(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119013049 A
(43)申请公布日 2024.11.22

(21)申请号 202380033643.3
(22)申请日 2023.04.11
(30)优先权数据
63/362,882 2022.04.12 US
63/366,029 2022.06.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.10.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/018214 2023.04.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/200814 EN 2023.10.19
(71)申请人 卫材R&D管理有限公司
地址 日本东京都
(72)发明人 安田早苗 L•L•哈姆罗 S•尚卡尔 大竹洋平 R•斯科特 C•杜米特鲁 早户诚一
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 田川婷
(51)Int.Cl.
A61K 47/68(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书4页 说明书66页 附图8页

(54)发明名称

基于艾日布林的抗体-药物缀合物及其使用方法

(57)摘要

披露了结合人肿瘤学抗原靶标例如叶酸受体α和/或提供抗微管蛋白药物活性的接头毒素和抗体-药物缀合物。这些接头毒素和抗体-药物缀合物包含艾日布林药物部分并且可以内化到靶抗原表达型细胞中。本披露进一步涉及用于在通过施用本文所提供的这些抗体-药物缀合物治疗癌症中使用的方法及组合物。

CN 119013049 A

1.一种治疗叶酸受体α(FRA)表达型癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用具有式(I)的抗体-药物缀合物:

Ab-(L-D)p(I)

其中

(i)Ab是包含以下的内化抗叶酸受体α抗体或其内化抗原结合片段:三个重链互补决定区(HCDR),其包含SEQ ID NO:1(HCDR1)、SEQ ID NO:2(HCDR2)、和SEQ ID NO:3(HCDR3)的氨基酸序列;及三个轻链互补决定区(LCDR),其包含SEQ ID NO:4(LCDR1)、SEQ ID NO:5(LCDR2)、和SEQ ID NO:6(LCDR3)的氨基酸序列,如通过Kabat编号系统所定义;或三个重链互补决定区(HCDR),其包含SEQ ID NO:7(HCDR1)、SEQ ID NO:8(HCDR2)、和SEQ ID NO:9(HCDR3)的氨基酸序列;及三个轻链互补决定区(LCDR),其包含SEQ ID NO:10(LCDR1)、SEQ ID NO:11(LCDR2)、和SEQ ID NO:12(LCDR3)的氨基酸序列,如通过IMGT编号系统所定义;

(ii)D为艾日布林;

(iii)L为包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割接头;以及

(iv)p为1至8的整数;

并且其中该抗体-药物缀合物以8mg至50mg该抗体-药物缀合物/平方米(m^2)该受试者的体表面积(BSA)的剂量施用于所述受试者。

2.一种降低正在针对FRA表达型癌症进行治疗的受试者的间质性肺病(ILD)风险的方法,该方法包括向该受试者施用具有式(I)的抗体-药物缀合物:

Ab-(L-D)p(I)

其中

(i)Ab是包含以下的内化抗叶酸受体α抗体或其内化抗原结合片段:三个重链互补决定区(HCDR),其包含SEQ ID NO:1(HCDR1)、SEQ ID NO:2(HCDR2)、和SEQ ID NO:3(HCDR3)的氨基酸序列;及三个轻链互补决定区(LCDR),其包含SEQ ID NO:4(LCDR1)、SEQ ID NO:5(LCDR2)、和SEQ ID NO:6(LCDR3)的氨基酸序列,如通过Kabat编号系统所定义;或三个重链互补决定区(HCDR),其包含SEQ ID NO:7(HCDR1)、SEQ ID NO:8(HCDR2)、和SEQ ID NO:9(HCDR3)的氨基酸序列;及三个轻链互补决定区(LCDR),其包含SEQ ID NO:10(LCDR1)、SEQ ID NO:11(LCDR2)、和SEQ ID NO:12(LCDR3)的氨基酸序列,如通过IMGT编号系统所定义;

(ii)D为艾日布林;

(iii)L为包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割接头;以及

(iv)p为1至8的整数;

并且其中该抗体-药物缀合物以8mg至50mg该抗体-药物缀合物/平方米(m^2)该受试者的体表面积(BSA)的剂量施用于所述受试者。

3.如权利要求1或权利要求2所述的方法,其中该抗体或抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的重链可变区以及含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链可变区。

4.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中该抗体或抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的重链以及含有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的轻链。

5.如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中该抗体-药物缀合物是MORAb-202。

6.如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中p为3至5。

7.如权利要求1至6中任一项所述的方法,其中该剂量是8mg至44mg/m^2该受试者的BSA。

8.如权利要求1至7中任一项所述的方法,其中该剂量是33mg/m^2该受试者的BSA。

9.如权利要求1至7中任一项所述的方法,其中该剂量是25mg/m^2该受试者的BSA。

10.如权利要求1至7中任一项所述的方法,其中该剂量是17mg/m^2该受试者的BSA。

11.如权利要求1至7中任一项所述的方法,其中该剂量是15mg/m^2该受试者的BSA。

12.如权利要求1至7中任一项所述的方法,其中该剂量是8mg至10mg/m^2该受试者的BSA。

13.如权利要求8或权利要求9所述的方法,其中该方法进一步包括施用较低剂量/m^2该受试者的BSA以降低毒性。

14.如权利要求13所述的方法,其中该较低剂量是17mg、15mg或8mg至10mg/m^2该受试者的BSA。

15.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该抗体-药物缀合物每三周施用一次。

16.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该抗体-药物缀合物每两周施用一次。

17.如权利要求1至14中任一项所述的方法,其中该抗体-药物缀合物每周施用一次。

18.如权利要求1至17中任一项所述的方法,其中该受试者具有在重量的上四分位数中的体重值。

19.如权利要求1至18中任一项所述的方法,其中与其中按基于体重的剂量,例如按0.5mg至2mg/千克该受试者的体重(BW)的剂量,例如按0.9mg至1.2mg/千克BW的剂量施用该抗体-药物缀合物的治疗相比,ILD的风险在施用该抗体-药物缀合物后降低至少5%、至少10%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%或至少20%。

20.如权利要求1至19中任一项所述的方法,其进一步包括施用皮质类固醇。

21.如权利要求20所述的方法,其中预防性施用该皮质类固醇。

22.如权利要求20或权利要求21所述的方法,其中该皮质类固醇与该抗体-药物缀合物同时或依次施用。

23.如权利要求20至22中任一项所述的方法,其中在施用该抗体-药物缀合物之前或之后施用该皮质类固醇。

24.如权利要求20至23中任一项所述的方法,其中该皮质类固醇是地塞米松。

25.如权利要求24所述的方法,其中该地塞米松以4mg地塞米松的剂量施用。

26.如权利要求24或权利要求25所述的方法,其中该地塞米松每天施用至少一次。

27.如权利要求26所述的方法,其中该地塞米松每天施用两次。

28.如权利要求26或权利要求27所述的方法,其中在用该抗体-药物缀合物治疗开始时施用该地塞米松至少三天。

29.如权利要求24至28中任一项所述的方法,其中口服施用该地塞米松。

30.如权利要求20至23中任一项所述的方法,其中该皮质类固醇是泼尼松。

31.如权利要求30所述的方法,其中该泼尼松以0.5mg泼尼松的剂量施用。

32.如权利要求30所述的方法,其中该泼尼松以1mg泼尼松的剂量施用。

33.如权利要求30所述的方法,其中该泼尼松以2mg泼尼松的剂量施用。

34.如权利要求30至33中任一项所述的方法,其中该泼尼松每天施用至少一次。

35.如权利要求30至34中任一项所述的方法,其中在用该抗体-药物缀合物治疗开始之前施用该泼尼松至少14天。

36.如权利要求30至35中任一项所述的方法,其中口服施用该泼尼松。

37.如权利要求20至23中任一项所述的方法,其中该皮质类固醇是甲泼尼龙。

38.如权利要求37所述的方法,其中该甲泼尼龙以500-1000mg泼尼松的剂量施用。

39.如权利要求37或权利要求38所述的方法,其中该甲泼尼龙每天施用至少一次。

40.如权利要求37至39中任一项所述的方法,其中在用该抗体-药物缀合物治疗开始之前施用该甲泼尼龙至少三天。

41.如权利要求37至40中任一项所述的方法,其中静脉内施用该甲泼尼龙。

42.如权利要求1至41中任一项所述的方法,其中静脉内施用该抗体-药物缀合物。

43.如权利要求1至42中任一项所述的方法,其中给该受试者施用33mg/m^2的剂量,并且随后施用25mg/m^2的降低剂量。

44.如权利要求1至42中任一项所述的方法,其中给该受试者施用25mg/m^2的剂量,并且随后施用17mg/m^2的降低剂量。

45.如权利要求1至42中任一项所述的方法,其中给该受试者施用25mg/m^2的剂量,并且随后施用15mg/m^2的降低剂量。

46.如权利要求1至42中任一项所述的方法,其中给该受试者施用15mg/m^2的剂量,并且随后施用8mg/m^2至10mg/m^2的降低剂量。

47.如权利要求1至46中任一项所述的方法,其中该FRA表达型癌症选自:胃癌、卵巢癌、浆液性卵巢癌、浆液性高级别卵巢癌、透明细胞卵巢癌、铂抗性卵巢癌、肺癌、非小细胞肺癌、转移性非小细胞肺癌、肺类癌、结直肠癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、激素受体(HR)阳性且低HER2乳腺癌、子宫内膜癌、浆液性子宫内膜癌、腹膜癌、原发性腹膜癌、输卵管癌、胰腺癌、肾癌、肾细胞癌、宫颈癌、食道癌和骨肉瘤。

48.如权利要求47所述的方法,其中该FRA表达型癌症是卵巢癌。

49.如权利要求48所述的方法,其中该卵巢癌是铂抗性卵巢癌(PROC)。

50.如权利要求49所述的方法,其中该PROC是浆液性卵巢癌。

51.如权利要求50所述的方法,其中该浆液性卵巢癌是高级别浆液性卵巢癌。

52.如权利要求47所述的方法,其中该FRA表达型癌症是铂抗性原发性腹膜癌。

53.如权利要求47所述的方法,其中该FRA表达型癌症是铂抗性输卵管癌。

54.如权利要求47所述的方法,其中该FRA表达型癌症是乳腺癌。

55.如权利要求54所述的方法,其中该乳腺癌是三阴性乳腺癌(TNBC)。

56.如权利要求47所述的方法,其中该FRA表达型癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)。

57.如权利要求47所述的方法,其中该FRA表达型癌症是子宫内膜癌(EC)。

58.如权利要求47至57中任一项所述的方法,其中该FRA表达型癌症是转移性癌症。

59.如权利要求58所述的方法,其中该转移性癌症没有基因组改变。

60.如权利要求58所述的方法,其中该转移性癌症在以下任何基因中的至少一个中具有至少一个已知的基因组改变:EGFR、ALK PI3K、AKT、mTOR、RET、MET、BRAF、NTRK、ROS1以及任何参与RAS-MAPK通路的基因。

61.如权利要求58至60中任一项所述的方法,其中该转移性癌症是非小细胞肺癌。

62.如权利要求47至61中任一项所述的方法,其中该FRA表达型癌症是难治性癌症。

63.如权利要求62所述的方法,其中该难治性癌症对靶向治疗无应答。

64.如权利要求63所述的方法,其中该靶向治疗是针对以下任何一种基因或其变体的

靶向治疗:EGFR、ALK、BRAF、RET、MET NTRK、和ROS1。

65.如权利要求62所述的方法,其中该难治性癌症对基于铂的治疗和基于免疫疗法的治疗无应答,其中这些治疗同时或依次施用。

66.如权利要求65所述的方法,其中该基于铂的治疗是铂双药化疗,并且其中该基于免疫疗法的治疗是PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

67.如权利要求1至66中任一项所述的方法,其中该受试者在治疗开始时没有以下一项或多项:间质性肺病(ILD)和/或肺炎、ILD和/或肺炎史、具有临床意义的肺部特异性疾病、胸腔积液、心包积液、先前肺切除术、过去2年内胸部放疗史、自身免疫性障碍伴肺部受累、结缔组织障碍伴肺部受累或炎症性障碍伴肺部受累。

68.如权利要求1至66中任一项所述的方法,其中该受试者没有以下一项或多项:针对该FRA表达型癌症的超过三个先前疗法的病史,高中性粒细胞比淋巴细胞比率,或治疗开始时血清白蛋白水平低于3g/dL。

基于艾日布林的抗体-药物缀合物及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2022年4月12日提交的美国临时申请序列号63/362,882和2022年6月8日提交的美国临时申请序列号63/366,029的权益,这些临时申请通过引用并入本文。

[0003] 发明背景与发明内容

[0004] 本披露涉及使用结合叶酸受体α并提供抗微管蛋白药物活性的抗体药物缀合物(ADC)治疗叶酸受体α(FRA)表达型癌症的方法。本披露进一步涉及在接受治疗的受试者中降低副作用(例如间质性肺病(ILD))风险的方法。

[0005] 癌症为全世界发病率及死亡率的主要原因之一,其中在2012年约有1400万新病例及820万癌症相关死亡。癌症死亡的最常见原因为以下癌症:肺癌(159万例死亡);肝癌(745,000例死亡);胃癌(723,000例死亡);结直肠癌(694,000例死亡);乳癌(521,000例死亡);及食道癌(400,000例死亡)。预期新癌症病例的数目在接下来的二十年内上升约70%至每年约2200万例新癌症病例(World Cancer Report 2014[世界癌症报告2014版])。

[0006] 微管是动态的丝状细胞骨架蛋白,参与多种细胞功能,包括细胞内迁移和运输、细胞信号传导和细胞形状的维持。微管还通过形成将染色体分离成两个子细胞所需的有丝分裂纺锤体,在有丝分裂细胞分裂中发挥关键作用。所有细胞中微管的生物学功能在很大程度上受到其聚合动力学的调节,这通过微管两端的α微管蛋白二聚体和β微管蛋白二聚体的可逆、非共价加成而发生。这种动力学行为和所产生的对微管长度的控制对有丝分裂纺锤体的正常功能发挥至关重要。即使微管动力学的微小改变也可以使纺锤体检查点参与,在有丝分裂时阻止细胞周期进程,随后导致细胞死亡(Mukhtar等人(2014)Mol.Cancer Ther.[分子癌症疗法]13:275-84)。由于癌细胞的细胞分裂迅速,相比于正常细胞,癌细胞通常对与微管蛋白结合并且破坏其正常功能的化合物更敏感。为此,微管蛋白抑制剂和其他靶向微管的药剂已成为一类颇有前景的癌症治疗药物(Dumontet和Jordan(2010)Nat.Rev.Drug Discov.[自然评论药物发现]9:790-803)。

[0007] 叶酸受体α(FRA)是一种与叶酸结合的糖磷脂酰肌醇(GPI)连接的膜蛋白。虽然尚未完全了解FRA在正常和癌变组织生物学中的作用,但它在高比例的上皮来源的卵巢癌中(O'Shannessy等人(2013)Int.J.Gynecol.Pathol.[国际妇科病学杂志]32(3):258-68)以及一定比例的非小细胞肺癌中(Christoph等人(2014)Clin.Lung Cancer[临床肺癌杂志]15(5):320-30)高度过表达。FRA在正常组织中的表达也有限。这些性质使得FRA成为有吸引力的癌症免疫疗法靶点。

[0008] 诸位发明人之前已经证明,使用具有针对FRA表达型肿瘤细胞的生物活性的化合物,例如,ADC(例如,抗FRA ADC,例如,MORAb-202)可有效治疗叶酸受体α(FRA)表达型癌症。然而,仍然需要更有效的方法和给药方案来使用抗FRA ADC(例如MORAb-202)治疗患有FRA表达型癌症的受试者,以例如减少治疗的副作用。

[0009] 本披露提供了使用抗FRA ADC(例如MORAb-202)治疗叶酸受体α(FRA)表达型癌症的改进方法和给药方案。

[0010] 在各种实施例中,本披露涉及治疗叶酸受体α(FRA)表达型癌症的方法,该方法包

括向有需要的受试者施用由式(I)表示的抗体-药物缀合物化合物:

[0011] Ab-(L-D)p (I)

[0012] 其中

[0013] Ab是包含以下的内化抗叶酸受体α抗体或其内化抗原结合片段:三个重链互补决定区(HCDR),其包含SEQ ID NO:1(HCDR1)、SEQ ID NO:2(HCDR2)、和SEQ ID NO:3(HCDR3)的氨基酸序列;及三个轻链互补决定区(LCDR),其包含SEQ ID NO:4(LCDR1)、SEQ ID NO:5(LCDR2)、和SEQ ID NO:6(LCDR3)的氨基酸序列,如通过Kabat编号系统所定义;或三个重链互补决定区(HCDR),其包含SEQ ID NO:7(HCDR1)、SEQ ID NO:8(HCDR2)、和SEQ ID NO:9(HCDR3)的氨基酸序列;及三个轻链互补决定区(LCDR),其包含SEQ ID NO:10(LCDR1)、SEQ ID NO:11(LCDR2)、和SEQ ID NO:12(LCDR3)的氨基酸序列,如通过IMGT编号系统所定义;

[0014] D为艾日布林;

[0015] L为包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割接头;以及

[0016] p为1至8的整数;

[0017] 并且其中抗体-药物缀合物以8mg至50mg抗体-药物缀合物/平方米(m^2)受试者的体表面积(BSA)的剂量施用于所述受试者。

[0018] 在各种实施例中,本披露涉及降低正在针对FRA表达型癌症进行治疗的受试者的间质性肺病(ILD)风险的方法,该方法包括向该受试者施用具有式(I)的抗体-药物缀合物:

[0019] Ab-(L-D)p (I)

[0020] 其中

[0021] Ab是包含以下的内化抗叶酸受体α抗体或其内化抗原结合片段:三个重链互补决定区(HCDR),其包含SEQ ID NO:1(HCDR1)、SEQ ID NO:2(HCDR2)、和SEQ ID NO:3(HCDR3)的氨基酸序列;及三个轻链互补决定区(LCDR),其包含SEQ ID NO:4(LCDR1)、SEQ ID NO:5(LCDR2)、和SEQ ID NO:6(LCDR3)的氨基酸序列,如通过Kabat编号系统所定义;或三个重链互补决定区(HCDR),其包含SEQ ID NO:7(HCDR1)、SEQ ID NO:8(HCDR2)、和SEQ ID NO:9(HCDR3)的氨基酸序列;及三个轻链互补决定区(LCDR),其包含SEQ ID NO:10(LCDR1)、SEQ ID NO:11(LCDR2)、和SEQ ID NO:12(LCDR3)的氨基酸序列,如通过IMGT编号系统所定义;

[0022] D为艾日布林;

[0023] L为包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割接头;以及

[0024] p为1至8的整数;

[0025] 并且其中抗体-药物缀合物以8mg至50mg抗体-药物缀合物/平方米(m^2)受试者的体表面积(BSA)的剂量施用于所述受试者。

[0026] 在一些实施例中,抗体或抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的重链可变区以及含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施例中,抗体或抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的重链以及含有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的轻链。在一些实施例中,抗体-药物缀合物是MORAb-202。

[0027] 在一些实施例中,p为3至4的整数。

[0028] 在一些实施例中,ADC的剂量是8mg至44mg/m^2受试者的BSA。在一些实施例中,ADC的剂量是11mg至44mg/m^2受试者的BSA。在一些实施例中,剂量是8mg至10mg/m^2受试者的BSA。在一些实施例中,剂量是33mg/m^2受试者的BSA。在一些实施例中,剂量是25mg/m^2受试者的

BSA。在一些实施例中,剂量是17mg/m^2受试者的BSA。在一些实施例中,剂量是15mg/m^2受试者的BSA。在一些实施例中,剂量是10mg/m^2受试者的BSA。在一些实施例中,剂量是8mg/m^2受试者的BSA。

[0029] 在一些实施例中,ADC每三周一次施用于受试者。在一些实施例中,ADC每两周一次施用于受试者。在一些实施例中,ADC每周一次施用于受试者。

[0030] 在一些实施例中,受试者具有在重量的上四分位数中的体重值。

[0031] 在一些实施例中,与其中按基于体重的剂量(例如,按0.5mg至2mg/千克受试者体重(BW)的剂量,例如,按0.9mg至1.2mg/千克BW的剂量)施用ADC的治疗相比,本文披露的方法将受试者的ILD风险在施用ADC后降低至少5%、至少10%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%或至少20%。

[0032] 在一些实施例中,本文披露的方法进一步包括施用皮质类固醇。在一些实施例中,皮质类固醇是预防性施用的。在一些实施例中,皮质类固醇与抗体-药物缀合物同时或依次施用。在一些实施例中,皮质类固醇在施用ADC之前或之后施用。在一些实施例中,皮质类固醇是地塞米松。在一些实施例中,地塞米松以4mg地塞米松的剂量施用。在一些实施例中,地塞米松每天至少施用一次,或每天施用两次。在一些实施例中,在用ADC治疗开始时施用地塞米松至少三天。在一些实施例中,口服施用地塞米松。在一些实施例中,皮质类固醇是泼尼松。在一些实施例中,泼尼松以至少0.5mg、至少1mg或至少2mg泼尼松的剂量施用。在一些实施例中,泼尼松以0.5mg的剂量施用。在一些实施例中,泼尼松以1mg的剂量施用。在一些实施例中,泼尼松以2mg的剂量施用。在一些实施例中,泼尼松每天至少施用一次。在一些实施例中,在用ADC治疗开始之前施用泼尼松至少14天。在一些实施例中,口服施用泼尼松。在一些实施例中,皮质类固醇是甲泼尼龙。在一些实施例中,甲泼尼龙以500至1000mg甲泼尼龙的剂量施用。在一些实施例中,甲泼尼龙每天施用至少一次。在一些实施例中,在用ADC治疗开始之前施用泼尼松至少三天。在一些实施例中,泼尼松经静脉内施用。

[0033] 在一些实施例中,ADC经静脉内施用。

[0034] 在一些实施例中,通过本文披露的方法治疗的叶酸受体α表达型癌症是卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌或子宫内膜癌。在一些实施例中,卵巢癌是铂抗性卵巢癌。在一些实施例中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。在一些实施例中,非小细胞肺癌是转移性非小细胞肺癌。

[0035] 在一些实施例中,通过本文披露的方法治疗的FRA表达型癌症是转移性癌症。在一些实施例中,转移性癌症没有基因组改变。在一些实施例中,转移性癌症具有至少一个基因组改变。在一些实施例中,至少一个基因组改变是在以下基因的至少一个中:EGFR、ALK、PI3K、AKT、mTOR、RET、MET、BRAF、NTRK、ROS1以及任何参与RAS-MAPK通路的基因。在一些实施例中,转移性癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施例中,FRA表达型癌症是难治性癌症。在一些实施例中,难治性癌症对至少一种先前治疗无应答,例如批准的治疗,例如靶向治疗。如本文所使用,“靶向治疗”是靶向参与癌细胞生长和/或存活的某些基因和/或蛋白质的癌症治疗。在一些实施例中,靶向治疗是针对以下任何一种基因或其变体的靶向治疗:EGFR、ALK、BRAF、RET、MET、NTRK、和ROS1。在一些实施例中,难治性癌症对批准的治疗无应答,例如,基于铂的治疗和/或基于免疫疗法的治疗(例如,检查点抑制剂疗法)。在一些实施例中,难治性癌症对基于铂的治疗和基于免疫疗法的治疗(例如,检查点抑制剂疗法)无应答,其中这些治疗同时或依次施用。在一些实施例中,基于铂的治疗是铂双药化疗,并且基

于免疫疗法的治疗是PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在各种实施例中,难治性癌症对抗-CTLA4抑制剂无应答。在各种实施例中,难治性癌症对放射疗法无应答。在各种实施例中,难治性癌症对手术无应答。在各种实施例中,难治性癌症对化疗无应答。在各种实施例中,患有难治性癌症的受试者对不超过3种先前的全身疗法无应答,例如,不超过2种先前的全身疗法。在一些实施例中,患有难治性癌症的受试者对不超过1种先前的化疗无应答。

[0036] 在一些实施例中,根据本文披露的方法治疗的受试者不具有以下一项或多项:间质性肺病(ILD)和/或肺炎、ILD和/或肺炎史、具有临床意义的肺部特异性疾病、胸腔积液、心包积液、先前肺切除术、过去2年内胸部放疗史、自身免疫性障碍伴肺部受累、结缔组织障碍伴肺部受累或炎症性障碍伴肺部受累。在一些实施例中,接受治疗的受试者不具有以下一项或多项:针对FRA表达型癌症的超过三个先前疗法的病史,高中性粒细胞比淋巴细胞比率,或治疗开始时血清白蛋白水平低于3g/dL。

附图说明

[0037] 图1显示了铂抗性卵巢癌(PROC)受试者ORR的暴露-应答(E-R)分析结果。受试者被分层为暴露四分位数。点代表观察到的暴露中值和ORR/四分位数。垂直条代表精确的90%置信区间。上分图中的实曲线代表逻辑回归拟合。上分图中的阴影带表示拟合的90%置信区间。

[0038] 图2显示了在患有PROC的受试者中和跨肿瘤类型的受试者中ILD的暴露-应答(E-R)分析结果。受试者被分层为暴露四分位数。点代表观察到的暴露中值和ORR/四分位数。垂直条代表精确的90%置信区间。上分图中的实曲线代表对中位年龄为60岁的参考受试者的逻辑回归拟合。上分图中的阴影带表示拟合的90%置信区间。

[0039] 图3显示了MORAb-202不同给药方案的模拟结果。AIBW=调整后的理想体重;BW=体重;BSA=体表面积。顶部分图中的橙色线是LOESS拟合误差线。BW四分位数由底部分图的x轴上的括号括起来的值表示。

[0040] 图4显示了使用基于BW的给药方案和基于BSA的给药方案随时间推移预测的MORAb-202中值浓度。

[0041] 图5显示了针对患有卵巢癌(OC)和/或子宫内膜癌(EC)的受试者使用基于BSA的给药方案的研究设计。

[0042] 图6显示了针对患有转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的受试者使用基于BSA的给药方案的研究设计。

[0043] 图7显示了针对患有铂抗性高级别浆液性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌的受试者使用基于BSA的给药方案的研究设计。

具体实施方式

[0044] 结合附图,通过参考以下详细描述可更容易地理解所披露的方法,这些附图形成本披露的一部分。应当理解,本披露不限于本文所描述和/或所示出的具体方法,并且本文使用的术语仅出于通过实例描述特定实施例的目的,并不旨在限制所要求保护的方法。

[0045] 贯穿本文,描述涉及使用组合物,例如抗FRA ADC,例如MORAb-202的方法。当本披露描述或主张与使用所述组合物的方法相关联的特点或实施例时,此类特点或实施例同等

地适用于该组合物。

[0046] 当值的范围得以表示时,其包括使用该范围内的任何特定值的实施例。此外,对按范围陈述的值的提及包括该范围内的每一值。所有范围均包括其端点且可组合。当通过在前面使用“约”,以近似值表示值时,应理解特定值形成另一实施例。除非上下文另外明确地指示,否则对特定数值的提及至少包括该特定值。除非另外指示其具体使用情形,否则“或”的使用意指“和/或”。本文所引用的所有参考文献均出于任何目的通过引用并入。在参考文献与本说明书矛盾的情况下,以本说明书为准。

[0047] 应当理解,出于清楚的目的本文描述于单独实施例的上下文中的披露的方法的某些特征还可以按组合形式提供于单个实施例中。相反地,出于简洁的目的描述于单个实施例的上下文中的披露的方法的不同特征还可以分开地或以任何子组合形式提供。

[0048] 在本说明书及权利要求通篇使用与描述的方面相关的各种术语。除非另外指示,否则将给与这类术语以其在本领域中的普通含义。其他特别定义的术语以与本文所提供的定义一致的方式来解释。

[0049] 如本文所使用,单数形式“一个/种(a/an)”和“该(the)”包括复数形式,除非上下文另外明确地指示。

[0050] 如本领域普通技术人员自本文所含的教示内容显而易知,在数值及范围的情形下,术语“约”或“近似地”是指近似或接近所叙述值或范围以使得实施例可根据预期执行,如在反应混合物中具有所需量的核酸或多肽的值或范围。这至少部分是由于核酸组成的不同特性、年龄、种族、性别、解剖学和生理学变异以及生物系统的不精确性。因此,这些术语涵盖超出由系统误差产生的值的值。应当理解,“约”的定义适用于本披露的全部内容,除非在某些上下文中另有规定,例如,在描述每个单独的抗体部分的或在ADC的混合物内的药物部分的平均数目时。

[0051] 术语“药剂”在本文中用于指化合物、化合物的混合物、生物大分子、由生物材料制成的提取物或其组合。术语“治疗剂”、“药物”或“药物部分”是指能够调节生物过程和/或具有生物活性的药剂。

[0052] 术语“抗体”在最广泛意义上用于指经由免疫球蛋白分子的可变区内的至少一个抗原识别位点识别且特异性结合如蛋白质、多肽、碳水化合物、多核苷酸、脂质或前述物质的组合等的靶标的免疫球蛋白分子。抗体的重链包含重链可变结构域(V_H)及重链恒定区(C_H)。轻链包含轻链可变结构域(V_L)及轻链恒定结构域(C_L)。出于本申请的目的,成熟的重链和轻链可变结构域各自包含从N-末端至C-末端排列的四个框架区(FR1、FR2、FR3和FR4)内的三个互补决定区(CDR1、CDR2和CDR3):FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。“抗体”可为天然存在的或人造的,诸如通过常规杂交瘤技术产生的单克隆抗体。术语“抗体”包括全长单克隆抗体和全长多克隆抗体,以及如Fab、Fab’、F(ab’)2、Fv的抗体片段,以及单链抗体。抗体可以是免疫球蛋白的五种主要类别中的任一种:IgA、IgD、IgE、IgG、以及IgM,或其子类别(例如,同种型IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)。该术语进一步涵盖人抗体、嵌合抗体、人源化抗体及含有抗原识别位点的任何经修饰的免疫球蛋白分子,只要其展现所需生物活性即可。

[0053] 如本文所使用的术语“嵌合抗体”是指其中免疫球蛋白分子的氨基酸序列来源于两个或更多个物种的抗体。在一些情况下,重链及轻链两者的可变区对应于来源于具有所

需特异性、亲和力及活性的一个物种的抗体的可变区,而恒定区与来源于另一物种(例如人)的抗体同源以使后一物种中的免疫应答减至最少。

[0054] 如本文所使用,术语“人抗体”是指由人产生的抗体或具有由人产生的抗体的氨基酸序列的抗体。

[0055] 如本文所使用,术语“人源化抗体”是指含有来自非人(例如鼠)抗体以及人抗体的序列的抗体形式。此类抗体为含有来源于非人免疫球蛋白的最小序列的嵌合抗体。一般而言,人源化抗体将包含至少一个且通常两个可变结构域的实质上全部,其中所有或实质上所有高变环对应于非人免疫球蛋白的高变环且所有或实质上所有框架(FR)区为人免疫球蛋白序列的框架区。人源化抗体任选地还将包含免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,通常是人免疫球蛋白的恒定区的至少一部分。人源化抗体可通过Fv框架区中和/或所替换的非人残基内残基的取代而进一步修饰,以改进及优化抗体特异性、亲和力和/或活性。

[0056] 如本文所使用,术语“单克隆抗体”是指自实质上均质的抗体群体获得的抗体,即除可能少量存在的可能性天然存在的突变以外,构成该群体的个别抗体为相同的。单克隆抗体针对单一抗原性表位具有高度特异性。相反,常规的(多克隆)抗体制剂通常包括针对不同表位或对其具有特异性的多种抗体。修饰语“单克隆”表示从实质上均质的抗体群体获得的抗体的特征,而不应解释为要求通过任何特定方法生产抗体。例如,根据本披露使用的单克隆抗体可通过首先由Kohler等人(1975)Nature[自然]256:495描述的杂交瘤方法来制造,或可通过重组DNA方法(参见,例如,美国专利号4,816,567)来制造。单克隆抗体还可使用例如Clackson等人(1991)Nature[自然]352:624-8以及Marks等人(1991)J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]222:581-97中所述的技术自噬菌体抗体文库分离。

[0057] 本文所描述的单克隆抗体具体地包括“嵌合”抗体,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相同或同源,而一条或多条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、以及此类抗体的片段中的对应序列相同或同源;只要它们特异性结合靶抗原和/或表现出所需的生物活性。

[0058] 术语“抗体-药物缀合物”、“抗体缀合物”、“缀合物”、“免疫缀合物”和“ADC”可互换使用,是指与抗体(例如抗FRA抗体)连接的化合物(例如艾日布林)或其衍生物,并且由以下通式定义:$Ab-(L-D)_p$(式I),其中Ab=抗体部分(即抗体或抗原结合片段),L=接头部分,D=药物部分,并且p=药物部分的数量/抗体部分。

[0059] 如本文所使用,术语抗体的“抗原结合片段”或“抗原结合部分”是指抗体中保留特异性结合抗原(例如,FRA)的能力的一个或多个片段。抗原结合片段优选还保留了内化到抗原表达型细胞中的能力。在一些实施例中,抗原结合片段还保留免疫效应子活性。已证明全长抗体的片段可执行全长抗体的抗原结合功能。术语抗体的“抗原结合片段”或“抗原结合部分”内所涵盖的结合片段的实例包括(i)Fab片段,即由V_L结构域、V_H结构域、C_L结构域和C_{H1}结构域组成的单价片段;(ii)$F(ab')_2$片段,即包含通过铰链区处的二硫桥键连接的两个Fab片段的二价片段;(iii)由V_H结构域和C_{H1}结合域组成的Fd片段;(iv)由抗体的单臂的V_L结构域和V_H结构域组成的Fv片段;(v)dAb片段,其包含单一可变结构域,例如V_H结构域(参见例如Ward等人(1989)Nature[自然]341:544-6;和Winter等人,WO 90/05144);以及(vi)分离的互补决定区(CDR)。此外,尽管Fv片段的两个结构域V_L和V_H由单独基因编码,但它们可使

用重组方法通过使它们能够以单一蛋白链形式制造的合成接头来接合,其中V_L区和V_H区配对以形成单价分子(称为单链Fv(scFv))。参见,例如,Bird等人,(1988)Science[科学]242:423-6;及Huston等人(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]85:5879-83。这种单链抗体也包括在抗体的术语"抗原结合片段"或"抗原结合部分"中,并且在本领域中已知为能在结合之后内化至细胞中的示例性结合片段类型。参见,例如Zhu等人(2010)9:2131-41;He等人(2010)J Nucl.Med.[核医学杂志]51:427-32;及Fitting等人(2015)MAbs[单克隆抗体]7:390-402。在某些实施例中,scFv分子可掺入融合蛋白中。还涵盖诸如双功能抗体的单链抗体的其他形式。双抗体是二价双特异性抗体,其中V_H和V_L结构域是在单一多肽链上表达,但使用太短而不允许同一链上的两个结构域之间配对的接头,由此迫使这些结构域与另一链的互补结构域配对且产生两个抗原结合位点(参见,例如,Holliger等人(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国科学院院刊]90:6444-8;和Poljak等人(1994)Structure[结构]2:1121-3)。抗原结合片段使用本领域普通技术人员已知的常规技术获得,且结合片段以与完整抗体相同的方式进行效用(例如,结合亲和力、内化)筛选。抗原结合片段可通过切割完整蛋白,例如通过蛋白酶或化学切割来制备。

[0060] 如本文所使用,"体表面积"或"BSA"是指用本文披露的方法治疗的受试者的总表面积。可以计算受试者的体表面积,以确定施用给受试者的化合物(例如抗体-药物缀合物,例如抗FRA ADC)的最合适剂量。一般而言,受试者的体表面积值可以根据受试者的体重计算得出。

[0061] 术语"癌症"是指哺乳动物中的生理病症,其中细胞群体的特征为不受调控的细胞生长。癌症的实例包括但不限于癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤、白血病、卵巢癌(例如铂抗性卵巢癌)、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)、非小细胞肺癌、子宫内膜癌、腹膜癌和输卵管癌。三阴性乳腺癌是指对于雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)和Her2/neu的基因表达为阴性的乳腺癌。此类癌症的更具体实例包括鳞状细胞癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞状癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃肠癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、宫颈癌、肝癌、膀胱癌、肝癌、骨肉瘤、黑色素瘤、结肠癌、结直肠癌、子宫癌、唾液腺癌、肾癌、肝脏癌症、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝上皮癌、腹膜癌、输卵管癌和各种类型的头颈癌。

[0062] 术语"癌细胞"和"肿瘤细胞"是指来源于肿瘤的单个细胞或全部细胞群体,包括非致瘤细胞及癌症干细胞。当仅提及缺乏更新及分化能力的那些肿瘤细胞时,如本文所使用的术语"肿瘤细胞"由术语"非致瘤"修饰以将那些肿瘤细胞与癌症干细胞区分开。

[0063] 术语"化学治疗剂"或"抗癌剂"在本文中用于指不管作用机制如何,均有效治疗癌症的所有化合物。转移或血管生成的抑制常常为化学治疗剂的特性。化学治疗剂的非限制性实例包括烷基化剂,例如氮芥、乙撑亚胺化合物和烷基磺酸酯;抗代谢物,例如叶酸、嘌呤或嘧啶拮抗剂;抗有丝分裂剂,例如抗微管蛋白剂,如艾日布林(eribulin)或甲磺酸艾日布林(Halaven™)或其衍生物、长春花生物碱(vincaalkaloid)和奥瑞他汀(auristatin);细胞毒性抗生素;损害或干扰DNA表达或复制的化合物,例如DNA小沟结合剂;以及生长因子受体拮抗剂。此外,化学治疗剂包括抗体、生物分子和小分子。化学治疗剂可为细胞毒性剂或细胞生长抑制剂。术语"细胞生长抑制剂"是指抑制或遏制细胞生长和/或细胞增殖的药剂。

[0064] 术语"共施用"或"组合"施用一种或多种治疗剂包括同时施用以及按任何次序连续施用。

[0065] 如本文所使用,“皮质类固醇”是属于通常在脊椎动物的肾上腺皮质中产生的一类类固醇激素的任何化合物。如本文所使用的术语进一步包括此类激素的合成类似物,例如模拟天然存在的皮质类固醇作用的药物组合物。地塞米松是皮质类固醇的示例性实施例。泼尼松也是皮质类固醇的示例性实施例。甲泼尼龙是皮质类固醇的另一个示例性实施例。

[0066] 术语“细胞毒性剂”是指主要通过干扰细胞的表达活性和/或运作而造成细胞死亡的物质。细胞毒性剂的实例包括但不限于抗有丝分裂剂,如艾日布林、奥瑞他汀(例如,单甲基奥瑞他汀E(MMAE)、单甲基奥瑞他汀F(MMAF))、美登木素生物碱(例如,美登素)、尾海兔素、多斯他汀(duostatin)、念珠藻素、长春花生物碱(例如,长春新碱、长春花碱)、紫杉烷、紫杉醇和秋水仙碱;蒽环霉素(例如,道诺霉素、阿霉素、二羟基炭疽菌素二酮(dihydroxyanthracindione));细胞毒性抗生素(例如,丝裂霉素、放线菌素、倍癌霉素(例如,CC-1065)、金霉素(auromycin/duomycin)、卡奇霉素(calicheamicin)、内霉素、酚霉素);烷基化剂(例如,顺铂);嵌入剂(例如,溴化乙锭);拓朴异构酶抑制剂(例如,依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(tenoposide));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}以及镥放射性同位素(例如Lu^{177});以及细菌、真菌、植物或动物起源的毒素(例如,蓖麻毒素(例如蓖麻毒素A链)、白喉毒素、假单胞菌外毒素A(例如PE40)、内毒素、有丝分裂素、康普瑞汀(combrestatin)、局限曲菌素、白树素(gelonin)、α-帚曲菌素、相思子毒素(例如,相思子毒素A链)、莫迪素(例如,莫迪素A链)、麻疯树逆境蛋白(curicin)、巴豆毒素、肥皂草抑制剂(Sapaonaria officinalis inhibitor)、糖皮质素)。

[0067] 如本文所披露的ADC的“有效量”是足以进行具体陈述的目的(例如,在施用后产生治疗效果,如减小肿瘤生长速率或肿瘤体积、减少癌症症状或治疗功效的某些其他指标)的量。有效量可以与所陈述目的相关的常规方式来测定。术语“治疗有效量”是指有效治疗受试者的疾病或障碍的ADC的量。在癌症情况下,治疗有效量的ADC可减少癌细胞的数目、减小肿瘤尺寸、抑制(例如减缓或停止)肿瘤转移、抑制(例如减缓或停止)肿瘤生长和/或缓解一种或多种症状。治疗和治疗的治疗有效量包括但不要求完全治疗。例如,该术语包括但不要求完全停止肿瘤生长。

[0068] 术语“表位”是指能够由抗体识别且特异性结合的抗原的部分。当抗原为多肽时,表位可由连续氨基酸或通过多肽的三级折叠而邻接的非连续氨基酸形成。抗体所结合的表位可使用本领域中已知的任何表位定位技术来识别,该表位定位技术包括用于表位识别的X射线结晶学(其通过直接目测抗原-抗体复合物),以及监测抗体与抗原的片段或突变型变体的结合,或监测抗体和抗原的不同部分的溶剂可及性。用于给抗体表位作图的示例性策略包括但不限于基于阵列的寡肽扫描、限制性蛋白水解、定点诱变、高通量诱变作图、氢-氘交换和质谱法(参见,例如,Gershoni等人(2007)21:145-56;以及Hager-Braun和Tomer(2005)Expert Rev.Proteomics[蛋白质组学专家评论]2:745-56)。

[0069] 如本文所使用,术语“艾日布林”是指软海绵素B的合成类似物,软海绵素B为原先自海洋海绵冈田软海绵(Halichondria okadais)分离的大环化合物。术语“艾日布林药物部分”是指具有艾日布林结构并通过其C-35胺连接到ADC的接头上的ADC组分。艾日布林为微管动力学抑制剂,其被认为结合微管蛋白且通过抑制有丝分裂纺锤体组合件来诱导细胞周期停滞于G2/M期。术语“艾日布林甲磺酸盐”是指以商品名Halaven™市售的艾日布林的甲磺酸盐。

[0070] 如本文所使用,术语“叶酸受体α”或“FRA”是指任何天然形式的人FRA。该术语涵盖全长FRA(例如,NCBI参考序列:NP_000793;SEQ ID NO:37),以及由细胞加工产生的任何形式的人FRA。该术语还涵盖天然存在的FRA的变体,包括但不限于剪接变体、等位基因变体及同种型。FRA可自人分离,或能以重组方式或通过合成方法产生。

[0071] 术语“抗FRA抗体”或“特异性结合FRA的抗体”是指特异性结合FRA的抗体或其片段的任何形式,且涵盖单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体及生物学上功能性抗体片段,只要这类生物学上功能性抗体片段特异性结合FRA即可。优选地,本文所披露的ADC中使用的抗FRA抗体为内化抗体或内化抗体片段。MORAb-003是示例性内化抗人FRA抗体,其可用于本披露,例如,作为抗FRA ADC的一部分。如本文所使用,术语“特异性”、“特异性结合”及“特异性地结合”是指抗体与靶抗原表位的选择性结合。可通过在一组给定条件下比较与适当抗原的结合和与不相关抗原或抗原混合物的结合来测试抗体的结合特异性。如果抗体与适当抗原结合的亲和力为与不相关抗原或抗原混合物结合的亲和力的至少2、5、7倍且优选10倍,则认为其具有特异性。在一个实施例中,特异性抗体为仅与FRA抗原结合但不与其他抗原结合(或表现出最小结合)的抗FRA抗体。

[0072] 如本文关于抗体或抗原结合片段所使用的“内化”是指抗体或抗原结合片段在与细胞结合后能够穿过细胞的脂质双层膜进入内部隔室(即,“内化”),优选进入细胞中的降解隔室中。例如,内化抗FRA抗体是一种在与细胞膜上的FRA结合后能够被摄入细胞的抗体。

[0073] 术语“间质性肺病”是指以可导致肺纤维化的炎症为特征的一组肺病中的任何一种。已知间质性肺病(ILD)是与免疫疗法治疗相关的潜在不良反应。“不良反应”或“AE”是在施用化合物的受试者中发生的任何不良医学事件,并不一定暗示与施用的化合物有因果关系或表明该化合物不能用于治疗,但可能会限制该化合物的用途。鉴定和诊断间质性肺病的方法在本领域中是众所周知的,例如,使用脉搏血氧仪评估氧饱和度,以及使用胸部计算机断层扫描(CT)扫描评估ILD相关的肺损伤。

[0074] “接头”或“接头部分”指能够将化合物,通常如艾化学治疗及的药物部分共价连接至另一部分,如抗体部分的任何化学部分。接头可能在使化合物或抗体保持活性的条件下易于发生或实质上抵抗酸诱导的切割、肽酶诱导的切割、基于光的切割、酯酶诱导的切割和/或二硫键切割。

[0075] 术语“p”或“抗体:药物比率”或“药物与抗体比率”或“DAR”是指药物部分的数目/抗体部分,即载药物负载,或具有式I的ADC中-L-D部分的数目/抗体或抗原结合片段(Ab)。在包括具有式I的ADC的多个拷贝的组合物中,“p”是指-L-D部分的平均数目/抗体或抗原结合片段,也被称为平均药物负载。

[0076] “药学上可接受的”意指美国联邦管理机构或州政府审批通过或可由其审批通过,或美国药典(U.S.Pharmacopeia)或其他普遍公认药典中列出可用于动物且更具体地用于人。

[0077] “药物组合物”是指呈准许施用活性成分且随后提供一种或多种活性成分的预期生物活性和/或达成治疗效果的形式,且不含对应施用配制品的受试者具有不可接受毒性的额外组分的制剂。药物组合物可为无菌的。

[0078] “药物赋形剂”包含诸如辅助剂、载剂、pH调节剂和缓冲剂、张力调节剂、润湿剂、防腐剂等的物质。

[0079] 如本文所使用的“蛋白质”意谓至少两个共价连接的氨基酸。该术语涵盖多肽、寡肽和肽。在一些实施例中,两个或更多个共价连接的氨基酸通过肽键连接。蛋白质可由天然存在的氨基酸和肽键构成,例如当蛋白质使用表达系统和宿主细胞以重组方式制成时如此。可替代地,蛋白质可包括合成氨基酸(例如高苯丙氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸及正白氨酸)或肽仿真物结构(即“肽或蛋白质类似物”,诸如类肽)。

[0080] 对于氨基酸序列,可以通过使用本领域已知的标准技术、或通过检查来确定序列同一性和/或相似性,所述技术包括但不限于以下:Smith和Waterman,(1981),Adv.Appl.Math.[应用数学进展]2:482的局部序列同一算法、Needleman和Wunsch(1970)J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]48:443的序列同一性比对算法、Pearson和Lipman(1988)Proc.Nat.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]85:2444的相似性搜索方法、这些算法的计算机化实现(威斯康辛遗传学软件包中的GAP、BESTFIT、FASTA、和TFASTA,遗传学计算机组(Genetics Computer Group)、575科学驱动(Science Drive),威斯康星州麦迪逊)、Devereux等人(1984)Nucl.Acid Res.[核酸研究]12:387-95描述的最佳拟合序列程序(优选地使用默认设置)。较佳地,一致性百分比通过FastDB基于以下参数来计算:错配罚分1;缺口罚分1;缺口尺寸罚分0.33;及接合罚分30(“Current Methods in Sequence Comparison and Analysis[当前序列比较和分析方法]”,Macromolecule Sequencing and Synthesis,Selected Methods and Applications[高分子测序与合成,部分方法与应用],第127-149页(1988),Alan R.Liss,Inc[艾伦利斯出版公司])。

[0081] 适用算法的实例为PILEUP。PILEUP使用渐进式成对比对由一组相关序列产生多序列比对。其还可绘制显示用于产生比对的丛集关系的树形图。PILEUP使用Feng和Doolittle(1987)J.Mol.Evol.[分子进化杂志]35:351-60的渐进性比对方法的简化形式;该方法类似于Higgins和Sharp(1989)CABIOS 5:151-3所述的方法。适用PILEUP参数包括预设缺口权重3.00、预设缺口长度权重0.10及加权末端缺口。

[0082] 适用算法的另一实例为以下中所述的BLAST算法:Altschul等人(1990)J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]215:403-10;Altschul等人(1997)Nucleic Acids Res.[核酸研究]25:3389-402;和Karin等人(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]90:5873-87。特别适用的BLAST程序为自Altschul等人(1996)Methods in Enzymology[酶学方法]266:460-80获得的WU-BLAST-2程序。WU-BLAST-2使用若干检索参数,其中大部分设定成默认值。用以下值设定可调参数:重叠间隔=1、重叠分数=0.125、字临限值(T)=II。HSP S及HSP S2参数为动态值且通过程序本身视特定序列的组成及检索目的序列所对照的特定数据库的组成而确立;然而可调节这类值以提高敏感性。

[0083] 额外的适用算法为Altschul等人(1993)Nucl.Acids Res.[核酸研究]25:3389-402所报告的带缺口的BLAST。带缺口的BLAST使用BLOSUM-62取代计分;临限值T参数设定成9;二次打击法(two-hit method)用于触发无缺口的延伸部分,加入缺口长度k,代价为10+k;Xu设定成16,并且Xg在数据库检索阶段设定成40,并且在算法输出阶段设定成67。缺口比对由对应于约22比的计分触发。

[0084] 通常,本文所披露的蛋白质和其变体(包括FRA的变体、及抗体可变结构域的变体(包括单个变体CDR))与本文所述序列之间的氨基酸同源性、相似性或一致性为至少80%,并且更典型地优选具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

99％、几乎100％或100％的增加同源性或一致性。

[0085] 以类似方式,关于抗体及本文所识别的其他蛋白质的核酸序列的“核酸序列一致性百分比(％)”定义为与抗原结合蛋白的编码序列中的核苷酸残基相同的候选序列中的核苷酸残基百分比。具体的方法利用设定成默认参数的WU-BLAST-2的BLASTN模块,其中重叠间隔和重叠分数分别设定成1和0.125。

[0086] 术语“受试者”、“患者”与“参与者”在本文中可互换用于指任何动物,如任何哺乳动物,包括但不限于人、非人灵长类动物、啮齿动物等。在一些实施例中,哺乳动物为小鼠。在一些实施例中,哺乳动物为人。

[0087] 术语“肿瘤”及“赘瘤”是指由过量细胞生长或增殖造成的良性或恶性的任何组织肿块,包括癌前病变。

[0088] 如本文所使用,“治疗”或“治疗性”和语法上相关的术语是指疾病的任何后果的任何改善,如延长的存活期、较低的发病率和/或减轻的由替代性治疗模式引起的副作用。如本领域容易理解的,对于治疗行为,完全根除是优选的而并不是必需的。如本文所使用,“治疗(treatment或treat)”是指将例如所述ADC施用给受试者,例如患者。治疗可为治愈、愈合、减轻、缓解、改变、补救、改善、缓和、改良或影响病症、病症的症状或患该病症(例如癌症)的倾向性。术语“治疗”和“疗法”在本文中可互换使用。

[0089] 在各种实施例中,本文提供了一种降低经抗FRA ADC治疗的受试者患间质性肺病(ILD)的风险的方法。如本文所使用,“降低风险”是指相对于比较治疗的ILD发病率的变化(例如,患有ILD的受试者数量的变化)。例如,与在给定时间段内按基于体重的同等剂量施用抗FRA ADC的类似受试者相比,使用基于BSA的给药方案的本文披露的抗FRA ADC治疗可以降低某些受试者的ILD风险。

[0090] 如本文所使用,术语“体重的上四分位数”是指给定受试者组(例如,一般人群中的一组成年人或一组患有FRA表达型癌症的受试者)的所有体重值的前25％内的体重值。如本文所使用,该术语包括代表前25％边界的值。例如,可以通过以下方式确定给定受试者组的体重的上四分位数:首先按升序排列受试者的体重值,然后将这组值四等分(也被称为四分位数),最后确定第三个和第四个四分位数之间的值。体重处于上四分位数的受试者的体重值至少等于(如果不大于)第三和第四四分位数之间的值。在一些实施例中,给定受试者组的第三和第四四分位数之间的值接近或为约80千克。

[0091] 抗体-药物缀合物

[0092] 本披露的方法包括使用具有抗癌活性的化合物。特别地,这些化合物包括与药物部分缀合(即,通过接头共价连接)的抗体部分(包括其抗原结合片段),其中药物部分例如当不缀合于抗体部分时具有细胞毒性或细胞生长抑制作用。在各种实施例中,药物部分在结合于缀合物中时展现减少的细胞毒性或不展现细胞毒性,但在自接头及抗体部分切割之后恢复细胞毒性。

[0093] 在一些实施例中,ADC包含将艾日布林连接至抗FRA ADC的肽可切割接头。在一些实施例中,接头包含val-cit部分。在一些实施例中,接头包含PEG间隔子。在一些实施例中,接头包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB接头,其将艾日布林连接至抗FRA抗体(例如,抗FRA抗体,例如MORAb-003)。在一些实施例中,抗FRA ADC是MORAb-202。“MORAb-202”指抗FRA ADC,其中抗FRA抗体或抗原结合片段包含SEQ ID NO:15的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:16的轻

链氨基酸序列,其中接头部分包含Mal-(PEG)$_2$-Val-Cit-pAB,并且其中接头通过C-35胺连接至艾日布林。在一些实施例中,MORAb-202的结构(包括ADC中抗FRA抗体部分的序列)披露于PCT申请号PCT/US2017/020529(公布为WO 2017/151979)中,其通过引用以其整体并入本文。

[0094] 在一些实施例中,抗FRA ADC(例如,MORAb-202)在各种类别中表现出特别有利的特性,例如:(i)保持分离的抗体和药物部分所展现的一种或多种治疗特性的能力;(ii)维持抗体部分的特异性结合特性的能力;(iii)优化药物负载以及药物与抗体比率;(iv)允许经由稳定连接至抗体部分而递送(例如,细胞内递送)药物部分的能力;(v)保持ADC作为完整缀合物的稳定性直至转运或递送至靶位点为止的能力;(vi)将施用之前或之后的ADC的聚集减至最少;(vii)在细胞环境中的切割之后,允许实现药物部分的治疗作用(例如细胞毒性作用)的能力;(viii)类似于或优于分离的抗体和药物部分的体内抗癌治疗功效;(ix)使药物部分引起的脱靶杀伤最小化;和/或(x)所需的药代动力学和药效学特性、可配制性和毒理/免疫特征。

[0095] 本披露的ADC化合物可以选择性地将有效剂量的细胞毒性剂或细胞抑制剂递送至FRA表达型癌细胞或FRA表达型肿瘤组织。已发现所披露的ADC对表达FRA的细胞具有有效的细胞毒性和/或细胞生长抑制活性。示例性的FRA表达型癌症包括但不限于卵巢癌(例如浆液性卵巢癌、透明细胞卵巢癌或铂抗性卵巢癌)、肺癌(例如非小细胞肺癌,例如转移性非小细胞肺癌)、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)和子宫内膜癌。

[0096] 示例性ADC具有式I:

[0097] Ab-(L-D)$_p$(I)

[0098] 其中Ab=内化抗叶酸受体α抗体或其内化抗原结合片段,L=可切割接头部分,D=药物部分,并且p=药物部分的数量/抗体部分。

[0099] 抗体

[0100] 具有式I的抗体部分(Ab)在其范围内包括特异性结合癌细胞上FRA的任何抗体或抗原结合片段。抗体或抗原结合片段可结合FRA,解离常数(K_D)为≤1mM、≤100nM或≤10nM,或介于两者之间的任何量,如通过例如BIAcore®分析测量的。在某些实施例中,K_D为1pM至500pM。在一些实施例中,K_D在500pM至1μM、1μM至100nM、或100mM至10nM之间。

[0101] 在一些实施例中,抗体部分为包含两个重链及两个轻链的四链抗体(还称为免疫球蛋白)。在一些实施例中,抗体部分为免疫球蛋白的双链半抗体(一个轻链及一个重链)或抗原结合片段。

[0102] 在一些实施例中,抗体部分为内化抗体或其内化抗原结合片段。在一些实施例中,内化抗体结合细胞表面表达的FRA并在结合后进入细胞。在一些实施例中,FRA靶向抗体部分是MORAb-003。在一些实施例中,ADC的物部分在ADC进入之后从ADC的抗体部分释放且存在于表达靶标癌症抗原的细胞中(即在ADC已内化之后)。

[0103] 可用于本文披露的ADC中的示例性抗体的氨基酸和核酸序列在表1-9中列出。

[0104] 表1.抗体

[0105]

mAb	类别/同种型	靶标
MORAb-003	人源化	人叶酸受体α

[0106] 表2.mAb可变区的氨基酸序列

[0107]

	mAb	IgG 链	SEQ ID NO	氨基酸序列
1	MORAb-003	重链	13	EVQLVESGGGVVQPGR SLRLSCSASGFTFSGYGL SWVRQAPGKGLEWVA MISSGGSYTYYADSVKG RFAISRDNAKNTLFLQM DSLRPEDTGVYFCARHG DDPAWFAYWGQGTPVT VSS
2	MORAb-003	轻链	14	DIQLTQSPSSLSASVGDR VTITCSVSSSISSNNLHW YQQKPGKAPKPWIYGT SNLASGVPSRFSGSGSG TDYTFTISSLQPEDIATY YCQQWSSYPYMYTFGQ GTKVEIK

[0108]

[0109] 表3.编码mAb可变结构域的核酸序列

	mAb	IgG 链	SEQ ID NO	核酸序列
1	MORAb-003	重链	29	GAGGTCCAACTGGTGGA GAGCGGTGGAGGTGTTG TGCAACCTGGCCGGTCCC TGCGCCTGTCCTGCTCCG CATCTGGCTTCACCTTCA GCGGCTATGGGTTGTCTT GGGTGAGACAGGCACCT GGAAAAGGTCTTGAGTG GGTTGCAATGATTAGTAG TGGTGGTAGTTATACCTA CTATGCAGACAGTGTGA AGGGTAGATTTGCAATAT CGCGAGACAACGCCAAG AACACATTGTTCCTGCAA

[0110]

				ATGGACAGCCTGAGACC CGAAGACACCGGGGTCT ATTTTTGTGCAAGACATG GGGACGATCCCGCCTGGT TCGCTTATTGGGGCCAAG GGACCCCGGTCACCGTCT CCTCA
2	MORAb-003	轻链	30	GACATCCAGCTGACCCA GAGCCCAAGCAGCCTGA GCGCCAGCGTGGGTGAC AGAGTGACCATCACCTGT AGTGTCAGCTCAAGTATA AGTTCCAACAACTTGCAC TGGTACCAGCAGAAGCC AGGTAAGGCTCCAAAGC CATGGATCTACGGCACAT CCAACCTGGCTTCTGGTG TGCCAAGCAGATTCAGC GGTAGCGGTAGCGGTAC CGACTACACCTTCACCAT CAGCAGCCTCCAGCCAG AGGACATCGCCACCTACT ACTGCCAACAGTGGAGT AGTTACCCGTACATGTAC ACGTTCGGCCAAGGGAC CAAGGTGGAAATCAAA

[0111] 表4.mAb Kabat CDR的氨基酸序列

	mAb	IgG 链	SEQ ID NO	氨基酸序列

[0112]

1	MORAb-003	HC CDR1	1	GYGLS
2	MORAb-003	HC CDR2	2	MISSGGSYTYYADSVKG
3	MORAb-003	HC CDR3	3	HGDDPAWFAY
4	MORAb-003	LC CDR1	4	SVSSSISSNNLH
5	MORAb-003	LC CDR2	5	GTSNLAS
6	MORAb-003	LC CDR3	6	QQWSSYPYMYT

[0113] 表5.编码mAb Kabat CDR的核酸序列

[0114]

	mAb	IgG 链	SEQ ID NO	核酸序列
1	MORAb-003	HC CDR1	17	GGCTATGGGTTGTCT
2	MORAb-003	HC CDR2	18	ATGATTAGTAGTGGTG GTAGTTATACCTACTAT GCAGACAGTGTGAAGG GT
3	MORAb-003	HC CDR3	19	CATGGGGACGATCCCG CCTGGTTCGCTTAT
4	MORAb-003	LC CDR1	20	AGTGTCAGCTCAAGTA TAAGTTCCAACAACTT GCAC
5	MORAb-003	LC CDR2	21	GGCACATCCAACCTGG CTTCT
6	MORAb-003	LC CDR3	22	CAACAGTGGAGTAGTT ACCCGTACATGTACAC G

[0115] 表6.mAb IMGT CDR的氨基酸序列

[0116]

	mAb	IgG 链	SEQ ID NO	氨基酸序列
1	MORAb-003	HC CDR1	7	GFTFSGYG
2	MORAb-003	HC CDR2	8	ISSGGSYT
3	MORAb-003	HC CDR3	9	ARHGDDPAWFAY

[0117]

4	MORAb-003	LC CDR1	10	SSISSNN
5	MORAb-003	LC CDR2	11	GTS
6	MORAb-003	LC CDR3	12	QQWSSYPYMYT

[0118] 表7.编码mAb IMGT CDR的核酸序列

[0119]

	mAb	IgG 链	SEQ ID NO	核酸序列
1	MORAb-003	HC CDR1	23	GGCTTCACCTTCAGCGGCTATGGG
2	MORAb-003	HC CDR2	24	ATTAGTAGTGGTGGTAGTTATACC
3	MORAb-003	HC CDR3	25	GCAAGACATGGGGACGATCCCGCCTGGTTCGCTTAT
4	MORAb-003	LC CDR1	26	TCAAGTATAAGTTCCAACAAC
5	MORAb-003	LC CDR2	27	GGCACATCC
6	MORAb-003	LC CDR3	28	CAACAGTGGAGTAGTTACCCGTACATGTACACG

[0120] 表8.全长mAb Ig链的氨基酸序列

[0121]

	mAb	IgG 链	SEQ ID NO	氨基酸序列
1	MORAb-003	重链	15	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP

[0122]

				EPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
2	MORAb-003	轻链	16	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTI TCSVSSSISSNNLHWYQQKP GKAPKPWIYGTSNLASGVPS RFSGSGSGTDYTFTISSLQPE DIATYYCQQWSSYPYMYTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0123] 表9.编码全长mAb Ig链的核酸序列+

[0124]

	mAb	IgG 链	SEQ	核酸序列

[0125]

			ID NO	
1	MORAb-003	重链	31	GAGGTCCAACTGGTGGAG AGCGGTGGAGGTGTTGTG CAACCTGGCCGGTCCCTGC GCCTGTCCTGCTCCGCATC TGGCTTCACCTTCAGCGGC TATGGGTTGTCTTGGGTGA GACAGGCACCTGGAAAAG GTCTTGAGTGGGTTGCAAT GATTAGTAGTGGTGGTAGT TATACCTACTATGCAGACA GTGTGAAGGGTAGATTTG CAATATCGCGAGACAACG CCAAGAACACATTGTTCCT GCAAATGGACAGCCTGAG ACCCGAAGACACCGGGGT CTATTTTTGTGCAAGACAT GGGGACGATCCCGCCTGG TTCGCTTATTGGGGCCAAG GGACCCCGGTCACCGTCTC CTCAGCCTCCACCAAGGG CCCATCGGTCTTCCCCCTG GCACCCTCCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACC GGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAG CGGCGTGCACACCTTCCCG

[0126]

				GCTGTCCTACAGTCCTCAG
				GACTCTACTCCCTCAGCAG
				CGTGGTGACCGTGCCCTCC
				AGCAGCTTGGGCACCCAG
				ACCTACATCTGCAACGTGA
				ATCACAAGCCCAGCAACA
				CCAAGGTGGACAAGAAAG
				TTGAGCCCAAATCTTGTGA
				CAAAACTCACACATGCCC
				ACCGTGCCCAGCACCTGA
				ACTCCTGGGGGGACCGTC
				AGTCTTCCTCTTCCCCCCA
				AAACCCAAGGACACCCTC
				ATGATCTCCCGGACCCCTG
				AGGTCACATGCGTGGTGG
				TGGACGTGAGCCACGAAG
				ACCCTGAGGTCAAGTTCA
				ACTGGTACGTGGACGGCG
				TGGAGGTGCATAATGCCA
				AGACAAAGCCGCGGGAGG
				AGCAGTACAACAGCACGT
				ACCGTGTGGTCAGCGTCCT
				CACCGTCCTGCACCAGGA
				CTGGCTGAATGGCAAGGA
				GTACAAGTGCAAGGTCTC
				CAACAAAGCCCTCCCAGC
				CCCCATCGAGAAAACCAT
				CTCCAAAGCCAAAGGGCA
				GCCCCGAGAACCACAGGT

[0127]

				GTACACCCTGCCCCCATCC CGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGG GCAGCCGGAGAACAACTA CAAGACCACGCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTTATATTCAAAGC TCACCGTGGACAAGAGCA GGTGGCAGCAGGGGAACG TCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAA CCACTACACGCAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCCGGG AAATGA
2	MORAb-003	轻链	32	GACATCCAGCTGACCCAG AGCCCAAGCAGCCTGAGC GCCAGCGTGGGTGACAGA GTGACCATCACCTGTAGTG TCAGCTCAAGTATAAGTTC CAACAACTTGCACTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGTAAG GCTCCAAAGCCATGGATCT ACGGCACATCCAACCTGG CTTCTGGTGTGCCAAGCAG ATTCAGCGGTAGCGGTAG CGGTACCGACTACACCTTC

[0128]

				ACCATCAGCAGCCTCCAG CCAGAGGACATCGCCACC TACTACTGCCAACAGTGG AGTAGTTACCCGTACATGT ACACGTTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAAC GAACTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGT GTGCCTGCTGAATAACTTC TATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGAT AACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTC ACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCC TGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCA CAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGTTAA

[0129] +所列出的核酸序列不包括前导序列。

[0130] 在各种实施例中,本文披露的ADC可包含上表中列出的一组MORAb-003重链和轻链可变结构域,或来自上表中列出的重链和轻链的一组六个MORAb-003 CDR序列(Kabat和/或IMGT)。在一些实施例中,ADC进一步包含人重链及轻链恒定结构域或其片段。例如,ADC可包含人IgG重链恒定结构域(诸如IgG1)及人K或λ轻链恒定结构域。在各种实施例中,所描述的ADC的抗体部分包含人免疫球蛋白G亚型1(IgG1)重链恒定结构域及人IgK轻链恒定结构域。在一些实施例中,ADC中的抗FRA抗体部分包含上表中列出的完整重链和轻链序列。

[0131] 在各种实施例中,抗FRA抗体或其抗原结合片段包含如下三个重链CDR及三个轻链CDR:包含SEQ ID NO:1的重链CDR1(HCDR1)、包含SEQ ID NO:2的重链CDR2(HCDR2)、包含SEQ ID NO:3的重链CDR3(HCDR3);包含SEQ ID NO:4的轻链CDR1(LCDR1)、包含SEQ ID NO:5的轻

链CDR2(LCDR2)和包含SEQ ID NO:6的轻链CDR3(LCDR3),如由Kabat编号系统所定义(Kabat,Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫学意义的蛋白质序列](美国国家卫生研究院,马里兰州贝塞斯达(1987和1991)))。

[0132] 在一些实施例中,抗FRA抗体或其抗原结合片段包含如下三个重链CDR及三个轻链CDR:包含SEQ ID NO:7的重链CDR1、包含SEQ ID NO:8的重链CDR2、包含SEQ ID NO:9的重链CDR3;包含SEQ ID NO:10的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:11的轻链CDR2和包含SEQ ID NO:12的轻链CDR3,如由IMGT编号系统所定义(国际免疫遗传学信息系统(International ImMunoGeneTics Information System)(IMGT®))。

[0133] 在各种实施例中,抗FRA抗体或其抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的重链可变区及包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施例中,抗FRA抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:13的重链可变区氨基酸序列及SEQ ID NO:14的轻链可变区氨基酸序列或与所上述的序列具有至少95%一致性的序列。在一些实施例中,抗FRA抗体或其抗原结合片段具有与SEQ ID NO:13具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性的重链可变区氨基酸序列和与SEQ ID NO:14具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性的轻链可变区氨基酸序列。

[0134] 在各种实施例中,抗FRA抗体包含人IgG1重链恒定结构域及人Igκ轻链恒定结构域。

[0135] 在各种实施例中,抗FRA抗体包含SEQ ID NO:15的重链氨基酸序列或与SEQ ID NO:15具有至少95%一致性的序列及SEQ ID NO:16的轻链氨基酸序列或与SEQ ID NO:16具有至少95%一致性的序列。在特定实施例中,抗体包含SEQ ID NO:15的重链氨基酸序列及SEQ ID NO:16的轻链氨基酸序列或与上述的序列具有至少95%一致性的序列。在一些实施例中,抗FRA抗体具有与SEQ ID NO:15具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性的重链氨基酸序列和/或与SEQ ID NO:16具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性的轻链氨基酸序列。在一些实施例中,抗FRA抗体包含SEQ ID NO:15的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:16的轻链氨基酸序列。在一些实施例中,抗FRA抗体包含由SEQ ID NO:35(具有编码前导序列的核苷酸)或SEQ ID NO:31(没有编码前导序列的核苷酸)的核苷酸序列编码的重链;和由SEQ ID NO:36(具有编码前导序列的核苷酸)或SEQ ID NO:32(没有编码前导序列的核苷酸)的核苷酸序列编码的轻链。在一些实施例中,重链氨基酸序列缺少C-末端赖氨酸。在各个实施例中,抗FRA抗体具有由以下细胞系产生的抗体的氨基酸序列或者缺少重链C-末端赖氨酸的此类序列:该细胞系根据条款按照布达佩斯条约(Budapest Treaty)于2006年4月24日保藏于美国模式培养物集存库(American Type Culture Collection)(ATCC,美国弗吉尼亚州马纳萨斯市大学路10801号(10801University Blvd.,Manassas,Va.),20110-2209),保藏号为PTA-7552。在各个实施例中,抗FRA抗体为MORAb-003(USAN名称:法妥组单抗(farletuzumab))(Ebel等人(2007)Cancer Immunity[癌症免疫学]7:6),或其抗原结合片段。

[0136] 在各种实施例中,氨基酸取代具有单独残基。插入通常在约1至约20个氨基酸残基的数量级,尽管只要保留抗FRA的生物功能,可以容许相当大的插入。缺失通常在约1至约20个氨基酸残基范围内,但在一些情况下,缺失可能要大得多。取代、缺失、插入或其任何组合可用于获得最终衍生物或变体。通常这些变化在少数氨基酸上进行,从而将分子的改变,特

别是抗原结合蛋白的免疫原性和特异性最小化。然而,在某些情况下,更多变化可为容许的。保守取代一般根据以下如表10所描绘的图表进行。

[0137] 表10

[0138]

原始残基	示例性取代
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln、His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn、Gln
Ile	Leu、Val
Leu	Ile、Val
Lys	Arg、Gln、Glu
Met	Leu、Ile
Phe	Met、Leu、Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp、Phe
Val	Ile、Leu

[0139] 在一些实施例中,FRA靶向抗体部分是MORAb-003。在一些实施例中,FRA靶向抗体部分如MORAb-003提供了特别改善的药物:抗体比率、肿瘤靶向、旁观者杀伤、治疗功效和减少的脱靶杀伤。经改善的治疗功效可在活体外或活体内量测,且可包括经减慢的肿瘤生长速率和/或经减小的肿瘤体积。

[0140] 接头

[0141] 在各种实施例中,抗FRA ADC中的接头以足以具治疗有效性的方式具胞外稳定性。在一些实施例中,接头在细胞外部稳定以使得ADC在存在于细胞外条件(例如,在转运或递送至FRA表达型细胞中之前)中时保持完整。ADC上下文中使用的术语“完整的”是指抗体部分保持与药物部分连接。如本文所使用,在接头或包含接头的ADC的情形下,“稳定”意指当ADC存在于细胞外条件中时,ADC样品中的不超过20%、不超过约15%、不超过约10%、不超过约5%、不超过约3%、或不超过约1%(或其间任何百分比)的接头被切割(或在总体ADC在其他方面不完整的情况下)。

[0142] 可例如通过在血浆中包括抗FRA ADC达预先确定的时间段(例如,2、4、6、8、16或24小时)且随后定量血浆中存在的游离药物部分的量来确定接头在细胞外是否稳定。稳定性可允许ADC有时间定位至靶标癌细胞并且防止药物过早释放,该过早释放可能因无差别地损害正常组织和癌组织两者而降低ADC的治疗指数。在一些实施例中,接头在靶细胞外部稳

定且一旦处于细胞内部则自ADC释放药物部分,使得药物部分可结合其靶标(例如,结合至微管)。因此,有效接头将:(i)保持抗体部分的特异性结合特性;(ii)允许经由稳定连接至抗体部分而递送(例如,细胞内递送)药物部分;(iii)保持稳定和完整性直至ADC已经转运或递送至靶位点;以及(iv)允许切割之后的药物部分的治疗作用,例如,细胞毒性作用。

[0143] 接头可为"可切割的"或"不可切割的"(Ducry和Stump Bioconjugate Chem.[生物缀合化学](2010)21:5-13)。可切割接头被设计成当经受某些环境因素(例如当内化至靶细胞中)时释放出药物,而不可切割接头通常依赖于抗体部分本身的降解。

[0144] 在一些实施例中,接头为可切割接头。可切割接头是指包含可切割部分的任何接头。如本文所使用,术语"可切割部分"是指可被切割的任何化学键。合适的可切割化学键在本领域中众所周知且包括但不限于酸不稳定性键、蛋白酶/肽酶不稳定性键、光不稳定性键、二硫键和酯酶不稳定性键。包含可切割部分的接头可经由在该接头中的特定位点处切割而允许药物部分自ADC释放。在不同的实施例中,抗FRA抗体从连接的毒素中切割激活或增加毒素的活性。

[0145] 在一些实施例中,接头可被胞内环境中(例如,溶酶体或胞内体或小凹内)存在的切割剂(例如,酶)切割。接头可为例如被胞内肽酶或蛋白酶(包括但不限于溶酶体或胞内体蛋白酶)切割的肽接头。在一些实施例中,接头为可切割肽接头。如本文所使用,可切割肽接头是指包含可切割肽部分的任何接头。术语"可切割肽部分"是指可被胞内环境中存在的药剂切割的任何化学键连接的氨基酸(天然或合成氨基酸衍生物)。例如,接头可包含缬氨酸-瓜氨酸(Val-Cit)序列,其可被肽酶如组织蛋白酶,例如组织蛋白酶B切割。

[0146] 在一些实施例中,接头为酶可切割接头且接头中的可切割肽部分可被酶切割。在一些实施例中,可切割肽部分可被组织蛋白酶B切割。可以被组织蛋白酶B切割的示例性二肽是缬氨酸-瓜氨酸(Val-Cit)(Dubowchik等人(2002)Bioconjugate Chem.[生物共轭化学]13:855-69)。

[0147] 在一些实施例中,接头或接头中的可切割肽部分包含氨基酸单元。在一些实施例中,该氨基酸单元使接头可被蛋白酶切割,由此在暴露于一种或多种细胞内蛋白酶(如一种或多种溶酶体酶)时,促进药物部分从该ADC释放(Doronina等人(2003)Nat.Biotechnol.[自然生物技术]21:778-84;Dubowchik和Walker(1999)Pharm.Therapeutics[药物治疗]83:67-123)。示例性氨基酸单元包括但不限于二肽。示例性二肽包括但不限于缬氨酸-瓜氨酸(Val-Cit)。在一些实施例中,接头中的氨基酸单元包含Val-Cit。氨基酸单元可包含天然存在的氨基酸残基和/或次级氨基酸和/或非天然存在的氨基酸类似物(如瓜氨酸)。

[0148] 在一些实施例中,本文披露的抗FRA ADC中的接头包含至少一个将抗体部分连接至药物部分的间隔子单元。在一些实施例中,间隔子单元将接头中的切割位点(例如,可切割肽部分)连接至抗体部分。在一些实施例中,接头包含一个或多个聚乙二醇(PEG)部分,例如1、2、3、4、5或6个PEG部分。在一些实施例中,接头包含2个PEG部分。

[0149] 在一些实施例中,接头中的间隔子单元包含一个或多个PEG部分。在一些实施例中,间隔子单元包含-$(PEG)_m$-,且m为2。在一些实施例中,间隔子单元包含$(PEG)_2$。

[0150] 在一些实施例中,间隔子单元将抗体部分间接连接至药物部分。在一些实施例中,间隔子单元通过可切割肽部分和连接部分将抗体部分间接连接至药物部分以将间隔子单元连接至抗体部分,例如马来酰亚胺部分。

[0151] 在各种实施例中,间隔子单元通过马来酰亚胺部分(Mal)连接至抗FRA抗体部分(即,抗FRA抗体或其抗原结合片段)。

[0152] 经由Mal连接至抗体或抗原结合片段的间隔子单元在本文中称为“Mal-间隔子单元”。如本文所使用,术语“马来酰亚胺部分”意指含有马来酰亚胺基团且可与硫氢基(例如抗体部分上的半胱氨酸残基的硫氢基)反应的化合物。在一些实施例中,Mal-间隔子单元可与抗体或抗原结合片段上的半胱氨酸残基反应。在一些实施例中,Mal-间隔子单元经由半胱氨酸残基接合至抗体或抗原结合片段。在一些实施例中,Mal-间隔子单元包含$(PEG)_2$部分。

[0153] 在某些实施例中,接头包含Mal-间隔子单元及可切割肽部分。在一些实施例中,可切割肽部分包含氨基酸单元。在一些实施例中,氨基酸单元包含Val-Cit。在一些实施例中,接头包含Mal-$(PEG)_2$和Val-Cit。

[0154] 在一些实施例中,Mal-间隔子单元将抗FRA抗体部分(即,抗FRA抗体或其抗原结合片段)连接至接头中的可切割部分。在一些实施例中,Mal-间隔子单元将抗体或抗原结合片段连接至可切割肽部分。在一些实施例中,可切割肽部分包含氨基酸单元。在一些实施例中,接头包含Mal-间隔子单元-氨基酸单元。在一些实施例中,Mal-间隔子单元包含PEG部分。在一些实施例中,氨基酸单元包含Val-Cit。

[0155] 在一些实施例中,接头包含以下结构:Mal-间隔子单元-Val-Cit。在一些实施例中,接头包含以下结构:Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit。在一些实施例中,接头包含以下结构:Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB。

[0156] 在一些实施例中,另一个间隔子单元用于将接头中的可切割部分连接至药物部分,例如艾日布林。在一些实施例中,艾日布林通过自消融型间隔子单元连接至接头中的可切割部分。在某些实施例中,艾日布林通过自消融型间隔子单元连接至接头中的可切割部分,可切割部分包含Val-Cit,并且包含$(PEG)_2$的另一间隔子单元将可切割部分连接到抗FRA抗体部分。在某些实施例中,艾日布林通过接头中的Mal间隔子单元与抗FRA抗体连接,所述接头中的Mal间隔单元与Val-Cit可切割部分和pAB自消融型间隔子单元连接。

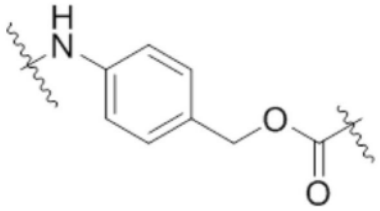
[0157] 间隔子单元可为“自消融型”或“非自消融型”间隔子单元。“非自消融型”间隔子单元是在接头切割时间隔子单元的一部分或全部仍结合药物部分的间隔子单元。非自消融型间隔子单元的实例包括但不限于甘氨酸间隔子单元和甘氨酸-甘氨酸间隔子单元。非自消融型间隔子单元最终可随时间推移而降解,但在细胞条件下不会容易地完全释放所连接的天然药物。“自消融型”间隔子单元允许在胞内条件下释放天然药物部分。“天然药物”为在间隔子单元切割/降解之后不保留间隔子单元的部分或其他化学修饰的天然药物。

[0158] 自消融型化学物质为本领域中已知的且可针对所披露的ADC容易地选择。在各种实施例中,将接头中的可切割部分连接至药物部分(例如艾日布林)的间隔子单元是自消融型的,且在细胞内条件下切割可切割部分的同时或之前/之后不久经历自消融。

[0159] 在某些实施例中,接头中的自消融型间隔子单元包含对胺基苯甲基单元。在一些实施例中,对胺基苯甲醇(pABOH)经由酰胺键连接至接头中的氨基酸单元或其他可切割部分,且在pABOH与药物部分之间制成胺基甲酸酯、胺基甲酸甲酯或碳酸酯(Hamann等人(2005)Expert Opin.Ther Patents[治疗术专利专家评论]15:1087-103)。在一些实施例中,自消融型间隔子单元为或包含对氨基苄基氧基羰基(pAB)。不受理论束缚,认为pAB的自

消融涉及自发的1,6-消除反应(Jain等人(2015)Pharm Res[药物研究]32:3526-40)。

[0160] 在各种实施例中,所披露的ADC中所使用的对氨基苄基氧基羰基(pAB)的结构显示于下:

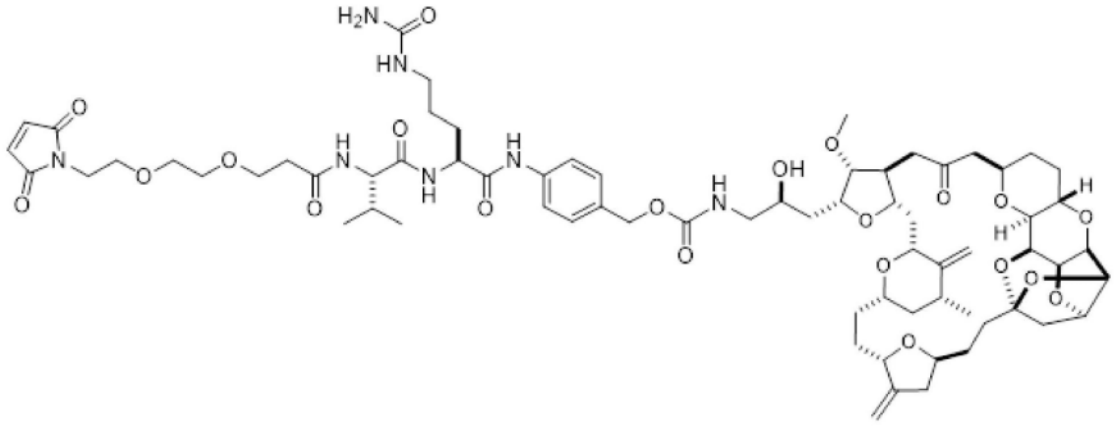
[0161] 

[0162] 对氨基苄基氧基羰基

[0163] 在各种实施例中,自消融型间隔子单元将接头中的可切割部分连接至C-35胺或艾日布林。在一些实施例中,自消融型间隔子单元为pAB。在一些实施例中,pAB将接头中的可切割部分连接至C-35胺或艾日布林。在一些实施例中,pAB在可切割部分切割后经历自消融,且艾日布林以其天然、活性形式从ADC释放。在一些实施例中,抗FRA抗体(例如,MORAb-003)通过包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的接头与艾日布林的C-35胺连接。

[0164] 在一些实施例中,在接头中的可切割肽部分切割后,pAB经历自消融。在一些实施例中,可切割肽部分包含氨基酸单元。在一些实施例中,接头包含氨基酸单元-pAB。在一些实施例中,氨基酸单元为Val-Cit。在一些实施例中,接头包含Val-Cit-pAB(VCP)。在各个其他方面,ADC中的抗体部分经由接头缀合至药物部分,其中该接头包含Mal-间隔子单元、可切割氨基酸单元和pAB。在一些实施例中,间隔子单元包含PEG部分。在一些实施例中,接头包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB。

[0165] 在一些实施例中,抗体部分通过包含马来酰亚胺部分(Mal)、聚乙二醇(PEG)部分、缬氨酸瓜氨酸(Val-Cit或“vc”)和pAB的接头与药物部分缀合。在这些实施例中,马来酰亚胺部分将接头药物部分共价连接至抗体部分,且pAB充当自消融型间隔子单元。此类接头可称为“m-vc-pAB”接头、“Mal-VCP”接头、“Mal-$(PEG)_2$-VCP”接头、或“Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB”接头。在一些实施例中,药物部分是艾日布林。下面提供了Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB-艾日布林的结构。Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB接头的pAB连接至艾日布林上的C-35胺。

[0166] 

[0167] 已经发现,包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB-艾日布林的ADC显示了所需性质的特定组合,特别是当与抗FRA抗体如MORAb-003或其抗原结合片段配对时。这些功能特性也在PCT申请号PCT/US2017/020529(公布为WO 2017/151979)(其通过引用以其整体并入本文)中提供的实例中进行了举例说明。

[0168] 在一些实施例中,ADC包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB-艾日布林和抗体部分,该抗体部分包含内化抗FRA抗体或其保留靶向和内化在肿瘤细胞中的能力的抗原结合片段。在一些实施例中,ADC包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB-艾日布林和靶向FRA表达型肿瘤细胞的内化抗FRA抗体或其内化抗原结合片段。在一些实施例中,靶向FRA表达型肿瘤细胞的内化抗体或其内化抗原结合片段包含三个重链互补决定区(HCDR),其包含氨基酸序列SEQ ID NO:1(HCDR1),SEQ ID NO:2(HCDR2),和SEQ ID NO:3(HCDR3);及三个轻链互补决定区(LCDR),其包含SEQ ID NO:4(LCDR1)、SEQ ID NO:5(LCDR2)、和SEQ ID NO:6(LCDR3)的氨基酸序列,如通过Kabat编号系统所定义;或三个重链互补决定区(HCDR),其包含SEQ ID NO:7(HCDR1)、SEQ ID NO:8(HCDR2)、和SEQ ID NO:9(HCDR3)的氨基酸序列;及三个轻链互补决定区(LCDR),其包含SEQ ID NO:10(LCDR1)、SEQ ID NO:11(LCDR2)、和SEQ ID NO:12(LCDR3)的氨基酸序列,如通过IMGT编号系统所定义。在一些实施例中,靶向FRA表达型肿瘤细胞的内化抗体或其内化抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的重链可变区及包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施例中,靶向FRA表达型肿瘤细胞的内化抗体或其内化抗原结合片段包含人IgG1重链恒定结构域及Igκ轻链恒定结构域。

[0169] 在一些实施例中,ADC具有式I:

[0170] $Ab-(L-D)_p$ (I)

[0171] 其中:

[0172] (i)Ab是包含以下的内化抗叶酸受体α(FRA)抗体或其内化抗原结合片段:三个重链互补决定区(HCDR),其包含SEQ ID NO:1(HCDR1)、SEQ ID NO:2(HCDR2)、和SEQ ID NO:3(HCDR3)的氨基酸序列;及三个轻链互补决定区(LCDR),其包含SEQ ID NO:4(LCDR1)、SEQ ID NO:5(LCDR2)、和SEQ ID NO:6(LCDR3)的氨基酸序列,如通过Kabat编号系统所定义;或三个重链互补决定区(HCDR),其包含SEQ ID NO:7(HCDR1)、SEQ ID NO:8(HCDR2)、和SEQ ID NO:9(HCDR3)的氨基酸序列;及三个轻链互补决定区(LCDR),其包含SEQ ID NO:10(LCDR1)、SEQ ID NO:11(LCDR2)、和SEQ ID NO:12(LCDR3)的氨基酸序列,如通过IMGT编号系统所定义;

[0173] (ii)D为艾日布林;

[0174] (iii)L为包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割接头;以及

[0175] (iv)p为1至20的整数。

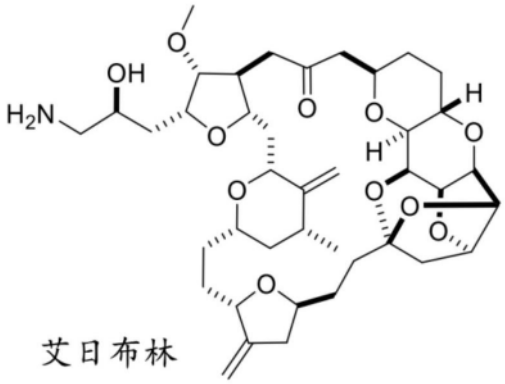
[0176] 在一些实施例中,内化抗体或其内化抗原结合片段包含含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的重链可变区以及含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施例中,内化抗体是MORAb-003。在一些实施例中,p是1至8,或1至6。在一些实施例中,p是2至8,或2至5。在一些实施例中,p是3至4。在一些实施例中,p是4。

[0177] 药物部分

[0178] 本文所述ADC的药物部分(D)是抗微管蛋白剂,例如艾日布林。

[0179] 在一些实施例中,药物部分是艾日布林并且ADC的接头通过艾日布林上的C-35胺连接。

[0180] 在各种实施例中,用于连接至接头和抗体部分的艾日布林的天然形式如下所示:

[0181] 

艾日布林

[0182] 在某些实施例中,通过在合适的条件下使作为接头的前体的中间体与艾日布林反应来制备ADC。在某些实施例中,在艾日布林和/或该中间体或接头上使用反应性基团。艾日布林和中间体之间的反应产物随后在适当条件下与抗FRA抗体或抗原结合片段反应。可替代地,接头或中间体可首先与抗体或衍生抗体反应,然后与艾日布林反应。

[0183] 许多不同的反应可用于艾日布林和/或接头与抗体部分的共价连接。这通常通过抗体分子的一个或多个氨基酸残基(例如半胱氨酸的巯基)的反应来实现。例如,非特异性共价连接可以使用碳二亚胺反应进行,以将化合物上的羧基(或氨基)基团连接至抗体部分上的氨基(或羧基)基团。另外,还可使用双官能试剂(如二醛或亚氨酸酯)将化合物上的氨基基团连接至抗体部分上的氨基基团。希夫碱(Schiff base)反应还可用于将药物连接至结合剂。此方法涉及过碘酸盐氧化含有二醇或羟基基团的药物,由此形成醛,随后使该醛与结合剂反应。连接经由用结合剂的胺基形成希夫碱而发生。还可使用异硫氰酸酯作为偶合剂以用于将药物共价连接至结合剂。其他技术为本领域普通技术人员已知且处于本披露的范畴内。

[0184] 药物负载

[0185] 药物负载由p表示,且在本文中也称为药物与抗体比率(DAR)。药物负载可在每一抗体部分1至20个药物部分的范围内。在一些实施例中,p为1至20的整数。在一些实施例中,p为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的整数。在一些实施例中,p为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的整数。在一些实施例中,p为3至4的整数。在其他实施例中,p为1、2、3、4、5或6,优选地3或4。

[0186] 药物负载可受抗体部分上的连接位点数目限制。在一些实施例中,ADC的接头部分(L)经由抗体部分上的一个或多个氨基酸残基上的化学活性基团连接至抗体部分。例如,接头可经由游离氨基、亚氨基、羟基、硫醇或羧基基团连接至抗体部分(例如连接至N末端或C末端、连接至一个或多个赖氨酸残基的ε氨基基团、连接至一个或多个谷氨酸或天冬氨酸残基的游离羧酸基团,或连接至一个或多个半胱氨酸残基的硫氢基基团)。与接头连接的位点可为抗体部分的氨基酸序列中的天然残基,或其可例如通过DNA重组技术(例如通过将半胱氨酸残基引入氨基酸序列中)或通过蛋白质生物化学(例如通过还原、pH调节或水解)引入抗体部分中。

[0187] 在一些实施例中,可缀合于抗FRA抗体部分的药物部分的数目受游离半胱氨酸残基的数目限制。例如,在连接为半胱氨酸硫醇基团的情况下,抗FRA抗体可具有仅一个或数个半胱氨酸硫醇基团,或可具有仅一个或数个接头可经由其连接的具有足够反应性的硫醇基团。通常,抗体不含有许多可连接至药物部分的游离反应性半胱氨酸硫醇基团。实际上,

抗体中的大多数半胱氨酸硫醇残基以二硫键存在。接头-毒素与抗体的过量连接可通过还原可供用于形成二硫桥的半胱氨酸残基来使抗体去稳定。因此,最佳的药物:抗体比率应当增加ADC的效能(通过增加每个抗体所连接的药物部分的数目),同时不会使抗体部分不稳定。在一些实施例中,最佳比率可为约3-4。

[0188] 在一些实施例中,通过Mal部分连接至抗体部分的接头提供约3-4的比率。在一些实施例中,包含短间隔子单元(例如,短PEG间隔子单元如$(PEG)_2$)的接头提供约3-4的比率。在一些实施例中,包含肽可切割部分的接头提供约3-4的比率。在一些实施例中,包含连接至抗FRA抗体如MORAb-003的Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB-艾日布林的ADC具有约3-4的比率。

[0189] 在一些实施例中,使抗体部分例如MORAb-003在缀合之前暴露于还原条件以便生成一个或多个游离半胱氨酸残基。在一些实施例中,可在部分或总体还原条件下用诸如二硫苏糖醇(DTT)或三(2-羧乙基)膦(TCEP)等还原剂还原抗体以生成反应性半胱氨酸硫醇基团。在某些实施例中,抗体可以经受变性条件以显露诸如赖氨酸或半胱氨酸的氨基酸残基上的反应性亲核基团。

[0190] 在包含抗体部分和接头部分的多个拷贝的反应混合物中,在超过一个亲核基团与药物-接头中间体或接头部分试剂反应、随后与药物部分试剂反应的情况下,所得产物可为ADC化合物的混合物,该混合物中分布有连接至混合物中的抗体部分的各拷贝的一个或多个药物部分。在一些实施例中,由缀合反应得到的ADC混合物中的药物负载在1至20个经连接的药物部分/抗体部分的范围内。药物部分的平均数目/抗体部分(即平均药物负载或平均p)可通过此项技术中已知的任何常规方法,例如通过质谱分析(例如逆相LC-MS)和/或高效液相层析(例如HIC-HPLC)来计算。在一些实施例中,药物部分的平均数目/抗体部分通过疏水相互作用层析法-高效液相层析法(HIC-HPLC)来测定。在一些实施例中,由反相液相色谱法-质谱法(LC-MS)确定药物部分的平均数目/抗体部分。在一些实施例中,药物部分的平均数目/抗体部分为约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。在一些实施例中,药物部分的平均数目/抗体部分为约3.2至约3.8。在一些实施例中,药物部分的平均数目/抗体部分为约3.8。在一些实施例中,药物部分的平均数目/抗体部分为3至4;3.1至3.9;3.2至3.8;3.2至3.7;3.2至3.6;3.3至3.8;或3.3至3.7。在一些实施例中,药物部分的平均数目/抗体部分为3.2至3.8。在一些实施例中,药物部分的平均数目/抗体部分为3.8。

[0191] 在一些实施例中,药物部分的平均数目/抗体部分为约3.5至约4.5;约3.6至约4.4;约3.7至约4.3;约3.7至约4.2;或约3.8至约4.2。在一些实施例中,药物部分的平均数目/抗体部分为约3.6至约4.4。在一些实施例中,药物部分的平均数目/抗体部分为约4.0。在一些实施例中,药物部分的平均数目/抗体部分为3.5至4.5;3.6至4.4;3.7至4.3;3.7至4.2;或3.8至4.2。在一些实施例中,药物部分的平均数目/抗体部分为3.6至4.4。在一些实施例中,药物部分的平均数目/抗体部分为4.0。

[0192] 在各种实施例中,关于每个单独抗体部分或ADC混合物中药物部分的平均数目所使用的术语“约”是指+/-10%。应当理解,在本披露中,“约”的定义适用于对每个单独抗体部分或ADC混合物中药物部分平均数目的所有描述。

[0193] 具有特定DAR比率的各个ADC复合物或“种类”可在混合物中通过质谱法鉴定出且通过UPLC或HPLC(例如,疏水性相互作用色谱法(HIC-HPLC))分离。在某些实施例中,具有单

一负载值的均质或接近均质的ADC可例如通过电泳或层析法自缀合混合物分离。

[0194] 在一些实施例中,ADC中(例如,在MORAb-202中)的药物负载和/或平均药物负载为约4。在一些实施例中,约4的药物负载和/或平均药物负载提供有益特性。参见,例如,PCT/US2017/020529(公布为WO 2017/151979),其通过引用以其整体并入本文。

[0195] 在一些实施例中,ADC具有式I:

[0196] $Ab-(L-D)_p$ (I)

[0197] 其中:

[0198] (i)Ab是包含以下的内化抗叶酸受体α抗体或其抗原结合片段:含有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的重链可变区以及含有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链可变区;

[0199] (ii)D为艾日布林;

[0200] (iii)L为包含$Mal-(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割接头;以及

[0201] (iv)p为1至8的整数。

[0202] 在一些实施例中,ADC具有式I:

[0203] $Ab-(L-D)_p$ (I)

[0204] 其中:

[0205] (i)Ab是包含以下的内化抗叶酸受体α抗体或其抗原结合片段:SEQ ID NO:15的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:16的轻链氨基酸序列;

[0206] (ii)D为艾日布林;

[0207] (iii)L为包含$Mal-(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割接头;以及

[0208] (iv)p为约4的整数。

[0209] 治疗用途

[0210] 在各个实施例中,本文披露了使用所披露的抗FRA ADC(例如,包括MORAb-003的六个CDR氨基酸序列的ADC,例如,MORAb-202,所述氨基酸序列连接到包括$Mal-(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的接头)治疗受试者的障碍(例如,肿瘤障碍,例如,FRA表达型癌症)的方法。ADC可以单独施用或与第二治疗剂(例如,皮质类固醇,例如,地塞米松、泼尼松或甲泼尼龙)联合(例如,同时或依次)施用,并且可以以任何药学上可接受的配制品形式施用。特别地,本文披露的方法提供了所披露的抗FRA ADC用于治疗患有FRA表达型癌症的受试者的用途,其中ADC的剂量基于受试者的体表面积(BSA)。在一些实施例中,采用BSA给药的治疗方法可以降低需要用抗FRA ADC治疗的受试者患间质性肺病(ILD)的风险。在一些实施例中,本文披露的方法提供所披露的抗FRA ADC用于治疗先前接受过至少一个全身性抗癌疗法(例如,细胞毒性或靶向抗癌剂)的受试者的用途。在一些实施例中,本文披露的方法提供了所披露的抗FRA ADC用于治疗患有转移性癌症例如转移性非小细胞肺癌的受试者的用途。在一些实施例中,根据所披露的方法治疗的患有转移性非小细胞肺癌的受试者没有基因组改变。在一些实施例中,患有转移性FRA表达型癌症(例如,转移性非小细胞肺癌)的受试者具有至少一个基因组改变(例如,至少一个未知或已知的基因组改变)。已知基因组改变的实例包括但不限于以下任一基因的基因组改变:EGFR、ALK、PI3K、AKT、mTOR、RET、MET、BRAF、NTRK、ROS1以及任何参与RAS-MAPK通路的基因。在一些实施例中,患有转移性FRA表达型癌症的受试者在任何上述基因中的至少一个中具有至少一个已知的基因组改变。如本文所使用,“基因组改变”是指基因组的任何变化,包括但不限于体细胞突变、拷贝数变异和基因融合。在一些

实施例中,本文披露的方法提供了所披露的抗FRA ADC用于治疗患有难治性癌症的受试者的用途。如本文所使用,“难治性癌症”是对至少一个先前疗法没有反应,即无应答的癌症。在一些实施例中,患有难治性癌症的受试者对靶向治疗无应答,例如,特异性靶向以下基因或其变体中的任一个的治疗:表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、v-raf小鼠肉瘤病毒癌基因同系物1(BRAF)、ret原癌基因(RET)、MET原癌基因、受体酪氨酸激酶(MET)、神经营养受体酪氨酸激酶(NTRK)和受体酪氨酸激酶(ROS1)。如本文所使用,“靶向治疗”是靶向参与癌细胞生长和/或存活的某些基因和/或蛋白质的癌症治疗。如本文所使用,术语“变体”用于指基因的任何天然存在的变体,包括但不限于剪接变体、等位基因变体、同种型和同源物(例如,旁系同源物或直系同源物)。与包含基因组改变的基因相反,基因的变体不与疾病或障碍例如癌症关联或相关。在一些实施例中,靶向治疗特异性针对的任何一种上述基因(或其变体)可包含至少一个基因组改变。例如,靶向治疗可能特异针对NTRK1中的突变,而另一种靶向治疗可能特异针对NTRK2中的突变。

[0211] 在一些实施例中,患有难治性癌症的受试者对基于铂的治疗(例如,铂双药化疗)和/或基于免疫疗法的治疗(例如,免疫检查点抑制剂,例如,PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)无应答。在一些实施例中,患有难治性癌症的受试者对铂双药化疗和免疫检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)的治疗无应答,其中铂双药化疗和免疫检查点抑制剂同时或依次施用。在各种实施例中,患有难治性癌症的受试者对不超过3种先前的全身疗法无应答,例如,不超过2种先前的全身疗法。在一些实施例中,患有难治性癌症的受试者对不超过1种先前的化疗无应答。

[0212] 在各种实施例中,可针对毒性以及功效指标评估ADC治疗功效且作出相应地调整。功效指标包括但不限于客观缓解率(ORR)。ORR可以在治疗后的给定时间段后测量,例如,在治疗开始后24周时或之后。ORR可以根据RECIST,例如RECIST 1.1,基于肿瘤评估来确定。如本文所使用,“RECIST”是指实体瘤缓解评估标准(RECIST),这是一套标准化指南,用于衡量癌症患者对治疗的应答程度(Therass等人(2000)J Natl Cancer Inst.[国家癌症研究所杂,志]92:205-16)。如本文所使用,“RECIST 1.1”是指RECIST 1.1版,其中指南相对于RECIST的早期版本进行了修订和更新(Eisenhauer等人(2009)Eur J Cancer.[欧洲癌症杂志]45:228-47)。

[0213] 在一些实施例中,本文披露的用于治疗FRA表达型癌症的方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文披露的具有式(I)的ADC,例如,MORAb-202,其中按基于受试者体表面积(BSA)的剂量向受试者施用ADC。

[0214] 在一些实施例中,本文披露的用于降低正在针对FRA表达型癌症进行治疗的受试者的ILD风险的方法包括向该受试者施用如本文披露的具有式(I)的ADC,例如MORAb-202,其中ADC是以基于受试者的BSA的剂量施用给受试者。

[0215] 在一些实施例中,ADC以8mg至50mg/平方米(m^2)受试者BSA的剂量施用。在一些实施例中,ADC以8mg至44mg/平方米(m^2)受试者BSA的剂量施用。在一些实施例中,ADC以11mg至44mg/平方米(m^2)受试者BSA的剂量施用。在一些实施例中,ADC以8mg至10mg/平方米(m^2)受试者BSA的剂量施用。在一些实施例中,剂量是5-75mg、10-60mg、15-45mg、或20-40mg、或25-35mg/平方米(m^2)受试者BSA。在一些实施例中,ADC以33mg/平方米(m^2)受试者BSA的剂量施用。在一些实施例中,ADC以25mg/平方米(m^2)受试者BSA的剂量施用。在一些实施例中,

ADC以17mg/平方米(m^2)受试者BSA的剂量施用。在一些实施例中,ADC以15mg/平方米(m^2)受试者BSA的剂量施用。在一些实施例中,ADC以10mg/平方米(m^2)受试者BSA的剂量施用。在一些实施例中,ADC以8mg/平方米(m^2)受试者的BSA剂量施用。可以每周一次、每两周一次或每三周一次施用这些剂量中的任何一种。

[0216] BSA可以使用本领域已知的任何可接受的方法来计算。用于计算受试者体表面积(BSA)的式包含,例如,Dubois和Dubois式(或其任何变型)(Dubois D,Dubois EF.(1916)Arch Intern Med.[内科医学档案]1916;17:863-871)、Mosteller式(或其任何变型)(Mosteller RD.(1987)N Engl J Med.[新英格兰医学期刊]22;317(17):1098)或Haycock式(Haycock GB等人(1978)J Pediatr.[小儿科期刊]7月;93(1):62-6)。下面提供了用于计算BSA的示例性式:

[0217] (II)$BSA(m^2) = 0.20247 \times 身高(m)^{0.725} \times 体重(kg)^{0.425}$(DuBois和DuBois);

[0218] (III)$BSA(m^2) = 0.007184 \times 身高(cm)^{0.725} \times 体重(kg)^{0.425}$(variation of Dubois和Dubois);

[0219] (IV)$BSA(m^2) = ([身高(cm) \times 体重(kg)]/3600)^{1/2}$(Mosteller);

[0220] 或

[0221] (V)$BSA(m^2) = 0.024265 \times 身高(cm)^{0.3964} \times BW(kg)^{0.5378}$(Haycock)。

[0222] 在一些实施例中,要施用于受试者的ADC的实际剂量可以如下所示计算:

[0223] (VI)预定剂量(mg/m^2)×体表面积(BSA)(m^2)=实际剂量(mg)

[0224] 如本文所使用,“预定剂量”是指选自上文提供的有待施用于受试者的剂量范围(例如8mg至50mg)的剂量。例如,ADC可以33mg/m^2的预定剂量施用给具有1.8平方米(m^2)的示例性BSA的受试者,如使用160cm的身高和80kg的BW的假设值通过上述式III计算的。在这个特定的实例中,根据上面提供的式VI,施用给受试者的ADC的量或实际剂量是60.5mg。

[0225] 在一些实施例中,可以在每个治疗周期的第一天,使用在摄入时测量的受试者身高和在每个治疗周期的第一天或之前(例如,在每个治疗周期的第一天之前的两天)测量的受试者体重,重新计算治疗剂量。

[0226] 在一些实施例中,每周、每两周、每三周、每月或之间的任何时间段施用ADC。在一些实施例中,ADC每三周施用一次。在一些实施例中,ADC可以以21天的周期施用。每三周一次或21天周期的治疗周期也可称为“Q3W”。在一些实施例中,ADC每两周施用一次。在一些实施例中,ADC可以以14天的周期施用。每两周一次或14天周期的治疗周期也可称为“Q2W”。在一些实施例中,ADC每周施用一次。在一些实施例中,ADC可以以7天的周期施用。每周一次或7天周期的治疗周期也可称为“QW”。

[0227] 在一些实施例中,ADC以8mg/m^2至50mg/m^2的BSA依赖性剂量每三周施用一次。在一些实施例中,ADC以8mg/m^2至50mg/m^2的BSA依赖性剂量每两周施用一次。在一些实施例中,ADC以8mg/m^2至50mg/m^2的BSA依赖性剂量每周施用一次。在一些实施例中,ADC以33mg/m^2的BSA依赖性剂量每三周施用一次。在一些实施例中,ADC以33mg/m^2的BSA依赖性剂量每两周施用一次。在一些实施例中,ADC以33mg/m^2的BSA依赖性剂量每周施用一次。在一些实施例中,ADC以17mg/m^2的BSA依赖性剂量每三周施用一次。在一些实施例中,ADC以17mg/m^2的BSA依赖性剂量每两周施用一次。在一些实施例中,ADC以17mg/m^2的BSA依赖性剂量每周施用一次。在一些实施例中,ADC以15mg/m^2的BSA依赖性剂量每三周施用一次。在一些实施例中,

ADC以15mg/m^2的BSA依赖性剂量每两周施用一次。在一些实施例中,ADC以15mg/m^2的BSA依赖性剂量每周施用一次。在一些实施例中,ADC以8mg/m^2至10mg/m^2的BSA依赖性剂量每三周施用一次。在一些实施例中,ADC以8mg/m^2至10mg/m^2的BSA依赖性剂量每两周施用一次。在一些实施例中,ADC以8mg/m^2至10mg/m^2的BSA依赖性剂量每周施用一次。在一些实施例中,ADC以10mg/m^2的BSA依赖性剂量每三周施用一次。在一些实施例中,ADC以10mg/m^2的BSA依赖性剂量每两周施用一次。在一些实施例中,ADC以10mg/m^2的BSA依赖性剂量每周施用一次。在一些实施例中,ADC以8mg/m^2的BSA依赖性剂量每三周施用一次。在一些实施例中,ADC以8mg/m^2的BSA依赖性剂量每两周施用一次。在一些实施例中,ADC以8mg/m^2的BSA依赖性剂量每周施用一次。

[0228] 不受理论的束缚,本文披露的基于BSA的给药可以降低暴露水平,例如,在施用所披露的ADC时在具有较高体重(BW)的受试者中,这可以帮助降低ILD风险。不受理论的束缚,与具有较低体重的受试者相比,基于BW的给药可能导致体重在上四分位数中的受试者的暴露更高。可以减少治疗的受试者的总剂量和暴露负担的其他示例性给药方案包括使用具有最大总剂量上限或调整的理想体重(AIBW)的BW进行给药。在一些实施例中,基于BSA的给药可能是优选的,因为它易于使用、对从业者更熟悉并且减少了产生给药错误的可能性。

[0229] 在一些实施例中,用本文披露的抗FRA ADC治疗的受试者具有在体重的上四分位数中的体重值。在一些实施例中,用本文披露的抗FRA ADC治疗的受试者具有至少80kg的体重。

[0230] 在一些实施例中,与其中按基于体重(BW)的剂量施用ADC的治疗相比,在按基于BSA的剂量施用ADC后,用本文披露的抗FRA ADC治疗的受试者的ILD风险降低至少5%、至少10%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%或至少20%。在一些实施例中,以0.5至2mg/千克受试者体重(BW)的剂量,例如,以0.9mg至1.2mg/千克BW的剂量施用对比治疗。例如,在一些实施例中,可以以0.9mg/千克受试者BW的剂量施用对比治疗,这与33mg/平方米受试者BSA的剂量相当。在一些实施例中,对于示例性BW为80kg的受试者,以0.9mg/kg的基于BW的剂量施用ADC将导致72mg的实际剂量;相比之下,以33mg/m^2的基于BSA的剂量向同一受试者施用ADC将导致59.4mg的实际剂量。

[0231] 在一些实施例中,本文披露的方法还可包括施用一种或多种另外的治疗剂,例如一种或多种另外的肿瘤剂。在一些实施例中,另外的药剂包括皮质类固醇。不受理论的束缚,假设ILD的潜在机制可能涉及本文披露的抗FRA ADC与炎症前肺微环境中的肺巨噬细胞之间的FRA非依赖性相互作用。“FRA非依赖性相互作用”是指并非由识别和结合细胞上的FRA抗原引起的抗FRA ADC与细胞之间的相互作用,例如,结合。这种相互作用可能导致受试者的肺组织内细胞因子的诱导。此外,不受理论的束缚,在抗FRA ADC内化到巨噬细胞中之后,游离艾日布林可以释放到受试者的肺组织中。不受理论的束缚,由于本文披露的ADC的旁观者效应,游离艾日布林释放到肺组织中可能导致组织损伤。因此,免疫介导的机制可能会推动ILD的发展。不受理论的束缚,由于皮质类固醇的免疫调节和抗炎作用,施用皮质类固醇可以减轻症状或完全预防ILD的发展。

[0232] 在一些实施例中,皮质类固醇可以预防性施用。如本文所使用,“预防性施用”是指在受试者具有或发展ILD症状之前向受试者施用治疗,例如皮质类固醇。在一些实施例中,皮质类固醇与ADC同时或依次施用。在一些实施例中,在施用ADC之前或之后施用皮质类固

醇。在一些实施例中,皮质类固醇是地塞米松。在一些实施例中,皮质类固醇是泼尼松。在一些实施例中,皮质类固醇是甲泼尼龙。在一些实施例中,皮质类固醇(例如,地塞米松、泼尼松或甲泼尼龙)可以口服或静脉内施用。在一些实施例中,当口服施用皮质类固醇(例如地塞米松或泼尼松)时,它可以以1-10mg,例如0.5-2mg,例如2-5mg,例如0.5mg、1mg、2mg或4mg的量施用。在一些实施例中,地塞米松以确定为治疗有效的剂量施用,例如,以4mg的地塞米松。在一些实施例中,地塞米松每天至少施用一次,例如,每天施用两次。在一些实施方案中,在用ADC治疗之前或开始时,施用地塞米松数天(例如,1、2、3、4、5或更多天)。在一些实施例中,在用ADC治疗开始时施用地塞米松至少三天。在一些实施例中,口服施用地塞米松。在一些实施例中,泼尼松以确定为治疗有效的剂量施用,例如,以0.5mg、1mg或2mg泼尼松。在一些实施例中,泼尼松以0.5mg泼尼松施用。在一些实施例中,泼尼松以1mg泼尼松施用。在一些实施例中,泼尼松以2mg泼尼松施用。在一些实施例中,泼尼松每天施用至少一次。在一些实施方案中,在用ADC治疗之前或开始时,施用泼尼松数天(例如,10、11、12、13、14或更多天)。在一些实施例中,在用ADC治疗开始之前施用泼尼松至少14天。在一些实施例中,口服施用泼尼松。在一些实施例中,当皮质类固醇(例如,甲泼尼龙)被静脉内施用时,其可以按300-1200mg(例如,400-1100mg,例如,500-1000mg,例如,500mg、750mg或1000mg)的量施用。在一些实施例中,甲泼尼龙以30-130mg,例如40-125mg的量施用。在一些实施例中,甲泼尼龙以1mg/kg受试者体重施用。在一些实施例中,甲泼尼龙以2mg/kg受试者体重施用。在一些实施例中,甲泼尼龙经静脉内施用。在一些实施例中,甲泼尼龙经口服施用。在一些实施例中,当口服施用甲泼尼龙时,其可以以5-100mg,例如5-90mg,例如5-80mg,例如10-80mg,例如10mg-70mg,例如10-60mg的量施用。在一些实施例中,甲泼尼龙以0.5-1.5mg/kg受试者体重口服施用。在一些实施例中,甲泼尼龙以0.5mg/kg受试者体重口服施用。在一些实施例中,甲泼尼龙以1mg/kg受试者体重口服施用。在一些实施例中,甲泼尼龙以1.5mg/kg受试者体重口服施用。在一些实施例中,甲泼尼龙每天施用至少一次。在一些实施方案中,在用ADC治疗之前或开始时,施用甲泼尼龙数天(例如,1、2、3、4、5或更多天)。在一些实施例中,在用ADC治疗开始之前施用甲泼尼龙至少三天。

[0233] 本披露的方法可以应用于需要治疗的人受试者,例如患有癌症例如FRA表达型癌症的受试者。在一些实施例中,出于兽医目的或作为人疾病的动物模型,本文披露的方法可应用于患有FRA表达型癌症的非人哺乳动物。就后者而言,这类动物模型可用于评估所披露的方法的治疗功效(例如测试剂量及施用时程)。

[0234] 本文披露的ADC可以通过任何合适的施用途径施用至受试者以产生治疗效果。在一些实施例中,ADC被静脉内施用于受试者。

[0235] 在一些实施例中,本披露的特征在于一种治疗FRA表达型癌症的方法。该方法可用于治疗任何患有FRA表达型癌症的人或非人哺乳动物受试者,例如,微管蛋白的破坏提供治疗益处的那些受试者。用于鉴定患有FRA表达型癌症的受试者的方法是本领域已知的并且可以用于鉴定适合用所披露的ADC治疗的受试者。FRA表达型癌症可以是原发性或转移性FRA表达型癌症,或对基于铂的疗法有抗性的FRA表达型癌症,例如,铂抗性癌症。FRA表达型癌症的非限制性实例包括胃癌、卵巢癌(例如,浆液性卵巢癌、透明细胞卵巢癌或铂抗性卵巢癌)、肺癌(例如,非小细胞肺癌,例如,转移性非小细胞肺癌)、肺类癌、结直肠癌、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌或激素受体(HR)阳性且低HER2乳腺癌)、子宫内膜癌(例如浆液性子宫

内膜癌)、腹膜癌(例如,原发性腹膜癌)、输卵管癌、胰腺癌、肾癌(例如,肾细胞癌)、宫颈癌、食道癌和骨肉瘤。在一些实施例中,FRA表达型癌症是卵巢癌,例如,铂抗性卵巢癌。在一些实施例中,FRA表达型癌症是乳腺癌,例如三阴性乳腺癌(TNBC)。在一些实施例中,FRA表达型癌症是非小细胞肺癌(NSCLC),例如转移性非小细胞肺癌。在一些实施例中,FRA表达型癌症是子宫内膜癌。

[0236] 在一些实施例中,本披露的特征在于一种降低患有FRA表达型癌症的受试者的ILD风险的方法,其中该受试者需要治疗。出于降低ILD风险的目的,该方法可用于患有FRA表达型癌症的任何人或非人哺乳动物受试者。FRA表达型癌症可以是原发性或转移性FRA表达型癌症,或对基于铂的疗法有抗性的FRA表达型癌症,例如,铂抗性癌症。FRA表达型癌症的非限制性实例包括胃癌、卵巢癌(例如,浆液性卵巢癌、透明细胞卵巢癌或铂抗性卵巢癌)、肺癌(例如,非小细胞肺癌,例如,转移性非小细胞肺癌)、肺类癌、结直肠癌、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌或激素受体(HR)阳性且低HER2乳腺癌)、子宫内膜癌(例如浆液性子宫内膜癌)、腹膜癌(例如,原发性腹膜癌)、输卵管癌、胰腺癌、肾癌(例如,肾细胞癌)、宫颈癌、食道癌和骨肉瘤。在一些实施例中,FRA表达型癌症是卵巢癌,例如,铂抗性卵巢癌。在一些实施例中,FRA表达型癌症是乳腺癌,例如三阴性乳腺癌(TNBC)。在一些实施例中,FRA表达型癌症是非小细胞肺癌(NSCLC),例如转移性非小细胞肺癌。在一些实施例中,FRA表达型癌症是子宫内膜癌。

[0237] 在各种实施例中,本文披露的方法,例如,使用抗FRA ADC例如MORAb-202的基于BSA的给药,例如,以8至50mg/m^2的BSA依赖性剂量,用于治疗卵巢癌、铂抗性卵巢癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、非小细胞肺癌或子宫内膜癌。在一些实施例中,本文披露的方法用于治疗原发性腹膜癌或输卵管癌。在一些实施例中,每三周(Q3W)施用一次的33mg/m^2的BSA依赖性剂量用于治疗铂抗性卵巢癌(PROC)。在一些实施例中,Q3W施用的25mg/m^2的BSA依赖性剂量用于治疗PROC。在一些实施例中,Q3W施用的17mg/m^2的BSA依赖性剂量用于治疗PROC。在一些实施例中,每两周施用一次(Q2W)的15mg/m^2的BSA依赖性剂量用于治疗PROC。在一些实施例中,每周施用一次(QW)的8mg/m^2至10mg/m^2的BSA依赖性剂量用于治疗PROC。在一些实施例中,PROC是浆液性卵巢癌。在一些实施例中,PROC是高级别浆液性卵巢癌。在一些实施例中,33mg/m^2 Q3W的基于BSA的剂量用于治疗原发性腹膜癌。在一些实施例中,25mg/m^2 Q3W的基于BSA的剂量用于治疗原发性腹膜癌。在一些实施例中,17mg/m^2 Q3W的基于BSA的剂量用于治疗原发性腹膜癌。在一些实施例中,15mg/m^2 Q2W的基于BSA的剂量用于治疗原发性腹膜癌。在一些实施例中,8mg/m^2至10mg/m^2 QW的基于BSA的剂量用于治疗原发性腹膜癌。在一些实施例中,33mg/m^2 Q3W的基于BSA的剂量用于治疗输卵管癌。在一些实施例中,25mg/m^2 Q3W的基于BSA的剂量用于治疗输卵管癌。在一些实施例中,17mg/m^2Q3W的基于BSA的剂量用于治疗输卵管癌。在一些实施例中,15mg/m^2 Q2W的基于BSA的剂量用于治疗输卵管癌。在一些实施例中,8mg/m^2至10mg/m^2 QW的基于BSA的剂量用于治疗输卵管癌。在一些实施例中,根据本文披露的方法治疗的受试者患有在接受基于铂的疗法的六个月内复发的癌症。

[0238] 在一些实施例中,经历治疗相关不良事件(TRAE)的受试者可以随后被降低剂量水平的MORAb-202。在一些实施例中,被施用33mg/m^2的基于BSA的剂量并且经历TRAE的受试者可以随后被施用25mg/m^2的降低剂量。在一些实施例中,被施用25mg/m^2的基于BSA的剂量并且经历TRAE的受试者可以随后被施用17mg/m^2的降低剂量。在一些实施例中,被施用25mg/m^2

的基于BSA的剂量并且经历TRAE的受试者可以随后被施用15mg/m^2的降低剂量。在一些实施例中,被施用25mg/m^2的基于BSA的剂量并且经历TRAE的受试者可以随后被施用8mg/m^2至10mg/m^2的降低剂量。在一些实施例中,被施用15mg/m^2的基于BSA的剂量并且经历TRAE的受试者可以随后被施用8mg/m^2至10mg/m^2的降低剂量。在一些实施例中,TRAE根据NCI CTCAE v5评估并分配特定等级水平。如本文所使用,NCI CTCAE v5是指美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)的第5版,这是一种用于不良事件报告的描述性术语,其中为每个不良事件术语提供了分级(严重程度)量表。在一些实施例中,TRAE是1级或更高级别(例如2、3或4级)的输注相关反应。在一些实施例中,TRAE是1级或更高级别(例如,2、3、4级)的间质性肺病(ILD)或肺炎。在一些实施例中,TRAE是受试者血液样品中3级或4级或等于或低于1000个细胞/μl的中性粒细胞计数的减少。在一些实施例中,TRAE是3级或更高级别的发热性中性粒细胞减少症。在一些实施例中,TRAE是受试者血液样品中2级或更高级别或等于或低于75,000个细胞/μl的血小板计数的减少。在一些实施例中,TRAE是3级或更高级别的任何有症状或无症状的实验室结果。在一些实施例中,TRAE是3级或更高级别的任何非血液学毒性。

[0239] 在一些实施例中,本文披露的方法,例如,使用抗FRA ADC如MORAb-202的基于BSA的给药,例如,以8至50mg/m^2的BSA依赖性剂量,降低ILD的风险。

[0240] 在开始治疗之前,可以通过某些临床标准对受试者进行评估,以鉴定那些可能处于严重呼吸系统并发症高风险中的受试者。如果确定受试者可能处于严重呼吸道并发症高风险中,则可以将受试者排除在本文披露的方法的治疗之外。在一些实施例中,根据前述方法治疗的受试者在治疗前通过肺功能测试(PFT)进行评估。在一些实施例中,通过PFT评估并随后接受治疗的受试者不具有以下一种或多种结果:FEV1/FVC比率小于0.7,FEV1(第一秒用力呼气量)小于80%,FVC(用力肺活量)小于80%,或DLCO(肺一氧化碳弥散量)小于80%。在一些实施例中,根据前述方法治疗的受试者在治疗开始时不具有以下中的一项或多项:间质性肺病(ILD)和/或肺炎、ILD和/或肺炎史、具有临床意义的肺部特异性疾病、胸腔积液、心包积液、先前肺切除术、过去2年内胸部放疗史、自身免疫性障碍伴肺部受累、结缔组织障碍伴肺部受累或炎症性障碍伴肺部受累。示例性具有临床意义的肺部特异性疾病包括但不限于任何潜在的肺部障碍(例如肺栓塞)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、限制性肺病或任何其他肺部特异性炎症性疾病或病症。

[0241] 在一些实施例中,根据前述方法治疗的受试者不具有以下一项或多项:针对FRA表达型癌症的超过三个先前疗法的病史,高中性粒细胞比淋巴细胞比率,或治疗开始时血清白蛋白水平低于3g/dL。如本文所使用,“高中性粒细胞比淋巴细胞比率”是指受试者血液样品中的中性粒细胞比淋巴细胞的比率或“中性粒细胞比淋巴细胞比率”(NLR),其相对于比较群体(例如,一般人群中的一组成年人或一组患有FRA表达型癌症的受试者)的平均NLR更高。在一些实施例中,高NLR可以是至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8或至少9。可以使用本领域已知的任何方法来计算NLR。例如,可以通过将中性粒细胞数量除以淋巴细胞数量来计算NLR。中性粒细胞的数量和淋巴细胞的数量可以从受试者的外周血液样品中测量。可以使用中性粒细胞和/或淋巴细胞的绝对细胞计数,或使用中性粒细胞和/或淋巴细胞的相对百分比来计算NLR。

[0242] 药物组合物和配制品

[0243] 可将用于实施前述方法的ADC配制成适合施用于受试者,例如人受试者的药物组合物。在一些实施例中,药物组合物包含ADC和适用于所需递送方法的药学上可接受的载剂。合适的载剂包括任何材料,当与本文披露的ADC组合时,允许ADC保留其抗肿瘤功能并且通常不与受试者的免疫系统反应。药学上可接受的载剂可以包括生理上兼容的任何及所有溶剂、分散介质、包衣剂、抗细菌剂和抗真菌剂、等张剂和吸收延迟剂等。药学上可接受的载剂的实例包括水、生理盐水、磷酸盐缓冲生理盐水、右旋糖、甘油、乙醇、甲磺酸盐及其类似物以及其组合中的一种或多种。在一些实施例中,配制品包括一种或多种等渗剂,例如糖,多元醇例如甘露醇、山梨糖醇或氯化钠。药学上可接受的载剂可包含极少量的辅助物质,如润湿剂或乳化剂、防腐剂或缓冲液,这类辅助物质增强ADC的保存期限或有效性。

[0244] 本文所描述的药物组合物可呈多种形式。这些形式包括例如液体、半固体和固体剂型,如液体溶液(例如,可注射溶液和可输注溶液)、分散液或悬浮液、片剂、丸剂、粉末剂、脂质体和栓剂。较佳形式视预期施用模式及治疗性应用而定。

[0245] 药物组合物可溶解且经由能够将组合物递送至肿瘤部位的任何途径施用。潜在有效的施用途径包括但不限于静脉内、肠胃外、腹膜内、肌内、瘤内、真皮内、器官内、正位等。药物组合物可冻干且以无菌粉末形式储存在优选真空下,且随后在注射之前于抑菌水(含有例如苯甲醇防腐剂)或无菌水中重构。施用可为全身或局部的。药物组合物可包含ADC或其药学上可接受的盐(例如甲磺酸盐)。药物组合物可进一步包含皮质类固醇,例如地塞米松、泼尼松或甲泼尼龙。可替代地,在一些实施例中,皮质类固醇可以在分开的包装中提供。

[0246] 在各种实施例中,用于本文所描述的治疗性应用的试剂盒处于本披露的范畴内。此类试剂盒可包含本文披露的ADC和载剂、包装或容器。载剂、包装或容器可以被分隔以容纳一个或多个容器,例如小瓶、试管等,该一个或多个容器中的每个包含以下:待用于本文所披露的方法中的独立要素中之一和/或含有使用说明的标签或插页,例如本文所述的用途。载剂、包装或容器还可以包括用于皮质类固醇的隔室。

[0247] 试剂盒可以进一步包含与其相联的一个或多个其他容器,该一个或多个其他容器包含自商业及使用者观点看合乎需要的材料,包括缓冲液、稀释剂、过滤剂、针、注射器;列举内容物和/或使用说明书的载架、封装、容器、小瓶和/或套管标签;及具有使用说明书的药品说明书。

[0248] 标签可存在于容器上或容器中以指示组合物用于特定疗法或非治疗性应用,如预后、预防、诊断或实验室应用。标签还可指示关于体内或体外用途(如本文所述的用途)的指导。在包括在试剂盒中或试剂盒上的一个或多个插页或一个或多个标签上还可包括指导和/或其他信息。标签可处于容器上或与容器相联。当将形成标签的字母、数字或其他字符模制或蚀刻至容器自身中时,标签可处于容器上。当标签存在于还固持容器的接受器或载架内时,标签可例如以包装插页形式与容器相联。卷标可指示组合物用于诊断或治疗如本文所描述的癌症的病况。

[0249] 对于本领域技术人员将显而易见的是,在不脱离本文披露的发明或实施例的范围的情况下,本文所述本发明的方法是明显的,并且可以使用适当的等价方案对其进行其他适当的修改和改编。现在已经详细描述了本发明,通过参考以下实例将更清楚地理解它们,这些实例仅出于说明的目的而被包括,并且不旨在具有限制性。

[0250] 实例1

[0251] 1.1 PROC受试者中ORR的剂量应答关系

[0252] MORAb-202以0.3至1.2mg/kg的基于体重(BW)的剂量范围向患有铂抗性卵巢癌(PROC)的受试者(N＝58)施用。所有剂量均以Q3W施用。进行了剂量应答评估,以计算该剂量范围内剂量与客观缓解率(ORR)之间的关系。

[0253] 1.2跨肿瘤类型时ILD的剂量应答关系

[0254] 在0.3至1.2mg/kg的基于体重(BW)的剂量范围内,对患有PROC、子宫内膜癌(EC)、三阴性乳腺癌(TNBC)和非小细胞肺癌(NSCLC)的受试者(N＝82)施用MORAb-202。所有剂量均以Q3W施用。进行了剂量应答评估,以计算该剂量范围内剂量与ILD率之间的关系。

[0255] 1.2.1结果

[0256] 进行临床药理学评估以评估MORAb-202与客观缓解率(ORR)或ILD之间的剂量关系。使用逻辑回归分析计算剂量应答关系。这些分析的结果列于下表11和12中。

[0257] 表11.PROC中ORR的剂量应答

[0258]

基于BW的剂量	0.3 mg/kg, N = 1	0.45 mg/kg, N = 3	0.68 mg/kg, N = 2	0.9 mg/kg, N = 28	1.2 mg/kg, N = 24
ORR, N (%)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	9 (32.1)	13 (54.2)

[0259] 表12.跨肿瘤类型时ILD的剂量应答

[0260]

基于BW的剂量	0.3 mg/kg, N = 3	0.45 mg/kg, N = 3	0.68 mg/kg, N = 6	0.9 mg/kg, N = 46	1.2 mg/kg, N = 24
ILD, N (%)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	9 (37.0)	13 (58.3)

[0261] 在患有PROC的受试者中,在0.68至1.2mg/kg的剂量范围内,MORAb-202和ORR之间存在剂量应答关系。同样,在跨肿瘤类型(PROC、EC、TNBC、NSCLC)的受试者中,在0.68至1.2mg/kg的剂量范围内,MORAb-202和ILD之间存在剂量应答关系。1.2mg/kg的最高剂量在患有PROC的受试者中具有最高的ORR,并且在跨肿瘤类型的受试者中具有最高的ILD率。下一个较低剂量0.9mg/kg对应于两个受试者组中较低的ORR和ILD率。鉴于0.9mg/kg的剂量具有较低的ILD率,同时仍提供具有治疗意义的益处(即ORR＞30%),因此选择它作为后续模拟实验的起始剂量。

[0262] 1.2.2 PROC受试者中ORR的暴露-应答(E-R)分析

[0263] 跨剂量范围为0.3至1.2mg/kg Q3W对PROC受试者(N＝58)进行了E-R功效(ORR)分析。跨剂量范围,在PROC中,二十一名受试者有PR(部分缓解),2名受试者有CR(完全缓解),ORR为39.7%(23/58)。暴露(AUC)是多变量分析中客观缓解概率的唯一重要预测因子(如图1所示)。年龄、体重、非高级浆液性OC(相对于高级浆液性OC)、ECOG-PS(1相比于0)和扩张

(相比于剂量递增)不是客观缓解(OR)的重要预测因子。考虑到线性PK和当前剂量范围内OR不饱和,预计高于1.2mg/kg Q3W的更高剂量会导致更高的OR概率。根据E-R分析的结果,预计在0.68至1.2mg/kg的剂量范围内具有临床上有意义的功效。然而,如第1.2.3节所述,观察到对ILD的重叠AUC依赖性。

[0264] 1.2.3 PROC和跨所有肿瘤类型的受试者中ILD的暴露-应答(E-R)分析

[0265] 使用来自剂量范围为0.3至1.2mg/kg Q3W的PROC受试者以及剂量范围为0.9至1.2mg/kg Q3W的跨肿瘤类型(PROC、EC、TNBC和NSCLC)的受试者的数据对ILD进行E-R分析(总共N=96)。跨受试者组和剂量范围,四十八名受试者具有经专家审查确定的ILD,ILD发生率为50%(48/96)。AUC和年龄是多变量分析中的重要预测因子,较高的AUC和较高的年龄都预示着较高的ILD概率。体重、白蛋白、ECOG-PS(1相比于0)、研究和肿瘤类型(OC对其他)不是重要的预测因子。AUC的ILD概率是在中位年龄(60岁)时预测的,并与每个暴露四分位数观察到的ILD率一起绘制(如图2所示)。

[0266] 1.3给药方案模拟

[0267] 模拟了不同的给药方案以选择MORAb-202的剂量,该剂量将在保持高ORR的同时将ILD率降至最低。使用表13中所示的MORAb-202群体药代动力学(PPK)模型进行随机模拟,以预测不同给药方案的AUC和$C_{最大}$。发现MORAb-202暴露与剂量成比例,PK由具有零级IV输注和一级清除的2室模型描述。BW和血清白蛋白是CL(总清除率)的显著协变量以及BW是分布容积的显著协变量。模拟了五种给药方案:1)63mg的平稳剂量;2)0.9mg/kg的基于BW的剂量;3)0.9mg/kg的基于BW的剂量,最大总剂量上限为70mg;4)1.0mg/kg的基于调整的理想体重(AIBW)的剂量;和5)33mg/m^2的基于BSA的剂量(相当于0.9mg/kg的基于BW的剂量)。在Q3W治疗周期中模拟所有给药方案。

[0268] 表13.最终PPK模型的MORAb-202参数估计

[0269]

参数	估计值	%RSE	95% CI
CL (L/hr)	0.01595	3.03	0.01500-0.01689
V1 (L)	2.482	1.75	2.397-2.567
Q (L/hr)	0.008039	4.66	0.007304-0.008773
V2 (L)	1.875	8.35	1.568-2.183
CL的BW(指数)	0.534	23.1	0.2919-0.7761
V1的BW(指数)	0.559	14.5	0.4006-0.7173
CL的白蛋白(指数)	-0.7834	36.6	-1.346- -0.2212
个体间变异性			
CL (CV%)	26.7	8.11	22.0-30.6
V1 (CV%)	15.5	6.83	13.2-17.4
V2 (CV%)	59.3	13.5	40.7-73.3
R CL-V1	0.577	10.9	0.468-0.636
残差			
比例 (CV%)	13.7	3.58	12.8-14.7
累积 (SD, ug/mL)	0.0992	24.2	0.0521-0.1463

[0270] Eta缩减(%):ETA_CL:2.3%;ETA_V1:7.7%;ETA_V2:20.6%;EPS缩减(%):9.2%

[0271] %RSE＝估计值的相对标准误差百分比

[0272] 1.3.1结果

[0273] 模拟结果如图3所示。与处于最低BW四分位数的受试者相比,基于平稳剂量的给药预计会导致最高BW四分位数受试者的AUC中值降低27%。与处于最低BW四分位数的受试者相比,基于BW的给药预计会导致最高BW四分位数受试者的AUC中值升高28%。预计给药方案(例如将基于BW的剂量限制在70mg、使用基于AIBW的剂量或使用基于BSA的剂量)会产生独立于体重的AUC,从而降低体重较高受试者的MORAb-202暴露水平。表6提供了临床评估的基于BW的剂量范围(在第1.1和1.2节中描述)和等效的基于BSA的剂量的AUC、$C_{最大}$、ORR和ILD的预测。预计基于BSA的剂量33mg/m^2可提供与基于BW的剂量0.9mg/kg相似的中值暴露水平。预计基于BSA的剂量25mg/m^2可提供与基于BW的剂量0.68mg/kg相似的中值暴露水平,同时仍提供潜在的治疗益处,预测的ORR为约24%。

[0274] 表14.MORAb-202在基于体重的剂量和等效的基于体表面积的剂量下的预测AUC、$C_{最大}$、ORR和ILD

[0275]

给药方案	剂量	AUC（μg*h/mL）中值(90% PI)	$C_{最大}$（μg/mL）中值（90% PI）	ORR（90% PI）	ILD（90% PI）
基于体重的给药	1.2 mg/kg	4750（2930，7590）	32.1（24，43.7）	0.666（0.313，0.952）	0.768（0.34，0.973）
	0.9 mg/kg	3560（2200，5690）	24.1（18，32.7）	0.432（0.201，0.811）	0.547（0.21，0.88）
	0.68 mg/kg	2690（1660，4300）	18.2（13.6，24.7）	0.273（0.14，0.581）	0.367（0.138，0.722）
	0.45	1780（1100，	12（8.98，	0.152	0.213

[0276]

	mg/kg	2850）	16.4）	（0.0935，0.299）	（0.0812，0.469）
基于体表面积的给药	44 mg/m^2	4400（2690，6860）	29.8（22.6，39.5）	0.601（0.273，0.917）	0.704（0.315，0.956）
	33 mg/m^2	3310（2020，5150）	22.4（17，29.5）	0.383（0.179，0.734）	0.49（0.193，0.844）
	25 mg/m^2	2500（1530，3900）	16.9（12.8，22.3）	0.244（0.128，0.5）	0.332（0.129，0.665）
	17 mg/m^2	1660（1010，2570）	11.2（8.42，14.8）	0.14（0.0874，0.254）	0.194（0.0779，0.415）

[0277] AUC＝曲线下面积;$C_{最大}$＝施用后血液中MORAb-202的最高浓度;ORR＝客观缓解率;ILD＝间质性肺病;PI＝预测区间。

[0278] 基于模拟的值(每个给药方案中N＝1000/剂量)。

[0279] 1.4基于BSA的给药和基于BW的给药的比较

[0280] 基于对所评估的基于BW的剂量的临床药理学评估(在第1.1节和第1.2节中描述)和不同给药方案的模拟结果(在第1.3节中描述),选择了33mg/m^2(Q3W)的基于BSA的剂量,这一选择基于模拟分析的结果,该结果表明,该剂量将降低ILD率,同时保持具有治疗意义的益处(即,ORR＞30％)。进行了另外的模拟以比较基于BSA的剂量33mg/m^{2}与基于BW的剂量0.9mg/kg的预测临床结局。所有模拟比较均基于Q3W治疗周期。

[0281] 1.41.结果

[0282] 在基于BSA的剂量为33mg/m^{2}时,随着时间的推移,MORAb-202的预测中值浓度被发现与基于BW的剂量为0.9mg/kg时在同一时间内MORAb-202的中值浓度相似(图4)。跨体重四分位数的AUC、$C_{最大}$、ORR和ILD预测对于两种给药方案也相似(表15)。值得注意的是,与基于BW的剂量0.9mg/kg相比,基于BSA的33mg/m^{2}预计会跨BW四分位数在受试者中更均匀地调节MORAb-202的暴露水平。基于BSA的给药方法在较低BW四分位数中的受试者中保持与基于BW的给药方法相似的暴露,同时减少最高BW四分位数中的受试者的暴露。因此,与等效的基于BW的剂量0.9mg/kg相比,基于BSA的剂量33mg/m^{2}预计会使最高BW四分位数中的受试者的ILD率降低18.4％。

[0283]

表 15.在总体和跨体重四分位数情况下对于 0.9 mg/kg Q3W 和 33 mg/m^2 Q3W 而言的预测的 MORAb-202 AUC、$C_{最大}$、ORR 和 ILD

	0.9 mg/kg Q3W（基于 BW 的剂量）				*33 mg/m^2 Q3W（基于 BSA 的剂量）*			
	AUC（μg*h/mL）中值（90% PI）	$C_{最大}$（μg/mL）中值（90% PI）	ORR（90% PI）	ILD（90% PI）	AUC（μg*h/mL）中值（90% PI）	$C_{最大}$（μg/mL）中值（90% PI）	ORR（90% PI）	ILD（90% PI）
总体（N = 1000）	3560（2200，5690）	24.1（18，32.7）	0.432（0.201，0.811）	0.547（0.21，0.887）	3310（2020，5150）	22.4（17，29.5）	0.383（0.179，0.734）	0.490（0.193，0.844）
BW Q1*	3140（1800，4990）	21.5（16.4，29.8）	0.35（0.155，0.708）	0.430（0.171，0.817）	3270（1910，5310）	22.5（17.6，31.3）	0.376（0.166，0.759）	0.458（0.181，0.844）
BW Q2*	3530（2220，5260）	23.6（18.2，29.9）	0.426（0.204，0.751）	0.533（0.224，0.866）	3390（2150，5060）	22.8（17.6，29.2）	0.398（0.195，0.719）	0.505（0.202，0.846）
BW Q3*	3820（2330，5730）	25.1（18.6，32.8）	0.484（0.219，0.815）	0.625（0.264，0.901）	3410（2030，5180）	22.5（17，29.1）	0.402（0.181，0.74）	0.542（0.222，0.841）
BW Q4*	4010（2480，6170）	27.5（20，36.3）	0.523（0.24，0.864）	0.641（0.262，0.935）	3250（2000，4750）	21.6（16.1，28.1）	0.371（0.176，0.667）	0.457（0.197，0.842）

AUC = 曲线下面积；$C_{最大}$ = 施用后血液中 MORAb-202 的最高浓度；ORR = 客观缓解率；ILD = 间质性肺病；PI = 预测区间；BW = 体重；BSA = 体表面积。

*BW Q1（34.2，59 kg）；Q2（> 59，67.5 kg）；Q3（> 67.5，80 kg）；Q4（> 80，144 kg）

[0284] 实例2

[0285] 2.1研究详细情况

[0286] 一项评价MORAb-202(一种叶酸受体α(FRA)靶向型抗体-药物缀合物)的安全性、耐受性和功效的多中心、开放性1/2期试验将在患有选定肿瘤类型的受试者中进行。这项1/2期研究的预计持续时间约为2年,入组期约为15个月。

[0287] 2.1.1目标

[0288] 试验将分为两个部分:剂量递增部分和剂量确认部分。

[0289] 2.1.1.1主要目标

[0290] 剂量递增部分的主要目标是评估安全性和耐受性,并确定MORAb-202在患有选定肿瘤类型(卵巢癌(OC)、子宫内膜癌(EC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、三阴性乳腺癌(TNBC))的受试者中的2期推荐剂量(RP2D)。

[0291] 剂量确认部分的主要目的是进一步评估MORAb-202的安全性和耐受性,并评估通过MORAb-202在选定剂量下对OC和EC受试者的客观缓解率(ORR)所测得的初步功效。

[0292] 2.1.1.2次要目标

[0293] 该试验的次要目标是:(i)评估缓解持续时间(DOR)、疾病控制率(DCR)和临床获益率(CBR);(ii)评估无进展生存期(PFS)和总生存期(OS);(iii)确定MORAb-202、总抗体和在血清或血浆中释放的艾日布林的药代动力学(PK)谱;以及(iv)评估叶酸受体α(FRA)表达水平与临床结局度量之间的关系,以支持对适当的FRA截止点的鉴定。

[0294] 2.1.1.3探索性目标

[0295] 该试验的探索性目标是:(i)使用脉搏血氧仪评估氧饱和度,以检测和监测间质性肺病(ILD);(ii)探索潜在的血液和肿瘤药效学(PD)生物标志物(例如,可溶性FRA),并与包含PK、药物基因组学(PG)、安全性和功效的临床结局度量相关联;(iii)研究MORAb-202对心室复极化的影响(仅限剂量递增部分);(iv)评估既往疗法线与临床结局度量之间的关系(仅限OC);以及(v)评估基于计算机的算法在高分辨率肺部CT图像中客观地检测与ILD一致的肺实质模式(例如,蜂窝状、磨玻璃)以检测潜在的易感病理、表明早期ILD的变化以及与ILD分辨率相关的变化的效用。

[0296] 2.2研究设计

[0297] MORAb-202将每3周(21天周期)静脉内(IV)输注一次。治疗将在无法忍受的毒性、疾病进展或受试者因任何原因退出时停止。

[0298] 2.2.1叶酸受体α(FRA)表达分析

[0299] 无论肿瘤FRA表达水平如何,所有选定的肿瘤类型都将被入组。然而,将前瞻性地确定FRA表达水平以分析FRA水平与功效结局的相关性。进入研究需要用于评估FRA表达水平的肿瘤样品(如第2.2.5节的纳入标准中所述)。剂量确认部分完成后,将进行分析以确定具有临床意义的FRA割点。

[0300] 2.2.2剂量递增

[0301] 对于剂量递增部分,计划了三个剂量:0.9、1.2和1.6mg/kg。使用滚动6设计,每个剂量水平将累积多达6名受试者。受试者将患有以下4种肿瘤类型中的任何一种:OC、EC、NSCLC和TNBC。

[0302] 将累积另外的OC受试者,以在每个剂量水平达到大约10个这样的受试者。这些另外的受试者将不会用于剂量递增决策,但他们的安全性和功效数据将有助于RP2D的确定。

[0303] 如有必要,可以在选定的剂量水平上累积其他我的受试者,用于RP2D确定。

[0304] 2.2.2.1滚动6设计

[0305] 剂量水平的分配基于当前入组到队列中的受试者的数量、观察到的剂量限制性毒性(DLT)的数量,以及处于发展DLT风险中的受试者的数量(即已加入但尚未评估毒性的受试者)。剂量分配规则显示在滚动6设计的剂量决策表中。

[0306] 如果在下一个可用受试者被入组研究时尚未满足升级或降级规则,则无法评估DLT的受试者将被替换为下一个可用受试者。

[0307] 2.2.2.2RP2D的选择

[0308] RP2D将根据安全性、功效、PK和PD数据的综合评估来确定。DLT和RP2D的确定将在申办方和研究者之间达成一致。

[0309] 在研究的剂量确认部分(在第2.2.3节中描述)期间,将与独立数据监测委员会(IDMC)一起持续监测毒性。在任何时候,如果担心毒性,IDMC、研究人员和申办方将重新评估MORAb-202剂量并考虑适当的行动。

[0310] 2.2.3剂量确认

[0311] 剂量确认部分将评估MORAb-202在选定剂量水平下对OC和EC受试者的安全性和初步功效。研究设计的概述如图5所示。

[0312] 4个研究治疗队列中的剂量确认部分将有大约30名受试者。如果在任何时候观察到≥2个≥3级ILD/肺炎(美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准[NCI CTCAE v5.0])事件,申办方将暂停入组,等待IDMC审查。初始队列将以25mg/m2的MORAb-202入组6名受试者。

[0313] 如果25mg/m2队列中的所有6名受试者在C1D1(第1周期第1天)后至少6周进行ILD评估(临床和放射学)后未观察到≥3级ILD事件,则6名受试者将以33mg/m2入组第二队列。如果33mg/m2队列中的所有6名受试者在C1D1后至少6周进行ILD评估(临床和放射学)后观察到<2个≥3级ILD事件,则该研究将以2个队列继续进行,即25mg/m2和33mg/m2,其中每个队列随机分配9名受试者。

[0314] 如果在25mg/m2队列中的所有6名受试者给药后出现1例≥3级ILD事件,则该队列将扩大以入组另外的9名受试者(总共15名)。在对所有15名受试者进行6周观察以评估ILD后,如果存在<2例≥3级ILD事件,则将以33mg/m2剂量水平对6名受试者开放入组。如果这6名受试者中有<2例≥3级ILD事件,则该队列将扩大以入组总共15名受试者。

[0315] 将分析数据以确定可接受的一个或多个方案用于进一步研究。在研究期间将观察队列的ILD发病率和严重程度。将在第24周通过ORR评估功效。

[0316] 本研究的给药方案是基于体表面积(BSA)的给药。这部分研究中使用的剂量水平已与0.9mg/kg和0.68mg/kg的体重剂量相匹配,BSA剂量分别为33mg/m2和25mg/m2。使用来自MORAb-202群体PK模型(如实例1所述)的预测来确认BSA剂量当量。由于在使用MORAb-202治疗指数范围内的剂量时可能会降低较高体重受试者的ILD风险,因此已在本研究的剂量确认部分实施了这一修订的给药方案。

[0317] 2.2.3.1研究期

[0318] 对于每个受试者将有3个期:预治疗期、治疗期和随访期。

[0319] 预治疗期:第一28至-1天,CT/磁共振成像(MRI)扫描必须在研究药物施用前28天内进行。除非另有说明,否则所有用于确定资格的临床和实验室测试结果必须在研究药物

施用前7天内进行。

[0320] 治疗期:MORAb-202将每3周(21天周期)静脉内输注一次,也称为Q3W。受试者可能会继续接受治疗,直到出现无法忍受的毒性、疾病进展或受试者因任何原因退出。

[0321] 随访期:停用研究药物后,请参阅“治疗持续时间”部分了解停用标准,将进行停药就诊,之后每12周对所有受试者的生存情况进行随访,持续长达3年。因疾病进展(PD)以外的原因而停止研究治疗的受试者应根据评估时间表从最后一次评估之日起进行肿瘤评估,直至记录到疾病进展或受试者开始另一种抗癌疗法,以先发生者为准,除非研究终止或受试者撤回对后续行动的同意。将收集有关后续抗癌疗法的数据。如果受试者因ILD而停止研究治疗,或在治疗停止时ILD仍在进行(例如,在PD或不良事件[AE]发生后),则应继续进行胸部CT扫描(根据方案ILD评估时间点)直至ILD消退或稳定(连续3次胸部CT扫描中没有恶化)。

[0322] 将对所有受试者进行为期3年的生存随访,除非受试者撤回同意,或申办方选择在完成主要研究分析后停止生存随访。

[0323] 研究结束:研究结束将被定义为最后一个受试者/最后一次就这或申办方终止研究的时间。为了准备主要临床研究报告,可能会出现更早的数据截止。

[0324] 2.2.4受试者数量

[0325] 对于研究的剂量递增部分,将入组大约36名受试者。对于研究的剂量确认部分,将入组大约30名受试者。

[0326] 2.2.5纳入标准

[0327] 受试者必须满足以下所有标准才能纳入本研究:

[0328] 1.年龄≥18岁;

[0329] 2.对于剂量递增:

[0330] ●女性(TNBC、EC和OC)或男性/女性(NSCLC腺癌)。具有以下疾病特征的受试者:

[0331] ○TNBC:组织学上确诊为转移性TNBC(即雌激素受体[ER]阴性/孕酮受体阴性/人表皮生长因子受体2[HER2]阴性(定义为IHC<2+或荧光原位杂交[FISH]阴性)乳腺癌)。先前在转移环境中接受过至少一个全身抗癌疗法线(细胞毒性或靶向抗癌药物)。

[0332] ○NSCLC腺癌:经组织学或细胞学证实的转移性NSCLC腺癌:既往转移性疾病治疗失败,不适用表皮生长因子受体(EGFR)、ALK、BRAF或ROS1靶向疗法或这些靶向疗法治疗失败,且不存在替代的标准疗法的受试者。

[0333] ○EC:经组织学确诊为晚期、复发性或转移性EC。至少一个基于铂的方案或一个基于免疫疗法的方案复发或失败。

[0334] ○卵巢癌或原发性腹膜癌或输卵管癌:经组织学确诊为高级浆液性上皮性OC或原发性腹膜癌或输卵管癌。受试者必须具有:

[0335] ■铂抗性疾病(定义为在最后一次含铂化疗方案的至少4个周期的最后一个剂量后6个月内进展)

[0336] ■在出现铂抗性后接受了多达4个全身疗法线。

[0337] 对于剂量确认:

[0338] ●卵巢癌或原发性腹膜癌或输卵管癌:

[0339] ○铂抗性疾病定义为:

[0340] ■对于接受1个含铂疗法线的参与者:RECIST v1.1进展＞1个月且在(至少4个周期的)第一个含铂化疗方案最后一个剂量后≤6个月

[0341] ■对于接受2-3个含铂疗法线的参与者:在第2次或第3次含铂化疗方案期间或的最后一个剂量后6个月内出现RECIST v1.1进展。

[0342] ○接受过多达3个全身疗法线,并且单药疗法适合作为下一个疗法线。在确定铂抗性后,受试者可能已经接受了多达一个疗法线。

[0343] ■新辅助±辅助将被视为1个疗法线。

[0344] ■维持疗法(例如,贝伐珠单抗、PARP抑制剂)将被视为先行疗法线的一部分(不会算作独立的疗法线)。

[0345] ■除非作为维持,否则激素疗法将被视为单独的疗法线。

[0346] ■在没有进展的情况下因毒性而改变的疗法将被视为同一疗法线的一部分。

[0347] ○受试者必须经组织学确诊为晚期、复发性或转移性EC。将包括所有组织学(包括癌肉瘤[每个剂量水平不超过一名受试者])和分子亚型。受试者可能已经接受过含有免疫检查点抑制剂(ICI)的治疗方案(或不符合ICI治疗的条件),并且之前接受的治疗方案不得超过2次(如果在完成最后一个周期的辅助疗法后6个月以上出现病情进展或复发/转移性疾病,则不包含辅助疗法)。

[0348] ○注意:对先前的激素疗法没有限制。

[0349] 3.由供应商评估的IHC分析的FRA表达的可用肿瘤组织(%)。对于FRA表达(%)没有最低要求。然而,肿瘤样品必须对于IHC分析是可评估的(即具有足够的质量和数量)。对于组织结果为“不可评估”且符合其他条件的受试者,将允许重新提交样品。提交的肿瘤样品必须是存档的福尔马林固定、石蜡包埋(FFPE)组织块,或从最近的FFPE块开始45天内切片的未染色载玻片,或在筛查期间但在开始研究治疗之前获得的新鲜活检样品。

[0350] 4.最近一次疗法期间或之后的由研究者评估的放射学疾病进展。

[0351] 5.符合以下标准的可测量疾病(仅在剂量确认部分中通过中心放射检查确认):

[0352] ●能够根据实体瘤缓解评估标准(RECIST)v 1.1使用CT或MRI连续测量的非淋巴结长轴直径>1.0cm或淋巴结短轴直径>1.5cm的至少一个病灶。

[0353] ●根据RECIST 1.1,接受了外束放射治疗(EBRT)或局部区域治疗(如射频(RF)消融)的病灶必须在放疗后显示出PD迹象,才能被视为靶病灶。

[0354] 6.东部合作肿瘤小组表现状态(ECOGPS)为0或1。

[0355] 7.预计在首次施用研究药物后至少能存活3个月的受试者。

[0356] 8.根据12或24小时尿液收集,血清肌酐≤1.5mg/dL或计算的肌酐清除率≥50mL/分钟证明足够的肾功能。

[0357] 9.足够的骨髓功能,如下所示:

[0358] ●中性粒细胞绝对计数(ANC)≥1.0×10^9/L

[0359] ●血红蛋白(Hgb)≥9.0g/dL

[0360] ●血小板计数≥75×10^9/L

[0361] 如果需要实现上述值,则根据机构惯例允许生长因子或输血。研究治疗开始后7天内不应使用生长因子和血小板输注。

[0362] 10.足够的肝功能,如下所示:

[0363] ●总胆红素≤1.5×正常上限(ULN),非缀合型高胆红素血症(如吉尔伯特综合征)除外

[0364] ●丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)≤3×ULN(在肝转移的情况下≤5×ULN),除非有骨转移。碱性磷酸酶(ALP)≤3×ULN的受试者,除非已知他们有骨转移,在这种情况下,也允许更高的ALP值。

[0365] ●白蛋白>3.0mg/dL。

[0366] 11.受试者必须经历从先前治疗结束到首次施用研究药物所需的清除期,如下所示:

[0367] 先前抗癌疗法:

[0368] ●先前化疗、手术治疗、放疗:>3周。先前胸部放疗或全肺切除术属于排除(参见第2.2.6节中的排除标准)。

[0369] ●抗体和其他生物治疗剂:≥4周。

[0370] ●内分泌疗法或小分子靶向疗法:>2周。

[0371] ●免疫疗法:≥4周。

[0372] 12.先前3个月内有深静脉血栓形成(DVT)病史的患者必须在开始研究治疗之前完成至少1个月的抗凝。在研究治疗期间必须继续抗凝。

[0373] 13.存在继发于中心静脉导管的DVT风险或有DVT既往病史或提示DVT的临床症状的患者必须在筛查期间和开始研究治疗之前进行静脉多普勒超声检查以排除DVT。

[0374] 14.如果受试者接受过大手术,则受试者必须在开始研究治疗之前从干预的毒性和/或并发症中充分恢复。

[0375] 15.除稳定的感觉神经病变(≤2级)、贫血(Hgb≥9.0g/dL)和脱发(任何级别)外,抗癌疗法相关或放射相关毒性的严重程度消退至1级或更低。

[0376] 16.受试者必须愿意并能够遵守方案的所有方面。

[0377] 17.在任何特定于研究的筛选程序之前,受试者必须提供书面知情同意书。

[0378] 2.2.6排除标准

[0379] 将符合以下标准中任一个的受试者排除在本研究之外:

[0380] 1.患有子宫内膜平滑肌肉瘤、子宫内膜间质肉瘤或高级别肉瘤的受试者。

[0381] 2.先前接受过任何叶酸受体靶向剂治疗的受试者。

[0382] 3.患有铂难治性OC的受试者(定义为在初始的基于铂的化疗治疗期间或最后一个剂量的4周内出现疾病进展)。

[0383] 4.目前入组了另一项临床研究,或在过去28天或知情同意前任何研究性药物的5倍半衰期(在之前的药物疗法属于纳入标准中第11项的参数的情况下,应遵循这些纳入标准)内使用申办方认为可能会干扰研究治疗的任何研究性药物或装置。

[0384] 5.患有脑或硬膜下转移的受试者不符合条件,除非他们已完成局部治疗并且在本研究开始治疗前已停止使用用于此适应症的皮质类固醇至少2周。在开始研究治疗之前,脑转移的任何体征(例如放射学体征)或症状必须稳定至少4周。

[0385] 6.诊断为脑膜癌病。

[0386] 7.在开始研究治疗之前的2年内需要治疗(确定性手术除外)或已显示复发/进展证据(非黑色素瘤皮肤癌或组织学上证实的原位癌完全切除除外)的任何其他侵袭性恶性

肿瘤。

[0387] 8.显著的心血管损害。研究药物首个剂量前6个月内的以下病史:充血性心力衰竭大于纽约心脏协会(NYHA)II级;不稳定型心绞痛;心肌梗死;中风;与血流动力学不稳定相关的心律失常。

[0388] 9.具有临床意义的ECG异常,包括使用Fridericia式(QTcF)校正的显著延长的基线QT(QTcF间期＞500ms的重复证明)。尖端扭转型室性心动过速的风险因素史(例如,心力衰竭、低钾血症、长QT综合征家族史)或使用延长QTcF的伴随药物。

[0389] 10.已知为人免疫缺陷病毒(HIV)阳性。不需要在进入时进行测试。

[0390] 11.活动性病毒性肝炎(B或C,正如阳性血清学所证明)。如果没有症状或病史,则不需要在进入时进行测试,除非根据当地要求。

[0391] 12.在筛查或基线时处于哺乳期或怀孕的女性(以阳性β人绒毛膜促性腺激素(B-hCG)或人绒毛膜促性腺激素(hCG)记录,其中最低灵敏度为25IU/L或同等单位的β-hCG(或hCG))。如果在首次施用研究药物前72小时以上获得阴性筛查妊娠测试,则需要进行单独的基线评估。

[0392] 13.具有生育能力的女性,其:

[0393] ○在进入研究前28天内,未使用高效避孕方法,其中包括以下任何一项:

[0394] ■完全禁欲(如果这是他们喜欢的和通常的生活方式)*

[0395] ■宫内避孕器或宫内激素释放系统(IUS)

[0396] ■避孕植入物

[0397] ■口服避孕药(受试者必须在给药前至少28天和整个研究期间以及研究药物停药后90天内服用稳定剂量的相同口服避孕药)

[0398] ■有一名确认无精子症的已切除输精管的伴侣

[0399] ○不同意在整个研究期间和研究药物停药后90天内使用高效避孕方法(如上所述)。

[0400] 对于欧盟以外的地点,允许的是,如果高效避孕方法不适合受试者或不被受试者接受,则受试者必须同意使用医学上可接受的避孕方法,即双重屏障避孕方法,诸如乳胶或合成避孕套加隔膜或带有杀精子剂的宫颈/穹窿帽。注意:所有女性都将被认为有生育能力,除非她们是绝经后的(连续至少12个月闭经,在适当年龄组中,并且是没有其他已知或疑似原因)或已经通过手术绝育(即,双侧输卵管结扎术、全子宫切除术或双侧卵巢切除术,都在给药前至少1个月进行手术)。

[0401] *仅当定义为在与研究干预相关的整个风险期间避免异性性交时,性禁欲才被认为是高度有效的方法。性禁欲的可靠性需要根据研究的持续时间和受试者的优选和惯常生活方式来评估。

[0402] 14.仅对于剂量递增:未成功进行输精管切除术(确认无精子症)的男性或他们和他们的女性伴侣不符合上述标准(即,在整个研究期间和研究药物停用后90天内没有生育能力或采取高效避孕)。如果女性伴侣怀孕,则在整个研究期间和研究药物停药后90天内不同意使用乳胶或合成避孕套的男性。研究期间和研究药物停药后90天内不允许捐精。

[0403] 15.肺功能测试(PFT)异常:FEV1/FVC<0.7,FEV1或FVC<80％,DLCO<80％。

[0404] 16.当前的ILD/肺炎,或在筛查时被怀疑ILD/肺炎或有任何严重程度的间质性肺

病(ILD)/肺炎史,包括先前抗癌疗法引起的ILD/肺炎。

[0405] 17.当前的感染性肺炎,病毒性肺炎史。

[0406] 18.具有临床意义的肺特异性疾病,包括但不限于任何潜在的肺部障碍(例如肺栓塞)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)和限制性肺病。

[0407] 19.具有临床意义的胸腔积液或心包积液。

[0408] 20.先前的全肺切除术。

[0409] 21.胸部放疗史。如果在开始研究治疗前>2年记录了胸部放疗,则可以允许有胸部放疗史的受试者。

[0410] 22.任何自身免疫、结缔组织或炎症性障碍伴肺部受累。

[0411] 23.已知的活动性结核病史(结核杆菌)。

[0412] 24.计划在研究期间进行手术,但不会延迟研究治疗的小手术除外。

[0413] 25.在研究药物首个剂量前2周内需要全身治疗的具有临床意义(研究者认为)的活动性感染。

[0414] 26.在研究药物首个剂量前4周内接种过减毒活疫苗,或预计在研究期间需要这种减毒活疫苗。研究期间允许使用灭活疫苗(例如甲型肝炎或脊髓灰质炎疫苗)。允许使用不含活病毒的季节性流感和COVID-19疫苗。

[0415] 27.对单克隆抗体的任何先前超敏反应或接受皮质类固醇或任何赋形剂的禁忌症(研究者应参考所选皮质类固醇的处方信息)。

[0416] 28.已知对研究药物的任何一种组分不耐受。

[0417] 29.研究者认为会妨碍受试者参与临床研究的任何医疗状况或其他状况。

[0418] 30.如艾日布林产品标签中所述,接受任何禁止与一个或多个研究治疗药物组合使用的药物,除非在入组前7天内停止药物。

[0419] 31.会干扰配合试验的要求的已知精神或物质滥用障碍。

[0420] 2.2.7研究治疗

[0421] 施用方案:MORAb-202将每3周进行一次IV输注。一个施用周期定义为21天(也称为Q3W)。小瓶中研究药物的浓度为10mg/mL。MORAb-202的第一次输注将经不少于60分钟进行。如果未观察到输注反应,则可以在耐受的情况下输注后续输注,但输注时间不少于30分钟。

[0422] 2.2.8伴随药物/疗法

[0423] 允许对院内感染进行预防性治疗、对DLT事件进行可接受的治疗或对AE并发症进行持续治疗,前提是在本研究期间应将伴随治疗保持在最低限度。G-CSF或等效物可由研究者根据机构或国家指南酌情使用。

[0424] 在与申办者协商后,在研究治疗期间(多达两次)可以允许对有症状的孤立性非靶病灶进行放疗。任何需要放疗的脑损伤都预示着疾病的进展。

[0425] 允许对不良事件(例如ILD)进行可接受的治疗,或对不良事件的并发症(例如ILD)进行持续治疗。可接受的治疗包括施用皮质类固醇,例如地塞米松。从MORAb-202的每个周期的第1天到第3天,每天两次口服地塞米松4mg。

[0426] 2.2.9评估

[0427] 将针对功效、安全性、PK和PD进行评估。

[0428] 2.2.10生物分析方法

[0429] 血清MORAb-202浓度将使用药物抗体比率(DAR)耐受型配体结合测定形式进行测量,该形式旨在专门量化毒素缀合型抗体(DAR≥1),其中检测到具有至少一个DAR的任何完整分子。血清总抗体浓度将使用经过验证的配体结合测定形式进行测量,该形式旨在检测法妥组单抗(farletuzumab),与存在的接头-毒素缀合水平无关(DAR≥0)。艾日布林总浓度将使用经过验证的液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)方法进行测量。抗药抗体(ADA)将使用经过验证的配体结合测定法进行测量。

[0430] 2.2.11独立数据监测委员会(IDMC)

[0431] 安全性监测将由IDMC进行。IDMC的职能和成员将在IDMC章程中进行描述。

[0432] 第一IDMC将在前6名受试者接受治疗(第一队列)并观察6周(第一次研究中肿瘤评估和ILD评估的第一次按计划评估的时间点)之后进行,然后在每个队列之后进行。如果受试者在完成前6周的研究治疗之前因药物相关毒性以外的任何原因停止研究治疗,则该受试者将被替换。如果在研究中观察到≥2例≥3级ILD/肺炎事件,申办方将暂停入组,等待IDMC审查。如果申办方的持续安全监测认为有必要,IDMC审查的时间也可以调整或更频繁地举行。

[0433] 2.2.12样品量基本原理

[0434] 剂量递增部分的主要目标是评估安全性和耐受性,并确定MORAb-202在患有选定肿瘤类型(OC、EC、NSCLC、TNBC)的受试者中的RP2D。这部分的样品量约为36名受试者,具体取决于观察到的DLT数量。将累积另外的OC受试者作为回填,以实现每个剂量水平约10名OC受试者。

[0435] 本研究的剂量确认部分的主要目标是评估MORAb-202在OC和EC受试者中的安全性和初步功效。计划的受试者数量约为30名。这部分由6或9名受试者的队列组成,MORAb-202的25mg/m2和33mg/m2的每个剂量水平大约有15名受试者。执行队列的顺序取决于观察到的≥3级ILD事件的数量。较早的队列将入组OC和EC受试者,最后一个或多个队列将仅入组EC受试者(请参阅研究方案)。

[0436] 来自这些队列的数据将被分析以确定进一步研究可接受的一个或多个方案。可接受的方案将基于在根据本文描述的方法治疗的这些队列中ILD的管理程度来确定。

[0437] 实例3

[0438] 3.1研究设计

[0439] 进行了一项2期开放标签、随机、多中心研究,评估MORAb-202在转移性NSCLC AC(腺癌)参与者中的安全性、功效和耐受性。参与者将以1:1的比例随机分配到2个组中,每3周在组A接受33mg/m^2的MORAb-202,在组B接受25mg/m^2。

[0440] 以下参与者将被入组研究:

[0441] 接受以下后没有基因组改变或在转移环境中具有未知基因组改变的参与者:

[0442] ●先前接受铂双药化疗和抗PD-1/PD-L1治疗,同时或依次给予

[0443] ●不超过2个全身疗法线(不超过1个先前化疗线)

[0444] 接受以下后在转移环境中具有已知基因组改变的参与者:

[0445] ●至少一个获批的靶向疗法

[0446] ●不超过3个全身疗法线(不超过1个化疗线)

[0447] 大约60名参与者将按照由ECOGPS 0相比于1分层的1:1比例随机分配到以下治疗

组中的1个中:

[0448] ●组A(N=30):MORAb-202 33mg/m^2 Q3W

[0449] ●组B(N=30):MORAb-202 25mg/m^2 Q3W

[0450] 所有参与者都将接受治疗,直到根据RECIST v1.1标准按研究者评估出现疾病进展、不可接受的毒性、参与者撤回接受研究治疗的同意、死亡或研究结束,以先发生者为准。最长治疗时间将长达2年;然而,持续的安全性和肿瘤评估将指导决定是否对参与者进行超过2年的另外研究疗法周期(如果参与者已确认临床获益)。

[0451] 为了进一步表征所选剂量的安全性和功效,组A或组B最多可再入组30名参与者,以确保每个队列中入组至少有30名FRA可评估的参与者,并且大约25%的FRA高表达者被入组。所有相关数据(安全性、功效、PK和PD)将为申办方关于后续临床开发的决定提供信息,包含将更多参与者入组到扩展队列中以通过方案修订来评估与FRA表达的关系或在单独研究中继续开发。

[0452] 当每组的所有参与者均已接受治疗并接受至少6个月的随访或提前停止治疗时,将进行主要分析。将在主要分析中选择MORAb-202的一个剂量水平以继续进一步评估。剂量选择将基于功效和安全性数据的总体。安全性随访就诊将在最后一次研究药物施用后30天进行。将跟踪所有正在进行的与治疗相关的SAE和ILD/肺炎事件,直到消退或稳定。所有因疾病进展以外的原因而停止治疗的参与者将接受随访进行持续的肿瘤影像学评估,直至出现研究者根据RECIST v1.1评估的疾病进展、死亡或撤回对肿瘤评估的同意,以先发生者为准。所有参与者将每3个月接受生存随访,直到所有随机参与者完成2年的生存随访。

[0453] 研究设计示意图如图6所示。

[0454] 3.1.1目标

[0455] 3.1.1.1主要目标和终点

[0456] 本研究的主要目标是:(i)评估MORAb-202在先前治疗过非小细胞肺癌(NSCLC)腺癌(AC)的参与者中的安全性和耐受性,以及(ii)评估MORAb-202在先前治疗过NSCLC AC参与者中的肿瘤应答。

[0457] 本研究的主要终点是:(i)评估不良事件(AE)/严重AE(SAE)、治疗相关AE/SAE、导致停药的AE、有特别意义的AE(AESI)、死亡和实验室异常的发生率和严重程度,以及(ii)根据研究者评估,通过实体瘤缓解评估标准(RECIST)v1.1评估客观缓解率(ORR)。

[0458] 3.1.1.2次要目标和终点

[0459] 本研究的次要目标是:(i)评估MORAb-202在先前治疗过NSCLC AC的参与者中的无进展生存期(PFS);(ii)评估MORAb-202在先前治疗过NSCLC AC的参与者中的DCR;以及(iii)评估MORAb-202在先前治疗过NSCLC AC的实现CR或PR的参与者中的缓解持续时间(DoR)。

[0460] 本研究的次要终点是:(i)根据研究者评估,通过RECIST v1.1评估PFS;(ii)根据研究者评估,通过RECIST v1.1评估DCR;以及(iii)根据研究者评估,通过RECIST v1.1评估DoR。

[0461] 3.2受试者数量

[0462] 大约60名参与者将以1:1的比例随机分配到2个治疗组之一,每组约30名参与者。假设筛查失败率约为40%,估计将入组约100名参与者以实现约60名随机参与者。在接受

MORAb-202的第一剂量之前中断的随机参与者将被替换。

[0463] 3.3纳入标准

[0464] 只有符合以下所有标准,参与者才符合条件被纳入研究:

[0465] 1)签署书面知情同意书

[0466] a)参与者或法律上可接受的代表(LAR;如果当地指南可接受)必须根据监管、当地和机构指南在机构审查委员会(IRB)/独立伦理委员会(IEC)批准的书面ICF上签名并注明日期。这必须在执行任何不属于正常患者护理一部分的协议相关程序之前获得。

[0467] b)参与者必须愿意并能够遵守预定的就诊、治疗时间表、实验室测试和研究的其他要求。

[0468] 2)参与者类型和靶疾病特征

[0469] a)组织学或细胞学记录的转移性NSCLC AC(由第8届国际肺癌分类研究协会定义)。

[0470] b)接受以下后没有基因组改变或在转移环境中具有未知基因组改变的参与者:

[0471] i)先前接受铂双药化疗和抗PD-1/PD-L1治疗,同时或依次给予

[0472] ii)不超过2个全身疗法线(不超过1个先前化疗线)

[0473] c)在转移环境中具有已知基因组改变的参与者:

[0474] i)至少1个获批的靶向疗法

[0475] ii)不超过3个全身疗法线(不超过1个化疗线)

[0476] d)最后一次治疗期间或之后由研究者评估的放射学记录的疾病进展

[0477] e)研究者根据RECIST v1.1评估的可测量靶疾病。

[0478] f)根据RECIST v1.1,接受了外束放射治疗(EBRT)或局部区域治疗(如射频(RF)消融)的病灶必须显示出疾病进展迹象,才能被视为靶病灶。

[0479] g)具有0或1的ECOGPS

[0480] h)在施用研究药物之前,先前抗癌疗法的毒性消退至1级(NCI CTCAE v5.0)或更低的严重程度,但预计不会干扰研究治疗的稳定感觉神经病(≤2级)、贫血(血红蛋白[Hgb]≥9.0g/dL)和长期后遗症(如脱发、疲劳)除外。

[0481] i)FFPE组织或新获得的活组织检查必须在随机化之前在中央实验室可用于由IHC进行评估。肿瘤样品(组织块[优选]或15个未染色的载玻片)必须对于IHC分析是可评估的(即质量和数量足够)以满足随机化的资格标准。对于组织质量和数量不足且符合其他条件的受试者,将允许重新提交样品。

[0482] 3)参与者的年龄

[0483] ●参与者(男性或女性)在签署知情同意书时必须年满18岁或以上。

[0484] 4)生育状况

[0485] ●研究者应向具有生育能力的女性(WOCBP)和与WOCBP有性行为的男性参与者就以下各项提供咨询:预防怀孕的重要性、意外怀孕的影响以及由于研究干预(存在于精液中)传播给发育中的胎儿而发生胎儿毒性的可能性,即使参与者已经成功进行了输精管切除术或其伴侣已经怀孕。

[0486] ●研究者应评估与研究干预的第一剂量相关的避孕方法的有效性。

[0487] ●当地法律法规可以要求使用替代和/或另外的避孕方法。

[0488] a)女性参与者:

[0489] i)女性参与者必须在其医疗文件中提供证明其不具备生育能力的文件证明。

[0490] ii)没有生育能力的女性可以免除避孕要求。

[0491] iii)WOCBP必须在研究干预开始前24小时内进行高灵敏度血清或尿液妊娠测试为阴性(最低灵敏度25IU/L或等效的HCG单位)。

[0492] (1)如果尿液测试不能确定为阴性(例如,结果不明确),则需要进行血清妊娠测试。在这种情况下,如果血清妊娠结果为阳性,则参与者必须被排除在外。

[0493] (2)研究人员负责审查病史、月经史和最近的性活动,以降低早期未发现妊娠女性的纳入的风险。

[0494] iv)WOCBP必须同意遵守下文所述并包含在ICF中的一个或多个避孕方法的说明。

[0495] o WOCBP被允许使用激素避孕方法。

[0496] v)如果女性参与者没有怀孕或哺乳,并且至少满足以下条件之一,则有资格参加:

[0497] (1)不是WOCBP

[0498] 或

[0499] (2)是WOCBP并在干预期间和给药前至少28天及整个研究期间以及MORAb-202停药后90天内使用高效的(每年失败率<1%)、使用者依赖性低的避孕方法,并同意在同一时间段内不捐献卵子(卵子、卵母细胞)用于生殖目的。

[0500] b)男性参与者:

[0501] 与WOCBP有性活动的男性必须同意遵守下文所述的一个或多个避孕方法的说明。

[0502] i)无精症男性不能免除避孕要求,并且在与WOCBP进行任何性行为(例如,阴道、肛门、口腔)期间将被要求始终使用乳胶或其他合成避孕套,即使参与者已经成功进行了输精管切除术或其伴侣已经怀孕。

[0503] ii)男性参与者在与WOCBP进行任何性行为(例如,阴道、肛门、口腔)期间将被要求始终使用乳胶或其他合成避孕套,即使参与者已经成功进行了输精管切除术或者他们的伴侣已经怀孕或处于哺乳期。男性应在干预期间、给药前至少28天、整个研究期间以及MORAb-202停药后90天继续使用避孕套。

[0504] iii)应建议参与研究的男性的女性伴侣在干预期间和男性参与者的研究干预的最后一个剂量后至少90天内使用高效避孕方法。

[0505] iv)有怀孕或哺乳期伴侣的男性参与者必须同意在干预期间和最后一剂研究干预后的至少90天内保持禁欲或在任何性行为(例如,阴道、肛门、口腔)期间使用男用避孕套,即使参与者已经成功进行了输精管切除术。

[0506] v)男性参与者必须在干预期间和研究干预的最后一个剂量后至少90天内避免捐献精子。

[0507] vi)应建议哺乳伴侣咨询他们的医疗保健提供者,了解在要求参与者使用安全套期间使用适当的高效避孕措施。

[0508] 3.4排除标准

[0509] 如果符合以下任何标准,则参与者被排除在研究之外:

[0510] 1)医疗状况

[0511] a)AC以外的NSCLC组织学(即鳞状细胞癌;大细胞癌)。

[0512] b)肺功能测试(PFT)异常:用力呼气1(FEV1)<70%,或用力肺活量(FVC)<60%,肺一氧化碳弥散量(DLCO)<80%。

[0513] c)无法通过药物管理的具有临床意义的肺特异性疾病,包括但不限于任何潜在的肺部障碍(例如肺栓塞)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)和限制性肺病。

[0514] d)需要引流的具有临床意义的胸膜或心包积液或需要腹膜分流或CART的腹水(浓缩腹水回输疗法)

[0515] e)先前的全肺切除术。允许在治疗前>12个月进行的先前肺叶切除术和肺段切除术。

[0516] f)近期胸部放疗。如果在开始研究治疗前>12个月记录了胸部放疗,则可以允许接受胸部或胸壁放疗的参与者。

[0517] g)当前的感染性肺炎、病毒性肺炎史(包括COVID-19相关感染)并有持续放射学异常的证据。

[0518] i)先前SARS-CoV-2感染,在随机分组前4周内疑似或确诊。此外,急性症状必须完全消退,并且根据研究者与BMS医学监督员(或指定人员)协商后的评估,没有后遗症会使参与者在接受研究治疗时面临更高的风险。

[0519] ii)目前正在进行2019冠状病毒病(COVID-19)干预试验的参与者,在达到特定清除期之前不得参与BMS临床研究。如果研究参与者在筛查前接受了研究性COVID-19疫苗或其他旨在治疗或预防COVID-19的IP,则必须推迟入组,直至疫苗或IP的生物学影响稳定下来,这由研究者和医疗监督员(或指定人员)之间的书面讨论确定。

[0520] 注意:根据特定国家/地区指南,可能需要在随机化之前进行COVID-19聚合酶链反应(PCR)病毒检测,该检测的结果可能会影响研究参与。应与BMS医疗监督员(或指定人员)讨论测试结果以确认资格。

[0521] h)研究者评估的当前的ILD/肺炎,或在筛查时被怀疑ILD/肺炎或有任何严重程度的ILD/肺炎史,包括先前抗癌疗法引起的ILD/肺炎。

[0522] i)脊髓压迫或未经治疗的有症状的中枢神经系统(CNS)转移(脑或软脑膜)。如果CNS转移无症状且不需要立即治疗,或者如果这些转移已经过治疗并且在治疗完成后至少4周内和研究治疗的第一剂量前28天内没有MRI或CT进展证据并且参与者的神经系统已恢复到基线(与CNS治疗相关的残留体征或症状除外),则参与者符合资格。此外,参与者必须停止抗惊厥疗法,并且必须停止使用皮质类固醇,或者在治疗前至少2周每天服用≤10mg泼尼松(或等效物)的稳定剂量或递减剂量。治疗前28天内进行的成像必须记录CNS病灶的放射学稳定性,并在完成任何CNS定向疗法后进行。

[0523] j)在没有活动性自身免疫性疾病的情况下允许以下参与者:其患有需要在研究治疗施用后14天内使用皮质类固醇>10mg每日泼尼松当量或其他免疫抑制药物进行全身治疗的病症,>10mg每日泼尼松当量的类固醇肾上腺替代药物除外。

[0524] i)允许在开始研究治疗之前使用短期(<5天)疗程的类固醇进行治疗多达7天。

[0525] k)治疗前≤14天活动性感染的证据,包括结核病和需要全身抗细菌、抗病毒或抗真菌疗法的不受控制的感染。

[0526] i)入组前6个月内出现不受控制或严重的心血管疾病,包含但不限于以下任何一项:心脏血管成形术或支架置入术、心肌梗死、不稳定型心绞痛、冠状动脉旁路移植手术、有

症状的周围血管疾病,III级或IV级充血性心力衰竭(根据纽约心脏协会(New York Heart Association)定义)、心包炎或心肌炎。

[0527] ii)持续的症状性心律失常,具有临床意义的心律失常史(例如室性心动过速、心室颤动或尖端扭转型室性心动过速)。

[0528] l)具有临床意义的ECG异常,包括显著延长的基线QTcF(QTcF间期>500msec的重复证明)。尖端扭转型室性心动过速的风险因素史(例如,心力衰竭、低钾血症、长QT综合征家族史)或使用延长QTcF的伴随药物。

[0529] m)入组前3个月内有活动性出血或医学上显著出血的证据。

[0530] n)入组前6周内有深静脉血栓形成(DVT)史。在开始研究治疗之前完成至少1个月的抗凝并在研究期间继续进行的参与者符合条件。

[0531] i)存在继发于中心静脉导管的DVT风险或有DVT既往病史或提示DVT的临床症状的参与者必须在筛查期间和开始研究治疗之前进行静脉多普勒超声检查以排除DVT。

[0532] o)记录(或怀疑)肺部受累的任何自身免疫、结缔组织或炎症性障碍(例如,类风湿性关节炎、干燥综合征、结节病等)。

[0533] p)需要治疗的并发恶性肿瘤(筛查期间出现),或随机分组前2年内活跃的既往恶性肿瘤病史,研究中的NSCLC除外(即,如果在随机分组前至少2年完成了治疗并且参与者没有疾病的证据,则具有先前恶性肿瘤史的参与者符合条件)。有先前早期基底/鳞状细胞皮肤癌或非浸润性或原位癌(即浅表性膀胱癌、前列腺原位癌、宫颈癌或乳腺癌)史且在任何时间接受过确定性治疗的参与者也符合条件。

[0534] q)研究者认为会妨碍参与者遵守方案或会增加与研究参与或研究药物管理相关的风险或干扰安全性结果解释的任何状况,包括医学、情绪、精神病学或后勤状况。

[0535] 2)先前/伴随疗法

[0536] a)接受过FRA靶向剂或FRA靶向ADC(包括MORAb-202)的先前研究性治疗的参与者。

[0537] b)任何需要补充叶酸的病症(例如,叶酸缺乏症)。

[0538] c)已知对研究药物组分不耐受的参与者。

[0539] d)在过去28天内或在研究治疗开始前的5倍研究药物半衰期内(以较长者为准),当前入组了另一项临床研究或使用了申办方认为可能干扰研究治疗的任何研究药物或装置。

[0540] e)在研究治疗的第一剂量后4周内进行过任何大手术。参与者必须在研究治疗的第一剂量前至少14天从大手术或重大外伤的影响中恢复过来。

[0541] f)在首次研究治疗的30天内接受过任何活疫苗/减毒疫苗的治疗。

[0542] 3)物理和实验室测试结果

[0543] a)身体检查、生命体征、ECG或临床实验室测定结果出现器官功能障碍或任何临床显著偏离正常值的证据,超出了与目标人群一致的范围

[0544] i)根据12或24小时尿液收集,血清肌酐＞1.5mg/dL或计算的肌酐清除率(CrCL)<50mL/分钟证明肾功能不足。

[0545] ii)骨髓功能不足,如下所示:

[0546] (1)中性粒细胞绝对计数(ANC)<1.0×108T^{9}8T/L

[0547] (2)Hgb<9.0g/dL

[0548] (3)血小板计数<75×10^9/L

[0549] 注意:根据机构实践,如果在研究治疗前≥1周给予,则允许为了达到上述值所需要的支持性治疗,如血液/血小板输注、造血刺激剂(包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)配制品)。

[0550] iii)肝功能不足,如下所示:

[0551] (1)总胆红素>1.5×正常值上限(ULN),但未缀合型高胆红素血症除外(例如,吉尔伯特综合征,其总胆红素必须<3×ULN)。

[0552] (2)ALT和天冬氨酸转氨酶(AST)>3×ULN(在肝转移的情况下>5×ULN),除非有骨转移。碱性磷酸酶(ALP)>3×ULN的参与者,除非已知他们有骨转移,在这种情况下,也允许更高的ALP值。

[0553] iv)血清白蛋白<3.0g/dL。

[0554] b)已知的人免疫缺陷病毒(HIV)阳性,且在过去一年内患有定义为机会性感染的AIDS,或当前CD4计数<350个细胞/μL。如果有以下情况,则感染HIV的参与者符合条件:

[0555] i)他们在入组研究时根据临床指示在随机化之前接受了至少4周的抗逆转录病毒疗法(ART)

[0556] ii)他们在入组研究时继续按照临床指示进行ART

[0557] iii)CD4计数和病毒载量由当地医疗保健提供者按照护理标准进行监测

[0558] 注意:HIV测试必须在当地规定的地点进行。在当地强制要求的情况下,必须排除HIV阳性参与者。

[0559] c)活动性乙型或丙型病毒性肝炎,如以下所示:

[0560] i)乙型肝炎病毒(HBV)的任何阳性测试结果,表明存在病毒,例如乙型肝炎表面抗原(HBsAg,澳大利亚抗原)阳性。

[0561] ii)丙型肝炎病毒(HCV)的任何阳性测试结果,表明存在活动性病毒复制(可检测的HCV-核糖核酸[RNA])。注意:具有阳性HCV抗体且检测不到HCV RNA的参与者符合条件入组。

[0562] iii)允许根据机构指南进行另外测试或替代测试以排除感染。

[0563] 4)过敏和药物不良反应

[0564] a)对单克隆抗体或艾日布林先前有任何严重超敏反应(≥3级),或有接受皮质类固醇或任何赋形剂的禁忌症。

[0565] 5)其他排除标准

[0566] a)非自愿监禁的囚犯或参与者。(注:在某些特定情况下,只有在当地法规允许的国家,被监禁的人才能被纳入或允许继续作为参与者。适用严格的条件,并且需要BMS批准。)

[0567] b)因治疗精神或身体疾病(例如传染病)而被强制留置的参与者。

[0568] 3.5研究干预

[0569] MORAb-202将根据下表16施用于受试者:

[0570] 表16.CA116003中的研究干预

[0571]

名称	组 A	组 B
干预名称/一个或多个单位剂量强度	MORAb-202/ 10 mg/ml	MORAb-202/ 10 mg/ml
类型	药物	药物
剂量配制	一次性使用小瓶中的冻干粉	一次性使用小瓶中的冻干粉
一个或多个剂量水平	33 mg/m^2 Q3W	25 mg/m^2 Q3W
施用途径	IV 输注	IV 输注
用途	实验性的	实验性的
IMP 和 NIMP/AxMP	IMP	IMP
来源	由申办方集中提供	由申办方集中提供

[0572] AxMP,辅助医药产品;IMP,研究性医药产品;IV,静脉内;NIMP,非研究性医药产品;Q3W,每3周。

[0573] 3.6剂量调整

[0574] 对于出现毒性但符合剂量调整标准的参与者,下一次MORAb-202施用应降低1个剂量水平。详细情况如表17所示。在剂量降低之前需要咨询研究医学监测员。一旦剂量减少,就不能再增加。

[0575] 表17.对经历毒性的受试者的剂量调整

[0576]

剂量水平	MORAb-202	
	组 A	组 B
起始剂量	33 mg/m^2	25 mg/m^2
首次剂量降低（剂量水平 - 1）	25 mg/m^2	17 mg/m^2

[0577] 实例4

[0578] 4.1研究详细情况

[0579] 将进行一项2期、开放标签、随机、多中心研究,评估MORAb-202在患有铂抗性高级浆液性(HGS)卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌的女性参与者中的安全性、功效和耐受性。该研究的假设是,与IC化疗相比,MORAb-202在33mg/m^2或25mg/m^2下具有有利的收益-风险谱,这是通过患有铂抗性高级别浆液性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌的参与者的总体缓解率(ORR)和安全性谱来衡量的。研究时间约为4年。

[0580] 4.1.1目标

[0581] 4.1.1.1主要目标

[0582] 该研究的主要目标是:(i)比较MORAb-202相比于研究者选择(IC)化疗的客观缓解率(在所有随机化的参与者中);和(ii)评估在所有接受治疗的参与者中,在研究药物的第一剂量施用后的6个月内,每组中出现导致停药的治疗相关不良事件(TRAE)的参与者的比例。

[0583] 上述主要目标的终点是:(i)通过RECIST v1.1根据研究者评估的客观缓解率(ORR);和(ii)导致停药的TRAE。

[0584] 4.1.1.2次要目标

[0585] 该研究的次要目标是:(i)评估所有随机化的参与者中MORAb-202和IC化疗的疾病控制率(DCR);(ii)评估所有随机化的参与者中MORAb-202和IC化疗的缓解持续时间(DoR);以及(iii)评估所有随机化的参与者中MORAb-202和IC化疗的无进展生存期(PFS)。上述次要目标的终点是:(i)通过RECIST v1.1根据研究者评估的DCR;(ii)通过RECIST v1.1根据研究者评估的DoR;以及(iii)通过RECIST v1.1根据研究者评估的PFS。

[0586] 4.2研究设计

[0587] 参与者将以2:2:1的比例随机分配到以下治疗组:

[0588] ●组A(N=60):每3周一次(21天周期)以33mg/m^2施用MORAb-202(任选地将剂量降低至25mg/m^2)。

[0589] ●组B(N=60):每3周一次(21天周期)以25mg/m^2施用MORAb-202(任选地将剂量降低至17mg/m^2)。

[0590] ●组C(N=30):施用选自以下的IC单药化疗:

[0591] ○在28天周期的第1、8、15和22天的80mg/m^2 IV紫杉醇;或

[0592] ○在28天周期的第1天的40mg/m^2 IV聚乙二醇脂质体多柔比星(PLD);或

[0593] ○在28天周期的第1、8和15天的4mg/m^2 IV拓扑替康或在21天周期的第1天至第5天连续5天1.25mg/m^2。

[0594] MORAb-202将作为IV输注进行施用。

[0595] 参与者将根据FRA表达(≥75%肿瘤染色与<75%肿瘤染色)和先前疗法线数目(1相比于2-3)进行随机分配。

[0596] 所有参与者都将接受治疗,直到研究者根据RECIST v1.1评估的疾病进展、不可接受的毒性、参与者撤回接受研究治疗的同意、死亡或研究结束,以先发生者为准。最长治疗时间将长达2年;然而,持续的安全性和肿瘤评估将指导决定是否对参与者进行超过2年的另外研究疗法周期(如果参与者已确认临床获益)。

[0597] 研究设计的概述如图7所示。

[0598] 4.3参加人数

[0599] 大约150名参与者将以2:2:1的比例随机分配到3个治疗组中的1个中,每个MORAb-202组(组A和组B)约有60名参与者,化疗组(组C)有30名参与者。假设筛查失败率约为25%,估计将入组约200名参与者以实现约150名随机参与者。

[0600] 4.4纳入标准

[0601] 研究中参与者的主要纳入标准如下。参与者必须满足以下所有才有符合条件被纳入研究:

[0602] ●经组织学确诊为HGS卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌的女性参与者。

[0603] ●铂抗性疾病,定义为:

[0604] ●对于仅接受过1个基于铂的疗法线的参与者:在至少4个周期的基于铂的疗法的最后一个剂量后>1个月至≤6个月之间出现进展。

[0605] ●对于接受过2个或3个基于铂的疗法线的参与者:基于铂的疗法的最后一个剂量后≤6个月出现进展。

[0606] ●参与者已接受至少1个但不超过3个先前全身疗法线,并且单药疗法适合作为下一个疗法线。在确定铂抗性后,参与者可能已经接受了多达1个疗法线。

[0607] ●参与者必须先前接受过贝伐珠单抗治疗,或者必须被认为在医学上不适合或不符合/不能耐受接受贝伐珠单抗,拒绝接受贝伐珠单抗,或由于无法获得贝伐珠单抗而不能接受贝伐珠单抗。

[0608] ●注意:(i)新辅助±辅助化疗将被视为1个疗法线。(ii)维持疗法(例如,贝伐珠单抗、PARP抑制剂)将被视先行疗法线的一部分。(iii)在没有进展的情况下改变的疗法将被视为同一疗法线的一部分。

[0609] ●根据RECIST v1.1的疾病进展(通过研究者评估)在最近的治疗中或之后至少有一个可测量的病灶。福尔马林固定的、石蜡包埋的(FFPE)组织(长达5年)或新获得的活检必须在随机化之前可用于FRA评估。肿瘤样品(最好是组织块或至少15个未染色的载玻片)必须对于FRA IHC分析是可评估的,以满足资格标准。对于具有不可评估的FRA IHC且符合其他条件的参与者,将允许重新提交样品。

[0610] ●东部合作肿瘤小组表现状态(ECOGPS)为0或1。

[0611] ●在签署知情同意书(ICF)时,参与者必须≥18岁(或研究所在司法管辖区的法定同意年龄)。

[0612] 4.5排除标准

[0613] 如果符合以下任何,则参与者被排除在研究之外:

[0614] ●透明细胞、粘液性、子宫内膜样或肉瘤组织学,或包含任何这些组织学组分的混合肿瘤,或低级别或交界性卵巢癌。

[0615] ●原发性铂难治性卵巢癌,其定义为第一线含铂方案的最后一个剂量后1个月内疾病进展。

[0616] ●肺功能测试(PFT)异常:FEV1<70%或FVC<60%,并且DLCO<80%。

[0617] ●研究者评估的当前的ILD/肺炎,或在筛查时被怀疑ILD/肺炎或有任何严重程度的ILD/肺炎史,包括先前抗癌疗法引起的ILD/肺炎。

[0618] ●当前的感染性肺炎、病毒性肺炎史(包括COVID-19相关感染)并有持续放射学异常的证据。

[0619] ●显著的需要反复引流的第三间隙液体潴留(如腹水或胸腔积液)。

[0620] ●具有临床意义的需要引流的心包积液。

[0621] ●先前的全肺切除术。允许在治疗前>12个月进行的先前肺叶切除术和肺段切除术。

[0622] ●近期胸部放疗。如果在开始研究治疗前>6个月记录了放疗,则可以允许接受胸部或胸壁放疗的参与者(例如,乳腺癌病史)。

[0623] ●记录(或怀疑)肺部受累的任何自身免疫、结缔组织或炎症性障碍(例如,类风湿

性关节炎、干燥综合征、结节病等)。

[0624] ●脊髓压迫或未经治疗的有症状的中枢神经系统(CNS)转移。如果CNS转移上无症状的且不需要立即治疗,或者已经接受治疗并且参与者的神经功能恢复到基线(与CNS治疗相关的残留体征或症状除外),则参与者符合条件。此外,参与者已经停止抗惊厥疗法,并且必须停止使用皮质类固醇,或者在治疗前至少2周每天服用≤10mg泼尼松(或等效物)的稳定剂量或递减剂量。治疗前28天内进行的成像必须记录CNS病灶的放射学稳定性,并在完成任何CNS定向疗法后进行。

[0625] ●需要治疗的并发恶性肿瘤(筛查期间出现),或随机分组前2年内活跃的既往恶性肿瘤病史(即,如果在随机分组前至少2年完成了治疗并且患者没有疾病的证据,则具有先前恶性肿瘤史的参与者符合条件)。有先前早期基底/鳞状细胞皮肤癌或非浸润性或原位癌史且在任何时间接受过确定性治疗的参与者也符合条件。

[0626] ●在没有活动性自身免疫性疾病的情况下允许以下参与者:其患有需要在研究治疗施用后14天内使用皮质类固醇>10mg每日泼尼松当量或其他免疫抑制药物进行全身治疗的病症,>10mg每日泼尼松当量的类固醇肾上腺替代药物除外。

[0627] ○允许在开始研究治疗之前使用短期疗程(<5天)的类固醇进行治疗多达7天。

[0628] 4.6研究干预

[0629] 将根据下表18向参与者施用化合物:

[0630] 表18.CA116001的研究干预

[0631]

干预名称	一个或多个单位剂量强度	IMP/非 IMP/AxMP
一次性使用小瓶中的 MORAb-202 冻干粉	10 mg/mL	IMP
紫杉醇	6 mg/mL	IMP
聚乙二醇化脂质体多柔比星(PLD)	2 mg/mL	IMP
拓扑替康	1 mg/mL	IMP

[0632] 缩写:AxMP,辅助医药产品;IMP,研究性医药产品;PLD,聚乙二醇化脂质体多柔比星。

[0633] 实例5

[0634] 5.11/2期试验(实例2)的初步结果

[0635] 该研究的剂量评估部分设计有两个顺序队列,分别为25mg/m^2和33mg/m^2。两个顺序队列的入组已经完成。共有14名受试者入组并接受MORAb-202治疗,每个队列中有7名受试者。进一步研究将以25mg/m^2Q3W继续进行。该方案已证明具有可接受的安全性和初始抗肿瘤活性。MORAb-202、总抗体和释放的艾日布林的25mg/m^2平均PK谱与0.68mg/kg剂量的那些相当。在大多数受试者中,与基于BW的估计总剂量相比,基于BSA的给药减少了药物总量(mg)。计划针对每两周和每周一次的给药方案进行另外的测试。

[0636] 所选序列:

[0637] SEQ ID NO:1(MORAb-003 HC CDR1;Kabat):GYGLS

[0638] SEQ ID NO:2(MORAb-003 HC CDR2;Kabat):MISSGGSYTYYADSVKG

[0639] SEQ ID NO:3(MORAb-003 HC CDR3;Kabat):HGDDPAWFAY

[0640] SEQ ID NO:4(MORAb-003 LC CDR1;Kabat):SVSSSISSNNLH

[0641] SEQ ID NO:5(MORAb-003 LC CDR2;Kabat):GTSNLAS

[0642] SEQ ID NO:6(MORAb-003 LC CDR3;Kabat):QQWSSYPYMYT

[0643] SEQ ID NO:7(MORAb-003 HC CDR1;IMGT):GFTFSGYG

[0644] SEQ ID NO:8(MORAb-003 HC CDR2;IMGT):ISSGGSYT

[0645] SEQ ID NO:9(MORAb-003 HC CDR3;IMGT):ARHGDDPAWFAY

[0646] SEQ ID NO:10(MORAb-003 LC CDR1;IMGT):SSISSNN

[0647] SEQ ID NO:11(MORAb-003 LC CDR2;IMGT):GTS

[0648] SEQ ID NO:12(MORAb-003 LC CDR3;IMGT):QQWSSYPYMYT

[0649] SEQ ID NO:15(MORAb-003重链(HC))

[0650]
```
1   EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCSASGFTFS GYGLSWVRQA PGKGLEWVAM
51  ISSGGSYTYY ADSVKGRFAI SRDNAKNTLF LQMDSLRPED TGVYFCARHG
101 DDPAWFAYWG QGTPVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD
151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY
201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK
251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS
301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV
351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
```

[0651]

[0652] SEQ ID NO:16(MORAb-003轻链(LC))

[0653]
```
1   DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCSVSSSIS SNNLHWYQQK PGKAPKPWIY
51  GTSNLASGVP SRFSGSGSGT DYTFTISSLQ PEDIATYYCQ QWSSYPYMYT
101 FGQGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ
151 WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT
201 HQGLSSPVTK SFNRGEC
```

[0654] SEQ ID NO:33(MORAb-003重链全长前蛋白氨基酸序列;前导序列带下划线)

1 MGWSCIILFL VATATGVHSE VQLVESGGGV VQPGRSLRLS CSASGFTFSG

51 YGLSWVRQAP GKGLEWVAMI SSGGSYTYYA DSVKGRFAIS RDNAKNTLFL

101 QMDSLRPEDT GVYFCARHGD DPAWFAYWGQ GTPVTVSSAS TKGPSVFPLA

151 PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL

201 YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC

[0655]

251 PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV

301 DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP

351 APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV

401 EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH

451 EALHNHYTQK SLSLSPGK

[0656] SEQ ID NO:34(MORAb-003轻链全长前蛋白氨基酸序列(前导序列带下划线))

1 MGWSCIILFL VATATGVHSD IQLTQSPSSL SASVGDRVTI TCSVSSSISS

[0657] 51 NNLHWYQQKP GKAPKPWIYG TSNLASGVPS RFSGSGSGTD YTFTISSLQP

101 EDIATYYCQQ WSSYPYMYTF GQGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG

151 TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST

[0658]

201 LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC

[0659] SEQ ID NO:35(MORAb-003 HC nt)

[0660]

```
1    ATGGGATGGA GCTGTATCAT CCTCTTCTTG GTAGCAACAG CTACAGGTGT
51   CCACTCCGAG GTCCAACTGG TGGAGAGCGG TGGAGGTGTT GTGCAACCTG
101  GCCGGTCCCT GCGCCTGTCC TGCTCCGCAT CTGGCTTCAC CTTCAGCGGC
151  TATGGGTTGT CTTGGGTGAG ACAGGCACCT GGAAAAGGTC TTGAGTGGGT
201  TGCAATGATT AGTAGTGGTG GTAGTTATAC CTACTATGCA GACAGTGTGA
251  AGGGTAGATT TGCAATATCG CGAGACAACG CCAAGAACAC ATTGTTCCTG
301  CAAATGGACA GCCTGAGACC CGAAGACACC GGGGTCTATT TTTGTGCAAG
351  ACATGGGGAC GATCCCGCCT GGTTCGCTTA TTGGGGCCAA GGGACCCCGG
401  TCACCGTCTC CTCAGCCTCC ACCAAGGGCC CATCGGTCTT CCCCCTGGCA
451  CCCTCCTCCA AGAGCACCTC TGGGGGCACA GCGGCCCTGG GCTGCCTGGT
501  CAAGGACTAC TTCCCCGAAC CGGTGACGGT GTCGTGGAAC TCAGGCGCCC
551  TGACCAGCGG CGTGCACACC TTCCCGGCTG TCCTACAGTC CTCAGGACTC
601  TACTCCCTCA GCAGCGTGGT GACCGTGCCC TCCAGCAGCT TGGGCACCCA
651  GACCTACATC TGCAACGTGA ATCACAAGCC CAGCAACACC AAGGTGGACA
701  AGAAAGTTGA GCCCAAATCT TGTGACAAAA CTCACACATG CCCACCGTGC
751  CCAGCACCTG AACTCCTGGG GGGACCGTCA GTCTTCCTCT TCCCCCCAAA
801  ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACATGCGTGG
851  TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCTGAGG TCAAGTTCAA CTGGTACGTG
901  GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCGCGGG AGGAGCAGTA
951  CAACAGCACG TACCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTCCTG CACCAGGACT
1001   GGCTGAATGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGCCCTCCCA
1051   GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAGCC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
1101   ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA TGAGCTGACC AAGAACCAGG
1151   TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ATCCCAGCGA CATCGCCGTG
1201   GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACGCCTCC
1251   CGTGCTGGAC TCCGACGGCT CCTTCTTCTT ATATTCAAAG CTCACCGTGG
1301   ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
1351   GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCCGG
1401   GAAATGA
```

[0661]

[0662] SEQ ID NO:36(MORAb-003 LC nt)

1 ATGGGATGGA GCTGTATCAT CCTCTTCTTG GTAGCAACAG CTACAGGTGT

51 CCACTCCGAC ATCCAGCTGA CCCAGAGCCC AAGCAGCCTG AGCGCCAGCG

101TGGGTGACAG AGTGACCATC ACCTGTAGTG TCAGCTCAAG TATAAGTTCC

151AACAACTTGC ACTGGTACCA GCAGAAGCCA GGTAAGGCTC CAAAGCCATG

201GATCTACGGC ACATCCAACC TGGCTTCTGG TGTGCCAAGC AGATTCAGCG

251GTAGCGGTAG CGGTACCGAC TACACCTTCA CCATCAGCAG CCTCCAGCCA

301GAGGACATCG CCACCTACTA CTGCCAACAG TGGAGTAGTT ACCCGTACAT

[0663] 351GTACACGTTC GGCCAAGGGA CCAAGGTGGA AATCAAACGA ACTGTGGCTG

401CACCATCTGT CTTCATCTTC CCGCCATCTG ATGAGCAGTT GAAATCTGGA

451ACTGCCTCTG TTGTGTGCCT GCTGAATAAC TTCTATCCCA GAGAGGCCAA

501AGTACAGTGG AAGGTGGATA ACGCCCTCCA ATCGGGTAAC TCCCAGGAGA

551GTGTCACAGA GCAGGACAGC AAGGACAGCA CCTACAGCCT CAGCAGCACC

601CTGACGCTGA GCAAAGCAGA CTACGAGAAA CACAAAGTCT ACGCCTGCGA

651AGTCACCCAT CAGGGCCTGA GCTCGCCCGT CACAAAGAGC TTCAACAGGG

701GAGAGTGTTA A

[0664] SEQ ID NO:37(人FRA)

1 maqrmttqll lllvwvavvg eaqtriawar tellnvcmna khhkekpgpe dklheqcrpw

61 rknaccstnt sqeahkdvsy lyrfnwnhcg emapackrhf iqdtclyecs pnlgpwiqqv

[0665] 121 dqswrkervl nvplckedce qwwedcrtsy tcksnwhkgw nwtsgfnkca vgaacqpfhf

181 yfptptvlcn eiwthsykvs nysrgsgrci qmwfdpaqgn pneevarfya aamsgagpwa

241 awpfllslal mllwlls

[0666] SEQ ID NO:38(人FRA核苷酸)

1 cattccttgg tgccactgac cacagctctt tcttcaggga cagacatggc tcagcggatg

61 acaacacagc tgctgctcct tctagtgtgg gtggctgtag taggggaggc tcagacaagg

121 attgcatggg ccaggactga gcttctcaat gtctgcatga acgccaagca ccacaaggaa

181 aagccaggcc ccgaggacaa gttgcatgag cagtgtcgac cctggaggaa gaatgcctgc

241 tgttctacca acaccagcca ggaagcccat aaggatgttt cctacctata tagattcaac

301 tggaaccact gtggagagat ggcacctgcc tgcaaacggc atttcatcca ggacacctgc

361 ctctacgagt gctcccccaa cttggggccc tggatccagc aggtggatca gagctggcgc

[0667]

421 aaagagcggg tactgaacgt gcccctgtgc aaagaggact gtgagcaatg gtgggaagat

481 tgtcgcacct cctacacctg caagagcaac tggcacaagg gctggaactg gacttcaggg

541 tttaacaagt gcgcagtggg agctgcctgc caacctttcc atttctactt ccccacaccc

601 actgttctgt gcaatgaaat ctggactcac tcctacaagg tcagcaacta cagccgaggg

661 agtggccgct gcatccagat gtggttcgac ccagcccagg gcaaccccaa tgaggaggtg

721 gcgaggttct atgctgcagc catgagtggg gctgggccct gggcagcctg gcctttcctg

781 cttagcctgg ccctaatgct gctgtggctg ctcagctgac ctccttttac cttctgatac

841 ctggaaatcc ctgccctgtt cagccccaca gctcccaact atttggttcc tgctccatgg

[0668]

901 tcgggcctct gacagccact ttgaataaac cagacaccgc acatgtgtct tgagaattat

961 ttggaaaaaa aaaaaaaaaa aa

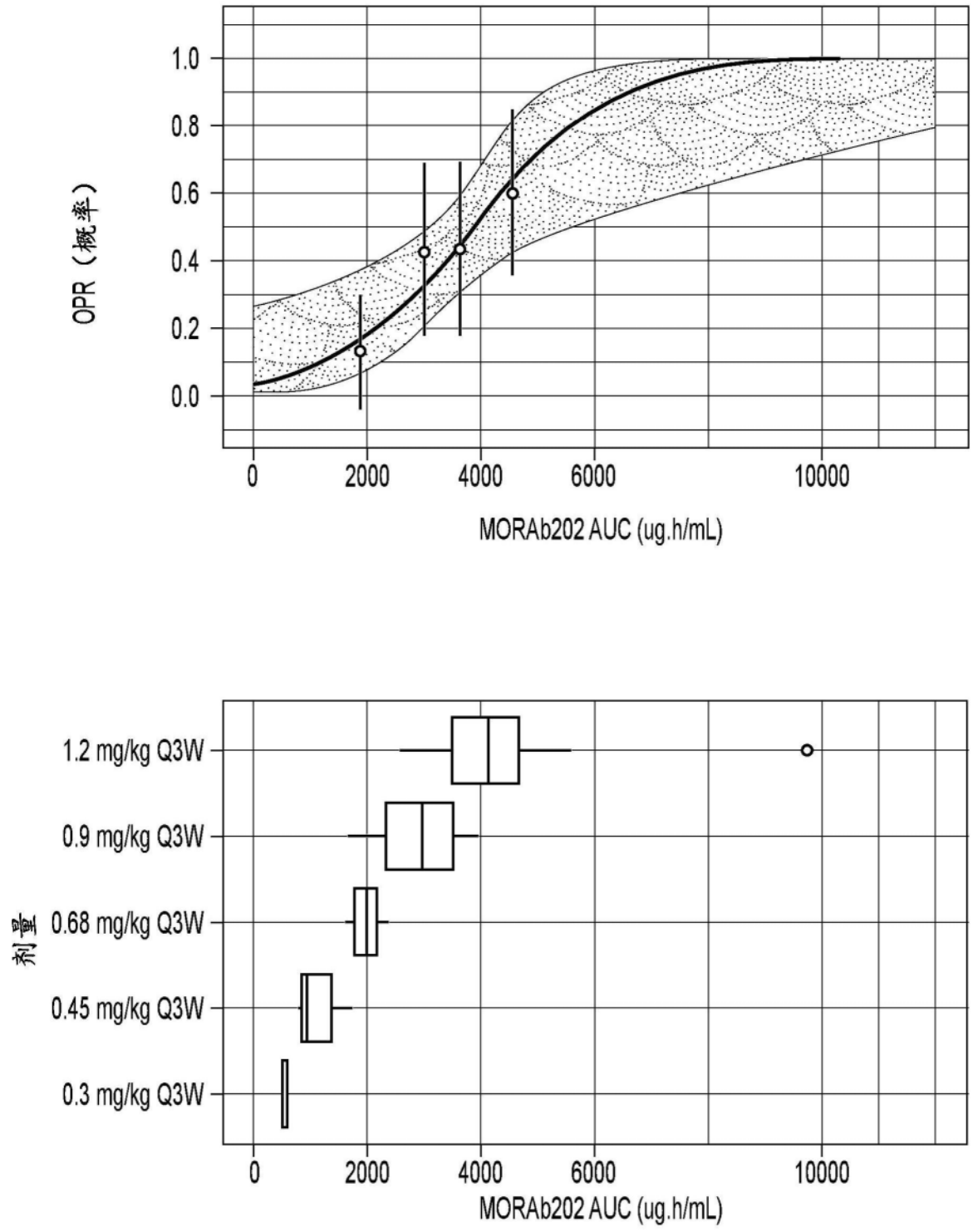

OPR（概率）
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
2000
4000
6000
10000
MORAb202 AUC (ug.h/mL)
剂量
1.2 mg/kg Q3W
0.9 mg/kg Q3W
0.68 mg/kg Q3W
0.45 mg/kg Q3W
0.3 mg/kg Q3W
0
2000
4000
6000
10000
MORAb202 AUC (ug.h/mL)

图1

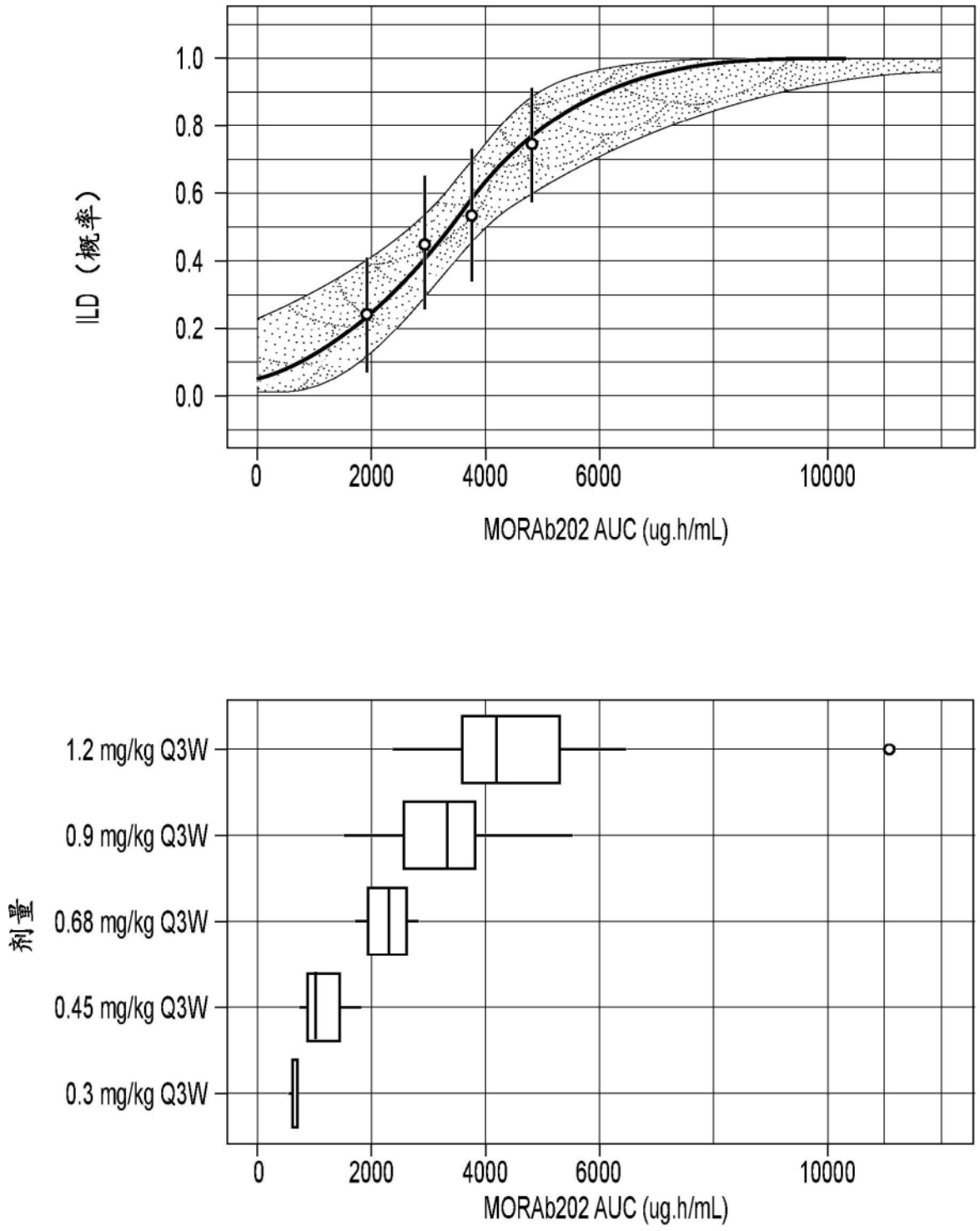

ILD（概率）
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
2000
4000
6000
10000
MORAb202 AUC (ug.h/mL)
剂量
1.2 mg/kg Q3W
0.9 mg/kg Q3W
0.68 mg/kg Q3W
0.45 mg/kg Q3W
0.3 mg/kg Q3W
0
2000
4000
6000
10000
MORAb202 AUC (ug.h/mL)

图2

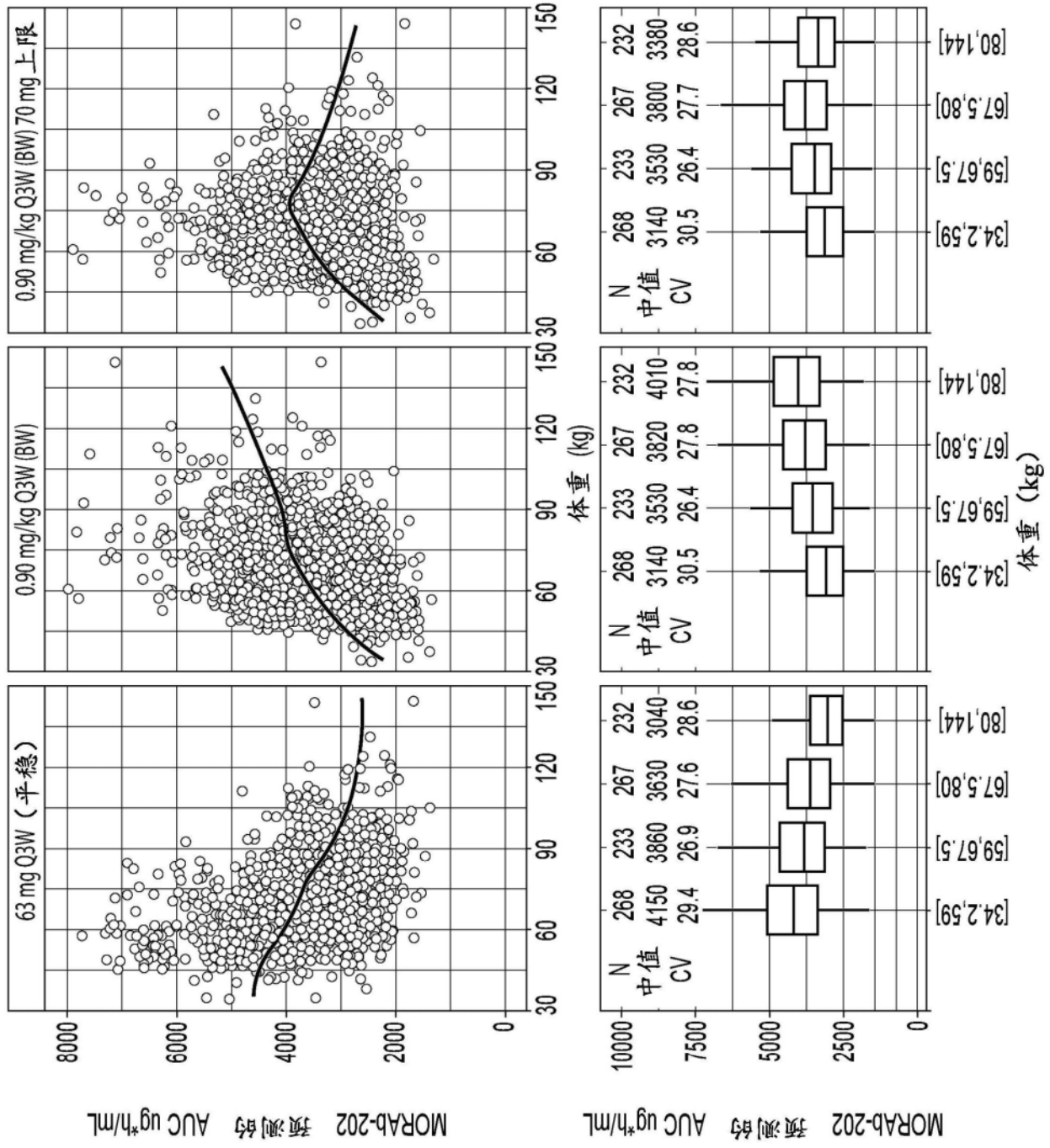

63 mg Q3W（平稳）
0.90 mg/kg Q3W (BW)
0.90 mg/kg Q3W (BW) 70 mg 上限
MORAb-202 预测的 AUC ug*h/mL
体重 (kg)
N 268 233 267 232
中值 4150 3860 3630 3040
CV 29.4 26.9 27.6 28.6
N 268 233 267 232
中值 3140 3530 3820 4010
CV 30.5 26.4 27.8 27.8
N 268 233 267 232
中值 3140 3530 3800 3380
CV 30.5 26.4 27.7 28.6
[34.2,59] [59,67.5] [67.5,80] [80,144]

图3

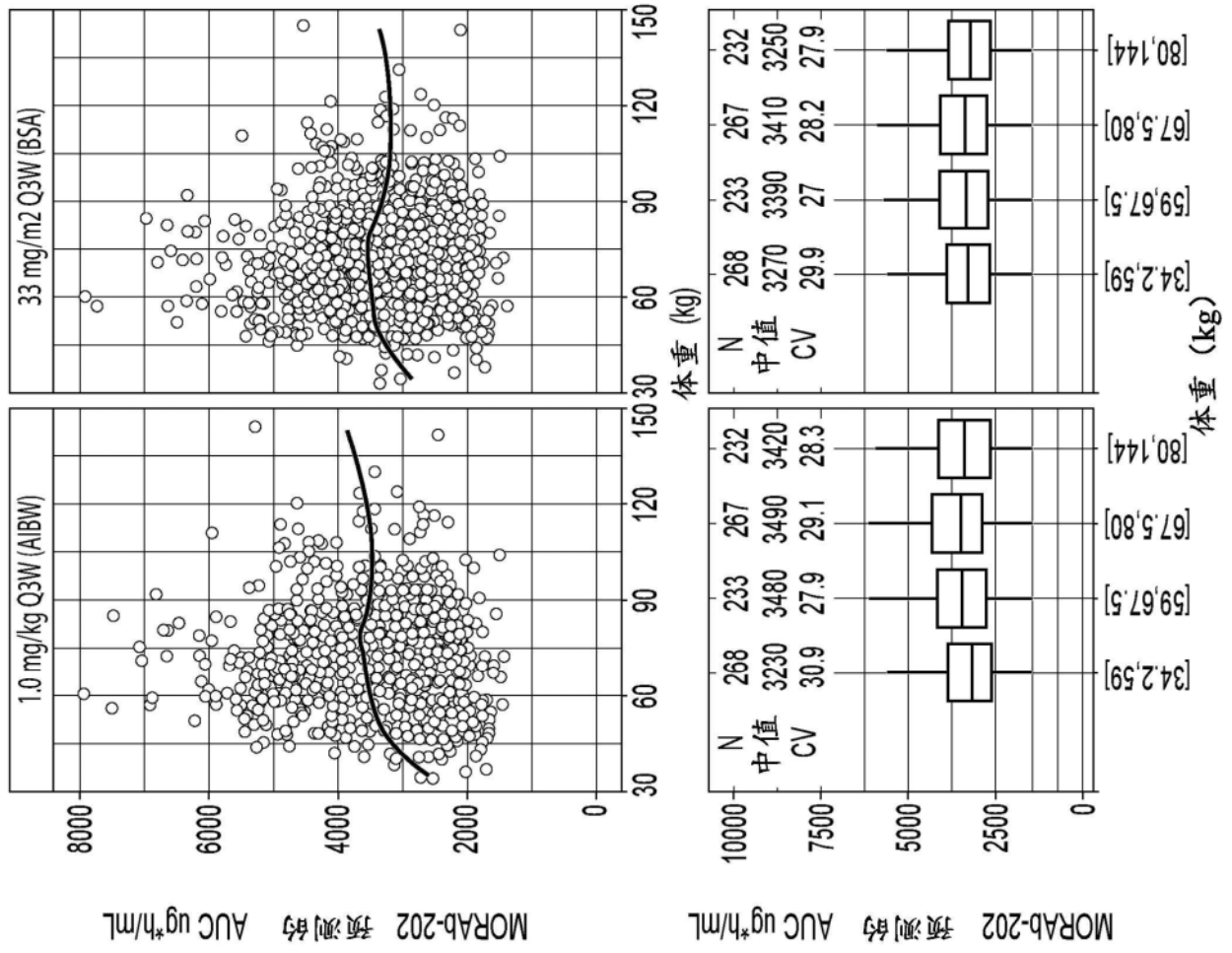

33 mg/m2 Q3W (BSA)
1.0 mg/kg Q3W (AIBW)
MORAb-202 预测的 AUC ug*h/mL
体重 (kg)
N
中值
CV
268
3230
30.9
233
3480
27.9
267
3490
29.1
232
3420
28.3
268
3270
29.9
233
3390
27
267
3410
28.2
232
3250
27.9
[34.2,59]
[59,67.5]
[67.5,80]
[80,144]
体重（kg）

图3(续)

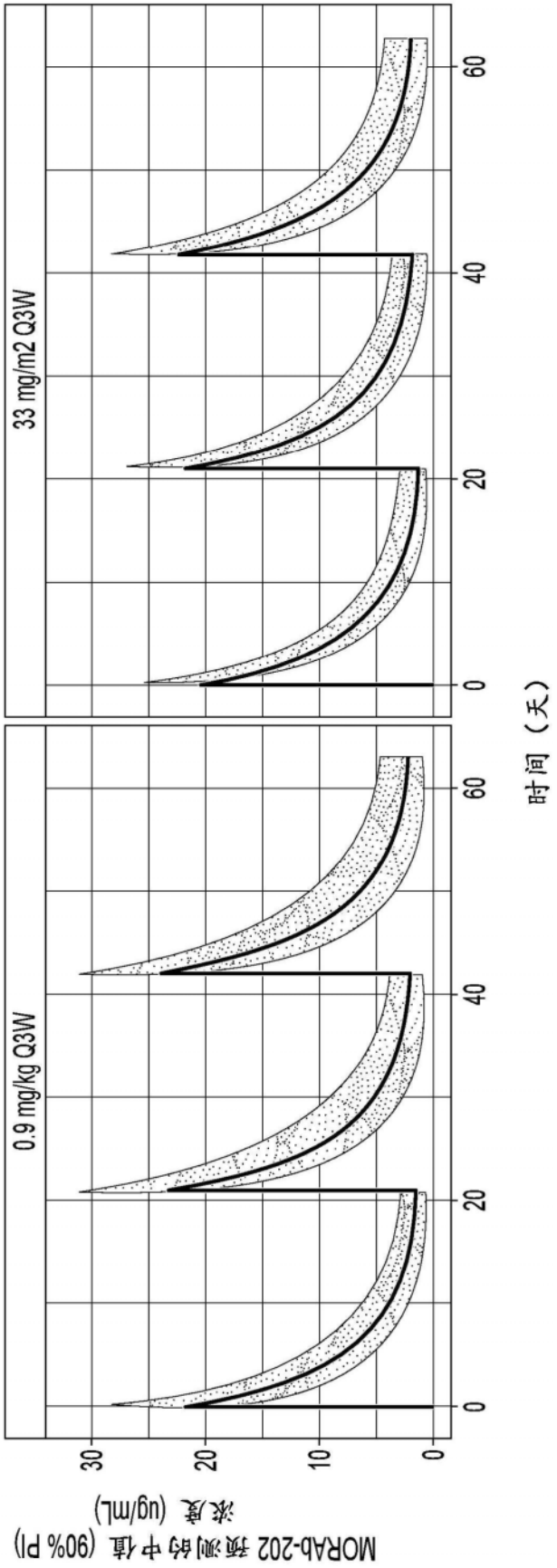

MORAb-202 预测的中值 (90% PI)
浓度 (ug/mL)
0
10
20
30
0.9 mg/kg Q3W
33 mg/m2 Q3W
0
20
40
60
时间（天）

图4

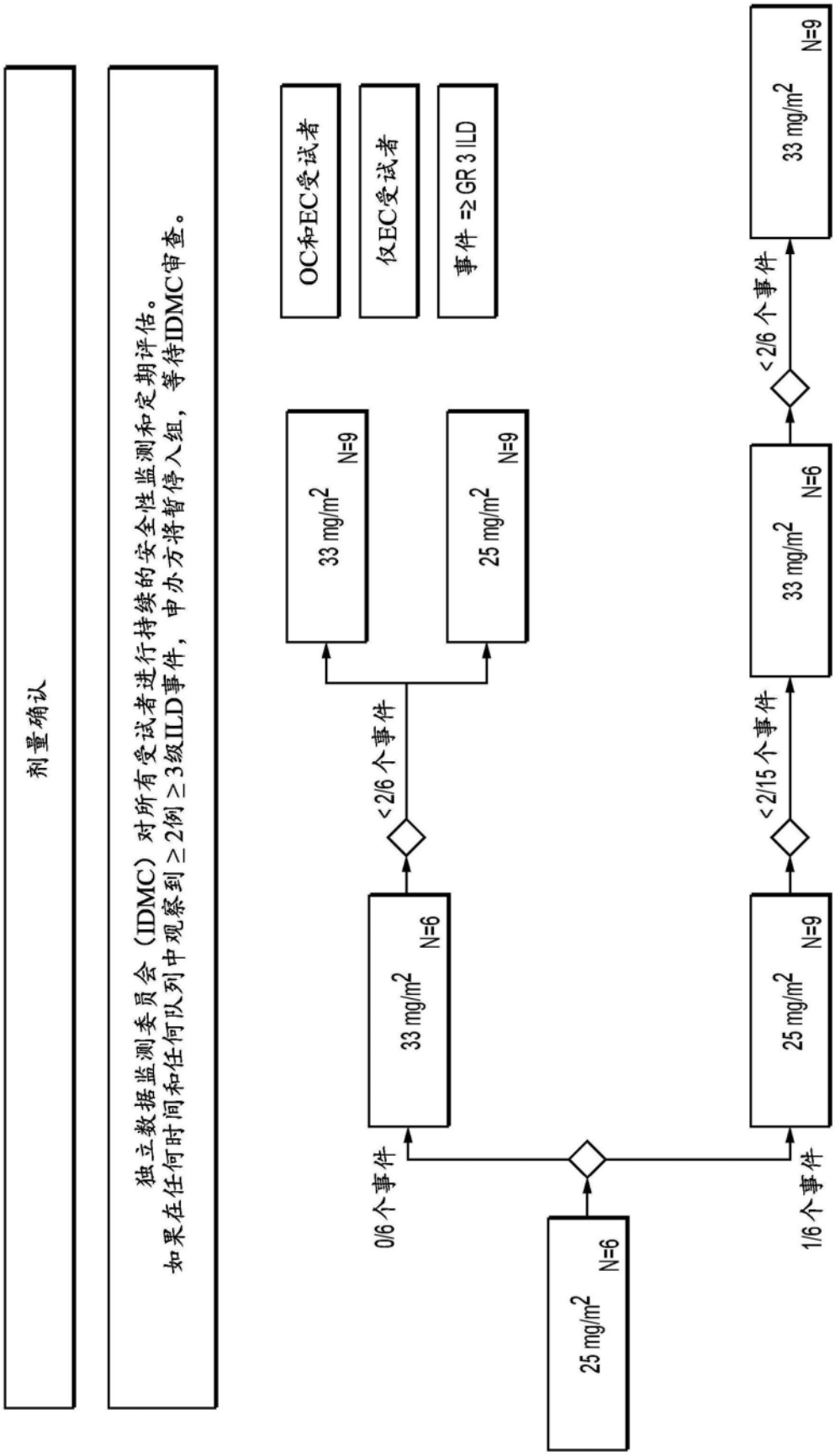

剂量确认
独立数据监测委员会（IDMC）对所有受试者进行持续的安全性监测和定期评估。
如果在任何时间和任何队列中观察到≥2例≥3级ILD事件，申办方将暂停入组，等待IDMC审查。
OC和EC受试者
仅EC受试者
事件 =≥ GR 3 ILD
25 mg/m2 N=6
0/6 个事件
33 mg/m2 N=6
<2/6 个事件
33 mg/m2 N=9
25 mg/m2 N=9
1/6 个事件
25 mg/m2 N=9
<2/15 个事件
33 mg/m2 N=6
<2/6 个事件
33 mg/m2 N=9

图5

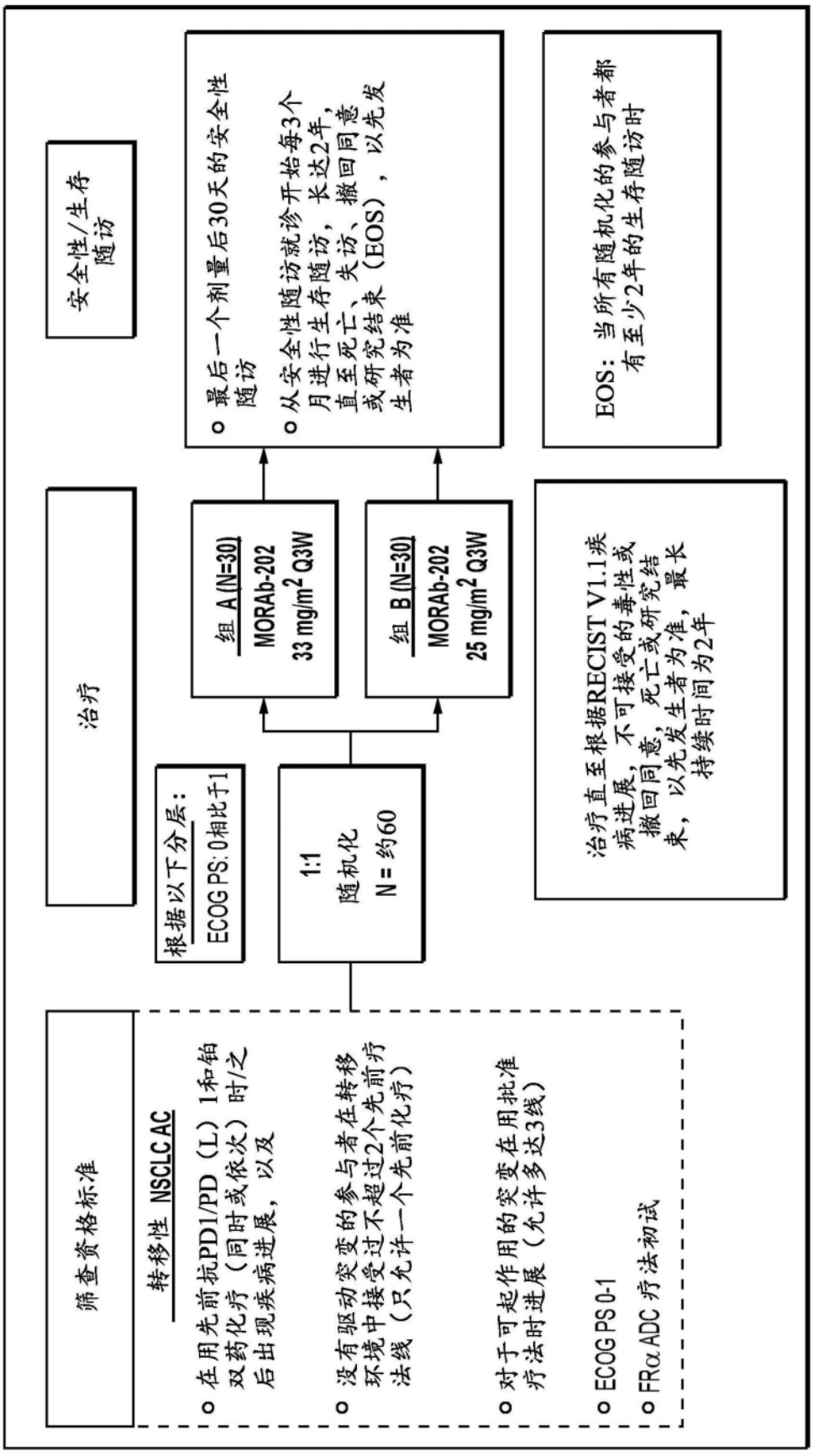

筛查资格标准
转移性 NSCLC AC
o 在用先前抗PD1/PD（L）1和铂双药化疗（同时或依次）时/之后出现疾病进展，以及
o 没有驱动突变的参与者在转移环境中接受过不超过2个先前疗法线（只允许一个先前化疗）
o 对于可起作用的突变在用批准疗法时进展（允许多达3线）
o ECOG PS 0-1
o FRα ADC 疗法初试
治疗
根据以下分层：
ECOG PS: 0相比于1
1:1
随机化
N = 约60
组 A (N=30)
MORAb-202
33 mg/m2 Q3W
组 B (N=30)
MORAb-202
25 mg/m2 Q3W
治疗直至根据RECIST V1.1疾病进展，不可接受的毒性或撤回同意，死亡或研究结束，以先发生者为准，最长持续时间为2年
安全性/生存随访
o 最后一个剂量后30天的安全性随访
o 从安全性随访就诊开始每3个月进行生存随访，长达2年，直至死亡、失访、撤回同意或研究结束（EOS），以先发生者为准
EOS：当所有随机化的参与者都有至少2年的生存随访时

图6

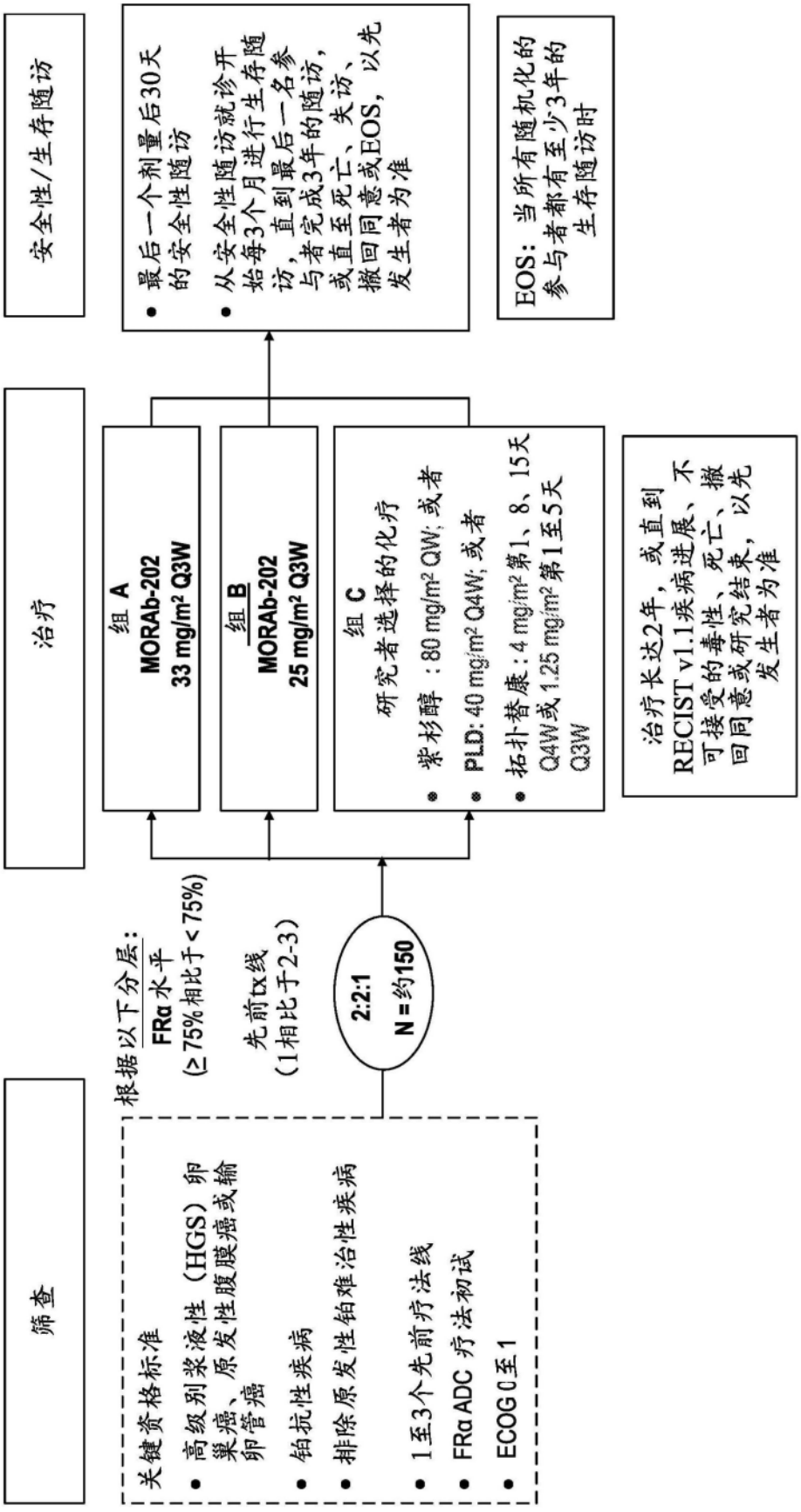

筛查
治疗
安全性/生存随访
关键资格标准
• 高级别浆液性（HGS）卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌
• 铂抗性疾病
• 排除原发性铂难治性疾病
• 1至3个先前疗法线
• FRα ADC 疗法初试
• ECOG 0至1
根据以下分层：
FRα 水平
(≥ 75%相比于< 75%)
先前tx线
(1相比于2-3)
2:2:1
N = 约150
组 A
MORAb-202
33 mg/m² Q3W
组 B
MORAb-202
25 mg/m² Q3W
组 C
研究者选择的化疗
• 紫杉醇 ：80 mg/m² QW; 或者
• PLD: 40 mg/m² Q4W; 或者
• 拓扑替康：4 mg/m² 第1、8、15天 Q4W或1.25 mg/m² 第1至5天 Q3W
治疗长达2年，或直到RECIST v1.1疾病进展、不可接受的毒性、死亡、撤回同意或研究结束，以先发生者为准
• 最后一个剂量后30天的安全性随访
• 从安全性随访就诊开始每3个月进行生存随访，直到最后一名参与者完成3年的随访，或直至死亡、失访、撤回同意或EOS，以先发生者为准
EOS：当所有随机化的参与者都有至少3年的生存随访时

图7