



(21)申請案號：113103499 (22)申請日：中華民國 113 (2024) 年 01 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07K16/18 (2006.01) C07K16/46 (2006.01)
A61K39/395 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)
C12N15/13 (2006.01)

(30)優先權：2023/01/31 美國 63/482,519
2023/01/31 美國 63/442,390

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士
美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：安提克 弗拉丹 ANTIC, VLADAN (CH)；崔 仁智 CHUI, STEPHEN (US)；黑爾
姆斯 漢斯 約阿希姆 HELMS, HANS-JOACHIM (DE)；馬拉德 維洛索 盧卡
斯 MALARD VELLOSO, LUCAS (SE)；馬尼 阿魯納 MANI, ARUNA (US)；梅里
特 大衛 MERRITT, DAVID (CA)；莫里斯 史蒂芬妮 MORRIS, STEFANIE
(DE)；繆克 梅林德 MUECKE, MERLIND (DE)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：91 項 圖式數：3 共 294 頁

(54)名稱
治療選自非小細胞肺癌或三陰性乳癌的癌症之用途

(57)摘要
本發明涉及靶向計畫性細胞死亡蛋白 1 (PD-1) 及淋巴球活化基因 3 (LAG3) 的雙特異性抗體 (PD1-LAG3) 在製備用於治療選自非小細胞肺癌 (NSCLC) 及三陰性乳癌 (TNBC) 的癌症之藥物中的用途，以及其與 (a) 卡鉑及紫杉醇或 (b) 卡鉑及培美曲塞或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇組合的用途。

This invention relates to the use of a bispecific antibody targeting programmed cell death protein 1 (PD-1) and lymphocyte activation gene-3 (LAG3) (PD1-LAG3) in the preparation of a medicament for treating a cancer selected from non-small cell lung cancer (NSCLC) and triple-negative breast cancer (TNBC) and its use in combination with (a) carboplatin and paclitaxel or (b) carboplatin and pemetrexed or (c) nab-paclitaxel.

指定代表圖：

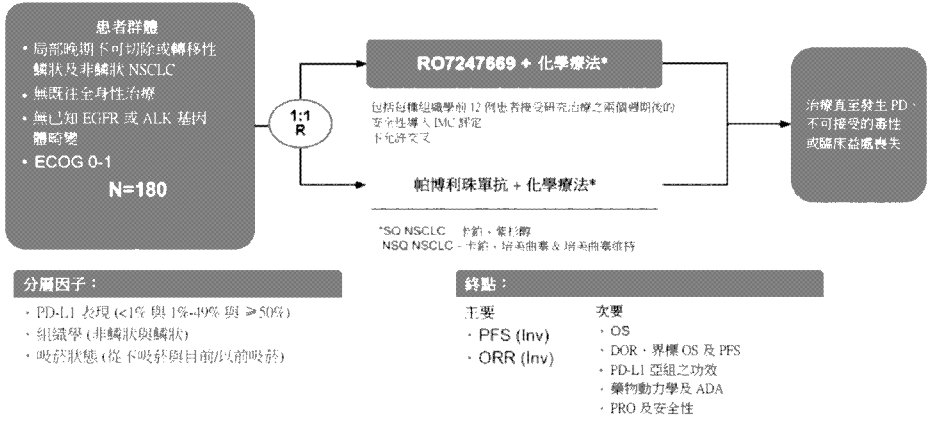


圖 1



【發明摘要】

【中文發明名稱】 治療選自非小細胞肺癌或三陰性乳癌的癌症之用途

【英文發明名稱】 USE FOR TREATING CANCER SELECTED FROM
NON-SMALL CELL LUNG CANCER OR TRIPLE NEGATIVE BREAST
CANCER

【中文】本發明涉及靶向計畫性細胞死亡蛋白 1 (PD-1) 及淋巴球活化基因 3 (LAG3) 的雙特異性抗體 (PD1-LAG3) 在製備用於治療選自非小細胞肺癌 (NSCLC) 及三陰性乳癌 (TNBC) 的癌症之藥物中的用途，以及其與 (a) 卡鉑及紫杉醇或 (b) 卡鉑及培美曲塞或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇組合的用途。

【英文】This invention relates to the use of a bispecific antibody targeting programmed cell death protein 1 (PD-1) and lymphocyte activation gene-3 (LAG3) (PD1-LAG3) in the preparation of a medicament for treating a cancer selected from non-small cell lung cancer (NSCLC) and triple-negative breast cancer (TNBC) and its use in combination with (a) carboplatin and paclitaxel or (b) carboplatin and pemetrexed or (c) nab-paclitaxel.

【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 治療選自非小細胞肺癌或三陰性乳癌的癌症之用途

【英文發明名稱】 USE FOR TREATING CANCER SELECTED FROM
NON-SMALL CELL LUNG CANCER OR TRIPLE NEGATIVE BREAST
CANCER

【技術領域】

【0001】 本發明涉及靶向計畫性細胞死亡蛋白 1 (PD-1) 及淋巴球活化基因 3 (LAG3) 的雙特異性抗體 (PD1-LAG3) 在製備藥物中之用途，該藥物用於治療選自非小細胞肺癌 (NSCLC) 及三陰性乳癌的癌症。特定而言，本發明涉及用於藉由向個體投予靶向計畫性細胞死亡蛋白 1 (PD-1) 及淋巴球活化基因 3 (LAG3) 的雙特異性抗體 (PD1-LAG3) 以及 (a) 卡鉑及紫杉醇或 (b) 卡鉑及培美曲塞 (pemetrexed) 來治療該個體的非小細胞肺癌 (NSCLC) 之方法及組成物，或者本發明涉及用於藉由向個體投予靶向計畫性細胞死亡蛋白 1 (PD-1) 及淋巴球活化基因 3 (LAG3) 的雙特異性抗體 (PD1-LAG3) 及白蛋白結合型紫杉醇來治療該個體的三陰性乳癌 (TNBC) 之方法及組成物。

【先前技術】

【0002】 肺癌仍然是全世界癌症死亡的主要原因。NSCLC 佔全部肺癌病例之大約 85%。NSCLC 可分為兩個亞類：鱗狀 (SQ) 及非鱗狀 (NSQ)。SQ 細胞組織學佔 NSCLC 之大約 25%。NSQ NSCLC 包括若干組織學亞型，其中最常見者為腺癌，佔全部 NSCLC 病例之一半以上。NSCLC 之其餘病例以其他 NSQ NSCLC 組織學為代表，包括大細胞癌、神經內分泌腫瘤、肉瘤樣癌及彼等具有不良分化的組織學者。

【0003】在第一線背景下，患有晚期 NSQ NSCLC 的患者之標準照護很大程度上由於分子剖析之結果所驅動。對於患有攜帶致癌驅動突變的腫瘤的患者，較佳的第一線治療利用經批准的靶向療法 (若可用)。對於其腫瘤缺乏可靶向之致癌畸變的患者，目前在第一線背景下的標準照護方案通常由免疫查核點抑制劑 (CPI) (包括計畫性死亡 1 (PD-1) 及計畫性死亡配體 1 (PD-L1) 阻斷抗體) 組成，其與或不與鉑類雙重化學療法及貝伐單抗 (bevacizumab) 合用。目前對於新診斷的患有晚期 SQ NSCLC 的患者之標準照護包括紫杉醇或吉西他濱 (gemcitabine) 與鉑類藥劑組合。

【0004】儘管組合免疫療法取得了顯著進展，且免疫 CPI 藥劑與化學療法組合被批准作為患有晚期 NSCLC 的患者之第一線療法，但大多數患有晚期 NSCLC 之患者在治療期間病情進展，且最終經歷疾病進展並屈服於該疾病。因此，患有晚期 NSCLC 的患者之醫療需求仍然存在很大的未被滿足的情況。

【0005】乳癌為女性中最常被診斷的癌症，亦為全世界女性癌症相關死亡之首要原因。TNBC 佔新診斷的乳癌病例之 12%-20%。TNBC 之免疫組織學特徵在於缺乏激素雌激素受體 (ER) 及黃體素受體 (PgR) 之表現，以及缺乏人表皮生長因子受體 2 (HER2)/神經胺糖酸苷酶 (NEU) 基因之過度表現及/或擴增。與其他乳癌亞型相比，TNBC 腫瘤一般體積較大、分化更加不良、診斷時淋巴結受累更廣泛，且展現侵襲性表型。與患有其他乳癌的患者相比，患有 TNBC 的患者具有較高的局部及遠端復發風險，且轉移更可能發生在內臟器官及大腦中，而不是骨骼中。與患有其他乳癌亞型的患者相比，患有轉移性 TNBC 的患者之預後相對較差 (無惡化存活期 (PFS) 及總存活期 (OS) 較短)。在早期疾病背景下，與患有其他乳癌的患者相比，這體現為更短的到復發的時間以及更短的 OS。乳癌一旦發生轉移，一般即被視為無法治癒。

【0006】在第一線 (1L) 背景下，對於該疾病的治療方法為化學療法，在被批准且易取得的情況下，與抗計畫性死亡 1 (PD-1)/PD-L1 抑制劑 (例如，阿替利珠單抗 (atezolizumab)、帕博利珠單抗 (pembrolizumab)) 組合用於患有 PD-L1 陽性 TNBC 的患者。在 1L 轉移背景下，OS 保持中等，為不到 3 年。因此，在 1L PD-L1 陽性晚期 TNBC 中，仍迫切需要對化學療法與 PD-1/PD-L1 靶向劑之組合作出改進。靶向新免疫查核點的組合很有吸引力，因為它們旨在利用獨特的機制來改進免疫療法在 TNBC 中之成功率，且有可能擴大其腫瘤對免疫療法有反應的患者之比例。

【發明內容】

【0007】在一個態樣中，本揭露提供一種治療患有非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC) 的個體之方法，該方法包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域；(b) 培美曲塞；及 (c) 卡鉑。

【0008】在一些態樣中，該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體。

【0009】在一些態樣中，該方法包含以每三週 500 mg/m² 之劑量向個體投予培美曲塞。

【0010】在一些態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 向個體投予卡鉑。

【0011】在一些態樣中，該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天，且該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天向個體投予雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑。

【0012】 在一些態樣中，該方法包含 (a) 首先向個體投予雙特異性抗體，其次投予培美曲塞，且第三投予卡鉑，或 (b) 首先向個體投予培美曲塞，其次投予卡鉑，且第三投予雙特異性抗體。

【0013】 在一些態樣中，該方法包含向個體靜脈內投予雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑。

【0014】 在一些態樣中，(a) 雙特異性抗體係在第一給藥週期中歷經 60 ($\pm$ 15) 分鐘投予；(b) 該方法包含一個或多個額外給藥週期，且雙特異性抗體係在該一個或多個額外給藥週期中歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘投予；(c) 培美曲塞係歷經 10 分鐘投予；及/或 (d) 卡鉑係歷經 30 至 60 分鐘投予。

【0015】 在一些態樣中，給藥方案包含四個給藥週期。

【0016】 在一些態樣中，給藥方案進一步包含以下之一個或多個額外給藥週期：(a) 雙特異性抗體及 (b) 培美曲塞。

【0017】 在一些態樣中，給藥方案包含以下之至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期：(a) 雙特異性抗體及 (b) 培美曲塞。

【0018】 在另一態樣中，本揭露提供一種治療患有鱗狀 NSCLC 的個體之方法，該方法包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域；(b) 紫杉醇；及 (c) 卡鉑。

【0019】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體。

【0020】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 200 mg/m² 之劑量向個體投予紫杉醇。

【0021】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL $\cdot$ min 之目標 AUC 向個體投予卡鉑。

【0022】 在一些態樣中，該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天，且該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天向個體投予雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑。

【0023】 在一些態樣中，該方法包含 (a) 首先向個體投予雙特異性抗體，其次投予紫杉醇，且第三投予卡鉑，或 (b) 首先向個體投予紫杉醇，其次投予卡鉑，第三投予雙特異性抗體。

【0024】 在一些態樣中，該方法包含向個體靜脈內投予雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑。

【0025】 在一些態樣中，(a) 雙特異性抗體係在第一給藥週期中歷經 60 ($\pm$ 15) 分鐘投予；(b) 該方法包含一個或多個額外給藥週期，且雙特異性抗體係在該一個或多個額外給藥週期中歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘投予；(c) 紫杉醇係歷經 3 小時投予；及/或 (d) 卡鉑係歷經 30 至 60 分鐘投予。

【0026】 在一些態樣中，給藥方案包含四個給藥週期。

【0027】 在一些態樣中，給藥方案進一步包含雙特異性抗體之一個或多個額外給藥週期。

【0028】 在一些態樣中，給藥方案包含雙特異性抗體之至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期。

【0029】 在一些態樣中，在投予紫杉醇之前，用口服或 IV 類固醇及抗組織胺對個體進行預用藥。

【0030】 在一些態樣中，NSCLC 為 (a) IIIB/IIIC 期 NSCLC；或 (b) IV 期 NSCLC。

【0031】 在一些態樣中，個體未曾接受針對轉移性 NSCLC 之既往全身性治療。

【0032】 在一些態樣中，個體先前未曾用免疫查核點阻斷療法進行治療。

【0033】 在一些態樣中，個體先前未曾用抗細胞毒性 T 淋巴球相關蛋白 4 (CTLA4) 劑、具有 Ig 及基於酪胺酸之抑制模體域的抗 T 細胞免疫受體 (TIGIT) 劑、抗 PD-1 治療性抗體、抗 PD-L1 治療性抗體或抗 LAG3 劑進行治療。

【0034】 在一些態樣中，個體先前未曾用 CD137 促效劑進行治療。

【0035】 在一些態樣中，個體不具有任何有症狀的、未經治療的或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

【0036】 在一些態樣中，個體不具有在表皮生長因子受體 (*EGFR*) 基因中之已知突變或者突變或間變性淋巴瘤激酶 (*ALK*) 融合致癌基因。

【0037】 在一些態樣中，個體之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態為 0 或 1。

【0038】 在一些態樣中，來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 腫瘤比例評分 (TPS) 或腫瘤細胞 (TC) 上之 PD-L1 表現量為 $<1\%$ 。

【0039】 在一些態樣中，來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量在 1% 與 49% 之間。

【0040】 在一些態樣中，來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量為 $\geq 50\%$ 。

【0041】 在一些態樣中，與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該方法使得 PFS 增加。在一些態樣中，參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。

【0042】 在一些態樣中，與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該方法使得根據該方法治療的個體群體之 ORR 增加。在一些態樣中，參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。

【0043】 在一些態樣中，與參考總存活期 (OS) 相比，該方法使得 OS 增加。在一些態樣中，參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。

【0044】 在一些態樣中，與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該方法使得 DOR 增加。在一些態樣中，參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。

【0045】 在一些態樣中，(a) 個體患有非鱗狀 NSCLC，並且對照療法包含帕博利珠單抗、培美曲塞及卡鉑且不包含雙特異性抗體；或 (b) 個體患有鱗狀 NSCLC，並且對照療法包含帕博利珠單抗、紫杉醇及卡鉑且不包含雙特異性抗體。

【0046】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：重鏈可變 (VH) 域，其包含 (i) 高變區 H1 (HVR-H1) 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR，及 (iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；以及輕鏈可變 (VL) 域，其包含 (i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS，及 (iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列。

【0047】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 Fc 域，該 Fc 域為 IgG 的。在一些態樣中，IgG Fc 域為 IgG1 Fc 域或 IgG4 Fc 域。

【0048】 在一些態樣中，Fc 域包含降低與 Fc 受體之結合的一個或多個胺基酸取代。在一些態樣中，Fc 受體為 Fcγ 受體。

【0049】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 (i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，及 (iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 (i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID

NO: 10 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及 (iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

【0050】 在一些態樣中，第一抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；且第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

【0051】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 (a) 人 IgG1 亞類的 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)；及/或(b) Fc 域，其包含促進該 Fc 域的第一及第二次單元之締合的修飾。

【0052】 在一些態樣中，Fc 域的第一次單元包含胺基酸取代 S354C 及 T366W (根據 Kabat EU 索引編號)，且 Fc 域的第二單元包含胺基酸取代 Y349C、T366S 及 Y407V (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0053】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含第一 Fab 片段，該第一 Fab 片段包含與 PD1 特異性結合的該第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；以及第二 Fab 片段，該第二 Fab 片段包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，以及人 IgG1 亞類的 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A、及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0054】 在一些態樣中，在靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之該等 Fab 片段中之一者中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，使得 VH 域為輕鏈之一部分且 VL 域為重鏈之一部分。

【0055】 在一些態樣中，在第一 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換。

【0056】 在一些態樣中，在該等 Fab 片段中之一者之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0057】 在一些態樣中，在第二 Fab 片段之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0058】 在一些態樣中，雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 15 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第一輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 16 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第二重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 17 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 18 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。

【0059】 在一些態樣中，雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。

【0060】 在另一態樣中，本揭露提供一種治療患有非鱗狀 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC 的個體之方法，該方法包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結

合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙該特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(b) 培美曲塞，其中該方法包含以每三週 500 mg/m² 之劑量向個體投予培美曲塞；及 (c) 卡鉑，其中該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 向個體投予卡鉑。

【0061】 在另一態樣中，本揭露提供一種治療患有鱗狀 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC 的個體之方法，該方法包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙該特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(b) 紫杉醇，其中該方法包含以每三週 200 mg/m² 之劑量向個體投予紫杉醇；及 (c) 卡鉑，其中該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標 AUC 向個體投予卡鉑。

【0062】 在另一態樣中，本揭露提供一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC) 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體

投予以下之一個或多個給藥週期：(a) 該雙特異性抗體；(b) 培美曲塞；及 (c) 卡鉑。

【0063】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體。

【0064】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 500 mg/m² 之劑量向個體投予培美曲塞。

【0065】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 向個體投予卡鉑。

【0066】 在一些態樣中，該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天，且該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天向個體投予雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑。

【0067】 在一些態樣中，該方法包含 (a) 首先向個體投予雙特異性抗體，其次投予培美曲塞，且第三投予卡鉑，或 (b) 首先向個體投予培美曲塞，其次投予卡鉑，且第三投予雙特異性抗體。

【0068】 在一些態樣中，該方法包含向個體靜脈內投予雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑。

【0069】 在一些態樣中，(a) 雙特異性抗體係待在第一給藥週期中歷經 60 (± 15) 分鐘投予；(b) 該方法包含一個或多個額外給藥週期，且雙特異性抗體係待該一個或多個額外給藥週期中歷經 30 (± 10) 分鐘投予；(c) 培美曲塞係待歷經 10 分鐘投予；及/或 (d) 卡鉑係待歷經 30 至 60 分鐘投予。

【0070】 在一些態樣中，給藥方案包含四個給藥週期。

【0071】 在一些態樣中，給藥方案進一步包含以下之一個或多個額外給藥週期：(a) 雙特異性抗體及 (b) 培美曲塞。

【0072】 在一些態樣中，給藥方案包含以下之至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期：(a) 雙特異性抗體及 (b) 培美曲塞。

【0073】 在另一態樣中，本揭露提供一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有鱗狀 NSCLC 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體投予以下之一個或多個給藥週期：(a) 該雙特異性抗體；(b) 紫杉醇；及 (c) 卡鉑。

【0074】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體。

【0075】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 200 mg/m² 之劑量向個體投予紫杉醇。

【0076】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標 AUC 向個體投予卡鉑。

【0077】 在一些態樣中，該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天，且該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天向個體投予雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑。

【0078】 在一些態樣中，該方法包含 (a) 首先向個體投予雙特異性抗體，其次投予紫杉醇，且第三投予卡鉑，或 (b) 首先向個體投予紫杉醇，其次投予卡鉑，第三投予雙特異性抗體。

【0079】 在一些態樣中，該方法包含向個體靜脈內投予雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑。

【0080】 在一些態樣中，(a) 雙特異性抗體係待在第一給藥週期中歷經 60 (± 15) 分鐘投予；(b) 該方法包含一個或多個額外給藥週期，且雙特異性抗體係

待在該一個或多個額外給藥週期中歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘投予；(c) 紫杉醇係待歷經 3 小時投予；及/或 (d) 卡鉑係待歷經 30 至 60 分鐘投予。

【0081】 在一些態樣中，給藥方案包含四個給藥週期。

【0082】 在一些態樣中，給藥方案進一步包含雙特異性抗體之一個或多個額外給藥週期。

【0083】 在一些態樣中，給藥方案包含雙特異性抗體之至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期。

【0084】 在一些態樣中，在投予紫杉醇之前，待用口服或 IV 類固醇及抗組織胺對個體進行預用藥。

【0085】 在一些態樣中，NSCLC 為 (a) IIIB/IIIC 期 NSCLC；或 (b) IV 期 NSCLC。

【0086】 在一些態樣中，個體未曾接受針對轉移性 NSCLC 之既往全身性治療。

【0087】 在一些態樣中，個體先前未曾用免疫查核點阻斷療法進行治療。

【0088】 在一些態樣中，個體先前未曾用抗細胞毒性 T 淋巴球相關蛋白 4 (CTLA4) 劑、具有 Ig 及基於酪胺酸之抑制模體域的抗 T 細胞免疫受體 (TIGIT) 劑、抗 PD-1 治療性抗體、抗 PD-L1 治療性抗體或抗 LAG3 劑進行治療。

【0089】 在一些態樣中，個體先前未曾用 CD137 促效劑進行治療。

【0090】 在一些態樣中，個體不具有任何有症狀的、未經治療的或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

【0091】 在一些態樣中，個體不具有在表皮生長因子受體 (*EGFR*) 基因中之已知突變或者突變或間變性淋巴瘤激酶 (*ALK*) 融合致癌基因。

【0092】 在一些態樣中，個體之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態為 0 或 1。

【0093】 在一些態樣中，來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 腫瘤比例評分 (TPS) 或腫瘤細胞 (TC) 上之 PD-L1 表現量為 $<1\%$ 。

【0094】 在一些態樣中，來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量在 1% 與 49% 之間。

【0095】 在一些態樣中，來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量為 $\geq 50\%$ 。

【0096】 在一些態樣中，與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該方法使得 PFS 增加。在一些態樣中，參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。

【0097】 在一些態樣中，與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該方法使得根據該方法治療的個體群體之 ORR 增加。在一些態樣中，參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。

【0098】 在一些態樣中，與參考總存活期 (OS) 相比，該方法使得 OS 增加。在一些態樣中，參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。

【0099】 在一些態樣中，與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該方法使得 DOR 增加。在一些態樣中，參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。

【0100】 在一些態樣中，(a) 個體患有非鱗狀 NSCLC，並且對照療法包含帕博利珠單抗、培美曲塞及卡鉑且不包含雙特異性抗體；或 (b) 個體患有鱗狀 NSCLC，並且對照療法包含帕博利珠單抗、紫杉醇及卡鉑且不包含雙特異性抗體。

【0101】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：重鏈可變 (VH) 域，其包含 (i) 高變區 H1 (HVR-H1) 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，(ii)

HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR，及 (iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；以及輕鏈可變 (VL) 域，其包含 (i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS，及 (iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列。

【0102】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 Fc 域，該 Fc 域為 IgG 的。在一些態樣中，IgG Fc 域為 IgG1 Fc 域或 IgG4 Fc 域。

【0103】 在一些態樣中，Fc 域包含降低與 Fc 受體之結合的一個或多個胺基酸取代。在一些態樣中，Fc 受體為 Fcγ 受體。

【0104】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 (i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，及 (iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 (i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及 (iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

【0105】 在一些態樣中，第一抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列，且該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

【0106】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 (a) 人 IgG1 亞類的 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)；及/或(b) Fc 域，其包含促進該 Fc 域的第一及第二次單元之締合的修飾。

【0107】 在一些態樣中，Fc 域的第一次單元包含胺基酸取代 S354C 及 T366W (根據 Kabat EU 索引編號)，且 Fc 域的第二次單元包含胺基酸取代 Y349C、T366S 及 Y407V (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0108】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含第一 Fab 片段，該第一 Fab 片段包含與 PD1 特異性結合的該第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；以及第二 Fab 片段，該第二 Fab 片段包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，以及人 IgG1 亞類的 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A、及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0109】 在一些態樣中，在靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之該等 Fab 片段中之一者中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，使得 VH 域為輕鏈之一部分且 VL 域為重鏈之一部分。在一些態樣中，在第一 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換。

【0110】 在一些態樣中，在該等 Fab 片段中之一者之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0111】 在一些態樣中，在第二 Fab 片段之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0112】 在一些態樣中，雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 15 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第一輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 16 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第二重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 17 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 18 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。

【0113】 在一些態樣中，雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。

【0114】 在另一態樣中，本揭露提供一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有非鱗狀 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體投予以下之一個或多個給藥週期：(a) 該雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(b) 培美曲塞，其中該方法包含以每三週 500 mg/m² 之劑量向個體投予培美曲塞；及 (c) 卡鉑，其中該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 向個體投予卡鉑。

【0115】 在另一態樣中，本揭露提供一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有鱗狀 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC 的個體之方法

中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體投予以下之一個或多個劑量週期：(a) 該雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(b) 紫杉醇，其中該方法包含以每三週 200 mg/m² 之劑量向個體投予紫杉醇；及 (c) 卡鉑，其中該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標 AUC 向個體投予卡鉑。

【0116】 在一些態樣中，個體為人。

【0117】 在另一態樣中，本揭露提供一種治療患有三陰性乳癌 (TNBC) 的個體之方法，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含向個體併行投予：(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之一個或多個給藥週期，該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗體結合域；及 (b) 白蛋白結合型紫杉醇之一個或多個給藥週期。

【0118】 在一些態樣中，個體先前未曾接受針對局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC 的全身性抗癌療法。

【0119】 在一些態樣中，個體先前未曾用抗 LAG3 療法、CD137 促效劑或抗 CTLA 治療性抗體進行治療。

【0120】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體。

【0121】 在一些態樣中，雙特異性抗體之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天。

【0122】 在一些態樣中，該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天向個體投予雙特異性抗體。

【0123】 在一些態樣中，該方法包含向個體靜脈內投予雙特異性抗體。在一些態樣中，(a) 雙特異性抗體係在第一給藥週期中歷經 60 ($\pm$ 15) 分鐘投予；及/或 (b) 該方法包含一個或多個額外給藥週期，且雙特異性抗體係在該一個或多個額外給藥週期中歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘投予。

【0124】 在一些態樣中，該方法包含每週一次以 100 mg/m² 之劑量向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

【0125】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體；並且每週一次以 100 mg/m² 之劑量投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

【0126】 在一些態樣中，白蛋白結合型紫杉醇之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 28 天。

【0127】 在一些態樣中，該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1、8 及 15 天向個體投予白蛋白結合型紫杉醇。

【0128】 在一些態樣中，該方法包含向個體靜脈內投予白蛋白結合型紫杉醇。在一些態樣中，白蛋白結合型紫杉醇係歷經 30 分鐘投予。

【0129】 在一些態樣中，在雙特異性抗體與白蛋白結合型紫杉醇在同一天投予之日，該方法包含在白蛋白結合型紫杉醇之前向個體投予雙特異性抗體。

【0130】 在一些態樣中，TNBC 為局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC。

【0131】 在一些態樣中，個體不具有任何有症狀的、未經治療的或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

【0132】 在一些態樣中，TNBC 為 PD-L1 陽性 TNBC。

【0133】 在一些態樣中，PD-L1 陽性 TNBC 的 PD-L1 組合陽性評分 (CPS) 為 ≥ 10 ，如使用 pharmDx 22C3 IHC 測定法所測量。

【0134】 在一些態樣中，PD-L1 陽性 TNBC 的 PD-L1 腫瘤區域陽性評分 (TAP) 為 $\geq 5\%$ ，如使用 Ventana SP263 IHC 測定法所測量。

【0135】 在一些態樣中，PD-L1 陽性 TNBC 的 PD-L1 組合免疫稀薄 (IC) 比例為 $\geq 1\%$ ，如使用 Ventana SP142 IHC 測定法所測量。

【0136】 在一些態樣中，給藥方案包含以下之至少 5 個或至少 10 個給藥週期：(a) 雙特異性抗體及 (b) 紫杉醇。

【0137】 在一些態樣中，與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該方法使得 PFS 增加。在一些態樣中，參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。

【0138】 在一些態樣中，與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該方法使得根據該方法治療的個體群體之 ORR 增加。在一些態樣中，參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。

【0139】 在一些態樣中，與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該方法使得 DOR 增加。在一些態樣中，參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。

【0140】 在一些態樣中，與參考總存活期 (OS) 相比，該方法使得 OS 增加。在一些態樣中，參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。

【0141】 在一些態樣中，與 12 個月時的參考 PFS 率相比，該方法導致 12 個月時的 PFS 率增加。在一些態樣中，參考 PFS 率為已接受對照療法的個體群體之 PFS 率。

【0142】 在一些態樣中，與 12 個月時的參考 OS 率相比，該方法導致 12 個月時的 OS 率增加。在一些態樣中，參考 OS 率為已接受對照療法的個體群體之 OS 率。

【0143】 在一些態樣中，對照療法包含帕博利珠單抗及白蛋白結合型紫杉醇且不包含雙特異性抗體。

【0144】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：重鏈可變 (VH) 域，其包含 (i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR，及 (iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；以及輕鏈可變 (VL) 域，其包含 (i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS，及 (iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列。

【0145】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 Fc 域，該 Fc 域為 IgG 的。在一些態樣中，IgG Fc 域為 IgG1 Fc 域或 IgG4 Fc 域。

【0146】 在一些態樣中，Fc 域包含降低與 Fc 受體之結合的一個或多個胺基酸取代。在一些態樣中，Fc 受體為 Fcγ 受體。

【0147】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 (i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，及 (iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 (i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及 (iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

【0148】 在一些態樣中，第一抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列，且該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

【0149】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 (a) 人 IgG1 亞類的 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)；及/或(b) Fc 域，其包含促進該 Fc 域的第一及第二次單元之締合的修飾。

【0150】 在一些態樣中，Fc 域的第一次單元包含胺基酸取代 S354C 及 T366W (根據 Kabat EU 索引編號)，且 Fc 域的第二單元包含胺基酸取代 Y349C、T366S 及 Y407V (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0151】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含第一 Fab 片段，該第一 Fab 片段包含與 PD1 特異性結合的該第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；以及第二 Fab 片段，該第二 Fab 片段包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，以及人 IgG1 亞類的 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A、及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0152】 在一些態樣中，在靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之該等 Fab 片段中之一者中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，使得 VH 域為輕鏈之一部分且 VL 域為重鏈之一部分。在一些態樣中，在第一 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換。

【0153】 在一些態樣中，在該等 Fab 片段中之一者之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0154】 在一些態樣中，在第二 Fab 片段之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0155】 在一些態樣中，雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 15 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第一輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 16 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第二重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 17 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 18 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。

【0156】 在一些態樣中，雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。

【0157】 在另一態樣中，本揭露提供一種治療患有局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC 的個體之方法，其中該方法包含向個體併行投予 (a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之一個或多個給藥週期的給藥方案，該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙該特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 白蛋白結合型紫杉醇之一個或多個給藥週期，其中該方法包含

每週一次以 100 mg/m² 之劑量向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

【0158】在另一態樣中，本揭露提供一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有鱗狀三陰性乳癌 (TNBC) 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及白蛋白結合型紫杉醇，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體併行投予 (a) 雙特異性抗體之一個或多個給藥週期；及 (b) 白蛋白結合型紫杉醇之一個或多個給藥週期。

【0159】在一些態樣中，個體先前未曾接受針對局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC 的全身性抗癌療法。

【0160】在一些態樣中，個體先前未曾用抗 LAG3 療法、CD137 促效劑或抗 CTLA 治療性抗體進行治療。

【0161】在一些態樣中，該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體。

【0162】在一些態樣中，雙特異性抗體之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天。

【0163】在一些態樣中，該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天向個體投予雙特異性抗體。

【0164】在一些態樣中，該方法包含向個體靜脈內投予雙特異性抗體。在一些態樣中，(a) 雙特異性抗體係待在第一給藥週期中歷經 60 ($\pm$ 15) 分鐘投予；及/或 (b) 該方法包含一個或多個額外給藥週期，且雙特異性抗體係待在該一個或多個額外給藥週期中歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘投予。

【0165】 在一些態樣中，該方法包含每週一次以 100 mg/m² 之劑量向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

【0166】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體；並且每週一次以 100 mg/m² 之劑量投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

【0167】 在一些態樣中，白蛋白結合型紫杉醇之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 28 天。

【0168】 在一些態樣中，該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1、8 及 15 天向個體投予白蛋白結合型紫杉醇。

【0169】 在一些態樣中，該方法包含向個體靜脈內投予白蛋白結合型紫杉醇。在一些態樣中，白蛋白結合型紫杉醇係待歷經 30 分鐘投予。

【0170】 在一些態樣中，在雙特異性抗體與白蛋白結合型紫杉醇在同一天投予之日，該方法包含待在白蛋白結合型紫杉醇之前向個體投予雙特異性抗體。

【0171】 在一些態樣中，TNBC 為局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC。

【0172】 在一些態樣中，個體不具有任何有症狀的、未經治療的或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

【0173】 在一些態樣中，TNBC 為 PD-L1 陽性 TNBC。

【0174】 在一些態樣中，PD-L1 陽性 TNBC 的 PD-L1 組合陽性評分 (CPS) 為 ≥ 10 ，如使用 pharmDx 22C3 IHC 測定法所測量。

【0175】 在一些態樣中，PD-L1 陽性 TNBC 的 PD-L1 腫瘤區域陽性評分 (TAP) 為 $\geq 5\%$ ，如使用 Ventana SP263 IHC 測定法所測量。

【0176】 在一些態樣中，PD-L1 陽性 TNBC 的 PD-L1 組合免疫稀薄 (IC) 比例為 $\geq 1\%$ ，如使用 Ventana SP142 IHC 測定法所測量。

【0177】 在一些態樣中，給藥方案包含以下之至少 5 個或至少 10 個給藥週期：(a) 雙特異性抗體及 (b) 紫杉醇。

【0178】 在一些態樣中，與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該方法使得 PFS 增加。在一些態樣中，參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。

【0179】 在一些態樣中，與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該方法使得根據該方法治療的個體群體之 ORR 增加。在一些態樣中，參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。

【0180】 在一些態樣中，與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該方法使得 DOR 增加。在一些態樣中，參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。

【0181】 在一些態樣中，與參考總存活期 (OS) 相比，該方法使得 OS 增加。在一些態樣中，參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。

【0182】 在一些態樣中，與 12 個月時的參考 PFS 率相比，該方法導致 12 個月時的 PFS 率增加。在一些態樣中，參考 PFS 率為已接受對照療法的個體群體之 PFS 率。

【0183】 在一些態樣中，與 12 個月時的參考 OS 率相比，該方法導致 12 個月時的 OS 率增加。在一些態樣中，參考 OS 率為已接受對照療法的個體群體之 OS 率。

【0184】 在一些態樣中，對照療法包含帕博利珠單抗及白蛋白結合型紫杉醇且不包含雙特異性抗體。

【0185】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：重鏈可變 (VH) 域，其包含 (i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR，及 (iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；以及輕鏈可變 (VL) 域，其包含 (i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID

NO: 3 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS，及 (iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列。

【0186】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 Fc 域，該 Fc 域為 IgG 的。在一些態樣中，IgG Fc 域為 IgG1 Fc 域或 IgG4 Fc 域。

【0187】 在一些態樣中，Fc 域包含降低與 Fc 受體之結合的一個或多個胺基酸取代。在一些態樣中，Fc 受體為 Fcγ 受體。

【0188】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 (i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，及 (iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 (i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及 (iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

【0189】 在一些態樣中，第一抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列，且該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

【0190】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 (a) 人 IgG1 亞類的 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)；及/或(b) Fc 域，其包含促進該 Fc 域的第一及第二次單元之締合的修飾。

【0191】 在一些態樣中，Fc 域的第一次單元包含胺基酸取代 S354C 及 T366W (根據 Kabat EU 索引編號)，且 Fc 域的第二單元包含胺基酸取代 Y349C、T366S 及 Y407V (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0192】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含第一 Fab 片段，該第一 Fab 片段包含與 PD1 特異性結合的該第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；以及第二 Fab 片段，該第二 Fab 片段包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，以及人 IgG1 亞類的 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A、及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0193】 在一些態樣中，在靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之該等 Fab 片段中之一者中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，使得 VH 域為輕鏈之一部分且 VL 域為重鏈之一部分。在一些態樣中，在第一 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換。

【0194】 在一些態樣中，在該等 Fab 片段中之一者之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0195】 在一些態樣中，在第二 Fab 片段之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0196】 在一些態樣中，雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 15 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第一輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 16 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第二重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 17 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；及第

二輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 18 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。

【0197】 在一些態樣中，雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。

【0198】 在另一態樣中，本揭露提供一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及白蛋白結合型紫杉醇，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體併行投予 (a) 以每三週 600 mg 之固定劑量的該雙特異性抗體之一個或多個劑量週期，其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 白蛋白結合型紫杉醇之一個或多個給藥週期，其中該方法包含每週一次以 100 mg/m² 之劑量向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

【0199】 在一些態樣中，個體為人。

【0200】 在另一態樣中，提供包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域的靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該藥物用於治療患有非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC) 的個體或個體群體，其中該雙特異性抗體經調配用於與 (1) 培美曲塞及 (2) 卡鉑組

合來同時或單獨投予，並且其中治療包含向個體或個體群體投予包含該藥物、培美曲塞及卡鉑之一個或多個給藥週期的給藥方案。

【0201】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體經調配用於以每三週 600 mg 之固定劑量投予。

【0202】 在一些態樣中，培美曲塞經調配用於以每三週 500 mg/m² 之劑量投予。在一些態樣中，卡鉑經調配用於以每三週 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 投予。

【0203】 在一些態樣中，提供用途，其中該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天，並且其中治療包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天投予靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑。

【0204】 在一些態樣中，提供用途，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑經調配用於靜脈內投予。

【0205】 在一些態樣中，提供用途，其中治療包含：

- (a) 在第一給藥週期中在 60 (± 15) 分鐘的期間以及在一個或多個額外給藥週期中在 30 (± 10) 分鐘的期間投予靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體；
- (b) 在 10 分鐘的期間投予培美曲塞；及/或
- (c) 在 30 至 60 分鐘的期間投予卡鉑。

【0206】 在一些態樣中，提供用途，其中給藥方案包含四個給藥週期。在一些態樣中，給藥方案進一步包含以下之一個或多個額外給藥週期：(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及 (b) 培美曲塞。

【0207】 在一些態樣中，提供用途，其中給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及培美曲塞之至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期。

【0208】 在另一態樣中，提供包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域的靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗

體在製造藥物中之用途，該藥物用於治療患有鱗狀 NSCLC 的個體或個體群體，其中該雙特異性抗體經調配用於與 (1) 紫杉醇及 (2) 卡鉑組合來同時或單獨投予，並且其中治療包含向個體或個體群體投予包含該藥物、紫杉醇及卡鉑之一個或多個給藥週期的給藥方案。

【0209】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體經調配用於以每三週 600 mg 之固定劑量投予。

【0210】 在一些態樣中，紫杉醇經調配用於以每三週 200 mg/m² 之劑量投予。在一些態樣中，卡鉑經調配用於以每三週 5 mg/mL • min 之目標 AUC 投予。

【0211】 在一些態樣中，該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天，並且其中治療包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天投予靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑。

【0212】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑經調配用於靜脈內投予。

【0213】 在一些態樣中，提供用途，其中治療包含：

(a) 在第一給藥週期中在 60 (± 15) 分鐘的期間以及在一個或多個額外給藥週期中在 30 (± 10) 分鐘的期間投予雙特異性抗體；

(b) 在 3 小時的期間投予紫杉醇；及/或

(c) 在 30 至 60 分鐘的期間投予卡鉑。

【0214】 在一些態樣中，提供用途，其中給藥方案包含四個給藥週期。在一些態樣中，給藥方案進一步包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之一個或多個額外給藥週期。在一些態樣中，給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期。

【0215】 在一些態樣中，提供用途，其中在投予紫杉醇之前，用口服或 IV 類固醇及抗組織胺對個體進行預用藥。

【0216】 在一些態樣中，提供用途，其中 NSCLC 為：

(a) 第 IIIB/IIIC 期 NSCLC；或

(b) 第 IV 期 NSCLC。

【0217】 在一些態樣中，提供用途，其中個體未曾接受針對轉移性 NSCLC 之既往全身性治療。

【0218】 在一些態樣中，提供用途，其中個體先前未曾用免疫查核點阻斷療法進行治療。

【0219】 在一些態樣中，提供用途，其中個體先前未曾用抗細胞毒性 T 淋巴球相關蛋白 4 (CTLA4) 劑、具有 Ig 及基於酪胺酸之抑制模體域的抗 T 細胞免疫受體 (TIGIT) 劑、抗 PD-1 治療性抗體、抗 PD-L1 治療性抗體或抗 LAG3 劑進行治療。在一些態樣中，個體先前未曾用 CD137 促效劑進行治療。

【0220】 在一些態樣中，提供用途，其中個體不具有任何有症狀的、未經治療的或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

【0221】 在一些態樣中，提供用途，其中個體不具有在表皮生長因子受體 (EGFR) 基因中之已知突變或者間變性淋巴瘤激酶 (ALK) 融合致癌基因。

【0222】 在一些態樣中，提供用途，其中個體之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態為 0 或 1。

【0223】 在一些態樣中，提供用途，其中來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 腫瘤比例評分 (TPS) 或腫瘤細胞 (TC) 上之 PD-L1 表現量為 <1%。

【0224】 在一些態樣中，提供用途，其中來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量在 1% 與 49% 之間。

【0225】 在一些態樣中，提供用途，其中來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量為 $\geq 50\%$ 。

【0226】 在一些態樣中，提供用途，其中與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該治療使得 PFS 增加。在一些態樣中，參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。

【0227】 在一些態樣中，提供用途，其中與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該治療使得根據該方法治療的個體群體之 ORR 增加。在一些態樣中，參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。

【0228】 在一些態樣中，提供用途，其中與參考總存活期 (OS) 相比，該治療使得 OS 增加。在一些態樣中，參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。

【0229】 在一些態樣中，提供用途，其中與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該治療使得 DOR 增加。在一些態樣中，參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。

【0230】 在一些態樣中，提供用途，其中：

(a) 個體患有非鱗狀 NSCLC，且對照療法包含帕博利珠單抗、培美曲塞及卡鉑且不包含雙特異性抗體；或

(b) 個體患有鱗狀 NSCLC，且對照療法包含帕博利珠單抗、紫杉醇及卡鉑且不包含雙特異性抗體。

【0231】 在另一態樣中，提供包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域的靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該藥物用於治療患有三陰性乳癌 (TNBC) 的個體或個體群體，其中該雙特異性抗體經調配用於與白蛋白結合型紫杉醇組合來併行投

予，並且其中治療包含向個體或個體群體投予包含該藥物及白蛋白結合型紫杉醇之一個或多個給藥週期的給藥方案。

【0232】 在一些態樣中，個體先前未曾接受針對局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC 的全身性抗癌療法。在一些態樣中，個體先前未曾用抗 LAG3 療法、CD137 促效劑或抗 CTLA 治療性抗體進行治療。

【0233】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體經調配用於以每三週 600 mg 之固定劑量投予。

【0234】 在一些態樣中，提供用途，其中雙特異性抗體之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天。在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體係在該一個或多個給藥週期之各者的第 1 天投予。

【0235】 在一些態樣中，提供用途，其中治療包含靜脈內投予靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體。

【0236】 在一些態樣中，提供用途，其中治療包含在第一給藥週期中歷經 60 ($\pm$ 15) 分鐘投予靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體；及/或在一個或多個額外給藥週期中歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘投予靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體。在一些態樣中，治療包含每週一次以 100 mg/m² 之劑量投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。在一些態樣中，治療包含以每三週 600 mg 之固定劑量投予靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體；並且每週一次以 100 mg/m² 之劑量投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

【0237】 在一些態樣中，提供用途，其中白蛋白結合型紫杉醇之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 28 天。在一些態樣中，治療包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1、8 及 15 天投予白蛋白結合型紫杉醇。

【0238】 在一些態樣中，提供用途，其中治療包含靜脈內投予白蛋白結合型紫杉醇。在一些態樣中，白蛋白結合型紫杉醇係歷經 30 分鐘投予。

【0239】 在一些態樣中，提供用途，其中在雙特異性抗體與白蛋白結合型紫杉醇在同一天投予之日，治療包含在白蛋白結合型紫杉醇之前向個體投予雙特異性抗體。

【0240】 在一些態樣中，提供用途，其中 TNBC 為局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC。在一些態樣中，個體不具有任何有症狀的、未經治療的或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

【0241】 在一些態樣中，提供用途，其中 TNBC 為 PD-L1 陽性 TNBC。在一些態樣中，PD-L1 陽性 TNBC 的 PD-L1 組合陽性評分 (CPS) 為 ≥ 10 ，如使用 pharmDx 22C3 IHC 測定法所測量。在一些態樣中，PD-L1 陽性 TNBC 的 PD-L1 腫瘤區域陽性評分 (TAP) 為 $\geq 5\%$ ，如使用 Ventana SP263 IHC 測定法所測量。在一些態樣中，PD-L1 陽性 TNBC 的 PD-L1 組合免疫稀薄 (IC) 比例為 $\geq 1\%$ ，如使用 Ventana SP142 IHC 測定法所測量。

【0242】 在一些態樣中，提供用途，其中給藥方案包含以下之至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期：(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及 (b) 白蛋白結合型紫杉醇。

【0243】 在一些態樣中，提供用途，其中與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該治療使得 PFS 增加。在一些態樣中，參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。

【0244】 在一些態樣中，提供用途，其中與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該治療使得根據該方法治療的個體群體之 ORR 增加。在一些態樣中，參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。

【0245】 在一些態樣中，提供用途，其中與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該治療使得 DOR 增加。在一些態樣中，參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。

【0246】 在一些態樣中，提供用途，其中與參考總存活期 (OS) 相比，該方法使得 OS 增加。在一些態樣中，參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。

【0247】 在一些態樣中，提供用途，其中與 12 個月時的參考 PFS 率相比，該治療導致 12 個月時的 PFS 率增加。在一些態樣中，參考 PFS 率為已接受對照療法的個體群體之 PFS 率。

【0248】 在一些態樣中，提供用途，其中與 12 個月時的參考 OS 率相比，該治療導致 12 個月時的 OS 率增加。在一些態樣中，參考 OS 率為已接受對照療法的個體群體之 OS 率。

【0249】 在一些態樣中，提供用途，其中對照療法包含帕博利珠單抗及白蛋白結合型紫杉醇且不包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體。

【0250】 在一些態樣中，提供用於製造藥物之用途，該藥物用於治療非鱗狀 NSCLC、鱗狀 NSCLC 或 TNBC，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：重鏈可變 (VH) 域，其包含：

(i) 高度可變區 H1 (HVR-H1) 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR；及

(iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；以及

輕鏈可變 (VL) 域，其包含：

(i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；

(ii) HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS；及

(iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列。

【0251】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 Fc 域，該 Fc 域為 IgG 的。在一些態樣中，IgG Fc 域為 IgG1 Fc 域或 IgG4 Fc 域。

【0252】 在一些態樣中，Fc 域包含降低與 Fc 受體之結合的一個或多個胺基酸取代。在一些態樣中，Fc 受體為 Fcγ 受體。

【0253】 在一些態樣中，提供用於製造藥物之用途，該藥物用於治療非鱗狀 NSCLC、鱗狀 NSCLC 或 TNBC，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含：

- (i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；
- (ii) HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及
- (iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；以及

VL 域，其包含：

- (i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；
- (ii) HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及
- (iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

【0254】 在一些態樣中，第一抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列，且該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

【0255】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含：

(a) 人 IgG1 亞類之 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)；及/或

(b) 包含促進 Fc 域之第一次單元與第二次單元之締合之修飾之該 Fc 域。

【0256】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含

第一 Fab 片段，其包含與 PD1 特異性結合的該第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

以及第二 Fab 片段，其包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，

以及人 IgG1 亞類之 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0257】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 15 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第一輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 16 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第二重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 17 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 18 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。

【0258】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。

【0259】 在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體為 tobemstomig。

【0260】 在一些態樣中，提供包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域的靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該藥物用於治療個體或個體群體的非鱗狀 IIIB/IIIC 期

NSCLC 或 IV 期 NSCLC，其中該治療包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其每三週以 600 mg 之固定劑量投予，其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；

(b) 培美曲塞，其每三週以 500 mg/m² 之劑量投予；及

(c) 卡鉑，其每三週以 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 投予。

【0261】 在一些態樣中，提供包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域的靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該藥物用於治療個體或個體群體的鱗狀 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC，其中該治療包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其每三週以 600 mg 之固定劑量投予，其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；

(b) 紫杉醇，其每三週以 200 mg/m² 之劑量投予；及

(c) 卡鉑，其每三週以 5 mg/mL • min 之目標 AUC 投予。

【0262】 在一些態樣中，提供包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域的靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗

體在製造藥物中之用途，該藥物用於治療患有局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC 的個體或個體群體，其中該治療包含向個體併行投予以下的給藥方案：

(a) 一個或多個給藥週期之靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其係每三週以 600 mg 之固定劑量投予，其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；以及

(b) 一個或多個給藥週期之白蛋白結合型紫杉醇，其係每週一次以 100 mg/m² 之劑量投予，持續三週，隨後停止 1 週。

【0263】 在全部此等態樣中，個體為人。

【圖式簡單說明】

【0264】

圖 1 為顯示 RO7247669 加鉑類化學療法與帕博利珠單抗加鉑類化學療法相比在具有先前未經治療的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 的患者中之 BO44178 II 期臨床試驗之設計的流程圖。ADA = 抗藥物抗體；DOR = 反應持續時間；ECOG PS = 東岸癌症臨床研究合作組織體能狀態；IMC = 內部監督委員會；Inv = 研究者；NSCLC = 非小細胞肺癌；NSQ = 非鱗狀；ORR = 客觀反應率；OS = 總存活期；PD = 疾病進展；PD-L1 = 計畫性死亡配體 1；PFS = 無惡化存活期；PK = 藥物動力學；PRO = 患者報告的結果；R = 隨機分組；SQ = 鱗狀。 -

圖 2 為顯示 RO7247669 與白蛋白結合型紫杉醇組合相較於帕博利珠單抗與白蛋白結合型紫杉醇組合在具有先前未經治療的、PD-L1 陽性、局部晚期不可切除或轉移性三陰性乳癌 (TNBC) 的患者中之 CO44194 II 期臨床試驗之設計的流程

圖。1L = 第一線；CPS = 組合陽性評分；eTNBC = 早期三陰性乳癌；IMC = 內部監督委員會；PD-L1 = 計畫性死亡配體 1；Q3W = 每 3 週；R = 隨機分組；TAP = 腫瘤區域陽性。^a 安全性導入：第 12 例參與者達到第一研究治療後大約 6 週後。

圖 3A 為顯示 CO44194 II 期臨床試驗之第一年之設計的示意圖。ADA = 抗藥物抗體；PK = 藥物動力學。

圖 3B 為顯示 CO44194 II 期臨床試驗之第二年以後之設計的示意圖。

圖 3C 為顯示 CO44194 II 期臨床試驗之隨訪期之設計的示意圖。

【實施方式】

【0265】 本發明提供用於治療非小細胞肺癌 (NSCLC) 或三陰性乳癌 (TNBC) 之治療性方法及組成物。本文還提供了涉及此類組合和/或給藥方案的組成物、用途和套組。

I. 定義

【0266】 本文使用以下縮寫：

CDR	互補決定區	ORR	總體反應率/客觀反應率
CR	完全反應	OS	總存活期
DNA	脫氧核糖核酸	PD-1	程序性死亡 1
DCR	疾病控制率	PD-L1	程序性死亡配體 1
DOR	反應持續時間	PD-L2	程序性死亡配體 2
Fab	片段抗原結合	PFS	疾病無惡化存活期
Fc	可結晶的片段	PR	部分反應
FFPE	福馬林固定及石蠟包埋	Q2W	每 2 週一次
FR	框架	Q3W	每 3 週一次
HVR	高度可變區	Q4W	每 4 週一次
IHC	免疫組織化學	RNA	核糖核酸
IV	靜脈內	SLD	最長直徑的總和

NSCLC	非小細胞肺癌	TNBC	三陰性乳癌
-------	--------	------	-------

【0267】如本文所用，術語「約」係指本技術領域技術人員易於知曉的各個值的通常誤差範圍。在本文中，涉及「約」的值或參數包括(並描述)指向該值或參數本身之方面。例如，涉及「約 X」的描述包括對「X」的描述。

【0268】術語「PD-1 軸結合拮抗劑」係指一種分子，其抑制 PD-1 軸結合配偶體與其一個或多個結合配偶體的交互作用，從而消除由 PD-1 信號軸的信號傳導引起的 T 細胞功能障礙，其結果是恢復或增強 T 細胞功能（例如，增殖、細胞因子產生和/或靶細胞殺除）。如本文所用，PD-1 軸結合拮抗劑包括 PD-L1 結合拮抗劑、PD-1 結合拮抗劑和 PD-L2 結合拮抗劑。在一些情況下，PD-1 軸結合拮抗劑包括 PD-L1 結合拮抗劑或 PD-1 結合拮抗劑。在一個較佳的態樣中，PD-1 軸結合拮抗劑為 PD-L1 結合拮抗劑。

【0269】術語「PD-L1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其任一種或多種結合配偶體(諸如 PD-1 及/或 B7-1)之交互作用引起的信號轉導。在一些實例中，PD-L1 結合拮抗劑為抑制 PD-L1 與其結合配偶體之結合的分子。在具體態樣中，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 及/或 B7-1 之結合。在一些實例中，PD-L1 結合拮抗劑包括抗 PD-L1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合配偶體（諸如，PD-1 或 B7-1）之交互作用引起的信號轉導的其他分子。在一個實例中，PD-L1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所介導或藉由其表現的負共刺激信號(藉由 PD-L1 介導的信號傳導)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙(例如，增強效應子對抗原識別的應答)。在一些情況下，PD-L1 結合拮抗劑與 PD-L1 結合。在一些情況下，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 抗體(例如，抗 PD-L1 拮抗劑抗體)。例示性抗 PD-L1 拮抗劑抗體包括阿替利珠單抗、MDX-1105、

MEDI4736 (度伐魯單抗)、MSB0010718C (阿維魯單抗, avelumab)、SHR-1316、CS1001、恩沃利單抗 (envafolimab)、TQB2450、ZKAB001、LP-002、CX-072、IMC-001、KL-A167、APL-502、柯希利單抗 (cosibelimab)、洛達利單抗 (lodapolimab)、FAZ053、TG-1501、BGB-A333、BCD-135、AK-106、LDP、GR1405、HLX20、MSB2311、RC98、PDL-GEX、KD036、KY1003、YBL-007 和 HS-636。在一些態樣中，抗 PD-L1 抗體為阿替利珠單抗、MDX-1105、MEDI4736 (度伐魯單抗) 或 MSB0010718C (阿維魯單抗)。在一個具體態樣中，PD-L1 結合拮抗劑為 MDX-1105。在另一具體態樣中，PD-L1 結合拮抗劑為 MEDI4736 (度伐魯單抗)。在另一具體態樣中，PD-L1 結合拮抗劑為 MSB0010718C (阿維魯單抗)。在其他態樣中，PD-L1 結合拮抗劑可以為小分子，例如，GS-4224、INCB086550、MAX-10181、INCB090244、CA-170 或 ABSK041，其在一些實例中可以口服投予。其他例示性 PD-L1 結合拮抗劑包括 AVA-004、MT-6035、VXM10、LYN192、GB7003 和 JS-003。在一較佳態樣中，PD-L1 結合拮抗劑為阿替利珠單抗。

【0270】術語「PD-1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-L1 及/或 PD-L2) 之交互作用引起的信號轉導。PD-1 (程序性死亡 1) 在本技術領域中亦稱為「程序性細胞死亡 1」、「PDCD1」、「CD279」及「SLEB2」。例示性的人 PD-1 顯示於 UniProtKB/Swiss-Prot 登錄號 Q15116。在一些實例中，PD-1 結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其一種或多種結合配偶體之結合的分子。在具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 之結合。例如，PD-1 結合拮抗劑包括抗 PD-1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 之交互作用引起的信號轉導的其他分子。在一個實例中，PD-1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞

上表現的細胞表面蛋白所介導或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-1 介導的信號傳導)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的應答)。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑與 PD-1 結合。在一些情況下，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 抗體 (例如，抗 PD-1 拮抗劑抗體)。例示性抗 PD-1 拮抗劑抗體包括納武利尤單抗 (nivolumab)、帕博利珠單抗、MEDI-0680、PDR001 (spartalizumab)、REGN2810 (西米普利單抗，cemiplimab)、BGB-108、普羅格利單抗 (prolgolimab)、卡瑞利珠單抗 (camrelizumab)、信迪利單抗 (sintilimab)、替雷利珠單抗 (tislelizumab)、特瑞普利單抗 (toripalimab)、多塔利單抗 (dostarlimab)、瑞弗利單抗 (retifanlimab)、薩善利單抗 (sasanlimab)、派安普利單抗 (penpulimab)、CS1003、HLX10、SCT-I10A、賽帕利單抗 (zimberelimab)、巴替利單抗 (balstilimab)、杰諾單抗 (genolimzumab)、BI 754091、西利單抗 (cetrelimab)、YBL-006、BAT1306、HX008、布格利單抗 (budigalimab)、AMG 404、CX-188、JTX-4014、609A、Sym021、LZM009、F520、SG001、AM0001、ENUM 244C8、ENUM 388D4、STI-1110、AK-103 和 hAb21。在具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 MDX-1106 (納武利尤單抗 (nivolumab))。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 MK-3475 (帕博利珠單抗 (pembrolizumab))。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 PD-L2 Fc 融合蛋白，例如，AMP-224。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 MEDI-0680。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 PDR001 (spartalizumab)。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 REGN2810 (西米普利單抗)。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 BGB-108。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為普羅格利單抗。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為卡瑞利珠單抗。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為信迪利單抗。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為替雷利珠單抗。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為特瑞普利單抗。其他

額外的例示性 PD-1 結合拮抗劑包括 BION-004、CB201、AUNP-012、ADG104 和 LBL-006。在一特定態樣中，PD-1 結合拮抗劑抗體包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0271】術語「PD-L2 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其任一種或多種結合配偶體（諸如 PD-1）之交互作用引起的信號轉導。PD-L2（程序性死亡配體 2）在本領域中亦稱為「程序性細胞死亡 1 配體 2」、「PDCD1LG2」、「CD273」、「B7-DC」及「PDL2」。例示性的人 PD-L2 顯示於 UniProtKB/Swiss-Prot 登錄號 Q9BQ51。在一些實例中，PD-L2 結合拮抗劑為抑制 PD-L2 與其一種或多種結合配偶體之結合的分子。在具體方面，PD-L2 結合拮抗劑抑制 PD-L2 與 PD-1 之結合。例示性 PD-L2 結合拮抗劑包括抗 PD-L2 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其任一種或多種結合配偶體（諸如 PD-1）之交互作用引起的信號轉導的其他分子。在一個方面，PD-L2 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所介導或藉由其表現的負共刺激信號（藉由 PD-L2 介導的信號傳導），從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙（例如，增強效應子對抗原識別的應答）。在一些態樣中，PD-L2 結合拮抗劑與 PD-L2 結合。在一些態樣中，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏附素。在其他態樣中，PD-L2 結合拮抗劑為抗 PD-L2 拮抗劑抗體。

【0272】術語「程序性死亡配體 1」和「PD-L1」在本文中係指天然序列人 PD-L1 多肽。天然序列 PD-L1 多肽依照 Uniprot 登錄號 Q9NZQ7 提供。例如，天然序列 PD-L1 可具有如 Uniprot 登錄號 Q9NZQ7-1 (同功型 1) (SEQ ID NO: 38) 中闡述的胺基酸序列。在另一實例中，天然序列 PD-L1 可以具有如 Uniprot 登錄號 Q9NZQ7-2 (同功型 2) 中列出的胺基酸序列。在另一實例中，天

然序列 PD-L1 可以具有如 Uniprot 登錄號 Q9NZQ7-3 (同功型 3) 中列出的胺基酸序列。PD-L1 在本領域中亦稱為「計畫性細胞死亡 1 配體 1」、「PDCD1LG1」、「CD274」、「B7-H」及「PDL1」。

【0273】當提到可變域中的殘基時，一般使用 Kabat 編號系統 (大約是輕鏈的殘基 1-107 和重鏈的殘基 1-113) (例如，Kabat 等人，*Sequences of Immunological Interest*.第 5 版Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，Md.(1991))。當提及免疫球蛋白重鏈恆定區域中的殘基時，通常使用「EU 編號系統」或「EU 索引」(例如，Kabat 等人報導的 EU 索引，同上)。「如 Kabat 中的 EU 索引」是指人 IgG1 EU 抗體的殘基編號。

【0274】術語「癌症」係指由身體之部分中的異常細胞不受控制的分裂所引起的疾病。在一種情況下，癌症為非小細胞肺癌 (NSCLC)，例如，鱗狀或非鱗狀 NSCLC，例如，IIIB/IIIC 期或 IV 期鱗狀或非鱗狀 NSCLC。癌症包括實性瘤癌症和非實性瘤癌症以及局部晚期或轉移性癌症 (例如，局部晚期或轉移性腫瘤)。在一種情況下，癌症為乳癌，例如，三陰性乳癌 (TNBC，例如，局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC)。更一般而言，癌症之實例包括但不限於癌、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴樣惡性腫瘤。此類癌症之更特定實例包括但不限於尿路上皮癌 (UC)，包括局部晚期及轉移性 UC (mUC)、膀胱癌 (例如，肌肉浸潤性膀胱癌 (MIBC) 及非肌肉浸潤性膀胱癌 (NMIBC)，例如，BCG 難治性 NMIBC)、MIBC 尿路上皮膀胱癌 (UBC)；腎臟癌或腎癌 (例如，腎細胞癌 (RCC))；尿路癌；肺癌，諸如小細胞肺癌 (SCLC) (其包括廣泛期 SCLC (ES-SCLC))，非小細胞肺癌 (NSCLC) (其包括鱗狀 NSCLC 或非鱗狀 NSCLC，包括局部晚期不可切除之 NSCLC (例如，IIIB 期 NSCLC)，或復發性或轉移性 NSCLC (例如，IV 期 NSCLC))，肺腺癌，或鱗狀細胞癌 (例如，上皮鱗狀細胞癌 (例如，肺鱗狀癌))；胰臟癌 (例如，胰管腺癌 (PDAC)，例如，轉移

性 PDAC)；頭頸癌 (例如，SCCHN，例如，復發性/轉移性 PD-L1 陽性 SCCHN，以及頭頸鱗狀細胞癌 (HNSCC))；卵巢癌 (OC)；食道癌；腹膜癌；肝細胞癌；胃部癌 (GC) (例如，胃食管連接 (GEJ) 癌) 或胃癌，包括胃腸道癌及胃腸道間質癌；神經膠質母細胞瘤；泌尿道癌；肝癌；乳癌 (例如，HER2+ 乳癌和三陰性乳癌 (TNBC (早期 TNBC (eTNBC)))，其呈雌激素受體陰性 (ER-)、黃體激素受體陰性 (PgR-) 及 HER2 陰性 (HER2-))；前列腺癌，諸如去勢抵抗性前列腺癌 (CRPC)；腹膜癌；肝細胞癌；胃部癌或胃癌，包括胃腸道癌及胃腸道間質癌；胰臟癌 (例如，胰管腺癌 (PDAC))；神經膠質母細胞瘤；子宮頸癌 (例如，IVB 期、轉移性、復發性或持續性子宮頸癌，例如，轉移性及/或復發性 PD-L1 陽性子宮頸癌)；卵巢癌；肝癌；大腸癌；直腸癌；大腸直腸癌 (CRC；例如，微衛星穩定 (MSS) 及微衛星不穩定性 (MSI) 低 CRC (MSI-低))；子宮內膜癌或子宮癌；唾液腺癌；前列腺癌；外陰癌；甲狀腺癌；肝癌；肛門癌；陰莖癌；黑色素瘤，包括表淺擴散性黑色素瘤、惡性雀斑樣痣黑色素瘤、肢端豆狀黑色素瘤及結節性黑色素瘤；多發性骨髓瘤及 B 細胞淋巴瘤 (包括低度惡性/濾泡性非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)；小淋巴球性 (SL) NHL；中度惡性/濾泡性 NHL；中度惡性彌散性 NHL；高度惡性免疫母細胞 NHL；高度惡性淋巴母細胞 NHL；高度惡性小非裂解細胞 NHL；巨大腫塊 (bulky disease) NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS 相關淋巴瘤；及華氏巨球蛋白血症)；慢性淋巴球性白血病 (CLL)；急性淋巴母細胞性白血病 (ALL)；急性骨髓性白血病 (AML)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞性白血病 (CML)；移植後淋巴增生性失調 (PTLD)；及骨髓化生不良症候群 (MDS)，以及與斑痣性錯構瘤病相關聯之異常血管增生、水腫 (諸如與腦腫瘤相關聯之水腫)、Meigs 氏症候群、腦癌、頭頸癌及相關聯之轉移。

【0275】 在一些情況下，癌症 (例如，NSCLC，例如，鱗狀或非鱗狀 NSCLC，例如，IIIB/IIIC 期或 IV 期鱗狀或非鱗狀 NSCLC) 為具有包含表現 LAG3 的 CD8+ T 細胞的腫瘤微環境的腫瘤。

【0276】 在一種情況下，癌症為乳癌 (例如，三陰性乳癌 (TNBC，例如，局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC))。

【0277】 在一些情況下，癌症可為不可切除的 (例如，不可切除的局部晚期或轉移性癌症)。

【0278】 術語「腫瘤」係指所有贅生性細胞的生長和增殖，無論是惡性還是良性，以及所有癌前及癌細胞和組織。術語「癌症」、「癌性」、「細胞增生性疾病」、「增生性疾病」和「腫瘤」在本文中並不互相排斥。

【0279】 如本文所用，「腫瘤細胞」係指存在於腫瘤或其樣品中的任何腫瘤細胞。使用本領域已知的和/或本文描述的方法，可以將腫瘤細胞與腫瘤樣本中可能存在的其他細胞區分開，例如，基質細胞和腫瘤浸潤免疫細胞。

【0280】 「腫瘤免疫」係指腫瘤逃避免疫識別和清除的過程。因此，作為一種治療概念，當此類逃避減弱時，「腫瘤免疫」得到「治療」，並且腫瘤得到免疫系統識別和攻擊。腫瘤識別之實例包括腫瘤結合、腫瘤萎縮和腫瘤清除。

【0281】 如本文所用，「轉移」係指癌症從其原發部位擴散到體內其他部位。癌細胞可脫離原發性腫瘤，滲入淋巴和血管，在血液中循環，並在體內其他部位的正常組織中的遠處病灶進行生長 (轉移)。轉移可為局部轉移或遠距離轉移。轉移為繼發過程，取決於腫瘤細胞從原發腫瘤中脫落、穿過血流並在停止於遠處部位。在新部位，這些細胞建立血液供應，並可生長以形成危及生命的團塊。腫瘤細胞內的刺激性分子途徑和抑制性分子途徑兩者均調節該行為，並且腫瘤細胞與遠處宿主細胞之間的交互作用也很重要。

【0282】如本文所用，「治療」包含用有效量之治療劑 (例如，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體) 或治療劑之組合 (例如，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體以及化療劑，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 進行有效的癌症治療。本文的治療尤其包括輔助療法、新輔助療法、非轉移性癌症療法 (例如，局部晚期癌症療法) 及轉移性癌症療法。治療可以是一線治療 (例如，患者可能先前未接受過治療或未接受過既往全身療法)，或者是二線或晚期治療。

【0283】本文中，「有效量」係指治療劑 (例如，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體) 或治療劑之組合 (例如，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體以及一種或多種化療劑，例如 (a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇) 達成治療性結果的量。在一些實例中，治療劑或治療劑組合之有效量為該治療劑或治療劑之組合達成以下之臨床終點的量：改善的無惡化存活期 (PFS)、改善的 PFS 率 (例如，改善的在 12 個月時的 PFS 率)、改善的客觀反應率 (ORR)、改善的總存活期 (OS)、改善的 OS 率 (例如，改善的在 12 個月時的 OS 率)、改善的病理反應率 (PRR)、改善的疾病控制率 (DCR)、完全反應 (CR)、病理完全反應 (pCR)、部分反應 (PR)、改善的存活期 (例如，無疾病存活期 (DFS) 及/或改善的反應持續時間 (DOR)。

【0284】如本文所用，「完全反應」及「CR」係指全部標靶病灶皆消失。

【0285】如本文所用，「部分反應」或「PR」係指在不存在 CR 的情況下，標靶病變的最長直徑 (SLD) 之和減小至少 30%，以治療之前的基線 SLD 作為參考。

【0286】如本文所用，「疾病進展」及「PD」係指以先前時間點 (包括基線) 的最小直徑之和作為參考，標靶病灶的 SLD 之和增加至少 20%。一個或多個新病灶的出現亦可被認為 PD。

【0287】如本文所用，「穩定疾病」或「SD」係指以最小總和為參考，既未萎縮至滿足 PR 的要求又未增大至滿足 PD 的要求。

【0288】如本文所用，「疾病控制率」及「DCR」係指已達成 CR、PR 及疾病穩定 (SD) 的患者之百分比。例如，DCR 可定義為 $SD \geq 12$ 週或 CR 或 PR 的患者比例，由研究者根據 RECIST v1.1 確定。

【0289】如本文所用，「總體反應率」、「客觀反應率」及「ORR」可互換地指 CR 率及 PR 率之和。例如，客觀反應可根據實體腫瘤反應評估標準 (RECIST) v.1.1 定義為 CR 或 PR，如由研究者評估確定並藉由初始記錄 ≥ 4 週後的重複評估確認。在另一個實例中，ORR 可定義為由研究者根據 RECIST v1.1 確定的相隔 ≥ 4 週之兩次連續 CR 或 PR 的患者比例。

【0290】如本文所用，「無惡化存活期」及「PFS」係指在治療期間及之後癌症未進展的時長。PFS 可包括患者經歷 CR 或 PR 的時間以及患者病情穩定的時間。例如，PFS 可定義為由研究者確定的根據 RECIST v.1.1 自首次研究治療至因任何原因首次出現進展或死亡的時間 (以先發生者為準)。在另一個實例中，PFS 可定義為由研究者確定的根據 RECIST v.1.1 自研究入組至因任何原因首次出現進展或死亡的時間 (以先發生者為準)。

【0291】如本文所用，「整體存活期」及「OS」係指距疾病 (例如，癌症) 的診斷日期或開始治療日期患者仍存活的時長。例如，OS 可定義為自首次研究治療至任何原因造成之死亡的時間。

【0292】如本文所用，術語「反應持續時間」及「DOR」係指自記錄腫瘤反應至疾病進展或任何原因造成之死亡的時長，以先發生者為準。例如，

DOR 可定義為由研究者根據 RECIST v1.1 確定的自第一次出現記錄的客觀反應至首次記錄的疾病進展或任何原因造成之死亡的時間，以先發生者為準。

【0293】如本文所用，術語「化療劑」係指可用於治療癌症的化合物。在一些態樣中，化療劑為培美曲塞、紫杉醇或卡鉑。在一些態樣中，化療劑為紫杉醇及卡鉑之組合。在一些態樣中，化療劑為培美曲塞及卡鉑之組合。在一些態樣中，化療劑為白蛋白結合型紫杉醇。

【0294】其他化療劑之實例包括 EGFR 抑制劑 (包括小分子抑制劑 (例如，厄洛替尼 (erlotinib) (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.)；PD 183805 (CI 1033, N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-2-丙烯醯胺二鹽酸鹽，Pfizer Inc.)；ZD1839，吉非替尼 (gefitinib) (IRESSA®) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-N-嗎啉基丙氧基)喹唑啉，AstraZeneca)；ZM 105180 ((6-胺基-4-(3-甲基苯基-胺基)-喹唑啉，Zeneca)；BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺，Boehringer Ingelheim)；PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-苯基乙基)胺基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚)；(R)-6-(4-羥基苯基)-4-[(1-苯基乙基)胺基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶)；CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-6-喹唑啉基]-2-丁醯胺)；EKB-569 (N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺) (Wyeth)；AG1478 (Pfizer)；AG1571 (SU 5271；Pfizer)；及雙重 EGFR/HER2 酪胺酸激酶抑制劑，諸如拉帕替尼 (lapatinib) (TYKERB®, GSK572016 或 N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6-[5-[[[2-甲基磺醯基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺))；酪胺酸激酶抑制劑 (例如，EGFR 抑制劑；小分子 HER2 酪胺酸激酶抑制劑，諸如 TAK165 (Takeda)；CP-724,714，ErbB2 受體酪胺酸激酶之口服選擇性抑制劑 (Pfizer 及 OSI)；雙重 HER 抑制劑，諸如 EKB-569 (可獲自 Wyeth)，其優先結合 EGFR 但抑制過表現 HER2 之細胞及過表現 EGFR 之細胞兩者；PKI-166

(Novartis)；泛 HER 抑制劑，諸如卡奈替尼 (canertinib) (CI-1033；Pharmacia)；Raf-1 抑制劑，諸如反義劑 ISIS-5132 (ISIS Pharmaceuticals)，其抑制 Raf-1 傳訊；非 HER 靶向之酪胺酸激酶抑制劑，諸如甲磺酸伊馬替尼 (imatinib mesylate) (GLEEVEC®，Glaxo SmithKline)；多靶向之酪胺酸激酶抑制劑，諸如舒尼替尼 (sunitinib) (SUTENT®, Pfizer)；VEGF 受體酪胺酸激酶抑制劑，諸如瓦他拉尼 (vatalanib) (PTK787/ZK222584，Novartis/Schering AG)；MAPK 細胞外調節之激酶 I 抑制劑 CI-1040 (Pharmacia)；喹唑啉類，諸如 PD 153035，4-(3-氯苯胺基)喹唑啉；吡啶并嘧啶類；嘧啶并嘧啶類；吡咯并嘧啶類，諸如 CGP 59326、CGP 60261 及 CGP 62706；吡啶并嘧啶類，4-(苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶類；薑黃素 (二阿魏醯基甲烷、4,5-雙(4-氟苯胺基)鄰苯二甲醯亞胺)；含有硝基噻吩部分之 tyrphostine；PD-0183805 (Warner-Lambers)；反義分子 (例如，彼等與編碼 HER 之核酸結合者)；喹啉類 (美國專利號 5,804,396)；酪胺酸磷酸化抑制劑 (tyrphostin) (美國專利號 5,804,396)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；泛 HER 抑制劑，諸如 CI-1033 (Pfizer)；Affinitac (ISIS 3521；Isis/Lilly)；PKI 166 (Novartis)；GW2016 (Glaxo SmithKline)；CI-1033 (Pfizer)；EKB-569 (Wyeth)；Semaxinib (Pfizer)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；INC-1C11 (Imclone)；及雷帕黴素 (西羅莫司 (sirolimus)，RAPAMUNE®))；蛋白酶體抑制劑，諸如硼替佐米 (bortezomib) (VELCADE®，Millennium Pharm.)；戒酒硫；表沒食子兒茶素沒食子酸酯；salinosporamide A；卡非佐米 (carfilzomib)；17-AAG (格爾德黴素 (geldanamycin))；根赤殼黴素 (radicicol)；乳酸脫氫酶 A (LDH-A)；氟維司群 (fulvestrant) (FASLODEX®，AstraZeneca)；利妥唑 (FEMARA®，Novartis)；finasunate (VATALANIB®，Novartis)；奧沙利鉑 (ELOXATIN®，Sanofi)；5-FU (5-氟尿嘧啶)；甲醯四氫葉酸；洛那法尼 (lonafamib) (SCH

66336)；索拉非尼 (sorafenib) (NEXAVAR®, Bayer Labs)；AG1478，烷化劑，諸如噻替哌 (thiotepa) 及 CYTOXAN® 環磷醯胺；烷基磺酸酯，諸如白消安 (busulfan)、英丙舒凡 (improsulfan) 及哌泊舒凡 (piposulfan)；氮丙啶類，諸如苯佐替哌 (benzodopa)、卡波醌 (carboquone)、美妥替哌 (meturedopa) 及烏瑞替哌 (uredopa)；乙烯亞胺類及甲基蜜胺類 (methyamelamines)，包括六甲蜜胺 (altretamine)、三仲乙基三聚氰胺、三仲乙基磷醯胺、三仲乙基硫代磷醯胺及三經甲基三聚氰胺；番荔枝內酯類 (acetogenins) (尤其是布拉他辛 (bullatacin) 及布拉他辛酮 (bullatacinone))；喜樹鹼 (包括拓撲替康 (topotecan) 及伊立替康 (irinotecan))；苔蘚抑素 (bryostatin)；callystatin；CC-1065 (包括其阿多來新 (adozelesin)、卡折來新 (carzelesin) 及比折來新 (bizelesin) 合成類似物)；念珠藻素類 (特定而言念珠藻素 1 及念珠藻素 8)；腎上腺皮質類固醇 (包括強體松及培尼皮質醇 (prednisolone))；醋酸環丙孕酮 (cyproterone acetate)；5 α -還原酶，包括非那雄胺 (finasteride) 及度他雄胺 (dutasteride))；伏立諾他 (vorinostat)、羅米地辛 (romidepsin)、帕比司他 (panobinostat)、丙戊酸、莫塞替諾 (mocetinostat)、尾海兔素 (dolastatin)；阿地白介素 (aldesleukin)、滑石倍癌黴素 (talc duocarmycin) (包括合成類似物、KW-2189 及 CB1-TM1)；五加素 (eleutherobin)；水鬼蕉鹼 (pancratistatin)；sarcodictyin；spongistatin；氮芥類，諸如氮芥苯丁酸、蔡氮芥 (chlomaphazine)、氮芥磷醯胺 (chlorophosphamide)、雌莫司汀 (estramustine)、依弗醯胺、甲基二(氯乙基)胺、鹽酸氧化甲基二(氯乙基)胺、黴法蘭、新恩比星 (novembichin)、苯芥膽甾醇 (phenesterine)、潑尼莫司汀 (prednimustine)、曲洛磷胺 (trofosfamide)、烏拉莫司汀 (uracil mustard)；亞硝基脲類，諸如雙氯乙基亞硝脲、氯脲黴素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫司汀 (nimustine) 及雷莫司汀 (ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔類抗生素 (例如，卡里奇黴素

(calicheamicin)，尤其是卡里奇黴素 $\gamma 1$ 及卡里奇黴素 $\omega 1$)；達內黴素 (dynemicin)，包括達內黴素 A；雙膦酸鹽類，諸如氯膦酸鹽 (clodronate)；埃斯波黴素 (esperamicin)；以及新抑癌菌素 (neocarzinostatin) 發色團及相關色素蛋白烯二炔類抗生素發色團)、阿克拉黴素類 (aclacinomysins)、放線菌素 (actinomycin)、安曲黴素 (authramycin)、氮絲胺酸、放線菌素 (cactinomycin)、卡柔比星 (carabycin)、洋紅黴素 (caminomycin)、嗜癌素 (carzinophilin)、色黴素 (chromomycinis)、放線菌素 (dactinomycin)、地托比星 (detorubicin)、6-重氮-5-側氧-L-正白胺酸、N-嗎啉基-多柔比星 (doxorubicin)、氰基-N-嗎啉基-多柔比星、2-N-吡咯啉基-多柔比星及去氧多柔比星)、表柔比星 (epirubicin)、依索比星 (esorubicin)、伊達比星 (idarubicin)、麻西羅黴素 (marcellomycin)、絲裂黴素，諸如絲裂黴素 C、黴酚酸、諾加黴素 (nogalamycin)、橄欖黴素、培洛黴素 (peplomycin)、波弗黴素、嘌呤黴素、quelamycin、羅多比星 (rodorubicin)、鏈黴黑素、鏈脲佐菌素 (streptozocin)、殺結核菌素 (tubercidin)、烏苯美司 (ubenimex)、淨司他丁 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin)；抗代謝藥物，諸如胺甲喋呤及 5-氟尿嘧啶 (5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸 (denopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤 (pteropterin)、三甲曲沙 (trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱 (fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤 (thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱 (ancitabine)、阿扎胞苷 (azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、二去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱 (enocitabine)、氟尿苷 (floxuridine)；雄性激素類，諸如卡普甾酮 (calusterone)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、環硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane)、甾內酯 (testolactone)；抗腎上腺藥物，諸如，胺麩精、米托坦 (mitotane)、曲洛司坦 (trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸 (frolinic acid)；乙醯葡二內酯；醛膦醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶 (eniluracil)；安吡啶

(amsacrine)；阿莫司汀 (bestrabucil)；比生群 (bisantrene)；依達曲沙 (edatraxate)；地磷醯胺 (defofamine)；秋水仙胺 (demecolcine)；地吡醯 (diaziquone)；elfomithine；依利醋鉍 (elliptinium acetate)；埃博黴素 (epothilone)；乙環丙啶 (etoglucid)；硝酸鎂；脛基脲；蘑菇多糖；lonidainine；馬坦黴素類 (maytansinoid)，諸如馬坦黴素 (maytansine) 及安絲菌素類 (ansamitocins)；米托胍脲 (mitoguazone)；米托蒽醯 (mitoxantrone)；莫哌達醇 (mopidamnol)；nitraerine；噴司他丁 (pentostatin)；氮胺氮芥 (phenamet)；吡柔比星 (pirarubicin)；洛索蒽醯 (losoxantrone)；足葉草酸 (podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼 (procarbazine)；PSK® 多醣複合體 (JHS Natural Products)；雷佐生 (razoxane)；利索新 (rhizoxin)；裂褶菌素 (sizofuran)；鍺螺胺 (spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸 (tenuazonic acid)；三亞胺醯 (triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；新月毒素類 (尤其是 T-2 毒素、疣孢菌素 (verracurin) A、桿孢菌素 (roridin) A 及蛇形菌素 (anguidine))；烏拉坦 (urethan)；長春地辛 (vindesine)；達卡巴嗪 (dacarbazine)；甘露醇氮芥 (mannomustine)；二溴甘露醇 (mitobronitol)；二溴衛矛醇 (mitolactol)；哌泊溴烷 (pipobroman)；gacytosine；阿拉伯糖苷 (arabinoside) (「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替哌；氮芥苯丁酸；GEMZAR® (吉西他濱)；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；胺甲喋呤；依托泊苷 (etoposide) (VP-16)；異環磷酰胺 (ifosfamide)；米托蒽醯 (mitoxantrone)；米托蒽醯 (novantrone)；替尼泊苷 (teniposide)；依達曲沙；道諾黴素 (daunomycin)；胺基喋呤；卡培他濱 (capecitabine) (XELODA®)；伊班膦酸鹽 (ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸 (DMFO)；類視色素，諸如視網酸；及上述任一者之醫藥上可接受之鹽、酸、前驅藥及衍生物。

【0295】 化學治療劑亦包括 (i) 對腫瘤具有調節或抑制激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)，包括例如他莫昔芬

(tamoxifen) (包括 NOLVADEX®；他莫昔芬檸檬酸鹽)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、艾多昔芬 (idoxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、克沃昔芬 (keoxifene)、LY117018、奧那司酮 (onapristone) 及 FARESTON® (檸檬酸托瑞米芬 (toremifine citrate))；(ii) 抑制酶芳香化酶的芳香化酶抑制劑，其酶調節腎上腺的雌激素生成，例如 4(5)-咪唑、胺基戊二醯亞胺、MEGASE® (醋酸甲地孕酮)、AROMASIN® (伊析美斯坦 (exemestane)；Pfizer)、福美司坦 (Formestane)、法曲唑 (Fadrozole)、RIVISOR® (伏洛唑 (vorozole))、FEMARA® (利妥唑；Novartis) 和 ARIMIDEX® (阿那曲唑 (anastrozole)；AstraZeneca)；(iii) 抗雄激素，諸如氟他胺 (flutamide)、尼魯米特 (nilutamide)、比卡魯胺 (bicalutamide)、亮丙瑞林 (leuprolide) 及戈舍瑞林 (goserelin)；布舍瑞林 (buserelin)、曲普瑞林 (Triptorelin)、甲羥孕酮醋酸酯、己二烯雌酚、普力馬 (premarin)、氟甲孕酮、所有反式維甲酸、芬太尼 (fenretinide) 以及曲沙西他濱 (troxacitabine) (1,3-二氧胞嘧啶核苷類似物)；(iv) 蛋白激酶抑制劑；(v) 脂質激酶抑制劑；(vi) 反義寡核苷酸，特定而言彼等抑制與異常細胞增殖有關的訊息路徑中的基因表現的寡核苷酸，諸如 PKC-Alpha、Raf 及 H-Ras；(vii) 核酶，諸如 VEGF 表現抑制劑 (例如 ANGIOZYME®) 及 HER2 表現抑制劑；(viii) 疫苗，諸如基因療法疫苗，例如 ALLOVECTIN®、LEUVECTIN® 及 VAXID®；(ix) 生長抑制劑，包括長春花生物鹼 (vincas) (例如長春新鹼 (vincristine)及長春花鹼 (vinblastine))、NAVELBINE® (溫諾平 (vinorelbine))、紫杉烷類 (taxanes) (例如紫杉醇、白蛋白結合型紫杉醇 (nab-paclitaxel) 及多西紫杉醇 (docetaxel))、拓撲異構酶 II 抑制劑 (例如阿黴素、表柔比星、柔紅黴素、依托泊苷及博來黴素 (bleomycin)) 及 DNA 烷化劑 (例如他莫昔芬、強體松、達卡巴嗪、二氯甲基二乙胺、順鉑、胺甲喋呤、5-氟尿嘧啶及 ara-C)；及 (x) 上述任一者之醫藥上可接受之鹽、酸、前驅藥及衍生物。

【0296】如本文所用，術語「細胞毒性劑」係指對細胞有害 (例如，引起細胞死亡、抑制增殖或以其他方式阻礙細胞功能) 的任何試劑。細胞毒性劑包括但不限於放射性同位素 (例如， At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 及 Lu 的放射性同位素)；化學治療劑；酵素及其片段，例如核酸酶；及毒素，例如小分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源的酶活性毒素，包括其片段及/或變異體。例示性細胞毒性劑可以選自抗微管劑、鉑配位複合物、烷化劑、抗生素、拓撲異構酶 II 抑制劑、抗代謝物、拓撲異構酶 I 抑制劑、激素和激素類似物、信號轉導途徑抑制劑、非受體酪胺酸激酶血管生成抑制劑、免疫治療劑、促凋亡劑、LDH-A 抑制劑、脂肪酸生物合成抑制劑、細胞週期信號傳導抑制劑、HDAC 抑制劑、蛋白酶體抑制劑和癌症代謝抑制劑。在一個實例中，細胞毒性劑是鉑類化學治療劑 (例如，卡鉑或順鉑)。在一個實例中，細胞毒性劑為 EGFR 拮抗劑，例如，N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺 (例如，得舒緩)。在一個實例中，細胞毒性劑為 RAF 抑制劑，例如，BRAF 及/或 CRAF 抑制劑。在一個實例中，RAF 抑制劑為維羅非尼。在一個實例中，細胞毒性劑為 PI3K 抑制劑。

【0297】術語「患者」或「個體」係指人類患者或個體。例如，患者或個體可為成人。

【0298】本文中之術語「抗體」具體而言涵蓋單株抗體 (包括全長單株抗體)、多株抗體、多特異性抗體 (例如雙特異性抗體) 及抗體片段，只要其等展現所需生物活性。在一個實例中，抗體為全長單株抗體。在一種情況下，抗體為雙特異性抗體。

【0299】如本文所用，術語 IgG「同功型」或「亞型」係指由其恆定區的化學和抗原特性所定義之免疫球蛋白的任何亞型。

【0300】根據其重鏈恆定域之胺基酸序列，抗體 (免疫球蛋白) 可歸類為不同的類別。有五大類免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM，且彼等中的幾種可進一步分為亞型 (同功型)，例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱為 α 、 γ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同類別之免疫球蛋白的次單元結構及三維構型為習知的且一般描述於，例如，Abbas 等人 *Cellular and Mol. Immunology*, 第 4 版 (W.B.Saunders, Co., 2000) 所述。抗體可以是較大融合分子的一部分，其藉由抗體與一種或多種其他蛋白質或肽的共價或非共價締合形成。

【0301】術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用以指呈其基本上完整形式、不為如下文所定義之抗體片段的抗體。該等術語指包含 Fc 區域的抗體。

【0302】本文中的術語「Fc 區域」，用於定義包含至少一部分恆定區域的免疫球蛋白重鏈的 C 端區域。該術語包括天然序列 Fc 區域和變異體 Fc 區域。在一個方面中，人 IgG 重鏈 Fc 區域從 Cys226 或 Pro230 延伸至重鏈的羧基端。但是，由宿主細胞產生的抗體可能經歷重鏈 C 端的一種或多種，特別是一種或兩種胺基酸之轉譯後切割。因此，由宿主細胞透過表現編碼全長重鏈的特定核酸分子而產生的抗體可包括全長重鏈，或者可包括全長重鏈的切割變體。重鏈的最後兩個 C 端胺基酸為甘胺酸 (G446) 及離胺酸 (K447)。因此，可以存在或可以不存在 Fc 區域之 C 端離胺酸 (Lys447) 或 C 端甘胺酸 (Gly446) 及離胺酸 (Lys447)。除非另有說明，否則包括 Fc 區域之重鏈之胺基酸序列在本文中表示不含 C 端離胺酸 (Lys447)。在一個態樣中，包含在本文所揭示之抗體中的包括本文所指定之 Fc 區的重鏈包含額外的 C 端甘胺酸-離胺酸二肽 (G446 和 K447)。在一個態樣中，包含在本文公開的抗體中的包括本文指定的 Fc 區域的重鏈包含額外的 C 端甘胺酸殘基 (G446)。在一個態樣中，包含在本文公開的抗

體中的包括本文指定的 Fc 區域的重鏈包含額外 C 端離胺酸殘基 (K447)。在一個實施例中，Fc 區包含重鏈的單個胺基酸取代 N297A。除非本文另有說明，否則 Fc 區或恆定區中胺基酸殘基之編號係根據 EU 編號系統，亦稱為 EU 索引，如 Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991 中所述。

【0303】「裸抗體」係指未與異源部分 (例如，細胞毒性部分) 或放射性標記結合之抗體。裸抗體可存在於醫藥組成物中。

【0304】如本文所用的術語「單株抗體」係指獲自實質上同源抗體群體之抗體，即包含群體的個別抗體是相同的和/或結合相同的抗原決定位，除了例如含有天然生成之突變或於單株抗體製劑生產過程中產生的可能的變異體抗體之外，此等變異體通常係以少量存在。與通常包括針對不同決定位 (抗原決定基) 之不同抗體之多株抗體製劑相反，單株抗體製劑之每個單株抗體係針對於抗原上的單一決定位。因此，修飾詞「單株」表示抗體之特徵係獲自實質上同質之抗體群體，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。例如，意欲根據本發明使用的單株抗體可藉由多種技術來製造，包括但不限於融合瘤方法、重組 DNA 方法、噬菌體展示方法、及利用包含全部或部分人免疫球蛋白基因座之轉殖基因動物之方法。

【0305】如本文所用，術語「高變區」或「HVR」係指抗體可變域中序列高變並決定抗原結合特異性的各個區域，例如「互補決定區」(「CDR」)。

【0306】通常，抗體包括六個 CDR：三個在 VH 中 (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)，及三個在 VL 中 (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。在本文中，例示性 CDR 包括：

(a) 高度可變環存在於胺基酸殘基 26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)、及 96-101 (H3) 處 (Chothia 及 Lesk, *J. Mol.Biol.*196:901-917 (1987))；

(b) 存在於胺基酸殘基 24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2) 及 95-102 (H3) 處之 CDR (Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))；及

(c) 抗原接觸存在於胺基酸殘基 27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)、及 93-101 (H3) 處 (MacCallum 等人*J. Mol.Biol.*262: 732-745 (1996))。

【0307】除非另有說明，否則 CDR 根據 Kabat 等人在上述文獻中所述之方法來確定。本領域之技術人員將理解，也可以根據 Chothia 在上述文獻、McCallum 在上述文獻中所述之方法或任何其他科學上接受之命名系統來確定 CDR 名稱。

【0308】「框架」或「FR」係指互補決定區 (CDR) 之外的可變域殘基。可變域之 FR 通常由四個 FR 域組成：FR1、FR2、FR3、及 FR4。因此，CDR 及 FR 序列通常以如下順序出現在 VH (或 VL) 中：FR1-CDR-H1(CDR-L1)-FR2-CDR-H2(CDR-L2)-FR3-CDR-H3(CDR-L3)-FR4。

【0309】術語「如 Kabat 中的可變域殘基編號」或「如 Kabat 中的胺基酸位置編號」及其變體是指用於上文的 Kabat 等人中抗體彙編的重鏈可變域或輕鏈可變域的編號系統。使用該編號系統，實際線性胺基酸序列可包含較少或額外的胺基酸，其對應於可變域的 FR 或 HVR 的縮短或插入。例如，重鏈可變域可包括在 H2 的殘基 52 之後單個胺基酸插入 (根據 Kabat 為殘基 52a) 及在重鏈 FR 殘基 82 之後的插入殘基 (例如，根據 Kabat 為殘基 82a、82b、及 82c 等)。

可藉由比對給定抗體之序列同源性區域與「標準」Kabat 編號序列來確定該抗體之殘基的 Kabat 編號。

【0310】如本文所使用，術語「單特異性」抗體表示具有一個或多個結合位點的抗體，各結合位點結合相同抗原的相同表位。如本文所用，術語「雙特異性」抗體意指抗體能夠與至少兩個不同的抗原特異性地結合，例如兩個結合位點，每個結合位點均由一對抗體重鏈可變域 (VH) 及抗體輕鏈可變域 (VL) 形成，該等結合點與不同抗原結合或與同一抗原上之不同抗原決定基結合。該雙特異性抗體為 1+1 格式。其他雙特異性抗體形式為 2+1 格式 (包含針對第一抗原或表位之兩個結合位點以及針對第二抗原或表位之一個結合位點) 或 2+2 格式 (包含針對第一抗原或表位之兩個結合位點以及針對第二抗原或表位之兩個結合位點)。通常，雙特異性抗體包含兩個抗原結合位點，其中每個抗原結合位點對不同抗原具有特異性。在一種情況下，雙特異性抗體為包含 Fc 域的雙特異性抗體。

【0311】如本文所用，在免疫組織化學 (IHC) 測定法 (例如，使用抗體 SP142、SP263、22C3 或 28-8 對 PD-L1 進行 IHC 測定染色) 的背景中，「PD-L1 陽性腫瘤細胞比例」是在樣本染色後，在任何強度下表現出部分或全部膜染色 (不包括細胞質染色) 的活腫瘤細胞相對於樣本中存在的所有活瘤細胞的百分比。因此，PD-L1 陽性腫瘤細胞比例可使用 PD-L1 IHC SP142 (Ventana) 測定法進行計算，例如，藉由公式 $\text{PD-L1 陽性腫瘤細胞比例} = (\text{PD-L1 陽性腫瘤細胞數}) / (\text{PD-L1 陽性及 PD-L1 陰性腫瘤細胞總數})$ 進行計算，其中，將腫瘤細胞及所有非腫瘤細胞 (例如，腫瘤浸潤免疫細胞、正常細胞、壞死細胞及碎片) 的 PD-L1 細胞質染色排除在評估及評分之外。應當理解，任何給定的診斷性 PD-L1 抗體可對應於可用於得出 PD-L1 陽性腫瘤細胞比例的特定 IHC 測定法方案及/或評分術語。例如，PD-L1 陽性腫瘤細胞比例可以分別使用在 Benchmark

ULTRA 上進行的 OPTIVIEW® 檢測、在 AutostainerLink 48 上進行的 EnVision Flex、在 Benchmark ULTRA 上進行的 OPTIVIEW® 檢測及擴增或在 AutostainerLink 48 上進行的 EnVision Flex，從經 SP263、22C3、SP142 或 28-8 染色的腫瘤細胞樣品得到。

【0312】如本文所用，「Ventana SP142 IHC 測定法」根據 Ventana PD-L1 (SP142) 測定包裝說明書 (Tucson, AZ: Ventana Medical Systems, Inc.) 進行，該說明書全文以引用方式併入本文。

【0313】如本文所用，「Ventana SP263 IHC 測定法」根據 Ventana PD-L1 (SP263) 測定包裝說明書 (Tucson, AZ: Ventana Medical Systems, Inc.) 進行，該說明書全文以引用方式併入本文。

【0314】如本文所用，「pharmDx 22C3 IHC 測定法」係根據 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 包裝說明書 (Carpinteria, CA: Dako, Agilent Pathology Solutions) 進行，該說明書全文以引用方式併入本文。

【0315】如本文所用，「pharmDx 28-8 IHC 測定法」係根據 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 包裝說明書 (Carpinteria, CA: Dako, Agilent Pathology Solutions) 進行，該說明書全文以引用方式併入本文。

【0316】術語「藥品仿單」用於指涉通常包含在治療性產品的商業包裝中的說明，該說明包含有關使用此等治療性產品的適應症、用法、劑量、投予途徑、組合療法、禁忌症及/或警告等資訊。

【0317】如本文所用，「與...組合」係指除了投予一種治療方式之外亦投予另一種治療方式，例如，一種治療方案，其包括投予靶向計畫性細胞死亡蛋白 1 (PD-1) 及淋巴球活化基因 3 (LAG3) 的雙特異性抗體以及一種或多種化療劑 (例如，(a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或連著，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者

或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇)。因此，「與.....聯合」係指在向患者投予一種治療方式之前、之中或之後投予另一種治療方式。

【0318】 與一種或多種其他藥物「併行」投予之藥物係與一種或多種其他藥物在同一時間發生的治療週期期間、在同一治療週期期間、及/或在治療之同一天投予，且視情況與一種或多種其他藥物在同一時間投予。例如，對於每 3 週給予之癌症療法，併行投予的藥物可以各自在 3 週週期之第 1 天投予。對於包含具有不同投予頻率的兩種或更多種藥劑之給藥週期的給藥方案 (例如，包含以下之給藥週期的給藥方案：(a) 每三週投予之藥劑及 (b) 每週一次投予的藥劑，持續三週，然後停用 1 週)，若給藥方案歷經同一時間段而發生 (例如，具有不同給藥頻率的兩種或更多種藥劑之給藥週期在同一天開始)，則給藥方案為併行的。

【0319】 如本文所用，術語「不良事件」或「AE」係指在時間上與使用醫學治療或程序相關聯之任何不利的及非預期的徵象 (包括異常實驗室發現)、症狀或疾病，其可能被認為或可能不被認為與醫學治療或程序有關。不良事件可按美國國家癌症研究所不良事件通用術語準則 v4.0 或 v5.0 (NIH CTCAE) 所定義的「等級」進行分類。在一些態樣中，AE 為低級 AE，例如，1 級或 2 級 AE。1 級包括無症狀或症狀輕微的 AE。2 級包括中度且限制適合年齡的工具性日常生活活動 (例如，準備飯菜、購買雜貨或衣物) 的 AE 以及指示局部或非侵入性干預的 AE。在其他實例中，AE 是高級 AE，例如 3 級、4 級或 5 級 AE。在一些實例中，AE 為 3 級或 4 級 AE。3 級包括嚴重或具有醫學意義的 AE，但不會立即危及生命，並且表明需要住院或延長住院時間。4 級包括具有危及生命的後果並且表明需要緊急干預的 AE。5 級包括導致死亡或與死亡相關的 AE。

【0320】如本文所用，術語「治療有關的 AE」係由研究者判斷因治療而發生的 AE，該治療例如，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及/或一種或多種化療劑，例如，(a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇。

【0321】如本申請中所使用，術語「價」表示指定數目之結合域在抗原結合分子中的存在。因此，術語「二價」、「四價」及「六價」表示抗原結合分子內分別存在兩個結合域、四個結合域及六個結合域。根據本發明的雙特異性抗體至少為「二價的」，並且可為「三價的」或「多價的」(例如「四價的」或「六價的」)。於特定態樣中，本發明之抗體具有兩個或更多個結合位點並且為雙特異性的。即，即使在存在多於兩個結合位點的情況下(即抗體是三價或多價的)，抗體亦可為雙特異性的。

【0322】「抗體片段」係指除完整抗體以外的分子，其包含結合完整抗體所結合抗原之完整抗體的一部分。抗體片段之實例包括但不限於 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、交叉-Fab 片段、線性抗體；單鏈抗體分子(例如 scFv)；由抗體片段形成之多特異性抗體及單域抗體。關於某些抗體片段的綜述，參見 Hudson 等人，Nat Med 9，129-134 (2003)。關於 scFv 片段的綜述，請參見 Plückthun，The Pharmacology of Monoclonal Antibodies，第 113 卷，Rosenburg 及 Moore 編，Springer-Verlag，New York，第 269-315 頁(1994)；亦可參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。關於包含補救受體結合表位殘基且具有增加的活體內半衰期之 Fab 及 F(ab')₂ 片段的論述，參見美國專利號 5,869,046。雙功能抗體為具有兩個抗原結合域之抗體片段，其可為二價或雙特異性的，參見例如 EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson 等人，Nat Med 9，129-134 (2003)；及 Hollinger 等人，Proc Natl Acad Sci USA 90，6444-6448 (1993)。Hudson 等人，

Nat Med 9, 129-134 (2003) 中亦描述三功能抗體及四功能抗體。單域抗體為包含抗體之重鏈可變域之全部或部分或抗體之輕鏈可變域之全部或部分之抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人類單域抗體 (Domantis, Inc., Waltham, MA; 參見例如美國專利第 6,248,516 B1 號)。此外，抗體片段包含單鏈多肽，其具有 VH 域 (亦即能與 VL 域一起組裝至功能性抗原結合位點) 或 VL 域 (亦即能與 VH 域一起組裝至功能性抗原結合位點) 之特徵，且藉此提供全長抗體之抗原結合性質。抗體片段可以藉由各種技術製造，包括但不限於如本文所描述之完整抗體的蛋白水解消化以及重組宿主細胞 (例如大腸桿菌或噬菌體) 的產生。

【0323】木瓜酵素對完整抗體之消化產生兩個相同的抗原結合片段，稱為「Fab」片段，其各自包含重鏈可變域及輕鏈可變域以及輕鏈之恆定域和重鏈之第一恆定域 (CH1)。因此，如本文所用，術語「Fab 片段」係指包含輕鏈片段的抗體片段，該輕鏈片段包含 VL 域及輕鏈之恆定域 (CL)，以及 VH 域及重鏈之第一恆定域 (CH1)。Fab' 片段與 Fab 片段不同之處在於，在重鏈 CH1 域之羧基端添加少數殘基，包括來自抗體鉸鏈區的一個或多個半胱胺酸。Fab'-SH 為 Fab' 片段，其中恆定域之半胱胺酸殘基攜帶一個游離硫醇基團。胃蛋白酶處理產生 F(ab')₂ 片段，該片段具有兩個抗原結合位點 (兩個 Fab 片段) 及一部分 Fc 區。

【0324】術語「cross-Fab 片段」或「xFab 片段」或「交叉 Fab 片段」是指其中重鏈和輕鏈之可變區或恆定區發生交換的 Fab 片段。可能存在交叉 Fab 分子之兩種不同鏈組成且包含於本發明之雙特異性抗體中：一方面，交換 Fab 重鏈及輕鏈之可變區，亦即交叉 Fab 分子包含由輕鏈可變區 (VL) 及重鏈恆定區 (CH1) 構成之肽鏈，及由重鏈可變區 (VH) 及輕鏈恆定區 (CL) 構成之肽鏈。此互換型 Fab 分子亦稱為交叉 Fab (VLVH)。另一方面，當 Fab 重鏈與輕鏈之恆定

區交換時，交叉 Fab 分子包含由重鏈可變區 (VH) 及輕鏈恆定區 (CL) 構成之肽鏈，及由輕鏈可變區 (VL) 及重鏈恆定區 (CH1) 構成之肽鏈。這種互換型 Fab 分子亦稱為交叉 Fab_(CLCH1)。

【0325】「單鏈 Fab 片段」或「scFab」為由抗體重鏈可變域 (VH)、抗體恆定域 1 (CH1)、抗體輕鏈可變域 (VL)、抗體輕鏈恆定域 (CL) 及連接子組成之多肽，其中該抗體域及該連接子按 N 端至 C 端方向之次序具有以下中之一者：a) VH-CH1-連接子-VL-CL，b) VL-CL-連接子-VH-CH1，c) VH-CL-連接子-VL-CH1 或 d) VL-CH1-連接子-VH-CL；且其中該連接子為至少 30 個胺基酸，較佳為 32 與 50 個胺基酸之間的多肽。該單鏈 Fab 片段通過 CL 域與 CH1 域之間的自然雙硫鍵達到穩定。此外，此等單鏈 Fab 分子可經由插入半胱胺酸殘基 (例如，根據 Kabat 編號，可變重鏈之位置 44 及可變輕鏈之位置 100) 來產生鏈間二硫鍵而得以進一步穩定化。

【0326】「交叉單鏈 Fab 片段」或「x-scFab」為由抗體重鏈可變域 (VH)、抗體恆定域 1 (CH1)、抗體輕鏈可變域 (VL)、抗體輕鏈恆定域 (CL) 及連接子組成之多肽，其中該等抗體域及該連接子按 N 端至 C 端方向之次序具有以下中之一者：a) VH-CL-連接子-VL-CH1 及 b) VL-CH1-連接子-VH-CL；其中 VH 與 VL 一起形成與抗原特異性地結合之抗原結合域，且其中該連接子為至少 30 個胺基酸之多肽。此外，此等 x-scFab 分子可經由插入半胱胺酸殘基 (例如，根據 Kabat 編號，可變重鏈中之位置 44 及可變輕鏈中之位置 100) 來產生鏈間雙硫鍵而得以進一步穩定化。

【0327】「單鏈可變片段 (scFv)」為抗體之重鏈 (V_H) 及輕鏈 (V_L) 之可變區之融合蛋白，其與十至約 25 個胺基酸之短連接子肽連接。連接子通常富含甘胺酸以具有可撓性，以及絲胺酸或蘇胺酸以具有可溶性，且可連接 V_H 之 N 端與 V_L 之 C 端，或反之亦然。儘管移除恆定區且引入連接子，但此蛋白質保

持原始抗體之特異性。scFv 抗體例如描述於 Houston, J.S., *Methods in Enzymol.* 203 (1991) 46-96)。此外，抗體片段包含單鏈多肽，其具有 VH 域 (亦即能與 VL 域一起組裝至功能性抗原結合位點) 或 VL 域 (亦即能與 VH 域一起組裝至功能性抗原結合位點) 之特徵，且藉此提供全長抗體之抗原結合性質。

【0328】單域抗體為由單一單體可變抗體域組成之抗體片段。第一個單域源自來自駱駝之抗體重鏈之可變域 (奈米抗體或 V_HH 片段)。此外，術語單域抗體包括自主人重鏈可變域 (aVH) 或來源於鯊魚之 V_{NAR} 片段。纖網蛋白為可經工程化結合於抗原之支架。纖連蛋白由第 III 型人纖網蛋白 (FN3) 之 15 個重複單元的第 10 個域的天然胺基酸序列之主鏈組成。β-夾層結構之一端處的三個環可以經工程化以使阿耐克汀 (Adnectin) 能夠特異性識別感興趣的治療標靶。關於其他細節，參見 *Protein Eng. Des. Sel.* 18, 435- 444 (2005)、US20080139791、WO2005056764 及 US6818418B1。肽適體為組合性識別分子，其由恆定支架蛋白質 (通常為硫氧還蛋白 (TrxA)) 組成，該恆定支架蛋白質含有在活性位點處插入之限制性可變肽環。關於其他細節，參見 *Expert Opin. Biol. Ther.* 5, 783-797 (2005)。微體來源於天然存在之長度為 25-50 個胺基酸之微型蛋白質，其含有 3-4 個半胱胺酸橋，微型蛋白質之實例包括 KalataBI 及芋螺毒素 (conotoxin) 及打結素 (knottin)。微型蛋白質具有環，其可經工程化以包括至多 25 個胺基酸而不影響微型蛋白質之整體摺疊。關於經工程化之打結素域之其他細節，參見 WO2008098796。

【0329】術語「包含特異性地結合至 PD-1 的第一抗原結合域及特異性地結合於 LAG3 的第二抗原結合域的雙特異性抗體」、「特異性地結合 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體」、「對 PD-1 及 LAG3 具特異性之雙特異性抗體」或「抗 PD-1/抗 LAG3 抗體」在本文中可互換使用，並且係指一種雙特異性抗體，該雙特異性抗體能夠以足夠親和力結合 PD-1 及 LAG3，使得該抗體可用為

靶向 PD-1 及 LAG3 的診斷劑及/或治療劑。在一些態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 (a) 與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：重鏈可變 (VH) 域，其包含 (i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR，及 (iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；以及輕鏈可變 (VL) 域，其包含 (i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS，及 (iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；及 (b) 與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 (i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，及 (iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 (i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及 (iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。在一些態樣中，第一抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列，且該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。在一些態樣中，特異性結合 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體為 RO7247669。該 RO7247669 抗體首次描述於 WO 2018/185043 中，其藉由引用以其整體特此併入。

【0330】 RO7247669 (或tobemstomig) 為一種 1 + 1 格式的新的基於片段可結晶 (Fc) 緘默 IgG1 的雙特異性抗體 (BsAb)，其併入了與查核點受體、PD-1 及淋巴球活化基因 3 (LAG3) 的單價結合。使用天然 IgG 樣單價異二聚 IgG1 格式使該抗體能夠同時與 PD-1 及 LAG3 結合。RO7247669 BsAb 經工程化以優先與共表現 PD-1 及 LAG3 兩者的 T 細胞結合，或在較低程度上與僅表現 LAG3 的

調節性 T 細胞結合。與 LAG3 的單價結合降低抗體 (Ab) 在與 T 細胞表面結合後的內化，且當同時與 PD-1 及 LAG3 結合時，RO7247669 在 T 細胞表面上的保留時間更長。PGLALA 突變已被引入 RO7247669 之基於 IgG1 的 Fc 區中以避免藥物剃齒，且因此避免腫瘤相關巨噬細胞抗藥性機制，該機制已在使用基於 IgG4 的抗體諸如 KEYTRUDA® (帕博利珠單抗) 及 OPDIVO® (納武利尤單抗 (nivolumab)) 時觀察到 (Arlaukas 等人, *Sci Transl Med*, 9: eaal3604, 2017 ; Shen 等人, *Eur J Pharm Sci*, 157:105629, 2021)。

【0331】術語「PD-1」，亦稱為計畫性細胞死亡蛋白 1，為 288 個胺基酸的第 I 型膜蛋白，於 1992 年首次描述 (Ishida 等人, *EMBO J.*, 11 (1992), 3887–3895)。PD-1 為 T 細胞調節物的擴充之 CD28/CTLA-4 家族之成員，並且具有兩個配體，PD-L1 (B7-H1、CD274) 及 PD-L2 (B7-DC、CD273)。該蛋白質之結構包括細胞外 IgV 域，然後係跨膜區及細胞內尾部。細胞內尾部包含兩個磷酸化位點，該等位點位於基於免疫受體酪胺酸之抑制模體中及基於免疫受體酪胺酸之開關模體中，表明 PD-1 負向調節 TCR 訊號。這與 SHP-1 及 SHP-2 磷酸酶在配體結合後與 PD-1 細胞質尾部的結合一致。雖然 PD-1 在初始 T 細胞上不表現，但它在 T 細胞受體 (TCR) 媒介之活化後上調，並且在活化及衰竭之 T 細胞上皆觀察到 (Agata 等人, *Int. Immunology* 8 (1996), 765-772)。該等衰竭之 T 細胞具有功能不良表型，且無法做出適當之反應。儘管 PD-1 具有相對廣泛的表現模式，但其最重要的作用可能是作為 T 細胞上之共抑制受體 (Chinai 等人, *Trends in Pharmacological Sciences* 36 (2015), 587-595)。因此，目前之治療方法側重於阻斷 PD-1 與其配體之交互作用以增強 T 細胞反應。術語「計畫性死亡 1」、「計畫性細胞死亡 1」、「蛋白質 PD-1」、「PD-1」、「PD1」、

「PDCD1」、「hPD-1」及「hPD-1」可以互換使用，且包括人類 PD-1 之變異體、同功型、物種同源物，以及與 PD-1 具有至少一個共同抗原決定基的類似

物。人 PD-1 之胺基酸序列顯示於 UniProt (www.uniprot.org) 登錄號 Q15116 (SEQ ID NO: 19)。

【0332】腫瘤免疫療法領域中的支持性臨床資料已表明，側重於增強 T 細胞對癌症之反應的療法可以使患有晚期惡性腫瘤之患者產生顯著存活獲益 (Hodi 等人, *N Engl J Med*, 363: 711-723, 2010 ; Kantoff 等人, *N Engl J Med*, 363: 411-422, 2010 ; Chen 等人, *Clin Cancer Res*, 18: 6580-6587, 2012)。

【0333】PD-1/PD-L1 路徑作為免疫查核點，可暫時抑制慢性抗原刺激狀態下之免疫反應，諸如慢性感染或癌症。PD-1 為一種在活化及耗乏的 T 細胞上表現的抑制性受體，該等 T 細胞包括辨識突變的腫瘤抗原 (新抗原) 的腫瘤浸潤 CD8⁺ T 細胞。PD-L1 與 PD-1 的結合抑制 T 細胞增殖、活化、細胞激素產生及溶細胞活性，導致功能上失活及耗乏的 T 細胞狀態 (Butte 等人, *Immunity*, 27: 111-122, 2007 ; Yang 等人, *J. Immunol.*, 187: 1113-1119, 2011)。當作為單個藥劑治療以及與化學療法及其他靶向藥物組合使用時，治療性靶向 PD-1/PD-L1 路徑以增強抗腫瘤 T 細胞反應的已跨多種實性瘤得到臨床驗證。

【0334】如本文所用，除非另有說明，否則術語「LAG3」或「Lag-3」或「淋巴球活化基因-3」或「CD223」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然 LAG3，該脊椎動物包括哺乳動物，諸如靈長類動物 (例如人類) 及嚙齒動物 (例如小鼠及大鼠)。該術語涵蓋「全長」、未處理之 LAG3 以及在細胞處理中得到的任何形式之 LAG3。該術語亦涵蓋天然 LAG3 變異體，例如剪接變異體或等位基因變異體。於一個較佳實施例中，術語「LAG3」指代人類 LAG3。示例性經處理 (不含訊號序列) 之 LAG3 之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 20 中所示。示例性胞外域 (ECD) LAG3 之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 21 中所示。

【0335】LAG3 為一種參與抗腫瘤免疫及慢性感染之調節的免疫查核點蛋白。LAG3 在活化的 T 細胞、B 細胞、自然殺手細胞及耐受性漿細胞樣樹突細

胞的子集上表現，並且在調節性 T 細胞上組成性地表現 (Huard 等人, *Immunogenetics*, 39: 213-217, 1994)。結構上與 CD4 類似的 LAG3 為 Ig 超家族之成員，且與 II 類主要組織相容性複合體 (MHC-II) 結合。LAG3 與 MHC-II 的相互作用抑制 T 細胞增殖、活化、溶細胞功能及促炎細胞因子的產生 (Goldberg 及 Drake, *Curr Top Microbiol Immunol*, 344: 269-278, 2011)。

【0336】據報道，LAG3 跨多種腫瘤類型 (包括 NSCLC、肝細胞癌、乳癌、卵巢癌、黑色素瘤、腎細胞癌及和前列腺癌) 表現，且與不良預後相關聯 (Matsuzaki 等人, *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 107: 7875-7880, 2010；Baitsch 等人, *J Clin Invest*, 121: 2350-2360, 2011；Thommen 等人, *Cancer Immunol Res*, 3: 1344-1355, 2015；He 等人, *Cancer Sci*, 107: 1193-1197, 2016；Norström 等人, *Oncotarget*, 7: 23581-23593, 2016)。抗 LAG3 藥劑 (作為單個藥劑或與其他 CPI 之組合給予) 的臨床評估正在患有晚期實體瘤之患者中的多項早期研究中進行 (Long 等人, *Genes Cancer*, 9: 176-189, 2018)。初步資料表明，抗 LAG3 療法作為單個藥劑以及與抗 PD-1 療法之組合係得以良好地耐受，且安全性概況與其他 CPI 療法一致 (Ascierto 等人, *Ann Oncol*, 28 (增刊 5): mdx440.011, 2017；Hong 等人, *J Clin Oncol*, 36: 3012, 2018；Stratton 等人, *SITC Abstract P325*, 2018)。因此，LAG3 的治療性標靶代表一種用於治療患有 NSCLC 或 TNBC 之患者的有吸引力的策略。

【0337】術語「抗 LAG3 抗體」及「結合至 LAG3 之抗體」是指能夠以足夠親和力結合 LAG3，從而使得該抗體可用作靶向 LAG3 之診斷劑及/或治療劑之抗體。於一個態樣中，該抗 LAG3 抗體與無關之非 LAG3 蛋白質結合之程度低於該抗體與 LAG3 結合的約 10%，其藉由例如放射免疫檢定 (RIA) 所測量。在某些實施例中，與 LAG3 結合的抗體之解離常數 (K_D) 為 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 、或 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (例如， 10^{-8} M 或

更低，例如， 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如， 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。於某些態樣中，抗 LAG3 抗體結合至 LAG3 之表位，其在不同物種之 LAG3 是保守性。在一個較佳實施例中，「抗 LAG3 抗體」、「特異性地結合於人類 LAG3 的抗體」及「結合於人類 LAG3 的抗體」係指特異性地結合於人類 LAG3 抗原或其細胞外域 (ECD) 之抗體，結合親和力之 K_D 值為 1.0×10^{-8} mol/l 或更低，在一個實施例中， K_D 值為 1.0×10^{-9} mol/l 或更低，在一個實施例中， K_D 值為 1.0×10^{-9} mol/l 至 1.0×10^{-13} mol/l。於該語境下，以標準結合檢定確定結合親和力，諸如以表面電漿子共振技術 (BIAcore®, GE-Healthcare Uppsala, Sweden) 例如使用 LAG3 細胞外域確定。術語「抗 LAG3 抗體」亦包括能夠結合 LAG3 及第二抗原之雙特異性抗體。

【0338】「杵臼」技術描述於例如：US 5,731,168；US 7,695,936；Ridgway 等人，Prot Eng 9，617-621 (1996)；及 Carter，J Immunol Meth 248，7-15 (2001)。通常，該方法包括在第一多肽之界面處引入一個突起（「杵」），並且在第二多肽之界面中引入一個對應的空腔（「臼」），以使該突起可安置在空腔內，從而促進異源二聚體形成並阻礙同源二聚體形成。藉由用較大側鏈（例如酪胺酸或色胺酸）替換第一多肽界面上之較小的胺基酸側鏈來構建突起。藉由將較大胺基酸側鏈替換為較小的胺基酸側鏈（例如丙胺酸或蘇胺酸），在第二多肽之界面中形成與突起具有相同或相近大小的互補空腔。可藉由改變編碼多肽的核酸（例如藉由針對特定位點之突變或藉由胜肽合成）來製備突起和空腔。在一特定實施例中，杵修飾包含 Fc 域之兩個次單元中之一者中的胺基酸取代 T366W，且臼修飾包含 Fc 域之兩個次單元中之另一者中的胺基酸取代 T366S、L368A 及 Y407V。在另一特定實施例中，包含杵修飾之 Fc 域之子單元額外包含胺基酸取代 S354C，且包含臼修飾之 Fc 域的次單元額外包含胺基酸取代 Y349C。引入此等兩個半胱胺酸殘基使得 Fc 區之兩個子單元之間形成

雙硫鍵結，由此進一步穩定二聚體 (Carter, J Immunol Methods 248, 7-15 (2001))。

【0339】術語「效應功能」，係指歸因於抗體的 Fc 區域的那些生物活性，其隨抗體同型而變化。抗體效用功能的實例包括：C1q 結合及補體依賴性細胞毒性 (CDC)、Fc 受體結合、抗體依賴型細胞媒介的細胞毒性 (ADCC)、抗體依賴型細胞吞噬作用 (ADCP)、細胞激素分泌、抗原呈現細胞攝取之免疫複合物媒介抗原、細胞表面受體 (例如，B 細胞受體) 下調及 B 細胞活化。

【0340】「活化 Fc 受體」為 Fc 受體在與抗體之 Fc 區接合之後，引發信號傳遞事件，刺激攜帶受體之細胞以執行效應功能。活化 Fc 受體包括 FcγRIIIa (CD16a)、FcγRI (CD64)、FcγRIIa (CD32) 及 FcαRI (CD89)。特定活化 Fc 受體為人類 FcγRIIIa (參見 UniProt 寄存編號 P08637，版本 141)。

【0341】術語「肽連接子」係指包含一個或多個胺基酸，通常約 2 至 20 個胺基酸的肽。肽連接子為此項技術中已知或描述於本文中。適合的非免疫原性連接子肽為，例如，(G₄S)_n、(SG₄)_n 或 G₄(SG₄)_n 肽連接子，其中「n」通常為介於 1 至 10 之間 (通常介於 2 至 4 之間，特定而言 2) 的數字，亦即，選自由以下所組成之群組的肽：GGGGS (SEQ ID NO: 22)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 23)、SGGGGSGGGG (SEQ ID NO: 24) 及 GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO: 25)，但亦包括序列 GSPGSSSSGS (SEQ ID NO: 26)、(G₄S)₃ (SEQ ID NO: 27)、(G₄S)₄ (SEQ ID NO: 28)、GSGSGSGS (SEQ ID NO: 29)、GSGSGNGS (SEQ ID NO: 30)、GGSGSGSG (SEQ ID NO: 31)、GGSGSG (SEQ ID NO: 32)、GGSG (SEQ ID NO: 33)、GGSGNGSG (SEQ ID NO: 34)、GGNGSGSG (SEQ ID NO: 35) 及 GGNGSG (SEQ ID NO: 36)。特別感興趣的肽連接子為 (G₄S) (SEQ ID NO: 22)、(G₄S)₂ 或 GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 23)、(G₄S)₃ (SEQ ID NO: 27)

及 (G₄S)₄ (SEQ ID NO: 29)，更特定而言 (G₄S)₂ (SEQ ID NO: 23) 或 GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 23)。

【0342】「融合至」或「連結至」意指組分 (例如抗原結合域或 Fc 域) 藉由肽鍵直接或經由一個或多個肽連接子連接。

II. 針對非小細胞肺癌的治療性方法及組成物

A. 非鱗狀 NSCLC

【0343】在一個態樣中，本揭露提供一種治療患有非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC) (例如，IIIB/IIIC 期或 IV 期非鱗狀 NSCLC) 的個體之方法，該方法包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域；(b) 培美曲塞；及 (c) 卡鉑。

【0344】在另一態樣中，本揭露提供一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有 NSCLC (例如，IIIB/IIIC 期或 IV 期非鱗狀 NSCLC) 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體投予以下之一個或多個給藥週期：(a) 該雙特異性抗體；(b) 培美曲塞；及 (c) 卡鉑。

【0345】靶向 PD-1 及 LAG3 的示例性雙特異性抗體提供於下文第 IV 部分中。靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之特定實例為如本文所定義的 PD1-LAG3。在一些態樣中，該方法包含以每三週 (Q3W) 600 mg 之固定劑量投予雙特異性抗體 (例如，如第 IV 部分中所提供之靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體)。在一些態樣中，雙特異性抗體之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天，且該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天向個體投予

(例如，靜脈內投予) 雙特異性抗體。例如，雙特異性抗體可藉由靜脈內輸注歷經約 60 分鐘或歷經約 30 分鐘投予。在一些態樣中，雙特異性抗體係藉由靜脈內輸注在第一週期中歷經較長的持續時間且在第二或又一給藥週期中歷經較短的持續時間投予：例如，在一些態樣中，雙特異性抗體係在第一給藥週期中歷經 60 ($\pm$ 15) 分鐘 (例如，歷經約 60 分鐘) 投予，且在一個或多個額外給藥週期中歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘 (例如，歷經約 30 分鐘) 投予。

【0346】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 500 mg/m² 之劑量向個體投予 (例如，靜脈內投予) 培美曲塞。

【0347】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL · min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 向個體投予 (例如，靜脈內投予) 卡鉑。

【0348】 在一些態樣中，該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天，且該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天向個體投予 (例如，靜脈內投予) 雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑。

【0349】 在雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑在同一天投予之日，該方法可包含 (a) 首先向個體投予雙特異性抗體，其次投予培美曲塞，且第三投予卡鉑，或 (b) 首先向個體投予培美曲塞，其次投予卡鉑，且第三投予雙特異性抗體。替代性地，該方法可包含 (c) 首先向個體投予雙特異性抗體，其次投予卡鉑，且第三投予培美曲塞；(d) 首先向個體投予卡鉑，其次投予培美曲塞，且第三投予雙特異性抗體；(e) 首先向個體投予卡鉑，其次投予雙特異性抗體，且第三投予培美曲塞；或 (f) 首先向個體投予培美曲塞，其次投予雙特異性抗體，且第三投予卡鉑。

【0350】 在一些態樣中，給藥方案包含雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑之至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、15、14、15、16、17、18、

19、20 或超過 20 個給藥週期。在一些態樣中，給藥方案包含雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑之四個給藥週期。

【0351】 在一些態樣中，給藥方案包含雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑之一個或多個給藥週期 (例如，4 個給藥週期)，且進一步包含 (a) 雙特異性抗體及 (b) 培美曲塞之一個或多個額外給藥週期 (例如，包含如上所述投予雙特異性抗體及培美曲塞但不包含投予卡鉑的一個或多個額外給藥週期)。例如，在一些態樣中，給藥方案包含 (a) 雙特異性抗體及 (b) 培美曲塞之至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、15、14、15、16、17、18、19、20 或超過 20 個額外給藥週期 (例如，包含 (a) 雙特異性抗體及 (b) 培美曲塞之至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期)。

【0352】 例如，在一個態樣中，本揭露提供一種治療患有非鱗狀 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC 的個體之方法，該方法包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙該特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(b) 培美曲塞，其中該方法包含以每三週 500 mg/m² 之劑量向個體投予培美曲塞；及 (c) 卡鉑，其中該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 向個體投予卡鉑。

【0353】 在一個態樣中，本揭露提供一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有非鱗狀 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特

異性抗體、培美曲塞及卡鉑，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體投予以下之一個或多個劑量週期：(a) 該雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(b) 培美曲塞，其中該方法包含以每三週 500 mg/m² 之劑量向個體投予培美曲塞；及 (c) 卡鉑，其中該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 向個體投予卡鉑。

【0354】 在一些態樣中，非鱗狀 NSCLC 為局部晚期不可切除或轉移性非鱗狀 NSCLC，例如，為 (a) IIIB/IIIC 期非鱗狀 NSCLC；或 (b) IV 期非鱗狀 NSCLC。

【0355】 在一些態樣中，非鱗狀 NSCLC (例如，局部晚期不可切除或轉移性非鱗狀 NSCLC，例如，IIIB/IIIC 期或 IV 期非鱗狀 NSCLC) 為第一線 (1L)，例如，個體先前未曾接受針對局部晚期、不可切除或轉移性 NSCLC 的全身性抗癌療法。在一些態樣中，個體未曾接受針對轉移性 NSCLC 之既往全身性治療。

【0356】 在一些態樣中，個體先前未曾用免疫查核點阻斷療法進行治療。

【0357】 在一些態樣中，個體先前未曾用抗細胞毒性 T 淋巴球相關蛋白 4 (CTLA4) 劑、具有 Ig 及基於酪胺酸之抑制模體域的抗 T 細胞免疫受體 (TIGIT) 劑、抗 PD-1 治療性抗體、抗 PD-L1 治療性抗體或抗 LAG3 劑進行治療。

【0358】 在一些態樣中，個體先前未曾用 CD137 促效劑進行治療。

【0359】 在一些態樣中，個體不具有任何有症狀的、未經治療的或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

【0360】 在一些態樣中，個體不具有在表皮生長因子受體 (*EGFR*) 基因中之已知突變或者突變或間變性淋巴瘤激酶 (*ALK*) 融合致癌基因。

【0361】 在一些態樣中，個體之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態為 0 或 1。

【0362】 在一些態樣中，非鱗狀 NSCLC 為 PD-L1 陽性 NSCLC。用於評定 PD-L1 表現量的示例性方法提供於例如下文第 III 部分中。在一些態樣中，來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 腫瘤比例評分 (TPS) 或腫瘤細胞 (TC) 上之 PD-L1 表現量為 <1%。在一些態樣中，來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量在 1% 與 49% 之間。在一些態樣中，來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量為 ≥50%。在其他態樣中，非鱗狀 NSCLC 為 PD-L1 陰性 NSCLC。

【0363】 在一些態樣中，與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該方法導致 PFS 之增加 (例如，增加至少 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100% 或超過 100%，例如，增加 1%-5%、5%-10%、10%-15%、15%-20%、20%-25%、25%-30%、30%-35%、35%-40%、40%-45%、45%-50%、50%-55%、55%-60%、60%-65%、65%-70%、70%-75%、75%-80%、80%-85%、85%-90%、90%-95%、95%-100% 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。

【0364】 在一些態樣中，與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該方法在根據該方法治療之個體群體中導致 ORR 之增加 (例如，增加至少 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、

75%、80%、85%、90%、95%、100% 或超過 100%，例如，增加 1%-5%、5%-10%、10%-15%、15%-20%、20%-25%、25%-30%、30%-35%、35%-40%、40%-45%、45%-50%、50%-55%、55%-60%、60%-65%、65%-70%、70%-75%、75%-80%、80%-85%、85%-90%、90%-95%、95%-100% 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。

【0365】 在一些態樣中，與參考總存活期 (OS) 相比，該方法導致 OS 之增加 (例如，增加至少 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100% 或超過 100%，例如，增加 1%-5%、5%-10%、10%-15%、15%-20%、20%-25%、25%-30%、30%-35%、35%-40%、40%-45%、45%-50%、50%-55%、55%-60%、60%-65%、65%-70%、70%-75%、75%-80%、80%-85%、85%-90%、90%-95%、95%-100% 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。

【0366】 在一些態樣中，與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該方法導致 DOR 之增加 (例如，增加至少 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100% 或超過 100%，例如，增加 1%-5%、5%-10%、10%-15%、15%-20%、20%-25%、25%-30%、30%-35%、35%-40%、40%-45%、45%-50%、50%-55%、55%-60%、60%-65%、65%-70%、70%-75%、75%-80%、80%-85%、85%-90%、90%-95%、95%-100% 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。

【0367】 在一些態樣中，個體患有非鱗狀 NSCLC，並且對照療法包含帕博利珠單抗、培美曲塞及卡鉑且不包含雙特異性抗體。例如，在一些態樣中，對照療法由帕博利珠單抗、培美曲塞及卡鉑組成。

【0368】 在一些態樣中，個體為人。

B. 鱗狀 NSCLC

【0369】 在另一態樣中，本揭露提供一種治療患有鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC) (例如，IIIB/IIIC 期或 IV 期鱗狀 NSCLC) 的個體之方法，該方法包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域；(b) 紫杉醇；及 (c) 卡鉑。

【0370】 在一個態樣中，本揭露提供一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有鱗狀 NSCLC (例如，IIIB/IIIC 期或 IV 期鱗狀 NSCLC) 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體投予以下之一個或多個給藥週期：(a) 該雙特異性抗體；(b) 紫杉醇；及 (c) 卡鉑。

【0371】 靶向 PD-1 及 LAG3 的示例性雙特異性抗體提供於下文第 IV 部分中。靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之特定實例為如本文所定義的 PD1-LAG3。在一些態樣中，該方法包含以每三週 (Q3W) 600 mg 之固定劑量投予雙特異性抗體 (例如，如第 IV 部分中所提供之靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體)。在一些態樣中，雙特異性抗體之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天，且該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天向個體投予 (例如，靜脈內投予) 雙特異性抗體。例如，雙特異性抗體可藉由靜脈內輸注歷經約 60 分鐘或歷經約 30 分鐘投予。在一些態樣中，雙特異性抗體係藉由靜脈內輸注在第一週期中歷經較長的持續時間且在第二或又一給藥週期中歷經較短的持續時間投予：例如，在一些態樣中，雙特異性抗體係在第一給藥週期中歷

經 60 ($\pm$ 15) 分鐘 (例如，歷經約 60 分鐘) 投予，且在一個或多個額外給藥週期中歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘 (例如，歷經約 30 分鐘) 投予。

【0372】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 200 mg/m² 之劑量向個體投予 (例如，靜脈內投予) 紫杉醇。在一些態樣中，對個體進行預用藥 (例如，在投予紫杉醇之前，用口服或 IV 類固醇及抗組織胺進行預用藥)。

【0373】 在一些態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL $\cdot$ min 之目標 AUC 向個體投予 (例如，靜脈內投予) 卡鉑。

【0374】 在一些態樣中，該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天，且其中該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天向個體投予雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑。

【0375】 在雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑在同一天投予之日，該方法可包含 (a) 首先向個體投予雙特異性抗體，其次投予紫杉醇，且第三投予卡鉑，或 (b) 首先向個體投予紫杉醇，其次投予卡鉑，且第三投予雙特異性抗體。替代性地，該方法可包含 (c) 首先向個體投予雙特異性抗體，其次投予卡鉑，且第三投予紫杉醇；(d) 首先向個體投予卡鉑，其次投予紫杉醇，且第三投予雙特異性抗體；(e) 首先向個體投予卡鉑，其次投予雙特異性抗體，且第三投予紫杉醇；或 (f) 首先向個體投予紫杉醇，其次投予雙特異性抗體，且第三投予卡鉑。

【0376】 在一些態樣中，給藥方案包含雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑之至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或超過 20 個給藥週期。在一些態樣中，給藥方案包含雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑之四個給藥週期。

【0377】 在一些態樣中，給藥方案包含雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑之一個或多個給藥週期 (例如，4 個給藥週期)，且進一步包含雙特異性抗體及之

一個或多個額外給藥週期 (例如，包含如上所述投予雙特異性抗體但不包含投予紫杉醇或卡鉑的一個或多個額外給藥週期)。例如，在一些態樣中，給藥方案包含雙特異性抗體之至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、15、14、15、16、17、18、19、20 或超過 20 個額外給藥週期 (例如，包含 (a) 雙特異性抗體之至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期。

【0378】 例如，在一個態樣中，本揭露提供一種治療患有鱗狀 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC 的個體之方法，該方法包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙該特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(b) 紫杉醇，其中該方法包含以每三週 200 mg/m² 之劑量向個體投予紫杉醇；及 (c) 卡鉑，其中該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標 AUC 向個體投予卡鉑。

【0379】 在一個態樣中，本揭露提供一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有鱗狀 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、紫杉醇及卡鉑，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體投予以下之一個或多個劑量週期：(a) 該雙特異性抗體，其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基

酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(b) 紫杉醇，其中該方法包含以每三週 200 mg/m² 之劑量向個體投予紫杉醇；及 (c) 卡鉑，其中該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標 AUC 向個體投予卡鉑。

【0380】 在一些態樣中，鱗狀 NSCLC 為局部晚期不可切除或轉移性鱗狀 NSCLC，例如，為 (a) IIIB/IIIC 期鱗狀 NSCLC；或 (b) IV 期鱗狀 NSCLC。

【0381】 在一些態樣中，鱗狀 NSCLC (例如，局部晚期不可切除或轉移性鱗狀 NSCLC，例如，IIIB/IIIC 期或 IV 期鱗狀 NSCLC) 為第一線 (1L)，例如，個體先前未曾接受針對局部晚期、不可切除或轉移性 NSCLC 的全身性抗癌療法。在一些態樣中，個體未曾接受針對轉移性 NSCLC 之既往全身性治療。

【0382】 在一些態樣中，個體先前未曾用免疫查核點阻斷療法進行治療。

【0383】 在一些態樣中，個體先前未曾用抗細胞毒性 T 淋巴球相關蛋白 4 (CTLA4) 劑、具有 Ig 及基於酪胺酸之抑制模體域的抗 T 細胞免疫受體 (TIGIT) 劑、抗 PD-1 治療性抗體、抗 PD-L1 治療性抗體或抗 LAG3 劑進行治療。

【0384】 在一些態樣中，個體先前未曾用 CD137 促效劑進行治療。

【0385】 在一些態樣中，個體不具有任何有症狀的、未經治療的或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

【0386】 在一些態樣中，個體不具有在表皮生長因子受體 (EGFR) 基因中之已知突變或者突變或間變性淋巴瘤激酶 (ALK) 融合致癌基因。

【0387】 在一些態樣中，個體之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態為 0 或 1。

【0388】 在一些態樣中，鱗狀 NSCLC 為 PD-L1 陽性 NSCLC。用於評定 PD-L1 表現量的示例性方法提供於例如下文第 III 部分中。在一些態樣中，來

自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 腫瘤比例評分 (TPS) 或腫瘤細胞 (TC) 上之 PD-L1 表現量為 $<1\%$ 。在一些態樣中，來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量在 1% 與 49% 之間。在一些態樣中，來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量為 $\geq 50\%$ 。在其他態樣中，鱗狀 NSCLC 為 PD-L1 陰性 NSCLC。

【0389】 在一些態樣中，與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該方法導致 PFS 之增加 (例如，增加至少 1% 、 5% 、 10% 、 15% 、 20% 、 25% 、 30% 、 35% 、 40% 、 45% 、 50% 、 55% 、 60% 、 65% 、 70% 、 75% 、 80% 、 85% 、 90% 、 95% 、 100% 或超過 100% ，例如，增加 $1\%-5\%$ 、 $5\%-10\%$ 、 $10\%-15\%$ 、 $15\%-20\%$ 、 $20\%-25\%$ 、 $25\%-30\%$ 、 $30\%-35\%$ 、 $35\%-40\%$ 、 $40\%-45\%$ 、 $45\%-50\%$ 、 $50\%-55\%$ 、 $55\%-60\%$ 、 $60\%-65\%$ 、 $65\%-70\%$ 、 $70\%-75\%$ 、 $75\%-80\%$ 、 $80\%-85\%$ 、 $85\%-90\%$ 、 $90\%-95\%$ 、 $95\%-100\%$ 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。

【0390】 在一些態樣中，與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該方法在根據該方法治療之個體群體中導致 ORR 之增加 (例如，增加至少 1% 、 5% 、 10% 、 15% 、 20% 、 25% 、 30% 、 35% 、 40% 、 45% 、 50% 、 55% 、 60% 、 65% 、 70% 、 75% 、 80% 、 85% 、 90% 、 95% 、 100% 或超過 100% ，例如，增加 $1\%-5\%$ 、 $5\%-10\%$ 、 $10\%-15\%$ 、 $15\%-20\%$ 、 $20\%-25\%$ 、 $25\%-30\%$ 、 $30\%-35\%$ 、 $35\%-40\%$ 、 $40\%-45\%$ 、 $45\%-50\%$ 、 $50\%-55\%$ 、 $55\%-60\%$ 、 $60\%-65\%$ 、 $65\%-70\%$ 、 $70\%-75\%$ 、 $75\%-80\%$ 、 $80\%-85\%$ 、 $85\%-90\%$ 、 $90\%-95\%$ 、 $95\%-100\%$ 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。

【0391】 在一些態樣中，與參考總存活期 (OS) 相比，該方法導致 OS 之增加 (例如，增加至少 1% 、 5% 、 10% 、 15% 、 20% 、 25% 、 30% 、 35% 、 40% 、 45% 、 50% 、 55% 、 60% 、 65% 、 70% 、 75% 、 80% 、 85% 、 90% 、 95% 、 100%

或超過 100%，例如，增加 1%-5%、5%-10%、10%-15%、15%-20%、20%-25%、25%-30%、30%-35%、35%-40%、40%-45%、45%-50%、50%-55%、55%-60%、60%-65%、65%-70%、70%-75%、75%-80%、80%-85%、85%-90%、90%-95%、95%-100% 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。

【0392】 在一些態樣中，與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該方法導致 DOR 之增加 (例如，增加至少 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100% 或超過 100%，例如，增加 1%-5%、5%-10%、10%-15%、15%-20%、20%-25%、25%-30%、30%-35%、35%-40%、40%-45%、45%-50%、50%-55%、55%-60%、60%-65%、65%-70%、70%-75%、75%-80%、80%-85%、85%-90%、90%-95%、95%-100% 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。

【0393】 在一些態樣中，個體患有鱗狀 NSCLC，並且對照療法包含帕博利珠單抗、紫杉醇及卡鉑且不包含雙特異性抗體。例如，在一些態樣中，對照療法由帕博利珠單抗、紫杉醇及卡鉑組成。

【0394】 在一些態樣中，雙特異性抗體在腫瘤中達成至少 90% LAG3 受體佔有率 (RO)，例如在腫瘤中達成至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% RO。

【0395】 在一些態樣中，個體為人。

C. 三陰性乳癌

【0396】 在一個態樣中，本揭露提供一種治療患有三陰性乳癌 (TNBC) (例如，局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC) 的個體之方法，該方法包含給藥方案，該給藥方案包含向個體併行投予以下之一個或多個給藥週期：(a) 靶向計

畫性細胞死亡蛋白 1 (PD-1) 及淋巴細胞活化基因 3 (LAG3) 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，及 (b) 白蛋白結合型紫杉醇。

【0397】在另一態樣中，本揭露提供一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有 TNBC (例如，局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC) 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及白蛋白結合型紫杉醇，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體併行投予 (a) 雙特異性抗體之一個或多個給藥週期；及 (b) 白蛋白結合型紫杉醇之一個或多個給藥週期。

【0398】靶向 PD-1 及 LAG3 的示例性雙特異性抗體提供於下文第 IV 部分中。靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之特定實例為如本文所定義的 PD1-LAG3。在一些態樣中，該方法包含以每三週 (Q3W) 600 mg 之固定劑量投予雙特異性抗體 (例如，如第 IV 部分中所提供之靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體)。在一些態樣中，雙特異性抗體之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天。在一些態樣中，該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天向個體投予 (例如，靜脈內投予) 雙特異性抗體。例如，雙特異性抗體可藉由靜脈內輸注歷經約 60 分鐘或歷經約 30 分鐘投予。在一些態樣中，雙特異性抗體係藉由靜脈內輸注在第一週期中歷經較長的持續時間且在第二或又一給藥週期中歷經較短的持續時間投予：例如，在一些態樣中，雙特異性抗體係在第一給藥週期中歷經 60 ($\pm$ 15) 分鐘 (例如，歷經約 60 分鐘) 投予，且在一個或多個額外給藥週期中歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘 (例如，歷經約 30 分鐘) 投予。

【0399】在一些態樣中，該方法包含每週一次以 100 mg/m² 之劑量向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。在一些態樣中，白蛋白

結合型紫杉醇之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 28 天。在一些態樣中，該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1、8 及 15 天向個體投予 (例如，靜脈內投予) 白蛋白結合型紫杉醇。例如，在一些態樣中，白蛋白結合型紫杉醇係藉由靜脈內輸注歷經約 30 分鐘 (例如，歷經 30 分鐘) 投予。

【0400】在雙特異性抗體與白蛋白結合型紫杉醇在同一天投予之日子 (例如，在給藥方案的第一天)，雙特異性抗體可在白蛋白結合型紫杉醇之前投予。替代性地，在一些態樣中，白蛋白結合型紫杉醇係在雙特異性抗體之前投予。

【0401】在一些態樣中，給藥方案包含雙特異性抗體之至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、15、14、15、16、17、18、19、20 或超過 20 個給藥週期 (例如，包含雙特異性抗體之至少 5 個或至少 10 個給藥週期)。在一些態樣中，給藥方案包含白蛋白結合型紫杉醇之至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、15、14、15、16、17、18、19、20 或超過 20 個給藥週期。在一些態樣中，給藥方案包含 (a) 雙特異性抗體及 (b) 白蛋白結合型紫杉醇之至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、15、14、15、16、17、18、19、20 或超過 20 個給藥週期 (例如，至少 5 個或至少 10 個給藥週期)。

【0402】據此，在一些態樣中，該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體；並且每週一次以 100 mg/m² 之劑量投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

【0403】在一些態樣中，TNBC (例如，局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC) 為第一線 (1L)，例如，個體先前未曾接受針對局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC 的全身性抗癌療法。

【0404】在一些態樣中，個體先前未曾用抗 LAG3 療法、CD137 促效劑或抗 CTLA 治療性抗體進行治療。

【0405】 在一些態樣中，個體不具有任何有症狀的、未經治療的或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

【0406】 在一些態樣中，TNBC 為 PD-L1 陽性 TNBC。用於評定 PD-L1 表現量的示例性方法提供於例如下文第 III 部分中。在一些態樣中，PD-L1 陽性 TNBC 的 PD-L1 組合陽性評分 (CPS) 為 ≥ 10 ，如使用 pharmDx 22C3 IHC 測定法所測量；PD-L1 腫瘤面積陽性評分 (TAP) 為 $\geq 5\%$ ，如使用 Ventana SP263 IHC 測定法所測量；及/或 PD-L1 陽性免疫細胞 (IC) 比例為 $\geq 1\%$ ，如使用 Ventana SP142 IHC 測定法所測量。在其他態樣中，TNBC 為 PD-L1 陰性 TNBC。

【0407】 在一特定態樣中，本揭露提供一種治療患有局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC 的個體之方法，其中該方法包含向個體併行投予 (a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之一個或多個給藥週期的給藥方案，該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙該特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 白蛋白結合型紫杉醇之一個或多個給藥週期，其中該方法包含每週一次以 100 mg/m^2 之劑量向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

【0408】 在另一態樣中，本揭露提供一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及白蛋白結合型紫杉醇，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與

PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體併行投予 (a) 以每三週 600 mg 之固定劑量的該雙特異性抗體之一個或多個劑量週期，其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 白蛋白結合型紫杉醇之一個或多個給藥週期，其中該方法包含每週一次以 100 mg/m^2 之劑量向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

【0409】最近，藉由瑞拉利單抗 (relatlimab) 及納武利尤單抗之組合在具有先前未經治療的轉移性或不可切除黑色素瘤之患者中提供了關於 PD-1 及 LAG3 雙重抑制的臨床概念驗證 (Tawbi 等人, *N Engl J Med*, 386(1): 24-34, 2022)。藉由靶向位於功能不良之腫瘤特異性 T 淋巴球上的 PD-1 及 LAG-3 兩者，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體旨在復原有效的抗腫瘤免疫反應，且與目前可用之查核點抑制劑相比，為癌症患者提供甚至更多的存活益處。藉由優先靶向共表現 PD-1/LAG-3 之功能不良之 T 細胞且可能降低對腫瘤微環境中之表現 LAG-3 之 Treg 的靶向，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體可避免重振 Treg 媒介之免疫抑制效應，同時復原抗腫瘤免疫反應。

【0410】在一些態樣中，與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該方法導致 PFS 之增加 (例如，增加至少 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100% 或超過 100%，例如，增加 1%-5%、5%-10%、10%-15%、15%-20%、20%-25%、25%-30%、30%-35%、35%-40%、40%-45%、45%-50%、50%-55%、55%-60%、60%-65%、65%-70%、70%-75%、75%-80%、80%-85%、

85%-90%、90%-95%、95%-100% 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。

【0411】 在一些態樣中，與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該方法在根據該方法治療之個體群體中導致 ORR 之增加 (例如，增加至少 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100% 或超過 100%，例如，增加 1%-5%、5%-10%、10%-15%、15%-20%、20%-25%、25%-30%、30%-35%、35%-40%、40%-45%、45%-50%、50%-55%、55%-60%、60%-65%、65%-70%、70%-75%、75%-80%、80%-85%、85%-90%、90%-95%、95%-100% 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。

【0412】 在一些態樣中，與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該方法導致 DOR 之增加 (例如，增加至少 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100% 或超過 100%，例如，增加 1%-5%、5%-10%、10%-15%、15%-20%、20%-25%、25%-30%、30%-35%、35%-40%、40%-45%、45%-50%、50%-55%、55%-60%、60%-65%、65%-70%、70%-75%、75%-80%、80%-85%、85%-90%、90%-95%、95%-100% 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。

【0413】 在一些態樣中，與參考總存活期 (OS) 相比，該方法導致 OS 之增加 (例如，增加至少 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100% 或超過 100%，例如，增加 1%-5%、5%-10%、10%-15%、15%-20%、20%-25%、25%-30%、30%-35%、35%-40%、40%-45%、45%-50%、50%-55%、55%-60%、60%-65%、65%-70%、70%-75%、75%-80%、80%-85%、85%-

90%、90%-95%、95%-100% 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。

【0414】 在一些態樣中，與在 12 個月時的參考 PFS 率相比，該方法導致在 12 個月時的 PFS 率之增加 (例如，增加至少 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100% 或超過 100%，例如，增加 1%-5%、5%-10%、10%-15%、15%-20%、20%-25%、25%-30%、30%-35%、35%-40%、40%-45%、45%-50%、50%-55%、55%-60%、60%-65%、65%-70%、70%-75%、75%-80%、80%-85%、85%-90%、90%-95%、95%-100% 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 PFS 率為已接受對照療法的個體群體之 PFS 率。

【0415】 在一些態樣中，與在 12 個月時的參考 PFS 率相比，該方法導致在 12 個月時的 PFS 率之增加 (例如，增加至少 1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100% 或超過 100%，例如，增加 1%-5%、5%-10%、10%-15%、15%-20%、20%-25%、25%-30%、30%-35%、35%-40%、40%-45%、45%-50%、50%-55%、55%-60%、60%-65%、65%-70%、70%-75%、75%-80%、80%-85%、85%-90%、90%-95%、95%-100% 或超過 100%)。在一些態樣中，參考 PFS 率為已接受對照療法的個體群體之 PFS 率。

【0416】 在一些態樣中，對照療法包含帕博利珠單抗及白蛋白結合型紫杉醇且不包含雙特異性抗體。例如，在一些態樣中，對照療法由帕博利珠單抗及白蛋白結合型紫杉醇組成。

【0417】 在一些態樣中，雙特異性抗體在腫瘤中達成至少 90% LAG3 受體佔有率 (RO)，例如在腫瘤中達成至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% RO。

【0418】 在一些態樣中，個體為人。

IV. 評定 PD-L1 表現

【0419】 可以評定根據本文所述之所使用之方法及組成物中之任一者治療的個體之 PD-L1 表現。該等供使用之方法及組成物可包括判定獲自患有癌症(例如，NSCLC，例如，鱗狀或非鱗狀 NSCLC，例如，IIIB/IIIC 期或 IV 期鱗狀或非鱗狀 NSCLC，或者 TNBC，例如，局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC) 之個體的生物學樣品(例如，腫瘤樣品) 中 PD-L1 之表現量。在其他實例中，已在開始治療前或開始治療後判定獲自個體的生物學樣品(例如，腫瘤樣品) 中 PD-L1 之表現量。可以使用任何合適的方法確定 PD-L1 表現。例如，PD-L1 表現可如美國專利公開號 US 20180030138 A1 及 US 20180037655 A1 中所述進行判定。可使用任何合適的腫瘤樣品，例如，福馬林固定且石蠟包埋 (FFPE) 的腫瘤樣品、存檔腫瘤樣品、新鮮的腫瘤樣品或冷凍的腫瘤樣品。

【0420】 在一些態樣中，癌症(例如，NSCLC) 或來自其之樣品的 PD-L1 腫瘤比例評分 (TPS) 或腫瘤細胞 (TC) 上之 PD-L1 表現量為 $<1\%$ 。在一些態樣中，來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量在 1% 與 49% 之間。在一些態樣中，來自個體的 NSCLC 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量為 $\geq 50\%$ 。

【0421】 在一些態樣中，若癌症(例如，TNBC) 或來自其之腫瘤樣品的 PD-L1 組合陽性評分 (CPS) 為 ≥ 10 ，如使用 pharmDx 22C3 IHC 測定法所測量；PD-L1 腫瘤面積陽性評分 (TAP) 為 $\geq 5\%$ ，如使用 Ventana SP263 IHC 測定法所測量；及/或 PD-L1 陽性免疫細胞 (IC) 比例為 $\geq 1\%$ ，如使用 Ventana SP142 IHC 測定法所測量，則該癌症或來自其之腫瘤樣品係歸類為 PD-L1 陽性。CPS 為 PD-L1 染色細胞(腫瘤細胞、淋巴球、巨噬細胞) 數除以活腫瘤細胞總數，再乘以 100。IC 定義為腫瘤浸潤免疫細胞中存在可辨別的任何強度的

PD-L1 染色，其覆蓋由腫瘤細胞、相關聯之腫瘤內基質及連續腫瘤周圍基質所佔據的腫瘤區域。TAP 定義為染色的腫瘤及免疫細胞在總腫瘤區域內的百分比。

【0422】例如，PD-L1 表現可根據表現可檢測的 PD-L1 表現量的腫瘤浸潤免疫細胞所佔的腫瘤樣品的百分比來判定，作為表現可檢測的 PD-L1 表現量的腫瘤樣品中腫瘤浸潤免疫細胞的百分比，及/或表現可檢測的 PD-L1 表現量的腫瘤樣品中腫瘤細胞的百分比。應當理解，在任何前述實例中，腫瘤浸潤免疫細胞所佔的腫瘤樣本的百分比可以是腫瘤浸潤免疫細胞在獲自個體的腫瘤樣本切片中所覆蓋的腫瘤面積的百分比，例如，如藉由使用抗 PD-L1 抗體 (例如，SP142 抗體) 的 IHC 所評估。可以使用任何合適的抗 PD-L1 抗體，包括例如，SP142 (Ventana)、SP263 (Ventana)、22C3 (Dako)、28-8 (Dako)、E1L3N (Cell Signaling Technology)、4059 (ProSci, Inc.)、h5H1 (Advanced Cell Diagnostics) 和 9A11。在一些實例中，抗 PD-L1 抗體為 SP142。在其他實例中，抗 PD-L1 抗體為 SP263。

【0423】在一些實例中，獲自個體的腫瘤樣本在以下項中具有可檢測的 PD-L1 表現量/水平：在腫瘤樣本中小於 1% 的腫瘤細胞中、在腫瘤樣本中 1% 或更多的腫瘤細胞中、在腫瘤樣本中 1% 至小於 5% 的腫瘤細胞中、在腫瘤樣本中 5% 或更多的腫瘤細胞中、在腫瘤樣本中 5% 至小於 50% 的腫瘤細胞中、或在腫瘤樣本中 50% 至更多的腫瘤細胞中。

【0424】在一些實例中，獲自個體的腫瘤樣本在腫瘤浸潤免疫細胞中具有可檢測的 PD-L1 表現量/水平，該等腫瘤浸潤免疫細胞包含小於 1% 的腫瘤樣本、多於 1% 的腫瘤樣本、1% 至小於 5% 的腫瘤樣本、多於 5% 的腫瘤樣本、5% 至少於 10% 的腫瘤樣本、或多於 10% 的腫瘤樣本。

【0425】 在一些態樣中，根據本文所提供之方法中之任一者治療之個體的癌症 (例如，NSCLC，例如，鱗狀或非鱗狀 NSCLC，例如，IIIB/IIIC 期或 IV 期鱗狀或非鱗狀 NSCLC，或者 TNBC，例如，局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC) 的 PD-L1 陽性腫瘤細胞 (TC) 比例或腫瘤浸潤免疫細胞 (IC) 比例為 < 5%。在一些態樣中，食道癌具有<1% 的 PD-L1 陽性 TC 比例。在其他態樣中，根據本文所提供之方法中之任一者治療之個體的癌症的 PD-L1 陽性 TC 比例或 IC 比例為 ≥ 5%。在一些態樣中，PD-L1 係使用 Ventana SP142 IHC 測定法、Ventana SP263 IHC 測定法、pharmDx 22C3 IHC 測定法或 pharmDx 28-8 IHC 測定法來檢測。

【0426】 在一些實例中，可以分別根據表 1 和/或表 2 中所示的診斷評估標準對腫瘤樣本在腫瘤浸潤的免疫細胞和/或腫瘤細胞中的 PD-L1 陽性進行評分。

表 1.腫瘤浸潤免疫細胞 (IC) IHC 診斷標準

PD-L1 診斷評定	IC 分數
不存在任何可辨別的 PD-L1 染色 或 存在腫瘤浸潤免疫細胞中可辨別的任何強度的 PD-L1 染色，覆蓋腫瘤細胞、相關腫瘤內基質和連續腫瘤週圍結締組織增生性基質所佔腫瘤區域的 <1%	IC0
存在腫瘤浸潤免疫細胞中可辨別的任何強度的 PD-L1 染色，其覆蓋腫瘤細胞、相關腫瘤內基質及連續腫瘤周圍結締組織增生性基質所佔腫瘤區域的 ≥1% 至 <5%	IC1
存在腫瘤浸潤免疫細胞中可辨別的任何強度的 PD-L1 染色，其覆蓋腫瘤細胞、相關腫瘤內基質及連續腫瘤周圍結締組織增生性基質所佔腫瘤區域的 ≥5% 至 <10%	IC2
存在腫瘤浸潤免疫細胞中可辨別的任何強度的 PD-L1 染色，覆蓋腫瘤細胞、相關腫瘤	IC3

內基質和連續腫瘤週圍結締組織增生性基質 所佔腫瘤區域的 ≥10%	
-------------------------------------	--

表 2.腫瘤細胞 (TC) IHC 診斷標準

PD-L1 診斷評定	TC 分數
不存在任何可辨別的 PD-L1 染色 或 <1% 的腫瘤細胞中存在可辨別的任何強度的 PD-L1 染色	TC0
≥1% 至 <5% 的腫瘤細胞中存在可辨別的任何強度的 PD-L1 染色	TC1
≥5% 至 <50% 的腫瘤細胞中存在可辨別的任何強度的 PD-L1 染色	TC2
≥50% 的腫瘤細胞中存在可辨別的任何強度的 PD-L1 染色	TC3

IV. 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體

A. 與 PD-1 及 LAG3 結合之示例性雙特異性抗體

【0427】 在一個態樣中，本發明提供一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中與 PD-1 特異性結合的該第一抗原結合域包含：VH 域，其包含：

- (i) HVR-H1，其包含 GFSFSSY (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列，
 - (ii) HVR-H2，其包含胺基酸序列 GGR，及
 - (iii) HVR-H3，其包含 TGRVYFALD (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；以及
- VL 域，其包含
- (i) HVR-L1，其包含 SESVDTSDNSF (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列，
 - (ii) HVR-L2，其包含胺基酸序列 RSS，及
 - (iii) HVR-L3，其包含 NYDVPW (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列。

【0428】 在一個態樣中，雙特異性抗體包含 Fc 域，該 Fc 域為 IgG 的。在一些態樣中，Fc 域為 IgG1 Fc 域或 IgG4 Fc 域。在一些態樣中，Fc 域已降低

甚至消除效應子功能。特定而言，Fc 域可包含一個或多個胺基酸取代，該胺基酸取代降低與 Fc 受體之結合，特定而言與 Fc γ 受體之結合。

【0429】在又一態樣中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合之第二抗原結合域，其中雙特異性抗體包含 Fc 域，該 Fc 域為 IgG 的，特定而言 IgG1 Fc 域或 IgG4 Fc 域，並且其中該 Fc 域包含一個或多個胺基酸取代，該一個或多個胺基酸取代降低與 Fc 受體之結合，特定而言與 Fc γ 受體之結合。

【0430】在另一態樣中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合之第二抗原結合域，其中與 LAG3 特異性結合之第二抗原結合域包含：VH 域，其包含：

- (i) HVR-H1，其包含 DYTEMN (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列，
- (ii) HVR-H2，其包含 VISWDGGGTYTDSVKG (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列，及
- (iii) HVR-H3，其包含 GLTDTTLYGSDY (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含
 - (i) HVR-L1，其包含 RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列，及
 - (ii) HVR-L2，其包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列，及
 - (iii) HVR-L3，其包含 QQTYSSPLT (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列。

【0431】在一個態樣中，本發明提供一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中與 PD-1 特異性結合的該第一抗原結合域包含：VH 域，其包含：

- (i) HVR-H1，其包含 GFSFSSY (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列，
- (ii) HVR-H2，其包含胺基酸序列 GGR，及
- (iii) HVR-H3，其包含 TGRVYFALD (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；以及

VL 域，其包含

- (i) HVR-L1，其包含 SESVDTSDNSF (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列，
 - (ii) HVR-L2，其包含胺基酸序列 RSS；且與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域包含：VH 域，其包含：
 - (i) HVR-H1，其包含 DYT MN (SEQ ID NO: 7) 之胺基酸序列，
 - (ii) HVR-H2，其包含 VISWDGGGTYTDSVKG (SEQ ID NO: 8) 之胺基酸序列，及
 - (iii) HVR-H3，其包含 GLTDTTLYGSDY (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；以及
- VL 域，其包含

- (i) HVR-L1，其包含 RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列，及
- (ii) HVR-L2，其包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列，及
- (iii) HVR-L3，其包含 QQTYSSPLT (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列。在又一態樣中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域包含

VH 域，其包含

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYTMSWVRQAPGKGLEWV
ATISGGGRDIYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVL
LTGRVYFALDSWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；以及 VL
域，其包含
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVDTSDNSFIHWYQQKPGQSPKL
LIYRSSTLES GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQNYDVPW
TFGQG TKVEIK (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。

【0432】 在另一態樣中，本文提供一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域包含

VH 域，其包含 EVQLLESGGGLVQPGGSLRL

SCAASGFIFDDYTMNWVRQAPGKGLEWVAVISWDGGGGTYYYTDSVKG
RFTISRDDFKNTLY

LQMNSLRAEDTAVYYCAKGLTDTTLYGSDYWGGQGLVTVSS(SEQ ID
NO: 13) 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY
AASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ
TYSSPLTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【0433】 在另一態樣中，本發明提供一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域包含：VH 域，其包含

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYTMSWVRQAPGKGLEWVATIS
GGGRDIYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLLTGRV
YFALDSWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVDTS DNSFIHWYQQKPGQSPKLLIY
RSSTLES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQNYDVPWTFGQG
TKVEIK (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列；且與 LAG3 特異性結合的第二抗原結
合域包含：VH 域，其包含

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFDDYTMNWVRQAPGKGLEWVAVI
SWDGGGGTYYYTDSVKGRFTISRDDFKNTLY

LQMNSLRAEDTAVYYCAKGLTDTTLYGSDYWGGQGLVTVSS(SEQ ID NO:

13) 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ TYSSPLTFGGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【0434】 在一個態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域包含：VH 域，其與 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列具有至少 90% 同一性 (例如，具有 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或超過 99% 同一性)；以及 VL 域，其與 SEQ ID NO:6 之胺基酸序列具有至少 90% 同一性 (例如，至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或超過 99% 同一性)。在一個態樣中，與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0435】 在一個態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域包含：VH 域，其與 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列具有至少 90% 同一性 (例如，具有 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或超過 99% 同一性)；以及 VL 域，其與 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列具有至少 90% 同一性 (例如，至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或超過 99% 同一性)。在一個態樣中，與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

【0436】 在一個態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其

中與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域包含：VH 域，其與 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列具有至少 90% 同一性 (例如，具有 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或超過 99% 同一性)；以及 VL 域，其與 SEQ ID NO:6 之胺基酸序列具有至少 90% 同一性 (例如，至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或超過 99% 同一性)且與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域包含：VH 域，其與 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列具有至少 90% (例如，至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或超過 99% 同一性)；以及 VL 域，其與 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列具有至少 90% 同一性 (例如，至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或超過 99% 同一性)。

【0437】 在另一態樣中，提供一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合之第二抗原結合域，其中與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域包含：VH 域，且包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列，且與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

【0438】 在進一步的態樣中，包含與 PD-1 特異性地結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性地結合之第二抗原結合域的雙特異性抗體為人類抗體、人源化抗體或嵌合抗體。特定而言，其為人源化抗體或嵌合抗體。

【0439】 在一個態樣中，包含與 PD-1 特異性地結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性地結合之第二抗原結合域的雙特異性抗體為雙價的。此意指該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性地結合之一個抗原結合域及與 LAG3 特異性地結合之一個抗原結合域 (1+1 格式)。

【0440】在一個態樣中，提供一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性地結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性地結合之第二抗原結合域，其中該雙特異性抗體包含 Fc 域、包含與 PD-1 特異性地結合之抗原結合域的第一 Fab 片段以及包含與 LAG3 特異性地結合之抗原結合域的第二 Fab 片段。在一特定態樣中，在該等 Fab 片段中之一者中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，使得 VH 域為輕鏈之一部分且 VL 域為重鏈之一部分。在特定態樣中，在包含與 PD-1 特異性地結合之抗原結合域的第一 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換。

【0441】在一特定態樣中，提供一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 15 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第一輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 16 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第二重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 17 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 18 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。例如，在一個態樣中，雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 (PD1-LAG3) 之胺基酸序列。

【0442】在又一態樣中，提供一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合之第二抗原結合域，其中該雙特異性抗體包含 Fc 域、包含與 PD-1 特異性結合之抗原結合域的第一 Fab 片段以及包含與 LAG3 特異性結合之抗原結合域的第二 Fab 片段，該第二 Fab 片段與 Fc 域的 C 端融合。特定而言，包含與 LAG3 特異性地結合之抗原結合域的 Fab 片段經由其 VH 域 (反式 1+1 形式) 融合於 Fc 域的 C 末端。

【0443】在一個態樣中，雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 15 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第一輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 16 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第二重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 37 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 18 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。更特定而言，雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。

【0444】在特定態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體為 RO7247669 或 tobemstomig。「Tobemstomig」為一種基於人源化 IgG1 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 的單價結合及與 LAG3 的單價結合。雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。Tobemstomig 亦描述於 WHO 藥物資訊 (藥物物質之國際非專利名稱)，推薦 INN：清單 89，第 37 卷，第 1 期，2023 年印行 (第 203 頁)，亦參見推薦 INN：清單 90，第 37 卷，第 3 期，2023 年印行中之更正 (第 907 頁)，且具有 CAS 登記號：2648839-43-2。

減少 Fc 受體結合及/或效應子功能之 Fc 域修飾

【0445】在某些態樣中，提供一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合之第二抗原結合域，其中該雙特異性抗體包含含有一個或多個胺基酸修飾的 Fc 域，該胺基酸修飾降低與 Fc 受體、特定而言與 Fcγ 受體的結合且降低或消除效應子功能。

【0446】在某些態樣中，可在本文所提供之抗體的 Fc 區域中引入一個或多個胺基酸修飾，從而產生 Fc 區變異體。Fc 區變異體可包含人 Fc 區域序列 (例如，人 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區)，其包含在一個或多個胺基酸位置處的胺基酸修飾 (例如，取代)。

【0447】以下部分描述本發明之雙特異性抗原結合分子的較佳態樣，其包含 Fc 域修飾，該等修飾降低 Fc 受體結合及/或效應子功能。在一個態樣中，本發明涉及雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性地結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性地結合之第二抗原結合域，其中該 Fc 域包含一個或多個胺基酸取代，該胺基酸取代減少與 Fc 受體的結合，特定而言與 Fcγ 受體的結合。特定而言，該 Fc 域屬於人類 IgG1 亞類，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0448】該 Fc 域賦予本發明之雙特異性抗體有利的藥物動力學特性，包括有助於在標靶組織中良好積累的長的血清半衰期及有利的組織-血液分佈比。然而，同時，它可能導致本發明之雙特異性抗體不期望地靶向表現 Fc 受體之細胞，而非較佳的攜帶抗原之細胞。據此，在特定實施例中，相較於天然 IgG Fc 域，特定而言 IgG1 Fc 域或 IgG4 Fc 域，本發明之雙特異性抗體的 Fc 域展現出降低的與 Fc 受體之結合親和力及/或降低的效應子功能。更特定而言，該 Fc 域為 IgG1 FC 域。

【0449】在一個此態樣中，該 Fc 域 (或包含該 Fc 域的本發明之雙特異性抗原結合分子) 相較於天然 IgG1 Fc 域 (或包含 IgG1 Fc 域的本發明之雙特異性抗原結合分子) 展現出小於 50%、較佳小於 20%、更佳小於 10% 且最佳小於 5% 的與 Fc 受體之結合親和力，及/或相比於天然 IgG1 Fc 域 (或包含 IgG1 Fc 域的本發明之雙特異性抗原結合分子) 展現出小於 50%、較佳小於 20%、更佳小於 10% 且最佳小於 5% 的效應子功能。於一個態樣中，該 Fc 域 (或包含該

Fc 域的本發明之雙特異性抗原結合分子)基本上不與 Fc 受體結合及/或誘導效應子功能。於特定態樣中，Fc 受體為 Fc γ 受體。於一個態樣中，Fc 受體為人類 Fc 受體。於一個態樣中，該 Fc 受體為活化性 Fc 受體。於具體態樣中，Fc 受體為活化人 Fc γ 受體，更具體而言人 Fc γ RIIIa、Fc γ RI 或 Fc γ RIIa，最具體而言人 Fc γ RIIIa。在一個態樣中，Fc 受體為抑制性 Fc 受體。在具體態樣中，該 Fc 受體為抑制性人類 Fc γ 受體，更具體而言人類 Fc γ RIIB。於一個態樣中，該效應子功能為 CDC、ADCC、ADCP 及細胞激素分泌中之一者或多者。於特定態樣中，該效應子功能為 ADCC。於一個態樣中，相較於天然 IgG1 Fc 域，該 Fc 域展現出基本類似的與新生兒 Fc 受體 (FcRn) 之結合親和力。當 Fc 域 (或包含該 Fc 域的本發明之雙特異性抗原結合分子) 展現出天然 IgG1 Fc 域 (或包含 IgG1 Fc 域的本發明之雙特異性抗原結合分子) 與 FcRn 之結合親和力的大於約 70%、特定而言大於約 80%、更特定而言大於約 90% 時，達成基本上類似的與 FcRn 之結合。

【0450】於特定態樣中，相較於非工程化之 Fc 域，經工程化之 Fc 域具有降低的與 Fc 受體之結合親和力及/或降低的效應子功能。於特定態樣中，本發明之雙特異性抗原結合分子的 Fc 域包含一個或多個胺基酸突變，該一個或多個胺基酸突變降低 Fc 域與 Fc 受體之結合親和力及/或效應子功能。通常，在 Fc 域之兩個次單元中的每個中都存在相同的一個或多個胺基酸突變。在一個態樣中，胺基酸突變降低 Fc 域與 Fc 受體的結合親和性。於另一態樣中，該胺基酸突變將 Fc 域與 Fc 受體之結合親和力降低至少 2 倍、至少 5 倍或至少 10 倍。於一個態樣中，相較於包含非工程化之 Fc 域的本發明之雙特異性抗體，包含經工程化之 Fc 域的本發明之雙特異性抗原結合分子展現出小於 20%、特定而言小於 10%、更特定而言小於 5% 的與 Fc 受體之結合親和力。於特定態樣中，該 Fc 受體為 Fc γ 受體。於其他態樣中，該 Fc 受體為人類 Fc 受體。在一

個態樣中，Fc 受體為抑制性 Fc 受體。在具體態樣中，該 Fc 受體為抑制性人類 Fc γ 受體，更具體而言人類 Fc γ RIIB。於一些態樣中，該 Fc 受體為活化性 Fc 受體。於具體態樣中，Fc 受體為活化人 Fc γ 受體，更具體而言人 Fc γ RIIIa、Fc γ RI 或 Fc γ RIIa，更具體而言人 Fc γ RIIIa。較佳地，減少與這些受體中的每個之結合。在一些態樣中，亦降低與補體組分的結合親和性，具體而言與 C1q 的結合親和性。在一個方面中，不降低與新生 Fc 受體 (FcRn) 之結合親和性。當 Fc 域 (或包含該 Fc 域的本發明之雙特異性抗原結合分子) 展現出非工程化形式之 Fc 域 (或包含該非工程形式之 Fc 域的本發明之雙特異性抗原結合分子) 與 FcRn 之結合親和力的大於約 70% 時，達成基本上類似的與 FcRn 之結合，亦即 Fc 域與該受體之結合親和性得以保持。該 Fc 域或包含該 Fc 域的本發明之雙特異性抗原結合分子可展現出此親和力的大於約 80% 且甚至大於約 90%。在某些實施例中，相較於非工程化之 Fc 域，對本發明之雙特異性抗原結合分子之 Fc 域進行工程化以獲得降低的效應子功能。降低之效應子功能可包括，但不限於以下中之一或多者：降低之補體依賴性細胞毒性 (CDC)、降低之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性 (ADCC)、降低之抗體依賴性細胞吞噬 (ADCP)、降低之細胞激素分泌、降低之免疫錯合物介導之抗原呈現細胞之抗原捕捉、降低之與 NK 細胞之結合、降低之與巨噬細胞之結合、降低之與單核細胞之結合、降低之與多形核細胞之結合、降低之誘導細胞凋亡之直接信號傳導、降低之樹突狀細胞成熟或降低之 T 細胞活化。

【0451】 效應子功能下降的抗體包括一個或多個 Fc 區域殘基 238、265、269、270、297、327 和 329 被取代之抗體 (美國第 6,737,056 號專利)。此等 Fc 突變體包括具有在胺基酸位置 265、269、270、297 及 327 中的兩者或更多者處的取代之 Fc 突變體，包括所謂的「DANA」Fc 突變體，其中殘基 265 及 297 被丙胺酸取代 (美國專利號 7,332,581)。描述了某些與 FcR 之結合得到改善或減

弱的抗體變異體。(例如美國專利號 6,737,056；WO 2004/056312；及 Shields 等人, J. Biol.Chem.276 (2001) 6591-6604)。

【0452】於本發明之一個態樣中，該 Fc 域在位置 E233、L234、L235、N297、P331 及 P329 處包含胺基酸取代。於一些態樣中，該 Fc 域包含胺基酸取代 L234A 及 L235A (「LALA」)。在一個此類實施例中，該 Fc 域為 IgG1 Fc 域，特定而言人類 IgG1 Fc 域。於一個態樣中，Fc 域包含在位置 P329 的胺基酸取代。於更具體之態樣中，該胺基酸取代為 P329A 或 P329G，特定而言 P329G。在一個實施例中，該 Fc 域包含在位置 P329 處之胺基酸取代，以及選自由以下所組成之群組的又一胺基酸取代：E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D 或 P331S。在更特定之實施例中，該 Fc 域包含胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (「P329G LALA」)。胺基酸取代之「P329G LALA」組合幾乎完全消除了人類 IgG1 Fc 域的 Fcγ 受體結合，如 PCT 專利申請號 WO 2012/130831 A1 中所述。該文件亦描述用於製備此等突變型 Fc 域的方法及確定其性質 (諸如 Fc 受體結合或效應子功能) 的方法。此類抗體為具有突變 L234A 及 L235A 或具有突變 L234A、L235A 及 P329G 的 IgG1 (根據 Kabat 等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991 的 EU 索引編號)。

【0453】在一個態樣中，本發明之雙特異性抗體包含 (全部位置皆根據 Kabat 之 EU 索引編號)：(i) 人類 IgG1 亞類之同源二聚 Fc 區，其視情況具有突變 P329G、L234A 及 L235A，或 (ii) 人類 IgG4 亞類之同源二聚 Fc 區，其視情況具有突變 P329G、S228P 及 L235E，或 (iii) 人類 IgG1 亞類之同源二聚 Fc 區，其視情況具有突變 P329G、L234A、L235A、I253A、H310A 及 H435A，或視情況具有突變 P329G、L234A、L235A、H310A、H433A 及 Y436A，或 (iv) 異源二聚 Fc 區，其中一個 Fc 區多肽包含突變 T366W 且另一個 Fc 區多肽

包含突變 T366S、L368A 及 Y407V，或其中一個 Fc 區多肽包含突變 T366W 及 Y349C 且另一個 Fc 區多肽包含突變 T366S、L368A、Y407V 及 S354C，或其中一個 Fc 區多肽包含突變 T366W 及 S354C 且另一個 Fc 區多肽包含突變 T366S、L368A、Y407V 及 Y349C，或 (v) 人類 IgG1 亞類之異源二聚 Fc 區，其中兩個 Fc 區多肽皆包含突變 P329G、L234A 及 L235A，並且一個 Fc 區多肽包含突變 T366W 且另一個 Fc 區多肽包含突變 T366S、L368A 及 Y407V，或其中一個 Fc 區多肽包含突變 T366W 及 Y349C 且另一個 Fc 區多肽包含突變 T366S、L368A、Y407V 及 S354C，或其中一個 Fc 區多肽包含突變 T366W 及 S354C 且另一個 Fc 區多肽包含突變 T366S、L368A、Y407V 及 Y349C。

【0454】於一個態樣中，該 Fc 域為 IgG4 Fc 域。於更具體之態樣中，該 Fc 域為 IgG4 Fc 域，其包含位置 S228 (Kabat 編號) 處之胺基酸取代，特定而言胺基酸取代 S228P。在更具體之實施例中，該 Fc 域為 IgG4 Fc 域，其包含胺基酸取代 L235E 及 S228P 及 P329G。該胺基酸取代減少活體內 IgG4 抗體之 Fab 組交換 (參見 Stubenrauch 等人，Drug Metabolism and Disposition 38，84-91 (2010))。因此，在一個態樣中，提供一種雙特異性抗體，其包含 (全部位置皆根據 Kabat 之 EU 索引編號)：人類 IgG4 亞類之異源二聚 Fc 區，其中兩個 Fc 區多肽皆包含突變 P329G、S228P 及 L235E，並且一個 Fc 區多肽包含突變 T366W 且另一個 Fc 區多肽包含突變 T366S、L368A 及 Y407V，或其中一個 Fc 區多肽包含突變 T366W 及 Y349C，且另一個 Fc 區多肽包含突變 T366S、L368A、Y407V 及 S354C，或其中一個 Fc 區多肽包含突變 T366W 及 S354C，且另一個 Fc 區多肽包含突變 T366S、L368A、Y407V 及 Y349C。

【0455】具有增加的半衰期及與新生兒 Fc 受體 (FcRn) (其負責將母體 IgG 轉移至胎兒 (Guyer, R.L. 等人, J. Immunol.117 (1976) 587-593，及 Kim, J.K. 等人, J. Immunol.24 (1994) 2429-2434)) 之改善的結合的抗體描述於 US

2005/0014934 中。那些抗體包含其中具有一個或多個取代之 Fc 區域，其改善了 Fc 區域與 FcRn 之結合。此類 Fc 變異體包括在一個或多個 Fc 區域殘基上發生取代之 Fc 變異體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424 或 434，例如，Fc 區殘基 434 的取代（美國專利號 7,371,826）。關於 Fc 區變異體的其他實例，亦參見 Duncan, A.R. 與 Winter, G., Nature 322 (1988) 738-740；US 5,648,260；US 5,624,821 及 WO 94/29351。

【0456】與 Fc 受體之結合可易於透過 ELISA 確定，或透過表面電漿子共振 (SPR) 使用標準儀器例如 BIAcore 儀器 (GE Healthcare) 進行確定，並且 Fc 受體可透過例如重組表現來獲得。本文揭示了合適的該等結合分析法。可替代地，Fc 域或包含 Fc 域的細胞活化雙特異性抗原結合分子對 Fc 受體的結合親和性可使用已知表現特定 Fc 受體的細胞系 (例如表現 FcγIIIa 受體的人 NK 細胞) 進行評估。Fc 域或包含 Fc 域之本發明之雙特異性抗體的效應子功能可藉由本領域已知之方法量測。適用於量測 ADCC 之分析描述於本文中。用以評定感興趣的分子的 ADCC 活性之活體外測定法之其他實例描述於以下文獻中：美國專利號 5,500,362；Hellstrom 等人 Proc Natl Acad Sci USA 83, 7059-7063 (1986) 及 Hellstrom 等人，Proc Natl Acad Sci USA 82, 1499-1502 (1985)；美國專利第 5,821,337 號；Bruggemann 等人，J Exp Med 166, 1351-1361 (1987)。可替代地，可採用非放射性分析方法 (參見例如：用於流式細胞分析技術的 ACTITM 非放射性細胞毒性測定 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA)；及 CytoTox 96® 非放射性細胞毒性測定 (Promega, Madison, WI))。用於此等測定的有用的效應細胞包括外周血單核細胞 (PBMC) 及自然殺手 (NK) 細胞。替代性地或另外地，可在例如 Clynes 等人在 Proc Natl Acad Sci USA 95, 652-656 (1998) 中揭示之動物模型中在活體內評定感興趣的分子之 ADCC 活性。

【0457】 以下部分描述本發明之雙特異性抗體的較佳態樣，其包含 Fc 域修飾，該等修飾降低 Fc 受體結合及/或效應子功能。在一個態樣中，本發明涉及包含與 PD-1 特異性結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合之第二抗原結合域的雙特異性，其中 Fc 域包含一個或多個胺基酸取代，該胺基酸取代降低抗體與 Fc 受體、特定而言與 Fcγ 受體的結合親和力。在另一態樣中，本發明涉及包含與 PD-1 特異性結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合之第二抗原結合域的雙特異性抗體，其中 Fc 域包含一個或多個胺基酸取代，該胺基酸取代降低效應子功能。於特定態樣中，該 Fc 域屬於人類 IgG1 亞類，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)。

促進異源性二聚化的 Fc 域修飾

【0458】 本發明之雙特異性抗原結合分子包含不同的抗原結合域，與 Fc 域的兩個次單元中的一個或另一個融合，因此 Fc 域的兩個次單元可包含在兩條不同的多肽鏈中。這些多肽的重組共表現及隨後的二聚化導致兩種多肽具有若干可能的組合。為改善重組生產中本發明之雙特異性抗體之產率及純度，在本發明之雙特異性抗原結合分子的 Fc 域中引入促進所需多肽締合的修飾將是有利的。

【0459】 因此，在特定態樣中，本發明涉及雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性地結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性地結合之第二抗原結合域，其中 Fc 域包含促進締合 Fc 域的第一及第二次單元的修飾。人 IgG Fc 域之兩個次單元之間最廣泛的蛋白質-蛋白質相互作用位點在 Fc 域之 CH3 域中。因此，於一個態樣中，該修飾在 Fc 域之 CH3 域中進行。

【0460】 於具體態樣中，該修飾為所謂的「杵臼 (knob-into-hole)」修飾，其包含 Fc 域的兩個次單元中之一者中的「杵 (knob)」修飾及 Fc 域之兩個次單元之另一者中的「臼 (hole)」。

與 PD-1 特異性地結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性地結合之第二抗原結合位點，其中根據杵入臼方法，Fc 域之第一次單元包含杵且 Fc 域之第二次單元域包含臼。在一特定態樣中，Fc 域的第一次單元包含胺基酸取代 S354C 及 T366W (EU 編號)，且 Fc 域之第二次單元包含胺基酸取代 Y349C、T366S 及 Y407V (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0461】「杵臼」技術描述於例如：US 5,731,168；US 7,695,936；Ridgway 等人，Prot Eng 9，617-621 (1996)；及 Carter，J Immunol Meth 248，7-15 (2001)。通常，該方法包括在第一多肽之界面處引入一個突起(「杵」)，並且在第二多肽之界面中引入一個對應的空腔(「臼」)，以使該突起可安置在空腔內，從而促進異源二聚體形成並阻礙同源二聚體形成。藉由用較大側鏈(例如酪胺酸或色胺酸)替換第一多肽界面上之較小的胺基酸側鏈來構建突起。藉由將較大胺基酸側鏈替換為較小的胺基酸側鏈(例如丙胺酸或蘇胺酸)，在第二多肽之界面中形成與突起具有相同或相近大小的互補空腔。

【0462】因此，於一個態樣中，在雙特異性抗原結合分子之 Fc 域的第一次單元的 CH3 域中，胺基酸殘基被具有較大側鏈體積的胺基酸殘基取代，從而在第一次單元之 CH3 域內產生突起，該突起可定位在第二次單元之 CH3 域內的空腔中，且在 Fc 域之第二次單元的 CH3 域中，胺基酸殘基被具有較小側鏈體積的胺基酸殘基取代，從而在第二次單元之 CH3 域內產生空腔，第一次單元之 CH3 域內的突起可定位在該空腔內。可藉由改變編碼多肽的核酸(例如藉由針對特定位點之突變或藉由胜肽合成)來製備突起和空腔。於具體態樣中，在 Fc 域的第一次單元之 CH3 域中，位置 366 處之蘇胺酸殘基經色胺酸殘基置換(T366W)，且在 Fc 域之第二次單元之 CH3 域中，位置 407 處之酪胺酸殘基經纈胺酸殘基置換(Y407V)。於一個態樣中，另外在 Fc 域之第二次單元中，位置

366 處之蘇胺酸殘基經絲胺酸殘基置換 (T366S)，且位置 368 處之白胺酸殘基經丙胺酸殘基置換 (L368A)。

【0463】於再一態樣中，另外在 Fc 域的第一次單元中，位置 354 處之絲胺酸殘基經半胱胺酸殘基置換 (S354C)，且另外在 Fc 域的第二次單元中，位置 349 處之酪胺酸殘基經半胱胺酸殘基置換 (Y349C)。引入此等兩個半胱胺酸殘基導致在 Fc 域的兩個次單元之間形成二硫鍵橋，進一步穩定二聚體 (Carter (2001), J Immunol Methods 248, 7-15)。在一特定態樣中，Fc 域的第一次單元包含胺基酸取代 S354C 及 T366W (EU 編號)，且 Fc 域的第二次單元包含胺基酸取代 Y349C、T366S 及 Y407V (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0464】但是亦可替代性地或額外地使用如 EP 1 870 459 所述之其他杵入臼技術。在一個實施例中，該多特異性抗體包含「杵鏈」之 CH3 域中的突變 R409D 及 K370E 以及「臼鏈」之 CH3 域中的突變 D399K 及 E357K (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0465】於一個態樣中，該雙特異性抗體包含「杵鏈」之 CH3 域中的 T366W 突變及「臼鏈」之 CH3 域中的突變 T366S、L368A 及 Y407V，並且額外地包含「杵鏈」之 CH3 域中的突變 R409D 及 K370E 以及「臼鏈」之 CH3 域中的突變 D399K 及 E357K (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0466】於一個態樣中，該雙特異性抗體包含兩個 CH3 域之一者中的突變 Y349C 及 T366W 以及兩個 CH3 域之另一者中的突變 S354C、T366S、L368A 及 Y407V；或者該多特異性抗體包含兩個 CH3 域之一者中的突變 Y349C 及 T366W 以及兩個 CH3 域之另一者中的突變 S354C、T366S、L368A 及 Y407V，並且額外地包含「杵鏈」之 CH3 域中的突變 R409D 及 K370E 以及「臼鏈」之 CH3 域中的突變 D399K 及 E357K (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0467】 在一替代態樣中，促進 Fc 域之第一次單元及第二次單元的締合的修飾包含介導靜電轉向作用的修飾，例如 PCT 公開 WO 2009/089004 中所描述。通常，此方法涉及用帶電荷的胺基酸殘基取代兩個 Fc 域次單元界面上的一個或多個胺基酸殘基，從而使同源二聚體形成在靜電上不利，但異源二聚化在靜電上有利。

【0468】 除了「杵入臼技術」之外，用於修飾多特異性抗體之重鏈的 CH3 域以強制異源二聚化的其他技術係本領域已知者。此等技術，尤其 WO 96/27011、WO 98/050431、EP 1870459、WO 2007/110205、WO 2007/147901、WO 2009/089004、WO 2010/129304、WO 2011/90754、WO 2011/143545、WO 2012/058768、WO 2013/157954 及 WO 2013/096291 中描述之技術在本文中被考慮作為「杵入臼技術」之替代方案與雙特異性抗體組合使用。

【0469】 於一個態樣中，於雙特異性抗體中，EP 1870459 中所述之方法係用以支持該多特異性抗體之第一重鏈與第二重鏈之異源二聚化。該方法係基於將帶有相反電荷之胺基酸引入兩者 (亦即該第一重鏈與第二重鏈) 之間的 CH3/CH3 域界面之特定胺基酸位置處。

【0470】 據此，於多特異性抗體之三級結構的該態樣中，第一重鏈之 CH3 域與第二重鏈之 CH3 域形成位於相應抗體 CH3 域之間的界面，其中第一重鏈之 CH3 域的胺基酸序列及第二重鏈之 CH3 域的胺基酸序列各自包含位於該抗體之三級結構內之該界面內的一組胺基酸，其中在一條重鏈之 CH3 域內的位於該界面內之該組胺基酸經帶正電之胺基酸取代，並且在另一條重鏈之 CH3 域內的位於該界面內之該組胺基酸經帶負電之胺基酸取代。根據該態樣之雙特異性抗體在本文中指代為「CH3(+/-)- 工程化之雙特異性抗體」(其中縮寫「+/-」代表被引入相應 CH3 域內的帶相反電荷之胺基酸)。

【0471】於一個態樣中，在 CH3(+/-) 工程化之雙特異性抗體中，帶正電荷之胺基酸選自 K、R 及 H，且帶負電荷之胺基酸選自 E 或 D。

【0472】於一個態樣中，在 CH3(+/-) 工程化之雙特異性抗體中，帶正電荷之胺基酸選自 K 及 R，且帶負電荷之胺基酸選自 E 或 D。

【0473】於一個態樣中，在 CH3(+/-) 工程化之雙特異性抗體中，帶正電荷之胺基酸為 K，且帶負電荷之胺基酸為 E。

【0474】於一個態樣中，在 CH3(+/-) 工程化之雙特異性抗體中，一條重鏈之 CH3 域中的位置 409 處之胺基酸 R 被 D 取代且位置處的胺基酸 K 被 E 取代，並且另一條重鏈之 CH3 域中的位置 399 處之胺基酸 D 被 K 取代且位置 357 處之胺基酸 E 被 K 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0475】於一個態樣中，WO 2013/157953 中所述之方法係用以支持該多特異性抗體之第一重鏈與第二重鏈之異源二聚化。在一個實施例中，一條重鏈之 CH3 域中的位置 366 處之胺基酸 T 被 K 取代，並且另一條重鏈之 CH3 域中的位置 351 處之胺基酸 L 被 D 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。在另一實施例中，一條重鏈之 CH3 域中的位置 366 處之胺基酸 T 被 K 取代且位置 351 處之胺基酸 L 被 K 取代，並且另一條重鏈之 CH3 域中的位置 351 處之胺基酸 L 被 D 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0476】於另一態樣中，一條重鏈之 CH3 域中的位置 366 處之胺基酸 T 被 K 取代且位置 351 處之胺基酸 L 被 K 取代，並且另一條重鏈之 CH3 域中的位置 351 處之胺基酸 L 被 D 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。此外，另一條重鏈之 CH3 域中包含以下取代之至少一者：位置 349 處之胺基酸 Y 被 E 取代，位置 349 處之胺基酸 Y 被 D 取代，且位置 368 處之胺基酸 L 被 E 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。在一個實施例中，位置 368 處之胺基酸 L 被 E 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0477】於一個態樣中，WO 2012/058768 中所述之方法係用以支持該多特異性抗體之第一重鏈與第二重鏈之異源二聚化。於一個態樣中，一條重鏈之 CH3 域中的位置 351 處之胺基酸 L 被 Y 取代且位置 407 處之胺基酸 Y 被 A 取代，並且另一條重鏈之 CH3 域中的位置 366 處之胺基酸 T 被 A 取代且位置 409 處之胺基酸 K 被 F 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。在另一實施例中，除了上述取代之外，另一條重鏈之 CH3 域中的位置 411 (原為 T)、399 (原為 D)、400 (原為 S)、405 (原為 F)、390 (原為 N) 及 392 (原為 K) 處之胺基酸中的至少一者被取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。較佳之取代為：

- 用選自 N、R、Q、K、D、E 及 W 之胺基酸取代位置 411 處之胺基酸 T (根據 Kabat EU 索引編號)，
- 用選自 R、W、Y 及 K 之胺基酸取代位置 399 處之胺基酸 D (根據 Kabat EU 索引編號)，
- 用選自 E、D、R 及 K 之胺基酸取代位置 400 處之胺基酸 S (根據 Kabat EU 索引編號)，
- 用選自 I、M、T、S、V 及 W 之胺基酸取代位置 405 處之胺基酸 F (根據 Kabat EU 索引編號)；
- 用選自 R、K 及 D 之胺基酸取代位置 390 處之胺基酸 N (根據 Kabat EU 索引編號)；以及
- 用選自 V、M、R、L、F 及 E 之胺基酸取代位置 392 處之胺基酸 K (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0478】於另一態樣中，該雙特異性抗體係根據 WO 2012/058768 進行工程化，亦即，一條重鏈之 CH3 域中的位置 351 處之胺基酸 L 被 Y 取代且位置 407 處之胺基酸 Y 被 V 取代，並且另一條重鏈之 CH3 域中的位置 366 處之胺基酸 T 被 A 取代且位置 409 處之胺基酸 K 被 F 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

號)。在多特異性抗體的另一實施例中，一條重鏈之 CH3 域中的位置 407 處之胺基酸 Y 被 A 取代，並且另一條重鏈之 CH3 域中的位置 366 處之胺基酸 T 被 A 取代且位置 409 處之胺基酸 K 被 F 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。在上述最後一個實施例中，另一條重鏈之 CH3 域中的位置 392 處之胺基酸 K 被 E 取代，位置 411 處之胺基酸 T 被 E 取代，位置 399 處之胺基酸 D 被 R 取代且位置 400 處之胺基酸 S 被 R 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0479】於一個態樣中，WO 2011/143545 中所述之方法係用以支持該多特異性抗體之第一重鏈與第二重鏈之異源二聚化。於一個態樣中，兩條重鏈之 CH3 域中的胺基酸修飾在位置 368 及/或 409 (根據 Kabat EU 索引編號) 處引入。

【0480】於一個態樣中，WO 2011/090762 中所述之方法係用以支持該雙特異性抗體之第一重鏈與第二重鏈之異源二聚化。WO 2011/090762 涉及根據「杵入臼」(KiH) 技術的胺基酸修飾。在一個實施例中，一條重鏈之 CH3 域中的位置 366 處之胺基酸 T 被 W 取代，並且另一條重鏈之 CH3 域中的位置 407 處之胺基酸 Y 被 A 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。在另一實施例中，一條重鏈之 CH3 域中的位置 366 處之胺基酸 T 被 Y 取代，並且另一條重鏈之 CH3 域中的位置 407 處之胺基酸 Y 被 T 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0481】於一個態樣中，WO 2009/089004 中所述之方法係用以支持該雙特異性抗體之第一重鏈與第二重鏈之異源二聚化。在一個實施例中，一條重鏈之 CH3 域中的位置 392 處之胺基酸 K 或 N 被帶負電荷的胺基酸取代 (在一個實施例中被 E 或 D 取代，在一個較佳實施例中被 D 取代)，並且另一條重鏈之 CH3 域中的位置 399 處之胺基酸 D、位置 356 處之胺基酸 E 或 D 或者位置 357 處之胺基酸 E 被帶正電荷的胺基酸取代 (在一個實施例中被 K 或 R 取代，在一個較佳實施例中被 K 取代；在一個較佳實施例中，位置 399 或 356 處之胺基酸

被 K 取代) (根據 Kabat EU 索引編號)。在又一實施例中，除了上述取代之外，一條重鏈之 CH3 域中的位置 409 處之胺基酸 K 或 R 被帶負電荷的胺基酸取代 (在一個實施方案中被 E 或 D 取代，在一個較佳實施例中被 D 取代) (根據 Kabat EU 索引編號)。於再又一態樣中，除了上述取代之外或者替代上述取代，一條重鏈之 CH3 域中的位置 439 處之胺基酸 K 及/或位置 370 處之胺基酸 K 彼此獨立地被帶負電荷的胺基酸取代 (在一個實施方案中被 E 或 D 取代，在一個較佳實施例中被 D 取代) (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0482】於一個態樣中，WO 2007/147901 中所述之方法係用以支持該多特異性抗體之第一重鏈與第二重鏈之異源二聚化。在一個實施例中，一條重鏈之 CH3 域中的位置 253 處之胺基酸 K 被 E 取代，位置 282 處之胺基酸 D 被 K 取代且位置 322 處之胺基酸 K 被 D 取代，並且另一條重鏈之 CH3 域中的位置 239 處之胺基酸 D 被 K 取代，位置 240 處之胺基酸 D 被 K 取代且位置 292 處之胺基酸 K 被 D 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0483】如本文所報導之雙特異性抗體的重鏈的 C 端可以為以胺基酸殘基 PGK 結尾的完整 C 端。重鏈的 C 端可以是縮短的 C 端，其中一個或兩個 C 端胺基酸殘基已被去除。於一個優選態樣中，重鏈之 C 端是縮短的 C 端結尾 PG。在一個態樣中，重鏈之 C 端為縮短的 C 端結尾 P。

【0484】於本文所報導之全部態樣中之一個態樣中，包含包括如本文指定之 C 端 CH3 域之重鏈的雙特異性抗體包含 C 端甘胺酸-離胺酸二肽 (G446 及 K447，根據 Kabat EU 索引編號)。於本文所報導之全部態樣中之一個態樣中，包含包括如本文指定之 C 端 CH3 域之重鏈的雙特異性抗體包含 C 端甘胺酸殘基 (G446，根據 Kabat EU 索引編號)。

i. Fab 域中的修飾

【0485】在一個態樣中，本發明涉及一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性地結合之第一 Fab 片段及與 LAG3 特異性地結合之第二 Fab 片段，其中在 Fab 片段之一中，可變域 VH 及 VL 或恆定域 CH1 及 CL 被交換。雙特異性抗體係根據 Crossmab 技術製備。

【0486】在一個結合組 (CrossMabVH-VL 或 CrossMabCH-CL) 中具有域置換/交換之多特異性抗體在 WO2009/080252、WO2009/080253 及 Schaefer, W. 等人，PNAS, 108 (2011) 11187-11191 中詳細描述。它們明顯減少了由針對第一種抗原的輕鏈與針對第二種抗原的錯誤重鏈的錯配所引起的副產物 (與沒有這種域互換的方法相比)。

【0487】在一特定態樣中，本發明涉及一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性地結合之第一 Fab 片段及與 LAG3 特異性地結合之第二 Fab 片段，其中在 Fab 片段之一中，可變域 VL 及 VH 彼此替換，使得 VH 域是輕鏈的一部分，並且 VL 域是重鏈的一部分。在特定態樣中，雙特異性抗體為這樣一種雙特異性抗體，其中在包含與 PD-1 特異性地結合之抗原結合域的第一 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換。

【0488】在另一態樣中，並且為了進一步改進正確配對，包含與 PD-1 特異性地結合之第一 Fab 片段及與 LAG3 特異性地結合之第二 Fab 片段的雙特異性抗體可以包含不同的帶電胺基酸取代 (所謂的「帶電殘基」)。這些修飾被導入交叉或非交叉的 CH1 和 CL 域中。例如，該等修飾描述於 WO2015/150447、WO2016/020309 及 PCT/EP2016/073408 中。

【0489】在特定態樣中，本發明涉及雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性地結合之第一 Fab 片段及與 LAG3 特異性地結合之第二 Fab 片段，其中在恆定域 CL 中的 Fab 片段之一中，位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，

位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。在特定態樣中，該雙特異性抗體為這樣一種雙特異性抗體，其中在包含與 TIM3 特異性地結合之抗原結合域的第二 Fab 片段中，恆定域 CL 中的位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且恆定域 CH1 中的位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0490】 在一特定態樣中，本發明涉及一種雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性地結合之第一 Fab 片段及與 LAG3 特異性地結合之第二 Fab 片段，其中在 CL 域之一中，位置 123 (EU 編號) 處之胺基酸已被精胺酸 (R) 替換且位置 124 (EU 編號) 處之胺基酸已被離胺酸 (K) 取代，並且其中在 CH1 域之一中，位置 147 (EU 編號) 及位置 213 (EU 編號) 處之胺基酸已被麩胺酸 (E) 取代。在一特定態樣中，該雙特異性抗體為這樣一種雙特異性抗體，其中在包含與 LAG3 特異性地結合之抗原結合域的 Fab 片段中，位置 123 (EU 編號) 處之胺基酸已經被精胺酸 (R) 替換且位置 124 (EU 編號) 處之胺基酸已經被離胺酸 (K) 替換，並且其中在 CH1 域之一中，位置 147 (EU 編號) 及位置 213 (EU 編號) 處之胺基酸已經被麩胺酸 (E) 取代。

【0491】 於又一態樣中，該雙特異性抗體為一種雙價抗體，其包含

- a) 特異性地結合至第一抗原的抗體的第一輕鏈及第一重鏈，以及
- b) 特異性地結合至第二抗原的抗體的第二輕鏈及第二重鏈，其中第二輕鏈及第二重鏈的可變域 VL 與 VH 彼此替換。

【0492】 a) 下之抗體不包含 b) 下報導之修飾，並且 a) 下之重鏈及輕鏈為分離之鏈。

【0493】在 b) 下之抗體中，輕鏈內的可變輕鏈域 VL 被該抗體之可變重鏈域 VH 替換，並且重鏈內的可變重鏈域 VH 被該抗體之可變輕鏈域 VL 替換。

【0494】於一個態樣中，(i) a) 下之第一輕鏈之恆定域 CL 中的位置 124 (根據 Kabat 編號) 處之胺基酸被帶正電荷的胺基酸取代，並且其中 a) 下之第一重鏈之恆定域 CH1 中的位置 147 處之胺基酸或位置 213 (根據 Kabat EU 索引編號) 處之胺基酸被帶負電荷的胺基酸取代，或者 (ii) b) 下之第二輕鏈中之恆定域 CL 中的位置 124 (根據 Kabat 編號) 處之胺基酸被帶正電荷的胺基酸取代，並且其中 b) 下之第二重鏈之恆定域 CH1 中的位置 147 處之胺基酸或位置 213 (根據 Kabat EU 索引編號) 處之胺基酸被帶負電荷的胺基酸取代。

【0495】於另一態樣中，(i) a) 下之第一輕鏈之恆定域 CL 中的位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat 編號) (在一個較佳實施例中獨立地被離胺酸 (K) 或精胺酸 (R) 取代)，並且其中 a) 下之第一重鏈之恆定域 CH1 中的位置 147 處之胺基酸或位置 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，或者 (ii) b) 下之第二輕鏈之恆定域 CL 的位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat 編號) (在一個較佳實施例中獨立地被離胺酸 (K) 或精胺酸 (R) 取代)，並且其中 b) 下之第二重鏈之恆定域 CH1 中的位置 147 處之胺基酸或位置 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0496】於一個態樣中，第二重鏈之恆定域 CL 中的位置 124 及 123 處之胺基酸被 K 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0497】於一個態樣中，第二重鏈之恆定域 CL 中的位置 123 處之胺基酸被 R 取代且位置 124 處之胺基酸被 K 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0498】於一個態樣中，第二輕鏈之恆定域 CH1 中的位置 147 及 213 處之胺基酸被 E 取代 (根據 Kabat 之 EU 索引編號)。

【0499】於一個態樣中，第一輕鏈之恆定域 CL 中的位置 124 及 123 處之胺基酸被 K 取代，且第一重鏈之恆定域 CH1 中的位置 147 及 213 處之胺基酸被 E 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0500】於一個態樣中，第一輕鏈之恆定域 CL 中的位置 123 處之胺基酸被 R 取代且位置 124 處之胺基酸被 K 取代，且第一重鏈之恆定域 CH1 中的位置 147 及 213 處之胺基酸被 E 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0501】於一個態樣中，第二重鏈之恆定域 CL 中的位置 124 及 123 處之胺基酸被 K 取代，並且其中第二輕鏈之恆定域 CH1 中的位置 147 及 213 處之胺基酸被 E 取代，且第一輕鏈之可變域 VL 中的位置 38 處之胺基酸被 K 取代，第一重鏈之可變域 VH 中的位置 39 處之胺基酸被 E 取代，第二重鏈之可變域 VL 中的位置 38 處之胺基酸被 K 取代，且第二輕鏈之可變域 VH 中的位置 39 處之胺基酸被 E 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

【0502】於一個態樣中，該雙特異性抗體為一種雙價抗體，其包含

- a) 特異性地結合至第一抗原的抗體的第一輕鏈及第一重鏈，以及
- b) 特異性地結合至第二抗原的抗體的第二輕鏈及第二重鏈，其中第二輕鏈及第二重鏈的可變域 VL 與 VH 彼此替換，並且其中第二輕鏈及第二重鏈的恆定域 CL 與 CH1 彼此替換。

【0503】a) 下之抗體不包含 b) 下報導之修飾，並且 a) 下之重鏈及輕鏈為分離之鏈。在 b) 下之抗體中，輕鏈內的可變輕鏈域 VL 被該抗體之可變重鏈域 VH 替換，且恆定輕鏈域 CL 被該抗體之恆定重鏈域 CH1 替換；並且重鏈內的可變重鏈域 VH 被該抗體之可變輕鏈域 VL 替換，且恆定重鏈域 CH1 被該抗體之恆定輕鏈域 CL 替換。

【0504】於一個態樣中，該雙特異性抗體為一種雙價抗體，其包含

a) 特異性地結合至第一抗原的抗體的第一輕鏈及第一重鏈，以及

b) 特異性地結合至第二抗原的抗體的第二輕鏈及第二重鏈，其中第二輕鏈及第二重鏈的恆定域 CL 與 CH1 彼此替換。

【0505】 a) 下之抗體不包含 b) 下報導之修飾，並且 a) 下之重鏈及輕鏈為分離之鏈。在 b) 下之抗體中，輕鏈內的恆定輕鏈域 CL 被該抗體之恆定重鏈域 CH1 替換，並且重鏈內的恆定重鏈域 CH1 被該抗體之恆定輕鏈域 CL 替換。

【0506】於一個態樣中，該雙特異性抗體為這樣一種雙特異性抗體，其包含

a) 特異性地結合於第一抗原並且由兩個抗體重鏈及兩個抗體輕鏈組成之全長抗體，以及

b) 一個、兩個、三個或四個特異性地結合至第二抗原的單鏈 Fab 片段，

其中 b) 下之該單鏈 Fab 片段經由肽連接子在 a) 下之該全長抗體之重鏈或輕鏈的 C 末端或 N 末端融合至該全長抗體。

【0507】在一個態樣中，一個或兩個與第二抗原結合之相同的單鏈 Fab 片段經由肽連接子在該全長抗體之重鏈或輕鏈的 C 末端融合至該全長抗體。

【0508】在一個態樣中，一個或兩個與第二抗原結合之相同的單鏈 Fab (scFab) 片段經由肽連接子在該全長抗體之重鏈的 C 末端融合至該全長抗體。

【0509】在一個態樣中，一個或兩個與第二抗原結合之相同的單鏈 Fab (scFab) 片段經由肽連接子在該全長抗體之輕鏈的 C 末端融合至該全長抗體。

【0510】在一個態樣中，兩個與第二抗原結合之相同的單鏈 Fab (scFab) 片段經由肽連接子在全長抗體之各重鏈或輕鏈的 C 端處融合至該全長抗體。

【0511】在一個態樣中，兩個與第二抗原結合之相同的單鏈 Fab (scFab) 片段經由肽連接子在該全長抗體之每個重鏈的 C 末端融合至該全長抗體。

【0512】 在一個態樣中，兩個與第二抗原結合之相同的單鏈 Fab (scFab) 片段經由肽連接子在該全長抗體之每個輕鏈的 C 末端融合至該全長抗體。

【0513】 於一個態樣中，該雙特異性抗體為一種三價抗體，其包含

a) 特異性地結合於第一抗原並且由兩個抗體重鏈及兩個抗體輕鏈組成之全長抗體，

b) 由以下組成的第一多肽

ba) 抗體重鏈可變域 (VH)，或

bb) 抗體重鏈可變域 (VH) 及抗體恆定域 1 (CH1)，

其中該第一多肽在其 VH 域之 N 末端經由肽連接子融合至該全長抗體之兩個重鏈之一者的 C 末端，

c) 由以下組成的第二多肽

ca) 抗體輕鏈可變域 (VL)，或

cb) 抗體輕鏈可變域 (VL) 及抗體輕鏈恆定域 (CL)，

其中該第二多肽在 VL 域之 N 末端經由肽連接子融合至該全長抗體之兩個重鏈之另一者的 C 末端，並且

其中第一多肽之抗體重鏈可變域 (VH) 與第二多肽之抗體輕鏈可變域 (VL) 一起形成特異性地結合至第二抗原的抗原結合域。

【0514】 於一個態樣中，b) 下之多肽的抗體重鏈可變域 (VH) 與 c) 下之多肽的抗體輕鏈可變域 (VL) 藉由在以下位置之間引入二硫鍵而經由鏈間二硫鍵橋連接並穩定化：

(i) 重鏈可變域位置 44 至輕鏈可變域位置 100，或

(ii) 重鏈可變域位置 105 至輕鏈可變域位置 43，或

(iii) 重鏈可變域位置 101 至輕鏈可變域位置 100 (始終根據 Kabat EU 索引編號)。

【0515】 引入非天然二硫橋以穩定化的技術描述於以下文獻中：例如，WO 94/029350；Rajagopal, V., 等人, Prot.Eng.(1997) 1453-1459；Kobayashi, H., 等人, Nucl.Med.Biol.25 (1998) 387-393；及 Schmidt, M., 等人, Oncogene 18 (1999) 1711-1721。在一個實施例中，b) 與 c) 下之多肽的可變域之間的視情況選用之二硫鍵在重鏈可變域位置 44 與輕鏈可變域位置 100 之間。在一個實施例中，b) 與 c) 下之多肽的可變域之間的視情況選用之二硫鍵在重鏈可變域位置 105 與輕鏈可變域位置 43 之間 (始終根據 Kabat 編號)。在一個實施例中，在單鏈 Fab 片段之可變域 VH 與 VL 之間沒有該視情況選用之二硫鍵穩定化的三價雙特異性抗體係較佳者。

【0516】 於一個態樣中，該雙特異性抗體為一種三特異性或四特異性抗體，其包含

a) 與第一抗原特異性地結合之全長抗體的第一輕鏈及第一重鏈，以及

b) 與第二抗原特異性地結合之全長抗體的第二 (經修飾之) 輕鏈及第二 (經修飾之) 重鏈，其中可變域 VL 與 VH 彼此替換，及/或其中恆定域 CL 與 CH1 彼此替換，並且

c) 其中與一種或兩種其他抗原 (亦即，與第三及/或第四抗原) 特異性結合之一個至四個抗原結合域係經由肽連接子融合至 a) 及/或 b) 之輕鏈或重鏈的 C 端或 N 端。

【0517】 a) 下之抗體不包含 b) 下報導之修飾，並且 a) 下之重鏈及輕鏈為分離之鏈。

【0518】 在一個態樣中，三特異性或四特異性抗體包含 c) 下之與一種或兩種其他抗原特異性地結合之一個或兩個抗原結合域。

【0519】 在一個態樣中，抗原結合域選自 scFv 片段及 scFab 片段之群組。

【0520】 在一個態樣中，抗原結合域為 scFv 片段。

【0521】 在一個態樣中，抗原結合域為 scFab 片段。

【0522】 在一個態樣中，抗原結合域融合至 a) 及/或 b) 之重鏈的 C 末端。

【0523】 在一個態樣中，三特異性或四特異性抗體包含 c) 下之與一種其他抗原特異性地結合之一個或兩個抗原結合域。

【0524】 在一個態樣中，三特異性或四特異性抗體包含 c) 下之與第三抗原特異性地結合之兩個相同的抗原結合域。在一較佳實施例中，該等兩個相同的抗原結合域兩者皆經由相同的肽連接子融合至 a) 及 b) 之重鏈的 C 末端。在一較佳實施例中，兩個相同的抗原結合域為 scFv 片段或 scFab 片段。

【0525】 在一個態樣中，三特異性或四特異性抗體包含 c) 下之與第三及第四抗原特異性地結合之兩個抗原結合域。在一個實施例中，該等兩個抗原結合域兩者皆經由相同的肽連結基融合至 a) 及 b) 之重鏈的 C 末端。在一個較佳實施例中，該等兩個抗原結合域為 scFv 片段或 scFab 片段。

【0526】 於一個態樣中，該雙特異性抗體為這樣一種雙特異性四價抗體，其包含

a) 抗體之兩條輕鏈及兩條重鏈，它們與第一抗原特異性地結合 (且包含兩個 Fab 片段)，

b) 抗體之兩個額外的 Fab 片段，其與第二抗原特異性地結合，其中該等額外的 Fab 片段兩者皆經由肽連接子融合至 a) 之重鏈的 C 端或 N 端，並且

其中在 Fab 片段中進行了以下修飾

(i) 在 a) 之兩個 Fab 片段中，或在 b) 之兩個 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，及/或恆定域 CL 與 CH1 彼此替換，或者

(ii) 在 a) 之兩個 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，且恆定域 CL 與 CH1 彼此替換，並且在 b) 之兩個 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，或恆定域 CL 與 CH1 彼此替換，或者

(iii) 在 a) 之兩個 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，或恆定域 CL 與 CH1 彼此替換，並且在 b) 之兩個 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，且恆定域 CL 與 CH1 彼此替換，或者

(iv) 在 a) 之兩個 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，並且在 b) 之兩個 Fab 片段中，恆定域 CL 與 CH1 相互替換，或者

(v) 在 a) 之兩個 Fab 片段中，恆定域 CL 與 CH1 彼此替換，並且在 b) 之兩個 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換。

【0527】於一個態樣中，該等額外的 Fab 片段兩者皆經由肽連接子融合至 a) 之重鏈的 C 端或 a) 之重鏈的 N 端。

【0528】在一個態樣中，該等額外的 Fab 片段兩者皆經由肽連接子融合至 a) 之重鏈的 C 端。

【0529】於一個態樣中，該等額外的 Fab 片段兩者皆經由肽連接子融合至 a) 之重鏈的 N 端。

【0530】於一個態樣中，在 Fab 片段中進行以下修飾：在 a) 之兩個 Fab 片段中，或在 b) 之兩個 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，及/或恆定域 CL 與 CH1 彼此替換。

【0531】於一個態樣中，該雙特異性抗體為一種四價抗體，其包含：

a) 第一抗體之(經修飾之)重鏈，其與第一抗原特異性地結合並且包含第一 VH-CH1 域對，其中該第一抗體之第二 VH-CH1 域對的 N 端經由肽連接子融合至該重鏈之 C 端，

b) a) 之該第一抗體的兩條輕鏈，

c) 第二抗體之 (經修飾之) 重鏈，其與第二抗原特異性地結合並且包含第一 VH-CL 域對，其中該第二抗體之第二 VH-CL 域對的 N 端經由肽連接子融合至該重鏈之 C 端，以及

d) c) 之該第二抗體的兩條 (經修飾之) 輕鏈，其各自包含 CL-CH1 域對。

【0532】 於一個態樣中，該雙特異性抗體包含

a) 與第一抗原特異性地結合之第一全長抗體的重鏈及輕鏈，以及

b) 與第二抗原特異性地結合之第二全長抗體的重鏈及輕鏈，其中該重鏈之 N 末端經由肽連接子連結至該輕鏈之 C 末端。

【0533】 a) 下之抗體不包含 b) 下報導之修飾，並且該重鏈及輕鏈為分離之鏈。

【0534】 於一個態樣中，該雙特異性抗體包含

a) 特異性地結合於第一抗原並且由兩個抗體重鏈及兩個抗體輕鏈組成之全長抗體，以及

b) 特異性地結合至第二抗原的 Fv 片段，該片段包含 VH2 域及 VL2 域，其中兩個域經由二硫鍵橋彼此連結，

其中僅 VH2 域或 VL2 域經由肽連接子融合至特異性地結合於第一抗原的全長抗體的重鏈或輕鏈。

【0535】 在該雙特異性抗體中，a) 下之重鏈及輕鏈為分離之鏈。

【0536】 在一個態樣中，VH2 域或 VL2 域中之另一者不經由肽連接子融合至特異性地結合至第一抗原的全長抗體的重鏈或輕鏈。

【0537】 在本文報導之全部態樣中，第一輕鏈包含 VL 域及 CL 域並且第一重鏈包含 VH 域、CH1 域、鉸鏈區、CH2 域及 CH3 域。

【0538】 於一個態樣中，該雙特異性抗體為一種三價抗體，其包含

a) 兩個與第一抗原特異性地結合之 Fab 片段，

b) 一個與第二抗原特異性地結合之 CrossFab 片段，該片段中之 CH1 與 CL 域彼此交換，

c) 一個 Fc 區，其包含第一 Fc 區重鏈及第二 Fc 區重鏈，

其中兩個 Fab 片段之 CH1 域的 C 端連結至重鏈 Fc 區多肽之 N 端，並且其中 CrossFab 片段之 CL 域的 C 端連結至 Fab 片段中之一者之 VH 域的 N 端。

【0539】於一個態樣中，該雙特異性抗體為一種三價抗體，其包含

a) 兩個與第一抗原特異性地結合之 Fab 片段，

b) 一個與第二抗原特異性地結合之 CrossFab 片段，該片段中之 CH1 與 CL 域彼此交換，

c) 一個 Fc 區，其包含第一 Fc 區重鏈及第二 Fc 區重鏈，

其中第一 Fab 片段之 CH1 域的 C 端連結至重鏈 Fc 區多肽中之一者的 N 端，且 CrossFab 片段之 CL 域的 C 端連結至另一重鏈 Fc 區多肽之 N 端，並且其中第二 Fab 片段之 CH1 的 C 端連結至第一 Fab 片段之 VH 域的 N 端或 CrossFab 片段之 VH 域的 N 端。

【0540】於一個態樣中，該雙特異性抗體包含

a) 特異性地結合於第一抗原並且由兩個抗體重鏈及兩個抗體輕鏈組成之全長抗體，以及

b) 特異性地結合至第二抗原的 Fab 片段，該片段包含 VH2 域及 VL2 域並且包含重鏈片段及輕鏈片段，其中該輕鏈片段內的可變輕鏈域 VL2 被該抗體之可變重鏈域 VH2 替換，且該重鏈片段內的可變重鏈域 VH2 被該抗體之可變輕鏈與 VL2 替換

其中該重鏈 Fab 片段插入在全長抗體之重鏈中之一者的 CH1 域與全長抗體之相應 Fc 區之間，並且該輕鏈 Fab 片段之 N 末端結合於該全長抗體之輕鏈的

C 末端，該輕鏈與該全長抗體之重鏈配對，並且重鏈 Fab 片段已經插入在該重鏈中。

【0541】 於一個態樣中，該雙特異性抗體包含

a) 特異性地結合於第一抗原並且由兩個抗體重鏈及兩個抗體輕鏈組成之全長抗體，以及

b) 特異性地結合於第二抗原的 Fab 片段，該片段包含 VH2 域及 VL2 域且包含重鏈片段及輕鏈片段，其中該輕鏈片段內的可變輕鏈域 VL2 被該抗體之可變重鏈域 VH2 替換，且該重鏈片段內的可變重鏈域 VH2 被該抗體之可變輕鏈域 VL2 替換，並且其中該 Fab 片段之重鏈片段的 C 末端結合於全長抗體之重鏈中之一者的 N 末端，且該 Fab 片段之輕鏈片段的 C 末端結合於全長抗體之輕鏈的 N 末端，其與全長抗體之重鏈配對，該 Fab 片段之重鏈片段結合於該重鏈。

B. 與 PD-1 及 LAG3 結合之雙特異性抗體的給藥

【0542】 對於疾病的預防或治療，本發明之包含與 PD-1 特異性地結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性地結合之第二抗原結合域的雙特異性抗體的適當劑量 (單獨使用或與一種或多種額外治療劑組合使用) 將取決於待治療的疾病的類型、投予途徑、個體體重、融合蛋白的類型、疾病的嚴重程度及病程 (無論是否為了預防或治療的目的投予該雙特異性抗體)、之前的或同時進行的治療干預、個體的臨床病史及對該融合蛋白的反應以及主治醫師的判斷。在任何情況下，負責投予的從業者將確定組成物中一種或多種活性成分的濃度以及單個個體的合適劑量。本文中考慮各種給藥方案，其包括但不限於在多種時間點單次或多次投予、快速注射投予及脈衝輸注。

【0543】 如本文定義的包含與 PD-1 特異性地結合之第一抗原結合域及與 LAG3 特異性地結合之第二抗原結合域的雙特異性抗體適合一次或在一系列治

療中向個體投予。根據疾病之類型及嚴重程度，約 1 µg/kg 至 15 mg/kg (例如 0.1 mg/kg – 10 mg/kg) 的雙特異性抗體可以為例如藉由一次或多次分開投予或藉由連續輸注而投予個體的初始候選劑量。根據上述因素，一種典型的日劑量可在約 1 µg/kg 至 100 mg/kg 或更多的範圍內。對於在幾天或更長時間內重複給藥，視病症而定，治療通常將持續直至出現所需的疾病症狀抑制。雙特異性抗體的一種例示性劑量將在約 0.005 mg/kg 至約 10 mg/kg 之範圍內。在其他實例中，劑量亦可包含每次投予從約 1 µg/kg 體重、約 5 µg/kg 體重、約 10 µg/kg 體重、約 50 µg/kg 體重、約 100 µg/kg 體重、約 200 µg/kg 體重、約 350 µg/kg 體重、約 500 µg/kg 體重、約 1 mg/kg 體重、約 5 mg/kg 體重、約 10 mg/kg 體重、約 50 mg/kg 體重、約 100 mg/kg 體重、約 200 mg/kg 體重、約 350 mg/kg 體重、約 500 mg/kg 體重至約 1000 mg/kg 體重或更多及可自其衍生的任意範圍。在自本文中所列之數字衍生的範圍的實例中，可基於上述數字投予約 5 mg/kg 體重至約 100 mg/kg 體重、約 5 µg/kg 體重至約 500 mg/kg 體重等範圍內的劑量。因此，可對個體投予約 0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、5.0 mg/kg 或 10 mg/kg 中的一種或多種劑量 (或其任何組合)。此等劑量可間歇地投予，例如每週或每三周投予 (例如，使得個體接受融合蛋白之約兩個至約二十個、或例如約六個劑量)。可投予初始較高的負載劑量，隨後投予一個或多個較低劑量。然而，可以使用其他劑量方案。藉由習用技術和測定很容易監測此治療的進展。

【0544】 在一個態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體係以每三週 (Q3W) 約 300 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg 或約 1200 mg 之固定劑量向個體投予，例如，在三週給藥週期的第 1 天 (± 1 天) 以固定劑量投予。

【0545】 在一個特定態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體係以每三週 (Q3W) 約 600 mg 之固定劑量、例如以 600 mg Q3W 之固定劑量向個體投

予 (例如，在三週給藥週期的第 1 天 (± 1 天) 投予)。特定而言，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體係在三週給藥週期的第 1 天以每三週 (Q3W) 約 600 mg 之固定劑量向個體投予。

【0546】在另一態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體係以每三週約 1200 mg 之固定劑量、例如以 1200 mg Q3W 之固定劑量向個體投予。

【0547】在另一態樣中，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體係以每兩週 (Q2W) 約 2100 mg 之固定劑量、例如以 2100 mg Q2W 之固定劑量向個體投予。

C. 紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇的給藥

【0548】治療有效量之多種化療劑、特定而言紫杉烷類 (例如，紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇) 為本領域已知的且在本發明中考慮。在特定情況下，紫杉醇係以 200 mg/m² 之劑量每三週一次靜脈內投予。在一種情況下，研究中紫杉醇的起始劑量水平為 200 mg/m²，其係每三週一次歷經 3 小時靜脈內投予。在特定情況下，白蛋白結合型紫杉醇係以 200100 mg/m² 之劑量每週一次靜脈內投予，持續三週，然後停用 1 週。Nab-紫杉醇劑量的投予不應超過每 7 天一次。在一種情況下，研究中白蛋白結合型紫杉醇的起始劑量水平為 200100 mg/m²，其係每週每三個 30 分鐘一次歷經 3 小時靜脈內投予，持續 3 週之重複排程，然後停用 1 週。

D. 培美曲塞的給藥

【0549】治療有效量之多種化療劑、特定而言抗代謝藥物 (例如，培美曲塞) 為本領域已知的且在本發明中考慮。在特定情況下，培美曲塞係以 500 mg/m² 之劑量每三週一次靜脈內投予。在一種情況下，研究中培美曲塞的起始劑量水平為 500 mg/m²，其係每三週一次靜脈內投予。

E. 卡鉑的給藥

【0550】 治療有效量之多種化療劑、特定而言鉑類化療劑 (例如，卡鉑) 為本領域已知的且在本發明中考慮。在特定情況下，卡鉑係以每三週 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 靜脈內投予。在一種情況下，研究中卡鉑的起始劑量水平為 100 mg/m²，其係每三週以 5 mg/mL • min 之目標 AUC 靜脈內投予。

V. 醫藥組成物及調配物

【0551】 本文亦提供醫藥組成物及調配物，其包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及視情況選用的醫藥上可接受之載劑。本揭露亦提供醫藥組成物及調配物，其包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體以及一種或多種化療劑 (例如，(a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇)，以及視情況選用的醫藥上可接受之載劑。靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及/或本文所述之其他藥劑 (例如，一種或多種化療劑，例如，(a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇) 之醫藥組成物及調配物可藉由將具有期望純度的一種或多種藥劑與一種或多種視情況選用的醫藥上可接受之載劑 (Remington's Pharmaceutical Sciences 第 16 版, Osol, A. 編(1980)) 混合來製備，以凍乾製劑或水溶液的形式。

【0552】 如本文所述之醫藥組成物及調配物可藉由將具有期望純度的活性成分 (例如，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及/或一種或多種化療劑 (例如，(a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇)) 與一種或多種視情況選用的醫藥上可接受之載劑 (參見，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版, Osol, A. 編 (1980)) 混合來製備，例如，以凍乾製劑或水溶液的形式。

【0553】 醫藥上可接受之載劑在採用的劑量及濃度下通常對受體無毒，其包括但不限於：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑 (諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六甲雙銨；氯化苯銨；氯化本索寧；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇及間甲酚)；低分子量 (小於約 10 個殘基) 多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物 (例如，鋅蛋白錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如聚乙二醇 (PEG)。本文中之例示性醫藥上可接受之載劑進一步包括間質藥物分散劑，諸如可溶性中性活性透明質酸酶醣蛋白 (sHASEGP)，例如人類可溶性 PH-20 透明質酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20 (HYLENEX®，Baxter International, Inc.)。某些例示性 sHASEGP 及使用方法 (包括 rHuPH20) 敘述於美國專利公開號 2005/0260186 和 2006/0104968 中。在一個態樣中，sHASEGP 與一種或多種額外的糖胺聚醣酶諸如軟骨素酶結合在一起。

【0554】 例示性凍乾抗體調配物如美國專利號 6,267,958 所述。水性抗體調配物包括在美國專利第 6,171,586 號及第 WO2006/044908 號中描述之彼等，後者之調配物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝劑。

【0555】 本文所述之調配物亦可包含適合於所治療的特定適應症的多於一種活性成分，較佳地，為彼等相互無不利影響的具有互補活性成分。例如，可能期望進一步提供附加治療劑 (例如，化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制

劑及/或抗激素劑，諸如本文上文所述的那些)。此等活性成分適宜地以對預期目的有效的量組合存在。

【0556】 活性成分可以誘捕在例如透過凝聚技術或透過界面聚合製備的微膠囊 (例如，分別為羥甲基纖維素微膠囊或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊) 中、膠體藥物遞送系統 (例如脂質體、白蛋白微球、微乳、奈米顆粒和奈米囊 (nanocapsule)) 中或粗滴乳狀液中。此類技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版, Osol, A. 編(1980)。

【0557】 可以製備緩釋製劑。持續釋放製劑的適宜的實例包括含有抗體的固體疏水聚合物的半透性基質，該基質是成形物品的形式，例如，膜或微囊。

【0558】 欲用於活體內投予之調配物通常係無菌的。無菌性可易於例如藉由無菌濾膜過濾來實現。

VI. 製品或套組

A. 包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體以及一種或多種化療劑的套組

【0559】 在另一態樣中，本文提供一種製品或套組，其包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體以及一種或多種化療劑 (例如，(a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇)。在一些情況下，該製品或套組進一步包含藥品仿單，該藥品仿單包含關於使用化療劑 (例如，(a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇) 與靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之組合來治療個體的癌症 (例如，NSCLC，例如，鱗狀或非鱗狀 NSCLC，例如 IIIB/IIIC 期或 IV 期鱗狀或非鱗狀 NSCLC) 或延遲其進展的使用說明。本文所述之靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及/或化療劑中之任一者皆可包括在該製品或套組中。

【0560】 在本發明之另一實施例中，提供一種套組，其包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於與化療劑 (例如，培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者) 組合用於根據本文所述之方法中之任一者治療患有癌症 (例如，非鱗狀 NSCLC，例如，IIIB/IIIC 期或 IV 期非鱗狀 NSCLC，或者 TNBC，例如，局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC) 的個體。在一些情況下，該套組進一步包含化療劑 (例如，(a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇)。在一些情況下，該製品或套組進一步包含藥品仿單，該藥品仿單包含關於使用靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體與化療劑 (例如，(a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇) 組合來治療個體的癌症 (例如，非鱗狀 NSCLC，例如，IIIB/IIIC 期或 IV 期非鱗狀 NSCLC，或者 TNBC，例如，局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC) 或延遲其進展的使用說明。

【0561】 在本發明之另一實施例中，提供一種套組，其包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，該雙特異性抗體用於與化療劑 (例如，紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者) 組合用於根據本文所述之方法中之任一者治療患有癌症 (例如，鱗狀 NSCLC，例如，IIIB/IIIC 期或 IV 期非鱗狀 NSCLC) 的個體。在一些情況下，該套組進一步包含化療劑 (例如，(a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇)。在一些情況下，該製品或套組進一步包含藥品仿單，該藥品仿單包含關於使用靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體與化療劑 (例如，(a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇) 之組合來治療個體的癌症 (例如，鱗狀 NSCLC，例如 IIIB/IIIC 期或 IV 期鱗狀 NSCLC) 的使用說明。

【0562】 在一些情況下，靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體以及一種或多種化療劑 (例如，(a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇) 位於同一容器或單獨的容器中。適合的容器包括例如瓶、小瓶、袋及注射器。容器可由多種材料形成，諸如玻璃、塑膠 (諸如聚氯乙烯或聚烯烴) 或金屬合金 (諸如不鏽鋼或赫史特合金 (hastelloy))。在一些實例中，容器保持製劑，並且在容器上或與容器相關的標籤可指示使用方向。製品或套組可進一步包括自商業及使用者角度來看需要之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器及具有使用說明之藥品仿單。在一些實例中，製品進一步包括一種或多種其他試劑 (例如，額外化學治療劑或抗腫瘤劑)。用於一種或多種藥劑之適合容器包括例如瓶、小瓶、袋及注射器。

【0563】 本文所述之靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及/或化療劑 (例如，培美曲塞、紫杉醇及/或卡鉑) 中之任一者皆可包括在該製品或套組中。該等製品或套組中之任一者可包括根據本文所述之方法中之任一者、例如上文第 II 部分中所闡述之方法中之任一者向個體投予靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及/或一種或多種化療劑 (例如，(a) 培美曲塞及卡鉑中之一者或兩者，或 (b) 紫杉醇及卡鉑中之一者或兩者，或 (c) 白蛋白結合型紫杉醇) 的使用說明。

VII. 實例

實例 1：RO7247669 加鉑類化學療法與帕博利珠單抗加鉑類化學療法在具有先前未經治療的局部晚期或轉移性非小細胞肺之癌患者中的 II 期、隨機分組、多中心、雙盲、對照研究

A. 研究設計概述

【0564】 CO44194 為一項隨機分組、II 期、全球、多中心、雙盲研究，旨在評估 RO7247669 與鉑類化學療法之組合相較於帕博利珠單抗與鉑類化學療

法在具有先前未經治療的局部晚期不可切除 (IIIB/IIIC 期) 或轉移性 (IV 期) 非小細胞肺癌 (NSCLC) 之患者中的療效、安全性及藥物動力學，該等患者不符合根治性手術及/或決定性化學放射療法的條件。

【0565】 研究中大約 180 例患者以 1:1 的比率隨機接受 RO7247669 加鉑類化學療法 (A 組) 或帕博利珠單抗加鉑類化學療法 (B 組)，如下：

A 組 (n = 約 90)：RO7247669 加鉑類化學療法。

- 患有非鱗狀 (NSQ) NSCLC 之參與者將接受用盲法 RO7247669 與培美曲塞及卡鉑之組合進行的誘導治療，全部皆在每 3 週 (Q3W) 的第 1 天進行，持續四個 21 天週期，然後接受用盲法 RO7247669 與培美曲塞一起進行的 Q3W 維持治療，直至疾病進展或治療停止。

- 患有鱗狀 (SQ) NSCLC 之參與者將接受盲法 RO7247669 與紫杉醇及卡鉑之組合，全部在 Q3W 的第 1 天進行，持續四個 21 天周期，然後接受盲法 RO7247669 (在第 1 天) Q3W，直至疾病進展或治療停止。

B 組 (n = 約 90)：帕博利珠單抗加鉑類化學療法。

- 患有 NSQ NSCLC 之參與者將接受用盲法帕博利珠單抗與培美曲塞及卡鉑之組合進行的誘導治療，全部治療皆在第 1 天 Q3W 進行，持續四個 21 天週期，然後接受用盲法帕博利珠單抗與培美曲塞之組合 Q3W 進行的維持治療，直至疾病進展或治療停止。

- 患有 SQ NSCLC 之參與者將接受盲法帕博利珠單抗與紫杉醇及卡鉑之組合，全部在 Q3W 的第 1 天進行，持續四個 21 天周期，然後接受盲法帕博利珠單抗 (在第 1 天) Q3W，直至疾病進展或治療停止。

【0566】 治療繼續進行，直至發生按照 RECIST v1.1 的疾病進展。各個體參與研究的總持續時間預計在從 1 天到至多 58 個月之範圍。

【0567】 在本方案中，「研究治療」係指作為本研究之一部分而分配給患者的治療之組合 (亦即，RO7247669 或帕博利珠單抗與培美曲塞及卡鉑或紫杉醇及卡鉑之組合)。

【0568】 研究設計及研究群體的幾個關鍵方面匯總於表 3 中。研究之概述呈現於圖 1 中。

表 3. CO44194 研究之匯總

期：	II 期	群體類型：	成年患者
對照方法：	活性比較物	人群診斷或狀況：	先前未經治療的局部晚期不可切除 (IIIB/IIIC 期) 或轉移性 (IV 期) NSCLC，不符合根治性手術及/或決定性化學放射療法的條件。
介入模式：	平行群組	群體年齡：	18 歲或以上
測試化合物：	RO7247669	站點分佈：	多站點
活性比較物：	帕博利珠單抗	研究介入分配方法：	隨機分組及分層
組數：	2	待入組之參與者數：	大約 180 例

【0569】 研究的目標及終點呈現於表 4 中。

表 4. 目標和終點

主要目標	估計及定義
● 評估 RO7247669 與鉑類化學療法之組合 (A 組) 相較於帕博利珠單抗加鉑類化學療法 (B 組) 之功效。	● 群體：具有先前未經治療的局部晚期、不可切除非小細胞肺癌 (NSCLC) 且不符合決定性化學放射療法的條件 (IIIB/IIIC 期)，或患有鱗狀 (SQ) 或非鱗狀 (NSQ) 組織學的轉移性 (IV 期) NSCLC 且無已知的表皮生長因子受體 (EGFR) 或間變性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因體腫瘤畸變的參與者。 ● 終點：隨機分組後之無和存活期 (PFS)，定義為自隨機分組至首次發生疾病進展或任何原因造成

	之死亡的時間 (以先發生者為準)，如由研究者根據實性瘤反應評估準則 (RECIST) v1.1 所判定。 ● 治療： – 實驗組： NSQ NSCLC：RO7247669 與培美曲塞及卡鉑之組合，隨後是維持 RO7247669 及培美曲塞。 SQ NSCLC：RO7247669 與紫杉醇及卡鉑之組合，隨後是 RO7247669。 – 對照組： NSQ NSCLC：帕博利珠單抗與培美曲塞及卡鉑之組合，隨後是維持帕博利珠單抗及培美曲塞。 SQ NSCLC：帕博利珠單抗與紫杉醇及卡鉑之組合，隨後是帕博利珠單抗。 ● 並發事件及處理策略： – 在相應的感興趣事件之前因任何原因提前停止研究治療：治療政策策略。 – 在相應的感興趣事件之前開始非方案指定的抗癌療法：治療政策策略。 ● 群體水平的總結：無惡化存活期 (PFS) 的危害比。
● 評估 RO7247669 與鉑類化學療法之組合 (A 組) 相較於帕博利珠單抗加鉑類化學療法 (B 組) 之功效。	● 群體：如上文所定義；參與者必須在基線時患有可測量的疾病，如由研究者根據 RECIST v1.1 所判定。 ● 終點：客觀反應率 (ORR)，定義為研究者根據 RECIST v1.1 判定的具有間隔 ≥ 4 週之兩次連續完全反應或部分反應的參與者之比例。 ● 治療：如上文所定義。 ● 並發事件及處理策略：定義。 ● 群體層級匯總：ORR 之差異。
次要目標	相應終點
● 評估 RO7247669 與鉑類化學療法之組合 (A 組) 相較於帕博利珠單抗加鉑類化學療法 (B 組) 之功效。	● 隨機分組後之總存活期 (OS)，定義為從隨機分組到任何原因造成之死亡的時間。 ● 具有經證實之客觀反應之參與者的反應持續時間，定義為從經證實的客觀反應首次出現到疾病進展或任何原因造成之死亡的時間 (以先發生者為準)，如由研究者根據 RECIST v1.1 所判定。

	● 具有計畫性死亡配體 1 (PD-L1) 表現之參與者中的 PFS 及 OS，定義為腫瘤細胞 (TC) < 1%、1%-49% 及 ≥ 50%，如藉由回溯性中心 PD-L1 測試所評定。 ● 患者報告的肺癌症狀、身體功能、角色功能及整體健康狀況/生活品質之結果從基線到第 12 週的變化，如透過使用歐洲癌症研究與治療組織 (EORTC) 項目庫所評定。
● 評估 RO7247669 與鉑類化學療法之組合 (A 組) 相較於帕博利珠單抗加鉑類化學療法 (B 組) 之安全性。	● 不良事件的發生率及嚴重程度，其中嚴重程度根據美國國家癌症研究所 (NCI) 不良事件通用術語準則 5.0 版進行判定。 ● 細胞激素釋放症候群的嚴重程度係根據美國移植及細胞療法學會共識分級量表進行判定。
● 研究 RO7247669、培美曲塞、卡鉑及紫杉醇的藥物動力學 (PK)。	● RO7247669 的 PK 概況及衍生參數，包括但不限於以下參數 (酌情而定且在資料允許時)： – 最大濃度 – 最大濃度的時間 – 清除率 – 穩態分佈容積 – 濃度-時間曲線下面積 – 半衰期 ● 指定時間點血清中 RO7247669 的濃度。 ● 指定時間點血漿中卡鉑 (作為總鉑)、培美曲塞及紫杉醇的濃度。
● 評估對 RO7247669 之免疫反應。	● 基線時對於 RO7247669 的 ADA 發生率及研究期間對於 RO7247669 的 ADA 發生率。
探索性目標	相應終點
● 評估來自參與者角度的對 RO7247669 加鉑類化學療法 (A 組) 相較於帕博利珠單抗加鉑類化學療法 (B 組) 的耐受性。	● 症狀治療毒性的存在、發生頻率、嚴重程度及/或對日常功能的干擾程度 (指定為與研究中所包括的治療 (亦即，RO7247669、帕博利珠單抗、化學療法) 相關)，如透過使用美國國家癌症研究所 (NCI) 患者報告的結果不良事件通用術準則所評定。 ● 參與者對治療症狀困擾程度的反應頻率，如透過使用 EORTC 項目庫 46 所評定。
● 評估抗藥物抗體 (ADA) 的潛在效應。	● RO7247669 ADA 狀態與功效、安全性或 PK 終點之間的關係。

● 評定組織及血液中探索性生物標記的預測及預後效應，及其與疾病狀態、抗性機制及/或對研究藥物的反應的關聯。 ● 此外，評估生物標記與發生不良事件的易感性 (亦即，安全性生物標記)、RO7247669 活性的證據 (亦即，藥效性生物標記) 的關聯，或者可能增加對疾病生物學及藥物安全性或藥物動力學的知識及理解。	● 血液及腫瘤組織中生物標記與功效、安全性、PK 或其他生物標記終點之間的關係。
--	--

盲法 RO7247669 及盲法帕博利珠單抗

【0570】 參與者藉由 IV 輸注接受盲法 RO7247669 (每三週 (Q3W) 600 mg) 或盲法帕博利珠單抗 (200 mg Q3W)。所有研究治療投藥均在受監控的環境中進行，其中可立即獲得訓練有素的人員及足夠的設備和藥物以控制可能發生的嚴重反應。RO7247669 Q3W 的 600-mg 劑量及帕博利珠單抗 Q3W 的 200 mg 劑量在整個研究過程中保持不變。

【0571】 RO7247669 及帕博利珠單抗之初始劑量係歷經 60 (± 15) 分鐘藉由 IV 輸注遞送。若可以耐受 60-分鐘輸注而未發生輸注相關聯之不良事件 (發燒或發冷)，則第二次輸注可歷經 30 (± 10) 分鐘遞送。若對 30-分鐘輸注耐受良好，則全部後續輸注皆可歷經 30 (± 10) 分鐘遞送。

培美曲塞、紫杉醇及卡鉑

【0572】 如表 5 中所概述，向參與者投予紫杉醇、培美曲塞及卡鉑。

表 5. 培美曲塞、紫杉醇及卡鉑的治療方案

研究治療	投予劑量及途徑	誘導期 (四個 21 天週期)	維持 (直到 PD)
培美曲塞	500 mg/m ² 藉由 IV 輸注。	在第 1 天 Q3W，歷經大約 10 分鐘。	在第 1 天 Q3W，歷經大約 10 分鐘。
紫杉醇	200 mg/m ² 藉由 IV 輸注。	在第 1 天 Q3W，歷經大約 3 小時。	不適用。

卡鉑	AUC 5 mg/mL • min , 藉由 IV 輸注。	在第 1 天 Q3W，歷經大約 30-60 分鐘。	不適用。
AUC = 濃度-時間曲線下面積；PD = 疾病進展；Q3W = 每 3 週。			

紫杉醇

【0573】 按照當地實踐及標籤，紫杉醇 200 mg/m² 係作為 IV 輸注 Q3W 歷經 3 小時向參與者投予，持續四個週期。根據批准的產品標籤及/或標準實踐，全部參與者皆用口服或 IV 類固醇及抗組織胺進行預用藥。按照標準實踐進行額外的預用藥。紫杉醇係在開始卡鉑劑量之前完全投予。

培美曲塞

【0574】 培美曲塞 500 mg/m² 係作為 IV輸注 Q3W 歷經 10 分鐘向參與者投予，直至出現進展或不可接受的毒性。

【0575】 全部參與者皆用維生素 B12 及葉酸進行適當的補充且進行皮質類固醇預防，如下所列 (或按照當地標籤)：

- 葉酸 350-1000 µg 口服 (PO)：參與者必須在培美曲塞之第一劑量之前的 7 天內至少服用葉酸之五個劑量，且葉酸給藥必須在療法之完整進程期間繼續進行且在培美曲塞之最終劑量後持續 21 天。
- 維生素 B12 1000 µg 肌肉內 (IM) 注射：參與者在培美曲塞之第一劑量之前的一週接受 IM 注射，且此後每三個週期接受一次。隨後的維生素 B12 注射可在投予培美曲塞的同一天給予。
- 用每天兩次地塞米松 4 mg (或等效) PO 進行止吐預防：參與者應在培美曲塞投藥前一天、當天及後一天服用地塞米松。在第 1 至 4 週期期間允許使用更高或額外的劑量進行止吐預防，但不得超過跨國支持照護協會及歐洲腫瘤內科學會所規定的劑量。

卡鉑

【0576】卡鉑濃度-時間曲線下面積 (AUC) 5 mg/mL • min：按照當地實踐及標籤，參與者在紫杉醇或美曲塞後立即接受卡鉑，作為歷經 30-60 分鐘的 IV 輸注，Q3W，持續四個週期。卡鉑之劑量係使用 Calvert 公式 (見下文) 計算且應不超過 750 mg。

Calvert 公式：

總劑量 (以毫克 [mg] 計) = (目標 AUC) × (肌酸清除率 [CrCl] + 25)。

Calvert 公式中使用的估計腎小球濾過率不得超過 125 mL/min。

最大卡鉑劑量 (mg) = 目標 AUC 5 (mg/mL • min) × (125 + 25) = 5 × 150 mL/min = 750 mg。

效益/風險評定

【0577】患有晚期或轉移性實性瘤之患者存在巨大的未滿足的需求。使用 CPI 單株抗體 (諸如彼等靶向 PD-1/PD-L1 者) 進行癌症免疫療法的益處主要在具有發炎的腫瘤表型之患者子集中觀察到。然而，由於原發性或後天性抗性機制，即使在該患者子集中也無法保證反應。T 細胞上之上調的 LAG3 表現與 T 細胞功能障礙相關聯，可能導致對於抗 PD-1/PD-L1 療法的適應性抗性 (Sharma 等人, *Cell*, 168: 707-723, 2017)。因此，LAG3 對腫瘤浸潤淋巴細胞 (TIL) 的阻斷可克服或預防對於抗 PD-1/PD-L1 的抗性機制，且有助於恢復或增加 T 細胞增殖及細胞毒性效應子功能。

【0578】RO7247669 同時靶向兩種主要免疫查核點受體：PD-1 及 LAG3。此類靶向可用於藉由協同配體阻斷及後續 TIL 之重新活化來克服抗性，而不管 T 調節細胞如何，且可能延遲或阻止 LAG3 媒介之適應性抗性機制的發展。

【0579】截至臨床截止日期 2022 年 3 月 1 日，高達每 2 週 (Q2W) 2100 mg 之劑量的 RO7247669 得以耐受；不良事件 (AE) 為可控的，且觀察到跨不同

實性瘤適應症 (包括 NSCLC) 以及使用已批准的針對 PD-1 的抗體時的一致的安全性概況。

【0580】 目前，截至資料截止日期 2022 年 3 月 1 日，RO724766 的相關療效及安全性資料可從研究 NP41300 獲得，該研究為一項在患有晚期及/或轉移性實性瘤之患者中的 I 期研究。

【0581】 在研究 NP41300 的劑量遞增部分中，疾病控制率 (DCR) 為 51.4% (35 例可評估參與者中的 18 例)，且客觀反應率 (ORR) 為 17.1% (35 例參與者中的 6 例)。在 600 mg Q2W 和 2100 mg Q2W 下，跨多種腫瘤類型在 CPI 初治及經歷過 CPI 的參與者中觀察到反應。在研究的第二部分中，以 2100 mg Q2W 治療的患者中的 DCR 為 48.3% (28/58)，且 ORR 為 5.2% (3/58)。在用 600 mg Q2W 治療的患者中，DCR 為 40% (4/10)，且 ORR 為 10% (1/10)。在用 600 mg Q3W 治療的患者中，DCR 為 28.6% (2/7)，且 ORR 為 14.3% (1/7)。

【0582】 截至 2022 年 3 月 01 日，共有 27 例 NSCLC 參與者在研究 NP41300 中針對療效進行了評估。其中，25 例經歷過第二線/第三線 CPI，且 2 例為 CPI 初治但接受過其他治療。在該群體中，DCR 為 51.9%，其中 2/27 的 NSCLC 患者經歷 cPR (ORR 7.4%)。第一例有反應者為第 4 線 CPI 初治的參與者，用 600 mg Q2W 治療。在資料截止時，該患者的反應持續時間為 19.1 個月，且無惡化存活期 (PFS) 為 22.3 個月，且反應仍在持續中。第二例有反應者為經歷 CPI 的參與者，用 600 mg Q2W 治療，其中反應持續時間 (在資料截止日期仍在持續中) 為 1.9 個月。兩例參與者仍在研究中接受治療。

【0583】 在研究 NP41300 中，總計 31 例患有 NSCLC 之參與者為安全性可評估的。所報告的大多數事件的嚴重程度為輕度至中度。在 31 例患者中，14 例經歷 3 級 AE。一例患者經歷呼吸道疾病之 4 級 AE。研究藥物因該事件而

中斷。該事件在資料截止日期仍在持續中。在 31 例患者中，一例患者因 3 級應激性心肌病變之 AE 而停止研究治療。患者從該事件康復。

【0584】初步臨床結果表明，與單獨使用抗 PD-1 療法相比，使用抗 PD-1 劑 (納武利尤單抗) 及抗 LAG3 劑 (瑞拉利單抗) 的組合治療有可能增加益處，同時具有與納武利尤單抗單一療法類似的可接受的安全性。在先前用抗 PD-1/PD-L1 療法治療的患有晚期黑色素之瘤患者中，組合的客觀反應率 (ORR) 為 11.5% (n = 61)，其中疾病控制率為 49% (Ascierto 等人, *Ann Oncol*, 28 (增刊 5): mdx440.011, 2017)。

【0585】Tawbi 等人 (*N. Engl. J. Med.*, 386: 26-34, 2022) 報告已完成的 III 期試驗 RELATIVITY-047 (CA224-047; NCT03470922) 之結果，該試驗評估 LAG3 及 PD-1 雙重抑制療法與瑞拉利單抗 (一種人 IgG4 LAG3 阻斷劑) 及納武利尤單抗 (一種 PD-1 阻斷抗體) 之組合相較於單獨的納武利尤單抗標準照護的能效及安全性。該研究入組了 714 例先前未經治療的患有經組織學證實的不可切除 III 期或 IV 期黑色素瘤之患者。根據 LAG3 表現、PD-L1 表現、*BRAF* 突變狀態及轉移階段對患者進行分層。主要能效終點為無惡化存活期 (PFS)，如按照實性瘤反應評估準則 1.1 版 (RECIST v1.1) 藉由盲法獨立中心 (BICR) 審查所判定。次要終點包括總存活期 (OS) 及 ORR (Tawbi 等人, *N. Engl. J. Med.*, 386: 26-34, 2022)。

【0586】使用瑞拉利單抗加納武利尤單抗時的 PFS 之盲法獨立評定比使用納武利尤單抗時更長。與單獨的納武利尤單抗相比，用瑞拉利單抗加納武利尤單抗治療的患者具有兩倍的中位數無惡化存活期 (PFS)，且疾病進展或死亡風險降低了 25% (危害比 [HR]: 0.75; 藉由對數秩檢定 $p = 0.006$)。在 12 個月時觀察到各組之間的界標 PFS 存在 12% 的差異。與使用單個藥劑納武利尤單抗時相比，使用瑞拉利單抗加納武利尤單抗時的 PFS 更長，不良事件發生率略

高，且健康相關生命品質 (HRQoL) 指標與使用納武利尤單抗時所觀察到的類似。在預先指定的亞組中，使用瑞拉利單抗及納武利尤單抗的組合治療亦顯示優於納武利尤單抗的 PFS 優勢。具有通常與較差預後相關聯的特徵 (諸如內臟轉移、高腫瘤負荷、升高的血清乳酸脫氫酶含量或者黏膜或肢端黑色素瘤) 之患者的預後有所改善。LAG3 或 PD-L1 的表現不能預測瑞拉利單抗加納武利尤單抗組合治療相對於納武利尤單抗的 PFS 益處。然而，在 *BRAF* 突變型及野生型亞組中觀察到瑞拉利單抗及納武利尤單抗組合治療優於納武利尤單抗的益處 (Tawbi 等人, *N. Engl. J. Med.*, 386: 26-34, 2022)。

【0587】在瑞拉利單抗加納武利尤單抗治療組中，藉由 BICR 證實的 ORR 在數值上從使用單獨的納武利尤單抗時的 32.6% (95% 信賴區間 [CI]：27.8 至 37.7) 增加至 43.1% (95% CI：37.9 至 48.4)。此外，相對於使用單獨的納武利尤單抗，使用瑞拉利單抗加納武利尤單抗時亦觀察到 OS 的非統計學顯著改善，對應於 HR 為 0.80 (95% CI：27.8 至 37.7)。分別為未達到中位數 OS (95% CI：34.2 個月至未達到) 相較於 34.1 個月 (95% CI：25.2 至未達到)。

【0588】總計 470 例患者 (65.8%) 停止治療 (瑞拉利單抗加納武利尤單抗組中的 237 例患者 (66.8%) 及納武利尤單抗組中的 233 例患者 (64.9%))，其中大多數停止歸因於疾病進展 (據報告分別為 36.3% 及 46.0% 的患者) (Tawbi 等人, *N. Engl. J. Med.*, 386: 26-34, 2022)。

【0589】在接受瑞拉利單抗及納武利尤單抗之組合治療的患者中，5.9% 發生輸注相關不良反應，而在接受納武利尤單抗治療的患者中為 3.6%。在瑞拉利單抗加納武利尤單抗組中，18.9% 的患者發生 3 級或 4 級治療相關不良事件，而在納武利尤單抗組中為 9.7%。在瑞拉利單抗加納武利尤單抗組中，最常見的 3 級或 4 級治療相關不良事件包括增加的脂肪酶含量 (1.7% 的患者)、ALT (1.4%) 及 AST (1.4%) 以及疲勞 (1.1%)。在瑞拉利單抗加納武利尤單抗組中，

14.6% 的患者經歷導致停止的治療相關不良事件 (任何等級)，而在納武利尤單抗組中為 6.7%。總共報告了五例與治療相關的死亡，且研究人員認為與治療有關：在瑞拉利單抗加納武利尤單抗組中三例 (0.8%) 患者死亡 (吞噬血球性淋巴組織細胞增生症、急性肺水腫及肺炎)，且納武利尤單抗組有兩例 (0.6%) 患者死亡 (1 例患者死於敗血症及心肌炎，且 1 例患者死於肺炎)。在瑞拉利單抗加納武利尤單抗組中報告的最常見類別之免疫相關不良事件為是甲狀腺功能減退或甲狀腺炎 (在 18.0% 的患者中)、皮疹 (9.3%) 及腹瀉或結腸炎 (6.8%) (Tawbi 等人, *N. Engl. J. Med.*, 386: 26-34, 2022)。

【0590】鑑於腫瘤環境中免疫調節的最佳靶向機制仍在探索中，因此需要合理的新方法來增加對第一線 CPI 療法的反應率。

B. 研究期

【0591】研究分為三個期：篩選、治療及隨訪。

篩選階段

【0592】在 28 天的篩選時間段 (第 -28 至 -1 天) 期間評估患者的研究適格性。基於篩選評定而判定為符合條件的患者經隨機分組以接受研究治療。

【0593】其腫瘤具有已知表皮生長因子受體 (EGFR) 突變或者間變性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因畸變的患者被排除在研究之外。患有 EGFR 或 ALK 突變狀態未知的非鱗狀組織學腫瘤之患者需要在入組前進行檢查。患有 EGFR 或 ALK 突變狀態未知的鱗狀組織學腫瘤之患者無需篩選前/篩選時進行檢查。

治療期

【0594】大約 180 例參與者以 1:1 的比率隨機分配到各治療組，每組入組大約 90 例參與者。

【0595】隨機分組使用置換區組隨機分組方法來確保各治療組的平衡分配，且將根據下列準則進行分層：

- PD-L1 表現 (藉由衛生當局批准的本地測定，腫瘤比例評分 (TPS) 或腫瘤細胞 (TC) < 1% 與 1%–49% 與 > 50%)。

- 組織學 (SQ NSCLC 與 NSQ NSCLC)。

- 吸菸史 (目前/以前吸菸與從不吸菸)。

[(0596)] 為了充分代表全部 PD-L1 表現亞組 (TPS 或 TC < 1%、1%–49% 及 > 50% 的參與者) 且反映在第一線治療環境中在患有 NSCLC 之患者中觀察到的 PD-L1 表現的自然分佈，入組 TPS/TC < 1% 及 TPS/TC 1%–49% PD-L1 表現亞組的參與者之比例的上限為總計劃入組人數 (12 例參與者) 的大約 40%，如藉由當地衛生當局批准的 PD-L1 免疫組織化學 (IHC) 測定法所評定。

[(0597)] 治療繼續進行，直至發生按照 RECIST v1.1 的疾病進展。各個體參與研究的總持續時間預計在從 1 天到至多 58 個月之範圍。

安全性導入評估

[(0598)] 實施初始安全性導入評估，以評定療法 RO/24/669 及化學療法之新組合的安全性及耐受性。在安全性導入評估期間，各組織學 (SQ 及 NSQ) 最少需要 12 例患有 NSCLC 之參與者。這包含每組內每種組織學最少 6 例參與者，相當於總計大約 24 例參與者。此等參與者在有機會完成兩個治療週期後 (估計在第一例參與者被隨機分組後大約 6 個月) 接受安全性評估。各 12 例患者群組中在完成兩個治療週期之前退出治療的參與者亦納入安全性導入評估中。每個組織學群組的前 12 例患者入組後，隨機分組繼續進行，但若在安全性導入被清除之前達到每種 NSCLC 組織學 22 例參與者的上限 (A 組中大約 11 例參與者，及 B 組中大約 11 例)，則隨機分組將暫時暫停。

評估

[(0599)] 腫瘤評估在基線時進行，並且在第 1 周期第 1 天後每 6 週 (±7 天) 進行，持續 48 週 (無論是否發生治療劑量延遲)。完成第 48 週腫瘤評估

- 在開始研究治療之前的 6 個月內，左心室射出分率 (LVEF) $\geq 50\%$ ，如藉由經胸超聲心動圖 (TTE) 或多門採集 (MUGA) 掃描 (TTE 較佳測試) 所評定。
- 對於有生育潛力的女性參與者：同意禁欲 (避免異性性交) 或使用避孕措施，且同意不捐贈卵子。
- 對於男性參與者：同意禁欲 (避免異性性交) 或使用避孕方法，且同意不捐贈精子。

1B. 排除標準

[(0601)] 若潛在參與者適用下列標準中之任一者，則將其排除在研究之外：

- 已知具有 *EGFR* 基因中之突變或者 *ALK* 融合致癌基因的 NSCLC。
- 患有 *EGFR* 或 *ALK* 突變狀態未知的非鱗狀組織學腫瘤之患者在入組前需要進行測試 (藉由當地或中心測試，使用經驗證的衛生當局批准的測試，或者在 IEO，使用 CIB 標記的測試)。患有 *EGFR* 或 *ALK* 突變狀態未知的鱗狀組織學腫瘤之患者無需在篩選前/篩選時進行檢查。
- 有症狀、未經治療或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。只要符合以下所有條件，就可以治療 CNS 病灶的無症狀患者：
 - 根據 RECIST v1.1 之可量測疾病必須存在於 CNS 外部。
 - 患者無顱內出血或脊髓出血史。
 - 患者在隨機分組之前的 7 天內未進行立體定向放射療法，在隨機分組之前的 14 天內未進行全腦放射療法，或在隨機分組之前的 28 天內未進行神經外科切除術。
 - 患者沒有對於皮質類固醇作為針對 CNS 疾病之療法的持續需要。
 - 若患者正在接受抗腫瘤劑療法，則劑量被認為係穩定的。

基因組畸變的患者允許入組試驗，唯一的條件是他們不符合接受可用的靶向療法的條件。

實例 3：研究治療及伴隨療法

A. 研究治療

【0609】 錯誤！未找到參考來源。提供了用於 CO44194 研究的指定研究治療的描述。

表 6. 研究治療描述

	RO7247669	帕博利珠單抗	紫杉醇	卡鉑	培美曲塞
用途	實驗	比較物	實驗	實驗	實驗
劑量水平	600 mg Q3W	200 mg Q3W	200 mg/m ² Q3W	AUC 5 mg/mL • min Q3W	500 mg/m ² Q3W
投予途徑	IV 輸注	IV 輸注	IV 輸注	IV 輸注	IV 輸注

AUC = 濃度-時間曲線下面積；Q3W = 每 3 週。

【0610】 在該方案中，「研究治療」係指本研究中分配給 A 組或 B 組中之參與者的下列治療之組合：

A 組：

- 對於患有非鱗狀 (NSQ) NSCLC 之患者，用盲法 RO7247669 與每三週 (Q3W) 培美曲塞及卡鉑之組合進行誘導治療，持續四個週期，然後用盲法 RO7247669 與培美曲塞 Q3W 之組合進行 Q3W 維持療法
- 對於患有鱗狀 (SQ) NSCLC 之患者，盲法 RO7247669 與紫杉醇及卡鉑 Q3W 之組合，持續四個週期，然後用 RO7247669 Q3W 進行盲法治療。

B 組：

- 對於患有 NSQ NSCLC 之患者，用盲法帕博利珠單抗與培美曲塞及卡鉑 Q3W 之組合進行誘導治療，持續四個週期，然後用盲法帕博利珠單抗與培美曲塞 Q3W 之組合進行維持療法。

○ 對於 SQ NSCLC 患者，使用帕博利珠單抗合併紫杉醇和卡铂 Q3W 進行首法治療四個週期，然後進行首法帕博利珠單抗 Q3W。

首法 RO/24/669 及首法帕博利珠單抗

[(0611)] 參與者藉由 IV 輸注接受首法 RO/24/669 (600 mg Q3W) 或首法帕博利珠單抗 (200 mg Q3W)。所有研究治療投藥均在受監控的環境中進行，其中可立即獲得訓練有素的人員及足夠的設備和藥物以控制可能發生的嚴重反應。RO/24/669 Q3W 的 600 mg 劑量及帕博利珠單抗 Q3W 的 200 mg 劑量在整個研究過程中保持不變。

[(0612)] RO/24/669 及帕博利珠單抗之初始劑量係歷經 60 (± 15) 分鐘藉由 IV 輸注遞送。若可以耐受 60 分鐘輸注而未發生輸注相關聯之不良事件 (發燒或發冷)，則第二次輸注可歷經 30 (± 10) 分鐘遞送。若對 30 分鐘輸注耐受良好，則全部後續輸注皆可歷經 30 (± 10) 分鐘遞送。

[(0613)] 經歷輸注相關不良事件的參與者可根據研究者的判斷用抗組纖胺及/或退熱藥對後續劑量進行預用藥並持續至超出後續劑量，但對於該輸注，輸注時間不得減少。

[(0614)] RO/24/669 及帕博利珠單抗輸注係按照偽錯誤！未找到參考來源。中概述之使用說明向參與者投予。

表 1. RO/24/669 或帕博利珠單抗的首次及後續輸注之投予

研究藥物	首次輸注	後續輸注
RO/24/669 或帕博利珠單抗輸注	○ 對於 RO/24/669 及帕博利珠單抗的首次輸注，不允許進行預用藥。 ○ 應記錄在開始輸注之前的 60 分鐘內的生命徵象 (脈搏數、呼吸頻率、血壓及體溫)。 ○ RO/24/669 及帕博利珠單抗係歷經 60 (± 15) 分鐘輸注。	○ 若患者在 RO/24/669 或帕博利珠單抗之任何先前輸注過程中經歷輸注相關反應 (TRR)，則可根據研究者的判斷對後續劑量投予使用抗組纖胺藥及/或退熱藥的預用藥。 ○ 應記錄輸注之前 60 分鐘內的生命徵象。

研究藥物	首次輸注	後續輸注
RO/24/669 或 帕博利珠單抗 輸注後的觀察 時間段	○ 若在臨床上指示，則應在輸注期間每 15 ($\pm$ 5) 分鐘記錄生命徵象。 ○ 在輸注 RO/24/669 或帕博利珠單抗後，患者開始 60 分鐘的觀察時間段。 ○ 應記錄在輸注 RO/24/669 或帕博利珠單抗後 30 ($\pm$ 10) 分鐘時的生命徵象。	○ 若對先前輸注耐受性良好，未有 IRR，則 RO/24/669 及帕博利珠單抗應歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘輸注，或者若患者在先前輸注中經歷 IRR，則歷經 60 ($\pm$ 15) 分鐘輸注。 ○ 若在臨床上指示，則應記錄輸注期間的生命徵象。 ○ 若患者對先前 RO/24/669 或帕博利珠單抗輸注耐受良好，未有輸注相關不良事件，則下一次及後續輸注後的觀察時間段可縮減為 30 分鐘。 ○ 若患者在先前輸注中經歷輸注相關不良事件，則觀察時間段應為 60 分鐘。 ○ 若在臨床上指示，則應記錄在輸注 RO/24/669 或帕博利珠單抗後 30 ($\pm$ 10) 分鐘時的生命徵象。

紫杉醇

[(0615)] 按照當地實踐及標籤，紫杉醇 200 mg/m² 係作為 IV 輸注 Q3W 歷經 3 小時向參與者投予，持續四個週期。根據批准的產品標籤及/或標準實踐，全部參與者皆應用口服或 IV 類固醇及抗組織胺進行預用藥。應按照標準實踐進行額外的預用藥。紫杉醇應在開始卡鉀劑量之前完全投予。

培美曲塞

[(0616)] 培美曲塞 500 mg/m² 係作為 IV 輸注 Q3W 歷經 10 分鐘向參與者投予，直至出現進展或不可接受的毒性。

[(0617)] 全部參與者皆用維生素 B12 及葉酸進行適當的補充且進行皮質類固醇預防，如下所列 (或按照當地標籤)：

表 8. 培美曲塞、紫杉醇及卡鉍的治療方案

研究治療	投予劑量及途徑	誘導期 (四個 21 天週期)	維持 (直到 PD)
培美曲塞	500 mg/m ² 藉由 IV 輸注	在第 1 天 Q3W，歷經大約 10 分鐘	在第 1 天 Q3W，歷經大約 10 分鐘
紫杉醇	200 mg/m ² 藉由 IV 輸注	在第 1 天 Q3W，歷經大約 3 小時	不適用
卡鉍	AUC 5 mg/mL·min，藉由 IV 輸注	在第 1 天 Q3W，歷經大約 30 至 60 分鐘	不適用

AUC：濃度時間曲線下面積；PD：疾病進展；Q3W：每 3 週。

1B. 聯合療法

允許的療法

[(0620)] 如下所描述，禁止使用以下伴隨療法：

- 口服避孕藥。
- 激素替代療法。
- 如下所概述的姑息性放射療法 (例如，治療已知的骨轉移瘤或緩解疼痛)：
 - 對於沒有放射線攝影疾病進展記錄的參與者，強烈建議為症狀管理提供最大程度的支持且避免進行將會干擾腫瘤評估之評定的放射療法。在姑息性放射療法期間，可繼續用 RO/247669 及帕博利珠單抗進行治療。
- 預防性或治療性抗凝療法 (諸如穩定劑量的華法林或低分子量肝素)。
- 疫苗接種 (諸如流感，COVID-19)。不允許使用減毒活疫苗。
- 作為食慾刺激劑投予之醋酸甲地氈孕酮。
- 礦皮質素 (例如，氫可體松)。
- 吸入性或低劑量皮質類固醇激素用於慢性阻塞性肺疾病或氣喘。
- 投予低劑量礦皮質素用於直立性低血壓，或低劑量礦皮質素及皮質類固醇用於腎上腺皮質功能不全。

【0621】 允許對培美曲塞、紫杉醇及卡鉑進行預用藥。根據研究者的判斷，僅對第二次及後續 RO7247669 及帕博利珠單抗輸注中可用抗組織胺、退熱藥物及/或止痛藥進行預用藥。

【0622】 一般而言，研究者應按照本地標準實踐，用除彼等定義為如臨床所指示的謹慎或禁止療法者以外的支持療法來管理參與者的照護。經歷輸注相關症狀的參與者可用乙醯胺基酚、伊布洛芬、苯海拉明、及/或 H₂-受體拮抗劑 (例如，啡莫替定 (famotidine)、希美替定 (cimetidine)) 進行對症治療，或按照當地標準實踐使用等效藥物。嚴重輸注相關事件表現為呼吸困難、低血壓、喘鳴、支氣管痙攣、心搏過速、降低的血氧飽和度或呼吸窘迫，皆應使用如臨床所指示的支持療法 (如補充氧及 β_2 -腎上腺素激動劑) 進行治療。

【0623】 除非研究者認為處方及非處方藥物 (包括維生素及膳食或草藥補充劑) 不會干擾研究，否則參與者必須在開始研究治療前 7 天 (或 14 天，若該藥物為潛在的酶誘導劑) 或 5 個藥物消除半衰期 (以較長者為準) 內戒除該藥物，直至隨訪訪視完成。

慎用療法

【0624】 全身性皮質類固醇、免疫抑制藥物及 TNF 抑制劑可能減弱用 RO7247669 及/或帕博利珠單抗進行治療的潛在有益免疫學效應。因此，在常規投予全身性皮質類固醇、免疫抑制藥物或 TNF 抑制劑的情況下，應考慮使用替代藥物，包括抗組織胺。若替代方案不可行，則可根據研究者的判斷投予全身性皮質類固醇、免疫抑制藥物及 TNF 抑制劑。

【0625】 根據研究者的決定，建議使用全身性皮質類固醇或免疫抑制藥物，以治療當與 RO7247669 及帕博利珠單抗治療相關聯時的特定不良事件。

[(0626)] 不建議同時使用草藥療法，因為它們的藥物動力學、安全性及潛在藥物交互作用通常為未知者。惟，於研究過程中，研究者可以酌情決定使用不旨在治療癌症的草藥療法。

禁用法

[(0627)] 如下所述，禁止使用以下伴隨療法：

- 在開始研究治療之前的 28 天內以及在研究治療期間，(除方案規定的研究治療以外的) 研究性療法。
- 在開始研究治療之前的各個時間段內 (具體取決於藥劑) 以及在研究治療期間，直到記錄到疾病進展以及參與者停止研究治療，旨在治療癌症的伴隨療法 (包括但不限於化學療法、激素療法、免疫療法、放射療法及草藥療法)，無論該伴隨療法是經過衛生當局批准的抑或是實驗性的 (姑息性放射療法、對大腦的放射療法、及某些情況下的局部療法除外)。
- 在開始研究治療之前的 4 週內、在研究治療期間以及在研究治療之最終劑量後 5 個月內，減毒活疫苗。
- 在開始研究治療之前的 4 週內或 5 個藥物消除半衰期 (以較長者為準) 內以及在研究治療期間，全身性免疫刺激劑 (包括但不限於干擾素及問白素 2)，因為此等藥劑在與研究治療組合給予時可能增加自身免疫病症的風險。

實例 4：功效及安全性評定

A. 功效評定

腫瘤評估

[(0628)] CO44194 研究中的參與者在篩選時、在治療開始 (第 1 週期的第 1 天) 後的前 48 週每 6 週 (E7 天) 以及在之後每 9 週 (E7 天) 進行腫瘤評定，無論是否發生劑量延遲。參與者繼續進行腫瘤評定，直到發生按照 RECIST v1.1 的放射線攝影疾病進展或臨床益處喪失 (對於在放射線攝影治療進展後繼續治

療的參與者)(如由研究者所判定)、撤回同意、死亡或研究終止，以發生者為準。

【0629】在發生按照研究者評定的 RECIST v1.1 的疾病進展後仍進行治療的參與者在初始記錄到進展後每 6 週 (± 2 週) 進行腫瘤評定，或者若在臨床上指示則更頻繁地進行腫瘤評定 (無論研究時間如何)，直至治療停止。根據研究者的判斷，若懷疑是進展性疾病，則可隨時重複進行腫瘤評估。在不存在按照研究者評定的 RECIST v1.1 的放射線攝影疾病進展的情況下停止研究治療 (由於任何原因，包括但不限於，臨床下降或毒性) 的參與者以相同的頻率繼續進行腫瘤反應評定，直至發生按照 RECIST v1.1 的放射線攝影疾病進展、撤回同意、死亡或研究終止，以先發生者為準。在不存在按照 RECIST v1.1 的放射線攝影疾病進展的情況下，無論參與者是否開始新的抗癌療法，腫瘤評定皆繼續進行。

【0630】在篩選時評定並記錄所有可測量及/或可評估之病灶。在獲得知情同意之前以及在開始研究治療之前的 28 天內，作為照護標準進行的腫瘤評定不必在篩選時重複進行，只要他們滿足本文所概述之準則即可。

反應評估

【0631】客觀反應係由研究者根據 RECIST v1.1 在指定時間點進行判定。若可能，由相同個體進行評定，以確保跨訪視的內部一致性。

【0632】其他終點 (例如，PFS、OS、DOR) 係基於在各指定時間點的研究者反應評定以程式化地計算。

臨床結局評估

【0633】完成 PRO 問卷以評定 RO7247669 加鉑類化學療法的治療益處。此外，PRO 問卷能夠捕捉各參與者對 RO7247669 加鉑類化學療法的直接體

驗。PRO 資料係透過使用下列問卷來收集：EORTC IL85、IL132、IL188 及 IL17。

【0634】 IL85 由來自 EORTC 的五個肺癌特異性項目組成，用於評定咳嗽、氣短及胸痛。IL85 需要大約 3 分鐘完成。

【0635】 IL132 由來自 EORTC 的與患有癌症之患者相關聯的三個項目組成，用於評估疲勞。IL132 需要大約 2 分鐘完成。

【0636】 IL188 為來自 EORTC 的單個項目，用於評估患有癌症之患者的骨痛。IL188 需要大約 1 分鐘完成。

【0637】 IL17 由來自 EORTC 的與患有癌症之患者有關的九個項目組成，用於評定身體功能、角色功能及 GHS/QoL。IL17 需要大約 4 分鐘完成。

【0638】 此等 IL 評定的回憶時間段指定為過去一週期間。

B. 安全性評估

【0639】 完成患者報告結果 (PRO) 問卷，以評定 RO7247669 加鉑類化學療法與帕博利珠單抗加鉑類化學療法的治療效應。此外，PRO 問卷能夠捕捉各參與者對 RO7247669 與鉑類化學療法之組合的直接體驗。

【0640】 PRO 資料係透過使用下列問卷收集：從 NCI PRO-CTCAE 及 EORTC IL46 中選擇的項目。

【0641】 NCI PRO-CTCAE 為經驗證之項目庫，用於表徵 78 種患者可報告的對症治療毒性之存在、發生頻率、嚴重程度及/或對日常功能的干擾程度 (Basch 等人, *J Natl Cancer Inst*, 106: 1-11, 2014 ; Dueck 等人, *JAMA Oncol*, 1: 1051-1059, 2015)。NCI PRO-CTCAE 包含 124 個問題，該等問題按二分 (用於判定存在或不存在) 或 5 分 Likert 量表 (用於判定發生頻率、嚴重程度以及對日常功能的干擾程度)。可能發生具有可觀察到之徵象 (例如，嘔吐) 或不可觀察

之症狀 (例如，噁心) 的治療毒性。NCI PRO-CTCAE 的標準回憶時間段為先前 7 天。

【0642】 被認為最適用於目前治療方法的八種徵象及症狀的子集經選擇用於本研究。該等徵象及症狀係基於標準照護中所包括的市售藥物 (即帕博利珠單抗及鉑類化學療法) 的已知副作用來選擇。

【0643】 EORTC IL46 為經驗證的單個項目問卷，用於評定副作用的總體影響。標準 EORTC IL46 回憶時間段為先前一週期間。

實例 5：統計考量

統計假設

【0644】 本研究之目的為基於主要終點、研究者評定的客觀反應率 (ORR) 及無惡化存活期 (PFS)，產生關於 RO7247669 與鉑類化學療法 (A 組) 相較於帕博利珠單抗加鉑類化學療法 (B 組) 的假設。沒有正式的統計假設經檢定用於本研究。

樣品大小判定

【0645】 大約 180 例患者的總樣品大小計劃用於本研究。

【0646】 以此樣品大小，A 組中相對於 B 組 (假設 B 組中的 ORR 為 48%) 的 20% ORR 改善 (亦即， Δ ORR) 的 95% CI 將為 3.7% 至 34.9%。ORR 之主要分析係在最後一例患者經隨機分組後大約 3 個月時執行。

【0647】 PFS 之主要分析係在已觀察到大約 136 起總 PFS 事件時執行。預計這將在第一例患者經隨機分組後大約 37 個月時發生。假設事件時間呈指數分佈，目標 PFS HR 為 0.7，則 95% 信賴區間 (CI) 將為 0.50 至 0.98。**錯誤！未找到參考來源。**及 10 顯示有利於 A 組的在 ORR 及 PFS 方面之若干可能的真正潛在改善的 CI。

表 9. 若干可能的真實潛在 ΔORR 值的信賴區間

	真實潛在ΔORR		
	10%	15%	20%
95% CI ^a	-6.4、25.7	-1.4、30.3	3.7、34.9

^a 使用 Newcombe 方法計算。

表 10. 若干可能的真實潛在 PFS HR 值的信賴區間

	真實的潛在 PFS 危害比 (HR)		
	0.75	0.7	0.65
95% CI	0.54、1.05	0.50、0.98	0.46、0.91

分析集

【0648】 用於分析目的的參與者分析集係定義於錯誤！未找到參考來源。中。

表 11. 參與者分析集

參與者分析集	描述
完整分析集	全部經隨機分組的參與者。
	根據參與者經隨機分組以接受的介入措施，將他們納入分析。
在基線時可測量	全部經隨機分組的在基線時患有可測量疾病的參與者，如由研究者根據 RECIST v1.1 所判定。
	根據參與者經隨機分組以接受的介入措施，將他們納入分析。
安全性分析集	全部參與者皆曝露於研究介入；根據參與者實際接受的介入對他們進行分析。 若無論隨機分組時的初始治療分配如何，參與者分別接受任何量之 RO7247669 或帕博利珠單抗，則該參與者將被納入安全性分析中的 A 組 (RO7247669 + 化學療法) 或 B 組 (帕博利珠單抗 + 化學療法)。

統計分析

【0649】 除非另做指定，否則全部功效分析皆針對完整分析集進行。對全部經隨機分組的在基線時患有可測量疾病的參與者中的參與者進行 ORR 分析，如由研究者根據 RECIST v1.1 所判定。不執行正式的假設檢定；任何治療組比較及其相關 p 值僅出於描述目的而產生。

【0650】除非另做指定，否則全部安全性分析皆針對安全性可評估之群體進行。

【0651】共同主要功效終點為經證實的 ORR 以及 PFS，如由研究者根據 RECIST v1.1 所評定。

【0652】進行 ORR 的分析群體為在基線時具有可測量之疾病的全部經隨機分組的患者。一旦全部經隨機分組的患者已接受治療並隨訪，直至他們在最後一例患者經隨機分組後 12 週或 3 個月 (以先發生者為準) 的基線後腫瘤評定，對研究者評定的 ORR 主要終點進行主要分析。

【0653】在經隨機分組的全部患者中對研究者評定的 PFS 進行分析。在 ORR 之主要分析的時間，對研究者評定的 PFS 執行中期分析。研究者評定的 PFS 主要終點的主要分析係在觀察到大約 136 起事件後發生。

【0654】ORR 定義為經歷間隔 ≥ 4 週之兩次連續完全反應或部分反應的參與者之百分比，如由研究者根據 RECIST v1.1 所判定。未進行基線後總體反應評定的參與者經計數為無反應者。

【0655】使用 Newcombe 方法計算兩組中 ORR 之間的差異之估計值及其 95% 信賴區間 (CI)。使用 Wilson 評分方法計算各治療組的經證實的 ORR 的 95% CI。Cochran-Mantel-Haenszel 檢定用於比較兩個治療組之間的 ORR，根據方案定義的分層因子進行分層。

【0656】PFS 定義為從隨機分組到首次記錄的疾病進展或死亡日期 (以先發生者為準) 的時間。用於 PFS 分析的疾病進展係基於使用 RECIST v1.1 的研究者評定來判定。來自在分析時未有疾病進展或已死亡的參與者的資料將在最後一次腫瘤評估時被刪失。來自未進行基線後腫瘤評定的參與者的資料將在隨機分組日期被刪失。

【0657】 分層 Cox 比例危害模型用於估計 HR 及其 95% CI。雙邊分層對數秩檢定用於在兩個治療組之間對 PFS 進行比較。利用 Kaplan-Meier 方法估計每個治療組的 PFS 曲線和中位 PFS。Brookmeyer-Crowley 方法用於構建各治療組的中位數 PFS 的 95% CI。

實例 6：RO7247669 與白蛋白結合型紫杉醇組合相較於帕博利珠單抗與蛋白結合型紫杉醇組合在患有先前未經治療的 PD-L1 陽性、局部晚期不可切除或轉移性三陰性乳癌之參與者中進行的 II 期、多中心、隨機分組、雙盲研究

C. 研究設計概述

【0658】 CO44194 為一項 II 期、隨機分組、雙盲、全球、多中心研究，旨在評估 RO7247669 與白蛋白結合型紫杉醇之組合相較於帕博利珠單抗加白蛋白結合型紫杉醇在患有先前未經治療的局部晚期、不可切除或轉移性 (IV 期) PD-L1 陽性三陰性乳癌 (TNBC) 之患者中的功效、安全性及藥物動力學。該研究的設計顯示於圖 1 和 2A-2C。

【0659】 參與者係基於腫瘤上的陽性 PD-L1 表現來選擇，如透過中心測試所評定，定義為滿足下列特定於各測定法的閾值中之至少一者： 研究性 Dako PD-L1 免疫組織化學 (IHC) 22C3 pharmDx 測定法組合陽性評分 (CPS) ≥ 10 及/或研究性 VENTANA PD-L1 (SP263) 測定法腫瘤區域陽性評分 (TAP) $\geq 5\%$ 及/或研究性 VENTANA PD-L1 (SP142) 測定法表現 PD-L1 的腫瘤浸潤免疫細胞 (IC) $\geq 1\%$ 。CPS 為 PD-L1 染色細胞 (腫瘤細胞、淋巴球、巨噬細胞) 數除以活腫瘤細胞總數，再乘以 100。IC 定義為腫瘤浸潤免疫細胞中存在可辨別的任何強度的 PD-L1 染色，其覆蓋由腫瘤細胞、相關聯之腫瘤內基質及連續腫瘤周圍基質所佔據的腫瘤區域。TAP 定義為染色的腫瘤及免疫細胞在總腫瘤區域內的百分比。

[(0660)] 主要感興趣群體為全部經隨機分組的參與者，後文中稱為完整分析集 (FAS)。22C3 陽性分析集定義為使用研究性 Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 測定法的 CPS > 10 的全部經隨機分組的參與者。SP263 陽性分析集定義為使用研究性 VENTANA PD-L1 (SP263) 測定法的 TAP > 5% 的全部經隨機分組的參與者。SP142 陽性分析集定義為使用研究性 VENTANA PD-L1 (SP142) 測定法的 IC > 1% 的全部經隨機分組的參與者。安全性分析集 (SAS) 定義為經隨機分組且接受任何研究治療之至少一個劑量的全部參與者。

[(0661)] 研究的目標及對應的終點提供於下表 12 中。無惡化存活期 (PFS) 為主要終點。

表 12. 目標及終點

主要目標	相應的終點
○ 在完整分析集 (FAS) 中評估 RO/24/669 加自蛋白結合型紫杉醇相較於帕博利珠單抗加自蛋白結合型紫杉醇的功效。	○ 無惡化存活期 (PFS)，定義為從隨機分組到首次發生疾病進展 (如由研究者根據實性瘤反應評估準則 (RECIST v1.1) 所判定) 或任何原因造成之死亡 (以先發生者為準) 的時間。
次要目標	相應終點
○ 在 FAS 中評估 RO/24/669 加自蛋白結合型紫杉醇相較於帕博利珠單抗加自蛋白結合型紫杉醇的功效。	○ 客觀反應率 (ORR)，定義為具有 > 4 週之兩次連續完全反應 (CR) 或部分反應 (PR) 的參與者之比例，如由研究者根據 RECIST v1.1 所判定。
	○ 反應持續時間 (DOR)，定義為從首次發生經證實的客觀反應到首次發生疾病進展 (如由研究者根據 RECIST v1.1 所判定) 或任何原因造成之死亡 (以先發生者為準) 時間。
	○ 總存活期 (OS)，定義為從隨機分組到任何原因造成之死亡的時間。
	○ 在 12 個月時的 PFS 率，定義為在隨機分組後 12 個月時未經歷疾病進展或任何原因造成之死亡的參與者之比例，如由研究者根據 RECIST v1.1 所判定。

○ 評估 RO/24/669 加自蛋白結合型紫杉醇相較於帕博利珠單步加自蛋白結合型紫杉醇在 SP263 陽性分析集、22C3 陽性分析集及 SP142 陽性分析集中的功效。 ○ 在安全性分析集 (SAS) 中評估 RO/24/669 加自蛋白結合型紫杉醇相較於帕博利珠單步加自蛋白結合型紫杉醇的安全性。 ○ 表徵 RO/24/669 藥物動力學 (PK) 概況。 ○ 評估 RO/24/669 的免疫原性。 ○ 探索性目標 ○ 評估藥物暴露量與 RO/24/669 的療效及安全性之間的潛在關係 ○ 評定 RO/24/669 與自蛋白結合型紫杉醇之間的潛在 PK 交互作用	○ 在 12 個月時的 OS 率，定義為在隨機分組後 12 個月時未經歷任何原因造成之死亡的參與者之比例。 ○ PFS。 ○ ORR。 ○ OS。 ○ 不良事件的發生率及嚴重程度，其中嚴重程度根據美國國家癌症研究所不良事件通用術語準則 (NCI CTCAE) v5.0 判定。 ○ 有標的臨床實驗室測試結果相對於基線的變化。 ○ 標的生命徵象相對於基線的變化。 ○ 針對 RO/24/669 得出的 PK 概況及參數包括但不限於 (在適當且資料允許的情況下) 下列參數： · 最大濃度 · 最大濃度的時間 · 清除率 · 穩態分佈容積 · 濃度-時間曲線下面積 · 半衰期。 ○ 研究期間 RO/24/669 抗藥物抗體 (ADA) 的發生率及效價相對於基線 ADA 發生率，以及 ADA 對暴露量、活性及安全性的影響 ○ 相應終點 ○ RO/24/669 的血清濃度或 PK 參數與功效終點之間的關係。 ○ RO/24/669 的血清濃度或 PK 參數與安全性終點之間的關係。 ○ 基於歷史資料，將 RO/24/669 與自蛋白結合型紫杉醇一起投予時的 RO/24/669 PK 參數與單獨給予的 RO/24/669 進行比較。 ○ 基於歷史資料，將 RO/24/669 與自蛋白結合型紫杉醇一起投予時的紫杉醇濃度與單獨給予的自蛋白結合型紫杉醇進行比較。
--	---

- 鑑定及/或評估生物標記，該等生物標記可預測對 RO/24/669 加白蛋白結合型紫杉醇的反應 (亦即，預測性生物標記)，為功效之早期替代指標，性與進展至較嚴重疾病狀態相關聯 (亦即，預後生物標記)，與對 RO/24/669 加白蛋白結合型紫杉醇的獲得性抗性相關聯，與發展出不良事件之易感性相關聯或可引起改善的不良事件監測或研究 (亦即，安全性生物標記)，可提供 RO/24/669 加白蛋白結合型紫杉醇活性的證據 (亦即，藥效性生物標記)，或可增加疾病生物學及藥物安全性或藥物動力學的知識及理解。
- 血液和腫瘤組織中生物標記物之間的關係可與功效、安全性、PK、免疫原性或其他生物標記終點相關聯。

[(0662)] 研究設計及研究群體的若干關鍵態樣匯總於下表 13 中。

表 13. 總體設計及研究群體

期：	III 期	群體類型：	成年患者
對照方法：	活性比較物	人群診斷或狀況：	局部晚期、不可切除或轉移性 (IV 期) 荷爾蒙性死亡配體 1 陽性三陰性乳癌
介入模式：	平行群組	群體年齡：	≥ 18 歲
測試化合物：	RO/24/669	站點分佈：	多站點及多地區
活性比較物：	帕博利珠單抗	研究介入分配方法：	隨機分組及分層
組數：	2	待入組之參與者數：	大約 160 例

研究治療

[(0663)] 大約 160 例參與者在該研究中經隨機分組以接受 RO/24/669 加白蛋白結合型紫杉醇 (A 組) 或帕博利珠單抗加白蛋白結合型紫杉醇 (B 組)，如下：

1. A 組 (n = 大約 80 例)：RO7247669 加白蛋白結合型紫杉醇 – 參與者接受盲法 RO7247669，每 3 週投予 (一「週期」)；加白蛋白結合型紫杉醇，每週投予，重複 3 週之排程，之後停用 1 週，直至疾病進展或治療停止。
2. B 組 (n = 大約 80 例)：帕博利珠單抗加白蛋白結合型紫杉醇 – 參與者接受盲法帕博利珠單抗，每 3 週投予 (一「週期」)；加白蛋白結合型紫杉醇，每週投予，重複 3 週之排程，之後停用 1 週，直至疾病進展或治療停止。

盲法 RO7247669 及盲法帕博利珠單抗

【0664】藉由 IV 輸注進行的盲法 RO7247669 (每三週 (Q3W) 600 mg) 或盲法帕博利珠單抗 (200 mg Q3W) 之投予係在經監測的環境中進行，在該環境中可立即獲得經培訓的人員以及足夠的設備及藥物來管理潛在的嚴重反應。

【0665】初始劑量係歷經 60 ($\pm$ 15) 分鐘遞送。若可以耐受 60 分鐘輸注而未發生輸注相關聯之不良事件 (發燒或發冷)，則第二次輸注可歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘遞送。若對 30 分鐘輸注耐受良好，則全部後續輸注皆可歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘遞送。

【0666】經歷輸注相關不良事件的參與者可對下一次輸注用抗組織胺及/或退燒藥物進行預用藥，但該輸注的輸注時間不得減少。

Nab-紫杉醇

【0667】本研究中白蛋白結合型紫杉醇的起始劑量水平為 100 mg/m²，其係每週歷經 30 分鐘靜脈內投予，持續 3 週之重複排程，然後停用 1 週。白蛋白結合型紫杉醇之劑量的投予頻率不應超過每 7 天一次。

【0668】在計劃輸注盲法 RO7247669 或帕博利珠單抗及白蛋白結合型紫杉醇之日，化學療法係在輸注 RO7247669 或帕博利珠單抗後投予。

劑量修改

【0669】不允許修改 RO7247669 或帕博利珠單抗劑量。白蛋白結合型紫杉醇之劑量修改可根據當地指南及實踐來實施。

參與期限

【0670】治療繼續進行，直至發生按照實性腫瘤反應評估準則 v1.1 的研究者評定的疾病進展。各個體參與研究的總持續時間預計在從 1 天至超過 30 個月之範圍。

效益-風險評定

【0671】研究之目的為評定 RO7247669 (一種新免疫調節療法) 與化學療法之組合的療效、安全性及藥物動力學，以解決患有先前未經治療的、局部晚期、不可切除或轉移性 PD-L1 陽性 TNBC 之患者中未滿足的重大醫療需求，該等患者不符合根治性手術及/或決定性化學放射療法的條件。

【0672】患有晚期或轉移性實性瘤之患者存在巨大的未滿足的需求。使用 CPI 單株抗體 (諸如彼等靶向 PD-1/PD-L1 者) 進行癌症免疫療法的益處主要在具有發炎的腫瘤表型之患者子集中觀察到。然而，由於原發性或後天性抗性機制，即使在該患者子集中也無法保證反應。幾乎全部患有轉移性 TNBC 之患者最終皆進展且死於該疾病，因此甚至療法的漸進進展也至關重要。T 細胞上之上調的 LAG3 表現與 T 細胞功能障礙相關聯，可能導致對於抗 PD-1/PD-L1 療法的適應性抗性 (Sharma 等人, *Cell*, 168: 707-723, 2017)。因此，LAG3 對腫瘤浸潤淋巴細胞 (TIL) 的阻斷可克服或預防對於抗 PD-1/PD-L1 的抗性機制，且有助於恢復或增加 T 細胞增殖及細胞毒性效應子功能。

【0673】RO7247669 同時靶向兩種主要免疫查核點受體：PD-1 及 LAG3。此類靶向可用於藉由協同配體阻斷及後續 TIL 之重新活化來克服抗性，而不管 T 調節細胞如何，且可能延遲或阻止 LAG3 媒介之適應性抗性機制的發展。

【0674】事實上，初步臨床結果表明，與單獨使用抗 PD-1 療法相比，使用抗 PD-1 劑 (納武利尤單抗) 及抗 -LAG3 劑 (瑞拉利單抗) 的組合治療有可能增加益處，同時具有與納武利尤單抗單一療法類似的可接受的安全性。在先前用抗 PD-1/PD-L1 療法治療的患有晚期黑色素之瘤患者中，組合的客觀反應率 (ORR) 為 11.5% (n = 61)，其中疾病控制率 (DCR) 為 49% (Ascierto 等人, *Ann Oncol*, 28 (增刊 5): mdx440.011, 2017)。

【0675】Tawbi 等人(*N Eng J Med*, 386: 26-34, 2022) 報告已完成的 III 期試驗 RELATIVITY-047 (CA224-047 ; NCT03470922) 之結果，該試驗評估 LAG3 及 PD-1 雙重抑制療法與瑞拉利單抗 (一種人 IgG4 LAG3 阻斷抗體) 及納武利尤單抗 (一種 PD-1 阻斷抗體) 之組合相較於單獨的納武利尤單抗標準照護的功效及安全性。該研究入組了 714 例先前未經治療的患有經組織學證實的不可切除 III 期或 IV 期黑色素瘤之患者。根據 LAG3 表現、PD-L1 表現、BRAF 突變狀態及轉移階段對患者進行分層。主要功效終點為 PFS，如按照實性瘤反應評估準則 1.1 版 (RECIST v1.1) 藉由盲法獨立中心審查 (BICR) 所判定。次要終點包括 OS 及 ORR。

【0676】使用瑞拉利單抗加納武利尤單抗時的 PFS 之盲法獨立評定比使用納武利尤單抗時更長。與單獨的納武利尤單抗相比，用瑞拉利單抗加納武利尤單抗治療的患者具有兩倍的中位數無惡化存活期 (PFS)，且疾病進展或死亡風險降低了 25% (危害比 [HR] : 0.75 ; 藉由對數秩檢定 $p = 0.006$)。在 12 個月時觀察到各組之間的界標 PFS 存在 12% 的差異。與使用單個藥劑納武利尤單抗時相比，使用瑞拉利單抗加納武利尤單抗時的 PFS 更長，不良事件發生率略高，且健康相關生命品質 (HRQoL) 指標與使用納武利尤單抗時所觀察到的類似。在預先指定的亞組中，使用瑞拉利單抗及納武利尤單抗的組合治療亦顯示優於納武利尤單抗的 PFS 優勢。具有通常與較差預後相關聯的特徵 (諸如內臟

轉移、高腫瘤負荷、升高的血清乳酸脫氫酶含量或者黏膜或肢端黑色素瘤) 之患者的預後有所改善。LAG3 或 PD-L1 的表現不能預測瑞拉利單抗加納武利尤單抗組合治療相對於納武利尤單抗的 PFS 益處。然而，在 *BRAF* 突變型及野生型亞組中觀察到瑞拉利單抗及納武利尤單抗組合治療優於納武利尤單抗的益處 (Tawbi 等人, *N Eng J Med*, 386: 26-34, 2022)。

【0677】在瑞拉利單抗加納武利尤單抗治療組中，藉由 BICR 證實的 ORR 在數值上從使用單獨的納武利尤單抗時的 32.6% (95% CI：27.8 至 37.7) 增加至 43.1% (95% CI：37.9 至 48.4)。此外，相對於使用單獨的納武利尤單抗，使用瑞拉利單抗加納武利尤單抗時亦觀察到 OS 的非統計學顯著改善，對應於 HR 為 0.80 (95% CI：27.8 至 37.7)。在瑞拉利單抗甲納武利尤單抗群組以及單獨的納武利尤單抗群組中，分別為未達到中位數 OS (95% CI：34.2 個月至未達到) 相較於 34.1 個月 (95% CI：25.2 至未達到)。

【0678】總計 470 例患者 (65.8%) 停止治療 (瑞拉利單抗加納武利尤單抗組中的 237 例患者 (66.8%) 及納武利尤單抗組中的 233 例患者 (64.9%))，其中大多數停止歸因於疾病進展 (據報告分別為 36.3% 及 46.0% 的患者) (Tawbi 等人, *N. Engl. J. Med*, 386: 26-34, 2022)。

【0679】在接受瑞拉利單抗及納武利尤單抗之組合治療的患者中，5.9% 發生輸注相關不良反應，而在接受納武利尤單抗治療的患者中為 3.6%。在瑞拉利單抗加納武利尤單抗組中，18.9% 的患者發生 3 級或 4 級治療相關不良事件，而在納武利尤單抗組中為 9.7%。在瑞拉利單抗加納武利尤單抗組中，最常見的 3 級或 4 級治療相關不良事件包括增加的脂肪酶含量 (在 1.7% 的患者中報告)、丙胺酸轉胺酶 (ALT) (1.4%) 及天冬胺酸轉胺酶 (AST) (1.4%) 以及疲勞 (1.1%)。在瑞拉利單抗加納武利尤單抗組中，14.6% 的患者經歷導致停止的治療相關不良事件 (任何等級)，而在納武利尤單抗組中為 6.7% 的患者。總共報

告了五例與治療相關的死亡，且研究人員認為與治療有關：在瑞拉利單抗加納武利尤單抗組中三例 (0.8%) 患者死亡 (吞嚥血球性淋巴組織細胞增生症、急性肺水腫及肺炎)，且納武利尤單抗組有兩例 (0.6%) 患者死亡 (1 例患者死於敗血症及心肌炎，且 1 例患者死於肺炎)。在瑞拉利單抗加納武利尤單抗組中報告的最常見類別之免疫相關不良事件為甲狀腺功能減退或甲狀腺炎 (在 18.0% 的患者中)、皮疹 (9.3%) 及腹瀉或結腸炎 (6.8%) (Tawbi 等人, *N. Engl. J. Med.*, 386: 26-34, 2022)。

[(0680)] 鑑於腫瘤環境中免疫調節的最佳靶向機制仍在探索中，因此需要合理的新方法來增加第一線 CPI 療法的功效，同時維持合理的耐受性。

1D. 研究設計及基本原則

[(0681)] 大約 160 例參與者在該研究中經隨機分組以接受 RO/24/669 加白蛋白結合型紫杉醇 (A 組) 或帕博利珠單抗加白蛋白結合型紫杉醇 (B 組)，如下：

- A 組 (n: 大約 80 例)：RO/24/669 加白蛋白結合型紫杉醇。參與者接受盲法 RO/24/669，每 3 週投予 (「1 週則」)；加白蛋白結合型紫杉醇，每週投予，重複 3 週之排程，之後停用 1 週，直至疾病進展或治療停止。

- B 組 (n: 大約 80 例)：帕博利珠單抗加白蛋白結合型紫杉醇。參與者接受盲法帕博利珠單抗，每 3 週投予 (「1 週則」)；加白蛋白結合型紫杉醇，每週投予，重複 3 週之排程，之後停用 1 週，直至疾病進展或治療停止。

[(0682)] 前大約 12 例參與者被納入安全性導入時間段，在此期間，參與者均等地隨機分組至 RO/24/669 加白蛋白結合型紫杉醇或帕博利珠單抗加白蛋白結合型紫杉醇 (各組合靶向 6 例參與者)。剩餘參與者以 1:1 的比率繼續隨機分組以接受 RO/24/669 加白蛋白結合型紫杉醇或帕博利珠單抗加白蛋白結合型紫杉醇。

【0683】對於各個別參與者，研究分為三個期：篩選、治療及隨訪。

篩選階段

【0684】在提供知情同意書後，患者將在 28 天的篩選時間段期間 (相對於研究治療之第一劑量，第 -28 至 -1 天) 評估其研究適格性。基於篩選評定而判定為符合條件的患者經隨機分組以接受研究治療 (且其後稱為「參與者」)。不符合參與本研究之準則 (篩選失敗) 的患者可能有資格獲得一次重新篩選機會。

治療期

【0685】大約 160 例參與者經隨機分配到各治療組。隨機分組使用置換區組隨機分組方法來確保各治療組的平衡分配，且根據下列準則進行分層：既往癌症免疫療法曝露 (是與否) 以及 TNBC 最初表現為新發轉移性 (IV 期) 疾病 (是與否)。組之間不允許交叉 (亦即，RO7247669 至帕博利珠單抗，或反之亦然)。

安全性導入評估

【0686】實施初始安全性導入評估，以評定盲法 RO7247669 及白蛋白結合型紫杉醇之新組合的安全性及耐受性。安全性導入評估係針對安全性導入可評估分析集 (SRAS) 進行，定義為接受組合治療之至少一各劑量的至少 12 例經隨機分組的參與者 (各組中至少 6 例參與者)。它在 SRAS 參與者有機會完成 6 週的治療之後發生。對前大約 12 例參與者進行隨機分組後，暫停篩選，直至對安全性導入進行分析及清除。

評定

【0687】腫瘤評估在基線時進行，並且無論是否發生治療劑量延遲皆根據活動時間表進行，直至發生按照 RECIST v1.1 的放射線攝影疾病進展、撤銷同意、研究終止或死亡，以先發生者為準。經歷對標靶病灶的姑息性療法且因

此無法評估反應的參與者保持繼續進行研究並繼續進行腫瘤評定，直至發生按照 RECIST v1.1 的疾病進展、完全撤回同意、失訪、研究終止或死亡，以先發生者為準。

【0688】因除按照 RECIST v1.1 的放射線攝影疾病進展以外的原因 (例如，毒性、症狀惡化) 而停止治療的參與者繼續根據活動排程進行計劃的腫瘤評定，直至發生按照 RECIST v1.1 的放射線攝影疾病進展、撤回同意、失訪、研究終止或死亡 (以先發生者為準)，無論患者是否開始新的抗癌療法。

【0689】研究訪視時的安全性評估包括不良事件的發生率、性質和嚴重程度、方案規定的生命徵象、實驗室異常以及被認為對研究安全性評估至關重要的其他方案規定的檢測。不良事件的嚴重程度係根據美國國家癌症研究所不良事件通用術語準則版本 5.0 (NCI CTCAE v5.0) 進行評定。細胞激素釋放症候群 (CRS) 的嚴重程度係根據美國移植及細胞療法學會 (ASTCT) 共識分級量表進行判定。

【0690】研究期間，收集樣品以監測在特定時間點的血清中 RO7247669 濃度及血漿中紫杉醇濃度，並檢測 RO7247669 抗體之存在。亦收集參與者樣品 (包括存檔及新鮮腫瘤組織、血清、血漿及血液樣品) 以進行探索性生物標記評定。

隨訪期

【0691】停止研究治療的全部參與者進行存活隨訪，直至死亡、失訪、參與者撤回或研究終止。

使用研究性 *Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx* 測定法、研究性 *VENTANA PD-L1 (SP142)* 測定法及研究性 *VENTANA PD-L1 (SP263)* 測定法進行患者選擇的基本原理

【0692】 Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 測定法、VENTANA PD-L1 (SP142) 測定法及 VENTANA PD-L1 (SP263) 測定法旨在用為定性免疫組織化學測定法，用於評定福馬林固定、石蠟包埋 (FFPE) TNBC 組織中的 PD-L1 表現。來自此等裝置的結果用於鑑定 PD-L1 陽性患者並支持功效分析。

【0693】 KEYNOTE-355 研究表明，只有其腫瘤的 PD-L1 表現 CPS ≥ 10 (如使用 Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 測定法評定) 的患有 mTNBC 之患者才能從帕博利珠單抗獲得臨床益處 (Cortés 等人, *Lancet*, 396: 1817-1828, 2020)。衛生當局 (包括美國食品藥物管理局 (FDA) 及歐洲藥品管理局 (EMA)) 批准抗 PD-1 抗體帕博利珠單抗與化學療法之組合用於治療患有晚期 TNBC 之患者，該等患者的腫瘤為 PD-L1 陽性的，定義為 CPS ≥ 10 ，如透過使用 Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 測定法所判定。

【0694】 IMpassion130 研究表明，只有其腫瘤表現 PD-L1 (PD-L1 染色的腫瘤浸潤免疫細胞 (IC) 覆蓋 $\geq 1\%$ 的腫瘤區域，如藉由 VENTANA PD-L1 (SP142) 測定法所評定) 的患有 mTNBC 之患者才能從阿替利珠單抗與白蛋白結合型紫杉醇之組合獲得臨床益處 (Schmid 等人, *NEJM*, 379: 2108-2121, 2018)。衛生當局 (包括歐洲藥品管理局 (EMA)) 批准抗 PD-L1 抗體阿替利珠單抗與白蛋白結合型紫杉醇之組合用於治療患有晚期 TNBC 之患者，該等患者的腫瘤為 PD-L1 陽性的，定義為 IC $\geq 1\%$ ，如透過使用 VENTANA PD-L1 (SP142) 測定法所判定。

【0695】 RO7247669 的診斷係開發使用研究性 VENTANA (SP142) 測定法及研究性 VENTANA (SP263) 測定法，後者具有與 Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 測定法類似的免疫染色模式 (Emens 等人, *J Natl Cancer Inst*, 113: 1005-1016, 2021)。

【0696】目前研究將患有 TNBC 之個體隨機分組，該等個體的腫瘤組織的 CPS ≥ 10 或 TAP $\geq 5\%$ 或 IC $\geq 1\%$ ，如由中心實驗室分別使用研究性 DAKO PD-L1 IHC 22C3 pharmDx、研究性 VENTANA PD-L1 (SP263) 測定法及研究性 VENTANA PD-L1 (SP142) 測定法所評定。預計這三種測定法在其等之檢測及發生率方面存在一些差異，從本研究中了解這一點非常重要。例如，SP263 PD-L1 表現的截止值得到羅氏 (Roche) PD-L1 表現內部研究的支持，如藉由 VENTANA SP263 及 DAKO 22C3 測定法在 694 個原發性及轉移性 TNBC 組織樣品中的比較所判定，該等組織樣品的 50% (694 例患者中的 344 例) 的 TAP 評分 $\geq 5\%$ ，而 22C3 CPS ≥ 10 的發生率為 52% (694 例患者中的 360 例)。基於 IMpassion130 研究，使用研究性 VENTANA SP142 測定法，PD-L1 IC $\geq 1\%$ 的發生率為 41% (Schmid 等人, *NEJM*, 379: 2108-2121, 2018)。按照 SP263 測定法之 PD-L1 TAP 評分 $\geq 5\%$ 的樣品與按照 22C3 測定法之 PD-L1 CPS ≥ 10 的樣品之間的測定法間一致性為 77%，而按照 SP263 測定法之 PD-L1 TAP 評分 $\geq 5\%$ 與按照 VENTANA SP142 測定法之 PD-L1 IC $\geq 1\%$ 的樣品之間的一致性為 73%，且按照 22C3 測定法之 PD-L1 評分 $\geq 10\%$ 與按照 VENTANA SP142 測定法之 PD-L1 IC $\geq 1\%$ 的樣品之間的一致性為 74% (Rugo 等人, *JNCI*, 113(12): 1733-1743, 2021)。

劑量及時間表的理由

【0697】600 mg RO7247669 Q3W (在各 21 天週期的第 1 天，600 mg) 給藥方案係基於組合 Ia/Ib 期研究 NP41300 的現有臨床 PK、功效及安全性資料進行選擇。在研究 NP41300 中，未達到 MTD，且在劑量遞增期間未觀察到 DLT。在 50 mg RO7247669 下觀察到 CD8⁺ 細胞上周圍 PD-1 及 LAG3 受體的佔有率超過 90%，並且在全部較高劑量下皆保持不變。在研究 NP41300 的劑量遞增部分中，在 600 mg 及 2100 mg 下觀察到了反應。使用估計的標靶特性對

瘤內 PD-1 及 LAG3 標靶參與進行進一步建模。選擇 600 mg Q3W 的劑量方案以確保大多數參與者藉由 RO7247669 具有至少 90% 的 PD-1 及 LAG3 腫瘤受體飽和度，無論腫瘤內空間異質性及個體間變異性如何。超過 600 mg 之劑量預計不會產生進一步的臨床活性。

【0698】在研究 NP41300 中，在總群體的大約 18% 中形成持久性抗藥物抗體 (ADA)，其發生率顯然並非劑量依賴性的。在 50、150 及 300 mg 之劑量下觀察到對曝露量的影響；因此，本研究中使用 600 mg 劑量，以盡量減少因 ADA 導致曝露量損失的風險。

研究結束及參與持續時間

【0699】若參與者已完成研究的全部期，則他或她被認為已完成研究。

【0700】治療持續進行，直至發生研究者評定的按照 RECIST v1.1 的疾病進展。各個體參與研究的總持續時間預計在 1 天至超過 30 個月之範圍。

【0701】該研究之結束定義為研究中最後一例參與者進行最後一次訪視之日期或自最後一例參與者接收到統計分析或安全性隨訪所需之最後資料點處之日期 (以後發生者為準)。預期研究結束時間發生在最後一例參與者隨機分組後大約 30 個月。

實例 7：研究群體

【0702】在 CO44194 研究中，大約 160 例患有轉移性或局部晚期不可切除 PD-L1 陽性 TNBC 之患者經隨機分組，該等患者未曾接受針對相同病況的全身性治療。按照治療研究者/醫師的評定，局部晚期疾病不能進行治癒性意圖的切除術。若全部此類治療皆在研究治療開始之前的 ≥ 12 個月完成，則參與者可能已在新輔助或輔助環境中接受既往化學療法及/或癌症免疫療法。參與者必須符合全部適格性準則以進行隨機分組。

B. 入選標準

- 允許進行針對中期乳癌(可切除及非轉移性的，在新輔助及/或輔助治療中)的既往全身性療法。若給予針對中期 TNBC 的既往全身性療法，則該療法必須已包括蒽環及紫杉烷。
- 允許進行針對中期乳癌的既往全身性療法，條件是治療在研究治療開始(第 1 週期，第 1 天)之前的 ≥ 12 個月完成。
- 在新輔助及/或輔助治療中的既往抗 PD-1 或抗 PD-L1 治療性抗體暴露(例如，阿替利珠單抗或帕博利珠單抗)為可允許的，條件是治療在研究治療開始(第 1 週期，第 1 天)之前的 ≥ 12 個月完成。
- 腫瘤 PD-L1 表現，如透過對代表性腫瘤組織檢體的中心測試所記錄。基於總的及活的腫瘤含量，腫瘤組織應具有良好品質且在中心實驗室評估 PD-L1 表現，並且必須判定為陽性，如使用以下各項所判定：
 - 研究性 VENTANA PD-L1 (SP142) 測定法(陽性：至少 1% 的腫瘤區域被任何強度的表現 PD-L1 的腫瘤浸潤免疫細胞佔據 (IC $\geq 1\%$))
 - 研究性 VENTANA PD-L1 (SP263) 測定法(陽性：至少 5% 的腫瘤區域被任何強度的表現 PD-L1 的腫瘤或腫瘤浸潤免疫細胞佔據 (TAP $\geq 5\%$))
 - 研究中性 Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 測定法(陽性：PD-L1 組合陽性評分至少 10 (CPS ≥ 10))
 - 藉由此等測定法中任一者測得的陽性為足夠的且為隨機分組所需。
- 美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECCOG) 體能狀態為 0 或 1。
- 在開始研究治療之前的 14 天內獲得藉由下列實驗室測試結果所定義的足夠的血液學及終末器官功能：
 - 既往 14 天內，無顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF) 支持下的嗜中性白血球絕對計數 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (1500/ μL)，但一種情況除外：患有良性族群性嗜中性白血球減少症 (BBN) 之患者：ANC $< 1.3 \times 10^9/L$ (1300/ μL)。

- 腎小球濾過率 (GFR) $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，如透過使用慢性腎臟病流行病學協作 (CKD-EPI) 方程式所計算。GFR 應透過使用 CKD-EPI 方程式進行計算來評定：

$$\text{CKD-EPI} = 142 \times (\text{血清肌酸酐}/A)^B \times 0.9938^{\text{年齡}} \times (1.012, \text{若為女性}), \text{其中 } A \text{ 及 } B \text{ 如下:}$$

- 女性血清肌酸酐 $\leq 0.7 \text{ mg/dL}$: $A = 0.7$ 且 $B = -0.241$
- 女性血清肌酸酐 $> 0.7 \text{ mg/dL}$: $A = 0.7$ 且 $B = -1.2$
- 男性血清肌酸酐 $\leq 0.9 \text{ mg/dL}$: $A = 0.9$ 且 $B = -0.302$
- 男性血清肌酸酐 $> 0.9 \text{ mg/dL}$: $A = 0.9$ 且 $B = -1.2$

【0705】為了實現適當的白蛋白結合型紫杉醇給藥，應使用個體化體表面積 (BSA) 調整後的 GFR 值 (經標準化的 GFR 乘以個體之 BSA (使用適當的公式計算)，然後除以 1.73)。

- 在同意之前的 5 年內有惡性腫瘤病史，但在本研究下探究之癌症以及轉移或死亡風險可忽略不計 (例如 5 年 OS 率 $> 90\%$) 之惡性腫瘤除外，諸如已得到充分治療之子宮頸原位癌、非黑色素瘤皮膚癌、局部前列腺癌、原位導管癌或 I 期子宮癌。

- 有症狀、未經治療或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。具有經治療之 CNS 病灶的無症狀參與者符合條件，條件是滿足全部下列準則：

- 按照 RECIST v1.1，可測量疾病必須存在於 CNS 外部。
- 參與者無顱內出血或脊髓出血史。
- 參與者在開始研究治療之前的 7 天內未進行立體定向放射療法，在研究治療開始之前的 14 天內未進行全腦放射療法，或在研究治療開始之前的 28 天內未進行神經外科切除術。

- 參與者沒有對於皮質類固醇作為針對 CNS 疾病之療法的持續需要。

- 皮疹必須覆蓋身體表面積的 < 10%。
- 疾病在基線時得到了很好的控制，僅需使用低效性外用皮質類固醇。
- 在同意之前的 12 個月內，未發生需要補骨脂素加紫外線 A 輻射、胺甲喋呤、視黃醇、生物製劑、口服鈣調神經磷酸酶抑制劑、高效性或口服皮質類固醇的基礎疾病的急性加重。

- 特發性肺纖維化病史，組織性肺炎 (例如，閉塞性細支氣管炎)，藥物性肺炎或特發性肺炎，或在胸部 X 線電腦斷層掃描 (CT) 掃描中發現活動性肺炎的證據。

允許有放射線史的放射性肺炎 (纖維化) 史。

- 活動性結核病 (如按照當地照護標準所定義)。
- 在同意之前的 3 個月內的嚴重心血管/腦血管疾病，包括下列中之任一者：高血壓危像或腦病變、不穩定型心絞痛、短暫性腦缺血發作或中風、充血性心臟衰竭、需要治療的嚴重心律不整 (例外情況為心房震顫、陣發性室上性心搏過速)、血栓栓塞事件史 (諸如心肌梗塞、中風或肺栓塞)。
- 被視為臨床顯著的異常 ECG (例如，完全左心束支傳導阻斷、第二級或第三級房室性心臟傳導阻斷) 之病史或存在，或由證據表明存在既往心肌梗塞。
- 經由使用 Fridericia 公式校正之 QT 間期 (QTcF) > 480 ms，由間隔 > 30 分鐘之至少兩幅 ECG 證明。若 QTcF 間期長於 480 ms 但短於 500 ms，參與者可進行心臟評估，並且在無臨床顯著發現的情況下，考慮進行治療。
- 室性心律失常病史或造成室性心律失常之危險因素，諸如結構性心臟病 (例如，嚴重的左心室收縮功能障礙、左心室肥大)、冠心病 (有症狀或診斷性測試證實存在缺血)、臨床顯著的電解質異常 (例如，低鉀血症、低鎂血症、低鈣血症) 或不明原因猝死或長 QT 症候群之家族病史。

- 對嵌合或人源化抗體或融合蛋白有嚴重過敏性變態反應史。
- 對中華倉鼠卵巢細胞產品或對 RO7247669 或帕博利珠單抗調配物之任何組分的已知高敏感性。
- 已知對白蛋白結合型紫杉醇調配物中的任何成分過敏或超敏。

實例 8：研究治療、與研究設計相關的其他治療、及伴隨療法

【0706】 表 14 提供針對 CO44194 研究的經分配之研究治療的描述。

表 14. 研究治療描述

	RO7247669	帕博利珠單抗	Nab-紫杉醇
用途	實驗	比較物	背景治療
劑量水準	每 3 週 600 mg。不允許降低劑量。	每 3 週 200 mg。不允許降低劑量。	起始劑量 100 mg/m ²
投予途徑	IV 輸注	IV 輸注	IV 輸注

IMP = 研究性藥品；NIMP = 非研究性藥品。

【0707】 「研究治療」係指作為本研究之一部分而被分配給參與者的治療之組合 (亦即，RO7247669 或帕博利珠單抗及白蛋白結合型紫杉醇)。

A. 盲法 RO7247669 及盲法帕博利珠單抗

【0708】 藉由 IV 輸注進行的盲法 RO7247669 (600 mg Q3W) 或盲法帕博利珠單抗 (200 mg Q3W) 之投予係在經監測的環境中進行，在該環境中可立即獲得經培訓的人員以及足夠的設備及藥物來管理潛在的嚴重反應。

【0709】 初始劑量係歷經 60 (± 15) 分鐘遞送。若可以耐受 60 分鐘輸注而未發生輸注相關聯之不良事件 (發燒或發冷)，則第二次輸注可歷經 30 (± 10) 分鐘遞送。若對 30 分鐘輸注耐受良好，則全部後續輸注皆可歷經 30 (± 10) 分鐘遞送。

【0710】 經歷輸注相關不良事件的參與者可對下一次輸注用抗組織胺及/或退燒藥物進行預用藥，但該輸注的輸注時間不得減少。

[(0/11)] 按照表 15 中概述的說明投予 RO/24/669 及帕博利珠單抗輸注。

表 15. RO/24/669 或帕博利珠單抗的首次及後續輸注之投予

	首次輸注	後續輸注
RO/24/669 或帕博利珠單抗輸注	- 對於 RO/24/669 或帕博利珠單抗的首次輸注，不允許進行預用藥。 - 記錄開始輸注之前的 60 分鐘內的生命徵象 (脈搏數、呼吸頻率、血壓、體溫及氧飽和度)。 - RO/24/669 及帕博利珠單抗係歷經 60 (+ 15) 分鐘輸注。 - 若在臨床上指示，則在輸注期間每 15 (+ 5) 分鐘記錄生命徵象。	- 若患者在 RO/24/669 或帕博利珠單抗之任何先前輸注過程中經歷輸注相關反應 (ICR)，則可對後續劑量投予使用抗組織胺藥及/或退熱藥的預用藥。 - 在輸注之前的 60 分鐘內記錄生命徵象。 - 若對先前輸注耐受性良好，未有 ICR，則 RO/24/669 及帕博利珠單抗應歷經 30 (+ 10) 分鐘輸注，或者若患者在先前輸注中經歷 ICR，則歷經 60 (+ 15) 分鐘輸注。 - 若在臨床上指示，則記錄輸注期間的生命徵象。
RO/24/669 或帕博利珠單抗輸注後的觀察時間段	- 在輸注 RO/24/669 或帕博利珠單抗後，患者開始 60 分鐘的觀察時間段。 - 記錄在輸注 RO/24/669 或帕博利珠單抗後 30 (+ 10) 分鐘時的生命徵象。	- 若患者對先前 RO/24/669 或帕博利珠單抗輸注耐受良好，未有輸注相關不良事件，則下一次及後續輸注後的觀察時間段可縮短為 30 分鐘。若患者在先前的輸注中經歷輸注相關不良事件，則觀察期應為 60 分鐘。 - 若在臨床上指示，則記錄在輸注 RO/24/669 或帕博利珠單抗後 30 (+ 10) 分鐘時的生命徵象。

B. Nab-紫杉醇

[(0/12)] 該研究中白蛋白結合型紫杉醇的起始劑量水平為 100 mg/m²，其係每週歷經 30 分鐘靜脈內投予，持續 3 週之重複排程，然後停用 1 週。白蛋白結合型紫杉醇之劑量的投予頻率不超過每 7 天一次。

[(0/17)] 一般而言，按照當地標準實踐，用除彼等定義為如臨床所指示的謹慎或禁止療法者以外的支持療法來管理參與者的照護。出現輸注相關症狀的參與者可接受對乙醯胺基酚、伊布洛芬、苯海拉明、及/或 H2 受體拮抗劑 (例如，非莫替定、希美替定) 對症治療，或按照本地標準實踐投予同等藥物。嚴重輸注相關事件表現為呼吸困難、低血壓、氣喘、支氣管痙攣、心悸過速、降低的血氧飽和度或呼吸窘迫，皆應使用如臨床所指示的支持療法 (例如，補充氧及 β_2 腎上腺素激動劑) 進行治療。

慎用療法

[(0/18)] 全身性皮質類固醇、免疫抑制藥物及腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑可能減弱用 RO/24/669 及/或帕博利珠單抗進行治療的潛在有益免疫學效應。因此，在常規投予全身性皮質類固醇、免疫抑制藥物或 TNF 抑制劑的情況下，應考慮使用替代藥物，包括抗組織胺。若替代方案不可行，則可根據研究者的判斷投予全身性皮質類固醇、免疫抑制藥物及 TNF 抑制劑。

[(0/19)] 根據研究者的決定，建議使用全身性皮質類固醇或免疫抑制藥物，以治療常與 RO/24/669 及帕博利珠單抗治療相關聯時的特定不良事件。

[(0/20)] 不建議將白蛋白結合型紫杉醇與已知可誘導 CYP2C8 或 CYP3A4 的藥物 (例如，利福平、卡巴馬平、苯妥英、依非韋倫 (efavirenz)、奈韋拉平 (nevirapine)) 伴隨使用，因為功效可能因為低紫杉醇暴露量而受到損害。

禁用療法

[(0/21)] 如下所述，禁止使用以下伴隨療法：

- 在開始研究治療之前的 28 天內以及在研究治療期間，研究性療法。
- 在開始研究治療之前的各個時間段內 (具體取決於藥劑) 以及在研究治療期間，直到記錄到疾病進展以及參與者停止研究治療，旨在治療癌症的伴隨

療法 (包括但不限於化學療法、激素療法、免疫療法、放射療法及草藥療法)，無論該伴隨療法是否經過衛生當局批准的抑或是實驗性的 (在某些情況下，局部療法除外)。

- 在開始研究治療之前的 28 週內、在研究治療期間以及在研究治療之最終劑量後 5 個月內，減毒活疫苗。

- 在開始研究治療之前的 4 週內或 5 個藥物消除半衰期 (以較長者為準) 內以及在研究治療期間，全身性免疫刺激劑 (包括但不限於干擾素及問白素)，因為此等藥劑在與研究治療組合給予時可能增加自身免疫病況的風險。

實例 9：研究評定及程序

A. 功效評定

腫瘤和反應評估

[(0/22)] CO44194 研究中的參與者在篩選時、在治療開始後的前 12 個月內每 6 週以及在此後每 12 週進行腫瘤評定，無論劑量延遲或治療排程如何，直到出現根據 RECIST v1.1 的放射線攝影疾病進展。因此，對於因除按照 RECIST v1.1 的放射線攝影疾病進展、撤回同意、死亡或研究終止 (以先發生者為準) 以外的原因而停止治療的參與者，腫瘤評定將按照排程繼續進行。在不存在按照 RECIST v1.1 的放射線攝影疾病進展的情況下，無論參與者是否開始隨訪抗癌療法，腫瘤評定皆繼續進行。

[(0/23)] 在篩選時評定並記錄所有可測量及/或可評估之病灶。

放射線攝影評估

[(0/24)] 篩選評定必須包括胸部、腹部及骨盆的使用造影劑的 CT 掃描 (按照機構標準作業程序)。若禁忌進行使用造影劑的 CT 掃描 (例如，在具有造影劑過敏或受損的腎臟清除功能的參與者中)，則可以對胸部進行無造影劑 CT 掃描，且對腹部及骨盆進行 MRI 掃描 (若可行，使用造影劑)。

22C3- 陽 性 分 析 集	具有陽性 PD-L1 表現的全部經隨機分組的參與者，如藉由研究性 Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 測定法所判定 (CPS ≥ 10)
SP142-陽性分析集	具有陽性 PD-L1 表現的全部經隨機分組的參與者，如藉由研究性 VENTANA PD-L1 (SP142) 測定法所判定 (IC ≥ 1%)
SP263-陽性分析集	具有陽性 PD-L1 表現的全部經隨機分組的參與者，如藉由研究性 VENTANA PD-L1 (SP263) 測定法所判定 (TAP ≥ 5%)
PK 可評估集	接受研究治療之至少一個劑量且具有至少一個劑量後可評 PK 樣品的參與者
安全性導入可評估分析集	經隨機分組且接受組合治療之至少一個劑量的最少 12 例參與者
CPS = 組合陽性評分；FAS = 完整分析集；IC = 腫瘤浸潤免疫細胞；SAS = 安全性分析集；PD-L1 = 計畫性死亡配體 1；PK = 藥物動力學；TAP = 腫瘤區域陽性。	

B. 統計分析

一般考量

【0734】 PFS、ORR 及 OS 的分析係在 FAS、22C3 陽性分析集、SP142 陽性分析集及 SP263 陽性分析集中執行。除非另做指定，否則其他療效終點在 FAS 中進行評定。參與者根據在隨機分組時分配的治療進行分組，無論他們是否接受任何指定的研究藥物。

【0735】 除非另做指定，否則安全分析皆在 SAS 上進行。參與者根據他們實際接受的治療進行分組。具體而言，若參與者接受任何量的 RO7247669，則無論在隨機分組時的初始治療分配如何，在安全性分析中皆將該參與者分類於 RO7247669 加白蛋白結合型紫杉醇組中。

主要終點的估計方法

【0736】 主要療效終點為 FAS 中的研究者評估的 PFS。PFS 的假設檢定係以 0.1 的單邊顯著水平執行。

【0737】 PFS 定義為從隨機分組到首次發生疾病進展 (由研究者使用 RECIST v1.1 判定) 或任何原因造成之死亡 (以先發生者為準) 的時間。截至臨

床截至日期未經歷疾病進展或死亡之參與者的資料在末次腫瘤評定日期被刪失。未進行基線後腫瘤評定的參與者在隨機分組日期被刪失。

【0738】使用分層對數秩檢定，在治療組之間對 PFS 進行比較。使用分層 Cox 比例危害模型來估計 HR。提供了 HR 的 95% CI。分層因素與彼等用於隨機分組者相同 (亦即，既往癌症免疫療法曝露及 TNBC 最初表現為新發轉移 (IV 期) 疾病)。若存在過度分層的風險，則可從分層分析中刪除分層因子。亦提供未經分層的分析之結果。

【0739】將使用 Kaplan-Meier 方法估計每個治療組的中位 PFS (若達到)，並產生 Kaplan-Meier 曲線。將利用 Brookmeyer-Crowley 方法構建每個治療組的中位 PFS (若達到) 的 95% CI (Brookmeyer 及 Crowle 1982)。

次要終點的估計方法

【0740】使用與上述相同的方法，在與 FAS 相同的時間對 22C3 陽性分析集、SP142 陽性分析集及 SP263 陽性分析集中的 PFS 進行分析。

【0741】經證實的 ORR 在 FAS、22C3 陽性分析集、SP142 陽性分析集及 SP263 陽性分析集中進行評定。

【0742】經證實的客觀反應率定義為由研究者根據 RECIST v1.1 判定的在隨機分組後具有間隔 ≥ 4 週之兩次連續完全反應 (CR) 或部分反應 (PR)。不滿足此等準則的參與者、包括未進行任何基線後腫瘤評定的參與者，皆視為無反應者。

【0743】經證實的 ORR 定義為在隨機分組後具有經證實的客觀反應的參與者之比例。對基線時患有可測量疾病的參與者進行 ORR 分析，並使用分層 Cochran Mantel-Haenszel 檢定在治療組之間進行比較。分層因子與彼等針對 PFS 主要終點分析所描述者相同。亦提供未經分層的分析之結果。將計算治療

組之間的 ORR 之差異，並使用 Newcombe 方法計算其 95% CI。計算各治療組的 ORR 估計值，並使用 Wilson 評分方法計算其 95% CI。

【0744】反應持續時間 (DOR) 在 FAS 中進行評定。DOR 係指從首次確認的客觀緩解發生之日到研究者根據 RECIST v1.1 確定的病情進展首次發生日期或任何原因造成死亡 (以先發生者為準) 之間的時間間隔。在基線時具有可測量疾病的參與者之已達成如研究者根據 RECIST v1.1 所判定的經證實的客觀反應之患者子集中，對經證實的 DOR 進行評估。未經歷疾病進展或死亡的參與者的資料在末次腫瘤評定日期被刪失。

【0745】OS 在 FAS、22C3 陽性分析集、SP142 陽性分析集及 SP263 陽性分析集中進行評定。

【0746】OS 係指從隨機分組到任何原因造成之死亡的時間。在分析時未報告死亡的參與者的資料將在其最後一次知曉存活之日被刪失。不具有基線後資訊的參與者的資料在隨機分組日期被刪失。在治療組之間對 OS 進行比較的方法與對 PFS 主要終點進行治療比較的方法相同。使用與用於 PFS 者相同的方法來估計中位數 OS 及對應的 95% CI (若達到)。

【0747】使用 Kaplan-Meier 方法估計每個治療組在 12 個月時的 PFS 率，並使用源自 Greenwood 公式的標準誤差計算 95% CI。使用正常近似方法估計兩個治療組之間 PFS 率差異的 95% CI。對隨機分組後 12 個月的 OS 率進行類似的分析。

安全性分析

【0748】安全性分析包括接受研究治療之至少一個劑量的全部隨機分組的患者，其中患者根據實際接受的治療進行分組。

【0749】安全性係透過不良事件、實驗室測試結果的變化、生命徵象的變化、研究治療的曝露進行評定，且按研究組進行呈現。

【0750】 將不良事件之逐字描述映射至 MedDRA 索引術語。研究者將根據 NCI CTCAE v5.0 對所有不良事件的嚴重程度進行分級，研究者還將根據美國移植及細胞療法協會 (ASTCT) 共識分級量表對 CRS 的嚴重程度進行分級。在研究藥物之第一劑量期間或之後發生的全部不良事件、嚴重不良事件、導致死亡的不良事件、特別關注的不良事件以及導致研究治療停止的不良事件 (亦即，治療中出現的不良事件) 按映射的術語、適當的同義詞庫級別及嚴重程度等級進行匯總。對於嚴重程度不同的事件，總結中使用最高等級。總結死亡和死亡原因。

【0751】 按時間顯示相關的實驗室檢查及生命徵象資料，且酌情鑑定等級。此外，使用選定實驗室檢查的移位表來總結基線時和基線後的最高嚴重程度等級。總結生命徵象的變化。

藥物動力學分析

【0752】 將個別及平均血清 RO7247669 濃度與時間資料製表且按劑量水平作圖。RO7247669 的血清藥物動力學係藉由估計總曝露量 (濃度-時間曲線下面積)、最大觀察濃度 (血清)、總清除率、穩態分佈體積及終末藥物消除半衰期 (針對收集的資料酌情採用) 來匯總。將此等參數之估計值製表並匯總 (平均值、標準偏差、變異係數、中位數及範圍)。評估參與者之間的變異性及藥物蓄積。

【0753】 酌情進行額外的 PK 分析。

【0754】 將紫杉醇藥物動力學製表並報告。

期中分析

【0755】 中期分析在大約 80 例隨機分組的患者進行最短 3 個月的隨訪後發生。

表 18. 序列

SEQ ID NO.	序列	序列類型	生物體類型
1	GFSFSSY	蛋白質	合成構建體
2	TGRVYFALD	蛋白質	合成構建體
3	SESVDTSDNSF	蛋白質	合成構建體
4	NYDVPW	蛋白質	合成構建體
5	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYTM SWVRQAPGKGLEWVATISGGGRDIYYPD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLLT GRVYFALDSWGQGTLLTVSS	蛋白質	合成構建體
6	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVDTS DN SFIHWYQQKPGQSPKLLIYRSSTLES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC QQNYDVPWTFGQGTEK	蛋白質	合成構建體
7	DYTMN	蛋白質	合成構建體
8	VISWDGGGTYTDSVK	蛋白質	合成構建體
9	GLTDTTLYGSDY	蛋白質	合成構建體
10	RASQSISSYLN	蛋白質	合成構建體
11	AATLQS	蛋白質	合成構建體
12	QQTYSPLT	蛋白質	合成構建體
13	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFDDYTM NWVRQAPGKGLEWVAVISWDGGGTYTDSVK GRFTISRDDEFKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GLTDTTLYGSDYWGQGTLLTVSS	蛋白質	合成構建體
14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNW YQQKPGKAPKLLIYAATLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSPLTFGGGTEK VEIK	蛋白質	合成構建體
15	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVDTS DN SFIHWYQQKPGQSPKLLIYRSSTLES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC QQNYDVPWTFGQGTEKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAEEAAGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL	蛋白質	合成構建體

	YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK		
16	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYTM SWVRQAPGKGLEWVATISGGGRDIYYPDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLLT GRVYFALDSWGQGTLLTVSSASVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	蛋白質	合成構建體
17	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFDDYTM NWVRQAPGKGLEWVAVISWDGGGTYYTDSVK GRFTISRDDFKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK GLTDTTLYGSDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	蛋白質	合成構建體
18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSSPLTFGGGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDRKLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	蛋白質	合成構建體
19	MQIPQAPWPVWAVLQLGWRPGWFLDSPDRP WNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESVL NWYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFRVT QLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTLYLCAISLAPK AQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPPRPAGQ FQTLVVGVGGLLGSLLVWVLA VICSRAARG TIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWR EKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFSPGMGTSSPARRG SADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL	蛋白質	智人
20	VPVWVAQEGAPALPCSPITPLQDLSLLRRAGVT WQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPR PRRYTVLSVGPGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQ RGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSC RLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRP DRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPPHHHLAESFLF	蛋白質	智人

	LPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVL GLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFL TAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSQAQ AGTYTCHIHLEQQQLNATVTLAITVTPKSFSGSPG SLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGP WLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFT ELSSPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLILGVLSLLL LVTGAFGFHLWRRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQ SKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL		
21	VPVVAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVT WQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPR PRRYTVLSVGPGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQ RGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSC RLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRP DRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLF LPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVL GLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFL TAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSQAQ AGTYTCHIHLEQQQLNATVTLAITVTPKSFSGSPG SLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGP WLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFT ELSSPGAQRSGRAPGALPAGHL	蛋白質	智人
22	GGGGS	蛋白質	合成構建體
23	GGGSGGGGS	蛋白質	合成構建體
24	SGGGSGGGG	蛋白質	合成構建體
25	GGGSGGGGSGGGG	蛋白質	合成構建體
26	GSPGSSSSGS	蛋白質	合成構建體
27	GGGSGGGGSGGGGS	蛋白質	合成構建體
28	GGGSGGGGSGGGGSGGGGS	蛋白質	合成構建體
29	GSGSGSGS	蛋白質	合成構建體
30	GSGSGNGS	蛋白質	合成構建體
31	GGSGSGSG	蛋白質	合成構建體
32	GGSGSG	蛋白質	合成構建體
33	GGSG	蛋白質	合成構建體
34	GGSGNGSG	蛋白質	合成構建體
35	GGNGSGSG	蛋白質	合成構建體
36	GGNGSG	蛋白質	合成構建體
37	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ	蛋白質	合成構建體

	QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSEVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASG FIFDDYTMNWVRQAPGKGLEWVAVISWDGGGT YYTDSVKGRFTISRDDFKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKGLTDTTLYGSDYWGQGLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSC		
38	MRIFAVFIFMTYWHLNNAFTVTVPKDLYVVEYG SNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQF VHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAAL QITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNA PYNKINQRILVVDPTSEHELTCQAEGYPKAEVI WTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRIN TTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHP NERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDV KKCGIQDTNSKKQSDTHLEET	蛋白質	智人

VIII. 其他實施例

【0756】 可根據以下任何編號之段落來定義本文所述之技術的一些實施例：

1. 一種治療患有癌症 (例如，非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC)) 的個體之方法，該方法包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域；及一種或多種化療劑，例如：

(b) 抗代謝藥物 (例如，培美曲塞)；及

(c) 鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。

2. 如段落 1 之方法，其中該方法包含以每三週約 600 mg 之固定劑量 (例如，以 600 mg 之固定劑量) 向個體投予雙特異性抗體。

3. 如段落 1 或 2 之方法，其中該方法包含以每三週約 500 mg/m² 之劑量 (例如，以 500 mg/m² 之劑量) 向個體投予培美曲塞。

4. 如段落 1 至 3 中任一項之方法，其中該方法包含以每三週約 $5 \text{ mg/mL} \cdot \text{min}$ 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) (例如， $5 \text{ mg/mL} \cdot \text{min}$ 之目標 AUC) 向個體投予卡鉑。
5. 如段落 1 至 4 中任一項之方法，其中該一個或多個給藥週期中之各者的長度為約 21 天 (例如，為 21 天)，並且其中該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的約第 1 天 (例如，第 1 天 ± 1 天) 向個體投予雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑。
6. 如段落 1 至 5 中任一項之方法，其中該方法包含 (a) 首先向個體投予雙特異性抗體，其次投予抗代謝藥物 (例如，培美曲塞)，且第三投予鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，或 (b) 首先向個體投予抗代謝藥物 (例如，培美曲塞)，其次投予鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，且第三投予雙特異性抗體。
7. 如段落 1 至 6 中任一項之方法，其中該方法包含向個體靜脈內投予雙特異性抗體、抗代謝藥物 (例如，培美曲塞) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。
8. 如段落 7 之方法，其中：
 - (a) 雙特異性抗體係在第一給藥週期中歷經 $60 (\pm 15)$ 分鐘投予；
 - (b) 該方法包含一個或多個額外給藥週期，且雙特異性抗體係在該一個或多個額外給藥週期中歷經 $30 (\pm 10)$ 分鐘投予；
 - (c) 歷經 10 分鐘投予抗代謝藥物 (例如，培美曲塞)；及/或
 - (d) 歷經 30 至 60 分鐘投予鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。
9. 如段落 1 至 8 中任一項之方法，其中給藥方案包含四個給藥週期。
10. 如段落 1 至 9 中任一項之方法，其中給藥方案進一步包含 (a) 雙特異性抗體及 (b) 抗代謝藥物 (例如，培美曲塞) 之一個或多個額外給藥週期。
11. 如段落 10 之方法，其中給藥方案包含 (a) 雙特異性抗體及 (b) 抗代謝藥物 (例如，培美曲塞) 之至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期。

12. 一種治療患有癌症 (例如，鱗狀 NSCLC) 的個體之方法，該方法包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域；及一種或多種化療劑，例如：

(b) 紫杉烷 (例如，紫杉醇)；及

(c) 鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。

13. 如段落 12 之方法，其中該方法包含以每三週約 600 mg 之固定劑量 (例如，以 600 mg 之固定劑量) 向個體投予雙特異性抗體。

14. 如段落 12 或 13 之方法，其中該方法包含以每三週約 200 mg/m² 之劑量 (例如，200 mg/m² 之劑量) 向個體投予紫杉醇。

15. 如段落 12 至 14 中任一項之方法，其中該方法包含以每三週約 5 mg/mL • min 之目標 AUC (例如，5 mg/mL • min 之目標 AUC) 向個體投予卡鉑。

16. 如段落 12 至 15 中任一項之方法，其中該一個或多個給藥週期中之各者的長度為約 21 天 (例如，為 21 天)，並且其中該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的約第 1 天 (例如，第 1 天 ±1 天) 向個體投予雙特異性抗體、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。

17. 如段落 12 至 16 中任一項之方法，其中該方法包含 (a) 首先向個體投予雙特異性抗體，其次投予紫杉烷 (例如，紫杉醇)，且第三投予鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，或 (b) 首先向個體投予紫杉烷 (例如，紫杉醇)，其次投予鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，且第三投予雙特異性抗體。

18. 如段落 12 至 17 中任一項之方法，其中該方法包含向個體靜脈內投予雙特異性抗體、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。

19. 如段落 18 之方法，其中：

(a) 雙特異性抗體係在第一給藥週期中歷經 60 ($\pm$ 15) 分鐘投予；

(b) 該方法包含一個或多個額外給藥週期，且雙特異性抗體係在該一個或多個額外給藥週期中歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘投予；

(c) 歷經 3 小時投予紫杉烷 (例如，紫杉醇)；及/或

(d) 歷經 30 至 60 分鐘投予鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。

20. 如段落 12 至 19 中任一項之方法，其中給藥方案包含四個給藥週期。

21. 如段落 12 至 20 中任一項之方法，其中給藥方案進一步包含雙特異性抗體之一個或多個額外給藥週期。

22. 如段落 21 之方法，其中給藥方案包含雙特異性抗體之至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期。

23. 如段落 12 至 22 中任一項之方法，其中在投予紫杉烷 (例如，紫杉醇) 之前用口服或 IV 類固醇及抗組織胺對個體進行預用藥。

24. 如段落 1 至 23 中任一項之方法，其中癌症為 IIIB/IIIC 期或 IV 期 (例如，NSCLC 為：

(a) 第 IIIB/IIIC 期 NSCLC；或

(b) IV 期 NSCLC)。

25. 如段落 1 至 24 中任一項之方法，其中個體未曾接受針對轉移性癌症 (例如，轉移性 NSCLC) 的既往全身性治療。

26. 如段落 1 至 25 中任一項之方法，其中個體先前未曾用免疫查核點阻斷療法進行治療。

27. 如段落 1 至 26 中任一項之方法，其中個體先前未曾用抗細胞毒性 T 淋巴球相關蛋白 4 (CTLA4) 劑、具有 Ig 及基於酪胺酸之抑制模體域的抗 T 細胞免疫受體 (TIGIT) 劑、抗 PD-1 治療性抗體、抗 PD-L1 治療性抗體或抗 LAG3 劑進行治療。

28. 如段落 1 至 27 中任一項之方法，其中個體先前未曾用 CD137 促效劑進行治療。
29. 如段落 1 至 28 中任一項之方法，其中個體不具有任何有症狀的、未經治療的或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。
30. 如段落 1 至 29 中任一項之方法，其中個體不具有在表皮生長因子受體 (EGFR) 基因中之已知突變或者間變性淋巴瘤激酶 (ALK) 融合致癌基因。
31. 如段落 1 至 30 中任一項之方法，其中個體的美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態為 0 或 1。
32. 如段落 1 至 31 中任一項之方法，其中來自個體的癌症 (例如，NSCLC) 之腫瘤樣品的 PD-L1 腫瘤比例評分 (TPS) 或腫瘤細胞 (TC) 上之 PD-L1 表現量為 < 1%。
33. 如段落 1 至 31 中任一項之方法，其中來自個體的癌症 (例如，NSCLC) 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量在 1% 與 49% 之間。
34. 如段落 1 至 31 中任一項之方法，其中來自個體的癌症 (例如，NSCLC) 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量為 $\geq 50\%$ 。
35. 如段落 1 至 34 中任一項之方法，其中與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該方法使得 PFS 增加。
36. 如段落 35 之方法，其中參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。
37. 如段落 1 至 36 中任一項之方法，其中與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該方法使得根據該方法治療的個體群體之 ORR 增加。
38. 如段落 37 之方法，其中參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。
39. 如段落 1 至 38 中任一項之方法，其中與參考總存活期 (OS) 相比，該方法使得 OS 增加。
40. 如段落 39 之方法，其中參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。

41. 如段落 1 至 40 中任一項之方法，其中與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該方法使得 DOR 增加。

42. 如段落 41 之方法，其中參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。

43. 如段落 36 至 42 中任一項之方法，其中：

(a) 對照療法包含帕博利珠單抗、抗代謝藥物 (例如，培美曲塞) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑) 且不包含雙特異性抗體 (例如，個體患有非鱗狀 NSCLC，且對照療法包含帕博利珠單抗、抗代謝藥物 (例如，培美曲塞) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑) 且不包含雙特異性抗體)；或

(b) 對照療法包含帕博利珠單抗、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑) 且不包含雙特異性抗體 (例如，個體患有非鱗狀 NSCLC，且對照療法包含帕博利珠單抗、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑) 且不包含雙特異性抗體)。

44. 如段落 1 至 43 中任一項之方法，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：重鏈可變 (VH) 域，其包含：

(i) 高度可變區 H1 (HVR-H1) 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR；及

(iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；以及
輕鏈可變 (VL) 域，其包含：

(i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；

(ii) HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS；及

(iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列。

45.如段落 44 之方法，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 Fc 域，該 Fc 域為 IgG 的。

46. 如段落 45 之方法，其中該 IgG Fc 域為 IgG1 Fc 域或 IgG4 Fc 域。

47. 如段落 45 或 46 中任一項之方法，其中 Fc 域包含一個或多個胺基酸取代，該胺基酸取代降低與 Fc 受體之結合。

48. 如段落 47 之方法，其中 Fc 受體為 Fc γ 受體。

49.如段落 44 至 48 中任一項之方法，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含：

(i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及

(iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；以及

VL 域，其包含：

(i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；

(ii) HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及

(iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

50.如段落 44 至 49 中任一項之方法，其中第一抗原結合片段包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列，且該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

51.如段落 44 至 50 中任一項之方法，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含：

(a) 人 IgG1 亞類之 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)；及/或

(b) 包含促進 Fc 域之第一次單元與第二次單元之締合之修飾之該 Fc 域。

52.如段落 45 至 51 中任一項之方法，其中 Fc 域之第一次單元包含胺基酸取代 S354C 及 T366W (根據 Kabat EU 索引編號)，且 Fc 域之第二次單元包含胺基酸取代 Y349C、T366S、及 Y407V (根據 Kabat EU 索引編號)。

53.如段落 44 至 52 中任一項之方法，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含

第一 Fab 片段，其包含與 PD1 特異性結合的該第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列，

以及第二 Fab 片段，其包含與 LAG3 特異性結合的該第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，

以及人 IgG1 亞類之 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)。

54.如段落 53 之方法，其中在靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之該等 Fab 片段中之一者中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，使得 VH 域為輕鏈之一部分且 VL 域為重鏈之一部分。

55. 如段落 54 之方法，其中在第一 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換。

56.如段落 53 至 55 中任一項之方法，其中在該等 Fab 片段中之一者之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

57. 如段落 56 之方法，其中在第二 Fab 片段之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引

編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

58.如段落 44 至 57 中任一項之方法，其中雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 15 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第一輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 16 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第二重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 17 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 18 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。

59.如段落 58 之方法，其中雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。

60. 一種治療患有癌症 (例如，非鱗狀 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC) 的個體之方法，該方法包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：

(1)

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：

第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；

(b) 抗代謝藥物 (例如，培美曲塞)，其中在該抗代謝藥物為培美曲塞的態樣中，該方法包含以每三週 500 mg/m² 之劑量向個體投予培美曲塞；及

(c) 鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，其中在該鉑類化療劑為卡鉑的態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 向個體投予卡鉑；或

(2)

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：

(i) 與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，其包含下列高變區 (HVR)：

HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，

HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR，

HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，

HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列，

HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS，及

HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；以及

(ii) 與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其包含下列 HVR：

HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，

HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，

HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列，

HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，

HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及

HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；

(b) 抗代謝藥物 (例如，培美曲塞)，其中在該抗代謝藥物為培美曲塞的態樣中，該方法包含以每三週 500 mg/m² 之劑量向個體投予培美曲塞；及

(c) 鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，其中在該鉑類化療劑為卡鉑的態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 向個體投予卡鉑。

61. 一種治療患有癌症 (例如，鱗狀 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC) 的個體之方法，該方法包含向個體投予包含以下之一個或多個給藥週期的給藥方案：

(1)

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：

第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；

(b) 紫杉烷 (例如，紫杉醇)，其中在該紫杉烷為紫杉醇的態樣中，該方法包含以每三週 200 mg/m² 之劑量向個體投予紫杉醇；及

(c) 鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，其中在該鉑類化療劑為卡鉑的態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標 AUC 向個體投予卡鉑；或

(2)

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含

以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：

- (i) 與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，其包含下列 HVR：
HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，
HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR，
HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，
HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列，
HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS，及
HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；以及
- (ii) 與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其包含下列 HVR：
HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，
HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，
HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列，
HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，
HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及
HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；

(b) 紫杉烷 (例如，紫杉醇)，其中在該紫杉烷為紫杉醇的態樣中，該方法包含以每三週 200 mg/m² 之劑量向個體投予紫杉醇；及

(c) 鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，其中在該鉑類化療劑為卡鉑的態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標 AUC 向個體投予卡鉑。

62. 如段落 1 至 61 中任一項所述之方法，其中個體為人。

63. 一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有癌症 (例如，非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC)) 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及一種或多種化療劑，其中

該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體投予以下之一個或多個給藥週期：

- (a) 雙特異性抗體；以及一種或多種化療劑，例如：
- (b) 抗代謝藥物 (例如，培美曲塞)；及
- (c) 鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。

64. 如段落 63 之雙特異性抗體，其中該方法包含以每三週約 600 mg 之固定劑量 (例如，以 600 mg 之固定劑量) 向個體投予雙特異性抗體。

65. 如段落 63 或 64 之雙特異性抗體，其中該方法包含以每三週約 500 mg/m² 之劑量 (例如，以 500 mg/m² 之劑量) 向個體投予培美曲塞。

66. 如段落 63 至 65 中任一項之雙特異性抗體，其中該方法包含以每三週約 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) (例如，5 mg/mL • min 之目標 AUC) 向個體投予卡鉑。

67. 如段落 63 至 66 中任一項之雙特異性抗體，其中該一個或多個給藥週期中之各者的長度為約 21 天 (例如，為 21 天)，並且其中該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的約第 1 天 (例如，第 1 天 ±1 天) 向個體投予雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑。

68. 如段落 63 至 67 中任一項之雙特異性抗體，其中該方法包含 (a) 首先向個體投予雙特異性抗體，其次投予抗代謝藥物 (例如，培美曲塞)，且第三投予鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，或 (b) 首先向個體投予抗代謝藥物 (例如，培美曲塞)，其次投予鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，且第三投予雙特異性抗體。

69. 如段落 63 至 68 中任一項之雙特異性抗體，其中該方法包含向個體靜脈內投予雙特異性抗體、抗代謝藥物 (例如，培美曲塞) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。

70. 如段落 69 之雙特異性抗體，其中：

(a) 雙特異性抗體係待在第一給藥週期中歷經 60 ($\pm$ 15) 分鐘投予；

(b) 該方法包含一個或多個額外給藥週期，且雙特異性抗體係待在該一個或多個額外給藥週期中歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘投予；

(c) 抗代謝藥物 (例如，培美曲塞) 係歷經 10 分鐘投予；及/或

(d) 歷經30 至 60 分鐘投予鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。

71. 如段落 63 至 70 中任一項之雙特異性抗體，其中給藥方案包含四個給藥週期。

72. 如段落 63 至 71 中任一項之雙特異性抗體，其中給藥方案進一步包含 (a) 雙特異性抗體及 (b) 抗代謝藥物 (例如，培美曲塞) 之一個或多個額外給藥週期。

73. 如段落 72 之雙特異性抗體，其中給藥方案包含 (a) 雙特異性抗體及 (b) 抗代謝藥物 (例如，培美曲塞) 之至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期。

74. 一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有癌症 (例如，鱗狀 NSCLC) 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及一種或多種化療劑，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體投予以下之一個或多個給藥週期：

(a) 雙特異性抗體；以及一種或多種化療劑，例如：

(b) 紫杉烷 (例如，紫杉醇)；及

(c) 鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。

75. 如段落 74 之雙特異性抗體，其中該方法包含以每三週約 600 mg 之固定劑量 (例如，以 600 mg 之固定劑量) 向個體投予雙特異性抗體。

76. 如段落 74 或 75 之雙特異性抗體，其中該方法包含以每三週約 200 mg/m² 之劑量 (例如，以 200 mg/m² 之劑量) 向個體投予紫杉醇。

77. 如段落 74 至 76 中任一項之雙特異性抗體，其中該方法包含以每三週約 5 mg/mL • min 之目標 AUC (例如，5 mg/mL • min 之目標 AUC) 向個體投予卡鉑。

78. 如段落 74 至 77 中任一項之雙特異性抗體，其中該一個或多個給藥週期中之各者的長度為約 21 天 (例如，為 21 天)，並且其中該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的約第 1 天 (例如，第 1 天 $\pm$ 1 天) 向個體投予雙特異性抗體、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。

79. 如段落 74 至 78 中任一項之雙特異性抗體，其中該方法包含 (a) 其次向個體投予紫杉烷 (例如，紫杉醇)，且第三投予鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，或 (b) 首先向個體投予紫杉烷 (例如，紫杉醇)，其次投予鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，且第三投予雙特異性抗體。

80. 如段落 74 至 79 中任一項之雙特異性抗體，其中該方法包含向個體靜脈內投予紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。

81. 如段落 80 之雙特異性抗體，其中：

(a) 雙特異性抗體係待在第一給藥週期中歷經 60 ($\pm$ 15) 分鐘投予；

(b) 該方法包含一個或多個額外給藥週期，且雙特異性抗體係待在該一個或多個額外給藥週期中歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘投予；

(c) 歷經 3 小時投予紫杉烷 (例如，紫杉醇)；及/或

(d) 歷經 30 至 60 分鐘投予鉑類化療劑 (例如，卡鉑)。

82. 如段落 74 至 80 中任一項之雙特異性抗體，其中給藥方案包含四個給藥週期。

83. 如段落 74 至 82 中任一項之雙特異性抗體，其中給藥方案進一步包含雙特異性抗體之一個或多個額外給藥週期。

84. 如段落 83 之雙特異性抗體，其中給藥方案包含雙特異性抗體之至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期。

85. 如段落 74 至 84 中任一項之雙特異性抗體，其中待在投予紫杉烷 (例如，紫杉醇) 之前用口服或 IV 類固醇及抗組織胺對個體進行預用藥。

86. 如段落 63 至 85 中任一項之雙特異性抗體，其中癌症為 IIIB/IIIC 期或 IV 期 (例如，NSCLC 為：

(a) 第 IIIB/IIIC 期 NSCLC；或

(b) IV 期 NSCLC)。

87. 如段落 63 至 86 中任一項之雙特異性抗體，其中個體未曾接受針對轉移性癌症 (例如，轉移性 NSCLC) 的既往全身性治療。

88. 如段落 63 至 87 中任一項之雙特異性抗體，其中個體先前未曾用免疫查核點阻斷療法進行治療。

89. 如段落 63 至 88 中任一項之雙特異性抗體，其中個體先前未曾用抗細胞毒性 T 淋巴球相關蛋白 4 (CTLA4) 劑、具有 Ig 及基於酪胺酸之抑制模體域的抗 T 細胞免疫受體 (TIGIT) 劑、抗 PD-1 治療性抗體、抗 PD-L1 治療性抗體或抗 LAG3 劑進行治療。

90. 如段落 63 至 89 中任一項之雙特異性抗體，其中個體先前未曾用 CD137 促效劑進行治療。

91. 如段落 63 至 90 中任一項之雙特異性抗體，其中個體不具有任何有症狀的、未經治療的或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

92. 如段落 63 至 91 中任一項之雙特異性抗體，其中個體不具有在表皮生長因子受體 (EGFR) 基因中之已知突變或者間變性淋巴瘤激酶 (ALK) 融合致癌基因。

93. 如段落 63 至 92 中任一項之雙特異性抗體，其中個體的美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態為 0 或 1。
94. 如段落 63 至 93 中任一項之雙特異性抗體，其中來自個體的癌症 (例如，NSCLC) 之腫瘤樣品的 PD-L1 腫瘤比例評分 (TPS) 或腫瘤細胞 (TC) 上之 PD-L1 表現量為 $< 1\%$ 。
95. 如段落 63 至 93 中任一項之雙特異性抗體，其中來自個體的癌症 (例如，NSCLC) 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量在 1% 與 49% 之間。
96. 如段落 63 至 93 中任一項之雙特異性抗體，其中來自個體的癌症 (例如，NSCLC) 之腫瘤樣品的 PD-L1 TPS 或 TC 上之 PD-L1 表現量為 $\geq 50\%$ 。
97. 如段落 63 至 96 中任一項之雙特異性抗體，其中與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該方法使得 PFS 增加。
98. 如段落 97 之雙特異性抗體，其中參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。
99. 如段落 63 至 98 中任一項之雙特異性抗體，其中與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該方法使得根據該方法治療的個體群體之 ORR 增加。
100. 如段落 99 之雙特異性抗體，其中參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。
101. 如段落 63 至 100 中任一項之雙特異性抗體，其中與參考總存活期 (OS) 相比，該方法使得 OS 增加。
102. 如段落 101 之雙特異性抗體，其中參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。
103. 如段落 63 至 102 中任一項之雙特異性抗體，其中與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該方法使得 DOR 增加。

104. 如段落 103 之雙特異性抗體，其中參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。

105. 如段落 98 至 104 中任一項之雙特異性抗體，其中：

(a) 對照療法包含帕博利珠單抗、抗代謝藥物 (例如，培美曲塞) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑) 且不包含雙特異性抗體 (例如，個體患有非鱗狀 NSCLC，且對照療法包含帕博利珠單抗、抗代謝藥物 (例如，培美曲塞) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑) 且不包含雙特異性抗體)；或

(b) 對照療法包含帕博利珠單抗、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑) 且不包含雙特異性抗體 (例如，個體患有非鱗狀 NSCLC，且對照療法包含帕博利珠單抗、紫杉烷 (例如，紫杉醇) 及鉑類化療劑 (例如，卡鉑) 且不包含雙特異性抗體)。

106. 如段落 63 至 105 中任一項之雙特異性抗體，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：重鏈可變 (VH) 域，其包含：

(i) 高度可變區 H1 (HVR-H1) 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR；及

(iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；以及

輕鏈可變 (VL) 域，其包含：

(i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；

(ii) HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS；及

(iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列。

107. 如段落 106 之雙特異性抗體，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 Fc 域，該 Fc 域為 IgG 的。

108. 如段落 107 之雙特異性抗體，其中該 IgG Fc 域為 IgG1 Fc 域或 IgG4 Fc 域。

109. 如段落 107 或 108 中任一項之雙特異性抗體，其中 Fc 域包含一個或多個胺基酸取代，該胺基酸取代降低與 Fc 受體之結合。

110. 如段落 109 之雙特異性抗體，其中 Fc 受體為 Fc γ 受體。

111. 如段落 106 至 110 中任一項之雙特異性抗體，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含：

(i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及

(iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；以及

VL 域，其包含：

(i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，

(ii) HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及

(iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

112. 如段落 106 至 111 中任一項之雙特異性抗體，其中第一抗原結合片段包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列，且該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

113. 如段落 106 至 112 中任一項之雙特異性抗體，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含：

(a) 人 IgG1 亞類之 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)；及/或

(b) 包含促進 Fc 域之第一次單元與第二次單元之締合之修飾之該 Fc 域。

114.如段落 107 至 113 中任一項之雙特異性抗體，其中 Fc 域之第一次單元包含胺基酸取代 S354C 及 T366W (根據 Kabat EU 索引編號)，且 Fc 域之第二次單元包含胺基酸取代 Y349C、T366S、及 Y407V (根據 Kabat EU 索引編號)。

115.如段落 106 至 114 中任一項之雙特異性抗體，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含

第一 Fab 片段，其包含與 PD1 特異性結合的該第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

以及第二 Fab 片段，其包含與 LAG3 特異性結合的該第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；

以及人 IgG1 亞類之 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)。

116.如段落 115 之雙特異性抗體，其中在靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之該等 Fab 片段中之一者中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，使得 VH 域為輕鏈之一部分且 VL 域為重鏈之一部分。

117. 如段落 116 之雙特異性抗體，其中在第一 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換。

118.如段落 115 至 117 中任一項之雙特異性抗體，其中在該等 Fab 片段中之一者之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

119. 如段落 118 之雙特異性抗體，其中在第二 Fab 片段之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

120. 如段落 106 至 119 中任一項之雙特異性抗體，其中雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 15 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第一輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 16 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第二重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 17 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 18 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。

121. 如段落 120 之雙特異性抗體，其中雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。

122. 一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有非鱗狀 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及一種或多種化療劑，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體投予以下之一個或多個給藥週期：

(1)

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每

三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：

第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；

(b) 抗代謝藥物 (例如，培美曲塞)，其中在該抗代謝藥物為培美曲塞的態樣中，該方法包含以每三週 500 mg/m² 之劑量向個體投予培美曲塞；及

(c) 鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，其中在該鉑類化療劑為卡鉑的態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 向個體投予卡鉑；或

(2)

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：

(i) 與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，其包含下列高變區

(HVR)：

HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，

HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR，

HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，

HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列，

HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS，及

HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；以及

(ii) 與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其包含下列 HVR：

HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，
HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，
HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列，
HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，
HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及
HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；

(b) 抗代謝藥物 (例如，培美曲塞)，其中在該抗代謝藥物為培美曲塞的態樣中，該方法包含以每三週 500 mg/m² 之劑量向個體投予培美曲塞；及

(c) 鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，其中在該鉑類化療劑為卡鉑的態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 向個體投予卡鉑。

123. 一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有鱗狀 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及一種或多種化療劑，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體投予以下之一個或多個給藥週期：

(1)

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：

第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；

(b) 紫杉烷 (例如，紫杉醇)，其中在該紫杉烷為紫杉醇的態樣中，該方法包含以每三週 200 mg/m² 之劑量向個體投予紫杉醇；及

(c) 鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，其中在該鉑類化療劑為卡鉑的態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標 AUC 向個體投予卡鉑；或

(2)

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：

(i) 與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，其包含下列 HVR：

HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，

HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR，

HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，

HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列，

HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS，及

HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；以及

(ii) 與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其包含下列 HVR：

HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，

HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，

HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列，

HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，

HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及

HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；

(b) 紫杉烷 (例如，紫杉醇)，其中在該紫杉烷為紫杉醇的態樣中，該方法包含以每三週 200 mg/m² 之劑量向個體投予紫杉醇；及

(c) 鉑類化療劑 (例如，卡鉑)，其中在該鉑類化療劑為卡鉑的態樣中，該方法包含以每三週 5 mg/mL • min 之目標 AUC 向個體投予卡鉑。

124. 如段落 63 至 123 中任一項之雙特異性抗體，其中個體為人。

125. 一種治療患有癌症 (例如，三陰性乳癌 (TNBC)) 的個體之方法，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包括向個體併行投予：

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之一個或多個給藥週期，該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗體結合域；及

(b) 化療劑 (例如，紫杉烷，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 之一個或多個給藥週期。

126. 如段落 125 之方法，其中個體先前未曾接受針對局部晚期、不可切除或轉移性癌症 (例如，TNBC) 的全身性抗癌療法。

127. 如段落 125 或 126 之方法，其中個體先前未曾用抗 LAG3 療法、CD137 促效劑或抗 CTLA 治療性抗體進行治療。

128. 如段落 125 至 127 中任一項之方法，其中該方法包含以每三週約 600 mg 之固定劑量 (例如，以 600 mg 之固定劑量) 向個體投予雙特異性抗體。

129. 如段落 125 至 128 中任一項之方法，其中雙特異性抗體之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為約 21 天 (例如，為 21 天)。

130. 如段落 129 之方法，其中該方法包含在或約在該一個或多個給藥週期中各者的第 1 天 (例如，在第 1 天 ±1 天) 向個體投予雙特異性抗體。

131. 如段落 125 至 130 中任一項之方法，其中該方法包含向個體靜脈內投予雙特異性抗體。

132. 如段落 131 之方法，其中：

(a) 雙特異性抗體係在第一給藥週期中歷經 60 ($\pm$ 15) 分鐘投予；及/或

(b) 該方法包含一個或多個額外給藥週期，且雙特異性抗體係在該一個或多個額外給藥週期中歷經 30 ($\pm$ 10) 分鐘投予。

133. 如段落 125 至 132 中任一項之方法，其中該方法包含每週一次以約 100 mg/m² 之劑量 (例如，每週一次以 100 mg/m² 之劑量) 向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

134. 如段落 125 至 133 中任一項之方法，其中該方法包含以每三週約 600 mg 之固定劑量 (例如，以每三週 600 mg 之固定劑量) 向個體投予雙特異性抗體；以及每週一次以約 100 mg/m² 之劑量 (例如，每週一次以 100 mg/m² 之劑量) 向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

135. 如段落 125 至 134 中任一項之方法，其中白蛋白結合型紫杉醇之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為約 28 天 (例如，為 28 天)。

136. 如段落 135 之方法，其中該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1、8 及 15 天向個體投予白蛋白結合型紫杉醇。

137. 如段落 125 至 136 中任一項之方法，其中該方法包含向個體靜脈內投予白蛋白結合型紫杉醇。

138. 如段落 137 之方法，其中白蛋白結合型紫杉醇係歷經約 30 分鐘投予 (例如，歷經 30 分鐘投予)。

139. 如段落 125 至 138 中任一項之方法，其中，在雙特異性抗體與化療劑 (例如，紫杉醇，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 在同一天投予之日，該方法包含在

化療劑 (例如，紫杉烷，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 前向個體投予雙特異性抗體。

140. 如段落 125 至 139 中任一項之方法，其中癌症為局部晚期、不可切除或轉移性的 (例如，TNBC 為局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC)。

141. 如段落 125 至 140 中任一項之方法，其中個體不具有任何有症狀的、未經治療的或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

142. 如段落 125 至 141 中任一項之方法，其中癌症為 PD-L1 陽性的 (例如，TNBC 為 PD-L1 陽性 TNBC)。

143. 如段落 142 之方法，其中 PD-L1 陽性癌症 (例如，PD-L1 陽性 TNBC) 的 PD-L1 組合陽性評分 (CPS) 為 ≥ 10 ，如使用 pharmDx 22C3 IHC 測定法所測量。

144. 如段落 142 之方法，其中 PD-L1 陽性癌症 (例如，PD-L1 陽性 TNBC) 的 PD-L1 腫瘤區域陽性評分 (TAP) 為 $\geq 5\%$ ，如使用 Ventana SP263 IHC 測定法所測量。

145. 如段落 142 之方法，其中 PD-L1 陽性癌症 (例如，PD-L1 陽性 TNBC) 的 PD-L1 組合免疫細胞 (IC) 比例為 $\geq 1\%$ ，如使用 Ventana SP142 IHC 測定法所測量。

146. 如段落 125 至 145 中任一項之方法，其中給藥方案包括 (a) 雙特異性抗體及 (b) 化療劑 (例如，紫杉烷，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 之至少 5 個或至少 10 個給藥週期。

147. 如段落 125 至 146 中任一項之方法，其中與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該方法使得 PFS 增加。

148. 如段落 147 之方法，其中參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。

149. 如段落 125 至 148 中任一項之方法，其中與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該方法使得根據該方法治療的個體群體之 ORR 增加。

150. 如段落 149 之方法，其中參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。

151. 如段落 125 至 150 中任一項之方法，其中與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該方法使得 DOR 增加。

152. 如段落 151 之方法，其中參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。

153. 如段落 125 至 152 中任一項之方法，其中與參考總存活期 (OS) 相比，該方法使得 OS 增加。

154. 如段落 153 之方法，其中參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。

155. 如段落 125 至 154 中任一項之方法，其中與在 12 個月時的參考 PFS 率相比，該方法使得在 12 個月時的 PFS 率增加。

156. 如段落 155 之方法，其中參考 PFS 率為已接受對照療法的個體群體之 PFS 率。

157. 如段落 125 至 156 中任一項之方法，其中與在 12 個月時的參考 OS 率相比，該方法使得在 12 個月時的 OS 率增加。

158. 如段落 157 之方法，其中參考 OS 率為已接受對照療法的個體群體之 OS 率。

159. 如段落 148 至 158 中任一項之方法，其中對照療法包含帕博利珠單抗及化療劑 (例如，紫杉烷，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 且不包含雙特異性抗體。

160. 如段落 125 至 159 中任一項之方法，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：重鏈可變 (VH) 域，其包含：

(i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR；及

(iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；以及
輕鏈可變 (VL) 域，其包含：

(i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；

(ii) HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS；及

(iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列。

161. 如段落 160 之方法，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 Fc 域，
該 Fc 域為 IgG 的。

162. 如段落 161 之方法，其中該 IgG Fc 域為 IgG1 Fc 域或 IgG4 Fc 域。

163. 如段落 161 或 162 中任一項之方法，其中 Fc 域包含一個或多個胺基酸取
代，該胺基酸取代降低與 Fc 受體之結合。

164. 如段落 163 之方法，其中 Fc 受體為 Fcγ 受體。

165. 如段落 160 至 164 中任一項之方法，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗
體包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH
域，其包含：

(i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及

(iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；以及

VL 域，其包含：

(i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，

(ii) HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及

(iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

166. 如段落 160 至 165 中任一項之方法，其中第一抗原結合片段包含：VH
域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6

之胺基酸序列，且該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

167.如段落 160 至 166 中任一項之方法，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含：

(a) 人 IgG1 亞類之 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)；及/或

(b) 包含促進 Fc 域之第一次單元與第二次單元之締合之修飾之該 Fc 域。

168.如段落 161 至 167 中任一項之方法，其中 Fc 域之第一次單元包含胺基酸取代 S354C 及 T366W (根據 Kabat EU 索引編號)，且 Fc 域之第二次單元包含胺基酸取代 Y349C、T366S、及 Y407V (根據 Kabat EU 索引編號)。

169.如段落 160 至 168 中任一項之方法，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含

第一 Fab 片段，其包含與 PD1 特異性結合的該第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

以及第二 Fab 片段，其包含與 LAG3 特異性結合的該第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；

以及人 IgG1 亞類之 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)。

170.如段落 169 之方法，其中在靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之該等 Fab 片段中之一者中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，使得 VH 域為輕鏈之一部分且 VL 域為重鏈之一部分。

171. 如段落 170 之方法，其中在第一 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換。

172. 如段落 45 至 47 中任一項之方法，其中在該等 Fab 片段中之一者之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

173. 如段落 172 之方法，其中在第二 Fab 片段之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

174. 如段落 169 至 173 中任一項之方法，其中雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 15 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第一輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 16 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第二重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 17 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 18 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。

175. 如段落 174 之方法，其中雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。

176. 一種治療患有局部晚期、不可切除或轉移性癌症 (例如，局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC) 的個體之方法，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包括向個體併行投予：

(1)

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之一個或多個給藥週期，該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：

第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；以及

(b) 化療劑 (例如，紫杉烷，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 之一個或多個給藥週期，其中在該化療劑為白蛋白結合型紫杉醇的態樣中，該方法包含每週一次以 100 mg/m² 之劑量向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週；或

(2)

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之一個或多個給藥週期，該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：

- (i) 與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，其包含下列 HVR：
HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，
HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR，
HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，
HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列，
HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS，及
HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；以及

- (ii) 與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其包含下列 HVR：

HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，
HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，
HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列，
HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，
HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及
HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；以及

(b) 化療劑 (例如，紫杉烷，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 之一個或多個給藥週期，其中在該化療劑為白蛋白結合型紫杉醇的態樣中，該方法包含每週一次以 100 mg/m² 之劑量向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

177. 如段落 125 至 176 中任一項所述之方法，其中個體為人。

178. 一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有癌症 (例如，三陰性乳癌 (TNBC)) 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及化療劑 (例如，紫杉烷，例如，白蛋白結合型紫杉醇)，其中該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中該給藥方案包含向個體併行投予：

(a) 雙特異性抗體之一個或多個給藥週期；及

(b) 化療劑 (例如，紫杉烷，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 之一個或多個給藥週期。

179. 如段落 178 之雙特異性抗體，其中個體先前未曾接受針對局部晚期、不可切除或轉移性癌症 (例如，TNBC) 的全身性抗癌療法。

180. 如段落 178 或 179 之雙特異性抗體，其中個體先前未曾用抗 LAG3 療法、CD137 促效劑或抗 CTLA 治療性抗體進行治療。

181. 如段落 178 至 180 中任一項之雙特異性抗體，其中該方法包含以每三週約 600 mg 之固定劑量 (例如，以 600 mg 之固定劑量) 向個體投予雙特異性抗體。

182. 如段落 178 至 181 中任一項之雙特異性抗體，其中雙特異性抗體之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為約 21 天 (例如，為 21 天)。

183. 如段落 182 之雙特異性抗體，其中該方法包含在或約在該一個或多個給藥週期中各者的第 1 天 (例如，在第 1 天 ± 1 天) 向個體投予雙特異性抗體。

184. 如段落 178 至 183 中任一項之雙特異性抗體，其中該方法包含向個體靜脈內投予雙特異性抗體。

185. 如段落 184 之雙特異性抗體，其中：

(a) 雙特異性抗體係待在第一給藥週期中歷經 60 (± 15) 分鐘投予；及/或

(b) 該方法包含一個或多個額外給藥週期，且雙特異性抗體係待在該一個或多個額外給藥週期中歷經 30 (± 10) 分鐘投予。

186. 如段落 178 至 185 中任一項之雙特異性抗體，其中該方法包含每週一次以約 100 mg/m² 之劑量 (例如，每週一次以 100 mg/m² 之劑量) 向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

187. 如段落 178 至 186 中任一項之雙特異性抗體，其中該方法包含以每三週約 600 mg 之固定劑量 (例如，以每三週 600 mg 之固定劑量) 向個體投予雙特異性抗體；以及每週一次以約 100 mg/m² 之劑量 (例如，每週一次以 100 mg/m² 之劑量) 向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

188. 如段落 178 至 186 中任一項之雙特異性抗體，其中白蛋白結合型紫杉醇之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為約 28 天 (例如，為 28 天)。

189. 如段落 188 之雙特異性抗體，其中該方法包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1、8 及 15 天向個體投予白蛋白結合型紫杉醇。

190. 如段落 178 至 189 中任一項之雙特異性抗體，其中該方法包含向個體靜脈內投予白蛋白結合型紫杉醇。

191. 如段落 190 之雙特異性抗體，其中白蛋白結合型紫杉醇係待歷經約 30 分鐘投予 (例如，歷經 30 分鐘投予)。

192. 如段落 178 至 191 中任一項之雙特異性抗體，其中，雙特異性抗體與化療劑 (例如，紫杉醇，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 待在同一天投予之日，該方法包含在化療劑 (例如，紫杉醇，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 前向個體投予雙特異性抗體。

193. 如段落 178 至 192 中任一項之雙特異性抗體，其中癌症為局部晚期、不可切除或轉移性的 (例如，TNBC 為局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC)。

194. 如段落 178 至 193 中任一項之雙特異性抗體，其中個體不具有任何有症狀的、未經治療的或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

195. 如段落 178 至 194 中任一項之雙特異性抗體，其中癌症為 PD-L1 陽性的 (例如，TNBC 為 PD-L1 陽性 TNBC)。

196. 如段落 195 之雙特異性抗體，其中 PD-L1 陽性癌症 (例如，PD-L1 陽性 TNBC) 的 PD-L1 組合陽性評分 (CPS) 為 ≥ 10 ，如使用 pharmDx 22C3 IHC 測定法所測量。

197. 如段落 195 之雙特異性抗體，其中 PD-L1 陽性癌症 (例如，PD-L1 陽性 TNBC) 的 PD-L1 腫瘤區域陽性評分 (TAP) 為 $\geq 5\%$ ，如使用 Ventana SP263 IHC 測定法所測量。

198. 如段落 195 之雙特異性抗體，其中 PD-L1 陽性癌症 (例如，PD-L1 陽性 TNBC) 的 PD-L1 組合免疫細胞 (IC) 比例為 $\geq 1\%$ ，如使用 Ventana SP142 IHC 測定法所測量。

199. 如段落 178 至 198 中任一項之雙特異性抗體，其中給藥方案包括 (a) 雙特異性抗體及 (b) 化療劑 (例如，紫杉烷，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 之至少 5 個或至少 10 個給藥週期。
200. 如段落 178 至 199 中任一項之雙特異性抗體，其中與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該方法使得 PFS 增加。
201. 如段落 200 之雙特異性抗體，其中參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。
202. 如段落 178 至 201 中任一項之雙特異性抗體，其中與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該方法使得根據該方法治療的個體群體之 ORR 增加。
203. 如段落 202 之雙特異性抗體，其中參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。
204. 如段落 178 至 203 中任一項之雙特異性抗體，其中與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該方法使得 DOR 增加。
205. 如段落 204 之雙特異性抗體，其中參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。
206. 如段落 178 至 205 中任一項之雙特異性抗體，其中與參考總存活期 (OS) 相比，該方法使得 OS 增加。
207. 如段落 206 之雙特異性抗體，其中參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。
208. 如段落 178 至 207 中任一項之雙特異性抗體，其中與在 12 個月時的參考 PFS 率相比，該方法使得在 12 個月時的 PFS 率增加。
209. 如段落 208 之雙特異性抗體，其中參考 PFS 率為已接受對照療法的個體群體之 PFS 率。

210.如段落 178 至 209 中任一項之雙特異性抗體，其中與在 12 個月時的參考 OS 率相比，該方法使得在 12 個月時的 OS 率增加。

211. 如段落 210 之雙特異性抗體，其中參考 OS 率為已接受對照療法的個體群體之 OS 率。

212. 如段落 201 至 211 中任一項之雙特異性抗體，其中對照療法包含帕博利珠單抗及化療劑 (例如，紫杉烷，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 且不包含雙特異性抗體。

213. 如段落 178 至 212 中任一項之雙特異性抗體，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：重鏈可變 (VH) 域，其包含：

(i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR；及

(iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；以及

輕鏈可變 (VL) 域，其包含：

(i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；

(ii) HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS；及

(iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列。

214.如段落 213 之雙特異性抗體，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 Fc 域，該 Fc 域為 IgG 的。

215. 如段落 214 之雙特異性抗體，其中該 IgG Fc 域為 IgG1 Fc 域或 IgG4 Fc 域。

216. 如段落 214 或 215 中任一項之雙特異性抗體，其中 Fc 域包含一個或多個胺基酸取代，該胺基酸取代降低與 Fc 受體之結合。

217. 如段落 216 之雙特異性抗體，其中 Fc 受體為 Fcγ 受體。

218.如段落 213 至 217 中任一項之雙特異性抗體，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含：

- (i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；
 - (ii) HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及
 - (iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；以及
- VL 域，其包含：

- (i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，
- (ii) HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及
- (iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

219.如段落 213 至 218 中任一項之雙特異性抗體，其中第一抗原結合片段包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列，且該第二抗原結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

220.如段落 213 至 219 中任一項之雙特異性抗體，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含：

(a) 人 IgG1 亞類之 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)；及/或

(b) 包含促進 Fc 域之第一次單元與第二次單元之締合之修飾之該 Fc 域。

221.如段落 214 至 220 中任一項之雙特異性抗體，其中 Fc 域之第一次單元包含胺基酸取代 S354C 及 T366W (根據 Kabat EU 索引編號)，且 Fc 域之第二次單元包含胺基酸取代 Y349C、T366S、及 Y407V (根據 Kabat EU 索引編號)。

222.如段落 213 至 221 中任一項之雙特異性抗體，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含

第一 Fab 片段，其包含與 PD1 特異性結合的該第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

以及第二 Fab 片段，其包含與 LAG3 特異性結合的該第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列，以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；

以及人 IgG1 亞類之 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)。

223.如段落 222 之雙特異性抗體，其中在靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之該等 Fab 片段中之一者中，可變域 VL 與 VH 彼此替換，使得 VH 域為輕鏈之一部分且 VL 域為重鏈之一部分。

224. 如段落 223 之雙特異性抗體，其中在第一 Fab 片段中，可變域 VL 與 VH 彼此替換。

225.如段落 222 至 224 中任一項之雙特異性抗體，其中在該等 Fab 片段中之一者之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

226. 如段落 225 之雙特異性抗體，其中在第二 Fab 片段之恆定域 CL 中，在位置 124 處之胺基酸獨立地被離胺酸 (K)、精胺酸 (R) 或組胺酸 (H) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)，並且在恆定域 CH1 中，在位置 147 及 213 處之胺基酸獨立地被麩胺酸 (E) 或天冬胺酸 (D) 取代 (根據 Kabat EU 索引編號)。

227.如段落 213 至 226 中任一項之雙特異性抗體，其中雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 15 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序

列；第一輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 16 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第二重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 17 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 18 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。

228. 如段落 227 之雙特異性抗體，其中雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。

229. 一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其用於治療患有局部晚期、不可切除或轉移性癌症 (例如，局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC) 的個體之方法中，其中該方法包含給藥方案，該給藥方案包含靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及白蛋白結合型紫杉醇，其中靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，並且其中給藥方案包含向個體併行投予：

(1)

(a) 以每三週 600 mg 之固定劑量的雙特異性抗體之一個或多個給藥週期，其中該雙特異性抗體包含：

第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；以及

(b) 白蛋白結合型紫杉醇之一個或多個給藥週期，其中該方法包含每週一次以 100 mg/m² 之劑量向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週；或

(2)

(a) 靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體之一個或多個給藥週期，該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其中該方法包含以每三週 600 mg 之固定劑量向個體投予雙特異性抗體，並且其中該雙特異性抗體包含：

(i) 與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，其包含下列 HVR：

HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列，

HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR，

HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列，

HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列，

HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS，及

HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；以及

(ii) 與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，其包含下列 HVR：

HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，

HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，

HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列，

HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，

HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，及

HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；以及

(b) 化療劑 (例如，紫杉烷，例如，白蛋白結合型紫杉醇) 之一個或多個給藥週期，其中在該化療劑為白蛋白結合型紫杉醇的態樣中，該方法包含每週一次以 100 mg/m² 之劑量向個體投予白蛋白結合型紫杉醇，持續三週，然後停用 1 週。

230. 如段落 178 至 229 中任一項之雙特異性抗體，其中個體為人。

【0757】 儘管為了清楚理解起見，藉由圖示及實例的方式對上述發明進行了詳細描述，但是此等描述及實例不應被解釋是限制本發明之範圍。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C262700SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-05-
21">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
    <FilingDate></FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>P38207-TW</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>US63/442,390</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-01-31</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (F. Hoffmann-La Roche
AG)</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>F. Hoffmann-La Roche AG</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="en">USE FOR TREATING CANCER SELECTED FROM NON-
SMALL CELL LUNG CANCER OR TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="zh">治療選自非小細胞肺癌或三陰性乳癌的癌症之用途
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>38</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q2">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFSFSSY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TGRVYFALD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SESVDTSNSF</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```



```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NYDVPW</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSSSYTMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGRDIYYPD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLLTGRVYFALDSWGQGT LVT VSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q12">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVDTSDNSFIHWYQQKPGQSPKLLIYRSSTLES
GV
PDRFSGSGSGTDFLTITSSLQAEDVAVYYCQQNYDVPWTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q14">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYTMN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql6">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VISWDGGGTYTDSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VISWDGGGTYTDSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q18">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GLTDTTLYGSDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQSISSYLN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AASTLQS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q24">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQTYSSPLT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q26">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFDDYTMNWVRQAPGKGLEWVAVISWDGGGTYTDSVKGRFTISRDDFKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLTDTTLYGSDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q28">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSPLTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>443</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..443</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q30">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASESVDTSDNSFIHWYQQKPGQSPKLLIYRSSTLES
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQNYDVPWTFGQGTKVEIKSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
```

```
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q32">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSSSYTMSWVRQAPGKGLEWVATISGGGRDIYYPD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVLLTGRVYFALDSWGQGLTVTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```



```
<INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q34">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIFDDYTMNWVRQAPGKGLEWVAVISWDGGGTYITD
SVKGRFTISRDDFKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLTDTTLYGSDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVEDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q36">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRF
SGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQTYSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDRKLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>288</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..288</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q38">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MQIPQAPWPVVWAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPTTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSES
FVLNWYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAEL
RVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVVGVGGLLGSLLVLLVWVLAVICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVD
YGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSGMTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
```

[illegible]

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q42">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VPVWVAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPS
SWGPRPRRYTVLSVGPGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQAS
MTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFN
VSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSQAQAGT
YTCHIHLEQQLNATVTLAIITVTPKSFSGPSLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPW
QCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAGHL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q44">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q46">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 24" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q48">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGGGGSGGGG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q50">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q52">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GSPGSSSSGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q54">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 28" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q56">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 29" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```



```
<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q58">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GSGSGSGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q60">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GSGSGNGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q62">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGSGSGSG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGSGSGSG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q64">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGSGSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q66">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGSG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q68">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGSGNGSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q70">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGNGSGSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 36">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q72">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGNGSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 37">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>461</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q74">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGKGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFI FDDYTMNWVRQAPGKGLEWVAVISWDGGGTYITDSVK
GRFTISRDDFKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLTDTTLYGSDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVEDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSC<
/INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>290</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..290</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q76">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDK
NIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRIL
VVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTA
ELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該藥物用於治療患有非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC) 的個體或個體群體，其中該雙特異性抗體經配製用於與 (1) 培美曲塞 (pemetrexed) 及 (2) 卡鉑 (carboplatin) 組合同時或分開投予，且其中該治療包含向該個體或個體群體投予包含一個或多個給藥週期之該藥物、培美曲塞及卡鉑的給藥方案。

【請求項2】

如請求項 1 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體經配製用於每三週以 600 mg 之固定劑量投予。

【請求項3】

如請求項 1 或 2 之用途，其中培美曲塞經配製用於每三週以 500 mg/m² 之劑量投予。

【請求項4】

如請求項 1 或 2 之用途，其中卡鉑經配製用於每三週以 5 mg/mL · min 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 投予。

【請求項5】

如請求項 1 之用途，其中該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天，且其中該治療包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天投予該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、培美曲塞及卡鉑。

【請求項6】

如請求項 1 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、該

培美曲塞及該卡鉑經配製用於靜脈內投予。

【請求項7】

如請求項 1 之用途，其中該治療包含：

(a) 在第一給藥週期中在 60 ($\pm$ 15) 分鐘的期間以及在一個或多個額外給藥週期中在 30 ($\pm$ 10) 分鐘的期間投予該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體；

(b) 在 10 分鐘的期間投予培美曲塞；及/或

(c) 在 30 至 60 分鐘的期間投予卡鉑。

【請求項8】

如請求項 1 之用途，其中該給藥方案包含四個給藥週期。

【請求項9】

如請求項 1 之用途，其中該給藥方案進一步包含一個或多個額外給藥週期之 (a) 該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及 (b) 培美曲塞。

【請求項10】

如請求項 9 之用途，其中該給藥方案包含至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期之該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及培美曲塞。

【請求項11】

一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該藥物用於治療患有鱗狀 NSCLC 的個體或個體群體，其中該雙特異性抗體經配製用於與 (1) 紫杉醇 (paclitaxel) 及 (2) 卡鉑組合同時或分開投予，且其中該治療包含向該個體或個體群體投予包含一個或多個給藥週期之該藥物、紫杉醇及卡鉑的給藥方案。

【請求項12】

如請求項 11 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體經配製用於每三週以 600 mg 之固定劑量投予。

【請求項13】

如請求項 11 或 12 之用途，其中該紫杉醇經配製用於每三週以 200 mg/m² 之劑量投予。

【請求項14】

如請求項 11 或 12 之用途，其中該卡鉑經配製用於每三週以 5 mg/mL · min 之目標 AUC 投予。

【請求項15】

如請求項 11 之用途，其中該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天，且其中該治療包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天投予該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、該紫杉醇及該卡鉑。

【請求項16】

如請求項 11 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體、該紫杉醇及該卡鉑經配製用於靜脈內投予。

【請求項17】

如請求項 11 之用途，其中該治療包含：

- (a) 在第一給藥週期中在 60 ($\pm$ 15) 分鐘的期間以及在一個或多個額外給藥週期中在 30 ($\pm$ 10) 分鐘的期間投予該雙特異性抗體；
- (b) 在 3 小時的期間投予紫杉醇；及/或
- (c) 在 30 至 60 分鐘的期間投予卡鉑。

【請求項18】

如請求項 11 之用途，其中該給藥方案包含四個給藥週期。

【請求項19】

如請求項 18 之用途，其中該給藥方案進一步包含一個或多個額外給藥週期之該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體。

【請求項20】

如請求項 19 之用途，其中該給藥方案包含至少 5 個或至少 10 個額外給藥週期之該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體。

【請求項21】

如請求項 11 之用途，其中該個體在投予該紫杉醇之前係以口服或 IV 類固醇及抗組織胺前置用藥 (premedicate)。

【請求項22】

如請求項 1 或 11 之用途，其中該 NSCLC 為：

(a) 第 IIIB/IIIC 期 NSCLC；或

(b) 第 IV 期 NSCLC。

【請求項23】

如請求項 1 或 11 之用途，其中該個體未曾接受過針對轉移性 NSCLC 的在先全身性治療 (prior systemic treatment)。

【請求項24】

如請求項 1 或 11 之用途，其中該個體先前未曾以免疫查核點阻斷療法治療。

【請求項25】

如請求項 1 或 11 之用途，其中該個體先前未曾以抗細胞毒性 T 淋巴細胞相關蛋白 4 (CTLA4) 劑、具有 Ig 和基於酪胺酸之抑制模體域的抗 T 細胞免疫受體 (TIGIT) 劑、抗 PD-1 治療性抗體、抗 PD-L1 治療性抗體或抗 LAG3 劑治療。

【請求項26】

如請求項 1 或 11 之用途，其中該個體先前未曾以 CD137 促效劑治療。

【請求項27】

如請求項 1 或 11 之用途，其中該個體不具有任何有症狀、未經治療或活動性進展 (actively progressing) 的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

【請求項28】

如請求項 1 或 11 之用途，其中該個體在上皮生長因子受體 (EGFR) 基因或退行性淋巴瘤激酶 (ALK) 融合致癌基因中不具有已知的突變。

【請求項29】

如請求項 1 或 11 之用途，其中該個體具有 0 或 1 之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態。

【請求項30】

如請求項 1 或 11 之用途，其中來自該個體之該 NSCLC 的腫瘤樣品具有 <1% 之 PD-L1 腫瘤比例分數 (TPS) 或在腫瘤細胞 (TC) 上的 PD-L1 表現量。

【請求項31】

如請求項 1 或 11 之用途，其中來自該個體之該 NSCLC 的腫瘤樣品具有在 1% 與 49% 之間的 PD-L1 TPS 或在 TC 上的 PD-L1 表現量。

【請求項32】

如請求項 1 或 11 之用途，其中來自該個體之該 NSCLC 的腫瘤樣品具有 $\geq 50\%$ 之 PD-L1 TPS 或在 TC 上的 PD-L1 表現量。

【請求項33】

如請求項 1 或 11 之用途，其中與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該方法使得 PFS 增加。

【請求項34】

如請求項 33 之用途，其中該參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。

【請求項35】

如請求項 1 或 11 之用途，其中與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該方法使得根據該方法治療的個體群體中的 ORR 增加。

【請求項36】

如請求項 35 之用途，其中該參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。

【請求項37】

如請求項 1 或 11 之用途，其中與參考總存活期 (OS) 相比，該治療使得 OS 增加。

【請求項38】

如請求項 37 之用途，其中該參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。

【請求項39】

如請求項 1 或 11 之用途，其中與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該治療使得 DOR 增加。

【請求項40】

如請求項 39 之用途，其中該參考 DOR 為已接受對照療法的個體群體之 DOR。

【請求項41】

如請求項 1 或 11 之用途，其中：

(a) 該個體患有非鱗狀 NSCLC，且該對照療法包含帕博利珠單抗

(pembrolizumab)、培美曲塞及卡鉑且不包含該雙特異性抗體；或

(b) 該個體患有鱗狀 NSCLC，且該對照療法包含帕博利珠單抗、紫杉醇及卡鉑且不包含該雙特異性抗體。

【請求項42】

一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該藥物用於治療患有三陰性乳癌 (TNBC) 的個體或個體群體，其中該雙特異性抗體經配製用於與白蛋白結合型紫杉醇 (nab-paclitaxel) 組合併行 (concurrent) 投予，且其中該治療包含向該個體或個體群體投予包含一個或多個給藥週期之該藥物及白蛋白結合型紫杉醇的給藥方案。

【請求項43】

如請求項 42 之用途，其中該個體先前未曾接受針對局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC 的全身性抗癌療法。

【請求項44】

如請求項 42 之用途，其中該個體先前未曾以抗 LAG3 療法、CD137 促效劑或抗 CTLA 治療性抗體治療。

【請求項45】

如請求項 42 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體經配製用於每三週以 600 mg 之固定劑量投予。

【請求項46】

如請求項 42 之用途，其中該雙特異性抗體之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 21 天。

【請求項47】

如請求項 46 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體係在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1 天投予。

【請求項48】

如請求項 42 之用途，其中該治療包含靜脈內投予該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體。

【請求項49】

如請求項 42 之用途，其中該治療包含在第一給藥週期中在 60 ($\pm$ 15) 分鐘的期間投予該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體；及/或在一個或多個額外給藥週期中在 30 ($\pm$ 10) 分鐘的期間投予該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體。

【請求項50】

如請求項 42 之用途，其中該治療包含每週一次以 100 mg/m² 之劑量投予白蛋白結合型紫杉醇持續三週，隨後停止 1 週。

【請求項51】

如請求項 42 之用途，其中該治療包含每三週以 600 mg 之固定劑量投予該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及每週一次以 100 mg/m² 之劑量投予白蛋白結合型紫杉醇持續三週，隨後停止 1 週。

【請求項52】

如請求項 42 之用途，其中白蛋白結合型紫杉醇之該一個或多個給藥週期中之各者的長度為 28 天。

【請求項53】

如請求項 42 之用途，其中該治療包含在該一個或多個給藥週期中之各者的第 1、8 及 15 天投予白蛋白結合型紫杉醇。

【請求項54】

如請求項 42 之用途，其中該治療包含靜脈內投予白蛋白結合型紫杉醇。

【請求項55】

如請求項 54 之用途，其中該白蛋白結合型紫杉醇係在 30 分鐘的期間投予。

【請求項56】

如請求項 42 之用途，其中，在該雙特異性抗體及該白蛋白結合型紫杉醇係於同一天投予的日子，該治療包含在該白蛋白結合型紫杉醇之前向該個體投予該雙特異性抗體。

【請求項57】

如請求項 42 之用途，其中該 TNBC 為局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC。

【請求項58】

如請求項 42 之用途，其中該個體不具有任何有症狀、未經治療或活動性進展的中樞神經系統 (CNS) 轉移。

【請求項59】

如請求項 42 之用途，其中該 TNBC 為 PD-L1 陽性 TNBC。

【請求項60】

如請求項 59 之用途，其中如使用 pharmDx 22C3 IHC 測定所測量，該 PD-L1 陽性 TNBC 具有 ≥ 10 之 PD-L1 綜合陽性分數 (CPS)。

【請求項61】

如請求項 59 之用途，其中如使用 Ventana SP263 IHC 測定所測量，該 PD-L1 陽性 TNBC 具有 $\geq 5\%$ 之 PD-L1 腫瘤面積陽性分數 (TAP)。

【請求項62】

如請求項 59 之用途，其中如使用 Ventana SP142 IHC 測定所測量，該 PD-L1 陽性 TNBC 具有 $\geq 1\%$ 之 PD-L1 陽性免疫細胞 (IC) 比例 (fraction)。

【請求項63】

如請求項 42 之用途，其中該給藥方案包含至少 5 個或至少 10 個給藥週期之 (a) 該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體及 (b) 白蛋白結合型紫杉醇。

【請求項64】

如請求項 42 之用途，其中與參考無惡化存活期 (PFS) 相比，該治療使得 PFS 增加。

【請求項65】

如請求項 64 之用途，其中該參考 PFS 為已接受對照療法的個體群體之 PFS。

【請求項66】

如請求項 42 之用途，其中與參考客觀反應率 (ORR) 相比，該治療使得根據該方法治療的個體群體中的 ORR 增加。

【請求項67】

如請求項 66 之用途，其中該參考 ORR 為已接受對照療法的個體群體之 ORR。

【請求項68】

如請求項 42 之用途，其中與參考反應持續時間 (DOR) 相比，該治療使得 DOR 增加。

【請求項69】

如請求項 68 之用途，其中該參考 DOR 為已接受對照療法的個體群

體之 DOR。

【請求項70】

如請求項 42 之用途，其中與參考總存活期 (OS) 相比，該方法使得 OS 增加。

【請求項71】

如請求項 70 之用途，其中該參考 OS 為已接受對照療法的個體群體之 OS。

【請求項72】

如請求項 42 之用途，其中與在 12 個月時的參考 PFS 率相比，該治療使得在 12 個月時的 PFS 率增加。

【請求項73】

如請求項 72 之用途，其中該參考 PFS 率為已接受對照療法的個體群體之 PFS 率。

【請求項74】

如請求項 42 之用途，其中與在 12 個月時的參考 OS 率相比，該治療使得在 12 個月時的 OS 率增加。

【請求項75】

如請求項 74 之用途，其中該參考 OS 率為已接受對照療法的個體群體之 OS 率。

【請求項76】

如請求項 42 之用途，其中該對照療法包含帕博利珠單抗及白蛋白結合型紫杉醇且不包含該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體。

【請求項77】

如請求項 1 或 11 或 42 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特

異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域，該第一抗原結合域包含：重鏈可變 (VH) 域，其包含：

(i) 高度可變區 H1 (HVR-H1) 序列，其包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2 序列，其包含胺基酸序列 GGR；及

(iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列；以及輕鏈可變 (VL) 域，其包含：

(i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列；

(ii) HVR-L2 序列，其包含胺基酸序列 RSS；及

(iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列。

【請求項78】

如請求項 1 或 11 或 42 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含 Fc 域，該 Fc 域為 IgG 的。

【請求項79】

如請求項 1 或 11 或 42 之用途，其中該 IgG Fc 域為 IgG1 Fc 域或 IgG4 Fc 域。

【請求項80】

如請求項 79 之用途，其中該 Fc 域包含降低與 Fc 受體之結合的一個或多個胺基酸取代。

【請求項81】

如請求項 80 之用途，其中該 Fc 受體為 Fc γ 受體。

【請求項82】

如請求項 1 或 11 或 42 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該第二抗原結合域

包含：VH 域，其包含：

- (i) HVR-H1 序列，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；
 - (ii) HVR-H2 序列，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及
 - (iii) HVR-H3 序列，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；以及
- VL 域，其包含：

- (i) HVR-L1 序列，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；
- (ii) HVR-L2 序列，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及
- (iii) HVR-L3 序列，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

【請求項83】

如請求項 1 或 11 或 42 之用途，其中該第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 VL 域，且該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列的 VL 域。

【請求項84】

如請求項 1 或 11 或 42 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含：

- (a) 人 IgG1 亞類之 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)；及/或
- (b) 包含促進 Fc 域之第一次單元與第二次單元之締合的修飾之該 Fc 域。

【請求項85】

如請求項 1 或 11 或 42 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含

第一 Fab 片段，其包含與 PD1 特異性結合的該第一抗原結合域，該

第一抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 VL 域；

以及第二 Fab 片段，其包含與 LAG3 特異性結合的該第二抗原結合域，該第二抗原結合域包含含有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列的 VH 域及含有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列的 VL 域；

以及人 IgG1 亞類之 Fc 域，其具有胺基酸突變 L234A、L235A 及 P329G (根據 Kabat EU 索引編號)。

【請求項86】

如請求項 1 或 11 或 42 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 15 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第一輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 16 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；第二重鏈，其包含與 SEQ ID NO: 17 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含與 SEQ ID NO: 18 之序列具有至少 95% 序列同一性的胺基酸序列。

【請求項87】

如請求項 1 或 11 或 42 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。

【請求項88】

如請求項 1 或 11 或 42 之用途，其中該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體為托蘇米單抗 (tobemstomig)。

【請求項89】

一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該雙

特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該藥物用於治療非鱗狀第 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或第 IV 期 NSCLC 的個體或個體群體，其中該治療包含向該個體投予給藥方案，該給藥方案包含一個或多個給藥週期之：

(a) 該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其每三週以 600 mg 之固定劑量投予，其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；

(b) 培美曲塞，其每三週以 500 mg/m^2 之劑量投予；以及

(c) 卡鉑，其每三週以 $5 \text{ mg/mL} \cdot \text{min}$ 之目標濃度-時間曲線下面積 (AUC) 投予。

【請求項90】

一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該藥物用於治療鱗狀第 IIIB/IIIC 期 NSCLC 或第 IV 期 NSCLC 的個體或個體群體，其中該治療包含向該個體投予給藥方案，該給藥方案包含一個或多個給藥週期之：

(a) 該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其每三週以 600 mg 之固定劑量投予，其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；

(b) 紫杉醇，其每三週以 200 mg/m^2 之劑量投予；以及

(c) 卡鉑，其每三週以 5 mg/mL • min 之目標 AUC 投予。

【請求項91】

一種靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體在製造藥物中之用途，該雙特異性抗體包含與 PD-1 特異性結合的第一抗原結合域及與 LAG3 特異性結合的第二抗原結合域，該藥物用於治療患有局部晚期、不可切除或轉移性 TNBC 的個體或個體群體，其中該治療包含給藥方案，該給藥方案包含向該個體併行投予：

(a) 一個或多個給藥週期之該靶向 PD-1 及 LAG3 的雙特異性抗體，其係每三週以 600 mg 之固定劑量投予，其中該雙特異性抗體包含：第一重鏈，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；第一輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；第二重鏈，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及第二輕鏈，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；以及

(b) 一個或多個給藥週期之白蛋白結合型紫杉醇，其係每週一次以 100 mg/m² 之劑量投予，持續三週，隨後停止 1 週。

