	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2019-0088568 (43) 공개일자 2019년07월26일
<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 38/17</i> (2006.01) <i>A61K 31/4745</i> (2006.01) <i>A61K 31/513</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 <i>A61K 38/17</i> (2013.01) <i>A61K 31/4745</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7020546(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년04월25일 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2013-7030891 원출원일자(국제) 2012년04월25일 심사청구일자 2017년04월25일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년07월15일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/057542</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/146610 국제공개일자 2012년11월01일</p> <p>(30) 우선권주장 11305490.2 2011년04월26일 유럽특허청(EPO)(EP) 11306154.3 2011년09월15일 유럽특허청(EPO)(EP)</p>		<p>(71) 출원인 사노피 프랑스 75008 파리 튀 라 보에티에 54</p> <p>(72) 발명자 가스탕, 레미 프랑스 에프-75008 파리 54 튀 라 보에티 패탕 데 파트망 사노피 내</p> <p>(74) 대리인 양영준, 심미성</p>

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 아폴리머셉트, 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이리노테칸(FOLFIRI)을 포함하는 조성물

(57) 요약

본 발명은 결장직장암(CRC)의 치료에 유용한 아폴리머셉트, 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이리노테칸(FOLFIRI)을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/513 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 38/178 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

치료적 유효량의 아플리버셉트, 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이리노테칸을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 결장직장암(CRC) 또는 결장직장암(CRC) 증상을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 결장직장암(CRC) 및 특히 전이성 결장직장암(CRC)의 치료에 치료학적으로 유용한 아플리버셉트, 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이리노테칸의 조합에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 결장직장암은 서방 국가에서 가장 빈발하는 암 타입 중 하나로서, 여성에서 유방암 다음으로, 남성에서 폐암 및 전립선암에 이어 세 번째로 빈발하는 암이다. 종말 예후는 질병의 정도에 의존한다. 초기 국제 단계의 약 90%의 5년 생존율은 주변 기관이나 림프절에 전이된 후 약 60 내지 65%로 감소되며, 원위부에 전이된 후에는 10% 미만이다.

[0003] 결절 관여 처리(nodal involvement treatment) 이전에 진단된 경우에는 통상 외과적 절제(및 직장암 환자에 대해서는 방사선요법) 및 보조 치료를 위한 임상 시험에 대한 잠재적 참여로 제한된다. 결절 관여 환자는 질병의 전이성 재발을 예방하기 위한 시도에서 초기 수술에 후속하는 보조 화학요법에 대한 후보이다. 일단 원위 부위에 전이되면 치료는 본질적으로 고식적인 화학요법으로 이루어진다.

[0004] 모든 결장직장암 환자의 약 75 내지 80%는 모든 맨눈 암종(gross carcinoma)이 외과적으로 제거될 수 있는 단계에 존재할 것이다. 그러나, 이들 환자 중 거의 반은 중국적으로 전이성 질병으로 인해 치사한다. 더구나 환자의 20 내지 25%는 진단 시 전이성 질병을 나타낸다. 일단 전이가 존재하면 가능한 조합 요법을 사용한 전체 생존 중앙값은 20 개월 정도이다.

[0005] 지난 수십 년에 걸쳐 5-플루오로우라실(5-FU)은 결장직장암의 화학요법의 주력 요법으로 존재하여 왔다. 수년 동안 결장직장암 환자의 치료에서 주요 결정자는 5-FU 투여 스케줄의 개선이었다.

[0006] 이들 중, 2일에 걸쳐 대량주입/주입(bolus/infusion)으로 투여되는 5-FU의 격월 요법(LV5FU2)은 매월 5일 대량주입요법(Mayo 요법)에 비해 반응률(response rate; RR)에 있어 32.6% 대 14.4%로 우월하고, 무진행 생존(progression free survival; PFS)에 있어 27.6주 대 22.0주로 우월하며, 안정성의 양태에서도 우월한 것으로 보여졌다(de Gramont et al, Journal of Clinical Oncology 1997;15(2):808-815).

[0007] 그러나, 90년대 초에서 시작하여 두 개의 새로운 세포독성제인 옥살리플라틴, DACH 백금, 및 토포이소머라제 I 저해제, 이리노테칸이 개발되기 전까지는, 전체 생존율(overall survival; OS)에서는 통계적으로 유의한 개선이 없었다. 이들 두 새로운 약제 각각으로 제1 라인 전이성 세팅에서 전체 생존 중앙값은 다수 III상 시험에서 15 내지 19개월에 도달하였다.

[0008] 2004년 Tournigand 등(Journal of Clinical Oncology 2004;22(2):229-237)에 의해 발표된 연구에서, 이들 두 약물은, 전이성 결장직장암 환자의 제1 이후 제2 라인 치료로서, 동일 프로토콜에서 순서대로 투여되었으며 치료 순서가 어찌되었던 20 개월의 전체 생존 중앙값 역치를 넘었다.

[0009] 아플리버셉트는 그 자체가 VEGFR2 수용체의 D3 Ig 도메인에 융합되고, 차례로 IgG1의 Fc 도메인에 융합되는 VEGFR1 수용체의 D2 Ig 도메인에 융합된 VEGFR1의 신호 서열을 포함하는 융합 단백질로서 합성된다. 아플리버셉트는 VEGFR1R2-Fc.DELTA.C1 또는 F1t1D2.F1k1D3.Fc.DELTA.C1로 지칭되기도 한다.

[0010] 아플리버셉트의 아미노산 서열(서열번호: 1)은 도 1에 도시되어 있으며, 특히 특히 출원 WO 00/75319의 도 24에 도시되어 있다.

- [0011] 5-플루오로우라실(5-FU 또는 f5U)는 암 치료에 사용되는 피리미딘 유사체 약물이다. 이는 자살 저해제이며 티미딜레이트 합성효소의 비가역적 저해를 통해 작용한다. 이는 소위 항대사체로 불리는 약물 패밀리에 속한다.
- [0012] 폴린산 또는 류코보린은 암 화학요법에서 5-플루오로우라실과 조합하여 사용되는 보조제이다.
- [0013] 이리노테칸은 암 치료에 사용되는 약물이다. 이리노테칸은 토포이소머라제 1 저해제이며, DNA가 풀리는 것을 방지한다.
- [0014] FOLFIRI는 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이리노테칸의 조합이며 이 문헌 전체에서 사용된다.
- [0015] I상 시험(TCD6118)에서 아플리버셉트는 이리노테칸(제1일에 180 mg/m²), 류코보린(제1일 및 제2일에 200 mg/m²), 및 5-FU(제1일 및 제2일에 400/600 mg/m² 대량주입/주입)와 조합하여, 진전된 고형암 환자에 2주마다 IV 투여되었다. 아플리버셉트의 매 2주 4 mg/kg 용량은 적절한 용량으로 간주되었다.
- [0016] II상 시험(NCI7498)에서 아플리버셉트는 전-치료된 전이성 결장직장암 환자에 투여되었다. 이 시험은 아플리버셉트가 MCRC를 갖고 있는 전-치료된 환자에 잘 관용됨을 보여주었다. 이러한 결론은 상기 연구 결과에 기초한 것이며, 단독약제로서 또는 조합으로서의 아플리버셉트 연구가 탐구되어야 한다(Tang et al, J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4027)).
- [0017] 그러나 이 두 연구에서 제공된 결과는 효능에 있어서는 어떠한 통찰도 제공하지 못했다.
- [0018] 더구나 전이성 췌장암에서의 아플리버셉트 III상 시험은 2009년에 중단되었으며, 2011년 비-소세포 폐암(NSCLC)의 제2 라인 치료제로 아플리버셉트를 평가하는 III 상 시험 데이터에서, 화학 요법제 도세탁셀에의 아플리버셉트의 추가는, 도세탁셀 플러스 플라시보 요법에 비해 전체 생존에 있어서 개선의 제1 종말점에 대해 미리 특정된 기준을 충족하지 못함을 보여주었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0019] 아플리버셉트를 FOLFIRI와 조합하여 투여하였을 때, 결장직장암(CRC) 환자에 있어 전체 생존율(OS)에 대한 아플리버셉트의 효과가 현저히 개선될 수 있다는 것이 본 발명에서 발견되었으며, 이것이 본 발명의 목적이다.
- [0020] 또한 아플리버셉트를 FOLFIRI와 조합하여 투여하였을 때, 결장직장암(CRC) 환자에 있어 무진행 생존(PFS)에 대한 아플리버셉트의 효과가 현저히 개선될 수 있다는 것이 본 발명에서 발견되었으며, 이것이 본 발명의 또 다른 목적이다.
- [0021] 또한 아플리버셉트를 FOLFIRI와 조합하여 투여하였을 때, 결장직장암(CRC) 환자에 있어 전체 반응률(ORR)에 대한 아플리버셉트의 효과가 현저히 개선될 수 있다는 것이 본 발명에서 발견되었으며, 이것이 본 발명의 또 다른 목적이다.

과제의 해결 수단

- [0022] 본 발명은 본 명세서에 개시된 방법, 조성 및 제품에 관한 것이다.
- [0023] 제1 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 아플리버셉트 및 FOLFIRI를 환자에 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 결장직장암(CRC) 또는 결장직장암(CRC) 증상을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 안전하고 효과적이다.
- [0024] 제2 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 아플리버셉트 및 FOLFIRI를 치료를 환자에 투여하는 것을 포함하는, 결장직장암(CRC) 환자에서 전체 생존율(OS)을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0025] 제3 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 아플리버셉트 및 FOLFIRI를 환자에 투여하는 것을 포함하는, 결장직장암(CRC) 환자에서 전체 반응률(ORR)을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0026] 제4 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 아플리버셉트 및 FOLFIRI를 환자에 투여하는 것을 포함하는, 결장직장암(CRC) 환자에서 무진행 생존(PFS)을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0027] 제1 특징으로 본 발명은 환자가 이미 결장직장암(CRC) 또는 결장직장암(CRC) 증상에 대해 치료받은 적이 있는(제2 라인 치료), 제1 내지 제4 양태 중 어느 하나에 따른 방법을 제공한다.

- [0028] 특정 실시형태에서 CRC는 전이성 결장직장암이다.
- [0029] 제2 특징으로 본 발명은 환자가 화학요법, 방사선 요법 또는 수술로 치료 받은 적이 있는, 제1 내지 제4 양태 또는 제1 특징 중 어느 하나에 따른 방법을 제공한다. 일 실시형태에서 환자는 화학요법, 방사선 요법 또는 수술에 실패한 바 있다.
- [0030] 제3 특징으로 본 발명은 환자가 옥살리플라틴(oxaliplatin) 또는 베박시주맙(bevacizumab)에 기초한 요법으로 치료를 받은 적이 있는, 제1 내지 제4 양태 또는 제1 특징 중 어느 하나에 따른 방법을 제공한다.
- [0031] 일 실시형태에서 환자는 옥살리플라틴 또는 베박시주맙에 기초한 요법에 실패한 바 있다.
- [0032] 제4 특징으로 본 발명은 폴린산을 약 200 mg/m^2 내지 약 600 mg/m^2 의 용량으로, 5-플루오로우라실(5-FU)을 약 2000 mg/m^2 내지 약 4000 mg/m^2 의 용량으로, 이리노테칸을 약 100 mg/m^2 내지 약 300 mg/m^2 의 용량으로 그리고 아플리버셉트를 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 의 용량으로 환자에 투여하는 방법을 제공한다.
- [0033] 본 출원에서 지시된 폴린산의 용량은 폴린산의 라세미체 즉 D 및 L 형태를 포함하는 용량으로서 이해되어야 한다. 만약 L 형태만이 사용되는 경우 용량은 라세미체에 대해 지시된 용량의 반이어야 한다.
- [0034] 환언하면 본 출원에 지시된 약 200 mg/m^2 의 폴린산 용량은 라세미체 약 200 mg/m^2 그리고 L 형태 약 100 mg/m^2 에 해당한다.
- [0035] 제5 특징으로 본 발명은 폴린산을 약 400 mg/m^2 의 용량으로, 5-플루오로우라실(5-FU)을 약 2800 mg/m^2 의 용량으로, 이리노테칸을 약 180 mg/m^2 의 용량으로 그리고 아플리버셉트를 약 4 mg/kg 의 용량으로 환자에 투여하는 방법을 제공한다.
- [0036] 제6 특징으로 본 발명은 환자가 폴린산을 약 400 mg/m^2 의 용량으로, 5-플루오로우라실(5-FU)을 약 2800 mg/m^2 의 용량으로, 이리노테칸을 약 180 mg/m^2 의 용량으로 그리고 아플리버셉트를 약 4 mg/kg 의 용량으로 2주마다 정맥 투여받는 방법을 제공한다.
- [0037] 제7 특징으로 본 발명은 환자가 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU), 이리노테칸 및 아플리버셉트를 약 9 내지 약 18주의 기간 동안 2주마다 정맥 투여받는 방법을 제공한다.
- [0038] 다른 특징으로 본 발명은 환자가 아플리버셉트 투여 직후 폴린산을 정맥 투여받는 방법을 제공한다.
- [0039] 다른 특징으로 본 발명은 환자가 아플리버셉트 투여 직후 이리노테칸을 정맥 투여받는 방법을 제공한다.
- [0040] 다른 특징으로 본 발명은 환자가 아플리버셉트 투여 직후 거의 90분에 걸쳐 이리노테칸을 정맥 투여 받는 방법을 제공한다.
- [0041] 다른 특징으로 본 발명은 환자가 아플리버셉트 투여 직후 5-플루오로우라실(5-FU)을 정맥 투여받는 방법을 제공한다.
- [0042] 다른 특징으로 본 발명은 환자가 아플리버셉트 투여 직후 5-플루오로우라실(5-FU)을 제1량으로 정맥 투여 받고 제2량으로 연속주입으로 투여받는 방법을 제공한다.
- [0043] 다른 특징으로 본 발명은 환자가 아플리버셉트 투여 후 약 2분 내지 4분에 걸쳐 5-플루오로우라실(5-FU)을 약 400 mg/m^2 정맥 투여 받고, 아플리버셉트 투여 후 약 46 시간에 걸쳐 2400 mg/m^2 연속주입으로 투여 받는 방법을 제공한다.
- [0044] 제5 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 아플리버셉트를 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이리노테칸과 조합하여 포함하는, 동시 투여를 위한 CRC 환자 치료용 조성물을 제공한다.
- [0045] 제6 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 아플리버셉트를 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이리노테칸과 조합하여 포함하는, 순차 투여를 위한 CRC 환자 치료용 조성물을 제공한다.
- [0046] 제7 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 아플리버셉트를 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이리노테칸과 조합하여 포함하는, 조합의 최대 효능을 얻기 위해 일정 기간 동안 시간 간격을 두고 투여하기 위한 CRC 환자 치료용 조성물을 제공한다.

- [0047] 제8 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 아플리버셉트를 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이리노테칸과 조합하여 포함하며 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, CRC 환자 치료용 조성물을 제공한다.
- [0048] 이들 양태 중 어느 한 특징으로 환자는 간 전이를 갖고 있다.
- [0049] 제9 양태에서, 본 발명은
- [0050] a) 포장재
- [0051] b) 아플리버셉트, 및
- [0052] c) 아플리버셉트가 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이리노테칸과 조합되어 CRC 치료에 효과적임을 지시하는, 상기 포장재 내 포함되는 라벨 또는 포장 인서트를 포함하는 제품을 제공한다.
- [0053] 제9 양태의 일 특징으로, 상기 포장재 내 포함되는 라벨 또는 포장 인서트는 아플리버셉트가 FOLFIRI와 조합되어 전체 생존율(OS)을 개선한다고 지시되어 있다.
- [0054] 제9 양태의 일 특징으로, 상기 포장재 내 포함되는 라벨 또는 포장 인서트는 아플리버셉트가 FOLFIRI와 조합되어 무진행 생존(PFS)을 개선한다고 지시되어 있다.
- [0055] 제9 양태의 일 특징으로, 상기 포장재 내 포함되는 라벨 또는 포장 인서트는 아플리버셉트가 FOLFIRI와 조합되어 전체 반응률(ORR)을 개선한다고 지시되어 있다.
- [0056] 제10 양태에서, 본 발명은
- [0057] a) 아플리버셉트, 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이리노테칸으로 이루어진 목록에서 선택되는 하나 이상의 화합물; 및
- [0058] b) 아플리버셉트가 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이리노테칸 (FOLFIRI)과 조합되어 사용되거나 또는 폴린산, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이리노테칸 (FOLFIRI)이 아플리버셉트와 조합되어 사용되는 것임을 지시하는 키트내 포함되는 라벨 또는 포장 인서트를 포함하는, CRC 환자 치료용 키트를 제공한다.
- [0059] 제11 양태에서, 본 발명은 (1) 아플리버셉트를 포함하는 약제학적 조성물, (2) 폴린산을 포함하는 약제학적 조성물, (3) 5-플루오로우라실(5-FU)을 포함하는 약제학적 조성물 및 (4) 이리노테칸을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하며 환자에서 CRC를 치료하는데 조합 사용되기 위한 약제학적 조성물들을 별개의 용기에 포함하는 키트를 제공한다.
- [0060] 아플리버셉트는 WO2006/104852에 기술된 바와 같이 제형화될 수 있다. 본 기술분야의 당업자는 본 발명을 수행하기 위해 특히 WO2006/104852 또는 WO 00/75319를 참조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0061] 도 1은 아플리버셉트의 아미노산 서열(서열번호: 1)을 도시한 것이다.
- 도 2는 전체 생존율(개월)-치료군에 의한 카플란-마이어곡선-ITT 집단을 도시한 것이다.
- 도 3은 전체 생존율(개월)-서브그룹 분석(포레스트 플롯)-IVRS 당 계층 인자에 의해-ITT 집단을 도시한 것이다.
- 도 4는 전체 생존율(개월)-서브그룹 분석(포레스트 플롯)-환자 인적 정보에 의해 - ITT 집단을 도시한 것이다.
- 도 5는 전체 생존율(개월)-서브그룹 분석(포레스트 플롯)-기저선 특성에 의해-ITT 집단을 도시한 것이다.
- 도 6은 IRC에 의한 중앙 평가에 기초한 PFS(개월)-서브그룹 분석(포레스트 플롯)-IVRS 당 계층 인자에 의해-ITT 집단을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0062] 하기 실시예는 본 발명에 따라 조합을 설명한다.
- [0063] EFC10262(VELOUR)/ 다국가, 랜덤, 이중맹검 연구, 옥살리플라틴 기초 치료 실패 후 이리노테칸/5-FU 조합(FOLFIRI)으로 처치한 전이성 결장직장암(MCRC) 환자에 있어서 플라시보 대 매 2주에 한번 아플리버셉트 처치의 효능 비교
- [0064] EFC10262는 옥살리플라틴 기초 치료 실패 후 전이성 결장직장암(MCRC) 환자를 위한 제2 라인 치료로서, 2주마다

정맥으로 투여되는 이리노테칸 및 5-플루오로우라실 조합(FOLFIRI)과 조합되는 아플리버셉트 4 mg/kg을 플라시보에 비교하는 랜덤, 이중맹검, 다-센터 연구로 디자인되었다. 랜덤화된 각 환자는 질병 진행, 치사 또는 허용 불가능한 독성이 나타날 때까지 처치되었다.

[0065] EFC10262의 주 목적은 플라시보 + FOLFIRI에 비교하여 아플리버셉트 + FOLFIRI의 전체 생존율(OS)의 개선을 입증하는 것이었다. 오브라이언-플레밍 스펀딩 함수를 사용한 두개의 중간 분석에 사용된 타입 I 오차를 조정한 후, 최종 분석을 위해 미리 정해진 통계학적 유의 수준은 0.0466이었다.

[0066] 이 연구는 561건의 치사(65% 정보 시간)가 일어났을 때, 효능 목적을 위해 계획된 하나의 공식적인 중간 분석을 포함하였다. 독립적인 데이터 모니터링 위원회(DMC)의 요청에 따라, 혜택-위험 비율의 조기 평가를 제공하기 위해, 315건의 치사(36.5% 정보 분획)가 일어났을 때 부가적인 중간 OS 분석이 수행되었다.

[0067] 양측 로그순위 검정을 사용하여 전체 0.0499 알파 수준에서 90% 검정력으로 OS에 있어서 20% 위험률 감소를 검출하기 위해서는 전체 약 863건의 치사가 요구되었다. 생존 시간 중앙값은 대조군에 대해 11 개월로 예측되었다. 전체 알파 수준은 전체 생존율(0.0499) 및 제2 효능 종말점(0.0001)으로서 무진행 생존으로 분리되었다.

[0068] 약 1200명의 환자(즉, 처치군 당 600명의 환자)가 랜덤화되도록 계획되었다. 처치 할당은 베박시주맵(예 또는 아니오)으로의 전 치료 및 ECOG 성능 상태(PS)(0 대 1 대 2)에 따라 계층화되었다.

[0069] 등록은 2007년 11월에 시작되어 2010년 3월에 완료되었다. 전체 1226명의 환자가 랜덤화되었다. 효능 분석은 모든 랜덤화된 환자(Intent-to-Treat(ITT) 집단: 플라시보 부문에 614명 및 아플리버셉트 부문에 612명의 환자)에 기초하였다. 안전성 분석은 모든 처치된 환자(안전성 집단: 플라시보 및 아플리버셉트 부문에 각각 605명 및 611명의 환자)에 기초하였다. 처치 부문들은 인적 정보(demographics), 질병 특성 및 베박시주맵에의 전 노출을 포함하는 이전의 항암 치료에 대해 고르게 균형이 맞았다.

[0070] 투여용량 및 스케줄

[0071] 할당된 부문에 따라 환자에 아플리버셉트 또는 플라시보를 투여하였다. 직후, 이리노테칸, 5-FU 및 류코보린(FOLFIRI 요법)을 환자에 투여하였다.

[0072] 이러한 처치는 2주마다 반복되었다.

[0073] 아플리버셉트/플라시보

[0074] A 부문, 아플리버셉트: 매 2주마다 제1일에 1시간에 걸쳐 4 mg/kg을 IV 투여, 또는

[0075] B 부문, 플라시보: 매 2주마다 제1일에 1시간에 걸쳐 4 mg/kg을 IV 투여.

[0076] FOLFIRI 요법

[0077] 아플리버셉트/플라시보 투여 직후, 모든 환자에 하기를 투여하였다:

[0078] - 5% 텍스트로스 수용액(D5W) 500 mL 내 이리노테칸 180 mg/m^2 을 90분에 걸쳐 IV 주입 및 텍스트로-레보기르(dextro-levogyre; dl) 류코보린 400 mg/m^2 을 2시간에 걸쳐 IV 주입하며, 이는 Y-라인을 사용하여 백내에서 동시에 이루어 졌고, 이후:

[0079] - 5-FU 400 mg/m^2 를 2 내지 4분에 걸쳐 IV 대량 주입 투여 후:

[0080] - 5-FU 2400 mg/m^2 를 46시간에 걸쳐 500 mL D5W (추천) 내 연속 IV 주입.

[0081] EFC10262 결과

[0082] 인적정보 및 기저선 특성

[0083] 환자 인적 정보 및 기저선에서의 특성은 두 처치 부문이 유사하였다(표 1).

표 1

환자 인적 정보 및 기저선에서의 환자 특성 요약-ITT 집단

	플라시보/FOLFIRI (N=614)	아플리머셀트/FOLFIRI (N=612)	총 (N=1226)
성 [n(%)]			
수	614	612	1226
남성	353 (57.5%)	365 (59.6%)	718 (58.6%)
여성	261 (42.5%)	247 (40.4%)	508 (41.4%)
나이(년)			
수	614	612	1226
중앙값	61.0	61.0	61.0
평균 (SD)	60.2 (10.8)	59.5 (10.5)	59.8 (10.7)
최저 : 최고	19 : 86	21 : 82	19 : 86
나이 분류[n(%)]			
수	614	612	1226
<65	376 (61.2%)	407 (66.5%)	783 (63.9%)
65세 이상 75세 미만	199 (32.4%)	172 (28.1%)	371 (30.3%)
≥ 75	39 (6.4%)	33 (5.4%)	72 (5.9%)
인종 [n(%)]			
수	614	612	1226
코카시안/백인	523 (85.2%)	548 (89.5%)	1071 (87.4%)
흑인	27 (4.4%)	16 (2.6%)	43 (3.5%)
아시아인/동양계	51 (8.3%)	35 (5.7%)	86 (7.0%)
기타	13 (2.1%)	13 (2.1%)	26 (2.1%)
지역			
수	614	612	1226
서유럽	217 (35.3%)	208 (34.0%)	425 (34.7%)
동유럽	136 (22.1%)	161 (26.3%)	297 (24.2%)
북아메리카	75 (12.2%)	63 (10.3%)	138 (11.3%)
남아메리카	56 (9.1%)	62 (10.1%)	118 (9.6%)
기타 국가	130 (21.2%)	118 (19.3%)	248 (20.2%)
비고: 기타 국가= 오스트레일리아, 뉴질랜드, 남 아프리카 및 한국			

[0084]

[0085] 초기 진단시 질병 특성 및 진단에서 랜덤화까지의 시간은 두 처치 부문에서 유사하였다(표 2).

표 2

초기 진단시 질병 특성-ITT 집단

	플라시보/Folfiri (N=614)	아플리버셉트/Folfiri (N=612)	All (N=1226)
1차 부위 [n(%)]			
수	614	612	1226
결장	302 (49.2%)	289 (47.2%)	591 (48.2%)
직장구불결장	136 (22.1%)	123 (20.1%)	259 (21.1%)
직장	174 (28.3%)	197 (32.2%)	371 (30.3%)
기타	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)
- cea & ck20 양성- - 추정된 결장직장 1차	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
- 맹장	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
- 결장 플러스 맹장	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
- 추정된 결장직장, cea 양성 및 결장암 이력 >20 년전	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
- 동시 1차, 맹장 및 직장	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
조직 타입[n(%)]			
수	614	612	1226
선암종	614 (100%)	612 (100%)	1226 (100%)
1차 진단에서 랜덤화까지의 시간 (개월) [n(%)]*			
수	614	611	1225
평균 (SD)	20.88 (21.10)	20.98 (24.08)	20.93 (22.62)
중앙값	13.67	14.62	14.26
최저:최고	2.4 : 214.7	2.1 : 325.1	2.1 : 325.1
*진단 초기일이 없는 경우, 그 달의 초일로 간주			

[0086]

[0087] 환자 책무성

[0088] 전체적으로 랜덤화된 환자의 30.4%가 베박시주맵 전처리 계층에 배분되었다(표 3).

표 3

계층 인자에 의한 랜덤화된 환자의 요약(IVRS 당)-ITT 집단

계층 인자	플라시보/Folfiri (N=614)	아플리버셉트/Folfiri (N=612)	전체 (N=1226)
ECOG PS [n(%)]			
0	350 (57.0%)	349 (57.0%)	699 (57.0%)
1	250 (40.7%)	250 (40.8%)	500 (40.8%)
2	14 (2.3%)	13 (2.1%)	27 (2.2%)
베박시주맵 전처리 [n(%)]			
예	187 (30.5%)	186 (30.4%)	373 (30.4%)
아니오	427 (69.5%)	426 (69.6%)	853 (69.6%)
노트: ECOG: 동부 협력 중앙학 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group), PS: 수행 상태(Performance status), IVRS: 상호 보이스 반응 시스템(Interactive Voice response System)			

[0089]

[0090] 용량 및 지속기간

[0091] 전체 연구 처치 노출 중앙값(즉, 연구 약물 아플리버셉트/플라시보 및 FOLFIRI 양자 또는 이들 중 하나 단독)은 플라시보 및 아플리버셉트 처치 부문에서 각각 8.0 및 9.0 사이클이었다(표 4).

표 4

전체 연구 처치 노출 요약-안전성 집단

	플라시보/Folfiri (N=605)	아플리버셉트/Folfiri (N=611)
환자가 투여 받은 사이클 수		
합	6127	6358
평균 (SD)	10.1 (8.1)	10.4 (7.6)
중앙값	8.0	9.0
최저:최고	1 : 67	1 : 50
SD: 표준 편차		

[0092]

[0093] 아플리버셉트/플라시보 주입의 중앙수는 플라시보 및 아플리버셉트 처치 부문에서 각각 8.0 및 7.0 이었다(표 5). 상대 용량 강도 중앙값은 플라시보 92%에 비해 아플리버셉트는 83% 이었다.

표 5

아플리버셉트/플라시보에의 노출-안전성 집단

	플라시보/Folfiri (N=605)	아플리버셉트/Folfiri (N=611)
환자가 투여 받은 사이클 수		
합	6035	5632
평균 (SD)	10.0 (8.0)	9.2 (7.2)
중앙값	8.0	7.0
최저:최고	1 : 67	1 : 35
1	24 (4.0%)	43 (7.0%)
2	32 (5.3%)	52 (8.5%)
3	85 (14.0%)	70 (11.5%)
4	31 (5.1%)	45 (7.4%)
5	32 (5.3%)	43 (7.0%)
6	45 (7.4%)	29 (4.7%)
7	29 (4.8%)	28 (4.6%)
8	34 (5.6%)	29 (4.7%)
9	45 (7.4%)	29 (4.7%)
10	21 (3.5%)	28 (4.6%)
11-15	112 (18.5%)	94 (15.4%)
16-20	57 (9.4%)	68 (11.1%)
21-25	28 (4.6%)	34 (5.6%)
>25	30 (5.0%)	19 (3.1%)
아플리버셉트/플라시보에의 노출 지속기간 (주)		
수	605	611
평균 (SD)	22.3 (17.5)	21.7 (16.7)
중앙값	18.0	17.9
최저:최고	2 : 135	2 : 85
투여 받은 전체 누적 용량 (mg/kg)		
수	605	611
평균 (SD)	39.63 (31.65)	35.69 (27.96)
중앙값	32.00	28.00
최저:최고	0.6 : 266.4	3.8 : 140.0
실제 용량 강도 (mg/kg/week)		
수	605	611
평균 (SD)	1.78 (0.25)	1.55 (0.44)
중앙값	1.84	1.66
최저:최고	0.3 : 2.1	0.1 : 2.1
상대 용량 강도		
수	605	611
평균 (SD)	0.89 (0.12)	0.78 (0.22)
중앙값	0.92	0.83
최저:최고	0.2 : 1.1	0.1 : 1.1
투여 받은 사이클 수: 아플리버셉트/플라시보를 최소한 한 용량 주입한 사이클 수.		

[0094]

[0095]

이리노테칸 주입의 중앙값은 플라시보 및 아플리버셉트 처치 부문에서 각각 8.0 및 9.0이었다(표 6). 상대 용량 강도 중앙값은 플라시보 부문 91%에 비해 아플리버셉트 부문은 84%이었다. 비교에서, 두 환자는 이리노테칸을 투여받지 않았다; 용량은 누적 용량, 실제 및 상대 용량 강도의 계산을 위해 0으로 간주되었다.

표 6

이리노테칸에의 노출-안전성 집단

	플라시보/Folfiri (N=605)	아플리버셉트/Folfiri (N=611)
환자가 투여 받은 사이클 수		
합	5992	6157
평균 (SD)	9.9 (7.8)	10.1 (7.4)
중앙값	8.0	9.0
최저:최고	1 : 67	1 : 50
1	23 (3.8%)	34 (5.6%)
2	29 (4.8%)	39 (6.4%)
3	87 (14.4%)	64 (10.5%)
4	33 (5.5%)	36 (5.9%)
5	29 (4.8%)	37 (6.1%)
6	48 (7.9%)	31 (5.1%)
7	27 (4.5%)	27 (4.4%)
8	32 (5.3%)	29 (4.8%)
9	47 (7.8%)	29 (4.8%)
10	21 (3.5%)	38 (6.2%)
11-15	114 (18.9%)	111 (18.2%)
16-20	58 (9.6%)	78 (12.8%)
21-25	31 (5.1%)	35 (5.7%)
>25	25 (4.1%)	22 (3.6%)
이리노테칸에의 노출 지속기간 (주)		
수	604	610
평균 (SD)	22.2 (17.2)	23.5 (16.9)
중앙값	18.1	21.0
최저:최고	2 : 135	2 : 105
투여 받은 전체 누적 용량 (mg/m ²)		
수	605	611
평균 (SD)	1736.30 (1355.52)	1730.37 (1273.76)
중앙값	1440.00	1472.50
최저:최고	0.0 : 11948.1	0.0 : 9046.1
실제 용량 강도 (mg/m ² /week)		
수	605	611
평균 (SD)	78.82 (11.74)	73.59 (13.68)
중앙값	82.08	75.60
최저:최고	0.0 : 95.0	0.0 : 95.0
상대 용량 강도		
수	605	611
평균 (SD)	0.88 (0.13)	0.82 (0.15)
중앙값	0.91	0.84
최저:최고	0.0 : 1.1	0.0 : 1.1
투여 받은 사이클 수: 이리노테칸을 최소한 한 용량 주입한 사이클 수		

[0096]

[0097]

5-FU 주입의 중앙값은 플라시보 및 아플리버셉트 처치 부문에서 각각 8.0 및 9.0이었다(표 7). 상대 용량 강도 중앙값은 플라시보 부문 91%에 비해 아플리버셉트 부문은 83% 이었다. 비교에서, 두 환자는 5-FU를 투여받지 않았다; 그 용량은 누적 용량, 실제 및 상대 용량 강도의 계산을 위해 0으로 간주되었다.

표 7

5-FU에의 노출-안전성 집단

	플라시보/Folfiri (N=605)	아플리버셉트/Folfiri (N=611)
환자가 투여 받은 사이클 수		
합	6030	6155
평균 (SD)	10.0 (7.9)	10.1 (7.4)
중앙값	8.0	9.0
최저:최고	1 : 67	1 : 50
1	22 (3.6%)	35 (5.7%)
2	28 (4.6%)	39 (6.4%)
3	88 (14.6%)	63 (10.3%)
4	33 (5.5%)	35 (5.7%)
5	28 (4.6%)	37 (6.1%)
6	48 (8.0%)	32 (5.2%)
7	27 (4.5%)	28 (4.6%)
8	33 (5.5%)	28 (4.6%)
9	47 (7.8%)	29 (4.7%)
10	20 (3.3%)	39 (6.4%)
11-15	114 (18.9%)	113 (18.5%)
16-20	59 (9.8%)	77 (12.6%)
21-25	28 (4.6%)	35 (5.7%)
>25	28 (4.6%)	21 (3.4%)
5-FU 에의 노출 지속기간 (주)		
수	603	611
평균 (SD)	22.4 (17.5)	23.5 (16.9)
중앙값	18.1	21.0
최저:최고	2 : 135	2 : 105
투여 받은 전체 누적 용량 (mg/m ²)		
수	605	611
평균 (SD)	27142.02 (21341.89)	26644.81 (19245.24)
중앙값	22400.00	22702.44
최저:최고	0.0 : 185874.8	409.0 : 126701.4
실제 용량 강도 (mg/m ² /주)		
수	605	611
평균 (SD)	1227.42 (190.51)	1140.36 (214.35)
중앙값	1276.38	1165.56
최저:최고	0.0 : 1477.3	177.0 : 1491.3
상대 용량 강도		
수	605	611
평균 (SD)	0.88 (0.14)	0.81 (0.15)
중앙값	0.91	0.83
최저:최고	0.0 : 1.1	0.1 : 1.1
투여 받은 사이클 수: 5-FU를 최소한 한 용량 주입한 사이클 수		

[0098]

[0099] EFC10262 결과

[0100] 1. 전체 생존율

[0101] ITT 집단에 대한 컷 오프일에서(2011년 2월 7일) 팔로우-업 시간의 중앙값은 22.28 개월(도 2 및 표 8)이었다. 연구는 플라시보에 대해 아플리버셉트가 유리하게 전체 생존율에 있어 유의성 있는 차이를 나타내어 1차 종말점을 만족하였다(계층화 HR: 0.817, 95.34% CI: 0.713 내지 0.937; p = 0.0032). 위험 비율은 플라시보에 비해 아플리버셉트에서 18.3%의 치사 위험의 감소로 해석되었다(95.34 CI: 6.3% 대 28.7%). 랜덤화로부터 12 개월 후, 추산된 생존 가능성은 플라시보 부문에서 50.3%, 아플리버셉트 부문에서 56.1%이었고, 18 개월 후, 추산된 생존 가능성은 플라시보 부문에서 30.9%, 아플리버셉트 부문에서 38.5%이었다. 전체 생존율 중앙값은 아플리버셉트 및 플라시보 처치 부문에서 각각 13.50 개월 대 12.06 개월이었다. 감도 분석 및 서브그룹 분석은 매우 일관된 처치 효과를 보여주었으며, 1차 종말점에 대한 결과의 견고성을 확인하였다.

표 8

전체 생존율(개월)-처치 그룹에 의한 카플란-마이어 생존 추산-1차 분석-랜덤화 시 계층 인자에 따른 계층화(IVRS)-ITT 집단

사건(Event) 또는 센서링(Censoring)까지의 시간	플라시보/Folfiri (N=614)	아플리버셉트/Folfiri (N=612)
전체		
치사 사건의 수, n/N(%)	460/614 (74.9%)	403/612 (65.8%)
전체 생존율 중앙값 (95.34% CI) (개월)	12.06 (11.072 내지 13.109)	13.50 (12.517 내지 14.949)
위험 환자 수		
3 개월	573	566
6 개월	485	498
9 개월	401	416
12 개월	286	311
18 개월	131	148
24 개월	51	75
생존 가능성(95.34% CI)		
3 개월	0.935 (0.915 내지 0.955)	0.931 (0.911 내지 0.951)
6 개월	0.791(0.759 내지 0.824)	0.819 (0.788 내지 0.850)
9 개월	0.654 (0.616 내지 0.692)	0.687 (0.650 내지 0.725)
12 개월	0.503 (0.462 내지 0.543)	0.561 (0.521 내지 0.602)
18 개월	0.309 (0.269 내지 0.348)	0.385 (0.343 내지 0.427)
24 개월	0.187 (0.149 내지 0.225)	0.280 (0.237 내지 0.324)
계층화된 로그순위 테스트 p-값 ^a		
대 플라시보/Folfiri	-	0.0032
계층화된 위험 비율(95.34% CI) ^a		
대 플라시보/Folfiri	-	0.817 (0.713 내지 0.937)
컷오프일 = 2011년 2월 7일 팔로우-업 시간의 중앙값= 22.28 개월 ^a : ECOG 수행 상태 (0 대 1 대 2) 및 IVRS에 따른 배막시주맵 전처리 (예 대 아니오)에서 계층화. 유의 역치는 오브라이언-플레밍 알파 스펜딩 함수(o'brien fleming alpha spending function)를 사용하여 0.0466로 설정되었다		

[0102]

[0103] 전체 생존율 (OS)의 서브그룹 분석

[0104] 서브그룹 분석은 처치 부문과 계층 인자 사이에 어떠한 유의한 상호작용(2-면 10% 수준에서)도 보이지 않았으며, 이는 처치 효과가 서브그룹간 일관됨을 나타낸다. 이는 표 9 및 도 3, 4 및 5에 묘사되어 있다.

표 9

전체 생존율 (개월)-서브그룹 분석 요약-IVRS 당 계층 인자에 의해-ITT 집단

	플라시보/Folfiri 중앙값 (개월) (95.34% CI)	아플리버셉트/Folfiri 중앙값 (개월) (95.34% CI)	위험율 (95.34% CI) 대 플라시보/Folfiri	상호작용에 대한 P-값 ^a
모든 환자	12.1 (11.07 내지 13.11)	13.5 (12.52 내지 14.95)	0.817 (0.713 내지 0.937)	
배막시주맙 전처리				
아니오	12.4 (11.17 내지 13.54)	13.9 (12.71 내지 15.64)	0.788 (0.669 내지 0.927)	0.7231
예	11.7 (9.82 내지 13.77)	12.5 (10.78 내지 15.51)	0.862 (0.673 내지 1.104)	
ECOG PS				
0	14.1 (12.88 내지 16.62)	16.9 (14.78 내지 18.79)	0.768 (0.635 내지 0.928)	0.5668
1	10.1 (9.20 내지 11.53)	10.7 (9.36 내지 12.35)	0.869 (0.71 내지 1.063)	
2	4.4 (1.97 내지 10.02)	2.8 (0.92 내지 9.82)	0.978 (0.43 내지 2.221)	
컷오프일 = 2011년 2월 7일 팔로우-업 시간의 중앙값= 22.28 개월 ^a : 인자, 처치효과 및 인자 상호작용에 의한 처치를 포함하는 Cox 비율 위험 모델로부터의 상호작용 테스트				

[0105]

[0106]

OS에 대한 처치 효과는 연구 시작시 기저선 특성에 대해 서브그룹간 일관되었다. 비교에서, 처치 부문들 및 간 전이 인자의 존재간의 상호작용은 10% 수준에서 유의하였으며, 이는 “간 전이 단독” 그룹에서의 처치 효과 (HR(95.34% CI): 0.649(0.492 내지 0.855))가 “간 전이 없음 또는 다른 전이” 그룹(HR (95.34% CI): 0.868(0.742 내지 1.015))에 비해 더 높음을 나타낸다(정량적 상호작용, p=0.0899). 이를 표 10에 나타내었다.

표 10

전체 생존율(개월)-서브그룹 분석 요약-기저선 특성에 의해-ITT 집단

	플라시보/Folfiri 중앙값 (개월) (95.34% CI)	아플리버셉트/Folfiri 중앙값 (개월) (95.34% CI)	위험율 (95.34% CI) 대 플라시보/Folfiri	상호작용 에 대한 P-값 ^a
모든 환자	12.1 (11.07 내지 13.11)	13.5 (12.52 내지 14.95)	0.817 (0.713 내지 0.937)	
기존 고혈압				
아니오	11.7 (10.41 내지 13.11)	12.7 (11.17 내지 14.39)	0.883 (0.74 내지 1.054)	0.1309
예	12.7 (10.78 내지 14.00)	15.5 (12.91 내지 18.56)	0.714 (0.577 내지 0.884)	
관여된 전이성 기관의 수				
> 1	10.5 (9.72 내지 12.06)	12.1 (10.71 내지 13.11)	0.825 (0.692 내지 0.982)	0.6992
<= 1	13.7 (12.29 내지 16.30)	16.0 (14.42 내지 20.86)	0.767 (0.618 내지 0.953)	
간 전이 단독				
아니오	12.3 (11.07 내지 13.73)	13.2 (12.06 내지 15.28)	0.868 (0.742 내지 1.015)	0.0899
예	11.4 (9.86 내지 12.88)	14.4 (12.68 내지 18.04)	0.649 (0.492 내지 0.855)	
1차 암의 위치				
결장	10.6 (9.66 내지 12.06)	12.9 (11.50 내지 16.16)	0.739 (0.607 내지 0.899)	0.1421
직장/구불결장 /기타	14.1 (12.71 내지 17.08)	14.3 (12.35 내지 16.39)	1.039 (0.772 내지 1.4)	
직장	12.6 (10.35 내지 14.55)	13.5 (11.93 내지 15.87)	0.806 (0.629 내지 1.031)	
팔로우-업 시간의 중앙값= 22.28 개월 ^a : 인자, 처치효과 및 인자 상호작용에 의한 처치를 포함하는 Cox 비율 위험 모델로부터의 상호작용 테스트				

[0107]

[0108]

2. IRC에 의한 중앙 평가에 기초한 무진행 생존

[0109]

PFS에 대한 최종 분석은 OS의 두 번째 중간 분석시 수행되었다(즉, 컷 오프일 = 2010년 5월 6일). 플라시보 처치 부문 환자에 비하여 아플리버셉트 처치 부문 환자에서 무진행 생존(PFS)의 개선이 입증되었다(계층화 HR: 0.758, 99.99% CI: 0.578 내지 0.995; p = 0.00007). PFS 중앙값은 아플리버셉트 부문에서는 6.90 개월이고 플라시보 부문에서는 4.67 개월이었다(표 11).

표 11

IRC에 의한 중앙 평가에 기초한 PFS(개월)-치치군에 의한 카플란-마이어 생존 추산- 랜덤화시 계층 인자에 따라 계층화(IVRS)-ITT 집단

사건(Event) 또는 센서링(Censoring)까지의 시간	플라시보/Folfiri (N=614)	아플리버셉트/Folfiri (N=612)
전체		
사건수, n/N(%)	454/614 (73.9%)	393/612 (64.2%)
PFS 중앙값(99.99% CI) (개월)	4.67 (4.074 내지 5.552)	6.90 (5.881 내지 7.852)
위험시 수		
3 개월	355	420
6 개월	171	247
9 개월	94	99
12 개월	46	43
18 개월	9	7
생존 가능성(99.99% CI)		
3 개월	0.664 (0.587 내지 0.741)	0.793 (0.727 내지 0.859)
6 개월	0.390 (0.306 내지 0.475)	0.573 (0.488 내지 0.659)
9 개월	0.254 (0.174 내지 0.334)	0.313 (0.222 내지 0.404)
12 개월	0.146 (0.076 내지 0.216)	0.166 (0.085 내지 0.246)
18 개월	0.043 (0.000 내지 0.091)	0.051 (0.000 내지 0.108)
계층화된 로그순위 테스트 p-값 ^a		
대 플라시보/Folfiri	-	0.00007
계층화된 위험 비율 (99.99% CI) ^a		
대 플라시보/Folfiri	-	0.758 (0.578 내지 0.995)
컷오프일 = 2010년 5월 6일 ^a : ECOG 수행 상태 (0 대 1 대 2) 및 IVRS에 따른 배박시주암 전처리(에 대 아니오)에서 계층화. 유의 역치는 0.0001 로 설정되었다.		

[0110]

[0111]

무진행 생존의 서브그룹 분석

[0112]

무진행 생존(PFS)이 서브그룹에서 분석되었으며, 표 12 및 도 6에 나타내었다. 치치 부분과 계층 인자간에 어떠한 상호작용도 관찰되지 않았다 (표 12).

표 12

IRC에 의한 중앙 평가에 기초한 PFS(개월)-서브그룹 분석 요약-
 IVRS 당 계층인자에 의해-ITT 집단

	플라시보/Folfiri 중앙값 (개월) (99.99% CI)	아플리머셉트/ Folfiri 중앙값 (개월) (99.99% CI)	위험율 (99.99% CI) 대 플라시보/Folfiri	상호작용에 대한 P-값 ^a
모든 환자	4.7 (4.07 내지 5.55)	6.9 (5.88 내지 7.85)	0.758 (0.578 내지 0.995)	
메탐시주맙 전처리				
아니오	5.4 (4.17 내지 6.70)	6.9 (5.82 내지 8.15)	0.797 (0.58 내지 1.096)	0.6954
예	3.9 (2.86 내지 5.42)	6.7 (4.76 내지 8.74)	0.661 (0.399 내지 1.095)	
ECOG PS				
0	5.4 (4.24 내지 6.77)	7.2 (6.37 내지 8.87)	0.761 (0.529 내지 1.094)	0.1958
1	4.1 (2.83 내지 5.55)	5.6 (4.60 내지 7.46)	0.749 (0.494 내지 1.135)	
2	2.0 (1.18 내지 5.75)	2.7 (0.53 내지 12.88)	0.618 (0.11 내지 3.476)	
컷오프일 = 2010년 5월 6일 ^a : 인자, 처치효과 및 인자 상호작용에 의한 처치를 포함하는 Cox 비율 위험 모델로부터의 상호작용 테스트				

[0113]

[0114]

PFS에 대하여, 처치 부문과 인구통계적 변수 또는 지역간에 어떠한 유의적인 상호작용도 나타내지 않았다.

[0115]

PFS에 대한 치료 효과는 연구 시작시 기저선 특성에 대해 서브그룹간 일관되었다. 비고에서, OS에 대해서 기록된 대로 처치 부문들 및 간 전이 인자 존재간의 상호작용은 10% 수준에서 유의하였으며, 이는 “간 전이 단독” 그룹에서의 처치 효과(HR (99.99% CI): 0.547 (0.313 내지 0.956))가 “간 전이 없음 또는 다른 전이” 그룹(HR(99.99% CI): 0.839(0.617 내지 1.143))에 비해 더 높음을 나타낸다(정량적 상호작용, p=0.0076).

[0116]

PFS에 대한 두 민감도 분석 결과는 제1 PFS 분석결과와 일관되었다. 또한, 중앙 평가에 대한 프로토콜-확정된 스케줄이 잘 준수되었는지 평가되었으며, 처치 부문간에는 어떠한 불균형도 나타내지 않았다.

[0117]

3. 전체 반응률

[0118]

전체 반응률 -IRC 검토-은 플라시보 처치 부문과 비교시 아플리머셉트 처치 부문에서 상당히 더 높았다: 각각 19.8%(95%CI: 16.4% 내지 23.2%) 대 11.1% (95%CI: 8.5% 내지 13.8%) (p=0.0001) (표 13).

표 13

IRC에 의한 전체 객관적인 반응률 요약 - 반응률에 대한 평가가능한 환자 집단

	플라시보/Folfiri (N=530)	아플리버셉트/Folfiri (N=531)
최상 전체 반응[n(%)]		
완전 반응	2 (0.4%)	0
부분 반응	57 (10.8%)	105 (19.8%)
안정 질환	344 (64.9%)	350 (65.9%)
진행성 질환	114 (21.5%)	55 (10.4%)
평가 불가	13 (2.5%)	21 (4.0%)
전체 반응		
반응자 (완전 반응 또는 부분 반응)	59 (11.1%)	105 (19.8%)
95% CI ^a	8.5% 내지 13.8%	16.4% 내지 23.2%
계층화된 Cochran-Mantel-Haenszel 테스트 p-값 ^b		
대 플라시보/Folfiri	-	0.0001
^a 평균 근사값으로 추산 ^b ECOG 수행 상태 (0 대 1 대 2) 및 IVRS에 따른 배박시주맙 전처리(예 대 아니오)에서 계층화.		

[0119]

[0120]

4. 추가 항암 요법

[0121]

전체 두 처치 그룹 환자의 60%가 추가적인 항암 요법을 받았다(표 14).

표 14

제1 추가 항암 요법 요약-ITT 집단

	플라시보/Folfiri (N=614)	아폴리머셀트/Folfiri (N=612)
하나 이상의 추가요법 [n(%)]		
예	366 (59.6%)	364 (59.5%)
아니오	248 (40.4%)	248 (40.5%)
제1 추가요법 타입[n(%)]		
전신 항암 치료	303/366 (82.8%)	296/364 (81.3%)
방사선 치료	43/366 (11.7%)	34/364 (9.3%)
수술	20/366 (5.5%)	34/364 (9.3%)
마지막 IV에서 첫 번째 추가 전신 항암 치료까지의 시간 (개월) ^a		
수	297	293
평균 (SD)	1.87 (1.71)	2.37 (2.45)
중앙값	1.35	1.58
최저 : 최대	0.3 : 14.0	0.2 : 20.5
마지막 IV에서 첫 번째 추가 방사선 치료 까지의 시간(개월) ^a		
수	43	33
평균 (SD)	3.02 (3.86)	3.25 (3.38)
중앙값	1.31	2.07
최저 : 최대	0.4 : 16.5	0.6 : 14.6
마지막 IV에서 첫 번째 추가 수술까지의 시간(개월) ^a		
수	20	34
평균 (SD)	1.62 (1.41)	2.42 (2.08)
중앙값	1.15	1.48
최저 : 최대	0.4 : 7.2	0.2 : 8.5
전신 항암치료는 화학요법 및 생물학적 제제 요법을 포함한다. 각 카테고리에서 추가 치료(전신 항암 치료, 방사선 치료 또는 수술)의 제1일만이 지켜졌다. ^a 마지막 IV에서 첫 번째 추가 요법까지의 시간은 랜덤화되었지만 처치되지 않은 환자에 대해서는 계산되지 않았다.		

[0122]

[0123] 각 그룹에서 약 32%의 환자들이 생물학적 제제를 포함하는 추가적인 항암 치료를 받았다 (표 15).

표 15

추가 항암 요법의 요약-ITT 집단

	플라시보/Folfiri (N=614)	아플리버셉트/Folfiri (N=612)
추가 요법	366 (59.6%)	364 (59.5%)
수술	31 (5.0%)	47 (7.7%)
방사선 치료	81 (13.2%)	79 (12.9%)
전신 항암 치료	329 (53.6%)	329 (53.8%)
생물학적 제제/ 소분자	197 (32.1%)	195 (31.9%)
세록시맵	91 (14.8%)	108 (17.6%)
베박시주맵	75 (12.2%)	55 (9.0%)
파미투무맵	52 (8.5%)	52 (8.5%)
기타	14 (2.3%)	21 (3.4%)
화학요법	297 (48.4%)	287 (46.9%)
플루오로피리미딘	233 (37.9%)	223 (36.4%)
이리노테칸	160 (26.1%)	174 (28.4%)
기타	79 (12.9%)	71 (11.6%)
옥살리플라틴	66 (10.7%)	53 (8.7%)
기타 ^a	6 (1.0%)	5 (0.8%)
^a : 정확한 치료 성질이 미상인 플라시보 대조 시험내에서 랜덤화된 환자도 포함됨. 환자는 화학요법 및 생물학적 제제 양쪽에서 계수될 수 있다(카테고리는 추가될 수 없다).		

[0124]

[0125]

5. 안정성

[0126]

부작용 사건

[0127]

부작용 사건을 나타내는 처치는 모든 등급에서 두 처치 부문의 거의 100%의 환자에서 보고되었으며, 반면 등급 3~4 사건은 아플리버셉트 처치 부문에서 더 많이 나타났다(83.5% 대 62.5%).

[0128]

부작용으로 인한 연구 처치의 영구적 중단율은 아플리버셉트 처치 부문에서 더 높았다(26.8% 대 12.1%). 유사한 패턴이 부작용에 의한 이른 처치 중단에서 관찰되었다(19.5% 대 2.8%). 이른 처치 중단은 아플리버셉트/플라시보는 계속되고 FOLFIRI가 이르게 중단되거나 또는 FOLFIRI는 계속되고 아플리버셉트/플라시보가 이르게 중단되는 것에 해당한다.

[0129]

마지막 용량 투여 30일 이내, 아플리버셉트 및 플라시보 부문의 각각 37(6.1%) 및 29(4.8%)의 환자가 마지막 용량 투여의 30일 이내(아플리버셉트 및 플라시보 부문 각각 28 대 17) 또는 30일 이후(플라시보 및 아플리버셉트 부문 각각 9 대 12)에 종국적으로 치사로 이끄는 부작용을 경험하였다. 이는 질병 진행으로 인한 치사도 포함하였다.

[0130]

안정성 데이터를 요약하여 표 16 및 표 17에 나타내었다.

표 16

가장 빈번한 TEAE의 요약: 아플리버셉트 부문에서 발생율 20% 이상 또는 (아플리버셉트 부문에서 발생율 20% 미만 및 모든 등급에서 Δ 5 % 이상)-안정성 집단

환자% (안정성집단 에서)	플라시보/ Folfiri N = 605		아플리버셉트/ Folfiri N = 611		$\Delta \geq 10\%$ 모든 등급	$5 \leq \Delta < 10\%$ 모든 등급	$\Delta \geq 2\%$ 등급 3/4
	모든 등급	등급 3/4	모든 등급	등급 3/4			
	발생율 $\geq 20\%$ (아플리버셉트 부문)						
설사(PT)	56.5	7.8	69.2	19.3	X		X
무력한 상태(HLT)	50.2	10.6	60.4	16.9	X		X
구내염 및 궤양(HLT)	34.9	5.0	54.8	13.7	X		X
메스꺼움 (PT)	54.0	3.0	53.4	1.8			
감염(SOC)	32.7	6.9	46.2	12.3	X		X
고혈압 (그룹화)	10.7	1.5	41.4	19.3	X		X
GI 및 복부통증 (HLT)	29.1	3.3	34.0	5.4			
구토(PT)	33.4	3.5	32.9	2.8			
식욕감퇴(PT)	23.8	1.8	31.9	3.4		X	
체중감소(PT)	14.4	0.8	31.9	2.6	X		
비출혈 (PT)	7.4	0	27.7	0.2	X		
탈모(PT)	30.1	NA	26.8	NA			
발성장애(PT)	3.3	0	25.4	0.5	X		
근골격 및 결합조직 통증 및 불편 (HLT)	21.2	2.3	23.1	1.3			
변비(PT)	24.6	1.0	22.4	0.8			
두통(PT)	8.8	0.3	22.3	1.6	X		
	발생율 < 20% (아플리버셉트 부문) 및 Δ 모든 등급 $\geq 5\%$						
손발바닥 홍반성 감각장애 (PT)	4.3	0.5	11.0	2.8		X	
탈수 (PT)	3.0	1.3	9.0	4.3		X	
피부과다색소 침착(PT)	2.8	0	8.2	0		X	
메트라분류: SOC (전신 기관 클래스), HLT (고 수준 용어), PT (바람직한 용어). 그룹화: 선택된 PT 의 그룹화 Δ : 플라시보에 비교한 아플리버셉트 부문에서의 발생율 차이							

[0131]

표 17

안정성, 환자수(%)의 개괄- 안정성 집단

	플라시보/Folfiri (N=605)	아플리버셉트/Folfiri (N=611)
TEAE가 있는 환자	592 (97.9%)	606 (99.2%)
등급 3~4 TEAE가 있는 환자	378 (62.5%)	510 (83.5%)
심각한 TEAE가 있는 환자	198 (32.7%)	294 (48.1%)
치사로 이끈 TEAE가 있는 환자	29 (4.8%)	37 (6.1%)
치사로 이끈 관련 TEAE 가 있는 환자	3 (0.5%)	6 (1.0%)
영구 처치 중단을 이끈 TEAE 가 있는 환자	73 (12.1%)	164 (26.8%)
이른 처치 중단을 이끈 TEAE 가 있는 환자	17 (2.8%)	119 (19.5%)
노트: 부작용 사건은 MedDRA 버전 MEDDRA13.1을 사용하여 보고되었고 NCI CTC 버전3.0을 사용하여 등급화되었다.		

[0132]

[0133]

5. 결론

[0134]

본 연구는 제1 종말점을 만족하였고, 플라시보에 비해 아플리버셉트 부문에서 전체 생존율의 상당한 개선을 나타내었다.

[0135]

또한 제2 효능 종말점 상에서 상당한 개선이 입증되었다(PFS 및 RR).

[0136]

안정성 프로파일은 배경 화학요법의 알려진 독성(예, 설사, 구내염, 감염, 중성구감소/중성구 감소 합병증)의 증가와 함께 항 VEGF 처리 프로파일과 정성적으로 일치하였다.

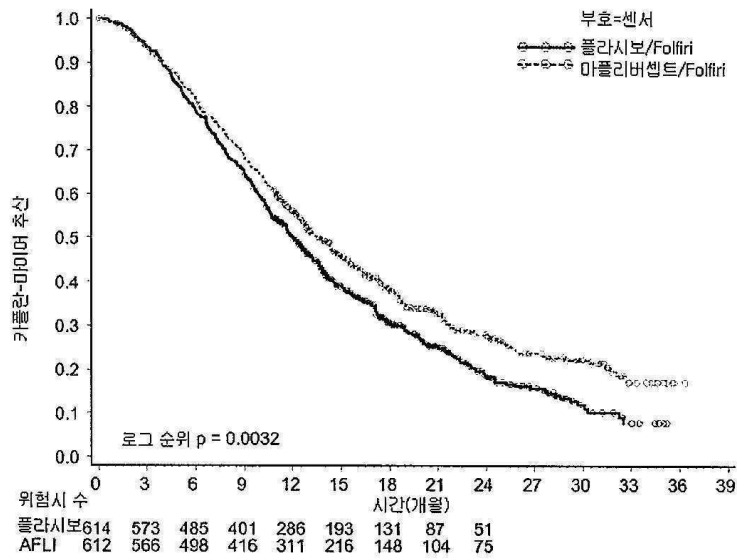
도면

도면1

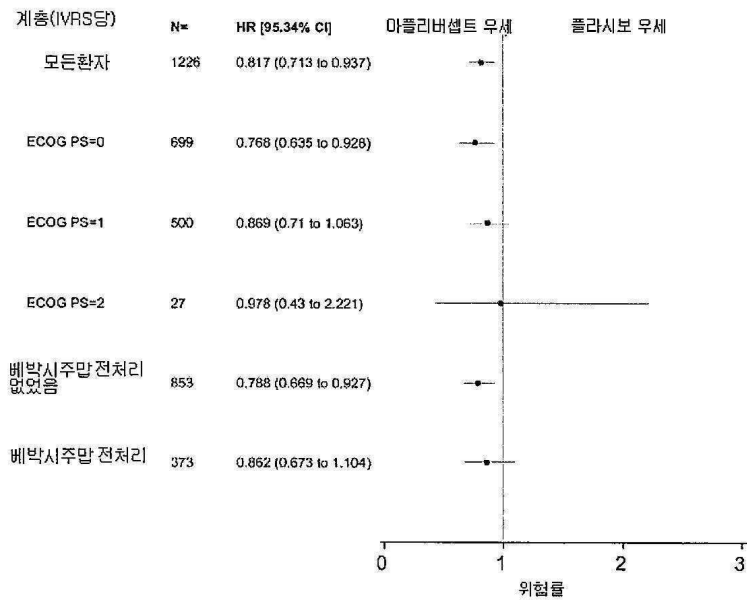
SEQ ID NO:1

SDTGRPFVEM YSEIPEIIHM TEGRELVIPC RVTSPNITVT LKKFPLDTLI 50
 PDGKRIIWD S RKGFIISNAT YKEIGLLTCE ATVNGLHYKT NYLTHRQTNT 100
 IIDVVLSPSH GIELSVGEKL VLNCTARTEL NVGIDFNWEY PSSKHQHKKL 150
 VNRDLKTQSG SEMKKFLSTL TIDGVTRSDQ GLYTCAASSG LMTKKNSTFV 200
 RVHEKDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD 250
 VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN 300
 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL 350
 TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS 400
 RWQQGNVFSC SVMHEALHNNH YTQKSLSLSP G

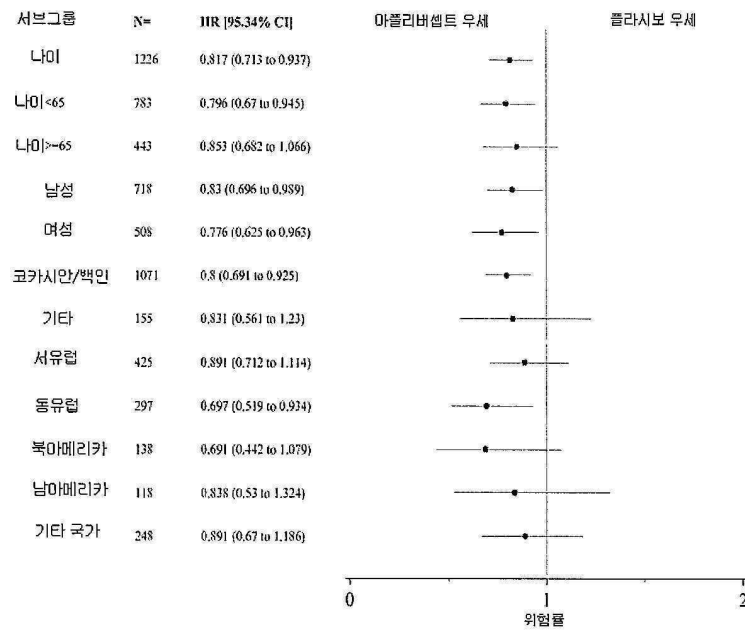
도면2



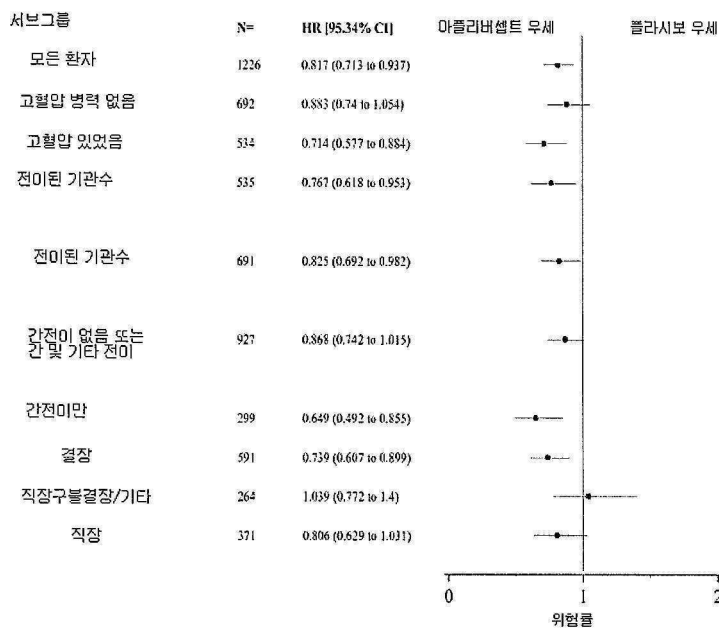
도면3



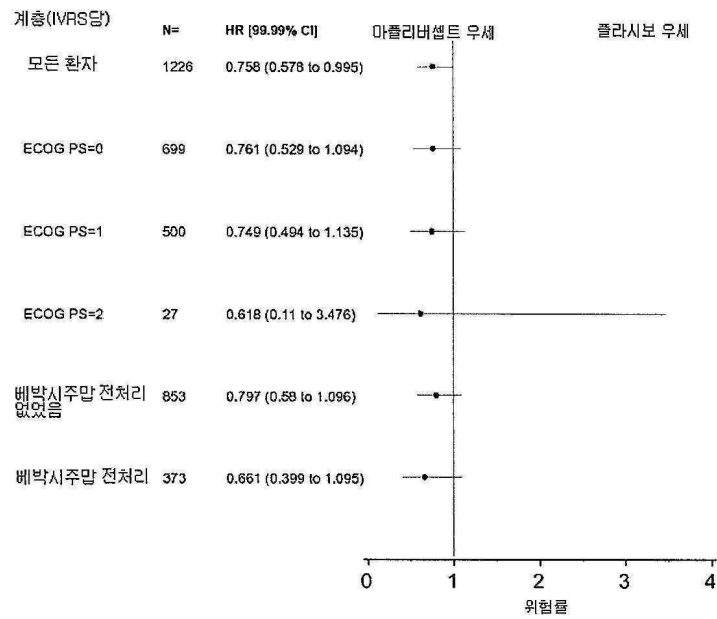
도면4



도면5



도면6



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> SANOFI

<120> Composition comprising aflibercept, folinic acid, 5-fluorouracil
(5-FU) and irinocetan (FOLFIRI)

<130> FR2011-027 PCT

<160> 1

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 431

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Aflibercept

<400> 1

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu

1 5 10 15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val

20 25 30

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr

35 40 45

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
 50 55 60
 Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
 65 70 75 80
 Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
 85 90 95
 Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
 115 120 125
 Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
 130 135 140
 His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly
 145 150 155 160
 Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr
 165 170 175
 Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met
 180 185 190
 Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr
 195 200 205
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 210 215 220
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 225 230 235 240
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 245 250 255
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 260 265 270
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 275 280 285
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

290 295 300
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 305 310 315 320
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 325 330 335
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

 340 345 350
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 355 360 365
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 370 375 380
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 385 390 395 400
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

 405 410 415
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 420 425 430