



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117241822 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 15

(21) 申请号 202280032371.0

(22) 申请日 2022.04.26

(30) 优先权数据

2130118-9 2021.05.04 SE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/SE2022/050404 2022.04.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/235186 EN 2022.11.10

(71) 申请人 卡姆拉斯公司

地址 瑞典隆德

(72) 发明人 弗雷德里克·铁贝格

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

专利代理师 张然 李琴

(51) Int.Cl.

A61K 38/31 (2006.01)

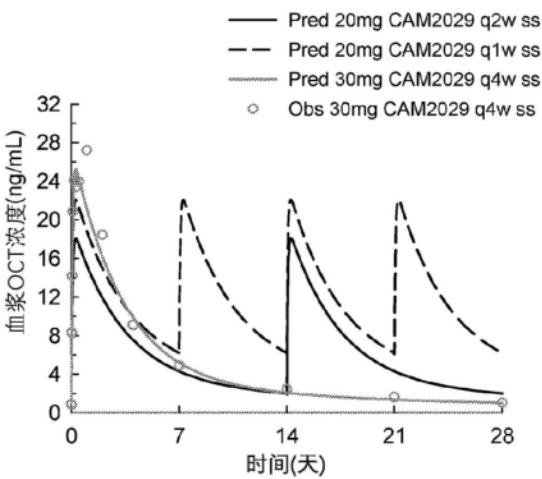
权利要求书5页 说明书83页 附图2页

(54) 发明名称

用于治疗神经内分泌肿瘤的组合物和方法

(57) 摘要

本公开提供了用于治疗神经内分泌肿瘤的组合物和方法。每两周向患者施用一次包含20mg 奥曲肽的脂质组合物。所述脂质组合物提供了奥曲肽的缓慢释放。



Obs: 观察到的; OCT: 奥曲肽; Pred: 预测的; q1w: 每周一次; q2w: 每2周; q4w: 每4周; ss: 稳态

1. 一种治疗至少一种神经内分泌肿瘤的方法,所述方法包括向有需要的患者施用包含20mg奥曲肽或其药学上可接受的盐的脂质组合物,其中所述脂质组合物每两周向所述患者施用一次。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述脂质组合物作为单位剂量施用。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中所述至少一种神经内分泌肿瘤是胃肠胰神经内分泌肿瘤。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述奥曲肽或其盐是氯化奥曲肽。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述氯化奥曲肽是所述脂质组合物中唯一的活性剂。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述脂质组合物进一步包含甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱和乙醇。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述脂质组合物进一步包含丙二醇。

8. 根据权利要求6或权利要求7所述的方法,其中所述脂质组合物进一步包含EDTA。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述脂质组合物进一步包含乙醇胺和/或二乙醇胺。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述脂质组合物的至少85重量%由氯化奥曲肽、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇和丙二醇组成。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述脂质组合物的至少86重量%由氯化奥曲肽、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇、丙二醇、EDTA组成,并且所述脂质组合物在释放所述产品用于销售时具有小于1.0重量%的水含量。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其包括通过注射器、预填充注射器、自动注射器或笔式注射器施用所述脂质组合物。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的方法,其通过皮下注射施用所述脂质组合物。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其包括每两周施用所述脂质组合物不超过一次,且体积为约1mL。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中对于每次施用,所述患者具有小于45ng/ml,诸如小于40ng/ml、小于35ng/ml、或小于30ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度(C_{max}) (在稳态下)。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的方法,其中对于每次施用,所述患者具有3-45ng/ml,诸如4-40ng/ml、诸如5-35ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度(C_{max}) (在稳态下)。

17. 根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中对于每次施用,所述患者具有3-24ng/ml,诸如4-20ng/ml、诸如5-15ng/ml或5-10ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的方法,其中对于每次施用,所述患者具有4-20ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的方法,其中对于每次施用,所述患者具有1300-6700ng*h/ml,诸如1700-5000ng*h/ml或1700-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC (在稳态下)。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中对于每次施用,所述患者具有1550-

3500ng*h/ml, 诸如1600-3450ng*h/ml、诸如1600-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC(在稳态下)。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的方法, 其中施用所述包含20mg奥曲肽的脂质组合物在所述患者中提供了包含奥曲肽的药物贮库, 所述贮库在约两周内向所述患者提供奥曲肽的释放, 并且其中对于每次施用, 所述患者具有至少约3ng/ml, 诸如至少约4ng/ml、约5ng/ml、或约6ng/ml的奥曲肽血浆水平。

22. 根据权利要求21所述的方法, 其中所述贮库在所述患者的皮下组织中。

23. 根据权利要求1-22中任一项所述的方法, 其中每两周向所述患者施用一次所述脂质组合物, 直到根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)以放射学方式确定所述患者经历疾病进展(PD), 然后任选地每周向所述患者施用一次所述脂质组合物。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的方法, 其中所述方法提供了至少16个月, 诸如至少17个月、诸如至少18个月、诸如至少19个月、诸如至少20个月、诸如至少21个月、诸如至少22个月、诸如至少23个月的无进展存活期。

25. 根据权利要求1-24中任一项所述的方法, 其中与Sandostatin® LAR®相比, 所述方法提供了改善的无进展存活期(PFS)。

26. 根据权利要求1-25中任一项所述的方法, 其中所述方法提供了与安慰剂或Sandostatin® LAR®相比改善的无进展存活期(PFS), 和/或与Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel) 相比增加的或大致相同的无进展存活期, 其中所述无进展存活期根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)以放射学方式确定。

27. 根据权利要求1-26中任一项所述的方法, 其中所述方法提供了与Sandostatin® LAR®相比改善的总响应率(ORR), 和/或与Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel) 相比改善的或大致相同的ORR, 如根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)所确定。

28. 根据权利要求27所述的方法, 其中所述总响应率选自完全响应和/或部分响应组成的组。

29. 根据权利要求1-28中任一项所述的方法, 其中所述方法提供了与Sandostatin® LAR®相比改善的疾病控制率(DCR), 和/或与Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel) 相比改善的或大致相同的DCR, 如根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)所确定。

30. 根据权利要求23-29中任一项所述的方法, 其中对于每次施用, 所述患者具有小于45ng/ml, 诸如小于40ng/ml、小于35ng/ml、或小于30ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度(C_{max}) (在稳态下)。

31. 根据权利要求23-30中任一项所述的方法, 其中对于每次施用, 所述患者具有3-45ng/ml, 诸如4-40ng/ml、诸如5-35ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度(C_{max}) (在稳态下)。

32. 根据权利要求23-31中任一项所述的方法, 其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有6-40ng/ml, 诸如7-30ng/ml或7-25ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

33. 根据权利要求23-32中任一项所述的方法, 其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有4-20ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

34. 根据权利要求23-33中任一项所述的方法, 其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有1000-6700ng*h/ml, 诸如1000-5900ng*h/ml、如1200-5000ng*h/ml、或1200-4200ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC(在稳态下)。

35. 根据权利要求23-34中任一项所述的方法, 其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有1550-3500ng*h/ml, 诸如1600-3450ng*h/ml、诸如1600-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC(在稳态下)。

36. 根据权利要求23-35中任一项所述的方法, 其中施用所述包含20mg奥曲肽的脂质组合物在所述患者中提供了包含奥曲肽的药物贮库, 所述贮库在约1周内向所述患者提供奥曲肽的释放, 并且其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有至少约5ng/ml, 诸如至少约7ng/ml、约8ng/ml、或约10ng/ml的奥曲肽血浆水平。

37. 一种包含20mg奥曲肽或其药学上可接受的盐的脂质组合物, 其用于治疗至少一种神经内分泌肿瘤, 并且其中每两周向患者施用一次所述组合物。

38. 根据权利要求37所述的组合物, 其中所述至少一种神经内分泌肿瘤是胃肠胰神经内分泌肿瘤。

39. 根据权利要求37或权利要求38所述的组合物, 其中所述奥曲肽或其盐是氯化奥曲肽。

40. 根据权利要求39所述的组合物, 其中所述氯化奥曲肽是所述脂质组合物中唯一的活性剂。

41. 根据权利要求37-40中任一项所述的组合物, 其中所述脂质组合物进一步包含甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱和乙醇。

42. 根据权利要求41所述的组合物, 其中所述脂质组合物进一步包含丙二醇。

43. 根据权利要求37-42中任一项所述的组合物, 其中所述脂质组合物进一步包含EDTA。

44. 根据权利要求37-43中任一项所述的组合物, 其中所述脂质组合物进一步包含乙醇胺和/或二乙醇胺。

45. 根据权利要求37-44中任一项所述的组合物, 其中所述脂质组合物的至少85重量%由氯化奥曲肽、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇和丙二醇组成。

46. 根据权利要求37-45中任一项所述的组合物, 其中所述脂质组合物的至少86重量%由氯化奥曲肽、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇、丙二醇、EDTA组成, 并且所述脂质组合物在释放所述产品用于销售时具有小于1.0重量%的水含量。

47. 根据权利要求37-46中任一项所述的组合物, 其包括通过注射器、预填充注射器、自动注射器或笔式注射器施用所述脂质组合物。

48. 根据权利要求37-47中任一项所述的组合物, 通过皮下注射施用所述脂质组合物。

49. 根据权利要求37-48中任一项所述的组合物, 包括每两周施用所述脂质组合物不超过一次, 且体积为约1mL。

50. 根据权利要求37-49中任一项所述的组合物, 其中对于每次施用, 所述患者具有小于45ng/ml, 诸如小于40ng/ml、小于35ng/ml、或小于30ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度($C_{\max}$) (在稳态下)。

51. 根据权利要求37-50中任一项所述的组合物, 其中对于每次施用, 所述患者具有3-

45ng/ml, 诸如4-40ng/ml、诸如5-35ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度($C_{\max}$) (在稳态下)。

52. 根据权利要求37-51中任一项所述的组合物, 其中对于每次施用, 所述患者具有4-20ng/ml, 诸如5-15ng/ml或5-10ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

53. 根据权利要求37-52中任一项所述的组合物, 其中对于每次施用, 所述患者具有4-20ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

54. 根据权利要求37-53中任一项所述的组合物, 其中对于每次施用, 所述患者具有1300-6700ng*h/ml, 诸如1700-5000ng*h/ml或1700-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC (在稳态下)。

55. 根据权利要求37-54中任一项所述的组合物, 其中对于每次施用, 所述患者具有1550-3500ng*h/ml, 诸如1600-3450ng*h/ml、诸如1600-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC (在稳态下)。

56. 根据权利要求37-55中任一项所述的组合物, 其中施用所述包含20mg奥曲肽的脂质组合物在所述患者中提供了包含奥曲肽的药物贮库, 所述贮库在约两周内向所述患者提供奥曲肽的释放, 并且其中对于每次施用, 所述患者具有至少约3ng/ml, 诸如至少约4ng/ml、约5ng/ml、或约6ng/ml的奥曲肽血浆水平。

57. 根据权利要求56所述的组合物, 其中所述贮库在所述患者的皮下组织中。

58. 根据权利要求37-57中任一项所述的组合物, 其中每两周向所述患者施用一次所述脂质组合物, 直到根据实体瘤响应评价标准1.1版 (RECIST 1.1) 以放射学方式确定所述患者经历疾病进展 (PD), 然后任选地每周向所述患者施用一次所述脂质组合物。

59. 根据权利要求37-58中任一项所述的组合物, 其中所述组合物的施用提供了至少16个月, 诸如至少17个月、诸如至少18个月、诸如至少19个月、诸如至少20个月、诸如至少21个月、诸如至少22个月、诸如至少23个月的无进展存活期。

60. 根据权利要求37-59中任一项所述的组合物, 其中与Sandostatin® LAR®相比, 所述方法提供了改善的无进展存活期 (PFS)。

61. 根据权利要求37-60中任一项所述的组合物, 其中所述组合物的施用提供了与安慰剂或Sandostatin® LAR®相比改善的无进展存活期 (PFS), 和/或与Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel) 相比增加的或大致相同的无进展存活期, 其中所述无进展存活期根据实体瘤响应评价标准1.1版 (RECIST 1.1) 以放射学方式确定。

62. 根据权利要求37-61中任一项所述的组合物, 其中所述组合物的施用提供了与Sandostatin® LAR®相比改善的总响应率 (ORR), 和/或与Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel) 相比改善的或大致相同的ORR, 如根据实体瘤响应评价标准1.1版 (RECIST 1.1) 所确定。

63. 根据权利要求62所述的组合物, 其中所述总响应率选自完全响应和/或部分响应组成的组。

64. 根据权利要求37-53中任一项所述的组合物, 其中所述组合物的施用提供了与Sandostatin® LAR®相比改善的疾病控制率 (DCR), 和/或与Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel) 相比改善的或大致相同的DCR, 如根据实体瘤响应评价标准1.1版 (RECIST 1.1) 所确定。

65. 根据权利要求58-64中任一项所述的组合物,其中对于每次每周一次施用,所述患者具有6-40ng/ml,诸如7-30ng/ml或7-25ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

66. 根据权利要求58-65中任一项所述的组合物,其中对于每次每周一次施用,所述患者具有4-20ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

67. 根据权利要求58-66中任一项所述的组合物,其中对于每次每周一次施用,所述患者具有1000-6700ng*h/ml,诸如1000-5900ng*h/ml、诸如1200-5000ng*h/ml、或1200-4200ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC(在稳态下)。

68. 根据权利要求58-67中任一项所述的组合物,其中对于每次每周一次施用,所述患者具有1550-3500ng*h/ml,诸如1600-3450ng*h/ml、诸如1600-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC(在稳态下)。

69. 根据权利要求58-68中任一项所述的组合物,其中施用所述包含20mg奥曲肽的脂质组合物在所述患者中提供了包含奥曲肽的药物贮库,所述贮库在约1周内向所述患者提供奥曲肽的释放,并且其中对于每次每周一次施用,所述患者具有至少约5ng/ml,诸如至少约7ng/ml、约8ng/ml、或约10ng/ml的奥曲肽血浆水平。

70. 一种预填充注射器,其包含根据权利要求37-69中任一项所述的脂质组合物。

71. 一种包括玻璃隔室的自动注射器,所述玻璃隔室含有根据权利要求37-69中任一项所述的脂质组合物。

72. 根据权利要求71所述的自动注射器,其中所述隔室是预填充注射器的一部分。

73. 一种用于施用奥曲肽或其药学上可接受的盐的试剂盒,所述试剂盒具有一个或多个包含20mg奥曲肽或其药学上可接受的盐的容器,其中所述一个或多个容器中的奥曲肽或其药学上可接受的盐根据权利要求1-36中任一项所述的方法施用。

用于治疗神经内分泌肿瘤的组合物和方法

技术领域

[0001] 本申请要求于2021年5月4日提交的瑞典专利申请号2130118-9的权益,所述申请通过引用并入本文。

背景技术

[0002] 神经内分泌肿瘤 (NET) 是一种罕见的恶性肿瘤,其占有新诊断恶性肿瘤的约 0.5%。NET起源于胚胎来源的神经内分泌细胞,并且因此可以出现在许多解剖部位,诸如胃肠胰(GEP)道、肺、或中枢神经系统。尽管有某些共同的形态学和免疫组织化学特征,但根据原发部位、组织学分化(低或高分化)和分期,在预后和治疗策略方面存在显著的异质性。根据2019年版世界卫生组织肿瘤分类,神经内分泌肿瘤基于其分子差异被分为NET和神经内分泌癌(NEC)。根据它们的组织病理学特征和它们的增殖(核抗原Ki-67)指数,NET被进一步分成等级,参见表1:

表1:胃肠道和肝胆胰器官的神经内分泌肿瘤的分类和分级标准

术语	分化	等级	有丝分裂率 (有丝分裂数 /2 mm ²)	Ki-67 指数
NET, 1 级	高分化	低	<2	<3%
NET, 2 级		中间值	2-20	3-20%
NET, 3 级		高	>20	>20%
NEC, 小细胞型(SCNEC)	低分化	高	>20	>20%
NEC, 大细胞型(LCNEC)			>20	>20%
MINEN	高或低分化	变量	变量	变量

LCNEC:大细胞神经内分泌癌;MiNEN:混合神经内分泌-非神经内分泌肿瘤;NEC:神经内分泌癌;NET:神经内分泌肿瘤;SCNEC:小细胞神经内分泌癌

[0003] 对监测、流行病学和最终结果数据的审查显示,1973年的发病率为每年每100,000人中有1.09例,但近年来NET的发病率显著增加,至2012年美国(US)的发病率为每年每100,000人中有大约7例。在西方国家,大多数诊断为NET的患者是胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)。

[0004] GEP-NET可能具有以下主要肿瘤位置:胃、十二指肠、空肠、回肠、胰腺、阑尾、盲肠、结肠和直肠。基于疾病原发部位、分化程度和等级、生长抑素受体的表达和诊断时转移的存在,GEP-NET具有可变的预后。与高等级肿瘤相比,高分化、低等级的GEP-NET具有更长的存活期,并且胰腺NET比小肠中出现的NET具有更强的生物学侵袭性。

[0005] 手术切除原发性和转移性病变仍然是NET治疗的主要方法,也是获得治愈的唯一方式。然而,切除通常是不可能的,因为当转移已经发展时,经常在更晚期的肿瘤阶段中检测到NET。在患有GEP-NET和疾病进展的患者中,生长抑素类似物(SSA)、mTOR抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂(舒尼替尼)、烷化剂和肽放射性核素受体疗法提供了治疗选择。

[0006] 目前,根据国家癌症综合网络,不可切除或转移性的低等级GEP-NET的初始治疗的

护理标准是开始使用SSA (诸如奥曲肽或兰瑞肽) 进行治疗。**Sandostatin® LAR®** (醋酸奥曲肽) 作为用于GEP-NET中症状控制的药物而上市, 并且lanreotide autogel (ATG) (**Somatuline® Depot**或**Somatuline® Autogel®**) 在美国获得批准, 用于治疗患有不可切除、高分化或中度分化、局部晚期或转移性胃肠胰神经内分泌肿瘤 (GEP-NET) 的患者, 以改善无进展存活期, 并且在患有晚期NET的初治患者中与安慰剂相比时, 增加肿瘤进展时间或无进展存活期 (PFS)。索马杜林由医疗保健提供者施用。

[0007] **Sandostatin® LAR®**用于治疗晚期中肠NET的批准剂量为30mg/月, 这也是症状控制的最大批准剂量。与**Sandostatin® LAR®**有关的处方信息包括与心血管不良反应风险增加相关的若干警告, 诸如心动过缓和心律失常; 药物-药物相互作用; 胆石症、低血糖、高血糖等风险增加。鉴于市场上仅有两种产品, 仍然需要改善症状控制的新治疗和/或改善诊断为NET, 特别是GEP-NET的患者的无进展存活期的治疗。另外, 需要为患者和/或护理者提供益处的治疗, 例如通过改善生活质量、易于施用 (例如, 自我施用) 等。

发明内容

[0008] 本公开部分地提供了一种包含20mg奥曲肽或其药学上可接受的盐的脂质组合物, 其用于治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤, 并且其中每两周向患者施用一次所述组合物。

[0009] 另外提供了一种包含具有20mg奥曲肽或其药学上可接受的盐的脂质组合物的预填充注射器, 所述脂质组合物用于治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤, 并且其中每两周向患者施用一次所述组合物。

[0010] 进一步提供了一种包括玻璃隔室的自动注射器, 所述玻璃隔室包含具有20mg奥曲肽或其药学上可接受的盐的脂质组合物, 所述脂质组合物用于治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤, 并且其中每两周向患者施用一次所述组合物。

附图说明

[0011] 图1说明了临床试验设计

[0012] 图2显示了基于预测的药代动力学 (PK) 参数和基于群体PK模型的稳态下观察到的或预测的奥曲肽血浆浓度, 以及健康志愿者的Sandostatin LAR (I期) 的观察到的PK参数。

具体实施方式

[0013] 现在将对本公开的特征和其他细节进行更详细的描述。在进一步描述本公开之前, 在此收集在说明书、实施例和所附权利要求中采用的某些术语。这些定义应根据本公开的剩余部分来阅读, 并且被本领域普通技术人员所理解。除非另外定义, 否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同含义。

定义

[0014] “治疗”包括导致病状、疾病、病症等的改善的任何作用, 例如减轻、减少、调节或消除。

[0015] “个体”、“患者”、或“受试者”可互换使用并且包括任何动物, 包括哺乳动物, 优选小鼠、大鼠、其他啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马、或灵长类动物, 并且最优选人。奥

曲肽及其盐(化合物)可以施用至哺乳动物,诸如人,但也可以是其他哺乳动物,诸如需要兽医治疗的动物,例如家畜(例如,狗、猫等)、农场动物(例如,牛、羊、猪、马等)和实验室动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠等)。

[0016] 如本文所用的术语“药学上可接受的载剂”或“药学上可接受的赋形剂”是指与药物施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和药剂用于药物活性物质的用途是本领域熟知的。

[0017] 如本文所用的术语“药物组合物”是指包含与一种或多种药学上可接受的载剂一起配制的至少一种如本文公开的化合物的组合物。

[0018] 在本说明书中,术语“治疗有效量”意指将引起研究人员、兽医、医生或其他临床医生正在寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学响应的主题化合物的量。以治疗有效量施用本公开的化合物来治疗疾病。可替代地,化合物的治疗有效量是实现所期望治疗和/或预防效果所需的量,诸如导致治疗神经内分泌肿瘤的量。

[0019] 稳态是当重复给予药物时药物浓度保持稳定或一致的时间。在健康志愿者中,本文公开的奥曲肽组合物施用的稳态估计在2-3个月的范围内,诸如约2个月。

[0020] 除非另外指出,否则本文中所有%均按重量指定。重量百分比(%)可以缩写为例如wt. %。此外,除非另外指出,否则所指示的重量%是包括本文所示所有组分的总脂质组合物的%。

方法

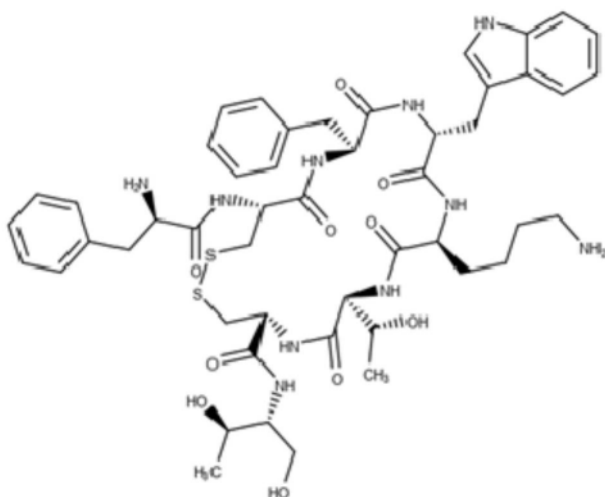
[0021] 本公开部分地提供了使用本文公开的脂质组合物治疗神经内分泌肿瘤的方法。

[0022] 本文公开了一种治疗至少一种神经内分泌肿瘤,例如胃肠胰神经内分泌肿瘤的方法,所述方法包括向有需要的患者施用包含20mg奥曲肽或其药学上可接受的盐(例如,氯化物盐)的脂质组合物,其中所述脂质组合物每两周向所述患者施用一次,并且其中奥曲肽是唯一的药物活性成分。

化合物

[0023] 本公开中的药品是20mg/ml奥曲肽(氯化奥曲肽)。IUPAC名称是(4R,7S,10S,13R,16S,19R)-19-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰胺基]-10-(4-氨基丁基)-16-苄基-N-[(2R,3R)-1,3-二羟基丁-2-基]-7-[(1R)-1-羟乙基]-13-[(1H-吡啶-3-基)甲基]-6,9,12,15,18-五氧代-1,2-二噻-5,8,11,14,17-五氮杂环二十烷-4-甲酰胺。

[0024] 奥曲肽具有以下化学结构:



并且分子量为1019.3 (游离肽, $C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2$)。

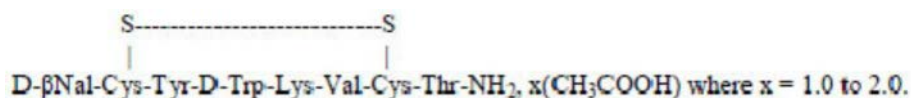
[0025] 奥曲肽的氨基酸序列为H₂N-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (二硫键 Cys2-Cys7)。

[0026] 包含20mg/ml奥曲肽 (浓度基于游离肽) 的脂质组合物基于甘油二油酸酯和磷脂酰胆碱作为脂质赋形剂。脂质组合物中的另外的赋形剂是乙醇 (溶剂)、丙二醇 (助溶剂)。脂质组合物任选地包括EDTA和乙醇胺作为另外的赋形剂。通过USP<921>测定, 产品释放时脂质组合物的水含量不超过 (NMT) 1%。脂质组合物包含氯化奥曲肽。W02008/152401 (其全部公开特此通过引用并入本文), 参见例如实施例4-6公开了一种获得氯化奥曲肽和随后配制成脂质组合物的方法。在W02012/160213 (其全部公开特此通过引用并入本文) 中公开了另外的实施例, 参见例如实施例1、2和8。非活性赋形剂, 即脂质、甘油二油酸酯和磷脂酰胆碱、溶剂和助溶剂以及任选的赋形剂EDTA和乙醇胺, 以及氯化奥曲肽总计达到总药品的至少80重量%, 诸如85重量。其余的基本上是产品, 例如来源于脂质。甘油二油酸酯 (GDO) 还可能含有单酸甘油酯 (NMT 2%) 和甘油三酯 (NMT 5%)。通常, 脂质组合物中使用的GDO应含有至少约93%的甘油二油酸酯。磷脂酰胆碱也可能含有溶血磷脂酰胆碱 (NMT 3%) 和甘油三酯 (NMT 2%)。通常, 脂质组合物中使用的磷脂酰胆碱应含有至少约94%的磷脂酰胆碱。

[0027] 与对比产品 (22G) 相比, 脂质配制产品在预填充注射器 (例如, 玻璃注射器) 中提供, 配备有小针头, 并且药品不需要重构并视为即用型。合适的注射器可以是容积为约0.5、约0.75、约1.0、约1.25和约1.5mL的注射器。一个实例是1mL玻璃注射器, 与对比产品 (22G) 相比, 任选地配备有小针头。

[0028] 本文所用的对比药品是Sandostatin® LAR® (也称为奥曲肽LAR), 其含有为乙酸盐的奥曲肽。它是一种长效八肽, 具有模拟天然激素生长抑素的药理学特性。Sandostatin LAR® Depot (注射用醋酸奥曲肽混悬液) 装在含有无菌药品的小瓶中, 当与稀释剂混合时, 成为混悬液, 作为每月的臀肌内注射给予。小瓶中的赋形剂是聚 (DL-丙交酯-共-乙交酯) 和甘露醇 (E421)。羧甲基纤维素钠、甘露醇 (E421)、泊洛沙姆188和作为稀释剂/溶剂的注射用水。奥曲肽均匀地分布在由可生物降解的葡萄糖星形聚合物、D,L-乳酸和乙醇酸共聚物制成的微球内。向微球中添加无菌甘露醇以改善悬浮性。在本公开中, Sandostatin LAR还可以称为奥曲肽LAR、Oct LAR。Sandostatin LAR在小瓶中提供, 并且在添加到使用20G针头进行肌内注射的注射器中之前, 需要至少30min的复原。

[0029] SOMATULINE DEPOT(兰瑞肽)或SOMATULINE Autogel(兰瑞肽)(ATG)包括醋酸兰瑞肽,其为天然激素生长抑素的合成环状八肽类似物。醋酸兰瑞肽在化学上被称为[环S-S]-3-(2-萘基)-D-丙氨酰基-L-半胱氨酰基-L-酪氨酰基-D-色氨酰基-L-赖氨酰基-L-缬氨酰基-L-半胱氨酰基-L-苏氨酰胺,醋酸盐。其分子量为1096.34(碱基)并且其氨基酸序列为:



[0030] Somatuline DEPOT是一种用于深层皮下注射的缓释配制品。它含有原料药醋酸兰瑞肽、注射用水和醋酸(用于pH调节)。在经由18G/19G注射器对患者进行皮下注射之前, Somatuline ATG还需要复原超过30min。

[0031] 赋形剂

[0032] 本公开还涉及一种脂质组合物,其包含20mg奥曲肽或其药学上可接受的盐,以及甘油二油酸酯(GDO)、磷脂酰胆碱(PC)、乙醇和任选的丙二醇(PG),基本上由其组成、或由其组成。脂质组合物可以基本上是非水性的。

[0033] 脂质组合物可以在与水性流体接触时形成贮库组合物。术语“贮库”是指当脂质组合物暴露于过量水性流体时形成的组合物,例如在许多肠胃外施用途径中出现的,诸如在人患者的皮下组织中施用。所述贮库通常具有比对应的脂质组合物高得多的粘度,并提供贮库中所含奥曲肽的逐步释放。

甘油二油酸酯(GDO)

[0034] 脂质组合物含有甘油二油酸酯(GDO)。GDO可以以范围为脂质组合物的20至90重量%(例如,30至70重量%、33至60重量%、43至60重量%、38至43重量%)的量存在于脂质组合物中。

[0035] 由于GDO可以来源于天然来源,因此通常存在一定比例的具有其他链长等的“污染物”脂质。在这个背景下,“纯”GDO是甘油和两种C18:1脂肪酸的二酯。任何其他二酰基甘油都被认为是杂质。在一个方面,如本文所用,GDO表示具有伴生杂质的任何商业等级的GDO(即,商业纯度的GDO)。这些杂质可以通过提纯来分离和去除,但如果等级一致,则这很少是必要的。然而,如有必要,“GDO”可以是基本上化学纯的GDO,诸如至少70%纯的GDO(例如,至少75%纯、至少80%纯、至少85%纯、至少90%纯、至少93%纯、至少95%纯、至少98%纯、至少99%纯(面积%))。在一些实施方式中,甘油二油酸酯的甘油二酯含量为约92%-100%,诸如约93%至约99%。本文使用的GDO应具有至少80%(例如,至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%)的油酸含量(C18:1)。在一些实施方式中,甘油二酯含量为约93%至约99%,并且油酸含量为约88%至约99%(面积%)。

[0036] 脂质组合物中使用的任何材料,包括GDO,可能潜在地包括不可避免的痕量金属杂质,任选地包括重金属。在GDO中,重金属(或元素杂质)的典型最大浓度为5ppm。

[0037] 在可替代实施方式中,GDO可以由至少一种其他脂质(例如,至少一种脂肪酸和/或脂肪酸酯(脂质))替代,或与其组合。脂肪酸/脂质含有极性羧酸或酯“头基”,同时烃链形成非极性“尾”基。脂肪酸酯是酯化的脂肪酸。脂质组合物中使用的脂肪酸或酯在室温和压力下可以是固体或液体。非极性“尾”基的实例包括C6-C32烷基和烯基,它们通常作为长链羧酸或其酯存在。这些通常参考碳链中的碳原子数和不饱和度的数量来描述。因此,CX:Z表示具有X个碳原子和Z个不饱和度的烃链。实例具体地包括己酰基(C6:0)、辛酰基(C8:0)、辛酰

基(C10:0)、月桂酰基(C12:0)、肉豆蔻酰基(C14:0)、棕榈酰基(C16:0)、植烷酰基(C16:0)、棕榈油酰基(C16:1)、硬脂酰基(C18:0)、油酰基(C18:1)、反油酸酰基(C18:1)、亚油酰基(C18:2)、亚麻酰基(C18:3)、花生四烯酰基(C20:4)、山嵛酸酰基(C22:0)和二十四烷酰基(C24:9)基团。当本文提及“链”或“尾”中的碳原子数时,此数目包括-C(=O)-部分的碳原子,如本领域中常规的。

[0038] 因此,典型的非极性链基于天然酯脂质的脂肪酸,包括己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、植烷酸、棕榈油酸、硬脂酸、油酸、反油酸、亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸、山嵛酸或二十四烷酸,或对应的醇。

[0039] 所述一种或多种脂质可以是饱和的或不饱和的。例如,所述一种或多种脂质可以包含至少1重量%的不饱和脂质(基于总脂质含量)(例如,至少5重量%(5-100%)、至少15重量%(15-100%)、至少30重量%(30-100%)、至少50重量%(50-100%)、至少80重量%(80-100%))。

[0040] GDO可以被替代或者与例如可食用脂质(诸如杏仁油、鳄梨油、黄油、菜籽油、蓖麻油、椰子油、玉米油、棉籽油、亚麻籽油、酥油、猪油、亚麻籽油、澳洲坚果油、人造黄油、芥子油、橄榄油、棕榈油、花生油、南瓜籽油、米糠油、红花油、芝麻油、大豆油、葵花油、茶籽油、植物油或核桃油)组合。

[0041] 一个特定实例是生育酚,其可以用于替代GDO。

[0042] 当GDO被至少一种其他脂质替代时,所述至少一种脂质可以以范围为脂质组合物的20至90重量%(例如,30至70重量%、33至60重量%、43至60重量%、38至43重量%)的量存在于脂质组合物中。如果脂质组合物含有GDO和至少一种另外的脂质两者,则所述组合也可以以范围为脂质组合物的20至90重量%(例如,30至70重量%、33至60重量%、43至60重量%、38至43重量%)的量存在于脂质组合物中。

磷脂酰胆碱(PC)

[0043] 脂质组合物还含有磷脂酰胆碱(PC)。PC以范围为脂质组合物的20至80重量%(例如,30至70重量%、33至55重量%、35至55重量%、38至43重量%)的量存在。GDO:PC的比率可以为40:60至70:30(例如,45:55至55:45、40:60至54:46、45:55至54:46、47:53至53:47)。大约50:50(例如,49:51至51:49)的比率可能是高效的。

[0044] 在可替代实施方式中,PC可以由至少一种其他磷脂替代,或与其组合。所述磷脂可以来源于天然来源。在PC的情况下,合适的磷脂来源包括蛋、心(例如,牛)、脑、肝(例如,牛)和植物来源,包括植物PC,诸如大豆。此类来源可以提供PC的一种或多种成分和/或至少一种其他磷脂。根据本公开,可以使用任何单一的PC或其混合物,尽管在本文公开的大多数实施方式中使用蛋、心(例如,牛)、脑、肝(例如,牛)和植物来源,包括植物PC,诸如大豆或其任何混合物。

[0045] PC可以来源于大豆。PC可以包含18:2脂肪酸作为主要脂肪酸组分,同时16:0和/或18:1脂肪酸作为次要脂肪酸组分。这些可以以1.5:1至6:1之间的比率存在于PC中。可以使用具有大约60-65%的18:2、10至20%的16:0、5-15%的18:1,其余主要是其他16碳和18碳脂肪酸的PC,例如大豆PC。在一些实施方式中,PC的纯度不低于90%、不低于92%、不低于94%,诸如约94%-100%(基于干重)。最大溶血磷脂酰胆碱含量为约3%,例如不超过3%。最大甘油三酯含量为约2%,诸如不超过2%。在一些实施方式中,脂质组合物中使用的PC具

有约94%-100%的纯度(基于干重),并且含有不超过3%的溶血磷脂酰胆碱和任选不超过2%的甘油三酯。

[0046] 可替代地,PC组分可以包括合成的二油酰PC(DOPC)。DOPC的使用可以提供增加的稳定性,并且因此可以用于需要长期储存稳定和/或在体内具有长释放期的组合物。这里,PC组分可以含有至少50%的合成二油酰PC(例如,至少75%的合成二油酰PC),甚至基本上纯的合成二油酰PC。任何剩余的PC可以是任何种类的。DOPC可能更贵。

[0047] 磷脂的可替代类型是合成或高度纯化的PC,诸如二油酰磷脂酰胆碱(DOPC),在可替代实施方式中可以用作全部或部分的磷脂组分。合成的二油酰PC可以是1,2-二油酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱,并且其他合成的PC组分包括DDPC(1,2-二癸酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);DEPC(1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);DLOPC(1,2-二亚油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);DLPC(1,2-二月桂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);DMPC(1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);DOPC(1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);DPPC(1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);DSPC(1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);MPPC(1-肉豆蔻酰基-2-棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);MSPC(1-肉豆蔻酰基-2-硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);PMPC(1-棕榈酰基-2-肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);POPC(1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);PSPC(1-棕榈酰基-2-硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);SMPC(1-硬脂酰基-2-肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);SOPC(1-硬脂酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱);以及SPPC(1-硬脂酰基-2-棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱)、或其任何组合。

[0048] 在W02016/066655(其通过引用并入本文)中公开了可以用于本公开的可替代脂质组合物,其中基于三酰基脂质的脂质缓释基质可以在暴露于水性流体时形成贮库组合物,而无需存在磷脂组分,但在某些实施方式中也可以存在磷脂。

[0049] 可替代实施方式包括磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇,而非磷脂酰胆碱。

[0050] 由于脂质组合物将与奥曲肽一起施用至受试者,诸如患者,因此组分应是生物相容的。在这方面,PC(诸如大豆PC和/或DOPC)和GDO是有用的,因为它们是良好耐受的,并且在体内分解成哺乳动物体内天然存在的组分。适用于组合的每种组分的适当量是本文针对任何组合中的单个组分所指出的那些量。在上下文允许的情况下,这也适用于本文所指出组分的任何组合。

[0051] 当PC被至少一种其他磷脂替代时,所述至少一种磷脂可以以范围为脂质组合物的20至80重量%(例如,30至70重量%、33至55重量%、35至55重量%、38至43重量%)的量存在于脂质组合物中。如果脂质组合物含有PC和至少一种另外的磷脂两者,则所述组合也可以以范围为脂质组合物的20至80重量%(例如,30至70重量%、33至55重量%、35至55重量%、38至43重量%)的量存在于脂质组合物中。GDO和/或除了GDO之外的至少一种脂质:PC和/或除了PC之外的至少一种磷脂的比率可以为40:60至70:30(例如,45:55至55:45、40:60至54:46、45:55至54:46、47:53至53:47)。大约50:50(例如,49:51至51:49)的比率可能是高效的。

溶剂

[0052] 脂质组合物还含有溶剂乙醇。在可替代实施方式中,乙醇可以由至少一种其他生物相容的有机溶剂替代,或与其组合。由于脂质组合物在施用(例如,体内)后,通常在与过

量水性流体接触时,可以产生贮库组合物,因此期望此溶剂是受试者可耐受的,并且能够与水性流体(例如,体液)混合,和/或从脂质组合物扩散或溶解到水性流体中。因此,可以使用具有至少中等水溶性的溶剂。在一些实施方式中,脂质组合物包括极性助溶剂。

[0053] 在可替代实施方式中,代替乙醇(或除乙醇之外),脂质组合物中的溶剂包含选自醇、胺、酰胺和酯的至少一种溶剂、基本上由其组成、或由其组成。因此,所述溶剂可以包括至少一种一元醇溶剂,诸如乙醇、丙醇、异丙醇、或其混合物。在一个实施方式中,所述溶剂是乙醇。脂质组合物还可以包含一元醇溶剂(例如,乙醇)和极性助溶剂(例如,丙二醇)、基本上由其组成、或由其组成。脂质组合物中溶剂的量可以影响几个特征,包括例如,粘度和释放速率(和持续时间)。因此,溶剂的量可以至少足以提供低粘度的混合物,但可以另外确定,以便提供所期望的释放速率。通常,1至30%(例如,2至20%、2至18%、2至16%、2至15%)的溶剂水平将提供合适的释放和粘度特性。在一些实施方式中,溶剂(例如,EtOH)的水平为3-10%,并且助溶剂(例如,PG)的水平为3-10%。

[0054] 如上所指示,脂质组合物中溶剂的量可以至少足以提供脂质组合物的组分的低粘度混合物(例如,分子溶液),并且可以通过标准方法对组分的任何特定组合进行测定。

[0055] 所述溶剂可以是单一溶剂(例如,乙醇)或合适溶剂的混合物(例如,乙醇和PG),但通常将具有低粘度。在一些实施方式中,所述溶剂是乙醇和丙二醇的混合物,并且没有其他溶剂。“低粘度”溶剂(单一溶剂或混合物)的粘度在20℃下可以不超过18mPas(例如,在20℃下不超过15mPas,在20℃下不超过10mPas,在20℃下不超过7mPas)。

[0056] W02012/160213描述了除一元醇溶剂之外添加极性溶剂导致许多优点,包括降低的粘度和降低的活性剂突释曲线。除先前针对溶剂组分描述的方面之外,在一些实施方式中,所述溶剂包括一元醇溶剂(例如,乙醇)和极性助溶剂。如本文所用的术语“极性助溶剂”定义了介电常数(diel)为至少28(例如,在25℃下为至少30)的溶剂,但不是水或任何水性流体。实例包括丙二醇(diel-32)和N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP,diel-32)。除非上下文允许,否则本文所述的溶剂水平可以同样适用于一元醇溶剂和极性助溶剂的混合物。

[0057] 在另一个实施方式中,所述溶剂包含一元醇溶剂和极性助溶剂的混合物、基本上由其组成、或由其组成。极性助溶剂可以是二元醇C3-C6有机溶剂,即包含两个羟基的C3-C6有机溶剂。所述二元醇溶剂可以是丙二醇。当存在时,极性助溶剂可以以脂质组合物的2至12重量%(例如,3至10重量%、4至9重量%)的水平被包含。此水平被认为是上文针对溶剂所述范围的一部分。在一个实施方式中,所述溶剂包含乙醇和丙二醇(PG)的混合物、基本上由其组成、或由其组成,其中PG被认为是助溶剂。

[0058] 当有机一元醇溶剂和极性助溶剂两者都存在时,例如乙醇和PG,一元醇溶剂与极性助溶剂的溶剂比可以在20:80至70:30(w/w)的范围内(例如,30:70至70:30(w/w)、40:60至60:40(w/w))。乙醇和PG的量和比率可能对诸如活性剂的释放、脂质组合物的粘度等特性有影响,这些特征都是用于向有需要的患者皮下注射活性剂的合适脂质组合物的重要特征。

[0059] 在一个实施方式中,所述溶剂以1至30重量%(例如,5至15重量%、8至18重量%、8至18重量%)的水平存在,并且包含乙醇和PG的混合物、基本上由其组成、或由其组成,其中乙醇与PG的比率(w/w)在30:70至70:30(w/w)的范围内(例如,40:60至60:40(w/w))。另外的实例是约4-10重量%乙醇和约4-10重量%PG,例如各自为约5-8重量%。

[0060] 即使在脂质组合物中存在极性助溶剂的情况下,总水含量在释放脂质组合物用于销售时仍可以保持在本文所述的水平(例如,1.0重量%或更少,0.1至1.0重量%)。

[0061] 在这个背景下的术语“释放”意指释放,用于向患者施用,即由监管机构(例如,FDA)批准的药物产品。术语释放规范意指在使用和/或释放前对原材料、中间体和最终产品进行测量的测试和限制。

任选的组分-EDTA

[0062] 脂质组合物还可以任选地含有EDTA(“乙二胺四乙酸”或“依地酸”)。如本文所用,术语“EDTA”可以代表乙二胺四乙酸本身。可替代地,如本文所指示的EDTA可以包括乙二胺四乙酸自身、EDTA类似物和烷基铵EDTA盐。因此,只要上下文允许,本文中的“EDTA”包括“EDTA、其类似物和烷基铵EDTA盐”。“EDTA”不包括EDTA的二钠盐。

[0063] EDTA类似物的实例包括:

亚氨基二乙酸(IDA) - $(\text{NH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}))_2$;

次氨基三乙酸(NTA) - $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_3$;

喷替酸* - $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$;

依他酸 - $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$;

NOTA - $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2]_3$; 以及

DOTA - $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2]_4$ 。

*又称“DTPA”

[0064] 在WO 2018/060212(其特此通过引用并入本文)中进一步公开和描述了EDTA类似物及其烷基铵盐。

[0065] 通过使EDTA或其类似物与合适的烷基胺接触来提供EDTA的一种或多种烷基铵盐,实例为:

乙醇胺“ETA” $(\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}))$;

二乙醇胺“DiETA” $(\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2)$;

葡甲胺 $(\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH})$;

三羟甲基胺“TRIS” $(\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_3)$;

乙二胺 $(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$; 或

丝氨酸 $(\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)$ 。

[0066] 式(I)的烷基铵阳离子的质量可以低于500amu(例如,低于350、低于250amu)。可以使用含有乙醇胺离子 $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3)$ 的EDTA盐。所述EDTA盐可以是EDTA与乙醇胺(ETA)的盐(例如,EDTA仅与ETA)。

[0067] 脂质组合物还可以含有EDTA盐,其包含EDTA阴离子和至少一种如前所述的合适烷基胺的烷基铵阳离子。

[0068] 据信,提供EDTA和/或其结构类似物和合适的烷基胺,例如乙二胺四乙酸和乙醇胺,或乙二胺四乙酸和二乙醇胺,使得能够通过形成EDTA或其结构类似物的烷基铵盐来溶解EDTA或其结构类似物。与EDTA的无机钠盐,即EDTA二钠盐相反,提供烷基胺和EDTA或其结构类似物使得在脂质组分的溶液中有大量的EDTA。另外的细节可在WO 2018/060212中获得。

任选的赋形剂

[0069] 除了奥曲肽或其药学上可接受的盐之外,脂质组合物可以含有一种或多种另外的赋形剂。

[0070] 溶解在脂质组合物中的奥曲肽可以通过某些稳定添加剂获得稳定性(储存和体内稳定性两者)。此类添加剂包括但不限于糖(例如,蔗糖、海藻糖、乳糖等)、聚合物(例如,多元醇诸如羧甲基纤维素)、氨基酸(诸如甲硫氨酸、谷氨酸、赖氨酸等)、脂溶性酸组分诸如HC1、阴离子脂质和/或表面活性剂(诸如二油酰磷脂酰甘油(DOPG)、棕榈酰油酰磷脂酰甘油(POPG)和油酸(OA))。尽管所有上述方式都是改变本文公开的脂质组合物特性的可能方式,但EDTA通常被认为足以实现脂质组合物的必要稳定性。

[0071] 单剂量形式,诸如包含本文公开的脂质组合物的预填充注射器,在使用前必须在储存中保持稳定和有效,但在单次使用后可丢弃。基本上非水性的脂质组合物在升高的温度下,诸如在25℃或甚至40℃下具有增强的储存稳定性。这在易于运输和储存方面提供了优势(不需要冷藏)。脂质组合物的单剂量形式可以具有稳定性,使得在25℃(顶部空间有空气)下储存2个月后,测定的奥曲肽浓度为初始测定的奥曲肽浓度的至少95%,并且在3个月后,测定的奥曲肽浓度为初始测定的奥曲肽浓度的至少90%,本文公开的脂质组合物通常具有12个月或更长时间的可接受储存稳定性。

[0072] 脂质组合物的单剂量形式可以具有稳定性,使得在40℃(顶部空间有空气)下储存2个月后,测定的奥曲肽浓度为初始测定的奥曲肽浓度的至少85%,并且在3个月后,测定的奥曲肽浓度为初始测定的奥曲肽浓度的至少80%。

[0073] 因此,脂质组合物可以任选地含有抗微生物剂或微生物静态剂,包括抑菌剂和防腐剂。此类药剂包括苯扎氯铵、间甲酚、苯甲醇、或其他酚类防腐剂。可以使用本领域已知的典型浓度。在大多数方面和实施方式中,没有添加抗微生物剂或微生物静态剂。

[0074] 如果存在,则这些另外的组分可以以0至5重量%(例如,0.01至5重量%),诸如不超过2重量%或不超过1重量%的量存在。

[0075] 在一些实施方式中,脂质组合物不包含另外的赋形剂,仅包含EDTA和烷基胺。

水含量

[0076] 很难消除所有痕量的水(尤其是从原材料中)。即使可以实现基本上无水的配制品,本公开中描述的脂质组合物通常将以即用形式储存,例如在注射器中,并且可能在冷藏条件下储存。注射器通常不是完全气密的,这意味着脂质组合物中的水含量可能随时间的推移,例如在几个月内,增加到可感知的水平,即使水的初始含量是微不足道的。

[0077] 脂质组合物中水的初始绝对含量可以在0至1.0重量%之间(例如,小于1.0重量%、小于0.8重量%、小于0.5重量%)。例如,水的含量可以在0.1至0.9重量%的范围内,诸如0.2至0.8重量%。这些含量是指绝对水含量,而不是添加的水含量。脂质组合物的组分中存在的任何不可避免的痕量水都包括在所述的水含量中。在储存3个月后,绝对水含量可能不超过1.5重量%。绝对水含量可以通过本领域熟知的方法来测量,诸如卡尔·费歇尔滴定法。例如,水含量可以根据美国药典(USP 40-NF 35, USP<921>水分测定,方法1a)中的程序来测量。

[0078] 当脂质组合物产品被释放用于销售(for sale)(例如,被释放用于施用至患者)时,脂质组合物具有0至1.0重量%之间(例如,小于1.0重量%、小于0.8重量%、小于0.5重量%)的水含量。

[0079] 实施方式

[0080] 本公开涉及一种治疗至少一种神经内分泌肿瘤 (NET) 的方法,所述方法包括向有需要的患者施用包含20mg奥曲肽或其药学上可接受的盐的脂质组合物、基本上由其组成、或由其组成,其中所述脂质组合物每两周向所述患者施用一次。

[0081] 本文所述的脂质组合物可以每两周以单个单位剂量或以多剂量形式向患者施用一次。

[0082] 至少一种神经内分泌肿瘤可以是胃肠胰神经内分泌肿瘤 (GEP-NET)。

[0083] 脂质组合物可以通过皮下注射施用至患者。脂质组合物可以通过注射器、预填充注射器、自动注射器或笔式注射器施用至患者。

[0084] 脂质组合物可以每两周向患者施用不超过一次 (或每周不超过一次),且体积为约1mL。

[0085] 与对比产品 (22G) 相比,脂质配制品可以在预填充注射器 (例如,1mL玻璃注射器) 中提供,配备有小针头,并且药品不需要重构并视为即用型。

[0086] 奥曲肽或其药学上可接受的盐的生物利用度显示,皮下施用的本公开的脂质组合物高于以肌肉注射施用的 **Sandostatin® LAR®**。已完成的I期临床试验显示,奥曲肽从本公开的脂质组合物中的释放具有快速起效,其中在给药后大约4至24小时内观察到奥曲肽 C_{max} 。参见Tiberg等人,British J.Clin.Pharmacol.80(3):460-472(2015)。此后,血浆浓度随时间的推移缓慢下降,同时治疗药物水平维持大约4周,从而导致在给药后4周内胰岛素样生长因子-1的可观察到的抑制。在10至30mg脂质组合物的剂量范围内,观察到与剂量成比例的PK。本公开的脂质组合物的奥曲肽生物利用度比 **Sandostatin® LAR®** 高了大约5倍。

[0087] 2期试验显示,从 **Sandostatin® LAR®** (10mg、20mg或30mg) 切换至皮下施用的包含奥曲肽的脂质组合物 (每月一次20mg,或每2周10mg) 与维持或降低胰岛素样生长因子-1水平 (与切换前值相比) 和维持患有肢端肥大症的患者的生长激素水平以及维持或改善患有NET的患者的症状控制 (如通过潮红发作和排便所测量) 相关。参见Pavel等人,Cancer Chemotherapy and Pharmacology (2019) 83:375-385。来自所述试验的PK数据证实了来自健康志愿者的试验结果,并显示用本公开的脂质组合物治疗后奥曲肽的暴露比用 **Sandostatin® LAR®** 治疗后更高。

[0088] 在所有试验中都研究了安全性,包括局部注射部位的耐受性。使用本公开的脂质组合物看到的不良事件 (AE) 特征与已记录的 **Sandostatin® LAR®** 和奥曲肽立即释放 (IR) 的不良事件相一致,其中短暂性和轻度至中度GI事件是最常报告的AE。

[0089] 对于本公开的脂质组合物的每次施用,患者可以具有小于45ng/ml (例如,小于40ng/ml、小于35ng/ml、小于30ng/ml),诸如3-45ng/ml、诸如4-40ng/ml、诸如5-35ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度 (C_{max}) (在稳态下)。在治疗2个月后测定奥曲肽在稳态下的 C_{max} 。奥曲肽的浓度可以使用超高效液相色谱-串联质谱法测定,如Karnes等人,Journal of Chromatography B,879 (2011) 2081-2088中所述。可以使用服务实验室,诸如PPD实验室 (<https://www.ppd.com/our-solutions/ppd-laboratories/bioanalytical-lab/>)。

[0090] 对于脂质组合物的每次施用,患者还可以具有3-24ng/ml (例如,4-20ng/ml、5-

15ng/ml、5-10ng/ml)的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

[0091] 对于脂质组合物的每次施用,患者还可以具有1300-6700ng*h/ml (例如,1700-5000ng*h/ml、1700-3400ng*h/ml)、诸如1550-3500ng*h/ml、诸如1600-3450ng*h/ml、诸如1600-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC(在稳态下)。

[0092] 本文公开的脂质组合物的施用在患者中提供了包含奥曲肽的药物贮库,其中所述贮库可以在约两周内向患者提供奥曲肽的释放,并且其中对于脂质组合物的每次施用,患者可以具有至少约3ng/ml (例如,至少约4ng/ml、至少约5ng/ml、至少约6ng/ml)的奥曲肽血浆水平。所述贮库可以在患者的皮下组织中。

[0093] 本公开的脂质组合物可以提供至少16个月(例如,至少17个月、至少18个月、至少19个月、至少20个月、至少21个月、至少22个月、至少23个月)的无进展存活期(PFS)。PFS被定义为从第一次向患者施用本公开的脂质组合物的日期到第一次疾病进展(根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)确定)或任何原因导致的死亡(其首先发生)的日期的时间。

[0094] 与Sandostatin® LAR® (每4周肌肉施用30mg)相比,本公开的脂质组合物可以提供改善的无进展存活期(PFS)。本公开还可以提供与Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel) (每4周皮下施用120mg)相比改善的或大致相同的PFS,再次通过实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)评价PFS。例如,在患有例如不可切除/转移性和高分化的胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)的患者中,本公开的实施方式可以提供与Sandostatin® LAR® (每4周肌肉施用30mg)相比改善的PFS和/或与Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel) (每4周皮下施用120mg)相比增加的或大致相同的PFS。

[0095] 与安慰剂或Sandostatin® LAR® (每4周肌肉施用30mg)相比,每隔一周施用一次且包含20mg奥曲肽的脂质组合物可以提供改善的无进展存活期(PFS),和/或与Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel) (每4周皮下施用120mg)相比增加的或大致相同的无进展存活期,其中无进展存活期根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)以放射学方式确定。

[0096] 与Sandostatin® LAR® (每4周肌肉施用30mg)和/或Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel) (每4周皮下施用120mg)相比,每隔一周施用一次且包含20mg奥曲肽的脂质组合物可以提供改善的总响应率(ORR),如根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)所确定。总响应率可以选自由完全响应和/或部分响应组成的组。

[0097] 与Sandostatin® LAR® (每4周肌肉施用30mg)和/或Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel) (每4周皮下施用120mg)相比,本公开的脂质组合物可以提供改善的疾病控制率(DCR),如根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)所确定。

[0098] 与Sandostatin® LAR® (每4周肌肉施用30mg)和/或Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel) (每4周皮下施用120mg)相比,本公开的脂质组合物可以提供改善的肿瘤响应速率时间,如根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)所确定。

[0099] 与Sandostatin® LAR® (每4周肌肉施用30mg)和/或Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel) (每4周皮下施用120mg)相比,本公开的脂质组合物可以提供改善的总存活率,如通过总存活率(即,从第一次施用日期到患者死亡日期的时间)所确定。

[0100] 可以每两周向患者施用一次脂质组合物,直到根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)以放射学方式确定患者经历疾病进展(PD),于是然后可以每周向患者施用一次脂质组合物。据报道,增加生长抑素类似物(诸如奥曲肽)的剂量强度或剂量频率总体上是良好耐受的,这表明将本公开脂质组合物的剂量间隔从每两周一次缩短至每周一次不太可能增加患者的风险。

[0101] 对于每次施用,患者可以具有小于45ng/ml(例如,小于40ng/ml、小于35ng/ml、小于30ng/ml),诸如3-45ng/ml、诸如4-40ng/ml、诸如5-35ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度(C_{max}) (在稳态下)。

[0102] 对于每次每周一次施用,患者可以具有6-40ng/ml(例如,7-30ng/ml、7-25ng/ml)的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

[0103] 对于每次每周一次施用,患者还可以具有4-20ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

[0104] 对于每次每周一次施用,患者可以具有1000-6700ng*h/ml(例如,1000-5900ng*h/ml、1200-5000ng*h/ml、1200-4200ng*h/ml)、诸如1550-3500ng*h/ml、诸如1600-3450ng*h/ml、诸如1600-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC(在稳态下)。

[0105] 脂质组合物的施用可以在患者中提供包含奥曲肽的药物贮库,其中所述贮库可以在约1周内向患者提供奥曲肽的释放,并且其中对于每次每周一次施用,患者可以具有至少约5ng/ml(例如,至少约7ng/ml、至少约8ng/ml、至少约10ng/ml)的奥曲肽血浆水平。

[0106] 与作为肌肉(IM)注射施用并且需要在注射前重构的Sandostatin® LAR®相比,本公开的脂质组合物可以在预填充注射器中提供,而无需重构。本公开的脂质组合物还提供了自我施用或伴侣施用的选择,并且可以更易于处理和施用,从而潜在地改善了患者的便利性和护理。

[0107] 将本公开的脂质组合物以小体积皮下注射的形式在(例如)具有(例如)细针的预填充注射器中施用的方法(即,消除了重构的需要)可以提供即用型长效奥曲肽配制品,其奥曲肽生物利用度高于Sandostatin® LAR®,并且可以导致改善的患者护理质量和治疗便利性。

[0108] 本公开可能不适用于患有长QT综合征、有特发性猝死或先天性长QT综合征家族史、或任何以下情况的患者:

[0109] 尖端扭转型室性心动过速的风险因素,包括未校正的低钾血症或低镁血症、心力衰竭史、或具有临床意义/症状的心动过缓史;在第一次施用本公开的脂质组合物之前至少7天或5个半衰期(以较长者为准),使用根据www.qtdrugs.org具有“尖端扭转型室性心动过速的已知风险”的一种或多种伴随药物进行治疗,所述伴随药物不能被停止或被安全的可替代药物替代;或者在第一次施用本公开的脂质组合物之前,通过Fridericia公式校正的基线QTc间隔(QTcF)对于男性患者>450msec,且对于女性患者>470msec。

[0110] 在向有需要的患者施用本公开的脂质组合物后,对于平均QTcF为450msec至480msec的男性患者和平均QTcF为470msec至480msec的女性患者,脂质组合物的给药可能不需要中断。

[0111] 在向有需要的患者施用本公开的脂质组合物后,对于平均QTcF为481msec至500msec的男性和女性患者,可能需要中断/暂停/延迟脂质组合物的给药,直到患者的平均

QTcF降低至低于481msec,于是可以恢复脂质组合物的给药。

示例性实施方式

[0112] 在一些实施方式中,本文公开了一种治疗至少一种神经内分泌肿瘤的方法,所述方法包括向有需要的患者施用包含20mg奥曲肽或其药学上可接受的盐的脂质组合物、基本上由其组成、或由其组成,其中所述脂质组合物每两周向所述患者施用一次。

[0113] 在一些实施方式中,脂质组合物作为单位剂量施用。

[0114] 在一些实施方式中,所述至少一种神经内分泌肿瘤是胃肠胰神经内分泌肿瘤。

[0115] 在一些实施方式中,脂质组合物中的奥曲肽或其药学上可接受的盐是氯化奥曲肽。

[0116] 在一些实施方式中,脂质组合物中的奥曲肽或其药学上可接受的盐是氯化奥曲肽,并且氯化奥曲肽是脂质组合物中的唯一活性成分。

[0117] 在一些实施方式中,脂质组合物包含奥曲肽或其药学上可接受的盐(例如,氯化奥曲肽)、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱和乙醇,基本上由其组成、或由其组成。

[0118] 在一些实施方式中,脂质组合物包含奥曲肽或其药学上可接受的盐(例如,氯化奥曲肽)、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇和丙二醇,基本上由其组成、或由其组成。

[0119] 在一些实施方式中,脂质组合物包含奥曲肽或其药学上可接受的盐(例如,氯化奥曲肽)、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇和EDTA,基本上由其组成、或由其组成。

[0120] 在一些实施方式中,脂质组合物包含奥曲肽或其药学上可接受的盐(例如,氯化奥曲肽)、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇、丙二醇和EDTA,基本上由其组成、或由其组成。

[0121] 在一些实施方式中,脂质组合物包含奥曲肽或其药学上可接受的盐(例如,氯化奥曲肽)、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇、丙二醇、EDTA、乙醇胺和/或二乙醇胺,基本上由其组成、或由其组成。

[0122] 在一些实施方式中,至少80重量%的脂质组合物(例如,至少85重量%、至少90重量%、至少95重量%)可以包含奥曲肽或其药学上可接受的盐(和任何其他任选的活性成分)和一种或多种脂质、一种或多种磷脂、溶剂以及EDTA(如果存在)(考虑到这些组分中固有的任何杂质)。例如,至少85重量%的脂质组合物(例如,86重量%、87重量%、88重量%、89重量%)可以包含奥曲肽(例如,氯化奥曲肽)、至少一种脂质(例如,甘油二油酸酯)、至少一种磷脂(例如,磷脂酰胆碱)、至少一种生物相容性有机溶剂(例如,乙醇和丙二醇)和EDTA。这些脂质组合物可以具有小于1.0重量%(例如,小于0.9重量%、小于0.8重量%、小于0.7重量%、小于0.6重量%、小于0.5重量%)的初始(在释放药品时)水含量,和/或在释放脂质组合物产品用于销售时小于1.0重量%(例如,小于0.9重量%、小于0.8重量%、小于0.7重量%、小于0.6重量%、小于0.5重量%)的水含量。

[0123] 在一些实施方式中,脂质组合物的至少85重量%由氯化奥曲肽、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇和丙二醇组成。

[0124] 在一些实施方式中,脂质组合物的至少86重量%由氯化奥曲肽、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇、丙二醇、EDTA组成,并且脂质组合物在释放脂质组合物产品用于销售时具有小于1.0重量%的水含量。

[0125] 在一些实施方式中,脂质组合物通过注射器、预填充注射器、自动注射器或笔式注射器施用。

- [0126] 在一些实施方式中,脂质组合物通过皮下注射来施用。
- [0127] 在一些实施方式中,脂质组合物每两周施用不超过一次,且体积为约1mL。
- [0128] 在一些实施方式中,对于每次施用,患者具有小于45ng/ml,诸如小于40ng/ml、小于35ng/ml、或小于30ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度($C_{\max}$) (在稳态下)。
- [0129] 在一些实施方式中,对于每次施用,患者具有3-45ng/ml,诸如4-40ng/ml、诸如5-35ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度($C_{\max}$) (在稳态下)。
- [0130] 在一些实施方式中,对于每次施用,患者具有3-24ng/ml,诸如4-20ng/ml、诸如5-15ng/ml或5-10ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。
- [0131] 在一些实施方式中,对于每次施用,患者具有4-20ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。
- [0132] 在一些实施方式中,对于每次施用,患者具有1300-6700ng*h/ml,诸如1700-5000ng*h/ml或1700-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC(在稳态下)。
- [0133] 在一些实施方式中,对于每次施用,患者具有1550-3500ng*h/ml,诸如1600-3450ng*h/ml、诸如1600-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC(在稳态下)。
- [0134] 在一些实施方式中,施用包含20mg奥曲肽的脂质组合物在患者中提供了包含奥曲肽的药物贮库,所述贮库在约两周内向患者提供奥曲肽的释放,并且其中对于每次施用,患者具有至少约3ng/ml,诸如至少约4ng/ml、约5ng/ml、或约6ng/ml的奥曲肽血浆水平。
- [0135] 在一些实施方式中,所述贮库在患者的皮下组织中。
- [0136] 在一些实施方式中,每两周向患者施用一次脂质组合物,直到根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)以放射学方式确定患者经历疾病进展(PD),然后任选地每周向患者施用一次脂质组合物。
- [0137] 在一些实施方式中,所述方法提供了至少16个月,诸如至少17个月、诸如至少18个月、诸如至少19个月、诸如至少20个月、诸如至少21个月、诸如至少22个月、诸如至少23个月的无进展存活期。
- [0138] 在一些实施方式中,与Sandostatin® LAR®相比,所述方法提供了改善的无进展存活期(PFS)。
- [0139] 在一些实施方式中,与安慰剂或Sandostatin® LAR®相比,所述方法提供了改善的无进展存活期(PFS),和/或与Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel)相比增加的或大致相同的无进展存活期,其中无进展存活期根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)以放射学方式确定。
- [0140] 在一些实施方式中,与Sandostatin® LAR®相比,所述方法提供了改善的总响应率(ORR),如根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)所确定。
- [0141] 在一些实施方式中,总响应率选自完全响应和/或部分响应组成的组。
- [0142] 在一些实施方式中,与Sandostatin® LAR®相比,所述方法提供了改善的疾病控制率(DCR),如根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)所确定。
- [0143] 在一些实施方式中,对于每次施用,患者具有小于45ng/ml,诸如小于40ng/ml、小于35ng/ml、或小于30ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度($C_{\max}$) (在稳态下)。
- [0144] 在一些实施方式中,对于每次施用,患者具有3-45ng/ml,诸如4-40ng/ml、诸如5-

35ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度($C_{\max}$) (在稳态下)。

[0145] 在一些实施方式中,对于每次每周一次施用,患者具有6-40ng/ml,诸如7-30ng/ml或7-25ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

[0146] 在一些实施方式中,对于每次每周一次施用,患者具有4-20ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

[0147] 在一些实施方式中,对于每次每周一次施用,患者具有1000-6700ng*h/ml,诸如1000-5900ng*h/ml、诸如1200-5000ng*h/ml、或1200-4200ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC (在稳态下)。

[0148] 在一些实施方式中,对于每次每周一次施用,患者具有1550-3500ng*h/ml,诸如1600-3450ng*h/ml、诸如1600-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC (在稳态下)。

[0149] 在一些实施方式中,施用包含20mg奥曲肽的脂质组合物在患者中提供了包含奥曲肽的药物贮库,所述贮库在约1周内向患者提供奥曲肽的释放,并且其中对于每次每周一次施用,患者具有至少约5ng/ml,诸如至少约7ng/ml、约8ng/ml、或约10ng/ml的奥曲肽血浆水平。

[0150] 在一些实施方式中,本文公开了一种预填充注射器,其包含前述脂质组合物和/或其任何公开的变体。

[0151] 在一些实施方式中,本文公开了一种自动注射器,其包括含有前述脂质组合物和/或其任何公开的变体的玻璃隔室。

[0152] 在一些实施方式中,所述自动注射器的玻璃隔室是预填充注射器的一部分。

[0153] 在一些实施方式中,本文公开了一种用于施用奥曲肽或其药学上可接受的盐的试剂盒,所述试剂盒具有一个或多个包含20mg奥曲肽或其药学上可接受的盐的容器,其中所述一个或多个容器中的奥曲肽或其药学上可接受的盐根据前述方法和/或其任何公开的变体施用。

实施方式的项目列表

[0154] E1. 一种治疗至少一种神经内分泌肿瘤的方法,所述方法包括向有需要的患者施用包含20mg奥曲肽或其药学上可接受的盐的脂质组合物,其中所述脂质组合物每两周向所述患者施用一次。

[0155] E2. 根据E1所述的方法,其中所述脂质组合物作为单位剂量施用。

[0156] E3. 根据E1或E2所述的方法,其中所述至少一种神经内分泌肿瘤是胃肠胰神经内分泌肿瘤。

[0157] E4. 根据E1-E3中任一项所述的方法,其中所述奥曲肽或其盐是氯化奥曲肽。

[0158] E5. 根据E4所述的方法,其中所述氯化奥曲肽是所述脂质组合物中唯一的活性剂。

[0159] E6. 根据E1-E5中任一项所述的方法,其中所述脂质组合物进一步包含甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱和乙醇。

[0160] E7. 根据E6所述的方法,其中所述脂质组合物进一步包含丙二醇。

[0161] E8. 根据E6或E7所述的方法,其中所述脂质组合物进一步包含EDTA。

[0162] E9. 根据E8所述的方法,其中所述脂质组合物进一步包含乙醇胺和/或二乙醇胺。

[0163] E10. 根据E1-E9中任一项所述的方法,其中所述脂质组合物的至少85重量%由氯化奥曲肽、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇和丙二醇组成。

[0164] E11.根据E1-E10中任一项所述的方法,其中所述脂质组合物的至少86重量%由氯化奥曲肽、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇、丙二醇、EDTA组成,并且所述脂质组合物在释放所述产品用于销售时具有小于1.0重量%的水含量。

[0165] E12.根据E1-E11中任一项所述的方法,其包括通过注射器、预填充注射器、自动注射器或笔式注射器施用所述脂质组合物。

[0166] E12.根据E1-E12中任一项所述的方法,通过皮下注射施用所述脂质组合物。

[0167] E14.根据E1-E13中任一项所述的方法,包括每两周施用所述脂质组合物不超过一次,且体积为约1mL。

[0168] E15.根据E1-E14中任一项所述的方法,其中对于每次施用,所述患者具有小于45ng/mL,诸如小于40ng/mL、小于35ng/mL、或小于30ng/mL的奥曲肽最大血浆浓度(C_{max}) (在稳态下)。

[0169] E16.根据E1-E15中任一项所述的方法,其中对于每次施用,所述患者具有3-45ng/mL,诸如4-40ng/mL、诸如5-35ng/mL的奥曲肽最大血浆浓度(C_{max}) (在稳态下)。

[0170] E17.根据E1-E16中任一项所述的方法,其中对于每次施用,所述患者具有3-24ng/mL,诸如4-20ng/mL、诸如5-15ng/mL或5-10ng/mL的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

[0171] E18.根据E1-E17中任一项所述的方法,其中对于每次施用,所述患者具有4-20ng/mL的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

[0172] E19.根据E1-E18中任一项所述的方法,其中对于每次施用,所述患者具有1300-6700ng·h/mL,诸如1700-5000ng·h/mL或1700-3400ng·h/mL的奥曲肽血浆浓度AUC (在稳态下)。

[0173] E20.根据E1-E19中任一项所述的方法,其中对于每次施用,所述患者具有1550-3500ng·h/mL,诸如1600-3450ng·h/mL、诸如1600-3400ng·h/mL的奥曲肽血浆浓度AUC (在稳态下)。

[0174] E21.根据E1-E20中任一项所述的方法,其中施用所述包含20mg奥曲肽的脂质组合物在所述患者中提供了包含奥曲肽的药物贮库,所述贮库在约两周内向所述患者提供奥曲肽的释放,并且其中对于每次施用,所述患者具有至少约3ng/mL,诸如至少约4ng/mL、约5ng/mL、或约6ng/mL的奥曲肽血浆水平。

[0175] E22.根据E21所述的方法,其中所述贮库在所述患者的皮下组织中。

[0176] E23.根据E1-E22中任一项所述的方法,其中每两周向所述患者施用一次所述脂质组合物,直到根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)以放射学方式确定所述患者经历疾病进展(PD),然后任选地每周向所述患者施用一次所述脂质组合物。

[0177] E24.根据E1-E23中任一项所述的方法,其中所述方法提供了至少16个月,诸如至少17个月、诸如至少18个月、诸如至少19个月、诸如至少20个月、诸如至少21个月、诸如至少22个月、诸如至少23个月的无进展存活期。

[0178] E25.根据E1-E24中任一项所述的方法,其中与Sandostatin® LAR®相比,所述方法提供了改善的无进展存活期(PFS)。

[0179] E26.根据E1-E25中任一项所述的方法,其中所述方法提供了与安慰剂或Sandostatin® LAR®相比改善的无进展存活期(PFS),和/或与Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel)相比增加的或大致相同的无进展存活期,其中所述无进展存活期

根据实体瘤响应评价标准1.1版 (RECIST 1.1) 以放射学方式确定。

[0180] E 27. 根据 E 1 - E 26 中任一项所述的方法, 其中所述方法提供了与 **Sandostatin® LAR®** 相比改善的总响应率 (ORR), 和/或与 **Somatuline® Depot** (**Somatuline® Autogel**) 相比改善的或大致相同的 ORR, 如根据实体瘤响应评价标准1.1版 (RECIST 1.1) 所确定。

[0181] E28. 根据 E27 所述的方法, 其中所述总响应率选自完全响应和/或部分响应组成的组。

[0182] E 29. 根据 E 1 - E 28 中任一项所述的方法, 其中所述方法提供了与 **Sandostatin® LAR®** 相比改善的疾病控制率 (DCR), 和/或与 **Somatuline® Depot** (**Somatuline® Autogel**) 相比改善的或大致相同的 DCR, 如根据实体瘤响应评价标准1.1版 (RECIST 1.1) 所确定。

[0183] E30. 根据 E23-E29 中任一项所述的方法, 其中对于每次施用, 所述患者具有小于 45ng/ml, 诸如小于 40ng/ml、小于 35ng/ml、或小于 30ng/ml 的奥曲肽最大血浆浓度 ($C_{\max}$) (在稳态下)。

[0184] E31. 根据 E23-E30 中任一项所述的方法, 其中对于每次施用, 所述患者具有 3-45ng/ml, 诸如 4-40ng/ml、诸如 5-35ng/ml 的奥曲肽最大血浆浓度 ($C_{\max}$) (在稳态下)。

[0185] E32. 根据 E23-E31 中任一项所述的方法, 其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有 6-40ng/ml, 诸如 7-30ng/ml 或 7-25ng/ml 的奥曲肽平均血浆浓度 (C_{AV}) (在稳态下)。

[0186] E33. 根据 E23-E32 中任一项所述的方法, 其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有 4-20ng/ml 的奥曲肽平均血浆浓度 (C_{AV}) (在稳态下)。

[0187] E34. 根据 E23-E33 中任一项所述的方法, 其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有 1000-6700ng*h/ml, 诸如 1000-5900ng*h/ml、诸如 1200-5000ng*h/ml、或 1200-4200ng*h/ml 的奥曲肽血浆浓度 AUC (在稳态下)。

[0188] E35. 根据 E23-E34 中任一项所述的方法, 其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有 1550-3500ng*h/ml, 诸如 1600-3450ng*h/ml、诸如 1600-3400ng*h/ml 的奥曲肽血浆浓度 AUC (在稳态下)。

[0189] E36. 根据 E23-E35 中任一项所述的方法, 其中施用所述包含 20mg 奥曲肽的脂质组合物在所述患者中提供了包含奥曲肽的药物贮库, 所述贮库在约 1 周内向所述患者提供奥曲肽的释放, 并且其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有至少约 5ng/ml, 诸如至少约 7ng/ml、约 8ng/ml、或约 10ng/ml 的奥曲肽血浆水平。

[0190] E37. 一种包含 20mg 奥曲肽或其药学上可接受的盐的脂质组合物, 其用于治疗至少一种神经内分泌肿瘤, 并且其中每两周向患者施用一次所述组合物。

[0191] E38. 根据 E37 所述的组合物, 其中所述至少一种神经内分泌肿瘤是胃肠胰神经内分泌肿瘤。

[0192] E39. 根据 E37 或 E38 所述的组合物, 其中所述奥曲肽或其盐是氯化奥曲肽。

[0193] E40. 根据 E39 所述的组合物, 其中所述氯化奥曲肽是所述脂质组合物中唯一的活性剂。

[0194] E41. 根据 E37-E40 中任一项所述的组合物, 其中所述脂质组合物进一步包含甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱和乙醇。

- [0195] E42. 根据E41所述的组合物,其中所述脂质组合物进一步包含丙二醇。
- [0196] E43. 根据E37-E42中任一项所述的组合物,其中所述脂质组合物进一步包含EDTA。
- [0197] E44. 根据E37-E43中任一项所述的组合物,其中所述脂质组合物进一步包含乙醇胺和/或二乙醇胺。
- [0198] E45. 根据E37-E44中任一项所述的组合物,其中所述脂质组合物的至少85重量%由氯化奥曲肽、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇和丙二醇组成。
- [0199] E46. 根据E37-E45中任一项所述的组合物,其中所述脂质组合物的至少86重量%由氯化奥曲肽、甘油二油酸酯、磷脂酰胆碱、乙醇、丙二醇、EDTA组成,并且所述脂质组合物在释放所述产品用于销售时具有小于1.0重量%的水含量。
- [0200] E47. 根据E37-E46中任一项所述的组合物,其包括通过注射器、预填充注射器、自动注射器或笔式注射器施用所述脂质组合物。
- [0201] E48. 根据E37-E47中任一项所述的组合物,通过皮下注射施用所述脂质组合物。
- [0202] E49. 根据E37-E48中任一项所述的组合物,包括每两周施用所述脂质组合物不超过一次,且体积为约1mL。
- [0203] E50. 根据E37-E49中任一项所述的组合物,其中对于每次施用,所述患者具有小于45ng/ml,诸如小于40ng/ml、小于35ng/ml、或小于30ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度($C_{\max}$) (在稳态下)。
- [0204] E51. 根据E37-E50中任一项所述的组合物,其中对于每次施用,所述患者具有3-45ng/ml,诸如4-40ng/ml、诸如5-35ng/ml的奥曲肽最大血浆浓度($C_{\max}$) (在稳态下)。
- [0205] E52. 根据E37-E51中任一项所述的组合物,其中对于每次施用,所述患者具有4-20ng/ml,诸如5-15ng/ml或5-10ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。
- [0206] E53. 根据E37-E52中任一项所述的组合物,其中对于每次施用,所述患者具有4-20ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。
- [0207] E54. 根据E37-E53中任一项所述的组合物,其中对于每次施用,所述患者具有1300-6700ng*h/ml,诸如1700-5000ng*h/ml或1700-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC (在稳态下)。
- [0208] E55. 根据E37-E54中任一项所述的组合物,其中对于每次施用,所述患者具有1550-3500ng*h/ml,诸如1600-3450ng*h/ml、诸如1600-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC (在稳态下)。
- [0209] E56. 根据E37-E55中任一项所述的组合物,其中施用所述包含20mg奥曲肽的脂质组合物在所述患者中提供了包含奥曲肽的药物贮库,所述贮库在约两周内向所述患者提供奥曲肽的释放,并且其中对于每次施用,所述患者具有至少约3ng/ml,诸如至少约4ng/ml、约5ng/ml、或约6ng/ml的奥曲肽血浆水平。
- [0210] E57. 根据E56所述的组合物,其中所述贮库在所述患者的皮下组织中。
- [0211] E58. 根据E37-E57中任一项所述的组合物,其中每两周向所述患者施用一次所述脂质组合物,直到根据实体瘤响应评价标准1.1版 (RECIST 1.1) 以放射学方式确定所述患者经历疾病进展 (PD),然后任选地每周向所述患者施用一次所述脂质组合物。
- [0212] E59. 根据E37-E58中任一项所述的组合物,其中所述组合物的施用提供了至少16个月,诸如至少17个月、诸如至少18个月、诸如至少19个月、诸如至少20个月、诸如至少21个

月、诸如至少22个月、诸如至少23个月的无进展存活期。

[0213] E60. 根据E37-E59中任一项所述的组合物, 其中与**Sandostatin® LAR®**相比, 所述方法提供了改善的无进展存活期(PFS)。

[0214] E61. 根据E37-E60中任一项所述的组合物, 其中所述组合物的施用提供了与安慰剂或**Sandostatin® LAR®**相比改善的无进展存活期(PFS), 和/或与**Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel)**相比增加的或大致相同的无进展存活期, 其中所述无进展存活期根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)以放射学方式确定。

[0215] E62. 根据E37-E61中任一项所述的组合物, 其中所述组合物的施用提供与**Sandostatin® LAR®**相比改善的总响应率(ORR), 和/或与**Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel)**相比改善的或大致相同的ORR, 如根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)所确定。

[0216] E63. 根据E62所述的组合物, 其中所述总响应率选自完全响应和/或部分响应组成的组。

[0217] E64. 根据E37-E53中任一项所述的组合物, 其中所述组合物的施用提供了与**Sandostatin® LAR®**相比改善的疾病控制率(DCR), 和/或与**Somatuline® Depot (Somatuline® Autogel)**相比改善的或大致相同的DCR, 如根据实体瘤响应评价标准1.1版(RECIST 1.1)所确定。

[0218] E65. 根据E58-E64中任一项所述的组合物, 其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有6-40ng/ml, 诸如7-30ng/ml或7-25ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

[0219] E66. 根据E58-E65中任一项所述的组合物, 其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有4-20ng/ml的奥曲肽平均血浆浓度(C_{AV}) (在稳态下)。

[0220] E67. 根据E58-E66中任一项所述的组合物, 其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有1000-6700ng*h/ml, 诸如1000-5900ng*h/ml、诸如1200-5000ng*h/ml、或1200-4200ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC(在稳态下)。

[0221] E68. 根据E58-E67中任一项所述的组合物, 其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有1550-3500ng*h/ml, 诸如1600-3450ng*h/ml、诸如1600-3400ng*h/ml的奥曲肽血浆浓度AUC(在稳态下)。

[0222] E69. 根据E58-E68中任一项所述的组合物, 其中施用所述包含20mg奥曲肽的脂质组合物在所述患者中提供了包含奥曲肽的药物贮库, 所述贮库在约1周内向所述患者提供奥曲肽的释放, 并且其中对于每次每周一次施用, 所述患者具有至少约5ng/ml, 诸如至少约7ng/ml、约8ng/ml、或约10ng/ml的奥曲肽血浆水平。

[0223] E70. 一种预填充注射器, 其包含根据E37-E69中任一项所述的脂质组合物。

[0224] E71. 一种包括玻璃隔室的自动注射器, 所述玻璃隔室含有根据E37-E69中任一项所述的脂质组合物。

[0225] E72. 根据E71所述的自动注射器, 其中所述隔室是预填充注射器的一部分。

[0226] E73. 一种用于施用奥曲肽或其药学上可接受的盐的试剂盒, 所述试剂盒具有一个或多个包含20mg奥曲肽或其药学上可接受的盐的容器, 其中所述一个或多个容器中的奥曲肽或其药学上可接受的盐根据E1-E36中任一项所述的方法施用。

实施例1本文使用的临床试验方案

[0227] 1缩写和术语

^{177}Lu	镥 177
^{68}Ga	镓-68
AE	不良事件
ADR	药物不良反应
ALT	丙氨酸转氨酶
ASCO	美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology)
AST	天冬氨酸转氨酶
ATC	解剖治疗化学
ATG	Autogel
AUC_{ss}	稳态下的血浆浓度-时间曲线下面积
BIRC	盲法独立审查委员会 (Blinded Independent Review Committee)
BMI	体重指数
$\text{C}_{\text{av,ss}}$	稳态下的给药间隔期间的平均血浆浓度
CI	置信区间
C_{max}	最大血浆浓度
$\text{C}_{\text{max,ss}}$	稳态下的最大血浆浓度
CR	完全响应
CRO	合同研究组织
CT	计算机断层扫描
CTCAE	不良事件的通用术语标准
CYP	细胞色素 P450
DCR	疾病控制率
DMC	数据监测委员会
ECG	心电图
ECOG	东部肿瘤协作组
eCRF	电子病历报告表
EORTC QLQ-C30	欧洲癌症研究和治疗组织核心生活质量问卷
FDG	氟脱氧葡萄糖

GCP	良好临床规范
GEP	胃肠胰
GI	胃肠
HbA1c	血红蛋白 A1c
HCP	医疗保健专业人员
HIV	人类免疫缺陷病毒
IB	研究者手册
ICF	知情同意书
ICH	国际协调理事会 (International Council for Harmonisation)
IEC	独立伦理委员会 (Independent Ethics Committee)
IM	肌肉
IMP	研究药物产品
IR	立即释放
IRB	机构审查委员会 (Institutional Review Board)
ITT	意向性治疗
Ki-67	核抗原
LAR	长效释放
MedDRA	药事管理医学词典
MMRM	重复测量混合模型
MRI	磁共振成像
mTOR	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白
NCI	美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute)
NEC	神经内分泌癌
NET	神经内分泌肿瘤
NIMP	非研究药物产品
NOAEL	无观察到的副作用水平
ORR	总响应率
PD	疾病进展
PET	正电子发射断层扫描
PFS	无进展存活期
PFS2	无进展存活期 2
PFS-ext	延长治疗期内的无进展存活期

PGI-S	患者严重程度整体印象 (Patient Global Impression of Severity)
PK	药代动力学
PQC	产品质量投诉
PR	部分响应
PRO	患者报告结局
PRRT	肽受体放射性核素疗法
QLQ-GINET21	生活质量问卷 – 神经内分泌类癌模块
QTcF	通过 Fridericia 公式校正的 QTc 间隔
RECIST 1.1	实体瘤响应评价标准 1.1 版
SAE	严重不良事件
SAP	统计分析计划
SC	皮下
SD	疾病稳定
SF-36	简表-36
SSA	生长抑素类似物
TEAE	治疗后出现的不良事件
TSQM	药物治疗满意度问卷
ULN	正常值上限
US	美国

[0228] 2概述

[0229] 2.1背景

[0230] 2.1.1指示

[0231] 神经内分泌肿瘤 (NET) 是一种恶性肿瘤,其占有新诊断恶性肿瘤的约0.5%。NET起源于胚胎来源的神经内分泌细胞并且因此,可以出现在许多解剖部位,诸如胃肠胰 (GEP) 道、肺、或中枢神经系统 (1)。尽管有某些共同的形态学和免疫组织化学特征,但根据肿瘤的原发部位、组织学分化 (低或高分化) 和分期,在预后和治疗策略方面存在显著的异质性。根据2019年版世界卫生组织肿瘤分类,神经内分泌肿瘤基于其分子差异被分为NET和神经内分泌癌 (NEC) (2)。根据它们的组织病理学特征和它们的增殖 (核抗原Ki-67) 指数,NET被进一步分成等级;参见上表1。

[0232] 对监测、流行病学和最终结果数据的审查显示,1973年的发病率为每年每100,000人中有1.09例 (3)。2012年,NET的发病率在美国 (US) 已经增加到每年每100,000人中有大约7例 (4)。在西方国家,诊断的大多数 (50-70%) NET是GEP-NET (5)。GEP-NET可能具有以下主要肿瘤位置:胃、十二指肠、空肠、回肠、胰腺、阑尾、盲肠、结肠和直肠。

[0233] GEP-NET的诊断是病理学上确立的。根据临床表现进一步表征患者,包括是否存在与肿瘤激素分泌相关的症状。类癌综合征是与5-羟色胺和其他血管活性肽激素分泌相关的最显著的症状群。其特征是腹痛和绞痛、严重腹泻和潮红,以及潜在的异常。类癌综合征在患有晚期疾病的患者中更为常见 (6)。

[0234] 放射学成像在NET中生长抑素受体表达的分期和表征方面发挥重要作用。使用计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)扫描的常规横截面成像在评估疾病的位置和程度方面起着关键作用。

[0235] 对患有NET的患者的功能成像研究主要基于肿瘤生长抑素受体表达,并且在过去使用铟-111喷替肽生长抑素-受体闪烁扫描术进行。近年来,生长抑素-受体正电子发射断层扫描(PET)/CT扫描(使用诸如镓-68(⁶⁸Ga)-DOTATATE PET/CT的方式)由于其更高的灵敏度、减少的辐射暴露以及对患者来说改善的便利性(1天相比于多天扫描),已经成为生长抑素-受体成像的优选方式。

[0236] 基于疾病原发部位、分化程度、等级、生长抑素受体的表达和诊断时转移的存在,GEP-NET具有可变的预后。与高等级肿瘤相比,高分化、较低等级的GEP-NET具有更长的存活期,并且胰腺NET通常比小肠中出现的NET具有更强的生物学侵袭性。回顾性分析表明,胰腺NET的中位总存活期范围为2至5.8年,而小肠中的NET具有差不多8年的中位总存活期(4,7,8)。

[0237] 手术切除原发性病变仍然是NET治疗的主要方法,也是获得治愈的唯一方式。然而,切除通常是不可能的,因为当转移已经发展时,经常在更晚期的肿瘤阶段中检测到NET(1)。在患有GEP-NET和疾病进展的患者中,生长抑素类似物(SSA)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂(舒尼替尼)、烷化剂和肽受体放射性核素疗法(PRRT)提供了治疗选择(9-13)。

[0238] 目前,根据国家癌症综合网络,不可切除或转移性的、低等级GEP-NET的初始治疗的护理标准是开始使用SSA(诸如奥曲肽或兰瑞肽)进行治疗。临床试验表明,在患有晚期NET的初治患者中与安慰剂相比时,奥曲肽长效释放(LAR)(Sandostatin[®] LAR[®])和兰瑞肽autogel(ATG)(Somatuline[®] Depot或Somatuline[®] Autogel[®])增加了肿瘤进展时间或无进展存活期(PFS)。在患有胃肠(GI)NET的患者的一项试验(PROMID试验)中,接受奥曲肽LAR 30mg/月的患者的肿瘤进展时间(14.3个月)与接受安慰剂的患者(6.0个月)相比超过了两倍;p=0.000072。总的来说,用奥曲肽LAR治疗的42名患者中有67%实现了疾病稳定(SD),相比之下在接受安慰剂的43名患者中为37%(14)。在另一项试验(CLARINET试验)中,当与安慰剂相比时,用兰瑞肽ATG治疗的患有GEP-NET的患者具有显著延长的PFS(未达到中位PFS相比于18.0个月,p<0.001;使用兰瑞肽ATG相比于安慰剂的疾病进展或死亡的风险比为0.47;95%置信区间[CI]:0.30至0.73)(15)。此外,在一项231名患者的试验(NETTER-1试验)中,其中将患有高分化的GEP-NET的患者(N=117)用镥177(¹⁷⁷Lu)-Dotatate加奥曲肽LAR治疗或仅用奥曲肽LAR治疗(对照),¹⁷⁷Lu-Dotatate组未达到中位PFS,而其在对照组(N=114)中为8.4个月(95%CI:5.8至9.1)(使用¹⁷⁷Lu-Dotatate相比于对照的疾病进展或死亡的风险比为0.21;95%CI:0.13至0.33;p<0.001)(16)。

[0239] 在批准的情况下,奥曲肽LAR用于治疗晚期中肠NET的剂量为30mg/月,这也是症状控制的最大批准剂量。高达120mg的更高剂量的奥曲肽已经用于对标准剂量不再有足够反应的患者的症状控制。更高的剂量也已经被用于肿瘤控制,尽管缺乏对照研究的结果(17)。三项研究调查了超过标准剂量的奥曲肽LAR(每2周高达160mg)或兰瑞肽(高达15mg/天)的抗增殖疗效,显示37至75%的患者的疾病稳定(18-20)。在最近完成的一项试验CLARINET

FORTE试验中(21,22),研究了在进展到接受标准剂量的兰瑞肽ATG(每4周120mg)后,患有1级或2级、转移性或局部晚期、不可切除胰腺或中肠NET的患者每2周施用兰瑞肽ATG 120mg的疗效。中位PFS(试验中的主要终点)在胰腺NET队列(N=48)中为5.6个月(95%CI:5.5至8.3)且在中肠NET队列(N=51)中为8.3个月(95%CI:5.6至11.1)。另一项试验NETTER-2(23)正在研究当作为一线治疗给予时与每4周给予高剂量(60mg)奥曲肽LAR的治疗相比,¹⁷⁷Lu-Dotatate与奥曲肽LAR组合是否延长了患有GEP-NET和高增殖率肿瘤(2级和3级)的患者的PFS。此外,回顾性研究表明,高剂量的奥曲肽可以改善总存活期,并延迟其他类型干预的时间(24,25)。在一项小型(N=28)连续研究中,增加SSA的给药频率导致肿瘤进展时间和生化进展时间延迟(26)。最近的文献综述也表明,增加SSA的剂量或给药频率可以在治疗进展性NET方面提供另外的治疗效果(27,28)。然而,由于这些研究的性质(回顾性的、有限的患者数量、短期随访),无法得出明确的结论。与标准剂量治疗相比,需要前瞻性试验来更明确地评估高剂量SSA疗法的疗效。

[0240] 2.1.2 CAM2029

[0241] CAM2029(“奥曲肽皮下贮库”)是一种用于皮下(SC)施用的新型长效奥曲肽药物配制品。与作为肌肉(IM)注射施用并且需要在注射前重构的Sandostatin LAR相比,CAM2029在预填充注射器中提供,而无需重构。CAM2029还提供了自我施用或伴侣施用的选择,并且可以更易于处理和施用,从而潜在地改善了患者的便利性和护理。此外,奥曲肽的生物利用度已被证明对于CAM2029高于Sandostatin LAR(参见下文)。

[0242] CAM2029的非临床开发计划包括毒性、药代动力学(PK)和局部耐受性的桥接研究。此外,还评价了FluidCrystal[®]媒介物和赋形剂甘油二油酸酯。在这些研究中观察到的主要效应是可逆的注射-部位反应,这在FluidCrystal媒介物、CAM2029配制品和甘油二油酸酯中被注意到。还观察到体重下降,这与奥曲肽的药理学一致。在狗中施用CAM2029后奥曲肽的最大血浆浓度(C_{max})比施用等效剂量的Sandostatin LAR后更高,在毒性方面没有任何明显差异。CAM2029的安全性得到了奥曲肽的广泛可用数据库(药理学、PK、安全性和毒性)的支持(更多细节参见研究者手册[IB])(29)。奥曲肽的可用安全性数据的范围、使用CAM2029进行的非临床研究以及针对赋形剂的生殖和致癌可能性的文献支持当前的3期试验。

[0243] CAM2029的临床计划包括在健康志愿者中进行的3项已完成的1期试验(1项单剂量试验[HS-05-194]和2项重复剂量试验[HS-07-291和HS-11-411]),以及在先前用Sandostatin LAR治疗的患有肢端肥大症或功能NET的患者中进行的1项已完成的重复剂量、2期试验(HS-12-455)。此外,CAM2029目前正在US和欧洲对患有肢端肥大症的患者进行2项多国3期试验的研究。一项1期试验也在进行中,其中研究了用自动注射器施用CAM2029后奥曲肽的PK。

[0244] 已完成的1期临床试验的结果显示,从CAM2029释放的奥曲肽具有快速起效,其中在给药后大约4至24小时内观察到奥曲肽 C_{max} 。此后,血浆浓度随时间的推移缓慢下降,同时治疗药物水平维持大约4周,从而导致在同一时期内胰岛素样生长因子-1的可观察到的抑制。在10至30mg CAM2029的剂量范围内,观察到与剂量成比例的PK。奥曲肽的生物利用度对于CAM2029比对于Sandostatin LAR高了大约5倍(试验HS-11-411)。

[0245] 2期试验显示,从Sandostatin LAR(10mg、20mg或30mg)切换至CAM2029(每月一次20mg,或每2周10mg)与维持或降低胰岛素样生长因子-1水平(与切换前值相比)和维持患有

肢端肥大症的患者生长激素水平以及维持或改善患有NET的患者的症状控制(如通过潮红发作和排便所测量)相关。来自所述试验的PK数据证实了来自健康志愿者的试验结果,并显示用CAM2029治疗后奥曲肽的暴露比用Sandostatin LAR治疗后更高。

[0246] 在所有试验中都研究了安全性,包括局部注射部位的耐受性。使用CAM2029看到的不良事件(AE)特征与已记录的octreotide LAR和奥曲肽立即释放(IR)的不良事件相一致,其中短暂性和轻度至中度GI事件是最常报告的AE。

[0247] 2.2进行所述试验的原理

[0248] 当前试验中的目标群体包括患有组织学上确认的、晚期(不可切除和/或转移性)且高分化的假定GEP来源的NET的成人患者。SSA(奥曲肽和兰瑞肽)经常被用作患有晚期GEP-NET的患者的一线疗法。目前的试验旨在确认CAM2029(奥曲肽SC贮库)与研究选择的比较物(奥曲肽LAR或兰瑞肽ATG)相比,对治疗患有高分化的GEP-NET的患者的疗效和安全性。如上所述,回顾性和非随机研究表明,与使用标准剂量的SSA治疗相比,使用高剂量的SSA治疗可以提供改善的疾病控制。使用CAM2029的先前试验表明,与标准剂量的奥曲肽LAR相比,使用CAM2029治疗可以实现更高的奥曲肽血浆水平。所述试验中的患者将每2周用CAM2029治疗,或每4周用所选择的比较物(奥曲肽LAR或兰瑞肽ATG)治疗,直到疾病进展。然后,两个治疗组中的患者都可以选择切换至每周一次用CAM2029治疗,以研究更高暴露的奥曲肽的潜在进一步治疗益处。

[0249] 2.3效益/风险评估

[0250] 2.3.1效益评估

[0251] 奥曲肽产品(Sandostatin IR和Sandostatin LAR)在超过30年的临床使用中具有充分表征的疗效和安全性特征。CAM2029与Sandostatin IR和Sandostatin LAR具有相同的活性成分(奥曲肽),并且在先前的1期和2期临床试验中已被证明具有与Sandostatin LAR相似的安全性特征(29)。兰瑞肽是另一种被批准用于治疗肢端肥大症和NET的SSA,并且有微球配制品(持续释放)和饱和水溶液(兰瑞肽ATG;Somatuline Autogel[美国的Somatuline Depot])。兰瑞肽已经上市近20年,并且其疗效和安全性已得到公认。

[0252] 在当前试验中,患者将被随机分配到2个治疗组中的1个:每2周20mg CAM2029或每4周一种比较物产品(30mg奥曲肽LAR或120mg兰瑞肽ATG)。患者将用研究药物产品(IMP;即CAM2029、奥曲肽LAR或兰瑞肽ATG)治疗,直到疾病进展,此时CAM2029治疗组和比较物治疗组两者中的患者都将可以选择切换至每周一次用CAM2029 20mg治疗。更短的给药间隔可能导致更高的生长抑素-受体饱和度,并且可能进一步改善临床结果。

[0253] 注射用奥曲肽LAR混悬液的制备程序包括几个步骤,包括非常温和的处理以确保产品的均匀混悬液。由于IM注射和复杂的预备处理程序,奥曲肽LAR的施用需要由经培训的医疗保健专业人员(HCP)进行。CAM2029的供应是一种即用型、长效配制品,其以小容量SC注射的方式在具有细针头的预填充注射器中施用(即消除了重构的需要)并且其中奥曲肽的生物利用度高于奥曲肽LAR,预计可以导致改善的患者护理质量和治疗便利性。

[0254] 在试验期间,在经培训的试验人员的监督下进行适当培训后,以及在患者或其伴侣被判定有能力施用CAM2029后,允许在腹部或大腿自我施用或伴侣施用CAM2029。“伴侣”可以是配偶、父母、子女或兄弟姐妹,或患者信任其施用所述注射的任何其他人。试验中还允许CAM2029的家庭施用,这将进一步促进使用CAM2029的治疗。

[0255] 2.3.2风险评估

[0256] CAM2029药品基于FluidCrystal注射贮库技术。CAM2029和基于此技术的其他产品已经在1期至3期临床试验中得到广泛研究。基于FluidCrystal注射贮库技术的含丁丙诺啡的产品Buvidal®于2018年11月获得欧洲和澳大利亚当局批准,用于治疗阿片类药物依赖。迄今为止报道的所有临床试验都证明了良好或非常好的局部耐受性,一般具有轻度或中度的短暂注射-部位反应,诸如注射部位疼痛、瘙痒、红斑、肿胀和硬结,发生率较低。基于截至2020年10月30日超过7,200名患者-年暴露的上市后经验,Buvidal的安全性特征也是有利的。

[0257] CAM2029(奥曲肽)中的活性物质已被充分证明。奥曲肽产品已经在临床上使用超过30年。在使用奥曲肽产品的临床试验中,最常报告的不良反应(ADR)是GI病症(诸如恶心、腹泻、腹痛、胀气和便秘)、头痛、胆石症、高血糖和注射-部位反应(30)。CAM2029在目前为止进行的临床试验中的AE特征与Sandostatin IR和Sandostatin LAR的AE特征一致。在使用CAM2029的临床试验中,最常报告的ADR是头痛和GI病症,诸如腹泻和腹痛。还观察了注射部位反应(例如,注射-部位疼痛、红斑、肿胀和瘙痒)。局部注射-部位反应一般为轻度或中度强度。在迄今为止进行的4项临床试验中,仅记录了一例可能与CAM2029相关的严重不良事件(SAE)(一名健康志愿者因腹泻和呕吐导致循环衰竭)。

[0258] 值得注意的是,尽管先前的临床试验显示奥曲肽的生物利用度对于CAM2029比对于Sandostatin LAR高了大约5倍,但这些药物之间在安全性特征(AE的发生率或严重程度)方面并无显著差异。此外,一项回顾性文献分析表明,增加SSA的剂量强度或剂量频率总体上是良好耐受的(27),这表明,对于因较少频率给药CAM2029或比较物产品而经历疾病进展的患者,在试验的任选部分将CAM2029 20mg的剂量间隔缩短至每周一次给药,预计将不构成患者的风险增加。

[0259] 在整个试验过程中,将使用多项安全性评估对患者进行密切随访。将定期监测的参数包括生命体征、血液学实验室评估、血液化学(包括肾功能和肝功能,以及甲状腺激素)、尿分析、心电图(ECG)和胆囊超声。将定期且仔细地监测患者的AE,包括已经针对Sandostatin IR和Sandostatin LAR观察到的AE。将成立数据监测委员会(DMC),并且所述DMC将对来自试验的安全性数据进行定期审查。此外,所述方案为ADR、肝毒性(肝酶值升高)和QT延长的IMP停药和安全性随访提供了具体指导。此外,将在接受CAM2029或奥曲肽LAR的患者中进行用于测量奥曲肽血浆浓度的取样。还将采集血液样品用于定性和定量抗奥曲肽抗体,以评估潜在的免疫原性。

[0260] 主办方将与管理所述试验的合同研究组织(CRO)合作,准备一份具体的COVID-19相关风险评估和缓解计划,以供试验期间遵循。

[0261] 2.3.3总效益/风险结论

[0262] 已经发现CAM2029在迄今为止进行的临床试验中是良好耐受的。来自用CAM2029进行的临床试验的总体结果,以及来自非临床安全性、毒理学和PK研究的数据,支持CAM2029对于进一步临床开发具有有利的效益-风险特征。基于现有信息,据认为所述效益在试验患者群体中大于风险。

[0263] 3试验目标和终点

[0264] 此试验的目标和对应的终点列于表2。

表2:试验目标和终点

主要目标	主要终点
•评估用 CAM2029 治疗相比于用奥曲肽 LAR 或兰瑞肽 ATG 治疗在患有不可切除/转移性和高分化的 GEP-NET 的患者的 PFS 方面的优势	•PFS, 定义为从随机化的日期到根据 RECIST 1.1 第一次记录的疾病进展或任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的日期的时间, 如通过 BIRC 所评估
次要目标	次要终点
•基于当地研究者的评估, 评估用 CAM2029 治疗相比于用奥曲肽 LAR 或兰瑞肽 ATG 治疗在 PFS 方面的优势	•使用 RECIST 1.1 的 PFS, 如由当地研究者所评估
•关于总存活期比较 2 个治疗组	•总存活期
•关于 ORR 和 DCR 评价 2 个治疗组	•ORR, 定义为根据 RECIST 1.1 具有 CR 或 PR 的最佳总响应的患者比例。 DCR, 定义为根据 RECIST 1.1 具有 CR、PR 或 SD 的最佳总响应的患者比例
•描述 2 个治疗组中的肿瘤响应时间和响应持续时间	•根据 RECIST 1.1 的响应时间和响应持续时间
•评估 2 个治疗组中症状控制所需的急救药物	•试验期间每名患者每月注射奥曲肽急救药物的平均次数 •急救药物的总剂量和剂量强度
•评估 CAM2029 施用后奥曲肽的 PK	•随时间的推移的奥曲肽血浆浓度
•评估 CAM2029 的奥曲肽暴露 - 响应关系	•奥曲肽浓度与其他终点或测量值(视情况

	而定) 之间的相关性
●评估 CAM2029 的经监督的自我施用或伴侣施用	●被试验人员宣布有能力从那些尝试中施用 CAM2029 的患者/伴侣比例
●评价 2 个治疗组中健康相关生活质量的 PRO	●QLQ-GINET21、SF-36 以及 EORTC QLQ-C30 的整体健康状态/生活质量量表得分自基线的变化
●关于患者对治疗的满意度评价 2 个治疗组	●使用 TSQM 的所有 4 个领域(有效性、副作用、便利性和整体满意度) 随时间的推移的 TSQM 得分
●确认 CAM2029 在患有不可切除/转移性和高分化的 GEP-NET 的患者中的安全性和耐受性	●AE (包括局部耐受性) ●实验室值、生命体征、ECG 读数和胆囊成像的变化
探索性目标	探索性终点
●描述在开放标签延长治疗期间用 CAM2029 进行强化治疗的效果	●PFS-ext, 定义为在开放标签延长治疗期间, 从随机化的日期到根据 RECIST 1.1 记录的疾病进展或由任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的日期的时间, 如通过 BIRC 所评估
●基于当地研究者的评估, 关于 PFS2 比较 2 个治疗组	●PFS2, 定义为从随机化的日期到根据 RECIST 1.1 记录的关于二线疗法的进展或由任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的日期的时间
●评估医院资源利用情况	●住院的患者数量 ●住院治疗的总数量和时间
●关于治疗经验评价 2 个治疗组	●使用来自患者离职访谈的数据, 描述患者对试验方案和试验活动的经历 ●使用患者离职访谈, 探索 EORTC QLQ-C30 的最小重要差异
●关于患者对疾病严重程度的印象评价 2 个治疗组	●使用 PGI-S 和患者离职访谈, 探索 EORTC QLQ-C30 的最小重要差异
●关于 ECOG 体能状态评价 2 个治疗组	●ECOG 体能状态恶化的时间
●评估奥曲肽在患有转移性/不可手术性和高分化的 GEP-NET 的患者中的免疫原性	●抗奥曲肽抗体的定性和定量

AE:不良事件;ATG:autogel;BIRC:盲法独立审查委员会;CR:完全响应;DCR:疾病控制率;ECG:心电图;ECOG:美国东部肿瘤协作组;EORTCQLQ-C30:欧洲癌症研究和治疗组织核心生活质量问卷;GEP-NET:胃肠胰神经内分泌肿瘤;LAR:长效释放;ORR:总响应率;PFS:无进展存活期;PFS2:无进展存活期2;PFS-ext:延长治疗期间的无进展存活期;PGI-S:患者严重程度整体印象;PK:药代动力学;PR:部分响应;PRO:患者报告结局;QLQ-GINET21:生活质量问卷-神经内分泌类癌模块;RECIST1.1:实体瘤响应评价标准1.1版;SD:疾病稳定;SF-36:简表-36;TSQM:药物治疗满意度问卷

[0265] 4研究计划

[0266] 4.1总试验设计和计划

[0267] 这是一项前瞻性、多中心、随机、开放标签、平行组、3期试验,比较了每2周用20mg CAM2029治疗与用研究者选择的比较物(即,每4周奥曲肽LAR 30mg或兰瑞肽ATG 120mg)治疗(比较物治疗组)在患有晚期、高分化的GEP-NET的患者中的疗效。在开放标签随机治疗期内,大约300名患者将被随机分配到2个治疗组中的1个。将对患者进行随访直到疾病进展,并且将在随机治疗期间的194个事件(即疾病进展)后进行主要PFS分析。

[0268] 在随机治疗期间经历疾病进展(PD)的患者可以进入任选的开放标签延长治疗期,在此期间,他们将每周用20mg CAM2029治疗一次。

[0269] 试验设计的概述在图1中示出。

[0270] 在主要PFS分析(基于盲法独立审查委员会[BIRC]对PD的评估)后,将对患有PD的患者随访长达2年。如果试验符合主要目标,则在主要PFS分析时仍在比较物治疗组中进行的患者将有可能切换至每2周接受用CAM2029 20mg治疗。

[0271] 4.1.1筛选期

[0272] 在筛选时,患者必须在进行任何试验相关程序之前提供参与所述试验的书面知情同意。将对患者的资格进行确认,并且将记录人口统计数据、医疗史(包括GEP-NET医疗和治疗史)和既往药物。将收集血液和尿液样品以评估临床实验室参数(血液学、生物化学、尿分析、甲状腺激素和血清学),并且将进行血清妊娠测试(如果适用)。将进行全面的身体检查,并且将记录生命体征、身高、体重、体重指数(BMI)和ECG。还将进行胆囊超声。患者将接受胸部、骨盆和腹部的CT或MRI扫描。病变处生长抑素受体的存在也将得到证实。对于患有3级NET的患者,强烈鼓励进行氟脱氧葡萄糖(FDG)-PET以描述异质性疾病,并排除不是生长抑素-受体阳性且不太适合SSA治疗的更具侵袭性的FDG嗜性疾病。筛选期将具有长达28天的持续时间。

[0273] 4.1.2开放标签随机治疗期

[0274] 有资格的患者将在第1天以1:1的比率随机分配到2个治疗组中的1个:

- CAM2029治疗组(CAM2029 20mg,每2周施用)
- 比较物治疗组(研究者选择的奥曲肽LAR 30mg或兰瑞肽ATG 120mg,每4周施用)

[0275] 随机化将按以下方式分层:

- 组织学分级Ki-67<10%相比于Ki-67≥10%
- 肿瘤来源(胰腺相比于其他GI来源)
- 意在选择的比较物(奥曲肽LAR或兰瑞肽ATG)

[0276] 在随机治疗期间,将每12周评价肿瘤进展。将对安全性进行持续评价,并且将在接受CAM2029或奥曲肽LAR的患者中采集用于评估奥曲肽浓度的血浆样品。将使用一般问卷评估患者报告的治疗满意度,并且将在CAM2029与比较物产品之间进行比较。还将通过患者报告结局(PRO)评估健康相关的生活质量参数。

[0277] 随机分配到CAM2029治疗组的患者可以自我施用CAM2029或由其伴侣施用CAM2029。将评估在经培训试验人员的监督下自我施用或伴侣施用CAM2029的可行性。如果试验人员认为患者或其伴侣有能力施用CAM2029,则他们可以继续每2周施用CAM2029。如果CAM2029不是自我施用或伴侣施用的,则试验人员将在门诊进行施用。在3次受监督且成功的施用后,允许在家中进行自我施用或伴侣施用。

[0278] 患者将继续按预定接受随机IMP治疗 (CAM2029/比较物), 直到他们经历任何以下情况:

- 如通过BIRC确认的疾病进展
- 不可接受的毒性, 其排除了进一步治疗
- 由研究者或患者自行决定停止治疗
- 失访
- 死亡

[0279] 由当地研究者确定的所有患有PD的患者 (根据实体瘤响应评价标准1.1版 [RECIST 1.1] 进行放射学记录) 将需要由BIRC进行加速肿瘤响应审查。在不一致的情况下 (即BIRC未证实研究者对PD的评估), 患者应继续使用IMP治疗 (如果临床上可接受) 直到由BIRC确定进展。

[0280] 如果患者停止随机IMP治疗, 则将要求患者返回进行治疗-结束访视 (更多细节参见第[000258]节)。

[0281] 4.1.3治疗结束访视

[0282] 在随机治疗期间停止IMP治疗的患者应在停止IMP治疗的日期后28天内预定治疗结束访视, 在那时将进行针对表5中的治疗结束访视列出的所有评估。如果在定期预定的访视时做出停止的决定, 则所述访视可以成为治疗结束访视, 而不是让患者返回进行再次访视。

[0283] 应完成电子病例报告表 (eCRF), 给出停止治疗的日期和原因。如果发生退出, 或者如果患者未能返回进行访视, 则研究者必须确定患者过早退出所述试验的主要原因, 并且将此信息记录在治疗结束eCRF页面上。治疗结束访视不视为试验结束。

[0284] 在治疗结束访视后可以由研究者决定开始二线疗法。

[0285] 如果患者因PD而停止随机IMP治疗, 则两个治疗组中的患者都将可以选择在延长治疗期内开始每周用20mg CAM2029治疗一次 (更多细节参见第[000263]节)。

[0286] 4.1.4开放标签延长治疗期 (任选的)

[0287] 在随机治疗期内使用IMP (CAM2029/比较物) 治疗期间, BIRC确认PD后, 如果研究者认为对患者有益, 则两个治疗组中的患者都可以在延长治疗期内切换至接受每周用20mg CAM2029治疗一次。治疗结束访视可以与延长治疗期内的第一次访视是同一访视。在此期间, 将每12周评价肿瘤进展。将对安全性进行持续评价, 并且将采集用于评估奥曲肽浓度的血浆样品。将使用一般问卷评估患者报告的治疗满意度, 并且将通过PRO评估与健康相关的生活质量参数。

[0288] 患者可以自我施用CAM2029或由其伴侣施用CAM2029。对于在随机治疗期间接受用比较物产品治疗的患者, 将由经培训的试验人员评估自我施用或伴侣施用CAM2029的可行性, 然后可以进行每周一次自我施用或伴侣施用CAM2029。如果CAM2029不是自我施用或伴侣施用的, 则试验人员将在门诊进行施用。在3次受监督且成功的施用后, 允许在家中进行自我施用或伴侣施用。

[0289] 将继续使用CAM2029的治疗, 直到患者经历任何以下情况:

- 如通过BIRC确认的疾病进展
- 不可接受的毒性, 其排除了进一步治疗

- 由研究者或患者自行决定停止治疗
- 失访
- 死亡

[0290] 由当地研究者确定的所有患有PD的患者(根据RECIST 1.1进行放射学记录)将需要由BIRC进行加速肿瘤响应审查。在不一致的情况下(即BIRC未证实研究者对PD的评估),患者应继续使用CAM2029治疗(如果临床上可接受)直到由BIRC确定进展。

[0291] 在停止每周一次的CAM2029治疗后,将要求患者返回进行延长治疗结束访视(参见第[000269]节)。

[0292] 4.1.5延长治疗结束访视

[0293] 在延长治疗期间停止每周一次使用CAM2029治疗的患者应在停止CAM2029治疗的日期后28天内预定延长治疗结束访视,在那时将进行针对表6中的延长治疗结束访视列出的所有评估。如果在定期预定的访视时做出停止的决定,则所述访视可以成为延长治疗结束访视,而不是让患者返回进行再次访视。

[0294] 应完成eCRF,给出停止治疗的日期和原因。如果发生退出,或者如果患者未能返回进行访视,则研究者必须确定患者过早退出所述试验的主要原因,并且将此信息记录在延长治疗结束eCRF页面上。延长治疗结束访视不视为试验结束。

[0295] 在延长治疗结束访视后可以由研究者决定开始二线疗法。

[0296] 4.1.6安全性随访期

[0297] 在停止IMP治疗后(在随机治疗期或延长治疗期间),将在最后一次剂量的IMP后对患者进行长达56天的安全性随访,除非患者死亡、失访或撤回同意书。在安全性随访时,将对治疗结束/延长治疗结束访视时正在发生的AE进行随访,并且将记录被评估为与IMP相关的新SAE。

[0298] 4.1.7疗效随访期

[0299] 因疾病进展、死亡、失访或撤回同意书以外的原因而停止治疗的患者必须继续每12周接受肿瘤评估和PRO评估,直到出现以下情况之一:

- 如通过BIRC确认的疾病进展
- 撤回同意书
- 失访
- 死亡

[0300] 在那时,应在eCRF中记录试验完成的原因。如果患者在进展前开始新的抗肿瘤疗法,则应尽一切努力进行肿瘤评价,直到疾病进展。在最后一次剂量的IMP后给予的所有新的抗肿瘤疗法必须记录在eCRF中,直到出现疾病进展、死亡、失访、或撤回同意书。

[0301] 4.1.8存活期随访

[0302] 停止IMP治疗和/或疗效随访期的患者将进入存活期随访期,在此期间,将每12周或更早(如果需要更新存活期以满足安全性或法规要求)收集存活期数据。在存活期随访期间,将收集IMP停药后开始的后续抗肿瘤疗法以及关于后续疗法的开始/结束日期和疾病进展日期,以评估关于二线疗法的进展时间(PFS2)。将继续对患者进行存活期随访,无论治疗停止的原因如何,直到死亡、失访、或撤回存活期随访同意书。

[0303] 存活期信息可以经由电话获得,并且信息将记录在源文件和相关eCRF中。

[0304] 4.2总试验设计、试验群体、终点和剂量的原理

[0305] 4.2.1总试验设计和比较物的选择

[0306] 这是一项随机、开放标签、平行组、活性对照、多中心试验,评价了每2周施用20mg CAM2029相比于每4周施用研究者选择的比较物奥曲肽LAR 30mg或兰瑞肽ATG 120mg的疗效。此试验的目的是比较CAM2029相比于比较物产品(奥曲肽LAR或兰瑞肽ATG)在患有晚期GEP-NET的患者中的抗肿瘤活性。比较物产品在NET中被广泛批准用于症状控制(潮红和腹泻),并且在许多国家还用于延迟进展时间。

[0307] 将以1:1的比率对患者进行随机化,并且基于肿瘤的Ki-67指数、肿瘤起源部位和比较物产品的选择对随机化进行分层。进行分层以确保治疗组之间对PFS有潜在影响的关键因素的平衡,并且说明比较物产品的抗肿瘤疗效的潜在差异。由于主要终点(PFS)由BIRC评价,并且由于CAM2029与比较物产品之间的注射器和给药间隔不同,因此开放标签设计被认为是可行的。

[0308] 在进行主要PFS分析时,计划对总存活期进行中期分析。总存活期的最终分析将在PFS分析后最迟2年进行。由于对此群体中总存活期的长期预期,总存活期的最终分析将是时间驱动的,而不是事件驱动的(31)。

[0309] 当在随机治疗期内患者被确认患有PD时,两个治疗组中的患者都有可能切换至每周用CAM2029治疗一次,以研究更频繁给药奥曲肽的潜在治疗益处。最近对文献和来自临床试验的结果的审查表明,增加SSA的剂量或给药频率可以在治疗进展性NET方面提供另外的治疗效果(16,21,22,27,28)。增加SSA的给药频率也将是切换至二线治疗的替代方案。

[0310] 4.2.2试验群体的选择

[0311] 当前试验中的目标群体包括患有组织学上确认的、晚期(不可切除和/或转移性)且高分化的假定GEP来源的NET的成人患者。SSA(奥曲肽和兰瑞肽)经常被用作患有晚期GEP-NET的患者的一线疗法。然而,目前还没有针对患有高分化的3级NET的患者的护理标准。对于其疾病表达生长抑素受体的患者,可以考虑使用SSA。尽管CLARINET试验(其仅限于患有具有高分化/中度分化的组织学和Ki-67指数小于10%的GEP-NET的患者)或PROMID试验(其招募患有高分化的中肠NET的患者,其中超过90%的患者患有Ki-67指数 $\leq 2\%$ 的疾病)中不包括患有高分化的3级NET的患者,但SSA仍可能对患有更高等级疾病的患者具有抗增殖作用。

[0312] 4.2.3终点的选择

[0313] 总存活期被认为是最可靠的肿瘤学终点,但由于总存活期相对较长,因此将其用作此患者群体的主要终点将具有挑战性。存活期试验通常包括长随访期和后续癌症疗法,这可能会干扰存活期分析,使分析难以进行(32)。

[0314] 相反,将使用PFS,其定义为从随机化到第一次记录的进展或死亡(以先发生者为准)的时间。PFS是NET试验的推荐主要终点(33),并且已经用于许多研究对肿瘤增殖效果的NET试验(15,16,21,23)。与例如总存活期相比,此终点需要更小的样品大小和更短的试验。主要PFS终点将由BIRC使用标准标准(RECIST 1.1)进行评估。作为次要终点,还将评价由当地研究者评估的PFS。试验中的其他次要疗效终点包括NET试验中常用的终点,诸如总存活期、总缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)和肿瘤响应时间。此外,将在试验中评估奥曲肽血浆浓度和对症抢救治疗的需要,并且将评价被判定有能力自我施用或伴侣施用CAM2029的患

者/伴侣的比例。健康相关的生活质量和患者对治疗的满意度将使用选定的PRO进行评估。作为探索性终点,将评价PFS-ext(定义为从随机化的日期到延长治疗期内记录的进展或由任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的时间)和PFS2(定义为从随机化的日期到根据RECIST 1.1记录的关于二线疗法的进展或由任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的时间)。此外,还将评估CAM2029的免疫原性。

[0315] 4.2.4剂量原理

[0316] 支持使用SSA控制肿瘤生长的非临床和临床数据已存在多年。这一前提得到了来自2项随机对照试验(14,15)的前瞻性数据的证实,这些数据显示30mg奥曲肽和120mg兰瑞肽在改善PFS方面是有效的,其剂量用于症状控制。

[0317] CAM2029剂量的选择基于在健康志愿者和患有肢端肥大症或NET的患者中完成的1期和2期试验的结果。对于在患有肢端肥大症的患者中正在进行的3期试验,每4周20mg CAM2029的剂量已经被鉴定为合适的开始和维持剂量。然而,对于患有NET的患者,建议使用更高的奥曲肽暴露以达到治疗浓度。在此试验中,将每2周施用20mg CAM2029,直到患者经历PD。此后,如果进一步增加给药CAM2029被认为可能对患者有益,则患者将可以选择将给药频率增加到每周一次20mg CAM2029。

[0318] 将每2周施用的CAM2029 20mg和每周施用一次的CAM2029 20mg的奥曲肽的预测全身暴露量(稳态下的最大血浆浓度 $C_{max,ss}$ 和稳态下的血浆浓度-时间曲线下面积 AUC_{ss})与在先前用CAM2029治疗的健康志愿者中观察到的暴露水平以及在为期6个月的狗毒性研究(研究T0-07-278)中获得的暴露水平进行比较。开发了CAM2029的奥曲肽群体PK模型,用于预测施用CAM2029后的奥曲肽血浆浓度和全身暴露。PK模型是基于临床试验HS-11-411中的数据(存档数据)通过非线性混合效应建模开发的。治疗方案每2周20mg CAM2029和每周一次20mg CAM2029的预测奥曲肽血浆浓度在图2中示出,并且稳态下的预测PK参数在表3中呈现。图2和表3中添加了对于每4周30mg CAM2029(试验HS-11-411)观察到的PK数据,作为比较。每2周20mg CAM2029(18ng/mL)和每周一次20mg CAM2029(22ng/mL)的预测 $C_{max,ss}$ 低于对于每4周30mg CAM2029观察到的 $C_{max,ss}$ (几何平均值为28.5ng/mL,试验HS-11-411),其中受试者对此类暴露是良好耐受的。另外,在对狗进行的为期6个月的研究中,预测的 $C_{max,ss}$ 值低于每4周60mg CAM2029的无观察到的副作用水平(NOEL)下的 $C_{max,ss}$ (平均 $C_{max,ss}$ 为101.6ng/mL;研究T0-07-278)。

[0319] 对于每2周20mg CAM2029(6.4ng/mL),预测全身暴露量(AUC_{ss})(描述为稳态下的给药间隔期间的平均血浆浓度($C_{av,ss} = AUC_{ss}/\text{剂量间隔}$))略高于每4周30mg CAM2029的观察值(几何平均值为5.09ng/mL,表3)。然而,它在对狗进行的为期6个月的研究中低于NOEL下的 $C_{av,ss}$ (平均 $C_{av,ss}$ 等于9.6ng/mL,基于 AUC_{ss} 为6470ng*h/mL,并且每4周60mg CAM2029的给药间隔为672小时;研究T0-07-278),其中安全余量为1.5。对于每周一次的20mg CAM2029治疗,预测的 $C_{av,ss}$ (13ng/mL,表3)略高于NOEL下的 $C_{av,ss}$ (9.6ng/mL)。

表3:对健康志愿者施用2次剂量的每2周20mg CAM2029、4次剂量的每周一次20mg CAM2029和1次剂量的30mg CAM2029(试验HS-11-411)后观察到的或预测的奥曲肽PK参数

处理	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	AUC_{ss} (ng*h/mL)	$C_{av,ss}$ (ng/mL)
CAM2029			
20mg q2w	18 ^a	2150 ^a	6.4 ^a
20mg q1w	22 ^a	2180 ^a	13 ^a
30mg q4w	28.5 ^b	3420 ^b	5.09 ^b

AUC_{ss} : 稳态下的血浆浓度-时间曲线下面积; $C_{av,ss}$: 稳态下的给药间隔期间的平均血浆浓度; $C_{max,ss}$: 稳态下的最大血浆浓度; PK: 药代动力学; q1w: 每周一次; q2w: 每2周; q4w: 每4周

a 预测的

b 试验HS-11-411中观察到的数据

[0320] 4.3 试验持续时间

[0321] 预计计划的第一名患者第一次访视: Q2 2021。

[0322] 预计计划的最后一名患者第一次访视: Q4 2022。

[0323] 4.4 试验结束定义

[0324] 在主要分析时间点后, 试验将保持开放。所述试验中仍在接受随访的患者将按照评估时间表继续接受随访(表5和表6)。

[0325] 如果试验符合主要目标, 则在主要分析时仍在对照治疗组中进行的患者将可以选择切换至每2周用CAM2029 20mg治疗。

[0326] 总存活期随访将在主要PFS分析后最迟2年结束。在那时, 将对试验数据进行最终分析。将分析直到截止日期前来自所有患者的所有可用数据。

[0327] 总试验结束被定义为与试验中正在进行的最后一名患者的最后一次方案规定的接触。

[0328] 在试验结束时, 将努力在本试验之外通过替代设置继续向研究者认为仍可获得临床益处的患者提供CAM2029。

[0329] 5 试验群体的选择

[0330] 5.1 计划的患者数量

[0331] 将随机分配大约300名患者, 其中150名患者在CAM2029治疗组中且150名患者在比较物治疗组中。

[0332] 5.2 试验的纳入标准

[0333] 在筛选时符合以下标准中的每个的患者(除非另有规定)将有资格参与临床试验:

1. 在进行任何其他试验相关程序之前, 获得参与试验的自愿和有效的书面知情同意

2. ≥ 18 岁的男性或女性患者

3. 组织学上确认的、晚期(不可切除和/或转移性)且高分化的GEP或假定GEP来源的NET

4. 根据RECIST 1.1的至少1处可测量病变, 通过多相CT或MRI(在随机化前28天内进行)确定

5. 通过CT/MRI扫描记录的病变处生长抑素受体的表达, 在随机化前3个月内通过

生长抑素-受体成像模式评估

6. 来自患有高分化的3级NET的患者的FDG-PET CT (如果进行) 的结果必须表明, FDG嗜染病区也嗜染生长抑素-受体成像

7. 0至2的东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态

8. 具有以下实验室值:

a. 嗜中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$

b. 血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$

c. 血红蛋白 $\geq 9g/dL$

d. 总胆红素 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限 (ULN)*

e. 天冬氨酸转氨酶 (AST) $\leq 3.0 \times$ ULN (如果肝转移: $\leq 5.0 \times$ ULN)

f. 丙氨酸转氨酶 (ALT) $\leq 3.0 \times$ ULN (如果肝转移: $\leq 5.0 \times$ ULN)

g. 由Cockcroft-Gault方程定义的肌酐清除率 $\geq 40mL/min$ *如果吉尔伯特综合征不伴有其他肝胆病症并且如果总胆红素 $< 3mg/dL$ ($< 51.3 \mu mol/L$), 且直接胆红素 $\leq$ ULN, 则先前诊断为所述疾病的患者可以包括在内

9. 从筛选到安全性随访访视期间, 具有生育潜力的女性患者必须愿意使用可接受的避孕方法 (参见第[000448]节)

[0334] 5.3试验的排除标准

[0335] 符合任何以下标准的患者将没有资格参与临床试验:

1. 低分化NEC、腺类癌、杯状细胞类癌、大细胞NEC、小细胞癌、或混合瘤

2. 先前诊断为多发性内分泌瘤1型

3. 原发于GEP道外的肿瘤

4. 对局部晚期不可切除或转移性疾病进行治疗 (包括SSA) 时疾病进展的有记录的证据

5. 已知的中枢神经系统转移

6. 随机化前使用长效SSA连续治疗超过6个月

7. 对于使用常规剂量的奥曲肽LAR或兰瑞肽ATG的治疗 (根据研究者的判断) 和/或使用每日剂量 $\leq 600 \mu g$ 奥曲肽IR的治疗难治的类癌症状

8. 使用多于1个周期 (其中1个周期意指治疗 ≤ 28 天) 的靶向疗法, 诸如mTOR抑制剂 (例如, 西罗莫司、替西罗莫司或依维莫司) 或血管内皮生长因子抑制剂 (例如, 舒尼替尼、乐伐替尼或卡博替尼), 或多于1个周期的化疗或GEP-NET干扰素的先前治疗

9. 筛选前12个月内使用经动脉化疗栓塞或经动脉栓塞治疗GEP-NET

10. 先前在任何时候接受过放射性配体疗法 (PRRT)

11. 另一种原发性恶性肿瘤病史, 以下情况除外:

a. 稳定且高分化的甲状腺微小癌

b. 非黑色素瘤皮肤癌或者子宫颈、子宫或乳腺原位癌, 患者已无病 ≥ 3 年

c. 完全切除的非转移性黑色素瘤

d. 原发性恶性肿瘤已完全切除, 且完全缓解 ≥ 5 年12. 筛选前1个月内任何原因的重大手术/手术疗法、筛选前3个月内局部区域转移的手术疗法, 或筛选前14天内的小手术。患者必须已经从治疗中恢复, 并且处于良好的临床状况

13.肝/胰腺相关的排除标准:

a.活动性肝炎。根据研究者的决定,允许无明显病毒载量、无急性炎症迹象和无接受疗法的临床必要性的患者

b.已知的胆囊或胆管疾病,或者急性或慢性胰腺炎

c.症状性胆石症

d.临床活动性或慢性肝病,包括Child-Pugh B级或C级肝硬化

14.糖尿病控制不佳的患者,如通过血红蛋白A1c (HbA1c) >8.0%所证实

15.表明参与试验的患者存在重大安全风险的心脏病史或当前的心脏病诊断,诸如未受控制的或重大的心脏病,包括以下中的任一种:

a.筛选前6个月内有心肌梗死、不稳定性心绞痛或冠状动脉旁路移植术史

b.未受控制的充血性心力衰竭

16.具有临床意义的心律失常(例如室性心动过速)、完全性左束支传导阻滞、或高度房室传导阻滞(例如双分支阻滞、Mobitz II型和三度房室传导阻滞)

17.长QT综合征、特发性猝死或先天性长QT综合征家族史,或以下中的任一种:

a.尖端扭转型室性心动过速的风险因素,包括未校正的低钾血症或低镁血症、心力衰竭史、或具有临床意义/症状的心动过缓史

b.在开始IMP治疗之前至少7天或5个半衰期(以较长者为准),使用根据www.crediblemeds.org具有“尖端扭转型室性心动过速的已知风险”的一种或多种伴随药物进行治疗,所述伴随药物不能被停止或被安全的可替代药物替代

c.在筛选时,通过Fridericia公式校正的基线QTc间隔(QTcF)对于男性>450msec,且对于女性>470msec的患者

18.存在活动性或疑似急性或慢性未受控制的感染,包括活动性人免疫缺陷病毒(HIV)感染,或具有免疫系统受损史

19.试验期间妊娠、哺乳、或计划怀孕

20.对奥曲肽、兰瑞肽、或任何相关药物的任何已知过敏、超敏或不耐受,或者研究者认为将危及患者安全性的任何药物超敏或不耐受史

21.在筛选时出现具有临床意义的实验室异常,研究者认为这可能会妨碍患者安全地参与试验

22.研究者认为可能会妨碍患者安全地参与试验的任何其他禁忌的严重医学状况

23.研究者或主办方的医学监查员认为可能会干扰试验进行或其结果评价的任何其他当前或先前的医学状况

24.不愿意或不能遵守方案的要求,或处于研究者认为可会干扰参与试验的情况或状况下

25.筛选前3个月内参与任何其他临床试验以测试研究药物或设备

26.与本试验直接相关的工作人员、附属人员或其家庭成员

[0336] 5.4开放标签延长治疗期的纳入标准

[0337] 患者需要满足以下标准,才能继续到在延长治疗期内进行每周一次使用20mg CAM2029的治疗:

1.通过BIRC确认的疾病进展

2. 在进行任何程序之前获得的参与延长治疗期的自愿和有效的书面知情同意

3. 在记录的疾病进展之前,在随机治疗期间使用IMP (CAM2029/比较物) 治疗至少6个月

4. 具有生育潜力的女性患者必须愿意使用可接受的避孕方法直到安全性随访访视(参见第[000448]节)

[0338] 5.5 开放标签延长治疗期的排除标准

[0339] 符合任何以下标准的患者不可以参与延长治疗期:

1. 研究者认为禁忌使用CAM2029治疗的未解决的药物相关SAE

2. 具有临床意义的症状、医学状况、快速临床恶化、或研究者认为将妨碍遵守方案、充分配合试验或可能妨碍患者安全地参与试验的其他情况

3. 妊娠

[0340] 5.6 生活方式的考虑

[0341] 试验期间不需要进行饮食或身体限制。

[0342] 5.7 筛选失败和重新筛选

[0343] 筛选失败定义为同意参与试验但随后未在试验中随机化的患者。需要一组最少的筛选失败信息,以确保筛选失败参与者的透明报告,从而满足报告试验综合标准的发布要求,并回应监管机构的询问。最少的信息包括人口统计学、资格标准、可能的其他筛选失败信息、以及任何SAE。

[0344] 不符合资格标准的患者可以再次接受筛选,并应接受新的筛选编号。如果对患者进行重新筛选,则必须在重新筛选程序之前重新签署知情同意书(ICF)。eCRF应清楚地表明患者已接受重新筛选,以及最初的筛选编号。然而,如果研究者认为(例如)异常的实验室检查结果是暂时的,并且不能反映患者的通常状态,则患者可能会在筛选期内再次重新测试(保留最初的筛选编号)。重新筛选或重新测试的决定将由研究者在咨询医学监查员后根据具体情况做出。适用的筛选信息和第一次筛选期间获得的结果可以用于重新筛选期间的资格评估。

[0345] 6 治疗

[0346] 6.1 施用的治疗

[0347] 表4中描述了待在此试验的随机治疗期内施用的治疗。

表4: 开放标签随机治疗期内的试验治疗

治疗组名称	CAM2029 治疗组	比较物治疗组		急救药物(两组)
治疗名称	CAM2029 (奥曲肽皮下贮库)	奥曲肽 LAR	兰瑞肽 ATG	奥曲肽 IR
IMP 或 NIMP	IMP	IMP	IMP	NIMP
剂量配制品	即用型预填充注射器中的注射用溶液	注射用混悬剂的粉末和溶剂	即用型预填充注射器中的注射用溶液	注射/输注用溶液
剂量水平	每 2 周 20mg	每 4 周 30mg	每 4 周 120mg	每天 50、100 或 500 µg 至 600 µg
施用途径	SC 注射	IM 注射	深 SC 注射	SC 注射

ATG: autogel; IM: 肌内; IMP: 研究药物产品; IR: 立即释放; LAR: 长效释放; NIMP: 非研究药物产品; SC: 皮下

[0348] 在延长治疗期内,CAM2029 20mg将以SC注射的形式每周施用一次。急救药物也可以以与随机治疗期相同的方式使用。

[0349] 6.2 IMP施用

[0350] 6.2.1 CAM2029

[0351] 随机治疗期

[0352] 在随机治疗期内被随机分配到CAM2029治疗组的患者将接受在腹部或大腿每2周以SC注射形式的20mg CAM2029,无论注射者是谁(试验人员、伴侣或患者)。

[0353] 如果访视日期与时间表不一致,应计划后续访视,以相对于第1天访视维持访视时间表。不应在最近使用过的注射部位施用注射。注射部位将被记录。注射部位图片和具体的使用说明包含在程序手册中。给药的剂量、日期和准确时间必须记录在eCRF中。

[0354] CAM2029的自我施用或伴侣施用

[0355] CAM2029可以由患者自我施用或由患者的伴侣施用。“伴侣”可以是患者的配偶、父母、子女或兄弟姐妹等,或患者信任其施用所述注射的任何其他人。在适当的培训后,在经充分培训的试验人员的监督下,允许在腹部或大腿自我施用或伴侣施用CAM2029。第一次自我施用或伴侣施用应优选地在第1天进行。试验人员将记录患者或伴侣理解施用说明、正确执行注射,并施用全部剂量(参见程序手册中关于自我施用或伴侣施用可行性的清单)。如果患者或其伴侣被认为有能力施用CAM2029,则他们可以继续自我施用或伴侣施用。如果CAM2029不是自我施用或伴侣施用的,则试验人员将施用CAM2029。如果施用CAM2029的伴侣被替换,则新的伴侣必须接受适当的培训,如上所述。

[0356] CAM2029的家庭施用

[0357] 前3次剂量将在门诊自我施用或伴侣施用。从第2个月的第二次剂量开始,CAM2029可以在每月的第15天在家中自我施用或伴侣施用。研究者将分发适当数量的研究治疗包用于家庭施用。患者将使用患者日记来记录施用的一个或多个剂量、一个或多个日期以及一个或多个准确时间、注射部位,以及进行注射者。在下次访视时,患者将把使用过的注射器和包装归还给试验人员。试验人员将记录施用日期,并确认是否施用了全部剂量。详细说明将单独提供。将要求患者定期或最迟在治疗结束访视时归还任何未使用的药物和包装,以确保适当的药物问责制。

[0358] 在家中施用CAM2029期间,重要的是如果患者经历任何AE/SAE或有任何疑虑,或者对药物有任何问题(例如,如果注射器有点问题),则使患者联系研究者/试验人员。如果患者(或其伴侣)不能、没有信心或不愿意在家中施用治疗,则应由试验人员施用CAM2029。

[0359] 应告知患者不要补足遗漏剂量。每2周治疗期间的遗漏剂量被定义为从预定给药日起±3天未服用全部剂量的情况。如果遗漏一个剂量,则患者应按照计划继续使用下一个预定剂量的治疗。

[0360] 延长治疗期

[0361] 在随机治疗期内每2周自我施用或伴侣施用CAM2029 20mg的患者可以在延长治疗期内继续每周一次自我施用或伴侣施用CAM2029 20mg。CAM2029将在腹部或大腿注射。从第1个月的第二次剂量开始,可以在家中进行自我施用或伴侣施用。

[0362] 对于在随机治疗期内接受比较物产品的患者,延长治疗期内的第一次自我施用或伴侣施用CAM2029应优选地在延长治疗期的第1天进行。经培训的试验人员将记录患者或伴

侣理解施用过程、正确执行注射,并施用全部剂量(参见以上详细说明)。前3次剂量将在门诊自我施用或伴侣施用。从第1个月的第4次剂量开始,患者可以在家中自我施用CAM2029或接受来自其伴侣的CAM2029施用。

[0363] 如果在延长治疗期间在家中施用CAM2029,则研究者将分发适当数量的研究治疗包用于家庭施用。患者将在患者日记中记录施用的一个或多个剂量、一个或多个日期以及一个或多个准确时间、注射部位以及进行注射者。在下次访视时,患者将把使用过的注射器和包装归还给试验人员。试验人员将记录患者或伴侣理解施用说明、正确执行注射,并施用全部剂量。详细说明将单独提供。将要求患者定期或最迟在延迟治疗结束访视时归还任何未使用的药物和包装,以确保适当的药物问责制。

[0364] 在家中施用CAM2029期间,重要的是如果患者经历任何AE/SAE或有任何疑虑,或者对药物有任何问题(例如,如果注射器有点问题),则使患者联系研究者/试验人员。如果患者(或其伴侣)不能、没有信心或不愿意在家中施用治疗,则应由试验人员施用CAM2029。

[0365] 应告知患者不要补足遗漏剂量。每周一次治疗期间的遗漏剂量被定义为从预定给药日起±2天未服用全部剂量的情况。如果遗漏一个剂量,则患者应按照计划继续使用下一个预定剂量的治疗。

[0366] 6.2.2比较物产品

[0367] 奥曲肽LAR

[0368] 在随机治疗期内,将由经培训的HCP每4周施用奥曲肽LAR 30mg。根据当地实践和法规,奥曲肽LAR将以IM注射形式在臀肌中施用。注射应使用交替注射部位(右和左臀肌)。

[0369] 兰瑞肽ATG

[0370] 在随机治疗期内,将由经培训的HCP每4周施用兰瑞肽ATG 120mg。根据当地实践和法规,兰瑞肽ATG将以深SC注射形式在臀肌或大腿中施用。注射应使用交替注射部位(右和左臀肌或大腿)。

[0371] 6.2.3 IMP的剂量延迟

[0372] 在ADR或QTcF延长的情况下,IMP(CAM2029或比较物产品)的剂量延迟/中断建议包含在第0节,附录1中。所有剂量延迟将优选地在实施前与医学监查员讨论。

[0373] 6.3 NIMP施用

[0374] 作为急救药物的奥曲肽IR(非研究药物产品[NIMP])可以在试验期间根据当地实践并由研究者决定自我注射用于症状急救,每天最多高达600µg。建议不能在最大允许剂量下实现症状控制的患者联系其研究者寻求指导。每次门诊访视前24小时内必须避免施用奥曲肽IR。

患者将在患者日记中记录施用奥曲肽IR的一个或多个剂量、一个或多个日期以及一个或多个准确时间。

[0376] 6.4供应、包装和标签的特征和来源

[0377] 主办方将提供CAM2029,并且将根据良好制造规范的原则对其进行处理。标签将符合适用的监管要求。

[0378] 主办方将通过中央供应商提供奥曲肽LAR和兰瑞肽ATG,所述中央供应商将根据适用的监管要求获得上市药物并贴上标签。所述供应商将负责将奥曲肽LAR和兰瑞肽ATG分发至试验站点。

[0379] 研究者将按照当地实践开出奥曲肽IR作为急救药物(NIMP)。

[0380] 6.5储存条件

[0381] IMP (CAM2029和比较物产品) 必须由试验站点的指定人员接收、安全且适当地处理和储存,并且保存在仅研究者和指定试验人员可以进入的安全位置。IMP应按照标签上规定的储存条件储存。

[0382] 应根据当地产品标签处理和储存奥曲肽IR。

[0383] 6.6将患者分配到治疗组的方法

[0384] 6.6.1招募

[0385] 将通过由所述站点自行决定选择的方法招募患者。每个站点将维护所有经筛选患者的筛选日志。

[0386] 6.6.2随机化和盲法

[0387] 这是一项开放标签的试验。为了最小化偏差,将使用交互式随机系统(交互式网络或语音应答系统),以1:1的比率将符合资格标准的患者随机分配到1个治疗组(CAM2029或比较物)。在试验开始前,将向每个试验站点提供交互式随机系统的登录信息和说明。在患者随机进入试验前,研究者将前瞻性地选择奥曲肽LAR或兰瑞肽ATG作为潜在的比较物药物。

[0388] 随机化将按以下方式分层:

- 组织学分级Ki-67<10%相比于Ki-67≥10%
- 肿瘤来源(胰腺相比于其他GI来源)
- 意在选择的比较物(奥曲肽LAR或兰瑞肽ATG)

[0389] 6.7治疗依从性

[0390] 6.7.1分发和责任

[0391] 仅参与试验的合格患者将接受IMP。仅经授权的试验人员可以向患者分发IMP。一旦分发,则IMP不得重新贴标签或重新分配给其他患者使用。

[0392] 研究者(或他/她的指定人员)将保留一份注射日志,其详细记录向每名患者施用IMP的日期和数量,以及一份责任日志,其详细记录在家中施用的情况下,向每名患者分发和由每名患者归还的CAM2029的日期和数量。监督员将在试验期间核实药物问责制。

[0393] 6.7.2依从性评估

[0394] 在试验期间,CAM2029将自我施用或伴侣施用或由指定的试验人员施用。从第一次注射开始,患者将被允许自我施用或由他/她的伴侣施用CAM2029。从随机治疗期中第2个月的第二次注射或延长治疗期中第1个月的第四次注射开始(对于在随机治疗期内接受比较物产品的患者),患者可以在家中自我施用或由他/她的伴侣施用CAM2029。将给予患者一本日记,用于记录在家中注射的情况。

[0395] 比较物产品的所有施用将由HCP执行。

[0396] 研究者或指定人员将记录给药依从性。治疗日期,包括治疗延误的日期,也将记录在eCRF中。

[0397] 在PK取样日,将通过在门诊施用IMP来确保依从性,并且还将通过测定接受CAM2029或奥曲肽LAR的患者血浆中的奥曲肽来验证依从性。

[0398] 患者将接受用于记录自我施用奥曲肽IR的日记。

[0399] 6.8归还和销毁

[0400] 如果患者在家中自我施用或伴侣施用CAM2029,则他们将被告知定期且最迟在治疗结束/延长治疗结束访视时将经使用和未使用的CAM2029归还给试验人员。试验人员将确保施用适当剂量的CAM2029,并执行药物问责制。

[0401] 所有经使用的IMP可以在药物问责制最终确定并由研究者签字后在试验站点销毁(根据当地要求)。

[0402] 所有未使用的IMP将被计算在内,并且必须在主办方批准后以经认证的方式销毁(在试验站点或任何其他经认证的场所,诸如贮库)。

[0403] 6.9产品质量投诉和设备故障

[0404] 产品质量投诉(PQC)是任何书面、电子或口头沟通,其宣称与设备故障或产品的标识、质量、稳定性、可靠性或安全性相关的缺陷,包括其标签、递送系统、或包装完整性。

[0405] 在IMP的初始库存期间发现的任何PQC应遵循收货单上提供的说明;当打开或拆包货物时发现的问题不应提交PQC。在将IMP分配给患者后发现的任何PQC都应作为PQC报告。随后,对PQC的任何观察都需要在获悉PQC后的24小时内,经由完成并签名的PQC表格立即通知主办方。

[0406] 与PQC相关的任何IMP都应被隔离和扣留,直到收到来自主办方的进一步指示。可能需要照片或实物样品来支持调查。IMP不能被处理掉。

[0407] 此外,PQC信息必须包括在问责制日志或注释字段的等同内容中。如果出现与此过程相关的问题,则监控器可以提供帮助。

[0408] 在将患者纳入此试验时,如果患者对IMP有顾虑,诸如关于标签、IMP、或包装完整性的问题,则试验站点有责任告知患者不要使用IMP,并且使用患者ID卡或ICF上提供的联系信息立即报告。

[0409] 如果PQC与AE或SAE相关,则应在PQC表格中注明,并将事件记录在eCRF的AE页面上。在SAE的情况下,必须如第[000529]节所述报告所述事件。

[0410] 主办方将评估PQC,并且使用本文的信息以监控患者的安全性,并改善产品的安全性和性能。主办方还负责根据适用的法律通知相关监管机构和任何PQC的市场授权持有者。

[0411] 6.10伴随药物/疗法

[0412] 患者必须告知试验人员他/她在所述试验开始后服用的任何新药物。在所述试验期间施用的所有药物(IMP和急救药物除外)和重要的非药物治疗法(包括物理疗法、草药/天然药物和输血)必须列在eCRF中的伴随药物页面上。研究者将确定所述一种或多种伴随药物是否会影响患者继续参与试验的资格。

[0413] 对于切换至二线疗法的患者,所述疗法必须记录在eCRF中。

[0414] 6.10.1允许的伴随疗法

[0415] 允许使用治疗AE或控制癌症症状或并发症所需的支持性护理剂和药物,例如止痛药、胰酶替代品、止吐剂和止泻剂。

[0416] 可以由研究者决定将奥曲肽IR用于症状急救,更多信息参见第[000350]节。每次门诊访视前24小时内必须避免施用奥曲肽IR。

[0417] 6.10.2允许的需要谨慎和/或行动的伴随疗法

[0418] 在SSA施用期间,可能需要对药物产品(诸如 β 阻滞剂、钙通道阻滞剂、胰岛素和抗

糖尿病药物产品、或控制流体和电解质平衡的药剂)进行剂量调整。此外,已经发现奥曲肽减少了环孢菌素的肠吸收,并延迟了西咪替丁的肠吸收(30)。SSA还增加了溴麦角环肽的可用性(30,34)。

[0419] 有限的公布数据表明,SSA可能降低已知由细胞色素P450(CYP)酶代谢的化合物的代谢清除率,这可能是由于生长激素的抑制。由于不能排除奥曲肽可能具有这种作用,因此应谨慎使用主要由CYP3A4代谢且治疗指数较低的其他药物(例如奎尼丁和特非那定)(30,35)。

[0420] 在安全性随访访视之前,患者应谨慎使用具有可能导致尖端扭转型室性心动过速的风险的药物(更多信息,包括具有尖端扭转型室性心动过速可能风险的药物列表,参见Arizona CERT网站的咨询委员会:www.crediblemeds.org)。如果仅在短时间内需要伴随药物,则可以考虑中断IMP治疗。

[0421] 姑息性放疗

[0422] 如果仅用于骨痛缓解,则允许进行姑息性放射,但不应递送至靶病变。如果姑息性放疗在IMP治疗开始后开始,则必须明确记录其使用的原因,并且必须排除根据RECIST 1.1的进展。

[0423] 双膦酸盐的用途

[0424] 通常允许双膦酸盐,但有以下警告:

- 不允许为预防骨转移而长期伴随双膦酸盐疗法
- 允许使用双膦酸盐疗法来治疗骨质疏松症
- 允许使用双膦酸盐疗法来预防患有骨转移的患者的骨骼相关事件
- 如果在第一次剂量的IMP后开始双膦酸盐疗法,则应在开始双膦酸盐治疗之前

通过适当的成像正式排除疾病进展

[0425] 6.10.3禁止的伴随疗法

[0426] 在试验开始后,不允许进行以下治疗:

- 在治疗结束/延长治疗结束访视之前,不允许进行抗肿瘤疗法,诸如化疗、靶向疗法(例如依维莫司、舒尼替尼和贝伐单抗)、PRRT和干扰素
- 存活期随访之前的其他研究药物或疗法
- 从筛选前7天至安全性随访访视期间,禁止使用已知有尖端扭转型室性心动过速风险的药物进行治疗(更多信息,包括具有尖端扭转型室性心动过速已知风险的药物列表,参见Arizona CERT网站的咨询委员会:www.crediblemeds.org)。如果患者需要服用任何这些QT延长药物,则首先将需要停止先前的IMP。因此,应考虑其他适当的治疗选择,以尽可能避免患者停药

[0427] 6.11退出标准

[0428] 6.11.1从治疗退出

[0429] 患者可以因任何原因随时自愿停止治疗。如果患者决定停止治疗,则研究者必须尽一切努力确定此决定的主要原因。停药的原因应记录在患者的病历和相应的eCRF页面上。

[0430] 停止IMP治疗的患者不应被视为从试验退出。将尽一切努力将停止IMP治疗的患者留在试验中。他们应返回进行表5和表6中所指示的评估。如果他们因未知原因未能返回进

行这些评估,则应尽一切努力(例如电话、电子邮件、信函)联系他们。

[0431] 如果研究者认为继续治疗将损害患者的健康,或者如果患者经历危及患者满足方案要求的能力的并发症,则他/她应停止患者的IMP治疗。研究者应在患者从治疗退出前联系医学监查员。

[0432] 在以下情况下,必须停止IMP治疗:

- 出现根据第[000734]节,附录1中的指导的ADR
- 妊娠(参见第[000515]节)
- 任何方案偏差(包括被禁止的伴随疗法),其对患者的安全造成重大风险,或者将干扰本试验疗效终点的评估,包括严重不遵守试验方案和程序

[0433] 除一般退出标准之外,以下列出的毒性相关标准也要求停止IMP治疗。停止IMP治疗的最终决定取决于研究者的判断。

[0434] 肝相关的停药标准

- ALT或AST水平 $>8 \times \text{ULN}$
- ALT或AST水平 $>5 \times \text{ULN}$ 超过2周(除非患者有肝转移)
- 肝功能降低的临床显著和长期症状,例如出现慢性疲劳、恶心、呕吐、右上腹疼痛或压痛、皮肤瘙痒、或腿部和脚踝肿胀
- 所述患者被诊断患有Child-Pugh C级肝硬化

[0435] 当因上述标准而停止IMP治疗时,不建议再挑战。

[0436] 关于潜在药物诱导的肝损伤病例随访的细节,请参考第[000736]节,附录1。

[0437] 心脏相关的停药标准

- 在重复测量后并且如通过中央ECG阅读器所确认, $\text{QT}/\text{QTcF} \geq 501$ 或自基线增加 $>60\text{msec}$ (三次ECG的平均值)
- 尖端扭转型室性心动过速
- 多形性室性心动过速
- 严重心律失常的体征/症状
- 使用具有尖端扭转型室性心动过速已知风险的QT延长药物
- 低钾血症($<3.5\text{mmol/L}$)或低镁血症($<0.7\text{mmol/L}$),或通过反复测试证实的具有临床意义的低血钙症,这是一个新发现或伴有呕吐或腹泻,且未通过治疗得到校正

[0438] 关于QT延长管理的细节,请参考第[000738]节,附录1。

[0439] 高血糖相关的停药标准

- 尽管先前进行了适当的管理,但在3次连续访视(包括计划外访视)时 $\text{HbA1c} \geq 10\%$ 的患者,应停止IMP治疗

[0440] 6.11.2从试验退出

[0441] 患者有自由随时且因任何原因撤回他/她的同意书并停止参与试验。在预定的访视期间撤回同意的患者将被要求在治疗结束/延长治疗结束访视时完成所述访视。如果他们退出预定的访视,则可能会询问他们是否愿意参加治疗结束/延长治疗结束访视。停药的一个或多个原因将被适当地记录。

[0442] 将尽所有努力确保所有患者被告知临床试验和收集他们提供的数据的重要性。主

办方将继续保留和使用已经收集的用于试验评价的所有研究结果。已经收集的生物样品可以保留直到所述试验完成并报告为止(或根据当地法规的要求)。

[0443] 研究者将接受关于患者保留的重要性以及防止数据缺失的步骤的培训。研究者必须保留在完成前停止试验的所有患者的记录;将记录试验停止的一个或多个原因。如果患者选择从试验退出,则研究者应尽一切努力获得并记录退出的一个或多个原因,如果可能的话,尽管患者没有义务提供这样的原因。

[0444] 退出的患者将不会被替换。

[0445] 6.12失访

[0446] 对于因未能出席试验访视且未声明有意撤回同意而导致状态不明的患者,研究者应联系患者,并且在源文件中记录为此所采取的步骤,例如打电话的日期、挂号信等。在尽职调查完成之前,患者不应被视为失访。失访的患者应同样记录在eCRF中。最后一次评估患者存活期状态的时间点也应记录在eCRF中。

[0447] 7. 试验评估和程序

[0448] 7.1 试验程序和流程图

[0449] 表5总结了参与试验的随机治疗期并且然后继续到治疗后随访期的患者的试验程序。表6总结了从随机治疗期继续到延长治疗期并且然后到治疗后随访期的患者的试验程序。当出现或意识到紧急安全问题时,应立即与医学监查员讨论,以确定患者是否应继续或停止试验干预。

[0450] 如果适用且经主办方同意,则可以由流动的合格和委托的试验人员在患者家中或合适的替代地点进行访视或特定评估。在此类情况下,研究者仍然负责监督和方案程序遵守。为此,本方案中的术语“门诊访视”和“对门诊访视”也可以指远程访视。

表5：开放标签随机治疗期以及治疗后和存活期随访期的访视频率和评估时间表

试验期	筛选	开放标签随机治疗期								治疗结束后FU	存活期FU		
		第1个月		第2个月	第3个月			第4-11个月	第2个月和第4-11个月 ^a				
访视编号		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-n1	22, n2 ^a	1999	治疗结束访视	安全性FU ^b	疗效FU ^c
天 ^e	-28至-1或-7至-1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	最后一次剂量后≤28天	最后一次剂量后29-56天	每12周	每12周
筛选程序													
知情同意	X												
纳入/排除准则	X	X											
人口统计数据 和 基线特征													
人口统计数据	X												
GEP-NET 治疗和 治疗史（包 括有丝分 裂率和Ki-67 指数）	X												
医疗史	X												
既往药物	X												
ECOG 体能状态	X ^f	X		X	X			X		X			

a 每月第15天的访视仅适用于随机分配到CAM2029治疗组的患者。从第2个月第15天（M2D15）的第二次注射开始，患者可以在每月的第15天在家中自我施用或伴侣施用CAM2029（M3D15除外，其是强制性的PK样品访视）。如果患者不在家中施用CAM2029，则他们可以由试验人员进行注射，并且将进行表中以斜体描述的评估

b 安全性随访可以以门诊访视或打电话的方式进行

c 疗效随访仅适用于因PD以外的其他原因而停止IMP治疗的患者

d 对于接受CAM2029或奥曲肽LAR的患者，第3个月第8天和第15天（M3D8和M3D15）的访视是强制性的PK取样访视。将对这些患者进行以斜体描述的评估。接受兰那肽ATG的患者不需要在M3D8和M3D15进行访视

e 访视窗口：对于筛选评估，参见脚注1，对于基线后的所有其他访视，存在13天的窗口用于评估，但放射评估除外，其中允许17天

f 筛选访视评估应在随机化前28天内进行，标准的评估除外，其应在随机化前7天内进行

试验期	筛选	开放标签随机治疗期										治疗期FU		存活期FU
		第1个月		第2个月	第3个月			第4-n个月	第2个月和第4-n个月 ^a	治疗结束访视	安全性FU ^b	疗效FU ^c		
访视编号		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-n1	22, n2 ^e	1999	2999			
天 ^e	-28至-1或-7至-1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^g	最后一次剂量后≤28天	最后一次剂量后29-56天	每12周		
身高, BMI	X													
体重	X	X		X	X			X		X				
随机化程序														
随机化		X												
IMP给予														
CAM2029施用 ^q		X	X	X	X		X	X	X					
比较物施用		X		X	X			X						
NIMP施用														
奥曲肽IR(急救药物) ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				

^q CAM2029可以自我施用或伴侣施用, 或者可以由试验人员进行施用。注射将在腹部或大腿SC给予。CAM2029的家庭施用可以从第2个月的第一次注射(第15天)开始进行

^h 奥曲肽IR可以自我注射以用于症状急救, 但必须在每次门诊访视前24小时内避免

试验期	筛选	开放标签随机治疗期							治疗结束后随访	存活期FU
		第1个月		第2个月		第3个月		第4-n个月	第2个月和第4-n个月 ^a	
访视编号		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-n1	22, n2 ^e	
天 ^a	-28至-1或-7至-1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^g	每12周
成像										
生长抑制素-受体成像	X									
FDG-PET ⁱ	X									
肿瘤评价	X ^j									
胆囊超声 ^k	X							M7以及之后每6个月		
从随机化开始每12周一次，直到通过BIRC确认疾病进展										

i 强烈鼓励将FDG-PET用于3级患者

j 必须在随机化前28天内进行胸部、腹部和骨盆的CT/MRI以及全身骨扫描（如果适用）

k 已经完成胆囊切除的患者不需要进行胆囊超声

试验期	筛选	开放标签随机治疗期										治疗结束后FU	存活期FU
		第1个月		第2个月	第3个月			第4-n个月	第2个月和第4-n个月 ^a	治疗结束访视	安全性FU ^b		
访视编号		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-n1	22, n2 ^e	1999			
天 ^o	-28至-1或7至-1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^g	最后一次剂量后≤28天	最后一次剂量后29-56天	每12周	每12周
药代动力学													
用于奥曲肽测量的血浆样品(给药前) ¹		X		X	X		X ^r	M4、M5、M6、M7、M9 M10至Mn: 如果评估了ECG					
用于奥曲肽测量的血浆样品(给药后) ¹		X (24 h)			M3D1: 0.5 h, 2 h, 5 h, 24 h ^m	M3D8 168 h ^m		M6和M9: 24 h M12至Mn: 如果评估了ECG, 则为24 h					
心脏评估													
ECG(给药前)	X ^f	X		X	X			M6和M9: 以及此后每3个月, 前提是在M10之前的任何时间, 平均QTcf >481msec		X			
ECG(在注射后24小时)		X			X			M6和M9: 以及此后每3个月, 前提是在M10之前的任何时间, 平均QTcf >481msec					

¹ 用于奥曲肽测量的血浆样品仅适用于用CAM2029或奥曲肽LAR治疗的患者
^m 对于接受CAM2029的患者, 将在0.5、2、5、24和168 h取样。对于接受奥曲肽LAR的患者, 将仅在24 h取样

试验期	筛选	开放标签随机治疗期										治疗后期FU		存活期FU
		第1个月		第2个月		第3个月			第4-n个月		第2个月和第4-n个月 ^a		安全性FU ^b	
访视编号		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-n1	22, n2 ^e	1999	治疗结束访视			
天 ^o	-28至-1或-7至-1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	最后一次剂量后≤28天	最后一次剂量后29-56天	每12周	每12周	
实验室评估														
血液学、生物化学、甲状腺测试、HbA1c	X ^f	X		X	X			X		X				
凝血	X ^f				每3个月									
肝炎(B、C)和HIV	X													
妊娠血清测试	X ^f													
妊娠尿液测试	X													
免疫原性 ⁿ	X	X ^g (给药前)		X ^g (给药前)				如果临床上指示		X				
其他安全性评估								M4、M6、M9、M12以及然后每6个月(给药前)		X				
身体检查	X ^f	X		X	X			X		X				
生命体征	X ^f	X		X	X			X		X				
AE	X	X	X	X	X	X ^g	X ^g	X	X ^g	X	X	X ^o		
伴随药物和程序		X	X	X	X	X ^g	X ^g	X	X ^g	X	X	X ^p		

n 接受用CANVIZUMAB或曲妥珠单抗LAR治疗的患者中抗曲妥珠单抗抗体的评价

o 随访正在发生的AE并记录被评估为与IMP相关的新SAE

p 仅与SAE相关的伴随药物

试验期	筛选	开放标签随机治疗期										治疗后FU		存活期FU
		第1个月		第2个月		第3个月		第4-n个月		第2个月和第4-n个月 ^a		安全性FU ^b	疗效FU ^c	
访视编号		11	12	21	31	32 ^f	33 ^{g,d}	41-n1		22, 2 ^g	1999			
天 ^e	-28 至-1 或-7 至-1 ^f	1	15	1	1	8	15	1		15 ^g	最后一 次剂量 后≤28 天	最后一 次剂量 后29- 56天	每12周	每12周
PRO														
EORTC QLQ-C30		第1天、每12周和治疗结束时，直到开始二线疗法（如果适用）												
QLQ-GINET21		第1天、每12周和治疗结束时，直到开始二线疗法（如果适用）												
SF-36		第1天、每12周和治疗结束时，直到开始二线疗法（如果适用）												
PGI-S		第1天、每12周和治疗结束时，直到开始二线疗法（如果适用）												
TSQM										第1天、每12周和治疗结束时，直到开始二线疗法（如果适用）				
患者离职访谈												X ^q		
其他评估														
住院治疗的记录		X	X	X	X			X			X			
自我施用或伴侣施用 CAM2029的可行性 ^r		X	X			前3次自我/伴侣施用，然后仅在不成功时收集								
记录退出自我施用或 伴侣施用的原因(如适 用) ^r		X	X	X	X	X	X	X		X				
停药														
记录自停止IMP后 的二线疗法											X	X	X	X
存活期随访														X

q 无论患者是否继续到在延长治疗期为每周用CAM2029治疗一次，或直接继续安全性随访，都将在治疗结束访视后大约1周进行作为电话访视形式的患者离职访谈

o 仅适用于接受CAV2029的患者

AE: 不良事件; ATG: autogel; BMI: 体重指数; CT: 计算机断层扫描; D: 天; ECG: 心电图; ECOG: 美国东部肿瘤协作组; EORTC QLQ-C30: 欧洲癌症研究和治疗组织核心生活质量问卷; FDG: 氟脱氧葡萄糖; GEP-NET: 胃肠胰神经内分泌肿瘤; FU: 随访; h: 小时; HbA1c: 血红蛋白A1c; HIV: 人免疫缺陷病毒; IMP: 研究药物产品; IR: 立即释放; Ki-67: 核抗原; LAR: 长效释放; M: 月; MRI: 磁共振成像; NIMP: 非研究药物产品; PET: 正电子发射断层扫描; PGI-S: 患者严重程度整体印象量表; PRO: 患者报告结局; QLQ-GINET21: 生活质量问卷-神经内分泌类癌模块; QTcf: 通过Friderica公式校正的QTc间隔; SAE: 严重不良事件; SF-36: 简表-36; TSQM: 药物治疗满意度问卷

表6：参与任选的开放标签延长治疗期的患者的试验程序和评估时间表

试验期	开放标签随机治疗期(任选的) ^a					治疗后FU		存活期FU
	第E1个月 ^b	第E1个月	第E2个月至第En个月 ^c	第E2个月至第En个月 ^d	延长治疗结束访视	安全性FU ^e	疗效FU ^f	
访视编号	E11	E12, E13, E14	E21 至 En1	E22, E23, E24至 En2, En3, En4	E1999	E2999		
天 ^g	1	8, 15, 22 ^h	1	8, 15, 22	最后一次剂量后 ≤28天	最后一次剂量后29-56天	每12周	每12周
资格程序								
延长治疗期的纳入/排除标准	X							
人口统计数据和基线特征								
ECOG体能状态	X		ME2、ME3以及此后每3个月					

a 对于在随机治疗期为用IMP（CAM2029/比较物）治疗期间出现PD的两个治疗组中的患者，任选地每周用CAM2029 20 mg治疗一次

b 延长治疗期内第1个月的第一次访视可以与随机治疗期内的治疗结束访视相同。如果是这种情况，则无需重复在治疗结束访视时进行的评估

c 在前3个月期间，患者应访视门诊以进行每月的第1次访视。此后，患者应每3个月（即第6个月、第9个月等）在第1次访视门诊。

d 患者可以在每月的第8、15和22天在家中自我施用或伴侣施用CAM2029。如果患者不在家中自我施用或伴侣施用CAM2029，则他们可以白试验人员进行注射，并且将进行注射，并且将进行注射，并且将进行注射。

e 安全性随访可以以门诊访视或打电话的方式进行

f 疗效随访仅适用于因PD以外的其他原因而停止CAM2029治疗的患者

g 存在±2天的窗口用于评估，但放射评估除外，其中允许±7天

h 对于在随机治疗期内接受奥曲肽LAR或兰瑞肽ATG的患者，第1个月的第一次访视是强制性访视。这些患者可以自我施用或伴侣施用CAM2029，或者由试验人员进行注射。第一次自我注射或伴侣注射应在第1个月的第一次访视时进行。

试验期	开放标签随机治疗期(任选的) ^a					治疗期FU	存活期FU
	第E1个月 ^b	第E1个月	第E2个月至第En个月 ^c	第E2个月至第En个月 ^d	延长治疗 结束访视	安全性FU ^e	疗效FU ^f
访视编号	E11	E12, E13, E14	E21 至 En1	E22, E23, E24至 En2, En3, En4	E1999	E2999	
天 ^g	1	8, 15, 22 ^h	1	8, 15, 22	最后一次剂量 后≤28天	最后一次剂量 后29-56天	每12周
体重	X		ME2、ME3以及 此后每3个月		X		
IMP给予							
每周一次CAM2029 ⁱ	X	X	X	X			
NIMP施用							
奥曲肽IR(急救药物)	X	X	X	X	X		
成像							
肿瘤评价			从随机化开始每12周一次, 直到通过BIRC确认新的疾病进展				
胆囊超声 ^k			每6个月				
药代动力学							
用于奥曲肽测量的 血浆样品(给药前)	X		ME2, ME3				
用于奥曲肽测量的 血浆样品(给药后)			ME2、ME3和ME6: 24h ME9至ME _n : 如果评估了 ECG, 则为24h				
心脏评估							
ECG(给药前)	X		ME2, ME3		X		

i CAM2029可以自我施用或伴侣施用, 或者可以由试验人员进行施用。注射将在腹部或大腿SC给予。对于在随机治疗期内已经自我施用或伴侣施用CAM2029的患者, 可以从第1个月
的第二次注射(第8天)开始进行CAM2029的家庭施用。对于在随机治疗期内接受奥曲肽LAR或兰肽ATG的患者, 可以从第1个月的第四次注射(第22天)开始进行CAM2029的家庭
施用。

j 奥曲肽IR可以自我注射以用于症状急救, 但必须在每次门诊访视前24小时内避免

k 已经形成胆囊切除的患者不需要进行胆囊超声

试验期	开放标签随机治疗期(任选的) ^p				延长治疗 结束访视	治疗后FU		存活期FU
	第E1个月 ^b	第E1个月	第E2个月至第En个月 ^c	第E2个月至第En个月 ^d		安全性FU ^e	疗效FU ^f	
访视编号	E11	E12, E13, E14	E21 至 En1	E22, E23, E24至 En2, En3, En4	E1999	E2999		
天 ^g	1	8, 15, 22 ^h	1	8, 15, 22	最后一次剂量 后≤28天	最后一次剂量 后29-56天	每12周	每12周
ECG(在注射后24 小时)			ME2、ME3、ME6以及此 后每3个月。前提是在 ME6之前的任何时间。平 均QTcF >481msec					
实验室评估								
血液学、生物化学、甲状 腺测试、HbA1c	X		ME2、ME3以及此 后每3个月		X			
凝血	X		ME3以及此后每3个 月					
妊娠尿液测试	X		如果临床上指示		X			
免疫原性 (给药前)	X		每6个月(ME5、 ME12等)(给药前)		X			
其他安全性评估								
身体检查	X		ME2、ME3以及此 后每3个月					
生命体征	X		ME2、ME3以及此 后每3个月					
AE	X	X	X	X	X	X ⁱ		
伴随药物和程序	X	X	X	X	X	X ^m		

ⁱ 随访正在发生的AE并记录被评估为与CAM2029相关的新SAE
^m 仅与SAE相关的伴随药物

试验期	开放标签随机治疗期(任选的) ^a					治疗后FU		存活期FU
	第E1个月 ^b	第E1个月	第E2个月至第En个月 ^c	第E2个月至第En个月 ^d		安全性FU ^e	疗效FU ^f	
访视编号	E11	E12, E13, E14	E21 至 En1	E22, E23, E24 至 En2, En3, En4		E2999		
天 ^g	1	8, 15, 22 ^h	1	8, 15, 22		最后一次剂量后29-56天	每12周	每12周
PRO								
EORTC QLQ-C30			每12周和延长治疗结束时, 直到开始二线疗法(如果适用)					
QLQ-GINET21			每12周和延长治疗结束时, 直到开始二线疗法(如果适用)					
SF-36			每12周和延长治疗结束时, 直到开始二线疗法(如果适用)					
PGI-S			每12周和延长治疗结束时, 直到开始二线疗法(如果适用)					
TSQM								
其他评估								
住院治疗的记录	X		X		X			
自我施用或伴侣施用的可行性 ⁿ	X		前3次自我/伴侣施用时, 然后仅在不成功时收集					
记录退出自我施用或伴侣施用的原因(如果适用) ⁿ	X	X	X	X				
停药								
记录自停止IMP后的二线疗法						X	X	X
存活期随访								X

AE: 不良事件; ATG: autogel; BIRC: 盲法独立审查委员会; E: 延长; ECG: 心电图; ECOG: 美国东部肿瘤协作组; EORTC QLQ-C30: 欧洲癌症研究和治疗组织核心生活质量问卷; FU: 随访; h: 小时; HbA1c: 血红蛋白A1c; IMP: 研究药物产品; IR: 立即释放; LAR: 长效释放; ME: 延长期内的月份; NIMP: 非研究药物产品; PD: 疾病进展; PGI-S: 患者严重程度整体印象; PRO: 患者报告结局; QLQ-GINET21: 生活质量问卷-神经内分泌类癌模块; QTcf: 通过Fridericas公式校正的QTc间隔; SAE: 严重不良事件; SC: 皮下; SF-36: 简表-36; TSQM: 药物治疗满意度问卷

ⁿ 仅适用于在随机治疗期内未自我施用或伴侣施用CAM2029的患者

- [0451] 7.2筛选和基线程序及评估
- [0452] 必须完成并审查所有筛选评价,以确认潜在参与者符合第[000309]节和第

[000312]节中的所有资格标准。研究者将保留一份筛选日志,以记录所有经筛选参与者的细节,并确认资格或记录筛选失败的原因(如适用)。

[0453] 对于参与延长治疗期的患者,需要在所述期的第1天确认第[000314]节和第[000316]节中的资格标准。

[0454] 7.2.1知情同意

[0455] 研究者或指定的试验人员将解释试验的性质及其对患者的风险和益处。在进行任何试验相关程序之前,患者必须在筛选时自愿提供关于适用ICF的书面知情同意。患者的病历必须记录同意过程已经完成,并且在开始任何试验特定程序之前已经从患者获得书面知情同意。病历或临床图表中还应包括患者被给予足够的时间向研究者(或指定人员)询问关于其参与试验的问题,以及向患者提供经签署并注明日期的ICF副本的文档。

[0456] 7.2.2人口统计数据

[0457] 年龄、性别、种族和民族将在筛选时记录。

[0458] 7.2.3 GEP-NET医疗和治疗史

[0459] 关于GEP-NET的数据将包括癌症的诊断和程度(包括试验进入时的分期)、有丝分裂率和Ki-67指数。

[0460] 将记录GEP-NET的完整治疗史,包括先前作为癌症治疗的抗肿瘤疗法以及先前的栓塞或消融干预。

[0461] 7.2.4医疗史

[0462] 将基于可用的医疗记录和患者访谈收集筛选前5年内的相关其他医疗史,包括手术程序,以及筛选前超过5年的任何具有临床意义的医疗史。

[0463] 7.2.5既往药物

[0464] 患者在筛选前3个月期间服用的药物(处方药和非处方药、草药/天然保健品、或研究药物)将作为用药史记录在源文档中。研究者将确定所述一种或多种既往药物是否会影响患者参与试验的资格。

[0465] 7.2.6身体检查

[0466] 包括所有主要身体系统(一般外观、皮肤、颈部(包括甲状腺)、眼睛、耳朵、鼻子、喉咙、肺、心脏、腹部、背部、淋巴结、四肢和神经系统)的身体检查将在筛选时以及表5和表6中所指示的时间点进行。筛选前存在的具有临床意义的发现必须包含在医疗史eCRF页面上。筛选后开始或恶化的具有临床意义的发现必须记录在eCRF的AE页面上。

[0467] 身高、体重和BMI将在筛选时测量/计算。还将在表5和表6中所指示的时间点测量体重。

[0468] 7.2.7生长抑素-受体成像

[0469] 生长抑素-受体成像将与使用任何可用成像模式(例如奥曲肽闪烁扫描术或⁶⁸Ga)-DOTATATE PET/CT)的筛选结合进行。可以使用随机化前3个月内作为护理标准的一部分进行的任何预先存在的评估。评估的日期和关于生长抑素-受体表达的信息将收集在eCRF中。

[0470] 此外,对于患有高分化3级NET的患者,FDG-PET是强烈鼓励的。如果进行了FDG-PET,则结果必须显示,FDG嗜染病区也嗜染生长抑素-受体成像。

[0471] 7.2.8避孕要求

[0472] 从筛选到安全性随访访视期间,具有生育潜力的妇女必须同意使用如ICF中所定义的可接受的节育方法,并且必须同意接受妊娠测试。一种或多种可接受的节育方法包括以下:

- 完全禁欲(当这与患者的优选和日常生活方式一致时)。周期性禁欲(例如按日历、按排卵期、按体温和排卵期后方法)和体外射精不是可接受的避孕方法
- 在筛选前至少6周进行女性绝育(已进行双侧卵巢切除术(进行或未进行子宫切除术)、全子宫切除术或输卵管结扎术)。在仅进行卵巢切除术的情况下,女性的生殖状况必须通过后续的激素水平评估确认
- 男性绝育(筛选前至少6个月)。已切除输精管的男性伴侣应是所述患者的唯一伴侣
- 屏障避孕方法:含或不含杀精子剂的女用避孕套或帽、隔膜、或含杀精子剂的海绵。不允许同时使用男用和女用避孕套,有或没有任何其他避孕方法
- 使用口服(仅含孕激素)、注射或植入激素避孕方法,或放置宫内节育器或宫内系统,或具有相当疗效(失败率<1%)的其他形式的激素避孕,例如激素阴道环或经皮激素避孕

[0473] 在使用口服避孕药的情况下,在开始IMP治疗前,所述妇女应已经使用同一种药丸稳定了最少3个月。

[0474] 如果妇女已经有12个月的自然(自发)闭经,且具有适当的临床特征(即适当的年龄、血管舒缩症状史),或在筛选前至少6周进行了双侧卵巢切除术(进行或未进行子宫切除术)或输卵管结扎术,则认为她们已绝经且无生育潜力。在仅进行卵巢切除术的情况下,只有当妇女的生殖状况通过后续的激素水平评估得到确认时,才认为她没有生育潜力。

[0475] 7.3疗效评估

[0476] 7.3.1成像肿瘤评估

[0477] 基于RECIST 1.1的本地现场研究者/放射学评估将用于确定筛选时的患者资格。将基于RECIST 1.1对肿瘤响应进行局部和集中评估(36)。图像采集和传输到中央成像核心实验室的过程在成像手册中有所描述。BIRC的中央审查在成像审查章程中有所描述。

[0478] 7.3.1.1肿瘤成像

[0479] 肿瘤成像评估应包括胸部、腹部和骨盆的CT(强烈优选)或MRI。MRI应主要在CT被禁忌时使用。在特殊情况下,并且仅在主办方确认后,胸部X射线可以用于评估肺转移。在整个试验过程中,应针对患者使用相同的成像技术(关于模态和对比度)。如果生长抑素-受体成像使用闪烁扫描术进行,则必须在筛选时获取全身骨扫描(可替代地,全身MRI)以评估骨转移。在基线时患有骨转移的患者将接受在方案预定的肿瘤评估时间点并按照机构惯例进行的骨病变进一步评估。

[0480] 7.3.1.2肿瘤评估

[0481] 对于所有患者,将在筛选期间进行第一次肿瘤成像评估。如果符合成像要求,则在随机化前28天内(包括在筛选时签署ICF前)对患者进行的常规检查期间已经完成的任何CT、MRI或全身骨扫描评估都可以视为此试验的基线图像。

[0482] 根据表5、表6和表7中的程序,将每12周对患者进行肿瘤成像评估。即使暂时保留治疗,也应遵守12周的间隔。在基线后,所有评估都应在预定评估日的±7天内进行。将进行

所有试验成像评估,直到通过BIRC验证PD(细节参见第[000463]节)。

[0483] 如果患者因除放射学记录的PD之外的原因而停止IMP治疗,则应在治疗结束/延长治疗结束访视时进行肿瘤成像,除非在先前21天内进行了肿瘤测量的CT/MRI。疗效评估应按照表5、表6和表7在预定访视时继续进行。

[0484] 所有患者的所有预定图像必须提交至中央成像核心实验室。在计划外时间点获得的用于确定疾病进展的另外的成像(包括其他形式),以及出于其他原因获得的但捕获放射学进展的成像,也必须提交至中央成像核心实验室。

表7:成像评估计划

程序	筛选期: 第-28天至第-1天	随机治疗期、延长治疗期和随访期	治疗结束/延长治疗结束 ^a
生长抑素-受体成像	授权	不适用	不适用
FDG-PET	强烈鼓励用于患有3级NET的患者	不适用	不适用
多相CT或MRI (胸部、腹部、 骨盆)	授权 ^b	每12周(±7天)	授权
全身骨扫描	仅当使用闪烁扫描术进行生长抑素-受体成像时 ^b	如临床上指示的	如临床上指示的
脑CT或MRI	仅当怀疑有脑转移时	如临床上指示的	如临床上指示的
另外的成像	如临床上指示的	如临床上指示的	如临床上指示的

CT:计算机断层扫描;FDG:氟脱氧葡萄糖;ICF:知情同意书;IMP:研究药物产品;MRI:磁共振成像;NET:神经内分泌肿瘤;PD:疾病进展;PET:正电子发射断层扫描

a对于在第一次预定基线后肿瘤评估(第12周/第3个月)之前停止IMP治疗的患者,需要在治疗结束访视时进行肿瘤评价。对于其先前的肿瘤评估未显示PD且在治疗结束/延长治疗结束访视前超过21天完成的患者,也需要进行肿瘤评价

b只要符合成像要求,则在随机化前28天内(包括在筛选时签署ICF前)对患者进行的常规检查期间已经完成的任何CT、MRI或全身骨扫描评估都可以视为此试验的基线图像

[0485] 7.3.2疾病进展(PFS)的确定

[0486] PFS被定义为从随机化的日期到根据RECIST 1.1第一次记录的疾病进展或任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的日期的时间,如通过BIRC所评估。

[0487] 当当地研究者第一次评估PD的放射学证据时,中央成像核心实验室的BIRC将验证PD。成像核心实验室将加快向试验站点和主办方验证放射学PD。关于PD的中央确认的更多细节将在成像审查章程中提供。

[0488] 当研究者等待BIRC审查的结果时,患者必须继续接受IMP治疗,除非研究者认为继

续治疗将损害患者的健康。

[0489] 如果研究者和BIRC在确定疾病进展方面达成一致,则患者将停止当前指定的IMP治疗。

[0490] 如果研究者和BIRC在确定疾病进展方面存在不一致,则患者应继续接受IMP治疗,除非存在立即改变疗法的医学需要(即快速进展或临床恶化)。患者将继续按照方案进行扫描,直到BIRC确认PD。

[0491] 7.3.3关于二线疗法的进展(PFS2)

[0492] PFS2被定义为从随机化的日期到根据RESIST 1.1记录的关于二线疗法(不包括延长治疗期内使用CAM2029的治疗)的进展或由任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的日期的时间对于PFS2,将基于研究者对疾病进展的评估来确定进展。为此,eCRF中将记录后续抗肿瘤疗法,包括开始/结束日期、停药原因和疾病进展的日期。出于PFS2的原因,没有必要继续收集关于后续抗肿瘤疗法的肿瘤评估数据。

[0493] 7.3.4关于延长治疗期内CAM2029的进展(PFS-ext)

[0494] PFS-ext是在延长治疗期内,从随机化的日期到根据RECIST 1.1记录的关于周一次CAM2029 20mg的进展或由任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的日期的时间。对于PFS-ext,将基于疾病进展的BIRC评估来确定进展。

[0495] 7.3.5急救药物使用

[0496] 在整个试验过程中,患者将在患者日记中记录施用奥曲肽IR的一个或多个剂量、一个或多个日期以及一个或多个准确时间。每次门诊访视前24小时内必须避免施用奥曲肽IR。

[0497] 7.3.6患者报告结局

[0498] 7.3.6.1概述

[0499] 健康相关的生活质量和患者满意度问卷将在表5和表6中所指示的访视时施用。最后一次评估将在二线疗法开始时进行。

[0500] PRO应以患者的当地语言施用。本试验中将仅使用以当地语言验证并由主办方提供的PRO。PRO应优选地在试验访视开始时、在进行任何测试或治疗之前,以及在患者接受来自任何测试的结果之前施用,以避免使患者的观点产生偏差。应给予患者足够的空间和时间来完成所有的试验问卷,并且应审查所有问卷的完整性。如果注意到缺失的响应,则应鼓励患者完成任何缺失的响应。研究者不应鼓励患者更改问卷中报告的响应。如果患者拒绝完成问卷,这应记录在源记录中。患者拒绝完成试验问卷并不违反协议。

[0501] 在进行临床检查之前,研究者必须审查和评估已完成的问卷,包括对问题的响应和由患者自行撰写的任何评论,以获得可能表明潜在AE或SAE的响应或评论。此审查应被记录。

[0502] 与治疗结束访视一起进行的访谈(患者离职访谈)将允许患者描述其对试验方案和活动的经历。这些访谈将给予患者机会来阐明与治疗相关的任何预期或未预期的变化(积极或消极)。患者可以描述治疗对其症状的影响、症状变化的重要性以及治疗如何影响其功能和活动。另外,患者可以对其他试验体验发表评论,包括试验方案和/或试验访视的便利性,以及治疗或参与试验的任何挑战性方面。

[0503] 如果AE或SAE是基于对问卷的响应或在患者离职访谈期间确认的,则应如第

[000514] 节中所指示记录所述事件。

[0504] 7.3.6.2 EORTC QLQ-C30

[0505] 欧洲癌症研究和治疗组织核心生活质量问卷 (EORTC QLQ-C30, 3.0版) 被公认为用于评估癌症患者一般生活质量的可靠且有效的测量。

[0506] EORTC QLQ-C30包含30个项目, 并且包括多项量表和单项测量两者。这些包括5个功能量表(身体、角色、情绪、认知和社会功能)、3个症状量表(疲劳、恶心/呕吐和疼痛)、6个单项(呼吸困难、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻和财务影响)以及整体健康状态/生活质量量表(37)。

[0507] 所有量表和单项测量的得分范围为0至100。高的量表得分代表较高的响应水平。因此, 功能量表的高得分代表功能的高/健康水平, 整体健康状态/生活质量的高得分代表高生活质量, 但症状量表/项目的高得分代表高水平的症状/问题。所有评分将遵循由EORTC评分手册定义的评分程序(38)。

[0508] 7.3.6.3 QLQ-GINET21

[0509] EORTC生活质量问卷-神经内分泌类癌模块(QLQ-GINET21)是一种疾病特异性模块, 其可以与EORTC QLQ-C30一起使用, 并且已被开发用于患有GI相关NET的患者, 其疾病阶段和治疗各不相同。此模块包括21个问题, 评估疾病症状、治疗的副作用、身体形象、疾病相关的担忧、社会功能、沟通和性行为。此模块是根据EORTC指南开发的, 并且已被证明是一种有效且响应迅速的疾病特异性工具, 用于评估肠道、胰腺和肝脏NET的生活质量(39)。

[0510] 7.3.6.4 SF-36

[0511] 简表-36(SF-36)是一种广泛使用的标准化工具, 具有很强的心理测量学特性(40)。SF-36将用于从多维度(包括一般、身体和情绪/精神功能)评估一般健康功能的自我认知。较高的得分指示较好的生活质量。SF-36可以用于临床实践和研究、卫生政策评价和一般群体调查。它包括躯体健康总测量和心理健康总测量, 两者的得分越高, 指示更好的健康状态。

[0512] 7.3.6.5 PGI-S

[0513] 包括患者严重程度整体印象(PGI-S)评估工具以评估患者对其病状的总认知。PGI-S是一份使用平衡李克特量表的1项问卷, 其要求患者在单一状态的5分分类量表上对特定病状的严重程度进行评级。PGI量表以20世纪70年代开发的临床整体印象量表为模型(41)。它们简单、直接且易于使用, 并且可以根据具体病状和疾病参数进行定制。

[0514] 7.3.6.6 TSQM

[0515] 药物治疗满意度问卷(TSQM)是一种通用PRO工具, 其旨在测量患者对其药物治疗的满意度(42)。

[0516] TSQM 1.4版将用于在试验期间比较患者对CAM2029或比较物治疗的满意度。所述问卷具有4个领域(有效性、副作用、便利性和整体满意度), 各自包括3至4个项目。对每个项目的响应以5至7分制进行评价。领域得分的计算将根据仪器手册进行。所有领域得分范围为0至100。从患者的角度来看, 较高的得分指示较好的结果。TSQM问卷和仪器手册将包括在程序手册中。

[0517] 在研究者进行任何临床评估之前, 将在根据表5和表6的预定试验访视开始时完成TSQM问卷。

[0518] 7.3.6.7患者离职访谈

[0519] 在指定的试验站点,患者将在治疗结束访视后大约1周接受电话离职访谈,以收集关于患者对试验和试验治疗的经历的信息。优选的目标是对每个治疗组的20名患者进行访谈。

[0520] 所述访谈将由来自指定供应商的外部指定定性试验访谈员经由电话进行,并且将持续长达60分钟。

[0521] 试验人员将收集患者的联系信息,并且通知访谈员安排访谈。任何联系信息都将存储在一个加密的数据库中,仅相关试验人员和外部访谈员可访问。

[0522] 将对访谈进行录音,并以当地语言进行转录、去识别,并且此后翻译成英语。

[0523] 如果患者在访谈期间描述了潜在的AE,则必须尽快通知试验人员。研究者将评价并报告任何AE/SAE(如适用),参见第[000514]节。

[0524] 将在单独的访谈指南中提供进一步的细节。

[0525] 7.3.7资源利用(住院治疗)

[0526] 如果患者在表5和表6所概述期间住院治疗,则应在eCRF中登记入院和出院的原因以及一个或多个日期。因方案程序(诸如PK取样)导致的过夜停留不被视为住院治疗。

[0527] 7.3.8 ECOG体能状态

[0528] 将根据表8中的ECOG体能状态量表(43)在表5和表6中概述的时间点评估患者的体能状态。

表8:ECOG体能状态

等级	ECOG状态
0	完全活动,能进行疾病前所有表现且不受限制
1	重体力活动受限,但可自由走动并能够进行轻或久坐性质的工作,例如轻量家务、办公室工作
2	能走动并且能够完全自理,但不能从事任何工作活动。超过50%的清醒时间可下地走动
3	仅能有限自理,超过50%的清醒时间只能卧床或坐在椅子上
4	完全失能。完全无法自理。完全受限于卧床或坐位
5	死亡

ECOG:东部肿瘤协作组

来源:Oken等人(43)

[0529] 7.4药代动力学评估

[0530] 7.4.1血液采集和处理

[0531] 用于评价奥曲肽血浆浓度的血液样品将从接受CAM2029或奥曲肽LAR的所有患者采集。将在表5和表6中所指示的时间点进行血液取样。

[0532] 用于奥曲肽分析的所有血液样品将通过直接静脉穿刺或插入前臂静脉的留置套

管采集。将收集血液样品 (2.5mL) 以产生 1mL 血浆, 用于分析奥曲肽血浆浓度。

[0533] 必须在 eCRF 上记录给药的日期和准确时间, 以及血液取样的日期和准确时间。血液样品采集、处理和运输的详细说明将单独提供。

[0534] 7.4.2 分析法

[0535] 将使用经验证的液相色谱-串联质谱测定法测量奥曲肽的血浆浓度, 其定量下限为大约 0.0286ng/mL。

[0536] 7.5 安全性评估

[0537] 7.5.1 不良事件和严重不良事件

[0538] 7.5.1.1 不良事件定义

[0539] AE (同义词: 不良反应) 被定义为在施用了试验治疗的患者或临床试验受试者中, 与人类使用药物相关的任何不良医疗事件, 并且其不一定与此治疗具有因果关系 (即是否被认为与药物相关)。因此, AE 可以是与试验治疗的使用暂时相关的任何不利和意想不到的体征 (例如异常实验室发现)、症状或疾病, 无论是否认为与试验治疗相关。如果发展任何症状, 则患者将被告知在登记后随时联系研究者。

[0540] ADR 是对试验治疗的任何不良和意想不到的响应, 被评估为与施用的任何剂量相关。被研究者分配了“大概相关”或“可能相关”因果关系评估的 AE 或 SAE 将出于定义 ADR 的目的被主办方认为相关, 从而还加快报告。

[0541] 如果 AE 的性质、严重程度或结果与参考安全信息不一致, 则被认为是“意外”。

[0542] SAE 是任何不利医学发生, 其在任何剂量下:

- 导致死亡
- 是危及生命的 (患者在事件发生时有死亡风险的事件; 它不是指假设其在更严重时可能会导致死亡的事件)
- 需要入院的住院治疗或现有住院治疗的延长*
- 导致持续性或显著的失能或无能
- 由先天性异常或出生缺陷组成
- 是另一个医学上的重要事件

o 可能不会立即危及生命或导致死亡或住院治疗, 但可能危及患者或可能需要干预以防止上述定义中列出的其他后果之一的重要医疗事件也应视为严重事件。这是基于研究者的医学和科学判断

*当住院治疗是由于以下原因时, 可以给予免除:

- 常规治疗或监测所研究的适应症, 与病状的任何恶化无关
- 对与研究中的适应症无关且未恶化的预先存在的病状进行选择性或预先计划

的治疗

- 入院接受医院或其他机构的一般护理, 与病状的任何恶化无关
- 疾病进展/波动

[0543] 其他可报告信息

[0544] 某些信息虽然不被视为 SAE, 但必须如对于 SAE 所指示进行记录、报告和随访 (参见第 [000529] 节), 包括以下内容:

- 在暴露于试验治疗期间妊娠。如果确认妊娠, 则必须立即停止 IMP。关于妊娠暴

露的信息包括妊娠和分娩的整个过程以及围产期和新生儿结局,即使没有异常发现。母亲和父亲两者的暴露都被视为其他可报告信息。对于涉及男性患者的女性伴侣的暴露,必须从患者收集必要的信息,同时尊重伴侣的保密性

- 哺乳期暴露于IMP,有或没有AE
- IMP用药过量,有或没有AE
- 疏忽或意外暴露于IMP,有或没有AE

[0545] 7.5.1.2引发、记录和报告不良事件

[0546] 研究者负责确保所有AE和SAE都记录在eCRF的AE页面上,并向主办方报告。将从签署ICF开始评估AE,直到安全性随访访视。如果对临床观察是否为AE有任何疑问,则应报告所述事件。

[0547] 如果研究者评估异常实验室值具有临床意义,则应将异常实验室值记录为AE。与已经报告的医学状况相关的实验室异常将不作为单独的AE报告,但将用于评估相关的医学状况(例如报告感染时嗜中性粒细胞水平升高或患有糖尿病的患者血糖升高)。

[0548] 每次访视时,将向患者询问一个标准问题,以引出其健康的任何医学相关变化。他们还将被询问是否住院治疗、是否发生过任何意外、是否使用过任何新药物、或是否改变了伴随药物方案(处方和非处方药物两者)。

[0549] 待收集的信息包括试验治疗、事件类型、发病时间、剂量、研究者指定的严重性评估、严重程度和与试验治疗的关系和事件解决时间,以及任何所需的治疗或评价以及结果。还必须报告由并发症、并发症反应或并发药物反应引起的AE。应随访所有AE,直到它们达到最终结果或安全性随访访视,以先发生者为准(更多细节参见第[000540]节)。

[0550] 药事管理医学词典(MedDRA)将用于编码所有AE。

[0551] 在患者接受筛选时存在但此后未恶化的任何医学状况不应报告为AE。然而,如果它在试验期间的任何时候恶化,则应记录为AE。如果通过使用适当的方法(RECIST 1.1)记录了疾病进展(包括致命结果),则不应报告为AE/SAE。

[0552] 7.5.1.3严重不良事件的报告

[0553] 符合任何SAE标准的AE(第[000515]节)必须立即(在研究者意识到发生SAE后的24小时内)使用试验特定的SAE报告表向主办方报告,详细联系方式以下列出。研究者将评估试验治疗是否有合理的可能性导致SAE。如第[000515]节中所定义的其他可报告信息也应立即(在研究者意识到事件发生后24小时内)向以下联系人报告。

[0554] 主办方负责根据适用法律向相关监管机构通知任何SAE。根据独立伦理委员会(IEC)/机构审查委员会(IRB)的要求,研究者负责直接通知IEC/IRB。

[0555] 7.5.1.4严重程度的评估

[0556] 严重程度被定义为AE或SAE强度的量度,并且将根据美国国家癌症研究所(NCI)不良事件的通用术语标准(CTCAE)进行评估。如果不存在AE的CTCAE分级,则将使用轻度、中度和重度的严重程度,对应于1至3级。

[0557] 应记录AE严重程度的变化,以允许评估每个强度水平的事件持续时间。表征为间歇性的AE需要记录每次发作的发病和持续时间。

[0558] 7.5.1.5结果的评估

[0559] AE或SAE的结果将使用以下结果评级进行分类:

- 0=未知
- 1=恢复/消退
- 2=恢复中/消退中
- 3=未恢复/未消退/正在进行
- 4=恢复/消退,具有后遗症
- 5=致命的

[0560] 7.5.1.6因果关系的评估

[0561] 研究者将评估所有AE和SAE与IMP治疗的关系。所述关系将使用以下因果关系评级来表征:

- 大概相关的:AE与IMP的施用具有合理的时间顺序,不太可能归因于并发疾病或其他药物或化学品,并且在退出后出现临床合理的响应(去挑战)。满足此定义不需要再挑战信息
- 可能相关的:与施用IMP有合理时间顺序的AE,但这也可以由并发疾病或其他药物或化学品来解释。关于药物戒断的信息可能缺乏或不清楚
- 不相关的:与药物施用有时间关系的AE,使得因果关系不太可能,或者其中其他药物、化学品或潜在疾病提供了似乎可能的解释。没有合理的可能性表明所述事件是由试验治疗引起的
- 不适用:这种评估可以用于例如患者未接受任何IMP治疗的情况

[0562] 7.5.1.7不良事件的随访

[0563] 应随访所有AE,直到它们达到最终结果(参见第[000535]节)或安全性随访访视,以先发生者为准。

[0564] 根据研究者的临床判断,应定期随访被评估为与IMP“可能相关”或“大概相关”以及在安全性随访访视时仍在进行的SAE和3级(或严重)非严重AE,直到确定最终结果。

[0565] 结果“正在恢复”可以用作稳定的(即预计不会进一步恶化)且研究者预计将随时间的推移而解决的事件的最终结果。

[0566] 结果“未恢复”可以用作预计将不随时间的推移而解决的事件(例如癌症)的最终结果。

[0567] 在安全性随访访视后由患者自发地向研究者报告以及由研究者评估了其IMP存在因果关系的合理可能性(“可能”或“大概”相关)的SAE,应由研究者向主办方报告,无论已经过了多长时间(试验后事件)。

[0568] 7.5.2试验药物的预期风险和安全性问题

[0569] 奥曲肽疗法期间报告的最常见ADR包括GI病症、神经系统病症、肝胆病症、以及代谢和营养病症。

[0570] 在进行奥曲肽施用的临床试验中,最常报告的ADR是腹泻、腹痛、便秘、恶心、胀气、头痛、胆石症、高血糖和注射部位反应。其他常常报告的ADR是头晕、胆汁淤积、甲状腺功能障碍(例如,促甲状腺激素减少、总T4减少和游离T4减少)、稀便、糖耐量受损、呕吐、乏力和低血糖(30)。

[0571] 基于已知的兰瑞肽安全性特征,预期其风险和安全性问题与奥曲肽没有本质上的不同(34)。

[0572] 7.5.2.1心血管系统

[0573] 据报告,用奥曲肽治疗的患者出现心动过缓的频率范围为1%至10%之间(30)。因此,在奥曲肽施用期间,可能需要对药物产品(诸如 β 阻滞剂、钙通道阻滞剂、或控制流体和电解质平衡的药剂)进行剂量调整。

[0574] 7.5.2.2胆囊和相关病症

[0575] 奥曲肽抑制胆囊收缩素的分泌,从而导致胆囊的收缩性降低,并增加淤泥和结石形成的风险。据报道,15至30%的Sandostatin IR长期接受者中发展了胆结石。普通群体(40至60岁)中胆结石的患病率为约5%至20%(30)。如果确实发生胆结石,则它们通常是无症状的;有症状的结石应通过使用胆汁酸的溶解疗法或通过手术来治疗。

[0576] 7.5.2.3葡萄糖代谢

[0577] 由于其对生长激素、胰高血糖素和胰岛素释放的抑制作用,奥曲肽可能影响葡萄糖调节。餐后葡萄糖耐量可能受损。在一些情况下,由于长期施用,可能诱导持续性高血糖。还报告了低血糖(30)。

[0578] 在伴有1型糖尿病的患者中,奥曲肽可以影响葡萄糖调节,并且可以减少胰岛素需求。在胰岛素储备部分完整的非糖尿病和2型糖尿病中,Sandostatin IR施用导致一些受试者餐后血糖升高。

[0579] 7.5.3临床安全性实验室评估

[0580] 临床安全性实验室评估将在筛选时以及试验期间在表5和表6中概述的时间点进行。

[0581] 中心实验室将用于分析所有实验室评价。将单独提供关于由中心实验室收集、运输样品和报告结果的细节。在招募前,必须审查筛选时的临床安全性实验室评估结果,以针对所述试验评估患者的资格。

[0582] 必须评价超出正常范围的实验室值的临床意义。筛选时存在的具有临床意义的异常应在医疗史eCRF页面上报告。在将患者纳入试验之前,必须与医学监查员讨论具有临床意义的发现。

[0583] 筛选后出现的新的或恶化的具有临床意义的发现必须记录在AE eCRF页面上。

[0584] 用于实验室评估的血液样品将在生命体征和ECG评估后采集(如下所述)。

[0585] 可以在当地实验室进行和分析当地要求的测试,例如针对SARS-CoV-2的测试。此类测试将不作为临床试验评估的一部分。

[0586] 将进行表9中的评估:

表9:临床实验室测试

测试类别	测试名称
血液学	血细胞比容、血红蛋白、平均红细胞血红蛋白量、平均红细胞血红蛋白浓度、平均红细胞体积、红细胞形态、血小板、红细胞、WBC、有差异的WBC（嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞）
生物化学	白蛋白、ALP、ALT、AST、淀粉酶、碳酸氢盐、钙、氯化物、肌酐、肌酸激酶、GGT、脂肪酶、血浆葡萄糖、无机磷、镁、钾、钠、总胆红素（仅在总胆红素 $>2 \times \text{ULN}$ 的受试者/患者中为直接胆红素和间接胆红素）、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总蛋白、甘油三酯、血尿素氮或尿素、尿酸
尿分析	宏观面板（胆红素、血液、葡萄糖、酮、WBC、pH、蛋白质、比重）
凝血	凝血酶原时间或INR，活化部分凝血活酶时间
甲状腺	T3（游离）、T4（游离）、TSH
血清学	HBsAg、HCV抗体（HCV抗体阳性受试者/患者需要PCR）、HIV病毒和HIV抗体
免疫原性	抗奥曲肽抗体
另外的测试	HbA1c

ALP:碱性磷酸酶;ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶;GGT: γ 谷氨酰转移酶;HbA1c:血红蛋白A1c;HBsAg:乙型肝炎表面抗原;HCV:丙型肝炎病毒;HIV:人免疫缺陷病毒;INR:国际归一化比率;PCR:聚合酶链反应;TSH:促甲状腺激素;ULN:正常值上限;WBC:白细胞

[0587] 免疫原性评估

[0588] 根据表5和表6,将从用CAM2029或奥曲肽LAR治疗的患者收集用于奥曲肽的抗药物抗体的免疫原性评估的血液样品。血液样品将被送往中心实验室。免疫原性测定的详细方法说明将单独提供。

[0589] 妊娠测试

[0590] 在筛选时,具有生育潜力的妇女将接受血清 β -人绒毛膜促性腺激素妊娠测试。这将由中心实验室进行。在招募之前,必须审查筛选时的妊娠测试结果并确认其为阴性,以针对所述试验评估患者的资格。此外,将在其他访视时进行尿液妊娠测试,如表5和表6中所指示。尿液妊娠测试将通过试纸在当地进行。阳性妊娠测试需要立即中断IMP治疗,直到经由通过中心实验室进行的血清妊娠测试确认妊娠。如果确认为阳性,则患者必须停止试验。

[0591] 7.5.4生命体征

[0592] 生命体征由体温、血压(收缩压和舒张压,mmHg)、脉搏率(每分钟心跳数)和呼吸率(呼吸/分钟)组成,并且将在表5和表6中概述的时间点收集,随后是至少3分钟的静止期。如果有医学指征,则可以由研究者决定进行更频繁的检查。在进行ECG和采集血液样品之前,将测量生命体征。

[0593] 筛选时存在的重要发现必须包含在医疗史eCRF页面上。筛选后开始或恶化的重要发现必须记录在eCRF的AE页面上。

[0594] 7.5.5E心电图

[0595] 将记录ECG,并且读数将被传输至选定的ECG中心实验室进行分析。将在每个预定时间点进行一式三份12导联ECG(大约2分钟间隔的3次ECG记录)。将对来自一式三份ECG的组合QTcF值进行平均,以为每名患者提供一个单一值。将在筛选时以及表5和表6中概述的时间点记录ECG。

[0596] 在患者以仰卧的体位休息至少10分钟后,将记录ECG。所有ECG都应在患者处于同一体位时进行记录。ECG将在生命体征之后和血液样品用于PK和临床安全性实验室评估之前记录。

[0597] 基于来自试验HS-11-411的PK结果,选择了给药前和24小时时间点的ECG评估,以符合CAM2029的奥曲肽谷浓度和接近 C_{max} 。如果在任何访视时观察到 $QTcF \geq 481\text{msec}$,则必须考虑第[000738]节,附录1中描述的QT延长管理的程序。

[0598] 所有ECG评估最初将由研究者/合格的医生评估是否有需要立即就医的任何发现。所有ECG还将由ECG中心阅读器读取。任何ECG发现的临床意义将由研究者确定,包括在获得中央读数结果之后。然而,仅由中央阅读器提供的ECG结果将记录在临床数据库中。

[0599] 筛选时存在的具有临床意义的异常应在医疗史eCRF页面上报告。在将患者纳入试验之前,必须与主办方讨论具有临床意义的发现。筛选后出现的新的或恶化的具有临床意义的发现必须记录在eCRF的AE页面上。

[0600] 7.5.6胆囊超声检查

[0601] 胆囊超声将在表5和表6中所指示的访视时在当地进行。筛选时出现胆石症症状的患者将被排除参与本试验(参考第[000312]节)。关于胆结石、胆囊淤泥和胆管扩张的存在和位置的信息将记录在适当的eCRF页面中。

[0602] 筛选前3个月内进行的历史胆囊超声可以用作基线测量。如果这种胆囊超声可用,则不需要进行筛选胆囊超声。

[0603] 已经完成胆囊切除的患者不需要进行胆囊超声。

[0604] 7.6其他评估-自我施用或伴侣施用CAM2029的可行性

[0605] 对于接受CAM2029的患者,所述患者及其伴侣将有可能自行施用CAM2029(在适当的培训和模拟注射选项之后)。第一次自我施用或伴侣施用应优选地在第一次注射时进行。合格的试验人员将监督前3次施用,并且使用基于对SSA的先前研究中使用的评估的清单评估患者/伴侣成功施用CAM2029的能力(44,45),参见程序手册。

[0606] 合格的试验人员将培训患者或其伴侣,并且培训是成功的,可以根据提供的清单进行受监督的自我施用或伴侣施用。患者或其伴侣可以接受最多3次施用CAM2029的培训(3次访视)。培训尝试和结果将在适当的eCRF页面上以“成功”或“不成功”收集。

[0607] 如果患者/伴侣被认为无能力施用CAM2029,则试验人员将在表5和表6中所指示的预定时间点继续所述施用。如果合格的试验人员宣布患者或伴侣有能力成功地自我施用或伴侣施用CAM2029,则他/她将有可能在整个试验期间继续自我施用或伴侣施用CAM2029。

[0608] CAM2029施用期间的任何问题(技术或人为因素相关),以及为什么患者决定退出CAM2029的自我施用或伴侣施用的任何原因将记录在eCRF中。

[0609] 7.7数据监测委员会

[0610] 将为此试验建立DMC。DMC将包括最少2名具有适当疾病领域资格的医生和1名统计

员。DMC将对来自试验的安全性数据进行定期审查,并且将持续审查3级ADR和严重ADR。DMC将向主办方推荐行动(视情况而定)。DMC将被告知提供给他们的数据和分析被质量控制的程度。DMC的成员将不与其他与试验相关的任务。DMC章程中描述了DMC程序。

[0611] 8统计考虑

[0612] 8.1统计和分析计划

[0613] 待进行的统计分析的完整细节将记录在统计分析计划(SAP)中,所述计划将在试验中对第一名患者进行随机化之前完成。如有必要,此文件将包括分析群体的更多细节、总结策略、以及对建议分析的任何修正。SAP的任何改变将在最终临床试验报告中概述。

[0614] 8.2样品大小的确定

[0615] 总样品大小为280名患者(CAM2029治疗组中的140名和比较物治疗组中的140名)的单侧对数秩检验将在0.025(单侧)显著性水平下实现至少85%的功效,以在比较物组的中位进展时间或死亡时间为18个月时检测0.65的风险比。在同样的假设下,0.755或更小的观察到的风险比应给出 p 值 <0.025 (单侧)。所述试验的随机治疗期计划运行48个月,其中在前18个月中发生患者累计(进入)。假设不同时期的累计模式是一致的。考虑到所述假设,需要194.3个事件。将在试验期间监测事件率。这些计算既没有对潜在的失访进行调整,也没有对治疗之间的交叉进行调整。

[0616] 在36个月内失访至多10%且在2个治疗组中相似的情况下,需要总共292名患者。对于3年内的15%失访,需要302名患者。样品大小计算在PASS16中进行。

[0617] 所述试验还将评价治疗对总存活期的影响。假设比较物组的中位死亡时间为80个月,则48(72)个月时的预计事件数为大约77(114)。使用有利于用CAM2029治疗的0.75的真实风险比,使用0.025%的单侧显著性水平,功效为大约24%(33%)。为了控制用于总存活期分析的总显著性水平,将使用分组顺序方法,其中将在48个月时使用0.72%的单侧显著性水平,且在72个月时使用2.26%的单侧显著性水平,通过分层对数秩检验来测试总存活期的治疗差异。

[0618] 8.3一般考虑

[0619] 主要疗效分析将基于试验的随机治疗期,并且将随机接受CAM2029的患者与随机接受比较物产品的参与者进行比较。

[0620] 主要估计将用于主要疗效终点PFS的分析。它将基于意向性治疗(IIT)中的患者,所述意向性治疗被定义为接受至少1次剂量的IMP的所有随机患者,根据其随机治疗进行分析。本估计要求的并发事件集包括在达到主要疗效终点之前从所述试验退出的患者。将使用治疗政策策略处理并发事件,并且这些患者退出后潜在的数据缺失将被处理为缺失(即被视为不符合PFS的标准)。

[0621] 将为主要疗效终点指定另外的估计,以进行敏感性分析,用于评估结果的稳健性。这些敏感性分析将探索用于处理并发事件的不同方法和缺失数据的不同假设。还将为次要终点的分析指定估计。将在SAP中提供全部细节。

[0622] 对于总存活期,计划进行2项分析;1项在随机治疗期结束时,随后是在存活期随访结束时对总存活期进行最终分析。

[0623] 将使用频率和百分比对分类变量进行总结,其中计算的分子是基础分析集群体,除非另有说明。

[0624] 将使用描述性统计对连续变量进行总结,包括可用观察值的数量、平均值、标准偏差、中值、最小值和最大值,以及更适当的四分位数。

[0625] 将通过呈现每个治疗组中12个月、24个月和36个月时的存活期分布和存活率的四分位数,以及治疗组之间比较的风险比和95%CI来总结存活期终点。

[0626] 对于所有疗效终点,将呈现2个治疗组(CAM2029和比较物)之间差异的描述性测量和95%CI,除非另有规定。

[0627] 安全性分析将基于安全性分析集。安全性参数将以描述的方式呈现。

[0628] 将使用SAS® 9.3版或更高版本进行统计分析。

[0629] 8.4患者处置

[0630] 将考虑经筛选和招募的所有患者。所有招募后停药将按停药的时间和原因进行总结。将列出经筛选但未招募的患者。

[0631] 8.5方案偏差

[0632] 将在数据库锁定之前建立主要方案偏差标准。

[0633] 8.6分析集

[0634] 8.6.1意向性治疗分析集

[0635] IIT分析集包括已被随机分配到治疗组的所有患者。基于此群体的分析将根据它们随机接受的治疗对患者进行分组,而不考虑实际接受的治疗。

[0636] 疗效分析将基于ITT分析集。

[0637] 8.6.2全分析集

[0638] 全分析集包括IIT分析集中接受至少1次剂量的随机化IMP的所有随机化患者。

[0639] 8.6.3每方案分析集

[0640] 每方案分析集被定义为IIT分析集中的所有患者,没有将影响疗效评估的主要方案偏差。定义此分析集的详细标准将记录在SAP中。

[0641] 8.6.4药代动力学分析集

[0642] PK分析集将包括施用了CAM2029或奥曲肽LAR以及在IMP施用后有至少1个给药后血浆奥曲肽浓度结果可用的所有招募的患者。

[0643] PK分析集将用于PK数据的分析。

[0644] 8.6.5安全性分析集

[0645] 安全性分析集包括施用了至少1次剂量的IMP的所有患者。基于此群体的分析将根据患者接受的实际治疗对患者进行分组。

[0646] 8.7试验群体

[0647] 8.7.1人口统计数据和其他基线特征

[0648] 所有相关的人口统计和基线特征将使用描述性统计进行总结。

[0649] 将按治疗列出退出和停药的数量和原因并对其进行制表。

[0650] 8.7.2医疗史和疾病特征

[0651] 将使用MedDRA对医疗史(筛选时记录的)进行编码,并且将列出并描述性地呈现数据。还将列出并描述性地呈现疾病特征。

[0652] 8.7.3既往和伴随药物及治疗

[0653] 将按照解剖治疗化学(ATC)分类第一级(按字母顺序)和ATC分类第二级(按频率的

递减顺序) 分别总结既往和伴随药物。

[0654] 将列出并描述性地总结GEP-NET的治疗史。

[0655] 8.8疗效终点和分析

[0656] 8.8.1缺失值

[0657] 缺失数据的处理在描述主要和次要终点的章节中呈现。将尽一切努力收集试验中所有患者的所有数据。来自撤回同意参与试验的患者的数据将包括至他们退出试验的日期。

[0658] 关于缺失数据处理的更多细节将在SAP中呈现。

[0659] 8.8.2主要疗效终点

[0660] 所述试验的主要疗效终点是PFS,其被定义为从随机化的日期到根据RECIST 1.1第一次记录的疾病进展或任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的日期的时间,如通过BIRC所评估。根据治疗组,主要疗效终点PFS将基于随机治疗期内来自ITT分析集的数据进行分析。

[0661] 主要估计的定义

[0662] 定义主要估计的项目如下:

a) 感兴趣的群体:如通过试验中的纳入/排除标准所定义的患有GEP-NET的患者

b) 感兴趣的变量(或终点):PFS,其中进展或死亡的时间点将用作复合变量。没有进展和仍然活着的患者将在试验结束时在分析中被审查

c) 并发事件如何反映在感兴趣的科学问题中的说明:

- 停药:停止使用IMP治疗的患者将按照治疗政策策略进行分析,即停药将不会导致分析中的审查

- 缺失值:如果在试验结束时不能确定PFS的状态,则患者将被视为在最后一次放射学评估时被审查

- 急救药物:使用急救药物的患者将通过治疗政策策略进行分析,即将不对急救药物的使用进行调整

d) 变量的群体水平汇总:按随机化分层因子分层的风险比和对数秩检验

[0663] 因此,所提出的主要估计是定义用于解决使用CAM2029或比较物产品治疗对降低具有如通过纳入和排除标准所定义诊断的患者的疾病进展或死亡风险的作用的实体。

[0664] 统计分析方法

[0665] 将测试以下统计假设,以解决主要疗效目标:

$II_0:HR \geq 1$ versus $II_A:HR < 1$

其中“HR”是PFS风险比,并且小于1的风险比表明CAM2029在降低经历PD或死亡的瞬时风险方面比比较物具有更好的治疗效果。测试这一假设并比较2个治疗组的主要疗效分析将是分层对数秩检验。所述分层将基于随机化分层因子。在主要分析中,如果在分析截止日期之前没有观察到PFS事件,则将在最后一次充分的肿瘤评估日期对PFS进行审查。

[0666] 分层Cox回归模型将用于估计PFS的风险比,以及相关的95%CI。所述分层将基于随机化分层因子,并且将按照对数秩检验计算审查。如果一个分层组中的患者人数很少,则这个分层因子将不用于对数秩检验。

[0667] 支持性和敏感性分析

[0668] 将探索敏感性分析,以评估主要疗效终点的治疗效果的稳健性,其中将使用各种归责方法探索不同的缺失数据机制。每个方案和敏感性分析的全部细节将在SAP中指定,并且在将第一名患者随机分配到试验中之前记录。

[0669] 8.8.3次要疗效终点

[0670] 次要终点的分析将在最终PFS分析时进行。

[0671] 8.8.3.1基于当地研究者评估的PFS

[0672] 基于当地研究者评估的PFS将使用分层对数秩检验和分层Cox模型进行分析,使用与主要疗效分析相同的惯例(参见第8.8.2节)。治疗效果将通过具有其95%CI的风险比进行总结。

[0673] 8.8.3.2总存活期

[0674] 总存活期被定义为从随机化的日期到任何原因导致的死亡的日期的时间。如果不知道患者已经死亡,则将在已知患者活着的最后的日期对总存活期进行审查。

[0675] 将使用分层对数秩检验和分层Cox模型分析总存活期,使用与主要疗效分析相同的惯例。治疗效果将通过具有其95%CI的风险比进行总结。

[0676] O'Brien Fleming停止边界(如在PASS16中实施的)将用于总存活期的分析。在随机治疗期结束时的第一次分析中,观察到的p值必须小于0.0072,以便得出疗效优越的结论。如果所述试验在患者的第一次随机化后大约72个月继续进行最终分析,则将用于在最终分析时宣布统计显著性的p值将为0.0226(单侧)。通过利用O'Brien Fleming疗效停止边界,仅在证明具有压倒性疗效的情况下,才将宣布使用CAM2029治疗在中期有效。

[0677] 8.8.3.3总响应率和疾病控制率

[0678] ORR被定义为具有完全响应(CR)或部分响应(PR)的最佳总响应(根据RECIST 1.1,根据BIRC)的患者比例。ORR将使用通过随机分层因子分层的Cochran-Mantel-Haenszel测试进行分析。

[0679] DCR被定义为具有CR、PR或SD的最佳总响应(根据RECIST 1.1,根据BIRC)的患者比例。DCR将使用与ORR相似的模型进行分析。

[0680] 8.8.3.4肿瘤响应时间和响应持续时间

[0681] 肿瘤响应时间被定义为从随机化的日期到第一次记录的CR或PR响应(根据RECIST 1.1,根据BIRC)的时间,并且将在与PFS相似的模型中进行分析。

[0682] 响应持续时间仅适用于基于按照BIRC审查的肿瘤-响应数据其最佳总响应是根据RECIST 1.1的CR或PR的患者。开始日期是第一次记录的CR或PR响应的日期(即响应的开始日期,而不是当响应被确认的日期),并且结束日期被定义为第一次记录的进展或由于潜在癌症而死亡的日期。将在最后一次充分的肿瘤评估日期,对继续没有进展或由于潜在癌症而死亡的患者进行审查。响应持续时间将通过IIT分析集中所有患者的描述性统计进行总结,并确认CR或PR的最佳总响应。

[0683] 8.8.3.5急救药物使用

[0684] 试验期间每名患者每月注射急救药物的平均次数,以及总剂量和剂量强度将通过汇总统计进行描述。

[0685] 8.8.3.6健康相关的生活质量

[0686] 将在重复测量的混合模型(MMRM)中分析QLQ-GINET21、SF-36以及EORTC QLQ-C30

的整体健康状态/生活质量量表得分自基线的变化。

[0687] 8.8.3.7患者满意度

[0688] 将使用治疗、访视及其相互作用的因素,在MMRM中分析使用TSQM的所有4个领域(有效性、副作用、便利性和整体满意度)随时间的推移的TSQM得分。

[0689] 8.8.4多重性的调整

[0690] 将为此试验进行两项假设测试。为了将总I型错误率控制在2.5%(单侧),将使用逐步封闭测试程序。

[0691] 具体地,在随机治疗期结束时(大约48个月时),将测试以下有序假设以比较所述治疗:

- 如通过BIRC(主要终点)所判断的PFS优势
- 总存活期优势

[0692] 如果BIRC对PFS的主要分析不具有统计学显著性,则层级测试策略中定义的次要终点将不被测试。如果基于当地研究者评估的PFS分析不具有统计学显著性,则总存活期的后续终点将不被测试。

[0693] 两个PFS终点将在2.5%显著性水平(单侧)下分别进行测试。

[0694] 总存活期将在2阶段方法中测试,并且将在随机治疗期结束时,在0.72%显著性水平(单侧)下测试,即将需要 $p < 0.0072$ 以显示存活率改善。如果 $p > 0.0072$,则将在单侧2.26%显著性水平下测试存活期随访结束时(从第一名患者随机化开始大约72个月时)的总存活期结果。

[0695] 8.9药代动力学分析

[0696] 除非另外指明,否则PK分析集将用于本节中的所有分析。

[0697] 奥曲肽浓度的描述性统计(n, m [非零浓度的数量]、算术平均值、变异系数百分比平均值、标准偏差、中值、几何平均值、变异系数百分比地理平均值、最小值和最大值)将在每个预定时间点按CAM2029剂量和奥曲肽LAR呈现。

[0698] 个体浓度-时间曲线将通过CAM2029剂量和奥曲肽LAR以图形方式显示在线性和半对数视图上。此外,算术平均值($\pm$ 标准偏差)浓度-时间曲线将以图形方式显示在线性和半对数视图上。将列出CAM2029和奥曲肽LAR的所有个体血浆浓度数据。

[0699] PK/疗效分析:将探索奥曲肽暴露和PFS之间的关系。还可以考虑其他相关终点(诸如肿瘤响应)。

[0700] PK/安全性分析:将使用线性混合效应模型(包括作为固定效应的奥曲肽浓度和作为随机效应的患者)探索奥曲肽暴露和QTcF之间的关系自基线的变化。还可以考虑其他安全性终点。

[0701] 由此试验(PK分析集)产生的血浆浓度数据将与来自其他临床试验的数据一起用于群体PK评估。如果适当,则患者人口统计和基线数据(例如年龄、性别、种族、民族、体重、BMI)以及相关实验室评估将作为协变量被探索。在群体PK分析期间,将遵循FDA“行业指南:群体药代动力学”(48)中概述的广泛原则以及任何适用的内部指南和标准操作程序。来自群体PK分析的结果将在单独的报告中呈现。

[0702] 8.10安全性终点和分析

[0703] 对于所有安全性分析,将使用安全性分析集。

[0704] 总观察期将分为4个相互排斥的部分：

1. 治疗前时期：从患者知情同意的当天到第一次剂量的IMP的前一天
2. 随机治疗期：从第一次剂量的IMP的当天到最后一次剂量的IMP后第56天 (即安全性随访) 或到延长治疗期开始 (如果患者进入所述时期)
3. 延长治疗期：从第一次剂量的CAM2029 20mg (每周一次) 当天到最后一次剂量后第56天 (即安全性随访)
4. 治疗后时期：从最后一次剂量的IMP后第57天开始

[0705] 8.10.1不良事件

[0706] AE的汇总表将仅包括在第一次施用IMP后开始或恶化的AE,即治疗后出现的AE (TEAE)。将按治疗组、治疗和总体呈现所有TEAE的概述,包括严重程度、与IMP的关系、注射部位AE、SAE,以及导致退出或死亡的AE。

[0707] TEAE将按MedDRA系统器官分类和优选术语进行总结,从而显示所述组中的患者人数、出现AE的患者人数和百分比,以及AE的数量。此外,AE将根据严重程度、关系、结果和严重性进行总结。

[0708] 此外,将为适用于报告的发生率为至少5%或更低阈值的TEAE编制汇总表。

[0709] 如果适当,则将列出SAE、导致治疗期间退出的AE和注射部位AE并对其进行制表。将总结所有死亡 (治疗中和治疗后)。

[0710] 将列出所有AE、死亡和SAE,并且将标记在治疗前和治疗后期间收集的AE、死亡和SAE。

[0711] 所述分析的细节将在SAP中呈现。

[0712] 8.10.2临床安全性实验室评估

[0713] 将根据NCI CTCAE以编程方式分配实验室值的分级。CTCAE等级的计算将仅基于观察到的实验室值;临床评估将不被考虑在内。

[0714] 将对于未分级为1或更高级的所有非缺失值分配CTCAE 0级。

[0715] 对于未由CTCAE定义等级的实验室测试,结果将基于实验室正常范围分类为低/正常/高。

[0716] 将分别针对血液学和生物化学测试产生以下汇总：

- 所有实验室数据的列表,其中值被标记以显示对应的CTCAE等级 (如果适用) 和相对于实验室正常范围的分类

[0717] 对于由CTCAE定义等级的实验室测试：

- 最差基线后CTCAE等级 (不考虑基线状态)。对于基线后观察到的最差等级,每名患者将仅被计算一次

- 使用CTCAE等级将基线与最差治疗值进行比较的交叉表

[0718] 对于未由CTCAE定义等级的实验室测试：

- 使用低/正常/高/分类将基线与最差治疗值进行比较的交叉表

[0719] 所有实验室值将以SI单位呈现。

[0720] 除上述表格和列表之外,SAP中可以规定其他探索性分析,例如绘制实验室测试中随时间推移变化的时间过程的图或箱形图。

[0721] 8.10.3生命体征

[0722] 将对生命体征数据进行制表并列。将标记具有临床意义的值。

[0723] 8.10.4心电图

[0724] 在试验期间,将为每名患者获得一式三份12导联ECG,包括ECG间隔。将列出数据并进行描述性总结。

[0725] 将呈现QT/QTcF间隔数据(基于根据绝对QT/QTcF间隔或自基线的变化,达到或超过预定限值的患者人数)的分类分析此外,将产生这些患者的列表(按治疗组)。

[0726] 8.10.5身体检查

[0727] 将对来自身体检查的结果进行制表并列。将标记重大发现。

[0728] 8.10.6胆囊成像

[0729] 将对胆囊数据进行制表并列。

[0730] 8.11探索性终点和分析

8.11.1 PFS-ext

PFS-ext被定义为在延长治疗期内,从随机化的日期到根据RECIST 1.1记录的疾病进展或由任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的日期的时间。对于PFS-ext,将基于疾病进展的BIRC评估来确定进展。

将使用对数秩检验和分层Cox模型分析PFS-ext,使用与PFS的主要疗效分析相同的惯例。治疗效果将通过具有其95%CI的风险比进行总结。

[0731]

[0732] 8.11.2 PFS2

[0733] PFS2是从随机化的日期到根据RECIST 1.1记录的关于二线疗法的进展或由任何原因导致的死亡的日期的时间。记录的关于二线疗法的进展将基于当地研究者对PD的评估。

[0734] PFS2将使用对数秩检验和分层Cox模型进行分析,使用与PFS的主要疗效分析相同的惯例(参见第[000637]节)。治疗效果将通过具有其95%CI的风险比进行总结。

[0735] 8.11.3资源利用

[0736] 住院治疗的患者数量以及住院治疗的总人数和时间将通过汇总统计进行描述。

[0737] 8.11.4患者离职访谈

[0738] 患者访谈数据将由经培训的定性研究人员进行分析。这些分析包括审查现场笔记、文字记录和数据收集表格,以确定在访谈数据中发现的模式,并基于参与者的经验促进对主题和概念相对重要性的描述。定量数据,诸如对封闭式问题或排名练习的响应,通常是描述性的。将使用概念启发和认知汇报技术建立有意义的变化。

[0739] 8.11.5 PGI-S

[0740] 将使用描述性统计对PGI-S数据进行总结,并且与试验和患者离职访谈中包含的其他PRO组合使用,以确定对EORTC QLQ-C30的最小重要差异。

[0741] 8.11.6 ECOG体能状态

[0742] ECOG体能状态的明确恶化时间被定义为从随机化的日期到ECOG体能状态与基线相比明确恶化了至少1个类别时的日期的时间。如果ECOG体能状态没有后续改善回到基线类别或以上,则认为恶化是明确的。如果在以下之间第一次出现之前没有观察到ECOG体能状态的明确恶化,则将对患者进行审查:(i)分析截止日期,和(ii)二线疗法开始时的日期。

审查日期将是在二线疗法的截止/开始之前的最后一次体能状态评估的日期。

[0743] 将根据随机化时分配的随机治疗组和分层,为IIT分析集分析ECOG体能状态的明确恶化时间。每个治疗组的Kaplan-Meier曲线、中位数和中位数的95%CI都将被呈现。ECOG体能状态的明确恶化时间的风险比将使用分层Cox模型与其95%CI一起计算。

[0744] 8.11.7免疫原性评估

[0745] 针对奥曲肽的药物特异性抗体的发生率和滴度将与整个试验中收集的安全性、PK和疗效参数相关,如适用。此外,先前奥曲肽治疗(如果有)的持续时间将与试验开始时抗药物抗体的存在和滴度相关。

[0746] 8.12其他终点和分析-自我施用CAM2029的可行性

[0747] 对于选择自我施用或伴侣施用CAM2029的患者,将呈现从那些尝试中被试验人员判定有能力的患者/伴侣的比例。将提供需要1、2或3次尝试直到在最多3次尝试后成功或失败的患者人数和比例。

[0748] 对于在最多3次尝试后被宣布为有能力的患者/伴侣,将列出任何不成功的施用。

[0749] 8.13暴露程度和治疗依从性

[0750] 将计算每名患者的暴露和依从性,并进行描述性总结。

[0751] 暴露的持续时间(以周为单位)将通过使用安全性分析集的描述性统计进行总结。还可以汇总接受的注射次数。

[0752] 治疗组将总结出剂量延迟或永久停止IMP的患者人数及原因,并且将列出所有给药数据。

[0753] 8.14中期分析

[0754] 第[000637]节描述了与主要PFS分析结合进行的总存活期的中期分析。

[0755] 16参考文献

1.Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017; 19(12):991-1002.

2. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020; 76(2):182-8.

3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008; 26(18):3063-72.

4. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017; 3(10):1335-42.

5. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003; 97(4):934-59.

6. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the

Jejunum,Ileum,Appendix,and Cecum.Pancreas.2010;39(6):753-66.

7.Strosberg J,Gardner N,Kvols L.Survival and prognostic factor analysis in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas.Pancreas.2009;38(3):255-8.

8.Ter-Minassian M,Chan JA,Hooshmand SM,Brais LK,Daskalova A,Heafield R,et al.Clinical presentation,recurrence,and survival in patients with neuroendocrine tumors:results from a prospective institutional database.Endocr Relat Cancer.2013;20(2):187-96.

9.Yao JC,Lombard-Bohas C,Baudin E,Kvols LK,Rougier P,Ruszniewski P,et al.Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy:a phase II trial.J Clin Oncol.2010;28(1):69-76.

10.Yao JC,Shah MH,Ito T,Bohas CL,Wolin EM,Van Cutsem E,et al.Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors.N Engl J Med.2011;364(6):514-23.

11.Yao JC,Pavel M,Lombard-Bohas C,Van Cutsem E,Voi M,Brandt U,et al.Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized,Phase III RADIANT-3Study.J Clin Oncol.2016;34(32):3906-13.

12.Pavel ME,Wiedenmann B.Novel therapeutic agents for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.Horm Metab Res.2011;43(12):844-53.

13.Kwekkeboom DJ,Krenning EP.Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors.Hematol Oncol Clin North Am.2016;30(1):179-91.

14.Rinke A,Muller HH,Schade-Brittinger C,Klose KJ,Barth P,Wied M,et al.Placebo-Controlled,Double-Blind,Prospective,Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors:A Report From the PROMID Study Group.J Clin Oncol.2009;27(28):4656-63.

15.Caplin ME,Pavel M,Ćwikła JB,Phan AT,Raderer M,Sedláčková E,et al.Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.N Engl J Med.2014;371(3):224-33.

16.Strosberg J,El-Haddad G,Wolin E,Hendifar A,Yao J,Chasen B,et al.Phase 3Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors.N Engl J Med.2017;376(2):125-35.

17.Broder MS,Beenhouwer D,Strosberg JR,Neary MP,Cherepanov D.Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide-LAR:a systematic literature review.World J Gastroenterol.2015;21(6):1945-55.

18.Eriksson B,Renstrup J,Imam H,Oberg K.High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: clinical and biological effects.Ann Oncol.1997;8(10):1041-4.

19.Faiss S,Rath U,Mansmann U,Caird D,Clemens N,Riecken EO,et al.Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors.Digestion.1999;60(5):469-76.

20.Welin S,Janson E,Sundin A,Stridsberg M,Lavenius E,Granberg D,et al.High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advance carcinoid tumours.Eur J Endocrinol.2004;151(1):107-12.

21.Efficacy and Safety Study in Pancreatic or Midgut Neuroendocrine Tumours Having Progressed Radiologically While Previously Treated With Lanreotide **Autogel®** 120mg (CLARINET FORTE),NCT02651987[可获自[互联网]clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02651987].

22.Pavel M,Cwik JB,Lombard-Bohas C,Borbath I,Shah T,Pape UF,et al.1162MO Efficacy and safety of lanreotide autogel(LAN)120mg every 14days in progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours(NETs):CLARINET FORTE study results[可获自[互联网]annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2941371-7].

23.Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lutathera in Patients With Grade 2and Grade 3 Advanced GEP-NET(NETTER-2),NCT03972488[可获自[互联网]clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972488].

24.Lau SC,Abdel-Rahman O,Cheung WY.Improved survival with higher doses of octreotide long-acting release in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.Med Oncol.2018;35(9):123.

25.Chadha MK,Lombardo J,Mashtare T,Wilding GE,Litwin A,Raczyk C,et al.High-dose octreotide acetate for management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.Anticancer Res.2009;29(10):4127-30.

26.Ferolla P,Faggiano A,Grimaldi F,Ferone D,Scarpelli G,Ramundo V,et al.Shortened interval of long-acting octreotide administration is effective in patients with well-differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses.J Endocrinol Invest.2012;35(3):326-31.

27.Sharp AJ,Hayes AR,Grossman A.High-dose Somatostatin Analogues for Progressive Neuroendocrine Tumours.European endocrinology.2020;16(2):93-5.

28.Diamantopoulos L,Laskaratos FM,Kalligeros M,Shah R,Navalkisoor S,Gnanasegaran G,et al.Antiproliferative Effect Of Above-Label Doses Of Somatostatin Analogs For The Management Of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors.Neuroendocrinology.2020.

30.Sandostatin LAR 30mg powder and solvent for suspension for injection.SmPC 2020[可获自[互联网]medicines.org.uk/emc/product/7828].

31.Rinke A,Wittenberg M,Schade-Brittinger C,Aminossadati B,Ronicke E,Gress TM,et al.Placebo-Controlled,Double-Blind,Prospective,Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors(PROMID):Results of Long-Term Survival.Neuroendocrinology.2017;104(1):26-32.

32.FDA Guidance for Industry.Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics.December 2018[可获自[互联网]fda.gov/media/71195/download].

33.Kulke MH,Siu LL,Tepper JE,Fisher G,Jaffe D,Haller DG,et al.Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors:consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting.J Clin Oncol.2011;29(7):934-43.

34.Somatuline Autogel 60mg,solution for injection in a prefilled syringe.SmPC 2019[可获自[互联网]medicines.org.uk/emc/medicine/25104].

35.Sandostatin® LAR® Novartis.Sandostatin LAR Depot US Package Insert 2019[可获自[互联网]accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021008s0431b1.pdf].

36.Eisenhauer EA,Therasse P,Bogaerts J,Schwartz LH,Sargent D,Ford R,et al.New response evaluation criteria in solid tumours:revised RECIST guideline(version 1.1).Eur J Cancer.2009;45(2):228-47.

37.Aaronson NK,Ahmedzai S,Bergman B,Bullinger M,Cull A,Duez NJ,et al.The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30:a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.J Natl Cancer Inst.1993;85(5):365-76.

38.Fayers PM,Aaronson NK,Bjordal K,Groenvold M,Curran D,Bottomley A.On behalf of the EORTC Quality ofLife Group.The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual(3rd Edition).Published by:European Organisation for Research and Treatment of Cancer,Brussels 2001.

39.Yadegarfar G,Friend L,Jones L,Plum LM,Ardill J,Taal B,et al.Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours.Br J Cancer.2013;108(2):301-10.

40.Ware JE,Jr.,Sherbourne CD.The MOS 36-item short-form health survey (SF-36).I.Conceptual framework and item selection.Med Care.1992;30(6):473-83.

41.Guy W.1976.Clinical Global Impressions.ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology—Revised.Rockville,MD:U.S.Department of Health,Education, and Welfare;Public Health Service,Alcohol;Drug Abuse,and Mental Health Administration;National Institute of Mental Health;Psychopharmacology Research Branch;Division of Extramural Research Programs.pp 218-222[可获自[互

联网]archive.org/details/ecdeuassessmentml933guyw/page/218/mode/2up].

42. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health and quality of life outcomes. 2004;2:12.

43. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55.

44. Salvatori R, Nachtigall LB, Cook DM, Bonert V, Molitch ME, Blethen S, et al. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naïve patients with acromegaly. Pituitary. 2010;13(2):115-22.

45. Salvatori R, Woodmansee WW, Molitch M, Gordon MB, Lomax KG. Lanreotide extended-release aqueous-gel formulation, injected by patient, partner or healthcare provider in patients with acromegaly in the United States: 1-year data from the SODA registry. Pituitary. 2014;17(1):13-21.

46. Haybittle JL. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. Br J Radiol. 1971;44(526):793-7.

47. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. Br J Cancer. 1976;34(6):585-612.

48. FDA. Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics. Draft guidance. July 2019 [可获自 [互联网] fda.gov/media/128793/download].

49. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6 (R2): Guideline for Good Clinical Practice [可获自 [互联网] ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf].

50. World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects [可获自 [互联网] wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/].

17附录

[0756] 17.1附录1剂量延迟和停药指南

[0757] 17.1.1药物不良反应的一般管理指南

表10: IMP疑似药物不良反应管理指南

毒性严重程度	推荐
CTCAE等级≤2（轻度或中度） ^a	不需要任何行动
CTCAE等级≥3（严重） ^a	延迟治疗，直到ADR解决或改善至CTCAE等级≤2（轻度或中度）。 如果ADR在28天内解决或改善，则考虑重新启动IMP。在目前的试验中，没有降低IMP剂量水平的选项，并且如果预计再挑战后会再现ADR，则考虑永久停止IMP。 如果ADR在28天内没有解决或改善至CTCAE等级≤2（轻度或中度），则必须永久停止IMP。

ADR: 药物不良反应; CTCAE: 不良事件的通用术语标准; IMP: 研究药物产品

上述指南通常适用于ADR。对于肝功能测试中的变化(参见第[000405]节)和QT间隔的变化, 参见表11中的说明。请注意, 这些仅是建议。必须考虑ADR的性质。

^a 如果不存在ADR的CTCAE分级, 则可以使用轻度、中度和重度的严重程度, 对应于1至3级

[0758] 17.1.2对潜在药物诱导的肝损伤病例的随访

[0759] 必须随访因第[000405]节中的肝脏相关停药标准而停药的患者。评价应包括实验室测试、详细病史、身体评估以及新的肝病变、梗阻/压迫的可能性等。

- 实验室测试应包括ALT、AST、白蛋白、肌酸激酶、总胆红素、直接和间接胆红素、 γ 谷氨酰转移酶、凝血酶原时间/国际归一化比率和碱性磷酸酶

- 应收集详细的病史, 包括相关信息, 诸如对乙醇、伴随药物、草药疗法、补充剂消耗、任何预先存在的肝病或风险因素的病史的审查

- 可能需要进一步测试急性甲型、乙型、丙型或戊型肝炎感染和肝脏成像(例如胆道潜在转移)

- 获得与血液取样相关的PK样品, 用于实验室测试

- 其他嗜肝病毒感染(巨细胞病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒、单纯疱疹病毒)、自身免疫性肝炎或肝活检的另外的测试可以被视为临床上指示的, 或在咨询专家/肝病学家后进行

[0760] 经重复测试确认符合上文定义的实验室标准且无其他已确定的肝功能测试异常替代原因的所有病例应被视为“具有医学意义”, 因此符合SAE的定义(第[000515]节), 并使用术语“潜在药物诱导的肝损伤”报告为SAE。应对所有事件进行随访, 同时清楚地记录结果。

[0761] 17.1.3 QTcF延长病例的具体管理建议

表11: QTcF延长的剂量中断

严重程度	剂量调整和管理建议
对于所有等级	检查 ECG 和 QT 值的质量，且在必要时重复。 分析血清电解质（钾、钙、磷、镁）。如果电解质明显超出正常范围，则尽快使用补充剂或适当的疗法纠正，并重复电解质分析，直到记录为正常。 审查伴随药物使用是否有可能延长 QT 间隔。 检查 IMP 的正确剂量和施用的依从性。 考虑收集时间匹配的 PK 样品；记录最后一次 IMP 摄入的日期和时间。
1 级 平均 QTcF： 男性：450msec 至 480msec	不建议中断剂量。
女性：470msec 至 480msec	
2 级 平均 QTcF：481msec 至 500msec	暂停 IMP。 在第一次 QTcF$\geq$481msec 后大约 1 小时，重复进行一式三份 ECG。 如果 QTcF <481msec，则重新启动 IMP。 如果 QTcF 保持$\geq$481msec，则如临床上指示地重复 ECG，直到 QTcF 回到<481msec。重新启动 IMP。 如果 QTcF $\geq$481msec 保持不变或复发，则考虑停止 IMP。 对于因 QTcF $\geq$481msec 而中断疗法的任何患者，在剂量恢复后 7 天和 14 天（如临床上指示的）重复 ECG。
3 级 平均 QTcF：自基线变化 $\geq$ 501msec 或>60msec 或 4 级 尖端扭转型室性心动过速或多形性室性心动过速，或严重心律失常的体征/症状	在第一次 QTcF 自基线变化$\geq$501msec 或>60msec 的 1 小时内，重复进行一式三份 ECG。 如果 QTcF 保持$\geq$501msec，或者如果自基线变化保持>60msec，则停止 IMP。 立即传输 ECG，并使用中央评估确认延长/异常。 获得当地心脏病专家（或合格的专家）的咨询，并且如所指示地重复心脏监测，直到 QTcF 回到$\leq$500msec。 如临床上指示地重复 ECG，直到 QTcF 回到<481msec。

ECG：心电图；IMP：研究药物产品；PK：药代动力学；QTcF：通过Fridericia公式校正的QTc间隔

[0762] 尽管已参照实施方式和实施例对本公开进行了描述，但应理解，在不背离本公开精神的情况下，可以进行众多和各种修改。因此，本公开仅由以下权利要求限制。在本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文，如同特别地且单独地指示

每个这样的出版物、专利或专利申请通过引用并入本文。

[0763] 实施例2:药代动力学模型

[0764] 通过奥曲肽的群体药代动力学 (PK) 模型预测了本文使用的CAM2029的剂量方案和用于治疗患有GEP-NET的患者的对应奥曲肽血浆暴露 (C_{max} 、AUC等)。PK模型是使用NONMEM软件通过非线性混合效应建模开发的,如通过Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann AJ, Bauer RJ. NONMEM User's Guides. (1989-2014) Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA. (2014) 所述,并且基于来自接受每月重复剂量为10、20或30mg CAM2029的健康受试者的奥曲肽血浆浓度(来自使用CAM2029的临床1期研究的数据,报告于Tiberg等人, British J. Clin. Pharmacol. 80(3):460-472 (2015) 中)。本文使用的PK参数最大血浆浓度 (C_{max})、血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC) 和稳态下剂量间隔期间的平均浓度 (C_{avg}) 基于群体PK模型。如Karnes等人, Journal of Chromatography B, 879 (2011), 2081-2088所述地获得用于PK模型和用于临床研究的受试者血浆暴露。所述模型产生了图2中公开的预测剂量,并导致了本文公开的给药方案。

通过引用并入

[0765] 本文提及的所有出版物和专利,包括以下列出的项目,均出于所有目的特此通过引用整体并入,如同每个单独的出版物或专利特别地且单独地通过引用并入。在冲突的情况下,将以本申请(包括本文的任何定义)为准。

等同适用

[0766] 虽然已讨论了主题公开文本的多个具体实施方式,但是以上说明书是说明性的并且不是限制性的。在阅读本说明书之后,本公开文本的许多变化对于本领域技术人员而言将变得清楚。本公开文本的全部范围应通过参考权利要求书和其等效物的全部范围以及说明书和此类变化来确定。

[0767] 除非另外指出,否则在说明书和权利要求中使用的表示成分的量、反应条件等的所有数字应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。因此,除非相反地指明,否则在本说明书和所附权利要求书中阐述的数值参数是近似值,这些近似值可以根据由本公开力求获得的所期望特性而改变。

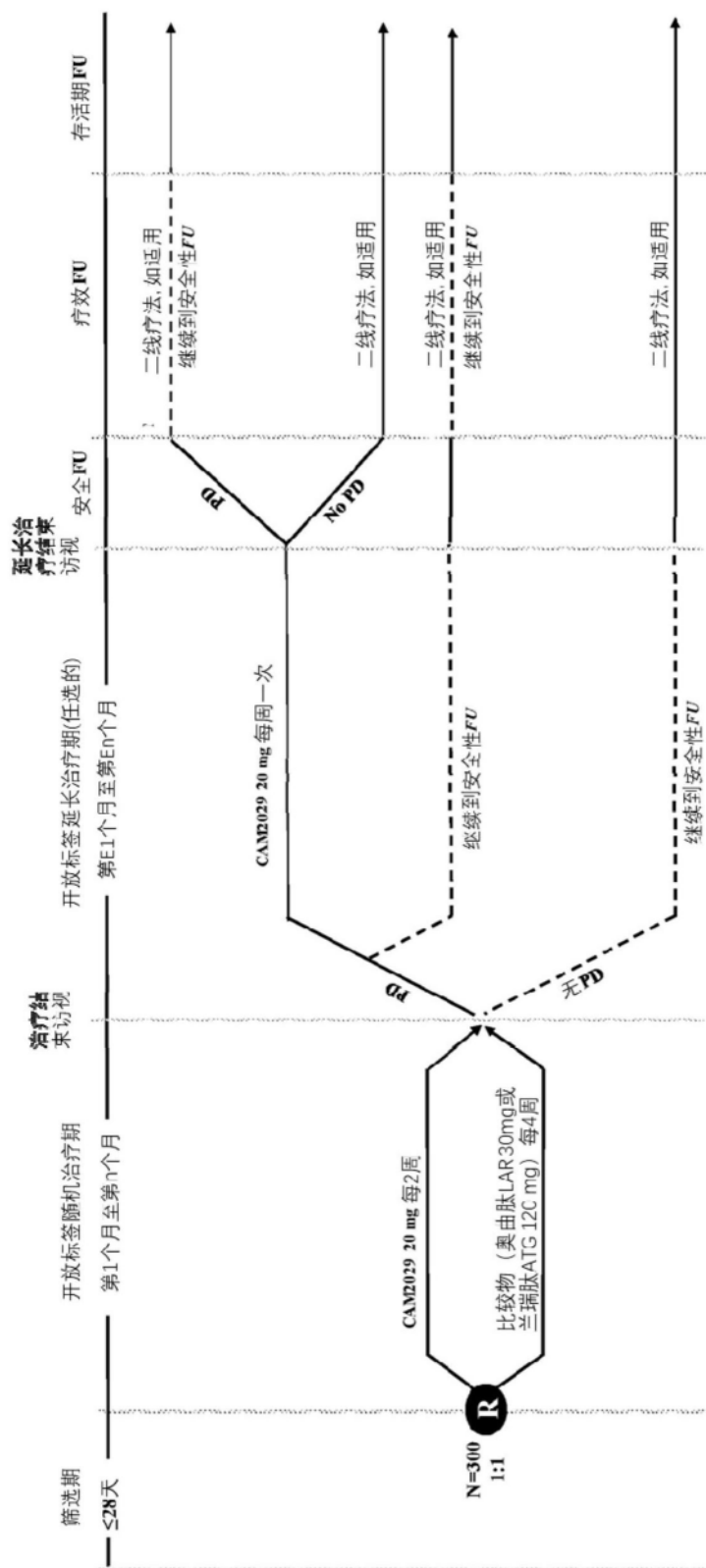


图1

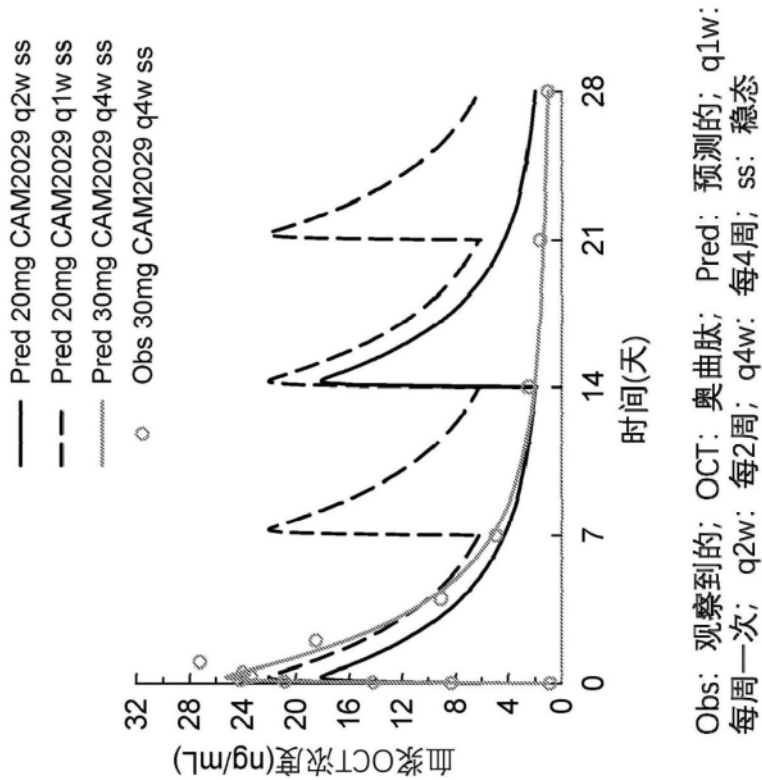


图2