

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 880 089**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/127** (2006.01)

**A61P 1/18** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2013 E 17169098 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021 EP 3266456**

54 Título: **Combinaciones de irinotecán liposomal, 5-FU y leucovorina para el tratamiento del cáncer pancreático**

30 Prioridad:

**13.06.2012 US 201261659211 P**

**14.03.2013 US 201361784382 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.11.2021**

73 Titular/es:

**IPSEN BIOPHARM LTD. (100.0%)**

**Ash Road**

**Wrexham Industrial Estate Wrexham LL13 9UF, GB**

72 Inventor/es:

**BAYEVER, ELIEL;**

**DHINDSA, NAVREET;**

**FITZGERALD, JONATHAN, BASIL;**

**LAIVINS, PETER;**

**MOYO, VICTOR;**

**NIYIKIZA, CLET y**

**KIM, JAEYEON**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 880 089 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

Combinaciones de irinotecán liposomal, 5-FU y leucovorina para el tratamiento del cáncer pancreático

5 **REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 61/659.211 (presentada el 13 de junio de 2012 ) y la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 61/784.382 (presentada el 14 de marzo de 2013 ).

10

**ANTECEDENTES**

A pesar de las mejoras en los tratamientos del cáncer, sigue habiendo una necesidad crítica para mejorar aún más las terapias con el fin de prolongar la vida de los pacientes mientras que se mantiene la calidad de vida, en particular en el caso de los cánceres avanzados, tales como los cánceres de páncreas que a menudo son, o se convierten en, resistentes a las modalidades terapéuticas actuales.

15

La incidencia de cáncer de páncreas se ha incrementado notablemente durante las últimas décadas. Ahora se ubica como la cuarta causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos. La elevada tasa de mortalidad del cáncer de páncreas se debe a la escasez de terapias eficaces y a la ausencia total de terapias fiables y duraderas. Debido a la ubicación del páncreas, el cáncer de páncreas no suele diagnosticarse hasta que un tumor se ha convertido en lo suficientemente grande como para producir síntomas sistémicos. Esto, junto con la ausencia de buenas herramientas de detección y una comprensión limitada de los factores de riesgo, resulta en pacientes que suelen tener enfermedad avanzada, a menudo enfermedad metastásica avanzada, en el momento del diagnóstico. El cáncer pancreático metastásico tiene un pronóstico sombrío y es casi uniformemente fatal, con una tasa de supervivencia global de menos del 4% a los 5 años.

20

25

La quimioterapia con uno o más de 5-fluorouracilo (5-FU) y la gemcitabina se ha demostrado prolongar la supervivencia en cáncer de páncreas. Las terapias combinadas que incluyen ácido folínico (leucovorina o levoleucovorina), 5-fluorouracilo e irinotecán (FOLFIRI), ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino (FOLFIRINOX) o, menos comúnmente, una combinación de ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino (FOLFOX) también se usan para tratar algunos cánceres pancreáticos. Irinotecán es 7-etilo-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonilo-oxicampotecina, nombre IUPAC (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. El irinotecán es un miembro de la clase de fármacos inhibidores de la topoisomerasa I y es un análogo semisintético y soluble en agua del alcaloide natural, campotecina. También conocido como CPT-11, irinotecán actualmente se comercializa formulado como una solución acuosa como Camptosar® (inyección de hidrocloreuro de irinotecán). Los inhibidores de la topoisomerasa I, tales como el irinotecán, actúan para detener el crecimiento descontrolado de las células inhibiendo el desenrollamiento del ADN y, de este modo, impidiendo la replicación del ADN.

30

35

40

La farmacología de irinotecán es compleja, con amplias conversiones metabólicas implicadas en la activación, inactivación y eliminación del fármaco. El irinotecán es un profármaco que se convierte por carboxilesterasas inespecíficas en un metabolito 100-1000 veces más activo, SN-38. El SN-38 no es reconocido por la P-glicoproteína, un transportador de fármacos que desempeña un papel importante en la resistencia a fármacos adquiridos mediante el bombeo de ciertos fármacos fuera de las células, por lo que el irinotecán es probable que sea activo en tumores resistentes a otras quimioterapias estándar. En el cuerpo, el SN-38 se elimina mediante la glucuronidación, para la que se ha descrito una gran variabilidad farmacogenética y la excreción biliar. Estas propiedades del fármaco contribuyen a las heterogeneidades marcadas de eficacia y toxicidad observadas clínicamente con el irinotecán. La inyección de hidrocloreuro de irinotecán está aprobada en los Estados Unidos para el tratamiento de cáncer de colon metastásico o renal y también se usa para tratar cánceres colorrectales, gástricos, de pulmón, de cuello uterino cervical y ovárico.

45

50

Hay pocas opciones de tratamiento aprobado para el cáncer de páncreas avanzado o metastásico, en particular para los de origen exocrino. La gemcitabina de agente único es el estándar actual de atención en el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático avanzado y metastásico. En ensayos clínicos, la gemcitabina de un solo agente ha demostrado consistentemente una prolongación mediana de la supervivencia de 5 a 6 meses y una tasa de supervivencia de un año de aproximadamente 20%. La gemcitabina de un solo agente también se aprobó como tratamiento de segunda línea para los pacientes tratados previamente pero que ya no respondían al 5-fluorouracilo, con una prolongación media global de la supervivencia de 3,9 meses.

55

60

Sobre la base de lo que se conoce de la biología del cáncer de páncreas, una variedad de agentes dirigidos se han evaluado, pero sólo erlotinib, un inhibidor de quinasa de tirosina proteica dirigido a EGFR, se han aprobado para el uso de primera línea en el cáncer de páncreas avanzado, y la aprobación es sólo para su uso en combinación con gemcitabina. La coadministración de erlotinib con gemcitabina dio como resultado un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia y mejoras en la supervivencia media (6,4 meses frente a 5,9

65

meses) y una tasa de supervivencia a 1 año (24% vs 17%) en comparación con la gemcitabina sola. Los ensayos clínicos que evalúan otros fármacos específicos, incluidos los estudios que analizan los anticuerpos bevacizumab y cetuximab, han sido desalentadoramente negativos. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de mejoras y alternativas eficaces a las terapias actuales para el cáncer de páncreas. La invención descrita trata esta necesidad y proporciona otros beneficios.

NCT01494506, diciembre de 2011, describe un estudio de irinotecán liposomal, MM-398, en pacientes con cáncer de páncreas exocrino metastásico, en una dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> IV una vez cada 3 semanas.

Tsai CS et al. (J Gastrointest Oncol 2011; 2: 185-194) describe el uso de MM-398 a una dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3 semanas durante 90 minutos, con o sin 5-FU/leucovorina, en dos ensayos de fase I que implican pacientes pancreáticos gemcitabina-refractarios.

Hoskins JM et al. (J Natl Cancer Inst 2007; 99: 1290-5) describe un metanálisis y una evaluación de la asociación de la dosis de irinotecán con el riesgo de toxicidad hematológica relacionada con el irinotecán (grado III - IV) para los pacientes con un genotipo UGT1A1\*28/\*28.

Brixi-Benmansour H et al. (Digestive and Liver Disease 43 (2011) 912-916) describe una investigación de la capacidad del régimen FOLFIRI para manejar carcinomas endocrinos progresivamente no resecables metastásicos bien diferenciados del páncreas como quimioterapia de primera línea.

Yoo C et al. (British Journal of Cancer (2009) 101, 1658 - 1663) se refiere al tratamiento con FOLFIRI de cáncer pancreático como una terapia de segunda línea, después del fracaso del tratamiento de primera línea con gemcitabina.

Infante et al. (Cancer Chemother Pharmacol (2012) 70:699-705 ) divulga un "Estudio de fase I y farmacocinético de IHL-305 (irinotecán liposomal PEGilado) en pacientes con tumores sólidos avanzados" y concluye que el IHL-305 "puede administrarse de manera segura a los pacientes de forma repetida en un programa de dosificación de 4 o 2 semanas".

## **RESUMEN**

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas y se refiere a la inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán para su uso en un método de tratamiento del cáncer de páncreas en un paciente humano que no ha respondido al tratamiento previo con gemcitabina o se ha vuelto resistente a la gemcitabina, el método comprendiendo la coadministración de una cantidad eficaz de cada inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina al paciente, en donde, en cada ciclo, la inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán se administra antes de la leucovorina, y la leucovorina se administra administrado antes del 5-FU y, en el método:

- (a) el 5-FU se administra por vía intravenosa durante 46 horas;
- (b) la leucovorina se administra por vía intravenosa durante 30 minutos, y
- (c) la inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán se administra por vía intravenosa durante 90 minutos. También se proporcionan composiciones adaptadas para su uso en la invención.

En una realización, se proporciona irinotecán liposomal como se define en la reivindicación 1 para su uso en un método para el tratamiento del cáncer de páncreas en un paciente, el método comprendiendo la coadministración al paciente de una cantidad eficaz de cada uno de irinotecán liposomal, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina, en donde el método comprende por lo menos un ciclo de administración, en donde el ciclo es un período de 2 semanas, y en donde para cada ciclo:

- (a) irinotecán liposomal se administra a pacientes no homocigóticos para el alelo UGT1A1 \*28 al día 1 de cada ciclo a una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup> y a los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1 \*28 al día 1 del ciclo 1 a una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> y al día 1 de cada ciclo posterior a una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> o 80 mg/m<sup>2</sup>;
- (b) 5-FU se administra a una dosis de 2.400 mg/m<sup>2</sup>; y
- (c) leucovorina se administra a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> (1 forma) o 400 mg/m<sup>2</sup> (1 + d forma racémica);

En una realización, la dosis de irinotecán de liposomas se administra al paciente homocigótico para el alelo UGT1A1\*28 se incrementa después de un ciclo a 80 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, en cada ciclo, el irinotecán liposomal se administra antes de la leucovorina y la leucovorina se administra antes de la 5-FU.

El irinotecán liposomal se administra intravenosamente durante 90 minutos.

El 5-FU se administra intravenosamente durante 46 horas.

La leucovorina se administra por vía intravenosa durante 30 minutos.

En otra realización, antes de cada administración de irinotecán liposomal, el paciente es premedicado con dexametasona y/o un antagonista de 5-HT3 u otro antiemético.

En otra realización, el cáncer de páncreas es un cáncer pancreático exocrino seleccionado del grupo que consiste de carcinoma de células acinares, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, tumor de células gigantes, neoplasma papilar-mucinoso intraductal (IPMN), cistadenocarcinoma mucinoso, pancreatoblastoma, cistoadenocarcinoma seroso y tumores sólidos y pseudopapilares.

En una realización, el tratamiento del paciente da como resultado un resultado positivo, en donde el resultado positivo es la respuesta patológica completa (pCR), la respuesta completa (CR), la respuesta parcial (PR) o la enfermedad estable (SD). En otra realización, la terapia de combinación con irinotecán liposomal, 5-FU y leucovorina da como resultado una sinergia terapéutica. El irinotecán liposomal se formula como inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán (MM-398). La inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán también puede denominarse inyección de liposomas de HCl de irinotecán ya que el HCl de irinotecán es el ingrediente farmacéutico activo que se usa para cargar irinotecán en liposomas que contienen octasulfato de sacarosa de trietilamonio para preparar liposomas MM-398. Esta nomenclatura puede usarse incluso aunque el ion de clorhidrato del irinotecán HCl reacciona con el ion trietilamonio del octasulfato de sacarosa de trietilamonio para producir cloruro de trietilamonio (clorhidrato de trietilamina), dejando la sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán como agente farmacéutico atrapado dentro de los liposomas MM-398. En otro aspecto, se proporcionan kits para tratar el cáncer de páncreas en un paciente, el kit comprendiendo una dosis de irinotecán liposomal como se define en la reivindicación 1, e instrucciones para usar irinotecán liposomal como se describe en la presente.

En otro aspecto, se proporcionan kits para tratar el cáncer de páncreas en un paciente, el kit comprendiendo una dosis de cada irinotecán liposomal como se define en la reivindicación 1, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina, e instrucciones para usar el irinotecán liposomal como se define en la reivindicación 1, 5-FU y leucovorina como se describe en la presente.

En una realización, el kit abarca el tratamiento de un cáncer de páncreas exocrino seleccionado del grupo que consiste de carcinoma de células acinares, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, tumor de células gigantes, neoplasia papilar mucinosa intraductal (IPMN), cistadenocarcinoma mucinoso, pancreatoblastoma y cistadenocarcinoma seroso, y tumores sólidos y pseudopapilares.

El irinotecán liposomal es una inyección de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán liposomal (MM-398).

En una realización, se proporciona una formulación de irinotecán liposomal como se define en la reivindicación 1 para su coadministración con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina en por lo menos un ciclo, donde el ciclo es un período de 2 semanas, la formulación de irinotecan es una formulación liposomal de irinotecan, y en donde:

- (a) el irinotecán liposomal se administra a pacientes no homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 el día 1 de cada ciclo a una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup> y a pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1\*28 el día 1 del ciclo 1 a una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> y el día 1 de cada ciclo subsiguiente a una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> u 80 mg/m<sup>2</sup>;
- (b) el 5-FU se administra a una dosis de 2400 mg/m<sup>2</sup>; y
- (c) la leucovorina se administra a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> ( forma *l* , o levoleucovorina) o 400 mg/m<sup>2</sup> ( forma racémica *l + d* ).

En una realización, después del ciclo 1, la dosis de irinotecán liposomal administrada al paciente homocigótico para el alelo UGT1A1\*28 se incrementa a 80 mg/m<sup>2</sup>. El irinotecán liposomal se administra por vía intravenosa durante 90 minutos. El 5-FU se administra por vía intravenosa durante 46 horas.

La leucovorina se administra por vía intravenosa durante 30 minutos.

En otra realización, antes de cada administración de irinotecán liposomal, se premedica al paciente con dexametasona y/o un antagonista de 5-HT3 u otro antiemético.

En otra realización, el cáncer de páncreas es un cáncer de páncreas exocrino seleccionado del grupo que consiste en carcinoma de células acinares, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, tumor de células gigantes, neoplasia papilar mucinosa intraductal (IPMN), cistadenocarcinoma mucinoso, pancreatoblastoma, cistoadenocarcinoma seroso, y tumores sólidos y pseudopapilares.

La formulación liposomal de irinotecán es la inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de

irinotecán.

En otro aspecto, la inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán se proporciona para su uso en un método para mejorar los resultados de la quimioterapia aumentando la vascularidad del tumor, el método comprendiendo administrar a un paciente que tiene un tumor una cantidad de inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán eficaz para aumentar la vascularidad del tumor y administrar concomitantemente al paciente una cantidad eficaz de un agente de quimioterapia distinto del irinotecán.

En otro aspecto se proporciona la inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán para la administración concomitante a un paciente que tiene un tumor de 1) una cantidad de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán inyectable eficaz para aumentar la vascularidad del tumor y 2) una cantidad eficaz de un agente de quimioterapia distinto del irinotecán.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**Figura 1** es un gráfico que muestra la actividad anti-tumor de MM-398 en un modelo de tumor de páncreas ortotópico que expresa luciferasa (L3.6pl).

**Figura 2** es un gráfico que muestra la acumulación de SN-38 en los tumores después del tratamiento con irinotecán libre o irinotecán liposomal (MM-398).

**Figura 3** es un gráfico que muestra el efecto de MM-398 en tinción de anhidrasa carbónica IX en un modelo de xenoinjerto HT29.

**Figura 4** muestra el efecto de MM-398 sobre la perfusión de mancha de molécula pequeña Hoechst.

**Figura 5** resume la farmacocinética de MM-398 en q3w (irinotecán, liposomas + fármaco libre).

**Figura 6** resume la farmacocinética de MM-398 en q3w.

**Figura 7** es una ilustración esquemática de un diseño de estudio de Fase 3.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### I. Definiciones

Tal como se usa aquí, el término "sujeto" o "paciente" es un paciente de cáncer humano.

Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento eficaz" se refiere a un tratamiento que produce un efecto beneficioso, por ejemplo, mejora de al menos un síntoma de una enfermedad o trastorno. Un efecto beneficioso puede tomar la forma de una mejora sobre la línea de base, es decir, una mejora sobre una medida o observación realizada antes del inicio de la terapia de acuerdo con el método. Un efecto beneficioso también puede tomar la forma de detener, retardar, retardar o estabilizar una progresión deletérea de un marcador de un cáncer. El tratamiento eficaz puede referirse al alivio de al menos un síntoma de un cáncer. Dicho tratamiento eficaz puede, por ejemplo, reducir el dolor del paciente, reducir el tamaño y/o el número de lesiones, puede reducir o prevenir la metástasis de un tumor de cáncer, y/o puede retardar el crecimiento de un tumor de cáncer.

El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un agente que proporciona el resultado biológico, terapéutico, y/o profiláctico deseado. Ese resultado puede ser la reducción, mejoría, paliación, disminución, retraso y/o alivio de uno o más de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. En referencia a los cánceres, una cantidad eficaz comprende una cantidad suficiente para hacer que un tumor contraiga y/o disminuya la velocidad de crecimiento del tumor (tal como para suprimir el crecimiento tumoral) o para prevenir o retrasar otra proliferación celular no deseada. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo del tumor. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir o retrasar la recurrencia tumoral. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones. La cantidad eficaz del fármaco o composición puede: (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retardar, retardar hasta cierto punto y puede detener la infiltración de células cancerígenas en los órganos periféricos; (iv) inhibir (es decir, retardar hasta cierto punto y puede detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o recurrencia del tumor; y/o (vii) aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer.

Los términos "terapia de combinación", "co-administración", "co-administrado" o "administración concurrente" (o variaciones menores de estos términos) incluyen la administración simultánea de al menos dos agentes terapéuticos a un paciente o de su administración secuencial dentro de un período de tiempo durante el cual

el primer agente terapéutico administrado está todavía presente en el paciente cuando se administra el segundo agente terapéutico administrado.

5 El término "monoterapia" se refiere a la administración de un solo fármaco para tratar una enfermedad o trastorno en la ausencia de co-administración de cualquier otro agente terapéutico que se está administrando para tratar la misma enfermedad o trastorno.

10 "Dosis" se refiere a parámetros para administrar un fármaco en cantidades definidas por unidad de tiempo (por ejemplo, por hora, por día, por semana, por mes, etc.) a un paciente. Tales parámetros incluyen, por ejemplo, el tamaño de cada dosis. Tales parámetros también incluyen la configuración de cada dosis, que se puede administrar como una o más unidades, p.ej., tomada en una única administración, por ejemplo, por vía oral (por ejemplo, como una, dos, tres o más píldoras, cápsulas, etc.) o se inyecta (por ejemplo, como un bolo). Tamaños de dosificación también pueden referirse a las dosis que se administran de forma continua (p.ej., como una infusión intravenosa durante un período de minutos u horas). Dichos parámetros incluyen además la frecuencia de administración de dosis separadas, cuya frecuencia puede cambiar con el tiempo.

15 "Dosis" se refiere a una cantidad de un fármaco administrado en una sola administración.

20 Tal como se usa en la presente memoria, "cáncer" se refiere a una condición caracterizada por un crecimiento celular anormal, no regulado, maligno. En una realización, el cáncer es un cáncer pancreático exocrino. En otra realización, el cáncer pancreático exocrino se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células acinares, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, tumor de células gigantes, neoplasia papilar mucinoso intraductal (IPMN), cistoadenocarcinoma mucinoso, pancreatoblastoma, cistoadenocarcinoma seroso y tumores sólidos y pseudopapilares.

25 Los términos "resistente" y "refractario" se refieren a células tumorales que sobreviven el tratamiento con un agente terapéutico. Dichas células pueden haber respondido inicialmente a un agente terapéutico, pero posteriormente mostraron una reducción de la capacidad de respuesta durante el tratamiento o no mostraron una respuesta adecuada al agente terapéutico en el sentido de que las células continuaron proliferando durante el tratamiento con el agente.

## 30 II. Inyección de liposomas de sulfato de sacarosa de irinotecán (MM-398; PEP02)

35 Según se proporciona aquí, irinotecán se administra en una formulación liposomal estable como la inyección de liposoma de sulfato de sacarosa de irinotecán (denominado de otra manera "inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán" o "inyección de liposomas de sucrosfato de irinotecán"), la formulación denominada en el presente documento como "MM-398" (también conocido como PEP02, véase US 8,147,867), como se define en las reivindicaciones. MM-398 puede proporcionarse como un líquido parenteral inyectable estéril para inyección intravenosa. La cantidad requerida de MM-398 se puede diluir, por ejemplo, en 500 ml de 5% de inyección de dextrosa USP y se infunde durante un período de 90 minutos.

40 Un liposoma MM-398 es una vesícula de bicapa de lípido unilamelar 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 lipídica del liposoma está compuesta de fosfatidilocolina, colesterol y fosfatidilo-etanolamina derivatizada de polietilenglicol en la cantidad de aproximadamente una molécula de polietilenglicol (PEG) para 200 moléculas de fosfolípidos.

45 Esta formulación liposomal estable de irinotecán tiene varios atributos que pueden proporcionar un índice terapéutico mejorado. La liberación controlada y sostenida mejora la actividad de este fármaco dependiente del programa aumentando la duración de la exposición del tejido tumoral al fármaco, un atributo que le permite estar presente en una mayor proporción de células durante la fase S del ciclo celular, cuando el desenrollamiento de ADN es necesario como una etapa preliminar en el proceso de replicación del ADN. La farmacocinética de larga circulación y la alta retención de fármaco intravascular en los liposomas pueden promover un efecto de permeabilidad y retención mejorado (EPR). EPR permite la deposición de los liposomas en sitios, tales como tumores malignos, donde la integridad normal de la vasculatura (capilares en particular) se ve comprometida dando como resultado una fuga fuera de la luz capilar de partículas tales como liposomas. EPR puede así promover el suministro de fármacos específicos de sitio de liposomas a tumores sólidos. El EPR de MM-398 puede resultar en un efecto de depósito posterior, donde los liposomas se acumulan en los macrófagos asociados a tumores (TAM), que metabolizan el irinotecán, convirtiéndolo localmente en el SN-38 significativamente más citotóxico. Se cree que esta bioactivación local produce una exposición reducida a fármacos en sitios potenciales de toxicidad y una exposición aumentada a las células cancerosas dentro del tumor.

## 50 Farmacogenética de glucuronidación de irinotecán

65 La enzima producida por el gen UGT1A1, UDP-glucuronosiltransferasa 1, es responsable del metabolismo

de bilirrubina y también media glucuronidación SN-38, que es la etapa inicial en la ruta de aclaramiento metabólico predominante de este metabolito activo de irinotecán. Además de su actividad antitumoral, SN-38 también es responsable de la toxicidad severa a veces asociada con la terapia con irinotecán. Por lo tanto, la glucuronidación de SN-38 a la forma inactiva, el glucurónido SN-38, es una etapa importante en la modulación de la toxicidad del irinotecán.

Polimorfismos mutacionales en el promotor del gen UGT1A1 se han descrito en los cuales hay un número variable de repeticiones de adenina de timina (ta). Se ha encontrado que los promotores que contienen siete repeticiones de adenina de timina (ta) (encontradas en el alelo UGT1A1\*28) son menos activos que las seis repeticiones de tipo silvestre, lo que da como resultado una expresión reducida de UDP-glucuronosiltransferasa 1. Los pacientes que tienen dos alelos deficientes de UGT1A1 exhiben glucuronidación reducida de SN-38. Algunos informes de casos han sugerido que los individuos que son homocigóticos para los alelos UGT1A1\*28 (denominados como genoma UGT1A1 7/7, porque ambos alelos son alelos UGT1A1\*28 que contienen 7 repeticiones ta, en contraposición al genotipo de tipo silvestre UGT1A1 6/6 en el que ambos alelos contienen 6 repeticiones de ta) y que tienen la fluctuación de la elevación de la bilirrubina sérica, (p.ej., pacientes con síndrome de Gilbert), puede estar en mayor riesgo de toxicidad al recibir dosis estándar de irinotecán. Esto sugiere que existe una relación entre la homocigosidad del alelo UGT1A1\*28, los niveles de bilirrubina y la toxicidad del irinotecán.

La transformación metabólica de MM-398 a SN-38 (por ejemplo, en el plasma) incluye dos etapas críticas: (1) la liberación de irinotecán del liposoma y (2) la conversión de irinotecán libre a SN-38. Aunque no se pretende estar limitado por la teoría, se cree que una vez que el irinotecán sale de los liposomas, se cataboliza por las mismas vías metabólicas que el irinotecán convencional (libre). Por lo tanto, los polimorfismos genéticos en seres humanos predictivos de la toxicidad y la eficacia de irinotecán y los de MM-398 pueden considerarse similares. Sin embargo, debido a la menor distribución tisular, menor aclaramiento, mayor exposición sistémica y mayor semivida de eliminación del SN-38 de la formulación MM-398 en comparación con el irinotecán libre, los polimorfismos genéticos deficientes pueden mostrar una mayor asociación con eventos adversos severos y/o eficacia.

#### Pacientes con actividad de UGT1A1 reducida

Los individuos que son homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 (genotipo UGT1A1 7/7) han demostrado tener un mayor riesgo de neutropenia tras el inicio del tratamiento con irinotecán. De acuerdo con la información de prescripción para irinotecán (Camptosar®), en un estudio de 66 pacientes que recibieron irinotecán como agente único (3,50 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3 semanas), la incidencia de neutropenia de grado 4 en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 fue de hasta el 50%, y en los pacientes heterocigotos para este alelo (genotipo UGT1A1 6/7) la incidencia fue de 12,5%. Es importante destacar que no se observó neutropenia de grado 4 en pacientes homocigóticos para el alelo de tipo silvestre (genotipo UGT1A1 6/6). En otros estudios, se describe una menor prevalencia de neutropenia potencialmente mortal. Por esta razón, los pacientes que están inscritos en el estudio de fase 3 descrito en los ejemplos aquí y son homocigóticos para el alelo UGT1A1\*28 (genotipo UGT1A1 7/7) tendrán un tratamiento MM-398 iniciado a una dosis menor que los pacientes con uno por ejemplo, UGT1A1 6/7) o dos (UGT1A1 6/6) alelos de tipo silvestre.

#### Modificadores genotípicos adicionales del metabolismo del irinotecán

Aunque el alelo UGT1A1\*28 es relativamente común en los caucásicos (se estima 10%), la prevalencia es variada en otros grupos étnicos. Además, los genotipos UGT1A1 adicionales se encuentran con mayor prevalencia, por ejemplo, en las poblaciones asiáticas y podrían ser importantes para el metabolismo del irinotecán en estas poblaciones. Por ejemplo, el alelo UGT1A1\*6 es más frecuente en los asiáticos. Este alelo no está asociado con una repetición ta, sino con una mutación G1y71Arg que reduce la actividad enzimática. En los estudios previos y en curso de MM-398, se ha recopilado información farmacogenética sobre los pacientes que están inscritos. En un estudio denominado PEP0203, la relación entre el polimorfismo genético de la familia UGT1A y de DPYD (dihidropirimidina de deshidrogenasa, una enzima asociada al catabolismo de 5-FU) con los parámetros farmacocinéticos de MM-398 y toxicidad no proporcionó una clara correlación con el pequeño tamaño de muestra de los sujetos evaluados. Sin embargo, se observó que los pacientes con polimorfismo combinado con UGT1A1\*6/\*28 presentaban AUC de SN-38 normalizados con dosis más altas y DLT experimentada.

#### III. 5-fluorouracilo (5-FU) y Leucovorina

5-fluorouracilo es un antagonista de pirimidina que interfiere con la biosíntesis de ácido nucleico. El desoxirribonucleótido del fármaco inhibe la sintetasa de timidiloato, inhibiendo así la formación de ácido timidílico a partir del ácido desoxiuridílico, interfiriendo así en la síntesis del ADN. También interfiere con la síntesis de ARN.

La leucovorina (también llamado ácido folínico) actúa como un cofactor bioquímico para reacciones de transferencia de 1-carbono en la síntesis de purinas y pirimidinas. La leucovorina no requiere la enzima reductasa de dihidrofolato (DHFR) para la conversión a ácido tetrahidrofólico. Los efectos del metotrexato y otros antagonistas de la DHFR son inhibidos por la leucovorina. La leucovorina puede potenciar los efectos citotóxicos de las pirimidinas

fluoradas (es decir, fluorouracilo y floxuridina). Después de que el 5-FU se activa dentro de la célula, está acompañado por un cofactor de folato, e inhibe la enzima sintetasa de timidiloato, inhibiendo así la síntesis de pirimidina. La leucovorina aumenta la concentración de folato, aumentando así la unión del cofactor de folato y 5-FU activo con sintetasa de timidiloato.

5 La leucovorina tiene dextro y levo-isómeros, siendo sólo este último farmacológicamente útil. Como tal, el levo-isómero bioactivo ("levoleucovorina") también ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer. La dosificación de levoleucovorina es típicamente la mitad de la mezcla racémica que contiene isómeros tanto dextro (d) como (l) levo.

10 FU y leucovorina serán almacenados y manipulados de acuerdo con las inserciones de paquetes específicos de cada país.

#### 15 IV. Administración

Irinotecán liposomal se administra por vía intravenosa en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y/o leucovorina como se define en la reivindicación 1. En la invención como se define en la reivindicación 1, el irinotecán liposomal se administra antes de 5-FU y leucovorina, y la leucovorina se administra antes del 5-FU. El irinotecán liposomal, como se define en la reivindicación 1, se administra por vía intravenosa durante 90 minutos. El 5-FU se administra por vía intravenosa durante 46 horas. La leucovorina se administra por vía intravenosa durante 30 minutos. En la invención como se define en la reivindicación 1, el irinotecán liposomal es MM-398.

#### 25 V. Poblaciones de pacientes

En una realización, un paciente tratado utilizando los compuestos y composiciones descritas en este documento presenta evidencia de cáncer de páncreas persistente después de la quimioterapia primaria o recurrente.

30 En otra realización, el paciente ha tenido y ha fallado al menos un régimen de quimioterapia basada en platino para la gestión de la enfermedad primaria o recurrente, por ejemplo, un régimen de quimioterapia que comprende carboplatino, cisplatino, u otro compuesto de organoplatino.

En la invención como se define en la reivindicación 1, el paciente no ha respondido al tratamiento previo con gemcitabina o vuelto resistente a gemcitabina.

35 En una realización, un tumor resistente o refractario es uno donde el intervalo después de la terminación libre de tratamiento de un curso de la terapia para un paciente que tiene el tumor es de menos de 6 meses (p.ej., debido a la recurrencia del cáncer) o cuando existe progresión tumoral durante el curso de la terapia.

40 En otra realización, el cáncer pancreático de la paciente sometido a tratamiento es cáncer de páncreas avanzado, que es un tumor de páncreas que exhibe una o ambas de metástasis a distancia o la extensión peripancreática del tumor.

45 Las composiciones y compuestos descritos en este documento son útiles para el tratamiento de todos los cánceres pancreáticos, incluyendo los cánceres de páncreas que son refractarios o resistentes a otros tratamientos contra el cáncer.

#### VI. Terapia de combinación

50 El irinotecán liposomal se coadministra a pacientes que tienen cáncer de páncreas en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina como se define en la reivindicación 1. El irinotecán liposomal es MM-398.

Tal como se utiliza aquí, la administración coadyuvante o combinada (coadministración) incluye la administración simultánea de los compuestos en la misma o diferente forma de dosificación, o la administración por separado de los compuestos (por ejemplo, la administración secuencial). Por ejemplo, el irinotecán liposomal puede administrarse simultáneamente con 5-FU y leucovorina. Alternativamente, el irinotecán liposomal se puede administrar en combinación con 5-FU y leucovorina, en donde se formulan irinotecán liposomal, 5-FU y leucovorina para administración separada y se administran concurrentemente o secuencialmente. Por ejemplo, se puede administrar primero irinotecán liposomal seguido por (por ejemplo, inmediatamente seguido por) la administración de 5-FU y leucovorina. Tal administración concurrente o secuencial da lugar preferiblemente a irinotecán liposomal, 5-FU y leucovorina presentes simultáneamente en pacientes tratados. En la invención como se define en la reivindicación 1 el irinotecán liposomal se administra antes de 5-FU y leucovorina, y la leucovorina se administra antes de 5-FU.

65 En otra realización, irinotecán liposomal, 5-FU y leucovorina se formulan para la administración intravenosa. En una realización particular, se administra al paciente una cantidad eficaz de irinotecán liposomal, 5-fluorouracilo

(5-FU) y leucovorina, en el que el tratamiento comprende al menos un ciclo, en el que el ciclo es un período de 2 semanas y en el que para cada ciclo de: (a) irinotecán liposomal se administra en el día 1 del ciclo en una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>, excepto si el paciente es homocigoto para el alelo UGT1A1\*28, en el que irinotecán liposomal se administra el día 1 del ciclo 1 a una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>; (b) 5-FU se administra a una dosis de 2400 mg/m<sup>2</sup> y (c) la leucovorina se administra a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> (forma *l*) o 400 mg/m<sup>2</sup> (*l + d* forma racémica). En una realización particular, la dosis de irinotecán liposomal administrada al paciente homocigótico para el alelo UGT1A1\*28 se incrementa después de un ciclo a 80 mg/m<sup>2</sup>.

En una realización, irinotecán liposomal puede administrarse inicialmente en una dosis alta y puede reducirse con el tiempo. En otra realización, el irinotecán liposomal se administra inicialmente a una dosis baja y se aumenta con el tiempo. En una realización, el irinotecán liposomal se administra como una monoterapia.

En otra realización, la dosis de 5-FU es variada con el tiempo. Por ejemplo, el 5-FU se puede administrar inicialmente a una dosis alta y puede disminuirse con el tiempo. En otra realización, el 5-FU se administra inicialmente a una dosis baja y se aumenta con el tiempo.

En otra realización, la dosis de leucovorina se varía con el tiempo. Por ejemplo, la leucovorina se puede administrar inicialmente a una dosis alta y puede disminuirse con el tiempo. En otra realización, la leucovorina se administra inicialmente a una dosis baja y se aumenta con el tiempo.

## VII. Protocolos de Tratamiento

En otra realización, el protocolo de tratamiento incluye administrar al paciente una cantidad eficaz de cada uno de irinotecán liposomal, 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina, en donde el tratamiento comprende por lo menos un ciclo, en donde el ciclo es un período de 2 semanas, y en donde para cada ciclo: (a) el irinotecán liposomal se administra el día 1 del ciclo a una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>, excepto si el paciente es homocigoto para el alelo UGT1A1\*28, en donde el irinotecán liposomal se administra el día 1 del ciclo 1 a una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>; (b) el 5-FU se administra a una dosis de 2400 mg/m<sup>2</sup>; y (c) la leucovorina se administra a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> ( forma *l* ) o 400 mg/m<sup>2</sup> (forma racémica *l + d* ). En una realización particular, la dosis de irinotecán liposomal administrada al paciente homocigoto para el alelo UGT1A1\*28 se incrementa después de un ciclo a 80 mg/m<sup>2</sup>.

## VIII. Resultados

En la presente se proporciona irinotecán liposomal como se define en la reivindicación 1 para su uso en métodos para tratar el cáncer de páncreas en un paciente que comprende administrar al paciente irinotecán liposomal (MM-398) en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina, como se define en reivindicación 1. Preferiblemente, la terapia de combinación con irinotecán liposomal con 5-FU y leucovorina muestra sinergia terapéutica.

"Sinergia terapéutica" se refiere a un fenómeno en el tratamiento de pacientes con una combinación de agentes terapéuticos manifiesta un resultado terapéuticamente superior al resultado alcanzado por cada componente individual de la combinación utilizada en su dosis óptima (T. H. Corbett et al., 1982, Cancer Treatment Reports, 66, 1187). En este contexto un resultado terapéuticamente superior es una en la que los pacientes, a) exhiben menos incidencias de acontecimientos adversos durante la recepción de un beneficio terapéutico que es igual o mayor que cuando los componentes individuales de la combinación se administran cada uno como monoterapia a la misma dosis como en la combinación, o b) no exhiben toxicidades limitantes de la dosis durante la recepción de un beneficio terapéutico que es mayor que la del tratamiento con cada componente individual de la combinación cuando cada constituyente se administra en a las mismas dosis en la combinación como se administra como componentes individuales. En modelos de xenoinjerto, una combinación, que se utiliza a su dosis máxima tolerada, en la que cada uno de los constituyentes estará presente a una dosis que generalmente no excede su dosis máxima tolerada individual, se manifiesta sinergia terapéutica cuando la disminución en el crecimiento del tumor lograda mediante la administración de la combinación es mayor que el valor de la disminución en el crecimiento tumoral de la mejor constituyente cuando se administra solo el constituyente.

Por lo tanto, en combinación, los componentes de tales combinaciones tienen un efecto aditivo o superaditivo en la supresión del crecimiento del tumor pancreático, en comparación con la monoterapia con irinotecán encapsulado con liposomas solo con el agente quimioterapéutico en ausencia de la terapia de irinotecán liposomal. Por "aditivo" se entiende un resultado que es mayor en magnitud (por ejemplo, en el grado de reducción del índice mitótico tumoral o del crecimiento del tumor o en el grado de la reducción del tumor o la frecuencia y/o duración de períodos libres de síntomas o de síntomas reducidos) que el mejor resultado separado logrado por la monoterapia con cada componente individual, mientras que "superaditivo" se utiliza para indicar un resultado que supera en medida la suma de dichos resultados separados. En una realización, el efecto aditivo se mide como enlentecimiento o la detención del crecimiento del tumor de páncreas. El efecto aditivo también se puede medir como, por ejemplo, reducción en el tamaño de un tumor de páncreas, la reducción del índice mitótico tumoral, reducción en el número de lesiones metastásicas en el tiempo, aumento de la tasa de respuesta global, o el

aumento en la supervivencia media o general.

Un ejemplo no limitativo de una medida por la que la eficacia de un tratamiento terapéutico puede ser cuantificada es mediante el cálculo de la muerte de células log10, que se determina según la siguiente ecuación:

5

$$\text{muerte de células log}_{10} = T C (\text{días}) / 3,32 \times T_d$$

10

en la que T C representa el retardo en el crecimiento de las de células, que es el promedio de tiempo, en días, para que los tumores del grupo tratado (T) y los tumores del grupo control (C) alcancen un valor predeterminado (1 g, o 10 ml, por ejemplo), y Td representa el tiempo, en días necesarios para que el volumen del tumor se duplique en los animales de control. Cuando se aplica esta medida, un producto se considera que es activo si la muerte de células log10 es mayor que o igual a 0,7 y un producto se considera que es muy activo si la muerte de células log10 es mayor que 2,8. Utilizando esta medida, una combinación, que se utiliza en su propia dosis máxima tolerada, en la que está presente a una dosis generalmente menor que o igual a su dosis máxima tolerada de cada uno de los constituyentes, exhibe sinergia terapéutica cuando la muerte de células log10 es mayor que el valor de la muerte de células log10 del mejor constituyente cuando se administra solo. En un caso ejemplar, la muerte celular log10 de la combinación supera el valor de la muerte de células log10 del mejor constituyente de la combinación de por lo menos 0,1 log de células muertas, al menos 0,5 log de células muertas, o al menos 1,0 log de células muertas.

15

20

Las respuestas a la terapia pueden incluir:

Respuesta completa patológica (pCR): ausencia de cáncer invasivo en los ganglios de mama y linfáticos tras el tratamiento primario sistémico.

25

Respuesta completa (CR): desaparición de todas las lesiones diana. Cualesquiera ganglios linfáticos patológicos (ya sea diana o no diana) que tiene reducción de eje corto a <10 mm;

Respuesta parcial (PR): Al menos una disminución del 30% en la suma de las dimensiones de las lesiones diana, tomando como referencia los diámetros de suma de línea de base;

30

Enfermedad estable (SD): Ni suficiente contracción para calificar para respuesta parcial, ni aumento suficiente para calificar para enfermedad progresiva, tomando como referencia los diámetros de suma más pequeña, mientras que en el estudio; o

35

Mientras tanto, no CR/No PD denota una persistencia de una o más lesión(es) no diana y/o mantenimiento de nivel del marcador tumoral por encima de los límites normales.

40

Enfermedad progresiva (PD) denota al menos un aumento del 20% en la suma de las dimensiones de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio (esto incluye la suma de línea de base si ese es el más pequeño en estudio). Además del aumento relativo del 20%, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de 5 mm. La aparición de una o más nuevas lesiones también se considera progresión.

En los resultados ejemplares, los pacientes tratados según los métodos descritos en este documento pueden experimentar mejora en al menos un signo de cáncer de páncreas.

45

En una realización el paciente así tratado exhibe pCR, CR, PR, o SD.

50

En otra realización, el paciente así tratado experimenta contracción de tumor y/o disminución de la tasa de crecimiento, es decir, la supresión del crecimiento tumoral. En otra realización, la proliferación celular no deseada se reduce o se inhibe. En aún otra realización, uno o más de los siguientes puede ocurrir: el número de células cancerosas se puede reducir; el tamaño del tumor puede ser reducido; la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos puede ser inhibida, retrasada, desacelerada, o detenida; metástasis tumoral puede ser ralentizada o inhibida; el crecimiento del tumor puede ser inhibido; recurrencia del tumor puede prevenirse o retrasarse; uno o más de los síntomas asociados con el cáncer puede ser aliviado en cierta medida.

55

60

En otras realizaciones, dicha mejora se mida por una reducción en la cantidad y/o tamaño de las lesiones tumorales mensurables. Lesiones medibles se definen como aquellas que se pueden medir con precisión en al menos una dimensión (un diámetro más largo debe ser registrado) como  $\geq 10$  mm por tomografía computarizada (grosor de corte de exploración CT no mayor de 5 mm), 10 mm de medición del calibre por examen clínico o  $>20$  mm por radiografía de tórax. El tamaño de las lesiones no diana, por ejemplo, los ganglios linfáticos patológicos también se puede medir para la mejora. En una realización, las lesiones se pueden medir en las radiografías de tórax o películas CT o MRI.

65

En otras realizaciones, la citología o la histología se puede utilizar para evaluar la capacidad de respuesta a una terapia. La confirmación citológica del origen neoplásico de cualquier efusión que aparezca o empeore durante

el tratamiento cuando el tumor medible ha cumplido los criterios de respuesta o enfermedad estable puede ser considerado para diferenciar entre respuesta o enfermedad estable (una efusión puede ser un efecto secundario del tratamiento) y la progresión de la enfermedad.

5 En algunas realizaciones, la administración de cantidades eficaces de irinotecán liposomal, 5-FU y leucovorina según cualquiera de los métodos proporcionados en este documento producen al menos un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en reducción en el tamaño de un tumor de mama, reducción en el número de lesiones metastásicas que aparecen con el tiempo, la remisión completa, remisión parcial, enfermedad estable, aumento en la tasa de respuesta global, o una respuesta patológica completa. En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento descritos producen una tasa de beneficio clínico comparable ( $CBR=CR + PR + SD \geq 6$  meses) mejor que la alcanzada por las mismas combinaciones de agentes contra el cáncer administradas sin administración concomitante de MM-398. En otras realizaciones, la mejora de la tasa de beneficio clínico es de aproximadamente 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o más en comparación con las mismas combinaciones de agentes contra el cáncer se administra sin administración concomitante de MM-398.

15 Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no debe considerarse que limitan el alcance de esta divulgación de ninguna manera; muchas variaciones y equivalentes serán evidentes para los expertos en la técnica al leer la presente descripción.

## 20 **EJEMPLOS**

### **Ejemplo 1: Actividad de MM-398 en un modelo de tumor pancreático ortotópico expresando luciferasa (L3.6pl)**

25 La actividad anti-tumor de MM-398 se evaluó en un modelo ortotópico del cáncer pancreático (L3.6pl), un modelo de tumor preclínico altamente hipóxico. Aproximadamente  $2,5 \times 10^5$  células tumorales de páncreas L3.6pl se implantaron por inyección directa en el páncreas. Las imágenes de bioluminiscencia (BLI) fueron seguidas en el tiempo para la carga tumoral de detección/cuantificación. MM-398 y irinotecán libres se dosificaron a una dosis de 20 mg/kg semanal/dosis durante tres semanas. Como se muestra en la Figura 1, MM-398 (CPT11 liposomal) tenía una actividad antitumoral significativa, en comparación con un control (HBS) y CPT11 libre.

### **Ejemplo 2: Acumulación de SN-38 en los tumores después del tratamiento con irinotecán libre o irinotecán liposomal (MM-398)**

35 Se planteó la hipótesis de que la actividad anti-tumor observada en el modelo de cáncer de páncreas ortotópico es debido al efecto de los macrófagos en la conversión de irinotecán al SN-38 más activo localmente. Para probar esta hipótesis, las células cancerosas de colon humano (HT-29) se inyectaron por vía subcutánea en ratones SCID, se inyectaron 40 mg/kg de irinotecán libre o MM-398 por vía intravenosa cuando los tumores alcanzaron 1.000 mm<sup>3</sup> en tamaño. Ratones que tienen el tumor fueron sacrificados a diferentes puntos de tiempo, los tumores de ambos grupos fueron extraídos y se midieron las concentraciones de SN-38.

40 Como se muestra en la Figura 2, hubo un aumento de 20 veces en el tumor  $AUC_{SN-38}$  para MM-398 en comparación con irinotecán libre. La larga duración de la exposición permite la exposición prolongada de las células cancerosas de proliferación lenta para el metabolito activo a medida que progresan a través del ciclo celular. Además, también se planteó la hipótesis de que esta actividad resultó de una reducción de la hipoxia intra-tumoral, y los posteriores efectos aguas abajo sobre la angiogénesis, metástasis, y el medio ambiente inmunosupresor en los tumores.

### **Ejemplo 3: Efecto de MM-398 en tinción de anhidrasa carbónica IX en un modelo de xenoinjerto HT29**

50 Para probar si MM-398 reduce los marcadores de hipoxia, los experimentos se realizaron en un modelo de célula de cáncer de colon humano (HT-29). Específicamente, se inyectaron células HT-29 por vía subcutánea en ratones desnudos, en el día 13, ya sea de control de PBS o 1,25, 2,5, 5, 10 o 20 mg/kg MM-398 se inyectó por vía intravenosa. MM-398 se dosificó una vez por semana durante 4 semanas a las dosis indicadas. Los tumores de ambos grupos (n=5) se extrajeron 24 horas después de la última dosis. Secciones de tumores congeladas se utilizan para la tinción inmunohistoquímica de la anhidrasa carbónica IX (CAIX). La cuantificación de la tinción CAIX se realizó utilizando software Definiens® (Definiens AG, Munich).

60 Tal como se muestra en la Figura 3, MM-398 reduce los marcadores de hipoxia. Específicamente, los gráficos de la Figura 3 muestran el porcentaje de células que se tiñeron con intensidad media (tercio medio) o alta (tercio superior) para CAIX. Las muestras representativas de cada grupo se muestran como la media del grupo (media +/- Devest). El tratamiento de MM-398 modifica el microambiente tumoral disminuyendo el porcentaje de células positivas CAIX tanto medias como altas de una manera dependiente de la dosis. Al ser la hipoxia una característica de la enfermedad resistente y agresiva, se espera que una reducción en la hipoxia haga las células tumorales más sensibles a las quimioterapias.

**Ejemplo 4: MM-398 aumenta la perfusión de la mancha Hoechst**

Además de cambiar la quimiosensibilidad de las células tumorales a través de la modificación del microambiente del tumor, la reducción de la hipoxia puede indicar vascularización del tumor mejorada, que puede facilitar el suministro de terapias de moléculas pequeñas. El tratamiento de MM-398 condujo a un aumento de la densidad de microvasos 6 días después del tratamiento como se mide por tinción de CD31 (plaquetas de células endoteliales de moléculas de adhesión) en un estudio de xenoinjerto HT29. A fin de evaluar el efecto de MM-398 en la vascularización tumoral de molécula pequeña, se llevó a cabo un experimento de perfusión Hoechst 33342. Específicamente, un tumor pancreático principal se hizo crecer en ratones NOD-SCID y dado una dosis de MM-398 (20 mg/kg). Después de 24 horas, la mancha Hoechst 33342 se administró 20 minutos antes de sacrificar el animal. Como se muestra en la Figura 4, el aumento en la intensidad de tinción en los ratones tratados fue estadísticamente significativo,  $p < 0,001$ . Estos datos indican que MM-398 modifica el microambiente tumoral de una manera que debería hacer los tumores más susceptibles a agentes tales como 5-FU/LV, a través de la disminución de la hipoxia tumoral y el aumento de la perfusión de molécula pequeña.

**Ejemplo 5: Farmacocinética MM-398 en seres humanos (Fase I)**

El perfil farmacocinético de MM-398 como agente único se investigó en un estudio clínico de fase I (PEP0201) en pacientes de 60, 120 o 180 mg/m<sup>2</sup> niveles de dosis y en un ensayo clínico de fase II en pacientes con cáncer gástrico (PEP0206) a 120 mg/m<sup>2</sup>. Los niveles plasmáticos totales de irinotecán, SN-38 e irinotecán encapsulados se midieron en estos estudios.

Las concentraciones séricas máximas del irinotecán total (C<sub>max</sub>) oscilaron entre 48-79 µg/ml para 120 mg/m<sup>2</sup> de MM-398, que fue de aproximadamente 50 veces mayor que 125 mg/m<sup>2</sup> libre de irinotecán. La vida media de irinotecán total (t<sub>1/2</sub>) para MM-398 varió de 21 a 48 horas, que era aproximadamente 2-3 veces mayor que 125 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán libre. En general, la exposición total al irinotecán a una semana (AUC 0-T) varió de 1200- 3000 (µg\*h/ml) a una dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> de MM-398, aproximadamente 50-100 veces mayor que 300 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán libre. En contraste, SN38 niveles C<sub>max</sub> en 120 mg/m<sup>2</sup> de MM-398 varió de 9 a 17 ng/ml, que era aproximadamente 50% menos de irinotecán libre a 125 mg/m<sup>2</sup>. En general, la exposición de SN38 en una semana (AUC 0-T) varió desde 474 hasta 997 ng\*ml y sólo era 1-2 veces mayor que la alcanzada por el irinotecán libre a 300 mg/m<sup>2</sup>. Para tanto SN38 como el irinotecán total, AUC aumentó menos que proporcionalmente con la dosis de MM-398. Los parámetros PK de irinotecán encapsulado era casi igual que de irinotecán total indica que la mayor parte del irinotecán permaneció encapsulado en los liposomas durante la circulación. Los parámetros MM-398 PK no cambiaron significativamente cuando se combinaron con 5-FU/LV. Las Figuras 5 y 6 resumen los resultados de PK en estudios previos de MM 398.

**Ejemplo 6: Fase 1 Estudio de escalación de dosis**

Un régimen de combinación de fluorouracilo, leucovorina, y MM-398 se estudió en un ensayo de fase 1 de tumores sólidos en 16 sujetos, de los cuales 5 eran pacientes con cáncer de páncreas. La tasa de respuesta de tumor objetivo, duración de la respuesta, y la tasa de control de la enfermedad eran variables de eficacia del estudio. Entre los 15 pacientes de evaluación de eficacia, 2 (13,3%) había confirmado PR, 9 (60,0%) tenían SD, y 4 (26,7%) tenían PD. La tasa global de control de la enfermedad fue de 73,3%. Se observó una respuesta parcial en un paciente de cáncer gástrico (a 80 mg/m<sup>2</sup> nivel de dosis) y un paciente de cáncer de mama (en nivel de dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>), con la duración de la respuesta de 142 y 76 días, respectivamente. Entre los 6 pacientes que recibieron la dosis MTD de 80 mg/m<sup>2</sup>, hubo 1 PR, 4 SD y 1 PD. La tasa de respuesta tumoral y la tasa de control de la enfermedad fueron 16,7% y 83,3%, respectivamente. Los principales DLT fueron diarrea de grado 3, leucopenia, neutropenia y neutropenia febril. La MTD para MM-398 era 80 mg/m<sup>2</sup>.

En el estudio de escalada de dosis de fase 1 de MM-398 en combinación con 5-FU/LV en los tumores sólidos avanzados (PEP0203), se informó un total de 401 episodios de AE de los 16 sujetos tratados (población de seguridad), de los cuales 74 (18,4%) eran de CTC de grado 3 o superior. Entre todos los acontecimientos adversos, 231 (57,6%) fueron considerados por los investigadores a estar relacionados con el tratamiento. Los acontecimientos adversos más comunes relacionados con el tratamiento, incluyen náusea (81,3%), diarrea (75,0%), vómitos (68,8%), fatiga (43,8%), mucositis (43,8%), leucopenia (37,5%), neutropenia (37,5%), pérdida de peso (37,5%), anemia (31,3%), y alopecia (31,3%). Se observó raramente diarrea aguda colinérgica. La Tabla 1 proporciona la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento por el grado CTC máximo y por la causalidad (incidencia  $\geq 20\%$ ), como se observa en el estudio PEP0203. La Tabla 2 proporciona la incidencia de grado 3 o eventos adversos emergentes del tratamiento más altos observados en los 5 pacientes con cáncer pancreático tratados en el estudio PEP0203.

**Tabla 1: incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento por grado CTC máximo y por la causalidad (incidencia  $\geq$  20%) en el estudio PEP0203**

Clase de órgano de sistema Término preferido	Total (N = 16)	Severidad (Grado) <sup>1</sup>				Causalidad <sup>2</sup>	
		I	II	III	IV	Si	No
Trastornos de sistema de sangre y linfáticos							
Anemia	7 (43,8%)	3	2	2	0	5	2
Leucopenia	6 (37,5%)	0	3	2	1	6	0
Neutropenia	6 (37,5%)	0	2	3	1	6	0
Trastornos gastrointestinales							
Dolor abdominal	7 (43,8%)	3	2	2	0	3	4
Estreñimiento	6 (37,5%)	3	3	0	0	0	6
Diarrea	12 (75,0%)	3	4	5	0	12	0
Nausea	13 (81,3%)	6	6	1	0	13	0
Vómitos	12 (75,0%)	3	8	1	0	11	1
Trastornos generales y condiciones de sitio de administración							
Fatiga	8 (50,0%)	4	3	1	0	7	1
Inflamación mucosa	7 (43,8%)	4	3	0	0	7	0
Pirexia	7 (43,8%)	3	4	0	0	2	5
Infecciones e infestaciones							
Infección	6 (37,5%)	0	3	3	0	2	4
Investigaciones							
ALT incrementada	5 (31,3%)	3	2	0	0	4	1
AST incrementada	4 (25,0%)	3	1	0	0	1	3
Peso disminuido	8 (50,0%)	4	4	0	0	6	2
Metabolismo y trastornos de nutrición							
Anorexia	4 (25,0%)	1	2	1	0	3	1
Hipoalbuminemia	4 (25,0%)	0	3	1	0	0	4
Hipocalcemia	5 (31,3%)	1	4	0	0	0	5
Hipocalemia	8 (50,0%)	2	0	5	1	2	6
Hiponatremia	4 (25,0%)	2	0	0	2	0	4
Trastornos del sistema nervioso							
Mareo	4 (25,0%)	4	0	0	0	1	3
Trastornos psiquiátricos							
Insomnia	4 (25,0%)	4	0	0	0	1	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales							
Tos	5 (31,3%)	3	1	1	0	0	5
Trastornos tisulares de la piel y subcutáneos							
Alopecia	5 (31,3%)	5	0	0	0	5	0

1: Clasificación de la gravedad utilizó la más alta clasificación para cada sujeto si el sujeto había informado de tales eventos adversos  
2: Definido como sujeto que ha experimentado alguna vez AE relacionado con el fármaco del estudio en causalidad o no

**Tabla 2: Incidencia de tratamiento de grado 3 o superior-eventos adversos emergentes del tratamiento en pacientes con cáncer pancreático en el Estudio PEP0203**

	General N=5	60 mg/m2 N=1	80 mg/m2 N=3	120 mg/m2 N=1
<b>Clase de órgano de sistema primario Término preferido</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
-Cualquier clase de órgano de sistema primario				
-Total	3 (60,0)	0	2 (66,7)	1 (100,0)
Infecciones y infestaciones				
-Total	3 (60,0)	0	2 (66,7)	1 (100,0)
Hepatitis viral	1 (20,0)	0	1 (33,3)	0
Infección	1 (20,0)	0	0	1 (100,0)
Pneumonia	1 (20,0)	0	1 (33,3)	0
Choque séptico	1 (20,0)	0	1 (33,3)	0
Trastornos de sangre y linfáticos				
-Total	2 (40,0)	0	1 (33,3)	1 (100,0)
Limfopenia	1 (20,0)	0	0	1 (100,0)
Neutropenia	1 (20,0)	0	1 (33,3)	0
Trastorno de glóbulos blancos	1 (20,0)	0	0	1 (100,0)
Trastornos gastrointestinales				
-Total	2 (40,0)	0	1 (33,3)	1 (100,0)
Diarrea	2 (40,0)	0	1 (33,3)	1 (100,0)
Dolor abdominal	1 (20,0)	0	0	1 (100,0)
Hemorragia gastrointestinal	1 (20,0)	0	1 (33,3)	0
Investigaciones				
-Total	2 (40,0)	0	1 (33,3)	1 (100,0)
Bilirrubina en sangre aumentada	1 (20,0)	0	1 (33,3)	0
Lipasa incrementada	1 (20,0)	0	0	1 (100,0)
Conteo de neutrófilos incrementado	1 (20,0)	0	0	1 (100,0)
Conteo de glóbulos blancos, metabolism disminuido y trastornos de nutrición	1 (20,0)	0	0	1 (100,0)
-Total	2 (40,0)	0	1 (33,3)	1 (100,0)
Hipoalbuminemia	1 (20,0)	0	1 (33,3)	0
Hipocalemia	1 (20,0)	0	1 (33,3)	0
Hiponatremia	1 (20,0)	0	0	1 (100,0)
Hipofosfatemia	1 (20,0)	0	0	1 (100,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
-Total	2 (40,0)	0	1 (33,3)	1 (100,0)
Disnea	1 (20,0)	0	0	1 (100,0)
Efusión pleural	1 (20,0)	0	1 (33,3)	0
Trastornos generales y condiciones de sitio de administración				
-Total	1 (20,0)	0	0	1 (100,0)
Muerte	1 (20,0)	0	0	1 (100,0)

**Ejemplo 7: Prueba de Fase 3**

65 La eficacia prometedora y seguridad de datos de la prueba de Fase 1 (descrita anteriormente) justifican que

la combinación de MM-398 y 5-FU más leucovorina se exploren adicionalmente en un estudio de fase 3.

**A. Objetivos**

- 5 El objetivo principal del ensayo de Fase 3 consiste en comparar la supervivencia global después del tratamiento con MM-398, con o sin 5-fluorouracilo más leucovorina, frente a 5-fluorouracilo y leucovorina en pacientes con cáncer de páncreas metastásico que han progresado en terapia basada en gemcitabina. Los objetivos secundarios incluyen los siguientes:
- 10 Para comparar los puntos finales de eficacia de tiempo a evento entre los brazos experimentales y de control (es decir, supervivencia libre de progresión (PFS) y el tiempo hasta el fallo del tratamiento (TTF));
- Para comparar la tasa de respuesta objetiva (ORR) entre los grupos de tratamiento;
  - Para comparar la respuesta de marcador tumoral de CA 19-9 de entre los brazos de tratamiento;
  - 15 • Para comparar la tasa de respuesta de beneficio clínico (CBR) entre los grupos de tratamiento;
  - Para evaluar los resultados informados por los pacientes (OPIs) entre los grupos de tratamiento utilizando el cuestionario básico de calidad de vida (EORTC-QLQ-C30) de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC);
  - Para comparar la seguridad y perfil de acontecimientos adversos entre los grupos de tratamiento; y
  - 20 • Para determinar las propiedades farmacocinéticas de MM-398, como agente único y en combinación con 5-FU y leucovorina.

Un objetivo exploratorio clave de este estudio consiste en explorar biomarcadores asociados con la toxicidad y la eficacia después del tratamiento con MM-398 y MM-398 más 5-FU y leucovorina.

**B. Diseño del estudio**

Este es un estudio abierto, aleatorizado, de tres brazos, la prueba de Fase 3 de MM-398, con o sin 5-FU y leucovorina, frente a 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (también conocido como ácido folínico), en pacientes con cáncer de páncreas metastásico que han progresado durante la terapia basada en gemcitabina previa.

Aproximadamente 405 pacientes elegibles serán inscritos en este estudio global, bajo la versión del protocolo 2 o posterior. Todos los pacientes participarán en un máximo de 28 días de proyección, durante los cuales se evaluó la elegibilidad y se tamiza para el alelo UGT1A1\*28. Los pacientes elegibles serán asignados al azar, en una relación 1:1:1, a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

<b>Brazo A</b> (brazo experimental): MM-398	MM 398 120 mg/m <sup>2</sup> IV durante 90 minutos, cada 3 semanas. Los pacientes que son homocigotos para el alelo UGT1A1*28 recibirán el primer ciclo de la terapia a una dosis reducida de 80 mg/m <sup>2</sup> . Si el paciente no experimenta ninguna toxicidad de fármaco relacionada después de la primera administración de MM-398, a partir del ciclo 2 en adelante, la dosis se puede aumentar en incrementos de 20 mg/m <sup>2</sup> hasta un máximo de 120 mg/m <sup>2</sup> .
<b>Brazo B</b> (brazo de control): 5-FU y leucovorina	<b>5-FU 2000 mg/m<sup>2</sup> IV durante 24 horas (+/- 30 minutos), administrado semanalmente durante 4 semanas (días 1, 8,15 y 22), seguido durante 2 semanas de descanso, en un ciclo de cada 6 semanas. Levoleucovorina dosificada a 200 mg/m<sup>2</sup> o la leucovorina l+ d mezcla racémica dosificada a 400 mg/m<sup>2</sup>, dados IV durante 30 minutos, administrados semanalmente durante 4 semanas (días 1, 8,15 y 22), seguido por 2 semanas de descanso, en un ciclo de cada 6 semanas.</b>
<b>Brazo C</b> (brazo experimental): MM-398, 5-FU y leucovorina	<b>MM-398 80 mg/m<sup>2</sup> IV durante 90 minutos, cada 2 semanas. Los pacientes que son homocigotos para el alelo UGT1A1*28 y se asignaron al azar al brazo C, recibirán el primer ciclo de terapia a una dosis reducida de 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente no experimenta ninguna toxicidad relacionada con fármaco después de la primera administración de MM-398, a partir del ciclo 2 en adelante, la dosis se puede aumentar a 80 mg/m<sup>2</sup>. 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> IV durante 46 horas, cada 2 semanas. Levoleucovorina dosificada a 200 mg/m<sup>2</sup> o la mezcla racémica l + d dosificadoa a 400 mg/m<sup>2</sup>, IV de más de 30 minutos, cada 2 semanas.</b>  <b>MM-398 se debe administrar antes de 5-FU y leucovorina; leucovorina siempre debe ser administrada antes del 5-FU. Si la dosificación de cualquiera de MM-398 o 5- FU/leucovorina necesita ser retenida, entonces el otro fármaco en la combinación no se debe administrar tampoco.</b>

Los pacientes se asignaron al azar de manera uniforme a los grupos de tratamiento utilizando un Sistema de Respuesta Web Interactiva (IWRS) en un lugar central. La aleatorización se estratificará en base a los siguientes factores pronósticos:

- 5
- Niveles de albúmina de línea de base ( $\geq 4,0$  g/dl vs  $<4,0$  g/dl)
  - KPS (70 y 80 vs  $\geq 90$ )
  - Etnicidad (caucásica vs asiática oriental vs todos los demás)

10 La terapia se administrará en ciclos. Los pacientes serán tratados hasta la progresión de la enfermedad (radiológica o deterioro clínico), toxicidad intolerable u otras razones para la terminación del estudio. Serán evaluadas las respuestas tumorales, utilizando las directrices RECIST (Eisenhauer, EA, et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer, 2009. 45:pp. 228-247) cada 6 semanas o antes si la progresión de la enfermedad con base en los signos y síntomas clínicos es evidente. Imágenes de medida del tumor se recogerán y se almacenarán en todos los pacientes durante todo el estudio. Sin embargo, todas las decisiones de tratamiento se basan en el radiólogo local y/o la evaluación de PI del estado de la enfermedad. Una revisión independiente de las exploraciones puede ser realizada en el caso de que un análisis independiente de la ORR y/o PFS sea necesario.

15 Tras la discontinuación del tratamiento se requiere una visita de seguimiento a los 30 días post terapia. **follo**. Posteriormente, todos los pacientes serán objeto de seguimiento cada 1 mes para la supervivencia global (por teléfono o visita al sitio de estudio) hasta la muerte o el estudio de cierre, lo que ocurra primero. Los pacientes que se retiran del tratamiento del estudio debido a razones distintas de la progresión de la enfermedad objetiva, deben seguir evaluándose cada 6 semanas durante el período de seguimiento de la progresión radiológica (incluyendo pacientes que descontinúan debido al deterioro sintomático).

20 Se pedirá a todos los pacientes para completar una evaluación del dolor y un diario del consumo de analgésicos a través de su participación en el estudio, que documentará la evaluación de la intensidad del dolor y el consumo diario de analgésicos del paciente. Las respuestas del paciente serán utilizadas para la evaluación de la respuesta al beneficio clínico junto con los otros parámetros. También se requerirá que todos los pacientes completen el cuestionario EORTC-QLQ-C30 para evaluar la calidad de vida.

25 Con el fin de abordar los objetivos de exploración de este estudio, se requerirá que todos los sitios participen en el protocolo compañero de investigación traslacional (TR) (MM-398-07-03-01.TR), a menos que esté prohibido por las normas locales. La participación en este estudio será opcional para los pacientes y que se requiere para proporcionar un consentimiento por separado para la investigación traslacional.

30 El análisis primario de OS tendrá lugar una vez que al menos 305 eventos de muertes han ocurrido en pacientes inscritos bajo protocolo versión 2 o posterior. Los pacientes que recibieron el tratamiento del estudio en el momento del análisis primario para OS continuarán recibiendo tratamiento hasta que se cumpla uno de los criterios para la interrupción. Durante el curso del estudio, la revisión periódica de los datos de seguridad se llevará a cabo por un comité de control de seguridad de datos (DSMB). La Figura 7 ilustra el diseño del estudio.

### 40 **C. Selección del paciente y discontinuación**

Aproximadamente 405 pacientes serán inscritos a nivel mundial en este estudio, en la versión de protocolo 2 o posterior. Para estar incluidos en el estudio, los pacientes deben tener/ser:

- 45
1. Adenocarcinoma confirmada histológicamente o citológicamente de páncreas exocrino
  2. Enfermedad metastásica documentada; estado de la enfermedad puede ser medible o no medible tal como se define por las directrices v1,1 RECIST
  3. Progresión de la enfermedad documentada después de gemcitabina previa o terapia que contiene gemcitabina, en el ajuste localmente avanzado o metastásico. Los ejemplos de terapias permitidas incluyen, pero no se limitan a:

- 50
- Gemcitabina de agente único
  - Cualquier régimen basado en gemcitabina, con o sin gemcitabina de mantenimiento
  - Gemcitabina de agente único a la que se añadió posteriormente un agente de platino, una fluoropirimidina, o erlotinib
  - Gemcitabina se administra en el tratamiento adyuvante en caso de producirse recurrencia de la enfermedad dentro de los 6 meses de completar la terapia adyuvante

- 55
4. Karnofsky Performance Status (KPS)  $\geq 70$
  5. Reservas de médula ósea adecuadas como se evidencia por:

- 60
- ANC  $> 1.500$  células/ $\mu$ l sin el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos; y

- Conteo de placa > 100.000 células/ $\mu$ l; y
- Hemoglobina > 9 g/dl (se permiten las transfusiones de sangre para los pacientes con niveles de hemoglobina por debajo de 9 g/dl)

5 6. Función hepática adecuada como se evidencia por:

- Bilirrubina total en suero dentro del intervalo normal para la institución (se permite el drenaje biliar por obstrucción biliar)
- Niveles de albúmina  $\geq$  3,0 g/dl
- 10 • Aminotransferasa de aspartato (AST) y aminotransferasa de alanina (ALT)  $\leq$  2,5 x ULN ( $\leq$  5 x ULN es aceptable si las metástasis hepáticas están presentes)

7. Función renal adecuada como se evidencia por una creatinina sérica  $\leq$  1,5 x ULN

8. ECG o ECG normal sin hallazgos clínicamente significativos

15 9. Recuperación de los efectos de cualquier cirugía previa, radioterapia u otra terapia anti-neoplásica

10. Al menos 18 años de edad

11. Capaz de comprender y firmar un consentimiento informado (o tener un representante legal que es capaz de hacerlo)

20 Los pacientes deben cumplir con todos los criterios de inclusión mencionados anteriormente y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

1. Metástasis en CNS activas (indicadas por los síntomas clínicos, edema cerebral, necesidad de esteroides, o enfermedad progresiva)
- 25 2. Trastorno gastrointestinal clínicamente significativo incluyendo trastornos hepáticos, hemorragia, inflamación, oclusión, o diarrea > grado 1
3. La historia de cualquier segundo neoplasma maligno en los últimos 5 años; sujetos con antecedentes de cáncer in-situ o cáncer de piel de células basales o escamosas son elegibles. Los sujetos con otros tumores malignos son elegibles si han estado continuamente libres de la enfermedad durante al menos 5 años.
- 30 4. Eventos trombóticos arteriales graves (infarto de miocardio, angina de pecho inestable, apoplejía) menos de 6 meses antes de la inclusión
5. NYHA insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV, arritmias ventriculares o la presión arterial no controlada
- 35 6. Infección activa o una fiebre inexplicable > 38,5°C durante las visitas de detección o en el primer día programado de dosificación (a discreción del investigador, con fiebre del tumor puede ser inscrito), que en la opinión del investigador pudiera comprometer la participación del paciente en el ensayo o afectar el resultado del estudio
7. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de MM-398, otros productos de liposomas, flupirimidinas o leucovorina
- 40 8. Terapia de investigación administrada dentro de las 4 semanas, o dentro de un intervalo de tiempo de menos de al menos 5 vidas medias del agente de investigación, el que sea más largo, antes del primer día programado de dosificación en este estudio
9. Cualquier otra condición médica o social considerada por el investigador por poder interferir con la capacidad del paciente para firmar el consentimiento informado, cooperar y participar en el estudio, o interferir con la interpretación de los resultados
- 45 10. Embarazo o lactancia; las mujeres de edad fértil deben dar resultados negativos para el embarazo en el momento de la inscripción sobre la base de una prueba de embarazo en orina o suero. Ambos pacientes hombres y mujeres con potencial reproductivo deben estar de acuerdo en usar un método anticonceptivo confiable, durante el estudio y durante 3 meses después de la última dosis del fármaco del estudio.
- 50

Los criterios de inscripción se deben seguir de forma explícita. A los pacientes se les interrumpirá el tratamiento del estudio en las siguientes circunstancias:

- 55 • El paciente tiene evidencia de progresión de la enfermedad en base a criterios RECIST v1,1
- El paciente muestra deterioro sintomático
- El paciente experimenta toxicidad intolerable, o un evento adverso que requiere:
  - Una tercera reducción de la dosis
  - 60 ○ El tratamiento ha de retenerse durante más de 21 días desde el inicio del ciclo siguiente, a menos que, en opinión del investigador, el paciente está recibiendo beneficios de tratamiento del estudio
- El paciente es significativamente no conforme con los procedimientos del estudio por evaluación PI
- El paciente o el médico a cargo del paciente solicita que el paciente se retira del tratamiento del estudio

- El investigador o el patrocinador, por cualquier razón, pero teniendo en cuenta los derechos, la seguridad y el bienestar del paciente y según las directrices de la ICH/GCP y regulaciones locales, se detiene el estudio o se detiene la participación del paciente en el estudio

5 Si no se hace seguimiento a un paciente o se retira del tratamiento del estudio, se debe intentar ponerse en contacto con el paciente para determinar el motivo de la suspensión. Para los pacientes a los que se hace el seguimiento, al menos 3 intentos documentados, entre ellos uno por correo certificado, deben introducirse en el contacto con el paciente antes de considerar que el paciente se ha perdido a efectos de seguimiento. Si un paciente interrumpe el tratamiento del estudio debido a razones distintas de progresión objetiva de la enfermedad, el paciente debe seguir teniendo la evaluación radiológica de la enfermedad cada 6 semanas hasta que se observa la progresión objetiva de la enfermedad.

15 Todas las personas que abandonan el tratamiento del estudio deben seguir siendo objeto de seguimiento como es requerido por el protocolo. La única circunstancia en la que un paciente no debe ser seguido para puntos finales del estudio es cuando el paciente ha revocado su consentimiento. La revocación del consentimiento debe ser una decisión iniciada por el paciente y debe significar, no sólo que el paciente desea interrumpir el tratamiento del estudio y las visitas de seguimiento, sino también que el investigador ya no está autorizado a hacer más esfuerzos para ponerse en contacto con el paciente, incluyendo cualquier esfuerzo para identificar su estado de supervivencia.

#### 20 **D. Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento**

Después de que todas las evaluaciones de detección se han completado y resultados de UGT1A1\*28 están disponibles, los pacientes se asignaron al azar mediante un sistema de respuesta web interactiva computarizada (IWRS), en una proporción 1:1:1, a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- **Brazo A** (brazo experimental): MM-398
- **Brazo B** (brazo de control): 5-FU y leucovorina
- **Brazo C** (brazo experimental): MM-398, 5-FU y leucovorina

30 La aleatorización debe producirse dentro de los 7 días de dosificación planeada. La aleatorización se estratificó en base a los siguientes factores pronósticos:

- Niveles de albúmina de línea de base ( $\geq 4,0$  g/dl vs  $<4,0$  g/dl)
- KPS (70 y 80 vs  $\geq 90$ )
- Etnicidad (caucásica vs asiática oriental vs todos los demás)

#### 40 **E. Descripción del MM-398**

MM-398 es irinotecán (también conocido como CPT-11) encapsulado en un sistema de suministro de fármacos liposomales. Se suministrará como viales estériles de un solo uso que contienen 9,5 ml de MM-398 a una concentración de 5 mg/mL. Los viales contienen un exceso de 0,5 ml para facilitar la retirada de la cantidad de etiqueta de cada vial de 10 ml.

45 Debe almacenarse MM-398 refrigerada entre 2 y 8°C, con protección de la luz. No se requiere protección de la luz durante la infusión. MM-398 no debe ser congelado. Individuos responsables deben inspeccionar el contenido del vial para materia en partículas antes y después de retirar el producto de medicamentos de un vial con una jeringa.

50 MM-398 debe ser diluido antes de la administración. La solución diluida es física y químicamente estable durante 6 horas a temperatura ambiente (15-30°C), pero se prefiere almacenar a temperaturas refrigeradas (2-8°C), y protegerse de la luz. La solución diluida no debe ser congelada. Debido a la posible contaminación microbiana durante la dilución, es aconsejable el uso de la solución diluida dentro de las 24 horas si se refrigera (2-8°C), y dentro de las 6 horas si se mantiene a temperatura ambiente (15-30°C).

Veinte viales de MM-398 serán empaquetados en un contenedor de cartón. Los viales individuales, así como el exterior del envase de cartón, serán etiquetados de acuerdo con los requisitos reglamentarios locales.

60 MM-398 se dosificará y se administrará de la siguiente manera. Todos los pacientes serán examinados para alelo UGT1A1\*28 al inicio del estudio.

<b>Arm A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los pacientes que no tienen el alelo homocigoto para UGT1A1*28 recibirán MM-398 a una dosis de 120 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cualquier paciente que es homocigótico para UGT1A1*28 recibirá el primer ciclo de la terapia a una dosis reducida de 80 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente no experimenta ningún tipo de toxicidad relacionada con el fármaco después de la primera administración de MM-398, a partir del ciclo de 2 en adelante, la dosis se puede aumentar en incrementos de 20 mg/m<sup>2</sup>, hasta un máximo de 120 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>
<b>Brazo C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los pacientes que no tienen el alelo homocigoto para UGT1A1*28 recibirán MM-398 a una dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los pacientes que son homocigotos para alelo UGT1A1*28 y se asignaron al azar al brazo C, recibirán el primer ciclo de la terapia a una dosis reducida de 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente no experimenta ninguna toxicidad de fármaco relacionada después de la primera administración de MM-398, a partir de ciclo de 2 en adelante, la dosis se puede aumentar a 80 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>MM-398 se debe administrar antes de 5-FU y administración de leucovorina.</li> </ul>

20 En el Brazo A, MM-398 será administrado por infusión IV durante 90 minutos en el primer día de cada ciclo de 3 semanas, en el sitio de investigación. En el Brazo C, MM-398 será administrado por una infusión IV durante 90 minutos para el primer ciclo; el tiempo de infusión se podría reducir a 60 minutos de ciclo de 2 en adelante, si no se ha producido ninguna reacción aguda a la perfusión en el ciclo 1. La duración del ciclo es de 3 semanas para el grupo A y 2 semanas para Brazo C. El primer día del ciclo 1 es un día fijo; las dosis posteriores se deben administrar en el primer día de cada ciclo de +/- 3 días.

25 Antes de la administración, la dosis apropiada de MM-398 debe ser diluida en 5% de solución de inyección de dextrosa (D5W) a un volumen final de 500 ml. Se debe tener cuidado de no utilizar filtros en línea o cualquier disolvente que no sea D5W. MM-398 se puede administrar usando bolsas de administración intravenosa que contienen PVC estándar de y tubos.

30 La dosis real de MM-398 que se ha de administrar será determinada por el cálculo del área de superficie corporal del paciente al comienzo de cada ciclo. Se permitirá una varianza +/- 5% de la dosis total calculada para facilitar la administración de la dosis. Al ser los viales MM-398 viales de un solo uso, el personal del sitio no debe almacenar ninguna porción no utilizada de un vial para uso futuro y se debe descartar las partes no utilizadas del producto.

35 Todos los pacientes deben ser premedicados antes de MM-398 de infusión con dosis estándar de dexametasona y un antagonista de 5-HT3 u otros antieméticos como por prácticas institucionales estándar para la administración de irinotecán. La atropina puede ser prescrita profilácticamente para los pacientes que experimentaron síntomas colinérgicos agudos en los ciclos anteriores.

#### **F. Descripción de 5-FU y leucovorina**

45 5-fluorouracilo es un antagonista de pirimidina que interfiere con la biosíntesis de ácido nucleico. El desoxirribonucleótido del fármaco inhibe la sintetasa de timidiloato, 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.

50 La leucovorina actúa como un cofactor bioquímico para reacciones de transferencia de 1-carbono en la síntesis de purinas y pirimidinas. Leucovorina no requiere la enzima reductasa de dihidrofolato (DHFR) para la conversión a ácido tetrahidrofólico. Los efectos de metotrexato y otros antagonistas DHFR son inhibidos por leucovorina. La leucovorina puede potenciar los efectos citotóxicos de pirimidinas fluoradas (por ejemplo, fluorouracilo y floxuridina). Después de activarse 5-FU dentro de la célula, que se acompaña de un cofactor folato, e inhibe la enzima sintetasa de timidiloato, inhibiendo así la síntesis de pirimidina. Leucovorina aumenta el depósito folato, aumentando de este modo la unión de cofactor folato y 5-FU activo con la sintetasa de timidiloato.

55 FU y leucovorina serán almacenados y manipulados de acuerdo con las inserciones de paquetes específicos de cada país. 5-FU comercialmente disponible y leucovorina serán proporcionados a todos los pacientes en el estudio que son asignados al azar al Brazo B y Brazo C.

60 5-FU y leucovorina se dosifican y administran de la siguiente manera.

<b>Brazo B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU se administra a una dosis de 2.000 mg/m<sup>2</sup> como una infusión IV durante 24 horas, (+/- 30 minutos), cada semana durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22), seguido de 2 semanas de descanso, en un ciclo de 6 semanas</li> <li>• Leucovorina será administrado a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> (I forma) o 400 mg/m<sup>2</sup> (I + d forma racémica) como una infusión IV durante 30 minutos, cada semana durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22), seguido por 2 semanas de descanso, en un ciclo de 6 semanas</li> </ul>
<b>Brazo C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU se administra a una dosis de 2.400 mg/m<sup>2</sup> como una infusión IV durante 46 horas, (+/- 60 minutos), cada 2 semanas</li> <li>• Leucovorina será administrada a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> (I forma) o 400 mg/m<sup>2</sup> (I + d forma racémica) como una infusión IV durante 30 minutos, cada 2 semanas</li> </ul>

15 La leucovorina debe ser reconstituída según las instrucciones en el paquete de inserción o las directrices institucionales estándar para la reconstitución de leucovorina. Leucovorina se debe administrar antes de la infusión 5-FU.

20 La dosis real de 5-FU y leucovorina que ha de administrarse será determinada por el cálculo de área de superficie corporal del paciente antes de cada ciclo. Se permitirá una varianza +/- 5% de la dosis total calculada para la facilidad de administración de dosis.

Tras el ciclo 1, para el inicio de cada nuevo ciclo, se permitirá un período de ventana de +/- 3 días y se permitirá un período de ventana de +/- 1 día para las infusiones de Día 8, 15 y 22.

25 Todos los pacientes deben ser premedicados antes de la infusión de 5-FU y leucovorina con dosis estándar de dexametasona, proclorperazina u otros antieméticos equivalentes como por prácticas institucionales estándar para la administración de 5-FU.

30 **G. Consideraciones de tratamiento importante con MM-398**

Los datos de estudios anteriores de MM-398 no muestran ninguna toxicidad inesperada cuando se compara con el ingrediente activo, irinotecán, que se ha estudiado ampliamente. Las advertencias y precauciones para el uso de irinotecán y los procedimientos de tratamiento para el manejo de los efectos tóxicos se proporcionan a continuación.

35 Diarrea

40 El irinotecán puede inducir formas tanto tempranas como tardías de diarrea que parecen estar mediadas por diferentes mecanismos. Diarrea temprana (que se producen durante o poco después de la infusión de irinotecán) es colinérgica en la naturaleza. Por lo general es transitoria y sólo infrecuentemente grave. Se puede ir acompañada de síntomas de la rinitis, aumento de la salivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor, e hiper-peristalsis intestinal que puede causar calambres abdominales. Para los pacientes que experimentaron síntomas colinérgicos tempranos durante el ciclo anterior de MM-398, la administración profiláctica de atropina se dará a discreción del investigador.

45 La diarrea tardía (que ocurre generalmente más de 24 horas después de la administración de irinotecán) puede ser peligrosa para la vida, ya que puede ser prolongada y puede conducir a la deshidratación, desequilibrio electrolítico, o sepsis. La diarrea tardía se debe tratar oportunamente con loperamida, y octreotida se debe considerar si la diarrea persiste después de loperamida. La pérdida de líquidos y electrolitos asociados con diarrea persistente o grave puede resultar en deshidratación con peligro para la vida, insuficiencia renal, y los desequilibrios de electrolitos, y puede contribuir a la morbilidad cardiovascular. El riesgo de complicaciones infecciosas se aumenta, lo que puede conducir a sepsis en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia. Los pacientes con diarrea deben ser controlados cuidadosamente, la reposición de líquidos y electrolitos si se deshidratan, y se les da apoyo a los antibióticos si desarrollan íleo, fiebre o neutropenia grave.

55 Neutropenia

60 Las muertes por sepsis tras neutropenia grave han sido reportadas en pacientes tratados con irinotecán. Complicaciones neutropénicas deben ser manejadas con prontitud con la ayuda de antibióticos. G-CSF se puede usar para administrar neutropenia, con discreción. Los pacientes, que se sabe que han experimentado neutropenia de grado 3 o 4 durante el tratamiento antineoplásico previo, deben ser cuidadosamente monitorizados y gestionados.

Hipersensibilidad

65 Se han observado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides

graves. Medicamentos sospechosos deben suspenderse inmediatamente y terapia agresiva deben administrarse si se producen reacciones de hipersensibilidad.

#### Colitis/íleo

5 Se han observado casos de colitis complicado por ulceración, sangrado, íleo, e infección. Pacientes que experimentan íleo deben recibir el apoyo de antibióticos pronto.

#### Tromboembolismo

10 Los eventos tromboembólicos se han observado en pacientes que reciben regímenes que contienen irinotecán; la causa específica de estos eventos no se ha determinado.

#### Embarazo

15 La categoría de embarazo de irinotecán es D. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras que reciben tratamiento con irinotecán. Si se informa de un embarazo, debe interrumpirse el tratamiento. El paciente debe ser retirado del estudio, y el embarazo se debe seguir hasta que el resultado sea conocido.

#### Cuidado del sitio intravenoso

20 Se debe tener cuidado para evitar la extravasación, y el sitio de infusión debe ser monitoreado para detectar signos de inflamación. En caso de producirse extravasación, se recomienda purgar el sitio con solución salina y aplicaciones de hielo estéril.

#### Pacientes con un riesgo particular

30 En ensayos clínicos de la programación semanal de irinotecán, se ha observado que los pacientes con niveles totales de bilirrubina sérica basal moderadamente elevada (1,0 a 2,0 mg/dl) han tenido una probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia de grado 3 o 4 del primer ciclo que aquellos con niveles de bilirrubina que tenían menos de 1,0 mg/dl (50,0% [19/38] frente a 17,7% [47/226];  $p < 0,001$ ). Los pacientes con la glucuronidación de la bilirrubina anormales, tales como aquellos con síndrome de Gilbert, también pueden estar en mayor riesgo de mielosupresión al recibir la terapia con irinotecán.

#### Reacciones agudas asociadas con la perfusión

40 Las reacciones asociadas con la perfusión aguda caracterizada por enrojecimiento, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, dolor de cabeza, escalofríos, dolor de espalda, opresión en el pecho o la garganta, e hipotensión han sido reportados en un pequeño número de pacientes tratados con fármacos de liposomas. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones generalmente se resuelven dentro de las 24 horas después de terminarse la infusión. En algunos pacientes, la reacción se resuelve por ralentización de la velocidad de perfusión. La mayoría de los pacientes que experimentaron reacciones agudas a la infusión de medicamentos de liposomas son capaces de tolerar más infusiones y sin complicaciones.

#### Otro Potencial de Toxicidad

50 MM-398, la nueva formulación de liposomas de irinotecán, es diferente de irinotecán en la formulación no encapsulada, así que hay un potencial para toxicidades otras que las causadas por el irinotecán. Todos los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en busca de signos y síntomas indicativos de toxicidad de los medicamentos, en particular durante la administración inicial de tratamiento.

### **H. Requisitos de modificación de la dosis**

55 La dosificación puede ser mantenida hasta un máximo de 3 semanas desde el momento en que era debido, para permitir la recuperación de la toxicidad relacionada con los tratamientos del estudio. Si el tiempo requerido para la recuperación de la toxicidad es más de 3 semanas, el paciente debe suspenderse del estudio, a menos que el paciente se está beneficiando del tratamiento del estudio, en cuyo caso la continuación del paciente en el estudio debe ser discutido entre investigador y promotor o su designado en relación con los riesgos y beneficios de la continuación. Si la dosis del paciente se reduce durante el estudio debido a la toxicidad, debe permanecer reducida durante la duración del estudio; la dosis re-escalada a una dosis anterior no está permitida. Cualquier paciente que tiene 2 reducciones de la dosis y experimenta un evento adverso que requeriría una tercera reducción de la dosis se debe interrumpir el tratamiento del estudio.

65 Se supervisarán reacciones de infusión. Reacciones a la perfusión se definirán de acuerdo con la definición

del Instituto Nacional del Cáncer CTCAE (Versión 4.0) de una reacción alérgica/reacción de infusión y anafilaxis, tal como se define a continuación:

<b>Grado 1:</b> Enrojecimiento transitorio o erupción cutánea, fiebre medicamentosa <38°C (<100,4°F); intervención no es indicada
<b>Grado 2:</b> Intervención o interrupción infusión indicada; responde con prontitud a tratamiento sintomático (por ejemplo, antihistamínicos, AINE, narcóticos); medicamentos profilácticos indicados durante <24 hrs
<b>Grado 3:</b> Broncoespasmo sintomático, con o sin urticaria; intervención parenteral indicada; alergia relacionada con edema/angioedema; hipotensión
<b>Grado 4:</b> Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada

15 Políticas del sitio de estudio o las siguientes pautas de tratamiento serán utilizadas para la gestión de las reacciones a la infusión.

<b>Grado 1</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Velocidad de infusión lenta por 50%</li> <li>• Vigilar al paciente cada 15 minutos para el empeoramiento de la condición</li> </ul>
<b>Grado 2</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detener la infusión</li> <li>• Administrar clorhidrato de difenhidramina 50 mg IV, acetaminofeno 650 mg oralmente, y el oxígeno</li> <li>• Reanudar infusión a 50% de la tasa previa una vez reacción a la infusión ha resuelto</li> <li>• Vigilar al paciente cada 15 minutos para el empeoramiento de la condición</li> <li>• Para todas las infusiones posteriores, premedicación con clorhidrato de difenhidramina 25-50 mg IV</li> </ul>
<b>Grado 3</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detener la infusión y desconectar el tubo de infusión de paciente</li> <li>• Administrar clorhidrato de difenhidramina 50 mg IV, dexametasona 10 mg IV, broncodilatadores para broncoespasmo, y otros medicamentos u oxígeno como medicamento necesarios</li> <li>• No se permitirá ningún tratamiento adicional con MM-398</li> </ul>
<b>Grado 4</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detener la infusión y desconectar el tubo de infusión de paciente</li> <li>• Administrar epinefrina, broncodilatadores o de oxígeno como se indica para el broncoespasmo</li> <li>• Administrar clorhidrato de difenhidramina 50 mg IV, dexametasona 10 mg IV</li> <li>• Considerar ingreso en el hospital para su observación</li> <li>• No se permitirá ningún tratamiento adicional con MM-398</li> </ul>

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

45 Para los pacientes que experimentan una reacción de infusión de segundo grado 1 o 2, administrar dexametasona 10 mg IV. Todas las infusiones posteriores deben ser premedicadas con clorhidrato de difenhidramina 50 mg IV, dexametasona 10 mg IV, y el paracetamol 650 mg por vía oral.

**I. Modificaciones de la dosis MM-398 para toxicidades hematológicas**

50 Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia, los pacientes deben tener:

- ANC  $\geq 1.500/mm^3$
- Recuento de plaquetas  $\geq 100.000/mm^3$

55 El tratamiento se debe retrasar para permitir suficiente tiempo para la recuperación y después de su recuperación, el tratamiento debe ser administrado de acuerdo con las directrices en las tablas siguientes. Si el paciente tenía neutropenia febril, el ANC debe haber resuelto  $\geq 1.500/mm^3$  y el paciente debe haber recuperado de la infección.

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

ANC: células/mm <sup>3</sup> (peor grado de CTCAE)	Dosis MM-398 para el próximo ciclo <sup>a</sup>		
	Brazo A: Pacientes no homocigóticos para UGT1A1*28 <sup>d</sup>	Brazo A: Pacientes homocigóticos para UGT1A1*28 <sup>d</sup> Brazo C: Los pacientes no homocigóticos para UGT1A1*28	Brazo C: Pacientes homocigóticos para UGT1A1*28 <sup>d</sup>
≥ 1000 a 1999 (grado 1 o 2)	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
<1,000 (grado 3/4) o neutropenia febril	Reducir la dosis por 20 mg/m <sup>2</sup> a una dosis mínima de 80 mg/m <sup>2</sup> b	Reducir la dosis a 60 mg/m <sup>2</sup> para la primera ocurrencia y a 50 mg/m <sup>2</sup> para la segunda ocurrencia <sup>c, d</sup>	Reducir la dosis a 50 mg/m <sup>2</sup> para la primera ocurrencia y a 40 mg/m <sup>2</sup> para la segunda ocurrencia <sup>e, d</sup>

<sup>a</sup> Todas las modificaciones de la dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente  
<sup>b</sup> Los pacientes que requieren una reducción de la dosis más allá de 80 mg/m<sup>2</sup> debe retirarse del estudio  
<sup>c</sup> Los pacientes que requieren una reducción de la dosis más allá de 50 mg/m<sup>2</sup> debe retirarse del estudio  
<sup>d</sup> Los pacientes que son homocigotos para UGT1A1\*28 y han aumentado su dosis, deben reducir la dosis según las pautas para pacientes que no son homocigotos para UGT1A1\*28  
<sup>e</sup> Los pacientes que requieren una reducción de la dosis por encima de 40 mg/m<sup>2</sup> deben retirarse del estudio

30

Tabla: Modificaciones de dosis MM-398 para otra toxicidad hematológica

Peor toxicidad grado de CTCAE	Dosis MM-398 para el próximo ciclo <sup>a</sup>		
	Brazo A: Pacientes no homocigóticos para UGT1A1*28	Brazo A: Pacientes homocigóticos para UGT1A1*28 <sup>d</sup> Brazo C: Los pacientes no homocigóticos para UGT1A1*28	Brazo C: Pacientes homocigóticos para UGT1A1*28 <sup>d</sup>
δ Grado 2	100% de dosis previa	100% de dosis previa	100% de dosis previa
Grado 3/4	Reducir dosis por 20 mg/m <sup>2</sup> a una dosis mínima de 80 mg/m <sup>2</sup> b	Reducir dosis a 60 mg/m <sup>2</sup> para la primera ocurrencia y a 50mg/m <sup>2</sup> para la segunda ocurrencia <sup>c, d</sup>	Reducir dosis a 50 mg/m <sup>2</sup> para la primera ocurrencia y a 40mg/m <sup>2</sup> para la segunda ocurrencia <sup>e, d</sup>

<sup>a</sup> Todas las modificaciones de la dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente  
<sup>b</sup> Los pacientes que requieren una reducción de la dosis más allá de 80 mg/m<sup>2</sup> deben retirarse del estudio  
<sup>c</sup> Los pacientes que requieren una reducción de la dosis más allá de 50 mg/m<sup>2</sup> deben retirarse del estudio  
<sup>d</sup> Los pacientes que son homocigotos para UGT1A1\*28 y han aumentado su dosis deben reducir la dosis según las pautas para pacientes que no son homocigotos para UGT1A1\*28  
<sup>e</sup> Los pacientes que requieren una reducción de la dosis por encima de 40 mg/m<sup>2</sup> deben ser retirados del estudio

J. Modificaciones de dosis MM-398 para toxicidades no hematológicas

60

El tratamiento debe ser retrasado hasta que la diarrea se resuelve a ≤ Grado 1, y para otras toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4, hasta que se resuelve al grado 1 o línea de base. Directrices para ajustar la dosis de MM-398 para la diarrea relacionada con la droga y otras toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4 se proporcionan a continuación. Reacciones a la perfusión deben ser manejadas como se describió anteriormente.

65

Tabla: Modificaciones de dosis de MM-398 para la diarrea

Peor Toxicidad CTCAE de grado	Dosis de MM-398 para el próximo ciclo <sup>a</sup>		
	Brazo A: Pacientes no homocigóticos para UGT1A1*28	Brazo A: Pacientes homocigóticos para el UGT1A1*28 <sup>d</sup> Brazo C: Pacientes no homocigóticos para UGT1A1*28	Brazo A: pacientes homocigóticos para el UGT1A1*28 <sup>d</sup>
Grado 1 o 2 (2-3 deposiciones/día> pretratamiento o 4-6 deposiciones/día> pretratamiento)	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
Grado 3 (7-9 deposiciones/día> pretratamiento) o grado 4 (> 10 deposiciones/día> pretratamiento)	Reducir la dosis por 20 mg/m <sup>2</sup> a una dosis mínima de 80 mg/m <sup>2</sup> <sup>b</sup>	Reducir la dosis a 60 mg/m <sup>2</sup> para la primera ocurrencia y a 50 mg/m <sup>2</sup> para la segunda ocurrencia <sup>c, d</sup>	Reducir la dosis a 50 mg/m <sup>2</sup> para la primera ocurrencia y a 40 mg/m <sup>2</sup> para la segunda ocurrencia <sup>e, d</sup>
<sup>a</sup> Todas las modificaciones de la dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente <sup>b</sup> Los pacientes que requieren una reducción de la dosis más allá de 80 mg/m <sup>2</sup> deben retirarse del estudio <sup>c</sup> Los pacientes que requieren una reducción de la dosis más allá de 50 mg/m <sup>2</sup> deben retirarse del estudio <sup>d</sup> los pacientes que son homocigóticos para UGT1A1*28 y han aumentado su dosis, deben reducir la dosis según las pautas para pacientes que no son homocigotos para UGT1A1*28 <sup>e</sup> los pacientes que requieren una reducción de la dosis por encima de 40 mg/m <sup>2</sup> deben ser retirados a partir del estudio			

Tabla: Modificaciones de dosis MM-398 para toxicidades no hematológicas distintas de diarrea, astenia y Anorexia de Grado 3<sup>d</sup>

35

Peor Toxicidad CTCAE de grado	Dosis de MM-398 para el próximo ciclo <sup>a</sup>		
	Brazo A: Pacientes no homocigóticos para UGT1A1*28	Brazo A: Pacientes homocigóticos para el UGT1A1*28 <sup>d</sup> Brazo C: Pacientes no homocigóticos para UGT1A1*28	Brazo A: pacientes homocigóticos para el UGT1A1*28 <sup>d</sup>
Grado 1 o 2	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
Grado 3 o 4- (excepto náuseas y vómitos)	Reducir la dosis por 20 mg/m <sup>2</sup> a una dosis mínima de 80 mg/m <sup>2</sup> <sup>b</sup>	Reducir la dosis a 60 mg/m <sup>2</sup> para la primera ocurrencia y a 50 mg/m <sup>2</sup> para la segunda ocurrencia <sup>c, e</sup>	Reducir la dosis a 50 mg/m <sup>2</sup> para la primera ocurrencia y a 40 mg/m <sup>2</sup> para la segunda ocurrencia <sup>f, e</sup>
Grado 3 o 4 náuseas y vómitos o a pesar de la terapia antiemética	Optimizar la terapia antiemética y reducir la dosis en 20 mg/m <sup>2</sup> a una dosis mínima de 80 mg/m <sup>2</sup> <sup>b</sup>	Optimizar la terapia antiemética <u>Y</u> reducir la dosis a 60 mg/m <sup>2</sup> ; si el paciente ya está recibiendo 60 mg/m <sup>2</sup> , reducir la dosis a 50 mg/m <sup>2</sup> <sup>c, e</sup>	Optimizar la terapia antiemética <u>Y</u> reducir la dosis a 50 mg/m <sup>2</sup> ; si el paciente ya está recibiendo 50 mg/m <sup>2</sup> , reducir la dosis a 40 mg/m <sup>2</sup> <sup>f, e</sup>
<sup>a</sup> Todas las modificaciones de la dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente <sup>b</sup> Los pacientes que requieren una reducción de la dosis más allá de 80 mg/m <sup>2</sup> , deben retirarse del estudio <sup>c</sup> Los pacientes que requieren una reducción de la dosis más allá de 50 mg/m <sup>2</sup> , deben retirarse del estudio <sup>d</sup> Astenia y anorexia de Grado 3 no requieren una modificación de dosis <sup>e</sup> Pacientes que son homocigóticos para UGT1A1*28 y han aumentado su dosis, deben reducir la dosis según las pautas para pacientes que no son homocigóticos para UGT1A1*28 <sup>f</sup> Pacientes que requieren una mayor reducción de la dosis más allá de 40 mg/m <sup>2</sup> deben retirarse del estudio			

**K. 5-FU y modificaciones de dosis de leucovorina (Brazo B y Arm C)**

Directrices para modificaciones de dosis 5-FU se proporcionan a continuación. no se requieren ajustes de la dosis para la toxicidad de leucovorina. Leucovorina debe darse inmediatamente antes de cada dosis de 5-FU; Por lo tanto, si se lleva a cabo dosis de 5-FU, dosis de leucovorina debe mantenerse también. En caso de que un paciente experimenta una reacción de infusión, o bien las directrices institucionales o las directrices proporcionadas por MM-398 de gestión de reacción a la perfusión deben utilizarse.

**L. Modificaciones de dosis 5-FU de toxicidades hematológicas**

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

- ANC  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- WBC  $\geq 3.500/\text{mm}^3$
- Recuento de plaquetas  $\geq 75.000/\text{mm}^3$  (de acuerdo con el resumen europeo de las características del producto para 5-FU, las plaquetas deberían haberse recuperado a  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  antes de iniciar el tratamiento)

El tratamiento se debe retrasar para permitir tiempo suficiente para la recuperación y después de su recuperación, el tratamiento debe ser administrado de acuerdo con las directrices proporcionadas en la tabla siguiente. La duración de los ciclos se fija a las 6 semanas, y si un paciente es incapaz de recibir la dosis D8, D15 o D22 debido a la toxicidad, se considerará que la dosis no se ha administrado.

Tabla: Modificaciones de dosis 5-FU para toxicidades hematológicas (Brazo B y C)

ANC (células/mm <sup>3</sup> )		Las plaquetas (células/ mm <sup>3</sup> )	5-FU de dosis para D8, D15, D22 <sup>a</sup>	5-FU dosis para el próximo ciclo <sup>a</sup>
$\geq 1000$	y	$\geq 50000$	100% de la dosis previa	100% de la dosis previa
500-999	O	<50000 - 25000	Sostener; cuando resuelto, reducir la dosis en un 25% <sup>b</sup>	Reducir la dosis en un 25% <sup>b</sup>
<500 o neutropenia febril	O	<25000 o trombocitopenia con sangrado	Sostener dosis; cuando resuelto, reducir la dosis en un 25% <sup>b</sup>	Reducir la dosis en un 25% <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Todas las modificaciones de dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente				
<sup>b</sup> Los pacientes que requieren más de 2 reducciones de la dosis deben ser retirados del estudio				

**M. Modificaciones de dosis 5-FU para toxicidades no hematológica**

El tratamiento debe ser retrasada hasta que todos los grado 3 o 4 toxicidades no hematológicas resuelven al grado 1 o línea de base. Directrices para ajustar la dosis de 5-FU toxicidades relacionadas se proporcionan a continuación. La duración de los ciclos se fija a las 6 semanas, y si un paciente es incapaz de recibir el D8, D15 o D22 dosis debido a la toxicidad, se considerará que la dosis como saltado.

Tabla: Modificaciones de dosis 5-FU para toxicidades no hematológicas distintas de astenia y anorexia de grado 3<sup>c</sup>  
(Brazo B y C)

Peor Toxicidad grado CTCAE	Dosis 5-FU para D8, D15, D22 <sup>a</sup>	Dosis 5-FU para el próximo ciclo <sup>a</sup>
Grado 1 o 2	100% de la dosis previa, a excepción de síndrome de mano/pie de Grado 2, toxicidad cardíaca de Grado 2, o toxicidad neurocerebelar de cualquier grado	100% de la dosis previa, salvo para síndrome de mano/pie de Grado 2, toxicidad cardíaca de Grado 2, o toxicidad neurocerebelar de cualquier grado
Grado 2 síndrome de mano/pie	Reducir la dosis en un 25% <sup>b</sup>	Reducir la dosis en un 25% <sup>b</sup>
Cualquier grado neurocerebellar o toxicidad cardíaca $\geq$ Grado 2	Descontinuar terapia	Descontinuar terapia
Grado 3 o 4	Sostener; cuando resuelto, reducir la dosis en un 25% <sup>b</sup> , a excepción de síndrome de pie/mano Grado 3 o 4	Reducir la dosis en un 25% <sup>b</sup> , a excepción de síndrome de pie/mano Grado 3 o 4
Síndrome de pie/mano de Grado 3 o 4	Descontinuar terapia	Descontinuar terapia
<sup>a</sup> Todas las modificaciones de dosis se deben basar en la peor toxicidad precedente <sup>b</sup> Los pacientes que requieren más de 2 reducciones de la dosis deben ser retirados del estudio <sup>c</sup> Astenia y anorexia de Grado 3 no requieren modificación de la dosis		

### 30 **N. Otras toxicidades que requieren especial atención**

Para brazos de tratamiento tanto 5-FU como MM-398, prolongación de QTc que se produce en el ajuste de la diarrea inducida por desequilibrio de electrolitos deben ser tratados por la repleción con electrolito apropiado. Una vez que la anomalía subyacente se corrige y las alteraciones del ECG se han invertido, el tratamiento puede continuar con monitorización cuidadosa y con modificación de la dosis piado adecuada para la diarrea como se describe anteriormente.

### 35 **O. Terapia concomitante**

40 Todas las condiciones médicas concurrentes y las complicaciones de la enfermedad maligna subyacente serán tratadas a discreción del investigador de acuerdo a las normas locales aceptables de atención médica. Los pacientes deben recibir analgésicos, antieméticos, antibióticos, antipiréticos, y productos de la sangre como sea necesario. Aunque se permiten terapias anticoagulantes de tipo warfarina, un control cuidadoso de los parámetros de coagulación es imprescindible, con el fin de evitar complicaciones de las posibles interacciones de drogas. Todas las medicaciones concomitantes, incluyendo transfusiones de productos sanguíneos, serán registrados en el cuaderno de recogida pertinente.

50 Directrices para el tratamiento de ciertas condiciones médicas se discuten a continuación; sin embargo, las directrices institucionales para el tratamiento de estas condiciones también se pueden usar. Las terapias concomitantes que requieren una atención especial se discuten a continuación.

#### Medicamentos antieméticos

55 La dexametasona y un bloqueador de 5-HT<sub>3</sub> (por ejemplo, ondansetrón o granisetron) se administrarán a todos los pacientes como premedicaciones a menos que estén contraindicados para el paciente individual. Antieméticos también se prescriben como se indica clínicamente durante el período de estudio.

#### Factores estimulantes de colonias

60 El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) se permite para el tratamiento de pacientes con neutropenia o fiebre neutropénica; se le permitirá el uso profiláctico de G-CSF sólo en aquellos pacientes que han tenido al menos un episodio de neutropenia o fiebre neutropénica de grado 3 o 4 mientras que recibían tratamiento del estudio o han tenido neutropenia o fiebre neutropénica documentadas de grado 3 o 4 mientras que recibían terapia anti-neoplásica previa.

65

Tratamiento de diarrea

5 Diarrea aguda y calambres abdominales, que aparecen durante o dentro de 24 horas después de la administración MM-398, pueden ocurrir como parte de un síndrome colinérgico. El síndrome será tratado con atropina. Administración profiláctica o terapéutica de atropina se debe considerar en los pacientes que experimentan síntomas colinérgicos durante el estudio.

10 La diarrea puede ser debilitante y en raras ocasiones es potencialmente peligrosa para la vida. Directrices elaboradas por un panel de ASCO para el tratamiento de la diarrea inducida por quimioterapia se abstraen a continuación.

Tabla: Recomendaciones para el manejo de la diarrea inducida por quimioterapia

<b>Presentación clínica Intervención</b>	
Diarrea, cualquier grado	Loperamida oral (2 mg cada 2 horas para irinotecán diarrea inducida; 2 mg cada 4 horas para la diarrea inducida por 5-FU): continuar hasta libre de diarrea para ≥ 12 horas
Diarrea persiste en la loperamida durante > 24 horas	Fluoroquinolona oral x 7 días
Diarrea persiste en la loperamida durante > 48 horas	Detener loperamida; hospitalizar paciente; administrar líquidos IV
ANC < 500 células/μL, independientemente de fiebre o diarrea	Fluoroquinolona Oral (continuar hasta la resolución de la neutropenia)
Fiebre con diarrea persistente, incluso en ausencia de neutropenia	Fluoroquinolona oral (continuar hasta la resolución de fiebre y diarrea)

30 La octreotida octapéptida sintética ha demostrado ser eficaz en el control de la diarrea inducida por regímenes de quimioterapia basada en fluoropirimidinas cuando se administra como una dosis escalada por infusión continua o inyección subcutánea. Octreotida se puede administrar en dosis que varían de 100 microgramos dos veces al día a 500 microgramos tres veces al día, con una dosis máxima tolerada de 2000 microgramos tres veces al día en un régimen de 5 días. Los pacientes deben ser advertidos de la necesidad de beber agua en abundancia durante todo el tratamiento.

Otros tratamientos

40 El tratamiento sintomático de otras toxicidades debe ser según las directrices institucionales. Se permite la prevención de la alopecia con el casquillo frío o de estomatitis con enjuagues de boca helada.

**P. Terapia prohibida**

45 Los siguientes fármacos se indican en la información de prescripción de irinotecán como la interacción con irinotecán: Hierba de San Juan, anticonvulsivos inductores de CYP3A4 (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina), ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, eritromicina, dilotiazem y verapamilo. El tratamiento con estos agentes y cualquier otro que interactúan con irinotecán, debe evitarse siempre que sea posible. Debido a que el 5-FU interactúa con la warfarina, se debe tener precaución si el uso concomitante es necesario. Consulte los prospectos específicos del país de 5-FU y leucovorina para cualesquiera otras interacciones entre medicamentos.

50 Las siguientes terapias no están permitidas durante el juicio:

- Otra terapia anti-neoplásica, incluyendo agentes citotóxicos, agentes dirigidos, terapia endocrina u otros anticuerpos;
- 55 • Radioterapia potencialmente curativa; se permite la radioterapia paliativa; y
- No se permite ninguna otra terapia de investigación.

**Q. Procedimientos de Laboratorio**

60 **Hemograma completo**

Un hemograma completo (CBC) se llevará a cabo de forma local, y debe incluir un recuento de glóbulos blancos (WBC) y recuento diferenciado, hemoglobina, hematocrito y de plaquetas.

**Química sérica**

Panel de química del suero se llevará a cabo de forma centralizada. Además, la química también puede ser evaluada a nivel local, y los resultados de laboratorio locales pueden ser utilizados para decisiones de inscripción y de tratamiento, si los resultados centrales de laboratorio no están disponibles. Si se utilizan los resultados de laboratorio locales para la inscripción, a continuación, los resultados de laboratorio locales deben utilizarse para todas las decisiones de tratamiento posteriores. La química del suero incluirá electrolitos (sodio, potasio, cloruro y bicarbonato), BUN, creatinina en suero, glucosa, bilirrubina directa y total, AST, ALT, fosfatasa alcalina, LDH, ácido úrico, proteína total, albúmina, calcio, magnesio y fosfato.

**CA 19-9**

Niveles de CA 19-9 se medirán de forma centralizada para todos los pacientes.

**Prueba de embarazo**

Todas las mujeres fértiles deben someterse a un examen de prueba de orina o de suero.

**Alelo UGT1A1\*28**

Una muestra de sangre total se obtiene de todos los pacientes al inicio del estudio y se envía al laboratorio central para la prueba de estado de alelo UGT1A1\*28. Resultados de laboratorio locales pueden ser utilizados si los resultados centrales de laboratorio no están disponibles en el momento de aleatorización.

**Evaluaciones farmacocinéticas**

El análisis PK se hará de forma centralizada. Las muestras de plasma PK serán recogidas en el Ciclo 1, de todos los pacientes asignados al azar en este estudio, en los siguientes puntos de tiempo:

- Brazo A: justo antes de la infusión, durante la infusión (en 80 a 90 minutos después del inicio de la infusión), entre 2 y media y cuatro horas después del inicio de la infusión y en C1D8
- Brazo B: una muestra al final de la infusión de 5-FU (C1D2)
- Brazo C: justo antes de MM-398 de infusión, durante MM-398 de infusión (en 80 a 90 minutos después de inicio de la infusión), entre 2 y media y cuatro horas después del inicio de la infusión de MM-398, al final de la infusión de 5-FU y en C1D8

Además, una muestra de PK se recogerá en el Ciclo 1, en cualquier momento entre 8 y 72 horas después de la administración de MM-398, a partir de pacientes asignados al azar al brazo A y el brazo C, que proporcionan un consentimiento adicional para la recogida de esta muestra.

**R. Evaluación del dolor y consumo analgésico**

La evaluación del dolor y el consumo de analgésicos diarios serán proporcionados a los pacientes para el registro de su intensidad de dolor diaria en una escala analógica visual y para documentar su uso de analgésicos a diario.

**S. EORTC-QLQ-C30**

La calidad de vida se evaluó por el instrumento EORTC-QLQ-C30. La EORTC-QLQ-C30 es una medida fiable y válida de la calidad de vida de pacientes con cáncer en los entornos de investigación clínica multiculturales. Incorpora nueve escalas de elementos múltiples: cinco escalas funcionales (físicas, de conducta, cognitivas, emocionales y sociales); tres escalas de síntomas (fatiga, dolor y náuseas y vómitos); y una salud global y la escala de calidad de vida. También se incluyen varias medidas de los síntomas de un único elemento.

Se requerirá que los pacientes completen el cuestionario EORTC-QLQ-C30 en puntos temporales indicados en la Tabla de Evaluación. En los días que el paciente va a recibir el fármaco del estudio, las evaluaciones deben ser completadas antes de estudiar la administración del fármaco. Sólo se requerirá completar el cuestionario a los pacientes para quienes traducciones validadas del cuestionario EORTC QLQ-C30 están disponibles.

**T. Supervivencia global/estudio post seguimiento**

Datos de supervivencia global serán recogidos después de que un paciente complete la visita de 30 días de seguimiento, cada 1 mes (+/- 1 semana) a partir de la fecha de la visita de seguimiento de 30 días. Datos post interrupción que deben recogerse incluirán: la fecha de progresión de la enfermedad (si no está ya documentada; si el paciente interrumpió el tratamiento del estudio por razones distintas de progresión objetiva de la enfermedad, el paciente debe continuar a someterse a una evaluación de tumores cada 6 semanas, hasta el comienzo de la nueva terapia o enfermedad progresiva antineoplásica); la documentación de cualquier tratamiento contra el cáncer que ha

recibido el paciente incluyendo las fechas de cualquier terapia sistémica post-interrupción, radioterapia o intervención quirúrgica; y la fecha de la muerte. Todos los pacientes deben ser seguidos hasta la muerte o el estudio de cierre, lo que ocurra primero.

5 **U. Determinar la gravedad y la relación de eventos adversos**

Cada evento adverso será calificado de acuerdo con el NCI CTCAE V 4,0, que se puede encontrar en <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>. Para eventos que no aparecen en la CTCAE, la gravedad se designará como leve, moderada, grave o vida en peligro o letal, que corresponden a los grados 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente en el NCI CTCAE, con las siguientes definiciones:

- **Leve:** un evento que no resulta en una discapacidad o incapacidad y que se resuelve sin intervención;
- **Moderado:** un evento que no resulta en una discapacidad o incapacidad, sino que requiere la intervención;
- **Grave:** un evento que resulta en incapacidad temporal o incapacidad y que requiere la intervención;
- **Vida en peligro:** un evento en el que el paciente se encontraba en riesgo de muerte en el momento del evento
- **Letal:** un evento que da lugar a la muerte del paciente

El investigador debe intentar determinar si existe una posibilidad razonable de que un evento adverso está relacionado con el uso del fármaco del estudio. Esta relación debe ser descrito como relacionados o no relacionados.

20 **V. Análisis de la supervivencia global**

25 La supervivencia global (OS) es la variable principal de este estudio. La supervivencia global se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización de los pacientes hasta la fecha de la muerte o la última fecha en que se sabe que están vivos. Para cada paciente que no se sabe que murió en la fecha de corte de inclusión de datos para un análisis particular, OS será censurada para esa análisis en la fecha del último contacto antes de la fecha de corte de datos.

30 El análisis primario de estudio incluirá dos comparaciones por pares de supervivencia entre los tratamientos de estudio, en la población ITT utilizando la prueba de log rank no estratificada. La prueba será de acuerdo con el procedimiento de Bonferroni-Holm que controla fuertemente la tasa de error familiar a nivel de 0,05 (dos caras) [25]:

35 Rechazar  $H_D^1 : S_A(t) = S_B(t)$ , es decir, sin efecto de monoterapia de MM-398 con respecto al control, si el valor p de log rank para esta prueba es menor que 0,025 o si el valor p de log rank para esta prueba es inferior a 0,05 y el valor p de log rank para la comparación entre el brazo B y brazo C es menor que 0,025.

40 Rechazar  $H_D^2 : S_C(t) = S_B(t)$ , es decir, sin efecto de la terapia de combinación MM-398 con respecto al control, si el valor p de log rank para esta prueba es inferior a 0,025, o si el valor p de log rank para esta prueba es inferior a 0,05 y el valor p de log rank para la comparación entre el brazo A y el brazo B es menor que 0,025.

45 Análisis Kaplan-Meier se realizan en cada grupo de tratamiento para obtener estimaciones no paramétricas de la función de supervivencia y el tiempo medio de supervivencia. Los correspondientes intervalos de confianza del 95% se calculan utilizando el método log log. Modelado de riesgos proporcionales cox se usa para estimar los coeficientes de riesgo y los correspondientes intervalos de confianza del 95%.

El siguiente análisis de sensibilidad adicional se llevará a cabo para la supervivencia global en la población ITT (excepto como se indica) para evaluar la solidez de los resultados de los análisis primarios:

- 50 comparaciones log-rank de tratamientos sobre la población PP  
 análisis log rank estratificado, usando factores de aleatorización de estratificación [con estimaciones de relación de riesgos de modelado de Cox estratificado]  
 comparaciones de Wilcoxon de tratamientos  
 modelo de regresión de Cox con selección por etapas (valor p para entrar <0,25, valor p para permanecer <0,15)  
 55 de los términos del modelo donde el tratamiento y los factores pronósticos (indicados a continuación) son candidatos para su inclusión  
 análisis univariado evaluar posibles factores pronósticos independientes mediante regresión de Cox  
 análisis de subgrupos para examinar las diferencias en los efectos del tratamiento en los distintos segmentos de la población de estudio.

60 se repiten todos los análisis (primario y sensibilidad) con sólo los pacientes que se inscribieron en virtud del protocolo versión 2 (y versiones posteriores)

Factores de pronóstico a ser examinados incluyen: KPS de línea de base, albúmina de línea de base,

origen étnico, ubicación geográfica, estadio de la enfermedad en el diagnóstico, ubicación original del tumor, número de tratamientos previos de quimioterapia, radioterapia previa, cirugía previa, tiempo desde el último tratamiento, mejor respuesta en tratamiento previo, CA 19-9 de línea de base, el género y la edad.

## 5 **W. Análisis de eficacia secundario**

### Supervivencia libre de progresión

10 PFS se define como el número de meses desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la muerte o la progresión, lo que ocurrió antes (por RECIST 1,1). Si no se observa ni la muerte ni la progresión durante el estudio, los datos de PFS serán censurados en la última evaluación del tumor válida.

15 PFS se comparará entre los grupos de tratamiento utilizando pruebas de log-rank no estratificadas pareadas. Las curvas de la PFS se estimarán utilizando las estimaciones de Kaplan-Meier. Las estimaciones de las razones de riesgo y los intervalos de confianza del 95% correspondientes serán obtenidos utilizando modelos de riesgo proporcional de Cox. Los análisis estratificados también se llevarán a cabo utilizando los factores de estratificación de la aleatorización. Se explorarán los efectos del tratamiento de ajustar las variables de estratificación y otras variables pronósticas. Además, diferente censura y métodos de imputación de datos ausentes pueden ser utilizados para realizar los análisis de sensibilidad en PFS. La metodología para el análisis de sensibilidad se especificará plenamente en el Plan de Análisis Estadístico.  
20 Los análisis se realizaron para las poblaciones ITT, PP y EP.

### Tiempo hasta el fracaso terapéutico

25 Tiempo para el fracaso del tratamiento se define como el tiempo desde la asignación al azar a cualquiera de progresión de la enfermedad, muerte o la interrupción del estudio debido a la toxicidad. Análisis de Kaplan-Meier como se especifica para los análisis de supervivencia libre de progresión se realizará por el tiempo hasta el fracaso terapéutico.

30 Los análisis se realizarán para las poblaciones ITT, PP y EP.

### Tasa de respuesta objetiva

35 La evaluación del tumor relacionado con la ORR se determinará utilizando RECIST v1,1. Si el Patrocinador requiere una revisión independiente de las evaluaciones radiológicas para respaldar una solicitud de nuevo fármaco o por cualquier otra razón, el estado de respuesta de todos los pacientes puede ser revisado por un panel independiente de médicos y puede ser revisado por el Patrocinador o sus designados. En caso de discrepancia entre la evaluación del panel independiente y la del investigador, la evaluación del panel independiente tendrá prioridad.

40 La tasa de respuesta objetiva (ORR) para cada grupo de tratamiento se calcula combinando el número de pacientes con una mejor respuesta global del CR confirmada o PR por RECIST. La TRG es la mejor respuesta registrada de aleatorización hasta la progresión o al final del estudio. El número y el porcentaje de pacientes que experimentaron respuesta objetiva (confirmada CR + PR) en el momento del análisis se presentarán y se calculará el intervalo de confianza del 95% para la proporción. Tasas de respuesta objetiva de los grupos de tratamiento se compararon mediante la prueba exacta de Fisher por pares. Los análisis se realizaron para las poblaciones ITT, PP y EP.

### Análisis de marcadores de respuesta tumoral

50 Niveles séricos CA 19-9 serán medidos dentro de los 7 días antes del inicio del tratamiento (línea de base), y posteriormente cada 6 semanas. La respuesta de marcador tumoral de CA19-9 será evaluada por el cambio de los niveles séricos de CA19-9. La respuesta se definió como una disminución del 50% de CA 19-9 en relación con el nivel de línea de base al menos una vez durante el período de tratamiento. Sólo los pacientes con elevado valor de referencia CA 19-9 (> 30 U/ml) se incluirán en el cálculo de la tasa de respuesta de marcador tumoral.

### Análisis de resultados informados por pacientes

60 El análisis de los cuestionarios EORTC-QLQ-C30 se realizará de acuerdo con las directrices EORTC [22].

### Análisis de seguridad

65 Tratamiento de eventos adversos emergentes serán presentado por grupo de tratamiento, por el paciente, por grado NCI CTCAE y por clase de órgano de sistema MedDRA (SOC). Se presentarán listas separadas para los eventos adversos totales, eventos adversos graves, eventos adversos relacionados con los fármacos de estudio y

- eventos adversos de grado 3 y 4. Los datos de laboratorio serán presentados por el grupo de tratamiento y por visita. Los valores de laboratorio anormales se evaluarán de acuerdo al grado NCI CTCAE, cuando sea posible. La evaluación del QTc se hará con base en el método de corrección de Friedericia. Criterios CTCAE se aplicarán a la QTc<sub>F</sub> (es decir, grado 3 = QTc > 500 ms). Todos los análisis de seguridad serán realizadas por el grupo de
- 5 tratamiento, ciclo de tratamiento y semana, en su caso. La seguridad general también será evaluada por grado a través de ciclos, SOC y el alcance de la exposición. Además, los análisis de seguridad incluirán una comparación entre los grupos de tratamiento en todos los pacientes en la Población de Seguridad:
- 10
- Número de transfusiones de sangre requeridas
  - Proporción de pacientes que requieren G-CSF
  - Eventos adversos resultantes en retardo de dosis o modificación

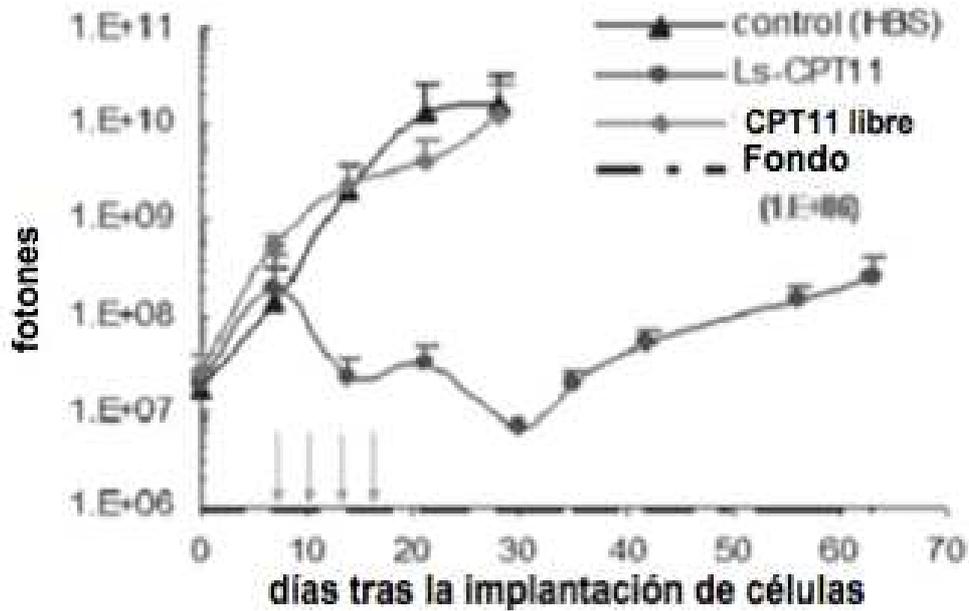
Análisis farmacocinético

- 15 Los datos farmacocinéticos serán recogidos en todos los pacientes asignados al azar a cualquiera de los brazos de MM-398. Datos de concentración de plasma-tiempo para MM-398 serán analizados usando métodos farmacocinéticos de población. Parámetros farmacocinéticos se estimarán por Modelado de Efectos Mixtos No Lineales utilizando NONMEM®, Versión 7, Nivel 1.0 (ICON Development Solutions, Dublín, Irlanda). Parámetros PK
- 20 incluirán plasma C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC (área bajo la curva de concentración), aclaramiento, volumen de distribución, y vida media de eliminación terminal. Se evaluarán los efectos de los factores específicos de pacientes (edad, raza, género, peso corporal, medidas de función hepática y renal, valor ECOG, etc.) en los parámetros farmacocinéticos. Métodos de población PK/PD serán utilizados para evaluar las relaciones entre la exposición al fármaco y parámetros de eficacia y/o toxicidad (por ejemplo, neutropenia, diarrea). Análisis exploratorio adicional se puede
- 25 realizar en las muestras de PK, para ayudar a aclarar cualesquiera problemas de seguridad, eficacia o PK relacionados con MM-398 que surgen durante el curso del estudio. Los niveles de concentración de 5-FU se resumieron descriptivamente.

## REIVINDICACIONES

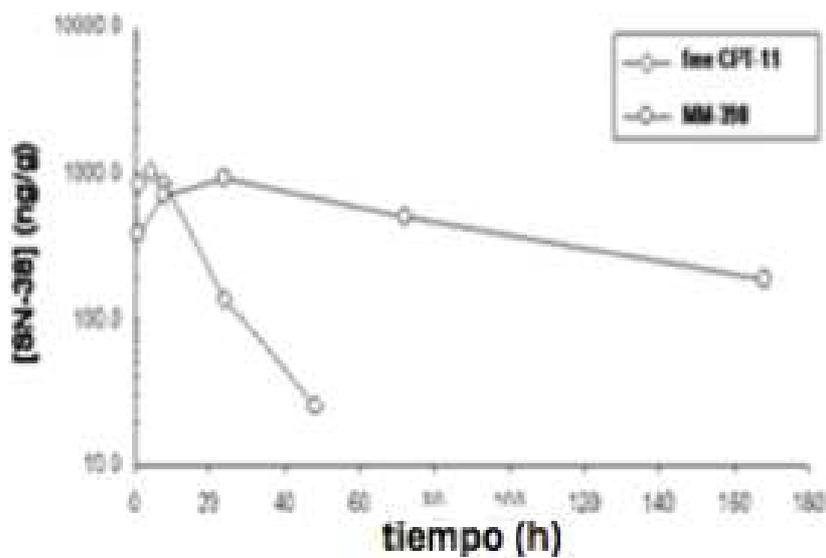
- 5 1. Una inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán para su uso en un método de tratamiento del cáncer de páncreas en un paciente humano que no ha respondido al tratamiento previo con gemcitabina o se ha vuelto resistente a gemcitabina, el método comprendiendo la coadministración de una cantidad eficaz de cada uno de las inyecciones de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán , 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina al paciente,
- 10 en donde, en cada ciclo, la inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán se administra antes de la leucovorina, y la leucovorina se administra antes del 5-FU y, en el método:
- 15 (a) el 5-FU se administra por vía intravenosa durante 46 horas;
- (b) la leucovorina se administra por vía intravenosa durante 30 minutos, y
- (c) la inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán se administra por vía intravenosa durante 90 minutos.
- 20 2. La inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde, antes de cada administración de la inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán, se premedica al paciente con dexametasona y/o un antagonista de 5-HT3 u otro antiemético.
- 25 3. La inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cáncer de páncreas es un cáncer de páncreas exocrino seleccionado del grupo que consiste de carcinoma de células acinares, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, tumor de células gigantes, neoplasia papilar-mucinoso intraductal (IPMN), cistadenocarcinoma mucinoso, pancreatoblastoma, cistadenocarcinoma seroso y tumores sólidos y pseudopapilares.
- 30 4. La inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cáncer es cáncer de páncreas avanzado, que es un tumor de páncreas que presenta:
- (a) cualquiera de metástasis distante o extensión peripancreática del tumor; o
- (b) tanto metástasis distante como extensión peripancreática del tumor.
- 35 5. La inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada ciclo es un período de 2 semanas.
- 40 6. La inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde
- (a) la inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán se administra por vía intravenosa a una dosis de:
- 45 80 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas a pacientes que no son homocigotos para el alelo UGTA1\*28 o;
- 60 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas a pacientes que son homocigotos para el alelo UGTA1\*28, y en donde la dosis se aumenta a 80 mg/m<sup>2</sup> si el paciente no experimenta ninguna toxicidad relacionada con el fármaco;
- 50 (b) el 5-FU se administra por vía intravenosa a una dosis de 2400 mg/m<sup>2</sup> durante 46 horas, y la leucovorina se administra por vía intravenosa a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> durante 30 minutos, cada 2 semanas;
- 55 en donde la inyección de liposomas de sal de octasulfato de sacarosa de irinotecán se administra antes del 5-FU y la leucovorina, y
- en donde la leucovorina se administra antes del 5-FU;
- en donde el paciente ha sido premedicado con dexametasona y un antagonista de 5-HT3; y
- en donde el paciente tiene cáncer de páncreas metastásico que ha progresado con la terapia basada en gemcitabina.

Actividad de MM-398 (Ls-CPT11) en un modelo de tumor pancreático ortotópico que expresa luciferasa (L3.6pl).



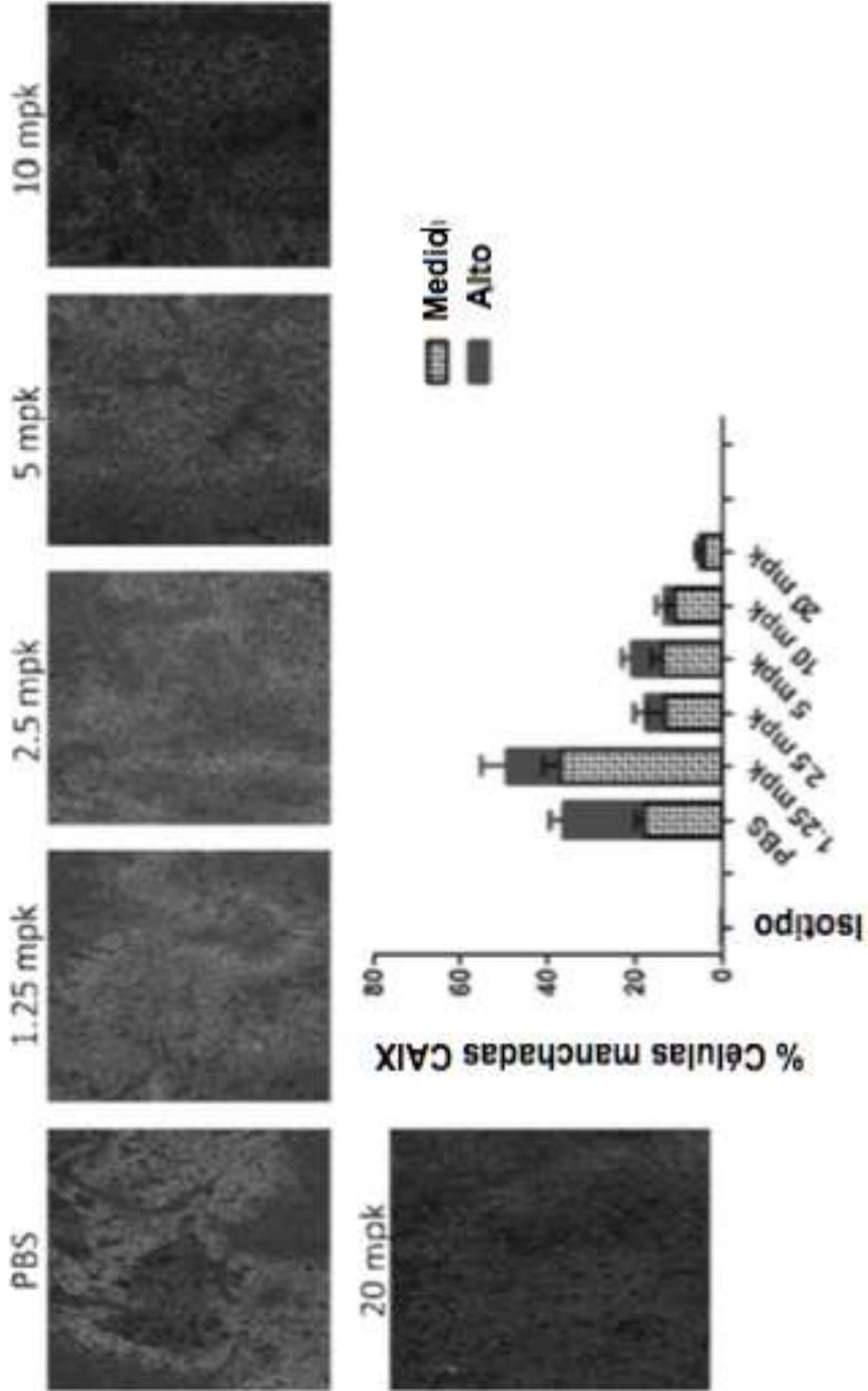
**Fig. 1**

Acumulación de SN-38 en tumores tras tratamiento con Irinotecan libre o Irinotecan Nanoliposomal (MM-398).

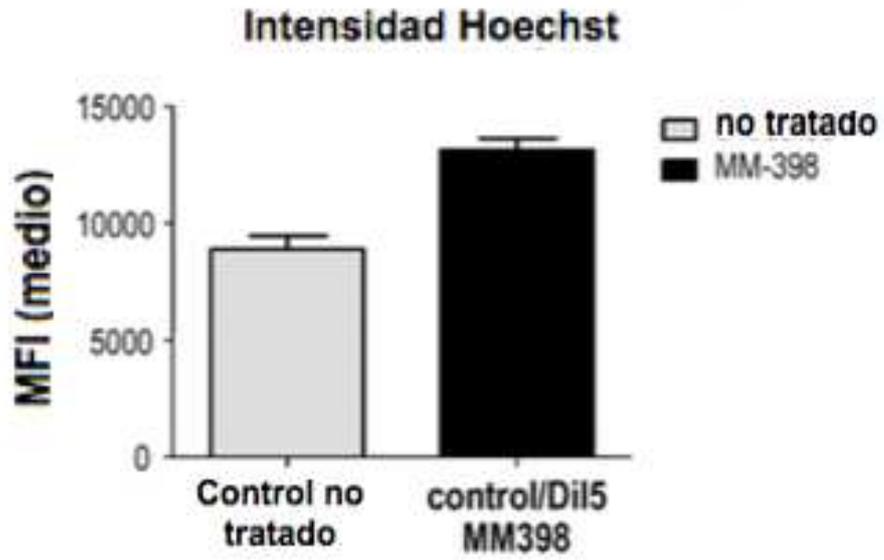


**Fig. 2**

**Efecto de MM-398 en tinción de Anhidrasa carbónica IX en el modelo de xenoinjerto HT29**



**Fig. 3**



**Fig. 4**

MM-398 PK in q3w (irinotecan, Liposoma, libre de droga)

Dosis (mg/m <sup>2</sup> ) & Estudio	PEP0203				PEP0201		PEP0206		Campto® Prospecto	
	60 (n=3)	80 (n=6)	100 (n=4)	120 (n=2)	120 (n=6)	180 (n=4)	PEP02 120 (n=37)	Campto® 300 (n=27)	125 mg/m <sup>2</sup> (N=64)	340 mg/m <sup>2</sup> (N=6)
<b>Parámetros</b>										
C <sub>max</sub> (µg/mL)	28.93 (± 15.75)	29.16 (± 5.24)	44.05 (± 7.65)	47.94 (± 16.24)	79.4 (± 13.9)	102 (± 17.5)	60.8 (± 35.6)	4.3 (± 1.2)	1.86 (± 0.757)	3.392 (± 0.874)
t <sub>1/2</sub> (h)	24.02 (± 16.76)	32.09 (± 18.21)	48.11 (± 17.41)	38.65 (± 5.32)	29.5 (± 17.2)	22.2 (± 11.5)	21.2 (± 18.3)	7.7 (± 4.4)	5.8 (± 8.7)	11.7 (± 1.0)
AUC <sub>0-T</sub> (µg·h/mL)	1.047 (± 1.156)	1.116 (± 0.10)	2.193 (± 1.017)	1.117 (± 3.08)	2.835 (± 1.817)	1.945 (± 1.029)	1,651.5 (± 1,412.0)	24.2 (± 7.7)	18.2 (± 3.27)	28.504 (± 8.027)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	1.114 (± 1.270)	1.211 (± 0.24)	2.472 (± 1.261)	1.261 (± 5.00)	2.963 (± 1.947)	1.963 (± 1.035)	1,812.2 (± 1,601.9)	26.2 (± 9.0)	-	-
Cl (L/h/m <sup>2</sup> )	0.1249 (± 0.1058)	0.1164 (± 0.0949)	0.0547 (± 0.0358)	0.1033 (± 0.0409)	0.0591 (± 0.0367)	0.119 (± 0.0703)	0.191 (± 0.260)	12.9 (± 4.7)	13.3 (± 5.07)	13.9 (± 4.0)
V <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	2.6 (± 1.44)	2.93 (± 0.64)	2.63 (± 0.49)	3.16 (± 0.38)	1.8 (± 0.771)	1.97 (± 0.342)	2.23 (± 0.69)	98.5 (± 29.0)	118 (± 48.5)	234 (± 69.5)

Nota: AUC 0-T se define como T = 24 horas para el prospecto Camptosar  
 T = 49.5 horas para Camptosar en el estudio PEP0206 y  
 T = 169.5 horas para MM-398

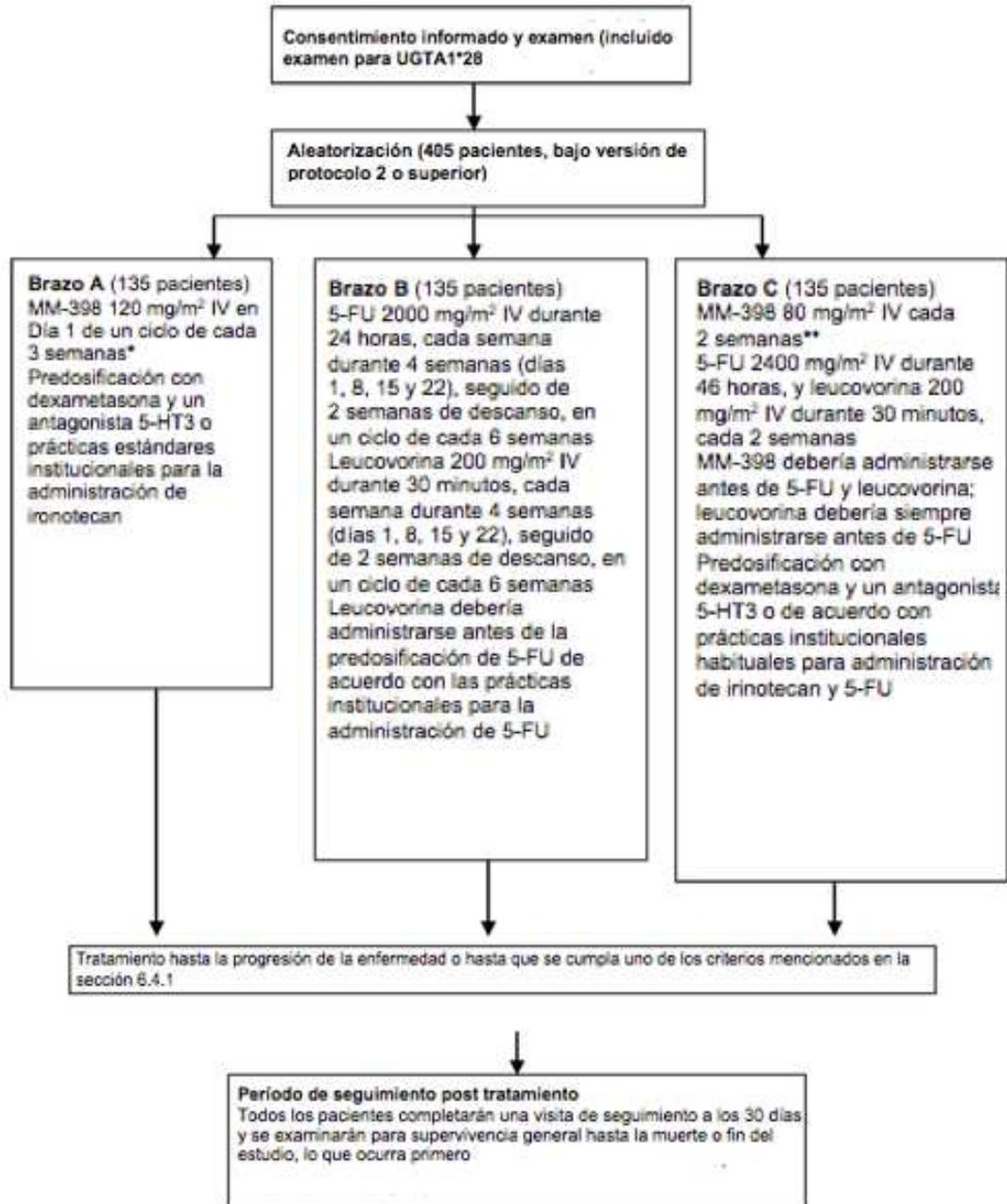
Fig. 5

**MM-398 PK in q3w (SN-38)**

Dosis (mg/m <sup>2</sup> ) & Estudio	PEP0203			PEP0201		PEP0206		Campto® Prospecto		
	80 (n=3)	80 (n=6)	100 (n=4)	120 (n=2)	120 (n=6)	180 (n=4)	PEP02 120 (n=37)	Campto® 300 (n=27)	125 mg/m <sup>2</sup> (n=64)	340 mg/m <sup>2</sup> (n=8)
<b>Parámetros</b>										
C <sub>max</sub> (ng/mL)	7.02 (± 5.64)	7.98 (± 4.39)	7.39 (± 1.68)	16.64 (± 9.36)	9.2 (± 3.5)	14.3 (± 6.16)	8.79 (± 8.68)	44.1 (± 28.2)	26.3 (± 11.9)	56.0 (± 28.2)
t <sub>1/2</sub> (h)	183.84 (± 172.3)	53.76 (± 15.6)	73.41 (± 18.3)	26.23 (± 6.53)	76.4 (± 43.8)	58.0 (± 32.8)	88.8 (± 114.6)	22.8 (± 10.9)	10.4 (± 3.1)	21.0 (± 4.3)
AUC <sub>0-T</sub> (ng·h/mL)	367.40 (± 227)	354.77 (± 145)	651.40 (± 351.8)	367.60 (± 165.7)	710 (± 395)	1,160 (± 969)	467 (± 310)	361 (± 125)	229 (± 108)	474 (± 246)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	1,373.3 (± 1,119)	902.16 (± 163)	844.28 (± 444)	474.00 (± 209)	997 (± 680)	1,420 (± 1,134)	579 (± 1,426)	440 (± 162)	-	-

Nota: AUC 0-T se define como T = 24 horas para el prospecto Camptosar  
 T = 49,5 horas para Camptosar en el estudio PEP0206 y  
 T = 169,5 horas para MM-398

**Fig. 6**



\* Los pacientes homocigóticos para el alelo UGTA1\*28 y son aleatorizados al Brazo A, recibirán el primer ciclo de terapia a una dosis reducida de 80 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente no experimenta toxicidad relacionada con el fármaco después de la primera administración de MM-398, del ciclo 2 en adelante, la dosis se puede incrementar en incrementos de 20 mg/m<sup>2</sup>, hasta un máximo de 120 mg/m<sup>2</sup>.

\*\* Pacientes homocigóticos para el alelo UGTA1\*28 y son aleatorizados al Brazo C, recibirán el primer ciclo de terapia a una dosis reducida de 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente no experimenta toxicidad relacionada con el fármaco después de la primera administración de MM-398, del ciclo 2 en adelante, la dosis se puede incrementar en incrementos de 20 mg/m<sup>2</sup>, hasta un máximo de 80 mg/m<sup>2</sup>.

**Fig. 7**