



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111065411 B

(45) 授权公告日 2023.03.10

---

(21) 申请号 201880059098.4	(51) Int.Cl.
(22) 申请日 2018.11.15	A61K 39/395 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61K 45/00 (2006.01)
申请公布号 CN 111065411 A	A61P 35/00 (2006.01)
(43) 申请公布日 2020.04.24	(56) 对比文件
(66) 本国优先权数据	WO 2017/054646 A1, 2017.04.06
201711137329.2 2017.11.16 CN	WO 2015/085847 A1, 2015.06.18
201711481376.9 2017.12.29 CN	CN 106963948 A, 2017.07.21
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	WO 2016/205277 A1, 2016.12.22
2020.03.11	CN 106103485 A, 2016.11.09
(86) PCT国际申请的申请数据	CN 105960415 A, 2016.09.21
PCT/CN2018/115598 2018.11.15	WO 2015/088847 A1, 2015.06.18
(87) PCT国际申请的公布数据	WO 2015/088847 A1, 2015.06.18
W02019/096194 ZH 2019.05.23	Gerhard Hamilton et al..How to target
(73) 专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司	small cell lung cancer.《Oncoscience》
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开	.2015,第2卷(第8期),第684-692页.
发区昆仑山路7号	Alfredo Tartarone et al..Progress and
专利权人 苏州盛迪亚生物医药有限公司	challenges in the treatment of small cell
(72) 发明人 高阳 康晓燕	lung cancer.《Med Oncol》.2017,第34卷(第110
(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限	期),第1-8页.
公司 11314	审查员 罗晓彤
专利代理师 程伟	

---

(54) 发明名称

PD-1抗体和VEGFR抑制剂联合治疗小细胞肺癌的用途

(57) 摘要

本发明公开了PD-1抗体和VEGFR抑制剂联合治疗小细胞肺癌的用途。具体而言,本发明公开了一种抗PD-1抗体和VEGFR抑制剂联合在制备治疗小细胞肺癌的药物中的用途。

1. VEGFR抑制剂和抗PD-1抗体或其抗原结合片段联合在制备治疗小细胞肺癌患者的药物中的用途,其中所述VEGFR抑制剂为阿帕替尼(Apatinib)或其可药用盐,所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的轻链可变区包含分别如SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6所示的LCDR1、LCDR2和LCDR3,所述的PD-1抗体或其抗原结合片段的轻链可变区包含分别如SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3所示的HCDR1、HCDR2和HCDR3。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述阿帕替尼可药用盐选自甲磺酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、醋酸盐、二氟醋酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、萘磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐以及磷酸盐。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述抗PD-1抗体为人源化抗体。

4. 根据权利要求3所述的用途,其中所述人源化抗体的轻链可变区序列为如SEQ ID NO:10所示的序列或其变体,其中所述变体在轻链可变区有A43S的氨基酸变化;重链可变区序列为如SEQ ID NO:9所示的序列或其变体,其中所述变体在重链可变区有G44R的氨基酸变化。

5. 根据权利要求4所述的用途,其中所述人源化抗体轻链序列为如SEQ ID NO:8所示的序列;重链序列为如SEQ ID NO:7所示的序列。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中所述小细胞肺癌为广泛期小细胞肺癌。

7. 根据权利要求1所述的用途,其中所述患者接受过铂类药物治疗。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中铂类药物治疗选自:依托泊苷/顺铂联合化疗、依托泊苷/卡铂联合化疗、依托泊苷/顺铂联合化疗和放疗、依托泊苷/卡铂联合化疗和放疗。

9. 根据权利要求1-8任一项所述的用途,其中所述的PD-1抗体或其抗原结合片段剂量选自1-10mg/kg。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中剂量选自1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg。

11. 根据权利要求1-8任一项所述的用途,其中所述的PD-1抗体或其抗原结合片段剂量选自50-600mg。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述的PD-1抗体或其抗原结合片段剂量选自50mg、60mg、70mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、600mg。

13. 根据权利要求1-8任一项所述的用途,其中所述VEGFR抑制剂剂量选自0.01-500mg。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述VEGFR抑制剂剂量选自0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、30mg、45mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、400mg、500mg。

15. 根据权利要求2所述的用途,其中所述抗PD-1抗体的轻链序列为如SEQ ID NO:8所示的序列;重链序列为如SEQ ID NO:7所示的序列。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述小细胞肺癌为广泛期小细胞肺癌。

17. 根据权利要求15或16所述的用途,其中所述患者接受过铂类药物治疗。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中所述铂类药物治疗选自:依托泊苷/顺铂联合化疗、依托泊苷/卡铂联合化疗、依托泊苷/顺铂联合化疗和放疗、依托泊苷/卡铂联合化疗和

放疗。

## PD-1抗体和VEGFR抑制剂联合治疗小细胞肺癌的用途

### 技术领域

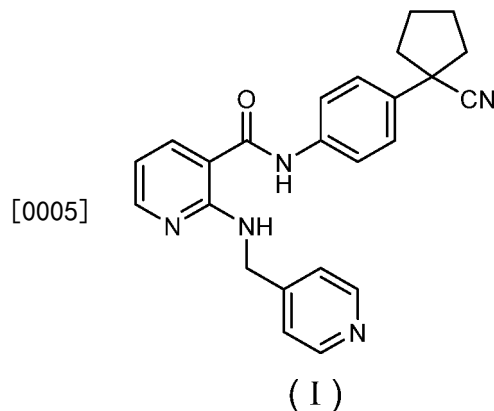
[0001] 本发明涉及一种抗PD-1抗体和VEGFR抑制剂联合在制备治疗小细胞肺癌的药物中的用途。

### 背景技术

[0002] 小细胞肺癌(Small Cell Lung Cancer, SCLC)起源于支气管,沿支气管壁黏膜向腔内浸润生长,SCLC占肺癌的15%-20%。SCLC在临床通常分期为局限期和广泛期,局限期病变局限于同侧胸腔,病变能被一个可以耐受的放射野包全,包括同侧纵隔淋巴结、同侧锁骨上淋巴结,不包括血行播散;广泛期病变超越局限期范围,包括血行播散。SCLC在临床上以化疗和放疗为主要治疗手段。

[0003] PD-1抗体特异性识别并结合淋巴细胞表面PD-1,阻断PD-1/PD-L1信号通路,进而激活T细胞对肿瘤的免疫杀伤作用,调动机体免疫系统而清除体内肿瘤细胞。W02015085847A公开了一种新的抗PD-1抗体,目前正处于临床试验阶段,已经显示出一定的抗肿瘤作用。

[0004] W02005000232A公开的小分子酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼(Apatinib)具备高度选择性竞争细胞内VEGFR-2的ATP结合位点,阻断下游信号转导,抑制肿瘤新生血管的生成,最终达到治疗肿瘤的目的,阿帕替尼的结构式如式(I)所示。



[0006] CN101676267A公开了阿帕替尼的一系列盐,例如甲磺酸盐、盐酸盐、马来酸盐等。CN101675930A公开的临床前的动物实验也显示阿帕替尼联用细胞毒类药物如奥沙利铂、5-Fu、多西他赛、阿霉素,能明显增加其疗效。

[0007] 目前尚无PD-1抗体和VEGFR抑制剂联用获批上市,但多个PD-1抗体(其他公司的)与VEGFR抑制剂(如舒尼替尼,索拉菲尼等)正处于临床II/III期,适应症分别为恶性肝癌(索拉菲尼与PD-1抗体联用)和转移性肾细胞癌(舒尼替尼与PD-1抗体联用),初步结果显示两种药物联用效果均优于单药。CN105960415A公开了一种PD-1抗体与阿昔替尼联用治疗肾细胞癌的用途,W02015088847A公开了一种PD-1抗体与帕唑帕尼联用治疗肾细胞癌的用途W02016141218A公开了一种PD-1抗体与乐伐替尼联用治疗甲状腺癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、恶性胶质瘤和黑色素瘤等的用途。但是这些VEGFR抑制剂,包

括乐伐替尼、索拉菲尼、舒尼替尼、阿昔替尼以及帕唑帕尼与阿帕替尼的作用机制有所不同,阿帕替尼对VEGFR-2具有最强的抑制作用,但对于其它激酶则抑制作用较差或完全不具有抑制作用,即阿帕替尼对于VEGFR-2具有高度的选择性,因此其治疗的疾病也与前述药物有所不同,其与PD-1联合能否产生协同作用,从而提高疗效值得进一步研究;另外,根据目前PD-1单独给药临床研究显示(Phase I study of the anti-PD-1 antibody SHR-1210 in patients with advanced solid tumors. (2017):e15572-e15572),PD-1抗体在单独应用治疗时,毛细血管瘤发生率高达79.3%,不良反应无疑给肿瘤患者的精神健康和生存质量造成了负担,因此降低其用药时的不良反应非常重要。

### 发明内容

[0008] 本发明提供一种VEGFR抑制剂和抗PD-1抗体或其抗原结合片段联合在制备治疗小细胞肺癌患者的药物中的用途。

[0009] 本发明还提供一种抗PD-1抗体或其抗原结合片段在制备治疗小细胞肺癌患者的药物中的用途。

[0010] 在本发明一个优选的实施方案中,其中所述VEGFR抑制剂是VEGFR-2抑制剂。

[0011] 在本发明一个优选的实施方案中,其中所述VEGFR-2抑制剂选自: PAN-90806、Foretinib、他菲替尼(Tafetinib)、康尼替尼(Kanitinin)、阿帕替尼(Apatinin)、Tanibirumab、安罗替尼(Anlotinin)、德立替尼(Lucitanin)、Vatalanin、西地尼布(Cedirinin)、西奥罗尼(Chiauranin)、多韦替尼(Dovitinin)、多纳非尼(Donafenin)、法米替尼(Famitinin)、Sitravatinin、特拉替尼(Telatinin)、L-21649、TAS-115、卡博替尼(Cabozantinin)、噻尔非尼(Thiophenin)、呋喹替尼(Fruquintinin)、布立尼布(Brivinin)、索凡替尼(Sulfatinin)、Ramucirumab、Glesatinin、尼达尼布(Nintedanin)、普喹替尼(Puquitinin)、阿西替尼(Axitinin)、EDP317、索拉非尼(Sorafenin)、麦他替尼(Metatinin)、Tivozanin、瑞戈非尼(Regorafenin)、Midostaurin、培唑帕尼(Pazopanin)、HLX-06、Altiratinin、宁格替尼(Ningetinin)、舒尼替尼(Sunitinin)、AL-8326、Rebastinin或以上药物的可药用盐。

[0012] 在本发明一个优选的实施方案中,其中所述阿帕替尼可药用盐选自甲磺酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、醋酸盐、二氟醋酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、枸橼酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、萘磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、以及磷酸盐。

[0013] 在本发明一个优选的实施方案中,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段选自: AMP-224、GLS-010、IBI-308、REGN-2810、PDR-001、BGB-A317、Pidilizumab、PF-06801591、Genolimzumab、CA-170、MEDI-0680、JS-001、TSR-042、Camrelizumab、Pembrolizumab、LZM-009、AK-103和Nivolumab。

[0014] 在本发明一个优选的实施方案中,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段的轻链可变区包含分别如SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6所示的LCDR1、LCDR2和LCDR3;重链可变区包含分别如SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3所示的HCDR1、HCDR2和HCDR3。

[0015] 其中,前面所述各CDR序列如下表所示:

[0016]

名称	序列	编号
----	----	----

HCDR1	SYMMS	SEQID NO:1
HCDR2	TISGGGANTYYPDSVKG	SEQID NO:2
HCDR3	QLYYFDY	SEQID NO:3
LCDR1	LASQTIGTWLT	SEQID NO:4
LCDR2	TATSLAD	SEQID NO:5
LCDR3	QQVYSIPWT	SEQID NO:6

[0017] 优选地,所述的PD-1抗体为人源化抗体。

[0018] 优选的优选的人源化抗体轻链可变区序列为如SEQ ID NO:10所示的序列或其变体;所述的变体优选在轻链可变区有0-10的氨基酸变化;更优选为A43S的氨基酸变化。所述人源化抗体重链可变区序列为如SEQ ID NO:9所示的序列或其变体;所述变体优选在重链可变区有0-10的氨基酸变化;更优选为G44R的氨基酸变化。

[0019] 前述的人源化抗体重、轻链的可变区序列如下所示:

[0020] 重链可变区

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMMMSWVRQAPGKGLEWVATISG  
GGANTYYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQLYYFDY  
WGQGTTVTVSS

[0021]

SEQID NO: 9

[0022] 轻链可变区

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLTYWYQQKPKAPKLLIYTATSLA  
DGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQVYSIPWTFGGGKVEIK

[0023]

SEQID NO: 10

[0024] 优选的人源化抗体轻链序列为如SEQ ID NO:8所示的序列或其变体;所述的变体优选在轻链可变区有0-10的氨基酸变化;更优选为A43S的氨基酸变化。所述人源化抗体重链序列为如SEQ ID NO:7所示的序列或其变体;所述变体优选在重链可变区有0-10的氨基酸变化;更优选为G44R的氨基酸变化。

[0025] 在本发明一个优选的实施方案中,人源化抗体轻链序列为如SEQ ID NO:8所示的序列,重链序列为如SEQ ID NO:7所示的序列。

[0026] 前述的人源化抗体重、轻链的序列如下所示:

[0027] 重链

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMMMSWVRQAPGKGLEWVATISG  
GGANTYYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQLYYFDY  
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS  
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKR  
VESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPE  
VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV  
SNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL  
HNHYTQKSLSLGK

[0028]

SEQID NO: 7

[0029] 轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQTIGTWLTYWYQQKPGKAPKLLIYTATSLA  
DGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYSIPWTFGGGTKVEIKRTVA  
[0030] APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE  
QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQID NO: 8

[0031] 在本发明一个优选的实施方案中,其中所述小细胞肺癌为广泛期小细胞肺癌。

[0032] 在本发明一个优选的实施方案中,其中所述患者接受过铂类药物治疗。例如接受铂类药物治疗失败或者不可耐受的患者。

[0033] 在本发明一个优选的实施方案中,其中铂类药物治疗选自:依托泊昔/顺铂联合化疗、依托泊昔/卡铂联合化疗、依托泊昔/顺铂联合化疗和放疗、依托泊昔/卡铂联合化疗和放疗。

[0034] 在本发明一个优选的实施方案中,其中所述的PD-1抗体或其抗原结合片段剂量选自1-10mg/kg,优选自1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg,更优选1mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、10mg/kg。

[0035] 在本发明一个优选的实施方案中,其中所述的PD-1抗体或其抗原结合片段剂量选自50-600mg,优选自50mg、60mg、70mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、600mg,更优选自60mg、100mg、200mg、400mg、600mg。

[0036] 在本发明一个优选的实施方案中,其中所述VEGFR抑制剂剂量选自0.01-500mg,优选自0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、30mg、45mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、400mg、500mg,更优选0.25mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、10mg、15mg、20mg、30mg、45mg、50mg、60mg、75mg、100mg。

[0037] 在本发明一个优选的实施方案中,其中所述PD-1抗体或其抗原结合片段的给药频次为一日一次、一日二次、一日三次、一周一次、二周一次、三周一次、一月一次,所述VEGFR抑制剂的给药频次为一日一次、一日二次、一日三次、一周一次、二周一次、三周一次、一月一次。

[0038] 本发明所述联合的给药途径选自经口给药、胃肠外给药、经皮给药,所述胃肠外给药包括但不限于静脉注射、皮下注射、肌肉注射。

[0039] 在本发明一个优选的实施方案中,在给药时,其中所述的PD-1抗体的用量是60至600mg,静脉输注,每一至三周一次;VEGFR抑制剂的用量是250mg至500mg,口服,每一到两日一次。

[0040] 在本发明一个优选的实施方案中,在给药时,其中所述的PD-1抗体的用量是60至600mg,静脉输注,每一至三周一次;VEGFR抑制剂的用量是250mg至500mg,口服,给药5天停药2天。

[0041] 在本发明一个优选的实施方案中,在给药时,其中所述的PD-1抗体的用量是60至600mg,静脉输注,每一至三周一次;VEGFR抑制剂的用量是250mg至500mg,口服,给药7天停药7天。

[0042] 在本发明一个优选的实施方案中,在给药时,其中所述的PD-1抗体的用量是

200mg, 静脉输注, 每两周一次; VEGFR抑制剂的用量是375mg, 口服, 每日一次。

[0043] 在本发明一个优选的实施方案中, 在给药时, 其中所述的PD-1抗体的用量是200mg, 静脉输注, 每两周一次; VEGFR抑制剂的用量是375mg, 口服, 给药5天停药2天。

[0044] 在本发明一个优选的实施方案中, 在给药时, 其中所述的PD-1抗体的用量是200mg, 静脉输注, 每两周一次; VEGFR抑制剂的用量是375mg, 口服, 给药7天停药7天。

[0045] 在本发明一个优选的实施方案中, 所述的PD-1抗体以注射的方式给药, 例如皮下或静脉注射, 注射前需将PD-1抗体配制成可注射的形式。特别优选的PD-1抗体的可注射形式是注射液或冻干粉针, 其包含PD-1抗体、缓冲剂、稳定剂, 任选地还含有表面活性剂。缓冲剂可选自醋酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、以及磷酸盐中的一种或几种。稳定剂可选自糖或氨基酸, 优选二糖, 例如蔗糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖。表面活性剂选自聚氧乙烯氢化蓖麻油、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯, 优选所述聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯为聚山梨酯20、40、60或80, 最优选聚山梨酯20。最为优选的PD-1抗体的可注射形式包含PD-1抗体、醋酸盐缓冲剂、海藻糖和聚山梨酯20。

[0046] 本发明提供上述抗PD-1抗体联合上述VEGFR作为减少药物不良反应的药物, 优选的, 所述的药物不良反应选自由抗PD-1抗体引起或由VEGFR抑制剂引起。

[0047] 在本发明一个优选的实施方案中, 当PD-1抗体与VEGFR抑制剂联合使用时, 可减少由抗PD-1抗体和/或免疫介导的药物不良反应; 优选的, 所述的不良反应选自血管相关不良反应。

[0048] 本发明提供了一种治疗肿瘤/癌症的办法, 包括向患者施用上述抗PD-1抗体或其抗原结合片段和上述VEGFR抑制剂。

[0049] 本发明还提供了一种药物套组或者药物包装盒, 其中含有上述抗PD-1抗体或其抗原结合片段和上述VEGFR抑制剂。

[0050] 发明详述

[0051] 一、术语

[0052] 为了更容易理解本发明, 以下具体定义了某些技术和科学术语。除显而易见在本文件中的它处另有明确定义, 否则本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本发明所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

[0053] 术语“人源化抗体(humanized antibody)”, 也称为CDR移植抗体(CDR-grafted antibody), 是指将小鼠的CDR序列移植到人的抗体可变区框架, 即不同类型的人种系抗体构架序列中产生的抗体。可以克服嵌合抗体由于携带大量小鼠蛋白成分, 从而诱导的强烈的抗体可变抗体反应。此类构架序列可以从包括种系抗体基因序列的公共DNA数据库或公开的参考文献获得。如人重链和轻链可变区基因的种系DNA序列可以在“VBase”人种系序列数据库(在因特网www.mrccpe.com.ac.uk/vbase可获得), 以及在Kabat, E.A. 等人, 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版中找到。在本发明一个优选的实施方案中, 所述的PD-1人源化抗体的CDR序列选自SEQ ID NO:1, 2, 3, 4, 5, 6。

[0054] 术语“抗原结合片段”, 指具有抗原结合活性的Fab片段, Fab‘片段, F(ab’)2片段, 以及与人PD-1结合的Fv片段sFv片段; 包含本发明所述抗体的选自SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:6中的一个或多个CDR区。Fv片段含有抗体重链可变区和轻链可变区, 但没有恒定区, 并具有全部抗原结合位点的最小抗体片段。一般地, Fv抗体还包含在VH和VL结构域之间的多



肽接头,且能够形成抗原结合所需的结构。也可以用不同的连接物将两个抗体可变区连接成一条多肽链,称为单链抗体(single chain antibody)或单链Fv(sFv)。本发明的术语“与PD-1结合”,指能与人PD-1相互作用。本发明的术语“抗原结合位点”指抗原上不连续的,由本发明抗体或抗原结合片段识别的三维空间位点。

[0055] 术语“免疫疗法”指免疫疗法是利用免疫系统来治疗疾病,在本发明中主要指通过提高肿瘤细胞的免疫原性和对效应细胞杀伤的敏感性,激发和增强机体抗肿瘤免疫应答,并应用免疫细胞和效应分子输注宿主体内,协同机体免疫系统杀伤肿瘤、抑制肿瘤生长。

[0056] 本发明关于“联合”是一种给药方式,是指在一定时间期限内给予至少一种剂量的阿帕替尼和至少一种剂量的PD-1抗体或其抗原结合片段,其中两种物质都显示药理学作用。所述的时间期限可以是一个给药周期内,优选4周内,3周内,2周内,1周内,或24小时以内,更优选12小时以内。可以同时或依次给予阿帕替尼和PD-1抗体或其抗原结合片段。这种期限包括这样的治疗,其中通过相同给药途径或不同给药途径给予阿帕替尼和PD-1抗体或其抗原结合片段。本发明所述联合的给药方式选自同时给药、独立地配制并共给药或独立地配制并相继给药。

[0057] 本发明中所述“治疗失败”是指受试者在基线时伴有可测量的肿瘤病灶,根据RECIST 1.1疗效评定标准为疾病进展(PD)、毒性不可耐受或研究者判断受试者不能继续临床获益。

[0058] 本发明中所述“毒性不可耐受”是指因药物引起的不良反应不能继续接受治疗。

[0059] 无进展生存期(PFS):从随机开始到首次记录肿瘤客观进展日期或到任何原因导致死亡的时间,以先出现者为准。

[0060] 总生存期(OS)指从随机日期至任何原因导致死亡的日期。末次随访时仍存活的受试者,其OS以末次随访时间计为数据删失。失访的受试者,其OS以失访前末次证实存活时间计为数据删失。数据删失的OS定义为从随机日期到删失日期。

[0061] 客观缓解率(ORR):定义为最佳总体缓解(BoR),CR和PR的受试者在各治疗组至少用药一次的受试者人数中所占比例。BOR的定义为随机日期开始至客观记录的进展日期或后续抗肿瘤治疗日期(以先发生者为准)之间的最佳缓解指标,对于没有记录进展或后续抗肿瘤治疗的受试者,将根据所有的缓解评定结果确定BOR。

[0062] 缓解持续时间(DoR):首次PR或者CR至首次PD或者死亡的时间。

[0063] 疾病控制率(DCR):CR、PR和SD的受试者在各治疗组至少用药一次的受试者人数中所占比例。DCR从随机日期开始至客观记录的进展日期或后续抗肿瘤治疗日期(以先发生者为准)之间的最佳缓解指标,对于没有记录进展或后续抗肿瘤治疗的受试者,将根据所有的缓解评定结果确定DCR。

[0064] 疗效评定标准根据RECIST 1.1标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。

[0065] 靶病灶评估:

[0066] 完全缓解(CR):所有靶病灶消失,全部病理淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短直径必须减少至 $<10\text{mm}$ 。

[0067] 部分缓解(PR):靶病灶直径之和比基线水平减少至少30%。

[0068] 疾病进展(PD):以整个实验研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参

照,直径和相对增加至少20%(如果基线测量值最小就以基线值为参照);除此之外,必须满足直径和的绝对值增加至少5mm(出现一个或多个新病灶也视为疾病进展)。

[0069] 疾病稳定(SD):靶病灶减小的程度没达到PR,增加的程度也没达到PD水平,介于两者之间,研究时可以直径之和的最小值作为参考。

### 具体实施方式

[0070] 以下结合实施例用于进一步描述本发明,但这些实施例并非限制本发明的范围。

[0071] 实施例1:抗PD-1抗体联合甲磺酸阿帕替尼治疗广泛期小细胞肺癌的II期临床研究

[0072] 1、受试抗体和化合物

[0073] PD-1抗体其重、轻链的序列如本发明中SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8。200mg/支,配成20mg/ml备用。

[0074] 市售甲磺酸阿帕替尼片。

[0075] 2、入组标准:(1)广泛期小细胞肺癌;(2)接受过一线铂类为基础的针对广泛期小细胞肺癌治疗,且客观影像学进展;(3)具有可测量的病灶;(4)ECOG评分0-1分。

[0076] 3、给药方法:经筛选合格的18例受试者按1:1:1随机分配至以下三组:

[0077] A组:PD-1抗体200mg,静脉输注,每两周一次+阿帕替尼375mg,口服,每日一次

[0078] B组:PD-1抗体200mg,静脉输注,每两周一次+阿帕替尼375mg,口服(给药5天停药2天)

[0079] C组:PD-1抗体200mg,静脉输注,每两周一次+阿帕替尼375mg,口服(给药7天停药7天)

[0080] 数据分析:

[0081]	A组 (n=6)	B组 (n=6)	C组 (n=6)
ORR	83.3%	33%	17%
PFS	3.7	1.7	3.2
DCR	83.3%	100%	50%

[0082] 从上述临床数据来看,每日一次、口服剂量375mg阿帕替尼联合PD-1抗体针对广泛期小细胞肺癌的疾病客观缓解率(ORR)高达83.3%,疾病控制率(DCR)为83.3%,已经显示出优异的治疗广泛期小细胞肺癌的作用。