



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 826 826**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/436 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2016 PCT/US2016/047727**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **02.03.2017 WO17034957**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2016 E 16758337 (6)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2020 EP 3337478**

⑮ Título: **Combinación farmacéutica que comprende irinotecán liposómico, oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina para el tratamiento del cáncer pancreático metastásico**

⑩ Prioridad:

21.08.2015 US 201562208209 P
10.09.2015 US 201562216736 P
30.12.2015 US 201562273244 P
21.01.2016 US 201662281473 P
02.03.2016 US 201662302341 P
15.04.2016 US 201662323245 P
31.05.2016 US 201662343313 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.05.2021

⑮ Titular/es:

IPSEN BIOPHARM LTD. (100.0%)
Ash Road
Wrexham Industrial Estate
Wrexham LL13 9UF, GB

⑯ Inventor/es:

BLANCHETTE, SARAH, F.;
FITZGERALD, JONATHAN, BASIL;
GADDY, DANIEL, F.;
HENDRIKS, BART, S.;
KALRA, ASHISH;
LEE, HELEN y
BAYEVER, ELIEL

⑯ Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 826 826 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación farmacéutica que comprende irinotecán liposómico, oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina para el tratamiento del cáncer pancreático metastásico

5 **CAMPO TÉCNICO**

[0001] Esta divulgación se refiere a nuevas terapias útiles en el tratamiento de cáncer de páncreas que comprenden el uso de irinotecán liposómico en combinación con 5-fluorouracilo y oxaliplatino para el tratamiento (primera línea) de 10 los pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas no tratado previamente.

ANTECEDENTES

[0002] El cáncer de páncreas es resistente a la quimioterapia, con un pronóstico extremadamente pobre. Es la cuarta 15 causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos; la tasa de supervivencia a 5 años es del 6%. La incidencia de cáncer de páncreas ha aumentado durante las últimas décadas y, en 2014, se estima que 46.420 pacientes fueron diagnosticados con cáncer de páncreas y 39,590 murieron. Se proyecta que el cáncer de páncreas superará a los 20 cánceres de hígado, mama, próstata y colorrectal para convertirse en la segunda causa principal de muerte relacionada con el cáncer para 2030. Estas estadísticas reflejan la terrible naturaleza de la enfermedad y la falta de terapias efectivas. La ubicación del tumor produce pocos síntomas tempranos y, como resultado, a menudo se 25 diagnostica en una etapa tardía. La ausencia de herramientas de detección eficaces y una comprensión limitada de los factores de riesgo significa que los pacientes tienen enfermedad avanzada o metastásica en el momento del diagnóstico. Dado el mal pronóstico y las bajas tasas de supervivencia media de menos de un año para los pacientes con enfermedad metastásica, aún se necesitan nuevas opciones de tratamiento.

[0003] La tolerabilidad de los regímenes de múltiples fármacos es importante en el tratamiento del cáncer. Cuanto 30 mayor sea la duración del tratamiento manejable debería traducirse en mejores resultados debido a una exposición más prolongada al fármaco. Durante los últimos 5 años, un régimen de quimioterapia combinada que ha surgido como estándar de atención para el tratamiento de primera línea del cáncer de páncreas metastásico es la terapia combinada de 35 5-fluorouracilo (5-FU)/leucovorina (LV) + irinotecán + oxaliplatino (FOLFIRINOX). Sin embargo, se sabe que FOLFIRINOX tiene una toxicidad significativa y su uso está limitado a pacientes con un mejor estado funcional (es decir, puntuación de rendimiento ECOG de 0 o 1). Con el tratamiento prolongado de FOLFIRINOX, el oxaliplatino a menudo se suspende del régimen debido a la toxicidad. Por lo tanto, si se pueden identificar regímenes dobles 40 igualmente efectivos, los pacientes pueden tolerar mejor el tratamiento prolongado e incluso los pacientes con un estado funcional deficiente pueden beneficiarse. Aunque el régimen FOLFIRINOX ha sido recomendado por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) como una opción preferida para la enfermedad metastásica de primera línea desde 2011, existen algunas preocupaciones sobre la toxicidad asociada con FOLFIRINOX. Una pauta posológica de FOLFIRINOX es de 85 mg/m² de oxaliplatino, 180 mg/m² de irinotecán y fluorouracilo a una dosis de 45 400 mg/m² administrada por bolo IV seguido de una infusión continua de 2400 mg/m². Sin embargo, debido a la toxicidad, los regímenes modificados de FOLFIRINOX se utilizan a menudo (por ejemplo, eliminación del bolo de 5-FU) con efectos desconocidos sobre la eficacia y seguridad de los esquemas modificados.

CPT-11 es trihidrato de hidrocloruro de irinotecán, comercializado como Camptosar® en los Estados Unidos. MM-398 50 es un irinotecán liposómico y se comercializa en los EE.UU. Como el producto ONIVYDE® aprobado por la FDA en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorina para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma metastásico de páncreas después de la progresión de la enfermedad después de una terapia basada en gemcitabina. Chang y col. (Quimioterapia y farmacología del cáncer, marzo de 2015, volumen 75, número 3, págs. 579-586) describe un "estudio 55 de fase I de irinotecán nanoliposomal (PEP02) en pacientes con tumores sólidos avanzados". Chen y col. (Journal of Clinical Oncology, Vol. 28, Nº 15) describe un "estudio de fase I de irinotecán liposómico (PEP02) en combinación con infusión semanal de 5-FU/LV en tumores sólidos avanzados". Ko y col. (British Journal of Cancer, vol. 109, Nº 4, páginas 920-925) describe "[a] estudio multinacional de fase 2 de sucrosofato de irinotecán nanoliposomal (PEP02, 60 MM-398) para pacientes con cáncer de páncreas metastásico refractario a gemcitabina". Hosein y col. (BMC Cancer 2012 12: 199) describe "[a] estudio retrospectivo de FOLFIRINOX neoadyuvante en adenocarcinoma de páncreas 65 localmente avanzado irresecable o en el límite-resecable".

55 **SUMARIO**

[0004] La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. En un aspecto, la invención se refiere a irinotecán liposómico para su uso en un método de tratamiento del adenocarcinoma metastásico del páncreas en un paciente humano que no ha recibido previamente quimioterapia para tratar el adenocarcinoma metastásico del páncreas, en donde el irinotecán liposómico se administra en combinación con oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo, comprendiendo el método la administración de una terapia antineoplásica al paciente con un total de una vez cada dos semanas, la terapia antineoplásica consiste en:

- 65 a. 60 mg/m² de irinotecán liposómico,
- b. 60 mg/m² de oxaliplatino,
- c. 200 mg/m² de la forma (I) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (I+d) de leucovorina, y

d. 2,400 mg/m² de 5-fluorouracilo.

En otro aspecto, la invención se refiere a irinotecán liposómico para su uso en un método de tratamiento de adenocarcinoma metastásico de páncreas en un paciente humano que no ha recibido previamente quimioterapia para tratar el adenocarcinoma metastásico de páncreas, donde el irinotecán liposómico se administra en combinación con oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo, comprendiendo el método la administración de una terapia antineoplásica al paciente un total de una vez cada dos semanas, la terapia antineoplásica consiste en:

- a. 60 mg/m² de irinotecán liposómico,
- b. 60 mg/m² de oxaliplatino,
- c. 200 mg/m² de la forma (l) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (l+d) de leucovorina, y
- d. 2,400 mg/m² de 5-fluorouracilo,

en donde el irinotecán liposómico comprende octasulfato de sacarosa de irinotecán encapsulado en vesículas de liposomas que constan de 1,2-diestearoílo-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), colesterol y un N-(carbonilmetoxipoliétilenglicol-2000)-1,2-diestearoílo-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE).

En otro aspecto, la invención se refiere a irinotecán liposómico para su uso en un método de tratamiento de adenocarcinoma metastásico de páncreas en un paciente humano que no ha recibido previamente quimioterapia para tratar el adenocarcinoma metastásico de páncreas, en donde el irinotecán liposómico se administra en combinación con oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo, comprendiendo el método administrar una terapia antineoplásica al paciente en total una vez cada dos semanas, consistiendo la terapia antineoplásica en:

- a. 60 mg/m² de irinotecán liposómico,
- b. 60 mg/m² de oxaliplatino,
- c. 200 mg/m² de la forma (l) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (l+d) de leucovorina, y
- d. 2,400 mg/m² de 5-fluorouracilo,

en donde el irinotecán liposómico, el oxaliplatino y la leucovorina se administran los días 1 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

En otro aspecto, la invención se refiere a irinotecán liposómico para su uso en un método de tratamiento de adenocarcinoma metastásico de páncreas en un paciente humano que no ha recibido previamente quimioterapia para tratar el adenocarcinoma metastásico de páncreas, en donde el irinotecán liposómico se administra en combinación con oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo, comprendiendo el método administrar una terapia antineoplásica al paciente en total una vez cada dos semanas, consistiendo la terapia antineoplásica en:

- a. 60 mg/m² de irinotecán liposómico,
- b. 60 mg/m² de oxaliplatino,
- c. 200 mg/m² de la forma (l) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (l+d) de leucovorina, y
- d. 2,400 mg/m² de 5-fluorouracilo,

en donde se administra el irinotecán liposómico, seguido de la administración del oxaliplatino, seguido de la leucovorina, seguido de la administración del 5-fluorouracilo.

En otro aspecto, la invención se refiere a irinotecán liposómico para su uso en un método de tratamiento de adenocarcinoma metastásico de páncreas en un paciente humano que no ha recibido previamente quimioterapia para tratar el adenocarcinoma metastásico de páncreas, en donde el irinotecán liposómico se administra en combinación con oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo, comprendiendo el método administrar una terapia antineoplásica al paciente en total una vez cada dos semanas, consistiendo la terapia antineoplásica en:

- a. 60 mg/m² de irinotecán liposómico,
- b. 60 mg/m² de oxaliplatino,
- c. 200 mg/m² de la forma (l) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (l+d) de leucovorina, y
- d. 2,400 mg/m² de 5-fluorouracilo,

en donde el irinotecán liposómico, el oxaliplatino y la leucovorina se administran los días 1 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días, en donde se administra el irinotecán liposómico, seguido de la administración del oxaliplatino, seguido de la administración de la leucovorina, seguido de la administración del 5-fluorouracilo, y en donde la administración del oxaliplatino comienza 2 horas después de completar cada administración del irinotecán liposómico.

Las realizaciones preferidas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes. Las terapias antineoplásicas mejoradas para el tratamiento del cáncer de páncreas proporcionan la administración de irinotecán liposómico en combinación con oxaliplatino y 5-fluorouracilo a pacientes con cáncer de páncreas no tratado previamente (p. ej., adenocarcinoma de páncreas metastásico no tratado previamente o mPAC). El 5-fluorouracilo se puede administrar en combinación con leucovorina. Las terapias antineoplásicas mejoradas pueden proporcionar un índice terapéutico mejorado (por ejemplo, perfiles de toxicidad mejorados) en relación con los regímenes anteriores de FOLFIRINOX.

[0005] Un método de tratamiento del cáncer de páncreas puede comprender la administración de una terapia

antineoplásica de irinotecán liposómico, oxaliplatino, y 5-fluorouracilo una vez cada dos semanas para el paciente. Opcionalmente, la leucovorina también se puede administrar antes de cada administración del 5-fluorouracilo. Cada administración del irinotecán liposómico puede administrarse en una dosis total de 60 mg/m² de irinotecán liposómico (dosis basada en la cantidad de hidrocloruro de irinotecán trihidrato, como se define aquí). Se puede administrar un total de 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo durante 46 horas comenzando cada día en que se administra el irinotecán liposómico. Se puede administrar un total de 60, 75 u 85 mg/m² de oxaliplatino cada día que se administre el irinotecán liposómico. Se puede administrar un total de 200 mg/m² de (I) leucovorina antes de cada administración del 5-fluorouracilo (por ejemplo, administrado opcionalmente como 400 mg/m² de (I+d) leucovorina). La terapia antineoplásica puede administrarse comenzando los días 1 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días, con el irinotecán liposómico, oxaliplatino y opcionalmente leucovorina administrados los días 1 y 15 e iniciando la administración de 46 horas de 5-fluorouracilo los días 1 y 15.

[0006] La invención se basa en parte en varios descubrimientos pre-clínicos. En primer lugar, el irinotecán liposómico mejoró la actividad antitumoral del inhibidor 1 de la topoisomerasa SN-38 (un metabolito activo del irinotecán) en relación con las dosis de irinotecán no liposomal equiparadas con la exposición. En segundo lugar, el irinotecán liposómico combinado con 5-fluorouracilo y oxaliplatino mejoró de manera constante la inhibición del crecimiento tumoral y la supervivencia en modelos de xenoinjerto de cáncer de páncreas en ratones en comparación con el irinotecán no liposómico, sin exacerbar las toxicidades iniciales de estos agentes.

[0007] Además, la invención se basa en parte en el descubrimiento de que la administración de una dosis de 80 mg/m² irinotecán liposómico no fue bien tolerada en los seres humanos cuando se administra en combinación con 60 mg/m² oxaliplatino, 2400 mg/m² 5-fluorouracilo y 400 mg/m² (I+d) leucovorina. En consecuencia, los métodos preferidos para tratar el cáncer de páncreas (no tratado previamente) prevén la administración de una terapia antineoplásica tolerada por humanos una vez cada dos semanas, donde cada administración de la terapia antineoplásica es una combinación de los agentes antineoplásicos liposomales irinotecán, oxaliplatino y 5-fluorouracilo. proporcionados en este documento. Preferiblemente, la terapia antineoplásica administrada una vez cada dos semanas consiste en: (a) una dosis total de 60 mg/m² de irinotecán liposómico (dosis basada en la cantidad de clorhidrato de irinotecán trihidrato, como se define en el presente documento), (b) una dosis total de 60-85 mg/m² de oxaliplatino (incluyendo, por ejemplo, 60 u 85 mg/m²), y (c) un total de 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo administrado opcionalmente en combinación con leucovorina. Opcionalmente, la combinación puede incluir la administración de un total de 200 mg/m² de leucovorina (I) (administrada opcionalmente como 400 mg/m² de leucovorina (I+d)), antes de iniciar la administración del 5-fluorouracilo. Preferiblemente, no se administra ningún otro agente antineoplásico durante la terapia antineoplásica, aparte de las cantidades de SN-38 producidas en el paciente a partir del irinotecán liposómico, después de la administración del irinotecán liposómico. Por ejemplo, la terapia antineoplásica se puede administrar sin irinotecán CPT-11 (no liposomal). Preferiblemente, el irinotecán liposómico, oxaliplatino y (opcionalmente) leucovorina se administran consecutivamente como infusiones separadas en un solo (primer) día y el 5-fluorouracilo se administra comenzando el primer día después de la administración de la leucovorina (si se administra) y continuando hasta el día siguiente (por ejemplo, durante un total de 46 horas).

40 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0008]

La Figura 1A es un gráfico que muestra los niveles simulados del metabolito activo del irinotecán SN-38 a lo largo del tiempo basándose en datos de biopsia clínica humana de irinotecán liposómico y datos de ensayos clínicos humanos.

La Figura 1B es un esquema que muestra cómo la exposición tumoral de SN-38 a lo largo del tiempo observada con irinotecán liposómico (MM-398) se prolonga en comparación con la exposición tumoral SN-38 de irinotecán no liposomal (CPT-11).

La Figura 1C es un gráfico que muestra el porcentaje de inhibición relativa del crecimiento celular de SN-38 basado en varios tiempos de exposición total de células SN-38 para 5 líneas celulares diferentes.

La Figura 1D es un gráfico que muestra el porcentaje de inhibición relativa del crecimiento celular de las líneas celulares probadas en la Figura 1C en diferentes tiempos de exposición (4 horas o 48 horas) para diferentes combinaciones de SN-38 con 5-fluorouracilo (5-FU) u oxaliplatino (oxali).

La Figura 2A es un gráfico que muestra la viabilidad celular en función de la exposición a SN-38 para las células de cáncer de páncreas BxPC-3.

La Figura 2B es un gráfico que muestra la viabilidad celular en función de la exposición a SN-38 para las células de cáncer de páncreas CFPAC-1.

La Figura 3A es un gráfico que muestra el volumen del tumor a lo largo del tiempo medido en un modelo de eficacia de ratón de xenoinjerto de cáncer de páncreas BxPC-3 después del tratamiento con agentes

- antineoplásicos individuales: incluyendo 5-fluorouracilo (5FU), oxaliplatino (Ox), irinotecán (no liposomal) (IRI) e irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI).
- 5 La Figura 3B es un gráfico que muestra el volumen del tumor a lo largo del tiempo medido en un modelo de eficacia de ratón de xenoinjerto de cáncer de páncreas BxPC-3 después del tratamiento con diversas combinaciones de agentes antineoplásicos: irinotecán (no liposomal) (IRI) y 5FU; irinotecán (no liposomal) (IRI), oxaliplatino y 5FU; irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI) y 5FU; y 398 irinotecán liposomal (nal-IRI), oxaliplatino y 5FU.
- 10 La Figura 4A es un gráfico que muestra el volumen tumoral a lo largo del tiempo medido en un modelo de eficacia de ratón de xenoinjerto de cáncer de páncreas BxPC-3 después del tratamiento con monoterapia con oxaliplatino, monoterapia con irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI) y una combinación de irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI) y oxaliplatino (Buey).
- 15 La Figura 4B es un gráfico que muestra el volumen tumoral a lo largo del tiempo medido en un modelo de eficacia de ratón de xenoinjerto de cáncer de páncreas CFPAC-1 después del tratamiento con monoterapia con oxaliplatino, monoterapia con irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI) y una combinación de irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI) y oxaliplatino (Buey).
- 20 La Figura 5A es un gráfico que muestra el volumen del tumor a lo largo del tiempo medido en un modelo de eficacia de ratón con cáncer de páncreas de xenoinjerto derivado del paciente (PDX nº 19015) después del tratamiento con monoterapia con irinotecán liposomal (nal-IRI) MM-398, monoterapia con irinotecán (no liposomal) (irinotecán) y varias terapias de combinación: irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI) y 5-fluorouracilo (5FU); irinotecán (irinotecán) (no liposomal) y 5FU; irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI), oxaliplatino y 5FU; e irinotecán (no liposomal), oxaliplatino y 5FU.
- 25 La Figura 5B es un gráfico que muestra el volumen tumoral a lo largo del tiempo medido en un modelo de eficacia de ratón de cáncer de páncreas de xenoinjerto derivado del paciente (PDX nº 19015) después del tratamiento con las terapias de combinación que contienen MM-398 que se muestran en la Figura 5A: irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI) y 5-fluorouracilo (5FU), irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI), oxaliplatino y 5FU; e irinotecán (no liposomal), oxaliplatino y 5FU.
- 30 La Figura 5C es un gráfico que muestra el volumen del tumor a lo largo del tiempo medido en un modelo de eficacia de ratón con cáncer de páncreas de xenoinjerto derivado del paciente (PDX nº 19015) después del tratamiento con las terapias de combinación que contienen oxaliplatino que se muestran en la Figura 5A: irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI), oxaliplatino y 5FU; e irinotecán (no liposomal), oxaliplatino y 5FU.
- 35 La Figura 6A es un gráfico que muestra el cambio porcentual del volumen tumoral a lo largo del tiempo medido en un modelo de eficacia de ratón de cáncer de páncreas de xenoinjerto derivado del paciente (PDX nº 19015) después del tratamiento con un control de solución salina, monoterapia con irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI), o Monoterapia con irinotecán (no liposomal) (irinotecán).
- 40 La Figura 6B es un gráfico que muestra el cambio porcentual del volumen tumoral a lo largo del tiempo medido en un modelo de eficacia de ratón de cáncer de páncreas de xenoinjerto derivado del paciente (PDX nº 19015) después del tratamiento con control de solución salina o dos terapias de combinación que contienen oxaliplatino: irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI), oxaliplatino y 5FU; e irinotecán (no liposomal), oxaliplatino y 5FU.
- 45 La Figura 6C es un gráfico de la supervivencia libre de progresión medida en un modelo de eficacia de ratón de cáncer de páncreas de xenoinjerto derivado del paciente (PDX nº 19015) después del tratamiento con dos terapias de combinación que contienen oxaliplatino: irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI), oxaliplatino y 5FU; e irinotecán (no liposomal), oxaliplatino y 5FU.
- 50 La Figura 6D es un gráfico de la supervivencia global medida en un modelo de eficacia de ratón de cáncer de páncreas de xenoinjerto derivado de un paciente (PDX nº 19015) después del tratamiento con dos terapias de combinación que contienen oxaliplatino: irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI), oxaliplatino y 5FU; e irinotecán (no liposomal), oxaliplatino y 5FU.
- 55 La Figura 7 es un gráfico que muestra el volumen tumoral medido en un modelo de eficacia de ratón de cáncer de páncreas con xenoinjerto derivado del paciente (PDX nº 19015) después del tratamiento con MM-398 en monoterapia con irinotecán liposomal (nal-IRI), monoterapia con irinotecán (no liposomal) (irinotecán), y varias terapias de combinación: irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI) y 5-fluorouracilo (5FU); irinotecán (irinotecán) (no liposomal) y 5FU; irinotecán liposomal MM-398 (nal-IRI), oxaliplatino y 5FU; e irinotecán (no liposomal), oxaliplatino y 5FU.
- 60 La Figura 8 es una tabla que muestra los resultados obtenidos de un modelo de eficacia de ratón de cáncer

5 de páncreas de xenoinjerto derivado de un paciente (PDX nº 19015) después del tratamiento con irinotecán liposómico MM-398 solo, irinotecán no liposómico solo (monoterapia), irinotecán liposómico MM-398 en combinación con 5FU (NAPOLI, terapia doble), irinotecán liposómico MM-398 en combinación con 5FU + oxaliplatino (NAPOX, triple terapia) e irinotecán no liposomal combinado con oxaliplatino y 5-fluorouracilo (FOLFIRINOX).

10 La Figura 9 es un gráfico que muestra la tolerabilidad de varias terapias en un modelo de ratón, medida registrando el peso corporal del ratón después de la administración de un control de solución salina, irinotecán liposómico (nal-IRI), una combinación de irinotecán nanoliposómico, 5-FU y oxaliplatino o una combinación de irinotecán no liposomal (CPT11), 5FU y oxaliplatino en los días 0, 7, 14 y 21.

15 La Figura 10A es un gráfico que muestra la tolerabilidad de varias terapias en un modelo de ratón, medida mediante el registro del peso corporal del ratón después de la administración de dosis altas de irinotecán liposómico MM-398 (nal-IRI), oxaliplatino y una combinación de irinotecán liposómico MM-398 y oxaliplatino administrados juntos el mismo día.

20 La Figura 10B es un gráfico que muestra la tolerabilidad de varias terapias en un modelo de ratón, medida registrando el peso corporal del ratón después de la administración de altas dosis de irinotecán liposómico MM-398 (nal-IRI), oxaliplatino y una combinación de irinotecán liposómico MM-398 y oxaliplatino administrados secuencialmente en días sucesivos separados con el MM-398 administrado el día 1 y el oxaliplatino administrado el día 2.

25 Las Figuras 11A, 11B y 11C son gráficos de barras que representan las toxicidades hematológicas observadas en ratones después de la administración de dosis altas de irinotecán liposómico MM-398 (nal-IRI) y oxaliplatino administrados el mismo día o con oxaliplatino administrado al menos un día después de la administración de MM-398: A. Glóbulos blancos; B. Neutrófilos; y C. Linfocitos.

30 Las Figuras 11D, 11E y 11F son gráficos de barras que representan los niveles de enzimas hepáticas observados en ratones después de la administración de dosis altas de irinotecán liposómico MM-398 (nal-IRI) y oxaliplatino administrados el mismo día o con oxaliplatino administrado al menos un día después de la administración de MM-398: D. aminotransferasa de aspartato (AST); E. transaminasa de alanina (ALT); F. fosfatasa alcalina (ALKP).

35 La Figura 12 es un esquema de métodos para tratar el cáncer de páncreas, que incluyen métodos que comprenden la administración de irinotecán liposómico, oxaliplatina, 5-fluorouracilo y leucovorina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

40 [0009] A menos que se indique lo contrario, la dosis de irinotecán liposómico o liposoma de irinotecán como el expuesto en el presente documento se refiere a la cantidad de irinotecán hidrocloruro trihidrato de proporcionar una cantidad de irinotecán encapsulado en el liposoma del irinotecán liposómico o liposoma de irinotecán. Por ejemplo, una dosis de 60 mg/m² de irinotecán liposómico se refiere a una cantidad de irinotecán liposómico que proporciona la misma cantidad de irinotecán encapsulado en liposoma que está presente en 60 mg/m² de clorhidrato de irinotecán trihidrato, y es equivalente a una dosis de aproximadamente 50 mg/m² de irinotecán liposómico basado en la cantidad de base libre de irinotecán encapsulada en el irinotecán liposómico.

45 [0010] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "nal-IRI" (irinotecán nanoliposomal) y "MM-398" se refieren a una forma de irinotecán liposómico. El término "CPT-11" se refiere a trihidrato de clorhidrato de irinotecán (no liposomal).

50 [0011] Como se usa en este documento, "5-FU" y "5FU" y se utiliza de forma intercambiable y se refieren a 5-fluorouracilo.

55 [0012] El uso de líneas celulares de cáncer pancreático (ejemplo 1), hemos demostrado una muerte celular mejorada cuando el tratamiento de irinotecán liposómico se simula mediante la exposición prolongada de SN-38 (el metabolito activo de irinotecán) en combinación con 5-FU y oxaliplatino. La Figura 1 muestra que la exposición prolongada de SN-38 simula el tratamiento con MM-398 in vitro. Con referencia a la Figura 1A, el tratamiento con MM-398 da como resultado una exposición tumoral prolongada al metabolito activo, SN-38, en comparación con el irinotecán no liposómico (CPT-11). Con referencia a la Figura 1B, la exposición prolongada a dosis bajas de SN-38 imita la administración del tumor MM-398 in vitro. Con referencia a la Figura 1C, la exposición prolongada a dosis bajas dio como resultado una mayor inhibición del crecimiento celular en múltiples líneas celulares de cáncer de páncreas. El gráfico consta de cuatro secciones, y para cada sección, los datos de la línea celular se presentan con los datos de AsPC-1 en la parte superior, seguidos a continuación por BxPC-3, Capan-2, CFPAC-1 y finalmente MaPaCa-2 en la parte inferior. Con referencia a la Figura 1D, también se observó el beneficio de la exposición prolongada a concentraciones bajas de SN-38 cuando se combinó con 5-FU (20,7 mM durante 48 h) u oxaliplatino (12,3 mM durante 4 h). Ambas combinaciones también aumentaron la sensibilidad de las líneas celulares de resistencia a dosis bajas

prolongadas de SN-38.

[0013] La Figura 2 son gráficos de dos líneas que representan la viabilidad celular después del tratamiento con SN-38 como agente único o la combinación de SN-38 y oxaliplatino. Las células BxPC-3 (Figura 2A) o CFPAC-1 (Figura 2B) se trataron durante 4 horas o 72 horas, se lavaron y luego se incubaron durante 24 horas o 144 horas adicionales con medio fresco, tras lo cual se evaluó la viabilidad celular. Las trazas de datos están etiquetadas como "1" (SN-38 solo durante cuatro horas seguido de una incubación de 24 horas; "2" SN-38 + oxaliplatino durante cuatro horas seguido de una incubación de 24 horas; "3" SN-38 solo durante 72 horas seguidas de una incubación de 144 horas; y "4" SN-38 + oxaliplatino durante 72 horas seguido de una incubación de 144 horas. Tratamiento de las células con una combinación de SN-38 y oxaliplatino disminuyó la Cl-50 cuando se trataron las células durante 4 h sólo como comparación con el tratamiento con agentes individuales en ambas líneas celulares ensayadas.

[0014] Ensayo de derivado de la línea celular y modelos de xenoinjerto de derivados de pacientes de cáncer de páncreas en el Ejemplo 2 demostró una actividad antitumoral mejorada del irinotecán liposómico en relación con dosis de irinotecán no liposomal equiparadas con la exposición. En los estudios con animales de ratón del Ejemplo 2, una dosis de "x" mg/kg de irinotecán liposómico proporciona aproximadamente la misma exposición al inhibidor de la topoisomerasa 1 (irinotecán y/o SN-38) como una dosis de irinotecán no liposómico "5x" (CPT-11). El irinotecán liposómico mejoró constantemente la inhibición del crecimiento tumoral y la supervivencia en relación con el irinotecán no liposómico en modelos preclínicos, tanto como monoterapia como en combinación con 5-FU y oxaliplatino. La adición de MM-398 a 5-FU y/o oxaliplatino no exacerbó las toxicidades iniciales de estos agentes, incluida la pérdida de peso y la neutropenia, y la tolerabilidad podría mejorarse aún más retrasando la administración de oxaliplatino hasta 1 día después de MM-398. Estos hallazgos ilustran el potencial terapéutico del irinotecán liposómico en combinación con 5-FU/LV y oxaliplatino y respaldan un ensayo de fase 2 en curso (NCT02551991) de este régimen triple en PDAC de primera línea (Ejemplo 2).

[0015] Un modelo animal de la pauta de FOLFIRINOX fue probado contra el régimen MM-398 + 5-FU/LV + oxaliplatino en un modelo de ratón con xenoinjerto de tumor de páncreas. El irinotecán liposómico (MM-398) funcionó mejor que el irinotecán convencional (no liposomal) (CPT-11) a dosis de exposición equivalentes (5 mg/kg de MM-398 frente a 25 mg/kg de IRI libre) en los modelos de cáncer de xenoinjerto de páncreas BxPC-3 (Ejemplo 2) ya sea solo (por ejemplo, Figura 3A) o en combinación con oxaliplatino y/o 5-FU (por ejemplo, Figura 3B).

[0016] En el modelo de ratón ensayado en el Ejemplo 2, la eficacia de MM-398 en un modelo de cáncer de páncreas insensible 5-FU se evaluó (BxPC-3). Se implantaron células cancerosas por vía subcutánea en ratones; cuando los tumores estaban bien establecidos y habían alcanzado volúmenes medios de ~ 300 mm³, se inició tratamiento intravenoso con irinotecán libre (IRI), MM-398, 5-FU, oxaliplatino (Ox) o control. Las dosis se indican arriba para cada tratamiento y se administraron semanalmente x 4 semanas, en los puntos de tiempo indicados por líneas discontinuas en los gráficos. La Figura 3A representa un gráfico de líneas que representa el crecimiento del tumor después del tratamiento con varios agentes de tratamiento individuales. La Figura 3B representa un gráfico de líneas que representa el crecimiento del tumor después del tratamiento con diversas combinaciones de agentes de tratamiento.

[0017] La eficacia de MM-398 en un modelo de cáncer de páncreas insensible 5-FU (BxPC-3). Se implantaron células cancerosas por vía subcutánea en ratones; cuando los tumores estaban bien establecidos y habían alcanzado volúmenes medios de ~ 300 mm³, se inició el tratamiento intravenoso con regímenes de doble o triple que contenían IRI o MM-398 en combinación con oxaliplatino y/o 5-FU. Las dosis se indican arriba para cada tratamiento y se administraron semanalmente x 4 semanas, en los puntos de tiempo indicados por líneas discontinuas en los gráficos. En comparación con la Figura 4A (discutida más adelante), los regímenes de doblete o triplete que contienen IRI o MM-398 en combinación con oxaliplatino y/o 5-FU demuestran que los regímenes de doblete y triplete que contienen MM-398 inhiben el crecimiento tumoral significativamente mejor que los regímenes que contienen IRI. La adición de oxaliplatino a las combinaciones de doblete de FOLFIRI o MM-398 + 5-FU/LV provoca un ligero aumento en la inhibición del crecimiento tumoral (Figura 3B: compare IRI + 5FU con IRI + 5FU + Ox para FOLFIRI frente a FOLFIRINOX; compare nal-IRI + 5FU a nal-IRI + 5FU + Ox para MM-398 + 5-FU/LV frente a MM-398 + 5-FU/LV + Ox). Sin embargo, la comparación de FOLFIRI versus el doblete MM-398 + 5-FU/LV (IRI + 5FU versus nal-IRI + 5FU), y FOLFIRINOX versus el triplete MM-398 + 5-FU/LV + Ox (IRI + 5FU + Ox frente a nal-IRI + 5FU + Ox), demuestra una inhibición del crecimiento tumoral significativamente mayor con los regímenes que contienen MM-398. Además, el régimen doble que contiene MM-398 funcionó mejor que el triplete FOLFIRINOX (nal-IRI + 5FU frente a IRI + 5FU + Ox), debido a la eficacia mejorada del MM-398 en comparación con el irinotecán convencional.

[0018] Resultados de agente individual de los tratamientos individuales se muestran en la Figura 4A, lo que demuestra que MM-398 significativamente el crecimiento del tumor en comparación inhibe para liberar IRI. Las Figuras 4A y 4B son gráficos de dos líneas que representan el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto de ratón después del tratamiento intravenoso con solución salina (control, círculos), 5 mg/kg de oxaliplatino (triángulos), 5 mg/kg de MM-398 (cuadrados claros) o la combinación de células tumorales BxPC-3 (Figura 4A) o CFPAC-1 (Figura 4B) se implantaron subcutáneamente en ratones. El tratamiento se inició después de que los tumores estaban bien establecidos y los tratamientos se administraron cuatro veces (modelo BxPC-3) o tres veces (modelo CFPAC-1) en los puntos de tiempo indicados por líneas discontinuas en los gráficos.

5 [0019] Las Figuras 5A, 5B, 5C, 6A, 6B, 6C, 6D y 7 son gráficos obtenidos mediante la medición de la inhibición del crecimiento tumoral en ratones después de diversos tratamientos. Se implantaron células tumorales (modelo PDX 19015) por vía subcutánea en ratones. Cuando los tumores estaban bien establecidos, y habían alcanzado un volumen medio de ~ 250 mm³, el tratamiento IV con MM-398 o irinotecán no liposomal solo, o en combinación con 5-FU o 5-FU + oxaliplatino, se inició. Las dosis de tratamiento se indican en la figura al lado de cada tratamiento y se administraron 4 veces.

10 [0020] Las Figuras 5A-5C son tres gráficos de líneas que representan la inhibición del crecimiento tumoral en ratones después de diversos tratamientos. Se implantaron células tumorales, modelo PDX 19015, por vía subcutánea en ratones. Cuando fueron bien establecidos tumores, y habían alcanzado un volumen medio de ~ 250 mm³, IV tratamiento con MM-398 o irinotecán no liposomal como monoterapia, o en combinación con 5-FU y oxaliplatino, se inició. Las dosis de tratamiento se indican en la leyenda al lado de cada tratamiento y se administraron cuatro veces, en los puntos de tiempo indicados por líneas discontinuas en los gráficos. La adición de 5-FU a MM-398 o irinotecán no liposomal mejoró significativamente la inhibición del crecimiento tumoral en relación con las respectivas monoterapias. La adición de oxaliplatino a MM-398 + 5-FU mejora aún más la respuesta al retrasar significativamente la progresión del tumor en comparación con la monoterapia con MM-398. El retraso en la progresión del tumor no fue significativo en el grupo tratado con la doble terapia de MM-398 + 5-FU. La Figura 5A es un gráfico de líneas que comprende datos de todas las combinaciones (tanto las de MM-398 como las de irinotecán), y muestra que la combinación de MM-398, oxaliplatino y 5-FU resultó en la mayor inhibición del crecimiento tumoral. (traza de la línea más baja), aunque la combinación de MM-398 y 5-FU también inhibió el crecimiento tumoral (siguiente línea más baja). La Figura 5B es un gráfico de líneas que comprende datos de las combinaciones MM-398 solamente (sin combinaciones de irinotecán o línea de control) con el propósito de comparar. Como se puede ver en el gráfico, el tratamiento de combinación triple resultó en la mayor inhibición del crecimiento tumoral (línea más baja) y la combinación doble de irinotecán y 5-FU (línea media) fue mejor que MM-398 solo (línea más alta) en la inhibición del crecimiento tumoral. La Figura 5C es un subconjunto de los mismos datos que permite la comparación de las combinaciones de oxaliplatino con el control de solución salina.

30 [0021] La Figura 6A es un gráfico que muestra el cambio porcentual del volumen tumoral a lo largo del tiempo medido en un modelo de eficacia de ratón de xenoinjerto de cáncer de páncreas PDX 19015 después del tratamiento con un control de solución salina, monoterapia con irinotecán liposomal MM-398 (MM-398) o monoterapia con irinotecán (no liposomal) (irinotecán). Los datos de la Figura 6A muestran una reducción significativamente mayor en el cambio porcentual del volumen tumoral para la administración de 10 mg/kg de irinotecán liposomal (MM-398) en comparación con el irinotecán no liposomal (CPT-11) a 50 mg/kg, cada uno administrado en los días 0, 7, 14 y 21 seguidos de observación durante un total de aproximadamente 60 días. La Figura 6B es un gráfico que muestra el cambio porcentual del volumen tumoral a lo largo del tiempo medido en un modelo de eficacia de ratón de xenoinjerto de cáncer de páncreas PDX 19015 después del tratamiento con control de solución salina o dos terapias de combinación que contienen oxaliplatino : irinotecán liposomal MM-398 (MM-398), oxaliplatino y 5FU; e irinotecán (no liposomal), oxaliplatino y 5FU. Los ratones que recibieron la combinación de irinotecán liposomal (MM-398, también llamado MM-398) con 5FU y oxaliplatino los días 0, 7, 14 y 21 mostraron un cambio porcentual del volumen tumoral significativamente reducido durante el período de observación de aproximadamente 60 días, en comparación con los ratones que reciben la combinación de irinotecán no liposomal (CPT-11) con oxaliplatino y 5-FU los días 0, 7, 14 y 21. Con referencia a la Figura 6C, la adición de oxaliplatino a MM-398 + 5-FU mejora significativamente la progresión libre supervivencia de ratones portadores de tumores PDX 19015, en comparación con el grupo de control y la monoterapia con MM-398. La diferencia entre MM-398 + 5FU y MM-398 en monoterapia no es estadísticamente significativa. Con referencia a la Figura 6D, la adición de 5-FU y oxaliplatino a MM-398 mejora significativamente la supervivencia global en relación con el grupo de control. No se observó ningún beneficio de la adición de 5-FU u oxaliplatino con irinotecán no liposomal. Con referencia a la Figura 7, la adición de oxaliplatino a MM-398 + 5-FU retrasa significativamente la progresión tumoral en relación con la monoterapia con MM-398, como lo indica el volumen tumoral significativamente reducido en el día 35.

50 [0022] La Figura 8 es una tabla que muestra los resultados de crecimiento tumoral y supervivencia en ratones después de varios tratamientos. Se implantaron células tumorales (modelo PDX 19015) por vía subcutánea en ratones. Cuando los tumores estaban bien establecidos y habían alcanzado un volumen medio de ~ 250 mm³, tratamiento intravenoso con MM-398 o irinotecán no liposomal solo (monoterapia), o en combinación con 5-FU (NAPOLI, terapia doble) o 5-FU + oxaliplatino (NAPOX, triple terapia), se inició.

60 [0023] Los ratones tratados con la terapia triple, NAPOX (50%) tuvieron la mejor tasa de respuesta global (ORR), en comparación con el doble NAPOLI (38%) o la monoterapia con monoterapia MM-398 (0%). Además, los ratones tratados con triple terapia también tuvieron una mejor tasa de control de enfermedades (DCR): NAPOX (75%), NAPOLI (63%), monoterapia con MM-398 (38%) y supervivencia libre de progresión (PFS): NAPOX fue de 47 días, en relación con 36,5 días para NAPOLI y 12 días para la monoterapia con MM-398. NAPOX PFS fue significativamente mejor que la monoterapia, mientras que NAPOLI no es significativamente mejor que la monoterapia. En particular, la combinación de irinotecán liposomal con 5FU y oxaliplatino se toleró mejor que la combinación de una dosis de irinotecán no liposomal con la misma exposición a SN-38 con 5FU y oxaliplatino en un estudio de tolerabilidad en ratones durante 100 días. La Figura 9 es un gráfico que muestra el peso corporal de los ratones después de la administración de varios regímenes: un control de solución salina, irinotecán liposomal (MM-398), una combinación de irinotecán

nanoliposómico, 5-FU y oxaliplatino o una combinación de irinotecán no liposómico (CPT11), 5FU y oxaliplatino. El irinotecán liposómico mejoró la tolerabilidad en un modelo de ratón después de la dosificación repetida en ratones con respecto al irinotecán no liposómico cuando se combinó con 5-FU y oxaliplatino. La significancia se determinó mediante análisis de varianza ordinario de 2 vías (ANOVA). Los regímenes se administraron los días 0, 7, 14 y 21 del estudio. La administración de 10 mg/kg de irinotecán liposómico y la dosis de 50 mg/kg de irinotecán libre no liposómico (CPT11) proporciona una dosis comparable de SN-38 a las células tumorales en el modelo de ratón.

[0024] La tolerabilidad de las combinaciones de irinotecán liposómico MM-398 y oxaliplatino fue mejorada en modelos de ratón cuando el oxaliplatino se administró un día después de la administración de la MM-398. Las Figuras 10A y 10B representan gráficos de líneas que demuestran las toxicidades asociadas con MM-398 y oxaliplatino administrado como monoterapia o terapia combinada administrada al mismo tiempo (A) o escalonada, con oxaliplatino administrado 1 día después de la administración de MM-398 (B). La coadministración de MM-398 y oxaliplatino conduce a toxicidades significativas medidas por la pérdida de peso corporal, mientras que retrasar la administración de oxaliplatino 24 horas después de MM-398 no produce cambios significativos en el peso corporal.

[0025] La Figura 11A-11F son gráficos de barras que representan toxicidades hematológicas y hepáticas después del tratamiento con MM-398 con o sin oxaliplatino administrado de forma simultánea o secuencial con MM-398. Las toxicidades hematológicas (CA) mejoraron con la administración tardía de oxaliplatino. Las enzimas hepáticas (DF) se mantuvieron comparables a las monoterapias cuando se retrasó la administración de oxaliplatino.

[0026] Estos hallazgos preclínicos respaldan el uso terapéutico de irinotecán liposómico en combinación con 5-FU/LV y oxaliplatino y un ensayo de Fase 2 (NCT02551991) de este régimen triplete en PDAC de primera línea (Ejemplo 2). La Figura 12 muestra una representación gráfica del diseño del estudio que emplea la combinación de MM-398 + 5-FU/LV + oxaliplatino en (Brazo 1) y MM-398 + 5-FU/LV (Brazo 2), y nab-paclitaxel + gemcitabina (brazo 3) como se describe en el presente documento.

[0027] Por ejemplo, el uso de una combinación de irinotecán liposómico, oxaliplatino, y 5-fluorouracilo en el tratamiento de metástasis de adenocarcinoma de páncreas en un paciente humano que tiene no ha recibido previamente quimioterapia para tratar el adenocarcinoma metastásico de páncreas, cuyo uso comprende la administración de una terapia antineoplásica al paciente un total de una vez cada dos semanas, la terapia antineoplásica consiste en: (a) 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 60 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de la forma (I) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (I+d) de leucovorina y 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo para tratar la metástasis adenocarcinoma de páncreas en el paciente humano;; (b) 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 60 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de la forma (I) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (I+d) de leucovorina, y 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo para tratar el adenocarcinoma metastásico del páncreas en el paciente humano en donde el irinotecán liposómico, oxaliplatino y leucovorina se administran los días 1 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días; (c) 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 60 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de la forma (I) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (I+d) de leucovorina, y 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo para tratar el adenocarcinoma metastásico del páncreas en el paciente humano en donde el irinotecán liposómico, el oxaliplatino y la leucovorina se administran los días 1 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días, en donde se administra el irinotecán liposómico, seguido de la administración de oxaliplatino, seguido de la leucovorina, seguido de la administración del 5-fluorouracilo; (d) 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 60 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de la forma (I) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (I+d) de leucovorina, y 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo para tratar el adenocarcinoma metastásico del páncreas en el paciente humano en donde el irinotecán liposómico, el oxaliplatino y la leucovorina se administran los días 1 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días, en donde se administra el irinotecán liposómico, seguido de la administración del oxaliplatino, seguido de la administración de la leucovorina, seguido de la administración del 5-fluorouracilo, donde la administración del oxaliplatino comienza 2 horas después de completar cada administración del irinotecán liposómico. Cada uno de estos usos ejemplares puede modificarse para reemplazar las dosis de irinotecán liposómico, oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo descritas en el presente documento en los siguientes pasajes relacionados con estos componentes específicos. A veces, el irinotecán liposómico comprende octasulfato de sacarosa de irinotecán encapsulado en liposomas. A veces, el irinotecán liposómico comprende irinotecán encapsulado en vesículas de liposomas que consisten en 1,2-diestearoilo-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), colesterol y un N-(carbonilmethoxipolietileno glicol-2000)-1,2-diestearol-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE).

[0028] El irinotecán se administra en una preparación de liposomas de irinotecán. Preferiblemente, el irinotecán liposómico es inyección de liposoma de sulfato de sacarosa de irinotecán (también denominada "inyección de liposoma de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán" o "inyección de liposoma de sucrosofato de irinotecán"), la formulación denominada en el presente documento como "MM-398" (también conocida como PEP02, ver US 8,147,867) es una forma de "irinotecán nanoliposomal" (también llamado "liposoma de irinotecán" o "irinotecán liposómico"). MM-398 es irinotecán como la sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán encapsulada en un sistema de administración de fármacos de nanoliposomas.

[0029] El irinotecán liposómico puede ser una composición farmacéutica preparada para la administración intravenosa humana. Por ejemplo, el irinotecán liposómico se puede proporcionar como un líquido parenteral inyectable estéril para inyección intravenosa. La cantidad requerida de irinotecán liposómico puede diluirse, por ejemplo, en 500 ml de inyección de dextrosa al 5% USP, para proporcionar una variedad de concentraciones, por ejemplo, 5 mg/ml, y puede infundirse durante un período de 90 minutos.

5 [0030] El ingrediente activo de la inyección MM-398, irinotecán, es un miembro de la clase de los inhibidores de la topoisomerasa I de fármacos y es un análogo semi-sintético y soluble en agua del alcaloide de origen natural, camptotecina. Los inhibidores de la topoisomerasa I actúan para detener el crecimiento celular descontrolado evitando el desenrollamiento del ADN y, por lo tanto, evitando la replicación. La farmacología del irinotecán es compleja, con amplias conversiones metabólicas implicadas en la activación, inactivación y eliminación del fármaco. El irinotecán es un profármaco que se convierte mediante carboxilesterasas inespecíficas en un metabolito 100-1000 veces más activo, SN-38. El SN-38 se elimina mediante glucuronidación (para la que se han demostrado diferencias farmacogenéticas importantes) y excreción biliar. Estas propiedades del fármaco contribuyen a las marcadas diferencias de eficacia y toxicidad observadas en los estudios clínicos con irinotecán.

10 [0031] El irinotecán liposómico puede ser una vesícula de bicapa unilamelar de lípido de aproximadamente 80-140 nm de diámetro que encapsula un espacio acuoso que contiene irinotecán complejado en un estado gelificado o precipitado como una sal con octasulfato de sacarosa. La membrana lípídica del liposoma está compuesta de fosfatidilcolina, colesterol y una fosfatidil-etanolamina derivatizada con polietilenglicol en la cantidad de aproximadamente una molécula de polietilenglicol (PEG) por cada 200 moléculas de fosfolípidos.

15 [0032] La cantidad de irinotecán liposómico se administra al paciente humano puede variar de aproximadamente 40 mg/m² a aproximadamente 180 mg/m². En la invención, se administran 60 mg/m² en combinación con oxaliplatino y 20 5-fluorouracilo para el tratamiento del cáncer de páncreas (dosis expresada en términos de la cantidad de sal trihidrato de hidrocloruro de irinotecán). La farmacocinética plasmática del irinotecán total y del SN-38 total se evaluó en pacientes con cáncer que recibieron MM-398, como agente único o como parte de una quimioterapia combinada, a 25 dosis entre 50 y 155 mg/m² (cantidad de irinotecán base, equivalente a una dosis de 60-180 mg/m² expresada en términos de la cantidad de sal trihidrato de hidrocloruro de irinotecán) y 353 pacientes con cáncer mediante análisis farmacocinético poblacional. En el rango de dosis de 50 a 155 mg/m², la C_{max} y el AUC del irinotecán total aumentan con la dosis. Además, la C_{max} del total de SN-38 aumenta proporcionalmente con la dosis; sin embargo, el AUC de SN-38 total aumenta menos que proporcionalmente con la dosis.

30 [0033] El tratamiento de combinación descrito en el presente documento abarca la administración de irinotecán liposómico MM-398 en combinación con múltiples agentes adicionales activos: oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo, en dosis y programas a pacientes humanos con cáncer de páncreas metastásico no tratado previamente con un agente quimioterapéutico antes agente en el marco metastásico como se describe en el presente documento.

35 [0034] El 5-fluorouracilo es un antagonista de pirimidina que interfiere con la biosíntesis de ácidos nucleicos. El desoxirribonucleótido del fármaco inhibe la timidilato sintetasa, inhibiendo así la formación de ácido timidílico a partir del ácido desoxiuridílico, interfiriendo así en la síntesis de ADN. También interfiere con la síntesis de ARN. Una cantidad eficaz ejemplar de 5-fluorouracilo administrada a un paciente humano puede oscilar entre aproximadamente 2.000 mg/m² y aproximadamente 3.000 mg/m². En la invención, la cantidad de 5-fluorouracilo administrada al paciente humano es de 2.400 mg/m².

40 [0035] La leucovorina se administra opcionalmente antes que el 5-fluorouracilo. La leucovorina actúa como cofactor bioquímico para las reacciones de transferencia de 1-carbono en la síntesis de purinas y pirimidinas. La leucovorina no requiere la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) para su conversión en ácido tetrahidrofólico. La leucovorina inhibe los efectos del metotrexato y otros antagonistas de DHFR. La leucovorina puede potenciar los efectos 45 citotóxicos de las pirimidinas fluoradas (es decir, fluorouracilo y floxuridina). Después de que el 5-FU se activa dentro de la célula, se acompaña de un cofactor de folato e inhibe la enzima timidilato sintetasa, inhibiendo así la síntesis de pirimidina. La leucovorina aumenta la reserva de folato, lo que aumenta la unión del cofactor de folato y el 5-FU activo con timidilato sintetasa. La leucovorina tiene dextro y levoisómeros, siendo solo el último útil farmacológicamente. 50 Como tal, el levoisómero bioactivo ("levo-leucovorina") también ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer. La dosificación de leucovorina es la de la mezcla racémica que contiene isómeros dextro (d) y levo (l), u opcionalmente la forma (l) de leucovorina a la mitad de la dosificación de la forma racémica (l+d). Una cantidad eficaz ejemplar de leucovorina administrada al paciente humano puede incluir una cantidad de leucovorina en forma (l) que varía de aproximadamente 100 mg/m² a aproximadamente 300 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad de leucovorina en forma (l) administrada al paciente humano es 200 mg/m². En algunas realizaciones, la cantidad de 55 forma (l+d) de leucovorina administrada es de 400 mg/m². En la invención, se administran al paciente humano 200 mg/m² de la forma (l) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (l+d) de leucovorina.

60 [0036] El oxaliplatino es un fármaco a base de platino que actúa como agente de entrecruzamiento del ADN para inhibir eficazmente la replicación y la transcripción del ADN, lo que da como resultado una citotoxicidad inespecífica 65 del ciclo celular. El oxaliplatino se usa generalmente en combinación con 5-FU/LV en infusión y está aprobado para su uso en el cáncer colorrectal avanzado (consulte el prospecto para obtener más detalles). La cantidad eficaz de oxaliplatino administrada al paciente humano puede variar de aproximadamente 30 mg/m² a aproximadamente 150 mg/m², por ejemplo, de aproximadamente 40 mg/m² a aproximadamente 100 mg/m², o una cantidad de oxaliplatino de 50 mg/m², 55 mg/m², 60 mg/m², 65 mg/m², 70 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 85 mg/m², 90 mg/m² o 95 mg/m². En la invención, se administran 60 mg/m² al paciente humano.

[0037] Modificaciones de la dosis se pueden hacer a métodos de administración del tratamiento de combinación descrita en este documento como consecuencia de eventos adversos, incluir eventos adversos hematológicos y no hematológicos.

5 **[0038]** En algunas realizaciones, los métodos de administración del tratamiento de combinación descritas en este documento a los pacientes que tienen una o más características pueden incluir la reducción o de otra manera modificar la dosis de MM-398 administrado de acuerdo a las realizaciones de este documento. En algunas realizaciones, la dosis de MM-398 se modifica de acuerdo con la Tabla 1.

10 Tabla 1A: Ejemplos de modificaciones de dosis para MM-398 (sal)

Toxicidad NCI CTCAE v4,0	Ocurrencia	Ajuste de MM-398 en pacientes que reciben 60 mg/m ² (sal)	Pacientes homocigotos para UGT1A1*28 sin aumento previo a 60 mg/m ² (sal)
Reacciones adversas de grado 3 o 4	Retener MM-398. Iniciar loperamide para la diarrea de aparición tardía de cualquier gravedad. Administrar 0,25 a 1 mg de atropina por vía intravenosa o subcutánea (a menos que esté clínicamente contraindicado) para la diarrea de aparición temprana de cualquier gravedad. Tras la recuperación a ≤ Grado 1 o al grado inicial, reanude el MM-398 en:		
	Primero	45 mg/m ²	35 mg/m ²
	Segundo	35 mg/m ²	30 mg/m ²
	Tercero	Suspender MM-398	Suspender MM-398
Enfermedad pulmonar intersticial	Primero	Suspender MM-398	Suspender MM-398
Reacción anafiláctica	Primero	Suspender MM-398	Suspender MM-398

30 **[0039]** En algunas realizaciones, la primera, segunda o cualquier dosis posterior de MM-398 puede ser reducida en un 20-30% (incluyendo reducciones de dosis de 20%, 25% y/o 30%) en respuesta a consideraciones de tolerabilidad del paciente, como una reacción adversa a una primera o posterior dosis de MM-398 y/u otro agente antineoplásico, y/o identificar a un paciente como homocigoto para el alelo UGT1A1*28. En algunas realizaciones, la segunda o posterior dosis de MM-398 se reduce en aproximadamente un 20%, 25% o 30% (p. ej., una reducción de dosis de 60 mg/m² a. En algunas realizaciones, la dosis de MM-398 se reduce en un 25%. En algunas realizaciones, la dosis de MM-398 se reduce en un 30%. En algunas realizaciones, la dosis reducida de MM-398 está en un rango que va desde 30 mg/m² hasta (e incluyendo) 55 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis de MM-398 se reduce a 60 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis de MM-398 se reduce a 45 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis de MM-398 se reduce a 35 mg/m².

45 **[0040]** Otros calendarios de reducción de dosis se proporcionan en las Tablas 1B-1E a continuación. Cuando la dosis de partida (inicial) de MM-398 es 60 mg/m², 5FU 2400 mg/m², LV (I+d) 400 mg/m² y oxaliplatino es 85 mg/m² O 60 mg/m², entonces la primera reducción de dosis en respuesta a una hematotoxicidad de grado III o IV es preferiblemente una reducción de dosis del 25% para cada uno de las dosis de MM-398, 5-FU y Oxaliplatino por cada administración de la terapia antineoplásica. Para las toxicidades persistentes a pesar de la primera reducción de la dosis, se prefiere una reducción de dosis adicional del 25% en cada uno de los agentes antineoplásicos de MM-398, 5-fluorouracilo y oxaliplatino. Una mayor toxicidad conducirá a la interrupción del tratamiento en algunos casos. Para las toxicidades no hematológicas, se puede seguir el mismo esquema de reducción de dosis que para la hematotoxicidad, excepto por las toxicidades específicas asociadas con el fármaco (es decir, síndrome mano-pie 5FU y neuropatía por oxaliplatino) que se pueden seleccionar en función de la dosis médica apropiada para el paciente.

55 Tabla 1B Ejemplos de dosis reducidas de MM-398 y oxaliplatino

Dosis	MM-398 (mg/m ²) (sal)	Oxaliplatino (mg/m ²)	5-fluorouracilo (5FU) (mg/m ²)
Inicial	60	60	2400
Primera reducción	45	45	1800
Segunda reducción	35	35	1350

60 Tabla 1C Ejemplos de dosis reducidas de MM-398 y oxaliplatino

Dosis	MM-398 (mg/m ²) (sal)	Oxaliplatino (mg/m ²)	5-fluorouracilo (5FU) (mg/m ²)
Inicial	60	80	2400
Primera reducción	45	60	1800
Segunda reducción	35	45	1350

Tabla 1D Ejemplos de dosis reducidas de MM-398 y oxaliplatino

Dosis	MM-398 (mg/m ²) (sal)	Oxaliplatino (mg/m ²)	5-fluorouracilo (5FU) (mg/m ²)
Inicial	60	60	2400
Primera reducción	45	45	2400
Segunda reducción	35	35	1800

Tabla 1E Ejemplos de dosis reducidas de MM-398 y oxaliplatino

Dosis	MM-398 (mg/m ²) (sal)	Oxaliplatino (mg/m ²)	5-fluorouracilo (5FU) (mg/m ²)
Inicial	60	80	2400
Primera reducción	45	60	2400
Segunda reducción	35	45	1800

[0041] En algunas realizaciones, los métodos de administración del tratamiento de combinación descritos en este documento a los pacientes que tienen una o más características pueden incluir la reducción o de otra manera la modificación de la dosis de oxaliplatino administrado de acuerdo a las realizaciones de este documento. En algunas realizaciones, la dosis de oxaliplatino se reduce en un 20-30%. En algunas realizaciones, la dosis de oxaliplatino se reduce en un 20%. En algunas realizaciones, la dosis de oxaliplatino se reduce en un 25%. En algunas realizaciones, la dosis de oxaliplatino se reduce en un 30%. En algunas realizaciones, la dosis reducida de oxaliplatino está en un rango de 30 mg/m² a 75 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis de oxaliplatino se reduce a 75 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis de oxaliplatino se reduce a 65 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis de oxaliplatino se reduce a 60 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis de oxaliplatino se reduce a 45 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis de oxaliplatino se reduce a 45 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis de oxaliplatino se reduce a 34 mg/m².

[0042] En algunas realizaciones, los métodos de administración del tratamiento de combinación descritos en este documento a los pacientes que tienen una o más características pueden incluir la reducción o de otra manera modificar la dosis de 5-fluorouracilo se administra de acuerdo con las realizaciones del presente documento. En algunas realizaciones, la dosis de 5-fluorouracilo se reduce en un 20-30%. En algunas realizaciones, la dosis de 5-fluorouracilo se reduce en un 20%. En algunas realizaciones, la dosis de 5-fluorouracilo se reduce en un 25%. En algunas realizaciones, la dosis de 5-fluorouracilo se reduce en un 30%. En algunas realizaciones, la dosis reducida de 5-fluorouracilo está en un rango de 1000 mg/m² a 1800 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis de 5-fluorouracilo se reduce a 1800 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis de 5-fluorouracilo se reduce a 1350 mg/m². En algunas realizaciones, la dosis de 5-fluorouracilo se reduce a 1200 mg/m². En algunas realizaciones, los métodos para administrar el tratamiento de combinación descrito en este documento a pacientes que tienen una o más características pueden incluir reducir adicionalmente o modificar de otro modo la dosis de MM-398, oxaliplatino y/o 5-fluorouracilo administrados de acuerdo con las realizaciones de este documento.

[0043] En algunas realizaciones, los métodos de administración del tratamiento de combinación descritos en el presente documento a los pacientes que tienen una o más características pueden incluir la reducción o de otra manera modificar la dosis de más de uno de MM-398, oxaliplatino y 5-fluorouracilo administrados de acuerdo con las realizaciones aquí.

[0044] Modificaciones de dosis adicionales para MM-398, oxaliplatino y/o 5-fluorouracilo se pueden encontrar en los respectivos prospectos.

[0045] En una realización, el método de administrar el tratamiento de combinación comprende 34, 45, o 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 34, 42, 45, 60 o 85 mg/m² oxaliplatino, 200 mg/m² de (I)-forma de leucovorina o 400 mg/m² de la forma (I+d) racémica de leucovorina, y 1.200, 1.350, 1.800 o 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo para tratar el adenocarcinoma metastásico de páncreas en el paciente humano.

[0046] Por lo tanto, en algunas realizaciones, el método de administrar el tratamiento de combinación para tratar el adenocarcinoma metastásico del páncreas en el paciente humano comprende: (A) (i) 35 mg/m² de irinotecán liposómico, 35 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de forma (I) o 400 mg/m² de leucovorina racémica y 1.200 mg/m² de

5 forma (I) o 400 mg/m² de leucovorina racémica y 1.800 mg/m² de 5-FU; (xii) 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 45 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de forma (I) o 400 mg/m² de leucovorina racémica y 2.400 mg/m² de 5-FU; (xiii) 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 60 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de forma (I) o 400 mg/m² de leucovorina racémica y 1.200 mg/m² de 5-FU; (xiv) 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 60 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de forma (I) o 400 mg/m² de leucovorina racémica y 1350 mg/m² de 5-FU; (xv) 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 60 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de forma (I) o 400 mg/m² de leucovorina racémica y 1.800 mg/m² de 5-FU; (xvi) 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 60 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de forma (I) o 400 mg/m² de leucovorina racémica y 2.400 mg/m² de 5-FU; (xvii) 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 85 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de forma (I) o 400 mg/m² de leucovorina racémica y 1.200 mg/m² de 5-FU; (xviii) 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 85 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de forma (I) o 400 mg/m² de leucovorina racémica y 1350 mg/m² de 5-FU; (xix) 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 85 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de forma (I) o 400 mg/m² de leucovorina racémica y 1.800 mg/m² de 5-FU; o (xx) 60 mg/m² de irinotecán liposómico, 85 mg/m² de oxaliplatino, 200 mg/m² de forma (I) o 400 mg/m² de leucovorina racémica y 2.400 mg/m² de 5-FU.

10 15 [0047] El irinotecán liposómico se administra preferiblemente por vía intravenosa, en combinación con oxaliplatino, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina. En una realización, el irinotecán liposómico se administra antes que el oxaliplatino, el 5-FU y la leucovorina. En otra realización, la leucovorina se administra antes que el 5-FU. En otra realización, el irinotecán liposómico MM-398 se administra seguido de la administración del oxaliplatino, seguido de la administración de la leucovorina, y seguido de la administración del 5-fluorouracilo. En determinadas realizaciones, el irinotecán liposómico se administra al paciente por vía intravenosa durante 90 minutos. En otra realización, el oxaliplatino se administra al paciente por vía intravenosa durante 120 minutos. En otra realización, el 5-FU se administra por vía intravenosa durante 46 horas. En una realización, el oxaliplatino se administra desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 72 horas después de la administración del irinotecán liposómico. En otra realización, el oxaliplatino se administra, por ejemplo, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 60 horas o 72 horas, después de la administración del irinotecán liposómico. En otra realización, la leucovorina se administra por vía intravenosa durante 30 minutos. En varias realizaciones, el irinotecán liposómico es MM-398. En diversas realizaciones, el paciente humano con cáncer de páncreas metastásico se premedica con dexametasona y un antagonista de 5-HT3 u otro antiemético antes de administrar el irinotecán liposómico MM-398 y otros agentes activos.

20 25 30 **Ejemplos**

30 [0048]

35 40 45 50 **Ejemplo 1:** La exposición de células de cáncer pancreático *in vitro* al inhibidor de topoisomerasa 1 simuló la exposición tumoral de SN-38 en pacientes administrados con irinotecán libre o MM-398 se mostraron en la Figura 1A. Se muestra que MM-398 da como resultado la duración prolongada de SN-38 en tumores en comparación con irinotecán libre (CPT-11). El efecto de varias duraciones de SN-38 sobre la inhibición del crecimiento celular se estudió en un panel de líneas celulares pancreáticas (AsPC-1, BxPC-3, Capan-2, CFPAC-1 y MiaPaCa-2). La Figura 1B ilustra las condiciones *in vitro* para imitar esta exposición a SN-38 clínicamente comparable de los 2 fármacos, donde las células expuestas a SN-38 en altas concentraciones durante un corto período de tiempo se aproximan al irinotecán libre y a bajas concentraciones durante un largo período de tiempo para MM-398. Los resultados y las condiciones experimentales se resumen en la Figura 1C. Por ejemplo, las células incubadas con 139 nM de SN-38 durante 144 h frente a 417 nM durante 24 h tienen proporciones de exposición tumoral SN-38 similares de MM-398 frente a irinotecán libre en tumores de pacientes. En estas condiciones clínicamente relevantes, la exposición prolongada (es decir, MM-398) resultó principalmente en una mayor inhibición del crecimiento de células de cáncer de páncreas en comparación con la exposición corta a altas concentraciones (es decir, irinotecán libre). También se obtuvieron resultados similares cuando SN-38 se combinó con 5-FU u oxaliplatino, lo que demuestra que la exposición prolongada también condujo a una mayor inhibición del crecimiento celular cuando se combinó con estos otros agentes quimioterapéuticos que se usan en el régimen FOLFIRINOX.

55 **Ejemplo 2:** Evaluación de la tolerabilidad y eficacia *in vivo* de las terapias de combinación en un modelo animal.

60 65 Estudios de xenoinjerto de ratón BxPC-3 y CFPAC-1 (eficacia):

[0049] El cultivo de tejidos: células BxPC-3 se cultivaron en medio de cultivo RPMI suplementado con 10% FBS y 1% penicilina/estreptomicina. Las células CFPAC-1 también se cultivaron en medio de crecimiento RPMI suplementado con FBS al 10% y penicilina/estreptomicina al 1%.

[0050] Animales: Los experimentos se realizaron de acuerdo con las directrices aprobadas. Se obtuvieron ratones hembra NOD.scid de Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Se inocularon células BxPC-3 o CFPAC-1 en el flanco trasero derecho en células 5e6 en un volumen total de 50 uL por ratón. Se trataron ocho animales por grupo, a menos que se indique lo contrario. Los animales se aleatorizaron y se inició la dosificación cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de 200-250 mm³ (rango 100-400 mm³), a menos que se indique lo contrario.

5 [0051] La eficacia del tratamiento: MM-398, irinotecán y oxaliplatino se administraron por vía intravenosa. Se administró 5-FU por vía intraperitoneal. La administración de las dosis indicadas de cada agente se inició cuando los tumores alcanzaron un volumen promedio de 200-250 mm³ y continuó hasta un total de 4 dosis semanales. Los volúmenes tumorales se midieron semanalmente hasta que los tumores alcanzaron 1000-2000 mm³, como se indica, los animales tenían mala salud general, o 2 semanas después de la dosis final.

Estudio de xenoinjerto de ratón PDX19015 (eficacia y la tolerabilidad):

10 [0052] Animales: Los experimentos se realizaron de acuerdo con las directrices aprobadas. Se obtuvieron ratones hembra CB,17 SCID del Roswell Park Cancer Institute (Buffalo, NY), inicialmente a las 6-8 semanas de edad. Por grupo de tratamiento, se trataron 8 animales, a menos que se indique lo contrario. Las piezas tumorales se derivaron de ratones donantes y se injertaron subcutáneamente. Los animales se aleatorizaron y se inició la dosificación cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de 200-250 mm³ (rango 100-400 mm³), a menos que se indique lo contrario.

15 [0053] Eficacia del tratamiento: MM-398, irinotecán y oxaliplatino se administraron por vía intravenosa. Se administró 5-FU por vía intraperitoneal. La administración de las dosis indicadas de cada agente se inició cuando los tumores alcanzaron un volumen promedio de 200-250 mm³ y continuó hasta un total de 4 dosis semanales. Los volúmenes tumorales se midieron dos veces por semana durante el ciclo de dosificación, luego una vez a la semana hasta que los tumores alcanzaron 1000-2000 mm³, como se indica, los animales tenían mala salud general, o 100 días después de la primera dosis. Tolerabilidad: los pesos de los ratones se midieron una vez a la semana para controlar la tolerabilidad del tratamiento. Los ratones fueron sacrificados cuando el peso corporal disminuyó a ≥ 20% por debajo del valor inicial, o mostraron signos evidentes de mala salud general.

20 Retraso de dosificación de oxaliplatino:

25 [0054] Animales: Los experimentos se realizaron de acuerdo con las directrices aprobadas. Se obtuvieron ratones hembra CD-1 de Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Se realizaron estudios de tolerabilidad en ratones ingenuos (no portadores de tumores). Se trataron tres animales por grupo.

30 [0055] Tolerabilidad al tratamiento: Los agentes se administraron por vía intravenosa en sus dosis máximas toleradas predefinidas (MM-398, 50 mg/kg; oxaliplatino, 17 mg/kg). Cada fármaco se administró individualmente o en combinación. Las combinaciones se administraron en uno de los 3 esquemas de dosificación independientes: coinyección (medicamentos administrados simultáneamente), MM-398 administrado el día 1 y oxaliplatino administrado el día 2 (retraso de 24 horas), o MM-398 administrado el día 1 y oxaliplatino administrado el día 4 (retraso de 72h). Se administró una sola administración de cada fármaco. Se midieron diariamente los pesos corporales de los ratones durante hasta 2 semanas después del tratamiento. Los ratones fueron sacrificados cuando el peso corporal disminuyó a ≥ 20% por debajo del valor inicial, mostraron signos evidentes de mala salud general o 2 semanas después del tratamiento (final del estudio).

35 [0056] La medición de toxicidades hematológicas y hepáticas: Al final del estudio, se realizaron extracciones de sangre terminales para cada ratón mediante punción cardiaca. La función hematológica (recuento de células sanguíneas) fue medida por Hemavet (Drew Scientific, Miami Lakes, FL), de acuerdo con el protocolo del fabricante. La función hepática (niveles de enzimas) se midió con CatalystDx (Idexx Laboratories, Westbrook, ME) de acuerdo con el protocolo del fabricante.

40 **Ejemplo 3: Tratamiento de cáncer pancreático**

45 [0057] Como se muestra esquemáticamente en la Figura 12, el presente estudio es un estudio abierto, estudio comparativo de fase 2 para evaluar la seguridad, tolerabilidad, y eficacia de MM-398 en combinación con otras terapias contra el cáncer, en comparación con nab-paclitaxel + gemcitabina, en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico que no han recibido quimioterapia previa. Este estudio evalúa los siguientes regímenes: (1) MM-398 + 5-FU/LV + oxaliplatino (Grupo 1), (2) MM-398 + 5-FU/LV (Grupo 2) y (3) nab-paclitaxel + gemcitabina (brazo 3).

50 [0058] Este estudio de fase 2 evalúa la seguridad preliminar y la eficacia de MM-398 + 5-FU/LV con o sin oxaliplatino contra nab-paclitaxel + gemcitabina en pacientes no tratados previamente con MPAC. El estudio también puede proporcionar información importante sobre el impacto del tratamiento combinado con MM-398 en la CVRS del paciente e identificar posibles biomarcadores de respuesta.

55 [0059] En el estudio, MM-398 se administra en lugar de irinotecán convencional para mejorar la seguridad, tolerabilidad, y en última instancia eficacia de un régimen FOLFIRINOX. Se incluye la adición de oxaliplatino al régimen NAPOLI-1 para aumentar el daño del ADN y potenciar la eficacia. Además, debido a las propiedades farmacocinéticas prolongadas de MM-398 y la exposición sostenida al tumor, el uso de MM-398 en lugar del irinotecán convencional está diseñado para mejorar aún más la eficacia de FOLFIRINOX.

60 [0060] Un régimen de combinación de tripletes modificado de irinotecán liposomal, oxaliplatino, 5-fluorouracilo (5-FU)/leucovorina es decir proporcionado en el presente documento, por lo que no se administrará ningún bolo de 5-FU.

La dosis diana de oxaliplatino ($60-85 \text{ mg/m}^2$) se evalúa en el régimen de combinación del Brazo 1 con la dosis de infusión continua de 5-FU (excluyendo el bolo), y la dosis de MM-398 cada 2 semanas previamente demostrada para ser tolerable y eficaz en combinación con 5-FU. Tenga en cuenta que con la dosificación de MM-398, se espera que la C_{\max} de SN-38 sea más baja de lo que se esperaría para la dosificación estándar con irinotecán libre.

5 [0061] El estudio se lleva a cabo en dos partes, como se ilustra en el esquema de la figura 12: 1) una seguridad del régimen de MM/LV + oxaliplatino de 398 + 5-FU, y 2) un estudio aleatorizado, estudio de eficacia del régimen MM-398 + 5-FU/LV + oxaliplatino, la combinación MM-398 + 5-FU/LV que previamente demostró eficacia en el ensayo de fase 10 3 NAPOLI-1 (es decir, el régimen NAPOLI), y un nab-paclitaxel + brazo de control de gemcitabina.

10 Parte 1:

15 [0062] La Parte 1 consiste en un ensayo de seguridad de etiqueta abierta del régimen de combinación en el Brazo 1: MM-398 + 5-FU/LV + oxaliplatino. Los regímenes del Brazo 2 y del Brazo 3 han establecido dosis y MM-398 + 5-FU/LV ha demostrado ser tolerable, con respuestas antitumorales en un estudio de fase 3 de pacientes con cáncer de 20 páncreas metastásico recidivante y, por lo tanto, no se incluyó en esta parte del estudio. El ensayo de seguridad inscribe a pequeñas cohortes de pacientes que siguen un diseño tradicional de escalada de dosis de 3 + 3 para confirmar la dosis diana de oxaliplatino. Las toxicidades limitantes de la dosis (DLT) se evalúan durante el primer ciclo de tratamiento (es decir, 28 días por ciclo; o 14 días después de la segunda dosis del tratamiento del estudio si hay 25 un retraso del tratamiento en las cohortes de pacientes para determinar si la dosis de combinación diana es tolerable (nota: la dosis de combinación diana se basa en la dosis establecida del régimen de FOLFIRINOX)). Si no hay DLT dentro del período de evaluación de seguridad, la cohorte subsiguiente se inicia luego de un acuerdo entre los investigadores, el monitor médico y el patrocinador. Si ocurre una DLT, entonces la cohorte se expande a 6 pacientes. Si 2 o más pacientes tienen DLT dentro de un nivel de dosis dado, se considera que esa dosis excede los criterios de 30 seguridad y tolerabilidad de la combinación, y la dosis no se aumentará más; sin embargo, se pueden explorar dosis más bajas. La dosis de la Parte 2 se define entonces como el siguiente nivel de dosis más bajo en donde se trajeron 6 pacientes y ≤ 1 paciente experimentó una toxicidad que califica como DLT.

35 [0063] Además, el estado de alelo UGT1A1*28 se considera en la evaluación de TLD. Según la experiencia previa con irinotecán, las personas homocigóticas para el alelo UGT1A1*28 (genotipo UGT1A1 7/7) tienen un mayor riesgo de neutropenia tras el inicio del tratamiento con irinotecán. Según la información de prescripción de irinotecán, en un estudio de 66 pacientes que recibieron irinotecán como agente único (350 mg/m^2 una vez cada 3 semanas), la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 fue tan alto como el 50%, y en pacientes heterocigotos para este alelo (genotipo UGT1A1 6/7) la incidencia fue del 12,5%. Es importante destacar 40 que no se observó neutropenia de grado 4 en pacientes homocigotos para el alelo de tipo salvaje (WT) (genotipo UGT1A1 6/6). En otros estudios, se describe una menor prevalencia de neutropenia concomitante potencialmente mortal (para obtener más detalles, consulte la información de prescripción de irinotecán). Los estudios de farmacocinética poblacional de MM-398 no han identificado una relación entre la homocigosis UGT1A1*28 y el aumento de la exposición a SN-38 (consulte el folleto del investigador). En un estudio de fase I, no se observaron 45 diferencias en la toxicidad en cohortes de pacientes heterocigotos o WT, y se observaron DLT de diarrea con o sin deshidratación o fatiga acompañantes, en ambas cohortes. Por estas razones, y debido a que la prevalencia de homocigosis UGT1A1*28 es relativamente baja, los resultados de las pruebas no son necesarios antes de la primera dosis de MM-398 en este estudio y la dosis inicial para todos los pacientes será de 80 mg/m^2 . Sin embargo, si se sabe que los pacientes son homocigotos para UGT1A1 * 28, la dosis de MM-398 puede reducirse como se describe en el presente documento.

Parte 2:

50 [0064] La parte 2 consiste en un estudio de fase 2, aleatorizado, abierto, en donde los pacientes serán aleatorizados para recibir tratamiento (1:1:1) a MM-398 + 5-FU/LV + oxaliplatino, MM-398 + 5-FU/LV o nab-paclitaxel + gemcitabina. La aleatorización se estratifica según la región (este de Asia frente al resto del mundo) y el estado de rendimiento (ECOG 0 frente a 1).

55 [0065] Los siguientes eventos adversos son comunes ($\geq 40\%$) con el tratamiento con oxaliplatino pasado en combinación con 5-FU/LV y son de esperar con el régimen de combinación que contiene MM-398: la neuropatía sensorial periférica, neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina, diarrea, fatiga, emesis y estomatitis. Se pueden anticipar eventos adversos adicionales, como se describe en el prospecto del oxaliplatino, incluidas reacciones alérgicas y anafilácticas. En un estudio de fase 3 de la combinación de FOLFIRINOX, los eventos adversos de grado 3-4 más comunes ($>5\%$) fueron: neutropenia, fatiga, vómitos, diarrea, 60 trombocitopenia, neuropatía sensorial, anemia, niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT), tromboembolia, y neutropenia febril. Teniendo en cuenta estas toxicidades esperadas, se evalúa la seguridad y tolerabilidad del Brazo 1 en la Parte 1 del estudio como se describe a continuación.

65 [0066] Una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m^2 es la dosis diana para la Parte 2 de este estudio. El propósito de la Parte 1 es confirmar si esta dosis es compatible cuando se usa MM-398 en lugar del irinotecán convencional. En caso de que se produzcan efectos tóxicos inesperados, se tratan inicialmente de 3 a 6 pacientes con una dosis más baja de

oxaliplatino (60 mg/m², ver Tabla 1) antes de la administración de oxaliplatino a la dosis máxima propuesta de 85 mg/m². La dosis de la combinación de tripletes que se administrará en la Parte 2 del estudio se define como el nivel de dosis más alto en donde menos de 2 pacientes experimentan una DLT en una cohorte de 3 a 6 pacientes. Si un paciente experimenta una toxicidad relacionada con el tratamiento que califica como DLT, se inscriben hasta 3 pacientes adicionales en ese nivel de dosis, para no más de 6 pacientes en total por cohorte. Si no se observan DLT adicionales, se reanuda el aumento de dosis. Si un segundo paciente experimenta una toxicidad relacionada con el tratamiento que califica como DLT a esa dosis, se considera que esa dosis excede los criterios óptimos de seguridad y tolerabilidad de la combinación. La dosis que se utilizará en la Parte 2 se define como el siguiente nivel de dosis más bajo en donde se trataron 6 pacientes y ≤ 1 paciente experimentó una toxicidad que califica como DLT.

[0067] La dosificación de las cohortes de pacientes comienza en el nivel de dosis -1 con un aumento planificado al nivel de dosis -2B (dosis diana), en donde se aumenta la dosis de uno de los tres fármacos mientras que los otros dos fármacos mantendrán una dosis constante. Si se evalúa el nivel de dosis -1 y se considera seguro, se puede iniciar el aumento al nivel de dosis -2B. Cualquier decisión para reducir la escalada, así como la inscripción en dosis alternativas después de la reducción, debe tomarse de acuerdo con el proceso de decisión establecido para la escalada de dosis, como se describe en este documento. El aumento de dosis planificado para el régimen de combinación del Grupo 1 se describe en la Tabla 2 a continuación; detalles adicionales sobre la administración de dosis como se describe en el presente documento en la sección "Tratamiento del estudio".

Tabla 2 Parte 1 Tabla de escalada de dosis (MM-398 + 5-FU/LV + oxaliplatino)

Nivel	Oxaliplatino		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	Dosis (mg/m ²) ^a	Dosis Día ^c	Dosis (mg/m ²) ^b	Dosis Día ^c	Dosis (mg/m ²)	Dosis Día ^c
-1	60	1,15	2400/400	1,15	60	1,15
-2B	85	1,15	2400/400	1,15	60	1,15

a Administración de la primera dosis junto con la primera dosis de MM-398; oxaliplatino debe administrarse 2 horas después de la finalización de la infusión nal-IRI en la Parte 1.
b Infusión de 46 horas, no se administra un bolo; la leucovorina y el 5-FU se administrarán en último lugar, después de completar la infusión de oxaliplatino
c El día indicado es parte de un ciclo de 28 días

Brazo 1: MM-398 + 5-FU/LV + Oxaliplatino

[0068] El orden de las infusiones para ser administradas en la clínica es el siguiente: MM-398 administrado primero, seguido por oxaliplatino, a continuación, LV, seguido de 5-FU.

[0069] En la Parte 1, los pacientes reciben la infusión de oxaliplatino 2 horas después de la finalización de la infusión MM-398. Si no se observan reacciones a la infusión, los pacientes de la Parte 2 pueden recibir oxaliplatino directamente después de completar la infusión de MM-398. Si se observa alguna reacción a la infusión de grado 3 o superior en los pacientes de la Parte 2, el DSMB puede optar por volver a la administración de oxaliplatino dos horas después de la finalización de la infusión de MM-398.

Brazo 1 Premedicación

[0070] Todos los pacientes deben ser premedicados antes de la infusión de MM-398, la infusión de 5-FU/LV, e infusión de oxaliplatino con dosis estándar de dexametasona y un antagonista 5-HT3, u otros antieméticos equivalentes según prácticas institucionales estándar para la administración de irinotecán, 5-FU y oxaliplatino, o el resumen de las características del producto (RCP) para sitios ubicados en la Unión Europea (UE). La atropina se puede prescribir de forma profiláctica para pacientes que experimentaron síntomas colinérgicos agudos en los ciclos anteriores.

Brazo 2: MM-398 + 5-FU/LV

[0071] El orden de las infusiones de administrarse en la clínica será como sigue: MM-398 será administrado primero, seguido por LV, seguido de 5-FU.

Brazo 2 Premedicación

[0072] Todos los pacientes deben ser premedicados antes de infusión de MM-398 e infusión de 5-FU/LV con dosis estándar de dexametasona y un antagonista 5-HT3, o otros antieméticos equivalentes de acuerdo con las prácticas institucionales estándar para irinotecán y administración de 5-FU, o el RCP para sitios ubicados en la UE. La atropina se puede prescribir de manera profiláctica, de acuerdo con las prácticas institucionales estándar, para pacientes que experimentaron síntomas colinérgicos agudos en los ciclos anteriores.

Dosis y administración de MM-398 (brazos 1 y 2)

[0073] El MM-398 se administra mediante infusión intravenosa (IV) durante 90 minutos (6 a 10 minutos) cada dos semanas. El primer día del ciclo es un día fijo; las dosis posteriores deben administrarse el primer día de cada ciclo +/- 2 días.

- 5 [0074] Antes de la administración, la dosis apropiada de MM-398 debe ser diluida en solución al 5% de dextrosa de inyección (D5W) o solución salina normal hasta un volumen final de 500 ml. Se debe tener cuidado de no usar filtros en línea o cualquier diluyente que no sea D5W o solución salina normal. MM-398 se puede administrar a una velocidad de hasta 1 ml/seg (30 mg/seg).
- 10 [0075] La dosis real de MM-398 para ser administrada será determinada por el cálculo de la superficie corporal del paciente área al comienzo de cada ciclo. Se permitirá una variación de +/- 5% en la dosis total calculada para facilitar la administración de la dosis. Dado que los viales de MM-398 son viales de un solo uso, el personal del sitio no debe almacenar ninguna porción no utilizada de un vial para uso futuro y debe desechar las porciones no utilizadas del producto.
- 15

Dosis y administración de 5-FU y leucovorina (brazos 1 y 2)

[0076] La leucovorina se administra a una dosis de 400 mg/m² de la forma racémica (I+d) o de la forma (I) de 200 mg/m², como infusión intravenosa durante 30 minutos (65 minutos), los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días se administra 5-FU a una dosis de 2400 mg/m² como infusión intravenosa durante 46 horas (\pm 60 minutos), los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, la leucovorina debe reconstituirse de acuerdo con las instrucciones del prospecto, la ficha técnica o las pautas institucionales estándar para la reconstitución de leucovorina.

[0077] La leucovorina debe administrarse antes de la infusión de 5-FU (en el brazo 1, la leucovorina se administrará al mismo tiempo que el oxaliplatino). La dosis real de 5-FU y leucovorina que se va a administrar se determina calculando el área de superficie corporal del paciente antes de cada ciclo. Se permitirá una variación de +/- 5% en la dosis total calculada para facilitar la administración de la dosis.

Dosis y administración de oxaliplatino (brazo 1 solamente)

[0078] En la Parte 1, el oxaliplatino se administra a niveles de dosis incrementados como se indica en la Tabla 2 (de 60 mg/m² - 85 mg/m²), IV más de 120 minutos (\pm 10 minutos), los Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días.

[0079] En la Parte 2, el oxaliplatino se administra a una dosis de 85 mg/m², IV durante 120 minutos (\pm 10 minutos), los Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días (si la dosis diana se confirma de acuerdo con los métodos descritos en este documento).

[0080] El oxaliplatino debe prepararse de acuerdo con las instrucciones del prospecto, los paquetes de insertos o de acuerdo con las directrices institucionales estándar para la preparación y administración de oxaliplatino.

[0081] El oxaliplatino debe administrarse después de la infusión de MM-398; en la Parte 1, los primeros 3 pacientes en el Nivel de dosis 1 comienzan la infusión de oxaliplatino dos horas después de completar la infusión de MM-398. La dosis real de oxaliplatino a administrar se determina calculando el área de superficie corporal del paciente antes de cada ciclo. Se permite una variación de +/- 5% en la dosis total calculada para facilitar la administración de la dosis.

Brazo 3: nab-paclitaxel + gemcitabina

[0082] El orden de las infusions para ser administradas en la clínica es el siguiente: nab-paclitaxel se puede administrar primero, seguido de gemcitabina.

Brazo 3 Premedicación

[0083] Todos los pacientes que recibieron nab-paclitaxel y gemcitabina deben ser pre-medicados por los respectivos paquetes de insertos. Si existen diferentes pautas institucionales para la premedicación semanal de nab-paclitaxel y/o gemcitabina, el investigador debe utilizar su práctica estándar o el RCP para los sitios ubicados en la UE.

Dosis y administración de nab-paclitaxel y gemcitabina (brazo 3)

[0084] El nab-paclitaxel se administrará a 125 mg/m² IV de más de 35 minutos (\pm 5 minutos), en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

[0085] La gemcitabina se administrará a 1000 mg/m² IV de más de 30 minutos (\pm 5 minutos), en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

Toxicidades limitantes de dosis (DLTs)

[0086] Para MM-398 administrado en combinación con 5-FU/LV y oxaliplatino, los siguientes eventos adversos se consideran como toxicidades limitantes de dosis (DLTs) si ocurren durante el primer ciclo de tratamiento y se consideran relacionadas con el régimen de tratamiento del estudio:

- 5 • Neutropenia o trombocitopenia de grado 4 que no se resuelve en 7 días a pesar de la terapia óptima (suspender el fármaco del estudio y administrar medicación concomitante, por ejemplo, administración de G-CSF para la neutropenia);
- Neutropenia de grado 4 complicada por fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (es decir, neutropenia febril) y/o neutropenia de grado 3 con infección;
- 10 • Incapacidad para comenzar el curso de tratamiento subsiguiente dentro de los 14 días posteriores a la fecha programada, debido a la toxicidad relacionada con el fármaco; y
- Cualquier toxicidad no hematológica de grado 4 con la exclusión específica de: Fatiga/astenia <2 semanas de duración, aumentos en el nivel de fosfatasa alcalina, náuseas y vómitos ≤ 3 días de duración (solo se considera que limita la dosis si duran >72 horas después del tratamiento con un régimen antiemético óptimo), y diarrea ≤ 3 días de duración (solo se considera limitante de la dosis si la diarrea dura >72 horas después del tratamiento con un régimen antidiarreico óptimo).

[0087] Cualquier toxicidad que esté relacionada con la progresión de la enfermedad no será considerada un DLT.

- 20 **[0088]** El periodo de evaluación de la seguridad para los propósitos de la evaluación de DLT y decisiones de escalación de dosis es un ciclo de tratamiento (es decir, 28 días, o 14 días después de la segunda dosis del tratamiento del estudio si hay un retraso de tratamiento de acuerdo como se describe en este documento). La dosis puede escalar al siguiente nivel solo después de que se hayan evaluado los datos de seguridad en el nivel de dosis actual (una vez que el último paciente inscrito en la cohorte complete el primer ciclo de tratamiento) y no se ha sobrepasado los criterios de seguridad y tolerabilidad de la dosis óptima (consulte la sección definición de dosis de la Parte 2). Además, cualquier toxicidad relacionada con medicamentos de Grado 3 o superior que surja después del Ciclo 1 (si corresponde) se evalúa por su posible relación con MM-398 acumulativo o dosis de terapia de combinación y se considera en la decisión de aumentar la dosis. Los datos farmacocinéticos pueden estar disponibles, pero no son necesarios para tomar decisiones sobre el aumento de la dosis.

30

35

40

45

50

55

60

65

	Criterios de inclusión	Criterio de exclusión
5	Para ser incluidos en el estudio, los pacientes deben tener/ser: <ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma de páncreas patológicamente confirmado que no haya sido tratado previamente en el entorno metastásico 	Los pacientes deben cumplir con todos los criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento previo del cáncer de páncreas en el entorno metastásico con cirugía, radioterapia, quimioterapia o terapia en investigación (nota: se permite la colocación de un stent biliar) • Tratamiento previo del cáncer de páncreas con dosis citotóxicas de quimioterapia (los pacientes que reciben tratamiento previo con quimioterapia como sensibilizador a la radiación son elegibles si han transcurrido \geq 6 meses desde la finalización de la terapia) • Metástasis conocida en el sistema nervioso central • Trastorno gastrointestinal clínicamente significativo que incluye trastornos hepáticos, hemorragia, inflamación, oclusión, diarrea $>$ grado 1, síndrome de malabsorción, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal u obstrucción intestinal parcial Antecedentes de cualquier segunda neoplasia maligna en los últimos 3 años; son elegibles los pacientes con antecedentes de cáncer in situ o cáncer de piel de células escamosas o basales. Los pacientes con antecedentes de otras neoplasias malignas son elegibles si han estado libres de enfermedad de forma continua durante al menos 3 años. • Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de MM-398, otros productos liposomales o cualquier componente de 5-FU, leucovorina u oxaliplatino • Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de nab-paclitaxel o gemcitabina (sólo la Parte 2) • Enfermedades concurrentes serían una contraindicación relativa para la participación en el ensayo, como una enfermedad cardíaca o hepática activa, que incluye: <ul style="list-style-type: none"> + Eventos tromboembólicos arteriales graves (infarto de miocardio, angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular) menos de 6 meses antes de la inclusión
10	<ul style="list-style-type: none"> • Parte 1: se permite la enfermedad irremediable, localmente avanzada o metastásica, diagnosticada dentro de las 6 semanas anteriores a la inscripción 	
15		
20	<ul style="list-style-type: none"> • Parte 2: debe tener enfermedad metastásica diagnosticada dentro de las 6 semanas previas a la aleatorización; No se permite la enfermedad localmente avanzada 	
25	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad medible o no medible según la definición de RECIST v1,1 • Estado de rendimiento ECOG de 0 o 1 	
30	<ul style="list-style-type: none"> • Parámetros biológicos adecuados como lo demuestran los siguientes recuentos sanguíneos: <ul style="list-style-type: none"> + ANC $>$ 1,500 células/nl <p>sin el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos,</p>	
35	<ul style="list-style-type: none"> + recuento de plaquetas $>$ 100.000 células/μl y + <ul style="list-style-type: none"> hemoglobina $>$ 9 g/dl 	

(Continuación)

40

45

50

55

60

65

	Criterios de inclusión	Criterio de exclusión
5	<ul style="list-style-type: none"> función hepática adecuada como lo demuestra: <ul style="list-style-type: none"> + bilirrubina total en suero \leq LSN (se permite el drenaje biliar para la obstrucción biliar) y + AST y ALT $\leq 2,5 \times$ LSN ($\leq 5 \times$ LSN es aceptable si hay metástasis hepáticas) Función renal adecuada como se evidencia por creatinina sérica $\leq 1,5 \times$ LSN, y aclaramiento calculado ≥ 60 ml/min/1,72 m² para pacientes con niveles de creatinina sérica por encima o por debajo del valor normal institucional. Se debe utilizar el peso corporal real para calcular el aclaramiento de creatinina mediante la ecuación de Cockcroft-Gault (CreatClear = Sexo * ((140 - Edad)/(SerumCreat)) * (Peso/72); para pacientes con índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m², magro 	<ul style="list-style-type: none"> + Insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV de la NYHA, arritmias ventriculares o presión arterial incontrolada + Infección histórica o activa conocida por VIH, hepatitis B o hepatitis C • Infección activa o fiebre inexplicable $>38,5^{\circ}\text{C}$ durante las visitas de detección o en el primer día programado de administración (a criterio del investigador, se pueden inscribir pacientes con fiebre tumoral), que en opinión del investigador podría comprometer la participación del paciente en el ensayo o afectar el resultado del estudio • Uso de inductores o inhibidores potentes de CYP3A4, o presencia de cualquier otra contraindicación para irinotecán • Presencia de contraindicaciones para 5-FU, leucovorina u oxaliplatinio • Uso de inductores o inhibidores potentes de CYP2C8, o presencia de cualquier otra contraindicación para nab paclitaxel o gemcitabina (solo Parte 2) • Cualquier otra condición médica o social que el Investigador considere que puede interferir con la capacidad del paciente para firmar el consentimiento informado, cooperar y participar en el estudio, o
10		
15		
20		
25	<ul style="list-style-type: none"> en su lugar, debería utilizarse el peso corporal. • ECG normal o ECG sin ningún hallazgo clínicamente significativo • Recuperado de los efectos de cualquier cirugía o radioterapia anterior • ≥ 18 años de edad • Acepta enviar tejido tumoral archivado sin teñir para su análisis, si está disponible • Capaz de comprender y firmar un consentimiento informado (o tener un representante legal que pueda hacerlo) 	<ul style="list-style-type: none"> interferir con la interpretación de los resultados • Embarazada o en período de lactancia; hembras con potencial de concebir niños en el momento de la inscripción deben dar negativo en la prueba de embarazo en base a una prueba de embarazo en suero o orina. Tanto los pacientes masculinos como femeninos en edad reproductiva deben aceptar utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz durante el estudio y durante los 3 meses siguientes a la última dosis del fármaco del estudio.
30		
35		

Modificaciones de la dosis

40 [0089] La toxicidad de cada ciclo debe registrarse antes de la administración de un ciclo subsiguiente y graduarse según los criterios del Instituto Nacional del Cáncer de terminología común para Eventos adversos (NCI CTCAE) (Versión 4.03). Todas las reducciones de dosis para todos los grupos deben basarse en la peor toxicidad precedente.

45 [0090] La dosificación se puede mantener durante hasta 2 semanas a partir de la fecha prevista para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con el tratamiento del estudio. Si el tiempo necesario para la recuperación de la toxicidad es de más de 2 semanas, el paciente debe interrumpir el estudio, a menos que el paciente se beneficie del tratamiento del estudio, en cuyo caso la continuación del paciente en el estudio debe discutirse entre el investigador y el patrocinador con respecto a los riesgos y beneficios de la continuación. Si el oxaliplatinio no se tolera bien en los pacientes incluidos en el Grupo 1, se puede suspender el oxaliplatinio y los pacientes pueden continuar recibiendo MM-398 + 5-FU/LV a discreción del investigador.

55 [0091] Si se reduce la dosis de un paciente durante el estudio debido a la toxicidad, debe permanecer reducido para la duración del estudio; No se permite volver a escalar la dosis a una dosis anterior. Cualquier paciente que tenga 2 reducciones de dosis y experimente un evento adverso que requiera una tercera reducción de dosis debe interrumpir el tratamiento del estudio.

Modificaciones de la dosis

60 [0092] Antes de cada dosificación, los pacientes deben tener: ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$, WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ y diarrea \leq grado 1.

65 [0093] El tratamiento se debe retrasar para permitir tiempo suficiente para la recuperación a los niveles indicados anteriormente, y luego de la recuperación, el tratamiento debe administrarse de acuerdo con las pautas en las tablas siguientes. Si el paciente tenía neutropenia febril, el ANC debe haberse resuelto a $\geq 1500/\text{mm}^3$ y el paciente debe haberse recuperado de la infección. Para toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4, el tratamiento debe retrasarse

hasta que se resuelvan al grado 1 o al inicio. Las pautas para los ajustes de dosis de cada tratamiento individual dentro del régimen se encuentran en las tablas siguientes para el Brazo 1 (Tabla 3) y para el Brazo 2 (Tablas 6 a 14). En caso de que un paciente experimente una reacción a la infusión, se deben seguir las pautas del centro o las pautas proporcionadas para el manejo de la reacción a la infusión.

5 [0094] Para todos los cuadros siguientes, el paciente debe ser retirado del tratamiento del estudio si están más de 2 reducciones de la dosis requerida o si reducciones de MM-398 inferiores a 35 mg/m² son obligatorias. No se requieren ajustes de dosis por toxicidad para leucovorina. La leucovorina debe administrarse inmediatamente antes de cada dosis de 5-FU; por lo tanto, si se mantiene la dosis de 5-FU, también se debe mantener la dosis de leucovorina.

10 [0095] La interrupción del tratamiento que se requiere debido a la toxicidad de MM-398 o 5-FU dará lugar a la interrupción del estudio. Sin embargo, para el brazo 1, la toxicidad que requiere la suspensión del oxaliplatino solo (por ejemplo, neuropatía) dará como resultado la opción de continuar con el tratamiento del estudio con MM-398 + 5-FU/LV solo para todas las dosis futuras.

15 Brazo 1 Modificaciones de la dosis

20 [0096] La dosis inicial de ONIVYDE será de 60 mg/m², 5FU 2400 mg/m², LV 400 mg/m² y oxaliplatino o bien 85 mg/m² o 60 mg/m². La reducción de la dosis será una reducción del 25% en todos los agentes para cualquier hematotoxicidad de grado III-IV. Para toxicidades persistentes a pesar de la primera reducción de la dosis, se producirá una reducción adicional de la dosis del 25% en todos los agentes. La toxicidad adicional conducirá a la suspensión del ensayo.

25 [0097] Para toxicidades no hematológicas, la reducción de la dosis será el mismo esquema de reducción de la dosis como para hematotoxicidad, a excepción de las toxicidades específicas asociadas con el fármaco (es decir, síndrome de mano y pie 5FU, y neuropatía de oxaliplatino) que será como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Brazo 1 Modificaciones de la dosis

Peor toxicidad según el grado CTCAE	MM - 398	5-FU	Oxaliplatino
Toxicidades hematológicas			
Neutropenia de grado 2 (ANC <1500 - 1000 células/mm ³)	100% de la dosis anterior	100% de la dosis anterior	1 ^a ocurrencia: 100% de la dosis anterior
Neutropenia de grado 3 o 4 (ANC ≤ 1000/mm ³) o neutropenia febril	1 ^a ocurrencia: Reducir la dosis a 45 mg/m ² 2 ^a ocurrencia: Reducir la dosis a 35 mg/m ²	1 ^a ocurrencia: Reducir dosis en un 25% 2 ^a ocurrencia: Reducir la dosis otro 25%	1 ^a ocurrencia: Reducir la dosis de 85 mg/m ² a 65 mg/m ² o de 60 mg/m ² a 45 mg/m ² 2 ^a ocurrencia: Reducir dosis de 65 mg/m ² a 50 mg/m ² o de 45 mg/m ² a 35 mg/m ²
≥ Grado 2 de bocitopenia (Grado 2: plaquetas ≤ 75.000/mm ³ - 50.000/mm ³ O Grado 3-4: plaquetas <50.000/mm ³)	Si Grado 2: 100% de la dosis previa Si ≥ Grado 3: 1 ^a ocurrencia: Reducir la dosis a 45 mg/m ² 2 ^a ocurrencia: Reducir la dosis a 35 mg/m ²	Si Grado 2: 100% de la dosis anterior Si ≥ Grado 3: 1 ^a ocurrencia: Reducir la dosis en un 25% 2 ^a ocurrencia: Reducir la dosis otro 25% (50% de la dosis original)	1 ^a ocurrencia: Reducir la dosis de 85 mg/m ² a 65 mg/m ² o de 60 mg/m ² a 45 mg/m ² 2 ^a ocurrencia: Reducir dosis de 65 mg/m ² a 50 mg/m ² o de 45 mg/m ² a 35 mg/m ²
Otras toxicidades hematológicas no mencionadas anteriormente	Si ≤ Grado 2: 100% de la dosis previa Si ≥ Grado 3: 1 ^a ocurrencia: Reducir la dosis a 45 mg/m ² 2 ^a ocurrencia: Reducir la dosis a 35 mg/m ²	Si ≤ Grado 2: 100% de la dosis anterior Si ≥ Grado 3: 1 ^a ocurrencia: Reducir la dosis en un 25% 2 ^a ocurrencia: Reducir la dosis otro 25%	Si ≤ Grado 2: 100% de la dosis previa Si ≥ Grado 3: 1 ^a ocurrencia: Reducir dosis de 85 mg/m ² a 65 mg/m ² o de 60 mg/m ² a 45 mg/m ² 2 ^a ocurrencia: Reducir la dosis de 65 mg/m ² a 50 mg/m ² o de 45 mg/m ² a 35 mg/m ²

(Continuación)

	Peor toxicidad según el grado CTCAE	MM - 398	5-FU	Oxaliplatin	
Toxicidades no hematológicas distintas de la astenia y la anorexia^b de grado 3					
5					
10	Grado 1 o 2, incluida la diarrea ^c	100% de la dosis anterior	100% de la dosis anterior, excepto para el síndrome mano-pie de grado 2, toxicidad cardíaca de grado 2 o toxicidad neurocerebelosa de cualquier grado	100% de la dosis anterior	
15					
20	Grado 3 o 4, incluida la diarrea d (excepto náuseas y vómitos)	1 ^a ocurrencia: Reducir la dosis a 45 mg/m ² 2 ^a ocurrencia: Reducir la dosis a 35 mg/m ²	1 ^a ocurrencia: Reducir dosis en un 25% 2 ^a ocurrencia: Reducir la dosis otro 25% * A excepción de síndrome de mano-pie de Grado 3 o 4	1 ^a ocurrencia: Reducir la dosis de 85 mg/m ² a 65 mg/m ² o de 60 mg/m ² a 45 mg/m ² 2 ^a ocurrencia: Reducir dosis de 65 mg/m ² a 50 mg/m ² o de 45 mg/m ² a 35 mg/m ²	
25	Náuseas y/o vómitos de grado 3 o 4 a pesar del tratamiento antiemético	Optimizar terapia anti-emética Y 1 ^a ocurrencia: Reducir la dosis a 45 mg/m ² 2 ^a ocurrencia: Reducir la dosis a 35 mg/m ²	Optimizar la terapia antiemética Y reducir la dosis en un 25%; si el paciente ya está recibiendo una dosis reducida, reducir la dosis un 25% adicional	1 ^a ocurrencia: Reducir la dosis de 85 mg/m ² a 65 mg/m ² o de 60 mg/m ² a 45 mg/m ² 2 ^a ocurrencia: dosis de 65 mg/m ² a 50 mg/m ² o desde 45 mg/m ² a 35 mg/m ²	
30	Síndrome mano-pie de grado 2	100% de la dosis anterior ^d	1 ^a ocurrencia: Reducir dosis en un 25% 2 ^a ocurrencia: Reducir la dosis otro 25%	100% de la dosis anterior	
35	Toxicidades hematológicas				
40	Síndrome mano-pie de grado 3 o 4	1 ^a ocurrencia: Reducir la dosis a 45 mg/m ² 2 ^a ocurrencia: Reducir la dosis a 35 mg/m ²	Suspender la terapia	No se requieren modificaciones de dosis	
45	Toxicidad cardíaca neurocerebelosa de cualquier grado o grado ≥ 2	No se requieren modificaciones de dosis e	Suspender la terapia	No se requieren modificaciones de dosis	
50	Neuropatía sensorial	No se requieren modificaciones de dosis ^e	No se requieren modificaciones de dosis ^e	<u>Grado 2, persistente:</u> Reducir la dosis de 85 mg/m ² a 60 mg/m ² o de 60 mg/m ² a 45 mg/m ² <u>Grado 3, se recupera antes del siguiente ciclo:</u> Reducir la dosis de 85 mg/m ² a 60 mg/m ² o de 60 mg/m ² a 45 mg/m ² <u>Grado 3, persistente:</u> Suspender el tratamiento <u>Grado 4:</u> Suspender el tratamiento	
55					
60	<p>^aConsidere el uso de G-CSF para pacientes que experimentan neutropenia \geq Grado 3 o neutropenia febril.</p> <p>^bAstenia y anorexia de grado 3 no requieren modificación de la dosis.</p> <p>^cDiarrea de grado 1:2-3 deposiciones/día >tratamiento previo; Diarrea de grado 2: 4-6 deposiciones/día >pretratamiento</p> <p>^dDiarrea de grado 3: 7-9 deposiciones/día >pretratamiento; Diarrea de grado 4: >10 deposiciones/día >pretratamiento</p>				
65	<p><u>Brazo 2 Modificaciones de la dosis</u></p>				

5 [0098] La dosificación puede posponerse durante un máximo de 3 semanas desde el momento en que tenía que hacerse, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con los tratamientos del estudio. Si el tiempo necesario para la recuperación de la toxicidad es de más de 3 semanas, el paciente debe interrumpir el estudio, a

10 menos que el paciente se esté beneficiando del tratamiento del estudio, en cuyo caso la continuación del paciente en el estudio debe discutirse entre el investigador y el patrocinador o su designado con respecto a los riesgos y beneficios de la continuación.

15 [0099] Si la dosis de un paciente se reduce durante el estudio debido a la toxicidad, debe permanecer reducido para la duración del estudio; no se permite volver a escalar la dosis a una dosis anterior. Cualquier paciente que tenga 2 reducciones de dosis y experimente un evento adverso que requiera una tercera reducción de dosis debe interrumpir el tratamiento del estudio.

20 [0100] Serán supervisadas reacciones de infusión. Las reacciones a la infusión se definirán de acuerdo con la definición del Instituto Nacional del Cáncer CTCAE (Versión 4.0) de reacción alérgica/reacción a la infusión y anafilaxia, como se define a continuación:

Tabla 4

20	Grado 1: Rubor transitorio o erupción cutánea, fiebre por fármacos <38°C (<100,4°F); intervención no indicada
25	Grado 2: Intervención o interrupción de la infusión indicada; responde rápidamente al tratamiento sintomático (p. ej., antihistamínicos, AINE, narcóticos); medicamentos profilácticos indicados durante <24 horas
	Grado 3: Broncoespasmo sintomático, con o sin urticaria; se indica intervención parenteral; edema/angioedema relacionado con la alergia; hipotensión
	Grado 4: Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada

30 [0101] Las políticas del lugar del estudio o las siguientes pautas de tratamiento se utilizarán para el manejo de las reacciones de infusión.

Tabla 5

35	Grado 1 <ul style="list-style-type: none">• Velocidad de infusión lenta en un 50%• Monitoree al paciente cada 15 minutos para ver si la condición empeora
40	Grado 2 <ul style="list-style-type: none">• Detenga la infusión• Administre 50 mg de clorhidrato de difenhidramina por vía intravenosa, 650 mg de acetaminofeno por vía oral y oxígeno• Reanude la infusión al 50% de la velocidad anterior una vez que se haya resuelto la reacción a la infusión
45	<ul style="list-style-type: none">• Vigile al paciente cada 15 minutos para ver si empeora la afección• Para todas las infusiones posteriores, premedicación con 25-50 mg de clorhidrato de difenhidramina IV
50	Grado 3 <ul style="list-style-type: none">• Detenga la infusión y desconecte el tubo de infusión del paciente• Administre 50 mg de clorhidrato de difenhidramina IV, 10 mg de dexametasona IV, broncodilatadores para el broncoespasmo y otros medicamentos u oxígeno según sea médicalemente necesario• No se permitirá ningún tratamiento adicional con MM-398
55	Grado 4 <ul style="list-style-type: none">• Detenga la infusión y desconecte el tubo de infusión del paciente• Administre epinefrina, broncodilatadores u oxígeno según se indique para el broncoespasmo• Administre clorhidrato de difenhidramina 50 mg IV, dexametasona 10 mg IV• Considere la hospitalización para observación• No se permitirá ningún tratamiento adicional con MM-398

60 [0102] Para los pacientes que experimentan una reacción a la infusión de Grado 1 o Grado 2, las infusiones futuras se pueden administrar a velocidad reducida (más de 120 minutos), con discreción.

65 [0103] Para los pacientes que experimentan una segunda reacción de infusión de grado 1 o 2, administrar 10 mg de dexametasona IV. Todas las infusiones posteriores deben premedicarse con 50 mg de clorhidrato de difenhidramina IV, 10 mg de dexametasona IV y 650 mg de acetaminofén por vía oral.

Modificaciones de dosis de MM-398 por toxicidad hematológica

[0104] Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia, los pacientes deben tener:

- 5 • ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Recuento de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- 10 El tratamiento debe retrasarse para permitir tiempo suficiente para la recuperación y una vez recuperado, el tratamiento debe administrarse de acuerdo con las pautas de las tablas siguientes. Si el paciente tenía neutropenia febril, el ANC debe haberse resuelto a $\geq 1500/\text{mm}^3$ y el paciente debe haberse recuperado de la infección.

15 Tabla 6: Modificaciones de dosis de MM-398 para el recuento de neutrófilos

ANC: células/mm ³ (peor grado CTCAE)	Dosis de MM-398 para el próximo ciclo		
	Brazo A: Pacientes no homocigotos para UGT1A1*28	Brazo A: Pacientes homocigotos para UGT1A1*28	Brazo C: Pacientes no homocigotos para UGT1A1*28
≥ 1000 a 1999 (grado 1 o 2)	100% de la dosis anterior	100% de la dosis anterior	100% de la dosis anterior
<1000 (Grado 3/4) o neutropenia febril	Reducir la dosis en 20 mg/m ² a una dosis mínima de 40 mg/m ²	Reducir la dosis a 45 mg/m ² para la primera aparición y a 35 mg/m ² para la segunda aparición	Reducir la dosis a 45 mg/m ² para la primera aparición y a 35 mg/m ² para la segunda aparición

30 Tabla 7: Modificaciones de dosis de MM-398 por otra toxicidad hematológica

Peor grado de toxicidad CTCAE	Dosis de MM-398 para el próximo ciclo		
	Brazo A: Pacientes no homocigotos para UGT1A1*28	Brazo A: Pacientes homocigotos para UGT1A1*28	Brazo C: Pacientes no homocigotos para UGT1A1*28
\leq Grado 2	100% de la dosis anterior	100% de la dosis anterior	100% de la dosis anterior
Grado 3/4	Reducir la dosis en 20 mg/m ² a una dosis mínima de 40 mg/m ²	Reducir la dosis a 45 mg/m ² para la primera aparición y a 35 mg/m ² para la segunda aparición	Reducir la dosis a 45 mg/m ² para la primera aparición y a 35 mg/m ² para la segunda aparición

Modificaciones de dosis MM-398 por toxicidades no hematológicas

50 [0105] El tratamiento debe retrasarse hasta que la diarrea se resuelva a \leq Grado 1, y para otras toxicidades no hematológicas de grados 3 o 4, hasta que se resuelvan al grado 1 o al inicio. A continuación se proporcionan pautas para el ajuste de la dosis de MM-398 para la diarrea relacionada con el fármaco y otras toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4. Las reacciones a la infusión deben manejarse como se describe anteriormente.

55 Tabla 8: Modificaciones de dosis de MM-398 para diarrea

Peor grado de toxicidad CTCAE	Dosis de MM-398 para el próximo ciclo ^a		
	Brazo A: Pacientes no homocigotos para UGT1A1*28	Brazo A: Pacientes homocigotos para UGT1A1*28	Brazo C: Pacientes no homocigotos para UGT1A1*28
Grado 1 o 2 (2-3 depositiones/día >)	100% de la dosis anterior	100% de la dosis anterior	100% de la dosis anterior

(Continuación)

5	Peor grado de toxicidad CTCAE	Dosis de MM-398 para el próximo ciclo ^a			
		Brazo A: Pacientes homocigotos para UGT1A1*28	A: no	Brazo A: Pacientes homocigotos para UGT1A1*28 Grupo C: Pacientes no homocigotos para UGT1A1*28	Brazo C: Pacientes homocigotos para UGT1A1*28
10	pretratamiento o 4-6 deposiciones/día >pretratamiento)				
15	Grado 3 (7-9 deposiciones/día >pretratamiento) o Grado 4 (>10 deposiciones/día >pretratamiento)	Reducir la dosis en 20 mg/m ² a una dosis mínima de 40 mg/m ²		Reducir la dosis a 45 mg/m ² para la primera aparición y a 35 mg/m ² para la segunda aparición	Reducir la dosis a 45 mg/m ² para la primera aparición y a 35 mg/m ² para la segunda aparición

20 Tabla 9: Modificaciones de dosis de MM-398 por toxicidades no hematológicas distintas de la diarrea, astenia y anorexia de grado 3

25	Peor grado de toxicidad CTCAE	Dosis de MM-398 para el próximo ciclo		
		Brazo A: Pacientes no homocigotos para UGT1A1*28	Brazo A: Pacientes homocigotos para UGT1A1*28 Grupo C: Pacientes no homocigotos para UGT1A1*28	Brazo C: Pacientes homocigotos para UGT1A1*28
30	Grado 1 o 2	100% de la dosis anterior	100% de la dosis anterior	100% de la dosis anterior
35	Grado 3 o 4 (excepto náuseas y vómitos)	Reducir la dosis en 20 mg/m ² a una dosis mínima de 40 mg/m ²	Reducir la dosis a 45 mg/m ² para la primera aparición y a 35 mg/m ² para la segunda aparición	Reducir la dosis a 45 mg/m ² para la primera aparición y a 35 mg/m ² para la segunda aparición
40	Náuseas o vómitos de grado 3 o 4 a pesar de la terapia antiemética	Optimice la terapia antiemética Y reduzca la dosis en 20 mg/m ² a una dosis mínima de 40 mg/m ²	Optimice la terapia antiemética Y reduzca la dosis a 40 mg/m ²	Optimice la terapia antiemética Y reduzca la dosis a 40 mg/m ²

Modificaciones de dosis de 5-FU y leucovorina

45 [0106] A continuación se proporcionan directrices para modificaciones de dosis de 5-FU. No se requieren ajustes de dosis por toxicidad para leucovorina. La leucovorina debe administrarse inmediatamente antes de cada dosis de 5-FU; por lo tanto, si se mantiene la dosis de 5-FU, también se debe mantener la dosis de leucovorina. En caso de que un paciente experimente una reacción a la infusión, se deben utilizar las pautas institucionales o las pautas proporcionadas para el manejo de la reacción a la infusión de MM-398.

50 Modificaciones de la dosis de 5-FU por toxicidad hematológica

55 [0107] Antes de la siguiente dosis en un ciclo o antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia, los pacientes deben tener:

- ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$
- WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$
- Recuento de plaquetas $\geq 75.000/\text{mm}^3$ (según el resumen europeo de características del producto para 5-FU, las plaquetas deberían haberse recuperado a $\geq 100.000/\text{mm}^3$ antes de iniciar la terapia)

60 [0108] El tratamiento debe retrasarse para permitir tiempo suficiente para la recuperación y una vez recuperado, el tratamiento debe administrarse de acuerdo con las pautas proporcionadas en la tabla siguiente. La duración de los ciclos se fija en 6 semanas, y si un paciente no puede recibir la dosis D8, D15 o D22 debido a la toxicidad, la dosis se considerará omitida.

65 Tabla 10: Modificaciones de dosis de 5-FU por toxicidad hematológica (Brazo B y C)

ANC (células/mm ³)		Plaquetas (células/mm ³)	Dosis de 5-FU para D8, D15, D22 ^a	Dosis de 5-FU para el próximo ciclo a
≥ 1000	y	≥ 50.000	100% de la dosis anterior	100% de la dosis anterior
500 - 999	O	<50.000 - 25.000	Sostener; cuando se resuelva, reducir la dosis en un 25% ^b	Reducir la dosis en un 25% ^b
< 500 o neutropenia febril	O	<25.000 trombocitopenia con sangrado	Mantenga la dosis; cuando se resuelva, reducir la dosis en un 25% ^b	Reducir la dosis en un 25% ^b
^a Todas las modificaciones de dosis deben basarse en la peor toxicidad precedente				
^b Los pacientes que requieran más de 2 reducciones de dosis deben retirarse del estudio				

Modificaciones de dosis 5-FU para toxicidades no hematológicas

[0109] El tratamiento debe retrasarse hasta que todas las toxicidades no hematológicas de Grado 3 o 4 resuelven a Grado 1 o línea de base. A continuación se proporcionan pautas para el ajuste de dosis de toxicidades relacionadas con 5-FU. La duración de los ciclos se fija en 6 semanas, y si un paciente no puede recibir la dosis D8, D15 o D22 debido a la toxicidad, la dosis se considerará omitida.

Tabla 11: Modificaciones de dosis de 5-FU por toxicidades no hematológicas distintas de la astenia y la anorexia^c de grado 3

Peor grado de toxicidad CTCAE	Dosis de 5-FU para D8, D15, D22 ^a	Dosis de 5-FU para el próximo ciclo ^a
Grado 1 o 2	100% de la dosis anterior, excepto para el síndrome mano-pie de Grado 2, toxicidad cardíaca de Grado 2 o toxicidad neurocerebelosa de cualquier grado	100% de la dosis anterior, excepto para el síndrome de manos y pies de Grado 2, toxicidad cardíaca de Grado 2 o toxicidad neurocerebelosa de cualquier grado
Síndrome mano-pie de Grado 2	Reducir la dosis en un 25% ^b	Reducir la dosis en un 25% ^b
Toxicidad cardíaca neurocerebelosa de cualquier grado o grado ≥ 2	Suspender la terapia	Suspender la terapia
Grado 3 o 4	Sostener; cuando se resuelva, reducir la dosis en un 25% ^b , excepto para el síndrome mano-pie de Grado 3 o 4	Reducir la dosis en un 25% ^b , excepto para el síndrome mano-pie de Grado 3 o 4
Síndrome mano-pie de Grado 3 o 4	Suspender la terapia	Suspender la terapia

^a Todas las modificaciones de dosis deben basarse en la peor toxicidad precedente
^b Los pacientes que requieran más de 2 reducciones de dosis deben retirarse del estudio
^c Astenia y anorexia de Grado 3 no requieren modificación de dosis

Modificaciones de dosis MM-398 para pacientes positivos por UGT1A1*28 (brazos 1 y 2)

[0110] Los pacientes se someten a pruebas para determinar el estado de **UGT1A1*28** durante el cribado, sin embargo no se requiere el resultado de la prueba antes de la dosis inicial de MM-398. Todos los pacientes comenzarán a recibir una dosis de 80 mg/m² (sal), sin embargo, las dosis futuras pueden reducirse para los pacientes que son positivos (es decir, homocigotos) para el genotipo UGT1A1*28 7/7. Para los pacientes de la Parte 1 que reciben 80 mg/m² (sal) de MM-398: dependiendo del perfil de seguridad general observado después de la primera dosis, la dosis puede reducirse a 60 mg/m² (sal) después de una discusión entre los IP, Patrocinador y Monitor Médico. Cualquier paciente de la Parte 1 que reciba una dosis reducida durante el Ciclo 1 debido a la homocigosidad UGT1A1*28 no será evaluable para la cohorte y será reemplazado.

Brazo 3 Modificaciones de la dosis

[0111] Reducciones del nivel de dosis requerido debido a las toxicidades relacionadas con Nab-paclitaxel y gemcitabina debe hacerse siguiendo las directrices que se describen en la Tabla 12.

Tabla 12: Reducciones del nivel de dosis de nab-paclitaxel y gemcitabina

Nivel de dosis	Nab-paclitaxel (mg/m ²)	Gemcitabina (mg/m ²)
Dosis completa	125	1000
1 ^a reducción de la dosis	100	800
2 ^a reducción de la dosis	75	600
Si se requieren reducciones de dosis adicionales	Discontinuar	Discontinuar

5 10 Modificaciones de dosis recomendados para neutropenia y trombocitopenia se proporcionan en la Tabla 13 y los ajustes relacionados con otras toxicidades se proporcionan en la Tabla 14.

15 Tabla 13: Modificaciones de la dosis de nab-paclitaxel y gemcitabina al inicio de cada ciclo o dentro de un ciclo para neutropenia y/o trombocitopenia.

Día del ciclo	ANC (células/mm ³)		Recuento de plaquetas (células/mm ³)	Nab-paclitaxel/gemcitabina
Día 1	<1500	O	<100.000	Retrasar las dosis hasta la recuperación
Día 8	500 a <1000	O	50.000 a <75.000	Reducir 1 nivel de dosis
	<500	O	<50.000	Retener dosis
Día 15: Si las dosis del día 8 se redujeron o se administraron sin modificaciones:				
	500 a <1000	O	50.000 a <75.000	Reducir 1 nivel de dosis desde el día 8
	<500	O	<50.000	Retener dosis
Día 15: Si se suspendieron las dosis del día 8:				
	≥ 1000	O	≥ 75 000	Reducir 1 nivel de dosis desde el día 1
	500 hasta <1000	O	50.000 a <75.000	Reducir 2 niveles de dosis desde el día 1
	<500	O	<50.000	Retener dosis
30 ANC = recuento absoluto de neutrófilos				

20 25 30 Tabla 14: Modificaciones de la dosis de nab-paclitaxel y gemcitabina para otras reacciones adversas a los medicamentos

Reacción adversa al medicamento	Nab-paclitaxel	Gemcitabina
Neutropenia febril: Grado 3 o 4	Suspender hasta que desaparezca la fiebre y ANC ≥ 1500; reanudar al siguiente nivel de dosis más bajo	
Neuropatía periférica: Grado 3 o 4	Espere hasta que mejore ≤ Grado 1; reanudar al siguiente nivel de dosis	Sin reducción de dosis
Toxicidad cutánea: Grado 2 o 3	Reducir al siguiente nivel de dosis más bajo; suspender el tratamiento si persiste la toxicidad	
Toxicidad gastrointestinal: mucositis o diarrea de grado 3	Espere hasta que mejore a ≤ Grado 1; reanudar al siguiente nivel de dosis	

Evaluación de la enfermedad

35 40 45 [0112] Las respuestas tumorales se evaluaron de acuerdo con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) versión 1,1, para establecer progresión de la enfermedad por CT o MRI. Además, se realizan otros procedimientos de diagnóstico por imágenes, que el investigador considere apropiados, para evaluar los sitios de afectación neoplásica. Se debe utilizar el mismo método de evaluación durante todo el estudio. Los investigadores deben seleccionar las lesiones diana y no diana de acuerdo con las pautas RECIST v1,1. Las mediciones de seguimiento y la respuesta general también deben estar de acuerdo con estas pautas.

50 55 60 [0113] Las evaluaciones tumorales se deben completarse hasta que se haya determinado que el paciente tiene enfermedad progresiva (de acuerdo con los criterios RECIST v1,1). Para los pacientes que no tienen una progresión de la enfermedad documentada según RECIST v. 1,1 en el momento de la finalización del tratamiento, se deben realizar estudios de imágenes de forma continua durante el período de seguimiento cada 8 semanas hasta que se documente la progresión de la enfermedad. Se recomienda un seguimiento continuo de imágenes según lo programado para reducir el sesgo potencial en las evaluaciones de los impactos de los tratamientos experimentales sobre la enfermedad.

EORTC-QLQ-C30 y EQ-5D-5L (sólo parte 2)

65 [0114] La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evalúa mediante los instrumentos EORTC-QLQ-C30 y

EQ-5D-5L. El EORTC-QLQ-C30 es una medida confiable y válida de la calidad de vida de los pacientes con cáncer en la investigación clínica multicultural. Incorpora nueve escalas de elementos múltiples: cinco escalas funcionales (física, de rol, cognitiva, emocional y social); tres escalas de síntomas (fatiga, dolor y náuseas y vómitos); y una escala mundial de salud y calidad de vida. También se incluyen varias medidas de síntomas de un solo elemento. EQ-5D es una medida genérica de CVRS basada en preferencias. El sistema descriptivo EQ-5D-5L comprende las siguientes 5 dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada dimensión tiene 5 niveles: sin problemas, problemas leves, problemas moderados, problemas graves e incapacidad para hacer.

[0115] Los pacientes deben completar ambos cuestionarios en los puntos temporales indicados en el plan de las cuotas. Los días en que el paciente va a recibir el fármaco del estudio, las evaluaciones deben completarse antes de la administración del fármaco del estudio. Solo aquellos pacientes para los que estén disponibles traducciones validadas de los cuestionarios deberán completar el cuestionario.

Análisis de eficacia

[0116] En las evaluaciones de eficacia, cada brazo que contiene MM-398 se compara con el brazo de control. Las comparaciones de eficacia utilizan análisis estratificados que incorporan estratos de aleatorización. Cada comparación utiliza pruebas unilaterales de nivel 0,10 para evaluar si el brazo que contiene MM-398 mejora el parámetro de eficacia. Los intervalos de confianza se presentan a un nivel de 95% bilateral con fines descriptivos. Las pruebas de hipótesis y los intervalos de confianza no se ajustan para comparaciones múltiples. Las comparaciones de eficacia primarias se basan en la población ITT, que incluye a todos los pacientes aleatorizados.

[0117] La evaluación del tumor se mide de acuerdo con v1,1 RECIST. Para cada paciente, el tiempo de supervivencia libre de progresión se determina como el tiempo desde la aleatorización (para los pacientes de la Parte 1, el tiempo de inicio de referencia será la fecha del primer fármaco del estudio) hasta la primera progresión radiográfica documentada de la enfermedad (PD), por investigador que utilice RECIST 1,1, o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Si la progresión o la muerte ocurre en un momento que es mayor de 12 semanas después de la última evaluación del tumor sin PD, entonces el tiempo de supervivencia libre de progresión se censura en el momento de la última evaluación del tumor sin PD.

[0118] Se realiza un análisis primario cuando se puede determinar el estado libre de progresión de la semana 24 para todos los pacientes aleatorizados, anticipado aproximadamente 24 semanas después de la aleatorización del último paciente. Se realiza un análisis posterior de la SLP y otros criterios de valoración cuando se han producido eventos de SLP en al menos 120 (es decir, el 80% de los pacientes aleatorizados) pacientes.

Análisis de eficacia principal

[0119] En el análisis de intención de tratar (ITT), un paciente se considera que tiene la supervivencia libre de progresión alcanzado a las 24 semanas si el paciente tiene datos que indiquen que el paciente no ha progresado a las 24 semanas. Es decir, un paciente se considera respondedor si hay al menos una evaluación sin PD, antes de la progresión o de una nueva terapia contra el cáncer, en la semana 24 o después.

[0120] Pacientes que no cumplen con los criterios de logro sin progresión de 24 semanas (por ejemplo, pacientes progresaron/murieron hasta la semana 24, pacientes censurados antes de la semana 24), si la progresión o la muerte ocurre en un punto de tiempo que es mayor de 12 semanas después de la última evaluación tumoral sin PD.

[0121] Para cada brazo, el grado de cumplimiento de supervivencia libre de progresión a las 24 semanas se calcula por el número de pacientes que cumplen los criterios de rendimiento de 24 semanas dividido por el número de pacientes en el brazo de ITT. Las estimaciones de tasas se presentan con los correspondientes intervalos de confianza del 95%. Se evalúa el aumento de la tasa de cada brazo que contiene MM-398 en relación con el brazo de control mediante una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel unilateral, que incorpora factores de estratificación de aleatorización, con un nivel de significancia de 0,10.

Secundaria análisis de eficacia

[0122] La supervivencia libre de progresión (PFS) se resume descriptivamente para cada brazo usando la metodología de Kaplan-Meier. Se presentan la mediana del tiempo de SLP y los correspondientes límites de confianza del 95%. Para cada brazo que contiene MM-398, la PFS se compara con el brazo de control. Las pruebas de hipótesis se llevan a cabo para determinar las diferencias en la SLP mediante una prueba de rango logarítmico estratificado unilateral. Las razones de riesgo (con un intervalo de confianza del 95%) para la SLP se estiman utilizando modelos de Cox estratificados.

[0123] La mejor respuesta global (BOR) se define como la mejor respuesta registrada desde el inicio del fármaco del estudio hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes sin una evaluación tumoral post-basal se consideran no evaluables para BOR. Para clasificar BOR como enfermedad estable (SD), debe haber una evaluación de SD calificada al menos 6 semanas después de la aleatorización. La tasa de respuesta objetiva (ORR) se define como la

proporción de pacientes con una BOR caracterizada como una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) en relación con el número total de pacientes evaluables. En el análisis de la respuesta objetiva solo se incluirán pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio. Las estimaciones de la tasa de respuesta objetiva y su correspondiente 95% de CI se calculan para cada brazo de tratamiento. Para cada brazo que contiene MM-398, la ORR se compara con el brazo de control. Las diferencias en la tasa de respuesta objetiva entre cada brazo que contiene MM-398 y el brazo de control se proporcionan con 95% de CI. Las pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel, ajustadas por estratos de aleatorización, se utilizan para comparar las tasas de respuesta objetivas.

[0124] Se calcula la reducción máxima (% de cambio de línea de base) en CA19-9, incluyendo análisis por período de tiempo (hasta la semana 8, 16 y 24 visitas). Los análisis de respuesta de CA 19-9 se llevan a cabo utilizando 3 umbrales para la reducción máxima: $\geq 20\%$, $> 50\%$, $\geq 90\%$. Un paciente sin medición de CA19-9 post-basal se considera no respondedor. Solo los pacientes con CA 19-9 elevado ($> 37 \text{ U/ml}$) al inicio del estudio se incluyen en el análisis de la respuesta de CA19-9. Para cada umbral y período de tiempo, se estima la proporción de respuesta CA19-9, junto con los correspondientes intervalos de confianza del 95%, por brazo de tratamiento.

[0125] La supervivencia global (SG) es el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Los pacientes que estén vivos o perdidos durante el seguimiento en el momento del análisis serán censurados en la última fecha de vida conocida. La SG se resume de forma descriptiva para cada grupo mediante la metodología de Kaplan-Meier. Para cada brazo que contiene MM-398, la SG se compara con el brazo de control. Las pruebas de hipótesis se realizan para detectar diferencias en la SG mediante una prueba de rango logarítmico estratificado unilateral. Las razones de riesgo (con un intervalo de confianza del 95%) para la SLP se estiman utilizando modelos de Cox estratificados.

Calidad de los análisis de la vida

[0126] La calidad de los análisis de la vida se realizan usando los pacientes en las poblaciones del análisis de cada instrumento de calidad de vida (EORTC-QLC-C30, EQ-5D-5L). Los resultados de EORTC-QLQ-30 y EQ-5D-5L se resumirán en cada visita por grupo de tratamiento

[0127] Para cada EORTC QLQ-C30 administrado, las puntuaciones se calculan para las siguientes escalas: estado de salud global, funcionamiento físico, funcionamiento de roles, funcionamiento emocional, funcionamiento cognitivo, funcionamiento social, fatiga, náuseas y vómitos, dolor, disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea, dificultades económicas.

[0128] La puntuación se lleva a cabo como se describe en el manual de puntuación EORTC QLQ-C30 (Fayers, Aaronson, Bjordal, Curran y Groenvold, 2001). Las transformaciones lineales se aplican a las puntuaciones brutas para que la puntuación informada tenga un intervalo de 0 a 100 para todas las escalas. Se presentan estadísticas resumidas para cada subescala. Se calcula un valor de índice de estado de salud resumido para cada evaluación EQ-5D-5L. Se presentan estadísticas de resumen para el índice de estado de salud resumido. Para cada atributo de EQ-5D-5L (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión), se tabulan las respuestas.

Análisis de seguridad

[0129] Los análisis de seguridad (eventos adversos y los análisis de laboratorio) se llevarán a cabo utilizando la población de seguridad. Los eventos adversos se informan en MedDRA versión 17,1 o superior. La toxicidad se clasifica según el NCI CTCAE versión 4,03.

[0130] El análisis de seguridad de los pacientes en la Parte 1 es incluir un resumen de los eventos de toxicidad limitante de la dosis.

[0131] El período para eventos adversos de tratamiento emergentes y los hallazgos de seguridad es a partir del momento de administración de fármaco de primer estudio a 30 días después de la fecha de la administración del fármaco de último estudio. Si un evento adverso comienza en la fecha de la primera administración del fármaco del estudio sin que se haya registrado una hora, el evento se considera emergente del tratamiento.

[0132] Resúmenes tabulares son para ser presentados para todos los eventos adversos, eventos adversos de tratamiento previo, eventos adversos de tratamiento emergente (TEAE), eventos adversos graves, eventos adversos que provocaron la interrupción del fármaco del estudio, TEAE relacionado a fármaco del estudio y TEAE Grado 3/4. Los eventos adversos deben resumirse por sistema de clasificación de órganos y término preferido. Todos los datos de eventos adversos deben ser listados por paciente.

[0133] Los datos de laboratorio se presentan por ciclo. Los valores de laboratorio anormales se evalúan utilizando todos los datos disponibles y la clasificación de toxicidad se asignará de acuerdo con la escala de toxicidad NCI CTCAE, cuando los criterios estén disponibles para hacerlo. Se informan las disminuciones/aumentos máximos y mínimos en los datos de laboratorio continuos. Se evalúan la frecuencia y el porcentaje de valores anormales de

laboratorio (L/LSN, 2*L/LSN). Se resumen los cambios al grado de toxicidad más grave.

[0134] Los signos vitales y el ECG se tabulan para el cambio desde la línea de base por punto de tiempo. Se pueden realizar análisis adicionales como se describe en detalle dentro del SAP.

[0135] Los signos vitales se tabulan para el cambio desde el inicio por punto de tiempo. Se pueden realizar análisis adicionales como se describe en detalle dentro del SAP.

Análisis de subgrupo de biomarcador

[0136] Los análisis se realizaron para evaluar las asociaciones entre biomarcadores potenciales (a partir de plasma y tejido archivado) y los parámetros de eficacia (ORR, porcentaje de cambio en el tamaño de la lesión diana, y la PFS o según el caso). Las visualizaciones gráficas se realizan cuando es apropiado.

Análisis farmacocinética

[0137] Las concentraciones plasmáticas de MM-398 y oxaliplatino puede ser utilizado para caracterizar los parámetros de PK. Debido al escaso programa de muestreo de PK, los parámetros de PK para pacientes individuales se pueden estimar basándose en el método de estimación empírico bayesiano con antecedentes del (MM-398) estimado previamente o parámetros del modelo PK poblacional publicado (oxaliplatino). Las exposiciones simuladas del modelo, por ejemplo, C_{max} , AUC (área bajo la curva), se utilizan para examinar cualquier posible interacción entre MM-398 y oxaliplatino comparando las proporciones medias geométricas de mínimos cuadrados (LS-GMR) de exposiciones a fármacos. NONMEM®, versión 7,3, se utiliza para estimar parámetros farmacocinéticos individuales y simular exposiciones al plasma.

Ejemplo 4: La tolerabilidad de terapias antineoplásicas en ensayo clínico en humanos

[0138] La tolerabilidad de terapias antineoplásicas combinando irinotecán liposómico, 5-FU/leucovorina y oxaliplatino fue evaluado en un ensayo clínico humano descrito en el Ejemplo 3, usando dos dosis diferentes: 80 mg/m² (sal) de irinotecán liposómico (MM-398) y 60 mg/m² (sal) de irinotecán liposómico (MM-398). La Tabla 15 resume tres regímenes de dosificación para el tratamiento del cáncer de páncreas no tratado previamente (primera línea) en humanos durante un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tabla 15 Parte 1 Tabla de aumento de dosis (MM-398 + 5-FU/LV + oxaliplatino)

Nivel	Oxaliplatino		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	Dosis (mg/m ²) ^a	Día de dosis ^c	Dosis (mg/m ²) ^b	Día de dosis ^c	Dosis (mg/m ²)	Dosis Día c
1	60	1,15	2400/400	1, 15	80	1,15
2	85	1,15	2400/400	1, 15	80	1,15
-2A ^d	75	1,15	2400/400	1, 15	80	1,15

a Administración de la primera dosis junto con la primera dosis de nal-IRI; oxaliplatino debe administrarse 2 horas después de la finalización de la infusión nal-IRI en la Parte 1.
b Infusión de 46 horas, no se administra un bolo; La leucovorina y el 5-FU se administrarán en último lugar, después de completar la infusión de oxaliplatino
c El día indicado es parte de un ciclo de 28 días
Nota: La dosis de nal-IRI y 5-FU/LV en los niveles de dosis 1 y 2 anteriores es la misma dosis y horario que se utilizó anteriormente en el estudio de fase 3 NAPOLI-1.

[0139] Inicialmente, una combinación de oxaliplatino, irinotecán liposómico MM-398, leucovorina y 5-fluorouracilo al nivel de dosis 1 en la Tabla 15 anterior. Los resultados se resumen en la Tabla 16 para el nivel de dosis 1 en la Tabla 15 anterior (para la dosis de 80 mg/m² (sal) M-398), que muestra que la dosis de 80 mg/m² (sal) de irinotecán liposómico (MM-398) en combinación con oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina en el nivel de dosis 1 no fue tolerado en humanos.

Tabla 16: Terapia antineoplásica con 80 mg/m² de irinotecán liposómico en combinación con oxaliplatino/5FU/leucovorina en ensayos clínicos en humanos

	Paciente	Ciclo 1 Día 1	Ciclo 1 Día 15	Ciclo 2 Día 1	Ciclo 2 Día 15	Ciclo 3 Día 1	Ciclo 3 Día 15
5	1	✓	✓	X	X	X	X
	2	✓	R	R	R	X	X
	3	✓	X	X	X	X	X
	4	✓	✓	X	X	X	X
	5	✓	X	X	X	X	X
	6	✓	✓	R	R	R	R
	7	✓	X	X	X	X	X

[0140] La Tabla 16 resume los resultados del tratamiento de un total de siete (7) pacientes como parte de la Parte 1 del Brazo 1 que se muestra en la Figura 12. Los siete pacientes cumplieron los criterios de inclusión aplicables especificados a continuación, incluido un diagnóstico de cáncer de páncreas.

[0141] Una "marca de verificación" (I) en la Tabla 16 indica que el paciente recibe la terapia antineoplásica de nivel de dosis 1 en la Tabla 15 anterior, partiendo en los días indicados de 3 ciclos de tratamiento de 28 días consecutivos: 80 mg/m² de irinotecán liposómico (MM-398, dosis basada en la cantidad correspondiente de sal trihidrato de clorhidrato de irinotecán), 60 mg/m² de oxaliplatino, 400 mg/m² (I+d) de leucovorina y 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo, como se describe en el protocolo del Ejemplo 3.

[0142] Una "R" en la Tabla 16 indica que el paciente recibió una dosis reducida de terapia antineoplásica de nivel de dosis -1 en la Tabla 2 (Ejemplo 3 anterior) en el ciclo y día correspondientes: 60 mg/m² de irinotecán liposómico (MM-398, dosis basada en la cantidad correspondiente de sal trihidrato de clorhidrato de irinotecán), 60 mg/m² de oxaliplatino, 400 mg/m² (I+d) de leucovorina y 2.400 mg/m² 5-fluorouracilo, como se describe en el protocolo del Ejemplo 3.

[0143] Una "X" en la Tabla 16 indica que el paciente no recibió una terapia antineoplásica combinando irinotecán liposómico, oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorina o combinando irinotecán liposómico, oxaliplatino y 5-fluorouracilo. Después del ciclo 1, día 1 y antes del ciclo 1, día 15, se determinó que el paciente 2 era homocigoto para el alelo UGT1A1*28, y las dosis reducidas posteriores de la terapia antineoplásica se administraron en los días indicados en la Tabla 16, según el protocolo del Ejemplo 3. Los pacientes 1 y 3-7 no eran homocigotos para el alelo UGT1A1*28.

[0144] La terapia antineoplásica de nivel de dosis 1 en la Tabla 15 (Ejemplo 4) solamente se administró a 2 de estos 6 pacientes en el día 15 de (28 días) ciclo 1, los pacientes no recibieron nivel de dosis 1 durante más de 2 dosis consecutivas, y ninguno de los pacientes recibieron esta terapia después del ciclo 1.

[0145] Por consiguiente, como se señala en la Tabla 16, las terapias antineoplásicas que combinan una dosis de 80 mg/m² de irinotecán liposómico con 60 mg/m² de oxaliplatino y dosis de 2400 y 400 mg/m² de 5-fluorouracilo y (I+d) leucovorina no fueron bien tolerados en un ensayo clínico en humanos (lo que resultó en toxicidades limitantes de la dosis). Ejemplos de terapias antineoplásicas que combinan una dosis de 80 mg/m² de irinotecán liposómico con 60 mg/m² de oxaliplatino y dosis de 2400 y 400 mg/m² de 5-fluorouracilo y (I+d) leucovorina incluyen las terapias de la Tabla 15.

[0146] Por el contrario, como se ha indicado en la Tabla 18 a continuación, terapias antineoplásicas que combinan una dosis de 60 mg/m² irinotecán liposómico con 60 mg/m² de oxaliplatino y dosis de 2.400 y 400 mg/m² de 5-fluorouracilo y (I+d) la leucovorina se toleró en un ensayo clínico en humanos. En particular, el nivel de dosis -1 en la Tabla 17 (una dosis de 60 mg/m² (sal) de M-398) se administró dos o más veces consecutivas a múltiples pacientes humanos en el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 3. Estas terapias antineoplásicas que comprenden 60 mg/m² de (sal) reducidos de irinotecán liposómico (MM-398) en combinación con oxaliplatino y 5-fluorouracilo/leucovorina fueron mejor tolerados en humanos que el nivel de dosis 1 en la Tabla 15. En otras realizaciones, a los pacientes se les administra la terapia de nivel de dosis -2B en la Tabla 17.

Tabla 17 Parte 1 Tabla de escalamiento de dosis (MM-398 + 5-FU/LV + oxaliplatino)

	Nivel	Oxaliplatino		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
		Dosis (mg/m ²) ^a	Dosis Día ^c	Dosis (mg/m ²) ^b	Día de dosis ^c	Dosis (mg/m ²)	Día de dosis ^c
5	-1	60	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
	-2B	85	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
a Administración de la primera dosis junto con la primera dosis de MM-398; oxaliplatino debe administrarse 2 horas después de la finalización de la infusión nal-IRI en la Parte 1.							
b Infusión de 46 horas, no se administra un bolo; la leucovorina y el 5-FU se administrarán en último lugar, después de completar la infusión de oxaliplatino							
c El día indicado es parte de un ciclo de 28 días.							

15 Tabla 18: Terapia antineoplásica con 60 mg/m² de irinotecán liposómico en combinación con oxaliplatino/5FU/leucovorina en ensayos clínicos en humanos

Paciente	Ciclo 1 Día 1	Ciclo 1 Día 15	Ciclo 2 Día 1	Ciclo 2 Día 15	Ciclo 3 Día 1
1	✓	✓	R2	R2	R2
2	✓	✓	✓		
3	✓	✓	✓		
4	✓	✓			
5	✓	✓	✓		

20 [0147] La Tabla 18 resume los resultados del tratamiento de un total de cinco (5) pacientes como parte de la Parte 1 del Brazo 1 que se muestra en la Figura 12. Los cinco pacientes cumplieron los criterios de inclusión aplicables especificados en el Ejemplo 3, incluido un diagnóstico de cáncer de páncreas. Una "marca de verificación" (I) en la Tabla 18 indica que el paciente recibió la terapia antineoplásica del nivel de dosis -1 en la Tabla 17 anterior, comenzando en los días indicados de 3 ciclos de tratamiento consecutivos de 28 días: 60 mg/m² de irinotecán liposómico (MM-398, dosis basada en la cantidad correspondiente de sal trihidrato de hidrocloruro de irinotecán), 60 mg/m² de oxaliplatino, 400 mg/m² (I+d) de leucovorina y 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo, como se describe en el protocolo del Ejemplo 3.

25 [0148] En contraste con la terapia antineoplásica de nivel de dosis 1 en la Tabla 14, la terapia antineoplásica de nivel de dosis -1 en la Tabla 2 (Ejemplo 3) era administrada repetidamente a los pacientes 2 y 6 durante al menos 3 administraciones consecutivas (incluidas 4 administraciones consecutivas para el paciente 6).

30 [0149] La terapia antineoplásica de nivel de dosis -1 en la Tabla 2 (Ejemplo 3) se administró a 5 de 5 pacientes en los días 1 y 15 de (28 días) ciclo 1, y los días 1 y 15 de (28 días) a 3 de 4 pacientes en el estudio, sin toxicidades limitantes de la dosis. La terapia antineoplásica de nivel de dosis -1 se administró repetidamente a los 5 pacientes durante al menos 2 administraciones consecutivas.

35 [0150] Una "marca de verificación" (I) en la Tabla 18 indica que el paciente recibe la terapia antineoplásica de nivel de dosis -1 en la Tabla 17 anterior, partiendo en los días indicados de 3 ciclos consecutivos de tratamiento de 28 días: 80 mg/m² de irinotecán liposómico (MM-398, dosis basada en la cantidad correspondiente de sal trihidrato de clorhidrato de irinotecán), 60 mg/m² de oxaliplatino, 400 mg/m² (I+d) de leucovorina y 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo, como se describe en el protocolo del Ejemplo 3.

40 [0151] Un "R2" en la Tabla 18 indica que el paciente recibió una dosis reducida de la terapia antineoplásica de la dosis en el ciclo y día correspondiente: 50 mg/m² de irinotecán liposómico (MM-398, dosis basada en la cantidad correspondiente de sal trihidrato de hidrocloruro de irinotecán), 60 mg/m² de oxaliplatino, 400 mg/m² (I+d) de leucovorina y 1.800 mg/m² de 5-fluorouracilo (una reducción del 25% en comparación con el nivel de dosis -1 dosis), como se describe en el protocolo del Ejemplo 3. Un paciente de la Tabla 18 recibió esta dosis reducida en respuesta a los síntomas de Grado II (no hematológico), pero sin una dosis que limite la toxicidad.

45 [0152] Por consiguiente, como se indica en la Tabla 18, las terapias antineoplásicas que combinan una dosis de 60 mg/m² de irinotecán liposómico con 60 mg/m² de oxaliplatino y dosis de 2400 y 400 mg/m² de 5-fluorouracilo y (I+d) la leucovorina fue bien tolerada en un ensayo clínico en humanos. Ejemplos de terapias antineoplásicas que combinan una dosis de 80 mg/m² de irinotecán liposómico con 60 mg/m² de oxaliplatino y dosis de 2400 y 400 mg/m² de 5-fluorouracilo y (I+d) leucovorina incluyen las terapias de la Tabla 17.

Ejemplo 5: ONIVYDE® (inyección de irinotecán liposómico) Irinotecán liposómico

50 [0153] Un ejemplo preferido de un irinotecán liposómico describe en este documento es el producto comercializado

como ONIVYDE® (inyección de liposomas irinotecán). ONIVYDE® es un inhibidor de la topoisomerasa, formulado con irinotecán en dispersión liposomal, para uso intravenoso.

5 [0154] El producto ONIVYDE® acabado es de color blanco a ligeramente amarillo concentrado estéril opaco para perfusión. Consiste en una dispersión isotónica de liposomas que contienen trihidrato de hidrocloruro de irinotecán. Los liposomas son pequeñas vesículas de bicapa lipídica unilamelar, de aproximadamente 110 nm de diámetro, que encierran un compartimento acuoso que contiene irinotecán en estado gelificado o precipitado, como sal de sucrosofato. La vesícula está compuesta de 6,81 mg/ml de 1,2-diestearilo-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 2,22 mg/ml de colesterol y polietilenglicol terminado en metoxi (MW 2000)-distearoifosfatidilo etanolamina (MPEG-2000-10 DSPE) 0,12 mg/ml. Cada ml también contiene 2-[4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-il]ácido etanosulfónico (HEPES) como tampón 4,05 mg/ml y cloruro de sodio como reactivo de isotonicidad 8,42 mg/ml. Los liposomas se dispersan en una solución tamponada acuosa.

15 [0155] El producto de ONIVYDE® contiene sucrosofato de irinotecán encapsulado en un liposoma, obtenido de un material de partida de trihidrato de hidrocloruro de irinotecán. El nombre químico del irinotecán es (S)-4,11-dietilo-3,4,12,14-tetrahidro-4-hidroxi-3,14-dioxo1H-pirano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolina-9-ilo-[1,4'bipiperidina]-1'-carboxilato. La dosificación de ONIVYDE® se puede calcular en base a la cantidad equivalente de material de partida de hidrocloruro de trihidrato de irinotecán usado para preparar los liposomas de irinotecán, o en base a la cantidad de irinotecán en el liposoma. Hay aproximadamente 866 mg de irinotecán por gramo de clorhidrato de trihidrato de irinotecán. Por ejemplo, una dosis de ONIVYDE® de 80 mg basada en la cantidad de material de partida trihidrato de clorhidrato de irinotecán en realidad contiene aproximadamente 0,866x (80 mg) de irinotecán en el producto final (es decir, una dosis de 80 mg/m² de ONIVYDE® basada en el peso del material de partida de hidrocloruro de irinotecán es clínicamente equivalente a aproximadamente 70 mg/m² de irinotecán en el producto final). Cada vial de dosis única de 10 ml contiene 43 mg de base libre de irinotecán a una concentración de 4,3 mg/ml.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Irinotecán liposómico para uso en un método de tratamiento del adenocarcinoma metastásico del páncreas en un paciente humano que no ha recibido previamente quimioterapia para tratar el adenocarcinoma metastásico del páncreas, en donde el irinotecán liposómico se administra en combinación con oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo, el método que comprende administrar una terapia antineoplásica al paciente un total de una vez cada dos semanas, la terapia antineoplásica consiste en:
- 10 a. 60 mg/m² de irinotecán liposómico,
 b. 60 mg/m² de oxaliplatino,
 c. 200 mg/m² de la forma (1) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (1+d) de leucovorina, y
 d. 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo.
- 15 **2.** Irinotecán liposómico para su uso en un método de tratamiento del adenocarcinoma metastásico del páncreas en un paciente humano que no ha recibido previamente quimioterapia para tratar el adenocarcinoma metastásico del páncreas, en donde el irinotecán liposómico se administra en combinación con oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo, comprendiendo el método la administración de una terapia antineoplásica al paciente un total de una vez cada dos semanas, consistiendo la terapia antineoplásica en:
- 20 a. 60 mg/m² de irinotecán liposómico,
 b. 60 mg/m² de oxaliplatino,
 c. 200 mg/m² de la forma (1) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (1+d) de leucovorina, y
 d. 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo,
- 25 en donde el irinotecán liposómico comprende octasulfato de sacarosa de irinotecán encapsulado en vesículas de liposomas que constan de 1,2-diestearoilo-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), colesterol y un N-(carbonilmetoxipolietilenglicol-2000)-1,2-diestearoilo-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE).
- 30 **3.** El irinotecán liposómico para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el 5-fluorouracilo se administra como una infusión durante 46 horas.
- 35 **4.** El irinotecán liposómico para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la leucovorina se administra inmediatamente antes que el 5-fluorouracilo.
- 40 **5.** El irinotecán liposómico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el irinotecán liposómico, el oxaliplatino y la leucovorina se administran los días 1 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.
- 45 **6.** Irinotecán liposómico para su uso en un método de tratamiento del adenocarcinoma metastásico del páncreas en un paciente humano que no ha recibido previamente quimioterapia para tratar el adenocarcinoma metastásico del páncreas, en donde el irinotecán liposómico se administra en combinación con oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo, comprendiendo el método la administración de una terapia antineoplásica al paciente un total de una vez cada dos semanas, consistiendo la terapia antineoplásica en:
- 50 a. 60 mg/m² de irinotecán liposómico,
 b. 60 mg/m² de oxaliplatino,
 c. 200 mg/m² de la forma (1) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (1+d) de leucovorina, y
 d. 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo,
- 55 en donde el irinotecán liposómico, el oxaliplatino y la leucovorina se administran los días 1 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.
- 60 **7.** El irinotecán liposómico para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el irinotecán liposómico se administra como una infusión durante un total de aproximadamente 90 minutos.
- 65 **8.** El irinotecán liposómico para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde se administra el irinotecán liposómico, seguido de la administración de oxaliplatino, seguido de la leucovorina, seguido de la administración del 5-fluorouracilo.
- 65 **9.** Irinotecán liposómico para su uso en un método de tratamiento del adenocarcinoma metastásico del páncreas en un paciente humano que no ha recibido previamente quimioterapia para tratar el adenocarcinoma metastásico del páncreas, en donde el irinotecán liposómico se administra en combinación con oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo, comprendiendo el método la administración de una terapia antineoplásica al paciente un total de una vez cada dos semanas, consistiendo la terapia antineoplásica en:
- 65 a. 60 mg/m² de irinotecán liposómico,

- b. 60 mg/m² de oxaliplatino,
- c. 200 mg/m² de la forma (1) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (1+d) de leucovorina, y
- d. 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo,

5 en donde se administra el irinotecán liposómico, seguido de la administración del oxaliplatino, seguido de la administración de la leucovorina, seguido de la administración de 5-fluorouracilo.

10 **10.** El irinotecán liposómico para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la administración del oxaliplatino comienza 2 horas después de completar cada administración del irinotecán liposómico.

15 **11.** Irinotecán liposómico para su uso en un método de tratamiento del adenocarcinoma metastásico del páncreas en un paciente humano que no ha recibido previamente quimioterapia para tratar el adenocarcinoma metastásico del páncreas, en donde el irinotecán liposómico se administra en combinación con oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo, comprendiendo el método la administración de una terapia antineoplásica al paciente un total de una vez cada dos semanas, consistiendo la terapia antineoplásica en:

- a. 60 mg/m² de irinotecán liposómico,
- b. 60 mg/m² de oxaliplatino,
- c. 200 mg/m² de la forma (1) de leucovorina o 400 mg/m² de la forma racémica (1+d) de leucovorina, y
- d. 2.400 mg/m² de 5-fluorouracilo,

20 en donde el irinotecán liposómico, el oxaliplatino y la leucovorina se administran los días 1 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días, en donde se administra el irinotecán liposómico, seguido de la administración del oxaliplatino, seguido de la administración de leucovorina, seguido de la administración del 5-fluorouracilo, y en donde la administración del oxaliplatino comienza 2 horas después de completar cada administración del irinotecán liposómico.

25 **12.** El irinotecán liposómico para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 u 11, en donde la administración del 5-fluorouracilo se inicia los días 1 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

30 **13.** El irinotecán liposómico para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-12, en donde el irinotecán liposómico comprende octasulfato de sacarosa de irinotecán encapsulado en liposomas.

35 **14.** El irinotecán liposómico para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-13, en donde el irinotecán liposómico comprende irinotecán encapsulado en vesículas de liposomas que consisten en 1,2-diestearoílo-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), colesterol y una N-(carbonilmetoxypolietenglicol-2000)-1,2-diestearoílo-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG -2000-DSPE).

40

45

50

55

60

65

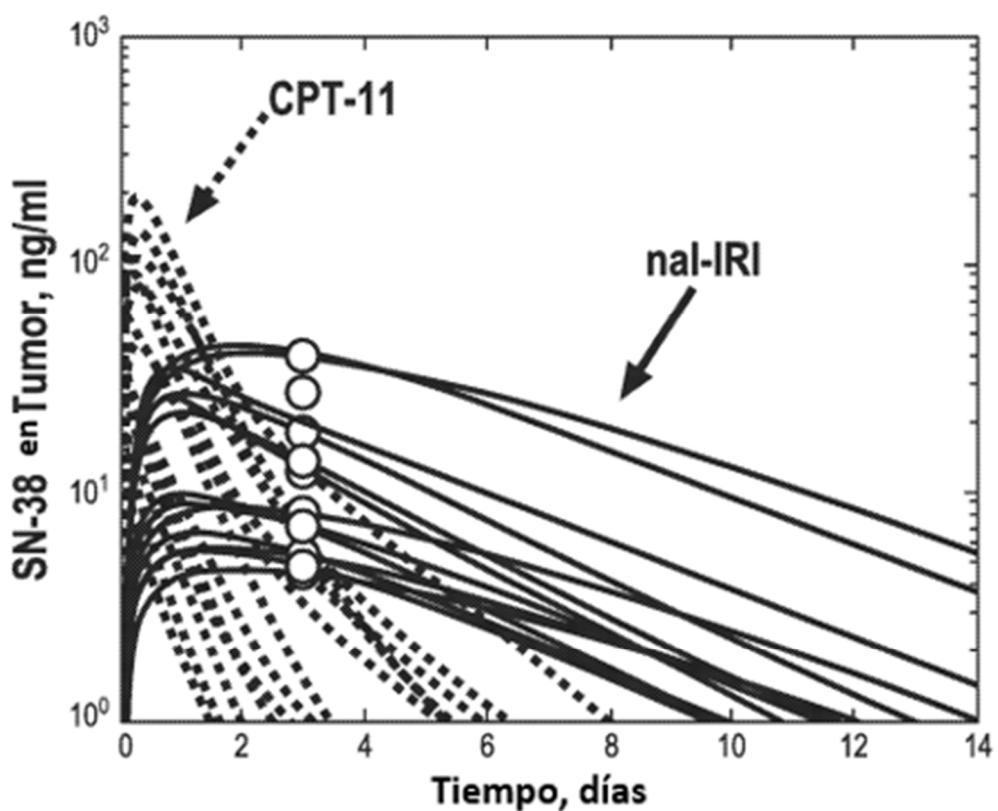


FIG. 1A

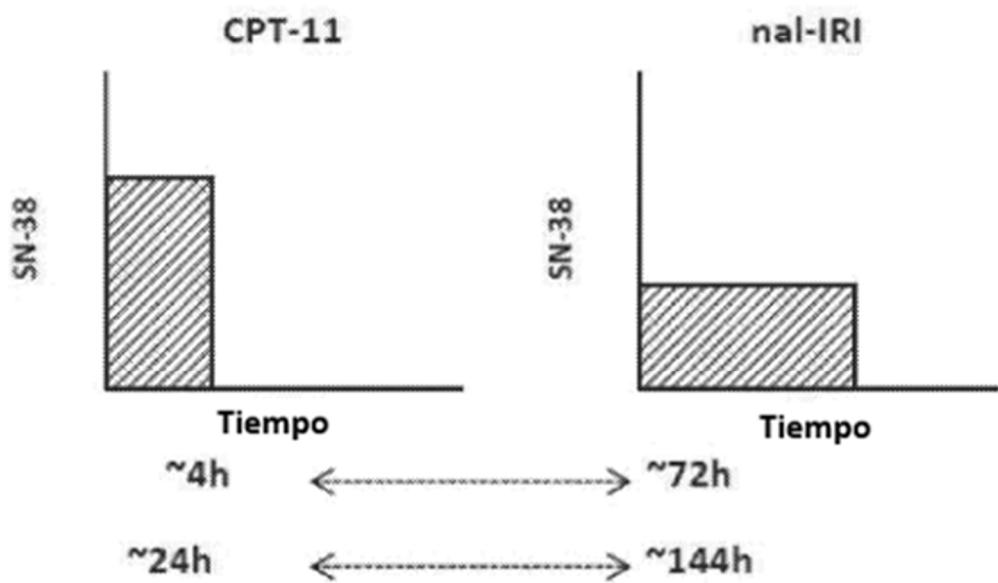


FIG. 1B

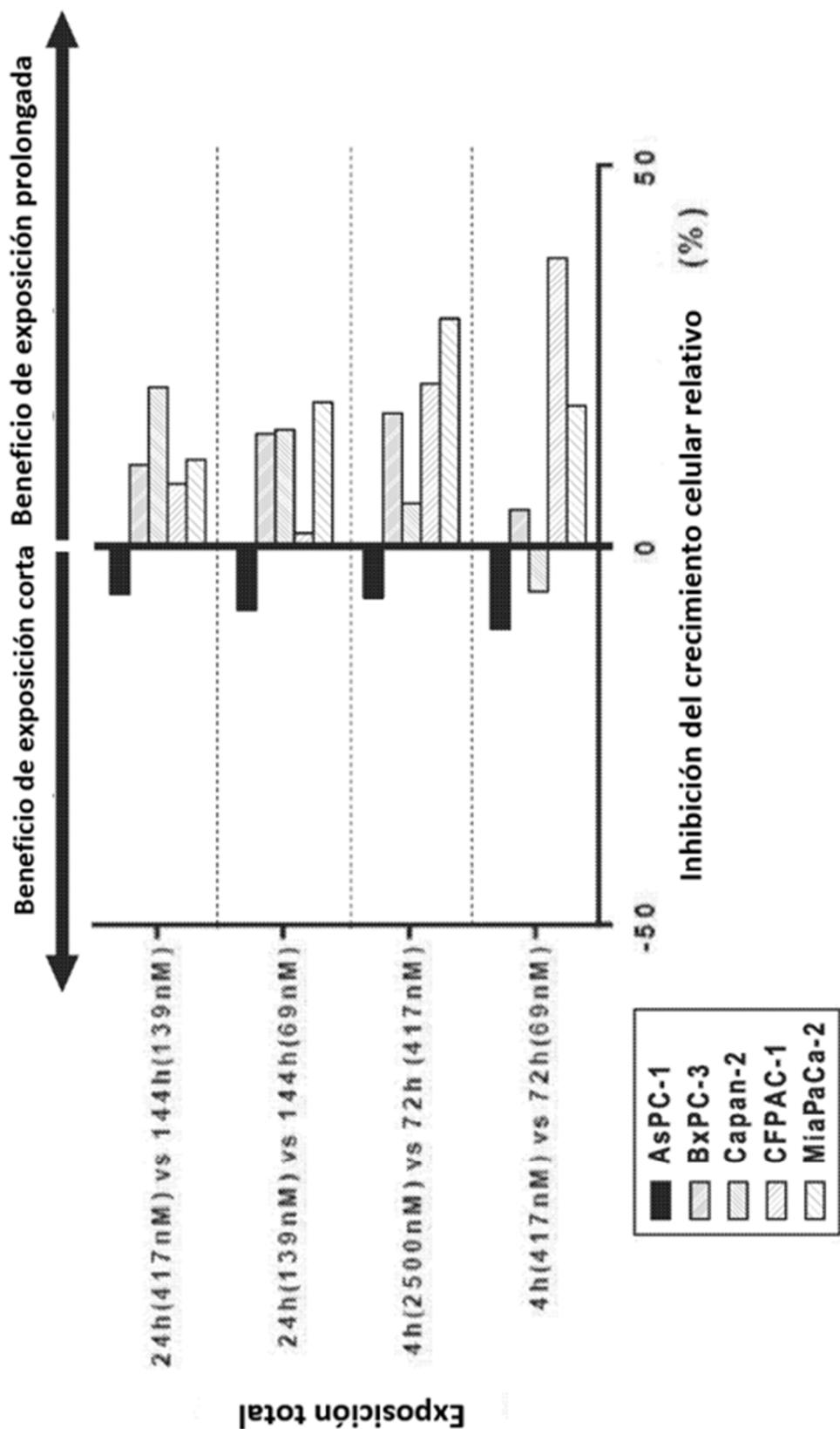
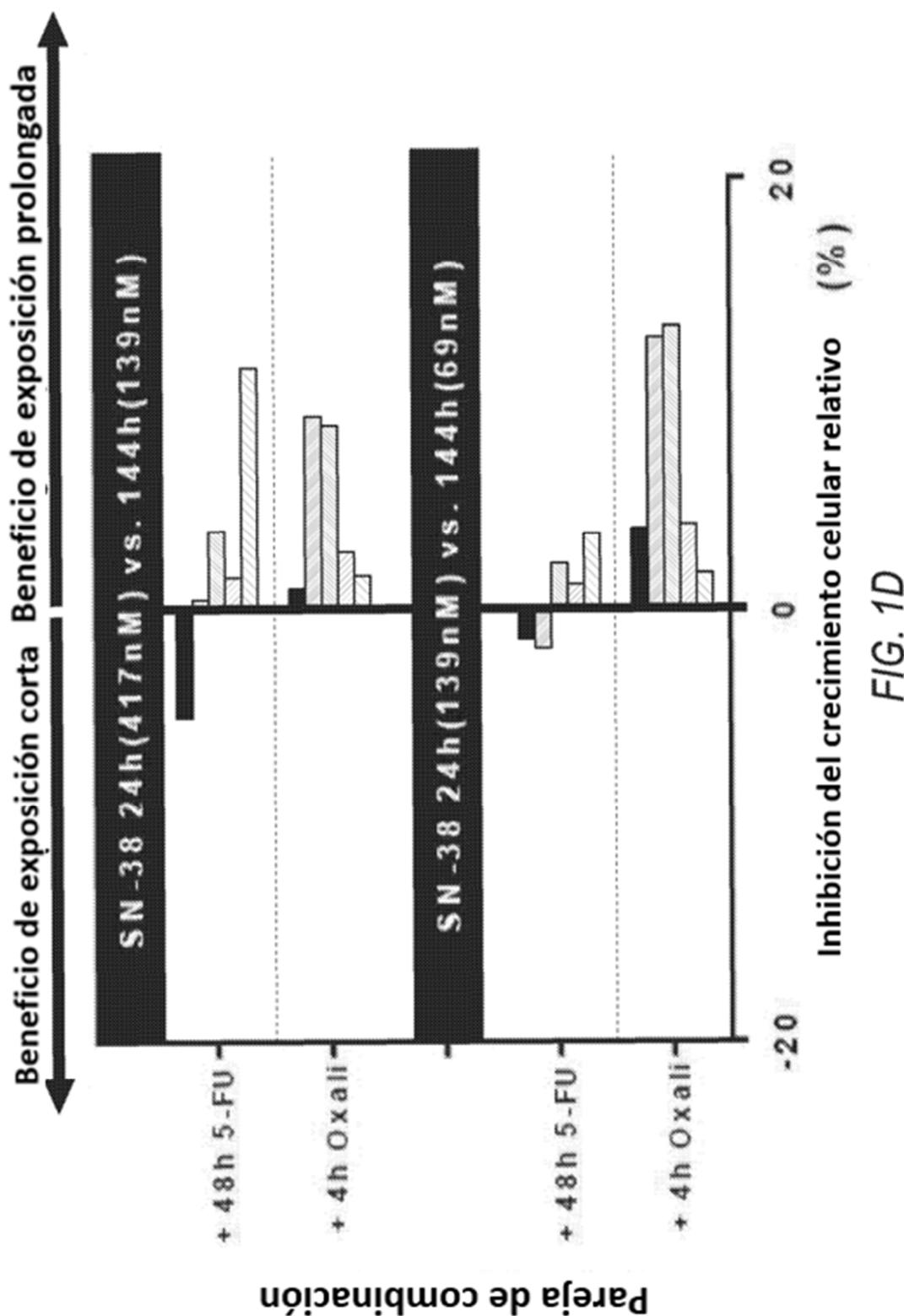


FIG. 1C



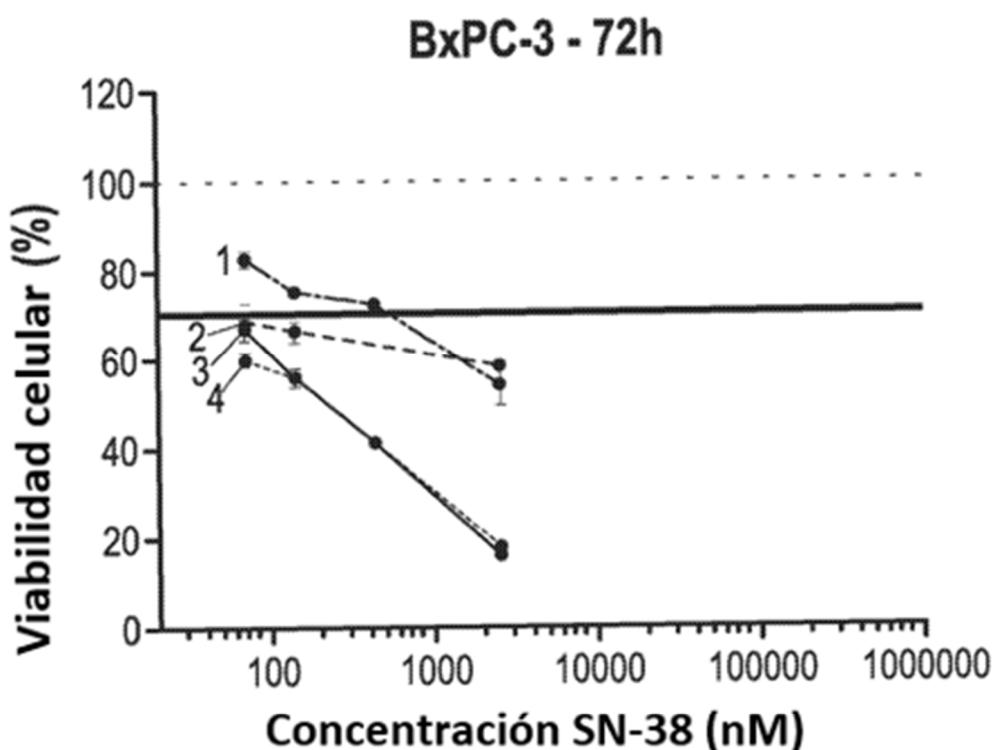


FIG. 2A

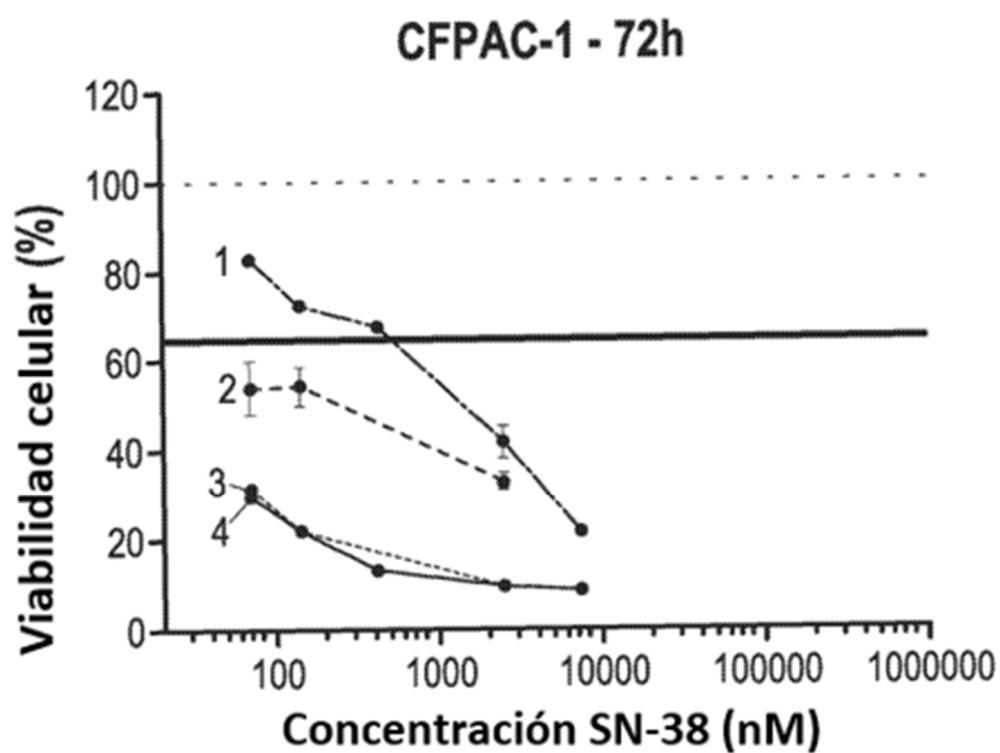


FIG. 2B

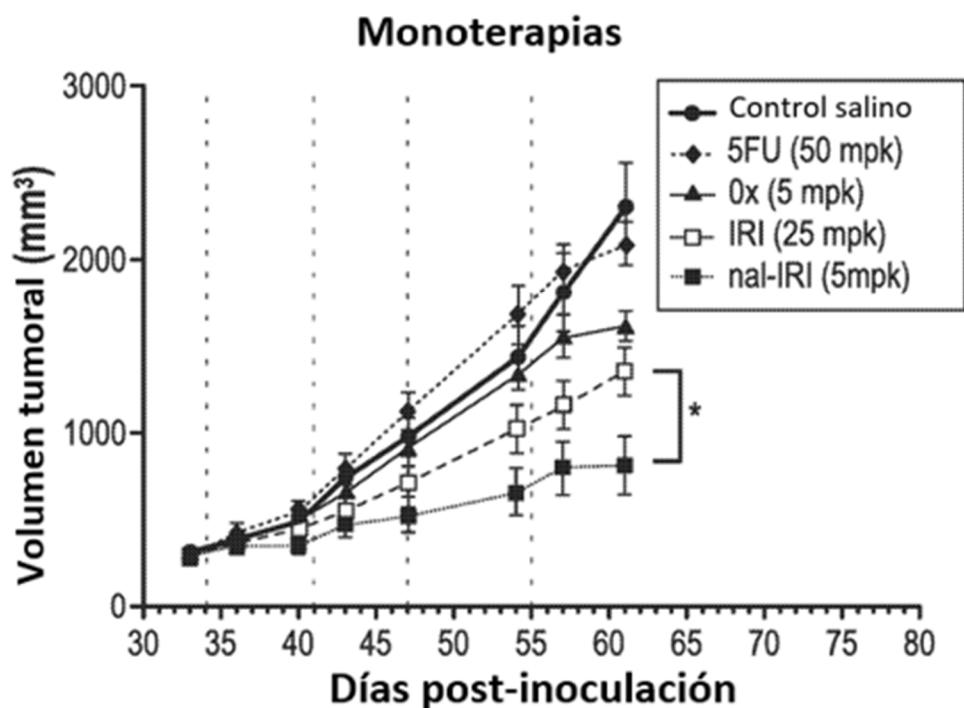


FIG. 3A

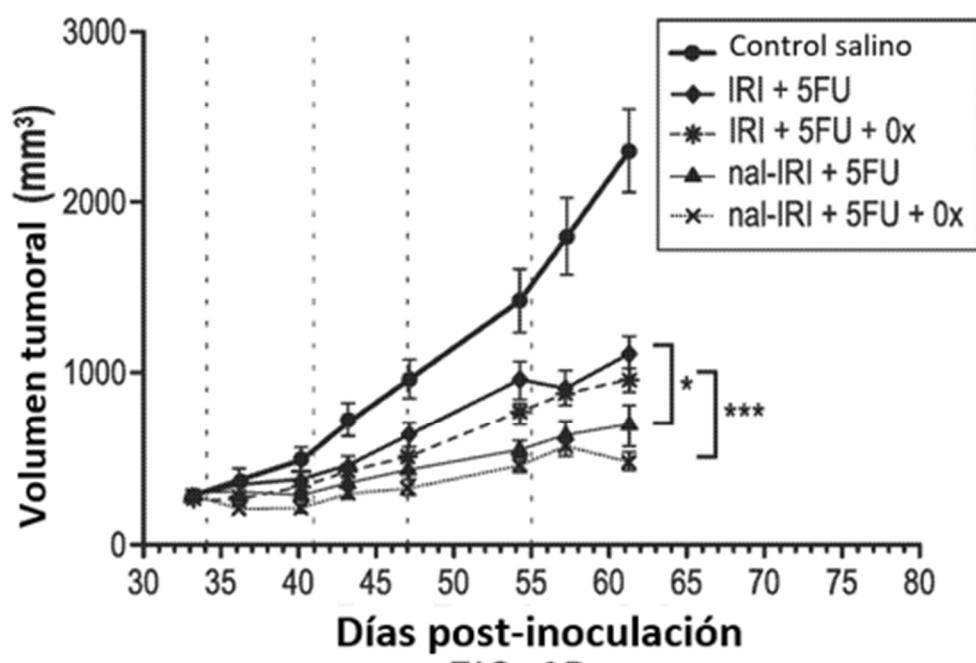


FIG. 3B

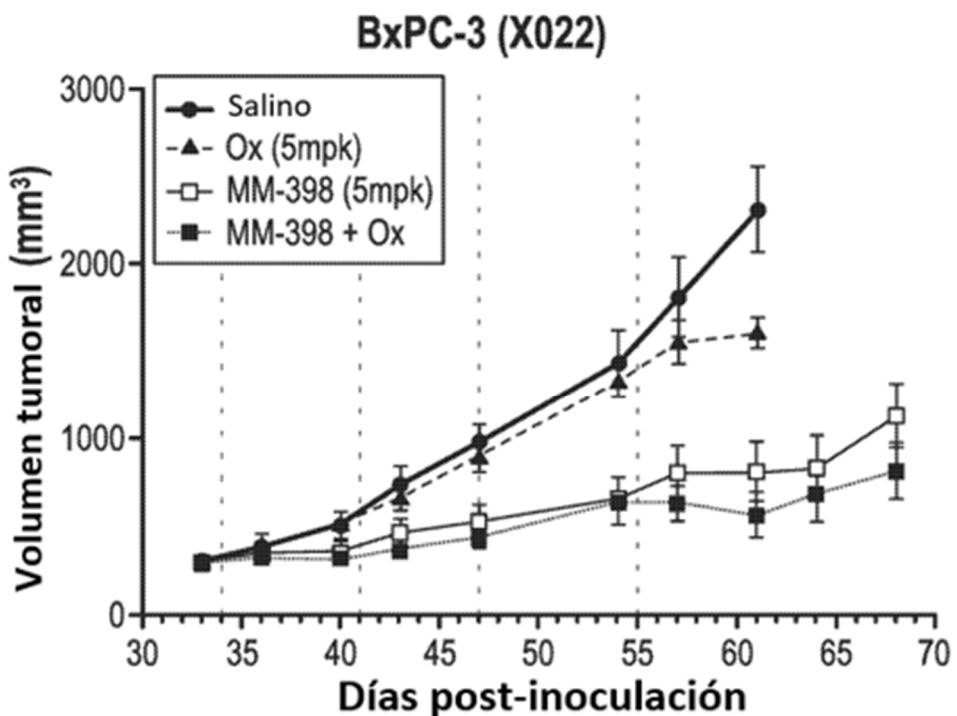


FIG. 4A

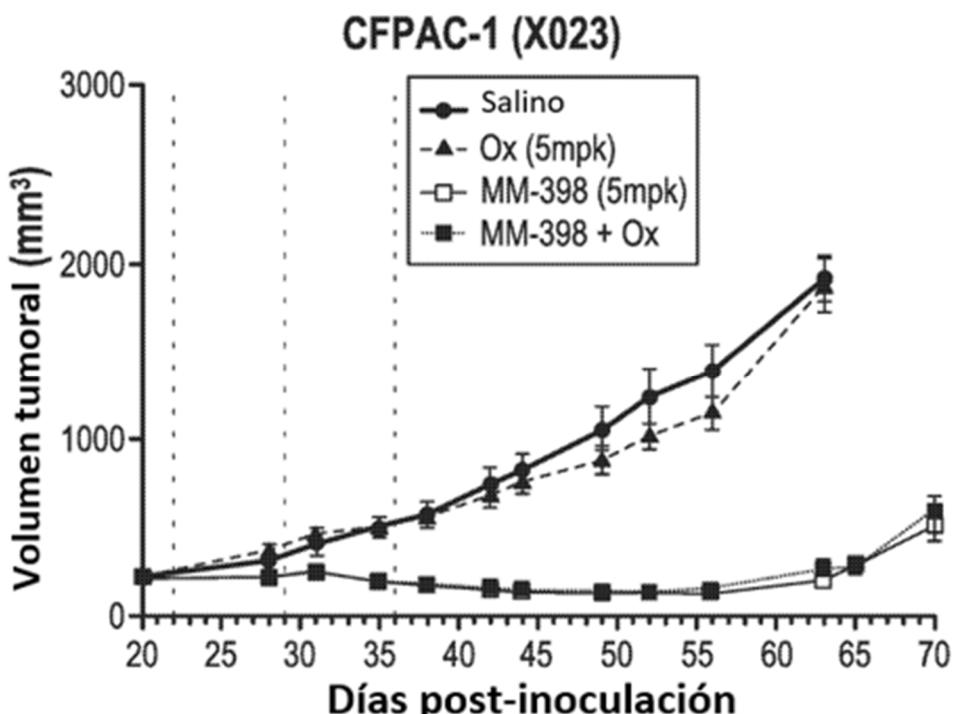


FIG. 4B

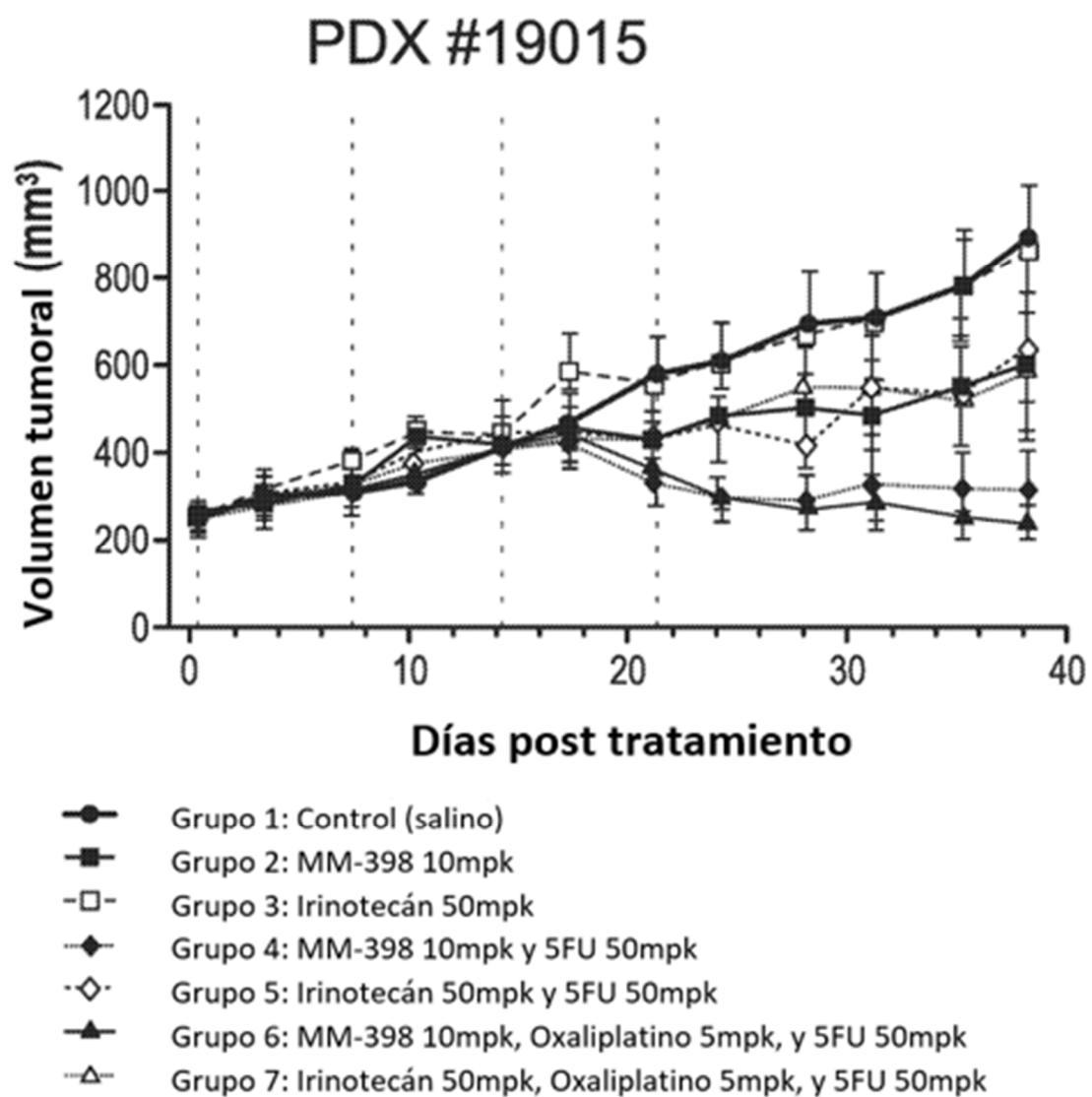


FIG. 5A

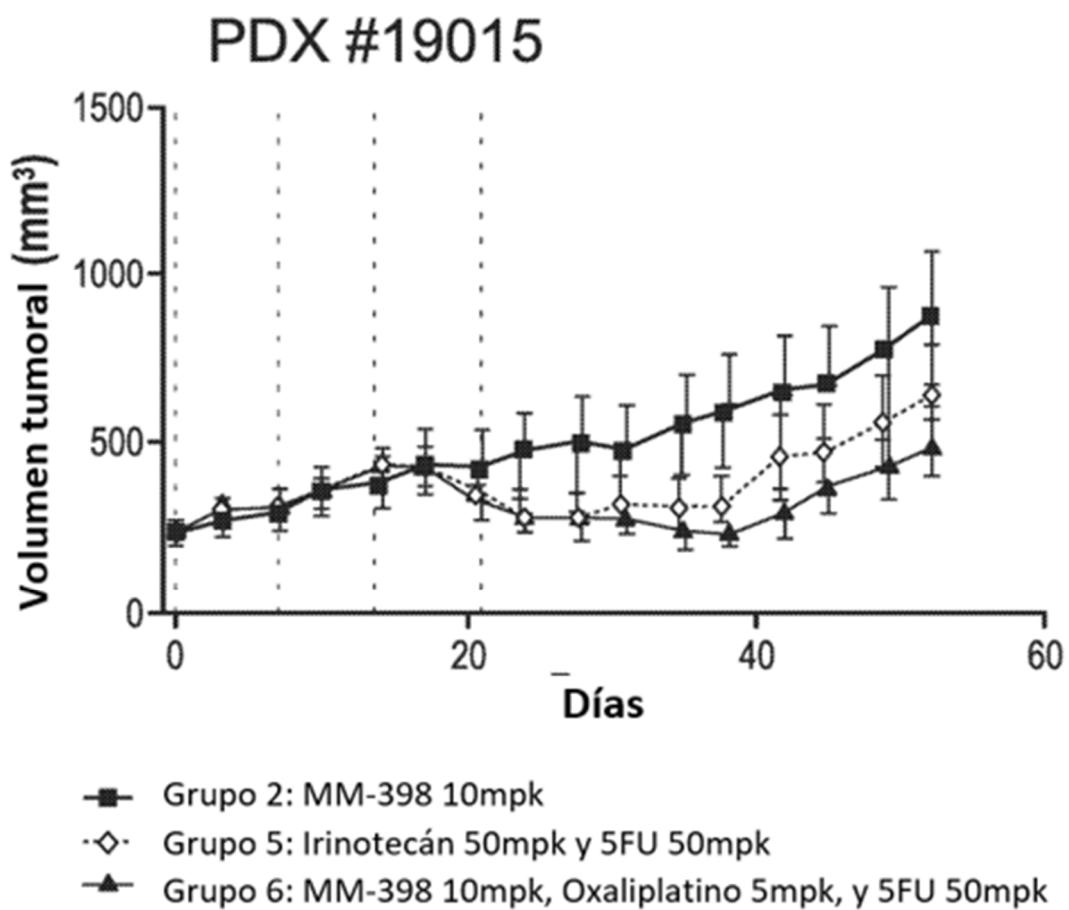


FIG. 5B

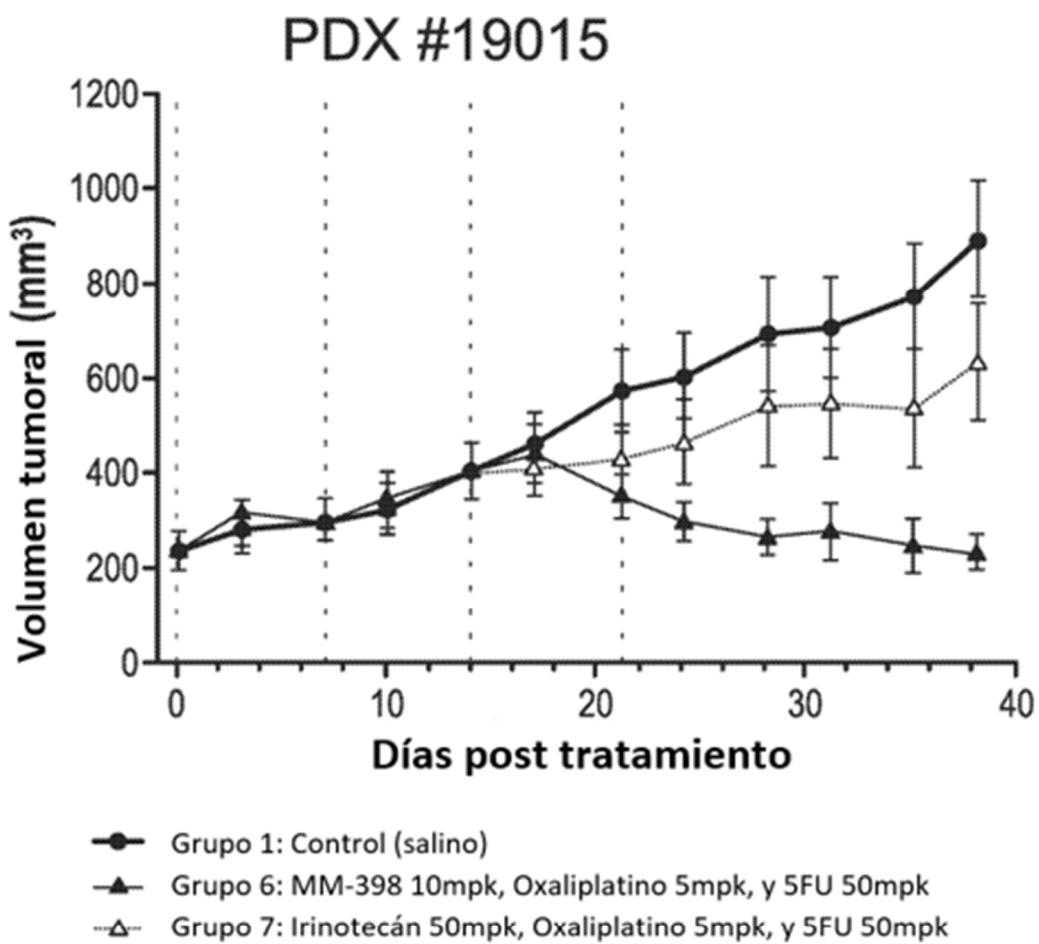


FIG. 5C

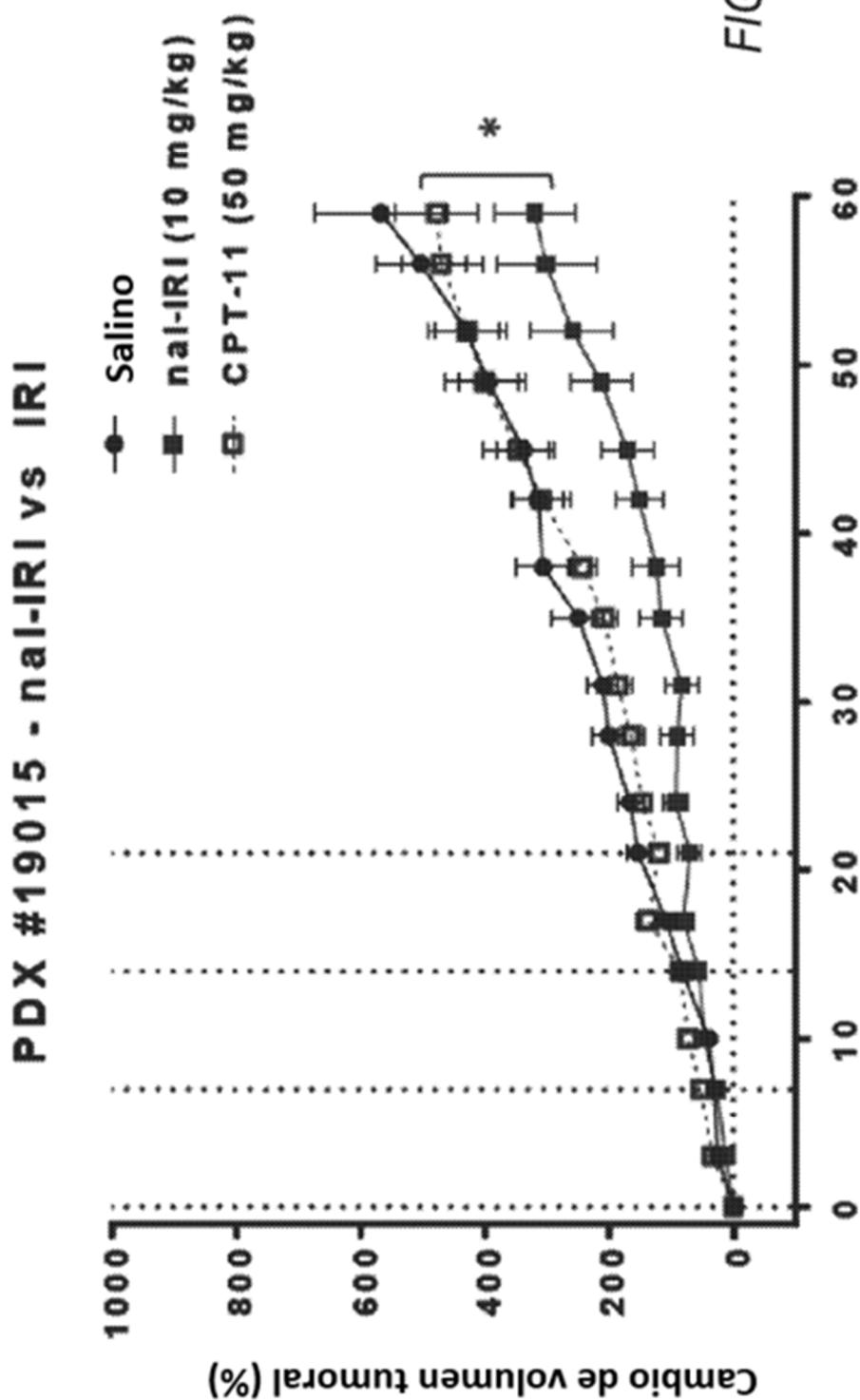
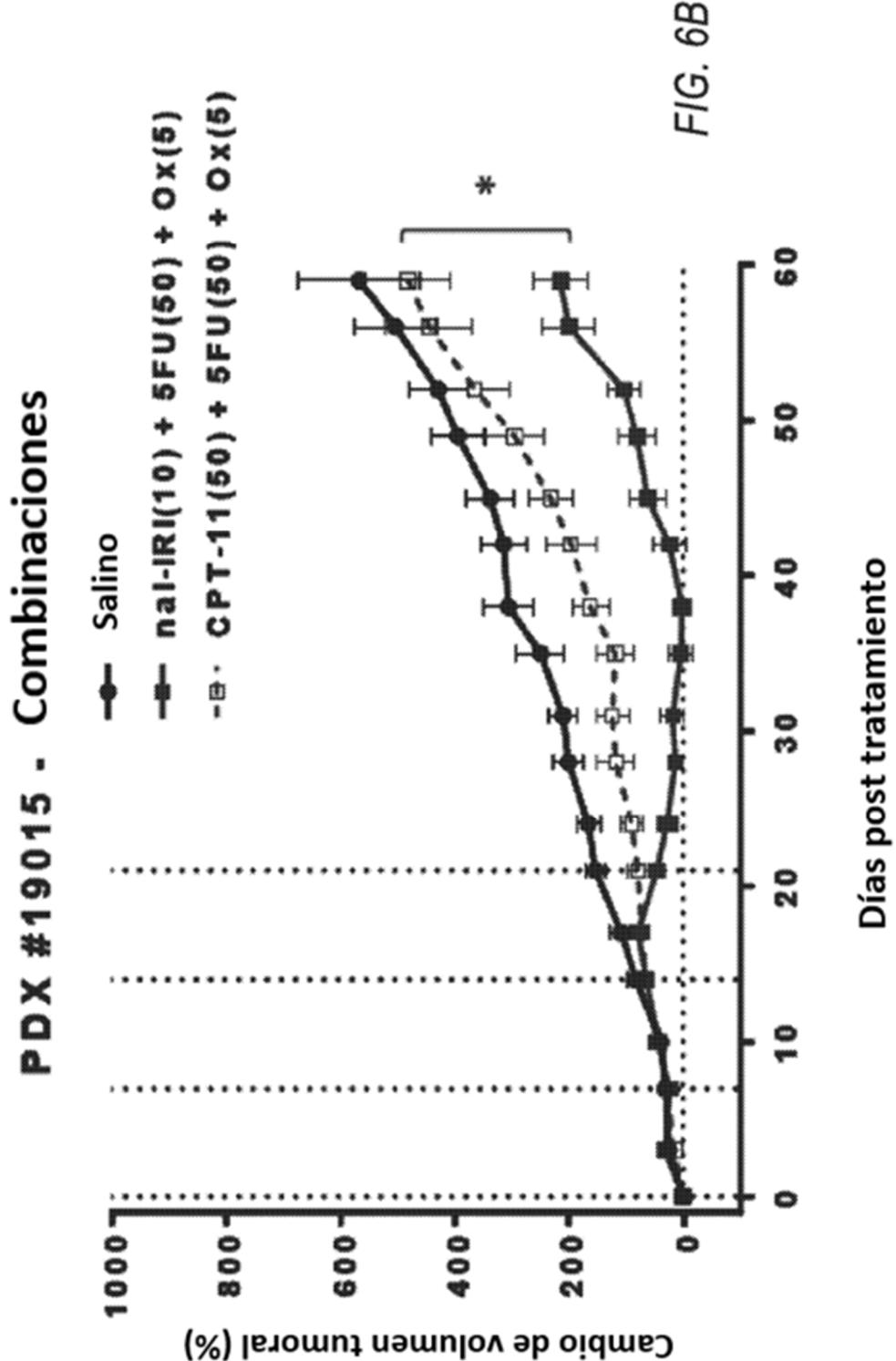


FIG. 6A



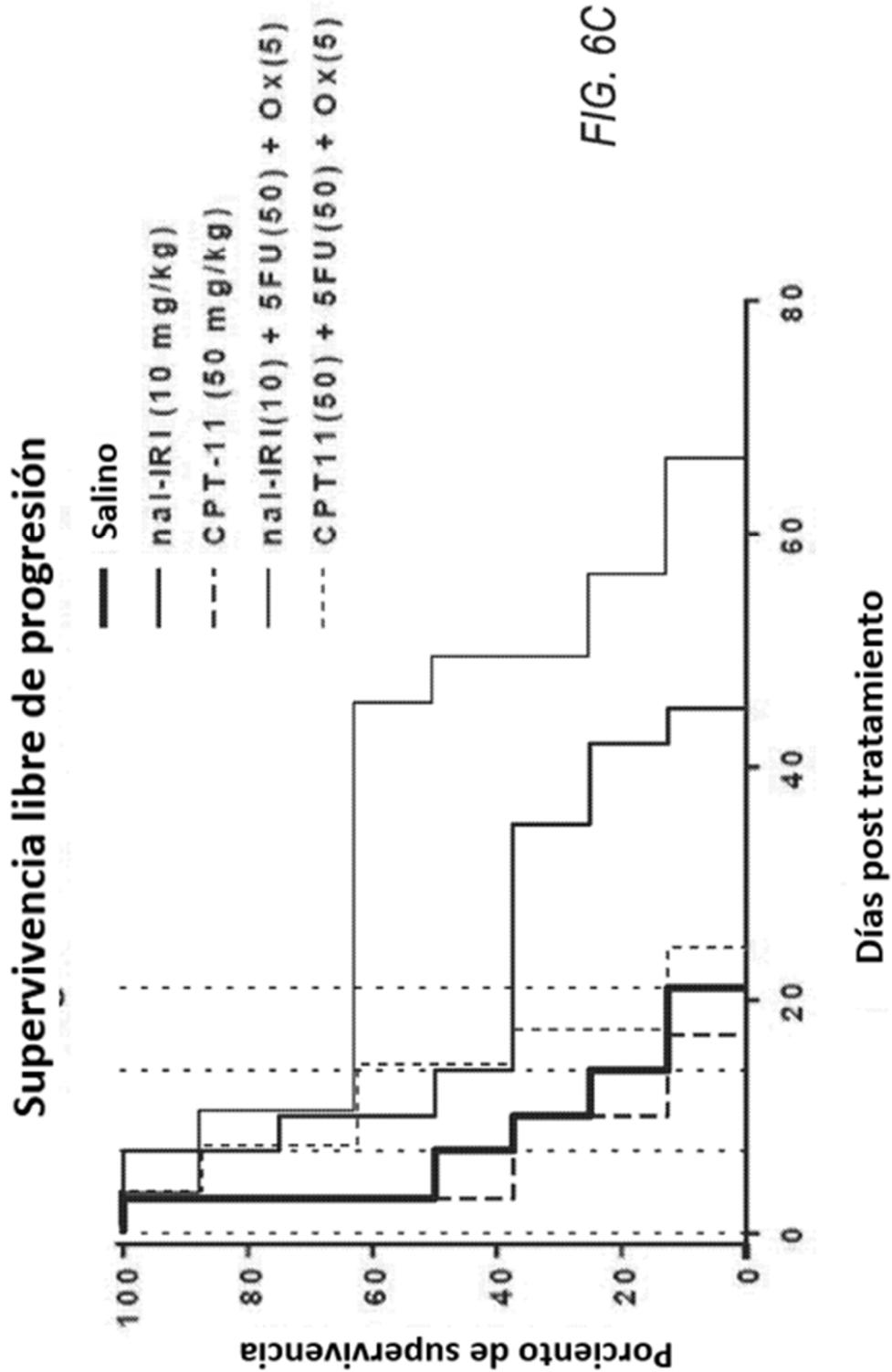
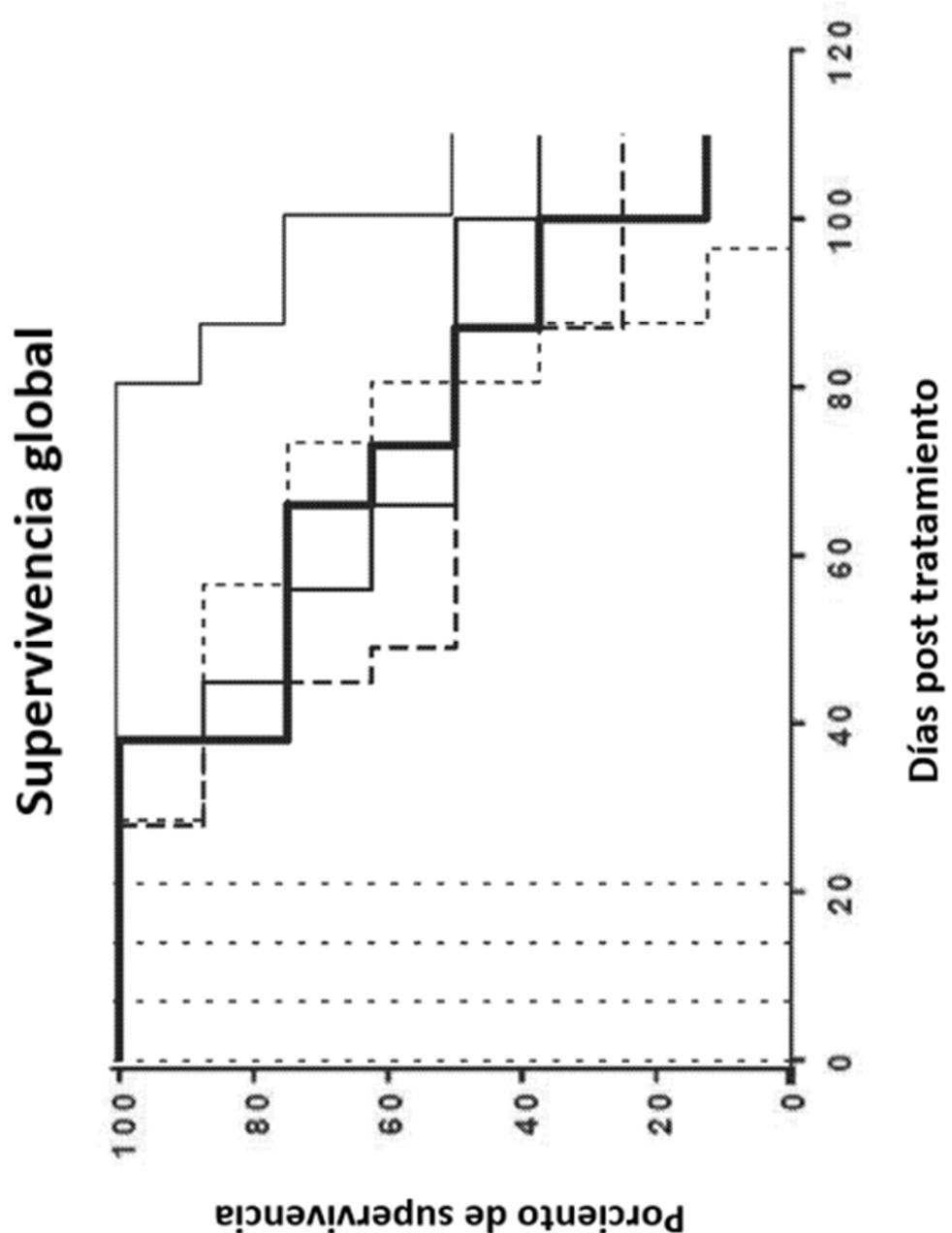


FIG. 6D



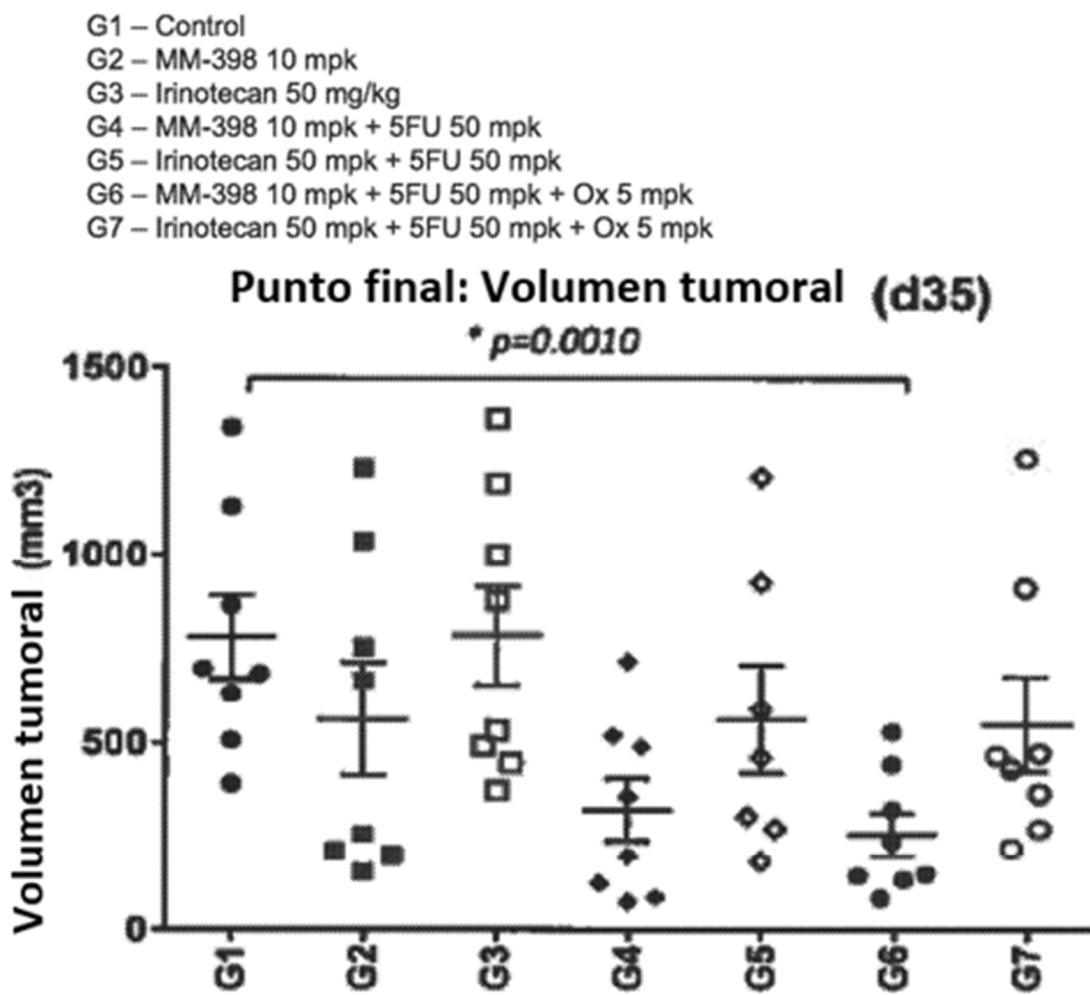
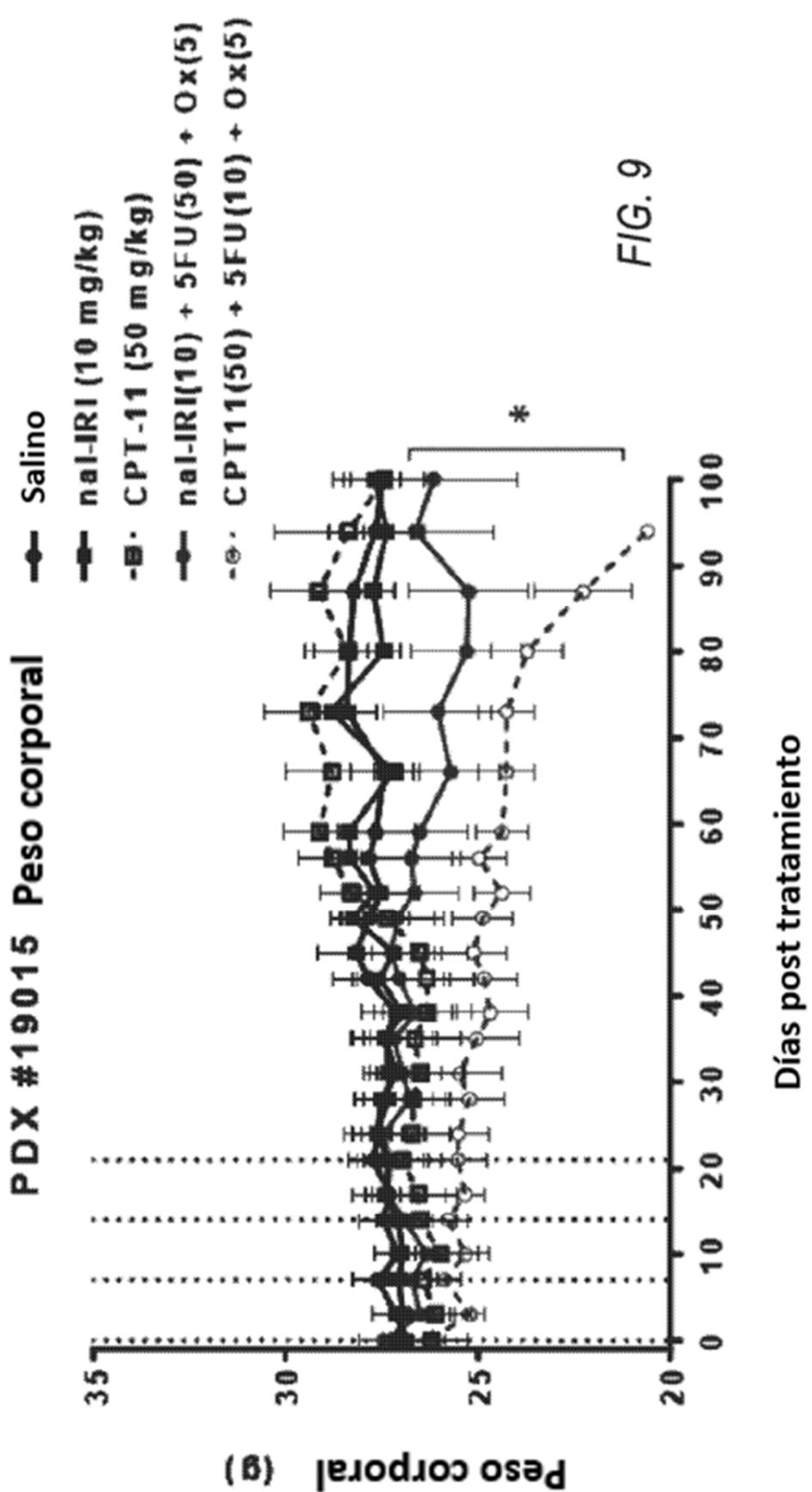


FIG. 7

	Control	MM-398	IRI	NAPOLI	FOLFIRI	NAPOX	FOLFIRINO
Volumbral (mm ³ medio, d35)	779	562	753	321	523	255	445
TGI (% a d35)	n/a	27,9%	3,4%	58,8%	32,9%	67,3%	42,9%
Días medianos a 1000mm ³	50,5 (n=8 de 8)	68 (6 de 8, 2 est)	43,5 (8 de 8, 2 est)	70 (6 de 8, 2 est)	56 (7 de 7)	77 (8 de 8)	56 (8 de 8)
Enfermedad estable (-30% - +30%)	0	3	1	2	3	2	4
PR (30%-95% reducción)	0	0	0	3	0	4	0
CR (≥95% reducción)	0	0	0	0	0	0	0
Tasa de respuesta (≥30% reducción)	0%	0%	0%	38%	0%	50%	0%
Control de enfermedad	0%	38%	13%	63%	38%	75%	50%
Tasa (ORR + SD)							
Progresión media supervivencia libre (días)	5	12	3	36,5	10	47	14
OS mediano (días)	80	83	68	100	80	105	80

FIG. 8



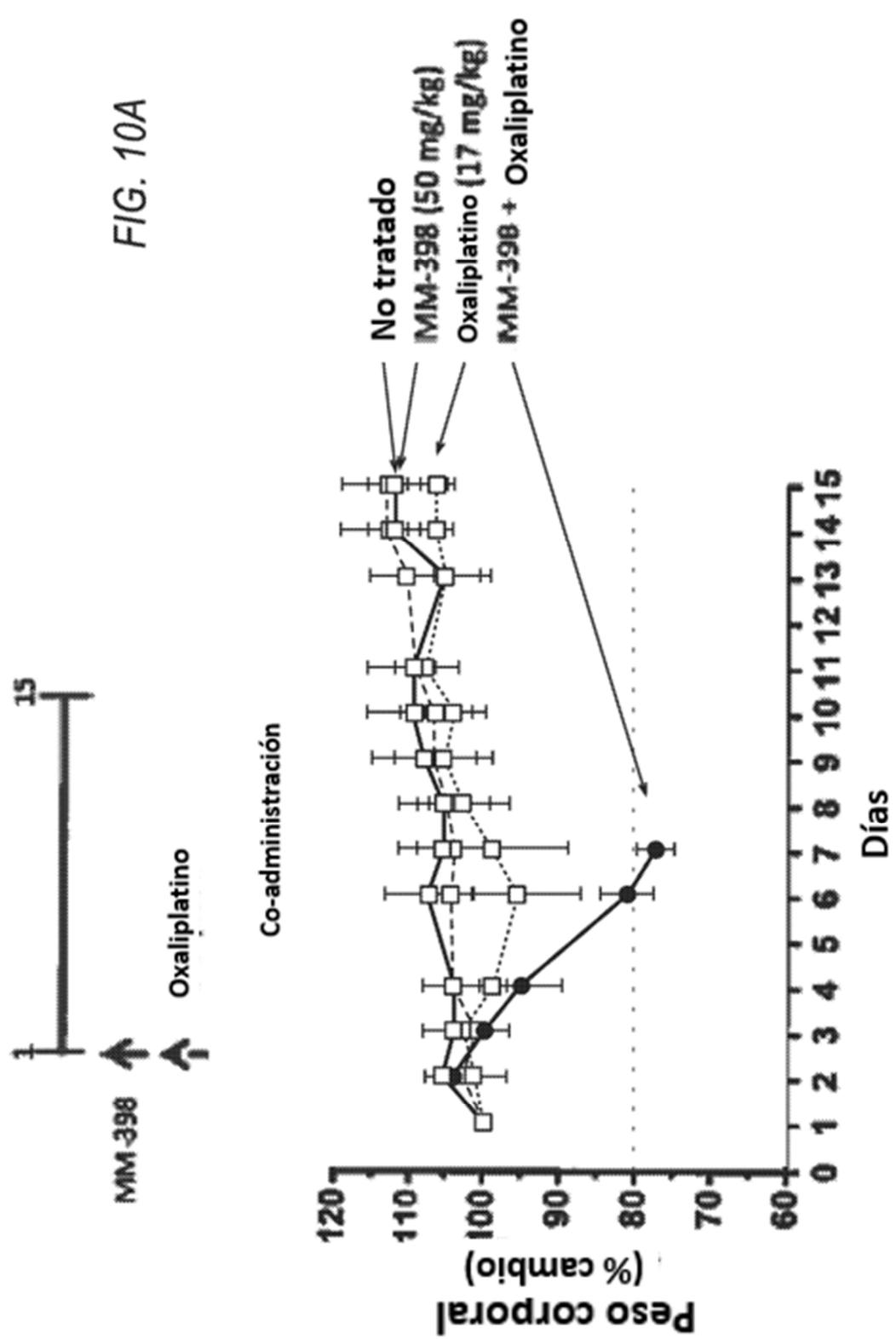
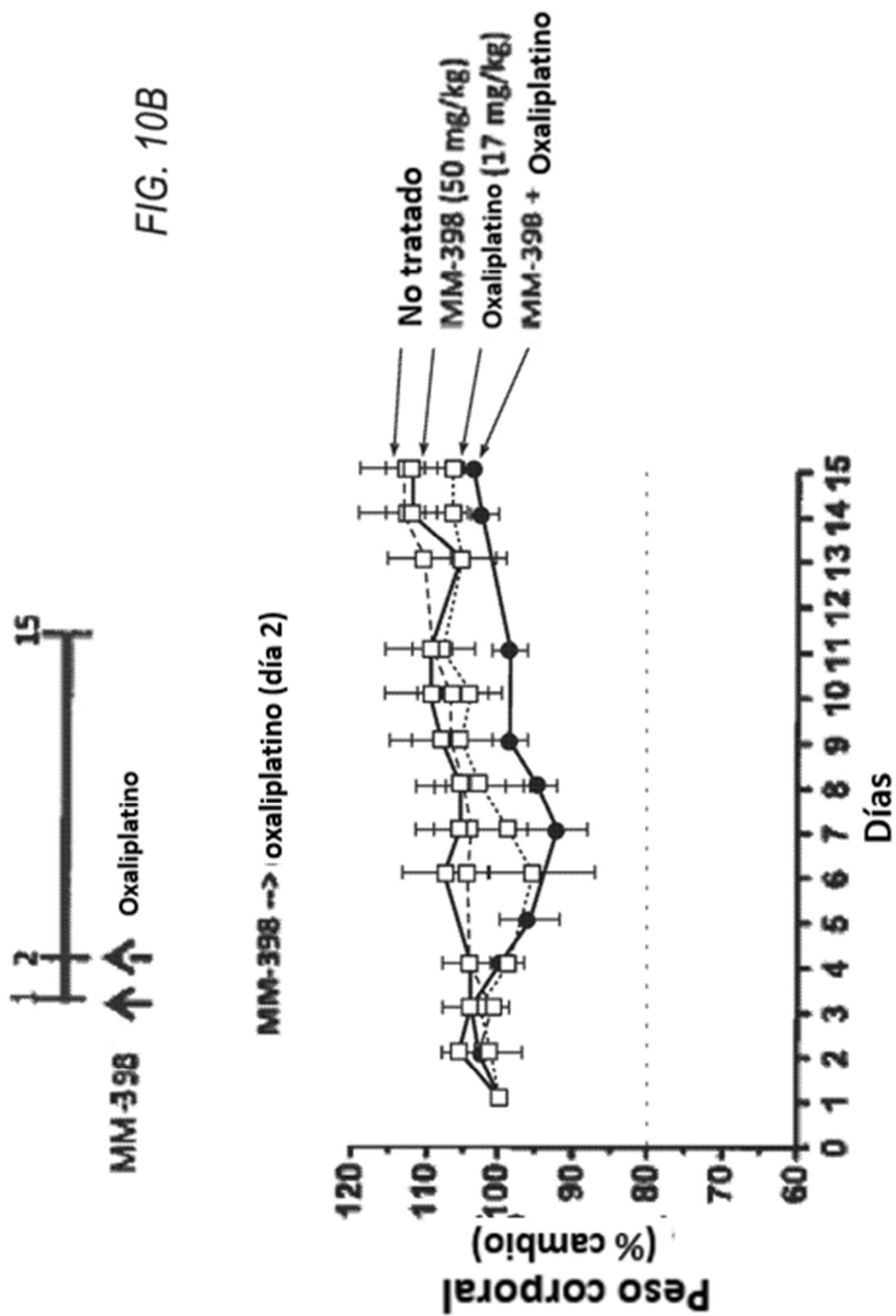


FIG. 10B



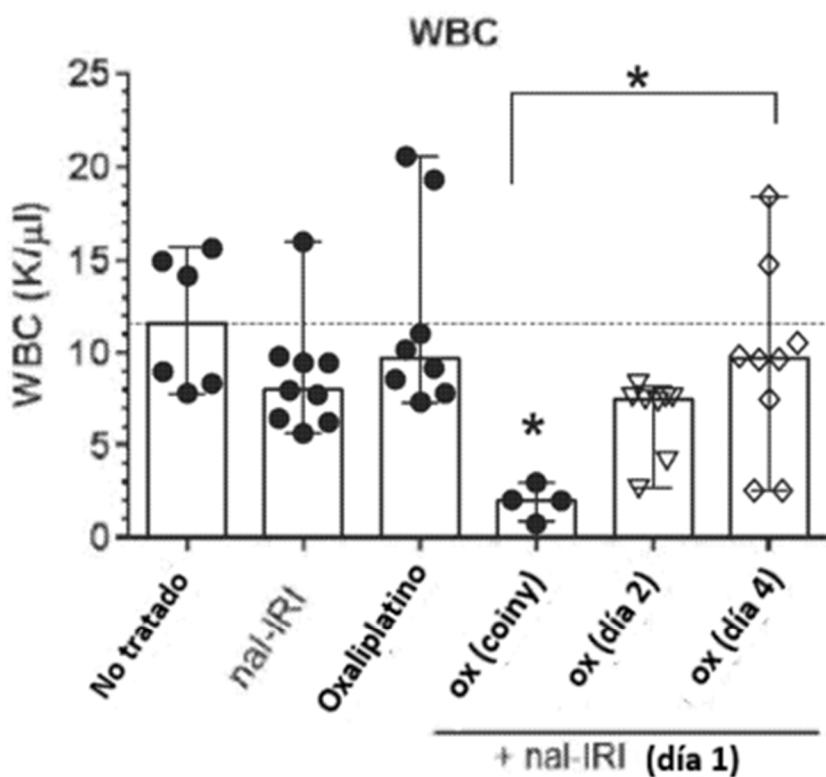


FIG. 11A

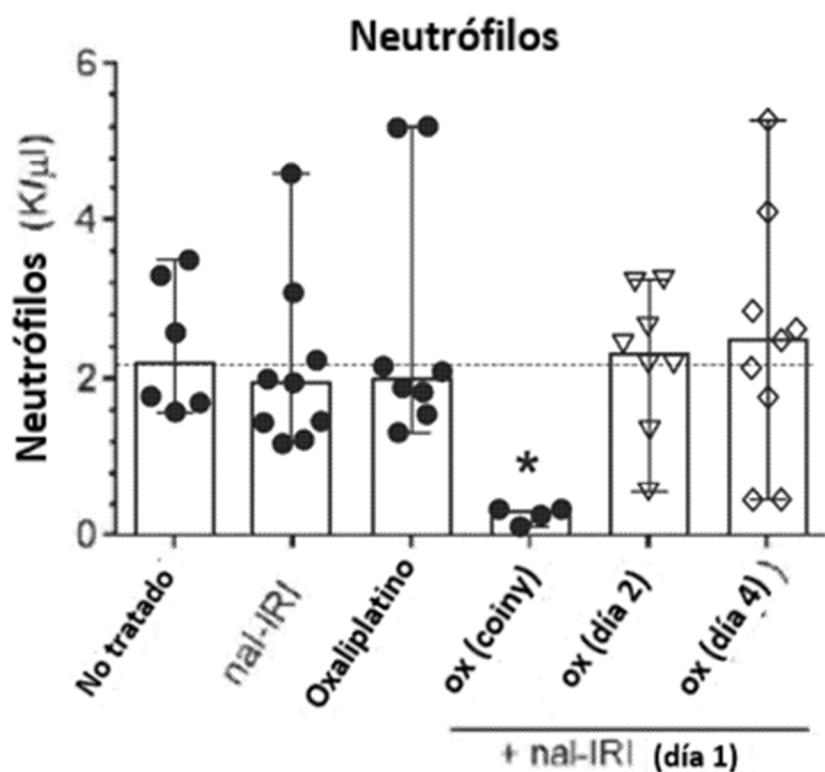


FIG. 11B

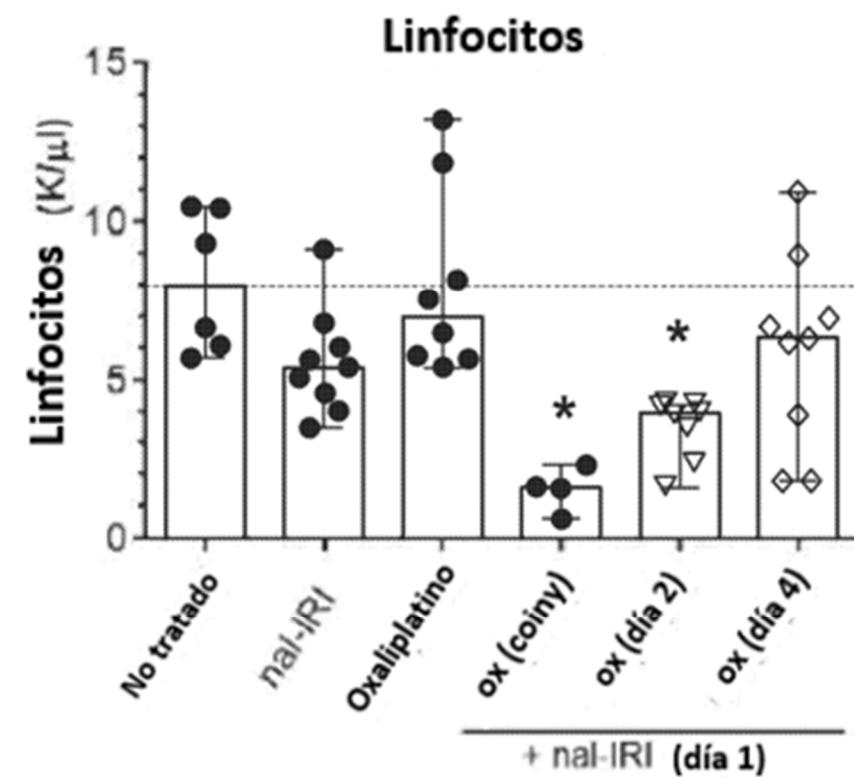


FIG. 11C

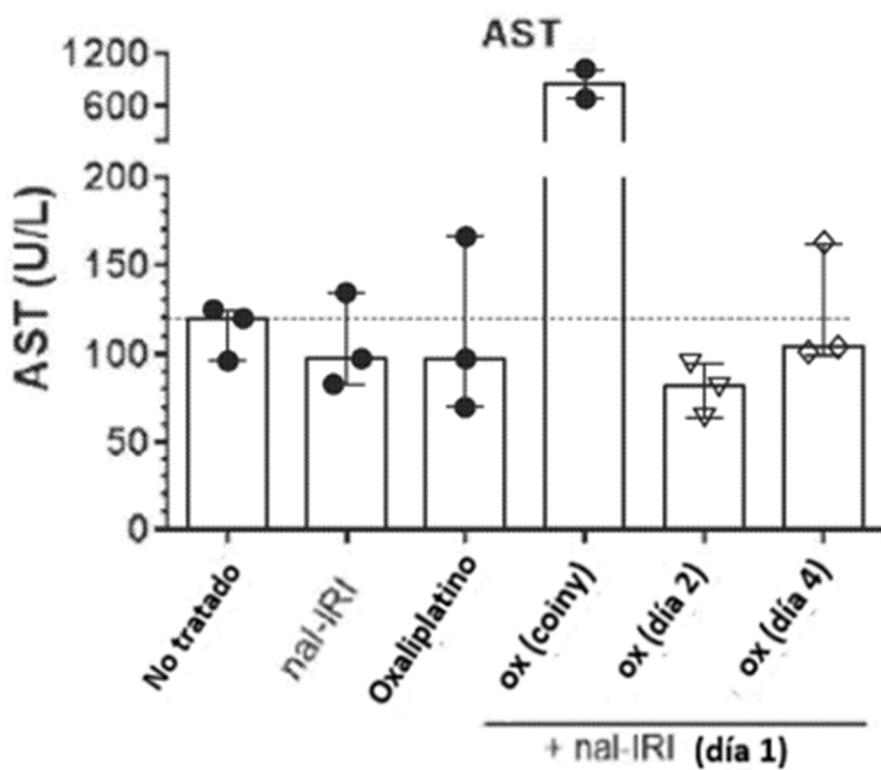


FIG. 11D

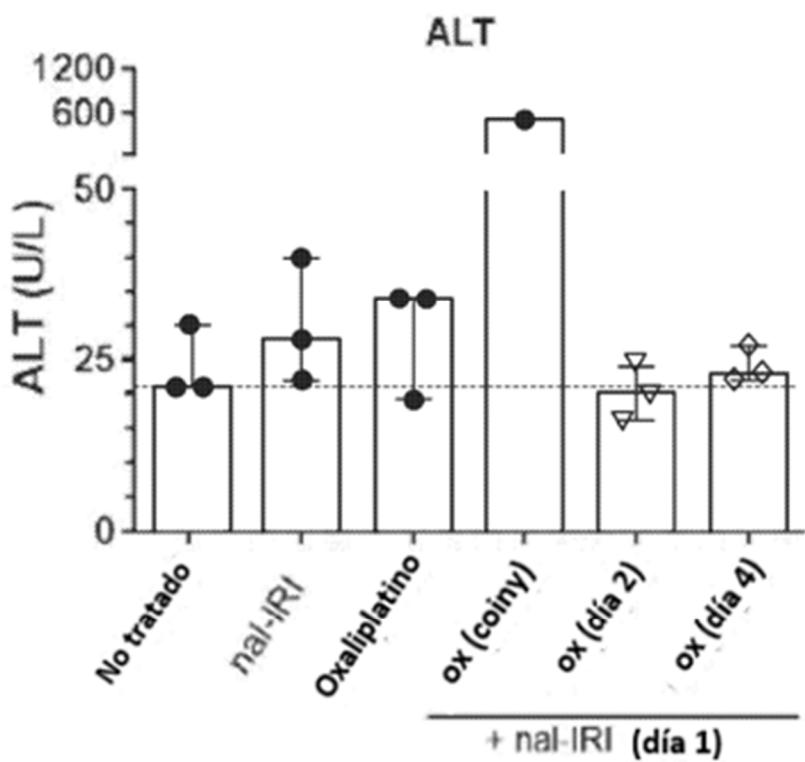


FIG. 11E

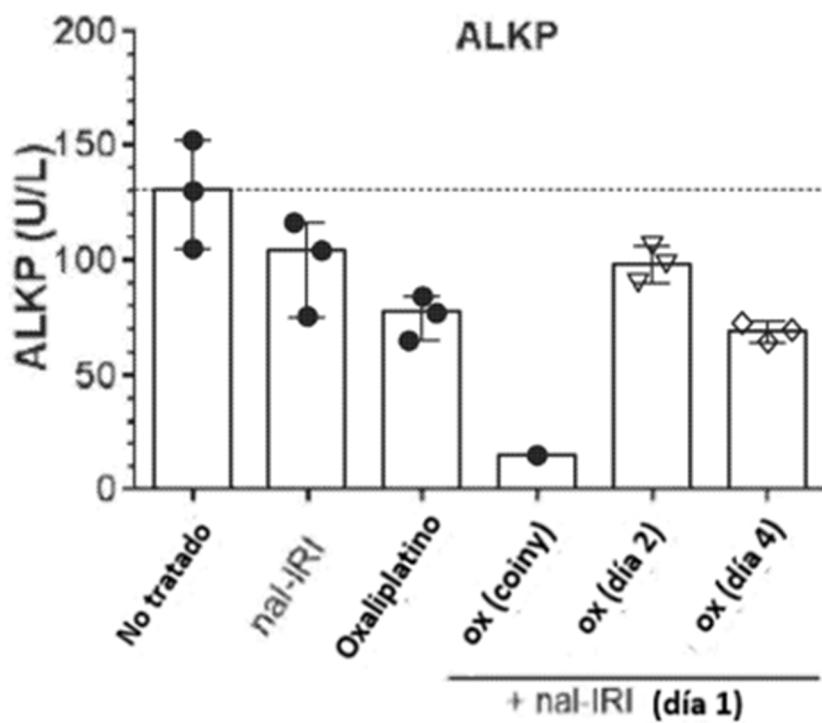


FIG. 11F

