治疗,但将完成下列评估:
- [0819] 体格检查
- [0820] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温)

- [0821] 临床安全性实验室检验(如附录A脚注h中所述)
- [0822] 采血用于:
- [0823] 血清(用于Cabiralizumab PK和细胞因子多重平板)
- [0824] 全血(用于CD14+/CD16+单核细胞和基因表达分析)
- [0825] 冷冻PBMC(用于T细胞表型分析)
- [0826] AE报告(如果适用)
- [0827] 伴随用药审查
- [0828] 4.2.1.6 第2周期,第1天
- [0829] 将执行下列程序:
- [0830] Cabiralizumab输注之前(在 $\leq 72$ 小时内,除非另外说明):
- [0831] 体格检查,包括体重
- [0832] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温)
- [0833] ECOG体能状态评估
- [0834] 临床安全性实验室(如附录A中所述,脚注h;必须在施用前评审结果:
- [0835] 采血以获得:
- [0836] 血清(用于附录D中所述的分析,纳武单抗分析除外)
- [0837] 全血(用于附录D中所述的分析,MDSC平板除外))
- [0838] 冷冻PBMC(用于T细胞表型分析)
- [0839] AE报告(如果适用)
- [0840] 伴随用药审查
- [0841] 研究药物施用:Cabiralizumab,经过30分钟IV输注
- [0842] Cabiralizumab施用后
- [0843] 在IV输注完成后的以下时间点的施用后生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温):
- [0844] 5分钟、15分钟、30分钟和1小时
- [0845] 施用后15分钟( $\pm 5$ 分钟):
- [0846] 针对血清采血(用于Cabiralizumab PK)
- [0847] 4.2.1.7 第2周期结束
- [0848] 对于单一疗法群组中的1a期患者,如果在第2周结束时,研究者确定患者可能受益于继续Cabiralizumab施用,可以提议其进入延长的治疗期。
- [0849] 如果患者继续接受延长的治疗期(第3周期及更多),则行进到6.2.1.8节中概述的程序。
- [0850] 如果患者不具备接受另外剂量的Cabiralizumab的资格,患者将返回诊所进行6.2.1.9节中概述的治疗完成/提早终止访视程序。
- [0851] 4.2.1.8 延长治疗-第3周期和后续周期,第1天
- [0852] 单一疗法群组患者的1a期延长治疗可以在第3周期的第1天(第29天)开始。如果患者经历疾病进展或不可接受的毒性,则将停止施用。
- [0853] 在每次输液访视时,每次施用Cabiralizumab后,患者将留在研究现场,直到完成所有用于安全性监测的施用后评估为止。除非另外说明,否则每次访视时将进行以下评估

(附录A)：

- [0854] 每次输注研究药物之前 (在72小时内,除非另外说明)：
- [0855] 体格检查,包括体重
- [0856] 生命体征 (仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温)
- [0857] ECOG体能状态评估
- [0858] 临床安全性实验室检验 (如附录A脚注h中所述;结果必须在施用前审查)
- [0859] 放射成像:对于继续治疗的患者,前12个月每8周一次 (此后每12周一次) 并且在最后一个剂量的研究治疗之后28天 ( $\pm 7$ 天) 进行CT/MRI扫描。
- [0860] 活检采集 (仅在第3周期之前;用于附录D中所述的分析)
- [0861] 采血以获得：
- [0862] 血清 (用于附录D中所述的分析), 下列情况除外：
- [0863] 用于周期3、5、9、13、和21的Cabiralizumab PK
- [0864] 用于周期3、5、13、和21的Cabiralizumab ADA
- [0865] 用于周期3、5、9、13、21的ANA,然后,治疗中每6个周期一次
- [0866] 用于周期3和9的CSF1和IL34
- [0867] 用于周期3、9、和21的细胞因子多重平板
- [0868] 全血 (用于附录D中所述的分析), 下列情况除外：
- [0869] 用于周期3和9的CD14+/CD16+单核细胞
- [0870] 仅用于周期3的MDSC平板
- [0871] 用于周期3、5、9、13、和21的基因表达分析
- [0872] AE报告 (如果适用)
- [0873] 伴随用药审查
- [0874] 研究药物施用: Cabiralizumab, 经过30分钟IV输注
- [0875] Cabiralizumab施用后
- [0876] 在IV输注完成后的以下时间点的施用后生命体征 (仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温)：
- [0877] 5分钟、15分钟、30分钟和1小时
- [0878] 施用后15分钟 ( $\pm 5$ 分钟)：
- [0879] 采血获得血清 (用于附录D中所述的分析), 下列情况除外：
- [0880] Cabiralizumab PK, 仅对于第8周期
- [0881] 4.2.1.9 治疗完成或提早终止访视
- [0882] 患者最后一次输注Cabiralizumab之后约28 ( $\pm 7$ ) 天将返回研究中心。
- [0883] 将进行下列评估：
- [0884] 体格检查,包括体重
- [0885] 生命体征 (仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温)
- [0886] ECOG体能状态评估
- [0887] 临床安全性实验室检验 (如附录A脚注h中所述)
- [0888] 12导联ECG
- [0889] 放射成像:如果在治疗完成/提早终止访视之前8周内进行了CT/MRI扫描,或者如

果预先确定了肿瘤进展,则不需要重复CT/MRI扫描。

[0890] 血清妊娠试验 ( $\beta$ -hCG) (如果适用)

[0891] 病情进展患者的活检 (用于附录D中所述的分析)

[0892] 采血

[0893] 血清 (用于附录D中所述的分析,纳武单抗分析除外)

[0894] 全血 (仅用于CD14+/CD16+单核细胞分析和基因表达分析)

[0895] AE报告 (如果适用)

[0896] 伴随用药审查

[0897] 4.2.2 1a期联合剂量递增

[0898] 4.2.2.1 筛选期 (第-28天到第0天)

[0899] 完全同意参与研究的患者将在施用第一次输注Cabiralizumab和纳武单抗之前28天 (4周) 内进行筛选评估 (除非另外说明)。为了确定患者是否满足所有纳入标准,并且不违反任何排除标准,将执行以下程序 (附录B) :

[0900] 必须在任何研究特异性程序之前收集书面签署的知情同意书

[0901] 完整的医学史和病史

[0902] 人口统计学和基线特征

[0903] 完整的体格检查,包括身高和体重

[0904] 生命体征 (仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温;休息时和用力后的脉搏血氧饱和度)

[0905] ECOG体能状态评估

[0906] 筛选实验室检验 (如附录B脚注g中所述)

[0907] 临床安全性实验室检验 (如附录B脚注h中所述)

[0908] 12导联心电图 (筛选时并且如果在研究期间有临床指征时需要)

[0909] 放射成像:在第1周期第1天之前28天内进行CT/MRI。如果CT/MRI在第1周期第1天之前28天内作为患者护理标准的一部分进行,若结果的文档资料已经提供并且对于RECIST 1.1足够,则不需要重复CT/MRI。

[0910] 血清妊娠试验 ( $\beta$ -hCG),第1周期第1天之前 $\leq 5$ 天,针对有生育能力的女性活检采集 (用于附录D中所述的分析)

[0911] SAE报告 (如果适用)

[0912] 记录在先和同时用药

[0913] 4.2.2.2 第1周期,第1天

[0914] 将执行下列程序:

[0915] Cabiralizumab和纳武单抗输注之前 (在 $\leq 72$ 小时内,除非另外说明):

[0916] 资格验证

[0917] 更新医学史和病史,以收集来自筛选的任何变化

[0918] 体格检查,包括体重

[0919] 生命体征 (仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温;休息时和用力后的脉搏血氧饱和度)

[0920] ECOG体能状态评估

- [0921] 临床安全性实验室检验 (如附录B脚注h中所述;结果必须在施用前审查)
- [0922] 血清 $\beta$ -hCG (由当地实验室评估) 将在第一个剂量的研究药物之前进行,只针对有生育能力的女性
- [0923] 采血以获得:
- [0924] 血清 (用于附录D中所述的分析)
- [0925] 全血 (用于附录D中所述的分析)
- [0926] 冷冻PBMC (用于T细胞表型分析)
- [0927] AE报告 (如果适用)
- [0928] 伴随用药审查
- [0929] 研究药物施用:分别通过30分钟IV输注施用Cabiralizumab和纳武单抗。首先施用纳武单抗,在2次输注之间休息30分钟,然后经过30分钟施用Cabiralizumab。
- [0930] Cabiralizumab和纳武单抗施用后:
- [0931] 在每一次IV输注完成后的以下时间点的施用后生命体征 (仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温):
- [0932] 纳武单抗施用之后5分钟和15分钟
- [0933] 在Cabiralizumab施用之后5分钟、15分钟、30分钟和1小时
- [0934] Cabiralizumab施用后15分钟 ( $\pm 5$ 分钟):
- [0935] 采血获得血清 (用于Cabiralizumab和纳武单抗PK分析)
- [0936] Cabiralizumab施用后4小时 ( $\pm 60$ 分钟):
- [0937] 采血获得血清 (仅用于Cabiralizumab PK)
- [0938] 4.2.2.3 第1周期,第2天
- [0939] 研究患者将在第2天返回研究中心进行24小时 ( $\pm 6$ 小时) 的施用后评估。本次访视期间将不施用治疗,但将完成下列评估:
- [0940] 采血以获得:
- [0941] 血清 (用于Cabiralizumab PK和细胞因子多重平板)
- [0942] 全血 (用于基因表达分析)
- [0943] AE报告 (如果适用)
- [0944] 伴随用药审查
- [0945] 4.2.2.4 第1周期,第4天
- [0946] 研究患者将在第4天返回研究中心进行72小时 ( $\pm 12$ 小时) 的施用后评估。本次访视期间将不施用治疗,但将完成下列评估:
- [0947] 采血以获得:
- [0948] 血清 (仅用于PK)
- [0949] 全血 (用于CD14+/CD16+单核细胞和基因表达分析)
- [0950] AE报告 (如果适用)
- [0951] 伴随用药审查
- [0952] 4.2.2.5 第1周期,第8天
- [0953] 研究患者将在第8天返回研究中心进行168小时 ( $\pm 24$ 小时) 的施用后评估。本次访视期间将不施用治疗,但将完成下列评估:

- [0954] 体格检查
- [0955] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温;休息时和用力后的脉搏血氧饱和度)
- [0956] 临床安全性实验室检验(如附录B脚注h中所述)
- [0957] 采血以获得:
- [0958] 血清(用于Cabiralizumab PK和细胞因子多重平板)
- [0959] 全血(用于CD14+/CD16+单核细胞和基因表达分析)
- [0960] 冷冻PBMC(用于T细胞表型分析)
- [0961] AE报告(如果适用)
- [0962] 伴随用药审查
- [0963] 4.2.2.6 第2周期,第1天
- [0964] 将执行下列程序:
- [0965] Cabiralizumab和纳武单抗输注之前(在 $\leq 72$ 小时内,除非另外说明):
- [0966] 体格检查,包括体重
- [0967] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温;休息时和用力后的脉搏血氧饱和度)
- [0968] ECOG体能状态评估
- [0969] 临床安全性实验室检验(如附录B脚注h中所述;结果必须在施用前审查)
- [0970] 采血以获得:
- [0971] 血清(用于附录D中所述的分析)
- [0972] 全血(用于附录D中所述的分析,MDSC平板除外))
- [0973] 冷冻PBMC(用于T细胞表型分析)
- [0974] AE报告(如果适用)
- [0975] 伴随用药审查
- [0976] 研究药物施用:分别通过30分钟IV输注施用Cabiralizumab和纳武单抗。首先施用纳武单抗,在2次输注之间休息30分钟,然后施用Cabiralizumab。
- [0977] Cabiralizumab和纳武单抗施用后:
- [0978] 在IV输注完成后的以下时间点的施用后生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温):
- [0979] 纳武单抗施用之后5分钟和15分钟
- [0980] 在Cabiralizumab施用之后5分钟、15分钟、30分钟和1小时
- [0981] Cabiralizumab施用后15分钟( $\pm 5$ 分钟):
- [0982] 采血获得血清(仅用于Cabiralizumab PK)
- [0983] 4.2.2.7 第2周期的结束
- [0984] 对于联合群组中的1a期患者,如果在第2周结束时研究者确定患者可能受益于继续Cabiralizumab和纳武单抗施用,可以提议其进入延长的治疗期。
- [0985] 如果患者继续接受延长的治疗期(第3周期及更多),则行进到6.2.2.8节中概述的程序。
- [0986] 如果患者不具备接受另外的研究药物的资格,患者将返回诊所进行6.2.2.9节中

概述的治疗完成/提早终止访视程序。

[0987] 4.2.2.8 延长治疗-第3周期和后续周期,第1天

[0988] 联合剂量递增群组患者的1a期延长治疗可以在第3周期的第1天(第29天)开始。

[0989] 在每次输液访视时,每次施用Cabiralizumab和纳武单抗后,患者将留在研究现场,直到完成所有用于安全性监测的施用后评估为止。除非另外说明,否则每次访视时将进行以下评估(附录B):

[0990] 每次输注研究药物之前(在 $\leq 72$ 小时内,除非另外说明):

[0991] 体格检查,包括体重

[0992] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温;休息时和用力后的脉搏血氧饱和度)

[0993] ECOG体能状态评估

[0994] 临床安全性实验室检验(如附录B脚注h中所述;结果必须在施用前审查)

[0995] 放射成像:对于继续治疗的患者,前12个月每8周一次(此后每12周一次)并且在最后一个剂量的研究治疗之后28天( $\pm 7$ 天)进行CT/MRI扫描。

[0996] 活检采集(用于附录D中所述的分析)

[0997] 采血以获得:

[0998] 血清(用于附录D中所述的分析),下列情况除外:

[0999] Cabiralizumab PK,仅对于周期3、5、9、13、和21

[1000] 纳武单抗PK,仅对于周期3、5、9、13、和21

[1001] Cabiralizumab和纳武单抗ADA,仅对于周期3、5、13、和21

[1002] ANA,对于周期3、5、9、13、21;然后,治疗中每6个周期一次

[1003] CSF1、IL34,仅对于周期3和9

[1004] 细胞因子多重组,仅对于周期3、9、和21

[1005] 全血(用于附录D中所述的分析),下列情况除外:

[1006] CD14+/CD16+,仅对于周期3和11

[1007] 髓源性抑制细胞组,仅对于周期3

[1008] 基因表达分析,仅对于周期3、5、9、13、和21

[1009] AE报告(如果适用)

[1010] 伴随用药审查

[1011] 研究药物施用:分别通过30分钟IV输注施用Cabiralizumab和纳武单抗。首先施用纳武单抗,在2次输注之间休息30分钟,然后施用Cabiralizumab。

[1012] Cabiralizumab和纳武单抗施用后:

[1013] 在IV输注完成后的以下时间点的施用后生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温):

[1014] 纳武单抗施用之后5分钟和15分钟

[1015] 在Cabiralizumab施用之后5分钟、15分钟、30分钟和1小时

[1016] Cabiralizumab施用后15分钟( $\pm 5$ 分钟):

[1017] 采血获得血清(用于附录D中所述的分析),下列情况除外:

[1018] Cabiralizumab和纳武单抗PK,仅对于周期8

- [1019] 4.2.2.9 治疗完成或提早终止访视
- [1020] 最后一次输注Cabiralizumab和纳武单抗之后约28(±7)天,或者如果患者过早地退出研究,患者将返回研究中心。
- [1021] 将进行下列评估:
- [1022] 体格检查,包括体重
- [1023] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温;休息时和用力后的脉搏血氧饱和度)
- [1024] ECOG体能状态评估
- [1025] 临床安全性实验室检验(如附录B脚注h中所述)
- [1026] 12导联ECG
- [1027] 放射成像:如果在治疗完成/提早终止访视之前8周内进行了CT/MRI扫描,或者如果预先确定了肿瘤进展,则不需要重复CT/MRI扫描。
- [1028] 血清妊娠试验( $\beta$ -hCG)(如果适用)
- [1029] 病情进展患者的活检(用于附录D中所述的分析)
- [1030] 采血以获得:
- [1031] 血清(用于附录D中所述的分析)
- [1032] 全血(仅用于CD14+/CD16+单核细胞分析和通过RNA测序进行基因表达分析)
- [1033] AE报告(如果适用)
- [1034] 伴随用药审查
- [1035] 4.2.3 1b期联合扩展给药
- [1036] 4.2.3.1 筛选期(第-28天到第0天)
- [1037] 完全同意参与研究的患者将在施用第一次输注Cabiralizumab和纳武单抗之前28天(4周)内进行筛选评估(除非另外说明)。为了确定患者是否满足所有纳入标准,并且不违反任何排除标准,将执行以下程序(附录B):
- [1038] 必须在任何研究特异性程序之前收集书面签署的知情同意书
- [1039] 完整的医学史和病史
- [1040] 人口统计学和基线特征
- [1041] 完整的体格检查,包括身高和体重
- [1042] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温;休息时和用力后的脉搏血氧饱和度)
- [1043] ECOG体能状态评估
- [1044] 筛选实验室(如附录B脚注g中所述)
- [1045] 临床安全性实验室检验(如附录B脚注h中所述)
- [1046] 12导联心电图(筛选时并且如果在研究期间有临床指征时需要)
- [1047] 放射成像:在第一次输注研究药物之前28天内进行CT/MRI。如果MRI在第一次研究输注后的28天内作为患者护理标准的一部分进行,若结果的文档资料已经提供并且对于RECIST 1.1足够,则不需要重复MRI。
- [1048] 血清妊娠试验( $\beta$ -hCG),第1周期第1天之前≤5天,针对有生育能力的女性活检采集(用于附录D中所述的分析)



- [1049] SAE报告(如果适用)
- [1050] 记录在先和同时用药
- [1051] 4.2.3.2 第1周期,第1天
- [1052] 将执行下列程序:
- [1053] Cabiralizumab和纳武单抗输注之前(在 $\leq 72$ 小时内,除非另外说明):
- [1054] 资格验证
- [1055] 更新医学史和病史,以收集来自筛选的任何变化
- [1056] 体格检查,包括体重
- [1057] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温;休息时和用力后的脉搏血氧饱和度)
- [1058] ECOG体能状态评估
- [1059] 临床安全性实验室检验(如附录B脚注h中所述;结果必须在施用前审查)
- [1060] 血清 $\beta$ -hCG(由当地实验室评估)将在第一个剂量的研究药物之前进行,只针对有生育能力的女性
- [1061] 采血以获得:
- [1062] 血清(用于附录D中所述的分析)
- [1063] 全血(用于附录D中所述的分析)
- [1064] 冷冻PBMC(用于T细胞表型分析)
- [1065] AE报告(如果适用)
- [1066] 伴随用药审查
- [1067] 研究药物施用:分别通过30分钟IV输注施用Cabiralizumab和纳武单抗。首先施用纳武单抗,在2次输注之间休息30分钟,然后施用Cabiralizumab。
- [1068] Cabiralizumab和纳武单抗施用后:
- [1069] 在IV输注完成后的以下时间点的施用后生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温):
- [1070] 纳武单抗施用之后5分钟和15分钟
- [1071] 在Cabiralizumab施用之后5分钟、15分钟、30分钟和1小时
- [1072] Cabiralizumab施用后15分钟( $\pm 5$ 分钟):
- [1073] 采血获得血清(用于Cabiralizumab和纳武单抗PK分析)
- [1074] Cabiralizumab施用后4小时( $\pm 60$ 分钟):
- [1075] 采血获得血清(仅用于Cabiralizumab PK)
- [1076] 4.2.3.3 第1周期,第2天
- [1077] 研究患者将在第2天返回研究中心进行24小时( $\pm 6$ 小时)的施用后评估。本次访视期间将不施用治疗,但将完成下列评估:
- [1078] 采血以获得:
- [1079] 血清(用于Cabiralizumab PK和细胞因子多重平板)
- [1080] 全血(用于基因表达分析)
- [1081] AE报告(如果适用)
- [1082] 伴随用药审查

- [1083] 4.2.3.4 第1周期,第4天
- [1084] 研究患者将在第4天返回研究中心进行72小时(±12小时)的施用后评估。本次访视期间将不施用治疗,但将完成下列评估:
- [1085] 采血以获得:
- [1086] 血清(仅用于Cabiralizumab PK)
- [1087] 全血(用于CD14+/CD16+单核细胞和基因表达分析)
- [1088] AE报告(如果适用)
- [1089] 伴随用药审查
- [1090] 4.2.3.5 第1周期,第8天
- [1091] 研究患者将在第8天返回研究中心进行168小时(±24小时)的施用后评估。本次访视期间将不施用治疗,但将完成下列评估:
- [1092] 体格检查
- [1093] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温;休息时和用力后的脉搏血氧饱和度)
- [1094] 临床安全性实验室检验(如附录B脚注h中所述)
- [1095] 采血以获得:
- [1096] 血清(用于Cabiralizumab PK和细胞因子多重平板)
- [1097] 全血(用于CD14+/CD16+单核细胞和基因表达分析)
- [1098] 冷冻PBMC(用于T细胞表型分析)
- [1099] AE报告(如果适用)
- [1100] 伴随用药审查
- [1101] 4.2.3.6 第2周期,第1天
- [1102] 将执行下列程序:
- [1103] Cabiralizumab和纳武单抗输注之前(在≤72小时内,除非另外说明):
- [1104] 体格检查,包括体重
- [1105] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温;休息时和用力后的脉搏血氧饱和度)
- [1106] ECOG体能状态评估
- [1107] 临床安全性实验室检验(如附录B脚注h中所述;结果必须在施用前审查)
- [1108] 采血以获得:
- [1109] 血清(用于附录D中所述的分析)
- [1110] 全血(用于附录D中所述的分析,MDSC平板除外))
- [1111] 冷冻PBMC(用于T细胞表型分析)
- [1112] AE报告(如果适用)
- [1113] 伴随用药审查
- [1114] 研究药物施用:分别通过30分钟IV输注施用Cabiralizumab和纳武单抗。首先施用纳武单抗,在2次输注之间休息30分钟,然后施用Cabiralizumab。
- [1115] Cabiralizumab和纳武单抗施用后:
- [1116] 在IV输注完成后的以下时间点的施用后生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉

搏、呼吸频率和体温)：

[1117] 纳武单抗施用之后5分钟和15分钟

[1118] 在Cabiralizumab施用之后5分钟、15分钟、30分钟和1小时

[1119] Cabiralizumab施用后15分钟(±5分钟)：

[1120] 采血获得血清(仅用于Cabiralizumab PK)

[1121] 4.2.3.7 第3周期和后续周期,第1天

[1122] 在每次输液访视时,每次施用Cabiralizumab和纳武单抗后,患者将留在研究现场,直到完成所有用于安全性监测的施用后评估为止。除非另外说明,否则每次访视时将进行以下评估(附录B)：

[1123] 每次输注研究药物之前(在≤72小时内,除非另外说明)：

[1124] 体格检查,包括体重

[1125] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温;休息时和用力后的脉搏血氧饱和度)

[1126] ECOG体能状态评估

[1127] 临床安全性实验室检验(如附录B脚注h中所述;结果必须在施用前审查)

[1128] 放射成像:对于继续治疗的患者,前12个月每8周一次(此后每12周一次)并且在最后一个剂量的研究治疗之后28天(±7天)进行CT/MRI扫描。

[1129] 活检采集(用于附录D中所述的分析)

[1130] 采血

[1131] 血清(对于附录D中所述的分析),下列情况除外:

[1132] Cabiralizumab PK,仅对于周期3、5、9、13、和21

[1133] 纳武单抗PK,仅对于周期3、5、9、13、和21

[1134] Cabiralizumab和纳武单抗ADA,仅对于周期3、5、13、和21

[1135] ANA,对于周期3、5、9、13、21,然后,治疗中每6个周期一次

[1136] CSF1、IL34,仅对于周期3和9

[1137] 细胞因子多重组,仅对于周期3、9、和21

[1138] 全血(对于附录D中所述分析),下列情况除外:

[1139] CD14+/CD16+,仅对于周期3和9

[1140] MDSC组,仅对于周期3

[1141] 基因表达分析,仅对于周期3、5、9、13、和21

[1142] AE报告(如果适用)

[1143] 伴随用药审查

[1144] 研究药物施用:分别通过30分钟IV输注施用Cabiralizumab和纳武单抗。首先施用纳武单抗,在2次输注之间休息30分钟,然后施用Cabiralizumab。

[1145] Cabiralizumab和纳武单抗施用后:

[1146] 在IV输注完成后的以下时间点的施用后生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温)：

[1147] 纳武单抗施用之后5分钟和15分钟

[1148] 在Cabiralizumab施用之后5分钟、15分钟、30分钟和1小时

- [1149] Cabiralizumab施用后15分钟(±5分钟)：
- [1150] 采血获得血清(用于附录D中所述的分析)，下列情况除外：
- [1151] Cabiralizumab和纳武单抗PK，仅对于周期8
- [1152] 4.2.3.8 治疗完成或提早终止访视
- [1153] 最后一次输注Cabiralizumab和纳武单抗之后约28(+7)天，或者如果患者过早地退出研究，患者将返回研究中心。
- [1154] 将进行下列评估：
- [1155] 体格检查，包括体重
- [1156] 生命体征(仰卧位休息5分钟后的血压、脉搏、呼吸频率和体温；休息时和用力后的脉搏血氧饱和度)
- [1157] ECOG体能状态评估
- [1158] 临床安全性实验室检验(如附录B脚注h中所述)
- [1159] 12导联ECG
- [1160] 放射成像：如果在治疗完成/提早终止访视之前8周内进行了CT/MRI扫描，或者如果预先确定了肿瘤进展，则不需要重复CT/MRI扫描。
- [1161] 血清妊娠试验( $\beta$ -hCG)
- [1162] 病情进展患者任选活检(用于附录D中所述的分析)
- [1163] 采血
- [1164] 血清(用于附录D中所述的分析)
- [1165] 全血(仅用于CD14+/CD16+单核细胞分析)
- [1166] AE报告(如果适用)
- [1167] 伴随用药审查
- [1168] 4.2.4 所有患者的随访和生存随访
- [1169] 在研究治疗中止访视后，应该随访每例持续的AE，直到事件已经减弱到基线级别、事件由研究者评估为稳定、患者失访、患者撤回同意或已经确定研究治疗不是AE的原因为止。
- [1170] 采集SAE的发生，直到研究治疗最后一个剂量之后100天或直到消除为止。此后，仅采集由研究者确定为与研究治疗有关的SAE。
- [1171] 另外，还可以在最后一个剂量后100天收集血清，分析Cabiralizumab PK、Cabiralizumab ADA和纳武单抗ADA。
- [1172] 根据“研究治疗中止访视”，由于疾病进展以外的原因而停止研究治疗的患者将继续接受肿瘤评估，大约每8周(±2周)一次，直到疾病进展为止。
- [1173] 在“研究治疗中止访视”后，所有患者(不论停止原因如何)都将予以抗癌治疗记录，并将每3个月进行一次生存随访，直到死亡、失访、撤回同意或由主办方终止研究为止。
- [1174] 对于从研究中撤回同意但同意参与生存随访的患者，只需每3个月一次采集生存信息。
- [1175] 4.3 研究评估
- [1176] 4.3.1 安全性评估
- [1177] 将获得基线时的病史，以了解有关的基本情况。基线检查应包括在第一次施用前

28天内的体重、身高、ECOG体能状态(附录G)、ECG、血压(BP)、心率(HR)、体温、和以静息血氧饱和度表示的氧饱和度(还监测补充氧量,如果适用的话)。

[1178] 如附录A、B和C记载,在施用前的每次访视期间,包括血清血液学、化学、ECOG、体重和包括ECG在内的其他评估(如果有临床指征的话)的安全性评估将作为标准护理的一部分来进行。在施用期间也将监测患者的任何输注相关AE,并根据方案指南进行随访。按照方案指南,如果患者产生输液反应,则在未来给药前将给药包括类固醇、抗组胺药物或其他治疗在内的前驱给药。

[1179] 任何接受研究药物的患者将接受安全性评估。在治疗阶段和个人随访期间将继续毒性评估。一旦患者达到生存随访期,记录电话/电子邮件通信来评估患者的状态是可以接受的。

[1180] AE和实验室检验值将根据NCI CTCAE v4.03进行分级

[1181] 应在施用之前的每次研究访视时评估以静息脉搏血氧饱和度表示的氧饱和度(也可监测补充氧量,如果适用的话)。如果患者出现脉搏血氧饱和度的变化或与可能的肺部AE相符的其他肺部相关体征(缺氧、发热)或症状(例如呼吸困难、咳嗽、发热),应该根据附录E中的“疑似肺毒性管理表”立即评估患者,以排除肺毒性。

[1182] 在有临床指征时进行体格检查。如果自上次检查以来出现新的或恶化的临床上显著的变化,请在适当的非严重AE或SAE页面上报告所述变化。

[1183] 应该在临床上有指征时或者按照地方法规执行另外的措施,包括非研究需要的实验室试验。在随访期间,将通过现场/地方实验室监测实验室毒性(例如,疑似药物诱导的肝酶评估),直到所有研究药物相关毒性消除、恢复到基线或被认为稳定为止。

[1184] 本节中提到的一些评估可能不会作为CRF中的数据记录。它们旨在由治疗医师用于进行安全性监测。在临床上必要时,或者在机构或地方法规要求的情况下,可以进行额外的测试或评估。

[1185] 4.3.2 功效评估

[1186] 4.3.2.1 主要功效参数

[1187] 主要功效参数为客观响应率(ORR;其为具有确认的CR或PR响应的患者数除以具有基线时可测定疾病的治疗患者的总数)。使用RECIST v1.1评价肿瘤反应状态(附录F)。由主办者裁量,可以要求肿瘤评估结果的独立审查。

[1188] 4.3.2.2 额外的功效参数

[1189] 额外的功效参数可以包括下述者:基于RECIST v1.1,具有确认响应的那些患者的总生存期(OS、1年OS、和中位OS)、无进展生存期(PFS)和响应持续时间(DOR)。

[1190] 按照规程,将在筛选期间、治疗期间和在研究结束/提早终止时进行CT/MRI(胸部、腹部、盆腔和脑)。每次测定后,必须对肿瘤负荷变化的测定结果进行审查和记录。

[1191] 4.3.2.3 肿瘤活检

[1192] 对于所有1a期患者和在1b期中的每群组10例患者,在筛选时以及在治疗第29天(第3周期第1天之前),采集原发性肿瘤部位的活检。一旦证实肿瘤进展,本研究1a期部分的患者也将接受治疗后活检。该进展后活检对于1b期患者是任选的。将评定活检的肿瘤相关白细胞、肿瘤增殖和细胞死亡标志物。

[1193] 4.3.3 药代动力学评估

[1194] 将从所有患者(1a期和1b期)采集血样评估Cabiralizumab和纳武单抗的PK。

[1195] 在周期1期间的第1、2、4和8天,将采集血样用于测定血清Cabiralizumab浓度。对于周期2,将在输注前和输注结束时采集血样。另外,将在周期8的输注结束时以及在周期3、5、9、13和21的输注之前采集血样。还将在最后一个剂量后100天和治疗完成/提早终止访视时采集血样用于PK分析。

[1196] 参加1a期和1b期的剂量递增的患者将在周期1的输注前和输注结束时接受采血,用于测定血清纳武单抗的浓度。另外,将在周期2、3、5、9、13和21的输注之前采集血样。还将在最后一个剂量后100天和治疗完成/提早终止访视时采集血样用于PK分析。

[1197] 在适当时将根据血清Cabiralizumab浓度-时间数据确定标准PK参数。将对Cabiralizumab与纳武单抗之间的潜在药代动力学药物相互作用进行评估。

[1198] 4.3.3.1 药代动力学样本采集和处理

[1199] 将根据独立的实验室手册中提供的说明书采集血样并针对血清进行处理。

[1200] 4.3.3.2 药代动力学样本分析

[1201] 将使用经验证的ELISA方法在血清中测定血清中Cabiralizumab浓度。将使用经验证的ECLA方法在血清中测定血清中纳武单抗浓度。

[1202] 4.3.4 免疫原性评估

[1203] 在周期1、2、3、5、13和21的输注之前,在最后一个剂量后100天,以及在治疗完成/提早终止访视时,将采集血样,以测定Cabiralizumab和纳武单抗的ADA。将通过经验证的利用介尺度发现(MSD)技术的桥接ECLA来测定血清中Cabiralizumab的ADA。将通过经验证的ECLA法来测定血清中纳武单抗的ADA。

[1204] 4.3.5 生物标志物评估

[1205] 在治疗前和治疗期间,将调查从患者取得的所有外周血和肿瘤标本中的可能潜在预测针对Cabiralizumab和纳武单抗联合的临床响应的各种因素。将评估来自这些调查的数据,其针对与响应和/或安全性(AE)数据的关联。另外,治疗组之间标志物的分析将提供必要的的数据,用以鉴定和验证具有预测与预后价值的生物标志。有关本文中描述的所有样本的采集、处理、操作和装运的完整说明将在“生物标志物手册”中提供。

[1206] 4.3.5.1 肿瘤组织标本

[1207] 将呈石蜡包埋块或未染色载玻片形式的肿瘤组织标本交付给中心IHC评估。这些活检样本应为切除性的、切入性的或芯针形式的,因为细针抽吸物或其他细胞学标本不足以用于下游生物标志物分析。正在采集组织样本以评估研究药物对肿瘤微环境的PD效应。也可以对这些样本进行基因测序以确定研究药物对基因途径的影响以及鉴定的与反应抗性相关的基因标签。这些分析可能有助于预测未来对治疗的反应。将要进行的分析的总结描述于附录D中。

[1208] 在治疗前以及治疗中获得肿瘤活检标本,以检查免疫浸润和选择的肿瘤标志物的表达。从这些样本获得的肿瘤组织将适当地划分为:用于基因表达分析的新鲜冷冻样本和用于IHC的福尔马林固定样本。

[1209] 染色的组织切片将交付中心实验室,在那里将由病理学家进行评估,并针对PD-L1阳性进行评分。

[1210] 可以使用多种方法学来评定样本的免疫相关基因或疾病相关基因、RNA和/或蛋白

质的表达,以及免疫细胞群的存在,包括但不限于IHC、qRT-PCR、基因突变检测和荧光原位杂交(FISH)。肿瘤生物标志物表达的其他方法正在进行评价。

[1211] 4.3.5.2 血清

[1212] 将在评估计划(附录A、B和C)中指示的时间点抽取用于探索性血清生物标志物分析的血样。处理血样以收集血清,然后进行冷冻保存,直到用于分析。除了上面提到的PK和ADA分析之外,还将分析血清样本,以确定研究药物对细胞因子和CSF1R配体浓度的PD效应。可以通过ELISA、血清组学(seromics)和/或其他有关的基于多重的蛋白质测定方法来评定样本。血清标志物分析还可能有助于建立可以预测益处或与功效相关的生物标志物特征,所述生物标志物特征可用于指导本研究 and 未来的研究。样本采集的时间列在附录C中,要进行的分析描述在附录D中。

[1213] 4.3.5.3 用于单核苷酸多态性(SNP)评估的全血

[1214] 将从所有患者采集用于探查性药物遗传学评估的全血样,进行冷冻保存,直到用于分析。将提取基因组DNA,随后评估候选基因中可能使患者倾向于受益或AE的单核苷酸多态性和其他遗传变异。这些数据的其他用途可以包括旨在鉴定临床相关生物标志物的基因型关联的相关性分析,所述临床相关生物标志物是通过本节中描述的其他方法鉴定的。

[1215] 4.3.5.4 流式细胞术

[1216] 通过流式细胞术分析治疗前和治疗中的样本,研究Cabiralizumab和纳武单抗对各种外周血免疫细胞亚群的影响。将评定全血样本,以确认预计的Cabiralizumab对减少CD16+单核细胞的PD效应。分析PBMC样本以确定阻断PD-1与靶向CSF1R的组合是否会影响外周T细胞的活化和功能。可以评定PBMC样本的髓源性抑制细胞和单核细胞表型的水平。样本采集的时间列在附录C中,要进行的分析描述在附录D中。

[1217] 4.3.5.5 基因表达谱

[1218] 使用RNA测序和qPCR来评估肿瘤样本中基因表达模式的变化,特别重点关注免疫功能的途径。保存采集的所有样本,它们可用于与肿瘤免疫响应有关的后续研究。

[1219] 5. 统计学考虑

[1220] 所有分析将是描述性的,并视情况按剂量组区分和整体提供。将使用汇总表和患者数据列表来提供本研究中收集的数据。将使用描述性统计,特别是平均值、中位值、标准偏差、最小值和最大值来总结连续变量。将按频率和百分比来总结分类变量。

[1221] 5.1 样本量确定

[1222] 1a期(剂量递增)将登录大约30名患者;根据图6中概述的算法,预期每个剂量递增群组治疗3至6名患者。表5总结了针对不同的真实DLT率递增到下一剂量群组的概率。

[1223] 表5-剂量递增和剂量限制毒性的概率

	真实DLT率				
	1%	5%	10%	30%	50%
剂量递增的概率	0.999	0.973	0.906	0.494	0.172

[1225] 客观响应率是本研究的1b期部分的主要功效变量。每个疾病类型中有约30名患者,相应的响应率的95%置信区间半宽度将在18%以内。

[1226] 5.2 分析群体

- [1227] 所有登录的群体:所有签署ICF并且在IXRS中登记的患者。
- [1228] 安全性群体:所有接受至少一次剂量的Cabiralizumab和/或纳武单抗的患者。
- [1229] PK群体:所有接受至少一次剂量的Cabiralizumab并具有可评价PK特征确定的可用的血清浓度数据的患者。所有接受至少一次剂量的纳武单抗的患者,将确定峰和谷PK概貌。
- [1230] 生物标志物患者:所有接受至少一次剂量的Cabiralizumab和/或纳武单抗并具有可用的生物标志物数据的患者。
- [1231] 免疫原性患者:所有接受至少一次剂量的Cabiralizumab和/或纳武单抗并具有可用的ADA数据的患者。
- [1232] 5.3 终点
- [1233] 5.3.1 1a期终点
- [1234] 5.3.1.1 主要终点
- [1235] 安全性
- [1236] 定义为DLT的3级和4级AE以及临床实验室异常的发生率。
- [1237] AE、临床实验室异常和ECG异常的发生率
- [1238] 5.3.1.2 次要终点
- [1239] 药代动力学
- [1240] 在适当和适用时将从Cabiralizumab的浓度-时间数据推导出下列PK参数。还可以计算其他参数,比如剂量依赖性和累积比。在适当时将对Cabiralizumab与纳武单抗之间的潜在药代动力学药物相互作用进行评定。
- [1241] 血清浓度-时间曲线下面积 (AUC)
- [1242] 最大血清浓度 ( $C_{max}$ )
- [1243] 最小血清浓度 ( $C_{min}$ )
- [1244] 稳态分布容积 ( $V_{ss}$ )
- [1245] 在适当和适用时将从纳武单抗血清浓度数据推导出峰和谷浓度PK概貌。
- [1246] 免疫原性
- [1247] 免疫原性,定义为对Cabiralizumab或纳武单抗的免疫响应,将通过测定所有患者的总抗Cabiralizumab抗体和总抗纳武单抗抗体加以评定。免疫原性测试由Cabiralizumab和纳武单抗的筛选、确认和效价测定 (titration) 组成。
- [1248] 药效学生物标志物
- [1249] 通过流式细胞术显示的全血单核细胞亚群的变化
- [1250] 细胞因子水平多重分析的变化
- [1251] 通过IHC测定的肿瘤活检样本中的生物标志表达水平
- [1252] 5.3.1.3 探索性终点
- [1253] 药效学生物标志
- [1254] 选定标志血清水平的变化
- [1255] 通过流式细胞术显示的外周T细胞和其他白细胞表型的变化
- [1256] 通过流式细胞术显示的外周MDSC的水平
- [1257] 全血或PBMC中基因表达的变化



- [1258] 5.3.2 1b期终点
- [1259] 5.3.2.1 主要终点
- [1260] 功效
- [1261] 客观响应率 (ORR) 定义为具有确认的响应CR或PR的患者的总数除以响应可评价的患者的总数
- [1262] 安全性
- [1263] AE、SAE、临床实验室异常和ECG异常的发生率
- [1264] 由于不良事件治疗停止、修改、中断的发生率
- [1265] 3级和4级AE以及临床实验室异常。
- [1266] 5.3.2.2 次要终点
- [1267] 药代动力学
- [1268] 在适当和适用时将从Cabiralizumab的浓度-时间数据推导出下列PK参数。还可以计算其他参数,比如剂量依赖性和累积比。在适当时将对Cabiralizumab与纳武单抗之间的潜在药代动力学药物相互作用进行评定。
- [1269] 血清浓度-时间曲线下面积 (AUC)
- [1270] 最大血清浓度 ( $C_{max}$ )
- [1271] 最小血清浓度 ( $C_{min}$ )
- [1272] 稳态分布容积 ( $V_{ss}$ )
- [1273] 在适当和适用时将从纳武单抗血清浓度数据推导出峰和谷浓度PK概貌。
- [1274] 免疫原性
- [1275] 免疫原性,定义为对Cabiralizumab或纳武单抗的免疫响应,将通过测定所有患者的总抗Cabiralizumab抗体和总抗纳武单抗抗体加以评定。免疫原性测试由Cabiralizumab和纳武单抗的筛选、确认和效价测定组成。
- [1276] 药效学生物标志
- [1277] 通过流式细胞术显示的全血单核细胞亚群的变化
- [1278] 细胞因子水平多重分析的变化
- [1279] 通过IHC测定的肿瘤活检样本中的生物标志物表达水平
- [1280] 功效
- [1281] 总生存期 (OS) 将被定义为从施用第一个剂量的研究药物到死亡的时间。
- [1282] 一年OS
- [1283] 中位OS
- [1284] 响应持续时间 (DOR) 将定义为从响应 (CR或PR) 到随后确认的PD开始的时间。
- [1285] 对每位患者,无进展生存期 (PFS) 定义为从第一个剂量到第一次观察到由于任何原因所致的疾病进展或死亡的时间。
- [1286] 5.3.2.3 探索性终点
- [1287] 药效学生物标志物
- [1288] 选定标志物血清水平的变化
- [1289] 通过流式细胞术显示的外周T细胞和其他白细胞表型的变化
- [1290] 通过流式细胞术显示的外周MDSC的水平

[1291] 全血或PBMC中基因表达的变化

[1292] 5.4 分析

[1293] 5.4.1 人口统计学和基线特征

[1294] 将分群组 and 整体总结人口统计数据、医学史、其他基线特征、伴随疾病和伴随用药。为了确定研究行为是否满足标准,将提供相应的表格和列表。这些将包括对方案偏差的评估、研究药物可追溯性以及可能影响研究的一般行为的其他数据。

[1295] 5.4.2 功效分析

[1296] 对于每种疾病类型,对治疗的响应将按ORR总结,ORR定义为达到客观响应的患者数与登录患者数的比率。将为响应率构建精确置信区间。将通过Kaplan-Meier法估算总生存期、1年生存期和中位生存期。也将提出相应的置信区间。

[1297] 5.4.3 安全性分析

[1298] 将对安全群体中包括的患者进行安全性分析。列表并总结AE、临床实验室信息、生命体征、ECOG体能状态、体重和ECG。

[1299] 总结总的AE,并分别总结SAE、导致停药的AE、导致死亡的AE、和NCI-CTCAE版本4.03的3级或更高级别的AE。

[1300] 将描述性地总结体重和生命体征(n、平均值、标准偏差、中位值、最小值和最大值)。ECOG体能状态将概括性和描述性地总结。

[1301] 将提供实验数据的分群组和总体的变化表(shift table),显示患者按照基线等级和治疗中最高等级分类的计数和百分比。明显的实验室变化(marked laboratory change)定义为从基线0级到治疗中3级(非血液学)或4级(血液学)的变化,或从基线1级到治疗中4级的变化。将具有显著实验室变化的患者的数量和百分比分群组和总体列表。

[1302] 5.4.4 药代动力学分析

[1303] 分剂量水平将Cabiralizumab和纳武单抗的个体和平均血清浓度针对时间数据进行作图。在适当时将Cabiralizumab的血清浓度-时间数据和估计的PK参数的汇总统计列表。将对Cabiralizumab与纳武单抗之间的潜在PK药物相互作用进行评估。

[1304] 对于Cabiralizumab,将估算包括 $C_{max}$ 、AUC、 $C_{谷}$ 、CL、和 $V_{ss}$ 在内的PK参数。当数据可用时,将评估其他PK参数以及患者间变异性、Cabiralizumab蓄积和剂量比例性。从本研究收集的PK数据(Cabiralizumab和/或纳武单抗)可以与针对暴露反应或群体PK建模的其他研究结合使用,这将是单独报告的一部分。

[1305] 5.4.5 免疫原性

[1306] 将提供Cabiralizumab和纳武单抗两者的所有可用的免疫原性数据的列表。另外,将提供分剂量水平的在任何时间点来自具有至少一次阳性ADA的患者的免疫原性数据的列表。将分剂量提供具有至少一次阳性ADA评估的患者的频率、以及在负基线评估之后产生ADA的患者的频率。为了考察免疫原性与安全性之间的潜在关系,可以分总体免疫原性状态考察特别感兴趣的AE的频率和类型。可以探索Cabiralizumab或纳武单抗的剂量前浓度与相应的ADA评估之间的关联。

[1307] 5.4.6 生物标志分析

[1308] 为了评估Cabiralizumab和纳武单抗对各种探索性生物标志(如,可溶性因子、外周血免疫细胞亚群、和通过IHC评估的其他标志)的PD效应,将这些标志的总结统计及其相

对基线的变化(或百分比变化)分访视和剂量列表。另外,将以图解法研究探索性生物标志结果的时间过程,借助通过随着时间的推移的汇总作图或患者个体作图。还可以使用适当的建模,例如通过线性混合效应模型,研究这些生物标志值随时间变化的模式以及这些模式在剂量水平之间如何不同。

[1309] 根据数据可用性,将研究生物标志测定与包括OS在内的临床功效量度的可能关联。可以使用例如但不限于逻辑回归的方法来进行进一步研究这样的关联。

[1310] 如果在主要和次要终点的数据库锁定时,与探索性目标相关的生物标志数据不可用,则这些生物标志分析结果可能不包括在CSR中,而是单独报告。

[1311] 选定的血清标志的表达:

[1312] 表达的分析在本质上是描述性的,旨在检查表达的分布,并评定在表达与功效量度之间的潜在关联。如果存在着有意义关联的指示,未来的工作将会把表达作为一种预测性生物标志来加以评估,包括选择最佳表达截止值,以将患者分类为阳性或阴性。截止选择和验证将跨研究进行,并在个体CSR之外报告。此外,下面详述的分析可以在CSR之外报告,以确保使用本研究数据进行任何潜在的验证分析的完整性。

[1313] 将进行下列分析:

[1314] 选定的生物标志数据的列表

[1315] 肿瘤标本获取和特征的总结

[1316] 按照选择亚组和整体的表达统计的总结

[1317] 按照治疗组和整体的表达的箱形图

[1318] 将使用每个表达四分位数(表达Quartile)亚组的Kaplan-Meier (KM) 乘积极限法和具有未知或不确定IHC结果的患者亚组来估计每个治疗组的OS曲线。将根据总群体来定义表达四分位数。将通过Brookmeyer和Crowley方法计算中位OS的双侧95%置信区间。

[1319] 将使用每个表达四分位数(表达Quartile)亚组的KM乘积极限法和具有未知或不确定IHC结果的患者亚组来估算每个治疗组的研究者确定的PFS曲线。将根据总群体来定义表达四分位数。将通过Brookmeyer和Crowley方法计算中位PFS的双侧95%置信区间。

[1320] 将使用每个表达四分位数(表达Quartile)亚组的Clopper-Pearson方法和具有未知或不确定表达结果的患者亚组按照治疗组和精确95%CI来计算研究者确定的ORR。将根据总群体来定义表达四分位数。将计算相关优势比和95%CI。

[1321] 按照治疗组的表达与反应状态的箱形图

[1322] 按照治疗组和整体的表达与群体百分位数的累积分布图

[1323] 按照治疗组的个体表达的瀑布图

[1324] 每个表达四分位数亚组和具有未知或不确定IHC结果的患者亚组的具有95%CI的OS和PFS风险比森林图。将根据总群体来定义表达四分位数。

[1325] 5.5 中期分析

[1326] 没有正式的中期分析计划。

[1327] 主办者(和/或指定人员)和研究者将在剂量递增或减低之前审查每个剂量群组的安全性数据。另外,在完成研究之前可以进行几次中期数据总结,以便促进方案决策和支持演讲或出版。

[1328]

术语	定义
ACTH	促肾上腺皮质激素
ADA	抗药物抗体
AE	不良事件
ALT	丙氨酸转氨酶
ANA	抗核抗体
ANC	中性粒细胞绝对计数
AST	天冬氨酸转氨酶
AT	转氨酶
AUC	浓度-时间曲线下面积
AUC(INF)	从时间点零外推到无限大时间的浓度-时间曲线下面积
$\beta$ -HCG	$\beta$ -人绒毛膜促性腺激素
BID	1日2次；每日两次
BMI	身体质量指数
BMS	百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb)
BP	血压
BTLA	B和T淋巴细胞衰减蛋白
BUN	血尿素氮
°C	摄氏度
CBC	全血细胞计数
CD	分化簇
CFR	联邦法规汇编
CHO	中国仓鼠卵巢
CI	置信区间

[1329]

术语	定义
CK	肌酸激酶
CL	清除率
C <sub>max</sub> , 最大	最大观察浓度
C <sub>min</sub> , 最小浓	观察谷浓度
CMV	巨细胞病毒
CNS	中枢神经系统
CR	完全响应
CRC	结肠直肠癌
CRF	病例报告表, 可以是纸质或电子的
CRO	合同研究组织
CRP	C反应蛋白
CSF1	集落刺激因子1
CSF1R	集落刺激因子1受体
CSR	临床研究报告
CT	计算机断层摄影
CTA	临床试验协议
CTCAE	不良事件常见术语标准4.03版
CTLA-4	细胞毒性T淋巴细胞抗原4
C <sub>谷</sub>	观察血浆谷浓度
CTX	胶原交联C末端肽
CV	变异系数
DC	树突状细胞
DEHP	邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯
DILI	药物性肝损伤
dL	分升
DLT	剂量限制性毒性
DMARD	疾病响应型抗风湿药物
DNA	脱氧核糖核苷酸
DOR	响应持续时间
EC <sub>50</sub>	半最大有效浓度
ECG	心电图
ECLA	电化学发光测定
ECM	细胞外基质
ECOG	美国东部肿瘤协作组

[1330]

术语	定义
eCRF	电子病例报告表
EDC	电子数据采集
e.g.	例如(举例来说)
ELISA	酶联免疫吸附测定
ePPND	强化的出生前后发育
ESR	红细胞沉降率
°F	华氏度
FACS	荧光激活细胞分选仪
Fc	可结晶片段
FDA	食品药品监督管理局
FFPE	福尔马林固定石蜡包埋
FISH	荧光原位杂交
FivePrime	戊瑞治疗有限公司(Five Prime Therapeutics, Inc.)
FSH	促卵泡激素
g	克
GBM	多形性胶质母细胞瘤
GCP	良好临床实践
GI	胃肠道
h	小时
HBcAg	乙型肝炎核心抗原
HBsAg	乙型肝炎表面抗原
HBV	乙型肝炎病毒
HCV	丙型肝炎病毒
HIV	人类免疫缺陷病毒
HR	心率
HRP	辣根过氧化物酶
HRT	激素替代疗法
IB	研究者手册
IC <sub>50</sub>	半最大抑制浓度
ICD	植入式心律转复除颤器
ICF	知情同意书
ICH	国际协调会
ICOS	可诱导共刺激分子
ID	传染病

[1331]

术语	定义
即	那就是(即)
IEC	独立伦理委员会
IFN	干扰素
IgG	免疫球蛋白G
IHC	免疫组织化学
IL	白细胞介素
IM	肌肉
IMP	研究性药物产品
IND	研究性新药
INR	国际归一化比值
I-O	肿瘤免疫
irAE	免疫相关不良事件
IRB	机构审查委员会
ITIM	免疫受体酪氨酸抑制基序
ITSM	免疫受体酪氨酸转换基序
IU	国际单位
IV	静脉内
IXRS	一体式语音与网络响应系统
kg	千克
KM	Kaplan-Meier
LAG-3	淋巴细胞活化基因3
LDH	乳酸脱氢酶
LFT	肝功能试验
LLOQ	定量下限
MABEL	最小预期生物效应水平
mCRPC	转移性去势抵抗性前列腺癌
MDSC	髓源性抑制细胞
mg	毫克
min	分钟
L	微升
mL	毫升
MLR	混合淋巴细胞反应
μM	微米
mM	毫摩尔的

[1332]

术语	定义
mm <sup>3</sup>	立方毫米
mmHg	毫米汞柱
MRI	磁共振成像
MSD	中尺度发现
MTD	最大耐受剂量
MSS	微卫星稳定型
N	患者或观察数
NCA	非房室分析
NCI	国家癌症研究所
ng	纳克
NOAEL	无可见有害作用水平
NSCLC	非小细胞肺癌
NYHA	纽约心脏学会
NSAID	非甾体抗炎药
ORR	客观响应率
OS	总生存期
PBMC	外周血单核细胞
PD	药效学
PD-1	程序性死亡1
PDAC	胰腺导管腺癌
PD-L1	程序性死亡配体1
PD-L2	程序性死亡配体2
PFS	无进展生存期
PK	药代动力学
PO	口服；经口
PPK	群体药代动力学
PR	部分响应
PTT (aPTT)	部分凝血酶原时间
PVC	聚氯乙烯
q2w	每两周一次
qPCR	定量实时聚合酶链反应
qRT-PCR	定量逆转录聚合酶链反应
QTcF	QT间期Fridericia校正公式
RBC	红细胞



[1333]

术语	定义
RCC	肾细胞癌
RD	推荐剂量
RECIST	实体瘤功效反应的评价标准, 1.1版
RNA	核糖核酸
SAE	严重不良事件
SAP	统计分析计划
SCCHN	头颈部鳞状细胞癌
SD	病情稳定
SkTnI	骨骼肌肌钙蛋白
SOP	标准操作规程
T <sub>3</sub>	三碘甲状腺原氨酸
T <sub>4</sub>	甲状腺素
TAM	肿瘤相关巨噬细胞
TB	结核
TCR	T细胞受体
TIL	肿瘤浸润淋巴细胞
T <sub>max</sub> , 最大	最大观察浓度的时间
TNF	肿瘤坏死因子
Trap5b	抗酒石酸酸性磷酸酶5b
ULN	正常上限
USP	《美国药典》
V <sub>ss</sub>	稳态分布容积
V <sub>z</sub>	终末期分布容积(如果 IV 并且如果多指数下降的话)
WBC	白细胞
WHO	世界卫生组织
WOCBP	有生育能力的女性

[1334] 6. 参考文献

[1335] Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, Smith RN, Yagita H, Akiba H, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med*. 2003;198(1):63-9.

[1336] Blazar BR, Carreno BM, Panoskaltsis-Mortari A, Carter L, Iwai Y, Yagita H, et al. Blockade of programmed death-1 engagement accelerates graft-versus-host disease lethality by an IFN- $\alpha$ -dependent mechanism. *J Immunol*. 2003;171:1272-7.

[1337] Carter LL, Fouser LA, Jussif J, Fitz L, Deng B, Wood CR, et al. PD-1: PD-Linhibitory pathway affects both CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells and is overcome by IL-2. *Eur J Immunol*. 2002;32(3):634-43.

[1338] Cassier P, Gomez-Roca C, Italiano A, Cannarile M, Ries C, Brillouet A, et al. Phase 1 study of RG7155, a novel anti-CSF1R antibody, in patients with locally advanced pigmented villonodular synovitis (PVNS). *J Clin Oncol*

suppl.2014;32:5abstract 10504.

[1339] Chemnitz JM,Parry RV,Nichols KE,June CH,Riley JL.SHP-1 and SHP-2associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death1 upon primary human T cell stimulation,but only receptor ligation prevents T cell activation.J Immunol.2004;173:945-54.

[1340] Dai X,Ryan G,Hapel A,Dominguez M,Russell R,Kapp S,et al.Targeted disruption of the mouse colony-stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis,mononuclear phagocyte deficiency,increased primitive progenitor cell frequencies,and reproductive defects.,Blood.2002;99:111-20.

[1341] Dunn GP,Bruce AT,Ikeda H,Old LJ,Schreiber RD.Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape.Nat Immunol.2002;3:991-8.

[1342] Freeman GJ,Long AJ,Iwai Y,Bourque K,Chernova T,Nishimura H,et al.Engagement of the PD 1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation.J Exp Med.2000; 192 (7) :1027-34.

[1343] Gabbay MB,Thomas J,Gibbs A,Hold P.A randomized crossover trial of the impact of additional spermicide on condom failure rates.Sex Transm Dis.2008; 35:862-8.

[1344] Greenwald RJ,Freeman GH,Sharpe AH.The B7 family revisited.Annu Rev Immunol.2004;23:515-48.

[1345] Habicht A,Dada S,Jurewicz M,Fife BT,Yagita H,Azuma M,et al.A link between PDL1 and T regulatory cells in fetomaternal tolerance.J Immunol.2007; 179:5211-9.

[1346] Hamilton J,Achuthan A.Colony stimulating factors and myeloid cell biology in health and disease.Trends in Immunology,2013;34:81-89.

[1347] Kaufmann DE,Walker BD.Programmed death-1 as a factor in immune exhaustion and activation in HIV infection.Curr Opin HIV Aids.2008;3 (3) :362-7.

[1348] Kestelman P,Trussel,J.Efficacy of the simultaneous use of condoms and spermicides.Family Planning Perspectives.1991;23 (5) :226-7.

[1349] Komohara Y,Jinushi M,Takeya M.Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors.Cancer Sci.2014;105:1-8.

[1350] Kuang DM,Zhao Q,Peng C,Xu J,Zhang JP,Wu C,et al.Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1.J Exp Med.2009;206 (6) :1327-37.

[1351] Latchman Y,Wood CR,Chernova T,Chaudhary D,Borde M,Chernova I,et al., PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation.Nat Immunol.2001;2 (3) :261-268.

[1352] Lavin Y,Merad M.Macrophages:gatekeepers of tissue integrity.Cancer

Immunol Res.2013;1 (4) :201-9.

[1353] Lavin Y,Winter D,Blecher-Gonen R,David E,Keren-Shaul H,Merad M,et al.Tissue-dependent macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment.Cell.2014;159:1312-26.

[1354] Llosa NJ,Cruise M,Tam A,Wicks EC,Hechenbleikner EM,Taube JM,et al.The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints.Cancer Discov.2015;5(1) : 43-51.

[1355] Masteller E,Wong,B.Targeting IL-34 in chronic inflammationDrug Discov Today,2014;19:1212-16.

[1356] Nishimura H,Nose M,Hiai H,Minato N,Honjo T.Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor.Immunity.1999;11:141-51.

[1357] Nishimura H,Honjo T.PD-1:an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance.Trends Immunol.2001a;22:265-8.

[1358] Nishimura H,Okazaki T,Tanaka Y,Nakatani K,Hara M,Matsumori A,et al.Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice.Science.2001b;291:319-22.

[1359] Nivolumab Investigator's Brochure.Version 13.Bristol-Myers Squibb.21July2014

[1360] Noy R,Pollard J.Tumor-associated macrophages:from mechanisms to therapy.Immunity.2014;41:49-61.

[1361] Okazaki T,Tanaka Y,Nishio R,Mitsuiye T,Mizoguchi A,Wang J,et al.Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice.Nat Med.2003;9:1477-83.

[1362] Opdivo[package insert].Princeton,NJ:Bristol-Myers Squibb Company; March,2015.

[1363] Pardoll D.Does the immune system see tumors as foreign or self?Annu Rev Immunol.2003;21:807-39.

[1364] Pyonteck S,Akkari L,Schuhmacher A,Bowman R,Sevenich L,Quail D,et al.CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression.Nat Med.2013;19:1264-72.

[1365] Radi Z,Guzman R,Bell R.Increased connective tissue extracellular matrix in the op/op model of osteopetrosis.Pathobiology.2009;76:199-203

[1366] Radi Z,Koza-Taylor P,Bell R,Obert L,Runnels H,Beebe J,et al.Increased serum enzyme levels associated with Kupffer cell reduction with no signs of hepatic or skeletal muscle injury.Am J Pathol.2011;179:240-247.

[1367] Ries C,Cannarile M,Hoves S,Benz J,Wartha K,Runza V,et al.Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for

cancer therapy. *Cancer Cell*.2014;25:846-59.

[1368] Rizvi NA,Mazeires J,Planchard D,Stinchcombe TE,Dy GK,Antonia SJ,et al.Activity and safety of nivolumab,an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced,refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063):a phase 2,single-arm trial.*Lancet Oncol*.2015;16(3):257-65.

[1369] Ruffell B,Coussens LM.Macrophages and therapeutic resistance in cancer.*Cancer Cell*.2015;27:462-72.

[1370] Rutebemberwa A,Ray SC,Astemborski JL,Levine J,Liu L,Dowd KA,et al.High-programmed death-1 levels on hepatitis C virus-specific T cells during acute infection are associated with viral persistence and require preservation of cognate antigen during chronic infection.*J Immunol*.2008;181:8215-25.

[1371] Sadis S,Mukherjee A,Olson S,Dokmanovich M,Maher R,Cai C,et al.Safety, pharmacokinetics,and pharmacodynamics of PD-0360324,a human monoclonal antibody to monocyte/macrophage colony stimulating factor,in healthy volunteers.ACR/ARHP Scientific Meeting 2009,Oct 17-21,Philadelphia,PA,Poster 408.

[1372] Salama AD,Chitnis T,Imitola J,Ansari MJ,Akiba H,Tushima F,et al.Critical role of the programmed death-1(PD-1)pathway in regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis.*J Exp Med*.2003;198:71-8.

[1373] Sharpe AH,Wherry EJ,Ahmed R,Freeman GJ.The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection.*Nature Immunol*.2007;8:239-45.

[1374] Sheppard KA,Fitz LJ,Lee JM,Benander C,George JA,Wooters J,et al.PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKC-theta.*FEBS Letters*.2004;574:37-41.

[1375] Tumeh PC,Harview CL,Yearley JH,Shintaku IP,Taylor EJM,Robert L,et al.PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance.*Nature*.2014;515:568-71.

[1376] Velu V,Titanji K,Zhu B,Husain S,Pladevega A,Lai L,et al.Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade.*Nature*.2009;458:206-10.

[1377] Wang C,Thudium KB,Han M,Wang XT,Huang H,Feingersh D,et al.In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab,BMS-936558,and in vivo toxicology in non-human primates.*Cancer Immunol Res*.2014;2:846-56.

[1378] Weber JS,D'Angelo SP,Minor D,Hodi FS,Gutzmer R,Neyns B,et al.Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment(CheckMate 037):a randomised, controlled,open-label,phase 3 trial.*Lancet Oncol*.2015;16(4):375-84.

[1379] Wolchok JD, Hoos A, O' Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009;15:7412-20.

[1380] Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. Nat Rev Immunol. 2006;6:715-27.

[1381] Zhu Y, Knolhoff B, Meyer M, Nywening T, West B, Luo J, et al. CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models. Cancer Res. 2014; 74:5057-69.

[1382]

附录A – 评估计划

1a期Cabiralizumab单一疗法和联合 – 患者评估计划

程序 <sup>a, b</sup>	筛选	周期1				周期2	周期 <sup>x†</sup>	治疗完成/ 提早终止 访视	
		第1天	第2天	第4天	第8天				
	第-28天到 第0天	第1周				第3周	≥第5周		
知情同意	X								
审查/确认证格标准	X	X							
医学史/人口统计数据	X	X							
体格检查 <sup>c</sup>	X	X			X	X	X	X	
身高和体重 <sup>d</sup>	X	X				X	X	X	
生命体征 <sup>e</sup>	X	X			X	X	X	X	
ECOG体能状态 <sup>f</sup>	X	X				X	X	X	
筛选实验室 <sup>g</sup>	X								
临床安全性实验室检验 <sup>h</sup>	X	X			X	X	X	X	
12导联ECG <sup>i</sup>	X							X	
CT/MRI肿瘤评估 <sup>j,k</sup>	X						X	X	
血清妊娠试验 <sup>l</sup>	X	X						X	
活检 <sup>m</sup>	X						X	X	
PK取样 <sup>n,o</sup>		X	X	X	X	X	X	X	
PD取样 <sup>n</sup>		X	X	X	X	X	X	X	
ADA取样 <sup>n</sup>		X				X	X	X	
ANA检测 <sup>p</sup>		X				X	X	X	
研究药物 <sup>q</sup>		X				X	X		
不良事件		X					X	X	
先前/伴随用药		X	-----X				-----X		X

[1383] 1a期评估计划的注解

[1384] a. 除非具体规定,程序将在预定时间点的±72小时内完成,并与Cabiralizumab输注的施用日同步。

[1385] b.如果有临床指征的话,可以在任何时间获得任何临床评估、实验室研究或另外的非特定试验。

[1386] c.标准体格检查将依照研究者的决定进行,特别是要跟踪体格所见(physical findings)一直到消除。应随时进行有针对性的体格检查,在AE报告上予以跟踪。

[1387] d.只需要在筛选时记录身高(用于BMI计算)。需要在每个周期的第1天记录体重。基于第1周期第1天的第一个剂量,只有当体重变化>10%时,才会调整剂量。

[1388] e.生命体征包括仰卧位的脉搏、呼吸频率、血压和体温。在施用之前和每次IV输注完成之后,在以下时间点进行测定:给药后5分钟、15分钟、30分钟和1小时(仅对于Cabiralizumab在给药后30分钟和1小时)。仅在给药前在静息时和用力后进行脉搏血氧饱和度测定。

[1389] f.将在施用前72小时内(每个周期的第1天)进行患者ECOG状态评估。

[1390] g.筛选实验室检验包括乙型肝炎(HBsAg和HBcAb)、丙型肝炎(HCV抗体)、HIV抗体和Qu抗feron试验(对于潜伏性TB)的血清学检查。

[1391] h.临床安全性实验室检验:

[1392] 血液学,包括CBC与分类、血小板、血红蛋白、红细胞压积、RBC和RBC指数

[1393] 化学,包括CK(肌酸激酶)、AST(天冬氨酸转氨酶)、ALT(丙氨酸转氨酶)、碳酸氢盐、胆红素(直接胆红素和总胆红素)、BUN(血尿素氮)、钙、氯、肌酐、葡萄糖、LDH(乳酸脱氢酶)、磷、钾、钠、以及,如果适用的话,血清妊娠试验。在任何时间,如果CK升高,则检测肌钙蛋白(心肌和骨骼肌)、CK同工酶、醛缩酶和心电图;每日重复或以在临床指征的其他间隔期重复CK和这些附加试验,直到降低或稳定时为止。如果AST或ALT升高,则检测总血清胆红素、碱性磷酸酶;每日重复或以在临床指征的其他的间隔期重复检测,直到降低或稳定时为止。如果有临床指征的话,可以随时进行另外的试验。

[1394] 尿分析,仅在筛选时以及在有临床指征时进行。

[1395] i.在筛选和治疗完成/提早终止访视时(在PK抽血后,记录确切的时间)获取ECG记录。在任何时间,如果血清CK或心肌肌钙蛋白升高,应获取另外的ECG;如果异常(不包括窦性心动过速),应获取ECG(如果有临床指征的话),直到异常消除或在临床上稳定时为止。如果有临床指征的话,可以随时进行另外的ECG。只要可能,每名患者的ECG都应从同一台机器获得。为了将变异性降低到最低限度,重要的是在每次ECG评估之前,患者处于静息位置至少5分钟。对于每次ECG评估,应保持一致的体位,以防止心率变化。在ECG之前的静息期期间和ECG记录期间,应避免环境干扰(如电视、广播、对话)。

[1396] j.按照实体瘤响应评价标准(RECIST) v1.1,测定肿瘤部位的CT/MRI。如果患者在预定的CT/MRI扫描之前终止,则受试者应在治疗完成/提早终止访视时进行扫描。站点应使用相同的测定模式,以保持不同时间点的一致性。

[1397] k.对于继续治疗的患者,前12个月每8周一次(此后每12周一次)并且在最后一个剂量的研究治疗之后28天(±7天)进行。如果在治疗完成/提早终止访视之前8周内进行了CT/MRI扫描,或者如果预先确定了肿瘤进展,则不需要重复CT/MRI扫描。

[1398] l.所有有生育能力的女性(包括那些已经过输卵管结扎的女性)都将在筛选时、在第1周期第1天、在治疗完成/提早终止时以及在有临床指征时进行血清妊娠试验。

[1399] m.将在筛选时和第3周期第1天施用之前采集原发肿瘤或转移性肿瘤部位的活检。

建议在治疗结束时记录到进展的患者接受另一次活检。将评定活检的肿瘤相关白细胞、肿瘤增殖和细胞死亡标志。

[1400] n. 采集样本用于PK、PD、和ADA分析。并非所有访视都将需要针对所有这三项进行采集-关于采集计划参见附录C。

[1401] o. 将在研究药物的第1、2、3、5、8、9、13、21周期的第1天以及在治疗结束时采血以评估C<sub>max</sub>和C<sub>min</sub>。

[1402] p. 通过间接荧光抗体 (IFA) 检测抗核抗体 (ANA)。如果滴度为阳性, 则检查红细胞沉降率 (ESR) 和C反应蛋白 (CRP) 来确认结果。将在第1、2、3、5、9、13、21周期施用之前进行检查, 然后在治疗中每6个周期检查一次, 并且在治疗完成/提早终止访视时进行检查。

[1403] q. 将在14天周期中每2周施用一次Cabiralizumab+/-纳武单抗研究药物, 持续4周。可以继续给药直到PD或有不可接受的毒性时为止。

[1404] r. 对于那些继续治疗但没有进行性疾病的征象或毒性的患者, 这些评估将在每个后续剂量之前进行 (具有附录B所指出的例外)



[1405]

附录B – 评估计划  
1b期Cabiralizumab + 纳武单抗 - 患者评估计划

程序 <sup>a, b</sup>	筛选	周期1				周期2	周期 <sup>s</sup>	治疗完成/ 提早终止 访视
	第-28天到 第0天	第1天	第2天	第4天	第8天	第1天		
		第1周				第2周	≥第5周	
知情同意	X							
审查/确认资格标准	X	X						
医学史/人口统计数据	X	X						
体格检查 <sup>c</sup>	X	X			X	X	X	X
身高和体重 <sup>d</sup>	X	X				X	X	X
生命体征 <sup>e</sup>	X	X			X	X	X	X
ECOG体能状态 <sup>f</sup>	X	X				X	X	X
筛选实验室 <sup>g</sup>	X							
临床安全性实验室检验 <sup>h</sup>	X	X			X	X	X	X
12导联ECG <sup>i</sup>	X							X
CT/MRI肿瘤评估 <sup>j,k</sup>	X						X	X
血清妊娠试验 <sup>l</sup>	X	X						X
活检 <sup>m</sup>	X						X	X
PK取样 <sup>n,o</sup>		X	X	X	X	X	X	X
PD取样 <sup>n</sup>		X	X	X	X	X	X	X
ADA取样 <sup>n</sup>		X				X	X	X
ANA检测 <sup>p</sup>		X				X	X	X
研究药物 <sup>q,r</sup>		X				X	X	
不良事件	X-----X							
先前/伴随用药	X-----X							

[1406] 1b期评估计划的注解

[1407] a.除非具体规定,程序将在预定时间点的+72小时内完成,并与Cabiralizumab输注的施用日同步。

[1408] b.如果有临床指征的话,可以在任何时间获得任何临床评估、实验室研究或另外的非特定试验。

[1409] c.将如研究者的决定,进行标准体格检查,特别是要随访体格所见一直到消除。应随时进行有针对性的体格检查,在AE报告上予以跟踪。有临床指征时,将拍摄基线时的受试者眼睛的照片,随后在随访时拍摄。

[1410] d.只需要在筛选时记录身高(用于BMI计算)。需要在每个周期的第1天记录体重。基于第一个剂量,只有当体重变化>10%时,才会调整剂量。

[1411] e.生命体征包括仰卧位的脉搏、呼吸频率、血压和体温。在施用之前和IV输注完成之后,在以下时间点进行测定:施用后5分钟、15分钟、30分钟和1小时(仅对于Cabiralizumab在施用后30分钟和1小时)。仅在施用前在静息时和用力后进行脉搏血氧饱和度测定。

[1412] f.将在施用前96小时内(每个周期的第1天)进行患者ECOG状态评估。

[1413] g.筛选实验室包括乙型肝炎(HBsAg和HBcAb)、丙型肝炎(HCV抗体)、HIV抗体和Qu抗feron试验(对于潜伏性TB)的血清学检查。

[1414] h.临床安全性实验室检验:

[1415] 血液学,包括CBC与分类、血小板、血红蛋白、红细胞压积、RBC和RBC指数

[1416] 化学,包括CK(肌酸激酶)、AST(天冬氨酸转氨酶)、ALT(丙氨酸转氨酶)、碳酸氢盐、胆红素(直接胆红素和总胆红素)、BUN(血尿素氮)、钙、氯、肌酐、葡萄糖、LDH(乳酸脱氢酶)、磷、钾、钠、以及,如果适用的话,血清妊娠试验。在任何时间,如果CK升高,则检测肌钙蛋白(心肌和骨骼肌)、CK同工酶、醛缩酶和心电图;每日重复或以在临床指征的其他的间隔期重复CK和这些附加试验,直到降低或稳定时为止。如果AST或ALT升高,则检测总血清胆红素、碱性磷酸酶;每日重复或以在临床指征的其他的间隔期重复检测,直到降低或稳定时为止。如果有临床指征的话,可以随时进行另外的试验。

[1417] 尿分析,仅在筛选时以及在有临床指征时进行。

[1418] i.在筛选和治疗完成/提早终止访视时(在PK/PD抽血后,记录确切的时间)获取ECG记录。在任何时间,如果血清CK或心肌肌钙蛋白升高,应获取另外的ECG;如果异常(不包括窦性心动过速),应获取ECG(如果有临床指征的话),直到异常消除或在临床上稳定时为止。如果有临床指征的话,可以随时进行另外的ECG。只要可能,每名患者的ECG都应从同一台机器获得。为了将变异性降低到最低限度,重要的是在每次ECG评估之前,患者处于静息位置至少5分钟。对于每次ECG评估,应保持一致的体位,以防止心率变化。在ECG之前的静息期期间和ECG记录期间,应避免环境干扰(如电视、广播、对话)。如果有临床指征的话,可以随时进行另外的试验。

[1419] j.按照实体瘤反应评价标准(RECIST) v1.1,判断肿瘤部位的CT/MRI。如果受试者在预定的CT/MRI扫描之前终止,则受试者应在治疗完成/提早终止访视时进行扫描。使用RECIST v1.1评定每次CT/MRI的反应。在PD-1抗性黑素瘤和鳞状肺癌的情况下,需要在第4和第6周期结束时进行CT扫描。站点应该优选地使用相同的测定模式,以保持不同时间点的一致性。除非有临床指征,所有其他癌症类型的肿瘤评估将每2个月(4个周期)进行一次。

[1420] k.对于继续治疗的受试者,前12个月每8周一次(此后每12周一次)并且在最后一个剂量的研究治疗之后28天(±7天)进行。如果在治疗完成/提早终止访视之前8周内进行

了CT/MRI扫描,或者如果预先确定了肿瘤进展,则不需要重复CT/MRI扫描。

[1421] 1.所有有生育能力的女性(包括那些已经过输卵管结扎的女性)都将在筛选时、在治疗完成/提早终止时以及在有临床指征时进行血清妊娠试验。

[1422] m.将在筛选时和第3周期第1天施用之前采集原发肿瘤或转移性肿瘤部位的活检。建议在治疗结束时记录到进展的受试者接受另一次活检。将评定活检的肿瘤相关白细胞、肿瘤增殖和细胞死亡标志。

[1423] n.采集样本用于PK、PD、和ADA分析。并非所有访视都将需要针对所有这三项进行采集-关于采集计划参见附录C。

[1424] o.将在研究药物的第1、2、3、5、8、9、13、21周期的第1天以及在治疗结束时采血以评估C<sub>max</sub>和C<sub>min</sub>。

[1425] p.通过间接荧光抗体(IFA)检测抗核抗体(ANA)。如果滴度为阳性,则检查红细胞沉降率(ESR)和C反应蛋白(CRP)来证实结果。将在第1、2、3、5、9、13、21周期施用之前进行检查,然后在治疗中每6个周期检查一次,并且在治疗完成/提早终止访视时进行检查。

[1426] q.通过30分钟IV输注施用Cabiralizumab和纳武单抗两者。首先施用纳武单抗,在2次输注之间休息30分钟,然后经过30分钟输注Cabiralizumab。

[1427] r.将在14天周期中每2周施用一次Cabiralizumab+纳武单抗研究药物,并继续施用直到PD或有不可接受的毒性时为止。

[1428] s.对于那些继续治疗但没有进行性疾病的征象或毒性的患者,这些评估将在每个后续剂量之前进行(具有附录B所指出的例外)。

[1429]

附录C – 样本采集计划

1a/b期：药代动力学和药效学血样采集的研究流程图

研究周期	研究日	时间点	样本类型
周期1	筛选(第-28天)	筛选	活检组织
			Cabiralizumab和纳武单抗PK (血清)
	第1天	输注前	Cabiralizumab和纳武单抗ADA (血清)
			选定的血清标志(血清)
			ANA (血清)
			CD14+/CD16+单核细胞、MDSC组(全血)
			通过RNA测序的基因表达(全血)
			T细胞表型(冷冻PBMC)
			细胞因子多重组(血清)
			Cabiralizumab和纳武单抗PK (血清)
		输注之后15分钟	Cabiralizumab PK (血清)
		输注之后4小时	Cabiralizumab PK (血清)
	第2天	输注之后24小时	通过RNA测序的基因表达(全血)
			细胞因子多重组(血清)
	第4天	输注之后72小时	Cabiralizumab PK (血清)

[1430]

	第8天	输注之后168小时	CD14+/CD16+单核细胞, (全血)
			通过RNA测序的基因表达(全血)
			Cabiralizumab PK (血清)
			CD14+/CD16+, (全血)
			基因表达(全血)
			T细胞表型(冷冻PBMC)
			细胞因子多重组(血清)
			活检组织(在第3周期第1天施用之前取得)
			Cabiralizumab和纳武单抗PK (血清)
			Cabiralizumab和纳武单抗ADA (血清)
周期2-3	第1天	输注前	选定的血清标志(血清)
			ANA (血清)
			CD14+/CD16+单核细胞, (全血)
			通过RNA测序的基因表达(全血)
			MDSC组(全血)(仅周期3)
			T细胞表型(冷冻PBMC), (仅在周期3之前; 应当与组织活检对应)
			细胞因子多重组(血清)
			Cabiralizumab PK (血清)(仅周期2)
			Cabiralizumab和纳武单抗PK (血清)
周期8	第1天	输注之后15分钟	
		输注之后15分钟	

[1431]

周期5、9、13、 21	第1天	输注前	Cabiralizumab和纳武单抗PK (血清)
			选定的血清标志(血清)(在周期9之前)
			ANA (血清) (并且, 在周期21之后开始每6个周期一次)
			CD14+/CD16+单核细胞(全血)(在周期9之前)
			通过RNA测序的基因表达(全血)
			Cabiralizumab和纳武单抗ADA (血清)(在周期5、13和21施用之前)
			细胞因子多重组(血清)(在周期9和21施用之前)
治疗完成/提 早终止	研究停止/PD	治疗后	已经记录到疾病进展的患者的活检组织
			Cabiralizumab和纳武单抗PK (血清)
			Cabiralizumab和纳武单抗ADA (血清)
			选定的血清标志(血清)
			ANA (血清)
			CD14+/CD16+单核细胞, (全血)
			细胞因子多重组(血清)
最后一次施 用后100天			通过RNA测序的基因表达(全血)
			Cabiralizumab和纳武单抗ADA (血清)
			Cabiralizumab PK (血清)

[1432] 附录D-用于PD分析的样本采集

[1433] 血样

- [1434] 全血分析
- [1435] CD14+/CD16+单核细胞
- [1436] 基因表达
- [1437] 用于SNP分析的DNA
- [1438] 血清分析
- [1439] Cabiralizumab的PK
- [1440] 纳武单抗的PK
- [1441] Cabiralizumab的ADA
- [1442] 纳武单抗的ADA
- [1443] ANA (如果结果为阳性,请检查ESR和CRP加以证实)
- [1444] 多重血清细胞因子
- [1445] 选定的血清标志
- [1446] 冷冻PBMC分析,用于通过流式细胞术表征T细胞、单核细胞和髓源性抑制细胞
- [1447] 肿瘤活检样本
- [1448] 选定生物标志的IHC分析
- [1449] 基因表达分析
- [1450] T细胞受体克隆性
- [1451] 新抗原分析
- [1452] 实施例5:Ia/Ib期单一疗法以及Cabiralizumab和纳武单抗组合疗法试验结果
- [1453] 在上述研究中,评价了24位接受Cabiralizumab的实体瘤患者,并评价了205位接受Cabiralizumab和纳武单抗组合疗法的实体瘤患者。所述患者的基线特征如下所示:
- [1454] 表6

[1455]

	<b>Cabiralizumab 单一疗法</b> (n = 24)	<b>Cabiralizumab + 纳武单抗</b> (n = 205)
中位年龄(范围), 岁 < 65 岁, n (%)	65.5 (48-88) 10 (42)	64 (25-85) 110 (54)
男性, n (%)	13 (54)	100 (49)
ECOG体能状态, n (%)		
0	7 (29)	55 (27)
1	17 (71)	145 (71)
2	0	4 (2)
未报告	0	1 (<1%)
先前方案数, n (%)		
0	0	7 (3)
1	5 (21)	47 (23)
2	2 (8)	58 (28)
≥ 3	17 (71)	93 (45)
对于转移性疾病的先前方案数, n (%)		
0	7 (29)	77 (38)
1	6 (25)	28 (14)
2	3 (13)	44 (21)
≥ 3	8 (33)	56 (27)

[1456] 组合的安全性概况通常与纳武单抗(Brahmer J等人,N.Engl.J.Med.373:123-135 (2015);Ferris RL等人,N.Engl.J.Med.375:1856-67 (2016))和Cabiralizumab单一疗法的安全性概况一致。最常见的与治疗最相关的不良事件是肌酸激酶和血清肝酶升高(胆红素不升高)。这些可能由Cabiralizumab消除Kupffer细胞(巨噬细胞)继发性引起的。下表提供了安全概况的总结。

[1457] 表7

[1458]

	<b>Cabiralizumab单一疗法</b> (n = 24)		<b>Cabiralizumab + 纳武单抗</b> (n = 205)	
	<b>任何级别, n (%)</b>	<b>3-4 级, n (%)</b>	<b>任何级别, n (%)</b>	<b>3-4 级, n (%)</b>
<b>任何治疗相关的AE (TRAE)</b>	15 (63)	13 (54)	184 (90)	100 (49)



引起停药的不良事件	3 (13)	2 (8)	15 (7)	10 (5)
<b>临床TRAEs (≥ 15%的组合治疗的患者)</b>				
眶周水肿	5 (21)	0	84 (41)	1 (<1)
疲劳	7 (29)	0	74 (36)	11 (5)
皮疹	1 (4)	1 (4)	38 (19)	8 (4)
瘙痒	2 (8)	0	34 (17)	2 (1)
恶心	3 (13)	0	30 (15)	0
<b>感兴趣的治疗相关的实验室异常</b>				
血清酶升高 <sup>a</sup>	10 (42)	9 (38)	103 (50)	40 (20)
胰酶升高 <sup>b</sup>	3 (13)	2 (8)	42 (20)	24 (12)
<b>治疗相关的死亡</b>	0		3 (1.5) <sup>c</sup>	

[1460] <sup>a</sup>包括提示CPK,AST,ALT和LDH升高的AE术语。<sup>b</sup>包括提示淀粉酶和脂肪酶升高的AE术语。<sup>c</sup>包括肺炎(n=1,Cabiralizumab1mg/kg+纳武单抗),呼吸窘迫(n=1,Cabiralizumab 4mg/kg+纳武单抗)和急性呼吸窘迫(n=1,Cabiralizumab 4mg/kg+纳武单抗)

[1461] AE=不良事件;ALT=丙氨酸转氨酶;AST=天冬氨酸转氨酶;CPK=肌酸磷酸激酶;LDH=乳酸脱氢酶

[1462] Cabiralizumab的单一疗法或与纳武单抗联合给药的清除率相似。Cabiralizumab在4mg/kg或更高剂量下Q2W的PK接近线性剂量范围,表明靶标介导的清除率饱和。在所有被测试的肿瘤类型中,在存在纳武单抗的情况下使用Cabiralizumab 4mg/kg剂量的暴露是相似的。伴有或不伴有纳武单抗的Cabiralizumab也显示出低免疫原性。(未显示PK和免疫原性数据)。

[1463] 在34例患有晚期实体瘤的患者中获得在第一剂量的Cabiralizumab或第一剂量的Cabiralizumab加纳武单抗后每微升外周血中CD14+CD16++非典型单核细胞的浓度(参见图3A和3B)。如图3A所示,至少2mg/kg Cabiralizumab的单一疗法或至少4mg/kg Cabiralizumab加3mg/kg纳武单抗Q2W的组合疗法足以使得CD14+CD16++单核细胞的水平在初次给药的3天内降至低于每微升10个单核细胞,并且另外保持低于该阈值至少10天的时期,或保持直至第14天的下一次计划给药。当Cabiralizumab的Q2W剂量为4mg/kg时,循环CD14+CD16++非典型单核细胞的剂量依赖性降低达到最大值。图3B显示在胰腺癌患者群组和其他的其他癌症患者中,这些水平保持在每微升外周血中10个单核细胞以下。

[1464] 在该试验的胰腺癌群组中,患者的人口统计学和安全性概况如下表所示。在列出的33位患者中,有31位具有可评估的响应。

[1465] 表8

[1466]

	<b>Cabiralizumab 4 mg/kg + 纳武单抗3 mg/kg</b>
	<b>胰腺癌(n = 33)</b>
<b>中位年龄(范围), 岁</b> <b>&lt; 65 岁, n (%)</b>	64 (37-85) 17 (52)
<b>男性, n (%)</b>	17 (52)
<b>ECOG体能状态, n (%)</b> 0 1 2	13 (39) 19 (58) 1 (3)
<b>先前方案数, n (%)</b> 0 1 2 ≥ 3	1 (3)* 3 (9) 14 (42) 15 (45)
<b>对于转移性疾病的先前方案数, n (%)</b> 0 1 2 ≥ 3	7 (21) 4 (12) 12 (36) 10 (30)

[1467] \*患者不适用或拒绝标准疗法。

[1468] 表9

[1469]

	<b>Cabiralizumab 4 mg/kg + 纳 武单抗3 mg/kg</b>
	<b>胰腺癌(n = 33)</b>

	任何级别 n (%)	3/4级 n (%)
任何TRAE	31 (94)	20 (61)
导致停药的AE	3 (9)	3 (9)
≥ 15%的患者中的临床TRAE 81/5000 疲劳 牙周水肿 皮疹 呕吐 低钠血症 腹泻 皮疹斑丘疹 感兴趣的治疗相关的实验室异常 血清酶升高 <sup>a</sup> 胰酶升高 <sup>b</sup>	14 (42) 10 (30) 7 (21) 7 (21) 6 (18) 5 (15) 5 (15) 17 (52) 2 (6)	1 (3) 0 0 0 3 (9) 1 (3) 3 (9) 11 (33) 1 (3)
治疗相关的死亡	0	

[1471] <sup>a</sup>包括提示CPK,AST,ALT,和LDH升高的AE术语。<sup>b</sup>包括提示淀粉酶和脂肪酶升高的AE术语。

[1472] 在图4中以散点图显示了该试验中观察到的胰腺癌患者的响应。在31位可评估患者中,有5位显示出持久的临床获益(16%),确认的客观响应率(ORR)为10%(3位已确认的响应)。所有这三个已确认的响应都正在微卫星稳定型(MSS)疾病患者中观察到,这些患者历来没有显示出抗PD-1/PD-L1抑制剂治疗的益处。响应伴随着肿瘤负荷从基线的急剧下降,例如,在开始治疗的50到100天内至少减少了30%(见图4)。

[1473] 此外,已经转移到肝脏的一名经过大量预先治疗的MSS胰腺癌患者显示转移肿瘤的肿瘤负荷降低了75%(参见图5)。具体而言,一位接受了4种化疗方案(包括FOLFIRINOX,吉西他滨/纳米白蛋白结合型紫杉醇,5-FU/甲酰四氢叶酸/脂质体伊立替康,和脂质体伊立替康方案)的58岁的老年男性患者实现了部分响应,肿瘤负荷的最佳变化为-52%,CA19-9水平下降了99%。此外,一位曾接受过4种先前的化疗方案(辅助FOLFIRINOX,FOLFIRINOX,卡培他滨,和吉西他滨加纳米白蛋白结合型紫杉醇)的63岁的老年男性患者也显示出持久的部分响应(参见图14)。如图14所示,经过几个月的治疗后,使用Cabiralizumab和纳武单抗治疗较之此前观察到的肺部病变明显减少(2017年2月与2017年7月的扫描值进行比较,参见2017年2月扫描中的白色箭头)。该患者实现了部分响应,肿瘤负荷的最佳变化为-50%。CA19-9水平比基线下降了96%。截至2017年11月,该患者的响应正在进行中。

[1474] 实施例6:胰腺癌患者中伴有和不伴有化学疗法的Cabiralizumab和纳武单抗组合的II期临床试验

[1475] 进行了一项开放标签、随机的II期临床试验,以评估Cabiralizumab和纳武单抗组合(伴有和不伴有化疗)在晚期胰腺癌患者中的疗效,安全性,耐受性,药代动力学和药效学。例如,目前在美国晚期胰腺癌患者的治疗选择有限。例如,吉西他滨联合纳米白蛋白结合型紫杉醇(**Abraxane®**)被批准用于晚期胰腺癌的一线治疗。5-FU、甲酰四氢叶酸和伊立替康脂质体(**Onivyde®**)的联合化疗也已批准用于尽管接受基于吉西他滨的化疗但仍有进展的患者。在这项研究中,先前已接受基于吉西他滨或5-氟尿嘧啶(5-FU)的标准一线治疗选择治疗但在该治疗后进展的晚期转移性癌症患者,将接受Cabiralizumab联合纳武单抗的治疗同时接受或不接受吉西他滨/**Abraxane®**或FOLFOX(奥沙利铂,5-FU,甲酰四氢叶酸组合)的化疗。

[1476] 该研究将评估6、9、12个月时的中位无进展生存期(PFS),6个月、1年和2年时的总生存率(OSR),客观响应率(ORR)和中位响应持续时间(mDOR),以及不良事件和严重不良事件(AE和SAE)的发生率。PFS定义为从第一次给药之日起至第一次记录由于任何原因引起的任何疾病进展或死亡(以先到者为准)的时间。ORR和mDOR将根据RECIST v1.1标准进行评估。

[1477] 总体上,研究的每个治疗组中将有40位患者,总共4个治疗组。在A组中,将执行研究者选择的化疗方案,直到撤回同意、死亡或开始另一种抗癌治疗:吉西他滨/纳米白蛋白结合型紫杉醇(**Abraxane®**)或5-FU/甲酰四氢叶酸/伊立替康脂质体(**Onivyde®**)化疗。在B组中,患者将每2周接受4mg/kg Cabiralizumab,并每4周接受480mg纳武单抗,直到撤回同意、死亡或开始另一种抗癌治疗。在C组中,患者将每2周接受4mg/kg Cabiralizumab,每4周接受480mg纳武单抗,加吉西他滨/**Abraxane®**化疗,直至撤回同意、死亡或开始另一种抗癌治疗。在D组中,患者将每2周接受4mg/kg Cabiralizumab,并每4周接受480mg纳武单抗,加奥沙利铂/5-FU/甲酰四氢叶酸(FOLFOX)化疗,直至撤回同意、死亡或开始另一种抗癌治疗。具体来说,每个组的治疗方案如下:

[1478] 表10

[1479]

治疗组	治疗	剂量	频率
A	研究者选择的化疗方案	视情况而定	视情况而定
B, C, D	Cabiralizumab	4 mg/kg IV	Q2W
B, C, D	纳武单抗	480 mg IV	Q4W
C	吉西他滨	1000 mg/m <sup>2</sup> IV	第1、8、15天, Q4W
C	纳米白蛋白结合型紫杉醇( <b>Abraxane®</b> )	125 mg/m <sup>2</sup> IV	第1、8、15天, Q4W
D	奥沙利铂	85 mg/m <sup>2</sup> IV	第1、15天, Q4W
D	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup> 推注及 2400 mg/m <sup>2</sup> IV	第1、15天, Q4W
D	甲酰四氢叶酸	400 mg/m <sup>2</sup> IV	第1、15天, Q4W

[1480] 对于Cabiralizumab和纳武单抗的联合疗法(B,C,D组),首先以30分钟静脉注射纳武单抗,然后以30分钟静脉注射Cabiralizumab。两次静脉输注之间的时间通常为30分钟,但根据情况可能会更长或更短。Cabiralizumab将每2周(Q2W;即14+/-2天)给药一次;纳武单抗将每4周(Q4W;即28+/-2天)给药一次,直到疾病进展或因毒性而停药、撤回同意或研究结束。可以向距前次给药Cabiralizumab不少于12天给予受试者Cabiralizumab,并且可以向距前次给药纳武单抗不少于24天给予受试者纳武单抗。剂量是根据第一次给药Cabiralizumab前第1周期第1天的体重确定的。在治疗组C和治疗组D中,在接受纳武单抗和Cabiralizumab治疗后,应事先再给予30分钟的休息时间,再给予化疗方案。在治疗组A中,伊立替康脂质体注射(Onivyde®)与5-氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸的给药方案是:在90分钟内以70mg/m<sup>2</sup>的剂量注射伊立替康脂质体,然后在30分钟内以400mg/m<sup>2</sup>的甲酰四氢叶酸注射,然后经46个小时给药2400mg/m<sup>2</sup>的5-氟尿嘧啶,Q2W。在每个28天周期的第1天、第8天和第15天,经30至40分钟以静脉内输注的方式以125mg/m<sup>2</sup>的剂量给药纳米白蛋白结合型紫杉醇(Abraxane®)。在每个28天周期的第1天,第8天和第15天,在A组和C组中在纳米白蛋白结合型紫杉醇给药后立即以1000mg/m<sup>2</sup>的剂量经30至40分钟给药吉西他滨。在D组中,FOLFOLX的给药方式是在28天周期的第1和15天给药(分别为:在第1天经2小时给药85mg/m<sup>2</sup>奥沙利铂;在第1天经2小时给药400mg/m<sup>2</sup>甲酰四氢叶酸[甲酰四氢叶酸可与奥沙利铂同时给药];第1天推注400mg/m<sup>2</sup>5-FU,然后在经46小时连续输注2400mg/m<sup>2</sup>)。

[1481] 将对C组和D组中的头6名患者进行安全性评估,然后再继续使用这些治疗组,并招募更多受试者。在治疗第30、60和100天时将为患者收集血液,尿液,肿瘤样本和超声心动图。使用RECIST v1.1评估实体瘤的肿瘤进展或响应终点。

[1482] 该试验的纳入标准包括:

[1483] • 至少18岁,并已确认组织学或细胞学

[1484] • 诊断胰腺局部晚期或转移性腺癌,其已经在至少一线的系统化疗(基于吉西他滨或5-氟尿嘧啶的方案)期间或之后进展

[1485] • 从胰腺复发/转移性腺癌的首次全身治疗到进展的最短时间应至少为3个月

[1486] • RECIST v1.1可测量的疾病,除了目标病变外,至少还有一个病变可供活检

[1487] • 必须在研究治疗的第一剂量之前至少2周完成以前的姑息放疗。强烈建议在基线时有症状性肿瘤病变的在第一剂量的研究治疗的4周内可需要姑息放疗的患者在入组前接受姑息放疗

[1488] • 东部合作肿瘤组(ECOG)的体能状态≤1

[1489] • 能够接受强制性的治疗前和治疗时活检

[1490] • 如下定义的足够的骨髓功能:

[1491] i) 白细胞(WBC) ≥ 2000μL (在给予首次研究治疗后4周内稳定于(stable off)任何生长因子);

[1492] ii) 中性粒细胞 ≥ 1500μL (在给予首次研究治疗后的4周内稳定于任何生长因子);

[1493] iii) 血小板 ≥ 100x 10<sup>3</sup>μL (在给予首次研究治疗后2周内不允许输血以达到此水平);

[1494] iv) 血红蛋白 ≥ 8.5g/dL (在给予首次研究治疗后2周内不允许输血达到此水平)。

[1495] • 满足以下定义的其他器官功能：

[1496] i) 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST)  $\leq 3 \times$  机构 (institutional) ULN

[1497] ii) 总胆红素  $\leq 1.5 \times$  机构ULN (患有吉尔伯特综合症的参与者必须具有正常的直接胆红素)

[1498] iii) 血清肌酐  $\leq 1.5 \times$  ULN或肌酐清除率 (CLcr)  $\geq 40 \text{ mL/min}$  (使用下面的Cockcroft-Gault公式测量)：

[1499] • 女性CLcr=

[1500]  $((140 - \text{以岁计的年龄}) \times \text{以千克计的体重} \times 0.85) / (72 \times \text{以mg/dl计的血清肌酐})$

[1501] • 男性CLcr=

[1502]  $((140 - \text{以岁计的年龄}) \times \text{以千克计的体重} \times 1.00) / (72 \times \text{以mg/dl计的血清肌酐})$

[1503] • 能够遵守研究访视, 治疗, 程序, PK和PD样品收集以及所需的研究随访的能力。

[1504] • 有生育能力的妇女在首次治疗后的24小时内必须具有阴性的血清或尿液妊娠试验, 并且不能母乳喂养, 并且必须在研究期间和治疗结束后总共5个月内遵循避孕方法的说明

[1505] • 性活跃的男性必须同意在研究期间和治疗完成后7个月内遵循避孕指示, 并在此期间避免捐精。

[1506] 排除标准包括以下内容：

[1507] • 疑似, 已知或进行中的CNS转移 (仅在参与者有症状的情况下才需要成像)。

[1508] • 患有活动性, 已知性或疑似自身免疫性疾病的参与者。患有白癜风, I型糖尿病, 由于自身免疫性疾病而仅需激素替代的残留甲状腺功能减退症患者, 具有Grave病史的甲状腺功能正常的参与者 (怀疑患有自身免疫性甲状腺疾病的参与者必须第一剂量的研究治疗之前对甲状腺球蛋白和甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺刺激性免疫球蛋白为阴性), 不需要全身治疗的牛皮癣, 或没有外部触发的情况下预计不会复发的疾病与试验的医学监测员讨论后被允许纳入。

[1509] • 具有在研究治疗给药的14天内需要使用皮质类固醇 (每日泼尼松当量  $> 10 \text{ mg}$ ) 或其他免疫抑制药物进行全身性治疗的参与者, 但在没有活动性自身免疫性疾病的情况下, 肾上腺替代类固醇剂量大于每日  $10 \text{ mg}$  泼尼松当量。

[1510] • 有症状或可能会干扰疑似的治疗相关肺毒性的检测或管理的间质性肺疾病。

[1511] • 当前或病史中具有临床意义的肌肉疾病 (例如, 肌炎), 近期未解决的肌肉损伤, 或已知升高血清CK水平的任何疾病。

[1512] • 不受控制或严重的心血管疾病, 包括但不限于以下任何一项：

[1513] i) 最近6个月内的心肌梗塞或中风/短暂性脑缺血发作

[1514] ii) 过去3个月内不受控制的心绞痛

[1515] iii) 任何具有临床上严重的心律不齐的病史 (例如室性心动过速, 室性纤颤或扭转型心动过速)

[1516] iv) 其他临床上严重的心脏病病史 (例如, 心肌病, 纽约心脏协会功能分类III至IV的充血性心力衰竭, 心包炎, 严重的心包积液或心肌炎)

[1517] v) 与心血管疾病相关的每日补充氧气治疗的需求。

- [1518] • 任何慢性肝炎的病史,由以下证据证明:
- [1519] i) 乙型肝炎表面抗原阳性检测
- [1520] ii) 丙型肝炎病毒载量的阳性检测(通过聚合酶链反应[PCR])。
- [1521] • 先前的恶性肿瘤(非黑色素瘤皮肤癌,原位膀胱癌,胃癌,结直肠癌,子宫内膜癌,宫颈癌/异型增生,黑色素瘤或乳腺癌除外),除非在进入研究前至少两年内完全缓解,并且在研究期间不需要额外治疗。
- [1522] • 事先进行异体器官移植或同种异体骨髓移植。
- [1523] • 研究治疗4周内的任何大手术。参与者必须在接受第一剂量的研究治疗至少14天之前从大手术或重大外伤中恢复。
- [1524] • 在给予研究治疗之前,除脱发和疲倦外,所有归因于先前抗癌治疗的毒性必须已被解决至1级(美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准[NCI CTCAE]v4.03)或基线。
- [1525] • 允许具有归因于先前的抗癌治疗而导致的毒性的参与者加入,该毒性预期不会解决并导致长期的后遗症(如基于铂的疗法后的神经病)。
- [1526] • 不可控制的活动性感染的证据,其需要在给予研究药物之前≤7天进行肠胃外抗细菌、抗病毒或抗真菌治疗。
- [1527] • 任何不受控制的炎症性GI疾病,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。
- [1528] • 已知人类免疫缺陷病毒(HIV)检测呈阳性的历史或已知获得性免疫缺陷综合症(必须在当地规定的地点进行HIV检测)。
- [1529] • 任何不受控制的医疗状况或精神疾病,其被研究者认为是会对患者的安全构成风险,或干扰研究参与或对患者个人结果的解释。
- [1530] • 当前或近期(研究药物给药的3个月内)胃肠道疾病,其能够影响研究药物的吸收。
- [1531] • 在第一剂量的研究药物给药之前72小时内完成输血
- [1532] • 任何能够影响研究药物吸收的任何GI手术。
- [1533] • 无法忍受口服药物。
- [1534] • 无法进行静脉穿刺和/或忍受静脉给药。
- [1535] • 筛查潜伏性肺结核(TB)的阳性试验(例如T-SPOT或Quantiferon®试验)或活动性结核的证据。
- [1536] • 事先暴露于使用免疫细胞调节抗体方案的先前疗法,例如但不限于抗CSF1R,抗PD-1,抗PD-L1,抗PD-L2,抗CTLA-4抗体。
- [1537] • 第一剂量的研究治疗给药之前4周内的任何抗癌疗法(例如,化疗,生物制剂,疫苗或激素治疗),包括研究性药物,但非细胞毒性疗法除外,其中在任何研究治疗中,从最后一次剂量到首次治疗之间必须已经过了至少4周或5个半衰期内(以较短者为准);如果5个半衰期少于4周,则必须征得医学监督的同意。
- [1538] • 使用用于一般健康支持的植物制剂(例如草药补充剂,包括潜在的滥用药物或中药)进行治疗,或用其治疗随机化之前/治疗前2周内正在研究的疾病。
- [1539] • 在研究中同时使用他汀类药物。但是,患者在研究药物给药前使用他汀类药物超过3个月且处于稳定状态且无CK升高,可允许参加研究。
- [1540] • 在研究药物给药后的4周内可使用非肿瘤疫苗预防传染病(例如人乳头瘤病毒

疫苗)。灭活的季节性流感疫苗可在治疗和治疗前给予患者,而不受限制。可以允许活病毒或其他临床指示的传染性疫苗接种(即气胸,变异细胞等),但必须与医学监测员讨论,并且可能需要在疫苗接种之前和之后进行研究药物清除期。

[1541] • 具有异常血清化学值的患者,其被研究者认为具有临床意义,将被排除在研究之外。这包括表现出与异常血清化学值有关的临床体征和症状的患者,以及其血清化学值无症状但临床上有意义的患者(例如低钾血症或低钠血症)。

[1542] • 凝血病或出血体质的证据

[1543] • 需要穿刺或药物治疗的腹水

[1544] • 大于1级的神经病变(对于接受纳米白蛋白结合型紫杉醇的治疗组B患者)

[1545] • 白蛋白低于3g/dL

[1546] • 在身体检查,生命体征,心电图或临床实验室检查中存在器官功能异常或任何临床上明显偏离目标人群正常值的证据

[1547] • 已知对含有Tween 20(聚山梨酯20)和Tween 80(聚山梨酯80)的输液有过敏史

[1548] • 对该参加者被招募的治疗组的研究治疗或其任何研究成分有过敏史

[1549] • 在研究药物期间和停药30天内食用非巴氏杀菌牛奶

[1550] • 怀孕或母乳喂养

[1551] • 因治疗精神疾病或身体疾病(例如,传染病)而被强制隔离的参与者

[1552] 实施例7:用Cabiralizumab和纳武单抗治疗的响应性和非响应性患者的概况分析

[1553] 如实施例3和4所述的用于Cabiralizumab和纳武单抗的剂量递增和剂量扩展研究Ia/Ib期研究的患者群组示于图6a和图6b中。初步结果显示,该组合是可容忍的,先前证据表明,其对经过大量先前治疗的晚期MSS胰腺癌患者具有持久的临床益处。(参见Wainberg Z.A.等人,J.Immunother.Cancer 5(suppl3):Abstract 042(2017))。本实施例总结了临床研究中治疗的患者的进一步特征。

[1554] 通过档案或新鲜活检样品的全外显子组序列分析,在剂量扩展阶段期间治疗的患者中测量了肿瘤突变负荷(TMB)。图7显示了在扩展阶段期间治疗的患者中的TMB,按以下肿瘤类型分类:神经胶质瘤,SCCHN,NSCLCn(未经PD-1的NSCLC),NSCLCr(先天性或获得性耐药),卵巢癌,胰腺癌和肾癌。对94例患者进行了肿瘤突变负荷的基因组分析。如图7中所示,几乎所有患者的TMB都较低,由指向图的y轴左侧的箭头所示,该箭头表示通过全外显子组测序(WES)确定的200个总错义突变的TMB水平,其等同于通过Foundation One®CDx™分析法(Foundation Medicine,Inc.)确定的每兆碱基10个突变的TMB。通过在某些相同样品上使用两种方法测量突变数来确定等同性。通过Foundation One®检测法,大多数患者的TMB每兆碱基少于10个突变,如指向y轴左侧的箭头所示。通过该测定,在94名患者中91名的TMB较低,每兆碱基突变少于10个。除一名患者外,所有这些患者均患有微卫星稳定型肿瘤。分析中包括的四名对联合治疗有响应的胰腺癌患者,每例患者均具有低TMB,并且均为MSS,这种表型在历史上并未显示出使用PD-1/PD-L1治疗具有益处。

[1555] 通过ELISA测量了CSF-1和IL-34的外周浓度的变化,并在图8A中示出。通过流式细胞术测量外周CD14+CD16++(或CD14<sup>DIM</sup>CD16<sup>BRIGHT</sup>)非典型单核细胞水平的变化,并显示在图8B中。在接受1、2、4或6mg/kg Cabiralizumab加3mg/kg纳武单抗Q2W治疗的患者中对以上两者均进行了分析。在按Q2W时间表的患者中观察到类似的剂量依赖性IL-34增加(数据未显



示)。如图8B所示,在用至少4mg/kg Cabiralizumab和3mg/kg纳武单抗治疗的患者中观察到非典型CD14+CD16++单核细胞的持久消除。

[1556] 图9A和9B示出了就CSF-1和非典型CD14+CD16++单核细胞水平而言,采用Q2W和Q3W给药方案的患者的比较。如图9A所示,两种剂量日程表中CSF-1的增加是相似的。但是,如图9B所示,CD14+CD16++非典型单核细胞在Q2W方案中一致地下降,但在Q3W方案中变化。

[1557] 在剂量扩展期间,接受4mg/kg Cabiralizumab加3mg/kg纳武单抗Q2W的患者中,通过蛋白质水平上的免疫组织化学(IHC)或RNA水平上的转录组分析来测定外周和肿瘤生物标志物的表达。IHC和转录组分析使用治疗前(基线)和治疗后(大约在治疗4周或两个剂量后)的活检来进行。

[1558] 通过IHC测量了CSF1R和CD163的水平,对于Cabiralizumab联合纳武单抗治疗,CSF1R和CD163的水平二者均显示从基线明显降低。例如,在治疗4周后,在51位采样的患者中,有76%的患者通过IHC测定的CSF1R蛋白水平从基线下降,中位由基线的变化为-60% ( $P=0.0089$ ),在59%的采样患者中通过IHC测定的CD163蛋白水平从基线下降,中位下降为-43% ( $P=0.207$ );在52位采样患者中,有60%的患者由IHC确定的CD68蛋白水平从基线下降,中位下降为-16% ( $P=0.263$ )。另一方面,分别在5、7和6位患者中观察到CSF1R,CD163和/或CD68的表达增加高达200%。(有关这些数据的图表,请参见图12)。基线和治疗中活检样本的IHC染色还显示,卵巢癌和胰腺癌受试者的肿瘤上皮内CSF1R+巨噬细胞减少(未显示)。基于通过IHC对CD8的测量,接受治疗的患者肿瘤中的效应T细胞水平与基线相比有所增加,中位数为38% (52名患者中;  $P=0.029$ ),其中58%的患者显示效应T细胞水平增加(有关这些数据的图表,请参见图13)。

[1559] 如图10A-B所示,通过转录组分析来评估多种生物标志物的RNA表达水平,包括CSF1R相关标志物(CSF-1,CSF1R和IL-34),促炎性标志物(CCL19,CCL5,CCL8,CCR7,CD86,CXCL10,CXCL11,CXCL13,CXCL9,IFNG,IL23A,STAT1和TNF)和抗炎标志物(ARG1,C5AR1,CD14,CD163,CXCR1,CXCR2,IL1A,IL1RN,IL8,MRC1,MSR1,PF4,PPBP,S100A12,S100A8,SAA1,S100A9和TGFB1)。显示了响应者(图10A)和非响应者(图10B)的标志物的RNA表达水平的变化。通常,在非响应者中未发现标志物表达水平的显著变化,而在Cabiralizumab加纳武单抗响应者中观察到CSF-1和IL-34以及促炎性标志物的表达显著增加。还通过转录组分析在RNA水平上评估了B细胞标志物(CD72,CD79A,CD79B,MS4A1,TNFRSF17),CD8 T细胞标志物(CD3D,CD8A,CD8B),效应T细胞(Teff)细胞溶解标志物(GZMM,APOL3,CTSW,GNLY,GZMA,GZMH,KLRB1,KLRD1,KLRK1,NKG7,PRF1)和Teff抑制性受体标志物(BTLA,CD244,CD96,CTLA4,LAG3,PDCD1,TIGIT,FOXP3),如图11A(响应者)和11B(非响应者)所示。同样,在对Cabiralizumab加纳武单抗有响应的患者中观察到CD8 T细胞和效应T细胞溶解及抑制性受体标志物的表达显著增加(图11A),而在非响应者中未观察到明显变化(图11B)。

[1560] 这些分析中,由于循环CSF-1水平的升高和非典型单核细胞水平的降低,表明用至少4mg/kg Cabiralizumab和3mg/kg纳武单抗Q2W治疗的晚期癌症患者在外周和肿瘤微环境中存在Cabrializumab介导的CSF1R阻断作用;而在肿瘤中CSF1R,CD163和CD68水平降低,且效应T细胞水平(通过CD8测量)增加。对所述组合的基于肿瘤的药效学响应与Cabiralizumab的作用机制一致,并且与促进促炎性肿瘤微环境的基因表达的增加相关。此外,分析中的大多数患者患有低TMB肿瘤,通常对纳武单抗单药治疗无响应。

[1561] 作为该实施例的概述,使用外周和肿瘤生物标志物评估了Cabiralizumab加纳武单抗在1a/b期试验 (NCT02526017) 中所治疗晚期肿瘤患者中的药效学活性。在2周的剂量间隔期间,与Cabiralizumab和纳武单抗相关的血清CSF-1增加和外周非典型单核细胞减少持续存在。各种肿瘤类型的治疗前和治疗中活检的IHC分析显示CD8 T细胞浸润增加、巨噬细胞标志物CSF1R和CD163减少。配对活检的转录组显示增加的CD8和溶细胞基因标签,同时增加M1巨噬细胞相关基因的表达,支持了CSF1R驱动的M2响应的阻断。基因组分析表明,如Foundation One® CDx™分析所确定,94名患者中有91名具有低于10个突变/兆碱基的低肿瘤突变负荷 (TMB) (或通过WES确定的总错义突变少于200个),只有1名患者为微卫星不稳定型。在各种肿瘤类型中观察到治疗响应。在胰腺癌患者中观察到的4个部分响应中,所有均为微卫星稳定型 (MSS) 和低TMB。正交IHC和转录组范围的分析表明,晚期癌症患者外周血和肿瘤微环境中具有Cabiralizumab介导的CSF1R阻断。这些数据支持Cabiralizumab以及纳武单抗在多种适应症 (包括MSS胰腺癌) 中的进一步临床开发 (请参阅NCT03336216)。

[1562] 序列表

[1563] 表11提供了本文讨论的某些序列。除非另有说明,否则所示所有多肽和抗体序列均不含前导序列。

[1564] 表11:序列和描述

[1565]

SEQ ID NO	描述	序列
-----------	----	----

[1566]

1	hCSF1R (全长, 无前导序列)	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNGSVE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPAWPWN VLAQEVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSI SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTLNLDQVD FQHAGNYSCV ASNVQKGHST SMFFRVVESA YLNLSSEQNL IQEVTVGEGE NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYPPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHTHP PDEFLFTPVV VACMSIMALL LLLLLLLLYK YKQKPKYQVR WKIIESYEGN SYTFIDPTQL PYNEKWEFPR NNLQFGKTLG AGAFGKVVEA TAFGLGKEDA VLKVAVKMLK STAHADKEEA LMSELKIMSH LGQHENIVNL LGACTHGGPV LVITEYCCYG DLLNFLRRKA EAMLGPSLSL GQDPEGGVVDY KNIHLEKKYV RRDGSGSSQG VDTYVEMRPV STSSNDSFSE QDLDKEDGRP LELRDLLHFS SQVAQGMAFL ASKNCIHRDV AARNVLLTNG HVAKIGDFGL ARDIMNDSNY IVKGNARLPV KWMAPESIFD CVYTVQSDVW SYGILLWEIF SLGLNPYPGI LVNSKFYKLV KDGYQMAQPA FAPKNIYSIM QACWALEPTH RPTFQQICSF LQEQAQEDRR ERDYNLPSS SRSGSGSSSS SELEEESSE HLTCCCEQDI AQPLLQPNNY QFC
		MGPVLLLLL VATAWHGQGI PVIEPSVPEL VVKPGATVTL RCVGNGSVEW DGPPSPHWTL YSDGSSSILS TNNATFQNTG TYRCTEPGDP LGGSAAIHLY VKDPAWPWNV LAQEVVFE QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VVRVRGRPLMR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QSQDYQCSAL MGRKVMSSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASSVD VNFDFVLQHN NTKLAIPQQS DFHNNRYQKV LTLNLDQVDF QHAGNYSCVA SNVQKGHSTS MFFRVVESAY LNLSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSHDQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWTF INSGTLLCA ASGYPPQPNVT WLQCSGHTDR CDEAQLQVW DDPYPEVLSQ EPFHKVTVQS LLTVETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGAHTHP DEFLEFTPVVV ACMSIMALL LLLLLLLLYK KQKPKYQVRW KIIESYEGNS YTFIDPTQLP YNEKWEFPRN NLQFGKTLGA GAFGKVVEAT AFGLGKEDAV LKVAVKMLKS TADHDEKEAL MSELKIMSHL GQHENIVNLL GACTHGGPVL VITEYCCYGD LLNFLRRKAE AMLGPSLSPG QDPEGGVVDYK NIHLEKKYVR RDSGSGSSQGV DTYVEMRPVS TSSNDSFSEQ DLDKEDGRPL ELRDLLHFSS QVAQGMAFLA SKNCIHRDVA ARNVLLTNGH VAKIGDFGLA RDIMNDSNYI VKGNARLPVK WMAPESIFDC VYTVQSDVWS YGILLWEIFS LGLNPYPGIL VNSKFYKLVK DGYQMAQPAF APKNIYSIMQ ACWALEPTHR PTFQQICSFL QEQAQEDRRE RDYTNLPSSS RSGSGSSSSS ELEEESSEH LTCCEQGDIA QPLLQPNNYQ FC
3	Ab 轻链前导序列	METDTLLLWV LLLWVPGSTG
4	Ab 重链前导序列	MAVLGLLLCL VTFPSCVLS
5	Cabiralizumab 重链CDR1	GYTFTDNYMI
6	Cabiralizumab 重链CDR2	DINPYNGGTT FNQKFKG

[1567]

7	Cabiralizumab 重链CDR3	ESPYFSNLYV MDY
8	Cabiralizumab 轻链CDR1	KASQSVDYDG DNYMN
9	Cabiralizumab 轻链CDR2	AASNLES
10	Cabiralizumab 轻链CDR3	HLSNEDLST
11	Cabiralizumab 重链可变区	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLLTV SS
12	Cabiralizumab 轻链可变区	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
13	Cabiralizumab 重链	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLLTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCP CPAPFLGGP SVFLFPPKPK DTLNISRTPE VTCVVDVDSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
14	Cabiralizumab 轻链	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
15	人CSF1	EEVSEYCSHM IGSGLHLSLQ RLIDSQMETS CQITFEFVDQ EQLKDPVCYL KKAFLLVQDI MEDTMRFRDN TPNAIAIVQL QELSLRLKSC FTKDYEEHDK ACVRTFYETP LQLEKVKNV FNETKNLLDK DWNIFSKNCN NSFAECSSQG HERQSEGS
16	人IL-34	NEPLEMWPLT QNEECTVTGF LRDKLQYRSR LQYMKHYFPI NYKISVPYEG VFRIANVTRL QRAQVSEREL RYLWVLVLSLATESVQDVLL EGHPSWKYLQ EVQTLNLLNVQ QGLTDVEVSP KVESVLSLLN APGPNLKLVR PKALLDNCFR VMELLYCSCC KQSSVLNWQD CEVPSPQSCS PEPSLQYAAT QLYPPPPWSP SSPHSTGSV RPVRAQGEGL LP
17	人IgG4 S241P	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDPKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVDSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGLK
18	人Igk	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVT KSFNRGEC

[1568]

19	人PD-1 前体 (具有信号序 列) UniProtKB/S wiss-Prot: Q15116.3 , 01-OCT-2014	MQIPQAPWPV LLVVTEGDNA AFPEDRSQPG YLCGAISLAP RPAGQFQTLV GARRTGQPLK CVPEQTEYAT DGHCSWPL	VWAVLQLGWR TFTCSFSNTS QDCRFRVTQL KAQIKESLRA VGVVGGLLGS EDPSAVPVFS IVFPSGMGTS	PGWFLDSPDR ESFVLNWYRM PNGRDFHMSV ELRVTERRAE LVLLVWVLAV VDYGELDFQW SPARRGSADG	PWNPPTFSPA SPSNQTDKLA VRARRNDSGT VPTAHPSPSP ICSRAARGTI REKTPEPPVP PRSAQPLRPE
20	人 PD-1 ( 成 熟, 无信号序 列)	PGWFLDSPDR ESFVLNWYRM PNGRDFHMSV ELRVTERRAE LVLLVWVLAV VDYGELDFQW SPARRGSADG	PWNPPTFSPA SPSNQTDKLA VRARRNDSGT VPTAHPSPSP ICSRAARGTI REKTPEPPVP PRSAQPLRPE	LLVVTEGDNA AFPEDRSQPG YLCGAISLAP RPAGQFQTLV GARRTGQPLK CVPEQTEYAT DGHCSWPL	TFTCSFSNTS QDCRFRVTQL KAQIKESLRA VGVVGGLLGS EDPSAVPVFS IVFPSGMGTS
21	人 PD-L1 前 体(具有信号 序 列 ) UniProtKB/S wiss-Prot: Q9NZQ7.1 , 01-OCT-2014	MRIFAVFIFM KFPVEKQLDL YRQARLLKD ADYKRITVKV PKAEVIWTSS TTTNEIFYCT LVILGAILLC KQSDTHLEET	TYWHLLNAFT AALIVYWEME QLSLGNAALQ NAPYNKINQR DHQVLSGKTT FRRLDPEENH LGVALTFIFR	VTVPKDLYVV DKNIIQFVHG ITDVKLQDAG ILVVDPTSE TTNSKREEKL TAEVLPELP LRKGRMMDVK	EYGSNMTIEC EEDLKVQHSS VYRCMISYGG HELTCAEGY FNVSTTLRIN LAHPPNERTH KCGIQDTNSK
22	人 PD-L1 ( 成 熟, 无信号序 列)	FT VTVPKDLYVV DKNIIQFVHG ITDVKLQDAG ILVVDPTSE TTNSKREEKL TAEVLPELP LRKGRMMDVK	EYGSNMTIEC EEDLKVQHSS VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR DHQVLSGKTT FRRLDPEENH KQSDTHLEET	KFPVEKQLDL AALIVYWEME QLSLGNAALQ NAPYNKINQR DHQVLSGKTT FRRLDPEENH KQSDTHLEET	AALIVYWEME EEDLKVQHSS VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR DHQVLSGKTT FRRLDPEENH KQSDTHLEET
23	纳武单抗重 链可变区	QVQLVESGGGVVQPG EWSAVIWDGSKRY TAVYYCATNDYWGQ TSLT	SLRLDCKASGITFS NADSVKGRFTISR DNTLFLQMNSLRA ED	QVQLVESGGGVVQPG EWSAVIWDGSKRY TAVYYCATNDYWGQ TSLT	SLRLDCKASGITFS NADSVKGRFTISR DNTLFLQMNSLRA ED
24	纳武单抗重 链恒定区	ASTKGPSVFPLAPCS SGVHTFPAVLQSSG DKRVESKYGPPCP VVDVSQEDPEVQFN VLHQDWLNGKEYK QEEMTKNQVSLTCL DGSFFLYSRLTVDK K	RSTSESTAALGCLV LYSLSSVVTVPSSS PPCPAPEFLGGPSV VDGVEVHNAKTKPR GLPSSIEKTISKAK GFYPSDIAVEWESN GQPNYKTTTPVLD S	ASTKGPSVFPLAPCS SGVHTFPAVLQSSG DKRVESKYGPPCP VVDVSQEDPEVQFN VLHQDWLNGKEYK QEEMTKNQVSLTCL DGSFFLYSRLTVDK K	RSTSESTAALGCLV LYSLSSVVTVPSSS PPCPAPEFLGGPSV VDGVEVHNAKTKPR GLPSSIEKTISKAK GFYPSDIAVEWESN GQPNYKTTTPVLD S
25	纳武单抗轻 链可变区	EIVLTQSPATLSLSP YDASNRAITGIPAR TFGQGTKVEIK	GERATLSRASQSVS SYLAWYQQKPGQAP RLLI	EIVLTQSPATLSLSP YDASNRAITGIPAR TFGQGTKVEIK	GERATLSRASQSVS SYLAWYQQKPGQAP RLLI
26	纳武单抗轻 链恒定区	RTVAAPSVPFIPPS LQSGNSQESVTEQD GLSSPVTKSFNREG C	SGTASVVCLLNFP YPREAKVQWKVDNA ACEVTHQ	RTVAAPSVPFIPPS LQSGNSQESVTEQD GLSSPVTKSFNREG C	SGTASVVCLLNFP YPREAKVQWKVDNA ACEVTHQ
27	纳武单抗重 链 可 变 区 FR1	QVQLVESGGGVVQPG SLRLDCKASGITFS		QVQLVESGGGVVQPG SLRLDCKASGITFS	
28	纳武单抗重 链CDR1	NSGMH		NSGMH	
29	纳武单抗重 链FR2	WVRQAPGKGLEWVA		WVRQAPGKGLEWVA	
30	纳武单抗重 链CDR2	VIWYDGSKRYADSVK G		VIWYDGSKRYADSVK G	

[1569]

31	纳武单抗重链FR3	RFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAT
32	纳武单抗重链CDR3	NDDY
33	纳武单抗重链FR4	WGQGTLVTVSS
34	纳武单抗轻链FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
35	纳武单抗轻链CDR1	RASQSVSSYLA
36	纳武单抗轻链FR2	WYQQKPGQAPRLIY
37	纳武单抗轻链CDR2	DASNRAT
38	纳武单抗轻链FR3	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC
39	纳武单抗轻链CDR3	QQSSNWPRT
40	纳武单抗轻链FR4	FGQGTKVEIK

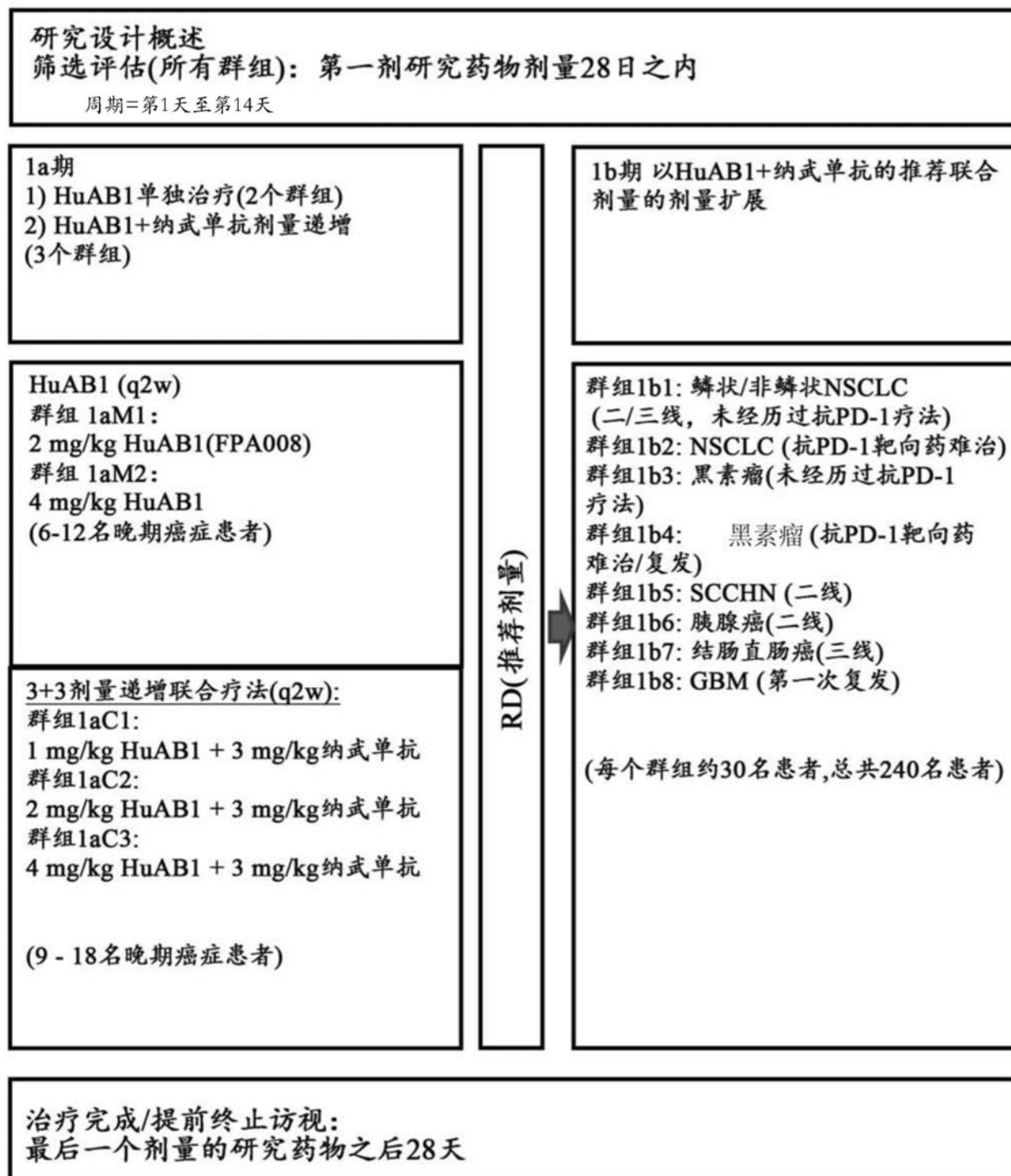


图1

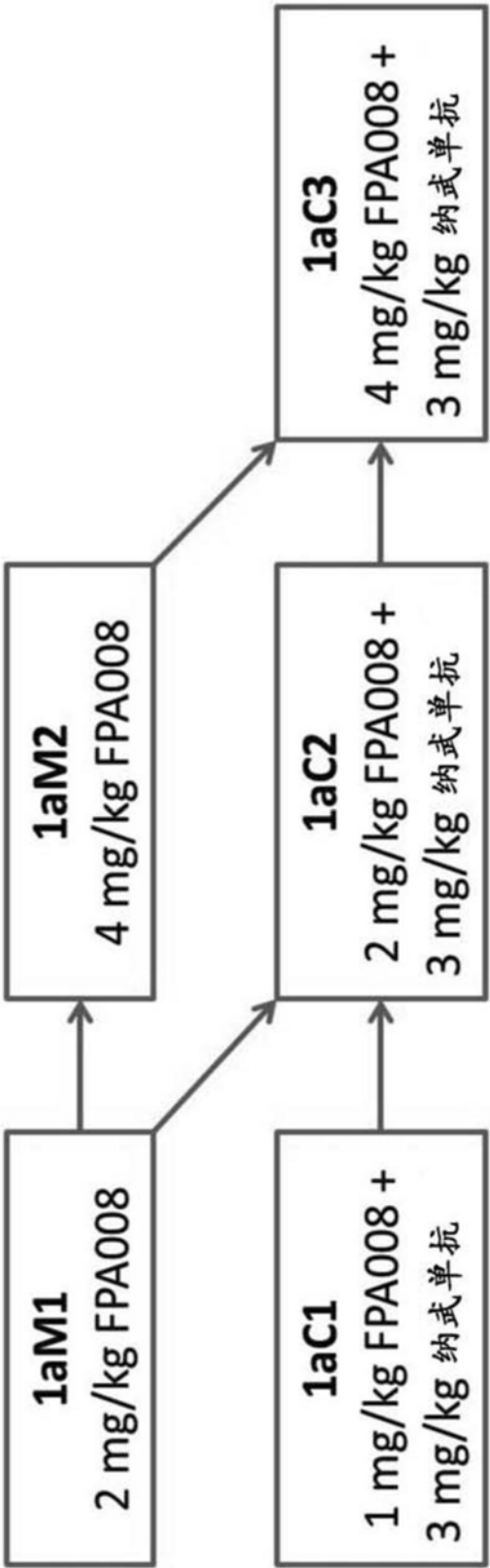


图2



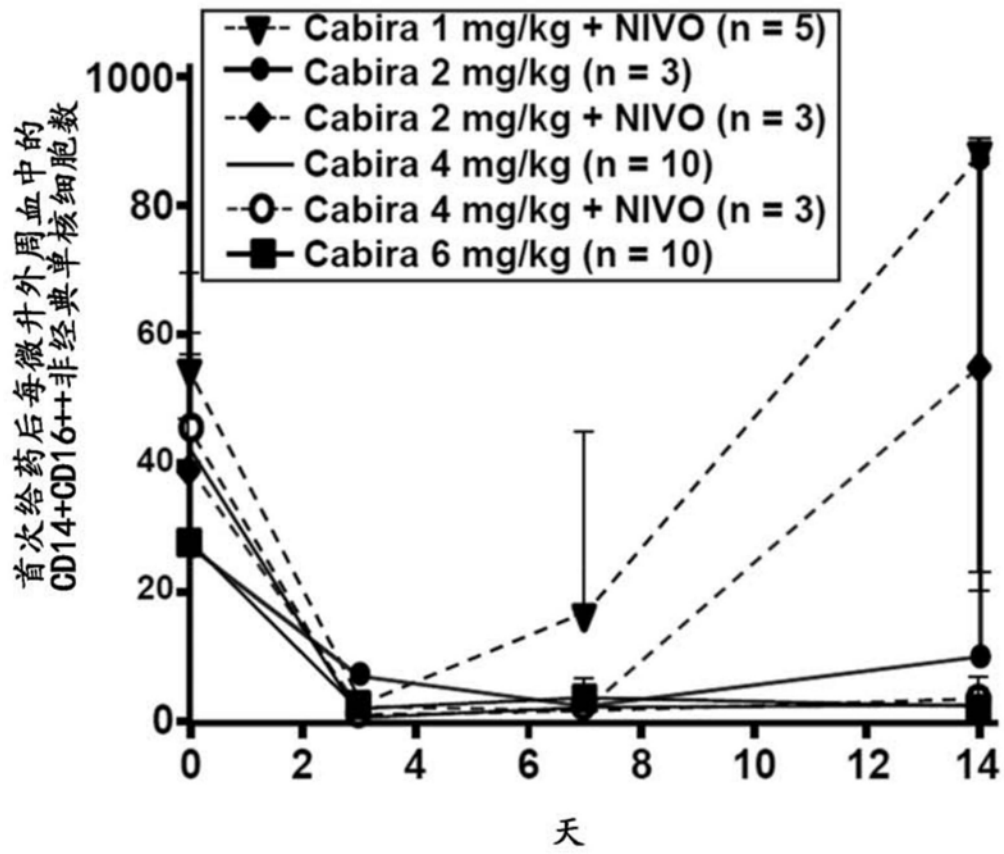


图3A

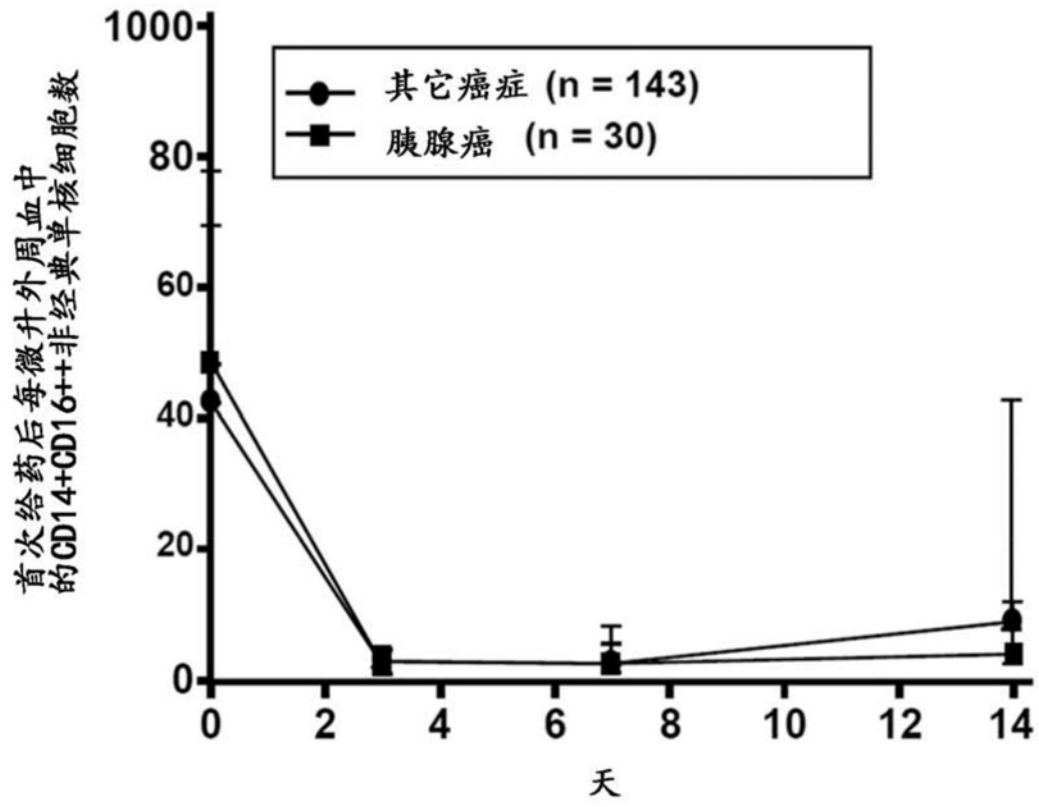


图3B

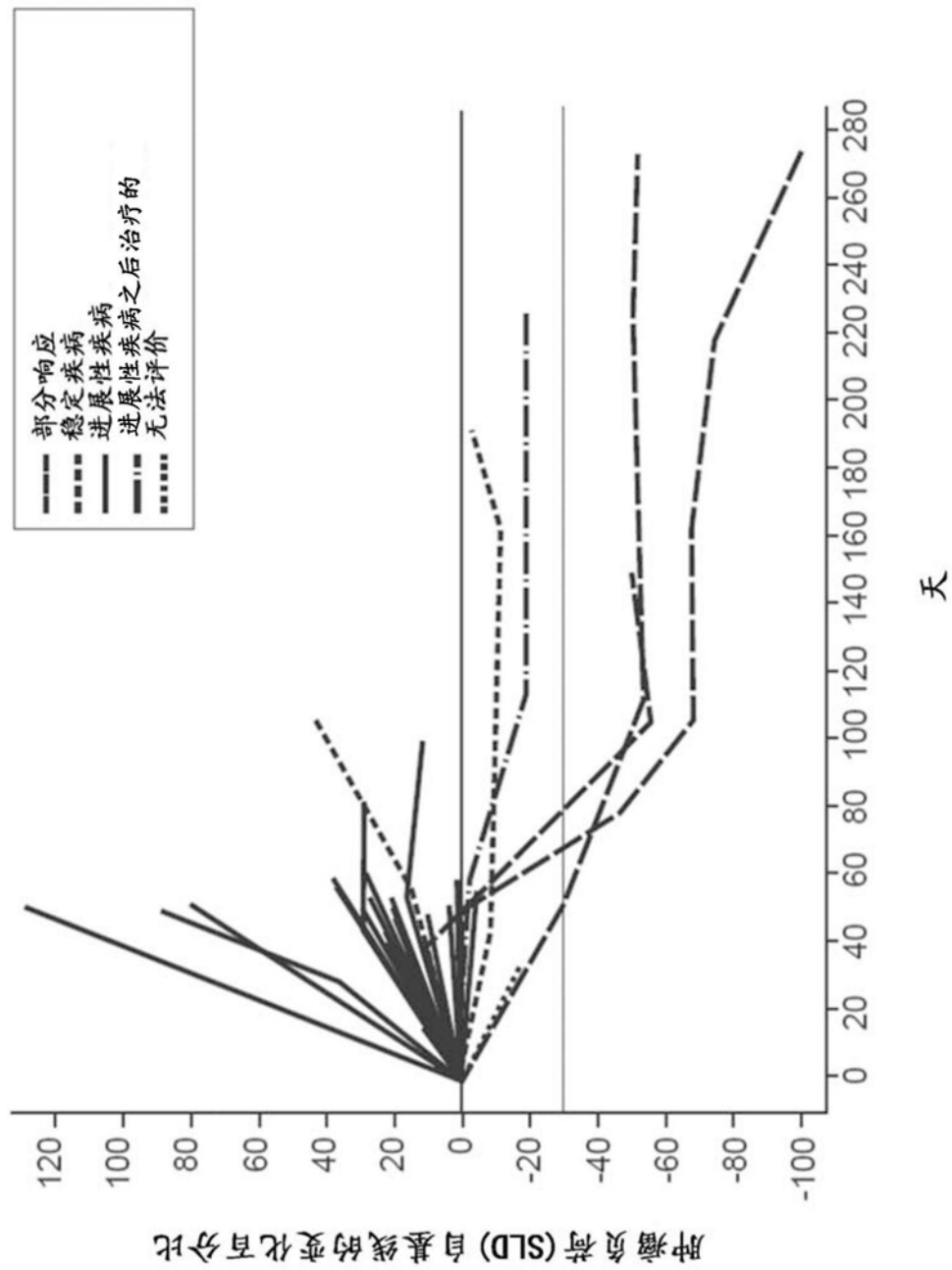


图4

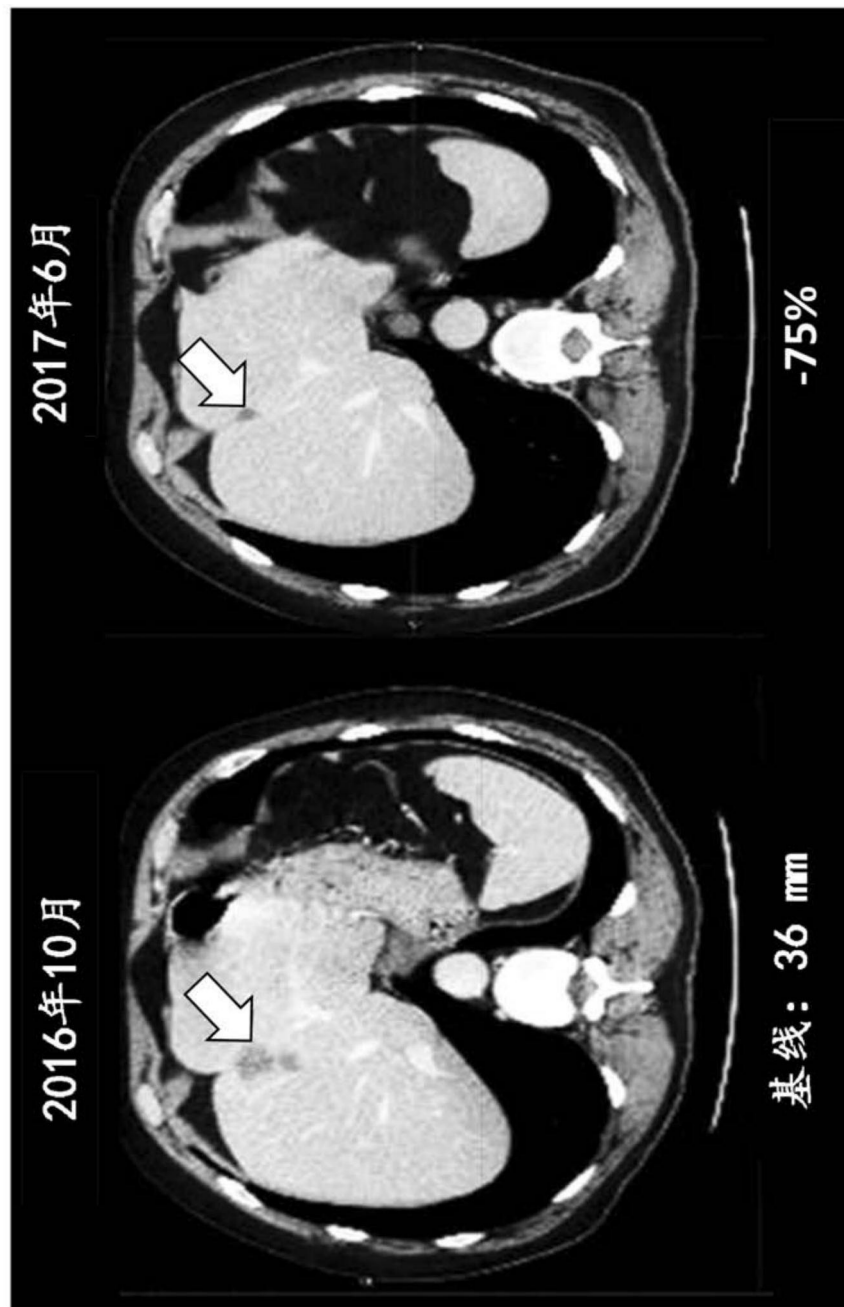


图5

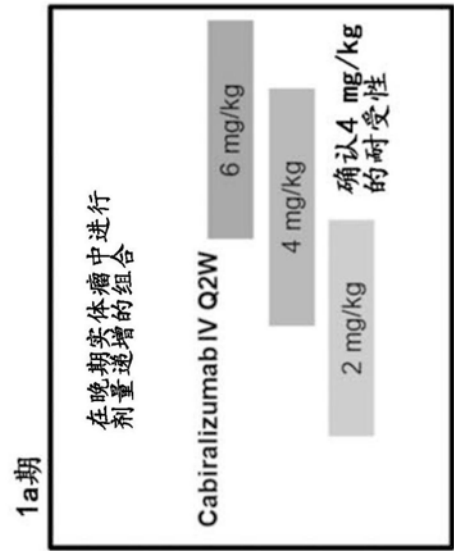


图6A

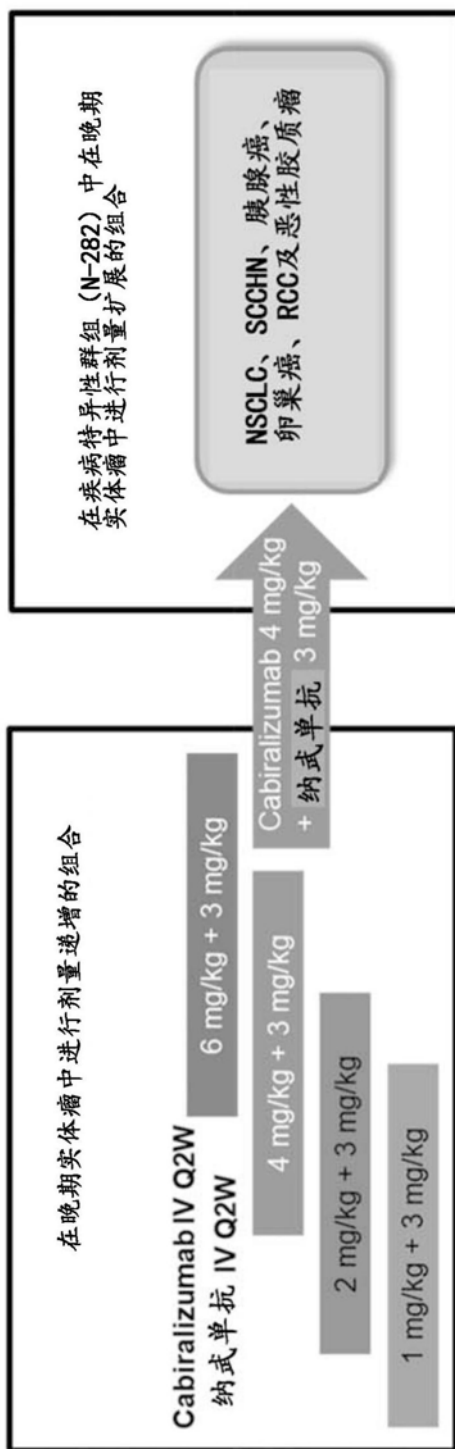


图6B

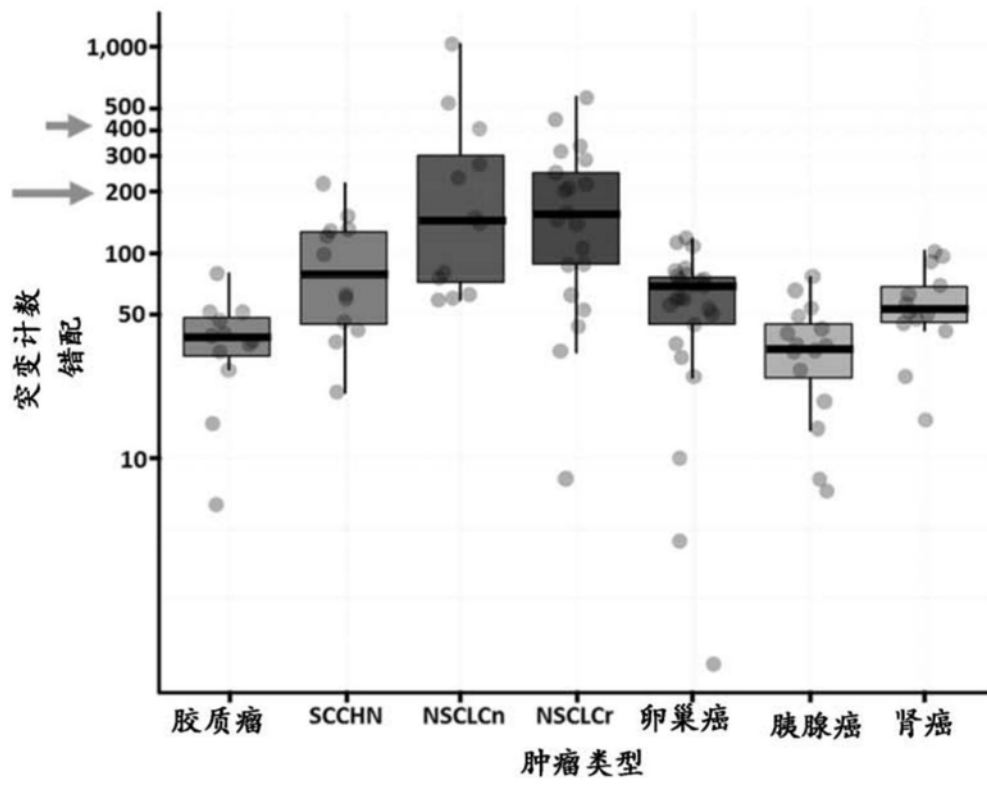


图7

- ▴ Cabiralizumab 1 mg/kg + 纳武单抗 3 mg/kg
- Cabiralizumab 2 mg/kg + 纳武单抗 3 mg/kg
- ▲ Cabiralizumab 4 mg/kg + 纳武单抗 3 mg/kg
- Cabiralizumab 6 mg/kg + 纳武单抗 3 mg/kg

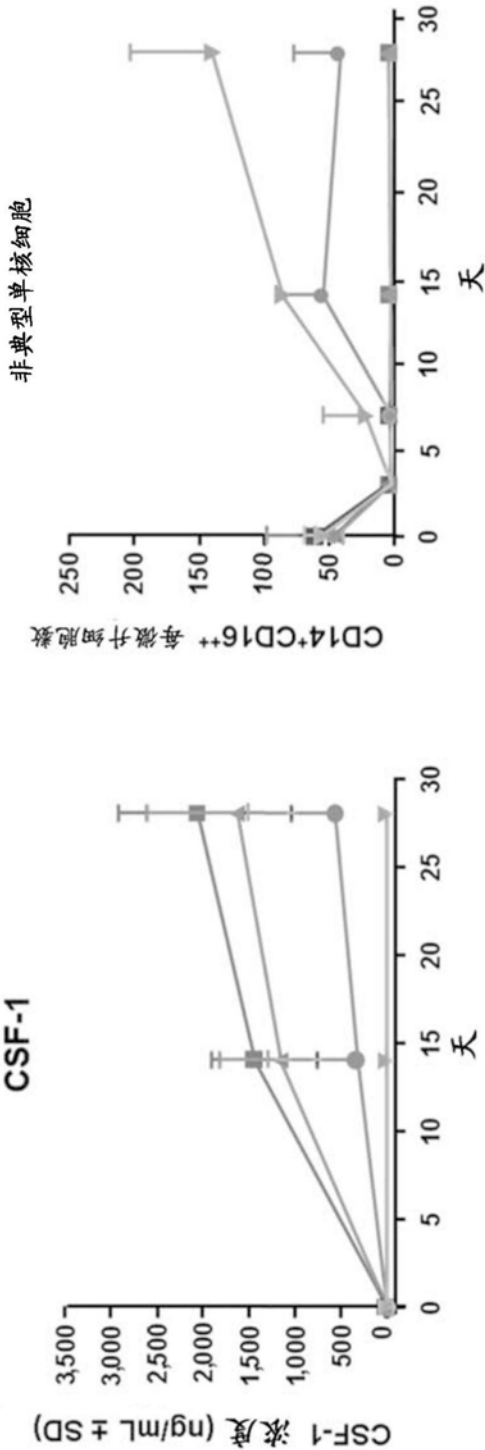


图8A

图8B



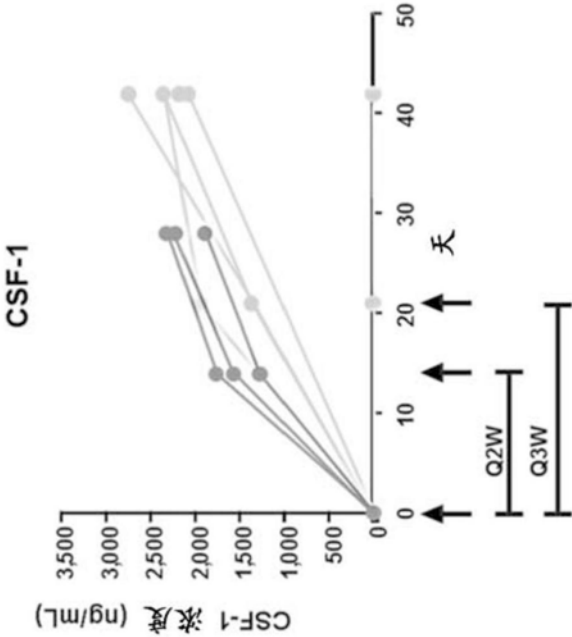


图9A

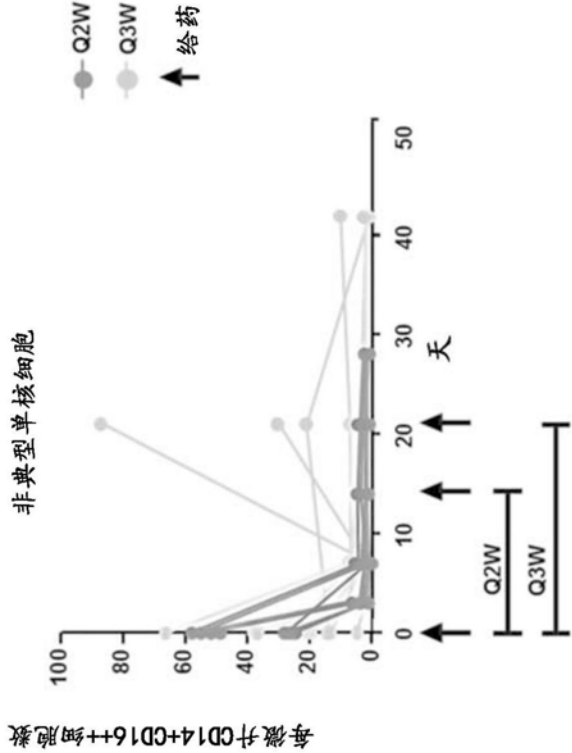


图9B

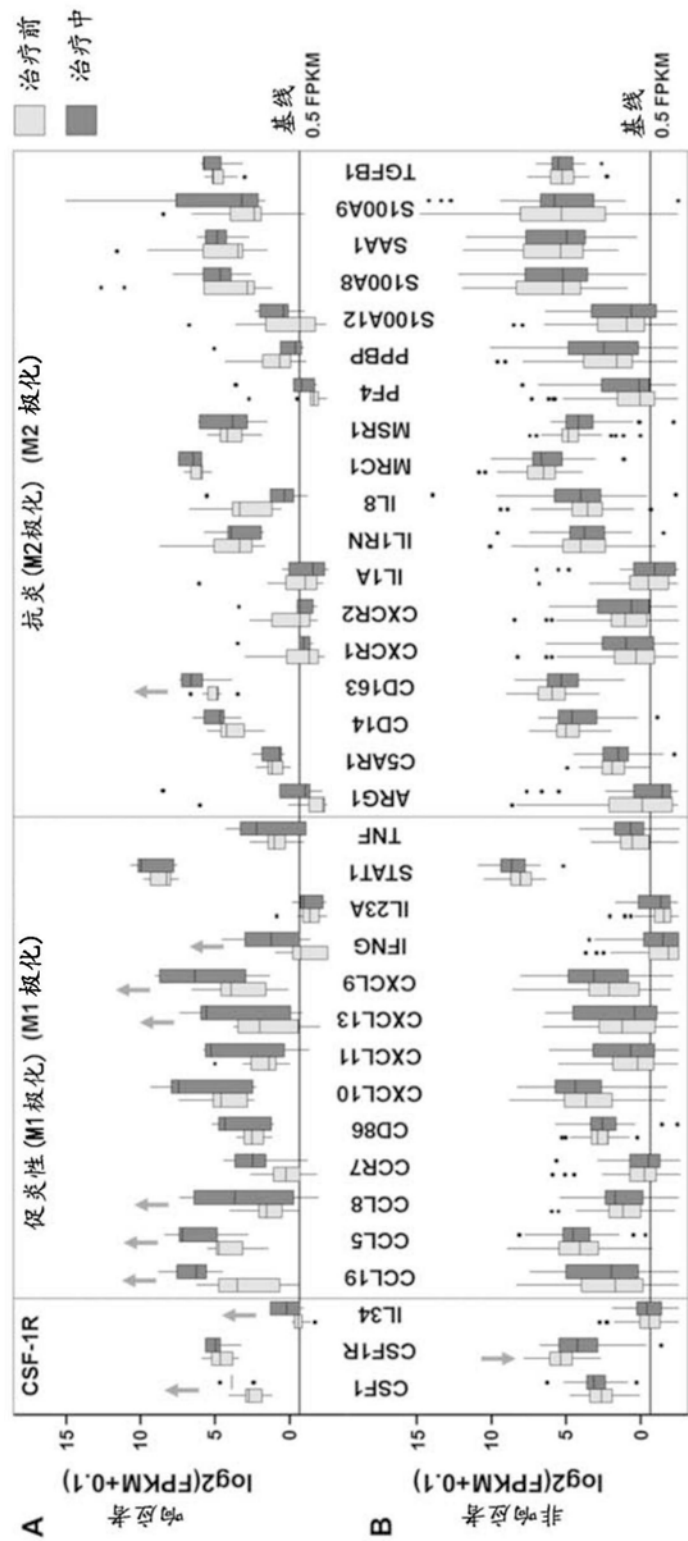


图10

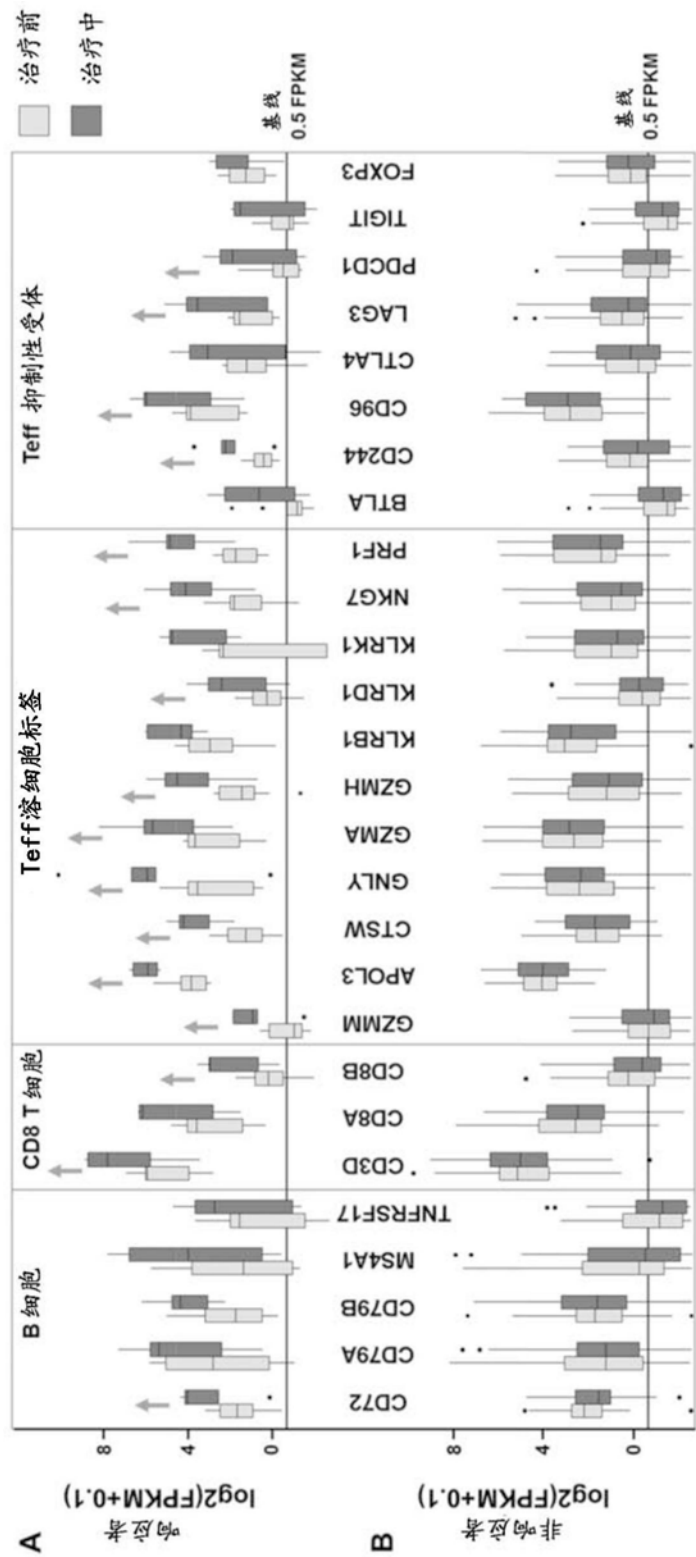


图11

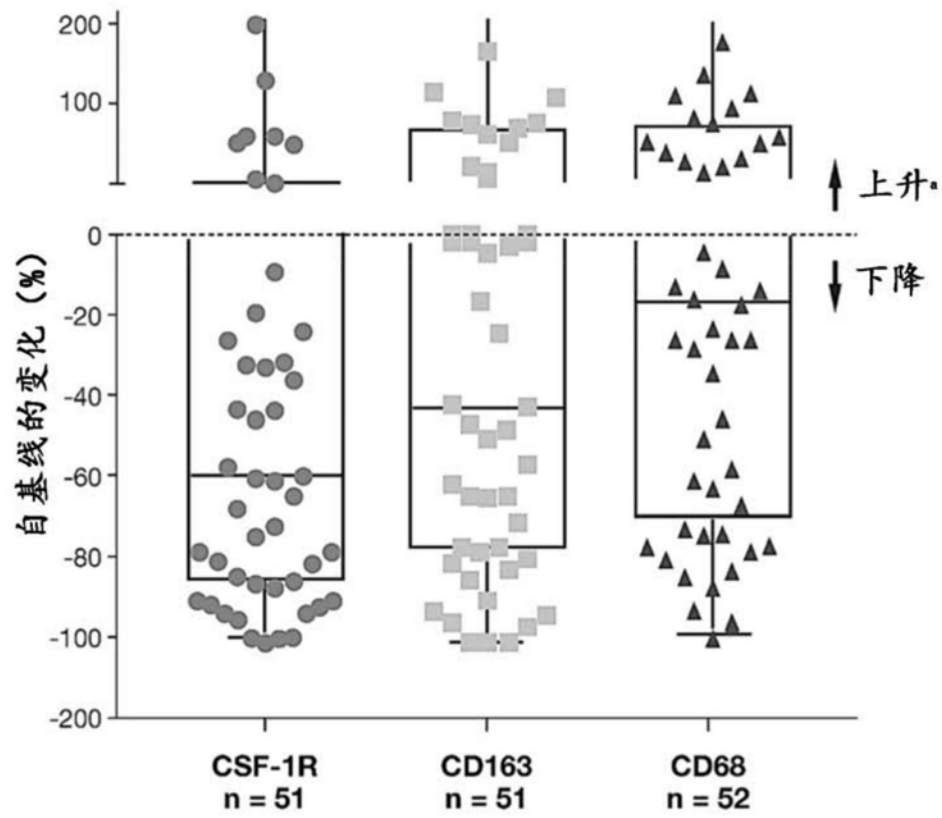


图12

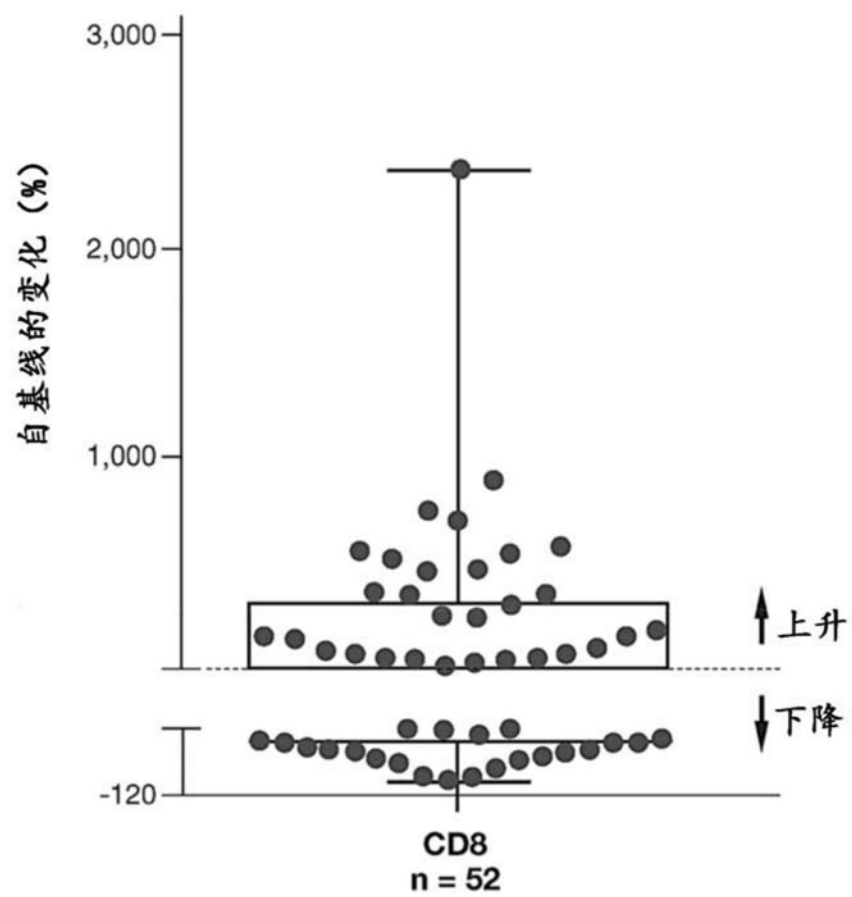


图13

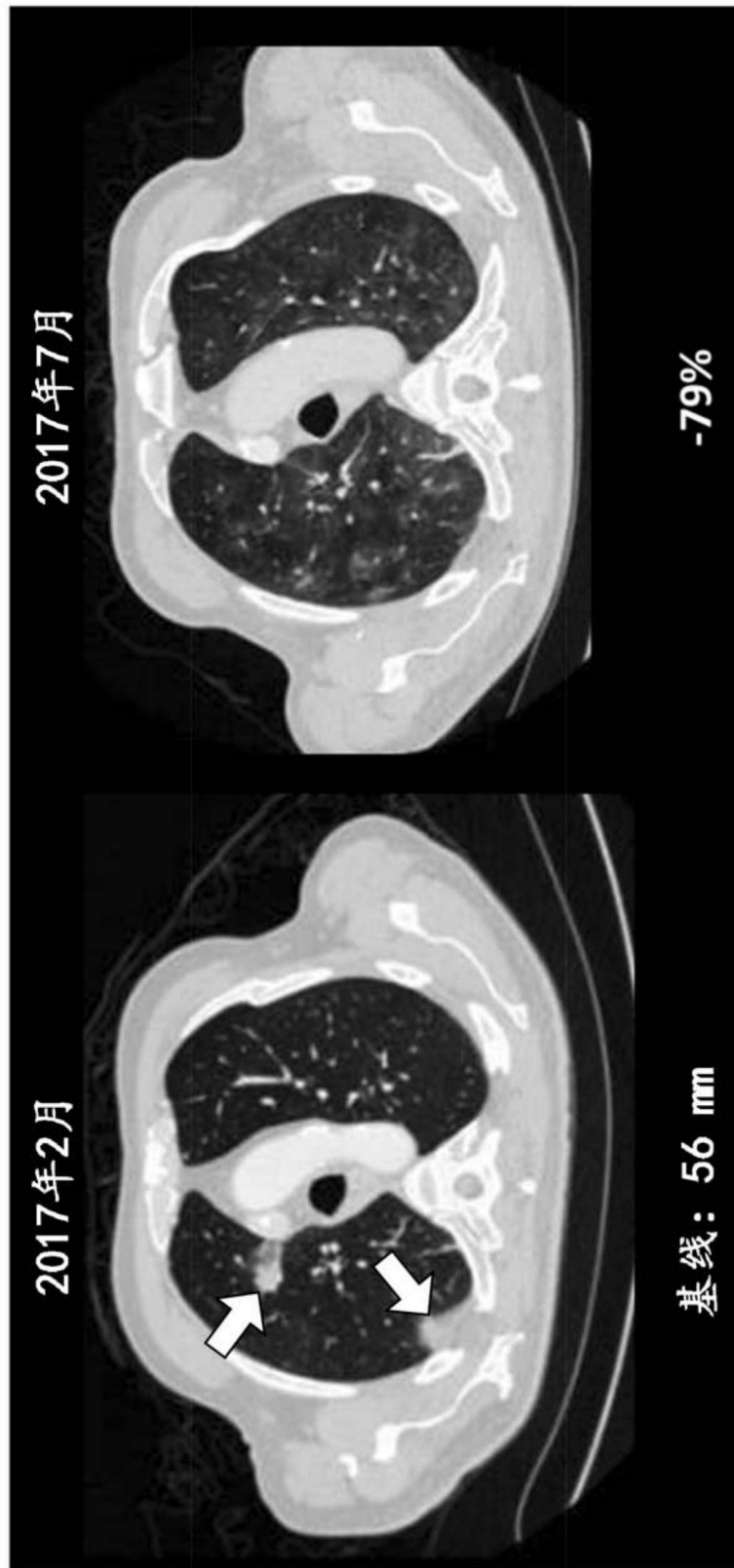


图14