(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119907684 A
(43)申请公布日 2025.04.29

(21)申请号 202380066086.5
(22)申请日 2023.07.24
(30)优先权数据
63/392,067 2022.07.25 US
63/402,830 2022.08.31 US
63/504,183 2023.05.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/070812 2023.07.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/026253 EN 2024.02.01
(71)申请人 艾更斯司股份有限公司
地址 美国伊利诺斯州
申请人 思进公司 默沙东有限责任公司
(72)发明人 安-苏菲·卡瑞特
欧伊威尔·O·亚比多伊
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 罗群 张奎燕
(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61K 47/68(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/30(2006.01)
C07K 16/46(2006.01)

权利要求书9页 说明书233页
序列表（电子公布） 附图17页

(54)发明名称

用结合191P4D12蛋白的抗体药物偶联物(ADC)与帕博利珠单抗组合治疗患有局部晚期或转移性尿道上皮癌的患者的方法

(57)摘要

本文提供了用结合于191P4D12蛋白(连接蛋白-4)的抗体药物偶联物(ADC)和帕博利珠单抗治疗癌症的方法。



CN 119907684 A

1.一种治疗人类受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用:

(a)有效量的包含抗191P4D12抗体或其抗原结合片段的抗体药物偶联物(ADC)和

(b)有效量的抗PD-1抗体;

其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12并且与单甲基奥瑞他汀E(monomethyl auristatin E,MMAE)的一个或多个单元偶联;

其中所述抗PD-1抗体包含:(i)包含分别为SEQ ID NO:24、25和26的轻链CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区和(ii)包含分别为SEQ ID NO:29、30和31的重链CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区;

其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段包含重链可变区,所述重链可变区包含含有以SEQ ID NO:22所示的重链可变区的互补决定区(CDR)的氨基酸序列的CDR;和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有以SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR;

其中所述受试者患有尿道上皮癌或膀胱癌;

其中所述受试者未接受过免疫检查点抑制剂(CPI)疗法;并且

其中所述受试者不适合接受顺铂治疗(顺铂不适合)。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述受试者具有内脏转移。

3.如权利要求1所述的方法,其中所述受试者患有仅淋巴结疾病。

4.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中疾病起源部位在上尿道中。

5.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中疾病起源部位在下尿道中。

6.如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述受试者具有大于或等于10的PD-L1表达联合阳性分数(CPS)。

7.如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述受试者具有小于10的PD-L1表达CPS。

8.如权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述受试者具有介于0与300之间的连接蛋白-4H-分数。

9.如权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述受试者具有介于0与200之间的连接蛋白-4H-分数。

10.如权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述受试者具有1分至2分的ECOG体能状态。

11.如权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述受试者具有一个或多个选自由以下组成的组的条件:2分的ECOG体能状态、肾功能受损和不低于2级的听力损失。

12.如权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述受试者具有NYHAIII级心力衰竭。

13.如权利要求11所述的方法,其中所述受试者具有2分的ECOG体能状态,并且

其中所述受试者(i)血红蛋白≥10 g/dL;(ii)GFR≥50mL/min;以及(iii)不具有NYHAIII级心力衰竭。

14.如权利要求11所述的方法,其中根据肌酐清除率(CrCl)小于60mL/min来确定所述肾功能受损。

15.如权利要求11所述的方法,其中根据CrCl小于60但不小于30mL/min来确定所述肾功能受损。

16.如权利要求11所述的方法,其中根据CrCl小于30但不小于15mL/min来确定所述肾功能受损。

17.如权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述受试者具有一个或多个选自由以下组成的组的条件:

(i)绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL;

(ii)血小板计数不低于100,000/μL;

(iii)血红蛋白不低于9g/dL;

(iv)血清胆红素不超过1.5倍正常值上限(ULN)或对于患有吉尔伯特病的患者不超过3倍ULN;

(v)CrCl不小于30mL/min,以及

(vi)丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶不超过3倍ULN。

18.如权利要求17所述的方法,其中所述受试者具有权利要求15的条件(i)至(vi)的全部。

19.如权利要求14至18中任一项所述的方法,其中所述CrCl通过24小时尿液收集来测量或根据克罗夫特-高尔特标准来估计。

20.如权利要求1至19中任一项所述的方法,其中所述受试者未患超过2级的感觉或运动神经病变。

21.如权利要求1至20中任一项所述的方法,其中所述受试者未患活动性中枢神经系统转移。

22.如权利要求1至21中任一项所述的方法,其中所述受试者未患不受控制的糖尿病。

23.如权利要求22所述的方法,其中通过血红蛋白A1c(HbA1c)不低于8%或HbA1c在7%与8%之间并且伴随有不另说明的相关糖尿病症状来确定所述不受控制的糖尿病。

24.如权利要求23所述的方法,其中所述相关糖尿病症状包含以下或由以下组成:多尿、烦渴、或多尿和烦渴两者。

25.如权利要求1至24中任一项所述的方法,其中所述受试者患有局部晚期或转移性尿道上皮癌。

26.如权利要求1至25中任一项所述的方法,其中所述受试者患有局部晚期或转移性膀胱癌。

27.如权利要求1至26中任一项所述的方法,其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:9的CDR-H1、包含氨基酸序列SEQ ID NO:10的CDR-H2、包含氨基酸序列SEQ ID NO:11的CDR-H3;包含氨基酸序列SEQ ID NO:12的CDR-L1、包含氨基酸序列SEQ ID NO:13的CDR-L2和包含氨基酸序列SEQ ID NO:14的CDR-L3,或

其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:16的CDR-H1、包含氨基酸序列SEQ ID NO:17的CDR-H2、包含氨基酸序列SEQ ID NO:18的CDR-H3;包含氨基酸序列SEQ ID NO:19的CDR-L1、包含氨基酸序列SEQ ID NO:20的CDR-L2和包含氨基酸序列SEQ ID NO:21的CDR-L3。

28.如权利要求1至26中任一项所述的方法,其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段包含:由氨基酸序列SEQ ID NO:9组成的CDR-H1、由氨基酸序列SEQ ID NO:10组成的CDR-H2、由氨基酸序列SEQ ID NO:11组成的CDR-H3;由氨基酸序列SEQ ID NO:12组成的CDR-L1、

由氨基酸序列SEQ ID NO:13组成的CDR-L2和由氨基酸序列SEQ ID NO:14组成的CDR-L3,或

其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段包含:由氨基酸序列SEQ ID NO:16组成的CDR-H1、由氨基酸序列SEQ ID NO:17组成的CDR-H2、由氨基酸序列SEQ ID NO:18组成的CDR-H3;由氨基酸序列SEQ ID NO:19组成的CDR-L1、由氨基酸序列SEQ ID NO:20组成的CDR-L2和由氨基酸序列SEQ ID NO:21组成的CDR-L3。

29.如权利要求1至28中任一项所述的方法,其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:22的重链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的轻链可变区。

30.如权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述抗191P4D12抗体包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:7的第20个氨基酸(谷氨酸)至第466个氨基酸(赖氨酸)范围内的氨基酸序列;和轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:8的第23个氨基酸(天冬氨酸)至第236个氨基酸(半胱氨酸)范围内的氨基酸序列。

31.如权利要求1至30中任一项所述的方法,其中所述抗191P4D12抗原结合片段为Fab、F(abt)2、Fv或scFv。

32.如权利要求1至30中任一项所述的方法,其中所述抗191P4D12抗体为完全人类抗体。

33.如权利要求1至30和32中任一项所述的方法,其中所述抗191P4D12抗体为IgG1并且轻链为K轻链。

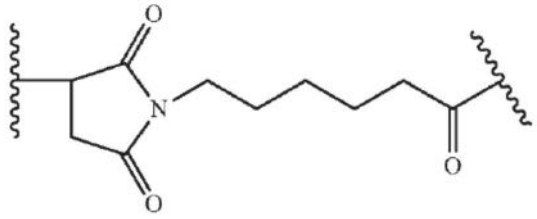
34.如权利要求1至33中任一项所述的方法,其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段是重组产生的。

35.如权利要求1至34中任一项所述的方法,其中所述抗191P4D12抗体或抗原结合片段经由接头与MMAE的每个单元偶联。

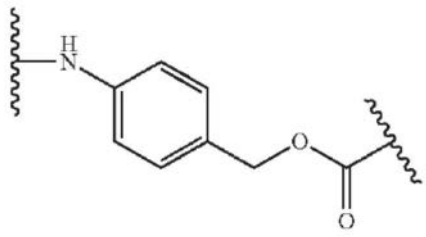
36.如权利要求35所述的方法,其中所述接头为酶可裂解接头,并且其中所述接头与所述抗体或其抗原结合片段的硫原子形成键。

37.如权利要求35或36所述的方法,其中所述接头具有式:-Aa-Ww-Yy-;其中-A-为延伸子单元,a为0或1;-W-为氨基酸单元,w为0至12范围内的整数;并且-Y-为间隔子单元,y为0、1或2。

38.如权利要求37所述的方法,其中所述延伸子单元具有下式(1)结构;所述氨基酸单元为缬氨酸-瓜氨酸;并且所述间隔子单元为包含下式(2)结构的PAB基团:



式(1)



式(2)。

39.如权利要求37或38所述的方法,其中所述延伸子单元与所述抗体或其抗原结合片段的硫原子形成键;并且其中所述间隔子单元经由氨基甲酸酯基团连接到MMAE。

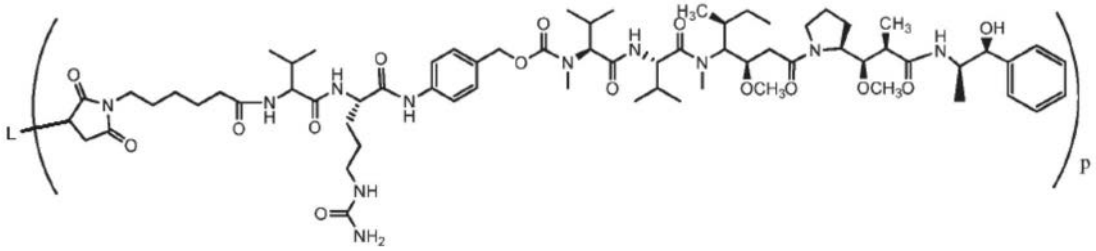
40.如权利要求1至39中任一项所述的方法,其中所述ADC包含每个抗体或其抗原结合片段1至20个MMAE单元。

41.如权利要求1至40中任一项所述的方法,其中所述ADC包含每个抗体或其抗原结合片段1至10个MMAE单元。

42.如权利要求1至41中任一项所述的方法,其中所述ADC包含每个抗体或其抗原结合片段2至8个MMAE单元。

43.如权利要求1至42中任一项所述的方法,其中所述ADC包含每个抗体或其抗原结合片段3至5个MMAE单元。

44.如权利要求1至43中任一项所述的方法,其中所述ADC具有以下结构:



其中L-表示所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段并且p为1至10。

45.如权利要求44所述的方法,其中p为2至8。

46.如权利要求44或45所述的方法,其中p为3至5。

47.如权利要求44至46中任一项所述的方法,其中p为3至4。

48.如权利要求44至47中任一项所述的方法,其中p为约4。

49.如权利要求44至47中任一项所述的方法,其中所述有效量的所述抗体药物偶联物的平均p值为约3.8。

50.如权利要求1至49中任一项所述的方法,其中所述ADC以约1至约10mg/kg所述受试者的体重、约1至约5mg/kg所述受试者的体重、约1至约2.5mg/kg所述受试者的体重或约1至约1.25mg/kg所述受试者的体重的剂量施用于所述受试者。

51.如权利要求1至50中任一项所述的方法,其中所述ADC以约0.25mg/kg、约0.5mg/kg、

约0.75mg/kg、约1.0mg/kg、约1.25mg/kg、约1.5mg/kg、约1.75mg/kg、约2.0mg/kg、约2.25mg/kg或约2.5mg/kg所述受试者的体重的剂量施用于所述受试者。

52.如权利要求1至51中任一项所述的方法,其中所述ADC以约1mg/kg所述受试者的体重的剂量施用于所述受试者。

53.如权利要求1至51中任一项所述的方法,其中所述ADC以约1.25mg/kg所述受试者的体重的剂量施用于所述受试者。

54.如权利要求1至53中任一项所述的方法,其中所述ADC通过静脉内(IV)注射或输注来施用于所述受试者。

55.如权利要求1至54中任一项所述的方法,其中所述ADC通过在21天治疗周期内至多2天进行IV注射或输注来施用于所述受试者。

56.如权利要求1至55中任一项所述的方法,其中所述ADC通过在21天治疗周期的第1天和第8天IV注射或输注来施用于所述受试者。

57.如权利要求1至56中任一项所述的方法,其中所述ADC通过在21天治疗周期内至多2天IV注射或输注约30分钟来施用于所述受试者。

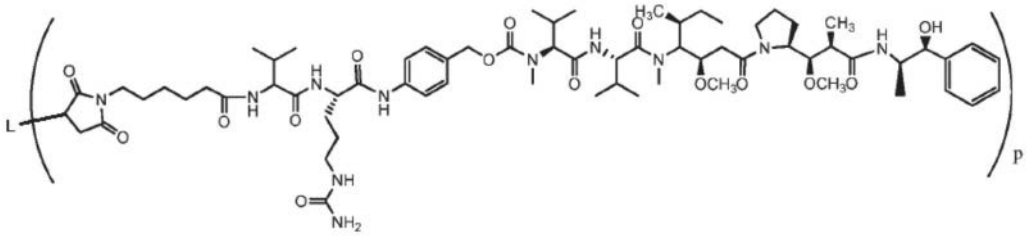
58.如权利要求1至57中任一项所述的方法,其中所述ADC通过在21天治疗周期的第1天和第8天IV注射或输注约30分钟来施用。

59.如权利要求1至58中任一项所述的方法,其中所述ADC被配制成包含L-组氨酸、聚山梨醇酯-20(TWEEN-20)和二水合海藻糖的药物组合物。

60.如权利要求1至59中任一项所述的方法,其中所述ADC被配制成包含约20mM L-组氨酸、约0.02%(w/v)TWEEN-20、约5.5%(w/v)二水合海藻糖和盐酸盐的药物组合物,并且其中所述药物组合物在25℃下的pH为约6.0。

61.如权利要求1至59中任一项所述的方法,其中所述ADC被配制成包含约9mM组氨酸、约11mM单水合组氨酸盐酸盐、约0.02%(w/v)TWEEN-20和约5.5%(w/v)二水合海藻糖的药物组合物,并且其中所述药物组合物在25℃下的pH为约6.0。

62.如权利要求1至61中任一项所述的方法,其中所述ADC具有以下结构:



其中L-表示所述抗体或其抗原结合片段并且p为约3至约4,所述抗191P4D12抗体包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:7的第20个氨基酸(谷氨酸)至第466个氨基酸(赖氨酸)范围内的氨基酸序列;和轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:8的第23个氨基酸(天冬氨酸)至第236个氨基酸(半胱氨酸)范围内的氨基酸序列,其中所述ADC以约1.25mg/kg所述受试者的体重的剂量施用,并且其中所述剂量通过在21天治疗周期的第1天和第8天IV注射或输注约30分钟来施用。

63.如权利要求1至60中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体以约100mg至约400mg的剂量施用于所述受试者。

64.如权利要求1至61中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体以约200mg的剂量施

用于所述受试者。

65.如权利要求62所述的方法,其中:

(a)所述抗PD-1抗体以约200mg的剂量施用于所述受试者;以及

(b)在步骤(a)后,所述抗PD-1抗体每42天以约400mg的剂量施用于所述受试者。

66.如权利要求1至65中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体通过在所述21天治疗周期的第1天IV输注来施用于所述受试者。

67.如权利要求1至66中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体通过在每个21天治疗周期的第1天IV输注来施用于所述受试者。

68.如权利要求1至67中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体通过在所述21天治疗周期的第1天IV输注约30分钟来施用于所述受试者。

69.如权利要求1至66中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体通过在每个21天治疗周期的第1天IV输注约30分钟来施用于所述受试者。

70.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有完全反应。

71.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有部分反应。

72.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有完全反应或部分反应。

73.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者的疾病在所述治疗之后稳定。

74.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有至少或约6个月的反应持续时间。

75.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有至少或约12个月的反应持续时间。

76.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有至少或约24个月的反应持续时间。

77.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有至少或约27个月的反应持续时间。

78.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有至少或约6个月的无进展生存期。

79.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有至少或约8个月的无进展生存期。

80.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有至少或约12个月的无进展生存期。

81.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有至少或约20个月的无进展生存期。

82.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有至少或约29个月的无进展生存期。

83.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有至少

或约22个月的总生存期。

84.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述治疗之后具有至少或约27个月的总生存期。

85.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在治疗之后具有至少或约30个月的总生存期。

86.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在治疗之后具有19至25个月范围内的总生存期。

87.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中所述受试者在治疗之后具有28至32个月范围内的总生存期。

88.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中具有完全反应的受试者在所治疗群体中的百分比为至少或约10%。

89.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中具有部分反应的受试者在所治疗群体中的百分比为至少或约54%。

90.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体的客观反应率为至少或约65%。

91.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体的客观反应率在53%至75%范围内。

92.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中疾病稳定的受试者在所治疗群体中的百分比为至少或约22%。

93.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的反应持续时间为至少或约6个月。

94.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的反应持续时间为至少或约12个月。

95.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的反应持续时间为至少或约24个月。

96.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的反应持续时间为至少或约27个月。

97.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的无进展生存期为至少或约6个月。

98.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的无进展生存期为至少或约12个月。

99.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的无进展生存期为至少或约20个月。

100.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的无进展生存期为至少或约29个月。

101.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的中位总生存期为至少或约22个月。

102.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的中位总生存期为至少或约27个月。

103.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的中位总生存期为至少或约30个月。

104.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的总生存期在19至25个月范围内。

105.如权利要求1至69中任一项所述的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的总生存期在30至32个月范围内。

106.如权利要求1至70和72中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的完全反应率为至少或约10%。

107.如权利要求1至69、71和72中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约54%。

108.如权利要求1至72中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约65%。

109.如权利要求1至72中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为53%至75%。

110.如权利要求1至69和73中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的疾病稳定率为至少或约22%。

111.如权利要求1至69和74至77中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约6个月。

112.如权利要求1至69和74至77中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约12个月。

113.如权利要求1至69和74至77中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约24个月。

114.如权利要求1至69和74至77中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约27个月。

115.如权利要求1至69和78至82中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约6个月。

116.如权利要求1至69和78至82中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约12个月。

117.如权利要求1至69和78至82中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约20个月。

118.如权利要求1至69和78至82中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约29个月。

119.如权利要求1至69和83至87中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约22个月。

120.如权利要求1至69和83至87中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约27个月。

121.如权利要求1至69和83至87中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约30个月。

122.如权利要求1至69、79和80中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群

体的总生存期为19至25个月。

123.如权利要求1至69、79和80中任一项所述的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为30至32个月。

用结合191P4D12蛋白的抗体药物偶联物(ADC)与帕博利珠单抗组合治疗患有局部晚期或转移性尿道上皮癌的患者的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年7月25日提交的美国申请第63/392,067号、2022年8月31日提交的美国申请第63/402,830号和2023年5月24日提交的美国申请第63/504,183号的权益,所述美国申请各自的公开内容通过引用整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有已随本申请以XML文件格式提交的计算机可读序列表,该序列表的全部内容通过引用整体并入本文。随本申请提交的序列表XML文件的标题为“14369-295-228_SEQLISTING.xml”,创建于2023年7月18日,大小为62,806字节。

1.发明领域

[0005] 本文提供了用结合于191P4D12蛋白(连接蛋白-4(Nectin-4))的抗体药物偶联物(ADC)治疗癌症的方法。具体地说,本文提供了用结合于191P4D12蛋白的抗体药物偶联物(ADC)与帕博利珠单抗(pembrolizumab)组合治疗不能接受基于顺铂(cisplatin)的化学疗法的患有不可切除的局部晚期或转移性尿道上皮癌的患者的方法。

2.背景技术

[0006] 癌症是美国35至65岁人群死亡的主要原因,并且它是全世界第二主要死亡原因。据估计在2019年美国将有大约170万新增癌症病例并且大约610000例死于癌症(National Cancer Institute.2019.Cancer Stat Facts:Cancer of Any Site.seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html.2019年6月5日存取)。在2018年全球估计有1810万新增癌症病例并且在2018年大约960万死于癌症(World Health Organization.Press Release.2018年9月.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf.2019年6月5日存取)。大部分死亡现发生于患有转移性癌症的患者。实际上,在过去20年中,治疗的进步,包括手术、放射疗法和辅助化学疗法治愈了大部分患有局部癌症的患者。癌症作为转移性疾病出现或复发的患者从常规疗法获得的适当益处仅体现在总生存期(OS)方面,并且很少有治愈。

[0007] 针对晚期和/或转移性癌症的新治疗策略包括靶向对癌细胞生存重要的分子途径和新颖细胞毒性化合物。这些新颖药物的益处反映在长期生存;然而,大部分患有远端转移的患者仍具有不良结果并且需要新颖疗法。

[0008] 191P4D12(其也称为连接蛋白-4)是一种66kDa的I型跨膜蛋白,属于粘附分子的连接蛋白家族。其由含有3个免疫球蛋白(Ig)样子结构域的胞外结构域(ECD)、跨膜螺旋和胞内区域构成(Takai等人,Annu Rev Cell Dev Biol(2008);24:309-42)。认为连接蛋白经由在粘附连接处的同嗜性和异嗜性反式相互作用两者介导Ca^{2+}非依赖性细胞-细胞粘附,在所述粘附连接处其可募集钙粘蛋白并调节细胞骨架重排(Rikitake等人,Cell Mol Life Sci(2008);65(2):253-63.)。连接蛋白-4与其他连接蛋白家族成员的序列同一性较低,并且在ECD中,所述序列同一性的范围在25%-30%之间(Reymond等人,Biol Chem(2001);276

(46):43205-15)。

[0009] 连接蛋白-4的ECD中的3个Ig样子结构域称为V、C1和C2。C1结构域负责顺式相互作用(均二聚),而大部分连接蛋白分子的V结构域促成反式相互作用和细胞-细胞粘附(Mandai等人,Curr Top Dev Biol(2015);112:197-231;Takai等人,Nat Rev Mol Cell Biol(2008);9(8):603-15.)。

[0010] 连接蛋白-4最初是根据生物信息学鉴定并且从人类气管中克隆出来(Reymond等人,J Biol Chem(2001)276(46):43205-15.)。通过对尿道上皮癌试样池使用抑制消减杂交术而鉴定出连接蛋白-4在尿道上皮癌中明显上调。在核糖核酸(RNA)层面上并且根据免疫组织化学(IHC)对多个肿瘤试样中的表达进行的表征也表明,乳腺癌、胰腺癌、肺癌和其他癌症中存在较高水平的连接蛋白-4(Challita-Eid等人,Cancer Res(2016);76(10):3003-13.)。

[0011] 已发现,连接蛋白-4表达于多种癌症,特别是尿道上皮癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌和卵巢癌中。较高的表达水平与疾病进展和/或不良预后相关(Fabre-Lafay等人,BMC Cancer(2007);7:73)。

[0012] PD-1

[0013] PD-1被公认为免疫调节和维持外周耐受的重要分子。PD-1在幼稚T、B和NKT细胞上适度表达,并由淋巴细胞、单核细胞和髓样细胞上的T/B细胞受体信号传导上调(Sharpe,Arlene H.等人,The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection.Nature Immunology(2007);8:239-245)。

[0014] PD-1的两种已知配体PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC)在各种组织中出现的人类癌症中表达。在例如卵巢癌、肾癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌和黑色素瘤的大样本集中,显示PD-L1表达与不良预后相关,并且不管后续治疗如何,总生存期均缩短(Dong,Haidong等人,Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis:a potential mechanism of immune evasion.Nat Med.2002年8月;8(8):793-800;Yang,Wanhua等人,PD-1 interaction contributes to the functional suppression of T-cell responses to human uveal melanoma cells in vitro.Invest Ophthalmol Vis Sci.2008年6月;49(6(2008):49:2518-2525;Ghebeh,Hazem等人,The B7-H1(PD-L1)Tlymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma:correlation with important high-risk prognostic factors.Neoplasia(2006)8:190-198;Hamanishi,Junzo等人,Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer.Proc.Natl.Acad.Sci.USA(2007):104:3360-3365;Thompson,R Houston和EugeneD Kwon,Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer.C“nical genitourin Cancer(2006):5:206-211;Nomi,Takeo等人,Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer.ClinicalCancer Research(2007);13:2151-2157;Ohigashi,Yuichiro等人,Clinical significance of programmed death-1ligand-1 and programmed death-1ligand 2 expression in human esophageal cancer.Clin.Cancer Research(2005):11:2947-2953;Inman,Brant A等人,PD-L1(B7-H1)expression by

urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata:associations with localized stage progression.Cancer(2007):109:1499-1505;Shimauchi,Takatoshi等人,Augmentedexpression of programmed death-1 in both neoplasmatic and nonneoplastic CD4+ T-cells in adult T-cell Leukemia/Lymphoma.Int.J.Cancer(2007):121:2585-2590;Gao,Qiang等人,Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma.Clinical Cancer Research(2009)15:971-979;Nakanishi,Juro等人,Overexpression of B7-H1(PD-L1)significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers.Cancer Immunol Immunother.(2007)56:1173-1182;Hino等人,Tumor cell expression of programmed cell death-1 is a prognostic factor for malignant melanoma.Cancer(2010):00:1-9)。类似地,发现肿瘤浸润淋巴细胞上的PD-1表达标记乳腺癌和黑色素瘤中的功能失调的T细胞(Ghebeh,Hazem等人,Foxp3+tregs and B7-H1+/PD-1+T lymphocytes co-infiltrate the tumor tissues of high-risk breast cancer patients:implication for immunotherapy.BMC Cancer.2008年2月23日;8:57;Ahmadzadeh,Mojgan等人,Tumor antigen-specific CD8 Tcells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired.Blood(2009)114:1537-1544)并且与肾癌预后不良相关(Thompson,R Houston等人,PD-1 is expressed by tumor infiltrating cells and is associated with poor outcome for patientswith renal carcinoma.Clinical Cancer Research(2007)15:1757-1761)。因此,已经提出,表达PD-L1的肿瘤细胞与表达PD-1的T细胞相互作用,减弱T细胞活化和逃避免疫监视,从而导致针对肿瘤的免疫反应受损。

[0015] 几种抑制PD-1与其配体PD-L1和PD-L2中的一者或两者之间相互作用的单克隆抗体已被批准用于治疗癌症。帕博利珠单抗(KEYTRUDA®;Merck&CO.,Inc.,Rahway,NJ,USA)是一种强效的人源化免疫球蛋白G4(IgG4)mAb,可高度特异性地结合于程序性细胞死亡1(PD-1)受体,从而抑制其与程序性细胞死亡配体1(PD-L1)和程序性细胞死亡配体2(PD-L2)的相互作用。根据临床前体外数据,帕博利珠单抗对PD-1具有高亲和力和强效受体阻断活性。Keytruda®(帕博利珠单抗)适用于治疗多种适应症的患者,并指示用于一线治疗微卫星不稳定性高或错配修复缺陷tMSI-H/dMMR)的患有不可切除的或转移性CRC的患者。帕博利珠单抗是目前一线MSI-H/dMMR mCRC的标准护理。

[0016] 尿道上皮癌

[0017] 根据癌症研究国际机构(International Agency for Research on Cancer(IARC)),每年有超过165000名患者死于尿道上皮癌,并且总体来说,尿道上皮癌是全世界第九大常见癌症。欧洲每年诊断出约151000个尿道上皮癌新病例,每年有52000例死亡。日本每年诊断出超过22000个新病例,每年有7600例死亡(CancerFact Sheets:All cancers excluding Non-Melanoma Skin.International Agency for Research on Cancer 2017.从gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer＝29&type＝0&sex＝0检索,2017年12月19日存取)。据国家癌症研究所估计,在美国,2017年诊断出超过79,000个膀胱癌新病例并且超过16,800人死于该疾病(National Cancer Institute 2018)。

[0018] 转移性尿道上皮癌的5年死亡率约为85％(American Cancer Society(ACS)

2016)。

[0019] 尿道上皮癌是膀胱癌的最常见类型(90％的病例),并且也会在肾盂(肾脏内尿液收集于的位置)、输尿管(使肾脏与膀胱连接的管)和尿道衬里的尿道上皮细胞发现。

[0020] 针对肾功能充分的患者的转移性尿道上皮癌的一线疗法由基于顺式-二氨二氯铂(II)(顺铂(cisplatin))的组合组成,如甲氨蝶呤(methotrexate)、长春碱(vinblastine)、多柔比星(doxorubicin)和顺铂(MVAC),或吉西他滨(gemcitabine)加顺铂,其展现高达55％的客观反应率(ORR),包括约12％完全反应(CR)(von der Maase2000)。尽管初始存在化学敏感,但患者未被治愈,并且转移性尿道上皮癌在这些方案后的结果不良:中位进展时间为7个月并且中位总生存期(OS)为14个月。长期生存率差(约15％),并且在内脏转移患者中预后尤其严峻,他们的五年生存率为7％(von der Maase 2005;Bellmunt 2011)。

[0021] 几乎一半的尿道上皮癌患者由于肾功能受损、体能状态不佳或共生病症而不适于含有顺铂的化学疗法(Dash等人,Cancer(2006);107(3):506-13)。在这些患者中,尚未确定标准的一线治疗方法,但目前的选择通常包括基于顺式二氨(环丁烷1,1二羧酸)铂(卡铂(carboplatin))的方案或单药紫杉烷(taxane)或吉西他滨(Cathomas 2015)。在此情况下,长期生存率甚至更低(De Santis等人,J Clin Oncol(200％;27(33):5634-9)。2017年4月,美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration,FDA)批准抗程序性死亡配体1(PD-L1)免疫检查点抑制剂(CPI)阿特珠单抗(atezolizumab)(TECENTRIQ®)是不适合顺铂的局部晚期或转移性尿道上皮癌(1a/mUC)患者的一线治疗。快速批准是基于开放标记单臂研究,所述研究显示较长的反应持续时间,表明在难治性群体中存在活性,其中客观反应率(ORR)为23％,其在不同的目标表达水平中相似(Balar 2017)。这些患者的中位OS为15.9个月,不过此研究为单臂研究,并且任何OS益处都需要在随机经验中得到证实(Balar等人,Lancet(2017);389(10064):67-76)。

[0022] 2017年5月,帕博利珠单抗(Keytruda®)已获得FDA快速批准作为不适合顺铂的1a/mUC患者的一线治疗。批准所依据的研究显示ORR为29％,分析时未达到中位反应持续时间(中位随访时间为7.8个月)(Pembrolizumab Prescribing Information,Merck Sharp and Dohme Corp.,2017)。2018年5月,FDA发布警告:与基于铂的化学疗法相比,在一线背景下使用帕博利珠单抗或阿特珠单抗治疗的PD-L1表达低的患者生存率会降低。随后,这两种CPI的处方信息被修改,要求适合含铂化学疗法的一线转移性尿道上皮癌患者具有高PD-L1表达。这一发展进一步限制了PD-L1表达低的转移性尿道上皮癌患者的选择。

[0023] 一线顺铂不适合患者的其他选项典型地包括基于卡铂的方案或单剂紫杉烷(taxane)或吉西他滨(Cathomas等人,Hematol Oncol Clin North Am(2015);29(2):329-40)。

[0024] 可供转移性疾病二线治疗使用的选项极少。在欧盟,小分子微管蛋白抑制剂长春氟宁(vinflunine)(Javlor®)基于其适度的活性(总反应率9％)、2个月生存期(长春氟宁+最佳支持性照护(BSC)为6.9个月,而单独BSC为4.6个月,危险比0.88)的中度益处和有利的安全概况而于2009年获得授权(Bellmunt等人,Clin Oncol(200％;27(27):4454-61)。2016年5月,FDA快速批准了阿特珠单抗在美国作为1a/mUC在继铂剂之后的第一补救疗法,此疗法随后在2017年9月获得欧盟批准。2017年2月,纳武单抗(nivolumab)(Opdivo®)获得FDA快速

批准许可而成为第二免疫疗法,此疗法随后在2017年6月获得欧盟批准。2017年3月和5月,FDA分别许可阿维鲁单抗(avelumab)(Bavencio®)和德瓦鲁单抗(durvalumab)(Imfinzi™)获得快速批准,这两种PD-L1阻断抗体适用于治疗患有局部晚期或转移性尿道上皮癌的患者,所述患者在含铂化学疗法期间或之后疾病出现进展,或在使用含铂化学疗法的新辅助或辅助治疗的12个月内疾病出现进展。2017年5月,帕博利珠单抗获得FDA常规批准作为二线治疗(Keytruda Prescribing Information,Merck,2017年5月)。所述批准是基于首次在局部晚期或转移性铂后尿道上皮癌情况下针对CPI报道的随机经验,这是一项542名患者的3期研究,显示出OS为10.3个月,而相比之下紫杉烷化学疗法或长春氟宁的OS为7.4个月。另外,帕博利珠单抗的ORR为21%,而化学疗法的ORR为11%。在两组之间,未观察到无进展生存期(PFS)存在统计学显著差异(Bellmunt等人,N Engl J Med(2017);376(11):1015-26)。针对相同适应症,2017年9月获得欧盟批准的许可并且2018年1月获得日本批准的许可。其他程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)和PD-L1抑制剂目前正在尿道上皮癌的临床试验中作为一线和二线疗法进行评价(Mullane等人,Curr Opin Urol(2016);26(6):556-63)。

[0025] 尽管CPI为治疗转移性尿道上皮癌提供了一种新方法,但少数患者已发生肿瘤反应并且长期生存期仅延长几个月。例如,2017年5月,Roche宣布二线阿特珠单抗的验证型3期试验未能达到其OS主要终点(Roche,新闻稿"Roche provides update on phase III study of Tecentriq(atezolizumab)in people with previously treated advanced bladder cancer",2017年5月10日)。大多数的患有局部晚期或转移性尿道上皮癌的患者对CPI无反应并且许多有反应的患者最终出现疾病进展(Rosenberg等人,Lancet(2016);387(10031):1909-20)。仍然需要新颖的治疗,特别是对CPI尚无反应或在CPI疗法后已进展的患者。

[0026] 转移性尿道上皮癌患者缺乏获得批准的一线疗法,而且所观察到的二线化学疗法的活性有限,这充分表明了此群体存在尚未满足的重大医疗需求。

[0027] 膀胱癌

[0028] 在美国所有新癌症病例中,膀胱癌在男性中占约5%(第五种最常见赘瘤)并且在女性中占3%(第八种最常见赘瘤)。随着老年群体增加,发病率正缓慢增加。美国癌症学会(cancer.org)估计每年新增81,400个病例,包括男性62,100例和女性19,300例,在所有癌症病例中占4.5%。在美国,男性和女性按年龄调整的发病率为20/100,000。估计每年因膀胱癌死亡17,980例(男性13,050例和女性4,930例),占癌症相关死亡数的3%。膀胱癌发病率和死亡率随着年龄而大幅度增加并且随着人群变得更加老年化时,将成为日益严重的问题。在全球范围内,2020年约580,000人经诊断患有膀胱癌,并且膀胱癌在全世界范围内将造成约210,000例死亡。

[0029] 大部分膀胱癌在膀胱中复发。膀胱癌经由膀胱的经尿道切除(TUR)与膀胱内化学疗法或免疫疗法的组合加以管理。膀胱癌的多病灶和复发性质指出了TUR的局限性。仅TUR无法治愈大部分肌层浸润性癌症。根治性膀胱切除术和尿道分流术是消除癌症的最有效方式,但对泌尿和性功能产生不可否认的影响。对有益于膀胱癌患者的治疗模式继续存在重大需求。

[0030] 对尿道上皮癌和膀胱癌的其他治疗方法存在重大需求。这些方法包括使用抗体和抗体药物偶联物,包括与其他剂组合作为治疗模式。

3.发明内容

[0031] 本文提供了治疗人类受试者的各种癌症的方法,包括用结合于191P4D12蛋白的抗体药物偶联物(ADC)与帕博利珠单抗组合治疗不能接受基于顺铂的化学疗法的患有不可切除的局部晚期或转移性尿道上皮癌的患者的方法。

[0032] 在某些实施方案中,用本文所提供的方法治疗的人类受试者不适合接受顺铂治疗并且先前未接受过免疫检查点抑制剂(CPI)(例如,PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或PD-L2抑制剂(包括但不限于阿特珠单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、德瓦鲁单抗或阿维鲁单抗))治疗。

[0033] 实施方案1.一种治疗人类受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用:

[0034] (a)有效量的包含抗191P4D12抗体或其抗原结合片段的抗体药物偶联物(ADC)和

[0035] (b)有效量的抗PD-1抗体;

[0036] 其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12并且与单甲基奥瑞他汀E(monomethyl auristatin E,MMAE)的一个或多个单元偶联;

[0037] 其中所述抗PD-1抗体包含:(i)包含分别为SEQ ID NO:24、25和26的轻链CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区和(ii)包含分别为SEQ ID NO:29、30和31的重链CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区;

[0038] 其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段包含重链可变区,所述重链可变区包含含有以SEQ ID NO:22所示的重链可变区的互补决定区(CDR)的氨基酸序列的CDR;和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有以SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR;

[0039] 其中所述受试者患有尿道上皮癌或膀胱癌;

[0040] 其中所述受试者未接受过免疫检查点抑制剂(CPI)疗法;并且

[0041] 其中所述受试者不适合接受顺铂治疗(顺铂不适合)。

[0042] 实施方案2.实施方案1的方法,其中所述受试者具有内脏转移。

[0043] 实施方案3.实施方案1的方法,其中所述受试者患有仅淋巴结疾病。

[0044] 实施方案4.实施方案1至3中任一项的方法,其中疾病起源部位在上尿道中。

[0045] 实施方案5.实施方案1至3中任一项的方法,其中疾病起源部位在下尿道中。

[0046] 实施方案6.实施方案1至5中任一项的方法,其中所述受试者具有大于或等于10的PD-L1表达联合阳性分数(CPS)。

[0047] 实施方案7.实施方案1至5中任一项的方法,其中所述受试者具有小于10的PD-L1表达CPS。

[0048] 实施方案8.实施方案1至6中任一项的方法,其中所述受试者具有介于0与300之间的连接蛋白-4H-分数。

[0049] 实施方案9.实施方案1至7中任一项的方法,其中所述受试者具有介于0与200之间的连接蛋白-4H-分数。

[0050] 实施方案10.实施方案1至9中任一项的方法,其中所述受试者具有1分至2分的ECOG体能状态。

[0051] 实施方案11.实施方案1至9中任一项的方法,其中所述受试者具有一个或多个选自由以下组成的组的条件:2分的ECOG体能状态、肾功能受损和不低于2级的听力损失。

[0052] 实施方案12.实施方案1至9中任一项的方法,其中所述受试者具有NYHAIII级心力衰竭。

[0053] 实施方案13.实施方案11的方法,其中所述受试者具有2分的ECOG体能状态,并且

[0054] 其中所述受试者(i)血红蛋白≥10g/dL;(ii)GFR≥50mL/min;以及(iii)不具有NYHAIII级心力衰竭。

[0055] 实施方案14.实施方案11的方法,其中根据肌酐清除率(CrCl)小于60mL/min来确定所述肾功能受损。

[0056] 实施方案15.实施方案11的方法,其中根据CrCl小于60但不小于30mL/min来确定所述肾功能受损。

[0057] 实施方案16.实施方案11的方法,其中根据CrCl小于30但不小于15mL/min来确定所述肾功能受损。

[0058] 实施方案17.实施方案1至16中任一项的方法,其中所述受试者具有一个或多个选自由以下组成的组的条件:

[0059] (i)绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL;

[0060] (ii)血小板计数不低于100,000/μL;

[0061] (iii)血红蛋白不低于9g/dL;

[0062] (iv)血清胆红素不超过1.5倍正常值上限(ULN)或对于患有吉尔伯特病(Gilbert's disease)的患者不超过3倍ULN;

[0063] (v)CrCl不小于30mL/min,以及

[0064] (vi)丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶不超过3倍ULN。

[0065] 实施方案18.实施方案17的方法,其中所述受试者具有实施方案15的条件(i)至(vi)的全部。

[0066] 实施方案19.实施方案14至18中任一项的方法,其中所述CrCl通过24小时尿液收集来测量或根据克罗夫特-高尔特标准(Cockcroft-Gault criteria)来估计。

[0067] 实施方案20.实施方案1至19中任一项的方法,其中所述受试者未患超过2级的感觉或运动神经病变。

[0068] 实施方案21.实施方案1至20中任一项的方法,其中所述受试者未患活动性中枢神经系统转移。

[0069] 实施方案22.实施方案1至21中任一项的方法,其中所述受试者未患不受控制的糖尿病。

[0070] 实施方案23.实施方案22的方法,其中通过血红蛋白A1c(HbA1c)不低于8%或HbA1c在7%与8%之间并且伴随有不另说明的相关糖尿病症状来确定所述不受控制的糖尿病。

[0071] 实施方案24.实施方案23的方法,其中所述相关糖尿病症状包含以下或由以下组成:多尿、烦渴、或多尿和烦渴两者。

[0072] 实施方案25.实施方案1至24中任一项的方法,其中所述受试者患有局部晚期或转移性尿道上皮癌。

[0073] 实施方案26.实施方案1至25中任一项的方法,其中所述受试者患有局部晚期或转移性膀胱癌。

[0074] 实施方案27.实施方案1至26中任一项的方法,其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:9的CDR-H1、包含氨基酸序列SEQ ID NO:10的CDR-H2、包含氨基酸序列SEQ ID NO:11的CDR-H3;包含氨基酸序列SEQ ID NO:12的CDR-L1、包含氨基酸序列SEQ ID NO:13的CDR-L2和包含氨基酸序列SEQ ID NO:14的CDR-L3,或

[0075] 其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:16的CDR-H1、包含氨基酸序列SEQ ID NO:17的CDR-H2、包含氨基酸序列SEQ ID NO:18的CDR-H3;包含氨基酸序列SEQ ID NO:19的CDR-L1、包含氨基酸序列SEQ ID NO:20的CDR-L2和包含氨基酸序列SEQ ID NO:21的CDR-L3。

[0076] 实施方案28.实施方案1至26中任一项的方法,其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段包含:由氨基酸序列SEQ ID NO:9组成的CDR-H1、由氨基酸序列SEQ ID NO:10组成的CDR-H2、由氨基酸序列SEQ ID NO:11组成的CDR-H3;由氨基酸序列SEQ ID NO:12组成的CDR-L1、由氨基酸序列SEQ ID NO:13组成的CDR-L2和由氨基酸序列SEQ ID NO:14组成的CDR-L3,或

[0077] 其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段包含:由氨基酸序列SEQ ID NO:16组成的CDR-H1、由氨基酸序列SEQ ID NO:17组成的CDR-H2、由氨基酸序列SEQ ID NO:18组成的CDR-H3;由氨基酸序列SEQ ID NO:19组成的CDR-L1、由氨基酸序列SEQ ID NO:20组成的CDR-L2和由氨基酸序列SEQ ID NO:21组成的CDR-L3。

[0078] 实施方案29.实施方案1至28中任一项的方法,其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:22的重链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的轻链可变区。

[0079] 实施方案30.实施方案1至29中任一项的方法,其中所述抗191P4D12抗体包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:7的第20个氨基酸(谷氨酸)至第466个氨基酸(赖氨酸)范围内的氨基酸序列;和轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:8的第23个氨基酸(天冬氨酸)至第236个氨基酸(半胱氨酸)范围内的氨基酸序列。

[0080] 实施方案31.实施方案1至30中任一项的方法,其中所述抗191P4D12抗原结合片段为Fab、F(abt)2、Fv或scFv。

[0081] 实施方案32.实施方案1至30中任一项的方法,其中所述抗191P4D12抗体为完全人类抗体。

[0082] 实施方案33.实施方案1至30和32中任一项的方法,其中所述抗191P4D12抗体为IgG1并且轻链为K轻链。

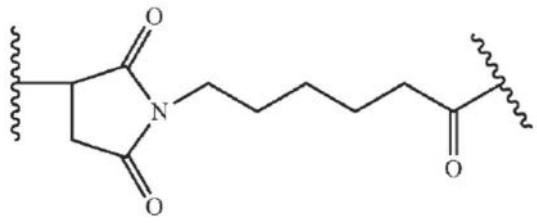
[0083] 实施方案34.实施方案1至33中任一项的方法,其中所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段是重组产生的。

[0084] 实施方案35.实施方案1至34中任一项的方法,其中所述抗191P4D12抗体或抗原结合片段经由接头与MMAE的每个单元偶联。

[0085] 实施方案36.实施方案35的方法,其中所述接头为酶可裂解接头,并且其中所述接头与所述抗体或其抗原结合片段的硫原子形成键。

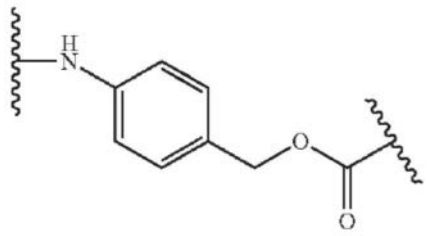
[0086] 实施方案37.实施方案35或36的方法,其中所述接头具有式:-Aa-Ww-Yy-;其中-A-为延伸子单元,a为0或1;-W-为氨基酸单元,w为0至12范围内的整数;并且-Y-为间隔子单元,y为0、1或2。

[0087] 实施方案38.实施方案37的方法,其中所述延伸子单元具有下式(1)结构;所述氨基酸单元为缬氨酸-瓜氨酸;并且所述间隔子单元为包含下式(2)结构的PAB基团:



式(1)

[0088]



式(2)。

[0089] 实施方案39.实施方案37或38的方法,其中所述延伸子单元与所述抗体或其抗原结合片段的硫原子形成键;并且其中所述间隔子单元经由氨基甲酸酯基团连接到MMAE。

[0090] 实施方案40.实施方案1至39中任一项的方法,其中所述ADC包含每个抗体或其抗原结合片段1至20个MMAE单元。

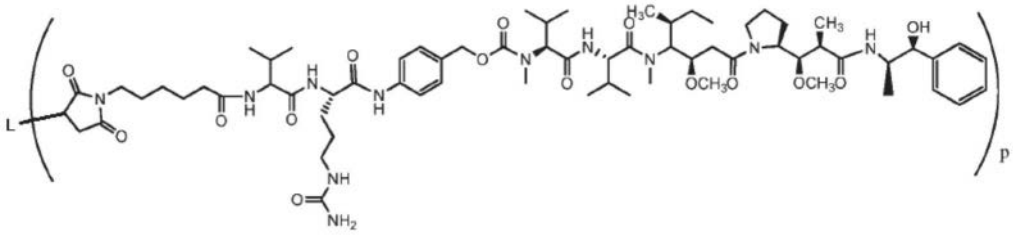
[0091] 实施方案41.实施方案1至40中任一项的方法,其中所述ADC包含每个抗体或其抗原结合片段1至10个MMAE单元。

[0092] 实施方案42.实施方案1至41中任一项的方法,其中所述ADC包含每个抗体或其抗原结合片段2至8个MMAE单元。

[0093] 实施方案43.实施方案1至42中任一项的方法,其中所述ADC包含每个抗体或其抗原结合片段3至5个MMAE单元。

[0094] 实施方案44.实施方案1至43中任一项的方法,其中所述ADC具有以下结构:

[0095]



[0096] 其中L-表示所述抗191P4D12抗体或其抗原结合片段并且p为1至10。

[0097] 实施方案45.实施方案44的方法,其中p为2至8。

[0098] 实施方案46.实施方案44或45的方法,其中p为3至5。

[0099] 实施方案47.实施方案44至46中任一项的方法,其中p为3至4。

[0100] 实施方案48.实施方案44至47中任一项的方法,其中p为约4。

[0101] 实施方案49.实施方案44至47中任一项的方法,其中所述有效量的所述抗体药物偶联物的平均p值为约3.8。

[0102] 实施方案50.实施方案1至49中任一项的方法,其中所述ADC以约1至约10mg/kg所述受试者的体重、约1至约5mg/kg所述受试者的体重、约1至约2.5mg/kg所述受试者的体重

或约1至约1.25mg/kg所述受试者的体重的剂量施用于所述受试者。

[0103] 实施方案51.实施方案1至50中任一项的方法,其中所述ADC以约0.25mg/kg、约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1.0mg/kg、约1.25mg/kg、约1.5mg/kg、约1.75mg/kg、约2.0mg/kg、约2.25mg/kg或约2.5mg/kg所述受试者的体重的剂量施用于所述受试者。

[0104] 实施方案52.实施方案1至51中任一项的方法,其中所述ADC以约1mg/kg所述受试者的体重的剂量施用于所述受试者。

[0105] 实施方案53.实施方案1至51中任一项的方法,其中所述ADC以约1.25mg/kg所述受试者的体重的剂量施用于所述受试者。

[0106] 实施方案54.实施方案1至53中任一项的方法,其中所述ADC通过静脉内(IV)注射或输注来施用于所述受试者。

[0107] 实施方案55.实施方案1至54中任一项的方法,其中所述ADC通过在21天治疗周期内至多2天进行IV注射或输注来施用于所述受试者。

[0108] 实施方案56.实施方案1至55中任一项的方法,其中所述ADC通过在21天治疗周期的第1天和第8天IV注射或输注来施用于所述受试者。

[0109] 实施方案57.实施方案1至56中任一项的方法,其中所述ADC通过在21天治疗周期内至多2天IV注射或输注约30分钟来施用于所述受试者。

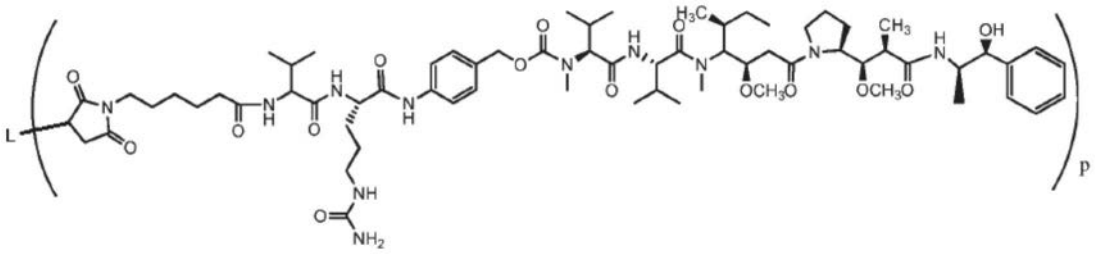
[0110] 实施方案58.实施方案1至57中任一项的方法,其中所述ADC通过在21天治疗周期的第1天和第8天IV注射或输注约30分钟来施用。

[0111] 实施方案59.实施方案1至58中任一项的方法,其中所述ADC被配制成包含L-组氨酸、聚山梨醇酯-20(TWEEN-20)和二水合海藻糖的药物组合物。

[0112] 实施方案60.实施方案1至59中任一项的方法,其中所述ADC被配制成包含约20mM L-组氨酸、约0.02%(w/v)TWEEN-20、约5.5%(w/v)二水合海藻糖和盐酸盐的药物组合物,并且其中所述药物组合物在25℃下的pH为约6.0。

[0113] 实施方案61.实施方案1至59中任一项的方法,其中所述ADC被配制成包含约9mM组氨酸、约11mM单水合组氨酸盐酸盐、约0.02%(w/v)TWEEN-20和约5.5%(w/v)二水合海藻糖的药物组合物,并且其中所述药物组合物在25℃下的pH为约6.0。

[0114] 实施方案62.实施方案1至61中任一项的方法,其中所述ADC具有以下结构:

[0115] 

[0116] 其中L-表示所述抗体或其抗原结合片段并且p为约3至约4,所述抗191P4D12抗体包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:7的第20个氨基酸(谷氨酸)至第466个氨基酸(赖氨酸)范围内的氨基酸序列;和轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:8的第23个氨基酸(天冬氨酸)至第236个氨基酸(半胱氨酸)范围内的氨基酸序列,其中所述ADC以约1.25mg/kg所述受试者的体重的剂量施用,并且其中所述剂量通过在21天治疗周期的第1天和第8天IV注射或输注约30分钟来施用。

[0117] 实施方案63.实施方案1至60中任一项的方法,其中所述抗PD-1抗体以约100mg至约400mg的剂量施用于所述受试者。

[0118] 实施方案64.实施方案1至61中任一项的方法,其中所述抗PD-1抗体以约200mg的剂量施用于所述受试者。

[0119] 实施方案65.实施方案62的方法,其中:

[0120] (a)所述抗PD-1抗体以约200mg的剂量施用于所述受试者;以及

[0121] (b)在步骤(a)后,所述抗PD-1抗体每42天以约400mg的剂量施用于所述受试者。

[0122] 实施方案66.实施方案1至65中任一项的方法,其中所述抗PD-1抗体通过在21天治疗周期的第1天IV输注来施用于所述受试者。

[0123] 实施方案67.实施方案1至66中任一项的方法,其中所述抗PD-1抗体通过在每个21天治疗周期的第1天IV输注来施用于所述受试者。

[0124] 实施方案68.实施方案1至67中任一项的方法,其中所述抗PD-1抗体通过在21天治疗周期的第1天IV输注约30分钟来施用于所述受试者。

[0125] 实施方案69.实施方案1至66中任一项的方法,其中所述抗PD-1抗体通过在每个21天治疗周期的第1天IV输注约30分钟来施用于所述受试者。

[0126] 实施方案70.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有完全反应。

[0127] 实施方案71.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有部分反应。

[0128] 实施方案72.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有完全反应或部分反应。

[0129] 实施方案73.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者的疾病在治疗之后稳定。

[0130] 实施方案74.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有至少或约6个月的反应持续时间。

[0131] 实施方案75.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有至少或约12个月的反应持续时间。

[0132] 实施方案76.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有至少或约24个月的反应持续时间。

[0133] 实施方案77.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有至少或约27个月的反应持续时间。

[0134] 实施方案78.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有至少或约6个月的无进展生存期。

[0135] 实施方案79.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有至少或约8个月的无进展生存期。

[0136] 实施方案80.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有至少或约12个月的无进展生存期。

[0137] 实施方案81.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有至少或约20个月的无进展生存期。

[0138] 实施方案82.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有至少或约29个月的无进展生存期。

[0139] 实施方案83.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有至少或约22个月的总生存期。

[0140] 实施方案84.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有至少或约27个月的总生存期。

[0141] 实施方案85.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有至少或约30个月的总生存期。

[0142] 实施方案86.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有19至25个月范围内的总生存期。

[0143] 实施方案87.实施方案1至69中任一项的方法,其中所述受试者在治疗之后具有28至32个月范围内的总生存期。

[0144] 实施方案88.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中具有完全反应的受试者在所治疗群体中的百分比为至少或约10%。

[0145] 实施方案89.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中具有部分反应的受试者在所治疗群体中的百分比为至少或约54%。

[0146] 实施方案90.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体的客观反应率为至少或约65%。

[0147] 实施方案91.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体的客观反应率在53%至75%范围内。

[0148] 实施方案92.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中疾病稳定的受试者在所治疗群体中的百分比为至少或约22%。

[0149] 实施方案93.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的反应持续时间为至少或约6个月。

[0150] 实施方案94.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的反应持续时间为至少或约12个月。

[0151] 实施方案95.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的反应持续时间为至少或约24个月。

[0152] 实施方案96.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的反应持续时间为至少或约27个月。

[0153] 实施方案97.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的无进展生存期为至少或约6个月。

[0154] 实施方案98.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的无进展生存期为至少或约12个月。

[0155] 实施方案99.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的无进展生存期为至少或约20个月。

[0156] 实施方案100.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的无进展生存期为至少或约29个月。

[0157] 实施方案101.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试

者的群体,并且其中所治疗群体中的中位总生存期为至少或约22个月。

[0158] 实施方案102.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的中位总生存期为至少或约27个月。

[0159] 实施方案103.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的中位总生存期为至少或约30个月。

[0160] 实施方案104.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的总生存期在19至25个月范围内。

[0161] 实施方案105.实施方案1至69中任一项的方法,其中通过所述方法治疗所述受试者的群体,并且其中所治疗群体中的总生存期在30至32个月范围内。

[0162] 实施方案106.实施方案1至70和72中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的完全反应率为至少或约10%。

[0163] 实施方案107.实施方案1至69、71和72中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约54%。

[0164] 实施方案108.实施方案1至72中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约65%。

[0165] 实施方案109.实施方案1至72中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为53%至75%。

[0166] 实施方案110.实施方案1至69和73中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的疾病稳定率为至少或约22%。

[0167] 实施方案111.实施方案1至69和74至77中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约6个月。

[0168] 实施方案112.实施方案1至69和74至77中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约12个月。

[0169] 实施方案113.实施方案1至69和74至77中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约24个月。

[0170] 实施方案114.实施方案1至69和74至77中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约27个月。

[0171] 实施方案115.实施方案1至69和78至82中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约6个月。

[0172] 实施方案116.实施方案1至69和78至82中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约12个月。

[0173] 实施方案117.实施方案1至69和78至82中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约20个月。

[0174] 实施方案118.实施方案1至69和78至82中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约29个月。

[0175] 实施方案119.实施方案1至69和83至87中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约22个月。

[0176] 实施方案120.实施方案1至69和83至87中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约27个月。

[0177] 实施方案121.实施方案1至69和83至87中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约30个月。

[0178] 实施方案122.实施方案1至69、79和80中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为19至25个月。

[0179] 实施方案123.实施方案1至69、79和80中任一项的方法,其中用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为30至32个月。

4.附图说明

[0180] 图1A-1E描绘了连接蛋白-4蛋白的核苷酸和氨基酸序列(图1A)、Ha22-2(2.4)6.1的重链(图1B)和轻链(图1C)的核苷酸和氨基酸序列,以及Ha22-2(2.4)6.1的重链(图1D)和轻链(图1E)的氨基酸序列。

[0181] 图2描绘了章节6.1所述的临床研究的总体研究设计。

[0182] 图3描绘了临床研究的研究阶段,该研究是在不能接受基于顺铂的化学疗法的患有不可切除的局部晚期或转移性尿道上皮癌(1a/mUC)的患者中恩诺单抗维多汀(enfortumab vedotin)与帕博利珠单抗组合作为一线治疗的一项1b/2期研究,如章节6.1所述。

[0183] 图4描绘了欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)核心生活质量(QLQ-C-30)评估(EORTC-QLQ-C-30,当前版本,版本3),如章节6.1所述。

[0184] 图5描绘了章节6.1所述的EuroQol-5维(EQ-5D-5L)。

[0185] 图6描绘了临床研究中个别患者的肿瘤缩小(即肿瘤大小(相对于基线的变化%)),如章节6.1所述。

[0186] 图7描绘了临床研究中根据不知情的独立中心审查的靶病变直径总和随时间推移(以月为单位)相对于基线的变化百分比,如章节6.1所述。

[0187] 图8描绘了在章节6.1所述的临床研究中投与恩诺单抗维多汀和帕博利珠单抗组合(即EV+pembro臂)的患者的ORR亚组分析。

[0188] 图9描绘了章节6.1所述的临床研究中投与恩诺单抗维多汀单一疗法(即EVMono臂)的患者的ORR亚组分析。

[0189] 图10描绘了临床研究中根据不知情的独立中心审查的基线时连接蛋白-4表达的H-分数和最佳反应,如章节6.1所述。

[0190] 图11描绘了临床研究中根据不知情的独立中心审查的基线时连接蛋白-4表达的H-分数和最佳总体反应,如章节6.1所述。

[0191] 图12描绘了章节6.1所述的临床研究中根据不知情的独立中心审查的反应持续时间(DOR)。

[0192] 图13描绘了章节6.1所述的临床研究中根据不知情的独立中心审查的无进展生存率。

[0193] 图14描绘章节6.1所述的临床研究中的总生存率。

[0194] 图15描绘了章节6.2所述的临床研究中根据不知情的独立中心审查的反应持续时间(DOR)。

[0195] 图16描绘了章节6.2所述的临床研究中根据不知情的独立中心审查的无进展生存

率。

[0196] 图17描绘章节6.2所述的临床研究中的总生存率。

5.具体实施方式

[0197] 在进一步描述本公开之前,应理解,本公开不限于本文所阐述的特定实施方案,并且还应理解,本文所用的术语是仅出于描述特定实施方案的目的,而不旨在具限制性。

[0198] 5.1定义

[0199] 本文描述或引用的技术和程序包括本领域技术人员使用常规方法基本上充分理解和/或通常使用的那些技术和程序,例如在以下参考文献中描述的广泛使用的方法:Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(第3版,2001);Current Protocols in Molecular Biology(Ausubel等人编,2003);Therapeutic Monoclonal Antibodies:From Bench to Clinic(An编辑,2009);Monoclonal Antibodies:Methods and Protocols(Albitar编辑,2010);以及Antibody Engineering第1卷和第2卷(Kontermann和Dübel编辑,第2版,2010)。

[0200] 除非本文中另外定义,否则本说明书中所使用的技术和科学术语应具有本领域普通技术人员通常所理解的含义。出于解释本说明书的目的,将应用以下术语描述并且只要适当,以单数形式使用的术语还将包括复数形式并且反之亦然。在所阐述的术语的任何说明与通过引用并入本文的任何文献存在冲突的情况下,以下文阐述的术语描述为准。

[0201] 术语“抗体”、“免疫球蛋白”或“Ig”在本文中可互换使用,并且在最广泛意义上使用并且特定涵盖例如单克隆抗体(包括激动剂、拮抗剂、中和抗体、全长或完整单克隆抗体)、具有多表位或单表位特异性的抗体组合物、多克隆或单价抗体、多价抗体、由至少两种完整抗体形成的多特异性抗体(例如双特异性抗体,只要其表现出所需生物活性即可)、单链抗体和其片段,如下文所描述。抗体可为人类抗体、人源化抗体、嵌合抗体和/或亲和力成熟抗体,以及来自其他物种(例如小鼠和兔等)的抗体。术语“抗体”旨在包括免疫球蛋白类别的多肽内的B细胞的多肽产物,其能够结合于特定分子抗原并且由两对相同的多肽链构成,其中每一对具有一条重链(约50-70kDa)和一条轻链(约25kDa),每条链的每个氨基末端部分包括具有约100至约130个或更多个氨基酸的可变区,并且每条链的每个羧基末端部分包括恒定区。参见例如Antibody Engineering(Borrebaeck编,第2版,1995);和Kuby,Immunology(第3版,1997)。在具体实施方案中,特定分子抗原可由本文所提供的抗体(包括多肽或表位)结合。抗体还包括但不限于合成抗体、以重组方式产生的抗体、骆驼化抗体、胞内抗体、抗个体基因型(抗Id)抗体,和以上中的任一者的功能片段(例如抗原结合片段),所述功能片段是指抗体重链或轻链多肽的保留衍生所述片段的抗体的一些或全部结合活性的部分。功能片段(例如抗原结合片段)的非限制性实例包括单链Fv(scFv)(例如包括单特异性、双特异性等)、Fab片段、F(ab′)片段、$F(ab)_2$片段、$F(ab')_2$片段、二硫键连接的Fv(dsFv)、Fd片段、Fv片段、双功能抗体、三功能抗体、四功能抗体和微型抗体。特别地,本文所提供的抗体包括免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性部分,例如,含有与抗原结合的抗原结合位点的抗原结合结构域或分子(例如抗体的一个或多个CDR)。这类抗体片段可见于例如Harlow和Lane,Antibodies:A Laboratory Manual(1989);Mol.Biology和Biotechnology:A Comprehensive Desk Reference(Myers编,1995);Huston等人,1993,

Cell Biophysics 22:189-224;Plückthun和Skerra,1989,Meth.Enzymol.178:497-515;和Day,Advanced Immunochemistry(第2版1990)。本文所提供的抗体可属于免疫球蛋白分子的任何类别(例如IgG、IgE、IgM、IgD和IgA)或任何子类别(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)。抗体可以是激动性抗体或拮抗性抗体。

[0202] 术语“单克隆抗体”是指从基本上均质抗体的群体获得的抗体,即构成所述群体的个别抗体除了可能少量存在的可能天然存在的突变之外均相同。单克隆抗体针对单一抗原位点具高度特异性。与可包括针对不同决定基(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相比,每个单克隆抗体是针对抗原上的单一决定基。

[0203] “抗原”是抗体可以选择性结合的结构。靶抗原可为多肽、碳水化合物、核酸、脂质、半抗原或其他天然存在的或合成的化合物。在一些实施方案中,靶抗原为多肽。在某些实施方案中,抗原与细胞相关,例如存在于细胞(例如癌细胞)上或其中。

[0204] “完整”抗体是包含抗原结合位点以及CL和至少重链恒定区CH1、CH2和CH3的抗体。恒定区可包括人恒定区或其氨基酸序列变体。在某些实施方案中,完整抗体具有一种或多种效应功能。

[0205] 术语“抗原结合片段”、“抗原结合结构域”、“抗原结合区”和类似术语是指抗体中包含与抗原相互作用的氨基酸残基并且赋予结合剂其针对抗原(例如CDR)的特异性和亲和力的部分。如本文所用,“抗原结合片段”包括“抗体片段”,其包含完整抗体的一部分,例如完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括但不限于Fab、Fab′、$F(ab')_2$和Fv片段;双功能抗体和二-双功能抗体(参见例如Holliger等人,1993,Proc.Natl.Acad.Sci.90:6444-48;Lu等人,2005,J.Biol.Chem.280:19665-72;Hudson等人,2003,Nat.Med.9:129-34;WO 93/11161;和美国专利第5,837,242号和第6,492,123号);单链抗体分子(参见例如美国专利第4,946,778号;第5,260,203号;第5,482,858号;和第5,476,786号);双可变结构域抗体(参见例如美国专利第7,612,181号);单可变结构域抗体(sdAb)(参见例如Woolven等人,1999,Immunogenetics 50:98-101;和Streltsov等人,2004,Proc Natl Acad Sci USA.101:12444-49);和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0206] 术语“结合(binds/binding)”是指分子之间的相互作用,包括例如形成复合物。相互作用可为例如非共价相互作用,包括氢键、离子键、疏水相互作用和/或范德华相互作用(van der Waals interaction)。复合物还可包括通过共价或非共价键、相互作用或力结合在一起的两个或更多个分子的结合。抗体上的单一抗原结合位点与靶分子(例如抗原)的单一表位之间的总的非共价相互作用强度为抗体或功能片段针对所述表位的亲和力。结合分子(例如抗体)与单价抗原的解离速率(k_{off})与结合速率(k_{on})的比率(k_{off}/k_{on})为解离常数K_D,其与亲和力负相关。K_D值越低,抗体亲和力越高。K_D值因抗体与抗原的不同复合物而变并且取决于k_{on}与k_{off}两者。本文所提供的抗体的解离常数K_D可使用本文所提供的任何方法或本领域技术人员众所周知的任何其他方法测定。一个结合位点处的亲和力不能始终反映抗体与抗原之间的真实相互作用强度。当含有多个重复抗原决定基的复杂抗原(例如多价抗原)与含有多个结合位点的抗体接触时,抗体与抗原在一个位点处的相互作用将增加在第二位点处的反应机率。多价抗体与抗原之间的这种多重相互作用的强度称为亲合力。

[0207] 结合本文所描述的抗体或其抗原结合片段,例如“结合于(bind to)”、“特异性结合于(that specifically bind to)”的术语和类似术语在本文中还可互换使用,并且是指

具有特异性结合于抗原(例如多肽)的抗原结合结构域的结合分子。结合于或特异性结合于抗原的抗体或抗原结合片段可具有与相关抗原的交叉反应性。在某些实施方案中,结合于或特异性结合于抗原的抗体或抗原结合片段不具有与其他抗原的交叉反应性。结合于或特异性结合于抗原的抗体或抗原结合片段可例如通过免疫测定、Octet®、Biacore®或本领域技术人员已知的其他技术来鉴定。在一些实施方案中,在抗体或抗原结合片段以比与任何交叉反应性抗原更高的亲和力结合于抗原时,如使用实验技术(例如放射免疫测定(RIA)和酶联免疫吸附测定(ELISA))所测定,所述抗体或抗原结合片段结合于或特异性结合于抗原。通常,特异性或选择性反应将为背景信号或噪声的至少两倍并且可超过背景的10倍。关于结合特异性的论述,参见例如Fundamental Immunology 332-36(Paul编,第2版,1989)。在某些实施方案中,抗体或抗原结合片段与"非靶"蛋白质的结合的程度小于结合分子或抗原结合结构域与其特定靶抗原的结合的约10%,例如如通过荧光活化细胞分选(fluorescence activated cell sorting;FACS)分析或RIA所测定。例如"特异性结合"、"特异性结合于"或"对……具有特异性"的术语意指可测量地不同于非特异性相互作用的结合。特异性结合可例如通过与对照分子的结合相比测定分子的结合来测量,对照分子通常为具有类似结构的不具结合活性的分子。例如,可通过与靶标(例如过量的未标记的靶标)类似的对照分子的竞争来测定特异性结合。在这种情况下,如果标记的靶标与探针的结合受过量的未标记靶标竞争性抑制,则指示特异性结合。结合于抗原的抗体或抗原结合片段包括能够以足以使得结合分子在靶向抗原中适用作例如诊断剂的亲和力结合抗原的抗体或抗原结合片段。在某些实施方案中,结合于抗原的抗体或抗原结合片段具有小于或等于以下的解离常数(K_D):1000nM、800nM、500nM、250nM、100nM、50nM、10nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM、0.9nM、0.8nM、0.7nM、0.6nM、0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM或0.1nM。在某些实施方案中,抗体或抗原结合片段结合于抗原的表位,所述表位在来自不同物种的抗原间(例如在人与食蟹猴物种之间)是保守的。

[0208] "结合亲和力"通常是指分子(例如结合蛋白如抗体)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强度。除非另外指示,否则如本文所用,"结合亲和力"是指反映结合对(例如抗体与抗原)成员之间的1:1相互作用的固有结合亲和力。结合分子X针对其结合伴侣Y的亲和力通常可由解离常数(KD)表示。可通过本领域中已知的常见方法(包括本文所描述的那些方法)测量亲和力。低亲和力抗体通常缓慢结合抗原并且倾向于容易解离,而高亲和力抗体通常较快结合抗原并且倾向于较长时间保持结合状态。本领域中已知多种测量结合亲和力的方法,其中的任一者可用于本公开的目的。具体说明性实施方案包括以下。在一个实施方案中,"K_D"或"K_D值"可通过本领域中已知的测定法,例如通过结合测定法进行测量。K_D可用RIA测量,例如使用所关注抗体的Fab形式和其抗原进行(Chen等人,1999,J.Mol Biol 293:865-81)。K_D或K_D值还可通过使用生物层干涉法(biolayer interferometry;BLI)或表面等离子体共振(surface plasmon resonance;SPR)测定,通过Octet®,使用例如Octet®QK384系统,或通过Biacore®,使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000来测量。"结合速率(on-rate)"或"缔合速率(rate of association/association rate)"或"kon"也可用上文所描述的相同生物层干涉法(BLI)或表面等离子体共振(SPR)技术,使用例如Octet®QK384、Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000系统来测定。

[0209] 在某些实施方案中,抗体或抗原结合片段可包含“嵌合”序列,其中重链和/或轻链的一部分与来源于特定物种或属于特定抗体类别或子类别的抗体中的对应序列同一或与其同源,而所述链的其余部分与来源于另一物种或属于另一抗体类别或子类别的抗体以及这类抗体的片段中的对应序列同一或与其同源,只要它们表现出所需生物活性即可(参见美国专利第4,816,567号;和Morrison等人,1984,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-55)。

[0210] 在某些实施方案中,抗体或抗原结合片段可包含非人类(例如鼠类)抗体的“人源化”形式的部分,所述非人类抗体为包括人免疫球蛋白的嵌合抗体(例如受体抗体),其中原生CDR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、兔或非人类灵长类动物)(例如供体抗体)的对应CDR的残基置换。在一些情况下,人免疫球蛋白的一个或多个FR区残基被对应的非人类残基置换。此外,人源化抗体可包含在接受者抗体或供体抗体中未发现的残基。进行这些修饰以进一步优化抗体性能。人源化抗体重链或轻链可包含基本上所有至少一个或多个可变区,其中所有或基本上所有CDR对应于非人免疫球蛋白的CDR,并且所有或基本上所有FR为人免疫球蛋白序列的FR。在某些实施方案中,人源化抗体将包含免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,通常人免疫球蛋白的至少一部分。关于进一步详情,参见Jones等人,1986,Nature 321:522-25;Riechmann等人,1988,Nature 332:323-29;Presta,1992,Curr.Op.Struct.Biol.2:593-96;Carter等人,1992,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:4285-89;美国专利第6,800,738号;第6,719,971号;第6,639,055号;第6,407,213号;和第6,054,297号。

[0211] 在某些实施方案中,抗体或抗原结合片段可包含“完全人类抗体”或“人类抗体”的部分,其中所述术语在本文中可互换使用并且是指包含人可变区和例如人恒定区的抗体。在具体实施方案中,所述术语是指包含人类来源的可变区和恒定区的抗体。在某些实施方案中,“完全人类”抗体还可涵盖结合多肽并且由核酸序列编码的抗体,所述核酸序列为人种系免疫球蛋白核酸序列的天然存在的体细胞变体。术语“完全人类抗体”包括包含对应于如由Kabat等人所描述的人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体(参见Kabat等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH公布第91-3242号)。“人类抗体”为氨基酸序列对应于由人产生的抗体的氨基酸序列和/或已使用任何制备人类抗体的技术制得的抗体。人类抗体的这种定义特定地排除包含非人类抗原结合残基的人源化抗体。人类抗体可使用本领域中已知的各种技术产生,包括噬菌体展示文库(Hoogenboom和Winter,1991,J.Mol.Biol.227:381;Marks等人,1991,J.Mol.Biol.222:581)和酵母展示文库(Chao等人,2006,Nature Protocols 1:755-68)。Cole等人,Monoclonal Antibodies和Cancer Therapy 77(1985);Boemer等人,1991,J.Immunol.147(1):86-95;以及van Dijk和van de Winkel,2001,Curr.Opin.Pharmacol.5:368-74中所描述的方法还可用于制备人类单克隆抗体。人类抗体可通过向已经修饰以响应于抗原刺激而产生这类抗体,但其内源性基因座已失能的转基因动物(例如小鼠)施用抗原来制备(参见例如Jakobovits,1995,Curr.Opin.Biotechnol.6(5):561-66;Brüggemann和Taussing,1997,Curr.Opin.Biotechnol.8(4):455-58;以及美国专利第6,075,181号和第6,150,584号,关于XENOMOUSE™技术)。关于经由人B细胞杂交瘤技术产生的人类抗体,还参见例如Li等人,2006,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,103:3557-62。

[0212] 在某些实施方案中,抗体或抗原结合片段可包含“重组人类抗体”的部分,其中所述短语包括通过重组手段制备、表达、产生或分离的人类抗体,例如使用转染至宿主细胞中的重组型表达载体表达的抗体;从重组组合性人类抗体文库分离的抗体;从人免疫球蛋白基因的转基因和/或转染色体动物(例如小鼠或牛)分离的抗体(参见例如Taylor,L.D.等人(1992)Nucl.Acids Res.20:6287-6295)或通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的任何其他手段制备、表达、产生或分离的抗体。这类重组人类抗体可具有来源于人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区(参见Kabat,E.A.等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH公布第91-3242号)。然而,在某些实施方案中,这类重组人类抗体经受体外突变诱发(或者当使用人类Ig序列的转基因动物时,为体内体细胞突变诱发),因此重组抗体的VH和VL区的氨基酸序列为虽然来源于人类种系VH和VL序列并且与其相关,但不会在体内天然存在于人类抗体种系抗体库内的序列。

[0213] 在某些实施方案中,抗体或抗原结合片段可包含“单克隆抗体”的一部分,其中如本文所用,所述术语是指从基本上均质抗体的群体获得的抗体,例如构成所述群体的个别抗体除了可能少量存在的可能天然存在的突变之外均相同,并且每个单克隆抗体将通常识别抗原上的单一表位。在具体实施方案中,如本文所用,“单克隆抗体”为由单一杂交瘤或其他细胞产生的抗体。术语“单克隆”不限于任何用于制备抗体的特定方法。例如,适用于本公开的单克隆抗体可通过首次由Kohler等人,1975,Nature 256:495所描述的杂交瘤方法制备,或者可在细菌或真核动物或植物细胞中使用重组DNA方法制备(参见例如美国专利第4,816,567号)。“单克隆抗体”还可使用例如Clackson等人,1991,Nature 352:624-28和Marks等人,1991,J.Mol.Biol.,222:581-97中所描述的技术,从噬菌体抗体文库中分离。用于制备克隆细胞系和由其表达的单克隆抗体的其他方法为本领域中众所周知的。参见例如Short Protocols in Molecular Biology(Ausubel等人编,第5版.2002)。

[0214] 典型的4链抗体单元为异四聚糖蛋白,其由两条相同轻(L)链和两条相同重(H)链构成。在IgG的情况下,所述4链单元通常为约150,000道尔顿。每条L链通过一个共价二硫键连接到H链,而两条H链视H链同种型而定通过一个或多个二硫键彼此连接。每条H链和L链还具有有规律地隔开的链内二硫桥键。每条H链在N末端具有可变结构域(VH),之后为每条α和γ链的三个恒定结构域(CH)以及μ和ε同种型的四个CH结构域。每条L链在N末端具有可变结构域(VL),接着是在其另一端的恒定结构域(CL)。将VL与VH比对,并且将CL与重链的第一恒定结构域(CH1)比对。认为特定氨基酸残基在轻链可变结构域与重链可变结构域之间形成界面。VH与VL配对在一起而形成单一抗原结合位点。关于不同类别的抗体的结构和特性,参见例如Basic和Clinical Immunology 71(Stites等人编,第8版.1994);和Immunobiology(Janeway等人编,第5版.2001)。

[0215] 术语“Fab”或“Fab区”是指结合于抗原的抗体区域。常规IgG通常包含两个Fab区,各自驻存于Y形IgG结构的两个臂中的一者上。每个Fab区典型地由重链和轻链中的每一者的一个可变区和一个恒定区构成。更明确地说,Fab区中的重链可变区和恒定区为VH和CH1区,并且Fab区中的轻链可变区和恒定区为VL和CL区。Fab区中的VH、CH1、VL和CL可以各种方式排列以根据本公开赋予抗原结合能力。例如,VH和CH1区可位于一个多肽上,并且VL和CL区可位于单独的多肽上,类似于常规IgG的Fab区。或者,VH、CH1、VL和CL区可全部在同一个

多肽上并且以如以下章节中更详细描述的不同次序定向。

[0216] 术语“可变区”、“可变结构域”、“V区”或“V结构域”是指抗体的轻链或重链的一部分,其通常位于轻链或重链的氨基末端并且在重链中长度为约120至130个氨基酸并且在轻链中长度为约100至110个氨基酸,并且用于每个特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。重链的可变区可称为“VH”。轻链的可变区可称为“VL”。术语“可变”是指可变区的某些区段在抗体中的序列方面广泛不同的事实。V区介导抗原结合并且定义特定抗体对其特定抗原的特异性。然而,可变性不均匀分布于可变区的110个氨基酸跨距内。实际上,V区由以下组成:约15-30个氨基酸的弱可变(例如相对恒定)延伸部分(称为框架区(FR)),所述延伸部分被较短的可变性更大的(例如极端可变性)区域(称为“高变区”,各自长度为约9-12个氨基酸)分隔。重链和轻链的可变区各自包含很大程度上采用β折叠构型的四个FR,所述FR由三个高变区连接,所述高变区形成连接β折叠结构的环并且在一些情况下形成β折叠结构的一部分。每条链中的高变区通过FR与来自其他链的高变区紧密结合在一起,促进抗体的抗原结合位点形成(参见例如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest(第5版,1991))。恒定区不直接涉及抗体与抗原的结合,但表现出多种效应功能,例如使抗体参与抗体依赖性细胞毒性(antibody dependent cellular cytotoxicity;ADCC)和补体依赖性细胞毒性(complement dependent cytotoxicity;CDC)。可变区在不同抗体之间的序列方面广泛不同。在具体实施方案中,可变区为人可变区。

[0217] 术语“根据Kabat的可变区残基编号”或“如Kabat中的氨基酸位置编号”和其变化形式,是指Kabat等人(见上文)用于编译抗体重链可变区或轻链可变区的编号系统。使用该编号系统,实际线性氨基酸序列可含有对应于可变结构域的FR或CDR的缩短或向其中插入的较少或其他氨基酸。例如,重链可变结构域可包括位于残基52之后的单一氨基酸插入(残基52a,根据Kabat)和位于残基82之后的三个插入残基(例如残基82a、82b和82c等,根据Kabat)。对于既定抗体,可通过将抗体序列的同源区与“标准”Kabat编号序列比对来判定残基的Kabat编号。Kabat编号系统通常在提及可变结构域中的残基(大约轻链的残基1-107和重链的残基1-113)时使用(例如Kabat等人,见上文)。通常在提及免疫球蛋白重链恒定区中的残基时使用“EU编号系统”或“EU索引”(例如,Kabat等人的同前文献中所报告的EU索引)。“如Kabat中的EU索引”是指人类IgG1 EU抗体的残基编号。已例如通过AbM、Chothia、Contact、IMGT和AHon描述其他编号系统。

[0218] 当提及抗体使用时,术语“重链”是指约50-70kDa的多肽链,其中氨基末端部分包括具有约120至130个或更多个氨基酸的可变区,并且羧基末端部分包括恒定区。基于重链恒定区的氨基酸序列,恒定区可为五种不同类型中的一种(例如同种型),称为α(alpha)、δ(delta)、ε(epsilon)、γ (gamma)和μ(mu)。不同重链的尺寸不同:α、δ和γ含有大约450个氨基酸,而μ和ε含有大约550个氨基酸。当与轻链组合时,这些不同类型的重链产生抗体的五种众所周知类别(例如同种型),分别为IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,包括IgG的四个子类,即IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。

[0219] 当提及抗体使用时,术语“轻链”是指约25kDa的多肽链,其中氨基末端部分包括约100至约110个或更多个氨基酸的可变区,并且羧基末端部分包括恒定区。轻链的大致长度为211至217个氨基酸。基于恒定结构域的氨基酸序列,存在两种不同类型,称为κ(kappa)或λ(lambda)。

[0220] 如本文所用,术语“高变区”、“HVR”、“互补决定区”和“CDR”可互换地使用。“CDR”是指免疫球蛋白(Ig或抗体)VHβ-折叠框架的非框架区内的三个高变区(H1、H2或H3)中的一者,或抗体VLβ-折叠框架的非框架区内的三个高变区(L1、L2或L3)中的一者。因此,CDR为框架区序列内穿插的可变区序列。

[0221] CDR区是本领域技术人员众所周知的并且已由众所周知的编号系统定义。例如,Kabat互补决定区(CDR)是基于序列可变性并且最常用(参见例如Kabat等人,见上文)。Chothia实际上是指结构环的位置(参见例如Chothia和Lesk,1987,J.Mol.Biol.196:901-17)。在使用Kabat编号规约进行编号时,Chothia CDR-H1环的末端在H32与H34之间变化,取决于环的长度(这是因为Kabat编号方案将插入置于H35A和H35B;如果既不存在35A,也不存在35B,则环末端位于32;如果仅存在35A,则环末端位于33;如果35A与35B均存在,则环末端位于34)。AbM高变区代表Kabat CDR与Chothia结构环之间的折衷,并且由Oxford Molecular的AbM抗体建模软件使用(参见例如Antibody Engineering第2卷(Kontermann和Dübel编,第2版,2010))。“contact”高变区是基于对可用复杂晶体结构的分析。已开发和广泛采用的另一种通用编号系统是ImMunoGeneTics(IMGT)InformationSystem®(Lafranc等人,2003,Dev.Comp.Immunol.27(1):55-77)。IMGT是专用于人和其他脊椎动物的免疫球蛋白(IG)、T细胞受体(TCR)和主要组织相容性复合体(MHC)的整合式信息系统。本文中,在氨基酸序列和轻链或重链内的位置方面提及CDR。由于免疫球蛋白可变结构域结构内的CDR的“位置”在物种之间是保守的并且存在于称为环的结构中,因此通过使用根据结构特征比对可变结构域序列的编号系统容易鉴定出CDR和框架残基。这种信息可用于将来自一个物种的免疫球蛋白的CDR残基移植和置换至典型地来自人类抗体的受体框架中。Honegger和Plückthun,2001,J.Mol.Biol.309:657-70已开发出另一种编号系统(AHon)。编号系统(包括例如Kabat编号和IMGT独特编号系统)之间的对应性是本领域技术人员众所周知的(参见例如Kabat,见上文;Chothia和Lesk,见上文;Martin,见上文;Lefranc等人,见上文)。来自这些高变区或CDR中的每一者的残基标示于下表1中。

[0222] 表1

[0223]

	Kabat	AbM	Chothia	Contact	IMGT
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36	L27--L38
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55	L56--L65
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96	L105-L117
CDR-H1	H31--H35B (Kabat 编号)	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B	H27--H38
CDR-H1	H31--H35 (Chothia 编号)	H26--H35	H26--H32	H30--H35	
CDR-H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58	H56--H65
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101	H105-H117

[0224] 既定CDR的边界可根据用于鉴定的方案而变化。因此,除非另外规定,否则术语既定抗体的“CDR”和“互补决定区”或其区域,例如可变区,以及抗体的个别CDR(例如CDR-H1、

CDR-H2)或其区域应理解为涵盖如由上文所描述的已知方案中的任一者所定义的互补决定区。在一些情况下,规定用于鉴定一个或多个特定CDR的方案,例如通过Kabat、Chothia或Contact方法所定义的CDR。在其他情况下,给出CDR的特定氨基酸序列。

[0225] 高变区可包含如下“延伸的高变区”:VL中的24-36或24-34(L1)、46-56或50-56(L2),和89-97或89-96(L3);以及VH中的26-35或26-35A(H1)、50-65或49-65(H2)和93-102、94-102或95-102(H3)。

[0226] 术语“恒定区”或“恒定结构域”是指轻链和重链的羧基末端部分,其不直接涉及抗体与抗原的结合,但表现出多种效应功能,例如与Fc受体的相互作用。所述术语是指免疫球蛋白分子的包含相对于免疫球蛋白的其他部分(可变区,其含有抗原结合位点)更保守的氨基酸序列的部分。恒定区可含有重链的CH1、CH2和CH3区以及轻链的CL区。

[0227] 术语“框架”或“FR”是指侧接CDR的那些可变区残基。FR残基存在于例如嵌合抗体、人源化抗体、人类抗体、域抗体、双功能抗体、线性抗体和双特异性抗体中。FR残基是除高变区残基或CDR残基之外的那些可变结构域残基。

[0228] 在本文中,术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链的C末端区,包括例如原生序列Fc区、重组型Fc区和变体Fc区。尽管免疫球蛋白重链的Fc区的边界可变化,但人类IgG重链Fc区通常定义为从位置Cys226的氨基酸残基或从Pro230延伸至其羧基末端。可除去Fc区的C末端赖氨酸(残基447,根据EU编号系统),例如在抗体的制备或纯化期间,或通过以重组方式工程化编码抗体的重链的核酸。因此,完整抗体的组合物可包含所有K447残基都被除去的抗体群体、K447残基未被除去的抗体群体,以及包含具有和不具有K447残基的抗体的混合物的抗体群体。“功能性Fc区”拥有原生序列Fc区的“效应功能”。示例性“效应功能”包括C1q结合;CDC;Fc受体结合;ADCC;吞噬作用;细胞表面受体(例如B细胞受体)的下调等。这类效应功能通常需要Fc区与结合区或结合结构域(例如抗体可变区或结构域)组合,并且可使用本领域技术人员已知的各种测定法评估。“变体Fc区”包含与原生序列Fc区相差至少一个氨基酸修饰(例如取代、添加或缺失)的氨基酸序列。在某些实施方案中,相较于原生序列Fc区或相较于亲本多肽的Fc区,变体Fc区在原生序列Fc区中或在亲本多肽的Fc区中具有至少一个氨基酸取代,例如约一个至约十个氨基酸取代或约一个至约五个氨基酸取代。本文中的变体Fc区与原生序列Fc区和/或亲本多肽的Fc区可具有至少约80%同源性,或与其具有至少约90%同源性,例如与其具有至少约95%同源性。

[0229] 如本文所用,“表位”为本领域中的术语并且是指结合分子(例如抗体)可特异性结合的抗原的局部化区。表位可为线性表位或可为构象、非线性或不连续的表位。例如,在多肽抗原的情况下,表位可为多肽的连续氨基酸(“线性”表位),或者表位可包含来自多肽的两个或更多个非连续区的氨基酸(“构象”、“非线性”或“不连续”表位)。本领域技术人员应了解,一般来说,线性表位可依赖于或可不依赖于二级、三级或四级结构。例如,在一些实施方案中,结合分子结合于一组氨基酸,不管其是否在天然三维蛋白质结构中折叠。在其他实施方案中,结合分子需要构成表位的氨基酸残基呈现特定的构象(例如弯曲、扭转、转角或折叠)以识别和结合表位。

[0230] 术语“多肽”和“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用并且是指任何长度的氨基酸聚合物。聚合物可为直链或支链,其可包含修饰的氨基酸,并且其可间杂有非氨基酸。所述术语还涵盖已经被天然修饰或通过干预(例如二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸

化,或任何其他操纵或修饰)修饰的氨基酸聚合物。所述定义内还包括例如含有一种或多种氨基酸类似物(包括但不限于非天然氨基酸)以及本领域中已知的其他修饰的多肽。应理解,由于本公开的多肽可基于免疫球蛋白超家族的抗体或其他成员,所以在某些实施方案中,“多肽”可以单链形式或以两个或更多个相关链形式出现。

[0231] 如本文所用,术语“药学上可接受”意指被联邦政府或州政府的管制机构批准或列于美国药典(U.S.Pharmacopia)、欧洲药典(European Pharmacopia)或其他公认药典中用于动物,并且更特别是用于人。

[0232] “赋形剂”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或囊封材料。赋形剂包括例如囊封材料或添加剂,例如吸收加速剂、抗氧化剂、粘合剂、缓冲剂、载体、包衣剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、增量剂、填充剂、调味剂、保湿剂、润滑剂、香料、防腐剂、推进剂、释放剂、灭菌剂、甜味剂、增溶剂、润湿剂和它们的混合物。术语“赋形剂”还可指稀释剂、佐剂(例如弗氏佐剂)(完全或不完全)或媒介物。

[0233] 在一个实施方案中,每个组分在以下意义上为“药学上可接受的”:与药物制剂的其他成分相容并且适合与人和动物的组织或器官接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理益处/风险比相称。参见例如Lippincott Williams& Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版;Rowe等人编;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2009;Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版;Ash和Ash编;Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版;Gibson编;CRC Press LLC:Boca Raton,FL,2009。在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂在所使用的剂量和浓度下对暴露于其的细胞或哺乳动物无毒。在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂为水性pH缓冲溶液。

[0234] 缩写“MMAE”是指单甲基奥瑞他汀E。

[0235] 除非上下文另外指示,否则连字符(-)指明与侧分子的连接点。

[0236] 术语“化学治疗剂”是指有效抑制肿瘤生长的所有化合物。化学治疗剂的非限制性实例包括:烷基化剂,例如氮芥(nitrogen mustard)、乙烯亚胺化合物和磺酸烷基酯;抗代谢物,例如叶酸、嘌呤或嘧啶拮抗剂;有丝分裂抑制剂,例如抗微管蛋白剂,例如长春花生物碱(vinca alkaloid)、奥瑞他汀(auristatin)和鬼臼毒素(podophyllotoxin)的衍生物;细胞毒性抗生素;损伤或干扰DNA表达或复制的化合物,例如DNA小沟结合剂;和生长因子受体拮抗剂。另外,化学治疗剂包括细胞毒性剂(如本文所定义)、抗体、生物分子和小分子。

[0237] 如本文所用,术语“保守取代”是指氨基酸的取代为本领域技术人员已知的并且通常可进行而不会改变所得分子的生物活性。本领域技术人员认识到,一般来说,在多肽的非必需区域中的单氨基酸取代基本上不改变生物活性(参见例如Watson等人,MOLECULAR BIOLOGY OF THE GENE,The Benjamin/Cummings Pub.Co.,第224页(第4版1987))。这类示例性取代优选根据表2和表3中所阐述的那些取代进行。例如,这类变化包括异亮氨酸(I)、缬氨酸(V)和亮氨酸(L)中的任一者取代这些疏水性氨基酸中的任何其他氨基酸;天冬氨酸(D)取代谷氨酸(E)并且反之亦然;谷氨酰胺(Q)取代天冬酰胺(N)并且反之亦然;和丝氨酸(S)取代苏氨酸(T)并且反之亦然。取决于特定氨基酸的环境和其在蛋白质三维结构中的作用,其他取代也可视为保守的。例如,甘氨酸(G)与丙氨酸(A)常常为可互换的,并且丙氨酸

(A)与缬氨酸(V)也可为可互换的。相对呈疏水性的甲硫氨酸(M)常常可与亮氨酸和异亮氨酸互换,并且有时可与缬氨酸互换。赖氨酸(K)与精氨酸(R)在氨基酸残基的显著特征为其电荷的位置中常常为可互换的并且这两个氨基酸残基的pK差异不显著。在特定环境中,仍有其他变化可视为“保守的”(参见例如本文中的表3;“Biochemistry”第2版Lubert Stryer编(Stanford University)的第13-15页;Henikoff等人,PNAS1992第89卷10915-10919;Lei等人,J Biol Chem1995年5月19日;270(20):11882-11886)。其他取代也是容许的并且可凭经验或根据已知的保守取代判定。

[0238] 表2氨基酸缩写

[0239]

单字母	三字母	全名
F	Phe	苯丙氨酸
L	Leu	亮氨酸
S	Ser	丝氨酸
Y	Tyr	酪氨酸
C	Cys	半胱氨酸
W	Trp	色氨酸
P	Pro	脯氨酸
H	His	组氨酸
Q	Gln	谷氨酰胺
R	Arg	精氨酸
I	Ile	异亮氨酸
M	Met	甲硫氨酸
T	Thr	苏氨酸
N	Asn	天冬酰胺
K	Lys	赖氨酸
V	Val	缬氨酸
A	Ala	丙氨酸
D	Asp	天冬氨酸
E	Glu	谷氨酸
G	Gly	甘氨酸

[0240] 表3氨基酸取代或相似性矩阵

[0241] 改编自GCG软件9.0BLOSUM62氨基酸取代矩阵(区块(block)取代矩阵)。值越高,则在相关天然蛋白质中发现取代的可能性越大。

A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y	.
4	0	-2	-1	-2	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	1	0	0	-3	-2	A
	9	-3	-4	-2	-3	-3	-1	-3	-1	-1	-3	-3	-3	-3	-1	-1	-1	-2	-2	C
		6	2	-3	-1	-1	-3	-1	-4	-3	1	-1	0	-2	0	-1	-3	-4	-3	D
			5	-3	-2	0	-3	1	-3	-2	0	-1	2	0	0	-1	-2	-3	-2	E
				6	-3	-1	0	-3	0	0	-3	-4	-3	-3	-2	-2	-1	1	3	F
					6	-2	-4	-2	-4	-3	0	-2	-2	-2	0	-2	-3	-2	-3	G
						8	-3	-1	-3	-2	1	-2	0	0	-1	-2	-3	-2	2	H
							4	-3	2	1	-3	-3	-3	-3	-2	-1	3	-3	-1	I
								5	-2	-1	0	-1	1	2	0	-1	-2	-3	-2	K
									4	2	-3	-3	-2	-2	-2	-1	1	-2	-1	L
										5	-2	-2	0	-1	-1	-1	1	-1	-1	M
											6	-2	0	0	1	0	-3	-4	-2	N
												7	-1	-2	-1	-1	-2	-4	-3	P
													5	1	0	-1	-2	-2	-1	Q
														5	-1	-1	-3	-3	-2	R
															4	1	-2	-3	-2	S
																5	0	-2	-2	T
																	4	-3	-1	V
																		11	2	W
																			7	Y

[0242]

[0243] 术语“同源性”或“同源”旨在意指两个多核苷酸之间或两个多肽之间的序列相似性。相似性可通过对出于比较目的而比对的每个序列中的位置进行比较来判定。如果两个多肽序列的既定位置不同一,则所述位置的相似性或保守性可通过例如根据表3,评估所述位置的氨基酸的相似性来判定。序列之间的相似程度随所述序列共有的匹配或同源位置的数目而变化。比对两个序列以判定其百分比序列相似性可使用本领域中已知的软件程序进行,例如Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley and Sons,Baltimore,MD(1999)中描述的软件程序。优选地,使用默认参数进行比对,其实例阐述如下。本领域中众所周知的可使用的一种比对程序为设定成默认参数的BLAST。具体来说,程序为BLASTN和BLASTP,使用以下默认参数:遗传密码=标准;过滤器=无;链=两条;截止值=60;期望值=10;矩阵=BLOSUM62;描述=50个序列;分选方式=HIGH SCORE;数据库=非冗余,GenBank+EMBL+DDBJ+PDB+GenBank CDS翻译+Swissprotein+SPupdate+PIR。这些程序的详情可见于国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information)。

[0244] 既定氨基酸序列或核酸序列的术语“同源物”旨在指示“同源物”的对应序列与既定氨基酸序列或核酸序列具有相当大的同一性或同源性。

[0245] 两个序列(例如,氨基酸序列或核酸序列)之间的同一性百分比的测定可使用数学算法来实现。用于比较两个序列的数学算法的优选非限制性实例为Karlin和Altschul,1990,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.87:22642268的算法,如Karlin和Altschul,1993,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.90:58735877中所修改。将这类算法并入Altschul等人,1990,

J.Mol.Biol.215:403的NBLAST和XBLAST程序中。可利用NBLAST核苷酸程序参数集(例如对于分数=100,字长=12)进行BLAST核苷酸检索,以获得与本文所描述的核酸分子同源的核苷酸序列。BLAST蛋白质检索可利用XBLAST程序参数集执行,例如对于分数50,字长=3,以获得与本文所描述的蛋白质分子同源的氨基酸序列。为了使空位式比对达到比较目的,可如Altschul等人,1997,Nucleic Acids Res.25:33893402中所描述使用空位式BLAST。或者,PSI BLAST可用于进行迭代检索,其检测分子间的远距离关系(同上)。当利用BLAST、空位式BLAST和PSIBlast程序时,可使用相应程序(例如XBLAST和NBLAST)的默认参数(参见例如全球信息网上的国家生物技术信息中心(NCBI),ncbi.nlm.nih.gov)。用于序列比较的数学算法的另一个非限制实例为Myers和Miller,1988,CABIOS 4:1117的算法。这类算法并入ALIGN程序(2.0版)中,所述ALIGN程序是GCG序列比对软件包的一部分。当利用ALIGN程序来比较氨基酸序列时,可使用PAM120权重残基表、空位长度罚分12和空位罚分4。

[0246] 两个序列之间的同一性百分比可在允许有空位或不允许有空位的情况下,使用与上文所描述类似的技术来测定。在计算同一性百分比时,通常仅对精确匹配进行计数。

[0247] 术语“细胞毒性剂”是指抑制或阻止细胞表达活性、细胞功能和/或引起细胞破坏的物质。所述术语旨在包括放射性同位素、化学治疗剂,和毒素,例如小分子毒素或源自细菌、真菌、植物或动物的酶活性毒素,包括其片段和/或变体。细胞毒性剂的实例包括但不限于奥瑞他汀(例如奥瑞他汀E、奥瑞他汀F、MMAE和MMAF)、金霉素(auromycins)、类美登素(maytansinoids)、蓖麻毒素(ricin)、蓖麻毒素A链、康普瑞汀(combrestatin)、倍癌霉素(duocarmycins)、海兔毒素(dolastatins)、多柔比星、道诺霉素(daunorubicin)、紫杉醇(taxols)、顺铂、cc1065、溴化乙锭、丝裂霉素(mitomycin)、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(tenoposide)、长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、秋水仙碱(colchicine)、二羟基炭疽菌素二酮、放线菌素(actinomycin)、白喉毒素(diphtheria toxin)、绿脓杆菌外毒素(PE)A、PE40、相思子毒素(abrin)、相思子毒素A链、莫迪素A链(modeccinA chain)、α-帚曲菌素(sarcin)、白树素(gelonin)、有丝分裂素(mitogellin)、局限曲菌素(retstrictocin)、酚霉素(phenomycin)、伊诺霉素(enomycin)、麻疯树逆境蛋白(curicin)、巴豆毒素(crotin)、卡奇霉素(calicheamicin)、肥皂草(Sapaonaria officinalis)抑制剂和糖皮质激素和其他化学治疗剂,以及放射性同位素如At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}或Bi^{213}、p^{32}和Lu的放射性同位素,包括Lu^{177}。抗体也可与能够将前药转化成其活性形式的抗癌前药活化酶偶联。

[0248] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以产生所需结果的本文所提供的结合分子(例如抗体)或药物组合物的量。

[0249] 术语“受试者”与“患者”可互换使用。如本文所用,在某些实施方案中,受试者为哺乳动物,例如非灵长类动物(例如牛、猪、马、猫、狗、大鼠等)或灵长类动物(例如猴和人)。在具体实施方案中,受试者为人。在一个实施方案中,受试者为诊断患有疾患或病症的哺乳动物,例如人。在另一个实施方案中,受试者为处于发展疾患或病症的风险下的哺乳动物,例如人。

[0250] “施用(administer/administration)”是指将存在于体外的物质注射或以其他方式物理递送至患者体内的操作,例如通过经粘膜、皮内、静脉内、肌肉内递送,和/或本文所描述或本领域中已知的任何其他物理递送方法。

[0251] 如本文所用,术语“治疗(treat/treatment/treating)”是指由施用一种或多种疗法产生的疾病或疾患的进展、严重程度和/或持续时间的降低或改善。治疗可通过以下来确定:评估是否已存在与潜在病症相关的一种或多种症状的减轻、缓解和/或缓和,使得观察到患者的改善,尽管患者可能仍患有所述潜在病症。术语“治疗”包括处理和改善疾病两者。术语“处理(manage/managing/management)”是指受试者从疗法获得的有益效果,其未必引起疾病的治愈。

[0252] 术语“预防(prevent/preventing/prevention)”是指降低疾病、病症、疾患或相关症状(例如癌症)发作(或复发)的可能性。

[0253] 术语“癌症”或“癌细胞”在本文中用于指代发现于赘瘤中的组织或细胞,其拥有将其与正常组织或组织细胞区分开的特征。这类特征中包括但不限于:退行发育程度、形状的不规则性、细胞轮廓不清晰、细胞核尺寸、细胞核或细胞质结构的变化、其他表型变化、指示癌性或癌前状态的细胞蛋白质的存在、增加数目的有丝分裂和转移能力。关于“癌症”的词包括癌瘤、肉瘤、肿瘤、上皮瘤、白血病、淋巴瘤、息肉和硬癌、转化、赘瘤等。

[0254] 如本文所用,“局部晚期”癌症是指已从其开始处扩散至附近组织或淋巴结的癌症。

[0255] 如本文所用,“转移性”癌症是指已从其开始处扩散至身体的不同部分的癌症。

[0256] 术语“约”和“大约”意指在既定值或范围的20%以内、15%以内、10%以内、9%以内、8%以内、7%以内、6%以内、5%以内、4%以内、3%以内、2%以内、1%以内或更小。

[0257] 除非上下文另外清楚规定,否则如本公开和权利要求书中所用,单数形式“一(a/an)”和“所述(the)”包括复数形式。

[0258] 应理解,当本文中用术语“包含”描述实施方案时,还提供用术语“由……组成”和/或“基本上由……组成”描述的其他类似实施方案。还应理解,当在本文中用短语“基本上由……组成”描述实施方案时,还提供用术语“由……组成”描述的其他类似的实施方案。

[0259] 如在本文中的例如“A和/或B”的短语中所使用的术语“和/或”旨在包括A和B;A或B;A(单独);和B(单独)。同样,如在例如“A、B和/或C”的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下实施方案中的每一者: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)。

[0260] 术语“变体”是指与所描述类型或规范表现出差异的分子,例如在特定所描述蛋白质(例如图1A中所示的191P4D12蛋白)的对应位置中具有一个或多个不同氨基酸残基的蛋白质。类似物是变异蛋白的实例。剪接同功型和单一核苷酸多态性(single nucleotides polymorphism;SNP)是变体的其他实例。

[0261] 本公开的“191P4D12蛋白”和/或“191P4D12相关蛋白质”包括本文中特别标识的那些蛋白质(参见图1A),以及遵循本文中概述或本领域中易于得到的方法,无需过度实验即可分离/产生和表征的等位基因变体、保守取代变体、类似物和同源物。组合不同191P4D12蛋白或其片段的部分的融合蛋白、以及191P4D12蛋白与异源多肽的融合蛋白也包括在内。这类191P4D12蛋白统称为191P4D12相关蛋白质、本公开的蛋白质或191P4D12。术语“191P4D12相关蛋白质”是指具有4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或超过25个氨基酸;或至少30、35、40、45、50、55、60、65、70、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、

195、200、225、250、275、300、325、330、335、339个或更多个氨基酸的多肽片段或191P4D12蛋白序列。术语“191P4D12”可与连接蛋白-4互换使用。

[0262] 5.2治疗癌症的方法

[0263] 不适合顺铂的患者的尿道上皮癌和膀胱癌(包括局部晚期尿道上皮癌、转移性尿道上皮癌、局部晚期膀胱癌和转移性膀胱癌)是特别难以治疗的疾病。典型地,这些患者体虚,患有除其尿道上皮癌/膀胱癌之外的多种共生病症,并且不能够耐受其他治疗,导致许多患者完全中断疗法。因此,这些患者具有不良预后和很少的治疗选项。本公开部分地基于第一临床试验的结果来展现客观反应,其中恩诺单抗维多汀和帕博利珠单抗的组合作为一线治疗施用于不能接受基于顺铂的化学疗法的患有不可切除的局部晚期或转移性尿道上皮癌(1a/mUC)的患者。本公开因此提供了经证明有效治疗尿道上皮癌和/或膀胱癌(包括局部晚期尿道上皮癌、转移性尿道上皮癌、局部晚期膀胱癌和转移性膀胱癌)患者的方法,所述患者在此情况下由于肾功能或如本文所提供的其他条件不充分而不能接受基于顺铂的化学疗法。在本文所述的结果之前,考虑到该患者群体的病史证实如此难以治疗,因此本文所提供的方法是否会有效存在相当大的不确定性。如下文进一步描述,所得功效水平特别显著并且惊人。

[0264] 5.2.1治疗一般患者和所选患者的癌症的方法

[0265] 本文提供了受试者(包括不能接受基于顺铂的化学疗法的患有不可切除的局部晚期或转移性尿道上皮癌(1a/mUC)的受试者)的多种癌症的一线和二线治疗方法,其使用结合191P4D12的抗体药物偶联物(ADC)与抗PD-1抗体(例如帕博利珠单抗)组合。

[0266] 在一个方面,本文提供了使用结合191P4D12的ADC和抗PD-1抗体(例如帕博利珠单抗)治疗受试者的癌症的方法。在一些实施方案中,用本文所提供的方法治疗的人类受试者先前未接受过除结合191P4D12的ADC之外的癌症治疗。在某些实施方案中,用本文所提供的方法治疗的人类受试者先前未接受过包括免疫检查点抑制剂(CPI)或由其组成的治疗。在一些实施方案中,CPI为抗PD-1抗体(例如帕博利珠单.抗)。在一些实施方案中,CPI为PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或PD-L2抑制剂(包括但不限于阿特珠单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、德瓦鲁单抗或阿维鲁单.抗)。在特定实施方案中,CPI为阿特珠单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、德瓦鲁单抗或阿维鲁单抗。在某些实施方案中,用本文所提供的方法治疗的人类受试者未接受过针对另一刺激性或共抑制性T细胞受体的剂(包括但不限于CD137激动剂、CTLA 4抑制剂或OX-40激动剂)。在特定实施方案中,针对另一刺激性或共抑制性T细胞受体的剂为CD137激动剂、CTLA 4抑制剂或OX-40激动剂。在一些实施方案中,用本文所提供的方法治疗的人类受试者不适合接受顺铂治疗。在其他实施方案中,用本文所提供的方法治疗的人类受试者不适合接受顺铂治疗并且先前未接受过包括CPI或由CPI组成的治疗。在某些实施方案中,用本文所提供的方法治疗的人类受试者不适合接受顺铂治疗,先前未接受过包括CPI或由CPI组成的治疗,并且在随机分配之前的12个月内未接受过辅助/新辅助基于铂的疗法。在其他实施方案中,用本文所提供的方法治疗的人类受试者不适合接受顺铂治疗,先前未接受过包括CPI或由CPI组成的治疗,在随机分配之前的12个月内未接受过辅助/新辅助基于铂的疗法,并且先前未接受过针对局部晚期或转移性疾病的全身治疗。在一些实施方案中,癌症为尿道上皮癌。在某些实施方案中,癌症为膀胱癌。在某些实施方案中,癌症为肾盂癌。在某些实施方案中,癌症为输尿管癌。在某些实施方案中,癌症为尿道癌。在一个实施

方案中,癌症为局部晚期癌。在另一个实施方案中,癌症为转移癌。在另一个实施方案中,癌症为局部晚期尿道上皮癌。在另一个实施方案中,癌症为不可切除的局部晚期尿道上皮癌。在另一个实施方案中,癌症为转移性尿道上皮癌。在一个实施方案中,癌症为局部晚期膀胱癌。在另一个实施方案中,癌症为转移性膀胱癌。

[0267] 5.2.1.1顺铂不适合的患者

[0268] 对于本文所提供的方法,包括(但不限于)前述段落中的方法,可利用不同条件确定人类受试者的顺铂不适合性。在一个实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:肾功能受损(例如,肾小球滤过率(GFR)或肌酐清除率<60mL/min但≥30mL/min(根据克罗夫特-高尔特式、肾脏疾病饮食调整[MDRD]或24小时尿液来估计))。在某些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:不低于2级的听力损失(例如,CI CTCAE 4.03版≥2级的听力损失)。在某些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:NYHA III级心力衰竭。在一个实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态和肾功能受损。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:肾功能受损和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:肾功能受损和NYHA III级心力衰竭。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、肾功能受损和不低于2级的听力损失。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:肾功能受损、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、肾功能受损和不低于2级的听力损失中的任一者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:肾功能受损、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的任一者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、肾功能受损和不低于2级的听力损失中的任两者的任何组合或排列。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:肾功能受损、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的任两者的任何组合或排列。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、肾功能受损和不低于2级的听力损失中的所有三者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:肾功能受损、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的所有三者。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者先前未接受过针对局部晚期或转移性疾病的全身治疗。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者在随机分配之前的12个月内未接受过辅助/新辅助基于铂的疗法。在本文所提供的方法的一些实施方案中,其中受试者具有2分的ECOG体能状态,受试者(i)血红蛋白≥10g/dL;(ii)GFR≥50mL/min;以及(iii)不具有NYHA III级心力衰竭。

[0269] 可利用本领域中已知和可获得的不同方式确定肾功能受损。对于本文所提供的方法,包括(但不限于)前述段落中的方法,本文提供了各种实施方案来确定人类受试者的肾功能受损。在一个实施方案中,根据肾小球滤过率(GFR)小于60mL/min来确定肾功能受损。

在一些实施方案中,根据GFR小于60但不小于30mL/min来确定肾功能受损。在某些实施方案中,根据GFR小于30但不小于15mL/min来确定肾功能受损。在本段落所提供的方法的一些实施方案中,通过24小时尿液收集来测量GFR。在本段落所提供的方法的其他实施方案中,根据克罗夫特-高尔特标准来估计GFR。在本段落所提供的方法的其他实施方案中,通过肾脏疾病饮食调整[MDRD]来测量GFR。

[0270] 在另一个实施方案中,根据肌酐清除率(CrCl)小于60mL/min来确定肾功能受损。在一些实施方案中,根据CrCl小于60但不小于30mL/min来确定肾功能受损。在某些实施方案中,根据CrCl小于30但不小于15mL/min来确定肾功能受损。在本段落所提供的方法的一些实施方案中,通过24小时尿液收集来测量CrCl。在本段落所提供的方法的其他实施方案中,根据克罗夫特-高尔特标准来估计CrCl。

[0271] 因此,对于本文所提供的方法,包括(但不限于)前述段落中的方法,可利用基于GFR或肌酐清除率的一些特定条件来确定人类受试者的顺铂不适合性。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60mL/min。在一个实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态和CrCl小于60mL/min。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60mL/min和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60mL/min和NYHAIII级心力衰竭。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、GFR小于60mL/min和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60mL/min和不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、GFR小于60mL/min和不低于2级的听力损失中的任一者。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60mL/min和不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的任一者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、GFR小于60mL/min和不低于2级的听力损失中的任两者的任何组合或排列。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60mL/min和不低于2级的听力损失和NYHAIII级心力衰竭中的任两者的任何组合或排列。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、GFR小于60mL/min和不低于2级的听力损失中的所有三者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60mL/min和不低于2级的听力损失和NYHAIII级心力衰竭中的所有三者。在本段落所提供的方法的一些实施方案中,通过24小时尿液收集来测量GFR。在本段落所提供的方法的其他实施方案中,根据克罗夫特-高尔特标准来估计GFR。在本段落所提供的方法的其他实施方案中,通过肾脏疾病饮食调整[MDRD]来测量GFR。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者先前未接受过针对局部晚期或转移性疾病的全身治疗。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者在随机分配之前的12个月内未接受过辅助/新辅助基于铂的疗法。在本文所提供的方法的一些实施方案中,其中受试者具有2分的ECOG体能状态,受试者(i)血红蛋白≥10g/dL;(ii)GFR≥50mL/min;以及(iii)不具有NYHA III级心力衰竭。

[0272] 在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl

小于60mL/min。在一个实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态和CrCl小于60mL/min。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于60mL/min和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于60mL/min和NYHA III级心力衰竭。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、CrCl小于60mL/min和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于60mL/min和不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、CrCl小于60mL/min和不低于2级的听力损失中的任一者。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于60mL/min和不低于2级的听力损失和NYHAIII级心力衰竭中的任一者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、CrCl小于60mL/min和不低于2级的听力损失中的任两者的任何组合或排列。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于60mL/min和不低于2级的听力损失和NYHAIII级心力衰竭中的任两者的任何组合或排列。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、CrCl小于60mL/min和不低于2级的听力损失中的所有三者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于60mL/min和不低于2级的听力损失和NYHAIII级心力衰竭中的所有三者。在本段落所提供的方法的一些实施方案中,通过24小时尿液收集来测量CrCl。在本段落所提供的方法的其他实施方案中,根据克罗夫特-高尔特标准来估计CrCl。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者先前未接受过针对局部晚期或转移性疾病的全身治疗。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者在随机分配之前的12个月内未接受过辅助/新辅助基于铂的疗法。在本文所提供的方法的一些实施方案中,其中受试者具有2分的ECOG体能状态,受试者(i)血红蛋白≥10g/dL;(ii)GFR≥50mL/min;以及(iii)不具有NYHA III级心力衰竭。

[0273] 或者,对于本文所提供的方法,包括(但不限于)前述段落中的方法,可利用基于GFR或肌酐清除率的其他特定条件来确定人类受试者的顺铂不适合性。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60但不小于30mL/min。在一个实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态和GFR小于60但不小于30mL/min。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60但不小于30mL/min和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60但不小于30mL/min和NYHAIII级心力衰竭。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、GFR小于60但不小于30mL/min和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60但不小于30mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、GFR小于60但不小于30mL/min和不低于2级的听力损失中的任一者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60但不小于30mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA

III级心力衰竭中的任一者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、GFR小于60但不小于30mL/min和不低于2级的听力损失中的任两者的任何组合或排列。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60但不小于30mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的任两者的任何组合或排列。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、GFR小于60但不小于30mL/min和不低于2级的听力损失中的所有三者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于60但不小于30mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的所有三者。在本段落所提供的方法的一些实施方案中,通过24小时尿液收集来测量GFR。在本段落所提供的方法的其他实施方案中,根据克罗夫特-高尔特标准来估计GFR。在本段落所提供的方法的其他实施方案中,通过肾脏疾病饮食调整[MDRD]来测量GFR。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者先前未接受过针对局部晚期或转移性疾病的全身治疗。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者在随机分配之前的12个月内未接受过辅助/新辅助基于铂的疗法。在本文所提供的方法的一些实施方案中,其中受试者具有2分的ECOG体能状态,受试者(i)血红蛋白≥10g/dL;(ii)GFR≥50mL/min;以及(iii)不具有NYHA III级心力衰竭。

[0274] 在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于60但不小于30mL/min。在一个实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态和CrCl小于60但不小于30mL/min。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于60但不小于30mL/min和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于60但不小于30mL/min和NYHAIII级心力衰竭。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、CrCl小于60但不小于30mL/min和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于60但不小于30mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、CrCl小于60但不小于30mL/min和不低于2级的听力损失中的任一者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于60但不小于30mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的任一者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、CrCl小于60但不小于30mL/min和不低于2级的听力损失中的任两者的任何组合或排列。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于60但不小于30mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的任两者的任何组合或排列。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、CrCl小于60但不小于30mL/min和不低于2级的听力损失中的所有三者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于60但不小于30mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的所有三者。在本段落所提供的方法的一些实施方案中,通过24小时尿液收集来测量CrCl。在本段落所提供的方法的其他实施方案中,根据克罗夫特-高尔特标准来估计CrCl。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者先前未接

受过针对局部晚期或转移性疾病的全身治疗。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者在随机分配之前的12个月内未接受过辅助/新辅助基于铂的疗法。在本文所提供的方法的一些实施方案中,其中受试者具有2分的ECOG体能状态,受试者(i)血红蛋白≥10g/dL;(ii)GFR≥50mL/min;以及(iii)不具有NYHA III级心力衰竭。

[0275] 类似地,对于本文所提供的方法,包括(但不限于)前述段落中的方法,可利用基于GFR或肌酐清除率的其他特定条件来确定人类受试者的顺铂不适合性。一些实施方案,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于30但不小于15mL/min。在一个实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态和GFR小于30但不小于15mL/min。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于30但不小于15mL/min和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于30但不小于15mL/min和NYHA III级心力衰竭。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、GFR小于30但不小于15mL/min和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于30但不小于15mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、GFR小于30但不小于15mL/min和不低于2级的听力损失中的任一者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于30但不小于15mL/min、不低于2级的听力损失和NYHAIII级心力衰竭中的任一者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、GFR小于30但不小于15mL/min和不低于2级的听力损失中的任两者的任何组合或排列。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于30但不小于15mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的任两者的任何组合或排列。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、GFR小于30但不小于15mL/min和不低于2级的听力损失中的所有三者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:GFR小于30但不小于15mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的所有三者。在本段落所提供的方法的一些实施方案中,通过24小时尿液收集来测量GFR。在本段落所提供的方法的其他实施方案中,根据克罗夫特-高尔特标准来估计GFR。在本段落所提供的方法的其他实施方案中,通过肾脏疾病饮食调整[MDRD]来测量GFR。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者先前未接受过针对局部晚期或转移性疾病的全身治疗。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者在随机分配之前的12个月内未接受过辅助/新辅助基于铂的疗法。在本文所提供的方法的一些实施方案中,其中受试者具有2分的ECOG体能状态,受试者(i)血红蛋白≥10g/dL;(ii)GFR≥50mL/min;以及(iii)不具有NYHAIII级心力衰竭。

[0276] 在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于30但不小于15mL/min。在一个实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态和CrCl小于30但不小于15mL/min。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于30但不小于15mL/min和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组

成:CrCl小于30但不小于15mL/min和NYHAIII级心力衰竭。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、CrCl小于30但不小于15mL/min和不低于2级的听力损失。在其他实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于30但不小于15mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、CrCl小于30但不小于15mL/min和不低于2级的听力损失中的任一者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于30但不小于15mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的任一者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、CrCl小于30但不小于15mL/min和不低于2级的听力损失中的任两者的任何组合或排列。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于30但不小于15mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的任两者的任何组合或排列。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:2分的ECOG体能状态、CrCl小于30但不小于15mL/min和不低于2级的听力损失中的所有三者。在一些实施方案中,用于确定顺铂不适合性的条件包含以下或由以下组成:CrCl小于30但不小于15mL/min、不低于2级的听力损失和NYHA III级心力衰竭中的所有三者。在本段落所提供的方法的一些实施方案中,通过24小时尿液收集来测量CrCl。在本段落所提供的方法的其他实施方案中,根据克罗夫特-高尔特标准来估计CrCl。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者先前未接受过针对局部晚期或转移性疾病的全身治疗。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者在随机分配之前的12个月内未接受过辅助/新辅助基于铂的疗法。在本文所提供的方法的一些实施方案中,其中受试者具有2分的ECOG体能状态,受试者(i)血红蛋白≥10g/dL;(ii)GFR≥50mL/min;以及(iii)不具有NYHA III级心力衰竭。

[0277] 5.2.1.2其他患者人口统计数据

[0278] 此外,可使用本文所提供的方法的人类受试者是具有各种其他条件的人类受试者。在一个实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可患有组织学上证实的局部晚期或转移性尿道上皮(以前称为移行细胞)癌(例如,膀胱癌、肾盂癌、输尿管癌或尿道癌)。在一些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可适合CPI疗法。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可患有根据RECIST 1.1版的可测量疾病。在其他实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可在先前辐照场中出现病变,并且该病变已经发展到被认为是可测量的。在其他实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可具有0分的ECOG体能状态。在其他实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可具有1分的ECOG体能状态。在其他实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可具有2分的ECOG体能状态。在其他实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可具有1分至2分的ECOG体能状态。在其他实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可具有1分或2分的ECOG体能状态。在其他实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可具有0分至1分的ECOG体能状态。在其他实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可具有0分或1分的ECOG体能状态。在其他实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可具有0分至2分的ECOG体能状态。在其他实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可具有0分或2分的ECOG体能状态。在其他实施方案中,本

文所提供的方法所用于的人类受试者可具有0分、1分或2分的ECOG体能状态。在一个实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可具有≥3个月的预期寿命。本段落中提供的方法的一些实施方案可以具有前述实施方案的任何实施方案的任何组合或排列。

[0279] 在本文所提供的方法的其他实施方案中,包括前述段落的方法,可使用本文所提供的方法的人类受试者是具有各种其他条件的人类受试者。在一个实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)不低于1500/μL。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血红蛋白不低于9g/dL。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血红蛋白不低于9g/dL,其中受试者不具有促红细胞生成素依赖性并且其中受试者在治疗前2周内未接受过浓缩红细胞(pRBC)输血。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血红蛋白不低于5.6mmol/L。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血红蛋白不低于5.6mmol/L,其中受试者不具有促红细胞生成素依赖性并且其中受试者在治疗前2周内未接受过浓缩红细胞(pRBC)输血。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血清胆红素不超过1.5倍正常值上限(ULN),直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ILN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:CrCl不小于30mL/min。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:GFR不小于30mL/min。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:CrCl或GFR不小于30mL/min。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:CrCl不小于30mL/min,其中受试者的肌酐水平>1.5×机构ULN和/或≤1.5ULN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:GFR不小于30mL/min,其中受试者的肌酐水平>1.5×机构ULN和/或≤1.5ULN。在另一个实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)不超过3倍ULN。在一个实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL和血小板计数不低于100,000/μL。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL和血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL和血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL和CrCl或GFR不小于30mL/min。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL和CrCl不小于30mL/min,其中所受试者的肌酐水平>1.5×机构ULN和/或≤1.5ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL和ALT与AST不超过3倍ULN。在其他

实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL和血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L。在一个实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL和血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ILN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL和CrCl或GFR不小于30mL/min。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL和ALT与AST不超过3倍ULN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L和血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L和CrCl或GFR不小于30mL/min。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L和ALT与AST不超过3倍ULN。在一个实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ILN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和CrCl不小于30mL/min。在另一个实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和ALT与AST不超过3倍ULN。在另一个实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:CrCl或GFR不小于30mL/min和ALT与AST不超过3倍ULN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,和血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,和血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ILN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,和CrCl或GFR不小于30mL/min。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,和ALT与AST不超过3倍ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,和血清胆红素不超过1.5倍ILN或对于患有吉尔伯特病的患者不超过3倍ULN。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,和CrCl或GFR不小于30mL/min。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,和ALT与AST不超过3倍ULN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血清胆红素不超过

1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和CrCl或GFR不小于30mL/min。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ILN,和ALT与AST不超过3倍ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,和血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,和CrCl或GFR不小于30mL/min。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,和ALT与AST不超过3倍ULN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和CrCl或GFR不小于30mL/min。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和ALT与AST不超过3倍ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和CrCl或GFR不小于30mL/min。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和ALT与AST不超过3倍ULN。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,和血清胆红素不超过1.5倍uLN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN。在其

他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,和CrCl或GFR不小于30mL/min。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,和ALT与AST不超过3倍ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和CrCl或GFR不小于30mL/min。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和ALT与AST不超过3倍ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和CrCl或GFR不小于30mL/min。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和ALT与AST不超过3倍ULN。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和CrCl或GFR不小于30mL/min。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和ALT与AST不超过3倍ULN。在其他实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数

不低于100,000/μL,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和CrCl或GFR不小于30mL/min。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,和ALT与AST不超过3倍ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血清胆红素不超过1.5倍ILN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ILN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在某些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ILN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ILN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ILN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ILN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ILN,直接胆红素≤ILN,其中人类受试者具有总胆红素水平＞1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN中的任一者。在一些实施方案

中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ILN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ILN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN中的任两者的任何组合或排列。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN中的任三者的任何组合或排列。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN中的任四者的任何组合或排列。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ILN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN中的任五者的任何组合或排列。在一些实施方案中,可使用本文所提供的方法的人类受试者还具有以下条件:绝对嗜中性粒细胞计数不低于1500/μL,血小板计数不低于100,000/μL,血红蛋白不低于9g/dL或5.6mmol/L,血清胆红素不超过1.5倍ULN,直接胆红素≤ULN,其中人类受试者具有总胆红素水平>1.5×ULN的条件,或对于患有吉尔伯特病的患者血清胆红素不超过3倍ULN,CrCl或GFR不小于30mL/min,和ALT与AST不超过3倍ULN中的所有六者。

[0280] 在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者在用本文所提供的任何方法治疗之前至少1年可之前已通过手术或放射疗法治疗过前列腺癌,其中受试者无前列腺癌并且其中(i)如果受试者已经进行或接受过根治性前列腺切除术,则受试者在用本文所提供的任何方法治疗之前>1年必须具有无法检测到的PSA,(ii)如果受试者已经接受过放射,则受试者的PSA倍增时间>1年(基于间隔>1个月确定的至少3个值)并且总PSA值不符合Phoenix生化复发标准(例如,高于最低点<2.0ng/mL)。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可患有未经治疗的低风险前列腺癌,其中受试者的格里森评分(Gleason score)≤6,接受主动监测且PSA倍增时间>1年(基于间隔>1个月确定的至少3个值)。

[0281] 在本文所提供的方法的其他实施方案中,包括前述段落的方法,可使用本文所提供的方法的人类受试者是不含某些条件的人类受试者。在一个实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者之前未接受过任何CPI治疗。CPI被定义为PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或PD-L2抑制剂(包括但不限于阿特珠单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、德瓦鲁单抗或阿维鲁单抗)。在一些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者未接受过PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或PD-L2抑制剂。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者未接受过阿特珠单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、德瓦鲁单抗或阿维鲁单抗。在某些实施

方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者之前未接受过任何针对另一刺激性或共抑制性T细胞受体的剂(包括但不限于CD137激动剂、CTLA 4抑制剂或OX-40激动剂)的治疗。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者之前未接受过任何CD137激动剂、CTLA 4抑制剂或OX-40激动剂的治疗。在一个实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可未患超过2级的感觉或运动神经病变。在一个实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可未患活动性中枢神经系统转移。在一个实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可未患不受控制的糖尿病。在一个实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可未患超过2级的感觉或运动神经病变以及未患活动性中枢神经系统转移。在一些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可未患超过2级的感觉或运动神经病变以及未患不受控制的糖尿病。在其他实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可未患超过2级的感觉或运动神经病变,未患活动性中枢神经系统转移,以及未患不受控制的糖尿病。在一些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可未患超过2级的感觉或运动神经病变,未患活动性中枢神经系统转移,以及未患不受控制的糖尿病。在一些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可具有以下中的任两者:未患超过2级的感觉或运动神经病变,未患活动性中枢神经系统转移,以及未患不受控制的糖尿病的任何组合或排列。在一些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可具有以下中的所有三者:未患超过2级的感觉或运动神经病变,未患活动性中枢神经系统转移,以及未患不受控制的糖尿病。在本段落中提供的方法的一个实施方案中,通过血红蛋白A1c(HbA1c)不低于8%来确定不受控制的糖尿病。在本段落所提供的方法的一些实施方案中,通过HbA1c在7%与8%之间并且伴随有不另说明的相关糖尿病症状来确定不受控制的糖尿病。在本段落中提供的方法的其他实施方案中,相关糖尿病症状包含多尿或由其组成。在本段落中提供的方法的一些其他实施方案中,相关糖尿病症状包含烦渴或由其组成。在本段落中提供的方法的其他实施方案中,相关糖尿病症状包含多尿和烦渴两者或由其组成。

[0282] 在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可没有与先前治疗相关的持续临床显著毒性(2级或更高)。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可没有与先前治疗相关的持续临床显著毒性(2级或更高),其中先前治疗为放射疗法或手术。在一个实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可未患需要高剂量类固醇(例如,>10毫克/天的泼尼松(prednisone)或等效药物)或其他免疫抑制药物的疾患。在一个实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可未患需要高剂量类固醇或其他免疫抑制药物的疾患,其中类固醇或其他免疫抑制药物不是吸入或局部类固醇。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可未曾使用恩诺单抗维多汀或其他基于MMAE的ADC治疗过尿道上皮癌。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者在用本文所提供的方法治疗之前3年内可没有另一种侵袭性恶性肿瘤的病史。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可没有先前诊断的恶性肿瘤的残留疾病的证据。在某些实施方案中,在首次服用恩诺单抗维多汀时,本文所提供的方法所用于的人类受试者可未接受过针对活动性感染的全身抗微生物治疗,其中感染是病毒、细菌或真菌感染。在首次服用恩诺单抗维多汀时,针对活动性感染(病毒、细菌或真菌)的全身抗微生物治疗。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可没有阳性乙型肝

炎表面抗原和/或抗乙型肝炎核心抗体。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可没有活动性丙型肝炎感染或已知的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可没有活动性结核病。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者在首次服用恩诺单抗维多汀之前6个月内可没有脑血管事件(例如中风或短暂性脑缺血发作)、不稳定型心绞痛、心肌梗死或与NYHA IV级一致的心脏症状(包括充血性心力衰竭)的记录病史。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者在用本文所提供的方法治疗之前2周内可没有接受过放射治疗或大手术。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可未在用本文所提供的方法治疗前4周未完成化学疗法、生物制剂或研究药物的治疗。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可对恩诺单抗维多汀或恩诺单抗维多汀药物制剂中含有的任何赋形剂(包括组氨酸、二水合海藻糖和聚山梨醇酯20)没有已知的严重(≥3级)超敏反应。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可对帕博利珠单抗或帕博利珠单抗药物制剂中含有的任何赋形剂没有已知的严重(≥3级)超敏反应。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可没有活动性角膜炎或角膜溃疡。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可在过去2年内没有需要全身治疗(例如,使用疾病改善剂、皮质类固醇或免疫抑制药物)的活动性自身免疫性疾病。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可在过去2年内没有需要全身治疗的活动性自身免疫性疾病,其中全身治疗包含疾病改善剂、皮质类固醇或免疫抑制药物。在一些实施方案中,全身治疗不是替代疗法(例如,甲状腺素、胰岛素或用于治疗肾上腺或垂体功能不全的生理皮质类固醇替代疗法)。在一些实施方案中,全身治疗不是甲状腺素、胰岛素或用于治疗肾上腺或垂体功能不全的生理皮质类固醇替代疗法。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可没有特发性肺纤维化、机化性肺炎、药物性肺炎、特发性肺炎病史,或在筛查胸部CT扫描中没有活动性肺炎的证据。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者先前可没有进行过同种异体干细胞或实体器官移植。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可在用本文所提供的方法治疗之前30天内可没有接种过活的减毒疫苗。在特定实施方案中,活疫苗是麻疹、腮腺炎、风疹、水痘/带状疱疹(水痘)、黄热病、狂犬病、BCG或伤寒疫苗。在特定实施方案中,活的减毒疫苗是鼻内流感疫苗。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者可没有会损害受试者接受或耐受本文所提供的方法的能力的潜在医学状况。

[0283] 在本文所提供的方法的一些实施方案中,通过24小时尿液收集来测量CrCl。在本文所提供的方法的其他实施方案中,根据克罗夫特-高尔特标准来估计CrCl。

[0284] 在本文所提供的方法的一些实施方案中,通过24小时尿液收集来测量GFR。在本文所提供的方法的其他实施方案中,根据克罗夫特-高尔特标准来估计GFR。在本段落所提供的方法的其他实施方案中,通过肾脏疾病饮食调整[MDRD]来测量GFR。

[0285] 在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者已用一种或多种其他癌症治疗进行治疗。在本文所提供的方法的某些实施方案中,尿道上皮癌,包括局部晚期或转移性尿道上皮癌,已用一种或多种其他癌症治疗进行治疗。

[0286] 在一些实施方案中,本文所述的CPI可包含本章节(章节5.2.1)中所述的任何CPI或由其组成。

[0287] 在本文所提供的所有方法和前述段落具体描述的那些方法中:章节3、5.2、5.3、5.4、5.5和6中描述了可使用的ADC,本文中并且本章节(章节5.2)和章节3和6中举例说明了选择用于治疗的患者,本章节(章节5.2)、下述章节5.4、5.6、5.7和6中描述了施用治疗剂的给药方案和药物组合物,本文中描述了并且本章节(章节5.2,包括5.2.1和5.2.2)和章节6中举例说明了可用于鉴定治疗剂、选择患者、测定这些方法的结果和/或以任何方式充当这些方法的标准的生物标志物,生物标志物可如章节5.8中所述或如本领域中所知来测定,本章节(章节5.2,包括章节5.2.1.4)和章节3和6中描述了本文所提供的方法的治疗结果,本文所提供的方法的其他治疗结果可为本文所述的生物标志物的改进,例如本章节(章节5.2,包括5.2.2)和章节3和6中所述并且举例说明的那些生物标志物,并且本章节(章节5.2)和章节5.5中描述了包括ADC和其他治疗剂的组合疗法。因此,本领域技术人员应了解,本文所提供的方法包括如上文和下文所述的患者、治疗剂、给药方案、生物标志物和治疗结果的所有排列和组合。

[0288] 在某些实施方案中,本文所提供的方法用于治疗患有尿道上皮癌的受试者,所述尿道上皮癌表达191P4D12 RNA、表达191P4D12蛋白,或表达191P4D12RNA与191P4D12蛋白。在一个实施方案中,本文所提供的方法用于治疗患有尿道上皮癌的受试者,所述尿道上皮癌表达191P4D12RNA、表达191P4D12蛋白,或表达191P4D12 RNA与191P4D12蛋白。

[0289] 在某些实施方案中,本文所提供的方法用于治疗患有局部晚期尿道上皮癌的受试者,所述局部晚期尿道上皮癌表达191P4D12 RNA、表达191P4D12蛋白,或表达191P4D12 RNA与191P4D12蛋白。在一个实施方案中,本文所提供的方法用于治疗患有局部晚期尿道上皮癌的受试者,所述尿道上皮癌表达191P4D12RNA、表达191P4D12蛋白,或表达191P4D12 RNA与191P4D12蛋白。

[0290] 在某些实施方案中,本文所提供的方法用于治疗患有转移癌的受试者,所述转移癌表达191P4D12 RNA、表达191P4D12蛋白,或表达191P4D12 RNA与191P4D12蛋白。在一个实施方案中,本文所提供的方法用于治疗患有转移性尿道上皮癌的受试者,所述转移性尿道上皮癌表达191P4D12 RNA、表达191P4D12蛋白,或表达191P4D12 RNA与191P4D12蛋白。

[0291] 在一些实施方案中,癌症中的191P4D12RNA表达是通过多核苷酸杂交、测序(评估序列的相对丰度)和/或PCR(包括RT-PCR)来测定。在一些实施方案中,癌症中的191P4D12蛋白质表达是通过IHC、荧光活化细胞分选(FACS)分析和/或蛋白质印迹(westernblotting)测定。在一些实施方案中,通过超过一种方法来测定癌症中的191P4D12蛋白表达。在一些实施方案中,癌症中的191P4D12蛋白表达是通过两种IHC方法测定。

[0292] 在一些实施方案中,局部晚期或转移性尿道上皮癌在组织学上、细胞学上、或组织学上与细胞学上得到确认。在一些实施方案中,局部晚期或转移性膀胱癌在组织学上、细胞学上、或组织学上与细胞学上得到确认。

[0293] 在一些实施方案中,受试者具有内脏转移。在一些实施方案中,受试者患有仅淋巴结疾病。在一些实施方案中,疾病起源部位在上尿道中。在一些实施方案中,疾病起源部位在下尿道中。

[0294] 在一些实施方案中,受试者具有大于或等于10的PD-L1表达联合阳性分数(CPS)。PD-L1蛋白表达通过使用联合阳性分数(CPS)来确定,即PD-L1阳性细胞(即肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞)的数量除以存活肿瘤细胞总数,然后乘以100。在一些实施方案中,受试者

具有小于10的PD-L1表达CPS。连接蛋白H-分数范围为0-300,基于以下计算:H-分数=[(0×阴性细胞%)+(1×弱阳性细胞%)+(2×中度阳性细胞%)+(3×强阳性细胞%)]。尿道上皮癌的中位H评分一般为260-270。在一些实施方案中,受试者具有介于0与300之间的连接蛋白-4H-分数。在一些实施方案中,受试者具有介于0与250之间、0与200之间、0与150之间、0与100之间或0与50之间的连接蛋白-4H-分数。在一些实施方案中,受试者具有介于0与200之间的连接蛋白-4H-分数。

[0295] 5.2.1.3检查点抑制剂和与帕博利珠单抗的组合疗法

[0296] 检查点抑制剂

[0297] 在一些实施方案中,可用本文所提供的方法治疗的受试者具有某些表型或基因型特征。在一些实施方案中,受试者具有本文所述的表型或基因型特征的任何排列和组合。

[0298] 在一些实施方案中,表型或基因型特征在组织学上、细胞学上、或组织学上与细胞学上已测定。在本文所提供的方法的一些实施方案中,基于最近分析的组织,如美国临床肿瘤学会/美国病理学家学会(ASCO/CAP)标准中所述对表型和/或基因型特征进行组织学和/或细胞学测定,所述标准通过引用整体并入本文。在一些实施方案中,通过包括下一代测序(例如Illumina,Inc的NGS)在内的测序、DNA杂交和/或RNA杂交来测定表型或基因型特征。

[0299] 在本文所提供的方法(包括本章节(章节5.2)中所提供的方法,例如本段落和前述段落中所提供的方法)的各种方面或实施方案中,本文提供方法的人类受试者之前未接受过任何CPI治疗。CPI被定义为PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或PD-L2抑制剂(包括但不限于阿特珠单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、德瓦鲁单抗或阿维鲁单抗)。在一些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者先前未接受过PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或PD-L2抑制剂的治疗。在某些实施方案中,本文所提供的方法所用于的人类受试者先前未接受过阿特珠单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、德瓦鲁单抗或阿维鲁单抗的治疗。如本文所用,术语“免疫检查点抑制剂”或“检查点抑制剂”(CPI)是指完全或部分地减少、抑制、干扰或调节一种或多种检查点蛋白质的分子。已知多种检查点蛋白质,例如CTLA-4和其配体CD80和CD86;以及PD-1和其配体PD-L1和PD-L2(Pardoll,NatureReviewsCancer,2012,12,252-264)。其他示例性检查点蛋白质包括LAG-3、B7、TIM3(HAVCR2)、OX40(CD134)、GITR、CD137、CD40、VTCN1、IDO1、CD276、PVRIG、TIGIT、CD25(IL2RA)、IFNAR2、IFNAR1、CSF1R、VSIR(VISTA)或HLA。这些蛋白质似乎担负着T细胞反应的共刺激或抑制性相互作用。免疫检查点蛋白质似乎调控和维持自身耐受以及生理免疫反应的持续时间和幅度。免疫检查点抑制剂包括抗体或源自抗体。

[0300] 在某些实施方案中,本文所提供的方法用的检查点抑制剂可为针对癌症中上调的检查点蛋白质的抑制剂或活化剂。在一些具体实施方案中,本文所提供的方法用的检查点抑制剂可为针对检查点蛋白质的抑制剂或活化剂,所述检查点蛋白质包括LAG-3、B7、TIM3(HAVCR2)、OX40(CD134)、GITR、CD137、CD40、VTCN1、IDO1、CD276、PVRIG、TIGIT、CD25(IL2RA)、IFNAR2、IFNAR1、CSF1R、VSIR(VISTA)或HLA。在一些实施方案中,本文所提供的方法用的检查点抑制剂可为选自由以下组成的组的抑制剂或活化剂:PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG-3抑制剂、B7抑制剂、TIM3(HAVCR2)抑制剂、OX40(CD134)抑制剂、GITR激动剂、CD137激动剂、或CD40激动剂、VTCN1抑制剂、IDO1抑制剂、CD276抑制剂、PVRIG抑制剂、TIGIT抑制剂、CD25(IL2RA)抑制剂、IFNAR2抑制剂、IFNAR1抑制

剂、CSF1R抑制剂、VSIR(VISTA)抑制剂或靶向HLA的治疗剂。这类抑制剂、活化剂或治疗剂进一步提供于下文中。

[0301] 在一些实施方案中,检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,CTLA-4抑制剂为抗CTLA-4抗体。抗CTLA-4抗体的实例包括(但不限于)美国专利第5,811,097号、第5,811,097号、第5,855,887号、第6,051,227号、第6,207,157号、第6,682,736号、第6,984,720号和第7,605,238号中所述的那些抗体,所述专利都通过引用整体并入本文。在一个实施方案中,抗CTLA-4抗体为曲美单抗(tremelimumab)(也称为替西单抗(ticilimumab)或CP-675,206)。在另一个实施方案中,抗CTLA-4抗体为伊匹单抗(ipilimumab)(也称为MDX-010或MDX-101)。伊匹单抗为结合于CTLA-4的完全人类单克隆IgG抗体。伊匹单抗以商品名Yervoy™市售。

[0302] 在某些实施方案中,检查点抑制剂为PD-1/PD-L1抑制剂。PD-1/PD-L1抑制剂的实例包括(但不限于)美国专利第7,488,802号、第7,943,743号、第8,008,449号、第8,168,757号、第8,217,149号,以及PCT专利申请公布第WO2003042402号、第WO2008156712号、第WO2010089411号、第WO2010036959号、第WO2011066342号、第WO2011159877号、第WO2011082400号和第WO2011161699号中所述的那些抑制剂,所述文献都通过引用整体并入本文。

[0303] “PD-1拮抗剂”是指阻断癌细胞上表达的PD-L1与免疫细胞(T细胞、B细胞或自然杀伤T细胞)上表达的PD-1结合,并且在具体实施方案中还阻断癌细胞上表达的PD-L2与免疫细胞表达的PD-1结合的任何化合物或生物分子。PD-1和其配体的替代名称或同义词包括:PD-1的替代名称或同义词包括:PDCD1、PD1、CD279和SLEB2;PD-L1的替代名称或同义词包括PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274和B7-H;以及PD-L2的替代名称或同义词包括PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc和CD273。在治疗人类个体的本发明的任何治疗方法、药物和用途中,PD-1拮抗剂阻断人PD-L1与人PD-1的结合,并且在特定实施方案中阻断人PD-L1和PD-L2与人PD-1的结合。人PD-1氨基酸序列可在NCBI LocusNo.:NP_005009中找到。人PD-L1和PD-L2氨基酸序列分别可在NCBI LocusNo.:NP_054862和NP_079515中找到。

[0304] 在一些实施方案中,检查点抑制剂为PD-1抑制剂或拮抗剂。在一个实施方案中,PD-1抑制剂或拮抗剂为抗PD-1抗体。在一个实施方案中,抗PD-1抗体为BGB-A317、纳武单抗(也称为ONO-4538、BMS-936558或MDX1106)或帕博利珠单抗(也称为MK-3475、SCH 900475,或兰利珠单抗(lambrolizumab))。在一个实施方案中,抗PD-1抗体为纳武单抗。纳武单抗为人类IgG4抗PD-1单克隆抗体,并且以商品名Opdivo™市售。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体为帕博利珠单抗。帕博利珠单抗为人源化单克隆IgG4抗体并且以商品名Keytruda™市售。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体为人源化抗体CT-011。单独施用CT-011在治疗复发的急性骨髓白血病(AML)时未显示反应。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体为融合蛋白AMP-224。在另一个实施方案中,PD-1抗体为BGB-A317。BGB-A317为一种单克隆抗体,其结合Fcγ受体I的能力被明确地加以工程化,并且其对PD-1具有独特的结合标签、高亲和力和优异的靶标特异性。在一个实施方案中,PD-1抗体为赛咪单抗(cemiplimab)。在另一个实施方案中,PD-1抗体为康勒珠单抗(camrelizumab)。在另一个实施方案中,PD-1抗体为辛替单抗(sintilimab)。在一些实施方案中,PD-1抗体为替雷利珠单抗(tislelizumab)。在某些实施方案中,PD-1抗体为TSR-042。在另一个实施方案中,PD-1抗体为PDR001。在另一个实施方案

中,PD-1抗体为特瑞普利单抗(toripalimab)。

[0305] 在某些实施方案中,检查点抑制剂为PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂为抗PD-L1抗体。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体为MEDI4736(德瓦鲁单抗)。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体为BMS-936559(也称为MDX-1105-01)。在另一个实施方案中,PD-L1抑制剂为阿特珠单抗(也称为MPDL3280A,和Tecentriq®)。在另一个实施方案中,PD-L1抑制剂为阿维鲁单抗。

[0306] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为PD-L2抑制剂。在一个实施方案中,PD-L2抑制剂为抗PD-L2抗体。在一个实施方案中,抗PD-L2抗体为rHIgM12B7A。

[0307] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)抑制剂。在一个实施方案中,LAG-3抑制剂为可溶性Ig融合蛋白IMP321(Brignone等人,J.Immunol.,2007,179,4202-4211)。在另一个实施方案中,LAG-3抑制剂为BMS-986016。

[0308] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为B7抑制剂。在一个实施方案中,B7抑制剂为B7-H3抑制剂或B7-H4抑制剂。在一个实施方案中,B7-H3抑制剂为抗B7-H3抗体MGA271(Loo等人,Clin.Cancer Res.,2012,3834)。

[0309] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为TIM3(T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3)抑制剂(Fourcade等人,J.Exp.Med.,2010,207,2175-86;Sakuishi等人,J.Exp.Med.,2010,207,2187-94)。

[0310] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为OX40(CD134)激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂为抗OX40抗体。在一个实施方案中,抗OX40抗体为抗OX-40。在另一个实施方案中,抗OX40抗体为MEDI6469。

[0311] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为GITR激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂为抗GITR抗体。在一个实施方案中,抗GITR抗体为TRX518。

[0312] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为CD137激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂为抗CD137抗体。在一个实施方案中,抗CD137抗体为优瑞路单抗(urelumab)。在另一个实施方案中,抗CD137抗体为PF-05082566。

[0313] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为CD40激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂为抗CD40抗体。在一个实施方案中,抗CD40抗体为CF-870,893。

[0314] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为重组人类白细胞因子-15(rhIL-15)。

[0315] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为VTCN抑制剂。在一个实施方案中,VTCN抑制剂为FPA150。

[0316] 在一个实施方案中,检查点抑制剂为IDO抑制剂。在一个实施方案中,IDO抑制剂为INCB024360。在另一个实施方案中,IDO抑制剂为吲哚莫德(indoximod)。在一个实施方案中,IDO抑制剂为艾帕斯塔(epacadostat)。在另一个实施方案中,IDO抑制剂为BMS986205。在另一个实施方案中,IDO抑制剂为那沃莫德(Navoximod)。在一个实施方案中,IDO抑制剂为PF-06840003。在另一个实施方案中,IDO抑制剂为KHK2455。在另一个实施方案中,IDO抑制剂为RG70099。在一个实施方案中,IDO抑制剂为IOM-E。在另一个实施方案中,IDO抑制剂为或IOM-D。

[0317] 在一些实施方案中,检查点抑制剂为TIGIT抑制剂。在某些实施方案中,TIGIT抑制剂为抗TIGIT抗体。在一个实施方案中,TIGIT抑制剂为M TIG7192A。在另一个实施方案中,

TIGIT抑制剂为BMS-986207。在另一个实施方案中,TIGIT抑制剂为OMP-313M32。在一个实施方案中,TIGIT抑制剂为MK-7684。在另一个实施方案中,TIGIT抑制剂为AB154。在另一个实施方案中,TIGIT抑制剂为CGEN-15137。在一个实施方案中,TIGIT抑制剂为SEA-TIGIT。在另一个实施方案中,TIGIT抑制剂为ASP8374。在另一个实施方案中,TIGIT抑制剂为AJUD008。

[0318] 在一些实施方案中,检查点抑制剂为VSIR抑制剂。在某些实施方案中,VSIR抑制剂为抗VSIR抗体。在一个实施方案中,VSIR抑制剂为MTIG7192A。在另一个实施方案中,VSIR抑制剂为CA-170。在另一个实施方案中,VSIR抑制剂为JNJ 61610588。在一个实施方案中,VSIR抑制剂为HMBD-002。

[0319] 在一些实施方案中,检查点抑制剂为TIM3抑制剂。在某些实施方案中,TIM3抑制剂为抗TIM3抗体。在一个实施方案中,TIM3抑制剂为AJUD009。

[0320] 在一些实施方案中,检查点抑制剂为CD25(IL2RA)抑制剂。在某些实施方案中,CD25(IL2RA)抑制剂为抗CD25(IL2RA)抗体。在一个实施方案中,CD25(IL2RA)抑制剂为达利珠单抗(daclizumab)。在另一个实施方案中,CD25(IL2RA)抑制剂为巴利昔单抗(basiliximab)。

[0321] 在一些实施方案中,检查点抑制剂为IFNAR1抑制剂。在某些实施方案中,IFNAR1抑制剂为抗IFNAR1抗体。在一个实施方案中,IFNAR1抑制剂为安氟单抗(anifrolumab)。在另一个实施方案中,IFNAR1抑制剂为丝法力单抗(sifalimumab)。

[0322] 在一些实施方案中,检查点抑制剂为CSF1R抑制剂。在某些实施方案中,CSF1R抑制剂为抗CSF1R抗体。在一个实施方案中,CSF1R抑制剂为吡昔替尼(pexidartinib)。在另一个实施方案中,CSF1R抑制剂为埃玛图单抗(emactuzumab)。在另一个实施方案中,CSF1R抑制剂为卡比拉单抗(cabiralizumab)。在一个实施方案中,CSF1R抑制剂为ARRY-382。在另一个实施方案中,CSF1R抑制剂为BLZ945。在另一个实施方案中,CSF1R抑制剂为AJUD010。在一个实施方案中,CSF1R抑制剂为AMG820。在另一个实施方案中,CSF1R抑制剂为IMC-CS4。在另一个实施方案中,CSF1R抑制剂为JNJ-40346527。在一个实施方案中,CSF1R抑制剂为PLX5622。在另一个实施方案中,CSF1R抑制剂为FPA008。

[0323] 在一些实施方案中,检查点抑制剂为靶向HLA的治疗剂。在某些实施方案中,靶向HLA的治疗剂为抗HLA抗体。在一个实施方案中,靶向HLA的治疗剂为GSK01。在另一个实施方案中,靶向HLA的治疗剂为IMC-C103C。在另一个实施方案中,靶向HLA的治疗剂为IMC-F106C。在一个实施方案中,靶向HLA的治疗剂为IMC-G107C。在另一个实施方案中,靶向HLA的治疗剂为ABBV-184。

[0324] 适当时,本文所述的方法可与如本文所述的一种或多种第二活性剂组合使用,用于治疗本文所述和本领域中所了解的疾病。

[0325] PD-1拮抗剂和帕博利珠单抗

[0326] 本文提供了使用结合191P4D12的抗体药物偶联物(ADC)与帕博利珠单抗组合治疗受试者,包括不能接受基于顺铂的化学疗法的患有不可切除的局部晚期或转移性尿道上皮癌(1a/mUC)的受试者的各种癌症的方法。在某些实施方案中,治疗是一线治疗。在其他实施方案中,治疗是二线治疗。

[0327] “帕博利珠单抗”(以前称为MK-3475、SCH900475和兰利珠单抗)在本文中也称为“pembro”,是一种人源化IgG4 mAb,其结构在WHO DrugInformation,第27卷,第2期,第161-

162页(2013)中描述,并且包含表4中描述的重链和轻链氨基酸序列和CDR。帕博利珠单抗已获得美国FDA批准,如KEYTRUDA™(Merck&Co.,Inc.,Rahway,NJ,USA;美国首次批准2014年,2021年3月更新)的处方信息中所述。

[0328] 如本文所用,与帕博利珠单抗序列有关的"帕博利珠单抗变体"或"其变体"意指包含与帕博利珠单抗中的重链和轻链序列基本相同的重链和轻链序列的单克隆抗体,除了在轻链CDR之外的位置具有三个、两个或一个保守氨基酸取代以及在重链CDR之外具有六个、五个、四个、三个、两个或一个保守氨基酸取代,例如变异位置位于FR区或恒定区,并且任选地缺失重链的C末端赖氨酸残基。换句话说,帕博利珠单抗和帕博利珠单抗变体包含相同的CDR序列,但由于分别在其全长轻链和重链序列中的不超过三个或六个其他位置具有保守氨基酸取代而彼此不同。帕博利珠单抗变体在以下特性方面与帕博利珠单抗基本相同:对PD-1的结合亲和力以及阻断PD-L1和PD-L2与PD-1结合的能力。

[0329] 在一个实施方案中,可用于本发明的治疗、药物和用途中的PD-1拮抗剂包括特异性结合于PD-1或PD-L1,并且优选地特异性结合于人PD-1或人PD-L1的单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段。mAb可以是人类抗体、人源化抗体或嵌合抗体,并且可以包括人恒定区。在一些实施方案中,人恒定区选自由IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区组成的组,并且在一些实施方案中,人恒定区是IgG1或IgG4恒定区。在一些实施方案中,抗原结合片段选自由Fab、Fab′-SH、F(ab′)2、scFv和Fv片段组成的组。

[0330] 在美国专利第US7488802号、第US7521051号、第US8008449号、第US8354509号和第US8168757号以及国际申请公布第WO2004/004771号、第WO2004/072286号、第WO2004/056875号、第US2011/0271358号和第WO2008/156712号中描述了与人PD-1结合并且可用于本发明的治疗方法、药物和用途的mAb的实例。在本发明的治疗方法、药物和用途中可用作PD-1拮抗剂的特定抗人PD-1mAb包括:帕博利珠单抗(也称为MK-3475),一种人源化IgG4mAb,其结构在WHO Drug Information,第27卷,第2期,第161-162页(2013)中描述,并且包含表2中描述的重链和轻链氨基酸序列;纳武单抗(BMS-936558),一种人IgG4 mAb,其结构在WHO Drug Information,第27卷,第1期,第68-69页(2013)中描述,并且包含表2所示的重链和轻链氨基酸序列;人源化抗体h409A11、h409A16和h409A17,其在WO2008/156712中描述;和MedImmune正在开发的AMP-514;赛咪单抗;康勒珠单抗;辛替单抗;替雷利珠单抗;和特瑞普利单抗。本文考虑使用的其他抗PD-1抗体包括MEDI0680(美国专利第8609089号)、BGB-A317(美国专利公布第2015/0079109号)、INCSHR1210(SHR-1210)(PCT国际申请公布第WO2015/085847号)、REGN-2810(PCT国际申请公布第WO2015/112800号)、PDR001(PCT国际申请公布第WO2015/112900号)、TSR-042(ANB011)(PCT国际申请公布第WO2014/179664号)和STI-1110(PCT国际申请公布第WO2014/194302号)。

[0331] US8383796中描述了与人PD-L1结合并可用于本发明的治疗方法、药物和用途的mAb的实例。在本发明的治疗方法、药物和用途中可用作PD-1拮抗剂的具体抗人PD-L1 mAb包括BMS-936559、MEDI4736和MSB0010718C。

[0332] 在一些实施方案中,PD-1拮抗剂为帕博利珠单抗(KEYTRUDA™;Merck&Co.,Inc.,Rahway,NJ,USA)、纳武单抗(OPDIVO™;Bristol-Myers Squibb Company,Princeton,NJ,USA)、阿特珠单抗(TECENTRIQ™;Genentech,San Francisco,CA,USA)、德瓦鲁单抗(IMFINZI™;AstraZeneca Pharmaceuticals LP,Wilmington,DE)、赛咪单抗(LIBTAYO™;

Regeneron Pharmaceuticals,Tarrytown,NY,USA)、阿维鲁单抗(BAVENCIO™;Merck KGaA,Darmstadt,Germany)或多塔利单抗(dostarlimab)(JEMPERLI™;GlaxoSmithKline LLC,Philadelphia,PA)。在其他实施方案中,PD-1拮抗剂为匹地利珠单抗(pidilizumab)(美国专利第7,332,582号)、AMP-514(MedImmune LLC,Gaithersburg,MD,USA)、PDR001(美国专利第9,683,048号)、BGB-A317(美国专利第8,735,553号)或MGA012(MacroGenics,Rockville,MD)。

[0333] 在一个实施方案中,可用于本发明的方法的PD-1拮抗剂是阻断PD-1与PD-L1和PD-L2结合的抗PD-1抗体。在本发明的治疗方法、药物和用途的一些实施方案中,PD-1拮抗剂是单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:(a)包含分别为SEQ ID NO:24、25和26的轻链CDR1、CDR2和CDR3的轻链可变区和(b)包含分别为SEQ ID NO:29、30和31的重链CDR1、CDR2和CDR3的重链可变区。

[0334] 在本发明的治疗方法、药物和用途的其他实施方案中,PD-1拮抗剂是单克隆抗体或其抗原结合片段,其特异性结合于人PD-1并且包含:(a)包含SEQ ID NO:32或其变体的重链可变区,和(b)包含SEQ ID NO:37或其变体的轻链可变区。重链可变区序列的变体除了在框架区(即CDR之外)有最多六个保守氨基酸取代外与参考序列相同。轻链可变区序列的变体除了在框架区(即CDR之外)有最多三个保守氨基酸取代外与参考序列相同。

[0335] 在本发明的治疗方法、药物和用途的另一个实施方案中,PD-1拮抗剂是单克隆抗体,其特异性结合于人PD-1并且包含:(a)包含SEQ ID NO:33的重链和(b)包含SEQ ID NO:28的轻链。在一个实施方案中,PD-1拮抗剂是包含两条重链和两条轻链的抗PD-1抗体,其中重链和轻链分别包含SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:28中的氨基酸序列。

[0336] 在所有上述治疗方法、药物和用途中,PD-1拮抗剂抑制PD-L1与PD-1的结合,并且在具体实施方案中还抑制PD-L2与PD-1的结合。在上述治疗方法、药物和用途的一些实施方案中,PD-1拮抗剂是单克隆抗体或其抗原结合片段,其特异性结合于PD-1或PD-L1并阻断PD-L1与PD-1的结合。

[0337] 下表4提供了用于本发明的治疗方法、药物和用途的示例性抗PD-1 mAb的氨基酸序列列表。

[0338] 表4示例性PD-1抗体序列

[0339]

抗体特征	氨基酸序列	SEQ ID NO.
帕博利珠单抗轻链		
CDR1	RASKGVSTSGYSYLH	24
CDR2	LASYLES	25
CDR3	QHSRDLPLT	26
可变区	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLH WYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK	27
轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLH WYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDF TLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	28
帕博利珠单抗重链		
CDR1	NYYMY	29
CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN	30
CDR3	RDYRFDMGFDY	31
可变区	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMY WVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTL TTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMG FDYWGQGTTVTVSS	32
重链	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMY WVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTL TTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMG FDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP	33

[0340]

抗体特征	氨基酸序列	SEQ ID NO.
	REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK	

[0341] 表5可用于本文所提供的制剂、方法和用途的其他PD-1抗体和抗原结合片段

[0342]

A. WO2008/156712 中包含 hPD-1.08A 轻链和重链 CDR 的抗体和抗原结合片段		
CDRL1	RASKSVSTSGFSYLH	SEQ ID NO:34
CDRL2	LASNLES	SEQ ID NO:35
CDRL3	QHSWELPLT	SEQ ID NO:36
CDRH1	SYYLY	SEQ ID NO:37
CDRH2	GVNPSNGGTNFSEKFK	SEQ ID NO:38
CDRH3	RDSNYDGGFDY	SEQ ID NO:39
C. WO2008/156712 中包含成熟 h109A 重链可变区和其中一个成熟 K09A 轻链可变区的抗体和抗原结合片段		
重链 VR	MDWTWSILFLVAAPTGAHSQVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSS	SEQ ID NO:40
轻链 VR	MAPVQLLGLLVLFLPAMRCEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK	SEQ ID NO:41 或
	MAPVQLLGLLVLFLPAMRCEIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHWYLQKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIK	SEQ ID NO:42 或
	MAPVQLLGLLVLFLPAMRCDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHWYLQKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSGSGSGTAFTLKISRVEAEDVG	SEQ ID NO:43

[0343]

	LYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIK	
D. WO2008/156712 中包含成熟 409 重链和其中一条成熟 K09A 轻链的抗体和抗原结合片段		
重链	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSQVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	SEQ ID NO:44
轻链	MAPVQLLGLLVLFLPAMRCEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SEQ ID NO:45 或
	MAPVQLLGLLVLFLPAMRCEIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHWYLQKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK	SEQ ID NO:46 或

[0344]

	VYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	
	MAPVQLLGLLVLFLPAMRCDI VMTQTPLSLPVTPGEPASISCR ASKGVSTSGYSYLHWYLQKP GQSPQLLIYLASYLESGVPDRF SGSGSGTAFTLKISRVEAEDVG LYYCQHSRDLPLTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	SEQ ID NO:47

[0345] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链恒定区,例如人恒定区,例如g1、g2、g3或g4人类重链恒定区或其变体。在另一实施方案中,抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含轻链恒定区,例如人类轻链恒定区,例如λ或K人类轻链区或其变体。举例来说且不限于,人类重链恒定区可以是g4,而人类轻链恒定区可以是K。在替代实施方案中,抗体的Fc区是具有Ser228Pro突变的g4(Schuurman,J等人,Mol.Immunol.38:1-8,2001)。在一些实施方案中,可以将不同的恒定结构域附加到源自本文所提供的CDR的人源化VL和VH区。例如,如果本发明的抗体(或片段)的特定预期用途需要改变的效应功能,则可以使用除人IgG1之外的重链恒定结构域,或者可以使用混杂IgG1/IgG4。尽管人IgG1抗体具有长半衰期和效应功能,例如补体激活和抗体依赖性细胞毒性,但这些活性可能并不适用于抗体的所有用途。在这种情况下,可以使用例如人类IgG4恒定区。本发明包括使用包含IgG4恒定结构域的抗PD-1抗体或其抗原结合片段。在一个实施方案中,IgG4恒定结构域可以在对应于EU系统中的位置228和KABAT系统中的位置241的位置处不同于天然人IgG4恒定结构域(Swiss-Prot登录号P01861.1),其中原生Ser108被Pro替换,以防止Cys106与Cys109(对应于EU系统中的位置Cys 226和Cys 229以及KABAT系统中的位置Cys239和Cys 242)之间的潜在链间二硫键,该二硫键可能干扰正确的链内二硫键形成。参见Angal等人(1993)Mol.Imunol.30:105。在其他情况下,可以使用修饰的IgG1恒定结构域,该恒定区经过修饰,可以延长半衰期或降低效应功能。

[0346] 在另一个实施方案中,PD-1拮抗剂是抗体或抗原结合蛋白,其具有与上述可变轻结构域或可变重结构域之一具有至少95%、90%、85%、80%、75%或50%序列同一性的可变轻结构域和/或可变重结构域,并且表现出与PD-1的特异性结合。在本发明的治疗方法的另一个实施方案中,PD-1拮抗剂是抗体或抗原结合蛋白,其包含具有最多1、2、3、4或5个或更多个氨基酸取代的可变轻结构域和可变重结构域,并且表现出与PD-1的特异性结合。

[0347] 在一些实施方案中,在施用本文所提供的ADC之后,施用检查点抑制剂。在其他实施方案中,检查点抑制剂与本文所提供的ADC同时(例如在相同给药时间段中)施用。在其他实施方案中,在施用本文所提供的ADC之后,施用检查点抑制剂。

[0348] 在一些实施方案中,本文所提供的各种方法用的检查点抑制剂的量可通过标准临床技术确定。在某些实施方案中,各种方法用的PD-1拮抗剂,例如帕博利珠单抗的量提供于

章节5.6中。

[0349] 在一些实施方案中,可以本文所提供的方法治疗的受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,可以本文所提供的方法治疗的受试者是人。

[0350] 5.2.1.4本文所提供的方法的治疗结果

[0351] 尽管如上文所述体弱、除了尿道上皮癌/膀胱癌之外还患有多种共生病症的顺铂不适合人类受试者存在不良预后,但本文所提供的方法,包括本章节(章节5.2)和章节3和6中所述的方法,可向这些顺铂不适合人类受试者提供有益的治疗结果。在一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现完全反应。在另一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应。在另一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现完全反应或部分反应。

[0352] 在一些实施方案中,通过评价肿瘤或癌症位点(病灶)来确定反应(完全或部分反应)。用于确定完全反应(CR)、部分反应(PR)、进行性疾病(PD)和稳定疾病(SD)的标准描述于表10中。

[0353] 在一些实施方案中,人类受试者和患者可以互换使用。因此,本领域技术人员应当理解,在本文所提供的任何方法中,人类受试者可以与患者互换。

[0354] 因此,本文所提供的方法的治疗结果可基于上述反应标准中的任一者或多者加以评价。

[0355] 在一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应。在一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约30%。在另一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约35%。在另一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约40%。在另一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约45%。在一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约50%。在另一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约55%。在另一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约60%。在另一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约65%。在一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约70%。在另一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约75%。在另一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总

和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约80%。在另一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约85%。在一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约90%。在另一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后出现部分反应,其中所述部分反应定义为以基线直径总和作为参照,靶病灶的直径总和减小至少或约95%。在一些实施方案中,直径是根据病灶的最长直径测定。在某些实施方案中,直径是根据测量平面中病灶的最长直径测定。在一些实施方案中,直径是根据测量平面中病灶的最长直径测定,其中通过CT扫描,最小尺寸为10mm。在某些实施方案中,直径是根据测量平面中病灶的最长直径测定,其中通过CT扫描,最小尺寸为10mm并且CT切片厚度不超过5mm。

[0356] 本文所提供的方法的治疗结果还可以基于疾病在治疗之后是否稳定来评价。在一个实施方案中,人类受试者的疾病在通过本文所提供的方法治疗之后稳定。在另一个实施方案中,人类受试者在通过本文所提供的方法治疗之后无进行性疾病。

[0357] 或者,可针对通过本文所提供的方法治疗的人类受试者群体,通过评价所治疗群体中出现完全反应、部分反应或稳定疾病的受试者的百分比,基于完全反应、部分反应或稳定疾病来评价治疗结果。因此,在一些实施方案中,治疗结果或功效量度适用于通过实际上治疗受试者群体而实现的结果。在其他实施方案中,治疗结果或功效量度是指如果人类受试者群体用如本文中所公开的方法治疗则能够实现的结果或功效。尽管以下章节论述人类受试者群体的实际治疗,但应理解,本文中也涵盖能够在患者群体中实现结果或功效量度的相应方法。简单地说,上述两种情形均适用于以下章节;为了简单并且避免冗余,下文仅描述一种情形。

[0358] 在本文(包括(但不限于)章节3、5.3、5.8和6和本章节(章节5.2))所提供的方法的一些实施方案中,ADC为恩诺单抗维多汀。在本文(包括(但不限于)章节3、5.3、5.8和6和本章节(章节5.2))所提供的方法的某些实施方案中,ADC为恩诺单抗维多汀的生物类似物。在本文(包括(但不限于)章节3、5.2.1.3、5.8和6和本章节(章节5.2))所提供的方法的一些实施方案中,PD-1拮抗剂或抗PD-1抗体为帕博利珠单抗。

[0359] 在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现完全反应的受试者的百分比为至少或约2%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现完全反应的受试者的百分比为至少或约5%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现完全反应的受试者的百分比为至少或约10%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现完全反应的受试者的百分比为至少或约10.5%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现完全反应的受试者的百分比为至少或约15%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现完全反应的受试者的百分比为至少或约20%。

[0360] 在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的完全反应率为至少或约10%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的完全反应率为至少或约2%。

在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的完全反应率为至少或约5%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的完全反应率为至少或约10%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的完全反应率为至少或约10.5%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的完全反应率为至少或约15%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的完全反应率为至少或约20%。

[0361] 类似地,使用部分反应的百分比作为标准,在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现部分反应的受试者的百分比为至少或约25%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现部分反应的受试者的百分比为至少或约30%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现部分反应的受试者的百分比为至少或约35%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现部分反应的受试者的百分比为至少或约40%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现部分反应的受试者的百分比为至少或约45%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现部分反应的受试者的百分比为至少或约50%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现部分反应的受试者的百分比为至少或约53.9%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现部分反应的受试者的百分比为至少或约54%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现部分反应的受试者的百分比为至少或约55%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现部分反应的受试者的百分比为至少或约60%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现部分反应的受试者的百分比为至少或约65%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现部分反应的受试者的百分比为至少或约70%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中出现部分反应的受试者的百分比为至少或约75%。

[0362] 在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约25%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约30%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约35%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约40%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约45%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约50%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约53.9%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约54%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约55%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约60%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约65%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约70%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的部分反应率为至少或约75%。

[0363] 此外,疾病稳定的受试者的百分比可用作本文所提供的方法治疗人类受试者的治疗结果的评价标准。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中疾病稳定的受试者的百分比为至少或约10%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中疾病稳定的受试者的百分比为至少或约15%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中疾病稳定的受试者的百分比为至少或约20%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中疾病稳定的受试者的百分比为至少或约22%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中疾病稳定的受试者的百分比为至少或约22.4%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中疾病稳定的受试者的百分比为至少或约25%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中疾病稳定的受试者的百分比为至少或约30%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中疾病稳定的受试者的百分比为至少或约35%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中疾病稳定的受试者的百分比为至少或约40%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中疾病稳定的受试者的百分比为至少或约45%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中疾病稳定的受试者的百分比为至少或约50%。

[0364] 在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的疾病稳定率为至少或约10%。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的疾病稳定率为至少或约15%。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的疾病稳定率为至少或约20%。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的疾病稳定率为至少或约22%。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的疾病稳定率为至少或约22.4%。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的疾病稳定率为至少或约25%。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的疾病稳定率为至少或约30%。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的疾病稳定率为至少或约35%。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的疾病稳定率为至少或约40%。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的疾病稳定率为至少或约45%。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的疾病稳定率为至少或约50%。

[0365] 同样,作为已出现完全反应的受试者与已出现部分反应的受试者的百分比总和的客观反应率可用作本文所提供的方法治疗人类受试者的治疗结果的评价标准。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约30%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约35%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约40%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约45%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约50%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约52.7%。在另一个实施方案中,通过本文所

提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约53%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约55%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约60%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约64.5%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约65%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约70%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约75%。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约75.1%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约80%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约85%。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率为至少或约90%。

[0366] 在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在40%至80%范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在40%至75%范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在40%至70%范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在45%至80%范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在45%至75%范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在45%至70%范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在50%至80%范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在50%至75%范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在52.7%至75.1%范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在55%至80%范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在55%至75%范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在55%至70%范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在55%至65%范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在60%至80%范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在60%至75%范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在60%至70%范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体的客观反应率在60%至65%范围内。

[0367] 在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约30%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约30%。

在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约35%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约40%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约45%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约50%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约55%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约60%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约64.5%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约65%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约70%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约75%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约80%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约85%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为至少或约90%。

[0368] 在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为40%至80%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为40%至75%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为40%至70%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为45%至80%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为45%至75%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为45%至70%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为50%至80%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为50%至75%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为52.7%至75.1%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为53%至75%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为55%至80%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为55%至75%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为55%至70%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为55%至65%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为60%至80%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为60%至75%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为60%至70%。在另一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的客观反应率为60%至65%。

[0369] 此外,本文所提供的方法的治疗结果可基于如章节6.1.8.2(ii)中所阐述的反应持续时间来评价。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约5个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约6个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约7个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约8个月。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约9个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约10个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约11个月。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约12个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持

续时间为至少或约13个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约14个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约15个月。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约16个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约17个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约18个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约19个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约20个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约21个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约22个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约23个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约24个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约25个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约26个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约27个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约28个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约29个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间为至少或约30个月。

[0370] 在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至30个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至29个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至28个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至27个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至26个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至25个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至24个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至23个月范围内。在一些实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至22个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至21个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至20个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至19个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至18个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至17个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至16个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至15个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至14个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至13个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在5至12个月范围内范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至30个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至29个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至28个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至27个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至26个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6

至25个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至24个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至23个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至22个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至21个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至20个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至19个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至18个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至17个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至16个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至15个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至14个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至13个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至12个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在7至22个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在7至21个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在7至20个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在7至19个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在7至18个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在7至17个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在7至16个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在7至15个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在7至14个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在7至13个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在7至12个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在8至30个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在9至30个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在10至30个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在11至30个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在12至30个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在13至30个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在14至30个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在15至30个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在16至30个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在17至30个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在18至30个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在8至27个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在9至27个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在范围内10至27个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在11至27个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在12至27个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在13至27个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在14至27个月范围内。在另

一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在15至27个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在16至27个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在17至27个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在18至27个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在8至22个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在9至22个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在10至22个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在11至22个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在12至22个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在13至22个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在14至22个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在15至22个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在16至22个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在17至22个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在18至22个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在6至21个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在7至20个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在8至19个月范围内。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在9至18个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在10至17个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在11至16个月。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在12至15个月范围内。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后的反应持续时间在13至14个月范围内。

[0371] 在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约5个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约6个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约7个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约8个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约9个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约10个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约11个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约12个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约13个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约14个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约15个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗

之后的反应持续时间为至少或约16个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约17个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约18个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约19个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约20个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约21个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约22个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约23个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约24个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约25个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约26个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约27个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约28个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约29个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的反应持续时间为至少或约30个月。

[0372] 在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至30个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至29个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至28个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至27个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至26个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至25个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至24个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至23个月范围内。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至22个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至21个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至20个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至19个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至18个月范围内。在一个实施方案

中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至17个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至16个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至15个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至14个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至13个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在5至12个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至30个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至29个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至28个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至27个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至26个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至25个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至24个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至23个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至22个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至21个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至20个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至19个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至18个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至17个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至16个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至15个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至14个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至13个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至12个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至30个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至29个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至28个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治

疗群体中的反应持续时间在7至27个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至26个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至25个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至24个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至23个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至22个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至21个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至20个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至19个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至18个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至17个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至16个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至15个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至14个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至13个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至12个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6.41至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在8至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在9至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在10至22个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在11至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在12至12个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在13至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在14至22个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在15至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在16至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在17至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在18至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间

在7至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在8至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在9至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在10至27个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在11至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在12至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在13至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在14至27个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在15至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在16至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在17至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在18至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在19至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在20至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在21至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在22至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在23至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在24至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在8至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在9至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在10至30个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在11至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在12至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在13至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在14至30个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在15至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在16至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持

续时间在17至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在18至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在19至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在20至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在21至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在22至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在23至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在24至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在25至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在26至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在27至30个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在6至21个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在7至20个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在8至19个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在9至18个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在10至17个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在11至16个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在12至15个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的反应持续时间在13至24个月范围内。

[0373] 在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约5个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约6个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约7个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约8个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约9个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约10个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约11个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约12个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约13个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约14个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约15个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约16个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约17个月。在某些实施方案中,用所述方

法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约18个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约19个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约20个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约21个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约22个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约23个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约24个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约25个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约26个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约27个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约28个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约29个月。在某些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的反应持续时间为至少或约30个月。

[0374] 或者,本文所提供的方法的治疗结果可基于如章节6.1.8.2(iv)中所阐述的无进展生存期来评价。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约5个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约6个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约7个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约8个月的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约9个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约10个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约11个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约12个月的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约13个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约14个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约15个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约16个月的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约17个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约18个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约19个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约20个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约21个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约22个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约23个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约24个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约25个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约26个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约27个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约28个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约29个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约30个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在

治疗之后具有至少或约31个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约32个月的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约33个月的无进展生存期。

[0375] 在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至32个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至31个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至30个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至28个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至27个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至26个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至25个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至24个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至23个月内的无进展生存期。在一些实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至22个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至21个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至20个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至19个月范围内的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至18个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至17个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至16个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至15个月范围内的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至14个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至13个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有5至12个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至32个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至31个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至30个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至28个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至27个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至26个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至25个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至22个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至24个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至23个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至22个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至21个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至20个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至19个月范围内的无

进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至18个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至17个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至16个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至15个月范围内的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至14个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至13个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至12个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至32个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至31个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至30个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至28个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至27个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至26个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至25个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至24个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至23个月范围内的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至22个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至21个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至20个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至19个月范围内的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至18个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至17个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至16个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至15个月范围内的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至14个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至13个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至12个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有8至22个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有9至22个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至22个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有11至22个月范围内的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有12至22个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有13至22个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有14至22个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有15至22个月范围内的无进展生存期无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有16至22个月范围内的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有17至22个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有18至22个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有8至

33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有9至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有11至33个月范围内的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有12至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有13至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有14至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有15至33个月范围内的无进展生存期无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有16至33个月范围内的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有17至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有18至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有19至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有20至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有21至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有22至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有23至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有24至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有25至33个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有8至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有9至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有11至29个月范围内的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有12至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有13至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有14至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有15至29个月范围内的无进展生存期无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有16至29个月范围内的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有17至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有18至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有19至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有20至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有21至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有22至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有23至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有24至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有25至29个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有6至21个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有7至20个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有8至19个月范围内的无进展生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有9至18个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至17个月

范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有11至16个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有12至15个月范围内的无进展生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有13至14个月范围内的无进展生存期。

[0376] 在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约5个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约6个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约7个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约8个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约9个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约10个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约11个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约5个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约12个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约13个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约14个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约15个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约16个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约17个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约18个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约19个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约20个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约21个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约22个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约23个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约24个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约25个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约26个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约27个月。在某些实

施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约28个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约29个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约30个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约31个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约32个月。在某些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体在治疗之后的无进展生存期为至少或约33个月。

[0377] 在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至33个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至32个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至31个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至30个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至29个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至28个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至27个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至26个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至25个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至24个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至23个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至22个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至21个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至20个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至19个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至18个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至17个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至16个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至15个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至14个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至13个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在5至

12个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至33个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至32个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至31个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至30个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至29个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至28个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至27个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至26个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至25个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至24个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至23个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至22个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至21个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至20个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至19个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至18个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至17个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至16个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至15个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至14个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至13个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至12个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至33个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至32个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至31个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至30个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至29个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至28个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类

受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至27个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至26个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至25个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至24个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至23个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至22个月范围内。在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至21个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至20个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至19个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至18个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至17个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至16个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至15个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至14个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至13个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至12个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6.41至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在8至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在9至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在10至33个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在11至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在12至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在13至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在14至33个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在15至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在16至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在17至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在18至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中

的无进展生存期在19至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在20至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在21至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在22至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在23至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在24至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在25至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在26至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在27至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在28至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在29至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在8至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在9至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在10至29个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在11至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在12至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在13至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在14至29个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在15至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在16至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在17至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在18至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在19至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在20至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在21至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在22至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在23至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在24至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其

中所治疗群体中的无进展生存期在25至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在26至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在27至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在28至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在8至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在9至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在10至22个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在11至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在12至12个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在13至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在14至22个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在15至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在16至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在17至22个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在18至22个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在6至21个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在7至20个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在8至19个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在9至18个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在10至17个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在11至16个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在12至15个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的无进展生存期在13至24个月范围内。

[0378] 在一些实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约6个月。在一些实施方案中,一些实施方案,无进展生存期为至少或约5个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约6个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约7个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约8个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约9个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者

群体的无进展生存期为至少或约10个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约11个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约12个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约13个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约14个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约15个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约16个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约17个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约18个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约19个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约20个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约21个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约22个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约23个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约24个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约25个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约26个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约27个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约28个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约29个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约30个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约31个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约32个月。在一些实施方案中,一些实施方案,用所述方法治疗的受试者群体的无进展生存期为至少或约33个月。

[0379] 或者,本文所提供的方法的治疗结果可基于如章节6.1.8.2(v)中所阐述的总生存期来评价。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约5个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约6个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约7个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约8个月的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约9个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约10个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约11个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约12个月的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约13个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约14个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约14.7个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约15个月的总生存期。在一个实施方案中,人类受试

者在治疗之后具有至少或约16个月的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约16.1个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约17个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约18个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约19个月的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约20个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约21个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约22个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约22.3个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约23个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约24个月的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约25个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约26个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约27个月的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约28个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约29个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约30个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约31个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约32个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约33个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约34个月的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有至少或约35个月的总生存期。

[0380] 在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至35个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至34个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至33个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至32个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至31个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至29个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至28个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至27个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至26个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有10至25个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有11至35个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有12至35个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有13至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有14至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有14至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有15至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有16至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有17至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有18至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有19至35个月范围内的总

生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有20至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有21至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有22至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有23至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有24至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有25至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有26至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有27至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有28至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有29至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有30至35个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有31至35个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有15至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有16至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有17至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有18至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有19至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有20至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有21至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有22至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有23至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有24至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有25至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有26至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有27至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有28至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有29至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有30至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有31至32个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有15至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有16至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有17至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有18至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有19至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有20至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有21至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有22至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有23至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有24至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有25至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有26至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有27至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有28至30

个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有29至30个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有16至29个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有17至29个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有17至28个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有18至28个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有18至27个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有17至27个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有17至26个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有18至26个月范围内的总生存期。在另一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有18至25个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有19至25个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有19至24个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有20至24个月范围内的总生存期。在一个实施方案中,人类受试者在治疗之后具有20至23个月范围内的总生存期。

[0381] 此外,在一些实施方案中,通过本文所提供的方法治疗的人类受试者群体的总生存期通过评价所治疗群体中的中位或平均总生存期来评价。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约5个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约6个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约7个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约8个月。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约9个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约10个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约10.51个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约11个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约12个月。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约13个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约14个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约14.7个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约15个月。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约16个月。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约16.1个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约17个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存

期为至少或约18个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约19个月。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约20个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约21个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约22个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约22.3个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约23个月。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约24个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约25个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约26个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约27个月。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约28个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约29个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约30个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约31个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约32个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约33个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约34个月。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的中位或平均总生存期为至少或约35个月。

[0382] 在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在10至35个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在10至34个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在10至33个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在10至32个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在10至31个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在10至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在10至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在10至28个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在10

至27个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在10至26个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在10至25个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在11至35个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在12至35个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在13至35个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在14至35个月范围内。在一个实施方案中,14至35个月。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在15至35个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在16至35个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在17至35个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在18至35个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在19至35个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在15至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在16至30个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在16至29个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在17至29个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在17至28个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在18至28个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在18至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在17至27个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在17至26个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在18至26个月范围内。在另一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在18至25个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在19至25个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在19至24个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在20至24个月范围内。在一个实施方案中,通过本文所提供的方法治疗人类受试者群体,其中所治疗群体中的总生存期在20至23个月范围内。

[0383] 在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约5个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约6个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约7个月。

在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约8个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约9个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约10个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约11个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约12个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约13个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约14个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约15个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约16个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约17个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约18个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约19个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约20个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约21个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约22个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约22.3个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约23个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约24个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约25个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约26个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约27个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约28个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约29个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约30个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约31个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约32个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约33个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约34个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的中位总生存期为至少或约35个月。

[0384] 在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为10至35个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为10至34个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为10至33个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为10至32个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为10至31个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为10至30个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为10至29个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为10至28个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为10至27个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为10至26个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为10至25个月。在一个实施方案中,用所述方法治

疗的受试者群体的总生存期为11至35个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为12至35个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为13至35个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为14至35个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为15至35个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为16至35个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为17至35个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为18至35个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为19至35个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为15至30个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为16至30个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为16至29个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为17至29个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为17至28个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为18至28个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为18至27个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为17至27个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为17至26个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为18至26个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为18至25个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为19至25个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为19至24个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为20至24个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为20至23个月。

[0385] 在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为25至30个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为26至30个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为27至30个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为28至30个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为26至31个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为27至31个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为28至31个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为29至31个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为27至32个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为28至32个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为29至32个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为30至32个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为28至33个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为29至33个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为30至33个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为31至33个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为29至34个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为30至34个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为31至34个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为32至34个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的

总生存期为30至35个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为31至35个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为32至35个月。在一个实施方案中,用所述方法治疗的受试者群体的总生存期为33至35个月。

[0386] 5.2.2基于额外选择标准治疗患者群体的癌症的方法

[0387] 本文提供了用于治疗受试者的多种癌症的方法,其中所述癌症具有如章节6中所提供的任一种适合标志物和/或特征。本文还提供了用于治疗受试者的多种癌症的方法,其中所述受试者具有如章节6中所提供的任一种适合特征。

[0388] 在一个方面,本文提供了一种预防或治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的抗体药物偶联物,其中所述抗体药物偶联物包含结合于191P4D12的抗体或其抗原结合片段与单甲基奥瑞他汀E(MMAE)的一个或多个单元的偶联物,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,所述重链可变区包含含有以SEQ ID NO:22所示的重链可变区的互补决定区(CDR)的氨基酸序列的CDR;和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有以SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR;并且其中所述受试者具有如章节6所提供的任一种适合特征。

[0389] 在一些方面,本文提供了一种预防或治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的抗体药物偶联物,其中所述抗体药物偶联物包含结合于191P4D12的抗体或其抗原结合片段与单甲基奥瑞他汀E(MMAE)的一个或多个单元的偶联物,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,所述重链可变区包含含有以SEQ ID NO:22所示的重链可变区的互补决定区(CDR)的氨基酸序列的CDR;和轻链可变区,所述轻链可变区包含含有以SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR;并且其中所述癌症具有如章节6所提供的任一种适合标志物和/或特征。

[0390] 在另一方面,本文提供了一种预防或治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的抗体药物偶联物,其中所述抗体药物偶联物包含结合于191P4D12的抗体或其抗原结合片段与单甲基奥瑞他汀E(MMAE)的一个或多个单元的偶联物,并且其中所述受试者具有如章节6所提供的任一种适合特征。在另一方面,本文提供了一种预防或治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的抗体药物偶联物,其中所述抗体药物偶联物包含结合于191P4D12的抗体或其抗原结合片段与单甲基奥瑞他汀E(MMAE)的一个或多个单元的偶联物,并且其中所述癌症具有如章节6所提供的任一种适合标志物和/或特征。

[0391] 在本文(包括章节5.2,包括章节5.2.1和5.2.2和章节3和6)所提供的方法的一些实施方案中,受试者是人类受试者。

[0392] 在本文所提供的所有方法和章节5.2.1和5.2.2具体描述的方法中:章节3、5.2、5.3、5.4、5.5和6中描述了可使用的治疗剂(包括ADC),本文中描述了并且章节5.2(包括章节5.2.1和5.2.2)和章节3和6中举例说明了进行治疗的患者的选择,下述章节5.4、5.6、5.7和章节6中描述了用于施用治疗剂的给药方案和药物组合物,本文中描述了并且章节5.2(包括章节5.2.1和5.2.2)和章节3和6中举例说明了可用于鉴定治疗剂、选择患者、测定这些方法的结果和/或以任何方式充当这些方法的标准的生物标志物,所述生物标志物可如章节5.8中所述或如本领域中所知来测定,本章节(章节5.2,包括章节5.2.1.4)和章节3和6中描述了本文所提供的方法的治疗结果,本文所提供的方法的其他治疗结果可以是本文所

述的生物标志物的改进,例如章节5.2(包括章节5.2.1和5.2.2)和章节3和6中所述和举例说明的那些改进,并且本章节(章节5.2)和章节5.5中描述了包括ADC与其他治疗剂的组合疗法。因此,本领域技术人员应了解,本文所提供的方法包括如上文和下文所述的患者、治疗剂、给药方案、生物标志物和治疗结果的所有排列和组合。

[0393] 5.3所述方法用的抗体药物偶联物

[0394] 在本文所提供的方法(包括章节5.2中所提供的方法)的各种实施方案中,所述方法中所用的ADC包含或为本文和/或美国专利第8,637,642号所述的抗191P4D12 ADC,所述专利通过引用整体并入本文。在一些实施方案中,本文中提供用于所述方法的抗191P4D12抗体药物偶联物包含如本文(包括章节3、5.3.1和6)所提供的结合于191P4D12的抗体或其抗原结合片段与如本文(包括章节3和6,和本章节(章节5.3))所提供的细胞毒性剂的一个或多个单元(药物单元,或D)的偶联物,其他内容公开于章节5.3.2和5.3.4中。在某些实施方案中,细胞毒性剂(药物单元,或D)可直接或经由如本文(包括章节3和6,和本章节(章节5.3))所提供的接头单元(LU)共价连接,其他内容公开于章节5.3.3中。

[0395] 在一些实施方案中,抗体药物偶联物化合物具有下式:

[0396] $L-(LU-D)_p$ (I)

[0397] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中:

[0398] L为抗体单元,例如抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段,例如如章节3、5.3.1和6所提供,并且

[0399] (LU-D)为接头单元-药物单元部分,其中:

[0400] LU-为接头单元,例如章节3和6和本章节(章节5.3)中所提供,其他内容公开于章节5.3.3中,并且

[0401] D为具有针对靶细胞的细胞抑制或细胞毒性活性的药物单元,例如章节3和6和本章节(章节5.3)中所提供,其他内容公开于章节5.3.2和5.3.4中;并且

[0402] p为整数1至20,其他实例提供于章节3和6和本章节(章节5.3)中。

[0403] 在一些实施方案中,p的范围为1至20、1至19、1至18、1至17、1至16、1至15、1至14、1至13、1至12、1至11、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3、或1至2。在一些实施方案中,p的范围为2至20、2至19、2至18、2至17、2至16、2至15、2至14、2至13、2至12、2至11、2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3。在一些实施方案中,p的范围为3至20、3至19、3至18、3至17、3至16、3至15、3至14、3至13、3至12、3至11、3至10、3至9、3至8、3至7、3至6、3至5、或3至4。在一些实施方案中,p为约1。在一些实施方案中,p为约2。在一些实施方案中,p为约3。在一些实施方案中,p为约4。在一些实施方案中,p为约3.8。在一些实施方案中,p为约5。在一些实施方案中,p为约6。在一些实施方案中,p为约7。在一些实施方案中,p为约8。在一些实施方案中,p为约9。在一些实施方案中,p为约10。在一些实施方案中,p为约11。在一些实施方案中,p为约12。在一些实施方案中,p为约13。在一些实施方案中,p为约14。在一些实施方案中,p为约15。在一些实施方案中,p为约16。在一些实施方案中,p为约17。在一些实施方案中,p为约18。在一些实施方案中,p为约19。在一些实施方案中,p为约20。

[0404] 在一些实施方案中,抗体药物偶联物化合物具有下式:

[0405] $L-(A_a-W_w-Y_y-D)_p$ (II)

[0406] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0407] L为抗体单元,例如抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段,例如如章节3、5.3.1和6所提供;并且

[0408] $-A_a-W_w-Y_y-$为接头单元(LU),其中:

[0409] -A-为延伸子单元,

[0410] a为0或1,

[0411] 每个-W-独立地为氨基酸单元,

[0412] w为0至12范围内的整数,

[0413] -Y-为自我分解型间隔子单元,

[0414] y为0、1或2,

[0415] 每一者如例如章节3和6和本章节(章节5.3)所提供,其他内容公开于章节5.3.3中;

[0416] D为具有针对靶细胞的细胞抑制或细胞毒性活性的药物单元,例如章节3和6和本章节(章节5.3)中所提供,其他内容公开于章节5.3.2和5.3.4中;并且

[0417] p为整数1至20,其他实例提供于章节3和6和本章节(章节5.3)中。

[0418] 在一些实施方案中,a为0或1,w为0或1,并且y为0、1或2。在一些实施方案中,a为0或1,w为0或1,并且y为0或1。在一些实施方案中,p的范围为1至20、1至19、1至18、1至17、1至16、1至15、1至14、1至13、1至12、1至11、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3、或1至2。在一些实施方案中,p的范围为2至20、2至19、2至18、2至17、2至16、2至15、2至14、2至13、2至12、2至11、2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3。在一些实施方案中,p的范围为3至20、3至19、3至18、3至17、3至16、3至15、3至14、3至13、3至12、3至11、3至10、3至9、3至8、3至7、3至6、3至5、或3至4。在一些实施方案中,p为约1。在一些实施方案中,p为约2。在一些实施方案中,p为约3。在一些实施方案中,p为约4。在一些实施方案中,p为约3.8。在一些实施方案中,p为约5。在一些实施方案中,p为约6。在一些实施方案中,p为约7。在一些实施方案中,p为约8。在一些实施方案中,p为约9。在一些实施方案中,p为约10。在一些实施方案中,p为约11。在一些实施方案中,p为约12。在一些实施方案中,p为约13。在一些实施方案中,p为约14。在一些实施方案中,p为约15。在一些实施方案中,p为约16。在一些实施方案中,p为约17。在一些实施方案中,p为约18。在一些实施方案中,p为约19。在一些实施方案中,p为约20。在一些实施方案中,当w不为零时,y为1或2。在一些实施方案中,当w为1至12时,y为1或2。在一些实施方案中,w为2至12并且y为1或2。在一些实施方案中,a为1并且w和y为0。

[0419] 在本文所提供的方法(包括章节5.2中所提供的方法)的一些特定实施方案中,作为本文中提供用于所述方法的任一种ADC的一部分的细胞毒性剂包含MMAE、由MMAE组成或为MMAE。

[0420] 对于包含多种抗体或其抗原结合片段的组合物来说,载药量由p(药物分子平均数目/抗体单元)表示。载药量可在1至20个药物(D)/抗体的范围内。制备偶联反应物时平均药物数目/抗体可通过例如质谱法、ELISA测定和HPLC的常规方式来表征。还可根据p来测定抗体药物偶联物的定量分布。在一些情况下,其中p为特定值的均质抗体药物偶联物从具有其他载药量的抗体药物偶联物的分离、纯化和表征可通过例如反相HPLC或电泳的方式来实现。在某些示例性实施方案中,p为2至8。

[0421] 用于本文所提供的方法的ADC的其他实施方案已描述于美国专利第8,637,642号和国际申请第PCT/US2019/056214号(公布第WO2020/117373号),所述两者都特此通过引用整体并入。

[0422] 在本文(包括章节3、5.2和6和本章节(章节5.3))所提供的方法的一些实施方案中,ADC为恩诺单抗维多汀。在本文(包括章节3、5.2和6和本章节(章节5.3))所提供的方法的某些实施方案中,ADC为恩诺单抗维多汀的生物类似物。

[0423] 5.3.1抗191P4D12抗体或抗原结合片段

[0424] 在一个实施方案中,结合于连接蛋白-4相关蛋白的抗体或其抗原结合片段为特异性结合于包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的连接蛋白-4蛋白的抗体或抗原结合片段(参见图1A)。编码191P4D12蛋白的对应cDNA具有SEQ ID NO:1的序列(参见图1A)。

[0425] 特异性结合于包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的连接蛋白-4蛋白的抗体包括可结合于其他连接蛋白-4相关蛋白的抗体。例如,结合包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的连接蛋白-4蛋白的抗体可结合连接蛋白-4相关蛋白,例如连接蛋白-4变体以及其同源物或类似物。

[0426] 在一些实施方案中,本文所提供的抗连接蛋白-4抗体为单克隆抗体。

[0427] 在一些实施方案中,抗体包含含有SEQ ID NO:4的氨基酸序列(SEQ ID NO:3的cDNA序列)的重链和/或含有SEQ ID NO:6的氨基酸序列(SEQ ID NO:5的cDNA序列)的轻链,如图1B和图1C中所示。

[0428] 在一些实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包含含有以SEQ ID NO:22(其为SEQ ID NO:7的第20个氨基酸(谷氨酸)至第136个氨基酸(丝氨酸)范围内的氨基酸序列)所示的重链可变区的互补决定区(CDR)的氨基酸序列的CDR;和轻链可变区,其包含含有以SEQ ID NO:23(其为SEQ ID NO:8的第23个氨基酸(天冬氨酸)至第130个氨基酸(精氨酸)范围内的氨基酸序列)所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR。在某些实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包含含有以SEQ ID NO:22(其为SEQ ID NO:7的第20个氨基酸(谷氨酸)至第136个氨基酸(丝氨酸)范围内的氨基酸序列)所示的重链可变区序列中的对应互补决定区1(CDR-H1)、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和轻链可变区,其包含含有以SEQ ID NO:23(其为SEQ ID NO:8的第23个氨基酸(天冬氨酸)至第130个氨基酸(精氨酸)范围内的氨基酸序列)所示的轻链可变区序列的对应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在一些实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包含由以SEQ ID NO:22(其为SEQ ID NO:7的第20个氨基酸(谷氨酸)至第136个氨基酸(丝氨酸)范围内的氨基酸序列)所示的重链可变区的互补决定区(CDR)的氨基酸序列组成的CDR;和轻链可变区,其包含由以SEQ ID NO:23(其为SEQ ID NO:8的第23个氨基酸(天冬氨酸)至第130个氨基酸(精氨酸)范围内的氨基酸序列)所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列组成的CDR。在某些实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包含由以SEQ ID NO:22(其为SEQ ID NO:7的第20个氨基酸(谷氨酸)至第136个氨基酸(丝氨酸)范围内的氨基酸序列)所示的重链可变区序列中的对应互补决定区1(CDR-H1)、CDR-H2和CDR-H3的氨基酸序列组成的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和轻链可变区,其包含由以SEQ ID NO:23(其为SEQ ID NO:8的第23个氨基酸(天冬氨酸)至第130个氨基酸(精氨

酸)范围内的氨基酸序列)所示的轻链可变区序列的对应CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的氨基酸序列组成的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8如图1D和图1E中所示并且列于下文:

[0429] SEQ ID NO:22

[0430] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQAPGKGLEWV SYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCARAYY YGMDVWGQGTTVTVSS

[0431] SEQ ID NO:23

[0432] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYA ASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKV EIKR

[0433] SEQ ID NO:7

[0434] MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSLQ MNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0435] SEQ ID NO:8

[0436] MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQ GISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0437] 可根据众所周知的编号系统来测定CDR序列。如上文所描述,CDR区是本领域技术人员众所周知的并且已由众所周知的编号系统定义。例如,Kabat互补决定区(CDR)是基于序列可变性并且最常用(参见例如Kabat等人,见上文)。Chothia实际上是指结构环的位置(参见例如Chothia和Lesk,1987,J.Mol.Biol.196:901-17)。在使用Kabat编号规约进行编号时,Chothia CDR-H1环的末端在H32与H34之间变化,取决于环的长度(这是因为Kabat编号方案将插入置于H35A和H35B;如果既不存在35A,也不存在35B,则环末端位于32;如果仅存在35A,则环末端位于33;如果35A与35B均存在,则环末端位于34)。AbM高变区代表Kabat CDR与Chothia结构环之间的折衷,并且由Oxford Molecular的AbM抗体建模软件使用(参见例如Antibody Engineering第2卷(Kontermann和Dübel编,第2版,2010))。"contact"高变区是基于对可用复杂晶体结构的分析。已开发和广泛采用的另一种通用编号系统是ImMunoGeneTics(IMGT)Information System® (Lafranc等人,2003,Dev.Comp.Immunol.27(1):55-77)。IMGT是专用于人和其他脊椎动物的免疫球蛋白(IG)、T细胞受体(TCR)和主要组织相容性复合体tMHC)的整合式信息系统。本文中,在氨基酸序列和轻链或重链内的位置方面提及CDR。由于免疫球蛋白可变结构域结构内的CDR的"位置"在物种之间是保守的并且存在于称为环的结构中,因此通过使用根据结构特征比对可变结构域序列的编号系统容易

鉴定出CDR和框架残基。这种信息可用于将来自一个物种的免疫球蛋白的CDR残基移植和置换至典型地来自人类抗体的受体框架中。Honegger和Plückthun,2001,J.Mol.Biol.309:657-70已开发出另一种编号系统(AHon)。编号系统(包括例如Kabat编号和IMGT独特编号系统)之间的对应性是本领域技术人员众所周知的(参见例如Kabat,见上文;Chothia和Lesk,见上文;Martin,见上文;Lefranc等人,见上文)。来自这些高变区或CDR中的每一者的残基标示于上表1中。

[0438] 在一些实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包含含有以根据Kabat编号的SEQ ID NO:22所示的重链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3);和轻链可变区,其包含含有以根据Kabat编号的SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR。

[0439] 在一些实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包含含有以根据AbM编号的SEQ ID NO:22所示的重链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3);和轻链可变区,其包含含有以根据AbM编号的SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR。

[0440] 在其他实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包含含有以根据Chothia编号的SEQ ID NO:22所示的重链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3);和轻链可变区,其包含含有以根据Chothia编号的SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR。

[0441] 在其他实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包含含有以根据Contact编号的SEQ ID NO:22所示的重链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3);和轻链可变区,其包含含有以根据Contact编号的SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR。

[0442] 在其他实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包含含有以根据IMGT编号的SEQ ID NO:22所示的重链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3);和轻链可变区,其包含含有以根据IMGT编号的SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列的CDR。

[0443] 在一些实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包含由以根据Kabat编号的SEQ ID NO:22所示的重链可变区的CDR的氨基酸序列组成的CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3);和轻链可变区,其包含由以根据Kabat编号的SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列组成的CDR。

[0444] 在一些实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包含由以根据AbM编号的SEQ ID NO:22所示的重链可变区的CDR的氨基酸序列组成的CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3);和轻链可变区,其包含由以根据AbM编号的SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列组成的CDR。

[0445] 在其他实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包含由以根据Chothia编号的SEQ ID NO:22所示的重链可变区的CDR的氨基酸序列组成的CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3);和轻链可变区,其包含由以根据Chothia编号的SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列组成的CDR。

[0446] 在其他实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包

含由以根据Contact编号的SEQ ID NO:22所示的重链可变区的CDR的氨基酸序列组成的CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3);和轻链可变区,其包含由以根据Contact编号的SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列组成的CDR。

[0447] 在其他实施方案中,抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段包含:重链可变区,其包含由以根据IMGT编号的SEQ ID NO:22所示的重链可变区的CDR的氨基酸序列组成的CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3);和轻链可变区,其包含由以根据IMGT编号的SEQ ID NO:23所示的轻链可变区的CDR的氨基酸序列组成的CDR。

[0448] 如上文所描述,根据不同编号系统的CDR序列可例如使用在线工具,如由抗原受体编号和受体分类(Antigen receptor Numbering And Receptor ClassificatIon;ANARCI)提供的工具容易地进行测定。例如,如通过ANARCI所测定,根据Kabat编号的SEQ ID NO:22内的重链CDR序列和SEQ ID NO:23内的轻链CDR序列列于下表6中。

[0449] 表6

[0450]

	SEQ ID NO:22 的 VH	SEQ ID NO:23 的 VL
CDR1	SYNMN (SEQ ID NO:9)	RASQGISGWLA (SEQ ID NO:12)
CDR2	YISSSSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO:10)	AASTLQS (SEQ ID NO:13)
CDR3	AYYYGMDV (SEQ ID NO:11)	QQANSFPPT (SEQ ID NO:14)

[0451] 对于另一实例,如通过ANARCI所测定,根据IMGT编号的SEQ ID NO:22内的重链CDR序列和SEQ ID NO:23内的轻链CDR序列列于下表7中。

[0452] 表7

[0453]

	SEQ ID NO:22 的 VH	SEQ ID NO:23 的 VL
CDR1	GFTFSSYN (SEQ ID NO:16)	QGISGW (SEQ ID NO:19)
CDR2	ISSSSSTI (SEQ ID NO:17)	AAS (SEQ ID NO:20)

[0454]

CDR3	ARAYYYGMDV (SEQ ID NO:18)	QQANSFPPT (SEQ ID NO:21)

[0455] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:包含氨基酸序列SEQ IDNO:9的CDR-H1、包含氨基酸序列SEQ ID NO:10的CDR-H2、包含氨基酸序列SEQ ID NO:11的CDR-H3、包含氨基酸序列SEQ ID NO:12的CDR-L1、包含氨基酸序列SEQ ID NO:13的CDR-L2和包含氨基酸序列SEQ ID NO:14的CDR-L3。

[0456] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:包含氨基酸序列SEQ ID NO:16的CDR-H1、包含氨基酸序列SEQ ID NO:17的CDR-H2、包含氨基酸序列SEQ ID NO:18的CDR-H3、包含氨基酸序列SEQ ID NO:19的CDR-L1、包含氨基酸序列SEQ ID NO:20的CDR-L2和包含氨基酸序列SEQ ID NO:21的CDR-L3。

[0457] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:由氨基酸序列SEQ ID NO:9组成的CDR-H1、由氨基酸序列SEQ ID NO:10组成的CDR-H2、由氨基酸序列SEQ ID NO:11组成的CDR-H3、由氨基酸序列SEQ ID NO:12组成的CDR-L1、由氨基酸序列SEQ ID NO:13组成的CDR-L2和由氨基酸序列SEQ ID NO:14组成的CDR-L3。

[0458] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含:由氨基酸序列SEQ ID NO:16组

成的CDR-H1、由氨基酸序列SEQ ID NO:17组成的CDR-H2、由氨基酸序列SEQ ID NO:18组成的CDR-H3、由氨基酸序列SEQ ID NO:19组成的CDR-L1、由氨基酸序列SEQ ID NO:20组成的CDR-L2和由氨基酸序列SEQ ID NO:21组成的CDR-L3。

[0459] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:22的重链可变区和含有氨基酸序列SEQ ID NO:23的轻链可变区。

[0460] 在一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含由氨基酸序列SEQ ID NO:22组成的重链可变区和由氨基酸序列SEQ ID NO:23组成的轻链可变区。

[0461] 在一些实施方案中,抗体包含:重链,其包含SEQ ID NO:7的第20个氨基酸(谷氨酸)至第466个氨基酸(赖氨酸)范围内的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:8的第23个氨基酸(天冬氨酸)至第236个氨基酸(半胱氨酸)范围内的氨基酸序列。

[0462] 在一些实施方案中,抗体包含:重链,其由在SEQ ID NO:7的第20个氨基酸(谷氨酸)至第466个氨基酸(赖氨酸)范围内的氨基酸序列组成;和轻链,其由在SEQ ID NO:8的第23个氨基酸(天冬氨酸)至第236个氨基酸(半胱氨酸)范围内的氨基酸序列组成。

[0463] 在一些实施方案中,涵盖本文所描述的抗体的氨基酸序列修饰。例如,可能需要优化抗体的结合亲和力和/或其他生物特性,包括(但不限于)特异性、热稳定性、表达水平、效应功能、糖基化、降低的免疫原性或溶解性。因此,除本文中所描述的抗体以外,预期可制备抗体变体。例如,抗体变体可通过在编码DNA中引入适当的核苷酸变化和/或通过合成所需抗体或多肽来制备。了解氨基酸变化的本领域技术人员可改变抗体的翻译后过程,例如改变糖基化位点的数目或位置或改变膜锚定特征。

[0464] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体例如通过使任何类型的分子与抗体共价连接进行化学修饰。抗体衍生物可包括例如通过糖基化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化、通过已知保护基团/封端基团衍生化、蛋白质裂解、连接到细胞配体或其他蛋白质等进行化学修饰的抗体。多种化学修饰中的任一者可通过已知技术进行,包括(但不限于)特异性化学裂解、乙酰化、配制、衣霉素的代谢合成等。另外,抗体可含有一个或多个非经典氨基酸。

[0465] 变异可以是与原始抗体或多肽相比,导致氨基酸序列改变的编码单结构域抗体或多肽的一个或多个密码子的取代、缺失或插入。氨基酸取代可以是一个氨基酸被包含类似结构和/或化学特性的另一氨基酸置换的结果,例如亮氨酸被丝氨酸置换,例如保守氨基酸置换。本领域技术人员已知的标准技术可用于将突变引入编码本文所提供的分子的核苷酸序列中,包括例如引起氨基酸取代的定点突变诱发和PCR介导的突变诱发。插入或缺失任选地可在约1至5个氨基酸范围内。在某些实施方案中,相对于原始分子,取代、缺失或插入包括少于25个氨基酸取代、少于20个氨基酸取代、少于15个氨基酸取代、少于10个氨基酸取代、少于5个氨基酸取代、少于4个氨基酸取代、少于3个氨基酸取代或少于2个氨基酸取代。在一个具体实施方案中,取代是在一个或多个所预测的非必需氨基酸残基处产生的保守氨基酸取代。允许的变异可通过在序列中系统地产生氨基酸插入、缺失或取代并且测试所得变体的亲本抗体所表现出的活性来测定。

[0466] 氨基酸序列插入包括长度在一个残基至含有多个残基的多肽范围内的氨基和/或羧基末端融合,以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的实例包括具有N末端甲硫氨酰基残基的抗体。

[0467] 本公开中包括通过保守氨基酸取代产生的抗体。在保守氨基酸取代中,氨基酸残基被包含具有类似电荷的侧链的氨基酸残基置换。如上文所描述,包含具有类似电荷的侧链的氨基酸残基的家族已经在本领域中定义。这些家族包括具有碱性侧链(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支链侧链(例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳香族侧链(例如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)的氨基酸。或者,突变可以沿着编码序列的全部或一部分随机引入,例如通过饱和突变诱发,并且可以根据生物活性筛选所得突变体以鉴定保持活性的突变体。在突变诱发之后,可表达所编码蛋白质,并且可测定蛋白质的活性,可进行保守(例如在具有类似特性和/或侧链的氨基酸组内)取代以便维持特性或不显著地改变特性。

[0468] 氨基酸可根据其侧链特性的相似性分组(参见例如Lehninger,Biochemistry73-75(第2版,1975)):(1)非极性:Ala(A)、Val(V)、Leu(L)、Ile(1)、Pro(P)、Phe(F)、Trp(W)、Met(M);(2)不带电极性:Gly(G)、Ser(S)、Thr(T)、Cys(C)、Tyr(Y)、Asn(N)、Gln(Q);(3)酸性:Asp(D)、Glu(E);和(4)碱性:Lys(K)、Arg(R)、His(H)。或者,天然存在的残基可基于共同的侧链特性来分组:(1)疏水性:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;(2)中性亲水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;(3)酸性:Asp、Glu;(4)碱性:His、Lys、Arg;(5)影响链取向的残基:Gly、Pro;和(6)芳香族:Trp、Tyr、Phe。

[0469] 例如,不涉及维持抗体的适当构象的任何半胱氨酸残基也可用例如另一氨基酸(例如丙氨酸或丝氨酸)取代,以提高分子的氧化稳定性和防止异常交联。

[0470] 可使用本领域中已知的方法产生变异,例如寡核苷酸介导(定点)突变诱发、丙氨酸扫描和PCR突变诱发。可对所克隆的DNA进行定点突变诱发(参见例如Carter,1986,Biochem J.237:1-7;和Zoller等人,1982,Nucl.Acids Res.10:6487-500)、盒突变诱发(参见例如Wells等人,1985,Gene 34:315-23)或其他已知技术,以产生抗抗MSLN抗体变体DNA。

[0471] 抗体的共价修饰包括于本公开的范围内。共价修饰包括使抗体的靶氨基酸残基与有机衍生剂反应,所述有机衍生剂能够与抗体的所选侧链或N末端或C末端残基反应。其他修饰包括谷氨酰胺酰基和天冬酰胺酰基残基分别脱酰胺化为对应谷氨酰基和天冬氨酰基残基;脯氨酸和赖氨酸的羟基化;丝氨酰基或苏氨酰基残基的羟基磷酸化;赖氨酸、精氨酸和组氨酸侧链的α-氨基的甲基化(参见例如Creighton,Proteins:Structure and Molecular Properties 79-86(1983));N末端胺的乙酰化;和任何C末端羧基的酰胺化。

[0472] 本公开范围内所包括的抗体的其他类型的共价修饰包括改变抗体或多肽的原生糖基化模式(参见例如Beck等人,2008,Curr.Pharm.Biotechnol.9:482-501;和Walsh,2010,Drug Discov.Today 15:773-80),以及以例如以下文献中所阐述的方式使抗体与多种非蛋白性聚合物(例如聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇或聚氧化烯)中的一者连接:美国专利第4,640,835号、第4,496,689号、第4,301,144号、第4,670,417号、第4,791,192号或第4,179,337号。

[0473] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:7所示的重链具有一定同源性或同一性的重链和与如SEQ ID NO:8所示的轻链具有一定同源性或同一性的轻链。具有同源性或同一性的重链/轻链的这类实施方案进一步提供如下。在一

些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:7所示的重链具有超过70%同源性或同一性的重链。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:7所示的重链具有超过75%同源性或同一性的重链。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:7所示的重链具有超过80%同源性或同一性的重链。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:7所示的重链具有超过85%同源性或同一性的重链。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:7所示的重链具有超过90%同源性或同一性的重链。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:7所示的重链具有超过95%同源性或同一性的重链。在某些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:7所示的重链具有所提供的任一种同源性或同一性的重链,其中CDR(CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3)与如SEQ ID NO:7所示的重链中的CDR同一。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:8所示的轻链具有超过70%同源性或同一性的轻链。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:8所示的轻链具有超过75%同源性或同一性的轻链。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:8所示的轻链具有超过80%同源性或同一性的轻链。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:8所示的轻链具有超过85%同源性或同一性的轻链。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:8所示的轻链具有超过90%同源性或同一性的轻链。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:8所示的轻链具有超过95%同源性或同一性的轻链。在某些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:8所示的轻链具有所提供的任一种同源性或同一性的轻链,其中CDR(CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3)与如SEQ ID NO:8所示的轻链中的CDR同一。在某些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含如本段落中所提供的任何同源轻链与任何同源重链的任何组合或排列。

[0474] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:22所示的重链可变区具有一定同源性或同一性的重链可变区和与如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区具有一定同源性或同一性的轻链可变区。具有同源性或同一性的重链可变区和轻链可变区的这类实施方案进一步提供如下。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:22所示的重链可变区具有超过70%同源性或同一性的重链可变区。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:22所示的重链可变区具有超过75%同源性或同一性的重链可变区。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:22所示的重链可变区具有超过80%同源性或同一性的重链可变区。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:22所示的重链可变区具有超过85%同源性或同一性的重链可变区。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:22所示的重链可变区具有超过90%同源性或同一性的重链可变区。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:22所示的重链可变区具有超过95%同源性或同一性的重链可变区。在某些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:22所示的重链可变区具有所提供的任一种同源性或同一性的重链可变区,其中CDR(CDR-H1、CDR-

H2和CDR-H3)与如SEQ ID NO:22所示的重链可变区中的CDR同一。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区具有超过70%同源性或同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区具有超过75%同源性或同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区具有超过80%同源性或同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区具有超过85%同源性或同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区具有超过90%同源性或同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区具有超过95%同源性或同一性的轻链可变区。在某些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区具有所提供的任一种同源性或同一性的轻链可变区,其中CDR(CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3)与如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区中的CDR同一。在某些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含如本段落中所提供的任何同源轻链可变区与任何同源重链可变区的任何组合或排列。

[0475] 在一些实施方案中,本文所提供的抗连接蛋白-4抗体包含:称为Ha22-2(2,4)6.1的抗体(通过保存于美国菌种保藏中心(American Type Culture Collection;ATCC)登录号:PTA-11267的杂交瘤产生)的重链和轻链CDR区,或包含与Ha22-2(2,4)6.1的重链和轻链CDR区的氨基酸序列同源的氨基酸序列的重链和轻链CDR区,并且其中所述抗体保留称为Ha22-2(2,4)6.1的抗连接蛋白-4抗体(通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生)的所需功能特性。

[0476] 在一些实施方案中,本文所提供的抗连接蛋白-4抗体包含:称为Ha22-2(2,4)6.1的抗体(通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生)的重链和轻链CDR区(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3);或由与Ha22-2(2,4)6.1的重链和轻链CDR区的氨基酸序列同源的氨基酸序列组成的重链和轻链CDR区,并且其中所述抗体保留称为Ha22-2(2,4)6.1的抗连接蛋白-4抗体(通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生)的所需功能特性。

[0477] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段包含人源化重链可变区和人源化轻链可变区,其中:

[0478] (a)重链可变区包含含有通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体中所阐述的重链可变区CDR的氨基酸序列的CDR(CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3);

[0479] (b)轻链可变区包含含有通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体中所阐述的轻链可变区CDR的氨基酸序列的CDR(CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3)。

[0480] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段包含人源化重链可变区和人源化轻链可变区,其中:

[0481] (a)重链可变区包含由通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体中所阐述的重链可变区CDR的氨基酸序列组成的CDR(CDR-H1、CDR-H2

和CDR-H3)；

[0482] (b)轻链可变区包含由通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体中所阐述的轻链可变区CDR的氨基酸序列组成的CDR(CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3)。

[0483] 在一些实施方案中,本文所提供的抗连接蛋白-4抗体包含:称为Ha22-2(2,4)6.1的抗体(通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生)的重链和轻链可变区,或包含与Ha22-2(2,4)6.1的重链和轻链可变区的氨基酸序列同源的氨基酸序列的重链和轻链可变区,并且其中所述抗体保留本文所提供的抗连接蛋白-4抗体的所需功能特性。在一些实施方案中,本文所提供的连接蛋白-4抗体包含:称为Ha22-2(2,4)6.1的抗体(通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生)的重链和轻链可变区,或由与Ha22-2(2,4)6.1的重链和轻链可变区的氨基酸序列同源的氨基酸序列组成的重链和轻链可变区,并且其中所述抗体保留本文所提供的抗连接蛋白-4抗体的所需功能特性。可选择恒定区的任何子类作为本公开抗体的恒定区。在一个实施方案中,可使用人IgG1恒定区作为重链恒定区并且使用人IgK恒定区作为轻链恒定区。

[0484] 在一些实施方案中,本文所提供的抗连接蛋白-4抗体包含:称为Ha22-2(2,4)6.1的抗体(通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生)的重链和轻链,或包含与Ha22-2(2,4)6.1的重链和轻链的氨基酸序列同源的氨基酸序列的重链和轻链,并且其中所述抗体保留本文所提供的抗连接蛋白-4抗体的所需功能特性。在一些实施方案中,本文所提供的抗连接蛋白-4抗体包含:称为Ha22-2(2,4)6.1的抗体(通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生)的重链和轻链,或由与Ha22-2(2,4)6.1的重链和轻链的氨基酸序列同源的氨基酸序列组成的重链和轻链,并且其中所述抗体保留本文所提供的抗连接蛋白-4抗体的所需功能特性。

[0485] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区,其中:

[0486] (a)重链可变区包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的重链可变区氨基酸序列至少80%同源或同一的氨基酸序列;并且

[0487] (b)轻链可变区包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的轻链可变区氨基酸序列至少80%同源或同一的氨基酸序列。

[0488] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的重链可变区氨基酸序列具有一定同源性或同一性的重链可变区,和与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的轻链可变区氨基酸序列具有一定同源性或同一性的轻链可变区。具有同源性或同一性的重链可变区和轻链可变区的这类实施方案进一步提供如下。在一些实施方案中,重链可变区包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的重链可变区氨基酸序列至少85%同源或同一的氨基酸序列。在其他实施方案中,重链可变区包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的重链可变区氨基酸序列至少90%同源或同一的氨基酸序列。在其他实施方案中,重链可变区包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的重链可变区氨基酸序列至少95%同源或同一的氨基酸

序列。在其他实施方案中,重链可变区可与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的重链可变区氨基酸序列85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源或同一。在一些实施方案中,轻链可变区包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的轻链可变区氨基酸序列至少85%同源或同一的氨基酸序列。在其他实施方案中,轻链可变区包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的轻链可变区氨基酸序列至少90%同源或同一的氨基酸序列。在其他实施方案中,轻链可变区包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的轻链可变区氨基酸序列至少95%同源或同一的氨基酸序列。在其他实施方案中,轻链可变区可与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的轻链可变区氨基酸序列85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源或同一。在某些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含如本段落中所提供的任何同源轻链可变区与任何同源重链可变区的任何组合或排列。

[0489] 在其他实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链,其中:

[0490] (a)重链包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的重链氨基酸序列至少80%同源或同一的氨基酸序列;并且

[0491] (b)轻链包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的轻链氨基酸序列至少80%同源或同一的氨基酸序列。

[0492] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的重链氨基酸序列具有一定同源性或同一性的重链,和与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的轻链氨基酸序列具有一定同源性或同一性的轻链。具有同源性或同一性的重链和轻链的这类实施方案进一步提供如下。在一些实施方案中,重链包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的重链氨基酸序列至少85%同源或同一的氨基酸序列。在其他实施方案中,重链包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的重链氨基酸序列至少90%同源或同一的氨基酸序列。在其他实施方案中,重链包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的重链氨基酸序列至少95%同源或同一的氨基酸序列。在其他实施方案中,重链可与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的重链氨基酸序列85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源或同一。在一些实施方案中,轻链包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的轻链氨基酸序列至少85%同源或同一的氨基酸序列。在其他实施方案中,轻链包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的轻链氨基酸序列至少90%同源或同一的氨基酸序列。在其他实施方案中,轻链包含与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的轻链氨基酸序列至少95%同源或同一的氨基酸序列。在其他实施方案中,轻链可与通过保存于美国菌种保藏中心(ATCC)登录号:PTA-11267下的杂交瘤产生的抗体的轻链氨基酸序列85%、86%、87%、

88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同源或同一。在某些实施方案中,本文所提供的抗体或抗原结合片段包含如本段落中所提供的任何同源轻链与任何同源重链的任何组合或排列。

[0493] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12中的特定表位。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的VC1结构域。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的VC1结构域但不结合于C1C2结构域。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第1个至第147个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于位于191P4D12的第1个至第147个氨基酸残基中的表位。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第1个至第10个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第11个至第20个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第21个至第30个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第31个至第40个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第41个至第50个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第51个至第60个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第61个至第70个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第71个至第80个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第81个至第90个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第91个至第100个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第101个至第110个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第111个至第120个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第121个至第130个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第131个至第140个氨基酸残基。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12的第141个至第147个氨基酸残基。本文所提供的抗体或其抗原结合片段的某些实施方案的结合表位已在WO 2012/047724中测定和描述,所述文献通过引用整体并入本文。

[0494] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12中的在人中观察到的191P4D12变体之间常见的表位。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12中的在人中观察到的191P4D12多态性之间常见的表位。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12中的在人类癌症中观察到的191P4D12多态性之间常见的表位。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12中将会结合、内化、破坏或调节191P4D12或191P4D12变体的生物功能的表位。在一些实施方案中,本文所提供的抗体或其抗原结合片段结合于191P4D12中将会破坏191P4D12与配体、底物和结合伴侣之间的相互作用的表位。

[0495] 本文所提供的工程化抗体包括其中已对VH和/或VL内的框架残基进行修饰(例如以改进抗体的特性)的那些抗体。通常,进行这类框架修饰以降低抗体的免疫原性。例如,一

种方法是使一个或多个框架残基“回复突变(backmutate)”为对应种系序列。更具体地说,已经历体细胞突变的抗体可含有不同于衍生所述抗体的种系序列的框架残基。这类残基可通过比较抗体框架序列与衍生所述抗体的种系序列来鉴定。为了使框架区序列恢复成其种系构型,体细胞突变可通过例如定点突变诱发或PCR介导的突变诱发而“回复突变”为种系序列(例如亮氨酸“回复突变”为甲硫氨酸)。这类“回复突变”抗体也旨在涵盖于本公开内。

[0496] 另一种类型的框架修饰涉及使框架区内或甚至一个或多个CDR区内的一个或多个残基突变,以除去T细胞表位,从而降低抗体的潜在免疫原性。这种方法也称为“去免疫”,并且进一步详细描述于Carr等人的美国专利公布第2003/0153043号中。

[0497] 除了在框架区或CDR区内所作的修饰以外或作为替代,本公开的抗体可被工程化成在Fc区内包括修饰,典型地以改变抗体的一种或多种功能特性,例如血清半衰期、补体结合、Fc受体结合和/或抗原依赖性细胞毒性。此外,本文所提供的抗191P4D12抗体可进行化学修饰(例如一个或多个化学部分可与抗体连接)或进行修饰以改变其糖基化,以再次改变抗体的一种或多种功能特性。这些实施方案中的每一者进一步详细描述于下文中。

[0498] 在一个实施方案中,CH1的铰链区被修饰成使得铰链区中的半胱氨酸残基数目改变,例如增加或减少。这种方法进一步描述于Bodmer等人的美国专利第5,677,425号中。改变CH1铰链区中的半胱氨酸残基数目,以例如促进轻链和重链的组装或提高或降低抗191P4D12抗体的稳定性。

[0499] 在另一个实施方案中,使抗体的Fc铰链区突变以减少抗191P4D12抗体的生物半衰期。更具体地说,将一个或多个氨基酸突变引入Fc铰链片段的CH2-CH3结构域界面区以使得抗体对葡萄球菌蛋白A(StaphylococcylproteinA;SpA)的结合相对于原生Fc铰链结构域SpA结合减弱。这种方法进一步详细描述于Ward等人的美国专利第6,165,745号中。

[0500] 在另一个实施方案中,抗191P4D12抗体进行修饰以增加其生物半衰期。多种方法是可能的。例如,可如Ward的美国专利第6,277,375号中所描述,引入突变。或者,为了增加生物半衰期,抗体可在CH1或CL区内改变以含有获自IgG的Fc区的CH2结构域的两个环的救助受体结合表位,如Presta等人的美国专利第5,869,046号和第6,121,022号中所描述。

[0501] 在其他实施方案中,Fc区通过用不同氨基酸残基置换至少一个氨基酸残基来改变,以改变抗体的效应功能。例如,选自特定氨基酸残基的一个或多个氨基酸可经不同的氨基酸残基置换,使得抗体针对效应配体的亲和力改变但保留亲本抗体的抗原结合能力。亲和力改变的效应配体可以是例如Fc受体或补体的C1组分。这种方法进一步详细描述于例如Winter等人的美国专利第5,624,821号与第5,648,260号中。

[0502] 抗191P4D12抗体与191P4D12相关蛋白的反应性可通过多种众所周知的手段,包括蛋白质印迹、免疫沉淀、ELISA和FACS分析,使用(适当时)191P4D12相关蛋白、191P4D12表达细胞或其提取物来确立。191P4D12抗体或其片段可用可检测标志物标记或与第二分子偶联。合适的可检测标志物包括(但不限于)放射性同位素、荧光化合物、生物发光化合物、化学发光化合物、金属螯合剂或酶。此外,使用本领域中通常已知的方法来产生对两种或更多种191P4D12表位具有特异性的双特异性抗体。还可通过本领域中已知的交联技术(例如Wolff等人,Cancer Res.53:2560-2565)来产生均二聚抗体。

[0503] 在另一个具体实施方案中,本文所提供的抗191P4D12抗体为包含称为Ha22-2(2,4)6.1的抗体的重链和轻链的抗体。Ha22-2(2,4)6.1的重链由在SEQ ID NO:7的第20个残基

(E)至第466个残基(K)范围内的氨基酸序列组成;并且Ha22-2(2,4)6.1的轻链由在SEQ ID NO:8序列的第23个残基(D)至第236个残基(C)范围内的氨基酸序列组成。

[0504] 产生称为Ha22-2(2,4)6.1的抗体的杂交瘤在2010年8月18日发送(经由Federal Express)至P.O.Box 1549,Manassas,VA 20108的美国菌种保藏中心(ATCC)并指定登录号PTA-11267。

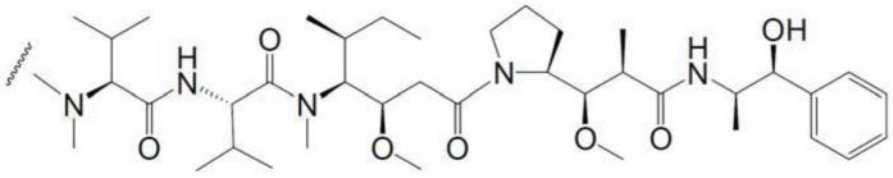
[0505] 抗连接蛋白-4抗体的其他实施方案已描述于美国专利第8,637,642号和国际申请第PCT/US2019/056214号(公布第WO2020/117373号)中,所述两者在此通过引用整体并入本文。

[0506] 5.3.2细胞毒性剂(药物单元)

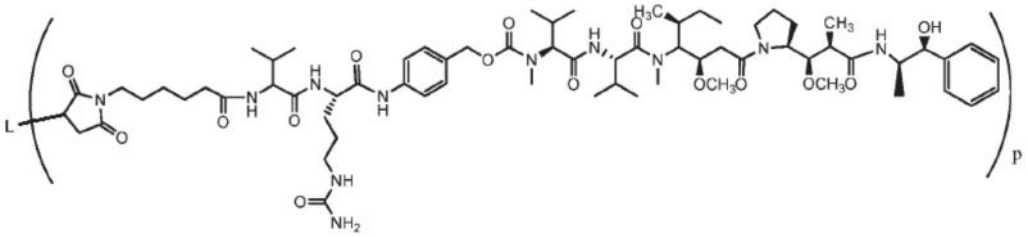
[0507] 由于本文所提供的方法中使用的ADC包含与细胞毒性剂偶联的抗体或其抗原结合片段,因此本公开进一步提供了细胞毒性剂的各种实施方案作为所述方法中使用的ADC的一部分。在本文所提供的方法(包括章节5.2中所提供的方法)的各种实施方案中,作为本文中提供用于所述方法的任一种ADC的一部分的细胞毒性剂包含微管蛋白破坏剂、由微管蛋白破坏剂组成或为微管蛋白破坏剂。在一个实施方案中,细胞毒性剂为微管蛋白破坏剂。在一些实施方案中,微管蛋白破坏剂选自由以下组成的组:海兔毒素(dolastatin)、奥瑞他汀、哈米特林(hemiasterlin)、长春花生物碱、类美登素(maytansinoid)、艾日布林(eribulin)、秋水仙碱(colchicine)、普洛布林(plocabulin)、福莫普辛(phomopsin)、埃坡霉素(epothilone)、念珠藻素(cryptophycin)和紫杉烷。在一个具体实施方案中,微管蛋白破坏剂为奥瑞他汀。在另一个具体实施方案中,奥瑞他汀为单甲基奥瑞他汀E(MMAE)、单甲基奥瑞他汀F(MMAF)、AFP或奥瑞他汀T。在另一个具体实施方案中,奥瑞他汀为单甲基奥瑞他汀E(MMAE)。

[0508] 在本文所提供的方法(包括章节5.2中所提供的方法)的各种实施方案中,作为本文中提供用于所述方法的任一种ADC的一部分的细胞毒性剂包含以下、由以下组成或为以下:选自美国专利第8,637,642号和国际申请第PCT/US2019/056214号(公布第WO2020/117373号)中描述的细胞毒性剂的任何剂,所述两者在此通过引用整体并入本文。

[0509] 在一些实施方案中,奥瑞他汀为MMAE(其中波浪线指示与抗体药物偶联物的接头的共价连接)。

[0510] 
MMAE

[0511] 在一些实施方案中,包含MMAE和接头组分(本文中进一步描述)的一个示例性实施方案具有以下结构(其中L表示抗体(例如抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段)并且p在1至12范围内):

[0512] 

[0513] 在前一段落中所描述的式的一些实施方案中,p在以下的范围内:1至20、1至19、1至18、1至17、1至16、1至15、1至14、1至13、1至12、1至11、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3或1至2。在前一段落中所描述的式的一些实施方案中,p在以下的范围内:2至20、2至19、2至18、2至17、2至16、2至15、2至14、2至13、2至12、2至11、2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3。在前一段落中所描述的式的一些实施方案中,p在以下的范围内:3至20、3至19、3至18、3至17、3至16、3至15、3至14、3至13、3至12、3至11、3至10、3至9、3至8、3至7、3至6、3至5或3至4。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约1。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约2。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约3。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约4。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约3.8。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约5。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约6。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约7。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约8。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约9。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约10。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约11。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约12。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约13。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约14。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约15。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约16。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约17。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约18。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约19。在前一段落所描述的式的一些实施方案中,p为约20。

[0514] 通常,基于肽的药物单元可通过在两个或更多个氨基酸和/或肽片段之间形成肽键来制备。这类肽键可例如根据肽化学领域中众所周知的液相合成方法(参见E.Schröder和K.Lübke,“ThePeptides”,第1卷,第76-136页,1965,Academic Press)制备。奥瑞他汀/海兔毒素药物单元可根据以下文献的方法制备:US 5635483;US 5780588;Pettit等人(1989)J.Am.Chem.Soc.111:5463-5465;Pettit等人(1998)Anti-Cancer Drug Design 13:243-277;Pettit,G.R.等人,Synthesis,1996,719-725;Pettit等人(1996)J.Chem.Soc.Perkin Trans.15:859-863;和Doronina(2003)Nat Biotechnol 21(7):778-784。

[0515] 细胞毒性剂的其他实施方案已描述于美国专利第8,637,642号和国际申请第PCT/US2019/056214号(公布第WO2020/117373号)中,所述两者在此通过引用整体并入本文。

[0516] 5.3.3接头

[0517] 通常,抗体药物偶联物在药物单元(例如MMAE)与抗体单元(例如抗191P4D12抗体或其抗原结合片段)之间包含接头单元。在一些实施方案中,接头在胞内条件下可裂解,使得接头在胞内环境中裂解而从抗体释放药物单元。在其他实施方案中,接头单元不可裂解并且例如通过抗体降解来释放药物。在一些实施方案中,接头是可通过胞内环境(例如,溶酶体或核内体或胞膜窖内)中存在的裂解剂裂解的。接头可以是例如可由细胞内肽酶或蛋白酶(包括但不限于溶酶体或核内体蛋白酶)裂解的肽基接头。例如,可使用可由硫醇依赖性蛋白酶组织蛋白酶B裂解的肽基接头(例如Phe-Leu或Gly-Phe-Leu-Gly接头(SEQ ID NO:15)),所述组织蛋白酶B在癌组织中高度表达。在一些实施方案中,肽基接头的长度为至少两个氨基酸或至少三个氨基酸。在其他实施方案中,可裂解接头为pH敏感的,即在某些pH值下对水解敏感。通常,pH敏感性接头可在酸性条件下水解。例如,可使用在溶酶体中可水解

的酸不稳定接头(例如,腙、半卡巴腙、硫半卡巴腙、顺式乌头酰胺、原酸酯、缩醛、缩酮等)。在其他实施方案中,接头在还原条件下可裂解(例如二硫化物接头)。各种二硫化物接头是本领域中已知的,包括例如可使用N-丁二酰亚胺基-S-乙酰基硫基乙酸酯(SATA)、N-丁二酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫募)丙酸酯(SPDP)、N-丁二酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫募)丁酸酯(SPDB)和N-丁二酰亚胺基-氧基羰基-α-甲基-α-(2-吡啶基-二硫基)甲苯(SMPT)、SPDB和SMPT形成的那些接头。

[0518] “接头单元”(LU)是可用于将药物单元与抗体单元连接以形成抗体药物偶联物的双官能化合物。在一些实施方案中,接头单元具有下式:

[0519] $-A_a-W_w-Y_y-$

[0520] 其中:-A-为延伸子单元,

[0521] a为0或1,

[0522] 每个-W-独立地为氨基酸单元,

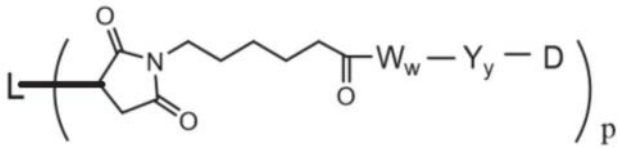
[0523] w为0至12范围内的整数,

[0524] -Y-为自我分解型间隔子单元,并且

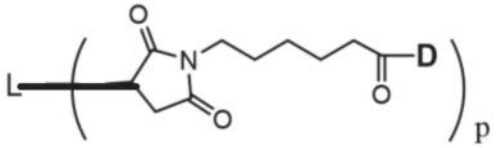
[0525] y为0、1或2。

[0526] 在一些实施方案中,a为0或1,w为0或1,并且y为0、1或2。在一些实施方案中,a为0或1,w为0或1,并且y为0或1。在一些实施方案中,当w为1至12时,y为1或2。在一些实施方案中,w为2至12并且y为1或2。在一些实施方案中,a为1并且w和y为0。接头以及延伸子单元、氨基酸单元与间隔子单元中的每一者已描述于美国专利第8,637,642号和国际申请第PCT/US2019/056214号(公布第WO2020/117373号)中,所述两者在此通过引用整体并入本文。

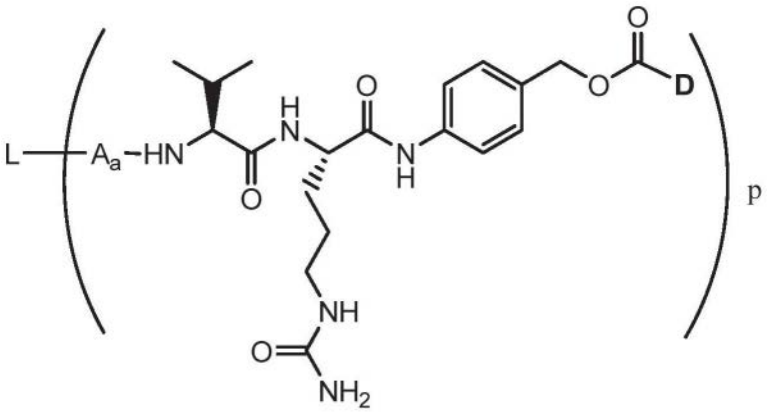
[0527] 抗体-药物偶联物的实施方案可包括:

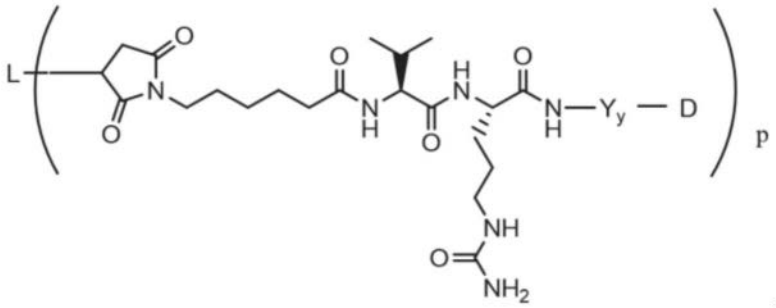
[0528] 

[0529] 其中w和y各自为0、1或2,和

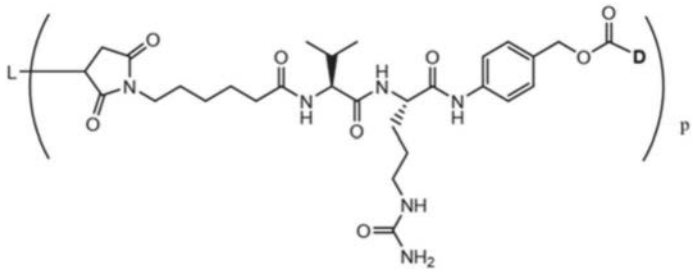
[0530] 

[0531] 其中w和y各自为0,

[0532] 

[0533] 

和



[0534] 5.3.4载药量

[0535] 载药量由p表示并且是分子中的平均药物单元数目/抗体。载药量可在1至20个药物单元(D)/抗体的范围内。本文所提供的ADC包括与一系列药物单元(例如1至20个)偶联的抗体或抗原结合片段的集合。在由偶联反应制备ADC时,平均药物单元数目/抗体可通过例如质谱法和ELISA测定的常规方式来表征。还可根据p来测定ADC的定量分布。在一些情况下,其中p为特定值的均质ADC从具有其他载药量的ADC的分离、纯化和表征可通过例如电泳的方式来实现。

[0536] 在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在1至20范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在1至18范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在1至15范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在1至12范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在1至10范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在1至9范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在1至8范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在1至7范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在1至6范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在1至5范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在1至4范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在1至3范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在2至12范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在2至10范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在2至9范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在2至8范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在2至7范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在2至6范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在2至5范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在2至4范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在3至12范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在3至10范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在3至9范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在3至8范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在3至7范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在3至6范围内。在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在3至5范围内。

在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在3至4范围内。

[0537] 在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在以下的范围内:1至约8;约2至约6;约3至约5;约3至约4;约3.1至约3.9;约3.2至约3.8;约3.2至约3.7;约3.2至约3.6;约3.3至约3.8;或约3.3至约3.7。

[0538] 在某些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12或更多。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约3.1、约3.2、约3.3、约3.4、约3.5、约3.6、约3.7、约3.8或约3.9。

[0539] 在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在以下的范围内:2至20、2至19、2至18、2至17、2至16、2至15、2至14或2至13。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量在以下的范围内:3至20、3至19、3至18、3至17、3至16、3至15、3至14或3至13。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约1。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约2。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约3。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约4。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约3.8。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约5。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约6。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约7。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约8。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约9。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约10。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约11。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约12。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约13。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约14。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约15。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约16。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约17。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约18。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约19。在一些实施方案中,本文所提供的ADC的载药量为约20。

[0540] 在某些实施方案中,在偶联反应期间,使少于理论最大值的药物单元与抗体偶联。抗体可含有(例如)不与药物-接头中间体或接头试剂反应的赖氨酸残基。一般来说,抗体不含有许多可与药物单元连接的游离和反应性半胱氨酸硫醇基;实际上抗体中的大部分半胱氨酸硫醇残基以二硫桥键的形式存在。在某些实施方案中,抗体可用例如二硫苏糖醇(DTT)或三羰基乙基膦(TCEP)的还原剂在部分或完全还原条件下还原,产生反应性半胱氨酸硫醇基。在某些实施方案中,抗体经受变性条件,以显露反应性亲核基团如赖氨酸或半胱氨酸。在一些实施方案中,经由抗体单元上的赖氨酸残基来偶联接头单元或药物单元。在一些实施方案中,经由抗体单元上的半胱氨酸残基来偶联接头单元或药物单元。

[0541] 在一些实施方案中,与接头单元或药物单元连接的氨基酸是在抗体或其抗原结合片段的重链中。在一些实施方案中,与接头单元或药物单元连接的氨基酸是在抗体或其抗原结合片段的轻链中。在一些实施方案中,与接头单元或药物单元连接的氨基酸是在抗体或其抗原结合片段的铰链区中。在一些实施方案中,与接头单元或药物单元连接的氨基酸是在抗体或其抗原结合片段的Fc区中。在其他实施方案中,与接头单元或药物单元连接的氨基酸是在抗体或其抗原结合片段的恒定区(例如重链的CH1、CH2或CH3,或轻链的CH1)中。在其他实施方案中,与接头单元或药物单元连接的氨基酸是在抗体或其抗原结合片段的VH框架区中。在其他实施方案中,连接到接头单元或药物单元的氨基酸是在抗体或其抗原结

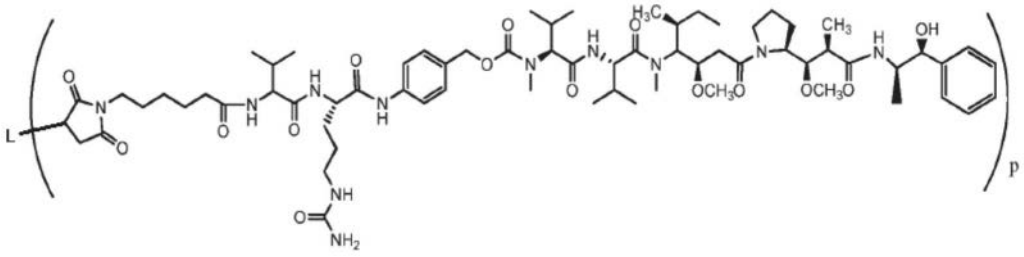
合片段的VL框架区中。

[0542] ADC的负载(药物/抗体比率)可以不同方式加以控制,例如通过:(i)限制药物-接头中间体或接头试剂相对于抗体摩尔过量,(ii)限制偶联反应的时间或温度,(iii)用于半胱氨酸硫醇修饰的部分或限制性还原条件,(iv)通过重组技术工程化抗体的氨基酸序列,使得半胱氨酸残基的数目和位置被修饰以控制接头-药物连接的数目和/或位置(例如,如本文和WO2006/034488(通过引用整体并入本文)所公开制备的thioMab或thioFab)。

[0543] 应理解,在多于一个亲核性基团与药物-接头中间体或接头试剂反应,随后与药物单元试剂反应的情况下,则所得产物为ADC化合物与同抗体单元连接的一个或多个药物单元的分布的混合物。平均药物数目/抗体可通过对抗体具有特异性并且对药物具有特异性的双重ELISA抗体测定由混合物计算。个别ADC分子可通过质谱法在混合物中鉴定出并且通过HPLC(例如疏水相互作用色谱法)来分离(参见例如Hamblett,K.J.等人,"Effect of drug loading on the pharmacology,pharmacokinetics,and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate",摘要编号624,American Association for Cancer Research,2004年年度会议,2004年3月27-31日,AACR会议论文,第45卷,2004年3月;Alley,S.C.等人,"Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates",摘要编号627,American Association for Cancer Research,2004年年度会议,2004年3月27-31日,AACR会议论文,第45卷,2004年3月)。在某些实施方案中,具有单一负载值的均质ADC可通过电泳或色谱法从偶联混合物分离。

[0544] 用于制备、筛选和表征抗体药物偶联物的方法是本领域普通技术人员已知的,例如美国专利第8,637,642号中所描述,所述专利通过引用整体并入本文。

[0545] 在一些实施方案中,用于本文所提供的方法的抗体药物偶联物为AGS-22M6E,其是根据美国专利第8,637,642号中所描述的方法制备并且具有下式:

[0546] 

[0547] 其中L为Ha22-2(2,4)6.1,并且p为1至20。

[0548] 在一些实施方案中,p在以下的范围内:1至20、1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3或1至2。在一些实施方案中,p在以下的范围内:2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3。在其他实施方案中,p为约1。在其他实施方案中,p为约2。在其他实施方案中,p为约3。在其他实施方案中,p为约4。在其他实施方案中,p为约5。在其他实施方案中,p为约6。在其他实施方案中,p为约7。在其他实施方案中,p为约8。在其他实施方案中,p为约9。在其他实施方案中,p为约10。在一些实施方案中,p为约3.1。在一些实施方案中,p为约3.2。在一些实施方案中,p为约3.3。在一些实施方案中,p为约3.4。在一些实施方案中,p为约3.5。在其他实施方案中,p为约3.6。在一些实施方案中,p为约3.7。在一些实施方案中,p为约3.8。在一些实施方案中,p为约3.9。在一些实施方案中,p为约4.0。在一些实施方案中,p为约4.1。在一些实施方案中,p为约4.2。在一些实施方案中,p为约4.3。在一些实施方案

中,p为约4.4。在一些实施方案中,p为约4.5。在其他实施方案中,p为约4.6。在一些实施方案中,p为约4.7。在一些实施方案中,p为约4.8。在一些实施方案中,p为约4.9。在一些实施方案中,p为约5.0。

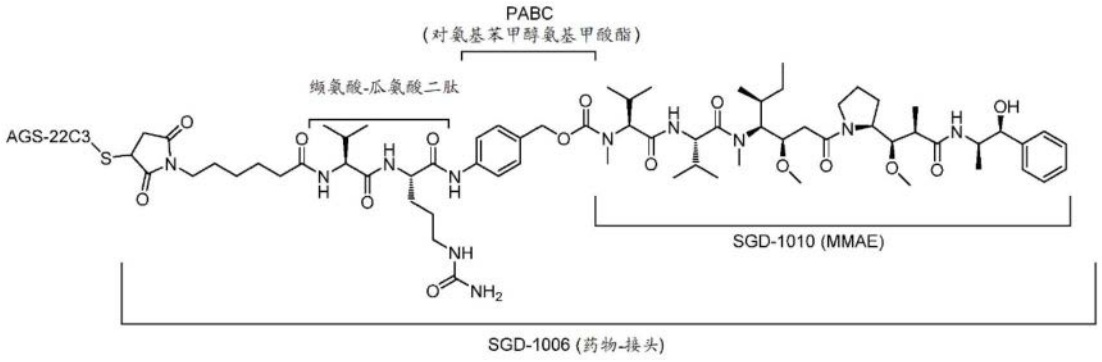
[0549] 在一些实施方案中,本文所提供的方法中使用的ADC为恩诺单抗维多汀。恩诺单抗维多汀是包含经由蛋白酶可裂解的接头与微管破坏剂(MMAE)偶联的完全人免疫球蛋白G1κ(IgG1κ)抗体的ADC(Challita-Eid PM等人,Cancer Res.2016;76(10):3003-13)。恩诺单抗维多汀通过与细胞表面上的191P4D12蛋白结合,引起ADC-191P4D12复合物内化,接着运输至溶酶体隔室并且在所述隔室中经由蛋白水解裂解接头释放MMAE来诱导抗肿瘤活性。细胞内释放MMAE随后干扰微管蛋白聚合作用,导致G2/M期细胞周期停滞和细胞凋亡性细胞死亡(Francisco JA等人,Blood.2003年8月15日;102(4):1458-65)。

[0550] 如上文和美国专利第8,637,642号中所描述,AGS-22M6E是来源于鼠类杂交瘤细胞系的ADC。恩诺单抗维多汀是中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系来源的AGS-22M6E ADC的等效物并且是用于人类治疗的示例性产品。恩诺单抗维多汀具有与AGS-22M6E相同的氨基酸序列、接头和细胞毒性药物。恩诺单抗维多汀与AGS-22M6E之间的可比较性是透过深入分析和生物表征研究,例如与191P4D12的结合亲和力、体外细胞毒性和体内抗肿瘤活性确认的。

[0551] 在一个实施方案中,本文所提供的ADC为恩诺单抗维多汀,也称为EV、PADCEV、AGS-22M6E、AGS-22C3E、ASG-22C3E。恩诺单抗维多汀包括抗191P4D12抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至氨基酸残基466的重链和含有SEQ ID NO:8的氨基酸残基23至氨基酸残基236的轻链。

[0552] 恩诺单抗维多汀是针对连接蛋白-4的抗体-药物偶联物(ADC),其由经由蛋白酶可裂解的顺丁烯二酰亚胺基己酰基缬氨酸-瓜氨酸(vc)接头(SGD-1006)与小分子微管破坏剂单甲基奥瑞他汀E(MMAE)偶联的完全人抗连接蛋白-4IgG1K单克隆抗体(AGS-22C3)构成。偶联发生在构成抗体的链间二硫键的半胱氨酸残基上,产生药物:抗体比为大约3.8:1的产物。分子量为大约152kDa。

[0553] 恩诺单抗维多汀具有以下结构式:

[0554] 

[0555] 大约4分子的MMAE与每个抗体分子连接。通过化学偶联抗体和小分子组分,产生恩诺单抗维多汀。通过哺乳动物(中国仓鼠卵巢)细胞产生抗体,并且通过化学合成产生小分子组分。

[0556] 恩诺单抗维多汀注射剂是以无菌、不含防腐剂的白色至灰白色冻干粉末提供于单剂量小瓶中以供静脉内使用。恩诺单抗维多汀供应呈20mg/小瓶和30mg/小瓶形式,并且需要用USP注射用无菌水(分别2.3mL和3.3mL)复原,产生最终浓度为10mg/mL的透明至略微乳

白色、无色至略微黄色的溶液。在复原之后,每个小瓶允许抽取2mL(20mg)和3mL(30mg)。每毫升的复原溶液含有10mg恩诺单抗维多汀、组氨酸(1.4mg)、单水合组氨酸盐酸盐(2.31mg)、聚山梨醇酯20(0.2mg)和二水合海藻糖(55mg),pH为6.0。

[0557] 5.4药物组合物

[0558] 在本文所提供的方法的某些实施方案中,以“药物组合物”形式提供所述方法中使用的活性成分,例如ADC和帕博利珠单抗。这类药物组合物包括本文所提供的抗体药物偶联物,和一种或多种药学上可接受或生理上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,抗体药物偶联物与检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如帕博利珠单抗)组合提供或分开提供。在一些实施方案中,抗体药物偶联物与帕博利珠单抗组合提供或分开提供。还提供了包含抗体药物偶联物和帕博利珠单抗和一种或多种药学上可接受或生理上可接受的赋形剂的组合物。在特定实施方案中,抗体药物偶联物和帕博利珠单抗以治疗上可接受的量存在。在某些实施方案中,抗体药物偶联物以与一种或多种其他剂组合提供或分开提供。还提供了一种组合物,其包含这类一种或多种其他剂和一种或多种药学上可接受或生理学上可接受的赋形剂。在特定实施方案中,抗体药物偶联物和其他剂以治疗上可接受的量存在。可根据本文所提供的方法和用途来使用药物组合物。因此,例如,可向受试者离体或体内施用药物组合物,以便实践本文所提供的治疗方法和用途。本文所提供的药物组合物可被配制成与预期方法或施用途径相容;本文中阐述了示例性施用途径。

[0559] 在一些实施方案中,提供了具有抗体药物偶联物和帕博利珠单抗的药物组合物,其调节癌症或肿瘤。

[0560] 在本文所提供的方法的某些实施方案中,包含ADC和帕博利珠单抗的药物组合物还可包含本文所公开或本领域技术人员已知的其他治疗活性剂或化合物,所述其他治疗活性剂或化合物可用于治疗或预防如本文所阐述的各种疾病和病症(例如癌症)。如上文所阐述,其他治疗活性剂或化合物可存在于单独的药物组合物中。

[0561] 药物组合物通常包含治疗有效量的本文所提供的抗体药物偶联物中的至少一者和帕博利珠单抗和一种或多种药学上可接受的制剂。在某些实施方案中,药物组合物还包含一种或多种本文所描述的额外剂。

[0562] 在一个实施方案中,药物组合物包含本文所提供的抗体药物偶联物和帕博利珠单抗。在一些实施方案中,药物组合物包含治疗有效量的本文所提供的抗体药物偶联物和帕博利珠单抗。在某些实施方案中,药物组合物包含药学上可接受的赋形剂。

[0563] 在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物中的抗体药物偶联物选自上文章节5.3中描述的抗体药物偶联物。

[0564] 在某些实施方案中,药物组合物包含本文所提供的抗体药物偶联物,其量使得向受试者施用的抗体药物偶联物的剂量为约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.25mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约55mg/kg、约60mg/kg、约65mg/kg、约70mg/kg、约75mg/kg、约80mg/kg、约85mg/kg、约90mg/kg、约95mg/kg、约100mg/kg。

[0565] 在某些实施方案中,药物组合物包含本文所提供的抗体药物偶联物,其量使得向受试者施用的抗体药物偶联物的剂量为0.1mg/kg、0.5mg/kg、0.75mg/kg、1mg/kg、1.25mg/

kg、1.5mg/kg、2mg/kg、2.5mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg。

[0566] 在某些实施方案中,药物组合物包含本文所提供的抗体药物偶联物,其量使得向受试者施用的抗体药物偶联物的剂量为约0.1mg/kg至约100mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约1mg/kg至约75mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量在约1mg/kg与约20mg/kg受试者的体重之间,例如约1mg/kg至约5mg/kg受试者的体重。

[0567] 在某些实施方案中,药物组合物包含本文所提供的抗体药物偶联物,其量使得向受试者施用的抗体药物偶联物的剂量为0.1mg/kg至100mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为1mg/kg至75mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量在1mg/kg与20mg/kg受试者的体重之间,例如1mg/kg至5mg/kg受试者的体重。

[0568] 在某些实施方案中,药物组合物包含浓度为0.1-100mg/mL的抗体药物偶联物。在一些实施方案中,药物组合物包含浓度为1至20mg/mL的抗体药物偶联物。在其他实施方案中,药物组合物包含浓度为5至15mg/mL的抗体药物偶联物。在其他实施方案中,药物组合物包含浓度为8至12mg/mL的抗体药物偶联物。在其他实施方案中,药物组合物包含浓度为9至11mg/mL的抗体药物偶联物。在一些实施方案中,药物组合物包含浓度为约9.5mg/mL的抗体药物偶联物。在一些实施方案中,药物组合物包含浓度为约9.6mg/mL的抗体药物偶联物。在一些实施方案中,药物组合物包含浓度为约9.7mg/mL的抗体药物偶联物。在一些实施方案中,药物组合物包含浓度为约9.8mg/mL的抗体药物偶联物。在一些实施方案中,药物组合物包含浓度为约9.9mg/mL的抗体药物偶联物。在其他实施方案中,药物组合物包含浓度为约10mg/mL的抗体药物偶联物。在其他实施方案中,药物组合物包含浓度为约10.1mg/mL的抗体药物偶联物。在一些实施方案中,药物组合物包含浓度为约10.2mg/mL的抗体药物偶联物。在一些实施方案中,药物组合物包含浓度为约10.3mg/mL的抗体药物偶联物。在一些实施方案中,药物组合物包含浓度为约10.3mg/mL的抗体药物偶联物。在一些实施方案中,药物组合物包含浓度为约10.4mg/mL的抗体药物偶联物。在一些实施方案中,药物组合物包含浓度为约10.5mg/mL的抗体药物偶联物。

[0569] 在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物包含L-组氨酸、TWEEN-20、和二水合海藻糖或蔗糖中的至少一者。在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物还包含盐酸(HCl)或丁二酸。

[0570] 在某些实施方案中,药物组合物包含约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg或约500mg的量的帕博利珠单抗。在特定实施方案中,药物组合物包含约200mg的量的帕博利珠单抗。

[0571] 在某些实施方案中,药物组合物包含100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、约400mg、450mg或500mg的量的帕博利珠单抗。在特定实施方案中,药物组合物包含200mg的量的帕博利珠单抗。

[0572] 在某些实施方案中,药物组合物包含约100mg至约500mg、约150mg至约500mg、约200mg至约500mg、约250mg至约500mg、约300mg至约500mg、约350mg至约500mg、约400mg至约500mg或约450mg至约500mg的量的帕博利珠单抗。在某些实施方案中,药物组合物包含约

100mg至约450mg、约100mg至约400mg、约100mg至约350mg、约100mg至约300mg、约100mg至约250mg、约100mg至约200mg或约100mg至约150mg的量的帕博利珠单抗。在某些实施方案中，药物组合物包含约150mg至约450mg、约150至约400mg、约150至约350mg、约200mg至约450mg、约200mg至约400mg、约200mg至约300mg或约200mg至约250mg的量的帕博利珠单抗。

[0573] 在某些实施方案中，药物组合物包含100mg至500mg、150mg至500mg、200mg至500mg、250mg至500mg、300mg至500mg、350mg至500mg、400mg至500mg或450mg至500mg的量的帕博利珠单抗。在某些实施方案中，药物组合物包含100mg至450mg、100mg至400mg、100mg至350mg、100mg至300mg、100mg至250mg、100mg至200mg或100mg至150mg的量的帕博利珠单抗。在某些实施方案中，药物组合物包含150mg至450mg、150至400mg、150至350mg、200mg至450mg、200mg至400mg、200mg至300mg或200mg至250mg的量的帕博利珠单抗。

[0574] 在一些实施方案中，适用于本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度在5至50mM之间的范围内。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度在10至40mM之间的范围内。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度在15至35mM之间的范围内。

[0575] 在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度在15至30mM之间的范围内。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度在15至25mM之间的范围内。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度在15至35mM之间的范围内。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度为约16mM。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度为约17mM。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度为约18mM。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度为约19mM。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度为约20mM。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度为约21mM。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度为约22mM。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度为约23mM。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度为约24mM。在一些实施方案中，本文所提供的药物组合物中的L-组氨酸的浓度为约25mM。

[0576] 在一些实施方案中，适用于本文所提供的药物组合物中的TWEEN-20的浓度在0.001至0.1％(v/v)的范围内。在另一个实施方案中，TWEEN-20的浓度在0.0025至0.075％(v/v)的范围内。在一个实施方案中，TWEEN-20的浓度在0.005至0.05％(v/v)的范围内。在另一个实施方案中，TWEEN-20的浓度在0.0075至0.025％(v/v)的范围内。在另一个实施方案中，TWEEN-20的浓度在0.0075至0.05％(v/v)的范围内。在另一个实施方案中，TWEEN-20的浓度在0.01至0.03％(v/v)的范围内。在一个特定实施方案中，TWEEN-20的浓度为约0.01％(v/v)。在一个特定实施方案中，TWEEN-20的浓度为约0.015％(v/v)。在一个特定实施方案中，TWEEN-20的浓度为约0.016％(v/v)。在一个特定实施方案中，TWEEN-20的浓度为约0.017％(v/v)。在一个特定实施方案中，TWEEN-20的浓度为约0.018％(v/v)。在一个特定实施方案中，TWEEN-20的浓度为约0.019％(v/v)。在一个特定实施方案中，TWEEN-20的浓度为约0.02％(v/v)。在一个特定实施方案中，TWEEN-20的浓度为约0.021％(v/v)。在一个特定实施方案中，TWEEN-20的浓度为约0.022％(v/v)。在一个特定实施方案中，TWEEN-20的浓度为约0.023％(v/v)。在一个特定实施方案中，TWEEN-20的浓度为约0.024％(v/v)。在一个

特定实施方案中,TWEEN-20的浓度为约0.025%(v/v)。

[0577] 在一个实施方案中,适用于本文所提供的药物组合物中的二水合海藻糖的浓度在1%至20%(w/v)之间的范围内。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度在2%至15%(w/v)的范围内。在一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度在3%至10%(w/v)的范围内。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度在4%至9%(w/v)的范围内。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度在4%至8%(w/v)的范围内。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度在4%至7%(w/v)的范围内。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度在4%至6%(w/v)的范围内。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度在4.5%至6%(w/v)的范围内。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约4.6%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约4.7%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约4.8%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约4.9%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约5.0%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约5.1%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约5.2%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约5.3%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约5.4%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约5.5%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约5.6%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约5.7%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约5.8%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约5.9%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约6.0%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约6.1%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约6.2%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约6.3%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约6.4%(w/v)。在另一个实施方案中,二水合海藻糖的浓度为约6.5%(w/v)。

[0578] 在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为50至300mM。在其他实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为75至250mM。在一些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为100至200mM。在其他实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为130至150mM。在一些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为135至150mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约135mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约136mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约137mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约138mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约139mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约140mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约141mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约142mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约143mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约144mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约145mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约146mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约150mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约151mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约151mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约152mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约153mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约154mM。在某些实施方案中,二水合海藻糖的摩尔浓度为约155mM。

[0579] 在一个实施方案中,适用于本文所提供的药物组合物中的蔗糖的浓度在1%至

20％(w/v)之间的范围内。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度在2％至15％(w/v)的范围内。在一个实施方案中,蔗糖的浓度在3％至10％(w/v)的范围内。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度在4％至9％(w/v)的范围内。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度在4％至8％(w/v)的范围内。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度在4％至7％(w/v)的范围内。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度在4％至6％(w/v)的范围内。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度在4.5％至6％(w/v)的范围内。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约4.6％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约4.7％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约4.8％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约4.9％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约5.0％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约5.1％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约5.2％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约5.3％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约5.4％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约5.5％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约5.6％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约5.7％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约5.8％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约5.9％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约6.0％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约6.1％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约6.2％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约6.3％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约6.4％(w/v)。在另一个实施方案中,蔗糖的浓度为约6.5％(w/v)。

[0580] 在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为50至300mM。在其他实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为75至250mM。在一些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为100至200mM。在其他实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为130至150mM。在一些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为135至150mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约135mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约136mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约137mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约138mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约139mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约140mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约141mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约142mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约143mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约144mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约145mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约146mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约150mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约151mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约151mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约152mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约153mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约154mM。在某些实施方案中,蔗糖的摩尔浓度为约155mM。

[0581] 在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物包含HCl。在其他实施方案中,本文所提供的药物组合物包含丁二酸。

[0582] 在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物具有在5.5至6.5的范围内的pH。在其他实施方案中,本文所提供的药物组合物具有在5.7至6.3的范围内的pH。在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物具有约5.7的pH。在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物具有约5.8的pH。在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物具有约5.9的pH。在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物具有约6.0的pH。在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物具有约6.1的pH。在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物具有约6.2的pH。

在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物具有约6.3的pH。

[0583] 在一些实施方案中,pH是在室温下测定。在其他实施方案中,pH是在15℃至27℃测定。在其他实施方案中,pH是在4℃测定。在其他实施方案中,pH是在25℃测定。

[0584] 在一些实施方案中,pH通过HCl来进行调节。在一些实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在室温下药物组合物具有在5.5至6.5的范围内的pH。在一些实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在室温下药物组合物具有在5.7至6.3的范围内的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在室温下药物组合物具有约5.7的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在室温下药物组合物具有约5.8的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在室温下药物组合物具有约5.9的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在室温下药物组合物具有约6.0的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在室温下药物组合物具有约6.1的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在室温下药物组合物具有约6.2的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在室温下药物组合物具有约6.3的pH。

[0585] 在一些实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在15℃至27℃药物组合物具有在5.5至6.5的范围内的pH。在一些实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在15℃至27℃药物组合物具有在5.7至6.3的范围内的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在15℃至27℃药物组合物具有约5.7的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在15℃至27℃药物组合物具有约5.8的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在15℃至27℃药物组合物具有约5.9的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在15℃至27℃药物组合物具有约6.0的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在15℃至27℃药物组合物具有约6.1的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在15℃至27℃药物组合物具有约6.2的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含HCl,并且在15℃至27℃药物组合物具有约6.3的pH。

[0586] 在一些实施方案中,pH通过丁二酸来进行调节。在一些实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在室温下药物组合物具有在5.5至6.5的范围内的pH。在一些实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在室温下药物组合物具有在5.7至6.3的范围内的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在室温下药物组合物具有约5.7的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在室温下药物组合物具有约5.8的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在室温下药物组合物具有约5.9的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在室温下药物组合物具有约6.0的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在室温下药物组合物具有约6.1的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在室温下药物组合物具有约6.2的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在室温下药物组合物具有约6.3的pH。

[0587] 在一些实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在15℃至27℃药物组合物具有在5.5至6.5的范围内的pH。在一些实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在15℃至27℃药物组合物具有在5.7至6.3的范围内的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在15℃至27℃药物组合物具有约5.7的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在15℃至27℃药物组合物具有约5.8的pH。在一些更具体的实施方

案中,药物组合物包含丁二酸,并且在15℃至27℃药物组合物具有约5.9的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在15℃至27℃药物组合物具有约6.0的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在15℃至27℃药物组合物具有约6.1的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在15℃至27℃药物组合物具有约6.2的pH。在一些更具体的实施方案中,药物组合物包含丁二酸,并且在15℃至27℃药物组合物具有约6.3的pH。

[0588] 在一些具体实施方案中,本文所提供的药物组合物包含约20mM L-组氨酸、约0.02%(w/v)TWEEN-20、和约5.5%(w/v)二水合海藻糖或约5%(w/v)蔗糖中的至少一者。在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物还包含HCl或丁二酸。在一些实施方案中,在室温pH为约6.0。在一些实施方案中,在25℃pH为约6.0。

[0589] 在一些具体实施方案中,本文所提供的药物组合物包含约20mM L-组氨酸、约0.02%(w/v)TWEEN-20、约5.5%(w/v)二水合海藻糖和HCl。在一些实施方案中,在室温pH为约6.0。在一些实施方案中,在25℃pH为约6.0。

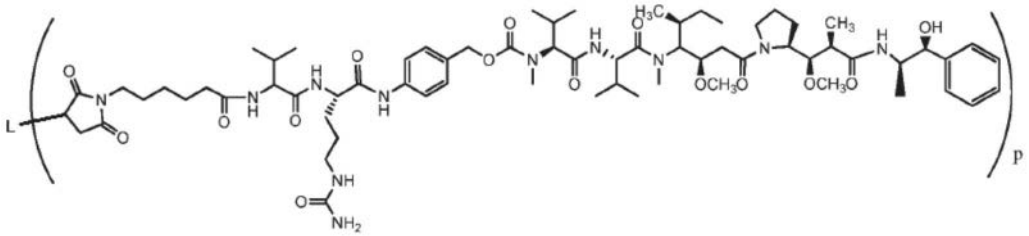
[0590] 在一些具体实施方案中,本文所提供的药物组合物包含约20mM L-组氨酸、约0.02%(w/v)TWEEN-20、约5%(w/v)蔗糖和HCl。在一些实施方案中,在室温pH为约6.0。在一些实施方案中,在25℃pH为约6.0。

[0591] 在其他具体实施方案中,本文所提供的药物组合物包含约20mM L-组氨酸、约0.02%(w/v)TWEEN-20、约5.5%(w/v)二水合海藻糖和丁二酸。在一些实施方案中,在室温pH为约6.0。在一些实施方案中,在25℃pH为约6.0。

[0592] 在一些具体实施方案中,本文所提供的药物组合物包含约20mM L-组氨酸、约0.02%(w/v)TWEEN-20、约5%(w/v)蔗糖和丁二酸。在一些实施方案中,在室温pH为约6.0。在一些实施方案中,在25℃pH为约6.0。

[0593] 在一个具体实施方案中,本文所提供的包含

[0594] (a)抗体药物偶联物,其包含以下结构:

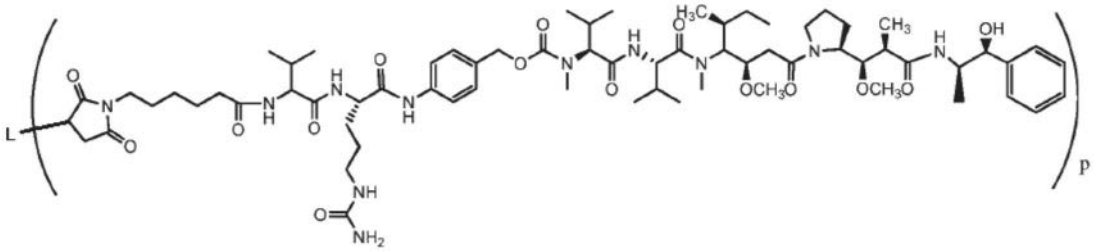
[0595] 

[0596] 其中L-表示抗体或其抗原结合片段(例如抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段)并且p为1至10;和

[0597] (b)药学上可接受的赋形剂,其包含约20mM L-组氨酸、约0.02%(w/v)TWEEN-20、约5.5%(w/v)二水合海藻糖和HCl,其中抗体药物偶联物的浓度为约10mg/mL,并且其中在25℃pH为约6.0。

[0598] 在另一个具体实施方案中,本文所提供的药物组合物包含:

[0599] (a)抗体药物偶联物,其包含以下结构:

[0600] 

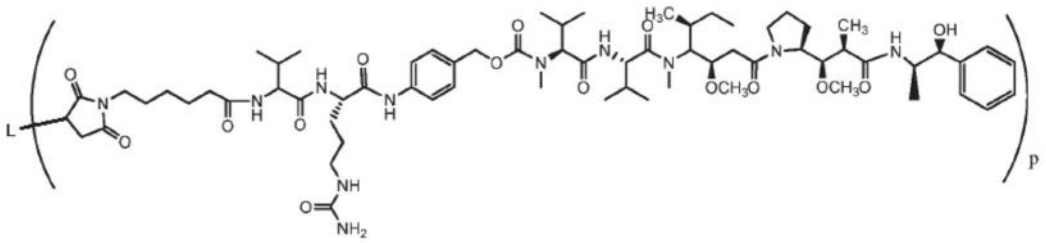
[0601] 其中L-表示抗体或其抗原结合片段(例如抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段)并且p为1至10;和

[0602] (b)药学上可接受的赋形剂,其包含约20mM L-组氨酸、约0.02%(w/v)TWEEN-20、约5.5%(w/v)二水合海藻糖和丁二酸,

[0603] 其中抗体药物偶联物的浓度为约10mg/mL,并且其中在25℃pH为约6.0。

[0604] 在另一个具体实施方案中,本文所提供的药物组合物包含:

[0605] (a)抗体药物偶联物,其包含以下结构:

[0606] 

[0607] 其中L-表示抗体或其抗原结合片段(例如抗连接蛋白-4抗体或其抗原结合片段)并且p为1至10;和

[0608] (b)药学上可接受的赋形剂,其包含约20mM L-组氨酸、约0.02%(w/v)TWEEN-20、约5.0%(w/v)蔗糖和HCl,

[0609] 其中抗体药物偶联物的浓度为约10mg/mL,并且其中在25℃pH为约6.0。

[0610] 尽管提供某些数字(和其数值范围),但应理解,在某些实施方案中,还涵盖在所述数字(或数值范围)的例如2%、5%、10%、15%或20%以内的数值。

[0611] 媒介物中的主溶剂在本质上可为水性或非水性的。此外,媒介物可含有用于修饰或维持药物组合物的pH、摩尔渗透压浓度、粘度、无菌性或稳定性的其他药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,药学上可接受的媒介物为水性缓冲液。在其他实施方案中,媒介物包含例如氯化钠和/或柠檬酸钠。

[0612] 本文所提供的药物组合物还可含有用于修饰或维持如本文所描述的抗体药物偶联物和/或其他剂的释放速率的其他药学上可接受的制剂。这类制剂包括制备持续释放制剂的熟练技术人员已知的那些物质。对于关于药学上和生理学上可接受的制剂的其他参考文献,参见例如Remington′sPharmaceutical Sciences,第18版(1990,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.18042)第1435-1712页,The Merck Index,第12版(1996,Merck Publishing Group,Whitehouse,NJ);和Pharmaceutical Principles ofSolid Dosage Forms(1993,Technonic Publishing Co.,Inc.,Lancaster,Pa.)。适合于施用的其他药物组合物是本领域中已知的,并且可应用于本文所提供的方法和组合物中。

[0613] 在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物呈液体形式。在其他实施方案中,本文所提供的药物组合物是冻干的。

[0614] 药物组合物可被配制成与其预期施用途径相容。因此,药物组合物包括适合于通过包括以下的途径施用的赋形剂:肠胃外(例如皮下(s.c)、静脉内、肌肉内或腹膜内)、皮内、口服(例如摄取)、吸入、腔内、颅内和透皮(局部)。本文阐述其他示例性施用途径。

[0615] 药物组合物可呈无菌可注射水性或油性悬浮液形式。这种悬浮液可使用本文所公开或本领域技术人员已知的合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂也可以是于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如呈于1,3-丁二醇中的溶液形式。可采用的可接受的稀释剂、溶剂和分散介质包括水、林格氏溶液(Ringer′s solution)、等张氯化钠溶液、CremophorEL™(BASF,Parsippany,NJ)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)和其合适的混合物。此外,无菌不挥发性油常规用作溶剂或悬浮介质。出于这一目的,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。此外,例如油酸的脂肪酸可用于制备可注射剂。特定可注射制剂的延长吸收可通过包括延迟吸收的剂(例如单硬脂酸铝或明胶)实现。

[0616] 在一个实施方案中,本文所提供的药物组合物可通过注射、输注或植入来肠胃外施用以用于局部或全身施用。如本文所用,肠胃外施用包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内和皮下施用。

[0617] 在一个实施方案中,本文所提供的药物组合物可以适合于肠胃外施用的任何剂型配制,包括溶液、悬浮液、乳液、胶束、脂质体、微球体、纳米系统和在注射之前适合于液体中的溶液或悬浮液的固体形式。这类剂型可根据制药科学领域的熟练技术人员已知的常规方法制备(参见例如Remington,The Science and Practice of Pharmacy,见上文)。

[0618] 在一个实施方案中,旨在肠胃外施用的药物组合物可包括一种或多种药学上可接受的赋形剂,包括(但不限于)水性媒介物、水可混溶性媒介物、非水性媒介物、对抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、溶解增强剂、等张剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮剂和分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、钳合剂或螯合剂、低温保护剂、冻干保护剂、增稠剂、pH调整剂和惰性气体。

[0619] 在一个实施方案中,合适的水性媒介物包括(但不限于)水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液、等张右旋糖注射液、无菌水注射液、右旋糖和乳酸林格氏注射液。非水性媒介物包括(但不限于)植物来源的非挥发性油,蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油和椰子油的中链三酸甘油酯,和棕榈籽油。水可混溶性媒介物包括(但不限于)乙醇、1,3-丁二醇、液体聚乙二醇(例如聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺和二甲亚砜。

[0620] 在一个实施方案中,合适的抗微生物剂或防腐剂包括(但不限于)苯酚、甲酚、汞剂、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)(例如苄索氯铵(benzethonium chloride))、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯以及山梨酸。合适的等张剂包括(但不限于)氯化钠、甘油和右旋糖。合适的缓冲剂包括(但不限于)磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂是如本文所描述的那些抗氧化剂,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的局部麻醉剂包括(但不限于)盐酸普鲁卡因(procaine hydrochloride)。合适的悬浮剂和分散剂是如本文所描述的悬浮剂和分散剂,包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂包括本文中

所描述的乳化剂,包括聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯80和油酸三乙醇胺。合适的钳合剂或螯合剂包括(但不限于)EDTA。合适的pH调节剂包括(但不限于)氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括(但不限于)环糊精,包括α-环糊精、β-环糊精、羟丙基-β-环糊精、磺基丁醚-β-环糊精和磺基丁醚7-β-环糊精(CAPTISOL®,CyDex,Lenexa,KS)。

[0621] 在一个实施方案中,本文所提供的药物组合物可被配制用于单剂量或多剂量施用。将单剂量制剂包装在安瓿、小瓶或注射器中。多剂量肠胃外制剂可含有抑细菌或抑制真菌浓度的抗微生物剂。如本领域中已知和实践的,所有肠胃外制剂都必须是无菌的。

[0622] 在一个实施方案中,药物组合物是以即用型无菌溶液形式提供。在另一个实施方案中,药物组合物作为待在使用之前用媒介物复原的无菌干燥可溶产品提供,包括冻干粉末和皮下片剂。在另一个实施方案中,药物组合物以即用型无菌悬浮液形式提供。在另一个实施方案中,药物组合物以待在使用之前用媒介物复原的无菌干燥不可溶产品形式提供。在另一个实施方案中,药物组合物以即用型无菌乳液形式提供。

[0623] 在一个实施方案中,本文所提供的药物组合物可配制为立即释放剂型或改进释放剂型形式,包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程控释放形式。

[0624] 适用于通过添加水制备水性悬浮液的分散性散剂和颗粒提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂示例于本文中。

[0625] 药物组合物还可包括赋形剂以保护组合物免于快速降解或从身体排出,例如控制释放制剂,包括植入物、脂质体、水凝胶、前药和微囊封递送系统。例如,可采用单独或与蜡组合的时间延迟材料,例如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。可注射药物组合物的延长吸收可通过包括延迟吸收的剂(例如单硬脂酸铝或明胶)来实现。可通过各种抗菌剂和抗真菌剂预防微生物作用,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等。

[0626] 可将本文所提供的药物组合物储存在-80℃、4℃、25℃或37℃。

[0627] 可通过冷冻干燥本文所提供的液体药物组合物来制备冻干组合物。在一个具体实施方案中,在此提供的药物组合物为冻干药物组合物。在一些实施方案中,医药制剂为冻干粉末,其可被复原用于以溶液、乳液和其他混合物形式施用。它们还可以被复原并配制成固体或凝胶。

[0628] 在一些实施方案中,本文所提供的冻干制剂的制备涉及对用于冻干、无菌过滤的配制本体溶液(bulk solution)进行分批,填充于小瓶中,将小瓶冷冻于冷冻干燥器室中,随后冻干、加塞和加盖。

[0629] 冻干器可用于制备冻干制剂。例如,可采用VirTisGenesisModelEL试验单元。所述单元并有具有三个工作搁板(至大约0.4平方米的总可使用的搁板面积)、外部冷凝器和机械真空泵系统的腔室。级联的机械制冷允许搁板冷却至-70℃或更低,并且允许外部冷凝器冷却至-90℃或更低。自动地将搁板温度和腔室压力分别控制至+/-0.5℃和+/-2微米(毫托)。所述单元配备有电容式压力真空计、Pirani真空计、压力转换器(测量范围:0至1个大气压)和相对湿度传感器。

[0630] 冻干粉末可通过将本文所提供的抗体药物偶联物或其药学上可接受的衍生物溶解于合适的溶剂中来制备。在一些实施方案中,冻干粉末为无菌的。随后无菌过滤溶液,接

着在本领域技术人员已知的标准条件下冻干,得到所需制剂。在一个实施方案中,所得溶液将分配到小瓶中进行冻干。每个小瓶将含有单剂量或多剂量的抗体药物偶联物。冻干粉末可在适当条件下,例如在约4℃至室温下储存。

[0631] 用注射用水复原该冻干粉末,得到用于肠胃外施用的制剂。对于复原,将冻干粉末添加到无菌水或其他合适的赋形剂中。此量可凭经验确定并且根据特定需要进行调整。

[0632] 如下说明示例性复原程序:(1)对5mL或3mL注射器装配18或20号针并用注射用水(WFI)级的水填充注射器;(2)使用注射器刻度测量适当量的WFI,确保注射器不含气泡;(3)将针插入穿过橡胶塞;(4)将注射器的全部内含物沿瓶壁向下分配到容器中,移出注射器和针并置于尖头容器中;(4)持续涡旋小瓶以小心地溶解整个小瓶内含物直到完全复原为止(例如约20-40秒),并且最大程度地减少可引起起泡的过多蛋白溶液搅动。

[0633] 在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物是以干燥无菌冻干粉末或无水浓缩物形式供应在气密密封式容器中,并且可以用例如水或盐水复原到适当浓度以向受试者施用。在某些实施方案中,抗体药物偶联物是以干燥无菌冻干粉末形式以以下的单位剂量供应在气密密封式容器中:至少0.1mg、至少0.5mg、至少1mg、至少2mg、至少3mg、至少5mg、至少10mg、至少15mg、至少25mg、至少30mg、至少35mg、至少45mg、至少50mg、至少60mg、至少75mg、至少80mg、至少85mg、至少90mg、至少95mg或至少100mg。冻干抗体药物偶联物可储存在其原始容器中于2与8℃之间,并且抗体药物偶联物可在复原后12小时内,例如6小时内、5小时内、3小时内或1小时内施用。在一个替代实施方案中,包含本文所提供的抗体药物偶联物的药物组合物以液体形式供应在气密密封式容器中,所述容器指示抗体药物偶联物的数量和浓度。在某些实施方案中,液体形式的抗体药物偶联物是以以下剂量供应在气密密封式容器中:至少0.1mg/ml、至少0.5mg/ml、至少1mg/ml、至少5mg/ml、至少10mg/ml、至少15mg/ml、至少25mg/ml、至少30mg/ml、至少40mg/ml、至少50mg/ml、至少60mg/ml、至少70mg/ml、至少80mg/ml、至少90mg/ml或至少100mg/ml。

[0634] 药物组合物的其他实施方案已描述于美国专利第8,637,642号和国际申请第PCT/US2019/056214号(公布第WO2020/117373号)中,所述两者在此通过引用整体并入本文。

[0635] 5.5组合疗法方法

[0636] 使用本文所提供的药物组合物与化学疗法或放射线或两者的组合来抑制肿瘤细胞生长的方法包括在开始化学疗法或放射疗法以及其任何组合之前、期间或之后(即,在开始化学疗法和/或放射疗法之前和期间,在其之前和之后,在其期间和之后,或在其之前、在其期间和在其之后),施用本发明药物组合物。取决于治疗方案和特定患者需要,以将提供最有效治疗并且最终延长患者生命的方式进行所述方法。这类组合疗法的其他实施方案已描述于美国专利第8,637,642号和国际申请第PCT/US2019/056214号(公布第WO2020/117373号)中,所述两者在此通过引用整体并入本文。

[0637] 5.6免疫检查点抑制剂(例如帕博利珠单抗)的剂量

[0638] 在一些实施方案中,用于本文所提供的各种方法中的检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)的量通过标准临床技术确定。

[0639] 检查点抑制剂的剂量产生约0.1μg/ml至约450μg/ml的血清滴度,并且在一些实施方案中,可向人施用以下量来预防和/或治疗癌症:至少0.1μg/ml、至少0.2μg/ml、至少0.4μg/ml、至少0.5μg/ml、至少0.6μg/ml、至少0.8μg/ml、至少1μg/ml、至少1.5μg/ml,例如至少2

μg/ml、至少5μg/ml、至少10μg/ml、至少15μg/ml、至少20μg/ml、至少25μg/ml、至少30μg/ml、至少35μg/ml、至少40μg/ml、至少50μg/ml、至少75μg/ml、至少100μg/ml、至少125μg/ml、至少150μg/ml、至少200μg/ml、至少250μg/ml、至少300μg/ml、至少350μg/ml、至少400μg/ml或至少450μg/ml。应理解,待采用的检查点抑制剂的精确剂量还将取决于施用途径和受试者的癌症严重性,并且应根据从业者的判断和每名患者的情况来决定。

[0640] 在一些实施方案中,向患者施用的检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)的剂量通常为0.1mg/kg至100mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约1mg/kg至约75mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量在1mg/kg与20mg/kg受试者的体重之间,例如1mg/kg至5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约1mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约1.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约2mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约2.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约3mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约3.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约4mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约4.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约5.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约6mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约6.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约7mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约7.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约8mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约8.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约9.0mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约10.0mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约15.0mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约20.0mg/kg受试者的体重。

[0641] 在某些实施方案中,检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg或约500mg的剂量施用。在特定实施方案中,检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以约200mg的剂量施用。

[0642] 在某些实施方案中,检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以约100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg或500mg的剂量施用。在特定实施方案中,检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以约200mg的剂量施用。在特定实施方案中,帕博利珠单抗以约200mg的剂量施用。

[0643] 在某些实施方案中,检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以约100mg至约500mg、约150mg至约500mg、约200mg至约500mg、约250mg至约500mg、约300mg至约500mg、约350mg至约500mg、约400mg至约500mg或约450mg至约500mg的剂量施用。在某些实施方案中,检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以约100mg至约450mg、约100mg至约400mg、约100mg至

约350mg、约100mg至约300mg、约100mg至约250mg、约100mg至约200mg或约100mg至约150mg的剂量施用。在某些实施方案中,检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以约150mg至约450mg、约150至约400mg、约150至约350mg、约200mg至约450mg、约200mg至约400mg、约200mg至约300mg或约200mg至约250mg的剂量施用。

[0644] 在某些实施方案中,检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以100mg至500mg、150mg至500mg、200mg至500mg、250mg至500mg、300mg至500mg、350mg至500mg、400mg至500mg或450mg至500mg的剂量施用。在某些实施方案中,检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以100mg至450mg、100mg至400mg、100mg至350mg、100mg至300mg、100mg至250mg、100mg至200mg或100mg至150mg的剂量施用。在某些实施方案中,检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以150mg至450mg、150至400mg、150至350mg、200mg至450mg、200mg至400mg、200mg至300mg或200mg至250mg的剂量施用。

[0645] 在一些实施方案中,(a)检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以约100mg至约400mg的剂量施用;以及(b)在步骤(a)后,抗PD-1抗体每40至45天以约300mg至约500mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,(a)检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以约100mg至约300mg的剂量施用;以及(b)在步骤(a)后,抗PD-1抗体每40至45天以约350mg至约450mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,(a)检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以约150mg至约250mg的剂量施用;以及(b)在步骤(a)后,抗PD-1抗体每40至45天以约350mg至约450mg的剂量施用于受试者。在某些实施方案中,(a)检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以约200mg的剂量施用;以及(b)在步骤(a)后,抗PD-1抗体每42天以约400mg的剂量施用于受试者。

[0646] 在一些实施方案中,(a)检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以100mg至400mg的剂量施用;以及(b)在步骤(a)后,抗PD-1抗体每40至45天以300mg至500mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,(a)检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以100mg至300mg的剂量施用;以及(b)在步骤(a)后,抗PD-1抗体每40至45天以350mg至450mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,(a)检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以150mg至250mg的剂量施用;以及(b)在步骤(a)后,抗PD-1抗体每40至45天以350mg至450mg的剂量施用于受试者。在某些实施方案中,(a)检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如抗PD-1抗体,例如帕博利珠单抗)以200mg的剂量施用;以及(b)在步骤(a)后,抗PD-1抗体每42天以400mg的剂量施用于受试者。

[0647] 在一些实施方案中,帕博利珠单抗以约200mg的剂量施用。在一些实施方案中,帕博利珠单抗每3周以约200mg的剂量施用。在一些实施方案中,帕博利珠单抗在每个3周周期的第1天以约200mg的剂量施用。

[0648] 在一些实施方案中,帕博利珠单抗以约400mg的剂量施用。在一些实施方案中,帕博利珠单抗每6周以约400mg的剂量施用。在一些实施方案中,帕博利珠单抗在每个6周周期的第1天以约400mg的剂量施用。

[0649] 在一些实施方案中,帕博利珠单抗以约2mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,帕博利珠单抗每三周以约2mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,帕博利珠单抗在每个3周周期的第1天以约2mg/kg的剂量施用。在特定实施方案中,患者为儿科患者。

[0650] 在一些实施方案中,帕博利珠单抗呈30分钟(-5分钟/+10分钟)静脉内输注施用。在一个实施方案中,所选剂量的帕博利珠单抗通过IV输注在25至40分钟之间或约30分钟的时间段内施用。

[0651] 在一个方面,帕博利珠单抗包括在具有药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物中,并且可以包括其他药学上可接受的赋形剂。

[0652] 在特定实施方案中,患者是成年患者。在特定实施方案中,患者是成年患者,其中成年患者年满18岁。

[0653] 5.7用于方法的ADC的剂量

[0654] 在一些实施方案中,将在预防和/或治疗癌症中有效的预防剂或治疗剂(例如本文所提供的抗体药物偶联物)或本文所提供的药物组合物的量可通过标准临床技术来测定。

[0655] 在一些实施方案中,在本章节(章节5.7)中描述各种剂量的方法的ADC为恩诺单抗维多汀(EV)。

[0656] 因此,药物组合物中的抗体药物偶联物的剂量产生约0.1μg/ml至约450μg/ml的血清滴度,并且在一些实施方案中,可向人施用以下剂量来预防和/或治疗癌症:至少0.1μg/ml、至少0.2μg/ml、至少0.4μg/ml、至少0.5μg/ml、至少0.6μg/ml、至少0.8μg/ml、至少1μg/ml、至少1.5μg/ml,例如至少2μg/ml、至少5μg/ml、至少10μg/ml、至少15μg/ml、至少20μg/ml、至少25μg/ml、至少30μg/ml、至少35μg/ml、至少40μg/ml、至少50μg/ml、至少75μg/ml、至少100μg/ml、至少125μg/ml、至少150μg/ml、至少200μg/ml、至少250μg/ml、至少300μg/ml、至少350μg/ml、至少400μg/ml或至少450μg/ml。应理解,待用于制剂中的精确剂量还将取决于施用途径和受试者的癌症严重性,并且应根据从业者的判断和每名患者的情况来决定。

[0657] 可根据来源于体外或动物模型测试系统的剂量反应曲线外推出有效剂量。

[0658] 对于包含本文所提供的抗体药物偶联物的药物组合物,向患者施用的抗体药物偶联物的剂量通常为0.1mg/kg至100mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约1mg/kg至约75mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量在1mg/kg与20mg/kg受试者的体重之间,例如1mg/kg至5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约0.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约0.75mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约1mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约1.25mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约1.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约2mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约2.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约3mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约3.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约4mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约4.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约5.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约6mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约6.5mg/kg受试者的

体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约7mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约7.5mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约8mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,向患者施用的剂量为约8.5mg/kg受试者的体重。

[0659] 在一些实施方案中,配制成本文所提供的药物组合物的抗体药物偶联物是基于患者在基线时的实际体重施用,并且除非患者的体重相对于先前周期的基线变化≥10%或符合剂量调整标准,否则剂量将不变。在一些实施方案中,将使用实际重量,除非患者称重超过100kg,在这类情况下,剂量将基于100kg的重量计算。在一些实施方案中,对于接受1.00mg/kg剂量水平的患者来说,最大剂量为100mg;并且对于接受1.25mg/kg剂量水平的患者来说,最大剂量为125mg。

[0660] 在一个实施方案中,将大约100mg/kg或更低、大约75mg/kg或更低、大约50mg/kg或更低、大约25mg/kg或更低、大约10mg/kg或更低、大约5mg/kg或更低、大约1.5mg/kg或更低、大约1.25mg/kg或更低、大约1mg/kg或更低、大约0.75mg/kg或更低、大约0.5mg/kg或更低、或大约0.1mg/kg或更低剂量的配制成本发明药物组合物的抗体药物偶联物施用5次、4次、3次、2次或1次以治疗癌症。在一些实施方案中,施用包含本文所提供的抗体药物偶联物的药物组合物约1-12次,其中所述剂量可根据需要,例如每周一次、两周一次、每月一次、两月一次、三月一次等施用,由医师决定。在一些实施方案中,可以较频繁地(例如3-6次)施用较低剂量(例如0.1-15mg/kg)。在其他实施方案中,可以不大频繁地(例如1-3次)施用较高剂量(例如25-100mg/kg)。

[0661] 在一些实施方案中,对每个两周周期(例如约14天)持续一定时间段(例如一年),向患者施用单剂量的配制成本文所提供的药物组合物的抗体药物偶联物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26次以预防和/或治疗癌症,其中所述剂量选自由以下组成的组:约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.25mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约55mg/kg、约60mg/kg、约65mg/kg、约70mg/kg、约75mg/kg、约80mg/kg、约85mg/kg、约90mg/kg、约95mg/kg、约100mg/kg或其组合(即,每个每月一次剂量可相同或可不相同)。

[0662] 在一些实施方案中,对每个三周周期(例如约21天)持续一定时间段(例如一年),向患者施用单剂量的配制成本文所提供的药物组合物的抗体药物偶联物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26次以预防和/或治疗癌症,其中所述剂量选自由以下组成的组:约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.25mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约55mg/kg、约60mg/kg、约65mg/kg、约70mg/kg、约75mg/kg、约80mg/kg、约85mg/kg、约90mg/kg、约95mg/kg、约100mg/kg或其组合(即,每个每月一次剂量可相同或可不相同)。

[0663] 在一些实施方案中,对每个四周周期(例如约28天)持续一定时间段(例如一年),向患者施用单剂量的配制成本文所提供的药物组合物的抗体药物偶联物1、2、3、4、5、6、7、

8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26次以预防和/或治疗癌症，其中所述剂量选自由以下组成的组：约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.25mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约55mg/kg、约60mg/kg、约65mg/kg、约70mg/kg、约75mg/kg、约80mg/kg、约85mg/kg、约90mg/kg、约95mg/kg、约100mg/kg或其组合(即，每个每月一次剂量可相同或可不相同)。

[0664] 在另一个实施方案中，以约每月一次(例如约30天)间隔持续一定时间段(例如一年)，向患者施用单剂量的配制成本文所提供的药物组合物的抗体药物偶联物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12次以预防和/或治疗癌症，其中所述剂量选自由以下组成的组：约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.25mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约55mg/kg、约60mg/kg、约65mg/kg、约70mg/kg、约75mg/kg、约80mg/kg、约85mg/kg、约90mg/kg、约95mg/kg、约100mg/kg或其组合(即，每个每月一次剂量可相同或可不相同)。

[0665] 在另一个实施方案中，以约两个月(例如约60天)时间间隔持续一定时间段(例如一年)，向患者施用单剂量的配制成本文所提供的药物组合物的抗体药物偶联物1、2、3、4、5或6次以预防和/或治疗癌症，其中所述剂量选自由以下组成的组：约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.25mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约55mg/kg、约60mg/kg、约65mg/kg、约70mg/kg、约75mg/kg、约80mg/kg、约85mg/kg、约90mg/kg、约95mg/kg、约100mg/kg或其组合(即，每个每月一次剂量可相同或可不相同)。

[0666] 在另一个实施方案中，以约三个月(例如约120天)时间间隔持续一定时间段(例如一年)，向患者施用单剂量的配制成本文所提供的药物组合物的抗体药物偶联物1、2、3或4次以预防和/或治疗癌症，其中所述剂量选自由以下组成的组：约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.25mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约55mg/kg、约60mg/kg、约65mg/kg、约70mg/kg、约75mg/kg、约80mg/kg、约85mg/kg、约90mg/kg、约95mg/kg、约100mg/kg或其组合(即，每个每月一次剂量可相同或可不相同)。

[0667] 在某些实施方案中，用于向患者施用配制成本文所提供的药物组合物的抗体药物偶联物的剂量的施用途径是鼻内、肌肉内、静脉内或其组合，但本文所描述的其他途径也是可接受的。每个剂量可或可不通过相同的施用途径施用。在一些实施方案中，配制成本文所提供的药物组合物的抗体药物偶联物可经由多种施用途径与其他剂量的一种或多种其他治疗剂同时或在其之后施用。

[0668] 在一些更具体的实施方案中，配制成本文所提供的药物组合物的抗体药物偶联物以约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.25mg/kg或约1.5mg/kg受试者的体重的剂量通过静脉内(IV)注射或输注来施用。

[0669] 在一些更具体的实施方案中,配制成本文所提供的药物组合物的抗体药物偶联物以约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.25mg/kg或约1.5mg/kg受试者的体重的剂量,通过每个三周周期进行两次约30分钟静脉内(IV)注射或输注来施用。在一些实施方案中,配制成药物组合物的抗体药物偶联物通过在每个三周周期第1天和第8天进行约30分钟静脉内(IV)注射或输注来施用。在一些实施方案中,所述方法还包括通过在每个三周周期中静脉内(IV)注射或输注一次或多次施用免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,所述方法还包括通过在每个三周周期的第1天静脉内(IV)注射或输注来施用免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂为帕博利珠单抗,并且其中以约200mg的量历经约30分钟施用帕博利珠单抗。在一些实施方案中,向在用另一种癌症疗法治疗期间或之后已显示疾病进展或复发的患有局部晚期尿道上皮癌或膀胱癌的患者施用抗体药物偶联物。在一些实施方案中,本段落中描述各种剂量的方法的ADC为恩诺单抗维多汀(EV)。

[0670] 在其他更具体的实施方案中,配制成本文所提供的药物组合物的抗体药物偶联物以约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、1mg/kg、约1.25mg/kg或约1.5mg/kg受试者的体重的剂量,通过每个四周周期进行三次约30分钟静脉内(IV)注射或输注来施用。在一些实施方案中,配制成药物组合物的抗体药物偶联物在每个28天(四周)周期的第1天、第8天和第15天施用。在一些实施方案中,配制成药物组合物的抗体药物偶联物通过在每个28天(四周)周期的第1天、第8天和第15天进行约30分钟静脉内(IV)注射或输注来施用。在一些实施方案中,所述方法还包括通过在每个四周周期中静脉内(IV)注射或输注一次或多次来施用免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂为帕博利珠单抗。在其他实施方案中,免疫检查点抑制剂为阿特珠单抗。在一些实施方案中,向在用另一种癌症疗法治疗期间或之后已显示疾病进展或复发的患有尿道上皮癌或膀胱癌的患者施用抗体药物偶联物。在一些实施方案中,向在用另一种癌症疗法治疗期间或之后已显示疾病进展或复发的患有转移性尿道上皮癌或膀胱癌的患者施用抗体药物偶联物。在一些实施方案中,向在用另一种癌症疗法治疗期间或之后已显示疾病进展或复发的患有局部晚期尿道上皮癌或膀胱癌的患者施用抗体药物偶联物。在一些实施方案中,本段落中描述各种剂量的方法的ADC为恩诺单抗维多汀(EV)。

[0671] 在本文所提供的各种方法的一些实施方案中,ADC以以下的剂量施用:约0.25至约10mg/kg受试者的体重、约0.25至约5mg/kg受试者的体重、约0.25至约2.5mg/kg受试者的体重、约0.25至约1.25mg/kg受试者的体重、约0.5至约10mg/kg受试者的体重、约0.5至约5mg/kg受试者的体重、约0.5至约2.5mg/kg受试者的体重、约0.5至约1.25mg/kg受试者的体重、约0.75至约10mg/kg受试者的体重、约0.75至约5mg/kg受试者的体重、约0.75至约2.5mg/kg受试者的体重或约0.75至约1.25mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,ADC以约1至约10mg/kg受试者的体重的剂量施用。在某些实施方案中,ADC以约1至约5mg/kg受试者的体重的剂量施用。在其他实施方案中,ADC以约1至约2.5mg/kg受试者的体重的剂量施用。在其他实施方案中,ADC以约1至约1.25mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以约0.25mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以约0.5mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以约0.75mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以约1.0mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以约1.25mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以约1.5mg/kg受试者的体重

的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以约1.75mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以约2.0mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以约2.25mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以约2.5mg/kg受试者的体重的剂量施用。

[0672] 在本文所提供的各种方法的某些实施方案中,ADC以以下的剂量施用:0.25至10mg/kg受试者的体重、0.25至5mg/kg受试者的体重、0.25至2.5mg/kg受试者的体重、0.25至1.25mg/kg受试者的体重、0.5至10mg/kg受试者的体重、0.5至5mg/kg受试者的体重、0.5至2.5mg/kg受试者的体重、0.5至1.25mg/kg受试者的体重、0.75至10mg/kg受试者的体重、0.75至5mg/kg受试者的体重、0.75至2.5mg/kg受试者的体重或0.75至1.25mg/kg受试者的体重。在一些实施方案中,ADC以1至10mg/kg受试者的体重的剂量施用。在某些实施方案中,ADC以1至5mg/kg受试者的体重的剂量施用。在其他实施方案中,ADC以1至2.5mg/kg受试者的体重的剂量施用。在其他实施方案中,ADC以1至1.25mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以0.25mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以0.5mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以0.75mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以1.0mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以1.25mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以1.5mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以1.75mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以2.0mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以2.25mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,ADC以2.5mg/kg受试者的体重的剂量施用。

[0673] 在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第一ADC剂量为以下的剂量:约0.25至约10mg/kg受试者的体重、约0.25至约5mg/kg受试者的体重、约0.25至约2.5mg/kg受试者的体重、约0.25至约1.25mg/kg受试者的体重、约0.5至约10mg/kg受试者的体重、约0.5至约5mg/kg受试者的体重、约0.5至约2.5mg/kg受试者的体重、约0.5至约1.25mg/kg受试者的体重、约0.75至约10mg/kg受试者的体重、约0.75至约5mg/kg受试者的体重、约0.75至约2.5mg/kg受试者的体重或约0.75至约1.25mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第一ADC剂量为约1至约10mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第一ADC剂量为约1至约5mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第一ADC剂量为约1至约2.5mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第一ADC剂量为约1至约1.25mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第一ADC剂量为约0.25mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第一ADC剂量为约0.5mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为约0.75mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为约1.0mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为约1.25mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为约1.5mg/kg受试者的体重的剂量。在一些

实施方案中,第一ADC剂量为约1.75mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为约2.0mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为约2.25mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为约2.5mg/kg受试者的体重的剂量。

[0674] 在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的某些实施方案中,第一ADC剂量为以下的剂量:0.25至10mg/kg受试者的体重、0.25至5mg/kg受试者的体重、0.25至2.5mg/kg受试者的体重、0.25至1.25mg/kg受试者的体重、0.5至10mg/kg受试者的体重、0.5至5mg/kg受试者的体重、0.5至2.5mg/kg受试者的体重、0.5至1.25mg/kg受试者的体重、0.75至10mg/kg受试者的体重、0.75至5mg/kg受试者的体重、0.75至2.5mg/kg受试者的体重或0.75至1.25mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的某些实施方案中,第一ADC剂量为1至10mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第一ADC剂量为1至5mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第一ADC剂量为1至2.5mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第一ADC剂量为1至1.25mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第一ADC剂量为0.25mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第一ADC剂量为0.5mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为0.75mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为1.0mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为1.25mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为1.5mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为1.75mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为2.0mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为2.25mg/kg受试者的体重的剂量。在一些实施方案中,第一ADC剂量为2.5mg/kg受试者的体重的剂量。

[0675] 在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约0.1mg/kg至约2mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约0.1mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约0.2mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约0.25mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约0.3mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约0.4mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约0.5mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约0.6mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实

施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约0.7mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约0.75mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约0.8mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约0.9mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约1mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约1.1mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约1.2mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约1.25mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约1.3mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约1.4mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约1.5mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约1.6mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约1.7mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约1.75mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约1.8mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约1.9mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低约2mg/kg受试者的体重。

[0676] 在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的某些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低0.1mg/kg至2mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低0.1mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低0.2mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低0.25mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低0.3mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低0.4mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低0.5mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那

些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低0.6mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低0.7mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低0.75mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低0.8mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低0.9mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低1mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低1.1mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低1.2mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低1.25mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低1.3mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低1.4mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低1.5mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低1.6mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低1.7mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低1.75mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低1.8mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低1.9mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量比第一剂量低2mg/kg受试者的体重。

[0677] 在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为以下的剂量:约0.25至约10mg/kg受试者的体重、约0.25至约5mg/kg受试者的体重、约0.25至约2.5mg/kg受试者的体重、约0.25至约1.25mg/kg受试者的体重、约0.5至约10mg/kg受试者的体重、约0.5至约5mg/kg受试者的体重、约0.5至约2.5mg/kg受试者的体重、约0.5至约1.25mg/kg受试者的体重、约0.75至约10mg/kg受试者的体重、约0.75至约5mg/kg受试者的体重、约0.75至约2.5mg/kg受试者的体重或约0.75至约1.25mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约1至约10mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约1至约5mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约1至约2.5mg/kg受试者的体重的剂量。

在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约1至约1.25mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约0.25mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约0.5mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约0.75mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约1.0mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约1.25mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约1.5mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约1.75mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约2.0mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约2.25mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为约2.5mg/kg受试者的体重的剂量。

[0678] 在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的某些实施方案中,第二ADC剂量为以下的剂量:0.25至10mg/kg受试者的体重、0.25至5mg/kg受试者的体重、0.25至2.5mg/kg受试者的体重、0.25至1.25mg/kg受试者的体重、0.5至10mg/kg受试者的体重、0.5至5mg/kg受试者的体重、0.5至2.5mg/kg受试者的体重、0.5至1.25mg/kg受试者的体重、0.75至10mg/kg受试者的体重、0.75至5mg/kg受试者的体重、0.75至2.5mg/kg受试者的体重或0.75至1.25mg/kg受试者的体重。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的某些实施方案中,第二ADC剂量为1至10mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为1至5mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为1至2.5mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为1至1.25mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为0.25mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为0.5mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为0.75mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为1.0mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为1.25mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为1.5mg/kg受试者的体重的剂

量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为1.75mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为2.0mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为2.25mg/kg受试者的体重的剂量。在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的一些实施方案中,第二ADC剂量为2.5mg/kg受试者的体重的剂量。

[0679] 在本文所提供的各种方法(包括需要第一剂量和第二剂量的那些方法)的某些实施方案中,第二ADC剂量与第一ADC剂量相同。

[0680] 在本文所提供的方法的一些实施方案中,ADC通过静脉内(IV)注射或输注来施用。在一个实施方案中,第一ADC剂量通过IV注射施用。在另一个实施方案中,第一ADC剂量通过IV输注施用。在另一个实施方案中,第二ADC剂量通过IV注射施用。在另一个实施方案中,第二ADC剂量通过IV输注施用。在一个实施方案中,第一ADC剂量通过IV注射施用并且第二ADC剂量通过IV注射施用。在另一个实施方案中,第一ADC剂量通过IV输注施用并且第二ADC剂量通过IV注射施用。在另一个实施方案中,第一ADC剂量通过IV注射施用并且第二ADC剂量通过IV输注施用。在另一个实施方案中,第一ADC剂量通过IV输注施用并且第二ADC剂量通过IV输注施用。在一些实施方案中,本段落中描述各种剂量的方法的ADC为恩诺单抗维多汀(EV)。

[0681] 在本文所提供的方法的某些实施方案中,ADC通过每个四周周期进行三次IV注射或输注来施用。在本文所提供的方法的一些实施方案中,第一ADC剂量通过每个四周周期进行三次IV注射或输注来施用。在本文所提供的方法的一些实施方案中,第二ADC剂量通过每个四周周期进行三次IV注射或输注来施用。在本文所提供的方法的一些实施方案中,第一ADC剂量通过每个四周周期进行三次IV注射或输注来施用,并且第二ADC剂量通过每个四周周期进行三次IV注射或输注来施用。在一些实施方案中,本段落中描述各种剂量的方法的ADC为恩诺单抗维多汀(EV)。

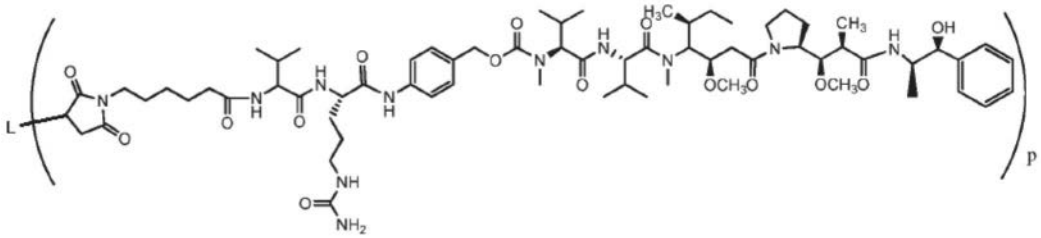
[0682] 在本文所提供的方法的一些实施方案中,ADC通过在每个四周周期的第1天、第8天和第15天进行IV注射或输注来施用。在一些实施方案中,第一ADC剂量通过在每个四周周期的第1天、第8天和第15天进行IV注射或输注来施用。在一些实施方案中,第二ADC剂量通过在每个四周周期的第1天、第8天和第15天进行IV注射或输注来施用。在一些实施方案中,第一ADC剂量通过在每个四周周期的第1天、第8天和第15天进行IV注射或输注来施用,并且第二ADC剂量通过在每个四周周期的第1天、第8天和第15天进行IV注射或输注来施用。在一些实施方案中,本段落中描述各种剂量的方法的ADC为恩诺单抗维多汀(EV)。

[0683] 在本文所提供的方法的某些实施方案中,ADC通过每个四周周期进行三次约30分钟IV注射或输注来施用。在一些实施方案中,第一ADC剂量通过每个四周周期进行三次约30分钟IV注射或输注来施用。在一些实施方案中,第二ADC剂量通过每个四周周期进行三次约30分钟IV注射或输注来施用。在一些实施方案中,第一ADC剂量通过每个四周周期进行三次约30分钟IV注射或输注来施用,并且第二ADC剂量通过每个四周周期进行三次约30分钟IV注射或输注来施用。在一些实施方案中,本段落中描述各种剂量的方法的ADC为恩诺单抗维多汀(EV)。

[0684] 在本文所提供的方法的一些实施方案中,ADC通过在每个四周周期的第1天、第8天和第15天进行约30分钟IV注射或输注来施用。在本文所提供的方法的一些实施方案中,第一ADC剂量通过在每个四周周期的第1天、第8天和第15天进行约30分钟IV注射或输注来施用。在本文所提供的方法的一些实施方案中,第二ADC剂量通过在每个四周周期的第1天、第8天和第15天进行约30分钟IV注射或输注来施用。在本文所提供的方法的一些实施方案中,第一ADC剂量通过在每个四周周期的第1天、第8天和第15天进行约30分钟IV注射或输注来施用,并且第二ADC剂量通过在每个四周周期的第1天、第8天和第15天进行约30分钟IV注射或输注来施用。在一些实施方案中,本段落中描述各种剂量的方法的ADC为恩诺单抗维多汀(EV)。

[0685] 在其他更具体的实施方案中,配制成本文所提供的药物组合物的抗体药物偶联物以约1mg/kg、1.25mg/kg或约1.5mg/kg受试者的体重的剂量,通过每28天周期进行三次约30分钟静脉内(IV)注射或输注来施用。在一些实施方案中,配制成药物组合物的抗体药物偶联物通过在每28天周期的第1天、第8天和第15天进行约30分钟静脉内(IV)注射或输注来施用。在一些实施方案中,所述方法还包括通过在每个四周周期中静脉内(IV)注射或输注一次或多次来施用免疫检查点抑制剂。在本文所提供的方法的一些实施方案中,在28天周期内施用ADC三次。在本文所提供的方法的一些实施方案中,在28天周期的第1天、第8天和第15天施用ADC。在一些实施方案中,本段落中描述各种剂量的方法的ADC为恩诺单抗维多汀(EV)。

[0686] 在本文所提供的方法的一个具体实施方案中,ADC具有以下结构:

[0687] 

[0688] 其中L-表示抗体或其抗原结合片段并且p为约3至约4,所述抗体包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:7的第20个氨基酸(谷氨酸)至第466个氨基酸(赖氨酸)范围内的氨基酸序列;和轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:8的第23个氨基酸(天冬氨酸)至第236个氨基酸(半胱氨酸)范围内的氨基酸序列,其中所述ADC以约1.25mg/kg受试者的体重的剂量施用,并且其中通过在每个四周周期的第1天、第8天和第15天IV注射或输注约30分钟来施用所述剂量。

[0689] 5.8组合疗法

[0690] 本文提供了使用抗体药物偶联物的组合疗法,其中抗体药物偶联物包含与单甲基奥瑞他汀E(MMAE)的一个或多个单元偶联的结合于191P4D12的抗体或其抗原结合片段,与检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如帕博利珠单抗)组合用于治疗受试者的癌症。在本文公开的任何实施方案中,检查点抑制剂可以是帕博利珠单抗。

[0691] 在一些实施方案中,施用药学有效量的抗体药物偶联物。在一些实施方案中,施用药学有效量的检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如帕博利珠单抗)。在一些实施方案中,施用药学有效量的抗体药物偶联物施用和药学有效量的检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如帕博利珠单.抗)。在一些实施方案中,施用药学有效量的

抗体药物偶联物并施用药学有效量的帕博利珠单抗。在一些实施方案中,施用有效量的抗体药物偶联物并施用有效量的检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,例如帕博利珠单.抗)。在一些实施方案中,施用有效量的抗体药物偶联物并施用有效量的帕博利珠单抗。

[0692] 在一些实施方案中,受试者为人。在一些实施方案中,受试者为被诊断患有癌症,例如尿道上皮癌、膀胱癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌、局部晚期癌、转移癌、局部晚期尿道上皮癌、不可切除的局部晚期尿道上皮癌、转移性尿道上皮癌、局部晚期膀胱癌或转移性膀胱癌的受试者。

[0693] 有效预防和/或治疗癌症的本文所提供的抗体药物偶联物或帕博利珠单抗或药物组合物的量可通过标准临床技术确定。此外,还可任选地采用体外测定来帮助鉴定最佳剂量范围。待用于制剂中的精确剂量还将取决于施用途径和癌症严重性,并且在一些实施方案中,应根据从业者的判断和每名患者的情况来决定。

[0694] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体药物偶联物作为组合物的一部分施用于受试者。在一些实施方案中,组合物为章节5.4所述的药物组合物。

[0695] 在一些实施方案中,抗体药物偶联物和帕博利珠单抗可以配制成不同的药物组合物并分开施用于有需要的受试者。在其他实施方案中,抗体药物偶联物和帕博利珠单抗在同一药物组合物中一起施用。

[0696] 在其他实施方案中,抗体药物偶联物和帕博利珠单抗同时施用。术语“同时”表示在相同时间或在短时间内,例如少于1小时、少于2小时、少于3小时、少于4小时或少于12小时。

[0697] 在一些实施方案中,抗体药物偶联物和帕博利珠单抗不同时施用,而是在不同时间施用两种化合物。

[0698] 在一些实施方案中,帕博利珠单抗在施用抗体药物偶联物之前施用。

[0699] 在一些实施方案中,帕博利珠单抗在施用抗体药物偶联物之后施用。

[0700] 在某些实施方案中,受试者在施用抗体药物偶联物之前先前已经用帕博利珠单抗治疗过。

[0701] 在某些实施方案中,受试者在施用帕博利珠单抗之前先前已经用抗体药物偶联物治疗过。

[0702] 在某些实施方案中,受试者在抗体药物偶联物和帕博利珠单抗共同施用之前先前未用帕博利珠单抗治疗过。

[0703] 在某些实施方案中,抗体药物偶联物和帕博利珠单抗的共同施用为同时施用。

[0704] 在某些实施方案中,抗体药物偶联物和帕博利珠单抗的共同施用在药学上可有效治疗癌症。

[0705] 任何量或剂量的本文公开的抗体药物偶联物可以与任何量或剂量的本文公开的帕博利珠单抗组合施用。在一些实施方案中,抗体药物偶联物和帕博利珠单抗在给药期期间至少施用一次。如本文所用的给药期意指每种治疗剂至少给药一次的时间段。给药周期可以为约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30天。在一些实施方案中,给药周期为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10周。在某些实施方案中,给药期是给药周期。

[0706] 治疗剂(本文所提供的抗体药物偶联物和/或帕博利珠单抗)可以作为单剂量(例如,单次推注)或随时间推移(例如,随时间推移连续输注或随时间推移分次推注)递送。如有必要,可以重复施用剂,例如,直到受试者疾病稳定或消退,或直到受试者经历疾病进展或不可接受的毒性。疾病稳定或其缺乏通过本领域已知的方法确定,例如评价患者症状,身体检查,和使用X-射线、CAT、PET、MRI扫描成像的肿瘤可视化,或其他通常接受的评价方式。

[0707] 治疗剂(本文所提供的抗体药物偶联物和/或帕博利珠单抗)可每天施用一次(QD),或分成多个日剂量,例如每天两次(BID)、每天三次(TID)和每天四次(QID)。另外,施用可以是连续的(即,连续数日每天施用或每日施用)、间歇的,例如呈周期(即,包括数日、数周或数月的无药物休息)。如本文所用,术语“每天”旨在意指治疗性化合物每天施用一次或多于一次,例如持续一段时间。术语“连续”旨在意指每天施用治疗性化合物,持续例如至少10天的不间断时间。如本文所用的术语“间歇的”或“间歇地”旨在意指以定期或不定期的间隔停止和开始。例如,化合物的间歇施用是每周施用一至六天,周期施用(例如,连续二至八周每天施用,然后长达一周的不施用的休息期)或隔天施用。

[0708] 在一些实施方案中,施用频率在约每日给药至约每月给药的范围内。在某些实施方案中,施用是每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每隔一天一次、每隔一天两次、每隔一天三次、每隔一天四次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次。

[0709] 在某些实施方案中,化合物从一天至六个月、一周至三个月、一周至四周、一周至三周或一周至两周每天一次、每天两次、每天三次、每天四次施用。

[0710] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体药物偶联物以治疗有效量施用,并且帕博利珠单抗以治疗有效量施用。抗体药物偶联物的治疗有效量可以是本文公开的抗体药物偶联物的任何量或剂量。帕博利珠单抗的治疗有效量可以是本文公开的帕博利珠单抗的任何量或剂量。在某些实施方案中,任何量或剂量的本文公开的抗体药物偶联物可以与任何量或剂量的本文公开的帕博利珠单抗组合施用(参见例如章节5.2.1.3、5.4和5.7)。

[0711] 抗体药物偶联物和/或帕博利珠单抗可以根据体重(mg/kg)或体表面积(BSA)(mg/m^2)进行施用或给药。举个实例,只是为了说明而不是限制,全球平均体重计算为62公斤。参见Walpole等人,2012,BMC Public Health,12:439(doi:10.1186/1471-2458-12-439)。

[0712] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体药物偶联物以约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1mg/kg、约1.25mg/kg、约1.5mg/kg、约2mg/kg、约2.5mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约55mg/kg、约60mg/kg、约65mg/kg、约70mg/kg、约75mg/kg、约80mg/kg、约85mg/kg、约90mg/kg、约95mg/kg、约100mg/kg的剂量施用。

[0713] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体药物偶联物以约0.1mg/kg至约100mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,本文所提供的抗体药物偶联物以约1mg/kg至约75mg/kg受试者的体重的剂量施用。在一些实施方案中,本文所提供的抗体药物偶联物以约1mg/kg与约20mg/kg受试者的体重之间的剂量施用,例如约1mg/kg至约5mg/kg受试者的体重、约1mg/kg至约4mg/kg受试者的体重、约1mg/kg至约3mg/kg受试者的体重或约1mg/kg至约2mg/kg受试者的体重。

[0714] 在某些实施方案中,帕博利珠单抗以约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约

300mg、约350mg、约400mg、约450mg或约500mg的剂量施用。在特定实施方案中,帕博利珠单抗以约200mg的剂量施用。

[0715] 在某些实施方案中,帕博利珠单抗以约100mg至约500mg、约150mg至约500mg、约200mg至约500mg、约250mg至约500mg、约300mg至约500mg、约350mg至约500mg、约400mg至约500mg或约450mg至约500mg的剂量施用。在某些实施方案中,帕博利珠单抗以约100mg至约450mg、约100mg至约400mg、约100mg至约350mg、约100mg至约300mg、约100mg至约250mg、约100mg至约200mg或约100mg至约150mg的剂量施用。在某些实施方案中,帕博利珠单抗以约150mg至约450mg、约150至约400mg、约150至约350mg、约200mg至约450mg、约200mg至约400mg、约200mg至约300mg或约200mg至约250mg的剂量施用。

[0716] 在一些实施方案中,本文所提供的抗体药物偶联物在每个14天、21天、28天、35天或42天治疗周期期间每天施用。在一些实施方案中,在14天治疗周期中抗体药物偶联物施用1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天或14天。在一些实施方案中,在21天(即,3周)治疗周期中抗体药物偶联物施用1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天。在一些实施方案中,在28天治疗周期中抗体药物偶联物施用1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天或28天。在一些实施方案中,在35天治疗周期中抗体药物偶联物施用1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天或35天。在一些实施方案中,在42天治疗周期中抗体药物偶联物施用1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天、35天、36天、37天、38天、39天、40天、41天或42天。在一些实施方案中,在21天治疗周期的1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天施用抗体药物偶联物。在某些实施方案中,在21天治疗周期的第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第6天、第7天、第8天、第9天、第10天、第11天、第12天、第13天、第14天、第15天、第16天、第17天、第18天、第19天、第20天和/或第21天施用抗体药物偶联物。在特定实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天施用抗体药物偶联物。在一些实施方案中,抗体药物偶联物施用至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个或40个治疗周期。

[0717] 在一些实施方案中,在每个14天、21天、28天、35天或下42天治疗周期期间抗体药物偶联物每天施用一次、两次、三次或四次。在一些实施方案中,在每个14天治疗周期中抗体药物偶联物每天施用一次、两次、三次或四次,持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天或14天。在一些实施方案中,在每个21天治疗周期中抗体药物偶联物每天施用一次、两次、三次或四次,持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天。在一些实施方案中,在每个28天治疗周期中抗体药物偶联物每天施用一次、两次、三次或四次,持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、

20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天或28天。在一些实施方案中,在每个35天治疗周期中抗体药物偶联物每天施用一次、两次、三次或四次,持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天或35天。在一些实施方案中,在每个42天治疗周期中抗体药物偶联物每天施用一次、两次、三次或四次,持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天、35天、36天、37天、38天、39天、40天、41天或42天。在某些实施方案中,在每个21天治疗周期中抗体药物偶联物每天施用一次、两次、三次或四次,持续2天。

[0718] 在某些实施方案中,在每个21天治疗周期中抗体药物偶联物以约1.25mg/kg的日剂量施用2天。在某些实施方案中,在每个21天治疗周期中的第1天和第8天抗体药物偶联物以约1.25mg/kg的日剂量施用。在某些实施方案中,在每个21天治疗周期中的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内注射或输注以约1.25mg/kg的日剂量施用。在某些实施方案中,在每个21天治疗周期中的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以约1.25mg/kg的日剂量施用。

[0719] 在一些实施方案中,抗体药物偶联物静脉内施用。在一些实施方案中,抗体药物偶联物通过静脉内注射或输注来施用。在一些实施方案中,抗体药物偶联物通过静脉内输注来施用。在一些实施方案中,抗体药物偶联物呈30分钟(-5分钟/+10分钟)静脉内输注来施用。在一个实施方案中,所选剂量的抗体药物偶联物通过在25至40分钟之间或约30分钟(-5分钟/+10分钟)的时间段内静脉内输注来施用。

[0720] 在一些实施方案中,帕博利珠单抗在每个14天、21天、28天、35天或下42天治疗周期期间每天施用。在一些实施方案中,在14天治疗周期中帕博利珠单抗施用1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天或14天。在一些实施方案中,在21天(即,3周)治疗周期中帕博利珠单抗施用1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天。在一些实施方案中,在28天治疗周期中帕博利珠单抗施用1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天或28天。在一些实施方案中,在35天治疗周期中帕博利珠单抗施用1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天或35天。在一些实施方案中,在42天治疗周期中帕博利珠单抗施用1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天、35天、36天、37天、38天、39天、40天、41天或42天。在一些实施方案中,在21天治疗周期中的1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天施用帕博利珠单抗。在某些实施方案中,在21天治疗周期的第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第6天、第7天、第8天、第9天、第10天、第11天、第12天、第13天、第14天、第15天、第16天、第17天、第18天、第19天、第20天和/或第21天施用帕博利珠单抗。在特定实施方案中,在21天治疗周期的第1天施用帕博利珠单抗。在一些实施方案中,帕博利珠单抗施用至少1个、2个、3个、4

个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个或40个治疗周期。

[0721] 在一些实施方案中,在每个14天、21天、28天、35天或下42天治疗周期期间帕博利珠单抗每天施用一次、两次、三次或四次。在一些实施方案中,在每个14天治疗周期中帕博利珠单抗每天施用一次、两次、三次或四次,持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天或14天。在一些实施方案中,在每个21天治疗周期中帕博利珠单抗每天施用一次、两次、三次或四次,持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天。在一些实施方案中,在每个28天治疗周期中帕博利珠单抗每天施用一次、两次、三次或四次,持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天或28天。在一些实施方案中,在每个35天治疗周期中帕博利珠单抗每天施用一次、两次、三次或四次,持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天或35天。在一些实施方案中,在每个42天治疗周期中帕博利珠单抗每天施用一次、两次、三次或四次,持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天、35天、36天、37天、38天、39天、40天、41天或42天。在某些实施方案中,在每个21天治疗周期中帕博利珠单抗每天施用一次、两次、三次或四次,持续1天。

[0722] 在某些实施方案中,在每个21天治疗周期中帕博利珠单抗以约200mg的日剂量施用1天。在某些实施方案中,在每个21天治疗周期中的第1天帕博利珠单抗以约200mg的日剂量施用。在某些实施方案中,在每个21天治疗周期中的第1天帕博利珠单抗呈静脉内输注以约200mg的日剂量施用。在某些实施方案中,在每个21天治疗周期中的第1天帕博利珠单抗通过静脉内输注以约200mg的日剂量施用。

[0723] 在一些实施方案中,帕博利珠单抗静脉内施用。在一些实施方案中,帕博利珠单抗呈静脉内输注来施用。在一些实施方案中,帕博利珠单抗通过静脉内输注来施用。在一些实施方案中,帕博利珠单抗呈30分钟(-5分钟/+10分钟)静脉内输注来施用。

[0724] 在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天向受试者施用抗体药物偶联物,并且在21天治疗周期中的1天向受试者施用帕博利珠单抗。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天向受试者施用抗体药物偶联物,并且在21天治疗周期的第1天向受试者施用帕博利珠单抗。

[0725] 在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以约1.0mg/kg至约5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天帕博利珠单抗呈静脉内输注以约100mg至约300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以约1.0mg/kg至约5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈静脉内输注以约100mg至约300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以约1.0mg/kg至约5mg/kg的剂量施用于受试者,并

且在21天治疗周期中的1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈静脉内输注以约100mg至约300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以约1.0mg/kg至约5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天帕博利珠单抗通过静脉内输注以约100mg至约300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以约1.0mg/kg至约5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗通过静脉内输注以约100mg至约300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以约1.0mg/kg至约5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗通过静脉内输注以约100mg至约300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.0mg/kg至约5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约100mg至约300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.0mg/kg至约5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约100mg至约300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.0mg/kg至约5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约100mg至约300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.0mg/kg至约5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约100mg至约300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.0mg/kg至约5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约100mg至约300mg的剂量施用于受试者。

[0726] 在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物以1.0mg/kg至5mg/kg的剂量呈静脉内输注施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天帕博利珠单抗呈静脉内输注以100mg至300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以1.0mg/kg至5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈静脉内输注以100mg至300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以1.0mg/kg至5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在抗体药物偶联物施用结束后30分帕博利珠单抗呈静脉内输注钟以100mg至300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以1.0mg/kg至5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天帕博利珠单抗通过静脉内输注以100mg至300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以1.0mg/kg至5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博

利珠单抗通过静脉内输注以100mg至300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以1.0mg/kg至5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗通过静脉内输注以100mg至300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.0mg/kg至5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以100mg至300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.0mg/kg至5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以100mg至300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.0mg/kg至5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以100mg至300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.0mg/kg至5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以100mg至300mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.0mg/kg至5mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以100mg至300mg的剂量施用于受试者。

[0727] 在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以约1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天帕博利珠单抗呈静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以约1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以约1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以约1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天帕博利珠单抗通过静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以约1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗通过静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以约1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗通过静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.25mg/kg的剂量施用于受试者,

并且在21天治疗周期中的1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。

[0728] 在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天帕博利珠单抗呈静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天帕博利珠单抗通过静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗通过静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗通过静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在-些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.25mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以

200mg的剂量施用于受试者。

[0729] 在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以约1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天帕博利珠单抗呈静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以约1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以约1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以约1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天帕博利珠单抗通过静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以约1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗通过静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以约1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗通过静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以约1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以约200mg的剂量施用于受试者。

[0730] 在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天帕博利珠单抗呈静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈静脉内输注以1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周

期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天帕博利珠单抗通过静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗通过静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物通过静脉内输注以1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗通过静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期中最多2天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期中的1天在抗体药物偶联物施用结束后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且帕博利珠单抗以200mg的剂量施用于受试者在21天治疗周期的第1天呈30分钟静脉内输注。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天在施用抗体药物偶联物之后30分钟帕博利珠单抗呈30分钟静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,在21天治疗周期的第1天和第8天抗体药物偶联物呈30分钟静脉内输注以1.0mg/kg的剂量施用于受试者,并且在21天治疗周期的第1天帕博利珠单抗在抗体药物偶联物施用结束后30分钟呈30分钟静脉内输注以200mg的剂量施用于受试者。

[0731] 在本文公开的任何实施方案中,术语“治疗周期”和“周期”可以互换。

[0732] 5.9用于测定生物标志物的方法

[0733] 本公开提供,本文所提供的任一种标志物的表达可通过本领域中已知的各种方法测定。在一些实施方案中,标志物的表达可根据从标志基因转录的mRNA的量或相对量测定。在一个实施方案中,标志基因的表达可根据由标志基因编码的蛋白质产物的量或相对量测定。在另一个实施方案中,标志基因的表达可根据由标志基因编码的蛋白质产物所诱导的生物学或化学反应水平来测定。另外,在某些实施方案中,标志基因的表达可根据与标志基因的表达相关的一种或多种基因的表达来测定。

[0734] 如上文所描述,标志基因的基因转录物(例如mRNA)的水平或量可用作标志基因的表达水平的指示。本领域中已知多种不同的PCR或qPCR方案,包括本文中示例的那些方案。在一些实施方案中,多种PCR或qPCR方法应用于或适用于测定各种标志基因的mRNA水平。定量PCR(qPCR)(也称为实时PCR)应用于并适用于一些实施方案中,这是因为其不仅提供定量测量结果,而且减少时间和污染。如本文所用,“定量PCR(或“qPCR”)”是指PCR扩增正发生时对其进程的直接监测,而无需对反应产物重复取样。在定量PCR中,反应产物在其产生时可以经由信号传导机制(例如荧光)加以监测并且在信号上升到高于背景水平、但在反应达到平稳阶段之前加以追踪。为达到可检测或“阈值”荧光水平所需的循环数目直接随着PCR过程开始时可扩增靶标的浓度而变化,从而允许测量信号强度,以便实时测量样品中的靶核

酸量。当应用qPCR测定mRNA表达水平时,mRNA逆转录为DNA的额外步骤是在qPCR分析之前执行。PCR方法的实例可见于文献中(Wong等人,BioTechniques 39:75-85(2005);D′haene等人,Methods 50:262-270(2010)),所述文献通过引用整体并入本文。PCR测定的实例还可见于美国专利第6,927,024号中,其通过引用整体并入本文。RT-PCR方法的实例可见于美国专利第7,122,799号中,其通过引用整体并入本文。荧光原位PCR方法描述于美国专利第7,186,507号中,其通过引用整体并入本文。

[0735] 在一个具体实施方案中,可如下进行qPCR以测定或测量标志基因的mRNA水平。简单地说,测定标志基因和一种或多种管家基因的复制qPCR反应的平均Ct(循环阈值)值(或在本文中可互换地称为Cq(定量循环))。然后标志基因的平均Ct值可以利用以下示例公式以管家基因的Ct值归一化:标志基因ΔCt=(标志基因的平均Ct-管家基因A的平均Ct)。然后可以利用相对标志基因ΔCt测定标志基因mRNA的相对水平,例如通过使用mRNA表达公式$=2^{-\Delta Ct}$。关于Ct和Cq值的概述,参见MIQE指南(Bustin等人,The MIQE Guidelines:Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments,Clinical Chemistry 55:4(2009))。

[0736] 还可使用本领域中已知的其他常用方法来定量作为标志基因表达的指示的样品中的标志基因的RNA转录物,包括RNA印迹法(northern blotting)和原位杂交法(Parker和Barnes,Methods in Molecular Biology 106:247-283(1999));RNA酶保护测定(Hod,Biotechniques 13:852-854(1992));微阵列法(Hoheisel等人,Nature RevieWs Genetics 7:200-210(2006);Jaluria等人,Microbial Cell Factories 6:4(2007));和聚合酶链反应(PCR)(Weis等人,Trends in Genetics 8:263-264(1992))。RNA原位杂交(ISH)是一种分子生物学技术,其广泛用于测量和定位细胞如循环肿瘤细胞(CTC)或组织切片内的特定RNA序列,例如信使RNA(mRNA)、非编码长RNA(lncRNA),和微小RNA(miRNA),同时保存细胞和组织环境。ISH是一种类型杂交,其使用直接或间接标记的互补DNA或RNA链(例如探针)来结合和定位样品,特别是组织或细胞(原位)的一部分或切片中的特定核酸,例如DNA或RNA。探针类型可为双链DNA(dsDNA)、单链DNA(ssDNA)、单链互补RNA(ssCRNA)、信使RNA(mRNA)、微小RNA(miRNA)、核糖体RNA、线粒体RNA和/或合成寡核苷酸。术语“荧光原位杂交”或“FISH”是指使用荧光标记的一种类型ISH。术语“显色原位杂交”或“CISH”是指使用显色标记的一种类型ISH。ISH、FISH和CISH方法是本领域技术人员众所周知的(参见例如Stoler,Clinics in Laboratory Medicine 10(1):215-236(1990);In situhybridization.A practical approach,Wilkinson编,IRL Press,Oxford(1992);Schwarzacher和Heslop-Harrison,Practical in situ hybridization,BIOS Scientific Publishers Ltd,Oxford(2000))。RNA ISH因此提供了细胞和组织内的基因表达的空间-时间可视化以及定量。其在研究和诊断方面具有广泛应用(Hu等人,Biomark.Res.2(1):1-13,doi:10.1186/2050-7771-2-3(2014);Ratan等人,Cureus 9(6):e1325.doi:10.7759/cureus.1325(2017);Weier等人,Expert Rev.Mol.Diagn.2(2):109-119(2002))。荧光RNA ISH分别使用荧光染料和荧光显微镜进行RNA标记和检测。荧光RNA ISH可提供四种至五种靶标序列的多任务处理。

[0737] 或者,可通过测序技术测定作为标志基因表达的指示的样品中的标志基因的RNA转录物。用于基于测序的基因表达分析的代表性方法包括基因表达系列分析(Serial Analysis of Gene Expression;SAGE)和通过大规模平行签名测序(MPSS)进行的基因表达

分析。

[0738] 在一些实施方案中,标志基因的表达可根据标志基因的RNA转录物(包括例如mRNA)在总转录RNA池中的相对丰度来测定。标志基因的RNA转录物的这类相对丰度可通过称为RNA-seq的下一代测序测定。在RNA-seq程序的一个实例中,将来自不同来源(血液、组织、细胞)的RNA纯化,任选地富集(例如利用寡核苷酸(dT)引物),转化为cDNA并片段化。利用随机片段化cDNA文库产生数百万或甚至数十亿个短序列读段。参见Zhao等人,BMCgenomics 16:97(2015);Zhao等人,Scientific Reports 8:4781(2018);Shanrong Zhao等人,RNA,在2020年4月13日提前公布,doi:10.1261/rna.074922.120,其都通过引用整体并入本文。标志基因的每个mRNA转录物的表达水平根据归一化后定位的片段总数目测定,所述总数目与其丰度水平成正比。几种归一化方案是已知的并用于促进使用RNA转录物丰度作为用于测定基因表达的参数,包括每百万每千碱基的读段数(RPKM)、每百万每千碱基的片段数(FPKM)和/或每百万每千碱基的转录物数(TPM)。简单地说,RPKM可如下计算:对样品中的总读段进行计数并且将所述数目除以1,000,000(其为“每百万”比例因子);将读段计数除以“每百万”比例因子,其针对测序深度进行归一化,得到每百万读段数(RPM);以及将RPM值除以基因长度(以千碱基为单位),得到RPKM。除了以片段置换读段外,FPKM与RPKM密切相关。根据单端RNA-seq产生RPKM,其中每个读段对应于测序的单个片段。根据成对端RNA-seq产生FPKM,其中两个读段可对应于单个片段,或者如果一对中的一个读段未定位,则一个读段可对应于单个片段。TPM非常类似于RPKM和FPKM并且如下计算:将读段计数除以每个基因的长度(以千碱基为单位),得到每千碱基的读段数(RPK);对样品的所有RPK值计数并且将此数目除以1,000,000,得到“每百万”比例因子;将RPK值除以“每百万”比例因子,得到TPM。参见Zhao等人,BMC genomics 16:97(2015);Zhao等人,Scientific Reports 8:4781(2018);Shanrong Zhao等人,RNA,在2020年4月13日提前公布,doi:10.1261/rna.074922.120,其都通过引用整体并入本文。

[0739] 在一个实施方案中,标志基因的表达通过RNA-seq,例如通过TPM、RPKM和/或FPKM测定。在一些实施方案中,标志基因的表达通过TPM测定。在一些实施方案中,标志基因的表达通过RPKM测定。在一些实施方案中,标志基因的表达通过FPKM测定。

[0740] 如早先所描述,可测定来自受试者的样品中的标志基因的表达。在一些实施方案中,样品为血液样品、血清样品、血浆样品、体液(例如组织液,包括癌组织液)或组织(例如癌组织或癌症周围的组织)。在一些实施方案中,样品为组织样品。在一些实施方案中,组织样品为从哺乳动物、特别是人分离或提取的组织部分。在一些实施方案中,组织样品为从哺乳动物、特别是人分离或提取的细胞群体。在一些实施方案中,组织样品为获自活检的样品。在某些实施方案中,样品可获自受试者(包括人类受试者)的多种器官。在一些实施方案中,样品获自患有癌症的受试者的器官。在一些实施方案中,样品获自患有癌症的受试者体内的患有癌症的器官。在其他实施方案中,样品(例如参考样品)获自患者或第二人类受试者的正常器官。

[0741] 在本文所提供的方法的某些实施方案中,组织包括来自膀胱、输尿管、乳房、肺、结肠、直肠、卵巢、输卵管、食道、子宫颈、子宫内膜、皮肤、喉、骨髓、唾液腺、肾脏、前列腺、脑、脊髓、胎盘、肾上腺、胰腺、副甲状腺、脑垂体、睾丸、甲状腺、脾、扁桃体、胸腺、心脏、胃、小肠、肝脏、骨骼肌、周围神经、间皮或眼睛的组织。

[0742] 在本文所提供的方法的其他实施方案中,不同标志基因的表达可通过本领域中已知的多种免疫测定检测,包括免疫组织化学(IHC)测定、免疫印迹测定、FACS测定和ELISA。

[0743] 在多种IHC测定中,各种标志基因的表达可通过针对由标志基因编码的蛋白质产物的抗体检测。组织切片的IHC染色已表明为一种评估或检测样品中蛋白质存在的可靠方法。IHC技术利用抗体探测和可视化原位细胞抗原,通常通过显色或荧光方法来探测和可视化。初级抗体或抗血清,例如特异性地靶向由标志基因编码的蛋白质产物的多克隆抗血清和单克隆抗体,可在IHC测定中用于检测标志基因的表达。在一些实施方案中,使组织样品与针对特定靶标的初级抗体接触足以使抗体-靶标结合发生的时间。如早先更详细地论述,抗体可通过抗体本身上的直接标记,例如放射性标记、荧光标记、半抗原标记(例如生物素)或酶(例如辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶)来检测。或者,未标记的初级抗体与对所述初级抗体具有特异性的标记的二级抗体(包含抗血清、多克隆抗血清或单克隆抗体)结合使用。IHC方案和试剂盒在本领域中是众所周知的并且可购得。用于载片制备和IHC处理的自动化系统是可购得的。Leica BOND自动染色仪和LeicaBond Refine检测系统是这类自动化系统的实例。

[0744] 在一些实施方案中,在间接测定中,使用未标记的初级抗体结合标记的二级抗体来执行IHC测定。间接测定使用两种抗体检测组织样品中由标志基因编码的蛋白质产物。首先,将未偶联的初级抗体施加到组织(第一层),与组织样品中的靶抗原反应。接着,施加酶标记的二级抗体,其特异性识别初级抗体的抗体同种型(第二层)。二级抗体与初级抗体反应,随后施加底物-色原。第二层抗体可用酶(例如过氧化物酶)标记,所述过氧化物酶与色原3,3′-二氨基联苯胺(DAB)反应,在反应位点产生棕色沉淀物。这种方法由于可透过信号放大系统放大信号而为灵敏且通用的。

[0745] 在某些实施方案中,为了增加检测灵敏度,可使用信号放大系统。如本文所用,“信号放大系统”意指试剂与方法的系统,其可用于增强来自检测所结合的初级或二级抗体的信号。信号放大系统增强靶蛋白检测灵敏度、增强所检测的信号,并降低检测极限的下边界。存在数种类型的信号放大系统,包括酶标记系统和宏观标记系统。这些系统/方法互不排斥并且可组合使用以得到相加效应。

[0746] 宏观标记系统(Macrolabels/macrolabeling system)是连接到或并入共同支架中的标记集合,其数目为数十(例如,藻胆蛋白)至数百万(例如荧光微球体)。支架可以与靶标特异性亲和试剂(例如抗体)偶联,并且并入的标记在结合后由此一起与靶标关联。宏观标记中的标记可以是本文所描述的任何标记,例如荧光团、半抗原、酶和/或放射性同位素。在信号放大系统的一个实施方案中,使用标记的链聚合物偶联的二级抗体。该聚合物技术利用可与1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、15个、20个、25个、30个、50个或更多个二级抗体分子连接的HRP酶标记的惰性“棘”葡聚糖分子,从而使系统甚至更灵敏。

[0747] 基于酶标记系统的信号放大系统利用酶(例如辣根过氧化物酶(HRP)或碱性磷酸酶)的催化活性来原位产生靶蛋白或核酸序列的高密度标记。在一个实施方案中,可使用酪酰胺增强HRP信号。在此系统中,HRP以酶方式使标记的酪酰胺衍生物转化成反应性高、寿命短的酪酰胺自由基。然后标记的活性酪酰胺自由基与HRP抗体-靶标相互作用位点附近的残基(主要为蛋白质酪氨酸残基的苯酚部分)共价偶联,引起所述位点处的标记数目扩增并且与扩散相关的信号局域化损失最小。因此,信号可放大1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8

倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、50倍、75倍或100倍。如本领域技术人员所知,酪酰胺上的标记可以是本文所描述的任何标记,包括荧光团、酶、半抗原、放射性同位素和/或发光器。还可利用基于酶的其他反应产生信号放大。例如,酶标记的荧光(ELF)信号放大可用于碱性磷酸酶,其中碱性磷酸酶以酶方式使弱蓝色荧光底物(ELF 97磷酸酯)裂解并将其转化成亮黄色-绿色荧光沉淀物,所述沉淀物表现出异常大的斯托克位移(Stokes shift)和优异的光稳定性。基于酪酰胺的信号放大系统与ELF信号放大可购自例如ThermoFisher Scientific(Waltham,MA USA 02451)。

[0748] 因此,在本文所提供的方法的一些实施方案中,使用利用信号放大系统的IHC检测标志基因的表达水平。在一些实施方案中,接着对试样进行对比染色,以鉴定细胞和亚细胞元件。

[0749] 在一些实施方案中,由标志基因编码的蛋白质产物的表达水平还可用针对标志基因所编码的蛋白质产物的抗体、使用免疫印迹测定加以检测。在免疫印迹测定的一些实施方案中,通常(但不一定)通过电泳分离出蛋白质并转移到膜(通常为硝化纤维素或PVDF膜)上。类似于IHC测定,初级抗体或抗血清,例如特异性地靶向由标志基因编码的蛋白质产物的多克隆抗血清和单克隆抗体,可用于检测标志基因的表达。在一些实施方案中,使膜与针对特定靶标的初级抗体接触足以发生抗体-抗原结合的时间,并且所结合的抗体可通过用例如放射性标记、荧光标记、半抗原标记(例如生物素)或酶(例如辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶)直接标记初级抗体本身来检测。在其他实施方案中,在如上文所描述的间接测定中,未标记的初级抗体与对初级抗体具有特异性的标记的二级抗体结合使用。如本文所描述,二级抗体可用例如酶或其他可检测标记(例如荧光标记、发光标记、比色标记或放射性同位素)标记。免疫印迹方案和试剂盒在本领域中是众所周知的并且可购得。用于免疫印迹法的自动化系统,例如用于蛋白质印迹法的iBind Western系统(ThermoFisher,Waltham,MA USA 02451)可购得。免疫印迹法包括但不限于蛋白质印迹、细胞内蛋白质印迹和斑点印迹。斑点印迹是一种简化的程序,其中蛋白质样品并非通过电泳分离,而是直接点样到膜上。细胞内蛋白质印迹包括将细胞接种于微量滴定板中、固定/渗透细胞,以及随后用初级标记的初级抗体或未标记的初级抗体检测,接着用标记的二级抗体检测,如本文所描述。

[0750] 在其他实施方案中,由标志基因编码的蛋白质产物的表达水平还可在流式细胞术测定(包括荧光活化细胞分选(FACS)测定)中使用本文所描述的抗体检测。类似于IHC或免疫印迹测定,可在FACS测定中使用初级抗体或抗血清(例如特异性靶向由标志基因编码的蛋白质产物的多克隆抗血清和单克隆抗体)检测蛋白质表达。在一些实施方案中,细胞用针对特定靶蛋白的初级抗体染色足以发生抗体-抗原结合的时间并且所结合的抗体可通过初级抗体上的直接标记,例如初级抗体上的荧光标记或半抗原标记,例如生物素来检测。在其他实施方案中,在如上文所描述的间接测定中,未标记的初级抗体与对初级抗体具有特异性的荧光标记的二级抗体结合使用。FACS提供了一种基于每种细胞的特定光散射和荧光特征来分选或分析荧光标记的生物细胞的混合物的方法,一次一种细胞。因此,流式细胞仪检测并报告荧光染料标记的抗体的强度,其指示靶蛋白的表达水平。因此,由标志基因编码的蛋白质产物的表达水平可使用针对这类蛋白质产物的抗体检测。非荧光细胞质蛋白还可通过对透化细胞染色来观察。用于执行FACS染色和分析的方法是本领域技术人员众所周知的并且描述于Teresa S.Hawley和RobertG.Hawley in Flow Cytometry Protocols,Humana

Press,2011(ISBN 1617379506,9781617379505)中。

[0751] 在其他实施方案中,由标志基因编码的蛋白质产物的表达水平还可使用免疫测定法如酶免疫测定(EIA)或ELISA来检测。EIA与ELISA测定在本领域中已知,例如,用于测定多种组织和样品,包括血液、血浆、血清或骨髓。可利用多种ELISA测定形式,参见例如美国专利第4,016,043号、第4,424,279号和第4,018,653号,所述专利在此通过引用整体并入本文。这些包括非竞争型单点和两点或"夹心"测定,以及传统竞争性结合测定。这些测定还包括标记抗体对靶蛋白的直接结合。夹心测定是常用的测定形式。夹心测定技术存在多种变化形式。例如,在典型的正向测定中,将未标记的抗体固定于固体衬底上,并且使待测试的样品与结合的分子接触。在温育适合时间段,即足以允许形成抗体-抗原复合物的时间段之后,接着添加用能够产生可检测信号的报告分子标记的对抗原具有特异性的第二抗体并温育,给予足够的时间以形成抗体-抗原-标记抗体的另一种复合物。洗掉任何未反应的材料,并且通过观察由报告分子产生的信号来测定抗原的存在。结果可通过简单地观察可见信号来定性,或者可通过与含有已知量的靶蛋白的对照样品比较来定量。

[0752] 在EIA或ELISA测定的一些实施方案中,使酶与第二抗体偶联。在其他实施方案中,可在ELISA测定形式中使用荧光标记的二级抗体来代替酶标记的二级抗体来产生可检测信号。当通过用特定波长的光照射来激活时,荧光染料标记的抗体吸收光能,诱导分子的可激发性状态,随后发射可用光学显微镜视觉检测的特征性颜色的光。如同EIA和ELISA,允许荧光标记的抗体结合于第一抗体-靶蛋白复合物。在洗掉未结合的试剂之后,接着使残留的三元复合物暴露于适当波长的光,观察到的荧光指示存在所关注的靶蛋白。免疫荧光与EIA技术在本领域中均沿用已久并且公开于本文中。

[0753] 对于本文所描述的免疫测定,可使用多种酶或非酶标记中的任一者,只要可分别检测到酶活性或非酶标记即可。酶由此产生可检测信号,所述信号可用于检测靶蛋白。特别适用的可检测信号为显色或荧光信号。因此,特别适用作标记的酶包括可利用显色或荧光底物的酶。这类显色或荧光底物可通过酶反应转化为容易检测的显色或荧光产物,所述产物可容易利用显微法或光谱法检测和/或定量。这类酶是本领域技术人员众所周知的,包括但不限于辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶、葡萄糖氧化酶等(参见Hermanson,Bioconjugate Techniques,Academic Press,San Diego(1996))。利用众所周知的显色或荧光底物的其他酶包括各种肽酶,其中显色或荧光肽底物可用于检测蛋白分解裂解反应。显色和荧光底物在细菌诊断中的用途也是众所周知的,包括但不限于使用α-半乳糖苷酶和β-半乳糖苷酶、β-葡糖醛酸酶、6-磷酸-β-D-半乳糖苷6-磷酸半乳糖水解酶、β-葡糖苷酶、α-葡糖苷酶、淀粉酶、神经氨糖酸苷酶、酯酶、脂肪酶等(Manafi等人,Microbiol.Rev.55:335-348(1991)),并且显色或荧光底物已知的这类酶可容易调适以用于本公开方法中。

[0754] 产生可检测信号的各种显色或荧光底物是本领域技术人员众所周知的并且可购得。可用于产生可检测信号的示例性底物包括但不限于辣根过氧化物酶用的3,3′-二氨基联苯胺(DAB)、3,3′,5,5′-四甲基联苯胺(TMB)、氯萘酚(Chloronaphthol)(4-CN)(4-氯-1-萘酚)、2,2′-连氮基-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)(ABTS)、邻苯二胺二盐酸盐(OPD)和3-氨基-9-乙基咔唑(AEC);碱性磷酸酶用的5-溴-4-氯-3-吲哚基-1-磷酸酯(BCIP)、硝基蓝四唑鎓(NBT)、坚牢红(坚牢红TR/AS-MX)和对硝基苯基磷酸酯(PNPP);β-半乳糖苷酶用的1-甲基-3-吲哚基-β-D-吡喃半乳糖苷和2-甲氧基-4-(2-硝基乙烯募)苯基β-D-吡喃半乳糖苷;

β-葡糖苷酶用的2-甲氧基-4-(2-硝基乙烯募)苯基β-D-吡喃葡萄糖苷;等等。示例性荧光底物包括但不限于碱性磷酸酶用的4-(三氟甲募)伞形酮基磷酸酯;磷酸酶用的4-甲基伞形酮基磷酸酯双(2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇)、4-甲基伞形酮基磷酸酯双(环己基铵)和4-甲基伞形酮基磷酸酯;辣根过氧化物酶用的QuantaBlu™和QuantaRed™;β-半乳糖苷酶用的4-甲基伞形酮基β-D-吡喃半乳糖苷、荧光素二(β-D-吡喃半乳糖苷)和萘并荧光素二-(β-D-吡喃半乳糖苷);β-葡糖苷酶用的3-乙酰基伞形酮基β-D-吡喃葡萄糖苷和4-甲基伞形酮基-β-D-吡喃葡萄糖苷;和α-半乳糖苷酶用的4-甲基伞形酮基-αt-D-吡喃半乳糖苷。用于产生可检测信号的示例性酶和底物也描述于例如美国公布2012/0100540中。各种可检测酶底物(包括显色或荧光底物)是众所周知的并且可购得(Pierce,Rockford IL;Santa Cruz Biotechnology,Dallas TX;Invitrogen,Carlsbad CA;42Life Science;Biocare)。一般来说,将底物转化成产物,形成沉淀物,其沉积于靶核酸位点处。其他示例性底物包括但不限于HRP-绿(42Life Science)、Betazoid DAB、Cardassian DAB、Romulin AEC、Baj oran紫、Vina绿、Deep Space Black™、Warp Red™、Biocare的Vulcan坚牢红和Ferangi蓝(Concord CA;biocare.net/products/detection/chromogens)。

[0755] 在免疫测定的一些实施方案中,可检测标记可与可具有的初级抗体或检测未标记的初级抗体的二级抗体直接偶联。示例性可检测标记是本领域技术人员众所周知的,包括但不限于显色或荧光标记(参见Hermanson,Bioconjugate Techniques,Academic Press,San Diego(1996))。适用作标记的示例性荧光团包括但不限于罗丹明(rhodamine)衍生物,例如四甲基罗丹明、罗丹明B、罗丹明6G、磺酰罗丹明B、得克萨斯红(TexasRed)(磺酰罗丹明101)、罗丹明110和其衍生物,例如四甲基罗丹明-5-(或6)、丽丝胺罗丹明B(lissamine rhodamine B)等;7-硝基苯并-2-氧杂-1,3-二唑(NBD);荧光素和其衍生物;萘,例如丹酰基(5-二甲氨基萘-1-磺酰募);香豆素衍生物,例如7-氨基-4-甲基香豆素-3-乙酸(AMCA)、7-二乙基氨基-3-[(4′-(碘乙酰募)氨募)苯基]-4-甲基香豆素(DCIA)、Alexa fluor染料(Molecular Probes)等;4,4-二氟-4-硼杂-3a,4a-二氮杂-s-二环戊二烯并苯(BODIPY™)和其衍生物(Molecular Probes;Eugene Oreg.);芘和磺化芘,例如Cascade Blue™和其衍生物,包括8-甲氧基芘-1,3,6-三磺酸等;吡啶基噁唑衍生物和达珀西(dapoxyl)衍生物(Molecular Probes);荧光黄(3,6-二磺酸酯-4-氨基-萘二甲酰亚胺)和其衍生物;CyDye™荧光染料(Amersham/GE Healthcare Life Sciences;Piscataway NJ),等等。示例性发色团包括但不限于酚酞、孔雀绿(malachitegreen)、硝基芳烃(例如硝基苯募)、重氮染料、达波希(dabsyl)(4-二甲氨基偶氮苯-4′-磺酰募)等。

[0756] 可利用本领域技术人员众所周知的方法(例如显微镜或光谱法)使与结合的初级或二级抗体关联的显色或荧光可检测信号可视化。

[0757] 本章节(章节5.8)中所提供的方法可结合本领域中已知的各种癌症模型使用。在一个实施方案中,使用小鼠异种移植癌症模型。简单地说,T-24和UM-UC-3细胞购自ATCC并使用推荐的培养基条件培养。使用pRCDCMEP-CMV-hnectin-4EF1-Puro构建体,通过用含有人连接蛋白-4的慢病毒转导亲代细胞来产生T-24hnectin-4(人连接蛋白-4)和UM-UC-3连接蛋白-4细胞,并且使用嘌呤霉素加以选择。将T-24连接蛋白-4(克隆1A9)细胞植入裸小鼠并经由套针传代,允许达到大约200mm^{3}肿瘤体积,并且随后用腹膜内(IP)单剂量的恩诺单抗维多汀(3mg/kg)或非结合ADC(3mg/kg)处理,每个处理组7只动物。使用此模型的追踪ICD

研究涉及处理后的第5天收集肿瘤用于通过RNA-seq、流式、免疫组织化学(IHC)和Luminex进行下游分析。将肿瘤固定于福尔马林中并制备成FFPE组织块。切割4μm块并使用F4/80、CD11c执行免疫组织化学。免疫组织化学染色的载片切片用Leica AT2数字完整载片扫描仪扫描,并通过使用针对连接蛋白4、CD11c和F4/80染色定制的算法、用Visiopharm软件分析图像。基于染色强度和背景染色,使算法优化。计算连接蛋白4的阳性染色百分比,并计算F480和CD11c的每mm^2阳性细胞数。

[0758] 将肿瘤切片溶解于细胞溶解缓冲液2(R&DSystems®,目录号895347)中。使用MILLIPLEX MAP小鼠细胞因子/趋化因子磁珠集合t(Millipore)测量肿瘤样品中的细胞因子和趋化因子并且在LUMINEX MAGPIX系统上读取。

[0759] 对于RNA-seq分析来说,使用TRIZOL Plus RNA纯化试剂盒(Life Technologies),根据制造商方案从快速冷冻的肿瘤中分离出RNA,从而产生高质量RNA(平均RNA完整数>8)。RNA选择方法是使用Poly(A)选择和Illumina的mRNA文库Prep试剂盒并且在单指数Hi-Seq2×150bp(Illumina)上读取。将序列读段相对于人和小鼠转录组定位并测定每百万总读段数。

[0760] 通常使用肯定语言提供本公开以描述众多实施方案。本公开还特别包括其中完全或部分排除特定主题的实施方案,例如物质或材料、方法步骤和条件、方案、程序、测定法或分析。因此,尽管本文中未依本公开不包括的内容来大体表述本公开,但本文公开了未明确包括于本公开中的方面。

[0761] 本文中描述了本公开的特定实施方案,包括本发明人已知的用于实施本公开的最佳模式。在阅读前述描述后,所公开实施方案的变体对于在本领域中工作的个体可变得显而易见,并且预期,本领域技术人员可在适当时采用这类变体。因此,旨在本公开以不同于如本文所特定描述的方式来实践,并且本公开包括适用法律准许的在所附权利要求书中叙述的主题的所有修改和等效物。此外,除非本文另外指示或另外与上下文明显矛盾,否则本公开涵盖上文所描述的要素在其所有可能变化中的任何组合。

[0762] 在本说明书中所引用的所有公布、专利申请、登录号和其他参考文献均通过引用整体并入本说明书,如同每一个别公布或专利申请具体地且个别地指示为通过引用并入一般。

[0763] 已描述了本公开的多个实施方案。然而,应理解可在不偏离本公开的精神和范围的情况下进行各种修改。

[0764] 6.实施例

[0765] 以下是用于研究的各种方法和材料的描述,并且提出其是为了向本领域普通技术人员提供如何进行和使用本发明的完整公开和描述,并且不旨在限制本发明人视为其发明内容的内容的范围,也不旨在表示以下实验已进行并且是所有可进行的实验。应理解,以现在时态书写的示例性描述未必进行,而是可进行所述描述以产生与本发明的教导相关的数据等。已努力确保关于所使用的数字(例如量、温度等)的准确性,但应考虑存在一些实验性误差和偏差。

[0766] 6.1实施例1-恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合作为不能接受基于顺铂的化学疗法的患有不可切除的局部晚期或转移性尿道上皮癌(1a/mUC)的患者中的一线治疗的1b/2期研究。

[0767] 6.1.1临床研究中使用的药物

[0768] 恩诺单抗维多汀是与微管破坏剂单甲基奥瑞他汀E(MMAE)共价连接的靶向连接蛋白-4的单克隆抗体(AGS-22C3)。恩诺单抗维多汀由三种功能亚单元组成:

[0769] • 完全人类IgG1K抗体(AGS-22C3);

[0770] • 微管破坏剂MMAE;

[0771] • 使MMAE与AGS-22C3共价连接的蛋白酶可裂解顺丁烯二酰亚胺基己酰基-缬氨酸-瓜氨酸(vc)接头。

[0772] 恩诺单抗维多汀结合连接蛋白-4的V结构域(Challita-Eid等人,Cancer Res(2016);76(10):3003-13)。在推测的作用机制中,药物结合细胞表面上的连接蛋白-4蛋白并且内化,从而引起vc接头发生蛋白分解裂解和MMAE的细胞内释放。游离的MMAE随后破坏微管蛋白聚合并导致有丝分裂阻滞。

[0773] 6.1.2研究概述

[0774] 6.1.2.1概要

[0775] (i)研究药物名称

[0776] 恩诺单抗维多汀(ASG-22CE)

[0777] (ii)开发阶段

[0778] 1b/2期

[0779] (iii)研究标题

[0780] 恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合作为不能接受基于顺铂的化学疗法的患有不可切除的局部晚期或转移性尿道上皮癌(1a/mUC)的患者中的一线治疗的1b/2期研究。

[0781] (iv)研究目标

[0782] 主要

[0783] • 评估恩诺单抗维多汀单一疗法或恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合的抗肿瘤活性,根据RECIST 1.1版通过不知情的独立中心审查(BICR),由ORR所测量。

[0784] 次要

[0785] • 根据RECIST 1.1版通过研究者评估,评估客观反应率(ORR)

[0786] • 根据RECIST 1.1版通过BICR和研究者评估,评估反应持续时间(DOR)

[0787] • 根据RECIST 1.1版通过BICR和研究者评估,评估疾病控制率(DCR)

[0788] • 根据RECIST 1.1版通过BICR和研究者评估,评估研究疗法的无进展生存期(PFS)

[0789] • 评估总生存期(OS)

[0790] • 评估恩诺单抗维多汀单一疗法或恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合的安全性和耐受性

[0791] 其他

[0792] • 评估药代动力学(PK)和抗治疗抗体(ATA)的发生率

[0793] • 评估连接蛋白-4和PD-L1表达水平

[0794] • 评估具有生物活性和抗病性的生物标志物,以及它们与临床结果量度的潜在关联

[0795] • 通过研究者评估,评估后续疗法的PFS(PFS2)

[0796] • 从患者的角度评估对生活质量(QoL)和症状,包括疼痛的影响,

[0797] • 通过研究者评估,根据iRECIST评估恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合(EV+Pembro臂)的研究疗法的ORR、DOR、DCR和PFS

[0798] (v)研究群体

[0799] 研究的人群包括根据RECIST 1.1版患有1a/mUC和可测量疾病的患者。额外要求包括以下:患者还必须≥18岁,经研究者评估,预期寿命必须≥3个月,以及东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态为0、1或2,并且基线血液学、肝脏和肾脏功能充足。

[0800] 患者不得出现正在发生的感觉或运动神经病变(2级或更高)或活动性中枢神经系统(CNS)转移。患者先前不得接受过基于恩诺单抗维多汀或其他单甲基奥瑞他汀E(MMAE)的抗体-药物偶联物(ADC)治疗尿道上皮癌。患者在3年内不得具有另一种恶性疾病病史,或来自先前诊断的恶性疾病的残留疾病的任何证据。如果患者当前正接受针对活动性感染的全身抗微生物治疗或高剂量类固醇,则所述患者也排除在外。糖尿病不可控的患者排除在外。不可控的糖尿病定义为血红蛋白A1c(HbA1c)≥8%或HbA1c 7%至<8%与不另说明的相关糖尿病症状(多尿或烦渴)。

[0801] 患者必须能够接受帕博利珠单抗,并且在入组时由于至少以下1项标准而不适合基于顺铂的化学疗法:肾小球滤过率(GFR)<60mL/min但≥30mL/min、ECOG体能状态为2、美国国家癌症研究所不良事件常用术语标准(NCICTCAE)4.03版≥2级听力损失或纽约心脏协会(NYHA)III级心力衰竭。患者先前不得接受过针对局部晚期或转移性疾病的全身治疗。患者在随机分配之前的12个月内可能没有接受过辅助/新辅助基于铂的疗法。

[0802] (vi)计划的患者数目

[0803] 本研究招募约150名患者。

[0804] (vii)研究设计

[0805] 本研究被设计用于评估恩诺单抗维多汀作为单一疗法或与帕博利珠单抗组合用于治疗患有1a/mUC的患者的安全性和抗肿瘤活性。本研究包括2个治疗臂,以1:1的比率随机分配为恩诺单抗维多汀单一疗法或恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合。研究设计描绘于图2中。

[0806] 所有患者均接受研究中的试验药物恩诺单抗维多汀,每个3周周期的第1天和第8天呈IV输注来施用。已确定每个3周周期的第1天和第8天IV恩诺单抗维多汀的剂量水平为1.25mg/kg。如果SMC建议并经研究资助者批准,则允许降低恩诺单抗维多汀剂量(最多逐步降低2个剂量水平)。

[0807] 对于EV Mono臂的患者,研究者根据RECIST 1.1版的现场扫描评估做出治疗决策。

[0808] 患者根据不存在或存在肝转移和ECOG体能状态(0对1/2)进行分层,并以1:1的比率随机接受恩诺单抗维多汀单一疗法(EV Mono臂)或恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合(EV+Pembro臂):

[0809] • EV Mono臂包括约75名患者。在每个3周周期的第1天和第8天患者接受恩诺单抗维多汀。

[0810] • EV+Pembro臂包括约75名患者。在每个3周周期的第1天和第8天患者接受恩诺单抗维多汀,并且在第1天接受帕博利珠单抗。

[0811] 患者在电子设备(优选报告媒介)上完成患者报告结果(PRO)评估。仅当无法使用

电子设备时,才以纸质形式或由诊所工作人员通过电话报告评估结果。安全性受到受限SMC的持续监测。

[0812] 在开始后续抗癌疗法或在研究治疗期间或之后通过放射学确认疾病进展(通过研究者评估)后,根据机构指南经由成像对患者进行随访,但频率不得低于每12周一次,直到记录PFS2或患者开始另一种抗癌治疗(以先发生者为准)。所有后续抗癌疗法(包括PFS2进展日期)均记录在病例报告表(CRF)上。此外,治疗结束(EOT)后每12周(±1周)联系患者一次,了解其生存状况以及后续疗法期间或之后的临床进展状况。PFS2后,患者进入生存随访期,每12周(±1周)随访一次生存状况,直到死亡、研究结束或撤回同意(以先发生者为准)。

[0813] (viii)测试产品、剂量和施用模式

[0814] 在每个3周周期的第1天和第8天,恩诺单抗维多汀呈IV输注以1或1.25mg/kg约30分钟来施用。已确定每个3周周期的第1天和第8天IV恩诺单抗维多汀的剂量水平为1.25mg/kg。如果SMC建议并且资助者同意,则可按照以下逐步降低的剂量水平降低剂量。

[0815] 表8显示了研究中恩诺单抗维多汀的逐步降低剂量水平。

[0816] 表8恩诺单抗维多汀逐步降低剂量水平

[0817]

剂量水平	恩诺单抗维多汀剂量(mg/kg)
1	1.25
-1	1
-2	0.75

[0818] 恩诺单抗维多汀的剂量是根据患者在基线时的实际体重计算的。当患者的体重相对于基线或前一个周期的变化≥10%或满足剂量调整标准时,重新计算剂量。除体重>100kg的患者外,均使用实际体重;在这种情况下,剂量以100kg的体重计算。本研究部分允许的最大剂量为125mg。

[0819] 在EV+Pembro臂中,在每个3周周期的第1天,在完成恩诺单抗维多汀后约30分钟呈静脉输注来施用200mg帕博利珠单抗。

[0820] (ix)治疗持续时间

[0821] 患者继续接受研究治疗,直到放射学证实疾病进展、不可接受的毒性、研究者决定、撤回同意、开始后续抗癌疗法、妊娠或资助者终止研究。EV+Pembro臂中反应评估为iUPD的患者被允许继续接受治疗,直到研究者在iUPD后4至9周的后续扫描中确认iCPD。

[0822] 帕博利珠单抗总共施用达35个周期。

[0823] 经历仅归因于帕博利珠单抗的不可接受毒性的患者继续接受恩诺单抗维多汀单一疗法,直到放射学证实疾病进展、不可接受的毒性、研究者决定、撤回同意、开始后续抗癌疗法、妊娠或资助者终止研究。经历仅归因于恩诺单抗维多汀的毒性的患者继续接受帕博利珠单抗单一疗法(长达35个周期),直到疾病进展、不可接受的毒性、研究者决定、撤回同意、开始后续抗癌疗法、妊娠或资助者终止研究。

[0824] (x)功效评估

[0825] 在方案指定的时间点,通过胸部、腹部和骨盆的CT(利用IV造影)来评估抗肿瘤活性的量度。如果造影剂有禁忌,请参阅当前图像采集指南(章节6.1.13)的优选扫描和造影选项。在整个研究过程中,患者接受相同的成像方法进行反应评估。如果在基线时已知存在无活动性脑转移,或者在整个研究过程中有临床指示,则在疾病评估时间点重复进行脑部

扫描(筛选时需要)。如果在基线时鉴定骨转移,或者已知或怀疑有骨转移,则在反应评估时间点重复骨扫描(筛选时需要)。如果患者已知有疾病或者出现提示区域有疾病的新症状,则应扫描其他区域。根据RECIST 1.1版确认客观反应,并在首次记录反应后至少4周和5周内重复扫描。研究者针对EV+Pembro臂的治疗决策基于iRECIST指南。研究者根据RECIST1.1版针对EV Mono臂做出治疗决策。

[0826] (xi)药代动力学和免疫原性评估

[0827] 在整个研究期间,在特定时间点收集血液样品以获得PK和ATA。使用经过验证或合格的测定法来测量血清或血浆中恩诺单抗维多汀ADC、总抗体(TAb)和MMAE的浓度。收集PK样品并存档,以便对伴随药物水平或其他恩诺单抗维多汀相关物种(例如MMAE的循环代谢物)进行可能的分析。使用经过验证的测定法来测定血浆中恩诺单抗维多汀的ATA水平。收集帕博利珠单抗的PK和ATA样品并存档,以便对EV+Pembro臂进行可能后续分析。

[0828] (xii)生物标志物评估

[0829] 在方案指定的时间点收集外周血、尿液和肿瘤活检样本。在研究治疗之前和期间监测与反应、抗性或安全性观察相关的探索性、预测性和预后生物标志物。在RC+PLND(针对MIBC组分)获得的肿瘤样品用于表征临床作用机制和抗性。

[0830] 需要来自诊断性TURBT标本和RC+PLND的肿瘤组织(细针抽吸是不够的)来鉴定新颖生物标志物。如果作为SOC的一部分进行了其他治疗后活检,则样品还将用于进一步鉴定反应以及作用机制和治疗抗性的生物标志物。

[0831] 肿瘤组织中的生物标志物评估可包括但不限于基因表达(GE)和突变负担的测量、肿瘤微环境(TME)和肿瘤亚型的表征以及药物作用。测定可包括但不限于连接蛋白-4和PD-L1的免疫组织化学(IHC)以及RNA和DNA的下一代测序(NGS)。血液样品中的生物标志物评估可包括但不限于测量循环血细胞亚群的基线和药物引起的变化、免疫测定和循环疾病标志物。血液和尿液测定可包括但不限于循环肿瘤DNA、蛋白质组学方法(如酶联免疫吸附测定(ELISA))、作为肿瘤反应或疗法抗性标志物的免疫测定以及免疫功能标志物(包括免疫细胞亚群和细胞因子的丰度)。

[0832] 对任选组织样品提交的其他组织(例如皮肤)进行生物标志物分析,包括药物和药品、核酸和蛋白质的组织水平,以研究与治疗抗性或敏感性机制的可能关联以及与治疗相关的动态变化。分析方法包括IHC、DNA和RNA的NGS、T细胞受体β链测序、聚合酶链反应、流式细胞术和免疫测定。

[0833] (xiii)其他评估

[0834] PRO评估包括一般和肿瘤学特定的QoL量度(分别为EuroQOL-5维[EQ 5D-5L]和欧洲癌症研究和治疗组织[EORTC]核心QoL评估[QLQ C30]),以及围绕疼痛的结果特定PRO(简明疼痛量表简表[BPI-SF])。卫生资源利用率(HRU)问卷也旨在测量临床试验环境之外的临床负担。PRO评估在给药前第1天通过电子设备(优选报告媒介)完成,前3个周期每周一次,研究剩余治疗部分每个周期完成一次。在给药访视日,评估在给药前完成。每次随访和每次长期随访联系时都完成PRO评估。仅当无法使用电子设备时,才以纸质形式或由诊所工作人员通过电话报告PRO评估。

[0835] (xiv)安全性评估

[0836] 安全性评估基于通过安全监测过程收集的信息,包括来自记录的AE,包括严重不

良事件(SAE)、伴随用药、体检结果、心脏监测和实验室测试的数据。在整个研究过程中,SMC会对安全性进行监测。

[0837] (xv)统计方法

[0838] (a)关键安全性终点分析

[0839] 安全性分析评估AE的类型、发生率、严重程度、严重性和相关性,以及实验室异常的类型、发生率和严重程度。总结特别关注的AE(AESI)的发生率、持续时间和解决方法。

[0840] (b)关键功效终点分析

[0841] 功效数据按臂进行总结。

[0842] 使用克洛珀-皮尔森方法(Clopper-Pearson methodology)按臂提供FAS的根据RECIST 1.1版观察到的ORR和95%置信区间(CI)。

[0843] 随机分配:患者按1∶1的比率分层并随机分配到EV Mono臂或EV+Pembro臂。分层因素包括是否存在肝转移和ECOG体能状态(0对1/2)。

[0844] (c)样本大小

[0845] 约150名患者按1:1的比率随机分配接受恩诺单抗维多汀单一疗法(EVMono臂)或恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合(EV+Pembro臂)。

[0846] 样本大小不是基于正式假设检验的效能计算,而是基于95%CI表征的ORR估计值的精度来选择的。没有对随机研究的2个臂进行正式统计比较。

[0847] 对于每个臂75名患者的样本大小,假设ORR在50%与70%之间,双侧95%CI总结于下表9。

[0848] 表9CI总结

[0849]

ORR	95%精确CI(n=75)
50%	(39%,62%)
60%	(48%,71%)
70%	(59%,81%)

[0850] 该研究招募总共约150名患者。

[0851] 6.1.3目标

[0852] 主要目标

[0853] 主要目标是评估恩诺单抗维多汀单一疗法或恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合的抗肿瘤活性,根据RECIST 1.1版BICR通过ORR测量。

[0854] 次要目标包括:

[0855] •根据RECIST 1.1版通过研究者评估,评估ORR,

[0856] •根据RECIST 1.1版通过BICR和研究者评估,评估DOR,

[0857] •根据RECIST 1.1版通过BICR和研究者评估,评估DCR,

[0858] •根据RECIST 1.1版通过BICR和研究者评估,评估研究疗法的PFS,

[0859] •评估OS,

[0860] •评估恩诺单抗维多汀单一疗法或恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合的安全性和耐受性。

[0861] 额外目标包括:

[0862] •评估PK和ATA的发生率,

[0863] • 评估连接蛋白-4和PD-L1表达水平,

[0864] • 评估具有生物活性和抗病性的生物标志物,以及它们与临床结果量度的潜在关联,

[0865] • 通过研究者评估,评估后续疗法的PFS(PFS2),

[0866] • 从患者的角度评估对QoL和症状,包括疼痛的影响,以及

[0867] • 对于EV+Pembro臂,根据iRECIST通过研究者评估,评估研究疗法的ORR、DOR、DCR和PFS。

[0868] 终点

[0869] 主要终点

[0870] 根据RECIST 1.1版通过BICR,ORR(已确认)。

[0871] 次要终点

[0872] • ORR(已确认),根据RECIST 1.1版通过研究者评估,

[0873] • DOR,根据RECIST 1.1版通过BICR,

[0874] • DOR,根据RECIST 1.1版通过研究者评估,

[0875] • DCR,根据RECIST 1.1版通过BICR,

[0876] • DCR,根据RECIST 1.1版通过研究者评估,

[0877] • PFS,根据RECIST 1.1版通过BICR,

[0878] • PFS,根据RECIST 1.1版通过研究者,

[0879] • OS,

[0880] • AE的类型、发生率、严重程度、严重性和相关性,以及

[0881] • 实验室异常的类型、发生率和严重程度,

[0882] 额外终点

[0883] • 恩诺单抗维多汀、MMAE和Tab的选定血浆或血清PK参数,

[0884] • 恩诺单抗维多汀的ATA发生率,

[0885] • 临床活性的探索性生物标志物,包括连接蛋白-4表达和PD-L1表达状态与反应的关系,

[0886] • PFS2,通过研究者评估,

[0887] • EQ-5D-5L、EORTC QLQ-C30和BPI-SF的PRO评估中相对于基线的变化,以及

[0888] • 对于EV+Pembro臂:(1)ORR(已确认),根据iRECIST通过研究者评估;(2)DOR,根据iRECIST通过研究者评估;(2)DCR,根据iRECIST通过研究者评估;以及(4)PFS,根据iRECIST通过研究者评估。

[0889] 6.1.4研究计划

[0890] 6.1.4.1研究设计,总结

[0891] 本研究被设计用于评估恩诺单抗维多汀作为单一疗法或与帕博利珠单抗组合用于治疗患有la/mUC的患者的安全性和抗肿瘤活性。

[0892] 本研究包括2个治疗臂,以1:1的比率随机分配为恩诺单抗维多汀单一疗法或恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合。参见图2。

[0893] 所有患者均接受研究中的试验药物恩诺单抗维多汀,每个3周周期的第1天和第8天呈IV输注来施用。

[0894] 每3个周期(从第1周期的第1天开始,每9周[±1周]),通过胸部、腹部和骨盆的CT(利用IV造影)来评估反应。如果造影剂有禁忌,请参阅当前图像采集指南(章节6.1.13)的优选扫描和造影选项。根据RECIST 1.1版(Eisenhauer 2009)(参见表40)确认客观反应,并在首次记录反应后至少4周重复扫描(在4周至5周需要扫描)。按照原计划从第1周期第1天计时每9周(±1周)进行一次后续反应评估,直到第一次给药后1年,然后每12周(±1周)进行一次。每当怀疑疾病进展时,也应进行肿瘤成像。

[0895] 患者继续接受研究治疗,直到放射学证实疾病进展、不可接受的毒性、研究者决定、撤回同意、开始后续抗癌疗法、妊娠或资助者终止研究。患者接受35次帕博利珠单抗施用(约2年)后,停止帕博利珠单抗治疗。

[0896] 在研究治疗期间,对未进展的非靶骨病变进行姑息放射疗法不被视为后续抗癌疗法;然而,对任何靶病变进行的放射疗法均属于后续抗癌疗法。根据iRECIST指南(Seymour2017)(章节6.1.15)接受治疗期间具有iUPD的患者继续接受研究治疗,直到研究者在iUPD后4至9周的后续扫描中确认进展(iCPD)。

[0897] 因放射学证实的疾病进展或撤回同意以外的原因而停止研究治疗的患者在上一次反应评估扫描后继续每9周(±1周)接受一次反应评估,直到第一次给药后1年,然后每12周(±1周)接受一次反应评估。一直进行扫描,直到研究者确定EV Mono臂的患者具有根据RECIST 1.1版通过放射学确认的PD,开始后续抗癌疗法、死亡、研究结束或患者撤回同意(以先发生者为准)。

[0898] 在研究治疗期间或之后出现进展以及停止研究治疗后,每12周(±1周)对患者进行一次随访,以获得后续抗癌疗法的信息,并评估生存状况,直到死亡、研究结束或患者撤回同意(以先发生者为准)。关于研究中患者流程的示意图,参见图3。

[0899] 在开始后续抗癌疗法或在研究治疗期间或之后根据RECIST 1.1版(EV Mono臂)或根据iRECIST(EV+Pembro臂)通过放射学确认疾病进展(通过研究者评估)后,根据机构指南经由成像对患者进行随访,但频率不得低于每12周一次,直到记录PFS2或患者开始另一种抗癌治疗(以先发生者为准)。所有后续抗癌疗法(包括PFS2进展日期)均记录在病例报告表(CRF)上。此外,治疗结束(EOT)后每12周(±1周)联系患者一次,了解其生存状况以及后续疗法期间或之后的临床进展状况。PFS2后,患者进入生存随访期,每12周(±1周)随访一次生存状况,直到死亡、研究结束或撤回同意(以先发生者为准)。每个周期完成一次患者报告结果评估(QLQ-C-30、EQ-5D-5L、BPI-SF、HRU)。

[0900] 在EV+Pembro臂中,经历仅归因于帕博利珠单抗的不可接受毒性的患者继续接受恩诺单抗维多汀单一疗法,直到放射学证实疾病进展、不可接受的毒性、研究者决定、撤回同意、开始后续抗癌疗法、妊娠或资助者终止研究。EV+Pembro臂中经历仅归因于恩诺单抗维多汀的毒性的患者继续接受帕博利珠单抗单一疗法(长达35个周期),直到疾病进展、不可接受的毒性、研究者决定、撤回同意、开始后续抗癌疗法、妊娠或资助者终止研究。

[0901] SMC在研究过程中对安全性进行监测,以确定是否出现任何新的安全信号,表明这不是一个可容忍的组合或时间表(参见章节6.1.4.1)。安全性受到受限SMC的持续监测。

[0902] 帕博利珠单抗的剂量没有增加或减少。

[0903] 大约150名不适合接受基于顺铂的化学疗法并且先前未接受过针对局部晚期或转移性疾病的全身治疗的患者根据是否存在肝转移和ECOG体能状态(0对1/2)进行分层,并以

1:1的比率随机分配接受恩诺单抗维多汀单一疗法(EVMono臂)或恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合(EV+Pembro臂)。

[0904] • EV Mono臂包括约75名患者。在每个3周周期的第1天和第8天患者接受恩诺单抗维多汀(1.25mg/kg IV)。

[0905] • EV+Pembro臂包括约75名患者。在每个3周周期的第1天患者先后接受恩诺单抗维多汀(1.25mg/kg IV)和帕博利珠单抗(200mg IV),并且在每个3周周期的第8天单独施用恩诺单抗维多汀。帕博利珠单抗总共施用达35个周期。

[0906] 安全性受到受限SMC的持续监测。

[0907] 6.1.4.2研究设计的论述和基本原理

[0908] 对恩诺单抗维多汀+帕博利珠单抗与恩诺单抗维多汀的评估允许生成有关当前组合的其他数据,并提供有关一线背景下恩诺单抗维多汀单一疗法对不适合顺铂的1a/mUC患者的活性贡献的信息。随机分配确保每个臂中的患者的基线特征具有可比性。

[0909] (i)将患者分配到治疗组的方法

[0910] 根据是否存在肝转移和ECOG体能状态(0对1/2)对患者进行分层,并根据章节6.1.8.3详述的分层因素以1:1的比率随机分配到EV Mono臂或EV+Pembro臂。

[0911] (ii)不知情

[0912] 这是一项开放标记研究。

[0913] 6.1.5研究群体

[0914] 6.1.5.1纳入标准

[0915] 患者必须具有组织学记录的局部晚期或转移性尿道上皮(以前称为移行细胞)癌(即,膀胱癌、肾盂癌、输尿管癌或尿道癌)。具有鳞状分化或混合细胞类型的患者是符合条件的。患有局部晚期疾病且可切除治愈的患者不符合条件。

[0916] 患者必须适合CPI疗法。

[0917] 患者必须在入组时由于至少以下1项标准而不适合基于顺铂的化学疗法:

[0918] • 肾小球滤过率(GFR)<60mL/min但≥30mL/min(通过克罗夫特-高尔特公式、肾脏疾病饮食调整[MDRD]或24小时尿液测量)

[0919] • ECOG体能状态为2(有关ECOG2受试者的其他标准,请参阅纳入标准#6)

[0920] • NCI CTCAE 4.03版≥2级听力损失

[0921] • NYHA III级心力衰竭

[0922] 患者先前不得接受过针对局部晚期或转移性疾病的全身治疗。患者在随机分配之前的12个月内可能没有接受过辅助/新辅助基于铂的疗法。

[0923] 最低年龄:18岁

[0924] 患者必须具有根据RECIST 1.1版(Eisenhauer等人,Eur.J.Cancer(2009);45(2):228-47)可测量的疾病。先前照射场中的病变必须已经进展才被认为是可测量的。

[0925] ECOG体能状态为0、1或2。

[0926] • ECOG体能状态为2的受试者还必须满足以下标准:

[0927] i.血红蛋白≥10g/dL

[0928] ii GFR≥50mL/min

[0929] iii.可没有NYHA III级心力衰竭

[0930] 研究者评估的预期寿命≥3个月。

[0931] 具有表10定义的足够器官功能。必须在研究治疗开始前7天内收集标本。

[0932] 表10足够器官功能定义

[0933]

系统	实验室值
血液	
ANC	≥1500/μL
血小板	≥100,000/μL
血红蛋白	≥9.0 g/dL 或≥5.6 mmol/L[a]
肾脏	
测量或计算[b] CrCl 和/或肌酐≥1.5 × ULN。在当地指南要求同时进行肌酐水平和肌酐清除率评估时，肌酐水平和肌酐清除率均适用 (GFR 也可用于代替 CrCl)	对于肌酐水平>1.5×机构 ULN 的参与者，≥30 mL/min (必需；参见纳入标准3)，和/或肌酐水平≤1.5×正常值上限(ULN)
肝脏	
血清总胆红素	≤1.5× ULN 或对于总胆红素水平>1.5 × ULN 的参与者，直接胆红素≤ ULN 对于患有吉尔伯特病的患者，≤3× ULN
AST (SGOT)和 ALT (SGPT)	≤3× ULN
凝血	

[0934]

国际标准化比值(INR)或凝血酶原时间(PT) 活化部分凝血活酶时间(aPTT)或部分凝血活酶时间(PTT)	≤1.5× ULN，除非参与者正在接受抗凝疗法，只要 PT 或 aPTT 在抗凝剂预期用途的治疗范围内

[0935] 注意:表10包括定义治疗资格的实验室值要求;实验室值要求应根据当地针对特定化学疗法施用的法规和指南进行调整。

[0936] ALT(SGPT)＝丙氨酸氨基转移酶(血清谷氨酸丙酮酸转氨酶);ANC＝绝对中性粒细胞计数;AST(SGOT)＝天冬氨酸氨基转移酶(血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶);CrCl＝肌酐清除率;GFR＝肾小球滤过率

[0937] [a]必须满足标准,且不具有促红细胞生成素依赖性,并且在过去2周内没有接受过浓缩红细胞(pRBC)输血。

[0938] [b]肌酐清除率应使用克罗夫特-高尔特方法、肾脏疾病饮食调整方程式(MDRD)或通过24小时尿液收集来计算。

[0939] 具有生育能力的女性受试者是指任何出生时为女性、已经历月经初潮且未进行外科绝育手术(例如子宫切除术、双侧输卵管切除术、双侧卵巢切除术)或未完全绝经的人。绝经期的临床定义为年龄超过45岁的人,在没有其他生物学、生理学或药理学原因的情况下,闭经12个月。具有生育能力的女性受试者必须已经满足以下条件:

[0940] • 同意在研究期间以及研究药物最后一次给药后至少6个月内不尝试怀孕。

[0941] • 在第1天前的3天内尿液或血清妊娠测试必须为阴性(最低灵敏度为25mIU/mL或等效单位的β人绒毛膜促性腺激素[β-hC G])。具有假阳性结果且有文件证明妊娠状态为阴性的女性受试者有资格参加。

[0942] • 如果有异性恋行为,则必须持续使用高效的避孕方法,从筛选开始、整个研究期间以及研究药物最后一次给药后至少6个月内失败率小于1%(如章节6.1.14所述)。

[0943] • 女性受试者必须同意从筛选开始和整个研究期间以及研究药物最后一次给药后至少6个月内不进行母乳喂养或捐献卵子。

[0944] 具有生育能力的男性受试者是指任何出生时为男性并拥有睾丸且未进行外科绝育手术(例如,输精管切除术,随后进行临床测试以证明该手术有效)的人。具有生育能力的男性受试者必须已经满足以下条件:

[0945] • 从筛选开始和整个研究期间以及研究药物最后一次给药后至少6个月内不得捐献精子。男性受试者被告知研究治疗对生殖功能和生育能力的负面风险。治疗前应建议男性受试者寻求有关生育力保存和精子冷冻保存的信息。

[0946] • 必须持续使用高效的避孕方法,从筛选开始持续整个研究期间以及研究药物最后一次给药后至少6个月内失败率小于1%(如章节6.1.14所述)。

[0947] • 伴侣怀孕或哺乳的男性受试者必须在整个研究期间以及研究药物最后一次给药后至少6个月内持续使用2种避孕选择中的一种,以防止在伴侣怀孕或哺乳期间二次接触精液(如章节6.1.14所述)。

[0948] 患者必须提供书面知情同意。

[0949] 6.1.5.2排除标准

[0950] 先前接受过任何CPI治疗。CPI被定义为PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或PD-L2抑制剂(包括但不限于阿特珠单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗、德瓦鲁单抗或阿维鲁单.抗)。

[0951] 先前接受过任何针对另一刺激性或共抑制性T细胞受体的剂(包括但不限于CD137激动剂、CTLA4抑制剂或OX-40激动剂)治疗。持续性感觉或运动神经病变2级或更高级别。

[0952] 活动性中枢神经系统[CNS]转移。如果所有以下内容都为真,则允许CNS转移经治疗的患者参与研究:

[0953] a.在筛选和基线扫描之前,在临床上已稳定至少6周的CNS转移未显示新转移或扩大的转移的证据。

[0954] b.如果CNS转移需要类固醇治疗,则患者使用＜10毫克/天稳定剂量的泼尼松或等效药物至少2周。

[0955] c.患者未患软脑膜疾病

[0956] 与先前治疗(包括放射疗法或手术)相关的持续临床显著毒性(2级或更高)。

[0957] 排除患有需要高剂量的类固醇(>10毫克/天的泼尼松或等效药物)或其他免疫抑制药物的疾患的患者。在没有活动性自身免疫性疾病的情况下,允许使用吸入或局部类固醇。

[0958] 先前使用恩诺单抗维多汀或其他基于MMAE的ADC治疗尿道上皮癌。

[0959] 受试者在研究药物第一次给药前的3年内有另一种侵袭性恶性肿瘤病史,或有任何先前诊断出的恶性肿瘤残留疾病的证据。允许患有非黑色素瘤皮肤癌或任何类型的原位癌(如果进行了完全切除)的受试者。

[0960] 可以接受在研究开始前的至少1年有前列腺癌(T2NXMX或更低,格里森评分(Gleason score)≤7)病史并已进行明确治疗(手术或放射疗法),前提是受试者被认为无前列腺癌且满足以下标准:

[0961] a.进行根治性前列腺切除术的参与者必须已经超过1年并且在筛查时无法检测到PSA。

[0962] b.接受过放射治疗的参与者的PSA倍增时间必须>1年(基于至少3个间隔>1个月测定的值)并且总PSA值不符合Phoenix生化复发标准(即高于最低点<2.0ng/mL)。

[0963] 患有未治疗的低风险前列腺癌(格里森评分≤6)、接受主动监督并且PSA倍增时间>1年(基于至少3个间隔>1个月测定的值)的参与者也有资格。

[0964] 在恩诺单抗维多汀第一次给药时,当前针对活动性感染(病毒、细菌或真菌)接受全身抗微生物治疗。允许常规的抗微生物防治。

[0965] 乙肝表面抗原和/或抗乙肝核心抗体呈阳性的患者;在普遍性预防或使用抢先方法下允许聚合酶链反应(PCR)测定呈阴性的患者。该方法是根据接受抗癌疗法的患者的地区或国家指南来选择的。

[0966] 活动性丙肝感染或已知的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染。如果已针对丙肝感染接受治愈性治疗的患者已记录有12周的持久病毒反应,则其为允许的。除非当地卫生部门要求,否则无需进行HIV测试。

[0967] 活动性结核病患者。

[0968] 在恩诺单抗维多汀第一次给药之前的6个月内记录有脑血管事件(中风或短暂局部缺血发作)、不稳定型心绞痛、心肌梗死或符合NYHAIV级(参见章节6.1.11)的心脏症状(包括充血性心力衰竭)的病史。允许NYHA III级患者。

[0969] 在研究药物第一次给药之前的2周内接受过放射疗法或大手术。在开始研究治疗之前,患者必须已经从干预引起的毒性和/或并发症中充分恢复。

[0970] 在研究药物第一次给药前的4周未完成的排除标准2未另外禁止的化学疗法、生物制剂或研究剂治疗。

[0971] 已知对恩诺单抗维多汀或对恩诺单抗维多汀药物制剂中所含的任何赋形剂(包括组氨酸、二水合海藻糖和聚山梨醇酯20)存在严重(≥3级)过敏。已知对帕博利珠单抗或对帕博利珠单抗药物制剂中所含的任何赋形剂存在严重(≥3级)过敏。

[0972] 出现活动性角膜炎或角膜溃疡的患者。出现浅表性点状角膜炎的患者如果在研究者看来,其病症得到充分治疗,则是允许的。

[0973] 患有活动性自身免疫性疾病,过去2年内需要接受全身治疗(即,使用疾病改善剂、皮质类固醇或免疫抑制药物)。替代疗法(例如,甲状腺素、胰岛素或用于治疗肾上腺或垂体

功能不全的生理性皮质类固醇替代疗法)不被视为全身治疗的一种形式,是允许的。

[0974] 特发性肺纤维化、机化性肺炎、药物诱发的肺炎、特发性肺炎的病史,或在筛查胸部CT扫描中有活动性肺炎的证据。

[0975] 先前接受过同种异体干细胞或实体器官移植。

[0976] 在研究药物第一次给药前的30天内施用减毒活疫苗。活疫苗的实例包括但不限于以下疫苗:麻疹、腮腺炎、风疹、水痘/带状疱疹(水痘)、黄热病、狂犬病、BCG和伤寒疫苗。注射用的季节性流感疫苗一般为灭活病毒疫苗,是允许的;但鼻内流感疫苗(如FluMist®)是减毒活疫苗,不允许使用。

[0977] 在研究者看来,会减弱患者接受或耐受计划治疗和随访的能力的其他潜在医学状况;会妨碍配合研究要求的任何已知的精神或药物滥用障碍。

[0978] 糖尿病不可控的患者。不可控的糖尿病定义为血红蛋白A1c(HbA1c)≥8%或HbA1c 7%至<8%与不另说明的相关糖尿病症状(多尿或烦渴)。

[0979] 6.1.6治疗

[0980] 6.1.6.1所施用的治疗

[0981] 本研究中的患者(EV Mono臂或EV+Pembro臂)接受1.25mg/kg恩诺单抗维多汀,每个3周周期的第1天和第8天IV输注30分钟来施用。

[0982] 在每个3周周期的第1天,在完成恩诺单抗维多汀(如果随机分配到EV+Pembro臂)后大约30分钟,200mg帕博利珠单抗呈IV输注30分钟来施用。

[0983] 6.1.6.2研究性的研究药物

[0984] (i)说明-恩诺单抗维多汀

[0985] 通过使含有MMAE与接头亚单元的化学中间体与抗体的半胱氨酸残基偶联来产生恩诺单抗维多汀。所得ADC每个抗体平均含有3.8个药物分子。恩诺单抗维多汀药品为无菌、无防腐剂的白色至灰白色冻干粉末,其被复原用于IV施用。恩诺单抗维多汀供应于30mg单剂量小瓶中。

[0986] (ii)剂量和施用

[0987] 在每个3周周期的第1天和第8天,恩诺单抗维多汀呈IV输注约30分钟来施用。

[0988] 在没有IRR的情况下,应计算所有患者的输注速率以实现大约30分钟的输注时间段。恩诺单抗维多汀不得呈IV推注或团注施用。恩诺单抗维多汀不应与其他药物混合。恩诺单抗维多汀的剂量之间必须间隔至少1周(7天)。

[0989] 恩诺单抗维多汀的剂量是根据患者在基线时的实际体重计算的。当患者的体重较基线或前一个周期的变化≥10%或满足剂量调整标准时,应重新计算剂量。除体重>100kg的患者外,均使用实际体重;在这种情况下,剂量以100kg的体重计算。本研究允许的最大剂量为125mg。

[0990] 对于体重相对于基线或前一周期的变化≥10%的患者,必须调整剂量。如事件时间表所述,在所有相关评估窗口期间,并另外按照机构标准(如果适用),测量患者体重。体重变化<10%时,允许根据机构标准进行其他剂量调整。

[0991] 在前3个周期内,应在恩诺单抗维多汀施用期间以及输注后至少60分钟内观察患者。在整个研究过程中,应根据机构标准给与符合最佳患者照护的所有支持性措施。

[0992] 在施用期间和施用后的任何时间,密切监测输注部位的发红、肿胀、疼痛和感染情

况。应建议患者在施用时或输注后即时报告发红或不适。化学治疗剂的施用遵循机构指南并且根据机构标准和如以下文献中所述采取预防措施以防止外渗:“Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice”(Polovich 2014)和“Management of Chemotherapy Extravasation:ESMO-EONSClinicalPracticeGuidelines”(Perez Fidalgo2012)。如果发生恩诺单抗维多汀外渗,应暂停使用组合药物,直到与医疗监测员/资助者进行会诊并进一步讨论。

[0993] (iii)恩诺单抗维多汀的剂量修正

[0994] 取决于毒性的类型和严重程度,允许将患者内剂量降低1或2个剂量水平(参见表8)。需要降低剂量的患者可再递增1个剂量水平(即降低至0.75mg/kg的患者仅可再递增至1mg/kg),条件是毒性不需要中断研究药物并且已恢复至基线或≤1级。如果毒性再现,则不允许再递增。出现≥2级角膜AE的患者不允许再递增剂量。

[0995] 针对恩诺单抗维多汀相关毒性的剂量修正建议呈现于表11和表12中。

[0996] 表11恩诺单抗维多汀相关血液毒性的剂量修正建议

[0997]

1 级	2 级	3 级	4 级
以相同剂量水平继续。	以相同剂量水平继续。 对于 2 级血小板减少，停止给药直到毒性≤ 1 级或已恢复至基线，接着恢复相同剂量水平的治疗。	停止给药直到毒性≤1 级或已恢复至基线，接着恢复相同剂量水平的治疗或考虑剂量降低 1 个剂量水平。 根据机构指南所指示，可使用输注或生长因子。	停止给药直到毒性≤1 级或已恢复至基线，接着将剂量降低 1 个剂量水平并且恢复治疗，或在研究者判断下中断治疗。根据机构指南所指示，可使用输注或生长因子。 对于贫血来说，应强烈考虑中断治疗。
注意：血液学毒性是指贫血、血小板减少、中性粒细胞减少和发热性中性粒细胞减少。			

[0998] 表12针对恩诺单抗维多汀相关非血液毒性的剂量修正建议

[0999]

1 级	2 级	3 级	4 级
以相同剂量水平继续。 对于 1 级皮疹或皮肤反应，可以相同剂量水平继续。 如果鉴定出眼部症状和/或视力变化，则应由验光师或眼科医师评价患者。	以相同剂量水平继续，但 2 级神经病变或角膜 AE 的情形除外。 对于恶化的皮疹或皮肤反应，考虑停止恩诺单抗维多汀直到毒性≤ 1 级或已恢复至基线，接着恢复相同剂量水平的治疗或考虑剂量降低 1 个水平。 对于 2 级神经病变或角膜 AE，停止给药直到毒性≤1 级或已恢复至基线，接着恢复相同剂量水平的治疗。对于第二次发生的 2 级神经病变或角膜 AE，停止给药	停止给药直到毒性≤ 1 级或已恢复至基线，接着恢复相同剂量水平的治疗或考虑剂量降低 1 个剂量水平。* 对于 3 级皮疹或皮肤反应，停止恩诺单抗维多汀直到毒性≤ 1 级或已恢复至基线，接着恢复相同剂量水平的治疗或考虑剂量降低 1 个水平。 对于疑似史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson Syndrome，SJS)或疑似中毒性表皮坏死松解症(TEN)，停止恩诺单抗维多	对于 4 级 AE，中断治疗。* 对于确诊的 SJS 或 TEN，或 4 级皮疹，永久中断治疗。 在支持性管理下，在 72 小时内，4 级呕吐和/或腹泻改善至≤2 级，不需要中断治疗。 对于 4 级高血糖或血糖>500 mg/dL，停止恩诺单抗维多汀治疗并对高血糖进行全面评估以确定潜在诊断。一旦血糖≤250 mg/dL 并且患者

[1000]

1级	2级	3级	4级
	直到毒性≤1级，接着将剂量降低1个剂量水平并且恢复治疗。 如果鉴定出眼部症状和/或视力变化，则应由验光师或眼科医师评价患者。	汀。考虑将受试者转诊到皮肤科医生/专家进行诊断和专门护理。已确诊SJS或复发性3级皮疹事件的受试者应永久中断治疗。 对于3级神经病变或角膜AE，在研究者判断下中断治疗。 对于3级高血糖或血糖>250 mg/dL，停止恩诺单抗维多汀治疗。一旦高血糖/血糖≤250 mg/dL并且患者在临床上和代谢上稳定，即恢复治疗。 如果鉴定出眼部症状和/或视力变化，则应由验光师或眼科医师评价患者。	在临床上和代谢上稳定，可在与医疗监测员协商后在密切监测下恢复给药。

[1001] *与临床后遗症无关或者在发作的72小时内通过增补/适当管理而被校正的3/4级电解质不平衡/实验室异常不需要中断治疗(例如4级高尿酸血症)。与临床后遗症无关的4级淀粉酶/脂肪酶升高不需要中断治疗;停止给药直到毒性≤3级或已恢复至基线,接着恢复相同剂量水平的治疗。与临床后遗症无关的3级淀粉酶/脂肪酶升高可继续相同剂量水平的治疗。对于有临床后遗症的≥3级淀粉酶/脂肪酶,暂停治疗,直到评估完成。

[1002] 根据医疗监测员和现场研究者的判断,针对其他与恩诺单抗维多汀相关的毒性,允许患者内剂量减少或中断。根据每个患者的情况,可以允许针对毒性,包括DLT,减少剂量。DLT评估期是第一个治疗周期。在DLT评估期内经历DLT的患者不应接受进一步治疗,除非证明具有临床益处并且毒性得到充分控制,并获得医疗监测员的批准。后续剂量水平将由医疗监测员与现场研究者讨论后确定;观察到的AE的类型和严重程度将考虑在内,以指

导决策。

[1003] 如果医疗监测员和现场研究者确定需要中断恩诺单抗维多汀的剂量,则也必须中断所有第1天帕博利珠单抗的剂量,并且可能持续长达3周(1个周期)。

[1004] 对于之前未减少剂量并对治疗有反应的患者,如果患者的毒性不需要永久停药,则剂量中断可为在医疗监测员的批准下剂量中断超过3周。在剂量延迟期间,患者不能接受其他研究性药物、放射疗法(除对有症状且未进展的非靶骨病变进行姑息放射疗法外)或全身抗肿瘤疗法。如果在第1天给药后出现需要延迟给药的毒性,并且在第8天给药(最多第10天)之前未消退,则必须跳过第8天的恩诺单抗维多汀施用,而非延迟。如果患者因毒性而减少剂量,但毒性随后消退,则患者可按照医疗监测员和现场研究者的决定,以原来的剂量恢复治疗。如果剂量中断,反应评估时间表不会调整,仍从第1周期第1天开始计算。

[1005] 除了治疗相关的AE之外,其他情况也允许中断剂量(恩诺单抗维多汀或帕博利珠单抗),例如医疗/手术事件或与研究疗法无关的后勤原因。除非与资助者另有讨论,否则参与者应在预定的中断后3周内重新开始研究疗法。中断的原因应记录在患者的研究记录中。

[1006] 关于输注反应的管理建议,参见章节6.1.6.4(i)。关于高血糖的管理建议,参见章节6.1.6.4(iv)。关于皮疹管理建议,参见章节6.1.6.4(v)。

[1007] 在EV+Pembro臂中,经历仅归因于帕博利珠单抗的不可接受毒性的患者可永久停止使用帕博利珠单抗,并继续接受恩诺单抗维多汀单一疗法,直到放射学证实疾病进展、不可接受的毒性、研究者决定、撤回同意、开始后续抗癌疗法、妊娠或资助者终止研究。EV+Pembro臂中经历仅归因于恩诺单抗维多汀的毒性的患者可永久停止使用恩诺单抗维多汀,并继续接受帕博利珠单抗单一疗法(长达35个周期),直到疾病进展、不可接受的毒性、研究者决定、撤回同意、开始后续抗癌疗法、妊娠或资助者终止研究。

[1008] EV Mono臂中经历仅归因于恩诺单抗维多汀的不可接受的毒性的患者应停止使用研究药物。

[1009] 停止使用恩诺单抗维多汀治疗并继续使用帕博利珠单抗治疗的患者应返回诊所进行第8天和第15天的访诊(进行安全性实验室评估)。对于永久停止使用恩诺单抗维多汀治疗的患者,将不会收集第8天的生命体征。

[1010] (a)与肝脏安全有关的治疗中断建议

[1011] 在没有解释增强型LFT(例如病毒性肝炎、先前存在的肝病或急性肝病,或暴露于与肝脏损伤相关的其他剂)的情况下,可中断患者的研究治疗。研究者可判定,继续研究治疗不符合患者的最佳利益。

[1012] 如果出现以下情况,则应考虑中断治疗:

[1013] • ALT或天冬氨酸氨基转移酶(AST)>8×正常值上限(ULN)

[1014] • ALT或AST>5×ULN,超过2周

[1015] • ALT或AST>3×ULN和总胆红素>2×ULN或国际归一化比值(INR)>1.5(如果INR测试适用/予以评价)

[1016] • ALT或AST>3×ULN,出现暗示肝脏损伤(例如右上腹疼痛或触痛)和/或嗜酸性粒细胞增多(>5%)的症状

[1017] 这些治疗中断建议是基于FDA行业指南(Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation),2009年7月)。所述建议是对研究者的基本指导,其

基于药物开发中积累的临床经验,而非特指恩诺单抗维多汀的临床经验。

[1018] 关于针对ALT、AST或胆红素为2级或更高的患者的肝脏安全监测和评估标准建议,参见6.1.12。

[1019] iv)说明-帕博利珠单抗

[1020] 帕博利珠单抗是一种人源化单克隆抗体,它阻断PD-1与其配体PD-L1和PD-L2之间的相互作用。帕博利珠单抗是一种IgG4κIg,分子量约为149kDa。

[1021] 帕博利珠单抗注射液是一种无菌、不含防腐剂、透明至微乳白色、无色至微黄色的溶液,需要稀释才能进行IV输注。每瓶含有4mL溶液,其中含有100mg帕博利珠单抗。每1mL溶液含有25mg帕博利珠单抗,并在L-组氨酸(1.55mg)、聚山梨醇酯80(0.2mg)、蔗糖(70mg)和美国药典(USP)注射用水中配制。

[1022] v)剂量和施用

[1023] 对于EV+Pembro臂,在完成所有程序和评估后,在每个3周治疗周期的第1天并在完成恩诺单抗维多汀施用后约30分钟使用IV输注施用帕博利珠单抗。

[1024] 帕博利珠单抗以200mg的剂量使用约30分钟IV输注来施用。

[1025] 帕博利珠单抗总共施用达35个周期。

[1026] vi)与帕博利珠单抗相关的免疫介导的不良事件的剂量修正和毒性管理

[1027] 与帕博利珠单抗暴露相关的AE可能代表免疫病因。这些imAE可能出现在第一次给药后不久,或最后一次给药后数月,并且可能同时影响超过1个身体系统。因此,早期识别和开始治疗对于减少并发症至关重要。根据现有的临床研究数据,大多数imAE是可逆的,可以通过中断帕博利珠单抗、施用皮质类固醇和/或其他支持性护理来管理。对于疑似imAE,确保进行充分评估以确认病因或排除其他原因。可包括支气管镜检查、内窥镜检查、皮肤活检等其他程序或检查作为评估的一部分。根据imAE的严重程度,暂停或永久停用帕博利珠单抗,并施用皮质类固醇。表13提供了针对与帕博利珠单抗相关的imAE的剂量修正和毒性管理指南。

[1028]

表 13. 针对与帕博利珠单抗相关的免疫介导的不良事件的剂量修正和毒性管理指南。

一般说明：

1. 当 AE 改善至 1 级或以下时，应开始逐渐减少皮质类固醇，并继续逐渐减少至少 4 周。

2. 对于已暂停使用帕博利珠单抗的情况，在 AE 降到 1 级或 0 级并且皮质类固醇已逐渐减少后，可恢复使用帕博利珠单抗。如果 AE 在最后一次给药后 12 周内仍未消退，或皮质类固醇在 12 周内不能减少到每天≤10 mg 波尼松或等效药物，则应永久停止使用帕博利珠单抗。

3. 对于严重并且危及生命的 imAE，应首先开始 IV 皮质类固醇，然后口服类固醇。如果皮质类固醇无法控制 imAE，则应开始其他免疫抑制治疗。

免疫介导的 AE	**毒性级别或条件(NCI CTCAE 4.03 版)**	**对帕博利珠单抗采取的措施**	**使用皮质类固醇和/或其他疗法的 imAE 管理**	**监测和随访**
肺炎	2 级	暂停使用	施用皮质类固醇(初始剂量为 1-2 mg/kg 波尼松或等效药物)，然后逐渐减量	监测参与者是否出现肺炎的体征和症状 通过放射影像学检查评估疑似肺炎的参与者并开始皮质类固醇治疗 添加预防性抗生素以防机会性感染
	3 级或 4 级，或复发性 2 级	永久停止使用		
腹泻/结肠炎	2 级或 3 级	暂停使用	施用皮质类固醇(初始剂量为 1-2 mg/kg 波尼松或等效药物)，然后逐渐减量	监测参与者是否出现小肠结肠炎(即腹泻、腹痛、大便带血或粘液，伴或不伴发烧)以及肠穿孔(即腹膜炎体征和肠梗阻)的体征和症状。
	复发性 3 级或 4 级	永久停止使用		

[1029]

				具有≥2 级腹泻，疑似结肠炎的参与者应考虑进行胃肠道(GI)咨询并进行内窥镜检查以排除结肠炎。 应建议患有腹泻/结肠炎的参与者饮用大量的清澈液体。如果无法通过口服摄入足够的液体，则应通过 IV 输注补充液体和电解质。
AST/ALT 升高或胆红素增加	2 级	暂停使用	施用皮质类固醇(初始剂量为 0.5-1 mg/kg 泼尼松或等效药物)，然后逐渐减量	通过肝功能测试进行监测(考虑每周或更频繁地进行，直到肝酶值恢复到基线或稳定)
	3 级或 4 级	永久停止使用	施用皮质类固醇(初始剂量为 1-2 mg/kg 泼尼松或等效药物)，然后逐渐减量	
1 型糖尿病(T1DM)或高血糖症	新发 T1DM 或 3 级或 4 级高血糖症，伴有 β 细胞衰竭证据	暂停使用 [1]	对 T1DM 患者开始胰岛素替代疗法 对高血糖症患者施用抗高血糖药物	监测参与者是否出现高血糖症或糖尿病的其他体征和症状。 另参见章节 6.1.6.2(iii)(a)中

[1030]

				针对高血糖症的恩诺单抗维多汀剂量修正建议以及章节 6.1.6.4(iv)中针对高血糖症的建议管理
垂体炎	2 级	暂停使用	根据临床指示，施用皮质类固醇并开始激素替代治疗	监测垂体炎的体征和症状(包括垂体功能减退和肾上腺功能不全)
	3 级或 4 级	暂停使用或永久停止使用[1]		
甲状腺功能亢进	2 级	继续	酌情使用非选择性 β 受体阻滞剂(如普萘洛尔(propranolol))或硫酰胺类药物治疗	监测甲状腺病症的体征和症状
	3 级或 4 级	暂停使用或永久停止使用[1]		
甲状腺功能减退	2 级-4 级	继续	根据 SOC 开始甲状腺替代激素(如左旋甲状腺素(levothyroxine)或三碘甲状腺原氨酸(liothyronine))	监测甲状腺病症的体征和症状
肾炎和肾功能障碍	2 级	暂停使用	施用皮质类固醇(泼尼松 1-2 mg/kg 或等效药物)，然后逐渐减量。	监测肾功能变化
	3 级或 4 级	永久停止使用		
心肌炎	1 级	暂停使用	根据 AE 的严重程度施用皮质类固醇	确保充分评估以确认病因和/或排除其他原因
	2 级、3 级或 4 级	永久停止使用		
所有其他免疫介导的 AE	持续性 2 级	暂停使用	根据 AE 的严重程度施用皮质类固醇	确保充分评估以确认病因或排除其他原因
	3 级	暂停使用或停止使用[2]		
	4 级或复发性 3 级	永久停止使用		

[1031] 注意:按照临床实践建议,对非imAE进行适当管理。

[1032] AE＝不良事件;ALT＝丙氨酸氨基转移酶;AST＝天冬氨酸氨基转移酶;CTCAE＝美

国国家癌症研究所不良事件常用术语标准;DRESS＝伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药疹;GI＝胃肠道;IO＝免疫肿瘤学;ir＝免疫相关;IV＝静脉内;SJS＝史蒂文斯-约翰逊综合征;SOC＝标准护理;SJS＝史蒂文斯-约翰逊综合征;T1DM＝1型糖尿病;TEN＝中毒性表皮坏死松解症;ULN＝正常值上限。

[1033] [1]暂停使用或永久停止使用帕博利珠单抗由研究者或治疗医生决定。

[1034] [2]需要停药的事件包括但不限于:格林-巴利综合征(Guillain-Barre Syndrome)、脑炎、脊髓炎、DRESS、SJS、TEN和其他具有临床重要性的irAE(例如血管炎和硬化性胆管炎)。

[1035] vi)与帕博利珠单抗相关的输注反应的剂量修正和毒性管理

[1036] 帕博利珠单抗可能引起严重或危及生命的输注反应,包括严重的超敏反应或过敏反应。体征和症状通常在药物输注期间或之后不久出现,并且通常在输注完成后24小时内完全消退。表14提供了帕博利珠单抗相关输注反应的剂量修正和治疗指南。

[1037] 表14帕博利珠单抗输注反应的剂量修正及治疗指南

[1038]

NCI CTCAE 级别	治疗	后续给药的前驱用药
1 级 反应轻微；未指示中断输注；未指示干预	根据医学指示增加生命体征的监测，直到研究者认为参与者的医学状况稳定。	无
2 级 需要治疗或中断输注，但对对症治疗(如抗组胺药、NSAID、麻醉药、IV 输液)反应迅速；指示预防性用药≤24 小时。	**停止输注** 额外适当的医学疗法可包括但不限于： IV 输液 抗组胺药 NSAID 对乙酰氨基酚 麻醉药 根据医学指示增加生命体征的监测，直到研究者认为参与者的医学状况稳定。 如果停止药物输注后 1 小时内症状消退，则可以以原输注速度的 50%重新开始输注(例如，从 100 mL/h 降到 50 mL/h)。否则，将暂停给药直到症状消退，并且参与者应在下次预定剂量前进行前驱用药。 尽管进行了充分的前驱用药，但仍出现 2 级毒性的参与者应永久停止进一步的帕博利珠单抗治疗。	参与者可以在输注帕博利珠单抗前 1.5 小时(±30 分钟)进行前驱用药： 苯海拉明 50 mg PO (或等效剂量的抗组胺药)。 口服对乙酰氨基酚 500-1000 mg PO (或等效剂量的止痛药)。
3 级或 4 级 **3 级**	**停止输注** 额外适当的医学疗法可包括但不限于：	无后续给药

[1039]

持续时间长(即对对症用药和/或短暂中断输液没有迅速反应)；症状在最初改善后复发；因其他临床后遗症(如肾损害、肺浸润)需要住院治疗 **4 级** 危及生命；需要升压药或呼吸机支持	肾上腺素** IV 输液 抗组胺药 NSAID 对乙酰氨基酚 麻醉药 氧 升压药 皮质类固醇 根据医学指示增加生命体征的监测，直到研究者认为参与者的医学状况稳定。 可能需要住院治疗。 **如出现过敏反应，应立即使用肾上腺素。 参与者将永久停止进一步的帕博利珠单抗治疗。	

[1040] 床边应配备适当的复苏设备,并在药物施用期间随时有医生在场。关于进一步的信息,请参阅美国国家癌症研究所不良事件常用术语标准(NCICTCAE)4.03版,网址为ctep.cancer.gov。

[1041] NSAID=非文体抗炎药;PO=口服

[1042] vii.剂量中断

[1043] 如果医疗监测员和现场研究者确定需要中断帕博利珠单抗的剂量,则也必须中断所有第1天其他药物(恩诺单抗维多汀和/或化学疗法)的剂量,并且可能持续长达3周(1个周期)。

[1044] Viii.允许的其他帕博利珠单抗剂量中断

[1045] 除了治疗相关的AE之外的情况可能允许中断剂量(恩诺单抗维多汀和帕博利珠单抗),例如医疗/手术事件或与研究疗法无关的后勤原因。除非与资助者另有讨论,否则参与者应在预定的中断后3周内重新开始研究疗法。中断的原因应记录在患者的研究记录中。

[1046] 6.1.6.3伴随疗法

[1047] 记录从第1天(给药前)至安全性报告时间段(EOT访诊或最后一次研究治疗后的30天,以较晚者为准)的所有伴随药物和血液制品。应记录从知情同意时针对研究方案相关的AE所给与的任何伴随药物。

[1048] (i)必需的伴随疗法

[1049] 不存在必需的伴随疗法。

[1050] (ii)允许的伴随疗法

[1051] 在研究治疗期间,在局部晚期/转移性情况下允许对未进展的非靶骨病变进行姑息放射疗法,并且不被视为后续抗癌疗法(参见章节6.1.6.3(iii)中有关靶病变的指导)。

[1052] 允许使用止吐药。作为SOC的一部分,允许使用胰岛素。允许根据章节6.1.6.4使用针对IRR的前驱用药;但是,不得在第1周期第1天的研究治疗之前施用预防性前驱用药来预防IRR。

[1053] 对于正接受伴随恩诺单抗维多汀服用的强CYP3A4抑制剂或P-糖蛋白(P-gp)抑制剂的患者,应监测其不良反应。

[1054] 允许用疫苗进行常规预防;但是在研究期间不得使用减毒活疫苗治疗患者。

[1055] 以下适用于EV+Pembro臂:经医疗监测员批准,可以同时使用剂量≤10毫克/天的长期泼尼松(或等效药物)来管理已有疾病。根据医学指示,在与医疗监测员讨论后,允许在有限的持续时间内使用较高剂量的泼尼松(或等效药物)来治疗研究期间出现急性疾患。在没有活动性自身免疫性疾病的情况下,允许长期使用吸入或局部类固醇。

[1056] 对于EV Mono臂,可根据临床指示使用类固醇。

[1057] (iii)受禁的伴随疗法

[1058] 排除标准中明确禁止的用药或疫苗接种不得在正在进行的试验期间使用。如果在试验期间临床指示有任何明确禁止的用药或疫苗接种,则可能需要中断试验疗法或疫苗接种。研究者应该与医疗监测员讨论与此有关的任何问题。任何支持性疗法或疫苗接种的最终决定依赖于研究者和/或参与者的主治医师。然而,是否继续让参与者接受研究治疗的决定需要研究者、资助者和参与者的相互同意。

[1059] 下面列出了研究过程中伴随疗法或疫苗接种的具体限制:

[1060] • 抗肿瘤全身化学疗法或生物疗法。

[1061] • 本方案中未指定的免疫疗法。

[1062] • 本方案中未指定的化学疗法。

[1063] • 除帕博利珠单抗或恩诺单抗维多汀之外的其他研究药物。

[1064] • 放射疗法(注意:研究者可自行决定允许在局部晚期/转移性情况下对有症状的非靶骨病变进行放射疗法。)

[1065] • 在研究治疗第一次给药前的30天内以及参与研究期间接种活疫苗。活疫苗的实例包括但不限于以下疫苗:麻疹、腮腺炎、风疹、水痘/带状疱疹、黄热病、狂犬病、BCG和伤寒疫苗。注射用的季节性流感疫苗一般为灭活病毒疫苗,是允许的;但鼻内流感疫苗(如FluMist)是减毒活疫苗,不允许使用。

[1066] • 吡格列酮(Pioglitazone)。

[1067] 在研究者评估下需要使用上述任何治疗进行临床管理的参与者应退出研究。

[1068] 6.1.6.4不良反应的管理

[1069] (i)输注反应的管理-恩诺单抗维多汀

[1070] 在研究治疗输注期间,可能会发生IRR。输注应在配备适当设备和人员的场所施用,以便在过敏发生时对其进行管理。在整个研究过程中,应根据机构标准给与符合最佳患者照护的所有支持性措施。支持性措施可包括施用针对IRR的药物。

[1071] 根据下文所述允许针对IRR的前驱用药;但是,不得在第1周期第1天的研究治疗之前施用预防性前驱用药来预防IRR。可向已经历IRR的患者进行前驱用药以便后续输注。前驱用药可包括止痛药(例如对乙酰氨基酚或等效药物)、抗组胺药(例如苯海拉明盐酸盐(diphenhydraminehydrochloride)),和在每次恩诺单抗维多汀输注之前大约30至60分钟

或根据机构标准施用的皮质类固醇。如果患者在前驱用药的背景中经历了IRR,则在下一次计划剂量之前,就继续治疗与医疗监测员讨论。

[1072] 如果发生过敏,则应立即且永久地中断研究治疗施用。

[1073] (ii)输注反应的管理-帕博利珠单抗

[1074] 关于输注反应的管理,参见上表13。

[1075] (iii)帕博利珠单抗的支持治疗指南

[1076] 参与者应该接受治疗研究者认为必要的适当支持性护理措施。章节6.1.6.2和表12概述了针对具有潜在免疫病因的AE的管理建议的支持性护理措施以及剂量修正指南。在适当情况下,这些指南包括使用口服或IV皮质类固醇治疗,以及(如果施用皮质类固醇后症状没有改善)使用额外的抗炎剂。注意,可能需要进行几个过程的类固醇减量,因为减少类固醇剂量时症状可能恶化。对于每种病症,都应该尝试排除其他原因,例如转移性疾病或细菌或病毒感染,这些可能需要额外的支持性护理。当研究者确定事件与帕博利珠单抗相关时,打算应用治疗指南。

[1077] 注意:如果在事件评估后,确定其与帕博利珠单抗无关,则研究者无需遵循治疗指导。有关剂量修正和支持性护理的指导,请参阅章节6.1.6.2中的表12。

[1078] 作为事件评估的一部分,可能需要执行例如支气管镜检查、内窥镜检查或皮肤照相等条件性程序。

[1079] (iv)高血糖管理

[1080] 研究者应监测血糖水平,并且如果观察到高血糖的任何症状,则建议执行其他评估,包括对感染进行彻底评估。另外,如果使用类固醇治疗任何其他疾患,则需要对血糖水平进行其他监测。如果观察到血糖水平升高,则应根据当地SOC治疗患者并且可考虑转诊到内分泌科。

[1081] 患者,尤其是有糖尿病或高血糖病史或正在发生的糖尿病或高血糖的患者,如果其葡萄糖水平变得难以控制或如果其经历了暗示高血糖的症状如尿频、口渴加剧、视力模糊、疲劳和头痛,则建议立即告知其医师。

[1082] 在基线时HbA1c升高(≥6.5%)的进入研究的受试者应在第1周期期间转诊到适当的提供者进行葡萄糖管理。在每次给药之前应检查血糖并且血糖＞250mg/dL时,应停止给药。一旦患者的血糖改善至≤250mg/dL并且患者在临床上和代谢上稳定,则可继续给药。作为SOC的一部分,允许使用胰岛素。血糖＞500mg/dL被认为与恩诺单抗维多汀有关,则需要中断药物并对高血糖进行全面评估以确定潜在诊断。一旦高血糖/血糖升高改善至≤250mg/dL,可在与医疗监测员协商后在密切监测下恢复给药。如果患者经历了新发糖尿病,则对患者评价一组代谢指标(metabolic panel)、尿液酮类、HbA1c、C肽,以评估在与CPI组合的背景下的新发1型糖尿病。

[1083] (v)与恩诺单抗维多汀相关的皮疹管理

[1084] 恩诺单抗维多汀是一种针对连接蛋白-4的抗体药物偶联物。连接蛋白-4是一种在尿道上皮癌中高度表达的细胞粘附分子。正常组织中也表达低至中等水平的连接蛋白-4,包括皮肤角质形成细胞、汗腺和毛囊;因此,皮肤反应是预期事件。因此,皮肤反应是所有恩诺单抗维多汀临床研究中关注的AE。

[1085] 在接受恩诺单抗维多汀的15名患者中发现了严重皮肤不良反应的报告,其中一些

患者甚至死亡。这些反应主要发生在治疗的第一个周期。这些病例中报告的AE包括史蒂文斯-约翰逊综合征(SJS)(5例)、水疱(3例)、大疱性皮炎(3例)、对称性药物相关性间擦疹和屈侧皮疹(SDRIFE;2例),以及剥脱性皮炎、剥脱性皮疹、表皮坏死、口咽部起泡、口腔炎和中毒性表皮坏死松解症(TEN)各1例。

[1086] 在恩诺单抗维多汀尿道上皮癌单一疗法研究中,749名受试者中有11名(1.5%)报告了严重皮肤不良反应的SAE,包括大疱性皮炎(0.4%)、药疹(0.4%)、水疱(0.1%)、结膜炎(0.1%)、SJS(0.1%)、口腔炎(0.1%)和毒性皮疹(0.1%)。

[1087] 如果受试者出现皮肤反应、口腔粘膜和眼部异常(包括粘膜炎或结膜炎)的体征和症状,应建议其立即联系研究者。从第一个周期开始并在整个治疗过程中,密切监测受试者的皮肤反应。对于轻度至中度的皮肤反应,考虑适当的治疗,例如根据临床指示使用外用皮质类固醇和抗组胺药。对于恶化的2级皮疹或皮肤反应,考虑停止恩诺单抗维多汀。对于严重(3级)皮疹或皮肤反应或疑似SJS或TEN,停止恩诺单抗维多汀并考虑转诊接受专业护理。对于确诊为SJS或TEN或出现4级或复发性3级皮肤反应(如果有的话)的患者,永久中断恩诺单抗维多汀。

[1088] 对于恩诺单抗维多汀组合疗法,如果确定皮疹或皮肤反应与研究药物有关,但研究者无法区分与单个研究药物的相关性,则应对所有研究药物采取管理措施(即暂停或停止治疗)。

[1089] 6.1.6.5治疗依从性

[1090] 研究药物的施用将由现场研究者执行并且记录于源文件和CRF中。

[1091] 6.1.6.6治疗持续时间

[1092] EV+Pembro臂中的患者可能已经根据RECIST v1.1接受了超越疾病进展的治疗,前提是他们获得了临床益处,由所有以下定义:

[1093] • 经研究者评估,临床症状或功能状态改善。

[1094] • WHO或ECOG体能状态没有因疾病进展而下降。

[1095] • 没有明确的疾病进展的症状或体征(包括实验室值恶化)。

[1096] • 关键解剖部位(如CNS、脊髓压迫)没有疾病进展。

[1097] 6.1.7研究评估

[1098] 6.1.7.1筛选/基线评估

[1099] 本研究仅招募满足章节6.1.5中所说明的所有纳入和排除标准的患者。招募情况和日期记录于CRF中。

[1100] 患者病史包括对重要的既往病史、当前状况、先前恶性疾病的任何治疗和对先前治疗的反应,以及任何伴随药物的全面审查。

[1101] 6.1.7.2局部晚期或转移性尿道上皮癌

[1102] 所有患者在筛选时都需要获取新鲜肿瘤活检组织、收集存档肿瘤标本、进行全面的眼部检查、脑部扫描(优选钆造影MRI;优选成像方法参见章节6.1.13)、骨扫描、用于进行基线肿瘤成像的胸部、腹部和骨盆CT(利用IV造影)(如果造影剂有禁忌,请参阅当前图像采集指南(章节6.1.13)的优选扫描和造影选项)、乙肝表面抗原和抗乙肝核心抗体血清学、抗丙肝抗体血清学、利用反射显微镜分析的尿液分析、HbA1c和甲状腺功能测试。基线时需要进行INR/PT/PTT、妊娠测试(对于具有生育能力的女性,尿液或血清)、体检(包括体重)、收

集身高、生命体征、CBC及分类、血清化学组、CrCl和ECOG体能状态评估。对于患有NYHAIII级心力衰竭或有冠心病、心律失常或其他严重心脏病病史的受试者,需要在基线进行ECHO。

[1103] 6.1.7.3反应/功效评估

[1104] 在方案指定的时间点通过胸部、腹部和骨盆的CT(利用IV造影)来评估疾病。在整个研究过程中,患者必须使用相同的成像方法来评估以评估反应。如果造影剂有禁忌,请参阅当前图像采集指南(章节6.1.13)的优选扫描和造影选项。如果患者已知有疾病或者出现提示区域有疾病的新症状,则应扫描其他区域。如果在基线时已知存在无活动性脑转移,或者在整个研究过程中有临床指示,则在疾病评估时间点重复进行脑部扫描(筛选时需要)。如果在基线时鉴定骨转移,或者已知或怀疑有骨转移,则在反应评估时间点重复骨扫描(筛选时需要)。

[1105] CT/MRI扫描检测到的膀胱病变可能已被选为靶病变,前提是放射科医生认为病变在基线后时间点适合进行可重复测量,并且病变已在膀胱扩张充分的情况下进行测量。在整个研究治疗过程中应该使用相同的成像方式。

[1106] 如果提供了新获得的肿瘤病变核心或切除活检,则应该在活检后进行(或重复)基线成像,以确保准确评估肿瘤反应,如果该特定病变已被选为靶病变。

[1107] 按照RECIST 1.1版(Eisenhauer 2009)(表40)确认客观反应,并在首次记录反应后至少4周重复扫描(在4周至5周需要扫描),然后应按照原始时间表从第1周期第1天计时每9周(±7天)进行一次后续反应评估,直到第一次给药后1年,然后每12周(±7天)进行一次。每当怀疑疾病进展时,也应进行肿瘤成像。

[1108] 根据iRECIST指南(Seymour 2017)(章节6.1.15)接受治疗期间具有iUPD的EV+Pembro臂中的患者可继续接受研究治疗,直到研究者在iUPD后4至9周通过后续扫描确认iCPD。对于EV Mono臂的患者,研究者根据RECIST 1.1版的现场扫描评估作出治疗决策。

[1109] 因放射学证实的疾病进展或撤回同意以外的原因而停止研究治疗的患者继续接受反应评估,包括利用造影的CT扫描,按照原来时间表,从第1周期第1天开始计算,每9周(±7天)进行一次,直到第一次给药后1年,然后每12周(±7天)进行一次。一直进行扫描,直到研究者确定患者具有根据iRECIST指南(或EV Mono臂的RECIST 1.1版指南)通过放射学确认的疾病进展,开始后续抗癌疗法、死亡、研究结束或患者撤回同意(以先发生者为准)。抗肿瘤活性的确定是基于研究者确定的由RECIST 1.1版定义的确认的客观反应评估。研究者根据iRECIST指南(或EV Mono臂的RECIST 1.1版指南)的扫描现场评估做出治疗决策。每次评估均根据RECIST 1.1版或适用时根据iRECIST指南确定临床反应。每次评估都会确定CR、PR、SD或PD的临床反应。

[1110] 此外,在非预定时间点获得的图像(包括通过其他方式)也应提交给BICR。

[1111] 每12周(±7天)更新一次生存状况和后续抗癌疗法信息,直到死亡、撤回同意或研究结束(以先发生者为准)。

[1112] 必须提供患者的临床数据以供CRF来源验证。肿瘤图像被提交给独立审查机构进行阅读和分析。

[1113] 6.1.7.4药代动力学和免疫原性评估

[1114] 在整个研究期间,根据表14中提供的样品收集时间表收集血液样品以获得PK和ATA。使用经过验证或合格的测定法来测量血清或血浆中恩诺单抗维多汀ADC、TAb和MMAE的

浓度。收集PK样品并存档,以便对伴随药物水平或其他恩诺单抗维多汀相关物种(例如MMAE的循环代谢物)进行可能的分析。使用经过验证的测定法来测定血浆中恩诺单抗维多汀的ATA水平。收集帕博利珠单抗的PK和ATA样品并存档,以便对EV+Pembro臂进行可能后续分析。如果中断恩诺单抗维多汀或帕博利珠单抗输注,则不再需要收集相应的研究样品。如果某一时间点不再需要进行预期PK血液样品收集,则会通知站点。

[1115] 6.1.7.5生物标志物研究

[1116] 维多汀ADC的另一种作用机制可能涉及诱导免疫原性细胞死亡,从而改变肿瘤相关和外周免疫细胞的数量和活化状态(Cao 2018)。这些变化可能会增强帕博利珠单抗的活性。

[1117] 在方案指定的时间点(参见表15),收集用于探索性生物标志物分析的样品。不使用生物标志物评估进行患者选择。

[1118] 分析方法可包括免疫组织化学(IHC)、DNA和RNA的下一代测序(NGS)、T细胞受体β链测序、PCR、流式细胞术和免疫测定。

[1119] 所有患者都应提供档案组织样品或新获得的肿瘤病变核心或切除活检组织,以进行生物标志物分析。需要福尔马林固定石蜡包埋的肿瘤组织块。如果可用的话,需要在接受最近一次治疗后入组6个月内收集档案肿瘤组织。优选来自肿瘤组织(非骨部位)的芯针和切除活检。如果可行的话,可以提交肿瘤病变的新鲜基线芯针活检。如果临床上需要将活检作为SOC的一部分,则应提供组织用于生物标志物评估。

[1120] 在用恩诺单抗维多汀治疗之前和期间监测与反应、抗性或安全性观察相关的探索性、预测性和预后生物标志物。肿瘤组织中的生物标志物评估可能包括但不限于对恩诺单抗维多汀和其代谢物的测量,以及对肿瘤微环境(TME)和药物作用的表征。测定可包括但不限于IHC以及RNA和DNA的下一代测序。

[1121]

表 15. 药代动力学、免疫原性和生物标志物样品收集时间点-针对局部晚期或转移性尿道上皮癌

	研究日	时间	窗口	相对时间	血液							档案组织载片	新鲜组织块[F]
					恩诺单抗维多汀 PK	Pembro PK[G]	针对恩诺单抗维多汀的 ATA	针对 Pembro 的 ATA[G]	细胞因子	cfDNA		连接蛋白-4、TME、GE 剖析	连接蛋白-4、TME、GE 剖析
筛选	第-28 天至第 1 天	N/A	N/A	N/A								X^A	X^A
第 1 周期和第 2 周期	第 1 天	给药前	24 小时内	恩诺单抗维多汀输注开始	X	X	X	X	X	X			
		恩诺单抗维多汀 IV 输注结束	15 分钟内	恩诺单抗维多汀输注结束	X								
		pembro IV 输注结束	15 分钟内	pembro 输注结束		X							
	第 8 天	给药前	4 小时内	恩诺单抗维多汀输注开始	X				X^I	X^I			

[1122]

		恩诺单抗维多汀 IV 输注结束	15 分钟内	恩诺单抗维多汀输注结束	X							
	第 15 天至第 21 天	N/A	在第 2 周期给药前	恩诺单抗维多汀输注结束								X^G
所有其他周期	第 1 天	给药前	24 小时内	输注开始	X^B	X^B	X^B	X^B	X^C	X^H		
治疗结束(最后一次给药的 30-37 天内)		N/A	X	X	X	X	X	X	X			X^D

ATA=抗治疗抗体；cfDNA=游离 DNA；GE=基因表达；IV=静脉内；N/A=不适用；PBMC=外周血单个核细胞；PK=药代动力学；TME=肿瘤微环境。

注意：对于永久中断恩诺单抗维多汀或帕博利珠单抗的受试者，将不会收集 PK 样品。如果某一时间点不再需要进行预期 PK 血液样品收集，则会通知站点。

A 在入组 6 个月内和接受任何先前疗法后获取档案肿瘤组织或者如果可行的话，在接受研究治疗之前，需要新鲜获得的基线肿瘤标本。参见章节 6.1.7.6(ii)。

B 第 3 周期和第 4 周期以及此后的每个偶数周期，直到第 12 周期。

C 仅限第 3 周期和第 4 周期。

D 任选的肿瘤组织活检。

E 如果作为标准护理的一部分进行了非方案强制要求的其他组织活检，则可以提交组织进一步的生物标志物分析。

F 仅针对 EV+Pembro 臂收集了帕博利珠单抗的 PK。仅针对 EV+Pembro 臂收集了帕博利珠单抗的 ATA。

G 第 1 周期的新鲜组织活检收集是任选的。

[1123] H在每个3+周期的第1天收集cfDNA。

[1124] I第1个周期需要。

[1125] (i)血液中的生物标志物

[1126] 血液样品中的生物标志物评估可包括但不限于免疫功能标志物,包括免疫细胞亚群的丰度和表型、T细胞克隆性分析、细胞因子的丰度(例如炎症标志物或高血糖相关标志物)以及作为肿瘤反应或治疗抗性标志物的循环肿瘤DNA。这些评估与在恩诺单抗维多汀单一疗法试验中进行的类似评估进行比较,并可能为与恩诺单抗维多汀诱导的肿瘤细胞死亡和免疫检查点阻断相关的外周免疫系统激活状态的治疗相关变化提供深入了解。

[1127] (ii)肿瘤组织中的生物标志物

[1128] 为了了解肿瘤细胞和TME档案肿瘤切片、最后一次全身疗法后的肿瘤切片或新鲜活检以及任选的新鲜治疗活检中的反应、抗性和治疗引起的变化的可能标志物。如果作为标准护理的一部分进行非方案强制要求的活检,则要求任选提交组织样品。

[1129] 需要治疗前新鲜肿瘤活检组织,并且应在接受研究治疗前≤6个月内,但在完成最近的先前全身疗法后获取。或者,如果可用的话,提供大约20张<6个月的活检或切除载片。将档案肿瘤生物标志物(见下文)与新获得的治疗前肿瘤组织的肿瘤生物标志物进行比较,可以评估这些生物标志物的耐久性。

[1130] 与单独CPI相比,恩诺单抗维多汀与CPI的组合有望增强肿瘤早期的先天性抗肿瘤免疫反应以及随后的适应性抗肿瘤免疫反应。为了表征和关联肿瘤免疫微环境中的治疗相关变化与患者结果,需要在第1周期第15天至第21天之间对可接触肿瘤的患者进行治疗活检(根据研究者的意见)。治疗期间的活检在第2周期第1天给药之前进行,并且如果可能的话,应该从与治疗前活检相同的病变处获取新鲜活检。

[1131] 档案和新获得的肿瘤组织中的生物标志物评估可包括但不限于:

[1132] • 连接蛋白-4和PD-L1蛋白的肿瘤表达

[1133] • GE(例如连接蛋白-4、PD-1和PD-L1、药物转运蛋白(例如ABCB1/P-gp)、不同免疫亚群的特征)和疾病亚型标志物(例如TCGA亚型)的探索性分析

[1134] • 突变负荷和疾病相关的基因组变化(例如成纤维细胞生长因子受体异常)

[1135] • 肿瘤和肿瘤免疫微环境的蛋白质标志物(例如CD68、CD8、FOXP3、CD163)

[1136] 6.1.7.6生物样本库

[1137] 对于另外提供同意书的美国患者来说,去标识化、未使用的剩余血液和/或组织由资助者保留并用于将来的研究,包括(但不限于)评价新颖治疗剂的靶标、ADC敏感性和抗性机制的生物学,以及鉴定ADC的生物标志物。捐赠给将来研究用的血液、尿液和组织样品将保留长达25年的时间段。如果未另外提供同意书,则在研究完成之后毁坏任何剩余的生物样品。

[1138] 6.1.7.7患者报告结果(PRO):

[1139] 患者报告结果(PRO)评估包括EQ 5D-5L、EORTC QLQ-C30、BPI-SF和HRU评估(详情参见章节6.1.7.8(i)至6.1.7.8(iii))。PRO评估在给药前第1天完成,前3个周期每周一次(给药前的2天内),并且研究剩余治疗部分每个周期一次(给药前的2天内)。在给药访视日,评估应在给药前完成。每次随访和每次长期随访联系时都会进行PRO评估(见表16)。

[1140]

表 16 事件时间表

	天	筛选/基线		入组/随机分配	每个 3 周周期									EOT	随访	长期随访 CC	生存随访 CC
		第-28 天至第 1 天	第-7 天至第 1 天	第一次给药的 1 至 2 天内	第 1 天	第 2 天至第 4 天 A	第 8 天	第 9 天 A	第 10 天 A	第 11 天 A	第 15 天	第 15 天至第 21 天		最后一次给药的第 30 至第 37 天内 B			
	访诊窗口				±2 天 Z		+1 天				±1 天				±7 天	±7 天	±7 天
筛选/基线评估	纳入/排除，病史	X		不要收集信息													
	知情同意	X															
	获取并提交新鲜肿瘤活检组织	X C										X D	X E				
	启动存档肿瘤样本的收集 F	X															
	全面眼科检查 G	X												X			

[1141]

天	筛选/基线		入组/随机分配	每个3周周期									EOT	随访	长期随访[CC]	生存随访[CC]
	第-28天至第1天	第-7天至第1天	第一次给药的1至2天内	第1天	第2天至第4天[A]	第8天	第9天[A]	第10天[A]	第11天[A]	第15天	第15天至第21天		最后一次给药的第30天至第37天内[B]	每9周	每12周	每12周
访诊窗口				±2天[Z]		+1天				±1天				±7天	±7天	±7天
脑部扫描[G]	X										X[W]		X[W]	X[W]		
骨扫描[G]	X										X[W]		X[W]	X[W]		
INR/PT/PTT		X														
乙肝表面抗原和抗乙肝核心抗体血清学	X															
抗丙肝抗体血清学	X															
HbA1c[S]	X															

[1142]

	天	筛选/基线		入组/随机分配	每个3周周期										EOT	随访	长期随访[CC]	生存随访[CC]
		第-28天至第1天	第-7天至第1天	第一次给药的1至2天内	第1天	第2天至第4天[A]	第8天	第9天[A]	第10天[A]	第11天[A]	第15天	第15天至第21天			最后一次给药的第30天至第37天内[B]	每9周	每12周	每12周
	访诊窗口				±2天[Z]		+1天				±1天					±7天	±7天	±7天
	利用反射显微镜分析的尿液分析	X																
	妊娠测试(尿液或血清；仅用于具有生育能力的女性)[FF]		X[V]		X										X			
安全性评估	体检(包括体重)		X		$X^{H,Y}$										X	X^{I}		
	身高		X															

[1143]

天	筛选/基线		入组/随机分配	每个 3 周周期									EOT	随访	长期随访[CC]	生存随访[CC]
	第-28 天至第 1 天	第-7 天至第 1 天	第一次给药的 1 至 2 天内	第 1 天	第 2 天至第 4 天[A]	第 8 天	第 9 天[A]	第 10 天[A]	第 11 天[A]	第 15 天	第 15 天至第 21 天		最后一次给药的第 30 天至第 37 天内[B]	每 9 周	每 12 周	每 12 周
访诊窗口				±2 天[Z]		+1 天				±1 天				±7 天	±7 天	±7 天
生命体征		X		X[H,Y]		X[Y]							X			
CBC 及分类[JT]		X		X[H,Y]		X[Y]				X			X			
血清化学组[JT]		X		X[H,X,Y]		X[X,Y]				X			X			
CrCl		X														
甲状腺功能测试	X			X[H,Y]												
ECOG 体能状态		X		X[H,Y]									X	X[I]		
ECG[K]		X											X			
经胸 ECHO[T,EE]		X														

[1144]

天	筛选/基线		入组/随机分配	每个 3 周周期								EOT	随访	长期随访[CC]	生存随访[CC]
	第-28 天至第 1 天	第-7 天至第 1 天	第一次给药的 1 至 2 天内	第 1 天	第 2 天至第 4 天[A]	第 8 天	第 9 天[A]	第 10 天[A]	第 11 天[A]	第 15 天	第 15 天至第 21 天	最后一次给药的第 30 天至第 37 天内[B]	每 9 周	每 12 周	每 12 周
访诊窗口				±2 天[Z]		+1 天				±1 天			±7 天	±7 天	±7 天
裂隙灯检查												X^{R}			
伴随药物	与研究程序相关[L]			从第 1 天(给药前)至最后一次给药后 30 天(AE)或 90 天(与帕博利珠单抗相关的 SAE)或 EOT 访诊(以较晚者为准)进行收集。对于 AECI，可跟踪 AE 和伴随用药，直到 AE 消退、恢复到基线或退出研究(以较晚者为准)。										
不良事件收集															
患者报告结果评估 生活质量(QOL)、疼痛和 HRU 评估[BB]				X^{BB}		X				X		X	X	X	X

[1145]

	天	筛选/基线		入组/随机分配	每个3周周期										EOT	随访	长期随访[CC]	生存随访[CC]
		第-28天至第1天	第-7天至第1天	第一次给药的1至2天内	第1天	第2天至第4天[A]	第8天	第9天[A]	第10天[A]	第11天[A]	第15天	第15天至第21天	最后一次给药的第30天至第37天内[B]	每9周	每12周	每12周
	访诊窗口				±2天[Z]		+1天				±1天			±7天	±7天	±7天
治疗[DD]	恩诺单抗维多汀施用[U]				X		X									
	帕博利珠单抗				X^{M}											
PK/免疫原性/生物标志物	血液、组织样品收集	关于样品收集详情，参见PK、ATA和生物标志物表[A]														
反应评估	成像[N]	X										X^{O}	X^{P}	X^{LO}		
	生存状况														X^{Q}	X^{Q}
随机分配[AA]				X^{AA}												

A PK、ATA和生物标志物取样参见表15。

B 在开始非方案治疗之前应该进行EOT评估。如果EOT评估在最后一次研究治疗后的30天之前完成，则在患者最后一次研究治疗后的30-37天进行电话筛选,以确保AE概况没有发生变化。

[1146] C应在接受研究治疗前≤6个月内但在完成最近的先前全身疗法后获取治疗前新

鲜肿瘤活检组织

[1147] D对于有可接触肿瘤的患者(根据研究者的意见),仅在第1周期的第15天至第21天(必须在第2周期第1天给药之前)之间收集所需的治疗活检。如果可能的话,应该从与治疗前活检相同的病变处获得新鲜活检。

[1148] E在EOT时收集任选活检。如果可能的话,应该从与治疗前活检相同的病变处获得新鲜活检。

[1149] F入组后6个月内和接受任何先前疗法后获得的侵袭性肿瘤组织(来自原发部位或转移部位)或新获得的基线肿瘤样本。必须有样品可供参与研究。优选肿瘤块。如果没有肿瘤块,也可以使用载片。无需重新治疗。

[1150] G筛选时需要进行脑部扫描和骨扫描。在整个研究过程中根据临床指示进行重复。

[1151] H如果基线评估在1天内进行,则第1周期不需要。

[1152] I因根据iRECIST指南(Seymour 2017)(章节6.1.15)通过放射学确认的疾病进展以外的原因而停止研究治疗的患者,应按照原计划每9周(±1周)进行一次体检、ECOG和疾病评估,从第1周期第1天开始计算,直到第一次给药后1年,然后每12周(±1周)进行一次。一直进行扫描,直到研究者确定患者具有根据RECIST 1.1版(EVMono臂)或根据iRECIST(EV+Pembro臂)通过放射学确认的疾病进展,开始后续抗癌疗法、死亡、研究结束或患者撤回同意(以先发生者为准)。在研究治疗期间,对未进展的非靶病变进行的姑息放射疗法不被视为后续抗癌疗法;然而,对任何靶病变进行的放射疗法是后续抗癌疗法。研究者根据RECIST 1.1版(EV Mono臂)或iRECIST(EV+Pembro臂)的现场扫描评估做出治疗决策。

[1153] J根据临床指示,在第1周期的1天内确认有临床意义的异常实验室值。

[1154] K对所有患者进行标准基线/EOT ECG评估。

[1155] L从知情同意之时起。

[1156] M在EV+Pembro臂中,应在完成恩诺单抗维多汀施用(第1天)后约30分钟施用帕博利珠单抗。

[1157] N胸部、腹部和骨盆的计算机断层扫描(CT)(利用IV造影)。如果造影剂有禁忌,请参阅当前图像采集指南(章节6.1.13)的优选扫描和造影选项。如果患者已知有疾病或者出现提示区域有疾病的新症状,则应扫描其他区域。使用RECIST 1.1版(Eisenhauer 2009)(表40)和iRECIST指南(适用时)评价反应评估。主要分析基于RECIST 1.1版。对于EV+Pembro臂中的患者,反应的二次分析基于iRECIST指南。

[1158] O从第1周期的第1天起,每9周(±1周)进行一次反应评估。按照RECIST 1.1版确认客观反应,并在首次记录反应后至少4周重复扫描(在4周至5周需要扫描)。每当怀疑疾病进展时,也应进行肿瘤成像。EV+Pembro臂中根据iRECIST指南(Seymour 2017)(章节6.1.15)接受治疗的具有未确诊进展性疾病(iUPD)的患者可以继续接受研究治疗,直到研究者在iUPD后4至9周的后续反应扫描中确认进展(确诊进展性疾病[iCPD])。后续扫描将按照原计划每9周(±1周)进行一次,直到第一次给药后1年,然后每12周(±1周)进行一次。

[1159] P如果在EOT前＜4周内进行,则无需。

[1160] Q按照RECIST 1.1版指南,在通过放射学确认疾病进展后,每12周(±1周)联系患者了解生存状况、临床进展状况并收集后续抗癌治疗信息,直到死亡、研究结束或患者撤回同意(以先发生者为准)。

[1161] R仅研究期间出现角膜AE的患者有需要;必须在最后一次给药后≥4周进行。

[1162] S如果HbA1c升高(≥6.5%),则在第1周期内将患者转诊到适当的提供者进行葡萄糖管理。

[1163] T安全性实验室数据可已在给药前的1天内收集。

[1164] U恩诺单抗维多汀的剂量之间必须间隔至少1周。

[1165] V血清或尿液妊娠测试。基线评估从第一3天至第1天。

[1166] W如果在基线时已知存在无活动性脑转移,或者在整个研究过程中有临床指示,则应该在此时间点重复进行脑部扫描。如果在基线时鉴定骨转移,或者已知或怀疑有骨转移,或者在整个研究过程中有临床指征,则应该在此时间点重复骨扫描。

[1167] X给药前确认血糖＜250mg/dL。糖尿病患者必须在诊所接受检测,给药前血糖必须＜250mg/dL。允许使用胰岛素作为标准护理的一部分。

[1168] Y程序应在给药前进行。停止使用恩诺单抗维多汀治疗并继续使用帕博利珠单抗治疗的患者应返回诊所进行第8天和第15天的访诊(进行安全性实验室)。对于永久停止使用恩诺单抗维多汀治疗的患者,将不会收集第8天的生命体征。

[1169] Z窗口适用于第2+周期

[1170] AA随机分配在计划第一次给药后的1至2个工作日内进行。

[1171] BB患者报告结果(PRO)评估包括QoL量度,包括一般和肿瘤学特定的(分别为EQ 5D-5L和EORTC QLQ-C30),以及围绕疼痛的结果特定PRO(BPI-SF)和卫生资源利用率(HRU)评估。患者报告结果在给药前第1天的基线时进行,前3个周期每周一次(给药前的2天内),在研究剩余治疗部分每个周期一次(给药前的2天内),每次随访和每次长期随访联系时一次。如果访诊发生在评估窗口之外,评估仍然应该完成。C1D8至C3D15的访问窗口为-2天,C4+的访问窗口为-1天。

[1172] CC在开始后续抗癌疗法或在研究疗法期间或之后通过放射学确认疾病进展(通过研究者评估)后,根据机构指南经由成像对患者进行随访,但频率不得低于每12周一次,直到记录PFS2或患者开始另一种抗癌治疗(以先发生者为准)。所有后续抗癌疗法(包括PFS2进展日期)均记录在病例报告表(CRF)上。此外,EOT后每12周联系患者一次,了解其生存状况以及后续疗法期间或之后的临床进展状况。PFS2后,患者进入生存随访期,每12周(±1周)随访一次生存状况,直到死亡、研究结束或撤回同意(以先发生者为准)。

[1173] DD在研究药物施用之前审查所有当地实验室测试的结果,以确定是否继续给药或是否需要修正剂量。

[1174] EE对于患有NYHA III级心力衰竭或有冠心病、心律失常或其他严重心脏病病史的受试者,需要进行经胸超声心动图

[1175] FF血清或尿液妊娠测试。如果在7天内进行基线评估,则第1周期不需要。EOT后,每月(±1周)重复一次,持续6个月。可以在施用研究药物前的1天内进行妊娠测试。

[1176] 评估由患者在家中通过第一次门诊就诊时提供给每位患者的电子设备(优选报告媒介)完成。该设备具有预设提醒,以便患者在预定的时间点填写其评估。要求各站点通过在线门户监控患者对ePRO设备的依从性。仅当无法使用电子设备时,才可以纸质形式或由诊所工作人员通过电话(使用站点可得的已批准脚本)报告评估。当使用纸质或访谈方法时,会向患者提供在诊所就诊时、给药前和预定的时间点填写评估的说明。研究者或站点指

定人员应在收集评估数据时审查其是否正确完成。研究者或站点指定人员以及站点工作人员接受了有关如何使用PRO设备为每位患者提供支持的培训(如果无法使用电子设备,则仅提供纸质评估)。

[1177] (i)EORTC核心生活质量(QLQ-C-30)评估

[1178] EORTC核心生活质量(QLQ-C30)是为了测量与正参与临床试验的各种癌症患者相关的QoL方面而开发的(Aaronson 1993);(Sneeuw 1998)。核心仪器的现行版本(QLQ-C30,第3版)描绘在图4中,并且是由以下组成的30项评估:

[1179] • 5种功能域(身体、角色、认知、情感和社交);

[1180] • 3种症状量表(疲乏、疼痛、恶心和呕吐);

[1181] • 针对症状的单项(呼吸短促、食欲不振、睡眠障碍、便秘、腹泻)和疾病的财务影响;和

[1182] • 2个全局项(健康、总体QoL)。

[1183] 每个域的评分从0到100。对于整体健康状况/QoL和功能域评分,评分越高分别代表生活质量和功能越好。对于症状量表,评分越高代表症状越严重(参见图4)。

[1184] (ii)EuroQol-5维

[1185] EQ-5D是EuroQolGroup开发的标准化仪器,其用作健康结果的通用、基于偏好的量度。其适用于大范围的健康状况和治疗并且针对健康状态提供了简单的描述性概况和单一指标值。EQ-5D是功能和健康的5项自报告量度,它评估健康的5个维度,包括活动能力、自行照护、日常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁(参见图5)。每个维度包含3种程度(没有问题、一些/中度问题、极大问题)。独特的EQ-5D健康状态是根据5个维度中的每一者的1种程度的组合来定义。然后对5项的回答基于来源于通用群体样品的值转化成加权健康状态指数(效用评分)(Herdman2011)。健康效用评分介于0与1之间,其中0是死亡,1是完全健康。除了效用评分,该评估还记录了回答者在有竖直刻度(0至100)的视觉模拟量表上自评分的健康状态(参见图5)。

[1186] 6.1.7.8安全性评估

[1187] 本研究过程中的安全性评估由以下组成:AE(包括SAE)的监督和记录,伴随药物的记录,以及方案指定的体检结果、心脏监测和实验室测试的测量。如章节6.1.3和6.1.8.3中所述,安全性受到受限SMC的持续监测。

[1188] 所有与膀胱癌疾病治疗和研究中的AE相关的计划外实验室评估都应在计划外访诊中记录,并将实验室报告发送给中央实验室供应商。

[1189] (i)不良事件

[1190] (a)关于不良事件

[1191] 不良事件

[1192] 根据国际协调委员会(International Council for Harmonisation,ICH)E2A指南速报(Expedited Reporting)的定义和标准,以及美国联邦法规(CFR)21章312.32,研究性新药(IND)安全性报告,AE是施用药品的患者或临床研究受试者中发生的任何不良医学事件,其未必与该治疗有因果关系。

[1193] 当确定是否记录测试结果、医学状况或其他发生的AE和既往症CRF时,应考虑以下信息:

[1194] • 从知情同意书签署时至研究第1天的前一天,应只记录与研究方案相关的AE。方案相关的AE定义为因方案强制要求的程序而发生的不良医学事件。

[1195] • 应记录研究第1天存在的或给药前持续的所有医学状况。

[1196] • 应记录从研究第1天(给药前)至安全性报告期结束时的所有AE(不论是否与研究药物有关)。与任何程序(例如活检)相关而发生的并发症应记录为AE,无论该程序是否经方案强制要求。

[1197] • 在安全性报告期期间发生的医学状况和AE(包括严重程度、频率或特征)变化应予以记录。

[1198] • 一般来说,异常实验值不应记录为AE,除非其与临床体征或症状相关,需要干预,导致SAE,或导致研究终止或研究治疗中断/中止。当记录由实验室异常导致的AE时,应记录所产生的医学状况而非异常本身(例如记录"贫血",而非"低血红蛋白")。

[1199] 严重不良事件

[1200] 如果AE满足以下标准中的一者,则将其归类为SAE:

[1201] • 致死性:AE导致死亡

[1202] • 危及生命:AE将患者置于直接的死亡风险中。这一分类不适用于假设如果更严重则会引起死亡的AE。

[1203] • 住院:AE导致住院或延长现有住院患者的住院。根据这一标准,在研究中签署知情同意书或常规体检之前计划的为了选择性医学或手术程序或治疗的住院不是SAE。入住姑息治疗单位或临终关怀照护机构不视为住院。在临床试验期间未恶化的潜在癌症或研究目标疾病的治疗性、诊断性或手术程序的计划前住院无需记为SAE。

[1204] • 失能/无力:导致患者执行正常生命功能的能力出现持久性或显著失能或基本破坏的AE。

[1205] • 先天性异常或出生缺陷:在怀孕之前或妊娠期间暴露于分子或研究治疗方案的患者的孩子或胎儿出现的不良结果。

[1206] • 医学上显著:AE不满足上述标准中的任一者,但可能危及患者并且可能需要医疗或手术干预来预防上文所列的结果中的一者,或涉及疑似经由传染物药品传播。

[1207] 不良事件严重程度

[1208] AE严重程度应利用美国国家癌症研究所(National Cancer Institute)关于不良事件的常见术语标准(NCI CTCAE)4.03版分级。

[1209] 独立地评估AE严重程度和严重性。'严重程度'表征AE的强度。'严重性'是监管定义并且充当资助者定义监管报告义务的指导(参见上述SAE定义)。

[1210] 不良事件与研究治疗的关系

[1211] 每个AE与恩诺单抗维多汀和/或帕博利珠单抗和/或卡铂/顺铂/吉西他滨的关系应由研究者利用以下标准评价:

[1212] • 相关:有证据表明药物与AE之间存在因果关系,例如:

[1213] o不常见并且已知与药物暴露强烈相关的事件(例如血管性水肿、肝损伤、史蒂文斯-约翰逊综合征)发生一次

[1214] o通常与药物暴露无关、但在另一方面在暴露于药物的群体中不常见的事件(例如肌腱断裂)发生一次或多次

[1215] • 无关:AE的另一个原因似乎更合理(例如归因于潜在疾病或在研究群体中普遍发生),或对AE发生和研究治疗施用无法确定时间顺序,或因果关系被视为生物学上不可行的。

[1216] (b)引出和记录不良事件的程序

[1217] 适当时,研究者和研究人员通过将所有AE和SAE记录于CRF和/或SAE表格上来报告所有AE和SAE,不论其是否在患者问卷调查期间引出,在体检、实验室测试期间发现,和/或通过其他方式发现。

[1218] 引出不良事件

[1219] 每次研究访诊时应使用开放式或非导引式问卷调查方法来引出报告AE。

[1220] 记录不良事件

[1221] 以下信息应记录于AE和既往症CRF上:

[1222] • 包括发作和消退日期在内的说明

[1223] • 其是否符合SAE标准

[1224] • 严重程度

[1225] • 与研究治疗的关系或其他因果关系

[1226] • 结果

[1227] 针对体征或症状的诊断

[1228] 一般来说,优选对个别症状的列表使用统一诊断。如果体征和/或症状的每个分量是医学上确认的诊断分量(如标准医学教科书所证明),则应仅将症状分类纳入诊断。如果体征或症状的任何方面不符合经典的诊断模式,则个别症状作为单独的AE报告。

[1229] 本研究的重要例外是与研究药物输注相关的不良反应。对于IRR,NCICTCAE术语'输注相关反应'按照严重程度的总体水平(根据NCI CTCAE)来记录。另外,反应的每个体征或症状作为个别AE记录。如果多个体征或症状随着指定的输注相关事件一起发生,则每种体征或症状应分别根据其严重程度的水平来记录。

[1230] 记录严重不良事件

[1231] 对于SAE,将事件记录在CRF与SAE表格上。

[1232] 当记录SAE时,应考虑以下内容:

[1233] • 死亡是事件的结果。导致死亡的事件应记录并报告于SAE表格与CRF上。

[1234] • 对于住院、手术或诊断程序来说,引起手术或诊断程序的病痛应记录为SAE,而非程序自身。程序应作为响应于病痛而采取的一部分行动记于叙述内容中。

[1235] 潜在癌症进展

[1236] 由于潜在恶性肿瘤的进展作为功效变量进行评估,因此不应将其报告为AE或SAE。疾病进展的放射学迹象(例如"肿瘤进展"或"转移")不应报告为AE或SAE(这些数据在功效评估中捕获)。如果症状不能确定完全是由于潜在恶性肿瘤的进展所致,或者不符合所研究疾病的预期进展模式,则可以将疾病进展的临床症状和体征(例如'疲劳'、'呼吸困难')报告为AE或SAE;不要将疾病进展报告为AE术语。此外,应将潜在恶性肿瘤进展引起的并发症报告为AE或SAE。

[1237] 死亡是事件的结果。导致死亡的事件应记录并报告于SAE表格与CRF上。

[1238] 妊娠

[1239] 药物安全注意事项:对于从研究药物第一剂时直到研究药物最后一剂后的6个月发生的所有妊娠,包括男性研究患者伴侣发生的任何妊娠,均完成妊娠报告表格。如果估计的怀孕日期在男性患者第一剂研究药物之后,则报告男性患者伴侣中发生的妊娠。在意识到妊娠的48小时内向药物安全部门发送电子邮件或传真(参见SAE报告表上所指定的电子邮件或传真号码)。所有妊娠过程均需接受全程监测;所有围产期和新生儿结果均需报告。应对婴儿进行最少8周的跟踪。

[1240] CRF数据的收集:在研究药物最后一剂的30天内发生的所有妊娠(如上文所述)也将记录于AE和既往症CRF上。

[1241] 不论意外、治疗还是自发引起的流产都应作为SAE报告。如根据上述‘严重性’标准定义的先天性异常或出生缺陷应作为SAE报告。

[1242] 角膜不良事件

[1243] ≥2级的角膜溃烂或角膜炎AE应在各自的NCI CTCAE类别内分级。1级角膜溃烂或角膜炎AE应根据“眼病-其他,详细说明(Eye disorders-Other,specify)”标准分级。其他角膜AE应记录并且根据“眼病-其他,详细说明”标准分级。

[1244] 糖尿病和高血糖

[1245] 糖尿病分级应基于NCI CTCAE v4.03葡萄糖不耐受事件术语。高血糖的分级应基于NCI CTCAE v4.03高血糖事件术语。

[1246] 可能的肝源不良事件

[1247] 如果AE伴有LFT值(例如AST、ALT、胆红素等)升高或怀疑是由肝功能障碍引起,则关于肝脏异常监测和评估建议的详细信息参见章节6.1.12。关于与肝脏安全有关的治疗中断建议,参见章节6.1.6.2(iii)(a)。

[1248] 应谨慎地监测具有肝源AE并伴有LFT异常的患者。

[1249] (c)不良事件和严重不良事件报告期

[1250] 跟踪SAE,直到显著变化恢复到基线、事件稳定(恢复/消退)或研究者不再认为其具有临床意义,或者患者死亡或撤回同意。在安全性报告期内,跟踪所有非SAE。研究者尽力跟踪所有具有非严重AE的患者的结果。某些非严重的AESI可能会被跟踪直到消退、恢复到基线或研究结束,以较晚者为准。符合任何严重标准的AE的报告时间表在以下章节(d)(“严重不良事件需要立即报告”)中描述。

[1251] 所有AE和SAE(与帕博利珠单抗相关的SAE除外)的安全性报告期为研究第1天(给药前)至EOT访诊或最后一次研究治疗之后的30天,以较晚者为准。与帕博利珠单抗相关的SAE报告期为研究第1天(给药前)至EOT访诊或最后一次研究治疗之后的90天,以较晚者为准,或者如果参与者开始新的抗癌疗法,则为停止研究治疗之后的30天。从知情同意开始记录与研究方案相关的所有AE。所有在安全性报告期后发生的、且研究者认为与研究治疗相关的SAE也应报告给资助者。研究者尽力跟踪所有具有非严重AE的患者的结果。

[1252] (d)严重不良事件需要立即报告

[1253] 在观察到或获悉SAE的24小时内,研究者将事件报告给资助者,不论事件与研究治疗方案的关系如何。

[1254] 对于初始SAE报告,将可获得的病例详情记录在SAE表格上。最少应包括以下内容:

[1255] • 患者编号

[1256] • 事件发生日期

[1257] • 事件描述

[1258] • 研究者的因果关系评估

[1259] • 研究治疗(如果已知)

[1260] 完成的SAE表格和SAE传真封面在24小时内通过电子邮件或传真发送给资助者的药物安全部门。

[1261] 相关的随访信息一旦获得就立即提交给研究资助者。

[1262] (e)特别关注的不良事件

[1263] 选定的AE也称为AESI,必须向资助者报告。

[1264] 恩诺单抗维多汀

[1265] 可跟踪某些非严重AESI(包括收集伴随用药),直到消退、恢复到基线或患者退出研究(以较晚者为准)。

[1266] 处于此目的与恩诺单抗维多汀或恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合使用相关的AESI包括下列事件(*表示事件必须为≥2级或任何导致剂量修正的级别才被视为AESI):

[1267] • 皮疹

[1268] • 周围神经病变

[1269] • 角膜事件

[1270] • 高血糖症

[1271] • IRR

[1272] • imAE

[1273] o肺炎*

[1274] o腹泻*或结肠炎*

[1275] o肝炎或AST/ALT或总胆红素增加*

[1276] o内分泌病*(定义为垂体炎、肾上腺功能不全、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进)

[1277] o肾炎或急性肾衰竭

[1278] o心肌炎

[1279] o胰腺炎

[1280] o重症肌无力或综合征

[1281] o血管炎

[1282] o硬化性胆管炎

[1283] o符合免疫介导的作用机制的经研究者确认的imAE,需要使用全身皮质类固醇、其他免疫抑制剂或内分泌疗法治疗,并且没有明确的其他病因。

[1284] (f)需要立即报告的特别关注的不良事件

[1285] 从签署同意书开始到分配治疗的时间段内,任何患者发生的下列AESI或下列AESI的后续情况,如果导致患者被排除在试验之外,或者是方案规定的干预措施的结果,包括但不限于清除或停止常规疗法、饮食或程序,则必须在24小时内报告给资助者。

[1286] 从第1周期第1天开始到最后一次研究药物给药后的30天的时间段内,任何下列AESI或AESI的后续情况,无论是否与资助者的产品相关,都必须在24小时内通过电子媒介或纸质形式报告给资助者。电子报告程序可在EDC数据输入指南中找到。

[1287] 用于此目的的AESI包括:

[1288] • 资助者产品过量(对于恩诺单抗维多汀:定义为如果恩诺单抗维多汀过量＞10%,则站点应在意识到过量情况后立即通知资助者。应该密切监测患者的不良反应。应按照机构标准实施支持性护理(恩诺单抗维多汀),并且对于帕博利珠单抗:定义如下,帕博利珠单抗过量定义为帕博利珠单抗≥1000mg(剂量的5倍)。未获得关于帕博利珠单抗过量治疗的具体信息。如果发生过量的情况,则站点应在意识到过量情况后立即通知资助者。应该密切观察患者是否有中毒迹象。如果有临床指示(帕博利珠单.抗)并且与临床症状或异常实验室结果无关,则应提供适当的支持性治疗。

[1289] • LFT升高,但无法用章节6.1.6.2(iii)(a)定义的潜在肝病来解释。有关肝脏安全性监测和评估的额外建议可见章节6.1.12。

[1290] (f)生命体征

[1291] 进行生命体征测量,包括心率(bpm)、舒张压和收缩压(mmHg)和体温。记录生命体征值,并将任何与临床显著的异常生命体征相关的诊断记录为AE或预先存在的疾患。

[1292] (ii)临床实验室测试

[1293] 取样交给本地实验室。

[1294] 本地实验室测试包括用于研究合格性、评价安全性和做出临床决策的机构标准测试。在施用研究药物之前,必须审查所有的本地实验室结果,以确定是否继续给药或是否需要修正剂量。

[1295] 在研究过程中,本地实验室将在排定的时间点(参见表17)执行以下实验室评估以评价安全性:

[1296] • 血清化学组将包括以下测试:白蛋白、碱性磷酸酶、ALT、AST、碳酸氢盐、血尿素氮、钙、肌酐、氯化物、葡萄糖、乳酸脱氢酶、磷、钾、钠、总胆红素、淀粉酶、脂肪酶、尿酸和GFR。

[1297] o给药前确认血糖＜250mg/dL(参见章节6.1.6.4(iv))。糖尿病患者必须在诊所进行测试,给药前血糖必须＜250mg/dL。作为SOC的一部分,允许使用胰岛素。

[1298] • CBC及其分类将包括以下测试:白细胞计数及其五部分分类(中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞)、血小板计数、血红蛋白和血细胞比容。

[1299] • 按照机构标准确定的基线CrCl。

[1300] • 甲状腺功能测试,包括:

[1301] o三碘甲状腺原氨酸或游离三碘甲状腺原氨酸

[1302] o游离甲状腺素

[1303] o促甲状腺激素

[1304] • 标准尿液分析(使用反射显微镜检查)

[1305] • INR/PT/PTT

[1306] • 乙肝表面抗原和抗乙肝核心抗体血清学

[1307] • 抗丙肝抗体血清学。如果呈阳性,则随访并且进行聚合酶链反应/病毒载量测试。

[1308] • 对具有生育能力的女性进行血清或尿液β人绒毛膜促性腺激素妊娠测试。

[1309] • HbA1c。如果HbA1c升高(≥6.5%),则在第1周期期间将患者转诊到适当的提供

者进行葡萄糖管理。

[1310] (iii)包括体重在内的身体检查

[1311] 身体检查应包括评估以下身体部分/系统:皮肤、腹部、肢体、头部、心脏、肺、颈部和神经系统。身高仅在基线访诊时收集。在指定的时间点(参见表17)收集体重,并且如果适用的话,另外根据机构标准收集体重,但在EOT之后访诊时不需要收集体重。

[1312] (iv)ECOG体能状态

[1313] 在方案指定的时间点评价ECOG体能状态(参见表17)。

[1314] 表17体能状态量表转换

[1315]

卡氏(Karnofsky)		兰氏(Lansky)		ECOG	
百分比	描述	百分比	描述	评分	描述
100	正常，无不适，无疾病迹	100	完全活跃，正常。	0	正常活动。完全活跃，能不受限

[1316]

卡氏(Karnofsky)		兰氏(Lansky)		ECOG	
百分比	描述	百分比	描述	评分	描述
	象。				制地进行所有疾病前的表现。
90	能够进行正常活动；轻微的疾病体征或症状。	90	对剧烈体力活动有轻微限制。		
80	努力正常活动；一些疾病体征或症状。	80	活跃，但更容易疲劳。	1	有症状，但可以走动。剧烈体力活动受限，但能够走动并从事轻度或久坐的工作(例如，轻度家务、办公室工作)。
70	照顾自己，无法进行正常活动或从事积极的工作。	70	对游戏活动的限制更多，并且花费的时间更少。		
60	偶尔需要帮助，但能够照顾他/她的大部分需求。	60	四处走动，但很少进行主动玩耍；忙于较安静的活动。	2	在床上的时间<50%。能够走动并进行全部自我护理，但无法开展任何工作活动。醒来的时间约占 50%以上。
50	需要大量的帮助和频繁的医疗护理。	50	穿好衣服，但一天中大部分时间都躺着；不进行主动玩耍；能够参加所有安静的主动玩耍和活动。		
40	残疾，需要特殊照顾和帮助。	40	大部分时间躺在床上，参加安静的活动	3	在床上的时间>50%。仅能进行有限的自我护理，醒来的时间50%以上都只能躺在床上或坐在椅子上。
30	严重残疾，指示住院治疗。死亡并非迫在眉睫。	30	在床上，即使安静地玩耍也需要帮助。		
20	病情很严重，指示住院。死亡并非迫在眉睫。	20	经常睡觉，玩耍完全局限于非常被动的活动。	4	100%卧床不起。彻底失能。无法进行任何自我护理。完全局限于

[1317]

卡氏(Karnofsky)		兰氏(Lansky)		ECOG	
百分比	描述	百分比	描述	评分	描述
10	垂死，致命的进程正在迅速进展。	10	不玩，也不起床。		床上或椅子上。
0	死亡。	0	死亡。	5	死亡。

[1318] 心脏监测

[1319] 在基线和EOT访诊时进行ECG。如有临床指示,则应进行其他ECG。患者以仰卧姿势维持至少5分钟后,进行常规的12导联ECG。根据本协议第6号修正案和之前的修正案进行的所有ECG集中进行。根据本协议第7号修正案进行的所有ECG在当地进行。如果有可能,应在获得PK和生物标志物样品之前进行ECG评估。对于患有NYHA III级心力衰竭(参见章节6.1.11)或有冠心病、心律失常或其他严重心脏病病史的受试者,需要在基线进行ECHO。如有临床指示,未来的测试应该使用相同的方式。

[1320] (v)全面眼科检查

[1321] 患者在筛选时由合格的验光师或眼科医师进行全面眼科检查,包括(但不限于):视力、裂隙灯、眼压检查和散瞳眼底检查。后续眼科检查根据临床指示来进行。在研究期间,经历角膜AE的患者需要进行EOT裂隙灯检查。最后一剂后的至少4周必须进行EOT裂隙灯检查(只有研究期间经历角膜AE的患者需要)。

[1322] 6.1.7.9治疗后评估

[1323] (i)随访评估

[1324] 停止研究治疗的患者在EOT后每9周(±1周)接受一次体检、ECOG评估和反应评估,直到第一次给药后1年,然后每12周(±1周)接受一次。每个周期完成一次PRO评估(QLQ-C-30、EQ-5D-5L、BPI-SF、HRU)。一直进行扫描直到研究治疗期间或之后通过放射学确认的疾病进展(根据研究者确定的针对EV+Pembro臂的iRECIST指南;或根据针对EVMono臂的RECIST 1.1版)、开始后续抗癌疗法、患者死亡、研究结束或撤回同意(以先发生者为准)。在研究治疗期间,对未进展的非靶骨病变进行姑息放射疗法(只要靶病变不在放射范围内)不被视为后续抗癌疗法;然而,对任何靶病变进行的放射疗法均属于后续抗癌疗法。

[1325] (ii)长期随访评估

[1326] 在研究治疗期间或之后通过放射学确认PD并停止研究治疗后,每12周(±1周)联系患者一次,以获得有关后续抗癌疗法和生存状况的信息。继续长期随访直到患者死亡、研究结束或撤回同意(以先发生者为准)。

[1327] 在开始后续抗癌疗法或在研究治疗期间或之后根据RECIST 1.1版(EV Mono臂)或根据iRECIST(EV+Pembro臂)通过放射学确认疾病进展后,根据机构指南经由成像对患者进行随访,但频率不得低于每12周一次,直到记录PFS2或患者开始另一种抗癌治疗(以先发生者为准)。所有后续抗癌疗法(包括PFS2进展日期)均记录在CRF上。此外,EOT后每12周联系患者一次,了解其生存状况以及后续疗法期间或之后的临床进展状况。

[1328] PFS2后,患者进入生存随访期,每12周(±1周)随访一次生存状况,直到死亡、研究结束或撤回同意(以先发生者为准)。

[1329] 每个周期完成一次PRO评估(QLQ-C-30、EQ-5D-5L、BPI-SF、HRU)。

[1330] 6.1.7.10测量的适当性

[1331] 本试验中使用的安全性量度被视为评价研究药物的潜在副作用的标准程序。

[1332] 抗肿瘤活性的测定将基于经确认的根据RECIST 1.1版定义的客观反应评估(Eisenhauer 2009)(表40)并且对于EV+Pembro臂,研究者的治疗决策基于iRECIST指南(Seymour 2017)(章节6.1.15);或对于EV Mono臂,根据RECIST1.1版。RECIST标准被视为这类赘瘤的肿瘤学实践标准,并且该方案中的评估间隔适合疾病管理。iRECIST指南是新发布的标准,其用作本研究的探索性标准。这些指南考虑到,免疫治疗剂(例如帕博利珠单抗)可能会引起免疫细胞浸润,从而导致恶性病变的尺寸暂时增加,或使无法检测到的病变变得可检测到。指南在许多方面与RECIST 1.1版相同,但已进行调整,以解决肿瘤负荷增加或新病变出现不能反映真实肿瘤进展的情况。

[1333] 对于生物制剂,通常评估免疫原性;因此,将进行标准测试以检测针对恩诺单抗维多汀的特异性抗体的可能存在。

[1334] PK评估在临床研究中也很常见,有助于表征剂量暴露-反应关系。

[1335] 外周血样品中的探索性生物标志物测量能够与PK评估建立关联并且在临床研究中很常见。对治疗前肿瘤组织进行的评估同样常见。外周血与肿瘤生物标志物样品使用常用的标准测试加以评估。

[1336] 6.1.8数据分析方法

[1337] 6.1.8.1样本大小的确定

[1338] 约150名患者按1:1的比率随机分配接受恩诺单抗维多汀单一疗法(EVMono臂)或恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合(EV+Pembro臂)。

[1339] 样本大小不是基于正式假设检验的效能计算,而是基于95%CI表征的ORR估计值的精度来选择的。2个臂之间没有进行正式统计比较。

[1340] 对于每个臂75名患者的样本大小,假设ORR在50%与70%之间,双侧95%CI总结于下表18。

[1341] 表18双侧95%CI总结

[1342]

ORR	95%精确CI(n=75)
50%	(39%,62%)
60%	(48%,71%)
70%	(59%,81%)

[1343] 该研究招募总共约150名患者。

[1344] 6.1.8.2研究终,点定义

[1345] (i)客观反应率(ORR)

[1346] 主要终点是BICR的ORR。研究者评估的ORR是次要终点。

[1347] ORR定义为根据RECIST 1.1版(Eisenhauer 2009)确认CR或PR的患者比例(表40)。未进行至少2次(初始反应和确认扫描)基线后反应评估的患者被计为无反应者。

[1348] 对使用帕博利珠单抗的臂分析单独的ORR终点,该终点总结基于iRECIST指南确认CR或PR的患者比例。

[1349] (ii)反应持续时间(DOR)

[1350] 根据RECIST 1.1版,DOR定义为从首次记录客观反应(随后得到确认)到首次记录客观肿瘤进展或因任何原因死亡(以先到者为准)的时间。

[1351] BICR和研究者评估的DOR是次要终点。

[1352] 仅针对确认CR或PR的患者计算DOR。

[1353] DOR数据如下所述来审查:

[1354] • 在分析时没有PD并且仍在接受研究的患者将在最后一次记录没有PD的疾病评估日期进行审查;

[1355] • 在记录PD之前已开始接受研究治疗以外的其他抗癌疗法的患者将在开始新疗法之前的最后一次疾病评估日期进行审查;

[1356] • 在记录PD之前从研究中移除的患者将在最后一次记录没有PD的疾病评估日期进行审查。

[1357] 对于使用帕博利珠单抗的臂,根据iRECIST指南分析单独的DOR终点,其中根据iRECIST指南的DOR(iDOR)定义为从研究者评估首次记录客观反应(随后证实)到首次记录客观肿瘤进展(随后证实)或因任何原因死亡(以先到者为准)的时间。

[1358] (iii)疾病控制率(DCR)

[1359] DCR定义为根据RECIST 1.1版(Eisenhauer2009)的CR、PR或SD患者的比例(参见表40)。

[1360] BICR和研究者评估的DCR是次要终点。

[1361] 对于使用帕博利珠单抗的臂,根据iRECIST指南分析单独的DCR终点,其中iDCR定义为根据iRECIST指南的CR(iCR)+根据iRECIST指南的部分反应(iPR)+根据iRECIST指南的稳定疾病(iSD)。

[1362] (iv)研究疗法中的无进展生存期(PFS)

[1363] PFS定义为从开始研究治疗到根据RECIST 1.1版首次记录研究疗法期间或之后客观肿瘤进展或因任何原因死亡(以先到者为准)的时间。

[1364] BICR和研究者评估的PFS是次要终点。

[1365] 章节9.2.2中概述的针对DOR的相同审查规则适用于PFS。对于第一次给药后未进行肿瘤反应评估的患者在第1天审查其事件时间。

[1366] 对于使用帕博利珠单抗的臂,根据iRECIST指南分析单独的PFS终点,其中iPFS定义为从研究治疗开始到首次满足进展标准的日期(即iUPD日期)(前提是下次评估时确认iCPD)或因任何原因死亡(以先到者为准)的时间。

[1367] (v)总生存期

[1368] OS定义为从研究治疗开始到因任何原因死亡的日期的时间。OS是次要终点。

[1369] 6.1.8.3统计和分析计划

[1370] 下文所呈现的统计和分析计划对统计分析计划(statistical analysis plan,SAP)中所详述的更完整计划进行了概述。改变方案中所述的数据分析方法仅当其改变方案的主要特点时才需要修正方案。SAP将在数据库锁定之前完成。对最终SAP中所述方法的任何改变将在临床研究报告中描述并证明。

[1371] (i)总体考虑

[1372] 疾病反应根据RECIST 1.1版通过BICR以及通过研究者评估进行总结。此外,根据

iRECIST指南(Seymour 2017)(章节6.1.15)通过研究者评估总结EV+Pembro臂的疾病反应。

[1373] 一般来说,呈现描述性统计数据,包括连续变量的观察次数、平均值、标准偏差、中位数、最小值和最大值,以及分类变量的数目和每个类别百分比(非缺失值)。

[1374] 除非另外说明,否则将在双侧95%水平上计算CI。

[1375] 除非另外说明,否则将在双侧95%水平上计算CI。

[1376] 适用时,使用克洛珀-皮尔森方法计算反应率(例如ORR、DCR、pCRR和pDSR)的双侧95%精确CI(Clopper 1934)。

[1377] 关于时间对事件终点,使用卡普兰-梅尔方法(Kaplan-Meiermethod)估计中位生存时间;将基于互补对数-对数变换来计算相关95%CI(Collett 1994)。

[1378] 随机分配和盲法

[1379] 这是一项开放标签研究。

[1380] 大约150名患者根据以下分层因素以1:1的比率随机分配到EV Mono臂或EV+Pembro臂:是否存在肝转移,以及ECOG体能状态(0对1/2)。

[1381] EV Mono臂包括约75名患者。

[1382] EV+Pembro臂包括约75名患者。

[1383] 数据变换和推导

[1384] 除非计划分析章节另外说明,否则基于2个日期(例如开始日期和结束日期)的时间变量按照(结束日期-开始日期+1)计算(以天为单位)。

[1385] 除非分析计划中另外说明,否则所有分析中使用的基线值均为第一剂研究药物之前的最近非缺失测量值。

[1386] 分析集

[1387] 安全性分析集包括接受任何量研究药物(恩诺单抗维多汀或组合剂)的所有患者。安全性分析集用于所有安全分析。

[1388] 全分析集(FAS)包括参与研究并接受任何量研究药物(恩诺单抗维多汀或组合剂)的所有患者。FAS用于功效终点的分析。

[1389] 功效可评估分析集包括FAS中所有至少进行过2次基线后反应评估或因任何原因停止治疗的患者。功效可评估分析集用于功效终点的额外分析。

[1390] PK分析集包括接受恩诺单抗维多汀,从中收集至少1个血液样品并且测定恩诺单抗维多汀、MMAE或Tab浓度的所有患者。还须提供所有恩诺单抗维多汀、MMAE和Tab浓度的给药和样品收集时间的相应记录。PK分析集用于PK参数分析。

[1391] 患者的其他分析集可在SAP中定义。

[1392] 子组检查

[1393] 作为探索性分析,可对所选终点进行子组分析。

[1394] 子组可能包括以下内容:

[1395] • 年龄(<65岁,≥65岁)

[1396] • 性别(女、男)

[1397] • ECOG体能状态(0、1-2)

[1398] • 贝利蒙特风险评分(Bellmunt risk score)(0-1、≥2)

[1399] • 内脏转移与仅淋巴结疾病

[1400] • 基线时肝转移(是、否)

[1401] • PD-L1表达(CPS<10,≥10)

[1402] 分析时间选择

[1403] 根据已确认的ORR进行主要分析。

[1404] 可定义额外截止日期并且可锁定相应数据库以允许更精确地估计时间对事件终点。

[1405] (ii)患者分布

[1406] 将研究患者按分布情况的核算列成表格并且总结每个分析集中的患者数目。对于所有招募的患者,总结中断研究治疗的患者和退出研究的患者中断或退出的原因。

[1407] (iii)患者特征

[1408] 将研究患者按分布情况的人口统计核算列成表格并且总结每个分析集中的患者数目。对于所有招募的患者,总结中断研究治疗的患者和退出研究的患者中断或退出的原因。

[1409] (iv)功效分析

[1410] 功效终点的主要分析使用章节9.4.1.7定义的FAS进行分析。可以使用功效可评估分析集来呈现功效终点的补充分析。

[1411] 功效终点的主要分析使用章节6.1.7.11定义的FAS进行分析。可以使用功效可评估分析集来呈现功效终点的补充分析。

[1412] 主要终点是BICR的ORR。使用克洛珀-皮尔森方法按臂提供FAS群体的BICR观察到的ORR和95%CI。

[1413] 总结次要终点、通过研究者评估的ORR、通过BICR的DCR以及通过研究者评估的DCR的分析,并使用克洛珀-皮尔森方法(Clopper 1934)计算它们的精确双侧95%CI。

[1414] 其他次要终点,例如通过BICR的DOR、通过研究者评估的DOR、通过BICR的PFS、通过研究者评估的PFS、OS,是时间对事件终点,并且使用卡普兰-梅尔方法进行分析并提供卡普兰-梅尔图。有关审查算法的详情提供于SAP中。

[1415] 根据iRECIST指南(Seymour2017)(章节6.1.15),研究者对EV+Pembro臂的ORR、DCR、DOR和PFS进行评估,方法与上述类似。

[1416] 2个臂之间没有进行正式统计比较。

[1417] (v)药代动力学和ATA分析

[1418] 在每个PK取样时间点,通过描述性统计数据总结恩诺单抗维多汀ADC、MMAE和TAb浓度。PK参数(包括但不限于AUC、Cmax和Tmax)通过非房室分析进行估计并通过描述性统计数据进行总结。可探索PK与药效学终点、安全性或功效之间的关系。

[1419] 使用安全性分析集,按照访诊来总结ATA的发生率。

[1420] (vi)患者报告结果分析

[1421] 总结每次评估的完成率和依从率。对FAS群体进行PRO分析。如果计划进行任何其他分析,则会在补充SAP中详细说明。

[1422] (vii)生物标志物分析

[1423] 探索生物标志物参数(例如治疗前的值、相对于治疗前的绝对和相对变化)与功效、安全性和PK参数的关系。对确定感兴趣的关系和相关数据进行总结。这些分析的详情将

分别予以描述。

[1424] (viii)安全性分析

[1425] 安全性分析集将用于总结所有安全终点。

[1426] (a)暴露程度

[1427] 总结治疗持续时间、周期数目、总剂量和剂量强度。还以类似的方式总结了剂量修正。详情提供于SAP中。

[1428] (b)不良事件

[1429] AE综述将以下的发生率列成表格:所有AE、TEAE、治疗相关的AE、3级和更高级AE、SAE、治疗相关的SAE、死亡,和引起研究治疗中断的AE。如果AE是新近发生的或在研究治疗之后恶化,则定义为治疗后出现。

[1430] AE按医学监管活动词典(MedDRA)、优选术语、严重程度和与研究药物的关系列出和总结。如果1名患者中多次出现具有相同优选术语的相同AE,则该AE仅计为出现一次。AE的发生率按优选术语和队列列出。导致研究药物过早中断的AE将以相同方式总结和列举。

[1431] (c)死亡和严重不良事件

[1432] SAE以与所有AE相同的方式列出和总结。列出具有致死后果的事件。

[1433] (d)临床实验室结果

[1434] 可以通过访诊以图形方式呈现实验室值(例如化学、血液学和利用反射显微镜分析的尿液分析)。适当时,可按照排定的访诊将概述统计数据列成表格。根据NCI CTCAE 4.03版列出实验室值和级别并且当值处于正常参考范围外时加以标记。

[1435] (e)其他安全性分析

[1436] 生命体征

[1437] 可在适当情况下将总结统计数据以及相对于基线和/或从给药前到给药后的变化制成表格。

[1438] ECOG状态

[1439] 总结每次访诊时的ECOG状态。可将从基线到最好和最差的基线后评分的转变列成表格。

[1440] ECG

[1441] 可根据排定和非排定的每个ECG来总结ECG状态(正常、临床上显著异常或临床上不显著异常),并且可将相对于基线的转变列成表格。

[1442] 6.1.9研究结果

[1443] 本实施例描述的在不能接受基于顺铂的化学疗法的患有不可切除的局部晚期或转移性尿道上皮癌(1a/mUC)的患者中恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合作为一线治疗的1b/2期研究于2021年10月11日完成入组,有151名受试者入组。在该研究的EV+Pembro臂中接受任何量研究药物的受试者数量为76人。在该研究的EV Mono臂中接受任何量研究药物的受试者数量为73人。包括使用EV+pembro治疗的剂量递增/队列A(于2019年1月28日完成入组,有45名受试者入组,并且45名接受任何量的研究药物)的结果作为所指示的各种分析的比较。

[1444] 至于处置情况,如表19所示,疾病进展是停止治疗的最主要原因,其中25名受试者继续接受研究的EV+Pembro臂的治疗,并且8名受试者继续接受研究的EV Mono臂的治疗。

[1445] 表19

[1446]

	剂量递增/队列 A EV+pembro (N=45)	队列 K EV+pembro (N=77)[a]	队列 K EV Mono (N=74)[a]
接受任何量研究药物的受试者	45 (100.0)	76 (98.7)	73 (98.6)
接受治疗的受试者	0	25 (32.5)	8 (10.8)
停止治疗的受试者	45 (100.0)	51 (66.2)	65 (87.8)
停止治疗的主要原因			
疾病进展	19 (42.2)	33 (42.9)	40 (54.1)
不良事件	15 (33.3)	12 (15.6)	18 (24.3)
医生的决定	1 (2.2)	1 (1.3)	3 (4.1)
受试者的决定	9 (20.0)	4 (5.2)	3 (4.1)
其他	1 (2.2)	1 (1.3)	1 (1.4)
参与研究的受试者	18 (40.0)	54 (70.1)	46 (62.2)
未参与研究的受试者	27 (60.0)	23 (29.9)	28 (37.8)

[1447] [a]每个臂包括1名入组但从未接受过研究治疗的受试者

[1448] 至于人口统计学,如表20所示,人口统计学和基线疾病特征代表1L顺铂不适合的LA或mUC人群,其具有高度未满足的医疗需求。

[1449] 表20

[1450]

	剂量递增/队列 A EV+pembro (N=45)	队列 K EV+pembro (N=76)	队列 K EV Mono (N=73)
年龄(岁)			
中位数	69.0	71.0	74.0
最小值，最大值	51，90	51，91	56，89
年龄组			
≥75 岁	16 (35.6)	24 (31.6)	34 (46.6)
性别，n (%)			
男性	36 (80.0)	54 (71.1)	56 (76.7)
女性	9 (20.0)	22 (28.9)	17 (23.3)
种族，n (%)			
亚洲人	0	5 (6.6)	6 (8.2)
黑人或非裔美国人	1 (2.2)	5 (6.6)	5 (6.8)
白人	42 (93.3)	61 (80.3)	55 (75.3)
其他	1 (2.2)	1 (1.3)	0
未知或不可报告	1 (2.2)	4 (5.3)	7 (9.6)
地理区域，n (%)			
北美	45 (100.0)	73 (96.1)	66 (90.4)
欧洲	0	3 (3.9)	7 (9.6)

[1451] 至于基线特征,如表21所示,研究人群为老年人群,男性占多数,患有多种合并症,已知存在不良预后因素,代表了先前研究中顺铂不适合的人群。

[1452] 表21

[1453]

	剂量递增/队列 A EV+pembro (N=45)	队列 K EV+pembro (N=76)	队列 K EV Mono (N=73)
ECOG 体能状态，n (%)			
0	15 (33.3)	33 (43.4)	28 (38.4)
1	22 (48.9)	33 (43.4)	35 (47.9)
2	8 (17.8)	10 (13.2)	10 (13.7)
体重指数(kg/m^2)			
中位数	27.9	25.8	26.4
最小值，最大值	20，55	14，43	16，42
>=30 kg/m^2	11 (24.4)	20 (26.3)	16 (21.9)
根据 CrCL 评估的肾功能，n (%)			
正常：>=90 mL/min	9 (20.0)	9 (11.8)	4 (5.5)

[1454]

轻度下降：>=60 和<90 mL/min	12 (26.7)	14 (18.4)	13 (17.8)
中度下降：>=30 和<60 mL/min	23 (51.1)	50 (65.8)	53 (72.6)
严重下降：>=15 和<30 mL/min[a]	1 (2.2)	3 (3.9)	3 (4.1)
巴约林风险因素(Bajorin risk factor)，n (%) [b]			
0	16 (35.6)	25 (32.9)	26 (35.6)
1	29 (64.4)	51 (67.1)	47 (64.4)

[1455] [a]尽管根据研究药物第一次给药前最后一次测量计算出的基线CrCL低于30mL/min,但患者根据筛选访诊时的GFR符合纳入标准。

[1456] [b]巴约林风险因素包括内脏转移(骨、肺、肝)和ECOGPS>2。ECOGPS>2的受试者不符合研究资格

[1457] 关于基线疾病特征,如表22所示,研究人群代表其他临床试验中顺铂不适合的人群,且已知具有不良预后因素(例如肾功能不全、上尿道疾病、内脏疾病,包括肝转移)。

[1458]

表 22

	剂量递增/队列 A EV+pembro (N=45)	队列 K EV+pembro (N=76)	队列 K EV Mono (N=73)
PD-L1 表达，n (%)			
n	33	75	66
CPS ⩾10	15/33 (45.5)	31/75 (41.3)	28/66 (42.4)
CPS <10	18/33 (54.5)	44/75 (58.7)	38/66 (57.6)
从诊断 la/mUC 到入组的时间(月)			
中位数	1.84	1.38	1.58
最小值，最大值	0.3，15.2	0.4，34.8	0.5，86.3
当前疾病程度，n (%)			
局部晚期	0	3 (3.9)	1 (1.4)
转移性	45 (100.0)	73 (96.1)	72 (98.6)
原发肿瘤位置，n (%)			
上尿道	15 (33.3)	30 (39.5)	21 (28.8)
下尿道	30 (66.7)	46 (60.5)	51 (69.9)
两者	0	0	1 (1.4)
基线时转移性疾病部位[a]，n (%)			
骨	8 (17.8)	19 (25.0)	21 (28.8)
肝	14 (31.1)	13 (17.1)	13 (17.8)
肺	19 (42.2)	37 (48.7)	30 (41.1)

[1459]

转移类别，n (%)			
内脏转移	38 (84.4)	64 (84.2)	60 (82.2)
仅淋巴结	7 (15.6)	10 (13.2)	12 (16.4)

[a] 受试者可能在超过一个位置患有转移性疾病

[1460] 关于顺铂不适合的原因，如表23所示，顺铂不适合的人群定义明确。肾功能不全是顺铂不适合的最常见原因，其次是听力损失。

[1461] 表23

[1462]

	剂量递增/队列A EV+pembro (N=45)	队列K EV+pembro (N=76)	队列K EV Mono (N=73)
满足至少一项加尔斯基标准(Galsky criteria)的受试者[a]	44 (97.8)	76 (100.0)	72 (98.6)
CrCL <60 并且≥30 mL/min	25 (55.6)	48 (63.2)	44 (60.3)
ECOG PS 为 2	6 (13.3)	6 (7.9)	9 (12.3)
≥ 2 级听力损失	5 (11.1)	11 (14.5)	11 (15.1)
CrCL <60 并且≥30 mL/min 和 ECOG PS 为 2	2 (4.4)	4 (5.3)	1 (1.4)
CrCL <60 并且≥30 mL/min 和≥ 2 级听力损失	5 (11.1)	7 (9.2)	7 (9.6)
ECOG PS 为 2 和≥ 2 级听力损失	1 (2.2)	0	0
虽然不符合加尔斯基标准，但研究者认为受试者不适合顺铂[b]	1 (2.2)	0	1 (1.4)

[1463] a.顺铂不适合类别是互相排斥的。每名受试者只计算一次。在筛选/基线访诊时进行的评估用于分类。

[1464] b.队列A中的一名受试者因单肾而被研究者认为不适合顺铂,队列K(EVMono)中的1名受试者因年龄和1级听力损失而被研究者认为不适合顺铂。

[1465] 根据不知情的独立中心审查(BICR)(根据RECIST 1.1),队列K EV+pembro臂的总体反应率(ORR)为64.5%(95%CI:52.7%,75.1%),完全反应(CR)为10.5%,如表24所示。根据研究者评估的ORR与BICR评估一致。在队列KEV+pembro臂中,研究者和BICR之间的一致性为86.7%。

[1466] 表24

[1467]

	剂量递增/队列A EV+pembro (N=45)	队列K EV+pembro (N=76)	剂量递增/A/K EV+pembro (N=121)	队列K EV Mono (N=73)
最佳总体反应[a], n (%)				
完全反应(CR)	7 (15.6)	8 (10.5)	15 (12.4)	3 (4.1)
部分反应(PR)	26 (57.8)	41 (53.9)	67 (55.4)	30 (41.1)
疾病稳定(SD)	5 (11.1)	17 (22.4)	22 (18.2)	25 (34.2)
疾病进展(PD)	5 (11.1)	6 (7.9)	11 (9.1)	7 (9.6)

[1468]

	剂量递增/队列A EV+pembro (N=45)	队列K EV+pembro (N=76)	剂量递增/A/K EV+pembro (N=121)	队列K EV Mono (N=73)
不可评估(NE)	0	3 (3.9)	3 (2.5)	5 (6.8)
未评估	2 (4.4)	1 (1.3)	3 (2.5)	3 (4.1)
ORR (CR 或 PR)，n (%)[b]	33 (73.3)	49 (64.5)	82 (67.8)	33 (45.2)
95% CI	(58.1，85.4)	(52.7，75.1)	(58.7，76.0)	(33.5，57.3)
中位反应时间 (范围)	1.94 (1.1，13.2)	2.07 (1.1，6.6)	2.07 (1.1，13.2)	2.07 (1.9，15.4)

[1469] a.初次反应后≥4周通过重复扫描确认CR或PR。

[1470] b.确认ORR。

[1471] 表25显示了队列K EV+pembro臂和队列K EV单一疗法臂的并排比较,其包括上文表24中呈现的数据,以说明两臂之间的差异。如上所指示,队列KEV+pembro臂的ORR为64.5%(95%CI:52.7%、75.1%),完全反应(CR)为10.5%。相比之下,队列KEV单一疗法臂的ORR为45.2%(95%CI:33.5%、57.3%),完全反应(CR)为4.1%。

[1472] 表25

[1473]

	EV+P (N=76)	EV mono (N=73)
确认 ORR，% (95% CI)	64.5 (52.7，75.1)	45.2 (33.5，57.3)
根据 BICR 的最佳总体反应，%		
完全反应	10.5	4.1
部分反应	53.9	41.1
疾病稳定	22.4	34.2
疾病进展	7.9	9.6
不可评估	3.9	6.8
未评估	1.3	4.1
ORR 中位(范围)时间，月	2.1 (1.1，6.6)	2.1 (1.9，15.4)，
中位治疗持续时间(范围)，月	9.0 (0.6，26.1+)	5.5 (0.5，26.9+)
中位随访时间(95% CI)，月	14.8 (12.9，17.3)	15.0 (12.7，17.4)

[1474] 观察到靶病变的肿瘤显著缩小,其中通过不知情的独立中心审查,97.1%的可评估队列KEV+pembro受试者肿瘤缩小(参见图6)。

[1475] 图7展示了根据BICR的靶病变直径总和随时间推移相对于基线的变化百分比。在第一次评估(第9周+/-1周)时观察到85.7%的反应(参见图7)。中位反应时间为2.07个月(范围:1.1至6.6)。中位反应时间为2.07个月(范围:1.1至6.6)(参见图7)。

[1476] 在图8所示的队列K EV+pembro臂患者的ORR子组分析中,ORR在所有预先指定的子组中是一致的。无论基线时的PD-L1表达状态如何,均观察到反应。如上所示,队列K EV+pembro臂的ORR为64.5%(95%CI:52.7%、75.1%)。在肝转移患者中观察到53.8%的确认ORR。此外,所有子组的ORR点估计值均>50%。

[1477] 在图9所示的队列K EV单一疗法臂患者的ORR子组分析中,ORR在所有预先指定的子组中是一致的。无论基线时的PD-L1表达状态如何,均观察到反应。如上所示,队列K EV单一疗法臂的ORR为45.2%(95%CI:33.5%、57.3%)。在肝转移患者中观察到53.8%的确认ORR。

[1478] 图10展示了基线时连接蛋白-4表达的H-分数以及根据BICR的最佳总体反应。在94.6%具有足够组织可供检测的受试者的肿瘤组织中检测到了连接蛋白-4。无论基线时的连接蛋白-4表达如何,均可观察到活性。

[1479] 图11展示了基线时连接蛋白-4表达的H-分数和根据BICR的最佳总体反应。没有证据支持连接蛋白-4与研究治疗之间存在表达-反应关系(参见图11和表26)。在连接蛋白-4表达较低的患者中观察到反应。

[1480] 表26

[1481]

	N	平均值	STD	最小值	Q1	中位数	Q3	最大值
反应者	47	239.4	74.72	0	200.0	260.0	297.0	300
无反应者	27	222.8	98.15	0	155.0	270.0	300.0	300

[1482] 根据不知情的独立中心审查,队列K EV+pembro臂的中位DOR未达到(参见图12和表27)。84.2%和65.4%的反应者的DOR≥6个月和DOR≥12个月(参见图12和表27)。

[1483] 表27

[1484]

	剂量递增/队列A EV+pembro (N=45)	队列K EV+pembro (N=76)	队列K EV Mono (N=73)
反应者数量	33	49	33
事件数量	15	13	14
mDOR (95% CI),月	22.1 (8.38, -)	- (10.25, -)	13.2 (6.14, 15.97)
DOR ≥6 个月的%	74.1%	84.2%	71.2%
DOR ≥12 个月的%	63.9%	65.4%	56.3%

[1485] 根据不知情的独立中心审查,队列KEV+pembro臂的中位PFS未达到(参见图13和表28)。6个月时PFS为73.8%,12个月时PFS为55.1%(参见图13和表28)。

[1486] 表28

[1487]

	剂量递增/队列 A EV+pembro (N=45)	队列 K EV+pembro (N=76)	队列 K EV Mono (N=73)
事件数量	25	31	38
mPFS (95% CI)，月	12.7 (6.11，-)	- (8.31，-)	8.0 (6.05，10.35)
6 个月时的 PFS	72.4%	73.8%	64.2%
12 个月时的 PFS	55.0%	55.1%	35.8%

[1488] 根据本研究阶段的不知情的独立中心审查,队列KEV+pembro臂的中位OS为22.3个月(95%CI 19.09,-),其中6个月OS为88.2%,12个月OS为80.7%(参见图14和表29)。

[1489] 表29

[1490]

	剂量递增/队列 A EV+pembro (N=45)	队列 K EV+pembro (N=76)	队列 K EV Mono (N=73)
事件数量	22	20	26
mOS (95% CI)，月	26.1 (15.51，-)	22.3 (19.09，-)	21.7 (15.21，-)
6 个月时的 OS	95.4%	88.2%	83.6%
12 个月时的 OS	83.4%	80.7%	70.7%
中位随访时间(月)	44.7	14.8	15.0

[1491] 使用治疗持续时间作为暴露总结的参数,如表30所示,中位治疗持续时间为9.03个月,中位周期数为11(1,29)。队列K EV+Pembro臂中EV的相对剂量强度为77.23%。

[1492] 表30

[1493]

	剂量递增/队列 A EV+pembro (N=45)	队列 K EV+pembro (N=76)	队列 K EV Mono (N=73)
治疗持续时间(月)			
中位数	7.00	9.03	5.52
最小值，最大值	0.7，32.9	0.6，26.1	0.5，26.9
≥0 个月	45 (100.0)	76 (100.0)	73 (100.0)
≥1 个月	43 (95.6)	74 (97.4)	67 (91.8)
≥3 个月	38 (84.4)	65 (85.5)	52 (71.2)

[1494]

≥6 个月	29 (64.4)	52 (68.4)	35 (47.9)
≥12 个月	15 (33.3)	18 (23.7)	8 (11.0)
每名受试者的周期次数			
中位数	9.0	11.0	8.0
最小值，最大值	1，36	1，29	1，33
EV 的中位相对剂量强度	75.12%	77.23%	92.91%

[1495] 如表31所示,队列K的中位EV治疗暴露比剂量递增/队列A长。

[1496] 表31

[1497]

	剂量递增/队列 A EV+pembro (n=45) n (%)	**队列 K EV+pembro (n=76) n (%)**	**剂量递增 /A/K EV+pembro (n=121) n (%)**	**队列 K EV Mono (n=73) N (%)**
接受治疗的患者，n (%)	0	25 (32.5)	25 (20.5)	8 (10.8)
中位暴露时间(范围)，月				
EV 和/或 pembro	7.00 (0.7，32.9)	9.03 (0.6，26.1)	8.97 (0.6，32.9)	5.52 (0.5，26.9)
EV	6.44 (0.7，32.9)	7.05 (0.6，26.1)	6.90 (0.6，32.9)	5.52 (0.5，26.9)
pembro	6.47 (0.7，28.1)	7.13 (0.6，26.1)	6.90 (0.6，28.1)	-

[1498] 关于治疗中出现的不良事件的总体总结,安全概况是一致的、可管理的和可耐受的,如表32所示。

[1499] 表32

[1500]

	剂量递增/队列A EV+pembro (n=45) n (%)	队列K EV+pembro (n=76) n (%)	剂量递增/A/K EV+pembro (n=121) n (%)	队列K EV Mono (n=73) N (%)
TEAE	45 (100.0)	76 (100.0)	121 (100.0)	73 (100.0)
治疗相关 TEAE	43 (95.6)	76 (100.0)	119 (98.3)	68 (93.2)
3-5 级 TEAE	37 (82.2)	65 (85.5)	102 (84.3)	57 (78.1)
治疗相关 3-5 级 TEAE	29 (64.4)	48 (63.2)	77 (63.6)	35 (47.9)

[1501]

严重 TEAE	24 (53.3)	36 (47.4)	60 (49.6)	30 (41.1)
治疗相关严重 TEAE	7 (15.6)	18 (23.7)	25 (20.7)	11 (15.1)
导致死亡的 TEAE	2 (4.4)	5 (6.6)	7 (5.8)	5 (6.8)
导致死亡的治疗相关 TEAE	1 (2.2)	3 (3.9)	4 (3.3)	2 (2.7)
导致治疗停止的 TEAE				
仅 EV	8 (17.8)	19 (25.0)	27 (22.3)	18 (24.7)
仅 Pembro	7 (15.6)	17 (22.4)	24 (19.8)	-
EV 和 Pembro	9 (20.0)	6 (7.9)	15 (12.4)	-
EV 或 Pembro	21 (46.7)	38 (50.0)	59 (48.8)	18 (24.7)

[1502] 表33显示了≥20%的受试者中发生的最常见的治疗相关TEAE(所有级别)。队列KEV+Pembro臂组合中最常见的TEAE包括疲劳、周围感觉神经病变和脱发。

[1503] 表33

[1504]

优选术语	剂量递增/队列 A EV+pembro (n=45) n (%)	队列 K EV+pembro (n=76) n (%)	剂量递增 /A/K EV+pembro (n=121) n (%)	队列 K EV Mono (n=73) N (%)
总体	45 (100.0)	76 (100.0)	121 (100.0)	73 (100.0)
疲劳	27 (60.0)	46 (60.5)	73 (60.3)	36 (49.3)
周围感觉神经病变	26 (57.8)	40 (52.6)	66 (54.5)	33 (45.2)
脱发	25 (55.6)	37 (48.7)	62 (51.2)	29 (39.7)
体重减轻	17 (37.8)	41 (53.9)	58 (47.9)	29 (39.7)
斑丘疹-流行性	19 (42.2)	38 (50.0)	57 (47.1)	23 (31.5)
腹泻	23 (51.1)	31 (40.8)	54 (44.6)	30 (41.1)
瘙痒	19 (42.2)	30 (39.5)	49 (40.5)	23 (31.5)
食欲下降	20 (44.4)	26 (34.2)	46 (38.0)	39 (53.4)
恶心	18 (40.0)	25 (32.9)	43 (35.5)	29 (39.7)
味觉障碍	19 (42.2)	23 (30.3)	42 (34.7)	26 (35.6)
贫血	14 (31.1)	22 (28.9)	36 (29.8)	18 (24.7)
泌尿道感染	14 (31.1)	22 (28.9)	36 (29.8)	18 (24.7)
便秘	18 (40.0)	15 (19.7)	33 (27.3)	26 (35.6)
外周水肿	13 (28.9)	19 (25.0)	32 (26.4)	19 (26.0)
干眼	11 (24.4)	18 (23.7)	29 (24.0)	9 (12.3)
关节痛	13 (28.9)	14 (18.4)	27 (22.3)	14 (19.2)
头晕	12 (26.7)	15 (19.7)	27 (22.3)	10 (13.7)
皮肤干燥	13 (28.9)	12 (15.8)	25 (20.7)	18 (24.7)

[1505]

[1506] 关于发生在大于或等于5％的受试者中的≥3级的治疗相关TEAE,最常见的是贫血、斑丘疹-流行性、脂肪酶增加和泌尿道感染,如表34所示。

[1507] 表34

[1508]

优选术语	剂量递增/队列A EV+pembro (n=45) n (%)	队列K EV+pembro (n=76) n (%)	剂量递增/A/K EV+pembro (n=121) n (%)	队列K EV Mono (n=73) N (%)
总体	37 (82.2)	65 (85.5)	102 (84.3)	57 (78.1)
贫血	6 (13.3)	12 (15.8)	18 (14.9)	8 (11.0)
斑丘疹-流行性	5 (11.1)	13 (17.1)	18 (14.9)	1 (1.4)
脂肪酶增加	8 (17.8)	7 (9.2)	15 (12.4)	1 (1.4)
泌尿道感染	8 (17.8)	7 (9.2)	15 (12.4)	7 (9.6)
高血糖症	7 (15.6)	7 (9.2)	14 (11.6)	7 (9.6)
疲劳	6 (13.3)	7 (9.2)	13 (10.7)	6 (8.2)
中性粒细胞减少症	4 (8.9)	7 (9.2)	11 (9.1)	6 (8.2)
急性肾损伤	5 (11.1)	5 (6.6)	10 (8.3)	8 (11.0)
腹泻	2 (4.4)	6 (7.9)	8 (6.6)	5 (6.8)
血尿症	1 (2.2)	7 (9.2)	8 (6.6)	2 (2.7)
低钠血症	3 (6.7)	5 (6.6)	8 (6.6)	3 (4.1)
淀粉酶增加	4 (8.9)	3 (3.9)	7 (5.8)	1 (1.4)
慢性肾病	2 (4.4)	5 (6.6)	7 (5.8)	2 (2.7)
低血压	4 (8.9)	3 (3.9)	7 (5.8)	2 (2.7)
昏厥	3 (6.7)	4 (5.3)	7 (5.8)	2 (2.7)

[1509] 表35显示了发生在大于或等于3%的受试者中的严重不良事件(SAE)。

[1510]

表 35

优选术语	剂量递增/队列 A EV+pembro (n=45) n (%)		队列 K EV+pembro (n=76) n (%)		剂量递增/A/K EV+pembro (n=121) n (%)		队列 K EV Mono (n=73) N (%)	
	所有	相关	所有	相关	所有	相关	所有	相关
总体	24 (53.3)	7 (15.6)	36 (47.4)	18 (23.7)	60 (49.6)	25 (20.7)	30 (41.1)	11 (15.1)
急性肾损伤	5 (11.1)	1 (2.2)	4 (5.3)	1 (1.3)	9 (7.4)	2 (1.7)	6 (8.2)	0
泌尿道感染	4 (8.9)	0	4 (5.3)	0	8 (6.6)	0	5 (6.8)	0
尿脓毒症	3 (6.7)	0	3 (3.9)	0	6 (5.0)	0	0	0
血尿症	0	0	4 (5.3)	0	4 (3.3)	0	2 (2.7)	0
肺炎(Pneumonia)	2 (4.4)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	4 (3.3)	1 (0.8)	1 (1.4)	0
肺炎(Pneumonitis)	0	0	4 (5.3)	4 (5.3)	4 (3.3)	4 (3.3)	1 (1.4)	1 (1.4)
脓毒症	1 (2.2)	0	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (3.3)	1 (0.8)	3 (4.1)	0

[1511] 表36显示了导致死亡的TEAE。导致死亡的TEAE在很大程度上受到疾病进展、先前存在的合并症和/或高龄的影响。

[1512] 表36

[1513]

优选术语	剂量递增/队列 A EV+pembro (n=45) n (%)	队列 K EV+pembro (n=76) n (%)	剂量递增 /A/K EV+pembro (n=121) n (%)	队列 K EV Mono (n=73) N (%)
总体	2 (4.4)	5 (6.6)	7 (5.8)	5 (6.8)
心脏停搏	1 (2.2)	0	1 (0.8)	0
多器官功能障碍综合征	1 (2.2)	0	1 (0.8)	1 (1.4)
脑积水	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0
肺炎	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0
呼吸衰竭	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (1.4)
脓毒症	0	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (1.4)
脓毒性休克	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0
栓塞	0	0	0	1 (1.4)
肺脓毒症	0	0	0	1 (1.4)

[1514] 表37显示了剂量修正的总结。无论剂量如何修正,不同队列的EV+P组合中的相对剂量强度都是一致的。

[1515] 表37

[1516]

	剂量递增/队列 A EV+pembro (n=45) n (%)	队列 K EV+pembro (n=76) n (%)	剂量递增 /A/K EV+pembro (n=121) n (%)	队列 K EV Mono (n=73) N (%)
导致 EV 剂量减少的 TEAE	16 (35.6)	39 (51.3)	55 (45.5)	28 (38.4)
导致给药中断的 TEAE				
仅 EV	17 (37.8)	30 (39.5)	47 (38.8)	34 (46.6)
仅 Pembro	15 (33.3)	30 (39.5)	45 (37.2)	-
EV 和 Pembro	25 (55.6)	36 (47.4)	61 (50.4)	-
EV 或 Pembro	37 (82.2)	60 (78.9)	97 (80.2)	34 (46.6)
EV 的中位相对剂量强度	75.12%	77.23%	77.2%	92.91%

[1517] 表38显示了特别关注的EV不良事件(AESI)。

[1518] 表 38

	剂量递增/队列 A EV+pembro (n=45)		队列 K EV+pembro (n=76)		剂量递增/A/K EV+pembro (n=121)		队列 K EV Mono (n=73)	
	所有级别 n (%)	≥ 3 级 n (%)	所有级别 n (%)	≥ 3 级 n (%)	所有级别 n (%)	≥ 3 级 n (%)	所有级别 n (%)	≥ 3 级 n (%)
周围神经病变	28 (62.2)	2 (4.4)	49 (64.5)	2 (2.6)	77 (63.6)	4 (3.3)	43 (58.9)	3 (4.1)
皮肤反应	34 (75.6)	9 (20.0)	53 (69.7)	16 (21.1)	87 (71.9)	25 (20.7)	38 (52.1)	6 (8.2)
高血糖症	9 (20.0)	7 (15.6)	13 (17.1)	7 (9.2)	22 (18.2)	14 (11.6)	10 (13.7)	7 (9.6)
眼部病症	22 (48.9)	0	28 (36.8)	0	50 (41.3)	0	27 (37.0)	0
干眼	21 (46.7)	0	25 (32.9)	0	46 (38.0)	0	26 (35.6)	0
角膜病症	1 (2.2)	0	0	0	1 (0.8)	0	4 (5.5)	0
视力模糊	7 (15.6)	0	9 (11.8)	0	16 (13.2)	0	10 (13.7)	0
输注相关反应	3 (6.7)	1 (2.2)	4 (5.3)	0	7 (5.8)	1 (0.8)	4 (5.5)	0

[1519] 表39显示了帕博利珠单抗特别关注的不良事件(AEOSI)。EV+Pembro组合臂中的帕博利珠单抗AEOSI与帕博利珠单抗单一疗法中观察到的AEOSI大体一致。

[1520] 表 39

	剂量递增/队列 A EV+pembro (n=45)		队列 K EV+pembro (n=76)		剂量递增/A/K EV+pembro (n=121)	
	所有级别 n (%)	≥ 3 级 n (%)	所有级别 n (%)	≥ 3 级 n (%)	所有级别 n (%)	≥ 3 级 n (%)
肾上腺功能不全	1 (2.2)	0	3 (3.9)	0	4 (3.3)	0
结肠炎	3 (6.7)	1 (2.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	6 (5.0)	2 (1.7)
肝炎	0	0	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (1.7)	2 (1.7)
甲状腺功能亢进	2 (4.4)	0	3 (3.9)	0	5 (4.1)	0
垂体炎	1 (2.2)	0	1 (1.3)	0	2 (1.7)	0
甲状腺功能减退	3 (6.7)	0	10 (13.2)	0	13 (10.7)	0
输注反应	2 (4.4)	0	3 (3.9)	0	5 (4.1)	0
重症肌无力综合征	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (2.6)	2 (2.6)	3 (2.5)	3 (2.5)
心肌炎	1 (2.2)	0	1 (1.3)	0	2 (1.7)	0
肌炎	2 (4.4)	2 (4.4)	2 (2.6)	o	4 (3.3)	2 (1.7)
肾炎	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.7)	2 (1.7)
胰腺炎	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (1.7)	1 (0.8)
肺炎	4 (8.9)	1 (2.2)	7 (9.2)	4 (5.3)	11 (9.1)	5 (4.1)
严重皮肤反应	11 (24.4)	10 (22.2)	21 (27.6)	15 (19.7)	32 (26.4)	25 (20.7)
甲状腺炎	0	0	1 (1.3)	0	1 (0.8)	0

[1521] 皮肤反应(AESI)/严重皮肤反应(AEOSI)

[1522] 皮肤反应是恩诺单抗维多汀治疗和帕博利珠单抗治疗预计的重叠毒性。与帕博利

珠单抗单一疗法(KEYTRUDAUSPI)相比,在队列K的恩诺单抗维多汀加帕博利珠单抗组中观察到帕博利珠单抗AEOSI‘严重皮肤反应’的频率更高(27.6%)。与队列K的恩诺单抗维多汀单一疗法臂(52.1%)相比,恩诺单抗维多汀加帕博利珠单抗臂中观察到恩诺单抗维多汀AESI‘皮肤反应’的频率更高(69.7%)。

[1523] 临床结果总结

[1524] 功效

[1525] 恩诺单抗维多汀(EV)和帕博利珠单抗组合疗法为顺铂不适合的患者提供了具有临床意义的治疗选项。目前顺铂不适合的患者可用的选项有:(1)对于基于铂的化学疗法(4-6个周期)后病情得到控制的患者,选择吉西他滨/卡铂,之后进行阿维鲁单抗维持;(2)吉西他滨/卡铂;以及(3)对于PD-L1高表达者或铂不适合的患者,无论PD-L1状态如何,选择CPI单一疗法。无论连接蛋白-4和PD-L1的表达水平如何,EV和帕博利珠单抗组合疗法均表现出高度的益处,且反应快速而持久。例如,对于队列KEV+Pembro臂,观察到64.5%的高ORR,无论连接蛋白-4和PD-L1表达水平如何均具有活性。此外,与吉西他滨/卡铂的历史数据相比,反应率更为有利。EV与帕博利珠单抗组合疗法在不同患者子组(即PD-L1表达/肝转移/上尿道疾病等)中均表现出一致显著的功效。观察到具有临床意义的总体反应率。ORR估计值超过了历史基准(即吉西他滨/卡铂)。6个月的DOR率为84.2%,队列K中大多数反应者继续对研究治疗产生反应。观察到反应时间快,大多数反应(85.7%)在首次评估(约第9周)时出现。本研究中的DOR、PFS和OS令人鼓舞。此外,EV和帕博利珠单抗组合疗法比其单个组分表现出更大的活性。

[1526] 安全性

[1527] 对于主要是患有多种合并症的老年体弱人群来说,EV和帕博利珠单抗组合疗法的安全概况是可管理且可耐受的。EV和帕博利珠单抗组合疗法的安全概况与EV单一疗法和Pembro单一疗法的概况保持大体一致。关注的不良事件与之前报告的恩诺单抗维多汀和帕博利珠单抗单一疗法的关注的不良事件一致。停药率表明EV和帕博利珠单抗组合是可耐受的。剂量减少速率表明EV和帕博利珠单抗组合是可管理的。EV+Pembro中的EVAESI(例如周围神经病变、高血糖症、眼部病症和输注反应)与EV单一疗法一致。没有观察到新的安全问题。除严重的皮肤反应外,EV+Pembro中观察到的帕博利珠单抗AEOSI与帕博利珠单抗单一疗法中观察到的AEOSI一致。AEOSI通常是可管理的。没有观察到新的安全问题。皮肤反应/严重皮肤反应是恩诺单抗维多汀和帕博利珠单抗疗法预计的重叠毒性。治疗相关的死亡发生在老年体弱患者中,并因合并症而加剧。

[1528] 6.1.10术语缩写和描述列表

[1529]	ACS	美国癌症协会
[1530]	ADC	抗体药物偶联物
[1531]	AE	不良事件
[1532]	AESI	特别关注的不良事件
[1533]	ALT	丙氨酸氨基转移酶
[1534]	ANC	绝对中性粒细胞计数
[1535]	aPTT	活化部分凝血活酶时间
[1536]	ASCO	美国临床肿瘤学会

[1537]	AST	天冬氨酸氨基转移酶
[1538]	ASTRO	美国放射肿瘤学会
[1539]	ATA	抗治疗抗体
[1540]	AUA	美国泌尿协会
[1541]	AUC	曲线下面积
[1542]	BCG	卡介苗
[1543]	BICR	不知情的独立中心审查
[1544]	BPI-SF	简明疼痛量表简表
[1545]	BSA	体表面积
[1546]	卡铂	顺式-二氨(环丁烷-1,1-二甲酸)铂
[1547]	CBC	全血细胞计数
[1548]	cCR	临床完全反应
[1549]	CFR	联邦法规
[1550]	CI	置信区间
[1551]	顺铂	顺式-二氯二氨铂(II)
[1552]	CNS	中枢神经系统
[1553]	CPI	检查点抑制剂
[1554]	CR	完全反应
[1555]	CrCl	肌酐清除率
[1556]	CRF	病例报告表
[1557]	CPS	联合阳性分数
[1558]	CT	计算机断层扫描
[1559]	CTLA-4	细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白
[1560]	DE	DLT-可评估
[1561]	DCR	疾病控制率
[1562]	DFS	无病生存期
[1563]	DLT	剂量限制性毒性
[1564]	DOR	反应持续时间
[1565]	ECD	胞外结构域
[1566]	ECG	心电图
[1567]	ECHO	经胸超声心动图
[1568]	ECOG	东部肿瘤协作组
[1569]	eCRF	电子病例报告表
[1570]	EFS	无事件生存期
[1571]	ELISA	酶联免疫吸附测定
[1572]	EORTC	欧洲癌症研究与治疗组织
[1573]	EOT	治疗结束
[1574]	EQ-5D-5L	EuroQOl-5维
[1575]	EV	恩诺单抗维多汀

[1576]	EV Mono	恩诺单抗维多汀单一疗法
[1577]	EV+Pembro	恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合
[1578]	FAS	全分析集
[1579]	GE	基因表达
[1580]	GFR	肾小球滤过率
[1581]	HbA1c	血红蛋白A1c
[1582]	HIV	人类免疫缺陷病毒
[1583]	HRU	卫生资源利用率
[1584]	ICH	国际协调委员会
[1585]	iCPD	根据iRECIST指南证实疾病进展
[1586]	IEC	独立伦理委员会
[1587]	Ig	免疫球蛋白
[1588]	IHC	免疫组织化学
[1589]	imAE	免疫介导的不良事件
[1590]	IND	研究中的新药
[1591]	INR	国际归一化比值
[1592]	IRB	机构审查委员会
[1593]	iRECIST	针对免疫治疗剂的修改RECIST 1.1
[1594]	IRR	输注相关反应
[1595]	iUPD	未证实疾病进展(根据iRECIST指南)
[1596]	IV	静脉内
[1597]	la/mUC	局部晚期或转移性尿道上皮癌
[1598]	LFT	肝功能检查
[1599]	M-CAVI	甲氨蝶呤/卡铂/长春碱
[1600]	MDRD	肾脏疾病饮食调整
[1601]	MMAE	单甲基奥瑞他汀E
[1602]	MRI	磁共振成像
[1603]	MTD	最大耐受剂量
[1604]	MVAC	甲氨蝶呤、长春碱、多柔比星和顺铂
[1605]	NAC	新辅助化学疗法
[1606]	NCI CTCAE	美国国家癌症研究所关于不良事件的常见术语标准
[1607]	NGS	下一代测序
[1608]	NMIBC	非肌层浸润性膀胱癌
[1609]	NYHA	纽约心脏协会
[1610]	ORR	客观反应率
[1611]	OS	总生存期
[1612]	PBMC	外周血单个核细胞
[1613]	pCR	病理完全反应
[1614]	pCRR	病理完全反应率

[1615]	PD	疾病进展
[1616]	PD-1	程序性细胞死亡1
[1617]	PD-L1	程序性死亡-配体1
[1618]	PD-L2	程序性死亡-配体2
[1619]	pDS	病理降期
[1620]	pDSR	病理降期率
[1621]	Pembro	帕博利珠单抗
[1622]	PFS	无进展生存期
[1623]	PFS2	后续疗法的无进展生存期
[1624]	PK	药代动力学
[1625]	PLND	盆腔淋巴结清扫术
[1626]	PR	部分反应
[1627]	PRO	患者报告结果
[1628]	PSA	前列腺特异性抗原
[1629]	PT	凝血酶原时间
[1630]	PTT	部分凝血活酶时间
[1631]	QLQ-C30	核心QoL评估
[1632]	QoL	生活质量
[1633]	Q2W	每2周
[1634]	Q3W	每3周
[1635]	RC	根治性膀胱切除术
[1636]	RECIST	实体瘤反应评价标准版本
[1637]	SAE	严重不良事件
[1638]	SAP	统计分析计划
[1639]	SD	疾病稳定
[1640]	SDRIFE	对称性药物相关性间擦疹和屈侧皮疹
[1641]	SJS	史蒂文斯-约翰逊综合征
[1642]	SMC	安全监测委员会
[1643]	SOC	标准护理
[1644]	SUO	泌尿肿瘤学会
[1645]	Tab	总抗体
[1646]	T1DM	1型糖尿病
[1647]	TEAE	治疗中出现的不良事件
[1648]	TEN	中毒性表皮坏死松解症
[1649]	TME	肿瘤微环境
[1650]	ULN	正常值上限
[1651]	USP	美国药典

[1652] 表40 RECIST标准总结(1.1版)

[1653]

实体瘤反应评价标准*	
术语	定义
完全反应(CR)	所有靶病变消失。任何病理性淋巴结的短轴必须减小至< 10 mm。
部分反应(PR)	以基线和直径作为参考，靶病变的直径和减少≥30%。
疾病进展(PD)	以研究中最小的直径和(如果基线和是研究中最小的，则包括基线和)为参考，靶病变的直径和至少增加20%。除了相对增加20%之外，和还必须显示至少5 mm的绝对增加。出现一个或多个新病变也被认为是进展。
疾病稳定(SD)	以研究中的最小直径和作为参考，既没有足够的收缩符合PR要求，也没有足够的增加符合PD要求。
可测量的病变	必须通过CT/MRI扫描(CT切片厚度不大于5 mm)在至少1个维度上进行准确测量(记录测量平面上的最长直径)，最小尺寸为10 mm(最多5个病变，每个部位不超过2个，长轴至少为10 mm [或淋巴结病变的短轴至少为15 mm])。 通过CT/MRI扫描评估时，淋巴结短轴必须≥15 mm才被视为可测量。

[1654] 来自RECIST 1.1版(Eisenhauer 2009)。

[1655] 如果后续疾病评估(初次反应后至少4-5周)仍显示反应(CR或PR)，则认为已确认反应(CR或PR)。如果初始反应之后是SD，则如果SD之后是PR或CR，则认为已确认。例如，如果患者在第9周出现PR，在第14周出现SD，在第18周出现PR，则该PR被视为已确认。

[1656] 基线病变鉴定：当基线时存在超过一个可测量病变时，将代表所有受累器官的所有病变(最多五个病变(每个器官最多两个病变))鉴定为靶病变，并在基线时记录和测量。根据靶病变的大小(直径最长的病变)来选择靶病变，其应代表所有涉及的病变，此外还有自身可再现地重复测量的病变(不应选择骨病变作为靶病变)。有时，最大的病变可能不适合进行可再现测量，在这种情况下，应选择下一个可以进行可重复测量的最大病变。选择CT/MRI扫描中检测到的膀胱病变作为靶病变，前提是放射科医生认为病变在基线后时间点可进行可再现测量，并且病变在膀胱扩张充分的情况下进行测量。在整个研究治疗过程中应使用相同的成像方式。*被定义为可测量并且可被鉴定为靶病变的病理性淋巴结需满足通过CT或MRI扫描，短轴≥15mm的标准。所有其他病理性淋巴结(短轴≥10mm但＜15mm的淋巴结)被视为非靶病变。短轴＜10mm的淋巴结被视为非病理性的，不应记录或跟踪。所有其他病变(或疾病部位)，包括病理性淋巴结，都被鉴定为非靶病变，也应在基线记录。

[1657] 6.1.11纽约心脏协会分类

[1658] 规定心脏病患者体力活动的功能和治疗分类

[1659] I级：患者活动不受限制，进行日常活动时不会出现症状。

[1660] II级：患者活动受限轻度、轻微；休息或轻度运动感到舒适。

[1661] III级:患者活动明显受限;只有在休息时才会感到舒适。

[1662] IV级:患者应完全休息,只能卧床或坐在椅子上;任何体力活动都会带来不适,并且在休息时会出现症状。

[1663] 在线来源:http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp

[1664] 6.1.12肝脏安全性监测与评估

[1665] 以下建议源自美国食品和药品管理局(FoodandDrugAdministration,FDA)于2009年7月发布的标题为“Drug-Induced Liver Injury:Premarketing Clinical Evaluation”的行业指南。

[1666] 任何血清氨基转移酶升高至>3×正常值上限(ULN)或胆红素>2×ULN的患者均应进行肝酶的详细测试(至少包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素)。为了确认异常情况,应在收到测试结果通知后72小时内重复测试。

[1667] 肝脏异常描述:

[1668] 确诊的肝脏异常表征为中度和重度:

[1669] 中度:

[1670] • ALT或AST>3×ULN或总胆红素>2×ULN

[1671] 重度:

[1672] • ALT或AST>3×ULN并且总胆红素>2×ULN(*参见海氏定律(Hy's Law)定义)

[1673] • ALT或AST>8×ULN

[1674] • ALT或AST>5×ULN,超过2周

[1675] • ALT或AST>3×ULN并且国际归一化比值(INR)>1.5(如果INR测试适用/予以评价)

[1676] • ALT或AST>3×ULN,出现暗示肝脏损伤(例如右上腹疼痛或触痛)和/或嗜酸性粒细胞增多(>5%)的症状

[1677] 研究者可能会确定,除上述情况外,肝功能异常结果可能属于中度或重度异常,需要额外的监测和随访。

[1678] *海氏定律定义:由肝细胞损伤引起的药物性黄疸,如果没有明显的阻塞性因素,则不良结果发生率很高,死亡率(或移植)为10%至50%。海氏定律的2个“要求”是:1)有证据表明药物可导致肝细胞型损伤,一般表现为转氨酶升高超过3×ULN(“2×ULN升高在接受治疗和未接受治疗的患者中太常见,无法区分”)。2)胆红素升高(至少2×ULN)同时转氨酶升高至少3×ULN的情况,并且没有肝内或肝外胆红素阻塞(ALP升高)或吉尔伯特综合征的证据(Temple等人,Pharmacoepidemiol Drug Saf(2006);15(4):241-3.)。

[1679] 随访程序

[1680] 确诊的中度和重度肝功能异常应通过适当的专家会诊、详细的相关病史、体检和实验室测试来彻底表征。已确诊肝功能测试异常的患者应如下所述进行随访。

[1681] 确认中度异常的肝功能测试(LFT)应每周重复2至3次,如果异常情况稳定或已停止使用研究药物并且患者无症状,则应每周或更少次重复检查。

[1682] 在没有其他病因的情况下,如上所定义的重度肝功能异常可被视为重大医疗事

件,并可报告为SAE。应联系并告知资助者所有观察到可能由研究药物引起严重肝功能异常的患者。

[1683] 为了进一步评估异常的肝脏实验室发现,建议研究者:

[1684] • 获得更详细的症状史和先前或并发疾病史。应注意可能导致继发性肝脏异常的疾病和疾患,例如低血压事件和失代偿性心脏病。非酒精性脂肪性肝炎见于肥胖高脂蛋白血症和/或糖尿病患者,并且可能与氨基转移酶水平波动有关。

[1685] • 了解伴随用药史(包括非处方药、补充和替代药物)、饮酒史、娱乐性药物使用史和特殊饮食史

[1686] • 了解环境化学剂的接触史。

[1687] • 根据患者的病史,可能需要进行其他测试,包括:

[1688] o急性病毒性肝炎(甲、乙、丙、丁、戊型或其他传染性病原体),

[1689] o超声或其他成像,评估胆道疾病,

[1690] o其他实验室测试,包括国际归一化比值(INR)、直接胆红素。

[1691] • 考虑胃肠病学或肝病学会诊。

[1692] 由研究者决定进行额外的测试以进一步评估可能的病因。关于与肝脏安全有关的治疗中断建议,参见章节6.1.6.2(iii)(a)。

[1693] 6.1.13图像采集指南

[1694] 胸部-腹部-骨盆扫描(按以下优先降序进行):

[1695] 1.利用IV造影剂的胸部-腹部-骨盆CT

[1696] 2.不使用IV造影剂的胸部CT以及使用IV钆造影剂的腹部-骨盆MRI(若有碘造影剂的医学禁忌症)

[1697] 3.不使用IV造影剂的胸部CT以及不使用IV钆造影剂的腹部-骨盆MRI(若有碘造影剂和钆造影剂的医学禁忌症)

[1698] 4.使用IV钆造影剂的胸部-腹部和骨盆MRI

[1699] 5.不使用IV造影剂的胸部-腹部-骨盆CT(建议口服造影剂)(如果患者对碘造影剂和MRI扫描有禁忌症)

[1700] 脑部扫描(如果临床指示)(按优先降序进行):

[1701] 1.使用IV钆进行脑部MRI

[1702] 2.使用IV造影剂的脑部CT(如果有钆和/或MRI的医学禁忌症)

[1703] 3.未使用IV钆的脑部MRI(如果有钆的医学禁忌症)

[1704] 4.未使用IV造影剂的脑部CT(如果有钆的医学禁忌症)

[1705] CT口服造影剂

[1706] 1.射线不透剂(如碘和基于钡的剂)

[1707] 2.射线可透过剂(全脂牛奶、VoLumen®、水)

[1708] 重要:每位患者的所有成像访诊中,成像方式、解剖覆盖范围和采集参数应保持一致。

[1709] 6.1.14避孕指导

[1710] 就本指南的目的来说,如果符合患者的优选生活方式,完全禁欲是一种可接受的避孕方式。完全禁欲定义为从知情同意之时开始禁欲并持续整个研究直到全身暴露结束

(最后一剂研究药物后至少6个月)。

[1711] 可接受的高效避孕方法(预防受孕)

[1712] 具有生育能力或伴侣具有生育能力并且性生活方式可能导致怀孕的患者可以选择以下任意两种方法(请参阅下面可接受的组合):

[1713] • 激素(不包括仅含孕激素的避孕药;方法必须与抑制排卵有关),除非有禁忌症

[1714] • 失败率<1%的宫内节育器

[1715] • 输卵管结扎术

[1716] • 输精管切除术(手术日后至少90天,精液分析结果显示精子缺乏)

[1717] • 屏障法(含或不含杀精剂的男用或女用避孕套、含或不含杀精剂的宫颈帽、含或不含杀精剂的隔膜)

[1718] • 具有生育能力的人定义为任何出生时为女性、已经历月经初潮且未进行外科绝育手术(例如子宫切除术、双侧输卵管切除术、双侧卵巢切除术)或未完全绝经的人。绝经期的临床定义为出生时为女性的年龄超过45岁的人,在没有其他生物学、生理学或药理学原因的情况下,闭经12个月。

[1719] • 屏障避孕法只应与非屏障避孕法的高效避孕方法一起使用。单独的屏障方法(包括双重屏障方法)不被视为高效的避孕措施(参见不可接受的避孕方法)。

[1720] 可接受的避孕方法组合包括激素方法和输精管切除术、激素方法和屏障法、宫内节育器和输精管切除术、宫内节育器和屏障法、输卵管结扎术和输精管切除术以及输卵管结扎术和屏障法。

[1721] 防止二次接触精液的可接受方法如下:选项1-男用避孕套(含或不含杀精剂)和宫颈帽;以及选项2-男用避孕套(含或不含杀精剂)和隔膜。出生时为男性且与怀孕或哺乳期妇女发生性关系的受试者必须使用选项1或2中的避孕措施。

[1722] 不可接受的避孕方法包括定期禁欲、仅使用杀精剂、不使用方法、仅含孕激素的避孕药、体外射精、同时使用女用和男用避孕套、安全期避孕法和单独使用屏障法(包括双重屏障法)。

[1723] 6.1.15iRECIST:用于测试免疫治疗剂的试验中的反应标准指南

[1724] 还使用针对基于免疫的治疗剂的修改RECIST 1.1(iRECIST)指南(Seymour2017)来评估反应。免疫治疗剂可能会引起免疫细胞浸润,从而导致恶性病变的尺寸暂时增加,或使无法检测到的病变变得可检测到。该标准在许多方面与实体瘤反应评价标准(RECIST)1.1版相同,但已进行调整,以适应肿瘤负荷增加或新病变出现未反映真实肿瘤进展的情况。

[1725] 下面描述了主要的区别。所有使用iRECIST指南定义的反应都带有前缀。iRECIST时间点和最佳反应被分开记录。

[1726] 确认疾病进展

[1727] 与RECIST 1.1版不同,iRECIST指南要求确认进展,并使用术语iUPD(未确认的免疫进展性疾病)和iCPD(确认的免疫进展性疾病)。出于本次试验的目的,应在iUPD后至少4周、但不超过9周进行确认扫描。

[1728] 如果与上次评估相比,肿瘤负担进一步增加,且有以下一项或多项证据证明,则确认为iCPD:

[1729] • 肿瘤负荷持续增加(相对于iUPD),其中靶、非靶疾病或新病变的进展(相对于最低点)已符合RECIST 1.1版的定义

[1730] • 靶疾病进展恶化,总和的绝对值增加至少5mm

[1731] • 非目标疾病持续明确进展,并且肿瘤负荷增加

[1732] • 先前鉴定的新病变的尺寸增加(被视为靶新病变的病变总和的绝对值增加至少5mm)或额外的新病变。

[1733] • 之前未鉴定出进展的病变类型(靶病变和/或非靶病变和/或新病变)符合RECIST 1.1版标准,包括出现额外的新病变。

[1734] 如果在下次评估中未确认iiUPD,则分配适当的反应(如果仍然满足标准但没有恶化,则分配iUPD;或者,如果与基线相比满足那些标准,则分配iSD[免疫稳定疾病]、iPR[免疫部分反应]或iCR[免疫完全反应])。更多详情请参阅iRECIST指南(Seymour 2017)。

[1735] 新病变

[1736] 应使用RECIST 1.1版标准(最多5个病变,每个部位不超过2个,淋巴结病变长轴至少10mm或短轴至少15mm)对新病变进行评估和测量,并记录为新病变-靶(NLT)和新病变-非靶(NLNT),以便与基线靶病变和非靶病变明确区分。

[1737] 新病变可能满足NLT或NLNT的标准,从而驱动iUPD(或iCPD)。然而,靶病变的测量值不应包括在基线时鉴定的原始靶病变测量值的总和中。相反,这些测量值是在病例报告表中单独收集的。

[1738] 6.2实施例2-顺铂不适合的先前未接受过治疗的局部晚期或转移性尿道上皮癌(la/mUC)患者(Pts)中联合或不联合帕博利珠单抗(P)的恩诺单抗维多汀(EV);额外3个月的队列K随访数据

[1739] 6.2.1背景

[1740] 如上所论述,尽管有可用的治疗选项,但在一线背景下,顺铂不适合的患有局部晚期或转移性尿道上皮癌(la/mUC)的患者仍然存在很大未满足的需求。Gem-carbo(即吉西他滨和卡铂的组合),然后阿维鲁单抗维持只适用于基于铂的化学疗法后未出现进展的患者。PD-1/L1抑制剂单一疗法仅适用于精选的患者。

[1741] 在先前未治疗过的la/mUC患者中恩诺单抗维多汀(EV)+帕博利珠单抗(P)组合具有快速持久的反应(68%确认ORR[95%CI:58.7至76.0])(参见上文表24)和可管理的安全概况。

[1742] 在18个月的中位随访后,以下实施例是对实施例1中所示的EV-103队列K的结果的更新(即相对于实施例1的额外3个月的随访)。

[1743] 6.2.2EV-103队列K-尿道上皮癌患者中的开放标签、多队列1b/2期研究的一部分

[1744] EV的剂量为第1天和第8天1.25mg/kg IV,并且帕博利珠单抗(P)的剂量为每个3周周期的第1天200mg IV。主要终点是根据BICR通过RECIST v1.1确认的ORR。关键次要终点是通过研究者根据RECIST v1.1确认的ORR、通过BICR和通过研究者确认的DOR、DCR、PFS、OS、安全性/耐受性和实验室异常。

[1745] 样本大小基于95%CI表征的ORR估计值的精度。2个治疗臂之间没有进行正式的统计比较。

[1746] 分层因素是肝转移(存在/不存在)和ECOGPS(0、1或2)。探索性终点是药代动力学、

抗治疗抗体、活性生物标志物(包括基线PD-L1状态和连接蛋白-4表达)、通过研究者评估的后续疗法的无进展生存期以及患者报告结果。

[1747] 6.2.3方法

[1748] 未治疗的不符合条件的1a/mUC患者按1:1的比率随机分配到作为单一疗法(EV Mono)或与P(200mg,第1天)组合的EV(1.25mg/kg,第1天、第8天),使用3周为一个周期。主要终点是通过不知情的独立中心审查(BICR)根据RECIST v1.1确认的客观反应率(cORR)。次要终点包括反应持续时间(DOR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和安全性。治疗臂之间没有计划正式的统计比较。

[1749] 6.2.4结果

[1750] 本实施例描述的在不能接受基于顺铂的化学疗法的患有不可切除的局部晚期或转移性尿道上皮癌(1a/mUC)的患者中恩诺单抗维多汀与帕博利珠单抗组合作为一线治疗的1b/2期研究完成入组,有149名受试者入组。在该研究的EV+帕博利珠单抗臂中接受任何量研究药物的受试者数量为76人。在该研究的EVMono臂中接受任何量研究药物的受试者数量为73人。

[1751] 至于人口统计学,如表41所示,人口统计学和基线疾病特征代表1L顺铂不适合的LA/mUC人群。

[1752] 表41

[1753]

	EV+pembro (N=76)	EV Mono (N=73)
男性, n (%)	54 (71.1)	56 (76.7)
年龄(岁), 中位数(范围)	71 (51, 91)	74 (56, 89)
白种人, n (%)	61 (80.3)	55 (75.3)
ECOG PS, n (%)		
0	33 (43.4)	28 (38.4)
1	33 (43.4)	35 (47.9)
2	10 (13.2)	10 (13.7)
原发肿瘤位置 a, n (%)		
下尿道	46 (60.5)	51 (69.9)
上尿道	30 (39.5)	21 (28.8)

[1754]

转移性疾病部位 [a], n (%)		
骨	19 (25.0)	21 (28.8)
肝	13 (17.1)	13 (17.8)
肺	37 (48.7)	30 (41.1)
转移类别, n (%)		
仅淋巴结	10 (13.2)	12 (16.4)
内脏疾病	64 (84.2)	60 (82.2)
不适用 [b]	2 (2.6)	1 (1.4)

[1755] [a]仅鉴定出关键部位。患者可能在超过1个部位出现转移性疾病

[1756] [b]患者患有局部晚期疾病,未转移到淋巴结或远处器官

[1757] 表42提供了患者分布情况的总结。共计149名患者接受治疗(EV+pembro,N=77,和EV Mono,N=74,共计149名患者接受治疗)。EV+帕博利珠单抗的中位随访(95%CI)为17.6(16.03,20.37)个月。EVmono的中位随访(95%CI)为18.2(15.90,20.07)个月。

[1758] 表42

[1759]

	EV+pembro (N=77)	EV Mono (N=74)
治疗的患者, n	76	73
接受治疗的患者, n (%)	19 (24.7)	6 (8.1)
停止治疗的患者, n (%)	57 (74.0)	67 (90.5)
停止治疗的原因, n (%)		
疾病进展	35 (45.5)	40 (54.1)
不良事件	13 (16.9)	20 (27.0)
患者的决定	4 (5.2)	3 (4.1)
医生的决定	3 (3.9)	3 (4.1)
其他	2 (2.6)	1 (1.4)
退出研究的患者, n (%)	26 (33.8)	33 (44.6)
研究中止的原因, n (%)		
死亡	23 (29.9)	30 (40.5)
患者撤回同意	2 (2.6)	2 (2.7)
其他	1 (1.3)	1 (1.4)

[1760] 根据BICR,EV+帕博利珠单抗快速反应的确认ORR为64.5%(95%CI,52.7%,75.1%),如表43所示。对于EV+帕博利珠单抗组,首次评估(第9周±1周)时观察到42/49(85.7%)反应。cORR在所有预先指定的子组中一致。此外,对于EV+帕博利珠单抗组,在肝转移患者中观察到7/13(53.8%)的cORR。对于EVMono组,观察到的活性与2L+1a/mUC中的先前结果一致。

[1761] 表43

[1762]

	EV+pembro (N=76)	EV Mono (N=73)
确认 ORR，n (%) (95% CI)	49 (64.5) (52.7，75.1)	33 (45.2) (33.5，57.3)
最佳总体反应，n (%)		
完全反应	8 (10.5)	4 (5.5)
部分反应	41 (53.9)	29 (39.7)
疾病稳定	17 (22.4)	25 (34.2)
疾病进展	6 (7.9)	7 (9.6)
不可评估	3 (3.9)	5 (6.8)
未评估	1 (1.3)	3 (4.1)
中位客观反应时间，月(范围)	2.07 (1.1，6.6)	2.07 (1.9，15.4)
中位治疗周期次数(范围)	12.0 (1，34)	8.0 (1，33)

[1763] 根据BICR,EV+帕博利珠单抗组的中位DOR未达到(参见图15和表44)。12个月时，65.6%的反应者仍有反应。对于EVMono组,中位DOR为13.2个月(6.14,-)(参见表44)。

[1764] 表44

[1765]

	EV+pembro (N=76)	EV Mono (N=73)
反应者，n	49	33
进展事件，n	14	14
mDOR (95% CI)，月	- (10.25,-)	13.2 (6.14,-)
DOR ≥12 个月，%	65.6	59.7

[1766] EV+帕博利珠单抗组的疾病控制率(DCR)为86.6%(77.1,93.5)[未显示数据]。对于EV Mono组,DCR为79.5%(68.4,88.0)[未显示数据]。

[1767] 根据BICR,EV+帕博利珠单抗组的中位PFS未达到(参见图16和表45)。对于EV+帕博利珠单抗组,6个月和12个月时的PFS率(95%CI)分别为73.8%(62.01,82.42)和54.5%(41.74,65.61)(参见图16和表45)。对于EVMono组,中位PFS为8.2(6.05,15.28)个月(参见表45)。此外,对于EV Mono组,6个月和12个月时的PFS率分别为64.2%(51.09,74.69)和40.3%(26.62,53.60)[数据未显示]。

[1768] 表45

[1769]

	EV+pembro (N=76)	EV Mono (N=73)
PFS 事件，n	33	37
mPFS (95% CI)，月	- (8.31，-)	8.2 (6.05，15.28)
12 个月时的 PFS，%	54.5	40.3

[1770] 根据BICR,EV+帕博利珠单抗组的中位OS未达到(参见图17和表46)。对于EV+帕博利珠单抗组,6个月和12个月时的OS率(95％CI)分别为88.2％(78.48,93.65)和81.5％(70.78,88.61)(参见图17和表46)。对于EVMono组,中位OS为21.7(15.47,-)(参见表46)。此外,对于EV Mono组,6个月和12个月的OS率分别为83.6％(72.87,90.31)和69.7％(57.68,78.87)[未显示数据]。

[1771] 表46

[1772]

	EV+pembro (N=76)	EV Mono (N=73)
OS 事件，n	23	30
mOS (95% CI)，月	- (21.39，-)	21.7 (15.47，-)
12 个月时的 OS，%	81.5	69.7
中位随访时间，月	17.6	18.2

[1773] 表47提供了EV+帕博利珠单抗和EV mono治疗组的治疗相关不良事件(TRAE)。EV+帕博利珠单抗最常见的TRAE是疲劳、周围感觉神经病变、斑丘疹和脱发(参见表47)。对于EV+帕博利珠单抗组,19名(25％)患者具有严重TRAE。对于EV Mono组,11名(15.1％)患者具有严重TRAE。对于EV+帕博利珠单抗组,3名(3.9％)患者具有TRAE(肺炎、呼吸衰竭或脓毒症),导致死亡。对于EVMono组,2名(2.7％)患者具有治疗相关不良事件(多器官功能障碍或呼吸衰竭),导致死亡。

[1774] 表47

[1775]

≥20%患者的按优选术语划分的 TRAE 任何级别	EV+pembro (n=76) n (%)		EV Mono (n=73) n (%)	
	任何级别	≥ 3 级	任何级别	≥ 3 级
总体	76 (100.0)	49 (64.5)	68 (93.2)	34 (46.6)
疲劳	43 (56.6)	7 (9.2)	29 (39.7)	6 (8.2)
周围感觉神经病变	41 (53.9)	1 (1.3)	32 (43.8)	2 (2.7)
斑丘疹	36 (47.4)	13 (17.1)	21 (28.8)	1 (1.4)
脱发	35 (46.1)	0	27 (37.0)	0
瘙痒	30 (39.5)	3 (3.9)	19 (26.0)	1 (1.4)

[1776]

味觉障碍	23 (30.3)	0	25 (34.2)	0
体重减轻	23 (30.3)	3 (3.9)	22 (30.1)	1 (1.4)
腹泻	22 (28.9)	5 (6.6)	20 (27.4)	4 (5.5)
食欲下降	20 (26.3)	0	28 (38.4)	0
恶心	21 (27.6)	0	26 (35.6)	1 (1.4)
干眼	16 (21.1)	0	8 (11.0)	0

[1777] 表48提供了EV的特别关注的TRAE。EV的特别管柱的TRAE大部分都是低级别的(参见表48)。使用EV+帕博利珠单抗时更频繁地观察到皮肤反应。周围神经病变仍然是停止研究治疗的最常见原因。

[1778] 表48

[1779]

	EV+pembro (n=76) n (%)		EV Mono (n=73) n (%)	
	任何级别	**≥ 3 级**	**任何级别**	**≥ 3 级**
皮肤反应	51 (67.1)	16 (21.1)	33 (45.2)	5 (6.8)
周围神经病变	48 (63.2)	2 (2.6)	40 (54.8)	2 (2.7)
眼部病症	20 (26.3)	0	21 (28.8)	0
干眼	20 (26.3)	0	21 (28.8)	0)
视力模糊	2 (2.6)	0	5 (6.8)	0
角膜病症	0	0	4 (5.5)	0
高血糖症	11 (14.5)	5 (6.6)	8 (11.0)	7 (9.6)
输注相关反应	3 (3.9)	0	4 (5.5)	0

[1780] 帕博利珠单抗的特别关注的TRAE与之前观察到的帕博利珠单抗单一疗法的结果一致,但严重皮肤反应除外,据报道本研究中这类反应的发生率较高(参见表49)。

[1781] 表49

[1782]

	EV+pembro (n=76) n (%)	
	任何级别	**≥ 3 级**
严重皮肤反应[a]	21 (27.6)	15 (19.7)
甲状腺功能减退	10 (13.2)	0
肺炎	7 (9.2)	4 (5.3)
肾上腺功能不全	3 (3.9)	0
结肠炎	3 (3.9)	1 (1.3)
甲状腺功能亢进	3 (3.9)	0
输注反应	3 (3.9)	0

[1783]

肝炎	2 (2.6)	2 (2.6)
重症肌无力综合征	2 (2.6)	2 (2.6)
肌炎	2 (2.6)	0
胰腺炎	2 (2.6)	1 (1.3)
垂体炎	1 (1.3)	0
心肌炎	1 (1.3)	0
肾炎	1 (1.3)	1 (1.3)
甲状腺炎	1 (1.3)	0

[1784] [a]对于EV的治疗相关AESI和帕博利珠单抗的特别关注的TEAE报告的皮肤反应率存在差异,因为报告这些事件的分析是使用针对EV和帕博利珠单抗单一疗法开发的不同方法进行的。

[1785] 6.2.5结论

[1786] 在18个月的中位随访时,EV+帕博利珠单抗作为顺铂不适合的1a/mUC患者中的一线治疗,继续显示出高cORR和快速持久的反应。值得注意的是,中位PFS和OS尚未达到。此外,EV+帕博利珠单抗组合的不良事件显示出可管理的安全概况,在延长治疗暴露后没有出现新的安全问题。EV单一疗法的结果与2L+1a/mUC中的先前结果大体一致。总而言之,本实施例中的数据显示了EV+帕博利珠单抗组合疗法在一线背景下治疗顺铂不适合的1a/mUC患者的有效性、安全性和耐受性,这类患者存在着重大未满足的需求。

191P4D12的cDNA (SEQ ID NO:1)和氨基酸序列(SEQ ID NO:2)
起始甲硫氨酸加下划线。开放阅读框在核酸
264-1796延伸,包括终止密码子。

```
   1 ggccgtcgttgttggccacagcgtgggaagcagctctgggggagctcggagctcccgatc
  61 acggcttcttgggggtagctacggctgggtgtgtagaacggggccggggctggggctggg
 121 tcccctagtggagacccaagtgcgagaggcaagaactctgcagcttcctgccttctgggt
 181 cagttccttattcaagtctgcagccggctcccagggagatctcggtggaacttcagaaac
   1                         M  P  L  S  L  G  A  E  M  W  G  P  E
 241 gctgggcagtctgcctttcaaccATGCCCCTGTCCCTGGGAGCCGAGATGTGGGGGCCTG
  14   A  W  L  L  L  L  L  L  A  S  F  T  G  R  C  P  A  G  E
 301 AGGCCTGGCTGCTGCTGCTGCTACTGCTGGCATCATTTACAGGCCGGTGCCCCGCGGGTG
  34   L  E  T  S  D  V  V  T  V  V  L  G  Q  D  A  K  L  P  C  F
 361 AGCTGGAGACCTCAGACGTGGTAACTGTGGTGCTGGGCCAGGACGCAAAACTGCCCTGCT
  54   Y  R  G  D  S  G  E  Q  V  G  Q  V  A  W  A  R  V  D  A  G
 421 TCTACCGAGGGGACTCCGGCGAGCAAGTGGGGCAAGTGGCATGGGCTCGGGTGGACGCGG
  74   E  G  A  Q  E  L  A  L  L  H  S  K  Y  G  L  H  V  S  P  A
 481 GCGAAGGCGCCCAGGAACTAGCGCTACTGCACTCCAAATACGGGCTTCATGTGAGCCCGG
  94   Y  E  G  R  V  E  Q  P  P  P  P  R  N  P  L  D  G  S  V  L
 541 CTTACGAGGGCCGCGTGGAGCAGCCGCCGCCCCCACGCAACCCCCTGGACGGCTCAGTGC
 114   L  R  N  A  V  Q  A  D  E  G  E  Y  E  C  R  V  S  T  F  P
 601 TCCTGCGCAACGCAGTGCAGGCGGATGAGGGCGAGTACGAGTGCCGGGTCAGCACCTTCC
 134   A  G  S  F  Q  A  R  L  R  L  R  V  L  V  P  P  L  P  S  L
 661 CCGCCGGCAGCTTCCAGGCGCGGCTGCGGCTCCGAGTGCTGGTGCCTCCCCTGCCCTCAC
 154   N  P  G  P  A  L  E  E  G  Q  G  L  T  L  A  A  S  C  T  A
 721 TGAATCCTGGTCCAGCACTAGAAGAGGGCCAGGGCCTGACCCTGGCAGCCTCCTGCACAG
 174   E  G  S  P  A  P  S  V  T  W  D  T  E  V  K  G  T  T  S  S
 781 CTGAGGGCAGCCCAGCCCCCAGCGTGACCTGGGACACGGAGGTCAAAGGCACAACGTCCA
 194   R  S  F  K  H  S  R  S  A  A  V  T  S  E  F  H  L  V  P  S
 841 GCCGTTCCTTCAAGCACTCCCGCTCTGCTGCCGTCACCTCAGAGTTCCACTTGGTGCCTA
 214   R  S  M  N  G  Q  P  L  T  C  V  V  S  H  P  G  L  L  Q  D
 901 GCCGCAGCATGAATGGGCAGCCACTGACTTGTGTGGTGTCCCATCCTGGCCTGCTCCAGG
 234   Q  R  I  T  H  I  L  H  V  S  F  L  A  E  A  S  V  R  G  L
 961 ACCAAAGGATCACCCACATCCTCCACGTGTCCTTCCTTGCTGAGGCCTCTGTGAGGGGCC
 254   E  D  Q  N  L  W  H  I  G  R  E  G  A  M  L  K  C  L  S  E
1021 TTGAAGACCAAAATCTGTGGCACATTGGCAGAGAAGGAGCTATGCTCAAGTGCCTGAGTG
 274   G  Q  P  P  P  S  Y  N  W  T  R  L  D  G  P  L  P  S  G  V
1081 AAGGGCAGCCCCCTCCCTCATACAACTGGACACGGCTGGATGGGCCTCTGCCCAGTGGGG
 294   R  V  D  G  D  T  L  G  F  P  P  L  T  T  E  H  S  G  I  Y
1141 TACGAGTGGATGGGGACACTTTGGGCTTTCCCCCACTGACCACTGAGCACAGCGGCATCT
 314   V  C  H  V  S  N  E  F  S  S  R  D  S  Q  V  T  V  D  V  L
1201 ACGTCTGCCATGTCAGCAATGAGTTCTCCTCAAGGGATTCTCAGGTCACTGTGGATGTTC
 334   D  P  Q  E  D  S  G  K  Q  V  D  L  V  S  A  S  V  V  V  V
```

图1A

```
1261 TTGACCCCCAGGAAGACTCTGGGAAGCAGGTGGACCTAGTGTCAGCCTCGGTGGTGGTGG
 354   G  V  I  A  A  L  L  F  C  L  L  V  V  V  V  V  L  M  S  R
1321 TGGGTGTGATCGCCGCACTCTTGTTCTGCCTTCTGGTGGTGGTGGTGGTGCTCATGTCCC
 374   Y  H  R  R  K  A  Q  Q  M  T  Q  K  Y  E  E  E  L  T  L  T
1381 GATACCATCGGCGCAAGGCCCAGCAGATGACCCAGAAATATGAGGAGGAGCTGACCCTGA
 394   R  E  N  S  I  R  R  L  H  S  H  H  T  D  P  R  S  Q  P  E
1441 CCAGGGAGAACTCCATCCGGAGGCTGCATTCCCATCACACGGACCCCAGGAGCCAGCCGG
 414   E  S  V  G  L  R  A  E  G  H  P  D  S  L  K  D  N  S  S  C
1501 AGGAGAGTGTAGGGCTGAGAGCCGAGGGCCACCCTGATAGTCTCAAGGACAACAGTAGCT
 434   S  V  M  S  E  E  P  E  G  R  S  Y  S  T  L  T  T  V  R  E
1561 GCTCTGTGATGAGTGAAGAGCCCGAGGGCCGCAGTTACTCCACGCTGACCACGGTGAGGG
 454   I  E  T  Q  T  E  L  L  S  P  G  S  G  R  A  E  E  E  E  D
1621 AGATAGAAACACAGACTGAACTGCTGTCTCCAGGCTCTGGGCGGGCCGAGGAGGAGGAAG
 474   Q  D  E  G  I  K  Q  A  M  N  H  F  V  Q  E  N  G  T  L  R
1681 ATCAGGATGAAGGCATCAAACAGGCCATGAACCATTTTGTTCAGGAGAATGGGACCCTAC
 494   A  K  P  T  G  N  G  I  Y  I  N  G  R  G  H  L  V  *
1741 GGGCCAAGCCCACGGGCAATGGCATCTACATCAATGGGCGGGGACACCTGGTCTGAccca
1801 ggcctgcctcccttccctaggcctggctccttctgttgacatgggagattttagctcatc
1861 ttgggggcctccttaaacacccccatttcttgcggaagatgctccccatcccactgactg
1921 cttgacctttacctccaacccttctgttcatcgggagggctccaccaattgagtctctcc
1981 caccatgcatgcaggtcactgtgtgtgtgcatgtgtgcctgtgtgagtgttgactgactg
2041 tgtgtgtgtggaggggtgactgtccgtggaggggtgactgtgtccgtggtgtgtattatg
2101 ctgtcatatcagagtcaagtgaactgtggtgtatgtgccacgggatttgagtggttgcgt
2161 gggcaacactgtcagggtttggcgtgtgtgtcatgtggctgtgtgtgacctctgcctgaa
2221 aaagcaggtattttctcagaccccagagcagtattaatgatgcagaggttggaggagaga
2281 ggtggagactgtggctcagacccaggtgtgcgggcatagctggagctggaatctgcctcc
2341 ggtgtgagggaacctgtctcctaccacttcggagccatgggggcaagtgtgaagcagcca
2401 gtccctgggtcagccagaggcttgaactgttacagaagccctctgccctctggtggcctc
2461 tgggcctgctgcatgtacatattttctgtaaatatacatgcgccgggagcttcttgcagg
2521 aatactgctccgaatcacttttaatttttttctttttttttttcttgccctttccattagt
2581 tgtatttttttatttatttttatttttatttttttttagagatggagtctcactatgttgc
2641 tcaggctggccttgaactcctgggctcaagcaatcctcctgcctcagcctccctagtagc
2701 tgggactttaagtgtacaccactgtgcctgctttgaatcctttacgaagagaaaaaaaaa
2761 attaaagaaagcctttagatttatccaatgtttactactgggattgcttaaagtgaggcc
2821 cctccaacaccaggggttaattcctgtgattgtgaaaggggctacttccaaggcatctt
2881 catgcaggcagccccttgggagggcacctgagagctggtagagtctgaaattagggatgt
2941 gagcctcgtggttactgagtaaggtaaaattgcatccaccattgtttgtgataccttagg
3001 gaattgcttggacctggtgacaagggctcctgttcaatagtggtgttggggagagagaga
3061 gcagtgattatagaccgagagagtaggagttgaggtgaggtgaaggaggtgctgggggtg
3121 agaatgtcgcctttcccccctgggttttggatcactaattcaaggctcttctggatgtttc
3181 tctgggttggggctggagttcaatgaggtttatttttagctggcccacccagatacactc
3241 agccagaatacctagatttagtacccaaactcttcttagtctgaaatctgctggatttct
3301 ggcctaagggagaggctcccatccttcgttccccagccagcctaggacttcgaatgtgga
3361 gcctgaagatctaagatcctaacatgtacattttatgtaaatatgtgcatatttgtacat
3421 aaaatgatattctgtttttaaataaacagacaaaacttgaaaaa
```

图1A(续)

Ha22-2(2,4)6.1重链的cDNA (SEQ ID NO:3)和氨基酸序列 (SEQ ID NO:4)。加双下划线的是前导序列,加下划线的 是重链可变区,并且用虚线加下划线的是人IgG1恒定区。



图1B

Ha22-2(2, 4)6.1轻链的cDNA (SEQ ID NO:5)和氨基酸序列 (SEQ ID NO:6)。加双下划线的是前导序列,加下划线的 是轻链可变区,并且用虚线加下划线的是人κ恒定区。



图1C

Ha22-2(2,4)6.1重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:7)。加双下划线的是前导序列,加下划线的是重链可变区(SEQ ID NO:22,其为在SEQ ID NO:7的第20个氨基酸至第136个氨基酸范围内的序列),并且用虚线加下划线的是人IgG1恒定区。

```
  1 MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS
 51 YNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSL
101 QMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS
151 SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
201 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
251 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
301 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
351 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
401 ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
451 LHNHYTQKSLSLSPGK
```

图1D

Ha22-2(2,4)6.1轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:8)。加双下划线的是前导序列,加下划线的是轻链可变区(SEQ ID NO:23,其为在SEQ ID NO:8的第23个氨基酸至第130个氨基酸范围内的序列),并且用虚线加下划线的是人κ恒定区。

```
  1 MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQG
 51 ISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
101 QPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
151 TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
201 LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
```

图1E

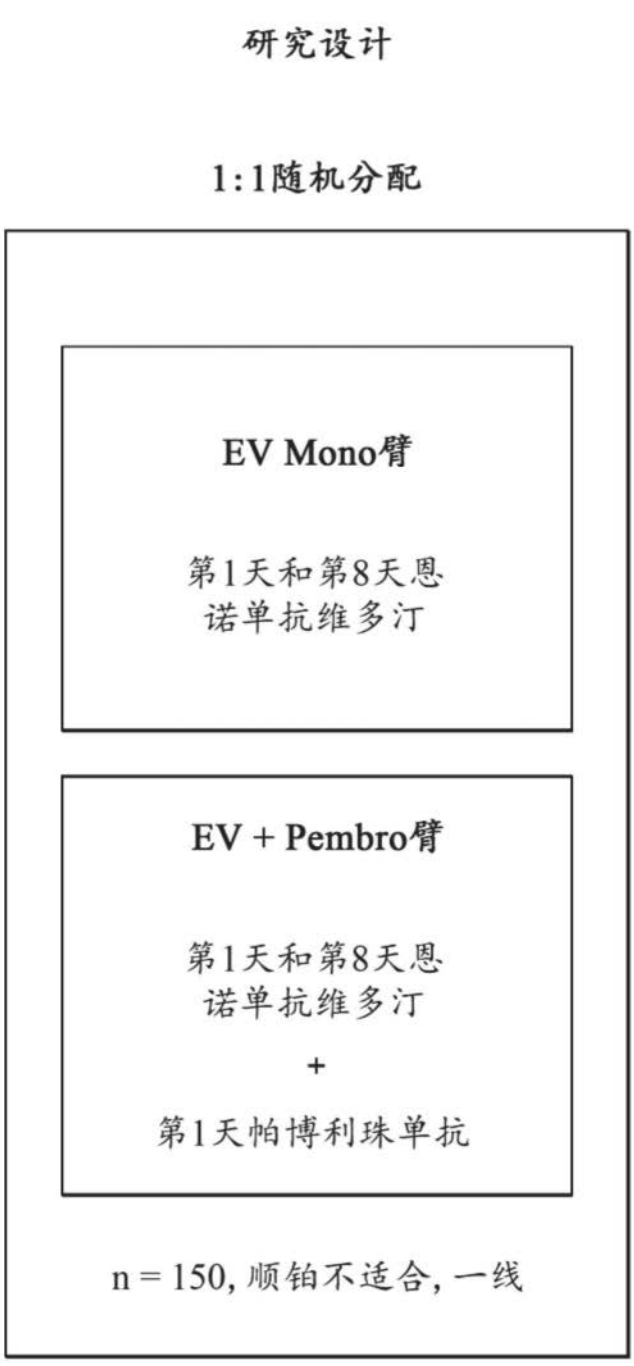

研究设计
1:1随机分配
EV Mono臂
第1天和第8天恩
诺单抗维多汀
EV + Pembro臂
第1天和第8天恩
诺单抗维多汀
+
第1天帕博利珠单抗
n = 150, 顺铂不适合, 一线

图2

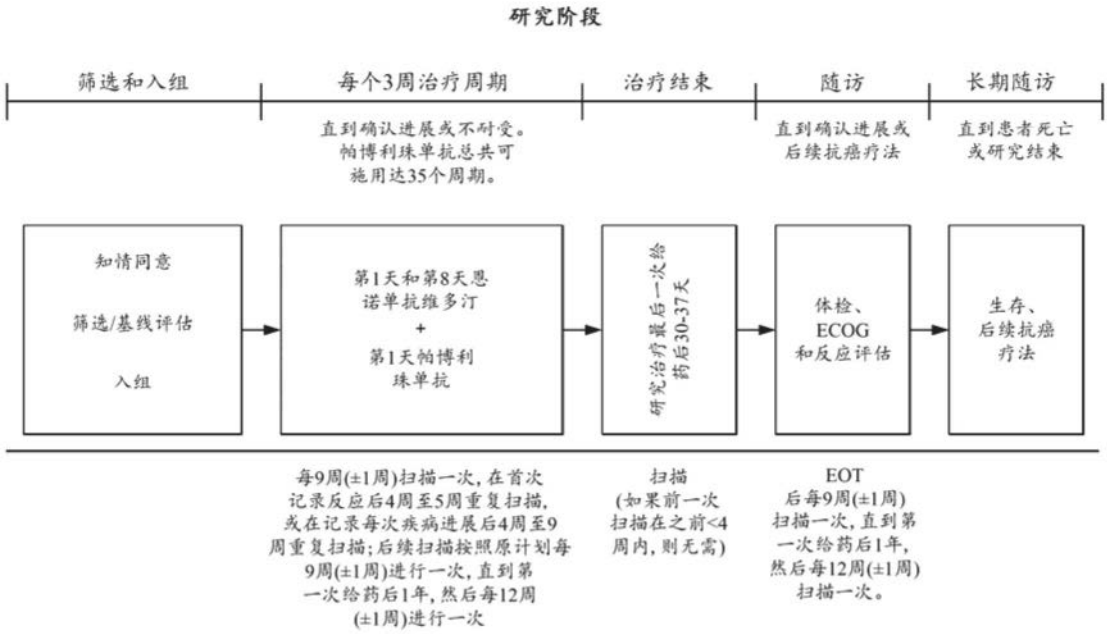

研究阶段
筛选和入组
每个3周治疗周期
治疗结束
随访
长期随访
直到确认进展或不耐受。帕博利珠单抗总共可施用达35个周期。
直到确认进展或后续抗癌疗法
直到患者死亡或研究结束
知情同意
筛选/基线评估
入组
第1天和第8天恩诺单抗维多汀
+
第1天帕博利珠单抗
研究治疗最后一次给药后30-37天
体检、ECOG和反应评估
生存、后续抗癌疗法
每9周(±1周)扫描一次，在首次记录反应后4周至5周重复扫描，或在记录每次疾病进展后4周至9周重复扫描；后续扫描按照原计划每9周(±1周)进行一次，直到第一次给药后1年，然后每12周(±1周)进行一次
扫描(如果前一次扫描在之前<4周内，则无需)
EOT后每9周(±1周)扫描一次，直到第一次给药后1年，然后每12周(±1周)扫描一次。

图3

EORTC-QLQ-C-30

EORTC QLQ-C30 (3版)

我们关注您和您的健康的一些情况。请您亲自回答所有问题，在最适合您的数字上画圈。答案没有“对”或“错”。您提供的信息我们将会严格保密。

请填写您的姓名首字母:

您的生日(日/月/年):

今天日期(日/月/年):

	没有	有点	相当	非常
1. 您从事一些费力的活动有困难吗，比如说提很重的购物袋或手提箱?	1	2	3	4
2. 长距离行走对您来说有困难吗?	1	2	3	4
3. 户外短距离行走对您来说有困难吗?	1	2	3	4
4. 您白天需要呆在床上或椅子上吗?	1	2	3	4
5. 您在吃饭、穿衣、洗澡或上厕所时需要帮助吗?	1	2	3	4

在过去的一周内:

	没有	有点	相当	非常
6. 您在工作或其他日常活动中受到限制吗?	1	2	3	4
7. 您在从事您的爱好或其它休闲活动中受到限制吗?	1	2	3	4
8. 您有呼吸短促吗?	1	2	3	4
9. 您有疼痛吗?	1	2	3	4
10. 您需要休息吗?	1	2	3	4
11. 您睡眠有困难吗?	1	2	3	4
12. 您觉得虚弱吗?	1	2	3	4
13. 您食欲不振吗?	1	2	3	4
14. 您觉得恶心吗?	1	2	3	4
15. 您有呕吐吗?	1	2	3	4
16. 您有便秘吗?	1	2	3	4

请翻到下一页

图4

在过去的一周内：	没有	有点	相当	非常
17. 您有腹泻吗?	1	2	3	4
18. 您累吗?	1	2	3	4
19. 疼痛干扰您的日常生活吗?	1	2	3	4
20. 您集中精力做事有困难吗，比如说读报纸或看电视?	1	2	3	4
21. 您觉得紧张吗?	1	2	3	4
22. 您觉得忧虑吗?	1	2	3	4
23. 你觉得脾气急躁吗?	1	2	3	4
24. 您觉得压抑吗?	1	2	3	4
25. 您感到记忆困难吗?	1	2	3	4
26. 您的身体状况或医学治疗干扰您的家庭生活吗?	1	2	3	4
27. 您的身体状况或医学治疗干扰您的社交生活吗?	1	2	3	4
28. 您的身体状况或医学治疗使您陷入经济困难吗?	1	2	3	4

对下列问题，请在1至7之间圈出最适合您的数字

29. 您如何评价您在过去一周内总体的健康状况?

1	2	3	4	5	6	7
非常差						非常好

30. 您如何评价您在过去一周内总体的生活质量?

1	2	3	4	5	6	7
非常差						非常好

© 版权1995 EORTC Quality of Life Group。保留所有权利。3.0版

图4(续)

EQ-5D-5L

根据每个标题,请您勾选最能描述您今天的健康状况的一个框

行动能力

我走动没有困难 ☐

我走动有一点困难 ☐

我走动有中度困难 ☐

我走动有严重困难 ☐

我无法走动 ☐

自我照顾

我自己洗澡或穿衣没有困难 ☐

我自己洗澡或穿衣有一点困难 ☐

我自己洗澡或穿衣有中度困难 ☐

我自己洗澡或穿衣有严重困难 ☐

我无法自己洗澡或穿衣 ☐

日常活动(如工作、学习、家务、家庭或休闲活动)

我进行日常活动没有困难 ☐

我进行日常活动有一点困难 ☐

我进行日常活动有中度困难 ☐

我进行日常活动有严重困难 ☐

我无法进行日常活动 ☐

疼痛/不舒服

我没有疼痛/不舒服 ☐

我有一点疼痛/不舒服 ☐

我有中度的疼痛/不舒服 ☐

我有严重的疼痛/不舒服 ☐

我有非常严重的疼痛/不舒服 ☐

焦虑/抑郁

我没有焦虑或抑郁 ☐

我有一点焦虑或抑郁 ☐

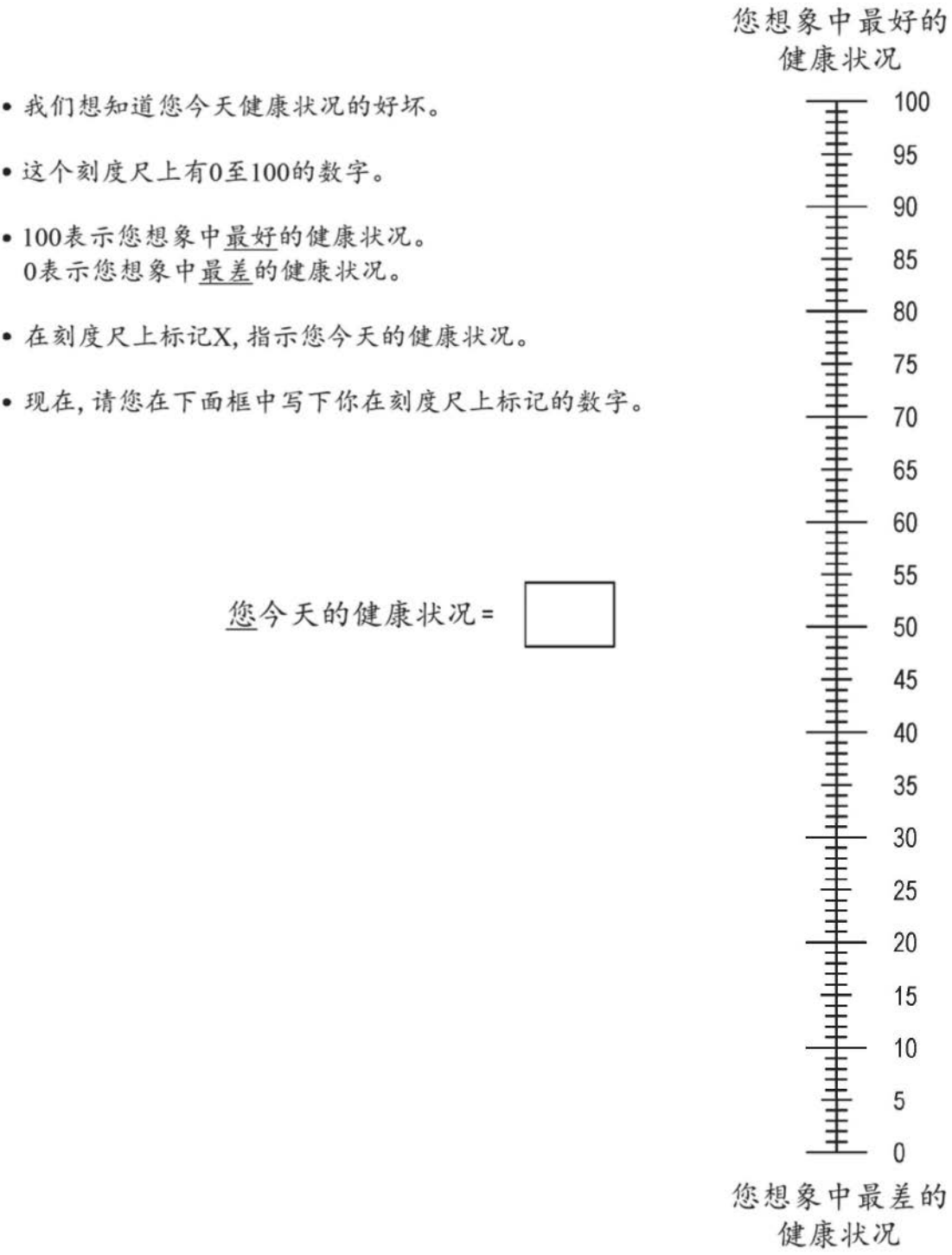
我有中度的焦虑或抑郁 ☐

我有严重的焦虑或抑郁 ☐

我有非常严重的焦虑或抑郁 ☐

USA (英语)© 2009 EuroQol Group EQ-5D™ 是EuroQol Group的商标

图5



USA (英语)© 2009 EuroQol Group EQ-5D™ 是EuroQol Group的商标

图5 (续)

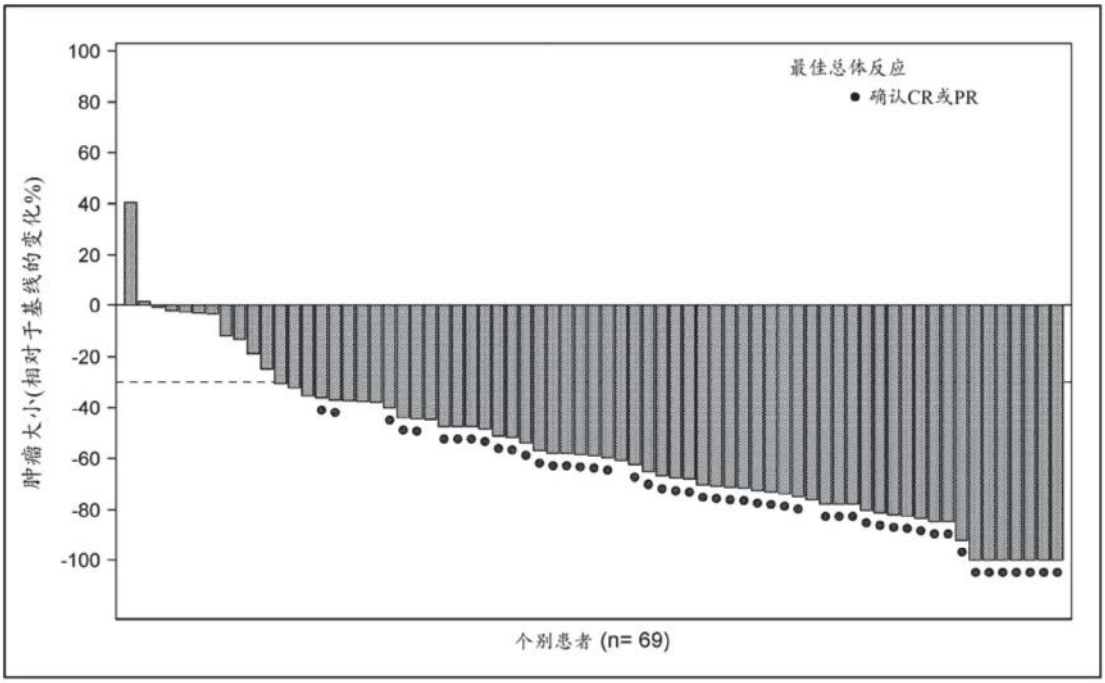

最佳总体反应
确认CR或PR
肿瘤大小(相对于基线的变化%)
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
个别患者 (n= 69)

图6

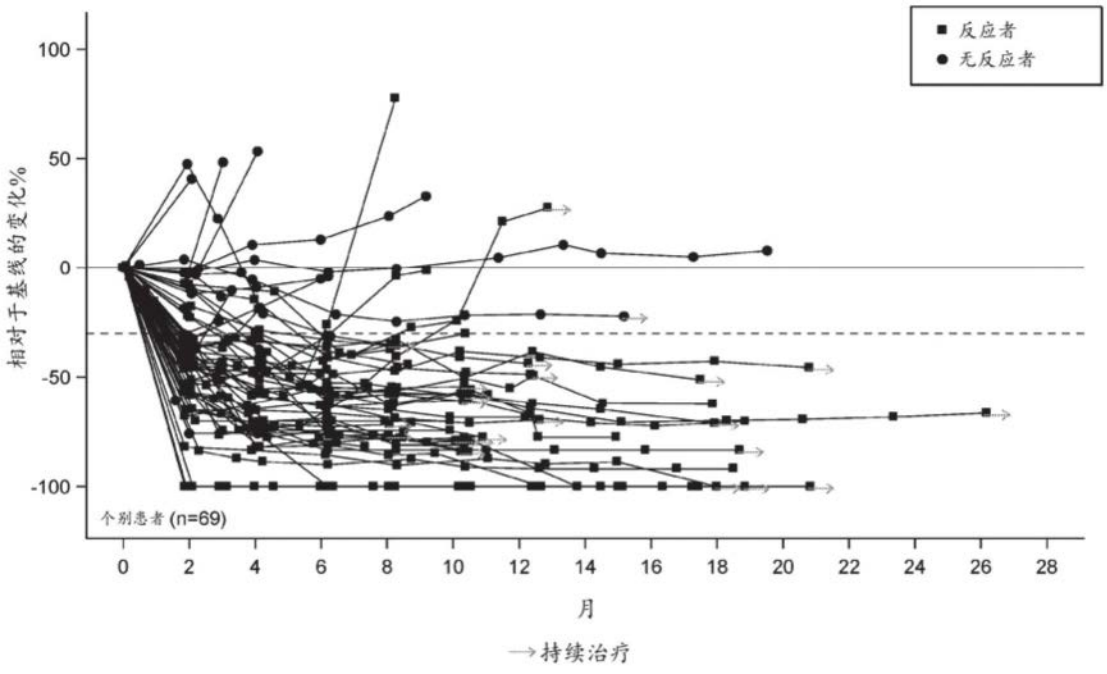

反应者
无反应者
相对于基线的变化%
100
50
0
-50
-100
个别患者 (n=69)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
月
→持续治疗

图7

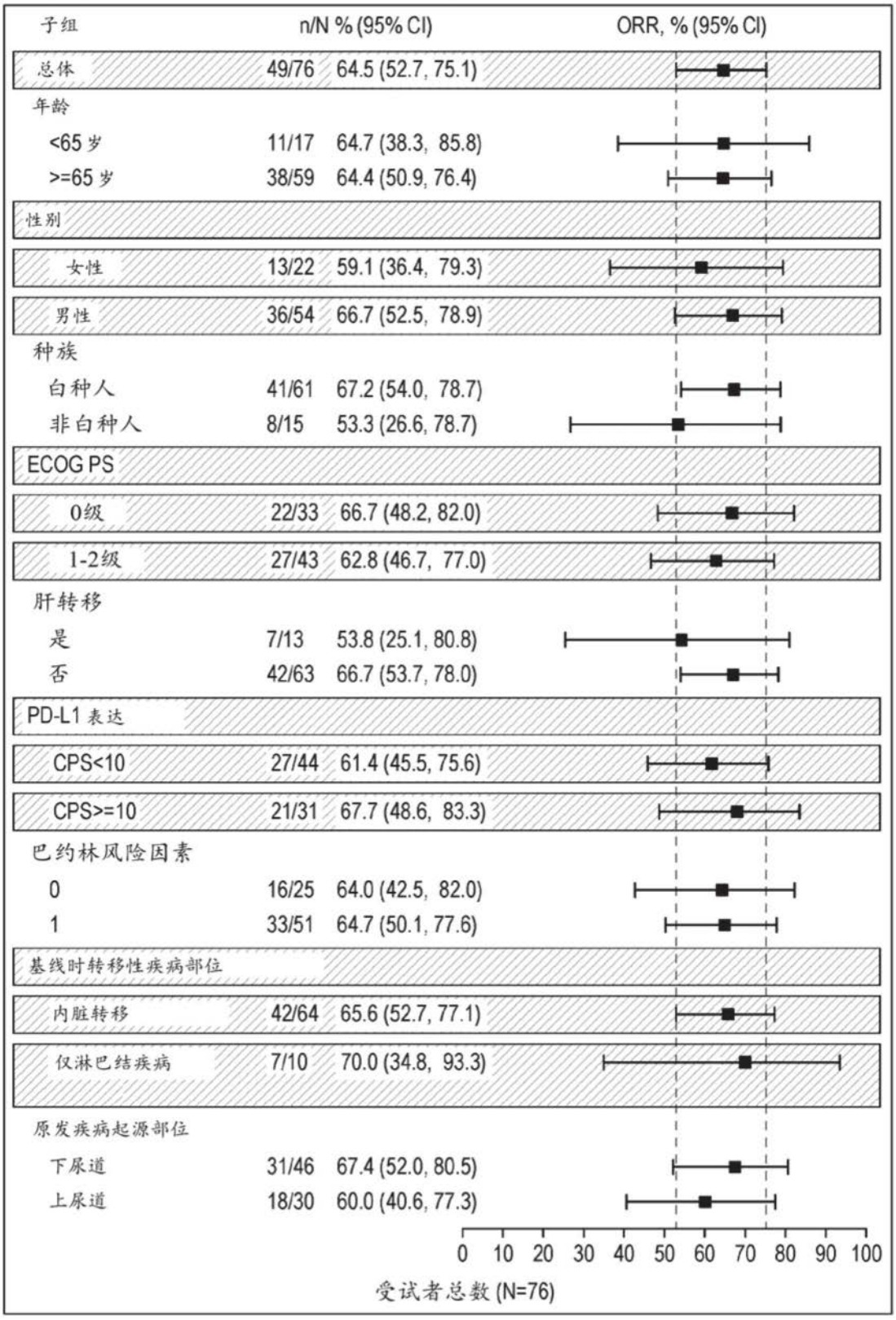

子组
n/N % (95% CI)
ORR, % (95% CI)
总体 49/76 64.5 (52.7, 75.1)
年龄
<65 岁 11/17 64.7 (38.3, 85.8)
>=65 岁 38/59 64.4 (50.9, 76.4)
性别
女性 13/22 59.1 (36.4, 79.3)
男性 36/54 66.7 (52.5, 78.9)
种族
白种人 41/61 67.2 (54.0, 78.7)
非白种人 8/15 53.3 (26.6, 78.7)
ECOG PS
0级 22/33 66.7 (48.2, 82.0)
1-2级 27/43 62.8 (46.7, 77.0)
肝转移
是 7/13 53.8 (25.1, 80.8)
否 42/63 66.7 (53.7, 78.0)
PD-L1 表达
CPS<10 27/44 61.4 (45.5, 75.6)
CPS>=10 21/31 67.7 (48.6, 83.3)
巴约林风险因素
0 16/25 64.0 (42.5, 82.0)
1 33/51 64.7 (50.1, 77.6)
基线时转移性疾病部位
内脏转移 42/64 65.6 (52.7, 77.1)
仅淋巴结疾病 7/10 70.0 (34.8, 93.3)
原发疾病起源部位
下尿道 31/46 67.4 (52.0, 80.5)
上尿道 18/30 60.0 (40.6, 77.3)
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
受试者总数 (N=76)

图8

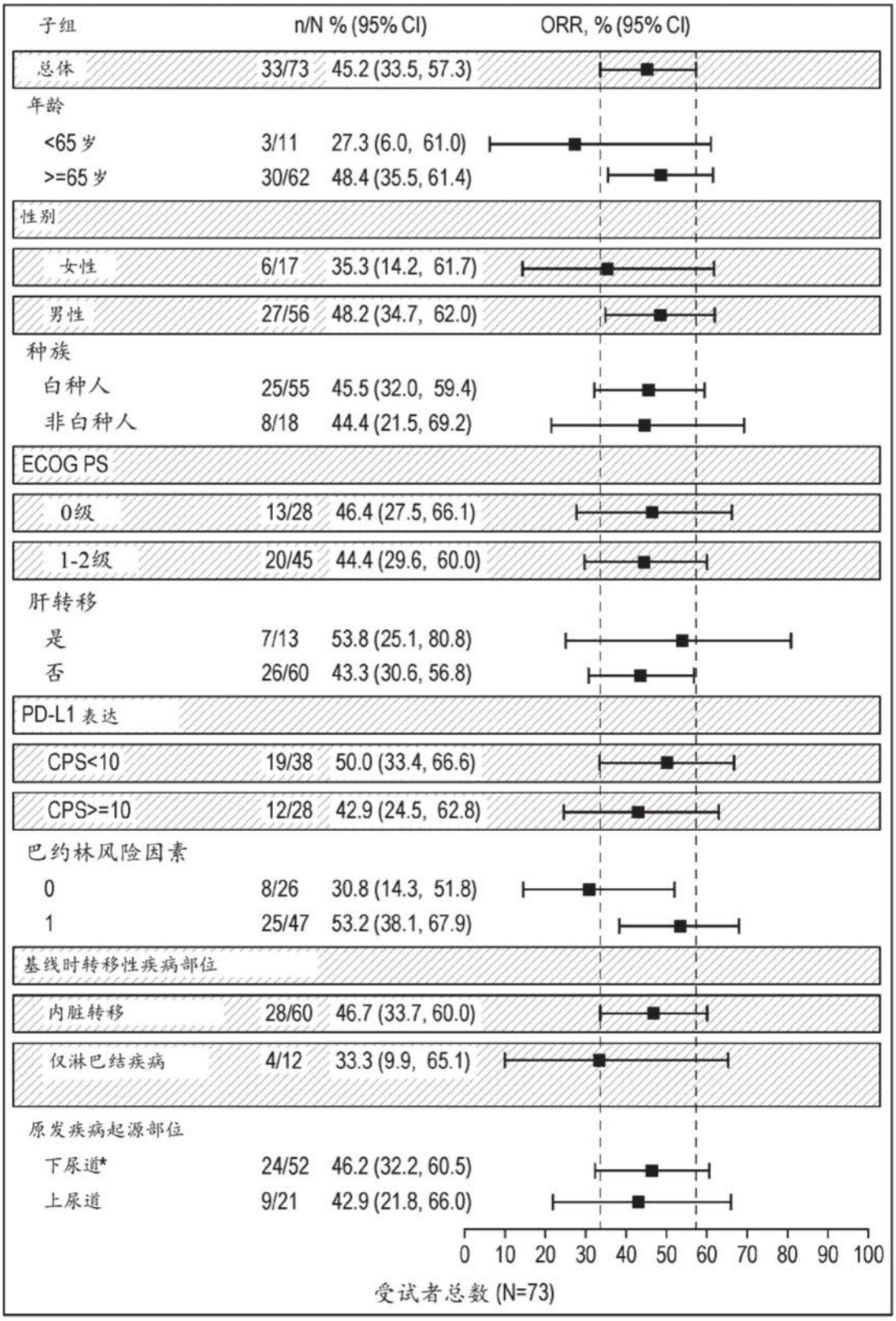

子组
n/N % (95% CI)
ORR, % (95% CI)
总体 33/73 45.2 (33.5, 57.3)
年龄
<65 岁 3/11 27.3 (6.0, 61.0)
>=65 岁 30/62 48.4 (35.5, 61.4)
性别
女性 6/17 35.3 (14.2, 61.7)
男性 27/56 48.2 (34.7, 62.0)
种族
白种人 25/55 45.5 (32.0, 59.4)
非白种人 8/18 44.4 (21.5, 69.2)
ECOG PS
0级 13/28 46.4 (27.5, 66.1)
1-2级 20/45 44.4 (29.6, 60.0)
肝转移
是 7/13 53.8 (25.1, 80.8)
否 26/60 43.3 (30.6, 56.8)
PD-L1 表达
CPS<10 19/38 50.0 (33.4, 66.6)
CPS>=10 12/28 42.9 (24.5, 62.8)
巴约林风险因素
0 8/26 30.8 (14.3, 51.8)
1 25/47 53.2 (38.1, 67.9)
基线时转移性疾病部位
内脏转移 28/60 46.7 (33.7, 60.0)
仅淋巴结疾病 4/12 33.3 (9.9, 65.1)
原发疾病起源部位
下尿道* 24/52 46.2 (32.2, 60.5)
上尿道 9/21 42.9 (21.8, 66.0)
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
受试者总数 (N=73)

图9

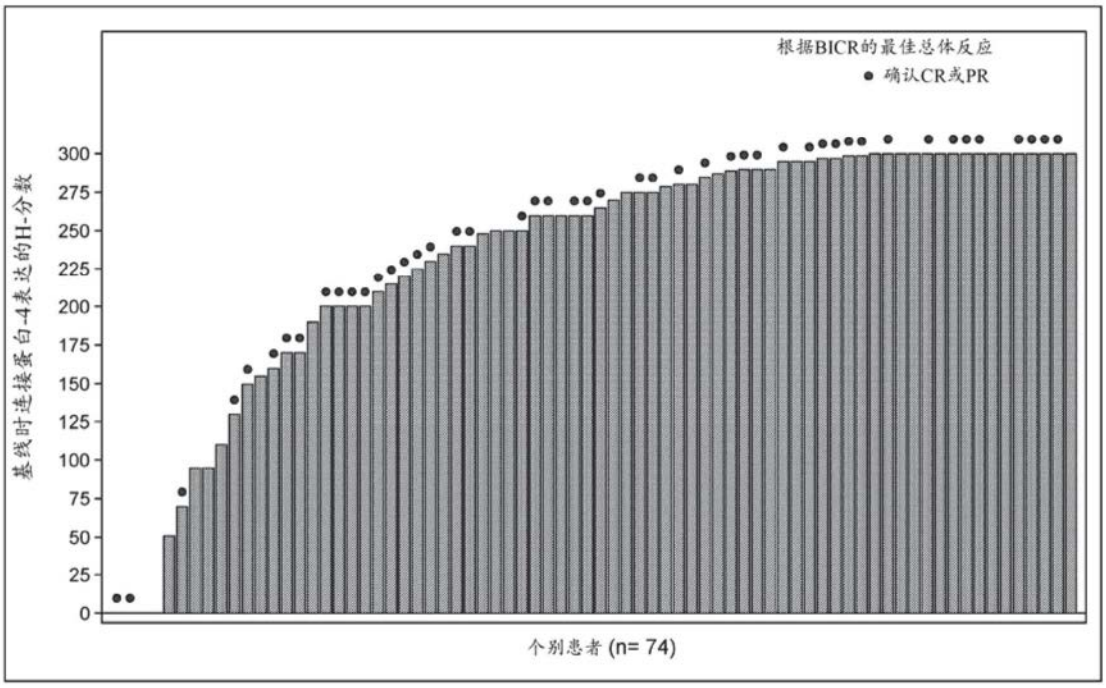

根据BICR的最佳总体反应
确认CR或PR
基线时连接蛋白-4表达的H-分数
300
275
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
个别患者 (n= 74)

图10

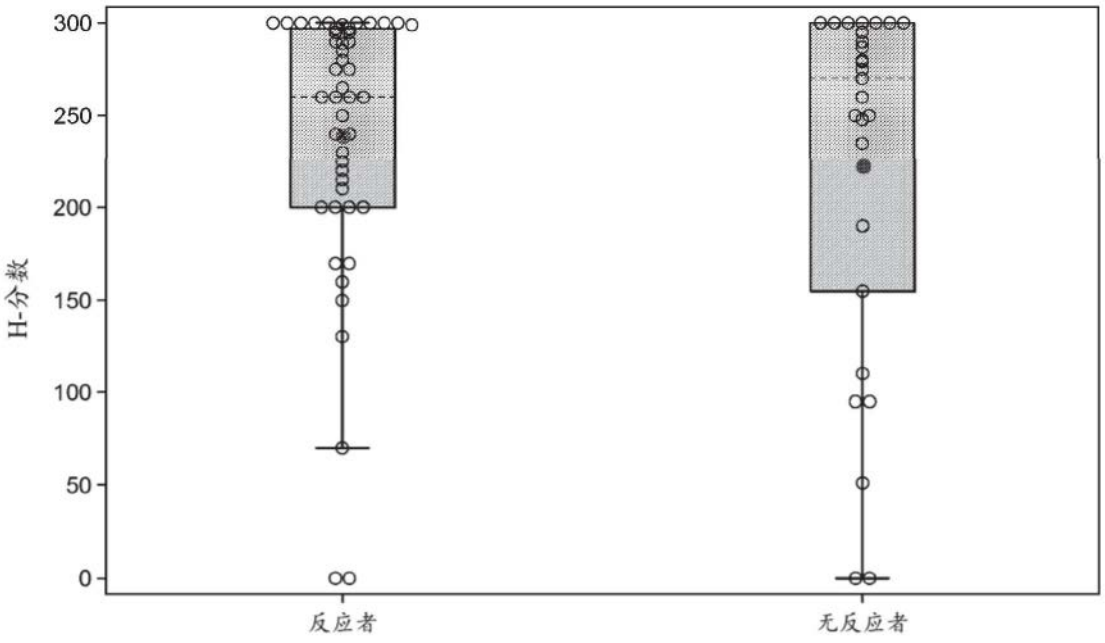

H-分数
300
250
200
150
100
50
0
反应者
无反应者

图11

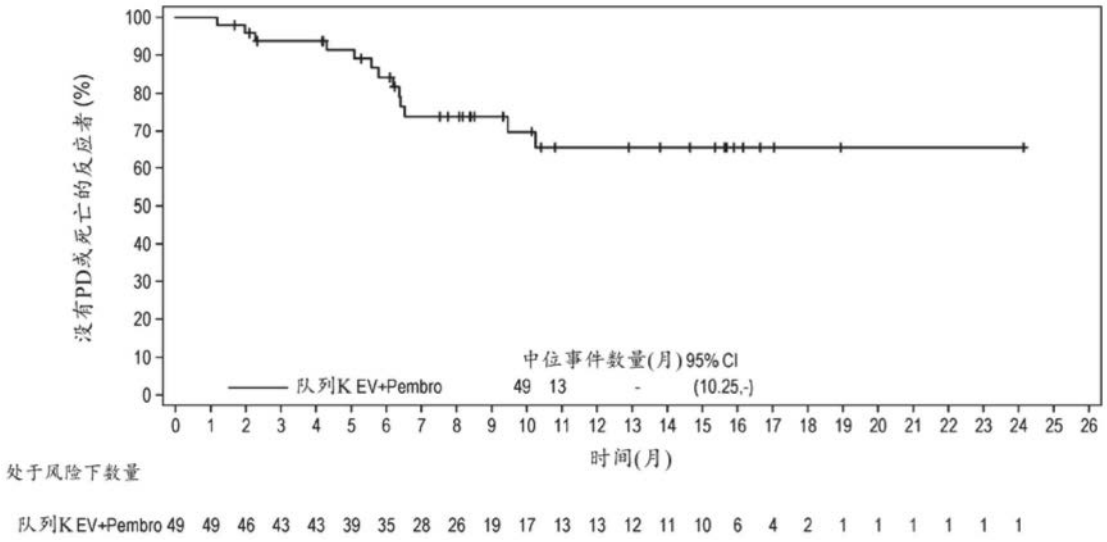

没有PD或死亡的反应者(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
中位事件数量(月) 95% CI
队列K EV+Pembro 49 13 - (10.25,-)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
时间(月)
处于风险下数量
队列K EV+Pembro 49 49 46 43 43 39 35 28 26 19 17 13 13 12 11 10 6 4 2 1 1 1 1 1 1

图12

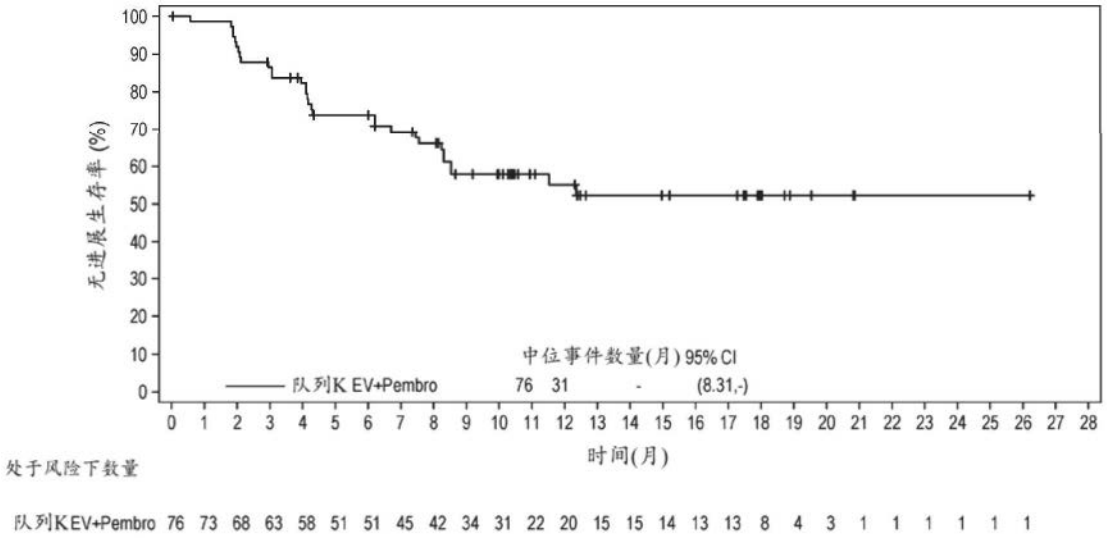

无进展生存率(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
中位事件数量(月) 95% CI
队列K EV+Pembro 76 31 - (8.31,-)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
时间(月)
处于风险下数量
队列K EV+Pembro 76 73 68 63 58 51 51 45 42 34 31 22 20 15 15 14 13 13 8 4 3 1 1 1 1 1 1

图13

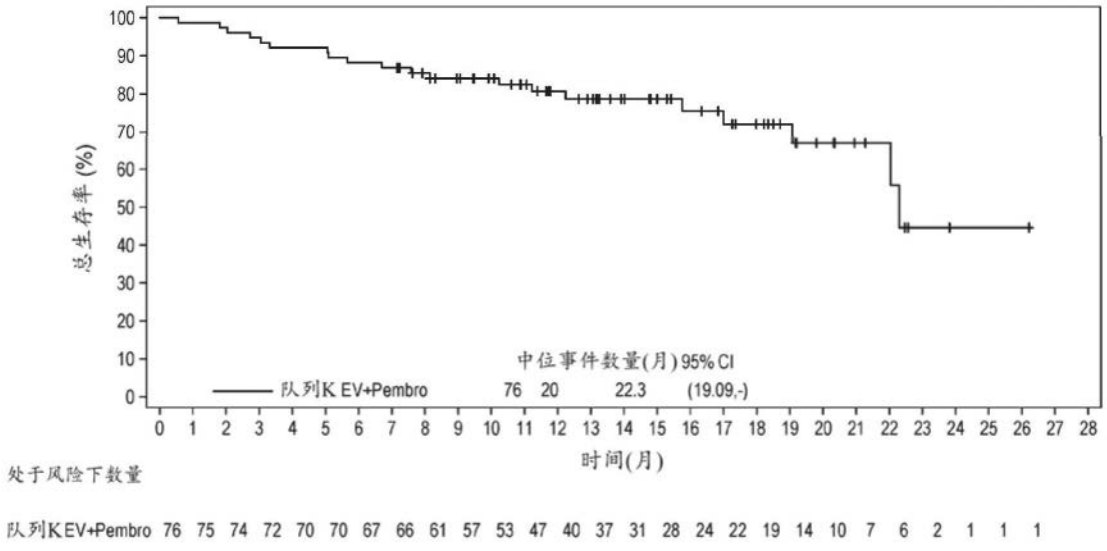

总生存率 (%)
中位事件数量(月) 95% CI
队列K EV+Pembro 76 20 22.3 (19.09,-)
时间(月)
处于风险下数量
队列KEV+Pembro 76 75 74 72 70 70 67 66 61 57 53 47 40 37 31 28 24 22 19 14 10 7 6 2 1 1 1

图14

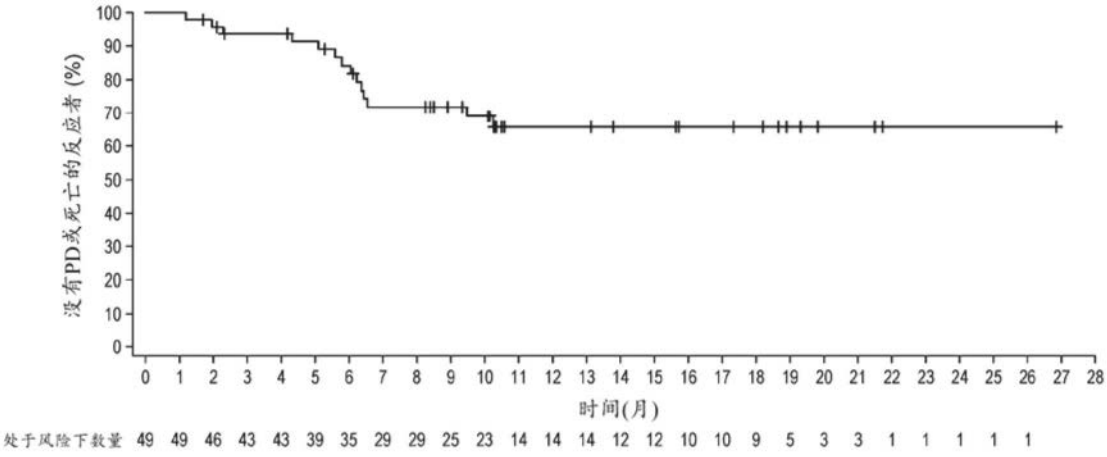

没有PD或死亡的反应者 (%)
时间(月)
处于风险下数量 49 49 46 43 43 39 35 29 29 25 23 14 14 14 12 12 10 10 9 5 3 3 1 1 1 1 1

图15

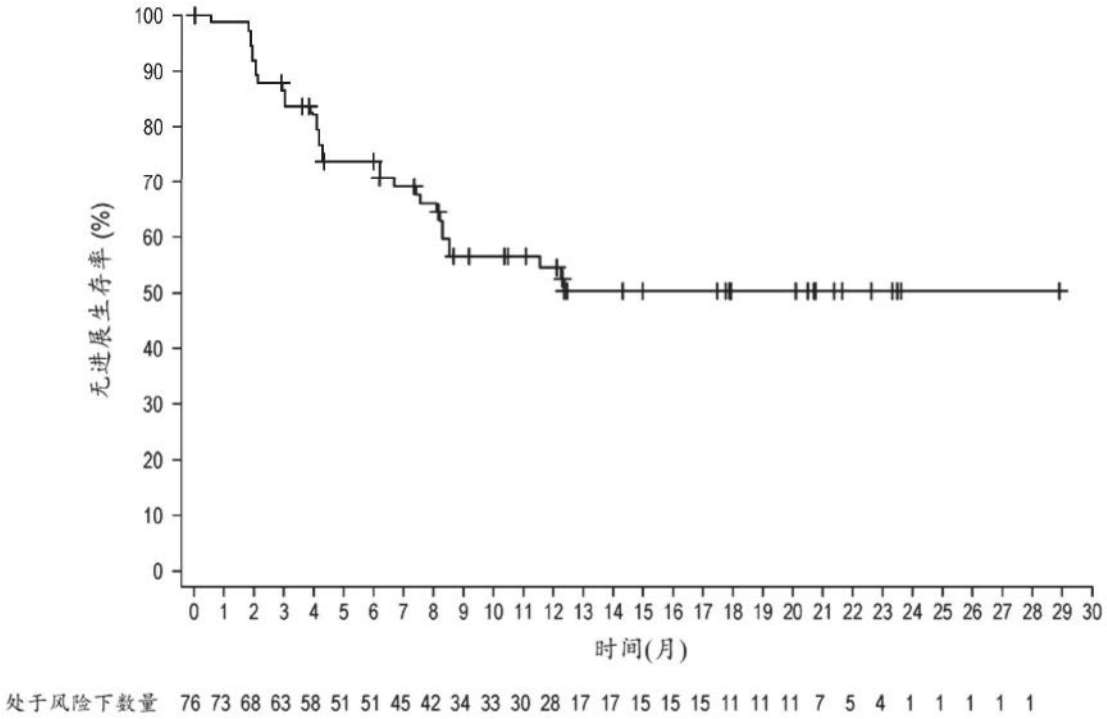

无进展生存率(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
时间(月)
处于风险下数量 76 73 68 63 58 51 51 45 42 34 33 30 28 17 17 15 15 15 11 11 11 7 5 4 1 1 1 1 1

图16

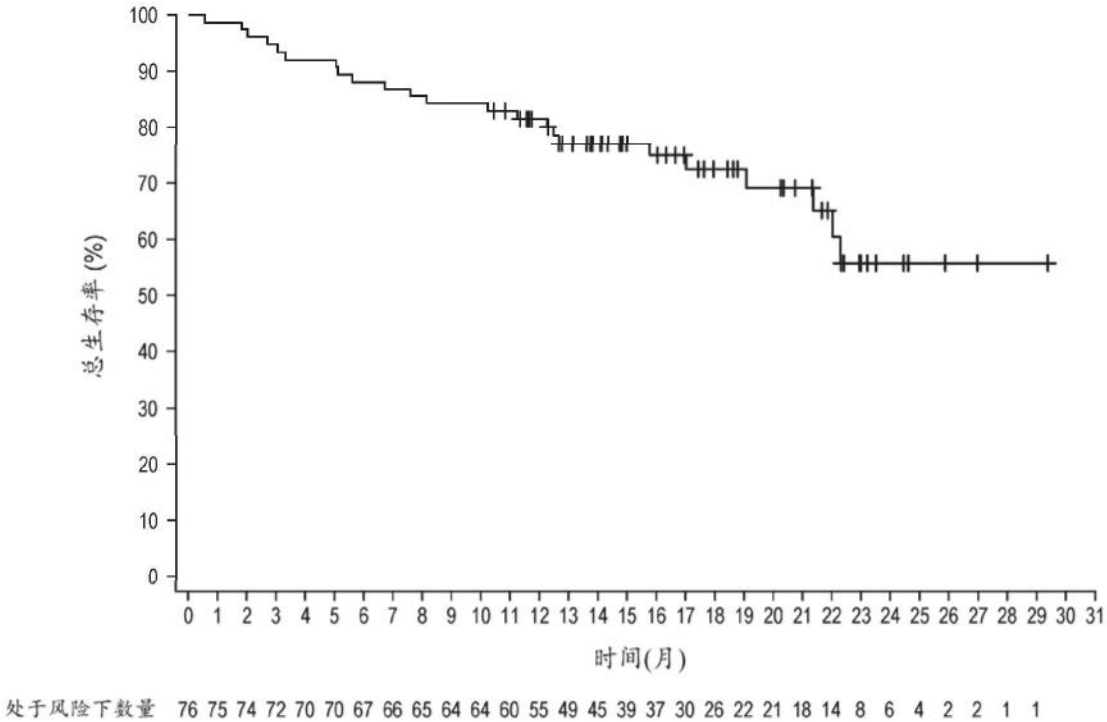

总生存率(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
时间(月)
处于风险下数量 76 75 74 72 70 70 67 66 65 64 64 60 55 49 45 39 37 30 26 22 21 18 14 8 6 4 2 2 1 1

图17