(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116808199 A
(43)申请公布日 2023.09.29

(21)申请号 202310701159.5

(22)申请日 2012.10.11

(30)优先权数据
61/547,535 2011.10.14 US
61/567,015 2011.12.05 US
61/657,669 2012.06.08 US
61/682,037 2012.08.10 US
61/694,584 2012.08.29 US

(62)分案原申请数据
201280061896.3 2012.10.11

(83)生物保藏信息
ATCC CRL 10463 1990.05.24
ATCC HB-12697 1999.04.08

(71)申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 S·阿拉瓦塔姆 L·C·阿姆勒 M·C·本裕尼斯 E·L·克拉克 C·H·德托尔多佩利佐恩 Z·W·克旺格洛弗 L·米切尔 J·拉特纳亚克 G·A·罗斯 R-A·沃尔克

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 岑晓东

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/337(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
A61K 31/513(2006.01)
A61K 31/7068(2006.01)
A61K 33/243(2019.01)
A61K 31/475(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

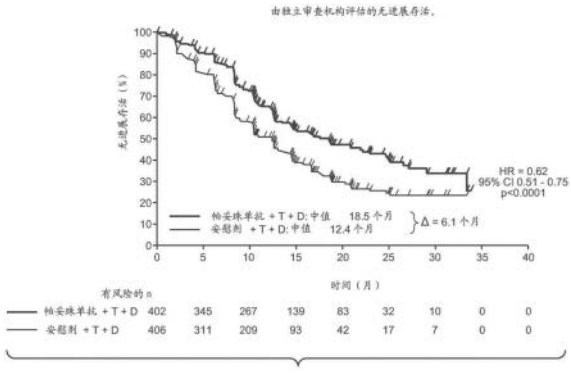
权利要求书1页 说明书83页
序列表（电子公布） 附图37页

(54)发明名称

HER2二聚化抑制剂帕妥珠单抗的用途和包含HER2二聚化抑制剂帕妥珠单抗的制品

(57)摘要

本申请描述了HER2二聚化抑制剂类别中第一种,帕妥珠单抗的用途和包含HER2二聚化抑制剂类别中第一种,帕妥珠单抗的制品。本申请描述了下述方法:延长HER2阳性乳腺癌患者群体中的无进展存活;组合两种HER2抗体来治疗HER2阳性癌症,而不增加心脏毒性;治疗早期HER2阳性乳腺癌;通过共施用来自同一静脉内袋的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的混合物来治疗HER2阳性癌症;治疗HER2阳性转移性胃癌;用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和长春瑞滨来治疗HER2阳性乳腺癌;用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和芳香酶抑制剂来治疗HER2阳性乳腺癌;及治疗低HER3卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌。



CN 116808199 A

1.一种制品,其包含其中有帕妥珠单抗的管形瓶和包装插页,其中所述包装插页提供表3或表4中的安全性数据。

2.一种制备制品的方法,其包括将其中有帕妥珠单抗的管形瓶与包装插页包装在一起,其中所述包装插页提供表3或表4中的安全性数据。

3.一种确保帕妥珠单抗的安全和有效使用的方法,其包括将其中有帕妥珠单抗的管形瓶与包装插页包装在一起,其中所述包装插页提供表3或表4中的安全性数据和表2、表5、图8或图10中的功效数据。

4.一种静脉内(IV)袋,其含有适用于对癌症患者施用的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的稳定混合物。

5.一种在人受试者中治疗胃癌的方法,其包括对具有胃癌的受试者施用帕妥珠单抗,其中在所有治疗周期中以840mg的剂量施用帕妥珠单抗。

6.一种治疗癌症患者的方法,其包括对所述患者施用起始剂量为840mg的帕妥珠单抗,继之以其后每3周剂量为420mg的帕妥珠单抗,并进一步包括如果连续两剂420mg之间的时间为6周或更长的话,再施用840mg剂量的帕妥珠单抗。

7.一种在患者中治疗低HER3卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌的方法,其包括对所述患者施用帕妥珠单抗和化疗,其中所述低HER3癌症以等于或低于约2.81的浓度比率表达HER3 mRNA,如通过聚合酶链式反应(PCR)评估的。

8.权利要求7的方法,其中所述化疗包含吉西他滨(gemcitabine)、卡铂、帕利他赛、多西他赛、托泊替康(topotecan)、或PEG化脂质体多柔比星(doxorubicin)(PLD)。

9.权利要求8的方法,其中所述化疗包含帕利他赛或托泊替康。

10.权利要求7至9中任一项的方法,其中所述癌症是铂抗性或铂不应性的上皮卵巢癌。

HER2二聚化抑制剂帕妥珠单抗的用途和包含HER2二聚化抑制剂帕妥珠单抗的制品

[0001] 本申请是申请日为2012年10月11日、中国申请号为201811518146.X、发明名称为“HER2二聚化抑制剂帕妥珠单抗的用途和包含HER2二聚化抑制剂帕妥珠单抗的制品”的发明分案申请的第五再分案申请(原申请号为201280061896.3)。

[0002] 这一非临时申请依据37CFR§1.53(b)提交,依据35USC§119(e)要求2011年10月14日提交的美国临时申请流水号61/547,535、2011年12月5日提交的美国临时申请流水号61/567,015、2012年6月8日提交的美国临时申请流水号61/657,669、2012年8月10日提交的美国临时申请流水号61/682,037和2012年8月29日提交的美国临时申请流水号61/694,584的权益,其通过提述完整并入。

[0003] 生物材料的保藏

[0004] 以下生物材料已经保藏于美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection,12301 Parklawn Drive,Rockville,MD 20852,USA)(ATCC):

[0005]	保藏物	保藏日期	保藏编号
[0006]	细胞#758,A-HER2,NB9644P28	1990年5月24日	CRL 10463

[0007] 以下生物材料已经保藏于美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection,10801University Blvd.,Manassas,VA 20110-2209,USA)(ATCC):

[0008]	保藏物	保藏日期	保藏编号
[0009]	鼠/鼠杂交瘤细胞系2C4	1999年4月8日	HB-12697

发明领域

[0010] 本发明涉及HER2二聚化抑制剂类别中第一种,帕妥珠单抗(Pertuzumab)的用途和包含HER2二聚化抑制剂类别中第一种,帕妥珠单抗(Pertuzumab)的制品。

[0011] 具体地,本发明涉及延长HER2阳性乳腺癌患者群体中的无进展存活;组合两种HER2抗体来治疗HER2阳性癌症,而不增加心脏毒性;治疗早期HER2阳性乳腺癌;通过共施用来自同一静脉内袋的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗(Trastuzumab)的混合物来治疗HER2阳性癌症;治疗HER2阳性转移性胃癌;用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和长春瑞滨(vinorelbine)来治疗HER2阳性乳腺癌;用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和芳香酶抑制剂来治疗HER2阳性乳腺癌;及治疗低HER3卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌。

[0012] 还涉及一种制品,其包含其中有帕妥珠单抗的管形瓶和其上提供安全性和/或功效数据的包装插页;一种制备所述制品的方法;和一种确保与其相关的、帕妥珠单抗的安全和有效使用的方法。

[0013] 另外,本发明涉及一种静脉内(IV)袋,其含有适于对癌症患者施用的、帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的稳定混合物。

[0014] 发明背景

[0015] HER受体酪氨酸激酶家族的成员是细胞生长、分化和存活的重要介导物。该受体家族包括四种独特的成员,包括表皮生长因子受体(EGFR、ErbB1、或HER1)、HER2(ErbB2或

p185^{neu})、HER3(ErbB3)和HER4(ErbB4或tyro2)。该受体家族的成员已牵连于多种类型的人恶性肿瘤。

[0016] 鼠抗HER2抗体4D5的重组人源化型式(huMAb4D5-8,rhuMAb HER2,曲妥珠单抗或HERCEPTIN®;美国专利No.5,821,337)在患有过表达HER2的转移性乳腺癌、已接受过大量在前抗癌疗法的患者中是有临床活性的(Baselga等,J.Clin.Oncol.14:737-744(1996))。

[0017] 曲妥珠单抗在1998年9月25日从食品药品管理局得到上市许可,用于治疗其肿瘤过表达HER2蛋白的转移性乳腺癌患者。目前,批准曲妥珠单抗在转移性背景中用作单一药剂或与化疗或激素治疗组合,和作为单一药剂或与化疗组合作为辅助治疗用于患有早期HER2阳性乳腺癌的患者。基于曲妥珠单抗的疗法现在是用于患有HER2阳性早期乳腺癌、不具有其使用禁忌证的患者的推荐治疗(Herceptin®处方信息;NCCN指南,版本2.2011)。曲妥珠单抗加多西他赛(或帕利他赛)是一线转移性乳腺癌(MBC)治疗背景中的经注册的标准医护(Slamon等,N Engl J Med.2001;344(11):783-792;Marty等,J Clin Oncol.2005;23(19):4265-4274)。

[0018] 尽管曲妥珠单抗的施用已在乳腺癌治疗中产生很好的结果,但来自拉帕替尼(lapatinib)临床试验的最近数据似乎表明即使施用曲妥珠单抗,HER2也在肿瘤生物学中起着活性作用(Geyer等,N Engl J Med 2006;355:2733-2743)。

[0019] 基于HER2表达为疗法选择用HER2抗体曲妥珠单抗治疗的患者。参见例如,WO99/31140(Paton等)、US2003/0170234A1(Hellmann,S.)和US2003/0147884(Paton等);以及WO01/89566,US2002/0064785和US2003/0134344(Mass等)。亦参见美国专利No.6,573,043、美国专利No.6,905,830和US2003/0152987,Cohen等,其涉及用于检测HER2过表达和扩增的免疫组织化学(IHC)和荧光原位杂交(FISH)。如此,对转移性乳腺癌的最佳管理现在不仅考虑患者的一般状况、医学史、和受体状态,而且还考虑HER2状态。

[0020] 帕妥珠单抗(亦称为重组人源化单克隆抗体2C4(rhuMAb 2C4);Genentech,Inc,South San Francisco)代表称为HER二聚化抑制剂(HDI)的一类新药剂中的第一种,且发挥抑制HER2与其他HER受体(如EGFR/HER1、HER2、HER3和HER4)形成活性异二聚体或同二聚体的能力的功能。参见例如,Harari和Yarden Oncogene 19:6102-14(2000);Yarden和Sliwkowski.Nat Rev Mol Cell Biol 2:127-37(2001);Sliwkowski Nat Struct Biol 10:158-9(2003);Cho等Nature 421:756-60(2003);和Malik等Pro Am Soc Cancer Res 44:176-7(2003)。

[0021] 已显示帕妥珠单抗对肿瘤细胞中HER2-HER3异二聚体形成的阻断抑制关键的细胞信号传导,其导致降低的肿瘤增殖和存活(Agus等Cancer Cell 2:127-37(2002))。

[0022] 帕妥珠单抗已在临床中进行作为单一药剂的试验,即患有晚期癌症的患者的Ia期试验和患有卵巢癌和乳腺癌以及肺癌和前列腺癌的患者中的II期试验。在I期研究中,将患有不能治愈的、局部晚期的、再发或转移性实体瘤,已在标准疗法期间或之后进展的患者用每3周静脉内给药的帕妥珠单抗治疗。帕妥珠单抗一般耐受较好。20位可评估应答的患者中有3位实现肿瘤消退。确认了2位患者的部分响应。在21位患者中有6位中观察到持续超过2.5个月的稳定疾病(Agus等Pro Am Soc Clin Oncol 22:192(2003))。在2.0-15mg/kg的剂

量,帕妥珠单抗的药动学为线性,且均值清除范围为2.69至3.74mL/d/kg,均值终末消除半衰期范围为15.3至27.6天。未检测到针对帕妥珠单抗的抗体(Allison等Pro Am Soc Clin Oncol 22:197(2003))。

[0023] US 2006/0034842描述了用抗ErbB2抗体组合来治疗表达ErbB的癌症的方法。US 2008/0102069描述了曲妥珠单抗和帕妥珠单抗在治疗HER2阳性转移性癌症如乳腺癌中的用途。Baselga等,J Clin Oncol,2007ASCO Annual Meeting Proceedings Part I,Col.25,No.18S(June 20Supplement),2007:1004报告了对患有经预治疗的HER2阳性乳腺癌、在用曲妥珠单抗治疗期间已进展的患者的治疗,其使用曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合。Portera等,J Clin Oncol,2007ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.Vol.25,No.18S(June 20Supplement),2007:1028评估了曲妥珠单抗+帕妥珠单抗组合疗法在已在基于曲妥珠单抗的疗法上疾病进展的HER2阳性乳腺癌患者中的功效和安全性。作者得出结论,需要对该组合治疗的功效的进一步评估来定义该治疗方案的总体风险和益处。

[0024] 帕妥珠单抗已在II期研究中与曲妥珠单抗组合在患有HER2阳性转移性乳腺癌、先前针对转移性疾病接受过曲妥珠单抗的患者中进行评估。一项由国家癌症研究院(NCI)进行的研究招募了11位患有先前治疗过的HER2阳性转移性乳腺癌的患者。11位患者中有2位展现出部分响应(PR)(Baselga等,J Clin Oncol 2007ASCO Annual Meeting Proceedings;25:18S(June 20 Supplement):1004。在患有早期HER2阳性乳腺癌的女性中评估帕妥珠单抗和曲妥珠单抗加化疗(多西他赛)的新组合方案效果的II期新辅助研究的结果(2010年12月8-12日在CTRC-AACR圣安东尼奥乳腺癌学术会议(SABCS)上呈现)显示,在手术前的新辅助背景中给予两种HER2抗体加多西他赛将乳腺中完全肿瘤消失的比率(病理学完全响应率,pCR,45.8个百分数)相比于曲妥珠单抗加多西他赛(pCR,29.0个百分数)显著改进了超过一半,p=0.014。

[0025] 涉及HER2抗体的专利公开文本包括:美国专利No.5,677,171;5,720,937;5,720,954;5,725,856;5,770,195;5,772,997;6,165,464;6,387,371;6,399,063;6,015,567;6,333,169;4,968,603;5,821,337;6,054,297;6,407,213;6,639,055;6,719,971;6,800,738;8,075,890;5,648,237;7,018,809;6,267,958;6,685,940;6,821,515;7,060,268;7,682,609;7,371,376;6,127,526;6,333,398;6,797,814;6,339,142;6,417,335;6,489,447;7,074,404;7,531,645;7,846,441;7,892,549;8,075,892;6,573,043;6,905,830;7,129,051;7,344,840;7,468,252;7,674,589;7,919,254;6,949,245;7,485,302;7,498,030;7,501,122;7,537,931;7,618,631;7,862,817;7,041,292;6,627,196;7,371,379;6,632,979;7,097,840;7,575,748;6,984,494;7,279,287;7,811,773;7,993,834;8,076,066;8,044,017;7,435,797;7,850,966;7,485,704;7,807,799;8,142,784;7,560,111;7,879,325;8,241,630;7,449,184;8,163,287;7,700,299;7,981,418;8,247,397;和US 2010/0016556;US 2005/0244929;US 2001/0014326;US 2003/0202972;US 2006/0099201;US 2010/0158899;US 2011/0236383;US 2011/0033460;US 2008/0286280;US 2005/0063972;US 2006/0182739;US 2009/0220492;US 2003/0147884;US 2004/0037823;US 2005/0002928;US 2007/0292419;US 2008/0187533;US 2011/0250194;US 2012/0034213;US 2003/0152987;US 2005/0100944;US 2006/0183150;US 2008/0050748;US 2009/0155803;US 2010/0120053;US 2005/0244417;US 2007/0026001;US 2008/0160026;US

2008/0241146;US 2005/0208043;US 2005/0238640;US 2006/0034842;US 2006/0073143;US 2006/0193854;US 2006/0198843;US 2011/0129464;US 2007/0184055;US 2007/0269429;US 2008/0050373;US 2006/0083739;US 2009/0087432;US 2006/0210561;US 2002/0035736;US 2002/0001587;US 2008/0226659;US 2002/0090662;US 2006/0046270;US 2008/0108096;US 2007/0166753;US 2008/0112958;US 2009/0239236;US 2012/0034609;US 2012/0093838;US 2004/0082047;US 2012/0065381;US 2009/0187007;US 2011/0159014;US 2004/0106161;US 2011/0117096;US 2004/0258685;US 2009/0148402;US 2009/0099344;US 2006/0034840;US 2011/0064737;US 2005/0276812;US 2008/0171040;US 2009/0202536;US 2006/0013819;US 2012/0107391;US 2006/0018899;US 2009/0285837;US 2011/0117097;US 2006/0088523;US 2010/0015157;US 2006/0121044;US 2008/0317753;US 2006/0165702;US 2009/0081223;US 2006/0188509;US 2009/0155259;US 2011/0165157;US 2006/0204505;US 2006/0212956;US 2006/0275305;US 2012/0003217;US 2007/0009976;US 2007/0020261;US 2007/0037228;US 2010/0112603;US 2006/0067930;US 2007/0224203;US 2011/0064736;US 2008/0038271;US 2008/0050385;US 2010/0285010;US 2011/0223159;US 2008/0102069;US 2010/0008975;US 2011/0245103;US 2011/0246399;US 2011/0027190;US 2010/0298156;US 2011/0151454;US 2011/0223619;US2012/0107302;US 2009/0098135;US 2009/0148435;US 2009/0202546;US 2009/0226455;US 2009/0317387;US 2011/0044977;US 2012/0121586。

[0026] 发明概述

[0027] 在第一个方面,本发明涉及一种用于将HER2阳性乳腺癌患者群体中的无进展存活延长6个月或更长的方法,包括对群体中的患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗(例如紫杉烷,如多西他赛)。任选地,所述方法导致群体中的患者中客观响应率为80%或更高。任选地,乳腺癌是转移性或局部再发的、不可切除的乳腺癌,或从头IV期疾病(de novo Stage IV disease)。在一个实施方案中,群体中的患者:未接受先前治疗或在辅助治疗后复发,在基线处具有≥50%的左心室射血分数(LVEF),和/或具有0或1的东部肿瘤学协作组表现状况(Eastern Cooperative Oncology Group performance status)(ECOG PS)。任选地,HER2阳性乳腺癌定义为免疫组织化学(IHC)3+和/或荧光原位杂交(FISH)扩增比≥2.0。任选地,所述方法将死亡风险相对于用曲妥珠单抗和化疗治疗的患者降低约34%或更多。

[0028] 在另一个方面,本发明涉及在HER2阳性癌症患者群体中组合两种HER2抗体来治疗HER2阳性癌症而不增加心脏毒性的方法,包括对所述群体中的患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗。任选地,针对症状性左心室收缩功能障碍(LVSD)或充血性心力衰竭(CHF)的发生率或左心室射血分数(LVEF)的降低来监测所述患者群体中心脏毒性。任选地,HER2阳性癌症为乳腺癌,例如转移性或局部再发的、不可切除的乳腺癌,或从头IV期疾病。

[0029] 在另一个方面,本发明涉及一种制品,包含其中有帕妥珠单抗的管形瓶和包装插页,其中所述包装插页提供表3或表4中的安全性数据和/或表2、表5、图8或图10中的功效数据。

[0030] 本发明另外涉及一种用于制备制品的方法,包括将其中有帕妥珠单抗的管形瓶与包装插页包装在一起,其中所述包装插页提供表3或表4中的安全性数据和/或表2、表5、图8或图10中的功效数据。

[0031] 在一个相关方面，本发明涉及一种确保帕妥珠单抗的安全和有效使用的方法，包括将其中有帕妥珠单抗的管形瓶与包装插页包装在一起，其中所述包装插页提供表3或表4中的安全性数据和/或表2、表5、图8或图10中的功效数据。

[0032] 任选地，所述制品包含单剂管形瓶，其含有约420mg的帕妥珠单抗。

[0033] 任选地，所述包装插页进一步包含实施例4中的警告框(warning box)。

[0034] 任选地，所述包装插页进一步提供实施例9或表14中的总体存活(OS)功效数据。

[0035] 在另一个方面，本发明涉及一种治疗早期HER2阳性乳腺癌的方法，包括对患有乳腺癌的患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗，其中所述化疗包含基于蒽环类抗生素(anthracycline)的化疗(例如5-FU、表柔比星(epirubicin)和环磷酰胺(FEC))，或基于卡铂的化疗(例如多西他赛和卡铂)。任选地，将帕妥珠单抗与基于蒽环类抗生素的化疗或基于卡铂的化疗并行施用。在该方法的一个实施方案中，帕妥珠单抗施用相对于没有帕妥珠单抗的治疗不增加心脏毒性。任选地，这类对早期HER2阳性乳腺癌的治疗包含新辅助或辅助疗法。

[0036] 本发明还涉及一种治疗患者中HER2阳性癌症的方法，包括对所述患者共施用来自同一静脉内袋的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的混合物。这类方法任选地还包括对患者施用化疗。

[0037] 在一个相关方面，本发明提供一种静脉内(IV)袋，其含有适于对癌症患者施用的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的稳定混合物。任选地，所述混合物在盐水溶液中；例如包含约0.9％ NaCl或约0.45％ NaCl。任选地，IV袋是250mL0.9％盐水聚烯烃(saline polyolefin)或聚氯乙烯输注袋。在一个实施方案中，IV袋含有约420mg或约840mg帕妥珠单抗和约200mg至约1000mg曲妥珠单抗的混合物。在一个实施方案中，所述混合物在5℃或30℃稳定长达24小时。混合物的稳定性可通过一种或多种选自以下的测定法来评估：颜色、外观和澄清度(CAC)，浓度和浊度分析，微粒分析，大小排阻层析(SEC)，离子交换层析(IEC)，毛细管区带电泳(CZE)，成像毛细管等点聚焦(iCIEF)或效力测定法。

[0038] 本发明提供一种针对胃癌的新治疗方案。具体地，本发明涉及用曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和至少一种化疗的组合来治疗人受试者中的HER2阳性胃癌。

[0039] 在一个方面，本发明涉及一种在人受试者中治疗HER2阳性胃癌的方法，包括对所述受试者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗。

[0040] 在一个方面，本发明涉及一种在人受试者中治疗胃癌的方法，包括对患有胃癌的受试者施用帕妥珠单抗，其中在所有治疗周期中以840mg的剂量施用帕妥珠单抗。

[0041] 在另一个方面，本发明涉及一种改进患有HER2阳性胃癌的人受试者中的存活的方法，包括对所述受试者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗。

[0042] 在又一个方面，本发明涉及帕妥珠单抗，其用于与曲妥珠单抗和化疗组合在人受试者中治疗HER2阳性胃癌。

[0043] 在再一个方面，本发明涉及帕妥珠单抗在制备用于治疗HER2阳性胃癌的药物中的用途，其中所述治疗包括与曲妥珠单抗和化疗组合施用帕妥珠单抗。

[0044] 在又一个方面，本发明涉及曲妥珠单抗在制备用于治疗HER2阳性胃癌的药物中的用途，其中所述治疗包括与帕妥珠单抗和化疗组合施用曲妥珠单抗。

[0045] 在另一个方面，本发明涉及一种包含包括帕妥珠单抗的容器和用法说明书的试剂

盒,所述用法说明书关于与曲妥珠单抗和化疗组合施用帕妥珠单抗以治疗受试者中的HER2阳性胃癌。

[0046] 在又一个方面,本发明涉及一种包含包括曲妥珠单抗的容器和用法说明书的试剂盒,所述用法说明书关于与帕妥珠单抗和化疗组合施用曲妥珠单抗以治疗受试者中的HER2阳性胃癌。

[0047] 在所有方面,胃癌可以是例如不可切除的局部晚期的胃癌,或转移性胃癌,或晚期的、术后再发的胃癌,其可能不适合由通过已知方法的治愈性治疗处理。在所有方面,胃癌包括胃或胃食管连接部的腺癌。在所有方面,在一个具体的实施方案中,所述患者未接受针对转移性胃癌的在前抗癌治疗。在所有方面,在一个具体的实施方案中,化疗包括施用铂和/或氟嘧啶。在某些实施方案中,所述铂是顺铂。在其他实施方案中,所述氟嘧啶包含卡培他滨和/或5-氟尿嘧啶(5-FU)。在所有方面,患者的HER2阳性状态可以为例如IHC 3+或IHC 2+/ISH+。在所有方面,在具体的实施方案中,所述治疗改进存活,包括总体存活(OS)和/或无进展存活(PFS)和/或响应率(RR)。在所有方面,在具体的实施方案中,所述患者具有0-1的ECOG PS。在所有方面,治疗周期一般彼此相隔4周或更短,或相隔3周或更短,或相隔2周或更短,或相隔1周或更短。

[0048] 在一个具体的方面,本发明涉及一种在未接受针对转移性疾病的在前化疗(除了在当前治疗前超过6个月完成的在前辅助或新辅助治疗)的人患者中治疗HER2阳性不可切除的或转移性的胃或胃食管连接部腺癌的方法,包括以改进无进展存活(PFS)和/或总体存活(OS)的量对所述患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、顺铂和卡培他滨和/或氟尿嘧啶(5-FU),其中所述患者具有0-1的ECOG PS。在一个具体的实施方案中,所述患者未接受过使用铂的在前治疗。

[0049] 在另一个方面,本发明涉及一种在患有HER2阳性不可切除的或转移性的胃或胃食管连接部腺癌的患者中改进无进展存活的方法,包括与曲妥珠单抗和化疗组合地对所述患者施用帕妥珠单抗。

[0050] 在一个别的方面,本发明涉及一种在患者中治疗HER2阳性乳腺癌的方法,包括对所述患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和长春瑞滨。任选地,从单个静脉内袋内对所述患者共施用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗。任选地,乳腺癌是转移性或局部晚期的。在一个实施方案中,所述患者先前未接受转移性背景中的系统性非激素抗癌疗法。

[0051] 在另一个方面,本发明涉及一种在患者中治疗HER2阳性乳腺癌的方法,包括对所述患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑(anastrazole)或来曲唑(letrozole))。任选地,所述乳腺癌是激素受体阳性的晚期乳腺癌,其中所述激素受体例如是雌激素受体(ER)和/或孕酮受体(PgR)。依照本发明的这一实施方案,患者先前未接受转移性背景中的系统性非激素抗癌疗法。而且,本文中患者任选地接受诱导化疗(例如包含紫杉烷)。

[0052] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种治疗癌症患者的方法,包括对所述患者施用起始剂量为840mg的帕妥珠单抗,接着其后每3周420mg剂量的帕妥珠单抗,而且如果连续两剂420mg之间的时间为6周或更长的话,进一步包括对所述患者再施用840mg剂量的帕妥珠单抗。任选地,所述方法还包括在再施用840mg剂量后每3周施用420mg的帕妥珠单抗。在一个实施方案中,所述癌症患者患有HER2阳性乳腺癌。

[0053] 在一个别的方面，本发明涉及一种在患者中治疗HER2阳性转移性或局部再发的乳腺癌的方法，包括对所述患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和类紫杉烷(例如多西他赛、帕利他赛或nab-帕利他赛)，其中所述患者先前已用曲妥珠单抗和/或拉帕替尼作为辅助或新辅助疗法治疗过。

[0054] 在又一个方面，本发明涉及一种用于在患者中治疗低HER3卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌的方法，包括对所述患者施用帕妥珠单抗和化疗，其中所述化疗包含类紫杉烷(例如帕利他赛)或托泊替康(topotecan)。

[0055] 在一个另外的方面，本发明涉及一种用于在患者中治疗低HER3卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌的方法，包括对所述患者施用帕妥珠单抗和化疗，其中所述低HER3癌症以等于或低于约2.81的浓度比表达HER3 mRNA，如通过聚合酶链式反应(PCR)评估的。在一个实施方案中，所述化疗包含吉西他滨(gemcitabine)、卡铂、帕利他赛、多西他赛、托泊替康或PEG化脂质体多柔比星(doxorubicin)(PLD)。任选地，所述化疗包含帕利他赛或托泊替康。在一个实施方案中，所述癌症是铂抗性或铂不应性的上皮卵巢癌。

[0056] 本申请涉及下述实施方案。

[0057] 1.一种用于将HER2阳性乳腺癌患者群体中的无进展存活延长6个月或更长的方法，其包括对所述群体中的患者施用帕妥珠单抗(Pertuzumab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)和化疗。

[0058] 2.实施方案1的方法，其导致所述群体中的患者中客观响应率为80％或更高。

[0059] 3.实施方案1或实施方案2的方法，其中所述化疗包含紫杉烷(taxane)。

[0060] 4.实施方案3的方法，其中所述紫杉烷是多西他赛(Docetaxel)。

[0061] 5.实施方案1至4中任一项的方法，其中所述乳腺癌是转移性或局部再发的、不可切除的乳腺癌，或从头IV期疾病(de novo Stage IV disease)。

[0062] 6.实施方案1至5中任一项的方法，其中所述群体中的患者未接受过先前治疗或在辅助治疗后复发。

[0063] 7.实施方案1至6中任一项的方法，其中所述HER2阳性乳腺癌定义为免疫组织化学(IHC)3+和/或荧光原位杂交(FISH)扩增比≥2.0。

[0064] 8.实施方案1至7中任一项的方法，其中所述群体中的患者在基线处具有

[0065] ≥50％的左心室射血分数(LVEF)。

[0066] 9.实施方案1至8中任一项的方法，其中所述群体中的患者具有0或1的东部肿瘤学协作组表现状况(ECOG PS)。

[0067] 10.一种在HER2阳性癌症患者群体中组合两种HER2抗体来治疗HER2阳性癌症而不增加心脏毒性的方法，其包括对所述群体中的患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗。

[0068] 11.实施方案10的方法，其中针对症状性左心室收缩功能障碍(LVSD)或充血性心力衰竭(CHF)的发生率，或左心室射血分数(LVEF)的降低来监测所述患者群体中的心脏毒性。

[0069] 12.实施方案10或实施方案11的方法，其中所述HER2阳性癌症是乳腺癌。

[0070] 13.实施方案10至12中任一项的方法，其中所述乳腺癌是转移性或局部再发的、不可切除的乳腺癌，或从头IV期疾病。

[0071] 14.一种制品，其包含其中有帕妥珠单抗的管形瓶和包装插页，其中所述包装插页

提供表3或表4中的安全性数据。

[0072] 15.实施方案14的制品,其中所述包装插页提供表2、表5、图8或图10中的功效数据。

[0073] 16.实施方案14或实施方案15的制品,其中所述管形瓶是单剂管形瓶,其含有约420mg的帕妥珠单抗。

[0074] 17.一种制备制品的方法,其包括将其中有帕妥珠单抗的管形瓶与包装插页包装在一起,其中所述包装插页提供表3或表4中的安全性数据。

[0075] 18.一种确保帕妥珠单抗的安全和有效使用的方法,其包括将其中有帕妥珠单抗的管形瓶与包装插页包装在一起,其中所述包装插页提供表3或表4中的安全性数据和表2、表5、图8或图10中的功效数据。

[0076] 19.一种治疗早期HER2阳性乳腺癌的方法,其包括对具有乳腺癌的患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗,其中所述化疗包含基于蒽环类抗生素(anthracycline)的化疗或基于卡铂(carboplatin)的化疗。

[0077] 20.实施方案19的方法,其中所述化疗包含基于蒽环类抗生素的化疗,其包含5-FU、表柔比星(epirubicin)和环磷酰胺(FEC)。

[0078] 21.实施方案20的方法,其中帕妥珠单抗与基于蒽环类抗生素的化疗并行施用。

[0079] 22.实施方案19的方法,其中所述化疗包含基于卡铂的化疗,其包含多西他赛和卡铂。

[0080] 23.实施方案22的方法,其中帕妥珠单抗与基于卡铂的化疗并行施用。

[0081] 24.实施方案19至23中任一项的方法,其中帕妥珠单抗施用相对于没有帕妥珠单抗的治疗不增加心脏毒性。

[0082] 25.实施方案19至24中任一项的方法,其包含新辅助或辅助疗法。

[0083] 26.一种在患者中治疗HER2阳性癌症的方法,其包括对所述患者共施用来自同一静脉内袋的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的混合物。

[0084] 27.实施方案26的方法,其进一步包括对所述患者施用化疗。

[0085] 28.一种静脉内(IV)袋,其含有适用于对癌症患者施用的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的稳定混合物。

[0086] 29.实施方案28的IV袋,其中所述混合物在盐水溶液中。

[0087] 30.实施方案29的IV袋,其中所述盐水溶液包含约0.9% NaCl或约0.45%

[0088] NaCl。

[0089] 31.实施方案28至30中任一项的IV袋,其为250mL 0.9%盐水聚烯烃(saline polyolefin)或聚氯乙烯输注袋。

[0090] 32.实施方案28至31中任一项的IV袋,其含有约420mg或约840mg的帕妥珠单抗和约200mg至约1000mg的曲妥珠单抗的混合物。

[0091] 33.实施方案28至32中任一项的IV袋,其中所述混合物在5℃或30℃稳定达长达24小时。

[0092] 34.实施方案28至33中任一项的IV袋,其中稳定性已通过选自下组的测定法评估:颜色、外观和澄清度(CAC),浓度和浊度分析,微粒分析,大小排阻层析(SEC),离子交换层析(IEC),毛细管区带电泳(CZE),成像毛细管等点聚焦(iCIEF)和效力测定法。

[0093] 35.一种在人受试者中治疗HER2阳性胃癌的方法,其包括对具有HER2阳性胃癌的受试者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗。

[0094] 36.实施方案35的方法,其中所述胃癌包括不可切除的、局部晚期的胃癌,或转移性胃癌,或晚期术后再发的胃癌,其可能不适合通过已知方法的治愈性疗法处理,或胃或胃食管连接部的腺癌。

[0095] 37.实施方案35或实施方案36的方法,其中所述患者未接受过针对转移性胃癌的在前抗癌治疗,具有0-1的东部肿瘤学协作组表现状况(ECOG PS),或具有IHC 3+或IHC2+/ISH+的HER2阳性状态。

[0096] 38.实施方案35至37中任一项的方法,其中所述化疗包含铂(顺铂(cisplatin))

[0097] 和/或氟嘧啶(卡培他滨(capecitabine)或5-氟尿嘧啶(5-FU))。

[0098] 39.实施方案38的方法,其中施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、顺铂、和卡培他滨或5-FU。

[0099] 40.实施方案35至39中任一项的方法,其中帕妥珠单抗在所有治疗周期中以

[0100] 840mg的剂量施用。

[0101] 41.实施方案35至40中任一项的方法,其相对于仅用曲妥珠单抗和化疗治疗的患者改善总体存活(OS),或相对于仅用曲妥珠单抗和化疗的治疗改善无进展存活(PFS)或响应率(RR)。

[0102] 42.一种在人受试者中治疗胃癌的方法,其包括对具有胃癌的受试者施用帕妥珠单抗,其中在所有治疗周期中以840mg的剂量施用帕妥珠单抗。

[0103] 43.实施方案42的方法,其中对于6个治疗周期以840mg的剂量施用帕妥珠单抗。

[0104] 44.实施方案42或实施方案43的方法,其维持所述受试者中帕妥珠单抗谷水平(trough level)在约20μg/mL以上。

[0105] 45.实施方案42至44中任一项的方法,其进一步包括对所述受试者施用曲妥珠单抗和化疗。

[0106] 46.一种在除当前治疗之前超过6个月已完成的辅助或新辅助疗法外未接受过针对转移性疾病的在前化疗的人患者中治疗HER2阳性不可切除或转移性的胃或胃食管连接部腺癌的方法,其包括对所述患者以改善无进展存活(PFS)和/或总体存活(OS)的量施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、顺铂、和卡培他滨或氟尿嘧啶(5-FU),其中所述患者具有0-1的东部肿瘤学协作组表现状况尺度(ECOG PS)。

[0107] 47.一种改善具有HER2阳性不可切除或转移性的胃或胃食管连接部腺癌的人患者中的无进展存活(PFS)的方法,其包括与曲妥珠单抗和化疗组合对所述患者施用帕妥珠单抗。

[0108] 48.一种在患者中治疗HER2阳性乳腺癌的方法,其包括对所述患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和长春瑞滨(vinorelbine)。

[0109] 49.实施方案48的方法,其中对所述患者共施用来自单个静脉内袋的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗。

[0110] 50.实施方案48或实施方案49的方法,其中所述乳腺癌是转移性或局部晚期的。

[0111] 51.实施方案48至50中任一项的方法,其中所述患者先前未接受过转移性背景中的系统性非激素抗癌疗法。

[0112] 52.一种在患者中治疗HER2阳性乳腺癌的方法,其包括对所述患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和芳香酶抑制剂。

[0113] 53.实施方案52的方法,其中所述芳香酶抑制剂是阿那曲唑(anastrazole)或来曲唑(letrozole)。

[0114] 54.实施方案52或实施方案53的方法,其中所述乳腺癌是激素受体阳性的晚期乳腺癌。

[0115] 55.实施方案54的方法,其中所述激素受体是雌激素受体(ER)和/或孕酮受体(PgR)。

[0116] 56.实施方案52至55中任一项的方法,其中所述患者先前未接受过转移性背景中的系统性非激素抗癌疗法。

[0117] 57.实施方案52至56中任一项的方法,其中所述患者接受诱导化疗。

[0118] 58.实施方案57的方法,其中所述诱导化疗包含紫杉烷。

[0119] 59.实施方案17或实施方案18的方法,其中所述包装插页进一步包含实施例

[0120] 4中的警告框。

[0121] 60.一种治疗癌症患者的方法,其包括对所述患者施用起始剂量为840mg的帕妥珠单抗,继之以其后每3周剂量为420mg的帕妥珠单抗,并进一步包括如果连续两剂420mg之间的时间为6周或更长的话,再施用840mg剂量的帕妥珠单抗。

[0122] 61.实施方案60的方法,其进一步包括在再施用840mg剂量之后每3周施用

[0123] 420mg的帕妥珠单抗。

[0124] 62.实施方案60或实施方案61的方法,其中所述癌症患者具有HER2阳性乳腺癌。

[0125] 63.实施方案1至13中任一项的方法,其将死亡风险相对于用曲妥珠单抗和化疗治疗的患者降低约34%或更多。

[0126] 64.实施方案17或实施方案18的方法,其中所述包装插页进一步提供实施例

[0127] 9或表14中的总体存活(OS)功效数据。

[0128] 65.一种在患者中治疗HER2阳性转移性或局部再发的乳腺癌的方法,其包括对所述患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和类紫杉烷(taxoid),其中所述患者先前已用曲妥珠单抗和/或拉帕替尼(lapatinib)作为辅助或新辅助疗法治疗过。

[0129] 66.实施方案65的方法,其中所述类紫杉烷是多西他赛、帕利他赛(Paclitaxel)

[0130] 或nab-帕利他赛。

[0131] 67.实施方案65的方法,其中所述类紫杉烷是帕利他赛或nab-帕利他赛。

[0132] 68.实施方案65至67中任一项的方法,其中所述患者先前已用曲妥珠单抗作为新辅助疗法治疗过。

[0133] 69.一种在患者中治疗低HER3卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌的方法,其包括对所述患者施用帕妥珠单抗和化疗,其中所述低HER3癌症以等于或低于约2.81的浓度比率表达HER3 mRNA,如通过聚合酶链式反应(PCR)评估的。

[0134] 70.实施方案69的方法,其中所述化疗包含吉西他滨(gemcitabine)、卡铂、帕利他赛、多西他赛、托泊替康(topotecan)、或PEG化脂质体多柔比星(doxorubicin)(PLD)。

[0135] 71.实施方案70的方法,其中所述化疗包含帕利他赛或托泊替康。

[0136] 72.实施方案69至71中任一项的方法,其中所述癌症是铂抗性或铂不应性的上皮

卵巢癌。

[0137] 附图简述

[0138] 图1提供HER2蛋白结构的示意图，及其胞外域的域I-IV的氨基酸序列(分别为SEQ ID No.1-4)。

[0139] 图2A和2B绘出以下的氨基酸序列的比对：鼠单克隆抗体2C4的可变轻(V_L)(图2A)和可变重(V_H)(图2B)域(分别为SEQ ID No.5和6)；变体574/帕妥珠单抗的V_L和V_H域(分别为SEQ ID No.7和8)，及人V_L和V_H共有框架(humκ1，轻卡帕亚组I；humIII，重亚组III)(分别为SEQ ID No.9和10)。星号指示帕妥珠单抗和鼠单克隆抗体2C4的可变域之间或帕妥珠单抗和人框架的可变域之间的差异。互补决定区(CDR)在括号内。

[0140] 图3A和3B显示帕妥珠单抗轻链(图3A；SEQ ID NO.11)和重链(图3B；SEQ ID No.12)的氨基酸序列。CDR粗体显示。轻链和重链的计算分子量为23,526.22Da和49,216.56Da(半胱氨酸以还原形式)。碳水化合物模块附接于重链的Asn 299。

[0141] 图4A和4B分别显示曲妥珠单抗轻链(图4A；SEQ ID NO.13)和重链(图4B；SEQ ID NO.14)的氨基酸序列。可变轻和可变重域的边界由箭头指示。

[0142] 图5A和5B分别绘出变体帕妥珠单抗轻链序列(图5A；SEQ ID NO.15)和变体帕妥珠单抗重链序列(图5B；SEQ ID NO.16)。

[0143] 图6显示实施例1中的研究方案。ECOG＝东部肿瘤学协作组；PD＝进展性疾病。注意：曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和顺铂通过IV输注在每个3周周期的第1天施用。卡培他滨每天两次口服施用，在每个3周周期从第1天的傍晚到第15天的上午。(a)HER2阳性肿瘤定义为IHC 3+或IHC 2+，其与ISH+组合(即IHC 3+/ISH+或IHC 2+/ISH+)；(b)曲妥珠单抗对于周期1，以8mg/kg的加载剂量，对于后续周期以6mg/kg的剂量；(c)在每个周期的第1天，帕妥珠单抗对于周期1以840mg的加载剂量，对于周期2-6以420mg的剂量。

[0144] 图7绘出实施例3中的研究中的招募、意图治疗和安全性群体和患者退出。

[0145] 图8是无进展存活(PFS)的卡普兰-迈耶曲线(Kaplan-Meier Curve)，如由独立审查机构(IRF)针对实施例3中的研究评估的。

[0146] 图9绘出对于实施例3中的研究，按照患者亚组分的PFS。

[0147] 图10绘出对于实施例3中的研究，总体存活。

[0148] 图11是实施例5中具有低心脏风险因子的HER2阳性、新辅助乳腺癌患者中的给药安排的概览。允许手术后和辅助曲妥珠单抗治疗期间的另外的放疗、激素疗法和化疗，如果调查人员认为必要的话。

[0149] 图12绘出了对于实施例5中的研究，LVEF(中央读数)中的均值变化。

[0150] 图13显示对于实施例5中的研究的病理学完全响应(pCR)。

[0151] 图14绘出对于实施例5中的研究，按照激素受体状态分的病理学完全响应。

[0152] 图15绘出在30℃在0.9％盐水PO IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物(840mg)的帕妥珠单抗SEC概况(1)时间＝0；(2)时间＝24小时。展开图；全视图(插图)。

[0153] 图16显示在30℃在0.9％盐水PO IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物(840mg)的曲妥珠单抗SEC概况(1)时间＝0；(2)时间＝24小时。展开图；全视图(插图)。

[0154] 图17显示在30℃在0.9％盐水PO IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物的帕妥珠单抗IEC概况(1)时间＝0；(2)时间＝24小时。全视图。

[0155] 图18绘出在30℃在0.9％盐水PO IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物的曲妥珠单抗IEC概况(1)时间＝0;(2)时间＝24小时。展开图;全视图(插图)。

[0156] 图19绘出在30℃在0.9％盐水PO IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物的CE-SDS LIF非还原概况(1)时间＝0;(2)时间＝24小时。展开图。

[0157] 图20显示在30℃在0.9％盐水PO IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物的CE-SDS LIF还原概况(1)时间＝0;(2)时间＝24小时。展开图。

[0158] 图21是在30℃在0.9％盐水PO IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物的CZE(1)时间＝0;(2)时间＝24小时。全视图。

[0159] 图22显示在30℃在0.9％盐水PO IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物的iCIEF(1)时间＝0;(2)时间＝24小时。全视图。

[0160] 图23显示在0.9％盐水PO IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物、单独的帕妥珠单抗和单独的曲妥珠单抗的效力剂量响应曲线(μg/mL对RFU)(1)时间＝0;(2)时间＝24小时。

[0161] 图24绘出在0.9％盐水PO IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物(1560mg)的帕妥珠单抗SEC概况(1)PO 5℃ T0;(2)PO 5℃ T24小时;(3)PO 30℃ T0;(4)PO 30℃ T24小时;(5)PVC 5℃ T0;(6)PVC 5℃ T24小时;(7)PVC 30℃ T0;(8)PVC 30℃ T24小时。展开图;全视图(插图)。

[0162] 图25显示在0.9％盐水PO IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物(1560mg)的曲妥珠单抗SEC概况(1)PO 5℃ T0;(2)PO 5℃ T24小时;(3)PO 30℃ T0;(4)PO 30℃ T24小时;(5)PVC 5℃ T0;(6)PVC 5℃ T24小时;(7)PVC 30℃ T0;(8)PVC 30℃ T24小时。展开图;全视图(插图)。

[0163] 图26显示在0.9％盐水PO IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物(1560mg)的帕妥珠单抗IEC(帕妥珠单抗-快速)概况(1)PO 5℃ T0;(2)PO 5℃ T24小时;(3)PO 30℃ T0;(4)PO 30℃ T24小时;(5)PVC 5℃ T0;(6)PVC 5℃ T24小时;(7)PVC 30℃ T0;(8)PVC 30℃ T24小时。全视图。

[0164] 图27显示在0.9％盐水PO IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物(1560mg)的曲妥珠单抗IEC概况(1)PO 5℃ T0;(2)PO 5℃ T24小时;(3)PO 30℃ T0;(4)PO 30℃ T24小时;(5)PVC 5℃ T0;(6)PVC 5℃ T24小时;(7)PVC 30℃ T0;(8)PVC 30℃ T24小时。全视图。

[0165] 图28绘出实施例7的研究方案。

[0166] 图29显示实施例8的研究设计。

[0167] 图30显示实施例11第1部分的研究设计。

[0168] 图31显示实施例11第2部分的研究设计。

[0169] 图32显示实施例1中IIa期胃癌(GC)研究的所取样品和时间点。

[0170] 图33显示在GC研究的两臂(用420mg(臂A)或840mg(臂B)的帕妥珠单抗治疗)中的患者群体的人口统计学。

[0171] 图34显示分别在臂A和B中的患者的GC史。

[0172] 图35显示分别在臂A和B中的GC患者部署。

[0173] 图36显示在GC研究的分别的臂A和B中的总体响应率。

[0174] 图37显示胃癌(GC)对转移性乳腺癌(MBC)中帕妥珠单抗第42日浓度评估的结果。第42日C谷在GC(JOSHUA 840/420mg)中相对于MBC(CLEO 840/420mg)低～37％。JOSHUA 840/420mg和840/840mg方案均导致在90％的患者中第42日C谷≥20μg/mL。JOSHUA 840/840mg方案导致在GC中与在MBC(CLEO 840/420mg)中观察到的相当的第42日C谷。

[0175] 发明详述

[0176] 本文中使用的一些缩写的术语表:不良药物反应(ADR),不良事件(AE),碱性磷酸酶(ALP),绝对嗜中性粒细胞计数(ANC),浓度-时间曲线下面积(AUC),毛细管区带电泳(CZE),颜色、外观和澄清度(CAC),对帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的临床评估(CLEOPATRA),置信区间(CI),生色原位杂交(CISH),最大浓度(C_{max}),完全响应(CR),病例报告表(CRF),计算机断层照相术(CT),用于不良事件的通用术语标准(CTCAE),多西他赛(D),剂量限制毒性(DLT),伦理委员会(EC),表柔比星,顺铂和5-氟尿嘧啶(ECF),心回波图(ECHO),表皮生长因子受体(EGFR),欧盟(EU),雌激素受体(ER),5-氟尿嘧啶,甲氨蝶呤和多柔比星(FAMTX),荧光原位杂交(FISH),5-氟尿嘧啶(5-FU),危险比(HR),人表皮生长因子受体(EGFR),胃癌(GC),优良临床实践(GCP),人表皮生长因子受体2(HER2),离子交换层析(IEC),免疫组织化学(IHC),独立审查机构(IRF),机构审查委员会(IRB),原位杂交(ISH),静脉内(IV),成像毛细管等电聚焦(iCIEF),左心室射血分数(LVEF),丝裂霉素C,顺铂和5-氟尿嘧啶(MCF),磁共振成像(MRI),转移性乳腺癌(MBC),多门采集(MUGA),不显著(NS),总体存活(OS),病理学完全响应(pCR),聚烯烃(PO),聚氯乙烯(PVC),进展性疾病(PD),无进展存活(PFS),药动学(PK),部分响应(PR),孕酮受体(PgR),实体瘤中的响应评估标准(RECIST),严重不良事件(SAE),大小排阻层析(SEC),稳定疾病(SD),研究管理组(SMT),注射用无菌水(SWFI),距最大血浆浓度的时间(t_{max}),正常上限(ULN)。

[0177] I.定义

[0178] 如本文中使用的,术语“化疗”指包含如下文定义的化疗施用的治疗。

[0179] “存活”指患者保持存活,并且包括总体存活以及无进展存活。

[0180] “总体存活”或“OS”指患者自诊断或治疗时间起保持限定时段存活,诸如1年、5年等。就实施例中描述的临床试验的目的而言,总体存活(OS)定义为从患者群体随机化的日期起到因任何原因而死亡的日期的时间。

[0181] “无进展存活”或“PFS”指患者保持存活且癌症没有进展或恶化。就实施例中描述的临床试验的目的而言,无进展存活(PFS)定义为从研究群体随机化到首次记载的进展性疾病或难管理的毒性或因任何原因的死亡(以先发生者为准)的时间。疾病进展可通过任何临床接受的方法记载,如例如,如通过实体瘤中的响应评估标准(RECIST)确定的射线照相进展性疾病(Therasse等,J Natl Ca Inst 2000;92(3):205-216),通过对脑脊髓液的细胞学评估诊断的癌性脑膜炎,和/或监测皮下损伤的胸壁再发的医学摄影。

[0182] “延长存活”意味着使依照本发明治疗的患者中总体或无进展存活相对于未治疗的患者和/或相对于用一种或多种已获批准的抗肿瘤药剂治疗但未接受依照本发明治疗的患者延长。在一个具体的例子中,“延长存活”意味着使接受本发明的组合疗法(例如用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗的组合治疗)的癌症患者的无进展存活(PFS)和/或总体存活(OS)相对于仅用曲妥珠单抗和化疗治疗的患者延长。在另一个具体的例子中,“延长存活”意味着使接受本发明的组合疗法(例如用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗的组合治疗)的癌

症患者的无进展存活(PFS)和/或总体存活(OS)相对于仅用帕妥珠单抗和化疗治疗的患者延长。

[0183] “客观响应”指可测量的响应,包括完全响应(CR)或部分响应(PR)。

[0184] “完全响应”或“CR”意指癌症的所有症候响应治疗而消失。这并不总是意味着癌症得到治愈。

[0185] “部分响应”或“PR”指一处或多处肿瘤或损伤的大小或癌症在身体中的范围响应治疗而缩小。

[0186] “HER受体”是属于HER受体家族的受体蛋白质酪氨酸激酶,包括EGFR、HER2、HER3和HER4受体。HER受体通常会包含胞外域,它可结合HER配体和/或与另一个HER受体分子二聚化;亲脂性跨膜域;保守的胞内酪氨酸激酶域;和含有几个可被磷酸化的酪氨酸残基的羧基末端信号传导域。HER受体可以是“天然序列”HER受体或其“氨基酸序列变体”。优选的是,HER受体是天然序列人HER受体。

[0187] 表述“ErbB2”和“HER2”在本文中可互换使用,指例如Semba等,PNAS(USA)82:6497-6501(1985)和Yamamoto等Nature 319:230-234(1986)中描述的人HER2蛋白(Genebank登录号X03363)。术语“erbB2”指编码人ErbB2的基因,而“neu”指编码大鼠p185^{neu}的基因。优选的HER2是天然序列人HER2。

[0188] 本文中“HER2胞外域”或“HER2 ECD”指锚定于细胞膜或处于循环中的在细胞外部的HER2域,包括其片段。HER2的氨基酸序列显示于图1。在一个实施方案中,HER2的胞外域可以包含4个域:“域I”(约1-195的氨基酸残基;SEQ ID NO:1)、“域II”(约196-319的氨基酸残基;SEQ ID NO:2)、“域III”(约320-488的氨基酸残基;SEQ ID NO:3)和“域IV”(约489-630的氨基酸残基;SEQ ID NO:4)(没有信号肽的残基编号)。参见Garrett等Mol.Cell..11:495-505(2003),Cho等Nature 421:756-760(2003),Franklin等Cancer Cell5:317-328(2004)和Plowman等Proc.Natl.Acad.Sci.90:1746-1750(1993),以及本文中图6。

[0189] “HER3”或“ErbB3”在本文中指如例如美国专利No.5,183,884和5,480,968及Kraus等,PNAS(USA)86:9193-9197(1989)中公开的受体。

[0190] “低HER3”癌症是以低于该癌症类型中HER3表达的中值水平表达HER3的癌症。在一个实施方案中,所述低HER3癌症是上皮卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌。可评估癌症中的HER3 DNA、蛋白质和/或mRNA水平来确定癌症是否是低HER3癌症。关于低HER3癌症的更多信息参见例如美国专利No.7,981,418。任选地,实施HER3 mRNA表达测定法来确定癌症是低HER3癌症。在一个实施方案中,评估癌症中的HER3 mRNA水平,例如使用聚合酶链式反应(PCR),如定量逆转录PCR(qRT-PCR)。任选地,所述癌症以等于或低于约2.81的浓度比表达HER3,如通过qRT-PCR,例如使用COBAS z480®仪评估的。

[0191] “HER二聚体”在本文中指包含至少两个HER受体的非共价联合二聚体。当表达两种或更多种HER受体的细胞暴露于HER配体时可能形成此类复合物,且可通过免疫沉淀进行分离及通过SDS-PAGE进行分析,如例如Sliwkowski等,J.Biol.Chem.269(20):14661-14665(1994)中所述。其它蛋白质,如细胞因子受体亚基(例如gp130)可与所述二聚体联合。优选地,所述HER二聚体包含HER2。

[0192] “HER异二聚体”在本文中指包含至少两个不同HER受体的非共价联合异二聚体,如EGFR-HER2、HER2-HER3或HER2-HER4异二聚体。

[0193] “HER抗体”是结合HER受体的抗体。任选地,HER抗体进一步干预HER活化或功能。优选地,HER抗体结合HER2受体。本文中感兴趣的HER2抗体是帕妥珠单抗和曲妥珠单抗。

[0194] “HER活化”指任一种或多种HER受体的活化或磷酸化。一般而言,HER活化导致信号转导(例如由HER受体胞内激酶域引起的,磷酸化HER受体或底物多肽中的酪氨酸残基)。HER活化可由结合包含感兴趣HER受体的HER二聚体的HER配体介导。结合HER二聚体的HER配体可活化二聚体中一种或多种HER受体的激酶域,并由此导致一种或多种HER受体中酪氨酸残基的磷酸化和/或其它底物多肽如Akt或MAPK胞内激酶中酪氨酸残基的磷酸化。

[0195] “磷酸化”指一个或多个磷酸基向蛋白质如HER受体或其底物的添加。

[0196] “抑制HER二聚化”的抗体是抑制或干扰HER二聚体形成的抗体。优选地,这类抗体结合HER2于其异二聚体结合位点处。本文中最优选的二聚化抑制性抗体是帕妥珠单抗或MAb 2C4。抑制HER二聚化的抗体的其他例子包括结合EGFR并抑制其与一种或多种其他HER受体二聚化的抗体(例如EGFR单克隆抗体806,MAb 806,其结合活化或“未栓系”的EGFR;参见Johns等,J.Biol.Chem.279(29):30375-30384(2004));结合HER3并抑制其与一种或多种其他HER受体二聚化的抗体;和结合HER4并抑制其与一种或多种其他HER受体二聚化的抗体。

[0197] “HER2二聚化抑制剂”是抑制包含HER2的二聚体或异二聚体形成的药剂。

[0198] HER2上的“异二聚体结合位点”指HER2胞外域中在与EGFR、HER3或HER4形成二聚体时,接触EGFR、HER3或HER4胞外域中某区域或与EGFR、HER3或HER4胞外域中某区域形成介面的区域。已发现所述区域在HER2的域II中(SEQ ID NO:15)。Franklin等,Cancer Cell 5:317-328(2004)。

[0199] “结合HER2的异二聚体结合位点的”HER2抗体结合域II(SEQ ID NO:2)中的残基,且任选还结合HER2胞外域的其它域,如域I和III(SEQ ID NO:1和3)中的残基,而且至少在一定程度上能在空间上阻碍HER2-EGFR、HER2-HER3或HER2-HER4异二聚体的形成。Franklin等,Cancer Cell 5:317-328(2004)表征了存放在RCSB蛋白质数据库(ID Code IS78)的HER2-帕妥珠单抗晶体结构,举例说明了结合HER2的异二聚体结合位点的例示性抗体。

[0200] “结合HER2的域II”的抗体结合域II(SEQ ID NO:2)中的残基和任选HER2的其它域,如域I和III(分别为SEQ ID NO:1和3)中的残基。优选的是,结合域II的抗体结合HER2域I、II和III之间的连接处。

[0201] 就本文中目的而言,可交换使用的“帕妥珠单抗”和“rhuMAb 2C4”指包含分别SEQ ID NO:7和8中的可变轻链和可变重链氨基酸序列的抗体。在帕妥珠单抗是完整抗体的情况下,它优选包含IgG1抗体;在一个实施方案中,包含SEQ ID NO:11或15中的轻链氨基酸序列,和SEQ ID NO:12或16中的重链氨基酸序列。任选地,所述抗体由重组中国仓鼠卵巢(CHO)细胞产生。术语“帕妥珠单抗”和“rhuMAb 2C4”在本文中覆盖具有美国采用名称(USAN)或国际非专有名称(INN):帕妥珠单抗的药物的生物类似型式。

[0202] 就本文中目的而言,可交换使用的“曲妥珠单抗”和“rhuMAb4D5”指包含分别来自SEQ ID NO:13和14的可变轻链和可变重链氨基酸序列的抗体。在曲妥珠单抗是完整抗体的情况下,它优选包含IgG1抗体;在一个实施方案中,包含SEQ ID NO:13中的轻链氨基酸序列和SEQ ID NO:14中的重链氨基酸序列。任选地,所述抗体由中国仓鼠卵巢(CHO)细胞产生。术语“曲妥珠单抗”和“rhuMAb4D5”在本文中覆盖具有美国采用名称(USAN)或国际非专有名

称(INN):曲妥珠单抗的药物的生物类似型式。

[0203] 术语“抗体”在本文中以最广义使用,具体覆盖单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、及抗体片段,只要它们展现期望的生物学活性。

[0204] 非人(例如啮齿类)抗体的“人源化”形式指最低限度包含衍生自非人免疫球蛋白的序列的嵌合抗体。对于大部分而言,人源化抗体是人免疫球蛋白(受体抗体),其中来自受体高变区的残基用来自具有期望特异性、亲和力和能力的非人物种(供体抗体)如小鼠、大鼠、家兔或非人灵长类的高变区的残基替换。在有些情况中,将人免疫球蛋白的框架区(FR)残基用相应的非人残基替换。此外,人源化抗体可包含在受体抗体或供体抗体中没有发现的残基。进行这些修饰是为了进一步改进抗体的性能。通常,人源化抗体会包含至少一个、通常两个基本上整个如下的可变域,其中所有或基本上所有的高变环对应于非人免疫球蛋白的高变环,且所有或基本上所有的FR是人免疫球蛋白序列的FR。任选的是,人源化抗体还会包含至少部分的免疫球蛋白恒定区(Fc),通常是人免疫球蛋白的恒定区。更多细节参见Jones等,Nature 321:522-525(1986);Riechmann等,Nature 332:323-329(1988);及Presta,Curr.Op.Struct.Biol.2:593-596(1992)。人源化的HER2抗体具体包括曲妥珠单抗(HERCEPTIN®),如记载于美国专利5,821,337(通过提述明确并入本文)的表3中和如本文中定义的;和人源化2C4抗体,如本文中描述和定义的帕妥珠单抗。

[0205] “完整抗体”在本文中为包含两个抗原结合区和Fc区的抗体。优选地,完整抗体具有功能性Fc区。

[0206] “抗体片段”包含完整抗体的一部分,优选包含其抗原结合区。抗体片段的例子包括Fab、Fab'、$F(ab')_2$和Fv片段;双抗体;线性抗体;单链抗体分子;及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0207] “天然抗体”通常是由两条相同的轻链(L)和两条相同的重链(H)构成的约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白。每条轻链通过一个共价二硫键与重链连接,而二硫化物连接的数目在不同免疫球蛋白同种型的重链间有所变化。每条重链和轻链还具有间隔规律的链内二硫桥。每条重链在一端具有一个可变域(V_H),接着是多个恒定域。每条轻链具有在一端的一个可变域(V_L)和在另一端的一个恒定域。轻链的恒定域与重链的第一恒定域排列在一起,而轻链的可变域与重链的可变域排列在一起。认为特定的氨基酸残基在轻链和重链可变域之间形成界面。

[0208] 术语“高变区”在用于本文时指抗体中负责抗原结合的氨基酸残基。高变区通常包含来自“互补决定区”或“CDR”的氨基酸残基(例如轻链可变域中的残基24-34(L1)、50-56(L2)和89-97(L3)及重链可变域中的31-35(H1)、50-65(H2)和95-102(H3);Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,5th Ed.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD.(1991))和/或那些来自“高变环”的残基(例如轻链可变域中的残基26-32(L1)、50-52(L2)和91-96(L3)及重链可变域中的26-32(H1)、53-55(H2)和96-101(H3);Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。“框架区”或“FR”残基是本文定义的高变区残基以外的那些可变域残基。

[0209] 术语“Fc区”在本文中用于定义免疫球蛋白重链的C端区,包括天然序列Fc区和变体Fc区。尽管免疫球蛋白重链的Fc区的边界可以变化,但人IgG重链Fc区通常定义为自位置Cys226,或自Pro230处的氨基酸残基延伸至重链的羧基端。可以除去Fc区的C端赖氨酸(依

照EU编号系统的残基447)，例如在抗体的产生或纯化期间，或通过重组工程化改造编码抗体重链的核酸。因此，完整抗体的组合物可以包含已除去所有K447残基的抗体群体，未除去任何K447残基的抗体群体，和具有有和无K447残基的抗体混合物的抗体群体。

[0210] 除非另有指示，本文中免疫球蛋白重链中残基的编号方式是EU索引的编号方式，如记载于Kabat等，Sequences of Proteins of Immunological Interest，5th Ed.Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，MD(1991)，其通过提述明确并入本文。“如Kabat中的EU索引”指人IgG1 EU抗体的残基编号方式。

[0211] “功能性Fc区”拥有天然序列Fc区的“效应器功能”。例示性的“效应器功能”包括C1q结合；补体依赖性细胞毒性；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；BCR)下调等。此类效应器功能一般要求Fc区与结合域(例如抗体可变域)联合，而且可使用多种测定法来评估，例如本文中所公开的。

[0212] “天然序列Fc区”包含与自然界中找到的Fc区的氨基酸序列相同的氨基酸序列。天然序列人Fc区包括天然序列人IgG1 Fc区(非A和A同种异型)；天然序列人IgG2 Fc区；天然序列人IgG3 Fc区；及天然序列人IgG4 Fc区，以及其天然存在变体。

[0213] “变异/变体Fc区”包含由于至少一处氨基酸修饰，优选一处或多处氨基酸替代而与天然序列Fc区的氨基酸序列有所不同的氨基酸序列。优选的是，变异Fc区具有与天然序列Fc区或与亲本多肽的Fc区相比至少一处氨基酸替代，例如在天然序列Fc区中或在亲本多肽的Fc区中具有约1处至约10处氨基酸替代，优选约1处至约5处氨基酸替代。变异Fc区在本文中会优选与天然序列Fc区和/或亲本多肽的Fc区拥有至少约80％的同源性，最优选与其至少约90％的同源性，更优选与其至少约95％的同源性。

[0214] 根据完整抗体的重链恒定域的氨基酸序列，可将其归入不同的“类”。完整抗体有五种主要的类：IgA、IgD、IgE、IgG和IgM，其中有些可进一步分为“亚类”(同种型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。将与不同抗体类对应的重链恒定域分别称作α、δ、ε、γ和μ。不同类的免疫球蛋白的亚基结构和三维构造是众所周知的。

[0215] “裸抗体”指未偶联异源分子，如细胞毒性模块或放射性标记物的抗体。

[0216] “亲和力成熟的”抗体指在一个或多个其高变区中具有一处或多处改变的抗体，与不拥有此类改变的亲本抗体相比，此类改变导致该抗体对抗原的亲和力改善。优选的亲和力成熟的抗体会对靶抗原具有纳摩尔级或甚至皮摩尔级的亲和力。亲和力成熟的抗体由本领域中已知的规程产生。Marks等Bio/Technology 10:779-783(1992)描述了通过VH和VL域改组的亲和力成熟。CDR和/或框架残基的随机诱变记载于以下：Barbas等Proc Nat.Acad.Sci，USA 91:3809-3813(1994)；Schier等Gene 169:147-155(1995)；Yelton等J.Immunol.155:1994-2004(1995)；Jackson等，J.Immunol.154(7):3310-9(1995)；和Hawkins et al，J.Mol.Biol.226:889-896(1992)。

[0217] “脱酰胺”的抗体是其一个或多个天冬酰胺残基已衍生化为例如天冬氨酸、琥珀酰亚胺、或异天冬氨酸的抗体。

[0218] 术语“癌症”和“癌性”指向或描述哺乳动物中特征通常为不受调控的细胞生长的生理疾患。

[0219] “胃癌”具体地包括转移性或局部晚期的不可切除的胃癌，包括但不限于，组织学确认的胃或胃食管连接部腺癌，其具有不可手术(不可切除)的局部晚期或转移性疾病，不

适合通过治愈性治疗处理，和术后再发的晚期胃癌，如胃或胃食管连接部腺癌，当手术意图是治愈该疾病时。

[0220] “晚期”癌症指通过局部侵入或转移而扩散到最初的部位或器官之外的癌症。因此，术语“晚期”癌症包括局部晚期的和转移性的疾病。

[0221] “顽固性/不应性(refractory)”癌症指尽管对癌症患者施用抗肿瘤剂如化疗，仍然发生进展的癌症。顽固性癌症的一个例子是铂抗性癌症。

[0222] “再发的”癌症指在对初始治疗如手术的响应之后，在初始部位或远端部位再次生长的癌症。

[0223] “局部再发的”癌症是治疗后在与先前所治疗癌症相同的位置处返回的癌症。

[0224] “不可切除的”癌症是不能通过手术除去(切除)的。

[0225] “早期乳腺癌”在本文中指尚未扩散到乳腺或腋淋巴结之外的乳腺癌。这类癌症一般用新辅助或辅助疗法治疗。

[0226] “新辅助疗法”指在手术前给予的系统性疗法。

[0227] “辅助疗法”指在手术后给予的系统性疗法。

[0228] “转移性”癌症指从身体的一个部位(例如乳腺)扩散到身体的另一个部位的癌症。

[0229] 在本文中，“患者”或“受试者”是人患者。所述患者可以是“癌症患者”，即患有或有风险患上癌症(特别是胃癌或乳腺癌)的一种或多种症状的患者。

[0230] “患者群体”指一组癌症患者。这类群体可用于证明药物如帕妥珠单抗的统计学显著的功效和/或安全性。

[0231] “复发的”患者是在消退后具有癌症的症候或症状的患者。任选地，患者在辅助或新辅助疗法后复发。

[0232] “展示HER表达、扩增或活化”的癌症或生物学样品是在诊断测试中表达(包括过表达)HER受体，具有扩增的HER基因，和/或以其它方式展现出HER受体活化或磷酸化的癌症或生物学样品。

[0233] “展示HER活化”的癌症或生物学样品是在诊断测试中显示HER受体活化或磷酸化的癌症或生物学样品。这类活化可直接(例如通过ELISA来测量HER磷酸化)或间接(例如通过基因表达概况分析或通过检测HER异二聚体，如本文中描述的)测定。

[0234] “HER受体过表达或扩增”的癌细胞指与同一组织类型的非癌细胞相比，具有显著更高水平的HER受体蛋白质或基因的癌细胞。此类过表达可以是由基因扩增或者转录或翻译增加引起的。可在诊断或预后测定法中通过评估细胞表面上存在的HER蛋白水平的升高(例如通过免疫组化测定法；IHC)来测定HER受体的过表达或扩增。或者/另外，可测量细胞中编码HER的核酸的水平，例如通过原位杂交(ISH)，包括荧光原位杂交(FISH；参见1998年10月公布的WO 98/45479)和生色原位杂交(CISH；参见例如Tanner等，Am.J.Pathol.157(5):1467-1472(2000)；Bella等，J.Clin.Oncol.26:(May 20suppl;abstr 22147)(2008))、Southern印迹或聚合酶链式反应(PCR)技术，诸如定量实时PCR(qRT-PCR)。还可通过测量生物学流体诸如血清中的脱落抗原(例如HER胞外域)来研究HER受体过表达或扩增(参见例如1990年6月12日公告的美国专利No.4,933,294；1991年4月18日公布的WO 91/05264；1995年3月28日公告的美国专利No.5,401,638；和Sias等J.Immunol.Methods 132:73-80(1990))。在上述测定法之外，熟练从业人员还可利用多种体内测定法。例如，可将患者体内细胞暴露

于任选用可检测标记物例如放射性同位素标记的抗体,并且可评估该抗体与患者中细胞的结合,例如通过外部扫描放射性或通过分析取自事先已暴露于所述抗体的患者的活检样品。

[0235] “HER2阳性”癌症包含具有高于正常水平的HER2的癌细胞。HER2阳性癌症的例子包括HER2阳性乳腺癌和HER2阳性胃癌。任选地,HER2阳性癌症具有2+或3+的免疫组织化学(IHC)评分和/或≥2.0的原位杂交(ISH)扩增比。

[0236] 在本文中,“抗肿瘤剂”指用于治疗癌症的药物。本文中的抗肿瘤剂的非限制性例子包括化疗剂、HER二聚化抑制剂、HER抗体、针对肿瘤相关抗原的抗体、抗激素化合物、细胞因子、EGFR靶向药物、抗血管发生剂、酪氨酸激酶抑制剂、生长抑制剂和生长抑制性抗体、细胞毒剂、诱发凋亡的抗体、COX抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、结合癌胚蛋白CA125的抗体、HER2疫苗、Raf或ras抑制剂、多柔比星脂质体、托泊替康、紫杉烷(taxene,taxane)、双重酪氨酸激酶抑制剂、TLK286、EMD-7200、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、厄洛替尼(erlotinib)和贝伐单抗(bevacizumab)。

[0237] “表位2C4”是HER2胞外域中抗体2C4所结合的区域。为了筛选基本结合2C4表位的抗体,可进行常规的交叉阻断测定法,如Antibodies,A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,Ed Harlow和David Lane(1988)中所描述的。优选地,抗体将2C4对HER2的结合阻断约50%或更多。或者,可进行表位映射以评估抗体是否基本结合HER2的2C4表位。表位2C4包含来自HER2胞外域中域II的残基(SEQ ID NO:2)。2C4和帕妥珠单抗在域I、II和III(分别为SEQ ID NO:1,2和3)的连接处结合HER2的胞外域。Franklin等Cancer Cell 5:317-328(2004)。

[0238] “表位4D5”指HER2胞外域中抗体4D5(ATCC CRL 10463)和曲妥珠单抗所结合的区域。此表位接近HER2的跨膜域,且在HER2的域IV(SEQ ID NO:4)之内。为了筛选基本结合4D5表位的抗体,可进行常规的交叉阻断测定法,如Antibodies,A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,Ed Harlow和David Lane(1988)中所描述的。或者,可进行表位映射以评估抗体是否基本结合HER2的4D5表位(例如约第529位残基至约第625位残基区域内的任何一个或多个残基,包含HER2 ECD;残基编号包括信号肽)。

[0239] “治疗”指治疗性处理和防护性或预防性措施二者。需要治疗的那些包括已经患有癌症的以及要预防癌症的。因此,本文中待治疗的患者可能已经诊断为患有癌症或者可能有患上癌症的倾向性或易感性。

[0240] 术语“有效量”指在患者中有效治疗癌症的药物量。药物的有效量可减少癌细胞的数目;缩小肿瘤的尺寸;抑制(即减缓到一定程度和优选阻止)癌细胞浸润到周围器官中;抑制(即减缓到一定程度和优选阻止)肿瘤转移;在某种程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上减轻一种或多种与癌症有关的症状。在药物可阻止生长和/或杀死现有癌细胞的程度上,它可以是抑制细胞的和/或细胞毒性的。有效量可延长无进展存活(例如如通过实体瘤的响应评估标准RECIST或CA-125变化测量的),导致客观响应(包括部分响应,PR或完全响应,CR),增加总体存活时间,和/或改善癌症的一种或多种症状(例如如FOSI评估的)。

[0241] 如本文中使用的,术语“细胞毒剂”指抑制或阻止细胞的功能和/或引起细胞破坏的物质。该术语意图包括放射性同位素(例如At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}和Lu的放射性同位素)、化疗剂、和毒素诸如小分子毒素或者细菌、真菌、植物或动物起源的

酶活毒素,包括其片段和/或变体。

[0242] “化疗剂”指可用于治疗癌症的化学化合物。用于化疗的化疗剂的例子包括烷化剂类(alkylating agents),如塞替派(thiotepa)和CYTOXAN®环磷酰胺;磺酸烷基酯类(alkyl sulfonates),诸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类(aziridines),诸如苯佐替派(benzodepa)、卡波醌(carboquone)、美妥替派(meturedepa)和乌瑞替派(uredepa);乙撑亚胺类(ethylenimines)和甲基蜜胺类(methylamelamines),包括六甲蜜胺(altretamine)、三乙撑蜜胺(triethylenemelamine)、三乙撑磷酰胺(triethylenephosphoramide)、三乙撑硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramide)和三羟甲蜜胺(trimethylolomelamine);TLK 286(TELCYTA™);番荔枝内酯类(acetogenin)(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));δ-9-四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol)(屈大麻酚(dronabinol),MARINOL®);β-拉帕醌(lapachone);拉帕醇(lapachol);秋水仙素类(colchicines);白桦脂酸(betulinic acid);喜树碱(camptothecin)(包括合成类似物托泊替康(topotecan)(HYCAMTIN®)、CPT-11(伊立替康(irinotecan),CAMPTOSAR®)、乙酰喜树碱、东莨菪亭(scopoletin)和9-氨基喜树碱);苔藓抑素(bryostatin);callystatin;CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);鬼臼毒素(podophyllotoxin);鬼臼酸(podophyllinic acid);替尼泊苷(teniposide);隐藻素类(cryptophycins)(特别是隐藻素1和隐藻素8);多拉司他汀(dolastatin);duocarmycin(包括合成类似物,KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素(eleutherobin);pancratistatin;sarcodictyin;海绵抑素(spongistatin);氮芥类(nitrogen mustards),诸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、胆磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、盐酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard);亚硝脲类(nitrosureas,nitrosoureas),诸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimnustine,ranimustine);二膦酸盐类,如氯膦酸盐(clodronate);抗生素类,诸如烯二炔类(enediyne)抗生素(例如加利车霉素(calicheamicin),尤其是加利车霉素γ1I和加利车霉素ωI1(参见例如Agnew,Chem Intl.Ed.Engl.,33:183-186(1994))和蒽环类抗生素如annamycin、AD 32、alcarubicin、柔红霉素(daunorubicin)、右雷佐生(dexrazoxane)、DX-52-1、表柔比星(epirubicin)、GPX-100、伊达比星(idarubicin)、KRN5500、美诺立尔(menogaril)、蒽环类抗生素(dynemicin),包括dynemicin A,埃斯波霉素(esperamicin),新制癌素(neocarzinostatin)发色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素发色团、阿克拉霉素(aclacinomycin)、放线菌素(actinomycin)、氨茴霉素(anthramycin)、偶氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycin)、放线菌素C(cactinomycin)、carabicin、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌霉素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、地托比星(detorubicin)、6-二氮-5-氧-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN®

多柔比星(doxorubicin)(包括吗啉代多柔比星、氰基吗啉代多柔比星、2-吡咯代多柔比星、脂质体多柔比星、和脱氧多柔比星)、依索比星(esorubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素类(mitomycins)诸如丝裂霉素C、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、和佐柔比星(zorubicin);叶酸类似物,诸如二甲叶酸(denopterin)、蝶酰三谷氨酸(pteropterin)、和三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,诸如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤(mercaptopurine)、硫咪嘌呤(thiamiprine)、和硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,诸如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、和氟尿苷(floxuridine);雄激素类,诸如卡鲁睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、表硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、和睾内酯(testolactone);抗肾上腺类,诸如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、和曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,诸如亚叶酸(folinic acid)(leucovorin);醋葡醛内酯(aceglatone);抗叶酸抗赘生物药剂如ALIMTA®、LY231514培美曲塞(pemetrexed),二氢叶酸还原酶抑制剂如甲氨蝶呤,抗代谢物如5-氟尿嘧啶(5-FU)及其前药如UFT、S-1和卡培他滨,和胸苷酸合酶抑制剂和甘氨酰胺核糖核苷酸甲酰基转移酶抑制剂如雷替曲塞(raltitrexed)(TOMUDEX^{RM},TDX);双氢嘧啶脱氢酶的抑制剂如恩尿嘧啶(eniluracil);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);安吖啶(amsacrine);bestrabucil;比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine,defosfamide);地美可辛(demecolcine);地吖醌(diaziquone);elfornithine;依利醋铵(elliptinium acetate);epothilone;依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟脲(hydroxyurea);香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidamine);美登木素生物碱类(maytansinoids),诸如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin);米托胍腙(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidamol);二胺硝吖啶(nitracrine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨氮芥(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);2-乙基酰肼(ethylhydrazide);丙卡巴肼(procarbazine);PSK多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,OR);雷佐生(razoxane);根霉素(rhizoxin);西索菲兰(sizofiran);螺旋锗(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢菌素类(trichothecenes)(尤其是T-2毒素、疣孢菌素(verracurin,verrucarin)A、杆孢菌素(roridin)A和蛇行菌素(anguidine));乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine)(ELDISINE®, FILDESIN®);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露醇氮芥(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿糖胞苷(arabinoside)("Ara-C");环磷酰胺;塞替派(thiotepa);紫杉烷(taxanes);苯丁酸氮芥(chlorambucil);吉西他滨(GEMZAR®);6-硫鸟嘌呤

(thioguanine)；巯基嘌呤(mercaptopurine)；铂；铂类似物或基于铂的类似物，诸如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)和卡铂(carboplatin)；长春碱(vinblastine)(VELBAN®)；依托泊苷(etoposide)(VP-16)；异环磷酰胺(ifosfamide)；米托蒽醌(mitoxantrone)；长春新碱(vincristine)(ONCOVIN®)、长春花生物碱(vinca alkaloid)；长春瑞滨(vinorelbine)(NAVELBINE®)；能灭瘤(novantrone)；依达曲沙(edatrexate)；道诺霉素(daunomycin)；氨基蝶呤(aminopterin)；希罗达(xeloda)；伊本膦酸盐(ibandronate)；拓扑异构酶抑制剂RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)；类维A酸(retinoids)，诸如维A酸(retinoic acid)；及任何上述各项的药学可接受盐、酸或衍生物；以及两种或更多种上述各项的组合，诸如CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙联合疗法的缩写)和FOLFOX(奥沙利铂(ELOXATIN™)联合5-FU和亚叶酸的治疗方案的缩写)。

[0243] 还包括在该定义内的是作用于调节或抑制激素对肿瘤作用的抗激素剂如抗雌激素和选择性雌激素受体调控物(SERM)，包括例如，他莫昔芬(tamoxifen)(包括NOLVADEX®他莫昔芬)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、那洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奥那司酮(onapristone)和FARESTON®托瑞米芬(toremifene)；芳香酶抑制剂类；和抗雄激素类如如氟他米特(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡米特(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)、和戈舍瑞林(goserelin)；以及曲沙他滨(troxacitabine)(1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物)；反义寡核苷酸类，特别是那些抑制涉及异常细胞增殖的信号传导途经中的基因表达的，诸如例如PKC-alpha、Raf、H-Ras和表皮生长因子受体(EGF-R)；疫苗类，如基因疗法疫苗，例如ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗和VAXID®疫苗；PROLEUKIN®rIL-2；LURTOTECAN®拓扑异构酶1抑制剂；ABARELIX®rmRH；及任何上述物质的药学可接受的盐、酸或衍生物。

[0244] “紫杉烷类”是一种抑制有丝分裂并干扰微管的化疗。紫杉烷类的例子包括帕利他赛(TAXOL®;Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)；不含克列莫佛(Cremophor)，清蛋白工程化的纳米颗粒剂型帕利他赛或nab-帕利他赛(ABRAXANE™;American Pharmaceutical Partners,Schaumberg,Illinois)；及多西他赛(TAXOTERE®;Rhône-Poulenc Rorer,Antony,France)。

[0245] “蒽环类抗生素”是一种抗生素类型，其来自真菌Streptococcus peucetius，例子包括:柔红霉素、多柔比星和表柔比星等。

[0246] “基于蒽环类抗生素的化疗”指组成为或包含一种或多种蒽环类抗生素的化疗方案。例子包括5-FU、表柔比星和环磷酰胺(FEC)；5-FU、多柔比星和环磷酰胺(FAC)；多柔比星和环磷酰胺(AC)；表柔比星和环磷酰胺(EC)等。

[0247] 就本文中目的而言，“基于卡铂的化疗”指组成为或包含一种或多种卡铂的化疗方案。例子是TCH(多西他赛/TAXOL®、卡铂和曲妥珠单抗/HERCEPTIN®)。

[0248] “芳香酶抑制剂”抑制芳香酶，其调节肾上腺中的雌激素产生。芳香酶抑制剂的例子包括:4(5)-咪唑、氨鲁米特、MEGASE®乙酸甲地孕酮(megestrol)、AROMASIN®依西美坦(exemestane)、甲酚苯丙胺(formestanie)、法倔唑(fadrozole)、RIVISOR®伏

氯唑(vorozole)、FEMARA®来曲唑(letrozole)和ARIMIDEX®阿那曲唑(anastrozole)。在一个实施方案中,本文中所述芳香酶抑制剂是来曲唑或阿那曲唑。

[0249] "抗代谢物类化疗"是使用结构上与代谢物相似但不能被身体以生产性方式利用的药剂。许多抗代谢物类化疗干扰核酸,RNA和DNA的生成。抗代谢物类化疗剂的例子包括吉西他滨(gemcitabine)(GEMZAR®)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨(capecitabine)(XELODA™)、6-巯基嘌呤、甲氨喋呤(methotrexate)、6-硫鸟嘌呤、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、阿糖胞苷(arabinosylcytosine ARA-C cytarabine)(CYTOSAR-U®)、达卡巴嗪(dacarbazine)(DTIC-DOME®)、偶氮胞嘧啶(azocytosine)、脱氧胞嘧啶(deoxycytosine)、pyridmidene、氟达拉滨(fludarabine)(FLUDARA®)、克拉屈滨(cladrabine)、2-脱氧-D-葡萄糖等。

[0250] "化疗抗性"癌症指癌症患者在接受化疗方案时癌症有进展(即患者是"化疗不应性"的),或者患者在完成化疗方案后12个月内(例如6个月内)有进展。

[0251] 术语"铂"用于本文指基于铂的化疗,包括但不限于,顺铂、卡铂和奥沙利铂。

[0252] 术语"氟嘧啶"用于本文指一种抗代谢物化疗,包括但不限于,卡培他滨、氟尿苷和氟尿嘧啶(5-FU)。

[0253] 本文中,化疗剂的"固定的"(fixed)或"不变的"(flat)剂量指不考虑患者的体重(WT)和体表面积(BSA)而施用于人类患者的剂量。因此,固定的或不变的剂量不是作为mg/kg剂量或mg/m^2剂量提供的,而是作为治疗剂的绝对量提供的。

[0254] "加载"(loading)剂量在本文中一般包括施用于患者的治疗剂的初始剂量,后续其一个或多个维持剂量。一般而言,施用单个加载剂量,但本文中也涵盖多个加载剂量。通常,所施用的加载剂量的量超过所施用的维持剂量的量,和/或加载剂量的施用比维持剂量更频繁,从而比使用维持剂量更早达到化疗剂的期望稳态浓度。

[0255] "维持"(maintenance)剂量在本文中指在治疗期间施用于患者的一个或多个剂量的治疗剂。通常,维持剂量以一定的治疗间隔施用,例如大约每周一次,大约每两周一次,大约每三周一次,或大约每四周一次,优选每三周一次。

[0256] "输注"指将含药物的溶液经过血管引入体内以用于治疗目的。一般地,这是经由静脉内(IV)袋实现的。

[0257] "静脉内袋"或"IV袋"是能装存可经由患者静脉施用的溶液的袋。在一个实施方案中,所述溶液是盐水溶液(例如约0.9%或约0.45% NaCl)。任选地,所述IV袋由聚烯烃或聚氯乙烯形成。

[0258] "共施用"意指在同一施用期间静脉内施用两种(或更多种)药物,而非连续输注这两种或更多种药物。一般地,这将牵涉将两种(或更多种)药物在其共施用之前组合到同一IV袋中。

[0259] "心脏毒性"指自药物或药物组合的施用产生的任何毒性副作用。心脏毒性可基于以下任一种或多种评估:症状性左心室收缩功能障碍(LVSD)或充血性心力衰竭(CHF)的发生率,或左心室射血分数(LVEF)的降低。

[0260] 短语"未增加心脏毒性"对于包含帕妥珠单抗的药物组合指等于或低于在药物组合中使用帕妥珠单抗以外的药物治疗的患者中所观察到的心脏毒性发生率(例如等于或低

于从施用曲妥珠单抗和化疗例如多西他赛得到的)。

[0261] “管形瓶(vial)”是一种适用于装存液体或冻干制备物的容器。在一个实施方案中,管形瓶是一次性管形瓶,例如带有塞子的20-cc一次性管形瓶。

[0262] “包装插页”是由食品和药物监督管理局或其他管理机构命令的、必须放置在每个处方药的包装内的散页印刷品。该散页印刷品一般包含药物的商标、其通用名、及其作用机制;说明其适应证、禁忌证、警告、预防、不良作用和剂量形式;而且包括用于推荐剂量、时间和施用路径的用法说明。

[0263] 表述“安全性数据”涉及在受控的临床试验中获得的数据,其显示不良事件的流行性和严重性以在药物安全性方面指导使用者,包括如何监测和预防对药物的不良反应的指导。本文中表3和表4提供帕妥珠单抗的安全性数据。安全性数据包含表3和4中最常见的不良事件(AE)或不良反应(ADR)的任意一种或多种(例如两种、三种、四种或更多种)。例如,所述安全性数据包含关于嗜中性白细胞减少、发热性嗜中性白细胞减少、腹泻和/或如本文中公开的心脏毒性的信息。

[0264] “功效数据”指在受控的临床试验中获得的数据,其显示药物有效治疗疾病,如癌症。在本文的实施例中提供帕妥珠单抗的功效数据。对于HER2阳性转移性或局部再发的、不可切除的乳腺癌,帕妥珠单抗的功效数据见于本文中表2、表5、图8和图10。该安全性数据包含表2、表5、图8和图10中的主要终点(无进展存活,PFS,由IRF)和/或次要终点(总体存活(OS);无进展存活(PFS),由研究者;客观响应率(ORR),包括完全应答(CR),部分响应(PR),稳定疾病(SD)和进展性疾病(PD),和/或响应持续时间)的任一种或多种(例如两种、三种、四种或更多种)。例如,功效数据包含关于如本文中公开的无进展存活(PFS)和/或总体存活(OS)的信息。

[0265] “稳定混合物”在指代两种或更多种药物如帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的混合物时意指混合物中的每种药物在混合物中基本保留其物理和化学稳定性,如通过一种或多种分析测定法评估的。针对此目的的例示性分析测定法包括:颜色、外观和澄清度(CAC),浓度和浊度分析、微粒分析、大小排阻层析(SEC)、离子交换层析(IEC)、毛细管区带电泳(CZE)、成像毛细管等电聚焦(iCIEF)和效力测定法。在一个实施方案中,已显示混合物在5℃或30℃稳定达长达24小时。

[0266] 与一种或多种其他药物“同时”施用的药物是在同一治疗周期期间,在与所述一种或多种其他药物治疗的同一天,且任选地,在与所述一种或多种其他药物的同一时间施用的。例如,对于每3周给予的癌症疗法,同时施用的药物各在3周周期的第1天施用。

[0267] II.抗体和化疗组合物

[0268] 要用于生产抗体的HER2抗原可以是例如可溶形式的HER2受体胞外域或其部分,其含有期望的表位。或者,在其细胞表面处表达HER2的细胞(例如经转化以过表达HER2的NIH-3T3细胞;或癌细胞系如SK-BR-3细胞,参见Stancovski等PNAS(USA)88:8691-8695(1991))可用于生成抗体。可用于生成抗体的HER2受体的其他形式对于本领域技术人员来说将是明显的。

[0269] 本领域中存在多种用于制备本文中单克隆抗体的方法。例如,可使用Kohler等,Nature,256:495(1975)首次描述的杂交瘤方法,通过重组DNA方法(美国专利No.4,816,567)来制备单克隆抗体。

[0270] 依照本发明使用的抗HER2抗体曲妥珠单抗和帕妥珠单抗是商品化的。

[0271] (i)人源化抗体

[0272] 本领域已经记载了用于将非人抗体人源化的方法。优选的是,人源化抗体具有一个或多个从非人来源引入的氨基酸残基。这些非人氨基酸残基常常称作“输入”残基,它们典型的取自“输入”可变域。人源化可基本上遵循Winter及其同事的方法进行(Jones等,Nature 321:522-525(1986);Riechmann等,Nature 332:323-327(1988);Verhoeyen等,Science 239:1534-1536(1988)),通过用高变区序列替代人抗体的相应序列。因此,此类“人源化”抗体是嵌合抗体(美国专利No.4,816,567),其中基本上少于整个人可变域用来自非人物种的相应序列替代。在实践中,人源化抗体典型的是其中一些高变区残基和可能的一些FR残基用来自啮齿类抗体中类似位点的残基替代的人抗体。

[0273] 用于构建人源化抗体的人可变域的选择,包括轻链和重链二者,对于降低抗原性非常重要。依照所谓的“最适”(best-fit)方法,用啮齿类抗体的可变域序列对已知的人可变域序列的整个文库进行筛选。然后选择与啮齿类序列最接近的人序列作为人源化抗体的人框架区(FR)(Sims等,J.Immunol.151:2296(1993);Chothia等,J.Mol.Biol.196:901(1987))。另一种方法使用由特定轻链或重链亚组的所有人抗体的共有序列衍生的特定框架区。同一框架可用于数种不同的人源化抗体(Carter等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:4285(1992);Presta等,J.Immunol.151:2623(1993))。

[0274] 更为重要的是,抗体在人源化后保持对抗原的高亲和力和其它有利的生物学特性。为了实现这一目标,依照一种优选的方法,通过使用亲本和人源化序列的三维模型分析亲本序列和各种概念性人源化产物的方法来制备人源化抗体。三维免疫球蛋白模型是普遍可获的且为本领域技术人员所熟悉。可获得图解和显示所选候选免疫球蛋白序列的可能三维构象结构的计算机程序。检查这些显示图像容许分析残基在候选免疫球蛋白序列行使功能中的可能作用,即分析影响候选免疫球蛋白结合其抗原的能力的残基。这样,可以从受体和输入序列选出FR残基并进行组合,从而获得期望的抗体特征,诸如对靶抗原的亲和力提高。一般而言,高变区残基直接且最实质的涉及对抗原结合的影响。

[0275] 美国专利No.6,949,245描述了例示性人源化HER2抗体的产生,该抗体结合HER2并阻断HER受体的配体活化。

[0276] 人源化HER2抗体具体包括如美国专利5,821,337(通过提述明确并入本文)表3中描述的和本文中定义的曲妥珠单抗(HERCEPTIN®);以及如本文中描述和定义的人源化2C4抗体如帕妥珠单抗。

[0277] 本文中的人源化抗体可以例如,包含掺入人可变重域的非人高变区残基,且还可以包含在选自下组的位置处的框架区(FR)取代:69H、71H和73H,其利用Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,5th Ed.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(1991)中所列的可变域编号系统。在一个实施方案中,所述人源化抗体包含在69H、71H和73H中的两个或所有位置处的FR取代。

[0278] 本文中感兴趣的例示性人源化抗体包含可变重域互补决定残基GFTFTDYTMX(SEQ ID NO:17),其中X优选是D或S;DVNPNSGGSIYNQRFKG(SEQ ID NO:18);和/或NLGPSFYFDY(SEQ ID NO:19),任选包含那些CDR残基的氨基酸修饰,例如其中修饰基本上保持或改善抗体的亲和力。例如,用于本发明方法的抗体变体可在上述可变重CDR序列中具有约1个至约7个或

者约5个氨基酸替代。此类抗体变体可通过亲和力成熟来制备，例如如下文所述。

[0279] 例如，在前一段中的那些可变重域CDR残基之外，人源化抗体还可包含可变轻域互补决定残基KASQDVSIGVA(SEQ ID NO:20)；SASYX^{1}X^{2}X^3，其中X^{1}优选是R或L，X^{2}优选是Y或E，而X^{3}优选是T或S(SEQ ID NO:21)；和/或QQYYIYPYT(SEQ ID NO:22)。此类人源化抗体任选包含上述CDR残基的氨基酸修饰，例如其中修饰基本上保持或改善抗体的亲和力。例如，目的抗体变体可在上述可变轻CDR序列中具有约1个至约7个或者约5个氨基酸替代。此类抗体变体可通过亲和力成熟来制备，例如如下文所述。

[0280] 本申请还涵盖结合HER2的亲和力成熟的抗体。亲本抗体可以是人抗体或人源化抗体，例如包含轻链和/或重链可变区序列分别为SEQ ID NO:7和8的抗体(即包含帕妥珠单抗的VL和/或VH)。帕妥珠单抗的亲和力成熟的变体优选以优于鼠2C4或帕妥珠单抗的亲和力结合HER2受体(例如根据使用HER2胞外域(ECD)ELISA的评估，例如亲和力提高约2倍或约4倍至约100倍或约1000倍)。例示性的用于取代的重链可变区CDR残基包括H28、H30、H34、H35、H64、H96、H99，或者两个或多个的组合(例如这些残基中的2个、3个、4个、5个、6个或7个)。用于改变的轻链可变区CDR残基的例子包括L28、L50、L53、L56、L91、L92、L93、L94、L96、L97，或者两个或多个的组合(例如这些残基中的2个至3个、4个、5个或直到约10个)。

[0281] 将鼠4D5抗体人源化以生成其人源化变体，包括曲妥珠单抗，记载于美国专利No.5,821,337、6,054,297、6,407,213、6,639,055、6,719,971和6,800,738以及Carter等PNAS(USA),89:4285-4289(1992)。HuMAb4D5-8(曲妥珠单抗)对HER2抗原结合比小鼠4D5抗体紧密3倍，且具有允许人源化抗体在存在人效应器细胞情况下的定向细胞毒性活性的次级免疫功能(ADCC)。HuMAb4D5-8包含掺入V_Lκ亚组I共有框架的可变轻(V_L)CDR残基，和掺入V_H亚组III共有框架的可变重(V_H)CDR残基。该抗体还包含在以下位置处的框架区(FR)取代：V_H的71、73、78和93(FR残基的Kabat编号)；和在V_L的位置66处的FR取代(FR残基的Kabat编号)。曲妥珠单抗包含非A同种异型人γ1Fc区。

[0282] 涵盖各种形式的人源化抗体或亲和力成熟的抗体。例如，人源化抗体或亲和力成熟的抗体可以是抗体片段。或者，人源化抗体或亲和力成熟的抗体可以是完整抗体，诸如完整的IgG1抗体。

[0283] (ii)帕妥珠单抗组合物

[0284] 在HER2抗体组合物的一个实施方案中，该组合物包含主要种类帕妥珠单抗抗体及其一种或多种变体的混合物。本文中帕妥珠单抗主要种类抗体的优选实施方案是包含SEQ ID No.7和8中的轻链和重链可变域氨基酸序列，最优选包含SEQ ID No.11的轻链氨基酸序列及SEQ ID No.12的重链氨基酸序列的抗体(包括那些序列的脱酰胺和/或氧化变体)。在一个实施方案中，组合物包含主要种类帕妥珠单抗抗体及其包含氨基末端前导延伸的氨基酸序列变体的混合物。优选的是，所述氨基末端前导延伸位于抗体变体的轻链上(例如位于抗体变体的一条或两条轻链上)。所述主要种类HER2抗体或抗体变体可以是全长抗体或抗体片段(例如Fab或F(ab')$_2$片段)，但优选二者都是全长抗体。本文中的抗体变体可以在其任何一条或多条重链或轻链上包含氨基末端前导延伸。优选的是，所述氨基末端前导延伸位于抗体的一条或两条轻链上。所述氨基末端前导延伸优选包含VHS-或由其组成。组合物中氨基末端前导延伸的存在可通过多种分析技术来检测，包括但不限于N-末端序列分析、电荷异质性的测定法(例如阳离子交换层析或毛细管区带电泳)、质谱等。组合物中抗体变

体的量通常在如下范围内，从构成用于检测变体的任何测定法(优选N-末端序列分析)的检出限的量至少于主要种类抗体量的量。通常，组合物中约20％或更少(例如从约1％至约15％，例如从5％至约15％)的抗体分子包含氨基末端前导延伸。这样的百分比量优选使用定量N-末端序列分析或阳离子交换分析(优选使用高分辨率、弱阳离子交换柱，诸如PROPAC WCX-10™阳离子交换柱)来测定。在氨基末端前导延伸变体之外，还涵盖主要种类抗体和/或变体的氨基酸序列改变，包括但不限于在其一条或所有两条重链上包含C-末端赖氨酸残基的抗体、脱酰胺抗体变体等。

[0285] 此外，主要种类抗体或变体还可包含糖基化变异，其非限制性例子包括包含附着于其Fc区的G1或G2寡糖结构的抗体、包含附着于其轻链的碳水化合物模块的抗体(例如一种或两种碳水化合物模块，诸如葡萄糖或半乳糖附着于抗体的一条或两条轻链，例如附着于一个或多个赖氨酸残基)、包含一条或两条非糖基化重链的抗体、或包含附着于其一条或两条重链的唾液酸化寡糖的抗体等。

[0286] 组合物可从表达HER2抗体的基因工程细胞系回收，例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系，或者可通过肽合成来制备。

[0287] 关于例示性帕妥珠单抗组合物的更多信息，参见美国专利No.7,560,111和7,879,325以及US 2009/0202546A1。

[0288] (iii)曲妥珠单抗组合物

[0289] 曲妥珠单抗组合物通常包含主要种类抗体(分别包含SEQ ID NO:13和14的轻链和重链序列)及其变体形式，特别是酸性变体(包括脱酰胺化变体)的混合物。优选地，组合物中的这类酸性变体的量低于约25％，或低于约20％，或低于约15％。参见美国专利No.6,339,142。亦参见Harris等，J.Chromatography,B 752:233-245(2001)，其涉及可通过阳离子交换层析解析的曲妥珠单抗形式，包括峰A(Asn30在两条轻链中脱酰胺化为Asp)；峰B(Asn55在一条重链中脱酰胺化为异Asp)；峰1(Asn30在一条轻链中脱酰胺化为Asp)；峰2(Asn30在一条轻链中脱酰胺化为Asp，且Asp102在一条重链中异构化为异Asp)；峰3(主要峰形式，或主要种类抗体)；峰4(Asp102在一条重链中异构化为异Asp)；峰C(Asp102在一条重链中琥珀酰亚胺(Asu))。这类变体形式和组合物包含在本文的发明中。

[0290] (iv)5-FU和顺铂

[0291] 对于晚期胃癌没有单一的、标准的、全世界公认的化疗方案，但5-氟尿嘧啶(5-FU)加顺铂被广泛用于该适应证。在没有在前化疗的患者的II期研究中，5-FU+顺铂产生约40％的响应率和7-10.6个月的中值总体存活(Lacave AJ,Baron FJ,Anton LM,等Ann Oncol 1991;2:751-754;Rougier P,Ducreux M,Mahjoubi M,等Eur J Cancer 1994;30A:1263-1269;Vanhoefer U,Wagner T,Lutz M,等Eur J Cancer 2001;37Suppl 6:abstract S27)。

[0292] (v)卡培他滨

[0293] 已在患有晚期胃癌的患者中大量测试卡培他滨。卡培他滨单一疗法的II期功效结果显示19％和26％的响应率，和8.1和10.0个月的总体存活(在Koizumi等2003的研究中，Koizumi W,Kurihara M,Sasai T,等Cancer 1993;72:658-62;Sakamoto J,Chin K,Kondo K,等Anti-Cancer Drugs 2006;17:2331-6)。对于与铂组合的卡培他滨，有许多研究显示响应率范围为28％至65％，距进展的时间为5.8至9个月，总体存活为10.1至12个月(Kang Y,Kang WK,Shin DB,等J Clin Oncology 2006;24Suppl 18:abstract LBA4018;Park Y,Kim

B,Ryoo B,等Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24Suppl 18:abstract 4079;Kim TW,Kang YK,Ahn JH,等Ann Oncol 2002;13:1893-8;Park YH,Kim BS,Ryoo BY,等Br J Cancer 2006;94:959-63)。

[0294] III.选择用于疗法的患者

[0295] HER2检测可用来选择用于依照本发明治疗的患者。有几种FDA批准的商业测定法用于鉴定HER2阳性癌症患者。这些方法包括HERCEPTEST®(Dako)和PATHWAY®HER2(免疫组织化学(IHC)测定法)和PathVysion®和HER2 FISH pharmDx™(FISH测定法)。使用者应参照特定测定试剂盒的包装插页中关于每种测定法的验证和性能的信息。

[0296] 例如,HER2过表达可通过IHC分析,例如使用HERCEPTEST®(Dako)。可将来自肿瘤活组织检查的石蜡包埋的组织切片进行IHC测定,并对照如下的HER2蛋白染色强度标准:

[0297] 得分0:未观察到染色或者在少于10%的肿瘤细胞中观察到膜染色。

[0298] 得分1+:在超过10%的肿瘤细胞中检测到微弱的/刚刚可察觉的膜染色。所述细胞只在其部分膜中有染色。

[0299] 得分2+:在超过10%的肿瘤细胞中观察到微弱至中等的完全膜染色。

[0300] 得分3+:在超过10%的肿瘤细胞中观察到中等至强烈的完全膜染色。

[0301] 那些HER2过表达评估得分为0或1+的肿瘤可表征为HER2阴性,而那些得分为2+或3+的肿瘤可表征为HER2阳性。

[0302] HER2过表达的肿瘤可根据对应于每个细胞表达的HER2分子拷贝数的免疫组化得分进行定级,并且可通过生化方法测定:

[0303] 0=0-10,000个拷贝/细胞,

[0304] 1+=至少约200,000个拷贝/细胞,

[0305] 2+=至少约500,000个拷贝/细胞,

[0306] 3+=至少约2,000,000个拷贝/细胞。

[0307] 导致酪氨酸激酶的配体独立性活化的3+水平的HER2过表达(Hudziak等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 84:7159-7163(1987))发生于约30%的乳腺癌中,而且在这些患者中,无复发存活和总体存活减少(Slamon等,Science 244:707-712(1989);Slamon等,Science 235:177-182(1987))。

[0308] HER2蛋白过表达的存在和基因扩增高度相关,因此,或者/另外地,使用原位杂交(ISH)例如荧光原位杂交(FISH),用于检测基因扩增的测定法也可以用于选择适用于依照本发明治疗的患者。可对福尔马林固定、石蜡包埋的肿瘤组织进行FISH测定法如INFORM™(由Ventana,Arizona销售)或PathVysion®(Vysis,Illinois)以测定肿瘤中HER2扩增的程度(如果有的话)。

[0309] 最常见的是,使用档案性石蜡包埋的肿瘤组织,利用任一种前述方法来确认HER2阳性状态。

[0310] 优选地,选择具有IHC得分为2+或3+或FISH或ISH阳性的HER2阳性患者用于依照本发明的治疗。

[0311] 亦参见美国专利No.7,981,418和实施例11中的筛选患者用于帕妥珠单抗治疗的

其他测定法。

[0312] IV.药物制剂

[0313] 制备依照本发明使用的HER2抗体的治疗性制剂用于存储,其通过将具有期望纯度的抗体与任选的药学可接受的载体、赋形剂或稳定剂混合(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition,Osol,A.Ed.(1980)),一般以冻干剂型或水溶液的形式。还涵盖抗体晶体(参见美国专利申请2002/0136719)。可接受的载体、赋形剂或稳定剂在所采用的剂量和浓度对接受者是无毒的,包括缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵(hexamethonium chloride);氯化苯甲烃铵(benzalkonium chloride);氯化苄乙铵(benzethonium chloride);酚、丁醇或苯甲醇;烷基对羟基苯甲酸酯如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(低于约10个残基)多肽;蛋白质,如血清清蛋白、明胶、或免疫球蛋白;亲水性聚合物如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖、和其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂如EDTA;糖如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;形成盐的反荷离子如钠;金属复合物(例如Zn-蛋白复合物);和/或非离子型表面活性剂如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。冻干的抗体剂型记载于WO 97/04801,其通过提述明确并入本文。

[0314] 冻干的抗体剂型记载于美国专利No.6,267,958、6,685,940和6,821,515,其通过提述明确并入本文。优选的HERCEPTIN®(曲妥珠单抗)制剂是一种针对静脉内(IV)施用的无菌、白色到浅黄色的无防腐剂冻干粉末,包含440mg曲妥珠单抗、400mg α,α-海藻糖脱水物、9.9mg L-组氨酸-HCl、6.4mg L-组氨酸和1.8mg聚山梨醇酯20,USP。用含有1.1%苯甲醇作为防腐剂的20mL抑菌性注射用水(BWFI)的重建,得到含有21mg/mL曲妥珠单抗、pH为约6.0的多剂量溶液。更多细节参见曲妥珠单抗处方信息。

[0315] 用于治疗用途的优选帕妥珠单抗制剂包含20mM组氨酸乙酸盐、120mM蔗糖、0.02%聚山梨醇酯20,pH 6.0中30mg/mL的帕妥珠单抗。备选的帕妥珠单抗制剂包含25mg/mL帕妥珠单抗、10mM组氨酸-HCl缓冲剂、240mM蔗糖、0.02%聚山梨醇酯20,pH 6.0。

[0316] 在实施例中所述临床试验中使用的安慰剂制剂等同于无活性剂的帕妥珠单抗。

[0317] 本文中制剂还可以含有待治疗的特定适应证所必需的超过一种活性化合物,优选具有不会彼此不利影响的互补活性的那些活性成分。可与HER二聚化抑制剂组合的多种药物在下文方法部分描述。这类分子以对意图目的有效的量适宜地组合存在。

[0318] 用于体内施用的制剂必须无菌。这可容易地通过经由无菌滤膜过滤而实现。

[0319] V.治疗方法

[0320] 在本文治疗方法的第一个方面,提供一种用于将HER2阳性乳腺癌患者群体中的无进展存活(PFS)延长6个月或更长的方法,其包括对群体中的患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗(例如紫杉烷如多西他赛)。任选地,所述患者群体包含适宜数目的患者(例如200以上,300以上,或400以上患者),从而可以评估统计学显著的PFS延长。

[0321] 下文实施例3中的III期CLEOPATRA临床数据显示,由研究者评估的中值PFS对于安慰剂加曲妥珠单抗加多西他赛为12.4个月,而对于帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西他赛为18.5个月,如此相对于未接受帕妥珠单抗的患者(即仅接受曲妥珠单抗和多西他赛的患

者),中值PFS的改进为6个月或更长(例如6.1个月)。

[0322] 在一个另外或备选的实施方案中,提供一种获得HER2阳性乳腺癌患者群体中80%或更高的客观响应率的方法,包括对群体中的患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗(例如紫杉烷,如多西他赛)。

[0323] 在一个相关的方面,提供一种在HER2阳性癌症患者群体中将两种HER2抗体组合来治疗HER2阳性癌症而不增加心脏毒性的方法,包括对群体中的患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗。任选地,所述患者群体包含适宜数目的患者(例如200以上,300以上,或400以上患者),从而可以进行对从该组合产生的缺少心脏毒性的统计学显著的评估。下文实施例3中的III期CLEOPATRA临床数据显示,将帕妥珠单抗和曲妥珠单抗组合不加剧心脏毒性。可就症状性左心室收缩功能障碍(LVSD)或充血性心力衰竭(CHF)的发生率,或左心室射血分数(LVEF)降低来监测心脏毒性,例如如下文实施例3中公开的。

[0324] 任选地,所述乳腺癌是转移性或局部再发的、不可切除的乳腺癌或从头IV期疾病,限定为免疫组织化学(IHC)3+和/或荧光原位杂交(FISH)扩增比≥2.0。

[0325] 任选地,群体中的患者未接受先前治疗或在辅助治疗后复发,具有基线处≥50%的左心室射血分数(LVEF),和/或具有0或1的东部肿瘤学协作组表现状况(ECOG PS)。

[0326] 在一个备选的实施方案中,本发明涉及一种治疗早期HER2阳性乳腺癌的方法,包括对患有乳腺癌的患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗,其中所述化疗包含基于蒽环类抗生素的化疗或基于卡铂的化疗。本发明的这一方面得到实施例5中临床数据的支持。在一个实施方案中,所述化疗包含基于蒽环类抗生素的化疗,例如包含5-FU、表柔比星和环磷酰胺(FEC)。在一个备选的实施方案中,所述化疗包含基于卡铂的化疗,例如除了HERCEPTIN®/曲妥珠单抗以外还包含紫杉烷(例如多西他赛)、卡铂(例如TCH方案)。在一个实施方案中,帕妥珠单抗与基于蒽环类抗生素的化疗或基于卡铂的化疗同时施用,例如其中帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗以3周周期施用,帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗在每个周期的第1天施用。本文实施例中的数据证明帕妥珠单抗施用不增加相对于没有帕妥珠单抗治疗(即相对于曲妥珠单抗与基于蒽环类抗生素的化疗(例如FEC)且无帕妥珠单抗;或相对于曲妥珠单抗与基于卡铂的化疗且无帕妥珠单抗(即TCH))的心脏毒性。本文中涵盖的早期HER2阳性乳腺癌疗法包括新辅助和辅助疗法。

[0327] 本文中的发明还涉及一种在患者中治疗HER2阳性癌症的方法,包括对患者共施用来自同一静脉内袋的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的混合物。该实施方案适用于治疗任意HER2阳性癌症,包括HER2阳性乳腺癌、HER2阳性胃癌、HER2阳性转移性或局部再发的、不可切除的乳腺癌、或从头IV期疾病、早期HER2阳性乳腺癌等。任选地,该方法还包括对患者施用化疗。

[0328] 在再一个实施方案中,本发明的治疗方法包括、基本组成、或组成为:施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗如铂(例如顺铂)和/或氟嘧啶(例如卡培他滨和/或5-氟尿嘧啶(5-FU))来治疗HER2阳性胃癌。

[0329] 具体地,本发明的治疗方法包括、基本组成、或组成为:对患有转移性胃癌,不可切除的局部晚期胃癌,或术后复发胃癌的患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗,如铂和/或氟嘧啶,例如顺铂和/或卡培他滨和/或5-氟尿嘧啶(5-FU)。在某些实施方案中,所述胃癌不能由治愈性疗法处理。

[0330] 在一个备选的实施方案中，提供一种治疗患者中HER2阳性乳腺癌的方法，包括对患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和长春瑞滨。依照该实施方案的乳腺癌任选为转移性或局部晚期的。任选地，所述患者先前未接受过在转移性背景中的系统性非激素抗癌疗法。

[0331] 在另一个方面，本发明提供一种治疗患者中HER2阳性乳腺癌的方法，包括对患者施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑或来曲唑)。依照该实施方案，所述乳腺癌是晚期乳腺癌，包括激素受体阳性乳腺癌如雌激素受体(ER)阳性和/或孕酮受体(PgR)阳性乳腺癌。任选地，所述患者先前未接受过在转移性背景中的系统性非激素抗癌疗法。该治疗方法任选地还包括对患者施用诱导化疗(例如包含紫杉烷)。

[0332] 依照本发明的疗法延长所治疗患者的无进展存活(PFS)和/或总体存活(OS)。

[0333] 将所述抗体和化疗治疗物依照已知方法对人患者施用。特定的施用方案和制剂记载于本文实施例中。

[0334] 依照一个实施方案，以在接受帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的90％的患者中稳定态$C_{最小}$≥20μg/mL的剂量施用帕妥珠单抗。

[0335] 依照本发明的一个具体的实施方案，施用约840mg(加载剂量)的帕妥珠单抗，接着是一剂或多剂的约420mg(维持剂量)的该抗体。维持剂量优选约每3周施用达总计至少2剂，直至临床进展疾病或难管理的毒性，优选多达约6、或7、或8、或9、或10、或11、或12、或13、或14、或15、或16、或17剂或更多剂。还涵盖包括更多治疗周期的更长的治疗时段。

[0336] 依照另一个具体的实施方案，对于所有治疗周期以840mg的剂量施用帕妥珠单抗。

[0337] 曲妥珠单抗通常以约8mg/kg的静脉内加载剂量施用，接着在后续周期中以6mg/kg剂量施用。曲妥珠单抗通常每3周施用直至临床进展疾病或难管理的毒性，优选多达约17剂或更多剂量。

[0338] 在一个具体的实施方案中，曲妥珠单抗以静脉内(IV)输注在每个治疗周期的第1天施用直至研究者评估的疾病进展或难管理的毒性，在周期1以8mg/kg的加载剂量而对于后续周期以6mg/kg的剂量。

[0339] 在另一个具体的实施方案中，帕妥珠单抗以IV输注在每个治疗周期的第1天施用，达到总计6个周期或直至研究者评估的疾病进展或难管理的毒性(以先发生者为准)，其在周期1以840mg的加载剂量而对于后续周期以420mg的剂量，或者在周期1以840mg的加载剂量而对于后续周期以840mg的剂量。

[0340] 为了治疗胃癌，顺铂80mg/m^2通常以IV输注在每个治疗周期的第1天施用，达到总计至少6个周期。

[0341] 为了治疗胃癌，卡培他滨1000mg/m^2通常每日两次地口服施用，从每个周期第1天的傍晚到第15天的上午，达总计至少6个周期。卡培他滨施用可在对个体患者的仔细风险-受益评估后根据主治医师的判断而延长。

[0342] 用于治疗HER2阳性乳腺癌的化疗的剂量和安排在下文实施例中公开，但其他剂量和安排也是已知的且涵盖在依照本文的发明中的。

[0343] VI.制品

[0344] 本文中制品的一个实施方案包含一种静脉内(IV)袋，其含有适用于对癌症患者施用的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的稳定混合物。任选地，所述混合物是盐水溶液；例如包含约0.9％ NaCl或约0.45％ NaCl。例示性IV袋是聚烯烃或聚氯乙烯输注袋，例如250mL IV袋。

依照本发明的一个实施方案,所述混合物包含约420mg或约840mg的帕妥珠单抗,和约200mg至约1000mg的曲妥珠单抗(例如约400mg至约900mg的曲妥珠单抗)。

[0345] 任选地,IV袋中的混合物在5℃或30℃稳定长达24小时。混合物的稳定性可通过一种或多种选自下组的测定法评估:颜色、外观和澄清度(CAC),浓度和浊度分析,微粒分析,大小排阻层析(SEC),离子-交换层析(IEC),毛细管区带电泳(CZE),成像毛细管等电聚焦(iCIEF)和效力测定法。

[0346] 在一个备选的实施方案中,本发明提供一种制品,包含其中具有帕妥珠单抗的管形瓶和包装插页,其中所述包装插页提供表3或表4中的安全性数据和/或表2、表5、图8或图10中的功效数据。任选地,所述试剂瓶是单剂量试剂瓶,其含有约420mg帕妥珠单抗。在一个实施方案中,所述试剂瓶在纸板箱(cardboard carton)中提供。

[0347] 在一个相关方面,本发明涉及一种制备制品的方法,包括将其中具有帕妥珠单抗的试剂瓶与包装插页包装在一起,其中所述包装插页提供表3或表4中的安全性数据和/或表2、表5、图8或图10中的功效数据。

[0348] 在一个另外的相关方面,本发明提供一种确保帕妥珠单抗的安全和有效使用的方法,包括将其中具有帕妥珠单抗的试剂瓶与包装插页包装在一起,其中所述包装插页提供表3或表4中的安全性数据和/或表2、表5、图8或图10中的功效数据。

[0349] VII.生物材料保藏

[0350] 以下杂交瘤细胞系已保藏在美国典型培养物保藏中心,10801University Boulevard,Manassas,VA 20110-2209,USA(ATCC):

[0351]	抗体名	ATCC No.	保藏日期
[0352]	4D5	ATCC CRL 10463	1990年5月24日
	2C4	ATCC HB-12697	1999年4月8日

[0353] 本发明的进一步的细节由以下非限制性实施例例示。说明书中所有引用的公开内容均通过提述明确并入本文。

实施例

[0354] 实施例1:在患有HER2阳性晚期胃癌的患者中评估与曲妥珠单抗和化疗组合的帕妥珠单抗的IIa期研究

[0355] 尽管在20世纪的下半叶胃癌发病率在全球范围内急剧下降且死亡率降低,但它仍然是继肺癌之后的世界第二大癌症死亡原因(Parkin,D.Oncogene23:6329-40(2004))。胃癌的发病率根据地理区域而广泛变化(Kelley等J Clin Epidemiol 56:1-9(2003);Plummer等Epidemiology of gastric cancer.In:Butlet等编.Mechanisms of carcinogenesis:contribution of molecular epidemiology.Lyon:IARC Scientific Publications No 157,IARC(2004))。在日本、韩国、中国和中南美的一些国家,发病率为每100,000人20至95例。相比之下,在美国、印度和泰国,发病率为每100,000人4至8例。西欧的发病率范围为每100,000人37例(在意大利的一些地方)到每100,000人12例(在法国)。女性中的发病率遵循相似的地理学模式但比男性低约50%。在定位于胃贲门(胃食管连接部)的癌症与定位于胃其余部位的癌症之间有清楚的流行病学差异。贲门的癌症占据美国白人中39%的胃癌病例,但在日本人的胃癌中仅占据4%。由于尚不清楚的原因,胃贲门和下部食

管的癌症自1970年代以来在发达国家中快速增加。

[0356] 迄今为止,胃癌的唯一潜在治愈性治疗是手术。胃癌的存活率最近若干年来在日本得到显著改善,这是更早期检测和更好的手术技术的结果(Inoue等Postgrad Med J 81:419-24(2005))。然而,在西欧和北美,胃癌常常在更后期的阶段诊断,这时切除已不再可能。因此,这些群体中的总体5年存活不超过25%(Ajani,J.The Oncologist 10Suppl 3:49-58(2005);Catalano等Clin Rev Oncol/Hematol 54:209-41(2005))。

[0357] 不考虑其地理区域,患有不可切除疾病的患者由于局部晚期的生长或转移性扩散具有较差的预后,总体5年存活在5%-15%的范围内(Cunningham等,Annals of Oncology 16Suppl 1:i22-3(2005))。对于在诊断时患有不可切除疾病的患者和患有术后复发疾病的患者,主要的治疗选项是化疗(National Comprehensive Cancer Network.NCCN clinical practice guidelines in oncology.Gastric cancer.Version 1.National Comprehensive Cancer Network,(2006))。已显示意图姑息而给予的化疗在患有晚期胃癌的患者中优于最佳维持护理(supportive care)(Wagner等J Clin Oncol 24:2903-9(2006))。

[0358] 研究BO18255(ToGA)是一项随机化的、开放标签、多中心、国际性、比较性的III期试验,其设计为评估与化疗组合的曲妥珠单抗相比于单独化疗作为一线治疗在患有不可手术、局部晚期或复发的和/或转移性的胃或胃食管连接部的HER2阳性腺癌的患者中的功效和安全性。该研究的主要目的是比较用曲妥珠单抗组合氟嘧啶(5-FU或卡培他滨)加顺铂治疗的患者的总体存活。来自研究BO18255的结果显示当与化疗组合在患有胃癌的患者中使用曲妥珠单抗时的显著临床益处。相比于单独化疗的臂,主要终点总体存活在曲妥珠单抗加化疗臂中显著改善(p=0.0045,对数秩检验;危险比,0.74)。中值存活时间在曲妥珠单抗加化疗臂中为13.8个月,而在单独化疗臂中为11.1个月,且死亡风险对于曲妥珠单抗加化疗臂中的患者降低了26%。所有其他的次要终点均显示具有相似危险比和优势比的临床显著性。(参见例如Bang等,Lancet 28;376(9742):687-97(2010))。

[0359] 该研究的结果为,现在(包括欧盟和美国)指示需要曲妥珠单抗与顺铂加卡培他滨或5-FU组合用来治疗患有HER2阳性转移性胃或胃食管连接部腺癌、未接受过针对转移性疾病的在前治疗的患者。

[0360] 目前对于晚期胃癌没有单一、标准、全世界接受的化疗方案。尽管ToGA试验取得成功,但对于提供针对这一严重疾患的新的且有效的治疗选项仍有极大需要。具体地,需要新的治疗办法,其目标是避免治疗相关的发病和/或增加胃癌患者的存活。因此,本实施例是一项随机化、多中心、开放标签的研究,其在患有胃或胃食管连接部的HER2阳性腺癌的患者中评估帕妥珠单抗的两种不同剂量。患者以1:1比率随机化为两个治疗臂。臂A中的患者对于周期1接受840mg的帕妥珠单抗加载剂量,对于周期2-6接受420mg的剂量,而臂B中的患者对于所有6个周期均接受帕妥珠单抗840mg。两个治疗臂中的患者均接受曲妥珠单抗、顺铂和卡培他滨。研究方案在图6中。研究的长度为约24个月(4个月用于招募,和招募最后一位患者后20个月的随访)。研究结束将是当在所有患者中发生进展性疾病时,或者所有患者均从研究退出或停止时,以先到者为准。

[0361] 目标群体

[0362] 该试验涉及约30位患者。

[0363] 患者必须满足以下标准以进入研究：

[0364] • 组织学确认的胃或胃食管连接部的腺癌，具有不能手术的局部晚期或转移性疾病，不可由治愈性疗法处理。

[0365] • 呈现术后复发(当手术目的是治愈时)的患有晚期疾病的患者也具有进入资格。

[0366] • 可测量疾病，依照实体瘤中的响应评估标准(RECIST)v1.1，使用成像技术(计算机断层照相术(CT)或磁共振成像(MRI))评估，或者可随访的不可测量疾病。

[0367] • 限定为与ISH+组合的IHC 3+或IHC 2+的HER2阳性肿瘤，如由中心实验室对原发性或转移性肿瘤评估的。ISH阳性定义为HER2基因拷贝数与CEP17信号数的比率≥2.0。

[0368] • 必须可获得有至少5mm侵入性肿瘤的福尔马林固定、石蜡包埋的(FFPE)组织以用于中心确认HER2合格。

[0369] • 东部肿瘤学协作组(ECOG)表现状况为0或1。

[0370] • 基线左心室射血分数(LVEF)≥55％(通过心回波图(ECHO)或多门采集(MUGA)扫描测量)。

[0371] • 生命预期至少3个月。

[0372] • 男性或女性。

[0373] • 年龄≥18岁。

[0374] • 签署知情同意书。

[0375] • 对于有分娩潜力的女性和有具有分娩潜力的配偶的男性参与者：患者和/或配偶同意使用一种高度有效的非激素避孕形式或两种有效的非激素避孕形式。

[0376] • 避孕使用必须在研究治疗持续时间持续且持续至最后一剂研究药物后至少6个月。

[0377] 排除满足任何以下标准的患者进入研究：

[0378] • 有针对晚期或转移性疾病的先前化疗，例外的情况是，当在完成辅助或新辅助疗法与招募到研究之间已过去至少6个月时则允许在前的辅助或新辅助疗法。

[0379] • 不允许使用铂的辅助或新辅助疗法。

[0380] • 缺少上部胃肠道的实体完整性或吸收不良综合症(例如，有部分或总体胃切除的患者可进入研究，但有空肠造口术探子(probe)的那些患者不能进入)。

[0381] • 活跃(重大或不受控)的胃肠出血。

[0382] • 来自先前疗法的残余相关毒性(例如神经毒性≥2级(NCI CTCAE))，脱发例外。

[0383] • 过去5年内的其他恶性，宫颈原位癌或基底细胞癌除外。

[0384] • 在紧接随机化之前的以下任一种异常实验室测试：

[0385] 血清总胆红素>1.5倍正常上限(ULN)，或对于已知患有Gilbert综合症的患者，血清总胆红素>2x ULN

[0386] 对于无肝或无骨转移的患者：

[0387] AST或ALT>2.5×ULN和碱性磷酸酶(ALP)>2.5 x ULN

[0388] 在具有肝转移而无骨转移的患者中：AST或ALT>5 x ULN和ALP>2.5 x ULN

[0389] 在具有肝转移和骨转移的患者中：AST或ALT>5 x ULN和ALP>10 x ULN

[0390] 在具有骨转移而无肝转移的患者中：AST或ALT>2.5 x ULN和ALP>10 x ULN

[0391] 清蛋白<25g/L

[0392] 肌酸酐清除率<60mL/min

[0393] 总白细胞(WBC)计数<2500/μL(＜$2.5x10^9$/L)

[0394] 绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)<1500/μL(＜$1.5x10^9$/L)

[0395] 血小板<100,000/μL(＜$100x10^9$/L)

[0396] •严重的心脏病或医学疾患,包括但不限于:

[0397] 有记录的心力衰竭或收缩功能障碍(LVEF<50%)的病史;

[0398] 高风险的不受控的心律不齐,如在休息时心率≥100/min的房性心动过速;

[0399] 重大的室性心律不齐(室性心动过速)或更高级别的AV阻滞(二度AV阻滞2型(Mobitz II)或三度AV阻滞);

[0400] 需要抗心绞痛药物的心绞痛;

[0401] 临床重大的瓣膜性心脏病;

[0402] ECG上透壁性梗塞的证据;不良控制的高血压(例如收缩血压>180mmHg或舒张血压>100mmHg);

[0403] 由于晚期恶性的并发症或其他疾病在休息时呼吸困难或需要补充氧气治疗;

[0404] 使用长期或高剂量皮质类甾醇疗法的治疗;

[0405] 允许吸入性类固醇和短过程的口服类固醇用于抗呕吐或作为胃口刺激物;

[0406] 临床重大的听觉异常;已知的二氢嘧啶脱氢酶缺陷;

[0407] 脑转移的病史或临床证据;严重的不受控的系统性间发病(systemic intercurrent illness)(例如感染或不良控制的糖尿病)。

[0408] •怀孕或哺乳

[0409] 有分娩潜力的女性必须在随机化前7天内具有阴性血清怀孕测试,不管使用哪种避孕方法。

[0410] •在研究治疗开始前4周内,或在研究治疗开始前2周内的放疗(如果对骨转移部位周围给予姑息放疗且患者从任何急性毒性恢复)。

[0411] •研究治疗开始前4周内的大手术,没有完全恢复。

[0412] •已知的HIV、乙肝病毒或丙肝病毒的活性感染。

[0413] •对任一种研究药物的已知过敏。

[0414] •不能依从随访测试或规程,如由研究者确定的。

[0415] 研究性医学产品:剂量、路径和方案

[0416] 治疗周期长为3周。

[0417] •曲妥珠单抗以静脉内(IV)输注在每个周期的第1天施用,直至研究者评估的疾病进展或难管理的毒性,对于周期1以8mg/kg的加载剂量而对于后续周期以6mg/kg的剂量。

[0418] •帕妥珠单抗以静脉内(IV)输注在每个周期的第1天施用,达总计6个周期或直至研究者评估的疾病进展或难管理的毒性(以先发生者为准),对于每个臂如下:

[0419] 臂A:患者对于周期1以840mg的加载剂量接受帕妥珠单抗,对于周期2-6接受420mg剂量。

[0420] 臂B:患者对于周期1-6接受840mg的帕妥珠单抗。

[0421] 非研究性医学产品

[0422] 治疗周期长为3周。

[0423] • 顺铂80mg/m^2以IV输注在每个周期的第1天施用，达总计6个周期。

[0424] • 卡培他滨1000mg/m^2每日两次地口服施用，从每个周期第1天的傍晚到第15天的上午，达总计6个周期。(卡培他滨施用可在对个体患者的仔细风险-受益评估后根据研究者的判断而延长)。

[0425] 制剂

[0426] 帕妥珠单抗的制剂

[0427] 针对临床目的生产的每批重组抗体均满足病毒安全性要求以及美国药典和欧洲药典对无菌性的要求。每批均满足对于身份、纯度和效力所要求的规格。

[0428] 以一次性制剂提供帕妥珠单抗，该制剂含有在20-mM L-组氨酸-乙酸盐(pH 6.0)、120-mM蔗糖和0.02％聚山梨醇酯20中配制的30mg/mL帕妥珠单抗。每个20-cc管形瓶(14.0mL溶液每管形瓶)含有约420mg的帕妥珠单抗。

[0429] 曲妥珠单抗的制剂

[0430] 研究性曲妥珠单抗供应为冻干的制备物，在大多数国家以150mg每管形瓶的名义含量(管形瓶大小随国家而变化)。

[0431] 曲妥珠单抗在组氨酸、海藻糖和聚山梨醇酯20中配制。一旦重建，每份溶液含有在pH约6.0的21mg/mL的活性药物。

[0432] 评估

[0433] 功效

[0434] 研究者评估的肿瘤响应将用于汇总每个治疗臂在周期3和6结束时的最佳总体响应，限定为具有由RECIST确定的完全或部分响应的患者。

[0435] 安全性

[0436] 安全性将经由不良事件、实验室测试结果的变化和生命体征的变化的汇总来评估。

[0437] 药动学/药效学

[0438] 将评估对于帕妥珠单抗在第43天的最小(槽)血清浓度($C_{最小}$)。另外，将估计PK参数如CL、Vss、AUC和半衰期。从收集直至第43天的数据的PK参数评估将使得能对预测在90％的患者中稳定态槽≥20μg/mL的估测剂量建模和模拟。

[0439] 统计学分析

[0440] 药动学分析

[0441] 个体和均值血清帕妥珠单抗浓度-时间数据将根据剂量水平列表和绘图。帕妥珠单抗的血清药动学将通过估测总暴露(曲线下面积(AUC))、最大血清浓度($C_{最大}$)、最小血清浓度($C_{最小}$)、稳定态$C_{最大}$和$C_{最小}$前时间、总血清清除、分布体积和消除半衰期(t1/2)来汇总。将根据描述性统计对这些参数的估值进行列表和汇总(均值、标准偏差、最小和最大)。根据观察到的帕妥珠单抗血清浓度-时间数据，可将群体PK办法用于估测将实现PK目标浓度的剂量。

[0442] 对曲妥珠单抗观察到的$C_{最大}$和$C_{最小}$将通过描述性统计对每个指定的PK取样时间点列表和汇总。对于所有PK分析，将使用样品收集的实际时间(而非安排的时间)。

[0443] 将使用非区室方法计算帕妥珠单抗的PK参数(AUC、$C_{最大}$、t1/2)，且系统性清除率将通过标准方法自血浆浓度得到。

[0444] 分析群体

[0445] 意图治疗群体

[0446] 所有接受至少一剂研究药物的患者将纳入意图治疗群体(患者将分配给随机化用于分析目的的治疗组)。

[0447] 安全性群体

[0448] 所有接受至少一种研究药物剂量的随机化的患者将纳入安全性可评估群体(患者将分配给治疗的治疗组)

[0449] 样品大小

[0450] 该研究的目的是在接受两种不同帕妥珠单抗剂量方案的患者中评估第43天时帕妥珠单抗的$C_{最小}$。然后将使用群体PK模型分析这些数据以鉴定出一种帕妥珠单抗剂量,其将在约90％的晚期胃癌患者中实现PK目标稳定态槽浓度≥20μg/mL。使用帕妥珠单抗在晚期胃癌中行为类似于曲妥珠单抗的假定的分析表明,使用每臂15位患者的样品大小(该研究中共30位患者),可以可接受的准确度估测实现期望目标浓度的剂量(变异系数<15％)。

[0451] 临床结果

[0452] 该IIa期胃癌(GC)研究的临床结果显示于图32-37。

[0453] 图32显示所取样品和时间点。

[0454] 图33显示在GC研究的两臂(用420mg(臂A)或840mg(臂B)的帕妥珠单抗治疗)中患者群体的人口统计学。

[0455] 图34显示分别在臂A和B中的患者的GC病史。

[0456] 图35显示分别在臂A和B中的患者分布。

[0457] 图36显示分别在臂A和B中的总体响应率。

[0458] 安全性数据

[0459] 腹泻是在90％的受试者中发生的最普遍事件,且通常为1和2级,开始于周期1;没有患者因腹泻而停止治疗。

[0460] ≥3级的不良事件(AE)(>13％)包括腹泻、口腔炎、疲劳/衰弱、胃口变小、低钠血症、贫血和嗜中性白细胞减少。除了嗜中性白细胞减少和低钠血症(在臂A中更高)和胃口减小(在臂B中更高)之外,这些事件的发生率在标准和高剂量帕妥珠单抗臂中均相似。

[0461] 射血分数(EF)中的无症状性变化、嗜中性白细胞减少发热、皮疹、和药物过敏反应均与更高的帕妥珠单抗剂量无关。

[0462] 严重不良事件(SAE)在60％的患者中发生,且发生率与高剂量帕妥珠单抗无关。

[0463] 尽管更多的患者从臂B中的治疗退出,但不清楚这是否是由于更高的帕妥珠单抗剂量,因为导致治疗停止的事件是不相同的。

[0464] 药动学(PK)结果

[0465] 图37显示在胃癌(GC)(JOSHUA)对转移性乳腺癌(MBC)(CLEOPATRA)中帕妥珠单抗第42天浓度评估的结果。

[0466] 结果汇总

[0467] -帕妥珠单抗槽浓度在GC中比在MBC中低。

[0468] • 周期间浓度(即第7、14天)与预期的MBC浓度一致,因为清除率在这些更高浓度是线性的。

[0469] • 使用840/420mg剂量的槽水平比CLEOPATRA试验(实施例3)低约37％,很可能是由于在更低浓度时的非线性清除率所致(不完全受体饱和)。

[0470] -GC中的840/840mg剂量提供类似于MBC中840/420mg剂量的槽浓度。

[0471] -协变量对PK无影响。

[0472] 结论

[0473] 基于GC中的帕妥珠单抗PK,将840/840mg剂量用于治疗胃癌。预期该剂量在90％的患者中将槽水平维持于目标>20μg/mL之上,并提供与在MBC中观察到的那些相似的槽水平。

[0474] 实施例2:在患有HER2阳性晚期胃癌的患者中评估与曲妥珠单抗和化疗组合的帕妥珠单抗的III期研究

[0475] 这是一项III期、随机化、开放标签、多中心的临床研究,其设计为评估帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和化疗组合在患有HER2阳性、局部晚期的或转移性胃癌的患者中的功效。

[0476] 治疗臂中的患者接受曲妥珠单抗、顺铂和卡培他滨和/或5-氟尿嘧啶。在另一臂中,对患者给予安慰剂或帕妥珠单抗。

[0477] 治疗方案:

[0478] 帕妥珠单抗:

[0479] 对于周期1-6为840mg剂量。

[0480] 曲妥珠单抗

[0481] 8mg/kg加载剂量继之以6mg/kg q3w

[0482] 卡培他滨

[0483] 1000mg/m^2 bid d1-14 q3w x 6

[0484] 5-氟尿嘧啶

[0485] 800mg/m^2/天连续iv输注d1-5 q3w x 6

[0486] 顺铂

[0487] 800mg/m^2 q3w x 6

[0488] 主要终点:

[0489] 总体存活(OS)

[0490] 次要终点:

[0491] 无进展存活(PFS)、疾病进展前时间(TTP)、客观响应率(ORR)、临床受益率、响应持续时间、Qol、安全性、疼痛强度、止痛剂消耗、重量变化、药动学。

[0492] 主要患者选择标准

[0493] 纳入标准:

[0494] • 胃或GEJ的腺癌

[0495] • 不能手术的、局部晚期和/或转移性疾病

[0496] • 可测量(RECIST),或不可测量的可评估疾病

[0497] • HER2阳性肿瘤:IHC 2+或3+和/或ISH+

[0498] • 适当的器官功能和ECOG表现状况≤2

[0499] • 书面知情同意书

[0500] 排除标准

[0501] • 6个月内的在前辅助化疗

[0502] • 针对晚期疾病的化疗

[0503] • 充血性心力衰竭或基线LVEF<50％

[0504] • 肌酸酐清除率<60mL/min

[0505] 预期本文中描述的治疗方法(包括施用帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和化疗例如顺铂和卡培他滨)将达到主要终点(OS)。具体地,预期本文中的治疗方法将在所治疗的胃癌患者中为治疗有效的,例如,通过相对于仅使用曲妥珠单抗和化疗的治疗延长存活,包括总体存活(OS)和/或无进展存活(PFS)和/或疾病进展前时间(TTP)和/或客观响应率(ORR)。

[0506] 实施例3:在患有先前未治疗过的HER2阳性转移性乳腺癌的患者中评估安慰剂+曲妥珠单抗+多西紫杉醇相对于帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西紫杉醇的功效和安全性的III期、随机化、双盲、安慰剂对照的登记试验(CLEOPATRA)的结果

[0507] 用于评估HER2阳性转移性乳腺癌中帕妥珠单抗的方案见于http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567190和US 2009/0137387以及WO2009/154651。

[0508] 本实施例涉及在患有HER2阳性MBC、未接受过针对其转移性疾病的化疗或生物疗法的患者中的随机化、双盲、安慰剂对照的III期试验中获得的临床数据。将患者以1:1随机化以接受安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇或帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇。主要终点为基于肿瘤评估的无进展存活(PFS)。PFS定义为从随机化至依照实体瘤中的响应评估标准(RECIST)版本1.0的首次记录的射线照相进展性疾病(PD)(Therasse等J Natl Cancer Inst92:205-16(2000))或任何原因的死亡(如果在患者最后一次肿瘤评估的18周以内的话)的时间。次要终点包括总体存活(OS)、由研究者评估的PFS、客观响应率(ORR)和安全性。

[0509] 患者:合格的患者已中心确认了HER2阳性(限定为免疫组织化学(IHC)3+和/或荧光原位杂交(FISH)扩增比≥2.0)(Carlson等J Natl Compr Canc Netw4Suppl 3:S1-22(2006)),局部复发、不可切除的或转移性的乳腺癌、或从头IV期疾病。患者年龄≥18岁,具有基线处≥50％的左心室射血分数(LVEF)(通过心回波图或多门采集测定),和0或1的东部肿瘤学协作组表现状况(ECOG PS)。患者在随机化前可以已接受过针对MBC的一种激素治疗,或新辅助或辅助系统性乳腺癌治疗(包括曲妥珠单抗和/或紫杉烷),只要他们在完成新辅助或辅助治疗与转移性疾病诊断之间经历≥12个月的无疾病间期。排除标准包括针对MBC的治疗(除上述以外);中枢神经系统转移;暴露于>360mg/m^2的多柔比星或其等同物的累积剂量的经历;在在前曲妥珠单抗治疗期间或之后LVEF降低至<50％的经历;目前不受控的高血压;受损的心脏机能病史;受损的骨髓、肾或肝功能;目前已知的HIV、HBV、或HCV感染;怀孕;哺乳;和拒绝使用非激素避孕法。

[0510] 规程:患者接受8mg/kg曲妥珠单抗的加载剂量,接着是每3周6mg/kg的维持剂量直至研究者评估的射线照相或临床PD,或难管理的毒性。多西紫杉醇以75mg/m^2的起始剂量每3周施用,如果耐受扩大到100mg/m^2。按照方案,研究者能将剂量降低25％至55mg/m^2或75mg/m^2(如果患者已进行剂量扩大)以管理耐受性。推荐患者接受至少6个周期的多西紫杉醇。帕妥珠单抗或安慰剂以840mg的固定加载剂量继之以420mg每3周给药直至研究者评估的射线照相或临床PD或难管理的毒性。在由于累积毒性而化疗停用的情况中,继续抗体疗法直至PD、不可接受的毒性或同意退出。所有药物均静脉内施用。

[0511] 评估:通过标准RECIST接受的方法学每9周由每个中心和IRF评估PFS直至IRF评估

的PD。对LVEF的评估在基线处、治疗时期期间每9周、治疗停止时、治疗停止后第一年的每6个月、然后在随访期中每年至长达3年进行。实验室参数和ECOG状态在每个周期评估。持续监测不良事件(AE)并依照NCI-CTCAE版本3.0分级。随访在治疗停止时进行中的所有心脏事件和严重不良事件(SAE)，直至在最终剂量后长达1年时消除或稳定。在治疗后发作的心脏事件和治疗相关的SAE。

[0512] 结果

[0513] 研究群体：总计招募808位患者并随机化以接受安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇(n＝406)或帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇(n＝402)(图7)。基线特征在治疗臂之间类似(表1)。

[0514] 表1：意图治疗群体的基线特征

[0515]

	安慰剂+曲妥珠单抗+多西紫杉醇 (n = 406)	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西紫杉醇 (n = 402)
性别，n (%)		
女性	404 (99.5)	402 (100.0)
年龄，岁		
中值	54.0	54.0
范围	27-89	22-82
种族，n (%)		
亚洲人	133 (32.8)	128 (31.8)
黑人	20 (4.9)	10 (2.5)
白人	235 (57.9)	245 (60.9)
其他*	18 (4.4)	19 (4.7)
地区，n (%)		
亚洲	128 (31.5)	125 (31.1)
欧洲	152 (37.4)	154 (38.3)
北美	68 (16.7)	67 (16.7)
南美	58 (14.3)	56 (13.9)
ECOG状况，n (%)		
0	248 (61.1)	274 (68.2)
1	157 (38.7)	125 (31.1)
≥2	1 (0.2)	3 (0.7)
在前治疗状态，n (%)		
从头*MBC*†	214 (52.7)	218 (54.2)

[0516]

在前辅助或新辅助疗法	192 (47.3)	184 (45.8)
在前曲妥珠单抗治疗，n (%)	41 (10.1)	47 (11.7)
在前蒽环类抗生素治疗，n (%)	164 (40.4)	150 (37.3)
在前紫杉烷治疗，n (%)	94 (23.2)	91 (22.6)
在前激素治疗‡，n (%)	107 (26.4)	114 (28.4)
筛选时疾病类型，n (%)		
非内脏性	90 (22.2)	88 (21.9)
内脏性	316 (77.8)	314 (78.1)
激素受体状态，n (%)		
ER和/或PgR阳性	199 (49.0)	189 (47.0)
ER和PgR阴性	196 (48.3)	212 (52.7)
未知	11 (2.7)	1 (0.2)
HER2状态IHC，n (%)	405 (100)	401 (100)
0和1+	2 (0.5)	4 (1.0)
2+	32 (7.9)	47 (11.7)
3+	371 (91.6)	350 (87.3)
HER2状态FISH，n (%)	387 (100)	385 (100)
阳性	383 (99.0)	384 (99.7)
阴性	4 (1.0)	1 (0.3)

[0517] *包括美洲印第安人和阿拉斯加土著†无在前化疗或生物疗法

[0518] ‡在新辅助/辅助或转移性背景中

[0519] 无进展存活:相比于安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇,使用帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇的治疗显著改善了PFS-IRF(通过在前治疗状态和地区分层)(HR＝0.62;95% CI 0.51至0.75;p<0.0001)(图8)。中值PFS-IVRF从使用安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇的12.4个月延长至使用帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇的18.5个月,延长了6.1个月。在所有预限定的亚组中观察到帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇治疗的PFS收益(图9)。

[0520] 研究者对PFS的评估紧密匹配PFS-IRF。研究者评估的中值PFS对于安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇为12.4个月,而对于帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇为18.5个月(HR＝0.65;95% CI 0.54至0.78;p<0.0001)。

[0521] 关键次要功效终点:当计划用于最终OS分析的事件(n＝165)中发生43%时进行OS的期间分析。在安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂(n＝96;23.6%)中比在帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂(n＝69;17.2%)中发生更多死亡(图10)。OS的HR(0.64;95% CI 0.47至0.88;p＝0.0053)不满足用于该存活期间分析的Lan-DeMetsα-消耗函数的O'Brien-Fleming停止边界(HR≤0.603,p≤0.0012),因此不是统计学显著性的。然而,数据显示一种强烈的表明偏向帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇的存活益处的趋势。在数据

截留时，已随访两个治疗臂中的患者的OS达中值19.3个月(Kaplan-Meier估测)。ORR在安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂和帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂中分别为69.3％和80.2％。治疗臂之间的响应率中的差异为10.8％(95％ CI 4.2至17.5;p＝0.0011)(表2)。

[0522] 表2:总体响应率

[0523]

	安慰剂+曲妥珠单抗+多西紫杉醇	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西紫杉醇
在基线处具有IRF评估的可测量疾病的患者，n(%)	336 (100)	343 (100)
客观响应率	233 (69.3)	275 (80.2)
完全响应率	14 (4.2)	19 (5.5)
部分响应率	219 (65.2)	256 (74.6)
稳定疾病	70 (20.8)	50 (14.6)
进展性疾病	28 (8.3)	13 (3.8)
不能评估	2 (0.6)	2 (0.6)
无响应评估	3 (0.9)	3 (0.9)

[0524] IRF,独立审查机构

[0525] 治疗暴露:对于安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇和帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇,每位患者施用的中值周期数分别为15和18,治疗上的中值时间分别估测为11.8和18.1个月。不允许对安慰剂、帕妥珠单抗或曲妥珠单抗的剂量降低。患者在每个臂中接受中值为8个周期的多西紫杉醇。基于安全性群体,61(15.4％)位安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂中的患者在任意周期接受多西紫杉醇剂量扩大至100mg/m^2,相比之下在帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂中为48(11.8％)位患者。中值多西紫杉醇剂量强度在安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂中为24.8mg/m^2/周,而在帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂中为24.6mg/m^2/周。所有研究治疗的永久停止的原因在图7呈现。

[0526] 耐受性和心脏安全性:在治疗时段期间的AE概况一般在治疗臂之间平衡(表3)。使用帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇,以下AE(所有级别)的发生率高>5％:腹泻、皮疹、粘膜炎症、发热嗜中性白细胞减少和干皮肤。表3:安全性群体中在任一臂中具有≥25％发生率或在臂之间具有≥5％差异的不良事件(所有级别)和具有≥2％发生率的≥3级不良事件

[0527]

	安慰剂+曲妥珠单抗+多西紫杉醇 (n = 397)	帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西紫杉醇 (n = 407)
最常见AE (所有级别)，n (%)		
腹泻	184 (46.3)	272 (66.8)
脱发	240 (60.5)	248 (60.9)
嗜中性白细胞减少	197 (49.6)	215 (52.8)
恶心	165 (41.6)	172 (42.3)
疲劳	146 (36.8)	153 (37.6)
皮疹	96 (24.2)	137 (33.7)
胃口变小	105 (26.4)	119 (29.2)
粘膜炎症	79 (19.9)	113 (27.8)
衰弱	120 (30.2)	106 (26.0)
周围水肿	119 (30.0)	94 (23.1)
便秘	99 (24.9)	61 (15.0)
发热嗜中性白细胞减少	30 (7.6)	56 (13.8)
干皮肤	17 (4.3)	43 (10.6)

[0528]

具有≥2%发生率的≥3级AE，n (%)		
嗜中性白细胞减少	182 (45.8)	199 (48.9)
发热嗜中性白细胞减少	30 (7.6)	56 (13.8)
白血球减少	58 (14.6)	50 (12.3)
腹泻	20 (5.0)	32 (7.9)
周围神经病	7 (1.8)	11 (2.7)
贫血	14 (3.5)	10 (2.5)
衰弱	6 (1.5)	10 (2.5)
疲劳	13 (3.3)	9 (2.2)
粒细胞减少	9 (2.3)	6 (1.5)
左心室收缩功能障碍	11 (2.8)	5 (1.2)
呼吸困难	8 (2.0)	4 (1.0)

[0529] AE,不良事件

[0530] 使用帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇,以下≥3级AE的发生率高>2%:嗜中性白细胞减少、发热嗜中性白细胞减少和腹泻(表3)。≥3级发热嗜中性白细胞减少的发生率在来自亚洲的患者中在安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂中为12%,而在帕妥珠单抗

加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂中为26％;在所有其他地理区域中,发生率在两个臂中均≤10％。

[0531] LVSD(所有级别)在安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂中比在帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂中报告得更频繁(分别为8.3％和4.4％)。在2.8％的接受安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇的患者中报告≥3级LVSD,而在1.2％的接受帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇的患者中报告≥3级LVSD。在具有基线后LVEF评估的患者中,分别在6.6％和3.8％的安慰剂加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂和帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇臂中的患者中报告了在治疗期间的任意阶段从基线≥10个百分点的LVEF下降至<50％。

[0532] 在安全性群体中,两个治疗臂中的主要死亡归因于PD(安慰剂臂中81(20.4％),帕妥珠单抗臂中57(14.0％))。由于PD以外的原因的死亡一般平衡,且有相似数目的患者由于AE而死亡(安慰剂臂中10(2.5％),帕妥珠单抗臂中8(2.0％)),其中感染是最常见的由于AE所致的死因。

[0533] 讨论

[0534] 这些数据显示抗HER2单克隆抗体帕妥珠单抗和曲妥珠单抗与多西紫杉醇的组合在一线背景中延长患有HER2阳性MBC的患者的PFS。使用帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇的治疗超出预期,其导致PFS风险的统计学显著的降低(HR＝0.62)和6.1个月的中值PFS改善。

[0535] 该组合耐受较好且帕妥珠单抗未增加症状性或无症状性心脏功能障碍的比率。在本文中数据之前,预期使用两种HER2抗体的治疗会加剧心脏毒性。然而,这些数据显示,基于本文中用于心脏毒性评估的以下测试并非是该情况:症状性左心室收缩功能障碍(LVSD)包括充血性心力衰竭(CHF)的发生率,左心室射血分数(LVEF)的降低。

[0536] 帕妥珠单抗相关的AE,包括皮肤皮疹,粘膜炎症和干皮肤,大部分是轻度的。使用帕妥珠单抗加曲妥珠单抗加多西紫杉醇治疗,有增加的≥3级腹泻和发热嗜中性白细胞减少的比率。CLEOPATRA中的对照臂具有类似于先前随机化研究的PFS,该研究显示曲妥珠单抗和多西紫杉醇的组合在HER2阳性MBC中具有11.7个月的中值PFS(Marty等J Clin Oncol 23:4265-74(2005))。

[0537] 不受任一理论束缚,这些数据指示用具有互补作用机制的两种抗HER2单克隆抗体来靶向HER2阳性肿瘤产生更全面的HER2阻断,并且突出了阻止配体依赖性HER2二聚体形成对于最佳地沉默HER2信号传导的临床重要性。该研究显示,使用曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合HER2阻断改善一线背景中患有晚期HER2阳性疾病的患者的结果。这些数据是重要的,在于它们支持首次批准的HER2二聚化抑制剂用于治疗HER2阳性癌症患者的用途。

[0538] 实施例4:包含帕妥珠单抗的制品

[0539] 将实施例3中的III期临床数据用于开发一种制品,包含其中具有帕妥珠单抗的管形瓶(例如单剂量管形瓶)和提供关于其安全性和/或功效的信息的包装插页,以及制备制品的方法,包括将管形瓶(例如单剂量管形瓶)中的帕妥珠单抗与其上具有关于帕妥珠单抗的处方信息的包装插页包装在一起(如下文)。

[0540] 帕妥珠单抗是一种无菌的、清澈到微乳白色、无色到浅黄色的IV输注用液体。每个一次性管形瓶含有420mg的帕妥珠单抗,以在20mM L-组氨酸乙酸盐(pH 6.0)、120mM蔗糖和

0.02％聚山梨醇酯20中30mg/mL的浓度。

[0541] 帕妥珠单抗在含有无防腐剂的液体浓缩物的单剂量管形瓶中供应，以30mg/mL的浓度，即时可用于输注。每个管形瓶的帕妥珠单抗药物产品含有总计420mg的帕妥珠单抗。将管形瓶存储在冰箱中于2℃至8℃(36°F至46°F)直至使用时。将管形瓶保持在外部纸箱中以保护免于光照。

[0542] 完整处方信息

[0543]

警告：胚胎-胎儿毒性

暴露于帕妥珠单抗可能导致胚胎-胎儿死亡和生育缺陷。在动物中的研究已导致羊水过少、延迟的肾发育和死亡。告知患者这些风险和有效避孕的需要。(5.1, 8.1, 8.6)

[0544] 1 适应证和用法

[0545] 帕妥珠单抗指示为与曲妥珠单抗和多西紫杉醇组合地用于治疗患有HER2阳性转移性乳腺癌、未接受过针对转移性疾病的在前抗HER2疗法或化疗的患者。

[0546] 2 剂量和施用

[0547] 2.1推荐的剂量和时间安排

[0548] 帕妥珠单抗的起始剂量为以60分钟静脉内输注施用840mg，继之以其后每3周以在30至60分钟内的静脉内输注施用的420mg剂量。当与帕妥珠单抗一起施用时，推荐的曲妥珠单抗起始剂量为以90分钟静脉内输注施用8mg/kg，继之以其后每3周以在30至90分钟内的静脉内输注施用的6mg/kg剂量。当与帕妥珠单抗一起施用时，推荐的多西紫杉醇起始剂量为以静脉内输注施用的75mg/m^2。该剂量可扩大至每3周施用的100mg/m^2，如果起始剂量耐受较好的话。

[0549] 2.2剂量修改

[0550] 对于延迟或错过的剂量，如果两次连续输注之间的时间短于6周，那么应施用420mg剂量的帕妥珠单抗。不要等到下一次计划的剂量。如果两次连续输注之间的时间是6周或更长，那么应以60分钟静脉内输注再施用840mg的帕妥珠单抗起始剂量，继之以其后每3周以在30至60分钟内的静脉内输注施用的420mg剂量。如果患者产生输注有关的反应时，帕妥珠单抗的输注速率可以延缓或中断。如果患者经历严重的过敏反应，输注应立即停止[见警告和预防(5.2)]。

[0551] 左心室射血分数(LVEF)：

[0552] 对于以下任一情况，暂停帕妥珠单抗和曲妥珠单抗给药达至少3周：

[0553] • LVEF降低至低于40％或

[0554] • LVEF为40％至45％，具有治疗前值之下10％或更大的绝对降低[见警告和

[0555] 预防(5.2)]

[0556] 如果LVEF已恢复至高于45％或与低于治疗前值之下10％的绝对降低关联的40％至45％，那么可以继续使用帕妥珠单抗。

[0557] 如果在约3周内的重复评估之后，LVEF未改善，或进一步降低，那么应强烈考虑停用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗，除非个体患者的受益视为超过风险[见警告和预防(5.2)]。如果曲妥珠单抗治疗暂停或停用的话，帕妥珠单抗也应暂停或停用。如果多西紫杉醇停用，使

用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的治疗可以继续。对于帕妥珠单抗不推荐剂量降低。对于多西紫杉醇剂量修改，参见多西紫杉醇处方信息。

[0558] 2.3用于施用的制备物

[0559] 仅以静脉内输注施用。不以静脉内推注(push)或快速注射(bolus)施用。不要将帕妥珠单抗与其他药物混合。

[0560] 制备：如下制备用于输注的溶液，其使用无菌操作：

[0561] • 在施用前应肉眼检查胃肠外药物产品中的微粒和变色。

[0562] • 从管形瓶取出适宜体积的帕妥珠单抗溶液。

[0563] • 稀释到250mL 0.9％氯化钠PVC或非PVC聚烯烃输注袋中。

[0564] • 通过温和翻转混合稀释的溶液。不要摇动。

[0565] • 一旦制备好立即施用。

[0566] • 如果稀释的输注溶液不立即使用，那么可将其存储于2℃至8℃长达24小时。

[0567] • 仅用0.9％氯化钠注射液稀释。不要使用右旋糖(5％)溶液。

[0568] 3剂量形式和强度

[0569] 一次性管形瓶中的帕妥珠单抗420mg/14mL(30mg/mL)

[0570] 4禁忌证

[0571] 无

[0572] 5警告和预防

[0573] 5.1胚胎-胎儿毒性

[0574] 当对怀孕女性施用时，帕妥珠单抗可导致胎儿伤害。使用帕妥珠单抗对怀孕猕猴的治疗导致羊水过少、延迟的胎儿肾发育和胚胎-胎儿死亡。如果在怀孕期间内施用帕妥珠单抗，或者当患者在接受该药物时变为怀孕，那么应通知患者对胎儿的潜在危险[见特定群体中的使用(8.1)]。在启动帕妥珠单抗之前验证怀孕状态。警告患者关于胚胎-胎儿死亡和生育缺陷的风险以及在治疗期间和之后避孕的需要。建议患者若怀疑其可能怀孕时立即联系其医护提供者。如果在怀孕期间施用帕妥珠单抗，或者当患者在接受帕妥珠单抗时变为怀孕，立即将暴露报告到Genentech不良事件电话1-888-835-2555。鼓励在怀孕期间可能暴露的女性通过联系1-800-690-6720参与MotHER Pregnancy Registry[见患者建议信息(17)]。针对羊水过少监测在帕妥珠单抗治疗期间变为怀孕的患者。如果发生羊水过少，实施适合怀孕龄且与社区标准护理一致的胎儿检验。静脉内水合在管理由于帕妥珠单抗暴露所致的羊水过少中的功效未知。

[0575] 5.2左心室功能障碍

[0576] 对于包括帕妥珠单抗在内的阻断HER2活性的药物已有LVEF降低的报告。在随机化试验中，与曲妥珠单抗和多西紫杉醇组合的帕妥珠单抗与以下无关：症状性左心室收缩功能障碍(LVSD)发生率的增加或LVEF降低，其相比于与曲妥珠单抗和多西紫杉醇组合的安慰剂[见临床研究(14.1)]。左心室功能障碍发生在帕妥珠单抗治疗组的4.4％的患者和安慰剂治疗组的8.3％的患者中。症状性左心室收缩功能障碍(充血性心力衰竭)发生在帕妥珠单抗治疗组的1.0％的患者和安慰剂治疗组的1.8％的患者中。[见不良反应(6.1)]。接受过在前蒽环类抗生素或对胸部区域的在前放疗的患者可能有更高的LVEF降低的风险。尚未在以下患者中研究过帕妥珠单抗：具有≤50％的治疗前LVEF值，CHF的前史，在前曲妥珠单抗

疗法期间LVEF降低至＜50％，或可能损害左心室功能的疾患如不受控的高血压，最近的心肌梗死，需要治疗的严重心律不齐或先前的蒽环类抗生素累积暴露于＞360mg/m^2的多柔比星或其等同物。在启动帕妥珠单抗之前并在治疗期间以规律的间期(例如每3个月)评估LVEF以确保LVEF在机构的正常限以内。如果LVEF＜40％，或者为40％至45％连同在治疗前值之下10％或更大的绝对降低，那么暂停帕妥珠单抗和曲妥珠单抗并在约3周内重复LVEF评估。如果LVEF未改善或进一步降低，那么停用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗，除非个体患者的受益超过风险[见剂量和施用(2.2)]。

[0577] 5.3输注有关的反应、过敏反应/过敏性

[0578] 帕妥珠单抗与输注和过敏反应有关[见不良反应(6.1)]。输注反应在随机化试验中定义为任何描述为在输注期间或在输注当天发生的过敏、过敏反应、急性输注反应或细胞因子释放综合症的事件。帕妥珠单抗的起始剂量在曲妥珠单抗和多西紫杉醇前一天给药以允许检查帕妥珠单抗有关的反应。在第一天，当仅施用帕妥珠单抗时，输注反应的总频率在帕妥珠单抗治疗组中为13.0％，而在安慰剂治疗组中为9.8％。不到1％为3或4级。最常见的输注反应(≥1.0％)为发热、发冷、疲劳、头痛、衰弱、过敏和呕吐。在第二周期期间当所有药物均在同一天施用时，在帕妥珠单抗治疗组中最常见的输注反应(≥1.0％)为疲劳、味觉障碍、过敏、肌痛和呕吐。在随机化试验中，过敏/过敏性反应的总频率在帕妥珠单抗治疗组中为10.8％，在安慰剂治疗组中为9.1％。3-4级过敏/过敏性反应的发生率在帕妥珠单抗治疗组中为2％，在安慰剂治疗组中为2.5％，其依照国家癌症研究院-不良事件的常用术语标准(NCI-CTCAE)(版本3)。总体而言，帕妥珠单抗治疗组中的4位患者和安慰剂治疗组中的2位患者经历过敏症。在首次输注后60分钟和帕妥珠单抗的后续输注后30分钟内密切观察患者。如果发生重大的输注有关的反应，那么延缓或中断输注并施用适宜的医学治疗。谨慎监测患者直至症候和症状完全消退。在具有严重输注反应的患者中考虑永久停用[见剂量和施用(2.2)]。

[0579] 5.4HER2测试

[0580] 对HER2蛋白过表达的检测是选择适用于帕妥珠单抗疗法的患者所必需的，因为这些是唯一研究的且显示对其益处的患者[见适应证和使用(1)和临床研究(14)]。在随机化的试验中，患有乳腺癌的患者需要具有HER2过表达的证据，其限定为3+IHC(通过Dako HERCEPTEST®)或FISH扩增比≥2.0(通过Dako HER2 FISH PHARMDX™测试试剂盒)。对于通过FISH乳腺癌为阳性，但未通过IHC证明蛋白质过表达的患者仅可获得有限数据。HER2状态的评估应由精通所利用的特定技术的实验室进行。不适当的测定表现，包括使用次佳的固定组织、没有利用专门的试剂、偏离于特定的测定法指示、和没有包含适宜的对照用于测定法验证，均可能导致不可靠的结果。

[0581] 6不良反应

[0582] 在标记的其他部分中以更多细节论述以下不良反应：

[0583] • 胚胎-胎儿毒性[见警告和预防(5.1)]

[0584] • 左心室功能障碍[见警告和预防(5.2)]

[0585] • 输注有关的反应、过敏反应/过敏症[见警告和预防(5.3)]

[0586] 6.1临床试验经验

[0587] 由于临床试验在广泛变化的条件下进行，在药物的临床试验中观察到的不良反应

率不能与在另一药物的临床试验中的比率直接比较且可能不反映临床实践中观察到的比率。在临床试验中，帕妥珠单抗已在超过1400位患有各种恶性的患者中评估，而且使用帕妥珠单抗的治疗主要与其他抗肿瘤药剂组合。

[0588] 在随机化试验中治疗的患有HER2阳性转移性乳腺癌的804位患者中鉴定出表4中描述的不良反应。将患者随机化为接受与曲妥珠单抗和多西紫杉醇组合的帕妥珠单抗，或者与曲妥珠单抗和多西紫杉醇组合的安慰剂。研究治疗的中值持续时间对于帕妥珠单抗治疗组中的患者为18.1个月，而对于安慰剂治疗组中的患者为11.8个月。不允许对帕妥珠单抗或曲妥珠单抗的剂量调整。导致所有研究治疗永久停止的不良事件比率对于帕妥珠单抗治疗组中的患者为6.1％，而对于安慰剂治疗组中的患者为5.3％。不良事件在23.6％的帕妥珠单抗治疗组的患者中导致单独的多西紫杉醇的停用，而在安慰剂治疗组的患者中为23.2％。表4报告在至少10％的帕妥珠单抗治疗组的患者中发生的不良反应。使用帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西紫杉醇的组合看到的最常见的不良反应(＞30％)为腹泻、脱发、嗜中性白细胞减少、恶心、疲劳、皮疹和周围神经病。

[0589] 最常见的NCI-CTCAE(版本3)3-4级不良反应(＞2％)为嗜中性白细胞减少、发热嗜中性白细胞减少、白血球减少、腹泻、周围神经病、贫血、衰弱和疲劳。对于亚洲患者，在两个治疗臂中均观察到与其他种族和来自其他地理区域患者相比增加的发热嗜中性白细胞减少的发生率。在亚洲患者中，发热嗜中性白细胞减少的发生率在帕妥珠单抗治疗组(26％)中高于安慰剂治疗组(12％)。

[0590] 表4：在随机化试验中发生在帕妥珠单抗治疗臂的≥10％的患者中的不良反应汇总

[0591]

身体系统/不良反应	帕妥珠单抗 +曲妥珠单抗 +多西紫杉醇 n=407 频率％		安慰剂 +曲妥珠单抗 +多西紫杉醇 n=397 频率％	
	所有级别％	3-4级％	所有级别％	3-4级％

[0592]

一般病症和施用部位状况				
疲劳	37.6	2.2	36.8	3.3
衰弱	26.0	2.5	30.2	1.5
周围水肿	23.1	0.5	30.0	0.8
粘膜炎症	27.8	1.5	19.9	1.0
发热	18.7	1.2	17.9	0.5
皮肤和皮下组织病症				
脱发	60.9	0.0	60.5	0.3
皮疹	33.7	0.7	24.2	0.8
指甲病症	22.9	1.2	22.9	0.3
瘙痒	14.0	0.0	10.1	0.0
干皮肤	10.6	0.0	4.3	0.0
胃肠病症				
腹泻	66.8	7.9	46.3	5.0
恶心	42.3	1.2	41.6	0.5
呕吐	24.1	1.5	23.9	1.5
便秘	15.0	0.0	24.9	1.0
口腔炎	18.9	0.5	15.4	0.3
血液和淋巴系统病症				
嗜中性白细胞减少	52.8	48.9	49.6	45.8
贫血	23.1	2.5	18.9	3.5
白血球减少	18.2	12.3	20.4	14.6
发热嗜中性白细胞减少*	13.8	13.0	7.6	7.3
神经系统病症				
周围神经病	32.4	3.2	33.8	2.0
头痛	20.9	1.2	16.9	0.5
味觉障碍	18.4	0.0	15.6	0.0
头晕	12.5	0.5	12.1	0.0
肌与骨骼和结缔组织病症				
肌痛	22.9	1.0	23.9	0.8

[0593]

关节痛	15.5	0.2	16.1	0.8
感染和侵袭				
上呼吸道感染	16.7	0.7	13.4	0.0
鼻咽炎	11.8	0.0	12.8	0.3
呼吸、胸部和纵膈病症				
呼吸困难	14.0	1.0	15.6	2.0
代谢和营养病症				
胃口变小	29.2	1.7	26.4	1.5
眼病症				
流泪增加	14.0	0.0	13.9	0.0
精神病病症				
失眠	13.3	0.0	13.4	0.0

[0594] *在该表中其指示为已报告与致命结果关联的不良反应

[0595] 以下临床相关的不良反应在＜10％的帕妥珠单抗治疗组的患者中报告：

[0596] 皮肤和皮下组织病症：甲沟炎(帕妥珠单抗治疗组中7.1％对安慰剂治疗组中3.5％)；呼吸性、胸部和间隔病症：胸腔积液(帕妥珠单抗治疗组中5.2％对安慰剂治疗组中5.8％)；心脏病症：左心室功能障碍(帕妥珠单抗治疗组中4.4％对安慰剂治疗组中8.3％)，包括症状性左心室收缩功能障碍(CHF)(帕妥珠单抗治疗组中1.0％对安慰剂治疗组中1.8％)；免疫系统病症：过敏(帕妥珠单抗治疗组中10.1％对安慰剂治疗组中8.6％)。

[0597] 停用多西紫杉醇后在接受帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的患者中报告的不良反应

[0598] 在随机化试验中，在停用多西紫杉醇治疗后不良反应报告得不那么频繁。帕妥珠单抗和曲妥珠单抗治疗组中的所有不良反应发生在＜10％的患者中，但腹泻(19.1％)、上呼吸道感染(12.8％)、皮疹(11.7％)、头痛(11.4％)和疲劳(11.1％)除外。

[0599] 6.2免疫原性

[0600] 如同所有治疗性蛋白质，存在对帕妥珠单抗的免疫应答的可能性。在多个时间点测试随机化试验的患者中的针对帕妥珠单抗的抗体。约2.8％(11/386)的帕妥珠单抗治疗组中的患者和6.2％(23/372)的安慰剂治疗组中的患者对于抗帕妥珠单抗抗体测试为阳性。在这34位患者中，没有一位经历与抗治疗性抗体(ATA)明显相关的过敏症/过敏反应。在ATA取样时帕妥珠单抗在患者血清中以预期水平存在可能干扰该测定法检测抗帕妥珠单抗抗体的能力。另外，该测定法可以检测针对曲妥珠单抗的抗体。结果，数据可能不准确反映抗帕妥珠单抗抗体形成的真实发生。免疫原性数据高度依赖于使用的测试方法的敏感性和特异性。另外，测试方法中所观察到的阳性结果发生可能受到几个因素的影响，包括样品操作、样品收集时机、药物干扰、伴随的药物治疗、和根本性的疾病。出于这些原因，将针对帕妥珠单抗的抗体的发生与针对其他产物的抗体的发生进行比较可能是误导性的。

[0601] 7药物相互作用

[0602] 在帕妥珠单抗和曲妥珠单抗之间，或帕妥珠单抗和多西紫杉醇之间未观察到药

物-药物相互作用。

[0603] 8在特定群体中的使用

[0604] 8.1怀孕

[0605] 怀孕类别D

[0606] 风险汇总

[0607] 没有在怀孕女性中对帕妥珠单抗的对照较佳和适宜的研究。基于在动物研究中的发现，帕妥珠单抗在对怀孕女性施用时可能导致胎儿受伤害。帕妥珠单抗的效果很可能在怀孕的所有3个月期间存在。对怀孕猕猴施用的帕妥珠单抗导致羊水过少、延迟的胎儿肾发育和在高于基于$C_{最大}$的推荐人剂量2.5至20倍的临床相关暴露处的胚胎-胎儿死亡。如果在怀孕期间施用帕妥珠单抗，或患者在接受帕妥珠单抗时变成怀孕，那么应当告知患者对胎儿的潜在危险。如果在怀孕期间施用帕妥珠单抗，或如果患者在接受帕妥珠单抗时变成怀孕，那么立即将暴露报告至Genentech不良事件电话1-888-835-2555。鼓励在怀孕期间可能暴露的女性通过联系1-800-690-6720参与MotHER Pregnancy Registry[见患者建议信息(17)]。

[0608] 动物数据

[0609] 已在猕猴中进行重复性毒性研究。将怀孕猴在怀孕日(GD)19用加载剂量30至150mg/kg的帕妥珠单抗，继之以每2周剂量10至100mg/kg处理。这些剂量水平导致高于基于$C_{最大}$的推荐人剂量2.5至20倍的临床相关暴露。帕妥珠单抗从GD19至GD50(器官发生时期)的静脉内施用是胚胎毒性的，在GD25至GD70有胚胎-胎儿死亡中的剂量依赖性增加。胚胎-胎儿丧失的发生率对于用每两周10、30和100mg/kg的帕妥珠单抗剂量(高于基于$C_{最大}$的推荐人剂量2.5至20倍)治疗的母猴分别为33、50和85％。在GD100的剖腹产，在所有帕妥珠单抗剂量组中鉴定出羊水过少、降低的相对肺和肾重量以及与延迟的肾发育一致的肾发育不全的显微镜证据。在来自所有治疗组的后代中报告有帕妥珠单抗暴露，在GD100以母体血清水平29％至40％的水平。

[0610] 8.3哺乳母亲

[0611] 帕妥珠单抗是否在人乳中分泌是未知的，但人IgG在人乳中分泌。由于许多药物在人乳中分泌且由于哺乳婴儿时来自帕妥珠单抗的严重不良反应的可能，考虑到帕妥珠单抗的消除半衰期和该药物对母亲的重要性，应当决定是否停止哺乳还是停用药物[见警告和预防(5.1)、临床药理学(12.3)]。

[0612] 8.4小儿科使用

[0613] 尚未在小儿科患者中确立帕妥珠单抗的安全性和有效性。

[0614] 8.5老年人使用

[0615] 在随机化试验中接受帕妥珠单抗的402位患者中，有60位患者(15％)≥65岁，5位患者(1％)≥75岁。没有观察到这些患者和更年轻的患者之间在帕妥珠单抗的功效和安全性中的总体差异。基于群体药动学分析，在<65岁(n＝306)的患者和≥65岁(n＝175)的患者之间没有观察到帕妥珠单抗的药动学中的显著差异。

[0616] 8.6有生育潜力的女性

[0617] 帕妥珠单抗在怀孕期施用时可导致胚胎-胎儿伤害。关于怀孕预防和计划向患者提供劝告。建议有生育潜力的女性在接受帕妥珠单抗时和最后一剂帕妥珠单抗后6个月内

使用有效避孕。如果在怀孕期间施用帕妥珠单抗,或患者在接受帕妥珠单抗时变成怀孕,那么立即将暴露报告至Genentech不良事件电话1-888-835-2555。鼓励在怀孕期间可能暴露的女性通过联系1-800-690-6720参与MotHER Pregnancy Registry[见患者建议信息(17)]。

[0618] 8.7肾损伤

[0619] 在具有轻度(肌酸酐清除率[CLcr]60至90mL/min)或中度(CLcr 30至60mL/min)肾损伤的患者中不需要帕妥珠单抗的剂量调整。由于可获的药代动力学数据有限,不能向具有严重肾损伤(CLcr低于30mL/min)的患者推荐剂量调整[见临床药理学(12.3)]。

[0620] 8.8肝损伤

[0621] 尚未进行临床研究来评估肝损伤对帕妥珠单抗药动学的影响。

[0622] 10过量给药

[0623] 迄今对于帕妥珠单抗尚未有药物过量给药报告。

[0624] 11描述

[0625] 帕妥珠单抗是一种重组的人源化单克隆抗体,其靶向人表皮生长因子受体2蛋白(HER2)的胞外二聚化域(子域II)。帕妥珠单抗通过重组DNA技术在含有抗生素艮他霉素的哺乳动物细胞(中国仓鼠卵巢)培养物中生成。艮他霉素在最终产物中未检测到。帕妥珠单抗具有148kDa的近似分子量。帕妥珠单抗是一种无菌的,清澈到稍微乳白色,无色到浅黄色的静脉内输注用液体。每个单次使用管形瓶包含420mg的帕妥珠单抗,其以20mM L-组氨酸乙酸盐(pH 6.0)、120mM蔗糖和0.02%聚山梨醇酯20中30mg/mL的浓度。

[0626] 12 临床药理学

[0627] 12.1 作用机制

[0628] 帕妥珠单抗靶向人表皮生长因子受体2蛋白(HER2)的胞外二聚化域(子域II),且由此阻断HER2与其他HER家族成员(包括EGFR、HER3和HER4)的配体依赖性异二聚化。结果,帕妥珠单抗抑制经由两种主要的信号途径促分裂原活化蛋白(MAP)激酶和磷酸肌醇3-激酶(PI3K)的配体启动的胞内信号传导。对这些信号传导途径的抑制可分别导致细胞生长停滞和细胞凋亡。另外,帕妥珠单抗介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)。尽管单独的帕妥珠单抗抑制人肿瘤细胞的增殖,但帕妥珠单抗与曲妥珠单抗的组合显著增加在HER2过表达异种移植物模型中的抗肿瘤活性。

[0629] 12.2药动学

[0630] 帕妥珠单抗在2-25mg/kg的剂量范围显示线性药动学。基于包含481位患者的群体PK分析,帕妥珠单抗的中值清除率(CL)为0.24L/天且中值半衰期为18天。使用840mg的起始剂量继之以其后每3周420mg的维持剂量,帕妥珠单抗的稳定态浓度在首次维持剂量后达到。群体PK分析表明在年龄、性别和种族(日本人对非日本人)基础上没有PK差异。基线血清清蛋白水平和瘦体重(lean body weight)作为协变量仅对PK参数施加微小影响。因此,不需要基于体重或基线清蛋白水平的剂量调整。在随机化试验的37位患者的子研究中在帕妥珠单抗和曲妥珠单抗之间或帕妥珠单抗和多西紫杉醇之间未观察到药物-药物相互作用。尚未进行针对帕妥珠单抗的专门的肾损伤试验。基于群体药动学分析的结果,在具有轻度(CLcr 60至90mL/min,n=200)和中度肾损伤(CLcr 30至60mL/min,n=71)的患者中的帕妥珠单抗暴露类似于在具有正常肾功能(CLcr超过90mL/min,n=200)的患者中的暴露。在观

察的CLcr范围内(27至244mL/min)没有观察到CLcr与帕妥珠单抗暴露之间的关系。

[0631] 12.3心脏电生理学

[0632] 在随机化试验中患有HER2阳性乳腺癌的20位患者的亚组中,评估840mg的起始剂量继之以每3周420mg的维持剂量的帕妥珠单抗对QTc间期的影响。在试验中未检测到基于Fridericia校正方法的从安慰剂的均值QT间期中的较大变化(即超过20ms)。由于试验设计的有限性,不能排除均值QTc间期的较小增加(即低于10ms)。

[0633] 13非临床毒性

[0634] 13.1致癌作用、诱变和生育损伤

[0635] 尚未实施用于评估帕妥珠单抗的致癌潜力的在动物中的长期研究。尚未实施用于评估帕妥珠单抗的诱变潜力的研究。尚未实施用于评估帕妥珠单抗效果的在动物中的特定生育力研究。在猕猴中长达6个月持续时间的重复剂量毒性研究中未观察到对雄性和雌性生殖器官的不良作用。

[0636] 14 临床研究

[0637] 14.1 转移性乳腺癌

[0638] 该随机化试验是一项对患有HER2阳性转移性乳腺癌的808位患者的多中心、双盲、安慰剂对照的试验。需要乳腺肿瘤标本来显示定义为3+IHC或FISH扩增比≥2.0(在中心实验室测定)的HER2过表达。将患者以1:1随机化为接受安慰剂加曲妥珠单抗和多西紫杉醇或帕妥珠单抗加曲妥珠单抗和多西紫杉醇。随机化通过在前治疗(有在前或无在前辅助/新辅助抗HER2疗法或化疗)和地理区域(欧洲、北美、南美和亚洲)分层。要求采用在前辅助或新辅助疗法的患者在试验招募之前具有超过12个月的无疾病间期。帕妥珠单抗以840mg的起始剂量继之以其后每3周420mg静脉内给药。曲妥珠单抗以8mg/kg的起始剂量继之以其后每3周6mg/kg静脉内给药。将患者用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗治疗直至疾病进展、同意退出或不可接受的毒性。多西紫杉醇以75mg/m^2的起始剂量通过静脉内输注每3周给药达至少6个周期。多西紫杉醇剂量可根据研究者的判断扩大至100mg/m^2,如果起始剂量耐受较好的话。

[0639] 在主要分析时,施用的研究治疗周期的均值数在安慰剂治疗组中为16.2,而在帕妥珠单抗治疗组中为19.9。

[0640] 随机化试验的主要终点为由独立审查机构(IRF)评估的无进展存活(PFS)。PFS定义为从随机化日期至疾病进展或死亡(死于任何原因)(如果死亡是在最后一次肿瘤评估18周内发生的话)日期的时间。另外的终点包括总体存活(OS)、PFS(研究者评估的)、客观响应率(ORR)和响应持续时间。

[0641] 患者人口统计学和基线特征在治疗臂之间平衡。中值年龄为54(范围22至89岁),59%为白人,32%为亚洲人,而4%为黑人。除了2位患者例外,所有人均为女性。17%的患者在北美招募,14%在南美,38%在欧洲,而31%在亚洲。肿瘤预后特征,包括激素受体状态(阳性48%,阴性50%)、仅内脏性疾病(78%)和非内脏性疾病(22%)的存在,在研究臂中类似。约一半的患者接受过在前辅助或新辅助抗HER2疗法或化疗(安慰剂47%、帕妥珠单抗46%)。在患有激素受体阳性肿瘤的患者中,45%接受过在前辅助激素疗法,而11%接受过针对转移性疾病的激素疗法。11%的患者接受过在前辅助或新辅助曲妥珠单抗。

[0642] 该随机化试验证明了在帕妥珠单抗治疗组中相比于安慰剂治疗组在IRF评估的PFS中的统计学显著的改善[危险比(HR)=0.62(95% CI:0.51,0.75),p<0.0001]和6.1个

月的中值PFS增加(中值PFS在帕妥珠单抗治疗组中为18.5个月,相对于在安慰剂治疗组中的12.4个月)(见图8)。研究者评估的PFS的结果与对于IRF评估的PFS所观察到的那些可比。在包括年龄(<65或≥65岁)、种族、地理区域、在前辅助/新辅助抗HER2疗法或化疗(有或无)、和在前辅助/新辅助曲妥珠单抗(有或无)在内的几个患者亚组中观察到一致性结果。在患有激素受体阴性疾病的患者亚组中(n=408),危险比为0.55(95% CI:0.42,0.72)。在患有激素受体阳性疾病的患者亚组中(n=388),危险比为0.72(95% CI:0.55,0.95)。在患有限制为非内脏性转移的疾病的患者亚组中(n=178),危险比为0.96(95% CI:0.61,1.52)。

[0643] 在PFS分析时,165位患者死亡。相比于帕妥珠单抗治疗组(17.2%)更多的死亡发生在安慰剂治疗组中(23.6%)。在期间OS分析时,结果不成熟且未达到统计学显著的预规定的停止边界。见表5和图10。

[0644] 表5:来自随机化试验的功效的汇总

[0645]

参数	帕妥珠单抗 +曲妥珠单抗 +多西紫杉醇 n=402	安慰剂 +曲妥珠单抗 +多西紫杉醇 n=406	HR (95% CI)	p值
无进展存活 **(独立审查)**			0.62 (0.51, 0.75)	< 0.0001
具有事件的患者数	191 (47.5%)	242 (59.6%)		
中值月数	18.5	12.4		
总体存活 **(期间分析)**			0.64 (0.47, 0.88)	0.0053*
具有事件的患者数	69 (17.2%)	96 (23.6%)		
客观响应率(ORR)				
分析的患者数	343	336		
客观响应(CR + PR)	275 (80.2%)	233 (69.3%)		
完全响应(CR)	19 (5.5%)	14 (4.2%)		
部分响应(PR)	256 (74.6%)	219 (65.2%)		
响应的中值持续时间(月)	20.2	12.5		

[0646] *总体存活的期间分析的HR和p值未达到预限定的停止边界(HR≤0.603,p≤0.0012)。

[0647] 16如何供应/存储和操作

[0648] 16.1如何供应

[0649] 帕妥珠单抗供应为420mg/14mL(30mg/mL)一次性使用的管形瓶,其含有无防腐剂溶液。NDC 50242-145-01。将管形瓶存储在冰箱中于2℃至8℃(36°F至46°F)直至使用时。将管形瓶保持在外部纸箱中以保护免于光照。不能冻结。不要摇动。

[0650] 17患者建议信息

[0651] 告知怀孕女性和具有生育潜力的女性帕妥珠单抗暴露可能导致胎儿伤害,包括胚胎-胎儿死亡或生育缺陷[见警告和预防(5.1)和特定群体中的使用(8.1)]

[0652] 告知具有生育潜力的女性在接受帕妥珠单抗时和最后一剂帕妥珠单抗后6个月内使用有效避孕。[见警告和预防(5.1)和特定群体中的使用(8.6)]

[0653] 告知用帕妥珠单抗治疗的正哺乳的母亲停止哺乳或停用帕妥珠单抗,考虑该药物对母亲的重要性[见特定群体中的使用(8.3)]。

[0654] 鼓励在怀孕期间暴露于帕妥珠单抗的女性通过联系1-800-690-6720参与MotHER Pregnancy Registry[见警告和预防(5.1)和特定群体中的使用(8.1)]

[0655] 如此,如实施例3中的全面的III期安全性和功效数据提供本实施例中的制品。该制品可用于确保帕妥珠单抗的安全和有效使用以治疗患者的方法。

[0656] 实施例5:使用帕妥珠单抗的早期乳腺癌疗法

[0657] 蒽环类抗生素(一般与5-FU和环磷酰胺组合使用)在乳腺癌的管理中具有重要作用。Romond等NEJM 353(16):1673-1684(2005)和Poole等NEJM 355(18):1851-1852(2006)。

[0658] 紫杉烷也是用于乳腺癌治疗的标准方案的一部分,其在称为TAC的方案中与蒽环类抗生素组合使用(Martin等NEJM 352(22):2302-2313(2005))或在称为AC->T的方案中与蒽环类抗生素序贯使用(Romond等,见上文;Joensuu等NEJM 354(8):809-820(2006))。

[0659] 卡铂是一种既有活性又耐受较好的化疗剂,而且有在乳腺癌中显示其在称为TCH的方案中与紫杉烷和曲妥珠单抗组合的明显功效的研究(Slamon等BCIRG 006.SABS(2007);Robert等J.Clin.Oncol.24:2786-2792(2006))。然而,在转移性乳腺癌中有阴性数据(Forbes等BCIRG 007Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.Abstract No.LBA516(2006))。

[0660] 一项使用帕妥珠单抗的先前新辅助研究(NeoSphere)评估其与多西紫杉醇和曲妥珠单抗组合(Gianni等Cancer Research 70(24)(Suppl.2)(December 2010)),而非与基于蒽环类抗生素或基于卡铂的化疗组合。

[0661] 在本实施例中评估以下化疗方案:

[0662] FEC 乳腺癌疗法,组成为5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺。

[0663] FEC->T 序贯化疗,组成为FEC化疗过程,接着是多西紫杉醇过程。

[0664] TCH HER2阳性乳腺癌的化疗方案,组合包含紫杉烷(多西紫杉醇)、卡铂和曲妥珠单抗(HERCEPTIN®)

[0665] 该研究中的治疗臂为:

[0666] 臂A

[0667] 5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺(FEC)继之以多西紫杉醇(T)的过程(FEC->T),连同从化疗方案开始时给药的曲妥珠单抗和帕妥珠单抗(即与蒽环类抗生素同时)

[0668] 5-氟尿嘧啶(500mg/m^2)、表柔比星(100mg/m^2)继之以环磷酰胺(600mg/m^2)达3个周期,接着是多西紫杉醇3个周期,连同曲妥珠单抗(使用表柔比星的首次治疗第1天8mg/kg和其后每3周6mg/kg)和帕妥珠单抗(使用FEC的治疗第1天840mg和其后每3周420mg)。多西紫

杉醇的起始剂量对于周期4(首个多西紫杉醇周期)为75mg/m^2,然后对于周期5-6为100mg/m^2,如果未发生剂量限制毒性的话。所有药物均通过IV路径施用。

[0669] 或

[0670] 臂B

[0671] FEC->T,连同从紫杉烷治疗开始时(即在蒽环类抗生素之后)给药的曲妥珠单抗和帕妥珠单抗。

[0672] 5-氟尿嘧啶(500mg/m^2)、表柔比星(100mg/m^2)继之以环磷酰胺(600mg/m^2)达3个周期,接着是多西紫杉醇3个周期,连同曲妥珠单抗(使用多西紫杉醇的首次治疗第1天8mg/kg和其后每3周6mg/kg)和帕妥珠单抗(使用多西紫杉醇的第1天840mg和其后每3周420mg)。多西紫杉醇的起始剂量对于周期4(首个多西紫杉醇周期)为75mg/m^2,然后对于周期5-6为100mg/m^2,如果未发生剂量限制毒性的话。所有药物均通过IV路径施用。

[0673] 或

[0674] 臂C

[0675] 紫杉烷(多西紫杉醇)、卡铂和曲妥珠单抗(TCH)连同帕妥珠单抗,其中两种抗体均从化疗开始时给药。

[0676] 第1天卡铂(使用Calvert公式的AUC6)继之以多西紫杉醇,连同曲妥珠单抗(使用卡铂和多西紫杉醇的首次治疗第1天8mg/kg和其后每3周6mg/kg)和帕妥珠单抗(第1天840mg和其后每3周420mg)达6个周期。对于所有周期多西紫杉醇的剂量为75mg/m^2。所有药物均通过IV路径施用。

[0677] 所有患者每3周接受曲妥珠单抗长达从治疗开始起一年(对于臂A和C中的患者为周期1-17,对于臂B中的患者为周期4-20),不管他们是否接受另外的化疗。

[0678] 主要目的

[0679] 当所有患者已接受6个周期的新辅助治疗,进行手术并取所有必需样品或从研究退出时(以早到者为准),评估主要目的。

[0680] 次要目的

[0681] 对与每种方案有关的活性的初步评估,如由完全病理学响应率指示的。

[0682] 对每种治疗方案的安全性概况进行评估,所述方案包括术前(新辅助)和术后(辅助)治疗。

[0683] 研究每个治疗臂的总体存活、临床响应前时间、响应前时间、无疾病存活和无进展存活。

[0684] 研究可能与依照每个治疗臂的主要和次要功效终点有关的生物标志物。

[0685] 对于所有患有T2-3肿瘤、在诊断时计划乳房切除术的患者,研究保乳手术的比率。

[0686] 将进行对每种方案的风险和益处的总体评估。

[0687] 研究设计概览

[0688] 这是一项II期开放标签、随机化、多中心试验,其用于评估在患有早期且直径>2cm、或局部晚期或炎性的HER2阳性乳腺癌的患者中除了基于蒽环类抗生素或基于卡铂的化疗方案外使用曲妥珠单抗和帕妥珠单抗作为新辅助疗法有关的耐受性和活性(见图11)。

[0689] 施用6个周期的活性化疗。然而,如果考虑患者需要进一步的术后治疗,那么建议对已接受FEC->T的患者给予CMF(环磷酰胺、甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶),而已接受TCH但视为

需要进一步化疗的患者接受FEC(5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺)。

[0690] 在手术完成后(且若需要的话,在完成术后化疗后),患者按照本地临床标准接受放疗,且那些肿瘤为雌激素阳性的患者按照本地临床标准接受激素操作。

[0691] 总之,所有患者均接受至少6个周期的活性化疗和两种抗体帕妥珠单抗和曲妥珠单抗加手术和放疗(按照本地标准)加任何指定的激素操作(按照本地标准),并持续接受曲妥珠单抗总计达1年。

[0692] 按照本地实践管理其新辅助研究治疗在手术前停止的患者。在最后一剂研究药物后约28天,要求患者进行最终安全性评估(称为最终访问(Final Visit))。

[0693] 研究群体

[0694] 概览

[0695] 女性患者,年龄18岁以上,患有早期HER2阳性乳腺癌,其原发性肿瘤>2cm,无转移。

[0696] 纳入标准

[0697] 1.患有局部晚期、炎性或早期的,单侧和组织学确认的浸润性乳腺癌的女性患者。初始乳腺癌评估应由具有乳腺癌手术经验的医师进行。患有炎性乳腺癌的患者必须能具有芯针活组织检查(core needle biopsy)。

[0698] 2.原发性肿瘤直径>2cm。

[0699] 3.由中心实验室确认的HER2阳性乳腺癌。肿瘤必须为HER2 3+(通过IHC)或FISH/CISH+(FISH/CISH阳性,对于HER2 2+肿瘤强制性的)。

[0700] 4.用于中心确认HER2合格的FFPE组织(将接受缓冲的福尔马林固定方法)的可获性(FFPE肿瘤组织随后将用于评估生物标志物的状态)。

[0701] 5.女性患者,年龄≥18岁。

[0702] 6.基线LVEF≥55%(通过心回波描记术或MUGA测量)。

[0703] 7.表现状况ECOG≤1。

[0704] 8.自不相关的大手术起至少4周,完全恢复。

[0705] 伴随药物和治疗

[0706] 允许的疗法

[0707] 伴随的治疗是患者在招募到研究中之前7天开始并持续贯穿研究的间期内所使用的任何处方药物、非处方制备物、草药治疗或放疗。

[0708] 允许在研究期间进行以下治疗:

[0709] 1.当女性患者或男性配偶没有手术绝育或没有满足绝经后的研究定义(≥12个月无月经)时,必须使用可接受的避孕方法。

[0710] 2.H1和H2拮抗剂(例如苯海拉明(diphenhydramine)、西咪替丁(cimetidine))

[0711] 3.止痛药(例如对乙酰氨基酚(paracetamol)/扑热息痛(acetaminophen)、哌替啶(meperidine)、类罂粟碱(opioids))

[0712] 4.短期使用皮质甾类来治疗或预防过敏或输注反应

[0713] 5.止吐药(批准的预防性血清素(serotonin)拮抗剂、地西泮(benzodiazepines)、昂丹司琼(ondansetron)等)

[0714] 6.治疗腹泻的药物(例如洛哌丁胺(loperamide))

[0715] 7.集落刺激因子(例如G-CSF)

[0716] 8.在按照本地实践完成术后化疗后的雌激素受体拮抗剂(例如他莫昔芬)或芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、依西美坦)。

[0717] 排除的疗法

[0718] 在研究的治疗时期内排除以下疗法：

[0719] 9.除了在本研究中施用的那些以外的抗癌疗法,包括细胞毒性化疗、放疗(除非化疗完成后针对乳腺癌的辅助放疗或术后立即进行的其他辅助化疗,如果视为必要的话)免疫治疗和生物学抗癌疗法。

[0720] 10.任何靶向疗法。

[0721] 11.使用类固醇(甲状腺激素替换疗法例外)和短期皮质甾类的治疗,目的是治疗或预防过敏或输注反应。

[0722] 12.高剂量的系统性皮质甾类。高剂量视为>一天20mg地塞米松(dexamethasone)(或等同物)达>7个连续日。

[0723] 13.任何研究药剂,那些用于本研究的除外。

[0724] 14.启动草药治疗。允许在研究进入之前开始和在研究期间持续的草药治疗并且必须报告在适宜的eCRF上。

[0725] 15.任何口服、注射或植入的激素避孕方法。

[0726] 结果

[0727] 下表6中提供了患有HER2阳性早期乳腺癌的患者的基线特征。

[0728] 表6:安全性群体中的基线特征

[0729]

	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 72	**FEC x3 → T+H+P x3 n = 75**	**TCH+P x6 n = 76**
中值年龄，岁(范围)	49.0 (27-77)	49.0 (24-75)	50.0 (30-81)
ECOG PS 0, n (%)	65 (91.5)	66 (88.0)	67 (88.2)
1, n (%)	6 (8.5)	9 (12.0)	9 (11.8)
ER和/或PR阳性，n (%)	39 (53.4)	35 (46.7)	40 (51.9)
ER和PR阴性，n (%)	34 (46.6)	40 (53.3)	37 (48.1)

[0730]

疾病类型，n (%)可手术	53 (72.6)	54 (72.0)	49 (63.6)
局部晚期的	15 (20.5)	17 (22.7)	24 (31.2)
炎性	5 (6.8)	4 (5.3)	4 (5.2)
HER2 IHC 0和1+，n (%)	1 (1.4)	-	-
2+，n (%)	5 (6.8)	1 (1.3)	2 (2.6)
3+，n (%)	67 (91.8)	74 (98.7)	75 (97.4)
HER2 FISH阳性，n (%)	69 (94.5)	69 (92.0)	73 (94.8)
FISH阴性，n (%)	-	1 (1.3)	2 (2.6)
未知，n (%)	4 (5.5)	5 (6.7)	2 (2.6)

[0731] CBE,临床乳腺检查;ECOG PS,东部肿瘤学协作组表现状况;ER,雌激素受体;FEC,5-氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺;FISH,荧光原位杂交;H,曲妥珠单抗;IHC,免疫组织化学;P,帕妥珠单抗;PR,孕酮受体;T,多西紫杉醇;TCH,多西紫杉醇/卡铂/曲妥珠单抗

[0732] 安全性数据显示于图12和下表7和8。

[0733] 表7:总体心脏事件

[0734]

	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 72	**FEC x3 → T+H+P x3 n = 75**	**TCH+P x6 n = 76**
症状性LVSD (≥3级)，n (%)	-	2 (2.7)	1 (1.3)
LVSD (所有级别)，n (%)	5 (6.9)	3 (4.0)	5 (6.6)
LVEF降低≥10%点，从基线至<50%，n (%)	5 (6.9)	5 (6.7)	5 (6.6)

[0735] FEC,5-氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺;H,曲妥珠单抗;LVEF,左心室射血分数;LVSD,左心室收缩功能障碍;P,帕妥珠单抗;T,多西紫杉醇;TCH,多西紫杉醇/卡铂/曲妥珠单抗

[0736] 表8:新辅助治疗期间10种最常见的≥3级不良事件

[0737]

不良事件，n (%)	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 72	FEC x3 → T+H+P x3 n = 75	TCH+P x6 n = 76
嗜中性白细胞减少	34 (47.2)	32 (42.7)	35 (46.1)
发热嗜中性白细胞减少	13 (18.1)	7 (9.3)	13 (17.1)
白血球减少	14 (19.4)	9 (12.0)	9 (11.8)
腹泻	3 (4.2)	4 (5.3)	9 (11.8)
贫血	1 (1.4)	2 (2.7)	13 (17.1)
血小板减少	-	-	9 (11.8)
呕吐	-	2 (2.7)	4 (5.3)
疲劳	-	-	3 (3.9)
丙氨酸氨基转移酶inc.	-	-	3 (3.9)
药物过敏	2 (2.8)	-	2 (2.6)

[0738] FEC,5-氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺;H,曲妥珠单抗;P,帕妥珠单抗;T,多西紫杉醇;TCH,多西紫杉醇/卡铂/曲妥珠单抗

[0739] 功效数据在图13和14以及下表9和10中提供。

[0740] 表9:新辅助治疗期间的临床响应率

[0741]

	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 73	FEC x3 → T+H+P x3 n = 75	TCH+P x6 n = 77

[0742]

客观响应率，n (%) 完全响应率 部分响应率	67 (91.8) 37 (50.7) 30 (41.1)	71 (94.7) 21 (28.0) 50 (66.7)	69 (89.6) 31 (40.3) 38 (49.4)
稳定的疾病，n (%)	3 (4.1)	1 (1.3)	5 (6.5)
进展性疾病，n (%)	-	1 (1.3)	-
无评估，n (%)	3 (4.1)	2 (2.7)	3 (3.9)

[0743] FEC,5-氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺;H,曲妥珠单抗;P,帕妥珠单抗;T,多西紫杉醇;TCH,多西紫杉醇/卡铂/曲妥珠单抗

[0744] 表10:计划乳房切除术的患者中的保乳手术

[0745]

	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 46	FEC x3 → T+H+P x3 n = 36	TCH+P x6 n = 37
实现，n (%) (95% CI)	10 (21.7) (10.9-36.4)	6 (16.7) (6.4-32.8)	10 (27.0) (13.8-44.1)
未实现，n (%)	36 (78.3)	30 (83.3)	27 (73.0)

[0746] CI,置信区间;FEC,5-氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺;H,曲妥珠单抗;P,帕妥珠单抗;T,多西紫杉醇;TCH,多西紫杉醇/卡铂/曲妥珠单抗结论

[0747] • 来自本研究的结果指示在所有臂中症状性和无症状性LVSD的低发生率

[0748] -帕妥珠单抗加曲妥珠单抗与表柔比星的同时施用导致相比于序贯施用或无蒽环类抗生素方案的类似的心脏耐受性

[0749] • 嗜中性白细胞减少、发热嗜中性白细胞减少、白血球减少和腹泻是在所有治疗臂中最经常报告的不良事件(≥3级)

[0750] • 不管使用的化疗为何,帕妥珠单抗与曲妥珠单抗的组合在新辅助背景中均产生高病理学完全响应(pCR)率(57至66%)

[0751] • TRYPHAENA支持帕妥珠单抗和曲妥珠单抗加基于蒽环类抗生素或基于卡铂的化疗在早期乳腺癌的新辅助和辅助背景中的使用。

[0752] 实施例6:帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的共施用

[0753] 在上文的III期临床试验中,通过静脉内(IV)输注将盐水IV袋中的帕妥珠单抗施用给患有HER2阳性转移性乳腺癌的患者,接着还使用盐水IV输注施用曲妥珠单抗和化疗剂

多西紫杉醇。帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的IV输注过程每次耗费约60至90分钟，在每次药物后有30至60分钟的患者观察期。由于对于每位患者的这一治疗方案，访问可耗费总共长达7.5小时。由于最近对于药物和药物施用服务的医学付费正在审查中，因此对于商业实践已在强调临床和医院背景中要缩短时间和提高医学资源利用。通过缩短患者花费在临床中每个治疗周期的时间，预期实现增加的患者护理、依从性和治疗的效率。

[0754] 作为III期帕妥珠单抗临床试验的一部分，将帕妥珠单抗和曲妥珠单抗经由静脉内(IV)输注序贯施用给患者，即一种药物接另一种药物。帕妥珠单抗以固定剂量给药(420mg用于维持，840mg用于加载)，而曲妥珠单抗是基于重量的(6mg/kg用于维持剂量)。为了为患者增加方便性和最小化临床内时间，评估将帕妥珠单抗和曲妥珠单抗在单个250mL 0.9％盐水聚烯烃(PO)或聚氯乙烯(PVC)IV输注袋中共施用的可行性。已显示单一的单克隆抗体在输注袋(PO和/或PVC)中在5℃和30℃稳定达24小时。在本研究中，评估与420mg曲妥珠单抗(6mg/kg剂量对于70kg患者)或720mg(6mg/kg对于120kg患者)混合的帕妥珠单抗(420mg和840mg)在IV袋中于5℃或30℃达长达24小时的相容性和稳定性。使用现有的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗分析方法来评估对照(即在IV袋中单独的帕妥珠单抗，在IV袋中单独的曲妥珠单抗)和单克隆抗体(mAb)混合物样品，所述方法包括颜色、外观和澄清度(CAC)，通过UV光谱扫描的浓度和浊度，通过HIAC-Royco的微粒分析，大小排阻层析(SEC)，和离子交换层析(IEC)。另外，利用毛细管区带电泳(CZE)、成像毛细管等电聚焦(iCIEF)和效力(仅帕妥珠单抗抗增殖测定法)来测量含有1:1的帕妥珠单抗:曲妥珠单抗的混合物及其相应对照(仅420mg帕妥珠单抗和仅420mg曲妥珠单抗)，仅作为代表性情况。

[0755] 结果显示通过上文测定法在帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物中时间0(T0)对照和在5℃或30℃存储长达24小时的样品之间没有可观察到的差异。如上文列出的物理化学测定法能检测两种分子以及药物混合物中的微少变体，尽管在层析谱中看到单克隆抗体种类的一些重叠。此外，通过细胞增殖测定法的帕妥珠单抗特异性抑制所测试的药物混合物显示在存储之前和之后可比的效力。来自该研究的结果显示，帕妥珠单抗和曲妥珠单抗混合物在IV输注袋中在5℃或30℃长达24小时是物理和化学稳定的，且必要时可以用于临床施用。

[0756] 剂量I:840mg帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物(420mg帕妥珠单抗和420mg曲妥珠单抗)

[0757] 样品制备:所有规程均在层流净化罩下无菌进行。制备具有3种类型的药物组合的PO IV输注袋样品用于此研究:1)420mg帕妥珠单抗/420mg曲妥珠单抗混合物，2)仅420mg帕妥珠单抗，和3)仅420mg曲妥珠单抗。单独的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗样品充当对照。

[0758] 将曲妥珠单抗用20mL注射用抑菌水(BWFI)重建并在使用前留置实验室台上达约15分钟。为了制备帕妥珠单抗/曲妥珠单抗样品剂量，在室温使用18号针(gauge needle)将14mL帕妥珠单抗(420mg)直接稀释到含有名义250mL(±25mL偏差)0.9％盐溶液的IV输注袋中，不用除去等量的盐水，接着是20mL重建的曲妥珠单抗(420mg)。组合在250mL IV袋中的两种蛋白质的总浓度预期为约3mg/mL。类似地，制备单独的帕妥珠单抗(420mg)IV袋，其将14mL 30mg/mL的药物产品直接稀释到IV输注袋中。最终预期浓度为约1mg/mL。还以相同方式制备单独的曲妥珠单抗(420mg)IV输注袋，只不过将20mL 21mg/mL的药物产品添加到袋中。最终预期浓度为约1mg/mL。

[0759] 将PO IV袋通过温和地前后摇动几次彻底手动混合以确保均匀性。在混合后，用注射器从每个袋取出10mL样品并存储于无菌的15cc falcon管中以用作时间0时(T0)经稀释的样品对照。然后，将IV袋用箔覆盖存储于30℃达24小时(T24)。在存储后立即从每个袋中用注射器将剩余样品取出并置于无菌250mL PETG容器中。将T0和T24样品在5℃保持长达24小时，或立即通过CAC、UV光谱扫描(浓度和浊度)、SEC、IEC、CZE、iCIEF、HIAC-Royco以及效力分析。样品的产品质量通过帕妥珠单抗和曲妥珠单抗产品特异性SEC和IEC方法测试，不过仅实施帕妥珠单抗特异性效力方法。利用的其他测定法是非产品特异性的方法。对于意图测试，所有测定法均在其相应分子中合格，并无需进一步方法优化地使用。

[0760] 剂量II:1560mg帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物(840mg帕妥珠单抗和720mg曲妥珠单抗)

[0761] 样品制备:在PO和PVC IV输注袋样品中检查mAb共施用剂量的上限(1560mg总混合物:840mg帕妥珠单抗和720mg曲妥珠单抗)。在观察到蛋白质聚集增加的事件中，高分子量种类(HMWS)形成的倾向将更可能在1560mg总mAb的更高剂量而非含有840mg的混合物中发生。为了减小高剂量范围处使用中条件期间的风险，研究PO和PVC IV输注袋两者以确保没有看到相互作用。

[0762] 制备3种类型的药物组合(混合物，仅840mg帕妥珠单抗，和仅720mg曲妥珠单抗)并类似于剂量I研究操作。帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物含有在室温使用18号针，直接稀释到PO或PVC IV输注袋中的28mL的帕妥珠单抗(840mg)，接着是34mL重建的曲妥珠单抗(720mg)。组合在单个250mL IV袋中的两种mAb的总浓度预期为约5mg/mL。对于对照，类似于剂量I研究来制备和操作单独的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗IV输注袋样品，只不过将28mL30mg/mL的帕妥珠单抗和34mL 21mg/mL的曲妥珠单抗直接稀释到每个PO或PVC IV输注袋中。最终预期浓度对于单独的帕妥珠单抗(840mg)和曲妥珠单抗(720mg)样品为约3mg/mL。将袋无覆盖地在5℃或30℃存储长达24小时。立即通过CAC、UV光谱扫描(浓度和浊度)、SEC、IEC和HIAC-Royco分析T0和T24样品或在5℃保持长达24至48小时。

[0763] 剂量类型、IV输注袋、剂量和制备、存储温度以及测定法的详情汇总于表11。

[0764] 表11:IV袋类型、剂量、制备和研究条件

[0765]

IV袋类型 (约250mL, 0.9% NaCl)	总剂量, 浓度	稀释 (到约250mL IV袋中)	存储温度 (长达24小时)	测定法
剂量I (n=1)				
PO	840mg, 约3mg/mL	添加14mL P (~30mg/mL) +20mL T (~21mg/mL)	30°C	CAC、UV光谱扫描 (浓度、浊度)、SEC、IEC、CZE、icIEF、HIAC-Royco、效力
	420mg[b], 约2mg/mL	添加14mL P (~30mg/mL)		
	420mg[b], 约1mg/mL	添加20mL T (~21mg/mL)		
剂量II (n=1)				
PO和PVC[a]	1560mg, 约5mg/mL	添加28mL P (~30mg/mL) +34mL T (~21mg/mL)	5°C 30°C	CAC、UV光谱扫描

[0766]

PO和PVC	840mg[b], 约3mg/mL	添加28mL P (~30mg/mL)		(浓度和浊度)、SEC、IEC、HIAC-Royco
	720mg[b], 约3mg/mL	添加34mL T (~21mg/mL)		

[0767] [a]n＝2

[0768] [b]对照

[0769] P＝帕妥珠单抗;T＝曲妥珠单抗

[0770] 测定法

[0771] 所有样品均保持在5℃或立即分析。样品通常在制备和存储24至48小时内分析。进行以下测定法以确保稀释到盐水IV输注袋中的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物、单独的帕妥珠单抗和单独的曲妥珠单抗样品的产品质量和短期稳定性。由于几种测定法即SEC、IEC、CZE、iCIEF和效力并未针对mAb混合物的定量评估优化,本文中仅显示这些样品及其各自对照在5℃或30℃存储之前和之后的层析或电泳覆盖图。出于一致性,对于所有3种样品类型没有从实施的液相层析和电泳测定计算任何值,例如百分数峰面积。

[0772] 颜色、外观和澄清度(CAC)

[0773] 样品的颜色、外观和澄清度通过在白荧光灯下在室温以黑色和白色背景肉眼检查来确定。将3cc的玻璃管形瓶用1mL的每种样品填充用于CAC测试。将具有相应样品体积的阴性对照(纯净水)用于比较。

[0774] 用于浓度测量的UV-Vis分光光度计扫描

[0775] 通过测量HP8453分光光度计上的UV吸光度测定经由体积计量性样品制备的浓度。将仪器以0.9％盐水作为空白。对每份样品测量$A_{最大}$(278nm或279nm)和320nm处1-cm径长的石英小池中的吸光度。将320nm处的吸光度用于校正溶液中的背景光散射。浓度测定通过使用对于帕妥珠单抗和曲妥珠单抗分子两者1.50$(mg/mL)^{-1}cm^{-1}$的吸收率来计算。

[0776] $$蛋白质浓度(mg/mL)=\frac{A_{最大}-A_{320}}{1.50}\times稀释因子\times\frac{1}{小池径长}$$

[0777] 大小排阻层析(SEC:帕妥珠单抗特异性和曲妥珠单抗特异性)

[0778] 将每份样品在环境温度注射到AGILENT 1100® HPLC上的TOSOHAAS®柱G3000SWXL,7.8X 300mm中。监测280nm处的洗脱峰。通过CHROMELEON®软件分析色谱积分。将自动取样器温度在整个运行中保持在2-8℃,且使用的流动相对于帕妥珠单抗测定和曲妥珠单抗测定分别为0.2M磷酸钾、0.25mM氯化钾,pH 6.2和100mM磷酸钾,pH 6.8。由测试规程规定的推荐注射加载为200μg和注射体积20μL。将稀释的420mg样品以低于推荐量的加载注射,原因是蛋白质在IV袋中稀释后的低浓度。HPLC样品环的最大注射体积为100μL,这限制了一次能注射的体积。结果,将注射体积对于单独的帕妥珠单抗和单独的曲妥珠单抗样品(420mg剂量组)修改为160μg蛋白100μL,对于帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物(840mg剂量组)修改为200μg蛋白73μL。在先前的IV袋研究中已利用注射体积的修改且在操作低浓度样品时是必要的。

[0779] 离子交换层析(IEC)

[0780] 对于每份样品,通过IEC采用对羧肽酶B(CpB)-消化的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的电荷异质性的分析。对于帕妥珠单抗特异性IEC,将样品用常规IEC(“帕妥珠单抗-常规IEC”)或修改的用于高通量的“快速”型IEC(“帕妥珠单抗-IEC-快”)测试,方法针对这些实验的目的。IEC测定利用DIONEX®WCX弱阳离子交换柱,该柱用溶剂A(20mM MES,1mM Na_2EDTA pH 6.00)和溶剂B(250mM氯化钠在溶剂A中)平衡,在280nm处监测帕妥珠单抗-常规IEC和帕妥珠单抗-IEC-快,而将在214nm处监测溶剂A(10mM磷酸钠,pH 7.5)和溶剂B

(100mM氯化钠在溶剂A中)用于在AGILENT1100®HPLC上的曲妥珠单抗。将峰以0.8mL/min的流速洗脱,其中对于帕妥珠单抗-常规-IEC和帕妥珠单抗-IEC-快分别在35分钟和90分钟内有18%-100%溶剂B的增加梯度,而对于曲妥珠单抗-IEC在55分钟内有15%-100%溶剂B的增加梯度。对于帕妥珠单抗-常规-IEC或帕妥珠单抗-快-IEC和曲妥珠单抗-IEC,分别将柱温度维持在34℃或42℃和环境温度,而自动取样器温度在整个运行中保持在2-8℃。

[0781] 显微镜可见颗粒的HIAC-ROYCO™不透光度

[0782] 使用HIAC-ROYCO™液体微粒计数系统模型9703进行在稀释药物产品中的微粒计数。使用PHARMSPEC v2.0™将每份样品中每毫升≥10μm和≥25μm颗粒的平均累积数目列表。将测试规程修改用于小体积方法,其利用每测试阶段4个1mL读数或4个0.4mL读数,并弃去每份样品的第1读数。将HIAC-ROYCO™样品在真空下除气,每份达约10-15分钟。对此样品集未收集低于10μm的大小。

[0783] 用于浊度测量的UV-Vis分光光度计扫描

[0784] 在HP8453分光光度计上1-cm径长的石英小池中测量来自IV袋的样品(1mg/mL或3mg/mL)的光密度。将样品读数用纯净水作为空白。在340nm、345nm、350nm、355nm和360nm处记录吸光度测量,并将浊度表示为这些波长处的平均。

[0785] 毛细管区带电泳,CZE

[0786] 使用PROTEOMELAB PA800™毛细管电泳系统(Beckman Coulter)和具有中性涂层的毛细管(50μm x 50cm)实施CZE。缓冲液组成为40mMε-氨基己酸/乙酸,pH 4.5,0.2%羟丙基甲基纤维素(HPMC)。将样品在水中稀释为0.5mg/mL,并以1psi注射到毛细管中达10秒。使用30kV的电压实施分离达15分钟,并通过214nm处的UV检测种类。

[0787] CE-SDS-LIF,还原和非还原性

[0788] 将每份样品用5羧基四甲基罗丹明琥珀酰亚胺酯(carboxytetramethylrhodamine succinimidyl ester),一种荧光染料衍生化。在经由凝胶过滤(使用NAP-5柱)除去游离染料后,通过添加40mM碘乙酰胺并在70℃加热5分钟来制备非还原性样品。对于还原性样品的分析,将衍生化的样品与SDS混合至终浓度为1%(v/v)和10mL含1M DTT的溶液,并在70℃加热20分钟。在Beckman Coulter ProteomeLab PA800系统上分析制备的样品,其使用在整个分析中维持在20℃的50mm I.D.31.2cm熔融石英毛细管(fused silica capillary)。将样品通过在10kV达40秒的动电学注射引入毛细管中。分离在15kV的恒定电压以反向极性(阴性到阳性)模式使用CE-SDS运行缓冲液作为筛分介质进行。将在488nm处运行的氩离子激光器用于荧光激发,在560nm处监测所得发射信号。

[0789] iCIEF

[0790] 使用iCE280™分析仪(Convergent Bioscience)和具有碳氟化合物涂层的毛细管筒(100μm x 5cm)通过iCIEF评估帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物、单独的帕妥珠单抗和单独的曲妥珠单抗的电荷变体的分布。两性电解质溶液组成为0.35%甲基纤维素(MC),0.47% Pharmalyte 3-10载体两性电解质,2.66%Pharmalyte 8-10.5载体两性电解质和0.20%pI标志7.05和9.77在纯净水中的混合物。阳极电解液为80mM磷酸,而阴极电解液为100mM氢氧化钠,两者均在0.10%甲基纤维素中。将样品在纯净水中稀释并将CpB以1:100的酶对底物比添加到每份稀释样品中,接着在37℃温育20分钟。将经CpB处理的样品与两性电解质溶液混合,然后通过引入1500V的电压1分钟继之以3000V的电压10分钟来聚焦。获得聚

焦的帕妥珠单抗电荷变体的图像，其通过将280nm紫外光通过毛细管并进入电荷偶联数码式照相机的透镜中。然后分析该图像以确定各种电荷变体的分布。

[0791] 抗增殖效力测定法

[0792] 该测试规程基于帕妥珠单抗抑制MDA MB 175VII人乳腺癌细胞增殖的能力。简言之，将细胞接种在96孔组织培养微滴定板中并在37℃ 5% CO_2下过夜温育以允许细胞贴附。第二天，除去培养基并将每种标准的系列稀释、对照和样品添加到板中。然后，将板在37℃ 5% CO_2下温育4天，并使用氧化还原染料ALAMARBLUE®依照制造商方案间接量化存活细胞的相对数目。每份样品一式三份地测定，而且通过荧光测量的颜色变化与培养物中的活细胞数直接成比例。然后，在荧光96孔板读数器上测量每个孔的吸光度。将表示为相对荧光单位(RFU)的结果对抗体浓度绘图。没有或无法进行任何定量测量，因为没有可获的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物参照。因此，结果仅为剂量响应曲线的比较。

[0793] 结果和论述

[0794] 剂量I:840mg总帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物(420mg帕妥珠单抗和420mg曲妥珠单抗)

[0795] 通过CAC、浓度测量(通过UV光谱扫描)、浊度和HIAC Royco来评估在30℃存储长达24小时之前和之后IV输注袋(n＝1)中的总840mg帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物(420mg帕妥珠单抗和420mg曲妥珠单抗)、单独的帕妥珠单抗(420mg)和单独的曲妥珠单抗(420mg)的产品质量(表12)。单独的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗IV输注袋被视为对照，其亦被制备以评估该测定法挑取适宜的产品属性的能力。

[0796] 表12:剂量I 840mg:0.9%盐水PO IV输注袋(n＝1)中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物、帕妥珠单抗或曲妥珠单抗的稳定性数据

[0797]

样品	IV袋类型	量 mg	时间点 小时	温度 ℃	CAC[a] 液体	浓度 mg/mL	浊度 AU	不透光度 总颗粒 ≥10um/mL	不透光度 总颗粒 ≥25um/mL
帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物	PO	840	0	30	CL, CO	2.7	0.016	1	0
		840	24	30	CL, CO	2.7	0.016	6	0
帕妥珠单抗	PO	420	0	30	CL, CO	1.4	0.012	3	0
		420	24	30	CL, CO	1.4	0.011	4	0
曲妥珠单抗	PO	420	0	30	CL, CO	1.5	0.012	1	0
		420	24	30	CL, CO	1.5	0.011	6	0
仅盐水		-	-	-	-	-	-	2	1

[a] 颜色、外观和澄清度：CL=清澈；SOPL=微乳白色，CO=无色

[0798] RT＝室温

[0799] [a]颜色、外观和澄清度:CL＝清澈;SOPL＝微乳白色,CO＝无色

[0800] 存储后，帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物、单独的帕妥珠单抗和单独的曲妥珠单抗样品表现为无可见颗粒的清澈且无色的液体，如由CAC观察到的。浓度和浊度测量显示在30℃ 24小时后任意3种样品类型中无可测量的变化。对于帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物、单独的帕妥珠单抗或单独的曲妥珠单抗样品，在存储后通过HIAC Royco的微粒分析检测到不超过6个大于或等于10μm大小的颗粒且没有超过25μm大小的颗粒。这些结果与仅0.9%盐溶液是可比的。缺少可见沉淀物或微粒指示混合物和对照在0.9%盐水IV输注袋中稀释后是充分稳定的。将在盐水中稀释的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物在SEC上运行(帕妥珠单抗和曲妥珠单抗特异性方法两者)，且显示T0和T24之间可比的峰概况(图15和16)。在高分子

量种类(HMWS)和低分子量种类(LMWS)中没有观察到增加。类似地,在任何样品的主要峰中没有观察到变化。主要峰和HMWS和LMWS的峰区域覆盖且不能在帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物中区分,这是由帕妥珠单抗和曲妥珠单抗之间的大小相似性所致(分子量约150kD)。此外,对于单独的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗样品比较T0和T24显示在峰面积或概况中没有观察到的变化,如通过上文所列的两种SEC方法所检测的。

[0801] 将对于帕妥珠单抗或曲妥珠单抗IEC的两种产品特异性方法用于分析帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物(图17和18)。在阳离子交换层析测定法中,每种分子通常含有3个基于相对电荷洗脱的独特区域,其为早期洗脱酸性变体,接着是主要峰,最后是后期洗脱的碱性变体。在单独的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗层析谱中,观察到展现酸性变体、主要峰和碱性变体的概况且视为在起始材料和30℃存储后之间是可比的。这些结果还与对于单独的帕妥珠单抗或曲妥珠单抗在盐水IV输注袋中进行的先前的研究一致。对于帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物层析谱,帕妥珠单抗峰首先洗脱,接着是曲妥珠单抗峰。由于阳离子交换分离的性质和帕妥珠单抗(~pI 8.7)与曲妥珠单抗(~pI 8.9)之间的净电荷差异,在帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物中观察到两个主要峰或主要的带电荷种类。相对之下,SEC测定法基于分子的流体力学大小分离且显示仅一个主要峰,这是由帕妥珠单抗和曲妥珠单抗之间的大小相似性所致。每种分子的带电荷区域在帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物中似乎彼此重叠。具体地,预期在约32分钟和35分钟洗脱的帕妥珠单抗碱性变体似乎与曲妥珠单抗的主要峰重叠(图17和18)。此外,预期在曲妥珠单抗主要峰之前洗脱的曲妥珠单抗酸性变体与帕妥珠单抗碱性变体和主要峰共洗脱。尽管有重叠的峰区域,但帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物在存储于IV盐水袋中在30℃达24小时之前和之后展现出可比的层析峰概况。

[0802] 还在CE-SDS LIF上在非还原性条件下测定在30℃存储24小时后的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物、单独的帕妥珠单抗和单独的曲妥珠单抗样品。帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物显示一致的峰概况,在存储后相比于起始材料没有观察到的变化(图19和20)。还观察到归因于噪音的非常微小的基线水平变化且不影响峰区域。类似于SEC,非还原性的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物显示构成帕妥珠单抗和曲妥珠单抗主要种类的仅一种叠加的单体。单独的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗样品显示相比于T24在T0处无变化。然而,如预期的观察到帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物、单独的帕妥珠单抗和单独的曲妥珠单抗之间的各个分子属性,例如片段峰水平和种类。

[0803] 当在用DTT还原的CE-SDS LIF上运行帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物、单独的帕妥珠单抗和单独的曲妥珠单抗时,在17和21.5分钟分别检测到称为轻链(LC)和重链(HC)的两个主要峰(图20)。对于帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物在30℃存储后没有看到片段化的增加或伴随的LC和HC降低。此外,在单独的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗样品中存储后没有注意到可检测的峰概况差异。

[0804] 电荷分离测定法CZE和iCIEF对于帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物在30℃存储后显示可比的峰概况(图21和22)。单独的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗在与其相应的T0比较时也显示一致的峰概况,在存储后没有变化。此外,还观察到各种微少种类的存在,尽管在IV袋盐水溶液中稀释后没有检测到新峰。如在基于电荷的IEC测定法中看到的,可检测到侧翼为更小的重叠峰的两个主要峰,且归因于分子pI中的差异。

[0805] 基于剂量响应曲线的比较的效力结果显示对存储于30℃达24小时的帕妥珠单抗/

曲妥珠单抗混合物的效力相比于其相应的T0剂量响应曲线无影响(图23)。单独的曲妥珠单抗在帕妥珠单抗效力测定法中显示极小活性。帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物剂量响应曲线相比于单独的帕妥珠单抗或曲妥珠单抗的剂量响应曲线显示,需要相比于单独的帕妥珠单抗更低剂量的帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物来抑制细胞生长,表明混合物对细胞增殖的抑制上可能有加和或协同效应。

[0806] 剂量II:1560mg总帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物(840mg帕妥珠单抗和720mg曲妥珠单抗)

[0807] 除了840mg总mAb的剂量I研究外,选择更高剂量的1560mg混合物(840mg帕妥珠单抗和720mg曲妥珠单抗)及其各自药物产品对照(单独的840mg帕妥珠单抗和单独的720mg曲妥珠单抗)来研究将这3种mAb类型稀释到PO或PVC IV输注袋中于5℃或30℃达长达24小时的影响。这些IV输注袋在存储之前和之后的产品质量通过CAC、UV光谱扫描(浓度和浊度)和HIAC-ROYCO^{TM}评估并汇总于表13中,SEC和IEC显示于图24-27。

[0808] 表13:剂量II 1560mg:0.9%盐水PO IV输注袋(对于对照n=1;对于混合物n=2)中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物、帕妥珠单抗或曲妥珠单抗的稳定性数据

[0809]

样品	IV 袋类型	量	温度	时间点	CAC[a]	浓度	浊度	不透光度	
		mg	°C	小时 (s)	液体	mg/mL	AU	总颗粒 ≥ 10um/mL	总颗粒 ≥ 25um/mL
帕妥珠单抗 / 曲妥珠单抗混合物	PO	1560	5	0	CL, CO	4.9	0.013	20	1
				24	CL, CO	4.7	0.016	15	1
		1560	30	0	CL, CO	5.0	0.014	8	0
				24	CL, CO	4.9	0.018	18	0
帕妥珠单抗	PO	840	5	0	CL, CO	2.9	0.007	1	0
				24	CL, CO	2.9	0.005	6	0
		840	30	0	CL, CO	2.8	0.006	6	0
				24	CL, CO	2.8	0.004	9	0
曲妥珠单抗	PO	720	5	0	CL, CO	2.6	0.004	4	0
				24	CL, CO	2.6	0.005	13	0
		720	30	0	CL, CO	2.5	0.007	19	0
				24	CL, CO	2.5	0.004	14	0
帕妥珠单抗 / 曲妥珠单抗混合物	PVC	1560	5	0	CL, CO	4.9	0.016	18	0
				24	CL, CO	4.7	0.015	18	0
		1560	30	0	CL, CO	4.8	0.016	24	0
				24	CL, CO	4.8	0.012	17	0
帕妥珠单抗	PVC	840	5	0	CL, CO	2.9	0.006	13	0
				24	CL, CO	2.7	0.004	10	0
		840	30	0	CL, CO	2.8	0.006	6	0
				24	CL, CO	2.8	0.006	11	0
曲妥珠单抗	PVC	720	5	0	CL, CO	2.5	0.007	7	0
				24	CL, CO	2.5	0.004	9	0
		720	30	0	CL, CO	2.5	0.003	18	0
				24	CL, CO	2.5	0.005	19	0

[a]颜色、外观和澄清度：CL＝清澈；SOPL＝微乳白色，CO＝无色

[0810] 对于帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物条件各制备两个PO或PVC IV输注袋，而对于单独的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗样品仅制备一个IV输注袋。

[0811] 通过视觉观察、浊度和HIAC-Royco测量来测定来自这些袋的微粒。所有样品在存储于5℃或30℃达长达24小时后均表现为清澈且无色的。没有观察到可见的微粒物质且在存储后浊度中没有显著变化。对于帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物、单独的帕妥珠单抗和单独的曲妥珠单抗，HIAC-Royco在存储之前和之后显示可比的颗粒值，对于在5℃或30℃存储的PO和PVC IV输注袋两者，每毫升有0至10个≥10μm的颗粒增加且每毫升有0个≥25μm的颗粒增加。类似地，单独的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗样品也未在存储之前和之后的PO或PVC IV输注袋中展现显著的颗粒差异。对于所有3种样品类型，UV光谱扫描在蛋白质浓度中未显示超出正常测定变化以外的变化，指示在T0和T24小时之间5℃或30℃存储IV输注袋中缺少蛋白质吸附或沉淀。

[0812] 使用帕妥珠单抗或曲妥珠单抗特异性SEC和IEC方法分析帕妥珠单抗/曲妥珠单抗

混合物、单独的帕妥珠单抗和单独的曲妥珠单抗样品来分别评估其物理和化学稳定性，如先前描述的。对于帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物，在PO或PVC IV输注袋中在5℃或30℃ T0和T24小时样品之间的层析概况中未观察到SEC中的变化(图24和25)，类似于840mg混合物剂量I结果。另外，未观察到高分子量种类(HMWS)、主要峰和低分子量种类(LMWS)中的增加或降低，这指示0.9％盐水中蛋白质含量的上限处稳定的给药溶液。同样地，单独的帕妥珠单抗和单独的曲妥珠单抗样品在IV输注袋中存储后也显示没有变化。

[0813] 使用帕妥珠单抗或曲妥珠单抗特异性方法两者对帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物的IEC分析用于评估化学稳定性且显示可比的电荷变体峰概况，在PO或PVC IV输注袋中暴露于5℃或30℃后相对于初始时间点没有观察到的变化(图26和27)。尽管观察到两种mAb的电荷变体种类的大量重叠，但这些峰种类不受IV输注袋的mAb含量增加的影响。PO或PVC IV输注袋中单独的帕妥珠单抗或单独的曲妥珠单抗样品显示暴露于5℃或30℃之前和之后没有变化。这些结果与840mg剂量I研究一致。

[0814] 结论

[0815] 所有物理化学测定法均指示混合物中(多达840mg帕妥珠单抗和720mg曲妥珠单抗用于1560mg总剂量)或分别的帕妥珠单抗(多达840mg)和曲妥珠单抗(多达720mg)IV输注袋中(PO或PVC)对于T0到T24小时在5℃或30℃没有显著的变化。此外，混合物(多达840mg)和单独的mAb在存储前后的效力是可比的。在该研究的过程中，在含有帕妥珠单抗和曲妥珠单抗混合物的IV袋中在与IV袋中单独的mAb组分相比时没有观察到差异。当前的研究还证明用于测量单独mAb的许多测定法足以定性表征该混合物。

[0816] 实施例7：帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的共施用以及与长春瑞滨的组合疗法

[0817] 这是一项随机的、双臂、开放标签、多中心II期试验，其用于评估在患有HER2阳性晚期乳腺癌(转移性或局部晚期的)、先前未接受过转移性背景中的系统性非激素抗癌疗法的患者中的帕妥珠单抗。研究设计显示于图28。

[0818] 将患者以2:1比率随机分配到两个治疗臂之一：

[0819] 与曲妥珠单抗和长春瑞滨组合给药的帕妥珠单抗(臂A)

[0820] 曲妥珠单抗和长春瑞滨(对照臂臂B)

[0821] 臂A将由如下两个分组组成：

[0822] 分组1：(头95位患者)：在分别的输注袋中序贯施用的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗，接着是长春瑞滨。患者将序贯接受在分别的输注袋中的帕妥珠单抗继之以曲妥珠单抗，接着是长春瑞滨。

[0823] 帕妥珠单抗(IV输注)

[0824] 在首个治疗周期的第1天以加载剂量840mg施用，接着在其后每3周的每个周期的第1天以420mg施用。

[0825] 初始的帕妥珠单抗输注将在90(±10)分钟内施用，并从输注结束时起对患者观察至少30分钟，以观察输注相关症状如发热、发冷等。中断或减缓输注可能减少这类症状。如果输注耐受较好，那么后续输注可在30(±10)分钟内施用，并对患者再观察30分钟。

[0826] 曲妥珠单抗(IV输注)

[0827] 在首个治疗周期的第1天以加载剂量8mg/kg施用，接着在其后每3周的每个周期的第1天以6mg/kg施用；要按照产品标签施用。

[0828] 长春瑞滨(曲妥珠单抗后IV输注)

[0829] 在首个治疗周期的第1天和第8天以25mg/m^2的剂量施用,接着在其后每3周的每个周期的第1天和第8天以30-35mg/m^2施用;要按照产品标签施用。

[0830] 分组2:另外的95位患者将接受自周期2以后从单个输注袋中一起施用的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗,接着是长春瑞滨。

[0831] 周期1给药

[0832] 对于治疗的第1个周期,帕妥珠单抗和曲妥珠单抗将在分别的输注袋中施用,如对于分组1所描述的。

[0833] 长春瑞滨将在帕妥珠单抗和曲妥珠单抗之后施用,如对于分组1所描述的。

[0834] 后续周期给药

[0835] 如果所有3种药物的施用在周期1中均耐受较好,那么在其后每3周的每个治疗周期的第1天,将帕妥珠单抗420mg和曲妥珠单抗6mg/kg从单个输注袋中一起给药。

[0836] 首次组合的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗输注将在90(±10)分钟内输注,并在该规程期间进行心脏监测和对输注相关反应的密切观察,接着是60分钟观察期。如果这一首次组合输注耐受较好,那么后续组合的输注可在60(±10)分钟内施用,接着是进行心脏监测的30分钟观察期。

[0837] 长春瑞滨将在帕妥珠单抗和曲妥珠单抗之后施用,如对于分组1所描述的。

[0838] 对照臂-臂B

[0839] 总计95位患者将随机化到臂B。

[0840] 曲妥珠单抗(IV输注)

[0841] 在首个治疗周期的第1天以加载剂量8mg/kg施用,接着在其后每3周的每个周期的第1天以6mg/kg施用;要按照产品标签施用。

[0842] 长春瑞滨(曲妥珠单抗后IV输注)

[0843] 在首个治疗周期的第1天和第8天以25mg/m^2的剂量施用,接着在其后每3周的每个周期的第1天和第8天以30-35mg/m^2施用;要按照产品标签施用。

[0844] 功效结果:

[0845] 主要

[0846] •比较由盲测的独立审查委员会(IRC)评估的,与曲妥珠单抗和长春瑞滨组合给药的帕妥珠单抗相对于曲妥珠单抗和长春瑞滨的客观总体响应率(ORR)

[0847] 次要

[0848] •在帕妥珠单抗治疗组中,比较在单个输注袋中一起施用相对于在分别的输注袋中常规序贯施用的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗的功效和安全性

[0849] •就以下方面比较与曲妥珠单抗和长春瑞滨组合给药的帕妥珠单抗相对于曲妥珠单抗和长春瑞滨:

[0850] o由研究者评估的ORR

[0851] o由IRC和研究者评估的响应前时间

[0852] o由IRC和研究者评估的响应持续时间

[0853] o无进展存活(PFS)

[0854] o进展前时间(TTP)

[0855] o总体存活(OS)

[0856] o安全性和耐受性

[0857] 生活质量(EQ-5D和FACT-B调查表)

[0858] 纳入标准

[0859] 患者必须符合以下标准以依照评估安排的时机符合本研究资格：

[0860] 1.年龄18岁或更大的女性或男性患者

[0861] 2.组织学或细胞学确认和记载的乳腺腺癌,具有不可由治愈性切除处理的转移性或局部晚期的疾病

[0862] 3.由本地实验室对原发性或转移性肿瘤评估的HER2阳性(限定为免疫组织化学(IHC)3+或原位杂交(ISH)阳性)(ISH阳性定义为HER2基因拷贝数对CEP17信号数的比率为2.0或更高,或对于单探针测试,HER2基因计数超过4)。

[0863] 4.至少一种可测量损伤和/或依照实体瘤中的响应评估标准(RECIST)版本1.1可评估的不可测量疾病

[0864] 5.ECOG表现状况0或1

[0865] 6.左心室射血分数(LVEF)至少50％

[0866] 7.在具有分娩潜力(绝经前期或无月经绝经后期不到12个月,且未经历手术绝育)的女性中的阴性妊娠检验

[0867] 8.对于有分娩潜力、有性活动的女性,同意在治疗期间和研究治疗后至少6个月内使用一种高效的非激素避孕形式或两种有效的非激素避孕形式9.愿意且能够在治疗期间和研究治疗后至少6个月内使用有效非激素避孕手段的生育男性(屏障避孕方法连同杀精凝胶剂(spermicidal jelly)或手术绝育)10.至少12周的生命预期

[0868] 排除标准

[0869] 满足以下任一排除标准的患者将不适合本研究：

[0870] 1.先前在转移性或局部晚期的乳腺癌背景中的系统性非激素抗癌疗法2.先前在任意乳腺癌治疗背景中的经批准的或研究性抗HER2药剂,辅助或新辅助背景中的曲妥珠单抗例外

[0871] 3.在接受辅助或新辅助背景中的曲妥珠单抗时有疾病进展

[0872] 4.从辅助或新辅助系统性非激素治疗完成到疾病复发的无疾病间期少于6个月

[0873] 5.从先前辅助或新辅助疗法产生持久性2级或更高级(NCI-CTC,版本4.0)血液毒性的经历

[0874] 6.中枢神经系统(CNS)转移的射线照相证据,如通过CT或MRI评估的7.3级或更高级(NCI-CTC,版本4.0)的目前周围神经病

[0875] 8.过去5年内的其他恶性的病史,宫颈原位癌或基底细胞癌除外9.严重的不受控的伴随疾病,其将使本研究中使用的任一种研究性药物的使用禁忌或将使患者对于治疗相关的并发症处于高风险10.不适当的器官功能,由以下实验室结果证明：

[0876] • 绝对嗜中性粒细胞计数<1,500个细胞/mm^3

[0877] • 血小板计数<100,000个细胞/mm^3

[0878] • 血红蛋白<9g/dL

[0879] • 总胆红素高于正常上限(ULN)(除非患者记录有Gilbert综合症)

[0880] • AST(SGOT)或ALT(SGPT)>2.5×ULN

[0881] • AST(SGOT)或ALT(SGPT)>1.5×ULN,同时血清碱性磷酸酶>2.5×ULN;在存在骨转移的情况下可以仅血清碱性磷酸酶>2.5×ULN且AST(SGOT)和ALT(SGPT)<1.5×ULN

[0882] • 血清肌酸酐>2.0mg/dL或177μmol/L

[0883] • 国际标准化比率(INR)和活化的部分促凝血酶原激酶时间(activated partial thromboplastin time)或部分促凝血酶原激酶时间(aPTT或PTT)>1.5×ULN(除非治疗凝固(therapeutic coagulation))

[0884] 11.首次治疗用药之前6个月内不受控的高血压(收缩压>150mm Hg和/或舒张压>100mm Hg)或临床重大的(即活跃)心血管疾病:脑血管意外事件(CVA)/中风或心肌梗死,不稳定的咽峡炎,纽约心脏协会(NYHA)II级或更高级的充血性心力衰竭(CHF),或需要用药的严重的心律不齐

[0885] 12.目前已知的HIV、HBV、或HCV感染

[0886] 13.由于晚期恶性的并发症所致的休息时呼吸困难,或需要连续氧气治疗的其他疾病;

[0887] 14.在随机化之前28天内的大手术规程或重大外伤损伤,或预期需要在研究治疗过程期间的大手术

[0888] 15.在随机化之前14天内针对感染接受过静脉内(IV)抗生素

[0889] 16.使用皮质甾类的目前长期每日治疗(剂量等于或大于10mg/天甲强龙(methylprednisolone)),吸入性类固醇例外

[0890] 17.对任意研究药物或对重组人或人源化抗体的赋形剂的已知过敏性

[0891] 18.在随机化之前28天内接受任一种研究性治疗的经历

[0892] 19.同时参与任何临床试验

[0893] 预期本文中的治疗将证明,依照上文的任一个或多个主要或次要功效结果,将来自同一静脉内(IV)袋的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗对患有HER2阳性癌症(由HER2阳性乳腺癌例示)的患者共施用的安全性和功效,以及与长春瑞滨组合的帕妥珠单抗的安全性和功效。

[0894] 实施例8:与芳香酶抑制剂组合的帕妥珠单抗

[0895] 本实施例是一项随机化的、双臂、开放标签、多中心II期研究,其显示与曲妥珠单抗加芳香酶抑制剂组合给药的帕妥珠单抗在患有HER2阳性和激素受体阳性的晚期(转移性或局部晚期)乳腺癌的一线患者中的功效和安全性。研究设计显示于图29。

[0896] 主要目的

[0897] 比较与曲妥珠单抗加芳香酶抑制剂(AI)组合给药的帕妥珠单抗相对于曲妥珠单抗加AI的无进展存活(PFS)。

[0898] 次要目的

[0899] 就以下方面比较与曲妥珠单抗加AI组合给药的帕妥珠单抗相对于曲妥珠单抗加AI:

[0900] -总体存活(OS)

[0901] -总体响应率(ORR)

[0902] -临床受益率(CBR)

[0903] -响应持续时间

[0904] -响应前时间

[0905] -安全性和耐受性

[0906] -生活质量(EQ-5D调查表)

[0907] 试验设计

[0908] 患者将以1:1比率随机分配到两个治疗臂之一：

[0909] -与曲妥珠单抗加AI组合的帕妥珠单抗(臂A)

[0910] -曲妥珠单抗加AI(对照臂臂B)

[0911] 根据研究者的判断,患者还可以接受诱导化疗(紫杉烷,多西紫杉醇或紫杉醇),其与分配的单克隆抗体治疗臂组合长达治疗时期的头18周。在接受诱导化疗的患者中,使用AI的治疗将在化疗诱导阶段后开始。

[0912] 用于分析的分层因子将为：

[0913] -选择接受诱导化疗(是/否)。

[0914] -从辅助激素疗法起的时间(<12个月、≥12个月、或无在前激素疗法)。

[0915] 患有HER2阳性和激素受体阳性(雌激素受体(ER)阳性和/或孕酮受体(PgR)阳性)晚期乳腺癌(转移性或局部晚期的),先前未在转移性背景中接受过系统性非激素抗癌疗法的患者。

[0916] 纳入标准

[0917] 1.年龄大于或等于18岁。

[0918] 2.绝经后状态>1年(满足一个或多个国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network)(NCCN)指南标准,版本2.2011)。

[0919] 3.组织学或细胞学确认和记载的乳腺腺癌,具有不可由治愈性切除处理的转移性或局部晚期的疾病

[0920] 4.由本地实验室在原发性或转移性肿瘤上评估的HER2阳性(定义为IHC 3+或ISH阳性)(ISH阳性定义为HER2基因拷贝数对CEP17信号数的比率为2.0或更高,或对于单探针测试,HER2基因计数超过4)。

[0921] 5.激素受体阳性定义为根据机构标准定义本地评估的ER阳性和/或PgR阳性。

[0922] 6.至少一种可测量损伤和/或依照实体瘤中的响应评估标准(RECIST)版本1.1可评估的不可测量疾病

[0923] 7.ECOG表现状况0或1

[0924] 8.左心室射血分数(LVEF)至少50％

[0925] 9.生命预期至少12周。

[0926] 排除标准

[0927] 1.先前在转移性或局部晚期的乳腺癌背景中的系统性非激素抗癌疗法2.从辅助或新辅助系统性非激素治疗完成到疾病复发的无疾病间期在6个月以内

[0928] 3.先前在任意乳腺癌治疗背景中的经批准的或研究性抗HER2药剂,新辅助或辅助背景中的曲妥珠单抗和/或拉帕替尼(lapatinib)例外

[0929] 4.在接受辅助背景中的曲妥珠单抗和/或拉帕替尼时有疾病进展5.从先前辅助或新辅助疗法产生的持久性2级或更高级(NCI-CTC,版本4.0)血液毒性的经历

[0930] 6.中枢神经系统(CNS)转移的射线照相证据,如通过CT或MRI评估的7.3级或更高

级(NCI-CTC,版本4.0)的目前周围神经病

[0931] 8.过去5年内的其他恶性的病史,宫颈原位癌或基底细胞癌例外9.严重的不受控的伴随疾病,其将使本研究中使用的任一种研究性药物的使用禁忌或将使患者对于治疗相关的并发症处于高风险10.不适当的器官功能,由以下实验室结果证明:

[0932] -绝对嗜中性粒细胞计数<1,500个细胞/mm^3

[0933] -血小板计数<100,000个细胞/mm^3

[0934] -血红蛋白<9g/dL

[0935] -总胆红素高于正常上限(ULN)(除非患者记录有Gilbert综合症)

[0936] -AST(SGOT)或ALT(SGPT)>2.5×ULN

[0937] -AST(SGOT)或ALT(SGPT)>1.5×ULN,同时血清碱性磷酸酶>2.5×ULN;在存在骨转移的情况下可以仅血清碱性磷酸酶>2.5×ULN且AST(SGOT)和ALT(SGPT)<1.5×ULN

[0938] -血清肌酸酐>2.0mg/dL或177μmol/L

[0939] -国际标准化比率(INR)和活化的部分促凝血酶原激酶时间(aPTT)(或部分促凝血酶原激酶时间(PTT)>1.5×ULN(除非治疗凝固)

[0940] 11.首次治疗用药之前6个月内不受控的高血压(收缩压>150mm Hg和/或舒张压>100mm Hg)或临床重大的(即活跃)心血管疾病:脑血管意外事件(CVA)/中风或心肌梗死,不稳定的咽峡炎,纽约心脏协会(NYHA)II级或更高级的充血性心力衰竭(CHF),或需要用药的严重的心律不齐

[0941] 12.目前已知的HIV、HBV、或HCV感染

[0942] 13.由于晚期恶性的并发症所致的休息时呼吸困难,或需要连续氧气治疗的其他疾病;

[0943] 14.在随机化之前28天内的大手术规程或重大外伤损伤,或预期需要在研究治疗过程期间的大手术

[0944] 15.缺少上部胃肠道的实体完整性,临床重大的吸收不良综合症,或不能摄取口服药物。

[0945] 16.在随机化之前14天内针对感染接受过静脉内抗生素17.使用皮质甾类的目前长期每日治疗(剂量等同于10mg/天甲强龙),吸入性类固醇例外

[0946] 18.对任意研究药物或对重组人或人源化抗体的赋形剂的已知过敏性19.在随机化之前28天内接受任一种研究性治疗的经历

[0947] 20.同时参与任何临床试验

[0948] 臂A

[0949] 帕妥珠单抗(IV输注)

[0950] 在首个治疗周期的第1天以加载剂量840mg施用,接着在其后每3周的每个周期的第1天以420mg施用。

[0951] 初始的帕妥珠单抗输注将在90(±10)分钟内施用,并从输注结束时起对患者观察至少30分钟,以观察输注相关症状如发热、发冷等。中断或减缓输注可能减少这类症状。如果输注耐受较好,那么后续输注可在30(±10)分钟内施用,并对患者再观察30分钟。

[0952] 曲妥珠单抗(在帕妥珠单抗后IV输注施用)在首个治疗周期的第1天以加载剂量8mg/kg施用,接着在其后每3周的每个周期的第1天以6mg/kg施用;要按照产品标签施用。

[0953] AI(口服)

[0954] 依照产品标签施用(阿那曲唑:每日一次1mg;来曲唑:每日一次2.5mg)。

[0955] 诱导化疗

[0956] 接受诱导化疗长达治疗时期头18周的患者将接受紫杉烷(每3周多西紫杉醇或每周紫杉醇),依照各自产品标签施用。化疗将在单克隆抗体(帕妥珠单抗和/或曲妥珠单抗)输注后施用。

[0957] 在接受诱导化疗的患者中,使用AI的化疗将在化疗诱导阶段后开始。

[0958] 对照臂-臂B

[0959] 曲妥珠单抗(IV输注)

[0960] 在首个治疗周期的第1天以加载剂量8mg/kg施用,接着在其后每3周的每个周期的第1天以6mg/kg施用;要按照产品标签施用。

[0961] AI(口服)

[0962] 依照产品标签施用(阿那曲唑:每日一次1mg;来曲唑:每日一次2.5mg)。

[0963] 诱导化疗

[0964] 与研究臂相同。

[0965] 主要功效结果

[0966] PFS(定义为从随机化至首次射线照相记录的疾病进展或由于任何原因的死亡(以先发生者为准)的时间)。

[0967] 次要功效结果

[0968] -OS

[0969] -ORR

[0970] -CBR

[0971] -响应持续时间

[0972] -响应前时间

[0973] 安全性

[0974] -不良事件(AE)和严重不良事件(SAE)的发生率和严重性-CHF的发生率

[0975] -研究过程中的LVEF

[0976] -实验室测试异常

[0977] 预期帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和AI的组合在患者群体中将是安全且有效的,而且将帕妥珠单抗添加到曲妥珠单抗和AI相比于没有帕妥珠单抗的曲妥珠单抗加AI将延长无进展存活(PFS)。

[0978] 实施例9:帕妥珠单抗用于改善癌症患者中的总体存活(OS)

[0979] 背景:在上文实施例3的CLEOPATRA研究中,将患有HER2阳性一线(1L)转移性乳腺癌(MBC)的808位患者随机化为使用安慰剂+曲妥珠单抗+多西紫杉醇(Pla+T+D)或帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西紫杉醇(P+T+D)治疗。使用P+T+D相对于Pla+T+D,独立审查的无进展存活的主要终点显著改善(危险比(HR)=0.62;P<0.0001;中值,18.5对12.4个月)(上文实施例3)。该实施例包括在更长的随访后的第二期间总体存活(OS)分析。

[0980] 方法:该期间总体存活(OS)分析应用Lan-DeMetsα-消耗函数实施,使用O'Brien-Fleming(OBF)停止边界以维持总体I型误差在5%。基于观察到的OS事件数,针对该分析的

统计学显著性的OBF边界为P≤0.0138。将对数秩检验(由在前治疗状态和地理区域分层)用于比较意图治疗群体中的臂之间的OS。将Kaplan-Meier办法用于估测两个臂中的中值OS;将分层的Cox比例危险模型(proportional hazard model)用于估测HR和95% CI。对于分层因子和其他关键性的基线特征实施OS的亚组分析。

[0981] 结果:在该分析时,中值随访为30个月,且发生267例死亡(用于最后分析的计划事件的69%)。结果显示偏向P+T+D的OS中的统计学显著的改善(HR=0.66;95%置信区间(CI),0.52-0.84;P=0.0008)。该HR代表死亡风险中34%的降低。该分析达到统计学显著性且因此被视为确认性OS分析。中值OS在Pla臂中为37.6个月且在P臂中尚未达到。治疗效果在基于基线变量和分层因子的预限定的亚组中一般是一致的,所述分层因子包括:在前(新)辅助疗法(HR=0.66;95% CI,0.46-0.94);无在前(新)辅助疗法(HR=0.66;95% CI,0.47-0.93);在前(新)辅助T(HR=0.68;95% CI,0.30-1.55);激素受体阴性疾病(HR=0.57;95% CI,0.41-0.79);和激素受体阳性疾病(HR=0.73;95% CI,0.50-1.06)。OS率的Kaplan-Meier估测显示使用P+T+D在1、2和3年时的存活受益。

[0982] 表14:使用帕妥珠单抗的总体存活益处

[0983]

	Pla+T+D	P+T+D	Δ
	存活率, %		
1年	89.0	94.4	5.4
2年	69.4	80.7	11.3
3年	50.4	65.8	15.4

[0984] 多数患者在停止研究治疗(64% Pla臂,56% P臂)后接受抗癌疗法。使用HER2指向性药剂的后续疗法(T,拉帕替尼,T emtansine)在臂之间平衡。死亡原因保持与第一期间OS分析无变化,最常见的原因为进展性疾病。导致死亡的不良事件是罕见的且在臂之间平衡。

[0985] 结论:使用P+T+D对患有HER2阳性1L MBC的患者的治疗相比于使用Pla+T+D与OS改善相关,其既是统计学显著的也是临床有意义的。这些结果显示,使用P+T+D方案的组合的HER2阻断和化疗可视为在1L背景中对患有HER2阳性MBC的患者的标准护理。

[0986] 关于OS的这些数据可纳入包装插页中,该包装插页具有关于如例如上文实施例4中的制品中帕妥珠单抗的处方信息。

[0987] 实施例10:帕妥珠单抗和曲妥珠单抗连同紫杉烷作为一线疗法用于患有HER2阳性晚期乳腺癌的患者(PERUSE)

[0988] 背景:帕妥珠单抗(P),一种人源化单克隆抗体,通过结合受体的二聚化域并阻止与其他HER家族成员的异二聚化来抑制HER2下游的信号传导。由P识别的表位不同于曲妥珠单抗(H)结合的,因此其互补性作用机制产生更完全的HER2阻断。来自III期试验CLEOPATRA的数据显示相比于H+多西紫杉醇+安慰剂,在接受P+H+多西紫杉醇作为用于HER2阳性转移性乳腺癌(BC)的一线治疗的患者(pt)中显著改善的PFS。

[0989] 试验设计:这是一项在患有HER2阳性转移性或局部复发的BC、尚未用针对转移性癌症的系统性非激素抗癌疗法治疗过的患者中的IIIb期、多中心、开放标签、单臂研究。患者将接受,P:840mg起始剂量,420mg q3w IV;H:8mg/kg起始剂量,6mg/kg q3w IV;紫杉烷:

多西紫杉醇、紫杉醇、或nab-紫杉醇(依照本地指南)。将施用治疗直至疾病进展或不可接受的毒性。计划的方案修改将允许激素受体阳性的患者在完成紫杉烷疗法后,依照临床实践接受内分泌疗法连同P+H。

[0990] 合格标准:在基线处,患者必须具有≥50%的LVEF,0、1、或2的ECOG PS,无疾病间期≥6个月,且必须没有接受过用于治疗转移性BC的在前抗HER2药剂。允许在(新)辅助背景中的在前H和/或拉帕替尼,只要在治疗期间没有疾病进展。患者必须在过去5年内没有经历过其他恶性,但宫颈原位癌或基底细胞癌除外。必须没有CNS转移或临床重大的心血管疾病的临床或射线照相证据。

[0991] 具体目的:由于在CLEOPATRA招募前H没有广泛用在(新)辅助背景中,因此CLEOPATRA中相对低比例的患者先前接受过H。PERUSE将评估P+H+选择紫杉烷作为一线疗法对于在很可能经历过对在前H疗法的更多暴露的患者群体中患有HER2阳性转移性或局部晚期的BC的患者的安全性和耐受性。

[0992] 统计学方法:PERUSE研究的主要终点是安全性和耐受性。次要终点包括PFS、OS、ORR、CBR、响应持续时间、响应前时间和QoL。最终分析将在1500位患者已在最后一位患者接受最后一次研究治疗后随访至少12个月时实施,除非对他们失去随访、同意退出或死亡,或者如果研究被发起人过早地终止。计划在招募～350、700和1000位患者后进行安全性分析。另外,数据和安全性监测委员会将在已招募～50位患者后且其后每6个月审查安全性数据。

[0993] 预期依照本实施例中的方案,帕妥珠单抗和曲妥珠单抗连同紫杉烷作为一线疗法对于患有HER2阳性晚期乳腺癌的患者将是有效的。

[0994] 实施例11:帕妥珠单抗与化疗组合在低HER3卵巢癌中

[0995] 上皮卵巢癌,连同原发性腹膜癌和输卵管癌是欧洲女性中癌症相关死亡的第五大死因(Bray等Int.J.Cancer 113:977-90(2005))。卵巢癌经常直至其已进展到晚期时才诊断出来,在此时标准的治疗是手术切除继之以化疗。尽管将紫杉烷添加到基于铂的化疗已导致约80%的患者中实现完全响应(CR),但该疾病在大多数患者中复发,且超过50%的诊断为上皮卵巢癌的患者最终死于其疾病(Du Bois等Cancer 115:1234-1244(2009))。在基于铂的化疗失败后,有很少的治疗选择。患有铂敏感性疾病(在基于铂的化疗的最后一个周期后超过6个月发生疾病复发)的患者经常用基于铂的疗法再治疗且具有约9-10的无进展存活(PFS);然而,对于患有原发性铂抗性疾病的患者,预后是相当差的。对于这些患者,使用基于铂的疗法再治疗或手术是不合理的,实际上,具有铂抗性的患者经常用单药剂化疗如托泊替康、PEG化脂质体多柔比星(PLD)、紫杉醇和吉西他滨治疗。

[0996] 患有铂抗性疾病的患者的客观响应率范围为10-20%,而中值无进展存活(PFS)范围为3.5-4个月。铂抗性疾病是不可治愈的;这些患者的治疗目标包括减轻症状、延长存活和改善生活质量(QoL)。总体而言,来自最近20年进行的主要临床试验的结果显示,患有晚期疾病的患者的中值PFS范围为16-23个月,而中值总体存活(OS)范围为31-65个月。

[0997] 多数卵巢癌细胞系和许多卵巢癌活检样品表达HER受体家族的所有成员(Campiglio等J.Cell Biochem 73:522-32(1999))。已对EGFR和HER2进行最广泛的研究,而且测试了靶向该受体或相关的胞内酪氨酸激酶的多种药剂。

[0998] 在一项最近的研究中,定量HER2蛋白分析显示,恶性卵巢肿瘤相比于良性卵巢肿瘤和正常卵巢具有显著更高水平的HER2。此外,已看到HER2和HER3蛋白水平之间的相关性

(Steffensen等Int J Oncol.33:195-204(2008))。细胞培养系统中的研究已显示，heregulin活化的HER3-HER2异二聚体引发任何可能的受体组合中最强的增殖和转化应答(Pinkas-Kramarski等EMBO J.15:2452-67(1996);Riese等Mol Cell Biol 15:5770-6(1995).Erratum in:Mol Cell Biol 16:735(1996))。这些生物应答的效力很可能是MAP激酶和PI3激酶途径的双重和有效活化的结果。此外,HER3是PI3激酶/AKT途径的最有力的激活剂(Olayioye等EMBO J 19:3159-67(2000))。在HER2扩增的乳腺癌细胞系中的研究显示，HER3而非EGFR对于HER2信号传导是关键性的,且HER3抑制三维培养中的生长并诱导体内异种移植物的快速肿瘤消退(Lee-Hoeflich等Cancer Res 68:5878-87(2008))。

[0999] 另外,HER3表达已暗示为卵巢癌中的可能风险因子(Tanner等J Clin Oncol 24:4317-23(2006))。

[1000] 在患有晚期卵巢癌、使用基于铂的化疗后复发或对基于铂的化疗不应性的患者中的II期多中心试验(TOC2689g)中,招募到分组1中的患者(n＝61)接受加载剂量840mg的帕妥珠单抗,接着是每个3周周期的第1天420mg的帕妥珠单抗,而分组2中的患者(n＝62)在每个3周周期的第1天接受1050mg的帕妥珠单抗。在两个分组中就总体响应率和中值PFS而言观察到类似的结果。8位患者(每个分组中4位)具有持续至少6个月的稳定疾病(SD)的证据。对于总群体,中值PFS和OS分别为6.6周和52.7周。

[1001] 该研究的结果产生在铂敏感性和铂抗性群体中的两项随机化II期试验。在研究TOC3258g中,在患有晚期卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌、对基于铂的化疗抗性的患者中评估吉西他滨+帕妥珠单抗相对于吉西他滨+安慰剂的功效和安全性(Amler等J Clin Oncol 26:5552(2008))。该研究允许患者在疾病进展时交叉以接受帕妥珠单抗。在吉西他滨+安慰剂臂中中值PFS为2.6个月,而在吉西他滨+帕妥珠单抗臂中为2.9个月。中值OS在治疗臂之间相似。在最常见的不良事件(AE)中,在帕妥珠单抗治疗分组中增加的不良事件(增加至少6位患者)包括疲劳、恶心、腹泻、背疼、消化不良、口腔炎、头疼、鼻出血、鼻液溢(rhinorrhea)、皮疹和3-4级嗜中性白细胞减少。

[1002] 在研究BO17931中,将患有卵巢癌、在基于铂的疗法后6个月经历复发的149位患者随机化为接受紫杉醇和卡铂或吉西他滨的组合,有或无帕妥珠单抗。在6个治疗周期后,停止化疗,在化疗+帕妥珠单抗臂中的患者继续接受单独的帕妥珠单抗达长达11个额外的周期(总共17个周期的帕妥珠单抗)。对于整个组,在PFS或OS中没有显著差异。对于化疗+帕妥珠单抗组中值PFS为34.1周,相对于单独化疗组为31.3周;然而,对具有6-12个月无治疗间期的HER3 mRNA表达的探索性子集分析指示在表达高水平HER3 mRNA的患者中倾向于临床受益(Kaye等J Clin Oncol 26:5520(2008))。

[1003] 通过将定量逆转录酶聚合酶链式反应(qRT-PCR)检查来自招募到两个随机化II期研究中的患者的存档组织样品中HER受体EGFR、HER2、HER3和两种HER配体:amphiregulin和betacellulin的mRNA表达水平。

[1004] 仅肿瘤HER3 mRNA表达与PFS中的显著差异相关。对于实现临床响应的患者,在吉西他滨+帕妥珠单抗臂上的9位患者和吉西他滨+安慰剂臂上的3位患者中观察到PR。具有PR的吉西他滨+帕妥珠单抗患者中有6位具有低于中值水平的肿瘤HER3 mRNA水平。相比之下,在吉西他滨+安慰剂臂的肿瘤HER3 mRNA水平低于研究群体的中值水平的患者中没有患者经历PR。另外6位患者实现PR,且所有这些患者具有在研究群体中值水平处或更高的肿瘤

HER3 mRNA水平。在这些患者中,3位接受吉西他滨+帕妥珠单抗,3位接受吉西他滨+安慰剂,表明在此群体中没有帕妥珠单抗影响。

[1005] 具有低HER3 mRNA表达(低于研究群体的中值水平)的患者显示PFS危险比(HR)为0.32,相比之下对于具有超过或等于中值水平的HER3 mRNA表达的患者为1.68;即添加帕妥珠单抗的效果趋向于相反方向。对于具有低HER3 mRNA表达的患者在OS中未检测到显著益处;然而,在接受帕妥珠单抗的患者中观察到朝向更大OS的趋势。高HER3 mRNA表达的患者的OS显示HR为1.59。

[1006] 为了评估预后值,对于吉西他滨+安慰剂臂中的患者将HER3 mRNA表达与PFS和OS关联。对于具有低HER3 mRNA表达的患者(n=35),中值PFS为1.4个月,相比之下对于具有高HER3 mRNA表达的患者(n=24)为5.5个月。类似地,对于具有低HER3 mRNA表达的患者,中值OS为8.4个月,相比之下对于具有高HER3 mRNA表达的患者为18.2个月。

[1007] 在研究BO17931中,在具有低HER3 mRNA表达(低于研究群体的中值水平)的患者中没有看到治疗效果。然而,在对具有6-12个月无治疗间期的患者的探索性分析中,对于化疗与帕妥珠单抗的组合就PFS而言趋向于受益。

[1008] 研究概览

[1009] 这是一项具有两部分的多中心试验;非随机化的安全性运行部分1和随机化的、双盲的部分2。

[1010] 将实施部分1以评估帕妥珠单抗在与两种化疗剂(托泊替康或紫杉醇)的新组合中的安全性和耐受性。该试验的部分2是一项随机化的、双盲、安慰剂对照的、双臂、多中心、帕妥珠单抗与化疗(托泊替康、紫杉醇、或吉西他滨)组合的前景性试验。患者将接受试验药物直至如按照实体瘤中的响应评估标准(RECIST)版本1.1的疾病进展、依照Gynecologic Cancer Intergroup(GCIG)标准中CA-125可评估疾病的疾病进展、不可接受的毒性、同意退出或死亡。PFS将在试验的部分1中评估,但由于每分组患者和PFS事件的小数目,结果将仅为描述性的。对于研究部分1的试验设计在图30中提供。

[1011] 在试验的部分2,将患者以1:1比率随机化以接受以下任一种:

[1012] -臂A:帕妥珠单抗与化疗(托泊替康、紫杉醇、或吉西他滨)组合,或-臂B:帕妥珠单抗-安慰剂加化疗(托泊替康、紫杉醇、或吉西他滨)。

[1013] 对于患者接受帕妥珠单抗还是帕妥珠单抗-安慰剂,研究药物的分配将是双盲的。分配的化疗剂将根据研究者的判断。

[1014] 试验部分2的分层因子将是:

[1015] -选择的化疗分组(托泊替康对紫杉醇对吉西他滨)。

[1016] -在前的抗血管生成疗法(有对无)。如果患者先前参与过使用抗血管生成剂的双盲试验,那么该患者将参加与已知先前接受过抗血管生成剂的患者相同的层。

[1017] -自铂疗法起的无治疗间期(TFI)(严格为在首次研究治疗之前少于3个月对包含3至6个月)。

[1018] 对于研究部分2的试验设计在图31中提供。

[1019] 研究的主要目的:

[1020] 部分1:该研究部分1的主要目的是确定帕妥珠单抗与托泊替康或紫杉醇组合的安全性和耐受性。

[1021] 部分2:该研究部分2的主要目的是确定帕妥珠单抗加化疗是否优于安慰剂加化疗,如通过PFS测量的。

[1022] 研究的次要目的:

[1023] 部分1:该研究部分1的次要目的是描述性评估帕妥珠单抗与托泊替康或紫杉醇组合的PFS。

[1024] 部分2:该研究部分2的次要目的是就以下方面而言确定帕妥珠单抗加化疗是否优于安慰剂加化疗:

[1025] -OS。

[1026] -客观响应率。

[1027] -生物学无进展间期(PFI_{BIO})。

[1028] -安全性和耐受性。

[1029] -QoL。

[1030] 功效结果量度

[1031] 将在本试验的部分1中测量以下功效结果量度:

[1032] -PFS,其定义为从随机化到试验部分1中时,直至疾病进展(按照RECIST版本1.1或依照CA-125可评估疾病中的GCIG标准)或由于任何原因死亡(以先发生者为准)的时间。

[1033] 针对本试验的部分2的功效结果量度如下:

[1034] -PFS,其定义为从随机化到试验部分2中时,直至疾病进展(按照RECIST版本1.1或依照CA-125可评估疾病中的GCIG标准)或由于任何原因死亡(以先发生者为准)的时间。

[1035] -OS,定义为从随机化到试验部分2中时直至由于任何原因死亡的时间。

[1036] -客观响应率(ORR),其将基于RECIST版本1.1且通过最佳(确认的)总体响应(BOR)评估;定义为从试验部分2中治疗开始时直至疾病进展/复发所记录的最佳响应(作为PD的参照,自试验部分2中治疗开始时起记录的最小测量)。患者需要具有两次连续的部分响应(PR)或完全响应(CR)评估以成为响应者。PR或CR必须要由相隔至少4周的2次连续的肿瘤评估确认。仅在基线处具有可测量疾病的患者将被纳入对客观响应的分析。

[1037] -具有按照RECIST版本1.1且使用CA-125的50%响应标准的响应的患者定义为响应者,而仅具有按照RECIST定义的响应的患者被定义为RECIST响应者。不具有按照RECIST的响应,但具有使用CA-125的50%响应标准定义的响应的患者被定义为CA-125响应者。

[1038] -PFI_{BIO},基于血清CA-125的进行性系列升高(依照CGIG标准评估)定义为从随机化到试验部分2中的日期起到首次记录的CA-125水平增加至以下水平的时间:正常上限的两倍(对于具有正常治疗前CA-125或升高的治疗前CA-125和初始标准化治疗过程中(normalization on-treatment)的患者),或nadir值的两倍(对于具有升高的基线CA-125、未标准化治疗过程中的患者)。

[1039] 安全性结果量度

[1040] 在研究的部分1中,将在所有患者均已接受3个治疗周期后评估安全性和耐受性。

[1041] 另外,将在研究的部分1和2中评估该研究的安全性结果量度,且如下:-所有AE的发生率、性质和严重性,严重不良事件(SAE),具有NCI-CTCAE版本4.0≥3级的AE,和导致从研究药物过早退出的AE。

[1042] -从研究和研究治疗过早退出。

[1043] -心脏病症/充血性心力衰竭的发生。

[1044] -实验室测试异常。

[1045] -左心室射血分数

[1046] 纳入标准

[1047] 1.18岁或更大的女性患者。

[1048] 2.低HER3 mRNA表达水平(等于或低于2.81的浓度比,如通过COBAS z480®仪上的qRT-PCR评估的)。

[1049] 3.组织学或细胞学确认和记载的、为铂抗性或不应性的上皮卵巢癌(定义为在完成最少4个铂治疗周期后6个月内进展或在铂治疗期间进展)。

[1050] 4.至少一种可测量损伤和/或依照RECIST版本1.1的不可测量疾病,或依照Gynecologic Center Intergroup(GCIG)标准的癌抗原-125(CA-125)可评估疾病。以下组织学类型合格:

[1051] -未另外指定的腺癌。

[1052] -明细胞腺癌。

[1053] -子宫内膜样腺癌。

[1054] -恶性布伦纳氏肿瘤(Brenner's tumor)。

[1055] -混合的上皮癌,包括恶性混合的Müllerian肿瘤。

[1056] -粘液腺癌。

[1057] -浆液性腺癌。

[1058] -移行细胞癌。

[1059] -未分化癌。

[1060] 5.东部肿瘤学协作组(ECOG)表现状况0至2。

[1061] 6.LVEF大于或等于55%。

[1062] 帕妥珠单抗剂量和施用

[1063] 帕妥珠单抗和帕妥珠单抗-安慰剂将以静脉内输注在首个治疗周期的第1天以加载剂量840mg施用,接着在其后每3周的每个周期的第1天以420mg施用。初始的帕妥珠单抗/帕妥珠单抗-安慰剂输注将在60分钟内施用,接着是在就坐位置中60分钟的观察期,如果输注耐受较好,那么后续输注可在30分钟内给药,接着是30分钟的观察期,之后将施用化疗剂。应根据本地实践和所选化疗执行预先用药。

[1064] 托泊替康剂量和施用

[1065] 托泊替康应以1.25mg/m^2以30分钟静脉内输注在每3周的第1-5天每日施用,如按照产品特征汇总的指导的。

[1066] 紫杉醇剂量和施用

[1067] 紫杉醇应以80mg/m2以1小时i.v.输注在第1、8、15和22天施用。药师应遵循关于制备和施用80mg/m2剂量的信息的产品特征汇总。

[1068] 吉西他滨剂量和施用

[1069] 吉西他滨(仅研究的部分2)应以1000mg/m2以30分钟静脉内输注在每3周的第1和8天施用,如按照产品特征汇总中描述的指导的。

[1070] HER3 mRNA表达

[1071] 在患者同意参与试验之前，将具体地询问患者同意收集和测试原发性肿瘤组织样品以评估HER3 mRNA水平，包括其他HER家族受体例如HER2的mRNA和蛋白质水平。仅患有表达低水平HER3 mRNA的肿瘤的患者将符合参与本试验的资格。

[1072] 在对HER3 mRNA水平的初始筛选期间，将与HER3评估并行地在mRNA水平和/或蛋白质水平上评估HER家族的其他受体(例如EGFR、HER2、或HER4)，从而获得通过mRNA水平对HER家族受体状态的更完整的描述。

[1073] 对于研究合格定义的截留值定义为浓度比≤2.81，如在COBAS z480®仪上使用由Roche Molecular Diagnostics提供的“COBAS®HER2&HER3(qRT-PCR)mRNA表达测定”通过qRT-PCR评估的。截留值定义的原理基于先前研究中的截留值建模以及由于测定转换到新仪器COBAS z480®而必须引入的转换函数。预期40-50％的筛选的患者将具有低于截留值2.81的HER3mRNA水平，而30％的表达低水平HER3 mRNA的患者将没有参与资格(由于其他纳入/排除标准)。

[1074] 对于所有患者将需要在筛选前提交来自最初手术的原发性肿瘤的福尔马林固定、石蜡包埋的肿瘤标本；细胞学标本不是可接受的替换。将通过使用qRT-PCR测定和IHC评估患者的HER3 mRNA表达水平，以及其他HER家族受体的mRNA表达和蛋白质表达水平。这类对HER受体mRNA/蛋白质表达的评估将在获得患者知情同意后在主要手术后和筛选前的任意时间进行。

[1075] 预期帕妥珠单抗与托泊替康或紫杉醇组合在患有上皮卵巢癌、原发性腹膜癌和输卵管癌的患者中将是安全且有效的。

[1076] 另外，预期在患有上皮卵巢癌、原发性腹膜癌和输卵管癌的患者中帕妥珠单抗加化疗(托泊替康、紫杉醇、或吉西他滨)将优于安慰剂加化疗，其中通过PFS测量功效。

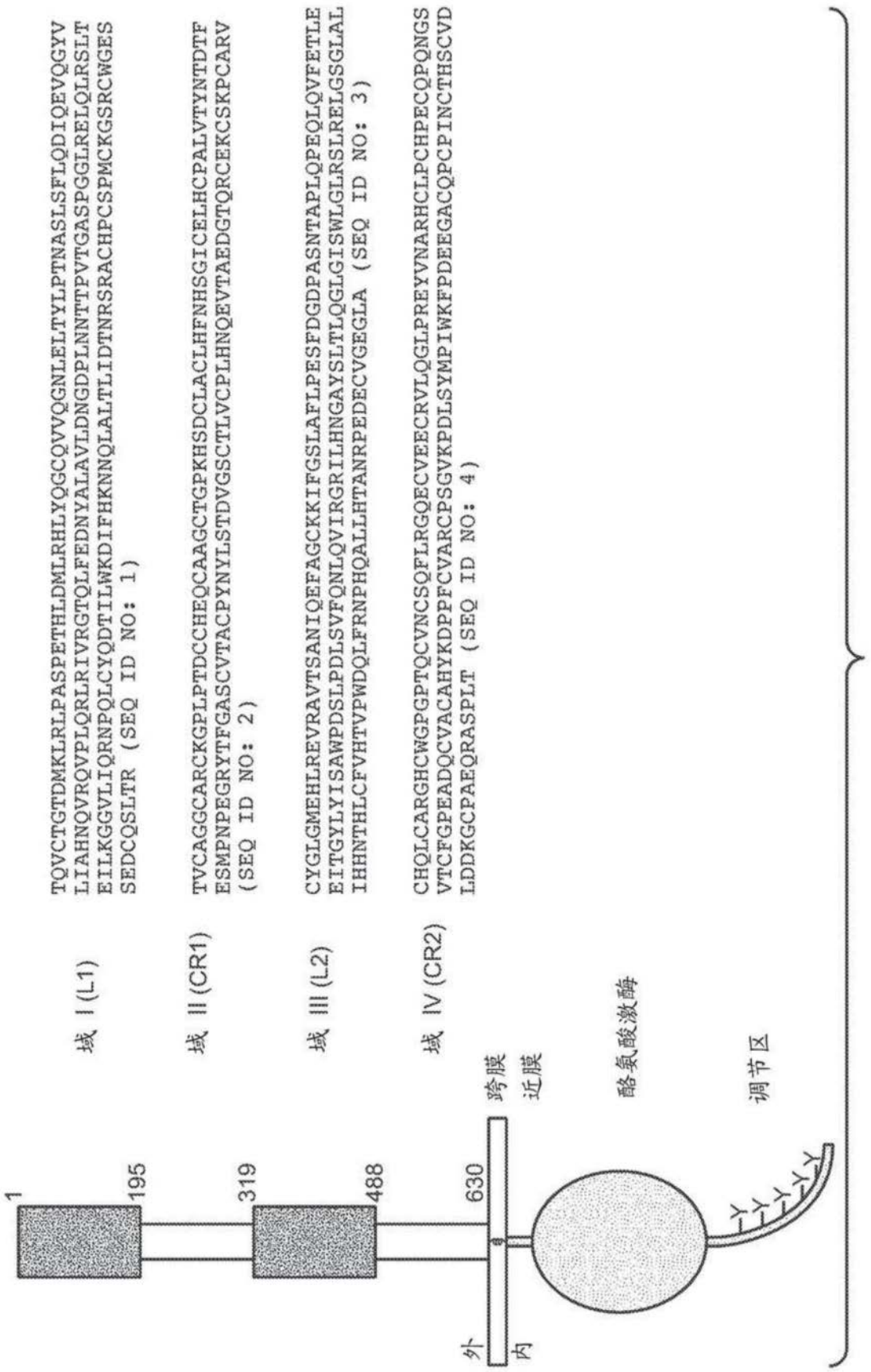

域 I (L1)
TQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYV
LIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLT
EILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRCWGES
SEDCQSLTR (SEQ ID NO: 1)
域 II (CR1)
TVCAGGCARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTF
ESMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARV
(SEQ ID NO: 2)
域 III (L2)
CYGLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLE
EITGYLYISAWPDSLPDLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGLAL
IHHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLA (SEQ ID NO: 3)
域 IV (CR2)
CHQLCARGHCWGPGPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGS
VTCFGPEADQCVACAHYKDPPFCVARCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVD
LDDKGCPAEQRASPLT (SEQ ID NO: 4)
1
195
319
488
630
跨膜
近膜
外
内
酪氨酸激酶
调节区
Y
Y
Y
Y
Y

图1

可变轻

```
                10        20          30          40
2C4     DTVMTQSHKIMSTSVGDRVSITC [KASQDVSIGVA] WYQQRP
         **    **** *      *                    *
574     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC [KASQDVSIGVA] WYQQKP
                                 *   ** ***
hum κI  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC [RASQSISNYLA] WYQQKP

                50          60          0          80
2C4     GQSPKLLIY [SASYRYT] GVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQA
          **                 *  *          *    * *
574     GKAPKLLIY [SASYRYT] GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
                   * *****
hum κI  GKAPKLLIY [AASSLES] GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP

                90         100
2C4     EDLAVYYC [QQYYIYPYT] FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:5)
           * *                 *   *
574     EDFATYYC [QQYYIYPYT] FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:7)
                    *** *
hum κI  EDFATYYC [QQYNSLPWT] FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:9)
```

图2A

```
          可变重
                    10        20          30          40
2C4       EVQLQQSGPELVKPGTSVKISCKAS [GFTFTDYTMD] WVKQS
              **  **  *  * ***  *                   * *
574       EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS [GFTFTDYTMD] WVRQA
                                       ** * *
hum III   EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS [GFTFSSYAMS] WVRQA

                   50  a      60          70          80
2C4       HGKSLEWIG [DVNPNSGGSIYNQRFKG] KASLTVDRSSRIVYM
          *  *   **                     *** *    **** *
574       PGKGLEWVA [DVNPNSGGSIYNQRFKG] RFTLSVDRSKNTLYL
                     ****** *** ****       * * *
hum III   PGKGLEWVA [VISGDGGSTYYADSVKG] RFTISRDNSKNTLYL

            abc      90          100ab         110
2C4       ELRSLTFEDTAVYYCAR [NLGPSFYFDY] WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:6)
          ***  **                                **
574       QMNSLRAEDTAVYYCAR [NLGPSFYFDY] WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:8)
                             ********
hum III   QMNSLRAEDTAVYYCAR [GRVGYSLYDY] WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:10)
```

图2B

帕妥珠单抗轻链的氨基酸序列

```
1       10        20        30        40        50        60
|       |         |         |         |         |         |
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPS

        70        80        90        100       110       120
        |         |         |         |         |         |
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP

        130       140       150       160       170       180
        |         |         |         |         |         |
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT

        190       200       210
        |         |         |
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 11)
```

图3A

帕妥珠单抗重链的氨基酸序列

```
1       10        20        30        40        50        60
|       |         |         |         |         |         |
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIY

        70        80        90        100       110       120
        |         |         |         |         |         |
NQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSA

        130       140       150       160       170       180
        |         |         |         |         |         |
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG

        190       200       210       220       230       240
        |         |         |         |         |         |
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP

        250       260       270       280       290       300
        |         |         |         |         |         |*
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS

        310       320       330       340       350       360
        |         |         |         |         |         |
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM

        370       380       390       400       410       420
        |         |         |         |         |         |
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

        430       440       448
        |         |         |
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG  (SEQ ID NO: 12)
```

图3B

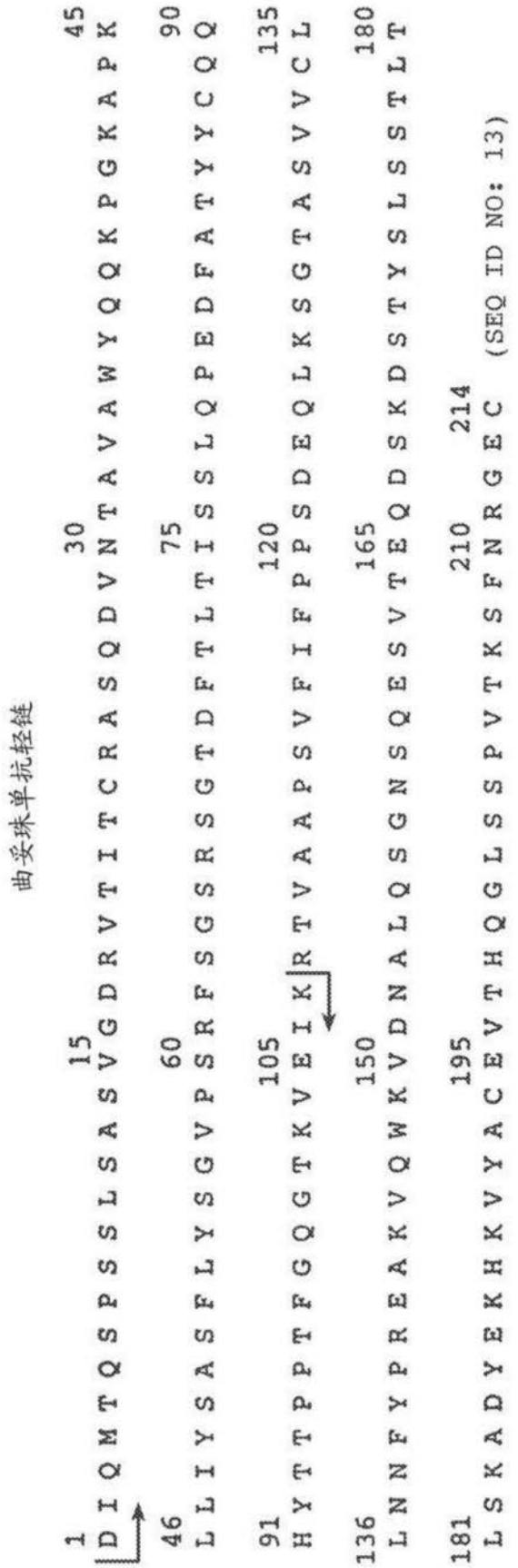

曲妥珠单抗轻链
1 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPK
46 LLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
91 HYTTPPTFGQGTKVEIK|RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
136 LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
181 LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 13)

图4A

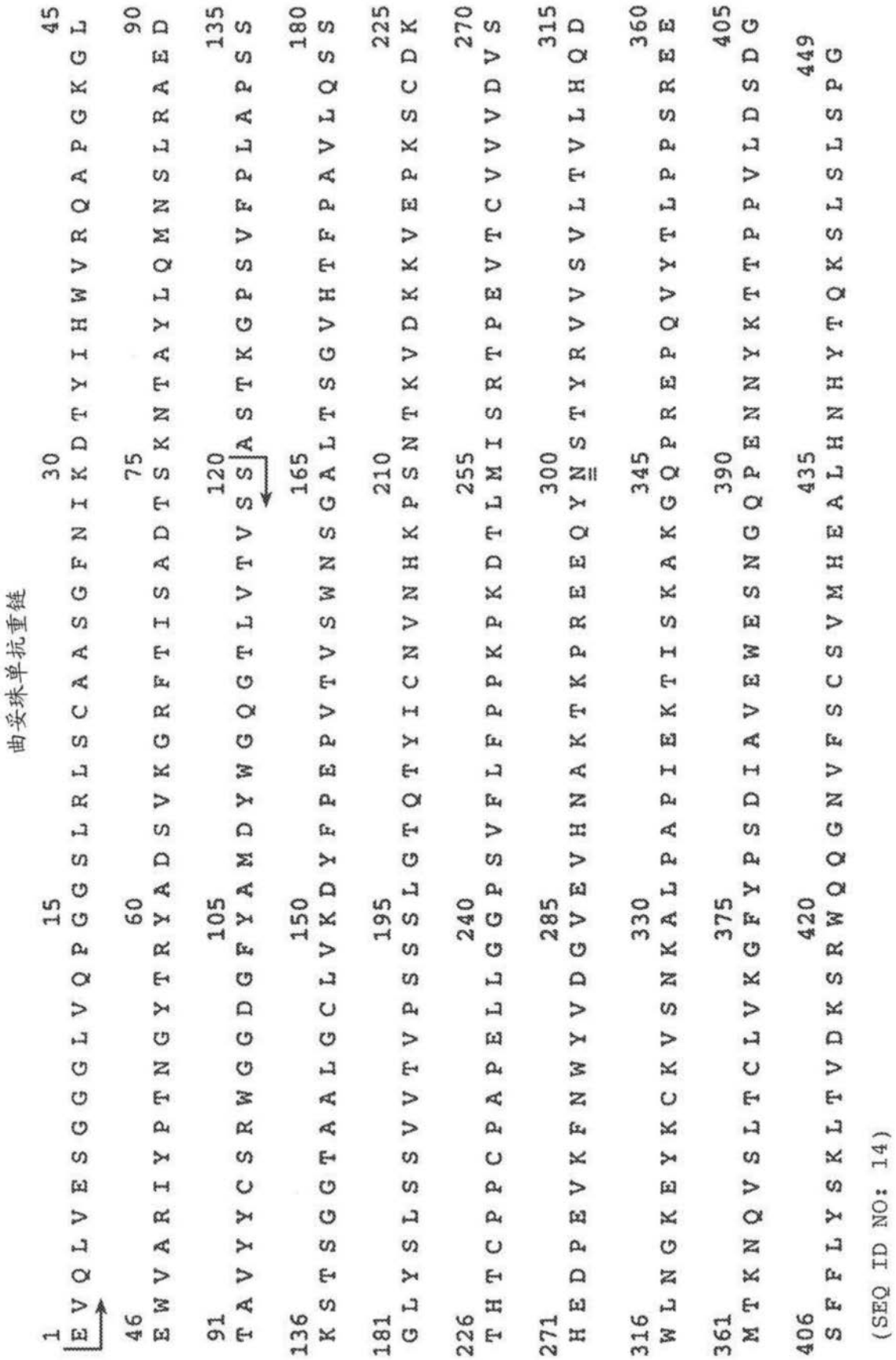

曲妥珠单抗重链
1 E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F N I K D T Y I H W V R Q A P G K G L
46 E W V A R I Y P T N G Y T R Y A D S V K G R F T I S A D T S K N T A Y L Q M N S L R A E D
91 T A V Y Y C S R W G G D G F Y A M D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S
136 K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S
181 G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K
226 T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S
271 H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D
316 W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E
361 M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G
406 S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G
(SEQ ID NO: 14)

图4B

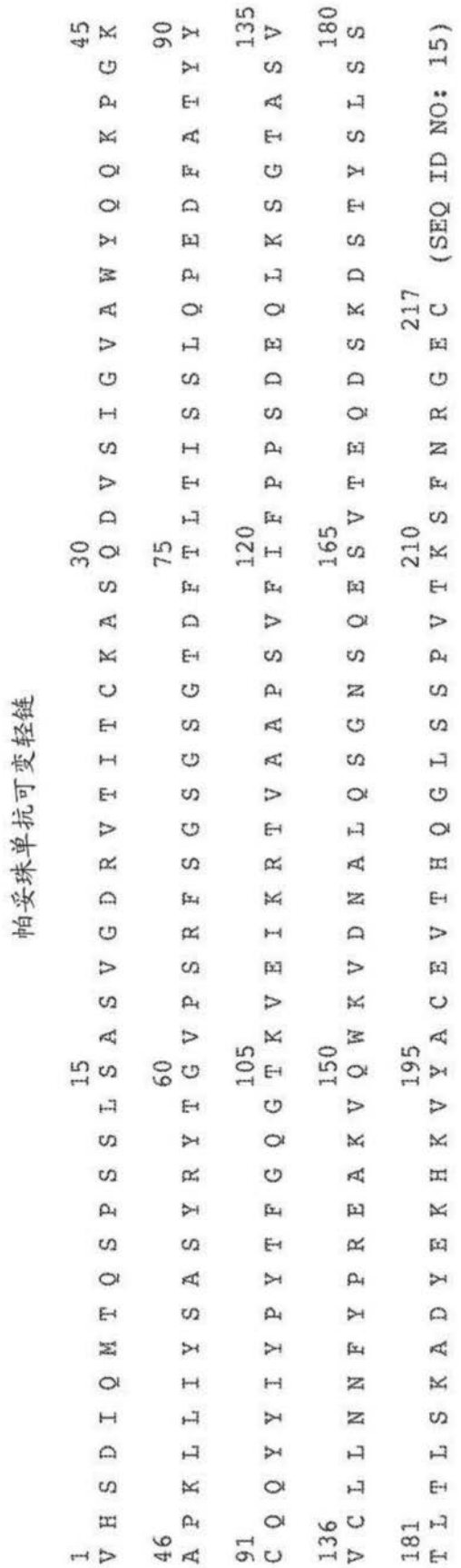

帕妥珠单抗可变轻链
1 V H S D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C K A S Q D V S I G V A W Y Q Q K P G K
46 A P K L L I Y S A S Y R Y T G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y
91 C Q Q Y Y I Y P Y T F G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V
136 V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S
181 T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C (SEQ ID NO: 15)
15
30
45
60
75
90
105
120
135
150
165
180
195
210
217

图5A

帕妥珠单抗可变重链

```
1                                 15                                  30                                  45
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F T D Y T M D W V R Q A P G K G L

46                                60                                  75                                  90
E W V A D V N P N S G G S I Y N Q R F K G R F T L S V D R S K N T L Y L Q M N S L R A E D

91                                105                                 120                                 135
T A V Y Y C A R N L G P S F Y F D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K

136                               150                                 165                                 180
S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G

181                               195                                 210                                 225
L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T

226                               240                                 255                                 270
H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H

271                               285                                 300                                 315
E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W

316                               330                                 345                                 360
L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M

361                               375                                 390                                 405
T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S

406                               420                                 435                                 449
F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
```

(SEQ ID NO: 16)

图5B

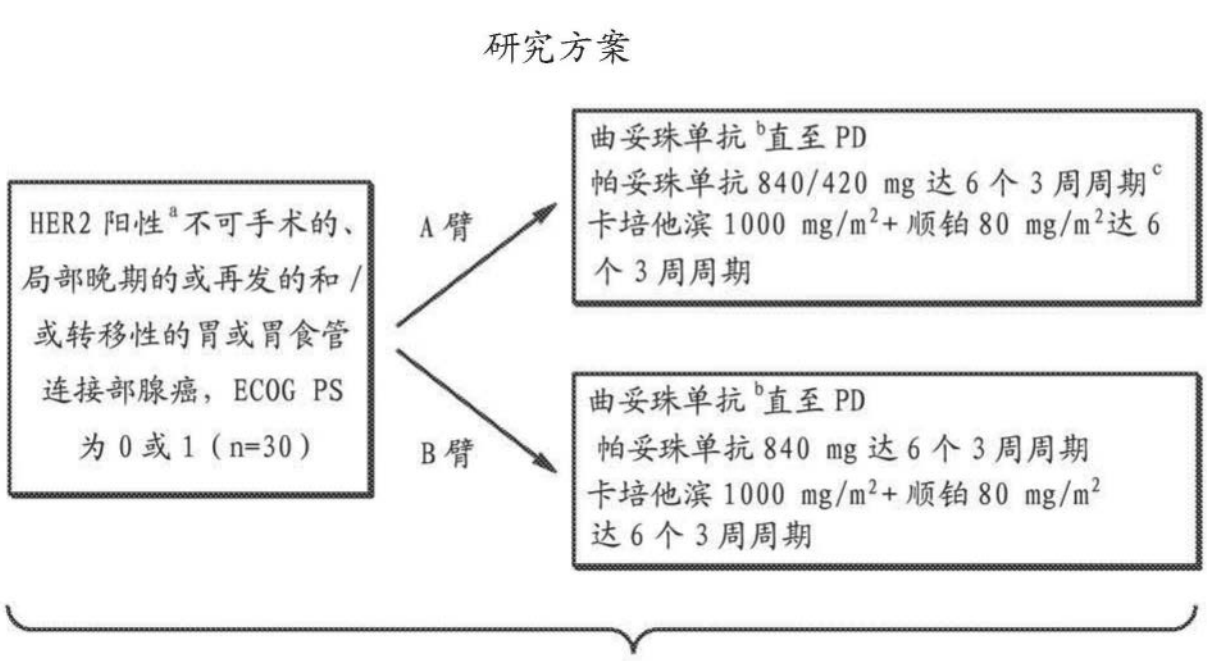

研究方案
HER2 阳性[a]不可手术的、局部晚期的或再发的和/或转移性的胃或胃食管连接部腺癌，ECOG PS为 0 或 1（n=30）
A 臂
曲妥珠单抗[b]直至 PD
帕妥珠单抗 840/420 mg 达 6 个 3 周周期[c]
卡培他滨 1000 mg/m²+顺铂 80 mg/m²达 6 个 3 周周期
B 臂
曲妥珠单抗[b]直至 PD
帕妥珠单抗 840 mg 达 6 个 3 周周期
卡培他滨 1000 mg/m²+顺铂 80 mg/m²
达 6 个 3 周周期

图6

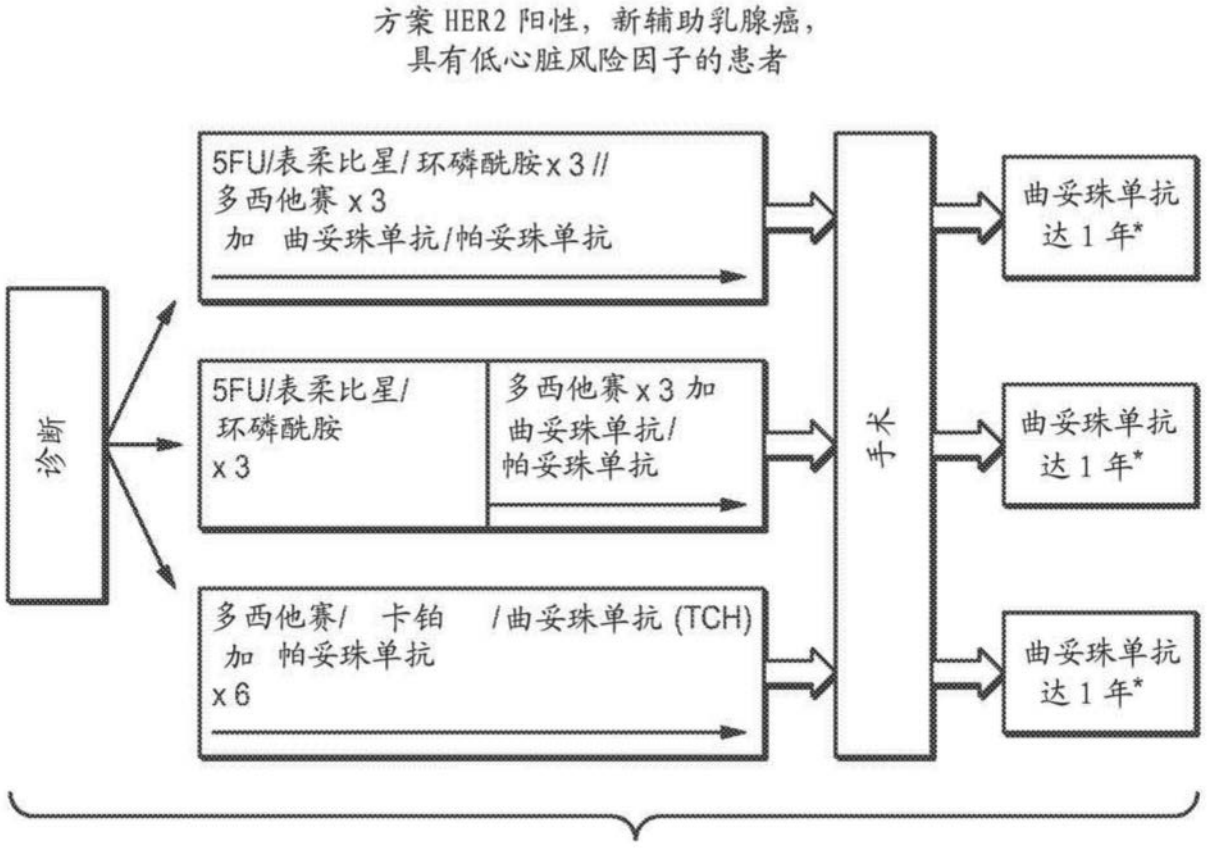

方案 HER2 阳性，新辅助乳腺癌，
具有低心脏风险因子的患者
诊断
5FU/表柔比星/环磷酰胺 x 3 //
多西他赛 x 3
加 曲妥珠单抗/帕妥珠单抗
5FU/表柔比星/
环磷酰胺
x 3
多西他赛 x 3 加
曲妥珠单抗/
帕妥珠单抗
多西他赛/ 卡铂 /曲妥珠单抗 (TCH)
加 帕妥珠单抗
x 6
手术
曲妥珠单抗
达 1 年*
曲妥珠单抗
达 1 年*
曲妥珠单抗
达 1 年*

图11

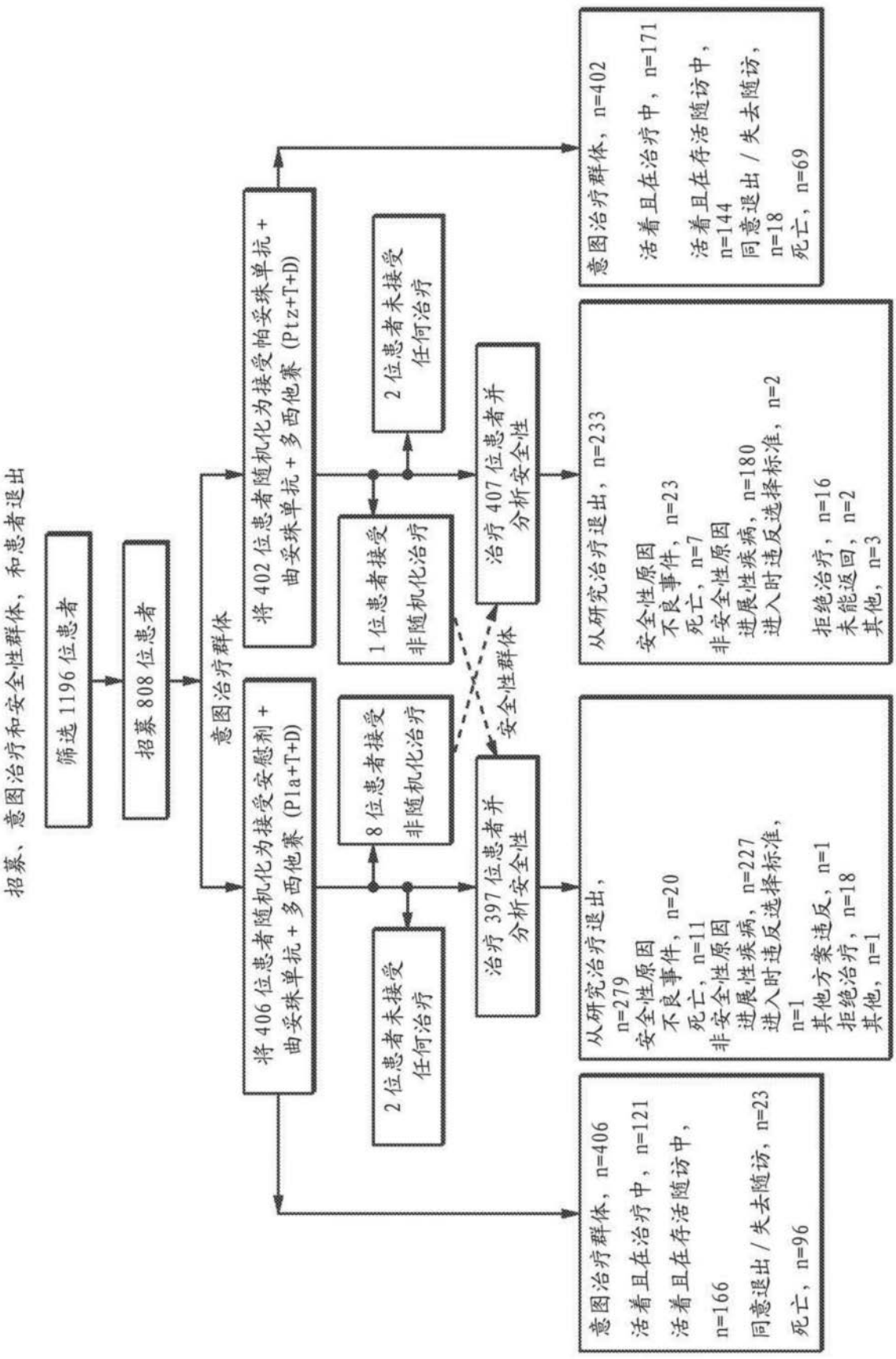

招募、意图治疗和安全性群体，和患者退出
筛选 1196 位患者
招募 808 位患者
意图治疗群体
将 406 位患者随机化为接受安慰剂 + 曲妥珠单抗 + 多西他赛 (Pla+T+D)
将 402 位患者随机化为接受帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 多西他赛 (Ptz+T+D)
8 位患者接受非随机化治疗
1 位患者接受非随机化治疗
2 位患者未接受任何治疗
2 位患者未接受任何治疗
治疗 397 位患者并分析安全性
治疗 407 位患者并分析安全性
安全性群体
从研究治疗退出，n=279
安全性原因
不良事件，n=20
死亡，n=11
非安全性原因
进展性疾病，n=227
进入时违反选择标准，n=1
其他方案违反，n=1
拒绝治疗，n=18
其他，n=1
从研究治疗退出，n=233
安全性原因
不良事件，n=23
死亡，n=7
非安全性原因
进展性疾病，n=180
进入时违反选择标准，n=2
拒绝治疗，n=16
未能返回，n=2
其他，n=3
意图治疗群体，n=406
活着且在治疗中，n=121
活着且在存活随访中，n=166
同意退出 / 失去随访，n=23
死亡，n=96
意图治疗群体，n=402
活着且在治疗中，n=171
活着且在存活随访中，n=144
同意退出 / 失去随访，n=18
死亡，n=69

图7

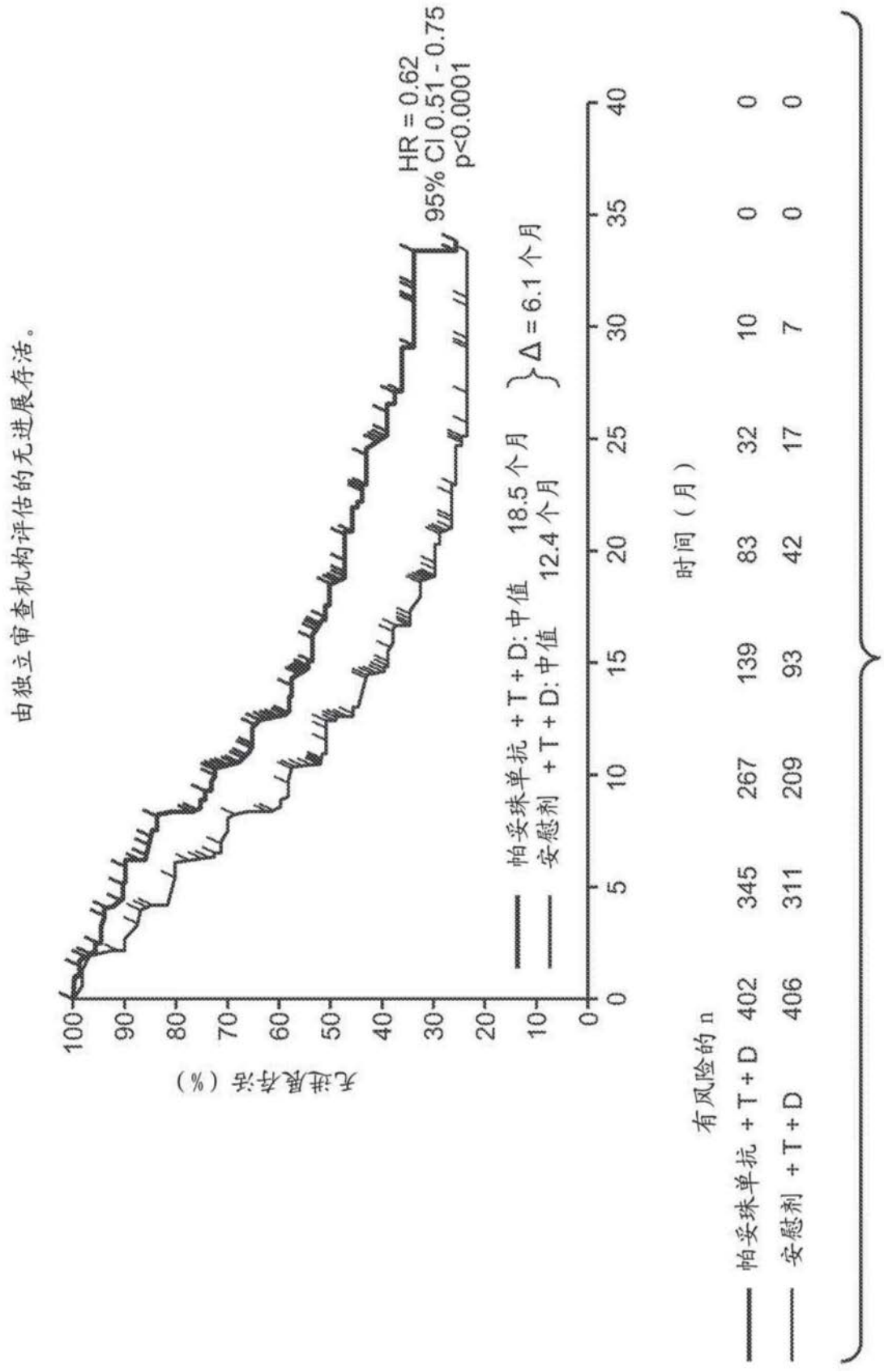

由独立审查机构评估的无进展存活。
无进展存活（%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
HR = 0.62
95% CI 0.51 - 0.75
p<0.0001
帕妥珠单抗 + T + D: 中值 18.5 个月
安慰剂 + T + D: 中值 12.4 个月
Δ = 6.1 个月
0 5 10 15 20 25 30 35 40
时间（月）
有风险的 n
帕妥珠单抗 + T + D 402 345 267 139 83 32 10 0 0
安慰剂 + T + D 406 311 209 93 42 17 7 0 0

图8

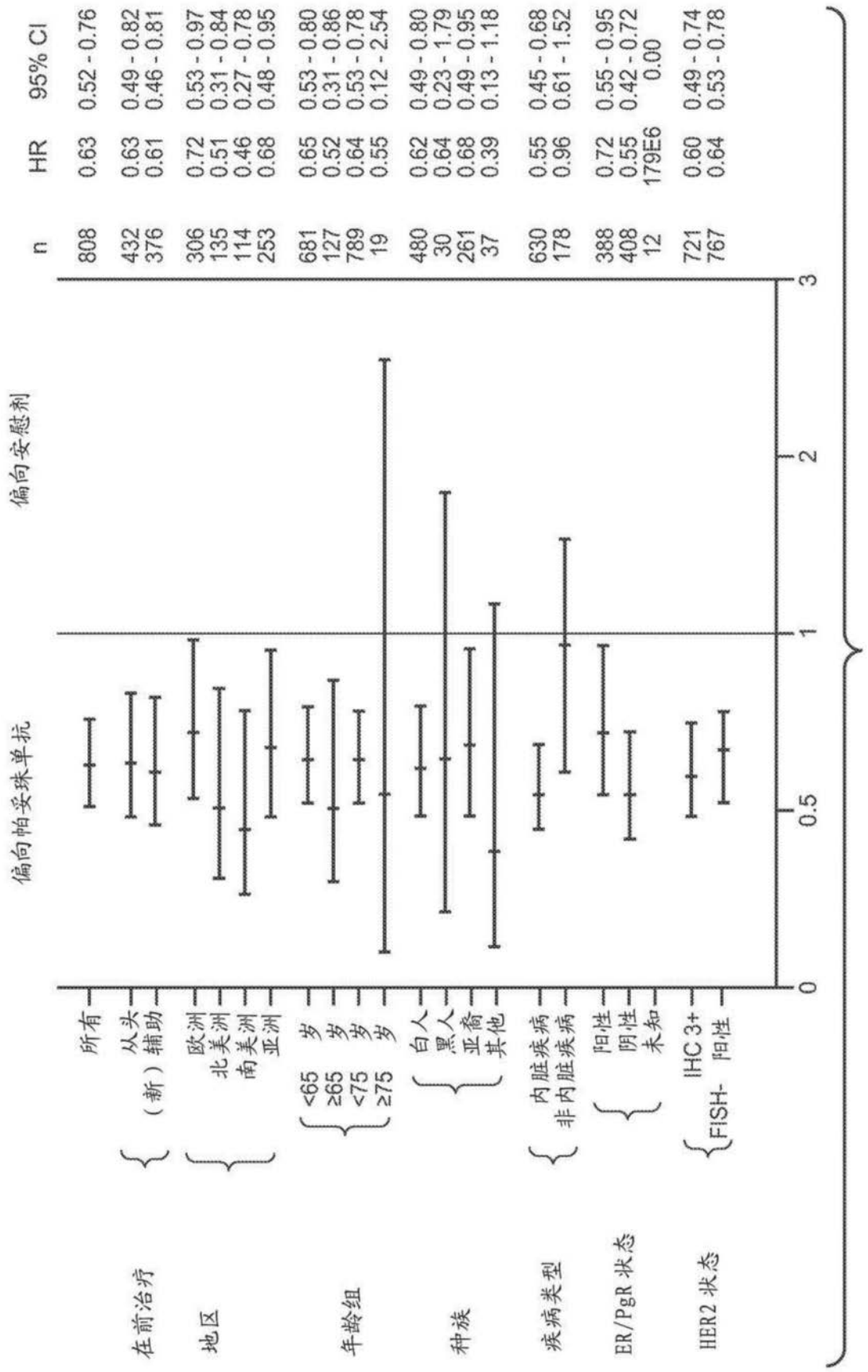

偏向帕妥珠单抗
偏向安慰剂
n
HR
95% CI
在前治疗
所有
从头
（新）辅助
地区
欧洲
北美洲
南美洲
亚洲
年龄组
<65 岁
≥65 岁
<75 岁
≥75 岁
种族
白人
黑人
亚裔
其他
疾病类型
内脏疾病
非内脏疾病
ER/PgR 状态
阳性
阴性
未知
HER2 状态
IHC 3+
FISH- 阳性
808 0.63 0.52 - 0.76
432 0.63 0.49 - 0.82
376 0.61 0.46 - 0.81
306 0.72 0.53 - 0.97
135 0.51 0.31 - 0.84
114 0.46 0.27 - 0.78
253 0.68 0.48 - 0.95
681 0.65 0.53 - 0.80
127 0.52 0.31 - 0.86
789 0.64 0.53 - 0.78
19 0.55 0.12 - 2.54
480 0.62 0.49 - 0.80
30 0.64 0.23 - 1.79
261 0.68 0.49 - 0.95
37 0.39 0.13 - 1.18
630 0.55 0.45 - 0.68
178 0.96 0.61 - 1.52
388 0.72 0.55 - 0.95
408 0.55 0.42 - 0.72
12 179E6 0.00
721 0.60 0.49 - 0.74
767 0.64 0.53 - 0.78
0
0.5
1
2
3

图9

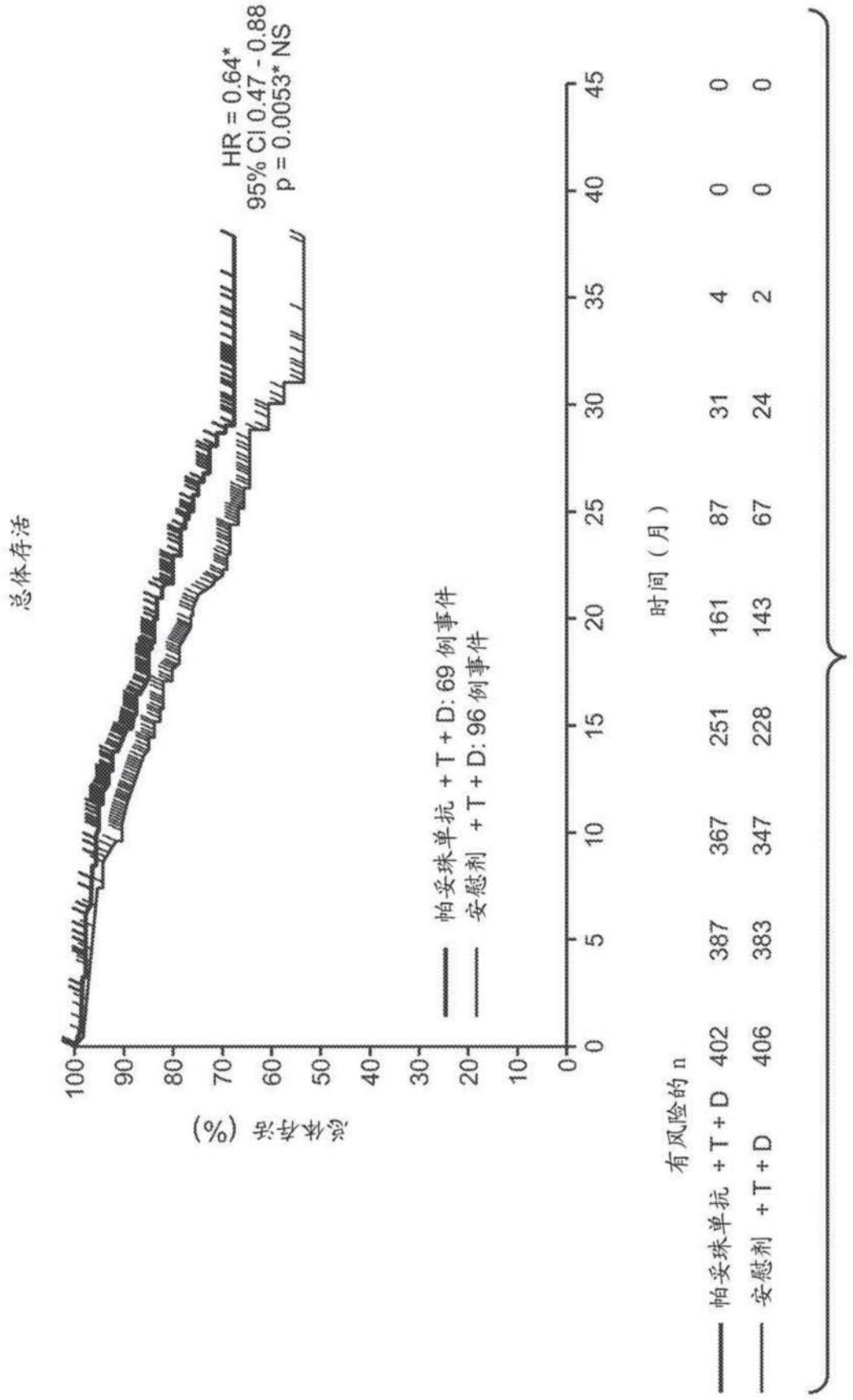

总体存活
HR = 0.64*
95% CI 0.47 - 0.88
p = 0.0053* NS
帕妥珠单抗 + T + D: 69 例事件
安慰剂 + T + D: 96 例事件
总体存活 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
时间（月）
有风险的 n
帕妥珠单抗 + T + D 402 387 367 251 161 87 31 4 0 0
安慰剂 + T + D 406 383 347 228 143 67 24 2 0 0

图10

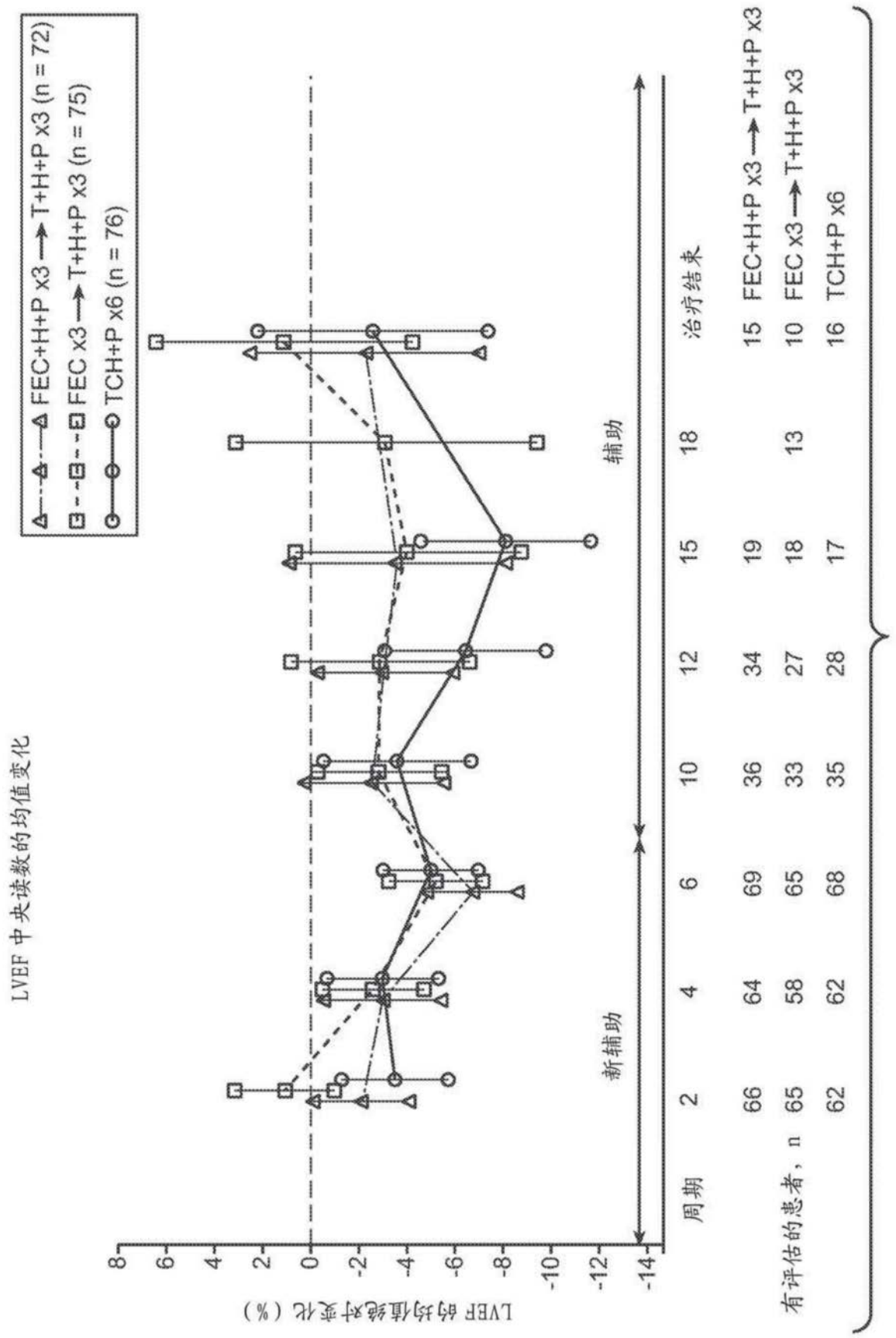

FEC+H+P x3 → T+H+P x3 (n = 72)
FEC x3 → T+H+P x3 (n = 75)
TCH+P x6 (n = 76)
LVEF 中央读数的均值变化
LVEF 的均值绝对变化（%）
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
新辅助
辅助
周期 2 4 6 10 12 15 18 治疗结束
有评估的患者，n
66 64 69 36 34 19 15 FEC+H+P x3 → T+H+P x3
65 58 65 33 27 18 10 FEC x3 → T+H+P x3
62 62 68 35 28 17 16 TCH+P x6

图12

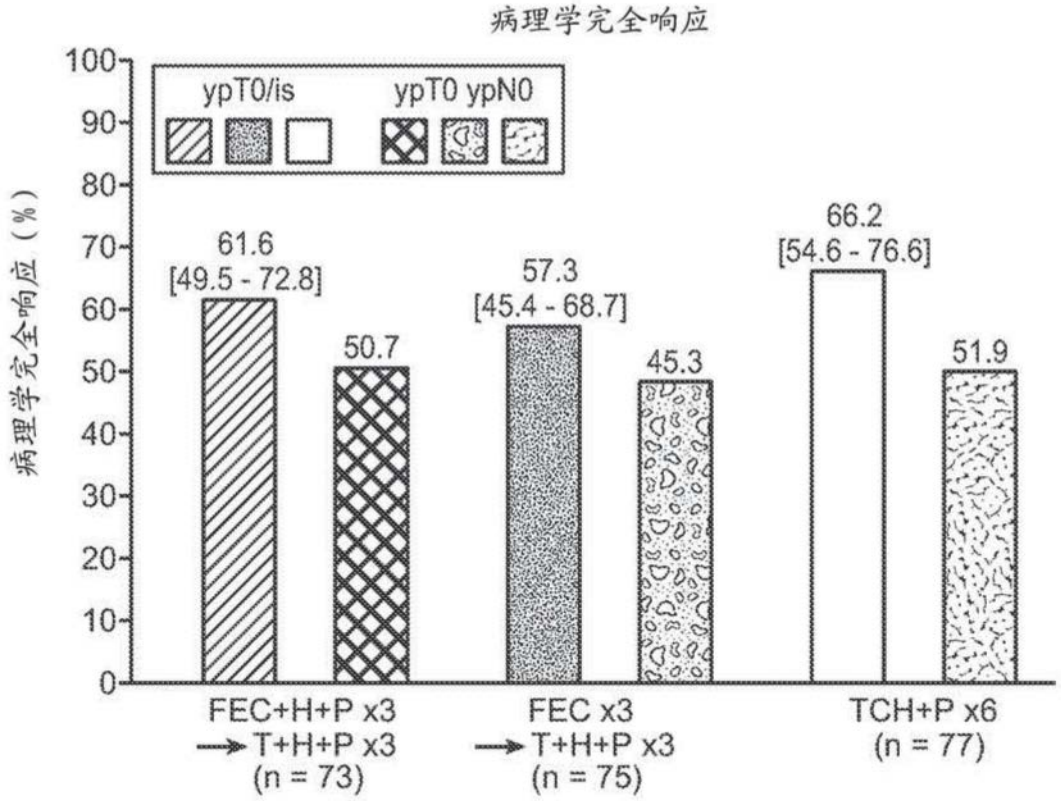

病理学完全响应
病理学完全响应（%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ypT0/is
ypT0 ypN0
61.6
[49.5 - 72.8]
50.7
57.3
[45.4 - 68.7]
45.3
66.2
[54.6 - 76.6]
51.9
FEC+H+P x3
→T+H+P x3
(n = 73)
FEC x3
→T+H+P x3
(n = 75)
TCH+P x6
(n = 77)

图13

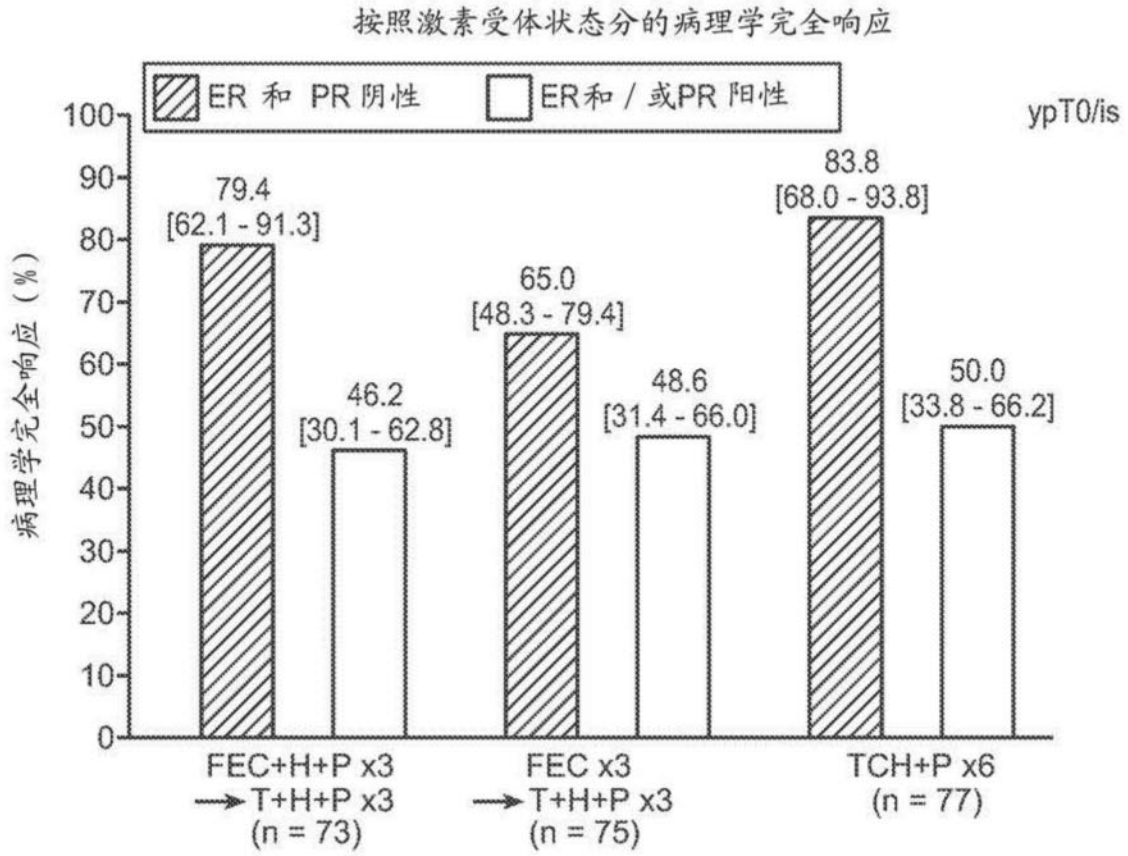

按照激素受体状态分的病理学完全响应
ER 和 PR 阴性
ER和 / 或PR 阳性
ypT0/is
病理学完全响应（%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
79.4
[62.1 - 91.3]
46.2
[30.1 - 62.8]
65.0
[48.3 - 79.4]
48.6
[31.4 - 66.0]
83.8
[68.0 - 93.8]
50.0
[33.8 - 66.2]
FEC+H+P x3
→T+H+P x3
(n = 73)
FEC x3
→T+H+P x3
(n = 75)
TCH+P x6
(n = 77)

图14

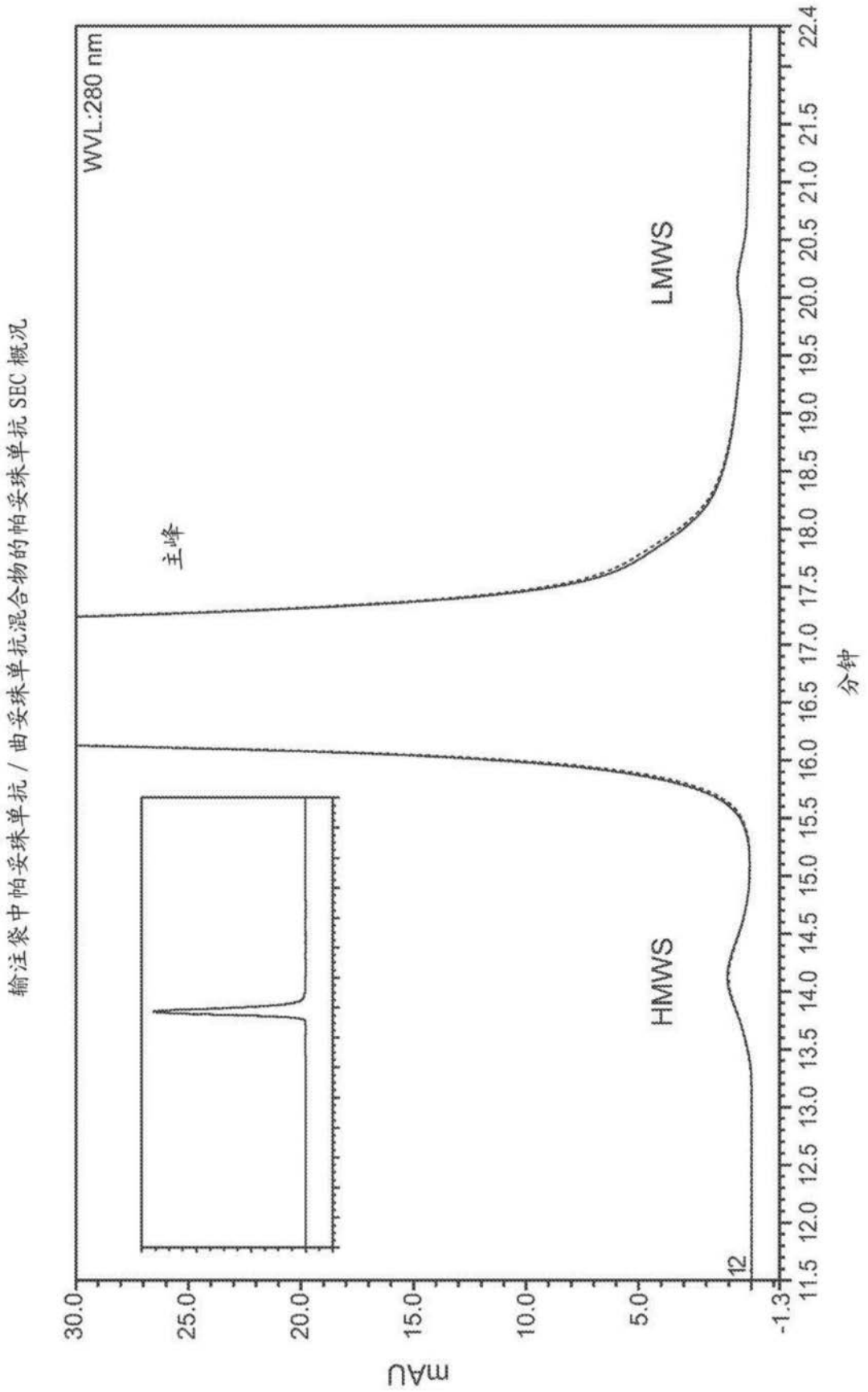

输注袋中帕妥珠单抗 / 曲妥珠单抗混合物的帕妥珠单抗 SEC 概况
WVL:280 nm
主峰
HMWS
LMWS
12
mAU
分钟
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
-1.3
11.5 12.0 12.5 13.0 13.5 14.0 14.5 15.0 15.5 16.0 16.5 17.0 17.5 18.0 18.5 19.0 19.5 20.0 20.5 21.0 21.5 22.4

图15

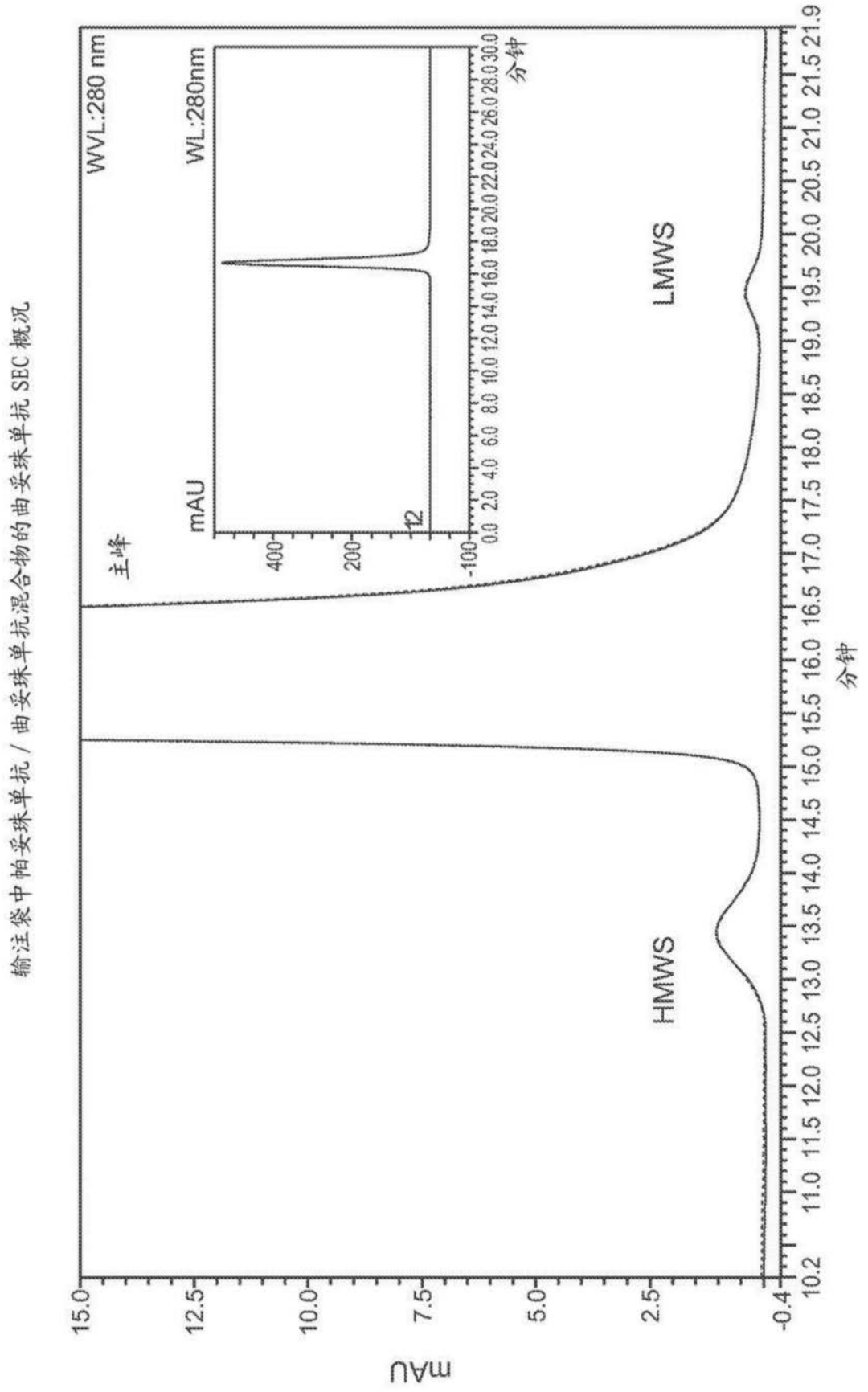

输注袋中帕妥珠单抗 / 曲妥珠单抗混合物的曲妥珠单抗 SEC 概况
WVL:280 nm
WL:280nm
mAU
主峰
HMWS
LMWS
mAU
分钟
分钟

图16

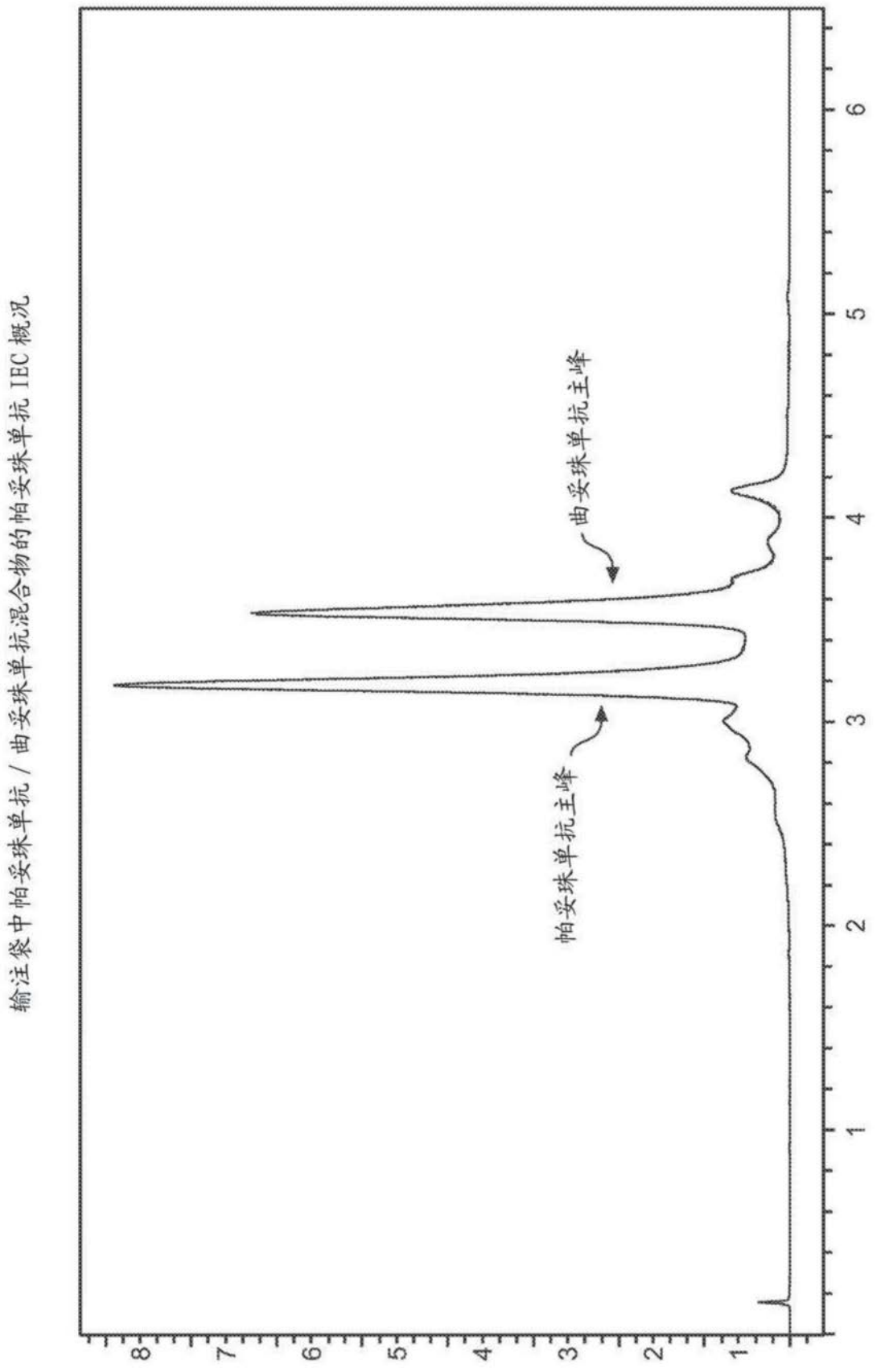

输注袋中帕妥珠单抗 / 曲妥珠单抗混合物的帕妥珠单抗 IEC 概况
帕妥珠单抗主峰
曲妥珠单抗主峰
1
2
3
4
5
6
1
2
3
4
5
6
7
8

图17

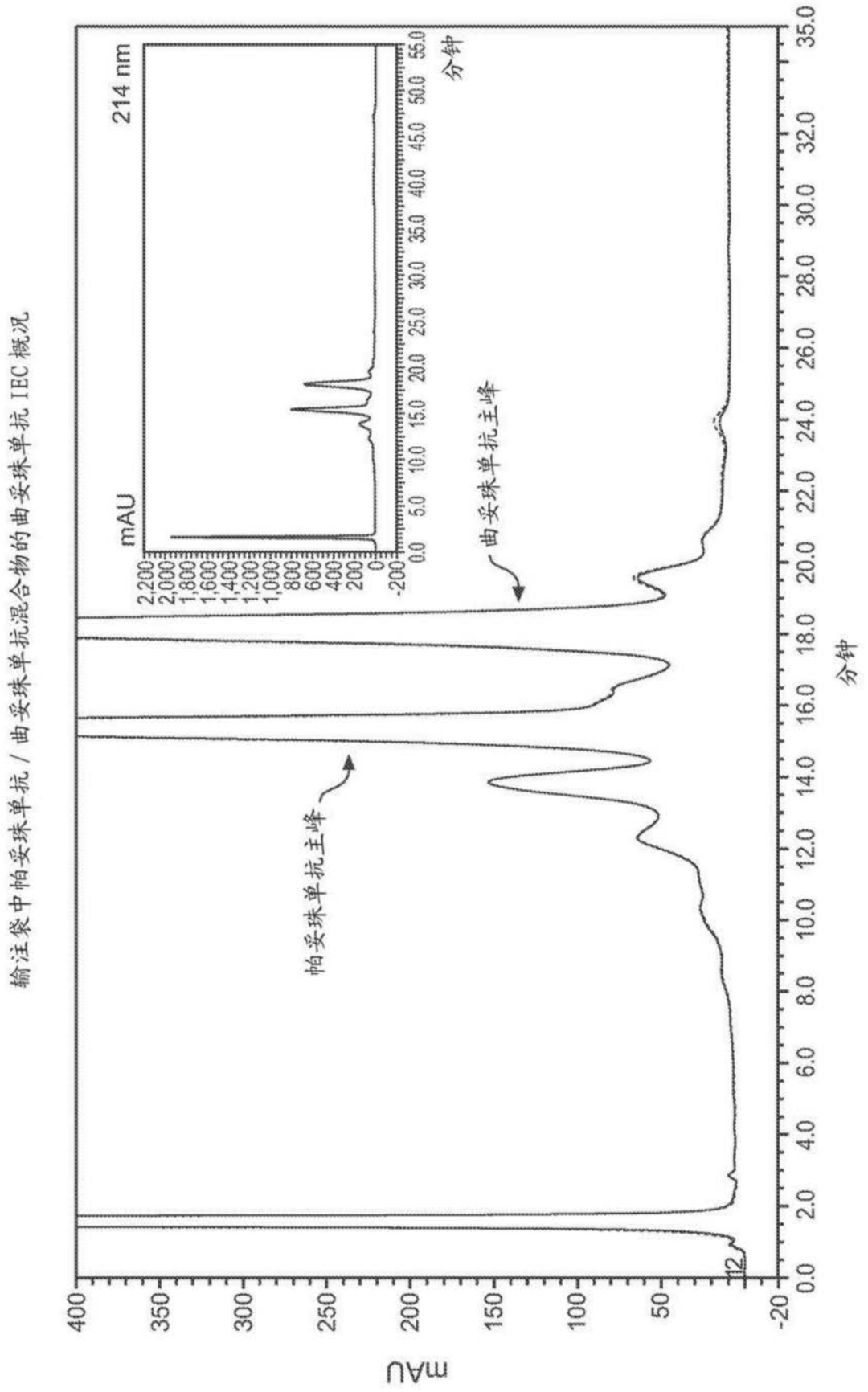

输注袋中帕妥珠单抗 / 曲妥珠单抗混合物的曲妥珠单抗 IEC 概况
mAU
分钟
帕妥珠单抗主峰
曲妥珠单抗主峰
214 nm
mAU
分钟

图18

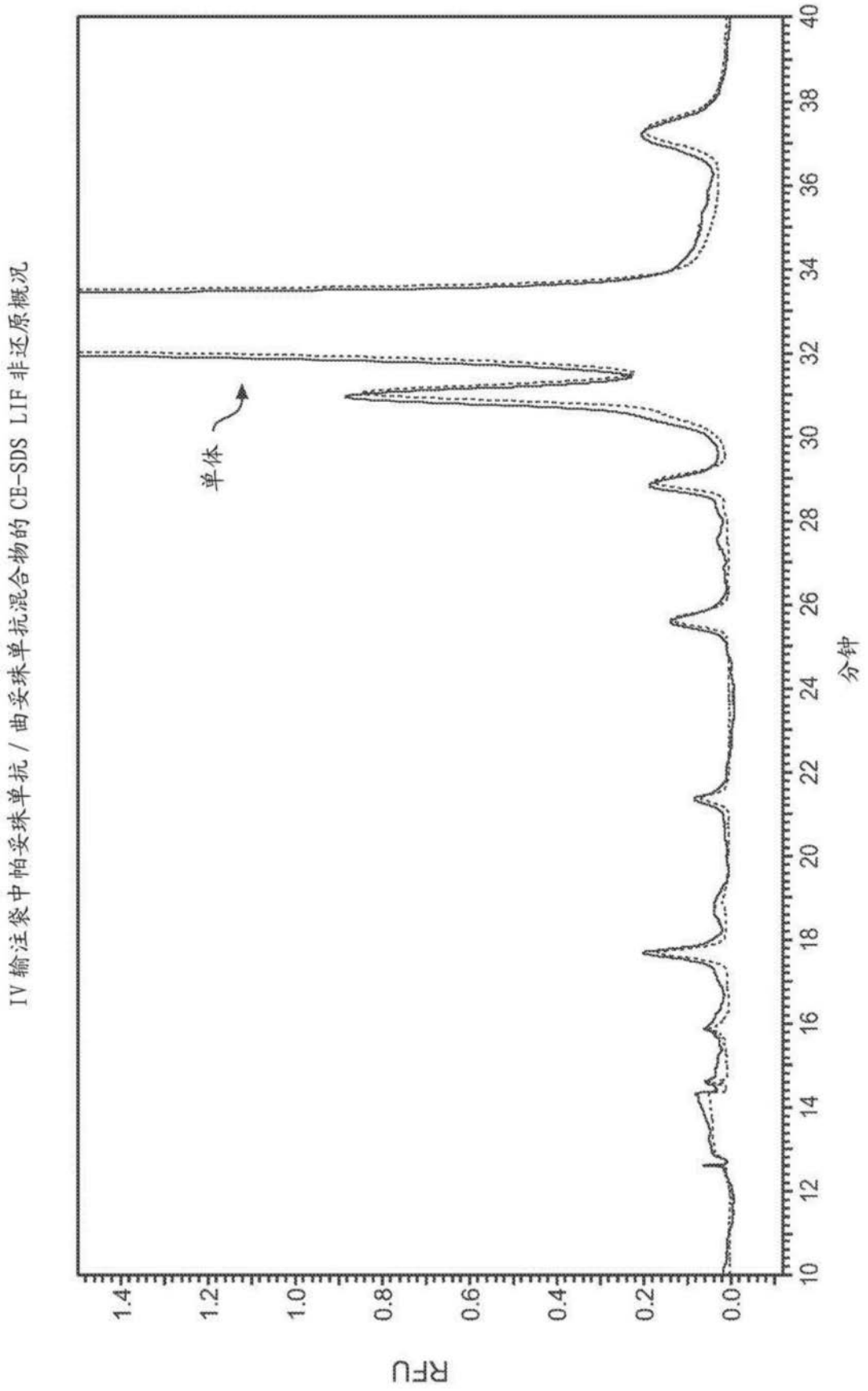

IV输注袋中帕妥珠单抗/曲妥珠单抗混合物的CE-SDS LIF非还原概况
单体
RFU
分钟
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40

图19

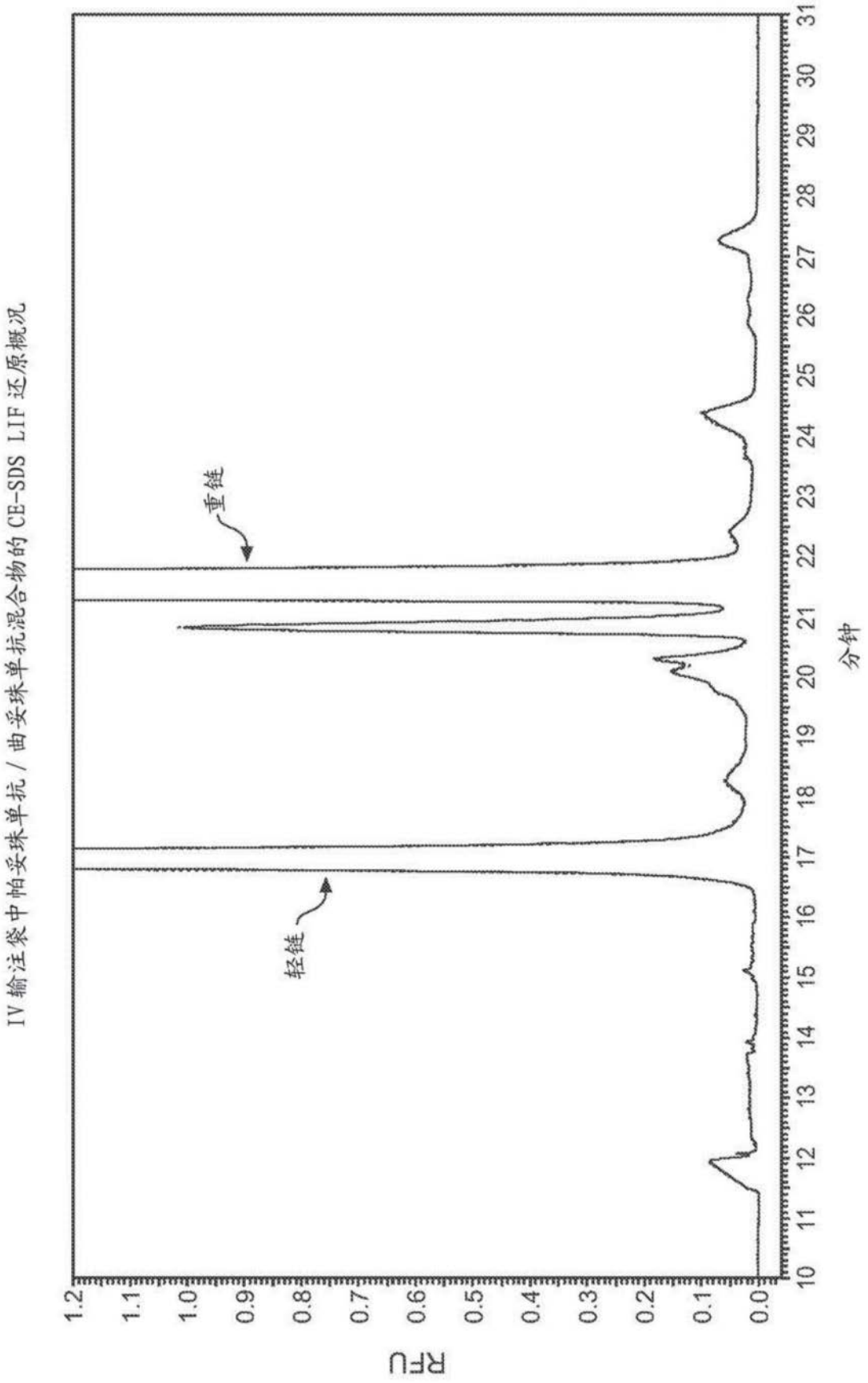

IV输注袋中帕妥珠单抗/由妥珠单抗混合物的CE-SDS LIF还原概况
RFU
1.2
1.1
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
分钟
轻链
重链

图20

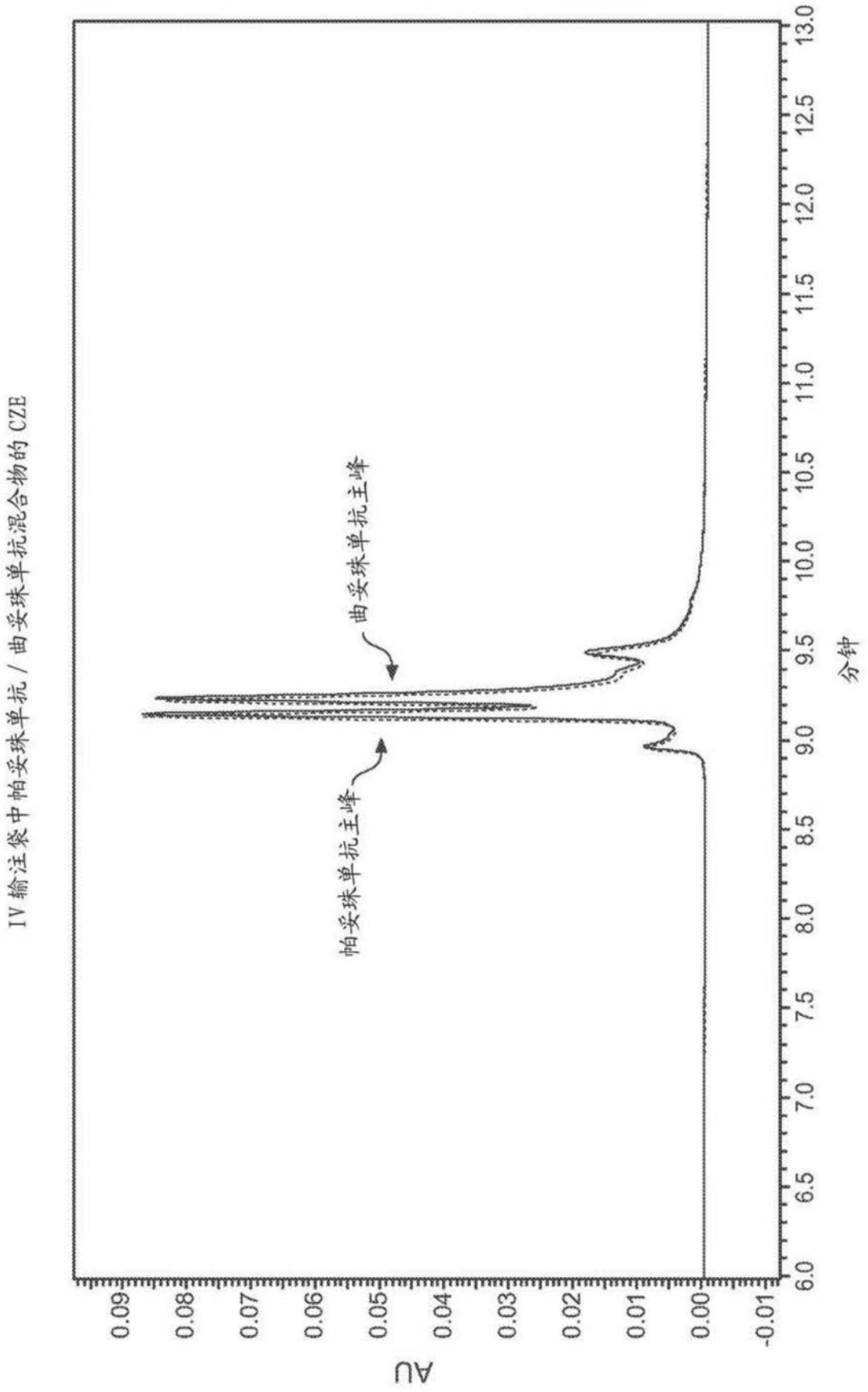

IV 输注袋中帕妥珠单抗 / 曲妥珠单抗混合物的 CZE
帕妥珠单抗主峰
曲妥珠单抗主峰
AU
分钟
0.09
0.08
0.07
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
-0.01
6.0
6.5
7.0
7.5
8.0
8.5
9.0
9.5
10.0
10.5
11.0
11.5
12.0
12.5
13.0

图21

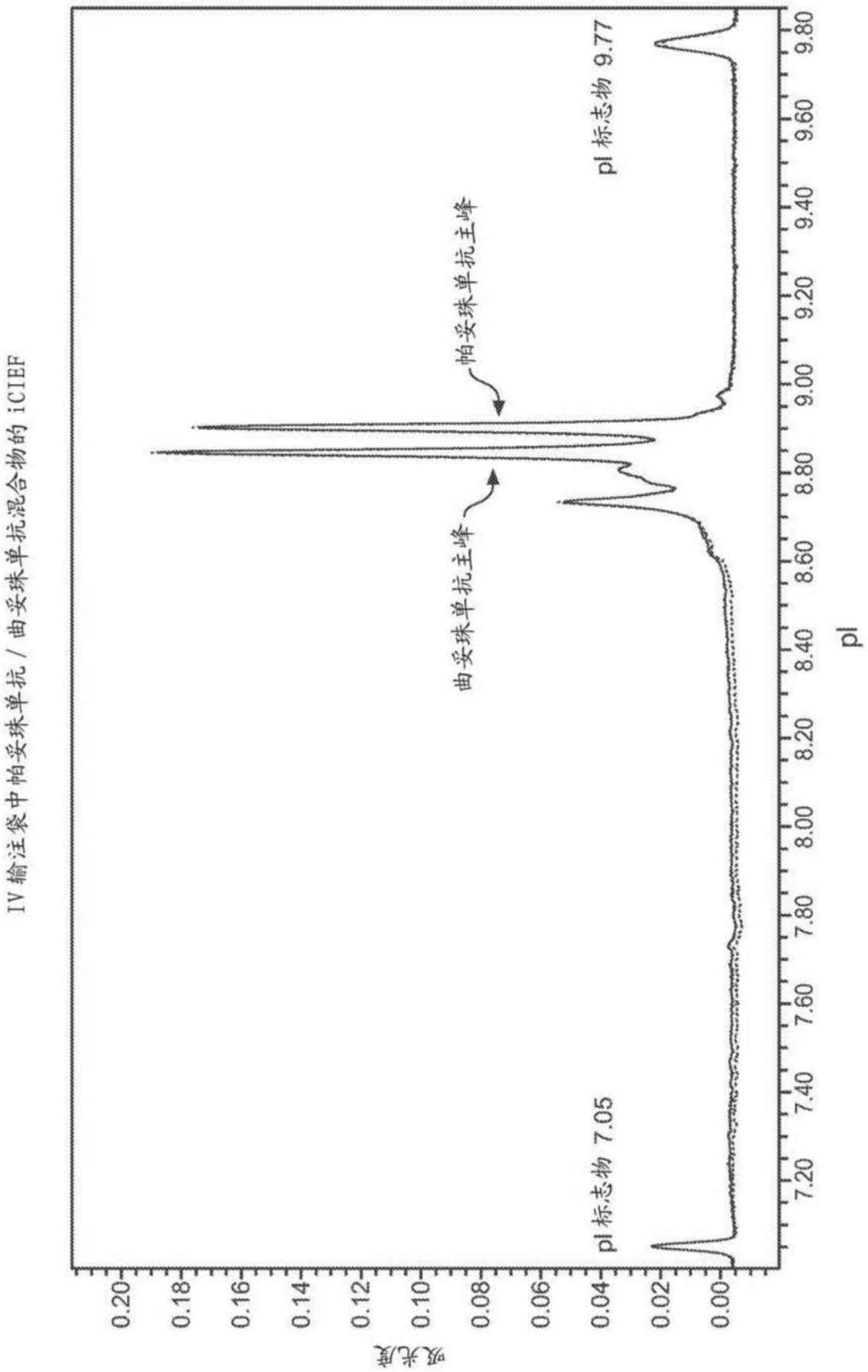

IV输注袋中帕妥珠单抗 / 曲妥珠单抗混合物的 iCIEF
曲妥珠单抗主峰
帕妥珠单抗主峰
pI 标志物 7.05
pI 标志物 9.77
pI
0.20
0.18
0.16
0.14
0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
7.20
7.40
7.60
7.80
8.00
8.20
8.40
8.60
8.80
9.00
9.20
9.40
9.60
9.80

图22

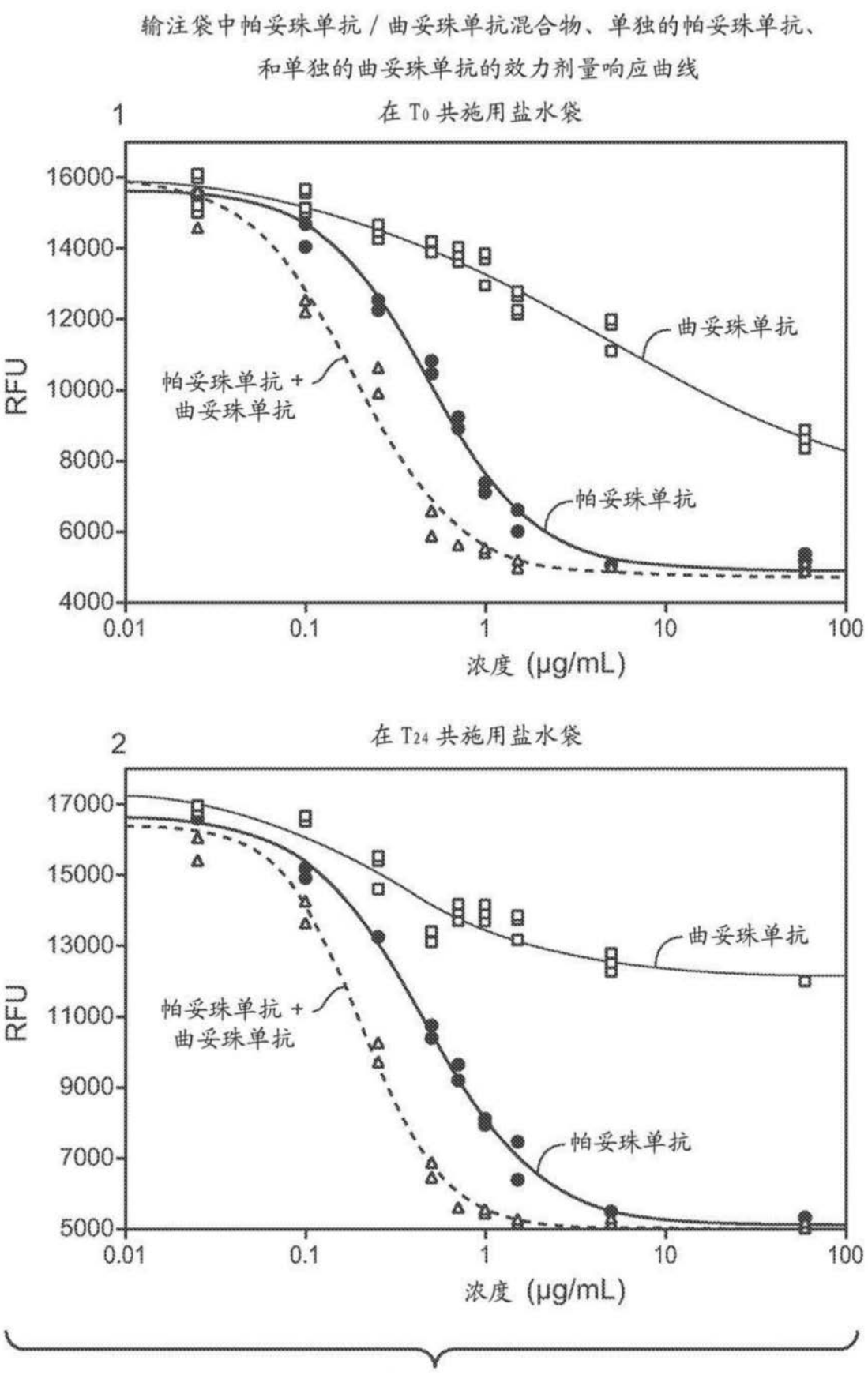

输注袋中帕妥珠单抗 / 曲妥珠单抗混合物、单独的帕妥珠单抗、
和单独的曲妥珠单抗的效力剂量响应曲线
1
在 T0 共施用盐水袋
RFU
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
0.01
0.1
1
10
100
浓度 (μg/mL)
曲妥珠单抗
帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗
帕妥珠单抗
2
在 T24 共施用盐水袋
RFU
17000
15000
13000
11000
9000
7000
5000
0.01
0.1
1
10
100
浓度 (μg/mL)
曲妥珠单抗
帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗
帕妥珠单抗

图23

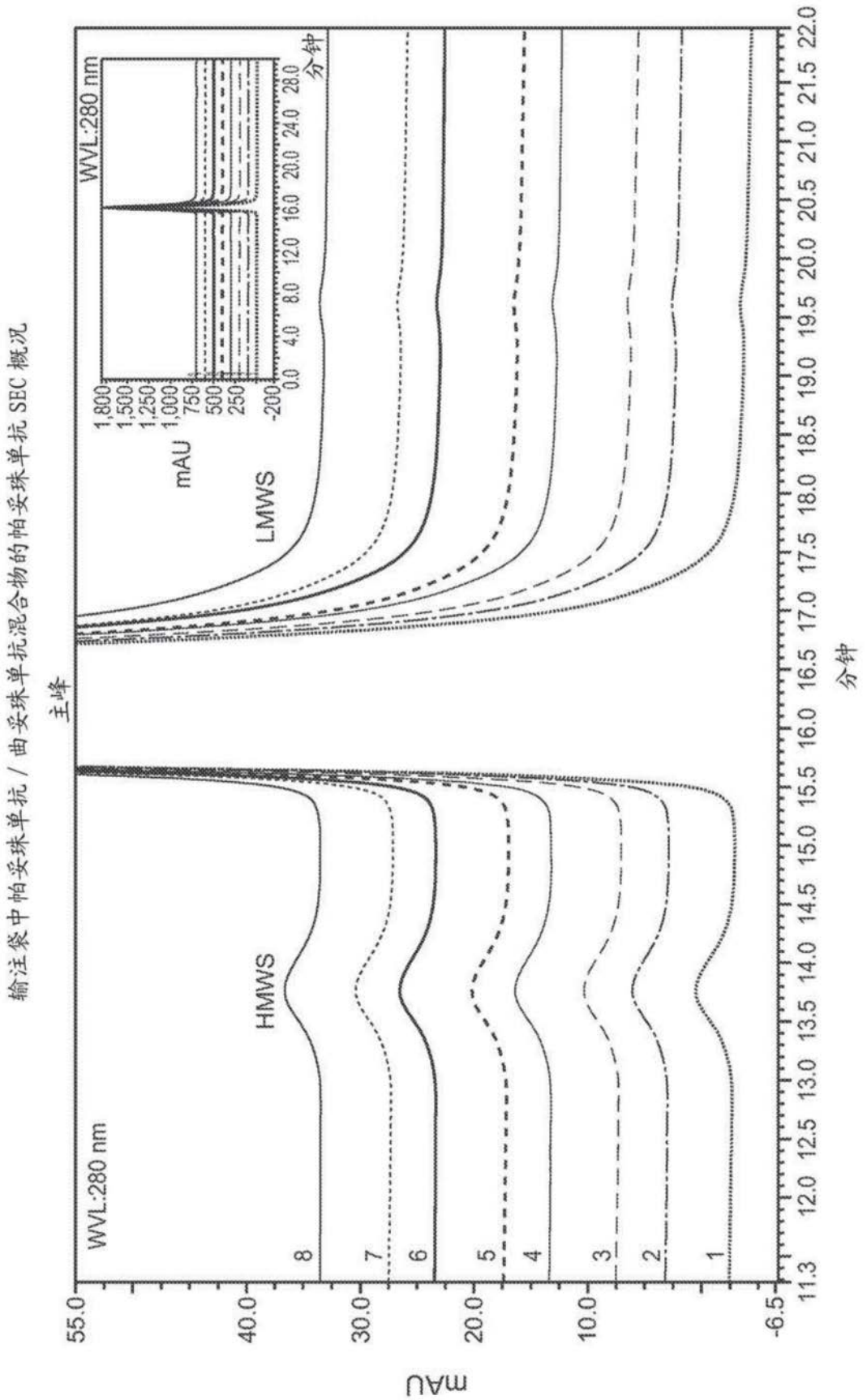

输注袋中帕妥珠单抗 / 曲妥珠单抗混合物的帕妥珠单抗 SEC 概况
主峰
WVL:280 nm
HMWS
LMWS
mAU
分钟
8
7
6
5
4
3
2
1

图24

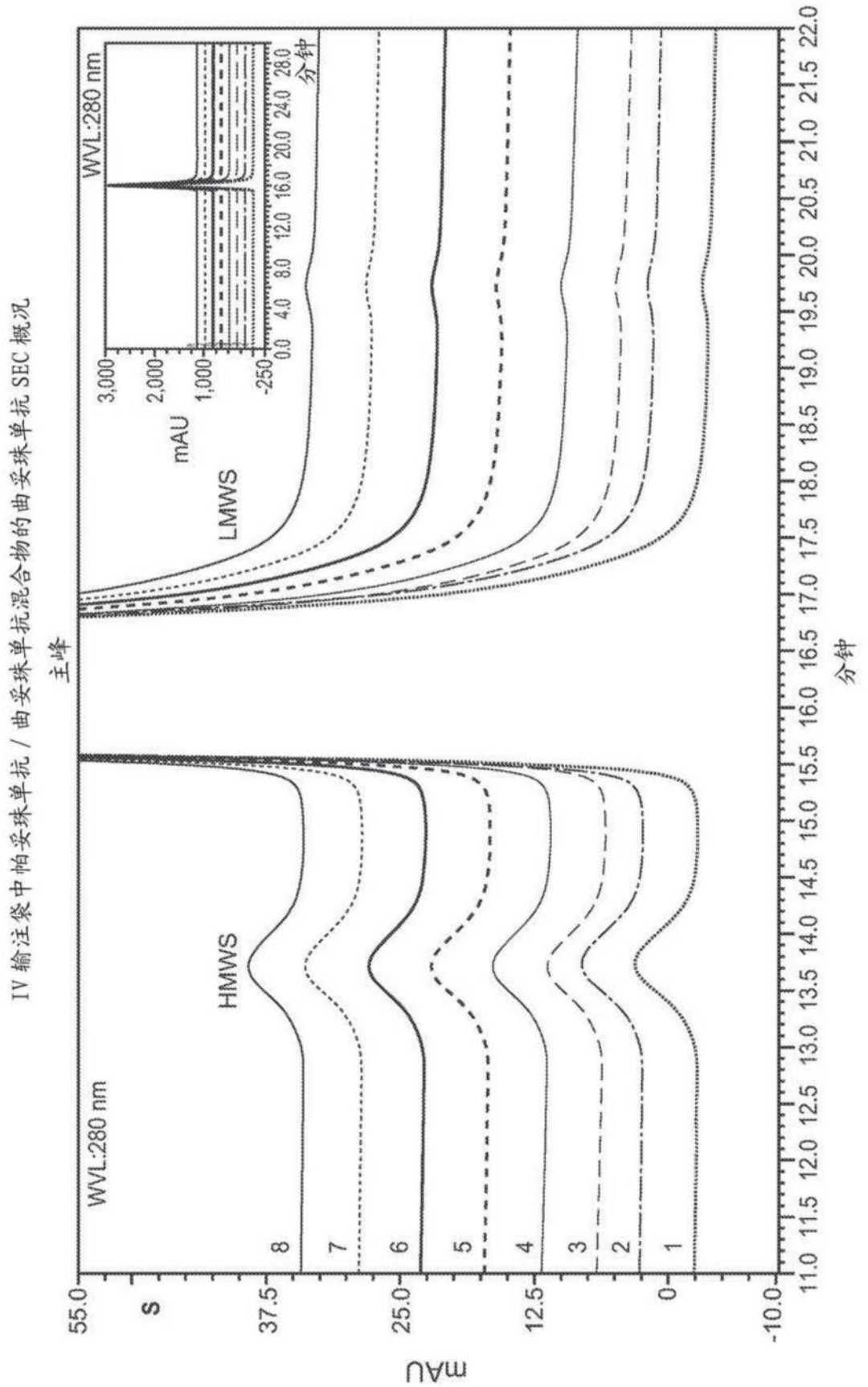

IV 输注袋中帕妥珠单抗 / 曲妥珠单抗混合物的曲妥珠单抗 SEC 概况
主峰
WVL:280 nm
HMWS
LMWS
mAU
分钟
8
7
6
5
4
3
2
1

图25

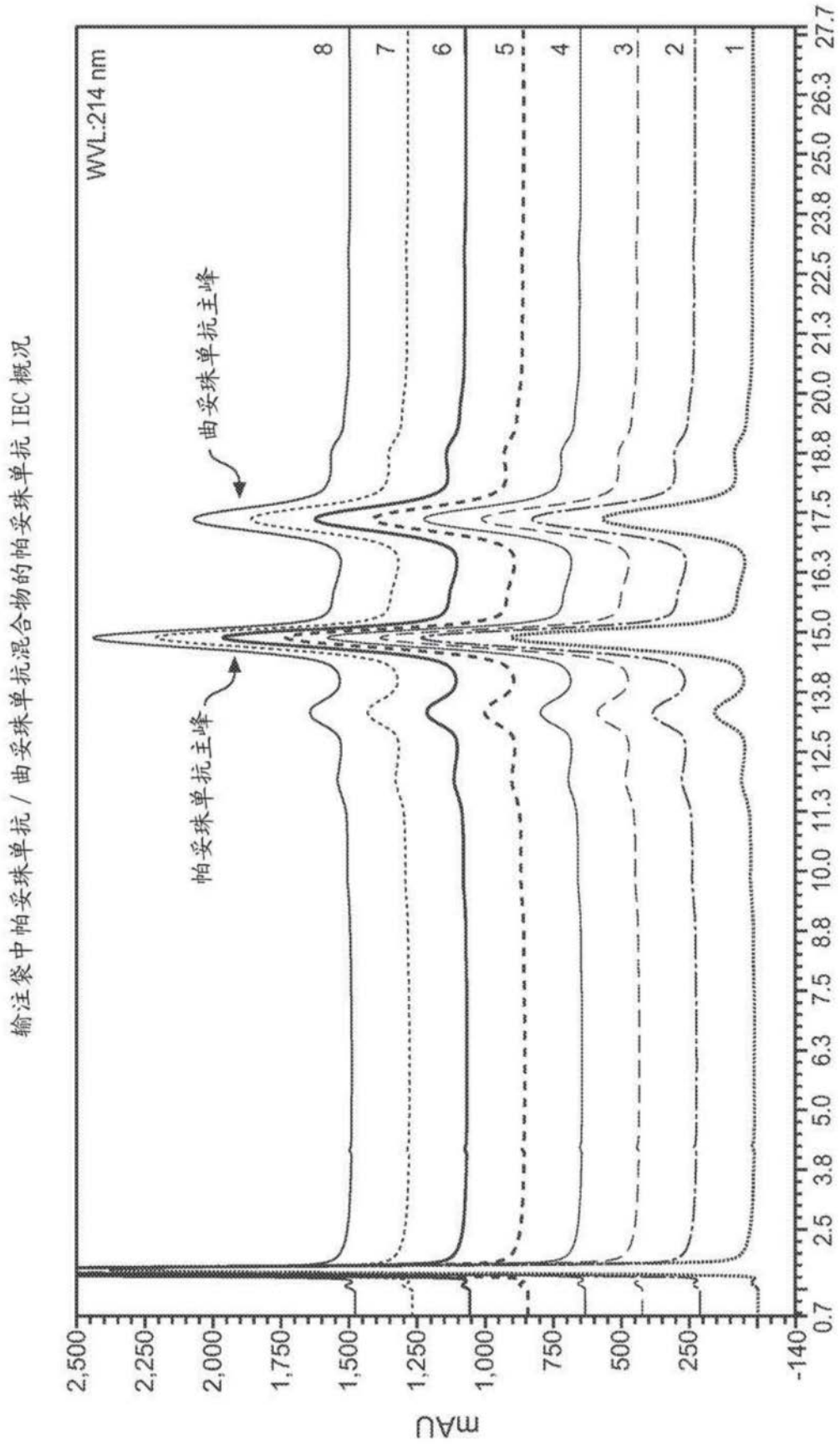

输注袋中帕妥珠单抗 / 曲妥珠单抗混合物的帕妥珠单抗 IEC 概况
WVL:214 nm
帕妥珠单抗主峰
曲妥珠单抗主峰
8
7
6
5
4
3
2
1
mAU
2,500
2,250
2,000
1,750
1,500
1,250
1,000
750
500
250
-140
0.7
2.5
3.8
5.0
6.3
7.5
8.8
10.0
11.3
12.5
13.8
15.0
16.3
17.5
18.8
20.0
21.3
22.5
23.8
25.0
26.3
27.7
分钟

图26

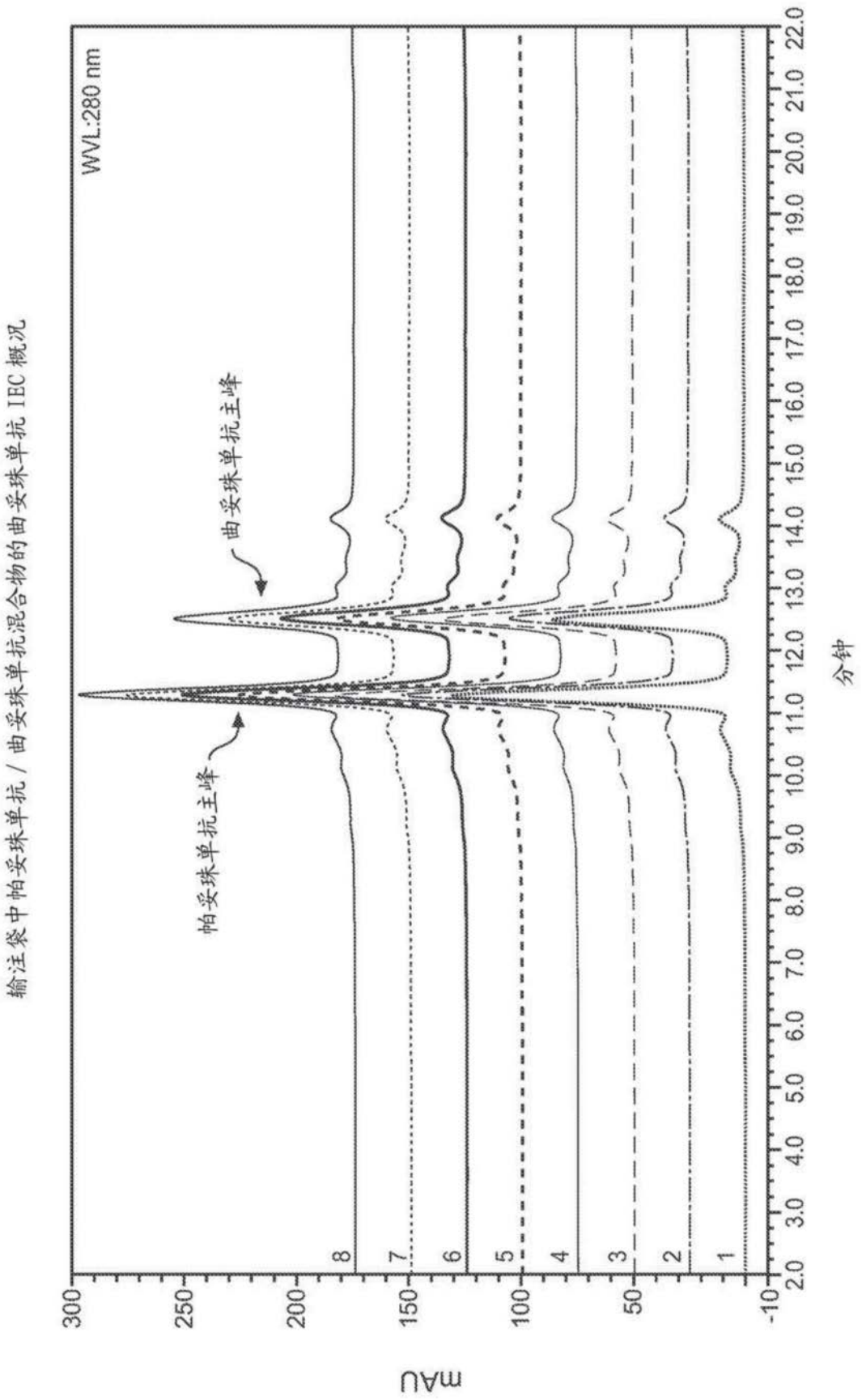

输注袋中帕妥珠单抗 / 曲妥珠单抗混合物的曲妥珠单抗 IEC 概况
WVL:280 nm
帕妥珠单抗主峰
曲妥珠单抗主峰
mAU
分钟
300
250
200
150
100
50
-10
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
8.0
9.0
10.0
11.0
12.0
13.0
14.0
15.0
16.0
17.0
18.0
19.0
20.0
21.0
22.0
1
2
3
4
5
6
7
8

图27

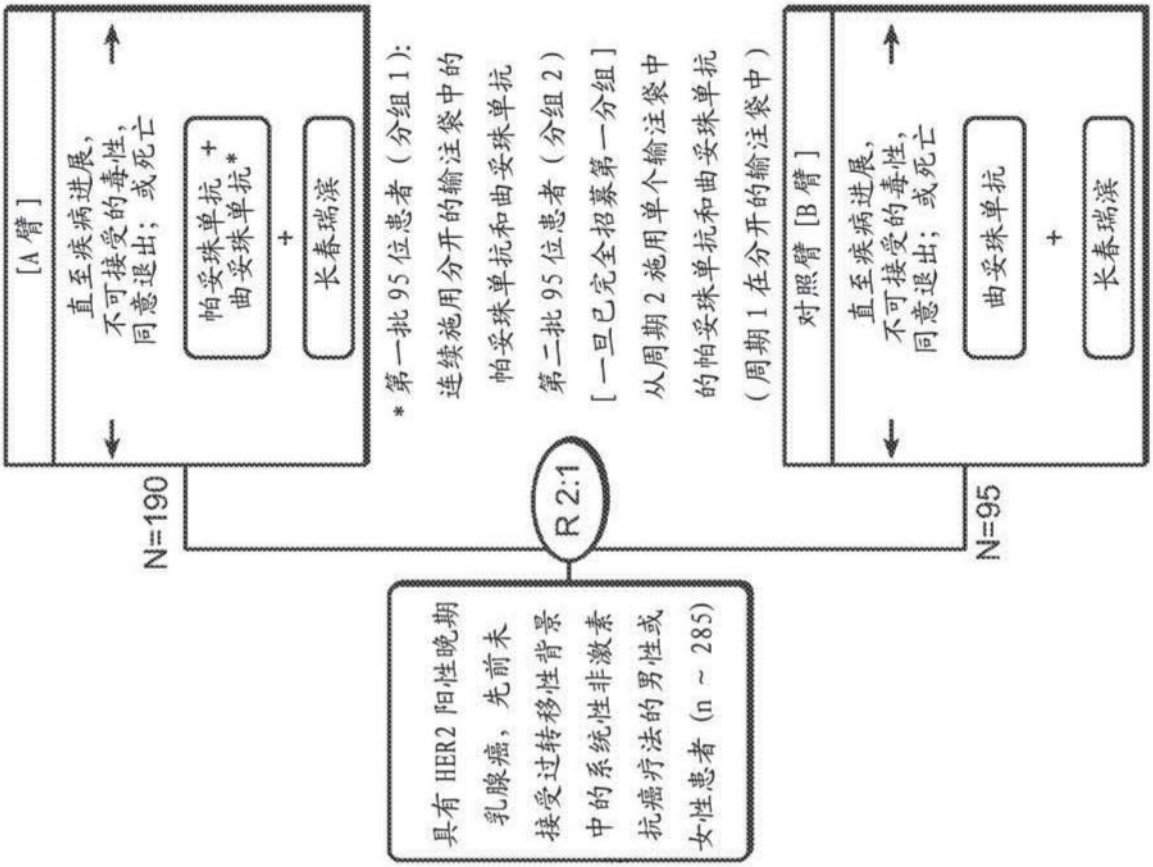

具有 HER2 阳性晚期
乳腺癌，先前未
接受过转移性背景
中的系统性非激素
抗癌疗法的男性或
女性患者（n ~ 285）
R 2:1
N=190
[A 臂]
直至疾病进展，
不可接受的毒性，
同意退出；或死亡
帕妥珠单抗 +
曲妥珠单抗*
+
长春瑞滨
* 第一批 95 位患者（分组 1）：
连续施用分开的输注袋中的
帕妥珠单抗和曲妥珠单抗
第二批 95 位患者（分组 2）
[一旦已完全招募第一分组]
从周期 2 施用单个输注袋中
的帕妥珠单抗和曲妥珠单抗
（周期 1 在分开的输注袋中）
N=95
对照臂 [B 臂]
直至疾病进展，
不可接受的毒性，
同意退出；或死亡
曲妥珠单抗
+
长春瑞滨

图28

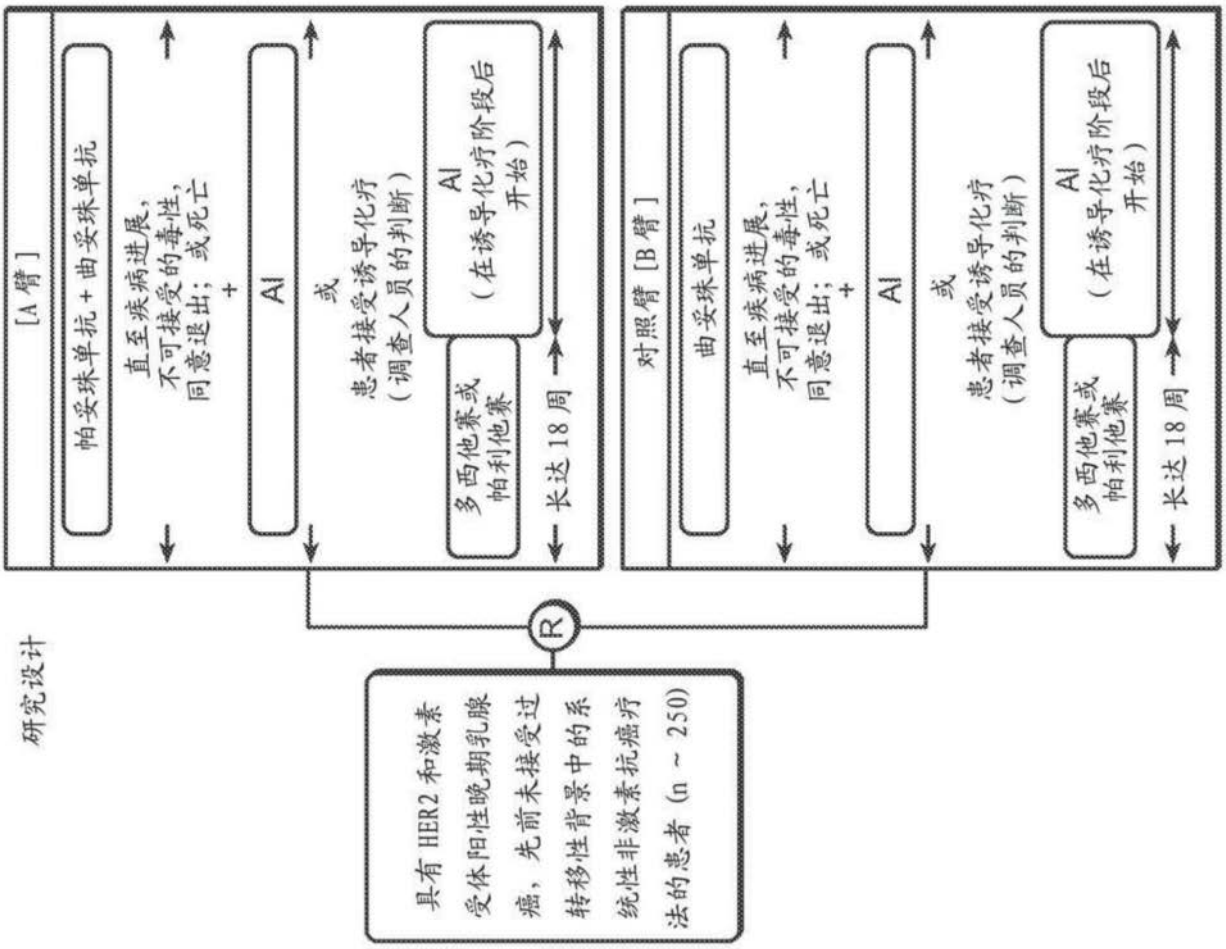

研究设计
[A臂]
帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗
直至疾病进展，
不可接受的毒性，
同意退出；或死亡
+
AI
或
患者接受诱导化疗
（调查人员的判断）
AI
（在诱导化疗阶段后
开始）
多西他赛或
帕利他赛
长达 18 周
对照臂 [B臂]
曲妥珠单抗
直至疾病进展，
不可接受的毒性，
同意退出；或死亡
+
AI
或
患者接受诱导化疗
（调查人员的判断）
AI
（在诱导化疗阶段后
开始）
多西他赛或
帕利他赛
长达 18 周
R
具有 HER2 和激素
受体阳性晚期乳腺
癌，先前未接受过
转移性背景中的系
统性非激素抗癌疗
法的患者（n ~ 250）

图29

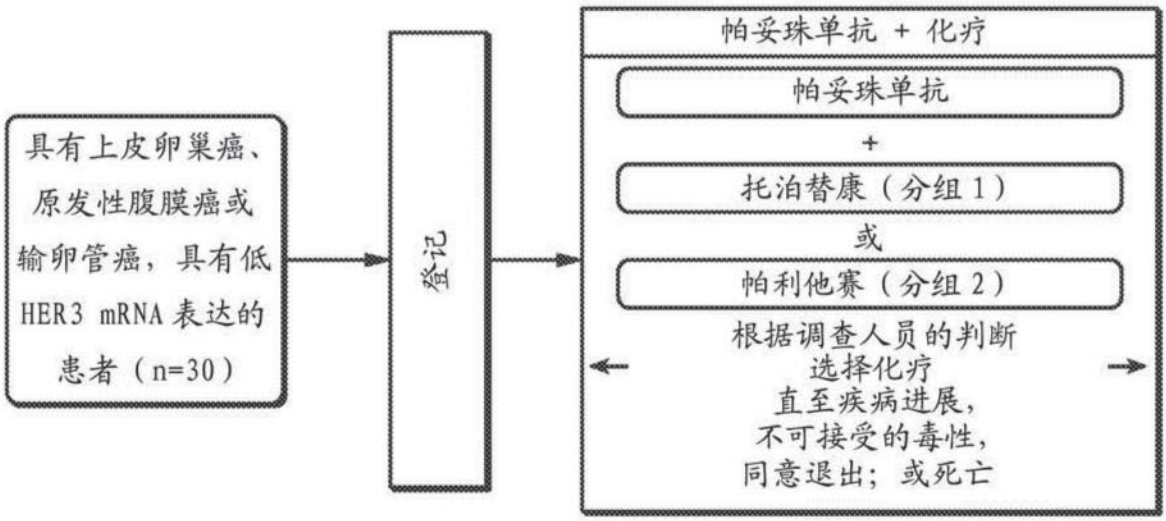

具有上皮卵巢癌、
原发性腹膜癌或
输卵管癌，具有低
HER3 mRNA 表达的
患者（n=30）
登记
帕妥珠单抗 + 化疗
帕妥珠单抗
+
托泊替康（分组 1）
或
帕利他赛（分组 2）
根据调查人员的判断
选择化疗
直至疾病进展，
不可接受的毒性，
同意退出；或死亡

图30

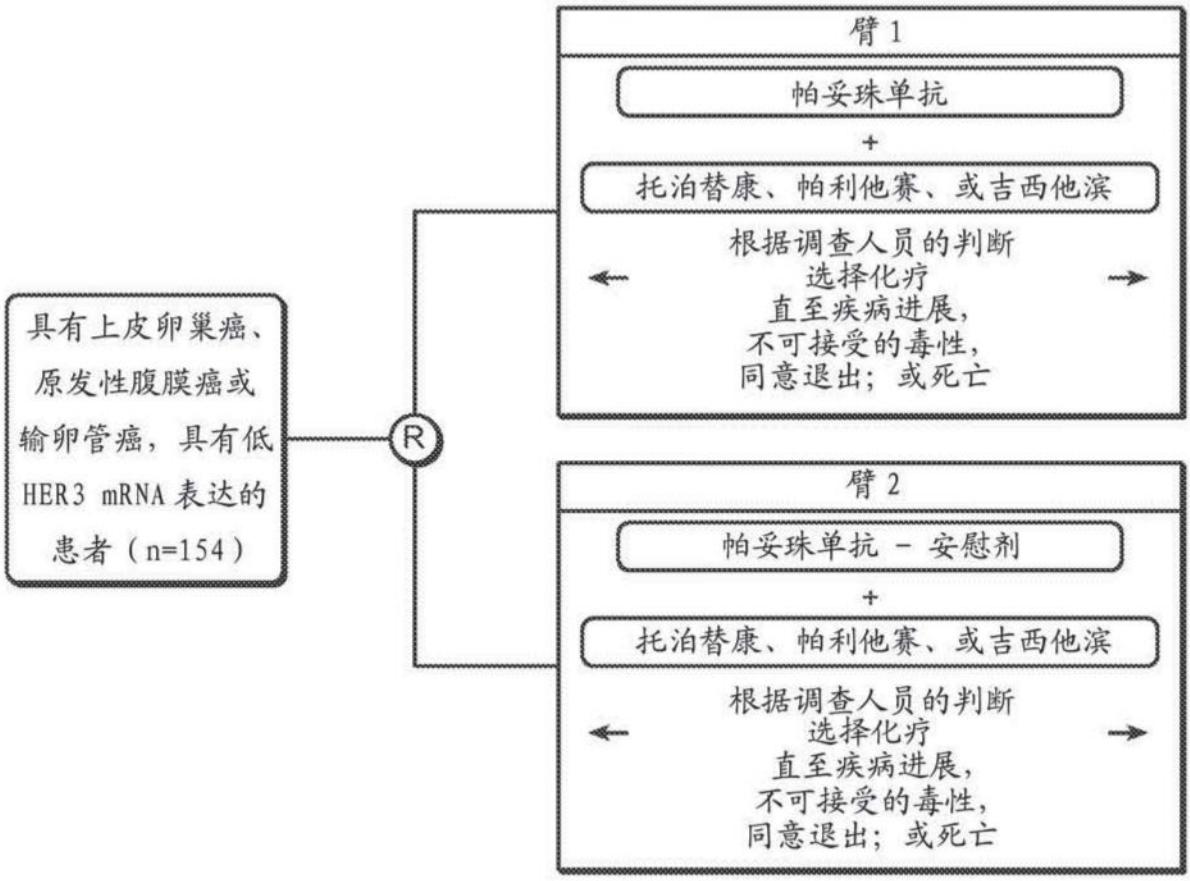

具有上皮卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌，具有低HER3 mRNA表达的患者（n=154）
R
臂 1
帕妥珠单抗
+
托泊替康、帕利他赛、或吉西他滨
根据调查人员的判断选择化疗直至疾病进展，不可接受的毒性，同意退出；或死亡
臂 2
帕妥珠单抗 - 安慰剂
+
托泊替康、帕利他赛、或吉西他滨
根据调查人员的判断选择化疗直至疾病进展，不可接受的毒性，同意退出；或死亡

图31

采集的样品和时间点

治疗时段																		
周期	1				2					3		4			6			
周期日	1		8	15	1		8	15		1		1			1			
研究日	1		8	15	22		29	36		43		64			106			
	PRE[a]	EOI[b]			PRE[a]	EOI[b]			PRE[a]	EOI[b]	PRE[a]	EOI[b]		PRE[a]	EOI[b]			
曲妥珠单抗	X	X							X	X				X	X			
帕妥珠单抗	X	X	X[c]	X[c]	X	X	X[c]	X[c]	X[d]	X	X	X		X	X			
HER2 ECD	X																	

EOI：输注结束； PRE：给药前。

注意：每份血液样品体积会是 5mL。对于每种药物（即曲妥珠单抗和帕妥珠单抗）会分开收集 PK 样品

a. 可在施用指定药物（即曲妥珠单抗或帕妥珠单抗）之前长达 6 小时收集样品。

b. 可在指定药物（即曲妥珠单抗或帕妥珠单抗）输注结束后长达 30 分钟收集样品。

c. 可在 ±6 小时内（相对于指定药物输注开始）收集样品。

d. 周期 2 谷水平 = 主要研究终点 – 必须在研究第 43 天（周期 2 给药后 22 天）采集，不管周期 3 给药是延迟还是未给予。

图32

人口统计学

	A臂 420mg (N=15)	B臂 840mg (N=15)
年龄（岁）		
均值（SD）	60.6 (14.7)	57.3 (11.5)
中值	67.0	59.0
最小－最大	29-76	27-72
<65 (%)	6 (40.0)	10 (66.7)
≥65 (%)	9 (60.0)	5 (33.3)
性别		
男性（%）	14 (93.3)	10 (66.7)
女性（%）	1 (6.7)	5 (33.3)
种族		
亚裔（%）	9 (60.0)	8 (53.5)
白人（%）	6 (40.0)	7 (46.7)
基线处的重量（kg）		
均值（SD）	67.55 (8.64)	67.69 (11.68)
中值	67.00	66.80
ECOG		
0	10 (66.7)	6 (40.0)
1	5 (33.3)	9 (60.0)

图33

胃癌史

	帕妥珠单抗 420mg (N=15)	帕妥珠单抗 840mg (N=15)
进入时疾病程度		
n	15	15
转移性疾病	13 (86.7%)	12 (80.0%)
不可切除的局部晚期疾病	2 (13.3%)	3 (20.0%)
原发性部位		
n	15	15
胃	12 (80.0%)	13 (86.7%)
胃食管连接部	3 (20.0%)	2 (13.3%)
可测量性		
n	15	15
可测量疾病	11 (73.3%)	13 (86.7%)
仅不可测量、可评估疾病	4 (26.7%)	2 (13.3%)
组织学亚型		
n	15	15
肠	6 (40.0%)	5 (33.3%)
弥散	1 (6.7%)	3 (20.0%)
未知	8 (53.3%)	7 (46.7%)

图34

患者分布

	A臂 帕妥珠单抗 840mg (N=15)	B臂 帕妥珠单抗 840mg (N=15)
完成6个周期的帕妥珠单抗（%）	5 (33.3)	5 (33.3)
中止治疗（%）	1 (6.7)	3 (20.0)
安全性（%）	0	2 (13.3)
不良事件（%）	0	1 (6.7)
死亡（%）	0	1 (6.7)
非安全性（%）	1 (6.7)	1 (6.7)
医师决定（%）	0	1 (6.7)
疾病进展（%）	1 (6.7)	0

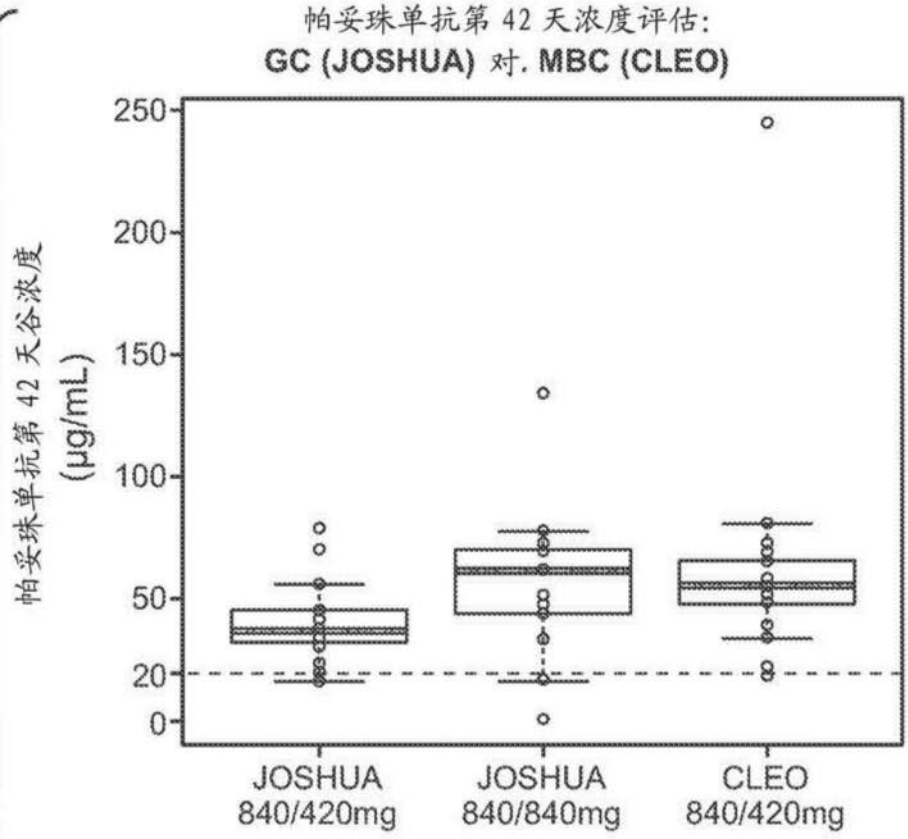
图35

总体响应率

	A臂 帕妥珠单抗 420mg (N=15)	B臂 帕妥珠单抗 840mg (N=15)
在基线处具有肿瘤评估的患者数目	15	15
周期3结束		
n	12	8
部分响应（%）	8 (66.7)	5 (62.5)
稳定疾病（%）	2 (16.7)	2 (25.0)
非完全响应/非进展疾病（%）[a]	1 (8.3)	1 (12.5)
进展性疾病（%）	1 (8.3)	0
周期6结束		
n	4	4
部分响应（%）	3 (75.0)	3 (75.0)
稳定疾病（%）	1 (25.0)	1 (25.0)

a 非完全响应/非进展疾病是具有不可测量疾病的患者中的稳定疾病。

图36



帕妥珠单抗 – 第 42 天 C谷 (μg/mL)

	JOSHUA 840/420mg	JOSHUA 840/840mg[a]	CLEO 840/420mg
N	15	12	19
均值（SD）	40.0 (17.3)	62.7 (29.1)	63.7 (46.8)
中值	36.7	65.9	56.0
范围	(15.8-78.7)	(17.1-135)	(19.3-245)
几何均值	36.8	56.4	54.9
≥ 20 μg/mL 的患者的估算 %b（95% CI）	91.6% (79.6-99.1)	98.6% (92.2-99.97)	94.1%[c]

a 患者 8100 第 42 天浓度认定为异常低（0.66 μg/mL）且从汇总统计排除

b 使用 Bootstrap 分析估算，假定对数正态分布

c 基于观察浓度

图37