



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202340241 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：111146174

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 01 日

(51)Int. Cl. : C07K16/18 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/12/02 歐洲專利局

21306690.5

2022/11/11 美國

63/383,337

(71)申請人：法商賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：查德亞 穆斯塔法 CHADJAA, MUSTAPHA (FR)；拉貝爾 娜塔莉 LE BAIL,

NATHALIE (FR)；舒芙雷 克里斯汀 SOUFFLET, CHRISTINE (FR)；丹尼斯 菲

利普 DENNIS, PHILLIP (US)；班斯菲亞 沙米拉 BENSFIA, SAMIRA (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：60 項 圖式數：6 共 176 頁

(54)名稱

CEACAM5 ADC－抗PD1／PD－L1組合療法

(57)摘要

提供了使用靶向 CEACAM5 的抗體-藥物綴合物 (ADC) 和抗 PD-1 抗體或抗 PD-L1 抗體，任選地連同採用或不採用培美曲塞(pemetrexed)的如順鉑或卡鉑的含鉑藥劑組合治療癌症的方法。在某些實施例中，所述 ADC 是雷星-妥沙單抗(tusamitamab ravtansine)。在某些實施例中，所述抗 PD-1 抗體是派姆單抗(pembrolizumab)。在某些實施例中，所述癌症是非鱗狀非小細胞肺癌 (NSQ NSCLC)。在某些實施例中，所述癌症是晚期或轉移性 NSQ NSCLC。

Provided are methods for combination treatment of a cancer using an antibody-drug conjugate (ADC) targeting CEACAM5 and an anti-PD-1 antibody or anti-PD-L1 antibody, optionally together with a platinum-containing agent such as cisplatin or carboplatin with or without pemetrexed. In certain embodiments the ADC is tusamitamab ravtansine. In certain embodiments the anti-PD-1 antibody is pembrolizumab. In certain embodiments, the cancer is nonsquamous non-small cell lung cancer (NSQ NSCLC). In certain embodiments, the cancer is advanced or metastatic NSQ NSCLC.

【發明摘要】

【中文發明名稱】CEACAM5 ADC-抗PD1/PD-L1組合療法

【英文發明名稱】CEACAM5 ADC-ANTI-PD1/PD-L1 COMBINATION

THERAPY

【中文】

提供了使用靶向CEACAM5的抗體-藥物綴合物(ADC)和抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體，任選地連同採用或不採用培美曲塞(pemetrexed)的如順鉑或卡鉑的含鉑藥劑組合治療癌症的方法。在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗(tusamitamab ravtansine)。在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是派姆單抗(pembrolizumab)。在某些實施例中，所述癌症是非鱗狀非小細胞肺癌(NSQ NSCLC)。在某些實施例中，所述癌症是晚期或轉移性NSQ NSCLC。

【英文】

Provided are methods for combination treatment of a cancer using an antibody-drug conjugate (ADC) targeting CEACAM5 and an anti-PD-1 antibody or anti-PD-L1 antibody, optionally together with a platinum-containing agent such as cisplatin or carboplatin with or without pemetrexed. In certain embodiments the ADC is tusamitamab ravtansine. In certain embodiments the anti-PD-1 antibody is pembrolizumab. In certain embodiments, the cancer is nonsquamous non-small cell lung cancer (NSQ NSCLC). In certain embodiments, the cancer is advanced or metastatic NSQ NSCLC.

【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 CEACAM5 ADC-抗PD1/PD-L1組合療法

【英文發明名稱】 CEACAM5 ADC-ANTI-PD1/PD-L1 COMBINATION

THERAPY

【技術領域】

序列表的引用

【0001】 本申請含有已經以xml格式電子提交並且通過引用以其整體特此併入的序列表。所述 xml 副本創建於 2022 年 11 月 29 日，名稱為 PR94314_S286_TW_SANOFI.xml。

【0002】 本公開文本涉及表現CEACAM5的癌症的治療性治療領域。本公開文本的某些態樣涉及使用包含抗CEACAM5抗體的免疫綴合物與抗PD-1或抗PD-L1劑治療癌症（包括肺癌、胃癌、胃食道結合部癌和食道癌）的組合療法。

【先前技術】

【0003】 抗體藥物綴合物（ADC）的作用機制始於其與在腫瘤細胞上充分表現的特定抗原的結合，以實現藥物的選擇性和有效內化。使用ADC選擇性地將強效細胞毒素靶向腫瘤細胞現已顯示是治療癌症的有效策略，正如最近批准用於治療何杰金氏淋巴瘤的維汀-布侖妥昔單抗(brentuximab vedotin)和用於治療復發轉移性HER2+乳腺癌的恩美-曲妥珠單抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)所證明的那樣（Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ等人, Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with

relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(18):2183-9 ; Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J等人, Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med.2012;19:1783-91) 。醫療需求未滿足的許多其他惡性疾病，如實體瘤癌症，可以從此類治療選擇中受益。

【0004】 例如，肺癌是一種侵襲性形式的癌症，在美國造成幾十萬人死亡。不幸的是，它在初始治療後傾向於復發，並且對後續治療變得更有耐藥性。雖然多種治療方式已用於治療患有肺癌的個體，但仍需要更有效的治療方式。

【0005】 多種治療方式被用於治療肺癌。一線療法可包括使用含鉑藥劑的化學療法。最近，免疫檢查點抑制劑已被批准用於治療肺癌。WO 2020/161214(其全部內容通過引用併入本文) 揭露了抗CEACAM5免疫綴合物(ADC)用於治療肺癌的用途。

【發明內容】

【0006】 本公開文本提供了使用包括了特異性結合CEACAM5的ADC的組合療法來治療癌症的方法。所述組合療法包括ADC和抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體，以及任選地採用或不採用培美曲塞的鉑類藥劑。在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗(tusamitamab ravtansine) 。

【0007】 本公開文本的一個態樣是治療癌症的方法，其包括向有需要的受試者投予有效量的(i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物(ADC)和(ii) 抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體從而治療所述癌症，其中所述癌症表現CEACAM5。在另一態樣，本公開文本提供了用於治療癌症的包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物(ADC)，其中所述ADC適合用於與抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體組合

使用從而治療所述癌症，其中所述癌症表現CEACAM5。

【0008】 本公開文本的一個態樣是一種(i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物(ADC)和(ii)抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體的組合，其以有效量用於治療有需要的受試者的癌症，其中所述癌症表現CEACAM5。

【0009】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含：具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCDR1，具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HCDR2，具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HCDR3，具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的LCDR1，具有胺基酸序列NTR的LCDR2，和具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的LCDR3。

【0010】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含由SEQ ID NO: 6組成的重鏈可變結構域(VH)和由SEQ ID NO: 7組成的輕鏈可變結構域(VL)。

【0011】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體是妥沙單抗(tusamitamab)。

【0012】 在某些實施例中，所述ADC包含至少一種細胞毒性劑。

【0013】 在某些實施例中，所述細胞毒性劑係選自放射性同位素、蛋白質毒素、小分子毒素及其任何組合所組成的群組。

【0014】 在某些實施例中，所述小分子毒素係選自抗代謝物、DNA烷化劑、DNA交聯劑、DNA嵌入劑、抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑及其任何組合所組成的群組。

【0015】 在某些實施例中，所述抗微管劑係選自紫杉烷、長春花生物鹼、類美登素(maytansinoids)、秋水仙鹼、鬼臼毒素、灰黃黴素及其任何組合所組成的群組。

【0016】 在某些實施例中，所述類美登素係選自N2'-脫乙醯基-N2'-(3-巰

基-1-側氧基丙基)-美登素 (N2'-deacetyl-N2'-(3-mercapto-1-oxopropyl)-maytansine , DM1) 、N2'-脫乙醯基-N-2'(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素 (N2'-deacetyl-N-2'(4-methyl-4-mercapto-1-oxopentyl)-maytansine , DM4) 及其任何組合所組成的群組。

【0017】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體經由可切割或不可切割的连接子與所述至少一種細胞毒性劑共價附接。

【0018】 在某些實施例中，连接子係選自吡啶基二硫代丁酸N-琥珀醯亞胺酯 (SPDB)、4-(吡啶-2-基二硫烷基)-2-磺基-丁酸 (磺基-SPDB)、和(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺酯 (SMCC) 所組成的群組。

【0019】 在某些實施例中，所述ADC的特徵在於藥物與抗體的比率 (DAR) 的範圍為從1至10。

【0020】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗 (tusamitamab ravtansine)。

【0021】 在某些實施例中，所述癌症以免疫組織化學定義的中等強度或高強度表現CEACAM5。

【0022】 在某些實施例中，所述癌症以中等強度 (在 $\geq 1\%$ 至 $< 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$) 表現CEACAM5。

【0023】 在某些實施例中，所述癌症以高強度 (在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$) 表現CEACAM5。

【0024】 在某些實施例中，所述癌症選自結直腸癌、胃癌、胃食道結合部癌、食道癌、肺癌、子宮頸癌、胰腺癌、卵巢癌、甲狀腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、乳腺癌、肝癌、膽道癌 (例如膽管癌)、攝護腺癌、和皮膚癌所組成的

群組。

【0025】 在某些實施例中，所述癌症是胃癌、胃食道結合部癌或食道癌。

【0026】 在某些實施例中，所述癌症是肺癌。

【0027】 在某些實施例中，所述肺癌是非鱗狀非小細胞肺癌（NSQ NSCLC）。

【0028】 在某些實施例中，所述受試者患有晚期或轉移性NSQ NSCLC。

【0029】 在某些實施例中，所述受試者患有不含表皮生長因子受體(EGFR)敏化突變或v-raf鼠肉瘤病毒致癌基因同系物B1（BRAF）突變或退行性淋巴瘤激酶/c-ros致癌基因1（ALK/ROS）改變的NSQ NSCLC。

【0030】 在某些實施例中，所述受試者沒有接受過用於治療所述癌症的先前全身化學療法。

【0031】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體是抗PD-1抗體。

【0032】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體係選自派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、信迪利單抗(sintilimab)、多塔利單抗(dostarlimab)和替雷利珠單抗(tislelizumab)所組成的群組。

【0033】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0034】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體是抗PD-L1抗體。

【0035】 在某些實施例中，所述抗PD-L1抗體係選自阿特利珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)和度伐魯單抗(durvalumab)所組成的群

組。

【0036】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC依序投予。

【0037】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體在所述ADC之前投予。

【0038】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC同時投予。

【0039】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC投予所述受試者持續至少四個週期。

【0040】 在某些實施例中，每個週期是約兩至六週。

【0041】 在某些實施例中，每個週期是約兩週。

【0042】 在某些實施例中，每個週期是約三週。

【0043】 在某些實施例中，每個週期是約六週。

【0044】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期係選自：兩週、三週和四週所組成的群組。

【0045】 在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期係選自：兩週、三週和六週所組成的群組。

【0046】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約200 mg至約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0047】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以選自200 mg、350 mg、360 mg和400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0048】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約60 mg/m²至約190

mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0049】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0050】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者，並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0051】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0052】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者，並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0053】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體每六週投予一次，並且將所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0054】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗，並且所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體是派姆單抗。

【0055】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC約每三週投予一次，所述ADC是雷星-妥沙單抗並以約120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0056】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC約每三週投予一次，所述ADC是雷星-妥沙單抗並以約150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0057】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體以約200 mg的劑量靜脈內

投予所述受試者。

【0058】 在一些實施例中，本公開文本的方法或用途進一步包括向受試者投予基於鉑的化學療法。

【0059】 本公開文本的一個態樣是治療癌症的方法，其包括向有需要的受試者投予有效量的 (i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物 (ADC)、(ii) 抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體、以及 (iii) 基於鉑的化學療法，從而治療所述癌症，其中所述癌症表現CEACAM5。在另一態樣，本公開文本提供了用於治療癌症的包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物 (ADC)，其中所述ADC適合用於與 (i) 抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體以及 (ii) 基於鉑的化學療法組合，從而治療所述癌症，其中所述癌症表現CEACAM5。

【0060】 本公開文本的一個態樣是一種(i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物 (ADC)、(ii) 抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體、以及 (iii) 基於鉑的化學療法的組合，其以有效量用於治療有需要的受試者的癌症，其中所述癌症表現CEACAM5。

【0061】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含：具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCDR1，具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HCDR2，具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HCDR3，具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的LCDR1，具有胺基酸序列NTR的LCDR2，和具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的LCDR3。

【0062】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含由SEQ ID NO: 6組成的重鏈可變結構域 (VH) 和由SEQ ID NO: 7組成的輕鏈可變結構域 (VL)。

【0063】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體是妥沙單抗。

【0064】 在某些實施例中，所述ADC包含至少一種細胞毒性劑。

【0065】 在某些實施例中，所述細胞毒性劑係選自放射性同位素、蛋白質毒素、小分子毒素及其任何組合所組成的群組。

【0066】 在某些實施例中，所述小分子毒素係選自抗代謝物、DNA烷化劑、DNA交聯劑、DNA嵌入劑、抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑及其任何組合所組成的群組。

【0067】 在某些實施例中，所述抗微管劑係選自紫杉烷、長春花生物鹼、類美登素、秋水仙鹼、鬼臼毒素、灰黃黴素及其任何組合所組成的群組。

【0068】 在某些實施例中，所述類美登素係選自N2'-脫乙醯基-N2'-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素（DM1）、N2'-脫乙醯基-N-2'(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素（DM4）及其任何組合所組成的群組。

【0069】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體經由可切割或不可切割的连接子與所述至少一種細胞毒性劑共價附接。

【0070】 在某些實施例中，所述连接子係選自吡啶基二硫代丁酸N-琥珀醯亞胺酯（SPDB）、4-(吡啶-2-基二硫烷基)-2-磺基-丁酸（磺基-SPDB）、和(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺酯（SMCC）所組成的群組。

【0071】 在某些實施例中，所述ADC的特徵在於藥物與抗體的比率（DAR）的範圍為從1至10。

【0072】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗（tusamitamab ravtansine）。

【0073】 在某些實施例中，其中所述癌症以免疫組織化學定義的中等強度或高強度表現CEACAM5。

【0074】 在某些實施例中，所述癌症以中等強度（例如，在 $\geq 1\%$ 至 $< 50\%$

的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$) 表現CEACAM5。

【0075】 在某些實施例中，所述癌症以高強度（例如，在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$) 表現CEACAM5。

【0076】 在某些實施例中，所述癌症係選自結直腸癌、胃癌、胃食道結合部癌、食道癌、肺癌、子宮頸癌、胰腺癌、卵巢癌、甲狀腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、乳腺癌、肝癌、膽道癌（例如膽管癌）、攝護腺癌、和皮膚癌所組成的群組。

【0077】 在某些實施例中，所述癌症是胃癌、胃食道結合部癌或食道癌。

【0078】 在某些實施例中，所述癌症是肺癌。

【0079】 在某些實施例中，所述肺癌是非鱗狀非小細胞肺癌（NSQ NSCLC）。

【0080】 在某些實施例中，所述受試者患有晚期或轉移性NSQ NSCLC。

【0081】 在某些實施例中，所述受試者患有不含表皮生長因子受體(EGFR) 敏化突變或v-raf鼠肉瘤病毒致癌基因同系物B1 (BRAF) 突變或退行性淋巴瘤激酶/c-ros致癌基因1 (ALK/ROS) 改變的NSQ NSCLC。

【0082】 在某些實施例中，所述受試者沒有接受過用於治療所述癌症的先前全身化學療法。

【0083】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體是抗PD-1抗體。

【0084】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體係選自派姆單抗、納武單抗、西米普利單抗、信迪利單抗、多塔利單抗和替雷利珠單抗所組成的群組。

【0085】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0086】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體是抗PD-L1抗體。

【0087】 在某些實施例中，所述抗PD-L1抗體係選自阿特利珠單抗、阿維魯單抗和度伐魯單抗所組成的群組。

【0088】 在某些實施例中，所述基於鉑的化學療法係選自順鉑和卡鉑所組成的群組。

【0089】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC依序投予。

【0090】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體在所述ADC之前投予。

【0091】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1在所述ADC和所述基於鉑的化學療法之前投予。

【0092】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC同時投予。

【0093】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體、所述ADC和所述基於鉑的化學療法投予所述受試者持續至少四個週期。

【0094】 在某些實施例中，每個週期是約兩至六週。

【0095】 在某些實施例中，每個週期是約兩週。

【0096】 在某些實施例中，每個週期是約三週。

【0097】 在某些實施例中，每個週期是約六週。

【0098】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期選自：兩週、三週和四週。

【0099】 在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期選自：兩週、三週和六週。

【0100】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約200 mg至約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0101】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以選自200 mg、350 mg、360 mg和400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0102】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約60 mg/m²至約190 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0103】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0104】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0105】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0106】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0107】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者，並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0108】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0109】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約

400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者，並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0110】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體每六週投予一次，並且將所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0111】 在某些實施例中，所述方法包括向所述受試者投予順鉑。

【0112】 在某些實施例中，將所述順鉑以從38 mg/m²至75 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0113】 在某些實施例中，將所述順鉑以約75 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0114】 在某些實施例中，所述方法包括向所述受試者投予卡鉑。

【0115】 在某些實施例中，將所述卡鉑以約(目標AUC) × [(140 - 年齡) × (以kg計的體重)/血清肌酐 (mg/dL) × 72 (如果為女性則× 0.85) + 25]的劑量靜脈內投予所述受試者，其中所述目標AUC是從AUC 2.5至AUC 5。

【0116】 在某些實施例中，所述目標AUC是AUC 5。

【0117】 在某些實施例中，所述ADC是妥沙單抗，並且所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0118】 在一些實施例中，本公開文本的方法或用途進一步包括向受試者投予培美曲塞。

【0119】 本公開文本的一個態樣是治療癌症的方法，其包括向有需要的受試者投予有效量的 (i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物 (ADC)、(ii) 抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體、(iii) 基於鉑的化學療法、以及 (iv) 培美曲塞，其中所述癌症表現CEACAM5，從而治療所述癌症。在另一態樣，本公開文本提供了用

於治療癌症的包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物(ADC)，其中所述ADC適合用於與(i)抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體、(ii)基於鉑的化學療法、以及(iii)培美曲塞組合，從而治療所述癌症，其中所述癌症表現CEACAM5。

【0120】 本公開文本的一個態樣是一種(i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物(ADC)、(ii)抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體、(iii)基於鉑的化學療法、以及(iv)培美曲塞的組合，其以有效量用於治療有需要的受試者的癌症，其中所述癌症表現CEACAM5。

【0121】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含：具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCDR1，具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HCDR2，具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HCDR3，具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的LCDR1，具有胺基酸序列NTR的LCDR2，和具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的LCDR3。

【0122】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含由SEQ ID NO: 6組成的重鏈可變結構域(VH)和由SEQ ID NO: 7組成的輕鏈可變結構域(VL)。

【0123】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體是妥沙單抗。

【0124】 在某些實施例中，所述ADC包含至少一種細胞毒性劑。

【0125】 在某些實施例中，所述細胞毒性劑係選自放射性同位素、蛋白質毒素、小分子毒素及其任何組合所組成的群組。

【0126】 在某些實施例中，所述小分子毒素係選自抗代謝物、DNA烷化劑、DNA交聯劑、DNA嵌入劑、抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑及其任何組合所組成的群組。

【0127】 在某些實施例中，所述抗微管劑係選自紫杉烷、長春花生物鹼、類美登素、秋水仙鹼、鬼臼毒素、灰黃黴素及其任何組合所組成的群組。

【0128】 在某些實施例中，所述類美登素選自N2'-脫乙醯基-N2'-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素（DM1）、N2'-脫乙醯基-N-2'-(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素（DM4）及其任何組合所組成的群組。

【0129】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體經由可切割或不可切割的連接子與所述至少一種細胞毒性劑共價附接。

【0130】 在某些實施例中，所述連接子係選自吡啶基二硫代丁酸N-琥珀醯亞胺酯（SPDB）、4-(吡啶-2-基二硫烷基)-2-磺基-丁酸（磺基-SPDB）、和(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺酯（SMCC）所組成的群組。

【0131】 在某些實施例中，所述ADC的特徵在於藥物與抗體的比率（DAR）的範圍為從1至10。

【0132】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗（tusamitamab ravtansine）。

【0133】 在某些實施例中，所述癌症以免疫組織化學定義的中等強度或高強度表現CEACAM5。

【0134】 在某些實施例中，所述癌症以中等強度（在 $\geq 1\%$ 至 $< 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5。

【0135】 在某些實施例中，所述癌症以高強度（在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5。

【0136】 在某些實施例中，所述癌症係選自結直腸癌、胃癌、胃食道結合部癌、食道癌、肺癌、子宮頸癌、胰腺癌、卵巢癌、甲狀腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、乳腺癌、肝癌、膽道癌（例如膽管癌）、攝護腺癌、和皮膚癌所組成的群組。

【0137】 在某些實施例中，所述癌症是胃癌、胃食道結合部癌或食道癌。

【0138】 在某些實施例中，所述癌症是肺癌。

【0139】 在某些實施例中，所述肺癌是非鱗狀非小細胞肺癌（NSQ NSCLC）。

【0140】 在某些實施例中，所述受試者患有晚期或轉移性NSQ NSCLC。

【0141】 在某些實施例中，所述受試者患有不含表皮生長因子受體（EGFR）敏化突變或v-raf鼠肉瘤病毒致癌基因同系物B1（BRAF）突變或退行性淋巴瘤激酶/c-ros致癌基因1（ALK/ROS）改變的NSQ NSCLC。

【0142】 在某些實施例中，所述受試者沒有接受過用於治療所述癌症的先前全身化學療法。

【0143】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體是抗PD-1抗體。

【0144】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體係選自派姆單抗、納武單抗、西米普利單抗、信迪利單抗、多塔利單抗和替雷利珠單抗所組成的群組。

【0145】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0146】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體是抗PD-L1抗體。

【0147】 在某些實施例中，所述抗PD-L1抗體係選自阿特利珠單抗、阿維魯單抗和度伐魯單抗所組成的群組。

【0148】 在某些實施例中，所述基於鉑的化學療法係選自順鉑和卡鉑所組成的群組。

【0149】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述

ADC依序投予。

【0150】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體在所述ADC之前投予。

【0151】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體在所述ADC、所述基於鉑的化學療法、以及所述培美曲塞之前投予。

【0152】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC同時投予。

【0153】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體、所述ADC和所述基於鉑的化學療法投予所述受試者持續至少四個週期。

【0154】 在某些實施例中，每個週期是約兩至六週。

【0155】 在某些實施例中，每個週期是約兩週。

【0156】 在某些實施例中，每個週期是約三週。

【0157】 在某些實施例中，每個週期是約六週。

【0158】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期選自：兩週、三週和四週。

【0159】 在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期選自：兩週、三週和六週。

【0160】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約200 mg至約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0161】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以選自200 mg、350 mg、360 mg和400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0162】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約60 mg/m²至約190

mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0163】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0164】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0165】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0166】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0167】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者，並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0168】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0169】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者，並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0170】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體每六週投予一次，並且將所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0171】 在一些實施例中，所述方法包括向所述受試者投予順鉑。

【0172】 在某些實施例中，將所述順鉑以從38 mg/m²至75 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0173】 在某些實施例中，將所述順鉑以約 75 mg/m^2 的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0174】 在一些實施例中，所述方法包括向所述受試者投予卡鉑。

【0175】 在某些實施例中，將所述卡鉑以約 $(\text{目標AUC}) \times [(140 - \text{年齡}) \times (\text{以kg計的體重}) / \text{血清肌酐 (mg/dL)} \times 72 (\text{如果為女性則} \times 0.85) + 25]$ 的劑量靜脈內投予所述受試者，其中所述目標AUC是從AUC 2.5至AUC 5。

【0176】 在某些實施例中，所述目標AUC是AUC 5。

【0177】 在某些實施例中，將所述培美曲塞以從 250 mg/m^2 至 500 mg/m^2 的劑量靜脈內投予。

【0178】 在某些實施例中，將所述培美曲塞以約 500 mg/m^2 的劑量靜脈內投予。

【0179】 在某些實施例中，將所述培美曲塞在補充維生素後靜脈內投予。

【0180】 在某些實施例中，所述ADC是妥沙單抗，並且所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0181】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC約每三週投予一次，所述ADC是雷星-妥沙單抗並以約 120 mg/m^2 的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0182】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC約每三週投予一次，所述ADC是雷星-妥沙單抗並以約 150 mg/m^2 的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0183】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0184】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體以約 200 mg 的劑量靜脈內

投予所述受試者。

【0185】 在一些實施例中，本公開文本的項1涉及一種(i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物（ADC）和(ii) 抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體的組合，其以有效量用於治療有需要的受試者的癌症，其中所述癌症表現CEACAM5。

【0186】 在一些實施例中，本公開文本的項2涉及根據項1所述的組合，其中所述抗CEACAM5抗體包含具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCDR1、具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HCDR2、具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HCDR3、具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的LCDR1、具有胺基酸序列NTR的LCDR2、和具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的LCDR3。

【0187】 在一些實施例中，本公開文本的項3涉及根據項1或2所述的組合，其中所述抗CEACAM5抗體包含由SEQ ID NO: 6組成的重鏈可變結構域（VH）和由SEQ ID NO: 7組成的輕鏈可變結構域（VL）。

【0188】 在一些實施例中，本公開文本的項4涉及根據項1至3中任一項所述的組合，其中所述抗CEACAM5抗體是妥沙單抗。

【0189】 在一些實施例中，本公開文本的項5涉及根據項1至4中任一項所述的組合，其中所述ADC包含至少一種細胞毒性劑。

【0190】 在一些實施例中，本公開文本的項6涉及根據項5所述的組合，其中所述細胞毒性劑係選自放射性同位素、蛋白質毒素、小分子毒素及其任何組合所組成的群組。

【0191】 在一些實施例中，本公開文本的項7涉及根據項6所述的組合，其中所述小分子毒素係選自抗代謝物、DNA烷化劑、DNA交聯劑、DNA嵌入劑、

抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑及其任何組合所組成的群組。

【0192】 在一些實施例中，本公開文本的項8涉及根據項7所述的組合，其中所述抗微管劑係選自紫杉烷、長春花生物鹼、類美登素、秋水仙鹼、鬼臼毒素、灰黃黴素及其任何組合所組成的群組。

【0193】 在一些實施例中，本公開文本的項9涉及根據項8所述的組合，其中所述類美登素選自N2'-脫乙酰基-N2'-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素(DM1)、N2'-脫乙酰基-N2'-(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素(DM4)及其任何組合所組成的群組。

【0194】 在一些實施例中，本公開文本的項10及根據項5至9中任一項所述的組合，其中所述抗CEACAM5抗體經由可切割或不可切割的连接子與所述至少一種細胞毒性劑共價附接。

【0195】 在一些實施例中，本公開文本的項11涉及根據項10所述的組合，其中所述连接子係選自吡啶基二硫代丁酸N-琥珀酰亞胺酯(SPDB)、4-(吡啶-2-基二硫烷基)-2-磺基-丁酸(磺基-SPDB)、和(N-馬來酰亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀酰亞胺酯(SMCC)所組成的群組。

【0196】 在一些實施例中，本公開文本的項12涉及根據項1至11中任一項所述的組合，其中所述ADC的特徵在於藥物與抗體的比率(DAR)的範圍為從1至10。

【0197】 在一些實施例中，本公開文本的項13涉及根據項1至12中任一項所述的組合，其中所述ADC是雷星-妥沙單抗。

【0198】 在一些實施例中，本公開文本的項14涉及根據項1至13中任一項所述的組合，其中所述癌症以免疫組織化學定義的中等強度或高強度表現

CEACAM5。

【0199】 在一些實施例中，本公開文本的項15涉及根據項1至14中任一項所述的組合，其中所述癌症以中等強度（在 $\geq 1\%$ 至 $< 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5。

【0200】 在一些實施例中，本公開文本的項16涉及根據項1至14中任一項所述的組合，其中所述癌症以高強度（在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5。

【0201】 在一些實施例中，本公開文本的項17涉及根據項1至16中任一項所述的組合，其中所述癌症係選自結直腸癌、胃癌、胃食道結合部癌、食道癌、肺癌、子宮頸癌、胰腺癌、卵巢癌、甲狀腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、乳腺癌、肝癌、膽道癌（例如膽管癌）、攝護腺癌、和皮膚癌所組成的群組。

【0202】 在一些實施例中，本公開文本的項18涉及根據項17所述的組合，其中所述癌症是胃癌、胃食道結合部癌或食道癌。

【0203】 在一些實施例中，本公開文本的項19涉及根據項17所述的組合，其中所述癌症是肺癌。

【0204】 在一些實施例中，本公開文本的項20涉及根據項19所述的組合，其中所述肺癌是非鱗狀非小細胞肺癌（NSQ NSCLC）。

【0205】 在一些實施例中，本公開文本的項21涉及根據項20所述的組合，其中所述受試者患有晚期或轉移性NSQ NSCLC。

【0206】 在一些實施例中，本公開文本的項22涉及根據項20所述的組合，其中所述受試者患有不含表皮生長因子受體（EGFR）敏化突變或v-raf鼠肉瘤病毒致癌基因同系物B1（BRAF）突變或退行性淋巴瘤激酶/c-ros致癌基因1

(ALK/ROS) 改變的NSQ NSCLC。

【0207】 在一些實施例中，本公開文本的項23涉及根據項1至22中任一項所述的組合，其中所述受試者沒有接受過用於治療所述癌症的先前全身化學療法。

【0208】 在一些實施例中，本公開文本的項24涉及根據項1至23中任一項所述的組合，其中所述抗PD-1抗體係選自派姆單抗、納武單抗、西米普利單抗、信迪利單抗、多塔利單抗和替雷利珠單抗所組成的群組。

【0209】 在一些實施例中，本公開文本的項25涉及根據項24所述的組合，其中所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0210】 在一些實施例中，本公開文本的項26涉及根據項1至23中任一項所述的組合，其中所述抗PD-L1抗體係選自阿特利珠單抗、阿維魯單抗和度伐魯單抗所組成的群組。

【0211】 在一些實施例中，本公開文本的項27涉及根據項1至26中任一項所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC依序投予。

【0212】 在一些實施例中，本公開文本的項28涉及根據項1至26中任一項所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體在所述ADC之前投予。

【0213】 在一些實施例中，本公開文本的項29涉及根據項1至26中任一項所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC同時投予。

【0214】 在一些實施例中，本公開文本的項30涉及根據項1至29中任一項

所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約200 mg至約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0215】 在一些實施例中，本公開文本的項31涉及根據項30所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以選自200 mg、350 mg、360 mg和400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0216】 在一些實施例中，本公開文本的項32涉及根據項13至31中任一項所述的組合，其中將所述雷星-妥沙單抗以約60 mg/m²至約190 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0217】 在一些實施例中，本公開文本的項33涉及根據項32所述的組合，其中將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0218】 在一些實施例中，本公開文本的項34涉及根據項30至33中任一項所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0219】 在一些實施例中，本公開文本的項35涉及根據項34所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0220】 在一些實施例中，本公開文本的項36涉及根據項30至33中任一項所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0221】 在一些實施例中，本公開文本的項37涉及根據項36所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體每六週投予一次，並且將所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0222】 在一些實施例中，本公開文本的項38涉及根據項1至37中任一項所述的組合，其中所述ADC是雷星-妥沙單抗並且所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0223】 在一些實施例中，本公開文本的項39涉及根據項1至36中任一項所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC約每三週投予一次，所述ADC是雷星-妥沙單抗並以約120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0224】 在一些實施例中，本公開文本的項40涉及根據項1至36中任一項所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC約每三週投予一次，所述ADC是雷星-妥沙單抗並以約150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0225】 在一些實施例中，本公開文本的項41涉及根據項39或40所述的組合，其中所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0226】 在一些實施例中，本公開文本的項42涉及根據項39至41中任一項所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體以約200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0227】 在一些實施例中，本公開文本的項43涉及根據項1至38中任一項所述的組合，其進一步包括向所述受試者投予 (iii) 基於鉑的化學療法。

【0228】 在一些實施例中，本公開文本的項44涉及根據項43所述的組合，其中所述基於鉑的化學療法係選自順鉑和卡鉑所組成的群組。

【0229】 在一些實施例中，本公開文本的項45涉及根據項43或44所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體在所述ADC和所述基於鉑的化學療法之前投予。

【0230】 在一些實施例中，本公開文本的項46涉及根據項43至45中任一項所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體、所述ADC和所述基於鉑的化學療法投予所述受試者持續至少四個週期。

【0231】 在一些實施例中，本公開文本的項47涉及根據項39至42中任一項所述的組合，其中所述基於鉑的化學療法是順鉑。

【0232】 在一些實施例中，本公開文本的項48涉及根據項47所述的組合，其中將所述順鉑以從38 mg/m²至75 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0233】 在一些實施例中，本公開文本的項49涉及根據項48所述的組合，其中將所述順鉑以約75 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0234】 在一些實施例中，本公開文本的項50涉及根據項43至46中任一項所述的組合，其中所述基於鉑的化學療法是卡鉑。

【0235】 在一些實施例中，本公開文本的項51涉及根據項50所述的組合，其中將所述卡鉑以約(目標AUC) × [(140 - 年齡) × (以kg計的體重)/血清肌酐(mg/dL) × 72 (如果為女性則× 0.85) + 25]的劑量靜脈內投予所述受試者，其中所述目標AUC是從AUC 2.5至AUC 5。

【0236】 在一些實施例中，本公開文本的項52涉及根據項51所述的組合，其中所述目標AUC是AUC 5。

【0237】 在一些實施例中，本公開文本的項53涉及根據項1至52中任一項所述的組合，進一步包括向所述受試者投予培美曲塞。

【0238】 在一些實施例中，本公開文本的項54涉及根據項53所述的組合，其中將所述培美曲塞以從250 mg/m²至500 mg/m²的劑量靜脈內投予。

【0239】 在一些實施例中，本公開文本的項55涉及根據項54所述的組合，其中將所述培美曲塞以約500 mg/m²的劑量靜脈內投予。

【0240】 在一些實施例中，本公開文本的項56涉及根據項53至54中任一項所述的組合，其中將所述培美曲塞在補充維生素後靜脈內投予。

【0241】 在一些實施例中，本公開文本的項57涉及根據項53至56中任一項所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC約每三週投予一次，所述ADC是雷星-妥沙單抗並以約120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0242】 在一些實施例中，本公開文本的項58涉及根據項53至56中任一項所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC約每三週投予一次，所述ADC是雷星-妥沙單抗並以約150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0243】 在一些實施例中，本公開文本的項59涉及根據項57或58所述的組合，其中所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0244】 在一些實施例中，本公開文本的項60涉及根據項57至59中任一項所述的組合，其中將所述抗PD-1抗體以約200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【圖式簡單說明】

【0245】 圖1是描繪了根據本公開文本的實施例的2期臨床試驗的A部分、

B部分和C部分中雷星-妥沙單抗劑量的決策過程的示意圖。

【0246】 圖2是描繪了根據本公開文本的實施例的2期臨床試驗的A部分的研究設計的示意圖。

【0247】 圖3是描繪了根據本公開文本的實施例的2期臨床試驗的B部分的研究設計的示意圖。

【0248】 圖4是描繪了根據本公開文本的實施例的2期臨床試驗的C部分的研究設計的示意圖。

【0249】 圖5A和 圖5B示出了免疫綴合物huMAb2-3-SPDB-DM4和抗muPD-1抗體作為單一藥劑或作為組合針對在C57Bl/6小鼠中的皮下結腸MC38同系腫瘤模型的活性。按處理組的腫瘤體積演變。曲線代表每組每天的中位數 + 或 - 最大投予劑量（MAD）。

【0250】 圖6A和 圖6B示出了免疫綴合物huMAb2-3-SPDB-DM4和抗mu/huPD-L1抗體作為單一藥劑或作為組合針對在C57Bl/6小鼠中的皮下結腸MC38同系腫瘤模型的活性。按處理組的腫瘤體積演變。曲線代表每組每天的中位數 + 或 - MAD。

【實施方式】

【0251】 本公開文本提供了醫藥組成物和使用這些組成物治療癌症（例如，肺癌，包括NSQ NSCLC）以及改善所述疾病的至少一種症狀的方法。這些組成物包括特異性結合（CEACAM5）的至少一種抗體。

【0252】 雷星-妥沙單抗是一種免疫綴合物ADC，其將人類化抗CEACAM5抗體（妥沙單抗）和類美登素衍生物4（DM4）[N2'-脫乙醯基-N2'-(4-

甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素]（一種有效的抗有絲分裂劑，其抑制微管組裝）組合在一起。DM4透過優化的連接子SPDB[N-琥珀醯亞胺基4-(2-吡啶二硫代)-丁酸酯]與抗體共價結合，所述連接子在血漿中穩定並可在細胞內裂解。在標靶癌細胞中結合和內化後，ADC被降解，釋放細胞毒性DM4代謝物。

【0253】 雷星-妥沙單抗特异性結合人CEACAM5的A3B3結構域，並且不識別結構中呈現A或/和B結構域的其他CEACAM（CEACAM1、CEACAM6、CEACAM7和CEACAM8）。裸抗體和ADC以約0.02 nM的親和力與重組人類CEACAM5結合（ELISA），並對表現CEACAM5的腫瘤細胞表現出高親和力（ K_D^{APP} 0.24 – 0.68 nM）。

【0254】 與CEACAM5抗原結合後，雷星-妥沙單抗透過抗原介導的內吞作用被癌細胞內化，遞送至溶酶體並降解為離胺酸連接的衍生物離胺酸-SPDB-DM4。離胺酸-SPDB-DM4進一步降解為DM4，隨後發生S-甲基化形成甲基-DM4[Me-DM4]；所有三種代謝物都透過結合微管蛋白和抑制微管聚合而具有強大的細胞毒性活性。

【0255】 如本文所用，表現CEACAM5的癌症是指幾種類型的癌症，包括結直腸癌、胃癌、胃食道結合部癌、食道癌、肺癌、子宮頸癌、胰腺癌、卵巢癌、甲狀腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、乳腺癌、肝癌、膽道癌（例如，膽管癌）、攝護腺癌、和皮膚癌。在一些實施例中，所述癌症是肺癌。在一些實施例中，所述肺癌是非鱗狀非小細胞肺癌。

【0256】 在某些實施例中，所述癌症是CEACAM5中度表現者。CEACAM5中度表現者在 $\geq 1\%$ 至 $< 50\%$ 的表現腫瘤細胞群中具有 $\geq 2+$ 強度，如使用免疫組織化學所測量的。

【0257】 在某些實施例中，所述癌症是CEACAM5高表現者。CEACAM5高表現者在 $\geq 50\%$ 的表現腫瘤細胞群中具有 $\geq 2+$ 強度，如使用免疫組織化學所測量的。CEACAM5高表現者代表約20%的肺癌。

【0258】 在1/2期研究中在經過高度預治療的CEACAM5高表現者中分析了單一療法中的ADC。所述ADC展示了具有競爭力的總體反應率（ORR）和反應持續時間（DoR）。最常見的藥物不良反應（ADR）是眼部毒性（在不中止治療的情況下可逆轉）和最小的血液學/神經毒性。

非小細胞肺癌

【0259】 非小細胞肺癌是一種惡性（癌）細胞在肺組織中形成的疾病。吸菸是所述疾病的主要原因。這是一種不同於小細胞肺癌的上皮性肺癌。有幾種類型的非小細胞肺癌。每種類型的非小細胞肺癌具有不同種類的癌細胞。每種類型的癌細胞以不同的方式生長和擴散。非小細胞肺癌的類型以癌症中發現的細胞種類以及細胞在顯微鏡下的外觀命名：(1) 鱗狀細胞癌：始於鱗狀細胞的癌症，鱗狀細胞是薄而扁平的細胞，看起來像魚鱗。這也稱為表皮樣癌。(2) 大細胞癌：可始於幾種類型的大細胞的癌症。(3) 腺癌：始於在肺泡襯裡內並產生如黏液的物質的細胞的癌症。

【0260】 使用抗體藥物綴合物（ADC）選擇性地將強效細胞毒素靶向腫瘤細胞現已顯示是治療癌症的有效策略，正如最近批准用於治療何杰金氏淋巴瘤的維汀-布侖妥昔單抗和用於治療復發轉移性HER2+乳腺癌的恩美-曲妥珠單抗（T-DM1）所證明的那樣（Younes A等人，2012 J Clin Oncol.30(18):2183-9；Verma, S. 等人, 2012 N Engl J Med.19:1783-91）。醫療需求未滿足的許多其他惡

性疾病可以從此類治療選擇中受益。ADC的作用機制始於其與在腫瘤細胞上充分表現的特定抗原的結合，以實現藥物的選擇性和有效內化。

【0261】 根治性手術（例如全肺切除術、葉切除術、肺段切除術或楔形切除術、袖狀切除術）是適合I期NSCLC患者的護理標準。輔助治療應僅作為調查試驗的一部分提供。II期和IIIA期基於順鉑的輔助化學療法仍然是完全切除NSCLC腫瘤的金標準。與順鉑組合使用或相互組合使用的其他化學治療劑可包括卡鉑、紫杉醇（Taxol）、白蛋白結合型紫杉醇（nab-紫杉醇、Abraxane）、多西他賽（Taxotere）、吉西他濱（Gemzar）、長春瑞濱（Navelbine）、伊立替康（Camptosar）、依託泊苷（VP-16）、長春鹼和培美曲塞（Alimta）。此外，放射療法可用於患有N2淋巴結的患者。在晚期IIIB/IV期或不能手術的NSCLC患者中，治療可包括多個週期的基於順鉑的化學療法加第3代細胞毒性劑或細胞生長抑制藥物（抗EGFR、抗VEGFR）。（參見Zarogoulidis等人，J Thorac Dis.2013年9月; 5(增刊4): S389–S396.）

【0262】 包括肺癌的癌症的治療可包括血管生成抑制劑、表皮生長因子受體（EGFR）抑制劑和免疫檢查點抑制劑。

【0263】 血管生成抑制劑可包括但不限於阿昔替尼（Inlyta）、貝伐單抗（Avastin）、卡博替尼（Cometriq）、依羅莫司（Afinitor、Zortress）、來那度胺（Revlimid）、帕唑帕尼（Votrient）、雷莫蘆單抗（Cyramza）、瑞戈非尼（Stivarga）、索拉非尼（Nexavar）、舒尼替尼（Sutent）、沙利度胺（Synovir、Thalomid）、凡德他尼（Caprelsa）和Ziv-阿柏西普（Zaltrap）。

【0264】 EGFR抑制劑可包括但不限於吉非替尼（Iressa）、厄洛替尼（Tarceva）、拉帕替尼（Tykerb）、西妥昔單抗（Erbix）、來那替尼（Nerlynx）、

奧希替尼（Tagrisso）、帕尼單抗（Vectibix）、凡德他尼（Caprelsa）、耐昔妥珠單抗（Protrazza）和達克替尼（Vizimpro）。

【0265】 免疫檢查點抑制劑可包括但不限於程式性死亡受體1（PD-1）結合劑（例如，派姆單抗、納武單抗、西米普利單抗、信迪利單抗、多塔利單抗和替雷利珠單抗）、程式性死亡蛋白配體1（PD-L1）結合劑（例如，阿特利珠單抗、阿維魯單抗、度伐魯單抗）、CTLA-4結合劑（例如，伊匹單抗）、OX40或OX40L結合劑、腺苷A2A受體結合劑、B7-H3結合劑、B7-H4結合劑、BTLA結合劑、吡啶胺2,3-雙加氧酶結合劑、殺傷細胞免疫球蛋白樣受體（KIR）結合劑、淋巴細胞活化基因3（LAG-3）結合劑、菸鹼胺腺嘌呤二核苷酸磷酸NADPH氧化酶亞型（NOX2）結合劑、T細胞免疫球蛋白結構域和黏蛋白結構域3（TIM-3）結合劑、T細胞活化V結構域Ig抑制因子（VISTA）結合劑、糖皮質激素誘導的TNFR家族相關基因（GITR）結合劑和唾液酸結合免疫球蛋白型凝集素7（SIGLEC7）結合劑。

CEACAM5和適應證：

【0266】 癌胚抗原（CEA）是一種參與細胞黏附的糖蛋白。CEA於1965年首次被鑒定（Gold和Freedman, J Exp Med, 121, 439, 1965）為通常在妊娠期的前六個月由胎兒腸道表現的以及在胰腺癌、肝癌和結腸癌中被發現的蛋白質。CEA家族屬於免疫球蛋白超家族。CEA家族由18個基因組成，細分為兩個蛋白質亞組：癌胚抗原相關細胞黏附分子（CEACAM）亞組和妊娠特異性糖蛋白亞組（Kammerer & Zimmermann, BMC Biology 2010, 8:12）。

【0267】 在人類中，CEACAM亞組由7個成員組成：CEACAM1、

CEACAM3、CEACAM4、CEACAM5、CEACAM6、CEACAM7、CEACAM8。

大量研究已顯示，與最初鑒定的CEA相同，CEACAM5在結直腸、胃、胃食道結合部、食道、肺、乳腺、攝護腺、卵巢、子宮頸和膀胱腫瘤細胞表面上高度表現並且在少數正常上皮組織（如結腸中的柱狀上皮細胞和杯狀細胞、胃中的頸黏液細胞以及食道和子宮頸中的鱗狀上皮細胞）中弱表現（Hammarström等人2002, 「Tumor Markers, Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications」編輯Diamandis E. P.等人, AACCC Press, 華盛頓, 第375頁）。因此，CEACAM5可能構成適用於腫瘤特異性靶向方法（如免疫綴合物）的治療標靶。

【0268】 CEACAM家族成員的胞外結構域由重複的免疫球蛋白樣（Ig樣）結構域構成，所述免疫球蛋白樣結構域根據序列同源性被分類為3種類型：A、B和N。CEACAM5含有七個這樣的結構域，即N、A1、B1、A2、B2、A3和B3。

【0269】 在一態樣，CEACAM5 A1、A2和A3結構域，以及在另一態樣，B1、B2和B3結構域顯示出高的序列同源性，人類CEACAM5的A結構域呈現出從84%至87%的成對序列相似性，並且B結構域為從69%至80%。此外，在其結構中呈現A和/或B結構域的其他人類CEACAM成員，即CEACAM1、CEACAM6、CEACAM7和CEACAM8，顯示出與人CEACAM5的同源性。特別地，人CEACAM6蛋白的A和B結構域分別顯示出與人CEACAM5的A1和A3結構域以及B1至B3結構域中的任何一個的序列同源性，其甚至高於在人CEACAM5的A結構域和B結構域中觀察到的。

【0270】 本公開文本的一個實施例是一種治療癌症的方法，其中所述癌症表現CEACAM5。

【0271】 在一個實施例中，所述癌症係選自結直腸癌、胃癌、胃食道結合

部癌、食道癌、肺癌、子宮頸癌、胰腺癌、卵巢癌、甲狀腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、乳腺癌、肝癌、膽道癌（例如膽管癌）、攝護腺癌、和皮膚癌所組成的群組。

【0272】 在一個實施例中，所述癌症是胃癌、胃食道結合部癌或食道癌。

【0273】 在一個實施例中，所述癌症是肺癌。

【0274】 在一個實施例中，所述癌症是非鱗狀非小細胞肺癌（NSQ-NSCLC）。

抗CEACAM5抗體：

【0275】 鑒於CEA靶向診斷或治療目的，產生許多抗CEA抗體。針對相關抗原的特異性一直在此領域中作為問題而被提及，例如由Sharkey等人（1990, Cancer Research 50, 2823）提及的。由於上述同源性，先前描述的一些抗體可能表現出與存在於不同免疫球蛋白結構域中的CEACAM5重複表位的結合，顯示出與其他CEACAM成員（如CEACAM1、CEACAM6、CEACAM7或CEACAM8）的交叉反應性，缺乏對CEACAM5的特異性。鑒於CEA靶向療法，抗CEACAM5抗體的特異性是希望的，使得其與表現人類CEACAM5的腫瘤細胞結合，但不與表現其他CEACAM成員的一些正常組織結合。值得注意的是，CEACAM1、CEACAM6和CEACAM8已被描述為是由人類和非人類靈長類動物的嗜中性白血球表現的（Ebrahimmnejad等人，2000, Exp Cell Res, 260, 365；Zhao等人，2004, J Immunol Methods 293, 207；Strickland等人，2009 J Pathol, 218, 380），其中它們已顯示會調節顆粒球生成以及在免疫反應中發揮作用。

【0276】 ADC雷星-妥沙單抗已顯示能夠在結合後被表現CEACAM5的細

胞內化，並在體外誘導對腫瘤細胞的細胞毒性活性。雷星-妥沙單抗還能夠明顯抑制荷載人類原發性結腸癌和胃癌的小鼠體內的腫瘤生長。參見WO 2014/079886，將其通過引用以其整體併入本文。

【0277】 如本文所用，術語「約」在定量術語中是指它所修飾的值的加或減10%（如果所述值不可再分，如分子或核苷酸的數量，則四捨五入到最接近的整數）。例如，片語「約100 mg」將涵蓋90 mg至110 mg，包含端值；片語「約2500 mg」將涵蓋2250 mg至2750 mg。當應用於百分比時，術語「約」是指相對於所述百分比的加或減10%。例如，片語「約20%」將涵蓋18%至22%，並且「約80%」將涵蓋72%至88%，包含端值。此外，在本文中結合定量術語使用「約」的情況下，應理解，除將值加或減10%以外，也設想和描述了定量術語的精確值。例如，術語「約23%」明確地設想、描述並包括精確的23%。

【0278】 應注意，術語「一個/一種（a）」或「一個/一種（an）」實體是指一個/一種或多個/多種所述實體；例如，「一種症狀」應理解為代表一種或多種症狀。因此，術語「一個/一種（a）」（或「一個/一種（an）」）、「一個/一種或多個/多種」和「至少一個/至少一種」在本文中可以互換使用。

【0279】 此外，本文使用的「和/或」被視為兩個指定特徵或組分中的每一個與或不與其他特徵或組分的特定公開。因此，如在本文中以片語如「A和/或B」使用的術語「和/或」旨在包括「A和B」、「A或B」、「A」（單獨）和「B」（單獨）。同樣地，在諸如「A、B和/或C」的片語中使用的術語「和/或」旨在涵蓋以下方面中的每一個：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A（單獨）；B（單獨）；以及C（單獨）。

【0280】 應理解，無論在本文中將多態樣用語言「包含」來描述的情況如

何，還提供以「由.....組成」和/或「基本上由.....組成」措辭描述的其他類似態樣。

【0281】 如本文所用，「CEACAM5」指的是「癌胚抗原相關細胞黏附分子5」，也稱為「CD66e」（分化簇66e）或CEA。CEACAM5是一種參與細胞黏附的糖蛋白。CEACAM5特別高表現於結直腸、胃、胃食道結合部、食道、肺和子宮腫瘤細胞的表面上。

【0282】 全長人類CEACAM5的參考序列，包括信號肽（位置1-34）和前肽（位置686-702），可從GenBank資料庫在登錄號為AAA51967.1下獲得。已鑒定出五個非同義SNP，其頻率在白種人群中高於2%，其中四個位於人類CEACAM5的N結構域（位置80、83、112、113），最後一個位於A2結構域（位置398）。

【0283】 應理解，無論在本文中將多態樣或實施例用語言「包含」來描述的情況如何，還提供以「由.....組成」和/或「基本上由.....組成」措辭描述的其他類似態樣。

【0284】 如本文所用，術語「抗體」還包括完整抗體分子的抗原結合片段。如本文所用，術語抗體的「抗原結合部分」、抗體的「抗原結合片段」等包括特異性結合抗原以形成複合物的任何天然存在的、可酶促獲得的、合成的或基因工程化的多肽或糖蛋白。抗體的抗原結合片段可以使用任何合適的標準技術，如蛋白水解消化或涉及操縱和表現編碼抗體可變結構域和任選恒定結構域的DNA的重組基因工程技術，例如從完整抗體分子衍生。這種DNA是已知的和/或容易從例如商業來源、DNA文庫（包括例如噬菌體-抗體文庫）獲得，或可以合成。DNA可以按化學方式或通過使用分子生物學技術進行測序和操縱，例如，

以將一個或多個可變結構域和/或恒定結構域排列成合適的組態，或引入密碼子，產生半胱胺酸殘基，修飾、添加胺基酸或使之缺失等。

【0285】 抗原結合片段的非限制性例子包括：(i) Fab片段；(ii) F(ab')₂片段；(iii) Fd片段；(iv) Fv片段；(v) 單鏈Fv（scFv）分子；(vi) dAb片段；以及 (vii) 由模擬抗體高變區（例如，分離的互補決定區（CDR），如CDR3肽）或受限FR3-CDR3-FR4肽的胺基酸殘基組成的最小識別單位。其他工程化分子如結構域特異性抗體、單結構域抗體、結構域缺失抗體、嵌合抗體、CDR移植抗體、雙抗體、三抗體、四抗體、微型抗體、VHH或NANOBODY®（例如單價VHH和二價VHH）、小的模組化免疫藥物（SMIP）和鯊魚可變IgNAR結構域也涵蓋在如本文所用的表述「抗原結合片段」內。

【0286】 抗體的抗原結合片段通常將包含至少一個可變結構域。可變結構域可以具有任何大小或胺基酸組成，並且通常包含至少一個與一個或多個架構序列相鄰或同在框內的CDR。在其中VH結構域與VL結構域相締合的抗原結合片段中，VH結構域和VL結構域可以按任何適合的排列相對彼此定位。例如，可變區可以是二聚體並含有VH-VH、VH-VL或VL-VL二聚體。可替代地，抗體的抗原結合片段可以含有單體VH或VL結構域。

【0287】 在某些實施例中，抗體的抗原結合片段可以含有與至少一個恒定結構域共價連接的至少一個可變結構域。可以在抗體的抗原結合片段內發現的可變結構域和恒定結構域的非限制性示例性組態包括：(i) VH-CH1；(ii) VH-CH2；(iii) VH-CH3；(iv) VH-CH1-CH2；(v) VH-CH1-CH2-CH3；(vi) VH-CH2-CH3；(vii) VH-CL；(viii) VL-CH1；(ix) VL-CH2；(x) VL-CH3；(xi) VL-CH1-CH2；(xii) VL-CH1-CH2-CH3；(xiii) VL-CH2-CH3；和 (xiv) VL-CL。在可變結構域和恒定

結構域的任何組態中，包括上文列出的任何示例性組態，可變結構域和恒定結構域可以彼此直接連接或可以透過完整或部分鉸鏈或連接子區連接。在各種實施例中，鉸鏈區可以由至少2個（例如，5、10、15、20、40、60或更多個）胺基酸組成，其導致單個多肽分子中相鄰可變結構域和/或恒定結構域之間的柔性或半柔性連接。此外，在各種實施例中，抗體的抗原結合片段可以包含上文列出的任何可變結構域和恒定結構域組態的同型二聚體或異型二聚體（或其他多聚體），彼此非共價締合和/或與一個或多個單體VH或VL結構域非共價締合（例如，通過一個或多個雙硫鍵）。

【0288】 在具體實施例中，用於本公開文本的方法的抗體或抗體片段可以是多特異性抗體，其可以對一種靶多肽的不同表位具有特異性，或者可以含有對多於一種靶多肽的表位具有特異性的抗原結合結構域。可以用於本公開文本的上下文中的示例性雙特異性抗體形式涉及使用第一免疫球蛋白（Ig）CH3結構域和第二Ig CH3結構域，其中所述第一Ig CH3結構域和所述第二Ig CH3結構域彼此相差至少一個胺基酸，並且其中與缺乏所述胺基酸差異的雙特異性抗體相比，至少一個胺基酸差異降低了所述雙特異性抗體與蛋白A的結合。在一個實施例中，所述第一Ig CH3結構域結合蛋白A及所述第二Ig CH3結構域含有減少或消除蛋白A結合的突變，如H95R修飾（根據IMGT外顯子編號；根據EU編號為H435R）。所述第二CH3還可以包含Y96F修飾（根據IMGT；根據EU為Y436F）。在IgG1抗體的情況下，可以在所述第二CH3中發現的其他修飾包括：D16E、L18M、N44S、K52N、V57M和V82I（根據IMGT；根據EU為D356E、L358M、N384S、K392N、V397M和V422I）；在IgG2抗體的情況下，則為N44S、K52N和V82I（根據IMGT；根據EU為N384S、K392N和V422I）；並且在IgG4抗體的情況下，則為Q15R、N44S、

K52N、V57M、R69K、E79Q和V82I(根據IMGT;根據EU為Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q和V422I)。

【0289】 上述雙特異性抗體形式的變異被設想在本公開文本的範圍內。在各種實施例中，任何多特異性抗體形式，包括本文公開的示例性雙特異性抗體形式，可以使用本領域中可利用的常規技術來改編，使其適用於抗CEACAM5抗體的抗原結合片段情形。

【0290】 如與對應種系序列相比，本文公開的CEACAM5抗體可以包含重鏈和輕鏈可變結構域的架構和/或CDR區中的一個或多個胺基酸取代、插入和/或缺失。透過將本文公開的胺基酸序列與可從例如公共抗體序列資料庫獲得的種系序列相比較，可以容易地確定此類突變。本公開文本包括源自本文公開的任何胺基酸序列的抗體及其抗原結合片段，其中一個或多個架構和/或CDR區內的一個或多個胺基酸回復突變至一個或多個對應種系殘基或者一個或多個對應種系殘基的保守胺基酸取代(天然或非天然)(此類序列變化在本文中稱為「種系回復突變」)。本領域具有通常知識者可以容易地從本文公開的重鏈和輕鏈可變區序列開始產生包括一個或多個單獨種系回復突變或其組合的許多抗體和抗原結合片段。在某些實施例中，VH和/或VL結構域內的所有架構殘基和/或CDR殘基回復突變到種系序列。在其他實施例中，僅將某些殘基突變回種系序列，例如，僅在FR1的前8個胺基酸內或在FR4的最後8個胺基酸內發現的突變殘基，或僅在CDR1、CDR2或CDR3中發現的突變殘基。此外，本公開文本的抗體可以含有架構和/或CDR區內的兩個或更多個種系回復突變的任何組合，即，其中某些單獨殘基回復突變到種系序列，同時保留不同於種系序列的某些其他殘基。一旦獲得，則可以容易地測試含有一個或多個種系回復突變的抗體和抗原結合

片段的一種或多種所希望特性，如改善的結合特異性、增加的結合親和力、改進或增強的拮抗或激動生物學特性（視情況而定）、降低的免疫原性等。以這種一般方式獲得的抗體和抗原結合片段涵蓋在本公開文本內。

【0291】 抗體的恒定區在抗體固定補體和介導細胞依賴性細胞毒性的能力上是重要的。因此，可以基於對於抗體來說介導細胞毒性是否是理想的來選擇抗體的同種型。

【0292】 如本文所用，術語「人類抗體」旨在包括具有源自人種系免疫球蛋白序列的可變區和恒定區的抗體。儘管如此，在各種實施例中，本公開文本中表徵的人類抗體（例如在CDR中，並且在一些實施例中是在CDR3中）可以包括不由人類種系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基（例如，透過體外隨機或位點特異性誘變或透過體內體細胞突變引入的突變）。然而，如本文所用，術語「人類抗體」不旨在包括其中源自另一種哺乳動物物種（如小鼠）的種系的CDR序列已經被移植到人類架構序列上的抗體。

【0293】 如本文所用，術語「重組人類抗體」旨在包括通過重組方式製備、表現、產生或分離的所有人類抗體，如使用轉染到宿主細胞中的重組表現載體表現的抗體（下文進一步描述），從重組的組合人類抗體文庫（下文進一步描述）分離的抗體，從對於人類免疫球蛋白基因為轉基因的動物（例如小鼠）分離的抗體（參見例如，Taylor等人 (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295，將其通過引用以其整體併入本文），或透過涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接到其他DNA序列的任何其他方式製備、表現、產生或分離的抗體。此類重組人類抗體具有源自人類種系免疫球蛋白序列的可變區和恒定區。然而，在某些實施例中，對此類重組人類抗體進行體外誘變（或者，當使用對於人類Ig序列為轉基因

的動物時，進行體內體細胞誘變），從而儘管重組抗體的VH和VL區的胺基酸序列源自人類種系VH和VL序列且與其相關，但是重組抗體的VH和VL區的胺基酸序列為可能不是天然存在於體內人類抗體種系庫內的序列。

【0294】 人類抗體可以以兩種與鉸鏈異質性相關聯的形式存在。在一個實施例中，免疫球蛋白分子包含大約150-160 kDa的穩定四鏈構建體，其中二聚體通過鏈間重鏈雙硫鍵保持在一起。在另一個實施例中，二聚體不經由鏈間雙硫鍵連接，並且形成約75-80 kDa的分子，其由共價偶聯的輕鏈和重鏈（半抗體）構成。這些實施例/形式極難以分離，即使在親和純化後也是如此。

【0295】 術語「人類化抗體」或「人類化的抗體」是指這樣的抗體，所述抗體是完全或部分非人來源的並且所述抗體已經被修飾以替代某些胺基酸，例如在VH和VL結構域的架構區中的，以便避免或最小化人類的免疫反應。人類化抗體的恒定結構域在很多時候是人類CH和CL結構域。

【0296】 許多用於抗體序列人類化（humanisation/humanization）的方法是本領域已知的；參見例如Almagro & Fransson (2008) Front Biosci 13:1619-1633的綜述。一種常用的方法是CDR移植或抗體重塑，其涉及將供體抗體（通常是小鼠抗體）的CDR序列移植到具有不同特異性的人類抗體的架構支架中。由於CDR移植可能降低CDR移植的非人類抗體的結合特異性和親和力，從而降低其生物學活性，因此可以在CDR移植的抗體的選定位置處引入回復突變，以便保留親本抗體的結合特異性和親和力。可以使用文獻和抗體資料庫中可用的資訊來進行可能的回復突變的位置鑒定。作為回復突變的候選者的胺基酸殘基通常是位於抗體分子表面的那些殘基，而被掩埋或具有低程度的表面暴露的殘基通常不會被改變。CDR移植和回復突變的替代性人類化技術是表面重塑，其中保

留了非人類起源的非表面暴露殘基，而表面殘基則改變為人類殘基。另一種替代技術被稱為「引導選擇」（Jespersen等人 (1994) *Biotechnology* 12, 899），並且可以用於從鼠類抗體衍生保留了親本抗體的表位和結合特性的完全人類抗體。

【0297】 在各完整IgG同種型中第二種形式出現的頻率是歸因於但不限於與抗體的鉸鏈區同種型相關的結構差異。人類IgG4鉸鏈的鉸鏈區中的單個胺基酸取代可以將第二種形式的出現率（Angal等人，(1993) *Molecular Immunology* 30:105，將其通過引用以其整體併入）顯著降低至通常使用人類IgG1鉸鏈觀察到的水準。在各種實施例中，本公開文本涵蓋在鉸鏈區、CH2區或CH3區中具有一個或多個突變的抗體，所述突變例如在製造上可能是期望的，以改善所期望抗體形式的產率。

【0298】 如本文所用，「分離的抗體」意指已被鑒定並從它的天然環境的至少一種組分分離和/或回收的抗體。例如，已從生物體的至少一種組分或從其中天然存在或天然產生抗體的組織或細胞中分離或除去的抗體是「分離的抗體」。在各種實施例中，分離的抗體還包括重組細胞內的原位抗體。在其他實施例中，分離的抗體是已經受至少一個純化或分離步驟的抗體。在各種實施例中，分離的抗體可以基本上不含其他細胞材料和/或化學品。

【0299】 術語「特異性結合」等意指抗體或其抗原結合片段與抗原形成在生理條件下相對穩定的複合物。用於確定抗體是否特異性結合抗原的方法是本領域熟知的，並且包括例如平衡透析、表面等離子體共振等。例如，如本文所用，「特異性結合」CEACAM5的抗體包括以如下KD（如在表面等離子體共振測定中所測量）結合CEACAM5的抗體或其部分：小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約300 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約90 nM、小於約80 nM、

小於約70 nM、小於約60 nM、小於約50 nM、小於約40 nM、小於約30 nM、小於約20 nM、小於約10 nM、小於約5 nM、小於約4 nM、小於約3 nM、小於約2 nM、小於約1 nM或約0.5 nM。特異性結合還可以表徵為解離常數為至少約 1×10^{-6} M或更小。在其他實施例中，解離常數為至少約 1×10^{-7} M、 1×10^{-8} M、或 1×10^{-9} M。然而，特異性結合人類CEACAM5的分離的抗體可能與其他抗原，如來自其他（非人類）物種的CEACAM5分子具有交叉反應性。

【0300】 如本文所用，術語「表面等離子體共振」是指一種光學現象，它允許通過例如使用BIAcore™系統（Biacore Life Sciences division of GE Healthcare，皮斯卡塔韋，新澤西州）檢測生物感測器矩陣內蛋白質濃度的改變來分析即時相互作用。

【0301】 如本文所用，術語「KD」旨在是指抗體-抗原相互作用的平衡解離常數。

【0302】 「親和力」在理論上由整個抗體和抗原之間的平衡締合來定義。它可以透過多種已知方法進行實驗評估，如使用表面等離子體共振測量締合和解離速率，或在免疫化學測定（ELISA、FACS）中測量EC50（或表觀KD）。在這些測定中，EC50是在某個指定暴露時間後，誘導針對限定濃度的抗原（透過ELISA（酶聯免疫吸附測定））或表現抗原的細胞（透過FACS（螢光啟動細胞分選））的在基線與最大值之間的反應的抗體濃度。

【0303】 在對以下兩種抗原的EC50在類似範圍內時，與抗原1（Ag1）結合的單株抗體可與抗原2（Ag2）「交叉反應」。在本申請中，當Ag2的親和力與Ag1的親和力的比率等於或小於10（例如5、2、1或0.5）時，與Ag1結合的單株抗體可與Ag2交叉反應，兩種抗原的親和力是用相同方法測量的。

【0304】 對人類CEACAM5或對食蟹猴CEACAM5的親和力可在使用可溶性重組CEACAM5作為捕獲抗原的ELISA中確定為EC50值。

【0305】 本公開文本的抗體還可以具有表觀解離常數（表觀KD），這可以透過對腫瘤細胞株MKN45（DSMZ，ACC 409）或源自患者的異種移植腫瘤細胞（CR-IGR-034P，可獲得自OncoDesign Biotechnology，腫瘤收集CReMEC）進行FACS分析來確定，其為 ≤ 25 nM，例如 ≤ 20 nM、 ≤ 10 nM、 ≤ 5 nM、 ≤ 3 nM或 ≤ 1 nM。表觀KD可在0.01至20 nM範圍內，或可在0.1至20 nM、0.1至10 nM或0.1至5 nM範圍內。

【0306】 此外，根據本公開文本的抗體已顯示能夠透過免疫組織化學在冷凍和福馬林固定石蠟包埋（FFPE）組織切片中檢測CEACAM5表現。

【0307】 術語「表位」是指與抗體分子可變區中稱為互補位（paratope）的特異性抗原結合位點相互作用的抗原決定簇。單一抗原可以具有多於一個表位。因此，不同的抗體可以與抗原上的不同區域結合，並且可以具有不同的生物學效應。表位可以是構形的或線性的。透過來自線性多肽鏈的不同區段的空間並列胺基酸產生構形表位。線性表位是由多肽鏈中相鄰的胺基酸殘基產生的表位。在某些情況下，表位可包括抗原上的糖、磷醯基基團或磺醯基基團的部分。

【0308】 在各種實施例中，與衍生所述抗體的對應種系序列相比，可用於本文所述方法的抗CEACAM5抗體可以在重鏈和輕鏈可變結構域的架構和/或CDR區中包含一個或多個胺基酸取代、插入和/或缺失。透過將本文公開的胺基酸序列與可從例如公共抗體序列資料庫獲得的種系序列相比較，可以容易地確定此類突變。在各種實施例中，本公開文本包括涉及使用抗體及其抗原結合片

段的方法，所述抗體及其抗原結合片段源自本文公開的任何胺基酸序列，其中一個或多個架構和/或CDR區內的一個或多個胺基酸突變為衍生所述抗體的種系序列的一個或多個對應殘基，或另一個人種系序列的一個或多個對應殘基，或所述一個或多個對應種系殘基的保守胺基酸取代（此類序列變化在本文中統稱為「種系突變」）。可以構建許多抗體和抗原結合片段，其包含一個或多個單獨種系突變或其組合。在某些實施例中，VH和/或VL結構域內的所有架構殘基和/或CDR殘基回復突變到衍生所述抗體的原始種系序列中發現的殘基。在其他實施例中，僅將某些殘基回復突變到原始種系序列，例如，僅在FR1的前8個胺基酸內或在FR4的最後8個胺基酸內發現的突變殘基，或僅在CDR1、CDR2或CDR3中發現的突變殘基。在其他實施例中，一個或多個架構和/或CDR殘基中的一個或多個突變為不同種系序列（即，與最初衍生所述抗體的種系序列不同的種系序列）的一個或多個對應殘基。此外，抗體可以含有所述架構和/或CDR區內的兩個或更多個種系突變的任何組合，例如，其中某些單獨殘基突變為某一種系序列的對應殘基，同時保留不同於原始種系序列的某些其他殘基或使之突變為不同種系序列的對應殘基。一旦獲得，則可以容易地測試含有一個或多個種系突變的抗體和抗原結合片段的一種或多種所希望特性，如改善的結合特異性、增加的結合親和力、改進或增強的拮抗或激動生物學特性（視情況而定）、降低的免疫原性等。本公開文本涵蓋使用以這種一般方式獲得的抗體和抗原結合片段。

【0309】 本公開文本還包括涉及使用抗CEACAM5抗體的方法，所述抗體包含具有一個或多個保守取代的本文公開的任何HCVR、LCVR和/或CDR胺基酸序列的變體。例如，本公開文本包括使用具有HCVR、LCVR和/或CDR胺基酸序

列的抗CEACAM5抗體，其具有例如相對於本文公開的任何HCVR、LCVR和/或CDR胺基酸序列的10個或更少、8個或更少、6個或更少、4個或更少等保守胺基酸取代。

【0310】 根據本公開文本，在各種實施例中，抗CEACAM5抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區(HCVR)、輕鏈可變區(LCVR)和/或互補決定區(CDR)，所述HCVR、LCVR和/或CDR包含國際專利公開號WO 2014/079886 A1（將其通過引用以其整體併入本文）中所述的抗CEACAM5抗體的任何胺基酸序列。

【0311】 設想了本文描述的抗體的一種或多種胺基酸序列修飾。例如，可能希望改善抗體的結合親和力和/或其他生物特性。已知當透過僅將源自非人類動物的抗體的VH和VL中的CDR移植到人類抗體的VH和VL的FR中來產生人類化抗體時，與源自非人類動物的原始抗體相比，抗原結合活性可能降低。認為非人類抗體的VH和VL的幾個胺基酸殘基（不僅在CDR中而且在FR中）可能與抗原結合活性直接或間接相關。因此，用源自人類抗體的VH和VL的FR的不同胺基酸殘基取代這些胺基酸殘基會降低結合活性。為了解決此問題，在移植有非人類CDR的人類抗體中，必須嘗試在人類抗體的VH和VL的FR的胺基酸序列中鑒定與抗體結合直接相關的、或與CDR的胺基酸殘基相互作用的、或維持抗體的三維結構的並與結合抗原直接相關的胺基酸殘基。降低的抗原結合活性可以通過用源自非人類動物的原始抗體的胺基酸殘基替代所鑒定的胺基酸來增加。

【0312】 可以在本公開文本的抗體的結構以及編碼它們的DNA序列中進行修飾和改變，並且仍導致具有所需特徵的功能性抗體或多肽。

【0313】 本公開文本的另一個目的還包括本公開文本的多肽的功能保守

變體。例如，某些胺基酸可以被蛋白質結構中的其他胺基酸取代，而不會明顯喪失活性。由於蛋白質的相互作用能力和性質限定了其生物功能活性，因此可以在蛋白質序列中，當然也可以在其DNA編碼序列中進行某些胺基酸取代，同時仍獲得具有相似特性的蛋白質。因此，可以設想，可以在本公開文本的抗體序列或編碼所述多肽的相應DNA序列中進行各種變化，而不會明顯喪失其生物活性。本領域已知的是，某些胺基酸可以被具有相似親水指數或得分的其他胺基酸取代，並且仍導致具有相似生物活性的蛋白質，即仍獲得生物學功能上等同的蛋白質。還可以使用成熟的技術，如丙胺酸掃描方法，以在本公開文本的抗體或多肽中鑒定所有可以被取代而不會顯著喪失與抗原的結合的胺基酸。此類殘基可以被定性為中性，因為它們不參與抗原結合或維持抗體的結構。這些中性位置中的一個或多個可以被丙胺酸或另一個胺基酸取代，而不改變本公開文本的抗體或多肽的主要特徵。

【0314】 中性位置可以看作是可以將任何胺基酸取代併入抗體中的位置。實際上，在丙胺酸掃描的原理中，選擇丙胺酸是因為此殘基不具有特定的結構或化學特徵。普遍承認的是，如果丙胺酸可以取代特定的胺基酸而不改變蛋白質的特性，那麼許多其他（如果不是全部）胺基酸取代也可能是中性的。在丙胺酸是野生型胺基酸的相反情況下，如果特定取代可以顯示為中性，則其他取代也可能是中性的。如上所概述，胺基酸取代通常因此基於胺基酸側鏈取代基的相對相似性，例如，它們的疏水性、親水性、電荷、大小等。考慮任何前述特徵的示例性取代是本領域具有通常知識者熟知的，並且包括：精胺酸和離胺酸；麩胺酸和天門冬胺酸；絲胺酸和蘇胺酸；麩醯胺酸和天門冬醯胺酸；以及纈胺酸、白胺酸和異白胺酸。

【0315】 也可能需要關於效應子功能修飾本公開文本的抗體，例如以便增強抗體的抗原依賴性細胞介導的細胞毒性（ADCC）和/或補體依賴性細胞毒性（CDC）。這可以透過在抗體的Fc區中引入一個或多個胺基酸取代來實現。可替代地或另外地，可以將一個或多個半胱胺酸殘基引入Fc區中，從而允許在此區域中形成鏈間雙硫鍵。由此生成的同源二聚體抗體可以具有改善的內化能力和/或增加的補體介導的細胞殺傷和/或抗體依賴性細胞毒性（ADCC）（Caron PC. 等人. 1992；和Shopes B. 1992）。

【0316】 本公開文本的抗體的另一種類型的胺基酸修飾可用於改變抗體的原始糖基化模式，即通過缺失抗體中發現的一個或多個碳水化合物部分，和/或添加一個或多個不存在於抗體中的糖基化位點。三肽序列天門冬醯胺酸-X-絲胺酸和天門冬醯胺酸-X-蘇胺酸（其中X是脯胺酸以外的任何胺基酸）中的任一一個的存在都會產生潛在的糖基化位點。對抗體添加或缺失糖基化位點可透過改變胺基酸序列，使得其含有一個或多個上文描述的三肽序列（對於N連接的糖基化位點）來便利地完成。

【0317】 另一種類型的修飾涉及去除透過電腦模擬(in silico)或實驗方式鑒定為可能導致降解產物或抗體製劑的異質性的序列。作為例子，天門冬醯胺酸和麩醯胺酸殘基的脫醯胺可以根據如pH值和表面暴露等因素來進行。天門冬醯胺酸殘基特別易發生脫醯胺，主要是當存在於Asn-Gly序列中時發生，而在其他二肽序列如Asn-Ala中在較小程度上發生。當本公開文本中的抗體或多肽中存在這樣的脫醯胺位點，特別是Asn-Gly時，因此可以期望去除所述位點，典型地通過保守取代去除所涉及殘基之一。序列中用以去除一個或多個相關殘基的此類取代也旨在被本公開文本所涵蓋。

【0318】 另一種類型的共價修飾涉及將糖苷以化學或酶促方式偶聯到抗體上。這些程序的優勢在於它們不需要在具有N-或O-連接糖基化的糖基化能力的宿主細胞中產生抗體。根據所用偶聯模式，可以使一種或多種糖附接至 (a) 精胺酸和組胺酸，(b) 游離羧基，(c) 游離巰基，如半胱胺酸的游離巰基，(d) 游離羥基，如絲胺酸、蘇胺酸或羥基脯胺酸的游離羥基，(e) 芳族殘基，如苯丙胺酸、酪胺酸或色胺酸的芳族殘基，或 (f) 麩醯胺酸的醯胺基。例如，此類方法描述於 WO 87/05330 中。

【0319】 抗體上存在的任何碳水化合物部分的去除可以透過化學或酶促方式完成。化學去糖基化需要使抗體暴露於化合物三氟甲磺酸或等效化合物。此處理使除連接糖（N-乙醯基葡萄糖胺或N-乙醯基半乳糖胺）以外的大多數或所有糖裂解，同時保持抗體完整。Sojahn H.等人 (1987) 和Edge, AS.等人 (1981)描述了化學去糖基化。抗體上碳水化合物部分的酶促切割可以通過使用如由Thotakura, NR等人 (1987) 所述的各種內切糖苷酶和外切糖苷酶實現。

【0320】 按照美國專利號4,640,835；4,496,689；4,301,144；4,670,417；4,791,192；或4,179,337中所示的方式，抗體的另一類型的共價修飾包括將抗體連接到多種非蛋白質聚合物中的一種，例如聚乙二醇、聚丙二醇或聚氧化烯。

【0321】 在一個實施例中，所述抗CEACAM5抗體是妥沙單抗（CAS登記號：2349294-95-5）。

【0322】 妥沙單抗包含：具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCDR1，具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HCDR2，具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HCDR3，具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的LCDR1，具有胺基酸序列NTR的LCDR2，和具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的LCDR3。

- 【0323】 HCDR1 GFVFSSYD (SEQ ID NO: 1)
- 【0324】 HCDR2 ISSGGGIT (SEQ ID NO: 2)
- 【0325】 HCDR3 AAHYFGSSGPFAY (SEQ ID NO: 3)
- 【0326】 LCDR1 ENIFSY (SEQ ID NO: 4)
- 【0327】 LCDR2 NTR
- 【0328】 LCDR3 QHHYGTPFT (SEQ ID NO: 5)
- 【0329】 妥沙單抗包含由SEQ ID NO: 6組成的重鏈可變結構域（VH）和由SEQ ID NO: 7組成的輕鏈可變結構域（VL）。

EVQLQESGPGLVKPGGSLSLSCAAS**GFVFSSYD**MSWVRQTPERGLEWV
AY**ISSGGGITY**APSTVKGRFTVSRDNAKNTLYLQMNSLTSEDTAVYYCA**AAHY**
FGSSGPFAYVVGQGTLVTVSS

(SEQ ID NO: 6)

DIQMTQSPASLSASVGDRVTITCRASE**NI**FSYLAWYQQKPGKSPKLLVY
NRTLAEGVPSRFSGSGSGTDFSLTISS**LQ**PEDFATYYC**QHHYGT**PFTFGSGT
KLEI

(SEQ ID NO: 7)

細胞毒性有效載荷和免疫綴合物

- 【0330】 本公開文本還包括細胞毒性綴合物、或免疫綴合物、或抗體-藥物綴合物或綴合物。如本文所用，所有這些術語具有相同的含義並且可以互換。
- 【0331】 因此，本公開文本涉及包含連接或綴合到至少一種生長抑制劑（如，細胞毒性劑或放射性同位素）的本公開文本的抗體（例如，抗CEACAM5抗體）的「免疫綴合物」。

【0332】 「生長抑制劑」或「抗增殖劑」，可以不加區別地使用，是指在體外或體內抑制細胞（尤其是腫瘤細胞）生長的化合物或組成物。

【0333】 如本文所用，術語「細胞毒性劑」是指抑制或阻止細胞功能和/或引起細胞破壞的物質。術語「細胞毒性劑」旨在包括化學治療劑、酶、抗生素和毒素（如細菌、真菌、植物或動物來源的小分子毒素或酶活性毒素），包括其片段和/或變體，以及下文所公開的各種抗腫瘤或抗癌劑。在一些實施例中，所述細胞毒性劑是紫杉烷、長春花、類美登素或類美登素類似物（如DM1或DM4）、小藥物、托馬黴素(tomaymycin)或吡咯苯並二氮呋衍生物、念珠藻素衍生物、來普黴素(來普黴素)衍生物、澳瑞他汀(auristatin)或尾海兔素類似物、前驅藥、拓撲異構酶II抑制劑、DNA烷化劑、抗微管蛋白劑、CC-1065或CC-1065類似物。

【0334】 如本文所用，「類美登素」表示類美登素和類美登素類似物。類美登素是抑制微管形成的藥物，對哺乳動物細胞有劇毒。

【0335】 合適的類美登素的例子包括美登醇(maytansinol)和美登醇類似物。

【0336】 合適的美登醇類似物的例子包括具有經修飾的芳香環的那些以及在其他位置具有修改的那些。此類合適的類美登素披露於美國專利號4,424,219；4,256,746；4,294,757；4,307,016；4,313,946；4,315,929；4,331,598；4,361,650；4,362,663；4,364,866；4,450,254；4,322,348；4,371,533；6,333,410；5,475,092；5,585,499；和5,846,545中。

【0337】 具有經修飾的芳香環的合適的美登醇類似物的具體例子包括：

【0338】 (1) C-19-去氫（美國專利號4,256,746）（通過安絲菌素(ansamycin) P2的LAH還原來製備）；

【0339】 (2) C-20-羥基（或C-20-去甲基）+/-C-19-脫氯（美國專利號4,361,650和4,307,016）（通過使用鏈黴菌屬或放線菌屬去甲基化或使用LAH脫氯來製備）；和

【0340】 (3) C-20-去甲氧基、C-20-醯氧基（-OCOR）、+/-脫氯（美國專利號4,294,757）（透過使用醯氯醯化來製備）。

【0341】 具有其他位置的修飾的合適的美登醇類似物的具體例子包括：

【0342】 (1) C-9-SH（美國專利號4,424,219）（透過美登醇與H₂S或P₂S₅反應來製備）；

【0343】 (2) C-14-烷氧基甲基（去甲氧基/CH₂OR）（美國專利號4,331,598）；

【0344】 (3) C-14-羥甲基或醯氧基甲基（CH₂OH或CH₂OAc）（美國專利號4,450,254）（由奴卡氏菌屬製備）；

【0345】 (4)C-15-羥基/醯氧基（美國專利號4,364,866）（通過由鏈黴菌屬轉化美登醇來製備）；

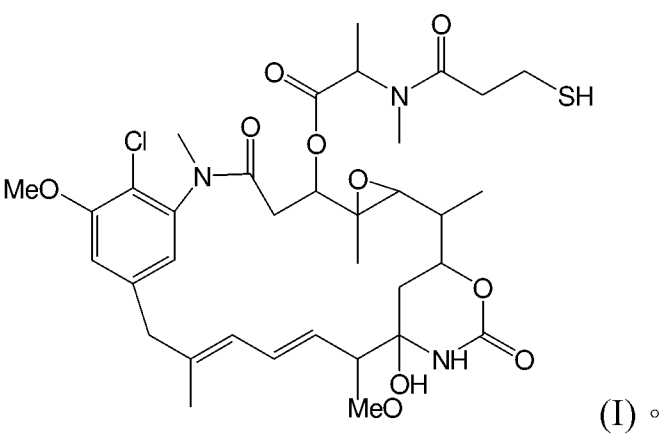
【0346】 (5) C-15-甲氧基（美國專利號4,313,946和4,315,929）（從滑桃樹分離）；

【0347】 (6) C-18-N-去甲基（美國專利號4,362,663和4,322,348）（透過由鏈黴菌屬將美登醇去甲基來製備）；和

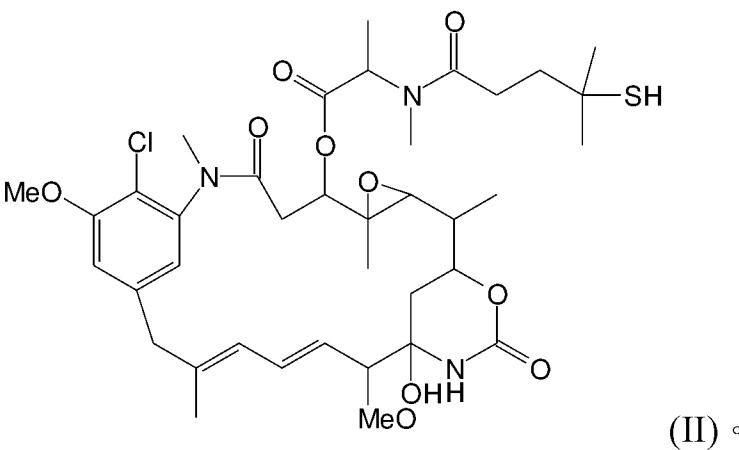
【0348】 (7) 4,5-去氧基（美國專利號4,371,533）（通過美登醇的三氯化鈦/LAH還原來製備）。

【0349】 在本公開文本的一個實施例中，本公開文本的細胞毒性綴合物使用含硫醇的類美登素（DM1）（正式稱為N2'-脫乙酰基-N2'-(3-巰基-1-側氧基丙

基)-美登素) 作為細胞毒性劑。DM1由以下結構式 (I) 表示：



【0350】 在另一個實施例中，本公開文本的細胞毒性綴合物使用含硫醇的類美登素DM4（正式稱為*N*2'-脫乙醯基-*N*-2'(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素）作為細胞毒性劑。DM4由以下結構式 (II) 表示：



【0351】 在本公開文本的另外的實施例中，可以使用其他美登素，包括在帶有硫原子的碳原子上帶有單或二烷基取代的含硫醇和二硫化物的類美登素。它們包括在C-3、C-14羥甲基、C-15羥基、或C-20去甲基處具有醯化胺基酸側鏈的類美登素，所述醯化胺基酸側鏈帶有受阻硫氫基的醯基，其中帶有硫醇官能團的醯基碳原子具有一個或兩個取代基，所述取代基是CH3、C2H5、具有從1至10種試劑的直鏈或支鏈烷基或烯基以及可存在於溶液中的任何聚集體。

【0352】 這些細胞毒性劑和綴合方法的例子在通過引用併入的申請WO

2008/010101中進一步給出。

【0353】 術語「放射性同位素」旨在包括適用於治療癌症的放射性同位素，如At211、Bi212、Er169、I131、I125、Y90、In111、P32、Re186、Re188、Sm153、Sr89和Lu的放射性同位素。此類放射性同位素通常主要發射 β -輻射。在一個實施例中，所述放射性同位素是 α -發射體同位素，更確切地說是發射 α -輻射的鈷227。

【0354】 可以如申請WO 2004/091668中所述製備根據本公開文本的免疫綴合物，將該文獻的全部內容通過引用併入本文。

【0355】 在一些實施例中，本公開文本的抗體直接或透過可切割或不可切割的连接子共價附接至至少一種細胞毒性劑或生長抑制劑。

【0356】 如本文所用的「連接子」意指包含共價鍵或原子鏈的化學部分，所述化學部分將多肽（例如抗體）共價附接至藥物（或前驅藥）部分。合適的连接子是本領域熟知的，並且包括二硫化物基團、硫醚基團、酸不穩定基團、光不穩定基團、肽酶不穩定基團和酯酶不穩定基團。示例性連接子包括但不限於異源雙功能交聯試劑，如吡啶基二硫代丁酸N-琥珀醯亞胺酯（SPDB）、丁酸4-[(5-硝基-2-吡啶基)二硫基]-2,5-二側氧基-1-吡咯烷基酯（硝基-SPDB）、4-(吡啶-2-基二硫烷基)-2-磺基-丁酸（磺基-SPDB）、(2-吡啶基二硫代)丙酸N-琥珀醯亞胺酯（SPDP）、(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺酯（SMCC）、亞胺基硫雜環戊烷（IT）、醯亞胺基酯的雙官能衍生物（如二甲基二亞胺代己二酸酯HCL）、活性酯（如辛二酸二琥珀醯亞胺酯）、醛（如戊二醛）、雙疊氮基化合物（如雙(對疊氮基苯甲醯基)-乙二胺）、雙重氮鎘衍生物（如雙-(對二重氮鎘苯甲醯基)-乙二胺）、二異氰酸酯（如甲苯2,6-二異氰酸酯）、和雙活性氟化合物（如1,5-二氟-2,4-二硝基苯）。例如，可以如Vitetta等人 (1987)中所述

製備蓖麻毒素免疫毒素。碳標記的1-異硫氰酸基苄基甲基二亞乙基三胺五乙酸（MX-DTPA）是用於將放射性核苷酸與抗體綴合的示例性螯合劑（WO 94/11026）。

【0357】 連接子可以是「可切割連接子」，其促進細胞中細胞毒性劑或生長抑制劑的釋放。例如，可以使用酸不穩定連接子、肽酶敏感性連接子、酯酶不穩定連接子、光不穩定連接子或含二硫化物的連接子（參見例如，美國專利號5,208,020）。所述連接子也可以是「不可切割的連接子」（例如SMCC連接子），其在一些情況下可能導致更好的耐受性。

【0358】 可替代地，可以透過重組技術或肽合成來製備包含本公開文本的抗體和細胞毒性或生長抑制性多肽的融合蛋白。DNA的長度可以包含編碼綴合物的兩個部分的各自區域，所述各自區域彼此相鄰或者由編碼連接子肽的區域（其不會破壞綴合物的所需特性）分離。

【0359】 透過將多肽與將前驅藥（例如肽基化學治療劑，參見WO 81/01145）轉化為活性抗癌藥物的前驅藥啟動酶綴合，本公開文本的抗體也可以用於依賴性酶介導的前驅藥療法（參見例如，WO 88/07378和美國專利號4,975,278）。可用於ADEPT的免疫綴合物的酶組分包括能夠以這樣的方式作用於前驅藥，以便將其轉化成其更具活性的細胞毒性形式的任何酶。可用於本公開文本的方法的酶包括但不限於可用於將含磷酸酯前驅藥轉化成游離藥物的鹼性磷酸酶；可用於將含硫酸酯前驅藥轉化成游離藥物的芳基硫酸酯酶；可用於將無毒氟胞嘧啶轉化成抗癌藥物5-氟尿嘧啶的胞嘧啶脫胺酶；可用於將含肽前驅藥轉化成游離藥物的蛋白酶，如沙雷氏菌（*serratia*）蛋白酶、嗜熱菌蛋白酶（*thermolysin*）、枯草桿菌蛋白酶（*subtilisin*）、羧基肽酶和組織蛋白酶（如組

「DAR」)，並且範圍可為1至10。

【0368】 在一個實施例中，所述綴合物是雷星-妥沙單抗（CAS登記號：2254086-60-5）。

【0369】 綴合物雷星-妥沙單抗在實例部分也稱為 huMAb2-3-SPDB-DM4。

【0370】 本公開文本的綴合物可以透過體外方法來製備。通常，綴合物可以透過包括以下步驟的方法獲得：

【0371】 (i) 使任選地經緩衝的根據本公開文本的抗體水溶液與連接子和細胞毒性化合物的溶液接觸；並且

【0372】 (ii) 然後任選地分離在 (i) 中由未反應的抗體、連接子和細胞毒性化合物形成的綴合物。

【0373】 可以用緩衝液例如磷酸鉀、乙酸鉀、檸檬酸鉀或N-2-羥乙基哌咻-N'-2-乙磺酸（HEPES緩衝液）來緩衝細胞結合劑的水溶液。緩衝液取決於細胞結合劑的性質。細胞毒性化合物呈在有機極性溶劑中的溶液，所述有機極性溶劑例如二甲基亞砷（DMSO）或二甲基乙醯胺（DMA）。

【0374】 反應溫度通常在20°C與40°C之間。反應時間可以從1至24小時變化。細胞結合劑與細胞毒性劑之間的反應可以透過具有折射計和/或UV檢測器的尺寸排阻層析法（SEC）來監測。如果綴合物產量太低，則可以延長反應時間。

【0375】 本領域具有通常知識者可以使用多種不同的層析方法來進行步驟 (ii) 的分離：可以例如通過SEC、吸附層析法（如離子交換層析法，IEC）、疏水相互作用層析法（HIC）、親和層析法、混合支持層析法（如羥基磷灰石層析法）或高效液相層析法（HPLC）將綴合物純化。也可以使用透過透析或滲濾

進行的純化。

【0376】 如本文所用，術語「聚集體」意指可以在兩種或更多種細胞結合劑之間形成的締合物，所述結合劑經綴合修飾或未經修飾。聚集體可以在許多參數的影響下形成，所述參數如在溶液中細胞結合劑的高濃度、溶液的pH、高剪切力、鍵合二聚體的數量及其疏水特徵、溫度（參見Wang和Gosh, 2008, *J. Membrane Sci.*, 318: 311-316，以及其中引用的參考文獻）；注意，這些參數中的一些的相對影響尚未明確確立。在蛋白質和抗體的情況下，本領域具有通常知識者將參考Cromwell等人（2006, *AAPS Journal*, 8(3): E572-E579）。聚集體中的含量可以用具有通常知識者熟知的技術來確定，所述技術如SEC（參見Walter等人, 1993, *Anal. Biochem.*, 212(2): 469-480）。

【0377】 在步驟 (i) 或 (ii) 之後，可以使含綴合物的溶液進行層析法、超濾和/或滲濾的另外的步驟 (iii)。

【0378】 在這些步驟結束時，在水性溶液中回收綴合物。

【0379】 根據一個實施例，根據本公開文本的綴合物的特徵在於「藥物與抗體的比率」（或「DAR」）的範圍為從1至10，例如從2至5，或例如從3至4。這通常是包括類美登素分子的綴合物的情況。

【0380】 此DAR值可以隨與用於綴合的實驗條件（如生長抑制劑/抗體的比率、反應時間、溶劑的性質和助溶劑（如果有的話）的性質）一起使用的抗體和藥物（即，生長抑制劑）的性質而變化。因此，抗體與生長抑制劑之間的接觸導致一種混合物，所述混合物包含藥物與抗體的比率彼此不同的若干種綴合物；任選地為裸抗體；任選地為聚集體。因此，確定的DAR是平均值。

【0381】 可以用於確定DAR的方法在於透過分光光度法測量基本上純化

的綴合物的溶液在 λ_D 與280 nm處的吸光度比率。280 nm是通常用於測量蛋白質濃度（如抗體濃度）的波長。選擇波長 λ_D 以允許區分藥物和抗體，即如本領域具有通常知識者容易知道的， λ_D 是藥物具有高吸光度的波長，並且 λ_D 離280 nm足夠遠以避免藥物和抗體的吸收峰的基本重疊。在類美登素分子的情況下，可以選擇 λ_D 為252 nm。DAR計算方法可以源自Antony S. Dimitrov (編輯), LLC, 2009, Therapeutic Antibodies and Protocols, 第525卷, 445, Springer Science：

【0382】 在尺寸排阻層析法（SEC）分析的單體峰上（允許計算「DAR（SEC）」參數）或使用經典分光光度計設備（允許計算「DAR（UV）」參數）測量綴合物在 λ_D （ A_{λ_D} ）和280 nm（ A_{280} ）處的吸光度。吸光度可以表示如下：

【0383】 $A_{\lambda_D} = (c_D \times \epsilon_{D\lambda_D}) + (c_A \times \epsilon_{A\lambda_D})$

【0384】 $A_{280} = (c_D \times \epsilon_{D280}) + (c_A \times \epsilon_{A280})$

【0385】 其中：

【0386】 c_D 和 c_A 分別是藥物和抗體在溶液中的濃度，

【0387】 $\epsilon_{D\lambda_D}$ 和 ϵ_{D280} 分別是藥物在 λ_D 和280 nm處的莫耳消光係數，並且

【0388】 $\epsilon_{A\lambda_D}$ 和 ϵ_{A280} 分別是抗體在 λ_D 和280 nm處的莫耳消光係數。

【0389】 以兩個未知項求解這兩個方程得到以下方程式：

【0390】 $c_D = [(\epsilon_{A280} \times A_{\lambda_D}) - (\epsilon_{A\lambda_D} \times A_{280})] / [(\epsilon_{D\lambda_D} \times \epsilon_{A280}) - (\epsilon_{A\lambda_D} \times \epsilon_{D280})]$

【0391】 $c_A = [A_{280} - (c_D \times \epsilon_{D280})] / \epsilon_{A280}$

【0392】 然後根據藥物濃度與抗體濃度的比率計算平均DAR：

$DAR = c_D / c_A$ 。

抗PD-1抗體；抗PD-L1抗體

【0393】 能夠干擾在免疫細胞表面上表現的PD-1和在癌細胞表面上表現的PD-L1之間相互作用的抗PD-1抗體和抗PD-L1抗體可用作免疫檢查點抑制劑，從而阻斷了一條保護腫瘤細胞免受能夠並準備對抗癌症的免疫系統組分影響的途徑。當PD-1和PD-L1相互作用時，它們會形成一個生化「屏障」，保護腫瘤細胞免受免疫系統的破壞。因此，阻斷PD-1或阻斷PD-L1導致PD-1與PD-L1之間的相互作用的阻斷，可預防或揭開保護腫瘤細胞免受免疫系統破壞的生化「屏障」。

【0394】 多種抗PD-1抗體已被批准在臨床上用於癌症治療。這些包括派姆單抗(KEYTRUDA®)、納武單抗(OPDIVO®)、西米普利單抗(LIBTAYO®)、信迪利單抗(TYVYT®)、多塔利單抗(JEMPERLI®)和替雷利珠單抗。

【0395】 相似地，多種抗PD-L1抗體已被批准在臨床上用於癌症治療。這些包括阿特利珠單抗(TECENTRIQ®)、阿維魯單抗(BAVENCIO®)和度伐魯單抗(IMFINZI®)。

基於鉑的化學療法

【0396】 基於鉑的抗腫瘤劑是鉑的配位複合物。這些藥物被用於治療近一半接受癌症化學療法的人。在這種形式的化學療法中，常用的藥物包括順鉑、卡鉑、奧沙利鉑和奈達鉑。它們的主要作用機制被認為是誘導癌細胞凋亡，作為對它們與DNA共價結合的反應。近年來，這種情況變得越來越複雜，基於以下的研究表明：除DNA以外的細胞分子可能充當標靶，而且鉑類藥物的部分抗腫瘤作用是透過調節免疫系統發生的。這些免疫原性作用包括調節STAT訊息傳遞；透過暴露鈣網蛋白以及釋放ATP和高遷移率族蛋白box-1 (HMGB-1) 誘導

免疫原性類型的癌細胞死亡；以及透過調節程式性死亡蛋白受體1-配體（PD-L1）和甘露糖-6-磷酸受體表現來增強效應免疫反應。基礎和臨床研究均表明，基於鉑的化學治療劑的至少部分抗腫瘤功效可能是由於免疫增強機制。

培美曲塞

【0397】 培美曲塞（*N*-[4-[2-(2-胺基-4,7-二氫-4-側氧基-3*H*-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-5-基)乙基]苯甲醯基]-*L*-麩胺酸）是一種抗代謝藥，其抑制至少三種參與葉酸途徑的酶：胸苷酸合酶、二氫葉酸還原酶和甘胺醯胺核糖核苷酸甲醯基轉移酶。培美曲塞已在非小細胞肺癌以及廣泛的包括以下的其他實體瘤中展現出臨床活性：間皮瘤、乳腺癌、結直腸癌、膀胱癌、子宮頸癌、胃癌和胰腺癌。2008年9月，FDA批准作為一線治療的培美曲塞與順鉑的組合在具有非鱗狀組織學的患者中對抗局部晚期和轉移性NSCLC。患者被建議服用葉酸和維生素B₁₂補充劑，即使他們在接受培美曲塞療法時水準正常也如此。

醫藥組成物

【0398】 本公開文本的抗體、免疫綴合物和化合物可以與醫藥上可接受的賦形劑和任選的緩釋基質（如可生物降解的聚合物）組合，以形成治療性組成物。

【0399】 因此，本公開文本的另一個目標涉及包含本公開文本的抗體、免疫綴合物或化合物和醫藥上可接受的載劑或賦形劑的醫藥組成物。

【0400】 本公開文本還涉及用作藥物的根據本公開文本的抗體、免疫綴合物或化合物。

【0401】 本公開文本還涉及用於治療癌症的根據本公開文本的抗體、免疫綴合物或化合物。

【0402】 「醫藥上」或「醫藥上可接受的」是指當投予哺乳動物、尤其是人類（視情況而定）時不產生不良反應、過敏反應或其他不利反應的分子實體和組成物。醫藥上可接受的載劑或賦形劑是指任何類型的無毒固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、包封材料或調配助劑。

【0403】 如本文所用，「醫藥上可接受的載劑」包括生理學相容的任何和所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑和抗真菌劑等。合適的載劑、稀釋劑和/或賦形劑的例子包括以下中的一種或多種：水、胺基酸、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、緩衝磷酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽；胺基酸及衍生物，如組胺酸、精胺酸、甘胺酸、脯胺酸、甘胺醯甘胺酸；無機鹽NaCl、氯化鈣；糖或多元醇，如右旋糖、甘油、乙醇、蔗糖、海藻糖、甘露醇；表面活性劑，如聚山梨酯80、聚山梨酯20、泊洛沙姆(poloxamer)188；等等，以及它們的組合。在許多情況下，將優選在組成物中包括等滲劑，如糖、多元醇或氯化鈉，並且調配物還可以含有抗氧化劑（如色胺）和穩定劑（如Tween 20）。

【0404】 醫藥組成物的形式、投予途徑、劑量和方案自然取決於有待治療的病症、疾患的嚴重程度、患者的年齡、體重和性別等。

【0405】 本公開文本的醫藥組成物可以配製用於外用、口服、腸胃外、鼻內、靜脈內、肌肉內、皮下或眼內投予等。

【0406】 在一個實施例中，所述醫藥組成物含有對於能夠被注射的調配物是醫藥上可接受的媒劑。這些可以是等滲的、無菌的、鹽溶液（磷酸一鈉或磷酸二鈉、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣或氯化鎂等或此類鹽的混合物），或乾燥的、

尤其是凍乾的組成物，其根據具體情況添加無菌水或生理鹽水，允許可注射溶液的構成。

【0407】 可以透過藥物組合裝置投予所述醫藥組成物。

【0408】 用於投予的劑量可以根據各種參數來調整，並且例如根據所使用的投予方式、相關病理或可替代地所需治療持續時間來調整。

【0409】 為了製備醫藥組成物，可以將有效量的本公開文本的抗體或免疫綴合物溶解或分散在醫藥上可接受的載劑或水性介質中。

【0410】 適合注射使用的藥物形式包括無菌水性溶液或分散體；調配物，包括芝麻油、花生油或丙二醇水溶液；以及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散體的無菌粉末。在所有情況下，所述形式必須是無菌的，並且可以用適當的裝置或系統注射以便在不降解的情況下遞送。其在製造和儲存條件下必須穩定並且必須抵抗微生物（如細菌和真菌）的污染作用而保存。

【0411】 可以在與表面活性劑適當混合的水中製備作為游離鹼或藥理學上可接受的鹽的活性化合物的溶液。也可以在甘油、液體聚乙二醇及其在油中的混合物製備分散體。在通常的儲存和使用條件下，這些製劑含有防腐劑以防止微生物的生長。

【0412】 可以將本公開文本的多肽、抗體或免疫綴合物配製成呈中性或鹽形式的組成物。醫藥上可接受的鹽包括酸加成鹽（由蛋白質的游離胺基形成），並且其與無機酸例如像鹽酸或磷酸或如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等的此類有機酸形成。由游離羧基形成的鹽也可以源自無機鹼（例如鈉、鉀、銨、鈣或鐵的氫氧化物）、以及有機鹼（例如異丙胺、三甲胺、甘胺酸、組胺酸、普魯卡因等）。

【0413】 載劑也可以是溶劑或分散介質，所述溶劑或分散介質含有例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇和液體聚乙二醇等）、其合適的混合物以及植物油。例如，透過使用包衣如卵磷脂，透過在分散的情況下保持所需的細微性以及透過使用表面活性劑，可以保持適當的流動性。可以透過各種抗細菌劑和抗真菌劑（例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等）來防止微生物的作用。在許多情況下，優選地包括等滲劑，例如糖或氯化鈉。透過在所述組成物中使用延遲吸收的藥劑（例如，單硬脂酸鋁和明膠），可以延長可注射組成物的吸收。

【0414】 透過以下製備無菌可注射溶液：將活性化合物以所需量摻入視需要具有任何上文所列舉的其他成分的適當溶劑中，隨後過濾滅菌。通常，分散液是藉由以下方式來製備：將各種無菌活性成分併入無菌媒劑中，所述媒劑含有基礎分散介質和來自上文所列舉的那些所需其他成分。在用於製備無菌可注射溶液的無菌粉末的情況下，優選製備方法為真空乾燥和冷凍乾燥技術，這些方法由先前無菌過濾的溶液產生活性成分加上任何另外的所需成分的粉末。

【0415】 還設想了用於直接注射的更濃縮或高度濃縮的溶液的製備，其中預期使用DMSO作為溶劑以導致極快的滲透，從而將高濃度的活性劑遞送至小腫瘤區域。

【0416】 在調配時，將以與劑量調配物相容的方式且以治療有效的量投予溶液。所述調配物容易地以多種劑型投予，如上述可注射溶液的類型，但也可以採用藥物釋放膠囊等。

【0417】 例如，對於在水性溶液中的腸胃外投予，如有必要，應適當緩衝所述溶液，並首先用足夠的鹽水或葡萄糖使液體稀釋劑等滲。這些水性溶液特

別適用於靜脈內、肌內、皮下和腹膜內投予。在這一點上，根據本公開文本，可以採用的無菌水性介質將是本領域具有通常知識者已知的。例如，可以將一個劑量溶解在1 ml等滲NaCl溶液中，並且添加到1000 ml皮下灌注流體中或注射到建議的輸注部位（參見例如「Remington's Pharmaceutical Sciences」第15版, 第1035-1038和1570-1580頁）。根據被治療受試者的狀況，劑量必然將發生一些變化。在任何情況下，負責投予的人將為個別受試者確定適當的劑量。

【0418】 可以將本公開文本的抗體或免疫綴合物調配在治療混合物中，以大約每劑量包含約0.01至100毫克。

【0419】 除了條配用於腸胃外投予（如靜脈內或肌內注射）的抗體或免疫綴合物之外，其他醫藥上可接受的形式還包括，例如用於口服投予的片劑或其他固體；延時釋放膠囊；以及當前使用的任何其他形式。

【0420】 在某些實施例中，設想使用脂質體和/或奈米顆粒將多肽引入宿主細胞中。脂質體和/或奈米顆粒的形成和使用是本領域具有通常知識者已知的。

【0421】 奈米膠囊通常可以以穩定且可再現的方式捕獲化合物。為避免由於胞內聚合物超載引起的副作用，通常使用能夠在體內降解的聚合物來設計此類超細顆粒（大小約0.1 μm ）。滿足這些要求的可生物降解的聚氰基丙烯酸烷基酯奈米顆粒，或可生物降解的聚乳酸或聚乳酸共乙交酯奈米顆粒被設想用於本公開文本，並且此類顆粒可以容易地製備。

【0422】 脂質體由分散在水性介質中的磷脂形成，並自發地形成多層同心雙層囊泡（也稱為多層囊泡（MLV））。MLV通常具有從25 nm至4 μm 的直徑。MLV的超音波處理導致形成直徑在200至500 Å範圍內的小單層囊泡（SUV），

核心中含有水溶液。脂質體的物理特徵取決於pH值、離子強度和二價陽離子的存在。

治療方法：

抗CEACAM5 ADC和抗PD1/PDL1抗體的組合：

【0423】 本公開文本的一個態樣是治療癌症的方法，其包括向有需要的受試者投予有效量的 (i) 抗CEACAM5 ADC和 (ii) 至少一種抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體。

【0424】 如本文所用，「有效量」或「治療有效量」是導致表現CEACAM5的癌症（例如，肺癌、胃癌、胃食道結合部癌或食道癌）的治療的治療劑量。

【0425】 如本文所用，「治療」是指引起與表現CEACAM5的癌症相關的一種或多種症狀的可檢測的改善，或引起與產生病症或者一種或多種症狀的一個或多個潛在病理機制相關的生物效應（例如，特定生物標記物水準的降低）。例如，導致下列與表現CEACAM5的癌症相關的任何症狀或病症改善的治療劑量被認為是「治療有效量」。

【0426】 在另一個例子中，當一定劑量的治療劑沒有引起與表現CEACAM5的癌症（例如，肺癌、胃癌、胃食道結合部癌或食道癌）相關的一個或多個參數或症狀的可檢測的改善，或者沒有引起與引起癌症病症或一種或多種症狀的一個或多個潛在病理機制相關的生物效應時，治療沒有效果。

【0427】 根據這些實施例中的一些，將抗CEACAM5 ADC靜脈內投予。

【0428】 根據本公開文本的方法，向受試者投予的治療劑的治療有效量將

根據受試者的年齡和體型（例如體重或體表面積）以及投予途徑和本領域具有通常知識者熟知的其他因素而變化。

【0429】 本公開文本的一個態樣是治療癌症的方法，其包括向有需要的受試者投予有效量的 (i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物(ADC)和 (ii) 抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體從而治療所述癌症，其中所述癌症表現CEACAM5。

【0430】 在一個實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含：具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCDR1，具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HCDR2，具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HCDR3，具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的LCDR1，具有胺基酸序列NTR的LCDR2，和具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的LCDR3。

HCDR1	GFVFSSYD	(SEQ ID NO: 1)
HCDR2	ISSGGGIT	(SEQ ID NO: 2)
HCDR3	AAHYFGSSGPFAY	(SEQ ID NO: 3)
LCDR1	ENIFSY	(SEQ ID NO: 4)
LCDR2	NTR	
LCDR3	QHHYGTPFT	(SEQ ID NO: 5)

【0431】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含由SEQ ID NO: 6組成的重鏈可變結構域（VH）。

【0432】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含由SEQ ID NO: 7組成的輕鏈可變結構域（VL）。

【0433】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含由SEQ ID NO: 6組成的重鏈可變結構域（VH）和由SEQ ID NO: 7組成的輕鏈可變結構域（VL）。

EVQLQESGPGLVKPGGSLSLSCAAS**G****F****V****F****S****S****Y****D****M****S****W****V****R****Q****T****P****E****R****G****L****E****W****V**
AY**I****S****S****G****G****G****I****T****Y****A****P****S****T****V****K****G****R****F****T****V****S****R****D****N****A****K****N****T****L****Y****L****Q****M****N****S****L****T****S****E****D****T****A****V****Y****Y****C****A****A****H****Y**
F**G****S****S****G****P****F****A****Y****V****V****G****Q****G****T****L****V****T****V****S****S**

(SEQ ID NO: 6)

DIQMTQSPASLSASVGDRTTITCRASE**N****I****F****S****Y****L****A****W****Y****Q****Q****K****P****G****K****S****P****K****L****L****V****Y**
N**T****R****T****L****A****E****G****V****P****S****R****F****S****G****S****G****S****G****T****D****F****S****L****T****I****S****S****L****Q****P****E****D****F****A****T****Y****Y****C****Q****H****H****Y****G****T****P****F****T****F****G****S****G****T**
K**L****E****I**

(SEQ ID NO: 7)

【0434】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含由SEQ ID NO: 8組成的重鏈（HC）。

【0435】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含由SEQ ID NO: 9組成的輕鏈（LC）。

【0436】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含由SEQ ID NO: 8組成的重鏈（HC）和由SEQ ID NO: 9組成的輕鏈（LC）。

EVQLQESGPGLVKPGGSLSLSCAAS**G****F****V****F****S****S****Y****D****M****S****W****V****R****Q****T****P****E****R****G****L****E****W****V**
AY**I****S****S****G****G****G****I****T****Y****A****P****S****T****V****K****G****R****F****T****V****S****R****D****N****A****K****N****T****L****Y****L****Q****M****N****S****L****T****S****E****D****T****A****V****Y****Y****C****A****A****H****Y**
F**G****S****S****G****P****F****A****Y****W****G****Q****G****T****L****V****T****V****S****S****A****S****T****K****G****P****S****V****F****L****A****P****S****S****K****S****T****S****G****G****T****A****A****L****G****C****L****V****K****D****Y****F**
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNYNH
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRWSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK

SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(SEQ ID NO: 8)

DIQMTQSPASLSASVGDRVTITCRASENIFSYLAWYQQKPGKSPKLLVY
NTRTLAEGVPSRFSGSGSGTDFSLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPTFTGSGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASWCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

(SEQ ID NO: 9)

【0437】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體是妥沙單抗。

【0438】 在某些實施例中，所述細胞毒性劑係選自放射性同位素、蛋白質毒素、小分子毒素及其任何組合所組成的群組。

【0439】 在某些實施例中，所述小分子毒素係選自抗代謝物、DNA烷化劑、DNA交聯劑、DNA嵌入劑、抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑及其任何組合所組成的群組。

【0440】 在某些實施例中，所述抗微管劑係選自紫杉烷、長春花生物鹼、類美登素、秋水仙鹼、鬼臼毒素、灰黃黴素及其任何組合所組成的群組。

【0441】 在某些實施例中，所述類美登素選自N2'-脫乙醯基-N2'-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素（DM1）、N2'-脫乙醯基-N-2'(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素（DM4）及其任何組合所組成的群組。

【0442】 在某些實施例中，所述毒素是N2'-脫乙醯基-N2'-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素（DM1）。

【0443】 在某些實施例中，所述毒素是N2'-脫乙酰基-N2'-(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素（DM4）。

【0444】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體經由可切割或不可切割的连接子與所述至少一種細胞毒性劑共價附接。

【0445】 在某些實施例中，所述連接子選自吡啶基二硫代丁酸N-琥珀醯亞胺酯（SPDB）、丁酸4-[(5-硝基-2-吡啶基)二硫代]-2,5-二側氧基-1-吡咯烷基酯（硝基-SPDB）、4-(吡啶-2-基二硫烷基)-2-磺基-丁酸（磺基-SPDB）、N-琥珀醯亞胺基(2-吡啶二硫代)丙酸酯（SPDP）、琥珀醯亞胺基(N-馬來醯亞胺甲基)環己烷-1-甲酸酯（SMCC）及其任何組合所組成的群組。

【0446】 在某些實施例中，所述毒素直接共價附接至抗CEACAM5抗體。

【0447】 在某些實施例中，所述毒素通過由吡啶基二硫代丁酸N-琥珀醯亞胺酯（SPDB）組成的連接子共價附接至抗CEACAM5抗體。

【0448】 在某些實施例中，所述毒素通過由丁酸4-[(5-硝基-2-吡啶基)二硫代]-2,5-二側氧基-1-吡咯烷基酯（硝基-SPDB）組成的連接子共價附接至抗CEACAM5抗體。

【0449】 在某些實施例中，所述毒素通過由4-(吡啶-2-基二硫烷基)-2-磺基-丁酸（磺基-SPDB）組成的連接子共價附接至抗CEACAM5抗體。

【0450】 在某些實施例中，所述毒素通過由N-琥珀醯亞胺基(2-吡啶二硫代)丙酸酯（SPDP）組成的連接子共價附接至抗CEACAM5抗體。

【0451】 在某些實施例中，所述毒素通過由琥珀醯亞胺基(N-馬來醯亞胺甲基)環己烷-1-甲酸酯（SMCC）組成的連接子共價附接至抗CEACAM5抗體。

【0452】 在某些實施例中，所述ADC的特徵在於藥物與抗體的比率（DAR）

的範圍為從1至10。在某些實施例中，所述ADC的DAR為1。在某些實施例中，所述ADC的DAR為2。在某些實施例中，所述ADC的DAR為3。在某些實施例中，所述ADC的DAR為4。在某些實施例中，所述ADC的DAR為5。在某些實施例中，所述ADC的DAR為6。在某些實施例中，所述ADC的DAR為7。在某些實施例中，所述ADC的DAR為8。在某些實施例中，所述ADC的DAR為9。在某些實施例中，所述ADC的DAR為10。

【0453】 在某些實施例中，所述ADC的特徵在於DAR為2至5。在某些實施例中，所述ADC的特徵在於DAR為3至4。

【0454】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗（tusamitamab ravtansine）。

【0455】 在某些實施例中，所述癌症以免疫組織化學（IHC）定義的中等或高強度表現CEACAM5。

【0456】 在某些實施例中，可以對從所述受試者獲得的一個或多個同期腫瘤樣品進行免疫組織化學分析。在某些實施例中，可以對從所述受試者獲得的一個或多個合適的歷史腫瘤樣品進行免疫組織化學分析。

【0457】 在某些實施例中，所述癌症以中等強度（在 $\geq 1\%$ 至 $< 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5。在某些實施例中，所述癌症以高強度（在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5。

【0458】 在某些實施例中，所述癌症係選自結直腸癌、胃癌、胃食道結合部癌、食道癌、肺癌、子宮頸癌、胰腺癌、卵巢癌、甲狀腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、乳腺癌、肝癌、膽道癌（例如膽管癌）、攝護腺癌、和皮膚癌所組成的群組。

【0459】 在某些實施例中，所述癌症選自胃癌、胃食道結合部癌、食道癌和肺癌。

【0460】 在某些實施例中，所述癌症是胃癌。

【0461】 在某些實施例中，所述癌症是胃食道結合部癌。

【0462】 在某些實施例中，所述癌症是食道癌。

【0463】 在某些實施例中，所述癌症是肺癌。

【0464】 在某些實施例中，所述肺癌是非鱗狀非小細胞肺癌（NSQ NSCLC）。

【0465】 在某些實施例中，所述受試者患有晚期或轉移性NSQ NSCLC。在一些實施例中，所述受試者患有3A期NSQ NSCLC，例如，其中原發性腫瘤已經擴散到其始發的胸部的同側的淋巴結。在一些實施例中，所述受試者患有3B期NSQ NSCLC，例如，其中原發性腫瘤已經擴散到其始發的胸部的同側或相反側、鎖骨上方或肺部之間的空間中的淋巴結。在一些實施例中，所述受試者患有3C期NSQ NSCLC，例如，其中大的原發性腫瘤已經生長並擴散到其始發的胸部的相反側、鎖骨上方或肺部之間的空間中的淋巴結，其中兩個或更多個腫瘤在胸部同側。在一些實施例中，所述受試者患有4期NSQ NSCLC，例如，其中有至胸外的一個或多個部位的轉移。在一些實施例中，所述受試者患有廣泛轉移性NSQ NSCLC。

【0466】 在某些實施例中，所述受試者患有不含表皮生長因子受體(EGFR)敏化突變或v-raf鼠肉瘤病毒致癌基因同系物B1(BRAF)突變或退行性淋巴瘤激酶/c-ros致癌基因1(ALK/ROS)改變的NSQ NSCLC。在某些實施例中，所述受試者患有不含EGFR敏化突變的NSQ NSCLC。在某些實施例中，所述受試者患

有不合BRAF突變的NSQ NSCLC。在某些實施例中，所述受試者患有不含退行性淋巴瘤激酶/c-ros致癌基因1（ALK/ROS）改變的NSQ NSCLC。在某些實施例中，所述受試者患有不含EGFR敏化突變、BRAF突變和ALK/ROS改變的任何組合的NSQ NSCLC。

【0467】 在某些實施例中，所述受試者沒有接受過用於治療所述癌症的先前全身化學療法。在一些實施例中，所述受試者沒有接受過採用基於鉑的化學療法（例如，順鉑或卡鉑）的先前治療。在某些實施例中，所述受試者沒有接受過採用培美曲塞的先前治療。

【0468】 在某些實施例中，所述受試者沒有接受過用於治療所述癌症的先前免疫療法。免疫療法包括採用免疫檢查點抑制劑（例如，抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體）的治療。在某些實施例中，受試者沒有接受過採用抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體的先前治療。在某些實施例中，所述受試者沒有接受過採用抗PD-L1抗體的先前治療。

【0469】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體係選自派姆單抗、納武單抗、西米普利單抗、信迪利單抗、多塔利單抗和替雷利珠單抗所組成的群組。

【0470】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0471】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是納武單抗。

【0472】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是西米普利單抗。

【0473】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是信迪利單抗。

【0474】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是多塔利單抗。

【0475】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是替雷利珠單抗。

【0476】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體不是派姆單抗。

【0477】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體不是納武單抗。

【0478】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體不是西米普利單抗。

【0479】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體不是信迪利單抗。

【0480】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體不是多塔利單抗。

【0481】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體不是替雷利珠單抗。

【0482】 在某些實施例中，所述抗PD-L1抗體係選自阿特利珠單抗、阿維魯單抗和度伐魯單抗所組成的群組。

【0483】 在某些實施例中，所述抗PD-L1抗體是阿特利珠單抗。

【0484】 在某些實施例中，所述抗PD-L1抗體是阿維魯單抗。

【0485】 在某些實施例中，所述抗PD-L1抗體是度伐魯單抗。

【0486】 在某些實施例中，所述抗PD-L1抗體不是阿特利珠單抗。

【0487】 在某些實施例中，所述抗PD-L1抗體不是阿維魯單抗。

【0488】 在某些實施例中，所述抗PD-L1抗體不是度伐魯單抗。

【0489】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗，並且所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

抗CEACAM5 ADC用劑：

【0490】 在某些實施例中，所述ADC的劑量根據受試者的體表面積而變化。

【0491】 在某些實施例中，向所述受試者投予的抗CEACAM5 ADC的劑量是約1 mg/m²至約500 mg/m²。

【0492】 在一些實施例中，向所述受試者投予的ADC的劑量是約5 mg/m²

至約300 mg/m²。

【0493】 在各種實施例中，向所述受試者投予的ADC的劑量是約5 mg/m²至約250 mg/m²。

【0494】 在另外的實施例中，向所述受試者投予的ADC的劑量是約60 mg/m²至約190 mg/m²。

【0495】 在各種實施例中，所述劑量是基於受試者的體表面積約5、10、20、30、40、60、80、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、或210 mg/m²。

【0496】 在一個實施例中，所述ADC的劑量是120 mg/m²。

【0497】 在一個實施例中，所述ADC的劑量是150 mg/m²。

【0498】 在一個實施例中，所述ADC的劑量是170 mg/m²。

抗PD1/PDL1用劑：

【0499】 一般來說，根據正在治療的癌症的類型，可以將抗PD-1或抗PD-L1抗體以固定劑量（例如，200-400 mg）或基於單位體重（例如，10 mg/kg）投予。在某些實施例中，靜脈內投予所述抗PD-1或抗PD-L1。靜脈內投予可以是輸注或注射。典型地，靜脈內投予是輸注。

【0500】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約200 mg至約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以200 mg至400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0501】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約

200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、或約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0502】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg、或400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0503】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以選自200 mg、350 mg、360 mg和400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0504】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以選自200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0505】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以選自400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0506】 在某些示例性實施例中，所述PD1抗體是派姆單抗。在其他示例性實施例中，所述PD1抗體是信迪利單抗。

CEACAM5 ADC和抗PD1/PDL1組合療法的用劑時間表：

【0507】 通常，CEACAM5 ADC（例如，雷星-妥沙單抗）和所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體的組合可以同時或同期以任何順序投予。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC依序投予；即，將所述抗PD-1抗體和所述ADC依序投予，或將所述抗PD-L1抗體和所述ADC依序投予。

在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體在所述ADC之前投予。

在某些實施例中，將所述ADC在所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體之前投予。

【0508】 在某些實施例中，如果兩種藥劑的投予在一天或24小時時間段內完成，則在第一藥劑的投予結束與第二藥劑的投予開始之間有至少約30分鐘的延遲。

【0509】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC同時投予；即，將所述抗PD-1抗體和所述ADC同時投予，或將所述抗PD-L1抗體和所述ADC同時投予。

【0510】 在某些實施例中，兩種藥劑的投予基本上同時開始，例如，在彼此的幾分鐘內。在某些實施例中，兩種藥劑的投予基本上同時結束，例如，在彼此的幾分鐘內。在某些實施例中，兩種藥劑的投予基本上同時開始，例如，在彼此的幾分鐘內，並且基本上同時結束，例如，在彼此的幾分鐘內。

【0511】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC投予所述受試者持續至少四個週期；即，將所述抗PD-1抗體和所述ADC投予所述受試者持續至少四個週期，或將所述抗PD-L1抗體和所述ADC投予所述受試者持續至少四個週期。

【0512】 在某些實施例中，每個週期是約兩至六週。在某些實施例中，每個週期是兩至六週。

【0513】 在某些實施例中，每個週期是約兩週。在某些實施例中，每個週期是兩週。在某些實施例中，每個週期是12至17天。在某些實施例中，週期是12天。在某些實施例中，週期是13天。在某些實施例中，週期是14天。在某些實

施例中，週期是15天。在某些實施例中，週期是16天。在某些實施例中，週期是17天。在某些實施例中，至少一個週期比至少一個其他週期短或長一或兩天。

【0514】 在某些實施例中，每個週期是約三週。在某些實施例中，每個週期是三週。在某些實施例中，每個週期是18至24天。在某些實施例中，週期是18天。在某些實施例中，週期是19天。在某些實施例中，週期是20天。在某些實施例中，週期是21天。在某些實施例中，週期是22天。在某些實施例中，週期是23天。在某些實施例中，週期是24天。在某些實施例中，至少一個週期比至少一個其他週期短或長一至三天。

【0515】 在某些實施例中，每個週期是約四週。在某些實施例中，每個週期是四週。在某些實施例中，每個週期是25至32天。在某些實施例中，週期是25天。在某些實施例中，週期是26天。在某些實施例中，週期是27天。在某些實施例中，週期是28天。在某些實施例中，週期是29天。在某些實施例中，週期是30天。在某些實施例中，週期是31天。在某些實施例中，週期是32天。在某些實施例中，至少一個週期比至少一個其他週期短或長一至四天。

【0516】 在某些實施例中，每個週期是約五週。在某些實施例中，每個週期是五週。在某些實施例中，每個週期是33至40天。在某些實施例中，週期是33天。在某些實施例中，週期是34天。在某些實施例中，週期是35天。在某些實施例中，週期是36天。在某些實施例中，週期是37天。在某些實施例中，週期是38天。在某些實施例中，週期是39天。在某些實施例中，週期是40天。在某些實施例中，至少一個週期比至少一個其他週期短或長一至四天。

【0517】 在某些實施例中，每個週期是約六週。在某些實施例中，每個週期是六週。在某些實施例中，每個週期是36至48天。在某些實施例中，週期是36

天。在某些實施例中，週期是37天。在某些實施例中，週期是38天。在某些實施例中，週期是39天。在某些實施例中，週期是40天。在某些實施例中，週期是41天。在某些實施例中，週期是42天。在某些實施例中，週期是43天。在某些實施例中，週期是44天。在某些實施例中，週期是45天。在某些實施例中，週期是46天。在某些實施例中，週期是47天。在某些實施例中，週期是48天。在某些實施例中，至少一個週期比至少一個其他週期短或長一至六天。

【0518】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期選自：約兩週、約三週、約四週、和約五週所組成的群組。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是約兩週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是約三週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是約四週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是約五週。

【0519】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期選自：兩週、三週、四週、和五週所組成的群組。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是兩週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是三週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是四週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是五週。

【0520】 在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期選自：約兩週、約三週和約六週所組成的群組。在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是約兩週。在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是約三週。在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是約四週。在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是約五週。在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是約六週。

【0521】 在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是兩週。

在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是三週。在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是四週。在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是五週。在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是六週。

【0522】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是兩週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是兩週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是兩週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是三週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是兩週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是六週。

【0523】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是三週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是兩週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是三週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是三週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是三週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是六週。

【0524】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是四週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是兩週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是四週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是三週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是四週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是六週。

【0525】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是四週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是兩週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是四週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是三週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是四週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是六週。

【0526】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是六週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是兩週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週

期是六週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是三週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是六週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是六週。

【0527】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約60 mg/m²至約190 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以60 mg/m²至190 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0528】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²至170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0529】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0530】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約130 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0531】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約140 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0532】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0533】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約160 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0534】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0535】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0536】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以130 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0537】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以140 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0538】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0539】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以160 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0540】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0541】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗約每三週投予一次。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0542】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗約每四週投予一次。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗每四週投予一次。

【0543】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗約每五週投予一次。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗每五週投予一次。

【0544】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗約每六週投予一次。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。

【0545】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體約每三週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗約每六週投予一次。

【0546】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體約每三週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。

【0547】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體每三週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。

【0548】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體每三週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。

【0549】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體約每六週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗約每三週投予一次。

【0550】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體每六週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗約每三週投予一次。

【0551】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體約每六週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0552】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體每六週投予一次，並且將所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0553】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者，並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0554】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²至170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0555】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者，並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0556】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²至170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0557】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0558】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以130 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0559】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以140 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0560】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0561】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以160 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0562】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以200

mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0563】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0564】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以130 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0565】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以140 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0566】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0567】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以160 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0568】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0569】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體投予所述受試者，隨後將所述雷星-妥沙單抗投予所述受試者，即，首先投予所述抗PD-1

抗體或所述抗PD-L1抗體，然後投予所述雷星-妥沙單抗，其中在給定週期的第1天將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗投予所述受試者。

【0570】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體投予所述受試者，隨後將所述雷星-妥沙單抗投予所述受試者，即，首先投予所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體，然後投予所述雷星-妥沙單抗，其中在每個週期的第1天將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗投予所述受試者。

【0571】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0572】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0573】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0574】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體每六週投予一次，並且將所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0575】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗，並且所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0576】 本公開文本的一個態樣是治療癌症的方法，其包括向有需要的受

試者投予有效量的 (i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物(ADC)和 (ii) 抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體，從而治療所述癌症，其中：

【0577】 所述癌症以高強度（在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5；

【0578】 將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC在每個週期的單一天投予受試者一次，其中每個週期為約三週。

【0579】 本公開文本的一個態樣是治療癌症的方法，其包括向有需要的受試者投予有效量的 (i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物(ADC)和 (ii) 抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體，從而治療所述癌症，其中：

【0580】 所述癌症以高強度（在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5；

【0581】 所述ADC是雷星-妥沙單抗；

【0582】 將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗在每個週期的單一天投予受試者一次，其中每個週期為約三週。

【0583】 本公開文本的一個態樣是治療癌症的方法，其包括向有需要的受試者投予有效量的 (i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物(ADC)和 (ii) 抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體，從而治療所述癌症，其中：

【0584】 所述癌症以高強度（在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5；

【0585】 所述ADC是雷星-妥沙單抗；

【0586】 所述抗PD-1抗體是派姆單抗；

【0587】 將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗在每個週期的單一天投予

受試者一次，其中每個週期為約三週。

【0588】 本公開文本的一個態樣是治療癌症的方法，其包括向有需要的受試者投予有效量的 (i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物(ADC)和 (ii) 抗PD-1抗體，從而治療所述癌症，其中：

【0589】 所述癌症以高強度（在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5；

【0590】 所述ADC是雷星-妥沙單抗；

【0591】 所述抗PD-1抗體是派姆單抗；

【0592】 將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗在每個週期的單一天投予受試者一次，其中每個週期為約三週；

【0593】 其中將雷星-妥沙單抗以約 120 mg/m^2 至 170 mg/m^2 的劑量投予，並將派姆單抗以約 200 mg/m^2 的劑量投予。

抗CEACAM5 ADC、抗PD1/PDL1抗體和基於鉑的化學療法的三聯組合療法：

【0594】 本公開文本的一個另外的態樣是治療有需要的受試者的表現CEACAM5的癌症的方法，其包括投予三聯組合療法，所述三聯組合療法包括有效量的 (i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物（ADC）、(ii) 抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體、和 (iii) 基於鉑的化學療法的組合。

【0595】 在某些實施例中，所述基於鉑的化學療法係選自順鉑和卡鉑所組成的群組。

【0596】 在一些實施例中，所述方法包括向所述受試者投予順鉑。

【0597】 在某些實施例中，將所述順鉑以從38 mg/m²至75 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0598】 在某些實施例中，將所述順鉑以約75 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0599】 在某些實施例中，在週期1至4中各個週期的第1天將所述順鉑以約75 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者，隨後投予所述ADC。

【0600】 在一些實施例中，所述方法包括向所述受試者投予卡鉑。

【0601】 在某些實施例中，在週期1至4中各個週期的第1天將所述卡鉑以約(目標AUC) × [(140 - 年齡) × (以kg計的體重)/血清肌酐 (mg/dL) × 72 (如果為女性則× 0.85) + 25]的劑量靜脈內投予所述受試者，隨後投予所述ADC，其中所述目標AUC是5 mg*min/mL並且卡鉑每次投予的劑量不得超過750 mg。

【0602】 在某些實施例中，將所述卡鉑以約(目標AUC) × [(140 - 年齡) × (以kg計的體重)/血清肌酐 (mg/dL) × 72 (如果為女性則× 0.85) + 25]的劑量靜脈內投予所述受試者，其中所述目標AUC是從AUC 2.5至AUC 5。

【0603】 在某些實施例中，所述目標AUC是AUC 5。

【0604】 在某些實施例中，在週期1至4中各個週期的第1天將所述卡鉑以(目標AUC) × [(140 - 年齡) × (以kg計的體重)/血清肌酐 (mg/dL) × 72 (如果為女性則× 0.85) + 25]的劑量靜脈內投予所述受試者，隨後投予所述培美曲塞，其中所述目標AUC是5 mg*min/mL並且卡鉑每次投予的劑量不得超過750 mg。

【0605】 在所述三聯組合療法的某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含：具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCDR1，具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HCDR2，具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HCDR3，具有SEQ ID NO: 4的

胺基酸序列的LCDR1，具有胺基酸序列NTR的LCDR2，和具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的LCDR3。

【0606】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含由SEQ ID NO: 6組成的重鏈可變結構域（VH）和由SEQ ID NO: 7組成的輕鏈可變結構域（VL）。

【0607】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體是妥沙單抗。

【0608】 在某些實施例中，所述ADC包含至少一種細胞毒性劑。

【0609】 在某些實施例中，所述細胞毒性劑係選自放射性同位素、蛋白質毒素、小分子毒素及其任何組合所組成的群組。

【0610】 在某些實施例中，所述小分子毒素係選自抗代謝物、DNA烷化劑、DNA交聯劑、DNA嵌入劑、抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑及其任何組合所組成的群組。

【0611】 在某些實施例中，所述抗微管劑係選自紫杉烷、長春花生物鹼、類美登素、秋水仙鹼、鬼臼毒素、灰黃黴素及其任何組合所組成的群組。

【0612】 在某些實施例中，所述類美登素選自N2'-脫乙醯基-N2'-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素（DM1）、N2'-脫乙醯基-N-2'-(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素（DM4）及其任何組合所組成的群組。

【0613】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體經由可切割或不可切割的连接子與所述至少一種細胞毒性劑共價附接。

【0614】 在某些實施例中，所述连接子係選自吡啶基二硫代丁酸N-琥珀醯亞胺酯（SPDB）、4-(吡啶-2-基二硫烷基)-2-磺基-丁酸（磺基-SPDB）、和(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺酯（SMCC）所組成的群組。

【0615】 在某些實施例中，所述ADC的特徵在於藥物與抗體的比率（DAR）

的範圍為從1至10。

【0616】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗（tusamitamab ravtansine）。

【0617】 在某些實施例中，其中所述癌症以免疫組織化學定義的中等強度或高強度表現CEACAM5。

【0618】 在某些實施例中，所述癌症以中等強度（在 $\geq 1\%$ 至 $< 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5。

【0619】 在某些實施例中，所述癌症以高強度（在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5。

【0620】 在某些實施例中，所述癌症係選自結直腸癌、胃癌、胃食道結合部癌、食道癌、肺癌、子宮頸癌、胰腺癌、卵巢癌、甲狀腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、乳腺癌、肝癌、膽道癌（例如膽管癌）、攝護腺癌、和皮膚癌所組成的群組。

【0621】 在某些實施例中，所述癌症是胃癌、胃食道結合部癌或食道癌。

【0622】 在某些實施例中，所述癌症是肺癌。

【0623】 在某些實施例中，所述肺癌是非鱗狀非小細胞肺癌（NSQ NSCLC）。

【0624】 在某些實施例中，所述受試者患有晚期或轉移性NSQ NSCLC。

【0625】 在一些實施例中，所述受試者患有3A期NSQ NSCLC，例如，其中原發性腫瘤已經擴散到其始發的胸部的同側的淋巴結。在一些實施例中，所述受試者患有3B期NSQ NSCLC，例如，其中原發性腫瘤已經擴散到其始發的胸部的同側或相反側、鎖骨上方或肺部之間的空間中的淋巴結。在一些實施例中，

所述受試者患有3C期NSQ NSCLC，例如，其中大的原發性腫瘤已經生長並擴散到其始發的胸部的相反側、鎖骨上方或肺部之間的空間中的淋巴結，其中兩個或更多個腫瘤在胸部同側。在一些實施例中，所述受試者患有4期NSQ NSCLC，例如，其中有至胸外的一個或多個部位的轉移。在一些實施例中，所述受試者患有廣泛轉移性NSQ NSCLC。

【0626】 在某些實施例中，所述受試者患有不含表皮生長因子受體(EGFR)敏化突變或v-raf鼠肉瘤病毒致癌基因同系物B1(BRAF)突變或退行性淋巴瘤激酶/c-ros致癌基因1(ALK/ROS)改變的NSQ NSCLC。

【0627】 在某些實施例中，所述受試者沒有接受過用於治療所述癌症的先前全身化學療法。在某些實施例中，所述受試者沒有接受過採用鉑（例如，順鉑或卡鉑）的先前全身治療。

【0628】 在某些實施例中，所述受試者沒有接受過用於治療所述癌症的先前免疫療法。免疫療法包括採用免疫檢查點抑制劑（例如，抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體）的治療。在某些實施例中，受試者沒有接受過採用抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體的先前治療。在某些實施例中，所述受試者沒有接受過採用抗PD-L1抗體的先前治療。

【0629】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體是抗PD-1抗體。

【0630】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體係選自派姆單抗、納武單抗、西米普利單抗、信迪利單抗、多塔利單抗和替雷利珠單抗所組成的群組。

【0631】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0632】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體是抗

PD-L1抗體。

【0633】 在某些實施例中，所述抗PD-L1抗體係選自阿特利珠單抗、阿維魯單抗和度伐魯單抗所組成的群組。

【0634】 在所述三聯組合療法的某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1在所述ADC之前投予。在某些實施例中，將所述ADC在所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體之前投予。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1在所述ADC和所述基於鉑的化學療法之前投予。在某些實施例中，如果兩種藥劑的投予在一天或24小時時間段內完成，則在第一藥劑的投予結束與第二藥劑的投予開始之間有至少約30分鐘的延遲。

【0635】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC同時投予；即，將所述抗PD-1抗體和所述ADC同時投予，或將所述抗PD-L1抗體和所述ADC同時投予。在某些實施例中，兩種藥劑的投予基本上同時開始，例如，在彼此的幾分鐘內。在某些實施例中，兩種藥劑的投予基本上同時結束，例如，在彼此的幾分鐘內。在某些實施例中，兩種藥劑的投予基本上同時開始，例如，在彼此的幾分鐘內，並且基本上同時結束，例如，在彼此的幾分鐘內。

【0636】 在某些實施例中，所述NSQ NSCLC以高強度（在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5。

【0637】 可以對從受試者獲得的一個或多個同期腫瘤樣品或者使用從所述受試者獲得的一個或多個合適的歷史腫瘤樣品進行免疫組織化學分析。

【0638】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗（tusamitamab ravtansine）。

【0639】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0640】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗，並且所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0641】 在所述三聯組合療法的某些實施例中，每個週期是約兩至六週。在某些實施例中，每個週期是兩至六週。

【0642】 在某些實施例中，每個週期是約兩週。在某些實施例中，每個週期是兩週。

【0643】 在某些實施例中，每個週期是約三週。在某些實施例中，每個週期是三週。

【0644】 在某些實施例中，每個週期是約六週。在某些實施例中，每個週期是六週。

【0645】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期選自：兩週、三週和四週所組成的群組。

【0646】 在某些實施例中，每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期選自：兩週、三週和六週所組成的群組。

【0647】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是兩週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是兩週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是兩週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是三週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是兩週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是六週。

【0648】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是三週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是兩週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是三週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是三週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是三週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是六週。

【0649】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是六週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是兩週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是六週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是三週。在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期是六週並且每個抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體週期是六週。

【0650】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約200 mg至約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以200 mg至400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0651】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以約200 mg至約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述派姆單抗以200 mg至400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。所述靜脈內投予可以是輸注或注射。典型地，靜脈內投予是輸注。

【0652】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、或約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0653】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg、或400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0654】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以選自

200 mg、350 mg、360 mg和400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0655】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約60 mg/m²至約190 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以60 mg/m²至190 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0656】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²至170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0657】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0658】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約130 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以130 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0659】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約140 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以140 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0660】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0661】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約160 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以160 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0662】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0663】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體以約200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體以200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²至170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0664】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以約200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述派姆單抗以200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²至170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0665】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體和所述雷星-妥沙單抗約每三週投予一次。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體和所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。

【0666】 在某些實施例中，將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗約每三週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0667】 在某些實施例中，將所述派姆單抗約每三週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗約每六週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗約每三週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆

單抗每三週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗每三週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。

【0668】 在某些實施例中，將所述派姆單抗約每六週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗約每三週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗每六週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗約每三週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗約每六週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗每六週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0669】 在某些實施例中，將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗約每六週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。

【0670】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0671】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²至170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0672】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述派姆單抗以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以130 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述派姆單抗以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以140 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述派姆單抗

以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述派姆單抗以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以160 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述派姆單抗以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0673】 在某些實施例中，將所述派姆單抗投予所述受試者，隨後將所述雷星-妥沙單抗投予所述受試者，即，首先投予所述派姆單抗，然後投予所述雷星-妥沙單抗，其中在給定週期的第1天將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗投予所述受試者。

【0674】 在某些實施例中，將所述派姆單抗投予所述受試者，隨後將所述雷星-妥沙單抗投予所述受試者，即，首先投予所述派姆單抗，然後投予所述雷星-妥沙單抗，其中在每個週期的第1天將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗投予所述受試者。

【0675】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0676】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0677】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以170 mg/m²的劑

量靜脈內投予所述受試者。

【0678】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以約200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0679】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²至170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

(i) 抗CEACAM5 ADC、(ii) 抗PD1/PDL1抗體、(iii) 基於鉑的化學療法、和 (iv) 培美曲塞的四聯組合療法：

【0680】 在又另一態樣，本公開文本提供了一種治療有需要的受試者的表現CEACAM5的癌症的方法，其包括投予四聯組合療法，所述四聯組合療法包括有效量的 (i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物（ADC）、(ii) 抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體、(iii) 基於鉑的化學療法和 (iv) 培美曲塞的組合。

【0681】 在某些實施例中，將所述培美曲塞以從250 mg/m²至500 mg/m²的劑量靜脈內投予。

【0682】 在某些實施例中，將所述培美曲塞以約250 mg/m²的劑量靜脈內投予。在某些實施例中，將所述培美曲塞以250 mg/m²的劑量靜脈內投予。

【0683】 在某些實施例中，將所述培美曲塞以約300 mg/m²的劑量靜脈內投予。在某些實施例中，將所述培美曲塞以300 mg/m²的劑量靜脈內投予。

【0684】 在某些實施例中，將所述培美曲塞以約350 mg/m²的劑量靜脈內投予。在某些實施例中，將所述培美曲塞以350 mg/m²的劑量靜脈內投予。

【0685】 在某些實施例中，將所述培美曲塞以約400 mg/m²的劑量靜脈內投予。在某些實施例中，將所述培美曲塞以400 mg/m²的劑量靜脈內投予。

【0686】 在某些實施例中，將所述培美曲塞以約450 mg/m²的劑量靜脈內投予。在某些實施例中，將所述培美曲塞以450 mg/m²的劑量靜脈內投予。

【0687】 在某些實施例中，將所述培美曲塞以約500 mg/m²的劑量靜脈內投予。在某些實施例中，將所述培美曲塞以500 mg/m²的劑量靜脈內投予。

【0688】 在某些實施例中，將所述培美曲塞在補充維生素後靜脈內投予。

【0689】 在某些實施例中，在給定週期的第1天將所述培美曲塞以約500 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者，隨後投予所述ADC。在某些實施例中，在給定週期的第1天將所述培美曲塞以500 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者，隨後投予所述ADC。

【0690】 在某些實施例中，在每個週期的第1天將所述培美曲塞以約500 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者，隨後投予所述ADC。在某些實施例中，在每個週期的第1天將所述培美曲塞以500 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者，隨後投予所述ADC。

【0691】 在所述四聯組合療法的某些實施例中，所述ADC的抗CEACAM5抗體包含：具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCDR1，具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HCDR2，具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HCDR3，具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的LCDR1，具有胺基酸序列NTR的LCDR2，和具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的LCDR3。

【0692】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體包含由SEQ ID NO: 6組成的重鏈可變結構域（VH）和由SEQ ID NO: 7組成的輕鏈可變結構域（VL）。

【0693】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體是妥沙單抗。

【0694】 在某些實施例中，所述ADC包含至少一種細胞毒性劑。

【0695】 在某些實施例中，所述細胞毒性劑係選自放射性同位素、蛋白質毒素、小分子毒素及其任何組合所組成的群組。

【0696】 在某些實施例中，所述小分子毒素係選自抗代謝物、DNA烷化劑、DNA交聯劑、DNA嵌入劑、抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑及其任何組合所組成的群組。

【0697】 在某些實施例中，所述抗微管劑係選自紫杉烷、長春花生物鹼、類美登素、秋水仙鹼、鬼臼毒素、灰黃黴素及其任何組合所組成的群組。

【0698】 在某些實施例中，所述類美登素選自N2'-脫乙醯基-N2'-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素（DM1）、N2'-脫乙醯基-N-2'(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素（DM4）及其任何組合所組成的群組。

【0699】 在某些實施例中，所述毒素是N2'-脫乙醯基-N2'-(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素（DM4）。

【0700】 在某些實施例中，所述抗CEACAM5抗體經由可切割或不可切割的連接子與所述至少一種細胞毒性劑共價附接。

【0701】 在某些實施例中，所述連接子係選自吡啶基二硫代丁酸N-琥珀醯亞胺酯（SPDB）、4-(吡啶-2-基二硫烷基)-2-磺基-丁酸（磺基-SPDB）、和(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺酯（SMCC）所組成的群組。

【0702】 在某些實施例中，所述毒素通過吡啶基二硫代丁酸N-琥珀醯亞胺酯（SPDB）連接子共價附接至抗CEACAM5抗體。

【0703】 在某些實施例中，所述毒素是DM4並且所述毒素通過SPDB連接

子共價附接至抗CEACAM5抗體。

【0704】 在某些實施例中，所述ADC的特徵在於藥物與抗體的比率(DAR)的範圍為從1至10。

【0705】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗(tusamitamab ravtansine)。

【0706】 在某些實施例中，所述癌症以免疫組織化學定義的中等強度或高強度表現CEACAM5。

【0707】 在某些實施例中，所述癌症以中等強度(在 $\geq 1\%$ 至 $< 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$)表現CEACAM5。

【0708】 在某些實施例中，所述癌症以高強度(在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$)表現CEACAM5。

【0709】 在某些實施例中，所述癌症係選自結直腸癌、胃癌、胃食道結合部癌、食道癌、肺癌、子宮頸癌、胰腺癌、卵巢癌、甲狀腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、乳腺癌、肝癌、膽道癌(例如膽管癌)、攝護腺癌、和皮膚癌所組成的群組。

【0710】 在某些實施例中，所述癌症是胃癌、胃食道結合部癌或食道癌。

【0711】 在某些實施例中，所述癌症是肺癌。

【0712】 在某些實施例中，所述肺癌是非鱗狀非小細胞肺癌(NSQ NSCLC)。

【0713】 在某些實施例中，所述受試者患有晚期或轉移性NSQ NSCLC。

【0714】 在某些實施例中，所述受試者患有不含表皮生長因子受體(EGFR)敏化突變或v-raf鼠肉瘤病毒致癌基因同系物B1(BRAF)突變或退行性淋巴瘤激

酶/c-ros致癌基因1（ALK/ROS）改變的NSQ NSCLC。

【0715】 在某些實施例中，所述受試者沒有接受過用於治療所述癌症的先前全身化學療法。在某些實施例中，所述受試者沒有接受過用於治療NSQ NSCLC的先前全身化學療法。

【0716】 在某些實施例中，所述受試者沒有接受過採用鉑（例如，順鉑或卡鉑）的先前全身治療。

【0717】 在某些實施例中，所述受試者沒有接受過採用培美曲塞的先前全身治療。

【0718】 在某些實施例中，所述受試者沒有接受過用於治療所述癌症的先前免疫療法。免疫療法包括採用免疫檢查點抑制劑（例如，抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體）的治療。在某些實施例中，所述受試者沒有接受過採用抗PD-1抗體的先前治療。在某些實施例中，所述受試者沒有接受過採用抗PD-L1抗體的先前治療。

【0719】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體是抗PD-1抗體。

【0720】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體係選自派姆單抗、納武單抗、西米普利單抗、信迪利單抗、多塔利單抗和替雷利珠單抗所組成的群組。

【0721】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0722】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體是抗PD-L1抗體。

【0723】 在某些實施例中，所述抗PD-L1抗體係選自阿特利珠單抗、阿維魯單抗和度伐魯單抗所組成的群組。

【0724】 在某些實施例中，所述基於鉑的化學療法係選自順鉑和卡鉑所組成的群組。

【0725】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC依序投予；即，將所述抗PD-1抗體和所述ADC依序投予，或將所述抗PD-L1抗體和所述ADC依序投予。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體在所述ADC之前投予。在某些實施例中，將所述ADC在所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體之前投予。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體在所述ADC、所述基於鉑的化學療法、以及所述培美曲塞之前投予。

【0726】 在某些實施例中，如果兩種藥劑的投予在一天或24小時時間段內完成，則在第一藥劑的投予結束與第二藥劑的投予開始之間有至少約30分鐘的延遲。

【0727】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述ADC同時投予；即，將所述抗PD-1抗體和所述ADC同時投予，或將所述抗PD-L1抗體和所述ADC同時投予。在某些實施例中，兩種藥劑的投予基本上同時開始，例如，在彼此的幾分鐘內。在某些實施例中，兩種藥劑的投予基本上同時結束，例如，在彼此的幾分鐘內。在某些實施例中，兩種藥劑的投予基本上同時開始，例如，在彼此的幾分鐘內，並且基本上同時結束，例如，在彼此的幾分鐘內。

【0728】 在某些實施例中，所述NSQ NSCLC以至少中等強度（在 $\geq 1\%$ 至 $< 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5。

【0729】 在某些實施例中，所述NSQ NSCLC以高強度（在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5。

【0730】 可以對從受試者獲得的一個或多個同期腫瘤樣品或者使用從所

述受試者獲得的一個或多個合適的歷史腫瘤樣品進行免疫組織化學分析。

【0731】 在某些實施例中，所述受試者患有晚期或轉移性NSQ NSCLC。在一些實施例中，所述受試者患有3A期NSQ NSCLC，例如，其中原發性腫瘤已經擴散到其始發的胸部的同側的淋巴結。在一些實施例中，所述受試者患有3B期NSQ NSCLC，例如，其中原發性腫瘤已經擴散到其始發的胸部的同側或相反側、鎖骨上方或肺部之間的空間中的淋巴結。在一些實施例中，所述受試者患有3C期NSQ NSCLC，例如，其中大的原發性腫瘤已經生長並擴散到其始發的胸部的相反側、鎖骨上方或肺部之間的空間中的淋巴結，其中兩個或更多個腫瘤在胸部同側。在一些實施例中，所述受試者患有4期NSQ NSCLC，例如，其中有至胸外的一個或多個部位的轉移。在一些實施例中，所述受試者患有廣泛轉移性NSQ NSCLC。

【0732】 在某些實施例中，所述受試者患有不含表皮生長因子受體(EGFR)敏化突變或v-raf鼠肉瘤病毒致癌基因同系物B1(BRAF)突變或退行性淋巴瘤激酶/c-ros致癌基因1(ALK/ROS)改變的NSQ NSCLC。

【0733】 在某些實施例中，所述受試者患有不含EGFR敏化突變的NSQ NSCLC。在某些實施例中，所述受試者患有不含BRAF突變的NSQ NSCLC。在某些實施例中，所述受試者患有不含退行性淋巴瘤激酶/c-ros致癌基因1(ALK/ROS)改變的NSQ NSCLC。在某些實施例中，所述受試者患有不含EGFR敏化突變、BRAF突變和ALK/ROS改變的任何組合的NSQ NSCLC。

【0734】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗(tusamitamab ravtansine)。

【0735】 在某些實施例中，所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0736】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗，並且所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

【0737】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體、所述ADC和所述基於鉑的化學療法投予所述受試者持續至少四個週期。

【0738】 在某些實施例中，每個週期是約兩至六週。在某些實施例中，每個週期是兩至六週。

【0739】 在某些實施例中，每個週期是約兩週。在某些實施例中，每個週期是兩週。

【0740】 在某些實施例中，每個週期是約三週。在某些實施例中，每個週期是三週。

【0741】 在某些實施例中，每個週期是約六週。在某些實施例中，每個週期是六週。

【0742】 在某些實施例中，每個雷星-妥沙單抗週期選自：兩週、三週和四週所組成的群組。

【0743】 在某些實施例中，每個抗PD-1或抗PD-L1週期選自：兩週、三週和六週所組成的群組。

【0744】 在某些實施例中，所述ADC是雷星-妥沙單抗（tusamitamab ravtansine）。

【0745】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約200 mg至約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以200 mg至400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。靜脈內投予可以是輸注或注射。典型地，靜脈內投予是輸注。

【0746】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以約200 mg至約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述派姆單抗以200 mg至400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。所述靜脈內投予可以是輸注或注射。典型地，靜脈內投予是輸注。

【0747】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg、約350 mg、約360 mg、約370 mg、約380 mg、約390 mg、或約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0748】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg、或400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0749】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以選自200 mg、350 mg、360 mg和400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0750】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約60 mg/m²至約190 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以60 mg/m²至190 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0751】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²至170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0752】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²的劑量靜

脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0753】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約130 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以130 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0754】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約140 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以140 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0755】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0756】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約160 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以160 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0757】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0758】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者，並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²至170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0759】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以約200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0760】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以200 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²至170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0761】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗約每三週投予一次。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0762】 在某些實施例中，將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗約每三週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0763】 在某些實施例中，將所述派姆單抗約每三週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗約每六週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗約每三週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗每三週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗每三週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。

【0764】 在某些實施例中，將所述派姆單抗約每六週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗約每三週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗每六週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗約每三週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗約每六週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗每六週投予一次並將所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0765】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者，並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0766】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²至170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0767】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以約400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0768】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²至170 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0769】 在某些實施例中，將所述派姆單抗以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以120 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述派姆單抗以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以130 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述派姆單抗以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以140 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述派姆單抗以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以150 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述派姆單抗以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以160 mg/m²的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述派姆單抗以400 mg的劑量靜脈內投予所述受試者。

所述受試者並將所述雷星-妥沙單抗以 170 mg/m^2 的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0770】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗約每六週投予一次。在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體和所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。

【0771】 在某些實施例中，將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗約每六週投予一次。在某些實施例中，將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗每六週投予一次。

【0772】 在某些實施例中，將所述抗PD-1抗體或所述抗PD-L1抗體每六週投予一次，並且將所述雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【0773】 在某些實施例中，將所述派姆單抗投予所述受試者，隨後將所述雷星-妥沙單抗投予所述受試者，即，首先投予所述派姆單抗，然後投予所述雷星-妥沙單抗，其中在給定週期的第1天將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗投予所述受試者。

【0774】 在某些實施例中，將所述派姆單抗投予所述受試者，隨後將所述雷星-妥沙單抗投予所述受試者，即，首先投予所述派姆單抗，然後投予所述雷星-妥沙單抗，其中在每個週期的第1天將所述派姆單抗和所述雷星-妥沙單抗投予所述受試者。

【0775】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約 120 mg/m^2 的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以 120 mg/m^2 的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0776】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約 150 mg/m^2 的劑量靜

脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以 150 mg/m^2 的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0777】 在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以約 170 mg/m^2 的劑量靜脈內投予所述受試者。在某些實施例中，將所述雷星-妥沙單抗以 170 mg/m^2 的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0778】 在一些實施例中，所述方法包括向所述受試者投予順鉑。

【0779】 在某些實施例中，將所述順鉑以從 38 mg/m^2 至 75 mg/m^2 的劑量靜脈內投予所述受試者。

【0780】 在某些實施例中，在週期1至4中各個週期的第1天將所述順鉑以約 75 mg/m^2 的劑量靜脈內投予所述受試者，隨後投予所述培美曲塞。在某些實施例中，在週期1至4中各個週期的第1天將所述順鉑以 75 mg/m^2 的劑量靜脈內投予所述受試者，隨後投予所述培美曲塞。

【0781】 在一些實施例中，所述方法包括向所述受試者投予卡鉑。

【0782】 在某些實施例中，將所述卡鉑以約 $(\text{目標AUC}) \times [(140 - \text{年齡}) \times (\text{以kg計的體重}) / \text{血清肌酐 (mg/dL)} \times 72 (\text{如果為女性則} \times 0.85) + 25]$ 的劑量靜脈內投予所述受試者，其中所述目標AUC是從AUC 2.5至AUC 5。

【0783】 在某些實施例中，所述目標AUC是AUC 5。

【0784】 在某些實施例中，在週期1至4中各個週期的第1天將所述卡鉑以約 $(\text{目標AUC}) \times [(140 - \text{年齡}) \times (\text{以kg計的體重}) / \text{血清肌酐 (mg/dL)} \times 72 (\text{如果為女性則} \times 0.85) + 25]$ 的劑量靜脈內投予所述受試者，隨後投予所述培美曲塞，其中所述目標AUC是 $5\text{ mg}\cdot\text{min/mL}$ 並且卡鉑每次投予的劑量不得超過 750 mg 。

【0785】 在某些實施例中，在週期1至4中各個週期的第1天將所述卡鉑以

$(\text{目標AUC}) \times [(140 - \text{年齡}) \times (\text{以kg計的體重}) / \text{血清肌酐 (mg/dL)} \times 72 (\text{如果為女性則} \times 0.85) + 25]$ 的劑量靜脈內投予所述受試者，隨後投予所述培美曲塞，其中所述目標AUC是5 mg*min/mL並且卡鉑每次投予的劑量不得超過750 mg。

【0786】 在某些實施例中，所述ADC是妥沙單抗，並且所述抗PD-1抗體是派姆單抗。

實例

實例1. 對CEACAM5陽性表現晚期/轉移性NSQ NSCLC患者組合治療的2期開放標籤多中心試驗

【0787】 雷星-妥沙單抗是一種由與細胞毒性劑DM4綴合的抗癌胚抗原相關細胞黏附分子5（CEACAM5）組成的ADC，在患有CEACAM5陽性的晚期/轉移性非鱗狀非小細胞肺癌的人類受試者中評估了雷星-妥沙單抗的功效、安全性和藥物動力學（PK）。

【0788】 在先前的1期試驗（NCT02187848）中，92名接受雷星-妥沙單抗治療的NSQ NSCLC患者中有64名深度預治療的NSQ NSCLC患者（腫瘤CEACAM5表現 $\geq 50\%$ ）顯示出抗腫瘤活性。這種抗腫瘤活性與按實體瘤反應評價標準（RECIST）1.1得出的總體反應率20.3%（95% CI：12.27%至31.71%）相關，為進一步開發雷星-妥沙單抗來治療該患者群體奠定了基礎。在28例深度預治療的NSQ NSCLC患者（腫瘤CEACAM5表現 $\geq 1\%$ 且 $< 50\%$ ）中，總體反應率為按RECIST 1.1為7.1%（95% CI：1.98%-22.65%）。

【0789】 派姆單抗是一線NSCLC中第一個被批准的且最多使用的免疫檢查點抑制劑（ICI），其與標準護理（SOC）組合以及作為單一藥物療法（參見

例如，Gandhi, L. 等人, N. Engl. J. Med. 2018, 378(22):2078-926；和Tony, SKM 等人, Lancet 2019, 393(10183):1819-30，其通過引用以其整體併入本文）。雷星-妥沙單抗與ICI的組合會導致與非靶向的毒性全身化學療法的組合相比改善的結局。

目的

主要目標

【0790】 該試驗的主要目的是在NSQ NSCLC群體中評估雷星-妥沙單抗與派姆單抗的組合、以及雷星-妥沙單抗與派姆單抗和基於鉑的化學療法（採用或不採用培美曲塞）的組合的耐受性並確定推薦劑量。終點由週期1（C1D1至C1D21）的藥物相關劑量限制毒性（DLT）（包括但不限於角膜毒性）的發生率組成。

次要目標

【0791】 該試驗的次要目的是以下各項：

【0792】 (i) 評估雷星-妥沙單抗與派姆單抗的組合（T2）、以及雷星-妥沙單抗與派姆單抗和基於鉑的化學療法的組合（T3）（採用或不採用培美曲塞（T4））的安全性和耐受性。終點由根據國家癌症研究所（NCI）不良事件通用術語標準（CTCAE）V5.0的治療中出現的不良事件（TEAE）、嚴重不良事件（SAE）和實驗室異常的發生率組成。

【0793】 (ii) 在NSQ NSCLC群體中評估雷星-妥沙單抗與派姆單抗的組合、雷星-妥沙單抗與派姆單抗和基於鉑的化學療法（採用或不採用培美曲塞）的組

合的抗腫瘤活性。終點由根據RECIST 1.1被定義為具有經確認的完全反應(CR)或部分反應(PR)的參與者比例的客觀反應率組成。

【0794】 (iii) 評估以作為二聯(雷星-妥沙單抗+派姆單抗 - T2)或三聯(雷星-妥沙單抗+派姆單抗+基於鉑的化學療法 - T3)或四聯(雷星-妥沙單抗+派姆單抗+基於鉑的化學療法+培美曲塞 - T4)組合給予時雷星-妥沙單抗、派姆單抗、培美曲塞、順鉑和卡鉑各自的藥物動力學(PK)。終點由雷星-妥沙單抗、派姆單抗、培美曲塞、順鉑和卡鉑的藥物動力學濃度組成。

【0795】 (iv) 評估雷星-妥沙單抗與派姆單抗的組合、以及雷星-妥沙單抗與派姆單抗和基於鉑的化學療法(採用或不採用培美曲塞)的組合的免疫原性。終點由針對雷星-妥沙單抗的抗治療性抗體(ATA)的發生率組成。

研究設計

【0796】 本研究為2期開放標籤多中心研究，由3部分構成：

【0797】 A部分是評估雷星-妥沙單抗與派姆單抗的組合(T2)在患有CEACAM5高表現腫瘤(定義為在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中CEACAM5免疫組織化學[IHC]強度 $\geq 2+$)的NSQ NSCLC參與者中的安全性、功效(抗腫瘤活性)和PK。CEACAM5染色的強度評分量表為從0至3，其中0為陰性，1+為弱陽性，2+為中度陽性，3+為強陽性。包括評分在內的IHC過程的總體描述由So-Woon Kim等人, J Pathol Transl Med, 2016, 50(6): 411-418, doi: 10.4132/jptm.2016.08.08給出，其通過引用以其整體併入本文。

【0798】 B部分是評估雷星-妥沙單抗與派姆單抗和基於鉑的化學療法的組合(T3)在患有CEACAM5高表現腫瘤的NSQ NSCLC參與者中的安全性、功

效（抗腫瘤活性）和PK；以及

【0799】 C部分是評估雷星-妥沙單抗與派姆單抗、基於鉑的化學療法和培美曲塞的組合(T4)在患有CEACAM5高表現或中度表現(定義為在 $\geq 1\%$ 且 $< 50\%$ 的腫瘤細胞中強度 $\geq 2+$) 腫瘤的NSQ NSCLC參與者中的安全性、功效（抗腫瘤活性）和PK。

【0800】 在篩選前階段期間，收集患者的腫瘤樣品以評價CEACAM5狀態（通過IHC進行中心評估）。透過免疫組織化學（IHC）的中心評估是基於CEACAM5染色的強度評價以評價抗原的表現。

【0801】 在篩選階段期間，只有被確定為患有CEACAM5高表現($\geq 50\%$) 腫瘤的NSQ NSCLC的參與者透過方案篩選程序，並根據研究人員的選擇登記在A部分、B部分或C部分。患有CEACAM5中度表現($\geq 1\%$ 且 $< 50\%$) 腫瘤的參與者透過方案篩選程序，並等級在C部分中。

A部分

【0802】 評估雷星-妥沙單抗與派姆單抗的組合（T2）的耐受性。

【0803】 前3名參與者每三週（Q3W）接受一次200 mg的派姆單抗輸注，隨後以150 mg/m²的起始劑量輸注雷星-妥沙單抗。

【0804】 DLT觀察期是第一個週期（21天）。根據觀察到的DLT，測試了多達3個劑量水準(DL)的雷星-妥沙單抗：150 mg/m²、170 mg/m²、和120 mg/m²。

【0805】 對於組合組的每個DL（起始劑量、DL加1[DL+1]、和DL減1[DL-1]，如適用），在此DL治療的第一參與者的第一劑與在同一DL治療的下一參與者的第一劑之間，間隔最少1週是強制性的。一旦3名參與者在此DL接受治療並

可進行DLT評價，則根據圖1所展示的演算法評估組合的耐受性。

B 部分

【0806】 評估派姆單抗、雷星-妥沙單抗和基於鉑的化學療法的組合(T3)的耐受性和安全性。根據研究人員的選擇，參與者可以被分配到順鉑或卡鉑組。

【0807】 順鉑組合組：參與者均在前4個週期的第1天接受Q3W派姆單抗200 mg + 雷星-妥沙單抗(150 mg/m²、170 mg/m²、或120 mg/m²) + 順鉑75 mg/m²，隨後在後續週期的第1天接受Q3W派姆單抗200 mg + 雷星-妥沙單抗(150 mg/m²、170 mg/m²、或120 mg/m²)。

【0808】 卡鉑組合組：參與者均在前4個週期的第1天接受Q3W派姆單抗200 mg + 雷星-妥沙單抗(150 mg/m²、170 mg/m²、或120 mg/m²) + 卡鉑AUC 5，隨後在後續週期的第1天接受Q3W派姆單抗200 mg + 雷星-妥沙單抗(150 mg/m²、170 mg/m²、或120 mg/m² Q3W)。

【0809】 DLT觀察期是第一個週期(21天)。根據觀察到的DLT，在此次安全性導入期期間可以測試多達3個劑量水準(DL)的雷星-妥沙單抗：150 mg/m²、170 mg/m²、和120 mg/m²。

【0810】 對於順鉑和卡鉑組合組的每個DL，在此DL治療的第一參與者的第一劑與在同一DL治療的下一參與者的第一劑之間，間隔最少1週是強制性的。一旦分配到組合組的3名參與者在DL接受治療並可進行DLT評價，則根據圖1所展示的決策演算法評估組合的耐受性。在至少6名參與者中評估每個三聯組合的耐受性。

【0811】 預期對B部分順鉑和卡鉑組合組中大約12至36名接受治療的參

與者（每組6至18名）可進行耐受性和安全性評價。

C部分

【0812】 評估雷星-妥沙單抗、派姆單抗、基於鉑的化學療法和培美曲塞的組合（T4）的耐受性和安全性。根據研究人員的選擇，參與者可以被分配到順鉑或卡鉑組。

【0813】 順鉑組合組：參與者均在前4個週期的第1天接受Q3W派姆單抗200 mg + 雷星-妥沙單抗（150 mg/m²、170 mg/m²、或120 mg/m²）+ 培美曲塞500 mg/m²（連同維生素補充）+ 順鉑75 mg/m²，隨後在後續週期的第1天接受Q3W派姆單抗200 mg + 雷星-妥沙單抗（150 mg/m²、170 mg/m²、或120 mg/m²）+ 培美曲塞500 mg/m²（連同維生素補充）。

【0814】 卡鉑組合組：參與者均在前4個週期的第1天接受Q3W派姆單抗200 mg + 雷星-妥沙單抗（150 mg/m²、170 mg/m²、或120 mg/m²）+ 培美曲塞500 mg/m²（連同維生素補充）+ 卡鉑AUC 5，隨後在後續週期的第1天接受Q3W派姆單抗200 mg + 雷星-妥沙單抗（150 mg/m²、170 mg/m²、或120 mg/m² Q3W）+ 培美曲塞500 mg/m²（連同維生素補充）。

【0815】 DLT觀察期是第一個週期（21天）。根據觀察到的DLT，在此次安全性導入期期間可以測試多達3個劑量水準（DL）的雷星-妥沙單抗：150 mg/m²、170 mg/m²、和120 mg/m²。

【0816】 對於順鉑和卡鉑組合組的每個DL，在此DL治療的第一參與者的第一劑與在同一DL治療的下一參與者的第一劑之間，間隔最少1週是強制性的。一旦分配到組合組的3名參與者在DL接受治療並可進行DLT評價，則根據圖1所

展示的決策演算法評估組合的耐受性。在至少6名參與者中評估每個四聯組合的耐受性。

【0817】 預期對C部分順鉑和卡鉑組合組中大約12至36名接受治療的參與者（每組6至18名）可進行耐受性和安全性評價。

患者

入選標準

【0818】 如果參與者滿足以下標準，則他們有資格參與研究：

【0819】 經組織學或細胞學確診不含表皮生長因子受體（EGFR）敏化突變或v-raf鼠肉瘤病毒致癌基因同系物B1（BRAF）突變或退行性大細胞淋巴瘤激酶（ALK）/c-ros致癌基因（ROS）改變的晚期或轉移性NSQ NSCLC。

【0820】 沒有為治療參與者的晚期或轉移性疾病進行先前全身化學療法（允許用化學療法和/或放射作為新輔助/輔助療法的一部分進行治療，只要在診斷出晚期或轉移性疾病之前至少6個月完成即可）。

【0821】 CEACAM5的表現由集中評估的IHC測定前瞻性地證明，強度 $\geq 2+$ ，涉及檔案腫瘤樣品中至少50%（對於A部分和B部分）和至少1%（對於C部分）的腫瘤細胞群（或者如果不可用，如果治療醫生認為這是可接受的風險，將收集新鮮活檢樣品）。至少需要5個厚度為4 μm 的福馬林固定的石蠟包埋（FFPE）腫瘤組織切片。如果可用材料較少，在與發起人討論後，患者仍可以被視為有資格，發起人可評估並確認可用材料足夠用來進行關鍵評價。

【0822】 基於RECIST 1.1的可測量疾病

排除標準

【0823】 如果適用任何以下標準，則參與者被排除在本研究之外：

1. 醫學病症

【0824】 需要伴隨投予具有狹窄治療窗的由細胞色素P450（CYP450）代謝且無法考慮減少劑量的藥物的醫學病症。

【0825】 需要伴隨投予強效細胞色素P450家族3亞家族A（CYP3A）抑制劑的醫學病症，除非在首次投予研究干預前至少2週並且在整個研究治療期內可以停用。

【0826】 不受控制的腦轉移和軟腦膜疾病史。

【0827】 明顯的伴隨疾患，包括研究人員或發起人認為會影響患者參與研究或解釋結果的任何嚴重醫學病症。

【0828】 在過去3年內，除了本研究中治療的惡性腫瘤之外，還有侵襲性惡性腫瘤史，但切除/脫落的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌或子宮頸原位癌或其他被認為通過局部治療治癒的局部腫瘤除外。

【0829】 已知有獲得性免疫缺陷症候群（AIDS）相關疾患史或已知有需要抗逆轉錄病毒治療的HIV疾病史，或活動性A型肝炎、B型肝炎（定義為B型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性或高於測定的檢測下限的B型肝炎病毒DNA測試陽性）或C型肝炎（定義為已知C型肝炎抗體陽性結果和已知高於測定的檢測下限的C型肝炎病毒（HCV）RNA定量結果）感染史。HIV血清學將在篩選時測試，僅針對在德國中心或按當地要求強制的任何國家登記的參與者進行。

【0830】 在過去2年中需要全身性治療的活動性自身免疫性疾病史。

【0831】 同種異體組織/實體器官移植史。

【0832】 首次研究干預投予前2週內需要IV全身療法的活動性感染或活動性結核病。

【0833】 需要口服或IV類固醇的間質性肺病或肺炎史。

【0834】 根據NCI CTCAE V5.0，任何先前治療相關的毒性未消退至< 2級，用激素替代療法控制的脫髮、白斑病或活動性甲狀腺炎除外。

【0835】 未消退的角膜障礙或眼科醫生認為可預測較高風險的藥物誘導性角膜病變的任何先前角膜障礙。使用隱形眼鏡是不允許的。不願意在研究干預期間停止佩戴隱形眼鏡的患者被排除。

【0836】 篩選前3個月內有症狀性帶狀皰疹。

【0837】 對人類化單株抗體顯著過敏。

【0838】 具有臨床意義的多發性或重度藥物過敏、對外用皮質類固醇不耐受或重度治療後過敏反應（包括但不限於重症多形性紅斑、線性免疫球蛋白A[IgA]皮膚病、中毒性表皮壞死鬆解症和剝落性皮炎）。

2. 先前/伴隨療法

【0839】 與任何其他抗癌療法並行治療。

【0840】 接受過晚期/轉移性NSCLC的先前化學療法治療。

【0841】 患者是採用手術切除和/或放化療進行治療性治療的候選者。

【0842】 對於任何研究治療，研究干預的首次投予前的清除期小於3週或小於半衰期的5倍，以較短者為準。

【0843】 任何靶向CEACAM5的先前療法。

【0844】 採用任何其他抗程式性細胞死亡蛋白1（PD-1）、或程式性死亡蛋白配體1（PD-L1）或程式性死亡蛋白配體2（PD-L2）、抗CD137或抗細胞毒性T淋巴細胞相關抗原-4（CTLA-4）抗體（包括伊匹單抗或任何其他特異性靶向T細胞共刺激或檢查點途徑的抗體或藥物）的任何先前治療。

【0845】 任何先前的類美登素治療（類美登素恩美（emtansine）（DM1）或雷星（ravtansine）（DM4）ADC）。

【0846】 在第一劑研究療法前 ≤ 3 天正在接受全身性類固醇療法，或正在接受任何其他形式的免疫抑制藥物。每日類固醇替代療法或任何皮質類固醇前驅用藥（如適用）是被允許的。

【0847】 首次研究干預投予的6個月內對肺部進行的任何 > 30 Gy的放射療法。

【0848】 在首次研究干預投予前30天內已接種或將接種活疫苗。

【0849】 首次研究干預投予的前3週內的任何重大手術。

【0850】 目前參與的任何其他臨床研究涉及調查研究治療或任何其他類型的醫學研究。

【0851】 被定義為以下任何一項的器官功能不良：

【0852】 血清肌酐 $> 1.5 \times$ 正常值上限（ULN）或 $1.0-1.5 \times$ ULN，估計腎小球濾過率（eGFR） < 60 mL/min/1.73 m²，如使用腎病飲食改良（MDRD）公式估計的。

【0853】 總膽紅素 $> 1.0 \times$ ULN。

【0854】 天門冬胺酸轉胺酶（AST）、丙胺酸轉胺酶（ALT） $> 2.5 \times$ ULN或AST、ALT $> 1.5 \times$ ULN伴隨ALP $> 2.5 \times$ ULN。骨轉移患者的ALP $> 5 \times$ ULN，

ALT/AST正常。

【0855】 嗜中性白血球 $< 1.5 \times 10^9/L$ 或血小板計數 $< 100 \times 10^9/L$ 或血紅蛋白 $< 9 \text{ g/dL}$ （篩選前2週內未輸血）

【0856】 促甲狀腺激素（TSH）超出正常限值。如果TSH在基線時不在正常限值內，如果T3和游離T4在正常限值內則受試者仍有資格。

【0857】 國際標準化比率（INR） > 1.5 ，除非參與者正在接受抗凝療法或如果正在接受會影響INR的抗凝法在治療範圍內時。

標靶數量

【0858】 在A部分中，對大約38至150名參與者進行預篩選（預篩選失敗率估計為約80%並且研究篩選失敗率為約20%），以獲得6至24名DLT可評價的參與者（包括12名處於推薦2期劑量（RP2D）的DLT可評價的參與者，以及12名在DL而非RP2D接受治療的參與者）。

【0859】 在B部分中，對大約75至225名參與者進行預篩選（預篩選失敗率估計為約80%並且研究篩選失敗率為約20%），以獲得12至36名DLT可評價的參與者（每個三聯組合組中有6至18名DLT可評價的參與者）。

【0860】 在C部分中，對大約28至82名參與者進行預篩選（預篩選失敗率估計為45%並且研究篩選失敗率為20%），以獲得12至36名DLT可評價的參與者（每個四聯體組合組中有6至18名DLT可評價的參與者）。

【0861】 「入選」是指參與者或其合法代表在完成知情同意程序後，同意參與臨床研究。除非方案另有規定，否則，為確定研究資格而篩選的但不參與研究的潛在參與者不被視為入選。

臨床和實驗室監測

統計學分析

【0862】 對於每個組合組，根據劑量水準和總體對所有治療人群進行功效分析（根據RECIST 1.1的總體反應率（ORR））。客觀反應率由當地放射科醫師/研究人員的評估得出。

【0863】 主要安全性終點分析（DLT）的研究截止時間為治療最後一名參與者（以確定A部分、B部分或C部分中的RP2D）的第一個週期結束時。ORR（次要功效終點分析）的研究截止時間對應於所有接受治療的參與者已進行至少2次基線後腫瘤評估、出現經確認的客觀反應或因任何原因中止研究的日期。本研究的截止時間大約為最後一名參與者首次投予研究藥用產品（IMP）的日期後4.5個月：3個月進行2次腫瘤評估，以及如果需要確認反應則為1.5個月。所有分析都會在那時更新。

【0864】 所有安全性分析均按治療組、DL（如果適用）和總體對所有接受治療的人群進行。對於每個安全性參數，基線值被定義為直到首次投予IMP時取得的最新值或測量值。

藥物動力學（PK）

【0865】 採集血液樣品用於測量雷星-妥沙單抗、派姆單抗、順鉑或卡鉑和培美曲塞的濃度。記錄每個樣品的實際日期和時間。

【0866】 透過非線性混合效應建模，將雷星-妥沙單抗、培美曲塞和順鉑或卡鉑的濃度用於群體PK分析。得出了個體暴露參數的經驗貝葉斯估計值，所

述個體暴露參數如最大濃度（ $C_{\max}$ ）、谷濃度（trough concentration， $C_{\text{谷}}$ ）和曲線下面積（AUC）。

【0867】 報告了A部分、B部分和C部分的派姆單抗 $C_{\text{谷}}$ 值。

功效評估

1. 基線時腫瘤的可測量性

【0868】 在基線時，將腫瘤病變/淋巴結歸類為如下可測量的或不可測量的。

【0869】 可測量的病變必須在至少一個維度（應記錄在測量平面上最長的直徑）上準確測量，其最小尺寸為：

【0870】 透過CT掃描測得10 mm（CT掃描切片厚度不大於5 mm）。

【0871】 透過臨床檢查卡尺測量為10 mm（不能用卡尺準確測量的病變應記錄為不可測量的）。

【0872】 透過胸部X射線測得20 mm。

【0873】 惡性淋巴結：被認為是病理性增大和可測量的，當透過電腦斷層掃描（CT掃描）評估時，淋巴結在短軸上必須 ≥ 15 mm（建議CT掃描切片厚度不大於5 mm）。在基線時和在隨訪中，僅測量並且跟蹤短軸。

【0874】 不可測量的病變是所有其他病變，包括小病變（最長直徑 < 10 mm，或短軸 ≥ 10 至 < 15 mm的病理性淋巴結）以及真正不可測量的病變。被認為是不可測量的病變包括：無法透過可再現的成像技術測量的透過體格檢查鑒定的軟腦膜疾病、腹水、胸腔或心包積液、炎性乳腺疾病、皮膚或肺的淋巴管受累（lymphangitic involvement）、腹部包塊（abdominal masses）/腹部臟器腫大。

【0875】 關於病變可測量性的特殊考慮呈現如下。

【0876】 (1) 骨病變：

【0877】 骨掃描、正電子發射斷層掃描或平片(plain film)不被認為是測量骨病變的適當成像技術。然而，這些技術可用於確認骨病變的存在或消失。

【0878】 如果軟組織組分符合上述可測量性的定義，可透過橫斷面成像技術（如CT掃描或磁共振成像掃描（MRI掃描））評價的伴隨可識別性軟組織組分的溶骨性病變或混合溶解性原始細胞病變可被視為可測量病變。

【0879】 母細胞的骨病變(Blastic bone lesions)是不可測量的。

【0880】 (2) 囊性病變：

【0881】 符合放射學定義的單純性囊腫標準的病變不應被視為惡性病變（既不是可測量的也不是不可測量的），因為根據定義，它們是單純性囊腫。

【0882】 被認為代表囊性轉移的「囊性病變」如果它們符合上述可測量性的定義，則可以被認為是可測量的病變。然而，如果在同一患者中存在非囊性病變，則優先選擇這些病變作為標靶病變。

【0883】 (3) 先前局部治療的病變：

【0884】 位於先前輻照過的區域或接受其他局部區域療法的區域中的腫瘤病變通常被認為是不可測量的，除非已經證明病變進展。

2. 評估方法

【0885】 測量結果以公制符號記錄，如果進行臨床評估，則使用卡尺。基線評價應在盡可能接近治療開始時進行，且不得超過治療開始前4週。

【0886】 在基線和隨訪期間，使用相同的評估方法和相同的技術來表徵每

個經鑒定和報告的病變。進行基於成像的評價而不是臨床檢查，除非被跟蹤的一個或多個病變不能被成像但可透過臨床檢查評估。

【0887】 臨床病變：臨床病變只有在表面且直徑 ≥ 10 mm(使用卡尺評估)時才被認為是可測量的。

【0888】 胸部X光：胸部CT優於胸部X光，特別是當進展是一個重要的終點時，因為CT比X光更敏感，特別是在鑒定新病變方面如此。然而，如果胸部X光片上的病變清晰可辨，並被充氣肺所包圍，則可被認為是可測量的。

【0889】 CT、MRI：CT是目前最好的可利用的和可再現的方法來測量被選擇用於反應評估的病變。CT掃描上病變的可測量性是基於CT切片厚度是或小於5 mm的假定。當CT掃描的切片厚度大於5 mm時，可測量病變的最小尺寸是切片厚度的兩倍。

【0890】 腫瘤標記物：腫瘤標記物不能單獨用於評估客觀腫瘤反應。

【0891】 細胞學檢查、組織學檢查：如果方案需要，這些技術可用於區分罕見情況下的部分反應（PR）和完全反應（CR）。

3. 「標靶」和「非標靶」病變的基線記錄

【0892】 當在基線時存在多於一個可測量的病變時，則將代表所有受累器官的總計最多5個病變（並且每個器官最多2個病變）的所有病變鑒定為標靶病變並且在基線時記錄並測量。

【0893】 標靶病變根據其大小（直徑最長的病變）來選擇，代表所有受累器官，並且適合於可再現的重複測量。

【0894】 淋巴結是正常的解剖結構，即使不為腫瘤累及，也可以透過成像

看見。被定義為可測量的並且可被鑒定為標靶病變的病理性結節必須滿足CT掃描短軸≥ 15 mm的標準。只有這些結節的短軸對基線總和有貢獻。所有其他病理性結節（短軸≥ 10 mm但< 15 mm的那些）不被視為非標靶病變。短軸< 10 mm的結節被視為是非病理性的，並且不被記錄或跟蹤。

【0895】 計算所有標靶病變的直徑（非結節病變的最長軸，結節病變的短軸）總和，並報告為基線直徑總和。基線直徑總和用作參考以進一步表徵疾病的可測量維度上的任何客觀腫瘤消退。

【0896】 包括病理性淋巴結在內的所有其他病變（或疾病部位）被鑒定為非標靶病變，並且也在基線時被記錄。不需要測量，並且這些病變按照「存在」、「不存在」或「明確進展」進行跟蹤。此外，可以將累及相同器官的多個非標靶病變記錄為病例的單個專案（例如，「多重增大的盆腔淋巴結」或「多重肝轉移」）。

4. 反應標準

【0897】 反應標準描述於表1中。

表1 - 反應標準

反應標準	標靶病變的評價
CR	所有標靶病變消失。任何病理性淋巴結(無論是標靶或者非標靶)必須在短軸上減小至<10 mm。
PR	以基線直徑總和作為參考，標靶病變直徑總和減少至少30%。
PD	以研究中的最小總和作為參考(這包括基線總和，如果這是研究中最小的)，標靶病變直徑總和增加至少20%。除了20%的相對增加以外，總和還必須展現出至少5 mm的絕對增加(注意：1個或多個新病變的出現也被視為進展)。
SD	以研究時的最小直徑總和作為參考，相對於基線研究既沒有足夠的縮小以符合PR，也沒有足夠的增加以符合PD。

縮寫：CR=完全反應；PD=疾病進展；PR=部分反應；SD=疾病穩定。

5. 標靶病變評估的特別注意事項

【0898】 即使淋巴結在研究中消退至低於10 mm，仍對被鑒定為標靶病變的淋巴結記錄了實際的短軸測量值，並在與基線檢查相同的解剖平面上進行測量。這意味著，當淋巴結被包括作為標靶病變時，即使符合CR標準，病變的「總和」也不為零，因為正常淋巴結被定義為具有< 10 mm的短軸。對於PR、SD和PD，淋巴結的實際短軸測量值被包括在標靶病變的總和中。

【0899】 變得「太小而無法測量」的標靶病變：對基線時記錄的所有病變（結節和非結節）在後續的每次評價中都記錄了它們的實際測量值，即使非常小的病變（例如2 mm）也記錄。然而，有時在基線時被記錄為標靶病變的病變或淋巴結在CT掃描中變得如此微弱，以致於放射科醫師可能對指定精確的測量值感到不適，並可能報告它們「太小而無法測量」。當這種情況發生時，在病例報告表（CRF）上記錄一個值是很重要的。如果放射科醫師認為病變可能已經消失，則測量值記錄為0 mm。如果認為病變存在，並且隱約可見，但太小而無法測量，則指定預設值5 mm。

【0900】 當非結節病變「碎片化」時，將碎片化部分的最大直徑加在一起，以計算靶病變總和。類似地，當病變合併時，它們之間的平面被維持，這有助於獲得每個單獨病變的最大直徑測量值。如果病變確實已經合併，使得它們不再是可分離的，在這種情形下，最大直徑的向量是「合併病變」的最大最長直徑。

6. 非標靶病變的評價

【0901】 雖然一些非標靶病變實際上是可測量的，但是不需要對它們測量，而是僅在方案中指定的時間點進行定性評估。

【0902】 CR：所有非標靶病變消失，且腫瘤標記物水準正常化。所有淋巴結的大小必須是非病理性的（< 10 mm短軸）。

【0903】 非CR/非PD：1個或多個非標靶病變持續存在和/或腫瘤標記物水平維持高於正常限值。

【0904】 疾病進展（PD）：現有非標靶病變的明確進展。（注意：1個或多個新病變的出現也被視為進展）。

【0905】 非標靶疾病進展的概念如下：

【0906】 當參與者也患有可測量的疾病時：在這種情況下，為了在非標靶疾病的基礎上實現「明確進展」，需要存在非標靶疾病嚴重惡化的總體水準，使得即使在標靶疾病中存在SD或PR，總體腫瘤負荷也足夠地增加以使得需要中斷療法。1個或多個非標靶病變大小的適度「增加」通常不足以符合明確進展的狀態。

【0907】 當參與者只患有不可測量的疾病時；為了在非標靶疾病的基礎上實現「明確的進展」，需要有實質性惡化的總體水準，使得總體腫瘤負荷增加到足以使得需要中斷療法。1個或多個非標靶病變大小的適度「增加」通常不足以符合明確進展的狀態。因為非標靶疾病的惡化不能簡單地定量（按照定義：如果所有病變都是真正不可測量的），所以在評估患者的明確進展時，可以應用的有用測試是考慮基於不可測量疾病的變化的總體疾病負荷增加在量值上是否與對可測量疾病聲稱PD所需的增加（即，表示「體積」額外增加73%的腫瘤負荷增加（這相當於可測量病變的直徑增加20%））可比。例子包括從「痕量」

到「大量」的胸腔積液增加、淋巴管疾病從局部到廣泛的增加，或者可以在方案中描述為「足以需要療法的改變」。如果觀察到「明確進展」，則認為患者在該點已經具有總體PD。

7. 新病變

【0908】 出現新的惡性病變表示疾病進展。新病變的發現是明確的：即，不能歸因於掃描技術的差異、成像模式的改變或被認為代表腫瘤以外的其他東西的發現（例如，一些「新」骨病變可能只是原有病變的癒合或展開）。當參與者的基線病變顯示PR或CR時，這一點特別重要。例如，肝臟病變的壞死在CT掃描報告中被報告為「新的」囊性病變，但其並不是。

【0909】 在隨訪研究中鑒定的解剖位置的病變，如果在基線時未掃描到，則被視為新的病變，並表明疾病進展。這方面的一個例子是，一名患者在基線時患有內臟疾病，而在研究期間，患者的CT或MRI腦部檢查揭示有轉移。參與者的腦轉移被認為構成PD，即使他/她在基線時沒有腦成像。

【0910】 如果一個新病變是模稜兩可的，例如因為它的尺寸小，繼續治療和隨訪評價可以澄清它是否代表新的疾病。如果重複掃描確認存在新的病變，則使用初始掃描日期宣佈進展。

【0911】 雖然氟去氧葡萄糖正電子發射斷層成像（FDG-PET）反應評估需要額外的研究，但有時將FDG-PET掃描用於補充CT掃描以評估進展（特別是可能的「新」疾病）是合理的。基於FDG-PET成像的新病變可根據以下演算法鑒定：

【0912】 基線時FDG-PET陰性且隨訪時FDG-PET陽性是基於新病變的PD

跡象。

【0913】 基線時無FDG-PET且隨訪時FDG-PET陽性：

【0914】 如果隨訪時FDG-PET陽性與透過CT確認的新疾病部位對應，這是PD；

【0915】 如果隨訪時FDG-PET陽性未在CT上確認為新的疾病部位，則需要進行額外的隨訪CT掃描，以確定此部位是否真的發生了進展（如果是，則PD日期為初始異常FDG-PET掃描的日期）。如果隨訪時FDG-PET陽性與CT上先前存在的疾病部位對應，但根據解剖圖像沒有進展，則這不是PD。

8. 最佳總體反應的評價

【0916】 時間點反應：在每個方案指定的時間點，進行反應評估。表2匯總了基線時患有可測量的疾病的患者在每個時間點的總體反應狀態計算。

表2 - 患有標靶疾病的患者的反應

標靶病變	非標靶病變	新病變	總體反應
CR	CR	否	CR
CR	非CR/非PD	否	PR
CR	未評價	否	PR
PR	非PD或未全部評價	否	PR
SD	非PD或未全部評價	否	SD
未全部評價	非PD	否	不可評價的
PD	任何	是或否	PD
任何	PD	是或否	PD
任何	任何	是	PD

縮寫：CR=完全反應；PD=疾病進展；PR=部分反應；SD=疾病穩定。

當患者僅患有不可測量（因此為非標靶）疾病時，應使用表3。

表3 - 患有僅非標靶疾病的患者的反應

非標靶病變	新病變	總體反應
CR	否	CR
非CR/非PD	否	非CR/非PD

非標靶病變	新病變	總體反應
未全部評價	否	不可評價的
明確的PD	是或否	PD
任何	是	PD

縮寫：CR=完全反應；PD=疾病進展；PR=部分反應；SD=疾病穩定。

【0917】 缺失評估和不可評價的指定：當在特定時間點完全沒有進行成像/測量時，患者在此時間點是不可評價的（NE）。

【0918】 如果在評估時僅進行了病變測量的子集，通常情況下，此病例在該時間點也被視為NE，除非有令人信服的證據表明，單獨缺失的一個或多個病變的貢獻不會改變指定的時間點反應。這最有可能在PD的情況下發生。

9. 關於反應評估的特別注意事項

【0919】 當結節疾病被包括在標靶病變的總和中，並且結節縮小到「正常」大小（< 10 mm）時，它們仍可能根據掃描具有報告的測量結果。即使結節是正常的，也會記錄該測量值，從而不會誇大進展（其應基於結節大小的增加）。如前所指出，這意味著具有CR的患者在CRF上的總和可能不是「零」。

【0920】 在需要確認反應的試驗中，重複的「NE」時間點評估可能會使最佳反應的確定變得複雜。試驗的分析計畫說明了在確定反應和進展時如何處理缺失的資料/評估。例如，在大多數試驗中，將時間點反應為PR-NE-PR的患者視為確認的反應是合理的。

【0921】 健康狀況全面惡化，需要中斷治療的患者在該時間沒有疾病進展的客觀證據的情況下被報告為「症狀惡化」。即使中斷治療後，也盡一切努力記錄客觀進展。症狀惡化不是客觀反應的描述詞；它是停止研究療法的原因。

【0922】 此類患者的客觀反應狀態要透過評價標靶疾病和非標靶疾病來

確定。對於進展的可疑發現（例如，非常小且不確定的新病變；現有病變中的囊性改變或壞死），治療可繼續直到下一次安排的評估。如果在下一次安排的評估中進展被確認，則進展的日期為懷疑進展的較早日期。

10. 反應持續時間

【0923】 總體反應的持續時間從首次滿足CR/PR的測量標準的時間（以最先記錄的為準）開始測量，直到復發或PD被客觀記錄到的首個日期（將研究中記錄的最小測量值作為PD的參考）。

【0924】 總體CR的持續時間從首次滿足CR的測量標準的時間開始測量，直到復發性疾病被客觀記錄到的首個日期。

11. 疾病穩定的持續時間

【0925】 從治療開始到滿足進展的標準為止，以研究中的最小總和作為參考，測量疾病穩定（如果基線總和最小，則這是計算PD的參考）。

【0926】 功效測量是根據最佳實踐進行的，如Eisenhauer, E.A.等人，「New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (1.1版)」，Eur. J. Cancer，2009，45:228-47所述的實踐，將該文獻通過引用以其整體併入本文。

結果

【0927】 下表4示出了根據RECIST 1.1的最佳總體反應率和客觀反應率的彙總，其中由研究人員確認反應。

表4

	T2		T3		T4		全部 (N=20)
	SAR408701 150 mg/m ² (N=3)	SAR408701 170 mg/m ² (N=2)	SAR408701 150 mg/m ² (N=4)	SAR408701 170 mg/m ² (N=1)	SAR408701 150 mg/m ² (N=7)	SAR408701 170 mg/m ² (N=3)	
最佳總體反應 [n(%)]							
數量	3	2	4	1	7	3	20
完全反應	0	0	0	0	0	0	0
部分反應	3 (100)	0	2 (50.0)	0	3 (42.9)	2 (66.7)	10 (50.0)
疾病穩定 ^a	0	2 (100)	2 (50.0)	1 (100)	2 (28.6)	1 (33.3)	8 (40.0)
疾病進展	0	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (10.0)
不可評價 ^b	0	0	0	0	0	0	0
客觀反應率(確認 的CR和PR)[n(%)]	3 (100)	0	2 (50.0)	0	3 (42.9)	2 (66.7)	10 (50.0)
95% CI ^c	29.24至 100.00	0.00至84.19	6.76至93.24	0.00至97.50	9.90至81.59	9.43至99.16	27.20至 72.80
疾病控制率(確認 的 CR 或 PR 、 SD)[n(%)]	3 (100)	2 (100)	4 (100)	1 (100)	5 (71.4)	3 (100)	18 (90.0)
95% CI ^c	29.24至 100.00	15.81至 100.00	39.76至 100.00	2.50至 100.00	29.04至96.33	29.24至 100.00	68.30至 98.77

【0928】 CI：信賴區間，CR：完全反應，PR：部分反應，SD：疾病穩定

【0929】 需要確認反應（CR/PR）：用於確認的後續腫瘤評估必須在初始CR/PR評估後至少4週（>=28天）進行評估。如果在顯示有反應的兩次腫瘤評估之間存在一次不可評價的腫瘤評估，可以確認反應

【0930】 ^a 包括未確認CR或PR的參與者。

【0931】 ^b 包括沒有基線後可評價腫瘤評估但有早期臨床進展的參與者。

【0932】 ^c 透過Clopper Pearson間隔估計。

【0933】 下表5示出了根據RECIST 1.1的最佳總體反應率和客觀反應率的彙總，其中由研究人員通過T2部分 - 活性群體中PD-L1的表現確認反應。

表5

	PD-L1表現			全部 (N=5)
	<1% (N=0)	1 - 49% (N=2)	≥ 50% (N=3)	

	PD-L1表現			全部 (N=5)
	<1% (N=0)	1 - 49% (N=2)	≥ 50% (N=3)	
最佳總體反應[n(%)]				
數量	0	2	3	5
完全反應	0	0	0	0
部分反應	0	2 (100)	1 (33.3)	3 (60.0)
疾病穩定 ^a	0	0	2 (66.7)	2 (40.0)
疾病進展	0	0	0	0
不可評價 ^b	0	0	0	0
客觀反應率(確認的CR和PR)[n(%)]	0	2 (100)	1 (33.3)	3 (60.0)
95% CI ^c	NC至NC	15.81至100.00	0.84至90.57	14.66至94.73
疾病控制率(確認的CR或PR、SD)[n(%)]	0	2 (100)	3 (100)	5 (100)
95% CI ^c	NC至NC	15.81至100.00	29.24至100.00	47.82至100.00

【0934】 CI：信賴區間，CR：完全反應，PR：部分反應，SD：疾病穩定，

NE：不可評價，NC：未計算

【0935】 需要確認反應（CR/PR）：用於確認的後續腫瘤評估必須在初始CR/PR評估後至少4週（≥28天）進行評估。如果在顯示有反應的兩次腫瘤評估之間存在一次不可評價的腫瘤評估，可以確認反應

【0936】 ^a 包括未確認CR或PR的參與者。

【0937】 ^b 包括沒有基線後可評價腫瘤評估但有早期臨床進展的參與者。

【0938】 ^c 透過Clopper Pearson間隔期估計。

【0939】 下表6示出了根據RECIST 1.1的最佳總體反應率和客觀反應率的彙總，其中由研究人員通過T3部分 - 活性群體中PD-L1的表現確認反應。

表6

	PD-L1表現			全部 (N=5)
	<1% (N=0)	1 - 49% (N=4)	≥ 50% (N=1)	
最佳總體反應[n(%)]				
數量	0	4	1	5

	PD-L1表現			全部 (N=5)
	<1% (N=0)	1 - 49% (N=4)	≥ 50% (N=1)	
完全反應	0	0	0	0
部分反應	0	2 (50.0)	0	2 (40.0)
疾病穩定 ^a	0	2 (50.0)	1 (100)	3 (60.0)
疾病進展	0	0	0	0
不可評價 ^b	0	0	0	0
客觀反應率(確認的CR和PR)[n(%)]	0	2 (50.0)	0	2 (40.0)
95% CI ^c	NC至NC	6.76至93.24	0.00至97.50	5.27至85.34
疾病控制率(確認的CR或PR、SD)[n(%)]	0	4 (100)	1 (100)	5 (100)
95% CI ^c	NC至NC	39.76至100.00	2.50至100.00	47.82至100.00

【0940】 CI：信賴區間，CR：完全反應，PR：部分反應，SD：疾病穩定，NE：不可評價，NC：未計算

【0941】 需要確認反應（CR/PR）：用於確認的後續腫瘤評估必須在初始CR/PR評估後至少4週（≥28天）進行評估。如果在顯示有反應的兩次腫瘤評估之間存在一次不可評價的腫瘤評估，可以確認反應

【0942】 ^a 包括未確認CR或PR的參與者。

【0943】 ^b 包括沒有基線後可評價腫瘤評估但有早期臨床進展的參與者。

【0944】 ^c 透過Clopper Pearson間隔估計。

【0945】 下表7示出了根據RECIST 1.1的最佳總體反應率和客觀反應率的彙總，其中由研究人員通過T4部分 - 活性群體中PD-L1和CEACAM5的表現確認反應。

表7

	PD-L1表現			全部 (N=10)
	<1% (N=2)	1 - 49% (N=6)	≥ 50% (N=2)	
CEACAM5表現：1-49% 最佳總體反應[n(%)]				

	PD-L1表現			
	<1% (N=2)	1 - 49% (N=6)	≥ 50% (N=2)	全部 (N=10)
數量	2	3	2	7
完全反應	0	0	0	0
部分反應	2 (100)	2 (66.7)	0	4 (57.1)
疾病穩定 ^a	0	0	1 (50.0)	1 (14.3)
疾病進展	0	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (28.6)
不可評價 ^b	0	0	0	0
客觀反應率(確認的CR和PR)[n(%)]	2 (100)	2 (66.7)	0	4 (57.1)
95% CI ^c	15.81至100.00	9.43至99.16	0.00至84.19	18.41至90.10
疾病控制率(確認的CR或PR、SD)[n(%)]	2 (100)	2 (66.7)	1 (50.0)	5 (71.4)
95% CI ^c	15.81至100.00	9.43至99.16	1.26至98.74	29.04至96.33
CEACAM5表現：≥50%				
最佳總體反應[n(%)]				
數量	0	2	0	2
完全反應	0	0	0	0
部分反應	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)
疾病穩定 ^a	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)
疾病進展	0	0	0	0
不可評價 ^b	0	0	0	0
客觀反應率(確認的CR和PR)[n(%)]	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)
95% CI ^c	NC至NC	1.26至98.74	NC至NC	1.26至98.74
疾病控制率(確認的CR或PR、SD)[n(%)]	0	2 (100)	0	2 (100)
95% CI ^c	NC至NC	15.81至100.00	NC至NC	15.81至100.00
總體				
最佳總體反應[n(%)]				
數量	2	6	2	10
完全反應	0	0	0	0
部分反應	2 (100)	3 (50.0)	0	5 (50.0)
疾病穩定 ^a	0	2 (33.3)	1 (50.0)	3 (30.0)
疾病進展	0	1 (16.7)	1 (50.0)	2 (20.0)
不可評價 ^b	0	0	0	0
客觀反應率(確認的CR和PR)[n(%)]	2 (100)	3 (50.0)	0	5 (50.0)
95% CI ^c	15.81至100.00	11.81至88.19	0.00至84.19	18.71至81.29

	PD-L1表現			全部 (N=10)
	<1% (N=2)	1 - 49% (N=6)	≥ 50% (N=2)	
疾病控制率(確認的CR或PR、SD)[n(%)]	2 (100)	5 (83.3)	1 (50.0)	8 (80.0)
95% CI ^c	15.81至100.00	35.88至99.58	1.26至98.74	44.39至97.48

【0946】 CI：信賴區間，CR：完全反應，PR：部分反應，SD：疾病穩定，NE：不可評價，NC：未計算

【0947】 需要確認反應（CR/PR）：用於確認的後續腫瘤評估必須在初始CR/PR評估後至少4週（≥28天）進行評估。如果在顯示有反應的兩次腫瘤評估之間存在一次不可評價的腫瘤評估，可以確認反應。

【0948】 ^a 包括未確認CR或PR的參與者。

【0949】 ^b 包括沒有基線後可評價腫瘤評估但有早期臨床進展的參與者。

【0950】 ^c 透過Clopper Pearson間隔估計。

【0951】 下表8示出了根據RECIST 1.1反應參與者的反應持續時間的彙總-活性群體中的反應者。

表8

	全部 (N=10)
反應者數量 ^a	
具有事件的參與者[n(%)]	3 (30.0)
設限(censored)的參與者[n(%)]	7 (70.0)
DOR的卡普蘭-麥爾估計值(月)	
中位數(95% CI) ^b	NC (4.337 ; NC)
DOR範圍(月)	
Min ; Max	1.48 ⁺ ; 14.52 ⁺

【0952】 CI：信賴區間，CR：完全反應，PR：部分反應，SD：疾病穩定，NE：不可評價，NC：未計算

【0953】 需要確認反應（CR/PR）：用於確認的後續腫瘤評估必須在初始CR/PR評估後至少4週（>=28天）進行評估。如果在顯示有反應的兩次腫瘤評估之間存在一次不可評價的腫瘤評估，可以確認反應

【0954】 ^a 包括未確認CR或PR的參與者。

【0955】 ^b 包括沒有基線後可評價腫瘤評估但有早期臨床進展的參與者。

【0956】 ^c 透過Clopper Pearson間隔估計。

【0957】 下表9示出了根據RECIST 1.1的無進展存活期的彙總-所有治療群體。

表9

到事件或設限(Censoring)的時間	全部 (N=23)
具有事件的參與者[n(%)]	9 (39.1)
設限的參與者[n(%)]	14 (60.9)
PFS的卡普蘭-麥爾估計值(月) ^a	
25%分位數(95% CI)	4.24 (0.361 ; 9.002)
中位數存活期(95% CI)	9.66 (4.238 ; NC)
75%分位數(95% CI)	NC (9.002 ; NC)
PFS可能性(95% CI) ^b	
3個月	0.752 (0.503 ; 0.889)
6個月	0.608 (0.337 ; 0.796)
9個月	0.608 (0.337 ; 0.796)
12個月	0.405 (0.145 ; 0.655)
處於風險的參與者的數量 ^b	
3個月	15
6個月	7
9個月	6
12個月	4

【0958】 PFS：無進展存活期，CI：信賴區間，NC：未計算

【0959】 ^a 用存活函數的log-log變換和Brookmeyer和Crowley的方法進行估計。

【0960】^b 卡普蘭-麥爾估計值。CI是使用基於存活函數的log-log變換和遵循格林伍德公式的正態近似來計算。

【0961】 如果在分析截止日期之前和開始進一步的抗癌療法之前未觀察到進展或死亡，則在分析截止日期之前或開始進一步的抗癌療法的日期之前進行的最後一次可評價腫瘤評估的日期（以較早者為準）設限PFS。

【0962】 如果在1次或多次不可評價的腫瘤評估後觀察到進展或死亡，則不對PFS進行設限，並且事件為進展日期或死亡日期，以較早者為準。

【0963】 所有採用150 mg/m²雷星-妥沙單抗的T2、T3和T4方案具有良好的耐受性、可控的毒性和有前景的反應資料。

【0964】 觀察到護理標準派姆單抗 + 基於鉑的化學療法 + 培美曲塞的安全性沒有增加。

【0965】 採用170 mg/m²雷星-妥沙單抗的T2和T3方案具有良好的耐受性和可控的毒性。

實例2. 免疫綴合物huMAb2-3-SPDB-DM4和抗muPD-1抗體作為單一藥劑或作為組合針對在C57Bl/6小鼠中的皮下結腸MC38同系腫瘤模型的活性。

【0966】 PD-1和PD-L1阻斷的臨床前研究在很大程度上依賴於具有完整免疫系統的小鼠同系腫瘤模型，所述模型有助於詳細查究腫瘤微環境中的免疫抑制機制。靶向人類PD-L1和PD-1的商業開發的單株抗體（mAb）可能不會展現出與它們的小鼠同源物的交叉反應性結合，而替代性抗小鼠抗體通常代替用於抑制這些免疫檢查點（Schofield等人，Activity of murine surrogate antibodies for durvalumab and tremelimumab lacking effector function and the ability to deplete

regulatory T cells in mouse models of cancer, mAbs, 2021;13:1)。它們在功能上等同於治療性人類抗體，但並非嚴格等同（IgG同種型、親和力水準、生物活性、效應子功能等）。對於PD-1阻斷的臨床前研究，使用了一種抗muPD-1替代mAb，即殖株RMP1-14（大鼠IgG1抗muPD-1）。

【0967】 此外，CEACAM5蛋白在嚙齒類動物中不表現，而人類CEACAM5工程化鼠腫瘤在免疫活性小鼠中不生長，這是這些實驗用在足以按非特異性方式遞送有效載荷的高劑量的huMAb2-3-SPDB-DM4 ADC進行的原因。將以高劑量投予以利用對於在小鼠皮下植入的實體瘤所觀察到的增強的滲透性和保留效應，從而導致大分子藥物選擇性地遞送到腫瘤部位。已調節劑量以獲得不同水準的抗腫瘤活性（無活性、活性和/或高活性）。

實驗程序

【0968】 評價huMAb2-3-SPDB-DM4和抗muPD-1抗體作為單一藥劑或組合在皮下植入雌性C57Bl/6小鼠體內的皮下結腸MC38同系腫瘤中的活性。對照組不作處理。所用化合物的劑量以mg/kg給出。

【0969】 在腫瘤植入後第10天，當中位數腫瘤負荷達到約135 mm³時，將小鼠隨機分為6組（n=6）。將huMAb2-3-SPDB-DM4在第10天按照單次IV投予以15和25 mg/kg投予，並將抗muPD-1抗體（殖株RMP1-14）在第10、14、17和21天按照IV投予以10 mg/kg投予。

【0970】 為了評價抗腫瘤活性，對動物進行稱重，並且每週2次用卡尺測量腫瘤。產生20%的在最低點的體重減輕（組的平均值）或10%或更多藥物死亡的劑量被認為是過度毒性劑量。動物體重包括腫瘤重量。使用公式質量（mm³）

結果

【0978】 圖5和表10呈現出了免疫綴合物huMAb2-3-SPDB-DM4和抗muPD-1抗體作為單一藥劑或作為組合針對在C57Bl/6小鼠中的皮下結腸MC38同系腫瘤模型的功效評價結果。

【0979】 將HuMAb2-3-SPDB-DM4和抗muPD-1 mAb以低於最大耐受劑量（MTD）的劑量投予，並且處理被良好耐受並且沒有誘導毒性。

【0980】 huMAb2-3-SPDB-DM4作為單一藥劑在25 mg/kg時具有高度活性，具有次於0%的 $\Delta T/\Delta C$ （與對照相比 $p < 0.0001$ ），43%的腫瘤消退，4/6個PR和1/6個CR；而在15 mg/kg時無活性，具有等於46%的 $\Delta T/\Delta C$ （與對照相比無顯著性）。

【0981】 抗muPD-1 mAb作為單一試劑無活性，具有等於42%的 $\Delta T/\Delta C$ （與對照相比無顯著性）。

【0982】 25 mg/kg的huMAb2-3-SPDB-DM4與抗muPD-1 mAb的組合具有高度活性，具有低於0%的 $\Delta T/\Delta C$ （與對照相比 $p < 0.0001$ ），100%的腫瘤消退，5/6個PR和5/6個CR。

【0983】 15 mg/kg的huMAb2-3-SPDB-DM4與抗muPD-1 mAb的組合具有活性，具有等於12%的 $\Delta T/\Delta C$ （與對照相比 $p = 0.0030$ ），2/6個PR和1/6個CR。

【0984】 作為結腸癌MC38同系腫瘤實驗的結論，huMAb2-3-SPDB-DM4在有活性時與抗muPD-1 mAb協同作用（儘管作為單一藥劑的抗muPD-1 mAb缺乏活性），導致腫瘤完全消退；當huMAb2-3-SPDB-DM4和抗muPD-1 mAb作為單一試劑均沒有活性時，組合導致穩固的活性。

【0985】 表10:huMAb2-3-SPDB-DM4和抗muPD-1（殖株RPM1-14）作為

單一藥劑或組合在皮下植入雌性C57Bl/6小鼠體內的皮下結腸MC38同系腫瘤中的活性

藥劑	途徑	以mg/kg計的劑量(總計)	按天計時間表	藥物死亡(天)
huMAb2-3-SPDB-DM4	IV	25 (25)	10	0/6
		15 (15)	10	0/6
抗muPD-1 (RPM1-14 cl)	IV	10 (40)	10, 14, 17, 18	0/6
huMAb2-3-SPDB-DM4 +抗muPD-1	IV	25 (25)	10	0/6
		10 (40)	10, 14, 17, 18	
		15 (15)	10	0/6
	IV	10 (40)	10, 14, 17, 18	
對照	-	-	-	-

【0986】 表10（續）

藥劑	在最低點(日)的平均體重變化%	按%計中位數 $\Delta T/\Delta C(D22)$	中位數消退%(天)	消退		生物統計學 p值 ^a (D22)	生物學評論
				PR	CR		
huMAb2-3-SPDB-DM4	+1.30 (D14)	< 0	43% (D25)	4/6	1/6	< 0.0001	高度活性的
	+3.95 (D14)	46	-	0/6	0/6	ns	無活性的
抗muPD-1 (RPM1-14 cl)	+0.07 (D14)	42	-	0/6	0/6	ns	無活性的
huMAb2-3-SPDB-DM4 +抗muPD-1	+1.38 (D17)	< 0	100 (D22)	5/6	5/6	< 0.0001	高度活性的
	+2.13 (D17)	12	-	2/6	1/6	= 0.0030	有活性的
對照	-0.75 (D14)	-	-	-	-	-	-

【0987】^a：統計學分析。使用對比分析獲得p值，以在用對相對於基線的腫瘤體積變化的重複測量進行雙因素方差分析類型後使用邦弗朗尼-霍爾姆 (Bonferroni-Holm) 調節多重性來比較每個處理組與對照。概率小於5%(P < 0.05) 被認為是顯著的。

【0988】 $\Delta T/\Delta C$ = 處理組與對照組之間的相對於基線的腫瘤體積變化的

第 147 頁，共 151 頁(發明說明書)

中位數的比率；PR = 部分消退；CR = 完全消退

實例3：免疫綴合物huMAb2-3-SPDB-DM4和抗mu/huPD-L1抗體作為單一藥劑或作為組合針對在C57Bl/6小鼠中的皮下結腸MC38同系腫瘤模型的活性。

【0989】 在對與PD-L1阻斷劑組合的這些臨床前研究中，使用了一種抗huPD-L1 mAb阿特利珠單抗，它能夠結合和阻斷小鼠PD-L1（Magiera-Mularz等人, *uman and mouse PD-L1: similar molecular structure, but different druggability profiles*. *iScience* 2021; 24）。

實驗程序

【0990】 評價huMAb2-3-SPDB-DM4和抗mu/huPD-L1抗體作為單一藥劑或組合在皮下植入雌性C57Bl/6小鼠體內的皮下結腸MC38同系腫瘤中的活性。對照組不作處理。所用化合物的劑量以mg/kg給出。

【0991】 在腫瘤植入後第10天，當中位數腫瘤負荷達到約135 mm³時，將小鼠隨機分為6組（n=6）。將huMAb2-3-SPDB-DM4在第10天按照單次IV投予以15和25 mg/kg投予，並將抗mu/huPD-L1抗體在第10、14、17和21天按照IV投予以10 mg/kg投予。

【0992】 抗腫瘤活性和毒性評價條件見上文（實例2）。

結果

【0993】 圖6和表11呈現出了免疫綴合物huMAb2-3-SPDB-DM4和抗mu/huPD-L1抗體作為單一藥劑或作為組合針對在C57Bl/6小鼠中的皮下結腸

MC38同系腫瘤模型的功效評價結果。

【0994】 將HuMAb2-3-SPDB-DM4和抗mu/huPD-L1 mAb以低於最大耐受劑量（MTD）的劑量投予，並且處理被良好耐受並且沒有誘導毒性。

【0995】 huMAb2-3-SPDB-DM4作為單一藥劑在25 mg/kg時具有高度活性，具有次於0%的 $\Delta T/\Delta C$ （與對照相比 $p < 0.0001$ ），43%的腫瘤消退，4/6個PR和1/6個CR；而在15 mg/kg時無活性，具有等於46%的 $\Delta T/\Delta C$ （與對照相比無顯著性）。

【0996】 抗mu/PD-L1 mAb作為單一試劑是有輕微活性的，具有等於35%的 $\Delta T/\Delta C$ （與對照相比無顯著性），1/6個PR和1/6個CR。

【0997】 25 mg/kg的huMAb2-3-SPDB-DM4與抗mu/huPD-L1 mAb的組合具有高度活性，具有次於0%的 $\Delta T/\Delta C$ （與對照相比 $p < 0.0001$ ），100%的腫瘤消退，5/6個PR和5/6個CR。

【0998】 15 mg/kg的huMAb2-3-SPDB-DM4與抗mu/huPD-L1 mAb的組合非常有活性，具有等於8%的 $\Delta T/\Delta C$ （與對照相比 $p = 0.0004$ ）和1/6個PR。

【0999】 作為結腸癌MC38同系腫瘤實驗的結論，huMAb2-3-SPDB-DM4在有活性時與抗mu/huPD-L1 mAb協同作用（儘管作為單一藥劑的抗mu/huPD-L1 mAb是有輕微活性），導致腫瘤完全消退；當huMAb2-3-SPDB-DM4和抗mu/huPD-L1 mAb作為單一試劑均沒有活性或有輕微活性時，組合導致穩固的活性。

【1000】 表11:huMAb2-3-SPDB-DM4和抗mu/huPD-L1（阿特利珠單抗）作為單一藥劑或組合在皮下植入雌性C57Bl/6小鼠體內的皮下結腸MC38同系腫瘤中的活性

藥劑	途徑	以mg/kg計的劑量(總計)	按天計時間表	藥物死亡(天)
huMAb2-3-SPDB-DM4	IV	25 (25)	10	0/6
		15 (15)	10	0/6
抗mu/huPD-L1 (阿特利珠單抗)	IV	10 (40)	10, 14, 17, 18	0/6
huMAb2-3-SPDB-DM4 + 抗mu/huPD-L1	IV	25 (25)	10	0/6
		10 (40)	10, 14, 17, 18	
		15 (15)	10	0/6
		10 (40)	10, 14, 17, 18	
對照	-	-	-	-

【1001】 表11（續）

藥劑	在最低點 (日)的平均 體重變化%	按%計中位 數 ΔT/ΔC(D22)	中位數 消 退%(天)	消退		生物統計 學 p值 ^a (D22)	生物 學評 論
				PR	CR		
huMAb2-3-SPDB-DM4	+1.30 (D14)	< 0	43% (D25)	4/6	1/6	< 0.0001	高度 活性的
	+3.95 (D14)	46	-	0/6	0/6	ns	無活 性的
抗 mu/huPD-L1（阿特 利珠單抗）	+2.08 (D14)	35	-	1/6	1/6	ns	輕微 活性的
huMAb2-3-SPDB-DM4 + 抗mu/huPD-L1	+1.93 (D14)	< 0	100 (D22)	5/6	5/6	< 0.0001	高度 活性的
	+1.92 (D15)	8	-	1/6	0/6	= 0.0004	非常 有活性的
對照	-0.75 (D14)	-	-	-	-	-	-

【1002】 ^a：統計學分析。使用對比分析獲得p值，以在用對相對於基線的腫瘤體積變化的重複測量進行雙因素方差分析類型後使用邦弗朗尼-霍爾姆（Bonferroni-Holm）調節多重性來比較每個處理組與對照。概率小於5%(P < 0.05) 被認為是顯著的。

【1003】 ΔT/ΔC = 處理組與對照組之間的相對於基線的腫瘤體積變化的

中位數的比率；PR = 部分消退；CR = 完全消退

【符號說明】無。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="111429-發明序列表-MH.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-05-03">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>11146174</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-12-01</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>PR94314_S286_TW_SANOFI</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>EP</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>EP21306690</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-12-02</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">法商賽諾菲公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>SANOFI</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">CEACAM5 ADC-抗PD1/PD-L1組合療法
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>9</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>Synthetic peptide</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```
<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="q2">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFVFSSYD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic peptide</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <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="q4">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ISSGGGIT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic peptide</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</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>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AAHYFGSSGPFAY</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>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic peptide</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ENIFSY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q9">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic peptide</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q10">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```



```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQESGPGLVKPGGSLSLSCAASGFVFSSYDMSWVRQTPERGLEWVAYISSGGGITYAPS
TVKGRFTVSRDNAKNTLYLQMNSLTSEDTAVYYCAAHYFGSSGPFAYVVGQGTLLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 7" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic peptide</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..106</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>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPASLSASVGRVTITCRASENIFSYLAWYQQKPGKSPKLLVYNTRTLAEGVPSRF
SGSGSGTDFSLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPTFTFGSGTKLEI</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q15">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic peptide</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q16">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLQESGPGLVKPGGSLSLSCAASGFVFSSYDMSWVRQTPERGLEWVAYISSGGGITYAPS
TVKGRFTVSRDNAKNTLYLQMNSLTSEDTAVYYCAAHYFGSSGPFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNYNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRWSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
```

```
WESNGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q17">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthetic peptide</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成多肽</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q18">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPASLSASVGDRVTITCRASENIFSYLAWYQQKPGKSPKLLVYNTRTLAEGVPSRF
    SGSGSGTDFSLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASWCLLNNFYPRE
    AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
```

_sequence>
 </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種 (i) 包含抗CEACAM5抗體的抗體-藥物綴合物(ADC)和 (ii) 抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體的組合，其以有效量用於治療有需要的受試者的癌症，其中該癌症表現CEACAM5。

【請求項2】 如請求項1所述的用於所述用途的組合，其中該抗CEACAM5抗體包含：具有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCDR1，具有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HCDR2，具有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HCDR3，具有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的LCDR1，具有胺基酸序列NTR的LCDR2，和具有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的LCDR3。

【請求項3】 如請求項1或2所述的用於所述用途的組合，其中該抗CEACAM5抗體包含由SEQ ID NO: 6組成的重鏈可變結構域(VH)和由SEQ ID NO: 7組成的輕鏈可變結構域(VL)。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該抗CEACAM5抗體是妥沙單抗(tusamitamab)。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該ADC包含至少一種細胞毒性劑。

【請求項6】 如請求項5所述的用於所述用途的組合，其中該細胞毒性劑係選自放射性同位素、蛋白質毒素、小分子毒素及其任何組合所組成的群組。

【請求項7】 如請求項6所述的用於所述用途的組合，其中該小分子毒素係選自抗代謝物、DNA烷化劑、DNA交聯劑、DNA嵌入劑、抗微管劑、拓撲異構酶抑制劑及其任何組合所組成的群組。

【請求項8】 如請求項7所述的用於所述用途的組合，其中該抗微管劑係選自

紫杉烷、長春花生物鹼、類美登素(maytansinoids)、秋水仙鹼、鬼臼毒素、灰黃黴素及其任何組合所組成的群組。

【請求項9】 如請求項5至8中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該細胞毒性劑是選自N2'-脫乙醯基-N2'-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素(N2'-deacetyl-N2'-(3-mercapto-1-oxopropyl)-maytansine, DM1)、N2'-脫乙醯基-N2'-(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素(N2'-deacetyl-N2'-(4-methyl-4-mercapto-1-oxopentyl)-maytansine, DM4)及其任何組合的類美登素所組成的群組。

【請求項10】 如請求項5至9中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該抗CEACAM5抗體經由可切割或不可切割的连接子與該至少一種細胞毒性劑共價附接。

【請求項11】 如請求項10所述的用於所述用途的組合，其中該连接子係選自吡啶基二硫代丁酸N-琥珀醯亞胺酯(SPDB)、4-(吡啶-2-基二硫烷基)-2-磺基-丁酸(磺基-SPDB)、和(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺酯(SMCC)所組成的群組。

【請求項12】 如請求項1至11中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該ADC的特徵在於藥物與抗體的比率(DAR)的範圍為從1至10。

【請求項13】 如請求項1至12中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該ADC是雷星-妥沙單抗(tusamitamab ravtansine)。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該癌症以免疫組織化學定義的中等強度或高強度表現CEACAM5。

【請求項15】 如請求項1至14中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該

癌症以中等強度（在 $\geq 1\%$ 至 $< 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5。

【請求項16】 如請求項1至14中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該癌症以高強度（在 $\geq 50\%$ 的腫瘤細胞中免疫組織化學強度 $\geq 2+$ ）表現CEACAM5。

【請求項17】 如請求項1至16中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該癌症係選自結直腸癌、胃癌、胃食道結合部癌、食道癌、肺癌、子宮頸癌、胰腺癌、卵巢癌、甲狀腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、乳腺癌、肝癌、膽道癌（例如膽管癌）、攝護腺癌、和皮膚癌所組成的群組。

【請求項18】 如請求項17所述的用於所述用途的組合，其中該癌症是胃癌、胃食道結合部癌或食道癌。

【請求項19】 如請求項17所述的用於所述用途的組合，其中該癌症是肺癌。

【請求項20】 如請求項19所述的用於所述用途的組合，其中該肺癌是非鱗狀非小細胞肺癌（NSQ NSCLC）。

【請求項21】 如請求項20所述的用於所述用途的組合，其中該受試者患有晚期或轉移性NSQ NSCLC。

【請求項22】 如請求項20所述的用於所述用途的組合，其中該受試者患有不含表皮生長因子受體（EGFR）敏化突變或v-raf鼠肉瘤病毒致癌基因同系物B1（BRAF）突變或退行性淋巴瘤激酶/c-ros致癌基因1（ALK/ROS）改變的NSQ NSCLC。

【請求項23】 如請求項1至22中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該受試者沒有接受過用於治療該癌症的先前全身化學療法。

【請求項24】 如請求項1至23中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該

抗PD-1抗體係選自派姆單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、信迪利單抗(sintilimab)、多塔利單抗(dostarlimab)和替雷利珠單抗(tislelizumab)所組成的群組。

【請求項25】 如請求項1至24中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該抗PD-1抗體是派姆單抗。

【請求項26】 如請求項1至23中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該抗PD-L1抗體係選自阿特利珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)和度伐魯單抗(durvalumab)所組成的群組。

【請求項27】 如請求項1至26中任一項所述的用於所述用途的組合，其中將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體和該ADC依序投予。

【請求項28】 如請求項1至27中任一項所述的用於所述用途的組合，其中將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體在該ADC之前投予。

【請求項29】 如請求項1至26中任一項所述的用於所述用途的組合，其中將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體和該ADC同時投予。

【請求項30】 如請求項1至29中任一項所述的用於所述用途的組合，其中將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體以約200 mg至約400 mg的劑量靜脈內投予該受試者。

【請求項31】 如請求項30所述的用於所述用途的組合，其中將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體以選自200 mg、350 mg、360 mg和400 mg的劑量靜脈內投予該受試者。

【請求項32】 如請求項13至31中任一項所述的用於所述用途的組合，其中將該雷星-妥沙單抗以約60 mg/m²至約190 mg/m²的劑量靜脈內投予該受試者。

【請求項33】 如請求項32所述的用於所述用途的組合，其中將該雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予該受試者。

【請求項34】 如請求項30至33中任一項所述的用於所述用途的組合，其中將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體以約200 mg的劑量靜脈內投予該受試者，並將該雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予該受試者。

【請求項35】 如請求項34所述的用於所述用途的組合，其中將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體和該雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【請求項36】 如請求項30至35中任一項所述的用於所述用途的組合，其中將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體以約400 mg的劑量靜脈內投予該受試者，並將該雷星-妥沙單抗以約120 mg/m²至約170 mg/m²的劑量靜脈內投予該受試者。

【請求項37】 如請求項36所述的用於所述用途的組合，其中將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體每六週投予一次，並且將該雷星-妥沙單抗每三週投予一次。

【請求項38】 如請求項1至37中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該ADC是雷星-妥沙單抗，並且該抗PD-1抗體是派姆單抗。

【請求項39】 如請求項1至36中任一項所述的用於所述用途的組合，將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體和該ADC約每三週投予一次，該ADC是雷星-妥沙單抗並以約120 mg/m²的劑量靜脈內投予該受試者。

【請求項40】 如請求項1至36中任一項所述的用於所述用途的組合，將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體和該ADC約每三週投予一次，該ADC是雷星-妥沙單抗並以約150 mg/m²的劑量靜脈內投予該受試者。

【請求項41】 如請求項39或40所述的用於所述用途的組合，其中該抗PD-1抗體是派姆單抗。

【請求項42】 如請求項39至41中任一項所述的用於所述用途的組合，其中將該抗PD-1抗體以約200 mg的劑量靜脈內投予該受試者。

【請求項43】 如請求項1至38中任一項所述的用於所述用途的組合，該組合進一步包含向該受試者投予 (iii) 基於鉑的化學療法。

【請求項44】 如請求項1至38和41中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該基於鉑的化學療法係選自順鉑和卡鉑所組成的群組。

【請求項45】 如請求項1至38、41和42中任一項所述的用於所述用途的組合，其中將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體在該ADC和該基於鉑的化學療法之前投予。

【請求項46】 如請求項1至38和41至43中任一項所述的用於所述用途的組合，其中將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體、該ADC和該基於鉑的化學療法投予該受試者持續至少四個週期。

【請求項47】 如請求項1至38和41至44中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該用途包括將順鉑投予該受試者。

【請求項48】 如請求項45所述的用於所述用途的組合，其中將該順鉑以從38 mg/m²至75 mg/m²的劑量靜脈內投予該受試者。

【請求項49】 如請求項45所述的用於所述用途的組合，其中將該順鉑以約75 mg/m²的劑量靜脈內投予該受試者。

【請求項50】 如請求項1至38和41至44中任一項所述的用於所述用途的組合，其中該用途包含將卡鉑投予該受試者。

【請求項51】 如請求項48所述的用於所述用途的組合，其中將該卡鉑以約 (目標AUC) × [(140 - 年齡) × (以kg計的體重)/血清肌酐 (mg/dL) × 72 (如果為女性

則 $\times 0.85) + 25]$ 的劑量靜脈內投予該受試者，其中該目標AUC是從AUC 2.5至AUC 5。

【請求項52】 如請求項49所述的用於所述用途的組合，其中該目標AUC是AUC 5。

【請求項53】 如前述請求項中任一項所述的組合，該組合進一步包含向該受試者投予培美曲塞(pemetrexed)。

【請求項54】 如請求項51所述的用於所述用途的組合，其中將該培美曲塞以從250 mg/m²至500 mg/m²的劑量靜脈內投予。

【請求項55】 如請求項52所述的用於所述用途的組合，其中將該培美曲塞以約500 mg/m²的劑量靜脈內投予。

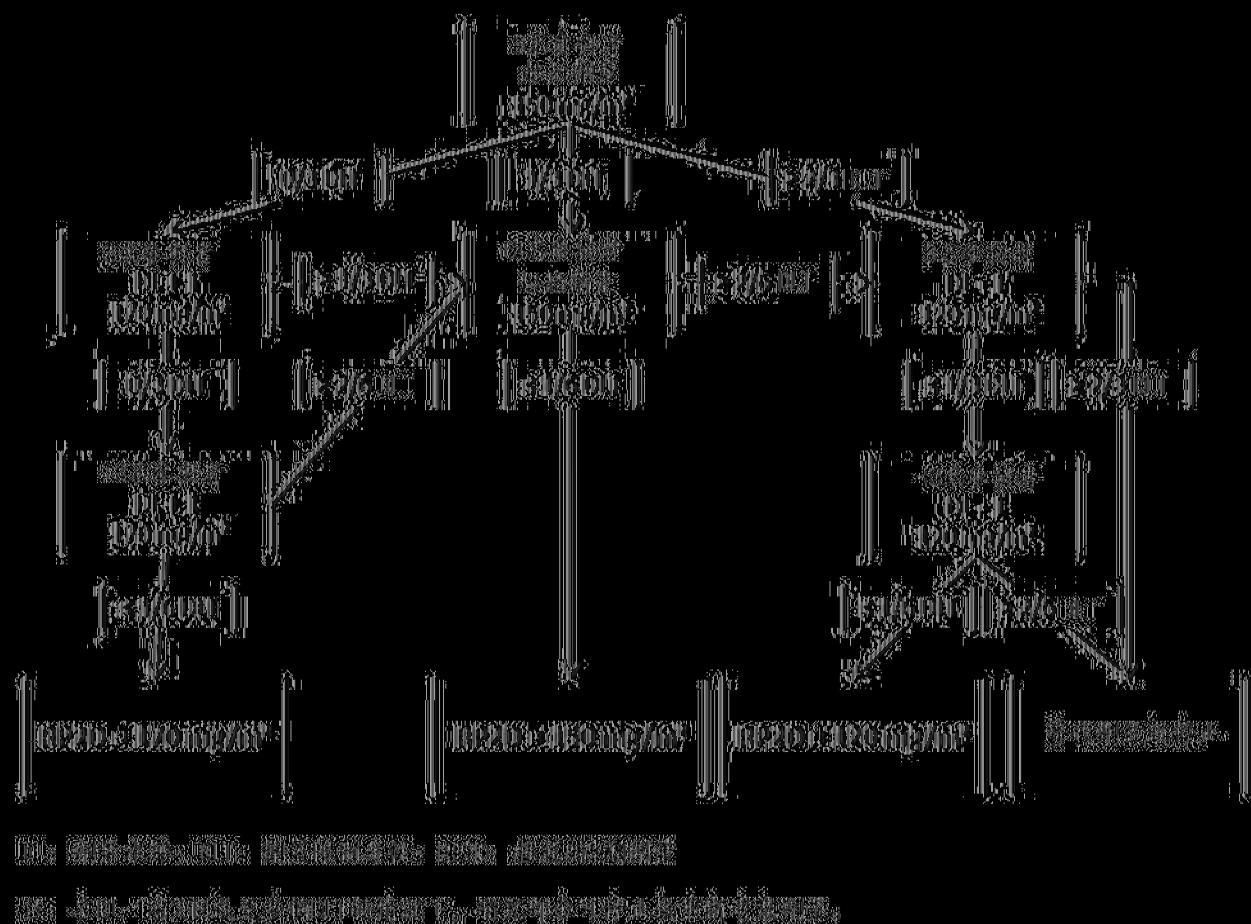
【請求項56】 如請求項51至53中任一項所述的用於所述用途的組合，其中將該培美曲塞在補充維生素後靜脈內投予。

【請求項57】 如請求項51至54中任一項所述的用於所述用途的組合，將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體和該ADC約每三週投予一次，該ADC是雷星-妥沙單抗並以約120 mg/m²的劑量靜脈內投予該受試者。

【請求項58】 如請求項51至54中任一項所述的用於所述用途的組合，將該抗PD-1抗體或該抗PD-L1抗體和該ADC約每三週投予一次，該ADC是雷星-妥沙單抗並以約150 mg/m²的劑量靜脈內投予該受試者。

【請求項59】 如請求項57或58所述的用於所述用途的組合，其中該抗PD-1抗體是派姆單抗。

【請求項60】 如請求項57至59中任一項所述的用於所述用途的組合，其中將該抗PD-1抗體以約200 mg的劑量靜脈內投予該受試者。



22
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845



