



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114708** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)

A61K 38/17 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

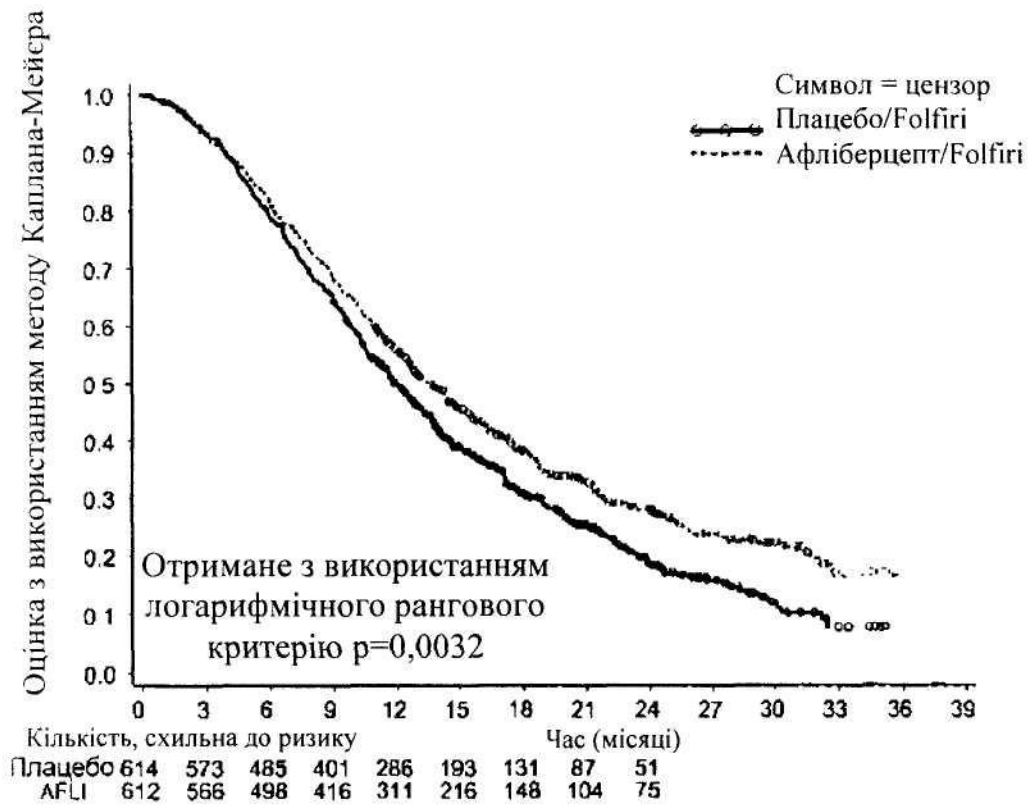
(21) Номер заявки: а 2013 13713	(72) Винахідник(и): Кастан Ремі (FR)
(22) Дата подання заявки: 25.04.2012	(73) Власник(и): САНОФІ, 54 rue La Boetie, F-75008 Paris, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2017	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11305490.2, 11306154.3	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Sanofi-Regeneron, "Aflibercept Versus Placebo in Combination With Irinotecan and 5-FU in the Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer After Failure of an Oxaliplatin Based Regimen", (20110217), ClinicalTrials.gov HURWITZ H ET AL, "BAVACIZUMAB PLUS IRINOTECAN, FLUOROURACIL, AND LEUCOVORIN FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, BOSTON, MA, US, (20040603), vol. 350, no. 23, doi:10.1056/NEJMOA032691, ISSN 1533-4406, PAGE 2335 - 2342, XP009038752 WO 2009/024667 A2, 26.02.2009 WO 2006/059012 A1, 08.06.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.04.2011, 15.09.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.04.2014, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2017, Бюл.№ 14	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2012/057542, 25.04.2012	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ АБО СИМПТОМУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ КОМБІНАЦІЄЮ, ЯКА МІСТИТЬ АФЛІБЕРЦЕПТ, ФОЛІНОВУ КИСЛОТУ, 5-ФТОРУРАЦИЛ І ІРИНОТЕКАН

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування колоректального раку або симптому колоректального раку у пацієнта, що цього потребує, де спосіб включає стадію на якій вводять вказаному пацієнту комбінацію, яка містить афліберцепт, фолінову кислоту, 5-фторурацил (5-FU) і іріноцетан, причому афліберцепт вводять в дозі від приблизно 1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг, і фолінову кислоту, 5-фторурацил (5-FU) й іріноцетан вводять у терапевтично ефективних кількостях.

UA 114708 C2



Фіг. 2

Даний винахід стосується комбінацій афліберцепту, фолінової кислоти, 5-фторурацилу (5-FU) і іриноцетану, які терапевтично застосовні при лікуванні колоректального раку (CRC) і, зокрема, метастатичного колоректального раку (CRC).

Колоректальні раки входять в число типів пухлин, що найбільш часто зустрічаються в західних країнах, поступаючи першим місцем раку молочної залози у жінок і другим місцем раку легень і передміхурової залози у чоловіків. Кінцевий прогноз залежить від ступеня захворювання. Коефіцієнт виживаності протягом 5 років на ранній локалізованій стадії становить приблизно 90 %, зменшується до приблизно 60-65 % після поширення в сусідній орган(ів) або лімфатичних вузлів і складає менше 10 % після поширення у віддалені місця.

При діагностуванні до ураження хворобою лімфатичних вузлів лікування звичайно обмежується хірургічним видаленням (або променевою терапією у разі пацієнтів з раком прямої кишки) і можливою участю в клінічних випробуваннях додаткових лікувальних заходів. Пацієнти з ураженням хворобою лімфатичних вузлів є кандидатами на додаткову хіміотерапію після первинного хірургічного втручання для того, щоб спробувати запобігти метастатичному рецидиву хвороби. Після поширення у віддалені місця лікування по суті складається з паліативної хіміотерапії.

Приблизно 75-80 % від всіх пацієнтів з колоректальною карциномою будуть знаходитися на стадії, коли вся маса карциноми може бути хірургічно видалена. Однак майже половина цих пацієнтів, зрештою, помре від метастазів. Крім того, 20-25 % пацієнтів мають метастази при діагностуванні. Після появи метастазів медіана загальної виживаності при використанні комбінованої терапії, що є в розпорядженні, складає приблизно 20 місяців.

Протягом останніх десятиріч 5-фторурацил (5-FU) залишався опорою хіміотерапії при колоректальному раку. Протягом років основним визначальним фактором при лікуванні пацієнтів з колоректальним раком було покращення схем введення 5-FU.

Серед них схема введення два рази на місяць (LV5FU2) 5-FU, що призначається у вигляді болюсної ін'єкції/інфузії протягом 2 днів, як було встановлено, краще ніж схема введення у вигляді болюсної ін'єкції протягом 5 днів один раз на місяць (схеми Mayo) за показником частки, що відповіли (RR) (32,6 % проти 14,4 %), за показником виживання без прогресування (PFS) (27,6 проти 22,0 тижнів) і безпеки (de Gramont et al, Journal of Clinical Oncology 1997; 15(2): 808-815).

Однак статистично значуще покращення загальної виживаності (OS) не відмічалось до розробки, що почалася на початку дев'яностих, двох нових цитотоксичних агентів, оксаліплатину, DACH платини, і інгібітору топоізомерази I, іринотекану (іриноцетану). При використанні кожного з цих двох нових агентів медіана загальної виживаності в умовах первинних метастазів досягала 15-19 місяців в численних випробуваннях фази III.

У дослідженні, опублікованому в 2004 Tournigand та інш. (Journal of Clinical Oncology 2004; 22(2): 229-237), в якому ці два лікарських засоби вводили послідовно в одному і тому ж протоколі, як лікування спочатку першої, а потім другої лінії пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, був перетнутий поріг медіани загальної виживаності, що становить 20 місяців, яким би не був порядок послідовності лікування.

Афліберцепт синтезований у вигляді злитого білка, що включає сигнальну послідовність VEGFR1, злику з Ig-доменом D2 рецептора VEGFR1, який сам злитий з Ig-доменом D3 рецептора VEGFR2, який в свою чергу злитий з Fc-доменом IgG1. Афліберцепт також називають VEGFR1R2-Fc.DELTA.C1 або Flt1D2.Flt1D3.Fc.DELTA.C1.

Амінокислотна послідовність (SEQ ID NO: 1) афліберцепту представлена на фіг. 1, а також представлена, зокрема, на фіг. 24 заявки на патент WO 00/75319.

5-фторурацил (5-FU або f5U) є лікарським засобом, який є аналогом піримідину, який використовують при лікуванні раку. Він є суїцидальним інгібітором і працює через необоротне інгібування тимідилатсинтази. Він належить до сімейства лікарських засобів, званих антиметаболітами.

Фолінова кислота або лейковорин є додатковим до хіміотерапії раку засобом, що використовується в комбінації з 5-фторурацилом.

Іринотекан є лікарським засобом, що використовується для лікування раку. Іринотекан є інгібітором топоізомерази 1, який перешкоджає розкрученню ДНК.

FOLFIRI являє собою комбінацію фолінової кислоти, 5-фторурацилу (5-FU) і іриноцетану і буде використовуватися протягом всього цього документа.

У дослідженні фази I (TCD6118) афліберцепт вводили внутрішньовенно в комбінації з іринотеканом (180 мг/м² в день 1), лейковорином (200 мг/м² на день 1 і день 2) і 5-FU (у вигляді болюсної ін'єкції/інфузії 400/600 мг/м² в день 1 і день 2), кожних 2 тижні пацієнтам з солідними

пухлинами на пізній стадії. Афліберцепт в дозі 4 мг/кг кожні 2 тижні вважався оптимальною дозою.

У випробуванні фази II (NCI7498) афліберцепт вводили раніше підданим лікуванню пацієнтам з метастатичним колоректальним раком. Це випробування показало, що афліберцепт добре переноситься раніше підданими лікуванню пацієнтами з MCRC. Висновки полягають в тому, що на основі результатів дослідження потрібно дослідити афліберцепт як єдиний засіб або в комбінації (Tang et al, J. Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4027).

Але надані в цих двох дослідженнях результати не дали розуміння відносно ефективності.

Крім того, випробування фази III афліберцепту для метастатичного раку підшлункової залози було припинене в 2009, а в 2011 дані випробування фази III, в якому афліберцепт оцінювався для лікування другої лінії недрібноклітинного раку легень (NSCLC), показали, що додавання афліберцепту до лікарського засобу, що використовується при хіміотерапії доцетакселу не задовольняло визначеним критеріям для основного кінцевого показника покращення загальної виживаності в порівнянні зі схемою введення доцетакселу плюс плацебо.

У даний час встановлено, і це є об'єктом даного винаходу, що ефективність афліберцепту на загальну виживаність (OS) пацієнтів з колоректальним раком (CRC) можна значно покращити при його введенні в комбінації з FOLFIRI.

Також було встановлено, і це є іншим об'єктом даного винаходу, що ефективність афліберцепту на виживання без прогресування (PFS) пацієнтів з колоректальним раком (CRC) можна значно покращити при його введенні в комбінації з FOLFIRI.

Також було встановлено, і це є ще одним об'єктом даного винаходу, що ефективність афліберцепту на сумарну ефективність терапії (ORR) у пацієнтів з колоректальним раком (CRC) можна значно покращити при його введенні в комбінації з FOLFIRI.

Даний винахід стосується способів, композицій і виробів, які тут описуються.

В одному аспекті даним винаходом передбачається спосіб лікування колоректального раку (CRC) або симптому колоректального раку (CRC) у пацієнта, який цього потребує, при цьому вказаний спосіб включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективних кількостей афліберцепту і FOLFIRI. Цей спосіб є безпечним і ефективним.

У другому аспекті даним винаходом передбачається спосіб збільшення загальної виживаності (OS) пацієнта, ураженого CRC, при цьому вказаний спосіб включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективних кількостей афліберцепту і FOLFIRI.

У третьому аспекті даним винаходом забезпечується спосіб збільшення сумарної ефективності терапії (ORR) у пацієнта, ураженого CRC, при цьому вказаний спосіб включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективних кількостей афліберцепту і FOLFIRI.

У четвертому аспекті даним винаходом забезпечується спосіб збільшення виживання без прогресування (PFS) пацієнта, ураженого CRC, при цьому вказаний спосіб включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективних кількостей афліберцепту і FOLFIRI.

У рамках першої відмітної ознаки даним винаходом забезпечується спосіб відповідно до будь-якого з першого-четвертого аспекту, в якому вказаний пацієнт вже піддавався лікуванню у відношенні CRC або симптому CRC (терапія другої лінії).

У конкретному варіанті здійснення CRC являє собою метастатичний колоректальний рак.

У рамках другої відмітної ознаки даним винаходом передбачається спосіб відповідно до будь-якого з першого-четвертого аспекту або першої відмітної ознаки, в якій вказаний пацієнт раніше піддавався лікуванню з використанням хіміотерапії, променевої терапії або хірургічного втручання. В одному варіанті здійснення вказаний пацієнт дав незадовільний результат хіміотерапії, променевої терапії або хірургічного втручання.

У рамках третьої відмітної ознаки даним винаходом забезпечується спосіб відповідно до будь-якого з першого-четвертого аспекту або першої відмітної ознаки, в якій вказаний пацієнт раніше піддавався лікуванню з використанням терапії на основі оксаліплатину або бевацизумабу.

В одному варіанті здійснення вказаний пацієнт дав незадовільний результат терапії на основі оксаліплатину або бевацизумабу.

У рамках четвертої відмітної ознаки даним винаходом забезпечується спосіб, в якому пацієнту вводять фолінову кислоту в дозі, що знаходиться між приблизно 200 мг/м² і приблизно 600 мг/м², 5-фторурацил (5-FU) в дозі, що знаходиться між приблизно 2 000 мг/м² і приблизно 4000 мг/м², іриноцетан в дозі, що знаходиться між приблизно 100 мг/м² і приблизно 300 мг/м², і афліберцепт в дозі, що знаходиться між приблизно 1 мг/кг і приблизно 10 мг/кг.

У даній заявці під вказаною дозою фолінової кислоти повинна матися на увазі доза рацемічної суміші фолінової кислоти, тобто включаючи D- і L-форми. Якщо буде

використовуватися тільки L-форма, доза повинна складати половину від дози, вказаної для рацемічної суміші.

Іншими словами, доза фолінової кислоти, що становить приблизно 200 мг/м², як вказано в даній заявці, відповідає приблизно 200 мг/м² рацемічної суміші і приблизно 100 мг/м² L-форми.

5 У рамках п'ятої відмітної ознаки даним винаходом забезпечується спосіб, в якому пацієнту вводять фолінову кислоту в дозі, що складає приблизно 400 мг/м², 5-фторурацил (5-FU) в дозі, що складає приблизно 2800 мг/м², іриноцетану в дозі, що складає приблизно 180 мг/м², і афліберцепт в дозі, що складає приблизно 4 мг/кг.

10 У рамках шостої відмітної ознаки даним винаходом забезпечується спосіб, в якому вказаний пацієнт отримує внутрішньовенно фолінову кислоту в дозі, що складається з приблизно 400 мг/м², внутрішньовенно 5-фторурацил (5-FU) в дозі, що складає приблизно 2800 мг/м², внутрішньовенно іриноцетан в дозі, що складається з приблизно 180 мг/м², і внутрішньовенно афліберцепт в дозі, що складає приблизно 4 мг/кг, кожні два тижні.

15 У рамках сьомої відмітної ознаки даним винаходом забезпечується спосіб, в якому вказаний пацієнт отримує внутрішньовенно фолінову кислоту, внутрішньовенно 5-фторурацил (5-FU), внутрішньовенно іриноцетан і внутрішньовенно афліберцепт кожні два тижні протягом періоду часу, що знаходиться між приблизно 9 і приблизно 18 тижнями.

У рамках іншої відмітної ознаки даним винаходом забезпечується спосіб, в якому вказаний пацієнт отримує внутрішньовенно фолінову кислоту відразу ж після введення афліберцепту.

20 У рамках іншої відмітної ознаки даним винаходом забезпечується спосіб, в якому вказаний пацієнт отримує внутрішньовенно іриноцетан відразу ж після введення афліберцепту.

У рамках іншої відмітної ознаки даним винаходом забезпечується спосіб, в якому вказаний пацієнт отримує внутрішньовенно іриноцетан відразу ж після введення афліберцепту протягом майже 90 хвилин.

25 У рамках іншої відмітної ознаки даним винаходом забезпечується спосіб, в якому вказаний пацієнт отримує внутрішньовенно 5-фторурацил (5-FU) відразу ж після введення афліберцепту.

У рамках іншої відмітної ознаки даним винаходом забезпечується спосіб, в якому вказаний пацієнт отримує першу частину 5-фторурацилу (5-FU), що вводиться внутрішньовенно відразу ж після введення афліберцепту, а другу частину - у вигляді безперервної інфузії.

30 У рамках іншої відмітної ознаки даним винаходом забезпечується спосіб, в якому вказаний пацієнт отримує приблизно 400 мг/м² 5-фторурацилу (5-FU), що вводиться внутрішньовенно протягом приблизно 2-4 хвилин після введення афліберцепту, і 2400 мг/м², що вводиться протягом приблизно 46 годин після введення афліберцепту у вигляді безперервної інфузії.

35 У п'ятому аспекті відмітної ознакою даного винаходу є композиція, що включає терапевтично ефективні кількості афліберцепту в комбінації з фоліновою кислотою, 5-фторурацилом (5-FU) і іриноцетаном, для лікування пацієнтів з CRC для одночасного введення.

40 У шостому аспекті відмітної ознакою даного винаходу є композиція, що включає терапевтично ефективні кількості афліберцепту в комбінації з фоліновою кислотою, 5-фторурацилом (5-FU) і іриноцетаном, для лікування пацієнтів з CRC для послідовного введення.

У сьомому аспекті відмітної ознакою даного винаходу є композиція, що включає терапевтично ефективні кількості афліберцепту в комбінації з фоліновою кислотою, 5-фторурацилом (5-FU) і іриноцетаном, для лікування пацієнтів з CRC для введення, яке розтягнуте протягом періоду часу для отримання максимальної ефективності комбінації.

45 У восьмому аспекті відмітної ознакою даного винаходу є композиція, що включає терапевтично ефективні кількості афліберцепту в комбінації з фоліновою кислотою, 5-фторурацилом (5-FU) і іриноцетаном і що включає фармацевтично прийнятний носій, для лікування пацієнтів з CRC.

У рамках однієї відмітної ознаки цих аспектів пацієнт має метастази в печінці.

50 У дев'ятому аспекті відмітної ознакою даного винаходу є готовий виріб, що включає:

a) пакувальний матеріал

b) афліберцепт і

c) етикетку або листівку-вкладиш, що міститься у вказаному пакувальному матеріалі, що вказує на те, що афліберцепт в комбінації з фоліновою кислотою, 5-фторурацилом (5-FU) і іриноцетаном ефективний для лікування CRC.

55 У рамках однієї відмітної ознаки дев'ятого аспекту етикетка або листівка-вкладиш, що міститься у вказаному пакувальному матеріалі, вказує на те, що афліберцепт в комбінації з FOLFIRI покращує загальну виживаність (OS).

У рамках однієї відмітної ознаки дев'ятого аспекту етикетка або листівка-вкладиш, що міститься у вказаному пакувальному матеріалі, вказує на те, що афліберцепт в комбінації з FOLFIRI покращує виживаність без прогресування (PFS).

У рамках однієї відмітної ознаки дев'ятого аспекту етикетка або листівка-вкладиш, що міститься у вказаному пакувальному матеріалі, вказує на те, що афліберцепт в комбінації з FOLFIRI поліпшує сумарну ефективність терапії (ORR).

У десятому аспекті відмітною ознакою даного винаходу є набір для лікування пацієнтів з CRC, що включає:

а) принаймні одну сполуку, що вибирається зі списку, який складається з афліберцепту, фолінової кислоти, 5-фторурацилу (5-FU) і іриноцетану; і

б) етикетку або листівку-вкладиш, що міститься у вказаному наборі, що вказує на те, що афліберцепт повинен використовуватися в комбінації з фоліновою кислотою, 5-фторурацилом (5-FU) і іриноцетаном (FOLFIRI), або що фолінова кислота, 5-фторурацил (5-FU) і іриноцетан (FOLFIRI) повинні використовуватися в комбінації з Афліберцептом.

В одинадцятому аспекті відмітною ознакою даного винаходу є набір, що включає в окремих контейнерах фармацевтичні композиції для спільного застосування при лікуванні CRC у пацієнта, який включає (1) фармацевтичну композицію, що включає афліберцепт, (2) фармацевтичну композицію, що включає фолінову кислоту, (3) фармацевтичну композицію, що включає 5-фторурацил (5-FU), і (4) фармацевтичну композицію, що включає іриноцетан.

Афліберцепт може бути приготований у вигляді лікарського препарату, як описано в WO2006/104852. Кваліфікований в даній галузі техніки фахівець може звернутися зокрема, до WO2006/104852 або WO 00/75319 для виконання даного винаходу.

Фігури

Фіг. 1: Амінокислотна послідовність афліберцепту (SEQ ID NO: 1).

Фіг 2: Загальна виживаність (місяці) - криві Каплана-Мейєра відповідно до групи лікування - популяція з призначеним лікуванням.

Фіг. 3: Загальна виживаність (місяці) - аналізи відповідно до підгруп (стовпчикова діаграма) – у відповідності з факторами стратифікації згідно IVRS - популяція з призначеним лікуванням.

Фіг. 4: Загальна виживаність (місяці) - аналізи відповідно до підгруп (стовпчикова діаграма) – у відповідності з демографічними показниками пацієнтів - популяція з призначеним лікуванням.

Фіг. 5: Загальна виживаність (місяці) - аналізи відповідно до підгруп (стовпчикова діаграма) – у відповідності з характеристиками на вихідному рівні - популяція з призначеним лікуванням.

Фіг. 6: PFS на основі оцінки пухлин IRC (незалежним спостережливим комітетом) (місяці) - аналіз відповідно до підгруп (стовпчикова діаграма) - відповідно до факторів стратифікації згідно IVRS - популяція з призначеним лікуванням.

Наступний приклад ілюструє комбінацію відповідно до даного винаходу.

EFC10262 (VELOUR)/(Багатонаціональне, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження, в якому порівнюється ефективність афліберцепту, що призначається один раз на два тижні, з плацебо, на пацієнтах з метастатичним колоректальним раком (MCRC), підданих лікуванню комбінацією іринотекан/5-FU (FOLFIRI) після несприятливого виходу схеми на основі оксаліплатину

EFC10262 було розроблене як рандомізоване, подвійне сліпе дослідження, що проводилося у безлічі центрів, в якій порівнюється афліберцепт в дозі = 4 мг/кг з плацебо, в поєднанні з комбінацією іринотекану і 5-фторурацилу (FOLFIRI), що призначається кожні 2 тижні як лікування другої лінії для пацієнтів з метастатичним колоректальним раком (MCRC) після несприятливого виходу схеми на основі оксаліплатину. Кожний підданий рандомізації пацієнт повинен був піддатися лікуванню до прогресування захворювання, смерті або недопустимої токсичності.

Основною метою EFC102 62 була демонстрація покращення загальної виживаності (OS) у випадку афліберцепт+FOLFIRI в порівнянні з плацебо+FOLFIRI. Визначений рівень статистичної значущості для цього кінцевого аналізу дорівнював 0,0466 після коректування помилки типу I, затраченої на два проміжних аналізи, використовуючи витратну функцію О'Брайєна-Флемінга.

Це дослідження включало один офіційний проміжний аналіз, запланований з метою ефективності, коли сталося 561 смертельних випадків (що становить 65 % частка від загального числа випадків, накопичених протягом всього дослідження). На вимогу незалежного комітету по моніторингу даних (DMC) був виконаний додатковий проміжний аналіз OS, щоб дати початкову оцінку відношення користь-ризик, коли сталося 315 смертельних випадків (що становить 36,5 % частка = число випадків/загальне очікуване число).

Усього приблизно 863 смертей було потрібно для визначення зменшення рівня ризику, що становить 20 %, за показником OS зі 90 % статистичною потужністю дослідження, використовуючи двосторонній логарифмічний ранговий критерій, при загальному рівні значущості = 0,0499. Медіана часу доживання відповідно до прогнозу становила 11 місяців для контрольної групи. Загальний рівень значущості був розщеплений між загальною виживаністю (0,0499) і виживанням без прогресування як додатковий показник ефективності (0,0001).

Планували піддати рандомізації приблизно 1200 пацієнтів (тобто 600 пацієнтів в кожній групі лікування). Стратифікацію призначення лікування здійснювали відповідно до попередньої терапії з використанням бевацизумабу (так чи ні) і загального стану (PS) по шкалі ECOG (Східної об'єднаної групи онкологів) (0 проти 1 проти 2).

Зарахування було почате в листопаді 2007 і закінчене в березні 2010. Всього 1226 пацієнтів було піддано рандомізації. Аналіз ефективності був оснований на всіх підданих рандомізації пацієнтах (популяції з призначенням лікуванням: 614 в групі лікування плацебо і 612 пацієнтів в групі лікування афліберцептом). Аналіз безпеки був оснований на всіх підданих лікуванню пацієнтах (вибірці для оцінки безпеки: 605 і 611 пацієнтів в групах лікування плацебо і афліберцептом, відповідно). Групи лікування були однаково збалансовані за демографічними показниками, характеристиками захворювань і попереднім протираковим лікуванням, включаючи попереднє піддавання впливу бевацизумабу.

Доза і схема введення

Пацієнтам вводили або афліберцепт, або плацебо, в залежності від заданої групи. Відразу ж після цього пацієнти отримували іринотекан, 5-FU і лейковорин (схему FOLFIRI).

Це лікування повторювали кожні 2 тижні.

Афліберцепт/плацебо

Група А, афліберцепт: 4 мг/кг вводили внутрішньовенно протягом 1 години в день 1, кожні 2 тижні, або

Група В, плацебо: 4 мг/кг вводили внутрішньовенно протягом 1 години в день 1, кожні 2 тижні.

Схема FOLFIRI

Відразу ж після введення афліберцепту/плацебо всі пацієнти отримували:

- Іринотекан 180 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії в 500 мл розчину 5 % декстрази у воді (D5W) протягом 90 хвилин і форму з правим-лівим обертанням (dl) лейковорину 400 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин, в той же самий час, в мішках, використовуючи вісь координат, а потім:

- 5-FU 400 мг/м² у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом 2-4 хвилин, а потім:

- 5-FU 2400 мг/м² у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії в 500 мл D5W (що рекомендується) протягом 46 годин.

Результати EFC10262

Демографічні показники і характеристики на вихідному рівні

Демографічні показники пацієнтів і характеристики на вихідному рівні були подібними в 2 групах лікування (таблиця 1).

Таблиця 1

Зведення демографічних показників пацієнтів і характеристик на вихідному рівні пацієнтів - популяція з призначеним лікуванням

	Плацебо/Folfiri (N=614)	Афліберцепт/Folfiri (N=612)	Всі (N=1226)
Стать [n(%)]			
Кількість	614	612	1226
Чоловіча	353 (57,5 %)	365 (59,6 %)	718 (58,6 %)
Жіноча	261 (42,5 %)	247 (40,4 %)	508 (41,4 %)
Вік (в роках)			
Кількість	614	612	1226
Медіана	61,0	61,0	61,0
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	60,2 (10,8)	59,5 (10,5)	59,8 (10,7)
Мінімальний; максимальний	19: 86	21: 82	19: 86
Вікова група [n(%)]			
Кількість	614	612	1226
<65	376 (61,2 %)	407 (66,5 %)	783 (63,9 %)
>65 але <75	199 (32,4 %)	172 (28,1 %)	371 (30,3 %)
>75	39 (6,4 %)	33 (5,4 %)	72 (5,9 %)
Раса [n(%)]			
Кількість	614	612	1226
Європеоїдна/біла	523 (85,2 %)	548 (89,5 %)	1071 (87,4 %)
Чорна	27 (4,4 %)	16 (2,6 %)	43 (3,5 %)
Монголоїдна/ азіатська	51 (8,3 %)	35 (5,7 %)	86 (7,0 %)
Інші	13 (2,1 %)	13 (2,1 %)	26 (2,1 %)
Район земної кулі			
Кількість	614	612	1226
Західна Європа	217 (35,3 %)	208 (34,0 %)	425 (34,7 %)
Східна Європа	136 (22,1 %)	161 (26,3 %)	297 (24,2 %)
Північна Америка	75 (12,2 %)	63 (10,3 %)	138 (11,3 %)
Південна Америка	56 (9,1 %)	62 (10,1 %)	118 (9,6 %)
Інші країни	130 (21,2 %)	118 (19,3 %)	248 (20,2 %)

Примітка: інші країни = Австралія, Нова Зеландія, Південна Африка і Корея

Характеристики захворювань при первинному діагностуванні і період часу від діагностування до рандомізації були подібними в 2 групах лікування (таблиця 2).

Таблиця 2

Характеристики захворювань при первинному
діагностуванні - популяція з призначеним лікуванням

	Плацебо/Folfiri (N=614)	Афліберцепт/Folfiri (N=612)	Всі (N=1226)
Місцезнаходження первинної пухлини [n(%)]			
Кількість	614	612	1226
Ободова кишка	302 (49,2 %)	289 (47,2 %)	591 (48,2 %)
Ретросигмовидний відділ ободової кишки	136 (22,1 %)	123 (20,1 %)	259 (21,1 %)
Пряма кишка	174 (28,3 %)	197 (32,2 %)	371 (30,3 %)
Інші	2 (0,3 %)	3 (0,5 %)	5 (0,4 %)
- сеа & ск20 позитивний, ймовірно колоректальна, первинна	1 (0,2 %)	0	1 (<0,1 %)
- Апендикс	0	1 (0,2 %)	1 (<0,1 %)
- Ободова кишка плюс апендикс	0	1 (0,2 %)	1 (<0,1 %)
- Ймовірна колоректальна; сеа-позитивна і рак ободової кишки в історії хвороби >20 років	0	1 (0,2 %)	1 (<0,1 %)
- Одночасна первинна, сліпої кишки і прямої кишки	1 (0,2 %)	0	1 (<0,1 %)
Гістологічний тип [n(%)]			
Кількість	614	612	1226
Аденокарцинома	614 (100 %)	612 (100 %)	1226 (100 %)
Період часу від першого діагностування до рандомізації (місяці) [n(%)]*			
Кількість	614	611	1225
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	20,88 (21,10)	20,98 (24,08)	20,93 (22,62)
Медіана	13,67	14,62	14,26
Мінімальний: максимальний	2,4: 214,7	2,1: 325,1	2,1: 325,1

*У разі пропуску дня первинної дати діагностування його вважали першим днем місяця

Відповідальність пацієнтів

Всього 30,4 % підданих рандомізації пацієнтів були розподілені в групу попереднього лікування бевацизумабом.

Таблиця 3

Зведення підданих рандомізації пацієнтів відповідно до фактора стратифікації (згідно IVRS) - популяція з призначеним лікуванням

Фактори стратифікації	Плацебо/Folfiri (N=614)	Афліберцепт/Folfiri (N=612)	Всі (N=1226)
ECOG PS [n(%)]			
0	350 (57,0 %)	349 (57,0 %)	699 (57,0 %)
1	250 (40,7 %)	250 (40,8 %)	500 (40,8 %)
2	14 (2,3 %)	13 (2,1 %)	27 (2,2 %)
Попереднє лікування бевацизумабом [n(%)]			
Так	187 (30,5 %)	186 (30,4 %)	373 (30,4 %)
Немає	427 (69,5 %)	426 (69,6 %)	853 (69,6 %)

Примітка: ECOG: Східна об'єднана група онкологів; PS: загальний стан; IVRS: система інтерактивної голосової відповіді

Доза і тривалість

- 5 Медіана загального піддавання впливу лікування дослідження (тобто або обох лікарських засобів дослідження афліберцепту/плацебо і FOLFIRI, або тільки одного з них) становила 8,0 і 9,0 циклів в групах лікування плацебо і афліберцептом, відповідно (таблиця 4).

Таблиця 4

Зведення загального піддавання впливу лікування дослідження - вибірка для оцінки безпеки

	Плацебо/Folfiri (N=605)	Афліберцепт /Folfiri (N=611)
Кількість циклів, яку отримав пацієнт		
Сума	6127	6358
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	10,1 (8,1)	10,4 (7,6)
Медіана	8,0	9,0
Мінімальне: максимальне	1: 67	1: 50
SD: середньоквадратичне відхилення		

- 10 Медіана кількості інфузій афліберцепту/плацебо складала 8,0 і 7,0 в групах лікування плацебо і афліберцептом, відповідно (таблиця 5). Медіана відносної інтенсивності дози становила 83 % у випадку афліберцепту в порівнянні з 92 % у випадку плацебо.

Таблиця 5

Піддавання впливу афліберцепту/плацебо - вибірка для оцінки безпеки

	Плацебо/Folfiri (N=605)	Афліберцепт /Folfiri (N=611)
Кількість циклів, яку отримав пацієнт		
Сума	6035	5632
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	10,0 (8,0)	9,2 (7,2)
Медіана	8,0	7,0
Мінімальне: максимальне	1: 67	1: 35
1	24 (4,0 %)	43 (7,0 %)
2	32 (5,3 %)	52 (8,5 %)
3	85 (14,0 %)	70 (11,5 %)
4	31 (5,1 %)	45 (7,4 %)
5	32 (5,3 %)	43 (7,0 %)
6	45 (7,4 %)	29 (4,7 %)
7	29 (4,8 %)	28 (4,6 %)
8	34 (5,6 %)	29 (4,7 %)
9	45 (7,4 %)	29 (4,7 %)
10	21 (3,5 %)	28 (4,6 %)
11-15	112 (18,5 %)	94 (15,4 %)
16-20	57 (9,4 %)	68 (11,1 %)
21-25	28 (4,6 %)	34 (5,6 %)
>25	30 (5,0 %)	19 (3,1 %)
	Плацебо/Folfiri (N=605)	Афліберцепт /Folfiri (N=611)
Тривалість піддавання впливу афліберцепту/плацебо (тижні)		
Кількість	605	611
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	22,3 (17,5)	21,7 (16,7)
Медіана	18,0	17,9
Мінімальне: максимальне	2: 135	2: 85
Загальна отримана доза (мг/кг)		
Кількість	605	611
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	39,63 (31,65)	35,69 (27,96)
Медіана	32,00	28,00
Мінімальне: максимальне	0,6: 266,4	3,8: 140,0
Фактична інтенсивність дози (мг/кг/тиждень)		
Кількість	605	611
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	1,78 (0,25)	1,55 (0,44)
Медіана	1,84	1,66
Мінімальне: максимальне	0,3: 2,1	0,1: 2,1
Відносна інтенсивність дози		
Кількість	605	611
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	0,89 (0,12)	0,78 (0,22)
Медіана	0,92	0,83
Мінімальне: максимальне	0,2: 1,1	0,1: 1,1
Кількість отриманих циклів: Кількість циклів з використанням принаймні однієї інфузії дози афліберцепту/плацебо		

5 Медіана кількості інфузій іринотекану становила 8,0 і 9,0 в групах лікування плацебо і афліберцептом, відповідно (таблиця 6). Медіана відносної інтенсивності дози становила 84 % в групі лікування афліберцептом в порівнянні з 91 % в групі лікування плацебо. Потрібно зазначити, що два пацієнти не отримали іринотекан; дозу вважали рівною 0 для розрахунку загальної дози, фактичної і відносної інтенсивності дози.

Таблиця 6

Піддавання впливу іринотекану - вибірка для оцінки безпеки

	Плацебо/Folfiri (N=605)	Афліберцент /Folfiri (N=611)
Кількість циклів, яку отримав пацієнт		
Сума	5992	6157
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	9,9 (7,8)	10,1 (7,4)
Медіана	8,0	9,0
Мінімальне: максимальне	1: 67	1: 50
1	23 (3,8 %)	34 (5,6 %)
2	29 (4,8 %)	39 (6,4 %)
3	87 (14,4 %)	64 (10,5 %)
4	33 (5,5 %)	36 (5,9 %)
5	29 (4,8 %)	37 (6,1 %)
6	48 (7,9 %)	31 (5,1 %)
7	27 (4,5 %)	27 (4,4 %)
8	32 (5,3 %)	29 (4,8 %)
9	47 (7,8 %)	29 (4,8 %)
10	21 (3,5 %)	38 (6,2 %)
11-15	114 (18,9 %)	111 (18,2 %)
16-20	58 (9,6 %)	78 (12,8 %)
21-25	31 (5,1 %)	35 (5,7 %)
>25	25 (4,1 %)	22 (3,6 %)
Тривалість піддавання впливу іринотекану (тижні)		
Кількість	604	610
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	22,2 (17,2)	23,5 (16,9)
Медіана	18,1	21,0
Мінімальне:максимальне	2: 135	2: 105
Загальна отримана доза (мг/м ²)		
Кількість	605	611
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	1736,30 (1355,52)	1730,37 (1273,76)
Медіана	1440,00	1472,50
Мінімальне:максимальне	0,0: 11948,1	0,0: 9046,1

	Плацебо/Folfiri (N=605)	Афліберцепт /Folfiri (N=611)
Фактична інтенсивність дози (мг/м ² /тиждень)		
Кількість	605	611
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	78,82 (11,74)	73,59 (13,68)
Медіана	82,08	75,60
Мінімальне: максимальне	0,0: 95,0	0,0: 95,0
Відносна інтенсивність дози		
Кількість	605	611
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	0,88 (0,13)	0,82 (0,15)
Медіана	0,91	0,84
Мінімальне:максимальне	0,0: 1,1	0,0: 1,1

Кількість отриманих циклів: Кількість циклів з використанням принаймні однієї інфузії дози іринотекану

- 5 Медіана кількості інфузій 5-FU становила 8,0 і 9,0 в групах лікування плацебо і афліберцептом, відповідно (таблиця 7). Медіана відносної інтенсивності дози становила 83 % в групі лікування афліберцептом в порівнянні з 91 % в групі лікування плацебо. Потрібно зазначити, що два пацієнти не отримали 5-FU; дозу вважали рівною 0 для розрахунку загальної дози, фактичної і відносної інтенсивності дози.

Таблиця 7

Піддавання впливу 5-FU - вибірка для оцінки безпеки

	Плацебо/Folfiri (N=605)	Афліберцепт /Folfiri (N=611)
Кількість циклів, яку отримав пацієнт		
Сума	6030	6155
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	10,0 (7,9)	10,1 (7,4)
Медіана	8,0	9,0
Мінімальне: максимальне	1:67	1:50
	Плацебо/Folfiri (N=605)	Афліберцепт /Folfiri (N=611)
1	22 (3,6 %)	35 (5,7 %)
2	28 (4,6 %)	39 (6,4 %)
3	88 (14,6 %)	63 (10,3 %)
4	33 (5,5 %)	35 (5,7 %)
5	28 (4,6 %)	37 (6,1 %)
6	48 (8,0 %)	32 (5,2 %)
7	27 (4,5 %)	28 (4,6 %)
8	33 (5,5 %)	28 (4,6 %)
9	47 (7,8 %)	29 (4,7 %)
10	20 (3,3 %)	39 (6,4 %)
11-15	114 (18,9 %)	113 (18,5 %)
16-20	59 (9,8 %)	77 (12,6 %)
21-25	28 (4,6 %)	35 (5,7 %)
>25	28 (4,6 %)	21 (3,4 %)

	Плацебо/Folfiri (N=605)	Афліберцепт/ Folfiri (N=611)
Тривалість піддавання впливу 5-FU (тижні)		
Кількість	603	611
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	22,4 (17,5)	23,5 (16,9)
Медіана	18,1	21,0
Мінімальне: максимальне	2: 135	2: 105
Загальна отримана доза (мг/м ²)		
Кількість	605	611
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	27142,02 (21341,89)	26644,81 (19245,24)
Медіана	22400,00	22702,44
Мінімальне: максимальне	0,0: 185874,8	409,0: 126701,4
Фактична інтенсивність дози (мг/м ² /тиждень)		
Кількість	605	611
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	1227,42 (190,51)	1140,36 (214,35)
Медіана	1276,38	1165,56
Мінімальне: максимальне	0,0: 1477,3	177,0: 1491,3
	Плацебо/Folfiri (N=605)	Афліберцепт / Folfiri (N=611)
Відносна інтенсивність дози		
Кількість	605	611
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	0,88 (0,14)	0,81 (0,15)
Медіана	0,91	0,83
Мінімальне: максимальне	0,0: 1,1	0,1: 1,1

Кількість отриманих циклів: Кількість циклів з використанням принаймні однієї інфузії дози 5-FU

Результати EFC10262

1. Загальна виживаність

- 5 Медіана періоду часу подальшого спостереження в даті завершення (07 лютого 2011) для популяції з призначеним лікуванням становила 22,28 місяців (фіг. 2 і таблиця 8). Це дослідження досягло свого основного кінцевого показника, демонструючи значну відмінність в загальній виживаності на користь афліберцепту в порівнянні з плацебо (зі стратифікацією HR: 0,817, 95,34 % CI (довірчий інтервал): 0,713-0,937; p=0,0032). Відношення ризиків
- 10 переміщається у зниження ризику смерті, що становить 18,3 % (95,34 CI: 6,3 %-28,7 %) у випадку афліберцепту в порівнянні з плацебо. Через 12 і 18 місяців після рандомізації оцінені ймовірності залишитися живими становили 50,3 % в групі лікування плацебо і 56,1 % в групі лікування афліберцептом, і 30,9 % в групі лікування плацебо і 38,5 % в групі лікування афліберцептом. Медіана загальної виживаності становила 13,50 місяців в порівнянні з 12,06
- 15 місяцями в групах лікування афліберцептом і плацебо, відповідно. Аналізи чутливості і аналізи відповідно до підгруп показали дуже стійкий ефект лікування, підтверджуючи надійність результатів за основним кінцевим показником.

Таблиця 8

Загальна виживаність (місяці) - оцінки виживаності з використанням методу Каплана-Мейєра відповідно до групи лікування - Первинний аналіз - зі стратифікацією відповідно до чинників стратифікації в момент рандомізації (IVRS) - популяція з призначенням лікуванням

Період часу до випадку або цензурування	Плацебо/Folfin (N=614)	Афліберцепт /Folfin (N=612)
Всього		
Кількість смертельних випадків n/N(%)	460/614 (74,9) %	403/612 (65,8%)
Медіана загальної виживаності (95,34% CI) (місяці)	12,06 (11,072 - 13,109)	13,50 (12,517 - 14,949)
Кількість пацієнтів, підданих ризику		
3 місяці	573	566
6 місяців	485	498
9 місяців	401	416
12 місяців	286	311
18 місяців	131	148
24 місяці	51	75
Вірогідність виживання (95,34% CI)		
3 місяці	0,935 (0,915 - 0,955)	0,931 (0,911 - 0,951)
6 місяців	0,791 (0,759 - 0,824)	0,819 (0,788 - 0,850)
9 місяців	0,654 (0,616 - 0,692)	0,687 (0,650 - 0,725)
12 місяців	0,503 (0,462 - 0,543)	0,561 (0,521 - 0,602)
18 місяців	0,309 (0,269 - 0,348)	0,385 (0,343 - 0,427)
24 місяці	0,187 (0,149 - 0,225)	0,280 (0,237 - 0,324)
Отримане з використанням логарифмічного рангового критерію р-значення зі стратифікацією в порівнянні з плацебо/Folfin	-	0,0032
Відношення ризиків (95,34% CI) ^a		
зі стратифікацією в порівнянні з плацебо/Folfin	-	0,817 (0,713 - 0,937)
Дата завершення = 7 лютого 2011 року Медіана періоду часу наступного спостереження = 22,28 в місяцях *: зі стратифікацією за загальним станом по шкалі ECOG (0 проти 1 проти 2) і попереднім лікуванням бевацизумабом (так проти ні) згідно з IVRS. Поріг значущості встановлений на значенні 0,0466, використовуючи альфа-виратну функцію О'Брайєна-Флемінга		

Аналізи відповідно до підгруп загальної виживаності (OS)

- 5 Аналізи відповідно до підгруп не виявили якого-небудь значущого взаємозв'язку (при двосторонньому 10 % рівні) між групами лікування і факторами стратифікації, що означає, що ефект лікування був стійким по всіх підгрупах. Це продемонстровано в таблиці 9 і на фіг. 3, 4 і 5.

Таблиця 9

**Загальна виживаність (місяці) - Резюме аналізів відповідно до підгруп -
відповідно до факторів стратифікації згідно з IVRS - популяція з призначенням
лікуванням**

	Плацебо/Folfiri Медіана (місяці) (95,34%CI)	Афліберцепт/Folfiri Медіана (місяці) (95,34%CI)	Відношення ризиків (95,34%) в порівнянні з плацебо/Folfiri	P-значення для взаємозв'язку
Всі пацієнти	12,1 (11,07 - 13,11)	13,5 (12,52 - 14,95)	0,817 (0,713 - 0,937)	
Попереднє лікування бевацизумабом				
Ні	12,4 (11,17 - 13,54)	13,9 (12,71 - 15,64)	0,788 (0,669 - 0,927)	0,7231
Так	11,7 (9,82 - 13,77)	12,5 (10,78 - 15,51)	0,862 (0,673 - 1,104)	
ECOG PS				
0	14,1 (12,88 - 16,62)	16,9 (14,78 - 18,79)	0,768 (0,635 - 0,928)	0,5668
1	10,1 (9,20 - 11,53)	10,7 (9,36 - 12,35)	0,869 (0,71 - 1,063)	
2	4,4 (1,97 - 10,02)	2,8 (0,92 - 9,82)	0,978 (0,43 - 2,221)	
Дата завершення = 7 лютого 2011 року Медіана періоду часу наступного спостереження = 22,28 в місяцях ^a : Тест на взаємозв'язок із моделі пропорційних ризиків Кокса, що включає фактор, ефект лікування і взаємозв'язок лікування з фактором				

Ефект лікування на OS був стійким по всіх групах відносно характеристик на вихідному рівні при входженні в дослідження. Потрібно зазначити, що взаємозв'язок між групами лікування і фактором наявності метастазу в печінці був значущим на 10 % рівні, означаючи більший ефект лікування в групі з "тільки метастазом в печінці" (HR (95,34 % CI): 0,649 (0,492-0,855)), ніж в групі "без метастазу в печінці", або групі з "іншими метастазами" (HR (95,34 % CI): 0,868 (0,742-1,015)) (кількісний взаємозв'язок, $p=0,0899$). Це продемонстровано в таблиці 10.

Таблиця 10

**Загальна виживаність (місяці) - Резюме аналізів відповідно до підгруп -
відповідно до характеристик на вихідному рівні - популяція з призначеним
лікуванням**

	Плацебо/Folfiri Медіана (місяці) (95,34%CI)	Афліберцепт/Folfiri Медіана (місяці) (95,34%CI)	Відношення ризиків (95,34%) в порівнянні з плацебо/Folfiri	P-значення для взаємозв'язку
Всі пацієнти	12,1 (11,07 – 13,11)	13,5 (12,52 – 14,95)	0,817 (0,713 – 0,937)	
Попередня гіпертензія				
Ні	11,7 (10,41 – 13,11)	12,7 (11,17 – 14,39)	0,883 (0,74 – 1,054)	0,1309
Так	12,7 (10,78 – 14,00)	15,5 (12,91 – 18,56)	0,714 (0,577 – 0,884)	
Кількість метастатично уражених органів				
> 1	10,5 (9,72 – 12,06)	12,1 (10,71 – 13,11)	0,825 (0,692 – 0,982)	0,6992
<= 1	13,7 (12,29 – 16,30)	16,0 (14,42 – 20,86)	0,767 (0,618 – 0,953)	
Тільки метастаз в печінці				
Ні	12,3 (11,07 – 13,73)	13,2 (12,06 – 15,28)	0,868 (0,742 – 1,015)	0,0899
Так	11,4 (9,86 – 12,88)	14,4 (12,68 – 18,04)	0,649 (0,492 – 0,855)	
Місцезнаходження первинної пухлини				
Ободова кишка	10,6 (9,66 – 12,06)	12,9 (11,50 – 16,16)	0,739 (0,607 – 0,899)	0,1421
Ретросигмовидний відділ ободової кишки/інші	14,1 (12,71 – 17,08)	14,3 (12,35 – 16,39)	1,039 (0,772 – 1,4)	
Пряма кишка	12,6 (10,35 – 14,55)	13,5 (11,93 – 15,87)	0,806 (0,629 – 1,031)	
Медіана періоду часу наступного спостереження = 22,28 в місяцях ^a : Тест на взаємозв'язок із моделі пропорційних ризиків Кокса, що включає фактор, ефект лікування і взаємозв'язок лікування з фактором				

2. Виживання без прогресування (PFS) на основі оцінки пухлин IRC

Кінцевий аналіз PFS був виконаний під час другого проміжного аналізу OS (тобто в дати
5 завершення = 06 травня 2010 року). Покращення виживання без прогресування (PFS) було
доведене у пацієнтів в групі лікування афліберцептом в порівнянні з пацієнтами в групі
лікування плацебо (зі стратифікацією HR: 0,758, 99,99 % CI: 0,578-0,995; p=0,00007).

Медіана PFS дорівнювала 6,90 місяців в групі лікування афліберцептом і 4,67 місяців в групі
лікування плацебо (таблиця 11).

10

Таблиця 11

PFS на основі оцінки пухлин IRC (місяці) - оцінки виживаності з використанням методу Каплана-Мейєра відповідно до групи лікування - зі стратифікацією відповідно до факторів стратифікації в момент рандомізації (IVRS) - популяція з призначеним лікуванням

Період часу до випадку або цензурування	Плацебо/Folfiri (N=614)	Афліберцепт /Folfiri (N=612)
Усього		
Кількість випадків, n/N(%)	454/614 (73,9 %)	393/612 (64,2 %)
Медіана PFS (99,99 % CI) (місяці)	4,67 (4,074 – 5,552)	6,90 (5,881 – 7,852)
Кількість пацієнтів, схильних до ризику		
3 місяця	355	420
6 місяців	171	247
9 місяців	94	99
12 місяців	46	43
18 місяців	9	7
Ймовірність виживання (99,99 % CI)		
3 місяця	0,664 (0,587 – 0,741)	0,793 (0,727 – 0,859)
6 місяців	0,390 (0,306 – 0,475)	0,573 (0,488 – 0,659)
9 місяців	0,254 (0,174 – 0,334)	0,313 (0,222 – 0,404)
12 місяців	0,146 (0,076 – 0,216)	0,166 (0,085 – 0,246)
18 місяців	0,043 (0,000 – 0,091)	0,051 (0,000 – 0,108)
Р-значення статифікованого логарифмічно-рангового критерію		
Плацебо/Folfiri в порівнянні	-	0,00007
Відношення ризиків (99,99 % CI) ^a зі стратифікацією в порівнянні		
з плацебо/Folfiri	-	0,758 (0,578 – 0,995)

Дата завершення = 06 травня 2010

^a: зі стратифікацією за загальним станом по шкалі ECOG (0 проти 1 проти 2) і попереднім лікуванням бевацизумабом (так проти ні) згідно з IVRS Поріг значущості встановлений на значенні 0,0001

Аналізи відповідно до підгруп виживання без прогресування

5. Виживання без прогресування (PFS) було проаналізоване в підгрупах, як продемонстровано в таблиці 12 і на фіг. 6. Взаємозв'язок між групами лікування і факторами стратифікації не відмічався (таблиця 12).

Таблиця 12

PFS на основі оцінки пухлин IRC (місяці) - Резюме аналізів відповідно до підгруп
- відповідно до факторів стратифікації згідно IVRS - популяція з призначеним лікуванням

	Плацебо/Folfiri Медіана (місяці) (99,99 % CI)	Афліберцепт / Folfiri Медіана (місяці) (99,99 % CI)	Відношення ризиків (99,99 % CI) в порівнянні з плацебо/Folfiri	P-значення для взаємозв'язку ^a
Всі пацієнти	4,7 (4,075,55)	6,9 (5,887,85)	0,758 (0,578 – 0,995)	
Попереднє лікування бевацизумабом				
Ні	5,4 (4,176,70)	6,9 (5,828,15)	0,797 (0,58 – 1,096)	0,6954
Так	3,9 (2,86 – 5,42)	6,7 (4,768,74)	0,661 (0,3991,095)	
ECOG PS				
0	5,4 (4,246,77)	7,2 (6,378,87)	0,761 (0,5291,094)	0,1958
1	4,1 (2,835,55)	5,6 (4,607,46)	0,749 (0,494 – 1,135)	
2	2,0 (1,18-5,75)	2,7 (0,53-12,88)	0,618 (0,11-3,476)	

Дата завершення = 06 травня 2010 року

^a: Тест на взаємозв'язок з моделі пропорційних ризиків Кокса, що включає фактор, ефект лікування і взаємозв'язок лікування з фактором

Для PFS значущий взаємозв'язок не виявлений між групами лікування і демографічними параметрами або районами земної кулі.

- 5 Ефект лікування на PFS був стійким по всіх групах відносно характеристик на вихідному рівні при входженні в дослідження. Потрібно зазначити, що взаємозв'язок між групами лікування і фактором наявності метастазу в печінці, який був відмічений у випадку OS, був також значущим на 10 % рівні, означаючи більший ефект лікування в групі з "тільки метастазом в печінці" (HR (99,99 % CI): 0,547 (0,313-0,956)), ніж в групі "без метастазу в печінці", або групі з
- 10 "іншими метастазами (HR (99,99 % CI): 0,839 (0,617-1,143)) (кількісний взаємозв'язок, p=0,0076).

Результати двох аналізів чутливості для PFS відповідали результатам первинного аналізу PFS. Крім того, було оцінене слідування визначеній в протоколі схемі для оцінки пухлин, і не був виявлений дисбаланс між групами лікування.

3. Сумарна ефективність терапії

- 15 Сумарна ефективність терапії - з проведенням аналізу IRC- була значно вищою в групі лікування афліберцептом в порівнянні з групою лікування плацебо: 19,8 % (95 % CI: 16,4 %-23,2 %) проти 11,1 % (95 % CI: 8,5 %-13,8 %), відповідно (p=0,0001) (таблиця 13).

Таблиця 13

Зведення сумарної об'єктивної ефективності терапії згідно IRC –
вибірка пацієнтів, що піддається оцінці відносно ефективності терапії

	Плацебо/Folfiri (N=530)	Афліберцент/Folfiri (N=531)
Найкраща реакція у відповідь [п%]		
Повна реакція у відповідь	2 (0,4 %)	0
Часткова реакція у відповідь	57 (10,8 %)	105 (19,8 %)
Стабільне захворювання	344 (64,9 %)	350 (65,9 %)
Прогресуюче захворювання	114 (21,5 %)	55 (10,4 %)
Що не піддається оцінці	13 (2,5 %)	21 (4,0 %)
Загальна реакція у відповідь		
Пацієнти, у яких досягнуті терапевтичні ефекти (повна реакція у відповідь або часткова реакція у відповідь)	59 (11,1 %)	105 (19,8 %)
95 % CI ^a	8,5 % - 13,8 %	16,4 % - 23,2 %
Р-значення статифікованого Кохрана-Мантеля-Гензеля критерія ^b		
Плацебо/Folfiri в порівнянні	-	0,0001

^a: з оцінкою з використанням нормальної апроксимації

^b: зі стратифікацією за загальним станом по шкалі ECOG (0 проти 1 проти 2) і попереднім лікуванням бевацизумабом (так проти ні) згідно з IVRS

4. Додаткова протиракова терапія

У цілому 60 % пацієнтів в обох групах лікування отримали додаткові протипухлинні терапії (таблиця 14).

Таблиця 14

Зведення перших додаткових протиракових терапій - популяція з призначеним лікуванням

	Плацебо/Folfiri (N=614)	Афліберцент /Folfiri (N=612)
Принаймні одна додаткова терапія [n(%)]		
Так	366 (59,6 %)	364 (59,5 %)
Ні	248 (40,4 %)	248 (40,5 %)
Тип першої додаткової терапії [n(%)]		
Системне протиракове лікування	303/366 (82,8 %)	296/364 (81,3 %)
Променева терапія	43/366 (11,7 %)	34/364 (9,3 %)
Хірургічне втручання	20/366 (5,5 %)	34/364 (9,3 %)
Період часу від останнього внутрішньовенного введення до першої додаткової системної протиракової терапії (місяці) ³		
Кількість	297	293
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	1,87 (1,71)	2,37 (2,45)
Медіана	1,35	1,58

	Плацебо/Folfiri (N=614)	Афліберцент /Folfiri (N=612)
Мінімальне: максимальне	0,3: 14,0	0,2: 20,5
Період часу від останнього внутрішньовенного введення до першої додаткової променевої терапії (місяці) ³		
Кількість	43	33
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	3,02 (3,86)	3,25 (3,38)
Медіана	1,31	2,07
Мінімальне: максимальне	0,4: 16,5	0,6: 14,6
Період часу від останнього внутрішньовенного введення до першого додаткового хірургічного втручання (місяці) ^a		
Кількість	20	34
Середнє значення (середньоквадратичне відхилення)	1,62 (1,41)	2,42 (2,08)
Медіана	1,15	1,48
Мінімальне: максимальне	0,4: 7,2	0,2: 8,5

Системні протиракові терапії включають хіміотерапію і біопрепарати. Залишена тільки найбільш рання дата додаткової терапії в кожній категорії (системного протиракового лікування, променевої терапії або хірургічного втручання). ^aПеріод часу від останнього внутрішньовенного введення до першої додаткової терапії не розраховується для пацієнтів, підданих рандомізації, але не підданих лікуванню.

Приблизно 32 % пацієнтів в кожній групі отримують додаткове протиракове лікування, яке включає біопрепарат (таблиця 15).

5

Таблиця 15

Зведення всіх додаткових протиракових терапій - популяція з призначеним лікуванням

	Плацебо/Folfiri (N=614)	Афліберцент /Folfiri (N=612)
Будь-яка додаткова терапія	366 (59,6 %)	364 (59,5 %)
Хірургічне втручання	31 (5,0 %)	47 (7,7 %)
Променева терапія	81 (13,2 %)	79 (12,9 %)
Системне протиракове лікування	329 (53,6 %)	329 (53,8 %)
Біопрепарати/Невеликі молекули	197 (32,1 %)	195 (31,9 %)
Цетуксимаб	91 (14,8 %)	108 (17,6 %)
Бевацизумаб	75 (12,2 %)	55 (9,0 %)
Панітумумаб	52 (8,5 %)	52 (8,5 %)
Інші	14 (2,3 %)	21 (3,4 %)
Хіміотерапія	297 (48,4 %)	287 (46,9 %)
Фторпіримідин	233 (37,9 %)	223 (36,4 %)
Іринотекан	160 (26,1 %)	174 (28,4 %)
Інші	79 (12,9 %)	71 (11,6 %)
Оксаліплатин	66 (10,7 %)	53 (8,7 %)
Інші ^a	6 (1,0 %)	5 (0,8 %)

^a: включають пацієнтів, підданих рандомізації в контрольних випробуваннях плацебо, у разі яких точна природа лікування невідома. Пацієнт може бути включений і в хіміотерапію, і в прийом біопрепаратів (категорії можуть бути не додані)

5. Безпека Небажані явища

Були представлені дані про небажані явища всіх ступенів, що виникли після початку лікування, у майже 100 % пацієнтів в обох групах лікування, тоді як частота виникнення явищ ступенів 3-4 була вища в групі лікування афліберцептом (83,5 % проти 62,5 %).

Частота тривалого припинення лікування дослідження внаслідок небажаних явищ була вища в групі лікування афліберцептом (26,8 % проти 12,1 %). Схожий характер був відмічений у разі передчасного припинення лікування внаслідок небажаних явищ (19,5 % проти 2,8 %).

Передчасне припинення лікування відповідає більш ранньому припиненню або лікування FOLFIRI, при цьому лікування афліберцептом/плацебо продовжується, або лікування афліберцептом/плацебо, при цьому лікування FOLFIRI продовжується.

У межах 30 днів від останнього введення дози 37 (6,1 %) і 29 (4,8 %) пацієнтів в групах лікування афліберцептом і плацебо, відповідно, зазнали небажаних явищ, які зрештою привели до смерті в межах 30 днів (28 проти 17 в групі лікування афліберцептом і плацебо, відповідно), або після 30 днів (9 проти 12 в групі лікування плацебо і афліберцептом, відповідно) від останнього введення дози. Вони включали смерть внаслідок прогресування захворювання. Зведення даних, що стосуються безпеки, представлене в таблиці 16 і таблиці 17.

Таблиця 16

Зведення TEAE, що зустрічаються найбільш часто: частота виникнення подій ≥ 20 % в групі лікування афліберцептом або (частота виникнення подій <20 % в групі лікування афліберцептом і Δ для всіх ступенів ≥ 5 %) - вибірка для оцінки безпеки

% пацієнтів (в вибірці для оцінки безпеки)	Плацебо/Folfiri N=605		Афліберцепт/ Folfiri N=611		Δ≥10 % всі ступені	5≤Δ<10 % всі ступені	Δ≥2 % ступінь 3/4
	всі ступені	ступінь 3/4	всі ступені	ступінь 3/4			
	Частота виникнення подій ≥20 % (група лікування афліберцептом)						
Діарея (PT)	56,5	7,8	69,2	19,3	X		X
Астенічний стан (HLT)	50,2	10,6	60,4	16,9	X		X
Стоматит & утворення виразки (HLT)	34,9	5,0	54,8	13,7	X		X
Нудота (PT)	54,0	3,0	53,4	1,8			
Інфекції (SOC)	32,7	6,9	46,2	12,3	X		X
Гіпертензія (групування)	10,7	1,5	41,4	19,3	X		X
Болі в шлунково-кишковому тракті і животі (HLT)	29,1	3,3	34,0	5,4			
Блювота (PT)	33,4	3,5	32,9	2,8			
Зниження апетиту (PT)	23,8	1,8	31,9	3,4		X	
Зниження ваги (PT)	14,4	0,8	31,9	2,6	X		
Носова кровотеча (PT)	7,4	0	27,7	0,2	X		
Алопеція (PT)	30,1	немає даних	26,8	немає даних			
Дисфонія (PT)	3,3	0	25,4	0,5	X		

% пацієнтів (у вибірці для оцінки безпеки)	Плацебо/ Folfiri N=605		Афліберцепт /Folfiri N=611		Δ≥10 % всі ступені	5≤Δ<10 % всі ступені	Δ≥2 % Ступінь 3/4
	всі ступені	ступінь 3/4	всі ступені	ступінь 3/4			
	Частота виникнення подій ≥ 20 % (група лікування афліберцептом)						
М'язово-скелетна біль & біль в зв'язках & дискомфорт (HLT)	21,2	2,3	23,1	1,3			
Запор (PT)	24,6	1,0	22,4	0,8			
Головний біль (PT)	8,8	0,3	22,3	1,6	X		
	Частота виникнення подій <20 % група лікування афліберцептом і Δ всі ступені ≥5 %						
Долонно-підшовна еритродиз-естезія (PT)	4,3	0,5	11,0	2,8		X	
Зневоднення (PT)	3,0	1,3	9,0	4,3		X	
Гіпер-пігментація шкіри (PT)	2,8	0	8,2	0		X	

Класифікація MedDRA (Міжнародний словник стандартної медичної термінології): SOC (клас системи органів), HLT (узагальнений термін), PT (переважний термін). Групування: групування деяких PT Δ : відмінність в частоті виникнення подій в групі лікування афліберцептом в порівнянні з плацебо

Таблиця 17

Загальне враження про безпеку, кількість (%) пацієнтів - вибірка для оцінки безпеки

	Плацебо/Folfiri (N=605)	Афліберцепт /Folfiri (N=611)
Пацієнти з яким-небудь TEAE	592 (97,9 %)	606 (99,2 %)
Пацієнти з яким-небудь TEAE ступеня 3-4	378 (62,5 %)	510 (83,5 %)
Пацієнти з яким-небудь серйозним TEAE	198 (32,7 %)	294 (48,1 %)
Пацієнти з будь-яким TEAE, що приводить до смерті	29 (4,8 %)	37 (6,1 %)
Пацієнти з будь-яким зв'язаним TEAE, що приводить до смерті	3 (0,5 %)	6 (1,0 %)
Пацієнти з будь-яким TEAE, що приводить до тривалого припинення лікування	73 (12,1 %)	164 (26,8 %)
Пацієнти з будь-яким TEAE, що приводить до передчасного припинення лікування	17 (2,8 %)	119 (19,5 %)

Примітка: Дані про небажані явища представляли, використовуючи версію MedDRA-MEDDRA13.1, і їх диференціювали, використовуючи версію 3.0 NCI CTC (оцінної шкали загальних критеріїв токсичності Національного інституту дослідження раку)

5. Висновки

- 5 Це дослідження досягло свого основного кінцевого показника, демонструючи значуще покращення загальної виживаності в групі лікування афліберцептом в порівнянні з плацебо.

Крім того, було виявлене значуще покращення додаткових кінцевих показників ефективності (PFS і RR).

- 10 Профіль безпеки якісно відповідав такому у разі лікування з використанням анти-VEGF із збільшенням відомих токсичностей фонові хіміотерапії (таких як діарея, стоматит, інфекції, нейтропенія/нейтропенічні ускладнення).

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> SANOFI

<120> композиція, яка включає афліберцепт, фолінову кислоту,
(5-FU) і триноцетан (FOLFIRI)

<130> FR2011-027 PCT

<160> 1

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 431

<212> PRT

<213> Штучний

<220>

<223> Афліберцепт

<400> 1

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
1 5 10 15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
20 25 30

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
35 40 45

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
50 55 60

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
65 70 75 80

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
85 90 95

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
100 105 110

Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
115 120 125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
130 135 140

His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly
145 150 155 160

Ser	Glu	Met	Lys	Lys	Phe	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Gly	Val	Thr	
				165						170					175	
Arg	Ser	Asp	Gln	Gly	Leu	Tyr	Thr	Cys	Ala	Ala	Ser	Ser	Gly	Leu	Met	
			180					185					190			
Thr	Lys	Lys	Asn	Ser	Thr	Phe	Val	Arg	Val	His	Glu	Lys	Asp	Lys	Thr	
		195					200					205				
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
	210						215					220				
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
225						230				235					240	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	
				245					250					255		
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
			260					265					270			
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
		275					280						285			
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	
	290					295					300					
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	
305						310				315					320	
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	
				325					330					335		
Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	
			340					345					350			
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	
		355					360					365				
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	
	370						375				380					
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	
385					390					395					400	

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
405 410 415

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
420 425 430

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Спосіб лікування колоректального раку (CRC) або симптому колоректального раку (CRC) у пацієнта, що цього потребує, де спосіб включає стадію на якій вводять вказаному пацієнту комбінацію, яка містить афліберцепт, фолінову кислоту, 5-фторурацилу (5-FU) і іринотекан, причому афліберцепт вводять в дозі від приблизно 1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг, і фолінову кислоту, 5-фторурацил (5-FU) й іринотекан вводять у терапевтично ефективних кількостях.
- 10 2. Спосіб за п. 1, в якому вказаний пацієнт вже піддавався лікуванню у відношенні CRC або симптому CRC.
3. Спосіб за будь-яким з пп. 1-2, в якому вказаний пацієнт раніше піддавався лікуванню з використанням хіміотерапії, променевої терапії або хірургічного втручання.
4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, в якому вказаний пацієнт раніше піддавався лікуванню з використанням терапії на основі оксаліплатину або бевацизумабу.
- 15 5. Спосіб за п. 1 або 2, в якому вказаний пацієнт дав незадовільний результат хіміотерапії, променевої терапії або хірургічного втручання.
6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, в якому колоректальний рак являє собою метастатичний колоректальний рак (mCRC).
- 20 7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, в якому афліберцепт, фолінову кислоту, 5-фторурацил (5-FU) й іринотекан вводять послідовно.
8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, в якому афліберцепт, фолінову кислоту, 5-фторурацил (5-FU) й іринотекан вводять розтягнуто протягом періоду часу для отримання максимальної ефективності комбінації.
- 25 9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, в якому пацієнту вводять фолінову кислоту в дозі від 200 мг/м² до 600 мг/м², 5-фторурацил (5-FU) в дозі від 2000 мг/м² до 4000 мг/м², іринотекан в дозі від 100 мг/м² до 300 мг/м² і афліберцепт в дозі від 1 мг/кг до 10 мг/кг.
10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, в якому пацієнту вводять фолінову кислоту в дозі, що становить приблизно 400 мг/м², 5-фторурацил (5-FU) в дозі, що становить приблизно 2800 мг/м², іринотекан в дозі, що становить приблизно 180 мг/м², і афліберцепт в дозі, що становить
- 30 4 мг/кг.
11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, в якому фолінову кислоту вводять внутрішньовенно в дозі, що становить приблизно 400 мг/м², 5-фторурацил (5-FU) вводять внутрішньовенно в дозі, що становить приблизно 2800 мг/м², іринотекан вводять внутрішньовенно в дозі, що становить
- 35 приблизно 180 мг/м², афліберцепт вводять внутрішньовенно в дозі, що становить приблизно 4 мг/кг, і в якому комбінацію вводять кожні два тижні.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, в якому фолінову кислоту, 5-фторурацил (5-FU), іринотекан і афліберцепт вводять внутрішньовенно кожні два тижні протягом періоду часу, що укладається між 9 і 18 тижнями.
- 40 13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, в якому фолінову кислоту вводять внутрішньовенно відразу ж після введення афліберцепту.
14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-13, в якому фолінову кислоту вводять внутрішньовенно відразу ж після введення афліберцепту протягом періоду часу, що складає приблизно 2 години.
15. Спосіб за будь-яким з пп. 1-14, в якому іринотекан вводять внутрішньовенно відразу ж після введення афліберцепту.
- 45 16. Спосіб за будь-яким з пп. 1-15, в якому іринотекан вводять внутрішньовенно відразу ж після введення афліберцепту протягом періоду часу, що складає приблизно 90 хвилин.
17. Спосіб за будь-яким з пп. 1-16, в якому 5-фторурацил (5-FU) вводять відразу ж після введення афліберцепту.
- 50 18. Спосіб за будь-яким з пп. 1-17, в якому першу частку 5-фторурацилу (5-FU) вводять внутрішньовенно відразу ж після введення афліберцепту, а другу частку 5-FU вводять внутрішньовенно після введення першої частки у вигляді безперервної інфузії.
19. Спосіб за будь-яким з пп. 1-18, в якому приблизно 400 мг/м² 5-фторурацилу (5-FU) вводять внутрішньовенно протягом періоду часу, що становить 2-4 хвилини, після введення

афліберцепту, і в якому 2400 мг/м^2 5-FU вводять внутрішньовенно протягом майже 46 годин після введення 400 мг/м^2 у вигляді безперервної інфузії.

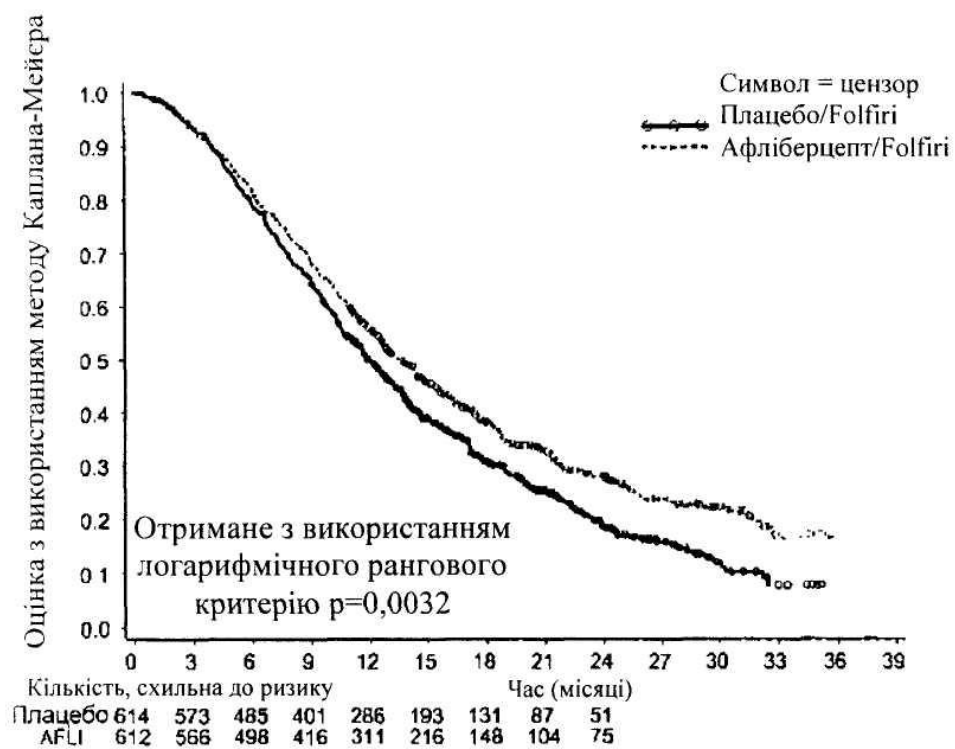
20. Спосіб за будь-яким з пп. 1-19, в якому пацієнт має метастази в печінці.

21. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, в якому афліберцепт, фолінову кислоту, 5-фторурацил (5-FU) й іринотекан вводять одночасно.

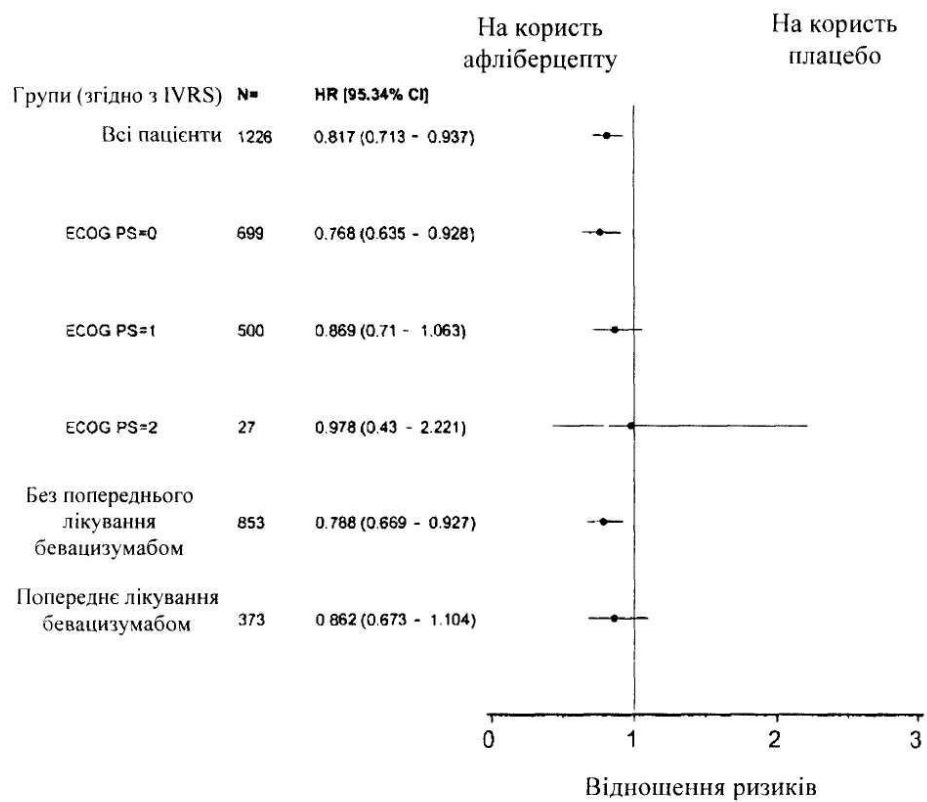
SEQ ID NO:1

SDTGRPFVEM YSEIPEIIHM TEGRELVIPC RVTSPNITVT LKKFPLDTLI 50
 PDGKRIIWDS RKGFIISNAT YKEIGLLTCE ATVNGLHYKT NYLTHRQTNT 100
 IIDVVLSPSH GIELSVGEKL VLNCTARTEL NVGIDFNWEY PSSKHQHKKL 150
 VNRDLKTQSG SEMKKFLSTL TIDGVTRSDQ GLYTCAASSG LMTKKNSTFV 200
 RVHEKDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD 250
 VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN 300
 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL 350
 TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLSDSGSFF LYSKLTVDKS 400
 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G

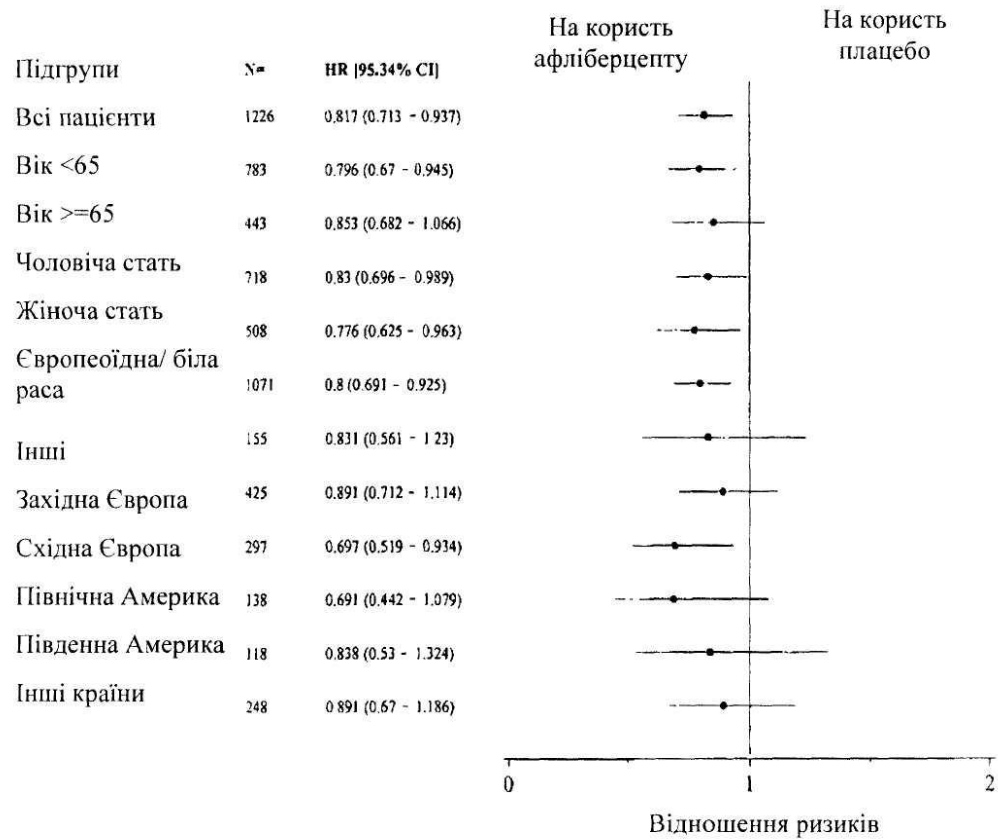
Fig. 1



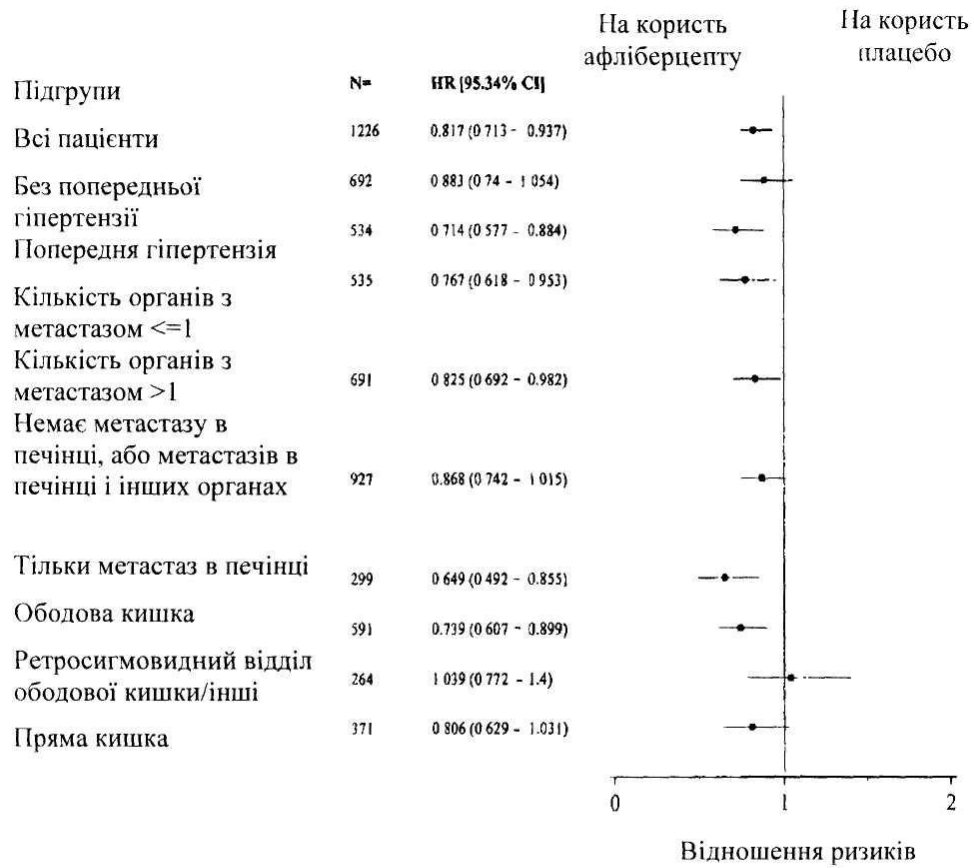
Фіг. 2



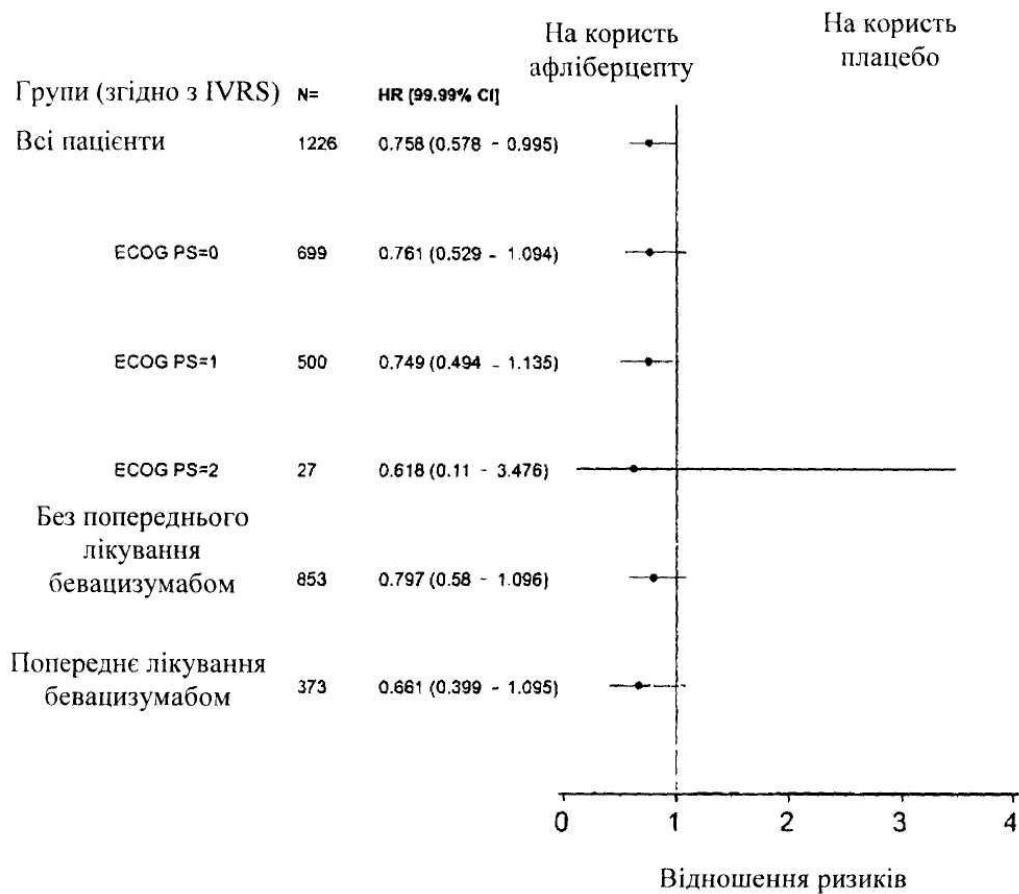
Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601