(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119790073 A
(43)申请公布日 2025.04.08

(21)申请号 202380062671.8
(22)申请日 2023.06.29
(30)优先权数据
63/357218 2022.06.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2023/056787 2023.06.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/003837 EN 2024.01.04
(71)申请人 詹森生物科技公司
地址 美国宾夕法尼亚州
(72)发明人 J·科廷 R·诺布劳赫 M·泰尤
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 罗文锋 彭昶
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

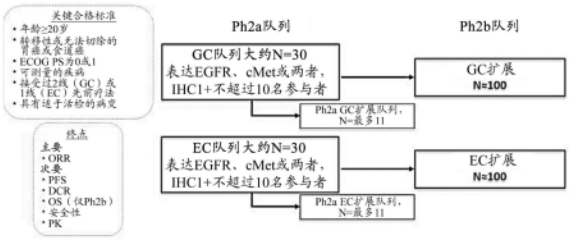
权利要求书4页 说明书50页
序列表（电子公布） 附图16页

(54)发明名称

使用抗EGFR/抗Met抗体治疗胃癌或食道癌

(57)摘要

本公开提供了通过施用治疗有效量的双特异性抗表皮生长因子受体(EGFR)/肝细胞生长因子受体(c-Met)抗体来治疗有需要的受试者的胃癌或食道癌的方法。



CN 119790073 A

1.一种治疗有需要的受试者的胃癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的双特异性抗表皮生长因子受体(EGFR)/肝细胞生长因子受体(c-Met)抗体。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含特异性结合EGFR的第一结构域和特异性结合c-Met的第二结构域,其中所述第一结构域包含SEQ ID NO:1的重链互补决定区1(HCDR1)、SEQ ID NO:2的HCDR2、SEQ ID NO:3的HCDR3、SEQ ID NO:4的轻链互补决定区1(LCDR1)、SEQ ID NO:5的LCDR2和SEQ ID NO:6的LCDR3,并且其中结合c-Met的所述第二结构域包含SEQ ID NO:7的HCDR1、SEQ ID NO:8的HCDR2、SEQ ID NO:9的HCDR3、SEQ ID NO:10的LCDR1、SEQ ID NO:11的LCDR2和SEQ ID NO:12的LCDR3。

3.根据权利要求2所述的方法,其中特异性结合EGFR的所述第一结构域包含SEQ ID NO:13的重链可变区(VH)和SEQ ID NO:14的轻链可变区(VL),并且特异性结合c-Met的所述第二结构域包含SEQ ID NO:15的VH和SEQ ID NO:16的VL。

4.根据权利要求2或3所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体是IgG1同种型。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含SEQ ID NO:17的第一重链(HC1)、SEQ ID NO:18的第一轻链(LC1)、SEQ ID NO:19的第二重链(HC2)和SEQ ID NO:20的第二轻链(LC2)。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含岩藻糖含量介于约1%至约15%之间的双分枝聚糖结构。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体静脉内或皮下施用于所述受试者。

8.根据权利要求7所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以介于约350mg至约3400mg之间的剂量施用。

9.根据权利要求8所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约350mg、700mg、约750mg、约800mg、约850mg、900mg、

950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、

1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、2000mg、2100mg、2200mg、2240mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3360mg或3400mg的剂量施用。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1050mg的剂量施用。

11.根据权利要求9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1400mg的剂量施用。

12.根据权利要求9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1600mg的剂量施用。

13.根据权利要求9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1750mg的剂量施用。

14.根据权利要求9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2100mg的剂量施用。

15.根据权利要求9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2240mg的剂量施用。

16.根据权利要求9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2400mg的剂量施用。

17.根据权利要求9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以3360mg的剂量施用。

18.根据权利要求9至17中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体皮下或真皮内施用于所述受试者。

19.根据权利要求9至17中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体静脉内施用于所述受试者。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周两次、每周一次、两周一次、三周一次或四周一次施用。

21.根据权利要求20所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用,持续四周,并且此后两周一次施用。

22.根据权利要求21所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体的第一剂量在两天内施用。

23.根据权利要求1至22中任一项所述的方法,其中所述胃癌的一个或多个细胞表达EGFR和/或cMet。

24.根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其中所述受试者已经接受过先前治疗。

25.根据权利要求24所述的方法,其中所述先前治疗包括化学疗法、靶向疗法、免疫疗法、手术、放射疗法、化学放射疗法或它们的组合。

26.根据权利要求25所述的方法,其中所述化学疗法包括基于氟嘧啶的化学疗法、基于铂的化学疗法、紫杉醇、伊立替康或它们的组合。

27.根据权利要求26所述的方法,其中所述氟嘧啶是5-氟尿嘧啶或卡培他滨。

28.根据权利要求26所述的方法,其中所述基于铂的化学疗法是顺铂、奥沙利铂、卡铂或奈达铂。

29.根据权利要求25所述的方法,其中所述靶向疗法包括抗HER2疗法或抗VEGF/VEGFR疗法。

30.根据权利要求29所述的方法,其中所述抗HER2疗法包括曲妥珠单抗。

31.根据权利要求30所述的方法,其中所述抗VEGF/VEGFR疗法包括贝伐单抗或雷莫芦单抗。

32.根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其中所述受试者未接受过治疗。

33.根据权利要求1至32中任一项所述的方法,其中所述方法还包括向所述受试者施用至少一种附加治疗剂。

34.根据权利要求33所述的方法,其中所述附加治疗剂包括糖皮质素、抗组胺剂、退热剂、H_2-拮抗剂、止吐剂、阿片剂或它们的任何组合。

35.根据权利要求1至34中任一项所述的方法,其中所述胃癌是晚期或转移性癌症。

36.根据权利要求1至35中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

37.一种治疗有需要的受试者的食道癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗

有效量的双特异性抗表皮生长因子受体(EGFR)/肝细胞生长因子受体(c-Met)抗体。

38.根据权利要求37所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含特异性结合EGFR的第一结构域和特异性结合c-Met的第二结构域,其中所述第一结构域包含SEQ ID NO:1的重链互补决定区1(HCDR1)、SEQ ID NO:2的HCDR2、SEQ ID NO:3的HCDR3、SEQ ID NO:4的轻链互补决定区1(LCDR1)、SEQ ID NO:5的LCDR2和SEQ ID NO:6的LCDR3,并且其中结合c-Met的所述第二结构域包含SEQ ID NO:7的HCDR1、SEQ ID NO:8的HCDR2、SEQID NO:9的HCDR3、SEQ ID NO:10的LCDR1、SEQ ID NO:11的LCDR2和SEQ ID NO:12的LCDR3。

39.根据权利要求38所述的方法,其中特异性结合EGFR的所述第一结构域包含SEQ ID NO:13的重链可变区(VH)和SEQ ID NO:14的轻链可变区(VL),并且特异性结合c-Met的所述第二结构域包含SEQID NO:15的VH和SEQ ID NO:16的VL。

40.根据权利要求38或39所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体是IgG1同种型。

41.根据权利要求37至40中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含SEQ ID NO:17的第一重链(HC1)、SEQ ID NO:18的第一轻链(LC1)、SEQ ID NO:19的第二重链(HC2)和SEQ ID NO:20的第二轻链(LC2)。

42.根据权利要求37至41中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含岩藻糖含量介于约1%至约15%之间的双分枝聚糖结构。

43.根据权利要求37至42中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体静脉内或皮下施用于所述受试者。

44.根据权利要求43所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以介于约350mg至约3400mg之间的剂量施用。

45.根据权利要求44所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约350mg、700mg、约750mg、约800mg、约850mg、900mg、

950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、

1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、

1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、

2000mg、,2100mg、2200mg、2240mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、

3300mg、3360mg或3400mg的剂量施用。

46.根据权利要求45所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1050mg的剂量施用。

47.根据权利要求45所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1400mg的剂量施用。

48.根据权利要求45所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1600mg的剂量施用。

49.根据权利要求45所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1750mg的剂量施用。

50.根据权利要求455所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2100mg的剂量施用。

51.根据权利要求455所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2240mg的剂量施用。

52.根据权利要求455所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2400mg的剂量施用。

53.根据权利要求455所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以3360mg的剂量施用。

54.根据权利要求37至53中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体皮下或真皮内施用于所述受试者。

55.根据权利要求46至53中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体静脉内施用于所述受试者。

56.根据权利要求37至55中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周两次、每周一次、两周一次、三周一次或四周一次施用。

57.根据权利要求56所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用,持续四周,并且此后两周一次施用。

58.根据权利要求57所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体的第一剂量在两天内施用。

59.根据权利要求37至58中任一项所述的方法,其中所述食道癌的一个或多个细胞表达EGFR和/或cMet。

60.根据权利要求37至59中任一项所述的方法,其中所述受试者已经接受过先前治疗。

61.根据权利要求60所述的方法,其中所述先前治疗包括化学疗法、靶向疗法、免疫疗法、手术、放射疗法、化学放射疗法或它们的组合。

62.根据权利要求61所述的方法,其中所述化学疗法包括基于氟嘧啶的化学疗法、基于铂的化学疗法、紫杉醇、伊立替康或它们的组合。

63.根据权利要求62所述的方法,其中所述氟嘧啶是5-氟尿嘧啶或卡培他滨。

64.根据权利要求62所述的方法,其中所述基于铂的化学疗法是顺铂、奥沙利铂、卡铂或奈达铂。

65.根据权利要求61所述的方法,其中所述靶向疗法包括抗HER2疗法或抗VEGF/VEGFR疗法。

66.根据权利要求65所述的方法,其中所述抗HER2疗法包括曲妥珠单抗。

67.根据权利要求65所述的方法,其中所述抗VEGF/VEGFR疗法包括贝伐单抗或雷莫芦单抗。

68.根据权利要求37至59中任一项所述的方法,其中所述受试者未接受过治疗。

69.根据权利要求37至68中任一项所述的方法,其中所述方法还包括向所述受试者施用至少一种附加治疗剂。

70.根据权利要求69所述的方法,其中所述附加治疗剂是糖皮质素、抗组胺剂、退热剂、H_2-拮抗剂、止吐剂、阿片剂或它们的任何组合。

71.根据权利要求37至70中任一项所述的方法,其中所述食道癌是晚期或转移性癌症。

72.根据权利要求37至71中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

使用抗EGFR/抗Met抗体治疗胃癌或食道癌

[0001] 以电子方式提交的参考序列表

[0002] 本申请的序列表作为XML格式化序列表经由美国专利和商标中心专利中心(The United States Patent and Trademark Center Patent Center)以电子方式提交,其文件名为“JBI6733WOPCT1SEQLIST.xml”,创建日期为2023年6月28日,并且大小为20千字节(KB)。提交的该序列表是本说明书的一部分并且全文以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及用双特异性抗表皮生长因子受体(EGFR)/肝细胞生长因子受体(c-Met)抗体治疗胃癌或食道癌的方法。

背景技术

[0004] 癌症是全世界死亡的主要原因。胃癌(GC)是全世界第五大最常见的癌症,并且在2018年全世界报道了超过一百万新增病例。胃癌在亚洲国家高发,在2018年占新增病例的约75%,并且在日本是第三大(男性)/第四大(女性)高发癌症。大多数患者表现出腺癌组织学。治疗方案取决于癌症的类型(例如,组织学)、诊断时癌症的分期以及是否存在分子生物标志物(例如,人表皮生长因子受体2(HER2)扩增、程序性死亡配体1(PD-L1)表达和微卫星不稳定性)。治疗通常包括手术和化学疗法。在患有转移性疾病的患者中,美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐HER2、程序性死亡配体1(PD-L1)和微卫星不稳定性测试(NCCN指南2020)。一线治疗通常包括氟嘧啶加顺铂或奥沙利铂加曲妥珠单抗(取决于HER2状态)。所观察到的指南推荐的初始治疗的总体应答率变化很大(例如,在日本,对于与口服氟嘧啶(S-1)的组合疗法,总体应答率介于35%至68%之间(Bang 2010;Kurokawa 2014))。一线治疗后的可用治疗选项是有限的。NCCN推荐是作为单一药剂、雷莫芦单抗加紫杉醇、免疫检查点抑制剂或氟尿嘧啶加伊立替康的化学疗法。然而,二线和三线治疗的总体应答率是有限的,并且中值无进展生存期非常低。

[0005] 食道癌(EC)是全世界第八大最常见的癌症,并且在2018年死亡率在所有癌症中排名第六。与GC相似,EC在亚洲国家高发,在2018年占新增病例的75%以上。鳞状细胞癌和腺癌是原发性EC的两种主要组织学。然而,主要的EC组织学在地理区域之间变化。在白种人群体中观察到的主要组织学是腺癌,而鳞状组织学在亚洲国家中占主导地位。治疗通常包括手术、放射疗法、化学放射疗法和化学疗法。由于组织学相似性的性质,一线疗法的NCCN指南推荐与GC方案相同(NCCN指南2020)。作为亚洲国家中的主要组织学的食道鳞状细胞癌的临床数据主要限于2期研究。所报道的作为单一药剂的化学疗法的总体应答率为15%-40%。其他推荐的治疗包括氟尿嘧啶加顺铂和PD-(L)1抑制剂--派姆单抗。然而,所观察到的对这些疗法的总体应答率是相当有限的。

[0006] 因此,在本领域中对于用于治疗胃癌或食道癌的改进疗法存在未满足的需要。

发明内容

[0007] 在各个方面,本文提供了治疗有需要的受试者的胃癌或食道癌的方法,这些方法包括向该受试者施用治疗有效量的双特异性抗表皮生长因子受体(EGFR)/肝细胞生长因子受体(c-Met)抗体。

[0008] 在一个方面,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的胃癌的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的双特异性抗EGFR/c-Met抗体。

[0009] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含:特异性结合EGFR的第一结构域和特异性结合c-Met的第二结构域,其中该第一结构域包含SEQ ID NO:1的重链互补决定区1(HCDR1)、SEQ ID NO:2的HCDR2、SEQ ID NO:3的HCDR3、SEQ ID NO:4的轻链互补决定区1(LCDR1)、SEQ ID NO:5的LCDR2和SEQ ID NO:6的LCDR3;并且其中结合c-Met的第二结构域包含SEQ ID NO:7的HCDR1、SEQ ID NO:8的HCDR2、SEQ ID NO:9的HCDR3、SEQ ID NO:10的LCDR1、SEQ ID NO:11的LCDR2和SEQ ID NO:12的LCDR3。

[0010] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,特异性结合EGFR的第一结构域包含SEQ ID NO:13的重链可变区(VH)和SEQ ID NO:14的轻链可变区(VL),并且特异性结合c-Met的第二结构域包含SEQ ID NO:15的VH和SEQ ID NO:16的VL。

[0011] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体是IgG1同种型。

[0012] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含SEQ ID NO:17的第一重链(HC1)、SEQ ID NO:18的第一轻链(LC1)、SEQ ID NO:19的第二重链(HC2)和SEQ ID NO:20的第二轻链(LC2)。

[0013] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含岩藻糖含量介于约1%至约15%之间的双分枝聚糖结构。

[0014] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体静脉内或皮下施用于受试者。

[0015] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以介于约350mg至约3400mg之间的剂量施用。

[0016] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约350mg、700mg、约750mg、约800mg、约850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、2000mg、2100mg、2200mg、2240mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3360mg或3400mg的剂量施用。

[0017] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1050mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1400mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1600mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1750mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2100mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2240mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2400mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以3360mg的剂量施用。

[0018] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体皮下或真皮内施用于受试者。在一些实施方案中,双特异性抗-EGFR/c-Met抗体以足以在受试者中实现治疗效果的剂量皮下或真皮内施用。

[0019] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体静脉内施用于受试者。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以足以在受试者中实现治疗效果的剂量静脉内施用。

[0020] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周两次、每周一次、两周一次、三周一次或四周一次施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用,持续四周,并且此后两周一次施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体的第一剂量在两天内施用。

[0021] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,胃癌的一个或多个细胞表达EGFR和/或cMet。

[0022] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,受试者已经接受过先前治疗。在一些实施方案中,先前治疗包括化学疗法、靶向疗法、免疫疗法、手术、放射疗法、化学放射疗法或它们的组合。在一些实施方案中,化学疗法包括基于氟嘧啶的化学疗法、基于铂的化学疗法、紫杉醇、伊立替康或它们的组合。在一些实施方案中,氟嘧啶是5-氟尿嘧啶或卡培他滨。在一些实施方案中,基于铂的化学疗法是顺铂、奥沙利铂、卡铂或奈达铂。在一些实施方案中,靶向疗法包括抗HER2疗法或抗VEGF/VEGFR疗法。在一些实施方案中,抗HER2疗法包括曲妥珠单抗。在一些实施方案中,抗VEGF/VEGFR疗法包括贝伐单抗或雷莫芦单抗。

[0023] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,该方法还包括向受试者施用至少一种附加治疗剂。在一些实施方案中,附加治疗剂包括糖皮质素、抗组胺剂、退热剂、H2-拮抗剂、止吐剂、阿片剂或它们的任何组合。

[0024] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,胃癌是晚期或转移性癌症。

[0025] 在用于治疗胃癌的方法的一些实施方案中,受试者是人。

[0026] 在一个方面,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的食道癌的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的双特异性抗EGFR/c-Met抗体。

[0027] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含:特异性结合EGFR的第一结构域和特异性结合c-Met的第二结构域,其中该第一结构域包含SEQ ID NO:1的重链互补决定区1(HCDR1)、SEQ ID NO:2的HCDR2、SEQ ID NO:3的HCDR3、SEQ ID NO:4的轻链互补决定区1(LCDR1)、SEQ ID NO:5的LCDR2和SEQ ID NO:6的LCDR3;并且其中结合c-Met的第二结构域包含SEQ ID NO:7的HCDR1、SEQ ID NO:8的HCDR2、SEQ ID NO:9的HCDR3、SEQ ID NO:10的LCDR1、SEQ ID NO:11的LCDR2和SEQ ID NO:12的LCDR3。

[0028] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,特异性结合EGFR的第一结构域包含SEQ ID NO:13的重链可变区(VH)和SEQ ID NO:14的轻链可变区(VL),并且特异性结合c-Met的第二结构域包含SEQ ID NO:15的VH和SEQ ID NO:16的VL。

[0029] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体是IgG1同种型。

[0030] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含SEQ ID NO:17的第一重链(HC1)、SEQ ID NO:18的第一轻链(LC1)、SEQ ID NO:19的第二重

链(HC2)和SEQ ID NO:20的第二轻链(LC2)。

[0031] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含岩藻糖含量介于约1%至约15%之间的双分枝聚糖结构。

[0032] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体静脉内或皮下施用于受试者。

[0033] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以介于约350mg至约3400mg之间的剂量施用。

[0034] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约350mg、700mg、约750mg、约800mg、约850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、2000mg、2100mg、2200mg、2240mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3360mg或3400mg的剂量施用。

[0035] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1050mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1400mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1600mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1750mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2100mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2240mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2400mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以3360mg的剂量施用。

[0036] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体皮下或真皮内施用于受试者。在一些实施方案中,双特异性抗-EGFR/c-Met抗体以足以在受试者中实现治疗效果的剂量皮下或真皮内施用。

[0037] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体静脉内施用于受试者。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以足以在受试者中实现治疗效果的剂量静脉内施用。

[0038] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周两次、每周一次、两周一次、三周一次或四周一次施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用,持续四周,并且此后两周一次施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体的第一剂量在两天内施用。

[0039] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,食道癌的一个或多个细胞表达EGFR和/或cMet。

[0040] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,受试者已经接受过先前治疗。在一些实施方案中,先前治疗包括化学疗法、靶向疗法、免疫疗法、手术、放射疗法、化学放射疗法或它们的组合。在一些实施方案中,化学疗法包括基于氟嘧啶的化学疗法、基于铂的化学疗法、紫杉醇、伊立替康或它们的组合。在一些实施方案中,氟嘧啶是5-氟尿嘧啶或卡培他滨。在一些实施方案中,基于铂的化学疗法是顺铂、奥沙利铂、卡铂或奈达铂。在一些实施方案中,靶向疗法包括抗HER2疗法或抗VEGF/VEGFR疗法。在一些实施方案中,抗HER2疗法包括曲妥珠单抗。在一些实施方案中,抗VEGF/VEGFR疗法包括贝伐单抗或雷莫芦单抗。

[0041] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,受试者未接受过治疗。

[0042] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,该方法还包括向受试者施用至少一种附加治疗剂。在一些实施方案中,附加治疗剂是糖皮质素、抗组胺剂、退热剂、H2-拮抗剂、止吐剂、阿片剂或它们的任何组合。

[0043] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,食道癌是晚期或转移性癌症。

[0044] 在用于治疗食道癌的方法的一些实施方案中,受试者是人。

附图说明

[0045] 图1描绘了实施例1中所述的2期研究的一个方面。

[0046] 图2A至图2L示出了在一系列食道患者来源的异种移植物(PDX)模型中随时间变化的肿瘤生长曲线(表示为平均值±SEM)。

[0047] 图3A至图3F示出了在一系列胃PDX模型中随时间变化的肿瘤生长曲线(表示为平均值±SEM)。

[0048] 图4示出了在一系列食道PDX模型中的相对EGFR和c-Met H评分以及埃万妥单抗的抗肿瘤活性。

[0049] 图5示出了在一系列胃PDX模型中的相对EGFR和c-Met H评分以及埃万妥单抗的抗肿瘤活性。

[0050] 图6示出了在可评价应答的群体中胃癌患者的总体应答。

[0051] 图7示出了在所有接受治疗的群体中胃癌患者的总体应答。

[0052] 图8示出了在可评价应答的群体中食道癌患者的总体应答。

[0053] 图9示出了在所有接受治疗的群体中食道癌患者的总体应答。

[0054] 图10示出了在可评价应答的群体中用1750mg埃万妥单抗治疗的患者中食道癌的总体应答。

具体实施方式

[0055] 受体酪氨酸激酶(RTK)参与哺乳动物发育、细胞功能和组织稳态中许多过程的调节。RTK的失调与许多人类癌症的发生有关,并且各种RTK是已获批准的和实验性抗癌疗法的靶标。

[0056] 表皮生长因子受体(EGFR),HER家族中的一种RTK,通常在上皮、间充质和神经元来源的组织中表达。与其7种配体(包括EGF)中的任何一种配体的结合会诱导多种细胞应答,包括分化、增殖、迁移和存活(Olayioye 2000)。间充质-上皮转变因子(cMet或MET)受体也是一种在正常上皮细胞中表达的RTK(Prat 1991),其在生长和稳态中起作用,包括胚胎发育、血管生成和伤口愈合(Sattler 2011)。cMet由单一特异性配体肝细胞生长因子(也称为散射因子)活化。

[0057] EGFR和cMet受体的过表达和突变与肿瘤发生和恶性肿瘤以及若干种类型的癌症的不良预后有关(Birchmeier 2003;Hyner 2005;Yano 2003)。据报道,大约25%和50%的胃癌(GC)患者分别表达EGFR或cMet(Fuse2016)。类似地,大约60%至70%和45%至70%的食道癌(EC)患者分别表达EGFR或cMet(Hanawa 2006;Gibault 2005)。EGFR或cMet的表达已被认为是GC(Aydin 2014;Gao 2013;Galizia 2007;Atmaca 2012;Fuse2016)和EC(Wang

2007;Brand 2011;Ozawa 2015)中的不良预后因素。

[0058] 尽管许多靶向EGFR的药剂(包括抗EGFR抗体和EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI))已经被用作许多癌症(包括结肠直肠癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和头颈癌)的标准护理,但尚没有针对EGFR的疗法可用于胃癌或EC。先前的研究未能显示西妥昔单抗和帕尼单抗(抗EGFR抗体)用于治疗GC的功效,或吉非替尼(EGFR酪氨酸激酶抑制剂)在非生物标志物选定群体中治疗EC的功效(Lordick 2013;Waddell 2013;Dutton 2014)。最近的一项评价尼妥珠单抗、抗EGFR抗体与伊立替康组合用于具有EGFR表达的GC患者的研究也已显示不成功(Satoh 2015)。cMet靶向疗法的临床经验较少。评价利妥木单抗或奥那妥组单抗、抗cMet抗体在GC中的功效的研究未能显示临床益处。

[0059] 本公开提供了可用于通过靶向EGFR和cMet两者来治疗胃癌或食道癌的方法和组合物。

[0060] 定义

[0061] 应当理解,本文所用的术语只是为了描述具体实施方案,并非旨在进行限制。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语的含义与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同。

[0062] 虽然与本文所述的那些方法和材料相似或等效的任意方法和材料都可以用于检验本发明的实践中,然而本文中描述示例性材料和方法。在描述和要求保护本发明时,将使用以下术语。

[0063] 当提供一个列表时,除非另行指出,否则应当理解,该列表中的每个单独元素和该列表的每种组合都是单独的实施方案。例如,作为“A、B或C”呈现的实施方案的列表将被理解为包括实施方案“A”、“B”、“C”、“A或B”、“A或C”、“B或C”或者“A、B或C”。

[0064] 如本说明书和所附权利要求中所用,除非内容另有明确说明,否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代。因此,例如,对“一个细胞”的提及包括两个或更多个细胞的组合等等。

[0065] 多个列举的要素之间的连接术语“和/或”被理解为涵盖单个选项和组合选项两者。例如,在两个要素由“和/或”连接的情况下,第一种选项是指在没有第二个要素的情况下适用第一个要素。第二种选项是指在没有第一个要素的情况下适用第二个要素。第三种选项是指适合一起使用第一要素和第二要素。这些选项中的任一种均被理解为落在含义内,并且因此满足如本文所用的术语“和/或”的要求。多于一种选项的并行适用性也被理解为落在含义内,并且因此满足术语“和/或”的要求。

[0066] 过渡术语“包括”、“基本上由……组成”和“由……组成”旨在暗示它们在专利用语中的公认含义;即,(i)“包括”与“包含”、“含有”或“其特征在于”同义,并且是包括端值在内或末端开放的,并且不排除附加的、未列出的要素或方法步骤;(ii)“由……组成”排除权利要求书未指定的任何要素、步骤或成分;以及(iii)“基本上由……组成”将权利要求的范围限制于指定的材料或步骤“以及本质上不影响受权利要求书保护的发明的基本及新颖特征的材料或步骤”。还提供了以短语“包括”(或其等同形式)描述的实施方案,如以“由……组成”和“基本上由……组成”独立描述的那些实施方案。

[0067] “共同施用”、“与……一起施用”、“与……组合施用”、“与……组合”等涵盖向单个患者施用所选择的治疗剂或药物,并且旨在包括将这些治疗剂或药物通过相同或不同的施

用途径或在相同或不同的时间施用的治疗方案。

[0068] “治疗”疾病或病症诸如癌症是指实现以下项中的一者或多者:降低病症的严重程度和/或减少其持续时间,抑制所治疗病症的特征性症状的恶化,限制或防止先前患有病症的受试者中病症的复发,或者限制或防止先前有病症的症状的受试者中症状的复发。

[0069] “预防”疾病或病症意指预防受试者中出现病症。

[0070] “响应”、“响应性”或“可能响应”是指任何类型的改善或阳性应答,诸如一种或多种症状的减轻或改善、疾病程度的减弱、疾病状态的稳定(即,未恶化)、疾病的预防传播、疾病进展的延迟或减慢、疾病状态的改善或缓和,以及缓解(不论是部分缓解还是全部缓解),不论是可检测的还是不可检测的。

[0071] “治疗有效量”是指在所需剂量和时间段有效实现期望的治疗结果的量。治疗有效量可根据以下因素变化:诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重,以及治疗剂或治疗剂组合在个体中引发期望的应答的能力。有效治疗剂或治疗剂组合的示例性指标包括,例如:患者健康状况的改善、肿瘤的大小的减小或缩小、肿瘤生长的遏止或减慢和/或癌细胞没有向身体其他部位转移的情况。

[0072] “难治性”是指对治疗无应答的疾病。难治性疾病可在治疗之前或治疗开始时对治疗具有耐药性,或者难治性疾病可在治疗期间变得耐药。

[0073] “复发”是指在先前用治疗剂治疗之后改善一段时间之后疾病或疾病的迹象和症状的再现。

[0074] “受试者”包括任何人或非人动物。“非人动物”包括所有脊椎动物,诸如哺乳动物和非哺乳动物,诸如非人灵长类、绵羊、狗、猫、马、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。术语“受试者”和“患者”在本文中互换使用。

[0075] “约”是指处于如本领域的普通技术人员所确定的特定值的可接受误差范围之内,其将部分取决于该值是如何测量或测定的,即测量系统的限制。在特定测定、结果或实施方案的上下文中,除非实施方案或说明书其他地方内另有明确说明,否则“约”意指在根据本领域惯例的一个标准偏差之内或多至5%的范围(取较大者)。

[0076] “癌症”是指细胞的异常生长,它们倾向于以不受控制的方式增殖,并且在一些情况下,会转移(扩散)到患者身体的其他区域。

[0077] “表达EGFR或c-Met或MET的癌症”是指具有可检测的EGFR或c-Met表达或者具有EGFR或c-Met突变或扩增的癌症。EGFR或c-Met表达、扩增和突变状态可以使用已知方法检测,诸如测序、荧光原位杂交、免疫组织化学、流式细胞术或蛋白质印迹。

[0078] “表皮生长因子受体”或“EGFR”是指具有GenBank登录号NP_005219中所示的氨基酸序列的人EGFR(也称为HER1或ErbB1(Ullrich等人,Nature 309:418-425,1984)),以及其天然存在的变体。

[0079] 如本文所用,“肝细胞生长因子受体”或“c-Met”或“MET”是指具有GenBank登录号NP_001120972中所示的氨基酸序列的人c-Met及其天然变体。

[0080] “双特异性抗EGFR/c-Met抗体”或“双特异性EGFR/c-Met抗体”是指具有特异性结合EGFR的第一结构域和特异性结合c-Met的第二结构域的双特异性抗体。特异性结合EGFR和c-Met的结构域通常为VH/VL对,并且双特异性抗EGFR/c-Met抗体在结合EGFR和c-Met方面是一价的。

[0081] “特异性结合”或“特异性地结合”或“结合”是指抗体以比针对其他抗原更高的亲和力结合至抗原或抗原内的表位。通常,抗体与抗原或抗原内的表位结合,平衡解离常数(K_D)为约$5x10^{-8}$M或更低,例如约$1x10^{-9}$M或更低、约$1x10^{-10}$M或更低、约$1x10^{-11}$M或更低、或约$1x10^{-12}$M或更低,通常K_D比它与非特异性抗原(例如BSA、酪蛋白)结合的K_D低至少一百倍。解离常数可使用已知方案来测量。然而,结合至抗原或抗原内的表位的抗体可能对其他相关的抗原具有交叉反应性,例如,对来自其他物种(同源)(诸如人或猴,例如食蟹猕猴(Macaca fascicularis)(cynomolgus,cyno)或黑猩猩(Pan troglodytes)(chimpanzee,chimp)的相同抗原具有交叉反应性。单特异性抗体结合一个抗原或一个表位,而双特异性抗体结合两个不同的抗原或两个不同的表位。

[0082] “抗体”广义上是指并包括免疫球蛋白分子,具体包括单克隆抗体(包括鼠科动物单克隆抗体、人单克隆抗体、人源化单克隆抗体和嵌合单克隆抗体),抗原结合片段,多特异性抗体(诸如双特异性抗体、三特异性抗体、四特异性抗体等),二聚、四聚或多聚抗体,单链抗体、结构域抗体,以及包含具有所需特异性的抗原结合位点的免疫球蛋白分子的任何其他经修饰构型。“全长抗体”由通过二硫键互连的两条重链(HC)与两条轻链(LC)以及它们的多聚体(例如IgM)构成。每条重链由重链可变区(VH)和重链恒定区(由结构域CH1、铰链、CH2和CH3构成)构成。每条轻链由轻链可变区(VL)和轻链恒定区(CL)构成。VH区和VL区可进一步细分为超变区,该超变区称为互补决定区(CDR)并间插有框架区(FR)。各个VH和VL由三个CDR和四个FR片段构成,并按以下顺序从氨基端至羧基端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。

[0083] “互补决定区”(CDR)是结合抗原的抗体区。CDR可使用各种描绘来定义,诸如Kabat(Wu等人,(1970)J Exp Med 132:211-50)(Kabat等人,“Sequences of Proteins of Immunological Interest”,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.,1991)、Chothia(Chothia等人,(1987)J Mol Biol 196:901-17)、IMGT(Lefranc等人,(2003)Dev Comp Immunol 27:55-77)和AbM(Martin和Thornton(1996),JBmol Biol 263:800-15)。描述了各种描绘和可变区编号之间的对应关系(参见例如Lefranc等人,(2003)Dev Comp Immunol 27:55-77;Honegger和Pluckthun(2001),J Mol Biol 309:657-70;International ImMunoGeneTics(IMGT)数据库;网络资源http://imgt_org)。可用程序(诸如UCL Business PLC的abYsis)可用于描绘CDR。除非说明书中另有明确地说明,否则如本文所用,术语“CDR”、“HCDR1”、“HCDR2”、“HCDR3”、“LCDR1”、“LCDR2”和“LCDR3”包括由任何上述方法(Kabat、Chothia、IMGT或AbM)定义的CDR。

[0084] 免疫球蛋白可根据重链恒定结构域氨基酸序列被指定为五种主要种类,即IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。IgA和IgG进一步亚分类为同种型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。基于其恒定域的氨基酸序列,可将任何脊椎物种的抗体轻链指定为两种完全不同的类型即κ和λ中的一种。

[0085] “抗原结合片段”是指免疫球蛋白分子的结合抗原的部分。抗原结合片段可以是合成的、可酶促获得的或经遗传工程改造的多肽,并且含有VH、VL、VH和VL、Fab、F(ab')2、Fd和Fv片段、由一个VH结构域或一个VL结构域组成的结构域抗体(dAb)、鲨鱼可变IgNAR结构域、骆峰化VH结构域、由模拟抗体的CDR诸如FR3-CDR3-FR4部分、HCDR1、HCDR2和/或HCDR3以及LCDR1、LCDR2和/或LCDR3的氨基酸残基组成的最小识别单元。VH和VL结构域可经由合成接

头连接在一起以形成各种类型的单链抗体设计,其中在VH和VL结构域由单独的单链抗体构建体表达的情况下,VH/VL结构域可在分子内或分子间配对,以形成单价抗原结合位点,诸如单链Fv(scFv)或双价抗体;例如在国际专利公布WO1998/44001号、WO1988/01649号、WO1994/13804号和WO1992/01047号中有所描述。

[0086] "单克隆抗体"是指从抗体分子的基本上同质群体获得的抗体,即包含该群体的各个抗体是相同的,不同的是可能的熟知改变,诸如从抗体重链移除C末端赖氨酸或翻译后修饰诸如氨基酸异构化或脱酰胺基、甲硫氨酸氧化或天冬酰胺或谷氨酰胺脱酰胺基。单克隆抗体通常结合一个抗原表位。双特异性单克隆抗体结合两个不同的抗原表位。单克隆抗体可在抗体群内具有异质糖基化。单克隆抗体可以是单特异性的或多特异性的,诸如双特异性的、单价的、二价的或多价的。

[0087] "重组体"是指当将来自不同来源的片段连接以产生重组DNA、抗体或蛋白质时,通过重组手段制备、表达、形成或分离的DNA、抗体和其他蛋白质。

[0088] "双特异性"是指特异性结合两个不同抗原或同一抗原内的两个不同表位的抗体。双特异性抗体可能对其他相关的抗原具有交叉反应性,例如,对来自其他物种(同源)(诸如人或猴,例如食蟹猕猴(Macaca cynomolgus)(cynomolgus,cyno)或黑猩猩(Pan troglodytes))的相同抗原具有交叉反应性,或者可结合两个或更多个不同抗原之间所共享的表位。

[0089] "拮抗剂"或"抑制剂"是指当与细胞蛋白质结合时抑制由蛋白质的天然配体诱导的至少一种反应或活性的分子。当至少一种反应或活性被抑制的程度比不存在拮抗剂(例如,阴性对照)时抑制的至少一种反应或活性多至少约20%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%时,或当与不存在拮抗剂时的抑制相比抑制在统计学上是显著的时,该分子是拮抗剂。

[0090] "PD-(L)1轴抑制剂"是指抑制PD-1下游信号传导的分子。PD-(L)1轴抑制剂可以是结合PD-1、PD-L1或PD-L2的分子。

[0091] 如本申请中所用,"低岩藻糖"或"低岩藻糖含量"是指抗体的岩藻糖含量为约1%-15%。

[0092] 如本文所用,"正常岩藻糖"或"正常岩藻糖含量"是指抗体的岩藻糖含量大约高于50%,通常大约高于80%或高于85%。

[0093] 本公开的方法

[0094] 本公开的一个方面提供了一种治疗有需要的受试者的胃癌或食道癌的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的双特异性抗EGFR/c-Met抗体。

[0095] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的胃癌的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的双特异性抗EGFR/c-Met抗体。

[0096] 本文所指的胃癌还包括食道胃交界处(GEJ)癌。在一些实施方案中,胃癌是腺癌。在一些实施方案中,胃癌是晚期或转移性癌症。例如,胃癌可能已经转移至食道、小肠、淋巴结、器官、骨骼或它们的组合。

[0097] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的食道癌的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的双特异性抗EGFR/c-Met抗体。

[0098] 在一些实施方案中,食道癌是腺癌。在一些实施方案中,食道癌是鳞状细胞癌。在

一些实施方案中,食道癌是晚期或转移性癌症。例如,食道癌可能已经转移至肺、小肠、淋巴结、器官、骨骼或它们的组合。

[0099] 在一些实施方案中,受试者已经接受过先前治疗。先前治疗可以包括化学疗法、靶向疗法、免疫疗法、手术、放射疗法、化学放射疗法或它们的组合。

[0100] 在一些实施方案中,化学疗法是基于氟嘧啶的化学疗法,诸如5-氟尿嘧啶或卡培他滨。

[0101] 在一些实施方案中,化学疗法是基于铂的化学疗法。示例性基于铂的化学疗法包括但不限于顺铂、奥沙利铂、卡铂或奈达铂。

[0102] 化学疗法的附加示例可包括紫杉烷类(例如,紫杉醇、多西他赛)、拓扑异构酶抑制剂(例如,伊立替康、喜树碱)或它们的组合。

[0103] 在一些实施方案中,靶向疗法是抗HER2疗法或抗VEGF/VEGFR疗法。抗HER2疗法的非限制性示例包括曲妥珠单抗。抗VEGF/VEGFR疗法的非限制性示例包括贝伐单抗或雷莫芦单抗。

[0104] 在一些实施方案中,先前治疗包括免疫疗法,诸如检查点抑制剂。在一些实施方案中,免疫疗法包括PD-(L)1轴抑制剂或CTLA-4抑制剂。PD-(L)1轴抑制剂的非限制性示例包括阿特珠单抗、纳武单抗、派姆单抗、卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗。CTLA-4抑制剂的非限制性示例包括伊匹单抗。

[0105] 在一些实施方案中,先前治疗包括抗VEGF/VEGFR疗法。抗VEGF/VEGFR疗法的非限制性示例包括贝伐单抗和雷莫芦单抗。

[0106] 在一些实施方案中,先前治疗包括氟嘧啶和顺铂。

[0107] 在一些实施方案中,先前治疗包括奥沙利铂和曲妥珠单抗。

[0108] 在一些实施方案中,先前治疗包括雷莫芦单抗和紫杉醇。

[0109] 在一些实施方案中,先前治疗包括氟尿嘧啶和伊立替康。

[0110] 在一些实施方案中,先前治疗包括氟尿嘧啶和顺铂。

[0111] 在一些实施方案中,受试者未接受过治疗。

[0112] 在一些实施方案中,胃癌或食道癌的一个或多个细胞表达EGFR和/或cMet。EGFR或c-Met表达可以使用已知方法检测,诸如荧光原位杂交、免疫组织化学(IHC)、流式细胞术或蛋白质印迹。

[0113] 在一些实施方案中,使用免疫组织化学(IHC)检测EGFR和/或cMet的表达,该免疫组织化学测量细胞表面上的EGFR和/或cMet蛋白水平。作为一个非限制性示例,可在固定视野中测定每个细胞的a膜染色强度评分(0、1+、2+或3+)。可将肿瘤样本固定在福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)中。

[0114] 在一些实施方案中,基于从受试者获得的肿瘤样品中的EGFR和/或cMet表达,如通过IHC测定所确定的,接受双特异性抗EGFR/c-Met抗体的受试者具有1+或以上的染色强度评分。

[0115] 在一些实施方案中,基于从受试者获得的肿瘤样品中的EGFR和/或cMet表达,如通过IHC测定所确定的,接受双特异性抗EGFR/c-Met抗体的受试者具有2+或以上的染色强度评分。

[0116] 在一些实施方案中,基于从受试者获得的肿瘤样品中的EGFR和/或cMet表达,如通

过IHC测定所确定的,接受双特异性抗EGFR/c-Met抗体的受试者具有3+的染色强度评分。

[0117] 在一些实施方案中,可将H评分(或组织评分)分配给肿瘤样品,作为用于分析免疫组织化学结果的半定量方法(Hirsch FR等人,J Clin Oncol21:3798-3807,2003;John T等人,Oncogene 28:S14-S23,2009,全文以引用方式并入本文)。在一些实施方案中,H评分可基于主要的染色强度。在一些实施方案中,H评分可以包括所看到的每个强度水平的单个H评分的总和。作为一个非限制性示例,可计算在每个染色强度水平下的细胞百分比,且最终可使用以下示范性公式来分配H评分:[1×(%细胞1+)+2×(%细胞2+)+3×(%细胞3+)]。在给定肿瘤样本中,最终计算的H评分(范围从0至300)可以给出给予高强度的膜染色更高的相对权重。在一些实施方案中,基于特定鉴别阈值,肿瘤样本可被认为是阳性或阴性的。

[0118] 在一些实施方案中,"联合H评分"可通过将从一种生物标志物(例如,EGFR表达)的分析计算的H评分与从第二种生物标志物(例如,MET表达)的分析计算的H评分相加来产生。因此,联合H评分可具有0至600的范围。

[0119] 施用

[0120] 双特异性抗EGFR/c-Met抗体可以在药学上可接受的载剂中施用。"载剂"是指本发明的抗体与其一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。此类媒剂可以是液体,诸如水和油,包括来源于石油、动物、植物的油或合成的那些油,诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。例如,0.4%盐水和0.3%甘氨酸可用于配制双特异性抗EGFR/c-Met抗体。这些溶液是无菌的,并且通常不含颗粒物。它们可通过常规的公知灭菌技术(例如过滤)进行灭菌。对于肠胃外施用,载剂可包括无菌水,并且可添加其他赋形剂以增加溶解度或防腐性。注射用混悬剂或溶液剂还可利用水基载剂连同合适的添加剂来制备。对于皮下施用,可以使用重组人透明质酸酶,诸如rHuPH20(CAS登记号757971-58-7)。包含其他人蛋白(例如,人血清白蛋白)在内的合适的媒介物和配制物例如在例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Troy,D.B.编辑,Lipincott Williams和Wilkins,Philadelphia,PA 2006年,第5部分,Pharmaceutical Manufacturing第691-1092页(特别参见第958-989页)中有所描述。

[0121] 施用方式可以是将双特异性抗EGFR-c-Met抗体递送至宿主的任何合适的途径,诸如胃肠外施用,例如真皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内或皮下、肺部、经粘膜(口腔、鼻内、阴道内、直肠),使用片剂、胶囊、溶液、粉末、凝胶、颗粒形式的制剂;以及包含在注射器、植入装置、渗透泵、盒、微型泵中;或技术人员所理解的本领域熟知的其他方式。可通过例如以下方式实现位点特异性施用:瘤内、胃肠外、支气管内、腹内、囊内、软骨内、腔内、体腔内、小脑内、脑室内、结肠内、颈管内、胃内、肝内、心脏内、骨内、骨盆内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、直肠内、肾内、视网膜内、脊柱内、滑膜内、胸内、子宫内、血管内、膀胱内、病灶内、阴道、直肠、口腔、舌下、鼻内或经皮递送。

[0122] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体静脉内施用。示例性静脉内配制物公开于美国专利申请公布US2022/0064307 A1号中。

[0123] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体皮下或真皮内施用于受试者。双特异性抗-EGFR/c-Met抗体可以以足以在受试者中实现治疗效果的剂量皮下或真皮内施用。示例性皮下配制物公开于美国专利申请公布US 2022/0395573A1号中。

[0124] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以介于约140mg至约1750mg之间

的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以介于约350mg至约2240mg之间的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以介于约350mg至约1750mg之间的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以介于约350mg至约3340mg之间的剂量施用。

[0125] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、约600mg、约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg、约700mg、约710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg、约800mg、约810mg、约820mg、约830mg、约840mg、约850mg、约860mg、约870mg、约880mg、约890mg、约900mg、约910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg、约1000mg、约1010mg、约1020mg、约1030mg、约1040mg、约1050mg、约1060mg、约1070mg、约1080mg、约1090mg、约1100mg、约1110mg、约1120mg、约1130mg、约1140mg、约1150mg、约1160mg、约1170mg、约1180mg、约1190mg、约1200mg、约1210mg、约1220mg、约1230mg、约1240mg、约1250mg、约1260mg、约1270mg、约1280mg、约1290mg、约1300mg、约1310mg、约1320mg、约1330mg、约1340mg、约1350mg、约1360mg、约1370mg、约1380mg、约1390mg、约1400mg、约1410mg、约1420mg、约1430mg、约1440mg、约1450mg、约1460mg、约1470mg、约1480mg、约1490mg、约1500mg、约1510mg、约1520mg、约1530mg、约1540mg、约1550mg、约1560mg、约1570mg、约1580mg、约1590mg、约1600mg、约1610mg、1620mg、约1630mg、约1640mg、约1650mg、约1660mg、约1670mg、约1680mg、约1690mg、约1700mg、约1710mg、约1720mg、约1730mg、约1740mg、约1750mg、约1760mg、约1770mg、约1780mg、约1790mg、约1800mg、约1810mg、约1820mg、约1830mg、约1840mg、约1850mg、约1860mg、约1870mg、约1880mg、1890mg、约1900mg、约1910mg、约1920mg、约1930mg、约1940mg、约1950mg、约1960mg、约1970mg、约1980mg、约1990mg、约2000mg、约2010mg、约2020mg、约2030mg、约2040mg、约2050mg、约2060mg、约2070mg、约2080mg、约2090mg、约2100mg、约2110mg、约2120mg、约2130mg、约2140mg、约2150mg、约2160mg、约2170mg、约2180mg、约2190mg、约2200mg、约2210mg、约2220mg、约2230mg、约2240mg、约2250mg、约2300mg、约2400mg、约2500mg、约2600mg、约2700mg、约2800mg、约2900mg、约3000mg、约3100mg、约3200mg、约3300mg、约3360mg或约3400mg的剂量施用。

[0126] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约350mg、约700mg、约1050mg、约1400mg、约1575mg、约1600mg、约1750mg、约2100mg、约2240mg、约2400mg或约3360mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约350mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约700mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约750mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约800mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约850mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约900mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约950mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异

性抗EGFR/c-Met抗体以约1000mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约1050mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约1100mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约1150mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约1200mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约1250mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约1300mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约1350mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约1400mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约1575mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约1600mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约1750mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约2100mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约2240mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约2400mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约3360mg的剂量施用。

[0127] 在一些实施方案中,如果受试者具有小于80kg的体重,则双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1050mg的剂量施用。在一些实施方案中,即使受试者具有大于或等于80kg的体重,双特异性抗EGFR/c-Met抗体仍以1050mg的剂量施用。

[0128] 在一些实施方案中,如果受试者具有大于或等于80kg的体重,则双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1400mg的剂量施用。

[0129] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用约1050mg。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用约1400mg。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用约1600mg。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用约1750mg。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用约2100mg。

[0130] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体两周一次施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每两周一次施用约1050mg。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体两周一次施用约1400mg。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体两周一次施用约1600mg。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体两周一次施用约1750mg。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体两周一次施用约2100mg。

[0131] 在一些实施方案中,如果受试者具有小于80kg的体重,则双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1575mg的剂量施用。在一些实施方案中,如果受试者具有大于或等于80kg的体重,则双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2100mg的剂量施用。

[0132] 在一些实施方案中,如果受试者具有小于80kg的体重,则双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1600mg的剂量施用。在一些实施方案中,如果受试者具有大于或等于80kg的体重,则双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2240mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体在前4周每周施用,并且此后每2周一次施用。

[0133] 在一些实施方案中,如果受试者具有小于80kg的体重,则双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2400mg的剂量施用。在一些实施方案中,如果受试者具有大于或等于80kg的体重,则双特异性抗EGFR/c-Met抗体以3360mg的剂量施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体在前3周每周施用,并且此后每3周一次施用。

[0134] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周两次施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体两周一次施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体三周一次施用。在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体四周一次施用。

[0135] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周两次、每周一次、两周一次、三周一次或四周一次施用。

[0136] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用,持续四周,并且此后两周一次施用。

[0137] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体的第一剂量在两天内施用。作为非限制性示例,双特异性抗EGFR/c-Met抗体的第一剂量可以分为两天,即第1天(350mg)和第2天(如果体重<80kg,则施用700mg,或者如果体重≥80kg,则施用1,050mg)。

[0138] 在一些实施方案中,该方法还包括向受试者施用至少一种附加治疗剂。在一些实施方案中,附加治疗剂是糖皮质素、抗组胺剂、退热剂、H_2-拮抗剂、止吐剂、阿片剂或它们的任何组合。

[0139] 在一些实施方案中,该至少一种附加治疗剂在一个或多个治疗剂量之前施用。

[0140] 在一些实施方案中,糖皮质素是地塞米松、倍氯米松、倍他米松、布地奈德、可的松、氢化可的松、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松或曲安西龙。在一些实施方案中,糖皮质素是地塞米松或甲泼尼龙。例如,糖皮质素是地塞米松(10mg)或甲泼尼龙(40mg)。

[0141] 糖皮质素(例如,地塞米松、甲泼尼龙)可以在施用双特异性抗EGFR/c-Met抗体之前大约45分钟至60分钟静脉内(IV)施用。另选地,糖皮质素(例如,地塞米松、甲泼尼龙)可以在施用双特异性抗EGFR/c-Met抗体之前60分钟至90分钟口服施用。

[0142] 在一些实施方案中,抗组胺剂是苯海拉明、溴苯那敏、氯苯那敏、氯马斯汀、赛庚啶、右氯苯那敏、茶苯海明、多西拉敏、羟嗪、苯茚胺、氮卓斯汀、氯雷他定、西替利嗪、地氯雷他定或非索非那定。在一些实施方案中,抗组胺剂是苯海拉明。例如,抗组胺剂可以是苯海拉明(约25mg至50mg)或等效物。

[0143] 在一些实施方案中,抗组胺药物在施用双特异性抗EGFR/c-Met抗体之前大约30至60口服施用。在一些实施方案中,抗组胺药物在施用双特异性抗EGFR/c-Met抗体之前大约15分钟至30分钟静脉内施用。

[0144] 在一些实施方案中,退热剂是对乙酰氨基酚、布洛芬、萘普生、酮洛芬和尼美舒利、阿司匹林、水杨酸胆碱、水杨酸镁、水杨酸钠或非那宗(安替比林)。在一些实施方案中,退热剂是对乙酰氨基酚。例如,退热剂可以是对乙酰氨基酚(约650mg至1,000mg)或等效物。

[0145] 在一些实施方案中,在施用双特异性抗EGFR/c-Met抗体之前大约15分钟至30分钟静脉内施用退热药物或之前大约30分钟至60分钟口服施用退热药物。

[0146] 在一些实施方案中,H_2-拮抗剂是雷尼替丁、西咪替丁、法莫替丁或尼扎替丁。在一些实施方案中,H_2-拮抗剂是雷尼替丁。例如,H_2-拮抗剂可以是雷尼替丁(约50mg)或等效物。

[0147] 在一些实施方案中,H2-拮抗剂药物在施用双特异性抗EGFR/c-Met抗体之前大约15分钟至30分钟静脉内施用,或在施用双特异性抗EGFR/c-Met抗体之前大约60分钟口服施用。

[0148] 在一些实施方案中,止吐剂是昂丹司琼、氯苯甲嗪、茶苯海明、丙氯拉嗪、异丙嗪、

维生素B6、氟哌利多、格拉司琼、甲氧氯普胺、阿瑞匹坦、多拉司琼、帕洛诺司琼、罗拉吡坦。在一些实施方案中,止吐剂是昂丹司琼。例如,止吐剂可以是昂丹司琼(约16mg)或等效物。

[0149] 在一些实施方案中,在施用双特异性抗EGFR/c-Met抗体之前大约15分钟至30分钟静脉内施用止吐剂物,或在施用双特异性抗EGFR/c-Met抗体之前约15分钟至30分钟口服施用止吐剂物。

[0150] 在一些实施方案中,在一个或多个治疗剂量之后施用本文所述的至少一种附加治疗剂。如果有临床指征,则该至少一种附加治疗剂可以在该一个或多个治疗剂量后至多48小时施用。

[0151] 作为非限制性示例,如果需要的话,可以在施用双特异性抗EGFR/c-Met抗体的一个或多个治疗剂量之后静脉内或口服施用糖皮质类固醇(例如,地塞米松(10mg))、抗组胺剂(例如,苯海拉明(25mg至50mg))、退热剂(例如,对乙酰氨基酚(650mg至1,000mg))和/或阿片剂(例如,哌替啶(25mg至100mg))。另外,如果需要的话,可以在一个或多个治疗剂量之后将止吐剂物静脉内(例如,昂丹司琼(8mg至16mg))或口服(例如,昂丹司琼(8mg))施用于受试者。

[0152] 产生双特异性抗EGFR/c-Met抗体

[0153] 可以用于本公开的方法中的示例性双特异性抗EGFR/c-Met抗体是埃万妥单抗。埃万妥单抗是美国专利9,593,164号中描述的一种IgG1抗EGFR/c-Met双特异性抗体,该文献全文以引用方式并入本文。

[0154] 埃万妥单抗是一种低岩藻糖、针对EGFR和MET受体的完全基于人免疫球蛋白G1(IgG1)的双特异性抗体,其针对具有过表达的野生型EGFR和MET途径活化的肿瘤显示出临床前活性。与结合EGFR的胞内部分的EGFR TKI不同,埃万妥单抗靶向EGFR和MET两者的胞外结构域。埃万妥单抗可具有至少3种潜在的作用机制,包括1)抑制配体依赖性信号传导,2)下调EGFR和MET表达水平,和3)启动抗体依赖性细胞毒作用(ADCC)。产生了具有低水平的岩藻糖基化的埃万妥单抗,该低水平的岩藻糖基化转化为增强的ADCC活性。对ADCC关键的人Fcγ IIIa受体更紧密地结合低岩藻糖抗体,并因此介导更有力和有效的靶癌细胞的ADCC杀伤(Satoh,2006)。经假设,通过靶向EGFR和MET的胞外结构域,埃万妥单抗可抑制对EGFR TKI(外显子20插入)显示出原发性抗性或已获得EGFR抗性突变(T790M或C797S)或MET途径继发性活化(MET扩增)的受体。

[0155] 埃万妥单抗以如下氨基酸序列为特征:

[0156] EGFR结合臂

[0157] >SEQ ID NO:1(HCDR1,EGFR结合臂)

[0158] TYGMH

[0159] >SEQ ID NO:2(HCDR2,EGFR结合臂)

[0160] VIWDDGSYKYYGDSVKG

[0161] >SEQ ID NO:3(HCDR3,EGFR结合臂)

[0162] DGITMVRGVMKDYFDY

[0163] >SEQ ID NO:4(LCDR1,EGFR结合臂)

[0164] RASQDISSALV

[0165] >SEQ ID NO:5(LCDR2,EGFR结合臂)

[0166] DASSLES

[0167] >SEQ ID NO:6(LCDR3,EGFR结合臂)

[0168] QQFNSYPLT

[0169] >SEQ ID NO:7(HCDR1,c-Met结合臂)

[0170] SYGIS

[0171] >SEQ ID NO:8(HCDR2,c-Met结合臂)

[0172] WISAYNGYTNYAQKLQG

[0173] >SEQ ID NO:9(HCDR3,c-Met结合臂)

[0174] DLRGTNYFDY

[0175] >SEQ ID NO:10(LCDR1,c-Met结合臂)

[0176] RASQGISNWLA

[0177] >SEQ ID NO:11(LCDR2,c-Met结合臂)

[0178] AASSLLS

[0179] >SEQ ID NO:12(LCDR3,c-Met结合臂)

[0180] QQANSFPIT

[0181] >SEQ ID NO:13(VH,EGFR结合臂)

[0182] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSS

[0183] >SEQ ID NO:14(VL,EGFR结合臂)

[0184] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK

[0185] >SEQ ID NO:15(VH,c-Met结合臂)

[0186] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRGTNYFDYWGQGTLVTVSS

[0187] >SEQ ID NO:16(VL,c-Met结合臂)DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIK

[0188] >SEQ ID NO:17 HC1

[0189] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0190] >SEQ ID NO:18 LC1

[0191] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0192] >SEQ ID NO:19 HC2

[0193] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISAYNGYTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRGTNYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0194] >SEQ ID NO:20LC2

[0195] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLLSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0196] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含:特异性结合EGFR的第一结构域和特异性结合c-Met的第二结构域,其中该第一结构域包含SEQ ID NO:1的重链互补决定区1(HCDR1)、SEQ ID NO:2的HCDR2、SEQ ID NO:3的HCDR3、SEQ ID NO:4的轻链互补决定区1(LCDR1)、SEQ ID NO:5的LCDR2和SEQ ID NO:6的LCDR3;并且第二结构域包含SEQ ID NO:7的HCDR1、SEQ ID NO:8的HCDR2、SEQ ID NO:9的HCDR3、SEQ ID NO:10的LCDR1、SEQ ID NO:11的LCDR2和SEQ ID NO:12的LCDR3。

[0197] 在一些实施方案中,特异性结合EGFR的第一结构域包含SEQ ID NO:13的重链可变区(VH)和SEQ ID NO:14的轻链可变区(VL),并且特异性结合c-Met的第二结构域包含SEQ ID NO:15的VH和SEQ ID NO:16的VL。

[0198] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体是IgG1同种型。

[0199] 在一些实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含SEQ ID NO:17的第一重链(HC1)、SEQ ID NO:18的第一轻链(LC1)、SEQ ID NO:19的第二重链(HC2)和SEQ ID NO:20的第二轻链(LC2)。

[0200] 在一个实施方案中,该双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含一个或多个Fc沉默突变。

[0201] 在一个实施方案中,该一个或多个Fc沉默突变降低与Fcγ受体的亲和力。

[0202] 在一个实施方案中,该一个或多个Fc沉默突变包括V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S。

[0203] 在一个实施方案中,双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含岩藻糖含量介于约1%至约15%之间的双分枝聚糖结构。岩藻糖含量减小的抗体可以使用所报告的用于引起带有双分枝复合物型Fc低聚糖的相对较高去岩藻糖基化抗体的成功表达的不同方法制成,这些方法诸如控制培养物渗透压(Konno等人,Cytotechnology 64(:249-65,2012)、应用变体CHO细胞系Lec13作为宿主细胞系(Shields等人,J Biol Chem 277:26733-26740,2002)、应用变体CHO细胞系EB66作为宿主细胞系(Olivier等人,MAbs;2(4),2010;印刷出版前的电子版;PMID:20562582)、应用大鼠杂交瘤细胞系YB2/0作为宿主细胞系(Shinkawa等人,J Biol Chem 278:3466-3473,2003)、引入特异性针对1,6-岩藻糖基转移酶(FUT8)基因的小干扰RNA(Mori等人,Biotechnol Bioeng88:901-908,2004),或共表达β-1,4-N-乙酰葡糖胺基转移酶III和高尔基体α-甘露糖苷酶II或强效α-甘露糖苷酶I抑制剂几夫碱(Ferrara等人,J Biol Chem281:5032-5036,2006,Ferrara等人,Biotechnol Bioeng 93:851-861,2006;Xhou等人,Biotechnol Bioeng 99:652-65,2008)。通常,降低抗体的聚糖中的岩藻糖含量

增强了抗体介导的细胞毒性(ADCC)。

[0204] 其他双特异性抗EGFR/c-Met抗体也可以用于本公开的方法中,只要当与埃万妥单抗相比时,它们表现出类似的特性,如美国专利9,593,164号中所描述。可用于本公开的方法中的双特异性抗EGFR/c-Met抗体也可通过将EGFR结合VH/VL结构域和c-Met结合VH/VL结构域组合并测试所得双特异性抗体的如美国专利9,593,164号中所述的特征来产生。

[0205] 用于本公开的方法中的双特异性抗EGFR/c-Met抗体可例如使用两个单特异性二价抗体之间的Fab臂交换(或半分子交换)通过下列方式产生:在每个半分子中的重链CH3交界处引入置换以促成在体外无细胞环境中或使用共表达形成具有不同特异性的两个抗体半分子的异源二聚体。Fab臂交换反应是二硫键异构化反应和CH3结构域解离-缔合的结果。亲本单特异性抗体的铰链区中的重链二硫键被还原。亲本单特异性抗体之一的所得游离半胱氨酸与第二亲本单特异性抗体分子的半胱氨酸残基形成重链间二硫键,同时亲本抗体的CH3结构域通过解离-缔合而释放和重新形成。可将Fab臂的CH3结构域改造成促成异源二聚化而非同源二聚化。所得产物是具有各自结合不同的表位(即EGFR上的表位和c-Met上的表位)的两个Fab臂或半分子的双特异性抗体。例如,本发明的双特异性抗体可使用国际专利公布WO2011/131746号中描述技术来产生。在IgG1抗体的情况中,可使用一条重链中的突变F405L和另一条重链中的K409R。对于IgG2抗体,可使用具有F405L和R409K取代的野生型IgG2和IgG2抗体。对于IgG4抗体,可使用具有F405L和R409K取代的野生型IgG4和IgG4抗体。为了产生双特异性抗体,将第一单特异性二价抗体和第二单特异性二价抗体工程化以在Fc区中具有前述突变,在足以允许铰链区中的半胱氨酸发生二硫键异构化的还原条件下将抗体一起温育;从而通过Fab臂交换生成双特异性抗体。温育条件最理想地可恢复到非还原条件。可使用的示例性还原剂为2-巯基乙胺(2-MEA)、二硫苏糖醇(DTT)、二硫赤藓糖醇(DTE)、谷胱甘肽、三(2-羧乙基)膦(TCEP)、L-半胱氨酸和β-巯基乙醇。例如,可使用如下条件:在至少25mM 2-MEA的存在下或至少0.5mM二硫苏糖醇的存在下,在5-8的pH例如pH 7.0或pH 7.4,至少20℃的温度下,温育至少90分钟。

[0206] 用于本公开的方法中的双特异性抗EGFR/c-Met抗体也可使用杵臼(knob-in-hole或knobs-into-holes)(Genentech)、CrossMAbs(Roche)和静电匹配(Chugai,Amgen,NovoNordisk,Oncomed)、LUZ-Y(Genentech)、链交换工程改造结构域体(SEEDbody)(EMD Serono)和Biclonic(Merus)等设计来产生。

[0207] 在“杵臼”策略(参见,例如国际公开WO 2006/028936号)中,在人IgG中形成CH3结构域的交界的选定氨基酸可以在影响CH3结构域相互作用的位置处突变,从而促进异源二聚体形成。将具有小侧链(杵)的氨基酸引入特异性地结合第一抗原的抗体的重链中,并将具有大侧链(杵)的氨基酸引入特异性地结合第二抗原的抗体的重链中。在两种抗体共表达后,由于具有“扣”的重链与具有“杵”的重链的优先相互作用而形成异源二聚体。形成杵和臼的示例性CH3取代对(表示为第一重链的第一CH3结构域中的修饰位置/第二重链的第二CH3结构域中的修饰位置)为:T366Y/F405A、T366W/F405W、F405W/Y407A、T394W/Y407T、T394S/Y407A、T366W/T394S、F405W/T394S和T366W/T366S_L368A_Y407V。

[0208] 除利用“杵臼”策略促进Fab壁交换之外,CrossMAb技术还利用一个半臂中的CH1/CL结构域更换,以确保所得的双特异性抗体正确的轻链配对(参见例如美国专利8,242,247号)。

[0209] 可使用其他交换策略如下产生本发明的全长双特异性抗体:在双特异性抗体的一个或两个臂中,在重链与轻链之间或重链之内交换可变结构域或恒定结构域、或这两种结构域。这些交换包括例如VH-CH1与VL-CL、VH与VL、CH3与CL以及CH3与CH1,如在国际专利公布WO2009/080254号、WO2009/080251号、WO2009/018386号和WO2009/080252号中有所描述。

[0210] 还可使用其他策略,诸如通过在一个CH3表面取代带正电荷的残基并在第二CH3表面取代带负电荷的残基使用静电相互作用促进重链异源二聚化,如美国专利公布US2010/0015133号;美国专利公布US2009/0182127号、美国专利公布US2010/028637号或美国专利公布US2011/0123532号中所述。在其他策略中,可通过下面的取代(表示为第一重链的第一CH3结构域中的修饰位置/第二重链的第二CH3结构域中的修饰位置)促进异源二聚化:L351Y_F405A_Y407V/T394W、T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V、T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V、L351Y_Y407A/T366A_K409F、L351Y_Y407A/T366V_K409F、Y407A/T366A_K409F或T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W,如美国专利公布US2012/0149876号或美国专利公布US2013/0195849号中所述。

[0211] SEEDbody技术可用于产生本发明的双特异性抗体。SEEDbody在其恒定域中具有所选择的经IgA残基取代的IgG残基,以促进异源二聚化,如在美国专利US20070287170号中有所描述。

[0212] 通常使用标准方法以DNA水平到分子水平(诸如抗体的恒定域)上进行突变。

[0213] 示例性实施方案

[0214] 1.一种治疗有需要的受试者的胃癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的双特异性抗表皮生长因子受体(EGFR)/肝细胞生长因子受体(c-Met)抗体。

[0215] 2.根据实施方案1所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含特异性结合EGFR的第一结构域和特异性结合c-Met的第二结构域,其中所述第一结构域包含SEQ ID NO:1的重链互补决定区1(HCDR1)、SEQ ID NO:2的HCDR2、SEQ ID NO:3的HCDR3、SEQ ID NO:4的轻链互补决定区1(LCDR1)、SEQ ID NO:5的LCDR2和SEQ ID NO:6的LCDR3,并且其中结合c-Met的所述第二结构域包含SEQ ID NO:7的HCDR1、SEQ ID NO:8的HCDR2、SEQ ID NO:9的HCDR3、SEQ ID NO:10的LCDR1、SEQ ID NO:11的LCDR2和SEQ ID NO:12的LCDR3。

[0216] 3.根据实施方案2所述的方法,其中特异性结合EGFR的所述第一结构域包含SEQ ID NO:13的重链可变区(VH)和SEQ ID NO:14的轻链可变区(VL),并且特异性结合c-Met的所述第二结构域包含SEQ ID NO:15的VH和SEQ ID NO:16的VL。

[0217] 4.根据实施方案2或3所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体是IgG1同种型。

[0218] 5.根据实施方案1至4中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含SEQ ID NO:17的第一重链(HC1)、SEQID NO:18的第一轻链(LC1)、SEQ ID NO:19的第二重链(HC2)和SEQ ID NO:20的第二轻链(LC2)。

[0219] 6.根据实施方案1至5中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含岩藻糖含量介于约1%至约15%之间的双分枝聚糖结构。

[0220] 7.根据实施方案1至6中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体静脉内或皮下施用于所述受试者。

[0221] 8.根据实施方案7所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以介于约

350mg至约2000mg之间的剂量施用。

[0222] 9.根据实施方案8所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约350mg、700mg、约750mg、约800mg、约850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、2000mg、2100mg、2200mg、2240mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3360mg或3400mg的剂量施用。

[0223] 10.根据实施方案9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1050mg的剂量施用。

[0224] 11.根据实施方案9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1400mg的剂量施用。

[0225] 12.根据实施方案9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1600mg的剂量施用。

[0226] 13.根据实施方案9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1750mg的剂量施用。

[0227] 14.根据实施方案9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2100mg的剂量施用。

[0228] 15.根据实施方案9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2240mg的剂量施用。

[0229] 16.根据实施方案9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2400mg的剂量施用。

[0230] 17.根据实施方案9所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以3360mg的剂量施用。

[0231] 18.根据实施方案10至15中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体在前4周每周施用,并且此后每2周一次施用。

[0232] 19.根据实施方案16或17所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体在前3周每周施用,并且此后每3周一次施用。

[0233] 20.根据实施方案10至19中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体皮下施用。

[0234] 21.根据实施方案18所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体静脉内施用。

[0235] 22.根据实施方案1至6中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体皮下或真皮内施用于所述受试者。

[0236] 23.根据实施方案22所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以足以在所述受试者中实现治疗效果的剂量皮下或真皮内施用。

[0237] 24.根据实施方案1至23中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周两次、每周一次、两周一次、三周一次或四周一次施用。

[0238] 25.根据实施方案24所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用,持续四周,并且此后两周一次施用。

[0239] 26.根据实施方案25所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体的第一剂量在两天内施用。

[0240] 27.根据实施方案1至26中任一项所述的方法,其中所述胃癌的一个或多个细胞表达EGFR和/或cMet。

[0241] 28.根据实施方案1至27中任一项所述的方法,其中所述受试者已经接受过先前治疗。

[0242] 29.根据实施方案28所述的方法,其中所述先前治疗包括化学疗法、靶向疗法、免疫疗法、手术、放射疗法、化学放射疗法或它们的组合。

[0243] 30.根据实施方案29所述的方法,其中所述化学疗法包括基于氟嘧啶的化学疗法、基于铂的化学疗法、紫杉醇、伊立替康或它们的组合。

[0244] 31.根据实施方案30所述的方法,其中所述氟嘧啶是5-氟尿嘧啶或卡培他滨。

[0245] 32.根据实施方案30所述的方法,其中所述基于铂的化学疗法是顺铂、奥沙利铂、卡铂或奈达铂。

[0246] 33.根据实施方案29所述的方法,其中所述靶向疗法包括抗HER2疗法或抗VEGF/VEGFR疗法。

[0247] 34.根据实施方案33所述的方法,其中所述抗HER2疗法包括曲妥珠单抗。

[0248] 35.根据实施方案34所述的方法,其中所述抗VEGF/VEGFR疗法包括贝伐单抗或雷莫芦单抗。

[0249] 36.根据实施方案1至27中任一项所述的方法,其中所述受试者未接受过治疗。

[0250] 37.根据实施方案1至36中任一项所述的方法,其中所述方法还包括向所述受试者施用至少一种附加治疗剂。

[0251] 38.根据实施方案37所述的方法,其中所述附加治疗剂包括糖皮质素、抗组胺剂、退热剂、H2-拮抗剂、止吐剂、阿片剂或它们的任何组合。

[0252] 39.根据实施方案1至38中任一项所述的方法,其中所述胃癌是晚期或转移性癌症。

[0253] 40.根据实施方案1至39中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

[0254] 41.一种治疗有需要的受试者的食道癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的双特异性抗表皮生长因子受体(EGFR)/肝细胞生长因子受体(c-Met)抗体。

[0255] 42.根据实施方案41所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含特异性结合EGFR的第一结构域和特异性结合c-Met的第二结构域,其中所述第一结构域包含SEQ ID NO:1的重链互补决定区1(HCDR1)、SEQ ID NO:2的HCDR2、SEQ ID NO:3的HCDR3、SEQ ID NO:4的轻链互补决定区1(LCDR1)、SEQ ID NO:5的LCDR2和SEQ ID NO:6的LCDR3,并且其中结合c-Met的所述第二结构域包含SEQ ID NO:7的HCDR1、SEQ ID NO:8的HCDR2、SEQ ID NO:9的HCDR3、SEQ ID NO:10的LCDR1、SEQ ID NO:11的LCDR2和SEQ ID NO:12的LCDR3。

[0256] 43.根据实施方案42所述的方法,其中特异性结合EGFR的所述第一结构域包含SEQ ID NO:13的重链可变区(VH)和SEQ ID NO:14的轻链可变区(VL),并且特异性结合c-Met的所述第二结构域包含SEQ ID NO:15的VH和SEQ ID NO:16的VL。

[0257] 44.根据实施方案42或43所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体是IgG1同种型。

[0258] 45.根据实施方案41至44中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含SEQ ID NO:17的第一重链(HC1)、SEQ ID NO:18的第一轻链(LC1)、SEQ ID NO:19的第二重链(HC2)和SEQ ID NO:20的第二轻链(LC2)。

[0259] 46.根据实施方案41至45中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体包含岩藻糖含量介于约1%至约15%之间的双分枝聚糖结构。

[0260] 47.根据实施方案41至46中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体静脉内或皮下施用于所述受试者。

[0261] 48.根据实施方案47所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以介于约350mg至约2000mg之间的剂量施用。

[0262] 49.根据实施方案48所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以约350mg、700mg、约750mg、约800mg、约850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、2000mg、或2100mg、2200mg、2240mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3360mg或3400mg的剂量施用。

[0263] 50.根据实施方案49所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1050mg的剂量施用。

[0264] 51.根据实施方案49所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1400mg的剂量施用。

[0265] 52.根据实施方案49所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1600mg的剂量施用。

[0266] 53.根据实施方案49所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以1750mg的剂量施用。

[0267] 54.根据实施方案49所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2100mg的剂量施用。

[0268] 55.根据实施方案49所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2240mg的剂量施用。

[0269] 56.根据实施方案49所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以2400mg的剂量施用。

[0270] 57.根据实施方案49所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以3360mg的剂量施用。

[0271] 58.根据实施方案50至55中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体在前4周每周施用,并且此后每2周一次施用。

[0272] 59.根据实施方案56或57所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体在前3周每周施用,并且此后每3周一次施用。

[0273] 60.根据实施方案58所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体静脉内施用。

[0274] 61.根据实施方案59所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体皮下施用。

[0275] 62.根据实施方案50至59中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met

抗体皮下施用。

[0276] 63.根据实施方案41至57中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体皮下或真皮内施用于所述受试者。

[0277] 64.根据实施方案63所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体以足以在所述受试者中实现治疗效果的剂量皮下或真皮内施用。

[0278] 65.根据实施方案41至64中任一项所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周两次、每周一次、两周一次、三周一次或四周一次施用。

[0279] 66.根据实施方案65所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体每周一次施用,持续四周,并且此后两周一次施用。

[0280] 67.根据实施方案66所述的方法,其中所述双特异性抗EGFR/c-Met抗体的第一剂量在两天内施用。

[0281] 68.根据实施方案41至67中任一项所述的方法,其中所述食道癌的一个或多个细胞表达EGFR和/或cMet。

[0282] 69.根据实施方案41至68中任一项所述的方法,其中所述受试者已经接受过先前治疗。

[0283] 70.根据实施方案69所述的方法,其中所述先前治疗包括化学疗法、靶向疗法、免疫疗法、手术、放射疗法、化学放射疗法或它们的组合。

[0284] 71.根据实施方案70所述的方法,其中所述化学疗法包括基于氟嘧啶的化学疗法、基于铂的化学疗法、紫杉醇、伊立替康或它们的组合。

[0285] 72.根据实施方案71所述的方法,其中所述氟嘧啶是5-氟尿嘧啶或卡培他滨。

[0286] 73.根据实施方案71所述的方法,其中所述基于铂的化学疗法是顺铂、奥沙利铂、卡铂或奈达铂。

[0287] 74.根据实施方案70所述的方法,其中所述靶向疗法包括抗HER2疗法或抗VEGF/VEGFR疗法。

[0288] 75.根据实施方案74所述的方法,其中所述抗HER2疗法包括曲妥珠单抗。

[0289] 76.根据实施方案74所述的方法,其中所述抗VEGF/VEGFR疗法包括贝伐单抗或雷莫芦单抗。

[0290] 77.根据实施方案41至68中任一项所述的方法,其中所述受试者未接受过治疗。

[0291] 78.根据实施方案41至77中任一项所述的方法,其中所述方法还包括向所述受试者施用至少一种附加治疗剂。

[0292] 79.根据实施方案78所述的方法,其中所述附加治疗剂是糖皮质素、抗组胺剂、退热剂、H2-拮抗剂、止吐剂、阿片剂或它们的任何组合。

[0293] 80.根据实施方案41至79中任一项所述的方法,其中所述食道癌是晚期或转移性癌症。

[0294] 81.根据实施方案41至80中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

[0295] 实施例

[0296] 提供以下实施例以进一步描述本文所公开的实施方案中的一些。这些实施例旨在说明而非限制本发明所公开的实施方案。

[0297] 实施例1.在患有经先前治疗的晚期或转移性胃癌或食道癌的受试者中的埃万妥

单抗的2期、开放标记研究

[0298] 研究基本原理

[0299] 已知胃癌(GC)和食道癌(EC)表达EGFR和cMet,并且这些蛋白质的表达与预后不良有关。尽管许多靶向EGFR的药剂是许多肿瘤类型的标准护理的一部分,但还没有针对GC或EC的抗EGFR或抗cMet疗法获得批准。作为一种能够接合EGFR受体和cMet受体的胞外结构域的双特异性双抗体,埃万妥单抗具有独特的作用机制,这表明它具有控制EGFR表达和/或cMet表达的GC和EC患者的潜力。已经用EGFR或cMet扩增的GC和EC模型证明了埃万妥单抗针对肿瘤的体外和体内临床前活性(Vijayaraghavan 2020)。此外,埃万妥单抗在NSCLC中的临床经验已显示针对广谱EGFR和cMet畸变的临床益处,包括EGFR蛋白过表达和cMet扩增。

[0300] 本研究旨在评价埃万妥单抗作为单一疗法在GC(包括GEJ癌)和EC患者中的临床活性,这些患者已经接受了至少2种先前的(GC/GEJ参与者)或1种先前的(EC参与者)的标准疗法。2a期队列旨在最初研究埃万妥单抗在具有如通过免疫组织化学(IHC)所评价的EGFR、cMet或两者的记录表达的参与者中的抗肿瘤活性。将具有EGFR、cMet或这两种蛋白质的任何表达水平的大约30名参与者招募到2a期队列中的每一个队列中。然而,基于在胃食道癌中研究抗EGFR和抗cMet抗体的先前经验,招募了至少20名表达IHC 2+或更高的参与者(定义为表达EGFR IHC 2+或更高和/或cMet IHC 2+或更高的参与者)。为达到这一最低入组人数要求,可允许在2a期队列中进行附加招募。此外,将至少10名表达任何水平的cMet蛋白的参与者招募到2a期队列中的每一个队列中,以更好地表征cMet在埃万妥单抗活性中的贡献。如果在2a期队列中显示出活性,则研究没有EGFR和cMet表达的参与者的2a期扩展队列可开放入组。2b期队列基于2a期数据研究埃万妥单抗在选定患者群体中的临床活性。

[0301] 表1:研究程序/评估的活动计划表

[0302]

阶段	筛选 筛选		治疗(28天/周期)									EOT	FU[i]
研究期	预筛选	全面筛选	第1周期					第2周期		第3+周期		最后一剂后30D	Q12W
天	C1D1的-28		1	2	8	15	22	1	15	1	15	--	
访问窗口(天数)			-	-	±1	±1	±1	±1	±1	±3	±3	+7	±14
研究程序 治疗周期的持续时间为28天。除非另有说明,否则在施用研究治疗之前进行临床给药日期间的评估。从第2周期第1天开始:如果剂量中断或漏剂量导致剂量推迟,则相应地推迟采样计划表(疾病评估除外),以确保采样相对于埃万妥单抗剂量施用。在随访阶段,除非参与者死亡、失去随访或撤回同意,否则数据将一直收集到研究结束。													
功效评估													
CT/MRI肿瘤成像[h]		X	第一次评估为6周(+1周),然后相对于第一个剂量,前12个月为每6周(+1周)一次,然后每12周(+1周)一次										
脑成像		X	如临床指示										
生存期和后续抗癌疗法													X

[0303] 缩写:AE=不良事件;C=周期;ctDNA=循环肿瘤DNA;CT=计算机断层扫描;cMet=酪氨酸-蛋白激酶间充质-上皮转变;D=天;ECG=心电图;ECOG=美国东部肿瘤协作组;

EGFR＝表皮生长因子受体;EoT＝治疗结束;FU＝随访;HBV＝乙型肝炎病毒;HCV＝丙型肝炎病毒;HIV＝人免疫缺陷病毒;h＝小时;ICF＝知情同意书;IHC＝免疫组织化学;IV＝静脉内;MRI＝磁共振成像;Q12W＝每12周一次;wk＝周

[0304] 益处-风险评估

[0305] 参与研究的风险

[0306] 在NSCLC患者的1期研究61186372EDI1001中显示了埃万妥单抗单一疗法的安全性和耐受性。埃万妥单抗通常被很好地耐受而不出现任何剂量限制性毒性(DLT)。然而,考虑到可用的临床数据仅限于NSCLC参与者,因此与研究治疗相关的不可预见的安全风险在GC或EC参与者中是可能的。本研究方案包括以下要素以减轻研究参与者的风险:

[0307] • 根据活动计划表(表1)中概述的计划评估,在整个研究中密切监测参与者的安全性(请参阅“安全性评估”部分)。

[0308] • 提供剂量修正指导,以管理在研究期间出现的毒性(请参阅“剂量推迟指导”部分和“剂量修正指导”部分),包括关于输注相关反应(IRR)、皮疹、间质性肺病(ILD)、肝脏检查异常或甲沟炎的具体指导。

[0309] 基于上述数据,埃万妥单抗通常是安全和良好耐受的。

[0310] 参与研究的益处

[0311] 尽管许多靶向EGFR的药剂已经获得批准并且是许多肿瘤类型的标准护理的一部分,但还没有针对GC或EC的抗EGFR或抗cMet疗法获得批准。埃万妥单抗作为用于治疗NSCLC的单一疗法已显示出显著的活性,从而接受了美国FDA和中国药品审评中心的突破性疗法指定,其依据是,在用基于铂的化学疗法进行先前治疗后,在患有EGFR外显子20插入疾病的受试者中总体应答率为41％。与埃万妥单抗的独特作用机制一致,在具有不同EGFR突变的受试者中以及在具有MET扩增和EGFR过表达的受试者中观察到活性。

[0312] 经预计,在晚期GC(包括GEJ癌)或EC参与者中使用埃万妥单抗作为单一药剂的这种治疗性靶向方法可向这些参与者提供益处。

[0313] 参与研究的益处-风险评估

[0314] 考虑到使本研究参与者的风险最小化所采取的措施(请参阅“研究参与的风险”部分),埃万妥单抗的潜在风险通过晚期GC或EC参与者可能获得的预期益处(请参阅“研究参与的益处”部分)得以合理化。

[0315] 表2.目标和终点

[0316]

目标	终点
主要	
• 研究埃万妥单抗在胃癌（GC）和食道癌（EC）参与者中的活性（2a期） • 表征埃万妥单抗在选定GC和EC群体中的初步抗肿瘤活性（2b期）	• 客观应答率，由研究者根据实体瘤应答标准（RECIST）1.1版确定。
次要	
• 评估埃万妥单抗临床益处的附加量度	• 疾病控制率（DCR）、应答持续时间（DoR）、无进展生存期（PFS）和总生存期（OS；仅2b期）。
• 确认埃万妥单抗在患有胃癌或食道癌（EC）的参与者中的安全性	• 在用埃万妥单抗治疗的参与者中由美国国家癌研究所不良事件通用术语标准（NCI-CTCAE）5.0版定义的不良事件
• 评估在多次静脉内剂量施用后埃万妥单抗的药代动力学（PK）和免疫原性	• 血清PK参数包括但不限于最大血清浓度（C_{max}）、达到最大血清浓度的时间（T_{max}）、曲线下面积$(AUC)_{(t1-t2)}$、AUC_{tau}、紧接在下一次研究治疗施用之前的血浆/血清浓度（Ctrough）和累积比；抗埃万妥单抗抗体的发生率
探索性	
• 探索预测对血液和肿瘤组织中埃万妥单抗的临床应答和抗性的生物标志物 • 探索血清PK和药效学（PD）标志物（例如，可溶性EGFR和cMet）之间的关系 • 确定埃万妥单抗是否可以影响抗肿瘤免疫应答或微环境	

[0317] 假说

[0318] 经预计,埃万妥单抗在患有表达任何水平的EGFR、cMET或这两种蛋白质的GC或EC的参与者中显示出抗肿瘤活性。

[0319] 研究设计

[0320] 总体设计

[0321] 这是一项在20岁或以上(或进行研究的司法管辖区内的法定同意年龄)的患有经先前治疗的晚期或无法切除的GC或EC的参与者中的开放标记、多中心、多分支的2期介入研究。将患有胃/GEJ或EC的日本参与者招募到GC队列或EC队列中,这些日本参与者表达不同程度的EGFR、cMet或两者,如通过当地或中心IHC所确定的。如果在2a期队列中显示出活性,则研究没有EGFR和cMet表达的参与者的2a期扩展队列可开放入组。如果在2a期队列中观察到活性,则可以启动相应的2b期GC或EC扩增队列,以基于2a期期间IHC的前瞻性评估,评价埃万妥单抗在选定GC和EC参与者中的抗肿瘤活性(图1)。

[0322] 如果在两个2a期队列中观察到的功效需要在它们各自的2b期队列中完全入组,则在组合的2a期和2b期群体中招募最多约282名参与者。在2a期GC和EC组的每一个组中招募大约30名可评价应答的参与者。然而,基于在胃食道癌中研究抗EGFR和抗cMet抗体的先前经验,招募了至少20名表达IHC 2+或更高的参与者(定义为表达EGFR IHC 2+或更高或cMet IHC 2+或更高的参与者)。此外,将至少10名表达任何水平的cMet蛋白(IHC1+或以上)的参与者招募到每个2a期队列中,以更好地表征cMet在埃万妥单抗活性中的贡献。如果在初始30名可评价的受试者中不满足这些标准,则可允许在2a期队列中进行附加招募,以达到最小入组人数。如果在2a期队列中显示出活性,则研究最多11名没有任何EGFR和cMet表达的

参与者的2a期扩增队列可开放入组。2b期GC扩增或EC扩增队列使用基于2a期结果的生物标志物选择来评价埃万妥单抗在GC和EC患者中的抗肿瘤活性。如果被活化,则在2b期队列的每一个队列中招募大约100名参与者。

[0323] 该研究包括筛选阶段(“筛选阶段(预筛选和全面筛选)”部分)、治疗阶段(“治疗阶段”部分)和随访阶段(“随访阶段(仅适用于2b期)”部分)。

[0324] 筛选阶段(预筛选和全面筛选)

[0325] 在全面筛选期期间,评价参与者是否符合参加研究的资格。参与者在C1D1的28天内完成所有筛选程序。对2a期和2b期的所有参与者收集治疗前活检。如果在28天筛选期内没有完成中心肿瘤IHC结果的报告,则可以将筛选期延长14天。然而,所有其他评估仍然满足相对于C1D1的定时标准或被重复。

[0326] 提供任选的预筛选期,以促进存档的肿瘤活检样品的分子表征。参与者可以在完成前一次疗法之前提交存档样品。

[0327] 治疗阶段

[0328] 参与者的治疗阶段在C1D1开始,并以28天周期继续,直到治疗结束(EOT)访视,即中止研究治疗之后大约30天。本研究在门诊环境中进行。然而,在2a期(包括2a期扩展群组)中允许从C1D1直到C1D8进行医院内观察,以便进行密切监测。研究治疗一直持续到出现有记录的临床或放射学(RECIST 1.1版)疾病进展,或直到参与者满足另一项中止研究治疗的标准。

[0329] 疾病评估尽可能接近治疗开始(基线筛选扫描)进行,在研究治疗的第一个剂量后6周(+1周)进行,然后在前12个月内每6周(+1周)进行一次,然后每12周(+1周)进行一次,直到出现目标放射学疾病进展或撤回同意为止。

[0330] 在治疗阶段期间的每次研究访视时,对参与者进行安全性评价,包括体格检查以及不良事件(AE)、生命体征、伴随药物使用情况和临床实验室参数的评价。在选定的访视时,还抽取参与者的血液样品,用于评估PK和免疫原性参数以及用于生物标志物评价。在C2D15(+1周)从2a期的所有参与者收集C2D15时以及根据活动计划表部分的治疗后活检、循环肿瘤DNA(ctDNA)和生物标志物。

[0331] 随访阶段(仅适用于2b期)

[0332] 在随访阶段,跟进中止研究治疗的参与者的后续疗法、疾病状态(仅当参与者由于除进行性疾病以外的原因而中止治疗时才适用,以确认疾病进展日期)和生存期。该阶段从在最后一剂研究治疗或疾病进展(以先发生者为准)后每12周(±14天)进行一次的EOT就诊评估开始,并且持续到研究结束、死亡、失去随访或撤回参加研究的同意(以先发生者为准)为止。

[0333] 图1中提供了本研究设计的图表。

[0334] 剂量的合理性

[0335] 在1期研究(研究61186372EDI1001)中,埃万妥单抗的耐受性总体良好,耐受高达1750mg的剂量,在剂量递增期间没有报道剂量限制性毒性并且在肺癌参与者中没有鉴定到最大耐受剂量。基于所有的暴露、安全性和功效数据,推荐的2期剂量对于体重<80kg被确定为1050mg并且对于体重≥80kg被确定为1400mg,在28天周期中通过IV输注进行施用:在第1周期中每周一次施用(在第1天至第2天分次给药),然后在后续周期中每2周一次施用。在肺

癌参与者中,推荐的2期剂量在EGFR和cMet的整个给药过程中达到完全可溶性靶标饱和。所观察到的埃万妥单抗的安全性曲线与EGFR和cMet抑制一致,并且大多数治疗后出现的不良事件(TEAE)的严重程度为1级至2级。因此,向GC或EC参与者施用相同的给药方案被认为是适当的。

[0336] 研究人群

[0337] 符合资格的参与者的筛选在施用研究治疗之前的28天内执行。

[0338] 本研究中招募参与者的纳入和排除标准在下文中描述。

[0339] 纳入标准

[0340] 每个潜在参与者满足以下研究招募的所有标准:

[0341] 1.参与者年龄≥20岁(或进行研究的司法管辖区内的法定同意年龄)。

[0342] 2.如通过当地或中心IHC测定(IHC 1+或以上)所确定的,参与者肿瘤表达EGFR、cMet或两者。如果使用当地IHC测试确定资格,则在筛选期期间提交用于IHC分析的去鉴定化病理学报告的副本。2a期扩展队列:如通过当地或中心IHC评估所确定,参与者肿瘤缺乏EGFR和MET的表达。如果使用当地IHC测试确定资格,则在筛选期期间提交用于IHC分析的去鉴定化病理学报告的副本。

[0343] 3.参与者患有经组织学或细胞学确认的胃癌(包括GEJ)或EC,其是局部晚期的、无法切除的或转移性的,并且不符合根治性治疗的资格。

[0344] 仅胃癌或GEJ癌:参与者对至少2种先前的标准护理全身疗法是难治的或不符合资格的。先前疗法包括基于氟嘧啶的和基于铂的化学疗法。具有已知HER2表达的参与者已经接受了HER2靶向疗法作为先前疗法的一部分。在先前辅助或新辅助化学疗法的24周内出现进展的情况下,出于满足资格标准的目的,该疗法被认为是1种先前的全身疗法。

[0345] 仅食道癌:(a)参与者对至少1种先前的全身疗法是难治的或不耐受的。先前疗法包括基于氟嘧啶的和基于铂的化学疗法(包括作为IV期环境给予的化学放射疗法)。(b)出于满足资格标准的目的,在接受根治性切除术的同时接受化学疗法(包括新辅助/辅助疗法和化学放射疗法)的参与者(包括在存在残余肿瘤的情况下接受化学放射疗法并随后进行抢救手术的参与者)被认为接受了1种先前的全身疗法,该参与者的复发在最后一剂化学疗法后的24周内通过成像得到证实。如果先前组合疗法由于AE而中止,然后其中一种药剂继续使用,则这被认为是“先前1种”而不是“先前2种”。剂型(IV施用、口服施用)改变或剂量减少而没有出现进展被认为是“先前1种”而不是“先前2种”。

[0346] 4.根据RECIST 1.1版,参与者患有可测量的疾病。如果仅存在一个可测量病变,如果基线肿瘤评估扫描在活检后≥7天进行,则可以将其用于筛选活检。

[0347] 5.参与者的东部肿瘤学协作组(ECOG)表现状态为0或1(东部肿瘤学协作组(ECOG)表现状态)。

[0348] 6.参与者具有以下充足的器官和骨髓功能,在实验室测试日期前7天内没有红细胞输血和血小板输血史。

[0349] a.血红蛋白≥8g/dL

[0350] b.绝对嗜中性粒细胞计数≥1500/mm^3,在测试日期前10天内不使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。

[0351] c.血小板≥75,000/mm^3

[0352] d.丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)≤3×正常上限(ULN)。如果存在肝转移,则≤5×ULN

[0353] e.总胆红素≤1.5×ULN(如果直接胆红素在正常限度内,则患有吉尔伯特综合征的参与者可以入组)

[0354] f.使用肾脏病饮食改良(MDRD)等式(eGFR参考MDRD公式)计算或测量的肾小球滤过率≥40mL/min

[0355] 7.参与者具有适于活检的肿瘤病变,并且同意接受协议定义的强制性活检。

[0356] 排除标准

[0357] 满足以下标准中的任一种的任何潜在参与者被排除在参与研究中之外。

[0358] 1.参与者患有不受控制的疾病,包括但不限于以下:

[0359] a.糖尿病

[0360] b.持续或活动性细菌感染(包括需要用抗微生物疗法治疗的感染[要求参与者在入组前1周完成抗生素])、有症状的病毒感染或任何其他临床上显著的感染

[0361] c.活动性出血

[0362] d.将限制对研究要求的顺从性的精神疾病/社会情形

[0363] 2.参与者在2周或4个半衰期(以时间较长者为准)内已接受过先前化学疗法、靶向癌症疗法、免疫疗法或用研究性抗癌剂进行的治疗,或者在首次施用研究治疗之前的4周内接受过放射疗法。对于半衰期长的药剂,自最后一剂起的最长所需时间为28天。先前抗癌疗法的毒性应该已消退到基线水平或1级或更低(脱发或放疗后皮肤改变[任何级别]、≤2级周围神经病变和≤2级甲状腺机能减退在激素替代中稳定除外)。

[0364] 3.参与者具有未经治疗的脑转移(具有明确、局部治疗的转移的参与者是符合资格的,该参与者临床稳定、无症状且在第一次施用研究治疗之前至少2周进行皮质类固醇治疗)、尚未用手术或放射进行明确治疗的柔脑膜疾病或脊髓压迫症史。如果在筛选成像中诊断出脑转移,则可以在明确的治疗后重新筛选参与者的资格。

[0365] 4.参与者具有需要类固醇的(非感染性)ILD/肺炎病史,或具有当前的ILD/肺炎,或其中在筛选时无法通过成像来排除疑似ILD/肺炎。可以招募具有完全消退的放射线肺炎史(定义为在招募前3个月放射学稳定,无需任何治疗)的食道癌参与者。

[0366] 5.参与者患有除研究中被治疗的疾病以外的活动性恶性肿瘤(即,在最近12个月内出现进展或需要治疗改变)。仅允许以下例外:

[0367] a.在最近24个月内治疗的被认为完全治愈的非肌肉浸润性膀胱癌。

[0368] b.在最近24个月内治疗的被认为完全治愈的皮肤癌(非黑素瘤或黑素瘤)。

[0369] c.在最近24个月内治疗的被认为完全治愈的非侵入性宫颈癌。

[0370] d.局部前列腺癌(NOMO):

[0371] •Gleason评分为6,在最近24个月内治疗或不治疗且在监视下,

[0372] •Gleason评分为3+4,其在完全研究筛选之前已经治疗超过6个月并且被认为具有非常低的复发风险,

[0373] •或局部前列腺癌的病史和接受雄激素阻断疗法并且被认为具有非常低的复发风险。

[0374] e.乳腺癌:

[0375] • 充分治疗的原位小叶癌或原位导管癌，

[0376] • 或局部乳腺癌的病史和接受抗激素剂并且被认为具有非常低的复发风险。

[0377] f.被认为治愈并且复发风险极小的恶性肿瘤。

[0378] g.仅2a期参与者:如果在入组后至少6个月认为无需进行任何全身治疗,则患有第二种恶性肿瘤的参与者可以入组。

[0379] 6.参与者具有临床上显著的心血管疾病的病史,包括但不限于:

[0380] a.在第一剂研究治疗之间前4周内或在第一剂研究治疗前6个月内诊断出深静脉血栓形成或肺栓塞:心肌梗塞、不稳定型心绞痛、中风、短暂性脑缺血发作、冠状动脉/外周动脉旁路移植术或任何急性冠状动脉综合征。临床上不显著的血栓形成,诸如非阻塞性导管相关凝块,不排除在外。

[0381] b.延长的QTcF间隔>480毫秒或临床上显著的心律失常或电生理疾病(例如,放置植入式心律转复除颤器或心率失控的心房纤颤)。装有心脏起搏器的临床稳定的参与者是符合资格的。

[0382] c.不受控制的(持续的)高血压:收缩压>180mm Hg;舒张压>100mm Hg。

[0383] d.充血性心力衰竭,定义为纽约心脏协会(NYHA)III-IV级或在研究入组的6个月内因充血性心力衰竭(任何NYHA级别)(纽约心脏协会标准)住院治疗。

[0384] e.心包炎/临床上显著的心包积液。

[0385] f.心肌炎。

[0386] 7.已知参与者对埃万妥单抗的赋形剂过敏、超敏感或不耐受。

[0387] 8.参与者在入组前6周内接受过研究治疗(包括研究性疫苗),但第2项排除标准中描述的抗癌疗法除外。

[0388] 9.参与者具有或预计将具有以下中的任一者:

[0389] a.在C1D1之前4周内或未完全恢复就进入体腔的侵入式手术规程。胸部穿刺术(如果需要的话)和基线肿瘤组织样品的经皮活检可在C1D1之前不到4周进行,只要根据研究人员临床判断,参与者在第一剂研究治疗之前已从手术中充分恢复即可。

[0390] b.C1D1开始前3周内的显著创伤性损伤(除非所有伤口在第1天之前完全愈合)

[0391] c.在施用研究性药剂时或最后一剂研究治疗之后6个月内预计进行大手术

[0392] 10.参与者在筛查时具有:

[0393] a.阳性乙型肝炎(乙型肝炎病毒[HBV])表面抗原(HBsAg)。根据当地测试,如果具有通过阳性乙型肝炎核心抗体证明的HBV既往史的参与者在筛选时具有1)阴性HBsAg和2)低于定量下限的HBV DNA(病毒载量),则这些参与者是符合资格的。根据当地测试,如果HBV DNA(病毒载量)低于定量下限,则因近期接种疫苗而具有阳性HBsAg的参与者是符合资格的。

[0394] b.阳性丙型肝炎抗体(抗HCV[丙型肝炎病毒])。具有HCV既往史、已经完成了抗病毒治疗并且随后经当地测试具有低于定量下限的HCV RNA的参与者是符合资格的。

[0395] c.其他具有临床活动性的感染性或非感染性肝病11.已知参与者对人免疫缺陷病毒(HIV)呈阳性,其具有以下各项

[0396] 中的1项或多项:

[0397] a.未接受高度活性抗逆转录病毒疗法(ART)

[0398] b.在筛选开始的6个月内ART具有变化

[0399] c.接受可能干扰研究治疗的ART

[0400] d.在筛选时CD4计数<350

[0401] e.获得性免疫缺陷综合征(AIDS)-定义为在筛选开始的6个月内的机会性感染。不同意开始ART并且接受ART>4周加上在4周时期结束时HIV病毒载量<400个拷贝/mL(以确保ART被耐受并且HIV得到控制)。

[0402] 12.参与者已经接受过先前针对EGFR或cMet的疗法。

[0403] 活性

[0404] 参与者同意从基线直到最后一剂研究治疗期间使用防晒措施(诸如帽子、太阳镜、防护服、防晒剂),限制长时间暴露于自然阳光下,并且避免人工阳光(日光浴床或光疗)。使用皮肤保护因子≥15的广谱防晒剂(含有二氧化钛或氧化锌)。

[0405] 施用的研究治疗

[0406] 在7mL小瓶中以50mg/mL的浓度在含有350mg/小瓶的玻璃小瓶中供应埃万妥单抗,用于本研究。在现场以250mL稀释剂形式制备IV输注。

[0407] 埃万妥单抗的初始剂量基于筛选时参与者的体重:1,050mg(如果体重<80kg)或1,400mg(如果体重≥80kg)。在28天周期中如下施用IV输注形式的埃万妥单抗:

[0408] 第1周期:每周一次(第一剂量分为第1天[350mg]和第2天[如果体重<80kg,则为700mg,或如果体重≥80kg,则为1,050mg])。

[0409] 第2+周期:每个周期的第1天和第15天。

[0410] 埃万妥单抗可以基于体重以更高的剂量在28天周期中以IV输注形式施用:对于体重<80kg为1750mg,对于体重>=80kg为2100mg,具体如下:

[0411] 第1周期:每周一次(第一剂量分为第1天[350mg]和第2天[如果体重<80kg,则为1400mg,或如果体重≥80kg,则为1,750mg])。

[0412] 第2+周期:每个周期的第1天和第15天。

[0413] 使用递增输注速率方案静脉内施用埃万妥单抗。对于所有第1周期剂量,经由外周静脉输注产品;对于从C2D1剂量开始的后续给药,允许经由中心管线输注。

[0414] 根据临床方案施用埃万妥单抗。下文提供了附加指导:

[0415] •在每个周期的第1天,在施用研究治疗之前检查血液学和化学实验室评估的结果。

[0416] •将埃万妥单抗在输注前稀释

[0417] •埃万妥单抗不与其他药剂混合或用其他药剂稀释。

[0418] •埃万妥单抗不作为IV推注或团注施用。

[0419] 在本研究期间可以调整剂量和施用计划表。

[0420] 制备/处理/储存/责任

[0421] 制备/处理/储存

[0422] 所有研究治疗均根据标签上的要求在受控温度下储存。在使用前使埃万妥单抗避光。

[0423] 最小化偏差的措施:随机化和盲法

[0424] 治疗分配

[0425] 随机化程序:在本研究中不使用随机化。将参与者按其符合本研究条件的顺序分配到治疗中。

[0426] 盲化

[0427] 因为这是开放标签研究,所以盲化程序不适用。

[0428] 剂量推迟指导

[0429] 在指示治疗推迟的情况下,可以推迟埃万妥单抗的治疗,直至毒性恢复到允许继续治疗的水平。至少每周对推迟治疗的参与者进行一次评估,以确保施用足够的支持性护理并评估毒性的改善。对于大多数临床上显著的毒性,可以根据下述指南("剂量修改指导"部分)进行剂量暂停和剂量修改。

[0430] 以下部分提供了预防、监测和管理埃万妥单抗所报道的毒性的附加指导。

[0431] 输注相关反应

[0432] 通常在用埃万妥单抗治疗期间,主要在C1D1的第一次暴露时,并且通常在输注的前90分钟内观察到输注相关反应。大多数IRR为1级或2级。本文描述的指南涉及在初始给药期间埃万妥单抗的安全施用。

[0433] 在埃万妥单抗输注期间,定期对参与者进行临床监测(包括输注开始之前的评估)。监测包括心率、血压、体温、呼吸速率和氧饱和度测量。

[0434] 埃万妥单抗输注前和输注后药物

[0435] 埃万妥单抗输注前药物

[0436] 表3中汇总了用于IRR的所需和任选的埃万妥单抗输注前药物。

[0437] 表3.埃万妥单抗输注前药物

[0438]

药物	剂量	施用途径	推荐的输注前给药窗口	周期/天
所需的输注前药物 [a,b]				
糖皮质素	地塞米松(10mg)或 甲泼尼龙(40mg)	IV	45分钟至60分钟	C1D1 C1D2
抗组胺剂	苯海拉明(25mg至50mg) 或等效物	IV	15分钟至30分钟	所有
		口服	30分钟至60分钟	
退热剂	扑热息痛(对乙酰氨基酚650mg至 1,000mg)或等效物	IV	15分钟至30分钟	所有
		口服	30分钟至60分钟	
任选的输注前药物 [a]				
糖皮质素 [c]	地塞米松(10mg) 甲泼尼龙(40mg)	IV	45分钟至60分钟	C1D8 及以后
		口服	60分钟至90分钟	
H_2-拮抗剂	雷尼替丁(50mg)或等效物	IV	15分钟至30分钟	任一个
止吐剂	昂丹司琼(16mg)或等效物 昂丹司琼(8mg)或等效物	IV 口服	15分钟至30分钟 15分钟至30分钟	任一个

[0439] C=周期;D=第X天;IV=静脉内。

[0440] a.如果当地没有本表所列药物,则可根据当地指南使用类似药物和剂量进行替代和施用。

[0441] b.对于禁用所需药物的参与者,可以与他们的研究医师一起探索替代药物。如果替代药物不适于上述意图,则参与者无需服用相应的药物。

[0442] c.从C1D8开始,对于在C1D1或C1D2出现输注相关反应的参与者,如果有临床指示,

[0443] 则可施用任选的给药前类固醇。

[0444] 埃万妥单抗输注后药物

[0445] 如表4中所述,如果有临床指示,则可开出任选的埃万妥单抗输注后药物并在输注后持续长达48小时。

[0446] 表4.埃万妥单抗输注后药物

[0447]

药物	剂量	施用途径	施用说明	周期/天
任选的输注后药物[a]				
糖皮质素	地塞米松（10mg）或能与之相比的皮质类固醇	IV或口服	如临床指示	任一个
抗组胺剂	苯海拉明（25mg至50mg）或等效物	IV或口服	如临床指示	任一个
退热剂	扑热息痛（对乙酰氨基酚）（650mg至1,000mg）	IV或口服	如临床指示	任一个
阿片剂	哌替啶（25mg至100mg）	IV或口服	如临床指示	任一个
止吐剂	昂丹司琼（8mg至16mg）或等效物;长效或短效药剂	IV	如临床指示	任一个
	昂丹司琼（8mg）或等效物长效或短效药剂	口服		

[0448] IV=静脉内。

[0449] a.任选的药物可根据临床指示预防性使用。如果当地没有本表所列药物,则可根据当地指南使用类似药物和剂量进行替代和施用

[0450] 禁止或限制的药物和疗法

[0451] 在研究期间不得使用以下伴随药物和疗法。

[0452] • 任何化学疗法、全身抗癌疗法或实验性疗法(除研究治疗以外)。如排除5中指定的激素治疗是允许的。

[0453] • 在放射学进展之前对正在评估肿瘤应答的肿瘤病变进行放射疗法

[0454] • 禁止使用活疫苗或活减毒疫苗

[0455] • 由于可能存在与EGFR抑制剂相关的低镁血症,因此尽可能避免可能降低血清镁的伴随药物。

[0456] 研究评估和程序

[0457] 概述

[0458] “活动计划表”部分汇总了适用于本研究的测量的频率和定时。

[0459] 为研究收集的总血量为大约25mL(筛选)、105mL(第1周期)、75mL(第2周期)和30mL(对于第3周期之后的每个周期和EOT)。

[0460] 出于安全原因或样本的技术问题,可能会采取重复或非计划的样本。

[0461] 功效和免疫原性评估

[0462] 疾病评估

[0463] 如活动计划表(表1)中所述进行疾病评估,无论是否有任何剂量修改。如果有临床指示,则允许更频繁的放射学评估。

[0464] 用IV造影剂对胸部(包括锁骨上区域)、腹部、骨盆和任何其他疾病位置(如果有临床指示)进行计算机断层扫描。无法用IV造影剂进行CT扫描(例如,由于过敏或肾功能不全)的参与者可以在基线处和研究期间用IV造影剂进行胸部的非造影CT以及腹部和骨盆的MRI。在基线处和整个研究过程中使用相同的方法进行疾病评估,以表征每个鉴定和报告的病变,从而记录疾病状态。可以基于当地护理标准和RECIST 1.1版指南使用除CT或MRI以外的技术。

[0465] 基线疾病评估尽可能接近治疗开始进行,但不超过第一剂量前28天。后续评估在开始研究治疗施用后6周(+1周)进行,然后在前12个月内每6周(+1周)进行一次,然后每12周(+1周)进行一次,直到出现目标放射学疾病进展为止。每次疾病评估的定时均相对于研究治疗施用的第一剂量,而不考虑剂量修改,并且持续到出现疾病进展为止。疑似有新疾病的任何其他部位也被成像。

[0466] 如果参与者实现部分应答(PR)或完全应答(CR),则在进入PR或CR的4周而不是预定义的6周之后(但接近4周)确认该应答。

[0467] 如果不清楚进展是否已经发生,特别是对非靶病变的应答或新病变的出现,则继续治疗直至下一个计划的评估(或更早,如果有临床指示)并重新评估参与者的状态。如果重复扫描确认了进展,则宣布初始扫描的日期为进展日期。为了在非靶病变的基础上实现"明确进展",非靶病变中必须存在总体显著的恶化,使得即使在靶病变中存在病情稳定或PR的情况下,总体肿瘤负荷也已经增加到足以值得中止疗法的地步。1个或多个非靶病变的大小的适度"增大"通常不足以符合明确进展的条件。如果将症状恶化(基于健康状态的总体恶化)记录为用于确定疾病进展的基础,则指定用于进行该确定的临床发现。即使在因症状恶化而中止治疗后,但在可能的情况下,也应在后续疗法之前记录放射学进展。对于因毒性或除目标进行性疾病以外的原因而中止研究治疗的参与者,按照计划表继续进行肿瘤评估,直至记录到放射学进行性疾病为止。

[0468] 在筛选时对参与者进行脑MRI扫描(如果禁用MRI,则也可以使用具有造影剂的CT扫描来确定脑病变的存在),以鉴定任何未经治疗的脑转移(排除标准#3)。无论先前是否有脑转移史,在每次后续疾病评估中都不需要进行脑扫描,并且如果有临床指示,则根据当地指南和惯例进行脑扫描。

[0469] 如果参与者正在获得临床益处,并且批准在有记录的疾病进展之后进行治疗,则按计划继续进行疾病评估,并对每次疾病评估后的临床益处进行检查。

[0470] 安全性评估

[0471] 跟进在研究结束/提前退出时任何临床上显著的异常持续,直到解决或达到临床稳定条件为止。

[0472] 研究包括根据"活动计划表"部分中提供的时间点对安全性和耐受性进行的以下评价。

[0473] 体格检查

[0474] 筛选体格检查至少包括参与者的身高、体重和一般外观,以及皮肤、耳、鼻、喉、肺、心脏、腹部、肢体、肌肉骨骼系统、淋巴系统和神经系统的检查。在每个周期的第1天,根据指示对所涉及的器官和其他身体系统进行定向体格检查,并使用校准后的量表获得参与者的体重。

[0475] 生命体征

[0476] 生命体征测量包括如活动计划表(表1)中所示的以下评估:

[0477] • 体温

[0478] • 心率

[0479] • 呼吸速率

[0480] • 氧饱和度

[0481] • 血压

[0482] 使用全自动化装置在坐位评估血压和心率测量值。只有当自动化装置不可用时，才使用手动技术。

[0483] 在安静的环境中不受干扰(例如,电视、手机)地休息至少5分钟后才进行血压和心率测量。

[0484] 心电图

[0485] 在筛选时收集当地进行的一式三份心电图(ECG),以确定资格。在ECG的收集期间,参与者处于安静的环境中,不受干扰(例如,电视、手机)。参与者在ECG采集之前以仰卧体位休息至少5分钟,并且避免说话或移动手臂或腿。如果血液采样或生命体征测量的时间安排与ECG记录的时间点相同,则按以下顺序执行程序:ECG、生命体征、血液抽取。

[0486] 尽可能接近地连续获得三个单独的ECG描记线,但间隔大约2分钟。检查ECG(包括ECG形态)用于即时管理。

[0487] 使用弗里德里西亚公式计算QTcF:QTcF＝QT/(RR)^0.33。

[0488] ECOG体能状态

[0489] 在筛选阶段期间对东部肿瘤学协作组表现状态评分进行评价,以确定资格。

[0490] 临床安全性实验室评估

[0491] 在当地进行临床实验室评估。如表5所示进行临床实验室测试。

[0492] 表5.临床实验室评估

[0493]

实验室评估	参数	
血液学	血红蛋白血小板计数	绝对中性粒细胞计数 差示白细胞（WBC）绝对计数
临床化学	碱性磷酸酶肌酸酐 天冬氨酸转氨酶丙氨酸转氨酶γ-谷氨酰转移酶胆红素（总、直接、间接）乳酸脱氢酶白蛋白	总蛋白血尿素氮镁磷钠 钾钙
凝血（仅筛选）	凝血酶原时间（以秒计）活化的部分促凝血酶原激酶时间	国际归一化比率
尿液分析（筛选）	试纸 比重 pH 葡萄糖 蛋白质 血液 酮 胆红素 尿胆素原 亚硝酸盐 白细胞酯酶	沉淀物（如果试纸结果异常） 红细胞 WBC 上皮细胞 晶体 管型 细菌
血清学	抗人免疫缺陷病毒（抗HIV）抗体 乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎表面抗体（HBsAb）和乙型肝炎核心抗体（HBcAb） （具有乙型肝炎病毒（HBV）病史的参与者还需要进行HBV DNA定量。） 抗丙型肝炎病毒（抗HCV）抗体 （具有HCV病史的参与者需要进行HCV RNA定量。）	

[0494] 如参与者的总体临床状况或需要更频繁监测的异常所指示的,可以进行更频繁的临床实验室测试。

[0495] 药代动力学

[0496] 使用血液样品来评价埃万妥单抗的PK。为PK收集的血清可另外用于评估解决在研究期期间或之后出现的问题的安全性或功效方面。评价

[0497] 收集血液样品用于测量PK分析的血清埃万妥单抗。埃万妥单抗的PK曲线基于从2a期每种癌类型的至少10名参与者收集的第一次和第五次剂量施用前后的时间点获得的血清浓度数据。在输注开始之前和输注结束之后,在2a期和2b期中的参与者的所有其他剂量施用之后,还从所有参与者获得血液样品用于稀疏PK。分析程序

[0498] 药代动力学:使用经验证的、特异性的和敏感的酶联免疫吸附测定(ELISA)方法分析血清样品,以确定埃万妥单抗的浓度。

[0499] 此外,还可储存血清PK样品,以便将来分析其他共同施用的治疗。

[0500] 药代动力学参数和评估

[0501] 主要PK终点包括但不限于最大血清浓度(C_{max})、T_{max}、AUC($_{t1-t2}$)(例如,$AUC_{第1天至8天}$)、AUC_{tau}、紧接在下一次研究治疗施用之前的血浆/血清浓度($C_{谷}$)、$t_{1/2}$、CL、稳态分布体积(V_{SS})和累积比。可进行群体PK建模,以评估内在因素和外在因素对埃万妥单抗的PK的潜在影响。

[0502] 生物标记

[0503] 使用所收集的肿瘤组织样品通过集中进行的IHC测定评价EGFR和cMET蛋白表达的肿瘤表面水平,以确定患者的资格,但也可以提交先前进行的当地IHC结果的记录,用于证明进行研究的资格的目的。然而,所有统计学和生物标志物分析利用集中进行的IHC测定的结果,这些结果基于EGFR或cMet的最高染色将患者分类为0、1+、2+或3+。还可以通过肿瘤下一代测序对筛选时收集的肿瘤组织进行分析,以评价分子改变并跟踪对治疗的应答。还可以通过IHC和下一代测序对治疗后和进展后收集的肿瘤样品进行分析,以跟踪对埃万妥单抗的应答。组织也可用于确定与GC/EC相关的生物标志物和/或进行分析以确认ctDNA结果。

[0504] 对来自所有参与者的筛选血液样品进行ctDNA分析,以评价EGFR、cMet和其他关键癌基因的治疗前突变状态,从而表征肿瘤。在研究期间收集附加血液样品,并且可以对其进行ctDNA评价,以评估随时间推移观察到的基因改变的水平或类型的变化,并监测对埃万妥单抗的抗性的潜在标志物的出现。

[0505] 还在各时间点收集血液样品,并可进行与疾病生物学相关的循环因子(例如,肝细胞生长因子)分析。

[0506] 还在选定的时间点从每种癌类型的至少10名参与者收集血液样品,以分析在暴露于埃万妥单抗之前和之后取得的样品中的PD标志物(例如,可溶性EGFR和cMet),以探索在整个给药期间是否达到完全可溶性靶标饱和。

[0507] 为了提供活检组织样品,需要福尔马林固定、石蜡包埋(FFPE)的组织样品,并进行与癌症相关的生物标志物(DNA、RNA和/或蛋白质)评价。

[0508] 免疫原性评估

[0509] 收集血清样品,用于评价埃万妥单抗的免疫原性(埃万妥单抗的抗药物抗体)。使用经验证的免疫测定方法进行针对埃万妥单抗的抗体的检测和表征。

[0510] 筛选血清样品中结合至埃万妥单抗的抗体,并从阳性样品中确定血清滴度。可进一步表征和/或评价抗体中和研究治疗的活性的能力。还对收集用于免疫应答分析的所有样品进行埃万妥单抗血清浓度评价,以确保对免疫原性数据的适当判读。可进行其他免疫原性分析以进一步表征任何所产生的免疫应答。

[0511] 统计学考虑

[0512] 下面概述了用于分析疗效和安全性数据的统计方法的一般描述。

[0513] 统计假设

[0514] 没有计划在2a期测试任何假设。

[0515] 2b期的统计假设是,埃万妥单抗单一疗法在患有GC或EC的患者(基于EGFR、cMET或两者的表达进行选择)中导致高于15%的客观应答率(ORR)(即,$H_0 \leq 15\%$对比$H_a > 15\%$)。这一阈值基于对已获批的3L GC方案的历史研究(11.2%至13.6%)和所报道的已获批的2L EC方案的功效(大约15%)。

[0516] 样品量确定

[0517] 在2a期,将大约30名具有表达EGFR、cMet或两者的肿瘤(如通过中心IHC所确定)的可评价应答的参与者招募到GC和EC队列中。招募二十名参与者进行IHC 2+/3+,假定亚群的ORR为30%,则有大约90%的概率观察到后验概率(ORR>22.5%%)≥40%(与ORR≥20%相似)。通过招募10名IHC 1+的参与者,观察到后验概率(ORR>22.5%%)≥40%的概率是80%。每个2a期扩展队列最多可招募11名参与者。如果在2a期扩展队列中的每一个队列中

的前6名无效性参与者中未观察到应答或6周或更长时间的病情稳定,则停止入组。如果在2a期扩展队列中的每一个队列中观察到2个或更多个应答,则可以招募附加的参与者用于进一步表征。

[0518] 在2b期队列中,在GC和EC扩增队列中的每一个队列中招募大约100名参与者。符合资格的参与者是基于2a期部分的结果决定的。假定埃万妥单抗的总ORR为30%,使用α=0.05的2侧z检验,2b期部分中的100名参与者提供大约90%的幂来拒绝零假设,即15% ORR。

[0519] 分析集的群体

[0520] 为了分析的目的,定义以下群体:

[0521] (1)所有接受治疗的群体:接受至少1剂研究治疗的所有参与者;

[0522] (2)可评价应答的群体:满足以下标准的所有参与者:

[0523] • 接受至少1剂研究治疗;

[0524] • 至少2次基线后功效疾病评估,或由于任何原因中止治疗,或在第二次基线后疾病评估之前出现疾病进展/死亡;

[0525] (3)安全性群体:接受至少1剂研究治疗的所有参与者;

[0526] (4)药代动力学群体:接受至少1剂研究治疗并且具有至少1个可评价的基线后测量值的所有参与者;

[0527] (5)免疫原性群体:接受至少1剂研究治疗并且具有至少1个可评价的基线后测量值的所有参与者。

[0528] 一般考虑因素

[0529] 使用参与者的数量(n)、平均值、标准差(SD)、中位数、最小值和最大值汇总所有连续变量。用数字和百分比汇总离散变量。使用Kaplan-Meier乘积极限法估计事件发生时间变量,包括中值生存时间。除非另有说明,否则各期和各组分别进行分析。

[0530] 对可评价应答的群体进行ORR和疾病控制率(DCR)的分析。对所有接受治疗的群体进行其他功效分析。将中心IHC数据用于统计分析目的。

[0531] 在2a期部分结束时,检查结果并确定哪些亚群包含在2b期部分中。

[0532] 主要终点

[0533] 客观应答率。主要估计目标:

[0534] • 群体:患有表达EGFR和/或MET的GC或EC的参与者

[0535] • 变量:总体应答;CR或PR

[0536] • 研究药物:埃万妥单抗单一疗法

[0537] • 并发性事件:后续抗癌疗法。治疗期间政策:不包括在该并发性事件之后的应答。

[0538] • 总结:ORR

[0539] 主要的功效量度是ORR。客观应答率被定义为实现CR或PR的参与者的比例,由研究者使用RECIST 1.1版进行评估所确定。对研究者评估的ORR的确认可以在2b期中通过IRC进行。

[0540] 对于2a期部分,没有正式的假设检验。描述性地计算可评价应答的群体的ORR。

[0541] 对于2b期部分,使用具有正常近似的z检验来比较ORR与15%。通过封闭测试程序

和加权统计来控制在中期分析(参见“中期分析”部分)时由亚群选择引起的多重性。还计算了ORR及其95％置信区间(CI)。

[0542] 次要终点

[0543] 疾病控制率:疾病控制率被定义为如RECIST 1.1版所定义的实现完全或部分应答或病情稳定至少6周的参与者的百分比。还用Clopper-Pearson方法计算DCR及其95％ CI。

[0544] 应答持续时间:应答持续时间(DoR)被定义为从首次记录到应答(CR或PR)的日期到记录到进展或死亡的日期的时间,以先发生者为准。应答的结束时间将与用于PFS终点的因任何原因导致的进展或死亡的日期一致。如果参与者在应答之后没有出现进展,则他/她的应答持续时间使用PFS审查时间。给出了Kaplan-Meier图和具有95％置信区间的中值DoR(根据Kaplan-Meier估计值计算)。对研究者评估的DoR的确认可以在2b期中通过IRC进行。

[0545] 无进展生存期:无进展生存期被定义为基于使用RECIST 1.1版的研究者评估,从第一剂量直至出现目标疾病进展或死亡(在无疾病进展的情况下由任何原因导致)的日期的时间,以先发生者为准。在分析时未出现进展或未死亡的参与者在最新评估日期时根据他们最后一次可评价的RECIST 1.1版评估进行审查。使用与分析DoR相同的方法分析PFS。

[0546] 总生存期:总生存期被定义为从第一剂量的日期到因任何原因导致死亡的日期的时间。基于已知参与者存活的最后记录日期,对在分析时未知已经死亡的任何参与者进行审查。使用与分析DoR相同的方法分析OS。

[0547] 其他分析

[0548] 药代动力学分析

[0549] PK分析使用PK群体。在平均值、SD、中值和随时间变化的范围(视情况而定)的表中汇总每种癌类型和总群体的血清埃万妥单抗浓度。估计个体的PK参数,并计算每种癌类型和总群体的描述性统计学。

[0550] 如果参与者的数据不允许准确评估PK(例如,研究治疗的施用不完全;给药和取样时间的信息遗失;浓度数据不足以用于PK参数计算),则受试者将被排除在PK分析之外。

[0551] 药代动力学/药效动力学分析

[0552] 如果数据允许,则可以探索埃万妥单抗暴露与关键功效和安全参数之间的暴露-应答关系。此外,可以使用暴露-应答模型来表征这种关系。

[0553] 免疫原性分析

[0554] 针对免疫原性群体汇总抗埃万妥单抗抗体的发生率。

[0555] 筛选血清样品中结合至抗埃万妥单抗的抗体,并报告经确认的阳性样品的数量。可以进行其他分析以进一步表征埃万妥单抗的免疫原性。

[0556] 药效动力学和生物标志物分析

[0557] 生物标志物分析使用生物标志物群体。计划进行分析以探索PD和其他生物标志物,该生物标志物可指示药物的作用机制或预测功效以及对埃万妥单抗的潜在抗性机制。

[0558] 使用适于每个终点的统计学方法(例如,方差分析、分类或生存模型)评估生物标志物阳性与临床应答或事件发生时间终点的关联。进行基线生物标志物表达水平与临床应答或相关事件发生时间终点的相关性,以鉴定响应性(或抗性)亚组。

[0559] 还可以在研究期间收集的血液和组织样品中评估与GC/EC相关的附加生物标志物(DNA、RNA和/或蛋白),以更好地理解疾病和对埃万妥单抗的应答或抗性机制。

[0560] 期中分析

[0561] 在2b期,在50名参与者接受第一次输注后大约12周,在GC组和EC组的每一个组中计划中期无效性分析。中期无效性分析基于在2a期结束时选择且在2b期开始之前预先指定的每个亚群(例如,IHC 2+/3+和IHC 1+)的最佳应答率。如果后验概率(ORR>22.5%)<40%,则可因无效性而终止每个亚群的招募。

[0562] 结果:

[0563] 2a期胃癌(GC)和食道癌(EC)队列中的参与者以28天周期接受基于体重的剂量的埃万妥单抗的静脉内(IV)输注。体重小于(<)80千克(kg)的参与者接受1,050毫克(mg)埃万妥单抗的IV输注,并且体重大于或等于(≥)80kg的参与者接受1,400mg埃万妥单抗的IV输注,在第1周期中每周一次进行,然后在后续周期中每2周一次(在每个周期的第1天和第15天)进行。招募状态示于表6中。人口统计学和疾病特征示于表7中。治疗后出现的不良事件(TEAE)的总体安全性总结示于表8中。3级以上的TEAE示于表9中。

[0564] 表6.招募状态

[0565]

	胃癌	食道癌
所有接受治疗的患者	29	30
IHC 结果	IHC≥2: 20, IHC 1: 5, NA: 4	IHC≥2: 27, IHC 1: 1, NA: 2
进行中的受试者	0	2 (6.7%)
中断研究治疗	29 (100%)	28 (93.3%)
中断的原因		
疾病进展	24 (82.8%)	22 (73.3%)
不良事件	1 (3.4%)	2 (6.7%)
拒绝进一步研究治疗的受试者	3 (10.3%)	2 (6.7%)
医师决定	0	1 (3.3%)
死亡	1 (3.4%)	0
其他	0	1 (3.3%)

[0566] 表7.人口统计学和疾病特征

[0567]

	胃癌 N=29	食道癌 N=30
中值年龄, 岁	66.0	60.0
男性/女性	24 (82.8%) /5 (17.2%)	24 (80.0%) /6 (20.0%)
组织学		
腺癌	29 (100%)	1 (3.3%)
鳞状细胞癌	0	29 (96.7%)
其他	0	0
疾病的位置		
淋巴结	26 (89.7%)	26 (86.7%)
肝脏	16 (55.2%)	11 (36.7%)
脑	0	0
骨	1 (3.4%)	2 (6.7%)
腹膜	10 (34.5%)	2 (6.7%)
肺	6 (20.7%)	15 (50.0%)

[0568]

肾上腺	2（6.9%）	0
其他	3（10.39%）	5（16.7%）
先前的中值数量（范围）	3.0（2-6）	3.0（1-9）
基于铂的化学疗法	29（100%）	30（100%）
氟嘧啶	29（100%）	30（100%）
免疫检查点抑制剂	21（72.4%）	25（83.3%）
HER2靶向疗法	7（24.1%）	1（3.3%）

[0569] 表8.TEAE的总体安全性总结

[0570]

	胃	食道
所有接受治疗的群体（安全性分析集）	29	30
发生1个或多个以下事件的受试者:		
AE	29（100.0%）	30（100.0%）
相关AE	27（93.1%）	29（96.7%）
SAE	9（31.0%）	7（23.3%）
相关SAE	0	2（6.7%）
致死的AE	3（10.3%）	1（3.3%）
致死的相关AE	0	1（3.3%）
导致研究药剂中止的AE	1（3.4%）	1（3.3%）
导致研究药剂中止的相关AE	1（3.4%）	1（3.3%）
导致研究治疗中断的AE	15（51.7%）	18（60.0%）
导致研究治疗中断的相关AE	15（51.7%）	15（50.0%）
导致剂量减少的AE	2（6.9%）	4（13.3%）
导致剂量减少的相关AE	2（6.9%）	4（13.3%）
导致剂量推迟的AE	0	2（6.7%）
导致剂量推迟的相关AE	0	1（3.3%）

[0571] 表9.≥3级的相关TEAE

[0572]

	胃	食道
具有1个或多个≥3级的相关AE的受试者:	2（6.9%）	4（13.3%）
首选术语		
低白蛋白血症	2（6.9%）	2（6.7%）
中性粒细胞减少症	0	1（3.3%）
间质性肺病	0	1（3.3%）

[0573] 观察到的输注相关反应(IRR)的发生率与其他埃万妥单抗单一疗法研究相似。胃队列中低白蛋白血症的发生率略高于食道队列中低白蛋白血症的发生率：

[0574] 胃(n＝29)：所有级别：12(41.4%)，≥等级3：3(10.3%)

[0575] 食道(n＝30)：所有级别：10(33.3%)，≥等级3：3(10.0%)

[0576] 接着，评价对治疗的应答。“所有接受治疗的”患者群体是接受至少1剂研究治疗的患者。“可评价应答的”患者群体是这样的患者，其(1)接受至少1剂研究治疗，(2)满足研究的所有资格标准，和(3)具有基线和至少1次基线后功效疾病评估，或由于在第一次基线后疾病评估之前的疾病进展而具有疾病进展/死亡。表10示出了在可评价应答的群体中，基于RECIST 1.1版标准按预筛选IHC评分(中心)的客观应答率的总结。表11示出了在所有接受

治疗的群体中,基于RECIST 1.1版标准按预筛选IHC评分(中心)的客观应答率的总结。

[0577] 表10.基于RECIST1.1版标准按预筛选IHC评分(中心)的客观应答率的总结-研究者判断(可评价应答的群体)

[0578]

	胃癌						食道癌					
	IHC 分数						IHC 分数					
	3+	2+	1+	0	NA	总计	3+	2+	1+	0	NA	总计
分析集: 可评价应答的	9	11	4	0	0	24	17	10	1	0	0	28
最佳总体反应												
N	9	11	4	0	0	24	17	10	1	0	0	28
完全应答(CR)	0	0	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0
部分应答(PR)	1 (11.1%)	0	0	-	-	1 (4.2%)	2 (11.8%)	1 (10.0%)	0	-	-	3 (10.7%)
病情稳定(SD)[a]	3 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	-	-	5 (20.8%)	9 (52.9%)	6 (60.0%)	1 (100.0%)	-	-	16 (57.1%)
疾病进展(PD)	5 (55.6%)	9 (81.8%)	2 (50.0%)	-	-	16 (66.7%)	6 (35.3%)	3 (30.0%)	0	-	-	9 (32.1%)
不可评价的(NE)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	-	-	2 (8.3%)	0	0	0	-	-	0
客观缓解率(CR + PR)	1 (11.1%)	0	0	-	-	1 (4.2%)	2 (11.8%)	1 (10.0%)	0	-	-	3 (10.7%)
95% CI[b]	(0.3%, 48.2%)	(0.0%, 28.5%)	(0.0%, 60.2%)	-	-	(0.1%, 21.1%)	(1.5%, 36.4%)	(0.3%, 44.5%)	(0.0%, 97.5%)	-	-	(2.3%, 28.2%)

[0579]

后验概率 (ORR > 22.5%)[c]	0.305	0.047	0.280	-	-	0.014	0.195	0.254	0.601	-	-	0.082
疾病控制率(CR + PR + SD)	4 (44.4%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	-	-	6 (25.0%)	11 (64.7%)	7 (70.0%)	1 (100.0%)	-	-	19 (67.9%)
95% CI[b]	(13.7%, 78.8%)	(0.2%, 41.3%)	(0.6%, 80.6%)	-	-	(9.8%, 46.7%)	(38.3%, 85.8%)	(34.8%, 93.3%)	(2.5%, 100.0%)	-	-	(47.6%, 84.1%)

[0580] 关键字:CI=置信区间

[0581] [a]对于有资格作为病情稳定的应答,随访测量必须在第一剂研究药剂后≥6周的最小间隔内满足病情稳定标准至少一次。

[0582] [b]使用精确的Clopper-Pearson 95% CI。

[0583] [c]基于β分布计算后验概率(ORR>22.5%)。

[0584] 注:PR或CR的应答必须通过自初始观察起≥4周的重复评估来证实。

[0585] 注:IHC评分被定义为EGFR或cMet的最高染色。

[0586] 表11.基于RECIST 1.1版标准按预筛选IHC评分(中心)的客观应答率的总结-研究

者判断;(所有接受治疗的群体)

[0587]

	胃癌						食道癌					
	IHC 分数						IHC 分数					
	3+	2+	1+	0	NA	总计	3+	2+	1+	0	NA	总计
分析集: 所有接受治疗的	9	11	5	0	4	29	17	10	1	0	2	30
最佳总体反应												
N	9	11	5	0	4	29	17	10	1	0	2	30
完全应答(CR)	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-	0	0
部分应答(PR)	1 (11.1%)	0	0	-	0	1 (3.4%)	2 (11.8%)	1 (10.0%)	0	-	0	3 (10.0%)
病情稳定(SD)[a]	3 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (20.0%)	-	1 (25.0%)	6 (20.7%)	9 (52.9%)	6 (60.0%)	1 (100.0%)	-	2 (100.0%)	18 (60.0%)
疾病进展(PD)	5 (55.6%)	9 (81.8%)	2 (40.0%)	-	3 (75.0%)	19 (65.5%)	6 (35.3%)	3 (30.0%)	0	-	0	9 (30.0%)
不可评价的(NE)	0	1 (9.1%)	2 (40.0%)	-	0	3 (10.3%)	0	0	0	-	0	0
客观缓解率(CR+PR)	1 (11.1%)	0	0	-	0	1 (3.4%)	2 (11.8%)	1 (10.0%)	0	-	0	3 (10.0%)
95% CI[b]	(0.3%, 48.2%)	(0.0%, 28.5%)	(0.0%, 52.2%)	-	(0.0%, 60.2%)	(0.1%, 17.8%)	(1.5%, 36.4%)	(0.3%, 44.5%)	(0.0%, 97.5%)	-	(0.0%, 84.2%)	(2.1%, 26.5%)
后验概率(ORR >22.5%)[c]	0.305	0.047	0.217	-	0.280	0.005	0.195	0.254	0.601	-	0.465	0.059
疾病控制率(CR+PR+SD)	4 (44.4%)	1 (9.1%)	1 (20.0%)	-	1 (25.0%)	7 (24.1%)	11 (64.7%)	7 (70.0%)	1 (100.0%)	-	2 (100.0%)	21 (70.0%)
95% CI[b]	(13.7%, 78.8%)	(0.2%, 41.3%)	(0.5%, 71.6%)	-	(0.6%, 80.6%)	(10.3%, 43.5%)	(38.3%, 85.8%)	(34.8%, 93.3%)	(2.5%, 100.0%)	-	(15.8%, 100.0%)	(50.6%, 85.3%)

[0588]

[0589] 关键字:CI=置信区间

[0590] a对于有资格作为病情稳定的应答,随访测量必须在第一剂研究药剂后≥6周的最小间隔内满足病情稳定标准至少一次。

[0591] b使用精确的Clopper-Pearson 95% CI。

[0592] c基于β分布计算后验概率(ORR>22.5%)。

[0593] 注:PR或CR的应答必须通过自初始观察起≥4周的重复评估来证实。

[0594] 注:IHC评分被定义为EGFR或cMet的最高染色。

[0595] 在可评价应答的群体中胃癌患者的总体应答示于图6中。在所有接受治疗的群体中胃癌患者的总体应答示于图7中。在可评价应答的群体中食道癌患者的总体应答示于图8中。在所有接受治疗的群体中食道癌患者的总体应答示于图9中。

[0596] 综上所述,胃癌/食道癌队列中的安全性曲线与其他埃万妥单抗单一疗法研究的报道经验一致。在24名可评价应答的患者中,胃癌队列具有1名部分应答患者、5名病情稳定

患者(疾病控制率(DCR):25.0%)。在28名可评价应答的患者中,食道癌队列具有3名部分应答患者和16名病情稳定患者(DCR:67.9%)。

[0597] 在3名患有食道癌的患者中评价了较高剂量的1,750mg埃万妥单抗。所有3名参与者的体重均小于(<)80千克(kg),并且在第1周期中每周一次接受1,750mg埃万妥单抗的IV输注(将第1剂量在第1天和第2天分为350mg和1400mg),然后在后续周期中每2周一次(在每个周期的第1天和第15天)接受输注。表12示出了用1,750mg埃万妥单抗治疗的患者的人口统计学数据和疾病特征。表13示出了用1,750mg埃万妥单抗治疗的患者中TEAE的总体安全性总结。在1,750mg埃万妥单抗群体中没有观察到3级或更高的TEAE。

[0598] 表12.人口统计学和疾病特征

[0599]

	食道癌 N=3
中值年龄，岁	60.0
男性/女性	3（100%）/0
组织学	
腺癌	0
鳞状细胞癌	2（66.7%）
其他	1（33.3%）
疾病的位置	
淋巴结	3（100%）
肝脏	1（33.3%）
脑	1（33.3%）
骨	0
腹膜	0
肺	1（33.3%）
肾上腺	1（33.3%）

[0600]

其他	1（33.3%）
先前的中值数量（范围）	5.0（3-5）
基于铂的化学疗法	3（100%）
氟嘧啶	3（100%）
免疫检查点抑制剂	3（100%）
HER2靶向疗法	0

[0601] 表13.TEAE的总体安全性总结。

[0602]

	经1750mg埃万妥单抗治疗的患者
所有接受治疗的群体(安全性分析集)	3
发生1个或多个以下事件的受试者：	
AE	3(100.0%)
相关AE	3(100.0%)
SAE	0
相关SAE	0

致死的AE	0
致死的相关AE	0
导致研究药剂中止的AE	0
导致研究药剂中止的相关AE	0
导致研究治疗中断的AE	2(66.7%)
导致研究治疗中断的相关AE	1(33.3%)
导致剂量减少的AE	0
导致剂量减少的相关AE	0
导致剂量推迟的AE	0
导致剂量推迟的相关AE	0

[0603] 在用1750mg埃万妥单抗治疗的3名患者中评价功效。一名患者病情稳定,一名患者具有部分应答,并且一名患者具有进行性疾病。图10示出了可评价应答的患者中的最佳总体应答。

[0604] 实施例2.在表达野生型EGFR的食道患者来源的异种移植模型(PDX)模型中评价埃万妥单抗

[0605] 为了评价埃万妥单抗在一系列携带野生型EGFR的食道PDX模型(n=12,由CrownBio提供)中的功效,收获来自携带肿瘤的储备小鼠的肿瘤碎片并将其接种到指定的实验小鼠中。向每只小鼠在右侧中皮下接种指定的肿瘤碎片(直径为2mm至3mm)用于肿瘤发育。详细的食道PDX接种信息列于表14中。

[0606] 表14.

[0607]

编号	模型ID	癌症类型	小鼠品系
1	ES0026	食道癌	BALB/c裸鼠
2	ES0110	食道癌	BALB/c裸鼠
3	ES0136	食道癌	BALB/c裸鼠
4	ES0148	食道癌	BALB/c裸鼠
5	ES0176	食道癌	BALB/c裸鼠
6	ES0178	食道癌	BALB/c裸鼠
7	ES11062	食道癌	NOD/SCID
8	ES11079	食道癌	BALB/c裸鼠
9	ES11082	食道癌	NOD/SCID
10	ES2267	食道癌	BALB/c裸鼠
11	ES3431	食道癌	BALB/c裸鼠
12	ES3862	食道癌	BALB/c裸鼠

[0608] 在建立可触诊病变后,每周两次测量肿瘤生长。一旦平均肿瘤体积达到大约150mm^3,则将动物随机分配到相关研究组,每组8只小鼠。根据每组的肿瘤大小进行随机化,并将随机化的当天表示为第0天。在表15中,在随机化的同一天根据研究设计开始治疗。

[0609] 表15.

[0610]

组	N	治疗	给药(mg/kg)	给药途径	给药频率
1	8	同种型对照	10	i.p.	BIW

2	8	埃万妥单抗	10	i.p.	BIW

[0611] i.p.:腹膜内;BIW:每周两次(每周第0天、第3天)。

[0612] 研究终点是比较治疗结束时每组的肿瘤生长与给药停止后的后续肿瘤生长。使用卡尺在两个维度上每周两次测量肿瘤大小,并且使用以下等式以mm3为单位表示肿瘤体积:=0.5×L×W^2,其中V是肿瘤体积,L是肿瘤长度(最长肿瘤尺寸)并且W是肿瘤宽度(垂直于L的最长肿瘤尺寸)。随时间变化的肿瘤生长曲线(表示为平均值±SEM)示于图2A至图2L中。

[0613] 肿瘤生长抑制(TGI%)是抗肿瘤活性的指标,并且计算为TGI%=(1-(T-T0)/(C-C0))×100%,T和C分别是在根据研究设计终止对照组的肿瘤体积(TV)的当天治疗组和对照组的平均TV。肿瘤生长抑制汇总于表16中。

[0614] 表16.

[0615]

编号	模型ID	埃万妥单抗TGI%*
1	ES3431	112.68%
2	ES0178	100.40%
3	ES0110	90.76%
4	ES11079	94.47%
5	ES0026	58.57%
6	ES3862	49.36%
7	ES11062	45.51%
8	ES0176	2.97%
9	ES11082	-26.05%
10	ES0136	-17.16%
11	ES2267	35.48%
12	ES0148	-5.59%

[0616] *:如下计算的TGI%:

[0617] $$TGI\% = [1 - \frac{(Ti - T0)}{(Ci - C0)}] \times 100\%$$

[0618] C(i或0):在指示的研究日时对照组的平均肿瘤体积。

[0619] T(i或0):在指示的研究日时治疗组的平均肿瘤体积。

[0620] 如图2A至图2L和表16中所示,12个食道PDX肿瘤中有7个对埃万妥单抗单一治疗有响应。其中,埃万妥单抗诱导肿瘤在ES3431(TGI%112.7%)和ES0178(TGI%100.4%)中的消退,强烈抑制肿瘤在ES0110(TGI%90.8%)和ES11079(TGI%94.5%)中的生长,以及在ES0026、ES3862和ES11062中的适度应答(分别为TGI%58.6%、49.4%和45.5%)。

[0621] 实施例3.在胃PDX肿瘤的治疗中评价埃万妥单抗单一药剂或与化学药物或卡马替尼的组合

[0622] 为了评价埃万妥单抗的抗肿瘤活性,选择一组胃PDX模型用单独的埃万妥单抗治疗,或与c-Met抑制剂卡马替尼(Selleck),以及胃化疗方案,诸如5-FU(Shanghai Xudong Haipu Pharm)加顺铂(Qilu Pharm)或紫杉醇(Beijing Union Pharm)组合治疗。

[0623] 从携带储备肿瘤的小鼠中收获肿瘤碎片,并接种到BALB/c裸鼠中。向每只小鼠在右侧中皮下接种指定的肿瘤碎片(直径为2mm至3mm)用于肿瘤发育。详细的胃PDX信息列于

表17中。

[0624] 表17.

[0625]

编号	模型ID	癌症类型	小鼠品系
1	GA0046	胃癌	BALB/c裸鼠
2	GA0075	胃癌	BALB/c裸鼠
3	GA0152	胃癌	BALB/c裸鼠
4	GA2254	胃癌	BALB/c裸鼠
5	GA3121	胃癌	BALB/c裸鼠
6	GA3236	胃癌	BALB/c裸鼠

[0626] 在建立可触诊病变后,每周两次测量肿瘤生长。一旦平均肿瘤体积达到大约150mm^3,则将动物随机分配到相关研究组,每组8只小鼠。根据每组的肿瘤大小进行随机化,并将随机化的当天表示为第0天。适当时,根据表18中的给药方案在随机化的同一天开始治疗。

[0627] 表18.

[0628]

组*	N	治疗	给药（mg/kg）	给药途径	给药频率
1	8	同种型对照	10	*i.p.*	BIW
2	8	埃万妥单抗	10	*i.p.*	BIW
3	8	5-FU	10	*i.p.*	QD，5天/周*
		顺铂	4	*i.p.*	QW
4	8	5-FU	10	*i.p.*	QD，5天/周
		顺铂	4	*i.p.*	QW
		埃万妥单抗	10	*i.p.*	BIW
5	8	紫杉醇	10/15	*i.v.*	QW
6	8	紫杉醇	10/15	*i.v.*	QW
		埃万妥单抗	10	*i.p.*	BIW
7	8	卡马替尼	10	*p.o.*	BID
8	8	埃万妥单抗	10	*i.p.*	BIW
		卡马替尼	10	*p.o.*	BID

[0629] i.p.:腹膜内;i.v.:静脉内;p.o.:口服施用。

[0630] QW:每周一次;BIW:每周两次(每周第0天、第3天);BID:每天两次,间隔12小时;QD,5天/周:从每周第0天至第5天每天一次。

[0631] *:GA0046用组1、2、7、8治疗;GA0075和GA0152用组1-6(15mg/kg紫杉醇)治疗;GA3121用组1、2、5、6(10mg/kg紫杉醇)治疗;GA2254和GA3236用组1-2治疗。

[0632] 研究终点是比较治疗结束时每组的肿瘤生长与给药停止后的后续肿瘤生长。使用卡尺在两个维度上每周两次测量肿瘤大小,并且使用以下等式以mm3为单位表示肿瘤体积:$=0.5\times L\times W^2$,其中V是肿瘤体积,L是肿瘤长度(最长肿瘤尺寸)并且W是肿瘤宽度(垂直于L的最长肿瘤尺寸)。随时间变化的肿瘤生长曲线(表示为平均值±SEM)示于图3A至图3F中。

[0633] 肿瘤生长抑制(TGI%)是抗肿瘤活性的指标,并且计算为TGI%=(1-(T-T0)/(C-C0))×100%,T和C分别是在根据研究设计终止对照组的肿瘤体积(TV)的当天治疗组和对照组的平均TV。肿瘤生长抑制汇总于表19中。

[0634] 表19.

编号	模型 ID	治疗	TGI%*
1	GA0046	同种型对照	-
		埃万妥单抗	121.31%
		卡马替尼	5.93%
		埃万妥单抗+卡马替尼	116.86%
2	GA0075	同种型对照	-
		埃万妥单抗	101.17%
		5-FU/顺铂	43.35%
		埃万妥单抗+ 5-FU/顺铂	104.92%
		紫杉醇	66.09%
		埃万妥单抗+紫杉醇	111.54%
3	GA2254	同种型对照	-
		埃万妥单抗	52.17%
4	GA3121	同种型对照	-
		埃万妥单抗	-24.54%
		紫杉醇	-12.99%
		埃万妥单抗+紫杉醇	-7.50%
5	GA0152	同种型对照	-
		埃万妥单抗	3.84%
		5-FU/顺铂	18.35%
		埃万妥单抗+ 5-FU/顺铂	30.25%
		紫杉醇	27.29%
		埃万妥单抗+紫杉醇	70.13%
6	GA3236	同种型对照	-

[0635]

		埃万妥单抗	21.44%

[0636]

[0637] *:如下计算的TGI%:

[0638] $$TGI\% = [1 - \frac{(Ti - T0)}{(Ci - C0)}] \times 100\%$$

[0639] C(i或0):在指示的研究日时对照组的平均肿瘤体积。

[0640] T(i或0):在指示的研究日时治疗组的平均肿瘤体积。

[0641] 如图3A至图3F和表19中所示,埃万妥单抗单一治疗(10mg/kg BIW)在6个PDX模型中的3个模型中抑制肿瘤生长,在GA0046(TGI%121.31%)和GA0075(101.17%)中观察到强抗肿瘤活性。

[0642] 在GA0046中(图3A),用埃万妥单抗单一药剂观察到完全肿瘤消退。相比之下,c-Met抑制剂卡马替尼(10mg/kg BID)显示对肿瘤生长无影响(TGI%:第28天为5.93%)。

[0643] 在本研究中还评价了标准护理化疗方案。如图3B所示,5-FU(10mg/kg QD 5天/周)加顺铂(4mg/kg QW)或紫杉醇(10/15mg/kg,QW)在第28天在GA0075中显示出中等活性,为43.35%和66.09%。引人注目的是,埃万妥单抗组合在同一模型中引起强烈且持久的肿瘤生长抑制(分别为104.92%和111.54%)。在另一模型GA0152中观察到埃万妥单抗与紫杉醇之间的类似协同效应,TGI%从27.29%提高到70.13%(图3E)。

[0644] 实施例4.在食道和胃PDX肿瘤中,受体表达与埃万妥单抗体内功效之间的关系

[0645] 为了进一步研究埃万妥单抗的抗肿瘤活性对比受体水平,进行了免疫组织化学测定,以检查EGFR和c-Met两者的膜表达。将石蜡包埋的组织切成4μm载玻片,并置于自动染色系统(Leica或Ventana)中。在一系列预设程序(脱蜡、过氧化物封闭、一级抗体孵育、二级抗体孵育、DAB反应)之后,将染色后的载玻片(用EGFR抗体,来自Ventana的克隆5B7或来自Abcam的SP84,或用c-Met抗体,来自Ventana或Abcam的克隆SP44)用图像系统(NanoZoomer)进一步扫描成高分辨率图片,以用于病理学家检查和评分。

[0646] 将来自每个载玻片的EGFR或c-Met膜染色的强度按四个水平评分:0、1+、2+和3+。基于不同强度水平下的细胞百分比用下式计算进一步的H评分。所测试的食道和胃PDX模型中的相对EGFR和c-Met H评分以及埃万妥单抗的抗肿瘤活性分别列于表20、图4和表21、图5中。在食道肿瘤中,高EGFR水平似乎与肿瘤生长抑制(TGI%)相关,而在胃肿瘤中,高EGFR和/或cMet水平似乎与埃万妥单抗TGI%相关。

[0647] H-Score(0-300)=(%@0)×0+(%@1)×1+(%@2)×2+(%@3)×3

[0648] %@0:强度为0的细胞的百分比(阴性染色)。

[0649] %@1:强度为1+的细胞的百分比(弱的或不完全的膜染色)。

[0650] %@2:强度为2+的细胞的百分比(弱至中等完全膜染色)。

[0651] %@3:强度为3+的细胞的百分比(强完全膜染色)。

[0652] 表20.

[0653]

编号	模型 ID	EGFR H-评分	c-Met H-评分	埃万妥单抗 TGI%
1	ES3431	225	115	112.68%
2	ES0178	270	15	100.40%
3	ES0110	300	130	90.76%
4	ES11079	275	280	94.47%
5	ES0026	290	260	58.57%
6	ES3862	265	165	49.36%
7	ES11062	140	275	45.51%
8	ES0176	270	200	2.97%
9	ES11082	230	250	-26.05%
10	ES0136	230	5	-17.16%
11	ES2267	160	130	35.48%
12	ES0148	140	190	-5.59%

[0654] 表21.

[0655]

编号	模型 ID	EGFR H-评分	c-Met H-评分	埃万妥单抗 TGI%
1	GA0046	300	300	121.31%
2	GA0075	290	200	101.17%
3	GA2254	260	300	52.17%
4	GA3121	170	260	-24.54%
5	GA0152	270	140	3.84%
6	GA3236	190	120	21.44%

[0656] ***

[0657] 本发明不限于本文所述具体实施方案的范围。实际上,除了本文所述的那些之外,根据前面的描述,本发明的各种修改形式对于本领域的技术人员将变得显而易见。此类修改旨在落入所附权利要求书的范围内。

[0658] 本文所引用的所有专利、申请、公布、测试方法、文献和其他材料据此全文以引用方式并入,好像物理地存在于本说明书中那样。

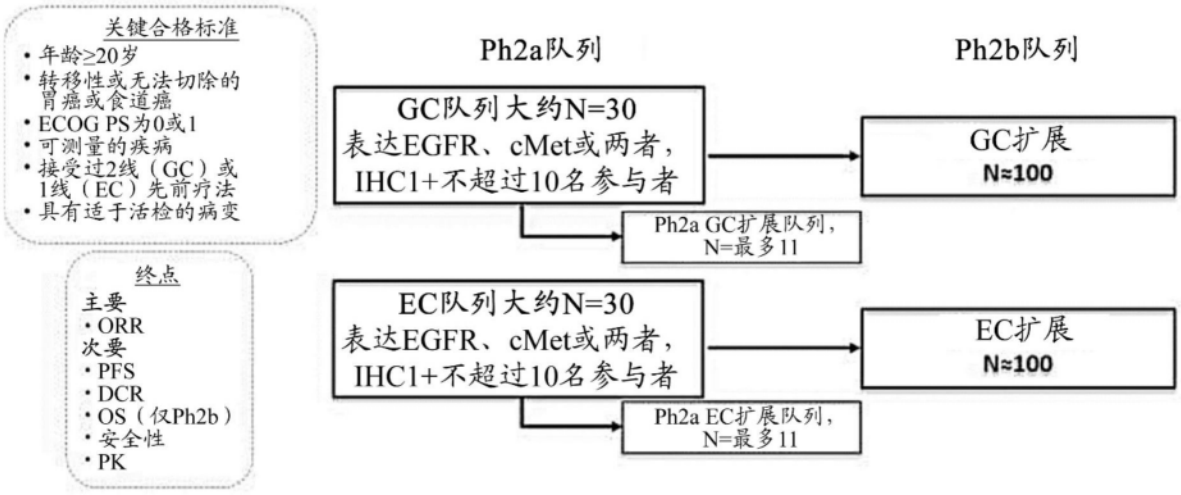

关键合格标准
• 年龄≥20岁
• 转移性或无法切除的胃癌或食道癌
• ECOG PS为0或1
• 可测量的疾病
• 接受过2线（GC）或1线（EC）先前疗法
• 具有适于活检的病变
终点
主要
• ORR
次要
• PFS
• DCR
• OS（仅Ph2b）
• 安全性
• PK
Ph2a队列
Ph2b队列
GC队列大约N=30
表达EGFR、cMet或两者，IHC1+不超过10名参与者
GC扩展
N≈100
Ph2a GC扩展队列，N=最多11
EC队列大约N=30
表达EGFR、cMet或两者，IHC1+不超过10名参与者
EC扩展
N≈100
Ph2a EC扩展队列，N=最多11

图1

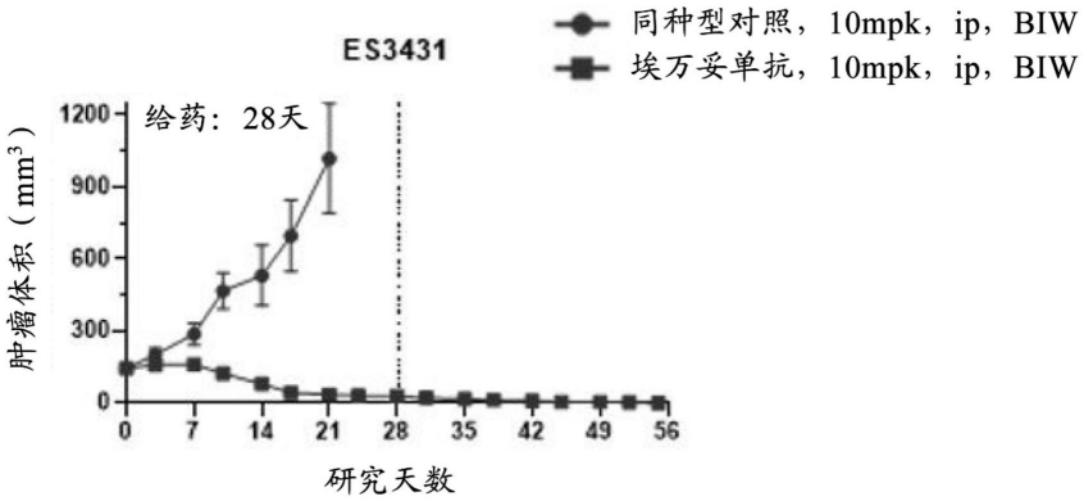

ES3431
同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
给药：28天
肿瘤体积（mm³）
1200
900
600
300
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
研究天数

图2A

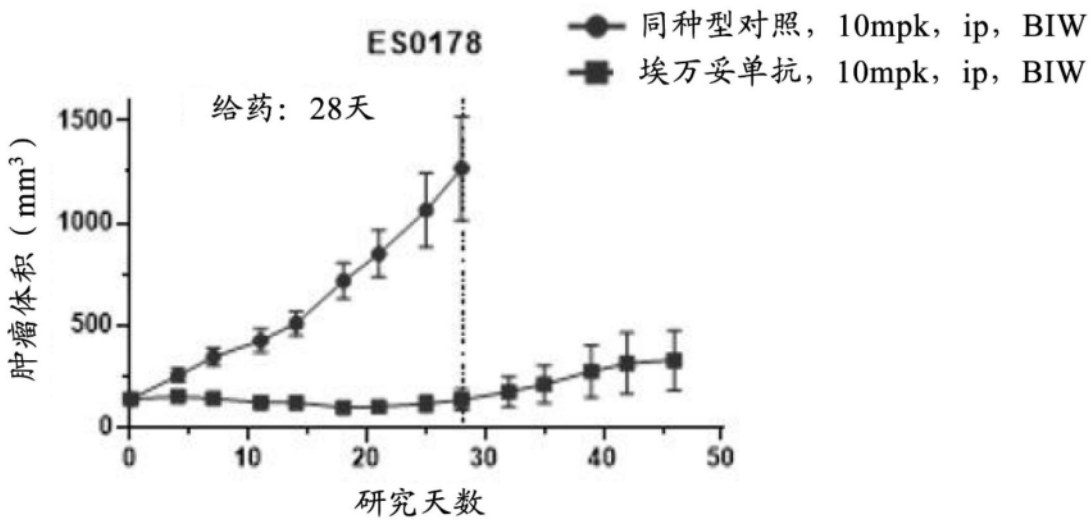

ES0178
同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
给药：28天
肿瘤体积（mm³）
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
研究天数

图2B

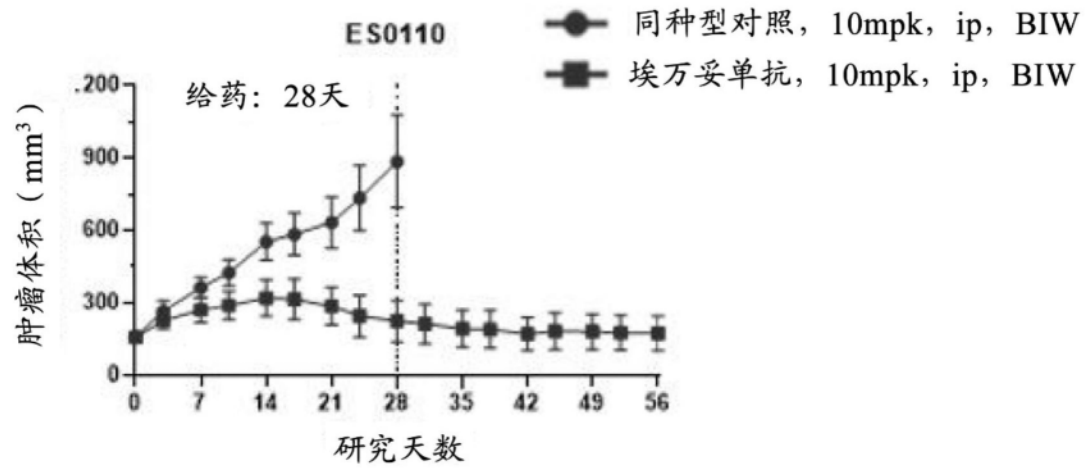

ES0110
同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
给药：28天
肿瘤体积（mm³）
200
900
600
300
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
研究天数

图2C

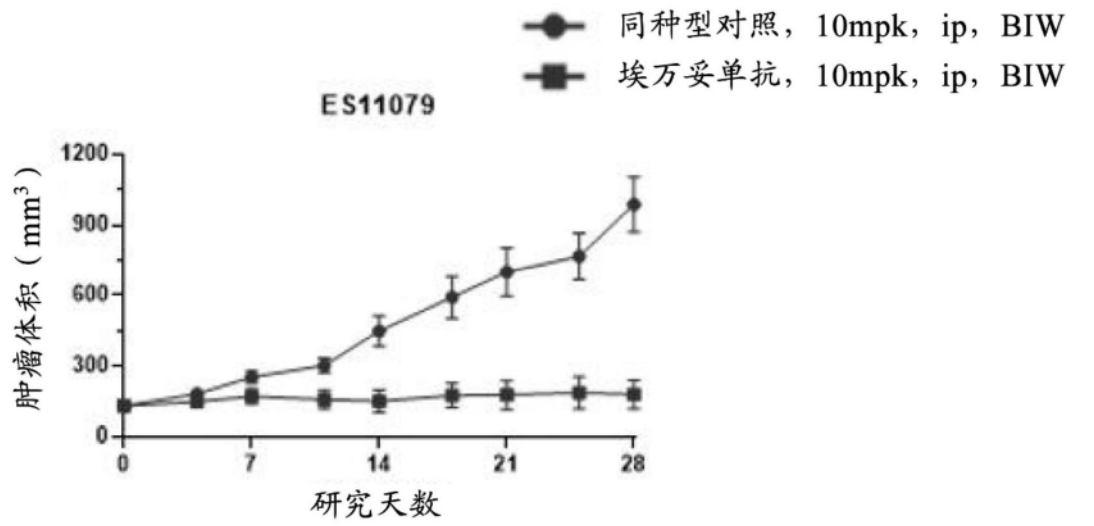

同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
ES11079
肿瘤体积（mm3）
1200
900
600
300
0
0
7
14
21
28
研究天数

图2D

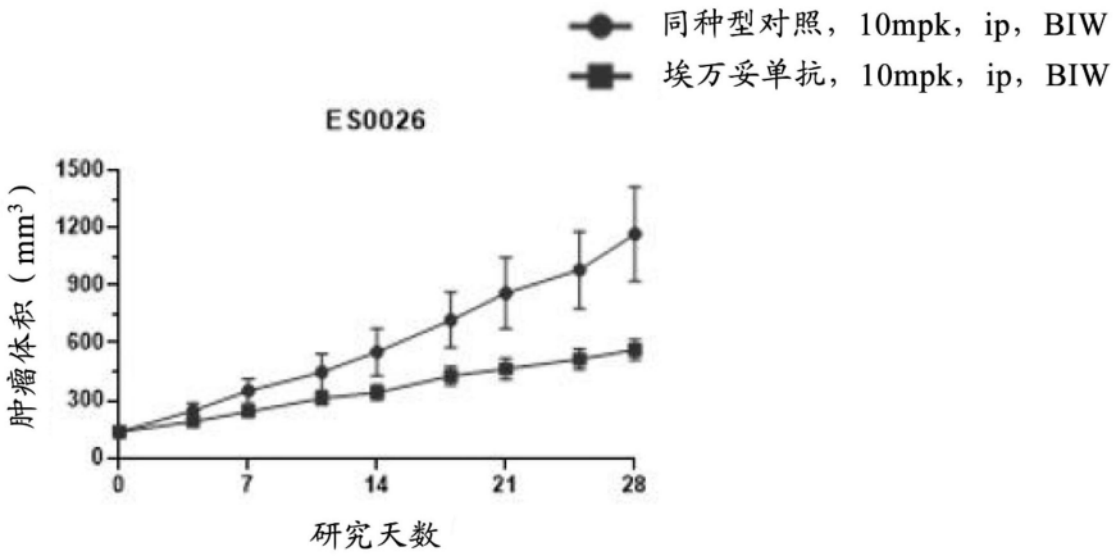

同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
ES0026
肿瘤体积（mm3）
1500
1200
900
600
300
0
0
7
14
21
28
研究天数

图2E

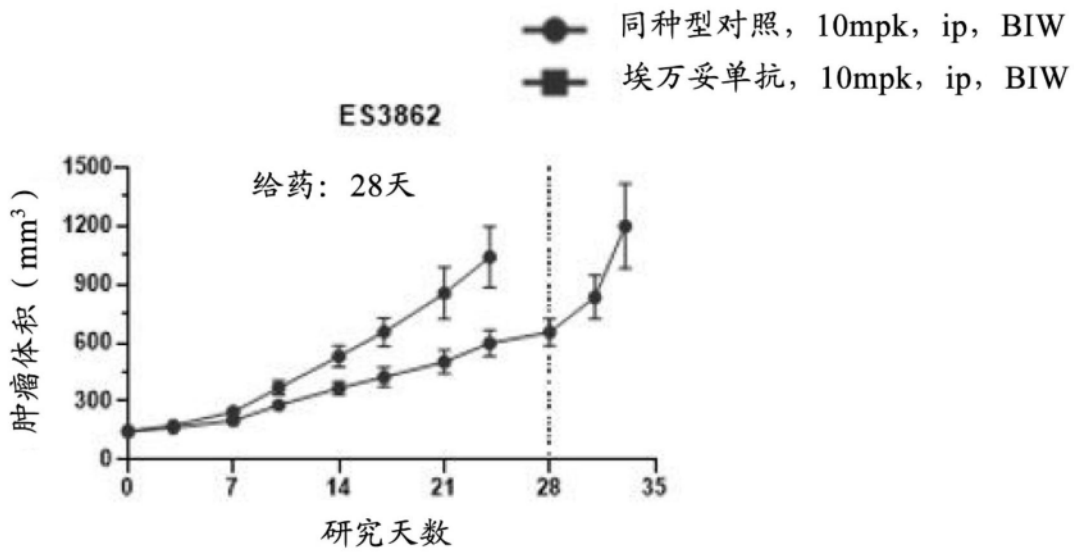

同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
ES3862
给药：28天
肿瘤体积（mm³）
1500
1200
900
600
300
0
0
7
14
21
28
35
研究天数

图2F

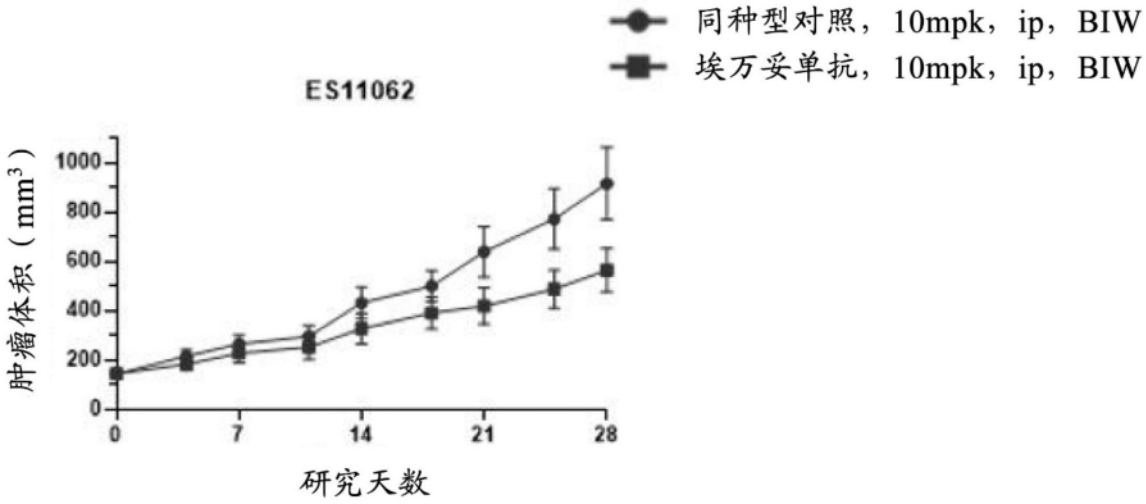

同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
ES11062
肿瘤体积（mm³）
1000
800
600
400
200
0
0
7
14
21
28
研究天数

图2G

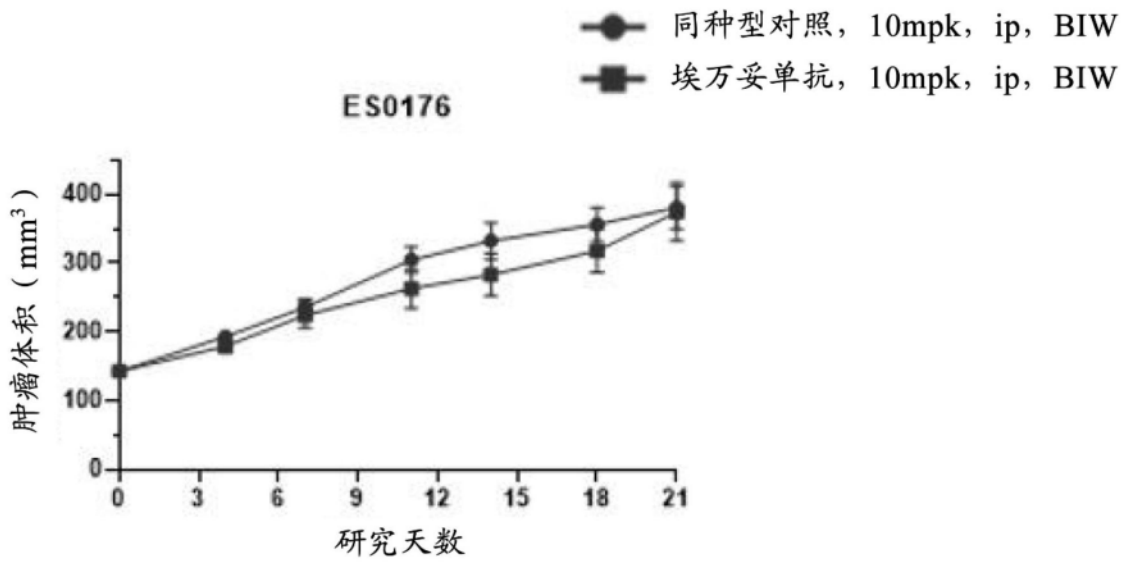

同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
ES0176
肿瘤体积（mm³）
400
300
200
100
0
0
3
6
9
12
15
18
21
研究天数

图2H

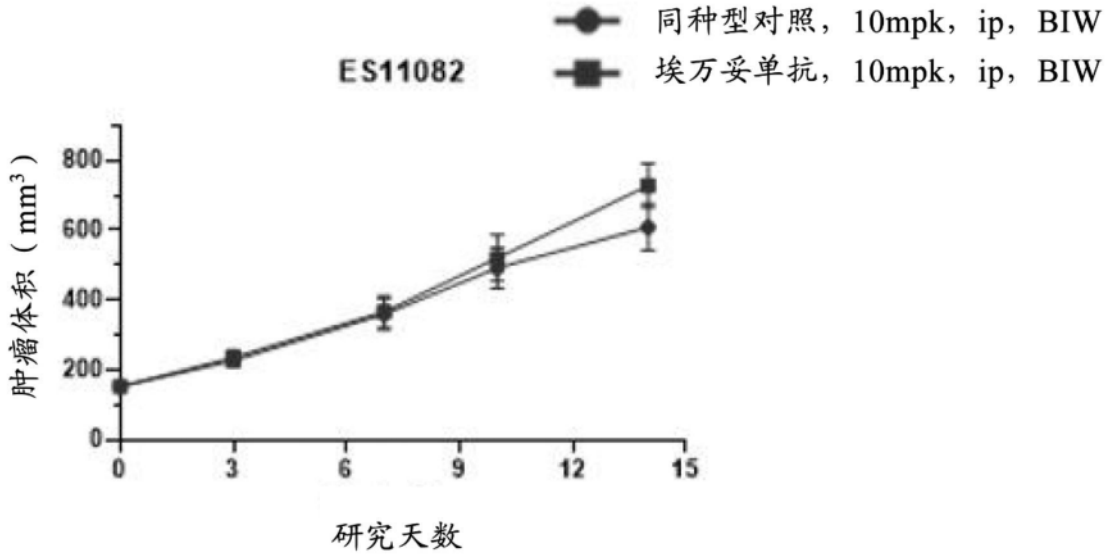

同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
ES11082
肿瘤体积（mm³）
800
600
400
200
0
0
3
6
9
12
15
研究天数

图2I

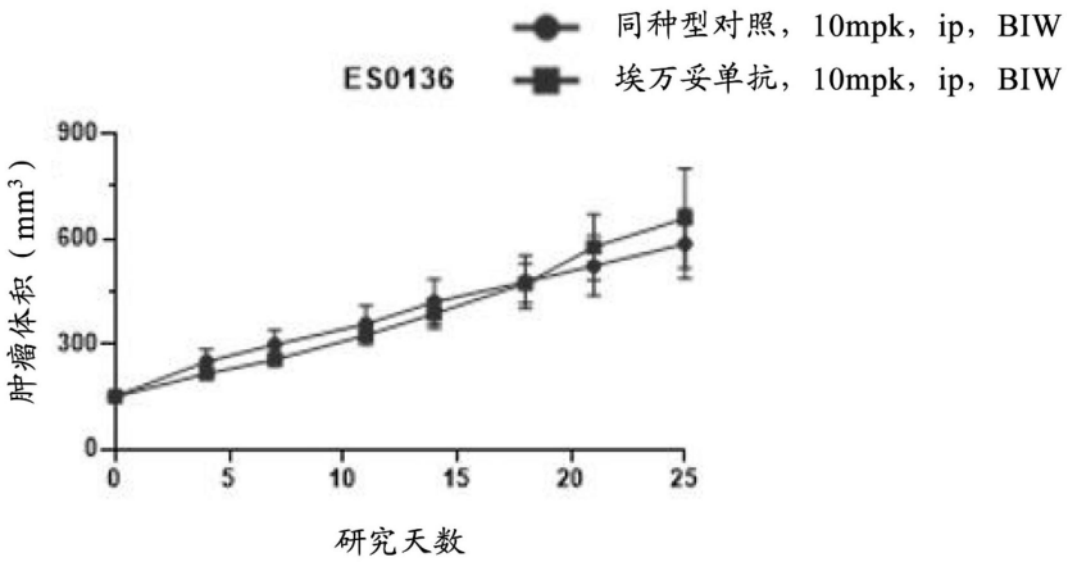

同种型对照，10mpk，ip，BIW
ES0136
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
肿瘤体积（mm3）
900
600
300
0
0
5
10
15
20
25
研究天数

图2J

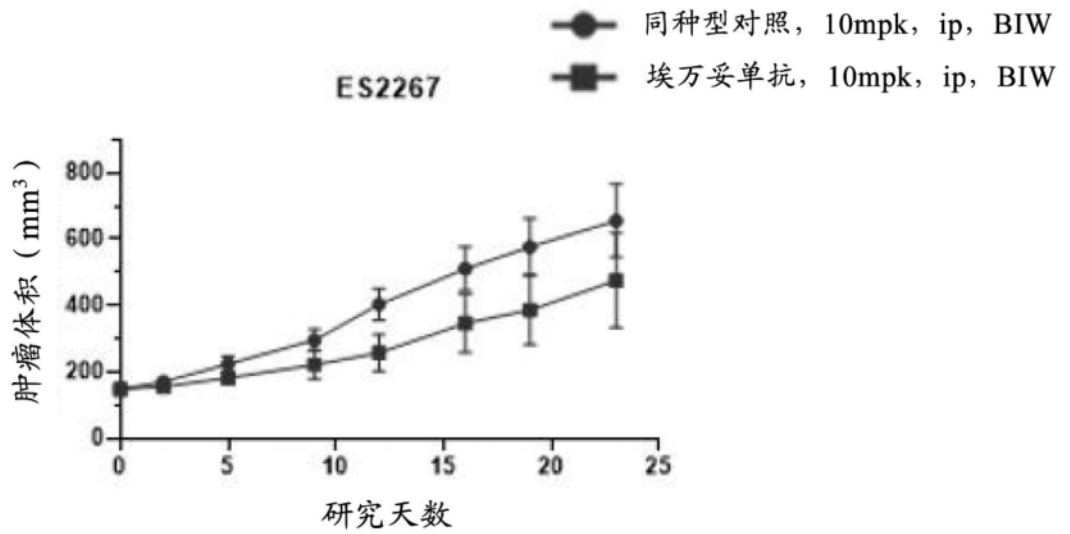

同种型对照，10mpk，ip，BIW
ES2267
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
肿瘤体积（mm3）
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
研究天数

图2K

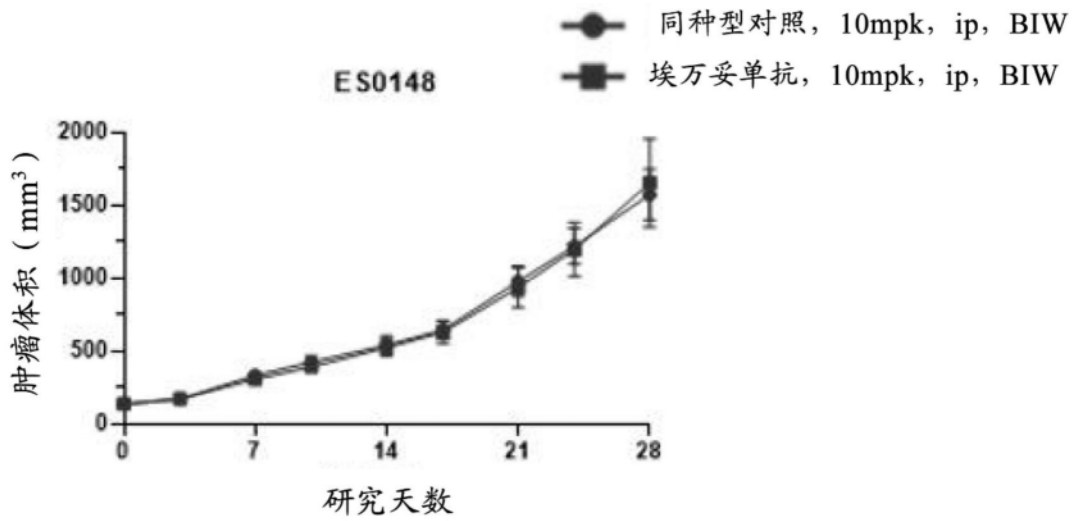

同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
ES0148
肿瘤体积（mm³）
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
研究天数

图2L

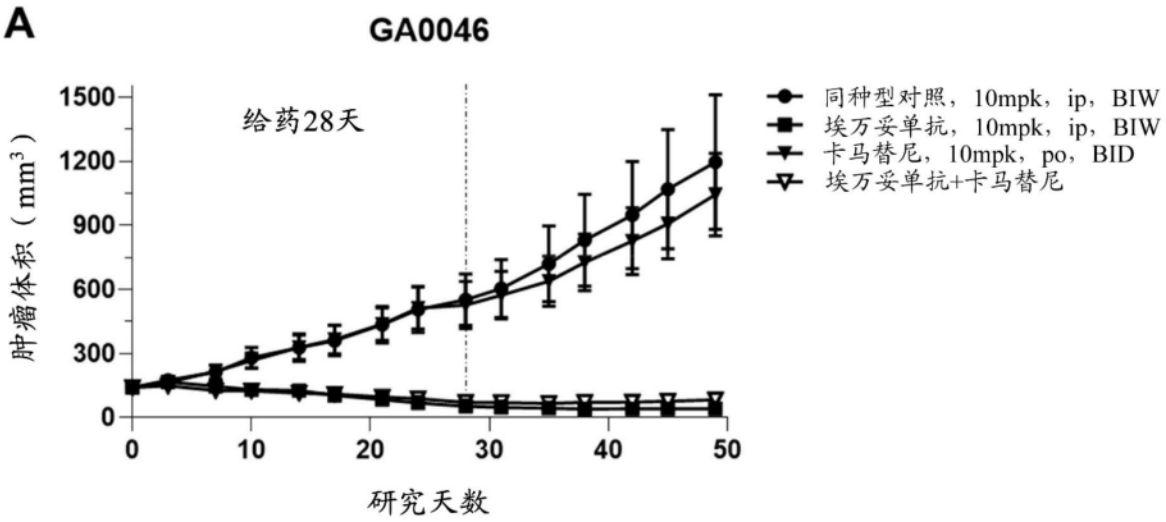

A
GA0046
给药28天
肿瘤体积（mm³）
1500
1200
900
600
300
0
0
10
20
30
40
50
研究天数
同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
卡马替尼，10mpk，po，BID
埃万妥单抗+卡马替尼

图3A

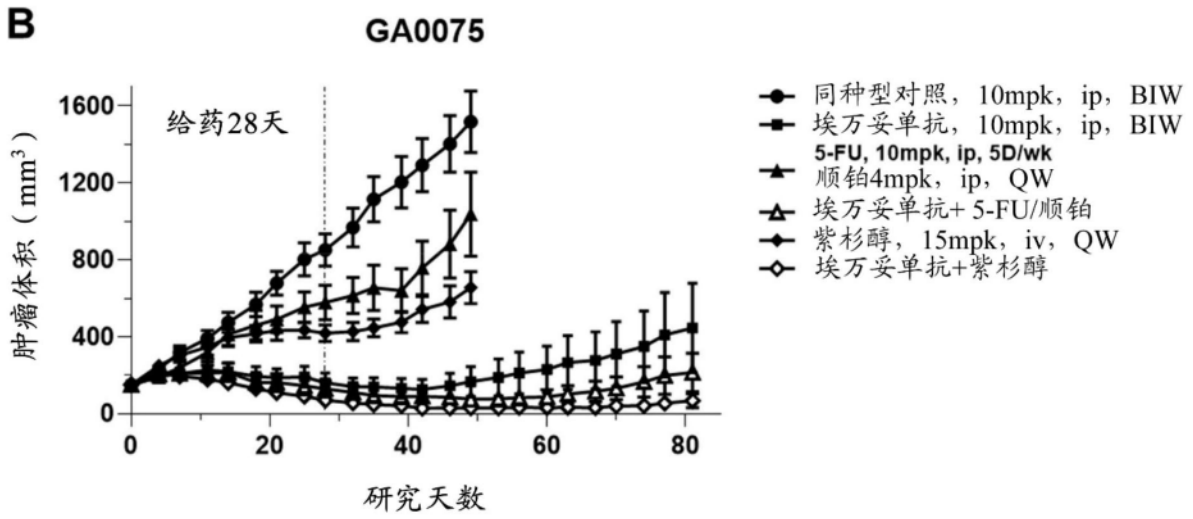

B
GA0075
给药28天
肿瘤体积（mm³）
研究天数
同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
5-FU, 10mpk, ip, 5D/wk
顺铂4mpk，ip，QW
埃万妥单抗+ 5-FU/顺铂
紫杉醇，15mpk，iv，QW
埃万妥单抗+紫杉醇

图3B

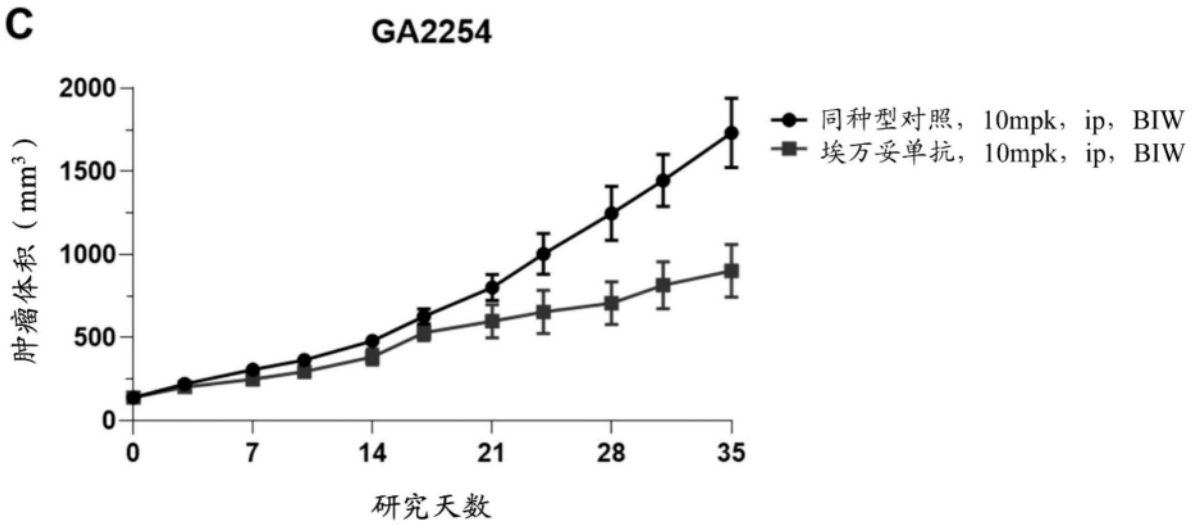

C
GA2254
肿瘤体积（mm³）
研究天数
同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW

图3C

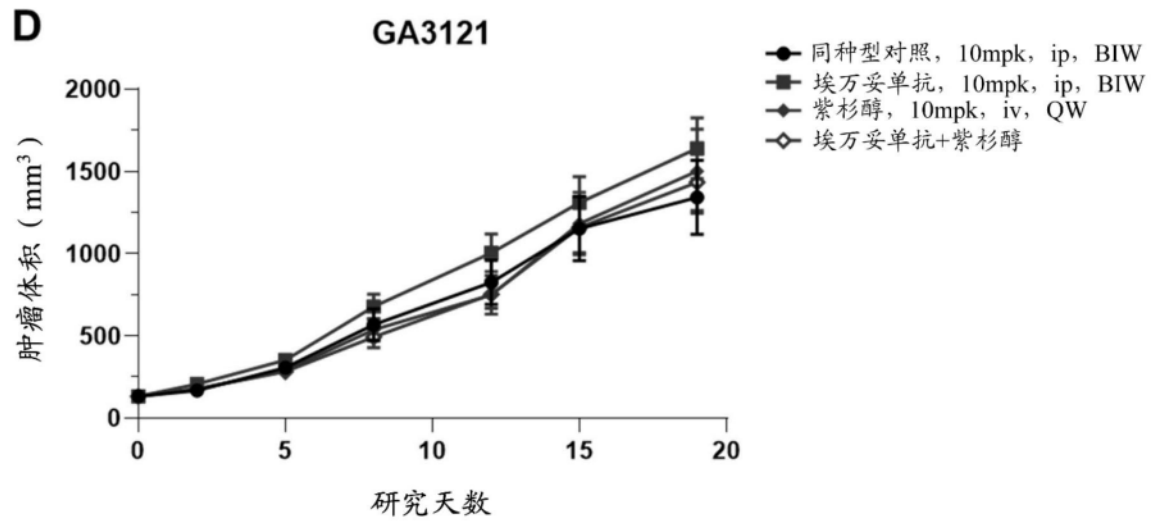

D
GA3121
肿瘤体积（mm³）
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
研究天数
同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
紫杉醇，10mpk，iv，QW
埃万妥单抗+紫杉醇

图3D

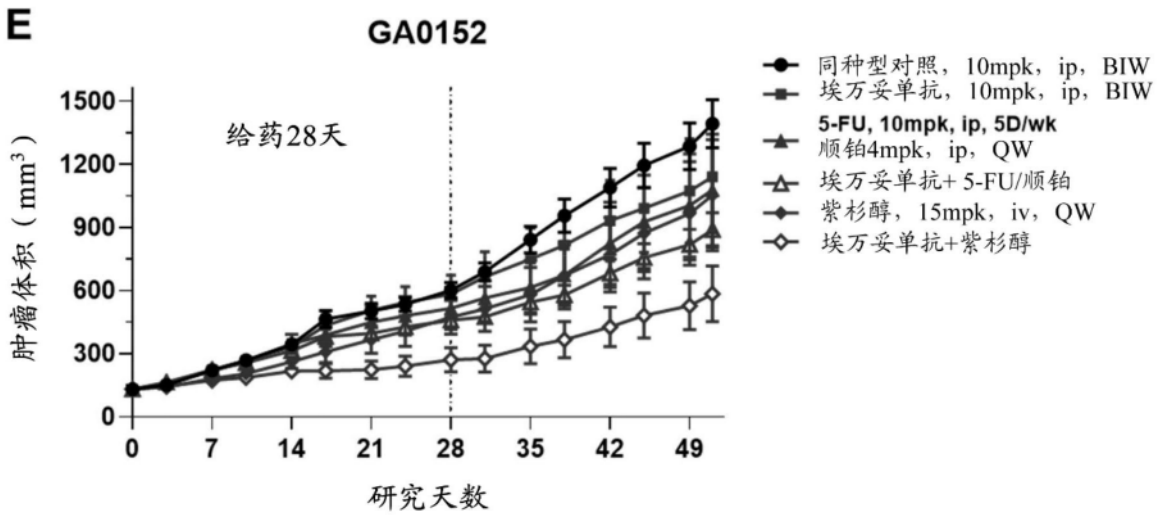

E
GA0152
给药28天
肿瘤体积（mm³）
1500
1200
900
600
300
0
0
7
14
21
28
35
42
49
研究天数
同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
5-FU, 10mpk, ip, 5D/wk
顺铂4mpk，ip，QW
埃万妥单抗+ 5-FU/顺铂
紫杉醇，15mpk，iv，QW
埃万妥单抗+紫杉醇

图3E

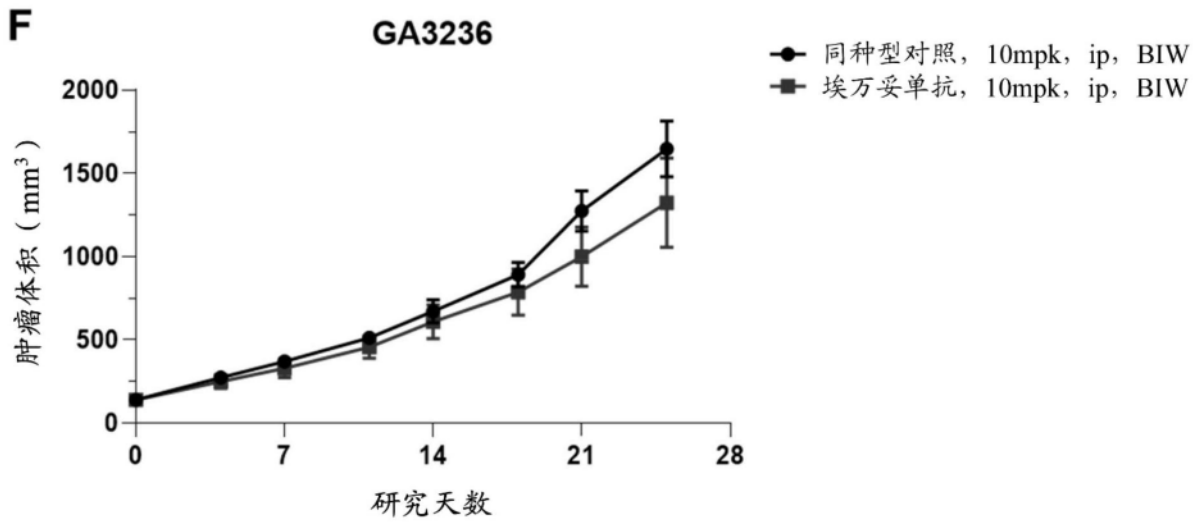

F
GA3236
同种型对照，10mpk，ip，BIW
埃万妥单抗，10mpk，ip，BIW
肿瘤体积（mm³）
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
研究天数

图3F

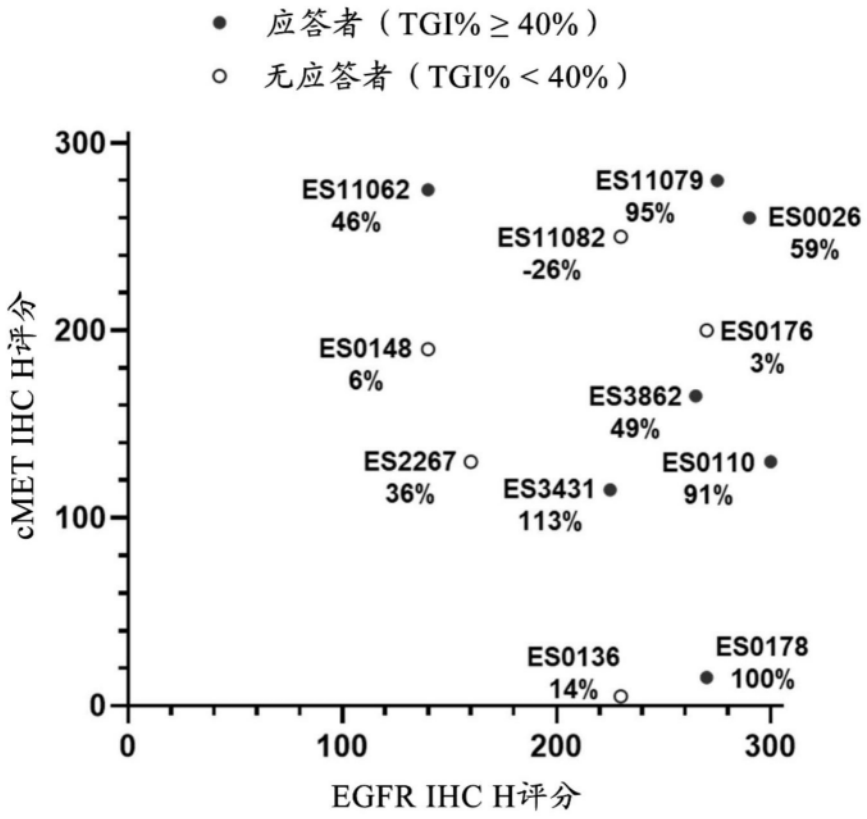

应答者（TGI% ≥ 40%）
无应答者（TGI% < 40%）
cMET IHC H评分
EGFR IHC H评分
300
200
100
0
0
100
200
300
ES11062
46%
ES11079
95%
ES0026
59%
ES11082
-26%
ES0176
3%
ES0148
6%
ES3862
49%
ES2267
36%
ES0110
91%
ES3431
113%
ES0136
14%
ES0178
100%

图4

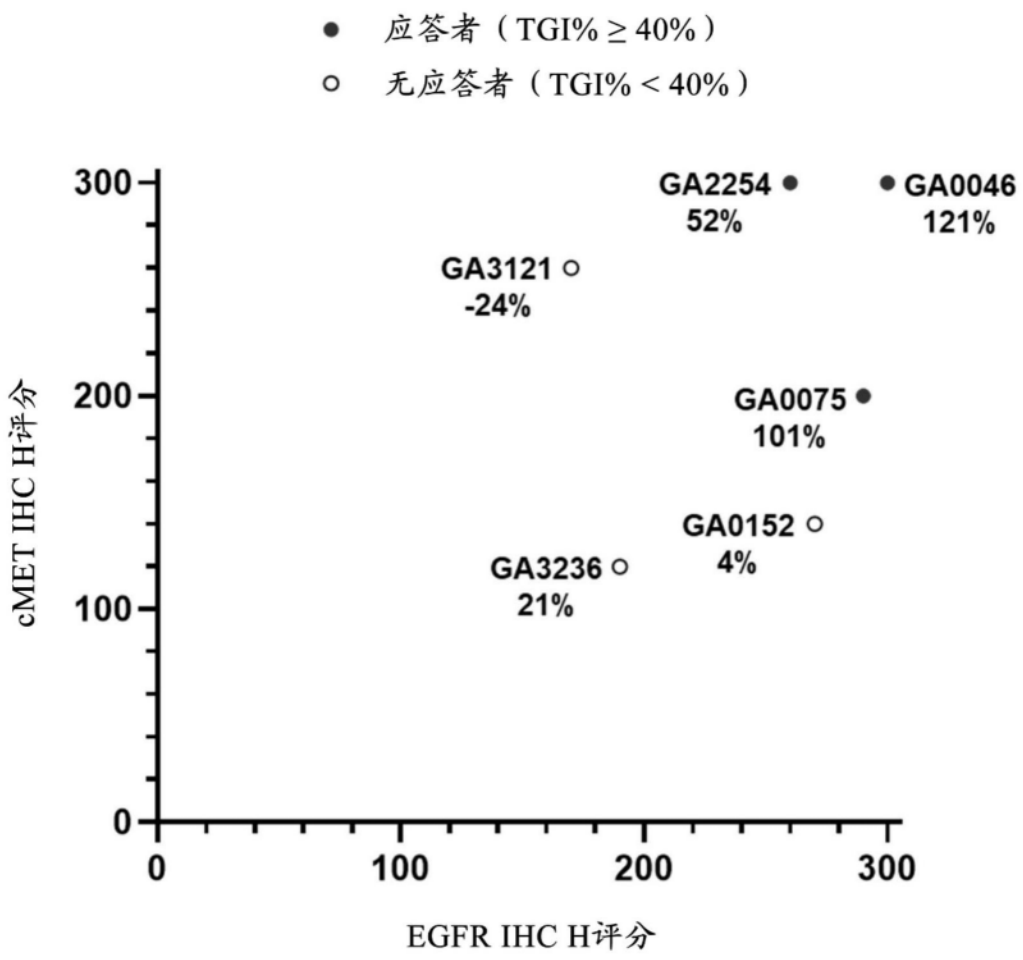

● 应答者（TGI% ≥ 40%）
○ 无应答者（TGI% < 40%）
GA2254 ●
52%
● GA0046
121%
GA3121 ○
-24%
GA0075 ●
101%
GA0152 ○
4%
GA3236 ○
21%
300
200
100
0
0
100
200
300
cMET IHC H评分
EGFR IHC H评分

图5

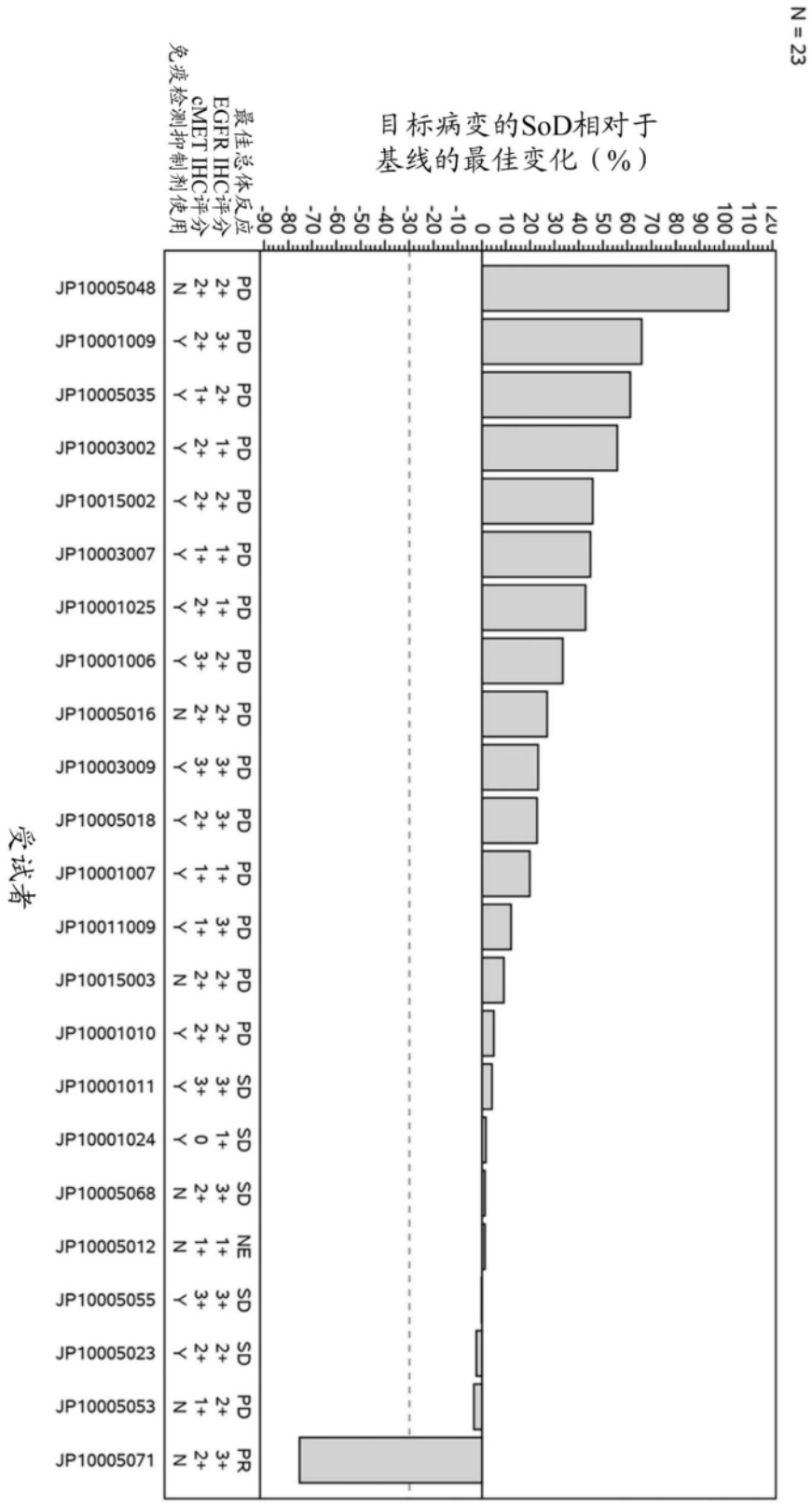

N = 23
目标病变的SoD相对于基线的最佳变化（%）
-90 -80 -70 -60 -50 -40 -30 -20 -10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
受试者
最佳总体反应
EGFR IHC评分
cMET IHC评分
免疫检测抑制剂使用
JP10005048 PD 2+ 2+ N
JP10001009 PD 3+ 2+ Y
JP10005035 PD 2+ 1+ Y
JP10003002 PD 1+ 2+ Y
JP10015002 PD 2+ 2+ Y
JP10003007 PD 1+ 1+ Y
JP10001025 PD 1+ 2+ Y
JP10001006 PD 2+ 3+ Y
JP10005016 PD 2+ 2+ N
JP10003009 PD 3+ 3+ Y
JP10005018 PD 3+ 2+ Y
JP10001007 PD 1+ 1+ Y
JP10011009 PD 3+ 1+ Y
JP10015003 PD 2+ 2+ N
JP10001010 PD 2+ 2+ Y
JP10001011 SD 3+ 3+ Y
JP10001024 SD 1+ 0 Y
JP10005068 SD 3+ 2+ N
JP10005012 NE 1+ 1+ N
JP10005055 SD 3+ 3+ Y
JP10005023 SD 2+ 2+ Y
JP10005053 PD 2+ 1+ N
JP10005071 PR 3+ 2+ N

图6

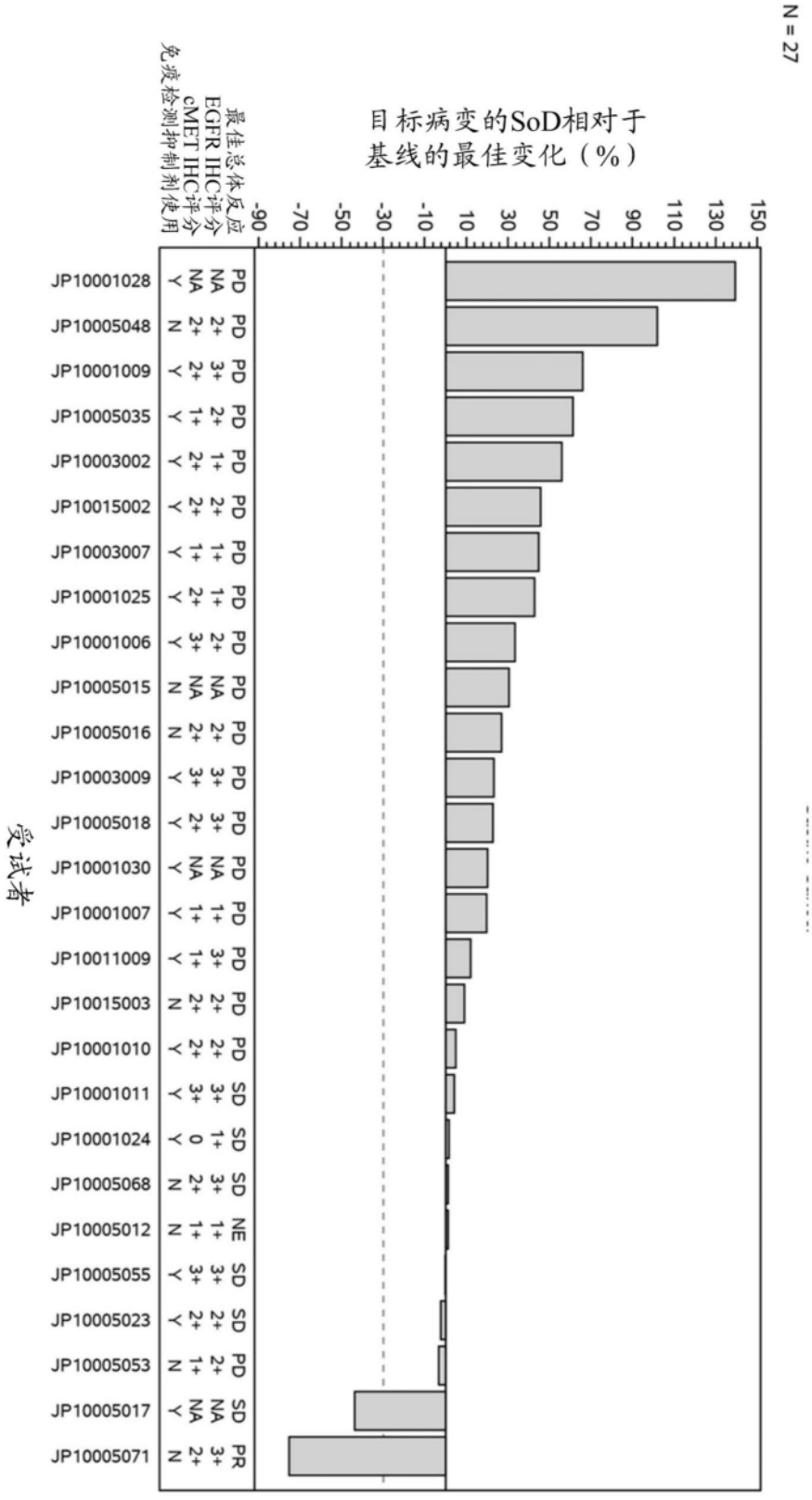

N = 27
目标病变的SoD相对于
基线的最佳变化（%）
-90
-70
-50
-30
-10
10
30
50
70
90
110
130
150
最佳总体反应
EGFR IHC评分
cMET IHC评分
免疫检测抑制剂使用
受试者
JP10001028 PD NA NA Y
JP10005048 PD 2+ 2+ N
JP10001009 PD 3+ 2+ Y
JP10005035 PD 2+ 1+ Y
JP10003002 PD 1+ 2+ Y
JP10015002 PD 2+ 2+ Y
JP10003007 PD 1+ 1+ Y
JP10001025 PD 2+ 1+ Y
JP10001006 PD 2+ 3+ Y
JP10005015 PD NA NA N
JP10005016 PD 2+ 2+ N
JP10003009 PD 3+ 3+ Y
JP10005018 PD 3+ 2+ Y
JP10001030 PD NA NA Y
JP10001007 PD 1+ 1+ Y
JP10011009 PD 3+ 1+ Y
JP10015003 PD 2+ 2+ N
JP10001010 PD 2+ 2+ Y
JP10001011 SD 3+ 3+ Y
JP10001024 SD 1+ 0 Y
JP10005068 SD 3+ 2+ N
JP10005012 NE 1+ 1+ N
JP10005055 SD 3+ 3+ Y
JP10005023 SD 2+ 2+ Y
JP10005053 PD 2+ 1+ N
JP10005017 SD NA NA Y
JP10005071 PR 3+ 2+ N

图7

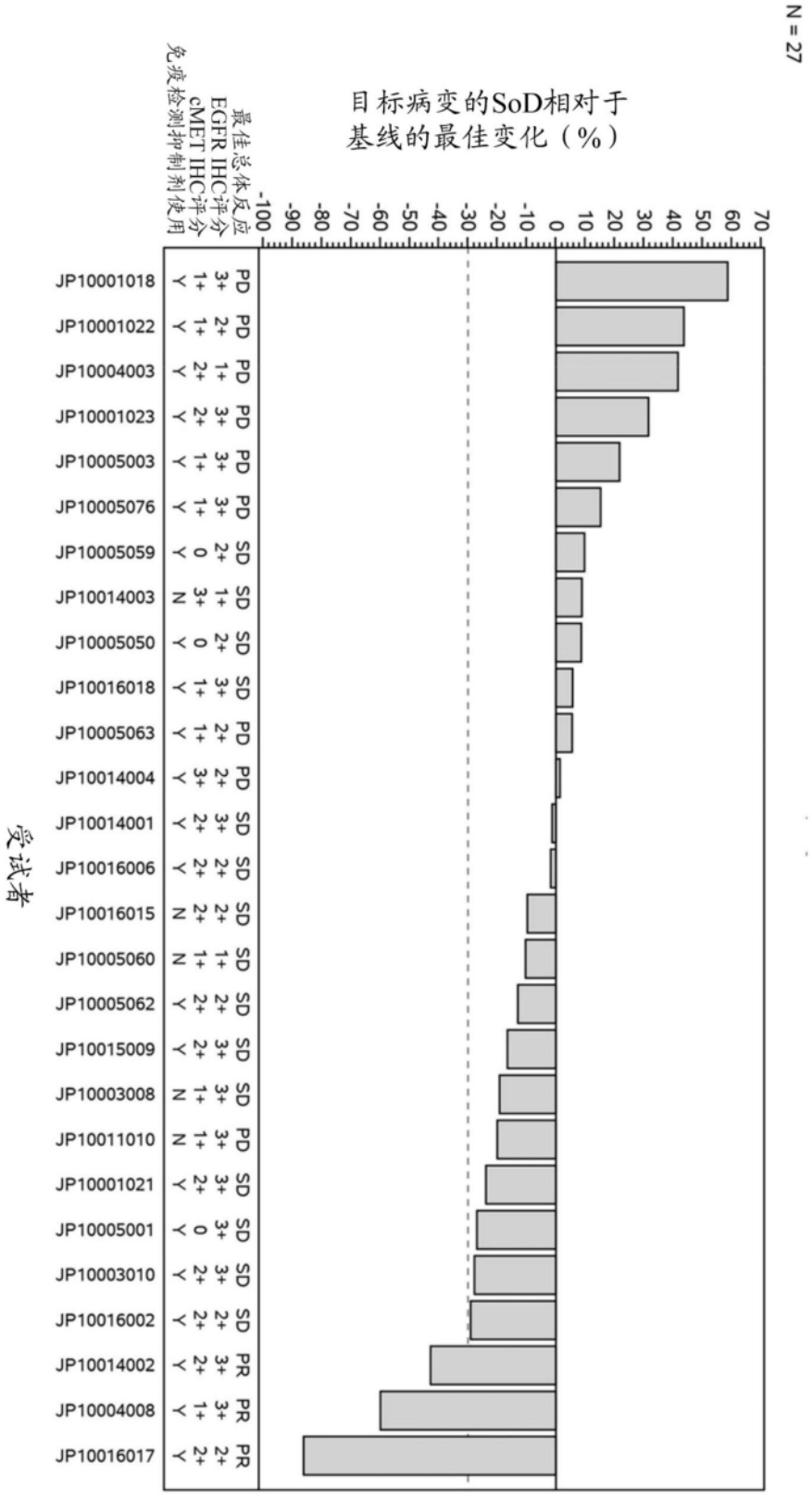

N = 27
目标病变的SoD相对于
基线的最佳变化（%）
-100 -90 -80 -70 -60 -50 -40 -30 -20 -10 0 10 20 30 40 50 60 70
最佳总体反应
EGFR IHC评分
cMET IHC评分
免疫检测抑制剂使用
受试者
JP10001018 PD 3+ 1+ Y
JP10001022 PD 2+ 1+ Y
JP10004003 PD 1+ 2+ Y
JP10001023 PD 3+ 2+ Y
JP10005003 PD 3+ 1+ Y
JP10005076 PD 3+ 1+ Y
JP10005059 SD 2+ 0 Y
JP10014003 SD 1+ 3+ N
JP10005050 SD 2+ 0 Y
JP10016018 SD 3+ 1+ Y
JP10005063 PD 2+ 1+ Y
JP10014004 PD 2+ 3+ Y
JP10014001 SD 3+ 2+ Y
JP10016006 SD 2+ 2+ Y
JP10016015 SD 2+ 2+ N
JP10005060 SD 1+ 1+ N
JP10005062 SD 2+ 2+ Y
JP10015009 SD 3+ 2+ Y
JP10003008 SD 3+ 1+ N
JP10011010 PD 3+ 1+ N
JP10001021 SD 3+ 2+ Y
JP10005001 SD 3+ 0 Y
JP10003010 SD 3+ 2+ Y
JP10016002 SD 2+ 2+ Y
JP10014002 PR 3+ 2+ Y
JP10004008 PR 3+ 1+ Y
JP10016017 PR 2+ 2+ Y

图8

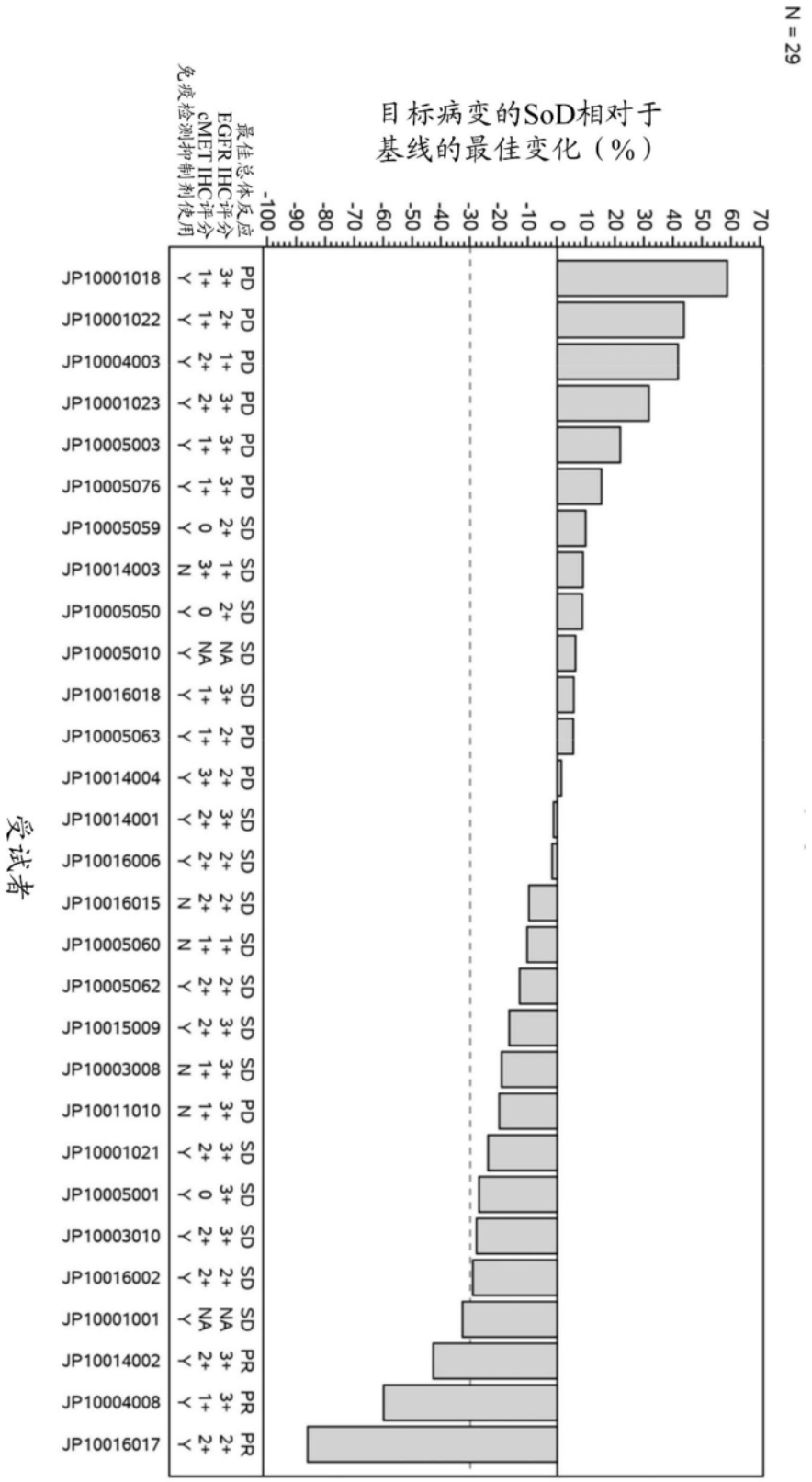

N = 29
目标病变的SoD相对于基线的最佳变化（%）
-100 -90 -80 -70 -60 -50 -40 -30 -20 -10 0 10 20 30 40 50 60 70
最佳总体反应
EGFR IHC评分
cMET IHC评分
免疫检测抑制剂使用
受试者
JP10001018 PD 3+ 1+ Y
JP10001022 PD 2+ 1+ Y
JP10004003 PD 1+ 2+ Y
JP10001023 PD 3+ 2+ Y
JP10005003 PD 3+ 1+ Y
JP10005076 PD 3+ 1+ Y
JP10005059 SD 2+ 0 Y
JP10014003 SD 1+ 3+ N
JP10005050 SD 2+ 0 Y
JP10005010 SD NA NA Y
JP10016018 SD 3+ 1+ Y
JP10005063 PD 2+ 1+ Y
JP10014004 PD 2+ 3+ Y
JP10014001 SD 3+ 2+ Y
JP10016006 SD 2+ 2+ Y
JP10016015 SD 2+ 2+ N
JP10005060 SD 1+ 1+ N
JP10005062 SD 2+ 2+ Y
JP10015009 SD 3+ 2+ Y
JP10003008 SD 3+ 1+ N
JP10011010 PD 3+ 1+ N
JP10001021 SD 3+ 2+ Y
JP10005001 SD 3+ 0 Y
JP10003010 SD 3+ 2+ Y
JP10016002 SD 2+ 2+ Y
JP10001001 SD NA NA Y
JP10014002 PR 3+ 2+ Y
JP10004008 PR 3+ 1+ Y
JP10016017 PR 2+ 2+ Y

图9

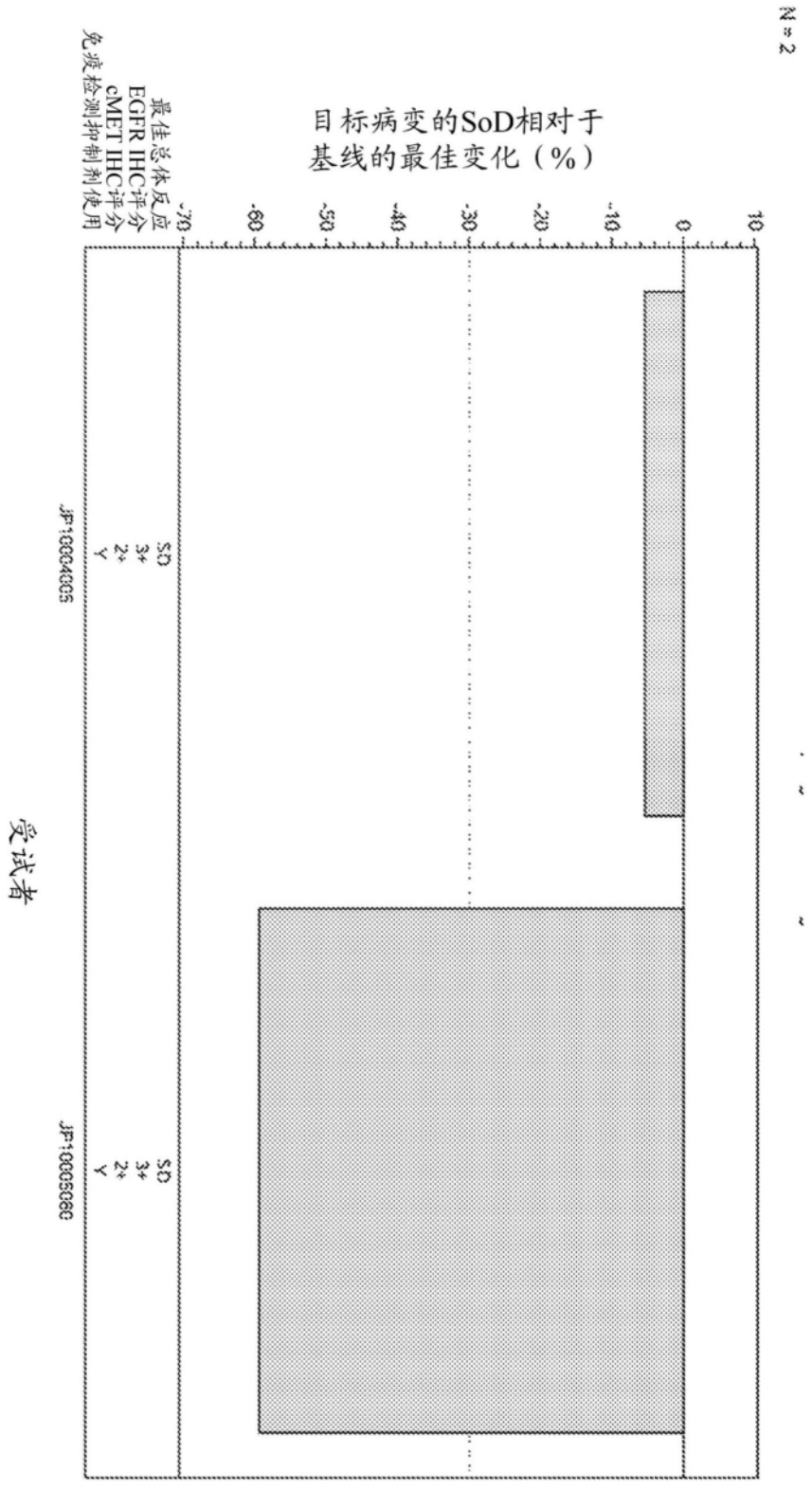

N = 2
目标病变的SoD相对于
基线的最佳变化（%）
-70
-60
-50
-40
-30
-20
-10
0
10
最佳总体反应
EGFR IHC评分
cMET IHC评分
免疫检测抑制剂使用
SD
3+
2+
Y
JP10004005
SD
3+
2+
Y
JP10005060
受试者

图10