(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119923259 A
(43)申请公布日 2025.05.02

(21)申请号 202380067765.4
(22)申请日 2023.08.30
(30)优先权数据
63/373,933 2022.08.30 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/073140 2023.08.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/050396 EN 2024.03.07
(71)申请人 泰拉生物科学公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 多田弘臣 罗伯特·L·胡德金斯 P·帕特尔 丹尼尔·C·班森 T·C·伯恩
(74)专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713
专利代理师 王建秀 刘小立
(51)Int.Cl.
A61K 31/444(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)

权利要求书5页 说明书45页 附图1页

(54)发明名称

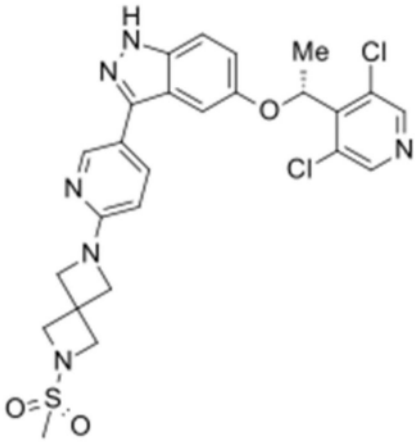
治疗具有激活型FGFR3基因改变的实体瘤的方法

(57)摘要

本公开提供了通过施用如本文公开的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐来治疗具有激活型FGFR3基因改变的癌症的方法。

CN 119923259 A

1.一种治疗有需要的患者的癌症的方法,其包括向所述患者施用式(I)化合物,



式(I),

或其药学上可接受的盐。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述癌症具有激活型FGFR3基因改变。

3.根据权利要求2所述的方法,其中所述癌症是尿路上皮癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肺癌、卵巢癌或膀胱癌。

4.根据权利要求3所述的方法,其中所述癌症是尿路上皮癌。

5.根据权利要求3所述的方法,其中所述癌症是尿路上皮肿瘤。

6.根据权利要求3所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌。

7.根据权利要求3所述的方法,其中所述癌症是子宫内膜癌。

8.根据权利要求3所述的方法,其中所述癌症是肺癌。

9.根据权利要求3所述的方法,其中所述癌症是卵巢癌。

10.根据权利要求3所述的方法,其中所述癌症是膀胱癌。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述癌症是局部晚期实体瘤。

12.根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述癌症是转移性实体瘤。

13.根据权利要求2至10中任一项所述的方法,其中所述激活型FGFR3基因改变是突变。

14.根据权利要求13所述的方法,其中所述突变是或包括以下中的一种或更多种:

FGFR3 p.S84L;

FGFR3 p.G380R;

FGFR3 p.R621H;

FGFR3 p.R248C;

FGFR3 p.G380E;

FGFR3 p.K650E;

FGFR3 p.S249C;

FGFR3 p.A391V;

FGFR3 p.K650M;

FGFR3 p.P250R;

FGFR3 p.A391E;

FGFR3 p.K650T;

FGFR3 p.T264M;

FGFR3 p.M528I;

FGFR3 p.K650N;

FGFR3 p.G370C;

FGFR3 p.N540D;

FGFR3 p.R669Q;

FGFR3 p.S371C;

FGFR3 p.N540S;

FGFR3 p.G697C;

FGFR3 p.Y373C;或

FGFR3 p.N540K。

15.根据权利要求13所述的方法,其中所述突变是或包括以下中的一种或更多种:

FGFR3 p.V553M;

FGFR3 p.V555M;或

FGFR3 p.V555L。

16.根据权利要求2至10中任一项所述的方法,其中所述激活型FGFR3基因改变是融合。

17.根据权利要求16所述的方法,其中所述融合是FGFR3重排,其具有完整FGFR3激酶结构域和:

FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和已知伴侣基因(例如TACC3、BAIAP2L1);

FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和框内新的伴侣基因;或

FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和基因内区域伴侣基因或框外伴侣基因。

18.根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中向所述患者施用式(I)化合物。

19.根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中向所述患者施用式(I)化合物的药学上可接受的盐。

20.根据权利要求19所述的方法,其中所述式(I)化合物的药学上可接受的盐是苯磺酸盐。

21.根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中向所述患者施用10mg-120mg/天的量的所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

22.根据权利要求21所述的方法,其中向所述患者施用10mg/天的量的所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

23.根据权利要求21所述的方法,其中向所述患者施用20mg/天的量的所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

24.根据权利要求21所述的方法,其中向所述患者施用40mg/天的量的所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

25.根据权利要求21所述的方法,其中向所述患者施用60mg/天的量的所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

26.根据权利要求21所述的方法,其中向所述患者施用90mg/天的量的所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

27.根据权利要求21所述的方法,其中向所述患者施用120mg/天的量的所述式(I)化合

物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

28.根据权利要求21所述的方法,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐口服施用。

29.根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐施用至少28天。

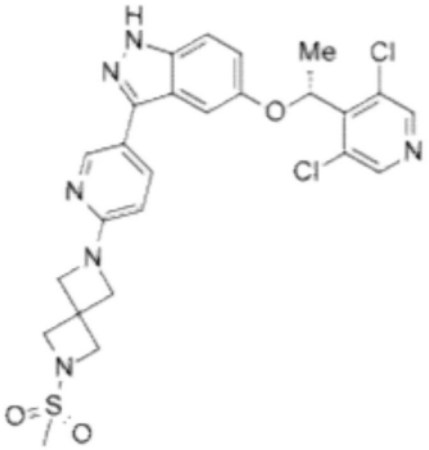
30.根据权利要求29所述的方法,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐施用28天。

31.根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述癌症表现出对施用所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐的完全应答(CR)或部分应答(PR),如通过实体瘤应答评估标准(RECIST)v1.1标准评估的。

32.根据权利要求31所述的方法,其中所述癌症表现出对施用所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐的完全应答(CR),如通过实体瘤应答评估标准(RECIST)v1.1标准评估的。

33.根据权利要求31所述的方法,其中所述癌症表现出对施用所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐的部分应答(PR),如通过实体瘤应答评估标准(RECIST)v1.1标准评估的。

34.一种用于治疗有需要的患者的癌症的用途的式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



式(I)。

35.根据权利要求34所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症具有激活型FGFR3基因改变。

36.根据权利要求35所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症是尿路上皮癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肺癌、卵巢癌或膀胱癌。

37.根据权利要求36所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症是尿路上皮癌。

38.根据权利要求36所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症是尿路上皮肿瘤。

39.根据权利要求36所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症是乳腺癌。

40.根据权利要求36所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症是子宫内膜癌。

41.根据权利要求36所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症是肺癌。

42.根据权利要求36所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症是卵巢癌。

43.根据权利要求36所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症是膀胱癌。

44.根据权利要求34至43中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症是局

部晚期实体瘤。

45.根据权利要求34至43中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症是转移性实体瘤。

46.根据权利要求35至43中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述激活型FGFR3基因改变是突变。

47.根据权利要求46所述的用于所述用途的化合物,其中所述突变是或包括以下中的一种或更多种:

FGFR3 p.S84L;

FGFR3 p.G380R;

FGFR3 p.R621H;

FGFR3 p.R248C;

FGFR3 p.G380E;

FGFR3 p.K650E;

FGFR3 p.S249C;

FGFR3 p.A391V;

FGFR3 p.K650M;

FGFR3 p.P250R;

FGFR3 p.A391E;

FGFR3 p.K650T;

FGFR3 p.T264M;

FGFR3 p.M528I;

FGFR3 p.K650N;

FGFR3 p.G370C;

FGFR3 p.N540D;

FGFR3 p.R669Q;

FGFR3 p.S371C;

FGFR3 p.N540S;

FGFR3 p.G697C;

FGFR3 p.Y373C;或

FGFR3 p.N540K。

48.根据权利要求46所述的用于所述用途的化合物,其中所述突变是或包括以下中的一种或更多种:

FGFR3 p.V553M;

FGFR3 p.V555M;或

FGFR3 p.V555L。

49.根据权利要求35至43中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述激活型FGFR3基因改变是融合。

50.根据权利要求49所述的用于所述用途的化合物,其中所述融合是FGFR3重排,其具有完整FGFR3激酶结构域和:

FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和已知伴侣基因(例如TACC3、BAIAP2L1);

FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和框内新的伴侣基因;或

FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和基因内区域伴侣基因或框外伴侣基因。

51.根据权利要求34至43中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述化合物是式(I)化合物。

52.根据权利要求34至43中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述化合物是式(I)化合物的药学上可接受的盐。

53.根据权利要求52所述的用于所述用途的化合物,其中所述式(I)化合物的药学上可接受的盐是苯磺酸盐。

54.根据权利要求34至43中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))以10mg-120mg/天的量施用。

55.根据权利要求54所述的用于所述用途的化合物,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))以10mg/天的量施用。

56.根据权利要求54所述的用于所述用途的化合物,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))以20mg/天的量施用。

57.根据权利要求54所述的用于所述用途的化合物,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))以40mg/天的量施用。

58.根据权利要求54所述的用于所述用途的化合物,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))以60mg/天的量施用。

59.根据权利要求54所述的用于所述用途的化合物,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))以90mg/天的量施用。

60.根据权利要求54所述的用于所述用途的化合物,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))以120mg/天的量施用。

61.根据权利要求54所述的用于所述用途的化合物,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐口服施用。

62.根据权利要求34至43中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐施用至少28天。

63.根据权利要求62所述的用于所述用途的化合物,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐施用28天。

64.根据权利要求34至43中任一项所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症表现出对施用所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐的完全应答(CR)或部分应答(PR),如通过实体瘤应答评估标准(RECIST)v1.1标准评估的。

65.根据权利要求64所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症表现出对施用所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐的完全应答(CR),如通过实体瘤应答评估标准(RECIST)v1.1标准评估的。

66.根据权利要求64所述的用于所述用途的化合物,其中所述癌症表现出对施用所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐的部分应答(PR),如通过实体瘤应答评估标准(RECIST)v1.1标准评估的。

治疗具有激活型FGFR3基因改变的实体瘤的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年8月30日提交的美国临时申请第63/373,933号的权益,所述美国临时申请的全部内容通过引用并入本文中。

技术领域

[0003] 本公开涉及使用FGFR3抑制剂治疗癌症的方法。

背景技术

[0004] 受体酪氨酸激酶的成纤维细胞生长因子(FGF)家族由四种高度保守的膜相关蛋白(FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4)组成,其功能是调节细胞生长、分化和稳态。FGFR的结构包含胞外结构域、跨膜结构域和胞内酪氨酸激酶结构域。胞内激酶结构域的活性通过胞外结构域与FGF配体家族成员的相互作用来调节。已经鉴定了22个FGF家族成员;其中,18个是分泌型的并充当FGFR的配体。这些FGF中的大多数以旁分泌方式局部作用以影响邻近细胞,而三种FGF(FGF19、FGF21和FGF23)在血液中循环并以内分泌方式作用以调节远处组织中的FGFR。当激活时,这些受体刺激多种细胞途径,包括增殖。参见Xie Y,Su N,Yang J等人,健康和疾病中的FGF/FGFR信号传导(FGF/FGFR signaling in health and disease).Signal Transduct Target Ther.2020;5(1):181。

[0005] 这四种FGFR在结构上是同源的,但具有特定的生理作用,这取决于它们的组织表达和配体相互作用。这些受体的功能通常是冗余和重叠的,并且包括在胚胎发生、组织稳态、组织修复、凋亡和细胞迁移中的作用。参见Yue S,Li Y,Chen X等人,癌症中的FGFR-TKI耐药性:现状和前景(FGFR-TKI resistance in cancer:current status and perspectives).J Hematol Oncol.2021;14:23。受体中的种系突变可与遗传病症相关(例如,FGFR3中的点突变可导致软骨发育不全,这是人类中最常见的侏儒症形式)。

[0006] 在FGFR受体家族中,致癌改变可以发生在配体结合和跨膜结构域中以作为组成型激活剂,也可以直接发生在细胞内激酶结构域中。同样,除了突变之外,肿瘤发生可以通过基因重排和基因扩增在FGFR中发生。激活突变、融合或扩增触发与其他癌基因相同的多种细胞内途径,例如丝裂原激活蛋白激酶和磷酸肌醇3-激酶途径。参见Facchinetti F,Hollebecque A,Bahleda R等人,实体瘤中选择性FGFR抑制剂的事实和新希望(Facts and new hopes on selective FGFR inhibitors in solid tumors).Clin Cancer Res.2020;26(4):764-74。使用下一代测序(NGS),已经显示7.1%的癌症具有某种形式的FGFR改变,其中基因扩增是最常见的(66%),其次是激活突变(26%)。表现出突变的最常见癌症似乎是尿路上皮癌(32%)、乳腺癌(18%)、子宫内膜癌(13%)、肺癌(13%)和卵巢癌(9%)。参见Helsten T,Elkin S,Arthur E,Tomson BN,Carter J,Kurzrock R.癌症中的FGFR景观:通过下一代测序对4,853个肿瘤的分析(The FGFR Landscape in Cancer:Analysis of 4,853Tumors by Next-Generation Sequencing).Clin Cancer Res.2016;22(1):259-67。

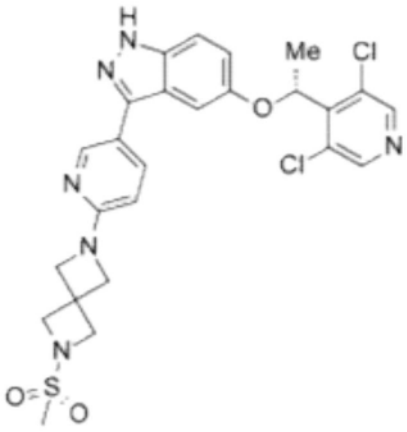
[0007] 尿路上皮肿瘤是全世界发病率和死亡率的主要来源,每年有超过420,000例新病

例和超过165,000例死亡。在高达80％的非肌层浸润性膀胱癌和高达15％至20％的肌层浸润性肿瘤中发现了FGFR3改变。最常见的FGFR3改变是在配体结合结构域中发现的突变S249C,随后是跨膜结构域中的突变Y375C;这2个突变约占膀胱癌中FGFR3突变的80％。

[0008] 目前批准的和晚期的泛FGFR抑制剂易受FGFR3蛋白看门人位置的获得性耐药突变的影响。这些相同的泛FGFR抑制剂受到与抑制脱靶受体酪氨酸激酶(包括FGFR家族的其他同种型)相关的显著毒性的限制。这种脱靶活性限制了给药,并且理论上由于频繁的剂量中断和剂量减少为发生获得性耐药性提供了进一步的机会。

[0009] 因此,需要使用同种型选择性FGFR3抑制剂治疗具有激活型FGFR3基因改变的癌症的方法。

[0010] 式(I)化合物是FGFR3的高选择性抑制剂,其正在开发用于治疗FGFR3驱动的癌症。式(I)化合物具有以下结构:

[0011] 

式(I)。

[0012] 式(I)化合物的合成及其活性以及式(I)化合物的药用盐和可含有式(I)化合物(和/或其盐)的药物组合物的描述可在WO2022/147246中找到,其通过引用并入本文。

发明内容

[0013] 本公开通过提供治疗患者的癌症的方法来满足对使用同种型选择性FGFR3抑制剂治疗具有激活型FGFR3基因改变的癌症的方法的需要,其中所述方法包括向患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,癌症具有激活型FGFR3基因改变。

附图说明

[0014] 图1示出了研究设计的示意图。缩写:FGFR3＝成纤维细胞生长因子受体3,FGFRi＝成纤维细胞生长因子受体抑制剂,MTD＝最大耐受剂量,mUC＝局部晚期/转移性尿路上皮肿瘤,RP2D＝推荐的2期剂量。

具体实施方式

[0015] 通过参考以下描述,包括以下定义和示例,可以更充分地理解本公开。本文在单独方面的上下文中描述的所公开方法的某些特征也可以在单个方面中组合提供。或者,为了简洁起见,在单个方面的上下文中描述的所公开方法的各种特征也可以单独地或以任何子组合提供。

[0016] 关于本文中基本上任何复数和/或单数术语的使用,本领域技术人员可以根据上下文和/或应用从复数翻译成单数和/或从单数翻译成复数。为了清楚起见,可以在本文中明确阐述各种单数/复数排列。不定冠词“一个”或“一”不排除多个。相互不同的从属权利要求中叙述了特定度量,这并不表示不能使用这些度量的组合以获得优势。权利要求中的任何附图标记不应被解释为限制范围。

[0017] 术语“药学上可接受的盐”是指化合物的盐,其不会引起对其施用的生物体的显著刺激并且不会消除化合物的生物活性和性质。在一些实施方案中,盐是化合物的酸加成盐。药用盐可以通过使化合物与无机酸如氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸反应来获得。药用盐也可以通过使化合物与有机酸反应而获得,例如脂族或芳族羧酸或磺酸,例如甲酸、乙酸、苯磺酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸或萘磺酸。药用盐也可以通过使化合物与碱反应形成盐如铵盐、碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐或镁盐)、有机碱的盐(例如二环己胺、N-甲基-D-葡糖胺、三(羟甲基)甲胺、C_1-C_7烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺)以及与氨基酸(例如精氨酸和赖氨酸)的盐来获得。式(I)化合物的特别优选的盐描述于WO2022/147246中。

[0018] 应当理解,在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果没有明确指示绝对立体化学,则每个中心可以独立地具有R-构型或S-构型或其混合物。因此,本文提供的化合物可以是对映异构体纯的、对映异构体富集的、外消旋混合物、非对映异构体纯的、非对映异构体富集的或立体异构混合物。此外,应当理解,在本文所述的具有一个或多个产生可定义为E或Z的几何异构体的双键的任何化合物中,每个双键可独立地为E或Z或其混合物。应当理解,在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,还设想了所有可能的非对映异构体。应当理解,在本文所述的任何化合物中,设想了所有互变异构体。还应理解,在本文所述的任何化合物中,设想了所包含原子的所有同位素。例如,氢的任何实例可包括氢-1(氕)、氢-2(氘)、氢-3(氚)或其他同位素;碳的任何实例可包括碳-12、碳-13、碳-14或其他同位素;氧的任何实例可包括氧-16、氧-17、氧-18或其他同位素;氟的任何实例可包括氟-18、氟-19或其他同位素中的一种或多种;硫的任何实例可包括硫-32、硫-34、硫-35、硫-36或其他同位素中的一种或多种。

[0019] “药学上可接受的赋形剂”是指无毒的、生物学上可耐受的和以其他方式在生物学上适于施用于受试者的物质(例如惰性物质),其添加到药理学组合物中或以其他方式用作媒介物、载体或稀释剂以促进式(I)化合物的施用并且与其相容。

[0020] 如本文所用,“受试者”、“宿主”、“患者”、“参与者”和“个体”可互换使用,并且应被赋予其普通含义,并且还应指具有FGFR蛋白的生物体。这包括哺乳动物,例如人、非人灵长类动物、有蹄类动物、犬科动物、猫科动物、马科动物、小鼠、大鼠等。术语“哺乳动物”包括人和非人哺乳动物。

[0021] 术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”、“治疗(treat)”等应被赋予其普通含义,并且在本文中还应包括通常指获得期望的药理学和/或生理学效果。就完全或部分预防疾病或其症状而言,所述效果可以是预防性的,和/或就部分或完全稳定或治愈疾病和/或归因于疾病的副作用而言,所述效果可以是治疗性的。如本文所用,“治疗”应被赋予其普通含义,并且还应涵盖哺乳动物,特别是人的疾病的任何治疗,并且包括:(a)预防疾病或症

状在可能易患所述疾病或症状但尚未被诊断为患有所述疾病或症状的受试者中发生;(b)抑制疾病症状,例如阻止其发展;和/或(c)缓解疾病症状,例如引起疾病或症状的消退。

[0022] 当在向患者施用治疗剂的上下文中使用时,术语“施用”是指将治疗剂引入患者体内。例如,治疗剂可以经口、经鼻、皮下、静脉内、膀胱内、肌肉内、经皮、阴道、直肠或其任何组合引入患者体内。

[0023] 术语“癌症”、“赘生物”和“肿瘤”在本文中可互换使用,应被赋予其普通含义,并且还应指表现出相对自主生长,使得它们表现出以细胞增殖控制的显著丧失为特征的异常生长表型的细胞。通常,本申请中用于检测或治疗的目的细胞包括前体、癌前(例如良性)、恶性、转移前、转移和非转移细胞。

[0024] 如本文所用,“激活型FGFR3基因改变”是指FGFR3基因相对于野生型FGFR3基因的突变或重排,使得具有激活型FGFR3基因改变的FGFR3基因编码具有比由野生型FGFR3基因编码的FGFR激酶更大的FGFR3激酶活性的FGFR激酶。

[0025] 在一些方面,本公开涉及治疗患者的癌症的方法,其中所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0026] 在一些方面,本公开涉及治疗患者的癌症的方法,其中所述方法包括向所述患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐,并且其中所述癌症具有激活型FGFR3基因改变。

[0027] 在一些实施方案中,癌症是尿路上皮癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肺癌、卵巢癌或膀胱癌。

[0028] 在一些实施方案中,癌症是尿路上皮癌。

[0029] 在其他实施方案中,癌症是尿路上皮肿瘤。

[0030] 在其他实施方案中,癌症是乳腺癌。

[0031] 在其他实施方案中,癌症是子宫内膜癌。

[0032] 在其他实施方案中,癌症是肺癌。

[0033] 在其他实施方案中,癌症是卵巢癌。

[0034] 在其他实施方案中,癌症是膀胱癌。

[0035] 在一些实施方案中,癌症是非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)。

[0036] 在其他实施方案中,癌症是局部晚期实体瘤。

[0037] 在其他实施方案中,癌症是转移性实体瘤。

[0038] 在所公开方法的一些方面,癌症具有激活型FGFR3基因改变。

[0039] 在一些实施方案中,激活型FGFR3基因改变是突变。如本文所用,术语“突变”是指FGFR3基因的变化,其导致编码的FGFR3激酶具有与野生型FGFR3激酶不同的氨基酸序列。鉴定FGFR3突变的方法是本领域已知的。

[0040] 在一些实施方案中,突变是以下中的任何一种或多种:

[0041] FGFR3 p.S84L;

[0042] FGFR3 p.G380R;

[0043] FGFR3 p.R621H;

[0044] FGFR3 p.R248C;

[0045] FGFR3 p.G380E;

[0046] FGFR3 p.K650E;

[0047] FGFR3 p.S249C;

[0048] FGFR3 p.A391V;

[0049] FGFR3 p.K650M;

[0050] FGFR3 p.P250R;

[0051] FGFR3 p.A391E;

[0052] FGFR3 p.K650T;

[0053] FGFR3 p.T264M;

[0054] FGFR3 p.M528I;

[0055] FGFR3 p.K650N;

[0056] FGFR3 p.G370C;

[0057] FGFR3 p.N540D;

[0058] FGFR3 p.R669Q;

[0059] FGFR3 p.S371C;

[0060] FGFR3 p.N540S;

[0061] FGFR3 p.G697C;

[0062] FGFR3 p.Y373C;或

[0063] FGFR3 p.N540K。

[0064] 在其他实施方案中,突变是以下中的任何一种或多种:

[0065] FGFR3 p.V553M;

[0066] FGFR3 p.V555M;或

[0067] FGFR3 p.V555L。

[0068] 在其他实施方案中,激活型FGFR3基因改变是融合基因突变。如本文所用,“融合”是由两个先前独立的基因连接产生的基因。

[0069] 在一些实施方案中,融合是FGFR3重排,其具有完整FGFR3激酶结构域和:

[0070] FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和已知伴侣基因(例如TACC3、BAIAP2L1);

[0071] FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和框内新的伴侣基因;或

[0072] FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和基因内区域伴侣基因或框外伴侣基因。

[0073] 在本公开的方法的一些方面,向患者施用式(I)化合物。

[0074] 在本公开的方法的其他方面,向患者施用式(I)化合物的药学上可接受的盐。

[0075] 在一些实施方案中,式(I)化合物的药学上可接受的盐是盐酸盐、苯磺酸盐、马来酸盐、甲苯磺酸盐、硫酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乙烷磺酸盐(乙磺酸盐)、甲磺酸盐、二甲磺酸盐、R-樟脑磺酸盐、S-樟脑磺酸盐或氢溴酸盐。

[0076] 在所公开方法的一些实施方案中,向患者施用10mg-120mg/天的量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I)),例如10mg/天、15mg/天、20mg/天、25mg/天、30mg/天、35mg/天、40mg/天、45mg/天、50mg/天、55mg/天、60mg/天、65mg/天、70mg/天、75mg/天、80mg/天、85mg/天、90mg/天、95mg/天、100mg/天、105mg/天、110mg/天、115mg/天或120mg/天中的一者。在所公开方法的其他实施方案中,向患者施用10mg-200mg/天的量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I)),例如10mg/天、15mg/天、20mg/天、25mg/天、30mg/天、35mg/天、40mg/天、45mg/天、50mg/天、55mg/天、60mg/天、65mg/天、

70mg/天、75mg/天、80mg/天、85mg/天、90mg/天、95mg/天、100mg/天、105mg/天、110mg/天、115mg/天、120mg/天、125mg/天、130mg/天、135mg/天、140mg/天、145mg/天、150mg/天、155mg/天、160mg/天、165mg/天、170mg/天、175mg/天、180mg/天、185mg/天、190mg/天、195mg/天或200mg/天中的一者。当式(I)化合物作为药学上可接受的盐施用时,施用的盐的量基于式(I)化合物。也就是说,施用的盐的量是含有指定量的式(I)游离碱的量。

[0077] 在所公开方法的一些实施方案中,向患者施用10mg/天的量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0078] 在所公开方法的一些实施方案中,向患者施用20mg/天的量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0079] 在所公开方法的一些实施方案中,向患者施用40mg/天的量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0080] 在所公开方法的一些实施方案中,向患者施用60mg/天的量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0081] 在所公开方法的一些实施方案中,向患者施用75mg/天的量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0082] 在所公开方法的一些实施方案中,向患者施用80mg/天的量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0083] 在所公开方法的一些实施方案中,向患者施用90mg/天的量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0084] 在所公开方法的一些实施方案中,向患者施用120mg/天的量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0085] 在本公开的方法的一些实施方案中,以单剂量施用每日量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0086] 在本公开的方法的一些实施方案中,以多个剂量给药每日量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I)),其中多个剂量中的每一个含有每日量的一部分。

[0087] 在一些实施方案中,以两个剂量给药每日量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I)),其中两个剂量中的每一个含有每日量的一部分。

[0088] 在一些实施方案中,以两个剂量给药每日量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I)),其中两个剂量中的每一个含有每日量的一半。

[0089] 在本公开的方法中,式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐可以通过任何合适的施用途径施用,例如口服、经鼻、皮下、静脉内、膀胱内、肌肉内、透皮、阴道、直肠或其任何组合。

[0090] 在一些实施方案中,式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐口服施用。

[0091] 在本公开的方法中,式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐可以任何合适的药物剂型施用。合适的剂型包括但不限于胶囊、片剂、散剂、悬浮液、溶液等。药物剂型通常被配制为提供治疗有效量的式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐作为活性成分。在一些实施方案中,药物剂型还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0092] 在本公开的一些实施方案中,式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐施

用至少28天。在一些方面,施用是每天至少一次。在一些方面,施用是每天一次。

[0093] 在本公开的其他实施方案中,式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐施用28天。在一些方面,施用是每天至少一次。在一些方面,施用是每天一次。

[0094] 在一些方面,所公开的方法包括施用式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐以及另外的疗法。

[0095] 在一些实施方案中,另外的疗法包括放射疗法、化学疗法、手术(例如,肿瘤的至少部分切除)中的一种或多种。

[0096] 在一些实施方案中,另外的疗法是化学疗法,即施用一种或多种另外的治疗剂。

[0097] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是检查点抑制剂。

[0098] 在一些实施方案中,检查点抑制剂是PD-1/PD-L1抑制剂,例如派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、度伐利尤单抗(durvalumab)、阿替利珠单抗(atezolizumab)、西米普利单抗(cemiplimab)、多塔利单抗(dostarlimab)、JTX-4014、斯巴达珠单抗(spartalizumab)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)、信迪利单抗(sintilimab)、替雷利珠单抗(tislelizumab)、特瑞普利单抗(toripalimab)、INCMGA00012(MGA012)、AMP-224或AMP-514(MEDI0680)中的一种或多种。

[0099] 在其他实施方案中,检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,例如伊匹木单抗(ipilimumab)、曲美木单抗(tremelimumab)或AGEN-1884中的一种或多种。

[0100] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗体-药物缀合物,例如维恩妥尤单抗(enfortumab vendotin)、戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan)、维迪西妥单抗(disitamab vedotin)或多-曲妥珠单抗(Vic-trastuzumab duocarmazine)(SYD985)。

[0101] 在其他实施方案中,另外的治疗剂是顺铂、卡铂、吉西他滨、多西他赛、紫杉醇、长春氟宁、甲氨蝶呤、长春碱、丝裂霉素、戊柔比星或多柔比星。

[0102] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是MEK抑制剂,例如曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)或比美替尼(binimetinib)。

[0103] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是PARP抑制剂,例如奥拉帕尼(olaparib)、维利帕尼(veliparib)、尼拉帕尼(niraparib)、卢卡帕尼(rucaparib)或他拉唑帕尼(talazoparib)。

[0104] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是HER2抑制剂,例如拉帕替尼(lapatinib)、阿法替尼(afatinib)、AZD8931、AST-1306、AEE-788、卡奈替尼(canertinib)(CI-1033)、CP724、CP714、CUDC-101、TAK-285、AC-480(BMS-599626)、达克替尼(dacomitinib)(PF299804PF299)(达克替尼(Dacomitinib))或培利替尼(pelitinib)(EKB-569)。

[0105] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是SHP2抑制剂,例如TNO-155或RMC-4630。

[0106] 在一些实施方案中,另外的治疗剂是抗体。

[0107] 在一些实施方案中,抗体是HER2抗体,例如曲妥珠单抗(trastuzumab)或帕妥珠单抗(pertuzumab)中的一种或多种。

[0108] 在一些实施方案中,抗体是双特异性抗体,例如MM-111或厄妥索单抗(ertumaxomab)中的一种或多种。

[0109] 在一些实施方案中,另外的疗法是生物免疫疗法,例如囊泡内BCG(卡介苗)。

[0110] 在包括施用式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐以及另外的疗法的

所公开方法的实施方案中,在施用或应用另外的疗法之前、期间或之后施用式(I)化合物(或其盐)。

[0111] 在其中另外的疗法是化学疗法的所公开方法的实施方案中,化学治疗剂可以通过任何合适的施用途径施用,例如口服、经鼻、皮下、静脉内、膀胱内、肌肉内、经皮、阴道、直肠或其任何组合。

[0112] 在一些实施方案中,在施用或应用另外的疗法之前施用式(I)化合物(或其盐)。

[0113] 在一些实施方案中,在施用或应用另外的疗法期间施用式(I)化合物(或其盐)。

[0114] 在一些实施方案中,在施用或应用另外的疗法之后施用式(I)化合物(或其盐)。

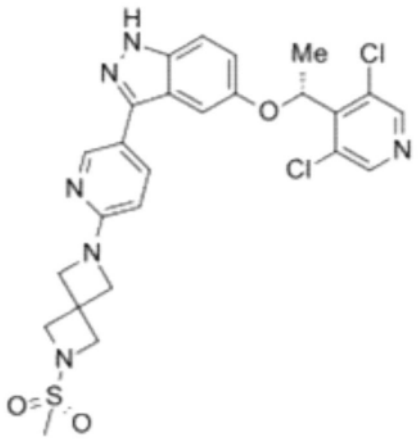
[0115] 在本公开的方法的一些方面,癌症表现出对施用式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐的完全应答(CR)或部分应答(PR),如通过实体瘤应答评估标准(RECIST)v1.1标准评估的。

[0116] 在一些实施方案中,癌症表现出对施用式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐的完全应答(CR),如通过实体瘤应答评估标准(RECIST)v1.1标准评估的。

[0117] 在其他实施方案中,癌症表现出对施用式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐的部分应答(PR),如通过实体瘤应答评估标准(RECIST)v1.1标准评估的。

[0118] 本公开还涉及以下方面:

[0119] 方面1.一种治疗有需要的患者的癌症的方法,其包括向所述患者施用式(I)化合物,

[0120] 

式(I),

[0121] 或其药学上可接受的盐。

[0122] 方面2.方面1的方法,其中所述癌症具有激活型FGFR3基因改变。

[0123] 方面3.方面1或方面2的方法,其中所述癌症是尿路上皮癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肺癌、卵巢癌或膀胱癌。

[0124] 方面4.方面3的方法,其中所述癌症是尿路上皮癌。

[0125] 方面5.方面3的方法,其中所述癌症是尿路上皮肿瘤。

[0126] 方面6.方面3的方法,其中所述癌症是乳腺癌。

[0127] 方面7.方面3的方法,其中所述癌症是子宫内膜癌。

[0128] 方面8.方面3的方法,其中所述癌症是肺癌。

[0129] 方面9.方面3的方法,其中所述癌症是卵巢癌。

[0130] 方面10.方面3的方法,其中所述癌症是膀胱癌。

[0131] 方面11.方面1至10中任一项的方法,其中所述癌症是局部晚期实体瘤。

[0132] 方面12.方面1至11中任一项的方法,其中所述癌症是转移性实体瘤。

[0133] 方面13.方面2至12中任一项的方法,其中所述激活型FGFR3基因改变是突变。

[0134] 方面14.方面13的方法,其中所述突变是或包括以下中的一种或多种:

[0135] FGFR3 p.S84L;

[0136] FGFR3 p.G380R;

[0137] FGFR3 p.R621H;

[0138] FGFR3 p.R248C;

[0139] FGFR3 p.G380E;

[0140] FGFR3 p.K650E;

[0141] FGFR3 p.S249C;

[0142] FGFR3 p.A391V;

[0143] FGFR3 p.K650M;

[0144] FGFR3 p.P250R;

[0145] FGFR3 p.A391E;

[0146] FGFR3 p.K650T;

[0147] FGFR3 p.T264M;

[0148] FGFR3 p.M528I;

[0149] FGFR3 p.K650N;

[0150] FGFR3 p.G370C;

[0151] FGFR3 p.N540D;

[0152] FGFR3 p.R669Q;

[0153] FGFR3 p.S371C;

[0154] FGFR3 p.N540S;

[0155] FGFR3 p.G697C;

[0156] FGFR3 p.Y373C;或

[0157] FGFR3 p.N540K。

[0158] 方面15.方面13的方法,其中所述突变是或包括以下中的一种或多种:

[0159] FGFR3 p.V553M;

[0160] FGFR3 p.V555M;或

[0161] FGFR3 p.V555L。

[0162] 方面16.方面2至12中任一项的方法,其中所述激活型FGFR3基因改变是融合。

[0163] 方面17.方面16的方法,其中所述融合是FGFR3重排,其具有完整FGFR3激酶结构域和:

[0164] FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和已知伴侣基因(例如

[0165] TACC3、BAIAP2L1);

[0166] FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和框内新的伴侣基因;或

[0167] FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和基因内区域伴侣基因或框外伴侣基因。

[0168] 方面18.前述方面中任一项的方法,其中向所述患者施用式(I)化合物。

[0169] 方面19.方面1至17中任一项的方法,其中向所述患者施用式(I)化合物的药学上可接受的盐。

[0170] 方面20.方面19的方法,其中所述式(I)化合物的药学上可接受的盐是苯磺酸盐。

[0171] 方面21.前述方面中任一项的方法,其中向所述患者施用10mg-120mg/天的量的所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0172] 方面22.方面21的方法,其中向所述患者施用10mg/天的量的所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0173] 方面23.方面21的方法,其中向所述患者施用20mg/天的量的所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0174] 方面24.方面21的方法,其中向所述患者施用40mg/天的量的所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0175] 方面25.方面21的方法,其中向所述患者施用60mg/天的量的所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0176] 方面26.方面21的方法,其中向所述患者施用90mg/天的量的所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0177] 方面27.方面21的方法,其中向所述患者施用120mg/天的量的所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐(基于式(I))。

[0178] 方面28.方面21至27中任一项的方法,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐口服施用。

[0179] 方面29.前述方面中任一项的方法,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐施用至少28天。

[0180] 方面30.方面29的方法,其中所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐施用28天。

[0181] 方面31.方面1至30中任一项的方法,其中所述癌症表现出对施用所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐的完全应答(CR)或部分应答(PR),如通过实体瘤应答评估标准(RECIST)v1.1标准评估的。

[0182] 方面32.方面31的方法,其中所述癌症表现出对施用所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐的完全应答(CR),如通过实体瘤应答评估标准(RECIST)v1.1标准评估的。

[0183] 方面33.方面31或方面32的方法,其中所述癌症表现出对施用所述式(I)化合物或式(I)化合物的药学上可接受的盐的部分应答(PR),如通过实体瘤应答评估标准(RECIST)v1.1标准评估的。

[0184] 下面提供的实施例进一步说明和例示了所公开的方法。应当理解的是,本发明的范围不以任何方式受以下实施例的范围的限制。

[0185] 实施例

[0186]

缩写	定义
AE	不良事件
ALT	丙氨酸氨基转移酶
ANC	中性粒细胞绝对计数
AST	天冬氨酸氨基转移酶
AUC	浓度-时间曲线下面积
$AUC_{0-\infty}$	从时间零点到无穷大的浓度-时间曲线下面积
AUC_{0-last}	从时间零点到末次可定量浓度时间的浓度-时间曲线下面积
AUC_{Tau}	给药间隔内的血药浓度-时间曲线下面积
BOR	最佳总体应答
CDx	伴随诊断

[0187]

缩写	定义
CI	置信区间
CLIA	临床实验室改进修正案
CL/F	表观口服清除率
CSR	X 型血清胶原蛋白
C_{max}	最大浓度
C_{min}	最小浓度
COVID-19	2019 冠状病毒病
CR	完全应答
CSR	中心性浆液性视网膜病变
CT	计算机断层扫描
CTA	临床试验检测
CTCAE	不良事件通用术语标准
ctDNA	循环肿瘤 DNA
CV	变异系数
CYP	细胞色素 p450
d	天数
DCR	疾病控制率
DDI	药物间相互作用
DILI	药物诱导的肝损伤
DL	剂量水平
DLT	剂量限制性毒性
DOR	应答持续时间

[0188]

缩写	定义
DSMB	数据和安全监测委员会
EAS1	1 期疗效-可评估分析集
EAS2	2 期疗效-可评估分析集
EC	伦理委员会
ECG	心电图
ECOG PS	东部合作肿瘤学组活动状态评分
eCRF	电子病例报告表
EDC	电子数据采集
EIU	子宫内暴露
EOT	治疗结束
ESMO	欧洲肿瘤内科学会
FDA	美国食品药品监督管理局
FDG	氟脱氧葡萄糖
FFPE	福尔马林固定石蜡包埋
FGF	成纤维细胞生长因子
FGFR	成纤维细胞生长因子受体
FSH	卵泡刺激素
GCP	良好临床实践
GFR	肾小球滤过率
h	小时
HbA1c	糖化血红蛋白
HED	人体当量剂量

[0189]

缩写	定义
HIV	人类免疫缺陷病毒
HNSTD	最高非严重毒性剂量
HRT	激素替代疗法
i3 + 3	间隔 3 + 3
IB	研究者手册
ICF	知情同意书
ICH	国际人用药品技术要求协调委员会
ID	鉴定
IND	试验性新药
INR	国际标准化比值
IRB	机构审查委员会
IRT	互动式应答技术
IV	静脉内
KPS	卡氏功能状态评分
LFT	肝功能检查
NGS	下一代测序
MATE	多药和毒素排出
MedDRA	监管活动医学词典
MRI	磁共振成像
MTD	最大耐受剂量
ORR	客观应答率
OS	总生存期

[0190]

缩写	定义
PCR	聚合酶链式反应
PD	疾病进展
PET	正电子发射断层摄影术
PFS	无进展生存期
PI	主要研究者
PK	药代动力学
PR	部分应答
QRS	心室去极化与收缩间期持续时间
QT	Q 波和 T 波之间的间期
QTcF	使用 Fridericia 公式校正心率的 Q 波和 T 波之间的标准间期
RECIST v1.1	实体瘤应答评估标准 1.1 版
RP2D	推荐的 2 期剂量
RVO	视网膜血管阻塞
SAE	严重不良事件
SAP	统计分析计划
SARS-CoV-2	严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2
SD	疾病稳定
SoA	评估时间表
SAS	安全性分析集
SOP	标准操作程序
SRC	安全审查委员会
STD	严重毒性剂量

[0191]

缩写	定义
$t_{1/2}$	表观终末半衰期
TKI	酪氨酸激酶抑制剂
T_{max}	达到 C_{max} 的时间
TRAE	治疗相关不良事件
TTR	应答时间
ULN	正常值上限
US	美国
USM	紧急安全措施
Vd/F	表观分布体积

[0192] 研究标题:式(I)在具有激活型FGFR3基因改变的晚期尿路上皮肿

[0193] 瘤和其他实体瘤中的多中心、开放标签1/2期研究目标:主要目标:

[0194] ●确定晚期实体瘤参与者中的式(I)的最佳和最大耐受剂量(MTD)以及推荐的2期剂量(RP2D)(1期,A

[0195] 和B部分)

[0196] ●在具有激活成纤维细胞生长因子受体(FGFR)3基因改变的选定肿瘤扩展队列的参与者中,在RP2D时评估式(I)的初步抗肿瘤活性(2期)

[0197] 次要目标:

[0198] ●表征式(I)在晚期癌症参与者中的安全性和耐受性(1期,A和B部分,以及2期)

[0199] ●在用式(I)治疗的参与者中进行药代动力学(PK)和药效学的初步表征(1期,A和B部分,以及2期)

[0200] ●表征具有激活型FGFR3基因改变的参与者的客观应答率(ORR)(1期,B部分)

[0201] ●表征应答持续时间(DOR;1期,B部分,以及2期)

[0202] ●表征>12周的疾病控制率(DCR)(1期、B部分,以及2期)

[0203] ●表征应答时间(TTR;1期,B部分,以及2期)

[0204] ●表征在特定肿瘤扩展队列(仅2期的队列1和2)中用式(I)治疗的参与者的无进展生存期(PFS)

[0205] 探索性目标:

[0206] ●鉴定血液、尿液和组织中FGFR参与/抑制、毒性、肿瘤应答和对式(I)的抗性的潜在生物标志物

[0207] ●评估用于检测局部晚期/转移性尿路上皮肿瘤参与者中的FGFR3基因改变的组织和确证性临床试验检测(CTA)结果之间的一致性

[0208] ●估计2期的队列1和队列2的总生存期(OS)

[0209] 研究设计:

[0210] 这是分几个部分实施的式(I)的1/2期、开放标签、国际、多中心、剂量递增/剂量扩

展研究。

[0211] 1期,A部分:剂量递增

[0212] 患有任何晚期实体瘤且没有批准的标准疗法的参与者都有资格入组,无论FGFR3突变状态如何。A部分中的式(I)起始剂量为每日10mg(DL 1),剂量递增方案如下:

[0213] ●DL1:每日10mg

[0214] ●DL2:每日20mg

[0215] ●DL3:每日40mg

[0216] ●DL4:每日60mg

[0217] ●DL5:每日90mg

[0218] ●DL6:每日120mg

[0219] 该研究采用i3+3设计,MTD的目标毒性率为0.3(0.25至0.35)。在入组下一个剂量水平(DL)之前,通过剂量限制性毒性(DLT)评估期(周期1[28天])评估每个DL。根据参与者的数量和观察到的DLT的数量,决定是递增至更高剂量,或者如果在DL6,则继续以最高剂量(E)入组,保持相同剂量(S),递减至先前的更低剂量(D),或者递减至先前的更低剂量并且从不重复当前剂量(DU)。

[0220] DL1和DL2以加速方式进行,在DLT评估期期间监测1名参与者的毒性。任何≥2级治疗相关不良事件(TRAE)构成DL1和DL2的DLT。如果在DL1没有发生≥2级TRAE,则下一个参与者入组DL2。类似地,如果在DL2没有发生≥2级TRAE,则下一个队列剂量递增(即入组至DL3)。如果DL1或DL2由于该更严格的DLT定义而入组了额外的参与者,则研究转换为i3+3设计,并且所有后续剂量递增决策使用与DL3及以上相同的DLT定义(即不再使用≥2级TRAE作为DLT的定义)。

[0221] DL3及以上在每个DL中至少入组3名参与者。如果DLT规则要求,则这些队列可以一次入组1至3名额外的参与者。剂量递增持续至DL6,直至确定MTD,或直至A部分入组了约30名参与者。

[0222] 1期,B部分:剂量扩展

[0223] 当DL3清除剂量递增时,剂量扩展队列开始平行入组,以进一步探索FGFR3突变型癌症的药效学和生物标志物。入组仅限于患有FGFR3激活型基因改变的晚期/转移性实体瘤的参与者,对于这些患者,FGFR导向的疗法是合适的。剂量扩展的参与者接受生物标志物和药效学终点的额外分析,包括但不限于ctDNA的治疗和进展后评估、系列血液生物标志物分析和用于评估FGFR靶抑制的皮肤活检。

[0224] 合格的FGFR3基因突变和融合定义如下:

[0225] 下表列出了合格的FGFR3基因突变。

[0226] 已知和/或可能致病的激活成纤维细胞生长因子受体3基因突变

[0227]

基因突变		
FGFR3 p.S84L	FGFR3 p.G380R	FGFR3 p.R621H
FGFR3 p.R248C	FGFR3 p.G380E	FGFR3 p.K650E
FGFR3 p.S249C	FGFR3 p.A391V	FGFR3 p.K650M
FGFR3 p.P250R	FGFR3 p.A391E	FGFR3 p.K650T
FGFR3 p.T264M	FGFR3 p.M528I	FGFR3 p.K650N
FGFR3 p.G370C	FGFR3 p.N540D	FGFR3 p.R669Q
FGFR3 p.S371C	FGFR3 p.N540S	FGFR3 p.G697C
FGFR3 p.Y373C	FGFR3 p.N540K	

[0228] 合格的成纤维细胞生长因子受体3融合

[0229] FGFR3重排,其具有完整FGFR3激酶结构域和:

[0230] ●FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和已知伴侣基因(例如TACC3、BAIAP2L1);

[0231] ●FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和框内新的伴侣基因;

[0232] ●FGFR3的内含子17或外显子18中的断点和基因内区域伴侣基因或框外伴侣基因。

[0233] 导致对当前一代成纤维细胞生长因子受体抑制剂的获得性耐药性的继发性成纤维细胞生长因子受体3突变:

[0234] ●FGFR3 p.V553M

[0235] ●FGFR3 p.V555M

[0236] ●FGFR3 p.V555L

[0237] B部分也采用i3+3设计,但剂量递增不适用。基于在该DL时在A部分和B部分中观察到的从参与者产生的毒性概率,队列可以继续扩展。由于A部分并行剂量递增至DL4至DL6,因此B部分中观察到的DLT可能导致需要暂停或停止入组A部分。根据参与者数量和观察到的DLT数量,决定是继续B部分扩展(E),继续B部分扩展但暂停A部分的入组(S),或停止扩展至DL并停止A部分(D或DU)。如果包括A部分和B部分数据的整个DL的毒性概率不高于0.35,则继续进行队列扩展。如果B部分导致暂停A部分的入组,如果剂量扩展和B部分的持续监测将毒性率降低至小于0.25,则再次进行A部分中更高剂量的入组。

[0238] 当在A部分中确定MTD时,最多10名患有局部晚期/转移性FGFR3突变阳性尿路上皮肿瘤且既往未接受过FGFR抑制剂的额外参与者在B部分中的MTD入组。该队列评估用于研究2期部分的片剂制剂的PK。SRC在3至5名参与者后审查PK和AE,以确保在完成该扩展队列的入组之前不存在安全性问题。

[0239] 参与者内剂量递增决策-1期,A部分和B部分

[0240] 在以下情况下,允许这些队列中的参与者进行参与者内剂量递增:

[0241] ●较高剂量在剂量递增(A部分)中被清除,并被认为是耐受的。

[0242] ●参与者在服用式(I)时没有>1级的TRAE。

[0243] ●如果任何参与者在给定DL发生≥3级的治疗相关毒性,则不允许在该DL进行参与者内剂量递增。

[0244] ●在入组中或已完成的队列中,研究中的较高剂量可能是安全的,并且在治疗参

与者的肿瘤方面可能比当前剂量更有效。

[0245] ●参与者已完成至少2个周期的研究药物治疗,并进行至少1次基线后肿瘤成像评估。

[0246] 有疾病进展(PD)证据(如RECIST v1.1所定义)的参与者如果从继续研究药物中获益,则继续接受研究药物。必须满足以下标准,以保证参与者不会暴露于不合理的风险:

[0247] ●无指示临床显著疾病进展的症状和体征。

[0248] ●ECOG PS或卡氏功能状态(KPS)无下降。

[0249] ●无需要紧急医疗干预的症状性快速疾病进展(如症状性胸腔积液、脊髓压迫等)。

[0250] 在出现放射学进展时,对参与者重新进行知情同意并向其提供所有批准疗法和潜在临床益处的细节,告知参与者如果要继续接受式(I),则可能需要放弃上述疗法。

[0251] 超过DL3后,剂量增加不超过先前剂量的50%,并且可以探索中间剂量。MTD是最高DL,不超过35%的参与者发生符合DLT标准的AE。如果参与者在DLT评估期间因TRAE以外的原因未接受至少75%的计划剂量,或者如果参与者在DLT评估期间因非DLT原因终止研究,则可替换参与者。

[0252] 剂量递增决策-1期,A部分和B部分

[0253] 通常,剂量递增或扩展根据i3+3进行。

[0254] 如果在剂量队列内满足任何参与者/研究停止标准,则在审查完该剂量下的参与者的所有安全性数据之前,该队列的进一步入组不再继续。如果在所有计划的先前队列完成之前决定不启动新队列,则这不被视为提前终止研究。在审查安全性数据后,提出以下建议之一:

[0255] ●按计划继续研究(即无重大安全性问题)或进行适当的研究修订以解决新出现的安全性风险。

[0256] ●继续研究,但剂量介于当前剂量和下一个计划剂量之间;或剂量介于当前剂量和先前较低剂量之间。

[0257] ●继续研究,但增加适当数量的参与者扩展当前队列或较高/较低剂量队列,以进行更详细的安全性评估。

[0258] ●终止研究。

[0259] 剂量限制性毒性的定义

[0260] 对于符合DLT资格的AE,其必须与式(I)有因果关系(并非所有相关的AE都被视为DLT)。DLT定义为在DL的周期1期间发生的以下任一种,并且被认为与式(I)相关。不良事件通用术语标准(CTCAE)v5.0用于评估毒性/AE。

[0261] 血液学剂量限制性毒性

[0262] ●中性粒细胞绝对计数(ANC)<500/mm^3持续>7天

[0263] ●发热性中性粒细胞减少症(特征为ANC<1,000/mm^3且单次温度38.3℃或温度38.0℃持续>1小时的病症);或有或没有药物干预的持续>7天的3级中性粒细胞减少症

[0264] ●血小板<25,000/mm^3

[0265] ●与≥3级的血小板减少症相关的3级出血

[0266] 非血液学剂量限制性毒性

[0267] ●非血液学3级或4级毒性,包括止吐药难治的恶心和呕吐。以下不视为DLT:

[0268] ○持续时间<48小时的3级恶心或呕吐。

[0269] ○<1周的3级疲劳。

[0270] ○持续≤72小时、无临床并发症、自发消退或对常规医疗干预有反应的3

[0271] 级或更高级电解质异常(不包括高磷血症)。

[0272] ○与胰腺炎症状或临床表现无关的3级或更高级淀粉酶或脂肪酶升高。

[0273] ●无论通过磷酸盐结合剂是否消退,3级高磷血症(严重或具有医学意义,但不立即危及生命;需要住院或延长现有住院时间)都将被视为DLT。

[0274] ●海氏定律(Hy's law):

[0275] ○天冬氨酸氨基转移酶(AST)或丙氨酸氨基转移酶(ALT)>3×正常值上限(ULN)和

[0276] ○总胆红素>2×ULN和

[0277] ○碱性磷酸酶<2×ULN和

[0278] ○没有其他肝损伤的原因。

[0279] ●任何AST或ALT升高>8×ULN,无论持续时间如何,以及AST或ALT评估值为5至8×ULN且持续>2周—均无论是否存在肝转移

[0280] ●由于AE导致的研究药物给药延迟>14天。

[0281] ●任何不能明确是由于潜在疾病还是外部原因造成的死亡。

[0282] 其他剂量限制性毒性

[0283] 如果更频繁地观察到非预期的药物相关毒性,则该毒性可被宣布为研究剩余时间的DLT。

[0284] 任何被认为与式(I)相关的毒性需要在DLT评估期间停药>7天。此类毒性可能是干扰日常生活活动(例如,长期疲劳或厌食)的1级或2级毒性,需要中断/减少剂量以确保参与者的依从性。实例可包括在4周支持性治疗后未改善的2级指甲脱落或3级甲沟炎。

[0285] 对于某些毒性,例如无明确临床相关性的实验室评估(例如,脂肪酶升高但无临床胰腺炎体征;或在磷酸盐结合剂和饮食调整治疗后7天内未恢复至≤1级的2级高磷血症),确定该AE是否应被评估为需要减少剂量的DLT。

[0286] 第一个给药队列(DL1和DL2)使用了比DL3及以上更严格的DLT定义:任何≥2级TRAE构成DL1和DL2的DLT。如果DL1或DL2由于该更严格的DLT定义而扩展,则使用与DL3及以上相同的DLT定义(即不再使用≥2级TRAE作为DLT的定义)做出进一步的剂量递增决策。

[0287] 分析来自剂量递增和剂量扩展队列的结果的安全性,以及剂量、PK、用于靶标接合的生物标志物和式(I)的初步抗肿瘤活性之间的潜在关系。使用1期数据的总体选择RP2D。

[0288] 2期:队列扩展

[0289] 一旦确定了MTD并选择了RP2D,参与者就被入组到2期扩展队列中,以进一步表征以下队列中的初步疗效、安全性和耐受性:

[0290] 1.既往接受过FGFR抑制剂治疗的局部晚期/转移性尿路上皮肿瘤患者,现已确定其对任何FGFR抑制剂存在FGFR3耐药突变:

[0291] ○参与者必须接受先前批准的疗法,包括基于铂的化学疗法、免疫检查点抑制剂和抗体-药物缀合物,除非参与者不能耐受这些批准的药物中的任何一种,或者参与者拒绝任何/所有这些疗法。

[0292] ○将使用评估血浆ctDNA中的体细胞突变的CTA对患有尿路上皮肿瘤的参与者进行筛选和评估合格的耐药突变。基于经授权/批准或经临床实验室改进修正案(CLIA)(或地方等效法案)验证的本地测试,具有合格基因改变的参与者可以入组,并且必须提交标本以利用CTA进行中心测试。在开始式(I)之前,这些参与者不需要确认。

[0293] ■如果在CTA或经授权/批准或经CLIA(或地方等效法案)验证的本地测试中有证据表明存在激活型FGFR3改变和已知的FGFR3获得性耐药突变,则因毒性而停用既往FGFR抑制剂的参与者可能符合条件。

[0294] 2.患有存在激活型FGFR3基因改变的局部晚期/转移性尿路上皮肿瘤且既往未接受过FGFR抑制剂的参与者。

[0295] ○参与者必须接受先前批准的疗法,包括基于铂的化学疗法、免疫检查点抑制剂和抗体-药物缀合物,除非参与者不能耐受这些批准的药物中的任何一种,或者参与者拒绝任何/所有这些疗法。

[0296] ○将使用CTA筛选和评估患有尿路上皮肿瘤的参与者的合格激活突变和重排。基于经授权/批准或经CLIA(或地方等效法案)验证的本地测试,具有合格基因改变的参与者可以入组,并且必须提交标本以利用CTA进行中心测试。在开始式(I)之前,这些参与者不需要确认。

[0297] 3.患有任何存在激活型FGFR3基因改变的局部晚期/转移性实体瘤且既往未接受过FGFR抑制剂的参与者。

[0298] ○参与者必须接受先前批准的疗法,除非参与者不能耐受批准的药物,或者参与者拒绝任何/所有这些疗法。

[0299] ○参与者将根据FDA授权/批准的伴随诊断(CDx)或在认证实验室进行的经CLIA(或地方等效法案)验证的本地测试的结果入组。必须将血液标本提交至中心实验室,以便使用CTA进行分析。在开始式(I)之前,这些参与者不需要确认。

[0300] ○经医学监查员批准,既往用FGFR抑制剂治疗但疾病发生进展的参与者,如果在CTA或经授权/批准或经CLIA(或地方等效法案)验证的本地测试中存在激活型FGFR3改变和已知的FGFR3获得性耐药突变,则可以入组。

[0301] 对于2期,队列1和队列2中的每个入组了大约110名参与者。Simon的2期设计用于入组。在第一阶段,累积入组39名参与者,如果应答只有6名或更少,则队列的入组因无效而停止。否则,将额外累积入组71名参与者,使总数达到110名参与者。根据RECIST v1.1在治疗期间的任何时间将应答定义为CR或PR;对于队列1,临床获益(治疗期间SD延长≥6个月)算作应答。

[0302] 队列3是探索性的,并且在单个阶段入组了大约40名参与者。

[0303] 研究终止标准

[0304] 如果AE的发生率和严重程度表明参与者的风险-获益不再适合继续研究,则可随时终止研究。实例包括但不限于无潜在原因的严重肝毒性病例或不是由于疾病进展或外部原因导致的不明原因参与者死亡。

[0305] 研究持续时间

[0306] 所有入组的参与者每天接受式(I),直到疾病进展、死亡、不可接受的毒性、撤回参与者的治疗知情同意、退出研究或研究终止,以先发生者为准。

[0307] 计划样本大小和治疗组：对于1期,入组的参与者总数取决于评估的递增队列的数量和剂量扩展队列的数量。A部分和B部分之和最多可入组50名参与者(A部分最多30名参与者,B部分最多20名参与者)。

[0310] 对于2期,队列1和队列2中的每个入组了大约110名参与者。Simon的2期设计用于入组。在第一阶段,累积入组39名参与者,如果应答只有6名或更少,则队列的入组因无效而停止。否则,将额外累积入组71名参与者,使总数达到110名参与者。如果在110名参与者中观察到23个或更多应答,则无效假设被拒绝。当真实应答率为25％时,该设计产生5％的单侧I型错误率和80％的功效。根据RECIST v1.1在治疗期间的任何时间将应答定义为完全应答(CR)或部分应答(PR);对于队列1,临床获益(治疗期间稳定疾病[SD]延长≥6个月)算作应答。队列3是探索性的,并且在单个阶段入组了大约40名参与者。

[0311] 目标人群:1期,A部分:患有任何晚期实体瘤且已用尽所有标准治疗方案的参与者。

[0312] 1期,B部分:具有局部晚期/转移性实体瘤和FGFR3激活型基因改变且FGFR3靶向治疗适合的参与者。MTD的扩展将入组多达10名患有存在FGFR3激活型基因改变的局部晚期/转移性尿路上皮肿瘤且先前未接受过FGFR抑制剂的参与者。

[0313] 2期,队列1:既往接受过FGFR抑制剂治疗的局部晚期/转移性尿路上皮肿瘤患者,现已确定其具有FGFR3耐药突变。

[0314] 2期,队列2:患有存在确定的激活型FGFR3基因改变的局部晚期/转移性尿路上皮肿瘤且既往未接受过FGFR抑制剂的参与者。

[0315] 2期,队列3:患有任何存在确定的激活型FGFR3基因改变的局部晚期/转移性实体瘤且既往未接受过FGFR抑制剂的参与者。

[0316] 资格标准:1期A部分的入选标准

[0317] 1.签署知情同意书(ICF)当天年满18岁或更大的男性和女性参与者。

[0318] 2.预期寿命>12周。

[0319] 3.能够理解并签署ICF并遵守研究程序。

[0320] 4.ECOGPS≤1。

[0321] 5.患有任何组织学证实的晚期实体瘤且已用尽标准治疗方案的参与者。

[0322] 6.能够吞咽胶囊。

[0323] 7.疾病可通过RECIST v1.1评估。

[0324] 8.充分的器官和骨髓功能,如下所示:

[0325] a.中性粒细胞绝对计数(ANC)≥1500/mm^3。

[0326] b.血小板计数≥75,000/mm^3。

[0327] c.国际标准化比值(INR)≤1.5×正常值上限(ULN)。

[0328] i.接受抗凝剂(如华法林或肝素)治疗的参与者将被允许参加,前提是先前没有证据表明这些参数存在潜在异常。根据如当地护理标准所定义的给药前测量值,将密切监测至少每周一次的评估,直至INR稳定。

[0329] d.总胆红素≤1.5×ULN。如果总胆红素轻度升高(<6mg/dL),则允许记录吉尔伯特综合征。

[0330] e.丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)≤2.5×ULN(对于癌症累

及肝脏的参与者,≤5×ULN)。

[0331] f.血清白蛋白>2g/dL。

[0332] g.通过24小时尿液收集直接测量或使用Cockroft-Gault公式计算的肾小球滤过率(GFR)≥60mL/min/1.73m^2。

[0333] 9.参与者及其伴侣应采取研究中的避孕措施和生殖限制措施,如下所示:

[0334] a.无生育潜力的女性参与者(即利用子宫切除术和/或双侧卵巢切除术的手术绝育;或化学绝育;或在没有化学疗法、抗雌激素或卵巢抑制的情况下闭经≥12个月)不需要进行妊娠试验。

[0335] 10.有生育潜力的女性参与者必须在开始式(I)前7天内进行妊娠试验且记录为阴性。

[0336] a.有生育潜力的女性参与者和所有男性参与者必须同意在进入研究之前和最后一剂式(I)后120天内使用高效避孕措施。

[0337] 11.在开始式(I)之前48小时内通过基于聚合酶链式反应(PCR)的测试或24小时内通过快速抗原测试对冠状病毒疾病2019(COVID-19)的测试结果呈阴性;并根据当地现场法规(如有的话)满足COVID-19疫苗接种要求。在筛选时COVID-19感染检测结果呈阳性且符合所有其他研究资格标准的参与者可在检测正常化和临床恢复后进行重新筛选。

[0338] 1期B部分的入选标准

[0339] 1.签署ICF当天年满18岁或更大的男性和女性参与者。

[0340] 2.预期寿命>12周。

[0341] 3.能够理解并签署ICF并遵守研究程序。

[0342] 4.ECOGPS≤1。

[0343] 5.患有任何组织学证实的晚期实体瘤且已用尽标准治疗方案的参与者。

[0344] a.通过在认证实验室机构进行的任何经授权/批准或经CLIA(或地方等效法案)验证的本地测试进行诊断,肿瘤必须具有合格的FGFR3基因突变或融合。

[0345] b.必须提交标本以使用CTA进行分析,但在开始式(I)之前不需要获得CTA的结果。

[0346] c.允许任何数量的先前疗法,包括先前的FGFR抑制剂。

[0347] d.在MTD时,最多10名患有转移性尿路上皮肿瘤的参与者,其具有通过CTA或任何经授权/批准或经CLIA(或地方等效法案)验证的本地测试确定的合格FGFR3基因改变,且既往未接受过FGFR抑制剂。

[0348] 6.能够吞咽胶囊。

[0349] 7.至少1个可由RECIST v1.1测量的病灶。

[0350] 8.充分的器官和骨髓功能,如下所示:

[0351] a.ANC≥1500/mm^3。

[0352] b.血小板计数≥75,000/mm^3。

[0353] c.INR≤1.5×ULN。

[0354] i.接受抗凝剂(如华法林或肝素)治疗的参与者将被允许参加,前提是先前没有证据表明这些参数存在潜在异常。根据如当地护理标准所定义的给药前测量值,将密切监测至少每周一次的评估,直至INR稳定。

[0355] d.总胆红素≤1.5×ULN。如果总胆红素轻度升高(<6mg/dL),则允许记录吉尔伯特

综合征。

[0356] e.ALT和AST≤2.5×ULN(对于癌症累及肝脏的参与者,≤5×ULN)。

[0357] f.血清白蛋白>2g/dL。

[0358] g.通过24小时尿液收集直接测量或使用Cockroft-Gault公式计算的GFR≥45mL/min/1.73m^2。

[0359] 9.参与者及其伴侣应采取研究中的避孕措施和生殖限制措施,如下所示:

[0360] a.无生育潜力的女性参与者(即利用子宫切除术和/或双侧卵巢切除术的手术绝育;或化学绝育;或在没有化学疗法、抗雌激素或卵巢抑制的情况下闭经≥12个月)不需要进行妊娠试验。

[0361] 有生育潜力的女性参与者必须在开始式(I)前7天内进行妊娠试验且记录为阴性。

[0362] c.有生育潜力的女性参与者和所有男性参与者必须同意在进入研究之前和最后一剂式(I)后120天内使用高效避孕措施。

[0363] 10.在开始式(I)之前48小时内通过基于PCR的测试或24小时内通过快速抗原测试对COVID-19的测试结果呈阴性;并根据当地现场法规(如有的话)满足COVID-19疫苗接种要求。在筛选时COVID-19感染检测结果呈阳性且符合所有其他研究资格标准的参与者可在检测正常化和临床恢复后进行重新筛选。

[0364] 2期的入选标准

[0365] 1.签署ICF当天年满12岁或更大的男性和女性参与者。

[0366] 2.预期寿命>12周。

[0367] 3.能够理解并愿意签署ICF。对于18岁以下(或等效法定年龄)的参与者,父母/法定监护人有能力理解并签署知情同意书并且该儿童有能力理解并签署同意声明书。

[0368] 4.ECOGPS 0至2。12至17岁参与者的KPS>70。

[0369] 5.参与者必须患有以下类别之一的经组织学证实的局部晚期/转移性肿瘤:

[0370] a.具有合格的FGFR3基因突变或重排的尿路上皮肿瘤,其已经在先前的FGFR抑制剂治疗后进展,并且存在可能对式(I)有反应的耐药突变或其他激酶结构域突变,这是使用CTA或在认证实验室进行的经FDA授权/批准的CDx或CLIA(或地方等效法案)验证的本地测试来确定的。

[0371] b.具有合格FGFR3基因突变或重排的尿路上皮肿瘤,这是通过中心CTA或在认证实验室进行的经FDA授权/批准的CDx或经CLIA(或地方等效法案)验证的本地测试来确定的,且既往未接受过FGFR抑制剂。

[0372] c.任何具有合格FGFR3基因突变或重排的实体瘤,这是通过在认证实验室进行的经授权/批准或经CLIA(或地方等效法案)验证的本地测试结果确定的。

[0373] i.经医学监查员批准,如果在先前FGFR抑制剂治疗后进展的参与者具有已记录的FGFR3抗性突变或其他激酶结构域突变且基于临床前研究确定式(I)可能对这些突变具有活性,则可以入组。

[0374] 6.能够吞咽胶囊。

[0375] 7.至少1个可由RECIST v1.1测量的病灶。

[0376] 8.充分的器官和骨髓功能,如下所示:

[0377] a.ANC≥1500/mm^3。

[0378] b.血小板计数≥75,000/mm^3。

[0379] c.INR≤1.5×ULN。

[0380] i.接受抗凝剂(如华法林或肝素)治疗的参与者将被允许参加,前提是先前没有证据表明这些参数存在潜在异常。根据如当地护理标准所定义的给药前测量值,将密切监测至少每周一次的评估,直至INR稳定。

[0381] d.总胆红素≤1.5×ULN。如果总胆红素轻度升高(<6mg/dL),则允许记录吉尔伯特综合征。

[0382] e.ALT和AST≤2.5×ULN(对于癌症累及肝脏的参与者,≤5×ULN)。

[0383] f.血清白蛋白>2g/dL。

[0384] g.通过24小时尿液收集直接测量或使用Cockroft-Gault公式计算的GFR≥45mL/min/1.73m^2。

[0385] 9.参与者及其伴侣应采取研究中的避孕措施和生殖限制措施,如下所示:

[0386] a.无生育潜力的女性参与者(即利用子宫切除术和/或双侧卵巢切除术的手术绝育;或化学绝育;或在没有化学疗法、抗雌激素或卵巢抑制的情况下闭经≥12个月)不需要进行妊娠试验。

[0387] 10.有生育潜力的女性参与者必须在开始式(I)前7天内进行妊娠试验且记录为阴性。

[0388] a.有生育潜力的女性参与者和所有男性参与者必须同意在进入研究之前和最后一剂式(I)后120天内使用高效避孕措施。

[0389] 11.在开始式(I)之前48小时内通过基于PCR的测试或24小时内通过快速抗原测试对COVID-19的测试结果呈阴性;并根据当地现场法规(如有的话)满足COVID-19疫苗接种要求。在筛选时COVID-19感染检测结果呈阳性且符合所有其他研究资格标准的参与者可在检测正常化和临床恢复后进行重新筛选。

[0390] 研究排除标准

[0391] 1.参与者在研究药物首次给药前2周或5个半衰期内(对于亚硝基脲和丝裂霉素,在6周内)接受化学疗法、靶向疗法、免疫疗法或研究疗法。

[0392] 2.参与者尚未从既往抗癌疗法的可逆毒性中恢复(不具有临床意义的毒性除外,包括但不限于脱发、皮肤变色或1级神经病)。

[0393] 3.在入组前4周内接受过大手术。

[0394] 4.任何会严重损害参与者遵守研究程序的能力并增加参与者风险的原因。实例包括控制不良的糖尿病(糖化血红蛋白[HbA1c]>8%)和需要静脉内(IV)抗生素的持续活动性感染。

[0395] 5.在最后一次给药式(I)后120天内怀孕、哺乳或计划怀孕的女性,以及在参加本研究时或最后一次给药式(I)后120天内计划生育孩子的男性。

[0396] 6.伤口愈合能力受损,定义为皮肤/褥疮溃疡、慢性腿部溃疡、已知胃溃疡或切口未愈合。

[0397] 7.筛选期间(治疗14天内和周期1第1天之前)血清磷水平>ULN,尽管使用磷酸盐结合剂进行药物管理,但仍>ULN。

[0398] 8.任何可能增加眼毒性风险的眼部疾病,包括:

[0399] a.中心性浆液性视网膜病变(CSR;包括既往接受FGFR抑制剂时≥2级CSR)或视网膜血管闭塞(RVO)的病史或当前证据。

[0400] b.活动性湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)。

[0401] c.糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿。

[0402] d.未控制的青光眼(根据当地护理标准)。

[0403] 9.既往或当前未控制的心血管疾病,包括:

[0404] a.在过去12个月内患有不稳定型心绞痛、心肌梗死或已知的II至IV级充血性心力衰竭。

[0405] b.过去3个月内有脑血管意外或短暂性脑缺血发作。

[0406] c.过去2个月内有肺栓塞。

[0407] 10.活动性、症状性或未经治疗的脑转移瘤。

[0408] a.在签署完整研究ICF前至少3周接受治疗的既往脑转移瘤瘤,或在周期1第1天前至少1个月临床和影像学稳定且不需要慢性皮质类固醇治疗的既往脑转移瘤被允许。

[0409] 11.影响式(I)口服给药或吸收的胃肠疾病。

[0410] 12.已知的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染史,或活动性乙型或丙型肝炎感染史。

[0411] a.有HIV病史、正在接受抗病毒治疗且通过PCR检测不到病毒载量的参与者被允许。

[0412] b.具有乙型肝炎病毒感染史且在PCR检测中乙型肝炎表面抗体呈阳性或乙型肝炎核心抗体呈阳性的参与者均被允许。

[0413] c.既往接受过抗病毒疗法且通过PCR检测丙型肝炎病毒呈阴性的丙型肝炎感染参与者被允许。

[0414] 13.签署ICF后3年内有第二次原发恶性肿瘤病史(明确治疗的早期癌症除外,例如切除的皮肤癌和/或完全切除的前列腺癌)。

[0415] 14.已知对式(I)或配制产品的任何赋形剂过敏。

[0416] 15.正在服用细胞色素P450(CYP)3A4酶的强抑制剂和/或诱导剂的参与者被禁止。从进入研究前2周至施用最后一剂式(I)后1周禁止使用CYP3A的强抑制剂和强诱导剂。细胞色素P450(CYP)3A4的强抑制剂:波普瑞韦(boceprevir)、克拉霉素(clarithromycin)、可比司他(cobicistat)、丹诺普韦(danoprevir)和利托那韦(ritonavir)、埃替拉韦(elvitegravir)和利托那韦、葡萄柚汁、艾德拉尼(idelalisib)、茚地那韦(indinavir)和利托那韦、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、洛匹那韦(lopinavir)和利托那韦、奈法唑酮(nefazodone)、奈非那韦(nelfinavir)、帕利普韦(paritaprevir)和利托那韦和(奥比他韦(ombitasvir)和/或达沙布韦(dasabuvir))、泊沙康唑(posaconazole)、利托那韦、沙奎那韦(saquinavir)和利托那韦、替拉瑞韦(telaprevir)、替拉那韦(tipranavir)和利托那韦、泰利霉素(telithromycin)、醋竹桃霉素(troleandomycin)、伏立康唑(voriconazole)。细胞色素P450(CYP)3A4的强诱导剂:阿帕鲁胺(apalutamide)、卡马西平(carbamazepine)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、米托坦(mitotane)、苯妥英(phenytoin)、利福平(rifampin)、圣约翰草(St.John's wort)。

[0417] a.强抑制剂是使敏感指标底物的AUC增加≥5倍的药物。

[0418] b.强诱导剂是使敏感指数底物的AUC降低≥80%的药物。

[0419] 缩写:AUC=浓度时间曲线下面积,CYP=细胞色素

[0420] P450。来源:美国食品药品监督管理局。药物开发和药物相互作用。底物、抑制剂和诱导剂表。美国食品药品监督管理局。药物开发和药物相互作用。底物、抑制剂和诱导剂表。2020年3月10日。www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers.

[0421] c.可以转换为没有CYP3A4相互作用的类似药物的参与者将需要在开始式(I)之前2周的洗脱期。

[0422] 研究药物:以下规格的式(I)胶囊:5mg和10mg(基于游离碱)。胶囊包装在用于研究的高密度聚乙烯瓶中,每瓶包含30粒胶囊。式(I)胶囊含有作为活性成分的研究药物(游离碱形式或药学上可接受的盐形式)和作为非活性成分的微晶纤维素。

[0423] 参与者被指示在每天的同一时间与食物一起服用式(I)或在食物或少量膳食后30至60分钟内服用。

[0424] 1期A部分和1期B部分的评估时间表:

[0425]

	筛选	周期 1[a]			周期 2[a]		周期 3 至周期 12[a]	周期 13 往后[a]	EOT[a]	安全性随访[b]	生存随访[c]
	第-28 天至第-1 天	C1D1	C1D8	C1D15	C2D1	C2D15	CXD1	CXD1	最终访视	末次给药后 28 天	每 3 个月
时间窗口	-	-	±1 天	±2 天	±2 天	±2 天	±3 天	±3 天	±7 天	+7 天	±15 天
施用											
知情同意	X										
联系 IRT	X	X			X		X	X	X		
入选/排除标准	X										
人口统计学	X										
病史和肿瘤病史	X										
既往和合并用药审查	X	X[d]		X	X	X	X	X	X		

[0426]

	筛选	周期 1[a]			周期 2[a]		周期 3 至周期 12[a]	周期 13 往后[a]	EOT[a]	安全性随访[b]	生存随访[c]
	第-28 天至第-1 天	C1D1	C1D8	C1D15	C2D1	C2D15	CXD1	CXD1	最终访视	末次给药后 28 天	每 3 个月
时间窗口	-	-	±1 天	±2 天	±2 天	±2 天	±3 天	±3 天	±7 天	+7 天	±15 天
分发式(I)和分配提醒卡[e]		X			X		X	X			
评估顺从性					X		X	X			
安全性随访										X	
生存状态											X
后续抗癌疗法										X	X
安全性评估											
COVID-19 体征、症状和近期暴露；和测试[f]	X	X[d]	X	X	X	X	X	X	X		
身高	X										
体重	X	X[d]		X	X	X	X	X	X		
体格检查和生命体征[g]	X	X[d]		X	X	X	X	X	X		
ECOG PS	X	X			X		X	X	X		
ECG(并按指示)[h]	X	X[i]		X[i]							
眼科检查(并按指示)[j]	X						X[k]	X[k]			
阿姆斯勒方格表筛选		X[d]			X		X[l]	X[l]			
AE 审查和评估	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
当地实验室检测											
血液学[m]	X[n]	X[d]		X	X		X	X	X		

[0427]

	筛选	周期 1[a]			周期 2[a]		周期 3 至周期 12[a]	周期 13 往后[a]	EOT[a]	安全性随访[b]	生存随访[c]
	第-28 天至第-1 天	C1D1	C1D8	C1D15	C2D1	C2D15	CXD1	CXD1	最终访视	末次给药后 28 天	每 3 个月
时间窗口	-	-	±1 天	±2 天	±2 天	±2 天	±3 天	±3 天	±7 天	+7 天	±15 天
血清化学[o]	X[n]	X[d]	X	X	X	X	X	X	X		
妊娠试验(仅限有生育潜力的女性参与者)[p]	X[n]	X[d]			X		X	X	X		
病毒性肝炎血清学[q]	X[n]										
疗效评估											
放射学/影像评估[r]	X[s]						X[t]	X[u]	X[v]		
样本采集(用于中心处理)											
PK 采样[a]		X[w]		X[w]	X[w]	X[w]	X[w] (仅 C3D1)				
药效学采样(血液和尿液)[x]		X[d]		X	X						
ctDNA 采样(血液和尿液)[y]	X			X	X		X[t]	X[u]	X		
生物标志物采样(组织/皮肤)[z]	X				X				X[z] (任选的)		
存档的肿瘤组织[aa]	X										

[0428] 1个周期＝4周(28天)。

[0429] [a]可以随时进行计划外访视,并根据AE或其他发现进行适当的临床评估和实验室测量。数据和结果应输入电子病例报告表中。在任何因AE而发生的计划外访视时采集PK血液样本。应准确记录末次研究药物施用日期和时间,以及PK采样时间(24小时时钟时间)。

[0430] [b]将在研究药物末次给药后28天(+7天)对参与者进行安全性随访(通过电话或视频联系)。还将收集后续抗癌疗法。

[0431] [c]将每3个月(±15天)随访一次参与者的生存期,直至参与者撤回进一步参与的同意书、失访、死亡或研究结束。联系可以通过电话、视频、电子邮件或挂号信进行。还将收集后续抗癌疗法。

[0432] [d] C1D1所需的以下评估和当地实验室样本可在C1D1前2天内进行:合并用药审查;

COVID-19体征、症状和近期暴露;体格检查,包括体重;阿姆斯勒方格表筛选;实验室评估(血液学、血清化学和妊娠试验);和药效学采样(血液和尿液)。

[0433] [e]提醒卡的分配应记录在来源中。

[0434] [f]将在指定的每个时间点评估COVID-19体征、症状和近期暴露。在开始式(I)之前48小时内进行基于PCR的检测或24小时内进行快速抗原检测,要求COVID-19检测结果为阴性,此后将根据当地指南或实践根据需要进行。

[0435] [g]仅在筛选时进行全面体格检查。从C1D1起进行针对性体格检查;然而,在C1D8没有计划体格检查。生命体征包括体温、呼吸频率、坐位径向脉搏率以及坐位收缩压和舒张压。

[0436] [h] ECG将以电子方式从现场传送至申办方指定的中心供应商,以便"收集和保存"。

[0437] [i]将在C1D1(给药前,以及给药后30分钟和1、2、4、8和24小时)和C1D15(给药前,以及给药后30分钟和1、2、4、8和24小时)进行一式三份12导联ECG和PK采血。当计划在PK血液样本采集时进行ECG测量时,ECG测量应在PK血液样本采集前立即完成。

[0438] [j]评估包括非接触式眼内压、裂隙灯、眼底检查和光学相干断层扫描。治疗期间视力变化应转诊眼科检查。

[0439] [k]将在筛选期、C3D1(±7天)、此后每3个周期的第1天(即C6D1、C9D1、C12D1等;±7天)进行眼科检查,并根据临床指示进行。

[0440] [l]将在未进行眼科检查的所有CxD1访视(即C1D1、C2D1、C4D1、C5D1、C7D1、C8D1等)时进行阿姆斯勒方格表筛选。

[0441] [m]含血小板的全血细胞计数,INR(仅筛选时的INR和根据需要监测抗凝作用)。

[0442] [n]如果筛选实验室评估在C1D1后7天内进行并被发现在当地实验室正常限度内,则这些结果可用于代替计划在C1D1进行的当地实验室评估。

[0443] [o]白蛋白、ALT、碱性磷酸酶、AST、碳酸氢盐、胆红素(直接、间接和总)、血尿素氮/尿素氮、钙、氯化物、肌酐、γ-谷氨酰转肽酶、葡萄糖、乳酸脱氢酶、磷、钾、总蛋白和钠。

[0444] [p]根据当地要求,将在筛选时和每个周期的第1天对有生育潜力的女性参与者进行尿妊娠试验。筛选时尿妊娠试验阳性结果将通过血清试验确认。

[0445] [q]筛选时需要进行乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒检测。

[0446] [r]优选的肿瘤成像评估方式是利用IV造影剂的CT;然而,如果临床上禁止IV造影剂,则允许进行胸部的非增强CT和腹部和骨盆的MRI。将使用相同的成像方法进行筛选和基线后疗效评估。

[0447] [s]将在研究药物首次给药前28天内完成基线肿瘤评估。建议对胸部、腹部、盆腔以及基线时存在疾病的任何其他位置进行CT;如果有临床指征或在其他区域发现可疑病灶,则必须进行额外的肿瘤成像评估。除非既往有脑转移病史或有提示新的脑转移的神经系统症状,否则不需要基线脑MRI。

[0448] [t]每8周(C3D1、C5D1、C7D1、C9D1、C11D1和C13D1),窗口为±7天。

[0449] [u]每12周一次,从C13D1(C16D1、C19D1等)开始,窗口为±7天。

[0450] [v]如果由于记录的疾病进展以外的原因(如毒性)停用研究药物,则应按计划继续进行放射学/影像评估,直至开始后续治疗或退出研究。

[0451] [w] C1D1(给药前以及给药后30分钟和1、2、4、8和24小时)、C1D15(给药前以及给药

后30分钟和1、2、4、8和24小时)、C2D1(给药前)、C2D15(给药前)和C3D1(给药前)采集WPK血液样本。式(I)应与食物一起服用,或在食物或少量膳食(如鸡蛋、烤面包、酸奶或小三明治)后30至60分钟内服用,并在eCRF中记录进餐日期和时间。对于所有PK样本,应准确记录实际研究药物施用时间和PK采样时间(24小时时钟时间)。

[0452] [x]在C1D1、C1D15和C2D1给药前采集循环生物标志物的血液和尿液样本。血液生物标志物包括但不限于FGF23、甲状旁腺激素、骨化三醇、FGF19和肿瘤衍生的外来体。在儿科参与者(12至21岁)中,也可以评估CXM。尿生物标志物包括但不限于基质金属蛋白酶-1、基质金属蛋白酶-10和FGF结合蛋白1。

[0453] [y]仅需要对1期A部分中的具有FGFR3基因改变的参与者和1期B部分中的所有参与者进行ctDNA(血液和尿液)采样。

[0454] [z]将在筛选和C2D1时使用2mm皮肤穿刺活检/胶带条进行生物标志物采样。在EOT和根据需要评估皮肤毒性时可选。

[0455] [aa]在1期A部分中的具有FGFR3基因改变的参与者和1期B部分中的所有参与者的存档肿瘤活检。如果可用,则必须提供存档肿瘤活检样本;然而,如果存档样本不可用,则不需要新的活检。

[0456] 缩写:AE=不良事件,ALT=丙氨酸氨基转移酶,AST=天冬氨酸氨基转移酶,COVID-19=冠状病毒疾病2019,CT=计算机断层扫描,ctDNA=循环肿瘤DNA,CxDx=周期x第x天,CXM=血清X型胶原,ECG=心电图,eCRF=电子病例报告表,ECOGPS=东部肿瘤协作组表现状态,EOT=治疗结束,FGF=成纤维细胞生长因子,FGFR=成纤维细胞生长因子受体,INR=国际标准化比值,IRT=交互反应技术,IV=静脉内;MRI=磁共振成像,PCR=聚合酶链式反应,PK=药代动力学。

[0457] 2期的评估时间表:

[0458]

	筛选	周期1[a]			周期2[a]		周期3至周期12[a]	周期13往后[a]	EOT[a]	安全性随访[b]	生存随访[c]
	第-28天至第-1天	C1D1	C1D8	C1D15	C2D1	C2D15	CXD1	CXD1	最终访视	末次给药后28天	每3个月
时间窗口	-	-	±1天	±2天	±2天	±2天	±3天	±3天	±7天	+7天	±15天
施用											
知情同意	X										

[0459]

	筛选	周期 1[a]			周期 2[a]		周期 3 至周期 12[a]	周期 13 往后[a]	EOT[a]	安全性随访[b]	生存随访[c]
	第-28 天至第-1 天	C1D1	C1D8	C1D15	C2D1	C2D15	CXD1	CXD1	最终访视	末次给药后 28 天	每 3 个月
时间窗口	-	-	±1 天	±2 天	±2 天	±2 天	±3 天	±3 天	±7 天	+7 天	±15 天
联系 IRT	X	X			X		X	X	X		
入选/排除标准	X										
人口统计学	X										
病史和肿瘤病史	X										
既往和合并用药审查	X	X[d]		X	X	X	X	X	X		
分发式(I)和分配提醒卡[e]		X			X		X	X			
评估顺从性					X		X	X			
安全性随访										X	
生存状态											X
后续抗癌疗法										X	X
安全性评估											
COVID-19 体征、症状和近期暴露；和测试[f]	X	X[d]	X	X	X	X	X	X	X		
身高(参与者年龄 12 至 21 岁)	X	X					X[g]	X[g]			
身高(参与者年龄≥22 岁)	X										
体重	X	X[d]		X	X	X	X	X	X		
体格检查和生命体征[h]	X	X[d]		X	X	X	X	X	X		
ECOG PS	X	X			X		X	X	X		
ECG (并按指示)[i]	X										
眼科检查(并按指示)[j]	X						X[k]	X[k]			
阿姆斯勒方格表筛选		X[d]			X		X[l]	X[l]			

[0460]

	筛选	周期1[a]			周期2[a]		周期3至周期12[a]	周期13往后[a]	EOT[a]	安全性随访[b]	生存随访[c]
	第-28天至第-1天	C1D1	C1D8	C1D15	C2D1	C2D15	CXD1	CXD1	最终访视	末次给药后28天	每3个月
时间窗口	-	-	±1天	±2天	±2天	±2天	±3天	±3天	±7天	+7天	±15天
AE审查和评估	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
当地实验室检测											
血液学[m]	X[n]	X[d]		X	X		X	X	X		
血清化学[o]	X[n]	X[d]	X	X	X	X	X	X	X		
妊娠试验(仅限有生育潜力的女性参与者)[p]	X[n]	X[d]			X		X	X	X		
病毒性肝炎血清学[q]	X[n]										
疗效评估											
放射学/影像评估[r]	X[s]						X[t]	X[u]	X[v]		
样本采集(用于中心处理)											
PK采样[a]		X[w]			X[w]	X[w]	X[w](仅C3D1)				
药效学采样(血液和尿液)[x]		X[d]		X	X						
ctDNA采样(血液和尿液)	X			X	X		X[t]	X[u]	X		
生物标志物采样(组织/皮肤)[y]	X								X		
存档的肿瘤组织[z]	X										

[0461] 1个周期=4周(28天)。

[0462] [a]可以随时进行计划外访视,并根据AE或其他发现进行适当的临床评估和实验室测量。数据和结果应输入电子病例报告表中。在任何因AE而发生的计划外访视时采集PK血液样本。应准确记录末次研究药物施用日期和时间,以及PK采样时间(24小时时钟时间)。

[0463] [b]将在研究药物末次给药后28天(+7天)对参与者进行安全性随访(通过电话或视频联系)。还将收集后续抗癌疗法。

[0464] [c]将每3个月(±15天)随访一次参与者的生存期,直至参与者撤回进一步参与的同意书、失访、死亡或研究结束。联系可以通过电话、视频、电子邮件或挂号信进行。还将收集后续抗癌疗法。

[0465] [d] C1D1所需的以下评估和当地实验室样本可在C1D1前2天内进行:合并用药审查;COVID-19体征、症状和近期暴露;体格检查,包括体重;阿姆斯勒方格表筛选;实验室评估

(血液学、血清化学和妊娠试验);和药效学采样(血液和尿液)。

[0466] [e]提醒卡的分配应记录在来源中。

[0467] [f]将在指定的每个时间点评估COVID-19体征、症状和近期暴露。在开始式(I)之前48小时内进行基于PCR的检测或24小时内进行快速抗原检测,要求COVID-19检测结果为阴性,此后将根据当地指南或实践根据需要进行。

[0468] [g]每8周,从C1D1开始(C3D1、C5D1、C7D1、C9D1等)。

[0469] [h]仅在筛选时进行全面体格检查。从C1D1起进行针对性体格检查;然而,

[0470] 在C1D8没有计划体格检查。生命体征包括体温、呼吸频率、坐位径向脉搏率以及坐位收缩压和舒张压。

[0471] [i]一式三份12导联ECG。

[0472] [j]治疗期间视力变化应转诊眼科检查。

[0473] [k]将在筛选期、C3D1(±7天)、此后每3个周期的第1天(即C6D1、C9D1、C12D1等;±7天)进行眼科检查,并根据临床指示进行。

[0474] [l]将在未进行眼科检查的所有CxD1访视(即C1D1、C2D1、C4D1、C5D1、C7D1、C8D1等)时进行阿姆斯勒方格表筛选。

[0475] [m]含血小板的全血细胞计数,INR(仅筛选时的INR和根据需要监测抗凝作用)。

[0476] [n]如果筛选实验室评估在C1D1后7天内进行并被发现在当地实验室正常限度内,则这些结果可用于代替计划在C1D1进行的当地实验室评估。

[0477] [o]白蛋白、ALT、碱性磷酸酶、AST、碳酸氢盐、胆红素(直接、间接和总)、血尿素氮/尿素氮、钙、氯化物、肌酐、γ-谷氨酰转肽酶、葡萄糖、乳酸脱氢酶、磷、钾、总蛋白和钠。

[0478] [p]根据当地要求,将在筛选时和每个周期的第1天对有生育潜力的女性参与者进行尿妊娠试验。筛选时尿妊娠试验阳性结果将通过血清试验确认。

[0479] [q]筛选时需要进行乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒检测。

[0480] [r]优选的肿瘤成像评估方式是利用IV造影剂的CT;然而,如果临床上禁止IV造影剂,则允许进行胸部的非增强CT和腹部和骨盆的MRI。将使用相同的成像方法进行筛选和基线后疗效评估。对于入组2期(仅队列1和队列2)的参与者,扫描的数字图像将从现场以电子方式传输至申办方指定的中心放射学供应商,以便"收集和保存"。

[0481] [s]将在研究药物首次给药前28天内完成基线肿瘤评估。建议对胸部、腹部、盆腔以及基线时存在疾病的任何其他位置进行CT;如果有临床指征或在其他区域发现可疑病灶,则必须进行额外的肿瘤成像评估。除非既往有脑转移病史或有提示新的脑转移的神经系统症状,否则不需要基线脑MRI。

[0482] [t]每8周(C3D1、C5D1、C7D1、C9D1、C11D1和C13D1),窗口为±7天。

[0483] [u]每12周一次,从C13D1(C16D1、C19D1等)开始,窗口为±7天。

[0484] [v]如果由于记录的疾病进展以外的原因(如毒性)停用研究药物,则应按计划继续进行放射学/影像评估,直至开始后续治疗或退出研究。

[0485] [w]在C1D1(给药后1、2和4小时)、C2D1(给药前和给药后1、2和4小时)、C2D15(给药前)和C3D1(给药前)采集PK血液样本。对于所有PK样本,应在eCRF中准确记录实际研究药物施用时间和PK采样时间(24小时时钟时间)。

[0486] [x]在C1D1、C1D15和C2D1给药前采集血液和尿液样本获取循环生物标志物。血液生

物标志物包括但不限于FGF23、甲状旁腺激素、骨化三醇、FGF19和肿瘤衍生的外来体。在儿科参与者(12至21岁)中,也可以评估CXM。尿生物标志物包括但不限于基质金属蛋白酶-1、基质金属蛋白酶-10和FGF结合蛋白1。

[0487] [y]在筛选、EOT和根据需要评估皮肤毒性时,使用2mm皮肤穿刺活检/胶带条进行生物标志物采样。

[0488] [z]如果可用,则必须提供存档肿瘤活检样本;然而,如果存档样本不可用,则不需要新的活检。

[0489] 缩写:AE=不良事件,ALT=丙氨酸氨基转移酶,AST=天冬氨酸氨基转移酶,CT=计算机断层扫描,COVID19=冠状病毒疾病2019,ctDNA=循环肿瘤DNA,CxDx=周期x第x天,ECG=心电图,ECOGPS=东部肿瘤协作组表现状态,EOT=治疗结束,FGF=成纤维细胞生长因子,INR=国际标准化比值,IRT=交互反应技术,IV=静脉内,MRI=磁共振成像,PCR=聚合酶链式反应,PK=药代动力学。

[0490] 筛选是从签署ICF到参与者入组研究之日(周期1,第1天)之间的间隔。筛选访视应在研究药物施用开始前28个日历日内进行。

[0491] 对于每个参与者,治疗期以4周周期(即28天)继续,直到疾病进展,除非参与者满足治疗终止标准中的1项。

[0492] 安全性随访期是EOT访视和计划随访访视之间的间隔,应在EOT访视后28至35天(如果未进行EOT访视,则在研究药物末次给药后)进行。

[0493] 一旦参与者完成安全性随访访视和/或开始新的抗癌疗法,参与者进入生存随访期,应至少每12周通过电话、视频、电子邮件、挂号信或访视联系,以评估其生存状态,直至死亡、撤回知情同意或研究结束,以先发生者为准。

[0494] 主要终点:1期(A和B部分):DLT评估期间(周期1[28天])DLT事件的发生率。

[0495] 2期:研究者评估的ORR,根据RECIST v1.1定义为CR或PR。

[0496] 次要终点:1期(A和B部分)和2期:

[0497] ●以研究阶段、队列、严重性、与研究药物的关系、时间和严重程度为特征的AE发生率

[0498] ●临床实验室参数、生命体征、心电图(ECG)参数和体格检查状态的变化

[0499] ●单次给药和稳态PK参数,包括但不限于累积比、C_{max}、T_{max}、AUC_{0-last}、AUC_{Tau}、$AUC_{0-\infty}$(仅首次给药后)、Vd/F、CL/F和$t_{1/2}$

[0500] ●仅针对1期B部分的其他次要终点:

[0501] ○ORR

[0502] ●1期B部分和2期的其他次要终点:

[0503] ○DOR

[0504] ○DCR,定义为CR、PR或SD持续>12周

[0505] ○TTR

[0506] ●仅针对2期的其他次要终点:

[0507] ○队列1和2的PFS

	探索性终点： • 式(I)活性、安全性和功效的生物标志物。这些生物标志物可以包括但不限于FGF23、甲状旁腺激素、骨化三醇、FGF19和肿瘤衍生的外来体。 • 评估基于组织的下一代测序(NGS)结果与用于在入组2期队列1和2的参与者中检测FGFR3基因改变的CTA之间的一致性 • 估计2期队列1和队列2的OS	疗效评估：在研究药物首次给药前28天内完成基

[0508]

[0509] 线肿瘤评估。建议对胸部、腹部、盆腔以及基线时存在疾病的任何其他位置进行CT;如果有临床指征或在其他区域发现可疑病灶,则必须进行额外的肿瘤成像评估。除非既往有脑转移病史或有提示新的脑转移的神经系统症状,否则不需要基线脑MRI。优选的肿瘤成像评估方式是利用IV造影剂的CT;然而,如果临床上禁止IV造影剂,则允许进行胸部的非增强CT和腹部和骨盆的MRI。基线和基线后疗效评估使用相同的成像方法进行,并尽可能由相同的研究者进行(RECIST v1.1)。

[0510] 肿瘤影像评估应每8周(±7天)进行一次,直至第13周期第1天,此后每12周(±7天)进行一次,无论研究治疗状态如何,直至疾病进展、死亡、不可接受的毒性、参与者撤回治疗同意书或退出研究,以先发生者为准。根据研究药物首次给药日期(即周期1第1天)计算肿瘤影像评估的时间。因疾病进展或死亡以外的原因停用研究药物的参与者应继续按照方案规定的时间表进行影像评估,直至疾病进展、死亡、参与者撤回治疗同意书或退出研究。如果影像结果首次显示CR或PR,则需要重复肿瘤成像以确认应答;必须在既往影像评估后至少4周进行确证性肿瘤成像。成像手册中提供了进一步的细节。

[0511] 对于入组2期(仅队列1和队列2)的参与者,扫描的数字图像从现场以电子方式传输至申办方指定的中心放射学供应商,以便“收集和保存”。

[0512] 疗效评估包括ORR、DCR、DOR、TTR和PFS(RECIST v1.1)。

[0513] 实体瘤指南中的应答评估标准:

[0514] RECIST v1.1指南提供如下。参见Eisenhauer EA,Therasse P,Bogaerts J等人,实体瘤的新应答评估标准:RECIST指南修订版(1.1版)(New response evaluation criteria in solid tumours:Revised RECIST guideline(version 1.1)).Eur JCancer.2009;45:228-47。

[0515] 定义:

[0516] 在基线时,肿瘤病灶/淋巴结将分为可测量的或不可测量的,如下所示:

[0517] 可测量的

[0518] 肿瘤病灶:必须在至少一个维度上精确测量(记录测量平面中的最长直径),最小尺寸为:

[0519] ●利用CT扫描(CT扫描层厚度不大于5mm)时,10mm。

[0520] ●利用临床检查进行卡尺测量时,10mm(用卡尺无法准确测量的病灶应记录为不可测量)。

[0521] ●利用胸部X光时,20mm。

[0522] 恶性淋巴结:当通过CT扫描(CT扫描层厚度建议不大于5mm)评估时,淋巴结的短轴必须≥15mm,才能被视为病理性增大和可测量。在基线时和随访中,仅测量和随访短轴。

[0523] 不可测量的

[0524] 所有其他病灶,包括小病灶(最长直径<10mm,或短轴≥10至<15mm的病理性淋巴结)以及真正不可测量的病灶。被认为真正不可测量的病灶包括:软脑膜疾病、腹水、胸腔或心包积液、炎性乳腺疾病、皮肤或肺部淋巴管浸润、通过体格检查确定但无法通过可重复成像技术测量的腹部肿块/腹部器官肿大。

[0525] 关于病灶可测量性的特殊考虑

[0526] 骨病灶:

[0527] ●骨扫描、正电子发射断层扫描(PET)或平片被认为不是测量骨病灶的适当成像技术。然而,这些技术可用于确认骨病灶的存在或消失。

[0528] ●如果软组织成分符合上述可测量性的定义,则可通过横断面成像技术(例如CT或MRI)评估的具有可识别软组织成分的溶骨性骨病灶或混合性溶骨-成骨性病灶可被视为可测量病灶。

[0529] ●成骨性骨病灶是不可测量的。

[0530] 囊性病灶:

[0531] ●符合放射学定义的单纯性囊肿标准的病灶不应被视为恶性病灶(无论可测量还是不可测量),因为根据定义,它们是单纯性囊肿。

[0532] ●被认为代表囊性转移的“囊性病灶”可以被认为是可测量的病灶,如果它们符合上述可测量性的定义。然而,如果非囊性病灶存在于同一参与者中,则首选这些病灶作为靶病灶。

[0533] 既往接受过局部治疗的病灶:

[0534] ●位于先前照射过的区域中或接受其他局部治疗的区域中的肿瘤病灶通常被认为是不可测量的,除非已经证明病灶中有进展。研究方案应详细说明此类病灶被视为可测量的条件。

[0535] 评估方法

[0536] 病灶测量

[0537] 如果进行临床评估,则应使用卡尺以公制符号记录所有测量结果。所有基线评估应尽可能接近治疗开始时进行,且不得超过治疗开始前4周。

[0538] 在基线时和随访期间,应使用相同的评估方法和相同的技术来表征每个已识别和报告的病灶。应始终进行基于成像的评估,而不是临床检查,除非所随访的病灶无法成像但可通过临床检查进行评估。

[0539] ●临床病灶:只有当临床病灶是浅表的且使用卡尺评估的直径≥10mm时,才认为临床病灶是可测量的(如皮肤结节)。对于皮肤病灶的情况,建议通过包括标尺的彩色摄影记录以估计病灶的大小。如上所述,当病灶可以通过临床检查和影像评估时,应进行影像评估,因为它更客观并且也可以在研究结束时进行审查。

[0540] ●胸部X光:胸部CT优于胸部X光,特别是当进展是重要终点时,因为CT比X光更敏感,特别是在识别新病灶方面。然而,如果胸部X光上的病灶边界清晰并被充气的肺包围,则

可以认为是可测量的。

[0541] ●CT、MRI:对于选择用于应答评估的病灶,CT是当前最佳且可重复性最高的测量方法。本指南基于CT层厚度为5mm或更小的假设,定义了CT扫描中病灶的可测量性。当CT扫描的层厚度大于5mm时,可测量病灶的最小尺寸应为层厚度的两倍。MRI在某些情况下也是可以接受的(例如,用于身体扫描)。

[0542] ●超声:超声对评估病灶大小无用,不应用作测量方法。超声检查不能完全复制以供以后的独立审查,因为它们依赖于操作者,所以不能保证从一次评估到下一次评估将采用相同的技术和测量。如果在研究过程中通过超声识别到新的病灶,建议通过CT或MRI进行确认。如果担心CT时的辐射暴露,在选定情况下可以使用MRI代替CT。

[0543] ●内镜检查、腹腔镜检查:不建议使用这些技术进行客观的肿瘤评估。然而,当获得活检时,它们可用于确认完全病理应答,或在以CR或手术切除后复发为终点的研究中确定复发。

[0544] ●肿瘤标志物:肿瘤标志物不能单独用于评估客观肿瘤应答。然而,如果标志物最初高于正常值上限,则它们必须恢复正常水平,参与者方可被视为CR。因为肿瘤标志物是疾病特异性的,所以它们的测量说明应该在疾病特异性的基础上并入方案中。已经公布了CA-125应答(在复发性卵巢癌中)和前列腺特异性抗原应答(在复发性前列腺癌中)的具体指南。此外,妇科癌症国际协作组开发了CA125进展标准,该标准将与客观肿瘤评估相结合,用于卵巢癌的一线研究。

[0545] ●细胞学、组织学:如果方案需要,这些技术可用于在罕见情况下区分PR和CR(例如,肿瘤类型如生殖细胞肿瘤中的残留病灶,其中可保留已知的残留良性肿瘤)。当已知积液是治疗的潜在不良反应(例如,使用某些紫杉烷化合物或血管生成抑制剂)时,如果可测量的肿瘤符合应答或SD的标准,则可以考虑对治疗期间出现或恶化的任何积液的肿瘤起源进行细胞学确认,以便区分应答(或SD)和PD。

[0546] 应答标准

[0547] 靶病灶的评估

[0548] ●CR:所有靶病灶消失。任何病理性淋巴结(无论是靶淋巴结还是非靶淋巴结)的短轴必须缩小至<10mm。

[0549] ●PR:以基线直径总和为参考,靶病灶直径总和至少减少30%。

[0550] ●PD:以研究中的最小总和为参考(如果基线总和为研究中的最小总和,则包括基线总和),靶病灶直径总和至少增加20%。除了20%的相对增加外,总和还必须证明至少5mm的绝对增加(注意:出现1个或更多新病灶也被视为进展)。

[0551] ●SD:以研究期间的最小直径总和作为参考,既没有足够的收缩来满足PR的要求,也没有足够的增加来满足PD的要求。

[0552] ●淋巴结:确定为靶病灶的淋巴结应始终记录实际短轴测量值(在与基线检查相同的解剖平面内测量),即使淋巴结在研究中退化至10mm以下。这意味着当淋巴结作为靶病灶包括时,即使满足CR标准,病灶的"总和"也可能不为零,因为正常淋巴结被定义为具有<10mm的短轴。因此,病例报告表或其他数据收集方法可以设计为在单独的部分中记录靶淋巴结病灶,其中为了符合CR的资格,每个淋巴结必须达到<10mm的短轴。对于PR、SD和PD,淋巴结的实际短轴测量值将包括在靶病灶的总和中。

[0553] ●变得“太小而无法测量”的靶病灶:在研究期间,基线时记录的所有病灶(结节和非结节)应在每次后续评估时记录其实际测量值,即使非常小(例如2mm)。然而,有时在基线时被记录为靶病灶的病灶或淋巴结在CT扫描中变得如此微弱,以至于放射科医生可能不能容易指定精确的测量值,并可能报告它们“太小而无法测量”。当发生这种情况时,在病例报告表上记录一个值是很重要的。如果病灶可能已经消失,则应将测量值记录为0mm。如果认为病灶存在且隐约可见但太小而无法测量,则应指定5mm的默认值(注意:该规则不太可能用于淋巴结,因为它们在正常时通常具有可定义的大小,并且经常被脂肪包围,例如在腹膜后腔中;然而,如果认为存在淋巴结并且它隐约可见但太小而无法测量,则在这种情况下也应指定5mm的默认值)。该默认值来自5mm CT层厚度(但不应随着CT层厚度的变化而改变)。这些病灶的测量可能是不可重复的,因此提供该默认值将防止基于测量误差的错误应答或进展。然而,重申一下,如果放射科医生能够提供实际的测量值,即使低于5mm,也应该记录下来。

[0554] ●治疗时裂开或合并的病灶:当非结节性病灶“碎裂”时,应将碎裂部分的最长直径相加以计算靶病灶总和。类似地,当病灶合并时,可以保持它们之间的平面,这将有助于获得每个单独病灶的最大直径测量值。如果病灶已经完全合并,使得它们不再可分离,则在这种情况下,最长直径的矢量应该是“合并病灶”的最大最长直径。

[0555] 非靶病灶的评估

[0556] 虽然一些非靶病灶实际上可能是可测量的,但它们不需要测量,而应仅在方案中指定的时间点进行定性评估。

[0557] ●CR:所有非靶病灶消失,肿瘤标志物水平正常化。所有淋巴结的大小必须是非病理性的(短轴<10mm)。

[0558] ●非CR/非PD:1个或多个非靶病灶持续存在和/或肿瘤标志物水平维持在正常限度以上。

[0559] ●PD:现有非靶病灶的明确进展(见下文评论)(注意:出现1个或多个新病灶也视为进展)。

[0560] ●当参与者还患有可测量疾病时:在这种情况下,为了实现基于非靶疾病的“明确进展”,非靶疾病必须存在显著恶化的总体水平,使得即使在靶疾病中存在SD或PR的情况下,总体肿瘤负荷也已增加到足以值得终止治疗(进一步详情见下文)。1个或多个非靶病灶的大小的适度“增加”通常不足以判定为明确进展状态。因此,面对靶疾病的SD或PR,仅根据非靶疾病的变化来指定总体进展是极其罕见的。

[0561] ●当参与者仅患有不可测量的疾病时:这种情况出现在一些3期研究中,此时患有可测量疾病不是进入研究的标准。如上所述,这里适用相同的一般概念,然而,在这种情况下,没有可测量的疾病评估来解释不可测量的疾病负担的增加。由于非靶疾病的恶化不容易量化(根据定义:如果所有病灶确实是不可测量的),因此在评估参与者的明确进展时可以应用的有用测试是考虑基于不可测量疾病的变化的总体疾病负担的增加在幅度上是否与宣布可测量疾病为PD所需的增加相当:即肿瘤负荷的增加代表“体积”额外增加73%(相当于可测量病灶的直径增加20%)。实例包括胸腔积液从“微量”增加到“大量”,淋巴管炎疾病从局部增加到广泛,或者可以在方案中描述为“足以需要改变疗法”。如果观察到“明确进展”,则应认为参与者在该点具有总体PD。虽然对不可测量的疾病有客观标准是理想的,但

这种疾病的性质使其不可能这样做,因此增加必须是实质性的。

[0562] 新病灶

[0563] 新的恶性病灶的出现表示疾病进展;因此,关于新病灶检测的一些评论是重要的。新发影像学病灶的鉴别没有具体标准;然而,新病灶的发现应该是明确的:即,不能归因于扫描技术的差异、成像方式的变化或被认为代表肿瘤以外的其他东西的发现(例如,一些"新的"骨病灶可能只是原有病灶的愈合或短暂活跃)。当参与者的基线病灶显示部分应答或CR时,这一点尤其重要。例如,肝脏病灶的坏死可以在CT扫描报告中报告为"新的"囊性病灶,但事实并非如此。

[0564] 在随访研究中在基线时未扫描的解剖位置中鉴别的病灶被视为新病灶,将指示疾病进展。这方面的一个实例是参与者在基线时患有内脏疾病,并且在研究期间进行了CT或MRI脑部检查,显示有转移。参与者的脑转移被认为是PD的证据,即使他/她在基线时没有进行脑成像。

[0565] 如果新的病灶是不明确的,例如因为它的小尺寸,则继续治疗和随访评估将澄清它是否代表真正的新疾病。如果重复扫描确认肯定有新的病灶,则应使用首次扫描的日期宣布进展。

[0566] 虽然氟脱氧葡萄糖(FDG)-PET应答评估需要额外的研究,但有时在评估进展(特别是可能的"新"疾病)时,使用FDG-PET扫描来补充CT扫描是合理的。基于FDG-PET成像的新病灶可根据以下算法进行识别:

[0567] a.基线时FDG-PET阴性,随访时FDG-PET阳性是基于新病灶的PD的征兆("阳性"FDG-PET扫描病灶是指1,其在衰减校正图像上摄取的FDG-avid大于周围组织的两倍)。

[0568] b.基线时无FDG-PET,随访时FDG-PET阳性:

[0569] i.如果随访时FDG-PET阳性对应于CT证实的新的疾病部位,则这是PD。如果随访时FDG-PET阳性在CT上未被确认为新的疾病部位,则需要额外的随访CT扫描以确定在该部位是否确实发生进展(如果是,PD的日期将是首次异常FDG-PET扫描的日期)。

[0570] ii.如果随访时FDG-PET阳性对应于CT上的根据解剖图像没有进展的预先存在的疾病部位,则这不是PD。

[0571] 最佳总体应答的评估

[0572] 考虑到任何确认要求,BOR是从研究治疗开始到EOT期间记录的最佳应答。有时,可能直到治疗结束后才记录应答,因此如果在确定BOR时考虑治疗后评估,则方案应明确。方案必须具体说明在进展前引入的任何新疗法将如何影响最佳应答指定。参与者的BOR指定取决于靶疾病和非靶疾病的发现,并考虑新病灶的出现。此外,根据研究的性质和方案要求,还可能需要确证性测量。具体而言,在以应答为主要终点的非随机研究中,需要确认PR或CR才能将其中一项视为"BOR"。

[0573] 一旦参与者的所有数据已知,就确定BOR。在不需要确认完全应答或PR的研究中确定最佳应答:这些研究中的最佳应答定义为所有时间点的最佳应答(例如,在第一次评估时为SD,在第二次评估时为PR并且在最后一次评估时为PD的参与者的BOR为PR)。当SD被认为是最佳应答时,其还必须满足方案规定的距基线的最短时间。如果SD是最佳时间点应答时未满足最短时间,则参与者的最佳应答取决于后续评估。例如,在第一次评估时具有SD,在第二次评估时具有PD并且不符合SD的最短持续时间的参与者将具有PD的最佳应答。在首次

SD评估后失访的同一参与者将被视为不可评估。

[0574] 时间点应答:患有靶(±非靶)疾病的参与者

[0575]

靶病灶	非靶病灶	新病灶	总体应答
CR	CR	无	CR
CR	非 CR/非 PD	无	PR
CR	未评估	无	PR
PR	非 PD 或未全部评估	无	PR
SD	非 PD 或未全部评估	无	SD
未全部评估	非 PD	无	NE
PD	任何	有或无	PD
任何	PD	有或无	PD
任何	任何	有	PD

[0576] 缩写:CR=完全应答,NE=不可评估,PD=疾病进展,PR=部分应答,SD=疾病稳定。

[0577] 时间点应答:仅患有非靶疾病的参与者

[0578]

非靶病灶	新病灶	总体应答
CR	无	CR
非 CR/非 PD	无	非 CR/非 PR[a]
未全部评估	无	NE
明确 PD	有或无	PD
任何	有	PD

[0579] [a]对于非靶疾病,“非CR/非PD”优于“疾病稳定”,因为在一些研究中越来越多地将SD用作疗效评估的终点,因此不建议在无法测量病灶时指定该类别。

[0580] 缩写:CR=完全应答,NE=不可评估,PD=疾病进展。

[0581] 在需要确认完全应答或PR的研究中确定最佳应答:仅当在方案中规定的后续时间点(通常4周后)满足每种标准时,才可声称CR或PR。在这种情况下,BOR可以如下表所示解释。

[0582] 当需要确认CR和PR时,最佳总体应答

[0583]

总体应答，首次时间点	总体应答，后续时间点	最佳总体应答
CR	CR	CR
CR	PR	SD、PD 或 PR[a]
CR	SD	SD，前提是符合 SD 持续时间的最低标准，否则为 PD
CR	PD	SD，前提是符合 SD 持续时间的最低标准，否则为 PD
CR	NE	SD，前提是符合 SD 持续时间的最低标准，否则为 NE
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	SD，前提是符合 SD 持续时间的最低标准，否则为 PD

[0584]

总体应答，首次时间点	总体应答，后续时间点	最佳总体应答
PR	NE	SD，前提是符合 SD 持续时间的最低标准，否则为 NE
NE	NE	NE

[0585] [a]如果在第一个时间点确实达到CR，则在随后的时间点观察到的任何疾病，即

[0586] 使是相对于基线符合PR标准的疾病，也使该疾病在该时间点为PD（因为疾病必须在CR后再次出现）。最佳应答将取决于是否满足SD的最短持续时间。然而，有时当随后的扫描表明小病灶可能仍然存在，并且事实上参与者在第一个时间点具有PR而不是CR时，可以声称“CR”。在这些情况下，应将原来的CR改为PR，最佳应答为PR。

[0587] 缩写：CR＝完全应答，NE＝不可评估，PD＝疾病进展，PR＝部分应答，SD＝疾病稳定。

[0588] 当淋巴结疾病包括在靶病灶的总和中并且淋巴结减小到“正常”大小（<10mm）时，它们可能仍有扫描报告的测量值。即使淋巴节正常，也应记录该测量值，以便不夸大基于淋巴结大小增加的进展。如前所述，这意味着具有CR的参与者在eCRF上的总数可能不是“零”。

[0589] 在需要确认应答的研究中，重复的“NE”时间点评估可能会使最佳应答的确定复杂化。研究的分析计划必须说明在确定应答和进展时如何解决缺失的数据/评估。例如，在大多数研究中，将具有PR-NE-PR时间点应答的参与者视为确认应答是合理的。

[0590] 参与者健康状况总体恶化，需要停止治疗，但当时没有疾病进展的客观证据，应报告为“症状恶化”。即使在停止治疗后，也应尽一切努力记录客观进展。症状恶化不是客观应答的评估指标：它是停用研究药物的原因。这些参与者的客观应答状态将通过评估靶疾病和非靶疾病来确定，如本文表中所示。

[0591] 定义“早期进展、早期死亡和不可评估”的条件是研究特异性的，应在每个方案中

明确描述(取决于治疗持续时间、治疗周期性)。

[0592] 在一些情况下,可能难以将残留疾病与正常组织区分开。当CR的评估取决于此确定时,建议在指定CR状态之前检查残留病灶(细针抽吸/活检)。在残留放射学异常被认为代表纤维化或瘢痕形成的情况下,FDG-PET可用于以类似于活检的方式将应答升级为CR。在此情况下使用FDG-PET应在方案中预先明确说明,且须有支持该适应症的疾病特异性医学文献作为依据。然而,必须承认,由于FDG-PET和活检分辨率/灵敏度的限制,这两种方法都可能导致假阳性CR。

[0593] 对于进展的可疑发现(例如,非常小且不确定的新病灶;现有病灶中的囊性改变或坏死),治疗可持续至下一次计划评估。如果在下一次计划评估中确认进展,则进展日期应为怀疑进展的较早日期。

[0594] 确认性测量和应答持续时间

[0595] 确认

[0596] 在以应答为主要终点的非随机研究中,需要确认PR和CR,以确保鉴定的应答不是测量误差的结果。这也允许在历史数据的背景下对结果进行适当的解释,其中在此类研究中,应答传统上需要确认。然而,在所有其他情况下,即在随机化研究(2期或3期)或以SD或进展为主要终点的研究中,不需要确认应答,因为这不会对研究结果的解释增加价值。然而,取消应答确认的要求可能会增加中央审查的重要性,以防止偏倚,特别是在非盲法研究中。

[0597] 在SD的情况下,测量结果必须在研究方案中规定的最小间隔(通常不少于6至8周)时进入研究后至少一次符合SD标准。

[0598] 总体应答的持续时间

[0599] 总体应答的持续时间是从首次满足CR/PR的测量标准(以首次记录的为准)的时间到首次客观记录复发或进展性疾病的日期(以研究中记录的最小测量值作为PD的参考)进行测量的。

[0600] 总体CR的持续时间是从首次满足CR的测量标准的时间到首次客观记录复发疾病的日期进行测量的。

[0601] 疾病稳定的持续时间

[0602] SD是从治疗开始(在随机化研究中,从随机化之日起)直到满足进展标准进行测量的,以研究中的最小总和作为参考(如果基线总和最小,则这是计算PD的参考)。

[0603] SD持续时间的临床相关性在不同的研究和疾病中有所不同。如果参与者在最短时间内达到SD的比例是特定研究中的重要终点,则方案应指定确定SD的2次测量之间所需的最小时间间隔。

[0604] 注意:DOR和SD以及PFS受基线评估后随访频率的影响。频率应考虑许多参数,包括疾病类型和阶段、治疗周期性和标准实践。然而,如果要进行研究之间的比较,应考虑测量终点精确度的这些限制。

[0605] 药代动力学评估

[0606] 采集血浆样本用于测量式(I)的血浆浓度。如果需要,可以在研究期间的其他时间点采集样本。为分析式(I)血浆浓度而采集的样本也可用于评估与研究期间或之后出现的问题相关的安全性或功效方面。记录每个样本的实际日期和时间(24小时时钟时间)。PK样

本的测试由指定的生物分析合同研究机构采用经验证的方法进行。

[0607]

阶段	研究访视	样本(2 mL)收集时间
1 期(A 和 B 部分)	周期 1，第 1 天	• 给药前 • 给药后 30 分钟(+10 分钟) • 给药后 1 小时(±10 分钟) • 给药后 2 小时(±10 分钟) • 给药后 4 小时(±10 分钟) • 给药后 8 小时(±10 分钟) • 给药后 24 小时(±1 小时)
	周期 1，第 15 天	• 给药前 • 给药后 30 分钟(+10 分钟) • 给药后 1 小时(±10 分钟) • 给药后 2 小时(±10 分钟) • 给药后 4 小时(±10 分钟) • 给药后 8 小时(±10 分钟) • 给药后 24 小时(±1 小时)
	周期 2，第 1 天	• 给药前
	周期 2，第 15 天	• 给药前
	周期 3，第 1 天	• 给药前
	由于 AE 导致的计划外访视[a]	• 访视期间的任何时间

[0608]

阶段	研究访视	样本(2 mL)收集时间
2 期	周期 1，第 1 天	• 给药后 1 小时(±10 分钟) • 给药后 2 小时(±10 分钟) • 给药后 4 小时(±10 分钟)
	周期 2，第 1 天	• 给药前 • 给药后 1 小时(±10 分钟) • 给药后 2 小时(±10 分钟) • 给药后 4 小时(±10 分钟)
	周期 2，第 15 天	• 给药前
	周期 3，第 1 天	• 给药前
	由于 AE 导致的计划外访视[a]	• 访视期间的任何时间

[0609] 药效学评估

[0610] 采集血液样本用于测量循环生物标志物,包括但不限于FGF23、甲状旁腺激素、骨化三醇、FGF19和肿瘤衍生的外来体。在儿科参与者(12至21岁)中,也可以评估血清X型胶原(CXM)。

[0611] 采集尿样用于评估FGFR3抑制的分泌型生物标志物。这些标志物包括但不限于基质金属蛋白酶-1、基质金属蛋白酶-10和成纤维细胞生长因子结合蛋白1。

[0612] 申办方酌情使用过量的生物标志物或PK样本进行进一步评估。分析由申办方指定的中心实验室进行。

[0613]

阶段	研究访视	采集样本(20 mL)的时间点
1 期(A 和 B 部分)和 2 期	周期 1，第 1 天	• 给药前
	周期 1，第 15 天	• 给药前
	周期 2，第 1 天	• 给药前

[0614] 安全性结局指标：

[0615] 通过密切监测和及时评估AE、实验室参数(血液学和临床化学)、生命体征(血压和心率)、参与者的医疗状况(包括体重在内的体格检查)、眼科检查以及总体健康状态和日常生活活动(ECOG PS)来评估安全性。

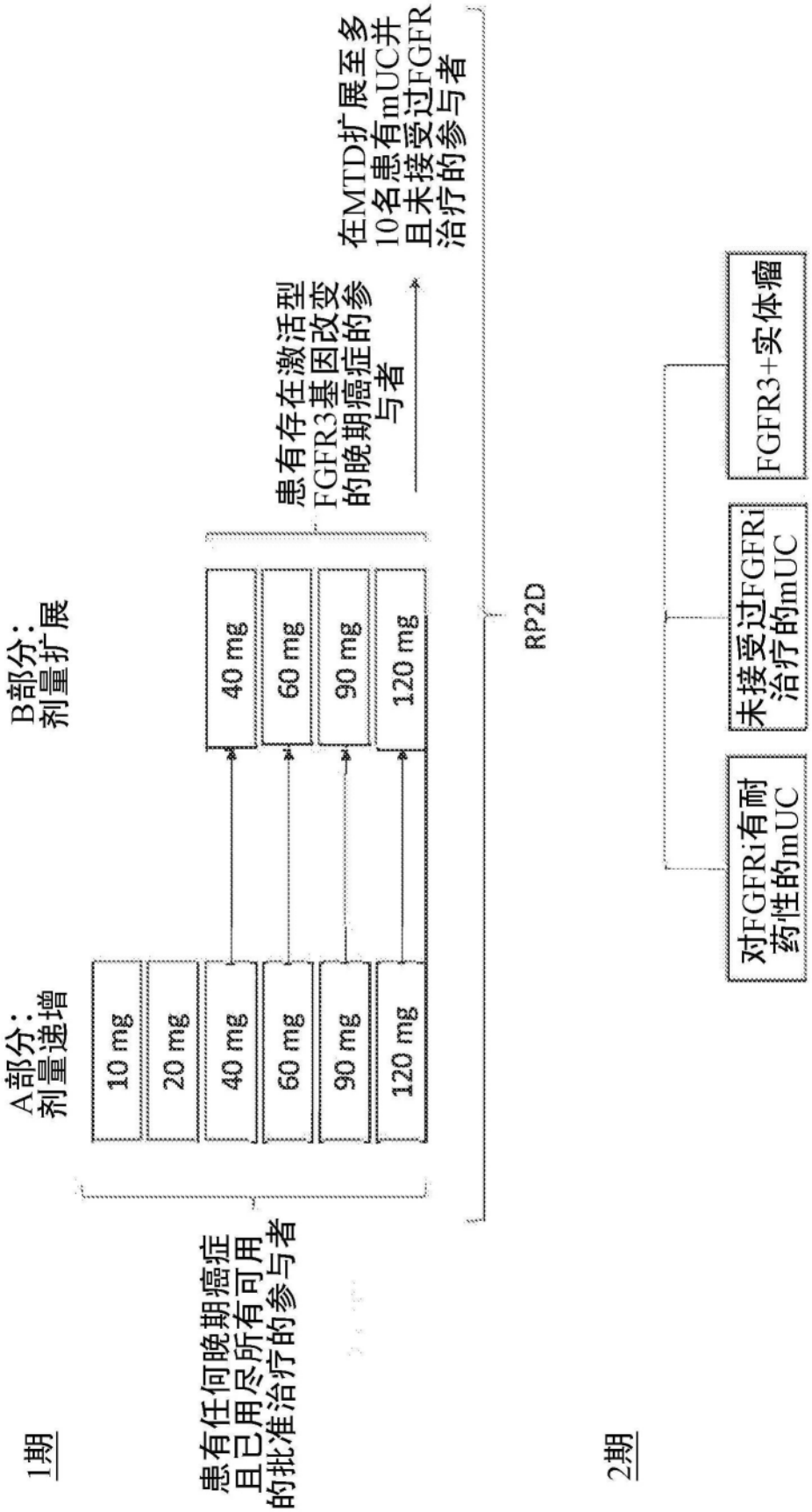

1期
患有任何晚期癌症且已用尽所有可用的批准治疗的参与者
A部分：剂量递增
10 mg
20 mg
40 mg
60 mg
90 mg
120 mg
B部分：剂量扩展
40 mg
60 mg
90 mg
120 mg
患有存在激活型FGFR3基因改变的晚期癌症的参与者
在MTD扩展至多10名患有mUC并且未接受过FGFR治疗的参与者
RP2D
2期
对FGFRi有耐药性的mUC
未接受过FGFRi治疗的mUC
FGFR3+实体瘤

图1