



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008130963/15, 09.02.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.02.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
09.02.2006 EP 06002680.4
09.02.2006 US 60/772,421

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2010 Бюл. № 8

(45) Опубликовано: 27.11.2011 Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: BRAUN S et al. Monoclonal antibody therapy with edrecolomab in breast cancer patients: monitoring of elimination of disseminated cytokeratin-positive tumor cells in bone marrow // Clin Cancer Res. 1999 Dec; 5(12):3999-4004 онлайн [найдено в Интернет на (<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/5/12/3999.full.pdf+html>]. RU 2188025 C2, (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 09.09.2008

(86) Заявка РСТ:
EP 2007/001127 (09.02.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/090670 (16.08.2007)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

РАЙНХАРДТ Карстен (DE),
САЛЛЕР Роберт (DE)(73) Патентообладатель(и):
Микромет АГ (DE)

R U 2 4 3 4 6 4 0 C 2

R U 2 4 3 4 6 4 0 C 2

(54) ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине и может быть использована при лечении метастатического рака молочной железы. Способ по изобретению включает введение пациенту с высокой экспрессией EpCAM, демонстрирующему общий показатель иммунного окрашивания в отношении EpCAM более 4, IgG1 антитела против EpCAM,

содержащего SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и 8 в дозе насыщения 6 мг/кг массы тела с последующими многократными поддерживающими дозами, каждая из которых составляет 6 мг/кг массы тела. IgG1 антитело для применения в лечении метастатического рака молочной железы против EpCAM, содержит SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и 8. Использование изобретений позволяет увеличить период выживания без

R U 2 4 3 4 6 4 0 C 2

прогрессирования заболевания у пациентов с высокой экспрессией EpCAM. 2 н. и 8 з.п. ф-лы,

11 табл., 8 ил.

(56) (продолжение):

27.08.2002. RU 2195312 C2, 27.10.2000. WO 2005/080428, 01.09.2005. PRANG N et al. Cellular and complement-dependent cytotoxicity of Ep-CAM-specific monoclonal antibody MT201 against breast cancer cell lines // Br J Cancer. 2005 Jan 31; 92(2):342-9. реферат, он лайн [Найдено в Интернет на www.ncbi.nlm.nih.gov 10.09.2010], PMID: 15655555 [PubMed - indexed for MEDLINE]. MAKOWER D et al. A pilot study of edrecolomab (Panorex, 17-1A antibody) and capecitabine in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma // Cancer Invest. 2003 Apr; 21(2): 177-84 реферат, он лайн [Найдено в Интернет на www.ncbi.nlm.nih.gov 10.09.2010], PMID: 12743982 [PubMed - indexed for MEDLINE].

R U 2 4 3 4 6 4 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2008130963/15, 09.02.2007

(24) Effective date for property rights:
09.02.2007

Priority:
(30) Priority:

09.02.2006 EP 06002680.4
09.02.2006 US 60/772,421

(43) Application published: 20.03.2010 Bull. 8

(45) Date of publication: 27.11.2011 Bull. 33

(85) Commencement of national phase: 09.09.2008

(86) PCT application:
EP 2007/001127 (09.02.2007)

(87) PCT publication:
WO 2007/090670 (16.08.2007)

Mail address:

191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu

(72) Inventor(s):

RAJNKhARDT Karsten (DE),
SALLER Robert (DE)

(73) Proprietor(s):

Mikromet AG (DE)

R U 2 4 3 4 6 4 0 C 2

R U 2 4 3 4 6 4 0 C 2

(54) TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine and can be used in treatment of metastatic cancer of mammary gland. Method by invention includes introduction to patient with high expression of EpCAM, demonstrating total index of immune staining with respect to EpCAM more than 4, IgG1 antibodies against EpCAM, containing SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 and 8 in dose of saturation 6 mg/kg of

body weight with further multiple supporting doses, each of which constitutes 6 mg/kg of body weight. IgG1 antibody for application in treatment of metastatic cancer of mammary gland against EpCAM, contains SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 and 8.

EFFECT: application of inventions makes it possible to increase period of survival without disease progressing in patients with high expression of EpCAM.

10 cl, 11 tbl, 8 dwg, 3 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к применению антитела против ЕрСАМ для изготовления лекарственного средства для лечения метастатического рака молочной железы. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения метастатического рака молочной железы, включающему введение указанного антитела против ЕрСАМ.

Рак молочной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием и второй по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований у женщин. В 2001 году коэффициенты заболеваемости раком молочной железы составили 90-100/100000 в США и 50-70/100000 в Европе. Заболеваемость данным заболеванием растет во всем мире. Факторы риска развития рака молочной железы включают расу, возраст и мутации в генах-супрессорах опухолей BRCA-1 и -2 и p53. Употребление алкоголя, богатая жирами диета, дефицит физических упражнений, экзогенные гормоны в постменопаузе и ионизирующее излучение также увеличивают риск развития рака молочной железы. Эстрогеновый рецептор- и прогестероновый рецептор-отрицательный рак молочной железы («ER-» и «PR-», соответственно), большой размер опухоли, низкодифференцированные клетки при цитологическом исследовании и возраст менее 35 лет ассоциированы с плохим прогнозом (Goldhirsch et al. (2001). J. Clin. Oncol. 19: 3817-27). Предполагают, что в 2005 году будет диагностировано 212000 новых случаев инвазивного и 58000 новых случаев неинвазивного рака молочной железы, и полагают, что 40000 женщин погибнут от рака молочной железы.

В общем, рак молочной железы можно разделить на несколько основных стадий: раннюю, местно распространенную, местно рецидивирующую и метастатическую. Ранний рак молочной железы включает неинвазивный рак молочной железы, например, лобулярную карциному *in situ* («LCIS») и карциному протоков *in situ* («DCIS»). Чаще всего, рак молочной железы стадируют согласно системе классификации «опухоль, узел, метастаз» (Tumor Node Metastasis, TNM), предложенной American Joint Committee on Cancer (AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition). Согласно системе классификации

5 TNM определяют 7 отдельных стадий рака молочной железы: 0, I, IIА, IIВ, IIIА, IIIВ и IV. Стадии 0, I и подтипы стадии II обычно ассоциированы с ранней стадией рака молочной железы. Стадия III, а также подтипы стадии II, обычно 10 ассоциированы с поздней стадией рака молочной железы. Стадия IV обычно ассоциирована с метастатическим раком молочной железы. Более подробная 15 информация по TNM-классификации рака молочной железы представлена на Фиг.1. Размер опухоли можно измерить и мониторировать с помощью Критерииев Оценки Ответа при Солидных Опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ("RECIST") (Therasse et al. (2000). J. Natl. Cancer Inst. 92: 205-16).

20 Несмотря на то, что прогноз 5-летней выживаемости для ранней стадии рака молочной железы обычно выше 60%, эта цифра уменьшается до 40-60% для поздней стадии рака молочной железы. Прогноз 5-летней выживаемости для метастатического рака молочной железы обычно составляет около 15%. 25 Наиболее распространенные локализации отдаленных метастазов для рака молочной железы включают легкое, печень, кость, лимфатические узлы, кожу и ЦНС (головной мозг). При постановке диагноза метастатического рака молочной железы средняя ожидаемая продолжительность жизни пациента 30 составляет 18-24 месяца. Излечение метастатического рака молочной железы маловероятно, и способы лечения этого системного заболевания по своей природе являются большей частью паллиативными.

35 Вышеизложенное подчеркивает важность новых разработок в лечении рака молочной железы, особенно лечении метастатического рака молочной железы.

40 Существующие терапевтические варианты для лечения рака молочной железы, включая метастатический рак молочной железы, включают хирургию (например, резекцию, аутотрансплантацию костного мозга), лучевую терапию, 45 химиотерапию (например, антрациклины, такие как доксорубицин, алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид и митомицин С, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел, антиметаболиты, такие как капецитабин, ингибиторы микротрубочек, такие как алкалоид барвинка навелбин), эндокринную терапию (например, антиэстрогены, такие как тамоксифен, прогестины, такие как медроксипрогестерона ацетат и мегестрола ацетат,

50

ингибиторы ароматазы, такие как аминоглутетимид и летрозол) и биопрепараты (например, цитокины, средства иммунотерапии, такие как моноклональные антитела). Наиболее распространенным является лечение метастатического рака молочной железы комбинацией химиотерапии (наиболее эффективные лекарственные средства, включая циклофосфамид, доксорубицин, навелбин, капецитабин и митомицин С) и эндокринной терапии, либо одним из этих видов 10 терапии.

Стандартным лечением при раке молочной железы является хирургическое удаление опухоли и лучевая терапия, которым предшествует 15 или за которыми следует либо гормональная терапия, либо химиотерапия, в зависимости от стадии опухоли и от факторов риска. Пациенты с I-IIIA стадиями (см. ниже, а также Фиг. 1) могут получать лечение адъювантной химиотерапией или гормональной терапией. У пациентов с неоперабельной инвазивной IIIB 20 стадией заболевания или метастатическим раком молочной железы IV стадии химиотерапия лишь облегчает симптомы.

В последнее время таксаны и антрациклины заметно повысили 25 коэффициенты выживаемости пациентов с раком молочной железы. В качестве терапии второй или более линии у пациентов, у которых цитотоксическая химиотерапия, включая антрациклины и/или таксаны, оказалась 30 неэффективной, пригоден капецитабин (Xeloda®, capecitabine, Roche Ltd: Summary of Product Characteristics), главным образом благодаря его низкой токсичности и форме для перорального введения (O'Shaughnessy (2002). Oncology 16: 17-22). Однако, несмотря на эти улучшенные способы лечения, 35 выживаемость пациентов с поздней стадией рака молочной железы остается низкой и химиотерапия является лишь паллиативной.

Моноклональное антитело против Her-2/neu трастузумаб (Herceptin®, 40 trastuzumab, Roche, Ltd: Summary of Product Characteristics, March 2002) было первым средством биологической таргетной терапии, утверждённым для 45 лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы, у которых опухоли сверхэкспрессируют Her-2/neu. В комбинации с паклитакселом он показан в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим раком молочной железы и в качестве терапии второй или более линии в виде единственного агента у той же популяции пациентов (Cardoso et al. (2002). Clin.

50

Breast Cancer 3: 258-9; Tan-Chiu & Piccart (2002). Oncology 63: 57-63). Однако, только у небольшой части пациентов с раком молочной железы (приблизительно 20%) отмечен высокий уровень сверхэкспрессии Нег-2/neu, и, следовательно, только эта часть пациентов подходит для лечения этим антителом.

Таким образом, разработка новых лекарственных средств против рака, особенно для лечения пациентов с раком молочной железы, которым не показан трастузумаб, представляет собой важную медицинскую потребность.

Одним перспективным иммунотерапевтическим средством является человеческое антитело, содержащее в вариабельной области своей тяжелой цепи аминокислотные последовательности, изложенные в SEQ ID NO: 3, 4 и 5, и/или содержащее в вариабельной области своей легкой цепи аминокислотные последовательности, изложенные в SEQ ID NO: 6, 7 и 8. В дальнейшем это антитело будет именовано как «антитело против EpCAM», и его дополнительным характерным признаком будут аминокислотные последовательности его тяжелой и легкой цепей, изложенные в SEQ ID NO: 1 и 2 соответственно. Это антитело связывается с молекулой адгезии эпителиальных клеток («EpCAM», также именуемой как антиген 17-1A, KSA, EGP40, GA733-2, ks 1-4 и esa). EpCAM представляет собой высоко консервативный поверхностный гликопротеин, сверхэкспрессированный во многих карциномах различного происхождения, включая рак молочной железы. Образцы опухолей от 3722 пациентов с раком толстой кишки, желудка, легкого, яичника или предстательной железы анализировали на экспрессию EpCAM с использованием анализа с чувствительным иммуногистохимическим окрашиванием на тканевых биочипах. Об экспрессии EpCAM от средней до выраженной было сообщено в более чем 88% всех образцов опухолей, в 94% раков яичника, 94% раков толстой кишки, 92% раков желудка, 90% раков предстательной железы и 71% раков легкого. Эти результаты подтверждают, что EpCAM часто представлены в эпителиальных опухолевых клетках, и выделяют EpCAM в качестве потенциальной диагностической и терапевтической мишени.

В двух исследованиях первичных раковых опухолей молочной железы выраженная экспрессия EpCAM была показана в 36% из 384 секций (Tandon et

al. (1990) *Cancer Res.* 50: 3317-24) и в 59% из 128 образцов (Edwards et al. (1986) *Cancer Res.* 46: 1306-17) соответственно. В другом исследовании (Spizzo et al. (2002) *Int. J. Cancer* 98: 883-8) выраженная экспрессия EpCAM была обнаружена в 73 из 205 (36%) препаратов первичной опухоли молочной железы, и авторы сообщают, что сверхэкспрессия EpCAM при раке молочной железы была ассоциирована с пониженной безрецидивной и общей выживаемостью. Сверхэкспрессия EpCAM также коррелировала с размером опухоли и с отсутствием рецепторов гормонов; она была наиболее выражена при протоковых раках молочной железы, а также при гистологических подтипах III степени. В других группах некоторая степень экспрессии EpCAM была показана у приблизительно 90% образцов рака молочной железы и выраженная экспрессия EpCAM была показана у более чем 40%.

In vitro антитело против EpCAM вызывает как антитело-зависимую клеточную цитотоксичность («ADCC»), так и комплемент-зависимую цитотоксичность («CDC»). В качестве наиболее вероятного механизма действия антитело против EpCAM привлекает клетки-натуральные киллеры пациента к участку расположения опухоли посредством связывания с EpCAM-положительными опухолевыми клетками. Затем, посредством активации иммунокомпетентных эффекторных клеток пациента, EpCAM-положительные клетки опухоли могут быть уничтожены.

В предшествующем уровне техники известны определенные терапевтические режимы, в которых используют антитело против EpCAM (WO 2005/080428). Конкретно, в WO 2005/080428 описан терапевтический режим, включающий введение антитела против EpCAM пациентам с раком. Здесь подразумевали введение антитела против EpCAM при лечении, например, рака молочной железы или минимального остаточного заболевания. В контексте последнего минимальное остаточное заболевание можно понимать как местное или генерализованное повторное проявление опухоли, вызванное выживанием единичных опухолевых клеток.

Задачей данного исследования является улучшение существующих средств терапии рака молочной железы.

Соответственно, один аспект изобретения относится к применению антитела против EpCAM, содержащего аминокислотные последовательности,

изложенные в SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и/или 8 («антитело против EpCAM»), для изготовления лекарственного средства для лечения метастатического рака молочной железы у человека.

5 При использовании здесь термин «метастатический рак молочной железы» следует понимать как заболевание, при котором по меньшей мере одна трансформированная, то есть раковая, клетка из первичной опухоли молочной железы отделилась от первичной опухоли и продолжила расти как опухоль в месте, отдельном от первичной опухоли (в дальнейшем «отдельное расположение»). Отдельное расположение может быть, например, в пределах 10 той же молочной железы, как та в которой расположена первичная опухоль (ипсилатеральная молочная железа), или в пределах другой молочной железы (контралатеральная молочная железа). В качестве дополнительных примеров 15 отдельного расположения можно привести расположение в одном или более лимфатических узлах, являются ли они подвижными или неподвижными, ипсилатеральными или контралатеральными по отношению к первичной опухоли, подключичными, подмышечными или другими. В контексте системы 20 классификации опухолей TNM (показанной на Фиг. 1) «метастатический рак молочной железы» при использовании здесь может включать, среди прочего, все опухоли, стадия которых включает M=1 (то есть IV стадия рака молочной 25 железы; см. Фиг.1), то есть все опухоли с отдаленными метастазами любой степени, такими как, например, в легкое, печень, кость, лимфатические узлы, кожу, мозг, и/или отдельное расположение в пределах ипсилатеральной и/или 30 контралатеральной молочной железы.

35 Термин «рак молочной железы» при использовании здесь означает заболевание, при котором первичная опухоль или множественные отдельные первичные опухоли существуют в молочной железе или молочных железах. В общем, этот термин означает, что ни одна раковая клетка (еще) не отделилась 40 от первичной опухоли в молочной железе и не распространилась в «отдельное расположение». В этом контексте следует отметить, что наличие множественных первичных опухолей в пределах одной или в пределах обеих 45 ипсилатеральной и контралатеральной молочных желез не следует само по себе понимать как подпадающее под значение термина «метастатический рак молочной железы». Это обусловлено тем, что множественные клетки в

50

5 пределах одной или обеих молочных желез могут давать начало множественным первичным опухолям, ни одна из которых не является или еще не стала метастатической. С другой стороны, отделение раковой клетки только от одной из множественных первичных опухолей в пределах одной молочной железы и последующее развитие этой одной клетки в «отдельном расположении» в отдельную опухоль может составить «метастатический рак 10 молочной железы» при использовании здесь, независимо от наличия или отсутствия одной или более первичных опухолей в по меньшей мере одной из молочных желез.

15 Следует отметить, что термин «метастатический рак молочной железы» при использовании здесь не подразумевает, что указанный метастаз, имеющий «отдельное расположение», должен был произойти из какой-либо конкретной первичной опухоли молочной железы. То есть происхождение метастаза с 20 «отдельным расположением» является несущественным для обозначения заболевания как «метастатический рак молочной железы», при условии, что первичная опухоль, дающая начало метастазам, имела происхождение из 25 ткани молочной железы. Для этой цели термин «ткань молочной железы» следует понимать как включающий дольки и протоки молочной железы, то есть ткань, которая наиболее часто дает начало опухолям молочной железы.

30 Заявитель неожиданно обнаружил, что антитело против ЕрСАМ хорошо подходит не только для лечения рака молочной железы как такового, то есть рака молочной железы, включающего по меньшей мере одну первичную опухоль в молочной железе, но также для лечения метастатического рака 35 молочной железы. То, что антитело против ЕрСАМ можно применять подобным образом, совершенно неожиданно, поскольку опухолевая нагрузка (то есть 40 число раковых клеток, размер опухоли или величина рака в организме; также именуемая «опухолевый груз»), ассоциированная с метастатическим раком молочной железы, в общем больше, чем наблюдаемая при раке молочной железы без метастазов. Это обусловлено тем, что одиночная первичная опухоль молочной железы вполне может – и часто делает это – давать начало 45 множественным рассеянным метастазам по всему организму. Вследствие этого, абсолютное число молекул ЕрСАМ, имеющихся на поверхности злокачественных клеток по всему организму, в общем больше при

50

метастатическом раке молочной железы, чем при раке молочной железы без метастазов. Представленные в прилагаемых примерах данные показывают, что введение фармацевтической композиции, содержащей антитело против EpCAM, приводит к значительному удлинению TTP (время до прогрессирования) заболевания, по поводу которого проводят лечение. Данный эффект, по-видимому, коррелирует с уровнем экспрессии EpCAM на 5 поверхности злокачественных клеток, по поводу которых проводят лечение. Пациентов можно разделить на группы по различным группам экспрессоров EpCAM согласно Gastl et al. (2000) Lancet 356, 1981-2. Вкратце, Gastl et al. 10 анализировали экспрессию EpCAM опухолевыми клетками, выделенными у 15 различных пациентов, в иммуногистохимически окрашенных препаратах. Общий показатель иммунного окрашивания рассчитывали как произведение 20 показателя пропорциональности и показателя интенсивности. Показатель пропорциональности описывает, согласно Gastl et al., приблизительное 25 относительное количество положительно-окрашенных опухолевых клеток (0, нет; 1, <10%; 2, 10%–50%; 3, 50%–80%; 4, >80%). Показатель интенсивности отражал, согласно Gastl et al., приблизительную интенсивность 30 окрашивания (0, нет окрашивания; 1, слабое; 2, умеренное 3, выраженное). Результирующий общий показатель варьирует от 0 до 12. Высокий уровень EpCAM определяют как общий показатель более 4, поскольку выборка 35 пациентов показала бимодальное распределение экспрессии EpCAM (слабые и сильные экспрессоры EpCAM) с различительным низшим уровнем при значении общего показателя от 3 до 4. Прогноз для пациента, получающего лечение, включающее введение антитела против EpCAM, который идентифицирован как сильный экспрессор EpCAM, более оптимистичен, чем 40 прогноз для пациента, идентифицированного как умеренный или слабый экспрессор EpCAM. В соответствии с этим наблюдением пациенты, идентифицированные как очень сильные экспрессоры EpCAM (пациент, демонстрирующий большее количество EpCAM на поверхности 45 злокачественных клеток чем средняя величина для сильных экспрессоров EpCAM, то есть общий показатель ≥ 8), демонстрируют более продолжительное удлинение TTP по сравнению с пациентами, идентифицированными как сильные экспрессоры EpCAM и получающими такую же терапию. Более того, 50

5 количество антитела против EpCAM в фармацевтической композиции, вводимой пациенту, прямо коррелирует с прогнозом. В частности, введение высокой дозы антитела против EpCAM приводит к удлинению TTP заболевания, 10 по поводу которого проводят лечение, по сравнению с введением низкой дозы пациенту из одной и той же группы экспрессоров EpCAM.

15 В одном предпочтительном воплощении антитело против EpCAM представляет собой человеческое антитело.

20 В другом предпочтительном воплощении антитело против EpCAM содержит все последовательности SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и 8. В другом предпочтительном воплощении антитело против EpCAM содержит 15 последовательности SEQ ID NO: 1 и/или 2. В особенно предпочтительном воплощении антитело против EpCAM содержит обе последовательности SEQ ID NO: 1 и 2.

25 Согласно предпочтительному воплощению лечение метастатического рака молочной железы включает длительную стабилизацию метастатического рака молочной железы. Термин «длительная стабилизация» следует понимать 30 как случай, при котором прогрессирование заболевания стабилизировано на или ниже его исходного уровня в течение курса лечения антителом против EpCAM. Этот термин можно понимать как удлинение временного периода, требуемого для прогрессирования заболевания. «Длительная стабилизация» также включает сценарий, при котором опухоль уменьшается (частичный 35 ответ). «Длительная стабилизация» также включает сценарий, при котором прогрессирование заболевания понижено до или ниже выявляемого уровня, то есть пациент полностью отвечает на лечение и заболевание излечено (полный ответ). При таком сценарии по усмотрению врача лечение можно продолжать неопределенно долго, сколько необходимо для предупреждения рецидива 40 заболевания, или можно прекратить.

Согласно предпочтительному воплощению лекарственное средство подходит для так называемого «введения в малых дозах». Для введения в 45 малых дозах доза на каждое введение варьирует в диапазоне от 1 до 3 мг антитела против EpCAM на кг массы тела. Предпочтительно введение в малых дозах включает по меньшей мере одну дозу насыщения в диапазоне от 1 до 3 мг/кг массы тела, с последующими многократными поддерживающими дозами,

50

5 причем каждая поддерживающая доза варьирует в диапазоне от 1 до 3 мг/кг
 массы тела. Также предпочтительно, чтобы отдельные дозы для введения в
 малых дозах варьировали в диапазоне от 1,5 до 2,5 мг/кг массы тела, более
 предпочтительно в диапазоне от 1,75 до 2,25 мг/кг массы тела. Наиболее
10 предпочтительно отдельные дозы для введения в малых дозах составляют 2
 мг/кг массы тела. Для введения в малых дозах предпочтительно, чтобы по
 меньшей мере одна доза насыщения для введения в малых дозах составляла 2
 мг/кг массы тела, с последующими многократными поддерживающими дозами,
 причем каждая поддерживающая доза составляет 2 мг/кг массы тела.
15 Альтернативно, лекарственное средство подходит для так называемого
 «введения в больших дозах». Для введения в больших дозах доза на каждое
 введение варьирует в диапазоне от 4,5 до 8 мг антитела против ЕрСАМ на кг
 массы тела. Предпочтительно введение в высоких дозах включает по меньшей
20 мере одну дозу насыщения в диапазоне от 4,5 до 8 мг/кг массы тела, с
 последующими многократными поддерживающими дозами, причем каждая
 поддерживающая доза варьирует в диапазоне от 4,5 до 8 мг/кг массы тела.
25 Также предпочтительно, чтобы отдельные дозы для введения в больших дозах
 варьировали в диапазоне от 5 до 7 мг/кг массы тела, более предпочтительно в
 диапазоне от 5,5 до 6,5 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в
 диапазоне от 5,75 до 6,25 мг/кг массы тела. Наиболее предпочтительно
30 отдельные дозы для введения в больших дозах составляют 6 мг/кг массы тела.
 Для введения в больших дозах предпочтительно, чтобы по меньшей мере одна
 доза насыщения для введения в больших дозах составляла 6 мг/кг массы тела,
 с последующими многократными поддерживающими дозами, причем каждая
35 поддерживающая доза составляет 6 мг/кг массы тела. Неожиданным является
 то, что такие дозы насыщения и поддерживающие дозы могут принести
 терапевтическое преимущество для лечения метастатического рака молочной
 железы, при котором должны быть уничтожены множественные метастазы по
 всему организму.

40 Согласно другому воплощению изобретения может быть полезным
 определение, в большей или в меньшей степени пациент с метастатическим
 раком молочной железы экспрессирует ЕрСАМ. Пациентов можно разделить на
 группы не экспрессирующих ЕрСАМ, умеренных экспрессоров ЕрСАМ, слабых

50

экспрессоров EpCAM и сильных экспрессоров EpCAM, как, например, описано в Gastl et al. (2000) Lancet 356, 1981-2. В общем, может быть полезным установление корреляции количества антитела против EpCAM, введенного пациенту с метастатическим раком молочной железы, с уровнем экспрессии EpCAM, наблюдаемым у пациента, о котором идет речь, при том, что сильные экспрессоры EpCAM получают большие дозы антитела против EpCAM, и слабые экспрессоры EpCAM получают меньшие дозы антитела против EpCAM. Особенно полезным может быть введение пациентам, экспрессирующим высокие уровни EpCAM, более высокой из двух вышеуказанных доз антитела против EpCAM, а именно 6 мг/кг массы тела.

Согласно другому воплощению изобретения продолжительность периода времени между соответствующей дозой насыщения и либо другой последующей дозой насыщения, либо первой поддерживающей дозой должна быть не более недели, в то время как продолжительность периода времени между соответствующей поддерживающей дозой и следующей поддерживающей дозой должна быть не более двух недель. Предпочтительно дозу насыщения (каждую из доз насыщения) вводят еженедельно и каждую из указанных поддерживающих доз вводят каждую вторую неделю. Еженедельное введение доз насыщения антитела против EpCAM в «фазе насыщения» гарантирует, что минимальный уровень антитела против EpCAM в сыворотке (с учетом постоянного клиренса в форме экскреции и элиминации) остается всегда достаточно высоким для получения желаемого терапевтического эффекта. Этот минимальный уровень антитела против EpCAM, необходимый для получения терапевтического эффекта, известен как «минимальный уровень в сыворотке» и так его будут называть ниже. Как только этот уровень в сыворотке достигнут, дальнейшее введение поддерживающих доз антитела против EpCAM в последующей «поддерживающей фазе» с двухнедельными интервалами гарантирует (снова с учетом постоянного клиренса), что уровень антитела против EpCAM в сыворотке никогда не опустится ниже необходимого для непрерывного терапевтического эффекта. Фармакокинетические расчеты, необходимые для определения минимального уровня антитела против EpCAM в сыворотке, описаны в данной области техники (см. WO 2005/080428).

Согласно особенно предпочтительному воплощению одну дозу насыщения вводят в начале каждой из 1, 2 и 3 недель терапии, с последующими 11 поддерживающими дозами, причем поддерживающую дозу вводят в начале каждой из 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 и 24 недель терапии. Согласно данной заявке неожиданно было обнаружено, что комбинация из 3 доз насыщения через вышеуказанные интервалы времени, с последующими 11 поддерживающими дозами через вышеуказанные интервалы, особенно эффективна в лечении метастатического рака молочной железы. Этот способ включает в себя общий терапевтический период длиной в 24 недели от начала до конца (без учета каких-либо обследований после лечения, обычно связанных с любым видом таких терапевтических средств). В другом предпочтительном воплощении общий терапевтический период от начала до конца составляет 30 недель, 40 недель, 50 недель или 60 недель. Также предпочтительно, чтобы за периодом введения антитела против EpCAM в соответствии с вышеопределенной схемой следовал период без введения антитела против EpCAM и дополнительный терапевтический период введения антитела против EpCAM. Такой порядок периодов можно повторять несколько раз.

Альтернативно, другое воплощение изобретения предполагает введение антитела против EpCAM в дозах насыщения как описано выше с последующими 11 поддерживающими дозами в таком количестве, какое необходимо для контроля с прогрессированием опухоли. В этом воплощении прогрессирование опухоли можно рассматривать как контролируемое, пока размер одной или более наблюдаемых метастатических опухолей не увеличивается. В лучшем случае, размер одной или более наблюдаемых опухолей может фактически сокращаться (как при частичном ответе). Согласно данной заявке наблюдаемая опухоль (опухоли) может сокращаться, пока не останется ничего, то есть может исчезнуть (как при полном ответе). Наблюдаемая опухоль (опухоли) может сохранить тот же размер и, таким образом, может быть увеличено время до прогрессирования заболевания (как при стабилизированном заболевании). Следовательно, согласно этому воплощению введение поддерживающих доз антитела против EpCAM можно продолжать через вышеуказанные интервалы неопределенно долго, пока

наблюдают либо частичный ответ, либо стабильный ответ, продолжая до определения полного ответа. В случае дальнейшего прогрессирования опухоли (то есть размер или число наблюданной опухоли (опухолей) увеличивается в течение лечения) лечение антителом против EpCAM можно прекратить и, если уместно, заменить альтернативной формой терапии.

Согласно другому воплощению изобретения антитело против EpCAM вводят в виде раствора, содержащего 0,9% хлорида натрия.

Согласно еще одному воплощению изобретения антитело против EpCAM вводят пациенту с метастатическим раком молочной железы внутривенно.

Другой аспект изобретения представляет собой применение антитела против EpCAM для лечения метастатического рака молочной железы.

Еще один аспект изобретения относится к способу лечения метастатического рака молочной железы у человека, включающему введение человеку антитела против EpCAM, содержащего последовательности SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и/или 8. Дополнительно для этого антитела характерны аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепей, изложенные в SEQ ID NO: 1 и 2 соответственно.

Предпочтительными воплощениями настоящего способа лечения метастатического рака молочной железы являются воплощения, изложенные выше в контексте применения по изобретению; эти воплощения прилагаются к настоящему способу по изобретению с необходимыми изменениями.

Теперь изобретение будет проиллюстрировано нижеследующими графическими материалами и неограничивающими примерами.

35 Краткое описание графических материалов

Фиг.1 Обзор системы классификации/стадирования рака молочной железы TNM.

40 Фиг.2 График времени до прогрессирования («TTP») на котором показана вероятность отсутствия прогрессирования заболевания в зависимости от времени для малых и больших доз антитела против EpCAM, введенных 32 и 35 пациентам соответственно.

45 Фиг.3 График («TTP»), на котором показана вероятность отсутствия прогрессирования заболевания в зависимости от времени для малых и больших доз антитела против EpCAM, введенных 27 и 40

50

пациентам соответственно.

5 Фиг.4 График («TTP»), на котором показана вероятность отсутствия прогрессирования заболевания в зависимости от времени, для больших и малых доз антитела против EpCAM, введенных пациентам, экспрессирующим и высокие, и низкие уровни EpCAM.

10 Фиг.5 График («TTP»), на котором показана вероятность отсутствия прогрессирования заболевания в зависимости от времени для больших доз антитела против EpCAM, введенных пациентам, экспрессирующим высокие уровни EpCAM по сравнению со всеми другими пациентами.

15 Фиг.6 График («TTP»), на котором показана вероятность отсутствия прогрессирования заболевания в зависимости от времени для малых и больших доз антитела против EpCAM, введенных 54 и 55 пациентам соответственно.

20 Фиг.7 График («TTP»), на котором показана вероятность отсутствия прогрессирования заболевания в зависимости от времени для больших и малых доз антитела против EpCAM, введенных пациентам, экспрессирующим и высокие, и низкие уровни EpCAM.

25 Фиг.8 График («TTP»), на котором показана вероятность отсутствия прогрессирования заболевания в зависимости от времени, для больших доз антитела против EpCAM, введенных пациентам, экспрессирующим высокие уровни EpCAM по сравнению с малыми дозами антитела против EpCAM, введенными пациентам, экспрессирующим низкие уровни EpCAM.

30

35

Примеры

Общие положения

40 Нижеследующие примеры предназначены для иллюстрации различных
аспектов изобретения и никак не ограничивают объем изобретения. В общем,
примеры описывают программу клинического исследования, разработанную
для полностью человеческого антитела класса IgG1, именуемого «антитело
45 против EpCAM», а также результаты этой программы клинического
исследования. Аминокислотные последовательности первой, второй и третьей
определющих комплементарность областей (CDR) вариабельной области

тяжелой цепи антитела против EpCAM изложены в SEQ ID NO: 3, 4 и 5 соответственно. Аминокислотные последовательности первой, второй и третьей CDR вариабельной области лёгкой цепи антитела против EpCAM изложены в SEQ ID NO: 6, 7 и 8 соответственно. Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против EpCAM изложена в SEQ ID NO: 1, и аминокислотная последовательность лёгкой цепи антитела против EpCAM изложена в SEQ ID NO: 2. Во всех нижеследующих примерах использованы нижеследующие термины и сокращения:

5	ADCC	Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность
10	AE	Нежелательное явление
15	ALT	Аланин-аминотрансфераза
20	ANCOVA	Ковариационный анализ
25	AP	Щелочная фосфатаза
30	AST	Аспартат-аминотрансфераза
35	AUC	Площадь под кривой
40	BRCA	Ген-супрессор раковой опухоли молочной железы
45	CBA	Цитометрическая гранулярная сетка
50	CDC	Комплемент-зависимая цитотоксичность
	CHO	Яичник китайского хомячка
	C _{min}	Минимальная концентрация лекарственного средства
	CNS	Центральная нервная система
	CR	Полный ответ
	CRF	Индивидуальная регистрационная карта
	CRP	С-реактивный белок
	CT	Компьютерная томография
	CTCAE	Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений
	ECOG	Восточная объединенная онкологическая группа ("Eastern Cooperative Oncology Group")
	ELISA	Твердофазный иммуноферментный анализ
	EpCAM	Молекула адгезии эпителиальных клеток
	FAS	Полный набор анализов
	GCP	Надлежащая клиническая практика

Пример 1: Фаза II программы клинического исследования, разработанной для антитела против ЕрСАМ

Пример 1.1: Краткое описание клинического исследования

5 Клиническое исследование, разработанному для антитела против ЕрСАМ, суммировано в нижеследующей таблице (Таблице 1).

Таблица 1: Краткое описание клинического исследования

10	Обоснование исследования	Антитело против ЕрСАМ является новым полностью человеческим моноклональным антителом класса IgG1, полученным из репертуара человеческих IgD-положительных В-клеток, специфично связывающимся с молекулой адгезии эпителиальных клеток (ЕрСАМ). ЕрСАМ представляет собой высоконконсервативный поверхностный гликопротеин, который сверхэкспрессирован при многих злокачественных опухолях различного происхождения, включая рак молочной железы. В доклинических экспериментах было показано, что антитело против ЕрСАМ эффективно уничтожает клетки опухолей молочной железы посредством антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) и безопасно для людей.
15		В этом исследовании будут изучать, обладает ли антитело против ЕрСАМ противоопухолевой активностью у пациентов с метастатическим раком молочной железы и может ли оно предоставить новый вариант лечения для этих пациентов.
20	План исследования	Рандомизированное открытое многоцентровое исследование II фазы в параллельных группах. Исследование разработано для оценки эффективности и безопасности антитела против ЕрСАМ в течение 24 недель терапии в двух различных дозах при положительном ЕрСАМ-тестировании. Процесс центральной рандомизации будет проведен согласно результатам ЕрСАМ-тестирования, проводимого при скрининге. При регистрации в одной из групп по ЕрСАМ пациентов случайно определят либо в группу лечения малыми дозами, либо в группу лечения большими дозами.
25		
30	Сопутствующая лекарственная терапия	Запрещены: любая сопутствующая противоопухолевая терапия, отличная от исследуемого продукта антитела против ЕрСАМ, такая как гормональная терапия, биологическая терапия, химиотерапия, лучевая терапия; длительное лечение высокими дозами системных кортикоидов и другими иммунодепрессивными лекарственными средствами; любой другой исследуемый агент.
35		
40	Продолжительность участия пациента/продолжительность исследования	Для каждого пациента исследование состоит из 4-недельного периода скрининга, 24-недельного периода лечения и 4-недельного периода изучения отдаленных результатов безопасности, и итогового PK/PD-визита (спустя 12 недель после окончания терапии). Приблизительный период накопления составляет 9 месяцев, и общая ожидаемая продолжительность исследования составляет 22 месяца.
45	Измерения и оценка	Каждый пациент имеет максимально 18 визитов, включая один скрининговый визит, 14 визитов в течение периода лечения и один итоговую оценку PK/PD спустя 12 недель после окончания терапии. Пациенты также могут проходить внеочередные визиты в случае изменений их состояния здоровья.
50	Эффективность	Оценки эффективности будут проводить каждые 6 недель после первого введения антитела против ЕрСАМ до 24 недели и каждые 8 недель после этого (в течение изучения отдаленных результатов), и они будут включать нижеследующее:

5		<ul style="list-style-type: none"> • КТ-сканирование грудной клетки или рентгенография грудной клетки; • КТ-сканирование или МРТ брюшной полости; • сцинтиграфия скелета (для пациентов с метастазами в кости при скрининге). <p>Ответы должны быть подтверждены оценкой при изучении отдалённых результатов не ранее чем через 4 недели.</p>
10	Безопасность	<p>Объективное обследование или обследование, направленное на конкретный симптом, включая показатели жизненно важных функций и лабораторные показатели (гематологический, клинико-биохимический, коагуляционный профиль и анализ мочи), будут проводить при каждом визите, кроме 18 визита.</p> <p>ЭКГ будут снимать при скрининге.</p> <p>Общее состояние по ECOG будут оценивать при скрининге.</p> <p>Образцы для анализа иммуногенности (НАНА) будут забирать при скрининге.</p>
15	Фармакодинамика	Образцы крови для определения клеток-натуральных киллеров (NK) будут забирать при 2, 3 и 15 визитах.
20	Фармакокинетика	Минимальный и максимальный уровни антитела против ЕрСАМ в сыворотке крови будут определять при 2-6 визитах, в течение периода лечения каждые 6-8 недель и при 16-18 визитах при изучении отдалённых результатов.
25	Статистические методы	<p><u>Объем выборки</u></p> <p>Согласно расчетам объема выборки на основе стандартной одноступенчатой методики Флеминга, но с использованием точного биномиального распределения (A'Nem), на группу лечения необходимо 24 пациента, у которых возможно оценить эффективность, для обеспечения 85% вероятности (то есть мощность критерия = 80%) демонстрации того, что 95% односторонний доверительный интервал (то есть ошибка первого типа = 5%) для уровня ответа исключает 5% при достоверном уровне клинического полезного эффекта 25%. Учитывая, что у приблизительно 10% пациентов оценить эффективность будет невозможно (выпавшие), в исследовании следует рандомизировать в общей сложности по меньшей мере 108 пациентов (27 на группу лечения).</p> <p><u>Статистический анализ</u></p> <p>Первичный анализ будет основан на полном наборе анализов.</p> <p>На первой стадии уровень клинического полезного эффекта (пациенты со стабильным заболеванием в течение ≥ 24 недель + CR + PR согласно RECIST (см. Пример 1.18)) в каждой из четырех групп лечения будут оценивать отдельно. Для уровня клинического полезного эффекта в каждой группе лечения будут рассчитывать 95% односторонний доверительный интервал. Если нижний предел 95% одностороннего доверительного интервала уровня ответа в группе лечения превышает $p_0 = 5\%$, для этой группы лечения будет отвергнута нулевая гипотеза. Точка отсечки в данном исследовании составляет 4, что означает, что, как только в группе лечения получены 4 пациента с клиническим полезным эффектом, для соответствующего лечения можно отвергнуть нулевую гипотезу.</p> <p>Если все группы лечения демонстрируют достаточную активность, будут объединять группы лечения с одним и тем же уровнем дозы и сравнивать уровни дозы, принимая во внимание неравные уровни клинических полезных эффектов у пациентов со слабой/умеренной экспрессией ЕрСАМ или у пациентов с выраженной экспрессией ЕрСАМ. Сравнение двух уровней дозы будут проводить посредством модели логистической регрессии с двумя факторами, экспрессией ЕрСАМ и уровнем дозы, исходя из которой будут рассчитывать соответствующие соотношения шансов для двух уровней дозы.</p> <p>Если оба уровня дозы демонстрируют достаточную активность только в одной из популяций пациентов (либо пациенты со</p>
30		
35		
40		
45		
50		

	слабой/умеренной экспрессией EpCAM, либо пациенты с выраженной экспрессией EpCAM), эти два уровня дозы будут сравнивать описательно. Все вторичные ожидаемые результаты (эффективность и безопасность) будут анализировать описательно.
--	--

5

Пример 1.2: Краткое описание неклинических исследований с антителом против EpCAM

10

15

20

Эффективность антитела против EpCAM и трастузумабома для индукции ADCC исследовали с использованием девяти клеточных линий рака молочной железы. Антитело против EpCAM было способно опосредовать ADCC-специфичный лизис на тех же уровнях, что и трастузумаб. Наблюдали сильную корреляцию между концентрацией молекул EpCAM на клеточной поверхности и чувствительностью к ADCC антителом против EpCAM. Во всех случаях максимальный специфический лизис был достигнут при концентрациях антитела против EpCAM менее 10 мкг/мл, что представляет собой наименьшую минимальную концентрацию препарата, планируемую у пациентов.

25

Антитело против EpCAM продемонстрировало превосходную местную переносимость у кроликов при планируемом внутривенном пути введения, наблюдали отсутствие макроскопических и только незначительные микроскопические изменения.

Пример 1.3: Обоснование подбора дозировки

30

35

На основе доклинических исследований ожидают, что минимальные уровни в сыворотке в 10 мкг/мл будут эффективными в отношении противоопухолевой активности антитела против EpCAM. Однако нельзя исключить, что более высокие дозы могут быть более эффективными. Вследствие этого, в данном исследовании будут оценивать вторую дозу, рассчитанную для достижения минимального уровня в сыворотке 30 мкг/мл.

40

45

Предполагаемые дозы для данного исследования не превышают наибольших доз, вводимых пациентам в исследовании I фазы. Фазы насыщения и поддерживающие фазы были рассчитаны с использованием фармакокинетического моделирования для достижения намеченных минимальных концентраций в сыворотке в течение короткого периода времени и для уклонения от максимальных концентраций в плазме, которые могут превысить концентрации, определенные в исследовании I фазы.

50

Пример 1.4: Известные полезные эффекты

Доклинические данные дают возможность предполагать, что пациенты с метастатическим раком молочной железы и другими опухолями могут получить полезный эффект в результате задержки прогрессирования (стабильное заболевание) посредством элиминации с помощью антитела против ЕрСАМ опухолевых клеток, экспрессирующих ЕрСАМ.

Пример 1.5: Задачи клинического исследования

Первичная задача

- Оценка клинического полезного эффекта двух различных доз антитела против ЕрСАМ для пациентов с ЕрСАМ-положительным метастатическим раком молочной железы.

Вторичные задачи

- Оценка других параметров ответа для двух различных доз для антитела против ЕрСАМ.
- Оценка безопасности и переносимости двух различных доз антитела против ЕрСАМ.
- Определение фармакокинетики двух различных доз антитела против ЕрСАМ.
- Оценка фармакодинамики двух различных доз антитела против ЕрСАМ.
- Определение фармакокинетики антитела против ЕрСАМ у пациентов с метастатическим раком молочной железы.
- Оценка фармакодинамики антитела против ЕрСАМ (NK-клетки).

Пример 1.6: План исследования

Ожидаемые результаты исследования; первичный ожидаемый результат

Уровень полезного эффекта (SD+PR+CR) на 24 неделе

Уровень клинического полезного эффекта определяют как соотношение пациентов со стабильным заболеванием (SD) + с частичным ответом (PR) + с полным ответом (CR) согласно RECIST (см. Пример 1.18).

Ожидаемые результаты исследования; вторичные ожидаемые результаты

- Уровень клинического полезного эффекта (SD+PR+CR) на 12 неделе.
- Наилучший уровень суммарного ответа опухоли (OTR).
- Продолжительность ответа/времени до прогрессирования.
- Частота нежелательных явлений и лабораторных отклонений.

- Концентрации антитела против ЕрСАМ в сыворотке.
- Количество периферических клеток-натуральных киллеров (NK).

Общий план исследования

5 Данное исследование представляет собой открытое многоцентровое
 10 рандомизированное исследование II фазы в параллельных группах для
 изучения эффективности и безопасности двух лечебных доз антитела против
 15 ЕрСАМ у пациентов со слабой/умеренной или выраженной экспрессией ЕрСАМ
 в течение 24 недель терапии.

15 Всего в исследовании были зарегистрированы 112 пациентов. После
 20 периода скрининга пациенты, соответствующие всем критериям приемлемости,
 будут рандомизированы в пределах каждой группы ЕрСАМ в одну из двух групп
 лечения: группу малых доз и группу больших доз. Антитело против ЕрСАМ
 25 будут вводить в виде внутривенной (в/в) инфузии в течение 60 минут
 еженедельно в течение фазы насыщения (1 сутки, 8 сутки и 15 сутки) и после
 этого каждую вторую неделю, всего в течение 24 недель или до
 30 прогрессирования заболевания.

25 Пациентов группировали согласно их уровню экспрессии ЕрСАМ. В
 30 данном исследовании было две группы: пациенты со слабой/умеренной
 экспрессией ЕрСАМ и пациенты с выраженной экспрессией ЕрСАМ. В Таблице
 35 2 показан обзор данной дополнительной группировки.

30 Таблица 2: Сгруппированные группы лечения и дозы антитела против ЕрСАМ

Группы лечения	Экспрессия ЕрСАМ	Дозы антитела против ЕрСАМ
Группа I	Умеренная экспрессия ЕрСАМ первичной опухолью	2 мг/кг антитела против ЕрСАМ в/в один раз в две недели
Группа II	Умеренная экспрессия ЕрСАМ первичной опухолью	6 мг/кг антитела против ЕрСАМ в/в один раз в две недели
Группа III	Выраженная экспрессия ЕрСАМ первичной опухолью	2 мг/кг антитела против ЕрСАМ в/в один раз в две недели
Группа IV	Выраженная экспрессия ЕрСАМ первичной опухолью	6 мг/кг антитела против ЕрСАМ в/в один раз в две недели

45 Мониторинг пациентов будут осуществлять каждые 6 недель до 24 недели и каждые 8 недель после этого (в течение изучения отдаленных результатов) посредством клинической оценки и лабораторных исследований.

50

Для оценки ответа опухоли будут осуществлять дополнительные обследования, включая КТ-сканирование грудной клетки или рентгенографию грудной клетки, КТ-сканирование или МРТ брюшной полости и сцинтиграфию скелета, если при скрининге были обнаружены поражения костей.

Эффективность будут оценивать для каждой группы, и продолжительность ответа/времени до прогрессирования будут сравнивать с ожидаемыми значениями для данной популяции пациентов. Ответ опухоли, как измеренный с помощью критериев RECIST (см. Пример 1.18), будут оценивать и использовать для статистического анализа.

Первичным ожидаемым результатом исследования является уровень клинического полезного эффекта (CR + PR + SD) на 24 неделе в каждой из четырех групп. Уровень клинического полезного эффекта (SD + PR + CR) на 12 неделе, наилучший уровень суммарного ответа опухоли (OTR), продолжительность ответа/времени до прогрессирования будут оценивать как вторичные ожидаемые результаты. Результаты безопасности и переносимости будут сравнивать между группами лечения на 24 неделе.

Если в любой момент в течение исследования станет очевидно, что одна из доз является предпочтительной по соображениям эффективности и переносимости, в протокол исследования будут внесены соответствующие изменения.

Пациентам, у которых после 24 недель терапии документально подтверждены SD, PR или CR и у которых не отмечено неприемлемой токсичности (и не было перерыва в лечении более чем на 4 недели), будет предложено принять участие в изучении отдаленных результатов с продолжающейся терапией антителом против ЕрСАМ. Будут оценивать такие параметры, как долговременная переносимость, клиническое прогрессирование и общая выживаемость.

Пример 1.7: Популяция для клинического исследования

Критерии включения

1. Пациент будет подходящим для участия в исследовании только при соответствии всем нижеследующим критериям.

2. Гистологически подтвержденный метастатический рак молочной железы с положительной экспрессией ErCAM в архивных образцах ткани, определенной посредством иммуногистохимии при скрининге.

5 3. Наличие по меньшей мере одного поражения (то есть метастаза), измеримого по меньшей мере по одному параметру (согласно RECIST (см. Пример 1.18)).

10 4. Ожидаемая продолжительность жизни \geq 12 месяцев.
 5. Общее состояние по ECOG 0-1.
 6. Возраст \geq 18 лет.
 15 7. Способность понять и желание подписать письменное информированное согласие.

Критерии исключения

20 Пациент не будет подходящим для участия в данном исследовании при соответствии любому из нижеследующих критериев.

25 1. На момент включения согласно оценке исследователя следует рекомендовать/предпочтительно любое другое лечение.

25 2. Метастазы в ЦНС в анамнезе.
 3. Показания для лечения трастузумабом (Herceptin®) согласно оценке исследователя.

30 4. Иммунотерапия, лучевая терапия, химиотерапия или любая другая противораковая терапия в течение 4 недель до начала терапии, кроме:

35 • локализованной лучевой терапии, начатой до 1 визита (очаг-мишень не может находиться в пределах области облучения, и, как ожидают, лучевая терапия не должна привести к угнетению костного мозга, как определено в критерии исключения 6);

40 • гормональной терапии, при которой пациент прогрессировал и которая была закончена до начала исследуемого лечения.

45 5. Любой исследуемый продукт в течение 4 недель до начала терапии.

6. Ненормальное функционирование органа или костного мозга, определенное следующим образом:

45 • концентрация гемоглобина \leq 90 г/л или 9,0 г/дл;
 • лейкоциты $< 3 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$);
 • количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ($100000/\text{мм}^3$);

50

- AST(SGOT) или ALT(SGPT) > 2 x верхний предел нормы (ULN) (>5 x ULN, если есть метастазы в печени);
 - креатинин сыворотки > 1,5 x ULN;
 - липаза сыворотки > 1,5 x ULN;
 - амилаза сыворотки > 1,5 x ULN.

7. Злокачественное новообразование, отличное от рака молочной железы, в анамнезе в течение 5 лет до начала терапии, за исключением базально-клеточного рака кожи или рака шейки матки *in situ*.

8. Любое другое конкурентное заболевание или медицинское состояние, которое считают препятствием для проведения исследования согласно оценке исследователя.

9. Повторяющаяся необходимость или регулярное применение в течение 4 недель до начала терапии иммунодепрессивных агентов, таких как системные кортикоステроиды.

10. Известное заражение вирусом иммунодефицита человека (HIV) и/или заражение вирусом гепатита В (положительный HBsAg) или вирусом гепатита С (положительные антитела против HCV (вируса гепатита С)).

11. Беременные или кормящие женщины или женщины детородного возраста, не желающие использовать эффективный вид контрацепции в течение участия в исследовании и по меньшей мере 3 месяцев после него.

12. Известная гиперчувствительность к иммуноглобулинам или к любому другому компоненту исследуемой лекарственной композиции.

Пример 1.8: Материал для клинического испытания

Изготовление

Исследуемый продукт, антитело против EpCAM, для применения в клиническом испытании поставляют в виде раствора качества GMP (Good Medical Practice, Надлежащая клиническая практика), содержащего, например, 40 10 мг/мл антитела против EpCAM в изотоническом фосфатном буфере, и хранят при температуре от +2 до +8°C.

Количество антитела против EpCAM для изготовления конечного раствора для инфузии пациенту рассчитывают на основе массы тела пациента и группы лечения (см. Таблицу 2 выше).

5 Антилого против ЕрСАМ будут разводить в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия в чистой стерильной среде (вытяжной шкаф с ламинарным потоком). Для перемешивания конечного раствора антитела против ЕрСАМ для инфузии пакет следует аккуратно перевернуть во избежание вспенивания. И концентрат, и конечный раствор для инфузии предназначены только для одного применения.

10 Процедура назначения лечения

15 Рандомизация будет иметь место насколько возможно ближе к началу терапии антителом против ЕрСАМ. Все критерии приемлемости к моменту рандомизации должны быть выполнены. Процедура централизованной рандомизации будет обеспечена посредством ICRS (Interactive Computer Response System, интерактивная компьютерная система ответа). Исследователь должен зарегистрироваться с индивидуальным 20 идентификационным номером и паролем на защищенном веб-сайте, где она/он должен предоставить основные данные пациента (номер пациента, дату скрининга, дату рождения, результаты исследования на ЕрСАМ), чтобы 25 получить немедленный ответ относительно назначения лечения. Процедурой рандомизации группируют назначение лечения не по центру, а по экспрессии ЕрСАМ для обеспечения сбалансированного распределения лечения большими и малыми дозами в обеих группах экспрессии ЕрСАМ. Как только в 30 группе лечения достигнуто требуемое число пациентов, новые пациенты не могут быть рандомизированы в эту соответствующую группу.

35 Раствор пациенту следует вводить внутривенно в течение 60 минут со скоростью потока 500 мл/ч.

Пример 1.9: Лечение

Схема лечения

40 Каждый пациент всего получит 14 инфузий антитела против ЕрСАМ за 24 недели терапии, если не возникнет прогрессирования заболевания или ограничивающей лечение токсичности. Раствор антитела против ЕрСАМ для 45 инфузии будут вводить пациенту внутривенно в течение 60 минут еженедельно в течение фазы насыщения и один раз в две недели в течение поддерживающей фазы. Перед 2 визитом (1 сутки) пациенты будут

рандомизированы в пределах каждой группы экспрессии ЕрСАМ в одну из нижеследующих групп лечения:

- группы I и III (малая доза): в фазе насыщения по 2 мг антитела против ЕрСАМ/кг массы тела еженедельно (1, 2 и 3 недели), с последующими 11 поддерживающими дозами по 2 мг антитела против ЕрСАМ/кг массы тела один раз в две недели;
- группы II и IV (большая доза): в фазе насыщения по 6 мг антитела против ЕрСАМ/кг массы тела еженедельно (1, 2 и 3 недели), с последующими 11 поддерживающими дозами по 6 мг антитела против ЕрСАМ/кг массы тела один раз в две недели.

Процедура рандомизации будет централизована и сгруппирована согласно результату исследования на ЕрСАМ, осуществленного при скрининге. Для регистрации результатов ЕрСАМ и данных пациентов будут использовать интерактивную компьютерную систему ответа. При регистрации данных пациенту будет назначено лечение. Расчет индивидуальных доз для пациента и изготовление конечного раствора для инфузии будут осуществлять в каждом центре.

Пациентам, у которых после 24 недель терапии документально подтверждены SD, PR или CR и у которых не отмечено неприемлемой токсичности (и не было перерыва в лечении более чем на 4 недели), будет предложено принять участие в изучении отдаленных результатов с продолжающейся терапией антителом против ЕрСАМ.

Прекращение лечения вследствие нежелательных явлений

Исследуемое медикаментозное лечение может быть прервано или прекращено или у пациентов в группе с большой дозой может быть снижена доза в соответствии с тяжестью и причинностью нежелательного явления.

Если исследователь получит неопровергимые доказательства того, что нежелательное явление не вызвано исследуемым медикаментозным лечением, лечение следует продолжить. Однако, если взаимосвязь нежелательного явления с исследуемым медикаментозным лечением не может быть исключена, дозу следует изменить.

Критерии прекращения лечения пациента

Лечение исследуемым продуктом следует прекратить, среди прочего, в любом из нижеследующих случаев:

- прогрессирование заболевания, определенное с помощью RECIST (см.

Пример 1.18);

- отзыв согласия пациента;

- пациент или исследователь не выполняют протокол исследования;

- прогрессирование медицинского состояния, которое, по мнению исследователя, может препятствовать дальнейшему участию пациента в исследовании;

- сопутствующее введение неразрешенного лекарственного средства (средств);

- решение исследователя, что изменение терапии представляет собой большую пользу для пациента;

- развитие нежелательного явления 3 степени, если:

- исследователь считает нежелательное явление клинически значимым;

и

- нежелательное явление не переходит в ≤ 2 степень до следующего введения; и

- нежелательное явление по меньшей мере возможно связано с исследуемым медикаментозным лечением;

- развитие нежелательного явления 4 степени;

- перерыв в дозировании более чем на 4 недели;

- развитие любого нежелательного явления, делающего прекращение лечения желательным или необходимым, по мнению исследователя и/или пациента.

Перед прекращением лечения пациента также следует произвести все обследования, запланированные для последующего предохранительного наблюдения, чтобы предоставить возможность оценки ожидаемых результатов исследования (см. Пример 1.11).

Сопутствующее медикаментозное лечение

5 Все сопутствующее медикаментозное лечение следует записывать в регистрационную карту пациента (CRF). Нижеследующее медикаментозное лечение и способы терапии запрещены в течение всего периода исследования:

10 • любая противоопухолевая терапия, кроме исследуемого продукта, такая как:

- 15 ◦ гормональная терапия;
- биологическая терапия;
- химиотерапия;

20 начатая до 1 визита (исключение: локализованная лучевая терапия, начатая до 1 визита (очаг-мишень не может находиться в пределах области облучения, и, как ожидают, лучевая терапия не должна привести к угнетению костного мозга, как определено в критерии исключения 6);

25 пациенты пременопаузального возраста, получающие лечение аналогами LHRH (рецепторы гормонов +), могут продолжить это лечение в течение исследования, при условии, что они прогрессировали на аналогах LHRH до включения в исследование;

30 • длительное лечение высокими дозами системных кортикоидов и другие иммунодепрессивные способы терапии;

• любой другой исследуемый агент.

35 Если необходимо, следует вводить поддерживающую терапию по медицинским показаниям с соответствием с общепринятой практикой, и следует записывать ее в CRF. Для пациентов с метастазами в кости при включении в исследование разрешена терапия дифосфонатами.

Пример 1.10: ОценкиОценка приемлемости/эффективности

40 **Информированное согласие:** информированное согласие в письменной форме должно быть получено от каждого пациента до любой процедуры, относящейся к исследованию.

45 **Включение/исключение:** оценку приемлемости пациента следует осуществлять, как указано выше в Примере 1.7, Популяция для клинического исследования, включая рассмотрение всех лабораторных измерений, проведенных для скрининга.

5 **Анамнез/текущие медицинские состояния:** при скрининге будут отмечать общий анамнез и анамнез заболевания, включая анамнез прошлых и текущих медицинских состояний; полный анамнез течения рака у пациента, включая стадию опухоли, другие прогностические маркеры, данные о предшествовавших противоопухолевых способах терапии.

10 **Сопутствующее медикаментозное лечение:** все виды сопутствующего медикаментозного лечения будут отмечать в течение исследования.

15 **Исследование на гепатит В и С:** в течение периода скрининга для исключения активной инфекции вирусами гепатита В и С будут осуществлять исследование на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) и антитела против вируса гепатита С (HCV).

20 **Оценка опухоли:** опухолевый ответ будут определять согласно критериям RECIST (см. Пример 1.18).

25 • **Сцинтиграфия скелета:** сцинтиграфию скелета будут осуществлять при скрининге и последнем визите для оценки наличия метастаза в кости. Дополнительные сканирования будут осуществлять при наличии метастазов в кости при скрининге или при клинических показаниях (например, наличие боли и повышение щелочной фосфатазы).

30 • **Компьютерная томография (КТ) грудной клетки или рентгенография грудной клетки:** КТ грудной клетки или рентгенографию грудной клетки будут регулярно проводить в течение фазы лечения и при последнем визите для документального подтверждения наличия отдаленного метастаза при скрининге и для оценки ответа.

35 • **КТ-сканирование или МРТ брюшной полости:** КТ-сканирование или МРТ брюшной полости будут регулярно проводить в течение фазы лечения и при последнем визите для оценки наличия отдаленного метастаза при скрининге и для оценки ответа.

Оценка безопасности

45 **Нежелательные явления:** будут регистрировать нежелательные явления (AE), имевшие место в течение периода лечения и до 4 недель после последней инфузии антитела против ЕрСАМ. В течение периода скрининга также следует регистрировать AE, связанные с процедурами исследования.

5 **Серьезные нежелательные явления:** все серьезные нежелательные явления (SAE) будут регистрировать в течение всего периода исследования, включая периоды скрининга и изучения отдаленных результатов.

10 **Объективное обследование:** полное объективное обследование всех систем организма, включая показатели жизненно важных функций, будут осуществлять при скрининге, через равные промежутки в течение фазы 15 лечения и при последнем визите. Объективное обследование, направленное на конкретный симптом, будут осуществлять на всем протяжении исследования соответствующим образом, и будут документировать все клинически важные находки. В дни инфузий объективное обследование следует осуществлять до инфузии антитела против ЕрСАМ.

20 **Мониторирование показателей жизненно важных функций:** температуру тела (оральную или тимпанальную), частоту сердечных сокращений и артериальное давление (систолическое/диастолическое) будут измерять на всем протяжении исследования, как указано ниже:

25

- до инфузии;
- каждые 15 минут в течение инфузии при 2-6 визитах;
- каждый час в течение до 4 часов после окончания инфузии при визитах 2-6.

30 **Показатель ECOG:** оценку общего состояния пациента будут осуществлять с использованием показателя Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (см. Таблицу 6 в Примере 1.19).

35 **Электрокардиограмма (ЭКГ):** стандартную ЭКГ в 12 отведениях будут осуществлять при скрининге, в течение фазы лечения и при последнем визите. Для каждой ЭКГ следует получить две распечатки, одну для документирования на месте и другую для оценки кардиологом центра.

40 **Лабораторные оценки безопасности:** образцы крови для лабораторных оценок безопасности будут забирать при каждом визите по исследованию утром (до инфузии в дни инфузий) и будут осуществлять нижеследующие анализы.

45 **• Клиническая биохимия:** аспартат-трансаминаза (AST), аланин-трансаминаза (ALT), γ -глутамилтрансфераза (GGT), щелочная фосфатаза (AP), лактатдегидрогеназа (LDH), общий билирубин, общий белок, креатинин,

50

мочевина, мочевая кислота, глюкоза, кальций, натрий, калий, хлорид, фосфат, амилаза, липаза, альбумин, С-реактивный белок (CRP).

5 • **Гематология:** число эритроцитов (RBC), гемоглобин, гематокрит, число лейкоцитов (WBC), лейкоцитарная формула и число тромбоцитов.

10 • **Свертываемость:** протромбиновое время (PT, международное нормализованное отношение [INR]), частичное тромбопластиновое время (PTT) и фибриноген.

15 **Анализ мочи:** наличие в моче глюкозы, белка и крови будут оценивать посредством тест-полоски при каждом визите. В дни инфузий антитела против EpCAM анализ мочи следует осуществлять до инфузии антитела против EpCAM.

20 **Тест на наличие беременности:** тест на наличие беременности (β -хорионического гонадотропина человека [β -HCG]) будут осуществлять при скрининге и при последнем визите у всех женщин детородного возраста.

25 • **Иммуногенность:** образцы крови для оценки иммуногенности антитела против EpCAM будут забирать при скрининге, на 6 и 24 неделях и при двух последних визитах 17 и 18 при изучении отдаленных результатов.

Фармакодинамические оценки

30 **Клетки – натуральные киллеры:** Число клеток – натуральных киллеров (NK) будут определять с помощью клеточного сортера с возбуждением флуоресценции (FACS, Fluorescence-Activated Cell Sorter).

Фармакокинетические оценки

35 Минимальный и пиковый уровни антитела против EpCAM в сыворотке будут измерять при 2-6 визитах, в течение периода лечения каждые 6-8 недель и при трех последних визитах 16-18 при изучении отдаленных результатов.

Анализ экспрессии EpCAM

40 Экспрессию EpCAM будут оценивать при скрининге с использованием архивного опухолевого материала пациента.

45 Экспрессию EpCAM будут определять посредством иммуногистохимии в центральной лаборатории.

Только пациенты со слабыми/умеренными или выраженными результатами EpCAM могут приступать ко всем процедурам скрининга.

Пациенты с отрицательным тестом ЕрСАМ не удовлетворяют критериям приемлемости, и их будут рассматривать как не прошедших скрининг.

Если в течение исследования осуществляют биопсию (например, в случае обнаружения нового метастаза), опухолевую ткань также следует забрать для анализа экспрессии ЕрСАМ.

Пример 1.11: Расписание визитов

Расчет всех визитов по исследованию основан на точке отсчета (1 сутки), определенной как день инфузии первой дозы антитела против ЕрСАМ.

Период скрининга (с -28 суток по -1 сутки)

Только пациентам, соответствующим всем критериям приемлемости, будет присвоен номер пациента (см. Пример 1.8 – Процедура назначения лечения).

Все обследования в рамках скрининга должны быть осуществлены в переделах 28 дней до первого введения исследуемого продукта (1 суток). Все результаты, включая анализ экспрессии ЕрСАМ, должны быть доступны до момента признания пациента приемлемым для участия в исследовании. Как только результаты лабораторных оценок станут доступными, и пациент будет соответствовать всем критериям приемлемости, исследователю следует приступить к процедуре центральной рандомизации (ICRS).

Период лечения (визиты со 2 по 15)

В течение периода лечения следует осуществлять нижеследующие процедуры и оценки:

- показатели жизненно важных функций;
- объективное обследование;
- лабораторная оценка безопасности;
- анализ мочи;
- фармакокинетика;
- NK-клетки;
- иммуногенность;
- сопутствующее медикаментозное лечение;
- нежелательные явления и серьезные нежелательные явления;
- рентгенография/КТ-сканирование грудной клетки;
- КТ-сканирование или МРТ брюшной полости;

- сцинтиграфия скелета (если при скрининге обнаружены поражения костей);
- ЭКГ (только при 6 и 15 визитах).

Период изучения отдаленных результатов безопасности и итоговая оценка

PK/PD (визиты 16-18)

Визиты в период изучения отдаленных результатов безопасности будут осуществлять через две и четыре недели после окончания терапии. Визит 17 является последним визитом периода изучения отдаленных результатов безопасности.

Последний визит по исследованию (визит 18) представляет собой итоговую оценку PK/PD спустя 12 недель после окончания терапии.

Окончание визитов по исследованию (визит 17/последний)

Окончание визитов по исследованию следует осуществить при последнем визите при изучении отдаленных результатов или в любой момент времени, если пациент преждевременно прекращает лечение по исследованию.

- Полное объективное обследование.
- Показатели жизненно важных функций.
- ЭКГ в 12 отведениях.
- ECOG.
- Лабораторная оценка безопасности.
- Анализ мочи.
- Тест на наличие беременности.
- Рентгенография/КТ-сканирование грудной клетки.
- Сцинтиграфия скелета.
- КТ-сканирование или МРТ брюшной полости.
- Фармакокинетика.
- Иммуногенность.
- Сопутствующее медикаментозное лечение.
- Нежелательные явления и серьезные нежелательные явления.

Период изучения отдаленных результатов эффективности

Каждые 3 месяца до 1 года после окончания участия в исследовании пациентов будут наблюдать в отношении прогрессирования заболевания,

5 другого лечения рака и выживаемости. Пациенты со стабильным заболеванием, частичным или полным ответом к 24 неделе будут иметь возможность участвовать в открытом исследовании, в котором будут осуществлять оценку прогрессирования заболевания и общей выживаемости.

Пример 1.12: Хранение образцов

10 Образцы сыворотки для определения иммуногенности, подсчета НК-клеток и РК будут хранить на месте исследования в замороженном виде при -20°C.

Пример 1.13: Обсуждение безопасности

15 Исследователь отвечает за обнаружение и документирование явлений, соответствующих определению нежелательного явления (AE) или серьезного нежелательного явления (SAE). Это включает оценку их серьезности, их 20 тяжести и причинной связи с исследуемым продуктом и/или сопутствующей терапией.

Пример 1.14: Нежелательные явления, серьезные нежелательные явления

Нежелательные явления

25 Нижеследующие явления, обнаруженные или диагностированные в течение или после введения исследуемого лекарственного продукта, являются побочными эффектами:

- обострение ранее существовавшего заболевания или постоянного расстройства;
- усиление по частоте или интенсивности ранее существовавшего 35 эпизодического явления или состояния;
- признаки или симптомы, обнаруженные или диагностированные после введения исследуемого лекарственного продукта, даже если они могли иметь 40 место или существовать до участия в исследовании;
- заметные гематологические или другие лабораторные отклонения и любые явления, приведшие к вмешательству, включая отмену лечения 45 тестируемым лекарственным средством/исследуемым продуктом, снижение дозы или значимую дополнительную сопутствующую терапию.

Серьезное нежелательное явление

Серьезным нежелательным явлением (случаем) или реакцией является любое нежелательное медицинское событие или эффект, который при любой дозе:

- приводит к смерти; (1)
- является опасными для жизни; (2)
- требует госпитализации или продления сроков существующей госпитализации стационарного больного;
- приводит к устойчивой или значимой нетрудоспособности или недееспособности;
- является врожденной аномалией или пороком развития.

Оценка тяжести: тяжесть (или интенсивность) АЕ оценивают согласно ступенчатой шкале, предложенной в Программе оценки терапии рака (Cancer Therapy Evaluation Program), Общих критериях терминологии для обозначения нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), версии 3.0.

Пример 1.15: Статистический анализСтатистические методы и определение переменных по исследованию

Задачей данного исследования является определение эффективности и безопасности антитела против ЕрСАМ. Вследствие этого, проводят 30 рандомизированное исследование II фазы с двумя группами (малая и большая доза антитела против ЕрСАМ), в котором каждую группу лечения следует считать стандартным одноступенчатым исследованием II фазы. Решение о том, 35 является ли доказанной достаточная активность лечения, будут принимать отдельно для каждой группы лечения. Оценка объема выборки и первичный статистический анализ основаны на стандартных моделях одноступенчатой II фазы с одной группой.

40 В Таблице 3 представлены измерения и/или процессы управления данными, которые будут выполнены для определения первичных и вторичных ожидаемых результатов исследования.

45

50

**Таблица 3: Первичные и вторичные задачи исследования, полученные
переменные и способ измерения**

Задача	Ожидаемый результат	Измерение
Первичные		
Оценка клинического полезного эффекта двух различных доз антитела против EpCAM у пациентов с EpCAM-положительным метастатическим раком молочной железы	Уровень клинического полезного эффекта на 24 неделе	Соотношение пациентов с SD, PR и CR на 24 неделе
Вторичные		
Оценка других параметров ответа для двух различных доз для антитела против EpCAM	Уровень клинического полезного эффекта на 12 неделе	Соотношение пациентов с SD, PR и CR на 12 и 48 неделе
	Наилучший уровень суммарного ответа опухоли (OTR)	Соотношение пациентов, у которых достигнута PR/CR на всем протяжении периода исследования
	Продолжительность ответа/времени до прогрессирования	Среднее время до прогрессирования заболевания, рассчитанное с использованием методики Каплана-Мейера
Оценка безопасности и переносимости двух различных доз антитела против EpCAM	Частота нежелательных явлений и лабораторных отклонений	Соотношение пациентов с явлениями: число, сила и взаимосвязь с исследуемым лечением (согласно исследователю) лабораторных отклонений, клинических нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений
Определение фармакокинетики двух различных доз антитела против EpCAM	Концентрации антитела против EpCAM в сыворотке	Концентрации антитела против EpCAM в сыворотке в определенные моменты времени
Оценка фармакодинамики двух различных доз антитела против EpCAM	Количество периферических клеток – натуральных киллеров (NK)	% Повышения/снижения количества NK-клеток во времени

Статистическая гипотеза: нижеследующие допущения сделаны для статистической гипотезы по исследованию.

Исходный уровень клинического полезного эффекта для наилучшего поддерживающего лечения оценивают в $\leq 5\%$ (p_0). Будущее применение антитела против EpCAM в описанной популяции пациентов (положительная экспрессия EpCAM) может представлять значительный интерес при достоверном уровне клинического полезного эффекта ($\pi \geq 25\%$ (p_1)).

Для каждой группы лечения (группа малой или большой дозы в пределах групп слабой/умеренной и выраженной экспрессии EpCAM) применяют нижеследующие гипотезы:

$H_{0ij}(\pi \leq p_{0ij})$: $p_{ij} \leq 5\%$ (исходная вероятность клинического полезного эффекта);

$H_{1ij}(\pi \geq p_{1ij})$: $p_{ij} \geq 25\%$ (интересующая вероятность клинического полезного эффекта для антитела против EpCAM);

где p_i представляет собой уровень клинического полезного эффекта, наблюдаемый среди групп со слабой/умеренной экспрессией EpCAM ($j = 1$) и групп пациентов с выраженной экспрессией EpCAM ($j = 2$), получающих лечение с уровнем дозирования i , где $i = 1$ обозначает низкий уровень дозы, а $i = 2$ указывает на высокий уровень дозы.

Уровень значимости, множественные сравнения и множественность. Ошибку I типа в 5% и ошибку II типа в 15% (мощность критерия 85%) считают достаточными для определения уровней клинического полезного эффекта. Нет необходимости согласовывать уровни значимости ни в результате множественных сравнений, ни в результате множественности (не будут осуществлять подтверждающего сравнения между группами лечения).

Определение объема выборки. Оценка объема выборки основана на стандартной одноступенчатой процедуре *Fleming*, но с использованием точного биномиального распределения (A'Hern (2001). *Statistics in Medicine* 20: 859-66), а не аппроксимации нормальным распределением к биномиальному распределению (Fleming (1982). *Biometrics* 38: 143-51). Этот подход предпочтителен, потому что аппроксимации нормальным распределением неточны при малых объемах выборки, и объемы выборки и точки отсечки на основе точных распределений имеют то преимущество, что рассчитанные доверительные интервалы не включают p_0 , если достигнута точка отсечки. Вследствие этого, для данного исследования используют таблицы объемов выборки, предложенные A'Hern (A'Hern (2001). *Statistics in Medicine* 20: 859-66).

Согласно этим расчетам, на группу требуется 24 пациента, для которых можно оценить эффективность, для того, чтобы исследование с вероятностью 85% (то есть мощностью критерия = 85%) демонстрировало, что 95% односторонний доверительный интервал (то есть ошибка первого типа = 5%) уровня ответа исключает 5% (p_0) при достоверном уровне суммарного ответа за 24 недели 25% (p_1).

5 Полагая, что приблизительно 10% пациентов будет невозможно оценить в отношении эффективности (выпавшие), в исследовании следует рандомизировать всего по меньшей мере 108 пациентов (54 в группах со слабой/умеренной экспрессией ЕрСАМ, где 27 из них получают лечение малой дозой и 27 – большой дозой, и 54 в группах с выраженной экспрессией ЕрСАМ, где 27 из них получают лечение малой дозой и 27 – большой дозой).

10 **Планируемые анализы**

15 Первичные и вторичные переменные будут оценивать эксплоративно. Всю существенную информацию по пациентам (данные из CRF, лабораторные данные) будут анализировать описательно с группировкой по группе лечения и визитам.

20 Данные на отдельного пациента будут представлены в виде списков (с группировкой по группе лечения и номеру пациента). Все данные, собранные CRF и включенные в базу данных, будут внесены в список.

25 **Демографические и другие исходные характеристики.**

30 Демографические и другие исходные характеристики будут суммированы в общем и по группе лечения с помощью сводной статистики (число пациентов, математическое ожидание, стандартное отклонение, минимум, медиана, максимум) для непрерывных переменных и с помощью абсолютных и относительных частот для категориальных переменных. Исходные характеристики определены как все результаты обследований, осуществленных до первого введения антитела против ЕрСАМ.

35 **Планируемые анализы для первичного ожидаемого результата.**

40 Первичный анализ будет основан на полном наборе анализов, в качестве анализа чувствительности будут осуществлять анализ на основе списка пациентов, завершивших участие в исследовании и выполнивших все условия протокола. Первичным ожидаемым результатом исследования является уровень клинического полезного эффекта (пациенты со стабильным заболеванием + CR + PR согласно RECIST (см. Пример 1.18)).

45 На первой стадии уровень клинического полезного эффекта в каждой группе лечения будут оценивать отдельно. В каждой группе лечения рассчитывают 95% односторонний доверительный интервал для уровня клинического полезного эффекта. Если в группе лечения нижний предел 95%

50

одностороннего доверительного интервала для уровня ответа больше чем $p_0 = 5\%$, нулевая гипотеза для этой группы лечения будет отвергнута. Точной отсечки в этом исследовании является 4, что означает, что, как только в лечебной группе получены 4 пациента с клиническим полезным эффектом, для соответствующей группы лечения можно отвергнуть нулевую гипотезу.

Дальнейший анализ первичного ожидаемого результата будет включать следующее.

• Если все группы лечения демонстрируют достаточную активность, лечебные группы с одним и тем же уровнем дозы будут объединять и сравнивать уровни дозы, принимая во внимание неравные уровни клинического полезного эффекта у пациентов со слабой/умеренной и с выраженной экспрессией ErCAM. Сравнение двух уровней дозы будут проводить посредством логистической регрессионной модели с двумя факторами, экспрессией ErCAM и уровнем дозы, из которой рассчитывают соответствующие соотношения различий для двух уровней.

• Если оба уровня дозы демонстрируют достаточную активность только в одной из популяций пациентов (либо со слабой/умеренной экспрессией ErCAM, либо с выраженной экспрессией ErCAM), эти два уровня дозы будут сравнивать описательно.

Планируемые анализы для вторичных ожидаемых результатов. Наилучший уровень суммарного ответа опухоли на 24 неделе будут оценивать для каждой группы лечения и таким же образом, как описано для первичного ожидаемого результата.

Нежелательные явления будут суммировать в целом по группе лечения и по уровню дозы с группировкой по их первичному классу системных органов, термину высокого уровня, предпочтительному термину и тяжести.

Статистическое сравнение частоты нежелательных явлений в целом между группами лечения и уровнями дозы проводить не будут.

Данные будут суммировать в целом за все выборочные дни по группе лечения и по уровню дозы. Абсолютные изменения исходных значений для всех выборочных дней после исходного будут суммировать в целом по группе лечения и уровню дозы. Для данных по анализам мочи в целом после исходной точки создадут сменные таблицы по группе лечения и по уровню дозы.

5 Фармакодинамические параметры будут анализировать описательно посредством представления сводной статистики (математическое ожидание, стандартное отклонение, минимум, медиана и максимум) исходных данных и изменений от исходных значений в целом за все дни исследования по группе 10 лечения и по уровню дозы.

Обзор административных данных

10 Для того, чтобы принять решение по дальнейшим стратегиям для последующих исследований с антителом против ЕрСАМ, проведут административный анализ наилучшего уровня суммарного ответа:

15 • после того, как 70 пациентов получат по меньшей мере одну инфузию и пройдут 9 визит/12 неделю или преждевременно прекратят лечение по исследованию; и

20 • данные в отношении наилучшего уровня суммарного ответа будут сочтены приемлемо чистыми.

25 Набор в исследование в связи с этим административным анализом прекращать не будут.

Пример 1.16: Контроль качества и обеспечение качества

30 До регистрации пациентов на месте исследования должны быть доступны определенные нормативные документы, такие как санкция независимого комитета по этике (IEC) и краткая биография исследователя и персонала, участвующего в исследовании.

35 Исследование будет контролировать квалифицированный и подходящим образом обученный специалист, назначенный спонсором исследования.

Пример 1.17: Юридические и этические требования

40 Это исследование будут проводить в соответствии с ICH Harmonized Tripartite Guideline Guidelines for Good Clinical Practice и всеми действующими законами и инструкциями, включая Declaration of Helsinki от июня 1964г., в 45 модификации 48th World Medical Association, Somerset West, Republic of South Africa от октября 1996.

Информирование пациентов и информированное согласие

50 Процесс получения информированного согласия пациента будет соответствовать всем действующим нормативным требованиям. До включения любого пациента в клиническое исследование необходимо получить его/ее

свободное и прямо оговоренное информированное согласие в письменной форме.

Пример 1.18: Критерии RECIST

5 Ниже представлен краткий обзор критериев RECIST, использованных на протяжении всего вышеупомянутого исследования.

Приемлемость

10 В протоколы, первичным ожидаемым результатом которых является объективный ответ опухоли, следует включать только пациентов с заболеванием, поддающимся измерению на исходном этапе.

15 **Заболевание, поддающееся измерению**, – наличие по меньшей мере одного очага, поддающегося измерению. Если заболевание, поддающееся лечению, ограничено одиночным очагом его опухолевую природу следует подтвердить цитологически/гистологически.

20 **Очаги, поддающиеся измерению**, – очаги, которые можно точно измерить по по меньшей мере одному размеру с большим диаметром ≥ 20 мм при использовании общепринятых методик или ≥ 10 мм при использовании 25 спирального КТ-сканирования.

30 **Очаги, не поддающиеся измерению**, – все другие очаги, включая малые очаги (больший диаметр < 20 мм при использовании общепринятых методик или < 10 мм при использовании спирального КТ-сканирования), то есть очаги в костях, лептоменингеальное поражение, асцит, 35 плевральный/перикардиальный выпот, воспалительное заболевание молочной железы, кожный/легочный лимфангит, кистозные поражения, а также абдоминальные массы, не подтвержденные и не исследованные с помощью методов визуализации.

40 Все измерения следует производить и записывать в записи измерений с использованием линейки и циркуля. Все исходные оценки следует осуществлять как можно ближе по времени к началу лечения и ни в коем случае не более чем за 4 недели до начала лечения.

45 Для характеристики каждого обнаруженного и описанного очага на исходном этапе и в течение изучения отдаленных результатов следует использовать один и тот же способ оценки и одну и одну и ту же методику.

5 Очаги с клиническими проявлениями будут считать поддающимися измерению, только если они являются поверхностными (например, кожные узелки и пальпируемые лимфатические узлы). В случае кожных очагов рекомендовано документирование посредством цветной фотографии, включающей линейку для оценки размера очага.

Способы измерения

10 КТ и МРТ представляют собой лучшие доступные в настоящее время и воспроизводимые способы измерения целевых очагов, выбранных для оценки ответа. Общепринятые КТ и МРТ следует осуществлять с последовательными 15 срезами с промежутками 10 мм или менее. Спиральную КТ следует осуществлять с использованием алгоритма реконструкции с последовательными срезами через 5 мм. Эти способы используют при опухолях грудной клетки, брюшной полости и таза. Опухоли головы и шеи и 20 опухоли конечностей обычно требуют специальных протоколов.

25 Очаги при рентгенографии грудной клетки являются приемлемыми в качестве очагов, поддающихся измерению, когда они четко очерчены и окружены аэрированным легким. Однако предпочтительной является КТ.

30 В случае, когда первичным ожидаемым результатом исследования является объективная оценка ответа, для измерения опухолевых очагов не следует использовать ультразвук (US). Однако, этот способ является возможной альтернативой клиническим измерениям поверхностных 35 пальпируемых лимфатических узлов, подкожных очагов и узелков в щитовидной железе. US может также быть применимым для подтверждения полного исчезновения поверхностных очагов, обычно оцениваемого посредством клинического обследования.

40 Использование эндоскопии и лапароскопии для объективной оценки опухоли еще не признано полностью и широко. Их использование в этом конкретном контексте требует сложного оборудования и высокого уровня профессиональной компетенции, что может быть доступно только в некоторых 45 центрах. Вследствие этого, использование таких методик в отношении объективного опухолевого ответа следует ограничить до цели подтверждения в специализированных центрах. Однако, такие методики могут быть применимы для подтверждения полного патологического ответа при получении биопсий.

50

5 Опухолевые маркеры не могут быть отдельно использованы для оценки
ответа. Если маркеры исходно выше верхней границы нормы, они должны
нормализоваться для признания у пациента полного клинического ответа при
исчезновении всех очагов.

10 Цитологию и гистологию можно использовать в редких случаях для
дифференцирования между PR и CR (например, после лечения для
дифференцирования между остаточными доброкачественными очагами и
остаточными злокачественными очагами при таких видах опухолей как
терминомы).

15 Исходное документирование «целевых» и «нечелевых» очагов

20 Все очаги, поддающиеся измерению, максимально до пяти очагов на
орган и 10 очагов в общей сложности, репрезентативные для всех вовлеченных
в патологический процесс органов, следует указывать в качестве **целевых
очагов** и записывать и измерять на исходном этапе.

25 Целевые очаги следует выбирать на основании их размера
(патологические изменения с наибольшим диаметром) и их приемлемости для
точных повторных измерений (либо посредством методик визуализации, либо
клинически).

30 Сумма наибольших диаметров (LD) всех целевых очагов будет
посчитана и записана как исходная сумма LD. Исходную сумму LD будут
использовать в качестве ссылки для характеристики целевой опухоли.

35 Все другие очаги (или локализации заболевания) следует указывать как
нечелевые патологические изменения и также следует записывать на
исходном этапе. Измерения этих патологических изменений не являются
необходимыми, но наличие или отсутствие каждого следует отмечать на всем
протяжении изучения отдаленных результатов.

40 Критерии ответа

Оценка целевых очагов

* Полный ответ (CR): исчезновение всех целевых очагов.

45 * Частичный ответ (PR): уменьшение по меньшей мере на 30% суммы LD
целевых очагов, принимая в качестве референтного
значения исходную сумму LD.

50

5 * Прогрессирующее увеличение по меньшей мере на 20% суммы LD заболевание (PD): целевых очагов, принимая в качестве референтного значения наименьшую сумму LD, записанную с момента начала лечения, или появление одного или более новых патологических изменений.

10 * Стабильное нет ни достаточного уменьшения для определения PR, ни достаточного увеличения для определения PD, принимая в качестве референтного значения наименьшую сумму LD с момента начала лечения.

15 **Оценка нецелевых очагов**

20 * Полный ответ (CR): исчезновение всех нецелевых патологических изменений и нормализация уровня опухолевого маркера.

25 * Неполный ответ/ персистенция одного или более нецелевых очагов стабильное заболевание и/или сохранение уровня опухолевого маркера выше (SD): нормальных границ.

30 * Прогрессирующее появление одного или более новых очагов и/или заболевание (PD): явное прогрессирование существующих нецелевых очагов (1).

35 (1) Несмотря на то, что отчетливое прогрессирование «нечелевых» очагов самих по себе является редким, при таких обстоятельствах мнение лечащего врача следует считать превалирующим, а статус прогрессирования следует подтвердить позже с помощью разбора группой экспертов (или руководителем исследования).

Оценка наилучшего суммарного ответа

40 Наилучший суммарный ответ представляет собой наилучший ответ, записанный с момента начала лечения до прогрессирования заболевания/рецидива (принимая в качестве референтного значения для PD наименьшие измерения, записанные с момента начала лечения). В общем, присваивание наилучшего ответа пациенту будет зависеть от выполнения критериев как измерения, так и подтверждения.

50

Целевые очаги	Нецелевые очаги	Новые очаги	Суммарный ответ
---------------	-----------------	-------------	--------------------

5	CR	CR	Нет	CR
	CR	Неполный ответ/SD	Нет	PR
10	PR	Не PD	Нет	PR
	SD	Не PD	Нет	SD
	PD	Любой	Да или нет	PD
15	Любой	PD	Да или нет	PD
	Любой	Любой	Да	PD

Пациентов с общим ухудшением состояния здоровья, требующим прекращения лечения, без объективных доказательств прогрессирования заболевания на тот момент времени следует классифицировать как имеющих «симптоматическое ухудшение». Следует предпринимать все попытки документирования объективного прогрессирования даже после прекращения лечения.

В некоторых случаях может быть трудно отличить остаточное заболевание от нормальной ткани. Когда оценка полного ответа зависит от этого определения, рекомендовано исследование остаточного очага (тонкоигольная аспирация/биопсия) для подтверждения статуса полного ответа.

Подтверждение

Основной целью подтверждения объективного ответа является уклонение от переоценки наблюдаемого уровня ответа. В случаях, где подтверждение ответа невозможно, при сообщении результата таких исследований следует ясно указать, что ответы не подтверждены.

Для оценки статуса PR или CR изменения размеров опухоли должны быть подтверждены повторными оценками, которые следует осуществлять не менее чем через 4 недели после того, как впервые были удовлетворены критерии ответа. Также могут быть приемлемы более длительные интервалы времени, как определено согласно протоколу исследования.

В случае SD, измерения при изучении отдаленных результатов должны удовлетворить критериям SD по меньшей мере один раз после включения в

исследование в течение минимального интервала времени (в общем, не менее 6-8 недель), что определено в протоколе исследования.

Продолжительность суммарного ответа

5 Продолжительность суммарного ответа измеряют с того момента, когда удовлетворены критерии размера для CR или PR (какой бы статус ни был записан первым), до первой даты, когда объективно документирован рецидив или PD, принимая в качестве референтных значений для PD наименьшие 10 размеры, записанные с начала лечения.

Продолжительность стабильного заболевания

15 Измерение SD осуществляют с начала лечения до удовлетворения критерии прогрессирования заболевания, принимая за референтные значения наименьшие размеры, записанные с начала лечения.

20 Клиническая значимость продолжительности SD варьирует для различных видов и степеней дифференцировки опухолей. Вследствие этого, настоятельно рекомендовано, чтобы протокол определял требуемый 25 минимальный промежуток времени между двумя измерениями для определения SD. Этот промежуток времени должен учитывать ожидаемый клинический полезный эффект, который такой статус может принести исследуемой популяции.

Проверка ответа

30 Для исследований, где первичным ожидаемым результатом является уровень ответа, настоятельно рекомендовано, чтобы все ответы были проверены независимым от исследования экспертом (экспертами) по окончании исследования. Одновременная проверка папок и рентгеновских 35 изображений пациентов является наилучшим подходом.

Сообщение результатов

40 У всех пациентов, включенных в исследование, должен быть оценен ответ на лечение, даже при отступлениях от основного протокола лечения или если пациенты оказались неподходящими. Каждому пациенту будет присвоена одна из нижеследующих категорий: 1) полный ответ, 2) частичный ответ, 3) 45 стабильное заболевание, 4) прогрессирующее заболевание, 5) преждевременная смерть от злокачественного заболевания, 6) преждевременная смерть от токсичности, 7) преждевременная смерть в 50

результате других причин или 9) неизвестно (невозможно оценить, недостаточные данные).

Всех пациентов, удовлетворивших критериям приемлемости, следует включить в основной анализ уровня ответа. Пациентов 4-9 категорий ответа следует считать не ответившими на лечение (прогрессирование заболевания). Таким образом, некорректные схема лечения или введение лекарственного средства не приводят к исключению из анализа уровня ответа. Точные определения 4-9 категорий будут определены протоколом.

Все заключения следует производить на основе всех приемлемых пациентов.

Затем можно осуществить субанализы на основе подгруппы пациентов, исключая тех, у которых были отмечены отступления от основного протокола (например, преждевременная смерть в результате других причин, преждевременное прекращение лечения, нарушения основного протокола и так далее). Однако, эти субанализы не могут служить основанием для составления заключения относительно эффективности лечения, и следует ясно сообщить о причинах исключения пациентов из анализа.

Следует предоставить 95% доверительные интервалы.

Пример 1.19: Обзор статуса работоспособности по ECOG

Статус работоспособности по ECOG раскрыт в Oken, M.M. et al. (1982) Am J Clin Oncol 5:649-655.

Пример 2: Обзор административных данных клинического исследования

II фазы антитела против EpCAM

Пример 2.1: Краткое описание и введение в исследование

Проводили клиническое исследование, как описано выше в Примере 1. Результаты этого исследования теперь представлены ниже в Примере 2.

Методика

Рандомизированное открытое многоцентровое исследование II фазы в параллельных группах. Исследование было разработано для оценки эффективности и безопасности антитела против EpCAM в течение 24 недель терапии в двух различных дозах при положительном результате EpCAM-тестирования. Процесс центральной рандомизации проводили согласно результатам EpCAM-тестирования, проведенного при скрининге. При

регистрации в одной из групп по ЕрСАМ пациентов рандомизировано определяли либо в группу лечения малой дозой, либо в группу лечения большой дозой.

Число пациентов, которые были рандомизированы и получали лечение: 112 (28 пациентов все еще продолжают участие).

Число проанализированных пациентов: 73 пациента, получавших лечение (37 большой дозой антитела против ЕрСАМ, 36 малой дозой антитела против ЕрСАМ).

Проанализированные данные для вышеизложенного анализа

Все данные, подводящие к этим результатам, контролировали согласно требованиям GCP, но без полной очистки данных. CRF всех пациентов, совершивших все визиты до 12 недели и имеющих все требуемые оценки опухоли на 6 и 12 неделе ($n = 23$), стали субъектом медицинской проверки с акцентом на обнаружение отступлений от основного протокола и на очистку данных безопасности.

Для этих 23 пациентов для данного анализа были централизованно проверены рентгенологические данные.

Определение популяций для анализа

- Набор анализов безопасности (SAF): все пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу назначенного исследуемого лекарственного средства.
- Полный набор анализов (FAS): пациенты из группы набора анализов безопасности с ЕрСАМ-положительными (слабая/умеренная или выраженная экспрессия) опухолями и по меньшей мере одной оценкой опухоли после начала терапии в случае преждевременной отмены вследствие причин, отличных от клинического прогрессирования заболевания.

Анализ данных безопасности был основан на SAF.

Анализ исходных данных и ожидаемых результатов эффективности был основан на полных наборах анализов.

Анализированные ожидаемые результаты (сравните с Примером 1.1 выше)

- Наилучший уровень суммарного ответа опухоли (OTR) на 12 неделе (пациенты с полной ремиссией [CR] или частичной ремиссией [PR] согласно RECIST).

- Уровень клинического полезного эффекта (CBR) на 12 неделе (пациенты со стабильным заболеванием, или полной ремиссией [CR], или частичной ремиссией [PR] согласно RECIST).
- Уровень клинического полезного эффекта (CBR) на 24 неделе (пациенты со стабильным заболеванием, или полной ремиссией [CR], или частичной ремиссией [PR] согласно RECIST).
- Время до прогрессирования (TTP) как время с момента рандомизации или, альтернативно, время от начала лечения.

Анализированные подгруппы

Выраженные, умеренные и слабые экспрессоры EpCAM определены согласно Gastl et al. (2000). Lancet 356, 1981-2.

Анализировали нижеследующие подгруппы:

- слабые/умеренные экспрессоры EpCAM, получавшие лечение малой дозой антитела против EpCAM («малая доза антитела против EpCAM/слабая экспрессия EpCAM»);
- слабые/умеренные экспрессоры EpCAM, получавшие лечение большой дозой антитела против EpCAM («большая доза антитела против EpCAM/слабая экспрессия EpCAM»);
- выраженные экспрессоры EpCAM, получавшие лечение малой дозой антитела против EpCAM («малая доза антитела против EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM»);
- выраженные экспрессоры EpCAM, получавшие лечение большой дозой антитела против EpCAM («большая доза антитела против EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM»);
- слабые/умеренные экспрессоры EpCAM, получавшие лечение малой или большой дозой антитела против EpCAM («слабая экспрессия EpCAM»);
- выраженные экспрессоры EpCAM, получавшие лечение малой или большой дозой антитела против EpCAM («выраженная экспрессия EpCAM»);
- малая доза антитела против EpCAM у слабых/умеренных экспрессоров EpCAM или выраженных экспрессоров EpCAM («малая доза антитела против EpCAM»);

- большая доза антитела против EpCAM у слабых/умеренных экспрессоров EpCAM или выраженных экспрессоров EpCAM («большая доза антитела против EpCAM»).

5

Осуществленные анализы

Ожидаемые результаты ответа (CBR или OTR), как определено выше, анализировали, как представлено ниже.

10

- Уровень CBR/OTR для каждой подгруппы (см. выше) и для всех пациентов.

15

- Точный критерий Фишера для уровня CBR/OTR для нижеследующих сравнений:

- каждая подгруппа (см. выше) против всех остальных пациентов вместе взятых;

20

- подгруппа «малая доза антитела против EpCAM/слабая экспрессия EpCAM» против подгруппы «малая доза антитела против EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM»;

25

- подгруппа «малая доза антитела против EpCAM/слабая экспрессия EpCAM» против подгруппы «большая доза антитела против EpCAM/слабая экспрессия EpCAM»;

30

- подгруппа «большая доза антитела против EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM» против подгруппы «малая доза антитела против EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM»;

35

- подгруппа «большая доза антитела против EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM» против подгруппы «большая доза антитела против EpCAM/слабая экспрессия EpCAM».

50

Время до клинического прогрессирования заболевания определяли как период времени между датой первой инфузии антитела против EpCAM (альтернативно в анализе чувствительности: датой рандомизации) и датой клинического прогрессирования заболевания, то есть первого эпизода прогрессирующего заболевания, соответственно. Если клинического прогрессирования заболевания не наблюдали, соответствующий промежуток времени цензурировали по дате окончания исследования. В случае утерянной даты окончания исследования вместо нее использовали дату последнего осуществленного визита.

Ожидаемые результаты времени до прогрессирования (TTP) анализировали, как представлено ниже.

- 5 • Среднее TTP (если можно оценить) для каждой подгруппы и всех пациентов.
- 10 • Логарифмический ранговый критерий для TTP для нижеследующих сравнений:
 - 15 ° каждая подгруппа против всех остальных пациентов вместе взятых;
 - 20 ° подгруппа «малая доза антитела против EpCAM/слабая экспрессия EpCAM» против подгруппы «малая доза антитела против EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM»;
 - 25 ° подгруппа «малая доза антитела против EpCAM/слабая экспрессия EpCAM» против подгруппы «большая доза антитела против EpCAM/слабая экспрессия EpCAM»;
 - 30 ° подгруппа «большая доза антитела против EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM» против подгруппы «малая доза антитела против EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM»;

Пример 2.2: Результаты – пациенты по исследованию

Анализированные массивы данных

Популяции для анализа сведены в Таблице 4.

Группа полного набора анализов (FAS) ($n = 67$) представляет собой популяцию для анализа для оценки ответа и времени до прогрессирования. По статусу EpCAM произвели равное распределение по группам двух доз антитела против EpCAM при приблизительно 38% слабых экспрессоров EpCAM и 57% выраженных экспрессоров EpCAM в каждой группе лечения.

45

50

Таблица 4: Популяции для анализа¹

Пациенты	Группа лечения						
	Всего (N=73)		Малая доза антитела против EpCAM (N=36)		Большая доза антитела против EpCAM (N=37)		
	n	%	n	%	n	%	
Всего	Набор анализов безопасности (SAF)	73	100,0	36	100,0	37	100,0
	Полный набор анализов (FAS) ²	67	91,8	32	88,9	35	94,6
EpCAM-отрицательные	Всего	3	4,1	1	2,8	2	5,4
	Набор анализов безопасности (SAF)	3	100,0	1	100,0	2	100,0
	Полный набор анализов (FAS) ²	0	0,0	0	0,0	0	0,0
EpCAM-слабые/умеренные	Всего	28	38,4	14	38,9	14	37,8
	Набор анализов безопасности (SAF)	28	100,0	14	100,0	14	100,0
	Полный набор анализов (FAS) ²	27	96,4	13	92,9	14	100,0
EpCAM-выраженные	Всего	42	57,5	21	58,3	21	56,8
	Набор анализов безопасности (SAF)	42	100,0	21	100,0	21	100,0
	Полный набор анализов (FAS) ²	40	95,2	19	90,5	21	100,0

¹ Число пациентов, включенных в обзор административных данных (%)

² Полный набор анализов (FAS): пациенты из группы набора анализов безопасности с EpCAM-положительными (слабая/умеренная или выраженная экспрессия) опухолями и по меньшей мере одной оценкой опухоли после начала терапии в случае преждевременной отмены вследствие причин, отличных от клинического прогрессирования заболевания.

Пример 2.3: Результаты – анализ эффективности в отношении суммарного ответа опухоли (OTR) и уровня клинического полезного эффекта (CBR)

Согласно протоколу исследования первичным ожидаемым результатом исследования является уровень клинического полезного эффекта на 24 неделе.

«Наилучший суммарный ответ опухоли (OTR)»

Результаты для «наилучшего уровня суммарного ответа опухоли (OTR) на 12 неделе», «уровня клинического полезного эффекта (CBR) на 12 неделе» и «уровня клинического полезного эффекта (CBR) на 24 неделе» при проведении FAS для выраженных и слабых экспрессоров EpCAM и в целом представлены в нижеследующих Таблице 5 и Таблице 6.

Ответ в плане PR и CR согласно критериям RECIST не мог быть подтвержден ни у одного пациента из группы FAS при централизованной рентгенологической оценке.

«Уровень клинического полезного эффекта (CBR)» на 12 неделе

В целом 16 из 67 пациентов (24%) из группы FAS продемонстрировали стабилизацию заболевания (SD) на 12 неделе. Между группами лечения не

было отмечено значимого различия в отношении уровня клинического полезного эффекта на 12 неделе, который составил 21,9% в группе с малой дозой и 25,7% в группе с большой дозой. В группах с выраженной экспрессией EpCAM CBR был выше, чем в группах со слабой экспрессией EpCAM, однако это различие не было статистически значимым.

Уровень клинического полезного эффекта включал только пациентов со стабильным заболеванием, поскольку ремиссии согласно RECIST не могли быть выявлены (см. выше).

Таблица 5: Уровень клинического полезного эффекта (CBR) на 12 неделе (пациенты со стабильным заболеванием или полной ремиссией [CR], или частичной ремиссией [PR] согласно RECIST) – полный набор анализов

	Малая доза антитела против EpCAM ¹		Большая доза антитела против EpCAM ¹		Значение P ²
	п	%	п	%	
Слабая экспрессия EpCAM (N³ = 13/14)	2	15,4	2	14,3	1,0
Выраженная экспрессия EpCAM (N³ = 19/21)	5	26,3	7	33,3	0,7365
Всего (N³ = 32/35)	7	21,9	9	25,7	0,7797

¹ Число пациентов с клиническим полезным эффектом среди пациентов, для которых была возможна оценка клинического полезного эффекта согласно RECIST

² Двухсторонний точный критерий Фишера

³ N в группе с малой дозой/группе с большой дозой

«Уровень клинического полезного эффекта (CBR)» на 24 неделе

На 24 неделе более высокий уровень клинического полезного эффекта был отмечен в группе с большой дозой (14,3%) по сравнению с группой с малой дозой (6,3%). В группе с большой дозой CBR идентичен (14,3%) для подгрупп со слабой и выраженной экспрессией EpCAM. В группе с малой дозой CBR близок для выраженных и слабых экспрессоров EpCAM (5,3 против 7,7%).

CBR основан только на пациентах со стабильным заболеванием, поскольку PR или CR определено не было.

45

50

Таблица 6: Уровень клинического полезного эффекта (CBR) на 24 неделе (пациенты со стабильным заболеванием или полной ремиссией [CR], или частичной ремиссией [PR] согласно RECIST)

	Малая доза антитела против EpCAM ¹	Большая доза антитела против EpCAM ¹		Значение P ²
		п	%	
Слабая экспрессия EpCAM (N³ = 13/14)	1	7,7	2	14,3
Выраженная экспрессия EpCAM (N³ = 19/21)	1	5,3	3	14,3
Всего (N³ = 32/35)	2	6,3	5	14,3
				0,4266

¹ Число пациентов с клиническим полезным эффектом среди пациентов, для которых была возможна оценка клинического полезного эффекта согласно RECIST

² Двухсторонний точный критерий Фишера

³ N в группе с малой дозой/группе с большой дозой

Анализ эффективности: время до прогрессирования

Время до клинического прогрессирования заболевания определяли как период времени между датой первой инфузии антитела против EpCAM (альтернативно в анализе чувствительности: датой рандомизации) и датой клинического прогрессирования заболевания, то есть первого эпизода прогрессирующего заболевания согласно RECIST. Если клинического прогрессирования заболевания не наблюдали, то брали промежуток времени до даты окончания исследования. В том случае, если дата окончания исследования была недоступна, вместо нее брали дату последнего осуществленного визита.

Среднее время до прогрессирования при проведении FAS для групп с малой и большой дозой и подгрупп по EpCAM представлено в Таблице 7 (время от начала лечения до клинического прогрессирования заболевания) и Таблице 8 (время от рандомизации до клинического прогрессирования заболевания).

В целом, группа с большой дозой антитела против EpCAM продемонстрировала четкое удлинение среднего времени до прогрессирования (рассчитанного как период времени от первой инфузии) с 43 до 78 дней при сравнении с лечением малой дозой антитела против EpCAM (как показано на Фиг. 2). Это различие было статистически значимым при исследовании кривых

«выживаемости» ($p = 0,0348$; логарифмический ранговый критерий) (как показано на Фиг. 3). Похожим образом наблюдали различие по среднему времени до прогрессирования (рассчитанному как период времени от первой инфузии) при сравнении пациентов со слабой и пациентов с выраженной экспрессией ЕрСАМ (42 и 80 дней соответственно; $p = 0,0431$; логарифмический ранговый критерий). Наибольшее среднее время до прогрессирования (рассчитанное как период времени от первой инфузии) наблюдали у пациентов с выраженной экспрессией ЕрСАМ, получавших лечение большой дозой антитела против ЕрСАМ (90 дней; $p = 0,0238$; логарифмический ранговый критерий – по сравнению со всеми остальными пациентами) (как показано на Фиг. 5).

Таблица 7: Среднее время до прогрессирования (период времени от начала инфузий до клинического прогрессирования заболевания [дни]) – полный набор
анализов

	Малая доза антитела против ЕрСАМ ¹	Большая доза антитела против ЕрСАМ ¹	Значение P^2
Слабая экспрессия ЕрСАМ ($N^3 = 13/14$)	41 день	47 дней	0,1451
Выраженная экспрессия ЕрСАМ ($N^3 = 19/21$)	49 дней	90 дней	0,1262
Всего ($N^3 = 32/35$)	43 дня	78 дней	0,0348

¹ Среднее время до прогрессирования в днях

² Логарифмический ранговый критерий различий между группами лечения

³ N в группе с малой дозой/группе с большой дозой

Данные из Таблицы 7 графически представлены на Фиг. 4.

Для времени до прогрессирования, рассчитанного со дня рандомизации, были обнаружены аналогичные результаты. Снова, группа с большой дозой антитела против ЕрСАМ продемонстрировала четкое удлинение среднего времени до прогрессирования (рассчитанного как период времени от рандомизации) с 46 до 79 дней по сравнению с лечением малой дозой антитела против ЕрСАМ. Это различие было статистически значимым при исследовании кривых «выживаемости» ($p = 0,0441$; логарифмический ранговый критерий). Различие в зависимости от лечения было также более ярко выражено в группе с выраженной экспрессией ЕрСАМ со средними значениями времени до прогрессирования 63 и 91 день для групп с выраженной экспрессией ЕрСАМ с

5 малой дозой и большой дозой соответственно и 43 и 53 дня для групп со слабой экспрессией EpCAM с малой дозой и большой дозой соответственно.

Таблица 8: Среднее время до прогрессирования (период времени от 10 рандомизации до клинического прогрессирования заболевания [дни]) – полный 15 набор анализов

	Малая доза 20 антитела против EpCAM ¹	Большая доза 25 антитела против EpCAM ¹	Значение P ²
Слабая экспрессия EpCAM (N³ = 13/14)	43 дня	53 дня	0,2353
Выраженная экспрессия EpCAM (N³ = 19/21)	63 дня	91 день	0,1350
Всего (N³ = 32/35)	46 дней	79 дней	0,0441

Заключения по эффективности

На основе протокола исследования анализировали

- наилучший суммарный ответ (OTR),
- уровень клинического полезного эффекта (CBR) и
- время до прогрессирования (TTP)

со сравнением группы с большой дозой антитела против EpCAM и группы с малой дозой антитела против EpCAM в общей погуляции и подгруппах со слабой и выраженной экспрессией EpCAM.

Уровни клинического полезного эффекта на 12 и 24 неделе (W12 и W24 соответственно) могут быть определены с включением всех пациентов, демонстрирующих стабильное заболевание в соответствующие моменты времени.

• На W12 CBR был незначительно выше в группе с большой дозой антитела против EpCAM, чем в группе с малой дозой (25,7% против 21,9%), также демонстрируя более высокие уровни в обеих группах доз для подгрупп с выраженной экспрессией EpCAM.

• На W24 CBR был выше в группе с большой дозой антитела против EpCAM (14,3% против 6,3% в группе с малой дозой антитела против EpCAM).

Значимых различий между подгруппами по EpCAM обнаружить не смогли.

Во всей выборке было показано четкое удлинение среднего времени до прогрессирования для большой дозы антитела против EpCAM по сравнению с малой дозой антитела против EpCAM (с 43 до 78 дней), со статистически

значимым различием при исследовании кривых выживаемости ($p = 0,0348$, логарифмический ранговый критерий). Среднее время до прогрессирования (рассчитанное как период времени от первой инфузии) наблюдали у пациентов с выраженной экспрессией EpCAM, получавших лечение большой дозой антитела против EpCAM (90 дней; $p = 0,0238$; логарифмический ранговый критерий – по сравнению со всеми остальными пациентами).

Общие заключения

Доступные данные продемонстрировали долговременную стабилизацию заболевания (> 24 недель) по меньшей мере у 7 пациентов при том, что некоторые пациенты еще продолжают участие в исследовании.

Как отчетливо видно на Фиг. 2-5, оценка времени до прогрессирования показала четкое удлинение «времени выживания», достигающее статистической значимости в пользу популяции с большой дозой антитела против EpCAM. Конкретно, как показано на Фиг. 5, у пациента с выраженной экспрессией EpCAM, получающего высокие дозы антитела против EpCAM, был значительно удлинен период выживания без прогрессирования (90 дней против 41-49 дней в других группах).

Пример 3: Итоговый отчет по исследованию для клинического исследования II фазы антитела против EpCAM

Пример 3.1: Краткое описание и введение в исследование

Проводили клиническое исследование, как описано выше в Примере 1. Результаты этого исследования теперь представлены ниже в Примере 3.

Методика

Рандомизированное открытое многоцентровое исследование II фазы в параллельных группах. Исследование было разработано для оценки эффективности и безопасности антитела против EpCAM в течение 24 недель терапии в двух различных дозах при положительном результате EpCAM-тестирования. Процесс центральной рандомизации провели согласно результатам EpCAM-тестирования, проведенного при скрининге. При регистрации в одной из групп по EpCAM пациентов рандомизировано определяли либо в группу лечения малыми дозами, либо в группу лечения большими дозами.

Число пациентов, которые были рандомизированы и получали лечение: 112.

Число проанализированных пациентов: 112 пациентов, получавших лечение (56 с большой дозой антитела против EpCAM, 56 с малой дозой антитела против EpCAM), из них 109 пациентов с результатом тестирования EpCAM+.

Проанализированные данные для вышеизложенного анализа

Все данные, подводящие к этим результатам, контролировали и фильтровали согласно требованиям GCP, и базу данных закрыли пре осуществления окончательного анализа.

Определение популяций для анализа

• Набор анализов безопасности (SAF): все пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу назначенного исследуемого лекарственного средства.

• Полный набор анализов (FAS): пациенты из группы набора анализов безопасности с EpCAM-положительными (слабая/умеренная или выраженная экспрессия) опухолями и по меньшей мере одной оценкой опухоли после начала терапии в случае преждевременной отмены вследствие причин, отличных от клинического прогрессирования заболевания.

Анализ данных безопасности был основан на SAF.

Анализ исходных данных и ожидаемых результатов эффективности был основан на полном наборе анализов.

Анализированные ожидаемые результаты (сравните с Примером 1.1 выше)

• Уровень клинического полезного эффекта (CBR) на 24 неделе (пациенты со стабильным заболеванием [SD] или полной ремиссией [CR], или частичной ремиссией [PR] согласно RECIST).

• Уровень лучшего суммарного опухолевого ответа (OTR) на 12 неделе (пациенты с полной ремиссией [CR] или частичной ремиссией [PR] согласно RECIST).

• Уровень клинического полезного эффекта (CBR) на 12 неделе (пациенты со стабильным заболеванием [SD] или полной ремиссией [CR], или частичной ремиссией [PR] согласно RECIST).

- Время до прогрессирования (TTP) как время с момента рандомизации и, альтернативно, время от начала лечения.

Анализированные подгруппы

Выраженных и слабых/умеренных экспрессоров EpCAM определяли согласно Gastl et al. (2000). Lancet 356, 1981-2.

Анализировали нижеследующие подгруппы:

- слабые/умеренные экспрессоры EpCAM, получавшие лечение малой дозой антитела против EpCAM («малая доза антитела против EpCAM/слабая экспрессия EpCAM»);
- слабые/умеренные экспрессоры EpCAM, получавшие лечение большой дозой антитела против EpCAM («большая доза антитела против EpCAM/слабая экспрессия EpCAM»);
- выраженные экспрессоры EpCAM, получавшие лечение малой дозой антитела против EpCAM («малая доза антитела против EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM»);
- выраженные экспрессоры EpCAM, получавшие лечение большой дозой антитела против EpCAM («большая доза антитела против EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM»);
- слабые/умеренные экспрессоры EpCAM, получавшие лечение малой или большой дозой антитела против EpCAM («слабая экспрессия EpCAM»);
- выраженные экспрессоры EpCAM, получавшие лечение малой или большой дозой антитела против EpCAM («выраженная экспрессия EpCAM»);
- малая доза антитела против EpCAM у слабых/умеренных экспрессоров EpCAM или у выраженных экспрессоров EpCAM («малая доза антитела против EpCAM»);
- большая доза антитела против EpCAM у слабых/умеренных экспрессоров EpCAM или у выраженных экспрессоров EpCAM («большая доза антитела против EpCAM»).

Осуществленные анализы

Ожидаемые результаты ответа (CBR или OTR), как определено выше, анализировали, как представлено ниже:

- уровень CBR/OTR для каждой подгруппы (см. выше) и для всех пациентов.

5 Время до клинического прогрессирования заболевания определяли как
 10 период времени между датой первой инфузии антитела против EpCAM
 (альтернативно в анализе чувствительности: датой рандомизации) и датой
 15 клинического прогрессирования заболевания, то есть первого эпизода
 прогрессирующего заболевания, соответственно. Если клинического
 20 прогрессирования заболевания не наблюдали, соответствующий промежуток
 времени цензурировали по дате окончания исследования. В случае утерянной
 25 даты окончания исследования вместо нее использовали дату последнего
 осуществленного визита.

30 Ожидаемые результаты времени до прогрессирования (TTP)
 35 анализировали, как представлено ниже.

40 • Среднее TTP (если можно оценить) для каждой подгруппы и всех
 пациентов.

45 • Логарифмический ранговый критерий для TTP для различий между
 группами лечения для нижеследующих сравнений:

50 ° каждая подгруппа против всех остальных пациентов вместе взятых;

55 ° подгруппа «малая доза антитела против EpCAM/слабая/умеренная
 экспрессия EpCAM» против подгруппы «малая доза антитела против
 EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM»;

60 ° подгруппа «малая доза антитела против EpCAM/слабая/умеренная
 экспрессия EpCAM» против подгруппы «большая доза антитела против
 EpCAM/слабая/умеренная экспрессия EpCAM»;

65 ° подгруппа «большая доза антитела против EpCAM/выраженная
 экспрессия EpCAM» против подгруппы «малая доза антитела против
 EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM»;

70 ° подгруппа «большая доза антитела против EpCAM/выраженная
 экспрессия EpCAM» против подгруппы «большая доза антитела против
 EpCAM/слабая/умеренная экспрессия EpCAM»;

75 ° подгруппа «малая доза антитела против EpCAM/слабая/умеренная
 экспрессия EpCAM» против подгруппы «большая доза антитела против
 EpCAM/выраженная экспрессия EpCAM»;

80 ° подгруппа «малая доза антитела против EpCAM» против подгруппы
 «большая доза антитела против EpCAM»;

50

° подгруппа «выраженная экспрессия EpCAM» против подгруппы «слабая/умеренная экспрессия EpCAM».

Пример 3.2: Результаты – пациенты по исследованию

Анализированные массивы данных

Популяции для анализа сведены в Таблице 9.

Группа полного набора анализов (FAS) (n = 109) представляет собой популяцию для анализа для оценки ответа и времени прогрессирования.

Таблица 9: Популяции для анализа 1

		Малая доза MT201 (N=55)		Большая доза MT201 (N=54)						
		Слабая/умеренная экспрессия EpCAM (N=19)		Выраженная экспрессия EpCAM (N=36)						
		n	%	n	%					
15	Paca²	Белая	19	100	36	100	16	100	38	100
20	Возраст [годы]¹		n=19 60,3 ± 9,8 (42,0-79,0, 61,0)	n=36 59,2 ± 9,6 (42,0-75,0, 61,5)	n=16 57,8 ± 11,5 (40,0-80,0, 54,5)	n=38 59,1 ± 11,5 (38,0-81,0, 60,5)				
25	Рост [см]¹		n=19 160,8 ± 7,9 (149,0-177,0, 161,0)	n=36 161,8 ± 6,6 (150,0-175,0, 162,5)	n=16 160,4 ± 6,9 (150,0-170,0, 161,5)	n=38 162,4 ± 7,5 (145,0-176,0, 162,5)				
30	Масса [кг]¹		n=19 67,1 ± 6,5 (57,0-75,0, 69,0)	n=36 70,1 ± 13,2 (50,0-108,0, 68,5)	n=16 68,1 ± 7,9 (53,5-84,0, 66,5)	n=38 69,0 ± 15,3 (42,7-115,0, 65,0)				
35	Индекс массы тела (ИМТ) [кг/м²]¹		n=19 26,1 ± 3,1 (20,4-31,6, 26,2)	n=36 26,8 ± 4,8 (19,3-39,7, 26,7)	n=16 26,7 ± 4,1 (18,7-33,8, 27,2)	n=38 26,2 ± 5,9 (17,1-49,1, 25,4)				

¹ Число пациентов, математическое ожидание ± стандартное отклонение (минимум-максимум, медиана).

² Число пациентов, %.

**Пример 3.3: Результаты – анализ эффективности в отношении
суммарного ответа опухоли (OTR) и уровня клинического полезного
эффекта (CBR)**

Согласно протоколу исследования первичным ожидаемым результатом исследования является уровень клинического полезного эффекта на 24 неделе.

«Наилучший суммарный ответ опухоли (OTR)»

Результаты для «наилучшего уровня суммарного ответа опухоли (OTR) на 12 неделе», «уровня клинического полезного эффекта (CBR) на 12 неделе» и «уровня клинического полезного эффекта (CBR) на 24 неделе» при проведении FAS для выраженных и слабых экспрессоров EpCAM и в целом представлены в нижеследующих Таблице 10 и Таблице 11.

С помощью локальных рентгенологических оценок диагностировали два ответа (в плане PR и CR согласно критериям RECIST), но не могли их подтвердить ни у одного пациента из группы FAS при проведении централизованной рентгенологической оценки.

«Уровень клинического полезного эффекта (CBR)» на 24 неделе

На 24 неделе наблюдали тенденцию к более высокому уровню клинического полезного эффекта (CBR), хотя и незначимую, в группе с большой дозой (7,9%) по сравнению с группой с малой дозой (4,5%). Похожим образом, CBR у выраженных экспрессоров EpCAM демонстрирует тенденцию к более высоким уровням CBR по сравнению со слабыми/умеренными экспрессорами EpCAM (7,3% против 3,7%).

CBR основан только на пациентах со стабильным заболеванием, поскольку PR или CR определены не были.

Таблица 11: Уровень клинического полезного эффекта (CBR) на 24 неделе
(пациенты со стабильным заболеванием или полной ремиссией [CR], или
частичной ремиссией [PR] согласно RECIST)

	Малая доза MT201 (N=44)				Большая доза MT201 (N=38)			
	Слабая/ умеренная экспрессия EpCAM (N=15)		Выраженная экспрессия EpCAM (N=29)		Слабая/ умеренная экспрессия EpCAM (N=12)		Выраженная экспрессия EpCAM (N=26)	
	n ¹	% ¹	n ¹	% ¹	n ¹	% ¹	n ¹	% ¹
Клинический полезный эффект ² (CR, PR и SD)	0	0,0	2	6,9	1	8,3	2	7,7
Отсутствие клинического эффекта ² (PD и недоступные)	15	100,0	26	89,7	11	91,7	24	92,3
Невозможно оценить ^{2,3}	0	0,0	1	3,4	0	0,0	0	0,0
Менее 95% доверительного интервала CBR	0,0%		1,2%		0,4%		1,4%	

¹ Число пациентов (%).

² Согласно «итоговой» оценке.

³ Пациенты до сих пор в исследовании с соответствующей оценкой ответа, классифицируемой как «невозможно оценить» при централизованной/IRAB оценке.

«Уровень клинического полезного эффекта (CBR)» на 12 неделе

В целом 17 из 109 пациентов (16%) из группы FAS продемонстрировали стабилизацию заболевания (SD) на 12 неделе.

На 12 неделе наблюдали тенденцию к более высокому уровню клинического полезного эффекта (CBR), хотя и незначимую, в группе с большой

5 дозой (16,7%) по сравнению с группой с малой дозой (14,5%). Похожим образом, CBR у выраженных экспрессоров EpCAM демонстрирует тенденцию к более высоким уровням CBR по сравнению со слабыми/умеренными экспрессорами EpCAM (18,9% против 8,6%).

10 **Таблица 10: Уровень клинического полезного эффекта (CBR) на 12 неделе**
 15 **(пациенты со стабильным заболеванием или полной ремиссией [CR], или**
 20 **частичной ремиссией [PR] согласно RECIST) – полный набор анализов**

	Малая доза MT201 (N=55)				Большая доза MT201 (N=64)			
	Слабая/ умеренная экспрессия EpCAM (N=19)		Выраженная экспрессия EpCAM (N=36)		Слабая/ умеренная экспрессия EpCAM (N=16)		Выраженная экспрессия EpCAM (N=38)	
	n ¹	% ¹	n ¹	% ¹	n ¹	% ¹	n ¹	% ¹
Клинический полезный эффект ² (CR, PR и SD)	1	5,3	7	19,4	2	12,5	7	18,4
Отсутствие клинического эффекта ² (PD и недоступные)	18	94,7	28	77,8	14	87,5	28	73,7
Невозможно оценить ^{2,3}	0	0,0	1	2,8	0	0,0	3	7,9

1 Число пациентов (%).

2 Согласно «итоговой» оценке.

3 Пациенты до сих пор в исследовании с соответствующей оценкой ответа, классифицируемой как «невозможно оценить» при централизованной/IRAB оценке.

Анализ эффективности: время до прогрессирования

30 Время до клинического прогрессирования заболевания определяли как период времени между датой первой инфузии антитела против EpCAM (альтернативно в анализе чувствительности: датой рандомизации) и датой клинического прогрессирования заболевания, то есть первого эпизода прогрессирующего заболевания согласно RECIST. Если клинического прогрессирования заболевания не наблюдали, то брали промежуток времени до даты окончания исследования. В том случае, если дата окончания исследования была недоступна, вместо нее брали дату последнего осуществленного визита.

45 Анализ кривых Каплана-Майера (КМ-кривых) для времени до прогрессирования представлен на Фиг. 6-8 (период времени от начала лечения до клинического прогрессирования заболевания).

50 В целом, группа с большой дозой антитела против EpCAM продемонстрировала значительное удлинение времени до прогрессирования с

течением времени по сравнению с лечением малой дозой антитела против EpCAM (как показано на Фиг. 6; соотношение рисков (HR) = 0,666). Это 5 различие было статистически значимым при исследовании кривых «выживаемости» ($p = 0,0465$; логарифмический ранговый критерий). Похожим образом, наблюдали тенденцию к различию по времени до прогрессирования 10 (рассчитанному как период времени от первой инфузии) при сравнении пациентов со слабой/умеренной и пациентов с выраженной экспрессией EpCAM (Фиг. 7; HR = 0,706; $p = 0,1157$; логарифмический ранговый критерий). 15 Наибольшее снижение риска по времени до прогрессирования (рассчитанному как период времени от первой инфузии) наблюдали у пациентов с выраженной экспрессией EpCAM, получавших лечение большой дозой антитела против EpCAM (HR = 0,433; $p = 0,0057$; логарифмический ранговый критерий – по 20 сравнению с пациентами со слабой экспрессией EpCAM, получавшими лечение малой дозой антитела против EpCAM)(как показано на Фиг. 8).

Заключения по эффективности

На основе протокола исследования анализировали

- наилучший суммарный ответ (OTR),
- уровень клинического полезного эффекта (CBR) и
- время до прогрессирования (TTP)

30 со сравнением группы с большой дозой антитела против EpCAM и группы с малой дозой антитела против EpCAM в общей популяции и подгруппах со слабой и выраженной экспрессией EpCAM.

35 Уровни клинического полезного эффекта на 12 и 24 неделе (W12 и W24 соответственно) могут быть определены с включением всех пациентов, демонстрирующих стабильное заболевание в соответствующие моменты времени.

40 - На W12 CBR был незначительно выше в группе с большой дозой антитела против EpCAM, чем в группе с малой дозой (16,7% против 14,5%), также демонстрируя более высокие уровни в обеих группах доз для подгрупп с выраженной экспрессией EpCAM (18,9% против 8,6% у слабых/умеренных экспрессоров EpCAM).

45 - На W24 CBR был выше в группе с большой дозой антитела против EpCAM (7,9% против 4,5% в группе с малой дозой антитела против EpCAM),

5 также демонстрируя более высокие уровни в обеих группах доз для подгрупп с выраженной экспрессией EpCAM (7,3% против 3,7% у слабых/умеренных экспрессоров EpCAM).

10 При анализе времени до прогрессирования во всей выборке было показано удлинение для большой дозы антитела против EpCAM по сравнению с малой дозой антитела против EpCAM ($R = 0,666$), со статистически значимым различием при исследовании кривых выживаемости ($p = 0,0465$, логарифмический ранговый критерий). Наибольшее удлинение времени до 15 прогрессирования (рассчитанного как период времени от первой инфузии) наблюдали у пациентов с выраженной экспрессией EpCAM, получавших лечение большой дозой антитела против EpCAM ($HR = 0,433$; $p = 0,0057$; логарифмический ранговый критерий – по сравнению с пациентами со слабой 20 экспрессией EpCAM, получавшими лечение малой дозой антитела против EpCAM).

Общие заключения

25 Доступные данные продемонстрировали долговременную стабилизацию заболевания (> 24 недель) по меньшей мере у 6 пациентов согласно централизованной рентгенологической проверке.

30 Как отчетливо видно на Фиг. 6-8, оценка времени до прогрессирования показала удлинение «времени выживания», достигающее статистической значимости в пользу популяции с большой дозой антитела против EpCAM. Конкретно, как показано на Фиг. 8, у пациентов с выраженной экспрессией EpCAM, получающих большие дозы антитела против EpCAM, был значимо 35 удлинен период выживания без прогрессирования.

40

45

50

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Микромет АГ
 5 <120> Лечение метастатического рака молочной железы
 <130> MIC-031 PCT
 <140> неизвестна
 <141> 2007-02-09
 10 <150> EP 06 002 680.4
 <151> 2006-02-09
 <150> US 60/772,421
 <151> 2006-02-09
 15 <160> 8
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 457
 20 <212> ПРТ
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> Тяжелая цепь антитела против EpCAM
 25 <400> 1
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 30 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 35 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Met Gly Trp Gly Ser Gly Trp Arg Pro Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
 115 120 125
 40 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 130 135 140
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 145 150 155 160
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 165 170 175
 45 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 180 185 190
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 195 200 205
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 210 215 220
 50 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 260 265 270
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 275 280 285
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 290 295 300
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 305 310 315 320
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 325 330 335
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 340 345 350
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 355 360 365
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 370 375 380
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 385 390 395 400
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 405 410 415
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 420 425 430
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 435 440 445
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

25 <210> 2
 <211> 214
 <212> ПРТ
 <213> искусственная последовательность

 <220>
 <223> Легкая цепь антитела против EpCAM

 30 <400> 2

Glu Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 40 Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Ile Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 45 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 50 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

200

205

5 <210> 3
<211> 5
<212> ПРТ
<213> искусственная последовательность

10 <220>
<223> H-CDR1

<400> 3

Ser Tyr Gly Met His
1 5

15
<210> 4
<211> 17
<212> ПРТ
<213> искусственная последовательность

20 <220>
<223> H-CDR2

<400> 4

25 Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

30 <210> 5
<211> 18
<212> ПРТ
<213> искусственная последовательность

35 <220>
<223> H-CDR3

<400> 5

Asp Val

45 <211> 11
<212> ПРТ
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> L-CDR1

<400> 6

Arg Thr Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

5 <210> 7
 <211> 7
 <212> ПРТ
 <213> искусственная последовательность
 10 <220>
 <223> L-CDR2
 <400> 7
 10 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 15 <210> 8
 <211> 9
 <212> ПРТ
 <213> искусственная последовательность
 <220>
 <223> L-CDR3
 20 <400> 8
 20 Gln Gln Ser Tyr Asp Ile Pro Tyr Thr
 1 5

Формула изобретения

25 1. Способ лечения метастатического рака молочной железы у человека, включающий введение пациенту с высокой экспрессией EpCAM, демонстрирующему общий показатель иммунного окрашивания в отношении EpCAM более 4, IgG1 антитела против EpCAM, содержащего SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и 8, где указанное
 30 антитело вводят в виде по меньшей мере одной дозы насыщения 6 мг/кг массы тела с последующими многократными поддерживающими дозами, каждая из которых составляет 6 мг/кг массы тела, где указанную/каждую дозу/дозы насыщения вводят каждую неделю и каждую из указанных поддерживающих доз вводят каждую вторую неделю, где одну дозу насыщения вводят в начале каждой из 1, 2 и 3 недель
 35 терапии с последующими 11 поддерживающими дозами, причем одну поддерживающую дозу вводят в начале каждой из 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 и 24 недель терапии.
 2. Способ по п.1, где антитело против EpCAM содержит SEQ ID NO: 1 и 2.
 40 3. Способ по п.1, где лечение включает долговременную стабилизацию метастатического рака молочной железы.
 4. Способ по п.1, где метастатический рак молочной железы классифицирован как IV стадия согласно системе «опухоль, узел, метастаз» (Tumor Node Metastasis, TNM).
 45 5. Способ по п.1, где антитело вводят в растворе, содержащем 0,9% раствор хлорида натрия.
 6. Способ по любому из пп.1-5, где антитело против EpCAM вводят внутривенно.
 7. IgG1 антитело против EpCAM, содержащее SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 7 и 8, для
 50 применения в лечении метастатического рака молочной железы у человека, где указанное антитело предназначено для введения пациентам с высокой экспрессией EpCAM, демонстрирующим общий показатель иммунного окрашивания в отношении EpCAM более 4, где указанное антитело подлежит введению в виде по

меньшей мере одной дозы насыщения 6 мг/кг массы тела с последующими 5 многократными поддерживающими дозами, каждая из которых составляет 6 мг/кг массы тела, где указанную/каждую дозу/дозы насыщения вводят каждую неделю и каждую из указанных поддерживающих доз вводят каждую вторую неделю, где одну дозу насыщения вводят в начале каждой из 1, 2 и 3 недель терапии с последующими 11 поддерживающими дозами, причем одну поддерживающую дозу вводят в начале каждой из 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 и 24 недель терапии.

8. Антитело против EpCAM для применения по п.7, где антитело против EpCAM 10 содержит SEQ ID NO: 1 и 2.

9. Антитело против EpCAM для применения по п.7, где лечение включает долговременную стабилизацию метастатического рака молочной железы.

10. Антитело против EpCAM для применения по любому из пп.7-9, где 15 метастатический рак молочной железы классифицирован как IV стадия согласно системе «опухоль, узел, метастаз» (Tumor Node Metastasis, TNM).

20

25

30

35

40

45

50

Первичная опухоль (T)

T0	Нет данных по первичной опухоли
Tis	Карцинома <i>in situ</i>
T1	Опухоль ≤ 2 см
T2	Опухоль > 2 см, но ≤ 5 см
T3	Опухоль > 5 см
T4	Распространение на грудную стенку, воспаление

Регионарные лимфатические узлы (N)

N0	Нет опухоли в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в смещаемые ипсилатеральные узлы
N2	Метастазы в спаянные или фиксированные ипсилатеральные узлы
N3	Метастаз в ипсилатеральные внутренние грудные узлы

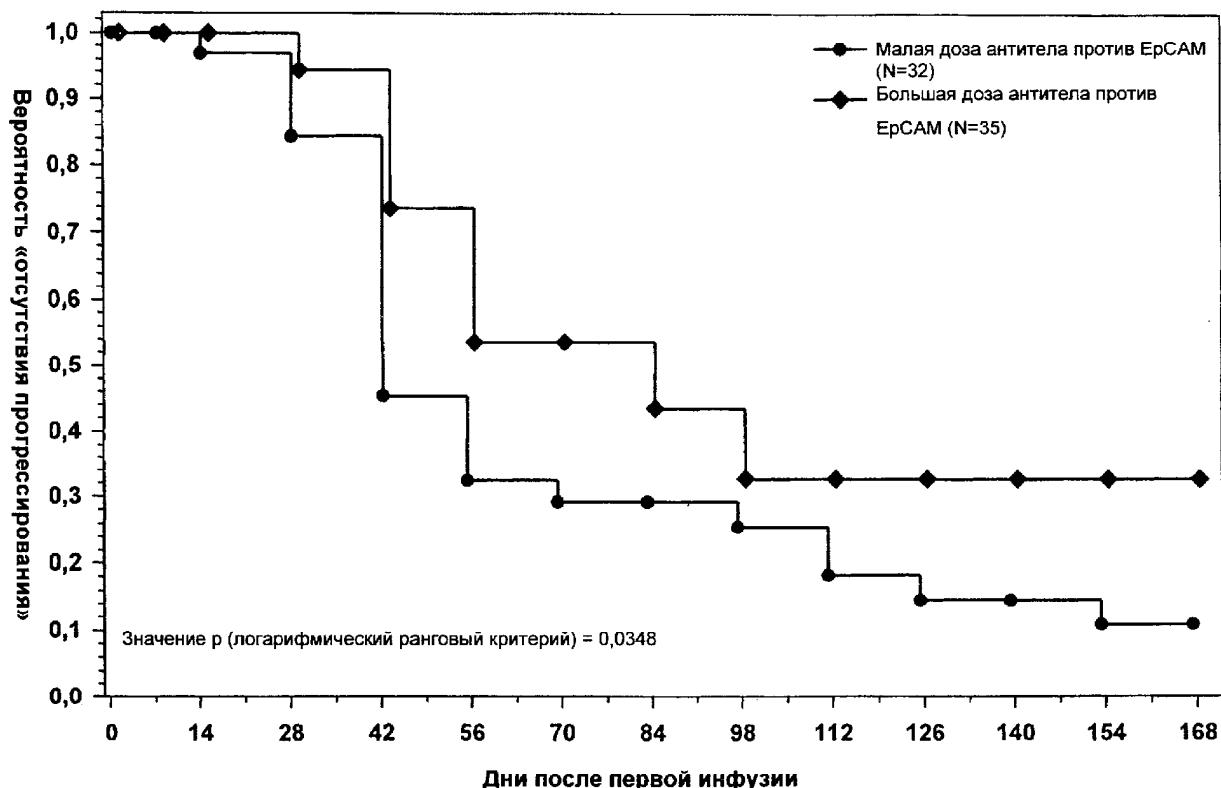
Отдаленные метастазы (M)

M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы (включают распространение в ипсилатеральные надключичные узлы)

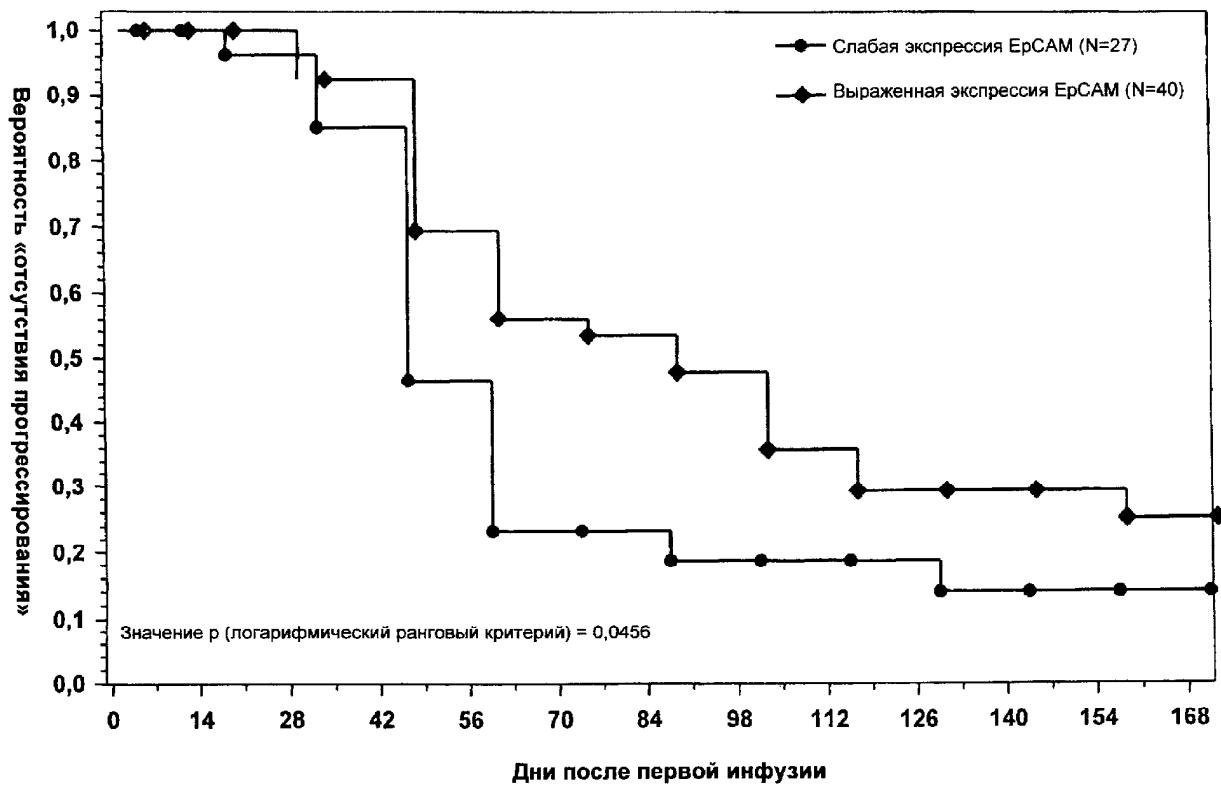
Группировка по стадиям

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIВ	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIА	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Стадия IIIВ	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	Любая Т	N3	M0
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M1

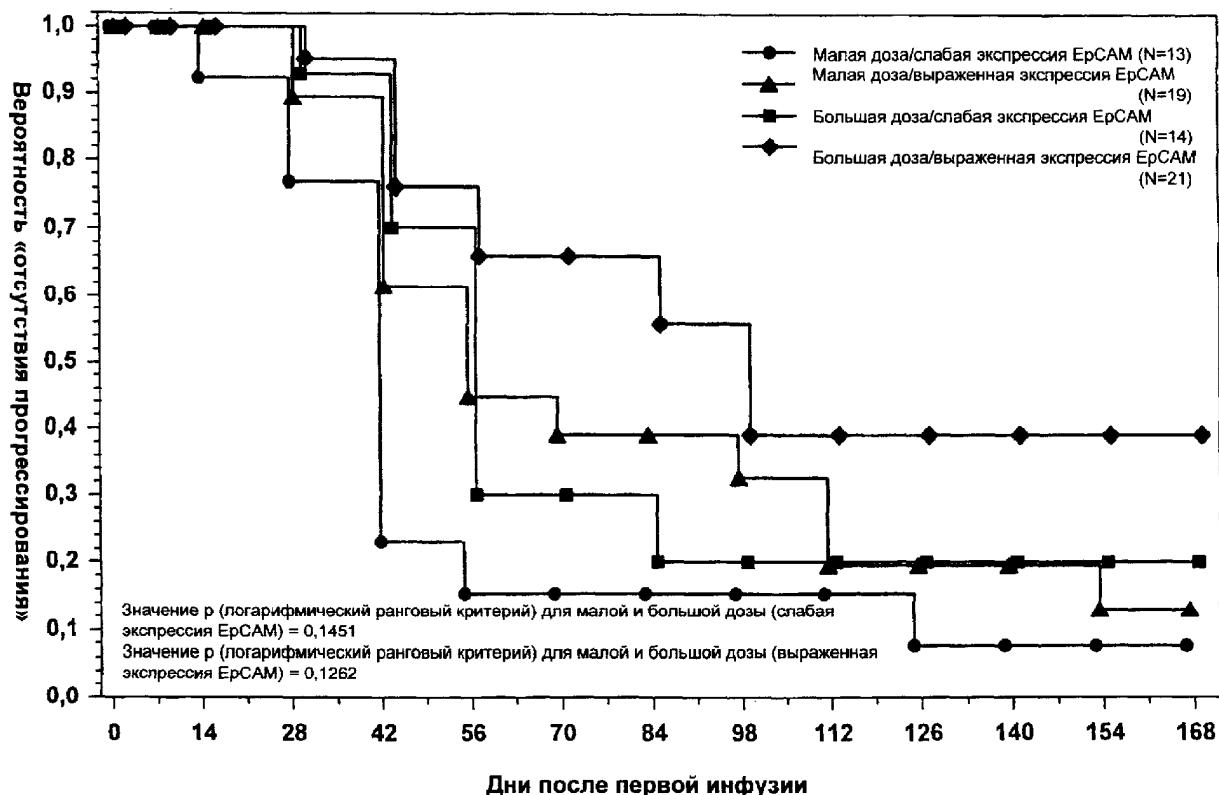
Фиг. 1



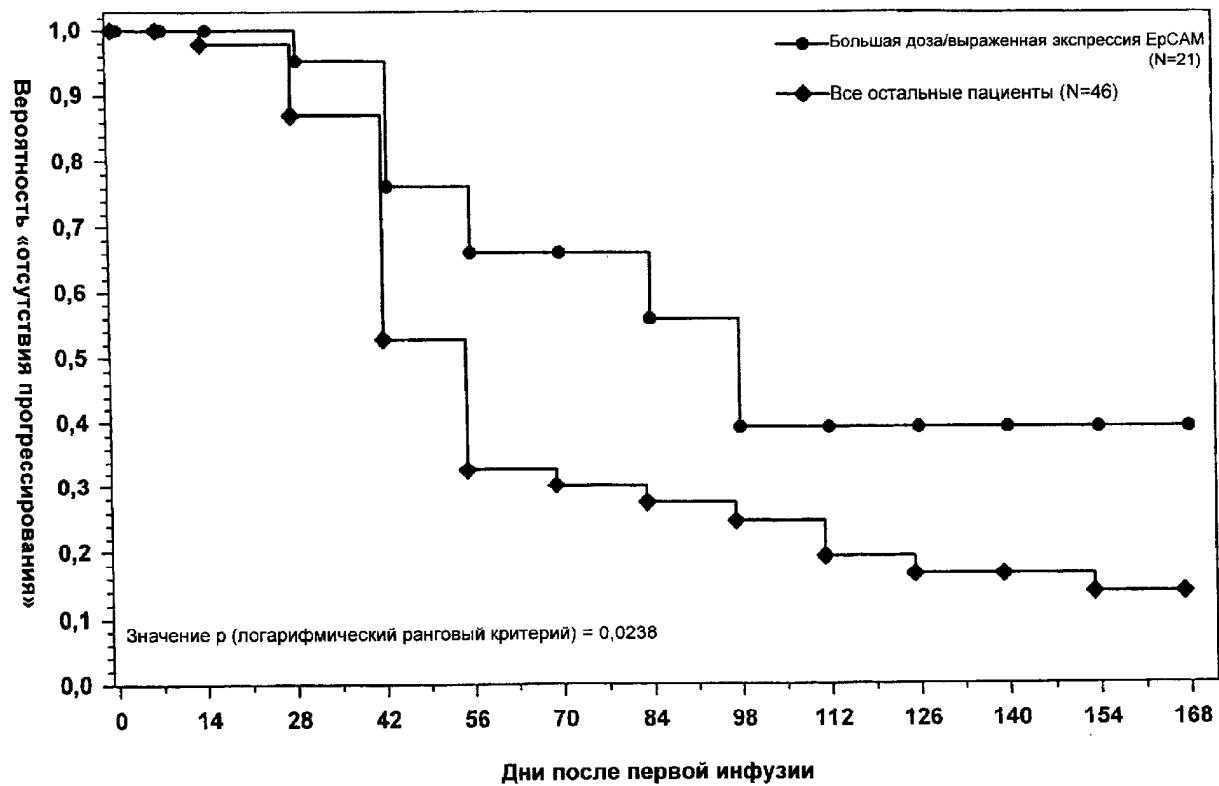
Фиг. 2



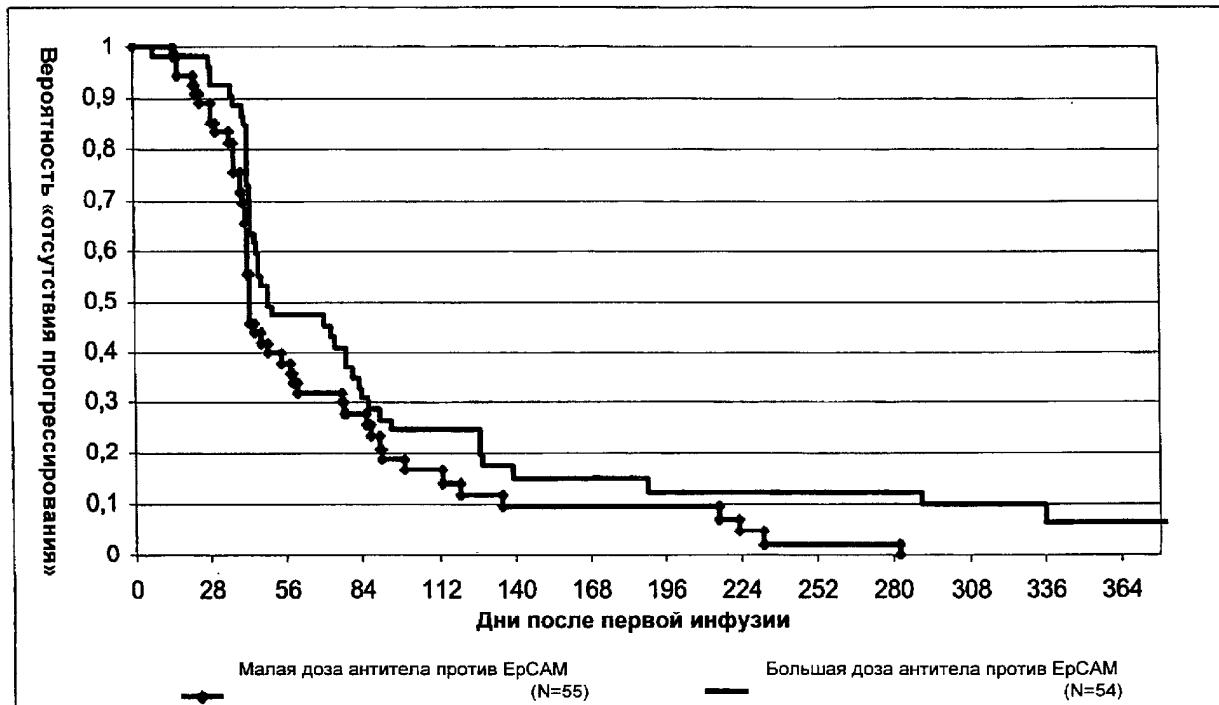
Фиг. 3



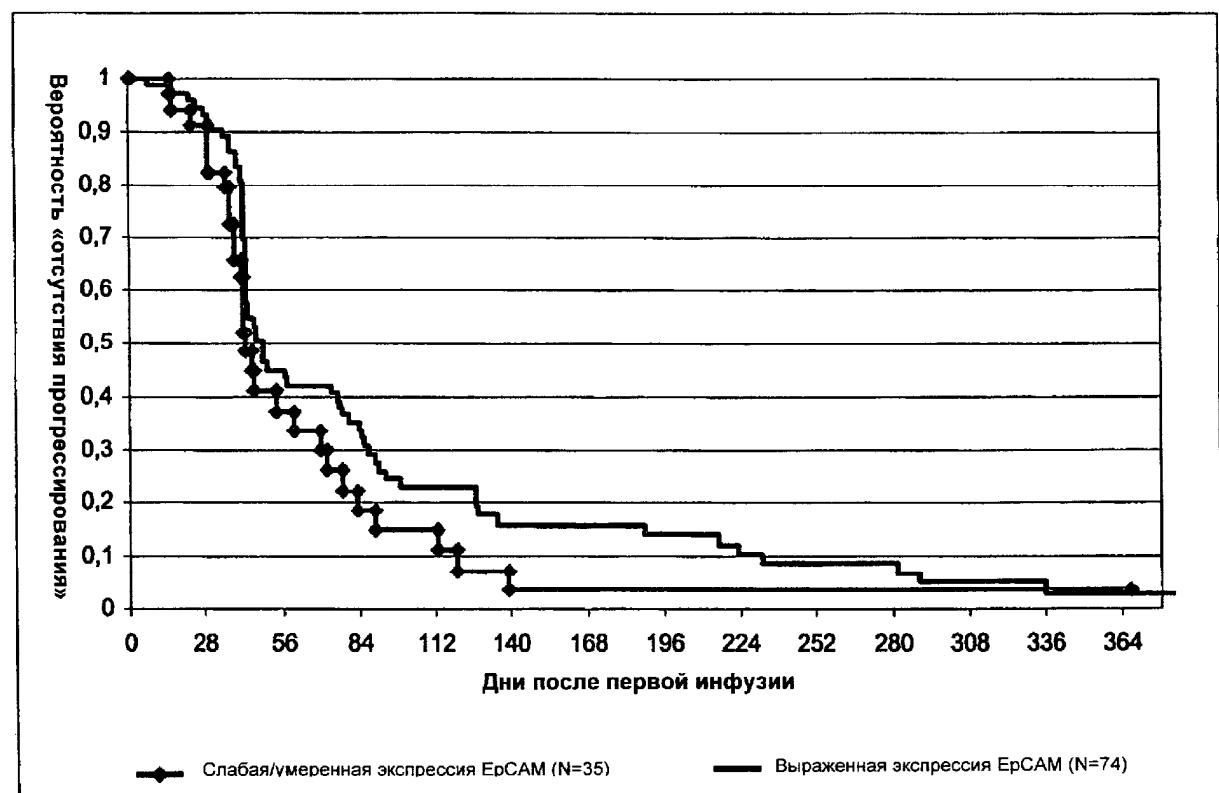
Фиг. 4



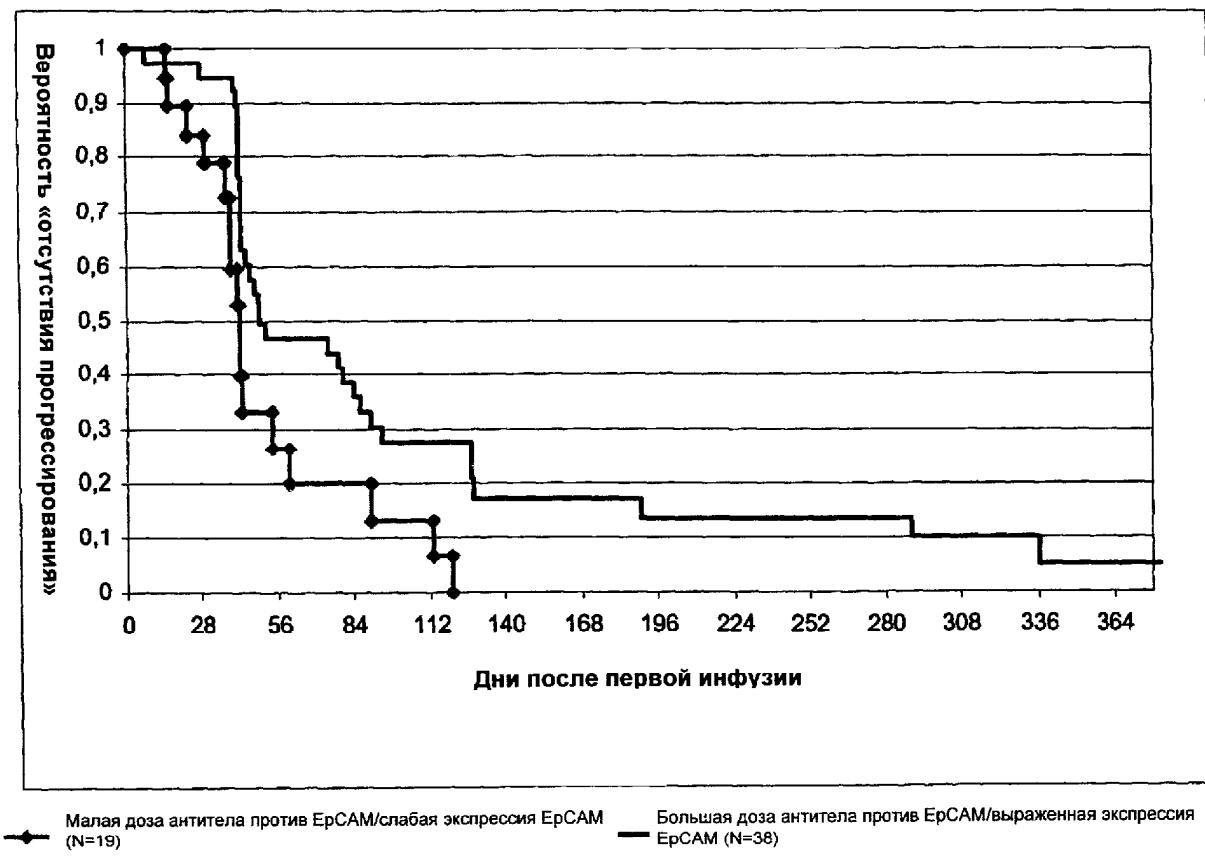
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8