

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102006875 A

(43) 申请公布日 2011.04.06

(21) 申请号 200980109758.6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009.02.06

A61K 33/24 (2006.01)

(30) 优先权数据

61/027,360 2008.02.08 US

61/027,382 2008.02.08 US

61/027,387 2008.02.08 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.09.19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/000770 2009.02.06

(87) PCT申请的公布数据

WO2009/099649 EN 2009.08.13

(71) 申请人 帕纳德制药公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 罗纳德·A·马特尔

大卫·A·卡林

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 顾晋伟 彭鲲鹏

权利要求书 4 页 说明书 16 页

(54) 发明名称

吡铂和贝伐单抗治疗结直肠癌的用途

(57) 摘要

本发明提供在多种治疗方案中通过联合施用铂抗癌药物吡铂和贝伐单抗 (Avastin®) 以及任选地 5-FU 和甲酰四氢叶酸来治疗转移性结直肠癌的方法。本发明还提供吡铂联合贝伐单抗以及任选地 5-FU 和甲酰四氢叶酸来治疗转移性结直肠癌的用途。

1. 治疗结直肠癌的方法,包括:

向患有结直肠癌的患者施用吡铂、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶(5-FU)和甲酰四氢叶酸,其中以约2-6周的间隔通过静脉内施用5-FU和甲酰四氢叶酸至少两次,在施用氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸时每隔一次随甲酰四氢叶酸和5-FU施用吡铂,并且以一周的间隔施用贝伐单抗至少两次。

2. 权利要求1的方法,其中以约60-180mg/m²的剂量,优选约150mg/m²的剂量施用所述吡铂。

3. 权利要求1的方法,其中5-FU和甲酰四氢叶酸的施用间隔是约两周,吡铂的施用间隔是约四周。

4. 治疗结直肠癌的方法,包括:

向患有结直肠癌的患者施用有效量的吡铂、贝伐单抗、5-FU和甲酰四氢叶酸的组合,其中以约2-6周的间隔通过静脉内施用吡铂以及5-FU和甲酰四氢叶酸至少两次,以一周的间隔施用贝伐单抗至少两次,其中吡铂的施用量低于吡铂的最大耐受剂量。

5. 权利要求4的方法,其中以约45-150mg/m²的剂量,优选约135-150mg/m²的剂量施用所述吡铂。

6. 权利要求4的方法,其中所述吡铂、5-FU和甲酰四氢叶酸的施用间隔是约两周。

7. 权利要求1-6中任一项的方法,其中所述患有转移性结直肠癌的患者之前未接受过转移性疾病的治疗。

8. 权利要求1-6中任一项的方法,其中所述患有转移性结直肠癌的患者之前接受过伊立替康方案、FOLFOX方案或FOLPI方案的治疗,其中所述癌症是难以治疗的,或其中所述癌症在完成所述方案的6个月内有进展。

9. 权利要求1-6中任一项的方法,其中所述患有转移性结直肠癌的患者之前依次接受过依立替康方案、FOLFOX方案和FOLPI方案中至少两种的治疗,其中所述癌症是难以治疗的,或其中所述癌症在完成方案的6个月内有进展。

10. 权利要求1-6中任一项的方法,其中以包含含有水、渗透压调节剂和约0.5mg/ml溶解吡铂的等渗溶液的剂型来施用吡铂,其中所述剂型不含防腐剂或抑菌剂。

11. 权利要求8的方法,其中所述依立替康方案或所述FOLFOX方案或二者都伴有贝伐单抗的施用。

12. 权利要求11的方法,其中同时施用所述吡铂和所述甲酰四氢叶酸。

13. 权利要求9的方法,其中所述依立替康方案或所述FOLFOX方案或二者都伴有贝伐单抗的施用。

14. 权利要求13的方法,其中同时施用所述吡铂和所述甲酰四氢叶酸。

15. 权利要求1-6中任一项的方法,其中在施用所述吡铂、甲酰四氢叶酸和贝伐单抗之后施用所述5-FU。

16. 权利要求1的方法,其中约每两周施用所述甲酰四氢叶酸和所述5-FU,约每4周随所述甲酰四氢叶酸施用所述吡铂,每两周施用所述贝伐单抗。

17. 权利要求4的方法,其中每次治疗患者时,基本上与所述甲酰四氢叶酸同时施用所述吡铂,之后施用所述5-FU,并且以两周间隔施用所述贝伐单抗。

18. 权利要求1-6中任一项的方法,其中以约200-400mg/m²的初始剂量施用所述甲酰

四氢叶酸。

19. 权利要求 1-6 中任一项的方法,其中以每次施用约 1000-3000mg/m² 的总剂量施用所述 5-FU。

20. 权利要求 1-6 中任一项的方法,其中以约 120-150mg/m² 的剂量施用所述吡铂。

21. 权利要求 1-6 中任一项的方法,其中以比前次剂量低约 15-30mg/m² 的剂量施用随后的吡铂剂量。

22. 权利要求 1-6 中任一项的方法,其中以约 150mg/m² 的剂量施用吡铂至少一次。

23. 权利要求 1 的方法,其中以约 60-75mg/m² 的剂量施用吡铂至少一次。

24. 权利要求 4 的方法,其中以约 40-45mg/m² 的剂量施用吡铂至少一次。

25. 权利要求 1-6 中任一项的方法,其中向所述患者施用累积剂量超过约 900mg/m² 的吡铂。

26. 权利要求 1-6 中任一项的方法,其中以约 10mg/kg 的首次剂量静脉内施用贝伐单抗,然后每隔一周施用约 10mg/kg 的剂量。

27. 权利要求 1 的方法,其中所述甲酰四氢叶酸通过输注 2 小时的形式以约 400mg/m² 的剂量施用;施用所述甲酰四氢叶酸之后,推注剂量约 400mg/m² 的 5-FU;5-FU 推注之后,46 小时连续输注剂量约 2,400mg/m² 的 5-FU;其中每两周向所述患者施用所述甲酰四氢叶酸和所述 5-FU,每 4 周随所述甲酰四氢叶酸向所述患者施用约 60-150mg/m² 的吡铂,其中至少所述吡铂的初始剂量是约 150mg/m²,其中以约 10mg/kg 的初始剂量施用所述贝伐单抗,然后每隔一周施用一次约 10mg/kg 的剂量。

28. 治疗结直肠癌的方法,包括:

(a) 确定对 FOLFOX 和 / 或 FOLPI 方案失败的患有结直肠癌的患者;以及

(b) 每 21 天向所述患者施用约 5-150mg/m² 的吡铂,并且每隔一周联合施用约 10mg/kg 剂量的贝伐单抗。

29. 治疗结直肠癌的方法,包括:

(a) 确定接受过伊立替康、FOLFOX 或 FOLPI 方案的患有结直肠癌的患者,其中使用或不使用贝伐单抗或西妥昔单抗,其中所述癌症处于缓解期,以及

(b) 每 21 天向所述患者施用约 5-150mg/m² 的吡铂,并且每隔一周联合施用约 10mg/kg 剂量的贝伐单抗,其中使用或不使用 5-FU 或甲酰四氢叶酸或两者,作为辅助治疗来预防复发。

30. 权利要求 1-6 中任一项的方法,还包括施用 5-HT₃ 受体拮抗剂。

31. 吡铂联合贝伐单抗、5-氟尿嘧啶 (5-FU) 和甲酰四氢叶酸来治疗结直肠癌的用途,其中以约 2-6 周的间隔通过静脉内施用所述 5-FU 和甲酰四氢叶酸至少两次,在施用氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸时每隔一次随甲酰四氢叶酸和 5-FU 施用吡铂,以一周的间隔施用西妥昔单抗至少两次。

32. 权利要求 31 的用途,其中以约 60-180mg/m² 的剂量,优选约 150mg/m² 的剂量施用所述吡铂。

33. 权利要求 31 的用途,其中所述 5-FU 和所述甲酰四氢叶酸的施用间隔是约两周,所述吡铂的施用间隔是约四周。

34. 吡铂联合贝伐单抗、5-FU 和甲酰四氢叶酸的用途,其中以约 2-6 周的间隔通过静脉

内施用所述吡铂以及所述 5-FU 和所述甲酰四氢叶酸至少两次,并且以一周的间隔施用西妥昔单抗至少两次,其中吡铂的施用量低于吡铂的最大耐受剂量。

35. 权利要求 34 的用途,其中以约 45-150mg/m² 的剂量,优选约 135-150mg/m² 的剂量施用所述吡铂。

36. 权利要求 34 的用途,其中所述吡铂、所述 5-FU 和所述甲酰四氢叶酸的施用间隔是约两周。

37. 权利要求 31-36 中任一项的用途,其中所述患有转移性结直肠癌的患者之前未接受过转移性疾病的治疗。

38. 权利要求 31-36 中任一项的用途,其中所述患有转移性结直肠癌的患者之前接受过伊立替康方案、FOLFOX 方案或 FOLPI 方案的治疗,其中所述癌症是难以治疗的,或其中所述癌症在完成方案的 6 个月内有进展。

39. 权利要求 31-36 中任一项的用途,其中所述患有转移性结直肠癌的患者之前依次接受过依立替康方案、FOLFOX 方案和 FOLPI 方案中至少两种的治疗,其中所述癌症是难以治疗的,或其中所述癌症在完成方案的 6 个月内有进展。

40. 权利要求 38 的用途,其中所述依立替康方案或所述 FOLFOX 方案或二者都伴有贝伐单抗的施用。

41. 权利要求 40 的用途,其中同时施用所述吡铂和甲酰四氢叶酸。

42. 权利要求 39 的用途,其中所述依立替康方案或所述 FOLFOX 方案或二者都伴有贝伐单抗的施用。

43. 权利要求 42 的用途,其中同时施用所述吡铂和甲酰四氢叶酸。

44. 权利要求 31-36 中任一项的用途,其中在施用所述吡铂、甲酰四氢叶酸和贝伐单抗之后施用所述 5-FU。

45. 权利要求 31 的用途,其中约每两周施用所述甲酰四氢叶酸和所述 5-FU,约每 4 周随所述甲酰四氢叶酸施用所述吡铂,每两周施用所述贝伐单抗。

46. 权利要求 34 的用途,其中每次治疗患者时,基本上与所述甲酰四氢叶酸同时施用所述吡铂,之后施用所述 5-FU,以两周间隔施用所述贝伐单抗。

47. 权利要求 31-36 中任一项的用途,其中以约 200-400mg/m² 的初始剂量施用所述甲酰四氢叶酸。

48. 权利要求 31-36 中任一项的用途,其中以每次施用药 1000-3000mg/m² 的总剂量施用所述 5-FU。

49. 权利要求 31-36 中任一项的用途,其中以约 60-180mg/m² 的剂量施用所述吡铂。

50. 权利要求 49 的用途,其中以约 120-150mg/m² 的剂量施用所述吡铂。

51. 权利要求 31-36 中任一项的用途,其中以比前次剂量低约 15-30mg/m² 的剂量施用随后的吡铂剂量。

52. 权利要求 50 的用途,其中以约 150mg/m² 的剂量施用所述吡铂至少一次。

53. 权利要求 31 的用途,其中以约 60-75mg/m² 的剂量施用所述吡铂至少一次。

54. 权利要求 34 的用途,其中以约 40-45mg/m² 的剂量施用所述吡铂至少一次。

55. 权利要求 31-36 中任一项的用途,其中向所述患者施用累积剂量超过约 900mg/m² 的吡铂。

56. 权利要求 31-36 中任一项的用途,其中以约 10mg/kg 的首次剂量静脉内施用所述贝伐单抗,然后每隔一周施用约 10mg/kg 的剂量。

57. 权利要求 31 的用途,其中所述甲酰四氢叶酸通过输注 2 小时的形式以约 400mg/m² 的剂量施用;施用所述甲酰四氢叶酸之后,推注剂量约 400mg/m² 的 5-FU;5-FU 推注之后,46 小时连续输注剂量约 2,400mg/m² 的 5-FU;其中每两周向所述患者施用所述甲酰四氢叶酸和所述 5-FU,每 4 周随甲酰四氢叶酸向所述患者施用约 60-150mg/m² 的吡铂,其中至少所述吡铂的初始剂量是约 150mg/m²,其中以约 10mg/kg 的初始剂量施用所述贝伐单抗,然后每隔一周施用一次约 10mg/kg 的剂量。

58. 约每 21 天施用的约 5-150mg/m² 的吡铂联合约每隔一周施用的约 10mg/kg 剂量的贝伐单抗用于治疗对伊立替康、FOLFOX 和 / 或 FOLPI 方案失败的患有结直肠癌的患者中转移性结直肠癌的用途。

59. 权利要求 58 的用途,还包括使用每隔一周施用的 5-FU 或甲酰四氢叶酸或两者。

60. 权利要求 58 的用途,还包括使用 5-HT₃ 受体拮抗剂。

61. 约每 21 天施用的约 5-150mg/m² 的吡铂联合约每隔一周的约 10mg/kg 剂量的贝伐单抗用于治疗对接受过伊立替康、FOLFOX 和 / 或 FOLPI 方案并且使用或不使用贝伐单抗或西妥昔单抗以预防复发的患有结直肠癌的患者中转移性结直肠癌的用途,其中所述癌症处于缓解期。

62. 权利要求 61 的用途,还包括使用每隔一周施用的 5-FU 或甲酰四氢叶酸或两者。

63. 权利要求 61 的用途,还包括使用 5-HT₃ 受体拮抗剂。

64. 适于向患者静脉内施用 FOLPI+ 贝伐单抗方案的药盒;所述药盒包括含有吡铂溶液的第一容器和含有贝伐单抗 (Avastin®) 溶液的第二容器;还包括适于独立连接至所述第一容器、所述第二容器和单一静脉内施用管的偶联装置,从而能够同时向所述患者施用所述第一和所述第二容器的内容物;所述药盒还包括适于向所述患者静脉内施用的含有甲酰四氢叶酸溶液的容器和 / 或含有 5-FU 溶液的容器;还任选地包括使用说明书。

65. 权利要求 64 的药盒,其中所述第一容器包含含有等渗溶液的剂型,所述等渗溶液含有水、渗透压调节剂和约 0.5mg/ml 溶解吡铂,其中所述剂型不含防腐剂或抑菌剂。

吡铂和贝伐单抗治疗结直肠癌的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2008 年 2 月 8 日提交的美国申请 No. 61/027, 387、2008 年 2 月 8 日提交的美国 No. 61/027, 382 以及 2008 年 2 月 8 日提交的美国申请 No. 61/027, 360 的优先权, 其公开内容在此以整体通过引用并入本文。本申请还要求美国申请 No. 60/857, 066 (2006 年 11 月 6 日提交)、60/857, 725 (2006 年 11 月 8 日提交)、60/877, 495 (2006 年 12 月 28 日提交)、60/889, 191 (2007 年 2 月 9 日提交)、60/931, 589 (2007 年 5 月 24 日提交) 以及 60/983, 852 (2007 年 10 月 30 日提交)、以及 2007 年 11 月 5 日提交的美国申请 No. 11/982, 841 的优先权, 其公开内容在此以整体通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 在美国, 结直肠癌仍然是癌症相关死亡的第二大常见原因, 也是其他国家癌症相关死亡的重要原因¹。几十年来, 批准用于治疗转移性结直肠癌 (MCRC) 的化疗药物只有 5-氟尿嘧啶 (5-FU), 它仍然是大多数晚期疾病患者的一线化疗方案的主要药物。然而, 过去的十年中在结直肠癌治疗方面已取得了很大进展, 包括几种新型治疗剂包括伊立替康 (irinotecan)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、卡培他滨 (capecitabine) 以及最近的西妥昔单抗 (cetuximab) 和贝伐单抗 (bevacizumab) 的批准^{2,3}。重要的是, 已经设计出使用这些药物的多种新的化疗方案, 这导致响应率提高以及进展时间和晚期疾病患者的中位存活期不断增加^{2,3}。对于作为单药疗法的 5-FU/ 甲酰四氢叶酸、伊立替康、奥沙利铂的响应率低 (分别是 23%, 18% 和 12%), 无进展的存活期短 (分别是中位 4.0、4.3 和 4.0 个月), 中位存活期也短, 大约 (分别是 12、12 和 14.5 个月)⁴。随着使用依立替康和奥沙利铂的基于 5-FU 的联合化疗方案“FOLFOX 方案”的引入, 响应率显著提高, 据报道, 响应率高达 64% (FOLFOX7), 在一些报道中, 进展时间从 8.9 到 12.3 个月, 中位存活期现已接近大约 20 个月²⁻⁴。

[0004] Avastin® (贝伐单抗) 是一种重组人源化单克隆 IgG1 抗体, 在体外和体内测定系统中显示, 其结合并抑制人血管内皮生长因子 (VEGF) 的生物活性。贝伐单抗结合 VEGF 并阻止 VEGF 和其内皮细胞表面上的受体 (Flt-1 和 KDR) 相互作用。VEGF 和其受体的相互作用在体外血管生成模型中导致内皮细胞增殖和新血管的生成。向裸 (无胸腺) 小鼠结肠癌异种移植模型施用贝伐单抗引起微血管生长的减少以及对转移疾病进展的抑制。

[0005] 贝伐单抗含有人框架区以及鼠抗体的互补决定区, 其结合 VEGF (Presta LG、Chen H、O' Connor SJ、Chisholm V、Meng YG、Krummen L 等, Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997 ;57 :4593-9)。在含有抗生素庆大霉素的营养培养基中于中国仓鼠卵巢哺乳动物细胞表达系统中生产贝伐单抗, 其具有约 149 千道尔顿的分子量。

[0006] 顺铂 (首个铂类似物) 是在约 20 年前引入的, 目前仍然广泛使用。顺铂批准之后是卡铂 (Carboplatin) 的批准, 最近批准了奥沙利铂。

[0007] 使用铂类似物的治疗受其毒性限制。而神经毒性和肾毒性是顺铂治疗后观察到的

主要剂量限制性毒性 (dose limiting toxicity, DLT), 骨髓抑制是卡铂治疗之后最显著的毒性。已知卡铂会引起导致骨髓恢复缓慢的累积的剂量相关毒性。有大量文献证明用奥沙利铂治疗的患者中具有外周神经毒性。

[0008] 含伊立替康的方案与严重腹泻和其他胃肠道毒性有关, 而那些含有奥沙利铂的方案与神经毒性有关²⁻¹⁰。观察到的神经毒性有两种类型: 第一种, 累积的以及经常是伴有可干扰功能的感觉异常的剂量限制性感觉丧失, 第二种, 限制患者接受 FOLFOX 方案的受干扰的冷敏感性⁷⁻¹⁰。

[0009] 铂类似物的效力也受几种 (先天性或获得性) 抗性机制的限制, 包括受损的细胞摄取、硫醇类 [例如还原型谷胱甘肽] 导致的细胞内失活、以及增强的 DNA 修复和 / 或提高的对铂-DNA 加合物的耐受性²³。临床前研究表明, 吡铂可以克服这三种抗性机制。这已在体外通过利用表现出顺铂抗性的人卵巢癌异种移植肿瘤模型得以证明¹³⁻¹⁷。

发明内容

[0010] 本发明涉及用吡铂、贝伐单抗 (Avastin®) 以及任选地 5-氟尿嘧啶和 / 或甲酰四氢叶酸治疗结直肠癌的方法; 还涉及吡铂联合贝伐单抗 (Avastin®) 以及任选地 5-氟尿嘧啶和 / 或甲酰四氢叶酸治疗转移性结直肠癌的用途。

[0011] 在多个实施方案中, 本发明提供治疗结直肠癌的方法, 包括向患结直肠癌的患者施用吡铂、贝伐单抗、5-氟尿嘧啶 (5-FU) 和甲酰四氢叶酸, 其中以约 2-6 周的间隔通过静脉内施用 5-FU 和甲酰四氢叶酸至少两次, 在施用氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸时每隔一次随甲酰四氢叶酸和 5-FU 施用吡铂, 并且以一周的间隔施用贝伐单抗至少两次。例如, 可以以约 60-180mg/m² 的剂量, 优选约 150mg/m² 的剂量施用吡铂。例如, 5-FU 和甲酰四氢叶酸的施用间隔可以是约两周, 吡铂的施用间隔可以是约四周。

[0012] 在多个实施方案中, 本发明提供治疗结直肠癌的方法, 包括向患有结直肠癌的患者施用有效量的吡铂、贝伐单抗、5-FU 和甲酰四氢叶酸的组合, 其中以约 2-6 周的间隔通过静脉内施用吡铂以及 5-FU 和甲酰四氢叶酸至少两次, 以一周的间隔施用贝伐单抗至少两次, 其中吡铂的施用量低于吡铂的最大耐受剂量。例如, 可以以约 45-150mg/m² 的剂量, 优选约 135-150mg/m² 的剂量施用吡铂。例如, 吡铂、5-FU 和甲酰四氢叶酸的施用间隔可以是约两周。

[0013] 本发明的另一个实施方案提供治疗结直肠癌的方法, 包括向患有转移性结直肠癌的患者施用吡铂、贝伐单抗、5-FU 和甲酰四氢叶酸, 其中以约 2 周的间隔通过静脉内施用 5-FU 和甲酰四氢叶酸, 每次施用氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸时, 随甲酰四氢叶酸和 5-FU 施用吡铂, 其中以约 45-120mg/m² 的剂量施用吡铂, 其中以两周的间隔、以约 5-25mg/kg 的剂量 (优选 10mg/kg) 的剂量静脉内施用贝伐单抗。

[0014] 在本发明的另一个实施方案中, 基本上与甲酰四氢叶酸同时施用吡铂, 在用 5-FU 和甲酰四氢叶酸治疗患者时每隔一次 (如每四周) 施用吡铂。贝伐单抗与吡铂同时施用, 随后是每两周施用。可以约 200-500mg/m², 优选约 400mg/m² 的剂量施用甲酰四氢叶酸。以约 60-180mg/m² 的剂量施用吡铂。每 14 天以 10mg/kg 的剂量通过输注施用配制如上所述 Avastin® 溶液的贝伐单抗。以约 1000-3000mg/m² 的总剂量施用 5-FU。甲酰四氢叶酸和 5-FU 的优选治疗周期是每两周, 吡铂是以每 4 周施用, 如约 60-75mg/m² 的低剂量 (如 60mg/

m²), 或约 120-180mg/m² (优选约 120-150mg/m²) 的高剂量, 如约 150mg/m²。

[0015] 本发明还提供这样的方法, 其包括以包含含有水、渗透压调节剂 (tonicity adjuster) 和约 0.5mg/ml 溶解吡铂的等渗溶液的剂型施用吡铂。根据本文所公开的给药方案, 所述剂型还可包含有效量的溶解的或分散的 5-FU 和 / 或甲酰四氢叶酸。所述剂型还不含防腐剂或抑菌剂。可以施用合适体积的剂型以达到所期望的治疗剂量。

[0016] 所述剂型还可包含含有吡铂溶液的第一容器和含有贝伐单抗溶液的第二容器。这两个容器还可包含向患者同时施用内容物的装置, 例如, 所述容器可以是可独立连接至单一静脉注射管 (single intravenous tube) 的塑料静脉注射袋 (intravenous bag), 从而可以同时向患者施用各容器的内容物, 如, 通过一个 Y 形连接器 (Y-link)。这些容器可以和关于其最终使用的说明书一起包装在例如药盒中。独立包装的甲酰四氢叶酸溶液和 / 或独立包装的 5-FU 溶液也可包含在所述药盒内。吡铂溶液可以是浓度约 0.5mg/mL 的吡铂剂型, 其任选地包含渗透压调节剂如氯化钠, 其中所述剂型中不存在抑菌剂防腐剂。

[0017] 在一个实施方案中, 本发明提供吡铂联合贝伐单抗、5- 氟尿嘧啶 (5-FU) 和甲酰四氢叶酸来治疗转移性结直肠癌的用途, 其中以约 2-6 周的间隔通过静脉内施用 5-FU 和甲酰四氢叶酸至少两次, 在施用氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸时每隔一次随甲酰四氢叶酸和 5-FU 施用吡铂, 以两周的间隔施用贝伐单抗至少两次。

[0018] 在一个实施方案中, 本发明提供吡铂联合贝伐单抗、5- 氟尿嘧啶 (5-FU) 和甲酰四氢叶酸来治疗转移性结直肠癌的用途, 其中以约两周的间隔通过静脉内施用吡铂、5-FU 和甲酰四氢叶酸至少两次, 以两周的间隔施用贝伐单抗至少两次, 其中以所述组合施用, 吡铂的量低于吡铂的最大耐受剂量。

[0019] 在一个实施方案中, 本发明提供吡铂联合贝伐单抗、5- 氟尿嘧啶 (5-FU) 和甲酰四氢叶酸来治疗转移性结直肠癌的用途, 其中以约 2 周的间隔通过静脉内施用 5-FU 和甲酰四氢叶酸, 每次施用氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸时, 随甲酰四氢叶酸和 5-FU 施用吡铂, 其中以约 45-120mg/m² 的剂量施用吡铂, 其中以两周的间隔、以 5-25mg/kg 的剂量静脉内施用贝伐单抗。

[0020] 在一个实施方案中, 本发明提供约每 21 天施用的约 5-150mg/m² 的吡铂联合约每隔一周 (every other week) 施用的约 10mg/kg 剂量的贝伐单抗来治疗对伊立替康、FOLFOX 和 / 或 FOLPI 方案失败的患有结直肠癌的患者中转移性结直肠癌的用途。

[0021] 在一个实施方案中, 本发明提供约每 21 天施用的约 5-150mg/m² 的吡铂联合约每隔一周施用的约 10mg/kg 剂量的贝伐单抗来治疗已接受伊立替康、FOLFOX 和 / 或 FOLPI 方案 (其中使用或不使用贝伐单抗或西妥昔单抗来预防复发) 的患有结直肠癌的患者中转移性结直肠癌的用途, 其中所述癌症处于缓解期。

[0022] 发明详述

[0023] 在一个实施方案中, 本发明提供治疗结直肠癌的方法, 包括向患有转移性结直肠癌的患者施用吡铂、贝伐单抗、5- 氟尿嘧啶 (5-FU) 和甲酰四氢叶酸, 其中以约 2-6 周的间隔通过静脉内施用 5-FU 和甲酰四氢叶酸至少两次, 在施用氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸时每隔一次随甲酰四氢叶酸和 5-FU 施用吡铂, 以两周的间隔施用贝伐单抗至少两次。

[0024] 在另一个实施方案中, 本发明提供治疗结直肠癌的方法, 包括向患有转移性结直肠癌的患者施用有效量的吡铂、贝伐单抗、5-FU 和甲酰四氢叶酸的组合, 其中以约两周的间

隔通过静脉内施用吡铂、5-FU 和甲酰四氢叶酸至少两次,以两周的间隔(每两周)施用贝伐单抗至少两次,其中当以所述组合施用吡铂的量低于吡铂的最大耐受剂量。

[0025] 本发明的另一个实施方案提供治疗结直肠癌的方法,包括向患有转移性结直肠癌的患者施用吡铂、贝伐单抗、5-FU 和甲酰四氢叶酸,其中以约两周的间隔通过静脉内施用 5-FU 和甲酰四氢叶酸,每次施用氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸时,随甲酰四氢叶酸和 5-FU 施用吡铂,其中以约 45-120mg/m² 的剂量施用吡铂,其中以两周的间隔、以约 5-25mg/kg (优选 10mg/kg) 的剂量静脉内施用贝伐单抗。

[0026] 在本发明的另一个实施方案中,基本上与甲酰四氢叶酸同时施用吡铂,在用 5-FU 和甲酰四氢叶酸治疗患者时每隔一次(如每四周)施用吡铂。贝伐单抗与吡铂同时施用,随后是每两周施用。可以约 200-500mg/m²,优选约 400mg/m² 的剂量施用甲酰四氢叶酸。以约 60-180mg/m² 的剂量施用吡铂。每 14 天以 10mg/kg 的剂量通过输注施用配制成如上所述 Avastin[®] 溶液的贝伐单抗。以约 1000-3000mg/m² 的总剂量施用 5-FU。甲酰四氢叶酸和 5-FU 的优选治疗周期是每两周,吡铂是每 4 周施用,如约 60-75mg/m² 的低剂量(如 60mg/m²),或约 120-180mg/m² (优选约 120-150mg/m²) 的高剂量,如约 150mg/m²。

[0027] 因此,在本发明的一个实施方案中,甲酰四氢叶酸以 200-500mg/m² 的剂量通过输注约 2 小时,如果施用吡铂则与吡铂同时施用,其中吡铂的剂量是 120-180mg/m²,如约 150mg/m²;施用甲酰四氢叶酸和吡铂之后,通过推注施用约 400mg/m² 剂量的 5-FU;施用 5-FU 之后,施用剂量为 600mg/m² 或 2,400mg/m² 的 5-FU,优选分别以 22 小时或 46 小时连续输注的形式施用,其中以两周的间隔向患者提供甲酰四氢叶酸和 5-FU,以 4 周的交替间隔向患者提供甲酰四氢叶酸、吡铂和 5-FU。

[0028] 如上所述施用贝伐单抗,初始剂量为 10mg/kg,随后是每两周 10mg/kg 的剂量。在另一个实施方案中,施用约 45-75mg/m² 的低剂量吡铂,如约 60-75mg/m²,如约 60mg/m²。这种 5-FU/甲酰四氢叶酸/吡铂方案广义上可称为 FOLPI 方案,在本发明中,还补充了贝伐单抗的输注。

[0029] 在本发明的另一个实施方案中,以 400mg/m² 的剂量通过输注 2 小时来施用甲酰四氢叶酸;施用甲酰四氢叶酸后,以 400mg/m² 的剂量推注 5-FU;推注 5-FU 后,通过肠胃外施用剂量为 400mg/m² 或 2,400mg/m² 的 5-FU,优选分别以 22 小时或 46 小时连续输注的形式施用;每两周进行甲酰四氢叶酸和 5-FU 的施用;其中以高达约 50mg/m² (如约 40-50mg/m²,如约 45mg/m²) 的剂量,每两周与甲酰四氢叶酸一起施用吡铂,优选同时施用。也可以施用约 45-105mg/m² 的吡铂剂量。如前所述,每周给予贝伐单抗。

[0030] 出乎意料地发现,在某些情形下,在每个治疗周期中与甲酰四氢叶酸和 5-FU 一起联合施用低剂量的吡铂,在产生治疗相应方面,与以相同间隔给予更高剂量(如最大耐受剂量(MTD))同样有效或与之相比更有效。下面讨论针对 2 周和 4 周吡铂施用计划的 MTD。优选地,初始治疗中的这种剂量低于或显著低于 MTD。这种剂量范围可从每两周约 40 至 60mg/m² 吡铂,其与甲酰四氢叶酸和贝伐单抗一起给予,随后给予 5-FU,如下所述。

[0031] 出乎意料地发现,总累积剂量超过约 900mg/m² 的吡铂可被患者耐受,而没有观察到二级或以上的神经病变。

[0032] 在本发明方法的一个实施方案中,优选患者以前没有接受过针对转移性疾病的全身性治疗如化疗。然而,患者可在原发性肿瘤治疗时接受过更早的辅助治疗(在本发明的

吡铂-贝伐单抗治疗之前至少六个月)。

[0033] 在一个实施方案中,本发明提供吡铂联合贝伐单抗、5-氟尿嘧啶(5-FU)和甲酰四氢叶酸来治疗转移性结直肠癌的用途,其中以约2-6周的间隔通过静脉内施用5-FU和甲酰四氢叶酸至少两次,在施用氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸时,每隔一次随甲酰四氢叶酸和5-FU施用吡铂,并且以两周的间隔施用贝伐单抗至少两次。

[0034] 在一个实施方案中,本发明提供吡铂联合贝伐单抗、5-氟尿嘧啶(5-FU)和甲酰四氢叶酸来治疗转移性结直肠癌的用途,其中以约两周的间隔通过静脉内施用吡铂、5-FU和甲酰四氢叶酸至少两次,以两周的间隔施用贝伐单抗至少两次,其中以所述组合施用,吡铂的量低于吡铂的最大耐受剂量。

[0035] 在一个实施方案中,本发明提供吡铂联合贝伐单抗、5-氟尿嘧啶(5-FU)和甲酰四氢叶酸来治疗转移性结直肠癌的用途,其中以约两周的间隔通过静脉内施用5-FU和甲酰四氢叶酸,每次施用氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸时,随甲酰四氢叶酸和5-FU施用吡铂,其中以约45-120mg/m²的剂量施用吡铂,其中以两周的间隔、以5-25mg/kg的剂量静脉内施用贝伐单抗。

[0036] 所述用途可以是这样的用途,其中患有转移性结直肠癌的患者之前未接受过针对转移性疾病的治疗。

[0037] 或者,所述用途可以是这样的用途,其中患有转移性结直肠癌的患者之前接受过伊立替康方案、FOLFOX方案或FOLPI方案的治疗,其中所述癌症是难以治疗的,或者其中所述癌症在完成所述方案的6个月内有进展。

[0038] 或者,所述用途可以是这样的用途,其中患有转移性结直肠癌的患者之前依次接受过依立替康方案、FOLFOX方案和FOLPI方案中至少两种的治疗,其中所述癌症是难以治疗的,或者其中所述癌症在完成所述方案的6个月内有进展。所述伊立替康方案或FOLFOX方案或二者可以已伴随施用贝伐单抗。

[0039] 在本发明方法的多个实施方案中,所述患者之前未接受过针对转移性疾病的治疗,或者所述患者之前未接受过针对局限性或转移性疾病的全身性治疗如化疗。例如,所述患者可以已进行手术以切除或去除原发性肿瘤,然后用本发明的吡铂、5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸方案(如FOLPI)中的一种进行治疗来预防或延缓癌症的进展,包括防止或延缓转移的发生。所述患者在原发性肿瘤治疗时可以已接受过更早的化疗(在本发明的吡铂方案之前至少6个月)。

[0040] 在多个实施方案中,可以出于治愈目的施用吡铂,而不仅仅是为了抑制未缓解的疾病。可以增加吡铂的剂量以至超过造成疾病停止的量以便实现对患者的治愈。

[0041] 在多个实施方案中,可以同时施用吡铂和甲酰四氢叶酸。

[0042] 在多个实施方案中,可以在施用吡铂、甲酰四氢叶酸和贝伐单抗之后施用5-FU。

[0043] 在多个实施方案中,可以约每两周施用甲酰四氢叶酸和5-FU,以约每4周随甲酰四氢叶酸施用吡铂,并且每两周施用贝伐单抗。

[0044] 在多个实施方案中,每次治疗患者时,可以基本上与甲酰四氢叶酸同时施用吡铂,之后施用5-FU,并且以两周间隔施用贝伐单抗。

[0045] 在多个实施方案中,可以约200-400mg/m²的初始剂量施用甲酰四氢叶酸。

[0046] 在多个实施方案中,可以每次给药约1000-3000mg/m²的总剂量施用5-FU。

[0047] 在多个实施方案中,可以约 60-180mg/m² 的剂量施用吡铂,或以约 120-180mg/m² 的剂量施用吡铂。

[0048] 在多个实施方案中,可以比前次剂量低约 15-30mg/m² 的剂量施用随后的吡铂剂量。

[0049] 在多个实施方案中,可以约 150mg/m² 的剂量施用吡铂至少一次,或可以约 60-75mg/m² 的剂量施用吡铂至少一次,或可以约 40-45mg/m² 的剂量施用吡铂至少一次。

[0050] 在多个实施方案中,可以向患者递送累积剂量超过约 900mg/m² 的吡铂。

[0051] 在多个实施方案中,可以约 10mg/kg 的首次剂量静脉内施用贝伐单抗,然后每隔一周施用约 10mg/kg 的剂量。

[0052] 在多个实施方案中,可以通过 2 小时的输注施用剂量为约 400mg/m² 的甲酰四氢叶酸;施用甲酰四氢叶酸之后,推注剂量为约 400mg/m² 的 5-FU;推注 5-FU 之后,以 46 小时连续输注剂量为约 2,400mg/m² 的 5-FU,其中每两周向患者施用甲酰四氢叶酸和 5-FU,每 4 周随甲酰四氢叶酸向患者施用约 60-150mg/m² 的吡铂,其中至少吡铂的初始剂量约 150mg/m²,其中以约 10mg/kg 的初始剂量施用贝伐单抗,然后每隔一周施用一次约 10mg/kg 的剂量。

[0053] 在多个实施方案中,本发明提供约每 21 天施用的约 5-150mg/m² 的吡铂联合约每隔一周施用的约 10mg/kg 剂量的贝伐单抗来治疗对伊立替康、FOLFOX 和 / 或 FOLPI 方案失败的患有结直肠癌的患者中的转移性结直肠癌的用途。可每隔一周施用 5-FU 或甲酰四氢叶酸或二者。在多个实施方案中,本发明的用途还可包括使用 5-HT₃ 受体拮抗剂。

[0054] 在多个实施方案中,本发明提供约每 21 天施用的约 5-150mg/m² 的吡铂联合约每隔一周施用的约 10mg/kg 剂量的贝伐单抗来治疗对接受过伊立替康、FOLFOX 和 / 或 FOLPI 治疗方案(其中使用或未用贝伐单抗或西妥昔单抗来预防复发)的患有结直肠癌的患者中的转移性结直肠癌的用途,其中所述癌症处于缓解期。可每隔一周施用 5-FU 或甲酰四氢叶酸或二者。在多个实施方案中,本发明的用途还可包括使用 5-HT₃ 受体拮抗剂。

[0055] 吡铂是第三代铂类似物,在临床前研究中已经证明其在体外和 5-FU 有协同作用,并已经在多种癌症中进行了广泛的 1 期和 2 期测试¹¹⁻²²。像其他铂类似物一样,吡铂通过在 DNA 中形成干扰导致细胞死亡的 DNA 复制和转录的共价交联而引起细胞死亡。在吡铂的动物实验或临床试验中,尚未见报道与早期铂类似物相关的不可接受的肾毒性、耳毒性和神经毒性^{11,19-22}。具有对奥沙利铂的诱导抗性的几种人卵巢和结肠细胞系保留了对吡铂的敏感性¹⁶⁻¹⁸。

[0056] 在吡铂的 1 期研究中,可耐受的副作用和活性指征见于患有卵巢癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)、结直肠癌、头颈癌、肾细胞癌、胸腺癌、胰腺癌、胃癌、平滑肌肉瘤、肝癌、间皮瘤和前列腺癌的患者中^{24,25}。在 2 期研究中,效力指征见于患有卵巢癌、NSCLC、SCLC、间皮瘤、前列腺癌和乳腺癌的患者中。

[0057] 吡铂(SP-4-3)(顺式-氨合二氯(2-甲基吡啶)铂(II))以及其可用的前药和类似物公开于美国专利 5,665,771;6,518,428;6,413,953;2007 年 11 月 5 日提交的美国专利申请 No. 11/982,891 和 PCT/GB/01/02060,其通过引用在此并入本文。可通过口服施用有效量的吡铂和可药用载体的组合来提供本文公开的剂量,也可通过静脉内输注来提供。

[0058] Avastin®(贝伐单抗)是一种重组人源化单克隆 IgG1 抗体,在体外和体内测定系统中显示,其结合并抑制人血管内皮生长因子(VEGF)的生物活性。在含有抗生素庆大霉素

的营养培养基中于中国仓鼠卵巢哺乳动物细胞表达系统中生产贝伐单抗,其具有约 149 千道尔顿的分子量。

[0059] Avastin®是清澈至淡乳白色、无色至淡棕色、无菌、pH 为 6.2 的静脉内 (IV) 输注用溶液。Avastin®以 100mg 和 400mg 不含防腐剂、一次性使用西林瓶的形式提供,递送 4ml 或 16ml Avastin® (25mg/ml)。将 100mg 产品配制于 240mg α , α -二水合海藻糖、23.2mg 磷酸二氢钠 (一水合物)、4.8mg 磷酸一氢钠 (无水)、1.6mg 聚山梨酯 20 和 USP 注射用水中。将 400mg 产物配制于 960mg α , α -二水合海藻糖、92.8mg 磷酸二氢钠 (一水合物)、19.2mg 磷酸一氢钠 (无水)、6.4mg 聚山梨酯 20 和 USP 注射用水中。推荐的剂量方案是每两周施用 10mg/kg 并联合 FOLFOX 方案 (奥沙利铂、甲酰四氢叶酸 (LV) 和 5-氟尿嘧啶 (5-FU))。

[0060] 目前将贝伐单抗联合基于静脉内施用 5-氟尿嘧啶的化疗作为患有转移性结肠或直肠癌 (MCRC) 的患者的一或二线治疗。在 MCRC 治疗中,与基于静脉内施用 5-FU 的化疗联合使用的贝伐单抗的推荐剂量是以每 14 天通过静脉内输注 (5mg/kg 或 10mg/kg) 施用。当与 FOLFOX4 方案联合用于治疗转移性结直肠癌 (MCRC) 时,贝伐单抗的推荐剂量是每两周 (14 天) 10mg/kg (<http://www.gene.com/gene/products/information/oncology/avastin/insert.jsp#administration>)。

[0061] 已经对贝伐单抗联合有机铂药物奥沙利铂以及联合多环生物碱衍生物伊立替康用于治疗 MCRC (见 <http://www.gene.com/gene/products/information/oncology/avastin/insert.jsp>) 进行了评估。在奥沙利铂的一个临床试验中,将接受贝伐单抗联合 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 以及甲酰四氢叶酸 (LV) 联合奥沙利铂 (85mg/m²) (FOLFOX4 方案) 的患者与伊立替康 /5-FU 一线治疗之后只接受 FOLFOX4 方案作为二线治疗的患者相比较。在贝伐单抗治疗组中,与那些只接受 FOLFOX4 的患者相比,接受 Avastin®联合 FOLFOX4 的患者的总存活时间 (OS) 显著更长 (中值 OS 13.0mos 对比 10.8mos; 风险比 0.75 [95% CI 0.63, 0.89], $p = 0.001$ 分层对数秩检验 (stratified logrank test))。此外,有报道,基于研究者的评估,经 Avastin®联合 FOLFOX4 治疗的患者具有显著更长的无进展存活时间和更高的总响应率 (overall response rate)。

[0062] 通常所用的 FOLFOX 方案 FOLFOX4、FOLFOX6 和 FOLFOX7 都联合使用相同的生物活性剂,但是剂量不同,如表 1 所示。

[0063] 表 1 :FOLFOX 方案的概要

[0064]

FOLFOX4			
5-FU 推注 400 mg/m ²		5-FU 推注 400 mg/m ²	
D1		D2	
甲酰四氢叶酸 200 mg/m ²	5-FU 输注 600 mg/m ²	甲酰四氢叶酸 200 mg/m ²	5-FU 输注 600 mg/m ²
奥沙利铂 85 mg/m ²			
0小时	2小时	0小时	2小时
FOLFOX6			
5-FU 推注 400 mg/m ²			
D1		D2	
甲酰四氢叶酸 400 mg/m ²		5-FU 输注 46小时 2400-3000 mg/m ²	
奥沙利铂 100 mg/m ²			
0小时	2小时		
FOLFOX7			
D1		D2	
甲酰四氢叶酸 400 mg/m ²		5-FU 输注 46小时 2400 mg/m ²	
奥沙利铂 130 mg/m ²			
0小时	2小时		

[0065] 在 FOLFOX 方案中用吡铂代替奥沙利铂被称为 FOLPI 方案, 然后, 评估同时施用或不施用贝伐单抗的 FOLPI 方案治疗转移性结直肠癌的研究将在三部分中进行。1 期是剂量递增研究, 以确定吡铂的最大耐受剂量 (MTD), 所述吡铂可以每两周或每四周施用, 与每两周施用的 5-FU 和甲酰四氢叶酸 (LV) 联合用作之前未接受过转移性疾病治疗的患有转移性结直肠癌的患者的初始治疗。2 期是随机研究。在所述研究的一个方面中, 每四周以 150mg/m² 施用吡铂, 并与每两周施用的 5-FU 和甲酰四氢叶酸联合 (FOLPI)。另一方面, 应用改良的 FOLFOX 6 方案, 其中 FOLFOX 6 中 100mg/m² 的奥沙利铂剂量降低至 85mg/m², 并且每两周施用, 使得可在广泛使用的方案的情形中比较所述两种药剂。据信, 采用吡铂代替顺铂、卡铂或奥沙利铂的本发明方案可更有效地治疗癌症患者, 因为它们将出现更少的副作用 (如神经病变), 并且优选接受更高剂量的铂药物。3 期将是比较具有和没有两周 Avastin[®] 输注的 FOLPI 方案的研究。

[0066] 适于 1 期研究的对象患有 IV 期结直肠癌, 并且未接受针对转移性癌症的全身性治疗。如果有至少 6 个月的无治疗间隔期, 那么与基于 5-FU 治疗方案一起的先前辅助化疗 (不含奥沙利铂或伊立替康) 是可接受的。

[0067] 1 期

[0068] 集中指定对象, 以便每两周或每四周施用吡铂来治疗, 并根据迄今的研究结果指定待给予的吡铂的剂量。每一位患者每两周还接受 5-FU 和甲酰四氢叶酸治疗。根据下述计划, 3 名患者的组接受其指定剂量的吡铂以及甲酰四氢叶酸和 5-FU :

[0069] 第 1 天：每个 5-FU 和甲酰四氢叶酸周期 (q2 周, 计划 A) 或每隔一个 5-FU 和甲酰四氢叶酸周期 (q4 周, 计划 B) 以输注 2 小时的形式给予指定剂量的吡铂。以输注 2 小时的形式单独施用在 D5W (水 -5% 葡萄糖) 中 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 的甲酰四氢叶酸, 或者如果患者要接受吡铂, 那么通过 Y- 形管 (Y-line) 同时施用在独立输注袋中的吡铂。甲酰四氢叶酸 (± 吡铂) 之后是推注 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 的 5-FU, 然后是 46 小时连续输注在 D5W 中 $2, 400\text{mg}/\text{m}^2$ 的 5-FU。

[0070] 1 期中的对象集中指定到两个吡铂计划方案之一中。第一组 q2 周 (计划 A) 对象用剂量为 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 的吡铂治疗 (每个周期, q2 周)。如果治疗耐受性好, 那么使指定到该计划方案中随后顺序组中的对象接受以 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 递增的剂量水平的吡铂直到出现不可接受的剂量限制性毒性 (DLT) 以确定 MTD。

[0071] MTD 定义为低于其中至少 6 名对象中至少 1/3 出现 DLT 的剂量的吡铂剂量。仅来自第一个 4 周治疗的耐受数据用于确定 MTD。因此, 仅考虑根据 q2 周 (A 计划) 中对象的吡铂的首次两个剂量的数据以及仅根据 q4 周 (B 计划) 中对象的吡铂的首次剂量的数据。用剂量为 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 的吡铂治疗第一组 q4 周 (B 计划) 的对象 (每隔一个周期, q4 周)。如果治疗耐受性好, 那么使指定到该计划中随后顺序组中的对象接受以 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 递增的剂量水平的吡铂直到出现不可接受的剂量限制性毒性 (DLT) 以确定 MTD。根据所观察到的毒性模式和严重程度, 可额外研究两个吡铂施用计划中任一个的中间剂量水平。

[0072] 每一计划中, 组的规模为 3 名对象, 如果观察到 DLT 则扩大到 6 名对象。每一计划的每一组中, 先对一名患者进行治疗; 如果在随后的 4 周 (2 个药物周期) 内没有观察到 DLT, 则对其余两名对象进行治疗。如果在组中的第一名患者中观察到 DLT, 是否在组中纳入额外的对象依具体情况而定。q2 周 (计划 A) 组中的所有对象在下一组对象提高剂量之前, 将完成 2 个周期 (一个周期 = 2 天治疗方案 + 额外的 12 天随访期)。q4 周 (计划 B) 组中的所有对象将在下一组 B 计划对象提高剂量之前完成 1 个 2- 天治疗方案 (应包括 5-FU/甲酰四氢叶酸) 和额外 26- 天随访期的周期。

[0073] 如果在组中 3 名对象中没有观察到 DLT, 那么吡铂剂量的提高可以在该吡铂计划的下一组中进行。如果观察到一例 DLT, 那么指定吡铂剂量和计划下的组规模扩大到 6 名对象。在低于 6 名中有 2 名具有 DLT 的剂量下的任意剂量水平和计划中, 可以纳入额外的对象来获得额外的安全性或效力数据。

[0074] 2 期

[0075] 基于 1 期中每一剂量和计划所获得的吡铂剂量强度、每一剂量和计划的耐受周期数、对每一剂量和计划的耐受性和安全性特性的客观评估以及响应率的初步评估来选择本研究 2 期部分的剂量。2 期计划选为 B 计划, 即 q4 周计划。将对象 (约 100 名患有转移性 CRC 的对象, 约 25 个临床点) 随机分配到改良 FOLFOX 6⁶ 或 FOLPI-150 中。

[0076] 所述 FOLPI 方案如下:

[0077] 每个 5-FU 和甲酰四氢叶酸交替周期 (q4 周, 计划 B), 以输注 2 小时的形式施用 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 吡铂。每两周以输注 2 小时的形式单独施用甲酰四氢叶酸 (在 D5W 中 $400\text{mg}/\text{m}^2$), 或者通过 Y- 形管同时施用在独立袋中的吡铂。施用甲酰四氢叶酸 ± 吡铂之后, 推注 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 5-FU, 然后是 46 小时连续输注在 D5W 中的 $2, 400\text{mg}/\text{m}^2$ 5-FU。

[0078] 所述改良 FOLFOX 6 方案如下:

[0079] 每两周以输注 2 小时的形式施用 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 奥沙利铂。每两周以输注 2 小时的形式

施用甲酰四氢叶酸（在 D5W 中 $400\text{mg}/\text{m}^2$ ）。施用奥沙利铂的同时通过 Y- 形管施用在独立袋中的甲酰四氢叶酸。施用甲酰四氢叶酸 + 奥沙利铂之后，推注 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 5-FU，然后是 46 小时连续输注在 D5W 中的 $2,400\text{mg}/\text{m}^2$ 5-FU。

[0080] 在基线以及每两个治疗周期（约每月）之后由独立的神经科医生进行神经病变评估。对象和神经科医生均不知道输注的铂是奥沙利铂还是吡铂。神经科医生的这种评估用于确定 2 级或更高级周围神经病变的发病率。在 2 期中，出于确定剂量降低的毒性或研究药物停止的目的，治疗医师用 NCI CTCAE 进行神经学评估。每个周期之前，将这些 CTCAE 标准用于确定对降低剂量的需要。神经科医生的评估用于确定安全终点、神经病变的发病率，并且每隔一个周期采用方案规定的神经病变等级 (neuropathy scale) 独立进行所述评估，但所述评估不用于剂量变化。对于所有对象，在每一治疗周期之前获得血液学和血清化学实验室研究。每两周重复治疗周期（5-FU 和甲酰四氢叶酸 ± 吡铂或奥沙利铂，这取决于计划），但等到临床或实验室异常恢复时，可能会延迟多达 2 周，评估来自所有治疗周期和累积毒性的数据用于安全性分析。

[0081] 在研究中，在基线以及每第四个 5-FU/ 甲酰四氢叶酸（每 8 周，除非延迟）治疗之后进行肿瘤评估。根据 RECIST 标准，效力终点将包括客观响应率²⁶。还评估响应时间、进展时间、无进展存活以及总存活。

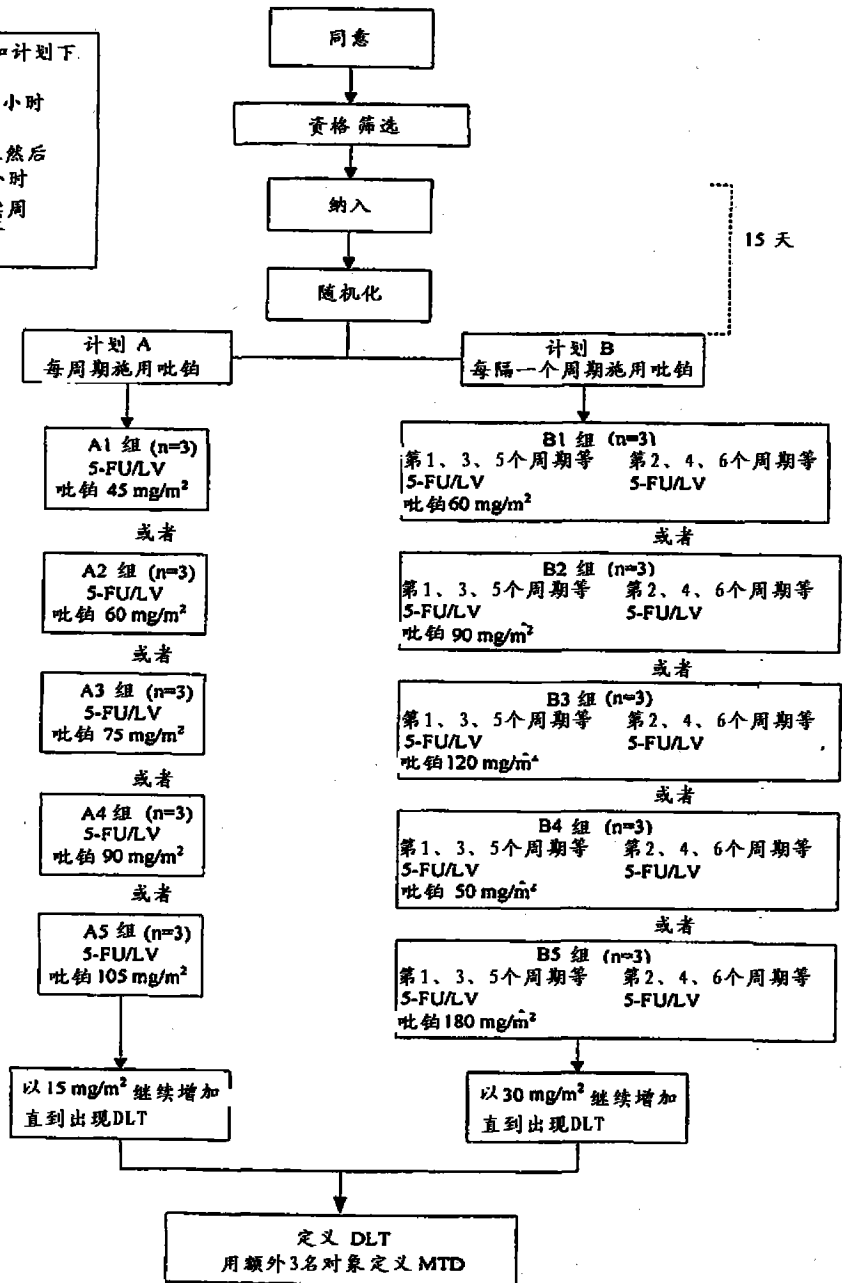
[0082] 如下表 1 中总结了研究治疗：

[0083] 表 1

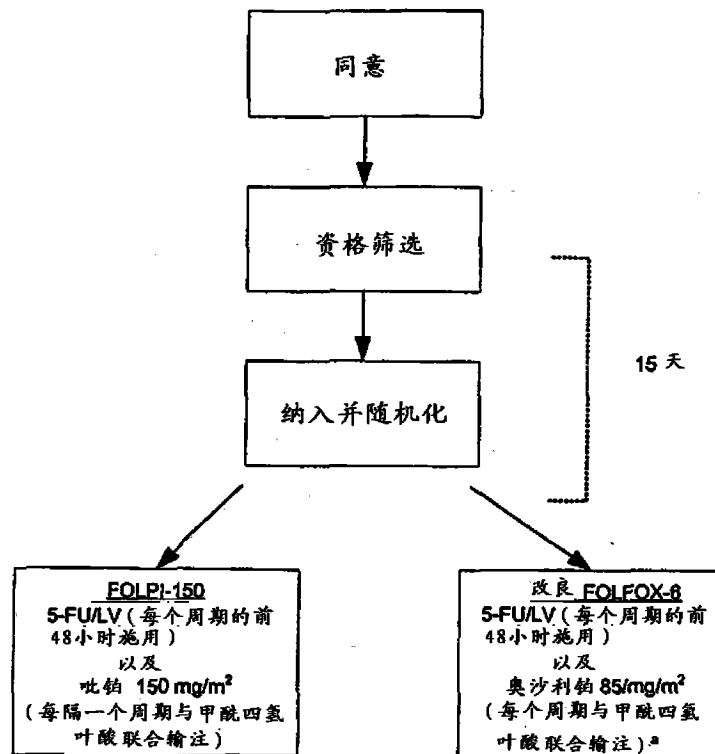
[0084]

1期 (剂量增加)

- 吡铂: 在指定剂量和计划下施用2小时
- LV: 400 mg/m²施用2小时 (与吡铂同时施用)
- 5-FU: 400 mg/m²推注然后2400 mg/m²施用46小时
- 每两周所有对象继续周期, 直到进展或放弃



[0085]

2 期

[0086] ^a 吡铂:150mg/m²,2 小时;奥沙利铂:85mg/m²,2 小时;LV:400mg/m²,2 小时(和吡铂(当给予时)或奥沙利铂同时施用),然后是 5-FU:400mg/m² 推注,然后是 2400mg/m²46 小时。每两周所有对象继续执行周期,直至进展或由于毒性而停止研究药物。

[0087] 吡铂剂量的选择

[0088] 在之前的 1 期研究中,在每三周施用 120-150mg/m² 的剂量(即:剂量相当于每两周施用 80-100mg/m² 或每四周施用 160-200mg/m²)下,吡铂与其它骨髓抑制化疗剂联合通常被耐受。然而,这些研究中没有一个研究了吡铂联合 5-FU 和甲酰四氢叶酸。5-FU/甲酰四氢叶酸通常不是骨髓抑制的,因此在本研究剂量增加部分中选作初始剂量的吡铂剂量(即每两周 45mg/m² 和每四周 60mg/m²)显著低于这些计划中施用吡铂的预期 MTD。

[0089] 吡铂的施用

[0090] 当制备用于施用的吡铂时,研究机构的人员必须采用标准的细胞毒性操作程序。吡铂以即用型(ready-to-use)制剂提供。西林瓶的内容物必须转移至合适的袋中以便施用。已经评估了制剂和典型输注装置的兼容性,结果已经确定,当材料避光时,具有与 EVA 输注袋、PVC 输注管和聚丙烯注射器的兼容性。不推荐用 PVC 输注袋来施用吡铂。

[0091] 已经评估了制剂和典型的施用装置的兼容性,可接受性的限度为在封闭输注袋中 8 小时。产品对光高度敏感,不应当在没有光保护的情况下于环境光下暴露超过 1 小时。所述袋在制备和施用期间必须避光。

[0092] 吡铂制剂中不存在防腐剂或抑菌剂。因此,吡铂必须在无菌条件下转移。溶液必须在被引入输注袋 8 小时内用完或弃掉。如同所有铂复合物,应当避免和铝接触。

[0093] 应当通过外周静脉或中央线(central line)施用吡铂;不必通过肌肉内或皮下途径施用。基于患者身高和体重的体表面积来计算初始剂量。如果患者体重改变超过 10%,

治疗医师则必须重新计算体表面积并改变剂量。

[0094] 应当经 2 小时施用吡铂。当吡铂和甲酰四氢叶酸在同一天给予时,应当使用 Y- 形管在分开的袋中同时施用这两种药物。已经对这两种药物进行了测试,当以这种方式施用时显示是兼容的。

[0095] 施用吡铂之前 30 分钟,对象还接受了由 5-HT₃ 受体拮抗剂加上地塞米松组成的止吐治疗。治疗之后,对象还可以接受若干天的止吐治疗,其可包括多达 7 天的口服劳拉西泮 (lorazepam)、普鲁氯嗪 (prochlorperazine) 或临床上表现出抑制恶心和 / 或呕吐的其它等价物。

[0096] 施用指导

[0097] 在产品标签上提供施用 5-FU 和甲酰四氢叶酸的详细指导。简而言之,,用 2 小时 IV 输注在 D5W 中的 400mg/m² 甲酰四氢叶酸,如果要在当天给予吡铂的话,则使用 Y- 形管以独立的袋和吡铂同时施用,然后是推注 5-FU = 400mg/m²,然后以 46 小时连续 IV 输注的形式施用在 D5W 中的 2, 400mg/m² 的 5-FU (推荐)。

[0098] 剂量变化

[0099] 吡铂的剂量变化

[0100] 如果在前一周期观察到下述血液学事件的任一种,则强制进行剂量降低:绝对嗜中性粒细胞计数 (ANC) < 0.5x10⁹/L 至少 5 天;绝对嗜中性粒细胞计数 < 1.0x10⁹/L 兼有等级 ≥ 2 的发热 (> 38.5°C);血小板计数 < 25x10⁹/L;第 15 天,未达到血小板计数 ≥ 100x10⁹/L 且 ANC ≥ 1.5x10⁹/L。

[0101] 剂量降低还是任何有关下述任何治疗相关的 3 级毒性、任何 4 级毒性或任何肾毒性或神经毒性的治疗事件所需的。

[0102] 对于每两周接受吡铂的对象,剂量降低应为 15mg/m²;对于每 4 周接受吡铂的对象,剂量降低应为 30mg/m²。

[0103] 血清肌酐变化事件的剂量降低

[0104] 每次施用吡铂之前必须测量血清肌酐。对于血清肌酐异常的对象,必须在 1 期中根据如下表格改变吡铂 (而非 5-FU 或甲酰四氢叶酸) 的剂量:

[0105]

血清肌酐值	q2 周(A 计划) 吡铂对象的 剂量变化	q4 周(B 计划) 吡铂对象的 剂量变化
≤ 规范 ULN	推荐剂量	推荐剂量
>1.0 至 1.5 倍 ULN	降低 25%	降低 25%
>1.5 至 2.0 倍 ULN	降低 50%	降低 50%
>2.0 倍 ULN	停止吡铂治疗	停止吡铂治疗

[0106] 在 2 期中,下述剂量降低将是血清肌酐升高所需的:

[0107]

血清肌酐	2 期 FOLPI 对象的剂量变化
≤规范 ULN	推荐剂量

> 1.0 至 1.5 倍 ULN	降低 30mg/m ² 吡铂
> 1.5 至 2.0 倍 ULN	降低 60mg/m ² 吡铂
> 2.0 倍 ULN	停止吡铂治疗

[0108] 神经毒性事件中的剂量变化

[0109] 应当根据下述毒性的 CTCAE 等级及其持续时间改变吡铂的剂量：

毒性等级	毒性持续时间	
	下个周期前消退	持久的 (下个周期开始时存在)
1 级	无变化	维持吡铂剂量
2 级	无变化	吡铂剂量降低 30 mg/m ²
3 级	吡铂剂量降低 30 mg/m ²	停止吡铂
4 级	停止吡铂	

[0112] 如果在后一周期中毒性未改善或更差,则可进行多达 3 次 30mg/m² 的剂量降低。

[0113] 5-FU 的剂量变化

[0114] 第一次降低吡铂剂量时,应当省去 5-FU 推注。第二次降低吡铂剂量时,输注剂量应降低 600mg/m²。一旦降低,应当保持降低剂量的 5-FU ;即 :不应随后增加 5-FU 的剂量。

[0115] 在吡铂周期第 15 天时,如果血小板计数或 ANC 计数是 1 级或 2 级,那么对象接受交替的即不包括吡铂的偶数周期,5-FU 的剂量在该周期中不应降低。在第二个治疗周期时,吡铂和 5-FU 的剂量应当降低一个水平。必须对 3 或 4 级非血液学事件进行剂量变化。只有当毒性消退到 < 3 级时才继续治疗。

[0116] 甲酰四氢叶酸的剂量变化

[0117] 除非推测是由于与甲酰四氢叶酸施用时间的暂时关系引起药物敏感性,否则甲酰四氢叶酸没有剂量变化。

[0118] 结果

[0119] 1 期中治疗了 59 名患者。在 q 2 周计划中,在 105mg/m² 的吡铂剂量水平下,6 名患者中有 1 名显示出 4 级血小板减少症的 DLT,6 名患者中有 3 名显示出 4 级中性粒细胞减少。现正于 120mg/m² 评估 q 2 周计划。在 q4 周计划中,在 180mg/m² 下,6 名患者中有 2 名观察到 DLT。因此在 q4 周计划中 MTD 设定为 150mg/m²。患者接受多达 24 个周期且治疗耐受性很好。

[0120] 对于两种计划,剂量延迟主要来自中性粒细胞减少或血小板减少症以及在更高剂量下观察到的血液学毒性提高。与治疗有关的 3 级非血液学毒性包括一例 FU 输注后的冠状动脉痉挛、一例吡铂输注性变态反应、一例口腔炎、两例腹泻、一例氮质血症。心脏和口腔炎事件与 5-FU 成分有关。没有报道 2 级或更高级的神经病变,甚至对于 4 位接受累积超过约 900mg/m² 吡铂剂量的患者也没有报道,尤其是对于相当的奥沙利铂剂量下观察的中度至重度神经病变高发生率而言,这是出乎意料的和意外的结果。这表明吡铂可以安全地与 FU 和 LV 联合施用,而没有和 FOLFOX 方案有关的剂量限制性神经病变。

[0121] 在计划 A(吡铂 q 2 周)中,优选的剂量范围为约 45-120mg/m²,如 45 至 105mg/m² 的剂量,如 45mg/m²。

[0122] 在计划 B(吡铂 q 4 周)中,优选的剂量可以更高,如约 120-210mg/m²,如 120-180mg/m²,如 150mg/m²。也可以施用更低剂量,如 45-90mg/m²,如 60mg/m²。

[0123] 经 CT 扫描评估的 44 名评估对象中,有 6 名已确认有部分响应,1 名有全部响应(未确认)(16%)。对 Q2 周计划的 32 名对象中的 26 名进行了评估,并观察到 2 名有部分响应。出人意料地,A1 组(45mg/m²)中 2/3 的患者显示出部分响应。对 Q4 周计划中全部 18 名对象进行了评估,并观察到 5 名有部分响应(28%)。

[0124] 3 期

[0125] 3 期研究将比较 FOLPI 方案和 FOLPI+ 贝伐单抗,其中根据 Genentech 提供的用于 MCRC 治疗中 FOLFOX 方案的剂量推荐来施用贝伐单抗。研究中,在基线以及每第四个 5-FU/甲酰四氢叶酸(每 8 周,除非有延迟)治疗之后进行肿瘤评估。根据 RECIST 标准,效力终点将包括客观响应率²⁶。还评估响应持续时间、进展时间、无进展的存活以及总存活。

[0126] 参考文献

[0127] 本文引用的下述参考文献和其它出版物、专利和专利申请在此通过引用并入本文。

[0128] 1. Jemal et al., Cancer Statistics, 2004. CA Cancer J Clin 54(1) :8-29, 2004.

[0129] 2. Hoff et al., Oncology (Huntingt) 18(6) :705-708, 2004.

[0130] 3. Meyerhardt et al., N Engl J Med 352(5) :476-87, 2005.

[0131] 4. Penland et al., Oncology (Huntingt) 18(6) :715-722, 2004.

[0132] 5. Saltz et al., N Engl J Med, 343(13) :905-14, 2000.

[0133] 6. Tournigand et al., J Clin Oncol, 22(2) :229-37, 2004.

[0134] 7. de Gramont et al., J Clin Oncol, 18(16) :2938-47, 2000.

[0135] 8. Rothenberg et al., J Clin Oncol, 21(11) :2059-69, 2003.

[0136] 9. Andre et al., N Engl J Med, 350(23) :2343-51, 2004.

[0137] 10. Hwang et al., In: Clinical Use of Oxaliplatin: Case Studies and Roundtable Discussion, Editor Marshall J, CMP Healthcare Media, Oncology Publishing Group, Manhasset, NY 2004.

[0138] 11. Douillard, JY, Schiller, J., Eur J Cancer 38(Suppl 8) :S25-S31, 2002.

[0139] 12. Beale, P, et al., Br J Cancer 88(7) :1128-1134, 2003.

[0140] 13. Raynaud FI, et al., Clin Cancer Res 3(11) :2063-2074, 1997.

[0141] 14. Holford J, et al., Anticancer Drug Des 13(1) :1-18, 1998.

[0142] 15. Holford J, et al., Br J Cancer 77(3) :366-373, 1998.

[0143] 16. Rogers P, et al., Eur J Cancer 38(12) :1653-1660, 2002.

[0144] 17. Sharp SY, et al., Eur J Cancer 38(17) :2309-15, 2002.

[0145] 18. Plasencia C, et al., Invest New Drugs 22(4) :399-409, 2004.

[0146] 19. Murakami H, et al., Eur J Cancer 38(Suppl 8) :S1-S5, 2002

[0147] 20. Giaccone G, et al., Eur J Cancer 38(Suppl 8) :S19-S24, 2002.

[0148] 21. Gore ME, et al., Eur J Cancer 38(18) :2416-2420, 2002.

- [0149] 22. Treat J, et al., Eur J Cancer 38(Suppl 8) :S13-18, 2002.
- [0150] 23. Perez RP, et al., Eur J Cancer 34(10) :1535-42, 1998.
- [0151] 24. Gelmon KA, et al., Ann Oncol 15(7) :1115-22, 2004.
- [0152] 25. Gelmon KA, et al., National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group trial, IND 129. Ann Oncol 14 :543-548, 2003.
- [0153] 26. Therasse P, et al., New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 92(3) :205-216, 2000.
- [0154] 27. J. M. Taberero et al., J. Clin. Oncol., 22(145), 3512(2004).
- [0155] 与吡铂联合施用的有用药剂以及治疗方法也已公开, 包括铂和非铂抗癌药, 其公开于 2003 年 9 月 4 日提交的美国专利申请 10/276, 503 ; 2007 年 11 月 5 日提交的 11/982, 841 ; 2007 年 11 月 6 日提交的 11/935, 979 ; 2007 年 11 月 5 日提交的 11/982, 839 ; 以及在美国专利 7, 060, 808 和 4, 673, 668 和 PCT 申请 WO/98/45331 和 WO/96/40210 中公开的铂和非铂抗癌药物中。
- [0156] 如下专利申请通过引用全部并入此处 :
- [0157] 2008 年 2 月 8 日提交的美国 61/027, 387, 事务所案号 no. 295. 114prv
- [0158] 2008 年 2 月 8 日提交的美国 61/027, 382, 事务所案号 no. 295. 115prv
- [0159] 2009 年 2 月 6 日提交的 PCT Ser. No. _____, 事务所案号 no. 295. 115wo1
- [0160] 2008 年 2 月 8 日提交的美国 61/027, 360, 事务所案号 no. 295. 116prv
- [0161] 2009 年 2 月 6 日提交的 PCT Ser. No. _____, 事务所案号 no. 295. 116wo1
- [0162] 2007 年 11 月 5 日提交的美国 11/982, 841, 事务所案号 no. 295. 093us1
- [0163] 2009 年 2 月 6 日提交的美国 _____, 事务所案号 no. 295. 131us1。