



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118416216 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 02

(21) 申请号 202410509446.0

(22) 申请日 2018.05.15

(30) 优先权数据

62/507,053 2017.05.16 US

62/581,992 2017.11.06 US

(62) 分案原申请数据

201880030376.3 2018.05.15

(71) 申请人 戊瑞治疗有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 H·L·柯林斯 J·海纳泰森

向红 张翔

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司

公司 11713

专利代理人 王建秀 刘小立

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书98页

序列表(电子公布) 附图3页

(54) 发明名称

癌症治疗中抗FGFR2抗体与化学治疗剂的组

合

(57) 摘要

本申请涉及癌症治疗中抗FGFR2抗体与化学治疗剂的组合。具体地,本申请涉及针对成纤维细胞生长因子受体2 (FGFR2) 的抗体、包括针对FGFR2同种型FGFR2-IIIb (也称为FGFR2b) 的抗体与mFOLF0X6化学疗法组合在治疗某些癌症中的用途。

剂量水平 2 (n=3-6):
抗FGFR2-IIIb 15 mg/kg D1
奥沙利铂85 mg/m2 D1,
甲酰四氢叶酸400 mg/m2 D1,
5-FU 2400 mg/m2 D 1-2
每2周

剂量水平 1 (n=3-6):
抗FGFR2-IIIb 10 mg/kg D1
奥沙利铂85 mg/m2 D1,
甲酰四氢叶酸400 mg/m2 D1,
5-FU 2400 mg/m2 D 1-2
每2周

剂量水平 -1 (n=3-6):
抗FGFR2-IIIb 6 mg/kg D1
奥沙利铂85 mg/m2 D1,
甲酰四氢叶酸400 mg/m2 D1,
5-FU 2400 mg/m2 D 1-2
每2周

1. 一种治疗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抗成纤维细胞生长因子受体2IIIb(抗FGFR2-IIIb)抗体和改良的FOLF0X6(mFOLF0X6)化学疗法。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体具有一种或多种以下性质:

a. 以比结合至FGFR2-IIIc更高的亲和力结合至FGFR2-IIIb或者不可检测地结合至FGFR2-IIIc;

b. 抑制FGF2与人FGFR2的结合;

c. 抑制FGF7与人FGFR2的结合;

d. 在小鼠肿瘤模型中抑制人肿瘤的生长;

e. 诱导ADCC活性;

f. 具有增强的ADCC活性;

g. 无岩藻糖基化;和

h. 与对照相比,能够增加小鼠肿瘤模型中的肿瘤组织中PD-L1阳性细胞、NK细胞、CD3+T细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞和巨噬细胞中的一种或多种的数量。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体包含重链和轻链可变区,其中所述重链可变区包含:

(i)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

(ii)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及

(iii)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;

并且所述轻链可变区包含:

(iv)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;

(v)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;以及

(vi)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。

4. 如权利要求3所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

5. 如权利要求3或4所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:5的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

6. 如权利要求3至5中任一项所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的重链可变结构域包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。

7. 如权利要求3至6中任一项所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的轻链可变结构域包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。

8. 如权利要求3所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的重链包含与SEQ ID NO:2的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

9. 如权利要求3或8所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的轻链包含与SEQ ID NO:3的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

10. 如权利要求3、8或9中任一项所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的重链包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。

癌症治疗中抗FGFR2抗体与化学治疗剂的组合

[0001] 本申请是申请日为2018年5月15日,申请号为201880030376.3,发明名称为“癌症治疗中抗FGFR2抗体与化学治疗剂的组合”的申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2017年5月16日提交的美国临时申请号62/507,053和2017年11月6日提交的美国临时申请号62/581,992的优先权权益,并且所述临时申请以引用的方式整体并入。

技术领域

[0003] 本申请涉及针对成纤维细胞生长因子受体2 (FGFR2) 的抗体、包括针对FGFR2同种型FGFR2-IIIb (也称为FGFR2b) 的抗体与mFOLF0X6化学疗法组合在治疗某些癌症中的用途。

背景技术

[0004] 成纤维细胞生长因子 (FGF) 家族成员结合至四种已知的酪氨酸激酶受体即成纤维细胞生长因子受体1-4 (FGFR1-4) 及其同种型,其中各种FGF在不同程度上结合不同的FGFR (Zhang等人, J. Biol. Chem. 281:15694, 2006)。人FGFR2的蛋白质序列提供于例如GenBank基因座AF487553中。每种FGFR由包括三个免疫球蛋白 (Ig) 样结构域 (D1、D2和D3) 的细胞外结构域 (ECD)、单个跨膜螺旋和细胞内催化激酶结构域组成 (Mohammadi等人, Cytokine Growth Factor Revs, 16:107, 2005)。FGF主要通过受体的D2和D3中的各区结合至受体。在D1与D2之间的接头中存在称为“酸盒” (AB) 的一段连续的酸性氨基酸。据信含有D1和AB的区域参与受体的自动抑制,其通过与配体结合而解除。

[0005] FGFR的特征在于其mRNA的多种可变剪接,从而导致多种同种型 (Ornitz等人, J. Biol. Chem. 271:15292, 1996;关于FGFR2及其同种型的序列,还参见Swiss-Prot P21802和同种型P21802-1至-20)。值得注意的是,存在含有所有三个Ig结构域 (α 同种型) 或仅含有两个Ig结构域D2和D3结构域而无D1 (β 同种型) 的形式。在FGFR1、FGFR2和FGFR3中,所有形式都含有D3的前半部分 (表示为IIIa), 但是两个可变外显子可用于D3的后半部分,从而产生IIIb和IIIc形式。对于FGFR2,这些分别被称为FGFR2-IIIb和FGFR2-IIIc (或仅FGFR2b和FGFR2c);相应的 β 形式被称为FGFR2 (β) IIIb和FGFR2 (β) IIIc。FGFR2的FGFR2-IIIb形式 (也称为K-sam-II) 是FGF1和KGF家族成员 (FGF7、FGF10和FGF22) 的高亲和力受体,而FGFR2-IIIc (也称为K-sam-I) 良好结合FGF1和FGF2两者但不结合KGF家族成员 (Miki等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:246, 1992)。实际上,FGFR2-IIIb是KGF家族成员的唯一受体 (Ornitz等人, 1996, 见前引书) 并且因此也称为KGF。

[0006] FGFR及其同种型在各种组织中差异表达。FGFR2-IIIb (以及FGFR1和FGFR3的IIIb形式) 在上皮组织中表达,而FGFR2-IIIc在间充质组织中表达 (Duan等人, J. Biol. Chem. 267:16076, 1992;Ornitz等人, 1996, 见前引书)。这些受体的某些FGF配体具有相反的表达模式。因此,包括FGF7 (KGF)、FGF10和FGF22在内的KGF亚家族成员仅结合至FGFR2-IIIb (Zhang等人, 见前引书) 并且在间充质组织中表达,且上皮细胞的旁分泌效应子可能也是如此 (Ornitz等人, 1996, 见前引书)。相比之下,FGF4亚家族成员FGF4-6结合至

FGFR2-IIIc并在上皮谱系和间充质谱系两者中表达,并且因此可具有自分泌或旁分泌功能。由于FGFR2及其配体的同种型的表达模式,FGFR2在上皮-间充质相互作用中发挥作用(Finch等人,Dev.Dyn.203:223,1995),因此在小鼠中敲除FGFR2-IIIb导致严重的胚胎缺陷和致死性不足为奇(De Moerlooze等人,Development 127:483,2000)。

[0007] KGF (FGF7) 和KGFR (FGFR2-IIIb) 在许多胰腺癌中过表达(Ishiwata等人,Am.J.Pathol.153:213,1998),并且它们的共表达与不良预后相关(Cho等人,Am.J.Pathol.170:1964,2007)。FGFR2基因的体细胞突变在一大组子宫内膜(子宫)癌的12%中发现,并且在若干测试病例中是肿瘤细胞存活所需的(Dutt等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 105:8713,2008)。在两种肿瘤中,发现FGFR2突变是与阿佩尔综合征(Apert syndrome)相关的相同S252W取代。FGFR2的扩增和过表达与具有特别不良的预后的未分化、弥漫型胃癌相关,并且小分子化合物对FGFR2活性的抑制有效地抑制此类癌细胞的增殖(Kunii等人,Cancer Res.68:2340,2008;Nakamura等人,Gastroenterol.131:1530,2006)。

[0008] 据报告,抑制FGFR信号传导可在乳腺癌中提高抗肿瘤免疫力并损害转移。(参见例如,T.Ye等人,Breast Cancer Res.Treat.143:435-446(2014)。)例如,抗FGFR2抗体也已在胃癌模型中进行了测试。特定抗FGFR2抗体描述于例如美国专利号8,101,723 B2中,包括结合人FGFR2-IIIb、但结合不佳或不结合至FGFR2-IIIc的单克隆抗体,反之亦然。美国专利公布号2015-0050273 A1描述与FGFR2-IIIb结合的某些无岩藻糖基化抗体。

发明内容

[0009] 本公开包括例如治疗受试者的胃肠癌(如胃癌)的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的抗成纤维细胞生长因子受体2(抗FGFR2)和改良的FOLFOX6(mFOLFOX6)化学疗法。在一些实施方案中,所述抗FGFR2抗体是抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体具有一种或多种以下性质:以比结合至FGFR2-IIIc更高的亲和力结合至FGFR2-IIIb或不可检测地结合至FGFR2-IIIc;抑制FGF2与人FGFR2的结合;抑制FGF7与人FGFR2的结合;在小鼠肿瘤模型中抑制人肿瘤的生长;诱导ADCC活性;具有增强的ADCC活性;无岩藻糖基化;与对照相比,能够增加小鼠肿瘤模型中的肿瘤组织中的PD-L1阳性细胞、NK细胞、CD3+T细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞和巨噬细胞中的一种或多种的数量。

[0010] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含重链和轻链可变区,其中所述重链可变区包含:重链高变区H1(HVR-H1),所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;并且所述轻链可变区包含:轻链高变区L1(HVR-L1),所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;以及HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:5的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体的重链可变结构域包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体的轻链可变结构域包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体的重链包

含与SEQ ID NO:2的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含与SEQ ID NO:3的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体的重链包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体的轻链包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体是嵌合、人源化或人抗体。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体是选自Fab、Fv、scFv、Fab'和(Fab')₂。

[0011] 在本文方法的一些实施方案中,抗FGFR2-IIIb抗体具有一种或多种以下性质:在位置Asn297缺少岩藻糖;包含κ轻链恒定区;包含IgG1重链恒定区;与具有在位置Asn297处岩藻糖基化的相同氨基酸序列的抗体相比,在体外具有增强的ADCC活性;与具有在位置Asn297处岩藻糖基化的相同氨基酸序列的抗体相比,对Fc γ RIIIA具有增强的亲和力;与对照相比,能够增加小鼠肿瘤模型中的肿瘤组织中PD-L1阳性细胞、NK细胞、CD3+T细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞和巨噬细胞中的一种或多种的数量。

[0012] 在本文方法的一些实施方案中,所述受试者患有局部晚期、不可切除或转移的胃癌。在一些实施方案中,胃癌是胃食管癌。

[0013] 在本文方法的一些实施方案中,以6-15mg/kg、10-15mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg或15mg/kg的剂量施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,每10-21天一次、每10-15天一次、每10天一次、每11天一次、每12天一次、每13天一次、每14天一次、每15天一次、每16天一次、每17天一次、每18天一次、每19天一次、每20天一次或每21天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,以6mg/kg、10mg/kg或15mg/kg的剂量施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,其中每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。

[0014] 在一些实施方案中,以如下剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体:(a)以6-15mg/kg的剂量,其中每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体;(b)以6mg/kg的剂量,其中每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体;(c)以10mg/kg的剂量,其中每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体;或(d)以15mg/kg的剂量,其中每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,(a)以6-15mg/kg、10-15mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg或15mg/kg的剂量每11-17天、每12-16天、每13-15天或每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,并且(b)在(a)的两个剂量之间施用3-8mg/kg、5-8mg/kg、7-8mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg或8mg/kg的至少一个插入剂量,并且其中(b)的剂量低于(a)的剂量。在一些实施方案中,(i) (a)的剂量是每13-15天10-15mg/kg;(ii) (a)的剂量是每13-15天15mg/kg;(iii) (b)的剂量是5-8mg/kg并且在(a)的至少一个剂量后6-8天且在(a)的后续剂量之前6-8天施用;(iv) (a)的剂量是每13-15天10-15mg/kg,并且(b)的剂量是7-8mg/kg并在(a)的至少一个剂量后6-8天且在(a)的后续剂量之前6-8天施用;(v) (a)的剂量是每14天15mg/kg,并且(b)的剂量是7-8mg/kg并在(a)的至少一个剂量后7天且在(a)的后续剂量之前7天施用;(vi) (a)的剂量是每14天15mg/kg,并且(b)的剂量是7.5mg/kg并在(a)的至少一个剂量后7天且在(a)的后续剂量之前7天施用;和/或(vii) (b)的剂量在(i)至(vi)中的任一者中(a)的剂量的第一次施用后施用。在一些实施方案中,以15mg/kg的剂量每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,同时在第一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体后6-8天,以7.5mg/kg的剂量进一步施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。在一些

此类实施方案中,以15mg/kg的剂量每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,同时在第一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体后7天,以7.5mg/kg的剂量施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。在一些此类实施方案中,7.5mg/kg剂量仅一次给予,即在第一与第二15mg/kg施用之间。

[0015] 在本文方法的一些实施方案中,mFOLFOX6包括通过静脉内(IV)输注或IV团注施用85mg/m²奥沙利铂、400mg/m²甲酰四氢叶酸和400mg/m² 5-氟尿嘧啶(5-FU)。在一些实施方案中,mFOLFOX6包括通过静脉内(IV)输注或IV团注施用85mg/m²奥沙利铂、400mg/m²甲酰四氢叶酸和400mg/m² 5-氟尿嘧啶(5-FU),随后在44-48小时内通过静脉内输注施用2400mg/m² 5-FU。在一些实施方案中,每10-21天一次、每10-15天一次、每10天一次、每11天一次、每12天一次、每13天一次、每14天一次、每15天一次、每16天一次、每17天一次、每18天一次、每19天一次、每20天一次或每21天一次施用mFOLFOX6。在一些实施方案中,每14天一次施用mFOLFOX6。在一些实施方案中,mFOLFOX6包括通过静脉内(IV)输注或IV团注施用85mg/m²奥沙利铂、400mg/m²甲酰四氢叶酸和400mg/m² 5-氟尿嘧啶(5-FU),随后在44-48小时内通过静脉内输注施用2400mg/m² 5-FU,其中每14天一次施用mFOLFOX6。

[0016] 在本文方法的一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体和mFOLFOX6同时或顺序施用。在一些实施方案中,在施用所述抗FGFR2-IIIb抗体之前给予mFOLFOX6的一次或多次施用。在一些实施方案中,在施用所述抗FGFR2-IIIb抗体之前给予mFOLFOX6的两次施用。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体与mFOLFOX6在同一天且在mFOLFOX6施用之前施用。

[0017] 在一些实施方案中,先前已确定胃癌过表达FGFR2-IIIb和/或先前已确定胃癌具有FGFR2基因扩增。在一些实施方案中,所述方法还包括确定胃癌是否过表达FGFR2-IIIb和/或确定胃癌是否具有FGFR2基因扩增。在一些实施方案中,通过免疫组织化学(IHC)在蛋白质水平下确定FGFR2-IIIb过表达。在一些实施方案中,先前确定或通过至少在10%、20%、30%、40%或50%的肿瘤细胞中3+的IHC信号确定过表达。在一些实施方案中,先前确定或者通过使用荧光原位杂交(FISH)获得FGFR2与10号染色体着丝粒(CEN10)的比率来确定FGFR2基因扩增,其中如果通过FISH确定的FGFR2/CEN10比率大于或等于2,则认为FGFR2基因被扩增。在一些实施方案中,先前检测到或在循环肿瘤DNA(ctDNA)中检测到FGFR2扩增。

[0018] 本公开的一些实施方案涵盖治疗受试者的局部晚期、不可切除或转移性胃癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的抗成纤维细胞生长因子受体2IIIb(抗FGFR2-IIIb)抗体和改良的FOLFOX6(mFOLFOX6)化学疗法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体包含重链和轻链可变区,其中所述重链可变区包含:

[0019] (i)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[0020] (ii)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;

[0021] 以及

[0022] (iii)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;

[0023] 并且所述轻链可变区包含:

[0024] (iv)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;

[0025] (v)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;

[0026] 以及

[0027] (vi)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;

[0028] 其中所述抗FGFR2-IIIb抗体以10-15mg/kg的剂量静脉内施用,随后施用mFOLFOX6,所述mFOLFOX6包括通过静脉内输注或IV团注施用85mg/m²奥沙利铂、400mg/m²甲酰四氢叶酸和400mg/m²5-氟尿嘧啶(5-FU),随后在44-48小时内通过静脉内输注施用2400mg/m² 5-FU;并且其中每2周施用抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6。本公开的一些实施方案涵盖治疗受试者的局部晚期、不可切除或转移性胃癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的抗成纤维细胞生长因子受体2IIIb(抗FGFR2-IIIb)抗体和改良的FOLFOX6(mFOLFOX6)化学疗法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体包含重链和轻链可变区,其中所述重链可变区包含:

[0029] (i)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[0030] (ii)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及

[0031] (iii)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;

[0032] 并且所述轻链可变区包含:

[0033] (iv)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;

[0034] (v)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;

[0035] 以及

[0036] (vi)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;

[0037] 其中每13-15天施用所述抗FGFR2-IIIb抗体和mFOLFOX6,并且任选地,其中在6-15mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体的第一剂量后6-8天且在6-15mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体的第二剂量之前施用3-8mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体的单剂量。在一些此类实施方案中,(a)以15mg/kg的剂量静脉内施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,(b)在同一天每14天施用所述抗FGFR2-IIIb抗体和mFOLFOX6,并且(c)在15mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体的第一剂量后7天且在15mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体的第二剂量之前施用7.5mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体的单剂量。

[0038] 在本文的一些实施方案中,先前已确定胃癌过表达FGFR2-IIIb(如通过在至少10%的肿瘤细胞中3+的IHC信号所指示)和/或先前已确定胃癌在ctDNA中具有FGFR2基因扩增。在一些此类实施方案中,在第一次施用抗FGFR2-IIIb抗体之前,受试者接受了mFOLFOX6的两次施用。

[0039] 本公开还涵盖包含如本文所述的抗FGFR2-IIIb抗体以及奥沙利铂、甲酰四氢叶酸和5-FU中的每一者的组合物,所述组合物例如用于根据以上方法中的任一种治疗患者的胃肠癌(如胃癌)。在一些实施方案中,所述组合物包含如本文所述的抗FGFR2-IIIb抗体与奥沙利铂、甲酰四氢叶酸和5-FU中的至少一者的组合。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体和奥沙利铂、甲酰四氢叶酸和5-FU中的至少一者是在分开的容器或隔室中。在一些此类实施方案中,所述组合物包含在分开的容器或隔室中的所述抗体以及奥沙利铂、甲酰四氢叶酸和5-FU中的每一者的组合。在一些实施方案中,所述组合物还包括用于胃肠癌(例如胃癌)治疗的说明书。

[0040] 在本文方法或组合物的一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体具有美国专利号8,101,723B2中描述的单克隆抗体GAL-FR21、GAL-FR22或GAL-FR23的重链和轻链高变区(HVR)H1、H2、H3、L1、L2和L3氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体重链可变区包含:(i)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;(ii)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(iii)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基

酸序列;并且所述轻链可变区包含:(iv)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;(v)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;以及(vi)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。

[0041] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体具有与SEQ ID NO:4的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同或包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链可变结构域。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体具有与SEQ ID NO:5的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同或包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的轻链可变结构域。在一些实施方案中,所述重链可变结构域与SEQ ID NO:4的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同,或包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;并且所述轻链可变结构域与SEQ ID NO:5的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同,或包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体具有与SEQ ID NO:2的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同或包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体具有与SEQ ID NO:3的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同或包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中,所述重链与SEQ ID NO:2的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同,或包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;并且所述轻链可变结构域与SEQ ID NO:3的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同,或包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。

[0042] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体重链可变区包含:(i)CDR1,所述CDR1包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列;(ii)CDR2,所述CDR2包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;以及(iii)CDR3,所述CDR3包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;并且所述轻链可变区包含:(iv)CDR1,所述CDR1包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;(v)CDR2,所述CDR2包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;以及(vi)CDR3,所述CDR3包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

[0043] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体具有与SEQ ID NO:15的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同或包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的重链可变结构域。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体具有与SEQ ID NO:19的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同或包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的轻链可变结构域。在一些实施方案中,所述重链可变结构域与SEQ ID NO:15的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同,或包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;并且所述轻链可变结构域与SEQ ID NO:19的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同,或包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列。

[0044] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体在Asn297处缺少岩藻糖。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含 κ 轻链恒定区。在一些实施方案中,所述抗体包含IgG1重链恒定区。在一些实施方案中,与具有在Asn297处岩藻糖基化的相同氨基酸序列的抗体相比,无岩藻糖基化抗体在体外和/或体内具有增强的ADCC(抗体依赖性细胞毒性)活性。在一些实施方案中,与具有在位置Asn297处岩藻糖基化的相同氨基酸序列的抗体相比,无岩藻糖基化抗体对Fc γ RIIIA具有增强的亲和力。在一些实施方案中,与对照相比(例如,与不靶向FGFR2的对照抗体相比),无岩藻糖基化抗体能够增加小鼠异种移植物和/或同系肿瘤模型中的肿瘤组织中PD-L1阳性细胞、NK细

胞、CD3+T细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞和巨噬细胞中的一种或多种的数量。

[0045] 具体地,本申请提供了以下方案:

[0046] 1.一种治疗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抗成纤维细胞生长因子受体2IIIb(抗FGFR2-IIIb)抗体和改良的FOLF0X6(mFOLF0X6)化学疗法。

[0047] 2.如方案1所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体具有一种或多种以下性质:

[0048] a.以比结合至FGFR2-IIIc更高的亲和力结合至FGFR2-IIIb或者不可检测地结合至FGFR2-IIIc;

[0049] b.抑制FGF2与人FGFR2的结合;

[0050] c.抑制FGF7与人FGFR2的结合;

[0051] d.在小鼠肿瘤模型中抑制人肿瘤的生长;

[0052] e.诱导ADCC活性;

[0053] f.具有增强的ADCC活性;

[0054] g.无岩藻糖基化;和

[0055] h.与对照相比,能够增加小鼠肿瘤模型中的肿瘤组织中PD-L1阳性细胞、NK细胞、CD3+T细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞和巨噬细胞中的一种或多种的数量。

[0056] 3.如方案1或2所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体包含重链和轻链可变区,其中所述重链可变区包含:

[0057] (i)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[0058] (ii)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及

[0059] (iii)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;

[0060] 并且所述轻链可变区包含:

[0061] (iv)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;

[0062] (v)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;以及

[0063] (vi)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。

[0064] 4.如方案3所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的重链可变结构域包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

[0065] 5.如方案3或4所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:5的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

[0066] 6.如方案3至5中任一项所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的重链可变结构域包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。

[0067] 7.如方案3至6中任一项所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的轻链可变结构域包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。

[0068] 8.如方案3所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的重链包含与SEQ ID NO:2的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

[0069] 9.如方案3或8所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的轻链包含与SEQ ID NO:3的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

[0070] 10.如方案3、8或9中任一项所述的方法,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的重链包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。

[0071] 11. 如方案3或8-10中任一项所述的方法, 其中所述抗FGFR2-IIIb抗体的轻链包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。

[0072] 12. 如方案1-11中任一项所述的方法, 其中所述抗FGFR2-IIIb抗体是嵌合、人源化或人的。

[0073] 13. 如方案1-7中任一项所述的方法, 其中所述抗FGFR2-IIIb抗体选自Fab、Fv、scFv、Fab'和(Fab')₂。

[0074] 14. 如方案3-13中任一项所述的方法, 其中所述抗FGFR2-IIIb抗体无岩藻糖基化。

[0075] 15. 如方案3-14中任一项所述的方法, 其中所述抗FGFR2-IIIb抗体具有一种或多种以下性质:

[0076] a. 在位置Asn297处缺少岩藻糖;

[0077] b. 包含κ轻链恒定区;

[0078] c. 包含IgG1重链恒定区;

[0079] d. 与具有在位置Asn297处岩藻糖基化的相同氨基酸序列的抗体相比, 在体外具有增强的ADCC活性;

[0080] e. 与具有在位置Asn297处岩藻糖基化的相同氨基酸序列的抗体相比, 对Fc γRIIIA具有增强的亲和力; 和

[0081] f. 与对照相比, 能够增加小鼠肿瘤模型中的肿瘤组织中PD-L1阳性细胞、NK细胞、CD3+T细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞和巨噬细胞中的一种或多种的数量。

[0082] 16. 如方案1-15中任一项所述的方法, 其中所述胃癌是局部晚期、不可切除或转移性的。

[0083] 17. 如方案1-16中任一项所述的方法, 其中以6-15mg/kg、10-15mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg或15mg/kg的剂量施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。

[0084] 18. 如方案1-17中任一项所述的方法, 其中每7-21天一次、每7-15天一次、每7-10天一次、每10-14天一次、每11-17天一次、每12-16天一次、每13-15天一次、每7天一次、每8天一次、每9天一次、每10天一次、每11天一次、每12天一次、每13天一次、每14天一次、每15天一次、每16天一次、每17天一次、每18天一次、每19天一次、每20天一次或每21天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。

[0085] 19. 如方案18所述的方法, 其中以如下剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体:

[0086] (a) 以6-15mg/kg的剂量, 其中每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体;

[0087] (b) 以6mg/kg的剂量, 其中每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体;

[0088] (c) 以10mg/kg的剂量, 其中每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体; 或

[0089] (d) 以15mg/kg的剂量, 其中每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。

[0090] 20. 如方案18所述的方法, 其中 (a) 以6-15mg/kg、10-15mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg或15mg/kg的剂量每11-17天、每12-16天、每13-15天或每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体, 并且其中 (b) 在 (a) 的两个剂量之间施用3-8mg/kg、5-8mg/kg、7-8mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg或8mg/kg的至少一个插入剂量, 并且其中 (b) 的所述剂量低于 (a) 的所述剂量。

[0091] 21. 如方案20所述的方法, 其中:

- [0092] (i) (a) 的所述剂量是每13-15天10-15mg/kg;
- [0093] (ii) (a) 的所述剂量是每13-15天15mg/kg;
- [0094] (iii) (b) 的所述剂量是5-8mg/kg并且在 (a) 的至少一个剂量后6-8天且在 (a) 的后续剂量之前6-8天施用;
- [0095] (iv) (a) 的所述剂量是每13-15天10-15mg/kg, 并且 (b) 的所述剂量是7-8mg/kg并在 (a) 的至少一个剂量后6-8天且在 (a) 的后续剂量之前6-8天施用;
- [0096] (v) (a) 的所述剂量是每14天15mg/kg, 并且 (b) 的所述剂量是7-8mg/kg并在 (a) 的至少一个剂量后7天且在 (a) 的后续剂量之前7天施用;
- [0097] (vi) (a) 的所述剂量是每14天15mg/kg, 并且 (b) 的所述剂量是7.5mg/kg并在 (a) 的至少一个剂量后7天且在 (a) 的后续剂量之前7天施用; 和/或
- [0098] (vii) (b) 的所述剂量在 (i) 至 (vi) 中的任一者中 (a) 的所述剂量的第一次施用后施用。
- [0099] 22. 如方案19所述的方法, 其中以15mg/kg的剂量每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体, 并且其中在所述抗FGFR2-IIIb抗体的第一次施用后6-8天, 以7.5mg/kg的剂量进一步施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。
- [0100] 23. 如方案22所述的方法, 其中以15mg/kg的剂量每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体, 并且其中在所述抗FGFR2-IIIb抗体的第一次施用后7天, 以7.5mg/kg的剂量施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。
- [0101] 24. 如方案1-23中任一项所述的方法, 其中所述mFOLFOX6包括通过静脉内 (IV) 输注或IV团注施用85mg/m²奥沙利铂、400mg/m²甲酰四氢叶酸和400mg/m² 5-氟尿嘧啶 (5-FU)。
- [0102] 25. 如方案24所述的方法, 其中所述mFOLFOX6包括通过静脉内 (IV) 输注或IV团注施用85mg/m²奥沙利铂、400mg/m²甲酰四氢叶酸和400mg/m² 5-氟尿嘧啶 (5-FU), 随后在44-48小时内通过IV输注施用2400mg/m² 5-FU。
- [0103] 26. 如方案24或25所述的方法, 其中每10-21天一次、每10-15天一次、每10天一次、每11天一次、每12天一次、每13天一次、每14天一次、每15天一次、每16天一次、每17天一次、每18天一次、每19天一次、每20天一次或每21天一次施用所述mFOLFOX6。
- [0104] 27. 如方案26所述的方法, 其中每14天一次施用所述mFOLFOX6。
- [0105] 28. 如方案24所述的方法, 其中所述mFOLFOX6包括通过静脉内 (IV) 输注或IV团注施用85mg/m²奥沙利铂、400mg/m²甲酰四氢叶酸和400mg/m² 5-氟尿嘧啶 (5-FU), 随后在44-48小时内通过IV输注施用2400mg/m² 5-FU, 并且其中每14天一次施用所述mFOLFOX6。
- [0106] 29. 如方案1至28中任一项所述的方法, 其中所述抗FGFR2-IIIb抗体和所述mFOLFOX6同时或顺序施用。
- [0107] 30. 如方案29所述的方法, 其中在施用所述抗FGFR2-IIIb抗体之前给予所述mFOLFOX6的一次或多次施用。
- [0108] 31. 如方案30所述的方法, 其中在施用所述抗FGFR2-IIIb抗体之前给予所述mFOLFOX6的两次施用。
- [0109] 32. 如方案29所述的方法, 其中在施用所述抗FGFR2-IIIb抗体之前给予所述mFOLFOX6的两次施用。
- [0110] 33. 如方案28所述的方法, 其中所述抗FGFR2-IIIb抗体与所述mFOLFOX6在同一天

且在mFOLFOX6施用之前施用。

[0111] 34. 如方案1-33中任一项所述的方法,其中先前已确定所述胃癌过表达FGFR2-IIIb和/或先前已确定所述胃癌具有FGFR2基因扩增。

[0112] 35. 如方案1-33中任一项所述的方法,其中所述方法还包括确定所述胃癌是否过表达FGFR2-IIIb和/或确定所述胃癌是否具有FGFR2基因扩增。

[0113] 36. 如方案34或35所述的方法,其中通过免疫组织化学(IHC)确定FGFR2-IIIb过表达。

[0114] 37. 如方案36所述的方法,其中先前确定或通过至少在10%、20%、30%、40%或50%的肿瘤细胞中+2或3+的IHC信号确定所述过表达。

[0115] 38. 如方案34或35所述的方法,其中先前确定或者通过使用荧光原位杂交(FISH)获得FGFR2与10号染色体着丝粒(CEN10)的比率来确定所述FGFR2基因扩增,其中如果通过FISH确定的FGFR2/CEN10比率大于或等于2,则认为所述FGFR2基因被扩增。

[0116] 39. 如方案34、35或38所述的方法,其中先前检测到或在循环肿瘤DNA(ctDNA)中检测到所述FGFR2扩增。

[0117] 40. 一种疗受试者的过表达FGFR2-IIIb的局部晚期、不可切除或转移性胃癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的抗FGFR2-IIIb抗体和改良的FOLFOX6(mFOLFOX6)化学疗法,

[0118] 其中所述抗FGFR2-IIIb抗体无岩藻糖基化并且包含重链和轻链可变区,其中所述重链可变区包含:

[0119] (i)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[0120] (ii)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及

[0121] (iii)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;

[0122] 并且所述轻链可变区包含:

[0123] (iv)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;

[0124] (v)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;以及

[0125] (vi)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;

[0126] 并且其中所述抗FGFR2-IIIb抗体以6-15mg/kg的剂量静脉内施用,随后施用所述mFOLFOX6,其包括通过IV输注或IV团注施用85mg/m²奥沙利铂、400mg/m²甲酰四氢叶酸和400mg/m² 5-氟尿嘧啶(5-FU),随后在44-48小时内通过IV输注施用2400mg/m² 5-FU;并且

[0127] 其中每13-15天施用所述抗FGFR2-IIIb抗体和mFOLFOX6,并且任选地,其中在6-15mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体的第一剂量之后且在6-15mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体的第二剂量之前6-8天施用3-8mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体的单剂量。

[0128] 41. 如方案40所述的方法,其中(a)以15mg/kg的剂量静脉内施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,(b)在同一天每14天施用所述抗FGFR2-IIIb抗体和mFOLFOX6,并且(c)在15mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体的所述第一剂量之后且在15mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体的所述第二剂量之前7天施用7.5mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体的单剂量。

[0129] 42. 如方案40或41所述的方法,其中先前已确定所述胃癌过表达FGFR2-IIIb,如通过在至少10%的肿瘤细胞中2+或3+的IHC信号所指示,和/或其中先前已确定所述胃癌在ctDNA中具有FGFR2基因扩增。

[0130] 43. 如方案40-42中任一项所述的方法,其中在所述抗FGFR2-IIIb抗体的第一次施用之前,所述受试者接受了mFOLF0X6的两次施用。

[0131] 44. 如方案1-15中任一项所述的抗FGFR2-IIIb抗体以及奥沙利铂、甲酰四氢叶酸和5-FU中的每一者用于制备根据方案1-43中任一项所述的方法治疗患者胃癌所用的药物的用途。

[0132] 45. 一种用于根据方案1-403中任一项所述的方法治疗患者的胃癌的组合物,所述组合物包含如方案1-15中任一项所述的抗FGFR2-IIIb抗体以及奥沙利铂、甲酰四氢叶酸和5-FU中的每一者。

[0133] 46. 一种组合物,其包含如方案1-15中任一项所述的抗FGFR2-IIIb抗体与奥沙利铂、甲酰四氢叶酸和5-FU中的至少一者的组合。

[0134] 47. 如方案46所述的组合物,其中所述抗FGFR2-IIIb抗体和奥沙利铂、甲酰四氢叶酸和5-FU中的所述至少一者是在分开的容器或隔室中。

[0135] 48. 如方案47所述的组合物,其包含在分开的容器或隔室中的奥沙利铂、甲酰四氢叶酸和5-FU中的每一者。

[0136] 49. 如方案46-48中任一项所述的组合物,其还包括用于胃癌治疗的说明书。

[0137] 50. 如方案46-48中任一项所述的组合物,其用于癌症治疗。

[0138] 应该理解,前述一般描述和以下详细描述均仅为示例性和解释性的并且不限制权利要求。本文所用的章节标题仅出于组构目的,并且不应被解释为限制所描述的主题。本文引用的所有参考文献(包括专利申请和公布)都出于任何目的以引用的方式整体并入本文。

附图说明

[0139] 图1示出以下实施例1中描述的临床试验的剂量递增部分I的施用方案。根据如以下表2中提供的对剂量限制性毒性(DLT)的存在的分析,初始群组处于剂量水平1,并且进一步招募将处于剂量水平1、2或-1,如图中所示。

[0140] 图2提供示出将在以下实施例1中描述的临床试验的部分I中进行的患者评估的流程图。

[0141] 图3示出在实施例2中描述的临床试验的剂量递增(1期)的施用方案。初始群组是群组1和2,与(如果需要)开放的群组3以及(如果需要)也是开放的另一群组4(未示出)。在以下实施例2中提供了进一步细节。

具体实施方式

[0142] 定义

[0143] 除非另外定义,否则与本发明结合使用的科学和技术术语将具有由本领域普通技术人员通常所理解的含义。另外,除非上下文另有要求,否则单数术语应包括复数,并且复数术语应包括单数。

[0144] 与重组DNA、寡核苷酸合成、组织培养和转化(例如电穿孔、脂质转染)、酶促反应以及纯化技术结合使用的示例性技术是本领域中已知的。许多此类技术和程序尤其描述于例如Sambrook等人Molecular Cloning: A Laboratory Manual(第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))中。此外,用于化学合成、化学分析、

药物制备、配制和递送以及患者治疗的示例性技术也是本领域中已知的。

[0145] 在本申请中,除非另外指出,否则使用“或”意味着“和/或”。在多重附属性权利要求的背景下,使用“或”仅交替回指一个以上先前独立性或附属性权利要求。此外,除非另外明确陈述,否则诸如“要素”或“组分”的术语涵盖包含一个单元的要素和组分与包含多于一个亚单元的要素和组分两者。

[0146] 如根据本公开所用,除非另外指示,否则以下术语应理解成具有以下含义:

[0147] 术语“核酸分子”和“多核苷酸”可互换使用,并且是指核苷酸聚合物。此类核苷酸聚合物可含有天然和/或非天然核苷酸,并且包括但不限于DNA、RNA和PNA。“核酸序列”是指构成核酸分子或多核苷酸的线性核苷酸序列。

[0148] 术语“多肽”和“蛋白质”可互换用于指氨基酸残基聚合物,并且不限于最小长度。此类氨基酸残基聚合物可含有天然或非天然氨基酸残基,并且包括但不限于氨基酸残基的肽、寡肽、二聚体、三聚体和多聚体。全长蛋白质及其片段两者均由所述定义涵盖。术语也包括多肽的表达后修饰,例如糖基化、唾液酸化、乙酰化、磷酸化等。此外,出于本发明的目的,“多肽”是指包括对天然序列的修饰,如缺失、添加和取代(在自然界中通常是保守性的)的蛋白质,只要所述蛋白质保持所需活性即可。这些修饰可为故意的,如通过定点突变诱发,或可为偶然的,如通过产生蛋白质的宿主的突变或归因于PCR扩增的错误。

[0149] “FGFR2”是指人成纤维细胞生长因子受体2,包括其可变剪接形式中的任一种,如IIIa、IIIb和IIIc剪接形式。术语FGFR2涵盖野生型FGFR2和天然存在的突变体形式,如FGFR2活化突变体形式如FGFR2-S252W,其在一些癌细胞中发现。“FGFR2-IIIb”或“FGFR2b”可互换使用来指人成纤维细胞生长因子受体2IIIb剪接形式。示例性人FGFR2-IIIb序列在2013年7月7日的GenBank登录号NP_075259.4中示出。非限制性的示例性成熟人FGFR2-IIIb氨基酸序列示于SEQ ID NO:1中。“FGFR2-IIIc”或“FGFR2c”可互换使用来指人成纤维细胞生长因子受体2IIIc剪接形式。示例性人FGFR2-IIIc序列在2013年7月7日的GenBank登录号NP_000132.3中示出。非限制性的示例性成熟FGFR2-IIIc氨基酸序列示于SEQ ID NO:12中。

[0150] “FGFR2细胞外结构域”或“FGFR2 ECD”是指人FGFR2的细胞外结构域,包括其天然和工程化的变体。FGFR2 ECD的实例提供于SEQ ID NO:13中。

[0151] 如本文所用的术语“抗体”是指包含重链的至少高变区(HVR)H1、H2和H3以及轻链的至少高变区L1、L2和L3的分子,其中所述分子能够结合至抗原。术语抗体包括但不限于能够结合抗原的片段,如Fv、单链Fv(scFv)、Fab、Fab'和(Fab')₂。术语抗体包括但不限于嵌合抗体、人源化抗体、人抗体以及诸如小鼠、人、食蟹猕猴等的各种物种的抗体。它还包括与其他分子(如小分子药物)缀合的抗体、双特异性抗体和多特异性抗体。

[0152] “抗FGFR2”抗体是指特异性地结合至FGFR2的抗体。“抗FGFR2-IIIb”抗体或“抗FGFR2b”抗体是指特异性地结合至FGFR2-IIIb(亦称FGFR2b)的抗体。这种抗体对FGFR2-IIIb的亲合力高于对FGFR2的其他同种型(如FGFR2-IIIc)的亲合力。在一些实施方案中,所述抗体可能不可检测地结合至FGFR2-IIIc。术语“抗FGFR2抗体”、“抗FGFR2-IIIb抗体”和“抗FGFR2b抗体”具体地包括无岩藻糖基化形式的此类抗体。

[0153] 术语“重链可变区”是指包含重链HVR1、框架(FR)2、HVR2、FR3和HVR3的区。在一些实施方案中,重链可变区还包含FR1的至少一部分和/或FR4的至少一部分。

[0154] 术语“重链恒定区”是指包含至少三个重链恒定结构域C_H1、C_H2和C_H3的区。非限制

性的示例性重链恒定区包括 γ 、 δ 和 α 。非限制性的示例性重链恒定区还包括 ϵ 和 μ 。每个重链恒定区对应于抗体同种型。举例来说,包含 γ 恒定区的抗体是IgG抗体,包含 δ 恒定区的抗体是IgD抗体,并且包含 α 恒定区的抗体是IgA抗体。此外,包含 μ 恒定区的抗体是IgM抗体,并且包含 ϵ 恒定区的抗体是IgE抗体。某些同种型可进一步细分成子类。举例来说,IgG抗体包括但不限于IgG1(包含 γ_1 恒定区)、IgG2(包含 γ_2 恒定区)、IgG3(包含 γ_3 恒定区)和IgG4(包含 γ_4 恒定区)抗体;IgA抗体包括但不限于IgA1(包含 α_1 恒定区)和IgA2(包含 α_2 恒定区)抗体;并且IgM抗体包括但不限于IgM1和IgM2。

[0155] 术语“重链”是指包含至少重链可变区的有或无前导序列的多肽。在一些实施方案中,重链包含重链恒定区的至少一部分。术语“全长重链”是指包含重链可变区和重链恒定区的有或无前导序列的多肽。

[0156] 术语“轻链可变区”是指包含轻链HVR1、框架(FR)2、HVR2、FR3和HVR3的区。在一些实施方案中,轻链可变区还包含FR1和/或FR4。

[0157] 术语“轻链恒定区”是指包含轻链恒定结构域 C_L 的区。非限制性的示例性轻链恒定区包括 λ 和 κ 。

[0158] 术语“轻链”是指包含至少轻链可变区的有或无前导序列的多肽。在一些实施方案中,轻链包含轻链恒定区的至少一部分。术语“全长轻链”是指包含轻链可变区和轻链恒定区的有或无前导序列的多肽。

[0159] 术语“高变区”或“HVR”是指抗体可变结构域的在序列方面高变和/或形成结构上确定的环(“高变环”)的区中的每个。一般来说,天然四链抗体包含六个HVR;三个在 V_H 中($H1$ 、 $H2$ 、 $H3$),且三个在 V_L 中($L1$ 、 $L2$ 、 $L3$)。HVR通常包含来自高变环和/或来自“互补决定区”(CDR)的氨基酸残基,后者具有最高序列可变性和/或参与抗原识别。示例性高变环存在于氨基酸残基26-32($L1$)、50-52($L2$)、91-96($L3$)、26-32($H1$)、53-55($H2$)和96-101($H3$)处。(Chothia和Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917(1987)。) 示例性CDR(CDR- $L1$ 、CDR- $L2$ 、CDR- $L3$ 、CDR- $H1$ 、CDR- $H2$ 和CDR- $H3$)存在于 $L1$ 的氨基酸残基24-34、 $L2$ 的氨基酸残基50-56、 $L3$ 的氨基酸残基89-97、 $H1$ 的氨基酸残基31-35B、 $H2$ 的氨基酸残基50-65和 $H3$ 的氨基酸残基95-102处。(Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(1991))。术语高变区(HVR)和互补决定区(CDR)两者均指可变区的形成抗原结合区的部分。

[0160] “亲和力”或“结合亲和力”是指分子(例如,抗体)的单一结合位点与其结合配偶体(例如,抗原)之间的非共价相互作用的总和的强度。在一些实施方案中,“结合亲和力”是指反映在结合对的成员(例如,抗体与抗原)之间的1:1相互作用的固有结合亲和力。分子X对其配偶体Y的亲和力可通常由解离常数(K_d)表示。

[0161] “抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指细胞毒性的一种形式,其中结合至存在于某些细胞毒性细胞(例如,NK细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞)上的Fc受体(FcR)上的分泌的Ig使得这些细胞毒性效应细胞能够特异性地结合至带有抗原的靶细胞并且随后用细胞毒素杀伤所述靶细胞。用于介导ADCC的原代细胞NK细胞仅表达Fc γ RIII,而单核细胞表达Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIII。FcR在造血细胞上的表达概述于Ravetch和Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92(1991)的第464页上的表3中。为了评估目标分子的ADCC活性,可进行体外ADCC测定,如美国专利号5,500,362或5,821,337或美国专利号6,737,056

(Presta)中所述的测定。用于此类测定的有用的效应细胞包括PBMC和NK细胞。或者或另外,目标分子的ADCC活性可例如在动物模型,如Clynes等人Proc.Natl.Acad.Sci.(USA) 95: 652-656 (1998)中公开的动物模型中进行体内评估。具有改变的Fc区氨基酸序列和增加或降低的ADCC活性的另外抗体描述于例如美国专利号7,923,538和美国专利号7,994,290中。

[0162] 具有“增强的ADCC活性”的抗体是指与亲本抗体相比在体外或体内介导ADCC方面更有效的抗体,其中所述抗体和亲本抗体在至少一个结构方面不同,并且当在测定中使用的这种抗体和亲本抗体的量“基本”相同时。在一些实施方案中,所述抗体和亲本抗体具有相同的氨基酸序列,但是所述抗体无岩藻糖基化,而亲本抗体被岩藻糖基化。在一些实施方案中,将使用如美国公布号2015-0050273-A1中公开的体外ADCC测定来测定ADCC活性,但是考虑用于例如在动物模型等中测定ADCC活性的其他测定或方法。在一些实施方案中,具有增强的ADCC活性的抗体也对Fc γ RIIIA具有增强的亲和力。在一些实施方案中,具有增强的ADCC活性的抗体对Fc γ RIIIA (V158)具有增强的亲和力。在一些实施方案中,具有增强的ADCC活性的抗体对Fc γ RIIIA (F158)具有增强的亲和力。

[0163] “对Fc γ RIIIA的增强的亲和力”是指与亲本抗体相比对Fc γ RIIIA(在一些情况下也称为CD16a)具有更大亲和力的抗体,其中所述抗体和亲本抗体在至少一个结构方面不同。在一些实施方案中,所述抗体和亲本抗体具有相同的氨基酸序列,但是所述抗体无岩藻糖基化,而亲本抗体被岩藻糖基化。可使用用于测定对Fc γ RIIIA的亲和力的任何适合的方法。在一些实施方案中,通过美国公布号2015-0050273-A1中描述的方法来测定对Fc γ RIIIA的亲和力。在一些实施方案中,对Fc γ RIIIA具有增强的亲和力的抗体也具有增强的ADCC活性。在一些实施方案中,对Fc γ RIIIA具有增强的亲和力的抗体对Fc γ RIIIA (V158)具有增强的亲和力。在一些实施方案中,对Fc γ RIIIA具有增强的亲和力的抗体对Fc γ RIIIA (F158)具有增强的亲和力。

[0164] 如本文所用的“嵌合抗体”是指包含至少一个来自第一物种(如小鼠、大鼠、食蟹猴等)的可变区和至少一个来自第二物种(如人、食蟹猴等)的恒定区的抗体。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个小鼠可变区和至少一个人恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个食蟹猴可变区和至少一个人恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个大鼠可变区和至少一个小鼠恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体的全部可变区都来自第一物种,并且嵌合抗体的全部恒定区都来自第二物种。

[0165] 如本文所用的“人源化抗体”是指非人可变区的框架区中的至少一个氨基酸已被来自人可变区的相应氨基酸置换的抗体。在一些实施方案中,人源化抗体包含至少一个人恒定区或其片段。在一些实施方案中,人源化抗体是Fab、scFv、(Fab')₂等。

[0166] 如本文所用的“人抗体”是指在人中产生的抗体、在包含人免疫球蛋白基因的非人动物(如XenoMouse®)中产生的抗体以及使用体外方法(如噬菌体展示)选择的抗体,其中抗体谱系是基于人免疫球蛋白序列。

[0167] “无岩藻糖基化”抗体或“缺少岩藻糖”的抗体是指在其恒定区糖基化中缺少岩藻糖的IgG1或IgG3同种型抗体。人IgG1或IgG3的糖基化发生在Asn297 (N297)处,因为核心岩藻糖基化的双触角复合物寡糖糖基化终止于至多2个Gal残基。在一些实施方案中,无岩藻糖基化抗体在Asn297处缺少岩藻糖。取决于末端Gal残基的量,将这些结构命名为G0、G1(α 1,6或 α 1,3)或G2聚糖残基。参见例如,Raju,T.S.,BioProcess Int.1:44-53(2003)。抗体Fc

的CHO型糖基化描述于例如Routier, F.H., Glycoconjugate J.14:201-207 (1997) 中。在抗体群体中, 如果所述群体的<5%的抗体在Asn297处包含岩藻糖, 则认为所述抗体是岩藻糖基化的。

[0168] “效应子功能”是指可归因于抗体的Fc区的生物活性, 其随抗体同种型而变化。抗体效应子功能的实例包括: C1q结合和补体依赖性细胞毒性 (CDC); Fc受体结合; 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC); 吞噬作用; 细胞表面受体 (例如B细胞受体) 的下调; 以及B细胞活化。

[0169] 关于抗FGFR2抗体, 术语“阻断配体的结合”或“抑制配体的结合”是指抑制FGFR2与FGFR2配体如人成纤维细胞生长因子1 (FGF1) 或FGF2之间的相互作用的能力。这种抑制可通过任何机制发生, 包括直接干扰配体结合 (例如由于FGFR2上的重叠结合位点) 和/或由抗体诱导的FGFR2的改变配体亲和力的构象变化或例如在FGFR2 ECD或FGFR2 ECD融合分子的情况下通过竞争结合至FGFR2配体。

[0170] 如本文所用的术语“分离的”是指分子已与至少一些它通常在自然界中与之一起发现的组分分离。举例来说, 当多肽与它被产生所处的细胞的至少一些组分分离时, 它称为“分离的”。当在表达之后多肽由细胞分泌时, 使含有所述多肽的上清液与产生它的细胞物理分离被视为“分离”所述多肽。类似地, 多核苷酸在它不是它通常在自然界中被发现所处的较大多核苷酸 (在DNA多核苷酸的情况下, 例如像基因组DNA或线粒体DNA) 的一部分, 或例如在RNA多核苷酸的情况下, 与它被产生所处的细胞的至少一些组分分离时称为“分离的”。因此, 在宿主细胞内部的载体中含有的DNA多核苷酸可称为“分离的”, 只要那个多核苷酸在自然界中不见于那个载体中即可。

[0171] 术语“水平升高”是指相对于对照 (如未罹患本文所述的癌症或其他疾患的一个或多个个体) 中的相同组织, 受试者的特定组织中的蛋白质的水平较高。水平升高可为任何机制的结果, 所述机制如蛋白质的表达增加、稳定性增加、降解降低、分泌增加、清除降低等。

[0172] 关于蛋白质或细胞类型的术语“减少 (reduce)”或“减少 (reduces)”或“增加 (increase)”或“增加 (increases)”是指使受试者的特定组织 (如肿瘤) 中所述蛋白质或细胞类型的水平改变至少10%。在一些实施方案中, 诸如抗FGFR2抗体的剂使受试者的特定组织 (如肿瘤) 中的蛋白质或细胞类型的水平相对于在与所述抗体接触之前的水平增加或降低至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%或至少90%。

[0173] 术语“受试者”与“患者”在本文中可互换使用来指人。在一些实施方案中, 也提供治疗其它哺乳动物的方法, 所述哺乳动物包括但不限于啮齿动物、猿、猫科动物、犬科动物、马科动物、牛科动物、猪科动物、羊科动物、山羊科动物、哺乳动物实验室动物、哺乳动物家畜、哺乳动物体育动物和哺乳动物宠物。

[0174] 如本文所用的术语“样品”是指自受试者获得或源于受试者的含有待例如基于物理、生物化学、化学和/或生理特征加以表征、定量和/或鉴定的细胞和/或其他分子实体的组合物。示例性样品是组织样品。

[0175] 术语“癌症”是指与不受控的细胞增殖、无限制的细胞生长和经由细胞凋亡的减少的细胞死亡相关的恶性增殖性病症。术语“胃肠癌”或“GI癌”是指胃肠道的癌症, 如胃癌、结肠直肠癌或胰腺癌。在一些实施方案中, 胃肠癌是“胃癌”或“GC”, 其如本文所用包括胃食管

癌。

[0176] 在一些实施方案中,癌症包括FGFR2基因扩增,而在一些实施方案中,癌症不包括FGFR2扩增。在一些实施方案中,当发生扩增时,FGFR2扩增包括>3的FGFR2:CEN10(10号染色体着丝粒)比率。在一些实施方案中,FGFR2扩增包括≤2的FGFR2:CEN10比率。然而,在其他实施方案中,FGFR2水平包括介于1与2之间的FGFR2:CEN10比率,从而表明FGFR2未被扩增。在一些实施方案中,突变或易位可引起FGFR2基因扩增。

[0177] 例如,可使用荧光原位杂交测定法(FISH)来确定FGFR2基因扩增。FGFR2基因扩增还可通过基于血液的测定或“液体活检”进行检测。在基于血液的测定的一些实施方案中,可在来自循环肿瘤细胞或“CTC”的DNA中检测到FGFR2基因扩增。用于CTC的检测和分子表征的方法在例如Alix-Panabieres(2013)Clinical Chemistry 59:1110-118中进行了描述。在基于血液的测定的一些实施方案中,在ctDNA中检测到FGFR2基因扩增。术语“ctDNA”是指“循环肿瘤DNA”,其是血流中与细胞不相关的肿瘤来源的片段化DNA。用于ctDNA的检测和分子表征的方法描述于例如Han等人(2017)Genomics,Proteomics&Bioinformatics 15:259-72中,并且包括基于PCR的方法和下一代测序(NGS)。

[0178] 在一些实施方案中,所述癌症过表达FGFR2-IIIb。在一些实施方案中,相比FGFR2-IIIc,所述癌症更大程度地过表达FGFR2-IIIb。在一些实施方案中,所述癌症以比FGFR2-IIIc表达的归一化水平高超过2倍、3倍、5倍或10倍的归一化水平表达FGFR2-IIIb。在一些实施方案中,癌症过表达FGFR2-IIIb,但不包含FGFR2基因扩增,而在其他实施方案中,癌症包含FGFR2基因扩增并且也过表达FGFR2-IIIb。FGFR2-IIIb的表达可通过与正常组织相比来自患者的肿瘤样品的(例如)免疫组织化学(IHC)在蛋白质水平上测定。术语“FGFR2-IIIb蛋白过表达”和“FGFR2-IIIb过表达”等意指FGFR2-IIIb蛋白的水平升高,而不管此类水平升高的原因如何(即,水平升高是翻译增加和/或蛋白质的降解降低、其他机制还是机制的组合的结果)。在一些实施方案中,与非癌性组织相比,可使用例如诸如逆转录酶聚合酶链反应(RT-PCR)分析的技术在mRNA水平下检测FGFR2-IIIb过表达。

[0179] 可通过给予肿瘤样品0-3级的IHC评分来确定IHC的FGFR2或FGFR2-IIIb表达的水平。在本文中,如果未观察到反应性或如果仅在<10%的肿瘤细胞中存在膜反应性,则给予“0”的评分;如果在至少10%的肿瘤细胞中存在微弱或几乎无法察觉的膜反应性或者如果细胞仅在其部分膜中具有反应性,则给予“1+”的评分;如果在至少10%的肿瘤细胞中存在弱至中度的完全、基底外侧或外侧膜反应性,则给予“2+”的评分;并且如果在至少10%的肿瘤细胞中存在强烈的完全基底外侧或外侧膜反应性,则给予“3+”的评分。在一些实施方案中,通过IHC对肿瘤细胞的1+、2+或3+染色指示FGFR2-IIIb过表达。在一些实施方案中,通过IHC对肿瘤细胞的2+或3+染色指示FGFR2-IIIb过表达。在一些实施方案中,通过IHC对肿瘤细胞的3+染色指示FGFR2-IIIb过表达。

[0180] “改良的FOLF0X6”或“mFOLF0X6”化学疗法方案是指将奥沙利铂(例如Eloxatin®)、甲酰四氢叶酸(例如甲酰四氢叶酸钙或亚叶酸)和5-氟尿嘧啶(5-FU)的组合在约2-8小时的过程内通过静脉内输注或IV团注各自施用至人患者并且然后在约2天时间段内通过静脉内输注施用5-FU的进一步输注的方案,如在本文所述的各种实施方案中所提供。

[0181] 如本文所用,“治疗”是指治疗性治疗,例如其中目标是降低目标病理疾患或病症的严重性或缓慢进展,以及例如其中目标是抑制所述疾患或病状的复发。在某些实施方案

中,术语“治疗”涵盖任何施用或应用针对患者的疾病的治疗剂,并且包括抑制或减缓疾病或疾病进展;部分或完全减轻疾病,例如通过导致消退或恢复或修复丧失、失去或缺损功能;刺激低效过程;或导致疾病平台期的严重性降低。术语“治疗”也包括减轻任何表型特征的严重性和/或降低所述特征的发生、程度或可能性。需要治疗的那些包括已患有所述病症的那些以及处于所述病症复发的风险的那些或有待预防或减缓所述病症的复发的。

[0182] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指有效治疗受试者的疾病或病症的药物的量。在某些实施方案中,有效量是指在必需剂量下并且持续必需的时间有效实现所需治疗或预防结果的量。本发明的抗FGFR2抗体和化疗方案的治疗有效量可根据如个体的疾病状态、年龄、性别和重量以及所述一种或多种抗体在所述个体中引发所需响应的能力的因素而变化。治疗有效量涵盖治疗有益作用胜过所述一种或多种抗体的任何毒性或不利作用的量。在一些实施方案中,表述“有效量”是指有效治疗癌症的抗体的量。

[0183] “与一种或多种其他治疗剂(如化疗方案)组合”施用包括同时(并行)施用和以任何顺序连续(顺序)施用。

[0184] “药学上可接受的载体”是指供与治疗剂一起使用的共同构成用于向受试者施用的“药物组合物”的本领域中常规的无毒固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、囊封物质、配制助剂或载体。药学上可接受的载体应在所用剂量和浓度下对接受者无毒,并且可与制剂的其他成分相容。药学上可接受的载体应适于所用制剂。举例来说,如果治疗剂待口服施用,则载体可以是凝胶胶囊。如果治疗剂待皮下施用,则载体理想地应对皮肤无刺激,并且不导致注射部位反应。

[0185] 另外的定义可提供于以下章节中。

[0186] 示例性抗FGFR2抗体

[0187] 示例性抗FGFR2抗体包括特异性地结合FGFR2-IIIb的抗体,即抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体以比它们结合至FGFR2-IIIb更低的亲和力结合FGFR2-IIIc。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体不可检测地结合至FGFR2-IIIc。

[0188] 用于本文的实施方案中的示例性抗FGFR2-IIIb抗体是在2012年1月24日发布的美
国专利号8,101,723B2中描述的HuGAL-FR21抗体,所述专利以引用的方式具体地并入本文。
美国专利号8,101,723 B2的图13和图14示出HuGAL-FR21的可变区和全长成熟抗体链的氨
基酸序列,并且以引用的方式并入本文。抗体HuGAL-FR21的重链可变区序列在美国专利号
8,101,723 B2的图13中加下划线,并且以引用的方式聚体地并入本文。在一些实施方案中,
所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或
IgG3抗体。可在本文的实施方案中使用的另外抗体包括在美国专利公布号2015-0050273-
A1中描述的那些,所述专利描述了某些无岩藻糖基化抗FGFR2-IIIb抗体并且以引用的方式
并入本文。

[0189] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含选自以下的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个高变区(HVR;例如CDR):(a)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;(b)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;(c)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;(d)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;(e)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;以及(f)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案

中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0190] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含重链可变区和轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含至少一个包含重链可变区和至少一部分重链恒定区的重链、以及至少一个包含轻链可变区和至少一部分轻链恒定区的轻链。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含两个重链,其中各重链包含重链可变区和至少一部分重链恒定区;以及两个轻链,其中各轻链包含轻链可变区和至少一部分轻链恒定区。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;和轻链可变区,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0191] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含六个HVR,所述HVR包括:(a)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;(b)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;(c)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;(d)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;(e)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;以及(f)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含如上所述的六个HVR,并且结合至FGFR2-IIIb。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体不结合至FGFR2-IIIc。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0192] 在一方面,所述抗FGFR2-IIIb抗体与包含六个HVR的抗FGFR2-IIIb抗体竞争,所述HVR包括:(a)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;(b)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;(c)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;(d)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;(e)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;以及(f)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0193] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含至少一个、至少两个或全部三个选自以下的VH HVR序列:(a)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;(b)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0194] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含至少一个、至少两个或全部三个选自以下的VL HVR序列:(a)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;(b)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0195] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含(a)VH结构域,所述VH结构域包含至少一个、至少两个或全部三个选自以下的VH HVR序列:(i)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,(ii)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,和(iii)

HVR-H3,所述HVR-H3包含选自SEQ ID NO:8的氨基酸序列;以及(b)VL结构域,所述VL结构域包含至少一个、至少两个或全部三个选自以下的VL HVR序列:(i)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列,(ii)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列,和(c)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0196] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的重链可变结构域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VH序列相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失,但包含所述序列的抗FGFR2-IIIb抗体保留结合至FGFR2-IIIb的能力。在某些实施方案中,这种抗FGFR2-IIIb抗体保留选择性地结合至FGFR2-IIIb、而不可检测地结合至FGFR2-IIIfc的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:4中,总计1至10个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,取代、插入或缺失发生在HVR以外的区中(即在FR中)。任选地,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含SEQ ID NO:5中的VH序列,包括所述序列的翻译后修饰。在一个具体实施方案中,所述VH包含一个、两个或三个选自以下的HVR:(a)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;(b)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(c)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0197] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含与SEQ ID NO:5的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的轻链可变结构域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VL序列相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失,但包含所述序列的抗FGFR2-IIIb抗体保留结合至FGFR2-IIIb的能力。在某些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体保留选择性地结合至FGFR2-IIIb、而不结合至FGFR2-IIIfc的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:5中,总计1至10个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,所述取代、插入或缺失发生在HVR以外的区域中(即在FR中)。任选地,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含SEQ ID NO:4中的VL序列,包括所述序列的翻译后修饰。在一个具体实施方案中,所述VL包含一个、两个或三个选自以下的HVR:(a)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;(b)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;以及(c)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0198] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的重链可变结构域(VH)序列以及与SEQ ID NO:5的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的轻链可变结构域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VH序列相对于参考序列含有取代(例如,保守性取代)、插入或缺失,并且具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VL序列相对于参考序列含有取代

(例如,保守性取代)、插入或缺失,但包含所述序列的抗FGFR2-IIIb抗体保留结合至FGFR2-IIIb的能力。在某些实施方案中,这种抗FGFR2-IIIb抗体保留选择性地结合至FGFR2-IIIb、而不结合至FGFR2-IIIC的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:4中,总计1至10个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:5中,总计1至10个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,取代、插入或缺失发生在HVR以外的区中(即在FR中)。任选地,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含SEQ ID NO:4中的VH序列和SEQ ID NO:5的VL序列,包括一个或两个序列的翻译后修饰。在一个具体实施方案中,所述VH包含一个、两个或三个选自以下的HVR:(a)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;(b)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;并且所述VL包含一个、两个或三个选自以下的HVR:(a)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;(b)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0199] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含如上文提供的任何实施方案中的VH和如上文提供的任何实施方案中的VL。在一个实施方案中,所述抗体包含分别在SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5中的VH序列和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0200] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含与SEQ ID NO:2的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的重链序列。在某些实施方案中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链序列相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失,但包含所述序列的抗FGFR2-IIIb抗体保留结合至FGFR2-IIIb的能力。在某些实施方案中,这种抗FGFR2-IIIb抗体保留选择性地结合至FGFR2-IIIb、而不可检测地结合至FGFR2-IIIC的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:2中,总计1至10个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,取代、插入或缺失发生在HVR以外的区中(即在FR中)。任选地,所述抗FGFR2-IIIb抗体重链包含SEQ ID NO:2中的VH序列,包括所述序列的翻译后修饰。在一个具体实施方案中,所述重链包含一个、两个或三个选自以下的HVR:(a)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;(b)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及(c)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0201] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含与SEQ ID NO:3的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的轻链。在某些实施方案中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链序列相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失,但包含所述序列的抗FGFR2-IIIb抗体保留结合至FGFR2-IIIb的能力。在某些实施方案中,这种抗FGFR2-IIIb抗体保留选择性地结合至FGFR2-IIIb、而不可检测地结合至FGFR2-IIIC的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:3中,总计1至10个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,所述取代、插入或缺失发生在HVR以外的区域中(即在FR中)。任选地,所

述抗FGFR2-IIIb抗体轻链包含SEQ ID NO:3中的VL序列,包括所述序列的翻译后修饰。在一个具体实施方案中,所述轻链包含一个、两个或三个选自以下的HVR:(a)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;(b)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;以及(c)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0202] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含与SEQ ID NO:2的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的重链序列以及与SEQ ID NO:3的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的轻链序列。在某些实施方案中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的重链序列相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失,但包含所述序列的抗FGFR2-IIIb抗体保留结合至FGFR2-IIIb的能力。在某些实施方案中,这种抗FGFR2-IIIb抗体保留选择性地结合至FGFR2-IIIb、而不可检测地结合至FGFR2-IIIC的能力。在某些实施方案中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的轻链序列相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失,但包含所述序列的抗FGFR2-IIIb抗体保留结合至FGFR2-IIIb的能力。在某些实施方案中,这种FGFR2-IIIb抗体保留选择性地结合至FGFR2-IIIb、而不可检测地结合至FGFR2-IIIC的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:2中,总计1至10个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:3中,总计1至10个氨基酸已被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,取代、插入或缺失发生在HVR以外的区中(即在FR中)。任选地,所述抗FGFR2-IIIb抗体重链包含SEQ ID NO:2中的VH序列,包括所述序列的翻译后修饰,并且所述抗FGFR2-IIIb抗体轻链包含SEQ ID NO:3中的VL序列,包括所述序列的翻译后修饰。在一个具体实施方案中,所述重链包含一个、两个或三个选自以下的HVR:(a)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;(b)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;并且所述轻链包含一个、两个或三个选自以下的HVR:(a)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;(b)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0203] 另外的示例性抗FGFR2抗体是在美国专利号8,101,723B2中描述的GAL-FR22和GAL-FR23抗体,所述专利以引用的方式并入本文。GAL-FR22的轻链和重链可变区例如作为SEQ ID NO:7和8提供于专利号8,101,723B2中,而Kabat CDR以及轻链和重链可变区也提供于所述专利的图16中,所述专利以引用的方式并入本文。产生GAL-FR21、GAL-FR22和GAL-FR23的杂交瘤分别于2008年11月6日、11月6日和8月12日作为ATCC编号9586、9587和9408保藏在美国典型培养物保藏中心,PO Box 1549,Manassas VA,USA,20108。因此,在一些实施方案中,所述FGFR2抗体是包含从那三种杂交瘤菌株之一获得的抗体的氨基酸序列的抗体。

[0204] GAL-FR22的重链和轻链可变区在本文中也呈现为SEQ ID NO:39和43,而Kabat CDR在本文中呈现为SEQ ID NO:40-42和44-46。因此,在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体重链可变区包含:(i)CDR1,所述CDR1包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;(ii)CDR2,

所述CDR2包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列;以及(iii)CDR3,所述CDR3包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列;并且所述轻链可变区包含:(iv)CDR1,所述CDR1包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列;(v)CDR2,所述CDR2包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列;以及(vi)CDR3,所述CDR3包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列。

[0205] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2抗体包括其中重链可变结构域与SEQ ID NO:39的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同或包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,所述抗FGFR2抗体包括其中轻链可变结构域与SEQ ID NO:43的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同或包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,所述重链可变结构域与SEQ ID NO:39的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同,或包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列;并且所述轻链可变结构域与SEQ ID NO:43的氨基酸序列至少95%、如至少97%、至少98%或至少99%相同,或包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0206] 在本文所述的任何方法中,所述抗FGFR2抗体可以是人源化抗体、嵌合抗体或人抗体。在本文所述的任何组合物或方法中,所述抗FGFR2抗体可选自Fab、Fv、scFv、Fab'和(Fab')₂。在本文所述的任何组合物或方法中,所述抗FGFR2抗体可选自IgA、IgG和IgD。在本文所述的任何组合物或方法中,所述抗FGFR2抗体可以是IgG。在本文所述的任何方法中,所述抗体可以是IgG1或IgG3。

[0207] 抗体的示例性性质

[0208] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体以比结合至FGFR2-IIIc更高的亲和力结合至FGFR2-IIIb,或者不可检测地结合至FGFR2-IIIc;抑制FGF2与人FGFR2的结合;和/或抑制FGF7与人FGFR2的结合。抗体与FGFR2的结合以及FGFR2与FGF之间的结合的抑制可例如通过如美国专利号8,101,723中所描述的ELISA测定或者例如通过如WO 2015/-17600的实施例2中描述的基于芯片的测定来进行评估。在一些实施方案中,所述抗体诱导ADCC活性,并且在一些实施方案中具有增强的ADCC活性,例如,如WO 2015/-17600中所述。例如,可如WO 2015/-17600的实施例3中所述测定ADCC活性。在一些实施方案中,所述抗体可抑制小鼠模型中人肿瘤的生长,例如,如国际申请号PCT/US2016/063332的实施例1中所示。在一些实施方案中,与对照相比,所述抗FGFR2-IIIb抗体能够增加小鼠肿瘤模型中的肿瘤组织中PD-L1阳性细胞、NK细胞、CD3+T细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞和巨噬细胞中的一种或多种的数量,例如,如国际申请号PCT/US2016/063332的实施例2中所述。

[0209] 无岩藻糖基化的抗FGFR2抗体

[0210] 在一些实施方案中,抗FGFR2抗体,例如如上所述的抗FGFR2-IIIb抗体具有缺少(直接或间接地)连接至Fc区的岩藻糖的碳水化合物结构(即,无岩藻糖基化抗体),即所述抗体无岩藻糖基化。在一些实施方案中,所述无岩藻糖基化抗体是在Asn297处缺少岩藻糖的IgG1或IgG3抗体。

[0211] 在本文中,当多种此类抗体包含至少95%的无岩藻糖基化抗体时,认为抗体为无岩藻糖基化。通过相对于连接至Asn297的所有糖结构(例如,复合、杂合和高甘露糖结构)的总和,计算Asn297处的糖链内岩藻糖的平均量来确定岩藻糖的量。检测抗体中的岩藻糖的非限制性示例性方法包括MALDI-TOF质谱法(参见例如,WO 2008/077546)、释放的荧光标记

的寡糖的HPLC测量(参见例如,Schneider等人,“N-Glycan analysis of monoclonal antibodies and other glycoproteins using UHPLC with fluorescence detection,” Agilent Technologies, Inc. (2012); Lines, J. Pharm. Biomed. Analysis, 14:601-608 (1996); Takahashi, J. Chrom., 720:217-225 (1996))、释放的荧光标记的寡糖的毛细管电泳测量(参见例如, Ma等人, Anal. Chem., 71:5185-5192 (1999))以及用于测量单糖组成的使用脉冲电流检测的HPLC(参见例如, Hardy等人, Analytical Biochem., 170:54-62 (1988))。

[0212] Asn297是指位于Fc区中的约位置297 (Fc区残基的Eu编号) 处的天冬酰胺残基;然而,在给定抗体序列中,Asn297也可由于抗体中的微小序列变化而位于位置297的上游或下游约±3个氨基酸处,即在位置294与300之间。在本文所述的抗FGFR2-IIIb抗体中,Asn297存在于序列QYNST (SEQ ID NO:2的位置292-296) 中,并且在以下所示的序列表SEQ ID NO:2中呈粗体且加下划线。

[0213] 岩藻糖基化变体可具有改善的ADCC功能。参见例如,美国专利公布号US2003/0157108 (Presta, L.); US2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。与“无岩藻糖基化”或“岩藻糖缺乏”抗体相关的公布的实例包括:US2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US2003/0115614; US2002/0164328; US2004/0093621; US2004/0132140; US2004/0110704; US2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki等人J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki等人Biotech. Bioeng. 87:614 (2004)。能够产生无岩藻糖基化抗体的细胞系的实例包括缺乏蛋白质岩藻糖基化的Lec13 CHO细胞 (Ripka等人Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)); 美国专利申请号US 2003/0157108A1, Presta, L; 和WO 2004/056312 A1, Adams等人,尤其在实施例11中) 以及敲除细胞系,如缺少功能性 α -1,6-岩藻糖基转移酶基因FUT8的细胞系,例如敲除CHO细胞(参见例如, Yamane-Ohnuki等人Biotech. Bioeng. 87:614 (2004); Kanda, Y.等人, Biotechnol. Bioeng., 94(4): 680-688 (2006); 以及WO2003/085107)。

[0214] 本文的抗FGFR2抗体还可具有二等分寡糖,例如其中连接至抗体的Fc区的双触角寡糖由GlcNAc二等分。此类抗体可具有减少的岩藻糖基化和/或改善的ADCC功能。此类抗体的实例描述于例如WO 2003/011878 (Jean-Mairet等人); 美国专利号6,602,684 (Umana等人); 以及US2005/0123546 (Umana等人) 中。在一些实施方案中,抗FGFR2抗体在连接至Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基。此类抗体可具有改善的CDC功能。此类抗体描述于例如WO 1997/30087 (Patel等人); WO 1998/58964 (Raju, S.); 以及WO 1999/22764 (Raju, S.) 中。

[0215] 在本发明的一些实施方案中,无岩藻糖基化的抗FGFR2抗体在人效应细胞存在下比具有包含岩藻糖的相同氨基酸序列的抗体更有效地介导ADCC。一般来说,可使用美国专利公布号2015-0050273A1中公开的体外ADCC测定来确定ADCC活性,但是考虑用于确定例如动物模型等中的ADCC活性的其他测定或方法。

[0216] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2抗体包含SEQ ID NO:2和3的重链和轻链序列。在一些实施方案中,包含SEQ ID NO:2和3的重链和轻链序列的抗体无岩藻糖基化。

[0217] 示例性抗体恒定区

[0218] 在一些实施方案中,本文所述的抗FGFR2包含一个或多个人恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA、IgG和IgD的同种型。在一些实施方案中,人轻链恒定区具

有选自 κ 和 λ 的同种型。

[0219] 在一些实施方案中,本文所述的抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,当效应物功能合乎需要时,选择包含人IgG1重链恒定区或人IgG3重链恒定区的抗体。在一些实施方案中,本文所述的抗体包含人IgG1恒定区。在一些实施方案中,本文所述的抗体包含人IgG1恒定区,其中N297未被岩藻糖基化。在一些实施方案中,本文所述的抗体包含人IgG1恒定区和人 κ 轻链。

[0220] 在整个本说明书和权利要求书中,除非明确说明或为本领域技术人员所知,否则免疫球蛋白重链中残基的编号是EU索引中的编号,如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md. (1991)中,所述文献以引用的方式明确地并入本文。“如Kabat中的EU索引”是指人IgG1 EU抗体的残基编号。

[0221] 在某些实施方案中,本发明的抗体包含与野生型IgG或野生型抗体的Fc区相比具有至少一个氨基酸取代的变体Fc区。在某些实施方案中,所述变体Fc区在野生型抗体的Fc区中具有两个或更多个氨基酸取代。在某些实施方案中,所述变体Fc区在野生型抗体的Fc区中具有三个或更多个氨基酸取代。在某些实施方案中,所述变体Fc区具有本文所述的至少一个、两个或三个或更多个Fc区氨基酸取代。在某些实施方案中,本文的变体Fc区将与天然序列Fc区和/或与亲本抗体的Fc区具有至少约80%同源性。在某些实施方案中,本文的变体Fc区将与天然序列Fc区和/或与亲本抗体的Fc区具有至少约90%同源性。在某些实施方案中,本文的变体Fc区将与天然序列Fc区和/或与亲本抗体的Fc区具有至少约95%同源性。

[0222] 在某些实施方案中,改变本文提供的抗体以提高或降低抗体糖基化的程度。对抗体添加糖基化位点或使抗体缺失糖基化位点可通过改变氨基酸序列以使得产生或除去一个或多个糖基化位点来便利地实现。

[0223] 当抗体包含Fc区时,可改变与其连接的碳水化合物。由哺乳动物细胞产生的天然抗体通常包含一般通过N-键联接于Fc区的CH2结构域的Asn297的分支双触角寡糖。参见例如,Wright等人TIBTECH 15:26-32(1997)。寡糖可包括各种碳水化合物,例如甘露糖、N-乙酰基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖和唾液酸,以及连接至双触角寡糖结构的“主干”中的GlcNAc的岩藻糖。在一些实施方案中,可对本发明的抗体中的寡糖进行修饰以产生具有某些改善性质的抗体。

[0224] 抗体也可具有氨基末端前导序列延伸。例如,氨基末端前导序列的一个或多个氨基酸残基存在于抗体的任何一个或多个重或轻链的氨基末端。示例性的氨基末端前导序列延伸包含存在于抗体的一个或两个轻链上的三个氨基酸残基VHS或由其组成。

[0225] 人FcRn高亲和力结合多肽的体内或血清半衰期可例如在向其施用具有变体Fc区的多肽的转基因小鼠、人或非人灵长类动物中测定。还参见例如,Petkova等人International Immunology 18(12):1759-1769(2006)。

[0226] 示例性嵌合抗体

[0227] 在某些实施方案中,本文提供的抗FGFR2抗体是嵌合抗体。某些嵌合抗体描述于例如美国专利号4,816,567;以及Morrison等人,(1984)Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855(1984))中。在一个实例中,嵌合抗体包含非人可变区(例如,来源于小鼠、大鼠、仓鼠、兔或非人灵长类动物如猴的可变区)和人恒定区。在另一实例中,嵌合抗体是“类别转换”抗

体,其中类别或亚类已由亲本抗体的类别或亚类发生改变。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0228] 非限制性示例性嵌合抗体包括针对FGFR2的嵌合抗体,所述嵌合抗体包含本文所述的重链HVR1、HVR2和HVR3和/或轻链HVR1、HVR2和HVR3序列。

[0229] 在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含一个或多个恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA、IgG和IgD的同种型。在一些实施方案中,人轻链恒定区具有选自 κ 和 λ 的同种型。在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含人IgG4重链恒定区。在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含人IgG4恒定区和人 κ 轻链。

[0230] 如上所指示,效应物功能是否合乎需要可取决于抗体所意图的特定治疗方法。因此,在一些实施方案中,当效应物功能合乎需要时,选择包含人IgG1重链恒定区或人IgG3重链恒定区的嵌合抗体。在一些实施方案中,当效应物功能不合乎需要时,选择包含人IgG4或IgG2重链恒定区的嵌合抗体。在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含人IgG1恒定区,其中N297未被岩藻糖基化。在一些实施方案中,本文所述的嵌合抗体包含人IgG1恒定区和人 κ 轻链。

[0231] 示例性人源化抗体

[0232] 在一些实施方案中,使用结合FGFR2的人源化抗体。人源化抗体适用作治疗分子,因为人源化抗体降低或消除对非人抗体的人免疫响应(如人抗小鼠抗体(HAMA)响应),所述免疫响应可导致对抗体治疗剂的免疫响应和治疗剂有效性降低。

[0233] 在某些实施方案中,嵌合抗体是人源化抗体。通常,非人抗体被人源化以降低对人的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。一般说来,人源化抗体包含一个或多个可变结构域,其中HVR或HVR(或其部分)来源于非人抗体,并且FR(或其部分)来源于人抗体序列。人源化抗体任选地还将包含至少一部分人恒定区。在一些实施方案中,人源化抗体中的一些FR残基被来自非人抗体(例如HVR残基所来源的抗体)的相应残基取代,例如以恢复或改进抗体特异性或亲和力。

[0234] 人源化抗体以及制备它们的方法综述于例如Almagro和Fransson, (2008) Front.Biosci.13:1619-1633中,并且进一步描述于例如Riechmann等人, (1988) Nature 332:323-329;Queen等人, (1989) Proc.Natl Acad.Sci.USA 86:10029-10033;美国专利号5,821,337、7,527,791、6,982,321和7,087,409;Kashmiri等人, (2005) Methods 36:25-34 (描述SDR(a-CDR)移植);Padlan, (1991) Mol.Immunol.28:489-498 (描述“表面重修”);Dall’Acqua等人, (2005) Methods 36:43-60 (描述“FR改组”);以及Osbourne等人, (2005) Methods 36:61-68和Klimka等人, (2000) Br.J.Cancer, 83:252-260 (描述FR改组的“引导选择”方法)中。

[0235] 可用于人源化的人框架区包括但不限于:使用“最佳拟合”法选择的框架区(参见例如,Sims等人(1993) J.Immunol.151:2296);来源于具有轻链可变区或重链可变区的特定亚组的人抗体的共有序列的框架区(参见例如,Carter等人(1992) Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 89:4285;和Presta等人(1993) J.Immunol, 151:2623);人成熟(体细胞突变)框架区或人生殖系框架区(参见例如,Almagro和Fransson, (2008) Front.Biosci.13:1619-1633);以及来源于筛选FR文库的框架区(参见例如,Baca等人, (1997) J.Biol.Chem.272:10678-10684和Rosok等人, (1996) J.Biol.Chem.271:22611-

22618)。

[0236] 在一些实施方案中,人源化抗体包含一个或多个人恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA、IgG和IgD的同种型。在一些实施方案中,人轻链恒定区具有选自κ和λ的同种型。

[0237] 在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,当效应物功能合乎需要时,所述抗体包含人IgG1重链恒定区或人IgG3重链恒定区。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG1恒定区。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含其中N297未被岩藻糖基化的人IgG1恒定区。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG1恒定区和人κ轻链。

[0238] 人抗体

[0239] 可通过任何适合的方法来制备人抗FGFR2抗体。非限制性示例性方法包括在包含人免疫球蛋白基因座的转基因小鼠中制备人抗体。参见例如, Jakobovits等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2551-55 (1993); Jakobovits等人, Nature 362:255-8 (1993); Lonberg等人, Nature 368:856-9 (1994); 以及美国专利号5,545,807; 6,713,610; 6,673,986; 6,162,963; 5,545,807; 6,300,129; 6,255,458; 5,877,397; 5,874,299; 和5,545,806。

[0240] 非限制性示例性方法也包括使用噬菌体展示文库制备人抗体。参见例如, Hoogenboom等人, J. Mol. Biol. 227:381-8 (1992); Marks等人, J. Mol. Biol. 222:581-97 (1991); 以及PCT公布号W0 99/10494。

[0241] 在一些实施方案中,人抗体包含一个或多个人恒定区。在一些实施方案中,人重链恒定区具有选自IgA、IgG和IgD的同种型。在一些实施方案中,人轻链恒定区具有选自κ和λ的同种型。在一些实施方案中,本文所述的人抗体包含人IgG恒定区。在一些实施方案中,本文所述的人抗体包含人IgG4重链恒定区。在一些所述实施方案中,本文所述的人抗体在人IgG4恒定区中包含S241P突变。在一些实施方案中,本文所述的人抗体包含人IgG4恒定区和人κ轻链。

[0242] 在一些实施方案中,当效应物功能合乎需要时,选择包含人IgG1重链恒定区或人IgG3重链恒定区的人抗体。在一些实施方案中,当效应物功能不合乎需要时,选择包含人IgG4或IgG2重链恒定区的人抗体。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含其中N297未被岩藻糖基化的人IgG1恒定区。在一些实施方案中,本文所述的人源化抗体包含人IgG1恒定区和人κ轻链。

[0243] 示例性抗体缀合物

[0244] 在一些实施方案中,抗FGFR2抗体缀合至标记和/或细胞毒性剂。如本文所用,标记是有助于检测抗体和/或有助于检测抗体所结合的分子的部分。非限制性示例性标记包括但不限于放射性同位素、荧光基团、酶促基团、化学发光基团、生物素、表位标签、金属结合标签等。本领域技术人员可根据预定应用选择适合的标记。

[0245] 如本文所用,细胞毒性剂是降低一种或多种细胞的增殖能力的部分。当细胞例如因为经受细胞凋亡或另外死亡,不能通过细胞周期继续前进和/或不能分裂,分化等而致使细胞增殖能力变得较小时,所述细胞的增殖能力降低。非限制性示例性细胞毒性剂包括但不限于放射性同位素、毒素和化学治疗剂。本领域技术人员可根据预定应用选择适合的细

胞毒性剂。

[0246] 在一些实施方案中,使用体外化学方法使标记和/或细胞毒性剂缀合至抗体。非限制性示例性化学缀合方法是本领域中已知的,并且包括可自例如Thermo Scientific Life Science Research Produces (先前是Pierce;Rockford, IL)、Prozyme (Hayward, CA)、SACRI Antibody Services (Calgary, Canada)、AbD Serotec (Raleigh, NC) 等商购获得的服务、方法和/或试剂。在一些实施方案中,当标记和/或细胞毒性剂是多肽时,所述标记和/或细胞毒性剂可与至少一个抗体链一起自同一表达载体表达以产生包含融合于抗体链的所述标记和/或细胞毒性剂的多肽。本领域技术人员可根据预定应用选择适用于使标记和/或细胞毒性剂缀合于抗体的方法。

[0247] 编码抗体的核酸分子

[0248] 提供包含编码抗体的一个或多个链的多核苷酸的核酸分子。在一些实施方案中,核酸分子包含编码抗体的重链或轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,核酸分子包含编码抗体的重链的多核苷酸与编码抗体的轻链的多核苷酸两者。在一些实施方案中,第一核酸分子包含编码重链的第一多核苷酸,并且第二核酸分子包含编码轻链的第二多核苷酸。

[0249] 在一些所述实施方案中,重链和轻链是自一个核酸分子表达,或自两个单独核酸分子表达为两个单独多肽。在一些实施方案中,如当抗体是scFv时,单一多核苷酸编码包含连接在一起的重链与轻链两者的单一多肽。

[0250] 在一些实施方案中,编码抗体的重链或轻链的多核苷酸包含编码在翻译时位于重链或轻链的N末端的前导序列的核苷酸序列。如上文所论述,前导序列可以是天然重链或轻链前导序列,或者可以是另一异源前导序列。

[0251] 可使用本领域中常规的重组DNA技术构建核酸分子。在一些实施方案中,核酸分子是适于在所选宿主细胞中表达的表达载体。

[0252] 抗体表达和产生

[0253] 载体

[0254] 提供包含编码抗体重链和/或轻链的多核苷酸的载体。还提供包含编码抗体重链和/或轻链的多核苷酸的载体。此类载体包括但不限于DNA载体、噬菌体载体、病毒载体、逆转录病毒载体等。在一些实施方案中,载体包含编码重链的第一多核苷酸序列和编码轻链的第二多核苷酸序列。在一些实施方案中,重链和轻链自载体表达为两个单独多肽。在一些实施方案中,重链和轻链表达为单一多肽的一部分,例如像当抗体是scFv时。

[0255] 在一些实施方案中,第一载体包含编码重链的多核苷酸,并且第二载体包含编码轻链的多核苷酸。在一些实施方案中,第一载体和第二载体以类似量(如类似摩尔量或类似质量)转染至宿主细胞中。在一些实施方案中,摩尔比或质量比介于5:1与1:5之间的第一载体和第二载体转染至宿主细胞中。在一些实施方案中,使用编码重链的载体与编码轻链的载体的介于1:1与1:5之间的质量比。在一些实施方案中,使用编码重链的载体与编码轻链的载体的1:2的质量比。

[0256] 在一些实施方案中,选择针对多肽在CHO或CHO源性细胞中或在NS0细胞中的表达进行优化的载体。示例性此类载体例如描述于Running Deer等人,Biotechnol.Prog.20:880-889(2004)中。

[0257] 在一些实施方案中,选择用于在包括人的动物中体内表达抗体重链和/或抗体轻

链的载体。在一些所述实施方案中,多肽的表达在以组织特异性方式起作用的启动子控制下。举例来说,肝特异性启动子例如描述于PCT公布号W0 2006/076288中。

[0258] 宿主细胞

[0259] 在各种实施方案中,抗体重链和/或轻链可在诸如细菌细胞的原核细胞中;或在诸如真菌细胞(如酵母)、植物细胞、昆虫细胞和哺乳动物细胞的真核细胞中表达。这种表达可例如根据本领域中已知的程序来进行。可用于表达多肽的示例性真核细胞包括但不限于COS细胞,包括COS 7细胞;293细胞,包括293-6E细胞;CHO细胞,包括CHO-S和DG44细胞;PER.C6®细胞(Crucell);以及NS0细胞。在一些实施方案中,抗体重链和/或轻链可在酵母中表达。参见例如,美国公布号US2006/0270045 A1。在一些实施方案中,基于特定真核宿主细胞对抗体重链和/或轻链进行所需翻译后修饰的能力来对它进行选择。举例来说,在一些实施方案中,CHO细胞产生唾液酸化程度高于293细胞中产生的相同多肽的多肽。

[0260] 将一种或多种核酸引入所需宿主细胞中可通过任何方法来完成,所述方法包括但不限于磷酸钙转染、DEAE-葡聚糖介导的转染、阳离子脂质介导的转染、电穿孔、转导、感染等。非限制性示例性方法例如描述于Sambrook等人,Molecular Cloning, A Laboratory Manual,第3版Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)中。可根据任何适合的方法使核酸短暂或稳定转染于所需宿主细胞中。

[0261] 在一些实施方案中,可根据任何适合的方法在已用一种或多种编码多肽的核酸分子工程化或转染的动物中体内产生一种或多种多肽。

[0262] 抗体的纯化

[0263] 可通过任何适合的方法来纯化抗体。此类方法包括但不限于使用亲和力基质或疏水性相互作用色谱。适合的亲和配体包括抗原和结合抗体恒定区的配体。举例来说,蛋白质A、蛋白质G、蛋白质A/G或抗体亲和柱可用于结合恒定区并纯化抗体。疏水性相互作用色谱(例如丁基或苯基柱)也可适于纯化一些多肽。纯化多肽的许多方法是本领域中已知的。

[0264] 抗体的无细胞产生

[0265] 在一些实施方案中,在无细胞系统中产生抗体。非限制性示例性无细胞系统例如描述于Sitaraman等人,Methods Mol.Biol.498:229-44 (2009);Spirin,Trends Biotechnol.22:538-45 (2004);Endo等人,Biotechnol.Adv.21:695-713 (2003)中。

[0266] 改良的FOLF0X6

[0267] 化疗方案改良的FOLF0X6 (mFOLF0X6) 包括以下方案,其中奥沙利铂(例如Eloxatin®)、甲酰四氢叶酸(例如甲酰四氢叶酸钙或亚叶酸)和5-氟尿嘧啶(5-FU)的组合各自在约2天总时间段内连续静脉内施用。改良的FOLF0X6已被用作晚期胃癌的一线治疗。在220例胃癌患者的治疗中比较mFOLF0X6与5-FU/LV/顺铂(FLP)的随机化3期试验报告了统计上不显著的改善的进展时间;然而,mFOLF0X6与3/4级不良事件(包括嗜中性粒细胞减少症、贫血和周围神经病变)的有意义的减少相关。(Al-Batran等人,J.Clin.Oncol.26:1435-42 (2008)。) 随后的研究证实了mFOLF0X6在晚期胃癌中的安全性和功效。(B.Keam,BMC Cancer,8:148 (2008)。)

[0268] 在一些实施方案中,奥沙利铂(例如Eloxatin®)、甲酰四氢叶酸(例如甲酰四氢叶酸钙或亚叶酸)和5-氟尿嘧啶(5-FU)的组合各自在约2-8小时的过程内通过静脉内输注或IV团注施用,并且然后在约44-48小时时间段内通过静脉内输注施用5-FU的另外输注。在一

些实施方案中,所述mFOLFOX6方案包括:在第1天通过静脉内以50-100mg/m²(例如在2小时内)施用的奥沙利铂,然后在第1天通过静脉内以100-400mg/m²(例如在2小时内)施用的甲酰四氢叶酸,然后全部在第1天通过IV团注或静脉内输注以100-400mg/m²施用的5-FU,以及随后在44-48小时(如46小时)内2000-2500mg/m²的进一步5-FU静脉内输注。在一些实施方案中,所述mFOLFOX6方案包括:在第1天通过静脉内以75-100mg/m²(例如在2小时内)施用的奥沙利铂,然后在第1天通过静脉内以200-400mg/m²(例如在2小时内)施用的甲酰四氢叶酸,然后全部在第1天通过IV团注或静脉内输注以200-400mg/m²施用的5-FU,以及随后在44-48小时(如46小时)内2200-2400mg/m²的进一步5-FU静脉内输注。在一些实施方案中,所述mFOLFOX6方案包括:在第1天通过静脉内以75-90mg/m²(例如在2小时内)施用的奥沙利铂,然后在第1天通过静脉内以300-400mg/m²(例如在2小时内)施用的甲酰四氢叶酸,然后全部在第1天通过IV团注或静脉内输注以300-400mg/m²施用的5-FU,以及随后在44-48小时(如46小时)内2200-2400mg/m²的进一步5-FU静脉内输注。

[0269] 在一些实施方案中,所述mFOLFOX6方案包括:在第1天通过静脉内以85mg/m²(例如在2小时内)施用的奥沙利铂,然后在第1天通过静脉内以400mg/m²(例如在2小时内)施用的甲酰四氢叶酸,然后全部在第1天通过IV团注或静脉内输注以400mg/m²施用的5-FU,以及随后在44-48小时(如46小时)内2400mg/m²的进一步5-FU静脉内输注。例如,作为一线胃癌治疗的mFOLFOX6的起始剂量可包括85mg/m²的奥沙利铂、350mg的亚叶酸钙(亚叶酸)、400-mg/m²剂量的氟尿嘧啶,随后在46小时内输注的2400-mg/m²剂量的氟尿嘧啶。

[0270] 在一些实施方案中,可每10至21天一次,如每10-15天一次、每10天一次、每11天一次、每12天一次、每13天一次、每14天一次、每15天一次、每16天一次、每17天一次、每18天一次、每19天一次、每20天一次或每21天一次施用mFOLFOX6方案。

[0271] 在一些实施方案中,所述mFOLFOX6可每“2周”一次施用,其如在本文的一般剂量方案的上下文中所用意指每14天加上或减去3天一次,或每11-17天一次。

[0272] 治疗性组合物和方法

[0273] 治疗癌症的方法

[0274] 在一些实施方案中,提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包括与改良的FOLFOX6化疗方案(mFOLFOX6)组合施用有效量的抗FGFR2抗体,如本文所述的抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,所述癌症是胃肠(GI)癌,如胃癌、结肠直肠癌和胰腺癌。在一些实施方案中,所述癌症是不可切除的局部晚期或转移性胃癌。

[0275] 在所述方法的一些实施方案中,以6-15mg/kg、10-15mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg或15mg/kg的剂量施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,每7-21天一次、每7-15天一次、每7-10天一次、每10-14天一次、每11-17天一次、每12-16天一次、每13-15天一次、每7天一次、每8天一次、每9天一次、每10天一次、每11天一次、每12天一次、每13天一次、每14天一次、每15天一次、每16天一次、每17天一次、每18天一次、每19天一次、每20天一次或每21天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体可每2周一次施用,从而意味着每14天加上或减去3天一次或每11-17天一次。

[0276] 在一些实施方案中,以每2周6-15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,以每13-15天6-15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。在一

些实施方案中,以每14天6-15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,以每2周6、10或15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,以每13-15天6、10或15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。在一些实施方案中,以每14天6、10或15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。

[0277] 在一些实施方案中,使用以下剂量方案,其中两个剂量间隔2周施用,并且在这两个剂量之间一次施用插入加强剂量,其中所述插入加强剂量低于所述两个剂量。在这种方案中给药可帮助在一段时间内将抗体保持在合理或相对稳定的浓度下循环。例如,如果剂量后循环中的抗体浓度在施用后约1周降至谷值,则在所述谷值点处或附近给予较低的加强剂量,随后在所述加强剂量后约一周的另一常规剂量可帮助随时间推移稳定循环中抗体的总体浓度并防止在剂量之间浓度下降过低。

[0278] 因此,在一些实施方案中,以每2周6-15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,并且在两次6-15mg/kg剂量中的第一次后1周(意味着7加上或减去2天或5-9天)且在两次6-15mg/kg剂量中的第二次之前1周(即5-9天)施用插入加强剂量(其是比6-15mg/kg剂量更低的剂量)。在一些此类实施方案中,加强剂量是3-8mg/kg。在一些实施方案中,加强剂量是紧接之前和之后剂量的一半剂量。在一些实施方案中,以每2周6-15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,并且在两次6-15mg/kg剂量中的第一次后6-8天且在两次6-15mg/kg剂量中的第二次之前6-8天施用3-8mg/kg的插入加强剂量。在一些实施方案中,以每2周10-15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,并且在两次10-15mg/kg剂量中的第一次后6-8天且在两次10-15mg/kg剂量中的第二次之前6-8天施用5-8mg/kg的插入加强剂量。在一些实施方案中,以每2周15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,并且在两次15mg/kg剂量中的第一次后6-8天且在两次15mg/kg剂量中的第二次之前6-8天施用7-8mg/kg的插入加强剂量。在一些实施方案中,以每13-15天15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,并且在两次15mg/kg剂量中的第一次后6-8天且在两次15mg/kg剂量中的第二次之前6-8天施用7-8mg/kg的插入加强剂量。在一些实施方案中,以每14天15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,并且在两次15mg/kg剂量中的第一次后6-8天且在两次15mg/kg剂量中的第二次之前6-8天施用7-8mg/kg的插入加强剂量。在一些实施方案中,以每14天15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,并且在两次15mg/kg剂量中的第一次后7天且在两次15mg/kg剂量中的第二次之前7天施用7-8mg/kg的插入加强剂量。在上述实施方案中的一些中,仅给予一次加强剂量,例如仅在向患者给予的抗体的第一次与第二次剂量施用之间。在其他实施方案中,它仅给予两次,例如在所述抗体的第一次与第二次剂量施用以及第二次与第三次剂量施用之间。

[0279] 在一些实施方案中,以每14天15mg/kg的剂量方案施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,并且在两次15mg/kg剂量中的第一次后7天且在两次15mg/kg剂量中的第二次之前7天施用7.5mg/kg的插入加强剂量。在一些实施方案中,以15mg/kg的剂量每14天一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体,在第1天开始且在第一次施用所述抗FGFR2-IIIb抗体后7天(即在第8天),以7.5mg/kg的加强剂量施用所述抗FGFR2-IIIb抗体。在一些此类实施方案中,仅给予一次7.5mg/kg的加强剂量,例如仅在第一次与第二次15mg/kg抗体施用之间。

[0280] 所述抗FGFR2-IIIb抗体和mFOLFOX6可同时施用,诸如在同一天施用,例如其中所述抗体在开始mFOLFOX6方案之前通过静脉内输注,或者它们可顺序给药,诸如在不同的天

施用。在一些实施方案中,在开始用抗FGFR2-IIIb抗体治疗之前,至少一次或至少两次施用mFOLFOX6。在一些实施方案中,每7-21天一次、每7-15天一次、每7-10天一次、每10-14天一次、每11-17天一次、每12-16天一次、每13-15天一次、每7天一次、每8天一次、每9天一次、每10天一次、每11天一次、每12天一次、每13天一次、每14天一次、每15天一次、每16天一次、每17天一次、每18天一次、每19天一次、每20天一次或每21天一次施用所述抗体和mFOLFOX6两者。在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体和mFOLFOX6可每2周一次施用,从而意味着每14天加上或减去3天一次或每11-17天一次。

[0281] 在一些实施方案中,所述抗FGFR2-IIIb抗体包含重链和轻链可变区,其中所述重链可变区包含:

[0282] (i)HVR-H1,所述HVR-H1包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;

[0283] (ii)HVR-H2,所述HVR-H2包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列;以及

[0284] (iii)HVR-H3,所述HVR-H3包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列;

[0285] 并且所述轻链可变区包含:

[0286] (iv)HVR-L1,所述HVR-L1包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;

[0287] (v)HVR-L2,所述HVR-L2包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;以及

[0288] (vi)HVR-L3,所述HVR-L3包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;

[0289] 并且所述抗FGFR2-IIIb抗体以10-15mg/kg的剂量静脉内施用,随后施用mFOLFOX6,所述mFOLFOX6包括通过静脉内输注或IV团注施用85mg/m²奥沙利铂、400mg/m²甲酰四氢叶酸和400mg/m²5-氟尿嘧啶(5-FU),随后在44-48小时内通过静脉内输注施用2400mg/m² 5-FU;并且每2周施用抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6,

[0290] 在一些实施方案中,所述受试者患有包含FGFR2基因扩增的胃癌,其中在一些实施方案中,所述癌症不包含FGFR2扩增。在一些实施方案中,荧光原位杂交(FISH)用于评估基因扩增,如施用针对FGFR2基因基因座和10号染色体着丝粒的探针。在一些实施方案中,当发生扩增时,FGFR2扩增包括>3的FGFR2:CEN10(10号染色体着丝粒)比率。在一些实施方案中,FGFR2扩增包括≤2的FGFR2:CEN10比率。然而,在其他实施方案中,FGFR2水平包括介于1与2之间的FGFR2:CEN10比率,从而表明FGFR2未被扩增。

[0291] 在一些实施方案中,所述受试者患有过表达FGFR2或过表达FGFR2-IIIb的胃癌。在一些实施方案中,相比FGFR2-IIIc,所述癌症更大程度地过表达FGFR2-IIIb。在一些实施方案中,所述癌症不包含基因扩增,但过表达FGFR2-IIIb,而在其他实施方案中,所述癌症包含FGFR2基因扩增和FGFR2-IIIb的过表达两者。在一些实施方案中,包含FGFR2扩增的癌症以比FGFR2-IIIc表达的归一化水平高超过2倍、3倍、5倍或10倍的归一化水平表达FGFR2-IIIb。在一些实施方案中,将所述表达水平归一化至GUSB。在一些实施方案中,过表达是mRNA过表达。在一些实施方案中,过表达是蛋白质过表达。在一些实施方案中,点突变或易位可引起FGFR2的过表达。

[0292] 在一些实施方案中,通过免疫组织化学(IHC)确定FGFR2或FGFR2-IIIb过表达。例如,可通过在至少10%的肿瘤细胞中,如在至少20%、30%、40%或50%的肿瘤细胞中的1+、2+或3+的IHC信号来确定过表达。例如,在一些此类实施方案中,待治疗的患者可在至少10%的肿瘤细胞中(例如在细胞膜中)对于FGFR2-IIIb具有例如2+或3+的IHC信号。在一些实施方案中,患者可在至少10%的肿瘤细胞中具有3+信号。在一些实施方案中,患者可在至

少10%的肿瘤细胞中具有至少1+信号。

[0293] 在一些实施方案中,FGFR2或FGFR2-IIIb过表达可被报告为“H评分”。为了确定H评分,可确定固定视野中细胞的第一膜染色强度,如经由IHC获得0、1+、2+或3+的评分,并且可使用如下公式计算H评分:1x(以1+的IHC强度可视化的细胞的%)+2x(以2+的IHC强度可视化的细胞的%)+3x(以3+的IHC强度可视化的细胞的%)。从理论上讲,如果视野中所有细胞都具有3+的IHC染色,则H评分可在0至300并且等于300的范围内。在一些实施方案中,待治疗的患者对于FGFR2(如FGFR2-IIIb)具有>20、如>30、>40、>50或>100或20-300、20-100、20-50、20-40或20-30的范围的起始H评分。在一些实施方案中,所述患者具有>10或在10-20或15-20的范围内的H评分。在其他实施方案中,所述患者具有0-10的H评分,这可能指示缺乏过表达。

[0294] 在一些实施方案中,癌症(例如胃癌)已经被确定过表达FGFR2-IIIb和/或携带FGFR2基因扩增。在其他实施方案中,本文的方法在给予治疗之前评估FGFR2IIIb表达和FGFR2基因扩增状态中的一者或两者,例如以确定是否需要用抗FGFR2-IIIb抗体治疗。在一些实施方案中,本文的方法用于治疗胃癌,所述胃癌已被确定(a)过表达FGFR2-IIIb,如由至少10%的肿瘤细胞中2+或3+的IHC信号所指示和/或(b)在ctDNA中具有FGFR2基因扩增。在一些实施方案中,本文的方法用于治疗胃癌,所述胃癌已被确定(a)过表达FGFR2-IIIb,如由至少10%的肿瘤细胞中3+的IHC信号所指示和/或(b)在ctDNA中具有FGFR2基因扩增。

[0295] 施用途、载体和另外的药物组合物

[0296] 在各种实施方案中,抗体可通过各种途径体内施用,所述途径包括但不限于经口、动脉内、胃肠外、鼻内、静脉内、肌肉内、心内、心室内、气管内、经颊、经直肠、腹膜内、皮内、局部、经皮和鞘内或另外通过植入或吸入。主题抗体可被配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂;包括但不限于片剂、胶囊、粉末、颗粒剂、软膏剂、溶液、栓剂、灌肠剂、注射液、吸入剂和气雾剂。编码抗体的核酸分子可涂覆于金微粒上,并且通过如文献(参见例如Tang等人,Nature356:152-154(1992))中所述的粒子轰击装置或“基因枪”皮内递送。可根据预定应用选择适当制剂和施药途径。

[0297] 在各种实施方案中,以具有广泛多种药学上可接受的载体的制剂形式提供包含抗体的组合物(参见例如,Gennaro,Remington:The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons:Drugfacts Plus,第20版(2003);Ansel等人,Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第7版,Lippencott Williams and Wilkins(2004);Kibbe等人,Handbook of Pharmaceutical Excipients,第3版,Pharmaceutical Press(2000))。包括媒介物、佐剂和稀释剂的各种药学上可接受的载体是可用的。此外,各种药学上可接受的辅助物质如pH调节剂和缓冲剂、张力调节剂、稳定剂、润湿剂等也是可用的。非限制性示例性载体包括盐水、缓冲盐水、右旋糖、水、甘油、乙醇以及其组合。

[0298] 本文还提供了包含如本文所述的抗FGFR2抗体和如本文所述的mFOLFOX 6、奥沙利铂、甲酰四氢叶酸和5-FU的一种或多种化学治疗剂的组合物。在一些实施方案中,FGFR2抑制剂和化学治疗剂各自包含在分开的容器内或单个容器的分开的隔室内,例如以使得它们不混合在一起。在一些实施方案中,所述组合物包括使用说明书,如用于癌症治疗的说明书。

[0299] 实施例

[0300] 以下讨论的实例仅意图例示本发明,并且不应视为以任何方式限制本发明。实施例不意图表示以下实验是进行的全部或仅有实验。

[0301] 实施例1:在1期剂量探索、安全性导入期之后在先前未经治疗的晚期胃癌或胃食管癌患者中抗FGFR2-IIIb抗体与改良的FOLF0X6组合的3期随机化双盲安慰剂对照研究

[0302] 方案概要

[0303] 以下方案将在全球多达250个不同的学习中心运行。所述研究将以两个部分进行,第1部分:1期剂量探索、安全性导入期,和第2部分:3期研究。

[0304] 第1部分的主要目标是:(a)确定当在晚期胃肠(GI)肿瘤患者中与固定剂量的输注5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸和奥沙利铂(mFOLF0X6)组合给予时抗FGFR2-IIIb的推荐剂量(RD),以及(b)评价当在GI肿瘤患者中与mFOLF0X6组合给予时递增剂量的抗FGFR2-IIIb的安全性概况。第1部分的次要目标是:(a)评价当在GI肿瘤患者中与mFOLF0X6组合给予时长期暴露于抗FGFR2-IIIb的安全性和耐受性,(b)表征当在GI肿瘤患者中与mFOLF0X6组合给予时抗FGFR2-IIIb的药代动力学(PK)概况,以及(c)表征抗FGFR2-IIIb的免疫原性。第1部分还将通过评价来自GI肿瘤患者的血液和毛囊样品中的探索性生物标志物来表征当与mFOLF0X6组合给予时,抗FGFR2-IIIb的药效动力学(PD)概况。

[0305] 第I部分的主要终点将是:由研究者评估的如与抗FGFR2-IIIb有关的2级或更高级别不良事件(AE)的发生率和定义为剂量限制性毒性(DLT)的临床实验室异常。第1部分的次要终点将是:(a)AE的发生率、临床实验室异常、角膜和视网膜发现以及心电图(ECG)异常,(b)抗FGFR2-IIIb的PK参数,如血清浓度-时间曲线下面积(AUC)、最大血清浓度(C_{max})、谷值血清浓度(C_{min})、清除率(CL)、终末半衰期($t_{1/2}$)、分布体积和累积比率将在适当且适用时从血清浓度-时间曲线中得出,以及(c)如通过免疫原性测试确定的针对抗FGFR2-IIIb的免疫响应。该部分还可探索血液和毛囊样品中的生物标志物。

[0306] 在第2部分中,主要目标是通过分析FGFR2b选择的胃癌或胃食管癌(以下称为胃癌或GC)患者中的无进展存活期(PFS)来评价与安慰剂和mFOLF0X6相比,当与mFOLF0X6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处。次要目标是(a)通过分析FGFR2b选择的GC患者的总存活期(OS)来评价与安慰剂和mFOLF0X6相比,当与mFOLF0X6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处,(b)评价在FGFR2b选择的GC患者中与安慰剂和mFOLF0X6相比,当与mFOLF0X6组合给予时抗FGFR2-IIIb的安全性和耐受性,(c)表征在FGFR2b选择的GC患者中当与mFOLF0X6组合给予时抗FGFR2-IIIb的PK概况,(d)表征抗FGFR2-IIIb的免疫原性,以及(e)通过分析治疗前和治疗中肿瘤活检中的免疫细胞浸润物和其他探索性生物标志物来表征与安慰剂和mFOLF0X6相比,当与mFOLF0X6组合给予时抗FGFR2-IIIb的PD概况。所述研究还可(a)通过对基于设盲独立审查委员会(BIRC)进展评估的PFS的分析,评价与安慰剂和mFOLF0X6相比,当与mFOLF0X6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处,(b)通过对FGFR2b选择的GC患者中的客观响应率(ORR)的分析,评价与安慰剂和mFOLF0X6相比,当与mFOLF0X6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处,(c)通过对基于BIRC进展评估的ORR的分析,评价与安慰剂和mFOLF0X6相比,当与mFOLF0X6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处,(d)通过分析FGFR2b选择的GC患者中的一年OS,评价与安慰剂和mFOLF0X6相比,当与mFOLF0X6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处,(e)通过分析FGFR2b选择的GC患者中的响应持续时间(DOR),评价与安慰剂和

mFOLFOX6相比,当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处,(f)探索FGFR2状态(在肿瘤组织和/或基于血液的活检[ctDNA]测定中)与临床结果之间的关联,(g)使用血液的活检(ctDNA)测定,探索肿瘤组织中的FGFR2状态与FGFR2扩增之间的一致性,(h)通过对来自FGFR2b选择的GC患者的血液样品中的探索性生物标志物的评价,表征与安慰剂和mFOLFOX6相比,当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的PD概况,以及(i)评估与安慰剂和mFOLFOX6相比,当与mFOLFOX6组合给予时接受抗FGFR2-IIIb的FGFR2b选择的GC患者中的患者报告结果(PRO)和生活质量(QOL)结果。

[0307] 第2部分的终点包括主要终点PFS,其被定义为基于研究者评估(根据RECIST v.1.1)从随机化直到放射学进展性疾病日期或由于任何原因导致的死亡的时间(以先到者为准),以及各种次要终点。次要终点包括:(a)OS,其被定义为从随机化日期直到由于任何原因导致的死亡的时间,(b)根据RECIST v1.1基于肿瘤病变的研究者评估的客观响应,(c)AE的发生率、临床实验室异常、角膜和视网膜发现以及ECG异常,(d)当与mFOLFOX6组合施用,在RD下抗FGFR2-IIIb的PK参数(如AUC、 C_{max} 、 $C_{谷值}$ 、CL、 $t_{1/2}$ 、分布体积和累积比率)将在适当且适用时从血清浓度-时间曲线中得出;(e)如通过免疫原性测试确定的免疫响应,以及(f)在治疗前和治疗中肿瘤活检样品中免疫细胞浸润物和其他探索性生物标志物的水平。所述研究还可评价:(a)一年OS,其被定义为接受至少一个剂量的抗FGFR2-IIIb并在一年后存活的患者的比例,(b)DOR,其限于如由研究者根据RECIST v1.1确定的具有响应的患者且被定义为如由研究者根据RECIST v1.1确定的首次响应至进展或死亡(以先到者为准)的时间,(c)肿瘤组织和/或基于血液的活检(ctDNA)测定中鉴定的FGFR2状态与根据RECIST v1.1的客观响应之间的相关性,(d)肿瘤组织中鉴定的FGFR2状态与基于血液的活检(ctDNA)测定中的FGFR2扩增之间的相关性,(e)基于血液的探索性生物标志物,以及(f)如通过EQ-5D-5L和EORTC QLQ-C30测量的QoL与基线相比的变化。

[0308] 研究设计如下。所述研究是评价当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的安全性、耐受性、PK、PD和功效的2部分、多中心研究。所述研究将包括FGFR2b+胃癌患者中的开放标签、第1部分剂量递增研究和随机化、双盲、安慰剂对照的第2部分研究。第1部分包括符合资格的晚期GI肿瘤患者中抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6组合的至少2个计划的给药群组以确定将与mFOLFOX6组合施用的抗FGFR2-IIIb的RD。第2部分包括两个扩展组(1:1随机化),目的是评价FGFR2b选择的晚期GC患者中与安慰剂和mFOLFOX6相比,与mFOLFOX6组合的在RD下的抗FGFR2-IIIb的安全性和功效(如通过FGFR2b表达的前瞻性免疫组织化学(IHC)分析和/或展示FGFR2扩增的基于血液的测定所确定)。患者将被招募到研究的第1部分或第2部分而不是两者中。在达14天(2周)的初始筛选期后,将在14天周期中每2周用mFOLFOX6(有或无抗FGFR2-IIIb)治疗患者。在招募到第1部分中之前,患者可能已经开始或接受mFOLFOX6化学疗法,但资格需要患者是接受至少2个额外周期的mFOLFOX6化学疗法的候选者(对第1部分中的患者可能已经接受的FOLFOX周期的数量没有上限,或者他们可能尚未接受任何FOLFOX周期)。将针对安全性评估和剂量限制性毒性的出现对招募到第1部分中的每个患者观察28天(DLT期)。在DLT期完成后,患者可根据研究者的判断继续接受抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的组合。可在14天周期中每2周施用另外的治疗,直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或直到患者符合任何其他方案规定的退出标准。不存在抗FGFR2-IIIb的剂量的最大数量。超过DLT期的mFOLFOX6方案的继续施用将根据地区护理标准。在第2部

分中,通过IHC(评分为2+或3+)或血液确定的其肿瘤对FGFR2b呈阳性、已完成2个周期的mFOLFOX6化学疗法作为晚期胃癌的标准一线疗法并且签署了知情同意书的患者将1:1随机化以在评估第1部分中获得的数据后选择的RD在14天周期中每2周用抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的组合或安慰剂和mFOLFOX6进行治疗。招募的患者可在14天周期中每2周继续治疗,直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或直到患者符合任何其他方案规定的退出标准。将由研究者使用局部评估做出所有治疗决定。在因除了进展或撤回同意以外的原因中止研究治疗后,肿瘤评估将继续直到患者开始另外的抗癌疗法为止。此外,第1部分和第2部分中的患者将在EOT随访后大约每3个月±28天通过门诊随访或通过电话针对存活进行长期随访,直到最后一名患者被招募到研究中后达24个月或直到死亡、丧失随访、撤回同意或由发起人终止研究(以先发生者为准)。

[0309] 第1部分是与mFOLFOX6组合给予的抗FGFR2-IIIb的开放标签剂量递增研究。符合第1部分资格的患者患有未经选择的GI癌(有或无过表达FGFR2b的肿瘤)伴随不可切除的局部晚期或转移性疾病,并且是接受抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6化学疗法两者的候选者。FGFR2状态将通过IHC和基于血液的活检(ctDNA)测定进行回顾性确定。招募到第1部分中的患者将在14天周期中每2周用递增剂量的抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的固定剂量骨干化疗方案的组合进行治疗,如下:

[0310] 抗FGFR2-IIIb施用:在施用mFOLFOX6化学疗法之前,在每个周期的第1天每2周施用抗FGFR2-IIIb IV。抗FGFR2-IIIb将经由外周静脉或中心静脉导管用串联过滤器作为大约30分钟IV输注施用。

[0311] 骨干化疗方案:mFOLFOX6化学疗法的施用将在每个治疗周期的第1天且在抗FGFR2-IIIb的施用后(在30分钟休息后)开始。每2周如下施用mFOLFOX6方案:奥沙利铂 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 在120分钟内IV输注,甲酰四氢叶酸 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 在120分钟内IV输注,随后氟尿嘧啶(5FU) $400\text{mg}/\text{m}^2$ IV团注,随后5-FU $2400\text{mg}/\text{m}^2$ 作为在46小时内的连续IV输注。奥沙利铂的施用不需要预先水合。可在研究者根据当地护理标准酌情决定在临床上指示时使用止吐药的预先用药,如有或无地塞米松的血清素拮抗剂。剂量水平(第1部分)在第1部分中,在标准3+3剂量递增设计中预期抗FGFR2-IIIb的两个剂量群组,其中至少3名患者招募到每个群组中。预期的剂量水平是:剂量水平1: $10\text{mg}/\text{kg}$ 抗FGFR2-IIIb,剂量水平2: $15\text{mg}/\text{kg}$ 抗FGFR2-IIIb,剂量水平-1: $6\text{mg}/\text{kg}$ 抗FGFR2-IIIb(仅当需要从剂量水平1降低剂量时)。

[0312] 所有剂量递增决定将基于对DLT、总体安全性和耐受性的评估,并且将在每个群组中招募的最后一名患者完成28天DLT期(完成2个治疗周期)后做出。将由包括发起人和研究者的群组审查委员会(CRC)商定剂量递增决定。安全性和PK参数的审查可为向群组增加替代剂量水平以达到最佳目标暴露的决定提供信息。将仅在剂量水平1下观察到 ≤ 2 DLT时招募剂量水平-1。DLT在下文定义。

[0313] 剂量递增决定将时基于以下算法:如果群组中的3名患者均未患有DLT,则可开放下一个群组;如果群组中的1/3患者显示DLT,则在同一群组中再招募3名患者;如果群组中的2/3或3/3患者显示DLT,则停止招募并在低于此的剂量水平下再进入3名患者(如果仅3名患者进入所述群组),如果群组中1/6患者显示DLT,则开放下一个群组,并且如果2/6或更多显示DLT,则停止招募并在低于此的剂量水平下再进入3名患者(如果仅3名患者进入所述群组)。

[0314] 第2部分的抗FGFR2-IIIb的RD将由CRC基于对总体安全性、耐受性和PK的评价来鉴定。因此, RD可能或可能不与鉴定的最大耐受剂量 (MTD) 相同。例如, 如果未达到MTD, 或者如果来自第1部分的后续治疗周期的数据提供关于安全性概况的另外信息, 则RD可能是与MTD不同、但不更高的剂量。MTD被定义为在DLT期过程中<33%的患者经历DLT时的最大剂量。如果在给定剂量水平下在3名患者中的1名中观察到DLT, 则将在所述相同剂量水平下招募另外3名患者。剂量递增可继续直到以剂量水平治疗的3至6名患者中的2名经历DLT (剂量水平不超过15mg/kg)。下一个较低的剂量然后将被视为MTD。一旦达到MTD或RD, 就将增加达6名另外患者, 以进一步探索在该剂量水平下的安全性和PK。因此, 第1部分的总招募人数将是大约9至12名患者。在DLT期过程中未接受2个剂量的抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的组合的任何患者将被视为不可评价并且所述患者将被替换。在与发起人讨论后, 被替换的患者可继续研究。在28天DLT期过程中, 应施用不超过2个剂量的抗FGFR2-IIIb或2个周期的mFOLFOX6。在DLT期结束后, 患者可继续接受抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的组合, 在14天周期中每2周施用直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或直到患者符合任何其他方案规定的退出标准。抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6的剂量修改标准在下文描述。在疾病进展之前出于任何原因 (例如, 根据区域实践mFOLFOX6化学疗法的累积毒性或完成) 中止mFOLFOX6化学疗法施用的情况下, 抗FGFR2-IIIb可作为单一疗法继续并且每2周施用直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或直到患者符合任何其他方案规定的退出标准。如果由于化学疗法相关的毒性而使mFOLFOX6的周期延迟超过14天, 则抗FGFR2-IIIb施用不应延迟并且可继续每2周施用。在给药延迟后, 在可能的情况下新的mFOLFOX6周期的开始应与抗FGFR2-IIIb输注的施用保持同步 (但不是研究要求)。

[0315] 如果在疾病进展之前出于任何原因 (例如累积毒性) 中止抗FGFR2-IIIb, 则可根据当地的区域实践继续施用mFOLFOX6化学疗法或直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或患者符合任何其他方案规定的退出标准。

[0316] 为了表征在FGFR2b选择的胃癌患者群体中与安慰剂和mFOLFOX6相比, 与mFOLFOX6组合的抗FGFR2-IIIb的安全性和功效, 患者将被招募到第2部分中。将仅在由CRC在第1部分中鉴定抗FGFR2-IIIb的RD (其将不超过15mg/kg) 时才开始招募到第2部分中。第2部分是双盲的并且将由总计达大约360名FGFR2b选择的胃癌患者组成, 所述患者1:1随机化以接受两个治疗组之一: 第1组: 每2周施用的在RD下的抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6, 或第2组: 每2周施用的安慰剂和mFOLFOX6。将由发起人决定招募的第2部分的开放。符合一线mFOLFOX6化疗资格并已接受了2个周期的mFOLFOX6的患有无法切除的局部晚期或转移性疾病的胃癌患者将被招募到研究的第2部分中。将基于分别通过经验证的IHC或基于血液的活检 (ctDNA) 测定确定的FGFR2b过表达和/或FGFR2扩增来选择患者用于招募。使用IHC未展示FGFR2b过表达或使用基于血液的活检 (ctDNA) 测定未展示扩增的患者将不符合招募的资格; 然而, 基于所述测定中的一项或两项的阳性足以满足资格要求 (例如, 通过基于血液的活检 [ctDNA] 测定为阳性, 而通过IHC为阴性)。招募的患者可在14天周期中每2周继续治疗, 直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或直到患者符合任何其他方案规定的退出标准。将由研究者使用局部评估做出所有治疗决定。

[0317] 纳入标准是如下。招募到研究的第1部分或第2部分中的患者必须≤18岁; 患有不可切除的局部晚期或转移性的疾病; 东部肿瘤协作组 (ECOG) 行为状态为0至1; 必须提供肿

瘤组织以确定FGFR2状态;提供知情同意;并且满足以下描述的所有其他资格标准。招募到研究的第1部分(剂量递增安全性导入)的患者还必须符合以下纳入标准:针对其mFOLF0X6被认为是合适的治疗的经组织学或细胞学证实的胃肠恶性肿瘤(例如,胃癌、结肠直肠癌、胰腺癌)。不超过2种针对转移性疾病的先前化疗方案(不包括使用5-FU和/或奥沙利铂的先前辅助化疗)。患者必须是至少2个周期的mFOLF0X6化疗的候选人。

[0318] 招募到研究的第2部分(剂量扩展)中的患者还必须符合以下纳入标准:组织学记录的胃或胃食管结合部腺癌。如通过IHC确定的FGFR2b过表达和/或如通过基于血液的活检(ctDNA)测定确定的FGFR2扩增。没有针对转移性或不可切除的疾病的先前化学疗法(除了如在mFOLF0X6的纳入标准#20中所注释外)。没有先前的基于铂的化学疗法(除了如在mFOLF0X6的纳入标准#20中所注释外)。如果已经接受过先前辅助或新辅助治疗(化学疗法和/或放疗),则在辅助疗法结束与招募之间必须已经过去超过6个月。

[0319] 患者必须是mFOLF0X6化疗的候选者,并且必须在研究招募之前接受2个周期的mFOLF0X6化疗(但不超过2个周期)。如果招募到第1部分或第2部分中的患者未经治疗或具有有症状的中枢神经系统(CNS)转移;心脏功能受损或临床上显著的心脏病;QTcF升高;周围感觉神经病变 \leq 不良事件的通用术语标准(CTCAE) 2级;阳性HER2状态;或可能增加与研究参与相关的风险的其他状况,则他们将被排除在外。对这些纳入或排除标准的任何豁免将不被批准。

[0320] 在第1部分中,抗FGFR2-IIIb将被提供在无菌小瓶中以用于稀释到静脉袋中供研究站点每14天(+/-3天)在大约30分钟内施用,直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性、或方案指定的研究退出的其他原因。

[0321] 在第2部分中,将以与第1部分中的开放标签抗FGFR2-IIIb类似的方式提供并施用设盲IP(抗FGFR2-IIIb/安慰剂)。

[0322] 奥沙利铂、5-FU和甲酰四氢叶酸将按照常规机构惯例提供给每个站点。mFOLF0X6方案将每14天(+/-3天)施用,直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或方案指定的研究退出的其他原因。有关准备和完整的处方信息,参阅最新的区域性包装插页。

[0323] 将采集血液样品以评价抗FGFR2-IIIb的PK参数,如AUC、 C_{max} 、 $C_{谷值}$ 、CL、 $t_{1/2}$ 、分布体积和累积比率。在第1部分中,将在以下概述的时间点采集血液样品,以测量所有招募的患者中的抗FGFR2-IIIb的血清水平。在第2部分中,将在下文概述的时间点采集随机化到第2部分中的前60名患者的血液样品。对于第1部分和第2部分,将在指定的时间点收集抗-抗FGFR2-IIIb抗体的血液样品。

[0324] 根据RECIST v.1.1指南,将由研究者和设盲中心放射学检查两者进行肿瘤响应评估。有关BIRC进行独立审查的完整细节将在独立影像审查章程中列出。

[0325] 功效措施将包括肿瘤评估,包括临床检查和适当的成像技术,优选根据RECIST指南用适当的切片厚度对胸部、腹部和骨盆的计算机断层摄影术(CT)扫描;如果需要,可进行其他评估(磁共振成像[MRI]、X射线、正电子发射断层摄影术[PET]和超声)。肿瘤评估将在筛选时进行(在第1部分和第2部分中第1周期第1天的2周内),然后从第一剂量起每6周进行持续24周,且然后之后大约每12周进行。一旦注意到初始完全响应(CR)或部分响应(PR),则必须在4至6周后进行确认性扫描。

[0326] 安全量度将包括AE、血液学、临床化学、尿液分析、生命体征、体重、伴随药物/程序、ECOG行为状态、有针对性的身体检查、ECG和眼科检查。独立的数据监测委员会 (DMC) 将在第2部分中的整个治疗阶段中定期评价安全性研究数据 (AE和SAE)。

[0327] 在第1部分中:将使用IHC回顾性地分析提交用于FGFR2状态评价的肿瘤组织的FGFR2b过表达。在研究药物的第一剂量(第1个周期第1天)之前,将收集用于基于血液的活检(ctDNA)测定的样品,并针对FGFR2扩增进行回顾性分析。用于探索性生物标志物分析的血液样品将在第1和第2周期的第1天给药之前、在第1周期第1天和第2周期第1天剂量(第3天)之后的48小时、对于继续治疗超过28天DLT期的患者,在第3周期第1天给药之前以及在EOT随访时采集。毛囊样品将从所有可能采样的患者,在第1周期第1天、第3周期第1天和第5周期第1天给药之前以及在EOT随访时采集。

[0328] 在第2部分中:肿瘤组织将被提交以评价FGFR2状态并且将使用IHC针对FGFR2b过表达进行前瞻性分析。用于ctDNA评估的血液样品将针对FGFR2扩增进行前瞻性分析。此外,将从第一个剂量开始每6周纵向采集基于血液的活检(ctDNA)测定持续24周,且然后之后大约每12周,并且针对FGFR2扩增进行回顾性分析。还将在EOT随访时采集所有第2部分患者的样品。还将在EOT随访时采集所有第2部分患者的样品。用于探索性生物标志物分析的血液样品将在第1和第2周期的第1天给药之前、在第1周期第1天和第2周期第1天剂量(第3天)之后的48小时、在第3周期第1天给药之前以及在EOT随访时采集。

[0329] 对于随机化到第2部分中的最多30名患者,将在治疗前和治疗中第3周期第1天之前7天内(以及给药前至少24小时)进行强制性可行的新鲜肿瘤活检。将由研究者评估每个时间点的可行性,并应包括患者安全性的考虑。如果研究者评估活检不可行,则必须将这种确定记录在原始文件中。对于在招募前12周内获得活检的患者,所述样品可满足新的治疗前活检的要求,前提是足够的样品可用于PD分析(单个石蜡包埋块或大约10个载玻片)。在与发起人讨论后,第2部分中的患者还可能在记录的肿瘤响应后进行任选的治疗中活检和/或在记录的肿瘤进展后进行任选的治疗后活检。

[0330] 针对该研究计划的总招募人数是达大约372名患者。根据标准3+3设计,至多大约12名可评价任何剂量限制性毒性的患者将被招募到第1部分中。对于第2部分,将通过招募达大约360名FGFR2b选择的胃癌患者(所述患者1:1随机化以接受抗FGFR2-IIIb与mFOLF0X6的组合或安慰剂和mFOLF0X6)来检查功效和耐受性。符合资格的患者将根据地理区域(美国和欧盟对比亚洲对比世界其他地区)、先前治疗状态(从头对比辅助/新辅助)以及可测量的疾病状态(可测量对比不可测量)进行分层。

[0331] 在第1部分中,所有分析都将是描述性的,并将在适当的情况下按剂量组和总体情况呈现。描述性统计数据将包括观察结果的数量、平均值、标准偏差、中值、范围和四分位数间距(对于连续变量),以及分类变量的数量和百分比;适当时将呈现95%置信区间。在第2部分中,主要功效分析是比较用抗FGFR2-IIIb与mFOLF0X6的组合或安慰剂和mFOLF0X6治疗的患者的PFS。主要终点PFS被定义为基于研究者评估(根据RECIST v.1.1)从随机化直到放射学进展性疾病日期或由于任何原因导致的死亡的时间(以先到者为准)。次要功效终点包括OS和ORR。将存在对PFS的中期分析和初步分析,并且两者均是基于事件的分析。将在招募的患者中观察到48次事件(对于PFS的主要分析,目标96次PFS事件中的50%)后在中期分析时仅进行对PFS的无效测试,以排除与安慰剂和mFOLF0X6相比,抗FGFR2-IIIb和mFOLF0X6的

组合的 $HR > 0.806$ 。据估计,所述中期分析将从招募的第1名患者开始大约20个月进行。PFS的主要分析将在前156名招募的患者中观察到至少96次PFS事件时进行并将使用意向治疗(ITT)群体进行。主要分析将仅包括如由研究者根据RECIST v.1.1确定的影像学进展事件和死亡。PFS的主要分析将使用分层的对数秩双侧检验与0.05的显著性水平进行。分层因子将与交互式语音和Web响应系统(IXRS)中记录的用于分层随机化时间表的分层因子相同。如果分层对数秩检验的p值是统计上显著的(< 0.05 双侧)且 $HR < 1$,则将拒绝PFS无差异的无效假设,并且将推断与接受安慰剂和mFOLF0X6的组相比,在接受抗FGFR2-IIIb与mFOLF0X6的组合的组中PFS是在统计学上延长的。每个治疗组的中值PFS以及相关的95%置信区间将使用卡普兰-迈耶(Kaplan-Meier)方法进行估计。危险比($HR = \lambda_{\text{抗FGFR2-IIIb+mFOLF0X6}} / \lambda_{\text{mFOLF0X6}}$)将使用治疗组的Cox回归模型作为唯一的主要作用并通过与用于对数秩检验相同的分层因子进行分层来进行估计。还将呈现未分层的HR。

[0332] 当主要终点PFS在统计上显著时,将进行对包括OS和ORR的次要终点的分析,并且将以0.05的水平对OS和ORR的正式假设进行分层检验。将首先测试OS并且如果是显著的,则接下来将测试ORR。通过以0.05的水平使用这种固定顺序测试程序,测试主要和次要端点的I型错误率将在控制中。如果用于PFS的测试是统计上显著的,则将存在计划的OS的中期和最终分析。OS的中期分析将在对PFS的初步分析时进行。如果要对OS进行分析,则将对ITT群体进行中期时(即,当观察到至少96次PFS事件时)和结束时(即,当观察到249例死亡时)的OS分析。OS的假设检验将使用分层的对数秩双侧检验与0.05的显著性水平进行。在OS的中期和最终分析时,将使用组顺序方法来分配基于O'Brien-Fleming边界的I型错误率和基于带有参数-4的Gamma族列的II型错误率。分层因子将与IXRS中记录的用于对随机化时间表进行分层的分层因子相同。每个治疗组的中值OS以及相关的95%置信区间将使用卡普兰-迈耶方法进行估计。将使用治疗组的Cox回归模型作为唯一的主要作用并通过与用于对数秩检验相同的分层因子进行分层来估计HR。还将呈现未分层的HR。如由研究者根据RECIST v.1.1所定义,ORR被定义为具有部分或完全响应的患者的比例。ORR的主要分析将在具有基线可测量疾病的患者中进行。在ORR的分析中,没有任何基线后充分肿瘤评估的患者将被视为无响应者。ORR的正式假设检验将使用分层的科克伦-曼特尔-亨塞尔(Cochran-Mantel-Haenszel)检验进行。分层因子将与IXRS中记录的用于分层随机化时间表的分层因子相同。

[0333] 检验效能和样品数量:本研究旨在为PFS的初步分析提供足够的检验效能。基于接受安慰剂和mFOLF0X6的患者的6个月的中值PFS(mPFS),在累积24个月和随访6个月后,与安慰剂和mFOLF0X6相比,对于抗FGFR2-IIIb和mFOLF0X6的组合,目标为96次PFS事件的大约156名患者(随机化1:1)需要展示mPFS的0.5的危险比(HR)与90%的检验效能(双侧 $\alpha = 0.05$)。假定PFS呈指数分布,这对应于从6个月至12个月mPFS的增加。在当前设计中,将产生PFS的统计显著性的最小观察到的效应是从6至9个月的50%改善($HR = 0.67$)。该研究还可对OS的初步分析提供检验效能。基于接受安慰剂和mFOLF0X6的患者的10个月的中值OS(mOS),所述研究的招募将继续至目标为249次死亡事件的达大约360名患者,以在最后一患者招募后在累积36个月和随访10个月与安慰剂和mFOLF0X6相比,对于抗FGFR2-IIIb和mFOLF0X6的组合展示mOS的0.7的HR与在0.05的总体I型误差水平下80%的检验效能。假定OS呈指数分布,这对应于从10个月至14.3个月中值OS增加43%。在当前设计中,在最终分析时将产生OS的统计显著性的最小观察到的效应是从10至12.8个月的28%改善($HR = 0.78$)。

[0334] 安全性分析:安全性分析将包括在整个研究持续时间期间接受任何研究药物(抗FGFR2-IIIb和mFOLF0X6或安慰剂和mFOLF0X6)的所有患者,并提供任何治疗后安全性信息。所有AE都将使用监管活动医学词典(MedDRA)进行编码。研究者将使用CTCAE v 4.03对AE的严重程度进行分类。治疗突现的不良事件(TEAE)被定义为发病日期在研究药物的第一剂量日期时或之后的任何事件,或在治疗前存在且在治疗后恶化的任何事件。将仅在汇总表中列出发病日期在最后一个剂量日期+30天之前的TEAE。将按系统器官类别、优选的术语、与研究药物的关系以及每个治疗组的严重性来总结经历AE的患者的数量和百分比。将为经历SAE(包括死亡)或经历与从研究早期退出或中止研究药物相关的AE的那些患者提供按患者计的列表。临床实验室数据将通过实验室测试的类型进行汇总。对于每次临床实验室测量,将呈现在研究药物施用后经历异常(即超出参考范围)和/或临床上显著异常的患者的数量和百分比。对于每次临床实验室测量,将提供基线和所有后续治疗后预定随访的描述性统计。还将提供从基线至治疗后随访的变化。生命体征的描述性统计也将以类似方式提供。此外,CTCAE等级从基线(在适用时)和根据高/低标记(在未定义CTCAE等级的情况下)的变化将按治疗组呈现。未计划安全性终点的正式比较。

[0335] PK分析:PK参数将使用非房室分析进行估计,尽管在适当情况下也可采用房室分析。

[0336] 详细方案

[0337] 1. 引言

[0338] 抗FGFR2-IIIb背景

[0339] 成纤维细胞生长因子(FGF)受体(FGFR)途径在癌症中的作用是众所周知的。FGF可刺激肿瘤细胞的转化和增殖并刺激血管生成。存在22种已知的人FGF,其中单独FGF的表达通常限于特定的组织、细胞类型和/或发育阶段。FGF信号传导由跨膜酪氨酸激酶受体家族介导,所述家族由产生称为FGFR1-4的FGF受体亚型的四种不同的基因编码(Turner和Grose 2010)。

[0340] FGFR2具有两种剪接变体b和c。一般来说,FGFR2b在上皮来源的组织(例如,胃、皮肤)中表达(Miki 1992)。通过FGFR2b信号传导的主要配体是FGF7、FGF10和FGF22。FGF/FGFR2途径中信号传导的改变(例如,FGFR2b蛋白的过表达或FGFR2基因的扩增)一直与胃癌、乳腺癌和其他癌症相关,并且似乎预示更差的预后(Wu 2013,Turner和Grose 2010)。实际上,早在1990年,患有胃癌(约3%至9%)和乳腺癌(1%至2%)的患者的子集被发现具有FGFR2基因的扩增,所述基因位于染色体10q26上。在胃癌中,FGFR2扩增导致FGR2b受体在细胞表面上高水平表达。

[0341] FGFR2b特异性抗体

[0342] 抗FGFR2-IIIb是对人FGFR2b受体(NCBI参考序列ID NP_001138385.1)具有特异性的人源化单克隆抗体(IgG1同种型),所述抗体阻断FGF配体与所述受体的结合。抗FGFR2-IIIb是针对FGFR2b受体同种型的第三Ig区,所述区是可变剪接的并调控配体特异性的区。这种抗体是糖基化的,但在缺少FUT8基因($\alpha 1,6$ -岩藻糖基转移酶)的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系中产生,并且因此在抗体的多糖部分中缺少核心岩藻糖。与岩藻糖基化分子相比,核心岩藻糖的缺乏导致对Fc受体Fc γ RIIIIa的更高亲和力,并且潜在增强免疫细胞介导的肿瘤细胞杀伤(Shinkawa 2003)。因此已经对所述抗体进行了糖工程化,以获得增强的抗体依赖

性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) (Gemo 2014)。在过表达FGFR2b的胃癌和乳腺癌细胞系中,抗FGFR2-IIIb抑制FGF配体-刺激的FGFR2b磷酸化和细胞增殖。抗FGFR2-IIIb还抑制过表达FGFR2b的胃和乳腺异种移植物模型中的肿瘤生长。抗FGFR2-IIIb的3种潜在作用机制因此包括阻断配体结合和下游信号传导,从而降低FGFR2b驱动蛋白的表达并增强ADCC。

[0343] 抗FGFR2-IIIb可在免疫受损小鼠中的过表达FGFR2b和FGFR2基因-扩增的胃癌异种移植物中产生完全且持久的肿瘤生长抑制,其中FGFR2b被认为是肿瘤生长的驱动因子 (Gemo 2014)。此外,抗FGFR2-IIIb在具有FGFR2b的适度表达的4T1同系肿瘤模型中展示NK细胞的募集和伴随的肿瘤生长抑制。这些数据表明,ADCC在具有适度FGFR2b过表达而没有FGFR2基因扩增的患者中可能是有效的,并且ADCC活性可能是这些患者中的作用机制的主要贡献者。

[0344] 此外,由于抗FGFR2-IIIb对FGFR2b受体具有特异性,因此它不会干扰其他FGF/FGFR(包括FGFR2c)的信号传导。与FGFR酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 相比,抗FGFR2-IIIb不抑制FGF23信号传导。FGF23是参与钙/磷酸盐代谢的配体。因此,用抗FGFR2-IIIb治疗预期不会引起与FGFR TKI相关的显著剂量限制性高磷酸盐血症 (Andre 2013, Brown 2005, Dienstmann 2014, Sequist 2014)。

[0345] mFOLFOX6

[0346] 输注5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸和奥沙利铂 (mFOLFOX6) 是批准的化学治疗剂,并且是转移性胃癌的一线治疗的护理标准。5-FU是世界上用于治疗胃癌的主要化学治疗剂,并且在研究表明由5-FU组合化学疗法产生改善的临床结果后,它经常与其他疗法组合 (Keam 2008)。标准治疗 **Adrucil®** (也称为5-氟尿嘧啶 (5-FU)) 是目前被指示用于治疗结肠直肠癌、乳腺癌、胃癌和胰腺癌的常用化学治疗剂。

[0347] 抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6起始剂量调整

[0348] 对于此剂量递增安全性导入研究的第1部分,计划在28天周期中每2周作为IV输注施用的10mg/kg抗FGFR2-IIIb的起始剂量。

[0349] 在先前I期临床研究中,在实体瘤患者 (n=19) 和胃癌患者 (n=8) 中进行剂量递增。在剂量递增期间,在任何剂量水平下不存在剂量限制性毒性 (DLT),并且因此未鉴定抗FGFR2-IIIb的最大耐受剂量 (MTD)。基于目标药物浓度的临床前建模和观察到的耐受性以及观察到的功效证据,选择15mg/kg作为扩展剂量。以15mg/kg每2周给药,预期在大多数患者中在稳态下实现60 μ g/mL的抗FGFR2-IIIb谷值浓度 ($C_{谷值ss}$),其源自使用OCUM2 FGFR2扩增的胃癌异种移植物模型的小鼠功效研究。

[0350] 基于来自群体PK分析的公开数据,在包括贝伐单抗 (Genentech Inc.)、曲妥珠单抗 (Genentech Inc.)、帕妥珠单抗 (Genentech Inc. 2016) 和雷莫芦单抗 (Eli Lilly and Company) 的抗体治疗剂的根据种族的PK中未观察到临床上显著的差异。重要的是,来自正在进行的抗FGFR2-IIIb研究的临床数据支持10mg/kg剂量在人中可耐受。抗FGFR2-IIIb在首次人体研究中也显示出可耐受的安全性概况,其中53名患者在达15mg/kg的剂量下治疗。

[0351] mFOLFOX6的起始剂量包括85mg/m²的奥沙利铂、350mg的亚叶酸钙 (亚叶酸)、400-mg/m²剂量的氟尿嘧啶和2400-mg/m²剂量的氟尿嘧啶。奥沙利铂和甲酰四氢叶酸钙经由IV输注使用3向阀门/Y位点连接器同时施用。经由IV团注施用较小剂量的氟尿嘧啶,并经由IV输注在46小时的过程内施用较大剂量的氟尿嘧啶。每14天施用mFOLFOX6。

[0352] 第2部分预筛选的基本原理

[0353] 抗FGFR2-IIIb是被设计用于在胃肿瘤上表达时识别FGFR2b受体的抗体。当前的假设是,FGFR2b的存在将是FGFR2b选择的胃癌或胃食管癌患者(第2部分)将如何响应的重要预测指标。这是基于临床前观察结果,即在异种移植物研究中仅过表达FGFR2b的肿瘤才对抗FGFR2-IIIb治疗有响应),以及来自正在进行的首次人体研究的早期结果指示FGFR2b阳性患者中抗FGFR2-IIIb活性的更高程度。

[0354] 将基于分别通过经验证的IHC(2+或3+的评分)或基于血液的活检测定确定的FGFR2b过表达和/或FGFR2扩增来选择用于招募的第2部分中的患者。使用IHC未展示FGFR2b过表达或使用基于血液的活检测定未展示扩增的患者将不符合招募的资格;然而,基于所述测定中的一项或两项的阳性足以满足资格要求(例如,通过基于血液的活检测定为阳性,而通过IHC为阴性)。

[0355] 第2部分中的患者对于转移性或不可切除的疾病的先前化学疗法将是首次接触的;如果已经接受过先前辅助或新辅助治疗(化学疗法和/或放疗),则在辅助治疗结束与招募之间必须已经过了超过6个月。这些患者将患有不可切除的局部晚期或转移性疾病,并且因此预期在其诊断后不久开始治疗(mFOLFOX6)。

[0356] 由于IHC结果可能需要数周来完成,因此通过基于血液的测定呈阴性的患者在等待通过IHC确认其资格同时将面临开始其化学疗法治疗的延迟。因此,所有进入研究的患者在招募时将需要接受2个周期的mFOLFOX6。患者不能接受超过2个周期或少于2个周期,因为这可能导致研究参与者之间的治疗失衡,并且可能混淆研究结果的解释。可预期,在施用前2个mFOLFOX6周期花费的时间期间可获得IHC结果。在此期间,患者尚未参加研究,并且因此将根据当地实践施用mFOLFOX6,并且不良事件不会记录为研究的部分。患者将提供血液和IHC测定的预筛选知情同意书。如果IHC结果为阳性,则患者将完成mFOLFOX6的第二疗程,进入筛选期,并且如果满足所有其他资格标准(包括提供知情同意),则然后将招募到研究中。如果IHC结果为阴性,并且基于血液的活检也为阴性,则患者没有资格参加研究。

[0357] 肿瘤活检和血液评估的基本原理

[0358] 此试验的第2部分中的患者需要具有组织结果和血液结果;因此,如果患者不能提供组织和血浆两者,则他们不符合资格。使用IHC未展示FGFR2b过表达或使用基于血液的活检测定未展示扩增的患者将不符合招募的资格;然而,基于所述测定中的一项或两项的阳性足以满足资格要求(例如,通过基于血液的活检测定为阳性,而通过IHC为阴性)。血液测试将揭示FGFR2的DNA扩增,而IHC测试将显示蛋白质表达的程度。Five Prime已开发出用于非临床用途的抗FGFR2b抗体,其通过IHC检测FGFR2b的灵敏度和特异性已得到优化。

[0359] 如通过IHC检测,在评价胃癌样品的研究中,FGFR2扩增一直与显著FGFR2b表面表达一致相关(Gemo 2014)。在临床前测试中观察到的抗FGFR2-IIIb的抗肿瘤作用是基于肿瘤细胞系中FGFR2b的过表达预测的。无FGFR2b的过表达的患者不太可能从使用抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6的治疗中观察到显著益处。来自正在进行的抗FGFR2-IIIb的1期人体研究的数据支持选择患有FGFR2b阳性肿瘤的患者用于用抗FGFR2-IIIb治疗。研究目标和终点

[0360] 第1部分:主要目标

[0361] 为了确定在晚期胃肠(GI)肿瘤患者中与固定剂量的输注5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸和奥沙利铂(mFOLFOX6)组合给予时抗FGFR2-IIIb的推荐剂量(RD)。

[0362] 为了评价在GI肿瘤患者中当与mFOLFOX6组合给予时递增剂量的抗FGFR2-IIIb的安全性概况。

[0363] 第1部分:次要目标

[0364] 为了评价在GI肿瘤患者中当与mFOLFOX6组合给予时长期暴露于抗FGFR2-IIIb的安全性和耐受性。

[0365] 为了表征在GI肿瘤患者中当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的药代动力学(PK)概况。

[0366] 为了表征抗FGFR2-IIIb的免疫原性。

[0367] 第1部分:探索性目标

[0368] 为了通过评价来自GI肿瘤患者的血液和毛囊样品中的探索性生物标志物来表征当与mFOLFOX6组合给予时,抗FGFR2-IIIb的药效动力学(PD)概况。

[0369] 第2部分:主要目标

[0370] 为了通过分析FGFR2b选择的胃癌或胃食管癌(以下称为胃癌或GC)患者中的无进展存活期(PFS)来评价与安慰剂和mFOLFOX6相比,当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处。

[0371] 第2部分:次要目标

[0372] 为了通过分析FGFR2b选择的GC患者中的总存活期(OS)来评价与安慰剂和mFOLFOX6相比,当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处。

[0373] 为了评价在FGFR2b选择的GC患者中与安慰剂和mFOLFOX6相比,当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的安全性和耐受性。

[0374] 为了表征在FGFR2b选择的患者中当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的PK概况。

[0375] 为了表征抗FGFR2-IIIb的免疫原性。

[0376] 为了通过治疗前和治疗中肿瘤活检中的免疫细胞浸润物和其他探索性生物标志物的分析来表征与安慰剂和mFOLFOX6相比,当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的PD概况。

[0377] 第2部分:探索性目标

[0378] 为了通过基于设盲独立审查委员会(BIRC)进展评估的PFS的分析来评价与安慰剂和mFOLFOX6相比,当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处。

[0379] 为了通过分析FGFR2b选择的GC患者中的客观响应率(ORR)来评价与安慰剂和mFOLFOX6相比,当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处。

[0380] 为了通过基于BIRC进展评估的ORR的分析来评价与安慰剂和mFOLFOX6相比,当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处。

[0381] 为了通过分析FGFR2b选择的GC患者中的一年OS来评价与安慰剂和mFOLFOX6相比,当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处。

[0382] 为了通过分析FGFR2b选择的GC患者中的响应持续时间(DOR)来评价与安慰剂和mFOLFOX6相比,当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处。

[0383] 为了探索FGFR2状态(在肿瘤组织和/或基于血液的活检中)与临床结果之间的相关性。

[0384] 为了探索肿瘤组织中的FGFR2状态与使用基于血液的活检的FGFR2扩增之间的一致性。

[0385] 为了通过评价来自FGFR2b选择的GC患者的血液样品中的探索性生物标志物来表征与安慰剂和mFOLF0X6相比,当与mFOLF0X6组合给予时抗FGFR2-IIIb的PD概况。

[0386] 为了评估与安慰剂和mFOLF0X6相比,当与mFOLF0X6组合给予时,接受抗FGFR2-IIIb的FGFR2b选择的GC患者中患者报告的结果 (PRO) 和生活质量 (QOL) 结局。

[0387] 第1部分:主要研究终点

[0388] 由研究者评估的如与抗FGFR2-IIIb有关的2级或更高级别不良事件 (AE) 的发生率和定义为剂量限制性毒性 (DLT) 的临床实验室异常。

[0389] 第1部分:次要终点

[0390] AE的发生率、临床实验室异常、角膜和视网膜发现以及心电图 (ECG) 异常。

[0391] 抗FGFR2-IIIb的PK参数,如血清浓度-时间曲线下面积 (AUC)、最大血清浓度 (C_{max})、谷值血清浓度 (C_{谷值})、清除率 (CL)、终末半衰期 (t_{1/2})、分布体积和累积比率将在适当和适用时从血清浓度-时间曲线得出。

[0392] 为了评价如通过免疫原性测试确定的免疫响应。

[0393] 第1部分:探索性终点

[0394] 血液和毛囊样品中的探索性生物标志物。

[0395] 第2部分:主要终点

[0396] PFS,其被定义为基于研究者评估 (根据RECIST v.1.1) 从随机化直到放射学进展性疾病日期或由于任何原因导致的死亡的时间 (以先到者为准)。

[0397] 第2部分:次要终点

[0398] OS,其被定义为从随机化日期直到由于任何原因导致的死亡的时间。

[0399] 根据RECIST v1.1,基于肿瘤病变的研究者评估的客观响应率 (ORR)。

[0400] AE的发生率、临床实验室异常、角膜和视网膜发现以及心电图 (ECG) 异常。

[0401] 当与mFOLF0X6组合施用时,在RD下抗FGFR2-IIIb的PK参数 (如AUC、C_{max}、C_{谷值}、CL、t_{1/2}、分布体积和累积比率) 将在适当和适用的情况下从血清浓度-时间曲线得出。

[0402] 如通过免疫原性测试确定的免疫响应。

[0403] 治疗前和治疗中肿瘤活检样品中免疫细胞浸润物和其他探索性生物标志物的水平。

[0404] 第2部分:探索性终点

[0405] 一年OS,其被定义为接受至少一个剂量的抗FGFR2-IIIb并在一年后存活的患者的比例。

[0406] DOR,其限于如由研究者根据RECIST v1.1确定的具有响应的患者且被定义为如由研究者根据RECIST v1.1确定的首次响应至进展或死亡 (以先到者为准) 的时间。

[0407] 根据RECIST v1.1,在肿瘤组织和/或基于血液的活检中鉴定的FGFR2状态与客观响应之间的相关性。

[0408] 肿瘤组织中鉴定的FGFR2状态与基于血液的活检中FGFR2扩增之间的相关性。

[0409] 血液样品中的探索性生物标志物。

[0410] 如通过EQ-5D-5L和EORTC QLQ-C30测量的QoL相对于基线的变化。

[0411] 研究的总体设计和计划

[0412] 概述

[0413] 这是用于评价当与mFOLF0X6组合给予时抗FGFR2-IIIb的安全性、耐受性、PK、PD和功效的2部分、多中心研究。所述研究将包括开放标签、第1部分剂量递增安全性导入和随机化、双盲、安慰剂对照的第2部分剂量扩展。

[0414] 第1部分由符合资格的晚期GI肿瘤患者中抗FGFR2-IIIb与mFOLF0X6组合的至少2个计划的给药群组组成以确定将与mFOLF0X6组合施用的抗FGFR2-IIIb的RD。第2部分由2个扩展组(1:1随机化)组成,目的是评价FGFR2b选择的晚期GC患者中与安慰剂和mFOLF0X6相比,与mFOLF0X6组合的在RD下的抗FGFR2-IIIb的安全性和功效(如通过FGFR2b表达的前瞻性IHC分析和/或展示FGFR2扩增的基于血液的测定所确定)。患者将被招募到研究的第1部分或第2部分而不是两者中。

[0415] 在达14天(2周)的初始筛选期后,将在14天周期中每2周用mFOLF0X6(有或无抗FGFR2-IIIb)治疗患者。在招募到第1部分中之前,患者可能已经开始或接受过mFOLF0X6化学疗法,但资格需要患者是接受至少2个额外mFOLF0X6化学疗法周期的候选者(对第1部分中的患者可能已经接受的FOLF0X周期的数量没有上限,或者他们可能尚未接受任何FOLF0X周期)。

[0416] 将针对安全性评估和剂量限制性毒性的出现对招募到第1部分中的每个患者观察28天(DLT期)。在DLT期完成后,患者可根据研究者的判断继续接受治疗。如临床指示,此后可在14天周期中每2周施用另外的治疗。

[0417] 在第2部分中,通过IHC或血液确定的其肿瘤对FGFR2b呈阳性、已完成2个周期的mFOLF0X化学疗法作为晚期胃癌的标准一线疗法并且签署了知情同意书的患者将1:1随机化以在评估第1部分中获得的数据后以选择的RD在14天周期中每2周用抗FGFR2-IIIb与mFOLF0X6的组合或安慰剂与mFOLF0X6的组合进行治疗。

[0418] 初始筛选期

[0419] 第1部分

[0420] 筛选期始于患者签署知情同意书(ICF)时。在第一剂量的抗FGFR2-IIIb之前的14天(2周)内,所有患者都将经历筛选评估。在签署知情同意书之后且在施用第一抗FGFR2-IIIb剂量之前发生的与研究程序无关的任何AE在此期间将不会被收集。在招募到第1部分中之前,患者可能已经开始或接受过mFOLF0X6化学疗法,但资格需要患者是接受至少2个额外mFOLF0X6化学疗法周期的候选者(对第1部分中的患者可能已经接受的FOLF0X周期的数量没有上限,或者他们可能尚未接受任何FOLF0X周期)。

[0421] 第2部分

[0422] 在第2部分中,将招募其肿瘤通过IHC或血液确定对FGFR2b为阳性、已经完成2个周期的mFOLF0X化学疗法作为晚期胃癌的标准一线治疗并且已经签署了知情同意书并符合其他资格标准的患者。

[0423] 第2部分的资格将在2个步骤中进行评价:预筛选期仅涉及通过IHC和血液测试FGFR2b阳性;以及确认所有剩余资格标准的筛选期。

[0424] 随机化

[0425] 第1部分

[0426] 第1部分是开放标签研究。将依次招募被确定为合格的患者。

[0427] 第2部分

[0428] 在预筛选期间,将测试患者的FGFR2b阳性。通过一种或两种方法(IHC和/或血液)测试阳性的患者然后将进入筛选期。(注意:如果血液测试呈阳性,则无需等待IHC结果,因为此时患者符合资格,并且应开始筛选期)。

[0429] 满足资格的患者将1:1随机化至安慰剂与mFOLF0X6的组合或抗FGFR2-IIIb与mFOLF0X6的组合。

[0430] 第1部分(剂量递增安全性导入)

[0431] 第1部分是当与mFOLF0X6组合给予时抗FGFR2-IIIb的开放标签剂量递增研究。符合第1部分资格的患者患有未经选择的GI癌(有或无过表达FGFR2b的肿瘤)伴随不可切除的局部晚期或转移性疾病,并且是接受抗FGFR2-IIIb和mFOLF0X6化学疗法两者的候选者。FGFR2状态将通过IHC和基于血液的活检进行回顾性确定。

[0432] 招募到第1部分中的患者将在14天周期中每2周用递增剂量的抗FGFR2-IIIb与mFOLF0X6的固定剂量骨干化疗方案的组合进行治疗,如下:

[0433] 抗FGFR2-IIIb施用:

[0434] 在施用mFOLF0X6化学疗法之前,在每个周期的第1天每2周施用抗FGFR2-IIIb IV。抗FGFR2-IIIb将用串联过滤器经由外周静脉或中心静脉导管作为大约30分钟IV输注施用。

[0435] 骨干化疗方案:

[0436] mFOLF0X6化学疗法的施用将在每个治疗周期的第1天且在抗FGFR2-IIIb的施用后(在30分钟休息后)开始。每2周如下施用mFOLF0X6方案:

[0437] 奥沙利铂 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 在120分钟内IV输注,甲酰四氢叶酸 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 在120分钟内IV输注,随后氟尿嘧啶(5-FU) $400\text{mg}/\text{m}^2$ IV团注,随后5-FU $2400\text{mg}/\text{m}^2$ 作为在46小时内的连续IV输注。

[0438] 奥沙利铂的施用不需要预先水合。可在研究者根据当地护理标准酌情决定在临床上指示时使用止吐药的预先用药,如有或无地塞米松的血清素拮抗剂。

[0439] 剂量水平(第1部分)

[0440] 在第1部分中,在标准3+3剂量递增设计中预期抗FGFR2-IIIb的两个剂量群组,其中至少3名患者招募到每个群组中。预期的剂量水平是:

[0441] 剂量水平1 $10\text{mg}/\text{kg}$ 抗FGFR2-IIIb

[0442] 剂量水平2 $15\text{mg}/\text{kg}$ 抗FGFR2-IIIb

[0443] 剂量水平-1 $6\text{mg}/\text{kg}$ 抗FGFR2-IIIb

[0444] (如果需要从起始剂量水平1降低剂量)

[0445] 所有剂量递增决定将是基于对DLT、总体安全性和耐受性的评估,并且将在每个群组中招募的最后一名患者完成28天DLT期(完成2个治疗周期)后做出。将由包括发起人和研究者的群组审查委员会(CRC)商定剂量递增决定。安全性和PK参数的审查可为向群组增加替代剂量水平以达到最佳目标暴露的决定提供信息。将仅在剂量水平1下观察到 ≤ 2 DLT时招募剂量水平-1。

[0446] 表2中所示的算法将用于第1部分剂量递增决定:

[0447] 表2. 剂量递增

具有 DLT 的患者的数量	行为
0/3	开放下一个群组
1/3	在同一群组中再招募 3 名患者
≤ 2/3	停止招募。如果仅 3 名患者先前进入, 则以低于此的剂量水平再进入 3 名患者
1/6	开放下一个群组
≤ 2/6	停止招募。如果仅 3 名患者先前进入, 则以低于此的剂量水平再进入 3 名患者以展示 6 名患者中 ≥ 1 经历 DLT

[0448] 第2部分的抗FGFR2-IIIb的RD将由CRC基于对总体安全性、耐受性和PK的评价来鉴定。因此, RD可能或可能不与鉴定的最大耐受剂量 (MTD) 相同。例如, 如果未达到MTD, 或者如果来自第1部分的后续治疗周期的数据提供关于安全性概况的另外信息, 则RD可能是与MTD不同、但不更高的剂量。

[0449] MTD被定义为在DLT期过程中<33%的患者经历DLT时的最大剂量。如果在给定剂量水平下在3名患者中的1名中观察到DLT, 则将在所述相同剂量水平下招募另外3名患者。剂量递增可继续直到以剂量水平治疗的3至6名患者中的2名经历DLT (剂量水平不超过15mg/kg)。下一个较低的剂量然后将被视为MTD。

[0450] 一旦达到MTD或RD, 就将增加3名另外患者, 以进一步探索在此剂量水平下的安全性和PK。因此, 第1部分的总招募人数将是大约9至12名患者。

[0451] 在DLT期过程中未接受恰好2个剂量的抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的组合的任何患者将被视为不可评价并且所述患者将被替换。在与发起人讨论后, 被替换的患者可继续研究。在28天DLT期过程中, 不应施用超过2个剂量的抗FGFR2-IIIb或2个周期的mFOLFOX6。

[0452] 在DLT期结束后, 患者可继续接受抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的组合, 在14天周期中每2周施用直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或直到患者符合任何其他方案规定的退出标准。不存在抗FGFR2-IIIb的剂量的最大数量。超过DLT期的mFOLFOX6方案的继续施用将根据地区护理标准。

[0453] 在疾病进展之前出于任何原因 (例如, 根据区域实践mFOLFOX6化学疗法的累积毒性或完成) 中止mFOLFOX6化学疗法施用的情况下, 抗FGFR2-IIIb可作为单一疗法继续并且每2周施用直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或直到患者符合任何其他方案规定的退出标准。如果由于化学疗法相关的毒性而使mFOLFOX6的周期延迟超过14天, 则抗FGFR2-IIIb施用不应延迟并且可继续每2周施用。在给药延迟后, 在可能的情况下新的mFOLFOX6周期的开始应与抗FGFR2-IIIb输注的施用保持同步 (但不是研究要求)。

[0454] 如果在疾病进展之前出于任何原因 (例如累积毒性) 中止抗FGFR2-IIIb, 则可根据当地的区域实践继续施用mFOLFOX6化学疗法或直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或患者符合任何其他方案规定的退出标准。

[0455] 第2部分: 随机化双盲剂量扩展

[0456] 为了表征在FGFR2b选择的胃癌患者群体中与安慰剂和mFOLFOX6相比, 与mFOLFOX6组合的抗FGFR2-IIIb的安全性和功效, 患者将被招募到第2部分中。将仅在由CRC在第1部分

中鉴定抗FGFR2-IIIb的RD(其将不超过15mg/kg)时才开始招募到第2部分中。

[0458] 第2部分是双盲的并且将由总计达大约360名FGFR2b选择的胃癌患者组成,所述患者1:1随机化以接受两个治疗组之一:

[0459] 第1组:每2周施用的在RD下的抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6;或

[0460] 第2组:每2周施用的安慰剂和mFOLFOX6。

[0461] 将由发起人决定招募的第2部分的开放。

[0462] 符合一线mFOLFOX6化疗资格并已接受了2个周期的mFOLFOX6的患有无法切除的局部晚期或转移性疾病的胃癌患者将被招募到研究的第2部分中。将基于分别通过经验证的IHC或基于血液的活检测定确定的FGFR2b过表达和/或FGFR2扩增来选择用于招募的患者。

[0463] 招募的患者可在14天周期中每2周继续治疗,直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或直到患者符合任何其他方案规定的退出标准。将由研究者使用局部评估做出所有治疗决定。在因除了进展或撤回同意以外的原因中止研究治疗后,肿瘤评估将继续直到患者开始另外的抗癌疗法为止。此外,第1部分和第2部分中的患者将在EOT随访后大约每3个月±28天通过门诊随访或通过电话针对存活进行长期随访,直到最后一名患者被招募到研究中后达24个月或直到死亡、丧失随访、撤回同意或由发起人终止研究(以先发生者为准)。

[0464] 在疾病进展之前出于任何原因(例如,根据区域实践mFOLFOX6化学疗法的累积毒性或完成)中止mFOLFOX6化学疗法施用的情况下,IP可作为单一疗法继续并且每2周施用直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或直到患者符合任何其他方案规定的退出标准。如果由于化学疗法相关的毒性而使mFOLFOX6的周期延迟超过14天,则IP施用不应延迟并且可继续每2周施用。在给药延迟后,在可能的情况下新的mFOLFOX6周期的开始应与IP输注的施用保持同步(但不是研究要求)。

[0465] 如果在疾病进展之前出于任何原因(例如累积毒性)中止IP,则可根据当地的区域实践继续施用mFOLFOX6化学疗法或直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或患者符合任何其他方案规定的退出标准。

[0466] 研究方案

[0467] 研究方案在图1(第1部分)和图2(第2部分)中示出。

[0468] 研究设计的基本原理

[0469] 这是用于评价当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的安全性、耐受性、PK、PD和功效的2部分、多中心研究。所述研究将包括开放标签、第1部分剂量递增安全性导入和随机化、双盲、安慰剂对照的第2部分剂量扩展。

[0470] 第1部分是当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的剂量递增安全性导入。将使用标准3+3设计。招募到第1部分中的患者将在14天周中期每2周用递增剂量的抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的固定剂量骨干化疗方案的组合进行治疗。将针对安全性评估和剂量限制性毒性的出现对招募到第1部分中的每个患者观察28天(DLT期),并且将在评估数据后选择RD用于第2部分。

[0471] 符合第1部分资格的患者患有未经选择的GI癌(有或无过表达FGFR2b的肿瘤)伴随不可切除的局部晚期或转移性疾病,并且是接受抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6化学疗法两者的候选者。FGFR2状态将通过IHC和基于血液的活检进行回顾性确定。

[0472] 在第2部分中,选择的患者将1:1随机化以在14天周期中每2周用抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6或安慰剂和mFOLFOX6治疗。第2部分中的患者必须完成正好2个mFOLFOX6周期(不多也不少)。

[0473] 在随机化的患者中测量FGFR2b选择的胃癌患者中的PFS、ORR和OS可能突出显示与安慰剂和mFOLFOX6相比,当与mFOLFOX6组合给予时抗FGFR2-IIIb的临床益处。

[0474] 研究资格和退出标准

[0475] 计划的患者和研究中心数量

[0476] 在第1部分中,在标准3+3剂量递增设计中预期抗FGFR2-IIIb的2个剂量群组,其中至少3名患者招募到每个群组中。一旦达到MTD或RD,就将增加3名另外患者,以进一步探索在此剂量水平下的安全性和PK。因此,第1部分的总招募人数将是大约9至12名患者。

[0477] 在第2部分中,多达大约360名FGFR2b选择的胃癌患者将1:1随机化以在评估第1部分中获得的数据后在选择的RD下在14天周期中每2周用抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的组合或安慰剂与mFOLFOX6的组合进行治疗。将由发起人决定招募的第2部分的开放。

[0478] 针对该研究计划的总招募人数是大约372名患者。

[0479] 所述研究将在达250个全球研究中心进行。

[0480] 所有群组的纳入标准

[0481] 招募到研究的第1部分或第2部分中的患者必须符合所有以下纳入标准:

[0482] 1) 不可切除的局部晚期或转移性的疾病

[0483] 2) 在任何研究特异性评价之前,了解并签署机构审查委员会(IRB)/独立伦理委员会(IEC)批准的知情同意书(ICF)

[0484] 3) 至少3个月的预期寿命

[0485] 4) 东部肿瘤协作组(ECOG)行为状态为0至1

[0486] 5) 签署ICF时的年龄 ≥ 18 岁

[0487] 6) 在招募前血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)妊娠试验阴性 ≥ 72 小时(仅有生育潜能的女性)

[0488] 7) 在性活跃的患者(有生育潜能的女性和男性)中,愿意使用2种有效的避孕方法,其中1种必须是物理屏障方法(避孕套、隔膜或宫颈/穹窿帽),直到最后一个剂量的抗FGFR2-IIIb后6个月。其他有效的避孕方式包括:

[0489] • 在筛选前至少6个月永久绝育(子宫切除术和/或双侧卵巢切除术,或双侧输卵管结扎术或输精管切除术)

[0490] • 有生育潜能的女性在研究前至少90天服用稳定的口服避孕药治疗或宫内节育器或植入装置或戒除性行为作为生活方式

[0491] 8) 通过以下实验室值证实的足够的血液学和生物学功能:

[0492] • 骨髓功能

[0493] • 绝对嗜中性粒细胞计数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$

[0494] • 血小板 $> 100 \times 10^9/L$

[0495] • 血红蛋白 $\geq 9g/dL$

[0496] • 肝功能

[0497] • 天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT) $\leq 3 \times$ 正常上限(ULN);如果肝转

移,则 $\leq 5 \times \text{ULN}$

[0498] • 胆红素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$

[0499] • 肾功能

[0500] • 计算的肌酐清除率 $\leq 50 \text{ mL/min}$

[0501] 9) 服用全剂量抗凝剂的患者必须服用稳定剂量的华法林,并且在针对患者情况的治疗范围内具有范围内国际归一化比率 (INR),或者服用稳定剂量的低分子量肝素

[0502] 10) 可测量或不可测量的疾病

[0503] 11) 用于确定FGFR2状态的肿瘤组织

[0504] 招募到研究的第1部分 (剂量递增安全性导入) 的患者还必须符合以下纳入标准:

[0505] 针对其mFOLF0X6被认为是合适的治疗的经组织学或细胞学证实的胃肠恶性肿瘤 (例如,胃癌、结肠直肠癌、胰腺癌)。

[0506] 不超过2种针对转移性疾病的先前化疗方案 (不包括使用5-FU和/或奥沙利铂的先前辅助化疗)。

[0507] 患者必须是至少2个周期的mFOLF0X6化疗的候选人。

[0508] 招募到研究的第2部分 (剂量扩展) 中的患者还必须符合以下纳入标准:

[0509] 1) 组织学记录的胃或胃食管结合部腺癌。

[0510] 2) 如通过IHC确定的FGFR2b过表达和/或如通过基于血液的活检确定的FGFR2扩增。

[0511] 3) 没有针对转移性或不可切除的疾病的先前化学疗法 (除了如在mFOLF0X6的纳入标准#20中所注释外)。

[0512] 4) 没有先前的基于铂的化学疗法 (除了如在mFOLF0X6的纳入标准#20中所注释外)

[0513] 5) 如果已经接受过先前辅助或新辅助治疗 (化学疗法和/或放化疗),则在辅助治疗结束与招募之间必须已经过了超过6个月

[0514] 6) 患者必须是mFOLF0X6化疗的候选者,并且必须在研究招募之前接受2个周期的mFOLF0X6化疗 (但不超过2个周期)。

[0515] 所有群组的排除标准

[0516] 如果符合任一以下标准,则将排除招募到第1部分或第2部分中的患者:

[0517] 未经治疗或有症状的中枢神经系统 (CNS) 转移。患有无症状CNS转移的患者是合格的,条件是他们在临床上稳定至少4周并且不需要干预 (如手术、放疗或任何皮质类固醇疗法) 来管理与CNS疾病相关的症状

[0518] 心脏功能受损或临床上显著的心脏病,包括以下中的任一项:

[0519] • 在招募前不稳定性心绞痛 ≤ 6 个月

[0520] • 在招募前急性心肌梗塞 ≤ 6 个月

[0521] • 纽约心脏协会II-IV级充血性心力衰竭

[0522] • 不受控制的高血压 (如定义为尽管进行了最佳医疗管理仍 $>160/90$)

[0523] • 需要除 β 阻滞剂或地高辛以外的抗心律不齐治疗的心律失常

[0524] • 活动性冠状动脉疾病

[0525] 7) 对于男性QTcF >450 毫秒或对于女性 >470 毫秒

[0526] 8) \leq 不良事件的通用术语标准 (CTCAE) 2级的周围感觉神经病变

- [0527] 9) 在招募前需要系统治疗的活动性感染或任何不受控制的感染 ≥ 14 天
- [0528] 10) 已知的人免疫缺陷病毒 (HIV) 或获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 相关疾病, 或慢性乙型或丙型肝炎病史
- [0529] 11) 间质性肺病 (例如, 肺炎或肺纤维化) 的病史
- [0530] 12) 出血素质或凝血障碍的证据或病史
- [0531] 13) 在招募前任何研究剂或疗法 ≤ 28 天
- [0532] 14) 放射疗法 \geq 招募的28天。患者必须从所有放疗有关的毒性中恢复。在招募的8周内没有放射性药物 (锶、钐)
- [0533] 15) 使用FGF-FGFR途径的任何选择性抑制剂 (例如AZD4547、BGJ398、JNJ-42756493、BAY1179470) 的先前治疗
- [0534] 16) 来自先前治疗的持续副作用 $>$ NCI CTCAE 1级 (2级脱发除外)
- [0535] 17) 在招募的28天内或在此临床研究期间参加另一项治疗性临床研究
- [0536] 18) 眼科医生认为可能导致抗FGFR2-IIIb治疗的风险的角膜缺损、角膜溃疡、角膜炎、圆锥角膜、角膜移植史或其他已知的角膜异常
- [0537] 19) 阳性HER2状态 (如由3+的阳性IHC测试或2+的IHC伴随阳性FISH所定义)。HER2状态是基于胃癌评分指南 (HercepTest)。
- [0538] 20) 在招募前 ≥ 28 天不允许进行大手术。需要局部/硬膜外麻醉的手术必须在招募前至少72小时完成。在所有情况下, 患者必须在治疗施用前充分康复并稳定
- [0539] 21) 怀孕或哺乳的女性 (除非患者愿意在研究药物施用期间中断母乳喂养且然后在研究中止后6个月恢复); 有生育潜能的女性在研究期间不得考虑怀孕
- [0540] 22) 存在与临床研究不相容的任何严重或不稳定的伴随系统性病症 (例如, 药物滥用、精神障碍或不受控制的并发症, 包括活动性感染、动脉血栓形成和有症状的肺栓塞)
- [0541] 23) 存在可能增加与研究参与相关的风险 (例如, 二氢嘧啶缺乏症或胸腔积液) 或可能干扰研究结果的解释并且研究者认为将使患者不适合进入研究研究的任何其他疾患
- [0542] 24) 对抗FGFR2-IIIb制剂的组分 (包括聚山梨酯) 或对含铂药物、氟尿嘧啶或甲酰四氢叶酸的已知过敏或超敏反应
- [0543] 25) 先前恶性肿瘤的病史, 除研究者认为不会影响研究治疗作用的确定的另外恶性肿瘤外
- [0544] 将不批准对这些纳入或排除标准的任何豁免。
- [0545] 患者退出和替换
- [0546] 如果符合任一以下条件, 则患者必须停止方案规定的治疗:
- [0547] • 应患者或其合法授权代表的要求同意退出
- [0548] • 如由研究者评估的患者疾病进展。
- [0549] • 将给患者带来无法接受的安全风险的任何事件
- [0550] • 将在很大程度上影响临床状态的评估的并发症
- [0551] • 在研究期间的任何时间妊娠试验阳性
- [0552] • 根据发起人或其授权代表的特定要求 (例如, 如果研究出于患者安全原因而终止)
- [0553] 患者鉴定和招募

[0554] 患者必须能够提供书面知情同意书,并且符合所有纳入标准,并且不符合任何排除标准。对于参与研究的任何患者,对纳入或排除标准的任何豁免将不被研究者和发起人或其指定人员批准。在招募患者之前,必须满足所有资格标准。符合研究的第1部分要求的患者将被招募到第一个可用群组。患者可被招募到研究的第1部分或第2部分而不是两者中。

[0555] 在第2部分中,患者首先进行预筛选,其中需要进行基于血液的活检测定和组织测试。被确定为FGFR2阳性的患者可立即进入筛选期(即血液测试结果阳性的患者无需等待IHC结果(参见表3)。第2部分中的患者还必须完成mFOLF0X6的2个周期、但不超过2个周期。

[0556] 表3:基于FGFR2b结果的资格

[0557]	FGFR2 扩增 ^a (使用基于血液的活 检[ctDNA]测定) ^b	IHC FGFR2B 过表达(使用基 于组织的 IHC 测定) ^a (FGFR2b 蛋白的组织测试) ^c	资格
	血液(+)	阳性	合格
	血液(-)	阳性	合格
	血液(+)	阴性	合格
	血液(-)	阴性	不合格

[0558] a:两项测试都将在中心实验室进行。

[0559] b:需要2x10mL

[0560] c: IHC:需要最少5个载玻片。2+或3+的评分将被认为是阳性的。

[0561] 在第1部分和第2部分中,如果不合格的发现被认为是错误或急性发现很可能符合重复测试的资格标准,则研究人员可在招募之前重复具有资格的实验室测试和生命体征/ECG。必须在给药的72小时内获得血液学和血液化学测试结果,以确认资格。

[0562] 研究药物

[0563] 身份

[0564] 在第1部分中,抗FGFR2-IIIb将被提供在无菌小瓶中以用于稀释到静脉输液袋中供研究站点每14天(+/-3天)在大约30分钟内施用,直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或方案指定的研究退出的其他原因。

[0565] 在第2部分中,安慰剂将由不知情的站点药剂师提供。参与者将以[1:1]比例随机分配以接受设盲IP(抗FGFR2-IIIb/安慰剂)。在整个研究过程中,研究人员将对每个参与者分配的研究治疗保持设盲。为了保持这设盲,非设盲药剂师将负责所有研究治疗的重建和分配。在质量保证审核的情况下,审核员将被允许在现场有权使用非设盲的研究治疗记录,以验证是否已正确进行了随机化/分配。

[0566] 奥沙利铂、5-FU和甲酰四氢叶酸将按照常规机构惯例提供给每个站点。mFOLF0X6方案将每14天(+/-3天)施用,直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或方案指定的研究退出的其他原因。有关准备和完整的处方信息,参阅最新的区域性包装插页。

[0567] 施用

[0568] 1.mFOLF0X6

[0569] 奥沙利铂、5-FU和甲酰四氢叶酸将按照常规机构惯例提供给每个站点。mFOLFOX6方案将每14天(+/-3天)施用,直到疾病进展、不可接受的毒性或方案指定的研究退出的其他原因。

[0570] mFOLFOX6的起始剂量包括85mg/m²的奥沙利铂、350mg的亚叶酸钙(亚叶酸)、400mg/m²剂量的氟尿嘧啶和2400mg/m²剂量的氟尿嘧啶。奥沙利铂和甲酰四氢叶酸钙经由IV输注使用3向阀门/Y位点连接器同时施用。经由IV团注施用较小剂量的氟尿嘧啶,并经由IV输注在46小时的过程内施用较大剂量的氟尿嘧啶。可每14天施用mFOLFOX6。

[0571] 有关制备和完整的处方信息,参阅最新的包装插页。

[0572] 2. 开放标签的抗FGFR2-IIIb(第1部分)和设盲IP(第2部分)

[0573] 使用该方案中所述的程序,抗FGFR2-IIIb将仅施用至本研究中的患者。抗FGFR2-IIIb的剂量是基于第1周期第1天的体重,并且如果患者的体重从第1周期第1天起变化>10%,则进行调整。

[0574] 药剂师(或其他负责人)将制备溶液用于施用。在计算小瓶的数量后,基于患者的体重,将研究药物产品在0.9%氯化钠溶液中稀释。制备的抗FGFR2-IIIb应在制备(环境温度)后≤8小时施用。抗FGFR2-IIIb将在医学监督下经由外周静脉或中心静脉导管使用串联过滤器在大约30分钟IV输注内施用。对于第2部分,将对治疗分配设盲的药剂师将提供安慰剂。

[0575] 抗FGFR2-IIIb的输注必须尽早停止、减少、中断或中止。如果患者经历输注反应,则应在输注期间以及输注后每30分钟持续至少2小时监测患者的生命体征(温度、血压、脉搏和呼吸频率)且直到输注反应消退。

[0576] 在研究参与期间,患者将相隔2周接受2个剂量的抗FGFR2-IIIb。在第1部分中,在DLT期结束后,如果治疗被耐受而无疾病进展,则患者可继续接受抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的组合,在14天周中期每2周施用直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或直到患者符合任何其他方案规定的退出标准。

[0577] 起始剂量和剂量修改

[0578] 3. 第1部分:剂量递增安全性导入

[0579] 招募到第1部分中的患者将在14天周中期每2周用递增剂量的抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的固定剂量骨干化疗方案的组合进行治疗,如上所述。

[0580] 剂量修改标准

[0581] 4. 开放标签的抗FGFR2-IIIb(第1部分)和设盲IP(第2部分)

[0582] 第1部分和第2部分:根据表4中概述的指南,对于第1部分中进行治疗超过DLT期的患者或第2部分中的任何患者,可允许抗FGFR2-IIIb的剂量减少。如果研究者正在考虑不在这些指南的范围内的剂量减少或中断,则将需要与发起人或指定人员讨论并获得其批准。

[0583] 表4:抗FGFR2-IIIb的剂量修改指南

[0584]

毒性等级	抗 FGFR2-IIIb 剂量	剂量时间表
1 或 2	继续 100% 的剂量	不需要延迟或错过剂量
3 或 4 (第一次出现)	在恢复至基线或 1 级后继续 100% 的起始剂量	延迟或错过剂量
3 或 4(第二次出现)	在恢复至基线或 1 级后, 以低于先前剂量的一个剂量水平继续	延迟或错过剂量
3 或 4(第三次出现)	永久中止抗 FGFR2-IIIb 的给药	N/A

[0585] 如果根据表4中概述的指南事件恢复至基线或 ≥ 1 级,则患者可恢复研究药物。

[0586] 对于计划的给药随访存在 ± 3 天的窗口。患者不应在7天内服用连续2个剂量的抗 FGFR2-IIIb。每个周期的第一剂量被认为是每个周期的第1天。除非存在治疗延迟,否则周期将每14天重复一次。

[0587] 将不允许患者内剂量递增高于每个患者的起始剂量。如果患者的剂量因不再相关的原因而减少,则在发起人讨论并批准后,可能发生剂量递增至最初分配的剂量。

[0588] 5.mFOLFOX6

[0589] 第1部分和第2部分:应密切监测患者的mFOLFOX6毒性。可能允许治疗中的患者的5-FU和奥沙利铂的剂量调整,但是在DLT期过程中需要剂量调整或延迟mFOLFOX的任何组分的患者将不被认为是可评价的,除非剂量调整或延迟是由于认为与抗FGFR2-IIIb有关的AE,在这种情况下,AE将被视为DLT(关于DLT定义,参见下文)。根据方案中概述的指南,超过第1部分中的DLT期或第2部分中的任何患者都允许mFOLFOX的任何组分的剂量调整。

[0590] 如果在疾病进展之前因任何原因中止奥沙利铂施用,则5-FU/甲酰四氢叶酸治疗可按每2周时间表继续直到疾病进展、不可接受的毒性或研究退出的其他原因。

[0591] 表5中示出mFOLFOX6毒性的剂量调整。

[0592] 表5:FOLFOX化学疗法的剂量减少和延迟

[0593]

后续治疗周期开始时的毒性	等级	奥沙利铂	5-FU
WBC	$< 3.000/\text{mm}^3$	保持直到消退	
嗜中性粒细胞	$< 1.000/\text{mm}^3$		
血小板	$< 100.000/\text{mm}^3$		
腹泻	≤ 1		
粘膜炎	≤ 1		
任何其他非血液学毒性	≤ 2		
手/足综合征	3 - 4	100%	终止
神经毒性	≤ 3	终止	100%

[0594]	先前毒性(在消退后)	等级	奥沙利铂	5-FU
	嗜中性粒细胞减少症> 5 天	4	75%	100%
	发热性嗜中性粒细胞减少症	4		
	血小板减少症	3 – 4		
	腹泻	3	100%	75%
	腹泻	4	100%	50%
	口腔炎	3	100%	75%
	口腔炎	4	100%	50%
	心肌缺血	---	100%	终止

[0595] 从以下的方案改编:Loupakis F,Cremolini C,Masi G,等人Initial therapy with FOLF0XIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer.N Engl J Med 2014;371:1609-18.DOI:10.1056/NEJMoa1403108.

[0596] 剂量限制性毒性

[0597] DLT被定义为在治疗的前28天期间发生的任何以下事件并且由研究者评估为与抗FGFR2-IIIb相关。如果适用,事件将根据NCI CTCAE (版本4.03) 进行分类。

[0598] • ANC<0.5x10⁹/L>5天持续时间或发热性嗜中性粒细胞减少症(即,ANC<1.0x10⁹/L伴随>38.3℃的单一温度,或发烧≥38℃超过1小时)。根据机构标准允许使用G-CSF

[0599] • 血小板<25x10⁹/L或血小板<50x10⁹/L,伴随需要医疗干预的出血

[0600] • 延长的(>7天) 3级血小板减少症

[0601] • 4级贫血(即,威胁生命的后果;指示紧急干预)

[0602] • 在7天内不消退的任何2级或更高级的眼科AE

[0603] • AST/ALT>3x ULN且同时与癌症的肝累及无关的总胆红素>2x ULN

[0604] • 任何非血液学AE 3级或更高(除了恶心、呕吐和腹泻,如果通过全身药物控制良好)。根据研究者和发起人协议没有临床显著性的3级或4级实验室值将不被视为DLT。

[0605] • 导致mFOLF0X6的任何组分的剂量减少或延迟至少4天的任何抗FGFR2-IIIb相关的不良事件

[0606] 推荐的剂量(RD)和最大耐受剂量(MTD)

[0607] 最低剂量水平下的毒性

[0608] 如果在抗FGFR2-IIIb的第一剂量水平(10mg/kg Q2W)下出人意料地超过了MTD,则如何进行的决定将是基于安全性、耐受性和PK数据;并由研究者与发起人之间协议。

[0609] 将仅在剂量水平1下观察到≤2次DLT时招募剂量水平-1(抗FGFR2-IIIb 6mg/kg Q2W;3至6名受试者)。

[0610] 群组内的剂量递增

[0611] 在第1部分中,将不允许患者内剂量递增。

[0612] 在第2部分中,将根据第1部分中确定的RD对患者进行治疗,并且将不允许剂量递增。

[0613] 研究药物输注期间的剂量中断

[0614] 如果在输注期间发生任何AE≤3级,则必须停止输注抗FGFR2-IIIb。如果输注期间

患者发生支气管痉挛或呼吸困难,应停止输注。输注反应的症状可包括:发烧、发冷、寒战、荨麻疹、低血压和高血压伴有头痛、喘息、呼吸困难、缺氧和肺部浸润。

[0615] 此外,如果在输注期间发生不太严重的AE (1级或2级),则可由研究者酌情降低或停止输注速率。如果3级或不太严重的AE在4小时内消除,则可以先前速率的一半重新开始输注。如果在重新开始输注期间的任何时间再次出现具有相同严重程度的相同AE,则应中止输注,并且在未与发起人或发起人的指定人员协商的情况下,将不进行研究药物的进一步给药。

[0616] 如果患者在输注完成之前经历输注反应,则必须终止输注,并应根据体征和症状以及当地的临床方案及时对患者进行管理和监测,直到存在事件的完全消退。对于输注相关事件为1级或2级且在输注当天完全消退的患者,研究者可酌情以较慢速率与预先用药恢复一起输注。然后应以降低的输注速率与预先用药一起施用此患者的所有后续输注。预先用药可包括药物,如所指示的皮质类固醇、苯海拉明、对乙酰氨基酚和/或支气管扩张药。对于经历过3级或以上输注相关的不良事件的患者以及对于尽管先前用药和较慢输注但在重新开始输注后仍具有复发性输注相关反应的患者,抗FGFR2-IIIb将永久中止。

[0617] 如果患者经历输注反应,则应在输注期间以及输注后每30分钟监测患者的生命体征(温度、血压、脉搏和呼吸频率)持续至少2小时且直到输注反应消退。

[0618] 表5中描述了由mFOLFOX6毒性引起的剂量中断和延迟(参见甲酰四氢叶酸、5-FU和奥沙利铂的产品标签)。

[0619] 参数和评估方法

[0620] 安全性参数

[0621] 安全量度将包括AE、血液学、临床化学、尿液分析、生命体征、体重、伴随药物/程序、ECOG行为状态、有针对性的身体检查、ECG和眼科检查。

[0622] 1.1用于患者选择的肿瘤分析

[0623] 1.1.1第1部分

[0624] 符合第1部分条件的患者患有未经选择的GI癌(有或无过表达FGFR2b的肿瘤)伴随不可切除的局部晚期或转移性疾病,并且是接受抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6化学疗法两者的候选者。FGFR2状态将通过IHC和基于血液的活检进行回顾性确定。

[0625] 1.1.2第2部分

[0626] 该研究的第2部分中的患者必须同意肿瘤组织分析和血液样品分析。将基于分别通过经验证的IHC或基于血液的活检测定确定的FGFR2b过表达和/或FGFR2扩增来选择用于招募的患者。使用IHC确定的未展示FGFR2b过表达或使用基于血液的活检测定确定的未展示扩增的患者将不符合招募的资格;然而,基于所述测定中的一项或两项的阳性足以满足资格要求(例如,通过基于血液的活检测定为阳性,而通过IHC为阴性)。每个研究者的责任是获得足够的肿瘤样本,以分析FGFR2b过表达来招募。实验室手册中详细介绍了肿瘤载玻片或肿瘤块样本加工、标记和运输说明,所述手册将随样本采集试剂盒一起分发。

[0627] 第三方实验室将分别使用经验证的IHC和基于血液的测定进行FGFR2b表达和FGFR2扩增分析。

[0628] 对于第2部分,一旦收到肿瘤和血液样本,分析就将尽可能高效地进行,并将结果传达回至研究者或指定人员。

[0629] 1.2用于药效动力学分析的新鲜肿瘤活检

[0630] 1.2.1仅第2部分

[0631] 还收集了肿瘤活检样品以评价抗FGFR2-IIIb对肿瘤微环境的药效动力学作用。这些活检样品将在治疗前和治疗中获得,以检查免疫浸润物和所选肿瘤标志物的表达。还可获得治疗中或治疗后有响应和/或进展的肿瘤的任选活检,以了解抗性机制。可使用多种方法评估肿瘤活检样品的免疫或疾病相关基因和/或蛋白质的表达以及免疫细胞群体的存在,所述方法包括但不限于IHC、qRT-PCR、遗传突变检测以及荧光原位杂交(FISH)。这些样品还可进行RNA测序以确定抗FGFR2-IIIb对基因表达途径的影响以及与响应或对响应的抗性相关的已鉴定基因表达特征。这些分析可有助于预测对治疗的未来响应。肿瘤生物标志物表达的其他方法也正在评价中。

[0632] 对于在筛选(给药前至少24小时)和在第3周期第1天之前7天内(以及给药前至少24小时)治疗中的随机化到第2部分中的达30名患者,在可行的情况下必须进行原发性肿瘤或转移肿瘤位点处的新鲜活检。对于在招募前12周内获得活检的患者,该样品可满足新的治疗前活检的要求,前提是足够的样品可用于PD分析(单个石蜡包埋块或大约10个载玻片)。

[0633] 第2部分中的患者也可能在记录了肿瘤响应后在肿瘤评估后28(\pm 7)天内进行任选的治疗中活检。第2部分中的患者也可能在记录了肿瘤进展后在EOT随访时进行任选的治疗后活检。在每种情况下,都应在进行活检之前与发起人进行协商。两种活检均是任选的。

[0634] 在每个时间点获取新鲜肿瘤样品的可行性将由研究者评估,并应包括考虑患者安全性。如果研究者评估活检不可行,则必须将这种确定记录在原始文件中。

[0635] 活检的病变可能变得发炎、出血或改变尺寸,从而可能导致肿瘤测量不准确。因此,在通过RECIST v 1.1标准评估响应时,强烈建议不将活检的病变用作目标病变。这些活检样品应该是切除的、切开的或芯针。细针抽吸物或其他细胞学样本不足以用于下游生物标志物分析。将提交呈石蜡包埋块或未染色载玻片形式的肿瘤组织样本用于中心IHC评估。

[0636] 1.3肿瘤评估

[0637] 肿瘤评估应由临床检查和适当的成像技术(优选根据RECIST v1.1具有适当切片厚度的CT扫描)组成;如果需要,可进行其他评估(MRI、射线照片、PET和超声)。在整个临床研究中,应使用与用于检测基线处的病变相同的方法来追踪相同的病变。筛选肿瘤扫描必须在第1周期第1天的治疗开始的2周内进行。

[0638] 根据RECIST 1.1指南,将由研究者和设盲中心放射学检查两者进行肿瘤响应评估。

[0639] 肿瘤扫描将在筛选时(在第1部分和第2部分中的第1周期第1天的2周内)以及在第4周期第1天、第7周期第1天、第10周期第1天、第13周期第1天开始前的7天内进行,且然后大约每12周进行。一旦注意到初始CR或PR,则必须在4至6周后进行确认性扫描。

[0640] 在因除了进展或撤回同意以外的原因中止研究治疗后,肿瘤评估将继续直到患者开始另外的抗癌疗法或进展为止。

[0641] 1.3.1基于血液的活检(ctDNA)

[0642] 在第1部分中,在研究药物的第一剂量(第1个周期第1天)之前,将收集用于基于血液的活检(ctDNA)测定的样品,并针对FGFR2扩增进行回顾性分析。

[0643] 在第2部分中,将进行预筛选的基于血液的活检(ctDNA)测定。将针对FGFR2扩增对该样品进行前瞻性分析。此外,将从第一个剂量开始每6周纵向采集基于血液的活检(ctDNA)测定持续24周,且然后之后大约每12周,并且针对FGFR2扩增进行回顾性分析。还将在EOT随访时采集所有第2部分患者的样品。

[0644] 1.4使用毛囊的药效动力学生物标志物分析

[0645] 仅在第1部分中,将从可能取样的所有患者中收集来自眉毛或头皮的毛囊(如果有的话,大约10个)。已知毛囊表达FGFR2b受体,并且FGFR2b和下游信号传导的水平变化可用于关联有效阻断FGFR2b受体和下游信号所需的抗FGFR2-IIIb的剂量,并且可有助于提供选择用于研究的第2部分的RD中的指导。

[0646] 1.5使用血液进行的药效动力学生物标志物分析

[0647] 用于FGFR途径的探索性生物标志物分析的血清样品(例如:FGF7、FGF10)将在给药前在附录3中指定的时间点从所有患者收集。

[0648] 1.6用于ctDNA的血液样品

[0649] 1.7使用肿瘤活检的药效动力学生物标志物分析

[0650] 将在来自所有患者的治疗前和治疗中肿瘤活检样品中分析免疫细胞浸润物和其他探索性生物标志物的水平。

[0651] 1.8FCGR多态性

[0652] 还针对在Fc- γ 受体中经常出现的多态性(如FCGR2A和FCGR3A)采集了血液样品。这些基因在为ADCC途径的组成部分的白细胞上表达Fc γ 受体,这是抗FGFR2-IIIb的预期作用机制。在研究完成时将收集数据进行回顾性分析,以使患者对抗FGFR2-IIIb的响应相关联。这些生物标志物测试被认为是探索性的。

[0653] 1.9生活质量量表

[0654] EQ-5D-5L生活质量(QoL)调查问卷和EORTC QLQ-C30将在给药前多次施用(关于时间点参见附录1)。

[0655] EQ-5D-5L调查问卷是由EuroQol Group开发的,其是为临床和经济评估提供效用的标准化量度。它使用描述性系统和视觉模拟量表(VAS)。描述性系统具有5个维度:活动性、自我护理、日常活动、疼痛/不适以及焦虑/抑郁,并且每个维度具有5个级别:没有问题、轻微问题、中度问题、严重问题和极端问题。

[0656] 要求受访者通过针对5个维度中的每个维度中最适当的陈述对框进行标记来指示他们的健康状况。所述5个维度的数字可合并为5位数字中,从而描述受访者的健康状态。将由EQ-5D-5L描述性系统定义的健康状态转换为单个索引值以计算效用。VAS在20-cm垂直VAS上描绘受访者的自评健康,其中端点标记为“您能够想象的最佳健康”和“您能够想象的最差健康”。

[0657] 欧洲癌症研究和治疗组织(EORTC)生活质量调查问卷(QLQ)是用于评估参与国际临床试验的癌症患者的健康相关的生活质量的综合系统。EORTC使用模块化方法进行QoL评估,包括待施用的核心调查问卷(EORTC QLQ-C30),必要时还具有对肿瘤部位、治疗方式或QoL维度具有特异性的模块(例如,胃癌特异性模块是QLQ-ST022)。

[0658] 患者提供五个功能量表(身体、角色、情绪、社交和认知)、三个症状量表(疲劳、恶心和呕吐以及疼痛)和总体健康状况/QoL量表以及六个单个项目(呼吸困难、失眠、食欲不

振、便秘、腹泻和经济困难)的答案。

[0659] 1.10 ECOG行为状态

[0660] 将在附录1中概述的时间点评估所有患者的ECOG行为状态。ECOG行为状态是用于评估患者疾病如何进展、评估疾病如何影响患者日常生活能力以及确定适当治疗和预后的量表。ECOG量表在附录4中示出。

[0661] 1.11 药代动力学参数

[0662] 将如药代动力学、免疫原性和药效动力学血液样品采集的研究流程图(附录3)中所概述,从每名患者获取用于确定血清抗FGFR2-IIIb浓度的血液样品。

[0663] 2. 研究实施

[0664] 2.1 患者评估的概述

[0665] 详细患者评估的时间表在附录1中示出。安全性实验室评估的列表在附录2中示出。用于PK、PD和免疫原性数据的采样和处理的说明提供于附录3的流程图中。

[0666] 2.2 通过随访进行的研究评估和程序

[0667] 2.2.1 预筛选期(仅第2部分-研究前)

[0668] 在任何研究特定的程序之前,必须收集签署的书面知情同意书(预筛选ICF)。

[0669] • FGFR2b表达的前瞻性IHC分析和证明FGFR2扩增的基于血液的测定(参见上文)。

[0670] 2.2.2 筛选期(第-14天至第0天)

[0671] 在任何研究特定的程序之前,必须收集签署的书面知情同意书。完全同意参与研究的患者将在施用抗FGFR2-IIIb的首次输注之前14天(2周)内进行筛选评估。将进行以下程序:

[0672] • 审查/确认资格标准

[0673] • 医疗史和病史,包括用药史

[0674] • 从档案文件或新获得的材料中收集肿瘤组织(为招募到第1部分和第2部分中所需)

[0675] • 人口统计和基线特征

[0676] • 全面身体检查,包括体重和身高

[0677] • ECOG行为状态评价

[0678] • 生命体征(血压、脉搏、呼吸和体温[°C])

[0679] • 在记录前休息5分钟后的12导联ECG

[0680] • 全面眼科检查

[0681] • 安全性血液测试(参见附录2。)

[0682] • 对于有生育潜能的女性,血清妊娠测试(β -人绒毛膜促性腺激素[β -HCG]), ≤ 72 小时前

[0683] • 尿液分析(包括针对蛋白质、葡萄糖、血液、pH和酮的试纸)

[0684] • 在开始治疗前的14天内进行肿瘤评估,并且包括临床检查和适当的成像技术,并根据需要进行其他评估(MRI、射线照相、PET和超声)

[0685] • 仅针对第2部分患者的随机化

[0686] • 对于随机化到第2部分中的达30名患者:在给药前至少24小时在原发性或转移性肿瘤部位的新鲜组织活检。对于在招募前12周内获得活检的患者,该样品可满足新的治

疗前活检的要求,前提是足够的样品可用于PD分析(单个石蜡包埋块或大约10个载玻片)。

[0687] • 基于血液的活检(ctDNA)样品收集如附录3中所概述。

[0688] • FOLFOX施用(对于第1部分,患者可能在研究招募之前已经开始了mFOLFOX6化学疗法,并且必须是至少2个周期的mFOLFOX6化学疗法的候选者才有资格。对于第2部分,要求患者在随机化之前已经完成了2个周期的mFOLFOX6化学疗法)。

[0689] • AE报告(如果适用)

[0690] 2.2.3治疗期

[0691] 2.2.3.1第1周期,第1天

[0692] 将进行以下程序:

[0693] • 审查/确认资格标准

[0694] • 更新医疗史、疾病史和用药史,以捕获相对于筛选的任何变化

[0695] • 有限的身体检查,包括体重和口腔检查

[0696] • 患者报告的结果(EQ-5D-5L和EORTC QLQ-C30)

[0697] • 给药前和从开始抗FGFR2-IIIb输注起0.5、1、2和4小时的生命体征(血压、脉搏、呼吸和体温[°C])

[0698] • 安全性血液测试,其中在研究药物施用前72小时内获得结果以确认资格(参见附录2。)

[0699] • 对于有生育潜能的女性,血清妊娠测试(β -HCG),在给药前 ≤ 72 小时

[0700] • 尿液分析(包括针对蛋白质、葡萄糖、血液、pH和酮的试纸)

[0701] • 如附录3中概述的用于PK、免疫原性测试、FCGR、ctDNA和探索性生物标志物分析的血液采样。

[0702] • 基于血液的活检(ctDNA)样品收集:在第1部分中,将在第1周期第1天给药之前收集基于血液的活检(ctDNA)样品,以进行回顾性分析。在该时间点不需要来自第2部分患者的样品。

[0703] • 在仅第1部分中,将在第1周期第1天给药之前从所有可能取样的患者收集头皮或眉毛毛囊样品(如果有的话,大约10个)。

[0704] • AE报告

[0705] • 伴随药物的审查

[0706] 研究药物施用:

[0707] • 在30分钟内通过IV输注施用的抗FGFR2-IIIb

[0708] • 在休息30分钟后施用的mFOLFOX6化学疗法

[0709] 2.2.3.2第1周期,第2天

[0710] 将进行以下程序:

[0711] • 给药前和从开始抗FGFR2-IIIb输注起0.5、1和2小时测量的生命体征(血压、脉搏、呼吸和体温[°C])

[0712] • 将如附录3中所概述收集用于PK和探索性生物标志物分析的血液样品。

[0713] • mFOLFOX6施用继续

[0714] • AE报告

[0715] • 伴随药物的审查

- [0716] 2.2.3.3第1周期,第3天
- [0717] 将进行以下程序:
- [0718] • 给药前和从开始抗FGFR2-IIIb输注起0.5、1和2小时测量的生命体征(血压、脉搏、呼吸和体温[°C])
- [0719] • 如附录3中概述的用于PK分析的血液采样
- [0720] • mFOLFOX6施用继续
- [0721] • AE报告
- [0722] • 伴随药物的审查
- [0723] 2.2.3.4第1周期,第8天
- [0724] 将进行以下程序:
- [0725] • 有限的身体检查,包括体重和口腔检查
- [0726] • 给药前和从开始抗FGFR2-IIIb输注起0.5、1和2小时测量的生命体征(血压、脉搏、呼吸和体温[°C])
- [0727] • 安全性血液测试,其中在研究药物施用前72小时内获得结果(参见附录2。)
- [0728] • 如附录3中概述的用于PK分析的血液采样
- [0729] • AE报告
- [0730] • 伴随药物的审查
- [0731] 2.2.3.5第2周期第1天
- [0732] 将进行以下程序:
- [0733] • 有限的身体检查,包括体重和口腔检查
- [0734] • 给药前和从开始抗FGFR2-IIIb输注起0.5、1和2小时测量的生命体征(血压、脉搏、呼吸和体温[°C])
- [0735] • 安全性血液测试,其中在研究药物施用前72小时内获得结果(参见附录2)
- [0736] • 如附录3中概述的用于PK、免疫原性测试和探索性生物标志物分析的血液样品。
- [0737] • AE报告
- [0738] • 伴随药物的审查
- [0739] 研究药物施用:
- [0740] • 在30分钟内通过IV输注施用的抗FGFR2-IIIb
- [0741] • 在休息30分钟后施用的mFOLFOX6化学疗法
- [0742] 2.2.3.6第3周期第1天和后续奇数周期的第1天
- [0743] 在DLT期结束后,患者可继续接受抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的组合,在14天周期中每2周施用直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或直到患者符合任何其他方案规定的退出标准。不存在抗FGFR2-IIIb的剂量的最大数量。超过DLT期的mFOLFOX6方案的继续施用将根据地区护理标准。
- [0744] 将进行以下程序:
- [0745] • 有限的身体检查,包括体重和口腔检查
- [0746] • ECOG行为状态评价
- [0747] • 患者报告的结果(EQ-5D-5L和EORTC QLQ-C30)
- [0748] • 给药前和从开始抗FGFR2-IIIb输注起0.5、1和2小时进行的生命体征(血压、脉

搏、呼吸和体温[°C])

[0749] • 全面眼科检查

[0750] • 对于随机化以接受抗FGFR2-IIIb和FOLF0X 6的第1部分中的患者和第2部分中的患者无OCT的裂隙灯检查;在第2周期第1天后每6周(在第3周期第15天、第5周期第1天和第6周期第15天之前),且然后在第6周期第15天后每12周。如果患者具有任何持续性角膜发现,则每6-8周继续。

[0751] • 安全性血液测试,其中在研究药物施用前72小时内获得结果(参见附录2)

[0752] • 对于有生育潜能的女性,尿妊娠测试,在给药前≤72小时

[0753] • 尿液分析(包括针对蛋白质、葡萄糖、血液、pH和酮的试纸)

[0754] • 在第3周期第1天的7天内进行肿瘤评估,并且包括临床检查和适当的成像技术,并根据需要进行其他评估(MRI、射线照相、PET和超声)

[0755] • 在可行的情况下,对于随机化到第2部分中的仅最多30名患者,必须在第3周期第1天之前的7天内(以及在给药前至少24小时)进行原发性肿瘤或转移性肿瘤部位的新鲜活检。

[0756] • 如附录3中概述的用于PK、免疫原性测试、基于血液的活检(ctDNA)和探索性生物标志物分析的血液采样。

[0757] • 对于仅第2部分,将在治疗前收集基于血液的活检(ctDNA)样品

[0758] • 头皮或眉毛毛囊样品(如果有的话,大约10个)

[0759] • AE报告

[0760] • 伴随药物的审查

[0761] 研究药物施用:

[0762] • 在每个周期的第1天在30分钟内通过IV输注施用的抗FGFR2-IIIb

[0763] • 在休息30分钟后,在每个周期的第1天给予抗FGFR2-IIIb后施用的mFOLF0X6化学疗法。

[0764] 2.2.3.7第4周期第1天和后续偶数周期的第1天

[0765] 将进行以下程序:

[0766] • 有限的身体检查,包括体重和口腔检查

[0767] • 患者报告的结果(EQ-5D-5L和EORTC QLQ-C30)

[0768] • 给药前和从开始抗FGFR2-IIIb输注起0.5、1和2小时测量的生命体征(血压、脉搏、呼吸和体温[°C])

[0769] • 对于随机化至接受抗FGFR2-IIIb和FOLF0X 6的第1部分中的患者和第2部分中的患者无OCT的裂隙灯检查;在第2周期第1天后每6周(在第3周期第15天、第5周期第1天和第6周期第15天之前),且然后在第6周期第15天后每12周。如果患者具有任何持续性角膜发现,则每6-8周继续。

[0770] • 安全性血液测试,其中在研究药物施用前72小时内获得结果(参见附录2)

[0771] • 在第4周期第1天开始前的7天内进行肿瘤评估,并且包括临床检查和适当的成像技术,并根据需要进行其他评估(MRI、射线照相、PET和超声)

[0772] • 对于仅第2部分,将在治疗前收集基于血液的活检(ctDNA)样品

[0773] • 对于第1部分,在给药抗FGFR2-IIIb之前≤4小时以及在用于后续周期的抗

FGFR2-IIIb输注结束后的15分钟(± 10 分钟)时用于PK的血液样品。对于第2部分,在抗FGFR2-IIIb给药之前 ≤ 4 小时以及在抗FGFR2-IIIb输注结束后15分钟(± 10 分钟)待收集的PK样品(仅对于随机化到抗FGFR2-IIIb和mFOLF0X6组中的患者)AE报告

[0774] • AE报告

[0775] • 伴随药物的审查

[0776] 研究药物施用:

[0777] • 在每个周期的第1天在30分钟内通过IV输注施用的抗FGFR2-IIIb

[0778] • 在休息30分钟后,在每个周期的第1天给予抗FGFR2-IIIb后施用的mFOLF0X6化学疗法

[0779] 2.2.4治疗结束随访或提前终止

[0780] 在最后一次研究治疗施用后大约28(± 3)天,或者在患者过早中止研究的情况下,患者将返回研究中心。将在研究结束随访时进行以下评估:

[0781] • 有限的身体检查,包括口腔检查

[0782] • ECOG行为状态评价

[0783] • 生命体征(休息5分钟后的坐姿、血压、呼吸和体温[$^{\circ}\text{C}$])

[0784] • 休息5分钟后的12导联ECG

[0785] • 全面眼科检查

[0786] • 安全性血液测试(参见附录2)

[0787] • 对于有生育潜能的女性,尿妊娠测试

[0788] • 尿液分析(包括针对蛋白质、葡萄糖、血液、pH和酮的试纸)

[0789] • 肿瘤扫描,如果最后一次扫描是在EOT随访之前 < 6 周内进行或者如果先前确定了肿瘤的进展,则可省略

[0790] • 用于免疫原性测试的血液样品

[0791] • 对于仅第2部分,将收集基于血液的活检(ctDNA)样品

[0792] • 头皮或眉毛毛囊样品(如果有的话,大约10个)

[0793] • 对于第1部分中的所有患者和第2部分中的所有接受抗FGFR2-IIIb的患者,用于PK的血液样品

[0794] • 用于生物标志物评估的血液样品

[0795] • AE报告

[0796] • 伴随药物的审查

[0797] 注意:在因除了进展或撤回同意以外的原因中止研究治疗后,肿瘤评估将继续直到患者开始另外的抗癌疗法或进展为止。

[0798] 2.2.5长期随访

[0799] • 第1部分和第2部分中的患者将在EOT随访后大约每3个月 ± 28 天通过门诊随访或通过电话针对存活进行长期随访,直到最后一名患者被招募到研究中后达24个月或直到死亡、丧失随访、撤回同意或由发起人终止研究(以先发生者为准)。

[0800] • 在随访期过程中,如果患者进行抗癌治疗,则这应记录在案。

[0801] • 在随访期的前6个月期间,发生的任何怀孕都应向发起人报告。

[0802] • 患者应随访直至死亡、丧失随访、撤回同意或由发起人终止研究。

[0803] • 如果研究者认为与研究药物存在因果关系,则在EOT随访后发生的严重AE应由研究者报告给发起人。

[0804] 3.统计方法

[0805] 在数据库锁定之前,将最终确定单独的统计分析计划(SAP),从而为下文概述的分析提供详细的方法。与计划的分析的任何偏差都将在最终的综合研究报告中进行描述和论证。

[0806] 3.1研究患者

[0807] 3.1.1患者的处置

[0808] 将呈现进入和完成研究每个阶段(例如,筛选、第1周期以及随后的周期,如果给出)的患者的数量和百分比。退出的原因也将进行汇总。

[0809] 3.1.2方案偏差

[0810] 将提供根据偏差类型分的具有主要方案偏差的患者的数量和百分比的总结。偏差将在数据库锁定之前在SAP中定义。

[0811] 3.1.3分析群体

[0812] 为所述研究定义了以下分析群体:

[0813] • 安全性群体-所有接受至少一个剂量的抗FGFR2-IIIb的任何部分的患者。

[0814] • 可评价DLT的群体-接受了至少2个剂量的抗FGFR2-IIIb并完成第1周期的治疗或在第1周期经历DLT的招募到研究的第1部分中的所有患者。

[0815] • 可评价PK的群体-接受至少一个剂量的抗FGFR2-IIIb并已进行足够的PK评估以确定PK概况的所有患者。是否足够将视情况而定,并且将在分析血液样品之前进行评估。

[0816] • 意向治疗(ITT)群体-所有招募的患者

[0817] • 可评价功效的群体-所有符合资格标准、接受至少1个剂量的抗FGFR2-IIIb且接受至少1次基线后疾病评估的患者

[0818] 3.2一般性考虑

[0819] 针对该研究计划的总招募人数是达大约372名患者。根据标准3+3设计,至多大约12名可评估任何DLT的患者将被招募到第1部分中。

[0820] 对于第2部分,将通过招募达大约360名患有FGFR2b选择的胃癌的患者(所述患者1:1随机化以接受抗FGFR2-IIIb与mFOLF0X6的组合或安慰剂与mFOLF0X6的组合)来检查功效和耐受性。符合资格的患者将根据地理区域(美国和欧盟对比亚洲对比世界其他地区)、先前治疗状态(从头对比辅助/新辅助)以及可测量的疾病状态(可测量对比不可测量)进行分层。

[0821] 检验效能和样品数量

[0822] 本研究旨在为PFS的初步分析提供足够的检验效能。

[0823] 基于接受安慰剂和mFOLF0X6的患者的6个月的mPFS,在累积24个月和随访6个月后,与安慰剂和mFOLF0X6相比,对于抗FGFR2-IIIb和mFOLF0X6的组合,目标为96次PFS事件的大约156名患者(随机化1:1)需要展示mPFS的0.5的危险比(HR)与90%的检验效能(双侧 $\alpha=0.05$)。

[0824] 假定PFS呈指数分布,这对应于从6个月至12个月中值PFS的增加。在当前设计中,将产生PFS的统计显著性的最小观察到的效应是从6至9个月的50%提高(HR=0.67)。

[0825] 该研究还可对OS的初步分析提供检验效能。

[0826] 基于接受安慰剂和mFOLFOX6的患者的10个月的mOS,所述研究的招募将继续至目标为249次死亡事件的达大约360名患者,以在最后一位患者招募后在累积36个月和随访10个月后与安慰剂和mFOLFOX6相比,对于抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6的组合展示mOS的0.7的HR与在0.05的总体I型误差水平下80%的检验效能。在OS的中期和最终分析时,将使用组顺序方法来分配基于O'Brien-Fleming边界的I型错误率和基于带有参数-4的Gamma族列的II型错误率。

[0827] 假定OS呈指数分布,这对应于从10个月至14.3个月中值OS增加43%。在当前设计中,在最终分析时将产生OS的统计显著性的最小观察到的效应是从10至12.8个月的28%提高(HR=0.78)。

[0828] 使用EAST® (V6.4) 估计检验效能和样品数量。

[0829] 3.3人口统计学、基线特征和伴随药物

[0830] 人口统计数据、病史、伴随疾病和伴随药物将按群组 and 总体进行汇总。为了确定是否符合研究实施的标准,将提供相应的表格和列表。这些将包括对不符合资格标准的患者的描述、对方案违规的评估、研究药物责任制以及可能影响研究的总体实施的其他数据。

[0831] 将针对安全性群体总结基线特征。在开始治疗之前死亡或退出或未完成所需的安全性观察的患者将分别进行描述和评价。

[0832] 3.4治疗依从性

[0833] 将按群组总结治疗施用,包括剂量施用、剂量修改或延迟、累积剂量、平均剂量、输注次数和治疗持续时间。

[0834] 3.5功效分析

[0835] 在第1部分中,所有分析都将是描述性的,并将在适当的情况下按剂量组和总体情况呈现。描述性统计数据将包括观察结果的数量、平均值、标准偏差、中值、范围和四分位数间距(对于连续变量),以及分类变量的数量和百分比;适当时将呈现95%置信区间。

[0836] 3.5.1主要功效分析

[0837] 在第2部分中,主要功效分析是比较用抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的组合或安慰剂和mFOLFOX6治疗的患者的PFS。

[0838] 主要终点PFS被定义为基于研究者评估(根据RECIST v.1.1)从随机化直到放射学确认的进展性疾病日期或由于任何原因导致的死亡的时间(以先到者为准)。次要功效终点包括OS和ORR。

[0839] 将存在对PFS的中期分析和初步分析,并且两者均是基于事件的分析。将在招募的患者中观察到48次事件(对于PFS的主要分析,目标96次PFS事件中的50%)后在中期分析时进行对PFS的仅无效测试,以排除与安慰剂和mFOLFOX6相比,抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6的组合的HR>0.806。据估计,所述中期分析将从招募的第1名患者开始大约20个月进行。

[0840] PFS的主要分析将在前156名招募的患者中观察到至少96次PFS事件时进行并将使用意向治疗(ITT)群体进行。

[0841] 主要分析将包括如由研究者根据RECIST v.1.1确定的影像学进展事件和死亡。

[0842] PFS的主要分析将使用分层的对数秩双侧检验与0.05的显著性水平进行。分层因子将与交互式语音和Web响应系统(IXRS)中记录的用于分层随机化时间表的分层因子相

同。

[0843] 如果分层对数秩检验的p值是统计上显著的(<0.05 双侧)且 $HR < 1$,则将拒绝PFS无差异的无效假设,并且将推断与接受安慰剂和mFOLF0X6的组相比,在接受抗FGFR2-IIIb与mFOLF0X6的组中PFS是在统计学上延长的。

[0844] 每个治疗组的中值PFS以及相关的95%置信区间将使用卡普兰-迈耶方法进行估计。危险比($HR = \lambda_{\text{抗FGFR2-IIIb+mFOLF0X6}} / \lambda_{\text{mFOLF0X6}}$)将使用治疗组的Cox回归模型作为唯一的主要作用并通过与用于对数秩检验相同的分层因子进行分层来进行估计。还将呈现未分层的HR。当主要终点PFS在统计上显著时,将进行对次要终点OS的分析,并且将以0.05的水平对OS的正式假设进行分层检验。通过以0.05的水平使用这种固定顺序测试程序,测试主要和次要端点的I型错误率将在强烈控制中。

[0845] 3.5.2次要功效分析

[0846] 当主要终点PFS在统计上显著时,将进行对包括OS和ORR的次要终点的分析,并且将以0.05的水平对OS和ORR的正式假设进行分层检验。将首先测试OS并且如果是显著的,则接下来将测试ORR。通过以0.05的水平使用这种固定顺序测试程序,测试主要和次要端点的I型错误率将在控制中。

[0847] 如果用于PFS的测试是统计上显著的,则将存在计划的OS的中期和最终分析。OS的中期分析将在对PFS的初步分析时进行。如果要对OS进行分析,则将对ITT群体进行中期时(即,当观察到至少96次PFS事件时)和结束时(即,当观察到249例死亡时)的OS分析。

[0848] OS的假设检验将使用分层的对数秩双侧检验以0.05的显著性水平进行。在OS的中期和最终分析时,将使用组顺序方法来分配基于O'Brien-Fleming边界的I型错误率和基于带有参数-4的Gamma族列的II型错误率。分层因子将与IXRS中记录的用于分层随机化时间表的分层因子相同。

[0849] 每个治疗组的中值OS以及相关的95%置信区间将使用卡普兰-迈耶方法进行估计。将使用治疗组的Cox回归模型作为唯一的主要作用并通过与用于对数秩检验相同的分层因子进行分层来估计HR。还将呈现未分层的HR。

[0850] 如由研究者根据RECIST v.1.1所定义,ORR被定义为具有部分或完全响应的患者的比例。ORR的主要分析将在患有基线可测量疾病的患者中进行。在ORR的分析中,没有任何基线后充分肿瘤评估的患者将被视为无响应者。ORR的正式假设检验将使用分层的科克伦-曼特尔-亨塞尔(Cochran-Mantel-Haenszel)检验进行。分层因子将与IXRS中记录的用于分层随机化时间表的分层因子相同。

[0851] 3.5.3探索性功效分析

[0852] 探索性功效终点包括响应患者中的响应持续时间、1年OS率以及QoL相对于基线的变化,如对于所有招募的患者通过EQ-5D-5L和EORTC QLQ-C30所测量。

[0853] 对于具有客观响应的患者,响应的持续时间被定义为从客观响应的首次影像学记录至通过RECIST 1.1确定的疾病进展或因任何原因死亡的时间。治疗组将使用卡普兰-迈耶方法估计响应的中值持续时间及其相关的95% CI。治疗组之间的差异将使用分层对数秩检验、使用与用于随机化的相同分层进行分析。

[0854] 将使用卡普兰-迈耶方法在总存活期的分析期间估计1年OS率(其被定义为存活1年的患者的比例)。比例的变化将使用Greenwood的公式进行估计。两个治疗组之间1年存活

的差异的总体比较将使用z统计量(其中 $t=1$ 年)进行计算。

[0855] 对于通过EQ-5D-5L和EORTC QLQ-C30测量的QoL相对于基线的变化,将在每次基线后评估和治疗结束时提供相对于基线变化的总结统计数据。如果适用,将使用重复测量分析方法来分析治疗组之间的差异。

[0856] 设盲独立审查委员会(BIRC)

[0857] 将建立BIRC以评估研究者的评估与BIRC的评估之间的一致性。预先规定的审核计划将包括在设想章程(imagine charter)中,而患者的百分比、成像子集的鉴定、审核所有图像的标准以及本地审查与审核PFS结果之间的比较将进行详细描述。

[0858] 3.6安全性分析

[0859] 安全性分析将包括在整个研究期间接受任何研究药物(抗FGFR2-IIIb与mFOLFOX6的组合或安慰剂和mFOLFOX6)的所有患者,并提供任何治疗后安全性信息。所有AE都将使用监管活动医学词典(MedDRA)进行编码。研究者将使用CTCAE v 4.03对AE的严重程度进行分类。

[0860] 治疗突现的不良事件(TEAE)被定义为发病日期在研究药物的第一剂量日期时或之后的任何事件,或在治疗前存在且在治疗后恶化的任何事件。将仅在汇总表中列出发病日期在最后一个剂量日期+30天之前的TEAE。将按系统器官类别、优选的术语、与研究药物的关系以及每个治疗组的严重性来总结经历AE的患者的数量和百分比。将为经历SAE(包括死亡)或经历与从研究早期退出或中止研究药物相关的AE的那些患者提供按患者计的列表。临床实验室数据将通过实验室测试的类型进行汇总。对于每次临床实验室测量,将呈现在研究药物施用后经历异常(即超出参考范围)和/或临床上显著异常的患者的数量和百分比。对于每次临床实验室测量,将提供基线和所有后续治疗后预定随访的描述性统计。还将提供从基线至治疗后随访的变化。生命体征的描述性统计数据也将以类似方式提供。此外,CTCAE等级从基线(在适用时)和根据高/低标记(在未定义CTCAE等级的情况下)的变化将由治疗组呈现。未计划安全性终点的正式比较。

[0861] 3.7药代动力学分析

[0862] PK参数将使用非房室分析进行估计,尽管在适当情况下也可采用房室分析。单独和平均(\pm SD)血清抗FGFR2-IIIb浓度-时间数据将制成表格并按剂量水平绘图。抗FGFR2-IIIb PK参数将使用非房室分析(NCA)方法与静脉内输注输入从血清研究药物浓度-时间数据中估计。可考虑其他方法。估计的单独和平均(\pm SD)PK参数将制成表格并按剂量水平总结。针对血清抗FGFR2-IIIb浓度-时间数据和估计的PK参数可报告其他描述性统计数据。在数据允许的情况下,将评价剂量比例、研究药物累积和达到稳态。

[0863] 将评估免疫原性对抗FGFR2-IIIb暴露的影响。

[0864] 3.8中期分析

[0865] 将存在PFS的中期分析,此时将在前156名招募的患者中观察到48次事件(对于PFS的主要分析,目标96次PFS事件的50%)之后仅进行对PFS的无效测试,以排除与安慰剂和mFOLFOX6相比,对于抗FGFR2-IIIb和mFOLFOX6的组合PFS中 $HR>0.806$ 。此外,如果对PFS的测试是统计上显著的,则将存在对计划的OS的中期分析。OS的中期分析将在对PFS的初步分析时进行。如果要对OS进行分析,则将对ITT群体进行中期时的OS分析,并通过实施Lan-DeMets O'Brien-Fleming α 消耗函数(取决于分析时的信息(死亡事件)的分数来确定中期

分析中的I型错误率。

[0866] 此外,将由发起人和CRO的医学监查员定期审查安全性数据。在剂量递增阶段期间,医学监查员和研究者将在剂量递增或递减之前审查来自每个剂量组的安全性数据。来自所有周期的AE数据将在可用时呈现给医学监查员。

[0867] 3.9计划的分析中的变化

[0868] 如果方案中计划的统计分析文本与最终SAP之间存在差异,则将不会发布方案修订并且将以SAP为准。

[0869] 参考文献

[0870] Andre F,Ranson M,Dean E,Varga A, Van der Noll R, Stockman P, et al. Results of a phase I study of AZD4547, an inhibitor of fibroblast growth factor receptor (FGFR), in patients with advanced solid tumors. Proc AACR abstract, 2013:LB-145.

[0871] Brown A, Courtney C, King L, Groom S, Graziano M. Cartilage dysplasia and tissue mineralization in the rat following administration of a FGF receptor tyrosine kinase inhibitor. Toxicol Pathol, 2005;33:449-455.

[0872] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008(358):36-46.

[0873] Dienstmann R, Bahleda R, Adamo B et al. First-in-human study of JNJ-42756493, a potent pan fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor in patients with advanced solid tumors. Proc AACR 2014:5446(abstract).

[0874] Fuchs C, Tomasek J, Yong C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2014;383:31-39.

[0875] Garg A, Quartino A, Li J, Jin J, Wada DR, Li H, Cortés J, McNally V, Ross G, Visich J, Lum B. Population pharmacokinetic and covariate analysis of pertuzumab, a HER2-targeted monoclonal antibody, and evaluation of a fixed, non-weight-based dose in patients with a variety of solid tumors. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2014 Oct 1;74(4):819-29.

[0876] Gemo AT, Deshpande AM, Palencia S, Bellovin DI, Brennan TJ et al. anti-FGFR2-IIIb: A therapeutic antibody for treating patients with gastric cancers bearing FGFR2 amplification. Proc AACR 2014:CT325(abstract).

[0877] Han K, Peyret T, Marchand M, Quartino A, Gosselin NH, Girish S, Allison DE, Jin J. Population pharmacokinetics of bevacizumab in cancer patients with external validation. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2016 Aug 1;78(2):341-51.

[0878] Hecht J, Bang Y, Qin S, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma:

- TRIO-013/LOGiC-a randomized phase III trial.J Clin Oncol 2015;34(5):443-451.
- [0879] Inoue M,Tsugane.Epidemiology of gastric cancer in Japan.Postgrad Med J.2005;81(957):419-424.
- [0880] Li J,Qin S,Xu J,et al.2016.Randomized,double-blind,placebo-controlled phase III trial of Apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.J Clin Oncol 2016;34(14):1448-1454.
- [0881] Miki,T,Bottaro,DP,Fleming,TP et al.Determination of ligand-binding specificity by alternative splicing:Two distinct growth factor receptors encoded by a single gene.Proc.Natl.Acad.Sci.USA,1992;89:246-250.
- [0882] National Cancer Institute.SEER Stat Fact Sheets:Esophageal Cancer 2015.Available from <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>.Accessed February 25,2016.
- [0883] Naylor GM,Gotoda T,Dixon M,et al.Why does Japan have a high incidence of gastric cancer?Comparison of gastritis between UK and Japanese patients.Gut.2006;55(11):1545-1552.
- [0884] Neugut AI,Hayek H,Howe G.Epidemiology of gastric cancer.Semin Oncol 1996;23:281-91.
- [0885] Sequist LV,Cassier P,Varga A,et al.Phase I study of BGJ398,a selective pan FGFR inhibitor in genetically preselected advanced solid tumors.Proc AACR 2014:CT326(abstract).
- [0886] Shinkawa T,Nakamura k,Yamane N,Shoji-Hosaka E,Kanda Y et al.The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity.JBC,2003;278:3466-3473.
- [0887] Takahashi T,Saikawa Y,Kitagawa Y.Gastric cancer:current status of diagnosis and treatment.Cancers 2013;5(1):48-63.
- [0888] Thuss-Patience,P.,A.Kretzschmar,D.Bichev,et al.Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer-A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie(AIO).Eur J Cancer 2011;47:2306-2314.
- [0889] Turner N,Grose R.Fibroblast growth factor signaling:from development to cancer.Nature,2010;10:116-129.
- [0890] Ueda S,Hironaka S,Yasui H,et al.Randomized phase III study of irinotecan(CPT-11)versus weekly paclitaxel(wPTX)for advanced gastric cancer (AGC)refractory to combination chemotherapy(CT)of fluoropyrimidine plus platinum(FP):WJOG4007 trial,J Clin Oncol(Meeting Abstracts).2012,vol.3
- [0891] Waddell T,Verheij M,Allum W,Cunningham D,Cervantes A,Arnold D.Gastric

cancer:ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up.Annals of Oncology.2013Oct 1;24(suppl 6):vi57-63.

[0892] Wu,Y-M,Su,F,Kalyana-Sundaram S,Identification of Targetable FGFR Fusions in Diverse Cancers.Cancer Discovery,2013;3:636-647.

缩略和定义列表

缩写	定义
ADCC	抗体依赖性细胞介导的细胞毒性
AE	不良事件
AIDS	获得性免疫缺陷综合征
ALT	丙氨酸转氨酶
ANC	绝对嗜中性粒细胞计数
AST	天冬氨酸转氨酶
AUC	血清浓度-时间曲线下面积
AUC _τ	在时间 τ 时的 AUC
β-hCG	β-人绒毛膜促性腺激素
CHO	中国仓鼠卵巢
CI	置信区间
CL	清除率
C _{max}	最大血清浓度
CNS	中枢神经系统
CRC	群组审查委员会
CRO	合同研究组织机构
[0893] CT	计算机断层摄影术
CTCAE	不良事件的通用术语标准
ctDNA	循环肿瘤 DNA
C _{谷值}	谷值血清浓度
C _{谷值 ss}	在稳态下的谷值浓度
DLT	剂量限制性毒性
DMC	数据监测委员会
DOR	响应持续时间
DPD	二嘧啶脱氢酶
EAP	依托泊苷/多柔比星/顺铂
ECF	表柔比星/顺铂/5-FU
ECG	心电图
ECOG	东部肿瘤协作组
eCRF	电子病例报告表
ELF	依托泊苷/甲酰四氢叶酸/5-FU
ELISA	酶联免疫吸附测定
EORTC	欧洲癌症研究和治疗组织
EOT	治疗结束
eSAE	电子 SAE 报告

缩写	定义
5-FU	5-氟尿嘧啶
FAM	5-FU、3 多柔比星和丝裂霉素 C
FAMTX	5-FU/多柔比星[亚德里亚霉素]/甲氨蝶呤)
FGF	成纤维细胞生长因子
FGFR	成纤维细胞生长因子受体
FISH	荧光原位杂交
FP	5-FU/顺铂
FRS2	FGF 受体底物-2
GC	胃癌
GCP	良好药品临床试验规范
G-CSF	粒细胞集落刺激因子
GEJ	胃食管结合部
GI	胃肠
GLP	GLP 优良实验室规范
HFc-G1	人 IgG1
HIV	人免疫缺陷病毒
HNSTD	最高非严重毒性剂量
HR	危险比率
IB	研究者手册
ICF	知情同意书
ICH	国际协调会议
ID	鉴定
IEC	独立伦理委员会
IHC	免疫组织化学
IND	研究用新药物
INR	国际归一化比率
IP	研究产品
IRB	机构审查委员
IRC	独立审查委员会
ITT	意向治疗
IV	静脉内
IXRS	交互式语音和 Web 响应系统
LLOQ	定量下限
LV	(除去)
mFOLFOX6	改良的 FOLFOX (输注 5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸和奥沙利铂)
mOS	中值 OS

[0894]

缩写	定义
MRI	磁共振成像
MTD	最大耐受剂量
MTX	(除去)
NCA	非房室分析
NCI	美国国家癌症研究所
OCT	眼部相干断层摄影术
ORR	客观响应率
OS	总存活期
PD	药效动力学
PET	正电子发射断层摄影术
PFS	无进展存活期
PK	药代动力学
PRO	患者报告的结果
[0895] Q2W	每周两次
QLQ	生活质量量表
QOL	生活质量
RD	推荐的剂量
RECIST	实体瘤的响应评价标准
RPE	视网膜色素上皮
SAE	严重不良事件
SAP	统计分析计划
SD	标准偏差
t1/2	终末半衰期
TEAE	治疗突现的不良事件
TKI	酪氨酸激酶抑制剂
TS	胸苷酸合酶
ULN	正常上限
VAS	视觉模拟量表

[0896]

表 6:使用非房室分析进行的在第一剂量后招募在抗 FGFR2-IIIB 抗体-001 第 1 部分中的患者的抗 FGFR2-IIIB 抗体药代动力学参数估值(平均值±SD)

研究部分	剂量 (mg/kg)	研究中患者的#	C _{max 1} (µg/mL)	C _{max 1} /剂量 (µg/mL/mg)	C _{谷值 1} (µg/mL)	AUC _{最后} (天*µg/mL)	AUC _{最后} /剂量 (天*µg/mL)/mg)	t _{1/2} (天)
1A	0.3	3	7.96±1.15	0.278±0.0511	NC	28.4±9.36	0.976±0.265	2.97±0.510
	1	4	22.2±6.13	0.248±0.0876	3.57±1.07 ^a	115±36.2	1.29±0.515	6.01±0.646
	3	3	71.5±18.2	0.312±0.0654	12.8±2.96	355±82.5	1.55±0.290	8.36±0.816
	6	3	136±17.2	0.287±0.0279	19.2±3.36	672±83.5	1.43±0.237	6.70±0.831
	10	3	287±7.23	0.410±0.0321	43.5±23.4	1316±340	1.86±0.412	7.80±2.44
1B	15	3	393±185	0.385±0.149	56.4±31.6	1711±310	1.70±0.146	6.08 ^b
	3	1	52.5	0.49	9.22	ND	ND	ND
	6	1	77	0.232	21.6	529	1.59	11.7
	10	6 ^c	163±43.5	0.299±0.0669	35.3±14.5	885±191	1.65±0.406	6.97±3.01 ^d

注释: C_{max 1}=第一剂量后观察到的最大血清浓度; C_{max 1}/剂量=通过施用的剂量归一化的 C_{max 1}; C_{谷值 1}=在第一剂量间隔结束时观察到的血清浓度; AUC_{最后}=从给药时间至第一剂量后的最后可量化浓度的观察到的浓度-时间曲线下面积; AUC_{最后}/剂量=通过施用的剂量归一化的 AUC_{最后}; 并且 t_{1/2}=终末半衰期。

NC = 不能报告为 C_{谷值 1} 低于 LLOQ 的 3 名患者中的 2 名的汇总统计数据; ND = 无法准确确定的 PK 参数。^an=3。无法报告来自 1 名患者的数据, 因为所述患者终止而无来自研究的 CID15 时的数据; ^bn=2。期末期的特征是 3 名患者中 1 名少于一个半衰期。因此, 根据数据分析计划的规定, 所述患者的数据排除在半衰期的总结统计中; ^c所述

[0897]

研究中的 6 名患者中有 1 名接受了部分剂量并且参数从总结统计中省略；并且 $n=3$ 。终末期的特征是 5 名患者中 2 名少于一个半衰期。因此，根据数据分析计划的规定，将这些患者排除在半衰期的总结统计以外。

附录 1： 评估时间表-剂量递增安全性导入(第 1 部分)和剂量扩展(第 2 部分)

	预筛选 (仅第 2 部分)	筛选	研究治疗： 第 1 和第 2 周期				研究治疗： 第 3 周期、第 4 周期和后续周期				随访	
			第 1 周 第 1 期第 1 天	第 1 周 第 2 期第 2 天	第 1 周 第 3 期第 3 天	第 1 周 第 8 期第 8 天	第 2 周 第 1 期第 1 天	第 3 周 第 1 期第 1 天	第 4 周 第 1 期第 1 天	其他	EOT ^d	存活 ^e
程序 ^a			第 1 周 第 1 期第 1 天	第 1 周 第 2 期第 2 天	第 1 周 第 3 期第 3 天	第 1 周 第 8 期第 8 天	第 2 周 第 1 期第 1 天	第 3 周 第 1 期第 1 天	≤第 4 周			
预筛选知情同意书 ^f	X											
FGFR2b 表达的 IHC 分析	X											
用于基于血液的活检 (ctDNA)测定的样品	X ^g		X ^h					X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	
知情同意书 ⁱ		X										
审查/确认证格标准		X	X									
医疗史/肿瘤学史和用药史		X	X									
肿瘤组织收集 ^j		X										

[0898]

	预筛选 (仅第 2 部分)	筛选	研究治疗: 第 1 和第 2 周期				研究治疗: 第 3 周期、第 4 周期和后续周期				随访	
			第 1 周 期第 1 天	第 1 周 期第 2 天	第 1 周 期第 3 天	第 1 周 期第 8 天	第 2 周 期第 1 天	第 3 周 期第 1 天	第 4 周 期第 1 天	其 他	EOT ^d	存 活 ^e
			程 序 ^a									
人口统计学/基线特征		X										
身体检查 ^{k,l}		X	X				X	X		X		X
ECOG 行为状态		X								X ^m		X
患者 报 告 的 结 果 (EQ-5D-5L 和 EORTC QLQ-C30) ⁿ			X							X ^k	X ^k	
生命体征 ^o		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 导联 ECG ^p		X									X ^q	X
全面眼科检查 ^r		X								X ^o		X ^q
裂隙灯检查 ^s										X ^s	X ^s	X
临床安全性实验室取样 ^t		X	X				X	X	X	X	X	X
妊娠测试 ^u		X	X						X	X		X
尿液分析 ^v		X	X							X		X ^q

[0899]

	预筛选 (仅第 2 部分)	筛选	研究治疗: 第 1 和第 2 周期				研究治疗: 第 3 周期、第 4 周期和后续周期				随访	
			第 1 周 期第 1 天	第 1 周 期第 2 天	第 1 周 期第 3 天	第 1 周 期第 8 天	第 2 周 期第 1 天	第 3 周 期第 1 天	第 4 周 期第 1 天	其他	EOT ^d	存活 ^e
程序 ^a	不适用	第-14 天至 第 0 天	第 1 周	第 1 周	第 1 周	第 2 周	第 3 周	≤ 第 4 周				
		第 0 周	第 1 周	第 1 周	第 1 周	第 2 周	第 3 周	X ^x	X ^x	X ^x	X ^y	
影像学/肿瘤扫描 ^w		X										
随机化 ^z		X										
存活评估												X
新鲜组织活检 ^{aa}		X						X ^{aa}		X ^{aa}		
免疫原性采样 ^{bb}			X				X ^{bb}	X ^{bb}			X	
FCGR 多态性的收集 ^{cc}			X									
毛囊样品 ^{dd}			X								X	
PK 样品			X ^{ee}	X ^{ee}	X ^{ee}	X ^{ee}	X ^{ee}	X ^{ee}	X ^{ee}		X ^{ee}	
生物标志物评估采样			X ^{ff}	X ^{ff}			X ^{ff}	X ^{ff}			X ^{ff}	
开放标签抗 FGFR2-IIIb 抗体施用			X ^{gg}				X ^{gg}	X ^{gg}	X ^{gg}			
FOLFOX 施用		X ^{hh}	X ⁱⁱ	X ⁱⁱ	X ⁱⁱ		X	X	X			

[0900]

	预筛选 (仅第2部分)	筛选	研究治疗: 第1和第2周期				研究治疗: 第3周期、第4周期和后续周期				随访	
			第1周 期第1天	第1周 期第2天	第1周 期第3天	第1周 期第8天	第2周 期第1天	第3周 期第1天	第4周 期第1天	其他	EOT ^d	存活 ^e
程序 ^a	不适用	第-14天至第0天	第1周	第1周	第1周	第2周	第3周	≤第4周				
		第0周	第1周	第1周	第1周	第2周	第3周	X ^{jj}	X ^{jj}	X ^{jj}		
			X ^{jj}									
		X	X					—X				
设盲抗FGFR2-IIIb抗体/ 安慰剂施用												
不良事件 ^{kk}												
伴随药物												X

- a除非另有说明，否则程序应在计划的时间点的±72小时内完成，并与研究治疗施用日期同步。
- b除非另有说明，否则从第3周期开始的后续奇数周期。
- c除非另有说明，否则从第4周期开始的后续偶数周期。
- d在最后一次研究治疗施用后28(±3)天应进行治疗结束(EOT)评估
- e第1部分和第2部分中的患者将在EOT随访后大约每3个月±28天通过门诊随访或通过电话针对存活进行长期随访，直到最后一名患者被招募到研究中后达24个月或直到死亡、丧失随访、撤回同意或由发起人终止研究(以先发生者为准)。
- f预筛选 ICF

[0901] g在仅第2部分的预筛选时用于基于血液的活检(ctDNA)测定的样品。脚注h中描述了另外基于血液的活检(ctDNA)样品。

[0902] h用于基于血液的活检(ctDNA)测定的样品:第1部分:在研究药物的第一剂量(第1

个周期第1天)之前,将收集用于基于血液的活检(ctDNA)测定的样品,并针对FGFR2扩增进行回顾性分析。第2部分:用于ctDNA评估的血液样品将针对FGFR2扩增进行前瞻性分析。此外,将从第一个剂量开始每6周纵向采集基于血液的活检(ctDNA)测定持续24周,且然后之后大约每12周,并且针对FGFR2扩增进行回顾性分析。还将在EOT随访时采集所有第2部分患者的样品。

[0903] i在任何研究特定的程序之前,必须收集签署的书面知情同意书。必须签署最新的IRB/EC批准的ICF。

[0904] j第1部分和第2部分中来自存档或新获得的材料(如果有/可行)的肿瘤组织。关于样品处理说明,参见实验室手册。

[0905] k全面身体检查和身高将仅在筛选时测量。此后应进行有限的身体检查,包括口咽检查。

[0906] l在第1周期后,仅在体重从第1周期第1天变化>10%时,才在每次输注随访时重新计算IP剂量。

[0907] m ECOG行为状态将在第3周期第1天和每个其他后续周期(奇数周期)的第1天进行评估直到EOT随访。

[0908] n EQ-5D-5L和EORTC QLQ-C30将在第1周期第1天、第4周期第1天、第7周期第1天、第10周期第1天、第13周期第1天给药前施用,且然后每12周。

[0909] o生命体征(血压、脉搏、呼吸和温度)应在第1周期第1天在以下时间点进行测量:给药前以及从第1部分中的抗FGFR2-IIIb抗体输注或第2部分中的设盲IP输注开始起0.5、1、2和4小时。在随后的给药日中,在给药前以及从第1部分中的抗FGFR2-IIIb抗体输注或第2部分中的设盲IP输注开始起0.5、1和2小时。

[0910] p在记录前让患者休息5分钟。

[0911] q如果在任何时间临床上有指示。

[0912] r全面眼科检查(仅在筛选时、第3周期第1天之前以及EOT随访时进行)包括眼底镜检查 and 裂隙灯检查、眼部相干断层扫描(OCT)、视敏度、荧光素染色评分表的完成、眼压的确定以及眼部/视觉症状的审查。如果患者报告视敏度或视觉症状的变化,则将在任何时候重复进行全面眼科检查。

[0913] s对于随机化至接受抗FGFR2-IIIb抗体和FOLFOLX 6的第1部分中的患者和第2部分中的患者无OCT的裂隙灯检查;在第2周期第1天后每6周(在第3周期第15天、第5周期第1天和第6周期第15天之前),且然后在第6周期第15天后每12周。如果患者具有任何持续性角膜发现,则每6-8周继续。

[0914] t血液测试(由当地实验室评价)在附录2中列出。必须在C1D1研究药物施用的72小时内获得血液学和血液化学测试结果,以确认资格。在给药日,必须在给药前72小时内获得血液学和血液化学结果。需要在基线、第1周期至第4周期以及临床上指示的任何时间(例如,进行抗凝治疗的患者需要严密监测)获得凝血样品。

[0915] u血清 β -hCG(由当地实验室评价)仅在第1周期第1天之前 \square 72小时和EOT时对具有生育潜能的女性进行。在奇数周期(每隔一个周期)的给药日,必须在给药前72小时内获得尿妊娠结果。

[0916] v包括针对蛋白质、葡萄糖、血液、pH和酮的试纸。如果试纸发现异常,则将进行显

微镜评价以评估异常发现。

[0917] w肿瘤评估应包括临床检查和适当的成像技术(优选根据RECIST具有适当切片厚度的CT扫描);如果需要,可进行其他评估(MRI、射线照片、PET和超声)。在整个临床研究中,应使用与用于检测基线处的病变相同的方法来追踪相同的病变。筛选肿瘤扫描必须在第1天的治疗开始的2周内进行。

[0918] x肿瘤扫描将在筛选时(在第1部分和第2部分中的第1周期第1天的2周内)以及在第4周期第1天、第7周期第1天、第10周期第1天、第13周期第1天开始前的7天内进行,且然后大约每12周进行。如果注意到初始CR或PR,则必须在4-6周后进行确认性扫描。在因除了进展或撤回同意以外的原因中止研究治疗后,肿瘤评估将继续直到患者开始另外的抗癌疗法或进展为止。

[0919] y如果最后一次扫描是在EOT随访之前<6周内进行或者如果先前确定了肿瘤的进展,则可省略该扫描。

[0920] z仅对于第2部分

[0921] aa在可行的情况下,对于随机化到第2部分中的仅最多30名患者,必须在筛选时[给药前至少24小时]和第3周期第1天之前的7天内治疗中[以及在给药前至少24小时]进行原发性肿瘤或转移性肿瘤部位的新鲜活检。对于在招募前12周内获得活检的患者,该样品可满足新的治疗前活检的要求,前提是足够的样品可用于PD分析(单个石蜡包埋块或大约10个载玻片)。在与发起人协商后,已记录响应的患者可在肿瘤评估后28(\pm 7)天内接受另一次活检,和/或具有进展的患者可在EOT随访时接受另一次活检。响应后和进展后活检是任选的。

[0922] bb针对抗-抗FGFR2-IIIb抗体抗体的血液样品。关于收集时间,参见附录3。

[0923] cc FCGR多态性测试样品。关于收集时间,参见附录3。

[0924] dd在仅第1部分中,头皮或眉毛毛囊样品(如果有的话,大约10个)将从所有可能采样的患者第1周期第1天、第3周期第1天和第5周期第1天给药之前以及在EOT随访时采集。

[0925] ee用于PK分析的血液样品。关于收集时间,参见附录3。

[0926] ff用于探索性生物标志物分析的血液样品(第1部分和第2部分)。关于收集时间,参见附录3。

[0927] gg开放标签抗FGFR2-IIIb抗体将仅施用至第1部分中招募的患者。

[0928] hh对于第1部分,患者可能在研究招募之前已经开始了mFOLFOX6化学疗法,并且必须是至少2个周期的mFOLFOX6化学疗法的候选者才有资格。对于第2部分,要求患者在随机化之前已经完成了2个周期的mFOLFOX6化学疗法。

[0929] ii FOLFOX作为46小时连续输注施用。

[0930] jj设盲IP(抗FGFR2-IIIb抗体/安慰剂)将仅施用至随机化到第2部分中的患者。

[0931] kk在签署ICF进行筛选后,AE收集开始。在首次研究中输注之前报告的事件将被视为治疗前事件,并在eCRF的病史页面上报告,除非它们直接与研究相关的程序相关。不良事件报告将继续直到EOT随访完成或直到最后一个剂量的研究药物后28天。

[0932] 附录2:实验室评价

[0933] 以下实验室参数将根据评估时间表确定:

[0934]

血液学： 具有以下差别的全血细胞(CBC): 白细胞(WBC) 血小板 ANC 血红蛋白 嗜中性粒细胞(%) 血细胞比容 嗜酸性粒细胞(%) 红细胞(RBC) 嗜碱性粒细胞(%) RBC 指数： 淋巴细胞(%) 平均红细胞容积(MCV) 单核细胞(%) 平均红细胞血红蛋白(MCH) 平均红细胞血红蛋白浓度 (MCHC)	
尿液分析： 试纸(外观、颜色、pH、比重、酮、蛋白质、葡萄糖、胆红素、亚硝酸盐、尿胆素原和隐血) 如果试纸对血液或蛋白质呈阳性(2+或更高)，则进行显微镜检查。	
临床化学： 白蛋白 球蛋白 碱性磷酸酶 葡萄糖 ALT (SGPT) 乳酸脱氢酶(LDH) AST (SGOT) 磷酸盐 血液尿素氮(BUN) 钾 钙 钠 氯化物 总胆红素 二氧化碳(CO ₂ [碳酸氢盐]) 总胆固醇 肌酐 总蛋白 直接胆红素 尿酸	

[0935] 附录3:第2部分的药代动力学、免疫原性和药效动力学血液样品采集的研究流程图

[0936]

研究周期	研究日	时间点	样品类型
第 1 周期	第 1 天(第一剂量)	输注前≥ 4 小时	抗 FGFR2-IIIb 抗体 PK (血清)
			ADA(血清)
			毛囊(如果有的话)
			基于血液的生物标志物(任选的；全血)
			FCGR 多态性(任选的；全血)

[0937]

研究周期	研究日	时间点	样品类型
			基于血液的活检(ctDNA)
		输注结束后 5 分钟	抗 FGFR2-IIIb 抗体 PK (血清)
		输注结束后 1 小时(±5 分钟)	抗 FGFR2-IIIb 抗体 PK (血清)
		输注结束后 4 小时(±5 分钟)	抗 FGFR2-IIIb 抗体 PK (血清)
	第 8 天	输注后 168 小时(±2 天)	抗 FGFR2-IIIb 抗体 PK (血清)
	第 15 天(第二剂量)	输注前≥4 小时	抗 FGFR2-IIIb 抗体 PK (血清)
		输注结束后 5 分钟	抗 FGFR2-IIIb 抗体 PK (血清)
第 2 周期至第 5 周期	第 1 天(第一剂量)	输注前≥4 小时	抗 FGFR2-IIIb 抗体 PK (血清)
			ADA(血清)
			仅在第 2 周期和第 3 周期时的毛囊(如果有的话)
			仅在第 4 周期时基于血液的生物标志物(任选的; 全血)
	第 15 天(第二剂量)	输注结束后 5 分钟	抗 FGFR2-IIIb 抗体 PK (血清)
		输注前≥4 小时	仅在第 2 周期和第 5 周期时基于血液的生物标志物(任选的; 全血)
第 7 周期和后续周期	第 1 天(第一剂量)	输注前≥4 小时	仅在奇数周期时的抗 FGFR2-IIIb 抗体 PK (血清)
			仅在奇数周期时的 ADA (血清)
			在第 7 周期以及然后此后每 12 周的基于血液的生物标志物(任选的; 全血)
		输注结束后 5 分钟	仅在奇数周期时的抗 FGFR2-IIIb 抗体 PK (血清)
治疗结束随访	随访日期	在随访期间	抗 FGFR2-IIIb 抗体 PK (血清)
			ADA(血清)
			毛囊(如果有的话)
			基于血液的生物标志物(任选

[0938]

研究周期	研究日	时间点	样品类型
			的; 全血)

[0939] 附录4:ECOG行为状态

等级	行为状态标准
0	完全活动, 能够不受限制地继续所有疾病前活动
1	限制身体剧烈的活动, 但能走动并能够进行轻松久坐性质的工作(轻松家务、办公室工作)。
[0940] 2	能走动且能够全部自理, 但不能进行任何工作活动。达且约超过 50%的清醒时间。
3	只能进行有限的自理, 局限于床或座椅超过 50%的清醒时间。
4	完全丧失能力。不能进行任何自理。完全局限于床或座椅。

[0941] 实施例2:在先前未经治疗的晚期胃癌和胃食管癌患者中,与改良的FOLF0X6相比,与改良的FOLF0X6组合的抗FGFR2-IIIb抗体的1期/3期研究

[0942] 方案概要

[0943] 该研究是本文实施例1中描述的研究的变型,并且是用于评价抗FGFR2-IIIb抗体与mFOLF0X6的组合的安全性、耐受性、功效、PK和PD的多中心研究。所述研究将包括患有GI肿瘤(非FGFR2选择的)的患者中的开放标签1期安全性导入,随后FGFR2选择的GC患者中的随机化、开放标签3期(如通过FGFR2b过表达的前瞻性IHC分析和/或证明FGFR2基因扩增的ctDNA血液测定所确定)。在初始筛选期后,将在2周周期内用mFOLF0X6与抗FGFR2-IIIb抗体的组合或单独mFOLF0X6治疗患者。

[0944] 1期:剂量递增安全性导入

[0945] 1期是抗FGFR2-IIIb抗体与mFOLF0X6的组合的开放标签剂量递增。符合资格的患者将患有任何类型的不可切除的局部晚期或转移性GI癌,并且是接受至少2个剂量的mFOLF0X6化学疗法的候选者。FGFR2状态不是招募的要求。FGFR2状态将通过IHC进行回顾性测试(如果组织可用的话),并且将获得样品用于ctDNA血液测定。

[0946] 1期由抗FGFR2-IIIb抗体与mFOLF0X6的组合的至少2个给药组组成,以确定在3期中待与mFOLF0X6组合施用的抗FGFR2-IIIb抗体的RD。患者可能已经或可能尚未开始或接受过先前mFOLF0X6化学疗法。患者可能已经接受的先前mFOLF0X6剂量的数量没有上限。

[0947] 从用抗FGFR2-IIIb抗体治疗的第一天(第1周期第1天[研究第1天])开始,将对招募的每名患者观察28天(DLT期),以用于安全性评估、PK和剂量限制性毒性的出现。在2周的周期内,将用递增剂量的抗FGFR2-IIIb抗体与标准剂量的mFOLF0X6化疗方案的组合治疗患者群组。

[0948] 抗FGFR2-IIIb抗体施用

[0949] 在每个周期(2周=1个周期)的第1天且在mFOLF0X6化学疗法之前每2周施用抗FGFR2-IIIb抗体IV。仅在第2组中治疗的患者将在第1周期的第8天接受另一剂量的抗FGFR2-IIIb抗体(mFOLF0X6在这一天将不施用)。抗FGFR2-IIIb将经由外周静脉或中心静脉导管作为大约30分钟IV输注施用。用于抗FGFR2-IIIb抗体输注的IV施用试剂盒必须包括0.22- μm 的串联过滤器或0.22- μm 的注射器过滤器。

[0950] mFOLF0X6施用

[0951] 在输注抗FGFR2-IIIb抗体结束后30分钟在每个治疗周期的第1周期第1天(研究第

1天) 还将开始mFOLFOX6化学疗法的施用。mFOLFOX6将如下每2周施用:

[0952] -第1天:奥沙利铂85mg/m²在120分钟内IV输注,

[0953] -第1天:如果使用Y型连接器,则甲酰四氢叶酸400mg/m²在120分钟内IV输注可与奥沙利铂同时施用;如果不使用Y型连接器,则按顺序施用,

[0954] -第1天:在奥沙利铂和甲酰四氢叶酸后即刻,5FU 400mg/m²在大约5分钟内团注,

[0955] -第1天:在5-FU团注后即刻,5-FU 2400mg/m²在46小时内作为连续IV输注

[0956] 在28天DLT期后,基于毒性分析,患者可保持剂量或接受减少剂量的mFOLFOX6或抗FGFR2-IIIb抗体。研究者可根据当地护理标准酌情使用预先用药。

[0957] 1期群组

[0958] 在1期中,待测试的抗FGFR2-IIIb抗体的第一剂量群组是在6mg/kg。预期的剂量水平是:

[0959] -群组1:每2周6mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体;

[0960] -群组2:每两周15mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体;在第8天(仅第1周期)1个剂量的7.5mg/kg;

[0961] -群组3(如果需要):每2周15mg/kg抗FGFR2-IIIb抗体;

[0962] -群组4(如果需要):剂量水平低于群组3,但高于群组1,以实现最佳目标暴露情况下的耐受性。

[0963] 如果6mg/kg下的第一群组清除28天DLT期,则将在滚动6设计中测试在第8天以7.5mg/kg的剂量每2周15mg/kg下的第二剂量群组(仅第1周期)并招募6名患者。剂量递增决定将基于对DLT、总体安全性和耐受性的评估。在每个群组中招募的最后一名患者完成28天DLT期(完成抗FGFR2-IIIb抗体和mFOLFOX6的2个治疗周期)后,将做出剂量递增决定。将由包括发起人和研究者的群组审查委员会(CRC)商定剂量递增决定。如果在群组2中观察到≤2次DLT,则可在滚动6(每2周15mg/kg)设计中评价群组1与群组2之间的剂量水平(群组3)。如果在群组3中观察到≤2次DLT,则可在滚动6设计中评价低于群组3但高于群组1的剂量水平(群组4)。DLT被定义为由研究者认为与抗FGFR2-IIIb抗体相关的以下任何一项。

[0964] • ANC<0.5x10⁹/L>5天持续时间或发热性嗜中性粒细胞减少症(即,ANC<1.0x10⁹/L伴随>38.3℃的单一温度,或发烧≥38℃超过1小时)。根据机构标准允许使用G-CSF

[0965] • 血小板<25x10⁹/L或血小板<50x10⁹/L,伴随需要医疗干预的出血

[0966] • 持续(>3天)<50x10⁹/L血小板

[0967] • 4级贫血(即,威胁生命的后果;指示紧急干预)

[0968] • 在7天内不消退的任何2-3级眼科AE

[0969] • 4级眼科AE

[0970] • AST/ALT≥3x ULN且同时与癌症的肝累及无关的总胆红素≥2x ULN

[0971] • 任何非血液学AE 3级或更高级(除了恶心、呕吐和腹泻)。

[0972] • 在72小时内在支持性护理情况下不消退的3级恶心、呕吐或腹泻

[0973] • 如果它们在72小时内不消退,则根据研究者和发起人协议没有临床显著性的3级实验室值。

[0974] • 4级恶心、呕吐或腹泻

[0975] • 任何4级实验室值

[0976] 以下表7中的以下算法将用于剂量递增决定:

[0977] 表7:用于剂量递增的算法

具有 DLT 的患者的数量	行为
0/3	开放下一个群组
1/3	在同一群组中再招募 3 名患者
≤ 2/3	停止招募。如果群组 1, 则研究将停止。
1/6	开放下一个群组
≤ 2/6	停止在所述水平下的招募。如果在群组 1, 则研究将结束。如果在群组 2 或 3, 则群组 3 或 4 将分别开放并且将招募 6 名患者。

[0979] 用于3期的抗FGFR2-IIIb抗体的RD将由CRC基于对总体安全性、耐受性和PK的评价来确定,并且将不会超过每2周IV施用的15mg/kg,仅在第1周期的第8天为1个剂量的7.5mg/kg。在确定RD时,CRC将考虑在DLT评价期过程中观察到的毒性、在DLT评价期之后观察到的任何毒性以及由于不符合DLT标准的毒性所致的mFOLFOX6或抗FGFR2-IIIb抗体的剂量降低和停药。基于数据的总数,抗FGFR2-IIIb抗体的所选RD将是预期不会导致待施用的mFOLFOX6的剂量强度降低的剂量。因此,RD可能或可能不与鉴定的最大耐受剂量(MTD)相同。例如,如果未达到MTD,或者如果来自1期的后续治疗周期的数据提供关于安全性概况的另外信息,则RD可能是与MTD不同、但不更高的剂量。

[0980] MTD被定义为在DLT期过程中<33%的患者经历DLT(剂量限制性毒性)时的最大剂量。如果在群组1中在3名患者中的1名中观察到DLT,则将在所述剂量水平下招募另外3名患者。剂量递增可继续直到以剂量水平治疗的3至6名患者中的2名经历DLT(剂量水平不超过1期中耐受的最高剂量水平)。下一个较低的剂量然后将被视为MTD。

[0981] 研究设计

[0982] 在开始招募到群组2中(在第8天[仅第1周期]以7.5mg/kg的1个剂量每2周15mg/kg群组)后,将招募6名患者以探讨安全性和功效。1期的总招募人数将是大约9至21名患者。

[0983] 在DLT期过程中由于非DLT或与抗FGFR2-IIIb相关的AE的原因而未接受群组定义的完整数量的抗FGFR2-IIIb抗体剂量和2个全剂量的mFOLFOX6的任何患者将被认为是不可评价的,并且患者将被替换。被替换的患者可根据研究者的判断并在与发起人讨论后继续进行研究。在28天DLT期间内,不应施用另外剂量的抗FGFR2-IIIb抗体或多于2个剂量的mFOLFOX6。在第2周期的第1天抗FGFR2-IIIb抗体和mFOLFOX6的剂量无需同步。例如,如果mFOLFOX6因仅被认为与mFOLFOX6相关而不与抗FGFR2-IIIb抗体相关的AE而延迟,则不管mFOLFOX6给药时间表的延迟,都应按第1周期和第2周期的计划施用抗FGFR2-IIIb抗体。

[0984] 在DLT期完成后,患者可根据研究者的判断继续接受抗FGFR2-IIIb抗体与mFOLFOX6的组合。可每2周(1个周期)施用另外的治疗,直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或直到患者符合任何其他方案规定的退出标准。

[0985] 如果在治疗的前3个周期(42天)期间由于化学疗法相关的毒性而使mFOLFOX6的周期延迟超过2周,则应按时间表(±3天)施用抗FGFR2-IIIb抗体。在前3个周期后,抗FGFR2-IIIb抗体可被延迟最多±7天以与施用的mFOLFOX6同步。不存在抗FGFR2-IIIb抗体或mFOLFOX6的强制性最大剂量数量。超过DLT期的mFOLFOX6方案的继续施用将根据以下时间

表:

- [0986] • mFOLFOX6的起始剂量包括在46小时内 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 的奥沙利铂、 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 的甲酰四氢叶酸钙(亚叶酸)、 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 5-FU的团注剂量和 $2400\text{mg}/\text{m}^2$ 5-FU的连续输注剂量
- [0987] • mFOLFOX6方案将每2周(± 3 天)施用,直到研究者评估的放射学进展(仅3期)、临床疾病进展(仅1期)、不可接受的毒性或患者符合任何其他方案指定的退出标准
- [0988] • 第1天:奥沙利铂 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 在120分钟内IV输注
- [0989] • 第1天:如果使用Y型连接器,则甲酰四氢叶酸 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 在120分钟内IV输注可与奥沙利铂同时施用;如果不使用Y型连接器,则按顺序施用
- [0990] • 第1天:在奥沙利铂和甲酰四氢叶酸后即刻,5FU $400\text{mg}/\text{m}^2$ 在大约5分钟内团注
- [0991] • 第1天:在5-FU团注后即刻,5-FU $2400\text{mg}/\text{m}^2$ 在46小时内作为连续静脉内输注。
- [0992] 对mFOLFOX6正在进行的施用的任何修改都可按照以下指南进行:
- [0993] • 如果体重变化至少10%,则应重新计算剂量。
- [0994] • 建议患者在每次输注期间和之后大约72小时避免暴露于寒冷的天气。
- [0995] • 在开始奥沙利铂之前纠正低钾血症和低镁血症。
- [0996] • 在5-FU后严重腹泻、粘膜炎和骨髓抑制应立即评价二氢嘧啶脱氢酶缺乏症。
- [0997] • 给予甲酰四氢叶酸剂量以获得d,1-外消旋混合物。使用LEVO-甲酰四氢叶酸(1-甲酰四氢叶酸)的一半剂量
- [0998] • 如果在疾病进展之前因任何原因中止奥沙利铂施用,则5-FU/甲酰四氢叶酸治疗可按每2周时间表继续直到疾病进展、不可接受的毒性或研究退出的其他原因。如果中止5-FU/甲酰四氢叶酸治疗,则必须中止奥沙利铂。
- [0999] 以下表8中示出针对mFOLFOX6毒性的某些剂量调整。
- [1000] 表8:mFOLFOX6化学疗法的剂量减少和延迟

[1001]

毒性	等级	奥沙利铂	5-FU/甲酰四氢叶酸
神经毒性	持续性(≤ 1 个周期) 2 级神经毒性	从 85 mg/m ² 下降至 65 mg/m ² *	无变化
	瞬时(> 7 天且 ≥ 14 天) 3 级神经毒性	从 85 mg/m ² 下降至 65 mg/m ² *	无变化
	持久性(> 1 个周期) ≤ 3 级神经毒性或任何 4 级神经毒性	中止	无变化
胃肠	≤ 3 级(在预防后)	保持直到毒性 ≥ 1 级, 从 85 mg/m ² 下降至 65 mg/m ² *	保持直到毒性 ≥ 1 级, 下降 20%*
血液学	≤ 3 级血小板	保持直到血小板 $\leq 75,000$, 然后从 85 mg/m ² 下降至 65 mg/m ² *	降低 20%*
	≤ 3 级嗜中性粒细胞减少症	保持直到 ANC ≤ 1500 , 然后从 85 mg/m ² 下降至 65 mg/m ² *	降低 20%*
皮肤	≤ 3 级手/足综合征	保持直到 5-FU 恢复, 然后无变化	保持直到 ≥ 1 级, 然后下降 20%*
其他	≤ 3 级	保持直到 ≥ 1 级, 然后从 85 mg/m ² 下降至 65 mg/m ² *	保持直到 ≥ 1 级, 然后降低 20%*

毒性	等级	奥沙利铂	5-FU/甲酰四氢叶酸
咽喉感觉迟钝	任何	终止输注, 然后考虑增加输注的持续时间达 6 小时	无变化
肺炎	任何	保持, 调查; 如果确认则永久中止	
[1002] 肝损伤	胆红素 1-2 X ULN	无变化	无变化, 考虑下降 20%*
	胆红素 > 2 - 4 X ULN 和/或 AST/ALT 是 2-4 X ULN	无变化	无变化, 考虑下降 20%
	胆红素 > 4 X ULN 和/或 AST/ALT >4 x ULN	中止	中止
肾损伤 (肌酐清除率)	> 50 mL/min	无变化	无变化
	30 至 < 50 mL/min	无变化, 考虑下降至 65 mg/m ² *	无变化
	< 30 mL/min	中止	将剂量降低 20%*

[1003] *如果剂量减少后毒性恢复到相同等级水平; 则考虑永久中止。注意, 如果永久中止 5-FU, 则应永久中止奥沙利铂和甲酰四氢叶酸。(改编自Cheeseman 2002, Hochster 2008, Teva Parenteral Medicines Inc. 2016, Teva Parenteral Medicines Inc. 2014, Teva Pharmaceuticals USA 2012.)

[1004] 在研究的1期部分中, 如果由于任何原因永久中止抗FGFR2-IIIb抗体, 则患者将在最后一个剂量的抗FGFR2-IIIb抗体后大约28天进行治疗结束 (EOT) 随访。这些患者将不会进行进一步的随访, 并且抗FGFR2-IIIb抗体治疗随访的结束是研究的终点。如果mFOLFOLX6因研究者评估的进展或任何其他方案规定的退出标准以外的任何原因而中止, 则研究者可酌情决定将抗FGFR2-IIIb抗体继续作为单剂疗法。

[1005] 3期随机化开放部分

[1006] 当CRC鉴定了抗FGFR2-IIIb抗体的RD时, 将开始招募到3期中, 所述RD将不会超过在1期中评价且耐受的最高剂量水平。患者可招募到1期或3期中, 但不能同时招募到研究的两个期中。将由发起人决定开放招募的研究的3期部分。

[1007] 招募的资格要求患者具有不可切除的局部晚期或转移性GC,是作为标准一线治疗的mFOLF0X6化学疗法的候选者,并且患有通过集中进行的IHC组织测试和/或ctDNA血液测定确定的为FGFR2阳性的肿瘤。患者必须在提交组织(存档或新鲜)和血液样品用于FGFR2测试之前签署预筛选知情同意书(ICF)。由于接受集中FGFR2测试的结果可能需要大约2周的时间,因此研究者决定可在该中期时期(预筛选期间)允许患者最多接受1个剂量的mFOLF0X6。这1个剂量的化学疗法不是研究的需要,并且不被视为该临床研究的一部分。

[1008] 其肿瘤通过IHC测试为FGFR2b阳性和/或通过ctDNA血液测定测试为FGFR2基因扩增阳性的患者可同意完整研究参与(签署完整研究ICF)并进入筛选期。签署完整研究ICF与招募到研究中之间的时间被视为筛选期(最多21天)。在筛选期过程中,患者将进行方案规定的筛选程序,以确保符合所有资格标准。

[1009] 所述研究的3期部分是随机的、开放标签并且将招募548名FGFR2选择的GC患者,所述患者1:1随机化至接受抗FGFR2-IIIb抗体的RD与mFOLF0X6的组合,对比mFOLF0X6以评价所述组合的功效。患者必须在随机化的3天内接受研究治疗的首次施用。治疗组由以下组成:

[1010] -第1组:每2周施用的抗FGFR2-IIIb抗体与mFOLF0X6的组合,或

[1011] -第2组:每2周施用的mFOLF0X6。

[1012] 由于除疾病进展外的任何原因中止研究治疗的任何组分(mFOLF0X6、mFOLF0X6的组分或抗FGFR2-IIIb抗体)均不要求中止其他组分。例外是由于任何原因中止5-FU,其需要中止奥沙利铂和甲酰四氢叶酸。如上所讨论,可提供mFOLF0X6方案的持续施用。

[1013] 对于治疗的前3个周期,不管mFOLF0X6治疗的延迟,都应按时间表(± 3 天)施用抗FGFR2-IIIb抗体。如果mFOLF0X6延迟,则在抗FGFR2-IIIb抗体的前3个周期后,抗FGFR2-IIIb抗体可延迟至多7天以与mFOLF0X6施用同步。然而,抗FGFR2-IIIb抗体和mFOLF0X6的施用的同步并不是方案要求。如果7天后患者仍不能接受mFOLF0X6,IMP应每2周(± 3 天)作为单一疗法继续。

[1014] 因同意撤回以外的任何原因中止所有研究治疗(抗FGFR2-IIIb抗体和mFOLF0X6的所有组分)的患者将在最后施用的治疗组分(奥沙利铂、甲酰四氢叶酸、5-FU或抗FGFR2-IIIb抗体)的最后剂量后大约28天进行EOT安全性随访。

[1015] 但是,由于除疾病进展或撤回同意以外的原因中止研究治疗(抗FGFR2-IIIb抗体和/或mFOLF0X6)的患者将继续按照方案时间表进行肿瘤评估,直到放射学进展或开始其他抗癌治疗,此时他们将针对存活进行长期随访。

[1016] EOT随访后大约每3个月(± 1 个月),将通过门诊随访、电话或通过使用患者登记簿(符合国家法律和现行数据保护法)来完成针对存活的长期随访,直到最后一名患者被招募到研究中后24个月,或直到死亡、丧失随访、撤回同意或由发起人终止研究(以先发生者为准)。

[1017] 1期和3期的纳入标准

[1018] 招募到研究的1期或3期中的患者必须符合所有以下纳入标准:

[1019] • 不可切除的局部晚期或转移性的疾病

[1020] • 在任何研究特异性评价之前,了解并签署机构审查委员会(IRB)/独立伦理委员会(IEC)批准的知情同意书(ICF)

- [1021] • 研究者认为至少3个月的预期寿命
- [1022] • 东部肿瘤协作组 (ECOG) 行为状态为0至1
- [1023] • 签署ICF时的年龄 ≥ 18 岁
- [1024] • 在第1周期、第1天在治疗前血清 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -hCG) 妊娠试验阴性 ≥ 96 小时 (仅有生育潜能的女性)
- [1025] • 在性活跃的患者 (有生育潜能的女性和男性) 中, 愿意使用2种有效的避孕方法, 其中1种必须是物理屏障方法 (避孕套、隔膜或宫颈/穹窿帽), 直到最后一个剂量的抗FGFR2-IIIb抗体后6个月。其他有效的避孕方式包括:
- [1026] • 在筛选前至少6个月永久绝育 (子宫切除术和/或双侧卵巢切除术, 或双侧输卵管结扎术或输精管切除术)
- [1027] • 有生育潜能的女性在研究前至少90天服用稳定的口服避孕药治疗或宫内节育器或植入装置或戒除性行为作为生活方式
- [1028] • 在第1周期第1天的96小时内通过以下实验室值证实的足够的血液学和生物学功能。
- [1029] 骨髓功能
- [1030] • 绝对嗜中性粒细胞计数 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
- [1031] • 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$
- [1032] • 血红蛋白 $\geq 9g/dL$
- [1033] 肝功能
- [1034] • 天冬氨酸转氨酶 (AST) 和丙氨酸转氨酶 (ALT) $< 3 \times$ 正常上限 (ULN); 如果肝转移, 则 $< 5 \times$ ULN
- [1035] • 胆红素 $< 1.5 \times$ ULN
- [1036] 肾功能
- [1037] • 使用Cockcroft Gault公式计算的肌酐清除率 $\geq 50mL/min$ 。
- [1038] • 服用全剂量抗凝剂的患者必须在招募前服用稳定剂量的华法林持续6周, 并且在针对患者情况的治疗范围内具有国际归一化比率 (INR), 或者服用稳定剂量的低分子量肝素
- [1039] • 可测量或不可测量的疾病
- [1040] • 招募到研究的1期中的患者还必须符合以下纳入标准:
- [1041] • 针对其mFOLF0X6被认为是合适的治疗的经组织学或细胞学证实的GI恶性肿瘤 (例如, GC、结肠直肠癌、胰腺癌)。
- [1042] • 用于通过IHC回顾性地确定FGFR2b过表达的肿瘤组织 (如果有的话)
- [1043] • 患者必须是接受至少2个剂量的mFOLF0X6化学疗法的候选者, 其中剂量如下给予并遵守以上提供的毒性指南:
- [1044] • 在输注抗FGFR2-IIIb抗体结束后30分钟在每个治疗周期的第1周期第1天 (研究第1天) 将开始mFOLF0X6化学疗法的施用/mFOLF0X6如下每2周施用:
- [1045] • 第1天: 奥沙利铂 $85mg/m^2$ 在120分钟内IV输注
- [1046] • 第1天: 如果使用Y型连接器, 则甲酰四氢叶酸 $400mg/m^2$ 在120分钟内IV输注可与奥沙利铂同时施用。如果不可获得Y型连接器, 则按顺序施用。

- [1047] • 第1天:在奥沙利铂和甲酰四氢叶酸后即刻,5FU 400mg/m²在大约5分钟内团注。
- [1048] • 第1天:在5-FU团注后即刻,5-FU 2400mg/m²在46小时内作为连续IV输注。在第一剂量后,根据指南,患者可基于毒性接受剂量减少、延迟或停药。
- [1049] 招募到研究的3期中的患者还必须符合以下纳入标准:
- [1050] • 组织学记录的胃或胃食管结合部(定义为距GEJ近端和远端5cm)腺癌
- [1051] • 在C1D1的28天内对胸部、腹部和骨盆进行射线照相成像(优选计算机断层摄影术(CT),可接受磁共振成像(MRI))
- [1052] • 用于通过集中进行的IHC测试确定的FGFR2b过表达和/或通过集中进行的ctDNA基于血液的测定确定的FGFR2基因扩增的肿瘤组织
- [1053] • 患者必须是mFOLFOX6化学疗法的候选者
- [1054] • 没有针对转移性或不可切除的疾病的先前化学疗法(除了在预筛选期过程中等待FGFR2测试结果的同时施用的最大1个剂量的mFOLFOX6)
- [1055] • 没有先前基于铂的化学疗法(除了如在纳入标准#18中所注释外)
- [1056] • 如果已经接受过先前辅助或新辅助治疗(化学疗法和/或放化疗),则在辅助治疗结束与招募之间必须已经过了超过6个月
- [1057] 1期和3期的排除标准
- [1058] 如果符合任一下标准,则将排除招募到1期或3期中的患者:
- [1059] • 未经治疗或有症状的中枢神经系统(CNS)转移(不需要CNS成像)。患有无症状CNS转移的患者是合格的,条件是他们在临床上稳定至少4周并且不需要干预(如手术、放疗或任何皮质类固醇疗法)来管理与CNS疾病相关的症状
- [1060] • 心脏功能受损或临床上显著的心脏病,包括以下中的任一项:
- [1061] • 在招募前不稳定性心绞痛≤6个月
- [1062] • 在招募前急性心肌梗塞≤6个月
- [1063] • 纽约心脏协会II-IV级充血性心力衰竭
- [1064] • 不受控制的高血压(如定义为尽管进行了最佳医疗管理仍≤160/90)
- [1065] • 需要除β阻滞剂或地高辛以外的抗心律不齐治疗的不受控制的心律失常
- [1066] • 活动性冠状动脉疾病
- [1067] • QTcF≥480
- [1068] • ≥不良事件的通用术语标准(CTCAE)2级的周围感觉神经病变
- [1069] • 在招募前需要系统治疗的活性感染或任何不受控制的感染≤14天
- [1070] • 已知的人免疫缺陷病毒(HIV)或获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关疾病,或已知的活动性或慢性乙型或丙型肝炎感染
- [1071] • 间质性肺病(例如,肺炎或肺纤维化)的病史
- [1072] • 出血素质或凝血障碍的证据或病史
- [1073] • 放射疗法≤招募的28天。患者必须从所有急性放疗相关毒性中恢复。在招募的8周内没有放射性药物(锶、钐)
- [1074] • 使用FGF-FGFR途径的任何选择性抑制剂(例如AZD4547、BGJ398、JNJ-42756493、BAY1179470)的先前治疗
- [1075] • 来自先前系统性治疗的持续副作用>NCI CTCAE 1级(2级脱发除外)

- [1076] • 在招募的28天内或在该临床研究期间参加另一项治疗性临床研究或接受任何研究剂
- [1077] • 可能导致发展角膜溃疡的风险增加的角膜缺损、角膜溃疡、角膜炎、圆锥角膜、角膜移植史或其他已知的角膜异常
- [1078] • 已知对HER2呈阳性(如由3+的阳性IHC测试或2+的IHC伴随阳性FISH所定义)
- [1079] • 在招募前≤28天不允许进行大手术程序。需要局部/硬膜外麻醉的手术必须在招募前至少72小时完成。在所有情况下,患者必须在治疗施用前充分康复并稳定
- [1080] • 怀孕或哺乳的女性(除非患者愿意在研究治疗施用期间中断母乳喂养且然后在研究中止后6个月恢复);有生育潜能的女性在研究期间不得考虑怀孕
- [1081] • 存在与临床研究不相容的任何严重或不稳定的伴随系统性病症(例如,药物滥用、精神障碍或不受控制的并发症,包括动脉血栓形成和有症状的肺栓塞)
- [1082] • 存在可能增加与研究参与相关的风险或可能干扰研究结果的解释并且研究者认为将使患者不适合进入研究的任何其他疾患
- [1083] • 对抗FGFR2-IIIb抗体制剂的组分(包括聚山梨酯)或对含铂药物、5-FU或甲酰四氢叶酸的已知过敏或超敏反应
- [1084] • 先前恶性肿瘤的病史,以下情况除外:
- [1085] • 治愈性治疗的非黑色素瘤皮肤恶性肿瘤
- [1086] • 宫颈原位癌
- [1087] • 治愈性治疗的导管或小叶乳腺原位癌并且目前未接受任何全身性治疗
- [1088] 实体瘤先前治愈性治疗超过5年且无复发迹象。
- [1089] 对这些纳入或排除标准的任何豁免将不被批准。
- [1090] 研究治疗
- [1091] 在1期中,抗FGFR2-IIIb抗体将被提供在无菌小瓶中以用于稀释到静脉(IV)输液袋中供研究站点在施用mFOLFOX6化学疗法之前每2周(±3天)在大约30分钟(±10分钟)内施用。仅在群组2中治疗的患者将在第1周期的第8天接受另1剂量的抗FGFR2-IIIb抗体。从第2周期开始,所有患者将在每个周期的第1天每2周接受抗FGFR2-IIIb抗体,直到研究者评估的影像学或临床疾病进展、不可接受的毒性或患者符合任何其他方案规定的退出标准。用于FP144输注的IV施用套件必须包括0.22μm的串联过滤器或0.22μm的注射器过滤器。
- [1092] 在3期中,将制备抗FGFR2-IIIb抗体,并以与1期中的抗FGFR2-IIIb抗体类似的方式施用。抗FGFR2-IIIb抗体的施用将继续,直到研究者评估的影像学或临床进展、不可接受的毒性或患者符合任何其他方案规定的标准。
- [1093] 将每2周(±7天)由每个站点(如上所述)施用奥沙利铂、5-FU和甲酰四氢叶酸(mFOLFOX6)。
- [1094] 药物代谢动力学评估
- [1095] 将在特定时间点采集血液样品,以分别测量1期和3期中所有招募的患者中抗FGFR2-IIIb抗体的血清水平。
- [1096] PK参数将使用非房室分析进行估计,尽管在适当情况下也可采用房室分析。来自该临床试验的血清浓度-时间数据将与来自其他研究的数据合并,以进行综合群体PK分析和暴露-响应关系评估。

[1097] 免疫原性评估

[1098] 对于1期和3期中的所有招募的患者,将针对抗-(抗FGFR2-IIIb抗体)抗体采集血液样品。免疫原性(其被定义为对抗FGFR2-IIIb抗体的免疫响应)将通过测量针对来自所有患者的抗FGFR2-IIIb抗体的总抗体来评估。免疫原性测试将由筛选、确认和滴定组成。可考虑针对抗FGFR2-IIIb抗体的已确认抗体响应的另外表征。

[1099] 功效评估

[1100] 在3期中,将由研究者根据RECIST v.1.1指南进行肿瘤响应评估。功效措施将包括肿瘤评估,包括临床检查和适当的成像技术,优选根据RECIST v1.1指南以适当切片厚度对胸部、腹部和骨盆进行CT扫描,但MRI可接受。扫描将在筛选窗口期间进行(在第1周期第1天的21天之内)。扫描在作为标准护理的一部分的筛选之前进行,在招募可接受之前不超过28天进行。将从第1周期第1天起每8周(± 7 天)进行扫描。

[1101] 安全性评估

[1102] 安全量度将包括1期和3期两者中的AE、血液学、临床化学、尿液分析、生命体征、体重、伴随药物/程序、ECOG行为状态、有针对性的身体检查、ECG和眼科检查。

[1103] 药效动力学评估

[1104] I期

[1105] PD评估将在特定时间点收集。如果可用的话,将使用IHC回顾性地分析提交用于FGFR2状态评价的肿瘤组织的FGFR2b过表达。在第一剂量的研究治疗之前,将收集提交用于评价FGFR2状态的血液样品,并使用ctDNA血液测定针对FGFR2基因扩增进行回顾性分析。用于FGFR途径的探索性生物标志物分析的血液样品将纵向收集。

[1106] 3期

[1107] 肿瘤组织将被提交以评价FGFR2状态并且将使用IHC针对FGFR2b过表达进行前瞻性分析。血液样品将被提交用于评价FGFR2状态,并将使用ctDNA血液测定针对FGFR2基因扩增进行前瞻性分析。在招募前必须从组织或血液(但不能同时从两者)获得阳性结果。

[1108] 针对该研究计划的总招募人数是大约569名患者。可评价任何剂量限制性毒性的的大约9-21名患者将被招募到1期中。对于3期,将通过招募大约548名FGFR2选择的GC患者(所述患者1:1随机化以接受抗FGFR2-IIIb与mFOLF0X6的组合或单独mFOLF0X6)来评价功效和耐受性。符合资格的患者将按地理区域(美国和欧盟对比日本对比亚洲其他地区[包括中国]对比世界其他地区)、先前治疗状态(从头对比辅助/新辅助)以及在招募前施用单剂量的mFOLF0X6(是或否)进行分层。

[1109] 在1期中,所有分析都将是描述性的,并将在适当的情况下按剂量组和总体情况呈现。描述性统计数据将包括观察结果的数量、平均值、标准偏差、中值、范围和四分位数间距(对于连续变量),以及分类变量的数量和百分比;适当时将呈现95%置信区间。此外,将列出并总结导致剂量减少或剂量中止的TEAE的发生率。在3期中,主要功效分析是比较用抗FGFR2-IIIb抗体与mFOLF0X6的组合治疗的患者与用mFOLF0X6治疗的那些患者之间的OS。

[1110] 主要终点OS被定义为从随机化直到由于任何原因导致的死亡的时间。次要功效终点包括PFS和ORR,而PFS被定义为从随机化直到基于研究者评估(根据RECIST v.1.1)的放射学或临床疾病进展或由于任何原因导致的死亡的日期(以先到者为准)的时间,并且ORR被定义为具有基线可测量疾病和部分或完全响应的患者的比例,如由研究者根据RECIST

v.1.1所确定。

[1111] 这项3期研究旨在评估与单独mFOLFOX6相比,抗FGFR2-IIIb抗体与mFOLFOX6的联合的总存活期(OS)的危险比率(HR)。使用(单侧)假阳性错误率为2.5%的Cox回归分析,374例主要死亡事件可提供80%的检验效能以检测OS的0.75的HR。假定OS呈指数分布,这将大约对应于从10个月至13.3个月中值存活期增加33%。OS的统计显著性将以估计的 $HR = 0.815$ 出现,大约对应于从10个月至12.26个月中值存活期增加22.6%。

[1112] 大约548名患者将在累积44个月期间随机化(1:1),其中进行大约另外24个月的随访以达到目标原发事件数量。

[1113] 将首先测试OS的假设。将存在针对OS的两个中期分析和一个主要分析,并且所有分析都是基于事件的分析。

[1114] 计划针对OS的两个中期分析;第一个在50%的OS事件(大约187个事件)之后,并且第二个在75%的OS事件(大约281个事件)之后。O'Brien-Fleming监测边界将用于保留2.5%的假阳性错误率,其中Lan-DeMets实现方式允许这些中期分析的数量和时间的灵活性。

[1115] OS的主要分析将使用意向治疗(ITT)群体进行,并将使用分层对数秩检验进行。分层因子将与交互式语音和Web响应系统(IXRS)中记录的用于分层随机化计划的分层因子相同。

[1116] 每个治疗组的中值OS以及相关的95%置信区间将使用卡普兰-迈耶方法进行估计。危险比($HR = \lambda_{\text{抗FGFR2-IIIb抗体+mFOLFOX6}} / \lambda_{\text{mFOLFOX6}}$)将使用治疗组的Cox回归模型作为唯一的主要作用并通过与用于分层的对数秩检验相同的分层因子进行分层来进行估计。还将呈现未分层的HR。

[1117] 如果对主要终点OS的分析是统计上显著的,则对次要终点PFS和ORR分析将分层进行。关于对PFS和ORR的影响的正式假设将在0.05水平下进行分层测试。将首先测试PFS并且如果是显著的,则接下来将测试ORR。通过以0.05的水平使用这种守门测试程序,测试主要和次要端点的族系I型误差率将在控制中。

[1118] 如果针对OS的测试是显著的,则然后将基于进行OS分析时观察到的所有PFS事件,使用分层对数秩检验在0.05的水平下测试无进展存活期(PFS)。PFS的主要分析将使用分层对数秩检验(双侧)进行。分层因子将与交互式语音和Web响应系统(IXRS)中记录的用于分层随机化时间表的分层因子相同。

[1119] 每个治疗组的中值PFS以及相关的95%置信区间将使用卡普兰-迈耶方法进行估计。将使用治疗组的Cox回归模型作为唯一的主要作用并通过与用于分层对数秩检验相同的分层因子进行分层来估计HR。还将呈现未分层的HR。将对ITT群体进行PFS分析。

[1120] 如果用于PFS的测试是显著的,则将在具有基线可测量疾病的患者中进行ORR的分析。在ORR的分析中,没有任何基线后充分肿瘤评估的患者将被视为无响应者。ORR的正式假设检验将以0.05的水平使用分层的科克伦-曼特尔-亨塞尔检验(双侧)进行。分层因子将与IXRS中记录的用于分层随机化时间表的分层因子相同。

[1121] 安全性分析:所有AE都将使用监管活动医学词典(MedDRA)进行编码。研究者将使用CTCAE v 4.03对AE的严重程度进行分类。治疗突现的不良事件(TEAE)被定义为发病日期在研究治疗的第一剂量日期时或之后的任何事件,或在治疗前存在且在治疗后恶化的任何

事件。将仅在汇总表中列出发病日期在最后一个剂量日期+28天之前的TEAE。

[1122] 临床实验室数据将按实验室测试的类型进行汇总。对于每次临床实验室测量,将呈现在研究治疗施用后经历异常(即超出参考范围)和/或临床上显著异常的患者的数量和百分比。对于每次临床实验室测量,将提供基线和所有后续治疗后计划随访的描述性统计。还将提供从基线至治疗后随访的变化。生命体征的描述性统计也将以类似方式提供。此外,CTCAE等级从基线(在适用时)和根据高/低标记(在未定义CTCAE等级的情况下)的变化将以类似地方式呈现。

[1123] 将对安全性群体中包括的患者进行I期的安全性分析。DLT的发生率、TEAE的发生率、临床实验室异常(例如,移动表)、生命体征、角膜和视网膜发现以及ECG都将被制成表格并按剂量水平进行汇总。此外,将列出并总结导致剂量减少或剂量中止的TEAE的发生率。

[1124] 3期的安全性分析将包括在整个研究期间接受任何研究治疗(抗FGFR2-IIIb抗体与mFOLF0X6的组合,或mFOLF0X6)的所有患者,并将提供任何治疗后安全性信息。TEAE的发生率、临床实验室异常、生命体征、角膜和视网膜发现以及ECG被制成表格并按治疗组进行汇总。

[1125] 单独和平均(\pm SD)血清抗FGFR2-IIIb单体浓度-时间数据将被制成表格并按剂量水平绘图。在适当和适用时,将PK参数制成表格并按剂量水平进行汇总。将对免疫原性对抗FGFR2-IIIb抗体暴露的影响进行评估、制成表格且在数据允许的情况下按剂量水平进行汇总。综合群体PK分析和暴露-响应关系评估将在单独的报告中呈现。

[1126] 研究群组的示意图提供在图3中。

[1127] 序列表

[1128] 以下表提供本文提及的某些序列的列表。

[1129]

SEQ.I D.NO.	描述	序列
1	成熟人 FGFR2-IIIb	RPSFSLVED TTLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPSDKGNYT CVVENEYGSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKHSGINSS NAEVLALFNV TEADAGEYIC KVSNIIGQAN QSAWLTVLPK QQAPGREKEI TASP DYLEIA IYCIGVFLIA CMVVTVILCR MKNTTKKPDF SSQPAVHKLK KRIPLRRQVT VSAESSSSMN SNTPLVRITT RLSSTADTPM LAGVSEYELP EDPKWEFPRD KLTGKPLGE GCFGQVMAE AVGIDKDKPK EAVTVAVKML KDDATEKDLs DLVSEMEMMK MIGKHKNIIIN LLGACTQDGF LYVIVEYASK GNLREYLRAR RPPGMEYSYD INRVPEEQMT FKDLVSCTYQ LARGMEYLAS QKCIHRDLAA RNVLV TENNV MKIADFGLAR DINNIDYYKK TTNGRLPVKW MAPEALFDRV YTHQSDVWSF GVLMWEIFTL GGSPYPGIPV EELFKLLKEG HRMDKPANCT NELYMMMRDC WHAVPSQRPT FKQLVEDLDR ILTLTTNEEY LDLSQPLEQY SPSYPDTRSS CSSGDDSVFS PDPMPYEPCL PQYPHINGSV KT

[1130]

2	抗 FGFR2b 重链; Asn297 呈 粗体且加 下划线	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT TYNVHWVRQA PGQGLEWIGS IYPDNGDTSY NQNFKGRATI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGD FAYWGQGTLV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTCPCCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KENWYVDGVE VHNAKTKPRE EQY N STYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
3	抗 FGFR2b 轻链	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQGVV NDVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASYRYTGVPV RFGSGSGSTD FTFTISLQP EDIATYYCQQ HSTTPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEK
4	抗 FGFR2b 重链可变 区	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT TYNVHWVRQA PGQGLEWIGS IYPDNGDTSY NQNFKGRATI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGD FAYWGQGTLV TVSS
5	抗 FGFR2b 轻链可变 区	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQGVV NDVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASYRYTGVPV RFGSGSGSTD FTFTISLQP EDIATYYCQQ HSTTPYTFGQ GTKLEIK
6	抗 FGFR2b 重链(HC) HVR1	TYNVH
7	抗 FGFR2b HC HVR2	SIYPDNGDTS YNQNFKG
8	抗 FGFR2b HC HVR3	GDFAY
9	抗 FGFR2b 轻链(LC) HVR1	KASQGVSNDA
10	抗 FGFR2b LC HVR2	SASYRYT
11	抗 FGFR2b LC HVR3	QQHSTTPYT

[1131]

12	抗 FGFR2b N297Q 重 链；N297Q 点突变呈 粗体且加 下划线	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT TYNVHWVRQA PGQGLEWIGS IYPDNGDTSY NQNFKGRATI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGD FAYWGQ GTLV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTCPCCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYQ STYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TTPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
13	成熟人 FGFR2-IIIc	RPSFSLVED TTLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPSDKGNYT CVVENEYGSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKEIT ASPDYLEIAI YCIGVFLIAC MVVTVILCRM KNTTKKPDFS SQPAVHKLTk RIPLRRQVTV SAESSSSMNS NTPLVRITTR LSSTADTPML AGVSEYELPE DPKWEFPRDK LTLGKPLGEG CFGQVMAEA VGIDKDKPKE AVTVAVKMLK DDATEKDLSL LVSEMEMMKM IGKHKNIIINL LGACTQDGPL YVIVEYASKG NLREYLRARR PPGMEYSYDI NRVPEEQMTF KDLVSCTYQL ARGMEYLASQ KCIHRDLAAR NVLVTENNVM KIADFGGLARD INNIDYYKKT TNGRLPVKWM APEALFDRVY THQSDVWSFG VLMWEIFTLG GSPYPGIPVE ELFKLLKEGH RMDKPANCTN ELYMMMRDCW HAVPSQRPTF KQLVEDLDRI LTLTNNEEYL DLSQPLEQYS PSYPDTRSSC SSGDDSVFSP DPMPYEPCLP QYPHINGSVK T

[1132]

14	FGFR2 ECD	RPSFSLVED TTLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCCLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCF AGGNPMPTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPSDKGNYT CVVENEYGSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNNT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKEIT ASPDYLE
15	抗 FGFR2 Gal-FR22 重链可变 区	QVQLKQSGPG LVQPSQSLSI TCTVSGFSLT SFGVHWVRQS PGKGLEWLGV IWSGGSTDYN ADFRSRLSIS KDNSKSQIFF KMNSLQPDDT IAYCANFYYG YDDYVMDYWG QGTSVTVSS
16	抗 FGFR2 Gal-FR22 重链 CDR1	SFGVH
17	抗 FGFR2 Gal-FR22 重链 CDR2	VIWSGGSTDYNADFRS
18	抗 FGFR2 Gal-FR22 重链 CDR3	FYYGYDDYVMDY
19	抗 FGFR2 Gal-FR22 轻链可变 区	DIQMTQSPSS LSASLGGRVT ITCKASQDIK NYIAWYQHQP GKSPRLLIHY TSTLQPGVPS RFSGSGSGRD YFSISNLEP EDIATYYCLQ YDDDLYMFGG GTKLDIK
20	抗 FGFR2 Gal-FR22 轻链 CDR1	KASQDIKNYIA
21	抗 FGFR2 Gal-FR22 轻链 CDR2	YTSTLQP
22	抗 FGFR2 Gal-FR22 轻链 CDR3	LQYDDL YM

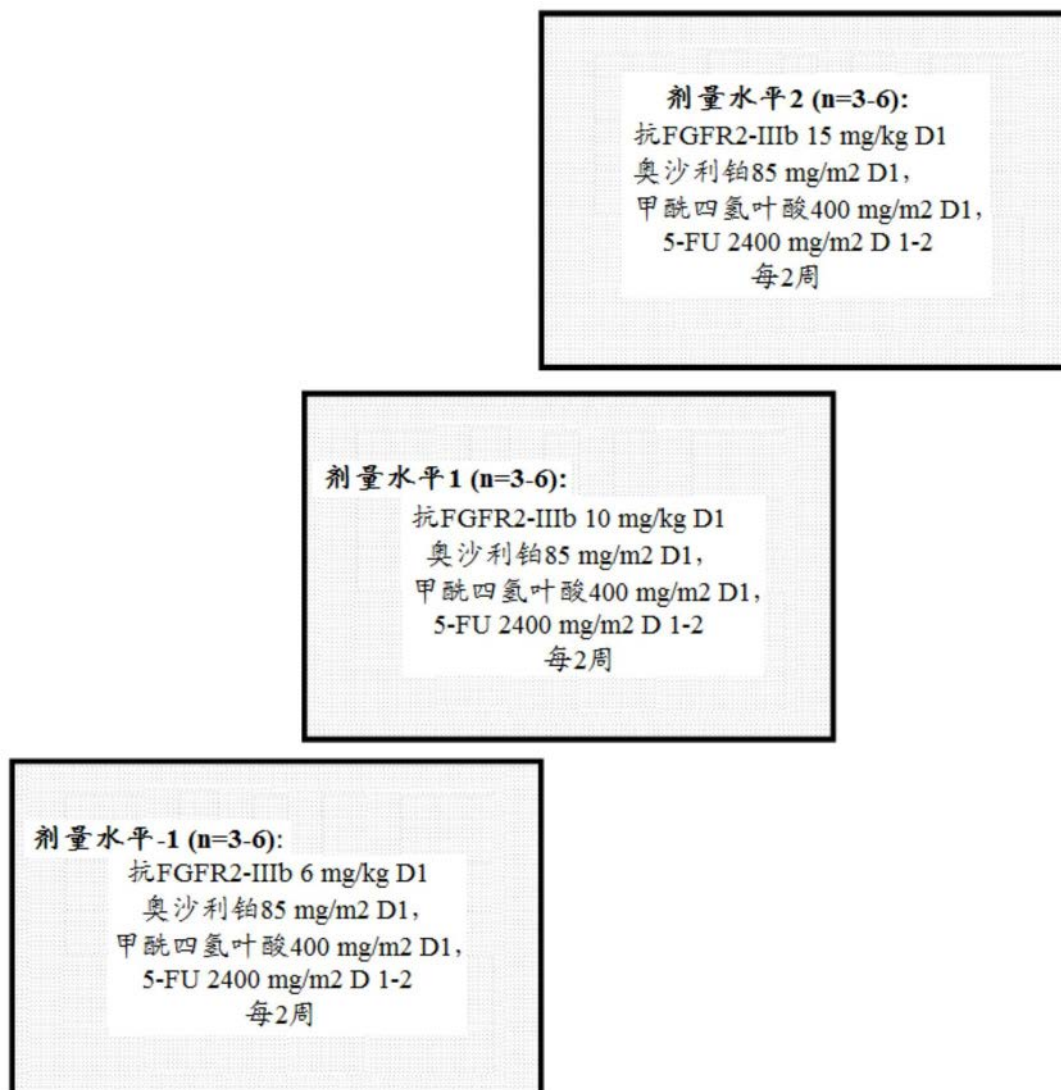


图1

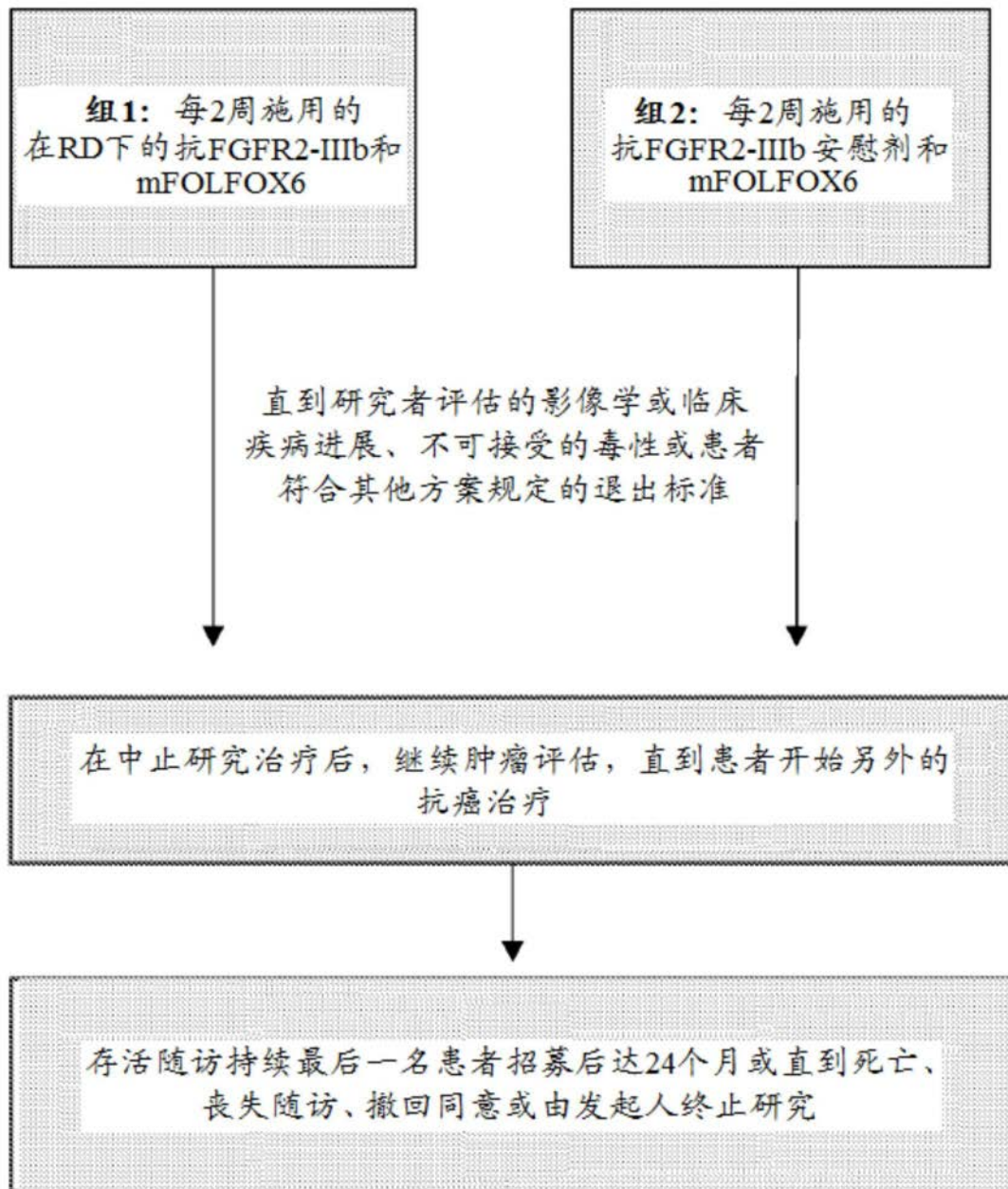


图2

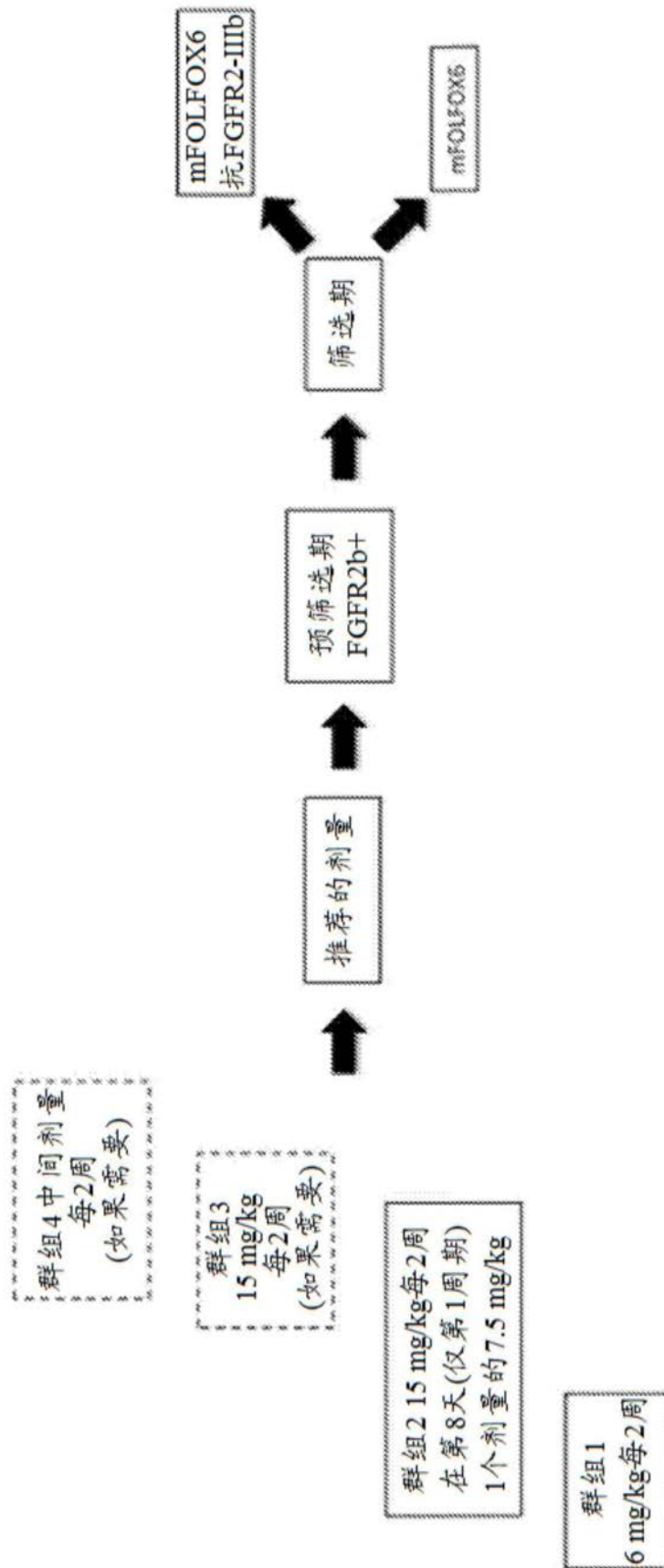


图3