(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 037406 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.25

(21) Номер заявки
201891693

(22) Дата подачи заявки
2017.01.24

(51) Int. Cl. *G01N 33/574* (2006.01)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ЛЕЧЕНИЯ АФЛИБЕРЦЕПТОМ ПАЦИЕНТА, ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО СТРАДАЮЩЕГО ОТ РАКА, ПОСРЕДСТВОМ ИЗМЕРЕНИЯ УРОВНЯ БИОМАРКЕРА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

(31) **16305065.1**
(32) **2016.01.25**
(33) **EP**
(43) **2018.12.28**
(86) **PCT/EP2017/051363**
(87) **WO 2017/129537 2017.08.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САНОФИ (FR)

(72) Изобретатель:
Широн-Блондель Мариелль, Дрейманн Дженнифер, Паккар Каролин (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) DIETHER LAMBRECHTS ET AL.: "Evaluation of efficacy and safety markers in a phase II study of metastatic colorectal cancer treated with aflibercept in the first-line setting", BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 113, no. 7, 10 September 2015 (2015-09-10), pages 1027-1034, XP055283970, GB, ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1038/bjc.2015.329, the whole document, In particular: Title; Abstract; Materials and methods section; Figure 1

WO-A1-2016008975

U-B1-6749853

J. BAAR ET AL.: "A Vasculature-Targeting Regimen of Preoperative Docetaxel with or without Bevacizumab for Locally Advanced Breast Cancer: Impact on Angiogenic Biomarkers", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 15, no. 10, 5 May 2009 (2009-05-05), pages 3583-3590, XP055284319, US, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2917, the whole document, In particular: Title; Abstract; Patients and methods section

MARKUS WEHLAND ET AL.: "Biomarkers for Anti-Angiogenic Therapy in Cancer", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 2012 MDPI AG CHE, vol. 14, no. 5, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 9338-9364, XP055283946, ISSN: 1661-6596, DOI: 10.3390/ijms14059338, the whole document, In particular: Title; Abstract; p. 9340-9342, sections 2 and 3.1; p. 9344-9345, bridging paragraph

J.F. DE GROOT ET AL.: "Myeloid Biomarkers Associated with Glioblastoma Response to Anti-VEGF Therapy with Aflibercept", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 17, no. 14, 1 June 2011 (2011-06-01), pages 4872-4881, XP55367887, US, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0271, the whole document, In particular: Title; Abstract; Materials and methods section; Page 4875, first paragraph; Figure 1c; Discussion, 3rd to 5th paragraphs

M. CHIRON ET AL.: "Differential Antitumor Activity of Aflibercept and Bevacizumab in Patient-Derived Xenograft Models of Colorectal Cancer", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 13, no. 6, 31 March 2014 (2014-03-31), pages 1636-1644, XP55367889, US, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0753, the whole document

CLAUS ZEHETNER ET AL.: "Systemic Counterregulatory Response of Placental Growth Factor Levels to Intravitreal Aflibercept Therapy", INVESTIGATIVE OPTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE, vol. 56, no. 5, 21 May 2015 (2015-05-21), pages 3279-3286, XP55367860, US, ISSN: 1552-5783, DOI: 10.1167/iovs.15-16686, the whole document

(57) Изобретение относится к применению VCAM-1, ICAM-1 и/или PlGF в качестве биомаркеров для прогнозирования результата лечения афлиберцептом или зив-афлиберцептом пациента, предположительно страдающего от рака.

037406 B1

037406 B1

Настоящее изобретение относится к применению VCAM-1, ICAM-1 и PlGF в качестве биомаркеров для прогнозирования результата лечения афлиберцептом или зив-афлиберцептом пациента, предположительно страдающего от рака.

Афлиберцепт или зив-афлиберцепт, также называемый VEGFR1R2-Fc.DELTA.C1 Flt1D2.Flk1D3.Fc.DELTA.C1 или AVE0005, представляет собой гомодимерный белок, в котором каждый димер содержит два идентичных мономера, каждый из которых является слитым белком, содержащим сигнальную последовательность VEGFR1, слитую с Ig-доменом D2 рецептора VEGFR1, который собственно слит с Ig-доменом D3 рецептора VEGFR2, в свою очередь слитого с Fc-доменом IgG1.

Белковая цепь является гликозилированной N-ацетил-глюкозамином, фукозой, галактозой, маннозой и сиаловыми кислотами, участвующими в образовании углеводных структур. N-связанные олигосахариды состоят главным образом из би-антеннарных структур с одной или двумя концевыми сиаловыми кислотами или без них. Мономер характеризуется аминокислотной последовательностью под SEQ ID № 1.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) уже одобрило афлиберцепт под торговой маркой EYLEA® для лечения пациентов с неоваскулярной (влажной) возрастной макулодистрофией (AMD). В частности, EYLEA® является торговой маркой афлиберцепта, полученного, обработанного и составленного для интравитреальной инъекции.

В ходе регистрации афлиберцепта (ZALTRAP®) для применения в лечении рака и с учетом утвержденного применения афлиберцепта для лечения AMD, FDA потребовало присвоить другое название (зив-афлиберцепт) соединению, используемому в лечении рака. Таким образом, зив-афлиберцепт является наименованием лекарственного препарата по Справочнику национальных непатентованных названий США (USAN), официально присвоенным FDA для обозначения фармацевтической композиции, содержащей афлиберцепт в виде полученной, обработанной и составленной формы для инъекции путем внутривенной инфузии. Зив-афлиберцепт был утвержден FDA для продажи под торговой маркой ZALTRAP® для лечения метастатического колоректального рака (mCRC).

Европейское агентство по оценке и контролю лекарственных средств (EMA) также утвердило ZALTRAP®, однако не предложило разделить названия для данного соединения. Таким образом, в Европейском союзе название "афлиберцепт" используют независимо от показания.

ZALTRAP® и EYLEA® получали посредством несколько отличающихся способов. Они оба содержат афлиберцепт или зив-афлиберцепт, но соотношение агрегатов афлиберцепта или зив-афлиберцепта в ZALTRAP® и EYLEA® несколько отличается.

Утверждение ZALTRAP® основывалось на данных, полученных из испытания VELOUR - многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого испытания III фазы, в котором сравнивали эффективность афлиберцепта в отношении плацебо в комбинации со схемой FOLFIRI для пациентов с mCRC, которых ранее лечили по схеме, предусматривающей оксалиплатин.

Несмотря на эффективность и безопасность лечения рака афлиберцептом, целью остается улучшение идентификации пациентов, которые должны получать большую пользу от лечения.

Действительно, способность идентифицировать пациентов с метастатическим колоректальным раком (mCRC), которые получат пользу от афлиберцепта, дополнительно улучшит клиническую эффективность данного лекарственного средства.

На сегодняшний день не было идентифицировано достоверных прогностических биомаркеров в сыворотке или плазме крови, которые коррелируют с результатами лечения афлиберцептом.

Профилирование образцов опухоли и плазмы крови, полученных от пациентов, участвующих в клинических испытаниях, и последующий анализ их геномных/протеомных и клинических данных, могли бы обеспечить открытие и потенциальную валидацию прогностических биомаркеров.

Было обнаружено, что высокие уровни VCAM-1, ICAM-1 и/или PlGF в начальный момент времени коррелируют с более короткими показателями времени выживаемости.

Васкулярная молекула клеточной адгезии-1 (VCAM-1), также известная как CD106, характеризуется последовательностью под SEQ ID № 1 (эталонная последовательность NCBI: NP_001069.1). Термин "VCAM-1" охватывает ее гомологи и изоформы и их варианты, а также фрагменты последовательностей при условии, что вариантные белки (в том числе изоформы), гомологичные белки и/или фрагменты распознаются одним или несколькими специфическими к VCAM-1 антителами.

Молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), также известная как CD54, характеризуется последовательностью под SEQ ID № 2 (эталонная последовательность NCBI: NP_000192.2). Термин "ICAM-1" охватывает ее гомологи и изоформы и их варианты, а также фрагменты последовательностей при условии, что вариантные белки (в том числе изоформы), гомологичные белки и/или фрагменты распознаются одним или несколькими специфическими к ICAM-1 антителами.

"Плацентарный фактор роста" или "PlGF" включает 2 изоформы PlGF1 и PlGF2, которые характеризуются соответственно последовательностями под SEQ ID № 3 (эталонная последовательность NCBI: NP_002623.2) и под SEQ ID № 4 (эталонная последовательность NCBI: NP_001193941.1). Термин "PlGF" охватывает PlGF1 и PlGF2, их гомологи и изоформы и их варианты, а также фрагменты последователь-

ностей при условии, что вариантные белки (в том числе изоформы), гомологичные белки и/или фрагменты распознаются одним или несколькими специфическими к PlGF антителами.

Корреляцию между ICAM-1 и исходом у пациентов тестировали в клинических испытаниях, где пациентов лечили бевацизумабом.

Корреляцию между ICAM-1 и исходом у пациентов наблюдали в испытании, в котором пациентов с раком легких лечили бевацизумабом, цисплатином и этопозидом (Horn et al., J Clin Oncol 2009, 27:6006-6011). Авторы обнаружили, что "у пациентов с высокими уровнями ICAM была незначительная тенденция к улучшению OS по сравнению с пациентами с низкими уровнями", при этом в другом исследовании (Dowlati et al, 2008, Clin Cancer Res 14 (5), 1407) "у пациентов с низким уровнем ICAM в начальный момент времени был более ярко выраженный ответ, чем у пациентов с высоким уровнем ICAM".

Но у пациентов с колоректальным раком, которых лечили бевацизумабом, капецитабином и оксалиплатином, корреляция между ICAM-1 и исходом у пациентов не была обнаружена (Liu et al. Cancer Medicine 2013; 2(2): 234-242).

Эти статьи показывают уровень непредсказуемости между различными исследованиями биомаркеров с одними и теми же биологическими препаратами, т.е. бевацизумабом.

Кроме того, бевацизумаб является антителом к VEGF-A. Афлиберцепт представляет собой химерный белок, а не антитело. Он состоит из частей внеклеточных доменов рецепторов 1 и 2 VEGF человека, слитых с частью Fc IgG1 человека. Афлиберцепт связывается не только с VEGF-A, но также с VEGF-B и плацентарным фактором роста (PlGF).

Таким образом, бевацизумаб и афлиберцепт характеризуются структурой и функциями, весьма отличными друг от друга, и специалист в данной области не будет непосредственно экстраполировать результаты, полученные в отношении бевацизумаба, на афлиберцепт.

Корреляция между VCAM-1 и исходом у пациентов была обнаружена в двух клинических испытаниях, упомянутых выше (Liu et al; Cancer Medicine 2013; 2 (2): 234-242 и Horn et al, J Clin Oncol 2009; 27:6006-6011). Однако эти два исследования были без режима лечения, предусматривающего плацебо, дающего возможность понять, является ли эффект прогностическим или предсказывающим.

Настоящее изобретение относится к применению VCAM-1, ICAM-1 и/или PlGF в качестве биомаркеров для прогнозирования результата лечения афлиберцептом или зив-афлиберцептом пациента, предположительно страдающего от рака.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение предусматривает способ определения того, является ли пациент, предположительно страдающий от рака, кандидатом для терапии афлиберцептом или зив-афлиберцептом указанного рака, предусматривающий стадию проведения по меньшей мере одного анализа биологического образца пациента для измерения в начальный момент времени уровня биомаркера, выбранного из группы, состоящей из VCAM-1, ICAM-1 и PlGF, где, если уровень биомаркера в биологическом образце является низким по отношению к эталонному уровню экспрессии биомаркера, то пациента идентифицируют как кандидата для терапии в отношении рака.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение предусматривает способ определения того, является ли пациент, предположительно страдающий от рака, кандидатом для терапии афлиберцептом или зив-афлиберцептом указанного рака, предусматривающий стадию проведения по меньшей мере одного анализа биологического образца пациента для измерения в начальный момент времени уровня биомаркера, выбранного из группы, состоящей из VCAM-1, ICAM-1 и PlGF, где, если уровень биомаркера в биологическом образце является высоким по отношению к эталонному или пороговому уровню экспрессии биомаркера, то пациента идентифицируют как не являющегося кандидатом для терапии в отношении рака. Пороговый или эталонный уровень экспрессии биомаркера позволяет определить чувствительные и нечувствительные популяции.

Согласно варианту осуществления эталонный уровень экспрессии VCAM-1 находится в диапазоне от около 406 до около 577 нг/мл. Еще согласно одному эталонный уровень экспрессии VCAM-1 составляет около 553 нг/мл.

Согласно другому варианту осуществления эталонный уровень экспрессии ICAM-1 находится в диапазоне от около 92 до около 145 нг/мл. Еще согласно одному эталонный уровень экспрессии ICAM-1 составляет около 144 нг/мл.

Согласно другому варианту осуществления эталонный уровень экспрессии PlGF находится в диапазоне от около 12 до около 19 нг/мл. Еще согласно одному эталонный уровень экспрессии PlGF составляет около 17 нг/мл.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пациента с раком с помощью афлиберцепта или зив-афлиберцепта, предусматривающему введение терапевтически эффективного количества афлиберцепта или зив-афлиберцепта пациенту, где уровень биомаркера, выбранного из группы, состоящей из VCAM-1, ICAM-1 и PlGF, в биологическом образце пациента является низким по отношению к эталонному уровню экспрессии биомаркера.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу улучшения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) пациента с раком, предусматривающему введение терапевтически эффективного количества афлиберцепта или зив-афлиберцепта паци-

енту, где уровень биомаркера, выбранного из группы, состоящей из VCAM-1, ICAM-1 и PlGF, в биологическом образце пациента является низким по отношению к эталонному уровню экспрессии биомаркера.

Согласно варианту осуществления одного из способов, описанных выше, биологический образец выбран из группы, состоящей из крови, сыворотки и плазмы крови.

Согласно варианту осуществления одного из способов, описанных выше, рак представляет собой рак толстого кишечника, колоректальный рак или рак прямой кишки.

Согласно дополнительному варианту осуществления одного из колоректальный рак представляет собой метастатический колоректальный рак.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения субъекта лечат афлиберцептом и дополнительно подвергают химиотерапевтическому лечению оксалиплатином, 5-фторурацилом (5-FU) и фолиниевой кислотой (т.е. лечению FOLFOX), фолиниевой кислотой, 5-фторурацилом и иринотеканом (т.е. лечению FOLFIRI) или 5-фторурацилом и фолиниевой кислотой (т.е. лечению FUFOL или LV5FU2).

Химиотерапевтическое лечение может объединять по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или не более 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 средств, таких как, например, комбинация оксалиплатина, 5-фторурацила (5-FU) и фолиниевой кислоты (т.е. лечение FOLFOX или модифицированное лечение FOLFOX6, как описано в примере ниже), комбинация фолиниевой кислоты, 5-фторурацила и иринотекана (т.е. лечение FOLFIRI) или комбинация 5-фторурацила и фолиниевой кислоты (т.е. лечение FUFOL или LV5FU2).

В связи с этим заявка WO 2012146610 относится к способу лечения mCRC с использованием афлиберцепта или зив-афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI. Содержание данной заявки включено посредством ссылки.

Согласно варианту осуществления одного из способов, описанных выше, терапевтически эффективные количества афлиберцепта или зив-афлиберцепта, оксалиплатина, 5-фторурацила (5-FU) и фолиниевой кислоты вводят указанному пациенту.

Согласно варианту осуществления одного из способов, описанных выше, терапевтически эффективные количества афлиберцепта или зив-афлиберцепта, фолиниевой кислоты, 5-фторурацила (5-FU) и иринотекана вводят указанному пациенту.

Согласно дополнительному варианту осуществления одного из способов, описанных выше, пациенту вводят фолиниевую кислоту в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг/м^2, 5-фторурацил (5-FU) в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 2000 до приблизительно 4000 мг/м^2, иринотекан в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 300 мг/м^2, и афлиберцепт в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/кг.

Согласно дополнительному варианту осуществления одного из способов, описанных выше, пациенту вводят фолиниевую кислоту в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/м^2, 5-фторурацил (5-FU) в дозе, составляющей приблизительно 2800 мг/м^2, иринотекан в дозе, составляющей приблизительно 180 мг/м^2, и афлиберцепт в дозе, составляющей приблизительно 4 мг/кг.

Согласно дополнительному варианту осуществления одного из способов, описанных выше, фолиниевую кислоту вводят внутривенно в дозе, составляющей приблизительно 400 мг/м^2, 5-фторурацил (5-FU) вводят внутривенно в дозе, составляющей приблизительно 2800 мг/м^2, иринотекан вводят внутривенно в дозе, составляющей приблизительно 180 мг/м^2, и афлиберцепт вводят внутривенно в дозе, составляющей приблизительно 4 мг/кг, и при этом комбинацию вводят каждые две недели.

Согласно дополнительному варианту осуществления одного из способов, описанных выше, фолиниевую кислоту, 5-фторурацил (5-FU), иринотекан и афлиберцепт вводят внутривенно каждые две недели в течение периода, находящегося в диапазоне от 9 до 18 недель.

Согласно дополнительному варианту осуществления одного из способов, описанных выше, фолиниевую кислоту вводят внутривенно непосредственно после введения афлиберцепта. Ее также можно вводить внутривенно непосредственно после введения афлиберцепта в течение периода, составляющего приблизительно 2 ч.

Согласно дополнительному варианту осуществления одного из способов, описанных выше, иринотекан вводят внутривенно непосредственно после введения афлиберцепта. Его также можно вводить внутривенно непосредственно после введения афлиберцепта в течение периода, составляющего приблизительно 90 мин.

Согласно дополнительному варианту осуществления одного из способов, описанных выше, 5-фторурацил (5-FU) вводят непосредственно после введения афлиберцепта.

Согласно дополнительному варианту осуществления одного из способов, описанных выше, первое количество 5-фторурацила (5-FU) вводят внутривенно непосредственно после введения афлиберцепта, а второе количество 5-FU вводят внутривенно после первого количества посредством непрерывной инфузии.

Согласно дополнительному варианту осуществления одного из способов, описанных выше, приблизительно 400 мг/м^2 5-фторурацила (5-FU) вводят внутривенно за период, составляющий от 2 до 4 мин после введения афлиберцепта, и при этом 2400 мг/м^2 5-FU вводят внутривенно в течение более около

46 ч после введения 400 мг/м^2 посредством непрерывной инфузии.

Согласно варианту осуществления указанного пациента предварительно лечили с помощью терапии на основе оксалиплатина или бевацизумаба.

Согласно другому варианту осуществления химиотерапия, лучевая терапия или хирургическое вмешательство у указанного пациента были неудачными.

Настоящее изобретение также относится к применению афлиберцепта или зив-афлиберцепта для лечения пациента, предположительно страдающего от рака, где пациента идентифицировали как имеющего более низкий уровень биомаркера, выбранного из группы, состоящей из VCAM-1, ICAM-1 и PlGF, в биологическом образце по сравнению с эталонным уровнем экспрессии биомаркера.

Настоящее изобретение дополнительно относится к набору для прогнозирования того, является ли пациент, предположительно страдающий от рака, кандидатом для терапии афлиберцептом или зив-афлиберцептом, при этом набор содержит:

a) средства для измерения уровня биомаркера, выбранного из группы, состоящей из VCAM-1, ICAM-1 и PlGF; и

b) необязательно инструкцию, предоставляющую указания по применению указанного набора в прогнозировании того, является ли пациент, предположительно страдающий от рака, кандидатом для терапии афлиберцептом или зив-афлиберцептом.

Другой аспект настоящего изобретения дополнительно относится к изделию, содержащему:

a) упаковочный материал;

b) средства для измерения уровня биомаркера, выбранного из группы, состоящей из VCAM-1, ICAM-1 и PlGF; и

c) инструкцию, предоставляющую указания по применению указанного набора в прогнозировании того, является ли пациент, предположительно страдающий от рака, кандидатом для терапии афлиберцептом или зив-афлиберцептом.

Вышеуказанные способы и применение по настоящему изобретению могут представлять собой, например, in vitro или ex vivo способы и применение.

Средства для измерения уровня экспрессии белка VCAM-1, ICAM-1 и PlGF хорошо известны из уровня техники и включают иммунологический анализ, такой как анализ ELISA. Например, средства для измерения уровня VCAM-1 включают антитела, специфически связывающиеся с VCAM-1.

Уровень белка VCAM-1 можно определить, например, с использованием способов иммунологического выявления, таких как анализ ELISA. Способы включают антитело, которое связывается с белком VCAM-1, например моноклональное или поликлональное антитело, вариант или фрагменты антитела, такие как одноцепочечное антитело, диатело, минитело, одноцепочечный Fv-фрагмент (sc(Fv)), sc(Fv)2 антитело, Fab-фрагмент, или F(ab')2-фрагмент, или однодоменное антитело. Такие антитела хорошо известны из уровня техники и являются коммерчески доступными. В частности, их также можно получать путем иммунизации животных (например, кроликов, крыс или мышей) белком VCAM-1. Антитела можно использовать для определения экспрессии белка в ряде иммунологических анализов, включающих системы конкурентного и неконкурентного анализа, использующие такие методики, как вестерн-блоттинг, иммуногистохимический анализ/иммунофлуоресценция (т.е. выявление белка в фиксированных клетках или тканях), радиоиммунологический анализ, такой как RIA (изотопный иммунологический анализ), ELISA (ферментный иммуносорбентный анализ), иммунологические анализы по типу "сэндвич", анализы с использованием реакции иммунопреципитации, анализы с использованием реакции иммунодиффузии, анализы с использованием реакции агглютинации, анализы с использованием реакции связывания комплемента, иммунорадиометрические анализы, иммунофлуоресцентные анализы, например FIA (иммунологический флуоресцентный анализ), хемилюминесцентные иммунологические анализы, ECLIA (электрохемилюминесцентный иммунологический анализ) и иммунологические анализы с использованием белка A. Данные анализы являются стандартными и хорошо известны специалисту в данной области (Ausubel et al (1994) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York).

Экспрессию белка VCAM-1 можно определять с помощью протеомного способа, такого как масс-спектрометрические анализы (LC-MS или LC-MS/MS). Качественные и количественные масс-спектрометрические методики известны и используются в уровне техники. Для этого целевые пептиды, специфические к маркерным белкам, выбирают и количественно определяют на основе калибровочных кривых, построенных по данным анализа синтетических пептидов, меченых стабильными изотопами. Продукты ферментативного расщепления, в которые добавляли определенное количество меченых изотопами целевых пептидов, анализируют посредством жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Соотношение меченых и немеченых целевых пептидов измеряли для оценки концентраций целевых пептидов и, следовательно, концентрации маркерного белка.

Средства для измерения уровня экспрессии VCAM-1 могут также включать такие реагенты, как, например, реакционные и/или отмывочные буферы. Средства могут находиться, например, во флаконах или титрационных микропланшетах, или могут быть закрепленными на твердой подложке, такой как микрочип, что может быть в случае для праймеров и зондов.

Аналогичные средства доступны специалисту в данной области для выявления ICAM-1 и PlGF.

Согласно варианту осуществления белки VCAM-1, ICAM-1 и PlGF можно измерять с помощью мультиплексного анализа на основе микросфер, методики Luminex™.

Афлиберцепт или зив-афлиберцепт предложен в составе, который не причиняет вреда пациенту, подлежащему лечению.

Согласно варианту осуществления афлиберцепт или зив-афлиберцепт предложен в составе с сахарозой и полисорбатом 20 (стабилизаторами), хлоридом натрия, цитратным буфером и натрий-фосфатным буфером, с доведенным до определенного значения pH.

Согласно другому варианту осуществления афлиберцепт или зив-афлиберцепт поставляют в двух формах выпуска лекарственного средства:

форме выпуска со 100 мг афлиберцепта или зив-афлиберцепта/4,0 мл (номинальная концентрация);

второй форме выпуска с 200 мг афлиберцепта или зив-афлиберцепта/8,0 мл (номинальная концентрация).

Обе формы выпуска изготавливают из одного основного стерильного раствора с концентрацией афлиберцепта или зив-афлиберцепта, составляющей 25 мг/мл.

Перед инфузией пациенту концентрированный раствор разбавляют 0,9% раствором хлорида натрия или 5% декстрозой.

Противораковые средства, которые используют в упомянутом выше способе или применении, предлагают в фармацевтически приемлемом носителе, наполнителе или разбавителе, который не причиняет вреда пациенту, подлежащему лечению.

Фармацевтически приемлемые носители и наполнитель, которые можно использовать в композициях по настоящему изобретению включают без ограничения ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы для доставки лекарственных средств (SEDDS), как, например, d-a-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как разновидности Tween, или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, натрия фосфат двузамещенный, вторичный кислый фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

Специалистам в данной области будет понятно, что композиции соответственно составляют так, чтобы они были совместимы с предполагаемым путем введения. Примеры подходящих путей введения включают парентеральный путь, включая, например, внутримышечные, подкожные, внутривенные, внутрибрюшинные или местные внутриопухолевые инъекции. Пероральный путь также можно использовать, при условии, что композиция находится в подходящей для перорального введения форме, способной защитить активное вещество от ферментов желудка и кишечника.

Термин "эффективное количество" относится к количеству лекарственного средства в отдельности или в сочетании с другими лекарственным средством или схемой лечения, эффективными для лечения заболевания или нарушения у млекопитающего. В случае рака терапевтически эффективное количество лекарственного средства может уменьшать количество раковых клеток; уменьшать размер опухоли; ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; ингибировать (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) метастазы опухолей; ингибировать до некоторой степени рост опухоли и/или уменьшать до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных с нарушением. В соответствии со степенью, с которой лекарственное средство может предотвращать рост и/или убивать существующие раковые клетки, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим. Например, для терапии рака эффективность in vivo может быть измерена путем оценки продолжительности выживаемости, продолжительности выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS), значений частоты ответа (RR), продолжительности ответа и/или качества жизни.

Термины "терапия", "терапевтический", "лечение" и "осуществление лечения" используют в данном документе для характеристики терапевтического способа или способа, который направлен на (1) замедление или остановку прогрессирования, обострения или ухудшения симптомов течения заболевания или болезненного состояния, по отношению к которым используют данный термин; (2) облегчение или осуществление уменьшения интенсивности симптомов течения заболевания или болезненного состояния, по отношению к которым данный термин используют; и/или (3) регрессию или устранение течения заболевания или болезненного состояния, по отношению к которым данный термин используют.

Термин "общая выживаемость (OS)" относится к длительности времени в ходе лечения и после него, в течение которого пациент продолжает жить. Как может оценить специалист в данной области, общая выживаемость пациента улучшается или увеличивается, если пациент относится к подгруппе пациентов, у которой статистически значимое более длительное среднее время выживаемости по сравнению с другой подгруппой пациентов.

Термин "выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS)" относится к длительности времени в ходе лечения и после него, в течение которого, согласно оценке лечащего врача или исследователя, заболевание пациента не ухудшается, т.е. не прогрессирует. Как будет понятно специалисту в данной области, выживаемость без прогрессирования заболевания у пациента улучшается или увеличивается, если пациент принадлежит к подгруппе пациентов с более длительным периодом времени, в течение которого заболевание не прогрессирует, по сравнению со средним значением или средним временем выживаемости без прогрессирования заболевания у контрольной группы пациентов со схожим состоянием.

"Субъектом" или "пациентом" может быть человек или отличное от человека млекопитающее, такое как обезьяны, собаки, кошки, морские свинки, хомяки, кролики, коровы, лошади, козы и овцы.

Термин "эталонный уровень" в данном документе относится к заранее определенному значению. Как будет понятно специалисту в данной области, эталонный уровень предопределен и установлен в соответствии с требованиями в отношении, например, специфичности и/или чувствительности. Эти требования могут различаться, например, от одного регулирующего органа к другому. Может быть, например, что чувствительность или специфичность анализа соответственно должны быть установлены в определенных пределах, например 80, 90 или 95%. Такие требования также могут быть определены с точки зрения положительных или отрицательных прогностических значений. Тем не менее, на основе идеи, изложенной в настоящем изобретении, всегда можно будет достичь эталонного уровня, соответствующего этим требованиям. Согласно одному варианту осуществления эталонный уровень определяют у здоровых индивидуумов. Эталонное значение согласно одному варианту осуществления было предопределено для нозологической единицы, к которой принадлежит пациент. Согласно некоторым вариантам осуществления эталонный уровень, например, может быть установлен на любой процент от 25 до 75% от общего распределения значений в исследуемой нозологической единице.

Согласно другим вариантам осуществления эталонный уровень, например, может быть установлен на медиану, тертили или квартили, как определено из общего распределения значений в исследуемой нозологической единице. Согласно одному варианту осуществления эталонный уровень установлен на медианное значение, как определено из общего распределения значений в исследуемой нозологической единице.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлены кривые Каплана-Мейера для конечной точки PFS в отношении чувствительных и нечувствительных популяций, определенных по VCAM-1.

На фиг. 2 представлены кривые Каплана-Мейера для конечной точки OS в отношении чувствительных и нечувствительных популяций, определенных по VCAM-1.

На фиг. 3 представлены кривые Каплана-Мейера для конечных точек PFS для чувствительных и нечувствительных популяций, определенных по ICAM-1.

На фиг. **4** представлены кривые Каплана-Мейера для конечной точки OS в отношении чувствительных и нечувствительных популяций, определенных по ICAM-1.

На фиг. 5 представлены кривые Каплана-Мейера для конечной точки PFS в отношении чувствительных и нечувствительных популяций, определенных по VCAM-1 и ICAM-1.

На фиг. 6 представлены кривые Каплана-Мейера для конечной точки OS в отношении чувствительных и нечувствительных популяций, определенных по VCAM-1 и ICAM-1.

На фиг. 7 представлены кривые Каплана-Мейера для конечной точки PFS в отношении чувствительных и нечувствительных популяций, определенных по PlGF.

Пример. Прогностический эффект VCAM-1, ICAM-1 и/или PlGF в отношении PFS в исследовании AFLAME.

Исследование EFC11338 (AFLAME).

EFC11338 разрабатывали как многонациональное рандомизированное двойное слепое исследование афлиберцепта в сравнении с плацебо с комбинацией иринотекан/5-FU (FOLFIRI) у пациентов с метастатическим колоректальным раком (MCRC) после отсутствия результата с режимом на основе оксалиплатина.

Цели.

Идентифицировать потенциальные прогностические биомаркеры для ответа на лечение в конечных точках эффективности (выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS), общая выживаемость (OS) и общая частота ответа (ORR)).

Идентифицировать потенциальные прогностические биомаркеры для конечных точек эффективности (PFS, OS и ORR).

Идентифицировать потенциальную корреляцию между биомаркерами и другими исходными особенностями.

Идентифицировать потенциальную корреляцию длительных измерений в плазме крови с клиническими конечными точками.

Идентифицировать потенциальные группы гомогенных индивидуумов на основе их молекулярных профилей неконтролируемым образом и оценить корреляцию с клиническими исходами (PFS, OS и ORR).

Оценить профиль безопасности популяции, идентифицированной при помощи предсказывающих/прогностических биомаркеров.

Доза и график введения.

Пациентам вводили либо афлиберцепт, либо плацебо, в зависимости от группы лечения, в которую их распределяли. Сразу после этого пациенты получали иринотекан, 5-FU и лейковорин (схема FOLFIRI). Данное лечение повторяли каждые 2 недели.

Афлиберцепт/плацебо.

Группа лечения A, афлиберцепт: 4 мг/кг вводили IV в течение 1 ч в 1 день, каждые 2 недели или группа лечения B, плацебо: 4 мг/кг вводили IV в течение 1 ч в 1 день, каждые 2 недели.

Схема FOLFIRI.

Сразу после введения афлиберцепта/плацебо все пациенты получали

иринотекан 180 мг/м^2 с помощью IV инфузии в 500 мл D5W в течение 90 мин и dl-лейковорин* 400 мг/м^2 с помощью IV инфузии в течение 2 ч, в одно и то же время, в пакетах с применением Y-инфузионной системы, с последующим введением:

5-FU 400 мг/м^2 в виде болюсного IV введения в течение 2-4 мин, затем

5-FU 2400 мг/м^2 в виде непрерывной IV инфузии в 500 мл D5W (рекомендуется)

в течение более 46 ч.

Продолжительность лечения.

Лечение пациента осуществляли до наступления прогрессирования заболевания, до наступления неприемлемой токсичности или до отказа пациента.

Продолжительность наблюдения.

Наблюдение пациентов осуществляли в ходе исследуемого лечения и во время периода последующего наблюдения до смерти или даты завершения исследования в отношении OS, в зависимости от того, что наступало раньше. Дата завершения исследования в отношении OS - один год после последнего зарегистрированного пациента.

Количество субъектов.

Популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (ITT): 332 (109 в группе плацебо+223 в группе афлиберцепта).

Популяция, оцениваемая по частоте ответа: 295 (96 в группе плацебо+199 в группе афлиберцепта).

Оцениваемая по биомаркерам Luminex - группа 1 биомаркеров: 295 (99 в группе плацебо+196 в группе афлиберцепта).

Оцениваемая по биомаркерам Luminex - группа 2 биомаркеров: 108 (37 в группе плацебо+71 в группе афлиберцепта).

Оцениваемая по биомаркерам ELISA: 329 (107 в группе плацебо+222 в группе афлиберцепта).

Из-за рабочей ошибки некоторые пациенты, рандомизированные в группу лечения афлиберцептом, получали плацебо в ходе одного или нескольких циклов лечения, или наоборот. В общей сложности 198 пациентов получали по меньшей мере один неправильно собранный набор для лечения.

Критерии оценки.

Биомаркеры.

Изучали различные типы данных о биомаркерах в текущем предложении по трансляционным исследованиям в изучении AFLAME:

107 ангиогенных факторов плазмы крови и воспалительных цитокинов, измеренных в начальный момент времени, во время и после лечения (окончание инфузии в цикле 1, 48 ч после афлиберцепта/плацебо в цикле 2 или 3, через 30 дней после последнего введения афлиберцепта/плацебо) с использованием методики Luminex®;

уровни свободных VEGF-A и PlGF, измеренные в образцах плазмы крови в начальный момент времени с использованием методики ELISA (ферментного иммуносорбентного анализа).

Подготовка образцов и анализ

Биомаркеры в плазме крови измеряли либо с помощью методики Luminex™ (мультиплексный анализ с использованием микросфер), либо с помощью ELISA.

Биомаркеры плазмы, измеренные с помощью методики Luminex™.

Ангиогенные факторы в плазме крови и воспалительные цитокины измеряли в начальный момент времени перед циклом 1.

Тридцать белков, измеренных во всех образцах, были определены как биомаркеры группы 1, и 77 белков, измеренных только для некоторых образцов, были определены как биомаркеры группы 2. Биомаркеры группы 1 представляли собой ангиогенные/воспалительные молекулы и были выбраны на основе механизма действия афлиберцепта (ингибирование 3 ангиогенных факторов и их рецепторов), ключевые кандидатные биомаркеры идентифицировали, исходя из независимых исследований афлиберцепта или литературных источников/экспертов.

Биомаркеры плазмы крови, измеренные с помощью ELISA.

Помимо биомаркеров плазмы крови, измеренных с использованием методики Luminex™, с помо-

щью методики ELISA измеряли концентрации свободного VEGF-A и свободного PlGF в образцах плазмы крови в начальный момент времени.

Результаты.

Однофакторный анализ.

Биомаркеры исследовали в отношении прогностических и предсказывающих эффектов на PFS.

VCAM-1 и ICAM-1 идентифицировали как потенциально прогностические с p-значением, скорректированным поправкой Бенжамини-Хохберга (BH), ≤ 0,2 (295 субъектов).

Затем чувствительные и нечувствительные популяции определяли с использованием VCAM-1 и ICAM-1 (p-значение с BH ≤ 0,2).

PlGF идентифицировали как потенциально прогностические с помощью ELISA (нескорректированное p-значение=0,075).

Идентификация чувствительных и нечувствительных популяций с помощью VCAM-1.

Для определения чувствительных (197 индивидуумов) и нечувствительных (98 индивидуумов) популяций соответственно, соответствующих индивидуумам с низкими значениями уровня VCAM-1 и высокими значениями уровня VCAM-1, определили пороговое значение 6,32, соответствующее 553 нг/мл.

На фиг. 1 и 2 представлены кривые Каплана-Мейера для конечных точек PFS и OS для чувствительных и нечувствительных популяций, что иллюстрирует лучший эффект лечения для группы с низким уровнем VCAM-1 по сравнению с группой с высоким уровнем VCAM-1. В отношении OS, в дополнение к лучшему эффекту лечения по сравнению с плацебо, чувствительная популяция показала в целом лучший прогноз (повышенная OS для группы с низким уровнем VCAM-1 в группах лечения плацебо и афлиберцептом).

В табл. 1 показана частота ответа для чувствительных и нечувствительных популяций по группе лечения. В чувствительной популяции наблюдали повышенную частоту ответа (26%) на лечение афлиберцептом/folfiri по сравнению с нечувствительной популяцией (10%).

Таблица 1

Частота ответа для нечувствительных/чувствительных популяций, определенных с помощью VCAM-1 для PFS - предварительно обработанные данные VCAM-1 и оцениваемая популяция RR

Популяция	Плацебо/ Folfiri	Афлиберцепт/ Folfiri
Чувствительная по VCAM-1 <= 6,32 (N=189)	3/68 (4%)	31/121 (26%)
Нечувствительная по VCAM-1 > 6,32 (N=94)	1/26 (4%)	7/68 (10%)
Общее количество	4/94 (4%)	38/189 (20%)

Идентификация чувствительных и нечувствительных популяций с помощью ICAM-1.

Для определения чувствительных (205 индивидуумов) и нечувствительных (90 индивидуумов) популяций соответственно, соответствующих индивидуумам с низкими значениями уровня ICAM-1 и высокими значениями уровня ICAM-1, определили пороговое значение 5,04, соответствующее 144 нг/мл.

На фиг. 3 и 4 представлены кривые Каплана-Мейера для конечных точек PFS и OS для чувствительных и нечувствительных популяций, что иллюстрирует лучший эффект лечения для группы с низким уровнем ICAM-1 по сравнению с группой с высоким уровнем ICAM-1. В отношении OS, в дополнение к лучшему эффекту лечения по сравнению с плацебо, чувствительная популяция показала в целом лучший прогноз (повышенная OS для группы с низким уровнем ICAM-1 в группах лечения плацебо и афлиберцептом).

В табл. 2 показана частота ответа для чувствительных и нечувствительных популяций по группе лечения. В чувствительной популяции наблюдали повышенную частоту ответа (25%) на лечение афлиберцептом/folfiri по сравнению с нечувствительной популяцией (9%).

Таблица 2

Частота ответа для нечувствительных/чувствительных популяций, определенных с помощью ICAM-1 для PFS - предварительно обработанные данные ICAM-1 и оцениваемая популяция RR

Популяция	Плацебо/ Folfiri	Афлиберцепт/ Folfiri
Чувствительная по ICAM-1 <= 5,04 (N=197)	3/63 (5%)	33/134 (25%)
Нечувствительная по ICAM-1 > 5,04 (N=86)	1/31 (3%)	5/55 (9%)
Общее количество	4/94 (4%)	38/189 (20%)

Многофакторный анализ.

Многофакторный прогностический показатель 0,089 × ICAM - 1 + 0,17 x VCAM - 1 дихотомизировали с использованием квантиля от 10 до 90% в качестве порогового.

Чувствительная популяция показала значительную разницу в значениях PFS и OS в пользу афлиберцепта по сравнению с плацебо (HR=0,47 для PFS и HR=0,66 для OS), которые были повышенными по сравнению с нечувствительной популяцией (HR=0,98 для PFS, и HR=1,04 для OS).

Медианная разница значений PFS между афлиберцептом и плацебо составляла 2,59 месяца в чувствительной популяции, демонстрируя большую, но умеренную разницу по сравнению с нечувствительной

популяцией (0,5 месяца).

Медианная разница значений OS между афлиберцептом и плацебо составляла 3,75 месяца в чувствительной популяции, демонстрируя большую разницу по сравнению с нечувствительной популяцией (-0,39 месяца). Для нечувствительной популяции было отмечено уменьшение медианного значения OS для группы плацебо и группы лечения (8,90 и 8,51 месяца) по сравнению с другими популяциями, иллюстрирующими потенциальный предсказывающий эффект многофакторного показателя в дополнение к прогностическому эффекту.

В заключение, чувствительная популяция показала снижение HR по сравнению с нечувствительной популяцией в отношении PFS и OS с умеренным усилением относительно медианы.

На фиг. 5 и 6 представлены кривые Каплана-Мейера для конечных точек PFS и OS для чувствительных и нечувствительных популяций, что иллюстрирует лучший эффект лечения для группы с низким показателем по сравнению с группой с высоким показателем. В отношении OS, в дополнение к лучшему эффекту лечения по сравнению с плацебо, чувствительная популяция показала в целом лучший прогноз (повышенная OS для группы с низким показателем в группах лечения плацебо и афлиберцептом).

Идентификация чувствительных и нечувствительных популяций с помощью PlGF.

Для определения чувствительных (230 индивидуумов) и нечувствительных (99 индивидуумов) популяций соответственно, соответствующих индивидуумам с низкими значениями уровня PlGF и высокими значениями уровня PlGF, определили пороговое значение 2,82, соответствующее 17 пг/мл.

Фиг. 7, на которой представлены кривые Каплана-Мейера для конечной точки PFS для чувствительных и нечувствительных популяций, определенных с помощью PlGF, иллюстрирует определение отсекающего значения PlGF для чувствительных и нечувствительных популяций.

Выводы.

VCAM-1 и ICAM-1 идентифицировали как потенциально прогностические биомаркеры для PFS в одномерной структуре (нескорректированное p-значение, равное 0,00017 для VCAM-1 и 0,0043 для ICAM-1).

Третий биомаркер, который оказался потенциально прогностическим, был PlGF, измеренный с помощью ELISA (нескорректированное значение p=0,075).

Линейную комбинацию VCAM-1 и ICAM-1 идентифицировали как потенциально прогностическую для PFS.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение биомаркера, выбранного из группы, состоящей из VCAM-1, ICAM-1 и PlGF, для прогнозирования результата лечения афлиберцептом или зив-афлиберцептом пациента, предположительно страдающего от колоректального рака или рака прямой кишки.

2. Способ определения того, является ли пациент, предположительно страдающий от колоректального рака или рака прямой кишки, кандидатом для терапии афлиберцептом или зив-афлиберцептом указанного рака, предусматривающий стадию проведения по меньшей мере одного анализа биологического образца пациента для измерения в начальный момент времени уровня биомаркера, выбранного из группы, состоящей из VCAM-1, ICAM-1 и PlGF, где, если уровень биомаркера в биологическом образце является низким по отношению к эталонному уровню экспрессии биомаркера, то пациента идентифицируют как кандидата для терапии в отношении рака.

3. Способ определения того, является ли пациент, предположительно страдающий от колоректального рака или рака прямой кишки, кандидатом для терапии афлиберцептом или зив-афлиберцептом указанного рака, предусматривающий стадию проведения по меньшей мере одного анализа биологического образца пациента для измерения в начальный момент времени уровня биомаркера, выбранного из группы, состоящей из VCAM-1, ICAM-1 и PlGF, где, если уровень биомаркера в биологическом образце является высоким по отношению к эталонному уровню экспрессии биомаркера, то пациента идентифицируют как не являющегося кандидатом для терапии в отношении рака.

4. Способ лечения пациента с колоректальным раком или раком прямой кишки с помощью афлиберцепта или зив-афлиберцепта, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества афлиберцепта или зив-афлиберцепта пациенту, где уровень биомаркера, выбранного из группы, состоящей из VCAM-1, ICAM-1 и PlGF, в биологическом образце пациента ниже, чем эталонный уровень экспрессии биомаркера.

5. Способ лечения пациента с колоректальным раком или раком прямой кишки с помощью афлиберцепта или зив-афлиберцепта, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества афлиберцепта или зив-афлиберцепта, где уровни VCAM-1 и ICAM-1 в биологическом образце пациента ниже, чем соответствующие эталонные уровни экспрессии VCAM-1 и ICAM-1.

6. Способ определения того, является ли пациент, предположительно страдающий от колоректального рака или рака прямой кишки, кандидатом для терапии афлиберцептом или зив-афлиберцептом указанного рака, предусматривающий стадию проведения по меньшей мере одного анализа биологического

образца пациента для измерения соответствующих уровней VCAM-1 и ICAM-1 в начальный момент времени, где, если уровни VCAM-1 и ICAM-1 в биологическом образце являются низкими по отношению к соответствующим уровням экспрессии VCAM-1 и ICAM-1, то пациента идентифицируют как кандидата для терапии в отношении рака.

7. Способ по любому из пп.2-6, где уровень, измеренный по отношению к эталонному уровню экспрессии VCAM-1, находится в диапазоне от около 406 до около 577 нг/мл.

8. Способ по любому из пп.2-6, где уровень, измеренный по отношению к эталонному уровню экспрессии VCAM-1, составляет около 553 нг/мл.

9. Способ по любому из пп.2-6, где уровень, измеренный по отношению к эталонному уровню экспрессии ICAM-1, находится в диапазоне от около 92 до около 145 нг/мл.

10. Способ по любому из пп.2-6, где пороговый уровень ICAM-1 составляет около 144 нг/мл.

11. Способ по любому из пп.2-6, где уровень, измеренный по отношению к эталонному уровню экспрессии PlGF, находится в диапазоне от около 12 до около 19 пг/мл.

12. Способ по любому из пп.2-6, где уровень, измеренный по отношению к эталонному уровню экспрессии PlGF, составляет около 17 пг/мл.

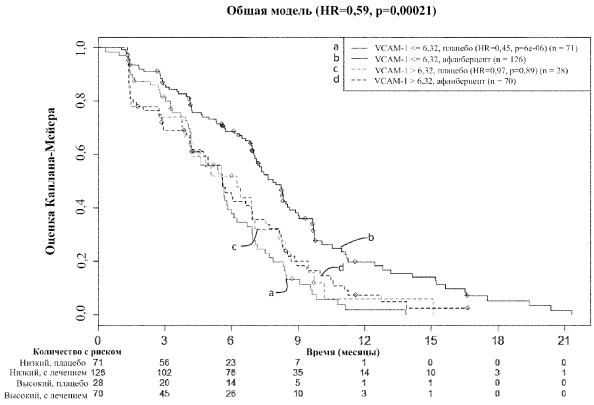
13. Способ по любому из пп.4-12, где биологический образец выбран из группы, состоящей из крови, сыворотки и плазмы крови.

14. Способ по любому из пп.4-13, где колоректальный рак представляет собой метастатический колоректальный рак.

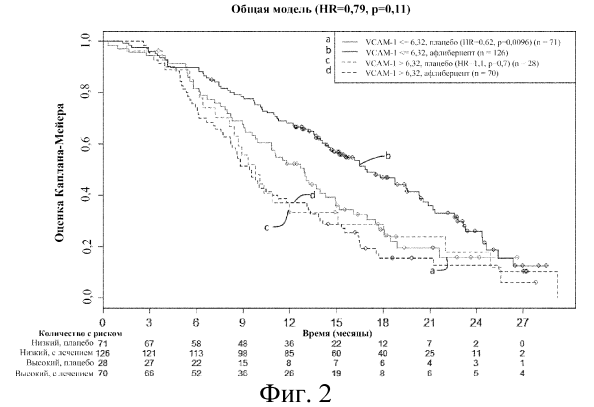
15. Способ по любому из пп.4-14, где определяемый уровень VCAM-1, ICAM-1 и/или PlGF представляет собой циркулирующий в крови уровень.

16. Способ по любому из пп.4-15, где указанный способ предусматривает введение указанному пациенту терапевтически эффективных количеств афлиберцепта или зив-афлиберцепта, фолиниевой кислоты, 5-фторурацила (5-FU) и иринотекана.

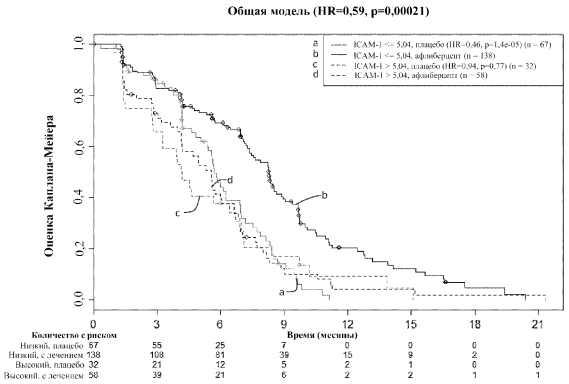
17. Применение афлиберцепта или зив-афлиберцепта для лечения пациента, предположительно страдающего от колоректального рака или рака прямой кишки, где пациент был идентифицирован как имеющий более низкий уровень биомаркера, выбранного из группы, состоящей из VCAM-1, ICAM-1 и PlGF, в биологическом образце по сравнению с эталонным уровнем экспрессии биомаркера.



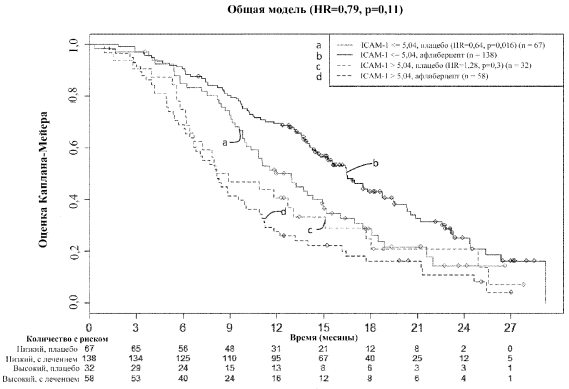
Фиг. 1



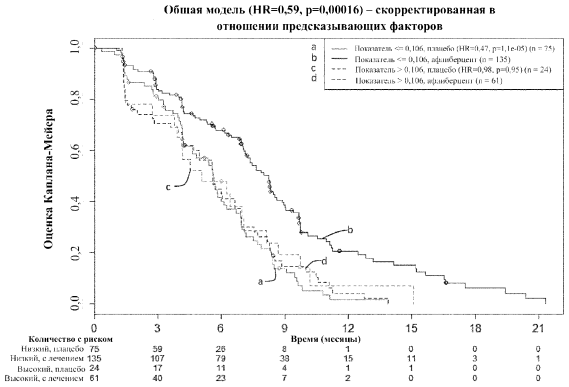
Фиг. 2



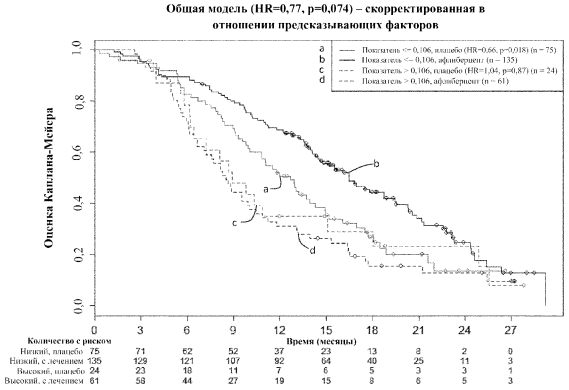
Фиг. 3



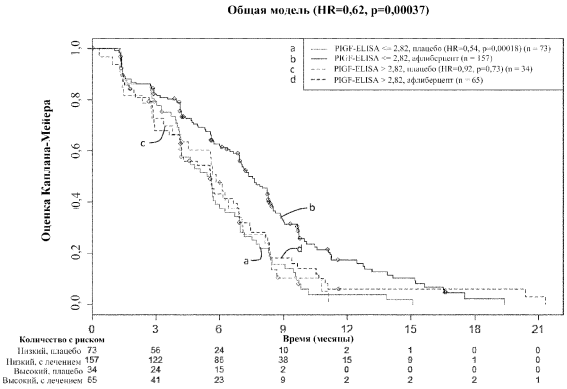
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6


Общая модель (HR=0,62, p=0,00037)
Оценка Каплана-Мейера
Время (месяцы)
a PlGF-ELISA <= 2,82, плацебо (HR=0,54, p=0,00018) (n = 73)
b PlGF-ELISA <= 2,82, афлиберцепт (n = 157)
c PlGF-ELISA > 2,82, плацебо (HR=0,92, p=0,73) (n = 34)
d PlGF-ELISA > 2,82, афлиберцепт (n = 65)
Количество с риском
Низкий, плацебо 73 56 24 10 2 1 0 0
Низкий, с лечением 157 122 86 38 15 9 1 0
Высокий, плацебо 34 24 15 2 0 0 0 0
Высокий, с лечением 65 41 23 9 2 2 2 1

Фиг. 7