



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/4453 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/4453 (2021.08); A61K 31/519 (2021.08); A61K 31/4178 (2021.08); A61K 31/513 (2021.08); A61K 9/127 (2021.08); A61P 35/00 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2019114952, 01.11.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.11.2017

Дата регистрации:
14.12.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
02.11.2016 US 62/416,317

(43) Дата публикации заявки: 03.12.2020 Бюл. № 34

(45) Опубликовано: 14.12.2021 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.06.2019

(86) Заявка РСТ:
GB 2017/053293 (01.11.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/083470 (11.05.2018)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЧЖАН, Бинь (US),
БРАУН, Стефан (FR),
ФИТЦДЖЕРАЛД, Джонатан Бэзил (US),
КАЛРА, Ашиш (US),
ЛЕОНАРД, Шэннон (US)

(73) Патентообладатель(и):

ИПСЕН БИОФАРМ ЛТД. (GB)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Matteo Dalla Chiesa at al., Sequential
chemotherapy with dose-dense docetaxel,
cisplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (TCF-dd)
followed by combination of oxaliplatin, folinic
acid, 5-fluorouracil and irinotecan (COFFI) in
metastatic gastric cancer: results of a phase II trial,
Cancer Chemother Pharmacol, Published online:
5 March 2010, 67 (см. прод.)

(54) ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНАЦИОННЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ,
СОДЕРЖАЩИХ ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ ИРИНОТЕКАН, ОКСАЛИПЛАТИН, 5-ФТОРУРАЦИЛ (И
ЛЕЙКОВОРИН)

(57) Реферат:

Описаны схемы комбинированной терапии,
включающие липосомальный иринотекан,
оксалиплатин и 5-фторурацил, полезные в лечении
рака желудка, включая лечение пациентов с
диагнозом ранее нелеченного рака желудка.

Комбинированная терапия может включать
введение липосомального иринотекана,
оксалиплатина, лейковорина и 5-фторурацила
один раз каждые две недели. 24 з.п. ф-лы, 5 пр.,
19 табл., 14 ил.

(56) (продолжение):

(1):41-48, the abstract, Patients and Methods, Results, Discussion, doi:10.1007/s00280-010-1281-5. STEFAN PEINERT
ET AL, "Safety and efficacy of weekly 5-fluorouracil/ folinic acid/oxaliplatin/irinotecan in the first-line treatment
of gastrointestinal cancer", Therapeutic Advances in Medical Oncology, Vol. 2 (3), 01 May 2010, page 161-174, the

abstract, 'Patients and Methods', Results, Discussion', DOI: 10.1177/1758834010365061 external link. Bouche, O., et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (Lv5fu2), Lv5fu2 plus cisplatin, or Lv5fu2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone De Cancerologie Digestive Group Study Ffcd 9803, J Clin Oncol. 2004 Nov 1;22(21):4319-28, найдено онлайн, найдено в Интернете: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.01.140?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed; Chiang, N.-J., et al., Development of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI, MM-398, PEP02) in the management of metastatic pancreatic cancer. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 17(10), 1413-1420, Published online: 17 May 2016, найдено онлайн, найдено в Интернет: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14656566.2016.1183646?journalCode=ieop20>. Min H Kang et al., Activity of MM-398, nanoliposomal irinotecan (nal-IRI), in Ewing's family tumor xenografts is associated with high exposure of tumor to drug and high SLFN11 expression Clin Cancer Res. 2015 Mar 1;21(5):1139-50. Найдено онлайн, найдено в Интернете: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733708/>. WO 2013188586 A1, 2013.12.19. W. KOIZUMI et al., Phase I/II Study of Bi-weekly Irinotecan plus Cisplatin in the Treatment of Advanced Gastric Cancer, Anticancer Res. Mar-Apr 2005;25(2B):1257-62., найдено онлайн, найдено в Интернете: <https://ar.iiarjournals.org/content/25/2B/1257>.

R U 2 7 6 1 9 5 3 C 2

R U 2 7 6 1 9 5 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/4453 (2006.01)*A61K 31/519* (2006.01)*A61K 31/4178* (2006.01)*A61K 31/513* (2006.01)*A61K 9/127* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/4453 (2021.08); A61K 31/519 (2021.08); A61K 31/4178 (2021.08); A61K 31/513 (2021.08); A61K 9/127 (2021.08); A61P 35/00 (2021.08)

(21)(22) Application: **2019114952, 01.11.2017**

(24) Effective date for property rights:
01.11.2017

Registration date:
14.12.2021

Priority:

(30) Convention priority:
02.11.2016 US 62/416,317

(43) Application published: **03.12.2020 Bull. № 34**(45) Date of publication: **14.12.2021 Bull. № 35**(85) Commencement of national phase: **03.06.2019**

(86) PCT application:
GB 2017/053293 (01.11.2017)

(87) PCT publication:
WO 2018/083470 (11.05.2018)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**CHZHAN, Bin (US),
BRAUN, Stefan (FR),
FITSDZHERALD, Dzhonatan Bezil (US),
KALRA, Ashish (US),
LEONARD, Shennon (US)**

(73) Proprietor(s):

IPSEN BIOFARM LTD. (GB)

(54) **TREATMENT OF STOMACH CANCER USING COMBINATION TYPES OF THERAPY CONTAINING LIPOSOMAL IRINOTECAN, OXALIPLATIN, 5-FLUOROURACIL (AND LEUCOVORIN)**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: combination therapy schemes are described, including liposomal irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil useful in the treatment of stomach cancer, including the treatment of patients with a diagnosis of previously untreated stomach cancer. The

combination therapy may include the injection of liposomal irinotecan, oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil once every two weeks.

EFFECT: obtaining a combination therapy scheme for the treatment of stomach cancer.

25 cl, 5 ex, 19 tbl, 14 dwg

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[001] Настоящее раскрытие относится к новым видам терапии, пригодным для лечения рака желудка, включающим применение липосомального иринотекана в комбинации с 5-фторурацилом и оксалиплатином для (первой линии) лечения пациентов с диагнозом "ранее нелеченый рак желудка".

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[002] Рак желудка является одной из наиболее распространенных причин смертности от рака во всем мире. Ожидалось, что приблизительно 18,000 пациентов с метастатическим раком желудка будут лечиться курсами лекарственного лечения в Соединенных Штатах в 2015 году. Из этой группы приблизительно 7,000 пациентов попадают в категорию начального HER2-отрицательного лечения. HER2-отрицательный рак желудка является высоко гетерогенным заболеванием, и направленные терапии, такие как бевацизумаб, рилотумумаб и цетуксимаб, оказались безуспешными. Осложняя прогноз, у многих пациентов с раком желудка обнаруживается поздняя стадия заболевания на момент постановки диагноза. В настоящее время не существует всемирно принятой стандартной химиотерапевтической схемы лечения рака желудка поздней стадии, несмотря на то, что несколько схем лечения были исследованы с ограниченной эффективностью (5-летний коэффициент выживаемости ~ 4%). Заболевание обычно лечат химиотерапией, хирургией и лучевой терапией. Учитывая плохой прогноз и низкий медианный коэффициент выживаемости пациентов с раком желудка, новые варианты лечения все еще необходимы.

[003] Переносимость многокомпонентных лекарственных схем важна при лечении рака. Более долгая продолжительность контролируемого лечения должна приводить к улучшенному результату из-за длительного воздействия препарата. Одной из широко используемых терапий первой линии для пациентов с раком желудка является оксалиплатин плюс инфузионный 5-фторурацил (5-FU) и лейковорин (LV). В частности, модифицированная схема FOLFOX6 (mFOLFOX6) включает 5-FU/LV (400 мг/м² в/в болюс+2400 мг/м² в виде 46-часовой инфузии/400 мг/м²)+оксалиплатин (85 мг/м²), один раз в 2 недели. Хотя лечение, как правило, хорошо переносится, общая выживаемость не увеличивается.

[004] В течение последних 5 лет другой комбинированной химиотерапевтической схемой, которая стала первой линией лечения рака желудка, является комбинированная терапия 5-фторурацилом (5-FU)/лейковорином (LV)+иринотеканом+оксалиплатином (FOLFIRINOX). Однако известно, что FOLFIRINOX обладает значительной токсичностью, и применение ограничено пациентами с более лучшим показателем общего состояния (т.е. баллом оценки состояния по шкале ECOG 0 или 1). При длительном лечении с помощью FOLFIRINOX оксалиплатин часто убирают из схемы из-за токсичности. Следовательно, если могут быть идентифицированы одинаково эффективные двойные схемы, пациенты могут перенести длительное лечение лучше, и даже пациенты с плохим показателем общего состояния могут получить пользу. Хотя схема FOLFIRINOX рекомендована Национальной всеобщей онкологической сетью (NCCN) в качестве предпочтительного варианта первой линии лечения метастатического заболевания с 2011 года, существуют некоторые опасения по поводу токсичности, связанной с FOLFIRINOX. Одна доза FOLFIRINOX представляет собой 85 мг/м² оксалиплатина, 180 мг/м² иринотекана и фторурацил в дозе 400 мг/м², вводимой в/в болюсом, с последующей непрерывной инфузией 2400 мг/м². Тем не менее, из-за токсичности часто используются модифицированные схемы FOLFIRINOX (например,

устранение болюса 5-FU) с неизвестными эффектами на эффективность и безопасность модифицированных схем.

[005] CPT-11 представляет собой тригидрат иринотекана гидрохлорида, поставляемый на рынок под названием Camptosar® в Соединенных Штатах, одобренный для использования в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином в качестве терапии первой линии для пациентов с метастатической карциномой толстой или прямой кишки или для пациентов с метастатической карциномой толстой кишки или прямой кишки, заболевание которых рецидивировало или прогрессировало после первоначальной терапии на основе фторурацила.

[006] MM-398 представляет собой липосомальный иринотекан и продается в США как одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) продукт ONIVYDE® в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином для лечения пациентов с определенными формами рака поджелудочной железы после прогрессирования заболевания, следующего за терапией на основе гемцитабина.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[007] Усовершенствованные виды противоопухолевой терапии для лечения рака желудка обеспечивают введение липосомального иринотекана в комбинации с оксалиплатином и 5-фторурацилом пациентам с ранее нелеченым раком желудка. 5-Фторурацил может быть введен в комбинации с лейковорином. Улучшенные виды противоопухолевой терапии могут обеспечить улучшенный терапевтический индекс (например, улучшенные профили токсичности) по сравнению с предыдущими схемами FOLFIRINOX.

[008] Способ лечения рака желудка может включать введение пациенту противоопухолевой терапии из липосомального иринотекана (например, MM-398), оксалиплатина и 5-фторурацила один раз каждые две недели. Необязательно, лейковорин также может быть введен перед каждым введением 5-фторурацила. Каждое введение липосомального иринотекана может быть введено в общей дозе 50 мг/м^2 или 55 мг/м^2 (может рассматриваться как 56 мг/м^2) липосомального иринотекана (доза, относящаяся к свободному основанию, как определено в настоящем документе) или 60 мг/м^2 или 65 мг/м^2 липосомального иринотекана (доза, относящаяся к тригидрату гидрохлорида, как определено в настоящем документе). В общей сложности 2400 мг/м^2 5-фторурацила может быть введено в течение 46 часов, начиная с каждого дня, когда вводят липосомальный иринотекан. В общей сложности $60, 70, 75$ или 85 мг/м^2 оксалиплатина может быть введено каждый день, когда вводят липосомальный иринотекан. В общей сложности 200 мг/м^2 (L)-лейковорина может быть введено перед каждым введением 5-фторурацила (например, необязательно введено в виде 400 мг/м^2 (L+D)-лейковорина). Противоопухолевая терапия может быть проведена, начиная с 1 и 15 дня 28-дневного курса лечения, с липосомальным иринотеканом, оксалиплатином и, необязательно, лейковорином, вводимыми в 1 и 15 дни, и начиная с 46-часового введения 5-фторурацила в дни 1 и 15. Общая доза каждого введения липосомального иринотекана и 5-фторурацила может быть уменьшена на 25% для определенных пациентов, включая пациентов, которые испытывают нежелательные явления 3 или 4 степени на предыдущую дозу противоопухолевой терапии.

[009] Изобретение частично основано на нескольких доклинических открытиях. Во-первых, липосомальный иринотекан улучшал противоопухолевую активность

ингибитора топоизомеразы 1 SN-38 (активный метаболит иринотекана) по сравнению с равноценными дозами воздействия нелипосомального иринотекана. Во-вторых, липосомальный иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом и оксалиплатином последовательно улучшал ингибирование роста опухоли и выживаемость в мышинных моделях ксенотрансплантата рака желудка по сравнению с нелипосомальным иринотеканом, не усиливая исходную токсичность этих агентов.

[010] Кроме того, изобретение основано, в частности, на открытии того факта, что введение дозы начальной противоопухолевой терапии людям, состоящей из 70 мг/м^2 липосомального иринотекана (свободного основания), плохо переносилось людьми при введении в комбинации с 60 мг/м^2 оксалиплатина, 2400 мг/м^2 5-фторурацила и 400 мг/м^2 (*L-d*)-лейковорина. В частности, применение этой начальной противоопухолевой терапии привело к неожиданным нежелательным явлениям со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако последующая противоопухолевая терапия, состоящая из новой комбинации 50 мг/м^2 липосомального иринотекана, оксалиплатина 60 мг/м^2 , 2400 мг/м^2 5-фторурацила и 400 мг/м^2 (*L-d*) лейковорина, не привела к появлению нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, наблюдаемых при начальной противоопухолевой терапии.

[011] SN-38 представляет собой сильнодействующий активный метаболит липосомального иринотекана. Средний неинкапсулированный SN-38 ($C_{\text{ср}} \text{ uSN38}$) связан с повышенной эффективностью липосомального иринотекана, в то время как более высокие уровни других ФК-параметров связаны с пониженной переносимостью липосомального иринотекана. Например, более высокая общая максимальная концентрация иринотекана в плазме ($C_{\text{макс}} \text{ tIRI}$) связана с диареей, а более высокая максимальная концентрация неинкапсулированного SN38 в плазме ($C_{\text{макс}} \text{ uSN38}$) связана с нейтропенией. Эти фармакокинетические параметры пропорциональны дозе препарата.

[012] Введение липосомального иринотекана, оксалиплатина, 5-фторурацила и лейковорина с уровнем дозы 60 мг оксалиплатина и 80 мг/м^2 липосомального иринотекана приводило к увеличению более чем на 100% средней концентрации в плазме неинкапсулированного $C_{\text{макс}} \text{ uSN38}$, в то время как введение этих четырех агентов с уровнем дозы 60 мг оксалиплатина и 60 мг/м^2 липосомального иринотекана (см. уровень дозы -1 в таблице 2) приводило к увеличению приблизительно на 9%. Кроме того, ФК-параметры, связанные со сниженной переносимостью ($C_{\text{макс}} \text{ tIRI}$ или $C_{\text{макс}} \text{ uSN38}$), увеличивались примерно на 15% и 44% для $60 \text{ мг}/80 \text{ мг/м}^2$ (соответственно), но снижались для уровня дозы -1 на 3% и 27% (соответственно). Поэтому неожиданно, что введение меньшего количества липосомального иринотекана привело к более переносимой дозе, в то же время сохраняя эффективность. В настоящей заявке введение оксалиплатина, липосомального иринотекана, оксалиплатина, 5-фторурацила и лейковорина при уровне дозы -1 или -3 (таблица 2) увеличивает $C_{\text{ср}} \text{ uSN38}$ в плазме без значительного увеличения $C_{\text{макс}} \text{ tIRI}$ или $C_{\text{макс}} \text{ uSN38}$, что позволяет вводить эти дозы с большей переносимостью.

[013] Соответственно, предпочтительные способы лечения (ранее нелеченого) рака желудка предусматривают применение переносимой человеком противоопухолевой терапии один раз каждые две недели, где каждое применение противоопухолевой терапии представляет собой комбинацию противоопухолевых агентов липосомального иринотекана, оксалиплатина и 5-фторурацила, представленную в настоящем документе.

Предпочтительно противоопухолевая терапия, применяемая один раз каждые две недели, состоит из: (а) общей дозы 50 мг/м² липосомального иринотекана (доза, относящаяся к свободному основанию, как определено в настоящем документе), (b) общей дозы 60-85 мг/м² оксалиплатина (включая, например, 60, 70 или 85 мг/м²) и (с) в общей сложности 2400 мг/м² 5-фторурацила, необязательно вводимого в комбинации с лейковорином; или (а) общей дозы 55 мг/м² липосомального иринотекана (доза, относящаяся к свободному основанию, как определено в настоящем документе), (b) общей дозы 60-85 мг/м² оксалиплатина (включая, например, 60, 70 или 85 мг/м²) и (с) в общей сложности 2400 мг/м² 5-фторурацила, необязательно вводимого в комбинации с лейковорином. Необязательно, комбинация может включать введение в общей сложности 200 мг/м² (I)-лейковорина (необязательно вводимого в виде 400 мг/м² (I+d)-лейковорина) до начала введения 5-фторурацила. Предпочтительно, во время противоопухолевой терапии не вводят никакой другой противоопухолевый агент, отличный от количества SN-38, продуцируемого у пациента из липосомального иринотекана, после введения липосомального иринотекана. Например, противоопухолевая терапия может применяться без (нелипосомального) иринотекана СРТ-11. Предпочтительно липосомальный иринотекан, оксалиплатин и (необязательно) лейковорин вводят последовательно в виде отдельных инфузий в течение одного (первого) дня, а 5-фторурацил вводят, начиная с первого дня после введения лейковорина (если вводят), и продолжают на следующий день (например, в течение более 46 часов).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[014] Фигура 1А представляет собой график, демонстрирующий активность pal-IRI в модели опухоли желудка MKN-45; Фигура 1В представляет собой график, демонстрирующий активность pal-IRI в модели опухоли желудка КАТО III.

[015] Фигуры 2А и 2В представляют собой графики, демонстрирующие противоопухолевую активность ММ-398 по сравнению с монотерапией свободным иринотеканом в модели ксенотрансплантата рака ЖКТ. Мышей, несущих опухоли MKN-45, лечили физиологическим раствором, 12,5 мг/кг свободного иринотекана или 2,5 мг/кг ММ-398 еженедельно в течение 3 недель (фигура 2А) или физиологическим раствором, 25 мг/кг свободного иринотекана и 5 мг/кг ММ-398 еженедельно в течение 3 недель (фигура 2В) (дни дозирования указаны горизонтальными пунктирными линиями; n=X на группу мышей).

[016] Фигура 3А представляет собой график, демонстрирующий противоопухолевую активность ММ-398 по сравнению со свободным иринотеканом в контексте комбинированной терапии с 5-FU и оксалиплатином; Фигура 3В представляет собой график, демонстрирующий противоопухолевую активность ММ-398 по сравнению со свободным иринотеканом в контексте триплетной комбинированной терапии с 5-FU и оксалиплатином.

[017] Фигуры 4А-4Н представляют собой графики, демонстрирующие, что ММ-398 проявляет превосходную противоопухолевую активность на моделях опухолей, менее чувствительных к оксалиплатину, 5-FU и свободному иринотекану (равное воздействие) (исследование эффективности в модели ЖКТ (MKN-45) - монотерапия). Фигура 4А. ММ-398 объем опухоли; Фигура 4В. ММ-398 масса тела; Фигура 4С. Оксалиплатин объем опухоли; Фигура 4D. Оксалиплатин масса тела; Фигура 4Е. 5-FU Объем опухоли; Фигура 4F. 5-FU масса тела; Фигура 4G. Свободный иринотекан объем опухоли; и Фигура 4Н. Свободный иринотекан масса тела. ММ-398 в дозе 5 мг/кг обладает лучшей

противоопухолевой активностью, чем все другие протестированные методы лечения.

[018] Фигуры 5А изображают схему FOLFIRI, и Фигура 5В изображает схему FOLFOX по сравнению с ММ-398 в МKN45. Монотерапия ММ-398 обладает лучшей противоопухолевой активностью, чем FOLFIRI и FOLFOX в тестируемых дозах.

5 [019] Фигуры 6А-6С отображают изменение массы тела в ответ на: Фигура 6А. схемы монотерапии, Фигура 6В. дублетные схемы и Фигура 6С. триплетные схемы. Наблюдалась приемлемая потеря веса во всех группах.

[020] Фигуры 7А и 7В представляют собой графики, демонстрирующие противоопухолевую активность (А) ММ-398 по сравнению со (В) свободным иринотеканом в низких дозах.

[021] Фигуры 8А и 8В представляют собой графики, демонстрирующие противоопухолевую активность (А) ММ-398 по сравнению со (В) свободным иринотеканом в высоких дозах.

[022] Фигура 9 представляет собой схему клинического испытания при раке ЖКТ.

15 [023] Фигуры 10А и 10В представляют собой графики, демонстрирующие продолжительность устойчивых уровней SN-38 в опухоли: Фигура 10А. Концентрация SN-38 в опухоли; Фигура 10В. Время концентрации SN-38 прогнозируется как превышающее пороговую величину из 6-недельного цикла.

[024] Фигура 11 представляет собой график, демонстрирующий ретроспективные медианные результаты общей выживаемости (OS) выбранных схем первой линии лечения рака ЖКТ в различных испытаниях.

[025] Фигура 12 представляет собой график, демонстрирующий безопасность уровня дозы 1 и уровня дозы -1.

25 [026] Фигура 13 представляет собой график, демонстрирующий эффективность уровня дозы 1 и уровня дозы -1.

[027] Фигура 14 представляет собой таблицу, демонстрирующую нежелательные явления в ответ на лечение уровнем дозы -1 и уровнем дозы 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

30 [028] Дозы pal-IRI в некоторых исследованиях рассчитывали на основе эквивалентной дозы тригидрата гидрохлорида иринотекана (соли); в настоящем описании, если не указано иное, дозы относятся к иринотекану в виде свободного основания.

[029] На грамм тригидрата гидрохлорида иринотекана приходится приблизительно 866 мг иринотекана. Например, доза 80 мг/м^2 липосомального иринотекана в расчете на количество исходного вещества тригидрата гидрохлорида иринотекана фактически 35 содержит приблизительно $0,866 \times (80 \text{ мг/м}^2) = 69,38 \text{ мг/м}^2$ свободного основания иринотекана, которое может быть округлено до целого числа, чтобы избежать ошибок дозирования. Например, $69,38 \text{ мг/м}^2$ можно округлить до 70 мг/м^2 , как показано в таблице А.

40 [030] Другим примером является доза 65 мг/м^2 липосомального иринотекана, относящаяся к тригидратной соли, которая означает количество свободного основания липосомального иринотекана, обеспечивающее такое же количество инкапсулированного в липосомах иринотекана, которое присутствует в 65 мг/м^2 45 липосомального тригидрата гидрохлорида иринотекана, что эквивалентно дозе $56,29 \text{ мг/м}^2$ свободного основания липосомального иринотекана, которую можно округлить, чтобы избежать ошибок дозирования, до дозы от 55 мг/м^2 до 57 мг/м^2 , например, 55 мг/м^2 , 56 мг/м^2 или 57 мг/м^2 . Другим примером является доза 60 мг/м^2 липосомального

иринотекана, относящаяся к тригидратной соли, которая означает количество свободного основания липосомального иринотекана, обеспечивающее такое же количество инкапсулированного в липосомах иринотекана, которое присутствует в 60 мг/м² тригидрата гидрохлорида иринотекана, и эквивалентно дозе 51,96 мг/м², которую можно округлить, чтобы избежать ошибок дозирования, до дозы от приблизительно 50 мг/м² до приблизительно 52 мг/м², например, до 50 мг/м², 51 мг/м² или 52 мг/м² свободного основания липосомального иринотекана. Аналогично, доза 50 мг/м² тригидрата гидрохлорида липосомального иринотекана может быть преобразована в 43,30 мг/м² свободного основания липосомального иринотекана, которые можно округлить, чтобы избежать ошибок дозирования, до 43 мг/м² или 44 мг/м². Аналогично, доза 49 мг/м² тригидрата гидрохлорида липосомального иринотекана может быть преобразована в 42,22 мг/м² свободного основания липосомального иринотекана, которые можно округлить, чтобы избежать ошибок дозирования, до 42 мг/м² или 43 мг/м². Другим вариантом осуществления является доза 45 мг/м² тригидрата гидрохлорида липосомального иринотекана, которая может быть преобразована в 38,97 мг/м² свободного основания липосомального иринотекана, которые можно округлить, чтобы избежать ошибок дозирования, до 38 мг/м² или 39 мг/м². В другом примере доза 40 мг/м² тригидрата гидрохлорида липосомального иринотекана может быть преобразована в 34,64 мг/м² свободного основания липосомального иринотекана, которые можно округлить, чтобы избежать ошибок дозирования, до 34 мг/м² или 35 мг/м². В другом примере доза 33 мг/м² тригидрата гидрохлорида липосомального иринотекана может быть преобразована в 28,15 мг/м² свободного основания липосомального иринотекана, которые можно округлить, чтобы избежать ошибок дозирования, до 28 мг/м² или 29 мг/м². В другом примере доза 30 мг/м² тригидрата липосомального гидрохлорида иринотекана может быть преобразована в 32,5 мг/м² свободного основания липосомального иринотекана, которые можно округлить, чтобы избежать ошибок дозирования, до 32 мг/м² или 33 мг/м².

[031] Дополнительные примеры приведены в таблице А.

[032] Таблица А

Тригидрат гидрохлоридной соли иринотекана мг/м ²	Свободное основание иринотекана мг/м ²	Преобразование тригидрата гидрохлоридной соли в свободное основание с использованием коэффициента преобразования 0,866
120	100	103,92
80	70	69,38
65	55	56,29
60	50	51,96
50	43	43,30
49	42	42,22
45	39	38,97
40	35	34,64
33	28	28,15
30	33	32,50

[033] В контексте настоящего описания, если не указано иное, термин "nal-IRI"

(нанолипосомальный иринотекан) и "ММ-398" относятся к форме липосомального иринотекана. Термин "СРТ-11" относится к (нелипосомальному) тригидрату гидрохлорида иринотекана.

[034] В контексте настоящего описания термины "5-FU" и "5FU" используются взаимозаменяемо и относятся к 5-фторурацилу.

[035] Все цитируемые документы включены в настоящую заявку посредством ссылки.

[036] В контексте настоящего описания, конечные точки выражаемого диапазона включены в диапазон. Например, диапазон от 30 мг до 70 мг включает 30 и 70 (и все числа между конечными точками).

[037] Испытание моделей ксенотрансплантата рака ЖКТ в Примере 2 продемонстрировало улучшенную противоопухолевую активность липосомального иринотекана по сравнению с равноценными дозами воздействия нелипосомального иринотекана. В исследованиях на мышах в Примере 2 доза "х" мг/кг липосомального иринотекана обеспечивает примерно такое же воздействие ингибитора топоизомеразы 1 (иринотекана и/или SN-38), что и доза "5х" нелипосомального иринотекана. (СРТ-11). Липосомальный иринотекан последовательно улучшал ингибирование роста опухоли и выживаемость по сравнению с нелипосомальным иринотеканом в доклинических моделях как в виде монотерапии, так и в комбинации с 5-FU и оксалиплатином. Эти полученные данные иллюстрируют терапевтический потенциал липосомального иринотекана в комбинации с 5-FU/LV и оксалиплатином и подтверждают клиническое испытание этой триплетной схемы в первой линии лечения рака ЖКТ (пример 4).

[038] Животную модель схемы FOLFIRINOX тестировали в сравнении со схемой ММ-398+5-FU/LV+оксалиплатин на мышинной модели ксенотрансплантата опухоли ЖКТ. Липосомальный иринотекан (ММ-398) показал более лучшие результаты, чем обычный (нелипосомальный) иринотекан (СРТ-11), в эквивалентных дозах воздействия (5 мг/кг ММ-398 по сравнению с 25 мг/кг свободного IRI) в моделях ксенотрансплантата рака ЖКТ (Пример 2) либо в монотерапии (например, фигура 2А), либо в комбинации с оксалиплатином и/или 5-FU (например, фигура 2В).

[039] Эти доклинические данные подтверждают терапевтическое использование липосомального иринотекана в комбинации с 5-FU/LV и оксалиплатином и клиническое испытание этой триплетной схемы в первой линии лечения рака ЖКТ (Пример 4). На фигурах 3А и 3В изображено графическое представление плана исследования с использованием комбинации ММ-398+5-FU/LV+оксалиплатин, как описано в настоящем документе.

[040] Например, применение комбинации липосомального иринотекана, оксалиплатина и 5-фторурацила для лечения рака ЖКТ у пациента-человека, который ранее не получал химиотерапию для лечения рака ЖКТ, включает введение противоопухолевого терапевтического средства пациенту в общей сложности один раз каждые две недели, причем противоопухолевое терапевтическое средство состоит из:

(а) 50 мг/м² липосомального иринотекана, 60 мг/м² оксалиплатина, 200 мг/м² (L)-формы лейковорина или 400 мг/м² рацемической (L+D)-формы лейковорина и 2400 мг/м² 5-фторурацила для лечения рака ЖКТ у пациента-человека; (b) 50 мг/м² липосомального иринотекана, 85 мг/м² оксалиплатина, 200 мг/м² (L)-формы лейковорина или 400 мг/м² рацемической (L+D)-формы лейковорина и 2400 мг/м² 5-фторурацила для лечения рака ЖКТ у пациента-человека; (с) 55 мг/м² липосомального иринотекана, 70 мг/м² оксалиплатина, 200 мг/м² (L)-формы лейковорина или 400 мг/м² рацемической (L+D)-

формы лейковорина и 2400 мг/м^2 5-фторурацила для лечения рака ЖКТ у пациента-человека; (d) 50 мг/м^2 липосомального иринотекана, 60 мг/м^2 оксалиплатина, 200 мг/м^2 (L)-формы лейковорина или 400 мг/м^2 рацемической (L-d)-формы лейковорина и 2400 мг/м^2 5-фторурацила для лечения рака ЖКТ у пациента-человека, где липосомальный иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин вводят в 1 и 15 дни 28-дневного курса лечения; (e) 50 мг/м^2 липосомального иринотекана, 85 мг/м^2 оксалиплатина, 200 мг/м^2 (L)-формы лейковорина или 400 мг/м^2 рацемической (L-d)-формы лейковорина и 2400 мг/м^2 5-фторурацила для лечения рака ЖКТ у пациента-человека, где липосомальный иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин вводят в 1 и 15 дни 28-дневного курса лечения; (f) 55 мг/м^2 липосомального иринотекана, 70 мг/м^2 оксалиплатина, 200 мг/м^2 (L)-формы лейковорина или 400 мг/м^2 рацемической (L-d)-формы лейковорина и 2400 мг/м^2 5-фторурацила для лечения рака ЖКТ у пациента-человека, где липосомальный иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин вводят в 1 и 15 дни 28-дневного курса лечения; (g) 50 мг/м^2 липосомального иринотекана, 60 мг/м^2 оксалиплатина, 200 мг/м^2 (L)-формы лейковорина или 400 мг/м^2 рацемической (L-d)-формы лейковорина и 2400 мг/м^2 5-фторурацила для лечения рака ЖКТ у пациента-человека, где липосомальный иринотекан вводят с последующим введением оксалиплатина, с последующим введением лейковорина, с последующим введением 5-фторурацила; (h) 50 мг/м^2 липосомального иринотекана, 85 мг/м^2 оксалиплатина, 200 мг/м^2 (L)-формы лейковорина или 400 мг/м^2 рацемической (L-d)-формы лейковорина и 2400 мг/м^2 5-фторурацила для лечения рака ЖКТ у пациента-человека, где липосомальный иринотекан вводят с последующим введением оксалиплатина, с последующим введением лейковорина, с последующим введением 5-фторурацила; (i) 55 мг/м^2 липосомального иринотекана, 70 мг/м^2 оксалиплатина, 200 мг/м^2 (L)-формы лейковорина или 400 мг/м^2 рацемической (L-d)-формы лейковорина и 2400 мг/м^2 5-фторурацила для лечения рака ЖКТ у пациента-человека, где липосомальный иринотекан вводят с последующим введением оксалиплатина, с последующим введением лейковорина, с последующим введением 5-фторурацила; или (j) 50 мг/м^2 - 55 мг/м^2 липосомального иринотекана, 60 мг/м^2 - 85 мг/м^2 оксалиплатина, 200 мг/м^2 (L)-формы лейковорина или 400 мг/м^2 рацемической (L-d)-формы лейковорина и 2400 мг/м^2 5-фторурацила для лечения рака ЖКТ у пацинета-человека, где липосомальный иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин вводят в 1 и 15 дни 28-дневного курса лечения, где липосомальный иринотекан вводят с последующим введением оксалиплатина, с последующим введением лейковорина, с последующим введением 5-фторурацила, причем введение оксалиплатина начинается через 2 часа после завершения каждого введения липосомального иринотекана. Каждое из этих приводимых в качестве примера применений может быть модифицировано с заменой доз липосомального иринотекана, оксалиплатина, лейковорина и 5-фторурацила, описанных в настоящем документе, в следующих частях, относящихся к этим конкретным компонентам. Иногда липосомальный иринотекан содержит иринотекана-сахарозы октасульфат, инкапсулированный в липосомы. Иногда липосомальный иринотекан включает

иринотекан, инкапсулированный в липосомные везикулы, состоящие из 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC), холестерина и N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (MPEG-2000-DSPE).

5 [041] Как предусмотрено в настоящем документе, иринотекан может быть введен в виде иринотеканового липосомного препарата. Предпочтительно, липосомальный иринотекан представляет собой липосомную инъекцию иринотекана-сахарозы сульфата (иначе именуемую "инъекцией липосом с октасульфатной солью иринотекана-сахарозы" или "инъекцию липосом с сукрозофатом иринотекана"), состав, упоминаемый в
10 настоящем документе как "ММ-398" (также известный как РЕР02, см. US 8,147,867), представляет собой форму "нанолипосомального иринотекана" (также называемую "иринотекановой липосомой" или "липосомальным иринотеканом"). ММ-398 представляет собой иринотекан в виде октасульфатной соли иринотекана-сахарозы, инкапсулированной в систему доставки лекарственного средства на основе нанолипосом.

15 [042] Липосомальный иринотекан может представлять собой фармацевтическую композицию, приготовленную для внутривенного введения человеку. Например, липосомальный иринотекан может быть предоставлен в виде стерильной инъекируемой парентеральной жидкости для внутривенной инъекции. Требуемое количество липосомального иринотекана может быть разбавлено, например, в 500 мл 5% декстрозы
20 для инъекций ФСША, чтобы обеспечить различные концентрации, например, 5 мг/мл, и может быть инфузирвано в течение 90-минутного периода.

[043] Активный ингредиент инъекции ММ-398, иринотекан, является членом класса ингибиторов топоизомеразы I и является полусинтетическим и водорастворимым аналогом встречающегося в природе алкалоида камптотецина. Ингибиторы
25 топоизомеразы I работают, чтобы остановить неконтролируемый рост клеток путем предотвращения раскручивания ДНК и, следовательно, предотвращения репликации. Фармакология иринотекана является сложной, с обширными метаболическими превращениями, участвующими в активации, инактивации и удалении лекарственного средства из организма. Иринотекан представляет собой пролекарство, которое с
30 помощью неспецифических карбоксилэстераз превращается в более активный в 100-1000 раз метаболит SN-38. SN-38 выводится через глюкуронидацию (для которой были показаны основные фармакогенетические различия) и экскрецию с желчью. Эти свойства лекарственного средства способствуют заметным различиям в эффективности и токсичности, наблюдаемым в клинических исследованиях с иринотеканом.

35 [044] Липосомальный иринотекан может представлять собой однослойные везикулы из липидных бислоев диаметром приблизительно 80-140 нм, которые инкапсулируют водное пространство, которое содержит иринотекан, образующий комплекс в гелеобразном или осажденном состоянии, в виде соли с октасульфатом сахарозы. Липидная мембрана липосомы состоит из фосфатидилхолина, холестерина и
40 дериватизированного полиэтиленгликолем фосфатидил-этаноламина в количестве приблизительно одной молекулы полиэтиленгликоля (ПЭГ) на каждые 200 молекул фосфолипида.

[045] Количество липосомального иринотекана, вводимого пациенту-человеку, может варьироваться от приблизительно 30 мг/м² до приблизительно 170 мг/м²,
45 предпочтительно 50 мг/м² или 55 мг/м², или 56 мг/м², при введении в комбинации с оксалиплатином и 5-фторурацилом для лечения рака ЖКТ (доза, выраженная в пересчете на свободное основание).

[046] Фармакокинетику в плазме общего иринотекана и общего SN-38 оценивали у

пациентов с раком, которые получали ММ-398 в качестве монотерапии или в качестве части комбинированной химиотерапии в дозах от 50 до 155 мг/м² (количество свободного основания иринотекана, эквивалентного дозе 60-180 мг/м², выраженной в пересчете на количество тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана), и 353 больных раком пацантов с использованием популяционного фармакокинетического анализа. В диапазоне доз от 50 до 155 мг/м² C_{макс} и площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) общего иринотекана увеличиваются с увеличением дозы. Кроме того, C_{макс} общего SN-38 увеличивается пропорционально дозе; однако AUC общего SN-38 увеличивается менее чем пропорционально дозе.

[047] Фармакокинетические параметры общего иринотекана и общего SN-38 после введения 50 мг/м² ММ-398 (свободное основание) в качестве монотерапии или части комбинированной химиотерапии представлены в таблице В.

[048] Таблица В: Общий иринотекан и общий SN-38

[049] Фармакокинетические параметры у пациентов с солидными опухолями.

Доза (мг/м ²) свободное основание	Общий иринотекан			Общий SN-38	
	C _{макс} [мкг/мл]	AUC _{0-∞} [ч·мкг/мл]	t _{1/2} [ч]	C _{макс} [нг/мл]	t _{1/2} [ч]
[001]					
Макс. (125%)	32,5	1193,5	25,8	4,8	67,8
50	26	954,8	25,8	3,8	67,8
Мин. (80%)	20,8	763,8	25,8	3,0	67,8

[050] C_{макс} для SN-38 увеличивается пропорционально дозе липосомального иринотекана, но AUC SN-38 увеличивается менее чем пропорционально дозе, обеспечивая новые способы корректировки дозировки. Например, значение параметра, связанного с нежелательными явлениями (C_{макс}), уменьшается в относительно большей степени, чем значение параметра, связанного с эффективностью лечения (AUC).

Соответственно, когда наблюдается нежелательное явление, может быть реализовано уменьшение дозировки липосомального иринотекана, что максимизирует разницу между снижением C_{макс} и AUC. Это открытие означает, что в схемах лечения заданный AUC для SN-38 может быть достигнут с неожиданно низким C_{макс} для SN-38.

Аналогично, заданное значение C_{макс} для SN-38 может быть достигнуто с удивительно высоким значением AUC для SN-38.

[051] Прямое измерение липосом с иринотеканом показало, что 95% иринотекана остается инкапсулированным в липосому, и соотношения между общей и инкапсулированной формами не менялись со временем от 0 до 169,5 часов после введения дозы.

[052] В некоторых вариантах осуществления липосомальный иринотекан может быть охарактеризован параметрами в таблице В. В некоторых вариантах осуществления липосомальный иринотекан может представлять собой ММ-398 или продукт, который биоэквивалентен ММ-398. В некоторых вариантах осуществления липосомальный иринотекан может быть охарактеризован параметрами в таблице С, включая значения C_{макс} и/или AUC, которые составляют 80-125% от соответствующих значений в таблице В. Фармакокинетические параметры общего иринотекана для различных альтернативных составов липосомального иринотекана, содержащих 50 мг/м²

свободного основания иринотекана, один раз каждые две недели, предоставлены в таблице С.

[053] Таблица С

[054] Общие фармакокинетические параметры иринотекана в альтернативных
5 составах липосомального иринотекана

Доза (мг/м ²) Свободное основание	Общий иринотекан	
[001]	C _{макс} [мкг/мл] (n=25)	AUC _{0-∞} [ч·мкг/мл] (n=23)
50	20,8-32,5	763,8-1193,5
C _{макс} : Максимальная концентрация в плазме AUC _{0-∞} : Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, экстраполированной к бесконечности t _{1/2} : Терминальный период полувыведения		

[055] Комбинированное лечение, описанное в настоящем документе, включает
15 введение липосомального иринотекана ММ-398 в комбинации с несколькими
дополнительными активными агентами: оксалиплатином, лейковорином и 5-
фторурацилом в дозах и схемах для пациентов-людей с раком ЖКТ, ранее не получавших
предшествующий химиотерапевтический агент в терапии метастатических форм рака,
20 как описано в настоящем документе.

[056] 5-Фторурацил является пиримидиновым антагонистом, который препятствует
биосинтезу нуклеиновых кислот. Дезоксирибонуклеотид лекарственного средства
ингибирует тимидилатсинтетазу, тем самым ингибируя образование тимидиловой
кислоты из дезоксиуридиловой кислоты, таким образом препятствуя синтезу ДНК. Это
25 также препятствует синтезу РНК. Типичное эффективное количество 5-фторурацила,
вводимого пациенту-человеку, может варьироваться от приблизительно 2000 мг/м² до
приблизительно 3000 мг/м². В некоторых вариантах осуществления количество 5-
фторурацила, вводимого пациенту-человеку, составляет 2400 мг/м².

[057] Лейковорин необязательно вводят до 5-фторурацила. Лейковорин действует
30 как биохимический кофактор для реакций переноса 1-углерода в синтезе пуринов и
пиримидинов. Лейковорин не требует фермента дигидрофолатредуктазы (DHFR) для
превращения в тетрагидрофолиевую кислоту. Эффекты метотрексата и других
антагонистов DHFR ингибируются лейковорином. Лейковорин может усиливать
35 цитотоксическое действие фторированных пиримидинов (то есть фторурацила и
флосуридина). После того как 5-FU активируется в клетке, он сопровождается
кофактором фолата и ингибирует фермент тимидилат-синтетазу, тем самым ингибируя
синтез пиримидина. Лейковорин увеличивает фолатный пул, тем самым увеличивая
связывание фолатного кофактора и активного 5-FU с тимидилат-синтетазой. Лейковорин
40 имеет декстро- и лево-изомеры, только последний является фармакологически полезным.
Как таковой, биологически активный лево-изомер ("лево-лейковорин") также был
одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных
препаратов (FDA) для лечения рака. Дозировка лейковорина представляет собой
дозировку рацемической смеси, содержащей как декстро (*d*)-, так и лево (*l*)-изомеры,
45 или, необязательно, (*l*)-форму лейковорина в половине дозы рацемической (*d-l*)-формы.
Типичное эффективное количество лейковорина, вводимого пациенту-человеку, может
включать количество лейковорина в (*l*)-форме в диапазоне от приблизительно 100
мг/м² до приблизительно 300 мг/м². В некоторых вариантах осуществления количество

лейковорина в (L)-форме, вводимого пациенту-человеку, составляет 200 мг/м². В других вариантах осуществления вводимый лейковорин представляет собой (L-d)-форму лейковорина в количестве в диапазоне от приблизительно 200 мг/м² до приблизительно 600 мг/м². В некоторых вариантах осуществления количество (L-d)-формы вводимого лейковорина составляет 400 мг/м².

[058] Оксалиплатин представляет собой лекарственное средство на основе платины, которое действует как сшивающий ДНК агент для эффективного ингибирования репликации и транскрипции ДНК, что приводит к цитотоксичности, которая неспецифична для клеточного цикла. Оксалиплатин обычно используется в комбинации с инфузионным 5-FU/LV и одобрен для использования при поздней стадии колоректального рака (более подробную информацию см. на вкладыше в упаковку). Эффективное количество оксалиплатина, вводимого пациенту-человеку, может варьироваться от приблизительно 30 мг/м² до приблизительно 150 мг/м², например, от приблизительно 40 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², или количество оксалиплатина составляет 50 мг/м², 55 мг/м², 60 мг/м², 65 мг/м², 70 мг/м², 75 мг/м², 80 мг/м², 85 мг/м², 90 мг/м² или 95 мг/м².

[059] Модификации дозы могут быть внесены в способы применения комбинированного лечения, описанные в настоящем документе, в результате нежелательных явлений, включая гематологические и негематологические нежелательные явления.

[060] В некоторых вариантах осуществления способы применения комбинированного лечения, описанного в настоящем документе, к пациентам, имеющим одну или несколько характеристик, могут включать уменьшение или иное изменение дозы ММ-398, вводимой в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления доза ММ-398 модифицируется в соответствии с таблицей 1А.

[061] Таблица 1А: Примеры модификаций дозы для ММ-398 (соль)

Токсичность по NCI CTCAE версии 4.0	Возникновение	Корректировка дозы ММ-398 у пациентов, получающих 60 мг/м ² (соль) 50 мг/м ² (свободное основание)	Пациенты, гомозиготные по UGT1A1*28 без предварительного увеличения до 60 мг/м ² (соль) 50 мг/м ² (свободное основание)
Нежелательные явления 3 или 4 степени	Прекратить ММ-398. Начать лоперамид для диареи с поздним началом любой степени тяжести. Ввести внутривенно или подкожно атропин от 0,25 до 1 мг (если клинически не противопоказано) для диареи с ранним началом любой степени тяжести. После восстановления до уровня ≤1 или исходной степени возобновить ММ-398 в дозах:		
[001]	Первое	45 мг/м ² (соль)	45 мг/м ² (соль)
[001]	Второе	30 мг/м ² (соль)	30 мг/м ² (соль)
[001]	Третье	Отмена ММ-398	Отмена ММ-398
Интерстициальное заболевание легких	Первое	Отмена ММ-398	Отмена ММ-398
Анафилактическая реакция	Первое	Отмена ММ-398	Отмена ММ-398

[062] В некоторых вариантах осуществления первая, вторая или любая последующая доза ММ-398 может быть снижена на 20-30% (включая снижение дозы на 20%, 25% и/или 30%) в ответ на ограничения переносимости пациентом, такие как побочная реакция на первую или последующую дозу ММ-398 и/или другого противоопухолевого агента и/или идентификацию пациента как гомозиготного по аллелю UGT1A1*28. В некоторых

вариантах осуществления вторая или последующая доза ММ-398 снижается еще приблизительно на 20%, 25% или 30% (уменьшение дозы составляет приблизительно 40%, 50% или 60% от первоначальной дозы). Например, доза 60 мг/м² ММ-398, сниженная на 25%, составляет 45 мг/м², а второе снижение еще на 25% составляет 30 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза ММ-398 снижается на 25%. В некоторых вариантах осуществления доза ММ-398 снижается на 30%. В некоторых вариантах осуществления сниженная доза ММ-398 находится в диапазоне от 30 мг/м² до (и включая) 55 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза ММ-398 снижается до 50 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза ММ-398 снижается до 45 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза ММ-398 снижается до 35 мг/м².

[063] Другие графики снижения дозы приведены в таблицах 1В-1Е ниже. Когда начальная (исходная) доза ММ-398 составляет 50 мг/м², 5FU 2400 мг/м², IV (*I-d*) 400 мг/м², и оксалиплатин составляет либо 85 мг/м², либо 60 мг/м², тогда снижение первой дозы в ответ на гематотоксичность III или IV степени составляет предпочтительно снижение дозы на 25% для каждой из доз ММ-398, 5-FU и оксалиплатина для каждого применения противоопухолевой терапии. Для устойчивых токсичностей, несмотря на уменьшение первой дозы, предпочтительным является дополнительное снижение дозы на 25% для каждого из противоопухолевых агентов ММ-398, 5-фторурацила и оксалиплатина. Дополнительная токсичность может привести к прекращению лечения в некоторых случаях. В случае негематологических токсичностей может применяться та же схема снижения дозы, что и в случае гематотоксичности, за исключением специфических токсичностей, связанных с лекарственным средством (то есть вызванная 5FU акральная эритема и оксалиплатиновая невропатия), которая может быть выбрана на основе подходящей с медицинской точки зрения дозы для пациента.

[064] Таблица 1В. Примеры сниженных доз ММ-398 и оксалиплатина

Доза	ММ-398 (мг/м ²) (соль)	Оксалиплатин (мг/м ²)	5-фторурацил (5FU) (мг/м ²)
Начальная	60	60	2400
Первое снижение	45	45	1800
Второе снижение	30	30	1350

[065] Таблица 1С Примеры сниженных доз ММ-398 и оксалиплатина

Доза	ММ-398 (мг/м ²) (соль)	Оксалиплатин (мг/м ²)	5-фторурацил (5FU) (мг/м ²)
Начальная	60	80	2400
Первое снижение	45	60	1800
Второе снижение	30	40	1350

[066] Таблица 1D Примеры сниженных доз ММ-398 и оксалиплатина

Доза	ММ-398 (мг/м ²) (соль)	Оксалиплатин (мг/м ²)	5-фторурацил (5FU) (мг/м ²)
Начальная	60	60	2400
Первое снижение	45	45	2400
Второе снижение	30	30	1800

[067] Таблица 1Е Примеры сниженных доз ММ-398 и оксалиплатина

Доза	ММ-398 (мг/м ²) (соль)	Оксалиплатин (мг/м ²)	5-фторурацил (5FU) (мг/м ²)
Начальная	60	80	2400
Первое снижение	45	60	2400
Второе снижение	30	40	1800

[068] В некоторых вариантах осуществления способы применения комбинированного лечения, описанного в настоящем документе, к пациентам, имеющим одну или несколько характеристик, могут включать уменьшение или иное изменение дозы оксалиплатина, вводимой в соответствии с вариантами осуществления, приведенными в настоящем документе. В некоторых вариантах доза оксалиплатина снижается на 20-30%. В некоторых вариантах осуществления доза оксалиплатина снижается на 20%. В некоторых вариантах осуществления доза оксалиплатина снижается на 25%. В некоторых вариантах осуществления доза оксалиплатина снижается на 30%. В некоторых вариантах осуществления сниженная доза оксалиплатина находится в диапазоне от 30 мг/м² до 75 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза оксалиплатина снижается до 75 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза оксалиплатина снижается до 65 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза оксалиплатина снижается до 60 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза оксалиплатина снижается до 45 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза оксалиплатина снижается до 45 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза оксалиплатина снижается до 34 мг/м².

[069] В некоторых вариантах осуществления способы применения комбинированного лечения, описанного в настоящем документе, к пациентам, имеющим одну или несколько характеристик, могут включать снижение или иное изменение дозы 5-фторурацила, вводимой в соответствии с вариантами осуществления, приведенными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления доза 5-фторурацила снижается на 20-30%. В некоторых вариантах осуществления доза 5-фторурацила снижается на 20%. В некоторых вариантах осуществления доза 5-фторурацила снижается на 25%. В некоторых вариантах осуществления доза 5-фторурацила снижается на 30%. В некоторых вариантах осуществления сниженная доза 5-фторурацила находится в диапазоне от 1000 мг/м² до 1800 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза 5-фторурацила снижается до 1800 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза 5-фторурацила снижается до 1350 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза 5-фторурацила снижается до 1400 мг/м². В некоторых вариантах осуществления доза 5-фторурацила снижается до 1200 мг/м².

[070] В некоторых вариантах осуществления способы применения комбинированного лечения, описанного в настоящем документе, к пациентам, имеющим одну или несколько характеристик, могут включать дополнительное снижение или иное изменение дозы ММ-398, оксалиплатина и/или 5-фторурацила, вводимых в соответствии с вариантами осуществления, приведенными в настоящем документе.

[071] В некоторых вариантах осуществления способы применения комбинированного лечения, описанного в настоящем документе, к пациентам, имеющим одну или несколько характеристик, могут включать снижение или иное изменение дозы более чем одного из ММ-398, оксалиплатина и 5-фторурацила, вводимых в соответствии с вариантами осуществления, приведенными в настоящем документе.

[072] Дополнительные модификации дозы для ММ-398, оксалиплатина и/или 5-фторурацила могут быть найдены в соответствующих вкладышах в упаковку, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

[073] В одном варианте осуществления способ применения комбинированного лечения включает 30, 40, 50 или 55 мг/м² липосомального иринотекана, 30, 36, 42, 45, 53, 60, 64, 70 или 85 мг/м² оксалиплатина, 200 мг/м² (L)-формы лейковорина или 400 мг/м² рацемической (L+d)-формы лейковорина и 1200, 1350, 1800 или 2400 мг/м² 5-фторурацила для лечения рак ЖКТ у пациента-человека.

[074] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ применения комбинированного лечения для лечения рака ЖКТ у пациента-человека включает введение следующей дозы липосомального иринотекана, оксалиплатина и лейковорина, как показано в таблице 1F ниже. Лейковорин обычно вводят в дозе 200 мг/м² (L)-формы лейковорина или 400 мг/м² рацемической (L+d)-формы, но доза может варьироваться врачом пациента. Любой из вариантов осуществления в таблице может быть введен с 200 мг/м² (L)-формы лейковорина или 400 мг/м² рацемической (L+d)-формы или другой предписанной врачом дозой.

[075] Таблица 1F Варианты осуществления настоящего изобретения

Доза тригидрата гидрохлорида иринотекана мг/м ² (соль)	Доза оксалиплатина мг/м ²	5-фторурацил мг/м ²	Лейковорин
30	30	1,200	Да
30	30	1,350	Да
30	30	1,400	Да
30	30	1,800	Да
30	30	2,400	Да
30	36	1,200	Да
30	36	1,350	Да
30	36	1,400	Да
30	36	1,800	Да
30	36	2,400	Да
30	42	1,200	Да
30	42	1,350	Да
30	42	1,400	Да
30	42	1,800	Да
30	42	2,400	Да
30	45	1,200	Да
30	45	1,350	Да
30	45	1,400	Да
30	45	1,800	Да
30	45	2,400	Да
30	53	1,200	Да
30	53	1,350	Да
30	53	1,400	Да
30	53	1,800	Да
30	53	2,400	Да
30	60	1,200	Да
30	60	1,350	Да
30	60	1,400	Да
30	60	1,800	Да
30	60	2,400	Да
30	64	1,200	Да

RU 2 761 953 C2

5	30	64	1,350	Да
	30	64	1,400	Да
	30	64	1,800	Да
	30	64	2,400	Да
	30	70	1,200	Да
10	30	70	1,350	Да
	30	70	1,400	Да
	30	70	1,800	Да
	30	70	2,400	Да
	30	85	1,200	Да
15	30	85	1,350	Да
	30	85	1,400	Да
	30	85	1,800	Да
	30	85	2,400	Да
	33	30	1,200	Да
20	33	30	1,350	Да
	33	30	1,400	Да
	33	30	1,800	Да
	33	30	2,400	Да
	33	36	1,200	Да
25	33	36	1,350	Да
	33	36	1,400	Да
	33	36	1,800	Да
	33	36	2,400	Да
	33	42	1,200	Да
30	33	42	1,350	Да
	33	42	1,400	Да
	33	42	1,800	Да
	33	42	2,400	Да
	33	45	1,200	Да
35	33	45	1,350	Да
	33	45	1,400	Да
	33	45	1,800	Да
	33	45	2,400	Да
	33	53	1,200	Да
40	33	53	1,350	Да
	33	53	1,400	Да
	33	53	1,800	Да
	33	53	2,400	Да
	33	60	1,200	Да
45	33	60	1,350	Да
	33	60	1,400	Да
	33	60	1,800	Да
	33	60	2,400	Да
	33	64	1,200	Да
	33	64	1,350	Да
	33	64	1,400	Да
	33	64	1,800	Да
	33	64	2,400	Да
	33	70	1,200	Да
	33	70	1,350	Да
	33	70	1,400	Да
	33	70	1,800	Да
	33	70	2,400	Да
	33	85	1,200	Да
	33	85	1,350	Да
	33	85	1,400	Да

5	33	85	1,800	Да
	33	85	2,400	Да
	36	30	1,200	Да
	36	30	1,350	Да
	36	30	1,400	Да
	36	30	1,800	Да
10	36	30	2,400	Да
	36	36	1,200	Да
	36	36	1,350	Да
	36	36	1,400	Да
	36	36	1,800	Да
	36	36	2,400	Да
15	36	42	1,200	Да
	36	42	1,350	Да
	36	42	1,400	Да
	36	42	1,800	Да
	36	42	2,400	Да
	36	45	1,200	Да
20	36	45	1,350	Да
	36	45	1,400	Да
	36	45	1,800	Да
	36	45	2,400	Да
	36	53	1,200	Да
	36	53	1,350	Да
25	36	53	1,400	Да
	36	53	1,800	Да
	36	53	2,400	Да
	36	60	1,200	Да
	36	60	1,350	Да
	36	60	1,400	Да
30	36	60	1,800	Да
	36	60	2,400	Да
	36	64	1,200	Да
	36	64	1,350	Да
	36	64	1,400	Да
	36	64	1,800	Да
35	36	64	2,400	Да
	36	70	1,200	Да
	36	70	1,350	Да
	36	70	1,400	Да
	36	70	1,800	Да
	36	70	2,400	Да
40	36	85	1,200	Да
	36	85	1,350	Да
	36	85	1,400	Да
	36	85	1,800	Да
	36	85	2,400	Да
	40	30	1,200	Да
45	40	30	1,350	Да
	40	30	1,400	Да
	40	30	1,800	Да
	40	30	2,400	Да
	40	36	1,200	Да
	40	36	1,350	Да
	40	36	1,400	Да
	40	36	1,800	Да
	40	36	2,400	Да
	40	36	2,400	Да

RU 2 761 953 C2

5	40	42	1,200	Да
	40	42	1,350	Да
	40	42	1,400	Да
	40	42	1,800	Да
	40	42	2,400	Да
10	40	45	1,200	Да
	40	45	1,350	Да
	40	45	1,400	Да
	40	45	1,800	Да
	40	45	2,400	Да
15	40	53	1,200	Да
	40	53	1,350	Да
	40	53	1,400	Да
	40	53	1,800	Да
	40	53	2,400	Да
20	40	60	1,200	Да
	40	60	1,350	Да
	40	60	1,400	Да
	40	60	1,800	Да
	40	60	2,400	Да
25	40	64	1,200	Да
	40	64	1,350	Да
	40	64	1,400	Да
	40	64	1,800	Да
	40	64	2,400	Да
30	40	70	1,200	Да
	40	70	1,350	Да
	40	70	1,400	Да
	40	70	1,800	Да
	40	70	2,400	Да
35	40	85	1,200	Да
	40	85	1,350	Да
	40	85	1,400	Да
	40	85	1,800	Да
	40	85	2,400	Да
40	45	30	1,200	Да
	45	30	1,350	Да
	45	30	1,400	Да
	45	30	1,800	Да
	45	30	2,400	Да
45	45	36	1,200	Да
	45	36	1,350	Да
	45	36	1,400	Да
	45	36	1,800	Да
	45	36	2,400	Да
50	45	42	1,200	Да
	45	42	1,350	Да
	45	42	1,400	Да
	45	42	1,800	Да
	45	42	2,400	Да
55	45	45	1,200	Да
	45	45	1,350	Да
	45	45	1,400	Да
	45	45	1,800	Да
	45	45	2,400	Да
60	45	53	1,200	Да
	45	53	1,350	Да

RU 2 761 953 C2

5	45	53	1,400	Да
	45	53	1,800	Да
	45	53	2,400	Да
	45	60	1,200	Да
	45	60	1,350	Да
	45	60	1,400	Да
10	45	60	1,800	Да
	45	60	2,400	Да
	45	64	1,200	Да
	45	64	1,350	Да
	45	64	1,400	Да
	45	64	1,800	Да
15	45	64	2,400	Да
	45	70	1,200	Да
	45	70	1,350	Да
	45	70	1,400	Да
	45	70	1,800	Да
	45	70	2,400	Да
20	45	85	1,200	Да
	45	85	1,350	Да
	45	85	1,400	Да
	45	85	1,800	Да
	45	85	2,400	Да
	49	30	1,200	Да
25	49	30	1,350	Да
	49	30	1,400	Да
	49	30	1,800	Да
	49	30	2,400	Да
	49	36	1,200	Да
	49	36	1,350	Да
30	49	36	1,400	Да
	49	36	1,800	Да
	49	36	2,400	Да
	49	42	1,200	Да
	49	42	1,350	Да
	49	42	1,400	Да
35	49	42	1,800	Да
	49	42	2,400	Да
	49	45	1,200	Да
	49	45	1,350	Да
	49	45	1,400	Да
	49	45	1,800	Да
40	49	45	2,400	Да
	49	53	1,200	Да
	49	53	1,350	Да
	49	53	1,400	Да
	49	53	1,800	Да
	49	53	2,400	Да
45	49	60	1,200	Да
	49	60	1,350	Да
	49	60	1,400	Да
	49	60	1,800	Да
	49	60	2,400	Да
	49	64	1,200	Да
	49	64	1,350	Да
	49	64	1,400	Да
	49	64	1,800	Да

RU 2 761 953 C2

5	49	64	2,400	Да
	49	70	1,200	Да
	49	70	1,350	Да
	49	70	1,400	Да
	49	70	1,800	Да
10	49	70	2,400	Да
	49	85	1,200	Да
	49	85	1,350	Да
	49	85	1,400	Да
	49	85	1,800	Да
15	49	85	2,400	Да
	50	30	1,200	Да
	50	30	1,350	Да
	50	30	1,400	Да
	50	30	1,800	Да
20	50	30	2,400	Да
	50	36	1,200	Да
	50	36	1,350	Да
	50	36	1,400	Да
	50	36	1,800	Да
25	50	36	2,400	Да
	50	42	1,200	Да
	50	42	1,350	Да
	50	42	1,400	Да
	50	42	1,800	Да
30	50	42	2,400	Да
	50	45	1,200	Да
	50	45	1,350	Да
	50	45	1,400	Да
	50	45	1,800	Да
35	50	45	2,400	Да
	50	53	1,200	Да
	50	53	1,350	Да
	50	53	1,400	Да
	50	53	1,800	Да
40	50	53	2,400	Да
	50	60	1,200	Да
	50	60	1,350	Да
	50	60	1,400	Да
	50	60	1,800	Да
45	50	60	2,400	Да
	50	64	1,200	Да
	50	64	1,350	Да
	50	64	1,400	Да
	50	64	1,800	Да
50	50	64	2,400	Да
	50	70	1,200	Да
	50	70	1,350	Да
	50	70	1,400	Да
	50	70	1,800	Да
55	50	70	2,400	Да
	50	85	1,200	Да
	50	85	1,350	Да
	50	85	1,400	Да
	50	85	1,800	Да
60	50	85	2,400	Да
	60	30	1,200	Да

RU 2 761 953 C2

5	60	30	1,350	Да
	60	30	1,400	Да
	60	30	1,800	Да
	60	30	2,400	Да
	60	36	1,200	Да
10	60	36	1,350	Да
	60	36	1,400	Да
	60	36	1,800	Да
	60	36	2,400	Да
	60	42	1,200	Да
15	60	42	1,350	Да
	60	42	1,400	Да
	60	42	1,800	Да
	60	42	2,400	Да
	60	45	1,200	Да
20	60	45	1,350	Да
	60	45	1,400	Да
	60	45	1,800	Да
	60	45	2,400	Да
	60	53	1,200	Да
25	60	53	1,350	Да
	60	53	1,400	Да
	60	53	1,800	Да
	60	53	2,400	Да
	60	60	1,200	Да
30	60	60	1,350	Да
	60	60	1,400	Да
	60	60	1,800	Да
	60	60	2,400	Да
	60	64	1,200	Да
35	60	64	1,350	Да
	60	64	1,400	Да
	60	64	1,800	Да
	60	64	2,400	Да
	60	70	1,200	Да
40	60	70	1,350	Да
	60	70	1,400	Да
	60	70	1,800	Да
	60	70	2,400	Да
	60	85	1,200	Да
45	60	85	1,350	Да
	60	85	1,400	Да
	60	85	1,800	Да
	60	85	2,400	Да
	65	30	1,200	Да
	65	30	1,350	Да
	65	30	1,400	Да
	65	30	1,800	Да
	65	30	2,400	Да
	65	36	1,200	Да
	65	36	1,350	Да
	65	36	1,400	Да
	65	36	1,800	Да
	65	36	2,400	Да
	65	42	1,200	Да
	65	42	1,350	Да
	65	42	1,400	Да

5	65	42	1,800	Да
	65	42	2,400	Да
	65	45	1,200	Да
	65	45	1,350	Да
	65	45	1,400	Да
10	65	45	1,800	Да
	65	45	2,400	Да
	65	53	1,200	Да
	65	53	1,350	Да
	65	53	1,400	Да
15	65	53	1,800	Да
	65	53	2,400	Да
	65	60	1,200	Да
	65	60	1,350	Да
	65	60	1,400	Да
20	65	60	1,800	Да
	65	60	2,400	Да
	65	64	1,200	Да
	65	64	1,350	Да
	65	64	1,400	Да
25	65	64	1,800	Да
	65	64	2,400	Да
	65	70	1,200	Да
	65	70	1,350	Да
	65	70	1,400	Да
30	65	70	1,800	Да
	65	70	2,400	Да
	65	85	1,200	Да
	65	85	1,350	Да
	65	85	1,400	Да
35	65	85	1,800	Да
	65	85	2,400	Да
	65	85	1,200	Да
	65	85	1,350	Да
	65	85	1,400	Да
40	65	85	1,800	Да
	65	85	2,400	Да
	65	85	1,200	Да
	65	85	1,350	Да
	65	85	1,400	Да
45	65	85	1,800	Да
	65	85	2,400	Да
	65	85	1,200	Да
	65	85	1,350	Да
	65	85	1,400	Да

[076] Липосомальный иринотекан предпочтительно вводят внутривенно в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом (5-FU) и лейковорином. В одном варианте осуществления липосомальный иринотекан вводят до введения оксалиплатина, 5-FU и лейковорина. В другом варианте осуществления лейковорин вводят до введения 5-FU. В другом варианте осуществления липосомальный иринотекан ММ-398 вводят с последующим введением оксалиплатина, с последующим введением лейковорина и последующим введением 5-фторурацила. В определенных вариантах осуществления липосомальный иринотекан вводят пациенту внутривенно в течение 90 минут. В другом варианте осуществления оксалиплатин вводят пациенту внутривенно в течение 120 минут. В другом варианте осуществления 5-FU вводят внутривенно в течение 46 часов. В одном варианте осуществления оксалиплатин вводят приблизительно через 6-72 часа после введения липосомального иринотекана. В другом варианте осуществления оксалиплатин вводят, например, через 6 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 60 часов или 72 часа после введения липосомального иринотекана. В другом варианте осуществления лейковорин вводят внутривенно в течение 30 минут. В различных вариантах осуществления липосомальный иринотекан представляет собой ММ-398. В различных вариантах осуществления пациенту с раком ЖКТ предварительно вводят дексаметазон и антагонист 5-НТЗ или другое противорвотное средство перед введением липосомального иринотекана ММ-398 и других активных агентов.

[077] Дополнительные варианты осуществления изобретения

[078] Следующие способы и варианты осуществления могут рассматриваться

отдельно, в комбинации с другими вариантами осуществления в этом разделе или в комбинации со способами, раскрытыми выше. Изобретение предоставляет способы лечения рака ЖКТ у пациента-человека, такого как у пациента, ранее не получавшего предшествующий химиотерапевтический агент в терапии метастатических форм рака, причем способ включает введение пациенту липосомального иринотекана, также именуемого как ММ-398 (например, инъекции липосом с октасульфатной солью иринотекана-сахарозы), в комбинации с оксалиплатином, лейковорином и 5-FU.

[079] 1. Способ лечения рака ЖКТ у человека, который ранее не получал химиотерапию для лечения рака ЖКТ, причем способ включает: введение субъекту терапевтически эффективного количества липосомального иринотекана ММ-398 в комбинации с оксалиплатином, лейковорином и 5-FU для лечения рака ЖКТ у человека.

[080] 2. Способ по варианту осуществления 1, в котором количество вводимого липосомального иринотекана ММ-398 составляет 50 мг/м^2 (свободное основание) или 55 мг/м^2 (свободное основание).

[081] 3. Способ лечения рака ЖКТ у человека, который ранее не получал химиотерапию для лечения рака ЖКТ, причем способ включает: введение субъекту 60 мг/м^2 (соль) или 65 мг/м^2 (соль) липосомального иринотекана ММ-398 в комбинации с оксалиплатином, лейковорином и 5-FU для лечения рака ЖКТ у человека.

[082] 4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, в котором количество вводимого оксалиплатина составляет от приблизительно 50 мг/м^2 до приблизительно 100 мг/м^2 , например, от приблизительно 60 мг/м^2 до приблизительно 85 мг/м^2 , например, 60 мг/м^2 , 70 мг/м^2 , 75 мг/м^2 или 85 мг/м^2 .

[083] 5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, в котором лейковорин вводят в дозе 400 мг/м^2 рацемической (*1+d*)-формы или 200 мг/м^2 (*l*)-формы.

[084] 6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, в котором количество вводимого 5-FU составляет 2400 мг/м^2 .

[085] 7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, в котором липосомальный иринотекан ММ-398, оксалиплатин, лейковорин и 5-FU вводят по меньшей мере один раз, такой, как где ММ-398, оксалиплатин, лейковорин и 5-FU вводят в дни 1 и 15 28-дневного курса.

[086] 8. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, в котором вводят несколько курсов.

[087] 9. Способ по любому из вариантов осуществления 1-8, в котором оксалиплатин вводят пациенту до введения лейковорина, такой, как где лейковорин вводят пациенту до введения 5-FU, необязательно, где липосомальный иринотекан ММ-398 вводят пациенту до введения оксалиплатина, лейковорина и 5-FU.

[088] 10. Способ по варианту осуществления 9, в котором ММ-398 вводят в течение 90 минут с последующим введением оксалиплатина в течение 120 минут, с последующим введением лейковорина в течение 30 минут с последующим введением 5-FU в течение 46 часов.

[089] В конкретном варианте осуществления пациента-человека с раком желудка, ранее не получавшего предшествующий химиотерапевтический агент в терапии метастатических форм рака, лечат комбинированным режимом согласно настоящему раскрытию, причем способ включает внутривенное введение пациенту, начиная с 1 дня 2-недельного курса, 50 мг/м^2 липосомального иринотекана ММ-398 в течение 90 минут,

затем 60-85 мг/м² оксалиплатина, затем 200 мг/м² (L)-формы лейковорина или 400 мг/м² рацемической (L+d)-формы лейковорина с последующим введением 2400 мг/м² 5-FU, где пациента-человека лечат одним или несколькими курсами. В другом конкретном варианте осуществления пациента с раком желудка, ранее не получавшего предшествующий химиотерапевтический агент в терапии метастатических форм рака, лечат комбинированным режимом согласно настоящему раскрытию, причем способ включает внутривенное введение пациенту, начиная с 1 дня 2-недельного курса, 55 мг/м² липосомального иринотекана MM-398 в течение 90 минут, затем 60-85 мг/м² оксалиплатина, затем 200 мг/м² (L)-формы лейковорина или 400 мг/м² рацемической (L+d)-формы лейковорина с последующим введением 2400 мг/м² 5-FU, где пациента-человека лечат одним или несколькими курсами. В вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, эффективное количество липосомального иринотекана MM-398, вводимого пациенту-человеку, может находиться в диапазоне от приблизительно 30 мг/м² до приблизительно 60 мг/м², например, от приблизительно 40 мг/м² до приблизительно 50 мг/м² или от приблизительно 50 мг/м² до приблизительно 55 мг/м². В различных вариантах осуществления количество липосомального иринотекана MM-398, вводимого пациенту-человеку, составляет 50 мг/м². В различных вариантах осуществления количество липосомального иринотекана MM-398, вводимого пациенту-человеку, составляет 55 мг/м². В вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, эффективное количество оксалиплатина, вводимое пациенту-человеку, может находиться в диапазоне от приблизительно 40 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², например, от приблизительно 60 мг/м² до приблизительно 85 мг/м² или, например, от приблизительно 60 мг/м² до приблизительно 70 мг/м². В различных вариантах осуществления количество оксалиплатина, вводимое пациенту-человеку, составляет 60 мг/м², 70 мг/м² или 85 мг/м². В одном варианте этого варианта осуществления оксалиплатин вводят в течение 120 минут, лейковорин вводят в течение 30 минут, и 5-FU вводят в течение 46 часов.

[090] Примеры

[091] Пример 1. Оценка переносимости *in vivo* и эффективности pal-IRI на моделях опухолей желудка.

[092] Противоопухолевую активность MM-398 оценивали на моделях опухолей желудка MKN-45 и КАТО III. Мышей, несущих ксенотрансплантаты опухолей, лечили физиологическим раствором, 25 мг/кг свободного иринотекана, 5 мг/кг MM-398, 10 мг/кг MM-398 или 20 мг/кг MM-398, вводимым еженедельно в течение 4 недель (фигуры 1A и 1B). Все дозы хорошо переносились. pal-IRI проявляет противоопухолевую активность с регрессией опухоли в дозе 10 и 20 мг/кг.

[093] Пример 2. Оценка переносимости *in vivo* и эффективности комбинированных видов терапии на животной модели.

[094] Оценивали противоопухолевую активность MM-398 по сравнению со свободным иринотеканом в контексте комбинированной триплетной терапии с 5-FU и оксалиплатином. Мышей, несущих ксенотрансплантаты опухоли MKN-45, лечили физиологическим раствором, 100 мг/кг 5-FU+5 мг/кг оксалиплатина, 25 мг/кг свободного иринотекана, 5 мг/кг MM-398, триплетом из свободного иринотекана+5-FU+оксалиплатина или MM-398+5-FU+оксалиплатина, вводимым еженедельно в течение 3

недель. Во всех группах выполняли одно и то же исследование, и их все разделяют на две рабочие группы с целью визуализации. 5-FU вводили внутривенно, тогда как все остальные агенты вводили внутривенно; дни дозирования обозначены горизонтальными пунктирными линиями; $n=X$ на группу мышей (фигуры 2A и 2B).

[095] Пример 3: Переносимость противоопухолевых видов терапии в клинических испытаниях на людях

[096] Переносимость противоопухолевых видов терапии, сочетающих липосомальный иринотекан, 5-FU/лейковорин и оксалиплатин, оценивали в клиническом испытании на людях с использованием двух разных доз: 80 мг/м^2 (соль) липосомального иринотекана (ММ-398) и 60 мг/м^2 (соль) липосомального иринотекана (ММ-398). В таблице 2 приведены четыре схемы дозирования для лечения ранее нелеченого (первой линии) рака поджелудочной железы у людей в течение 28-дневного курса лечения.

[097] Таблица 2 Таблица доз (ММ-398+5-FU/LV+оксалиплатин)

Уровень	Оксалиплатин		5-FU/LV		ММ-398 (nal-IRI)	
	Доза (мг/м^2) ^a	День введения дозы ^c	Доза (мг/м^2) ^b	День введения дозы ^c	Доза (мг/м^2) (соль)	День введения дозы ^c
1	60	1, 15	2400/400	1, 15	80	1, 15
2	85	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
-2A	75	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
3	70	1, 15	2400/400	1, 15	65	1, 15

^aвведение первой дозы в соответствии с первой дозой nal-IRI; оксалиплатин следует вводить через 2 часа после завершения инфузии nal-IRI.

^b46-часовая инфузия, никакой боллус не дают; лейковорин и 5-FU будут вводиться последними после завершения инфузии оксалиплатина.

^cУказанный день является частью 28-дневного курса.

Примечание: доза nal-IRI и 5-FU/LV в приведенном выше уровне дозы 1 и 2 соответствует той же дозе и схеме, которые ранее использовали в фазе 3 исследования NAPOLI-1.

[098] Первоначально комбинацию оксалиплатина, липосомального иринотекана ММ-398, лейковорина и 5-фторурацила оценивали на уровне дозы 1 в таблице 2 выше. Результаты суммированы в таблице 3 для уровня дозы 1 в таблице 2 выше (для дозы ММ-398 80 мг/м^2 (соль)), демонстрируя, что доза липосомального иринотекана (ММ-398) 80 мг/м^2 (соль) в комбинации с оксалиплатином и 5-фторурацилом/лейковорином на уровне дозы 1 не являлась переносимой у людей.

[099] Таблица 3: Противоопухолевая терапия с использованием 80 мг/м^2 липосомального иринотекана (соль) в комбинации с оксалиплатином/5FU/лейковорином в клинических испытаниях на людях

Пациент	Курс 1 День 1	Курс 1 День 15	Курс 2 День 1	Курс 2 День 15	Курс 3 День 1	Курс 3 День 15	Курс 4 День 1	Курс 4 День 15
1	✓	✓	X	X	X	X	X	X
2	✓	R*	R2*	R2*	X	X	X	X
3	✓	X	X	X	X	X	X	X
4	✓	✓	X	X	X	X	X	X
5	✓	X	X	X	X	X	X	X
6	✓	✓	R1*	R1	X	R1	R1	X

7	✓	X	X	X	X	X	X	X
---	---	---	---	---	---	---	---	---

* Введение дозы останавливали с целью восстановления от токсичности, связанной с исследуемым лечением.

[100] В таблице 3 сведены результаты лечения в общей сложности семи (7) пациентов с диагнозом рак поджелудочной железы.

[101] "Галочка" (✓) в таблице 3 указывает на то, что пациент получал противоопухолевую терапию с уровнем дозы 1 в таблице 2 выше, начиная с указанных дней 3-х последовательных 28-дневных курсов лечения: 80 мг/м² липосомального иринотекана (ММ-398, доза, относящаяся к соответствующему количеству тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана), 60 мг/м² оксалиплатина, 400 мг/м² (I+d)-лейковорина и 2400 мг/м² 5-фторурацила, как описано в протоколе примера 4.

[102] "R" в таблице 3 указывает на то, что пациент получал сниженную дозу противоопухолевой терапии с уровнем дозы -1 в таблице 2 в соответствующем курсе и в соответствующий день: 60 мг/м² липосомального иринотекана (ММ-398, доза, относящаяся к соответствующему количеству тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана), 60 мг/м² оксалиплатина, 400 мг/м² (I+d)-лейковорина и 2400 мг/м² 5-фторурацила, как описано в протоколе примера 4.

[103] "R1" в таблице 3 указывает на то, что пациент получал сниженную дозу противоопухолевой терапии с уровнем дозы -1 в таблице 2 (пример 3 выше) в соответствующем курсе и в соответствующий день: 60 мг/м² липосомального иринотекана (ММ-398 доза, относящаяся к соответствующему количеству тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана), 60 мг/м² оксалиплатина, 400 мг/м² (I+d)-лейковорина и 2400 мг/м² 5-фторурацила, как описано в протоколе примера 3.

[104] "R2" в таблице 3 указывает на то, что пациент получал сниженную дозу противоопухолевой терапии в дозе в соответствующем курсе и в соответствующий день: 50 мг/м² липосомального иринотекана (ММ-398, доза, относящаяся к соответствующему количеству тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана), 60 мг/м² оксалиплатина, 400 мг/м² (I+d)-лейковорина и 1200 мг/м² 5-фторурацила (снижение на 50% по сравнению с дозой на уровне дозы -1), как описано в протоколе примера 3.

[105] "X" в таблице 3 указывает на то, что пациент не получал противоопухолевую терапию, комбинирующую липосомальный иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин, или комбинирующую липосомальный иринотекан, оксалиплатин и 5-фторурацил. После 1-го дня 1-го курса и до 15-го дня 1-го курса пациент 2 был определен как гомозиготный по аллелю UGT1A1*28, и последующие сниженные дозы противоопухолевой терапии вводили в дни, указанные в таблице 3, на основании протокола примера 4. Пациенты 1 и 3-7 не были гомозиготными по аллелю UGT1A1*28.

[106] Противоопухолевую терапию с уровнем дозы 1 в таблице 2 (Пример 3) применяли только к 3 из этих 7 пациентов на день 15 (28-дневного) курса 1, ни один из пациентов не получал уровень дозы 1 для более чем 2 последовательных доз, и ни один из пациентов не получал эту терапию после курса 1.

[107] Соответственно, как отмечено в Таблице 3, противоопухолевые виды терапии, сочетающие дозу липосомального иринотекана (80 мг/м²) с 60 мг/м² оксалиплатина и дозы 2400 и 400 мг/м+2 5-фторурацила и (I+d)-лейковорина, плохо переносились в

клинических испытаниях на людях (что приводило к токсичности, ограничивающей дозу). Примеры противоопухолевых видов терапии, сочетающих дозу липосомального иринотекана (80 мг/м²) с 60 мг/м² оксалиплатина и дозы 2400 и 400 мг/м² 5-фторурацила и (I+d)-лейковорина, включают виды терапии, приведенные в таблице 2.

[108] В отличие от этого, как отмечено в приведенной ниже таблице 4, противоопухолевые виды терапии, сочетающие дозу 60 мг/м² липосомального иринотекана (соль) с 60 мг/м² оксалиплатина и дозы 2400 и 400 мг/м² 5-фторурацила и (I+d)-лейковорина, переносились в клинических испытаниях на людях. В частности, уровень дозы -1 в таблице 4 (доза М-398 60 мг/м² (соль)) вводили два или более раз подряд множеству пациентов-людей в клиническом испытании, описанном в примере 4. Эти противоопухолевые виды терапии, включающие уменьшенные 60 мг/м² (соль) липосомального иринотекана (ММ-398) в комбинации с оксалиплатином и 5-фторурацилом/лейковорином лучше переносились людьми, чем уровень дозы 1 (фигуры 12-14). В других вариантах осуществления к пациентам применяют терапию с уровнем дозы -2В или -3 в таблице 4.

[109] Таблица 4 Таблица доз оксалиплатина

Уровень	Оксалиплатин		5-FU/IV		ММ-398 (nal-IRI)	
	Доза (мг/м ²) ^a	День введения дозы ^c	Доза (мг/м ²) ^b	День введения дозы ^c	Доза (мг/м ²) (соль)	День введения дозы ^c
-1	60	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
1	60	1, 15	2400/400	1, 15	80	1, 15
-2В	85	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
-3	70	1, 15	2400/400	1, 15	65	1, 15

^aвведение первой дозы в соответствии с первой дозой ММ-398; оксалиплатин следует вводить через 2 часа после завершения nal-IRI.

^b46-часовая инфузия, никакой боллус не дают; лейковорин и 5-FU будут вводиться последними после завершения инфузии оксалиплатина.

^cУказанный день является частью 28-дневного курса.

[110] Таблица 5: Противоопухолевая терапия с 60 мг/м² липосомального иринотекана (соль) в комбинации с оксалиплатином/5FU/лейковорином в клинических испытаниях на людях

Пациент	Курс 1 День 1	Курс 1 День 15	Курс 2 День 1	Курс 2 День 15	Курс 3 День 1	Курс 3 День 15	Курс 4 День 1	Курс 4 День 15	Дополнительные циклы
1	✓	✓	X	R3	R3	R3	R3	X	4 при R3
2	✓^	X	X	X	X	X	X	X	-
3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓*	✓	11 (исходная доза) с некоторой задержкой дозы
4	✓	✓	✓	✓*	✓	✓	✓	✓	1 (исходная доза); 11 (R4) с некоторой задержкой дозы
5	✓	✓	X	X	X	R5	R6	R6	2 (R6)
6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5 (исходная доза) с некоторой задержкой дозы
7	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	-

* Введение дозы останавливали с целью восстановления от токсичности, связанной с исследуемым лечением.

^Субъект умирал (в связи с заболеванием).

[111] В таблице 5 сведены результаты лечения семи (7) пациентов с диагнозом рак поджелудочной железы. "Галочка" (✓) в таблице 5 указывает, что пациент получал противоопухолевую терапию с уровнем дозы -1 в таблице 4 выше, начиная с указанных

дней 3-х последовательных 28-дневных курсов лечения: 60 мг/м² липосомального иринотекана (ММ-398, доза, относящаяся к соответствующему количеству тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана), 60 мг/м² оксалиплатина, 400 мг/м² (I+d)-лейковорина и 2400 мг/м² 5-фторурацила, как описано в протоколе примера 4.

[112] В отличие от противоопухолевой терапии с уровнем дозы 1 в таблице 2, противоопухолевую терапию с уровнем дозы -1 в таблице 2 (пример 3) применяли повторно к пациентам 3, 4 и 6 по меньшей мере для 3-х последовательных введений (включая 14 последовательных введений для пациента 6).

[113] Противоопухолевую терапию с уровнем дозы -1 в таблице 4 (пример 3) применяли к 6 из 7 пациентов в дни 1 и 15 (28-дневного) курса 1, и в дни 1 и 15 (28-дневного) курса 2, и по меньшей мере к 4 из 7 пациентов в исследовании, без ограничивающей дозу токсичности.

[114] "Галочка" (✓) в таблице 5 указывает на то, что пациент получал противоопухолевую терапию с уровнем дозы -1 в таблице 4 выше, начиная с указанных дней 3-х последовательных 28-дневных курсов лечения: 80 мг/м² липосомального иринотекана (ММ-398, доза, относящаяся к соответствующему количеству тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана), 60 мг/м² оксалиплатина, 400 мг/м² (I+d)-лейковорина и 2400 мг/м² 5-фторурацила, как описано в протоколе примера 4.

[115] "R3" в таблице 5 указывает на то, что пациент получал сниженную дозу противоопухолевой терапии в дозе в соответствующем курсе и в соответствующий день: 50 мг/м² липосомального иринотекана (ММ-398, доза, относящаяся к соответствующему количеству тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана), 60 мг/м² оксалиплатина, 400 мг/м² (I+d)-лейковорина и 1800 мг/м² 5-фторурацила (снижение на 25% по сравнению с дозой на уровне дозы -1), как описано в протоколе примера 4. Один пациент в таблице 5 получал эту сниженную дозу в ответ на симптомы II степени (негематологические), но без ограничивающей дозу токсичности.

[116] "R4" в таблице 5 указывает на то, что пациент получал сниженную дозу противоопухолевой терапии в дозе в соответствующем курсе и в соответствующий день: 60 мг/м² липосомального иринотекана (ММ-398, доза, относящаяся к соответствующему количеству тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана), 45 мг/м² оксалиплатина, 400 мг/м² (I+d)-лейковорина и 2400 мг/м² 5-фторурацила (снижение на 50% по сравнению с дозой на уровне дозы -1), как описано в протоколе примера 3.

[117] "R5" в таблице 5 указывает на то, что пациент получал сниженную дозу противоопухолевой терапии в дозе в соответствующем курсе и в соответствующий день: 30 мг/м² липосомального иринотекана (ММ-398, доза, относящаяся к соответствующему количеству тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана) (снижение на 50% по сравнению с дозой на уровне дозы -1), 30 мг/м² оксалиплатина (снижение на 50% по сравнению с дозой на уровне дозы -1), 197 мг/м² (I+d)-лейковорина и 1200 мг/м² 5-фторурацила (снижение на 50% по сравнению с дозой на уровне дозы -1), как описано

в протоколе примера 3.

[118] "R6" в таблице 5 указывает на то, что пациент получал сниженную дозу противоопухолевой терапии в дозе в соответствующем курсе и в соответствующий день: 36 мг/м² липосомального иринотекана (ММ-398, доза, относящаяся к соответствующему количеству тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана), 36 мг/м² оксалиплатина, 240 мг/м² (I+d)-лейковорина и 1440 мг/м² 5-фторурацила, как описано в протоколе примера 4.

[119] Соответственно, как отмечено в Таблице 5, противоопухолевые виды терапии, сочетающие дозу 60 мг/м² липосомального иринотекана (соль) с 60 мг/м² оксалиплатина и дозы 2400 и 400 мг/м² 5-фторурацила и (I+d)-лейковорина, хорошо переносились в клинических испытаниях на людях.

[120] Пример противоопухолевых видов терапии, сочетающих дозу 60 мг/м² липосомального иринотекана с 85 мг/м² оксалиплатина и дозы 2400 и 400 мг/м² 5-фторурацила и (I+d)-лейковорина, включает виды терапии, приведенные в таблице 2.

[121] Таблица 6: Противоопухолевая терапия с 60 мг/м² липосомального иринотекана в комбинации с оксалиплатином/5FU/лейковорином в клинических испытаниях на людях.

Пациент	Курс 1 День 1	Курс 1 День 15	Курс 2 День 1	Курс 2 День 15	Курс 3 День 1	Курс 3 День 15	Курс 4 День 1	Курс 4 День 15	Дополнительные циклы (доза)
1	✓^	X	X	X	X	X	X	X	-
2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5 (исходная доза) с некоторой задержкой дозы; 2 дополнительных со сниженным оксалиплатином
3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	
4	✓^	X	X	X	X	X	X	X	-
5	✓	X	X	X	X	X	X	X	-
6	✓	✓	R7*	R7	X	R7	R7	R7	3 (исходная доза) с некоторой задержкой дозы
7	✓	X	X	X	X	X	X	X	-
8	✓	R7*	R7	R7	X	X	X	X	-
9	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2 (исходная доза) с некоторой задержкой дозы
10	✓	X	R8	R8	X	X	X	X	-

* Введение дозы останавливали с целью восстановления от токсичности, связанной с исследуемым лечением.

^ Субъект умирал (в связи с заболеванием).

[122] В таблице 5 сведены предварительные клинические результаты лечения десяти (10) пациентов с диагнозом рак поджелудочной железы.

[123] "Галочка" (✓) в таблице 6 указывает на то, что пациент получал противоопухолевую терапию с уровнем дозы -2В в таблице 4 выше, начиная с указанных дней 3-х последовательных 28-дневных курсов лечения: 60 мг/м² липосомального иринотекана (ММ-398, доза, относящаяся к соответствующему количеству тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана), 85 мг/м² оксалиплатина, 400 мг/м² (I+d)-

лейковорина и 2400 мг/м² 5-фторурацила, как описано в протоколе примера 3.

[124] "R7" в таблице 6 указывает на то, что пациент получал сниженную дозу противоопухолевой терапии в дозе в соответствующем курсе и в соответствующий

5 день: 50 мг/м² липосомального иринотекана (ММ-398, доза, относящаяся к соответствующему количеству тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана), 85 мг/м² оксалиплатина, 400 мг/м² (1+d)-лейковорина и 1800 мг/м² 5-фторурацила (снижение на 25% по сравнению с дозой на уровне дозы -2B), как описано в протоколе примера 3.

10 [125] "R8" в таблице 6 указывает на то, что пациент получал сниженную дозу противоопухолевой терапии в дозе в соответствующем курсе и в соответствующий

день: 50 мг/м² липосомального иринотекана (ММ-398, доза, относящаяся к соответствующему количеству тригидрата гидрохлоридной соли иринотекана), 60 мг/м² оксалиплатина, 400 мг/м² (1+d)-лейковорина и 1800 мг/м² 5-фторурацила (снижение на 25% по сравнению с дозой на уровне дозы -2B), как описано в протоколе примера 3.

15 [126] "X" в таблице 6 указывает на то, что пациент не получал противоопухолевую терапию, комбинирующую липосомальный иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин, или комбинирующую липосомальный иринотекан, оксалиплатин и 5-фторурацил.

20 [0127] Пример 4: Лечение рака желудка

[0128] Как схематически показано на фигуре 9, настоящее исследование представляет собой фазу 3 открытого сравнительного исследования для оценки безопасности, переносимости и эффективности ММ-398 в комбинации с другими противораковыми видами терапии по сравнению с mFOLFOX6 у пациентов с раком желудка, которые не
25 получали предшествующую химиотерапию. В настоящем исследовании оцениваются следующие схемы лечения: (1) ММ-398+5-FU/LV+оксалиплатин (группа 1) и (2) 5-FU/LV+оксалиплатин (группа 2).

[0129] Эта фаза 3 исследования оценивает эффективность оксалиплатина+5-FU/LV с ММ-398 или без него у пациентов с ранее не леченным раком желудка. Исследование
30 также может предоставить важную информацию о влиянии комбинированного лечения ММ-398 на HRQL-пациента и выявить потенциальные биомаркеры ответа.

[0130] В этом исследовании ММ-398 вводят вместо обычного иринотекана для улучшения безопасности, переносимости и, в конечном итоге, эффективности схемы FOLFIRINOX. Добавление оксалиплатина в схему NAPOLI-1 включено для увеличения
35 повреждения ДНК и усиления эффективности. Кроме того, благодаря пролонгированным ФК-свойствам ММ-398 и длительному воздействию на опухоль, применение ММ-398 вместо обычного иринотекана предназначено для дополнительного повышения эффективности FOLFIRINOX.

40 [0131] Модифицированная триплетная схема комбинации липосомального иринотекана, оксалиплатина, 5-фторурацила (5-FU)/лейковорина предоставлена в настоящем документе, в результате чего никакой болюс 5-FU не будет вводиться.

Целевая доза оксалиплатина, 60, 70 или 85 мг/м², оценивается в комбинированной схеме в группе 1 с непрерывным инфузионным дозированием 5-FU (исключая болюс) и каждые 2 недели с дозой ММ-398, которая, как предварительно показано, является переносимой
45 и эффективной в комбинации с 5-FU. Обратите внимание, что при введении дозы ММ-398 C_{макс} SN-38, как ожидается, будет ниже, чем ожидалось бы при стандартной дозировке со свободным иринотеканом.

[0132] Основываясь на предыдущем опыте с иринотеканом, субъекты, которые являются гомозиготными по аллелю UGT1A1*28 (генотип UGT1A1 7/7), подвергаются повышенному риску нейтропении после начала лечения иринотеканом. Согласно инструкции по медицинскому применению иринотекана, в исследовании 66 пациентов,

получавших иринотекан в виде монотерапии (350 мг/м² один раз в 3 недели), частота возникновения нейтропении 4-й степени у пациентов, гомозиготных по аллелю UGT1A1*28, составила вплоть до 50%, и у пациентов, гетерозиготных по этому аллелю (генотип UGT1A1 6/7), заболеваемость составила 12,5%. Важно отметить, что нейтропения 4-й степени не наблюдалась у пациентов, гомозиготных по аллелю дикого типа (ДТ) (генотип UGT1A1 6/6). В других исследованиях описана более низкая распространенность сопутствующей угрожающей жизни нейтропении (подробности см. в инструкции по медицинскому применению иринотекана). Популяционные ФК-исследования ММ-398 не выявили взаимосвязи между гомозиготностью UGT1A1*28 и повышенным воздействием SN-38 (см. брошюру исследователя). В фазе I исследования не было выявлено различий в токсичности у когорт гетерозиготных пациентов или пациентов с ДТ, а в обеих когортах наблюдались ограничивающие дозу токсичности (DLT) в виде диареи с сопутствующей дегидратацией или утомляемостью или без них. По этим причинам, а также потому, что распространенность гомозиготности по UGT1A1*28 является относительно низкой, результаты испытаний не требуются до первой дозы ММ-398 в этом исследовании, и начальная доза для всех пациентов будет 60 мг/м² (соли), что эквивалентно 50 мг/м² (свободного основания). Однако если известно, что пациенты гомозиготны по UGT1A1*28, доза ММ-398 может быть уменьшена, как описано в настоящем документе.

[0133] Пациентов будут разделены по группам случайным образом для лечения (1:1) либо ММ-398+5-FU/LV+оксалиплатином, либо 5-FU/LV+оксалиплатином. Рандомизация стратифицирована на основе региона (Восточная Азия против остального мира) и показателя общего состояния (ECOG 0 против 1).

[0134] Следующие нежелательные явления являются общими ($\geq 40\%$) при прошлом лечении оксалиплатином в комбинации с 5-FU/LV и должны ожидаться при комбинированном режиме, содержащем ММ-398: периферическая сенсорная невропатия, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, тошнота, увеличение уровней трансаминаз и щелочных фосфатаз, диарея, утомляемость, рвота и стоматит. Можно ожидать дополнительных нежелательных явлений, как описано во вкладыше в упаковку для оксалиплатина, включая аллергические и анафилактические реакции. В фазе 3 исследовании комбинации FOLFIRINOX наиболее частыми ($>5\%$) нежелательными явлениями 3-4 степени были: нейтропения, утомляемость, рвота, диарея, тромбоцитопения, сенсорная невропатия, анемия, повышенный уровень аланинаминотрансферазы (ALT), тромбоэмболия и фебрильная нейтропения. Учитывая эти ожидаемые токсичности, группу 1 оценивали на безопасность и переносимость.

[0135] Доза оксалиплатина 70 мг/м² или 85 мг/м² является целевой дозой для этого исследования. Исследование подтвердит, совместимы ли эти дозы при использовании ММ-398 вместо обычного иринотекана. В случае, если есть какие-либо неожиданные токсичности, пациенты могут лечиться при более низкой дозе оксалиплатина (60 мг/м²).

[0136] Таблица 7 Дозирование (ММ-398+5-FU/LV+оксалиплатин) в группе 1

Оксалиплатин		5-FU/LV		ММ-398 (nal-IRI)	
Доза (мг/м ²) ^a	День введения дозы ^c	Доза (мг/м ²) ^b	День введения дозы ^c	Доза (мг/м ²)	День введения дозы ^c

60	1, 15	2400/400	1, 15	50	1, 15
85	1, 15	2400/400	1, 15	50	1, 15
70	1, 15	2400/400	1, 15	55	1, 15

^aвведение первой дозы в соответствии с первой дозой ММ-398; оксалиплатин следует вводить через 2 часа после завершения pal-IRI.

^b46-часовая инфузия, никакой болюс не дают; лейковорин и 5-FU будут вводиться последними после завершения инфузии оксалиплатина

^cУказанный день является частью 28-дневного курса

[0137] Группа 1: ММ-398+5-FU/LV+оксалиплатин

[0138] Порядок инфузий, которые следует вводить в клинике, следующий: сначала вводят ММ-398, затем оксалиплатин, затем LV, а затем 5-FU.

[0139] Пациенты получают инфузию оксалиплатина через 2 часа после завершения инфузии ММ-398. Если инфузионных реакций не наблюдается, пациенты могут получать оксалиплатин непосредственно после завершения инфузии ММ-398. Если у пациентов наблюдаются какие-либо инфузионные реакции степени 3 или выше, Независимый комитет по мониторингу данных и безопасности субъектов исследования (DSMB) может решить вернуться к введению оксалиплатина через два часа после завершения инфузии ММ-398.

[0140] Группа 2: 5-FU/LV+оксалиплатин

[0141] Пациенты получают инфузию оксалиплатина (85 мг/м^2) с последующим введением лейковорина и 5-FU (400 мг/м^2 внутривенный болюс+ 2400 мг/м^2 в виде 46-часовой инфузии/ 400 мг/м^2).

[0142] Премедикация

[0143] Все пациенты до инфузии ММ-398, инфузии 5-FU/LV и инфузии оксалиплатина должны предварительно получить стандартные дозы дексаметазона и антагониста 5-HT₃ или эквивалентных других противорвотных средств в соответствии со стандартной стационарной практикой для введения иринотекана, 5-FU и оксалиплатина, или Краткой характеристикой лекарственного препарата (SmPC) для исследовательских центров, расположенных в Европейском Союзе (ЕС). Атропин может быть назначен профилактически для пациентов, которые испытывали острые холинергические симптомы в предыдущих курсах.

[0144] Дозы и введение ММ-398 (Группа 1)

[0145] ММ-398 вводят внутривенной (в/в) инфузией в течение 90 минут (± 10 минут) каждые две недели. День 1 первого курса является фиксированным днем; последующие дозы следует вводить в первый день каждого курса ± 2 дня.

[0146] Перед введением подходящую дозу ММ-398 необходимо развести в 5% растворе декстрозы для инъекций (D5W) или в физиологическом растворе до конечного объема 500 мл. Следует соблюдать осторожность, чтобы не использовать встроенные фильтры или какие-либо разбавители, кроме D5W или физиологического раствора. ММ-398 может быть введен со скоростью до 1 мл/с (30 мг/с).

[0147] Фактическая доза ММ-398, подлежащая введению, будет определяться путем расчета площади поверхности тела пациента в начале каждого курса. Разница в $\pm 5\%$ в рассчитанной общей дозе будет разрешена для облегчения введения дозы. Поскольку флаконы ММ-398 являются одноразовыми флаконами, персонал исследовательского центра не должен хранить какую-либо неиспользованную часть флакона для будущего использования, а также должен выбрасывать неиспользованные части продукта.

[0148] Дозы и введение 5-FU и лейковорина (группы 1 и 2)

[0149] Лейковорин вводят в дозе 400 мг/м² рацемической (*L*-*D*)-формы или 200 мг/м² (*L*)-формы в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут (± 5 минут) в дни 1 и 15 каждого 28-дневного курса.

[0150] 5-FU вводят в дозе 2400 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 46 часов (± 60 минут) в дни 1 и 15 каждого 28-дневного курса. В группе 2 в дополнение к 46-часовой инфузии вводят в/в болюс 400 мг/м² 5-FU.

[0151] Лейковорин следует восстанавливать в соответствии с инструкциями на вкладыше в упаковку, SmPC или стандартными правилами по восстановлению лейковорина, принятыми в учреждении.

[0152] Лейковорин следует вводить до инфузии 5-FU и может назначаться одновременно с оксалиплатином. Фактическая доза 5-FU и лейковорина для введения определяется путем расчета площади поверхности тела пациента перед каждым курсом. Разница в $\pm 5\%$ в рассчитанной общей дозе будет разрешена для облегчения введения дозы.

[0153] Дозы и введение оксалиплатина (группы 1 и 2)

[0154] Оксалиплатин вводят в дозе 70 мг/м² или 85 мг/м² в/в в течение 120 минут (± 10 минут) в дни 1 и 15 каждого 28-дневного курса (если целевая доза подтверждается в соответствии с методами, описанными в настоящем документе). Если целевая доза не переносится, дозу оксалиплатина можно довести до 60 мг/м².

[0155] Оксалиплатин следует готовить в соответствии с инструкциями на вкладыше в упаковку, SmPC или в соответствии со стандартными правилами по приготовлению и введению оксалиплатина, принятыми в учреждении.

[0156] Оксалиплатин следует вводить после инфузии MM-398 в группе 1. Фактическую дозу оксалиплатина, подлежащую введению, определяют путем расчета площади поверхности тела пациента перед каждым курсом. Разница в $\pm 5\%$ в рассчитанной общей дозе допускается для облегчения введения дозы.

[0157] Ограничивающая дозу токсичность (DLT)

[0158] Для MM-398, вводимого в комбинации с 5-FU/LV и оксалиплатином, следующие нежелательные явления рассматриваются как ограничивающие дозу токсичности (DLT), если они возникают во время первого курса лечения и считаются связанными с исследуемой схемой лечения:

[0159] Нейтропения или тромбоцитопения 4 степени, которая не устраняется в течение 7 дней, несмотря на оптимальную терапию (отказ от исследуемого лекарственного средства и введение препарата сопутствующей терапии, например, введение G-CSF для нейтропении);

[0160] Нейтропения 4 степени, осложненная лихорадкой $\geq 38,5^\circ\text{C}$ (то есть фебрильная нейтропения) и/или нейтропения 3 степени с инфекцией;

[0161] Невозможность начать последующий курс лечения в течение 14 дней от запланированной даты из-за токсичности, связанной с лекарственным средством; и

[0162] Любая негематологическая токсичность 4 степени с конкретным исключением: утомляемости/астении продолжительностью < 2 недель, повышения уровня щелочной фосфатазы, тошноты и рвоты продолжительностью ≤ 3 дней (считается ограничением дозы, если они продолжаются > 72 часа после лечения с помощью оптимальной противорвотной схемы) и диареей продолжительностью ≤ 3 дней (считается ограничением дозы, если диарея длится > 72 часа после лечения с помощью оптимальной антидиарейной схемы).

[0163] Любая токсичность, связанная с прогрессированием заболевания, не будет считаться DLT.

[0164] Период оценки безопасности для целей оценки DLT и решений об увеличении дозы составляет один курс лечения (то есть 28 дней или 14 дней после 2-й дозы исследуемого лечения, если имеется задержка лечения, как описано в настоящем документе). Доза может увеличиться до следующего уровня только после того, как данные безопасности будут оценены при текущем уровне дозы (после того, как последний пациент, включенный в когорту, завершит первый курс лечения), и критерии безопасности и переносимости оптимальной дозы не были превышены. Кроме того, любые связанные с лекарственными средствами токсичности степени 3 или выше, возникающие после курса 1 (если применимо), оцениваются на предмет их потенциальной связи с кумулятивными дозами MM-398 или дозами комбинированной терапии и учитываются при принятии решения об увеличении дозы. ФК-данные могут быть доступны, но не требуются для принятия решений об увеличении дозы.

[0165] Таблица 8

Критерии включения	Критерии исключения
<p>Для включения в исследование пациенты должны иметь/быть:</p> <p>Патологически подтвержденный рак желудка, который ранее не лечился в терапии метастатических форм рака</p> <p>Измеримое или неизмеримое заболевание в соответствии с определением RECIST v1.1</p> <p>Показатель общего состояния ECOG 0 или 1</p> <p>Адекватные биологические параметры, о чем свидетельствуют следующие анализы крови: АЧН >1,500 клеток/мкл без использования гематопозитических факторов роста, Количество тромбоцитов >100,000 клеток/мкл, и Гемоглобин >9 г/дл</p> <p>Адекватную функцию печени, о чем свидетельствуют:</p> <p>Общий билирубин в сыворотке крови ≤ ВПН (холангиостомия разрешена для обструкции желчных путей), и АсТ и АлТ ≤ 2,5 × ВПН (≤ 5 × ВПН допустимо при наличии метастазов в печени)</p> <p>Адекватную функцию почек, о чем свидетельствует сывороточный креатинин ≤1,5 × ВПН, и рассчитанный клиренс ≥60 мл/мин/1,72 м² для пациентов с уровнями креатинина в сыворотке выше или ниже установленного нормального значения. Истинную массу тела следует использовать для расчета клиренса креатинина с использованием уравнения Кокрофта-Голта (Клиренс креатинина) = Пол * ((140 - возраст)/(Креатинин в сыворотке)) * (Масса/72); для пациентов с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м², вместо нее следует использовать сухую массу тела.</p> <p>Нормальную ЭКГ или ЭКГ без каких-либо клинически значимых отклонений</p> <p>Оправившимися от последствий любой предшествующей операции или лучевой терапии</p> <p>Возраст ≥18 лет</p> <p>Согласие представить неокрашенную заархивированную опухолевую ткань для анализа, если таковая имеется</p> <p>Способность понять и подписать информированное согласие (или иметь законного представителя, который может это сделать)</p>	<p>Пациенты должны соответствовать всем критериям включения и ни одному из следующих критериев исключения:</p> <p>Предварительное лечение рака желудка в терапии метастатических форм рака с помощью хирургии, лучевой терапии, химиотерапии или экспериментальной терапии</p> <p>Предварительное лечение рака желудка цитотоксическими дозами химиотерапии (пациенты, получавшие предшествующее лечение химиотерапией в качестве радиосенсибилизатора, имеют право, если прошло ≥6 месяцев после завершения терапии)</p> <p>Имеющиеся метастазы в центральную нервную систему</p> <p>Клинически значимое нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, включая печеночные расстройства, кровотечение, воспаление, окклюзию, диарею степени >1, синдром мальабсорбции, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника или частичную кишечную непроходимость Любое второе злокачественное новообразование в анамнезе за последние 3 года; пациенты с раком in situ или базальным или плоскоклеточным раком кожи в предшествующем анамнезе пригодны. Пациенты с другими злокачественными новообразованиями в анамнезе пригодны, если они были непрерывно без признаков заболевания в течение по меньшей мере 3 лет</p> <p>Известна повышенная чувствительность к любому из компонентов MM-398, другим липосомальным продуктам или любым компонентам из 5-FU, лейковорина или оксалиплатина</p> <p>Известна повышенная чувствительность к любому из компонентов наб-паклитаксела или гемцитабина (только часть 2)</p> <p>Сопутствующие заболевания, которые могут быть относительными противопоказаниями к участию в испытаниях, такие как хронические заболевания сердца или печени, в том числе:</p> <p>Тяжелые артериальные тромбозомболические осложнения (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт) менее чем за 6 месяцев до включения</p> <p>Застойная сердечная недостаточность класса III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), желудочковые аритмии или неконтролируемое артериальное давление</p> <p>Известное в прошлом или хроническое инфицирование ВИЧ, гепатитом В или гепатитом С</p> <p>Активная инфекция или необъяснимая лихорадка >38,5°C во время скрининговых визитов или в первый запланированный день приема дозы (по усмотрению исследователя пациенты с опухолевой лихорадкой могут быть включены), которые, по мнению исследователя, могут поставить под угрозу участие пациента в испытаниях или повлиять на результат исследования</p> <p>Использование сильных ингибиторов или индукторов CYP3A4 или наличие любых других противопоказаний для иринотекана</p> <p>Наличие каких-либо противопоказаний для 5-FU, лейковорина или оксалиплатина</p> <p>Использование сильных ингибиторов или индукторов CYP2C8 или наличие любых других противопоказаний для наб-паклитаксела или гемцитабина (только часть 2)</p> <p>Любое другое медицинское или социальное состояние, которое, по мнению исследователя, может повлиять на способность пациента подписать информированное согласие, сотрудничать и участвовать в исследовании или препятствовать интерпретации результатов.</p> <p>Беременность или кормление грудью; женщины, способные к деторождению, должны иметь отрицательный результат теста на беременность во время включения в исследование на основе анализа мочи или сыворотки крови. Пациенты, как мужского пола, так и женского пола, способные к деторождению, должны согласиться использовать высокоэффективный метод контроля над</p>

рождаемостью во время исследования и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[0166] Модификации дозы

[0167] Токсичность каждого курса должна регистрироваться до введения последующего курса и классифицироваться в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями для нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE) (Версия 4.03). Все снижения дозы для всех групп должны основываться на наихудшей предшествующей токсичности.

[0168] Введение дозы может быть остановлено на срок до 2 недель с момента, когда оно должно было иметь место, в связи с необходимостью создания благоприятных условий для восстановления после токсичности, связанной с исследуемым лечением. Если время, необходимое для восстановления от токсичности, составляет более 2 недель, пациента следует исключить из исследования, если только пациент не получает пользу от исследуемого лечения, и в этом случае продолжение пациентом принятия участия в исследовании должно быть обсуждено между исследователем и спонсором относительно рисков и преимуществ продолжения. Если оксалиплатин плохо переносится пациентами, включенными в группу 1, оксалиплатин может быть отменен, и пациенты могут продолжать получать ММ-398+5-FU/LV по усмотрению исследователя.

[0169] Если доза пациента снижается во время исследования из-за токсичности, она должна оставаться сниженной на время исследования; повторное повышение дозы до более ранней дозы не допускается. Любой пациент, у которого имеется 2 снижения дозы и испытывающий нежелательное явление, которое потребовало бы снижения третьей дозы, должен быть исключен из исследования.

[0170] Модификации дозы

[0171] Перед каждым введением дозы пациенты должны иметь: $ACH \geq 1500/\text{мм}^3$, $BK \geq 3500/\text{мм}^3$, количество тромбоцитов $\geq 100,000/\text{мм}^3$ и диарею ≤ 1 степени.

[0172] Лечение следует отложить, чтобы обеспечить достаточное время для восстановления до уровней, указанных выше, а после восстановления лечение следует проводить в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблицах ниже. Если у пациента была фебрильная нейтропения, ACH должен был восстановиться до $\geq 1500/\text{мм}^3$, и пациент должен был излечиться от инфекции. При негематологических токсичностях 3 или 4 степени лечение следует отложить до тех пор, пока они не возвратятся к 1 степени или исходному уровню. Рекомендации по корректировке дозы каждого отдельного лечения в рамках схемы приведены в таблицах ниже. В случае, если пациент испытывает инфузионную реакцию, следует следовать либо правилам, принятым в учреждении, либо правилам, предусмотренным для контроля инфузионной реакции.

[0173] Для всех приведенных ниже таблиц пациент должен быть исключен из исследуемого лечения, если требуется более чем 2 снижения дозы или если требуются снижения ММ-398 ниже $30 \text{ мг}/\text{м}^2$. Никаких корректировок дозы при токсичности для лейковорина не требуется. Лейковорин должен быть введен непосредственно перед каждой дозой 5-FU; следовательно, если откладывается введение дозы 5-FU, следует также отложить введение дозы лейковорина.

[0174] Прекращение лечения, которое требуется из-за токсичности ММ-398 или 5-FU, приведет к исключению из исследования. Однако для группы 1 токсичность, которая требует отказ только от оксалиплатина (например, невропатия), приведет к возможности продолжить исследуемое лечение только с помощью ММ-398+5-FU/LV для всех будущих

введений доз.

[0175] Начальная доза ONIVYDE будет либо 50 мг/м², либо 55 мг/м², 5FU 2400 мг/м², LV 400 мг/м², и оксалиплатина будет 85 мг/м², 70 мг/м² или 60 мг/м². Снижение дозы будет представлять собой снижение на 25% для всех агентов для любой гематотоксичности III-IV степени. Для стойких токсичностей, независимо от первого снижения дозы, будет иметь место дополнительное снижение дозы на 25% для всех агентов. Дополнительная токсичность приведет к исключению из клинического исследования.

[0176] В случае негематологической токсичности снижение дозы будет представлять собой ту же схему снижения дозы, что и для гематотоксичности, за исключением специфической токсичности, связанной с лекарственным средством (то есть вызванная 5-FU акральная эритема и оксалиплатиновая невропатия), которое будет таким, как показано в таблице 3.

[0177] Таблица 9: Модификации дозы для группы 1

Степень наихудшей токсичности по CTCAE	Nal-IRI (MM-398)	5-FU	Оксалиплатин
Гематологические токсичности			
Гематотоксичность 2 степени	100% от предыдущей дозы		
Нейтропения (АЧН ≤1000/мм ³) или фебрильная нейтропения и/или тромбоцитопения 3 или 4 степени ^a	1-е возникновение: Снизить дозу на 25% 2-е возникновение: Снизить дозу еще на 25% (50% от первоначальной дозы)		
Другие гематологические токсично- сти 3 или 4 степени, не указанные выше	1-е возникновение: Снизить дозу на 25% 2-е возникновение: Снизить дозу еще на 25% (50% от первоначальной дозы)		
Негематологические токсичности, отличные от астении и анорексии 3 степени			
1 или 2 степени, включая диарею	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы, за исключением акральной эритемы 2 степени, кардио- токсичности 2 степени или нейроцеребральной токсич- ности любой степени	100% от предыдущей дозы, за исключением сенсорной невропатии 2 степени
3 или 4 степени, включая диарею (за исключением тошноты и рвоты) ^d	1-е возникновение: Снизить дозу на 25% 2-е возникновение: Снизить дозу еще на 25% (50% от первоначаль- ной дозы)	1-е возникновение: Снизить дозу на 25% 2-е возникновение: Снизить дозу еще на 25% (50% от первоначальной дозы) *за исключением акраль- ной эритемы 3 или 4 степе- ни	1-е возникновение: Снизить дозу на 25% 2-е возникновение: Снизить дозу еще на 25% (50% от первоначальной дозы)
Тошнота и/или рвота 3 или 4 степени, несмотря на противорвотную тера- пию ^d	1-е возникновение: Снизить дозу на 25% 2-е возникновение: Снизить дозу еще на 25% (50% от первоначальной дозы)		
Акральная эритема 2 степени	100% от предыдущей дозы	1-е возникновение: Снизить дозу на 25% 2-е возникновение: Снизить дозу еще на 25% (50% от первоначальной дозы)	100% от предыдущей дозы
Акральная эритема 3 или 4 степени	100% от предыдущей дозы	Прекратить терапию	100% от предыдущей дозы
Нейроцеребральная токсичность любой степени или кардиотоксич- ность 2 степени	100% от предыдущей дозы	Прекратить терапию	100% от предыдущей дозы
Сенсорная невропатия	100% от предыдущей дозы Никаких изменений дозы не тре- буется	100% от предыдущей дозы Никаких изменений дозы не требуется	<u>2 степени, постоянная:</u> Снизить дозу от 85 мг/м ² до 60 мг/м ² или от 60 мг/м ² до 45 мг/м ² на 25% <u>3 степени, исчезает до следующего курса:</u> Снизить дозу от 85 мг/м ² до 60 мг/м ² или от 60 мг/м ² до 45 мг/м ²

			мг/м ² на 25% 3 степени, постоянная: Прекратить терапию 4 степени: Прекратить терапию
--	--	--	---

5 ^aРассмотреть использование Г-КСФ для пациентов, которые испытывают нейтропению или фебрильную нейтропению ≥ 3 степени.

^bАстения и анорексия 3 степени не требуют изменения дозы

10 ^cДиарея 1 степени: 2-3 стула/день > предшествующий курс; диарея 2 степени: 4-6 стулов/день > предшествующий курс

^dДиарея 3 степени: 7-9 стулов/день > предшествующий курс; 4 класс диареи: > 10 стулов/день > предшествующий курс

15 [0178] Инфузионные реакции будут контролироваться. Инфузионные реакции будут определены в соответствии с определением аллергических реакций/инфузионных реакций и анафилаксии Национального института рака CTCAE (Версия 4.0), как определено ниже:

[0179] Таблица 10

20	1 степень: Преходящая гиперемия или сыпь, лекарственная лихорадка $<38^{\circ}\text{C}$ ($<100,4^{\circ}\text{F}$); вмешательство не показано
	2 степень: Показано вмешательство или прерывание инфузии; незамедлительно реагирует на симптоматическое лечение (например, антигистаминные препараты, НПВП, средства для наркоза); профилактические лекарственные средства показаны в течение <24 часов
	3 степень: Симптоматический бронхоспазм с уртикарной сыпью или без нее; показано парентеральное вмешательство; связанный с аллергией отек/отек Квинке; гипотония
	4 степень: опасные для жизни последствия; показано срочное вмешательство

25 [0180] Для контроля инфузионных реакций должны использоваться меры, принятые в центре проведения клинического исследования, или следующие рекомендации по лечению.

[0181] Таблица 11

30	1 степени Замедлить скорость инфузии на 50% Наблюдать за пациентом каждые 15 минут на предмет ухудшения состояния
35	2 степени Прекратить инфузию Ввести дифенгидрамина гидрохлорид 50 мг в/в, ацетаминофен 650 мг перорально и кислород Возобновить инфузию со скоростью, составляющей 50% от предыдущей скорости, после устранения инфузионной реакции Наблюдать за пациентом каждые 15 минут на предмет ухудшения состояния Для всех последующих инфузий, премедикация с использованием дифенгидрамина гидрохлорида 25-50 мг ВВ
40	3 степени Прекратить инфузию и отсоединить инфузионную трубку от пациента Ввести дифенгидрамина гидрохлорид 50 мг в/в, дексаметазон 10 мг в/в, бронходилататоры для бронхоспазма и другие лекарственные средства или кислород по мере необходимости Никакое дальнейшее лечение с использованием ММ-398 не будет разрешено
	4 степени Прекратить инфузию и отсоединить инфузионную трубку от пациента Ввести адреналина, бронходилататоры или кислород, как показано для бронхоспазма Ввести дифенгидрамина гидрохлорид 50 мг в/в, дексаметазон 10 мг ВВ Рассмотреть госпитализацию для наблюдения Никакое дальнейшее лечение с использованием ММ-398 не будет разрешено

[0182] Пациентам, которые испытывают инфузионную реакцию 1 или 2 степени, дальнейшие инфузии могут быть введены с пониженной скоростью (более 120 минут) с осторожностью.

45 [0183] Пациентам, которые испытывают инфузионную реакцию 1 или 2 степени, вводят дексаметазон 10 мг в/в. Все последующие инфузии должны быть с премедикацией дифенгидрамина гидрохлоридом 50 мг в/в, дексаметазоном 10 мг в/в и ацетаминофеном 650 мг перорально.

[0184] Модификации дозы ММ-398 для гематологических токсичностей

[0185] Перед началом нового курса терапии пациенты должны иметь:

[0186] $АЧН \geq 1500/\text{мм}^3$

[0187] Количество тромбоцитов $\geq 100,000/\text{мм}^3$

[0188] Лечение следует отложить, чтобы дать достаточно времени для восстановления, а после восстановления лечение следует проводить в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблицах ниже. Если у пациента была фебрильная нейтропения, АЧН должно было восстановиться до $\geq 1500/\text{мм}^3$, и пациент должен был излечиться от инфекции.

[0189] Таблица 12: Модификации дозы ММ-398 для числа нейтрофилов

АЧН: клеток/ мм^3 (наихудшая степень по СТСАЕ)	Доза ММ-398 для следующего курса		
	Группа А: пациенты, не гомозиготные по UGT1A1*28	Группа А: пациенты, гомозиготные по UGT1A1*28 Группа С: пациенты, не гомозиготные по UGT1A1*28	Группа С: пациенты, гомозиготные по UGT1A1*28
≥ 1000 до 1999 (1 или 2 степени)	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы
< 1000 (3/4 степени) или фебрильная нейтропения	Снизить дозу на $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ до минимальной дозы $30 \text{ мг}/\text{м}^2$	Снизить дозу до $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ для первого возникновения и до $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ для второго возникновения	Снизить дозу до $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ для первого возникновения и до $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ для второго возникновения

[0190] Таблица 13: Модификации дозы ММ-398 при другой гематологической токсичности

Наихудшая степень токсичности по СТСАЕ	Доза ММ-398 для следующего курса		
[001]	Группа А: пациенты, не гомозиготные по UGT1A1*28	Группа А: пациенты, гомозиготные по UGT1A1*28 Группа С: пациенты, не гомозиготные по UGT1A1*28	Группа С: пациенты, гомозиготные по UGT1A1*28
≤ 2 степени	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы
3/4 степени	Снизить дозу на $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ до минимальной дозы $30 \text{ мг}/\text{м}^2$	Снизить дозу до $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ для первого возникновения и до $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ для второго возникновения	Снизить дозу до $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ для первого возникновения и до $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ для второго возникновения

[0191] Модификации дозы ММ-398 при негематологических токсичностях

[0192] Лечение следует отложить до тех пор, пока диарея не достигнет ≤ 1 степени, а при других негематологических токсичностях 3 или 4 степени до тех пор, пока они не возвратятся к 1 степени или исходному уровню. Ниже приведены рекомендации по коррективке дозы ММ-398 при диарее, связанной с приемом лекарственных средств, и других негематологических токсичностях 3 или 4 степени. Инфузионные реакции следует контролировать, как описано выше.

[0193] Таблица 14: Модификации дозы ММ-398 при диарее

Наихудшая степень токсичности по СТСАЕ	Доза ММ-398 для следующего курса ^a		
[001]	Группа А: пациенты, не гомозиготные по UGT1A1*28	Группа А: пациенты, гомозиготные по UGT1A1*28 Группа С: пациенты, не гомозиготные по UGT1A1*28	Группа С: пациенты, гомозиготные по UGT1A1*28
1 или 2 степени (2-3 стула/день > предшествующий курс или 4-6 стулов/день > предшествующий курс)	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы
3 степени (7-9 стулов/день >)	Снизить дозу на $20 \text{ мг}/\text{м}^2$	Снизить дозу до $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ для	Снизить дозу до $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ для перво-

предшествующий курс) или 4 степени (>10 стулов/день > предшествующий курс)	до минимальной дозы 30 мг/м ²	первого возникновения и до 30 мг/м ² для второго возникновения	го возникновения и до 30 мг/м ² для второго возникновения
--	--	---	--

[0194] Таблица 15: Модификации дозы ММ-398 при негематологических токсичностях, отличных от диареи, астении и анорексии 3 степени

Наихудшая степень токсичности по СТСАЕ	Доза ММ-398 для следующего курса		
[001]	Группа А: пациенты, не гомозиготные по UGT1A1*28	Группа А: пациенты, гомозиготные по UGT1A1*28 Группа С: пациенты, не гомозиготные по UGT1A1*28	Группа С: пациенты, гомозиготные по UGT1A1*28
1 или 2 степени	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы
3 или 4 степени (за исключением тошноты и рвоты)	Снизить дозу на 20 мг/м ² до минимальной дозы 30 мг/м ²	Снизить дозу до 40 мг/м ² для первого возникновения и до 30 мг/м ² для второго возникновения	Снизить дозу до 40 мг/м ² для первого возникновения и до 30 мг/м ² для второго возникновения
Тошнота и/или рвота 3 или 4 степени, несмотря на противорвотную терапию	Оптимизировать противорвотную терапию И снизить дозу на 20 мг/м ² до минимальной дозы 30 мг/м ²	Оптимизировать противорвотную терапию И снизить дозу до 30 мг/м ²	Оптимизировать противорвотную терапию И снизить дозу до 30 мг/м ²

[0195] Модификации дозы 5-FU и лейковорина:

[0196] Рекомендации по модификации дозы 5-FU приведены ниже. Никаких корректировок дозы при токсичности для лейковорина не требуется. Лейковорин должен быть введен непосредственно перед каждой дозой 5-FU; следовательно, если откладывается введение дозы 5-FU, следует также отложить введение дозы лейковорина. В случае, если пациент испытывает инфузионную реакцию, следует следовать либо правилам, принятым в учреждении, либо правилам, предусмотренным для контроля инфузионной реакции на ММ-398.

[0197] Модификация дозы 5-FU при гематологических токсичностях

[0198] Перед следующей дозой в курсе или перед началом нового курса терапии пациенты должны иметь:

[0199] АЧН $\geq 1500/\text{мм}^3$

[0200] БКК $\geq 3500/\text{мм}^3$

[0201] Количество тромбоцитов $\geq 75,000/\text{мм}^3$ (согласно европейской краткой характеристики лекарственного препарата для 5-FU, тромбоциты должны быть восстановлены до $\geq 100,000/\text{мм}^3$ до начала терапии)

[0202] Лечение следует отложить, чтобы обеспечить достаточно времени для восстановления, а после восстановления лечение следует проводить в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице ниже.

[0203] Таблица 16 Модификации дозы 5-FU при гематологических токсичностях (группа В и С)

АЧН (клеток/мм ³)		Тромбоциты (клеток/мм ³)	Доза 5-FU в день 8, день 15, день 22 ^a	Доза 5-FU для следующего курса ^a
≥ 1000	и	$\geq 50,000$	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы
500-999	или	<50,000-25,000	Отложить введение дозы; когда восстановится, снизить дозу на 25% ^b	Снизить дозу на 25% ^b
<500 или фебрильная нейтропения	или	<25,000 или тромбоцитопения с кровотечением	Отложить введение дозы; когда восстановится, снизить дозу на 25% ^b	Снизить дозу на 25% ^b

^aВсе модификации дозы должны основываться на наихудшей предшествующей

токсичности

^bПациенты, которым требуется более чем 2 снижения дозы, должны быть исключены из исследования

[0204] Модификации дозы 5-FU при негематологических токсичностях

[0205] Лечение следует отложить до тех пор, пока все негематологические токсичности 3 или 4 степени не возвратятся к 1 степени или исходному уровню. Рекомендации по корректировке дозы при токсичности, связанной с 5-FU, приведены ниже.

[0206] Таблица 17: Модификации дозы 5-FU при негематологических токсичностях, отличных от астении и анорексии 3 степени^c

Степень наихудшей токсичности по CTCAE	Доза 5-FU в день 8, день 15, день 22 ^a	Доза 5-FU для следующего курса ^a
1 или 2 степени	100% от предыдущей дозы, за исключением акральной эритемы 2 степени, кардиотоксичности 2 степени или нейроцеребральной токсичности любой степени	100% от предыдущей дозы, за исключением акральной эритемы 2 степени, кардиотоксичности 2 степени или нейроцеребральной токсичности любой степени
Акральная эритема 2 степени	Снизить дозу на 25% ^b	Снизить дозу на 25% ^b
Нейроцеребральная токсичность любой степени или кардиотоксичность ≥ 2 степени	Прекратить терапию	Прекратить терапию
3 или 4 степени	Отложить введение дозы; когда восстановится, снизить дозу на 25% ^b , за исключением акральной эритемы 3 или 4 степени	Снизить дозу на 25% ^b , за исключением акральной эритемы 3 или 4 степени
Акральная эритема 3 или 4 степени	Прекратить терапию	Прекратить терапию

^aВсе модификации дозы должны основываться на наихудшей предшествующей токсичности

^bПациенты, которым требуется более чем 2 снижения дозы, должны быть исключены из исследования

^cАстения и анорексия 3 степени не требуют изменения дозы

[0207] Модификации дозы MM-398 для UGT1A1*28-положительных пациентов (группа 1)

[0208] Пациентов проверяют на UGT1A1*28-статус во время скрининга, однако результат теста не требуется до начальной дозы MM-398. Всем пациентам начнут введение доз на уровне 50 мг/м² (свободное основание), однако будущие дозы могут быть снижены для пациентов, которые являются положительными (т.е. гомозиготными) по генотипу UGT1A1*28 7/7. Любые пациенты, которые получают сниженную дозу во время курса 1 из-за гомозиготности по UGT1A1*28, не могут быть поддающимися оценке для когорты и заменяются.

[0209] Таблица 18: Модификации дозы для группы 2 в части 2 (nal-IRI+5-FU/LV) при гематологических токсичностях

Наихудшая степень токсичности по CTCAE	Nal-IRI	5-FU
Нейтропения 2 степени (АЧН $<1500-1000$ клеток/мм ³)	100% от предыдущей дозы	
Нейтропения 3 или 4 степени (АЧН ≤ 1000 /мм ³) или фебрильная нейтропения ^a	1-е возникновение: Снизить дозу до 60 мг/м ² 2-е возникновение: Снизить дозу до 50 мг/м ²	1-е возникновение: Снизить дозу на 25% 2-е возникновение: Снизить дозу еще на 25% (50% от первоначальной дозы)

5	Тромбоцитопения ≥2 степени (2 степени: тромбоциты ≤75,000/мм ³ -50,000/мм ³ или 3-4 степени: тромбоциты <50,000/мм ³)	Если 2 степени: 100% от предыдущей дозы Если ≥3 степени: 1-е возникновение: Снизить дозу до 60 мг/м ² 2-е возникновение: Снизить дозу до 50 мг/м ²	Если 2 степени: 100% от предыдущей дозы Если ≥3 степени: 1-е возникновение: Снизить дозу на 25% 2-е возникновение: Снизить дозу еще на 25% (50% от первоначаль- ной дозы)
10	Другие гематологические токсичности, не указанные выше	Если 2 степени: 100% от предыдущей дозы Если ≥3 степени: 1-е возникновение: Снизить дозу до 60 мг/м ² 2-е возникновение: Снизить дозу до 50 мг/м ²	Если 2 степени: 100% от предыдущей дозы Если ≥3 степени: 1-е возникновение: Снизить дозу на 25% 2-е возникновение: Снизить дозу еще на 25% (50% от первоначаль- ной дозы)

^aРассмотреть использование Г-КСФ для пациентов, которые испытывают нейтропению или фебрильную нейтропению ≥3 степени.

[0210] Таблица 19: Модификации дозы для группы 2 в части 2 (nal-IRI+5-FU/LV) при негематологических токсичностях, отличных от астении и анорексии 3 степени^{a, d, e}

	Степень наихудшей токсичности по CTCAE	Nal-IRI	5-FU
20	1 или 2 степени, включая диарею ^b	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы, за исключением акральной эритемы 2 степени, кардиотоксичности 2 степени или нейrocеребральной токсичности любой степени
25	3 или 4 степени, включая диарею ^c (кроме тошноты и рвоты)	1-е возникновение: Снизить дозу до 60 мг/м ² 2-е возникновение: Снизить дозу до 50 мг/м ²	Снизить дозу на 25% 2-е возникновение: Снизить дозу еще на 25% (50% от первоначальной дозы) Примечание: за исключением акральной эритемы 3 или 4 степени
30	Тошнота и/или рвота 3 или 4 степени, несмотря на противорвотную терапию	Оптимизировать противорвотную терапию И снизить дозу до 60 мг/м ² ; если пациент уже получает 60 мг/м ² , снизить дозу до 50 мг/м ²	Оптимизировать противорвотную терапию И снизить дозу на 25%; если пациент уже получает сниженную дозу, снизить дозу еще на 25%
	Акральная эритема 2 степени	100% от предыдущей дозы	1-е возникновение: Снизить дозу на 25% 2-е возникновение: Снизить дозу еще на 25% (50% от первоначальной дозы)
	Акральная эритема 3 или 4 степени	100% от предыдущей дозы	Прекратить терапию
	Нейrocеребральная токсичность любой степени или кардиотоксичность ≥2 степени	100% от предыдущей дозы	Прекратить терапию

^aАстения и анорексия 3 степени не требуют изменения дозы.

^bДиарея 1 степени: 2-3 стула/день > предшествующий курс; диарея 2 степени: 4-6 стулов/день > предшествующий курс.

^cДиарея 3 степени: 7-9 стулов/день > предшествующий курс; диарея 4 степени: >10 стулов/день > предшествующий курс.

^dЛюбая токсичность ≥2 степени, за исключением анемии и алопеции, может оправдать снижение дозы, если это показано с медицинской точки зрения.

^eПациенты, которым требуется более чем 2 снижения дозы, должны быть исключены из исследования.

[0211] Оценка заболевания

[0212] Опухолевые ответы оценивают в соответствии с Критериями оценки ответов в солидных опухолях (RECIST) версии 1.1, чтобы установить прогрессирование заболевания с помощью КТ или МРТ. Кроме того, другие процедуры визуализации, которые сочтет целесообразными исследователь, выполняются для оценки очагов поражения опухолью. Один и тот же способ оценки должен использоваться на протяжении всего исследования. Исследователи должны выбрать целевые и нецелевые

поражения в соответствии с рекомендациями RECIST v1.1. Последующие измерения и общий ответ также должны соответствовать этим рекомендациям.

[0213] Оценку опухоли следует завершать до тех пор, пока не будет установлено, что у пациента прогрессирующее заболевание (в соответствии с RECIST v1.1). Для пациентов, у которых нет документально подтвержденного прогрессирования заболевания в соответствии с RECIST v. 1.1 на момент прекращения лечения, визуализирующие исследования должны проводиться непрерывно с начала периода наблюдения каждые 8 недель до документального подтверждения прогрессирования заболевания. Непрерывный последующий визуализирующий контроль в соответствии с графиком рекомендуется, чтобы уменьшить потенциальное смещение в оценках воздействия экспериментального лечения на заболевание.

[0214] EORTC-QLQ-C30 и EQ-5D-5L

[0215] Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья (HRQL), оценивают с помощью средств EORTC-QLQ-C30 и EQ-5D-5L. EORTC-QLQ-C30 является надежным и достоверным показателем качества жизни раковых пациентов в условиях многонационального клинического исследования. Он включает в себя девять разнородных шкал: пять функциональных шкал (физическая, ролевая, когнитивная, эмоциональная и социальная); три шкалы симптомов (устоляемость, боль, тошнота и рвота); и шкала здоровья и качества жизни в целом. Несколько показателей отдельных симптомов также включены. EQ-5D представляет собой общий, основанный на предпочтениях пациентов показатель HRQL. Описательная система EQ-5D-5L включает в себя следующие 5 измерений: мобильность, самообслуживание, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия. Каждое измерение имеет 5 уровней: нет проблем, небольшие проблемы, умеренные проблемы, серьезные проблемы и неспособность сделать.

[0216] Пациенты должны заполнить оба вопросника в сроки, указанные в графике оценок. В дни, когда пациент должен получать исследуемое лекарственное средство, оценки должны быть завершены до введения исследуемого лекарственного средства. Только тем пациентам, для которых доступны утвержденные переводы вопросников, будет необходимо заполнять вопросник.

[0217] Анализ эффективности

[0218] В оценках эффективности, ММ-398-содержащая группа сравнивается с контрольной группой. Для сравнения эффективности используются стратифицированные анализы, включающие рандомизационные страты. Каждое сравнение использует односторонний критерий с уровнем 0,10, чтобы оценить, улучшает ли ММ-398-содержащая группа параметр эффективности. Доверительные интервалы представлены на двустороннем уровне 95% для наглядности. Критерии проверки гипотез и доверительные интервалы не корректируются для множественных сравнений. Первичные сравнения эффективности основаны на совокупности "все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению" (ITT), которая включает всех рандомизированных пациентов.

[0219] Оценка опухоли измеряется в соответствии с RECIST v1.1. Для каждого пациента время выживаемости без прогрессирования определяется как время от рандомизации до первого документально подтвержденного рентгенографического прогрессирования заболевания (PD) на каждого исследователя с использованием RECIST 1.1, или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит раньше. Если прогрессирование или смерть наступают в момент времени, который превышает 12 недель после последней оценки опухоли без PD, тогда время выживаемости без

прогрессирования цензурируется на момент последней оценки опухоли без PD.

[0220] Первичный анализ проводится, когда можно определить статус без прогрессирования в течение 24 недели для всех рандомизированных пациентов, прогнозируемый приблизительно через 24 недели после рандомизации последнего пациента. Последующий анализ для выживаемости без прогрессирования (PFS) и других конечных точек выполняется, когда события PFS произошли по меньшей мере у 120 (т.е. 80% рандомизированных пациентов) пациентов.

[0221] Первичный анализ эффективности

[0222] В анализе всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению (ITT) считается, что пациент достиг выживаемости без прогрессирования в течение 24 недель, если у пациента есть данные, свидетельствующие о том, что у пациента не наблюдалось прогрессирование в течение 24 недель. Таким образом, пациент считается ответившим на лечение, если на 24-й неделе или позже проводится хотя бы одна оценка без PD до прогрессирования или новой противораковой терапии.

[0223] Пациенты, которые не отвечают критериям достижения выживаемости без прогрессирования в течение 24 недель (например, у пациентов наблюдалось прогрессирование/пациенты умерли до 24 недели, пациенты подвергались цензурированию до 24 недели), если прогрессирование или смерть наступили в момент времени, превышающий 12 недель после последней оценки опухоли без PD.

[0224] Для каждой группы скорость достижения выживаемости без прогрессирования заболевания в течение 24 недель оценивается по количеству пациентов, удовлетворяющих критериям достижения в течение 24 недель, поделенному на количество рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению в группе. Оценки скорости представлены с соответствующими 95% доверительными интервалами. MM-398-содержащая группа оценивается на предмет увеличения скорости относительно контрольной группы с использованием одностороннего критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля, включающего факторы стратификации рандомизации, на уровне значимости 0,10.

[0225] Вторичный анализ эффективности

[0226] Выживаемость без прогрессирования (PFS) обобщена при помощи дескриптивных методов для каждой группы с использованием методологии Каплана-Мейера. Медианное время PFS и соответствующие 95% доверительные пределы представлены. Для MM-398-содержащей группы PFS сравнивается с контрольной группой. Проверки гипотез проводятся на наличие различий в PFS с использованием одностороннего стратифицированного логарифмического рангового критерия. Отношения рисков (с доверительным интервалом 95%) для PFS оцениваются с использованием стратифицированных моделей Кокса.

[0227] Наилучший общий ответ (BOR) определяется как наилучший ответ, зафиксированный от начала исследования лекарственного средства до прогрессирования заболевания. Пациенты без оценки опухоли после исходного уровня считаются не поддающимися оценке BOR. Чтобы классифицировать BOR как стабильное заболевание (SD), необходимо провести квалификационную оценку SD как минимум через 6 недель после рандомизации. Частота объективного ответа (ORR) определяется как доля пациентов с BOR, характеризующимся как полный ответ (CR) или частичный ответ (PR), по отношению к общему количеству оцениваемых пациентов. Только пациенты с измеримым заболеванием на исходном уровне будут включены в анализ объективного ответа. Оценки частоты объективных ответов и их соответствующих 95% ДИ рассчитываются для каждой группы лечения. Для каждой MM-398-содержащей группы

ORR сравнивается с контрольной группой. Различия в частоте объективного ответа между MM-398-содержащей группой и контрольной группой обеспечены 95% ДИ. Критерии Кохрана-Мантеля-Хензеля с поправкой на рандомизационную страту используются для сравнения частоты объективных ответов.

5 [0228] Общая выживаемость (OS) представляет собой время от рандомизации до даты смерти по любой причине. Пациенты, которые живы или чей контакт для последующего наблюдения утрачен на момент проведения анализа, будут цензурированы по последней известной дате нахождения в живых. OS обобщена при помощи дескриптивных методов для каждой группы с использованием методологии Каплана-Мейера. Для MM-398-содержащей группы OS сравнивается с контрольной группой. Проверки гипотез проводятся на наличие различий в OS с использованием одностороннего стратифицированного логарифмического рангового критерия. 10 Отношения рисков (с доверительным интервалом 95%) для PFS оцениваются с использованием стратифицированных моделей Кокса.

15 [0229] Анализ качества жизни

[0230] Анализ качества жизни проводят с использованием пациентов в анализируемых популяциях для каждого показателя качества жизни (EORTC-QLC-C30, EQ-5D-5L). Результаты EORTC-QLQ-30 и EQ-5D-5L будут обобщены при каждом посещении по группам лечения.

20 [0231] Для каждого контролируемого EORTC QLQ-C30 баллы рассчитываются по следующим шкалам: общее состояние здоровья, физическое функционирование, ролевое функционирование, эмоциональное функционирование, когнитивное функционирование, социальное функционирование, утомляемость, тошнота и рвота, боль, одышка, бессонница, потеря аппетита, обстипация, диарея, финансовые трудности.

25 [0232] Оценка проводится, как описано в Руководстве по оценке EORTC QLQ-C30 (Fayers, Aaronson, Bjordal, Curran & Groenvald, 2001). Линейные преобразования применяются к первичным оценкам, так что сообщаемая оценка будет иметь диапазон 0-100 для всех шкал. Сводная статистика представлена для каждой подшкалы. Сводное значение индекса состояния работоспособности вычисляется для каждой оценки EQ-30 5D-5L. Сводные статистические данные представлены для сводного индекса состояния 30 здоровья. Для каждого показателя EQ-5D-5L (мобильность, самообслуживание, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия) ответы внесены в таблицу.

[0233] Анализ безопасности

35 [0234] Анализы безопасности (нежелательные явления и лабораторные анализы) будут выполняться с использованием выборки для оценки безопасности. Нежелательные явления представлены согласно Словарю медицинской нормативно-правовой лексики (MedDRA) версии 17.1 или выше. Токсичность классифицируется в соответствии с NCI CTCAE версии 4.03.

40 [0235] Период возникновения нежелательных явлений, появившихся за время лечения, и данных о безопасности представляет собой период с момента первого введения исследуемого препарата до 30 дней после даты последнего введения исследуемого препарата. Если нежелательное явление возникает в день первого введения исследуемого лекарственного средства без учета времени, явление считается появившимся за время 45 лечения.

[0236] Сводки в виде таблицы должны быть представлены для всех нежелательных явлений, нежелательных явлений, предшествующих лечению, нежелательных явлений, возникающих при лечении (TEAE), серьезных нежелательных явлений, нежелательных

явлений, ведущих к прекращению приема исследуемого лекарственного средства, ТЕАЕ, связанных с исследуемым лекарственным средством, и ТЕАЕ 3/4 степени.

Неблагоприятные явления должны быть обобщены по классу систем и органов и предпочтительному наименованию. Все данные о нежелательных явлениях должны
5 быть перечислены пациентом.

[0237] Лабораторные данные представлены по курсам. Аномальные лабораторные значения оцениваются с использованием всех имеющихся данных, и классификация токсичности будет назначаться в соответствии со шкалой токсичности NCI CTCAE, если для этого имеются критерии. О максимальном и минимальном уменьшении/
10 увеличении текущих лабораторных данных сообщается. Оцениваются частота и процент аномальных лабораторных значений (L/ULN , $2*L/ULN$). Переход к наиболее тяжелой степени токсичности указывается в виде сводных данных.

[0238] Показатели жизненно важных функций и ЭКГ сведены в таблицу для изменения от исходного уровня к моменту времени. Дополнительные анализы могут быть
15 выполнены, как подробно описано в плане статистического анализа (SAP).

[0239] Показатели жизненно важных функций сведены в таблицу для изменения от исходного уровня к моменту времени. Дополнительные анализы могут быть выполнены, как подробно описано в SAP.

[0240] Анализ подгруппы биомаркеров

[0241] Анализы выполняются для оценки связей между потенциальными биомаркерами (из плазмы и заархивированной ткани) и параметрами эффективности (ORR, процентное изменение размера целевого очага поражения и PFS или в зависимости от конкретного случая). Графические представления выполняются при необходимости.

[0242] Фармакокинетический анализ

[0243] Концентрации в плазме ММ-398 и оксалиплатина могут быть использованы для характеристики ФК-параметров. Из-за неплотного графика отбора проб для определения ФК ФК-параметры для отдельных пациентов могут быть оценены на основе метода эмпирического байесовского метода оценки с использованием априорных данных из ранее оцененных (ММ-398) или опубликованных (оксалиплатин) параметров
30 ФК-модели популяции. Моделируемые воздействия в модели, например, $C_{\text{макс}}$, AUC (площадь под кривой), используются для изучения любых возможных взаимодействий между ММ-398 и оксалиплатином путем сравнения геометрических средних отношений наименьших квадратов (LS-GMR) воздействий лекарственных средств. NONMEM®, версия 7.3, используется для оценки отдельных ФК-параметров и моделирования
35 содержаний веществ в плазме крови.

[0244] Пример 5: Липосомальный иринотекан ONIVYDE® (липосомальный иринотекан для инъекций)

[0245] Одним предпочтительным примером иринотекановой липосомы, описанной в настоящем документе, является продукт, продаваемый как ONIVYDE®
40 (липосомальный иринотекан для инъекций). ONIVYDE® представляет собой ингибитор топоизомеразы, составленный с использованием иринотекана в липосомальной дисперсии, для внутривенного применения.

[0246] Готовый продукт ONIVYDE® представляет собой непрозрачный стерильный концентрат для инфузии от белого до слегка желтого цвета. Он состоит из изотонической дисперсии липосом, содержащих тригидрат гидрохлорида иринотекана. Липосомы представляют собой небольшие однослойные везикулы из липидных бислоев диаметром приблизительно 110 нм, охватывающие водную камеру, содержащую иринотекан в гелеобразном или осажденном состоянии, в виде сукрозофатной соли. Везикула состоит

из 6,81 мг/мл 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC), 2,22 мг/мл холестерина и 0,12 мг/мл полиэтиленгликоль с концевыми метоксигруппами (MW 2000)-дистеароилфосфатидилэтаноламина (MPEG-2000-DSPE). Каждый мл также содержит 4,05 мг/мл 2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновой кислоты (HEPES) в качестве буфера и 8,42 мг/мл хлорида натрия в качестве изотонического реагента. Липосомы диспергированы в водном забуференном растворе.

[0247] Продукт ONIVYDE® содержит иринотекана сукрофат, инкапсулированный в липосому, полученный из исходного вещества тригидрата гидрохлорида иринотекана. Химическое название иринотекана представляет собой (S)-4,11-диэтил-3,4,12,14-тетрагидро-4-гидрокси-3,14-диоксо1H-пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-[1,4'бипиперидин]-1'-карбоксилат. Дозировка ONIVYDE® может быть рассчитана на основе эквивалентного количества исходного вещества тригидрата гидрохлорида иринотекана, используемого для получения липосом иринотекана, или на основе количества иринотекана в липосоме. Имеет место приблизительно 866 мг иринотекана на грамм тригидрата гидрохлорида иринотекана. Например, доза ONIVYDE® 80 мг, относящаяся к количеству исходного вещества тригидрата гидрохлорида иринотекана, фактически содержит приблизительно $0,866 \times (80 \text{ мг})$ свободного основания иринотекана в конечном продукте (то есть доза 80 мг/м^2 ONIVYDE®, относящаяся к массе исходного вещества гидрохлорида иринотекана, клинически эквивалентна приблизительно 70 мг/м^2 свободного основания иринотекана в конечном продукте). Каждый однодозный флакон 10 мл содержит 43 мг свободного основания иринотекана в концентрации 4,3 мг/мл.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения рака желудка у пациента-человека, который ранее не получал противоопухолевое средство для лечения рака желудка, причем способ включает применение противоопухолевой терапии к пациенту один раз каждые две недели, причем противоопухолевая терапия состоит из:

- а) 50 или $55 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ липосомального иринотекана,
 - б) 60 , 70 или $85 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ оксалиплатина,
 - с) 200 мг/м^2 (L)-формы лейковорина или 400 мг/м^2 рацемической (L+d)-формы лейковорина и
 - д) 2400 мг/м^2 5-фторурацила;
- для лечения рака желудка у пациента-человека.

2. Способ по п. 1, в котором в общей сложности $50 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ липосомального иринотекана вводят пациенту во время противоопухолевой терапии один раз каждые две недели.

3. Способ по п. 1, в котором в общей сложности $55 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ липосомального иринотекана вводят пациенту во время противоопухолевой терапии один раз каждые две недели.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором в общей сложности $60 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ оксалиплатина вводят пациенту во время противоопухолевой терапии один раз каждые две недели.

5. Способ по любому из пп. 1-3, в котором в общей сложности $70 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ оксалиплатина вводят пациенту во время противоопухолевой терапии один раз каждые

две недели.

6. Способ по любому из пп. 1-3, в котором в общей сложности $85 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ оксалиплатина вводят пациенту во время противоопухолевой терапии один раз каждые две недели.

7. Способ по п. 1, в котором в общей сложности $50 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ липосомального иринотекана и в общей сложности 60 мг/м^2 оксалиплатина вводят пациенту во время противоопухолевой терапии один раз каждые две недели.

8. Способ по п. 1, в котором в общей сложности $55 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ липосомального иринотекана и в общей сложности $70 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ оксалиплатина вводят пациенту во время противоопухолевой терапии один раз в две недели.

9. Способ по п. 1, в котором в общей сложности $50 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ липосомального иринотекана и в общей сложности $85 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ оксалиплатина вводят пациенту во время противоопухолевой терапии один раз в две недели.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором каждое введение оксалиплатина начинается через 2 часа после завершения каждого введения липосомального иринотекана.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором 5-фторурацил вводят в виде инфузии в течение 46 часов.

12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором лейковорин вводят непосредственно перед 5-фторурацилом.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором липосомальный иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин вводят в дни 1 и 15 28-дневного курса лечения.

14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором липосомальный иринотекан вводят в виде инфузии в течение в общей сложности приблизительно 90 минут.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором липосомальный иринотекан вводят с последующим введением оксалиплатина, с последующим введением лейковорина, с последующим введением 5-фторурацила.

16. Способ по любому из пп. 1-15, в котором липосомальный иринотекан включает иринотекана-сахарозы октасульфат, инкапсулированный в липосомы.

17. Способ по любому из пп. 1-16, в котором липосомальный иринотекан включает иринотекан, инкапсулированный в липосомные везикулы, состоящие из 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC), холестерина и N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (MPEG-2000-DSPE).

18. Способ по п. 2, в котором липосомальный иринотекан включает иринотекана-сахарозы октасульфат, инкапсулированный в липосомы, и липосомальный иринотекан включает иринотекан, инкапсулированный в липосомные везикулы, состоящие из 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC), холестерина и N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (MPEG-2000-DSPE).

19. Способ по п. 18, в котором липосомальный иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин вводят в дни 1 и 15 28-дневного курса лечения; каждое введение липосомального иринотекана вводят до введения лейковорина; лейковорин вводят непосредственно перед каждым введением 5-фторурацила и каждое введение 5-фторурацила вводят в виде инфузии в течение 46 часов.

20. Способ по п. 10, в котором липосомальный иринотекан включает иринотекана-сахарозы октасульфат, инкапсулированный в липосомы, и липосомальный иринотекан включает иринотекан, инкапсулированный в липосомные везикулы, состоящие из 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC), холестерина и N-

5 (карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (MPEG-2000-DSPE).

21. Способ по п. 20, в котором липосомальный иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин вводят в дни 1 и 15 28-дневного курса лечения; каждое введение липосомального иринотекана вводят до введения лейковорина; лейковорин

10 вводят непосредственно перед каждым введением 5-фторурацила и каждое введение 5-фторурацила вводят в виде инфузии в течение 46 часов.

22. Способ по п. 1, в котором $55 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ липосомального иринотекана и $85 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ оксалиплатина вводят пациенту во время противоопухолевой терапии один раз

15 каждые две недели.

23. Способ по п. 1, в котором $50 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ липосомального иринотекана и $70 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ оксалиплатина вводят пациенту во время противоопухолевой терапии один раз каждые две недели.

24. Способ по п. 1, в котором $55 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ липосомального иринотекана и $60 \text{ мг/м}^2 \pm 5\%$ оксалиплатина вводят пациенту во время противоопухолевой терапии один раз

20 каждые две недели.

25. Способ по любому из пп. 22-24, в котором

а) липосомальный иринотекан включает иринотекана-сахарозы октасульфат, инкапсулированный в липосомные везикулы, содержащие 1,2-дистеароил-sn-глицеро-

25 3-фосфохолин (DSPC), холестерин и N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (MPEG-2000-DSPE);

б) липосомальный иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил и лейковорин вводят в дни 1 и 15 28-дневного курса лечения;

с) каждое введение липосомального иринотекана вводят до введения лейковорина;

30 д) лейковорин вводят непосредственно перед каждым введением 5-фторурацила и

е) каждое введение 5-фторурацила вводят в виде инфузии в течение 46 часов.

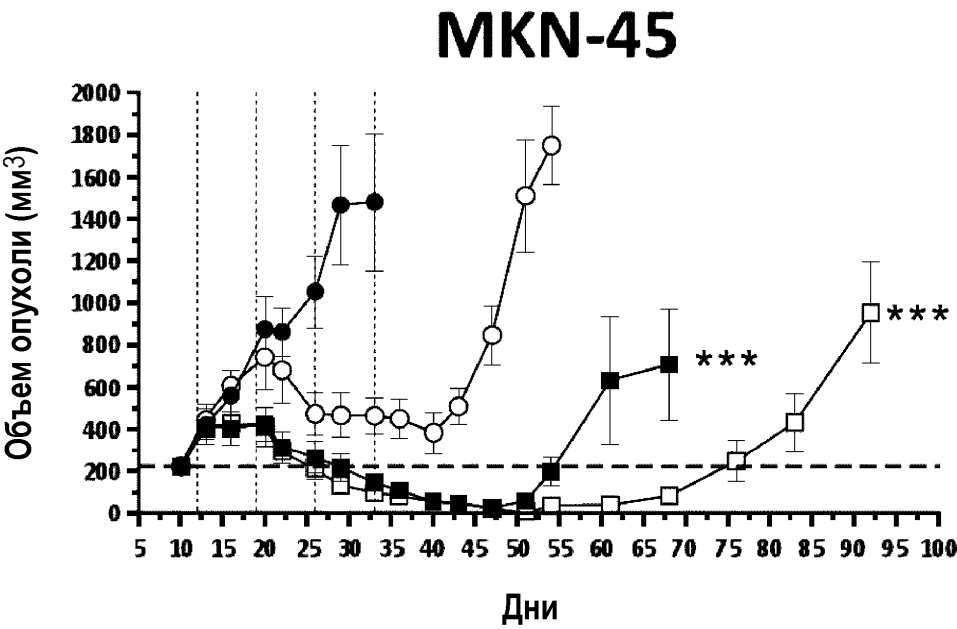
35

40

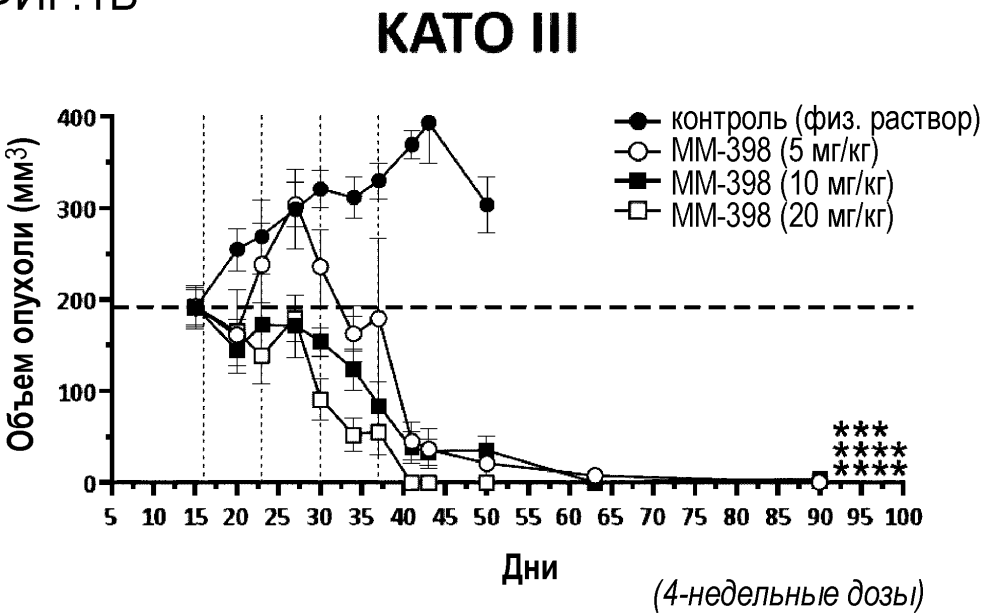
45

1/22

ФИГ.1А

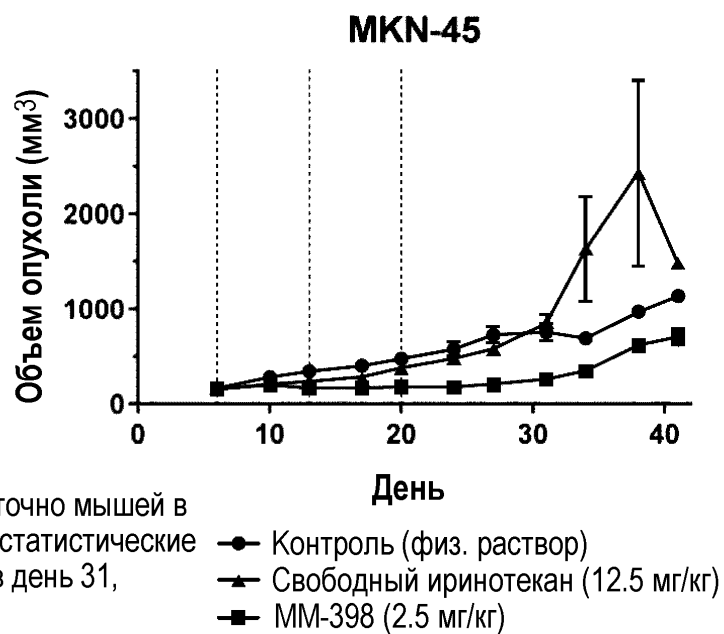


ФИГ.1В

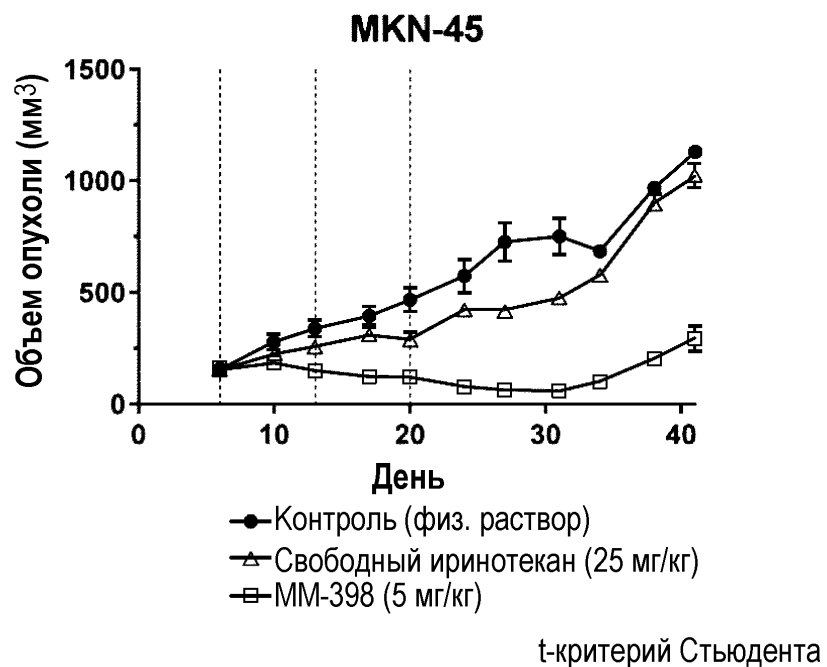


2/22

ФИГ.2А

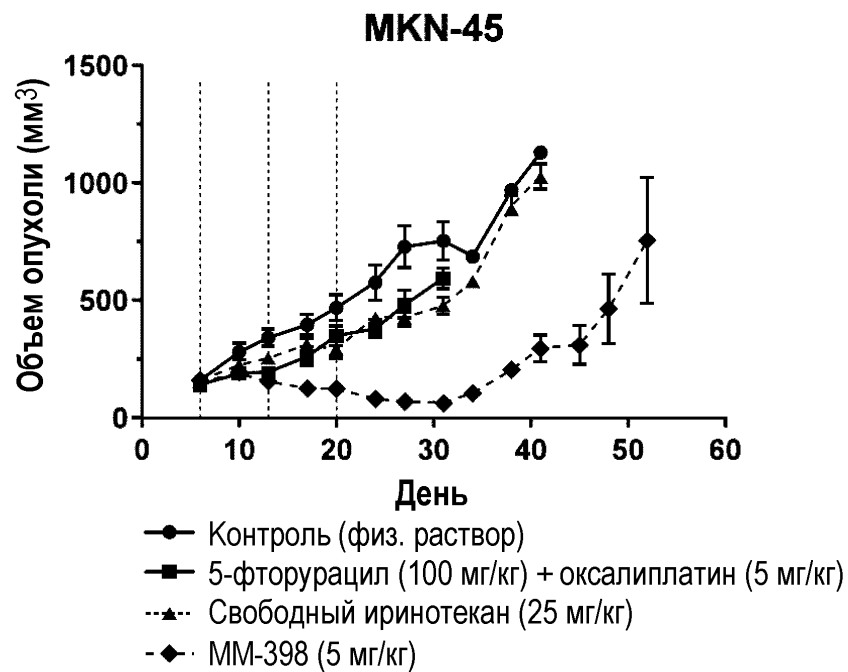


ФИГ.2В

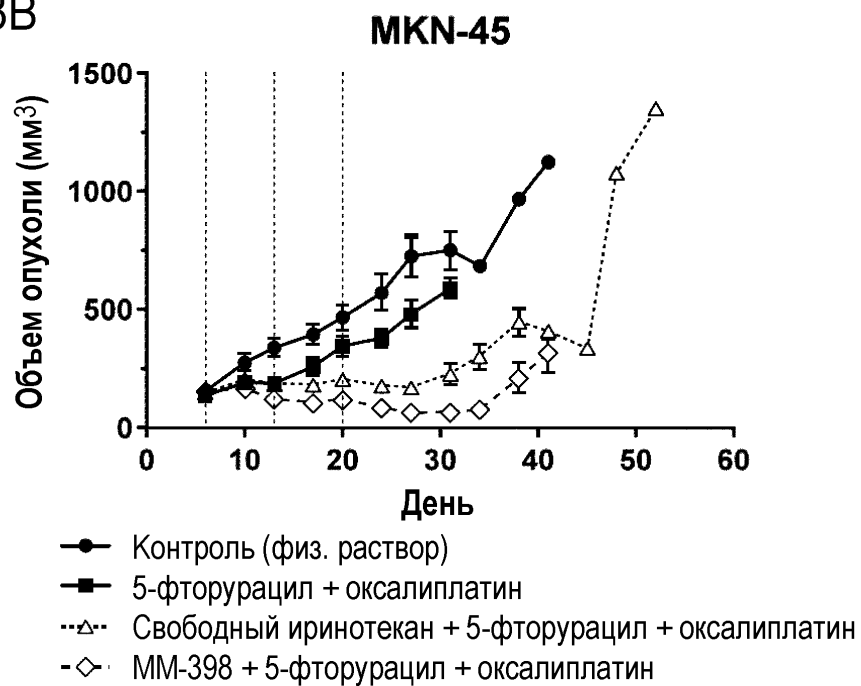


3/22

ФИГ.3А

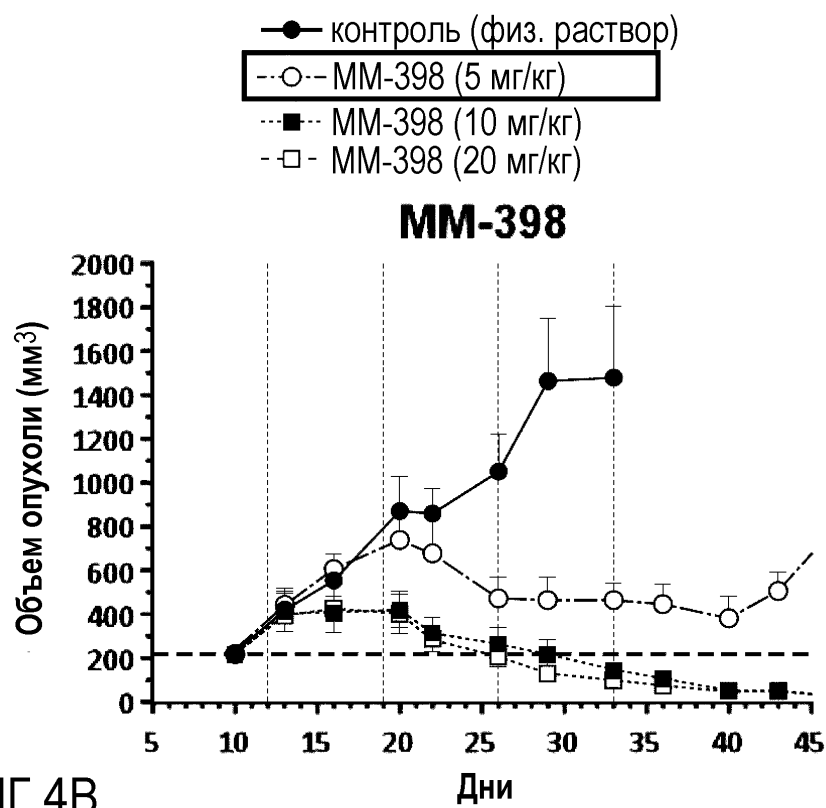


ФИГ.3В

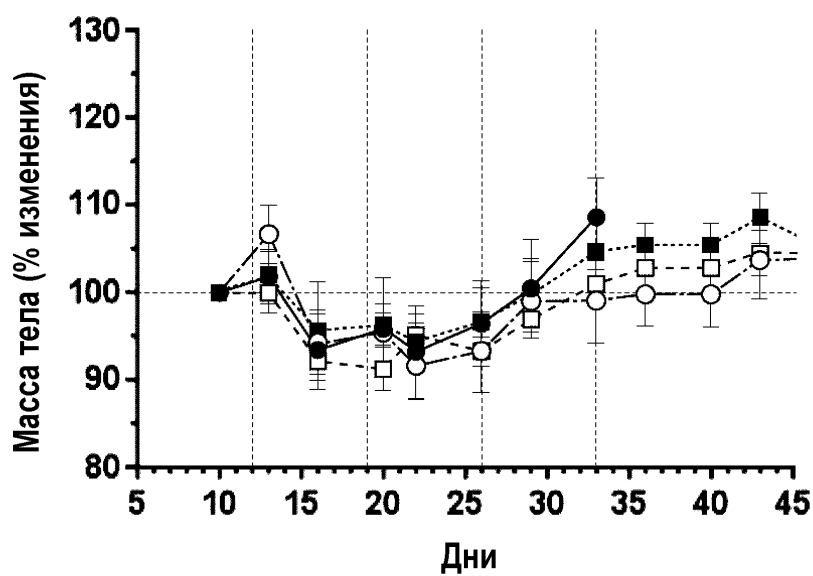


4/22

ФИГ.4А

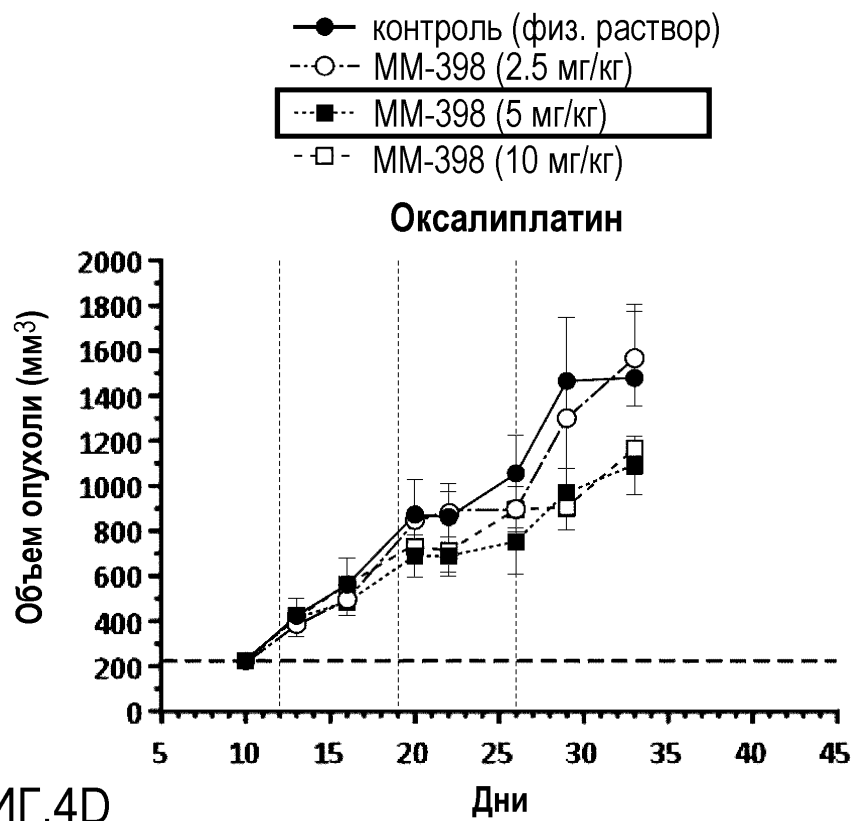


ФИГ.4В

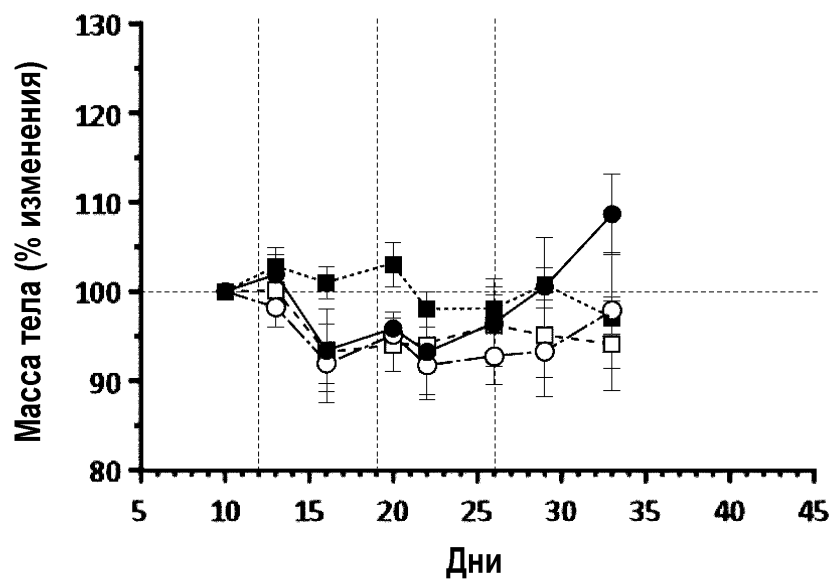


5/22

ФИГ.4С



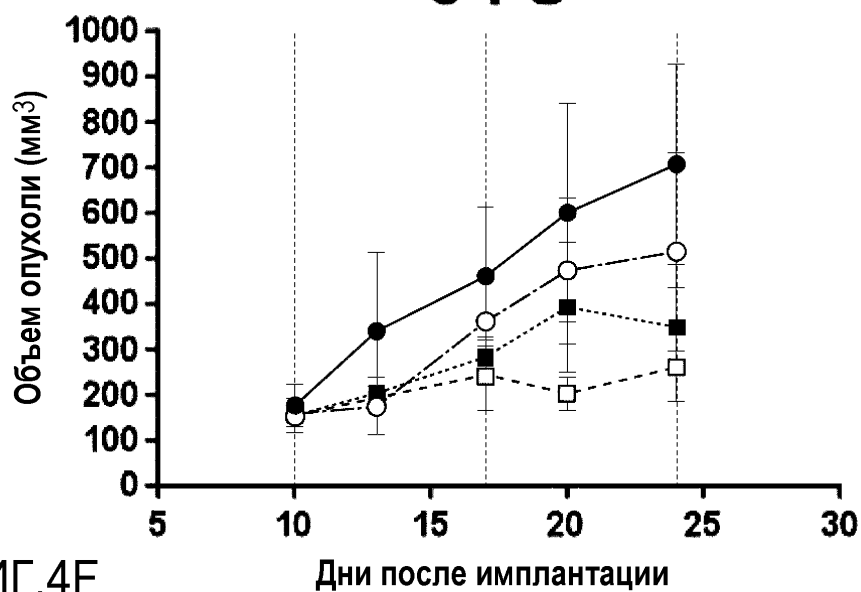
ФИГ.4D



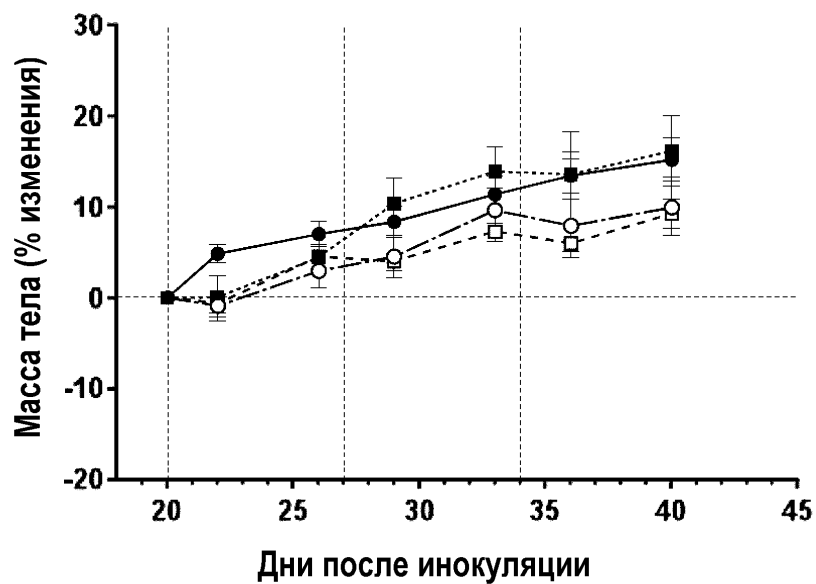
6/22

ФИГ.4Е

- Инертное вещ-во (один раз в 7 дней)
- 5-фторурацил (25 мг/кг, один раз в 7 дней I.P)
- 5-фторурацил (50 мг/кг, один раз в 7 дней I.P)**
- 5-фторурацил (100 мг/кг, один раз в 7 дней I.P)

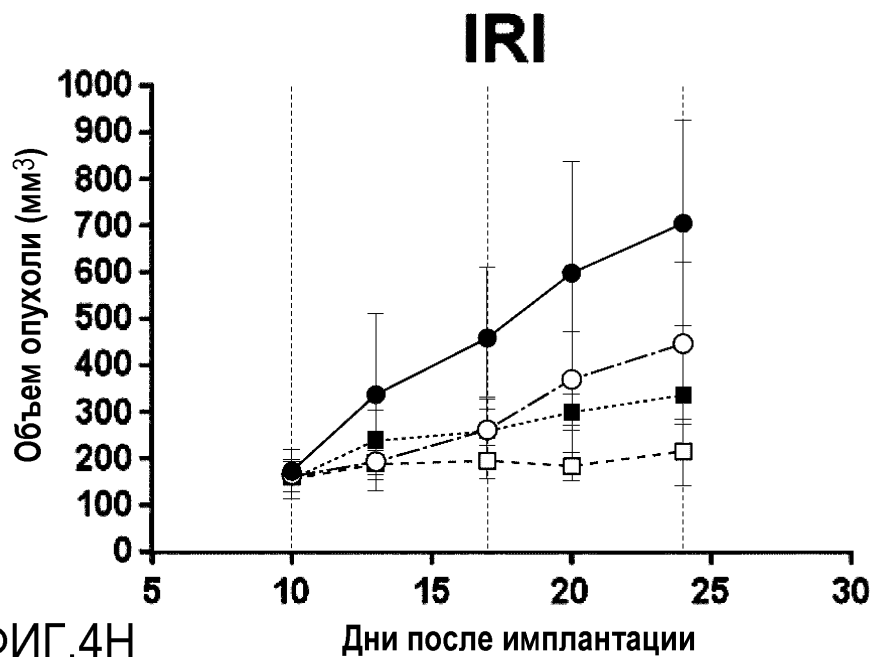
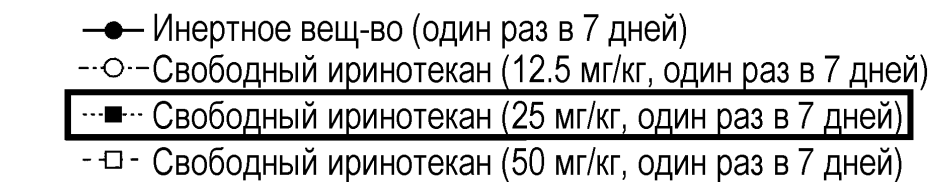
5-FU

ФИГ.4F

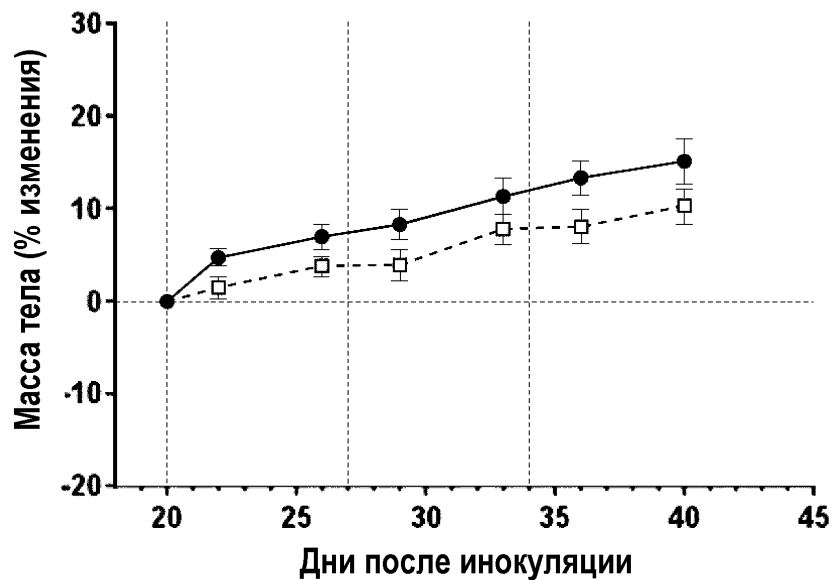


7/22

ФИГ.4G

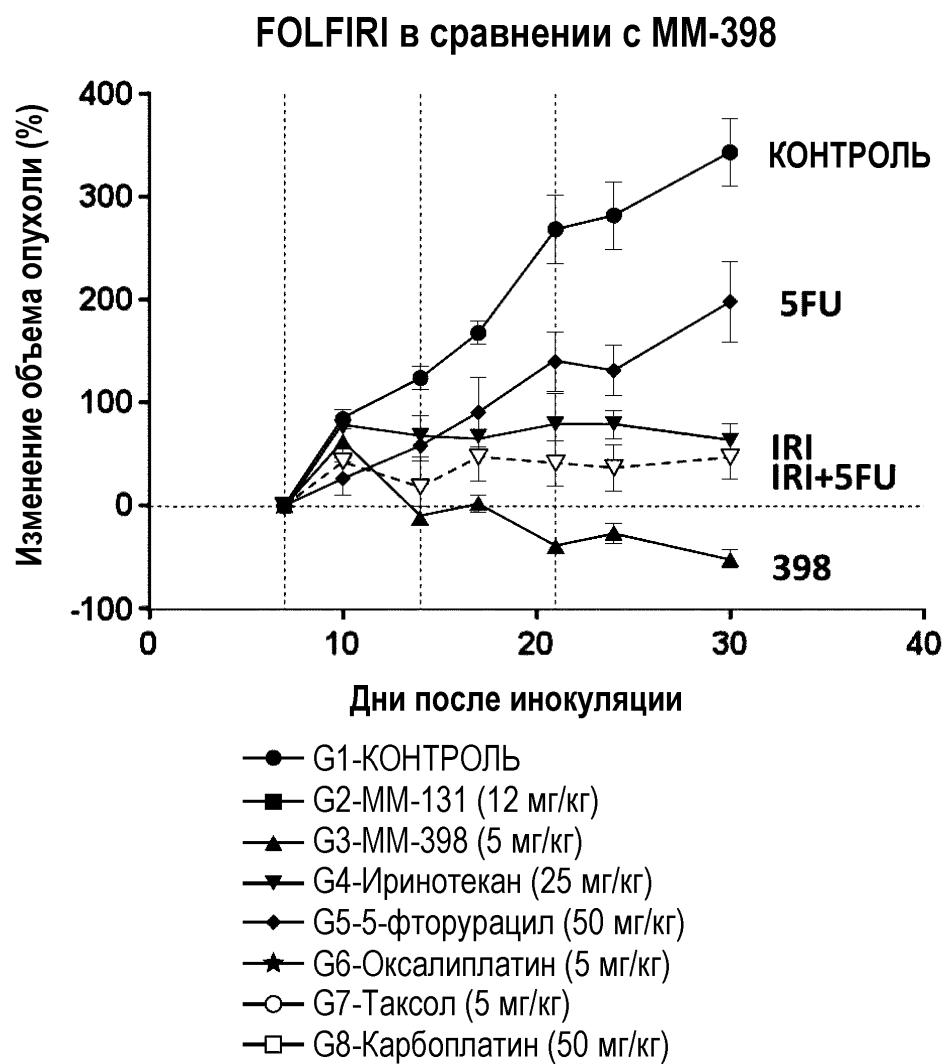


ФИГ.4H



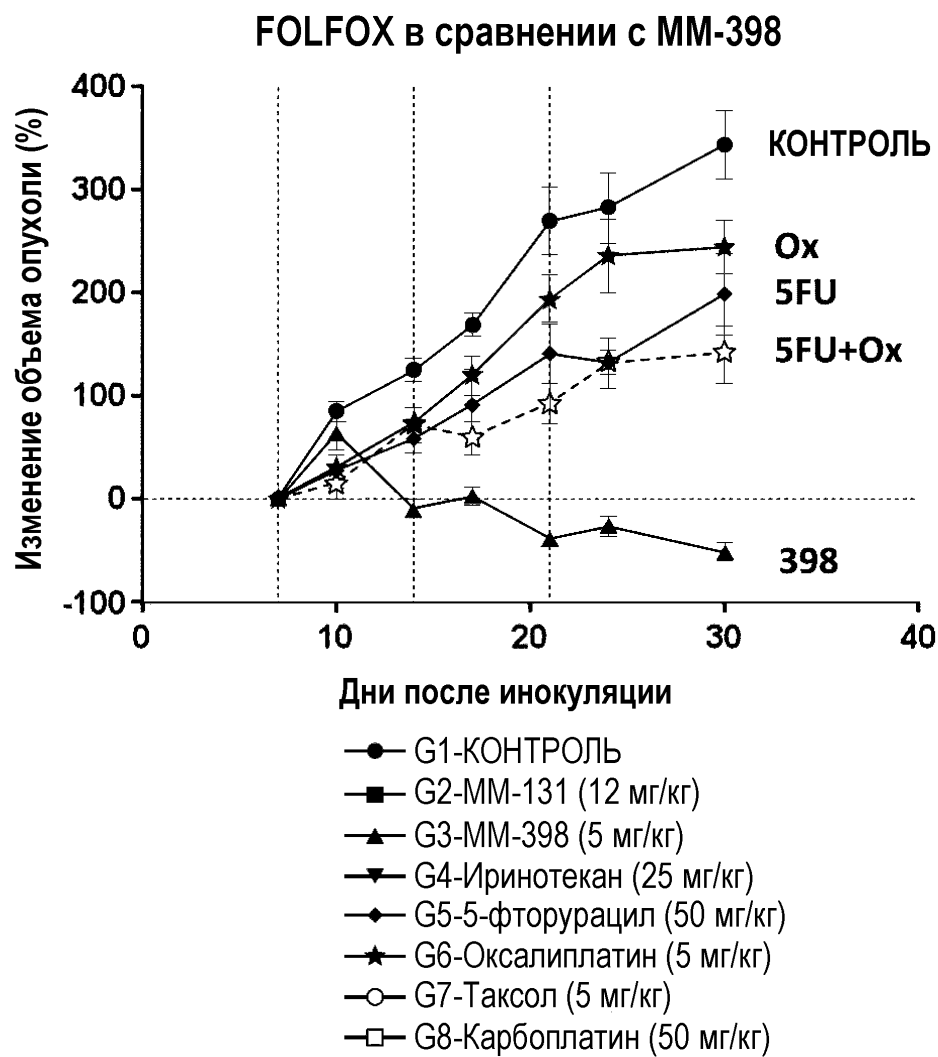
8/22

ФИГ.5А



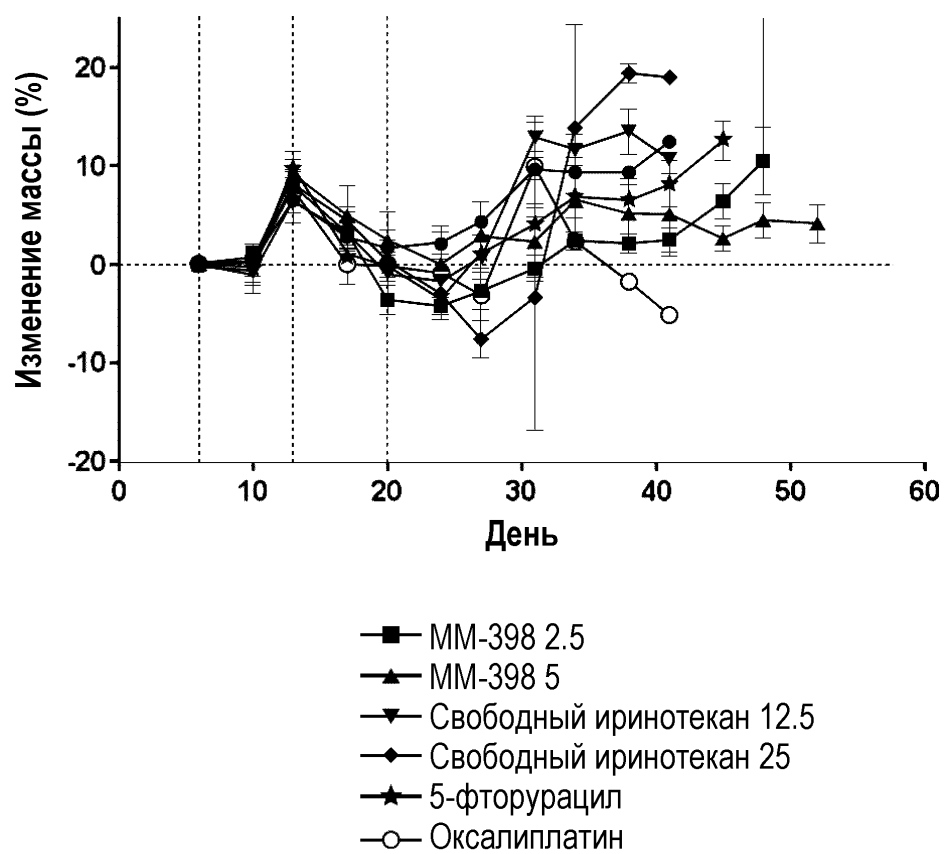
9/22

ФИГ.5В



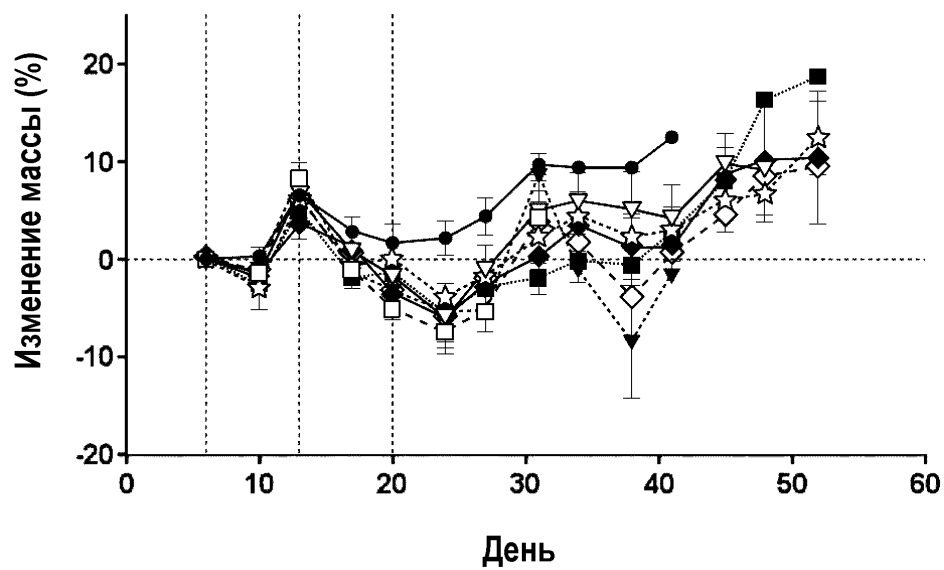
10/22

ФИГ.6А



11/22

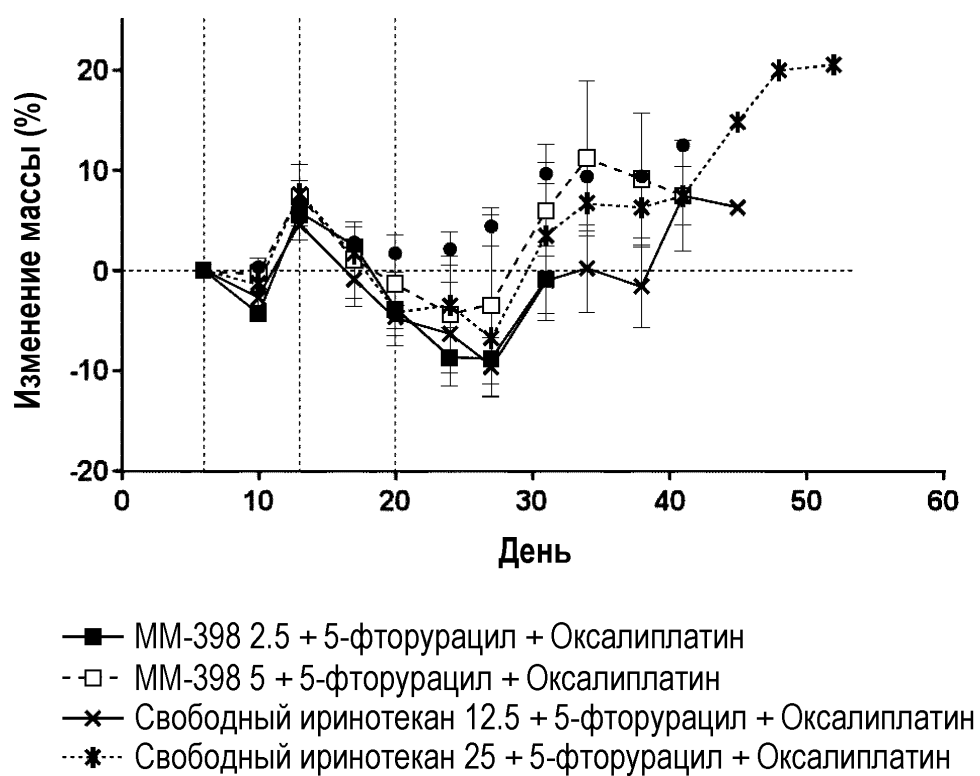
ФИГ.6В



- Оксалиплатин + 5-фторурацил
- ▽- ММ-398 2.5 + 5-фторурацил
- ☆- ММ-398 5 + 5-фторурацил
- ▼- Свободный иринотекан 12.5 + 5-фторурацил
- Свободный иринотекан 25 + 5-фторурацил
- ◆- ММ-398 2.5 + Оксалиплатин
- ◇- Свободный иринотекан 12.5 + Оксалиплатин

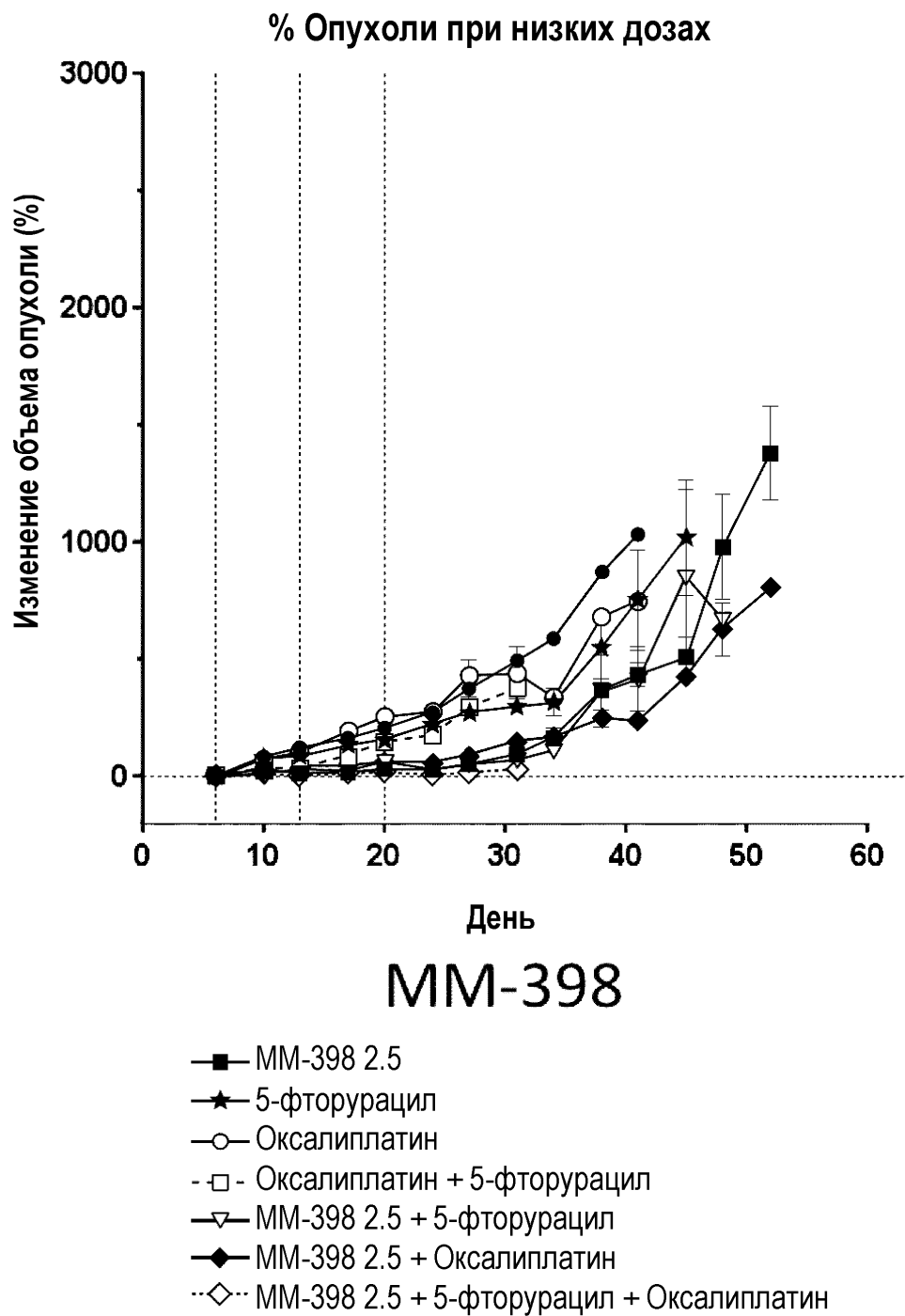
12/22

ФИГ.6С



13/22

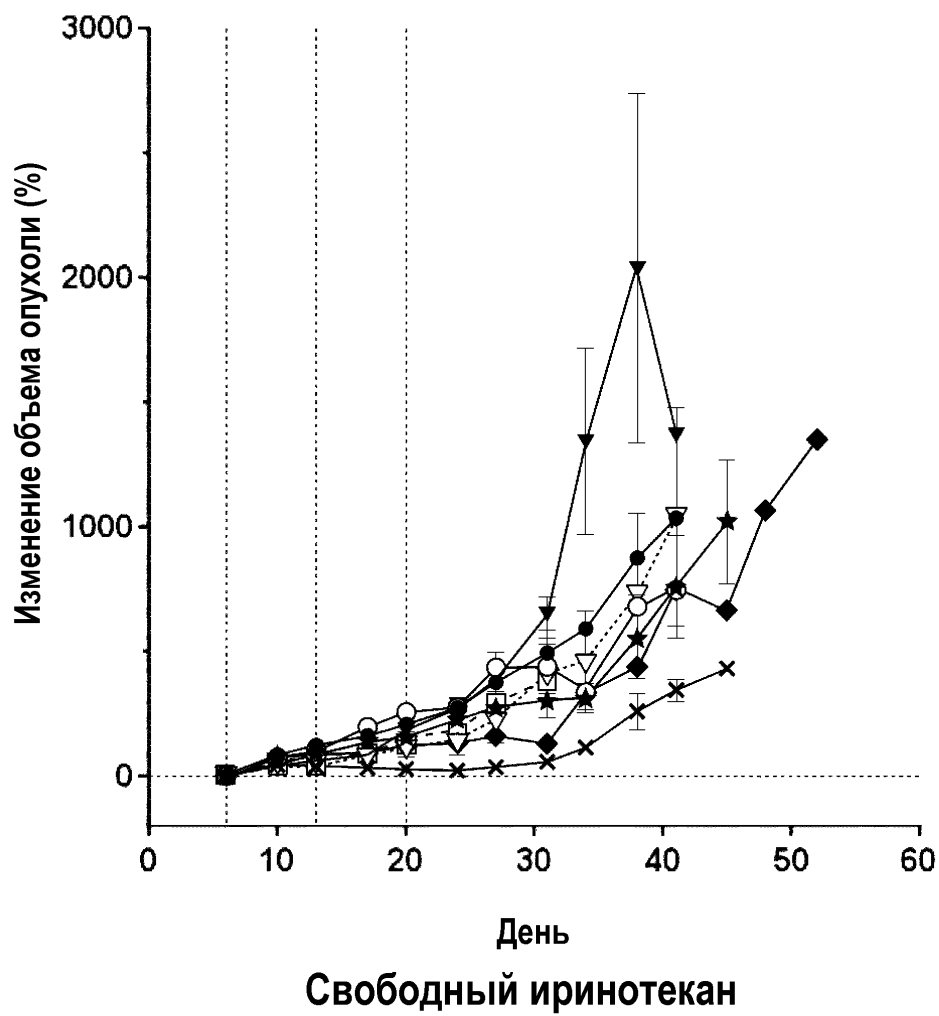
ФИГ.7А



14/22

ФИГ.7В

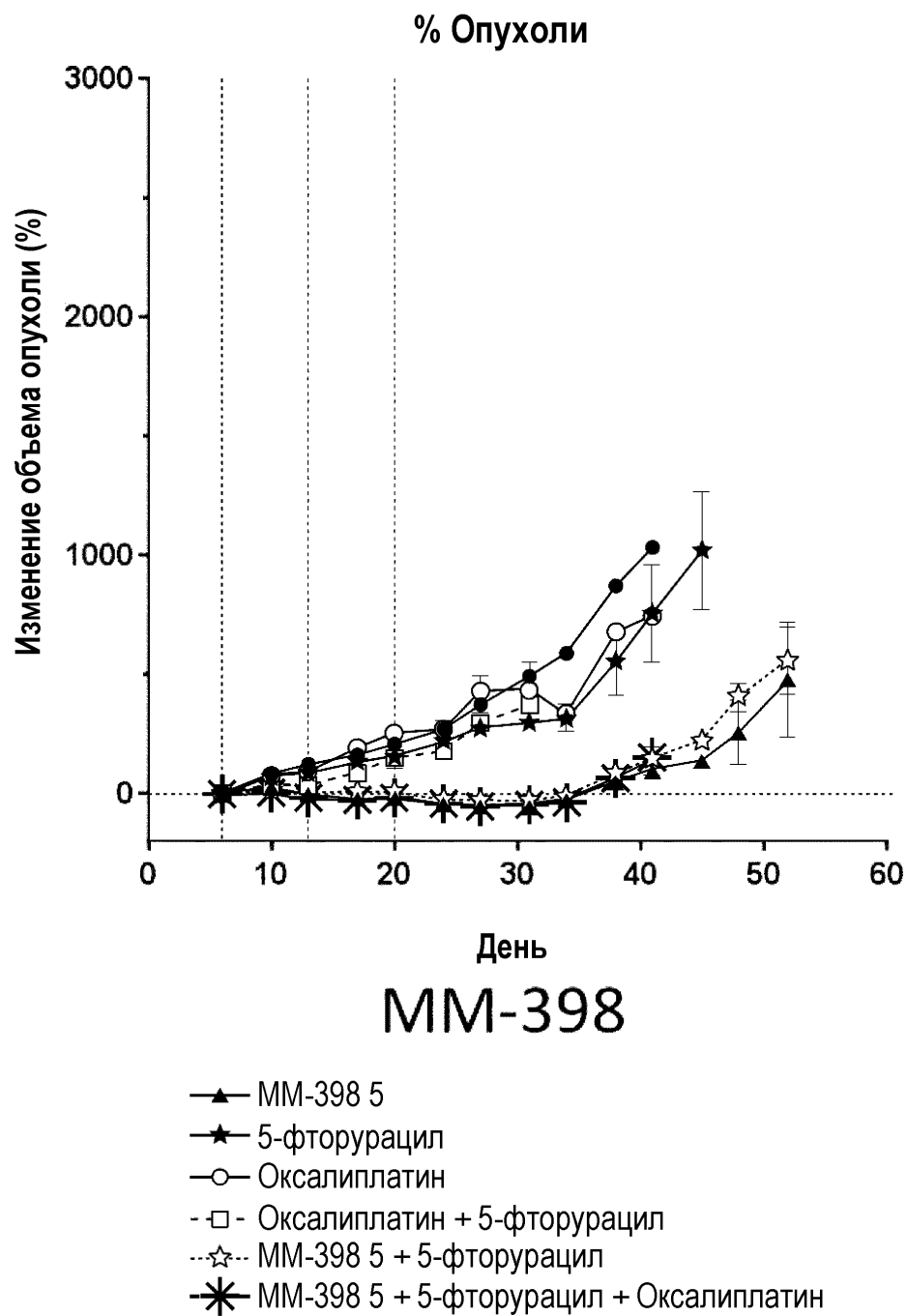
% Опухоли при низких дозах



- ▼— Свободный иринотекан 12.5
- ★— 5-фторурацил
- Оксалиплатин
- □ - Оксалиплатин + 5-фторурацил
- ...▽... Свободный иринотекан 12.5 + 5-фторурацил
- ◆— Свободный иринотекан 12.5 + Оксалиплатин
- ×— Свободный иринотекан 12.5 + 5-FU + Оксалиплатин

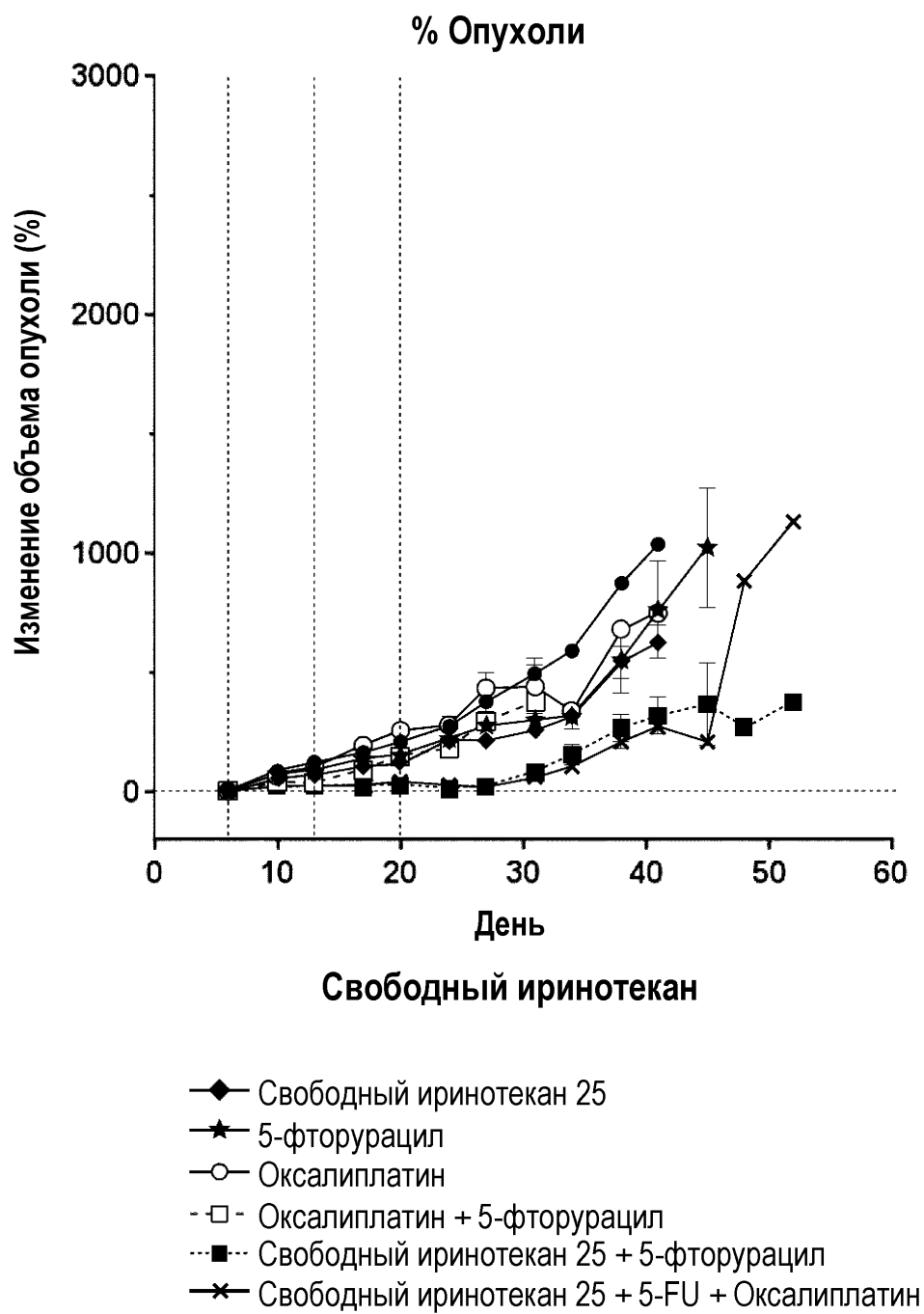
15/22

ФИГ.8А

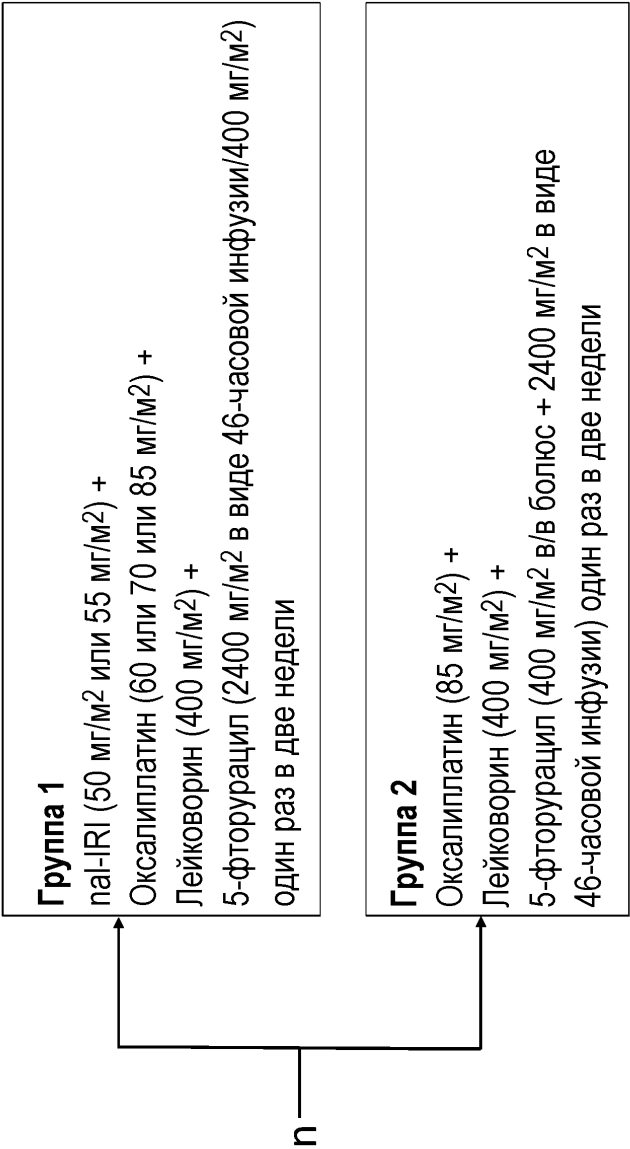


16/22

ФИГ.8В

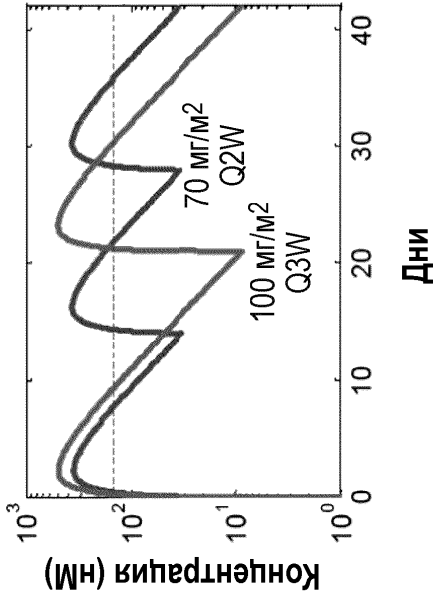


ФИГ.9



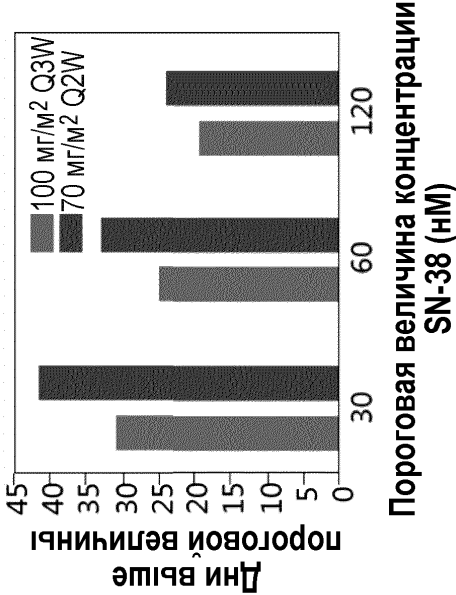
ФИГ.10А

Концентрация SN-38 в опухоли



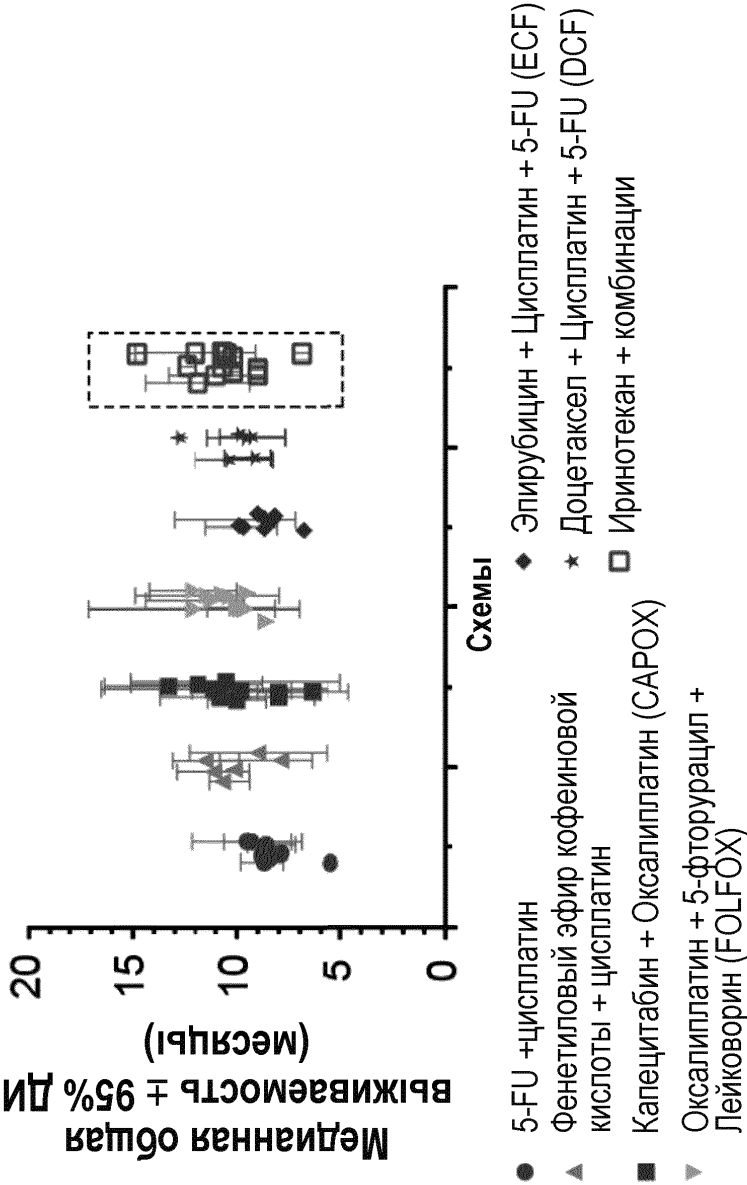
ФИГ.10В

Время концентрации SN-38 в опухоли прогнозируется как превышающее пороговую величину из 6-недельного цикла (42 дня)



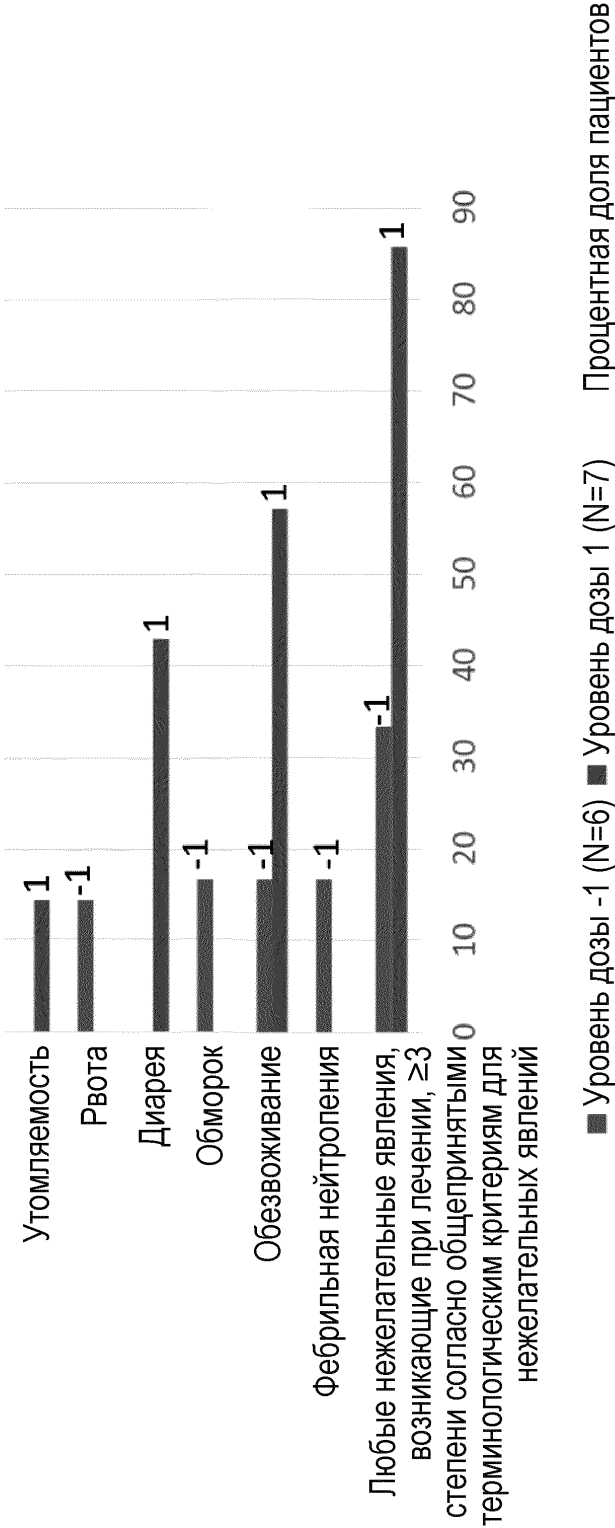
Q2W - один раз в 2 недели
Q3W - один раз в 3 недели

ФИГ.11



ФИГ.12

Нежелательные явления степени 3/4 по уровню дозы

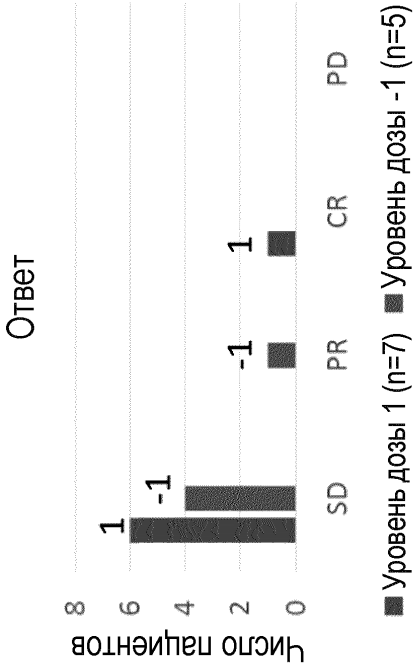


Распределение пациентов

- Все пациенты с уровнем дозы -1 все еще находятся на лечении

Причина прекращения лечения	Уровень дозы 1 (N=7)	Уровень дозы -1 (N=6)
Общее кол-во прекращений	7	0
Решение исследователя	2	0
Нежелательное явление	1	0
Симптоматическое ухудшение	1	0
Полный патологич. ответ	1	0

ФИГ.13



22/22

ФИГ.14

Главный класс систем и органов	Уровень дозы -1	Уровень дозы 1	Общее количество
Предпочтительное наименование	(N=6)	(N=7)	(N=13)
Субъекты с любыми TEAE ≥ 3 степени согласно СТСАЕ	2 (33.3)	6 (85.7)	8 (61.5)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	1 (16.7)	0	1 (7.7)
Фебрильная нейтропения	1 (16.7)	0	1 (7.7)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	1 (16.7)	5 (71.4)	6 (46.2)
Обезвоживание	1 (16.7)	4 (57.1)	5 (38.5)
Пониженный аппетит	0	2 (28.6)	2 (15.4)
Гипокалиемия	0	2 (28.6)	2 (15.4)
Гипоальбуминемия	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Нарушения со стороны нервной системы	1 (16.7)	0	1 (7.7)
Обморок	1 (16.7)	0	1 (7.7)
Нарушения со стороны ЖКТ	0	4 (57.1)	4 (30.8)
Диарея	0	3 (42.9)	3 (23.1)
Энтерит	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Недержание кала	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Непроходимость толстого кишечника	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Рвота	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Общие нарушения и реакции в месте введения	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Утомляемость	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Инфекции и инвазии	0	2 (28.6)	2 (15.4)
Псевдомембранозный колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i>	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Нейтропенический сепсис	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Пневмония	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Нарушения деятельности сосудов	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Ортостатическая гипотензия	0	1 (14.3)	1 (7.7)
КСО без кода	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (23.1)
Без кода: Кровотечение из верхних отделов ЖКТ	1 (16.7)	0	1 (7.7)
Без кода: Гипертензия	0	1 (14.3)	1 (7.7)
Без кода: Отек тонкой кишки	0	1 (14.3)	1 (7.7)