



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118078987 A

(43) 申请公布日 2024.05.28

(21) 申请号 202410214686.8

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2018.05.15

A61K 39/395 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/506940 2017.05.16 US

C07K 16/28 (2006.01)

62/560462 2017.09.19 US

A61K 47/68 (2017.01)

62/647008 2018.03.23 US

A61K 31/537 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 31/573 (2006.01)

201880032356.X 2018.05.15

A61K 31/167 (2006.01)

(71) 申请人 伊缪诺金公司

A61K 31/135 (2006.01)

地址 美国马萨诸塞州

A61P 35/00 (2006.01)

申请人 默沙东有限责任公司

A61P 35/04 (2006.01)

(72) 发明人 R.R.鲁伊斯索托

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理人 李志强 彭昶

权利要求书5页 说明书40页
序列表(电子公布) 附图2页

(54) 发明名称

抗FOLR1免疫缀合物与抗PD-1抗体的组合

(57) 摘要

本发明提供结合到FOLR1(例如IMGN853)的免疫缀合物与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的治疗性组合。还提供投予所述组合以较高临床功效和/或较低毒性治疗癌症(例如卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌)的方法。

1. 一种用于治疗患有卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的患者的方法,包括向所述有需要的患者投予:

结合到FOLR1的免疫缀合物,其中所述免疫缀合物包含类美登素(maytansinoid)和抗FOLR1抗体或其抗原结合片段,所述抗FOLR1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:9的重链可变区(VH)互补决定区(CDR)1序列、SEQ ID NO:10的VH CDR2序列和SEQ ID NO:12的VH CDR3序列,以及SEQ ID NO:6的轻链可变区(VL)CDR1序列、SEQ ID NO:7的VL CDR2序列和SEQ ID NO:8的VL CDR3序列,以及

抗PD-1抗体或其抗原结合片段,所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:20的VH CDR1序列、SEQ ID NO:21的VH CDR2序列和SEQ ID NO:22的VH CDR3序列,以及SEQ ID NO:23的VL CDR1序列、SEQ ID NO:24的VL CDR2序列和SEQ ID NO:25的VL CDR3序列。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗FOLR1抗体或其抗原结合片段包含包括SEQ ID NO:3的序列的VH和包括SEQ ID NO:5的序列的VL。

3. 如权利要求2所述的方法,其中所述抗FOLR1抗体或其抗原结合片段包含包括SEQ ID NO:13的序列的重链和包括SEQ ID NO:15的序列的轻链。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述类美登素是DM4。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中类美登素是通过磺基-SPDB接头连接到所述抗体或其抗原结合片段。

6. 一种用于治疗患有卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的患者的方法,包括向所述有需要的患者投予:

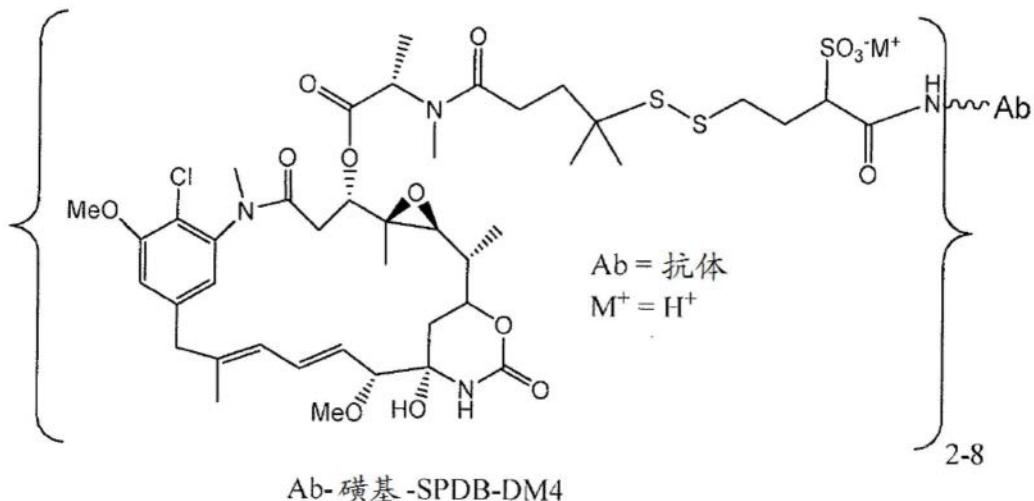
结合到FOLR1的免疫缀合物,其中所述免疫缀合物包含类美登素和抗FOLR1抗体或其抗原结合片段,所述抗FOLR1抗体或其抗原结合片段包含(i)包括与美国模式培养物集存库(ATCC)以PTA-10772保藏的质粒所编码的重链氨基酸序列相同的氨基酸序列的重链,和(ii)包括与ATCC以PTA-10774保藏的质粒所编码的轻链氨基酸序列相同的氨基酸序列的轻链;以及

抗PD-1抗体或其抗原结合片段,所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:20的VH CDR1序列、SEQ ID NO:21的VH CDR2序列和SEQ ID NO:22的VH CDR3序列,以及SEQ ID NO:23的VL CDR1序列、SEQ ID NO:24的VL CDR2序列和SEQ ID NO:25的VL CDR3序列。

7. 如权利要求6所述的方法,其中所述类美登素是DM4,且其中所述DM4是通过磺基-SPDB连接到所述抗体。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物包含1-10个类美登素分子、2-5个类美登素分子或3-4个类美登素分子。

9. 如权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物具有以下化学结构:



其中“Ab”表示所述抗FOLR1抗体或其抗原结合片段。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述免疫缀合物包含2-5个或3-4个类美登素分子。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物为每三周投予一次。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物是以约6mg/kg AIBW的剂量投予。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含包括SEQ ID NO:26的序列的VH和包括SEQ ID NO:27的序列的VL。

14. 如权利要求13所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段为每3周投予一次。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段是以约200mg的剂量投予。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的方法，其中所述癌症是卵巢癌。

18. 如权利要求17所述的方法,其中所述卵巢癌是上皮性卵巢癌。

19. 如权利要求17或18所述的方法,其中所述卵巢癌是耐铂类药物的、复发的或难治的。

20. 如权利要求17-19中任一项所述的方法,其中所述投予使CA125减少。

21. 如权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述腹膜癌是原发性腹膜癌。

22. 如权利要求1-21中任一项所述的方法,其中所述癌症表达FOLR1蛋白。

23. 如权利要求22所述的方法,其中在从所述患者获得的肿瘤样品中通过免疫组织化学分析(IHC)测量所述FOLR1蛋白表达。

24. 如权利要求23所述的方法,其中通过所述IHC测量到至少1分不均匀、至少1分均匀、至少2分不均匀、至少2分均匀或至少3分不均匀的染色分数。

25. 如权利要求23所述的方法,其中从所述患者获得的样品中至少25%、至少33%、至少50%、至少66%或至少75%的细胞具有至少2分的IHC分数。

26. 如权利要求23所述的方法,其中从所述患者获得的样品中至少25%、至少33%、至少50%、至少66%或至少75%的细胞具有至少3分的IHC分数。

27. 如权利要求23所述的方法,其中确定所述患者呈FRα阳性。

28. 如权利要求27所述的方法,其中FR α 阳性包含至少50%的肿瘤细胞具有在小于或等于10倍显微镜物镜下可见的FOLR1膜染色。

29. 如权利要求23所述的方法,其中从所述患者获得的样品中至少25%的细胞具有至少2分的IHC分数。

30. 如权利要求29所述的方法,其中所述样品中至少25%到不超过49%的细胞具有至少2分的IHC分数。

31. 如权利要求29所述的方法,其中所述样品中至少50%到不超过74%的细胞具有至少2分的IHC分数。

32. 如权利要求29所述的方法,其中所述样品中至少75%到100%的细胞具有至少2分的IHC分数。

33. 如权利要求1-32中任一项所述的方法,其中所述癌症表达PD-L1。

34. 如权利要求1-33中任一项所述的方法,其中所述患者具有至少一个满足根据RECIST 1.1的可测量疾病的定义的病变。

35. 如权利要求1-34中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物和所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段是以独立医药组成物依序投予。

36. 如权利要求35所述的方法,其中所述免疫缀合物是在所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前投予。

37. 如权利要求1-36中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物是经静脉内或经腹膜内投予。

38. 如权利要求1-37中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段是经静脉内投予。

39. 如权利要求1-38中任一项所述的方法,其中投予是第一线疗法。

40. 如权利要求1-39中任一项所述的方法,其中投予是第二线疗法。

41. 如权利要求1-40中任一项所述的方法,其中所述投予是第三线或第三线之后的疗法。

42. 如权利要求1-38、40和41中任一项所述的方法,其中所述患者预先已用铂类化合物、紫杉烷、贝伐单抗、PARP抑制剂或其组合治疗。

43. 如权利要求1-42中任一项所述的方法,其中所述癌症是原发性铂类药物难治性癌症。

44. 如权利要求1-42中任一项所述的方法,其中所述癌症是耐铂类药物性癌症。

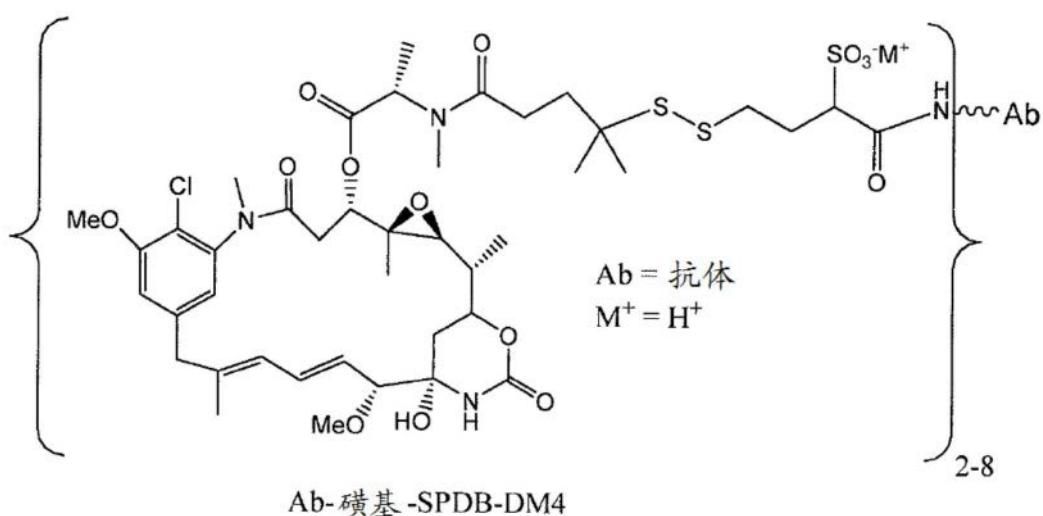
45. 如权利要求1-18和20-42中任一项所述的方法,其中所述癌症是铂类药物敏感性癌症。

46. 如权利要求1-45中任一项所述的方法,其中所述癌症是转移性或晚期癌症。

47. 如权利要求1-46中任一项所述的方法,其中投予所述免疫缀合物与所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段产生的治疗益处大于仅投予所述免疫缀合物或仅投予所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段产生的治疗益处。

48. 如权利要求1-47中任一项所述的方法,其中投予所述免疫缀合物和所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段产生的毒性不超过仅投予所述免疫缀合物或仅投予所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段产生的毒性。

49. 如权利要求1-48中任一项所述的方法,还包括向所述患者投予类固醇。
50. 如权利要求49所述的方法,其中所述类固醇是在投予所述免疫缀合物之前投予。
51. 如权利要求50所述的方法,其中所述类固醇是在投予所述免疫缀合物之前约30分钟投予。
52. 如权利要求49-51中任一项所述的方法,其中所述类固醇是皮质类固醇。
53. 如权利要求49-52中任一项所述的方法,其中所述类固醇是地塞米松。
54. 如权利要求49-53中任一项所述的方法,其中所述类固醇是经口、经静脉内或其组合投予。
55. 如权利要求49-53中任一项所述的方法,其中所述类固醇是以滴眼液形式投予。
56. 如权利要求49-55中任一项所述的方法,其中所述滴眼液是润滑用滴眼液。
57. 如权利要求1-56中任一项所述的方法,还包括向所述患者投予对乙酰氨基酚、苯海拉明或其组合。
58. 一种治疗患有卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的患者的方法,包括向所述有需要的患者投予6mg/AIBW kg结合到FOLR1的免疫缀合物和200mg派姆单抗,
其中所述结合到FOLR1的免疫缀合物包含通过磺基-SPDB接头连接到类美登素DM4的抗体,其中所述抗体包含(i)包括SEQ ID NO:13的序列的重链和(ii)包括SEQ ID NO:15的序列的轻链。
59. 一种治疗患有卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的患者的方法,包括向所述有需要的患者投予6mg/AIBW kg结合到FOLR1的免疫缀合物和200mg派姆单抗,
其中所述结合到FOLR1的免疫缀合物包含通过磺基-SPDB接头连接到类美登素DM4的抗体,其中所述抗体包含(i)包括与美国模式培养物集存库(ATCC)以PTA-10772保藏的质粒所编码的重链氨基酸序列相同的氨基酸序列的重链,和(ii)包括与ATCC以PTA-10774保藏的质粒所编码的轻链氨基酸序列相同的氨基酸序列的轻链。
60. 如权利要求58或59所述的方法,其中所述免疫缀合物包含1-10个、2-5个或3-4个类美登素。
61. 如权利要求58或59所述的方法,其中所述免疫缀合物具有以下化学结构:



其中“Ab”表示所述抗FOLR1抗体或其抗原结合片段。

62. 如权利要求61所述的方法,其中所述免疫缀合物包含2-5个或3-4个类美登素。

63. 如权利要求58-62中任一项所述的方法,其中从所述患者获得的肿瘤样品中至少25%的细胞具有至少2分的FOLR1 IHC分数。

64. 如权利要求58-63中任一项所述的方法,其中所述免疫缀合物和所述派姆单抗是经静脉内投予,且所述免疫缀合物是在所述派姆单抗之前投予。

65. 如权利要求58-64中任一项所述的方法,其中类固醇是在投予所述免疫缀合物之前投予。

66. 如权利要求1-46中任一项所述的方法,其中所述患者在所述卵巢癌、所述腹膜癌或所述输卵管癌上具有中等或高FR α 表达。

67. 如权利要求1-66中任一项所述的方法,其中所述患者具有FOLR1阳性状态。

抗FOLR1免疫缀合物与抗PD-1抗体的组合

[0001] 本申请是原案申请日为2018年05月15日、申请号为201880032356.X (国际申请号为PCT/US2018/032692)、发明名称为“抗FOLR1免疫缀合物与抗PD-1抗体的组合”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明的领域大体上涉及抗FOLR1免疫缀合物与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗(pembrolizumab))的组合以及所述组合在治疗癌症(例如卵巢癌)中的用途。

[0003] 序列表的引用

[0004] 提到的序列表以引用的方式并入本文中,所述序列表于2018年5月8日创建,命名为218110-0001-00-W0-574986_SL.txt,以ASCII格式通过电子方式提交且大小为29,561字节。

背景技术

[0005] 在发达国家,癌症是导致死亡的主要原因之一,且仅在美国,每年就有超过一百万人经诊断患有癌症且有500,000例死亡病例。总体来说,估计每3个人中就有超过1人会在其一生中罹患某种形式的癌症。

[0006] 叶酸受体1(FOLR1),又称为叶酸受体- α (FR α)或叶酸结合蛋白,是对叶酸和还原的叶酸衍生物具有较强结合亲和力的糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定糖蛋白(参见Leung等人,Clin.Biochem.46:1462-1468(2013))。FOLR1介导生理性叶酸(5-甲基四氢叶酸)向细胞内部的递送。FOLR1在正常组织上的表达局限于肾脏近端小管、肺泡肺细胞、膀胱、睾丸、脉络丛和甲状腺中上皮细胞的顶膜(Weitman SD等人,Cancer Res.52:3396-3401(1992);Antony A C,Ann.Rev.Nutr.16:501-521(1996);Kallli KR等人,Gynecol.Oncol.108:619-626(2008))。FOLR1在包括卵巢肿瘤、子宫肿瘤、乳房肿瘤、子宫内膜肿瘤、胰腺肿瘤、肾肿瘤、肺肿瘤、结肠直肠肿瘤和脑肿瘤在内的上皮源性肿瘤中过度表达。FOLR1的这种表达模式使其成为针对FOLR1的癌症疗法的理想靶。

[0007] 程序性死亡受体1(PD-1)是主要在活化T细胞和B细胞上表达的免疫抑制性受体。已显示,PD-1与其配体相互作用可减弱T细胞反应。已显示,阻断PD-1与其配体之一PD-L1之间的相互作用可增强肿瘤特异性CD8+T细胞免疫性且因此可以帮助免疫系统清除肿瘤细胞。已显示,PD-1在接合其配体(PD-L1和/或PD-L2)时可负调控抗原受体信号传导。此外,研究已显示,PD-1与其配体相互作用会抑制淋巴细胞增殖。已显示,破坏PD-1/PD-L1相互作用可增加T细胞增殖和细胞因子产生并阻断细胞周期的进展。由此假设,治疗性阻断PD-1路径可以帮助克服免疫耐受性且此种选择性阻断可用于治疗癌症。

[0008] 在人类研究中,R.M.Wong等人(Int.Immunol.19:1223-1234(2007))显示,在使用疫苗抗原和来自接种疫苗的个体的细胞进行的离体刺激测定中,使用完全人类抗PD-1抗体阻断PD-1使肿瘤特异性CD8+T细胞(CTL)的绝对数量增多。在类似研究中,用抗体阻断PD-L1

使得肿瘤相关抗原特异性细胞毒性T细胞的细胞溶解活性增强和肿瘤特异性T_H细胞的细胞因子产量增加(Blank C.等人,Int.J.Cancer 119:317-327(2006))。2014年,抗PD-1抗体派姆单抗(Keytruda[®])由美国食品与药物管理局(US FDA)批准用于治疗患有不可切除或转移性黑素瘤的患者。随后,派姆单抗被批准用于治疗患有转移性非小细胞肺癌(NSCLC)、复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌和难治性典型霍奇金氏淋巴瘤(refractory classical Hodgkin lymphoma)的某些患者。

[0009] 尽管近来得到发展,但许多癌症患者、尤其是卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌患者的预后仍较差,有关可以例如实现高客观反应率以及持久反应的更有效疗法的医疗需求仍亟待满足。

发明内容

[0010] 本发明涉及发现6mg/kg AIBW的IMGN853(米维妥昔单抗索拉维辛(mirvetuximab soravtansine))与200mg派姆单抗(Keytruda[®])的组合可有效治疗卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌。因此,本文提供抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合。截至目前,尚无有关使用抗FOLR1免疫缀合物与检查点抑制剂(例如抗PD-1抗体或其抗原结合片段)的组合进行治疗的可用临床数据。

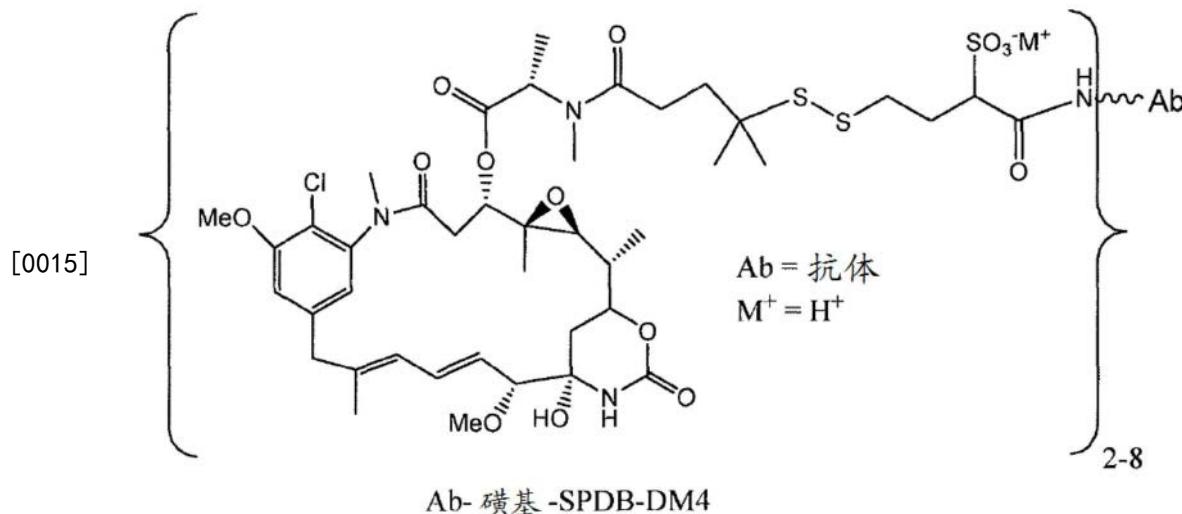
[0011] 本文提供用于治疗患有卵巢癌、腹膜癌、子宫内膜癌或输卵管癌的患者的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向有需要的患者投予结合到FOLR1的免疫缀合物,其中所述免疫缀合物包含类美登素(maytansinoid)和抗FOLR1抗体或其抗原结合片段,所述抗FOLR1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:9的重链可变区(VH)互补决定区(CDR)1序列、SEQ ID NO:10的VH CDR2序列和SEQ ID NO:12的VH CDR3序列以及SEQ ID NO:6的轻链可变区(VL)CDR1序列、SEQ ID NO:7的VL CDR2序列和SEQ ID NO:8的VL CDR3序列;以及抗PD-1抗体或其抗原结合片段,所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:20的VH CDR1序列、SEQ ID NO:21的VH CDR2序列和SEQ ID NO:22的VH CDR3序列,以及SEQ ID NO:23的VL CDR1序列、SEQ ID NO:24的VL CDR2序列和SEQ ID NO:25的VL CDR3序列。

[0012] 在一些实施方案中,抗FOLR1抗体或其抗原结合片段包含包括SEQ ID NO:3的序列的VH和包括SEQ ID NO:5的序列的VL。在一些实施方案中,抗FOLR1抗体或其抗原结合片段包含包括SEQ ID NO:13的序列的重链和包括SEQ ID NO:15的序列的轻链。在一些实施方案中,类美登素是DM4。在一些实施方案中,类美登素通过磺基-SPDB接头连接到所述抗体或其抗原结合片段。

[0013] 在一些实施方案中,用于治疗患有卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的患者的方法包括向有需要的患者投予结合到FOLR1的免疫缀合物,其中免疫缀合物包含类美登素和抗FOLR1抗体或其抗原结合片段,所述抗FOLR1抗体或其抗原结合片段包含(i)包含与美国模式培养物集存库(ATCC)以PTA-10772保藏的质粒所编码的重链氨基酸序列相同的氨基酸序列的重链,和(ii)包含与ATCC以PTA-10774保藏的质粒所编码的轻链氨基酸序列相同的氨基酸序列的轻链;以及抗PD-1抗体或其抗原结合片段,所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:20的VH CDR1序列、SEQ ID NO:21的VH CDR2序列和SEQ ID NO:22的VH CDR3序列,以及SEQ ID NO:23的VL CDR1序列、SEQ ID NO:24的VL CDR2序列和SEQ ID NO:25的VL CDR3

序列。在一些实施方案中,类美登素是DM4,且其中DM4通过碘基-SPDB连接到所述抗体。在一些实施方案中,免疫缀合物包含1-10个类美登素分子、2-5个类美登素分子或3-4个类美登素分子。在一些实施方案中,类美登素(例如DM4)通过抗FOLR1抗体或其抗原结合片段的赖氨酸残基连接到所述抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,1-10个、2-5个或3-4个类美登素(例如DM4)通过抗FOLR1抗体或其抗原结合片段的赖氨酸残基连接到所述抗体或其抗原结合片段。

[0014] 在一些实施方案中,免疫缀合物具有以下化学结构:



[0016] 其中“Ab”表示抗FOLR1抗体或其抗原结合片段。

[0017] 在一些实施方案中,2-8个类美登素(例如DM4)通过抗FOLR1抗体或其抗原结合片段的赖氨酸残基连接到所述抗体或其抗原结合片段。

[0018] 在一些实施方案中,免疫缀合物包含2-5个或3-4个类美登素分子。在一些实施方案中,2-5个或3-4个类美登素(例如DM4)通过抗FOLR1抗体或其抗原结合片段的赖氨酸残基连接到所述抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,免疫缀合物为每三周投予一次。在一些实施方案中,免疫缀合物是以约6mg/kg AIBW的剂量投予。在一些实施方案中,免疫缀合物是以约5mg/kg AIBW的剂量投予。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含包括SEQ ID NO:26的序列的VH和包括SEQ ID NO:27的序列的VL。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段为每3周投予一次。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是以约200mg的剂量投予。

[0019] 在一些实施方案中,癌症是卵巢癌。在一些实施方案中,癌症是上皮性卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌是耐铂类药物性、复发性或难治性卵巢癌。在一些实施方案中,投予引起CA125减少。

[0020] 在一些实施方案中,癌症是腹膜癌。在一些实施方案中,腹膜癌是原发性腹膜癌。

[0021] 在一些实施方案中,癌症是子宫内膜癌。在一些实施方案中,子宫内膜癌是浆液性子宫内膜癌。在一些实施方案中,子宫内膜癌是子宫内膜样子宫内膜癌。

[0022] 在一些实施方案中,FR α 具有低、中等或高表达量。低表达量是指从患者获得的样品中至少25%细胞到49%细胞范围的IHC分数为2分或3分。中等表达量是指从患者获得的样品中至少50%细胞到74%细胞范围的IHC分数为2分或3分。高表达量是指从患者获得的

样品中75%或更高百分比细胞范围的IHC分数为2分或3分。本文所述的治疗方法可以用于患者样品的IHC分数为至少2分和患者样品中至少25%到不超过49%的细胞的IHC分数为至少2分的情形。治疗方法可以用于患者样品的IHC分数为至少2分和患者样品中至少50%到不超过74%的细胞的IHC分数为至少2分的情形。治疗方法可以用于患者样品的IHC分数为至少2分和患者样品中至少75%到100%的细胞的IHC分数为至少2分的情形。

[0023] 根据免疫组织化学目测评分系统,可以确定患者呈FR α 阳性。FR α 阳性可以指大于或等于50%的肿瘤细胞具有在小于或等于10倍显微镜物镜下可见的FOLR1膜染色。本文所述的治疗方法可用于描述为具有中等或高FR α 表达量的患者。

[0024] 患者可以确定为呈FOLR1阳性且称为具有FOLR1阳性状态。

[0025] 在一些实施方案中,癌症表达PD-L1。

[0026] 在一些实施方案中,患者具有至少一个满足根据RECIST 1.1的可测量疾病的定义的病变。

[0027] 在一些实施方案中,免疫缀合物和抗PD-1抗体或其抗原结合片段是以独立医药组份依序投予。在一些实施方案中,免疫缀合物是在抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前投予。

[0028] 在一些实施方案中,免疫缀合物是经静脉内或腹膜内投予。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段是经静脉内投予。在一些实施方案中,投予是第一线疗法。在一些实施方案中,投予是第二线疗法。在一些实施方案中,投予是第三线或第三线之后的疗法。在一些实施方案,患者预先用铂类化合物、紫杉烷、贝伐单抗(bevacizumab)、PARP抑制剂或其组合治疗。在一些实施方案中,癌症是原发性铂类药物难治性癌症。在一些实施方案中,癌症是耐铂类药物性癌症。在一些实施方案中,癌症是铂类药物敏感性癌症。在一些实施方案中,癌症是转移性癌症或晚期癌症。

[0029] 在一些实施方案中,投予免疫缀合物与抗PD-1抗体或其抗原结合片段产生的治疗益处大于仅投予免疫缀合物或仅投予抗PD-1抗体或其抗原结合片段产生的治疗益处。在一些实施方案中,投予免疫缀合物与抗PD-1抗体或其抗原结合片段产生的毒性不超过仅投予免疫缀合物或仅投予抗PD-1抗体或其抗原结合片段产生的毒性。

[0030] 在一些实施方案中,所述方法还包括向患者投予类固醇。在一些实施方案中,类固醇是在投予免疫缀合物之前投予。在一些实施方案中,类固醇是在投予免疫缀合物之前约30分钟投予。在一些实施方案中,类固醇是皮质类固醇。在一些实施方案中,类固醇是地塞米松(dexamethasone)。在一些实施方案中,类固醇是经口、静脉内或其组合投予。在一些实施方案中,类固醇是以滴眼液形式投予。在一些实施方案中,滴眼液是润滑用滴眼液。在一些实施方案中,所述方法还包括向患者投予对乙酰氨基酚、苯海拉明(diphenhydramine)或其组合。

[0031] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗患有卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的患者,包括向有需要的患者投予6mg/AIBW kg结合到FOLR1的免疫缀合物和200mg派姆单抗,其中结合到FOLR1的免疫缀合物包含通过磺基-SPDB接头连接到类美登素DM4的抗体,其中所述抗体包含(i)包含SEQ ID N0:13的序列的重链和(ii)包含SEQ ID N0:15的序列的轻链。

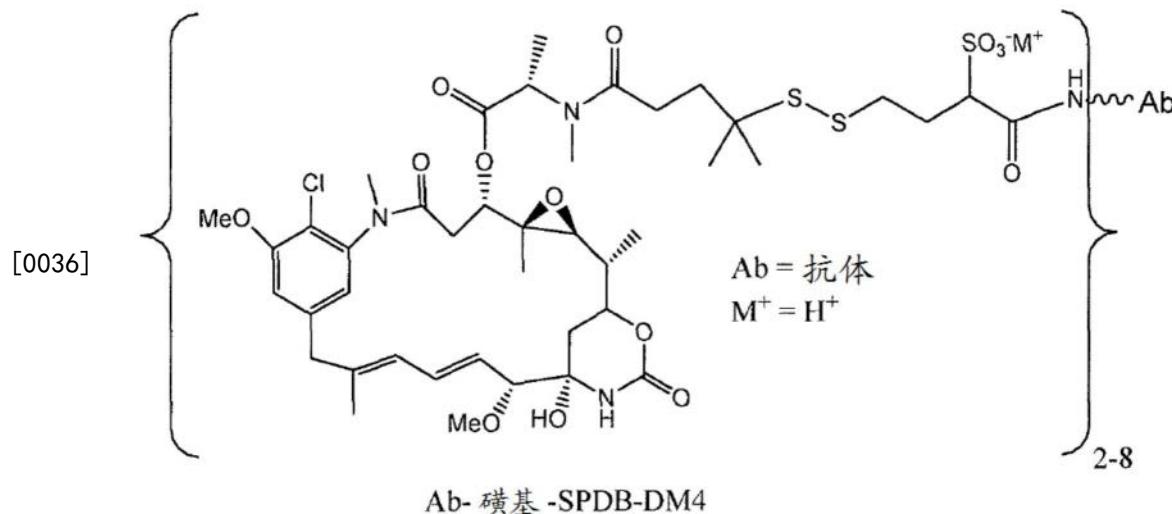
[0032] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗患有卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的患者,包括向有需要的患者投予5mg/AIBW kg结合到FOLR1的免疫缀合物和200mg派姆单抗,其中结

合到FOLR1的免疫缀合物包含通过磺基-SPDB接头连接到类美登素DM4的抗体,其中所述抗体包含(i)包含SEQ ID N0:13的序列的重链和(ii)包含SEQ ID N0:15的序列的轻链。

[0033] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗患有卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的患者,包括向有需要的患者投予6mg/AIBW kg结合到FOLR1的免疫缀合物和200mg派姆单抗,其中结合到FOLR1的免疫缀合物包含通过磺基-SPDB接头连接到类美登素DM4的抗体,其中所述抗体包含(i)包含与美国模式培养物集存库(ATCC)以PTA-10772保藏的质粒所编码的重链氨基酸序列相同的氨基酸序列的重链,和(ii)包含与ATCC以PTA-10774保藏的质粒所编码的轻链氨基酸序列相同的氨基酸序列的轻链。

[0034] 在一些实施方案中,方法包括治疗患有卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的患者,其包括向有需要的患者投予5mg/AIBW kg结合到FOLR1的免疫缀合物和200mg派姆单抗,其中结合到FOLR1的免疫缀合物包含通过磺基-SPDB接头连接到类美登素DM4的抗体,其中所述抗体包含(i)包含与美国模式培养物集存库(ATCC)以PTA-10772保藏的质粒所编码的重链氨基酸序列相同的氨基酸序列的重链,和(ii)包含与ATCC以PTA-10774保藏的质粒所编码的轻链氨基酸序列相同的氨基酸序列的轻链。

[0035] 在一些实施方案中,免疫缀合物包含1-10个、2-5个或3-4个类美登素。在一些实施方案中,免疫缀合物具有以下化学结构:



[0037] 其中“Ab”表示抗FOLR1抗体或其抗原结合片段。

[0038] 在一些实施方案中,2-8个类美登素分子(例如DM4)通过抗体的赖氨酸残基连接到抗体。在一些实施方案中,免疫缀合物包含2-5个或3-4个类美登素。在一些实施方案中,从患者获得的肿瘤样品中至少25%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少2分。在一些实施方案中,免疫缀合物和派姆单抗是经静脉内投予,且免疫缀合物是在派姆单抗之前投予。在一些实施方案中,在投予免疫缀合物之前投予类固醇。

附图说明

[0039] 图1描绘通过FR α 表达水平测定的患者中靶病变中的肿瘤变化百分比。图1A描绘低FR α 表达量。图1B描绘中等FR α 表达量。图1C描绘高FR α 表达量。

具体实施方式

[0040] 本发明提供抗FOLR1免疫缀合物与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合以及这些组合在治疗癌症中的用途。

[0041] I. 定义

[0042] 为便于理解本发明,以下定义多个术语和短语。

[0043] 除非另外指示,否则如本文所使用,术语“FOLR1”是指任何天然人类FOLR1多肽。FOLR1又称为“人类叶酸受体1”、“叶酸受体 α (FR- α)”和“FR α ”。术语“FOLR1”涵盖“全长”未加工的FOLR1多肽以及由在细胞内加工得到的任何形式的FOLR1多肽。所述术语也涵盖FOLR1的天然变体,例如由剪接变体或等位基因变体编码的那些变体。本文所述的FOLR1多肽可以从多种来源、例如从人类组织类型或从另一来源分离,或通过重组或合成方法制备。当明确指示时,“FOLR1”可以用于指编码FOLR1多肽的核酸。人类FOLR1序列是已知的且包括例如以UniProtKB登录号P15328公开可得的序列(包括亚型)。如本文所使用,术语“人类FOLR1”是指包含SEQ ID NO:1的序列的FOLR1。

[0044] 除非另外指示,否则如本文所使用,术语“PD-1”是指任何天然人类PD-1多肽。PD-1又称为程序性死亡蛋白1或程序性细胞死亡蛋白1。术语“PD-1”涵盖“全长”未加工的PD-1多肽以及由在细胞内加工得到的任何形式的PD-1多肽。所述术语也涵盖PD-1的天然变体,例如由剪接变体或等位基因变体编码的那些变体。本文所述的PD-1多肽可以从多种来源、例如从人类组织类型或从另一来源分离,或通过重组或合成方法制备。当明确指示时,“PD-1”可以用于指编码PD-1多肽的核酸。人类PD-1序列是已知的且包括例如以UniProtKB登录号P15692公开可得的序列。如本文所使用,术语“人类PD-1”是指包含SEQ ID NO:17的序列的PD-1或其变体。

[0045] 术语“抗体”意指一种免疫球蛋白分子,其通过所述免疫球蛋白分子的可变区内的至少一个抗原识别位点识别并特异性结合到靶,例如蛋白质、多肽、肽、碳水化合物、多核苷酸、脂质或前述各物的组合。如本文所使用,术语“抗体”涵盖完整多克隆抗体、完整单克隆抗体、嵌合抗体、人类化抗体、人类抗体、包含抗体的融合蛋白和任何其它经修饰的免疫球蛋白分子,只要所述抗体展现所需生物活性即可。抗体可以属于五个主要类别的免疫球蛋白:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,或其亚类(同型)(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)中的任一个,基于其重链恒定结构域的属性,分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。不同类别的免疫球蛋白具有不同且熟知的亚单位结构和三维构型。抗体可以为裸抗体或缀合到其它分子,例如毒素、放射性同位素等。

[0046] 术语“抗体片段”是指完整抗体的一部分。“抗原结合片段”是指完整抗体中结合到抗原的部分。抗原结合片段可以含有完整抗体的抗原决定可变区。抗体片段的实例包括(但不限于)Fab、Fab'、F(ab')2和Fv片段、线性抗体和单链抗体。

[0047] “阻断”抗体或“拮抗剂”抗体是抑制或降低所结合抗原(例如FOLR1或PD-1)的生物活性的抗体。在一些实施方案中,阻断抗体或拮抗剂抗体基本上或完全抑制抗原的生物活性。可以使生物活性降低10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%或甚至100%。

[0048] 术语“抗FOLR1抗体”或“结合到FOLR1的抗体”是指能够以足够亲和力结合FOLR1的抗体,使得所述抗体可用作靶向FOLR1的诊断剂和/或治疗剂(例如huMov19(M9346A)抗体)。如例如通过放射免疫测定(RIA)所测量,抗FOLR1抗体与不相关的非FOLR1蛋白的结合程度

可以为抗体与FOLR1的结合的不到约10%。

[0049] 术语“抗PD-1抗体”或“结合到PD-1的抗体”是指能够以足够亲和力特异性结合PD-1的抗体,使得所述抗体可用作靶向PD-1的治疗剂(例如派姆单抗)。如例如通过放射免疫测定(RIA)所测量,抗PD-1抗体与不相关的非PD-1蛋白的结合程度可以为抗体与PD-1的结合的不到约10%。在某些实施方案中,结合到PD-1的抗体的解离常数(K_d) $\leq 1\mu M$ 、 $\leq 100nM$ 、 $\leq 10nM$ 、 $\leq 1nM$ 或 $\leq 0.1nM$ 。在某些实施方案中,结合到PD-1的抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。在某些实施方案中,结合到PD-1的抗体或其抗原结合片段高度类似于派姆单抗且在临幊上在安全性和有效性方面与派姆单抗无明显差异。

[0050] 术语“派姆单抗”是指特定抗PD-1抗体。派姆单抗是阻断PD-1与其配体PD-L1和PD-L2之间的相互作用的重组人类化单克隆IgG₄-κ同型抗体(参见Sul J.等人,The Oncologist 21:1-8(2016);美国专利第8,354,509号和美国专利第8,900,587号)。派姆单抗是Keytruda®(Merck&Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, USA)中的活性成分。派姆单抗是含有分别为SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24和SEQ ID NO:25的三个轻链CDR-1、CDR-2和CDR-3序列、以及分别为SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22的三个重链CDR-1、CDR-2和CDR-3序列的抗PD1抗体。派姆单抗还含有SEQ ID NO:27的可变轻链序列和SEQ ID NO:26的可变重链序列。

[0051] 术语“某线治疗”或“某线疗法”是指一种治疗方案,其可以包括(但不限于)手术、放射疗法、化学疗法、分化疗法、生物疗法、免疫疗法或投予一种或多种抗癌剂(例如细胞毒性剂、抗增生化合物和/或血管生成抑制剂)。

[0052] 术语“第一线治疗”、“第一线疗法”和“前线疗法”是指针对特定病症(例如给定类型和时期的癌症)的优选标准初始治疗。这些治疗不同于当第一线疗法无法适当起作用时尝试的“第二线”疗法。当第一线疗法和第二线疗法无法适当起作用时,尝试“第三线”疗法。

[0053] 例如,本文所提供的抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合可以作为第一线疗法、第二线疗法(例如在患有铂类药物敏感性或耐铂类药物性上皮性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌的患者中)或第三线疗法(例如在患有铂类药物敏感性或耐铂类药物性上皮性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌的患者中)给予。本文所提供的FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合可以作为一线疗法给予在用本文所提供的FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合治疗之前接受过0、1、2、3、4、5、6或更多线疗法的患者。本文所提供的FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合可以作为一线疗法给予在用本文所提供的FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合治疗之前接受过至少1线、至少2线或至少3线疗法的患者。在一些实施方案中,本文所提供的FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合可以作为一线疗法给予接受过不超过1线、不超过2线、不超过3线、不超过4线、不超过5线或不超过6线疗法的患者。在某些实施方案中,本文所提供的FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合可以作为辅助疗法、新辅助疗法或维持疗法给予。

[0054] 术语“辅助疗法”是指在手术后给予的全身性疗法。在广义上看,辅助疗法是除主要疗法外给予的用于杀死可能已扩散的任何癌细胞的治疗方法,即使利用放射性或实验室

检验未能检测到扩散。

[0055] 术语“新辅助疗法”是指在手术前给予的全身性疗法。

[0056] 术语“维持疗法”是指有助于防止癌症在经历初始疗法消失后复发的疗法。

[0057] 术语“IMGN853”(又称为米维妥昔单抗索拉维辛)是指含有huMov19(M9346A)抗体、磺基SPDB接头和DM4类美登素的本文所述的免疫缀合物。huMov19(M9346A)抗体是包含可变重链序列SEQ ID NO:3和可变轻链序列SEQ ID NO:5的抗FOLR1抗体。DM4是指N2'-脱乙酰基-N2'-(4-巯基-4-甲基-1-氧代戊基)美登素。“磺基SPDB”是指N-琥珀酰亚氨基4-(2-吡啶基二硫基)-2-磺基丁酸酯接头。

[0058] “单克隆”抗体或其抗原结合片段是指参与单一抗原决定簇或抗原表位的高度特异性识别和结合的同构型抗体或其抗原结合片段群。它与多克隆抗体形成对比，多克隆抗体典型地包括针对不同抗原决定簇的不同抗体。术语“单克隆”抗体或其抗原结合片段涵盖完整和全长单克隆抗体以及抗体片段(例如Fab、Fab'、F(ab')2、Fv)、单链(scFv)突变体、包含抗体部分的融合蛋白和包含抗原识别位点的任何其它经修饰的免疫球蛋白分子。此外，“单克隆”抗体或其抗原结合片段是指以多种方式(包括但不限于杂交瘤、噬菌体选择、重组表达和转基因动物)制备的所述抗体和其抗原结合片段。

[0059] 术语“人类化”抗体或其抗原结合片段是指非人类(例如鼠类)抗体或其抗原结合片段的形式，其为特定免疫球蛋白链、嵌合免疫球蛋白或其含有最少非人类(例如鼠类)序列的片段。典型地，人类化抗体或其抗原结合片段是来自互补决定区(CDR)的残基被来自具有所需特异性、亲和力和能力的非人类物种(例如小鼠、大鼠、兔、仓鼠)的CDR的残基置换(“CDR移植”的人类免疫球蛋白(Jones等人,Nature 321:522-525(1986);Riechmann等人,Nature 332:323-327(1988);Verhoeven等人,Science 239:1534-1536(1988))。在一些情况下，人类免疫球蛋白的Fv框架区(FR)残基被来自具有所需特异性、亲和力和能力的非人类物种的抗体或片段中的相应残基置换。人类化抗体或其抗原结合片段可进一步通过取代Fv框架区中和/或被置换的非人类残基内的其它残基来修饰以精制并优化抗体或其抗原结合片段的特异性、亲和力和/或能力。一般来说，人类化抗体或其抗原结合片段将包含至少一个、且典型地两个或三个可变结构域的基本上全部，这些可变结构域含有所有或基本上所有的与非人类免疫球蛋白对应的CDR区，而所有或基本上所有的FR区是人类免疫球蛋白共有序列的FR区。人类化抗体或其抗原结合片段还可包含免疫球蛋白恒定区或结构域(Fc)的至少一部分，典型地为人类免疫球蛋白恒定区或结构域的至少一部分。用于产生人类化抗体的方法的实例描述于美国专利5,225,539;Roguska等人,Proc.Natl.Acad.Sci.,USA,91(3):969-973(1994);和Roguska等人,Protein Eng.9(10):895-904(1996)中。在一些实施方案中，“人类化抗体”是表面重塑的抗体。

[0060] 抗体的“可变区”是指单独或组合的抗体轻链可变区或抗体重链可变区。重链和轻链的可变区各自由四个框架区(FR)经三个互补决定区(CDR,又称为超变区)连接而组成。各链中的CDR通过FR紧密保持在一起且与来自另一链的CDR保持在一起，促成抗体的抗原结合位点的形成。有至少两种测定CDR的技术：(1)基于跨物种序列可变性的方法(亦即,Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,(第5版,1991,National Institutes of Health,Bethesda Md.),“Kabat”);和(2)基于抗原-抗体复合物的结晶学研究的方法(Al-lazikani等人,J.Molec.Biol.273:927-948(1997))。此外，有时在此项技

术中使用这两种方法的组合测定CDR。

[0061] 当提到可变结构域中的残基时,一般使用Kabat编号系统(大致轻链的残基1-107和重链的残基1-113)(例如Kabat等人,Sequences of Immunological Interest.(第5版,1991,National Institutes of Health,Bethesda,Md.) (“Kabat”))。

[0062] 根据Kabat的氨基酸位置编号是指Kabat等人(Sequences of Immunological Interest.(第5版,1991,National Institutes of Health,Bethesda,Md.)中用于编辑抗体的重链可变结构域或轻链可变结构域的编号系统(“Kabat”))。使用此编号系统,实际的线性氨基酸序列可以含有对应于FR或可变结构域CDR的缩短或插入的较少或另外的氨基酸。例如,重链可变结构域可以在H2的残基52之后包括单一氨基酸插入(根据Kabat的残基52a)和在重链FR残基82之后包括插入残基(例如根据Kabat的残基82a、82b和82c等)。可以通过将抗体序列同源区与标准“Kabat编号序列”比对来确定给定抗体中各残基的Kabat编号。而Chothia是指结构环的位置(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。当使用Kabat编号规则编号时,Chothia CDR-H1环的末端取决于环长度而在H32与H34之间变化(这是因为Kabat编号方案在H35A和H35B处有插入;如果不存在35A和35B,那么所述环在32处结束;如果仅存在35A,那么所述环在33处结束;如果同时存在35A和35B,那么所述环在34处结束)。AbM超变区表示Kabat CDR与Chothia结构环之间的折中,且由Oxford Molecular的AbM抗体建模软件使用。

环	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..34
[0063]			
		<u>(Kabat 编号)</u>	
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32
		<u>(Chothia 编号)</u>	
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

[0064] 术语“人类抗体”或其抗原结合片段意指由人类产生的抗体或其抗原结合片段,或氨基酸序列对应于使用此项技术中已知的任何技术人工制造的抗体或其抗原结合片段的抗体或其抗原结合片段。此有关人类抗体或其抗原结合片段的定义包括完整或全长抗体或其片段。

[0065] 术语“嵌合”抗体或其抗原结合片段是指氨基酸序列来源于两个或两个以上物种的抗体或其抗原结合片段。典型地,轻链和重链的可变区对应于来源于具有所需特异性、亲

和力和能力的一个哺乳动物物种(例如小鼠、大鼠、兔等)的抗体或其抗原结合片段的可变区,而恒定区与来源于另一物种(通常为人类)的抗体或其抗原结合片段中的序列同源以避免在此物种中引起免疫反应。

[0066] 术语“抗原表位”或“抗原决定簇”在本文中可互换使用且指抗原中能够被特定抗体识别和特异性结合的部分。当抗原是一种多肽时,抗原表位可以由通过蛋白质三级折叠而并置的连续氨基酸与不连续氨基酸形成。由连续氨基酸形成的抗原表位典型地在蛋白质变性后仍保留,而由三级折叠形成的抗原表位典型地在蛋白质变性后丧失。抗原表位典型地在独特的空间构象中包括至少3个且更通常至少5个或8-10个氨基酸。

[0067] “结合亲和力”一般是指一个分子(例如抗体)的单一结合位点与其结合伴侣(例如抗原)之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另外指示,否则如本文所使用,“结合亲和力”是指反映结合对成员(例如抗体与抗原)之间的1:1相互作用的固有结合亲和力。分子X对其伴侣Y的亲和力一般可以由解离常数(K_d)表示。可以利用此项技术中已知的常用方法(包括本文所述的方法)测量亲和力。低亲和力抗体一般缓慢地结合抗原且往往易于解离,而高亲和力抗体一般较快地结合抗原且往往保持长时间结合。此项技术中已知多种测量结合亲和力的方法,其中任一种可以用于本发明的目的。具体例示性实施方案描述于下。

[0068] “或更优选”当在本文中用于指结合亲和力时是指一个分子与其结合伴侣之间的较强结合。“或更优选”当在本文中用于指较强结合时是由较小的 K_d 数字值表示。例如,如果抗体对于抗原具有“0.6nM或更优选”的亲和力,那么所述抗体对于抗原的亲和力 $<0.6nM$,亦即0.59nM、0.58nM、0.57nM等或小于0.6nM的任何值。

[0069] “特异性结合”一般意指,抗体通过其抗原结合结构域结合到抗原表位,且所述结合需要所述抗原结合结构域与所述抗原表位之间存在一定互补性。根据此定义,当抗体通过其抗原结合结构域结合到抗原表位比其结合到随机的不相关抗原表位容易时,认为所述抗体“特异性结合”所述抗原表位。术语“特异性”在本文中用于限定某一抗体与某一抗原表位的结合的相对亲和力。例如,可以认为抗体“A”对于给定抗原表位的特异性高于抗体“B”,或可以称抗体“A”结合到抗原表位“C”的特异性高于其对相关抗原表位“D”的特异性。

[0070] “优先结合”意指,抗体特异性结合到一种抗原表位比其结合到相关、相似、同源或类似抗原表位容易。因此,“优先结合”到给定抗原表位的抗体结合到所述抗原表位的可能性将大于结合到相关抗原表位的可能性,即使此类抗体可以与所述相关抗原表位交叉反应。

[0071] 如果一种抗体优先结合到给定抗原表位或重叠抗原表位,使得其在某种程度上阻断参考抗体与所述抗原表位的结合,那么认为所述抗体“竞争性抑制”所述参考抗体与所述抗原表位的结合。竞争性抑制可以通过此项技术中已知的任何方法(例如竞争ELISA测定)来测定。认为抗体可以将参考抗体与给定抗原表位的结合竞争性抑制至少90%、至少80%、至少70%、至少60%或至少50%。

[0072] 如本文所使用,短语“基本上类似”或“基本上相同”表示两个数字值(一般来说,一个与本发明抗体相关且另一个与参考/比较抗体相关)之间的相似度足够高,使得所属领域技术人员认为所述两个值之间的差异在由这些值(例如 K_d 值)度量的生物特征的情形内具有极小或无生物和/或统计显著性。取决于参考/比较抗体的值,所述两个值之间的差异可以例如小于约50%、小于约40%、小于约30%、小于约20%或小于约10%。

[0073] “经分离”的多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组成物是呈自然界中未发现的形式的多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组成物。经分离的多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组成物包括纯化达到使其不再呈其在自然界所见的形式的程度的多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组成物。在一些实施方案中,经分离的抗体、多核苷酸、载体、细胞或组成物是基本上纯的。

[0074] 如本文所使用,“基本上纯”是指物质为至少50%纯(亦即,不含污染物)、至少90%纯、至少95%纯、至少98%纯或至少99%纯。

[0075] 如本文所使用,术语“免疫缀合物”或“缀合物”是指连接到细胞结合剂(亦即,抗FOLR1抗体或其片段)的化合物或其衍生物,且由以下通式定义:C-L-A,其中C=细胞毒素,L=接头且A=抗体或其抗原结合片段,例如抗FOLR1抗体或抗体片段。免疫缀合物还可以颠倒次序的通式表示:A-L-C。

[0076] “接头”是能够将一种化合物(通常为药物,例如类美登素)以一种稳定的共价方式连接到细胞结合剂(例如抗FOLR1抗体或其片段)的任何化学部分。接头在使化合物或抗体保持活性的条件下往往对例如二硫键裂解具有抗性或基本上具有抗性。适合接头为此项技术中熟知的且包括例如二硫基团和巯基。

[0077] 术语“癌症”和“癌性”是指或描述哺乳动物中的细胞群以不受调控的细胞生长为特征的生理状况。癌症的实例包括卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌。癌症的另一实例是子宫内膜癌。癌症可以为表达FOLR1的癌症(“FOLR1表达性癌症”或“FR α 阳性”癌症)。

[0078] 术语“癌细胞”、“肿瘤细胞”和语法等效形式是指来源于肿瘤或癌前病变的总细胞群,包括包含大量肿瘤细胞群的非肿瘤发生细胞,和肿瘤发生干细胞(癌症干细胞)。如本文所使用,术语“肿瘤细胞”当仅表示缺乏更新和分化能力的肿瘤细胞时将以术语“非肿瘤发生”修饰以将肿瘤细胞与癌症干细胞相区分。

[0079] “晚期”癌症是通过局部侵袭或转移而扩散到原发部位或器官以外的癌症。术语“晚期”癌症包括局部晚期疾病和转移性疾病两种。

[0080] “转移性”癌症是指从身体一部分扩散到身体另一部分的癌症。

[0081] “难治性”癌症是即使向癌症患者投予抗肿瘤治疗(例如化学疗法)仍进展的癌症。难治性癌症的实例是铂类药物难治性癌症。

[0082] 如果患者不响应基于铂类药物的疗法且在疗法过程中或在最后一次剂量之后4周内显示进展,那么所述患者是“铂类药物难治”的。“耐铂类药物”患者在基于铂类药物的疗法的6个月内疾病进展。“部分铂类药物敏感”的患者在基于铂类药物的疗法的6个月与12个月间疾病进展。“铂类药物敏感性”患者在12个月或更长时间间隔内疾病进展。

[0083] “再发性”癌症是在响应初始疗法后,在初始部位或远程部位处再生长的癌症。

[0084] 术语“个体”是指接受特定治疗的任何动物(例如哺乳动物),包括(但不限于)非人类灵长类动物、啮齿动物等。典型地,在提到人类个体时,术语“个体”与“患者”在本文中可互换使用。

[0085] “复发性”患者是在缓解后又出现癌症病征或症状的患者。任选地,患者在辅助或新辅助疗法之后复发。

[0086] “与一种或多种其它治疗剂组合”投予包括同时(并行)或以任何次序连续投予。

[0087] 组合疗法可以提供“协同作用”且证实“协同性”,亦即当活性成分一起使用时实现

的作用超过单独使用各化合物引起的作用的总和。当存在以下情况时可以获得协同作用：(1) 共配制各活性成分且以组合的单位剂量制剂形式同时投予或递送；(2) 以独立制剂形式连续、交替或平行递送各活性成分；或(3) 通过某种其它方案投予各活性成分。当以交替疗法递送时，如果通过例如用独立注射器进行不同注射依序投予或递送各化合物，那么可以获得协同作用。协同组合产生的作用超过所述组合的个别组分的加和作用。

[0088] 术语“医药制剂”是指呈使活性成分的生物活性有效的形式且不含对将投予制剂的个体产生不可接受的毒性的其它组分的制剂。所述制剂可以为无菌的。

[0089] 本文所公开的抗体、免疫缀合物或其它药物的“有效量”是足以实现具体陈述的目的的量。“有效量”可以针对所述目的凭经验且以常规方式确定。

[0090] 术语“治疗有效量”是指有效“治疗”个体或哺乳动物的疾病或病症的抗体、免疫缀合物或其它药物的量。就癌症来说，药物的治疗有效量可以减少癌细胞数量；减小肿瘤尺寸或负荷；抑制(亦即，在一定程度上减慢且在某一实施方案中停止)周围器官中的癌细胞浸润；抑制(亦即，在一定程度上减慢且在某一实施方案中停止)肿瘤转移；在一定程度上抑制肿瘤生长；在一定程度上缓解一种或多种癌症相关症状；和/或引起有利反应，例如无进展存活期(PFS)、无疾病存活期(DFS)或总体存活期(OS)延长、完全反应(CR)、部分反应(PR)，或在一些情况下稳定疾病(SD)、进行性疾病(PD)减轻、进展时间(TTP)缩短、在卵巢癌情况下CA125降低或其任何组合。参见本文中“治疗”的定义。就药物可以预防癌细胞生长和/或杀死现有癌细胞来说，所述药物可以为细胞抑制性和/或细胞毒性药物。“预防有效量”是指在必需剂量下持续必需时间段有效实现所需预防结果的量。典型地但非必需地，由于预防剂量是在疾病之前或疾病早期用于个体，所以预防有效量将低于治疗有效量。

[0091] 术语“有利地响应”一般是指在个体中引起有益状态。就癌症治疗来说，所述术语是指对个体提供治疗作用。针对癌症的积极治疗效果可以通过多种方式测量(参见W.A.Weber, J.Nucl.Med. 50:1S-10S(2009))。例如，肿瘤生长抑制、分子标记物表达、血清标记物表达和分子成像技术均可用于评估抗癌治疗剂的治疗功效。 Log_{10} 细胞杀灭数(LCK)可用于定量杀灭的肿瘤细胞。 Log_{10} 细胞杀灭数(LCK)是根据式 $LCK = (T-C) / T_d \times 3.32$ 计算，其中(T-C)(或肿瘤生长延迟(TGD))是治疗组和对照组达到预定尺寸(不包括无肿瘤存活者)的中值时间(以天计)。 T_d 是肿瘤倍增时间(由每日对照肿瘤的中值生长量的非线性指数曲线拟合估计)，且3.32是单位log细胞生长量的细胞倍增数。减小肿瘤体积的能力可以例如通过测量%T/C值评估，%T/C值是经治疗个体的中值肿瘤体积除以对照个体的中值肿瘤体积。就肿瘤生长抑制来说，根据NCI标准， $T/C \leq 42\%$ 是抗肿瘤活性的最低水平。 $T/C < 10\%$ 视为高抗肿瘤活性水平，其中 $T/C (\%) = \text{治疗组的中值肿瘤体积} / \text{对照组的中值肿瘤体积} \times 100$ 。有利反应可以例如通过无进展存活期(PFS)、无疾病存活期(DFS)或总体存活期(OS)增加、完全反应(CR)、部分反应(PR)、或在一些情况下稳定疾病(SD)、进行性疾病(PD)减轻、进展时间(TTP)缩短、在卵巢癌情况下CA125降低或其任何组合来评估。

[0092] PFS、DFS和OS可以根据美国国家癌症协会(National Cancer Institute)和美国食品与药品管理局(U.S.Food and Drug Administration)有关新药批准所设定的标准测量。参见Johnson等人, J.Clin.Oncol. 21(7):1404-1411(2003)。

[0093] “无进展存活期”(PFS)是指从登记到疾病进展或死亡的时间。PFS一般使用Kaplan-Meier法和实体肿瘤反应评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid

Tumors, RECIST) 1.1标准测量。一般来说,无进展存活期是指患者保持存活且癌症未恶化的状态。

[0094] “肿瘤进展时间” (TPP) 定义为从登记到疾病进展的时间。TPP一般使用RECIST 1.1标准测量。

[0095] “完全反应”或“完全缓解”或“CR”指示肿瘤或癌症的所有病征响应于治疗而消失。此并非总是意指癌症已治愈。

[0096] “部分反应”或“PR”是指一个或多个肿瘤或病变的尺寸或体积,或癌症在体内的范围响应于治疗而减小。

[0097] “稳定疾病”是指无进展或再发的疾病。就稳定疾病来说,不存在足以限定部分反应的肿瘤缩小,也不存在足以限定为进行性疾病的肿瘤增大。

[0098] “进行性疾病”是指一个或多个新病变或肿瘤的出现和/或现有非靶病变的明显进展。进行性疾病还可指从治疗开始起由于质量增加或肿瘤扩散引起的超过20%的肿瘤生长。

[0099] “无疾病存活期” (DFS) 是指治疗期间和治疗之后患者保持无疾病的时间长度。

[0100] “总体存活期” (OS) 是指从患者登记到死亡或检查最后已知存活日期时的时间。OS包括预期寿命相较于未处理或未治疗个体或患者的延长。总体存活期是指其中患者保持存活指定时间段,例如从例如诊断或治疗时起一年、五年等的状态。在患者群中,总体存活期是以平均总体存活期 (mOS) 度量。

[0101] “存活期延长”或“存活可能性增加”意指经治疗个体的PFS和/或OS相对于未治疗个体或相对于对照治疗方案(例如针对一类癌症的标准护理中使用的治疗方案)增加。

[0102] “CA125水平降低”可以根据妇科癌症协作组 (Gynecologic Cancer Intergroup, GCG) 指导原则进行评估。例如,可以测量治疗前的CA125水平以确定基线CA125水平。可以在治疗期间或治疗后测量CA125水平一次或多次,且相较于基线水平,CA125水平随时间的降低视为CA125水平降低。

[0103] 术语特定肿瘤、组织或细胞样品中FOLR1的“表达增加”或“过度表达”是指FOLR1 (FOLR1多肽或编码此类多肽的核酸) 的存在水平高于相同类型或来源的健康或未患病(未处理、野生型)组织或细胞中的存在水平。所述表达增加或过度表达可以例如由突变、基因扩增、转录增加、翻译增加或蛋白质稳定性增加引起。

[0104] 术语例如“治疗 (treating/treatment/to treat)”或“减轻 (alleviating/to alleviate)”是指治愈经诊断的病理病况或病症、减慢其进展、减轻其症状和/或停止其进展的治疗措施。因此,需要治疗者包括已诊断患有或怀疑患有所述病症者。在某些实施方案中,如果患者显示以下一种或多种情形,那么根据本发明的方法成功地“治疗”个体的癌症:癌细胞数量减少或完全不存在;肿瘤负荷减小;周围器官中癌细胞的浸润,例如软组织和骨骼中癌症的扩散受到抑制或不存在;肿瘤转移受到抑制或不存在;肿瘤生长受到抑制或不存在;与特定癌症相关的一种或多种症状缓解;发病率和死亡率降低;生活品质改善;肿瘤的肿瘤发生、肿瘤发生频率或肿瘤发生能力减小;肿瘤中癌症干细胞的数量或频率减小;肿瘤发生细胞向非肿瘤发生状态分化;无进展存活期 (PFS) 、无疾病存活期 (DFS) 或总体存活期 (OS) 增加、完全反应 (CR) 、部分反应 (PR) 、稳定疾病 (SD) 、进行性疾病 (PD) 减轻、进展时间 (TPP) 缩短、在卵巢癌情况下CA125降低或其任何组合。

[0105] 预防或防治性措施是指预防和/或减慢靶病理性病况或病症的发展的措施。因此，需要预防或防治性措施者包括倾于患有所述病症者和待预防所述病症者。

[0106] 术语“指导”意指通过任何方式，例如以书面形式，例如以药品说明书或其它书面宣传材料形式提供有关可应用的疗法、药物、治疗、治疗方案等的导引。

[0107] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用且指任何长度的氨基酸聚合物。所述聚合物可为线性或分支的，其可包含经修饰氨基酸，且其可间杂非氨基酸。这些术语还涵盖天然修饰或通过干预修饰的氨基酸聚合物；例如二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其它操作或修饰，例如与标记组分缀合。在所述定义中还包括例如含有一种或多种氨基酸类似物（包括例如非天然氨基酸等）以及此项技术中已知的其它修饰的多肽。应了解，由于本发明的多肽是基于抗体，所以在某些实施方案中，所述多肽可以单链或结合链形式存在。

[0108] “保守氨基酸取代”是一个氨基酸残基经具有类似侧链的另一氨基酸置换的取代。具有类似侧链的氨基酸残基家族在此项技术中已有定义，包括碱性侧链（例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸）、酸性侧链（例如天冬氨酸、谷氨酸）、不带电荷极性侧链（例如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸）、非极性侧链（例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸）、 β -分支侧链（例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸）和芳族侧链（例如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸）。例如，用苯丙氨酸取代酪氨酸是保守取代。在一些实施方案中，本发明的多肽和抗体序列中的保守取代不会消除含有所述氨基酸序列的多肽或抗体与抗原，亦即所述多肽或抗体所结合的FOLR1或VEGF的结合。鉴别不会消除抗原结合的核苷酸和氨基酸保守取代的方法为此项技术中熟知的（参见例如 Brumme11等人，Biochem. 32:1180-1 187 (1993)；Kobayashi等人，Protein Eng. 12 (10) : 879-884 (1999)；和Burks等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: .412-417 (1997)）。

[0109] 除非上下文另作清楚地规定，否则如本公开和权利要求书中所使用，单数形式“一个（种）”和“所述”包括复数形式。

[0110] 应理解，当在本文中用语言“包含”描述各实施方案时，还提供以“由...组成”和/或“基本上由...组成”的术语描述的相似实施方案。

[0111] 本文中在例如“A和/或B”的短语中所使用的术语“和/或”打算包括“A和B”、“A或B”、“A”和“B”。同样，在例如“A、B和/或C”的短语中所使用的术语“和/或”打算涵盖以下实施方案中的每一个：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（单独）；B（单独）；和C（单独）。

[0112] II. 抗FOLR1免疫缀合物

[0113] 本文描述投予特异性结合FOLR1的免疫缀合物（例如IMGN853）的方法。这些药剂在本文中称为“FOLR1免疫缀合物或抗FOLR1免疫缀合物”。人类FOLR1的氨基酸和核苷酸序列为此项技术中已知的且在本文中还分别以SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2提供。

[0114] SEQ ID NO:1- 人类叶酸受体1

MAQRMTTQLLLLWVVAVVGEAQTRIARTELLNVCMNAKHHKEKPGPEDKLHEQ
 CRPWRKNACCSTNTSQEAHKDVSYLYRFNWNHCGEMAPACKRHFQDTCLYECSPNL
 [0115] GPWIQQVDQSWRKERVLNVPLCKEDCEQWWEDCRTSYTCKSNWHKGWNWTSGFNK
 CAVGAACQPFHFYFPTPTVLCNEIWTHSYKVSNYSRGSGRCIQMWFDPAQGNPNEEVA
 RFYAAAMSGAGPWAAPFLSLALMLLWLLS

[0116] SEQ ID NO:2-人类叶酸受体1核酸序列

atggctcagcgatgacaacacagctgctgccttctagtggtggcttagtagggaggctcagacaaggattgcatggccagg
 actgagcttctcaatgtctcatgacgccaagcaccacaaggaaaagccaggccccgaggacaagttgcatgagcagtgtcgaccctgg
 aggaagaatgcctgtgttctaccaacaccagcaggaaagccataaggatgttctacccatataatagatcaactggaaacctgtggaga
 gatggcacctgcctgcacacggcatttcattccaggacacgcctctacgcgtgtcccccacacttggggccctggatccagcaggtggat
 cagagctggcgcacaaagagcgggtactgaacgtgcctgtgcaaaaggactgtgagcaatggggaaagattgtcgacccatcactac
 ctgcaagagcaactggcacaaggctggaactggacttcagggttaacaagtgcgcagtggagctgcctgccaaccttccattctact
 tccccacccactgttctgtgcaatgaaatctggactcactccatcaaggcagcaactacagccgaggagtgccgctgcatccagat
 gtgggtcgaccagccaggcaacccaaatgaggagggtggcaggttctatgcagccatgagtggggctggccctggcagcc
 ggccttctgccttagccctaatgctgtggctgcagc

[0118] 抗FOLR1免疫缀合物含有细胞结合剂连接到细胞毒素。细胞结合剂可以为抗FOLR1抗体或其抗原结合片段。治疗有效的抗FOLR1抗体的实例可以见于美国申请公开案第US2012/0009181号,所述案以引用的方式并入本文中。治疗有效的抗FOLR1抗体的实例是huMov19 (M9346A) (包含SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5的序列)。SEQ ID NO:3-5的多肽分别包含huMov19 (M9346A) 的重链可变结构域、huMov19的可变结构域轻链版本1.00和可变结构域轻链版本1.60。在某些实施方案中,huMov19抗FOLR1抗体包含由SEQ ID NO:3表示的可变结构域重链和由SEQ ID NO:5表示的可变结构域轻链(1.60版huMov19)。在某些实施方案中,huMov19 (M9346A) 抗体是由位于Manassas,VA 20110的10801University Boulevard的美国模式培养物集存库(ATCC)根据布达佩斯条约(Budapest Treaty)在2010年4月7日保藏且ATCC保藏号为PTA-10772和PTA-10773或PTA-10772和PTA-10774的质粒编码。

[0119] huMov19的氨基酸序列提供于下表1-4中:

[0120] 表1:可变重链CDR氨基酸序列

抗体	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3
huMov19 (M9346A)	Kabat 定义: GYFMN (SEQ ID NO:9)	Kabat 定义: RIHPYDGDTFYNQK FQG (SEQ ID NO:10)	Kabat 定义: YDGSRAMDY (SEQ ID NO:12)
	AbM 定义: GYTFTGYFMN (SEQ ID NO:19)	AbM 定义: RIHPYDGDTF (SEQ ID NO:11)	AbM 定义: YDGSRAMDY (SEQ ID NO:12)

muMOV19		Kabat 定义 RIHPYDGDTFYNQN FKD (SEQ ID NO:16)	
---------	--	--------------------------------------------------	--

[0123] 表2:可变轻链CDR氨基酸序列

抗体	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
[0124] huMov19 (M9346A)	KASQSVSFAGTSLMH (SEQ ID NO:6)	RASNLEA (SEQ ID NO:7)	QQSREYPYT (SEQ ID NO:8)

[0125] 表3:抗FOLR1可变链氨基酸序列

FOLR1 抗体	氨基酸序列
huMov19 - VH	QVQLVQSGAEVVKGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDGDTFYNNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:3)
huMov19 - VL 1.00 版	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLNISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO:4)
huMOV19 - VL 1.60 版	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLTISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO:5)

[0127] 表4:全长重链和轻链氨基酸序列

抗体	全长氨基酸序列
huMov19 - 重链	QVQLVQSGAEVVKGASVKISCKASGYTFTGYFMNWVKQSPGQSLEWIGRIHPYDGDTFYNNQKFQGKATLTVDKSSNTAHMELLSLTSEDFAVYYCTRYDGSRAMDYWGQGTTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDVFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:13)
huMov19 - 轻链 1.00 版	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLNIISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:14)
huMOV19 - 轻链 1.60 版	DIVLTQSPLSLAVSLGQPAIISCKASQSVSFAGTSLMHWYHQKPGQQPRLLIYRASNLEAGVPDRFSGSGSKTDFTLTIISPVEAEDAATYYCQQSREYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:15)

[0130] 在一些实施方案中,huMov19的重链序列在以上SEQ ID NO:13的最后一个甘氨酸

(G)后包含C末端赖氨酸(K)。在一些实施方案中,抗FOLR1免疫缀合物包含人类化抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,人类化抗体或片段是表面重塑抗体或其抗原结合片段。在其它实施方案中,抗FOLR1免疫缀合物包含全长人类抗体或其抗原结合片段。

[0131] 在某些实施方案中,抗FOLR1免疫缀合物具有以下作用中的一种或多种:抑制肿瘤细胞增殖;通过减小肿瘤中癌症干细胞的频率来降低肿瘤的肿瘤发生;抑制肿瘤生长;延长患者存活期;触发肿瘤细胞的细胞死亡;使肿瘤发生细胞分化成非肿瘤发生状态;或预防或减少肿瘤细胞转移。

[0132] 在某些实施方案中,抗FOLR1免疫缀合物包含具有抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)活性的抗体。

[0133] 在一些实施方案中,FOLR1结合分子是包含SEQ ID NO:6-10的序列和SEQ ID NO:12的序列的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,FOLR1结合分子是包含SEQ ID NO:6-9的序列和SEQ ID NO:11和12的序列的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,FOLR1结合分子是包含SEQ ID NO:6-8、19、11和12的序列的抗体或其抗原结合片段。

[0134] 还提供包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5具有至少约90%序列一致性的多肽的多肽。在某些实施方案中,多肽包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5具有至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%序列一致性的多肽。因此,在某些实施方案中,多肽包含(a)与SEQ ID NO:3具有至少约95%序列一致性的多肽和/或(b)与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5具有至少约95%序列一致性的多肽。在某些实施方案中,多肽包含(a)具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的多肽和/或(b)具有SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5的氨基酸序列的多肽。在某些实施方案中,多肽是抗体和/或所述抗体特异性结合FOLR1。在某些实施方案中,多肽是特异性结合FOLR1的鼠类抗体、嵌合抗体或人类化抗体。在某些实施方案中,与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5具有一定百分比的序列一致性的多肽与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:5的差异仅在于保守氨基酸取代。

[0135] 多肽可以包含本文所述的个别轻链或重链之一。抗体和多肽还可包含轻链和重链两者。

[0136] 本发明的多肽可以为包含针对人类FOLR1或PD-1的抗体或其片段的重组多肽、天然多肽或合成多肽。

[0137] 所述多肽和类似物可以进一步被修饰以含有通常不作为蛋白质的一部分的其它化学部分。这些衍生化部分可以改善蛋白质的溶解性、生物半衰期或吸收。所述部分还可减少或消除蛋白质的任何非所需副作用等。有关这些部分的综述可以见于REMINGTON' SPHARMACEUTICAL SCIENCES,第20版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(2000)。

[0138] 此项技术中已知用于纯化抗体和其它蛋白质的方法还包括例如美国专利公开案第2008/0312425号、第2008/0177048号和第2009/0187005号中所述的方法,各案以全文引用的方式并入本文中。

[0139] 适合药物或前药为此项技术已知的。所述药物或前药可以为细胞毒性剂。用于本发明的细胞毒性缀合物中的细胞毒性剂可以为引起细胞死亡或诱导细胞死亡或以某种方式降低细胞活力的任何化合物,且包括例如类美登素和类美登素类似物。

[0140] 此类缀合物可以通过使用连接基团将药物或前药连接到抗体或功能等效物制备。

适合连接基团为此项技术中熟知的且包括例如二硫基、巯基、酸不稳定基团、光不稳定基团、肽酶不稳定基团和酯酶不稳定基团。

[0141] 所述药物或前药可以例如通过二硫键连接到抗FOLR1抗体或其片段。连接分子或交联剂包含可以与抗FOLR1抗体或其片段反应的反应性化学基团。与细胞结合剂反应的反应性化学基团可以为N-琥珀酰亚氨基酯和N-碘基琥珀酰亚氨基酯。另外,连接分子还包含可以与药物反应形成二硫键的反应性化学基团,所述基团可以为二硫基吡啶基。连接分子包括例如N-琥珀酰亚氨基4-(2-吡啶基二硫基)2-碘基丁酸酯(碘基-SPDB) (参见美国公开案第20090274713号)。例如,抗体或细胞结合剂可以用交联试剂修饰且接着,由此得到的含有游离或经保护硫醇基的抗体或细胞结合剂与含二硫基或含硫醇基的类美登素反应,产生缀合物。这些缀合物可以通过色谱法,包括(但不限于)HPLC、尺寸排阻色谱法、吸附色谱法、离子交换色谱法和亲和捕捉色谱法;透滤;或切向流过滤进行纯化。

[0142] 在本发明的另一方面中,抗FOLR1抗体通过二硫键和聚乙二醇间隔子连接到细胞毒性药物以增强免疫缀合物的效力、溶解性或功效。此类可裂解的亲水性接头描述于W02009/0134976中。此接头设计的其它益处是所需的高单体比和抗体-药物缀合物的最少聚集。此方面中特别涵盖通过带有聚乙二醇间隔子($(CH_2CH_2O)_{n=1-14}$)的二硫基(-S-S-)连接的细胞结合剂与药物的缀合物,且所述缀合物具有2-8个的较窄药物负荷范围,由此对于癌细胞显示出相对高效的生物活性且具有由高缀合产率引起所需生物化学特性以及较高的单体比和最少的蛋白质聚集。

[0143] 在一些实施方案中,接头是含有至少一个带电基团的接头,如例如美国专利公开案第2012/0282282号中所述,所述案内容以引用的方式整体并入本文中。在一些实施方案中,带电或带电前体交联剂是含有磺酸根、磷酸根、羧基或季胺取代基的交联剂,这些交联剂使经修饰细胞结合剂和细胞结合剂-药物缀合物、尤其是连接有2到20个药物/抗体的单克隆抗体-药物缀合物的溶解性明显增加。由含有带电前体部分的接头制备的缀合物将在缀合物于细胞中代谢后产生一个或多个带电部分。在一些实施方案中,接头是选自由以下组成的组:N-琥珀酰亚氨基4-(2-吡啶基二硫基)-2-碘基戊酸酯(碘基-SPP)和N-琥珀酰亚氨基4-(2-吡啶基二硫基)-2-碘基丁酸酯(碘基-SPDB)。

[0144] 本文所公开的接头中有许多在美国专利公开案第2005/0169933号、第2009/0274713号和第2012/0282282号以及W02009/0134976和W02012/135675中有详细描述;各案内容以引用的方式整体并入本文中。

[0145] 本发明包括约2到约8个药物分子(“药物负荷”),例如类美登素连接到抗FOLR1抗体或其片段的方面。如本文所使用,“药物负荷”是指可以连接到细胞结合剂(例如抗FOLR1抗体或其片段)的药物分子(例如类美登素)的数量。在一个方面中,可以连接到细胞结合剂的药物分子的数量平均可以为约2到约8个(例如1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1个)。可以使用N2'-脱乙酰基-N2'-(3-巯基-1-氧代丙基)-美登素(DM1)和N2'-脱乙酰基-N2'-(4-巯基-4-甲基-1-氧代戊基)美登素(DM4)。

[0146] 另外,在一些实施方案中,类美登素(例如DM4)通过抗FOLR1抗体或其抗原结合片

段的赖氨酸残基连接(例如通过磺基-SPDB)到所述抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,1-10个类美登素(例如DM4)通过抗FOLR1抗体或其抗原结合片段的1-10个赖氨酸残基连接(例如通过磺基-SPDB)到所述抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,2-8个类美登素(例如DM4)通过抗FOLR1抗体或其抗原结合片段的2-8个赖氨酸残基连接(例如通过磺基-SPDB)到所述抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,2-5个类美登素(例如DM4)通过抗FOLR1抗体或其抗原结合片段的2-5个赖氨酸残基连接(例如通过磺基-SPDB)到所述抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,3-4个类美登素(例如DM4)通过抗FOLR1抗体或其抗原结合片段的3-4个赖氨酸残基连接(例如通过磺基-SPDB)到所述抗体或其抗原结合片段。

[0147] 另外,在一个方面中,免疫缀合物包含1个类美登素/抗体。在另一个方面中,免疫缀合物包含2个类美登素/抗体。在另一个方面中,免疫缀合物包含3个类美登素/抗体。在另一个方面中,免疫缀合物包含4个类美登素/抗体。在另一个方面中,免疫缀合物包含5个类美登素/抗体。在另一个方面中,免疫缀合物包含6个类美登素/抗体。在另一个方面中,免疫缀合物包含7个类美登素/抗体。在另一个方面中,免疫缀合物包含8个类美登素/抗体。

[0148] 在一个方面中,免疫缀合物(例如包含接头磺基-SPDB和类美登素DM4的免疫缀合物)包含约1到约8个类美登素/抗体。在另一方面中,免疫缀合物(例如包含接头磺基-SPDB和类美登素DM4的免疫缀合物)包含约2到约7个类美登素/抗体。在另一方面中,免疫缀合物(例如包含接头磺基-SPDB和类美登素DM4的免疫缀合物)包含约2到约6个类美登素/抗体。在另一方面中,免疫缀合物(例如包含接头磺基-SPDB和类美登素DM4的免疫缀合物)包含约2到约5个类美登素/抗体。在另一方面中,免疫缀合物(例如包含接头磺基-SPDB和类美登素DM4的免疫缀合物)包含约3到约5个类美登素/抗体。在另一方面中,免疫缀合物(例如包含接头磺基-SPDB和类美登素DM4的免疫缀合物)包含约3到约4个类美登素/抗体。

[0149] 在一个方面中,包含免疫缀合物的组成物平均每个抗体连接有约2到约8个(例如1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1个)药物分子(例如类美登素)。在一个方面中,包含免疫缀合物的组成物平均具有每个抗体约1到约8个药物分子(例如类美登素)。在一个方面中,包含免疫缀合物的组成物平均具有每个抗体约2到约7个药物分子(例如类美登素)。在一个方面中,包含免疫缀合物的组成物平均具有每个抗体约2到约6个药物分子(例如类美登素)。在一个方面中,包含免疫缀合物的组成物平均具有每个抗体约2到约5个药物分子(例如类美登素)。在一个方面中,包含免疫缀合物的组成物平均具有每个抗体约3到约5个药物分子(例如类美登素)。在一个方面中,包含免疫缀合物的组成物平均具有每个抗体约3到约4个药物分子(例如类美登素)。

[0150] 在一个方面中,包含免疫缀合物的组成物平均每个抗体连接有约 2 ± 0.5 、约 3 ± 0.5 、约 4 ± 0.5 、约 5 ± 0.5 、约 6 ± 0.5 、约 7 ± 0.5 或约 8 ± 0.5 个药物分子(例如类美登素)。在一个方面中,包含免疫缀合物的组成物平均具有每个抗体约 3.5 ± 0.5 个药物分子(例如类美登素)。

[0151] 可以通过使双官能交联剂与抗FOLR1抗体或其片段反应,由此使连接分子共价连

接到抗FOLR1抗体或其片段,来对抗FOLR1抗体或其片段进行修饰。如本文所使用,“双官能交联剂”将细胞结合剂共价连接到药物(例如本文所述药物)的任何化学部分。在另一方法中,连接部分的一部分由药物提供。在此方面中,所述药物包含作为用于将细胞结合剂接合到药物的较大连接分子的一部分的连接部分。例如,为了形成类美登素DM1或DM4,在美登素C-3羟基处的侧链经修饰成具有游离硫氢基(SH)。此种硫醇化形式的美登素可以与经修饰的细胞结合剂反应以形成缀合物。因此,最终接头由两个组分组装得到,这些组分之一由交联剂提供,而另一组分由来自DM1或DM4的侧链提供。

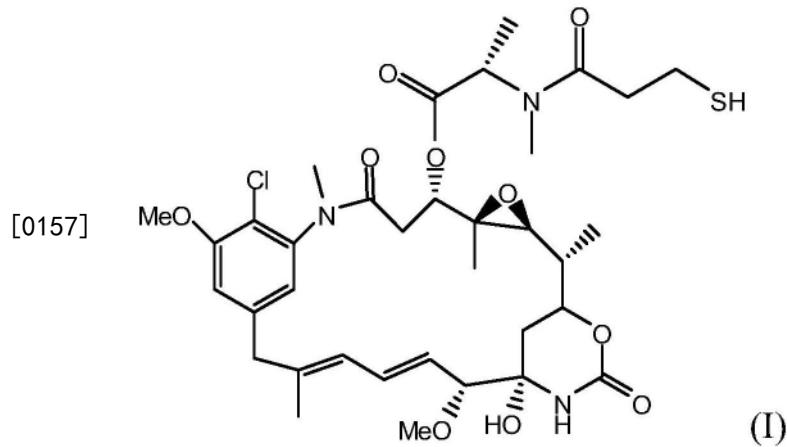
[0152] 药物分子还可通过中间载体分子(例如血清白蛋白)连接到抗体分子。

[0153] 如本文所使用,表述“连接到细胞结合剂”或“连接到抗FOLR1抗体或片段”是指包含至少一种药物衍生物通过适合连接基团或其前体结合到细胞结合剂、抗FOLR1抗体或片段的缀合物分子。例示性连接基团是SPDB或磺基-SPDB。

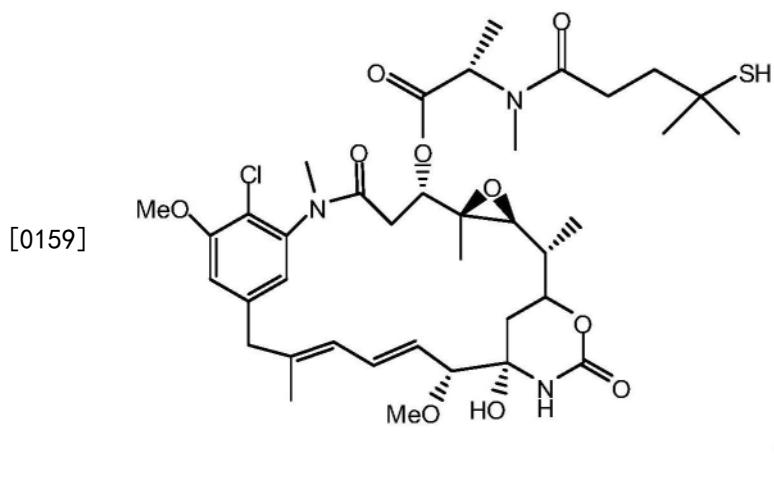
[0154] 在某些实施方案中,可用于本发明中的细胞毒性剂是类美登素和类美登素类似物。适合类美登素的实例包括美登醇和美登醇类似物的酯。包括抑制微管形成和对哺乳动物细胞具有较高毒性的药物,以及美登醇和美登醇类似物。

[0155] 适合美登醇酯的实例包括具有经修饰的芳族环的美登醇酯和在其它位置处具有修饰的美登醇酯。此类适合美登醇公开于美国专利第4,424,219号、第4,256,746号、第4,294,757号、第4,307,016号、第4,313,946号、第4,315,929号、第4,331,598号、第4,361,650号、第4,362,663号、第4,364,866号、第4,450,254号、第4,322,348号、第4,371,533号、第5,208,020号、第5,416,064号、第5,475,092号、第5,585,499号、第5,846,545号、第6,333,410号、第7,276,497号和第7,473,796号。

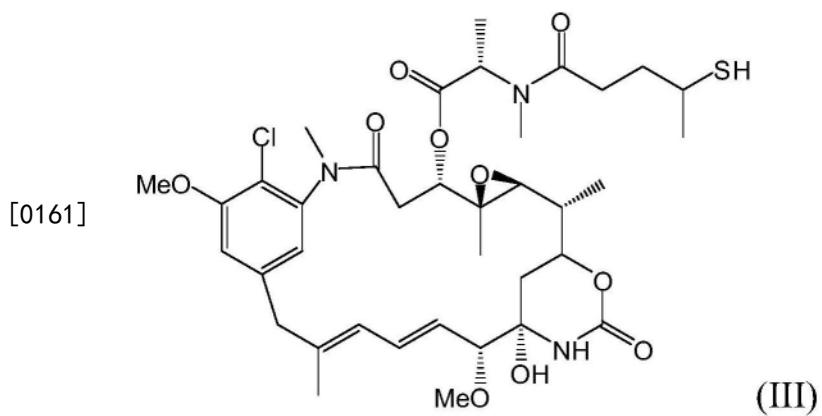
[0156] 在某一实施方案中,本发明的免疫缀合物利用含硫醇的类美登素(DM1),形式上称为N²-脱乙酰基-N²-(3-巯基-1-氧代丙基)-美登素作为细胞毒性剂。DM1由以下结构式(I)表示:



[0158] 在另一实施方案中,本发明的缀合物利用含硫醇的类美登素N²-脱乙酰基-N²-(4-甲基-4-巯基-1-氧代戊基)-美登素(例如DM4)作为细胞毒性剂。DM4由以下结构式(II)表示:



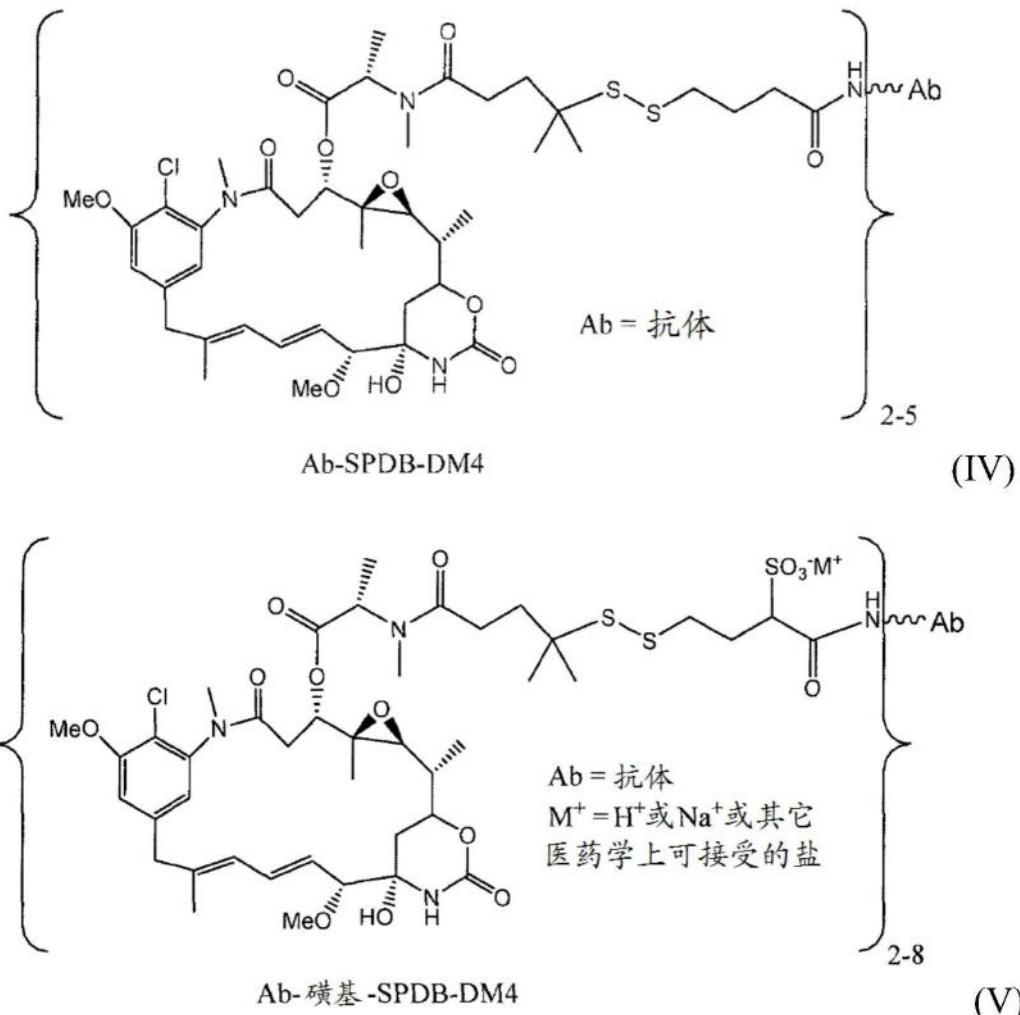
[0160] 包括含空间位阻硫醇键的侧链的另一类美登素是N^{2'}-脱乙酰基-N^{2'}-(4-巯基-1-氧代戊基)-美登素(称为DM3),由以下结构式(III)表示:



[0162] 美国专利第5,208,020号和第7,276,497号中教示的类美登素各自还可用于本发明的缀合物中。就这一点来说,5,208,020和7,276,697的完整公开内容以引用的方式并入本文中。

[0163] 类美登素上的许多位置可以用作化学连接所述连接部分的位置。例如,预期具有羟基的C-3位、经羟甲基修饰的C-14位、经羟基修饰的C-15位和具有羟基的C-20位均为有用的。在一些实施方案中,C-3位用作化学连接所述连接部分的位置,且在一些实施方案中,美登醇的C-3位用作化学连接所述连接部分的位置。

[0164] 一些缀合物的结构表示显示于下:



[0166] 在一些实施方案中,在式(V)中, M^+ 是H。

[0167] 本发明中还包括由以上任何结构描绘的任何化合物或缀合物的任何立体异构体和其混合物。

[0168] 有关制造此类抗体-类美登素缀合物的若干说明提供于美国专利第6,333,410号、第6,441,163号、第6,716,821号和第7,368,565号中,其各自以全文引用的方式并入本文中。

[0169] 一般来说,可以将抗体于水性缓冲液中的溶液与摩尔浓度过量的具有带反应性基团的二硫部分的类美登素一起温育。反应混合物可以通过添加过量胺(例如乙醇胺、牛磺酸等)淬灭。接着,可以通过凝胶过滤纯化类美登素-抗体缀合物。

[0170] 可以通过测量在252nm与在280nm下吸亮度的比率,以分光亮度法测定每一抗体分子所结合的类美登素分子的数量。每个抗体所结合的类美登素分子的平均数量可以为例如1-10个或2-5个。每个抗体所结合的类美登素分子的平均数量可以为例如约3个或约4个。每个抗体所结合的类美登素分子的平均数量可以为约3.5或 3.5 ± 0.5 个。

[0171] 可以评价抗体与类美登素或其它药物的缀合物在体外抑制各种不想要细胞系的增殖的能力。例如,可以容易地使用例如人淋巴瘤细胞系Daudi和人淋巴瘤细胞系Ramos之类细胞系评估这些化合物的细胞毒性。可以使待评价的细胞暴露于这些化合物4到5天,且通过已知方法在直接测定中测量存活细胞的比率。接着,可以由这些测定的结果计算IC₅₀

值。

[0172] 根据本文所述的一些实施方案,免疫缀合物可以内化到细胞中。因此,免疫缀合物当经FOLR1表达细胞吸收或内化时可以发挥治疗作用。在一些特定实施方案中,免疫缀合物包含抗体、抗体片段或多肽通过可裂解接头连接到细胞毒性剂,且所述细胞毒性剂从抗体、抗体片段或多肽裂解,其中其经FOLR1表达细胞内化。

[0173] 在一些实施方案中,免疫缀合物能够减小肿瘤体积。例如,在一些实施方案中,用免疫缀合物治疗产生的%T/C值小于约50%、小于约45%、小于约40%、小于约35%、小于约30%、小于约25%、小于约20%、小于约15%、小于约10%或小于约5%。在一些特定实施方案中,免疫缀合物可以在OVCAR-3、IGROV-1和/或OV-90异种移植模型中减小肿瘤尺寸。在一些实施方案中,免疫缀合物能够抑制转移。

[0174] III. 抗PD-1抗体

[0175] 本文描述投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合的方法。

[0176] 在某些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)能够抑制肿瘤生长。在某些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)能够在体内(例如在异种移植小鼠模型和/或在患有癌症的人体中)抑制肿瘤生长。在某些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)能够抑制血管生成。

[0177] PD-1的全长氨基酸序列以UniProtKB登记号Q15116提供且在本文中以SEQ ID NO: 17提供:

[0178] MQIPQAPWPVVAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWY RMSPSNQTDKLAAPFEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAIISLAPKAQIKESLRAELRV TERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVVGVVGGLLGSLVLLVWVLAVICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFS VDYGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL (SEQ ID NO:17),其信号序列是MQIPQAPWPVVAVLQLGWR (SEQ ID NO:18)。

[0179] 因此,在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段结合到SEQ ID NO:17的抗原表位或结合到SEQ ID NO:17的成熟形式(亦即,不含信号序列的SEQ ID NO:17)中的抗原表位。

[0180] 抗PD-1抗体或其抗原结合片段可以包括含本文所述的可变轻链或可变重链的多肽。抗PD-1抗体或其抗原结合片段还可包含可变轻链和可变重链两者。抗PD-1抗体以及其可变轻链和可变重链至少描述于美国专利第8,354,509号和美国专利第8,900,587号中,各案以全文引用的方式并入本文中。

[0181] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体是派姆单抗(Keytruda®)。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含派姆单抗的CDR、VH、VL或VH和VL序列。派姆单抗的氨基酸序列提供于下表5-8中:

[0182] 表5:派姆单抗可变重链CDR氨基酸序列

抗体	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3
派姆单抗	NYYMY (SEQ ID NO: 20)	GINPSNGGTNFN EKFKN (SEQ ID NO: 21)	RDYRFDMGF DY (SEQ ID NO: 22)

[0184] 表6:派姆单抗可变轻链CDR氨基酸序列

抗体	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
派姆单抗	RASKGVSTSGYSYLH (SEQ ID NO: 23)	LASYLES (SEQ ID NO: 24)	QHSRDLPLT (SEQ ID NO: 25)

[0186] 表7派姆单抗可变链氨基酸序列

派姆单抗	氨基酸序列
VH	QVQLVQSGVEVKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVR QAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTT AYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO: 26)
	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQ KPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSEPE DFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:27)

[0188] 表8:派姆单抗全长重链和轻链氨基酸序列

派姆单抗	全长氨基酸序列
重链	QVQLVQSGVEVKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVR QAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTT AYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTV TVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK (SEQ ID NO: 28)
	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQ QKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSEPE EDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLNNFYREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 29)

[0190] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含派姆单抗的CDR序列(亦即,SEQ ID NO:20、21、22、23、24和25)且阻断PD-1与PD-L1之间的相互作用。在其它实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含派姆单抗的VH、VL或VH和VL序列且阻断PD-1与PD-L1之间的相互作用。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含派姆单抗的CDR序列且阻断PD-1与PD-L2之间的相互作用。在其它实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含派姆单抗的VH、VL或VH和VL序列且阻断PD-1与PD-L2之间的相互作用。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含派姆单抗的CDR、VH、VL或VH和VL序列,阻断PD-1与PD-L1之间的相互作用且阻断PD-1与PD-L2之间的相互作用。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含派姆单抗的CDR、VH、VL或VH和VL序列且减小或减弱对T细胞增殖和/或细胞因子产生的抑制作用。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含派

姆单抗的CDR序列或VH、VL或VH和VL序列且释放PD-1路径介导的免疫反应(例如抗肿瘤免疫反应)抑制作用。

[0191] IV.医药组成物和试剂盒

[0192] 如本文所提供的,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)可以与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)组合使用以治疗癌症。所述癌症可以为卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌。在一些实例中,所述癌症可以为子宫内膜癌。

[0193] 在一些实施方案中,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)含于同一医药组成物中。在一些实施方案中,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)含于单一试剂盒内的两种独立医药组成物中。在其它实施方案中,试剂盒包含抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)和有关投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)的说明书,以及抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)。在其它实施方案中,试剂盒包含抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)和有关投予抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的说明书,以及抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)。

[0194] 在某些实施方案中,本文所提供的医药组成物包含抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)和/或抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)以及医药学上可接受的媒介。在某些实施方案中,所述医药组成物另外包含防腐剂。这些医药组成物可用于抑制人类患者的肿瘤生长并治疗其癌症。

[0195] 本文所提供的供使用的医药组成物可以通过多种方式投予,例如非经肠投予,包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射或输注。在一些实施方案中,医药组成物是配制成供静脉内(i.v.)投予。在一些实施方案中,医药组成物是配制成供腹膜内(i.p.)投予。在一些实施方案中,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)是经静脉内投予。

[0196] V. 使用方法

[0197] 如本文所提供的,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)可以与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)组合使用以治疗癌症。

[0198] V.A. 癌症选择

[0199] 可以用本文所提供的方法治疗的癌症包括卵巢癌、腹膜癌和输卵管癌。子宫内膜癌还可用本文所提供的方法治疗。癌症可以为原发性或转移性癌症。

[0200] 此类癌症的更具体实例包括卵巢上皮性卵巢癌、卵巢原发性腹膜癌或卵巢输卵管癌。在一些实施方案中,个体患有先前未治疗的卵巢癌。在其它实施方案中,个体患有预先治疗的卵巢癌(例如预先用铂类化合物、紫杉烷、贝伐单抗、PARP抑制剂或其组合治疗)。在一些实施方案中,个体患有铂类药物敏感性再发性上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌。在其它实施方案中,个体患有耐铂类药物性再发性上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌。

[0201] 在某些实施方案中,癌症是卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌。可以投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为第一线疗法、第二线疗法、第三线疗法或第四线或随后一线疗法治疗卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌。可以投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体(例如派姆单抗)的组合作为辅助

疗法、新辅助疗法或维持疗法治疗卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌。

[0202] 在某些实施方案中,癌症是子宫内膜癌。可以投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为第一线疗法、第二线疗法、第三线疗法,或第四线或随后一线疗法治疗子宫内膜癌。可以投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD1抗体(例如派姆单抗)的组合作为辅助疗法、新辅助疗法或维持疗法治疗子宫内膜癌。

[0203] 在某些实施方案中,癌症是浆液性子宫内膜癌。可以投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为第一线疗法、第二线疗法、第三线疗法或第四线或随后一线疗法治疗浆液性子宫内膜癌。可以投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体(例如派姆单抗)的组合作为辅助疗法、新辅助疗法或维持疗法治疗浆液性子宫内膜癌。

[0204] 在某些实施方案中,癌症是子宫内膜样子宫内膜癌。可以投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为第一线疗法、第二线疗法、第三线疗法或第四线或随后一线疗法治疗子宫内膜样子宫内膜癌。可以投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD1抗体(例如派姆单抗)的组合作为辅助疗法、新辅助疗法或维持疗法治疗子宫内膜样子宫内膜癌。

[0205] 在某些实施方案中,癌症是卵巢癌。在某些实施方案中,卵巢癌是上皮性卵巢癌(EOC)。在某些实施方案中,卵巢癌(例如EOC)是耐铂类药物性、复发性或难治性或铂类药物敏感性卵巢癌。可以向EOC(例如耐铂类药物性、复发性或难治性EOC)投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为第一线疗法、第二线疗法、第三线疗法或第四线或随后一线疗法。可以向EOC(例如耐铂类药物性、复发性或难治性EOC)投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为辅助疗法、新辅助疗法或维持疗法。

[0206] 在某些实施方案中,癌症是腹膜癌。在某些实施方案中,腹膜癌是原发性腹膜癌。可以向原发性腹膜癌投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为第一线疗法、第二线疗法、第三线疗法或第四线或随后一线疗法。可以向原发性腹膜癌投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为辅助疗法、新辅助疗法或维持疗法。

[0207] 在某些实施方案中,癌症是铂类药物难治性癌症。在某些实施方案中,癌症是原发性铂类药物难治性癌症。可以向铂类药物难治性癌症或原发性铂类药物难治性癌症投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为第一线疗法、第二线疗法、第三线疗法或第四线或随后一线疗法。可以向铂类药物难治性癌症或原发性铂类药物难治性癌症投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为辅助疗法、新辅助疗法或维持疗法。

[0208] 在某些实施方案中,癌症是铂类药物敏感性癌症。可以向铂类药物敏感性癌症投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为第一线疗法、第二线疗法、第三线疗法或第四线或随后一线疗法。可以向铂类药物敏感性癌症投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为辅助疗法、新辅助疗法或维持疗法。

[0209] 在某些实施方案中,癌症是转移性或晚期癌症。可以向转移性或晚期癌症投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为第一线疗法、第二线疗法、第三线疗法或第四线或随后一线疗法。可以向转移性或晚期癌症投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为辅助疗法、新辅助疗法或维持疗法。

[0210] 投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为“第二线”疗法包括在第一线疗法是例如投予单一药剂、投予药剂组合、手术、放射或其组合情况下进行的投药。投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为“第三线”疗法包括在第一线疗法是例如投予单一药剂、投予药剂组合、手术、放射或其组合且第二线疗法是例如投予单一药剂、投予药剂组合、手术、放射或其组合情况下进行的投药。因此,投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为“第三线”疗法包括例如在投予单一药剂的第一线疗法和投予药剂组合的第二线疗法之后进行的投药。投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为“第三线”疗法还包括例如在投予药剂组合的第一线疗法和投予单一药剂的第二线疗法之后进行的投药。投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合还包括例如在投予药剂组合的第一线疗法和投予药剂组合的第二线疗法之后进行的投药。投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合作为“第三线疗法”还包括例如在投予药剂组合和手术的第一线疗法和投予药剂组合的第二线疗法之后进行的投药。在一些实施方案中,接受抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合投药的患者曾经历1线、2线、3线、4线或更高线疗法。在一些实施方案中,接受抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合投药的患者仅经历1线、2线、3线、4线疗法。

[0211] V.B. 评分系统

[0212] 本文描述三种不同的评分系统,但不限于此。根据所公开的实施方案,还可利用除本文提供的实例外的其它评分系统。如本文所使用,分数描述为“适中(moderate)”或“中等(medium)”例如仅适用于所用评分系统的情形。例如,根据不均匀/均匀评分系统评分的样品可以描述为“适中”,而不能用于根据H评分系统的“中等FR α ”。术语“适中”不适用于H评分系统的情形。可以利用不止一种评分系统评价样品,且在标记所述样品方面可能存在重叠。例如,根据不均匀/均匀评分系统描述为“适中”的样品还可根据H评分系统另外评为“中等”。

[0213] H评分系统.可以获得湿组织、肿瘤块和未染色载片。在一些实例中,连续切割的4-5微米厚未染色切片可以置放于Superfrost®PLUS载片上且从研究场所获得。如果接收到石蜡块,那么可以制备六(6)个载片。如果接收到石蜡块或湿组织(接着将其加工成石蜡块用于回顾性研究),那么可以制备三(3)个载片。在完成所有登记和品质检查之后,可以立即自动加工试样以进行染色。载片可以用FOLR1阴性标记物和FOLR1阳性标记物染色。在一个FOLR1标记物失败的情况下,可以进行重复测试。重复测试可以测试阳性和阴性标记物且可以使用不同的可用阳性和阴性FOLR1标记物。可以评价各试样的阴性标记物对照的可接受

的信号/噪声比和背景染色。可以对阴性对照评分且可以评估接受或排斥情况。可以基于组织和细胞活力、形态以及可辨别的背景染色的存在来评估阳性生物标记物的可评价性。

[0214] 针对FOLR1的免疫检测(通过免疫组织化学分析进行)可以使用H分数进行评分。可以获得在各强度下所有相关细胞隔室(例如细胞膜和细胞质)中细胞染色的百分比。H分数将染色强度分数(例如0到3分,其中0分表示未染色,且3分表示强染色)与膜染色呈阳性(亦即,均匀性)的细胞的百分比相组合。H分数可以计算如下:

[0215] $H\text{分数} = [0 * (\text{强度0的细胞染色百分比})] + [1 * (\text{强度1的细胞染色百分比})] + [2 * (\text{强度2的细胞染色百分比})] + [3 * (\text{强度3的细胞染色百分比})]$ 。

[0216] 因此,H分数可以在0分(无细胞膜染色)到300分(所有细胞膜染色均为强度3)范围内。

[0217] FR α 表达量可以基于分组评分算法定义为“低”、“中等”或“高”。“低表达量”是指从患者获得的样品中至少25%细胞到49%细胞范围的IHC分数为2分或3分。“中等表达量”是指从患者获得的样品中至少50%细胞到74%细胞范围的IHC分数为2分或3分。“高表达量”是指从患者获得的样品中75%或更高百分比范围的细胞的IHC分数为2分或3分。

[0218] IHC目测评分系统.可以获得湿组织、肿瘤块和未染色载片。在一些实例中,连续切割的4-5微米厚未染色切片可以置放于Superfrost®PLUS载片上且从研究场所获得。如果接收到石蜡块,那么可以制备6个载片。如果接收到石蜡块或湿组织(接着将其加工成石蜡块用于回顾性研究),那么可以制备三(3)个载片。在完成所有登记和品质检查之后,可以立即自动加工试样以进行染色。载片可以用FOLR1阴性标记物和FOLR1阳性标记物染色。在一个FOLR1标记物失败的情况下,可以进行重复测试。重复测试可以测试阳性和阴性标记物。可以评价各试样的阴性标记物对照的可接受的信号/噪声比和背景染色。可以对阴性对照评分且可以评估接受或排斥情况。可以基于组织和细胞活力、形态以及可辨别的背景染色的存在来评估阳性生物标记物的可评价性。

[0219] 还可通过免疫组织化学分析(IHC)测量FOLR1蛋白的表达。可以获得所有相关细胞隔室(例如细胞膜和细胞质)中细胞染色的百分比。可以根据下表9中提供的评分算法,评估FOLR1生物标记物载片的肿瘤细胞膜染色:

[0220] 表9:评分算法

步骤 1: 在 50% 截止值下进行的评价	
染色模式	分层分数
[0221] <50% 的存活肿瘤细胞具有在≤ 10 倍显微镜物镜下可见的任何 FOLR1 膜染色 或 无在 10 倍显微镜物镜下可见的 FOLR1 膜染色	阴性
	≥ 50% 的存活肿瘤细胞具有在≤ 10 倍显微镜物镜下可见的任何 FOLR1 膜染色
步骤 2: 在 75% 截止值下进行的评价	
染色模式	分层分数
<75% 的存活肿瘤细胞具有在≤ 10	<75%

步骤 1: 在 50% 截止值下进行的评价	
染色模式	分层分数
[0222] 倍显微镜物镜下可见的任何 FOLR1 膜染色	
	≥75% 的存活肿瘤细胞具有在≤ 10 倍显微镜物镜下可见的任何 FOLR1 膜染色

[0223] 根据表9中所述而指示为阳性的患者将接受如本文所述的组合疗法。

[0224] 不均匀/均匀评分系统 (Heterogenous/Homogenous Scoring System)。第三种癌症评分方法是不均匀/均匀评分系统。在此实例中,癌症是表达FOLR1(多肽或核酸)的癌症。在一些实施方案中,将抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合投予FOLR1表达量增加的患者,例如,如美国公开的申请案第2012/0282175号或国际公开的申请案第WO 2012/135675号中所述,这些申请案均以全文引用的方式并入本文中。用于检测FOLR1的例示性抗体、测定和试剂盒提供于WO 2014/036495和WO 2015/031815中,这些申请案均以全文引用的方式并入本文中。FOLR1蛋白的表达通过免疫组织化学分析(IHC)测量且通过与展现确定的分数的对照(例如校准对照)相比较来指定染色强度分数和/或染色均匀性分数(例如如果强度与3级校准对照相当,那么指定测试样品的强度分数为3分,或如果强度与2级校准对照相当,那么指定测试样品的强度为2分(适中))。染色均匀性为“不均匀(heterogeneous/hetero)”(亦即,至少25%且低于75%的细胞经染色)。染色均匀性为“均匀(homogeneous/homo)”(亦即,至少75%的细胞经染色)代替“集中”染色(亦即,高于0%且低于25%的细胞经染色)还指示FOLR1表达增加。染色强度和染色均匀性分数可以单独或组合使用(例如2分均匀、2分不均匀、3分均匀、3分不均匀等)。在另一实例中,FOLR1表达量增加可以通过检测相对于对照值(例如来自未患癌症或患有癌症但FOLR1值未升高的个体的组织或细胞中的表达量)的至少2倍、至少3倍或至少5倍增加来确定。染色均匀性分数可以基于染色细胞的百分比确定。

[0225] 癌症可以为通过IHC测定在1分不均匀或更高水平下表达FOLR1的癌症。癌症可以

为通过IHC测定在2分不均匀或更高水平下表达FOLR1的癌症。癌症可以为通过IHC测定在3分不均匀或更高水平下表达FOLR1的癌症。癌症可以为通过IHC测定在2分不均匀或更高水平下表达FOLR1的卵巢癌。癌症可以为通过IHC测定在3分不均匀或更高水平下表达FOLR1的卵巢癌。癌症还可为通过IHC测定在2分不均匀或更高水平下表达FOLR1的子宫内膜癌。

[0226] 从患者获得的样品中至少一个细胞的FOLR1分数为至少1分。从患者获得的样品中至少一个细胞的FOLR1分数可以为至少2分(适中)。从患者获得的样品中至少一个细胞的FOLR1分数可以为至少3分。

[0227] 在不均匀/均匀评分系统中,从患者获得的样品中至少25%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少1分。在一些实施方案中,从患者获得的样品中至少33%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少1分。在一些实施方案中,从患者获得的样品中至少50%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少1分。在一些实施方案中,从患者获得的样品中至少66%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少1分。在一些实施方案中,从患者获得的样品中至少75%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少1分。

[0228] 当使用不均匀/均匀评分系统时,从患者获得的样品中至少25%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少2分(“适中”)。在一些实施方案中,从患者获得的样品中至少33%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少2分(“适中”)。在一些实施方案中,从患者获得的样品中有25-75%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少2分(“适中”)。在一些实施方案中,从患者获得的样品中至少50%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少2分(“适中”)。在一些实施方案中,从患者获得的样品中至少66%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少2分(“适中”)。在一些实施方案中,从患者获得的样品中至少75%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少2分(适中)。

[0229] 当使用不均匀/均匀评分系统时,从患者获得的样品中至少25%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少3分。在一些实施方案中,从患者获得的样品中至少33%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少3分。在一些实施方案中,从患者获得的样品中至少50%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少3分。在一些实施方案中,从患者获得的样品中至少66%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少3分。在一些实施方案中,从患者获得的样品中至少75%的细胞的FOLR1 IHC分数为至少3分。

[0230] V.C. 剂量

[0231] 如本文所提供之抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)可以按特定剂量和/或以特定时间间隔投予。抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)可以例如经静脉内或腹膜内投予。抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)的剂量方案提供于例如WO 2014/186403、WO 2015/054400和WO 2015/149018,各案以全文引用的方式并入本文中。

[0232] 例如,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)可以按约6mg/kg剂量投予,其中体重的公斤数是基于经过调整的理想体重(adjusted ideal body weight, AIBW)。

[0233] 在一些实施方案中,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)为每三周一次投予。

[0234] 在一些实施方案中,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)为每三周一次以约6mg/kg AIBW剂量投予。

[0235] 抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)可以按约5mg/kg AIBW剂量投予。在一些实施方案中,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)为每三周一次以约5mg/kg AIBW剂量投予。

[0236] 如本文所提供之抗PD-1抗体或其抗原结合片段可以按特定剂量和/或以特定时间

间隔投予。抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)可以例如经静脉内投予。

[0237] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)为每三周一次(Q3W)投予。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)是以约200mg剂量投予。在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)为每三周一次以约200mg剂量投予。

[0238] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)为每三周一次以约200mg剂量投予且抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)为每三周一次以约6mg/kg AIBW剂量投予。

[0239] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)为每三周一次以约200mg剂量投予且抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)为每三周一次以约5mg/kg AIBW剂量投予。

[0240] 在一个实例中,结合到FOLR1的免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)是同时投予。在一个实例中,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)是以独立医药组成物投予。在一个实例中,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)是以同一医药组成物投予。在一个实例中,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)是依序投予。在一个实例中,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)是依序投予,且所述免疫缀合物是在所述抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前投予。

[0241] V.D. 评估和监测

[0242] 在某些实施方案中,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合可用于抑制肿瘤生长。在某些实施方案中,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合可用于减少或预防转移。在某些实施方案中,抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合可用于减小肿瘤体积。

[0243] 例如,在一些实施方案中,用FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合治疗使肿瘤尺寸、质量或体积减小。

[0244] 在一些实施方案中,FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合能够抑制转移。在某些实施方案中,FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合可以减少肿瘤的肿瘤发生。使用方法可以为体内方法。

[0245] 在某些实施方案中,FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合产生协同作用。

[0246] 在某些实施方案中,投予FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合产生的毒性不超过投予抗PD-1抗体或其抗原结合片段产生的毒性。在一些实施方案中,投予FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合产生的毒性不超过投予抗FOLR1免疫缀合物产生的毒性。在一些实施方案中,投予FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合产生的毒性不超过投予抗FOLR1免疫缀合物或抗PD-1抗体或其

抗原结合片段(例如派姆单抗)产生的毒性。

[0247] 以上各方面还可以包括监测个体的癌症再发情况。监测可以例如通过评价无进展存活期(PFS)、总体存活期(OS)、客观反应率(ORR)、完全反应(CR)、部分反应(PR)实现。

[0248] 在一个实施方案中,在起始治疗之后评价PFS。在一些实施方案中,相较于对照,PFS延长约3-6个月。在一个实施方案中,相较于对照,用FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合治疗方案使PFS延长约3个月。在一个实施方案中,相较于对照,用FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合治疗方案使PFS延长至少约4个月。在另一实施方案中,相较于对照,用FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合治疗方案使PFS延长约5个月。在一个实施方案中,相较于对照,用FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合治疗方案使PFS延长约6个月。

[0249] 在一个实施方案中,在用FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合治疗之后,总PFS时间为约3个月到1年。在一个实施方案中,总PFS时间为约3个月。在一个实施方案中,总PFS时间为约4个月。在一个实施方案中,总PFS时间为约5个月。在一个实施方案中,总PFS时间为约6个月。在一个实施方案中,总PFS时间为约7个月。在一个实施方案中,总PFS时间为约8个月。在一个实施方案中,总PFS时间为约9个月。在一个实施方案中,总PFS时间为约10个月。在一个实施方案中,总PFS时间为约11个月。在一个实施方案中,总PFS时间为约1年。在一个实施方案中,总PFS时间为约6到9个月。在一个实施方案中,总PFS时间为约6到8个月。

[0250] 客观反应率(ORR)是实现完全反应、部分反应或稳定疾病(CR、PR或SD)的患者的比例。在一个实施方案中,本文所提供的治疗实现至少约25%的ORR。在一个实施方案中,本文所提供的治疗实现约30%的ORR。在一个实施方案中,本文所提供的治疗实现约35%的ORR。在一个实施方案中,本文所提供的治疗实现约40%的ORR。在一个实施方案中,本文所提供的治疗实现约45%的ORR。在一个实施方案中,本文所提供的治疗实现约50%的ORR。在一个实施方案中,本文所提供的治疗实现25-50%的ORR。

[0251] 在一个实施方案中,用FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)和抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)治疗使PFS和ORR增加。总PFS可以为约3个月到约1年且ORR可以为至少25%。总PFS可以为约3个月到约1年且ORR可以为约25-50%。总PFS可以为约9个月且ORR可以为至少25%。总PFS可以为约9个月且ORR可以为约25-50%。

[0252] V.E. 其它疗法

[0253] 除FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合外,还可投予类固醇。在一些实施方案中,除FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合外,还投予类固醇以使头痛相较于仅投予FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合有所减轻。

[0254] 类固醇可以与所述免疫缀合物同时投予,在投予所述免疫缀合物之前投予和/或在投予所述免疫缀合物之后投予。在一些实施方案中,类固醇是在投予所述免疫缀合物之前约一周、约五天、约三天、约两天或约一天或24小时内投予。在一些实施方案中,类固醇是

在投予所述免疫缀合物的一天内投予。在一些实施方案中,类固醇是在投予所述免疫缀合物之前约30分钟投予。在一些实施方案中,类固醇投予多次。在一些实施方案中,类固醇是在投予所述免疫缀合物之前约一天和与投予所述免疫缀合物同一天投予。所述类固醇可以通过多种方式,包括例如表面、肺、经口、非经肠或颅内投药来投予。在一些实施方案中,投予是经口投予。在一些实施方案中,投予是静脉内投予。在一些实施方案中,投予是经口与静脉内投予两种。

[0255] 例如,对乙酰氨基酚/扑热息痛(paracetamol)、地塞米松和/或苯海拉明可以在投予所述免疫缀合物(例如IMGN853)之前(例如之前约30分钟)投予。例如,可以在投予所述免疫缀合物(例如IMGN853)之前(例如之前约30分钟)投予325-650mg对乙酰氨基酚/扑热息痛(经口或经静脉内投予)、10mg地塞米松(经静脉内投予)和/或25-50mg苯海拉明(经口或经静脉内投予)。

[0256] 在一些实施方案中,类固醇是以滴眼液形式投予(例如皮质类固醇滴眼液,包括(但不限于):皮质醇、糖皮质激素、地塞米松、可的松、泼尼松龙(prednisolone)、氟轻松(fluocinolone)、二氟泼尼酯(difluprednate)、氯替泼诺(loteprednol)、氟米龙(fluorometholone)、曲安西龙(triamcinolone)、利美索龙(rimexolone))。在一些实施方案中,这些滴眼液是无防腐剂的润滑用滴眼液。在一些实施方案中,滴眼液中的类固醇是地塞米松。

[0257] 在某些实施方案中,除眼用类固醇外,还可投予润滑用滴眼液,其投予是用于降低与投予抗FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)相关的眼毒性。润滑用滴眼液可以投予用于减轻干眼症。在一些实施方案中,这些润滑用滴眼液是无防腐剂的润滑用滴眼液。在一些实施方案中,这些润滑用滴眼液并非与眼用类固醇同一天投予(例如在眼用类固醇之后投予)。在其它实施方案中,润滑用滴眼液是与眼用类固醇同一天投予。

[0258] 除FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合外,还可投予另一止痛剂或其它药物以预防或治疗头痛。例如,除FOLR1免疫缀合物(例如IMGN853)与抗PD-1抗体或其抗原结合片段(例如派姆单抗)的组合外,还可投予对乙酰氨基酚和/或苯海拉明。止痛药可以在投予所述免疫缀合物之前、同时或之后投予且可以通过任何适当的投药途径投予。在一些实施方案中,止痛剂是经口投予。

[0259] 提到以下非限制性实施例可以进一步定义本发明的实施方案,这些实施例详细描述某些本发明抗体的制备以及本发明抗体的使用方法。所属领域技术人员将显而易见的是,在不偏离本发明的范围的情况下,可以对材料和方法实行许多修改。

[0260] 实施例

[0261] 应了解,本文所述的实施例和实施方案仅出于说明的目的,且所属领域技术人员将根据这些实施例和实施方案提出各种修改或改变,且这些修改和改变均包括在本申请案的精神和范围内。

[0262] 实施例1

[0263] 在1b期试验中,评价向患有FOLR1阳性癌症的患者投予IMGN853(米维妥昔单抗索拉维辛)与派姆单抗(Keytruda[®])的组合的安全性和耐受性,这些FOLR1阳性癌症是(i)耐铂类药物性上皮性卵巢癌(EOC)、(ii)原发性腹膜癌或(iii)输卵管癌。如果通过免疫组织化学分析(IHC)测量,至少25%的肿瘤细胞具有2分或更高的染色强度,那么认为癌症是FOLR1

阳性癌症。所有患者均具有至少一个满足根据RECIST 1.1的可测量疾病的定义的病变。

[0264] 经治疗患者的人口统计特征和基线特征显示于下表10和表11中。

[0265] 表10:患者人口统计特征和基线特征

特征	IMGN853 + 派姆单抗(n=13)
年龄	
中值	62
[0266] 范围	47-78
种族, n (%)	
白种人	13 (100)
未报道	-
特征	IMGN853 + 派姆单抗(n=13)
原发癌诊断, n (%)	
卵巢癌	8 (62)
输卵管癌	3 (23)
腹膜癌	1 (8)
其它	1 (8)
ECOG PS, n (%)	
0	8 (62)
1	5 (38)
先前全身性疗法的次数, n (%)	
1-2	1(8)
3	4(31)
[0267] 4-6	7(54)
7+	1(8)
中值范围	5(2-7)
FOLR1 表达量	
高	5(38)
中等	2(15)
低	6(46)
先前药物暴露, n (%)	
铂类化合物	13 (100)
紫杉烷	13 (100)
贝伐单抗	6 (46)
PARP 抑制剂	4 (31)

[0268] 表11:患者人口统计特征和基线特征.

[0269]

参数	IMGN853+派姆单抗
登记人数	13
先前疗法的中值次数(范围)	5 (2-7)
>1位患者中的3级或更高级不良事件	无
剂量限制性毒性	无
客观反应率	NA

中值无进展存活期(月)	NA
-------------	----

[0270] 患者每三周一次 (QW3) 用6.0mg/kg 经过调整的理想体重 (AIBW) 的IMGN853治疗, 随后用200mg派姆单抗治疗, 直到疾病进展、不良事件, 或者患者或研究人员决定结束治疗。

[0271] IMGN853的起始剂量是5mg/kg AIBW。先投予IMGN853, 随后投予派姆单抗。如果良好耐受所述剂量, 那么投予6mg/kg AIBW剂量的IMGN853。

[0272] IMGN853是经静脉内 (IV) 输注投予。先前未用IMGN853治疗的患者以1mg/min速率接受IMGN853达30分钟作为先前癌症疗法。如果良好耐受此速率, 那么速率增加到3mg/min。如果良好耐受此速率, 那么所述速率增加到5mg/min, 且随后以耐受的速率投予输注。

[0273] 派姆单抗是使用30分钟IV输注以200mg剂量投予。

[0274] 在每次输注IMGN853之前约30分钟, 所有患者经口 (PO) 或IV接受325-650mg对乙酰氨基酚/扑热息痛、10mg IV地塞米松和25-50mg PO或IV苯海拉明 (或等效量的类似药物类别的药物)。

[0275] 以至少20%频率发生的治疗出现的不良事件 (Treatment emergent adverse events) (TEAE) 包括腹泻、恶心、视力模糊、疲劳和蛋白尿。不良事件的结果列于表12和13中。

[0276] 表12:治疗出现的AE:>20% (所有等级)

治疗出现的 AE	IMGN853 + 派姆单抗 (n = 13)
腹痛(%)	1 (7.7)
便秘(%)	2 (15.4)
食欲降低(%)	2 (15.4)
腹泻(%)	2 (15.4)
干眼症(%)	1 (7.7)
疲劳(%)	4 (30.8)
头痛(%)	1 (7.7)
高血压(%)	1 (7.7)
恶心(%)	3 (23.1)
周围神经病变*(%)	4 (30.8)
小肠梗阻(%)	1 (7.7)
视力模糊(%)	2 (15.4)
呕吐(%)	1 (7.7)

[0277]

[0278] *包括周围神经病变、周围感觉神经病变、周围运动神经病变、感觉异常和感觉迟钝

[0279] 表13:治疗出现的AE:3+级。

治疗出现的 AE	IMGN853 + 派姆单抗 (n = 13)
发热性嗜中性球减少(%)	1 (7.7)
小肠梗阻(%)	1 (7.1)

[0280] [0281] 观察ORR和PFS。高ORR和高PFS的组合表明, 每三周一次给予6mg/kg AIBW剂量的

IMGN853与每三周一次给予200mg剂量的派姆单抗是治疗有效的治疗。

[0282] 例如,患有IIIC期输卵管癌的49岁患者接受IMGN853与派姆单抗的组合治疗。预先减小癌症体积,且患者用佐剂顺铂和太平洋紫杉醇治疗。接着,患者用多柔比星(doxorubicin)(Doxil®)/卡铂(carboplatin)治疗六个周期,随后用瑞卡帕布(rucaparib)/安慰剂治疗。在这些治疗之后,患者在所有这些治疗后诊断患有进行性疾病且接着用IMGN853与派姆单抗治疗。在2个治疗周期后观察到部分反应,且所述部分反应在10个周期之后仍持续。患者的CA125反应(如由妇科癌症协作组(GCIG标准)测定)显示于下表14中。

[0283] 表14:CA125反应

测量时间	CA125水平
筛查	128
第2个周期	65
第4个周期	6
第6个周期	5
第8个周期	6
第10个周期	8

[0285] 此外,在此治疗期间,患者体内的肿瘤尺寸减小。因此,IMGN853与派姆单抗的组合是治疗有效的。

[0286] 实施例2

[0287] 用PD-1和PD-L1单药疗法治疗患者的结果显示于下表15中。

	纳武单抗 (Nivolumab) ¹	派姆单抗 ²	阿维单抗 (Avelumab) ³
N	20	26	124
群体	耐铂类药物性	先前疗法失败(rx)	再发/难治性
ORR	15%	11/5%	9.7%
反应持续时间 (DOR)/PFS	中值 PFS 3.5 单药疗法	中值 PFS 1.9 单 药疗法; DOR 范围(24.9+ 到 26.5+ mo)	出现 12 种反 应的中值 PFS 11.3 wks 6
PD-L1 选择	无 80%高 20%低 与 ORR 不相 关	是(至少 1% 的 肿瘤和相关发 炎性细胞膜染 色或基质染色 呈阳性)	无

[0289] 表15:PD- (L)1针对卵巢癌的抑制剂活性

[0290] ¹Hamanishi J.等人,Journal of Clinical Oncology 33:4015-4022(2015)。

[0291] ²Varga,A.等人,Journal of Clinical Oncology 35:5513(2017)。

[0292] ³Disis, M. 等人, Journal of Clinical Oncology 34:5533 (2016)。

[0293] 此数据显示, IMGN853与派姆单抗的组合可能比PD- (L) -1抑制剂单药疗法有效。

[0294] 实施例3

[0295] 在本实施例中, 提供由在耐铂类药物性上皮性卵巢癌患者中进行的关于米维妥昔单抗索拉维辛、叶酸受体 α (FR α) 靶向性抗体-药物缀合物 (ADC) 与派姆单抗的组合的1b期剂量递增研究得到的初始安全性和活性发现。利用基于铂类药物的方案的组合化学疗法一直是当前上皮性卵巢癌 (EOC) 第一线治疗的基础。不幸的是, 这些患者中绝大部分会复发且最终发展耐铂类药物性疾病。米维妥昔单抗索拉维辛显示出颇具前景的单药临床活性且在密集预治疗的FR α 阳性EOC患者中提供有利的安全性 (Moore等人, Cancer 123:3080-3087, 2017; Moore等人, J.Clin.Oncol.35:1112-1118, 2017)。经显示, 使用靶向剂作为组合方案的一部分有时对某些人类恶性疾病会具有改善的结果。在临床前研究中显示, 米维妥昔单抗索拉维辛活化单核细胞且上调卵巢肿瘤细胞上的免疫原性细胞死亡标记物, 由此为组合除免疫检查点阻断剂方法外的药剂提供可能的机制理论基础 (Skaletskaia等人, J. Immuno.Ther.Cancer 4 (第1增刊) :73, 2016)。在患有PD-L1阳性卵巢癌的患者中评价作为单药疗法的派姆单抗的KEYNOTE-028的1b期研究报告11.5%的总体反应率和1.9个月的中值无进展存活期 (Varga等人, J.Clin.Oncol.35 (第15增刊) :Abstract 5513, 2017)。本实施例提供在作为正在进行的I期试验 (NCT01609556) 的一部分的患耐铂类药物性EOC的患者中作为1b期FORWARD II试验 (NCT02606305) 的一部分的米维妥昔单抗索拉维辛与派姆单抗的组合的数据。

[0296] 目的在于评价米维妥昔单抗索拉维辛当与派姆单抗组合投予患有EOC、原发性腹膜癌或输卵管癌的患者时的安全性和耐受性。所用治疗时程如下: (1) 在3周的周期的第1天 (Q3W) 投予派姆单抗+米维妥昔单抗索拉维辛。 (2) 前4位患者给予5mg/kg (经过调整的理想体重) 米维妥昔单抗索拉维辛且其余10位患者以6mg/kg的3期单药疗法剂量治疗; 派姆单抗剂量对于所有患者均恒定保持200mg。

[0297] 患者资格确定如下: 耐铂类药物性EOC、原发性腹膜癌或输卵管癌。至少一个满足根据RECIST 1.1的可测量疾病的定义的病变。通过IHC测定呈FR α 阳性 ($\geq 25\%$ 的具有2+染色强度的肿瘤细胞)。患者人口统计特征如下。

特征	派姆单抗(n=14)
年龄	
中值	63.5
范围	47-78
种族	
白种人	14 (100)
原发癌诊断	
上皮性卵巢癌	9 (64)
输卵管癌	3 (21)
原发性腹膜癌	1 (7)
乳头状卵巢癌	1 (7)
ECOG PS, n (%)	
0	8 (57)
1	6 (43)
[0298] 先前全身性疗法的次数, n (%)	
1-2	1 (7)
3	4 (29)
4-6	7 (5)
7+	2 (14)
中值(范围)	4.5 (2-7)
FR_a 表达量* n (%)	
高	5 (36)
中等	3 (21)
低	6 (43)
先前药物暴露, n (%)	
铂类化合物	14 (100)
紫杉烷	14 (100)
贝伐单抗	6 (43)
PARP 抑制剂	7 (50)

[0299] 如由CT扫描所显示,在所述研究中有一位患者,即患有耐铂类药物性输卵管癌的49岁患者在两个周期的组合疗法后显示部分反应(PR)。CA-125水平从筛查时的128降低到第2个周期时的65,且在第6个周期达到最低含量5。所述49岁患者在第14个周期时由于疾病进展(新病变)而中断组合疗法。所述患者的生物标记物染色显示淋巴细胞和巨噬细胞的肿瘤内和肿瘤相关基质浸润。

[0300] 以下为治疗出现的不良事件(AE)的清单:

不良事件	1 级		2 级		3 级		所有等级		
	数量	%	数量	%	数量	%	数量	%	
[0301]	疲劳	8	57	4	29	1	7	13	93
	恶心	6	43	3	21	2	14	11	79
	腹泻	5	36	2	14	1	7	8	57
	干眼症	5	36	2	14	0	0	7	50
	周围神经病变*	3	21	3	21	0	0	6	43
	便秘	4	29	1	7	0	0	5	36
	角膜病变**	2	1	3	21	0	0	5	36
	视力模糊	1	7	4	29	0	0	5	36
	食欲降低	3	21	0	0	1	7	4	29
	呕吐	1	7	1	7	2	14	4	29
	贫血	1	7	2	14	0	0	3	21
	关节痛	2	14	1	7	0	0	3	21
	呼吸困难	2	14	1	7	0	0	3	21
	低钾血	3	21	0	0	0	0	3	21
	失眠	3	21	0	0	0	0	3	21
	肺炎	3	21	0	0	0	0	3	21
	小肠梗阻	0	0	0	0	3	21	3	21

[0302] “*”=包括周围神经病变和周围感觉神经病变。“**”=包括角膜上皮微小囊肿、角膜炎、角膜病变和点状角膜炎。所报道的绝大部分AE是1级或2级且可管理的。在超过2位患者中观察到仅一例3级AE(小肠梗阻)；未观察到4级事件。一位患者由于相关AE(1级肺炎,可能为进行性的)而中断治疗。在研究中发生一例药物相关死亡(结肠穿孔)。

[0303] 确定的客观反应率(ORR)和事件终点的时间如下：

终点	总数(n = 14)	中等/高 FRα (n=8)
ORR (确定)	43% (18, 71)	63% (25, 92)
PFS (月)	5.2	8.6
中值	(1.6, 9.5)	(1.6, -)
95% CI		
DOR (周)	30.1	36.1
中值	(14.9, -)	(14.9)
95% CI		

[0305] 在14位用作为剂量递增研究的一部分的米维妥昔单抗索拉维辛-派姆单抗组合治疗的患者中有6位观察到确定的部分反应(PR)。根据H评分系统,这些PR中有五例发生于具有中等或高FRα表达量的个体(亦即,≥50%肿瘤细胞具有2+染色强度),且有两位患者继续治疗。鉴于这些结果,现招录富集FRα中等和高表达量患者的扩展组,因为这些患者的反应性高于低表达量患者。此还显示于图1A-C中。

[0306] 由此联合研究得到的结论是,3期单药疗法剂量的米维妥昔单抗索拉维辛易于与完全剂量的派姆单抗组合,且所述药物组合在耐铂类药物性卵巢癌患者中展示有利的耐受性和令人鼓舞的功效信号。基于已知的各药剂的事件特征,不良事件特征是可管理的且在

预期中。数据还显示在所述密集治疗的癌症群(平均4.5线的先前全身性疗法)中所希望的早期反应迹象。在具有中等或高FR α 表达量的患者小组中,确定的ORR为63%且中值PFS(无进展存活期)是8.6个月。这些数据证实,在扩展组中招录具有中等/高FR α 表达量的总计35位患者可用于在耐铂类药物性疾病情况下进一步评价所述组合。

[0307] ***

[0308] 应理解,实施方式部分而非发明内容和摘要部分打算用于解释权利要求。发明内容和摘要部分陈述一个或多个但非全部本发明人所预期的本发明的示例性实施方案,且因此不打算以任何方式限制本发明和所附权利要求。

[0309] 以上已借助于说明本发明指定功能的实施方案和其关系的功能结构单元描述本发明。为便于说明,这些功能结构单元的边界在本文中是任意指定的。可指定替代边界,只要能适当执行指定功能和其关系即可。

[0310] 特定实施方案的前文描述将充分地揭露本发明的一般特性,以使得其它人通过应用此项技术中的知识,在无过度实验且不背离本发明的一般概念的情况下,可容易地针对各种应用对此等特定实施方案进行修改和/或改变。因此,基于本文所呈现的教示和指导内容,此类改变和修改打算在所公开实施方案的含义和等效内容范围内。应了解,本文的措辞或术语是出于描述而非限制的目的,由此本说明书的术语或措辞应由所属领域技术人员根据教示和指导进行解释。

[0311] 本发明的宽度和范围不应受上述任何示例性实施方案限制,而应当仅根据所附权利要求和其等效内容界定。

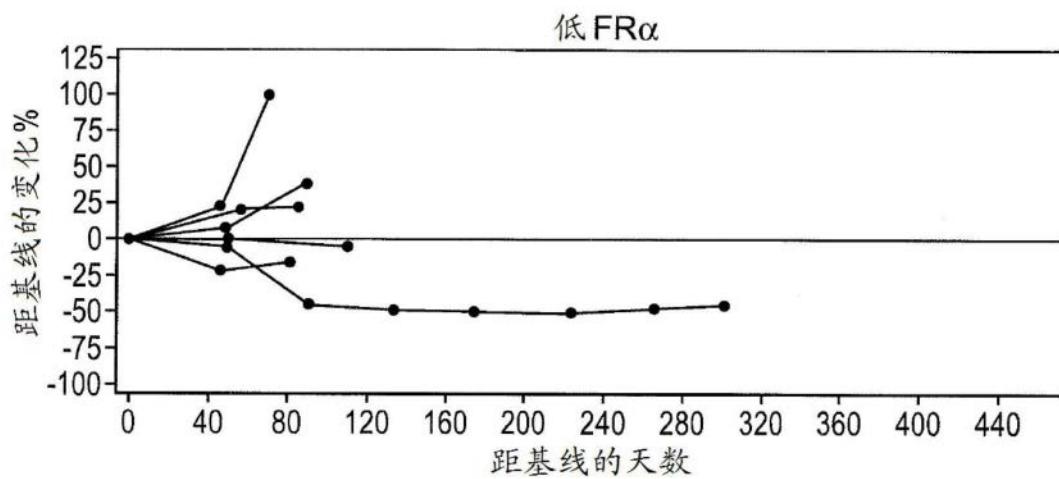


图1a

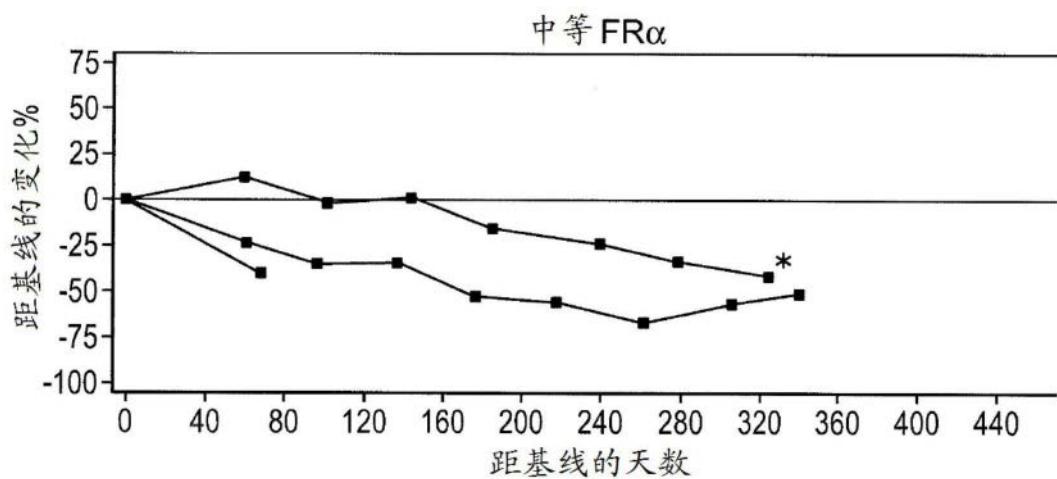


图1b

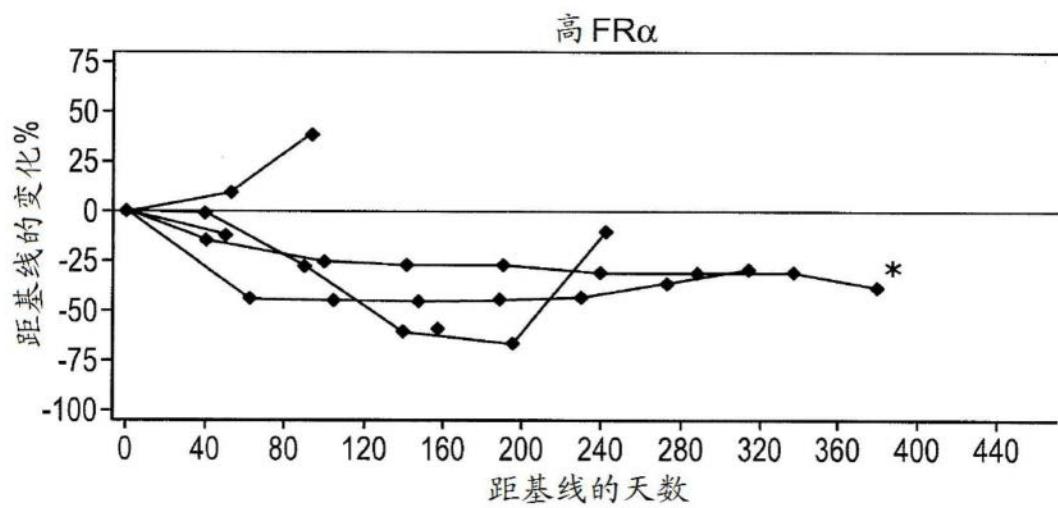


图1c