



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108495629 A

(43)申请公布日 2018.09.04

(21)申请号 201680046873.3

(22)申请日 2016.08.19

(30)优先权数据

62/208,209 2015.08.21 US

62/216,736 2015.09.10 US

62/273,244 2015.12.30 US

62/281,473 2016.01.21 US

62/302,341 2016.03.02 US

62/323,245 2016.04.15 US

62/343,313 2016.05.31 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.02.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/047727 2016.08.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/034957 EN 2017.03.02

(71)申请人 益普生生物制药有限公司

地址 英国雷克瑟姆

(72)发明人 S·F·布兰彻特

J·B·费兹格拉德 D·F·加迪

B·S·亨德里克斯 A·卡尔拉

H·李 E·贝耶夫

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 侯宝光

(51)Int.Cl.

A61K 31/436(2006.01)

A61K 9/127(2006.01)

A61K 31/282(2006.01)

A61K 31/4745(2006.01)

A61K 31/475(2006.01)

A61K 31/513(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 35/04(2006.01)

权利要求书2页 说明书38页 附图25页

(54)发明名称

使用包含脂质体伊立替康和奥沙利铂的组合疗法治疗转移性胰腺癌的方法

(57)摘要

包括脂质体伊立替康、奥沙利铂和5-氟尿嘧啶的组合疗法方案可用于治疗胰腺癌,包括治疗诊断患有先前未治疗的转移性胰腺腺癌的患者。所述组合疗法可包括每两周一次施用脂质体伊立替康、奥沙利铂、亚叶酸和5-氟尿嘧啶。

1. 一种脂质体伊立替康、奥沙利铂和5-氟尿嘧啶的组合在治疗先前未接受治疗转移性胰腺腺癌的化疗的人类患者的转移性胰腺腺癌中的用途,所述用途包括总共每两周一次将抗肿瘤疗法施用到所述患者,所述抗肿瘤疗法由以下组成:

- a. 60mg/m²的脂质体伊立替康、
- b. 60mg/m²奥沙利铂、
- c. 200mg/m²的 (1) 形式的亚叶酸或400mg/m²的 (1+d) 消旋形式的亚叶酸,以及
- d. 2,400mg/m²5-氟尿嘧啶以治疗所述人类患者的所述转移性胰腺腺癌。

2. 一种脂质体伊立替康、奥沙利铂和5-氟尿嘧啶的组合在治疗先前未接受治疗转移性胰腺腺癌的化疗的人类患者的转移性胰腺腺癌中的用途,所述用途包括总共每两周一次将抗肿瘤疗法施用到所述患者,所述抗肿瘤疗法由以下组成:

- a. 60mg/m²的脂质体伊立替康、
- b. 85mg/m²奥沙利铂、
- c. 200mg/m²的 (1) 形式的亚叶酸或400mg/m²的 (1+d) 消旋形式的亚叶酸,以及
- d. 2,400mg/m²5-氟尿嘧啶以治疗所述人类患者的所述转移性胰腺腺癌。

3. 如权利要求1-2中任一项所述的用途,其中所述5-氟尿嘧啶以输注形式在46小时内施用。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的用途,其中施用所述亚叶酸后立即施用所述5-氟尿嘧啶。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述脂质体伊立替康、奥沙利铂和亚叶酸在28天治疗周期的第1和15天施用。

6. 一种脂质体伊立替康、奥沙利铂和5-氟尿嘧啶的组合在治疗先前未接受治疗转移性胰腺腺癌的化疗的人类患者的转移性胰腺腺癌中的用途,所述用途包括总共每两周一次将抗肿瘤疗法施用到所述患者,所述抗肿瘤疗法由以下组成:

- a. 60mg/m²的脂质体伊立替康、
- b. 60mg/m²奥沙利铂、
- c. 200mg/m²的 (1) 形式的亚叶酸或400mg/m²的 (1+d) 消旋形式的亚叶酸,以及
- d. 2,400mg/m²5-氟尿嘧啶以治疗所述人类患者的所述转移性胰腺腺癌

其中所述脂质体伊立替康、奥沙利铂和亚叶酸在28天治疗周期的第1和15天施用。

7. 一种脂质体伊立替康、奥沙利铂和5-氟尿嘧啶的组合在治疗先前未接受治疗转移性胰腺腺癌的化疗的人类患者的转移性胰腺腺癌中的用途,所述用途包括总共每两周一次将抗肿瘤疗法施用到所述患者,所述抗肿瘤疗法由以下组成:

- a. 60mg/m²的脂质体伊立替康、
- b. 85mg/m²奥沙利铂、
- c. 200mg/m²的 (1) 形式的亚叶酸或400mg/m²的 (1+d) 消旋形式的亚叶酸,以及
- d. 2,400mg/m²5-氟尿嘧啶以治疗所述人类患者的所述转移性胰腺腺癌。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的用途,其中所述脂质体伊立替康以输注形式在总共约90分钟内施用。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的用途,其中施用所述脂质体伊立替康,之后施用所述奥沙利铂,之后施用所述亚叶酸,之后施用所述5-氟尿嘧啶。

10. 一种脂质体伊立替康、奥沙利铂和5-氟尿嘧啶的组合在治疗先前未接受治疗转移性胰腺腺癌的化疗的人类患者的转移性胰腺腺癌中的用途,所述用途包括总共每两周一次将抗肿瘤疗法施用到所述患者,所述抗肿瘤疗法由以下组成:

- a. $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的脂质体伊立替康、
- b. $60\text{mg}/\text{m}^2$ 奥沙利铂、
- c. $200\text{mg}/\text{m}^2$ 的(1)形式的亚叶酸或 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 的(1+d)消旋形式的亚叶酸,以及
- d. $2,400\text{mg}/\text{m}^2$ 5-氟尿嘧啶以治疗所述人类患者的所述转移性胰腺腺癌

其中施用所述脂质体伊立替康,之后施用所述奥沙利铂,之后施用所述亚叶酸,之后施用所述5-氟尿嘧啶。

11. 一种脂质体伊立替康、奥沙利铂和5-氟尿嘧啶的组合在治疗先前未接受治疗转移性胰腺腺癌的化疗的人类患者的转移性胰腺腺癌中的用途,所述用途包括总共每两周一次将抗肿瘤疗法施用到所述患者,所述抗肿瘤疗法由以下组成:

- a. $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的脂质体伊立替康、
- b. $85\text{mg}/\text{m}^2$ 奥沙利铂、
- c. $200\text{mg}/\text{m}^2$ 的(1)形式的亚叶酸或 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 的(1+d)消旋形式的亚叶酸,以及
- d. $2,400\text{mg}/\text{m}^2$ 5-氟尿嘧啶以治疗所述人类患者的所述转移性胰腺腺癌

其中施用所述脂质体伊立替康,之后施用所述奥沙利铂,之后施用所述亚叶酸,之后施用所述5-氟尿嘧啶。

12. 如权利要求1-9中任一项所述的用途,其中在完成所述脂质体伊立替康的每次施用后2小时开始施用所述奥沙利铂。

13. 一种脂质体伊立替康、奥沙利铂和5-氟尿嘧啶的组合在治疗先前未接受治疗转移性胰腺腺癌的化疗的人类患者的转移性胰腺腺癌中的用途,所述用途包括总共每两周一次将抗肿瘤疗法施用到所述患者,所述抗肿瘤疗法由以下组成:

- a. $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的脂质体伊立替康、
- b. $60\text{mg}/\text{m}^2$ - $85\text{mg}/\text{m}^2$ 奥沙利铂、
- c. $200\text{mg}/\text{m}^2$ 的(1)形式的亚叶酸或 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 的(1+d)消旋形式的亚叶酸,以及
- d. $2,400\text{mg}/\text{m}^2$ 5-氟尿嘧啶以治疗所述人类患者的所述转移性胰腺腺癌

其中所述脂质体伊立替康、奥沙利铂和亚叶酸在28天治疗周期的第1和15天施用,其中施用所述脂质体伊立替康,之后施用所述奥沙利铂,之后施用所述亚叶酸,之后施用所述5-氟尿嘧啶,其中在完成所述脂质体伊立替康的每次施用后2小时开始施用所述奥沙利铂。

14. 如权利要求1-11中任一项所述的用途,其中所述脂质体伊立替康包含被封装在脂质体中的伊立替康蔗糖八硫酸酯。

15. 如权利要求1-8中任一项所述的用途,其中所述脂质体伊立替康包含封装在脂质体载体中的伊立替康,所述载体由1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DSPC)、胆固醇和N-(羧基甲氧基聚乙二醇-2000)-1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(MPEG-2000-DSPE)组成。

使用包含脂质体伊立替康和奥沙利铂的组合疗法治疗转移性胰腺癌的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本专利申请要求以下待审的各美国临时专利申请的优先权,每个全文以引用方式并入本文中:62/208,209 (2015年8月21日提交)、62/216,736 (2015年9月10日提交)、62/273,244 (2015年9月30日提交)、62/281,473 (2016年1月21日提交)、62/302,341 (2016年3月2日提交)、62/323,245 (2016年4月15日提交)以及62/343,313 (2016年5月31日提交)。

技术领域

[0003] 本公开涉及可用于治疗胰腺癌的新型疗法,包括使用脂质体伊立替康与5-氟尿嘧啶和奥沙利铂的组合用于(第一线)治疗诊断患有先前未治疗的胰腺癌的患者。

[0004] 背景

[0005] 胰腺癌对化疗有抗性,其预后极差。它是美国癌症死亡的第四大原因;5年存活率为6%。在过去的几十年期间,胰腺癌的发病率有所增加,并且在2014年,估计有46,420个患者被诊断为胰腺癌,并且39,590人死亡。预计到2030年,胰腺癌将超过肝癌、乳腺癌、前列腺癌以及结直肠癌,成为癌症相关死亡的第二大原因。这些统计数据反映了这种疾病的严重性并且缺乏有效疗法。肿瘤的位置几乎不引起早期症状,并且因此常常在晚期被诊断。缺乏有效的筛查工具和对风险因素的了解有限,意味着患者在诊断时已发展成晚期或转移性疾病。鉴于患有转移性疾病的患者预后差和少于1年的低中位存活率,仍需要新的治疗选项。

[0006] 多药方案的耐受性在癌症治疗中是重要的。可控治疗的持续时间越长,结果就越好,这是因为药物暴露时间较长。在过去的5年中,作为转移性胰腺癌的一线治疗的护理标准出现的一种组合化疗方案是5-氟尿嘧啶(5-FU)/亚叶酸(LV)+伊立替康+奥沙利铂(FOLFIRINOX)。然而,已知FOLFIRINOX具有显著的毒性,并且使用仅限于具有更好表现状态(即0或1的ECOG表现评分)的患者。随着FOLFIRINOX治疗延长,奥沙利铂常常因为毒性而从方案中停用。因此,如果可以确定同样有效的双重方案,患者可更好地耐受长时间的治疗,并且甚至表现低下的患者也可获益。虽然FOLFIRINOX方案自2011年以来一直被美国国家综合癌症网络(NCCN)推荐为一线转移性疾病的优先选择,但对于与FOLFIRINOX相关的毒性有一些担忧。FOLFIRINOX的一个剂量方案是通过IV推注施用85mg/m²奥沙利铂、180mg/m²伊立替康和400mg/m²的剂量的氟尿嘧啶,随后连续输注2400mg/m²。然而,由于毒性,常常使用修改的FOLFIRINOX方案(例如消除5-FU推注),其中对修改方案的功效和安全性具有未知影响。

[0007] CPT-11是盐酸伊立替康三水合物,在美国以Camptosar[®]销售。MM-398是脂质体伊立替康,并且与5-氟尿嘧啶和亚叶酸组合在美国以美国FDA批准的产品ONIVYDE[®]销售,用于治疗基于吉西他滨的疗法后疾病进展后的转移性胰腺癌的患者。

[0008] 发明概述

[0009] 用于治疗胰腺癌的改善的抗肿瘤疗法提供了将脂质体伊立替康与奥沙利铂和5-氟尿嘧啶组合施用到患有先前未治疗的胰腺癌(例如未治疗的转移性胰腺癌或mPAC)的患

者。5-氟尿嘧啶可与亚叶酸组合施用。与先前的FOLFIRINOX方案相比,改善的抗肿瘤疗法可提供改善的治疗指数(例如,改善的毒性概况)。

[0010] 治疗胰腺癌的方法可包括每两周一次将脂质体伊立替康、奥沙利铂和5-氟尿嘧啶的抗肿瘤疗法施用到患者。任选地,亚叶酸也可在每次施用5-氟尿嘧啶之前施用。脂质体伊立替康的每次施用可以以60mg/m²脂质体伊立替康的总剂量(基于如本文定义的伊立替康盐酸盐三水合物的量的剂量)施用。当施用脂质体伊立替康时,每天开始46小时内可施用总共2,400mg/m²的5-氟尿嘧啶。在施用脂质体伊立替康的每一天,可施用总共60mg/m²、75mg/m²或85mg/m²的奥沙利铂。在每次施用5-氟尿嘧啶之前施用总共200mg/m² (1) 亚叶酸(例如任选以400mg/m²的(1+d)亚叶酸施用)。抗肿瘤疗法可在28天治疗周期的第1天和第15天开始施用,其中在第1天和第15天施用脂质体伊立替康、奥沙利铂和任选地叶酸,并且在第1天和第15天开始5-氟尿嘧啶的46小时施用。

[0011] 本发明部分基于若干临床前的发现。首先,相对于暴露匹配剂量的非脂质体伊立替康,脂质体伊立替康提高了拓扑异构酶1抑制剂SN-38(伊立替康的活性代谢物)的抗肿瘤活性。其次,相对于非脂质体伊立替康,与5-氟尿嘧啶和奥沙利铂组合的脂质体伊立替康,在胰腺癌的小鼠异种移植模型中一致地改善肿瘤生长抑制和存活,而不加剧这些药剂的基线毒性。

[0012] 此外,本发明部分基于以下发现:当与60mg/m²奥沙利铂、2400mg/m² 5-氟尿嘧啶和400mg/m² (1+d)亚叶酸组合施用时,施用80mg/m²的剂量的脂质体伊立替康在人体中的耐受性不好。因此,治疗(先前未治疗)胰腺癌的优选方法是每两周一次提供人耐受的抗肿瘤疗法的施用,其中抗肿瘤疗法的每次施用是本文提供的抗肿瘤药剂脂质体伊立替康、奥沙利铂和5-氟尿嘧啶的组合。优选地,每两周一次施用的抗肿瘤疗法由以下组成:(a) 60mg/m²总剂量的脂质体伊立替康(如本文所定义,基于伊立替康盐酸盐三水合物的量的剂量), (b) 60mg/m²-85mg/m²总剂量的奥沙利铂(包括例如60mg/m²或85mg/m²)和(c) 总共2,400mg/m²的5-氟尿嘧啶,任选地与亚叶酸组合施用。任选地,所述组合可包括施用总共200mg/m² (1) 亚叶酸(任选地以400mg/m²的(1+d)亚叶酸施用),然后开始施用5-氟尿嘧啶。优选地,在抗肿瘤疗法期间,在施用脂质体伊立替康后,除了脂质体伊立替康在患者体内产生的一定量的SN-38以外,没有其他抗肿瘤剂被施用。例如,抗肿瘤疗法可在没有(非脂质体)CPT-11伊立替康的情况下施用。优选地,脂质体伊立替康、奥沙利铂和(任选)亚叶酸在单个(第一)天作为单独的输液连续施用,并且5-氟尿嘧啶在施用亚叶酸(如果施用)后的第一天开始施用并且继续到第二天(例如,总共46小时)。

[0013] 附图简述

[0014] 图1A是示出了基于脂质体伊立替康人体临床活检数据和人体临床试验数据的活性伊立替康代谢物SN-38随时间的模拟水平的图。

[0015] 图1B是示出了与来自非脂质体伊立替康(CPT-11)的SN-38肿瘤暴露相比,使用脂质体伊立替康(MM-398)观察到的SN-38随时间的肿瘤暴露如何延长的示意图。

[0016] 图1C是示出了基于5种不同细胞系的总SN-38细胞暴露的不同时间,SN-38的相对细胞生长抑制百分比的图。

[0017] 图1D是与5-氟尿嘧啶(5-FU)或奥沙利铂(oxali)的不同的组合在不同的暴露时间(4小时或48小时)下图1C中测试的细胞系的相对细胞生长抑制百分比的图。

[0018] 图2A是示出了BxPC-3胰腺癌细胞的作为SN-38暴露的函数的细胞活力的图。

[0019] 图2B是示出了CFPAC-1胰腺癌细胞的作为SN-38暴露的函数的细胞活力的图。

[0020] 图3A是示出了在使用以下单个抗肿瘤药剂治疗后,在BxPC-3胰腺癌异种移植小鼠功效模型中测量随时间推移的肿瘤体积的图:包括5-氟尿嘧啶(5FU)、奥沙利铂(Ox)、(非脂质体)伊立替康(IRI)以及MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)。

[0021] 图3B是示出了在使用以下抗肿瘤药剂的各种组合治疗后,在BxPC-3胰腺癌异种移植小鼠功效模型中测量随时间推移的肿瘤体积的图:(非脂质体)伊立替康(IRI)和5FU;(非脂质体)伊立替康(IRI)、奥沙利铂和5FU;MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)和5FU;以及398脂质体伊立替康(nal-IRI)、奥沙利铂和5FU。

[0022] 图4A是示出了在使用以下治疗后,在BxPC-3胰腺癌异种移植小鼠功效模型中测量随时间推移的肿瘤体积的图:奥沙利铂单一疗法、MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)单一疗法和MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)和奥沙利铂(Ox)的组合。

[0023] 图4B是示出了在使用以下治疗后,在CFPAC-1胰腺癌异种移植小鼠功效模型中测量随时间推移的肿瘤体积的图:奥沙利铂单一疗法、MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)单一疗法和MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)和奥沙利铂(Ox)的组合。

[0024] 图5A是示出了在使用以下治疗后,在源于患者的异种移植(PDX#19015)胰腺癌小鼠功效模型中测量随时间推移的肿瘤体积的图:MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)单一疗法、(非脂质体)伊立替康单一疗法(伊立替康),和各种组合疗法:MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)和5-氟尿嘧啶(5FU);(非脂质体)伊立替康(伊立替康)和5FU;MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)、奥沙利铂和5FU;以及(非脂质体)伊立替康、奥沙利铂和5FU。

[0025] 图5B是示出了在使用包含MM-398的图5A中示出的组合疗法治疗后,在来源于患者的异种移植(PDX#19015)胰腺癌小鼠功效模型中测量随时间推移的肿瘤体积的图:MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)和5-氟尿嘧啶(5FU)、MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)、奥沙利铂和5FU;以及(非脂质体)伊立替康、奥沙利铂和5FU。

[0026] 图5C是示出了在使用包含奥沙利铂的图5A中示出的组合疗法治疗后,在来源于患者的异种移植(PDX#19015)胰腺癌小鼠功效模型中测量随时间推移的肿瘤体积的图:MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)、奥沙利铂和5FU;以及(非脂质体)伊立替康、奥沙利铂和5FU。

[0027] 图6A是示出了在使用以下治疗后,在源于患者的异种移植(PDX#19015)胰腺癌小鼠功效模型中测量随时间推移的肿瘤体积变化百分比的图:盐水对照、MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)单一疗法或(非脂质体)伊立替康单一疗法(伊立替康)。

[0028] 图6B是示出了在使用以下治疗后,在源于患者的异种移植(PDX#19015)胰腺癌小鼠功效模型中测量随时间推移的肿瘤体积变化百分比的图:盐水对照或两种包含奥沙利铂的疗法:MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)、奥沙利铂和5FU;以及(非脂质体)伊立替康、奥沙利铂和5FU。

[0029] 图6C是示出了在使用以下治疗后,在来源于患者的异种移植(PDX#19015)胰腺癌小鼠功效模型中测量的无进展存活的图:两种包含奥沙利铂组合疗法:MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)、奥沙利铂和5FU;以及(非脂质体)伊立替康、奥沙利铂和5FU。

[0030] 图6D是示出了在使用以下治疗后,在来源于患者的异种移植(PDX#19015)胰腺癌

小鼠功效模型中测量的总体存活的图：两种包含奥沙利铂组合疗法：MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)、奥沙利铂和5FU；以及(非脂质体)伊立替康、奥沙利铂和5FU。

[0031] 图7是示出了在使用以下治疗后，在源于患者的异种移植(PDX#19015)胰腺癌小鼠功效模型中测量的肿瘤体积的图：MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)单一疗法、(非脂质体)伊立替康单一疗法(伊立替康)，和各种组合疗法：MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)和5-氟尿嘧啶(5FU)；(非脂质体)伊立替康(伊立替康)和5FU；MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)、奥沙利铂和5FU；以及(非脂质体)伊立替康、奥沙利铂和5FU。

[0032] 图8是示出了在使用以下治疗后，从来源于患者的异种移植(PDX#19015)胰腺癌小鼠功效模型获得的结果的表：仅MM-398脂质体伊立替康、仅非脂质体伊立替康(单一疗法)、MM-398脂质体伊立替康与5FU(NAPOLI, 双疗法)组合、MM-398脂质体伊立替康与5FU+奥沙利铂(NAPOX, 三疗法)组合以及非脂质体伊立替康与奥沙利铂和5-氟尿嘧啶(FOLFIRINOX)组合。

[0033] 图9是示出了在施用以下后第0天、7天、14天以及21天，通过记录小鼠的体重测量的小鼠模型中各种疗法的耐受性的图：盐水对照、脂质体伊立替康(nal-IRI)、纳米脂质体伊立替康、5-FU和奥沙利铂的组合或非脂质体伊立替康(CPT11)、5FU和奥沙利铂的组合。

[0034] 图10A是示出了在施用以下后，通过记录小鼠的体重测量的小鼠模型中各种疗法的耐受性的图：高剂量的MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)、奥沙利铂以及在相同日期一起给予的MM-398脂质体伊立替康和奥沙利铂的组合。

[0035] 图10B是示出了在施用以下后，通过记录小鼠的体重测量的小鼠模型中各种疗法的耐受性的图：高剂量的MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)、奥沙利铂以及在分开的连续日期顺序给予的MM-398脂质体伊立替康和奥沙利铂的组合(其中MM-398在第1天施用并且奥沙利铂在第2天施用)。

[0036] 图11A、11B和11C是描述了在施用以下后在小鼠中观察的血液毒性的柱状图：高剂量的在相同日期施用的MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)和奥沙利铂或奥沙利铂在施用MM-398后至少一天施用：A. 白细胞；B. 中性粒细胞；以及C. 淋巴细胞。

[0037] 图11D、11E和11F是描述了在施用以下后在小鼠中观察的肝酶水平的柱状图：高剂量的在相同日期施用的MM-398脂质体伊立替康(nal-IRI)和奥沙利铂或奥沙利铂在施用MM-398后至少一天施用：D. 天冬氨酸转氨酶(AST)；E. 丙氨酸转氨酶(ALT)；F. 碱性磷酸酶(ALKP)。

[0038] 图12是治疗胰腺癌的方法的流程图，其包括包含施用脂质体伊立替康、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶以及亚叶酸的方法。

[0039] 详细描述

[0040] 除非另外指明，否则如本文所述的脂质体伊立替康或伊立替康脂质体的剂量是指提供被封装在脂质体伊立替康的脂质体或伊立替康脂质体中的伊立替康的量的伊立替康盐酸盐三水合物的量。例如，60mg/m²的剂量的脂质体伊立替康是指提供存在于60mg/m²的伊立替康盐酸盐三水合物中的脂质体封装的伊立替康的相同的量的脂质体伊立替康的量，并且基于封装在伊立替康脂质体中的伊立替康游离碱的量，等同于约50mg/m²的脂质体伊立替康。

[0041] 如本文所用，除非另外指明，否则术语“nal-IRI”(纳米脂质体伊立替康)和“MM-

398”是指脂质体伊立替康的形式。术语“CPT-11”是指(非脂质体)伊立替康盐酸盐三水合物。

[0042] 如本文所用,“5-FU”和“5FU”可互换使用并且是指5-氟尿嘧啶。

[0043] 所有引用的文献都是以引用的方式并入本文。

[0044] 使用胰腺癌细胞系(实施例1),我们展示当使用与5-FU和奥沙利铂组合的SN-38(伊立替康的活性代谢物)的延长暴露模拟脂质体伊立替康治疗时,细胞死亡增强。图1示出了SN-38的延长暴露模拟体外MM-398治疗。参考图1A,相比于非脂质体伊立替康(CPT-11),MM-398治疗导致活性代谢物SN-38的延长肿瘤暴露。参考图1B,SN-38的延长的低剂量暴露模拟体外MM-398肿瘤递送。参考图1C,延长的低剂量暴露导致多胰腺癌细胞系细胞生长抑制更大。图包括四个部分,并且针对每个部分,细胞系数数据在顶部以AsPC-1数据呈现,接下来是BxPC-3、Capan-2、CFPAC-1,并且最后是底部的MaPaCa-2。参考图1D,当与5-FU(20.7mM,持续48小时)或奥沙利铂(12.3mM,持续4小时)组合时,还观察到延长暴露于低浓度的SN-38的益处。这两种组合也均增加了抗性细胞系对延长的低剂量SN-38的敏感性。

[0045] 图2是描绘将SN-38作为单一药剂或SN-38与奥沙利铂的组合进行治疗后的细胞活力的两个条线图。将BxPC-3(图2A)或CFPAC-1(图2B)细胞处理4小时或72小时,洗涤,并且然后使用新鲜培养基再孵育24小时或144小时,随后评定细胞活力。数据跟踪标记为“1”单独SN-38 4小时,然后孵育24小时;“2”SN-38+奥沙利铂4小时,然后孵育24小时;“3”SN-38单独72小时,然后孵育144小时;和“4”SN-38+奥沙利铂72小时,然后孵育144小时。当细胞仅处理4小时时,相比于在两种测试细胞系中用单一药剂治疗,SN-38和奥沙利铂的組合的细胞治疗降低了IC-50。

[0046] 实施例2中细胞系来源的和患者来源的胰腺癌异种移植模型的测试展示,相对于暴露匹配剂量的非脂质体伊立替康,脂质体伊立替康的抗肿瘤活性提高。在实施例2的小鼠动物研究中,“x”mg/kg剂量的脂质体伊立替康提供与“5x”剂量的非脂质体伊立替康(CPT-11)对拓扑异构酶1抑制剂(伊立替康和/或SN-38)大约相同的暴露。在临床前模型中,相对于非脂质体伊立替康,脂质体伊立替康持续提高肿瘤生长抑制和存活,无论作为单一疗法还是与5-FU和奥沙利铂组合。将MM-398添加到5-FU和/或奥沙利铂不加剧这些药剂的基线毒性,包括体重减轻和中性粒细胞减少症,并且耐受性可通过延迟施用奥沙利铂至MM-398后1天进一步改善。这些发现说明了脂质体伊立替康与5-FU/LV和奥沙利铂组合的治疗潜力,并且支持一线PDAC(实施例2)中这种三联方案的正在进行的2期试验(NCT02551991)。

[0047] 在胰腺肿瘤异种移植小鼠模型中,针对MM-398+5-FU/LV+奥沙利铂方案测试FOLFIRINOX方案的动物模型。相比于常规(非脂质体)伊立替康(CPT-11),脂质体伊立替康(MM-398)在等量的暴露剂量(5mg/kg MM-398对25mg/kg游离IRI)下,在BxPC-3胰腺异种移植癌症模型(实施例2)中表现更佳,无论单独(例如,图3A)或与奥沙利铂和/或5-FU组合(例如,图3B)。

[0048] 在实施例2中测试的小鼠模型中,评定MM-398在5-FU不敏感的胰腺癌模型(BxPC-3)中的功效。将癌细胞皮下植入小鼠中;当肿瘤建立良好并达到平均体积 $\sim 300\text{mm}^3$ 时,开始使用游离伊立替康(IRI)、MM-398、5-FU、奥沙利铂(Ox)或对照进行IV治疗。每种治疗的剂量如上所示,并且每周给药x4周,在图上用虚线表示的时间点。图3A描述了代表在使用各种单个治疗剂治疗后肿瘤生长的线图。图3B描述了代表在使用治疗剂的各种组合治疗后肿瘤生

长的线图。

[0049] 5-FU不敏感胰腺癌模型(BxPC-3)中MM-398的功效。将癌细胞皮下植入小鼠中;当肿瘤建立良好并达到平均体积 $\sim 300\text{mm}^3$ 时,开始使用包含与奥沙利铂和/或5-FU组合的IRI或MM-398的双方案或三方案进行IV治疗。每种治疗的剂量如上所示,并且每周给药x4周,在图上用虚线表示的时间点。相比于图4A(以下讨论),包含与奥沙利铂和/或5-FU组合的IRI或MM-398的双方案或三方案展示包含MM-398的双方案或三方案显著优于包含IRI方案抑制肿瘤生长。将奥沙利铂添加到FOLFIRI或MM-398+5-FU/LV的双组合使得肿瘤生长抑制轻微增加(图3B:针对FOLFIRI对FOLFIRINOX,比较IRI+5FU与IRI+5FU+Ox;针对MM-398+5-FU/LV对MM-398+5-FU/LV+Ox,比较nal-IRI+5FU与nal-IRI+5FU+Ox,)。然而,FOLFIRI对MM-398+5-FU/LV双方案(IRI+5FU对nal-IRI+5FU)和FOLFIRINOX对MM-398+5-FU/LV+Ox三方案(IRI+5FU+Ox对nal-IRI+5FU+Ox),比包含MM-398的方案展示显著更多的肿瘤生长抑制。另外,包含MM-398的双方案表现优于FOLFIRINOX三方案(nal-IRI+5FU对IRI+5FU+Ox),这是由于与常规伊立替康相比,MM-398的改善的功效。

[0050] 单个治疗的单药剂结果在图4A中示出,从而展示MM-398比游离IRI显著抑制肿瘤生长。图4A和4B是描绘了使用以下静脉内治疗后,小鼠异种移植模型中肿瘤生长的两张线图(BxPC-3(图4A)或CFPAC-1(图4B)肿瘤细胞):盐水(对照,圆形)、5mg/kg奥沙利铂(三角形)、5mg/kg MM-398(亮方框)或组合,所述肿瘤细胞皮下植入小鼠。在肿瘤建立良好后开始治疗,并且治疗在由图上虚线所指示的时间点处给予四次(BxPC-3模型)或三次(CFPAC-1模型)。

[0051] 图5A、5B、5C、6A、6B、6C、6D以及7是通过在各种治疗后在小鼠中测量肿瘤生长抑制获得的图。将肿瘤细胞(PDX模型19015)皮下植入小鼠。当肿瘤建立良好并且已达到 $\sim 250\text{mm}^3$ 的平均体积时,使用仅MM-398或非脂质体伊立替康或与5-FU或5-FU+奥沙利铂组合开始IV治疗。治疗剂量在每个治疗旁边的图中标出,并且给予4次。

[0052] 图5A-5C是描绘了在各种治疗后小鼠中肿瘤生长抑制的图。将肿瘤细胞,PDX 19015模型,皮下植入小鼠。当肿瘤建立良好并且已达到 $\sim 250\text{mm}^3$ 的平均体积时,将MM-398或非脂质体伊立替康用作单一疗法或与5-FU和奥沙利铂组合开始IV治疗。治疗剂量在每个治疗旁边的图例中指出,并且在图上由虚线指示的时间点给予四次。相对各自单一疗法,将5-FU添加到MM-398或非脂质体伊立替康显著改善肿瘤生长抑制。如相比于MM-398单一疗法,将奥沙利铂添加到MM-398+5-FU还通过显著延迟肿瘤进展改善了响应。在使用MM-398+5-FU的双疗法治的组中,肿瘤进展延迟不显著。图5A是包括来自所有组合(具有MM-398的那些和具有伊立替康的那些)的数据的线图,并且显示MM-398、奥沙利铂和5-FU的组合使得最大地抑制肿瘤生长(最低线),虽然MM-398和5-FU的组合也抑制肿瘤生长(第二低线)。出于比较的目的,图5B是仅包括来自MM-398组合(无伊立替康组合或对照线)的数据的线图。如图中可见,三联组合治疗使得最大地抑制肿瘤生长抑制(最低线),并且在抑制肿瘤生长方面,伊立替康和5-FU(中间线)的双联组合优于仅MM-398(最高线)。图5C是允许将奥沙利铂组合与盐水对照进行比较的相同数据的子集。

[0053] 图6A是示出了在使用以下治疗后,在PDX 19015胰腺癌异种移植小鼠功效模型中测量随时间推移的肿瘤体积变化百分比的图:盐水对照、MM-398脂质体伊立替康(MM-398)单一疗法或(非脂质体)伊立替康单一疗法(伊立替康)。图6A中的数据显示,通过观察总共

约60天后,在第0天、7天、14天以及21天各自施用,相比于50mg/kg的非脂质体伊立替康(CPT-11),施用10mg/kg脂质体伊立替康(MM-398),肿瘤体积变化百分比显著减少更大。图6B是示出了在使用以下治疗后,在PDX 19015胰腺癌异种移植小鼠功效模型中测量随时间推移的肿瘤体积变化百分比的图:盐水对照或两种包含奥沙利铂的疗法:MM-398脂质体伊立替康(MM-398)、奥沙利铂和5FU;以及(非脂质体)伊立替康、奥沙利铂和5FU。通过约60天的观察时间段,相比于在第0天、7天、14天以及21天接受非脂质体伊立替康(CPT-11)与奥沙利铂和5-FU的组合的小鼠,在第0天、7天、14天以及21天接受脂质体伊立替康(MM-398,也称为MM-398)与5FU和奥沙利铂的组合的小鼠显示肿瘤体积百分比变化显著减少。参考图6C,相比于对照组和MM-398单一疗法,将奥沙利铂添加到MM-398+5-FU显著改善了具有PDX 19015肿瘤的小鼠的无进展存活。MM-398+5FU与MM-398单一疗法之间的差值不具有统计意义上的显著性。参考图6D,相对对照组,将5-FU和奥沙利铂添加到MM-398显著改善了总存活率。用非脂质体伊立替康观察不到添加的5-FU或奥沙利铂的益处。参考图7,相对MM-398单一疗法,将奥沙利铂添加到MM-398+5-FU显著延迟肿瘤进展,如第35天显著减少的肿瘤体积所示。

[0054] 图8是示出了在各种治疗后小鼠中肿瘤生长和存活的结果的表。将肿瘤细胞(PDX 19015模型)皮下植入小鼠。当肿瘤建立良好并且已达到 $\sim 250\text{mm}^3$ 的平均体积时,使用仅MM-398或非脂质体伊立替康(单一疗法)或与5-FU(NAPOLI, 双联疗法)或5-FU+奥沙利铂(NAPOX, 三联疗法)组合开始IV治疗。如相比于双联NAPOLI (38%)或单一疗法MM-398单一疗法(0%),使用三联疗法NAPOX (50%)治疗的小鼠具有最佳总缓解率(ORR)。另外,三联疗法治疗的小鼠还具有更佳的疾病控制率(DCR):NAPOX (75%)、NAPOLI (63%)、MM-398单一疗法(38%)和无进展存活(PFS):NAPOX是47天,相对NAPOLI的36.5天和MM-398单一疗法的12天。NAPOX PFS显著优于单一疗法,而NAPOLI不显著优于单一疗法。值得注意的是,在100天的小鼠耐受性研究中,脂质体伊立替康与5FU和奥沙利铂的组合的耐受性优于SN-38暴露匹配剂量的非脂质体伊立替康与5FU和奥沙利铂的组合。图9是示出了在施用以下各种方案后小鼠的体重的图:盐水对照、脂质体伊立替康(MM-398)、纳米脂质体伊立替康、5-FU和奥沙利铂的组合或非脂质体伊立替康(CPT11)、5FU和奥沙利铂的组合。当与5-FU和奥沙利铂组合时,相对非脂质体伊立替康,在重复给药后,脂质体伊立替康改善了小鼠模型的耐受性。通过普通的双向方差分析(ANOVA)确定显著性。方案在研究的第0、7、14以及21天施用。施用10mg/kg脂质体伊立替康和50mg/kg剂量的非脂质体游离伊立替康(CPT11)在小鼠模型中向肿瘤细胞提供相当剂量的SN-38。

[0055] 当奥沙利铂在施用MM-398后一天施用时,MM-398脂质体伊立替康和奥沙利铂的组合的耐受性在小鼠模型中有所改善。图10A和10B描绘了与MM-398和奥沙利铂作为单一疗法给予或作为组合疗法同时(A)或交错(1天给予奥沙利铂,然后施用MM-398)(B)相关的毒性的线图。MM-398和奥沙利铂的共施用导致显著的毒性,如通过体重减轻所测量,而延迟奥沙利铂施用24小时然后MM-398不导致体重显著变化。

[0056] 图11A-11F是描述用MM-398同时或按序给予MM-398与或不与奥沙利铂一起给予后的血液学和肝脏毒性的柱状图。通过延迟给予奥沙利铂,改善了血液学毒性(A-C)。当奥沙利铂施用延迟时,肝酶(D-F)保持与单一疗法相当。

[0057] 这些临床前发现支持脂质体伊立替康与5-FU/LV和奥沙利铂组合的治疗用途和一

线PDAC(实施例2)中这种三联方案的正在进行的2期试验(NCT02551991)。图12描绘了采用MM-398+5-FU/LV+奥沙利铂(第1组)和MM-398+5-FU/LV(第2组)以及nab-紫杉醇+吉西他滨(第3组)的组合的研究设计的图形表示。

[0058] 例如,使用脂质体伊立替康、奥沙利铂和5-氟尿嘧啶的组合来治疗先前未接受化疗以治疗转移性胰腺腺癌的人类患者转移性胰腺腺癌,所述使用包括总共每两周一次将抗肿瘤疗法施用到患者,所述抗肿瘤疗法由以下组成:(a) 60mg/m²的脂质体伊立替康、60mg/m²奥沙利铂、200mg/m²的(1)形式的亚叶酸或400mg/m²的(1+d)消旋形式的亚叶酸以及2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶以治疗人类患者的转移性胰腺腺癌;(b) 60mg/m²的脂质体伊立替康、85mg/m²奥沙利铂、200mg/m²的(1)形式的亚叶酸或400mg/m²的(1+d)消旋形式的亚叶酸以及2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶以治疗人类患者的转移性胰腺腺癌;(c) 60mg/m²的脂质体伊立替康、60mg/m²奥沙利铂、200mg/m²的(1)形式的亚叶酸或400mg/m²的(1+d)消旋形式的亚叶酸以及2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶以治疗人类患者的转移性胰腺腺癌,其中脂质体伊立替康、奥沙利铂和亚叶酸在28天治疗周期的第1和15天施用;(d) 60mg/m²的脂质体伊立替康、85mg/m²奥沙利铂、200mg/m²的(1)形式的亚叶酸或400mg/m²的(1+d)消旋形式的亚叶酸以及2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶以治疗人类患者的转移性胰腺腺癌,其中脂质体伊立替康、奥沙利铂和亚叶酸在28天治疗周期的第1和15天施用;(e) 60mg/m²的脂质体伊立替康、60mg/m²奥沙利铂、200mg/m²的(1)形式的亚叶酸或400mg/m²的(1+d)消旋形式的亚叶酸以及2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶以治疗人类患者的转移性胰腺腺癌,其中施用脂质体伊立替康,之后施用奥沙利铂,之后施用亚叶酸,之后施用5-氟尿嘧啶;(f) 60mg/m²的脂质体伊立替康、85mg/m²奥沙利铂、200mg/m²的(1)形式的亚叶酸或400mg/m²的(1+d)消旋形式的亚叶酸以及2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶以治疗人类患者的转移性胰腺腺癌,其中施用脂质体伊立替康,然后施用奥沙利铂,之后施用亚叶酸,之后施用5-氟尿嘧啶;或(g) 60mg/m²的脂质体伊立替康、60mg/m²-85mg/m²奥沙利铂、200mg/m²的(1)形式的亚叶酸或400mg/m²的(1+d)消旋形式的亚叶酸以及2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶以治疗人类患者的转移性胰腺腺癌,其中脂质体伊立替康、奥沙利铂和亚叶酸在28天治疗周期的第1和15天施用,其中施用脂质体伊立替康,之后施用奥沙利铂,之后施用亚叶酸,之后施用5-氟尿嘧啶,其中在完成脂质体伊立替康的每次施用后2小时,开始施用奥沙利铂。可以对这些示例性用途中的每一个进行修改,以在以下关于这些特定组分的段落中替换本文公开的脂质体伊立替康、奥沙利铂、亚叶酸以及5-氟尿嘧啶的剂量。有时脂质体伊立替康包含封装在脂质体中的伊立替康蔗糖八硫酸盐。有时,脂质体伊立替康包含封装在脂质体载体中的伊立替康,所述载体由1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DSPC)、胆固醇和N-(羧基甲氧基聚乙二醇-2000)-1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(MPEG-2000-DSPE)组成。

[0059] 如本文所提供,伊立替康可在伊立替康脂质体制剂中施用。优选地,脂质体伊立替康是伊立替康蔗糖硫酸酯脂质体注射剂(另外称为“伊立替康蔗糖八硫酸酯盐脂质体注射剂”或“伊立替康蔗糖硫酸酯脂质体注射剂”),本文称为“MM-398”(也称为PEP02,参见US 8,147,867)的制剂是“纳米脂质体伊立替康”(也称为“伊立替康脂质体”或“脂质体伊立替康”)的一种形式。MM-398是作为封装在纳米脂质体药物递送系统中的伊立替康蔗糖八硫酸酯盐的伊立替康。

[0060] 脂质体伊立替康可以是制备以用于人类静脉施用的药物组合物。例如,脂质体伊

立替康可作为静脉内注射的无菌可注射肠胃外液体提供。所需量的脂质体伊立替康可以例如在500mL的5%右旋糖注射液USP中稀释以提供各种浓度,例如5mg/mL,并且可在90分钟时间段内输注。

[0061] MM-398注射液伊立替康的活性成分是拓扑异构酶I抑制剂类药物的一个成员并且是天然存在的生物碱喜树碱(camptothecin)的半合成水溶性类似物。拓扑异构酶I抑制剂通过抑制DNA解旋并由此防止DNA复制来阻止不受控制的细胞生长。伊立替康的药理学很复杂,涉及药物的活化、失活和消除的广泛代谢转化。伊立替康是前药,它通过非特异性羧酸酯酶转化成具有100-1000倍更高活性的代谢物SN-38。SN-38是经由葡萄糖醛酸反应(对此,已经显示主要药物遗传变化)和胆汁排泄来清除。这些药物特性引起了临床上观察到的伊立替康在功效和毒性方面的明显差异。

[0062] 脂质体伊立替康可以封装有含水空间的直径为约80nm-140nm的单层脂质双层囊泡,所述含水空间包含与蔗糖八硫酸酯络合形成盐的呈胶凝或沉淀状态的伊立替康。脂质体的脂质膜由磷脂酰胆碱、胆固醇和聚乙二醇衍生化的磷脂酰乙醇胺(其量为约一个聚乙二醇(PEG)分子对200个磷脂分子)构成。

[0063] 当与奥沙利铂和5-氟尿嘧啶组合施用用于治疗胰腺癌时,施用到人类患者的脂质体伊立替康的量在可约40mg/m²至约180mg/m²的范围内,优选地60mg/m²(剂量以伊立替康盐酸盐三水合物盐的量为单位表达)。使用群体药代动力学分析,在接受MM-398的患有癌症的患者和353个患有癌症的患者中评估总伊立替康和总SN-38的血浆药代动力学,所述MM-398作为单一药剂或组合化疗的一部分,在50mg/m²和155mg/m²的剂量之间(伊立替康碱的量,等同于以伊立替康盐酸盐三水合物盐的量为单位表达的60mg/m²-180mg/m²剂量)。在50mg/m²至155mg/m²的剂量范围内,总伊立替康的C_{最大}和AUC随剂量增加。另外,总SN-38的C_{最大}与剂量成比例增加;然而总SN-38的AUC增加小于与剂量成比例增加。

[0064] 本文描述的组合治疗涵盖将MM-398脂质体伊立替康与多个其他活性药剂的组合:奥沙利铂、亚叶酸和5-氟尿嘧啶以如本文所述的转移性环境的剂量和计划表施用到先前未使用之前的化疗剂治疗的患有转移性胰腺癌的人类患者。

[0065] 5-氟尿嘧啶是干扰核酸生物合成的嘧啶拮抗剂。所述药物的脱氧核糖核苷酸抑制胸苷酸合成酶,由此抑制由脱氧尿苷酸形成胸苷酸,从而干扰DNA的合成。它还干扰RNA合成。施用到人类患者的5-氟尿嘧啶的示例性有效量可以在约2,000mg/m²至约3,000mg/m²的范围内。在一些实施方案中,施用到人类患者的5-氟尿嘧啶的量是2,400mg/m²。

[0066] 任选地在5-氟尿嘧啶前,施用亚叶酸。亚叶酸在嘌呤和嘧啶的合成中充当1-碳转移反应的生物化学辅因子。亚叶酸转化成四氢叶酸不需要二氢叶酸还原酶(DHFR)。亚叶酸抑制甲氨蝶呤和其他DHFR-拮抗剂的作用。亚叶酸可增强氟化嘧啶(即,氟尿嘧啶和氟尿苷)的细胞毒性作用。当5-FU在细胞内活化之后,它由叶酸辅因子伴随并且抑制酶胸苷酸合成酶,从而抑制嘧啶合成。亚叶酸使叶酸池增加,借此增加叶酸辅因子和活性5-FU与胸苷酸合成酶的结合。亚叶酸具有右旋异构体和左旋异构体,只有左旋异构体在药理学上是有用的。因此,具有生物活性的左旋异构体("左亚叶酸")还被FDA批准用于治疗癌症。亚叶酸的剂量典型地为包含右旋(d)异构体和左旋(l)异构体的外消旋混合物剂量的一半,或任选地(1+d)外消旋形式的剂量的一半的(l)形式的亚叶酸。施用到人类患者的亚叶酸的示例性有效量可包括在约100mg/m²至约300mg/m²范围内的(l)形式的亚叶酸的量。在一些实施方案中,

施用到人类患者的量的 (1) 形式的亚叶酸是200mg/m²。在其他实施方案中,所施加的亚叶酸是 (1+d) 形式的亚叶酸,其量在约200mg/m²至约600mg/m²的范围内。在一些实施方案中,所施加的 (1+d) 形式的亚叶酸的量是400mg/m²。

[0067] 奥沙利铂是铂类药物,其可作为DNA交联剂以有效抑制DNA复制和转录,从而导致细胞毒性,这是细胞周期非特异性的。奥沙利铂通常与输注5-FU/LV组合使用,并且被批准用于晚期结直肠癌(详情请参阅包装说明书)。施用到人类患者的奥沙利铂的有效量的范围可在约30mg/m²至约150mg/m²,例如约40mg/m²至约100mg/m²,或可以是50mg/m²、55mg/m²、60mg/m²、65mg/m²、70mg/m²、75mg/m²、80mg/m²、85mg/m²、90mg/m²或95mg/m²的量的奥沙利铂。

[0068] 作为不良事件(包括血液学和非血液学不良事件)的结果,可以对施用本文描述的组合治疗的方法进行剂量修改。

[0069] 在一些实施方案中,将本文所述的组合治疗施用到具有一个或多个特征的患者,的方法可包括减少或以其他方式修改根据本文实施方案施用的MM-398的剂量。在一些实施方案中,根据表1修改MM-398的剂量。

[0070] 表1A:MM-398 (盐) 的剂量修改的实施例

毒性 NCI CTCAE v4.0	发生	在接受 60 mg/m ² (盐)的患者中 MM-398 调整	先前未增加到 60 mg/m ² (盐)的具有纯 合型 UGT1A1*28 的患者
3级或4级不良 反应	停用 MM-398。 开始洛哌丁胺以用于任何严重的迟发性腹泻。 静脉内或皮下施用 0.25 mg 至 1 mg 的阿托品(除非有临床禁忌)用于任何严重的早发性腹泻。 在恢复至≤1 级或基线级后, 重新开始 MM-398:		
	第一	45 mg/m ²	35 mg/m ²
	第二	35 mg/m ²	30 mg/m ²
	第三	停止 MM-398	停止 MM-398
间质性肺病	第一	停止 MM-398	停止 MM-398
过敏反应	第一	停止 MM-398	停止 MM-398

[0072] 在一些实施方案中,响应于患者耐受性考虑因素诸如对第一或后续剂量的MM-398和/或其他抗肿瘤剂的不良反应和/或确定患者为具有纯合型UGT1A1*28等位基因,MM-398的第一、第二或任何后续剂量可减少20%-30% (包括20%、25%和/或30%的剂量减少)。在一些实施方案中,MM-398的第二或后续剂量减少约20%、25%或30% (例如,60mg/m²至的剂量减少)。在一些实施方案中,MM-398的剂量减少25%。在一些实施方案中,MM-398的剂量减少30%。在一些实施方案中,MM-398的减少的剂量在从30mg/m²开始至(并且包括) 55mg/m²的范围内。在一些实施方案中,MM-398的剂量减少到60mg/m²。在一些实施方案中,MM-398的剂量减少到45mg/m²。在一些实施方案中,MM-398的剂量减少到35mg/m²。

[0073] 其他剂量减少时间表在下表1B-1E中提供。当MM-398的开始(起始)剂量是60mg/m²,5FU 2400mg/m²,LV (1+d) 400mg/m²并且奥沙利铂是85mg/m²或60mg/m²时,则响应于III或IV级血液毒性的第一剂量减少优选地为针对抗肿瘤疗法的每次施用,MM-398、5-FU和奥沙

利铂剂量中的每个剂量减少25%。对于持续的毒性,尽管第一次剂量减少,MM-398、5-氟尿嘧啶和奥沙利铂的抗肿瘤剂中的每一种的另外的25%剂量减少是优选的。然后进一步的毒性将导致在某些情况下停止治疗。对于非血液学毒性,除了与药物相关的特定毒性(即5FU手足综合征和奥沙利铂神经病)外,可遵循与血液毒性相同的剂量减少方案,这可以基于患者的医学上适合剂量来选择。

[0074] 表1B MM-398和奥沙利铂的减少的剂量的实施例

剂量	MM-398 (mg/m ²) (盐)	奥沙利铂 (mg/m ²)	5-氟尿嘧啶(5FU) (mg/m ²)
[0075] 初始	60	60	2400
第一减少	45	45	1800
第二减少	35	35	1350

[0076] 表1C MM-398和奥沙利铂的减少的剂量的实施例

剂量	MM-398 (mg/m ²) (盐)	奥沙利铂 (mg/m ²)	5-氟尿嘧啶(5FU) (mg/m ²)
[0077] 初始	60	80	2400
第一减少	45	60	1800
第二减少	35	45	1350

[0078] 表1D MM-398和奥沙利铂的减少的剂量的实施例

剂量	MM-398 (mg/m ²) (盐)	奥沙利铂 (mg/m ²)	5-氟尿嘧啶(5FU) (mg/m ²)
[0079] 初始	60	60	2400
第一减少	45	45	2400
[0080] 第二减少	35	35	1800

[0081] 表1E MM-398和奥沙利铂的减少的剂量的实施例

剂量	MM-398 (mg/m ²) (盐)	奥沙利铂 (mg/m ²)	5-氟尿嘧啶(5FU) (mg/m ²)
[0082] 初始	60	80	2400
第一减少	45	60	2400
第二减少	35	45	1800

[0083] 在一些实施方案中,将本文所述的组合治疗施用到具有一个或多个特征的患者。的方法可包括减少或以其他方式修改根据本文实施方案施用的奥沙利铂的剂量。在一些实施方案中,奥沙利铂的剂量减少20%-30%。在一些实施方案中,奥沙利铂的剂量减少20%。在一些实施方案中,奥沙利铂的剂量减少25%。在一些实施方案中,奥沙利铂的剂量减少30%。在一些实施方案中,奥沙利铂的减少的剂量在30mg/m²至75mg/m²的范围内。在一些实施方案中,奥沙利铂的剂量减少到75mg/m²。在一些实施方案中,奥沙利铂的剂量减少到65mg/m²。在一些实施方案中,奥沙利铂的剂量减少到60mg/m²。在一些实施方案中,奥沙利铂的剂量减少到45mg/m²。在一些实施方案中,奥沙利铂的剂量减少到45mg/m²。在一些实施方案中,奥沙利铂的剂量减少到34mg/m²。

[0084] 在一些实施方案中,将本文所述的组合治疗施用到具有一个或多个特征的患者。

方法可包括减少或以其他方式修改根据本文实施方案施用的5-氟尿嘧啶的剂量。在一些实施方案中,5-氟尿嘧啶的剂量减少20%-30%。在一些实施方案中,5-氟尿嘧啶的剂量减少20%。在一些实施方案中,5-氟尿嘧啶的剂量减少25%。在一些实施方案中,5-氟尿嘧啶的剂量减少30%。在一些实施方案中,5-氟尿嘧啶的减少的剂量在1000mg/m²至1800mg/m²的范围内。在一些实施方案中,5-氟尿嘧啶的剂量减少到1800mg/m²。在一些实施方案中,5-氟尿嘧啶的剂量减少到1350mg/m²。在一些实施方案中,5-氟尿嘧啶的剂量减少到1200mg/m²。

[0085] 在一些实施方案中,将本文所述的组合治疗施用到具有一个或多个特征的患者,的方法可包括另外减少或以其他方式修改根据本文实施方案施用的MM-398、奥沙利铂和/或5-氟尿嘧啶的剂量。

[0086] 在一些实施方案中,将本文所述的组合治疗施用到具有一个或多个特征的患者,的方法可包括减少或以其他方式修改根据本文实施方案施用的MM-398、奥沙利铂和5-氟尿嘧啶中多于一个的剂量。

[0087] MM-398、奥沙利铂和/或5-氟尿嘧啶的另外的剂量修改可见于各自的包装说明书中,其通过引用并入本文。

[0088] 在一个实施方案中,施用组合治疗的方法包括34mg/m²、45mg/m²或60mg/m²的脂质体伊立替康、34mg/m²、42mg/m²、45mg/m²、60mg/m²、或85mg/m²奥沙利铂、200mg/m²的(1)形式的亚叶酸或400mg/m²的(1+d)消旋形式的亚叶酸以及1,200mg/m²、1,350mg/m²、1,800mg/m²或2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶以治疗人类患者的转移性胰腺腺癌。

[0089] 因此,在一些实施方案中,施用组合治疗以治疗人类患者的转移性胰腺腺癌的方法包括:

[0090] (A) (i) 35mg/m²的脂质体伊立替康、35mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,200mg/m² 5-FU; (ii) 35mg/m²的脂质体伊立替康、35mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,350mg/m² 5-FU; (iii) 35mg/m²的脂质体伊立替康、35mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,800mg/m² 5-FU; (iv) 35mg/m²的脂质体伊立替康、35mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及2,400mg/m² 5-FU; (v) 35mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,200mg/m² 5-FU; (vi) 35mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,350mg/m² 5-FU; (vii) 35mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,800mg/m² 5-FU; (viii) 35mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及2,400mg/m² 5-FU; (ix) 35mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,200mg/m² 5-FU; (x) 35mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,350mg/m² 5-FU; (xi) 35mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,800mg/m² 5-FU; (xii) 35mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及2,400mg/m² 5-FU; (xiii) 35mg/m²的脂质体伊立替康、60mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,200mg/m² 5-FU; (xiv) 35mg/m²的脂质体伊立替康、60mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1)形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,350mg/m² 5-FU; (xv) 35mg/m²的脂质体伊立替康、60mg/m²奥

[illegible]

以及2,400mg/m² 5-FU; (v) 60mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,200mg/m² 5-FU; (vi) 60mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,350mg/m² 5-FU; (vii) 60mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,800mg/m² 5-FU; (viii) 60mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及2,400mg/m² 5-FU; (ix) 60mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,200mg/m² 5-FU; (x) 60mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,350mg/m² 5-FU; (xi) 60mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,800mg/m² 5-FU; (xii) 60mg/m²的脂质体伊立替康、45mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及2,400mg/m² 5-FU; (xiii) 60mg/m²的脂质体伊立替康、60mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,200mg/m² 5-FU; (xiv) 60mg/m²的脂质体伊立替康、60mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,350mg/m² 5-FU; (xv) 60mg/m²的脂质体伊立替康、60mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,800mg/m² 5-FU; (xvi) 60mg/m²的脂质体伊立替康、60mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及2,400mg/m² 5-FU; (xvii) 60mg/m²的脂质体伊立替康、85mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,200mg/m² 5-FU; (xviii) 60mg/m²的脂质体伊立替康、85mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,350mg/m² 5-FU; (xix) 60mg/m²的脂质体伊立替康、85mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及1,800mg/m² 5-FU; 或 (xx) 60mg/m²的脂质体伊立替康、85mg/m²奥沙利铂、200mg/m² (1) 形式或400mg/m²外消旋亚叶酸以及2,400mg/m² 5-FU。

[0091] 脂质体伊立替康优选地与奥沙利铂、5-氟尿嘧啶 (5-FU) 和亚叶酸组合静脉内施用。在一个实施方案中,脂质体伊立替康在奥沙利铂、5-FU和亚叶酸之前施用。在另一个实施方案中,亚叶酸在5-FU之前施用。在另一个实施方案中,施用MM-398脂质体伊立替康,之后施用奥沙利铂,之后施用亚叶酸并且之后施用5-氟尿嘧啶。在某些实施方案中,在90分钟内,将脂质体伊立替康静脉内施用到患者。在另一个实施方案中,在120分钟内,将奥沙利铂静脉内施用到患者。在另一个实施方案中,在46小时内,静脉内施用5-FU。在一个实施方案中,在施用脂质体伊立替康后约6至约72小时,施用奥沙利铂。在另一个实施方案中,在施用脂质体伊立替康后例如,6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、60小时或72小时,施用奥沙利铂。在另一个实施方案中,在30分钟内,静脉内施用亚叶酸。在各种实施方案中,脂质体伊立替康是MM-398。在各种实施方案中,在施用MM-398脂质体伊立替康和其他活性药剂之前,将地塞米松和5-HT₃拮抗剂或其他止吐药前驱给药到患有转移性胰腺癌的人类患者。

[0092] 本发明的进一步实施方案

[0093] 下面的方法和实施方式可以单独考虑,在本部分中与其他实施方案组合,或者与上面公开的方法组合。本发明提供用于治疗人类患者 (诸如例如先前未在转移性环境中使用化疗剂治疗的患者) 的胰腺癌的方法,所述方法包括向患者施用与奥沙利铂、亚叶酸和5-FU组合的脂质体伊立替康,也被称为MM-398 (例如,伊立替康蔗糖八硫酸酯盐脂质体注射液)。

[0094] 1.一种用于治疗先前未接受化疗以治疗胰腺癌的人类受试者的胰腺癌的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的与奥沙利铂、亚叶酸和5-FU组合的MM-398脂质体伊立替康以治疗所述人类受试者的胰腺癌。

[0095] 2.根据实施方案1所述的方法,其中施用的MM-398脂质体伊立替康所施用的量为 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0096] 3.一种用于治疗先前未接受化疗以治疗胰腺癌的人类受试者的胰腺癌的方法,所述方法包括向受试者施用 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的与奥沙利铂、亚叶酸和5-FU组合的MM-398脂质体伊立替康以治疗所述人类受试者的胰腺癌。

[0097] 4.如实施方案1-3中任一项所述的方案,其中奥沙利铂的施用量为约 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,诸如约 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $85\text{mg}/\text{m}^2$,例如 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 。

[0098] 5.如实施方案1-4中任一项所述的方案,其中亚叶酸以 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 的(1+d)外消旋形式或 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 的(1)形式的剂量施用。

[0099] 6.如实施方案1-5中任一项所述的方案,其中5-FU以 $2,400\text{mg}/\text{m}^2$ 的量施用。

[0100] 7.如实施方案1-6中任一项所述的方案,其中MM-398脂质体伊立替康、奥沙利铂、亚叶酸以及5-FU至少施用一次,诸如其中MM-398、奥沙利铂、亚叶酸以及5-FU在28天周期中在第1和15天施用。

[0101] 8.如实施方案1-7中任一项所述的方案,其中施用多个周期。

[0102] 9.如实施方案1-8中任一项所述的方案,其中胰腺癌是胰的腺癌,诸如胰腺的不可切除、局部晚期或转移性腺癌,例如其中胰腺癌是胰的转移性腺癌;或其中转移性胰腺癌是外分泌性转移性胰腺癌,选自由以下组成的组:导管细胞癌、腺泡细胞癌、腺鳞癌、囊肿腺癌(浆液性和粘液性)、巨细胞癌、与囊性黏液性肿瘤或导管内乳头状黏液性肿瘤相关的侵袭性腺癌、混合型(导管内分泌或腺泡内分泌)、粘液癌、胰母细胞瘤,乳头状囊性肿瘤(Frantz肿瘤)、乳头状粘液癌、印戒细胞癌、小细胞癌、未分类的未分化癌、浆液性囊腺癌以及实性和假乳头状肿瘤。

[0103] 11.如实施方案1-10中任一项所述的方案,其中奥沙利铂在亚叶酸前施用到患者,诸如其中亚叶酸在5-FU前施用到患者,任选地其中MM-398脂质体伊立替康在奥沙利铂、亚叶酸和5-FU前施用到患者。

[0104] 12.如实施方案11所述的方法,其中MM-398在90分钟内施用,之后在120分钟内施用奥沙利铂,之后在30分钟内施用亚叶酸,之后在46小时内施用5-FU。

[0105] 在具体实施方案中,使用本公开的组合方案治疗先前未在转移性环境中使用任何化疗剂治疗的患有胰的转移性腺癌的人类患者,所述方法包括静脉内施用到患者,在2周周期的第1天开始,在90分钟内, $80\text{mg}/\text{m}^2$ 的MM-398脂质体伊立替康,之后 $60\text{mg}/\text{m}^2$ - $85\text{mg}/\text{m}^2$ 奥沙利铂,之后 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 的(1)形式的亚叶酸或 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 的(1+d)消旋形式的亚叶酸,之后 $2,400\text{mg}/\text{m}^2$ 5-FU,其中人类患者接受一个或多个周期的治疗。在本文公开的实施方案中,施用到人类患者的MM-398脂质体伊立替康的有效量可在约 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,例如约 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内。在各种实施方案中,施用到人类患者的MM-398脂质体伊立替康的量为 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 。在本文公开的实施方案中,施用到人类患者的奥沙利铂的有效量可在约 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{m}^2$,例如约 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 至约 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 的范围内。在各种实施方案中,施用到人类患者的奥沙利铂的量为 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 。在此实施方案的一个变体中,在120

分钟内施用奥沙利铂,在30分钟内施用亚叶酸并且在46小时内施用5-FU。

实施例

[0106] 实施例1:体外胰腺癌细胞暴露于拓扑异构酶1抑制剂

[0107] 图1A中示出了使用游离伊立替康或MM-398施用的患者中SN-38的模仿肿瘤暴露。相比于游离伊立替康(CPT-11),MM-398显示使得肿瘤的SN-38持续时间延长。在一组胰细胞系(AsPC-1、BxPC-3、Capan-2、CFPAC-1以及MiaPaCa-2)中研究各种SN-38持续时间对细胞生长抑制的效应。图1B显示模拟这2种药物的临床上可比较的SN-38暴露的体外条件,其中在短时间内以高浓度暴露于SN-38的细胞接近游离伊立替康,并且在长时间内以低浓度暴露接近MM-398。图1C中汇总了结果和试验条件。例如,在患者肿瘤中,使用139nM的SN-38孵育144小时对使用417nM孵育24小时的细胞具有类似的MM-398对游离伊立替康的SN-38肿瘤暴露比率。在这些临床相关的条件下,相比于高浓度下的短暴露(即游离伊立替康),延长的暴露(即MM-398)主要使得胰腺癌细胞生长抑制更多。当SN-38与5-FU或奥沙利铂组合时也获得了类似的结果,从而展示当与用于FOLFIRINOX方案中的这些其他化疗剂组合时,延长的暴露还导致细胞生长抑制增加。

[0108] 实施例2:动物模型中组合疗法的体内耐受性和功效的评估

[0109] BxPC-3和CFPAC-1小鼠异种移植研究(功效):

[0110] 组织培养物:将BxPC-3细胞在补充有10%FBS和1%青霉素/链霉素的RPMI生长培养基中培养。将CFPAC-1细胞也在补充有10%FBS和1%青霉素/链霉素的RPMI生长培养基中培养。

[0111] 动物:试验根据批准的准则进行。雌性NOD.scid小鼠获自Charles River Laboratories(Wilmington,MA)。将BxPC-3或CFPAC-1细胞接种到5e6细胞处右后侧面,总体积为50uL/小鼠。除非另外指明,每组治疗八只动物。除非另外指明,当肿瘤达到200mm³-250mm³的平均体积(范围100mm³-400mm³)时,将动物随机化并开始给药。

[0112] 治疗功效:静脉内施用MM-398、伊立替康和奥沙利铂。腹膜内施用5-FU。当肿瘤达到200mm³-250mm³的平均体积时,开始施用指定剂量的每种药剂并且持续总共4周的剂量。如所示,每周测量肿瘤体积,直到肿瘤达到1000mm³-2000mm³,动物处于较差的总体健康状况,或在最终剂量后2周。

[0113] PDX19015小鼠异种移植研究(功效和耐受性):

[0114] 动物:试验根据批准的准则进行。雌性CB.17SCID小鼠获自Roswell Park癌症研究所(Buffalo,NY),最初6-8周龄。除非另外指明,每个治疗组治疗8只动物。肿瘤块来源于供体小鼠并且皮下移植。除非另外指明,当肿瘤达到200mm³-250mm³的平均体积(范围100mm³-400mm³)时,将动物随机化并开始给药。

[0115] 治疗功效:静脉内施用MM-398、伊立替康和奥沙利铂。腹膜内施用5-FU。当肿瘤达到200mm³-250mm³的平均体积时,开始施用指定剂量的每种药剂并且持续总共4周的剂量。如所示,在给药周期过程中,每周两次测量肿瘤体积,然后每周一次,直到肿瘤达到1000mm³-2000mm³,动物处于较差的总体健康状况,或在第一给药后100天。耐受性:每周一次测量小鼠体重以监测治疗耐受性。当体重下降到比基线低≥20%或者它们显示总体健康状况不佳的明显迹象时,小鼠被安乐死。

[0116] 延迟给药奥沙利铂:

[0117] 动物: 试验根据批准的准则进行。雌性CD-1小鼠获自Charles River Laboratories (Wilmington, MA)。在幼稚(不具有肿瘤)小鼠中进行耐受性研究。每组治疗三只动物。

[0118] 治疗耐受性: 以它们预先定义的最大耐受剂量(MM-398, 50mg/kg; 奥沙利铂, 17mg/kg) 静脉内施用药剂。每种药物单独或组合施用。以3个独立的给药计划表中的一个给予组合: 共注射(同时施用药剂), 第1天给予MM-398并且第2天给予奥沙利铂(延迟24小时), 或第1天给予MM-398并且第4天给予奥沙利铂(延迟72小时)。给予每种药物单次施用。每天测量小鼠体重至治疗后2周。当体重下降到比基线低 $\geq 20\%$ 、它们显示总体健康状况不佳的明显迹象或治疗后2周(研究结束)时, 小鼠被安乐死。

[0119] 血液学和肝毒性的测量: 在研究结束时, 通过心脏穿刺对每只小鼠进行末端出血。根据制造商的方案, 通过Hemavet (Drew Scientific, Miami Lakes, FL) 测量血液学功能(血细胞计数)。根据制造商的方案, 通过CatalystDx (Idexx Laboratories, Westbrook, ME) 测量肝功能(酶水平)。

[0120] 实施例3: 胰腺癌的治疗

[0121] 如图12示意性所示, 本研究是开放标签的2期比较研究, 用于评定相比于nab-紫杉醇+吉西他滨, MM-398组合其他抗癌疗法在之前未接受化疗的患有转移性胰腺癌的患者中的安全性、耐受性和功效。此研究评定以下方案: (1) MM-398+5-FU/LV+奥沙利铂(第1组), (2) MM-398+5-FU/LV(第2组) 和 (3) nab-紫杉醇+吉西他滨(第3组)。

[0122] 这项2期研究评估了MM-398+5-FU/LV在具有或不具有奥沙利铂的情况下相对nab-紫杉醇+吉西他滨在患有先前未治疗的mPAC的患者中的初步安全性和功效。所述研究还可提供关于MM-398组合治疗对患者HRQL的影响的重要信息, 并且确定潜在的响应生物标志物。

[0123] 在研究中, MM-398代替常规的伊立替康施用以改善FOLFIRINOX方案的安全性、耐受性和最终功效。将奥沙利铂添加到NAPOLI-1方案被包括以增加DNA损伤并且增强功效。此外, 由于MM-398延长的PK特性和持续的肿瘤暴露, 使用MM-398代替常规的依立替康被设计为进一步改善FOLFIRINOX的功效。

[0124] 本文提供了脂质体伊立替康、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶(5-FU)/亚叶酸的修改的三联组合方案, 由此将不施用5-FU的推注。在使用连续输注剂量的5-FU(排除推注)的第1组组合方案中评估奥沙利铂的靶剂量($60\text{mg}/\text{m}^2$ - $85\text{mg}/\text{m}^2$), 并且与5-FU组合, MM-398的每2周剂量先前显示为可耐受且有效的。请注意, 相比于使用游离伊立替康的标准给药所预计的, 在MM-398给药的情况下, 预计SN-38的 C_{max} 更低。

[0125] 所述研究分两部分进行, 如图12的示意图所示: 1) MM-398+5-FU/LV+奥沙利铂方案的安全性运行, 和2) MM-398+5-FU/LV+奥沙利铂方案的随机功效研究, MM-398+5-FU/LV组合先前在3期NAPOLI-1试验(即NAPOLI方案)中显示功效, 和nab-紫杉醇+吉西他滨对照组。

[0126] 第1部分:

[0127] 第一部分由第1组: MM-398+5-FU/LV+奥沙利铂组合方案的开放标签的安全性运行组成。第2组和第3组的方案已建立剂量, 并且MM-398+5-FU/LV已被证明是可耐受的, 从而在患有复发的转移性胰腺癌的患者中产生抗肿瘤反应, 并且因此不包括在所述研

究的这部分中。按照传统的3+3剂量提高设计,安全运行招募了小批患者,以确认奥沙利铂的目标剂量。在治疗的第一周期过程(即,28天/周期;或在研究治疗的第2次给药后14天,如果小批患者中存在治疗延迟,以确定是否目标组合剂量是可耐受的(注意:目标组合剂量是基于FOLFIRINOX方案的建立剂量))中评估剂量限制性毒性(DLT)。如果在安全评估期内没有DLT,则在研究者、医疗监护人和发起者之间达成协议后开始后续队列。如果发生一个DLT,则所述队列扩大至6位患者。如果2个或更多的患者在给定的剂量水平内有DLT,则认为所述剂量超过组合的安全性和耐受性标准,并且剂量不进一步升高;然而,可探索更低的剂量。然后将第2部分剂量定义为下一个较低的剂量水平,其中治疗6位患者,并且 ≤ 1 位患者经历了达到DLT的毒性。

[0128] 另外,在评估DLT时考虑UGT1A1*28等位基因状态。基于以前伊立替康的经验,UGT1A1*28等位基因纯合型(UGT1A1 7/7基因型)的个体在伊立替康治疗开始后中性粒细胞减少症的风险增加。根据伊立替康的处方信息,在接受单剂伊立替康(每3周一次350mg/m²)的66个患者的研究中,UGT1A1*28等位基因纯合型患者中4级中性粒细胞减少症的发生率高达50%,并且此等位基因杂合子(UGT1A16/7基因型)的患者的发生率为12.5%。重要的是,在野生型(WT)等位基因(UGT1A1 6/6基因型)的纯合型患者中未观察到4级中性粒细胞减少症。在其他研究中,描述了伴随的危及生命的中性粒细胞减少症的患病率较低(详情参见伊立替康的处方信息)。MM-398的群体PK研究尚未确定UGT1A1*28纯合性与SN-38暴露增加之间的关系(参见研究者手册)。在I期研究中,在杂合子或WT患者队列中没有观察到毒性差异,并且在两个队列中均可见到伴有或不伴有脱水或疲劳的腹泻的DLT。由于这些原因,并且因为UGT1A1*28纯合型的患病率相对较低,所以在此研究的MM-398的第一次给药之前不需要测试结果,并且所有患者的开始剂量将是80mg/m²。但是,如果已知患者是UGT1A1*28纯合型,则MM-398的剂量可如本文所述降低。

[0129] 第2部分:

[0130] 第二部分由开放标签随机的2期研究组成,其中患者将被随机化以使用MM-398+5-FU/LV+奥沙利铂、MM-398+5-FU/LV或nab-紫杉醇+吉西他滨治疗(1:1:1)。随机化是根据地区(东亚对世界其他地区)和表现状态(ECOG 0对1)分层。

[0131] 对于与5-FU/LV组合的以往奥沙利铂治疗以下不良事件是常见的($\geq 40\%$)并且预计包含MM-398的组合方案:外周感觉神经病变、中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、恶心、转氨酶和碱性磷酸酶增加、腹泻、疲劳、呕吐以及口腔炎。如奥沙利铂包装说明书中所述,可预见另外的不良事件,包括过敏和过敏性反应。在FOLFIRINOX组合的3期研究中,最常见($>5\%$)3-4级不良事件为:中性粒细胞减少症、疲劳、呕吐、腹泻、血小板减少症、感觉神经病变、贫血、丙氨酸转氨酶(ALT)水平升高、血栓栓塞以及热性中性粒细胞减少症。考虑到这些预期毒性,如下所述,在研究的第1部分中评估第1组的安全性和耐受性。

[0132] 85mg/m²的奥沙利铂剂量是本研究第2部分的目标剂量。第一部分的目的是确认当使用MM-398代替常规伊立替康时,这个剂量是否相容。在没有无预期毒性的情况下,在施用85mg/m²的最高建议剂量的奥沙利铂之前,开始以较低剂量的奥沙利铂(60mg/m²,参见表1)治疗3至6个患者。在研究的第2部分中施用的三联组合的剂量被定义为3至6个患者队列中少于2个患者经历DLT的最高剂量水平。如果一个患者经历了达到DLT的治疗相关毒性,则在所述剂量水平上最多招募3个另外的患者,每个队列不超过总共6个患者。如果没有观察到

另外的DLT,则重新开始提高剂量。如果第二个患者在所述剂量下经历达到DLT的治疗相关毒性,则认为所述剂量超过组合的最佳安全性和耐受性标准。然后将第2部分中待使用的剂量定义为下一个较低的剂量水平,其中治疗6位患者,并且 ≤ 1 位患者经历了达到DLT的毒性。

[0133] 患者队列的给药从剂量水平-1开始,计划提高至剂量水平-2B(目标剂量),其中三种药物中的一种的剂量增加,而另外两种药物将维持恒定剂量。如果-1剂量水平被评估并且被认为是安全的,则可开始提高到-2B剂量水平。如本文所述,必须根据所确定的用于剂量提高的建立的决策过程来做出任何降低提高的决定以及在降低提高后的替代剂量的招募。第1组组合方案的计划剂量提高概述于下表2中;如在本文“研究治疗”部分中所述的关于剂量施用的其他细节。

[0134] 表2第1部分:剂量提高表(MM-398+5-FU/LV+奥沙利铂)

水平	奥沙利铂		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	剂量 (mg/m ²) ^a	给药天 ^c	剂量 (mg/m ²) ^b	给药天 ^c	剂量 (mg/m ²)	给药天 ^c
-1	60	1、15	2400/400	1、15	60	1、15
-2B	85	1、15	2400/400	1、15	60	1、15

[0136] a与第一剂量的MM-398一起的第一剂量施用;在第1部分中nal-IRI输注完成后2小时施用奥沙利铂。

[0137] b 46小时输注,不给予推注;在完成奥沙利铂输注后,将最后施用亚叶酸和5-FU

[0138] c所指示的日期是28天周期的一部分

[0139] 第1组:MM-398+5-FU/LV+奥沙利铂

[0140] 临床上待施用的输注的顺序如下:首先施用MM-398,之后奥沙利铂,然后LV,之后5-FU。

[0141] 在第1部分中,患者在MM-398输注完成后2小时接受奥沙利铂输注。如果没有看到输注反应,则在MM-398输注完成后,第2部分患者可直接接受奥沙利铂。如果在第2部分患者中发现任何3级或更高级别的输注反应,则在MM-398输注完成后2小时,DSMB可选择恢复施用奥沙利铂。

[0142] 第1组预先用药

[0143] 在MM-398输注、5-FU/LV输注和奥沙利铂输注前,所有患者必须使用标准剂量的地塞米松和5-HT3拮抗剂或根据伊立替康、5-FU和奥沙利铂施用的标准体系实践或位于欧盟(EU)的网站的产品特性摘要(SmPC)的等同的其他止吐药进行预先用药。阿托品可预防性地开处方以用于在之前的周期中经历急性胆碱能症状的患者。

[0144] 第2组:MM-398+5-FU/LV

[0145] 临床上待施用的输注的顺序将如下:首先施用MM-398,之后LV,之后5-FU。

[0146] 第2组术前用药法

[0147] 在MM-398输注和5-FU/LV输注前,所有患者必须使用标准剂量的地塞米松和5-HT3拮抗剂或根据伊立替康和5-FU施用的标准体系实践或位于EU的网站的SmPC的等同的其他止吐药进行术前用药。根据标准体系实践,阿托品可预防性地开处方以用于在之前的周期中经历急性胆碱能症状的患者。

[0148] MM-398的剂量和施用(第1组和第2组)

[0149] 每两周在90分钟(± 10 分钟)内通过静脉(IV)输注施用MM-398。第1个周期第1天是固定的一天;后续剂量应在每个周期的第1天 ± 2 天施用。

[0150] 在施用之前,适当剂量的MM-398必须在5%右旋糖注射液(D5W)或生理盐水中稀释至500mL的最终体积。应注意不要使用在线过滤器或D5W或生理盐水以外的任何稀释剂。MM-398可以以高达1mL/sec (30mg/sec)的速率施用。

[0151] 待施用的MM-398的实际剂量将通过计算每个周期开始时患者的体表面积来确定。在计算的总剂量中将允许 $\pm 5\%$ 的变化以便于剂量施用。由于MM-398小瓶是一次性使用的小瓶,因此现场人员不得储存小瓶的任何未使用部分以备将来使用,并且必须丢弃产品的未使用部分。

[0152] 5-FU和亚叶酸的剂量和施用(第1组和第2组)

[0153] 在每个28天周期的第1天和第15天,亚叶酸以400mg/m²的(1+d)-外消旋形式或(1)形式200mg/m²的剂量,作为IV输注在30分钟(± 5 分钟)施用

[0154] 在每个28天周期的第1天和第15天,在46小时(± 60 分钟)内,以2400mg/m²的剂量以IV输注施用5-FU

[0155] 亚叶酸应根据包装说明书、SmPC或亚叶酸的标准体系准则进行重构。

[0156] 亚叶酸应在5-FU输注之前施用(第1组,亚叶酸将与奥沙利铂同时给予)。在每个周期之前,通过计算患者的体表面积来确定待施用的5-FU和亚叶酸的剂量。在计算的总剂量中将允许 $\pm 5\%$ 的变化以便于剂量施用。

[0157] 奥沙利铂的剂量和施用(仅第1组)

[0158] 在第1部分中,在每个28天周期的第1天和第15天,奥沙利铂在120分钟(± 10 分钟)内以增加的剂量水平IV施用,如表2中所示(从60mg/m²-85mg/m²)

[0159] 在第2部分中,在每个28天周期的第1天和第15天,奥沙利铂在120分钟(± 10 分钟)内以85mg/m²的剂量IV施用(如果根据本文所述的方法确认目标剂量)。

[0160] 奥沙利铂应根据包装说明书上的说明书、SmPC或奥沙利铂的制备和施用标准体系准则进行制备。

[0161] 应在MM-398输注后施用奥沙利铂;在第1部分中,在剂量水平1的前3名患者在MM-398输注完成两小时后开始奥沙利铂输注。在每个周期之前,通过计算患者的体表面积来确定待施用的奥沙利铂的实际剂量。在计算的总剂量中允许 $\pm 5\%$ 的变化以便于剂量施用。

[0162] 第3组:nab-紫杉醇+吉西他滨

[0163] 临床待施用的输注的顺序如下:首先将施用nab-紫杉醇,之后吉西他滨。

[0164] 第3组预先用药

[0165] 所有接受nab-紫杉醇和吉西他滨的患者应根据相应的包装说明书进行预先用药。如果针对每周nab-紫杉醇和/或吉西他滨的预先用药存在不同的体系准则,则研究者应该使用他们的标准实践或位于欧盟站点的SmPC。

[0166] nab-紫杉醇和吉西他滨的剂量和施用(第3组)

[0167] 在每个28天周期的第1、8和15天,将在35分钟(± 5 分钟)内以125mg/m²IV施用nab-紫杉醇。

[0168] 在每个28天周期的第1、8和15天,将在30分钟(± 5 分钟)内以1000mg/m²IV施用吉

西他滨。

[0169] 剂量限制性毒性 (DLT)

[0170] 对于与5-FU/LV和奥沙利铂组合施用的MM-398,如果在第1个治疗周期过程中发生以下不良事件,则将它们认为是剂量限制性毒性反应 (DLT),并且认为与研究治疗方案有关:

[0171] ●4级中性粒细胞减少症或血小板减少症,即使最佳治疗也不能在7天内消退(停用研究药物并且同时施用药物,例如施用用于治疗中性粒细胞减少症的G-CSF);

[0172] ●4级中性粒细胞减少症并发有发热 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 即(即发热性中性粒细胞减少症)和/或伴有感染的3级中性粒细胞减少症;

[0173] ●由于药物相关毒性,无法在计划日期的14天内开始后续治疗过程;以及

[0174] ●任何4级非血液学毒性,其中具体排除:疲劳/乏力持续时间 < 2 周,碱性磷酸酶水平升高,恶心并且呕吐持续时间 ≤ 3 天(如果使用最佳止吐药方案治疗后,持续 > 72 小时,则仅考虑剂量限制),以及腹泻持续时间 ≤ 3 天(使用最佳抗腹泻方案治疗后,腹泻持续 > 72 小时才考虑剂量限制)

[0175] 任何与疾病进展有关的毒性将不被视为DLT。

[0176] 用于DLT评估和剂量提高决定的目的的安全性评定阶段是一个治疗周期(即28天;或者如果存在根据本文所述的治疗延迟,则在研究治疗的第2剂量后14天)。只有安全性数据在当前剂量水平被评估(一旦被招募到队列中的最后一名患者完成第一个治疗周期),并且未超过最佳剂量的安全性和耐受性标准(参见段落第2部分剂量定义)后,剂量可提高到下一个水平。另外,针对在第1周期(如果适用)后产生的3级或更高级别的任何药物相关的毒性,评定与累积MM-398或组合疗法剂量的潜在关系,并且在决定提高剂量进行考虑。PK数据可能是可用的,但是对于剂量提高的决定不是必需的。

[0177]

纳入标准	排除标准
为了被纳入研究中,患者必须具有/是: ● 先前未在转移性环境中治疗的病理证实的胰的腺癌 ○ 第1部分: 不能切除的局部晚期或转移性疾病是允许的,在招募前6周内诊断 ○ 第2部分: 必须在随机化前6周内诊断患有转移性疾病;局部晚期疾病是不允许的 ● 如通过 RECIST v1.1 所定义的可测量或不可测量的疾病	患者必须满足所有纳入标准,并且不满足以下所有的排除标准: ● 先前在转移性环境中,使用手术、放疗、化疗或研究性疗法(注意: 允许放置胆道支架)治疗胰腺癌 ● 先前使用细胞毒性剂量的化疗治疗胰腺癌(如果在治疗结束后患者经过≥ 6个月,则接受先前使用化疗作为放射增敏剂的治疗的患者是符合条件的) ● 已知转移到中枢神经系统 ● 临床显著的胃肠道疾病,包括肝脏疾病、出血、炎症、闭塞、腹泻> 1级、吸收不良综合征、溃疡性结肠炎、炎性肠病或部分肠梗阻

[0178]

- 0 或 1 的 ECOG 表现状态
- 通过以下血液计数证明有足够的生物学参数:
 - $ANC > 1,500$ 个细胞/ μl , 不使用造血生长因子,
 - 血小板计数 $> 100,000$ 个细胞/ μl , 并且
 - 血红蛋白 > 9 g/dL
- 胜任的肝功能可通过以下得到证实:
 - 血清总胆红素 $\leq$ ULN(针对胆道梗阻, 允许胆道引流)和
 - AST 和 $ALT \leq 2.5 \times ULN$ ($\leq 5 \times ULN$ 是可接受的, 如果存在肝脏癌细胞转移)
- 胜任的肾功能可通过以下得到证实: 针对具有高于或低于规定正常值的血清肌酸酐的患者, 血清肌酸酐 $\leq 1.5 \times ULN$, 并且计算清除率 ≥ 60 mL/min/ $1.72 m^2$ 。计算肌酸酐清除率应使用实际体重, 使用 Cockcroft-Gault 公式(肌酸酐清除率 = 性别 * ((140 - 年龄) / (血清肌酸酐)) * (体重/72)); 对于身体质量指数(BMI) > 30 kg/ m^2 的患者, 应该用瘦体重来代替。
- 正常的 ECG 或没有任何临床意义的发现的 ECG
- 从任何以前的手术或放疗的影响中恢复
- ≥ 18 岁
- 同意提交未染色的存档肿瘤组织进行分析, 如果可以的话
- 能够理解并签署知情同意书(或具有能够这样做的法定代表人)
- 过去 3 年内任何第二次恶性肿瘤的病史; 具有原发性或基底或鳞状细胞皮肤癌既往病史的患者符合条件。有其他恶性肿瘤病史的患者如果他们持续至少 3 年无病, 则符合条件。
- 已知对 MM-398、其他脂质体产物的任何组分或 5-FU、亚叶酸或奥沙利铂的任何组分超敏
- 已知对 nab-紫杉醇或吉西他滨(仅第 2 部分)的任何组分超敏
- 将是实验参与的相对禁忌症的同时发生的疾病, 诸如活动性心脏病或肝脏疾病等, 包括:
 - 被纳入前少于 6 个月的严重动脉血栓栓塞事件(心肌梗塞、不稳定型心绞痛、中风)
 - NYHA III 或 IV 类充血性心力衰竭、室性心律失常或血压不受控制
 - 已知具有 HIV、乙型肝炎或丙型肝炎的历史或活动性感染
- 在筛查访视期间或给药的第一个计划日(在研究者的判断下, 可招募患有肿瘤发热的患者)中, 活动性感染或不明原因的发热 $> 38.5^\circ C$ 研究者认为这可能损害患者的参与实验或影响研究结果
- 使用强效 CYP3A4 抑制剂或诱导剂, 或存在伊立替康的任何其他禁忌症
- 5-FU、亚叶酸或奥沙利铂的任何禁忌症的存在
- 使用强效 CYP2C8 抑制剂或诱导剂, 或存在 nab-紫杉醇或吉西他滨的任何其他禁忌症(仅第 2 部分)
- 研究者认为可能干扰患者签署知情同意、合作和参与研究或干扰结果解释的任何其他医学或社会状况
- 怀孕或哺乳: 育龄妇女必须在招募时基于尿或血清妊娠测试检测怀孕阴性。具有生殖潜力的男性和女性患者均必须同意在研究期间和最后一次剂量的研究药物后 3 个月使用高效的节育方法。

[0179] 剂量修改

[0180] 必须在施用后续周期并且分级根据美国国家癌症研究所通用不良事件术语标准(NCI CTCAE) (4.03版) 分级前记录每个周期的毒性。所有组的所有剂量减少都应基于最差

先前毒性。

[0181] 当它是由于允许从研究治疗相关的毒性中恢复时,给药可以保持最多至2周。如果从毒性恢复所需的时间超过2周,除非患者从研究治疗中受益,否则患者应从研究停止,在这种情况下,研究者和发起者之间应关于继续的风险和益处来讨论患者在研究上的继续。如果奥沙利铂在第1组招募的患者中耐受性不好,则可停止奥沙利铂,并且患者可根据研究者的判断继续接受MM-398+5-FU/LV。

[0182] 如果在研究期间患者的剂量由于毒性而减少,则在研究期间应该保持减少;剂量再提高至较早的剂量是不允许的。任何有2次剂量减少并经历了需要第三次剂量减少的不良事件的患者必须从研究治疗停止。

[0183] 剂量修改

[0184] 在每次给药前,患者必须具有:ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$,WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$,血小板计数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 并且腹泻 ≤ 1 级。

[0185] 应延迟治疗以提供充足时间来恢复至上述水平,并且在恢复之后,应根据下表中的准则施用治疗。如果患者患有发热性中性粒细胞减少症,则ANC必须消退到 $\geq 1500/\text{mm}^3$ 并且患者必须从感染恢复。对于3级或4级非血液毒性,治疗应延迟,直到它们消退到1级或基线。以下第1组(表3)和第2组(表6至14)的表中存在方案内每种单独治疗剂量调整的准则。在患者经历输注反应的情况下,应遵循体系准则或针对输注反应管理所提供的准则。

[0186] 对于以下所有表格,如果需要减少2次以上的剂量,或如果需要MM-398减少低于 $35\text{mg}/\text{m}^2$,患者应从研究治疗退出。亚叶酸不需要对毒性进行剂量调整。必须在每次5-FU给药之前立即给予亚叶酸;因此,如果5-FU剂量持续,亚叶酸剂量也应该保持。

[0187] 由于MM-398或5-FU毒性导致需要治疗停止将导致研究停止。然而,对于第1组,仅需要停止奥沙利铂(例如神经病)的毒性将导致可以选择继续使用MM-398+5-FU/LV进行研究治疗,仅用于所有未来的给药。

[0188] 第1组剂量修改

[0189] ONIVYDE的开始剂量将是 $60\text{mg}/\text{m}^2$,5FU $2400\text{mg}/\text{m}^2$,LV $400\text{mg}/\text{m}^2$ 以及奥沙利铂 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 。对于任何III-IV级血液毒性,所有药剂的剂量减少将减少25%。对于持续的毒性,尽管第一次剂量减少,并且所有试剂将发生另外25%的剂量减少。然后进一步的毒性将导致试验停止。

[0190] 对于非血液学毒性来说,除了与药物相关的特定毒性(即5FU手足综合征和奥沙利铂神经病),剂量减少将是与针对血液毒性的相同剂量方案,将如表3所示。

[0191] 表3:第1组剂量修改

[0192]

CTCAE 等级的 最差毒性	MM-398	5-FU	奥沙利铂
血液毒性			
2 级中性粒细胞 减少症 (ANC <1500 个细胞/ mm ³ - 1000 个细 胞/mm ³)	先前剂量的 100 %	先前剂量的 100 %	第 1 次发生: 先前 剂量的 100%
3 级或 4 级中性粒 细胞减少症 (ANC ≤ 1000/mm ³) 或发 热性中性粒细胞 减少症 ^a	第 1 次发生: 剂量 减少到 45 mg/m ² 第 2 次发生: 剂量 减少到 35 mg/m ²	第 1 次发生: 剂量 减少 25% 第 2 次发生: 剂量 再减少 25%	第 1 次发生: 剂量 从 85 mg/m ² 减少 至 65 mg/m ² 或从 60 mg/m ² 减少至 45 mg/m ² 第 2 次发生: 剂量 从 65 mg/m ² 减少 至 50 mg/m ² 或从 45 mg/m ²

			减少至 35 mg/m ²
≥2 级血小板减少症 (2 级: 血小板 ≤ 75,000/mm ³ - 50,000/mm ³ 或者 3-4 级: 血小板 < 50,000/mm ³)	如果 2 级: 先前剂量的 100% 如果 ≥3 级: 第 1 次发生: 剂量减少到 45 mg/m ² 第 2 次发生: 剂量减少到 35 mg/m ²	如果 2 级: 先前剂量的 100% 如果 ≥3 级: 第 1 次发生: 剂量减少 25% 第 2 次发生: 剂量再减少 25% (原始剂量的 50%)	第 1 次发生: 剂量从 85 mg/m ² 减少至 65 mg/m ² 或从 60 mg/m ² 减少至 45 mg/m ² 第 2 次发生: 剂量从 65 mg/m ² 减少至 50 mg/m ² 或从 45 mg/m ² 减少至 35 mg/m ²
其他血液学毒性未在上面具体列出	如果 ≤2 级: 先前剂量的 100% 如果 ≥3 级: 第 1 次发生: 剂量减少到 45 mg/m ² 第 2 次发生: 剂量减少到 35 mg/m ²	如果 ≤2 级: 先前剂量的 100% 如果 ≥3 级: 第 1 次发生: 剂量减少 25% 第 2 次发生: 剂量再减少 25%	如果 ≤2 级: 先前剂量的 100% 如果 ≥3 级: 第 1 次发生: 剂量从 85 mg/m ² 减少至 65 mg/m ² 或从 60 mg/m ² 减少至 45 mg/m ² 第 2 次发生: 剂量从 65 mg/m ² 减少至 50 mg/m ² 或从 45 mg/m ² 减少至 35 mg/m ²
除了虚弱的非血液毒性和 3 级厌食^b			
1 级或 2 级, 包括腹泻 ^c	先前剂量的 100 %	先前剂量的 100%, 除了 2 级手足综合征、2 级心脏毒性或任何级别神经小脑毒性	先前剂量的 100 %
3 级或 4 级, 包括腹泻 ^d (除恶心和呕吐)	第 1 次发生: 剂量减少到 45 mg/m ² 第 2 次发生: 剂量减少到 35 mg/m ²	第 1 次发生: 剂量减少 25% 第 2 次发生: 剂量再减少 25% *除 3 级或 4 级手足综合征	第 1 次发生: 剂量从 85 mg/m ² 减少至 65 mg/m ² 或从 60 mg/m ² 减少至 45 mg/m ² 第 2 次发生: 剂量从 65 mg/m ² 减少至 50 mg/m ² 或从 45 mg/m ² 减少至 35 mg/m ²
3 级或 4 级恶心和/或呕吐, 虽然进行止吐疗法	优化止吐药疗法和第 1 次发生: 剂量减少到 45	优化止吐疗法并且将剂量减少 25%; 如患者已	第 1 次发生: 剂量从 85 mg/m ² 减少至 65 mg/m ²

[0193]

[0194]		mg/m ² 第2次发生: 剂量减少到 35 mg/m ²	接受减少的剂量, 则再将剂量减少 25%	或从 60 mg/m ² 减少至 45 mg/m ² 第2次发生: 剂量从 65 mg/m ² 减少至 50 mg/m ² 或从 45 mg/m ² 减少至 35 mg/m ²
	2级手足综合征	先前剂量的 100% ^d	第1次发生: 剂量减少 25% 第2次发生: 剂量再减少 25%	先前剂量的 100%
	3级或4级手足综合征	第1次发生: 剂量减少到 45 mg/m ² 第2次发生: 剂量减少到 35 mg/m ²	停止疗法	无剂量需要修改
	任何等级的神经小脑或≥2级心脏毒性	无剂量需要修改 ^e	停止疗法	无剂量需要修改
	感觉神经病	无剂量需要修改 ^e	无剂量需要修改 ^e	2级, 持续: 剂量从 85 mg/m ² 减少至 60 mg/m ² 或从 60 mg/m ² 减少至 45 mg/m ² 3级, 在下一个周期前恢复: 剂量从 85 mg/m ² 减少至 60 mg/m ² 或从 60 mg/m ² 减少至 45 mg/m ² 3级, 持续: 停止疗法 4级: 停止疗法

[0195] ^a考虑针对经历≥3级中性粒细胞减少症或发热性中性粒细胞减少症的患者使用 G-CSF。

[0196] ^b虚弱和3级厌食无需剂量修改

[0197] ^c1级腹泻: 2-3次大便/天>治疗前; 2级腹泻: 4-6次大便/天>治疗前

[0198] ^d3级腹泻: 7-9次大便/天>治疗前; 4级腹泻: >10次大便/天>治疗前

[0199] 第2组剂量修改

[0200] 当它是由于允许从研究治疗相关的毒性中恢复时, 给药可以保持最多至3周。如果从毒性恢复所需的时间超过3周, 除非患者从研究治疗中受益, 否则患者应从研究停止, 在这种情况下, 研究者和发起者或其设计者之间应关于继续的风险和益处来讨论患者在研究上的继续。

[0201] 如果在研究期间患者的剂量由于毒性而减少, 则在研究期间应该保持减少; 剂量

再提高至较早的剂量是不允许的。任何有2次剂量减少并经历了需要第三次剂量减少的不良事件的患者必须从研究治疗停止。

[0202] 将监测输注反应。输注反应将根据美国国家癌症研究所CTCAE (4.0版) 关于过敏反应/输注反应和过敏性反应的定义进行定义,如以下所定义:

[0203] 表4

[0204]	1 级: 短时间潮红或皮疹, 药物热 $<38^{\circ}\text{C}$ ($<100^{\circ}\text{F}$) 提示干预
	2 级: 提示干预或输注中断; 立即对症状治疗做出反应(例如, 抗组织胺、NSAIDS、镇静剂); 提示预防性用药 <24 小时
	3 级: 有症状的支气管痉挛, 发生或不发生风疹; 提示不经肠干预; 过敏相关性浮肿/血管性水肿; 血压过低
	4 级: 危及生命的后果; 提示紧急干预

[0205] 对于输注反应的管理,应使用研究场所政策或以下治疗准则。

[0206] 表5

[0207]	1 级 ● 输注速率减慢 50% ● 每 15 分钟监测患者的病况恶化情况
	2 级 ● 停止输注 ● 静脉内施用 50 mg 盐酸苯海拉明, 口服对乙酰氨基酚 650 mg 和氧气 ● 一旦输注反应消退, 以先前速率的 50%重新开始输注 ● 每 15 分钟监测患者的病况恶化情况 ● 对于所有后续输注, 预先静脉内施用盐酸苯海拉明 25 mg-50 mg
[0208]	3 级 ● 停止输注并且从患者取下输注管 ● 施用盐酸苯海拉明 50 mg(静脉内), 地塞米松 10 mg(静脉内), 针对支气管痉挛的支气管扩张剂, 以及根据医疗需要施用其他药物或氧气 ● 不允许再用 MM-398 进行治疗
	4 级 ● 停止输注并且从患者取下输注管 ● 如提示支气管痉挛, 则施用肾上腺素、支气管扩张剂或氧气 ● 施用盐酸苯海拉明 50 mg(静脉内)、地塞米松 10 mg(静脉内) ● 考虑留院观察 ● 不允许再用 MM-398 进行治疗

[0209] 对于经历1级或2级输注反应的患者,遵医嘱,将来输注可以减低速率(120分钟内)施用。

[0210] 对于经历第2次1级或2级输注反应的患者,静脉内施用地塞米松10mg。所有后续输注都应当预先给与盐酸苯海拉明50mg(静脉内)、地塞米松10mg(静脉内)和对乙酰氨基酚650mg(口服)。

[0211] 针对血液毒性的MM-398剂量调整

[0212] 在开始新一周期的疗法之前,患者必须具有:

[0213] ●ANC $>1500/\text{mm}^3$

[0214] ●血小板计数 $>100,000/\text{mm}^3$

[0215] 应延迟治疗以提供充足时间来恢复,并且在恢复之后,应根据下表中的准则施用治疗。如果患者患有发热性中性粒细胞减少症,则ANC必须消退到 $>1500/\text{mm}^3$ 并且患者必须从感染恢复。

[0216] 表6:针对中性粒细胞计数的MM-398剂量调整

ANC: 细胞 $/\text{mm}^3$ (最差 CTCAE 等 级)	新周期的 MM-398 剂量		
	A 组: 非 UGT1A1*28 纯 合型患者	A 组: UGT1A1*28 纯 合型患者 C 组: UGT1A1*28 纯 合型患者	C 组: UGT1A1*28 纯 合型患者
[0217] ≥ 1000 至 1999 (1 级或 2 级)	先前剂量的 100%	先前剂量的 100%	先前剂量的 100%
< 1000 (3/4 级)或发 热性中性粒 细胞减少症	剂量减少 20 mg/m^2 至最低剂 量 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$	对于第 1 次发生, 剂 量减少到 $45 \text{ mg}/\text{m}^2$, 并且对于第 2 次发生, 剂量减少到 $35 \text{ mg}/\text{m}^2$	对于第 1 次发 生, 剂量减少到 $45 \text{ mg}/\text{m}^2$, 并且 对于第 2 次发 生, 剂量减少到 $35 \text{ mg}/\text{m}^2$

[0218] 表7:针对其他血液学毒性MM-398剂量调整

最差毒 性 CTCAE 等级	新周期的 MM-398 剂量		
	A 组: 非 UGT1A1*28 纯 合型患者	A 组: UGT1A1*28 纯合型患者 C 组: UGT1A1*28 纯合型患者	C 组: UGT1A1*28 纯合型患者
[0219] ≤ 2 级	先前剂量的 100%	先前剂量的 100%	先前剂量的 100%
3/4 级	剂量减少 20 mg/m^2 至最低 剂量 $40 \text{ mg}/\text{m}^2$	对于第 1 次发生, 剂 量减少到 $45 \text{ mg}/\text{m}^2$, 并且对于第 2 次发 生, 剂量减少到 35 mg/m^2	对于第 1 次发生, 剂量减少到 45 mg/m^2 , 并且对于 第 2 次发生, 剂量 减少到 $35 \text{ mg}/\text{m}^2$

[0220] 针对非血液毒性的MM-398剂量调整

[0221] 应延迟治疗直到腹泻消退到 ≤ 1 级,并且对于其他3级或4级非血液毒性,直到其消退到1级或基线。有关针对药物相关性腹泻和其他3级或4级非血液毒性的MM-398剂量调整准则提供于下。应如以上所描述来处理输注反应。

[0222] 表8:针对腹泻的MM-398剂量调整

最差毒性 CTCAE 等级	新周期的 MM-398 剂量 ^a		
	A 组: 非 UGT1A1*28	A 组:	C 组:
[0223]			

[0224]

	纯合型患者	UGT1A1*28 纯合型患者 C组: 非UGT1A1*28 纯合型患者	UGT1A1*28 纯合型患者
1 级或 2 级(2-3 次大便/天>治疗前或 4-6 次大便/天>治疗前)	先前剂量的 100%	先前剂量的 100%	先前剂量的 100%
3 级(7-9 次大便/天> 治疗前)或 4 级(>10 次大便/天> 治疗前)	剂量减少 20 mg/m ² 至最低剂量 40 mg/m ²	对于第 1 次发生, 剂量减少到 45 mg/m ² , 并且对于第 2 次发生, 剂量减少到 35 mg/m ²	对于第 1 次发生, 剂量减少到 45 mg/m ² , 并且对于第 2 次发生, 剂量减少到 35 mg/m ²

[0225] 表9: 针对除腹泻、虚弱和3级厌食外的其他非血液毒性的MM-398剂量调整

[0226]

最差毒性 CTCAE 等级	新周期的 MM-398 剂量		
	A 组: 非UGT1A1*28 纯合型患者	A 组: UGT1A1*28 纯合型患者 C 组: 非UGT1A1*28 纯合型患者	C 组: UGT1A1*28 纯合型患者
1 级或 2 级	先前剂量的 100%	先前剂量的 100%	先前剂量的 100%
3 级或 4 级(除恶心和呕吐)	剂量减少 20 mg/m ² 至最低剂量 40 mg/m ²	对于第 1 次发生, 剂量减少到 45 mg/m ² , 并且对于第 2 次发生, 剂量减少到 35 mg/m ²	对于第 1 次发生, 剂量减少到 45 mg/m ² , 并且对于第 2 次发生, 剂量减少到 35 mg/m ²
3 级或 4 级恶心和或呕吐, 虽然进行止吐疗法	优化止吐疗法并且剂量减少 20 mg/m ² 至最低剂量 40 mg/m ²	优化止吐疗法并且 <u>且</u> 将剂量减少到 40 mg/m ²	优化止吐疗法并且 <u>且</u> 将剂量减少到 40 mg/m ²

[0227] 5-FU和亚叶酸剂量修改

[0228] 有关5-FU剂量调整的准则提供于下。亚叶酸不需要对毒性进行剂量调整。必须在每次5-FU给药之前立即给予亚叶酸;因此,如果5-FU剂量持续,亚叶酸剂量也应该保持。在患者经历输注反应的情况下,应使用体系准则或针对MM-398输注反应管理所提供的准则。

[0229] 针对血液毒性的5-FU剂量调整

[0230] 在一个周期的下一次剂量之前或在起始新一周期的疗法之前,患者必须具有:

[0231] ●ANC $\geq$ 1500/mm³

[0232] ●WBC $\geq$ 3500/mm³

[0233] ●血小板计数 $\geq$ 75,000/mm³ (根据欧洲有关5-FU的产品特征说明书,血小板在起始疗法之前应恢复到 $\geq$ 100,000/mm³)

[0234] 应延迟治疗以提供充足时间来恢复,并且在恢复之后,应根据下表中提供的准则施用治疗。周期持续时间固定为6周,并且如果患者因毒性而不能接受D8、D15或D22剂量,则应考虑跳过所述剂量。

[0235] 表10:针对血液毒性的5-FU剂量调整 (B组和C组)

	ANC (细胞/mm ³)		血小板 (细胞/mm ³)	D8、D15、D22 的 5-FU 剂量 ^a	新周期的 5-FU 剂量 ^a
	≥ 1000	以及	$\geq 50,000$	先前剂量的 100%	先前剂量的 100%
[0236]	500 - 999	或	$< 50,000 - 25,000$	保持剂量; 当消退时, 剂量减少 25% ^b	剂量减少 25% ^b
	< 500 或发热性中性粒细胞减少症	或	$< 25,000$ 或伴随出血的血小板减少症	保持剂量; 当消退时, 剂量减少 25% ^b	剂量减少 25% ^b

[0237] ^a所有剂量修改都应基于最差先前毒性

[0238] ^b需要超过2次剂量减少的患者必须退出研究

[0239] 针对非血液毒性的5-FU剂量调整

[0240] 应延迟治疗直到所有3级或4级非血液毒性消退到1级或基线。有关5-FU相关毒性的剂量调整准则提供于下。周期持续时间固定为6周,并且如果患者因毒性而不能接受D8、D15或D22剂量,则应考虑跳过所述剂量。

[0241] 表11:针对除虚弱和3级厌食外的其他非血液毒性的5-FU剂量修改^c

	最差毒性 CTCAE 等级	D8、D15、D22 的 5-FU 剂量 ^a	新周期的 5-FU 剂量 ^a
	1 级或 2 级	先前剂量的 100%, 除了 2 级手足综合征、2 级心脏毒性或任何级别神经小脑毒性	先前剂量的 100%, 除了 2 级手足综合征、2 级心脏毒性或任何级别神经小脑毒性
[0242]	2 级手足综合征	剂量减少 25% ^b	剂量减少 25% ^b
	任何等级的神经小脑或 $\geq$ 2 级心脏毒性	停止疗法	停止疗法
	3 级或 4 级	保持剂量; 当消退时, 剂量减少 25% ^b , 除 3 级或 4 级手足综合征之外	剂量减少 25% ^b , 除 3 级或 4 级手足综合征之外
	3 级或 4 级手足综合征	停止疗法	停止疗法

[0243] ^a所有剂量修改都应基于最差先前毒性

[0244] ^b需要超过2次剂量减少的患者必须退出研究

[0245] °虚弱和3级厌食无需剂量修改

[0246] UGT1A1*28阳性患者的MM-398剂量修改(第1组和第2组)

[0247] 在筛选期间针对UGT1A1*28状态对患者进行测试,但是在MM-398的初始剂量之前不需要测试的结果。所有患者将以80mg/m²(盐)开始给药,但对于UGT1A1*28 7/7基因型为阳性(即纯合)的患者将来的剂量可能减少。对于接受80mg/m²(盐)的MM-398的第1部分的患者:取决于第一次剂量后所见的总体安全性概况,在PI、发起者和医疗监测者之间讨论后,剂量可减少至60mg/m²(盐)。由于UGT1A1*28纯合性,在第1周期期间接受剂量减少的任何第1部分患者将不能对所述队列进行评估并且被替换。

[0248] 第3组剂量修改

[0249] 由于与nab-紫杉醇和吉西他滨相关的毒性,所需的剂量水平减少应遵循表12中概述的准则。

[0250] 表12:nab-紫杉醇和吉西他滨的剂量水平减少

[0251]

剂量水平	Nab-紫杉醇 (mg/m ²)	吉西他滨 (mg/m ²)
全剂量	125	1000
第1次剂量减少	100	800
第2次剂量减少	75	600
如果需要另外的剂量减少	停止	停止

[0252] 表13提供了中性粒细胞减少症和血小板减少症的推荐剂量修改,并且表14提供了与其他毒性相关的调整。

[0253] 表13:在中性粒细胞减少症和/或血小板减少症的每个周期的开始或周期内的nab-紫杉醇和吉西他滨剂量修改。

周期日期	ANC (细胞/mm ³)		血小板计数(细胞/mm ³)	Nab-紫杉醇 / 吉西他滨
第1天	<1500	或者	< 100,000	延迟给药, 直到恢复
第8天	500 至 < 1000	或者	50,000 至 < 75,000	减少1剂量水平
	< 500	或者	< 50,000	停用剂量
第15天: 如果减少或不修改给予第8天剂量:				
	500 至 < 1000	或者	50,000 至 < 75,000	从第8天减少1剂量水平
	< 500	或者	< 50,000	停用剂量
第15天: 如果停用第8天剂量:				
	≥ 1000	或者	≥ 75,000	从第1天减少1剂量水平
	500 至 < 1000	或者	50,000 至 < 75,000	从第1天减少2剂量水平
	< 500	或者	< 50,000	停用剂量

[0255] ANC=绝对中性粒细胞计数

[0256] 表14:针对其他不良药物反应nab-紫杉醇和吉西他滨剂量修改

[0257]	不良药物反应	Nab-紫杉醇	吉西他滨
	发热性中性粒细胞减少症: 3 级或 4 级	停用直到发热消退并且 ANC ≥ 1500 ; 以下一个较低剂量水平重新开始	
	周围神经病变: 3 级或 4 级	停用直到改善 ≤ 1 级; 以下一个剂量水平重新开始	无剂量减少
	皮肤毒性: 2 级或 3 级	减少到下一个较低剂量水平; 如果毒性持续则停止治疗	
	胃肠毒性 3 级粘膜炎或腹泻	停用直到改善至 ≤ 1 级; 在下一个剂量水平重新开始	

[0258] 疾病评估

[0259] 根据实体肿瘤响应评估标准 (RECIST) 版本 1.1 评估肿瘤响应, 以通过 CT 或 MRI 建立疾病进展。此外, 可执行研究者认为适当的其他影像程序, 以评定肿瘤介入的地点。整个研究过程中必须使用相同的评定方法。研究者应根据 RECIST v1.1 准则选择目标和非目标病灶。跟进测量和总体反应也应该符合这些准则。

[0260] 肿瘤评定应完成, 直到确定患者患有进行性疾病 (符合 RECIST v1.1)。对于没有在治疗结束时根据 RECIST v.1.1 记录疾病进展的患者, 影像研究应持续进行到每 8 周的随访期, 直到记录疾病进展为止。建议继续按计划表进行影像学随访, 以减少对疾病的实验性治疗的影响评估的潜在偏差。

[0261] EORTC-QLQ-C30 和 EQ-5D-5L (仅第 2 部分)

[0262] 健康相关生存质量 (HRQL) 通过 EORTC-QLQ-C30 和 EQ-5D-5L 仪器评定。EORTC-QLQ-C30 是在多元文化临床研究情况下癌症患者的生活质量的可靠并且有效的量度。它合并了九个多项量表: 五个功能量表 (身体功能、角色功能、认知功能、情感功能以及社交功能); 三个症状量表 (疲劳、疼痛以及恶心和呕吐); 以及一个总体健康和生活品质量表。还包括若干单项症状量度。EQ-5D 是通用的、基于偏好的 HRQL 量度。EQ-5D-5L 描述系统包括以下五个维度: 移动性、自我照顾、日常活动, 疼痛/不适和焦虑/抑郁。每个维度具有 5 个层次: 没有问题、轻微的问题、中等问题、严重的问题、无法做到。

[0263] 要求患者在评定表中列出的时间点完成两份问卷。在研究药物施用前, 评定应在患者将接受研究药物的那天完成。只有能够确认调查问卷翻译的那些患者将被要求完成调查问卷。

[0264] 功效分析

[0265] 在评定功效中, 每个包含 MM-398 的组与对照组进行比较。功效比较使用分层分析, 具有随机化阶层。每个比较使用 0.10 水平的单侧测试来评估包含 MM-398 的组是否改善了功效参数。为了描述的目的, 置信区间呈双面 95% 的水平。假设测试和置信区间不进行用于多重比较的调整。主要功效比较基于 ITT 人群, 其中包括所有随机患者。

[0266] 根据 RECIST v1.1 测量肿瘤评估。对于每位患者, 无进展存活时间被确定为从随机化的时间 (对于第 1 部分患者, 参考开始时间将是第一研究药物的日期) 到首次记录的放射性病变进展 (PD) (根据使用 RECIST 1.1 的研究者), 或因任何原因死亡, 以先到者为准。如果进展或死亡在非 PD 上次肿瘤评定后大于 12 周的时间点发生, 则无进展存活时间在最后一次

非PD肿瘤评定时审查。

[0267] 当所有随机患者的第24周无进展状态可以被确定时进行主要分析,预期在最后一位患者被随机化后大约24周。当PFS事件发生在至少120名(即80%的随机患者)患者中时,对PFS和其他终点进行后续分析。

[0268] 主要功效分析

[0269] 在意向性治疗(ITT)分析中,如果患者有数据表明患者在24周没有进展,则认为患者在24周时已经达到无进展存活期。也就是说,如果在第24周或以后在进展或新的抗癌疗法之前至少有一次非PD评定,则认为患者是响应者。

[0270] 如果进展或死亡发生在非PD最后肿瘤评定后大于12周的时间点,则患者不符合24周无进展达成标准(例如,患者进展/死于第24周,患者在第24周之前被审查)。

[0271] 对于每一组,24周时的无进展存活达成率通过满足24周达成标准的患者数量除以组中ITT患者的数量来估计。速率估计值以相应的95%置信区间表示。测试评定每个包含MM-398的组相对于对照组的速率的增加,合并随机化分层因子,显著性水平为0.10。

[0272] 次要功效测量

[0273] 使用Kaplan-Meier方法,针对每个组,描述性总结无进展存活(PFS)。介绍中位PFS时间和相应的95%置信界限。对于每个包含MM-398的组,将PFS与对照组进行比较。使用单侧分层对数秩检验对PFS的差异进行假设测试。使用分层Cox模型估计PFS的危害比(95%置信区间)。

[0274] 最佳总体反应(BOR)被定义为从研究药物开始直到疾病进展记录的最佳反应。没有基线后肿瘤评定的患者被认为是不可评估BOR的。为了将BOR分类为稳定的疾病(SD),应该从随机化至少6周后进行合格的SD评定。客观反应率(ORR)定义为相对于可评估患者总数,具有特征为完全反应(CR)或部分反应(PR)的BOR的患者比例。只有基线时患有可测量疾病的患者将被纳入客观反应的分析。对每个治疗组,计算客观反应率及其相应的95%CI估计。对于每个包含MM-398的组,将ORR与对照组进行比较。每个包含MM-398的组与对照组之间的客观反应率的差异提供了95%CI。Cochran-Mantel-Haenszel测试,通过随机阶层调整,用于比较客观反应率。

[0275] 计算CA19-9中的最大减少量(从基线的变化%),包括按时间段的分析(直至第8、16和24周访视)。使用最大限度的减少的3个阈值进行CA 19-9响应分析: $\geq 20\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 90\%$ 。无基线后CA19-9测量的患者被视为无响应者。只有基线下CA 19-9升高($>37\text{U/mL}$)的患者被纳入CA19-9响应的分析中。对于每个阈值和时间段,通过治疗组估计CA19-9响应的比例以及相应的95%置信区间。

[0276] 总存活期(OS)是从随机化到由于任何原因死亡的日期的时间。分析时存活或失访的患者将在最后已知的存活日期进行审查。使用Kaplan-Meier方法,针对每个组,描述性总结OS。对于每个包含MM-398的组,将OS与对照组进行比较。使用单侧分层对数秩检验对OS的差异进行假设测试。使用分层Cox模型估计PFS的危害比(95%置信区间)。

[0277] 生活质量分析

[0278] 针对每种生活质量仪器,使用分析群体中的患者进行生活质量分析(EORTC-QLC-C30, EQ-5D-5L)。EORTC-QLQ-30和EQ-5D-5L结果将在治疗组的每次访视时进行总结。

[0279] 针对施用的每种EORTC QLQ-C30,分数计算为以下量表:总体健康状态、身体功能、

角色功能、情感功能、认知功能、社会功能、疲劳、恶心和呕吐、疼痛、呼吸困难、失眠、食欲不振、便秘、腹泻、经济困难。

[0280] 如EORTC QLQ-C30评分手册 (Fayers, Aaronson, Bjordal, Curran, & Groenvald, 2001) 中所述进行评分。将线性变换应用于原始分数, 以便所有量表的报告得分的范围将为0-100。汇总统计针对每个分量表呈现。为每个EQ-5D-5L评定计算健康状况指数汇总值。汇总统计针对汇总健康状况指数呈现。对于每个EQ-5D-5L属性 (移动性、自我照顾、日常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁), 将响应列表显示。

[0281] 安全性分析

[0282] 将使用安全性群体进行安全性分析 (不良事件和实验室分析)。不良事件通过MedDRA 17.1版或更高版报告。根据NCI CTCAE 4.03版将毒性分级。

[0283] 第1部分的患者的安全性分析将包括剂量限制毒性事件的汇总。

[0284] 治疗紧急不良事件和安全性结果的时期是从第一次研究药物施用到最后次研究药物施用后30天。如果不良事件在第一次研究药物施用的日期开始, 并且无时间记录, 则事件被认为是治疗发生的。

[0285] 将呈现所有不良事件、治疗前不良事件、治疗发生的不良事件 (TEAE)、严重不良事件、导致研究药物停止的不良事件、研究药物相关的TEAE以及3/4级TEAE的表格。通过系统器官分类和优选术语将汇总不良事件。患者将列出所有不良事件数据。

[0286] 实验室数据按周期显示。使用所有可用数据评定异常实验室值并且根据NCI CTCAE毒性等级指定毒性分级, 如果标准可以这样做。报告连续实验室数据的最大和最小降低/增加。评定异常实验室值的频率和百分比 (L/ULN, 2*L/ULN)。汇总转向最严重的毒性等级。

[0287] 根据时间点, 将生命体征和ECG从基线的变化列表显示。可如SAP中详细描述的那样进行另外分析。

[0288] 根据时间点, 将生命体征从基线的变化列表显示。可如SAP中详细描述的那样进行另外分析。

[0289] 生物标记物亚组分析

[0290] 进行分析以评定潜在生物标记物 (来自血浆和存档组织) 与功效参数 (ORR, 目标病灶大小的变化百分比和PFS或视情况而定) 之间的关系。当适当时进行图像显示。

[0291] 药代动力学分析

[0292] MM-398和奥沙利铂的血浆浓度可用于表征PK参数。由于稀稀落落的PK采样计划表, 可基于先前估计 (MM-398) 或公开的 (奥沙利铂) 群体PK模型参数的经验贝叶斯估计方法估计个体患者的PK参数。通过比较药物暴露的最小二几何平均比 (LS-GMR), 使用模型模拟暴露, 例如C_{最大}, AUC (曲线下面积) 来检查MM-398与奥沙利铂之间的任何可能的相互作用。
NONMEM[®], 7.3版, 用于估计单个PK参数并且模拟血浆暴露。

[0293] 实施例4: 人类临床实验的抗肿瘤疗法的耐受性

[0294] 使用两个不同的剂量, 在实施例3中描述的人类临床实验中评估组合脂质体伊立替康、5-FU/亚叶酸和奥沙利铂的抗肿瘤疗法的耐受性: 80mg/m² (盐) 的脂质体伊立替康 (MM-398) 和60mg/m² (盐) 的脂质体伊立替康 (MM-398)。表15汇总了在28天治疗周期中用于治疗人类中先前未治疗的 (前线) 胰腺癌的三种给药方案。

[0295] 表15第1部分:剂量提高表(MM-398+5-FU/LV+奥沙利铂)

水平	奥沙利铂		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	剂量 (mg/m ²) ^a	给药天 ^c	剂量 (mg/m ²) ^b	给药天 ^c	剂量 (mg/m ²)	给药天 ^c
1	60	1、15	2400/400	1、15	80	1、15
2	85	1、15	2400/400	1、15	80	1、15
-2A ^d	75	1、15	2400/400	1、15	80	1、15

[0297] a与第一剂量的nal-IRI一起的第一剂量施用:在第1部分中nal-IRI输注完成后2小时施用奥沙利铂。

[0298] b 46小时输注,不给予推注;将最后施用亚叶酸和5-FU,然后完成奥沙利铂输注

[0299] c所指示的日期是28天周期的一部分

[0300] 注意:剂量水平1和2以上的nal-IRI和5-FU/LV的剂量是NAPOLI-1 3期研究中先前使用的相同的剂量和计划表。

[0301] 初始,奥沙利铂、MM-398脂质体伊立替康、亚叶酸以及5-氟尿嘧啶的组合是上表15中的剂量水平1。针对上表15中的剂量水平1(针对80mg/m²(盐)M-398剂量),结果汇总于表16中,从而显示在剂量水平1下,80mg/m²(盐)的剂量的脂质体伊立替康(MM-398)与奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸组合在人类中是不耐受的。

[0302] 表16:抗肿瘤疗法,其中在人类临床实验中使用80mg/m²脂质体伊立替康与奥沙利铂/5FU/亚叶酸的组合

患者	周期1 第1天	周期1 第15天	周期2 第1天	周期2 第15天	周期3 第1天	周期3 第15天
1	✓	✓	X	X	X	X
2	✓	R	R	R	X	X
3	✓	X	X	X	X	X
4	✓	✓	X	X	X	X
5	✓	X	X	X	X	X
6	✓	✓	R	R	R	R
7	✓	X	X	X	X	X

[0304] 表16汇总了来自治疗总共七个(7)患者的结果,如图12所示第1组的第1部分的一部分。所有七个患者满足以下指定适用的纳入标准,包括胰腺癌的诊断。

[0305] 表16中的“选自选标记”(✓)表示患者接受了上表15中的剂量水平1的抗肿瘤治疗,从3个连续28天治疗周期的指定天开始:80mg/m²脂质体伊立替康(MM-398,基于伊立替康盐酸盐三水合物盐的对应的量的剂量)、60mg/m²奥沙利铂、400mg/m²(1+d)亚叶酸和2,400mg/m²5-氟尿嘧啶,如实施例3的规程中所述。

[0306] 表16中的“R”表示患者在相应的周期和日期接受表2中剂量水平-1(以上实施例3)的抗肿瘤疗法的减少的剂量:60mg/m²脂质体伊立替康(MM-398,基于伊立替康盐酸盐三水合物盐的对应的量的剂量)、60mg/m²奥沙利铂、400mg/m²(1+d)亚叶酸和2,400mg/m²5-氟尿嘧啶,如实施例3的规程中所述。

[0307] 表16中的“X”表示患者未接受组合脂质体伊立替康、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶以及亚叶酸或组合脂质体伊立替康、奥沙利铂和5-氟尿嘧啶的抗肿瘤疗法。在周期1,第1天后并且

在周期1,第15天前,患者2被确定具有纯合型UGT1A1*28等位基因,并且基于实施例3的规程,在表16中表示的日期接受后续减少的剂量的抗肿瘤疗法。患者1和3-7不具有纯合型UGT1A1*28等位基因。

[0308] 表15(实施例4)中的剂量水平1的抗肿瘤疗法仅在(28天)周期1的第15天施用到这些6个患者中的2个,无患者接受大于2个连续剂量的剂量水平1,并且没有患者在周期1后接受此疗法。

[0309] 因此,如表16中所提及,组合80mg/m²的剂量的脂质体伊立替康和60mg/m²奥沙利铂以及2,400mg/m²和400mg/m²的剂量的5-氟尿嘧啶和(1+d)亚叶酸的抗肿瘤疗法在人体临床实验中耐受性不佳(导致剂量限制性毒性)。组合80mg/m²的剂量的脂质体伊立替康和60mg/m²奥沙利铂以及2,400mg/m²和400mg/m²的剂量的5-氟尿嘧啶和(1+d)亚叶酸的抗肿瘤疗法的实施例包括表15中的疗法。

[0310] 相比之下,如下表18中所提及,组合60mg/m²的剂量的脂质体伊立替康和60mg/m²奥沙利铂以及2,400mg/m²和400mg/m²的剂量的5-氟尿嘧啶和(1+d)亚叶酸的抗肿瘤疗法在人体临床实验中是耐受的。具体地,将表17中的剂量水平-1(60mg/m²(盐)M-398剂量)两次或更多连续次在实施例3中所述的临床实验中施用到多个人类患者。包括减少的60mg/m²(盐)的脂质体伊立替康(MM-398)与奥沙利铂和5-氟尿嘧啶/亚叶酸组合的这些抗肿瘤疗法比表15中的剂量水平1在人体中耐受性更佳。在其他实施方案中,向患者施用表17中的剂量水平-2B的疗法。

[0311] 表17第1部分:剂量提高表(MM-398+5-FU/LV+奥沙利铂)

水平	奥沙利铂		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	剂量 (mg/m ²) ^a	给药天 ^c	剂量 (mg/m ²) ^b	给药天 ^c	剂量 (mg/m ²)	给药天 ^c
-1	60	1、15	2400/400	1、15	60	1、15
-2B	85	1、15	2400/400	1、15	60	1、15

[0313] a与第一剂量的MM-398一起的第一剂量施用:在第1部分中nal-IRI输注完成后2小时施用奥沙利铂。

[0314] b 46小时输注,不给予推注;将最后施用亚叶酸和5-FU,然后完成奥沙利铂输注

[0315] c所指示的日期是28天周期的一部分

[0316] 表18:抗肿瘤疗法,其中在人类临床实验中使用60mg/m²脂质体伊立替康与奥沙利铂/5FU/亚叶酸的组合

患者	周期1 第1天	周期1 第15天	周期2 第1天	周期2 第15天	周期3 第1天
1	✓	✓	R2	R2	R2
2	✓	✓	✓		
3	✓	✓	✓		
4	✓	✓			
5	✓	✓	✓		

[0318] 表18汇总了来自治疗总共五个(5)患者的结果,如图12所示第1组的第1部分的一部分。所有五个患者满足实施例3中指定适用的纳入标准,包括胰腺癌的诊断。表18中的“自选标记”(✓)表示患者接受了上表17中的剂量水平1的抗肿瘤治疗,从3个连续28天治疗

周期的指定天开始:60mg/m²脂质体伊立替康(MM-398,基于伊立替康盐酸盐三水合物盐的对应的量的剂量)、60mg/m²奥沙利铂、400mg/m² (1+d) 亚叶酸和2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶,如实施例3的规程中所述。

[0319] 相比于表14中的剂量水平1的抗肿瘤疗法,将表2中剂量水平-1的抗肿瘤疗法(实施例3)重复地施用到患者2和6,持续至少3次连续施用(包括患者6的4次连续施用)。

[0320] 在此研究中,将表2中剂量水平-1的抗肿瘤疗法(实施例3)在(28天)周期1的第1天和第15天施用到5个患者中的5个,在(28天)的第1天和第15天施加到4个患者中的3个,其中无剂量限制性毒性。将剂量水平-1的抗肿瘤疗法重复地施用到所有5个患者,持续至少2个连续施用。

[0321] 表18中的“选自选标记”(✓)表示患者接受了上表17中的剂量水平-1的抗肿瘤治疗,从3个连续28天治疗周期的指定天开始:80mg/m²脂质体伊立替康(MM-398,基于伊立替康盐酸盐三水合物盐的对应的量的剂量)、60mg/m²奥沙利铂、400mg/m² (1+d) 亚叶酸和2,400mg/m² 5-氟尿嘧啶,如实施例3的规程中所述。

[0322] 表18中的“R2”表示患者在相应的周期和日期接受剂量的抗肿瘤疗法的减少的剂量:50mg/m²脂质体伊立替康(MM-398,基于伊立替康盐酸盐三水合物盐的对应的量的剂量)、60mg/m²奥沙利铂、400mg/m² (1+d) 亚叶酸和1,800mg/m² 5-氟尿嘧啶(相比于剂量水平-1剂量,减少25%),如实施例3的规程中所述。表18中的一个患者响应于II级症状(非血液学)接受这种减少的剂量,但无剂量限制毒性。

[0323] 因此,如表18中所提及,组合60mg/m²的剂量的脂质体伊立替康和60mg/m²奥沙利铂以及2,400mg/m²和400mg/m²的剂量的5-氟尿嘧啶和(1+d)亚叶酸的抗肿瘤疗法在人体临床实验中是耐受的。组合80mg/m²的剂量的脂质体伊立替康和60mg/m²奥沙利铂以及2,400mg/m²和400mg/m²的剂量的5-氟尿嘧啶和(1+d)亚叶酸的抗肿瘤疗法的实施例包括表17中的疗法。

[0324] 实施例5: **ONIVYDE[®]** (伊立替康脂质体注射液) 脂质体伊立替康

[0325] 本文所述的伊立替康脂质体的一个优选示例是作为**ONIVYDE[®]**销售的产品(伊立替康脂质体注射液)。**ONIVYDE[®]**是拓扑异构酶抑制剂,使用伊立替康在脂质体分散体中配制,以用于静脉使用。

[0326] 完成的**ONIVYDE[®]**产品是用于输注的白色至淡黄色不透明无菌浓缩物。它由包含伊立替康盐酸盐三水合物的脂质体的等渗分散体组成。脂质体是小的单层脂质双层囊泡,直径为大约110nm,包封作为蔗糖硫酸酯盐的呈胶凝或沉淀状态的伊立替康的含水空间。囊泡由1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DSPC) 6.81mg/mL、胆固醇2.22mg/mL和甲氧基封端的聚乙二醇(MW 2000)-二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺(MPEG-2000-DSPE) 0.12mg/mL构成。每mL还包含作为缓冲液4.05mg/mL的2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸(HEPES)和作为等渗剂的8.42mg/mL氯化钠。将脂质体分散在缓冲水溶液中。

[0327] **ONIVYDE[®]**产品包含封装在脂质体中的伊立替康蔗糖硫酸酯,获自伊立替康盐酸盐三水合物原料。伊立替康的化学名为(S)-4,11-二乙基-3,4,12,14-四氢-4-羟基-3,14-二氧代1H-吡喃并[3',4':6,7]-吡啶并[1,2-b]喹啉-9-基-[1,4'-二哌啶]-1'-羧酸酯。**ONIVYDE[®]**的剂量可根据用于制备伊立替康脂质体的伊立替康三水合物盐酸盐原料的

等效量或基于脂质体中伊立替康的量计算。每克伊立替康三水合物盐酸盐中存在约866mg的伊立替康。例如,基于伊立替康盐酸盐三水合物原料的量,80mg的 ONIVYDE[®]剂量在最终产品中实际上包含约0.866x (80mg) 的伊立替康(即,基于伊立替康盐酸盐原料的重量,80mg/m²的剂量的ONIVYDE[®]在最终产品中临床上等于约70mg/m²的伊立替康)。每个10mL单剂量小瓶包含43mg伊立替康游离碱,浓度为4.3mg/mL。

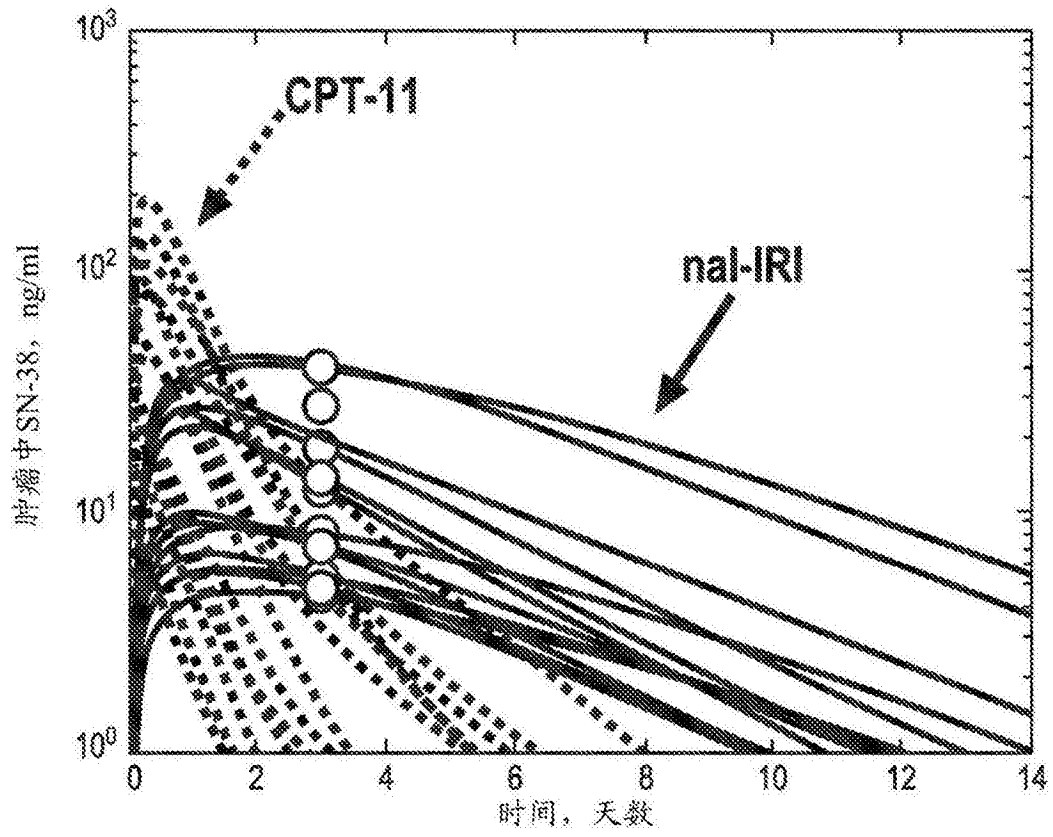


图1A

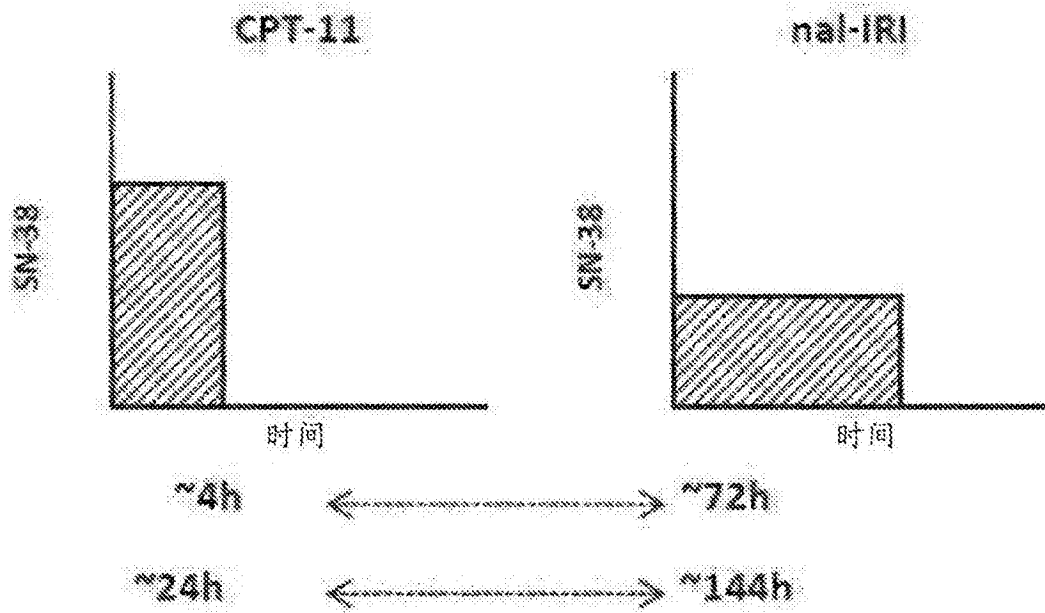


图1B

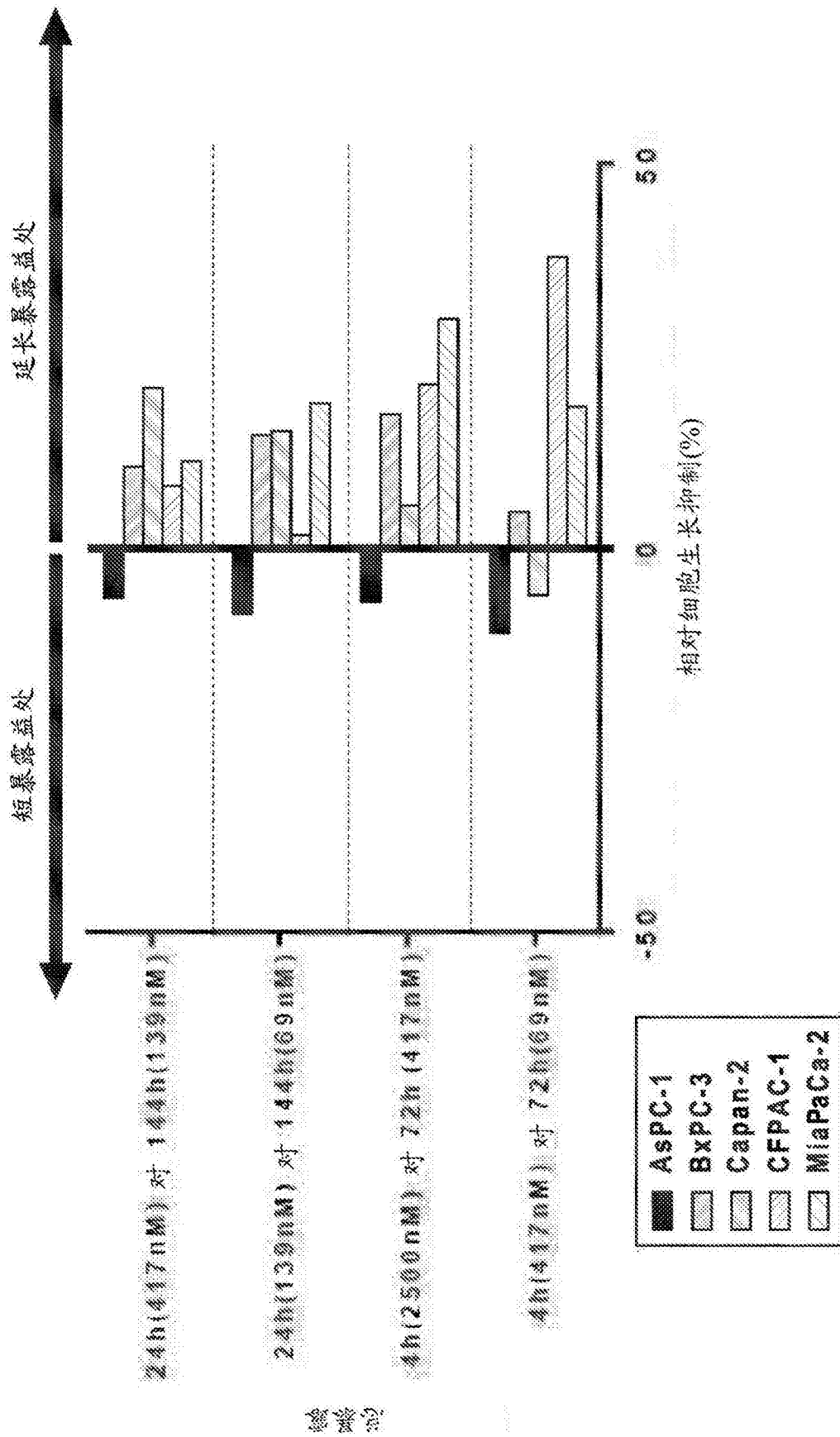


图1C

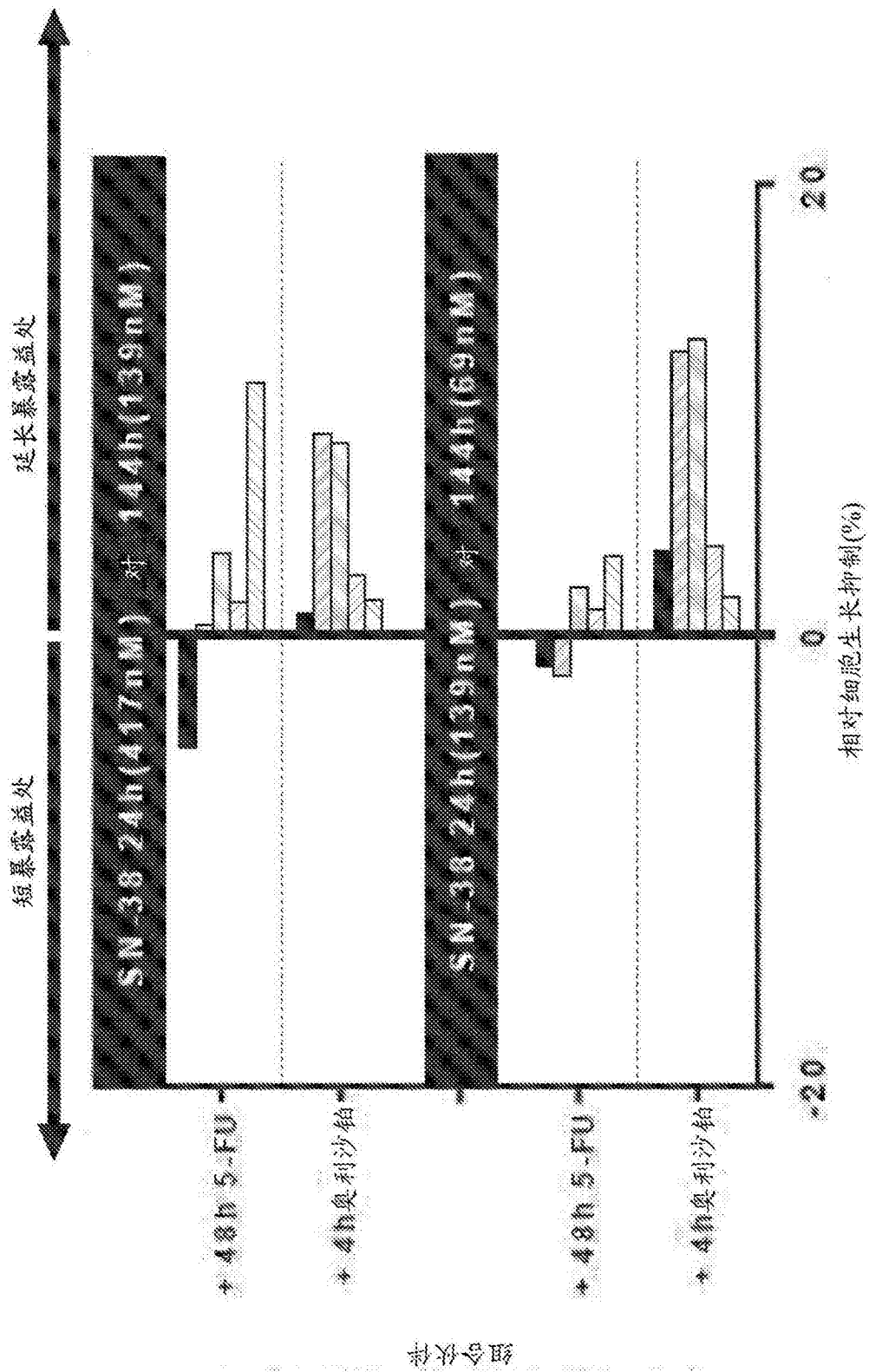


图1D

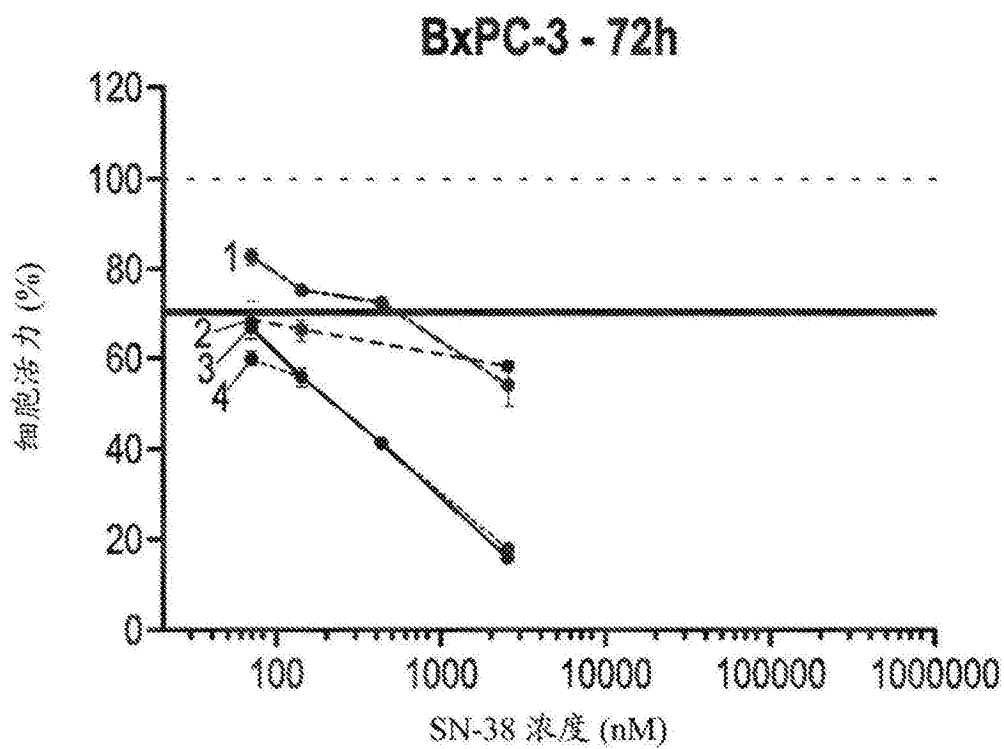


图2A

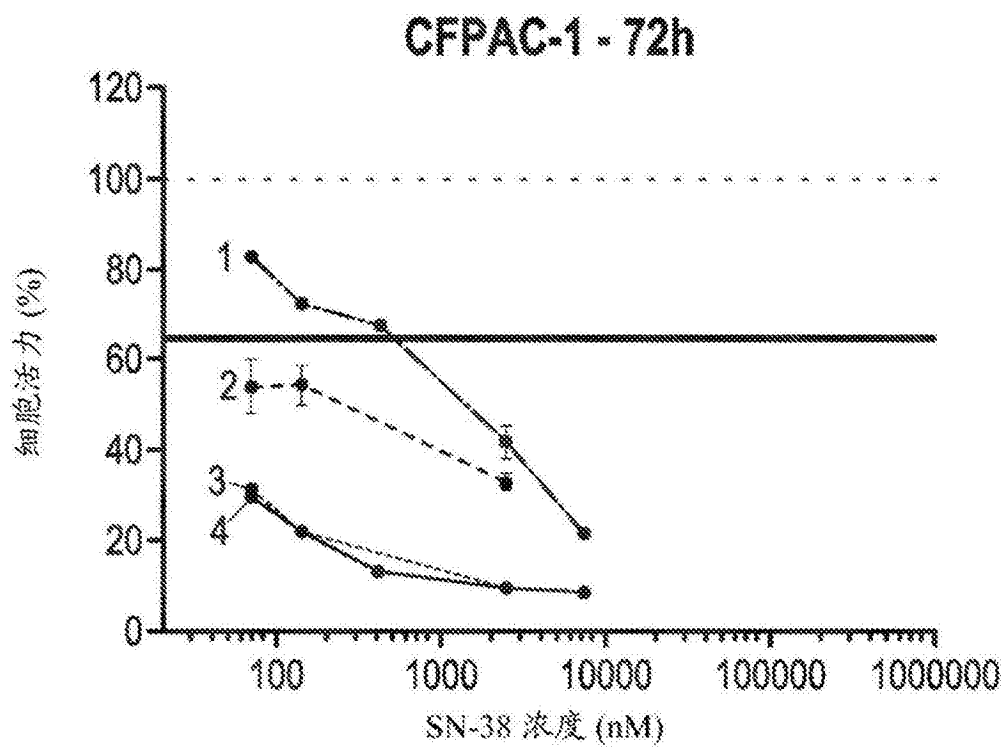


图2B

单一疗法

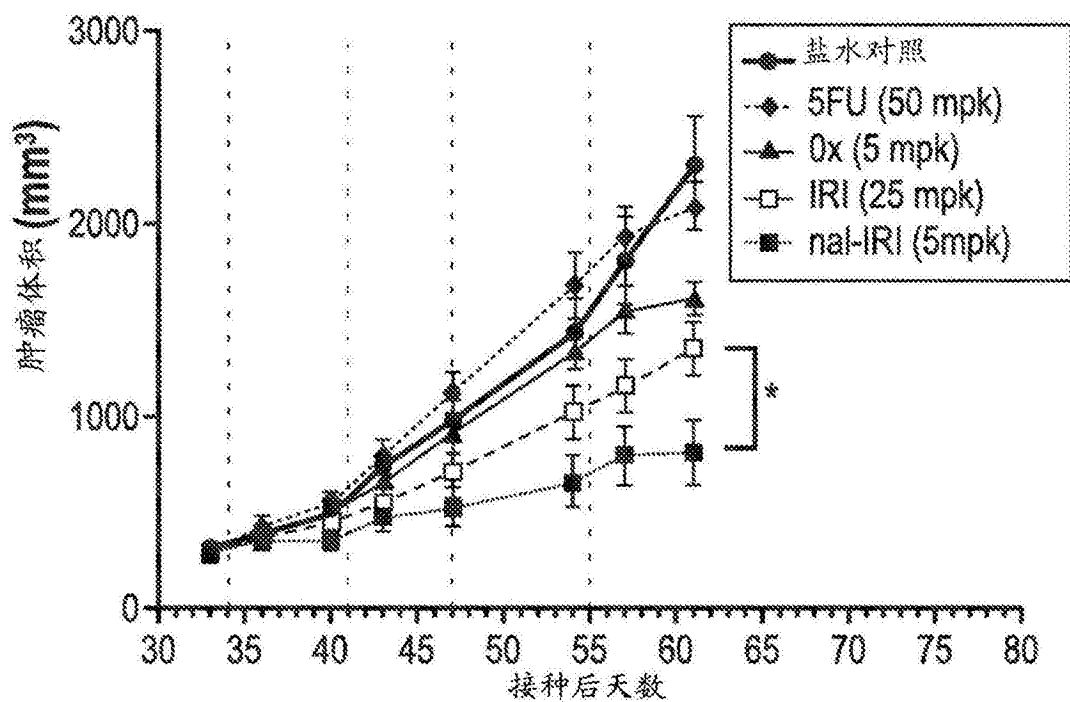


图3A

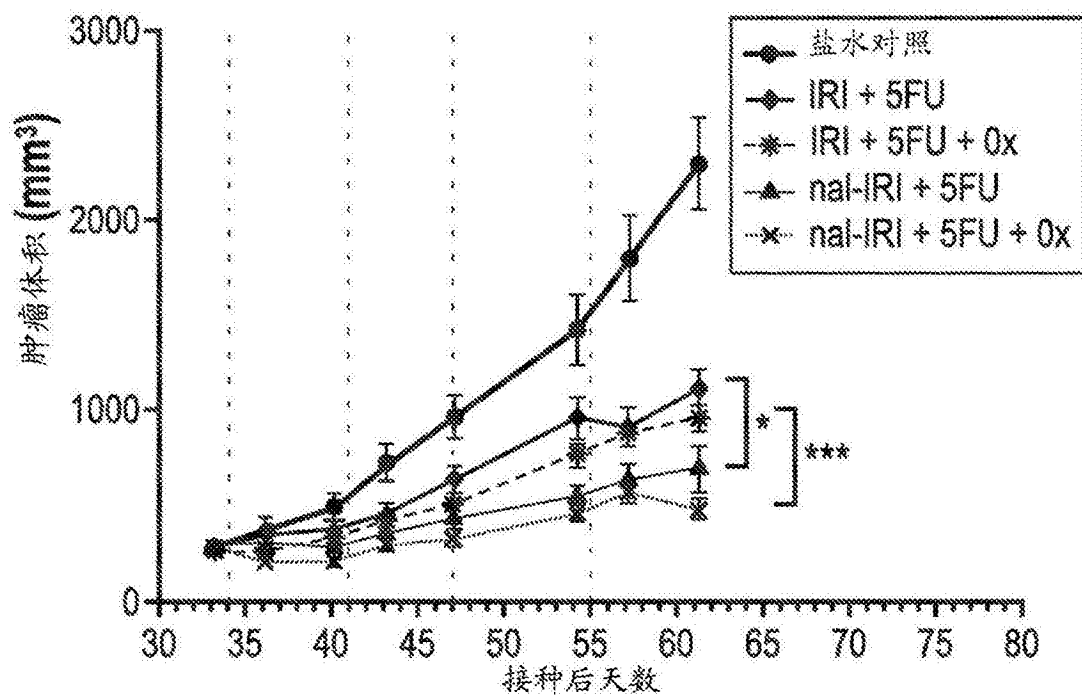


图3B

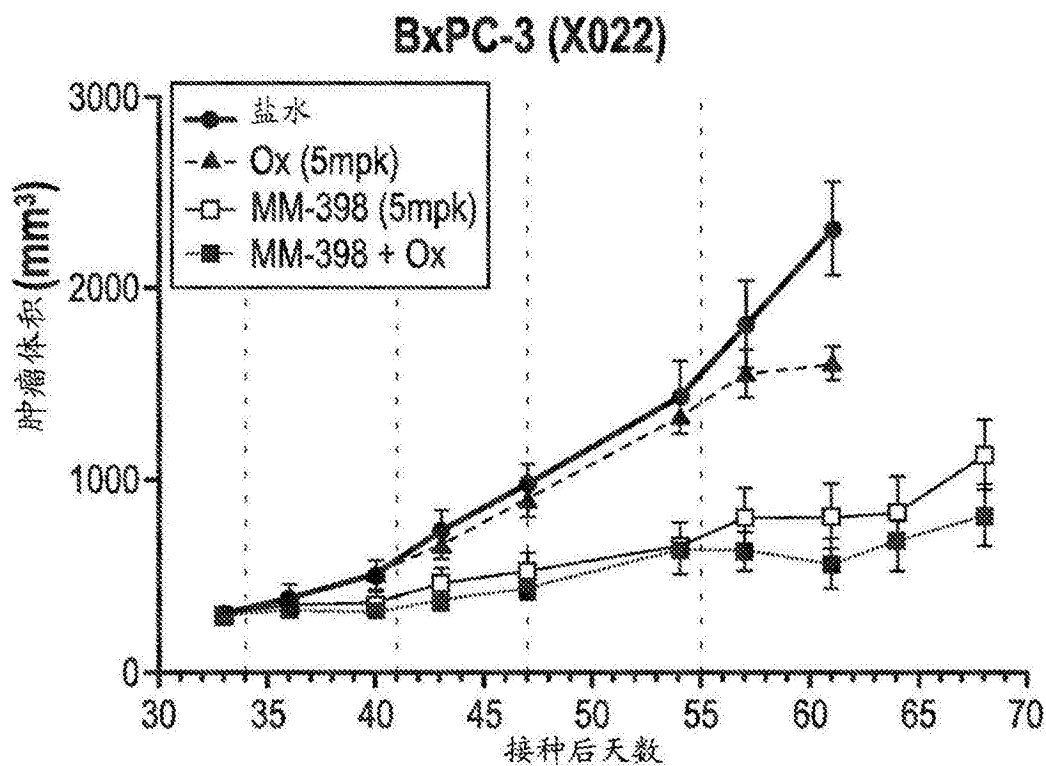


图4A

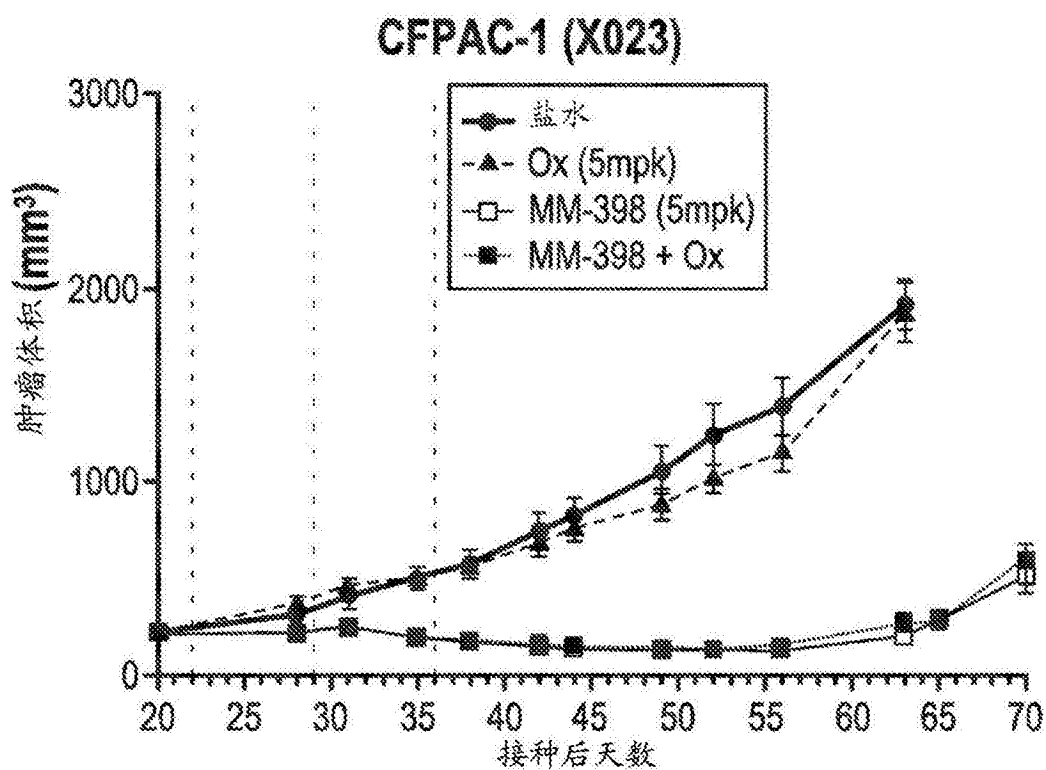


图4B

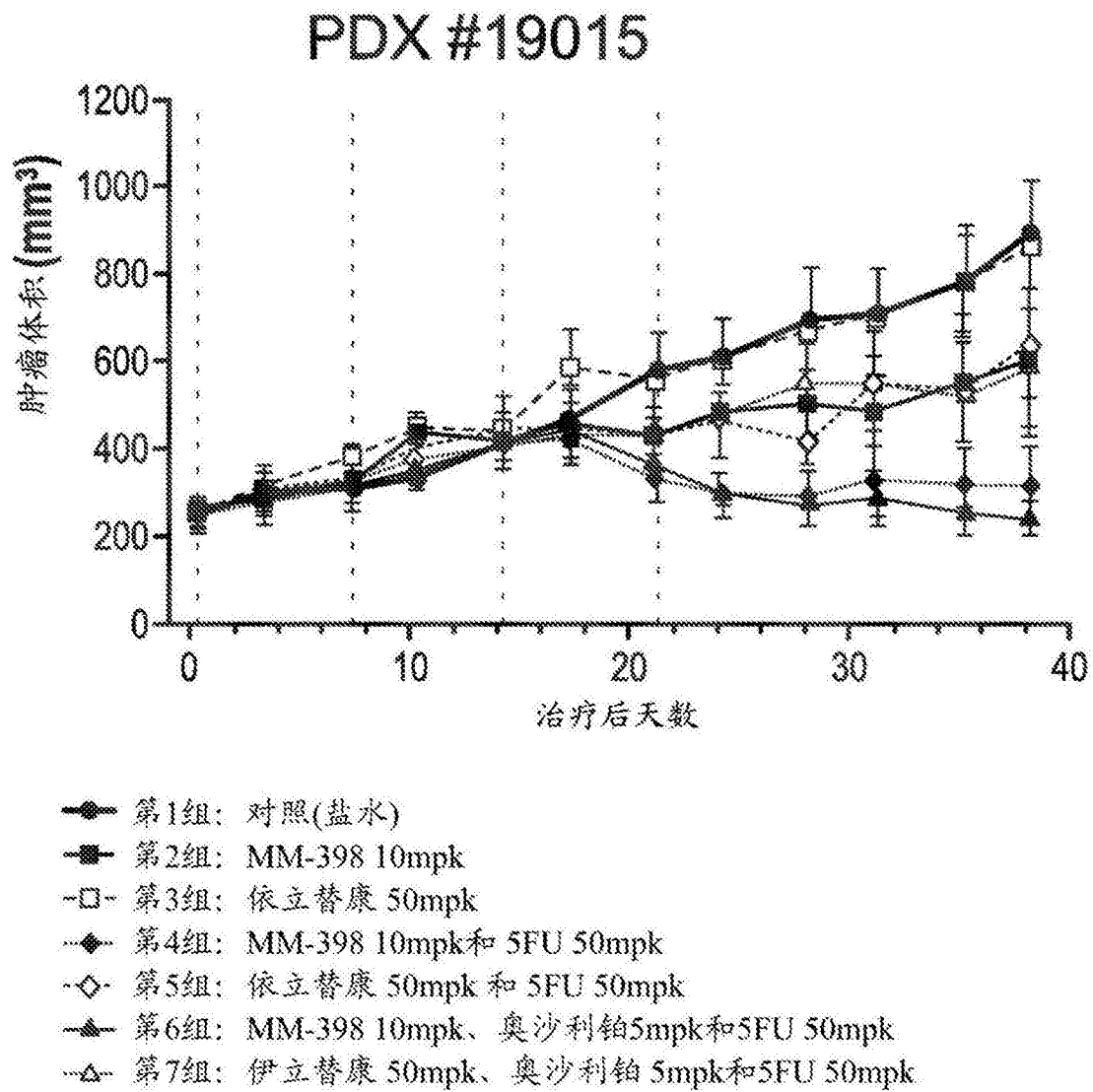


图5A

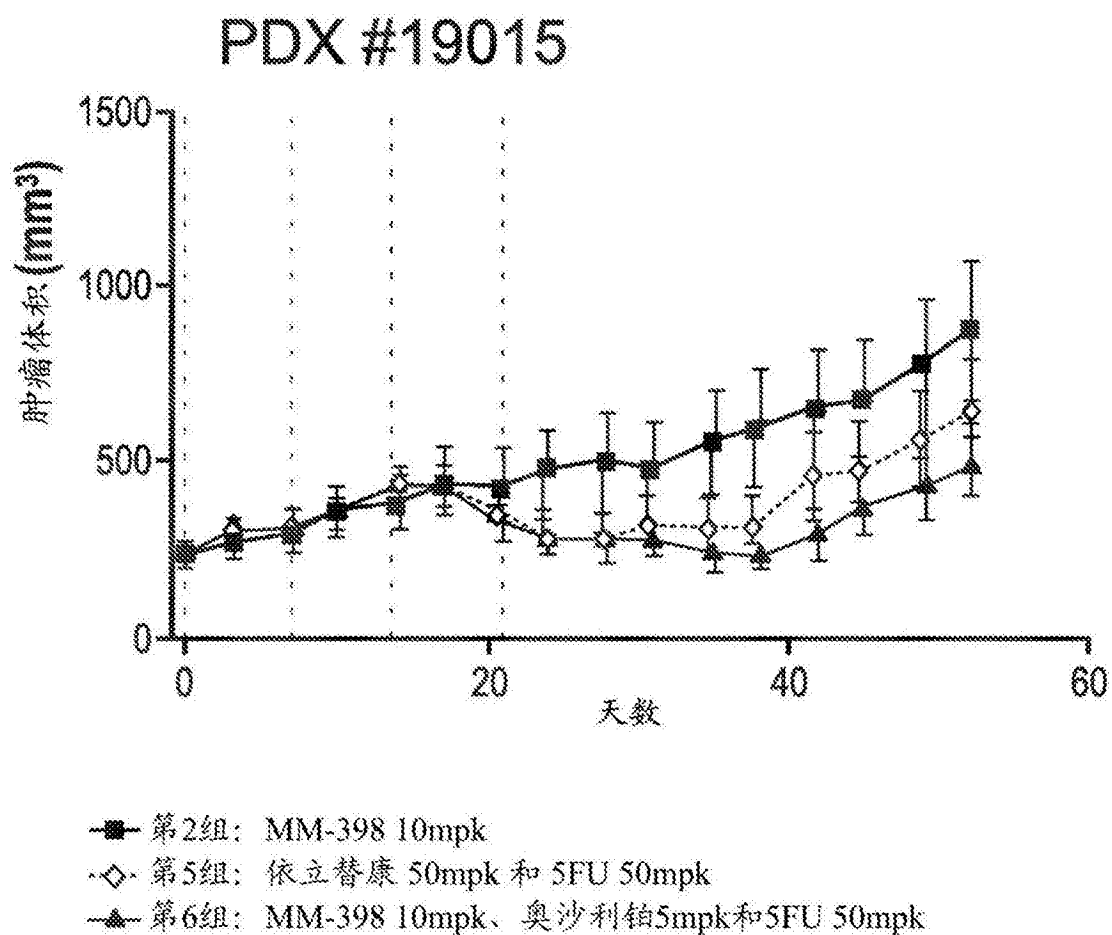


图5B

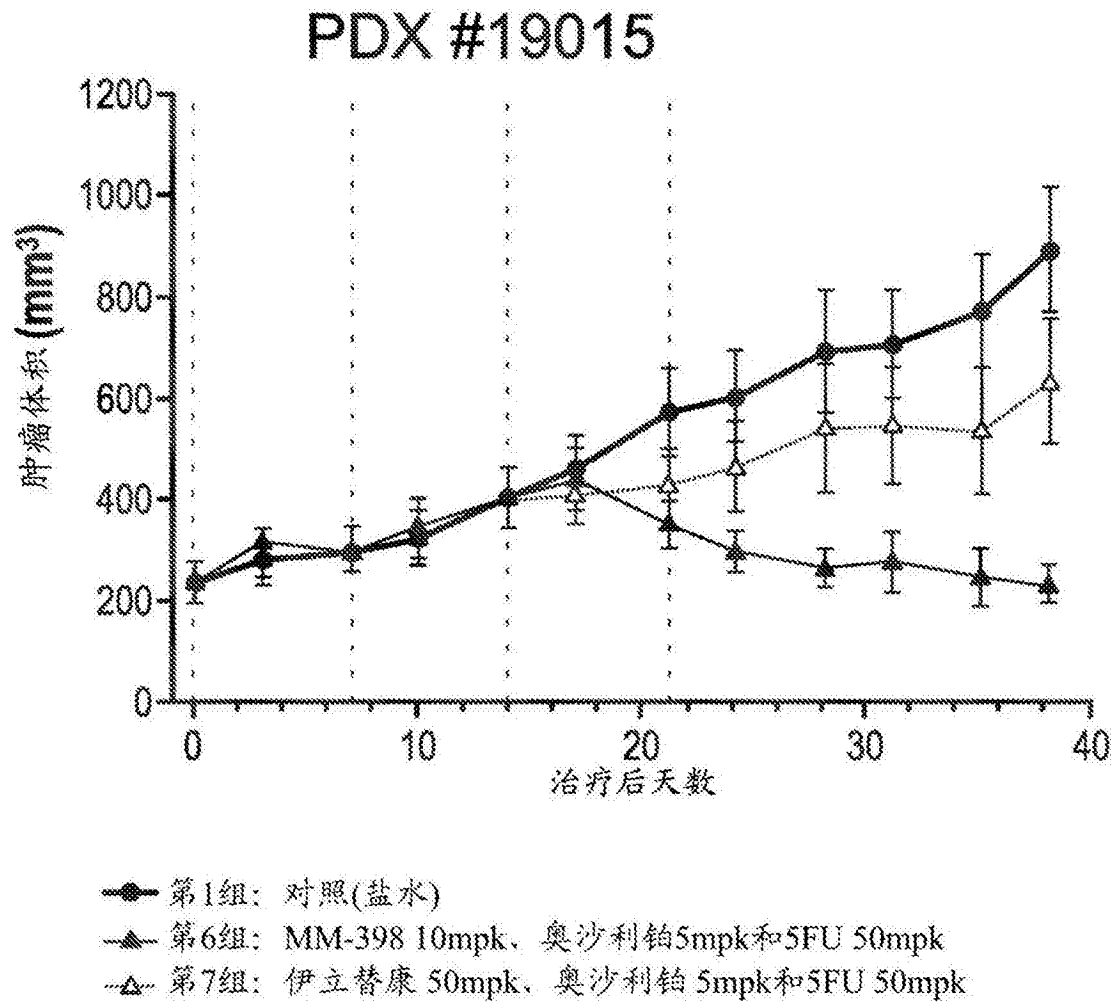


图5C

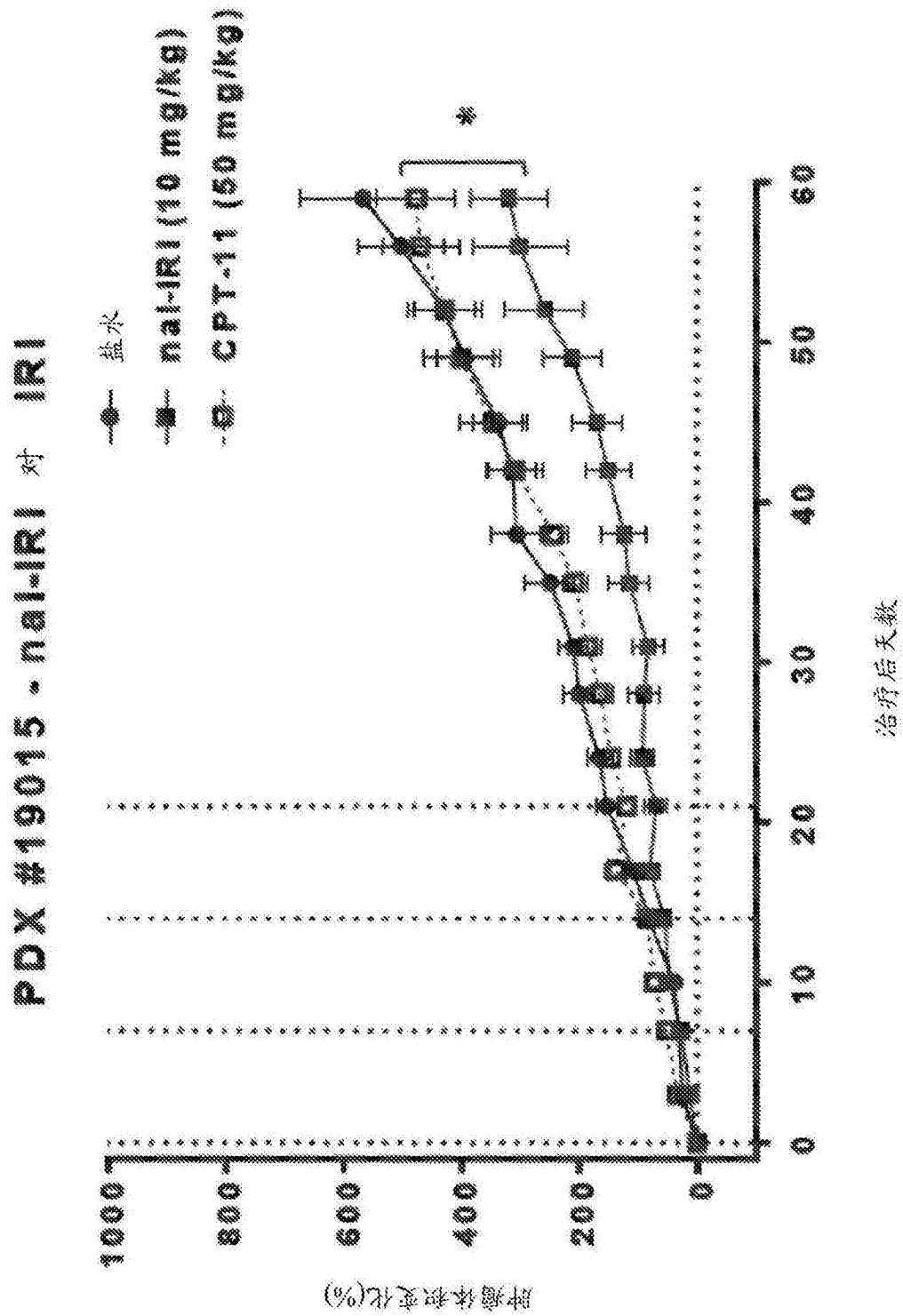


图6A

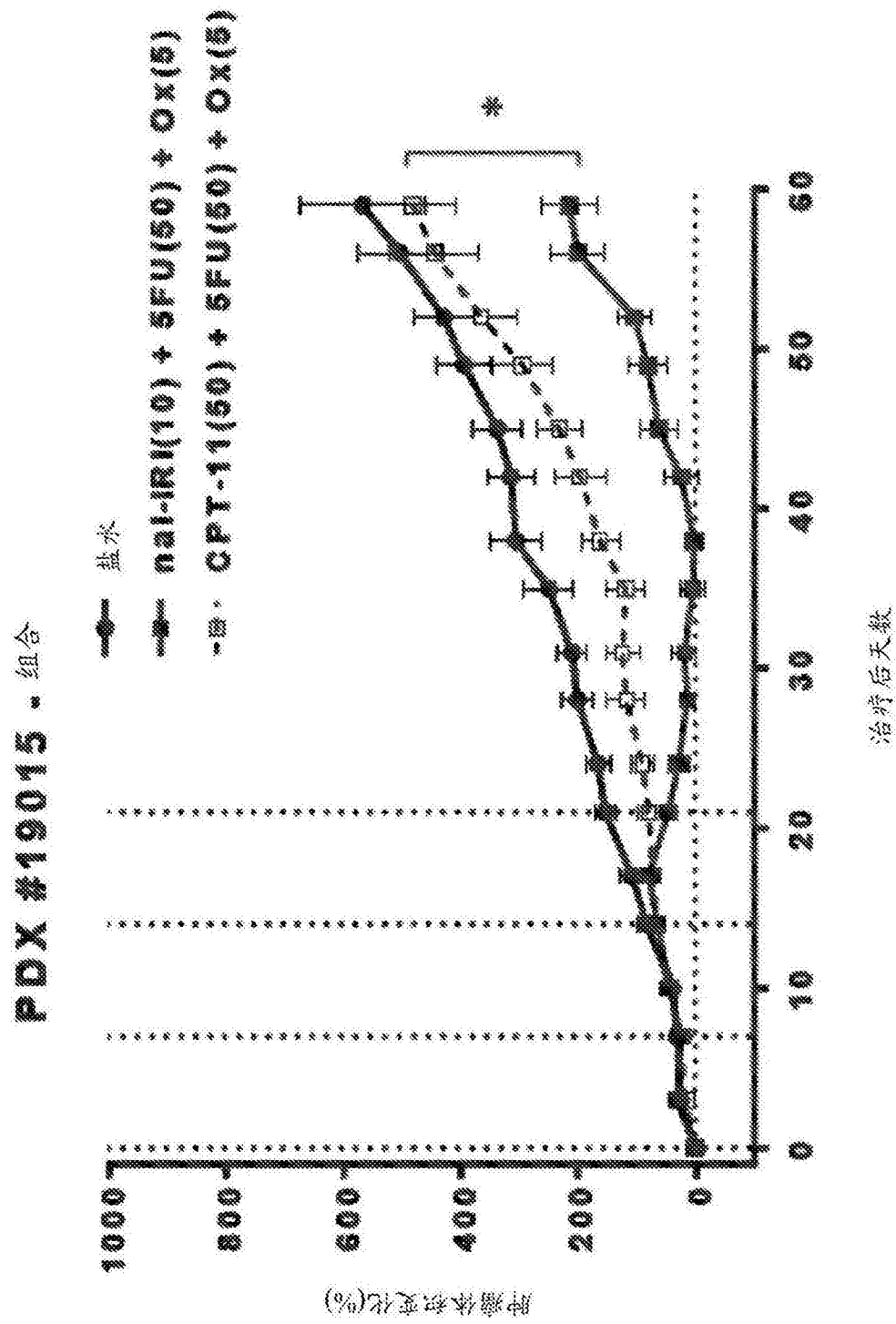


图6B

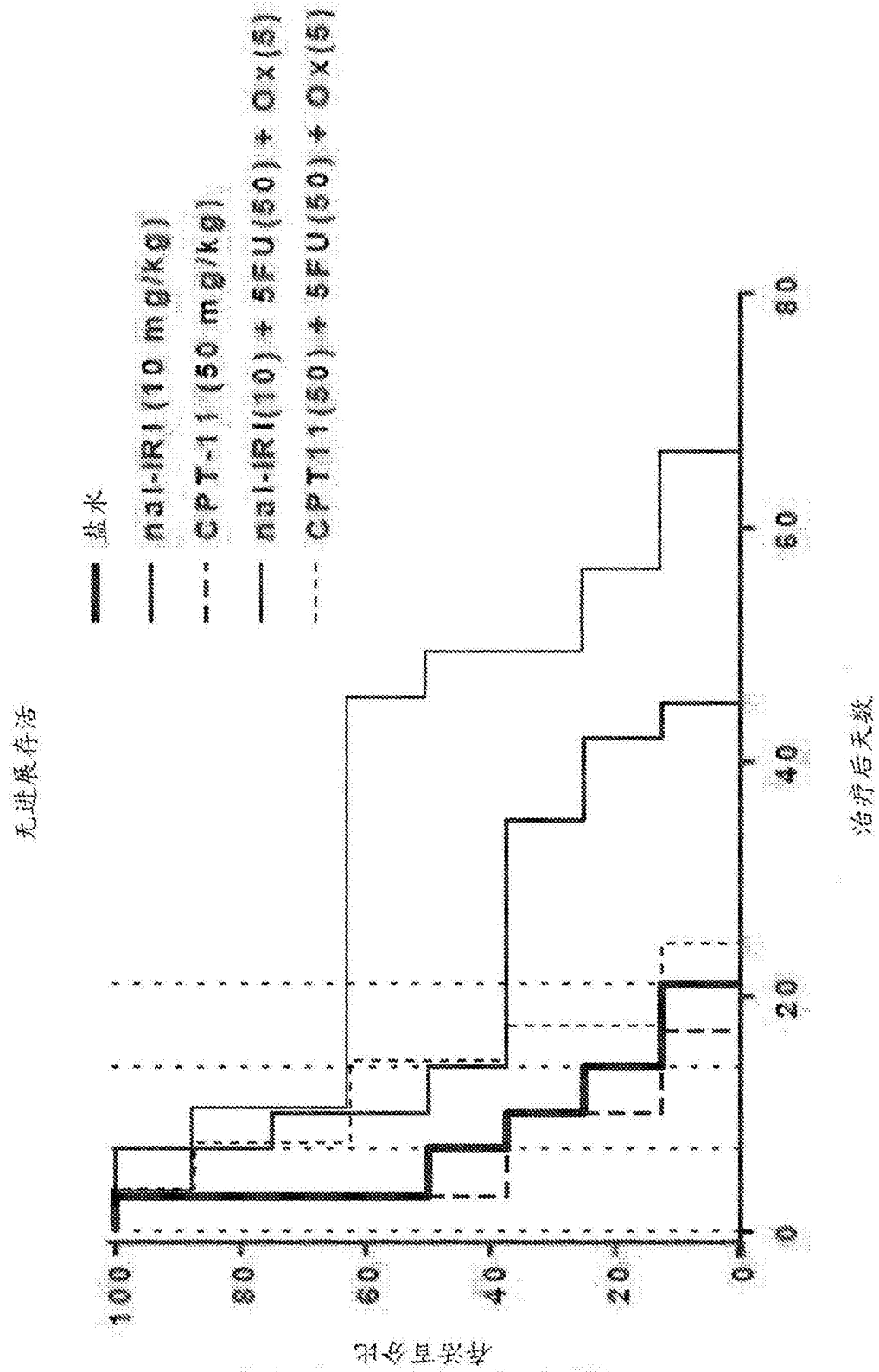


图6C

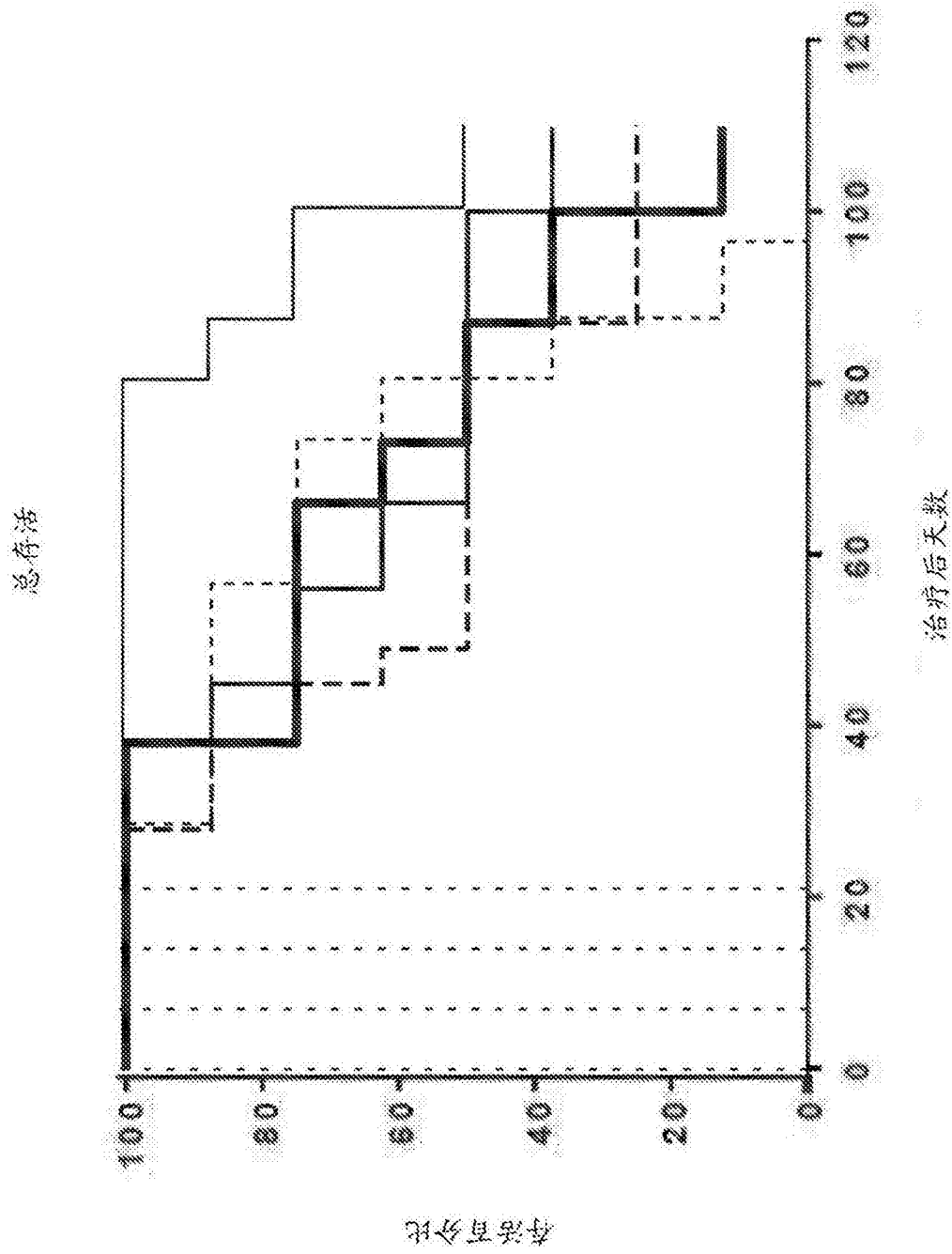


图6D

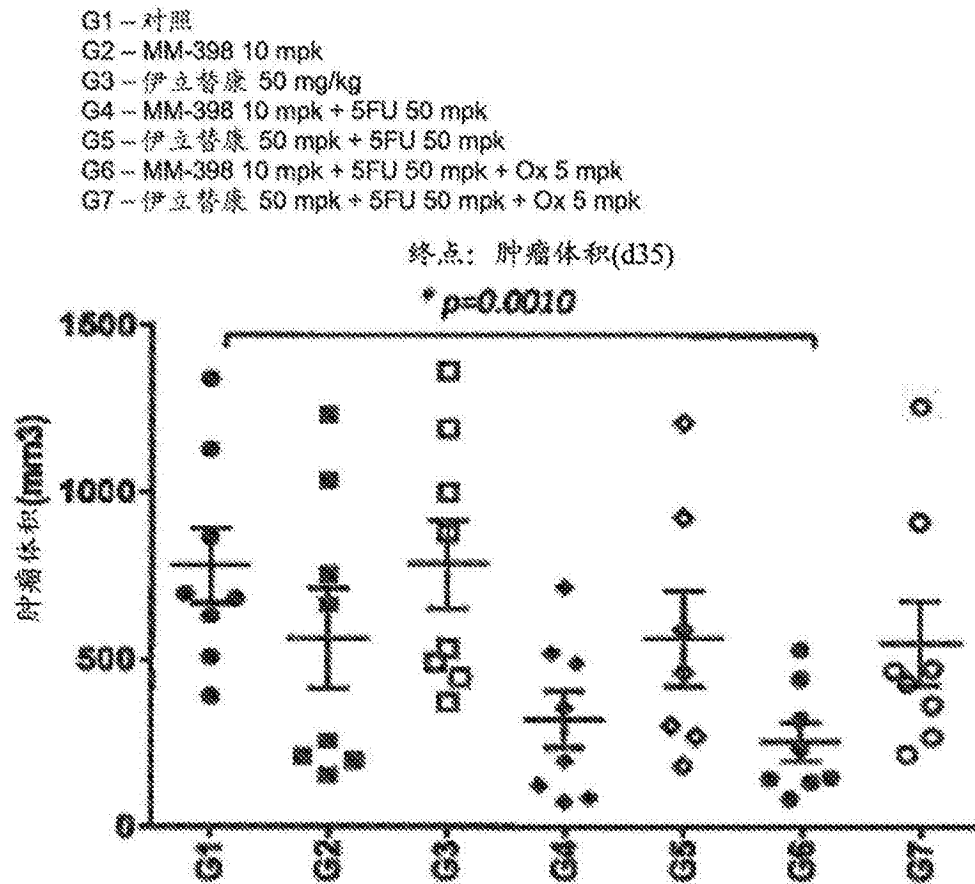


图7

	对照	MM-398	IRI	NAPOLI	FOLFIRI	NAPOX	FOLFIRINOX
肿瘤体积 (平均 mm ³ , d35)	779	562	753	321	523	255	445
TGI(%, 在d35)	n/a	27.9%	3.4%	58.8%	32.9%	67.3%	42.9%
中位天数至 1000mm ³	50.5 (n=8个中 8个)	68 (8个中6 个, 2个估 计)	43.5 (8个中8 个)	70 (8个中6 个, 2个估 计)	56 (7个中7 个)	77 (8个中8 个)	56 (8个中8 个)
稳定疾病 (-30% ~ +30%)	0	3	1	2	3	2	4
PR (30%-95%减少)	0	0	0	3	0	4	0
CR (≥95%减少)	0	0	0	0	0	0	0
响应率 (≥30%减少)	0%	0%	0%	38%	0%	50%	0%
疾病控制	0%	38%	13%	63%	38%	75%	50%
比率 (ORR + SD)							
中位无进展存活 (天数)	5	12	3	36.5	10	47	14
中位OS(天数)	80	83	68	100	80	105	80

图8

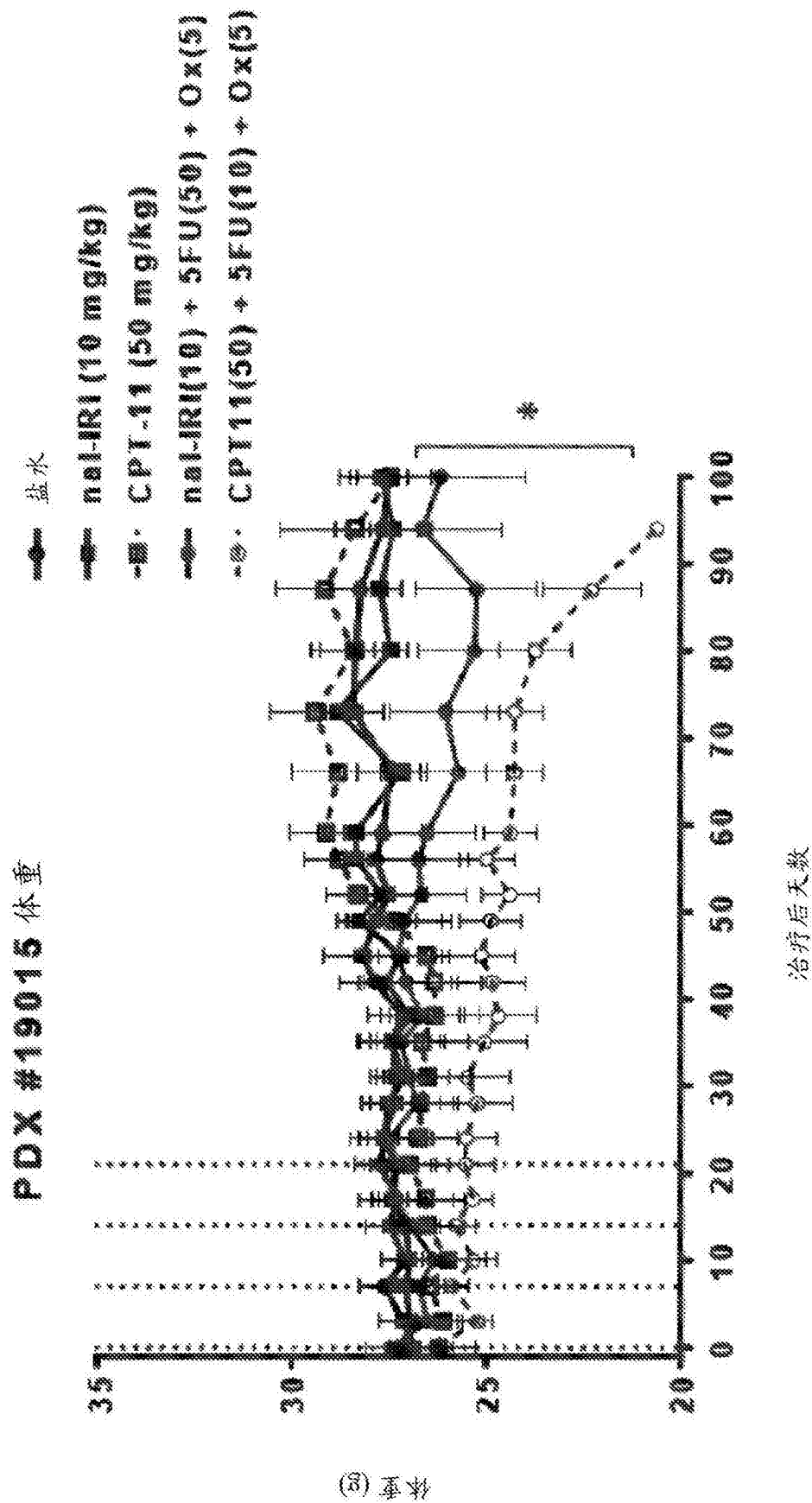


图9

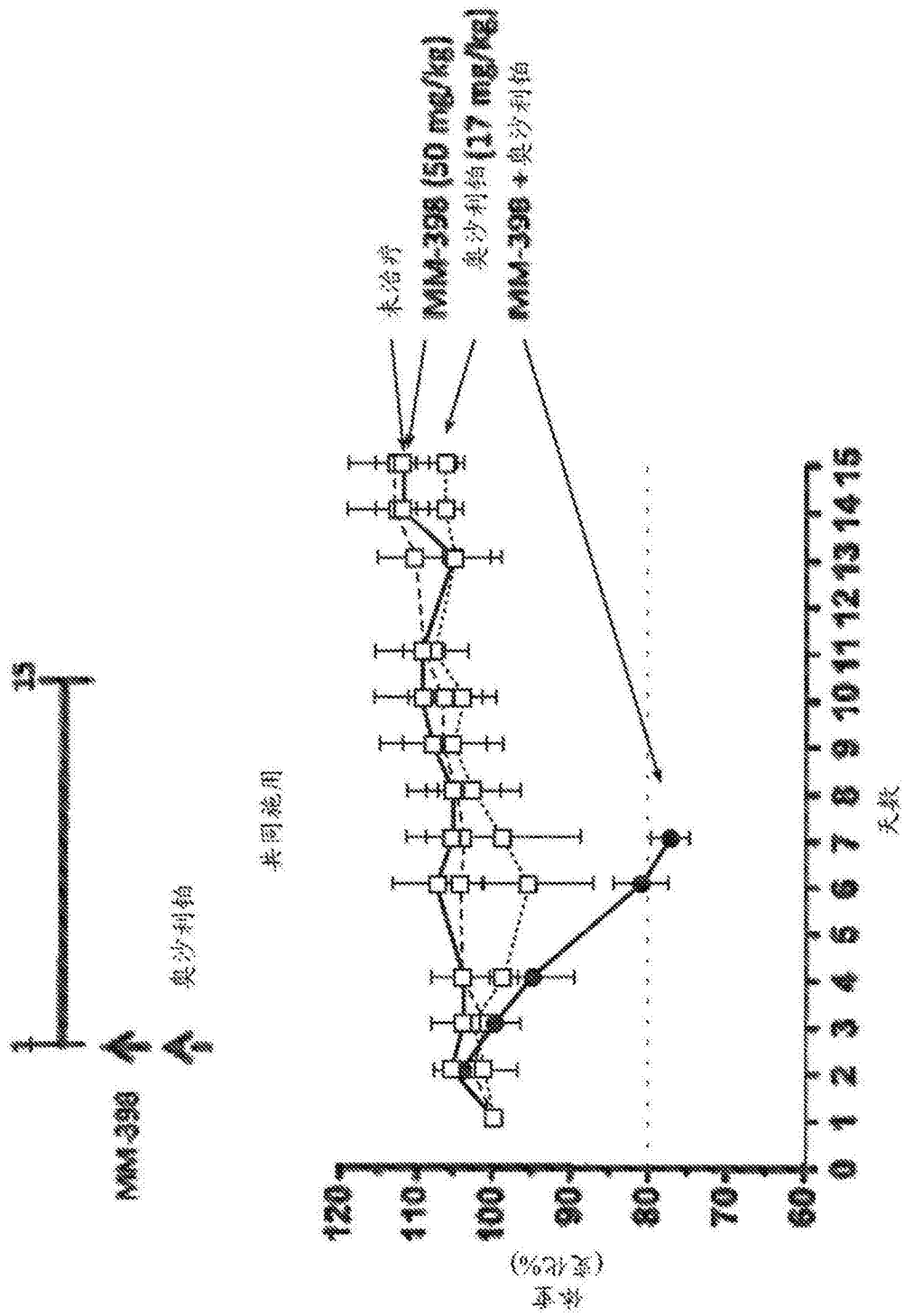


图10A

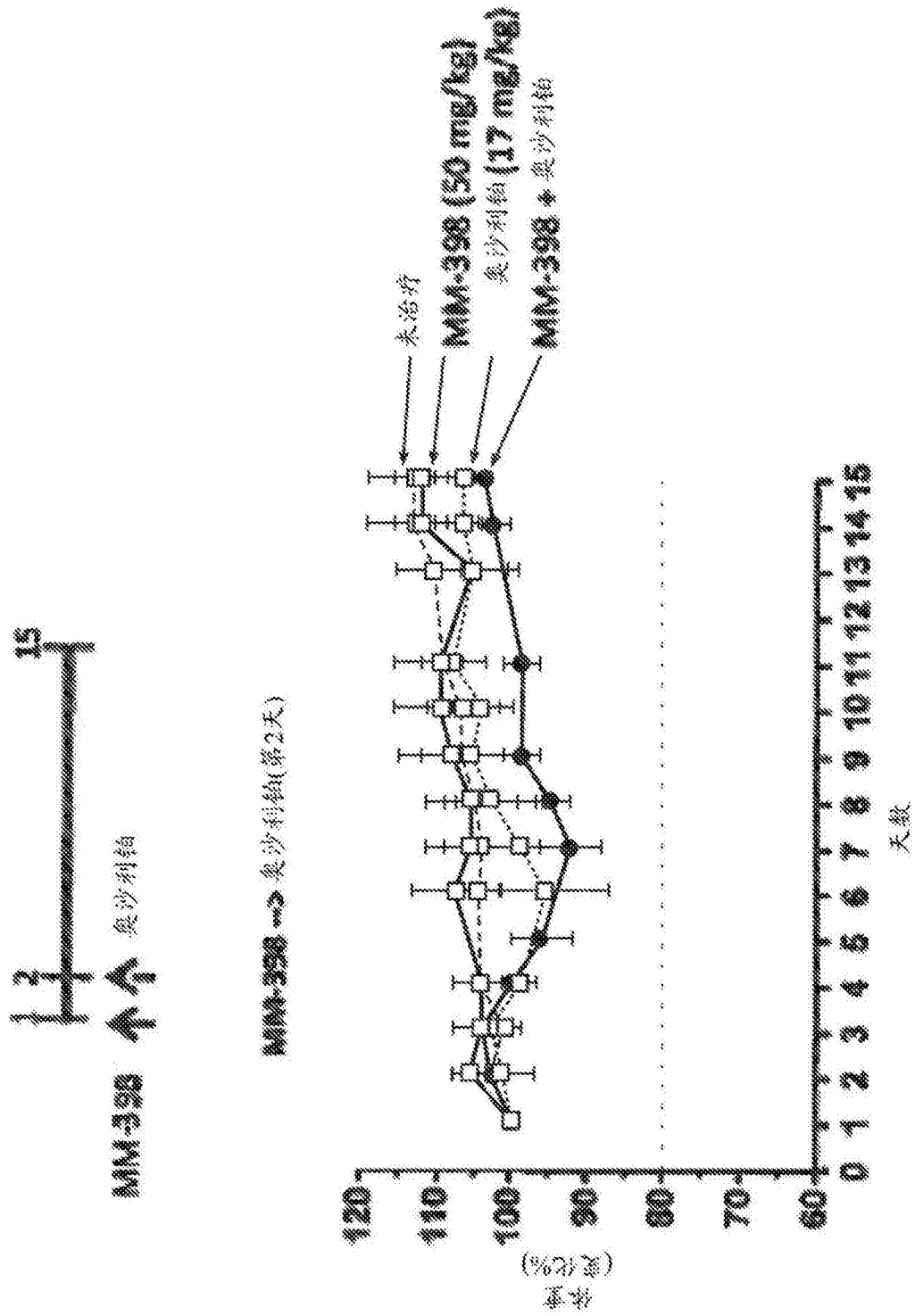


图10B

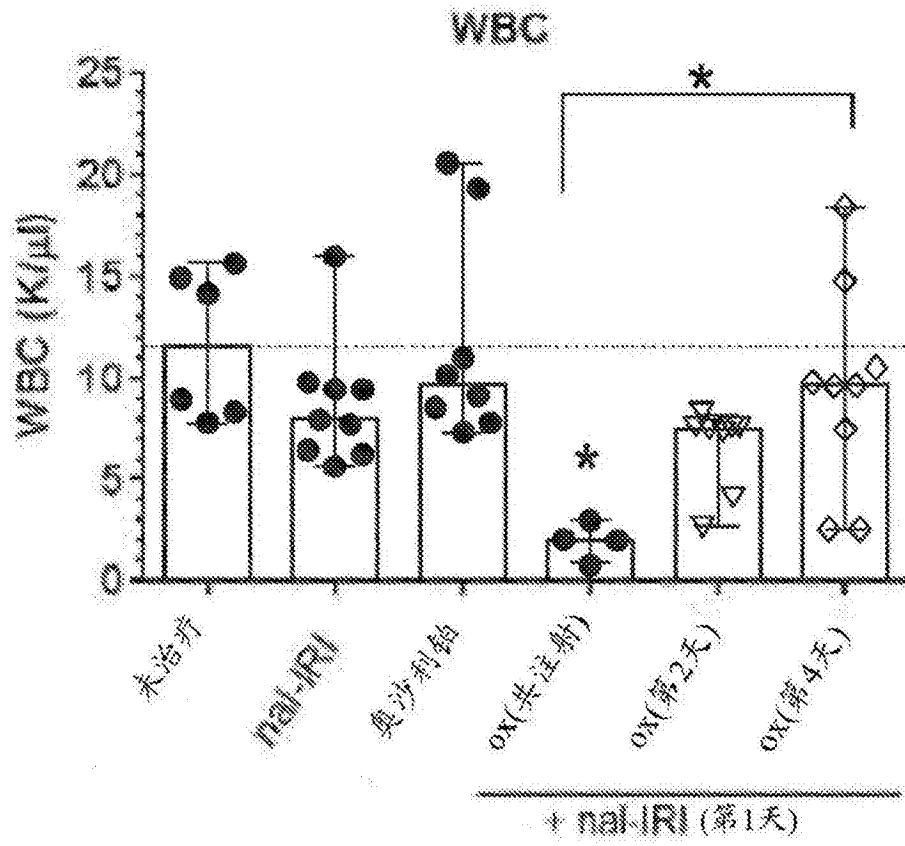


图11A

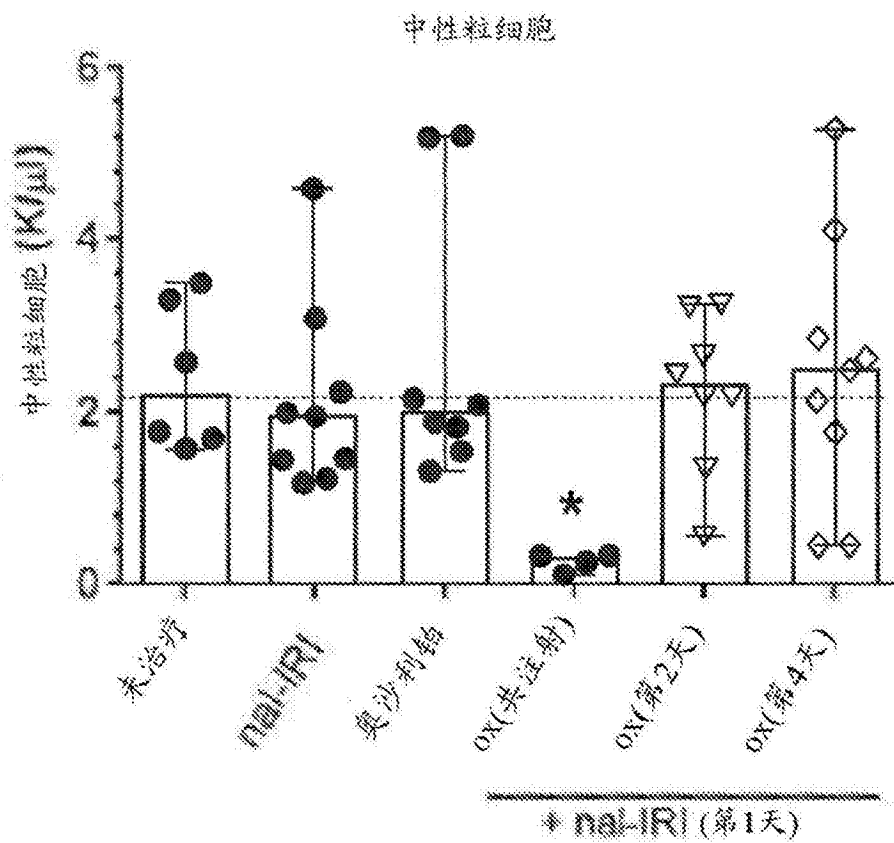


图11B

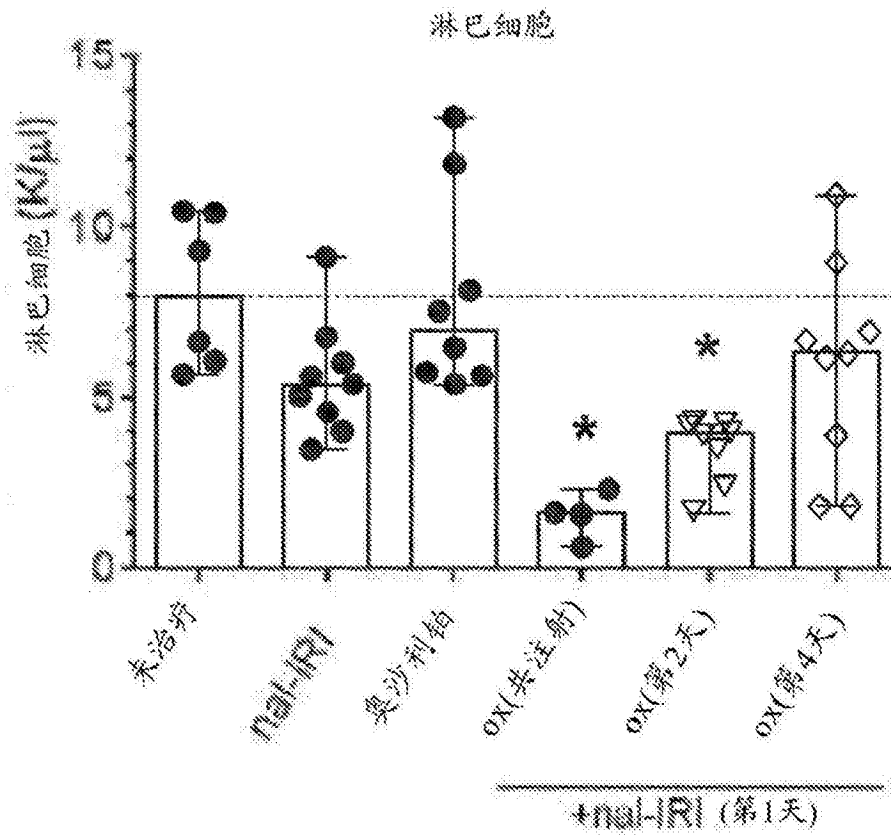


图11C

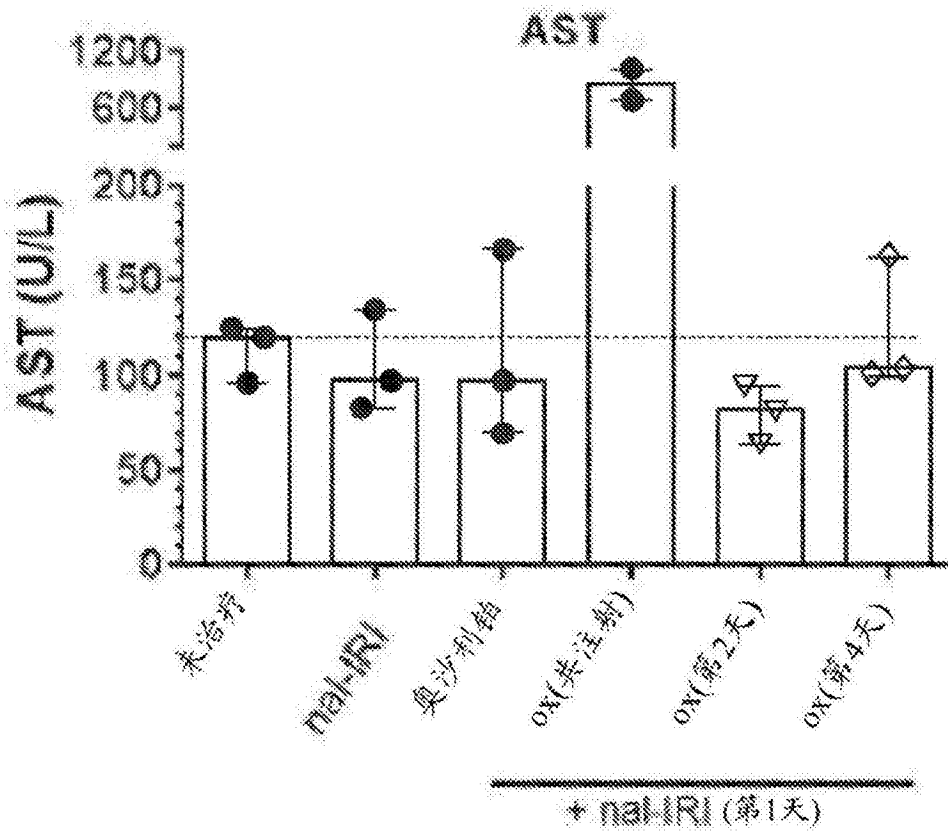


图11D

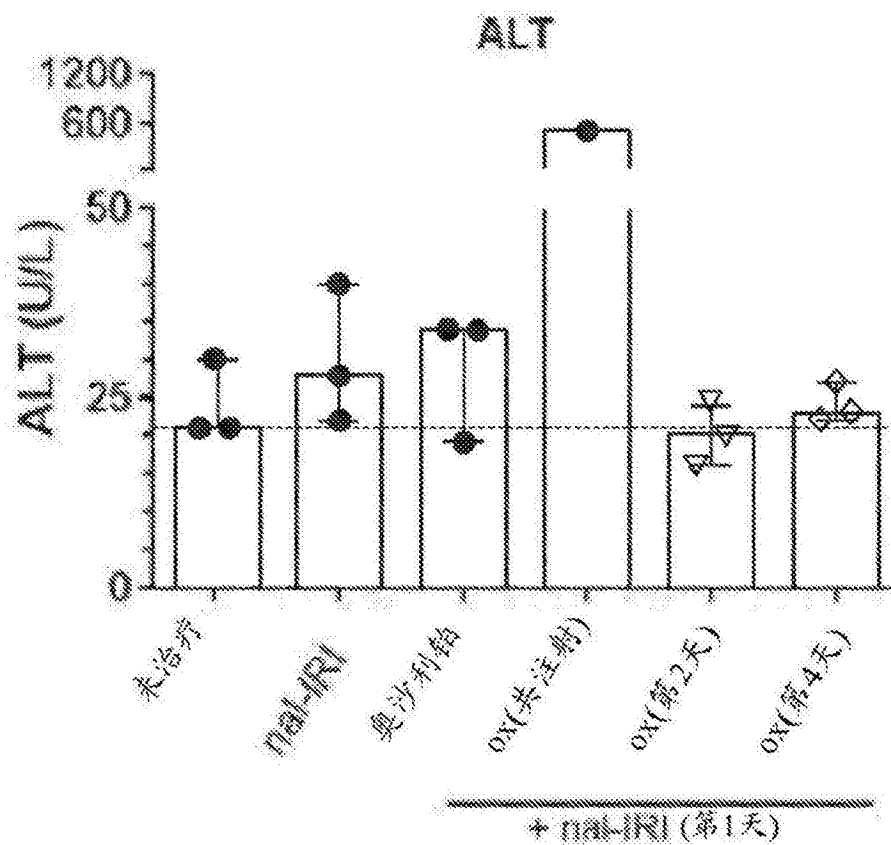


图11E

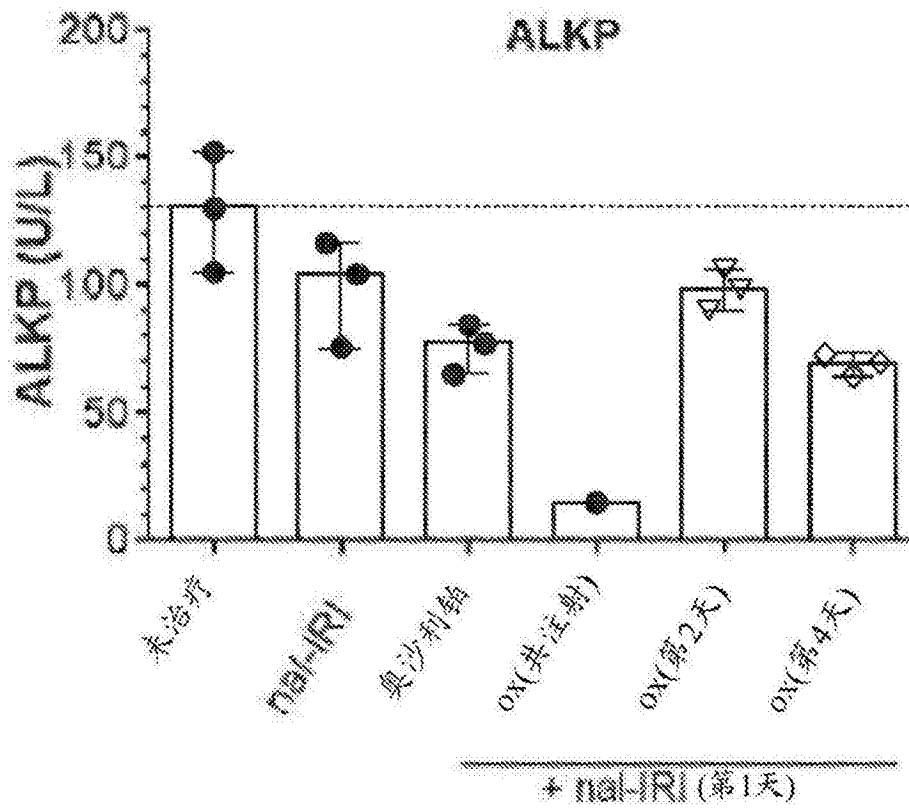


图11F

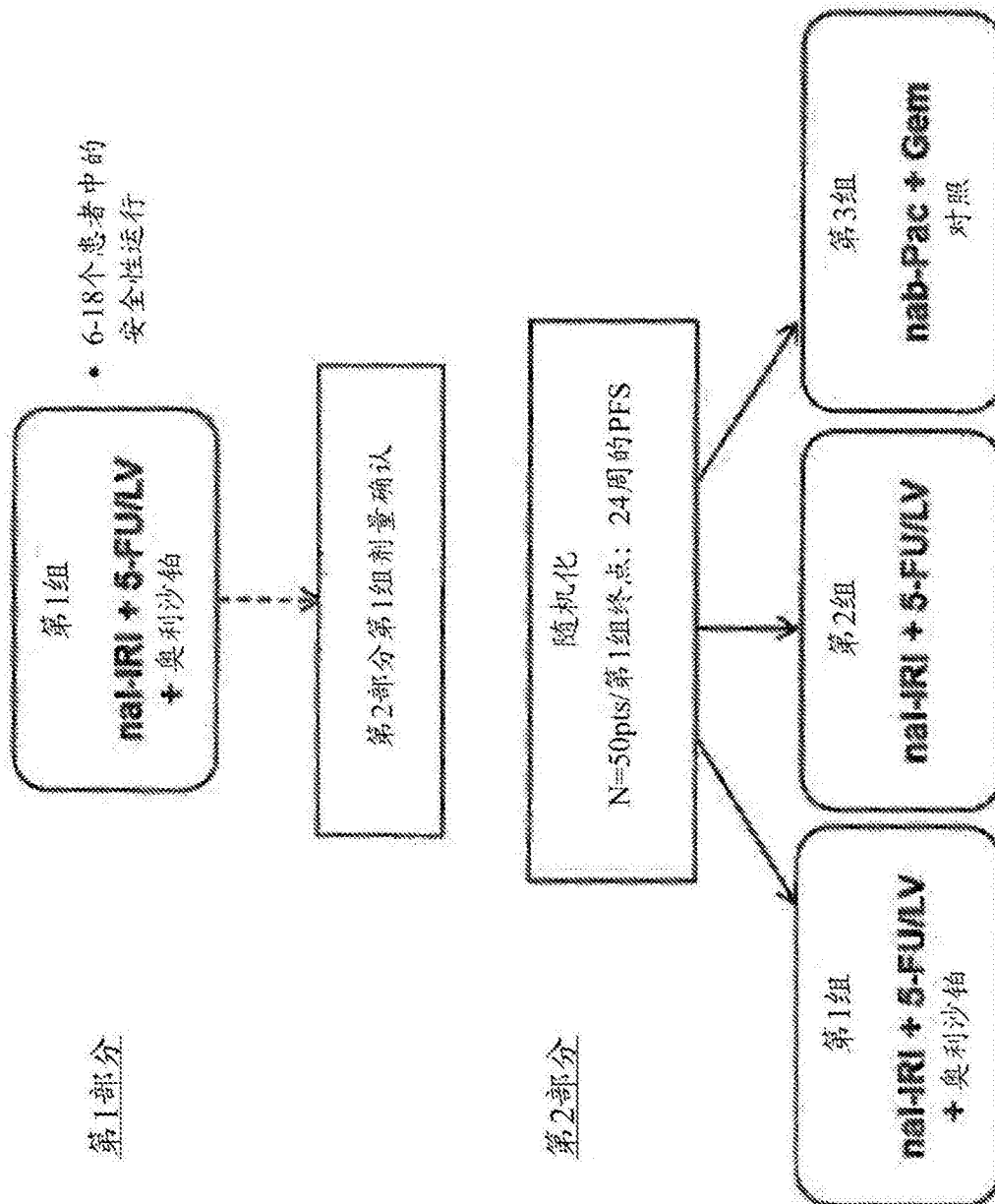


图12