

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190833 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.14

(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.10.30

(54) ВТ1718 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА

(31) 62/753,005; 62/788,391; 62/907,106

(32) 2018.10.30; 2019.01.04; 2019.09.27

(33) US

(86) PCT/GV2019/053080

(87) WO 2020/089627 2020.05.07

(71) Заявитель:

БИСАЙКЛЕРД ЛИМИТЕД; КАНСЕР
РЕСЁРЧ ТЕКНОЛОДЖИ (GB)

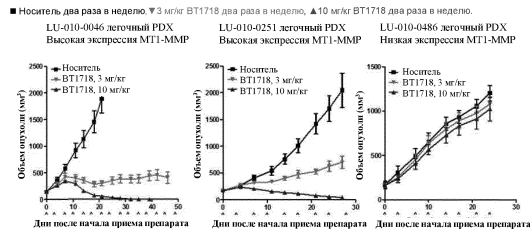
(72) Изобретатель:

Кёлер Мария, Лэнгфорд Джиллиан,
Симеонидес Стефан (GB)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта.



202190833

A1

A1

202190833

BT1718 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/753005, поданной 30 октября 2018 года, предварительной заявке на патент США № 62/788391, поданной 04 января 2019 года, и предварительной заявке на патент США № 62/907106, поданной 27 сентября 2019 года, каждая из которых полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Белок матричной металлопротеиназы мембранного типа I (MT1-MMP) является членом семейства матричных металлопротеиназ (MMP), которые участвуют в ремоделировании ткани, опосредованном протеолизом коллагена и других внеклеточных компонентов матрикса [1]. Избыточная экспрессия MT1-MMP во многих солидных опухолях (включая окружающую строму), связана с инвазией и миграцией клеток [2]. Это, в свою очередь, связано с плохим прогнозом и меньшей выживаемостью при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ) [3, 4], раке молочной железы [5, 6] и других солидных злокачественных новообразованиях [7, 8, 9].

[0003] Исследованные ингибиторы матричной металлопротеиназы оказались непригодны по различным причинам, таким как плохие фармакологические свойства, метаболическая стабильность, недостаточная биодоступность и/или ограничивающая дозу токсичность (DLT) [10]. С помощью альтернативного подхода был разработан BT1718, чтобы воспользоваться преимуществами избыточной экспрессии MT1-MMP, но не ингибируя ее активность, а используя ее в качестве мишени на клеточной поверхности для избирательного связывания и облегчения доставки цитотоксической полезной нагрузки DM1 в опухоль.

[0004] В настоящем исследовании целевая популяция представляет собой взрослых пациентов с солидными злокачественными новообразованиями на поздней стадии, которые не поддаются лечению ни одним из приемлемых способов лечения согласно стандарту медицинской помощи (standard of care, SOC). Поскольку потенциальная польза не

ограничивается исключительно определенным типом опухолей или определенным уровнем экспрессии МТ1-ММР, для пациентов со всеми типами солидных опухолей планируется увеличение дозы. Однако в расширениях Фазы IIa при оптимальной дозе / режиме (режимах) лечения клинический сигнал будет исследован в популяции, дополненной пациентами с типами опухолей, которые, как известно, обычно имеют избыточную экспрессию МТ1-ММР, и где избыточная экспрессия МТ1-ММР подтверждается во время будущего отбора для участия в исследовании. Эти типы опухолей идентифицированы на основании дополнительных доклинических данных, но в настоящее время к таким опухолям предлагается отнести такие опухоли, как немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ, NSCLC), трижды негативный рак молочной железы (трижды негативный РМЖ, TNBC), рак яичников, саркомы и типы опухолей, экспрессирующие МТ1.

Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ)

[0005] Рак легких является вторым по распространенности видом рака в Великобритании и Соединенных Штатах Америки (США) и самой распространенной причиной смерти от рака в обеих странах. НМРЛ имеет неудовлетворительные прогнозы, согласно которым 5-летняя выживаемость составляет всего 10%. Немелкоклеточный рак легких составляет 87% от всех видов рака легких в Великобритании. Лишь небольшая часть пациентов имеет заболевание на ранней стадии, поддающееся лечению хирургическим путем, и, хотя большее количество пациентов может быть пригодно для лечения радикальной (химио) лучевой терапией, показатели выздоровления низки [11].

[0006] При заболевании на поздней стадии или рецидивирующем заболевании лечение является паллиативным и имеет неудовлетворительные прогнозы. Меньшая часть пациентов (<10%) имеют опухоли, которые могут отвечать на лечение, направленное на мутацию, с помощью рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) или ингибиторов киназы анапластической лимфомы (ALK). Химиотерапия, к которой в настоящее время добавляется иммунотерапия, является основным видом терапии для большинства пациентов. Для пациентов, которые подходят для двухкомпонентной химиотерапии платиновыми препаратами первой линии, медиана общей выживаемости (ОВ) по-прежнему составляет всего 11 месяцев [12, 13]. Химиотерапия препаратами второй линии, такими как доцетаксел, обладает умеренной активностью для тех, кто подходит для ее получения, с

частотой объективного ответа (ЧОО) от 8 до 12% (доцетаксел, пеметрексед) [14-18]. В настоящее время антитела и ингибиторы иммунных контрольных точек белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) заменяют химиотерапию во второй (и теперь первой) линии с частотой объективного ответа (ЧОО, ORP) около 20% (ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб) для терапии второй линии и по меньшей мере 30%, где происходит отбор запрограммированной гибели - лиганд 1 (PD-L1) [14-16, 18]. Для других агентов не предусмотрены какие-либо стандарты оказания медицинской помощи (SOC).

[0007] В этом контексте можно ожидать, что перспективный новый препарат для лечения НМРЛ будет иметь более высокую ЧОО, чем у препаратов сравнения для химиотерапии второй линии, и будет стремиться к 30% для выбранной популяции. При НМРЛ происходит высокая экспрессия матриксной металлопротеиназы мембранного типа I, и BT1718 продемонстрировал превосходную активность в нескольких моделях НМРЛ *in vivo*.

[0008] Трижды негативный рак молочной железы

[0009] Трижды негативный рак молочной железы характеризуется опухолями, которые не вырабатывают рецептор эстрогена, рецептор прогестерона или эпидермальный рецептор 2 человека (HER2). Трижды негативный рак молочной железы не может реагировать на существующие препараты направленного действия, а также, как правило, является более агрессивной формой, чем другие виды рака молочной железы, и, таким образом, представляет собой важную область неудовлетворенной потребности. Около 10-15% случаев рака молочной железы, диагностированных в Великобритании, классифицируют как TNBC, что составляет >8000 случаев в год [19].

[0010] При заболевании на поздней стадии или рецидивирующем заболевании лечение состоит из паллиативной химиотерапии, при этом наиболее часто используемыми препаратами первой линии являются таксаны или препараты платиновой группы. Они имеют ЧОО от 30 до 35%, но выживаемость без признаков прогрессирования заболевания (PFS) составляет всего около четырех месяцев, а общая выживаемость (OS) - около 12 месяцев [20-22]. Для последующей терапии отсутствуют четкие стандарты оказания медицинской помощи, но разрешенные препараты третьей линии (например, капецитабин или эрибулин) имеют ЧОО всего 9-12% [23]. Частота ответа препаратов четвертой линии

может составлять всего 2% [24]. Существует высокая потребность в новых и более активных препаратах. Ингибиторы контрольных точек белка запрограммированной клеточной смерти 1 казались довольно многообещающими для перехода к испытаниям Фазы III, но ЧОО для них составил <20%. Конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) против гликопротеина NMB, CDX-011, имеющий ЧОО 30% [25] для выбранных NMB опухолей в небольшой Фазе I применения препарата в стабильной дозе также казался довольно перспективным. Для другого ADC, сацитузумаб говитекан (IMMU 132) наблюдали схожую активность по отношению к Ttop-2 [26]. Интересно, что при HER2-положительном раке молочной железы ADC адотрастузумаб эмтанзин (T-DM1) был впервые лицензирован для третьей линии и имел ЧОО 31% в этой HER2-положительной популяции [27].

[0011] Поэтому, как и в случае с НМРЛ, можно ожидать, что новый перспективный препарат для лечения трижды негативного РМЖ будет иметь ЧОО выше, чем у препаратов сравнения для химиотерапии, и будет стремиться к 30% для выбранной популяции. По аналогии с НМРЛ, при TNBC происходит высокая экспрессия MT1-MMP, и BT1718 продемонстрировал превосходную активность в нескольких моделях TNBC *in vivo*.

[0012] Саркома

[0013] Саркомы развиваются в опорной или соединительной ткани и имеют широкий спектр различных биологических подтипов с общей частотой возникновения около шести на 100000 в год. Хотя саркома не является распространенным видом рака (1% от всех видов рака), она представляет собой область неудовлетворенной потребности из-за отсутствия препаратов для применения / из-за того, что она трудно поддается лечению при тяжелой стадии заболевания [28, 29].

[0014] При заболевании в тяжелой стадии или рецидивирующем заболевании лечение состоит из паллиативной химиотерапии (за исключением стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), при которой эффективными агентами являются ингибиторы рецептора KIT/фактора роста тромбоцитов (PDGF)), при этом доксорубицин или ифосфамид являются наиболее часто используемыми препаратами первой линии. ЧОО в случае сарком составляет всего от 10% до 25%. Другими агентами, приемлемыми для определенных подвидов саркомы, являются таксаны, трабектадин и пазопаниб, но все они

также обладают ограниченной пользой. Кроме как для агентов первой линии не предусмотрены четкие стандарты оказания медицинской помощи.

[0015] Группа по мягким тканям и саркоме костей Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) установила критерии [30] для определения новых перспективных методов лечения саркомы в исследованиях начального этапа. Стабилизация заболевания (SD) включено в эту меру путем определения целевой частоты выживаемости без признаков прогрессирования заболевания (PFS) через три месяца. Ожидают, что этот показатель составит >20% и будет стремиться к 40%. При саркомах происходит наиболее высокая экспрессия МТ1-ММР по сравнению с другими видами рака, для которых есть доступные данные, и ВТ1718 продемонстрировал превосходную активность в модели фибросаркомы *in vivo*.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0016] На **Фиг. 1А** показана эффективность ВТ1718 в ксеногенной модели немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) LU-010-0046 (высокая экспрессия МТ1-ММР) у животных, где ксенографт получен у пациента, при дозировании ВТ1718 3 мг/кг два раза в неделю и 10 мг/кг два раза в неделю.

[0017] На **Фиг. 1В** показана эффективность ВТ1718 в ксеногенной модели немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) LU-010-0251 (высокая экспрессия МТ1-ММР) у животных, где ксенографт получен у пациента, при дозировании ВТ1718 3 мг/кг два раза в неделю и 10 мг/кг два раза в неделю.

[0018] На **Фиг. 1С** показана эффективность ВТ1718 в ксеногенной модели немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) LU-010-0486 (низкая экспрессия МТ1-ММР) у животных, где ксенографт получен у пациента, при дозировании ВТ1718 3 мг/кг два раза в неделю и 10 мг/кг два раза в неделю.

[0019] На **Фиг. 2** показаны кривые зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени для ВТ1718 при дозировании 0,015, 0,031, 0,061, 0,123 и 0,245 мг/кг/ч. Этот диапазон дозирования также может быть выражен как 0,6, 1,2, 2,4, 4,8 и 9,6 мг/м².

[0020] **Фиг. 3** представляет собой схему дизайна исследования.

[0021] **Фиг. 4** представляет собой обзор клинического исследования ВТ1718.

[0022] **Фиг. 5** представляет собой обзор Фазы 1 и Фазы 2а.

- [0023] На **Фиг. 6** показан статус пациента во время лечения ВТ1718.
- [0024] На **Фиг. 7А** показано увеличение гибели опухолевых клеток после введения дозы ВТ1718 согласно анализу на М30 и М65 для пациента № 36/011.
- [0025] На **Фиг. 7В** показано увеличение гибели опухолевых клеток после введения дозы ВТ1718 согласно анализу на М30 и М65 для пациента № 31/012.
- [0026] На **Фиг. 7С** показано увеличение гибели опухолевых клеток после введения дозы ВТ1718 согласно анализу на М30 и М65 для пациента № 16/013.
- [0027] На **Фиг. 7D** показано увеличение гибели опухолевых клеток после введения дозы ВТ1718 согласно анализу на М30 и М65 для пациента № 36/010.
- [0028] На **Фиг. 7Е** показано увеличение гибели опухолевых клеток после введения дозы ВТ1718 согласно анализу на М30 и М65 для пациента № 31/014.
- [0029] На **Фиг. 7F** показано увеличение гибели опухолевых клеток после введения дозы ВТ1718 согласно анализу на М30 и М65 для пациента № 16/015.
- [0030] **Фиг. 8** представляет собой схему повышения дозы, который включает величины доз и номера пациентов.
- [0031] **Фиг. 9А** представляет собой спагетти диаграмму концентрации ВТ1718 в плазме в зависимости от времени после введения первых доз в циклах 1 и 2, при дозировании 0,6 мг/м², 1,2 мг/м² и 2,4 мг/м².
- [0032] **Фиг. 9В** представляет собой спагетти диаграмму концентрации ВТ1718 в плазме в зависимости от времени после введения первых доз в циклах 1 и 2, при дозировании 4,8 мг/м², 7,2 мг/м² и 9,6 мг/м².
- [0033] **Фиг. 9С** представляет собой спагетти диаграмму концентрации ВТ1718 в плазме в зависимости от времени после введения первых доз в циклах 1 и 2, при дозировании 15 мг/м², 20 мг/м² и 25 мг/м².
- [0034] **Фиг. 10А** представляет собой точечную диаграмму АUC в зависимости от дозы для ВТ1718.
- [0035] **Фиг. 10В** представляет собой точечную диаграмму C_{max} в зависимости от дозы для ВТ1718.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ КОНКРЕТНЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение

[0036] Для определения высокоаффинных связывающих пептидов к матричной металлопротеиназе мембранного типа I (MT1-MMP/MMP14) применяли фирменный фаговый дисплей и циклическую пептидную технологию (технология Biscycle®). MT1-MMP (MT1) представляет собой мембранную протеазу клеточной поверхности, которая обычно задействована в ремоделировании ткани и, как было обнаружено, избыточно экспрессируется во многих солидных опухолях. Избыточную экспрессию MT1 связывают с инвазивностью рака и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на то, что в ходе клинических исследований попытки воздействовать на протеолитическую активность MT1 и других MMP при раке оказались безуспешными в значительной степени из-за токсичности, вызванной недостаточной селективностью, MT1-MMP остается привлекательной мишенью для направленной доставки цитотоксических средств.

[0037] Разнообразные библиотеки фагов для отбора, содержащие от 10^{11} до 10^{13} уникальных пептидных последовательностей, которые посттрансляционно циклизуются с помощью тиол-реактивных каркасов, применяли для идентификации небольших (1,5-2 кДа) бициклических пептидных связывающих агентов с ограниченной конформационной свободой (Bicycles) с гемопексиновым доменом MT1. Исходные связывающие агенты подвергали созреванию аффинности с помощью направленных скринингов и стабилизации с помощью химической оптимизации.

[0038] Обнаружили бициклический пептидный связывающий агент с ограниченной конформационной свободой («велосипед», Bicycle), который связывается с гемопексиновым доменом MT1 со значением кажущейся K_d примерно 2 нМ. «Велосипедный» пептид (N241) связывается с аналогичным значением аффинности со всем внеклеточным доменом протеазы, но не проявляет связывания с каталитическим доменом. N241 также не демонстрирует связывания ни с одним из протестированных близкородственных членов семейства MMP (MMP15, MMP16, MMP24, MMP1, Pro-MMP1, MMP2). Характеристика фармакологического эффекта N241 по отношению к MT1 *in vitro* показывает, что пептид не оказывает прямого влияния ни на каталитическую активность протеазы, ни на связанную с ней каталитическую активность MMP (MMP1, MMP2 и MMP9), ни на миграцию или инвазию клеток. Однако связывание флуоресцентно меченного N241 с MT1 на клетках фибросаркомы HT1080 приводит к быстрой

интернализации и последующей лизосомальной локализации соединения. Кроме того, ^{177}Lu -наполненный N241 демонстрирует быструю локализацию опухоли при внутривенном (IV) введении мышам, имеющим MT1-положительные ксенотрансплантаты опухоли, с уровнями, достигающими 15-20% введенной дозы на грамм опухоли менее чем за 60 минут. Напротив, несвязывающий велосипедный пептид не демонстрирует локализации опухоли. Эти свойства свидетельствуют о том, что N241 может представлять собой хорошим носителем для доставки цитотоксических полезных нагрузок, нацеленных на MT1-положительные опухолевые клетки. Были получены конъюгаты велосипедного лекарственного средства (Bicycle drug conjugate, BDC) с различными линкерами и цитотоксическими полезными нагрузками, которые сохраняли связывание с MT1. Противоопухолевая активность выбранных BDC была продемонстрирована в отношении MT1-положительных ксенотрансплантатах опухолевых клеток человека у мышей.

[0039] BT1718 представляет собой конъюгат велосипедного лекарственного средства (BDC), содержащий бициклический пептид с ограниченной конформационной свободой, который связывается с высокой аффинностью и специфичностью с матриксной металлопротеиназой мембранного типа I (MT1-MMP; MMP14), ковалентно связанной через пространственно затрудненный дисульфидный линкер с сильным противотубулиновым агентом DM1. По своей природе MT1-MMP участвует в ремоделировании тканей, однако избыточную экспрессию протеазы клеточной поверхности связывают с агрессивностью и инвазивностью опухоли, а также неблагоприятным прогнозом у пациентов по многим показателям, связанным с раком. Велосипедный связывающий агент для BT1718 (N241) был обнаружен с помощью запатентованной технологии фагового дисплейного пептида, состоящей из разнообразных фаговых библиотек линейных аминокислотных последовательностей, ограниченных двумя петлями центральным химическим каркасом. При связывании с аналогичной аффинностью и специфичностью с наблюдаемыми моноклональными антителами небольшой размер велосипедного пептида (1,5-2 кДа) способствует его быстрой экстравазации и проникновению в опухоль, что делает его идеальным кандидатом для адресной доставки цитотоксических полезных нагрузок.

[0040] Была получена серия майтанзиноид-BDC конъюгатов с различными конфигурациями линкера для корректировки расщепляемости и проведена оценка их противоопухолевой активности в модели MT1-положительного ксенотрансплантата

опухоли. Эффективность BDC, выбранного для дальнейшего анализа (BT1718), оценивали для ряда ксенотрансплантатных моделей опухоли.

[0041] Структура линкер-DM1 (BT1718), стерически затрудненная с одной стороны, представляла собой одну из наиболее активных структур в отношении MT1-положительных ксенотрансплантатов опухоли легкого EBC-1. В этой модели эффективность была понижена у конъюгатов, содержащих наименее расщепляемые линкеры. При приеме BT1718 два раза в неделю в течение двух недель при дозе 3 мг/кг наблюдалось значительное уменьшение роста опухоли, при этом доза 10 мг/кг в этой модели приводила к полной ремиссии. Эффективное лечение также наблюдалось при такой же суммарной дозе, которую вводили в режиме введения от одного раза в день до одного раза в неделю. Лечение BT1718 в ряде MT1-положительных моделей опухолевых ксенотрансплантатов (например, фибросаркома HT1080; трижды негативный рак молочной железы HCC1806; рак желудка SNU-16) продемонстрировало активность при минимально эффективных дозах в диапазоне 3-10 мг/кг раз в неделю или два раза в неделю, при этом доза 10 мг/кг два раза в неделю приводила к полной ремиссии в большинстве моделей. Предварительные исследования метаболизма показывают, что BT1718 выводится главным образом с мочой через почки.

[0042] BT1718, конъюгат велосипедного лекарственного средства (BDC), демонстрирует высокую противоопухолевую активность в ксенотрансплантатных моделях опухоли человека фибросаркомы, рака легких и рака молочной железы. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что небольшой размер BDC может являться значительным преимуществом для других подходов по направленной доставке цитотоксических средств, таких как конъюгаты антитело-лекарственное средство, из-за быстрой экстравазации и улучшенного проникновения в опухоль.

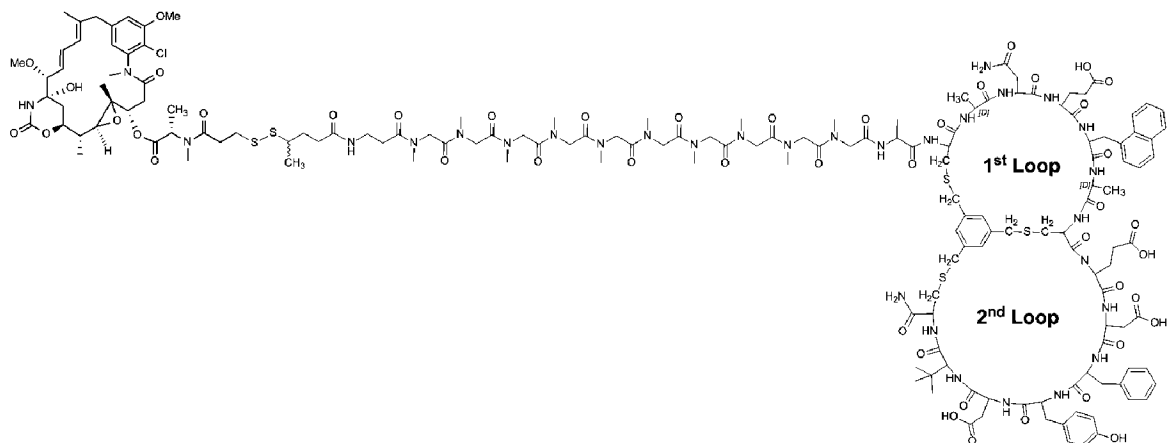
[0043] BT1718 представляет собой эффективный высокоселективный конъюгат велосипедного лекарственного средства (Bicycle Drug Conjugate, BDC), состоящий из нового «велосипедного» пептида (Bicycle), который селективно связывается с матриксной металлопротеиназой мембранного типа I (MT1-MMP), которая присоединена к сильному ингибитору тубулина, DM1, через молекулярный спейсер и расщепляемый дисульфидный линкер. При связывании с опухолевыми клетками, экспрессирующими MT1-MMP,

активируется полезная нагрузка DM1 путем его высвобождением из конъюгата, и DM1 может нарушать динамику микроканальцев, приводя к гибели опухолевых клеток.

[0044] BT1718 представляет собой эффективный, высокоселективный BDC, разработанный BiscycleRD с применением их новой технологии платформы бициклических пептидных связывающих агентов с ограниченной конформационной свободой, которые в настоящей заявке названы велосипедными пептидами. BDC имеют низкую молекулярную массу (3,5 кДа) по сравнению с другими конъюгированными токсинами, что обеспечивает их быстрое проникновение в опухолевую ткань. Благодаря короткому периоду полувыведения и тому, что выведение происходит через почки, ожидают, что BDC будет обладать незначительной системной токсичностью, в частности, незначительной токсичностью со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени, которая часто проявляется при токсичности со стороны мишени, наблюдаемой при применении низкомолекулярных цитотоксических препаратов и ADC. BT1718 специфически связывается с MT1-MMP, которая избыточно экспрессируется на клеточной поверхности опухолевых клеток, что облегчает доставку его цитотоксической полезной нагрузки, DM1, к опухоли. После высвобождения путем отщепления линкера, локализованного в опухоли, активный неконъюгированный DM1 приобретает способность блокировать нормальную функцию микроканальцев во время деления клеток, что в конечном итоге приводит к апоптозу, гибели клеток и уменьшению размера опухоли.

[0045] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения определенных видов рака у пациента, включающему введение пациенту эффективного количества конъюгата лекарственного средства, содержащего связывающий агент с высокой аффинностью по отношению к MT1-MMP, такой как BT1718 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0046] Получение BT1718 подробно описано в заявке WO 2016/067035, поданной 29 октября 2015 года, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. BT1718 имеет следующую химическую структуру:



2. Определения

[0047] Согласно настоящей заявке, термины «около» или «примерно», используемые в сочетании с числовым значением, относятся к диапазону путем расширения границ выше и ниже числовых значений. Например, термины «около» или «примерно» могут расширять указанное значение на 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% вверх и/или вниз (выше или ниже). В некоторых вариантах реализации изобретения термины «около» или «примерно» расширяют указанное значение на 25% вверх и/или вниз (выше или ниже). В некоторых вариантах реализации изобретения термины «около» или «примерно» расширяют указанное значение на 10% вверх и/или вниз (выше или ниже). В некоторых вариантах реализации термины «около» или «примерно» расширяют указанное значение на 5% вверх и/или вниз (выше или ниже).

Соображения безопасности

[0048] Доклиническая фармакология

[0049] VT1718 представляет собой BDC, который связывается с MT1-MMP и, после отщепления его дисульфидного линкера, высвобождает ингибитор цитотоксического тубулина DM1 (который также называют DM1-SH). VT1718 обладает высокой аффинностью и селективностью к домену гемопексина MT1-MMP (константа ингибирования, K_i равна $1,75 \pm 0,92$ нМ), причем его велосипедный компонент по существу не связывается ни с каталитическим доменом MT1-MMP (по меньшей мере 50-кратная селективность), ни с другими родственными MMP доменами гемопексина (более чем 200-

кратная селективность). Кроме того, BT1718 не влияет на протеолитическую активность MT1-MMP.

[0050] Было показано, что велосипедные фрагменты, связывающие матриксную металлопротеиназу мембранного типа I связываются с клеточной поверхностью MT1 MMP и интернализируются с последующей локализацией в лизосомальный компартмент. BT1718 продемонстрировал сильную активность в отношении уничтожения клеток (нанометровый диапазон значений IC₅₀) по отношению к опухолевым клеткам, экспрессирующим MT1-MMP, которая была по меньшей мере на 2 порядка больше, чем для клеток, которые не экспрессировали MT1-MMP; тогда как все клетки, независимо от их уровней экспрессии MT1-MMP, демонстрировали аналогичную чувствительность отдельно к неконъюгированному DM1. Кроме того, избыток велосипедного компонента в BT1718 антагонизировал цитотоксичность BT1718. В совокупности эти данные показывают, что BT1718 связывается с клетками, экспрессирующими MT1-MMP, и опосредует мишень-зависимое уничтожение клеток.

[0051] При внутривенном введении BT1718 наблюдалась дозозависимая противоопухолевая активность *in vivo* со стабилизацией заболевания и/или ремиссией в нескольких ксенотрансплантатных моделях опухолей различных видов, включая рак легких, рак молочных желез, рак желудка, фибросаркому, рак носоглотки и колоректальный рак. Минимальная эффективная доза в модели EBC-1 составляла 1 мг/кг (3 мг/м²) три раза в неделю (замедленный рост опухоли), а в модели HT-1080 - 2 мг/кг (6 мг/м²) два раза в неделю (Таблица 1). Доза 3 мг/кг (9 мг/м²) два раза в неделю приводила к стабилизации заболевания (SD) или улучшению в нескольких моделях, и самая высокая исследуемая доза, 10 мг/кг (30 мг/м²) два раза в неделю приводила к полной ремиссии в большинстве тестируемых ксенотрансплантатных опухолей, экспрессирующих MT1-MMP (Таблица 1), причем у мышей опухоли зачастую не возникали до конца исследования. В некоторых случаях, когда повторный рост опухолей происходил после приостановки дозирования, введение BT1718 также приводило к продолжительной ремиссии или снижению роста опухоли при повторном введении. Противоопухолевая активность BT1718 в ксенотрансплантатных моделях, как правило, коррелировала с цитотоксической активностью, наблюдаемой в *in vitro* исследованиях. Кроме того, и как продемонстрировано в *in vitro* исследованиях, избыток неконъюгированного «велосипеда», связывающего MT1-

ММР, снижал противоопухолевый эффект, что указывает на то, что связывание МТ1 ММР важно для эффективности ВТ1718 *in vivo*. В соответствии с этим выводом иммуногистохимия (ИГХ) ксенотрансплантатных опухолей подтвердила, что в моделях, в которых ВТ1718 имел наибольший противоопухолевый эффект, для МТ1-ММР наблюдалось сильное окрашивание мембраны, в то время как в моделях, которые не отвечали на ВТ1718 (не происходило SD в самой высокой дозе), была низкая или нулевая экспрессия МТ1-ММР.

[0052] Исследовали взаимосвязь между противоопухолевой активностью и режимом дозирования ВТ1718. Проводили сравнение противоопухолевой активности для эквивалентных суммарных еженедельных доз, которые составляли один, два или три раза в неделю или один раз в день. При высокой суммарной недельной дозе 60 мг/м² все режимы дозирования приводили к полной ремиссии опухоли и имели хорошую переносимость, за исключением режима дозирования 60 мг/м² один раз в неделю, который приводил к заметной потере веса (>10%). При более низкой величине дозы (суммарная недельная доза 18 мг/м²) наиболее эффективными оказались режимы дозирования один раз в неделю и два раза в неделю, при этом при наиболее частых режимах дозирования (три раза в неделю или один раз в день) наблюдали несколько сниженные противоопухолевые эффекты. Таким образом, доклинические данные подтверждают клиническую оценку различных режимов дозирования, например, один раз в неделю. Кроме того, можно провести оценку менее частых режимов дозирования.

[0053] Данные, полученные в моделях ксенотрансплантатов, полученных от пациентов с НМРЛ (PDX), которые не экспрессировали высокие уровни МТ1-ММР, показали отсутствие противоопухолевой активности в ответ на ВТ1718. Тем не менее, модели PDX, экспрессирующие МТ1-ММР, были чувствительны к ВТ1718; при этом режим дозирования 3 мг/кг (9 мг/м²) два раза в неделю приводил к SD, тогда как у всех животных контроля, получавших носитель, наблюдалось прогрессирующее заболевание (PD) с ростом опухоли более 2000 мм³ к 27-му дню (Фиг. 1А, Фиг. 1В и Фиг. 1С). Кроме того, ВТ1718 вызывал противоопухолевый эффект в МТ1 ММР-экспрессирующих PDX моделях НМРЛ вне зависимости от их чувствительности к химиотерапии доцетакселом согласно SOC. ВТ1718 (10 мг/кг; 30 мг/м² два раза в неделю) вызывал полную ремиссию в обеих моделях, тогда как клинически значимые дозы доцетаксела (60 мг/м² один раз в неделю) приводили к

ремиссии только в модели, чувствительной к доцетакселу. Более низкая доза ВТ1718 (3 мг/кг; 9 мг/м² два раза в неделю) приводила к SD в обеих моделях. Модели PDX подтверждают, что экспрессия МТ1-ММР необходима для противоопухолевой активности ВТ1718.

[0054] Обзор противоопухолевой активности *in vitro* и *in vivo*

Таблица 1: Обзор противоопухолевой активности *in vitro*

Клеточная культура	Тип рака	МТ1-ММР Экспрессия H-score	Цитотоксичность IC ₅₀ ± стандартная ошибка среднего (нМ)
ЕВС-1	Рак легких	(38 ± 9)	27
НТ-1080	Фибросаркома	(67 ± 9)	4,3
NCI-H292	НМРЛ	Н.о.	11,6
NCI-H1975	НМРЛ	Н.о.	19,7
MDA-MB-231	Рак молочной железы	(70 ± 3)	39,8
НСС-1806	Рак молочной железы	Н.о.	1,4
RPMI2650	Рак носоглотки	Н.о.	Н.о.
НСТ-15	Колоректальный рак	Н.о.	869,9
НТ-29	Колоректальный рак	0	13,0
SNU-16	Рак желудка	Н.о.	19,5
MOLP-8	Миелома	(3 ± 0)	141,1

Таблица 2: Обзор противоопухолевой активности *in vivo*

Клеточная культура	противоопухолевая активность <i>in vivo</i>				
	размер опухоли мм ³	TGI% на день 14			Описание противоопухолевого эффекта
		1 мг/кг (3 мг/м ²)	3 мг/кг (9 мг/м ²)	10 мг/кг (30 мг/м ²)	
ЕВС-1	150	38	91***	114***	Полная ремиссия к 14-му дню при введении препарата в дозе 10 мг/кг; значимое ингибирование роста опухоли (TGI) при введении препарата в дозе 3 мг/кг
HT-1080	180	27	109***	108***	Полная ремиссия к 14-му дню при введении препарата в дозе ≥ 3 мг/кг; отсутствует повторный рост опухоли при введении препарата в дозе 10 мг/кг
NCI-H292	150	21	41	102***	Почти полная ремиссия к 30-му дню при введении препарата в дозе 10 мг/кг
NCI-H1975	170	3	11	81***	Почти полная ремиссия к 25-му дню при введении препарата в дозе 10 мг/кг
MDA-MB-231	187	8	26**	102***	Почти полная ремиссия к 25-му дню при введении препарата в дозе 10 мг/кг
HCC-1806	189	9	69**	111***	Полная ремиссия к 18-му дню при введении препарата в дозе 10 мг/кг; значимое TGI при введении препарата в дозе 3 мг/кг
RPMI2650	147	4	20	102***	Стабилизация заболевания к 14-му дню при введении препарата в дозе 10 мг/кг
HCT-15	157	-0,8	5	33	Прогрессирование опухоли при введении препарата во всех дозах
HT-29	160	24	7	103*	Стабилизация заболевания до 22-го дня при введении препарата в дозе 10 мг/кг
SNU-16	160	51	95**	155***	Полная ремиссия к 14-му дню при введении препарата в дозе 10 мг/кг; почти полная стабилизация заболевания при введении препарата в дозе 3 мг/кг

MOLP-8	169	37,5	59,2 *	99,4 **	Стабилизация заболевания к 14-му дню без ремиссии
--------	-----	------	--------	---------	---

[0055] Таблица 1 и Таблица 2 Примечания: в целом, ремиссия и стабилизация заболевания коррелировали с цитотоксичностью *in vitro* и экспрессией MT1-MMP. Самкам мышей BALB/c n=3/группа вводили дозу два раза в неделю, кроме мышей с EBC-1, которым вводили дозу три раза в неделю. Ингибирование роста опухоли (TGI) (%) = $[1 - (T_i - T_0) / (V_i - V_0)] \times 100$; T_i - средний объем опухоли в группе лечения в данный день, T_0 - средний объем опухоли в группе лечения в день начала лечения, V_i - средний объем опухоли в контрольной группе носителя в тот же день, что и для T_i , и V_0 - средний объем опухоли в группе носителя в день начала лечения. Для сравнения объема опухоли между группами проводили однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), и при получении значимой F-статистики (отношение дисперсии лечения к дисперсии ошибки) проводили сравнение между группами с помощью теста Геймса-Ховелла (Games-Howell test). Все данные анализировали с использованием GraphPad Prism.* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001. Цитотоксичность *in vitro* определяли с помощью CellTiter-Glo®, H-score мембраны MT1-MMP определяли с помощью иммуногистохимического окрашивания, Н.о. - не определяли. Размер опухоли в день 1 дозирования.

[0056] Противоопухолевая активность, зависящая от экспрессии MT1-MMP, в моделях ксенотрансплантатов немелкоклеточного рака легкого, полученных от пациента

[0057] Для экспрессии MT1-MMP были выбраны модели легких, полученные из ксенотрансплантата пациента (PDX). Мышам вводили носитель 2 раза в неделю в дозе 3 мг/кг или 10 мг/кг два раза в неделю. BT1718 Среднее \pm SEM, n=6/группа. Ингибирование роста опухоли (TGI) рассчитывали на 21-27-й день в зависимости от модели, проводили однофакторный ANOVA анализ для сравнения объема опухоли между группами, и при получении значимой F-статистики (отношение дисперсии лечения к дисперсии ошибки) проводили сравнение между группами с помощью теста Геймса-Ховелла. Значения TGI составили 91%, 71% и 11% для животных, которым вводили дозу 3 мг/кг в группах LU 01 0046, LU-01-0251 и LU-01-0486 соответственно и в группах, которым вводили дозу 10 мг/кг значения TGI составили 105%, 106% и 17% соответственно. Противоопухолевая

активность, зависящая от экспрессии МТ1-ММР, в моделях ксенотрансплантатов немелкоклеточного рака легкого, полученных от пациента, представлена на Фиг. 1А, Фиг. 1В и Фиг. 1С.

[0058] В рамках исследований токсичности, соответствующих требованиям Свода международных требований к лабораторным исследованиям (GLP), была проведена основная серия фармакологических испытаний безопасности. В поведенческой модели центральной нервной системы (ЦНС) (исследование Ирвина) после однократного введения дозы ВТ1718 крысам в величине дозы 0,2, 0,5 или 1 мг/кг (1,2, 3,6 мг/м² соответственно) эффектов не наблюдалось. У обезьян, получавших дозу 0,2, 0,5, 1 и 1,5 мг/кг (2,4, 6, 12 и 18 мг/м² соответственно) два раза в неделю в день 4, день 22 (после введения 2-й и 7-й доз) и в восстановительный период (для животных, получавших дозу 0, 6 и 12 мг/м² два раза в неделю) проводили измерения электрокардиограммы (ЭКГ) и плетизмографию дыхательных путей. У тех же обезьян в день 1 и день 25 и в восстановительный период также оценивали артериальное давление (АД). Исследования безопасности, проведенные в соответствии с требованиями GLP, не показали никаких связанных с ВТ1718 нарушений ни по одному из параметров, измеренных в любой день. Таким образом, был сделан вывод, что ВТ1718 не вызывает сердечную, респираторную или поведенческую недостаточность при дозах и режиме введения, протестированных в ходе исследований токсичности в соответствии с требованиями GLP.

[0059] Таким образом, ВТ1718 обладает противоопухолевой эффективностью с долгосрочной ремиссией в моделях PDX, которые экспрессируют МТ1 ММР. Исходя из имеющихся доклинических данных, наиболее хорошо переносимым и эффективным режимом дозирования, по-видимому, являлся режим дозирования два раза в неделю. В фармакологических исследованиях безопасности, соответствующих требованиям GLP, не наблюдалось влияния ВТ1718 на сердечно-сосудистую, дыхательную или поведенческую функцию вплоть до достижения самой высокой исследуемой дозы (18 мг/м²). ВТ1718 представляет собой новую основу доставки, которая может доставлять DM1 в клетки, экспрессирующие МТ1-ММР, которые обычно встречаются при таких видах рака, как НМРЛ, трижды негативный РМЖ и саркома.

[0060] Фармакокинетика

[0061] Стабильность ВТ1718 оценивали в плазме и цельной крови человека, обезьяны, собаки, мыши и крысы. Период полувыведения ВТ1718 при 37 °С в плазме *in vitro* составлял > 6 часов у человека, крысы и собаки, >5 часов у мыши и обезьяны. Период полувыведения ВТ1718 при 37 °С в цельной крови *in vitro* составлял > 24 часа у мыши, крысы и собаки, от 2 до 4 часов у человека и обезьяны. Объяснение различия стабильности пептида ВТ1718 в цельной крови у различных биологических видов неизвестен. ВТ1718 продемонстрировал ограниченное распределение в клетках крови (в соответствии с ожидаемым низким поглощением в клетках, не экспрессирующих МТ1-ММР), которое было сопоставимо между человеком и всеми биологическими видами, исследованными в ходе доклинических испытаний.

[0062] Также оценивали связывание ВТ1718 с белками плазмы. Среднее связывание пептида ВТ1718 с белками плазмы варьировалось от 87% до 98%, при этом свободная фракция ВТ1718 в плазме составляла 13% у человека, 2,6% у крысы, 7,5% у мыши, 3,8% у обезьяны и 1,5% у собаки, причем результаты не коррелировали с данными по стабильности соединения в плазме и цельной крови. ВТ1718 продемонстрировал ограниченное распределение в клетках крови (в соответствии с ожидаемым низким поглощением в клетках, не экспрессирующих МТ1-ММР), которое было сопоставимо между человеком и всеми биологическими видами, исследованными в ходе доклинических испытаний. Ранее сообщалось о связывании неконъюгированного DM1 с белками плазмы, причем несвязанная фракция составляла 7% у человека и обезьяны и 3% у крысы [31, 32]. Предварительные фармакокинетические (ПК) исследования биораспределения и выведения показывают, что ВТ1718 в первую очередь выводится почками, и поэтому различия в связывании белков плазмы, скорее всего, не будут клинически значимыми с точки зрения безопасности.

[0063] ПК свойства ВТ1718 у грызунов характеризовались умеренным объемом распределения, быстрым клиренсом в плазме и коротким периодом полувыведения (Таблица 3). Площадь под кривой (AUC) у CD1 мышей линейно зависела от дозы.

[0064] В исследовании ксенотрансплантата рака легких (EBC-1) также анализировали ПК образцов, и доза 10 мг/кг (30 мг/м²), связанная с максимальной концентрацией препарата в плазме в первую измеренную временную точку (5 минут) составляла 7,6 ± 0,6 µM. В исследовании на мышях CD1 доза 10 мг/кг (30 мг/м²) приводила к

экстраполированному значению C_0 , равному $9,3 \mu\text{M}$, и AUC , равному $5,3 \mu\text{M}\cdot\text{ч}$, что является более надежной мерой содержания препарата в плазме. Доза 3 мг/кг (9 мг/м^2) приводила к SD в нескольких ксенотрансплантатных моделях. В модели EBC-1 это было связано с максимальной наблюдаемой концентрацией в плазме (C_{max}) $1,5 \pm 0,9 \mu\text{M}$. У мышей BALB/c C_{max} составило $8 \mu\text{M}$ и $AUC \sim 2,5 \mu\text{M}\cdot\text{ч}$ было определено при дозе 5 мг/кг (15 мг/м^2). В эксперименте по составлению режима дозирования у мышей с ксенотрансплантатом EBC-1 доза 20 мг/кг (60 мг/м^2) приводила к значительной потере веса; у мышей CD1 это было связано со значением C_{max} равным $38,2 \mu\text{M}$ и $AUC 11,6 \mu\text{M}\cdot\text{ч}$. Дозозависимая эффективность подтверждается дозозависимым воздействием VT1718.

[0065] В эксперименте при многократном введении VT1718 не было отмечено значимых гендерных различий в параметрах РК у крыс или обезьян. Максимальное содержание препарата в плазме как у крыс, так и у обезьян увеличивалась приблизительно линейно с дозой и сохранялось в течение 28 дней при повторном дозировании. Значение $t_{1/2}$ в плазме составляло от 0,2 до 0,56 ч вне зависимости от дозы. Клиренс в плазме и объем распределения были схожими для всех доз VT1718 и согласовывались с фармакокинетическими исследованиями.

Таблица 3: Сводные фармакокинетические и токсикокинетические параметры

	Вводимая доза	C₀/C_{max} мкМ	AUC мкМ/ч	t_{1/2} ч	Vd_{ss} (л/кг)	Cl (мл/мин/кг г)
Ксенотрансплантат ЕВС-1	9 мг/м ²	1,5 ± 0,9	Отсутствует	Не вычисляли	Не вычисляли	Не вычисляли
Ксенотрансплантат ЕВС-1	30 мг/м ²	7,6 ± 0,6	Отсутствует	Не вычисляли	Не вычисляли	Не вычисляли
Мышь BALB/c	15 мг/м ²	7,2 ± 0,41	2,3 ± 0,2	0,56 ± 0,18	0,23 ± 0,09	7,5 ± 0,6
пи/пи мышь BALB/c	15 мг/м ²	5,8 ± 0,94	1,7 ± 0,3	0,43 ± 0,04	0,26 ± 0,08	10,6 ± 1,5
Мышь CD1	15 мг/м ²	9,3	2,8	0,33	0,20	8,4
Мышь CD1	30 мг/м ²	9,3	5,3	0,34	0,27	9,0
Мышь CD1	60 мг/м ²	38,2	11,6	0,34	0,22	8,2
Крыса Sprague Dawley	15 мг/м ²	4,2 ± 1,1	1,5 ± 0,2	0,56 ± 0,11	0,29 ± 0,03	9,4 ± 1,1
Крыса Crl:WI(Han)	1,2 мг/м ²	0,1 ± 0,01*	Не вычисляли	Не вычисляли	Не вычисляли	Не вычисляли
Крыса Crl:WI(Han)	6 мг/м ²	0,4 ± 0,14*	Не вычисляли	Не вычисляли	Не вычисляли	Не вычисляли
Крысы Wister Han	1,2 мг/м ²	0,08	0,09	Не вычисляли	Не вычисляли	Не вычисляли
Крысы Wister Han	3 мг/м ²	0,59	0,46	Не вычисляли	Не вычисляли	Не вычисляли
Крысы Wister Han	6 мг/м ²	1,02	0,85	Не вычисляли	Не вычисляли	Не вычисляли
Обезьяны	2,4 мг/м ²	0,20 ± 0,04	0,08 ± 0,02	0,21	0,24 ± 0,05	13,4 ± 4,7
Обезьяны	6 мг/м ²	0,67 ± 0,04	0,28 ± 0,03	0,23	0,17 ± 0,02	8,8 ± 0,8
Обезьяны	12 мг/м ²	1,21 ± 0,09	0,59 ± 0,14	0,36	0,21 ± 0,01	8,2 ± 0,6
Обезьяны	18 мг/м ²	2,53	1,09	0,38	0,16	6,7

[0066] **Таблица 3** Примечания: среднее \pm стандартное отклонение; все исследования проводились внутривенно; C_{\max} , максимальная концентрация; C_0 экстраполированная C_{\max} в момент времени 0; AUC, площадь под кривой; CL, клиренс; $t_{1/2}$ конечный период полувыведения; Vd_{ss} объём распределения в равновесном состоянии, NC не вычисляли. Исследование ксенотрансплантатов EBC-1 у самок мышей представляет собой исследование с временной точкой отбора проб для определения C_{\max} , составляющей 5 минут, фармакокинетическое исследование BALB/c, только у самок мышей, исследование зависимости доза-эффект у самцов мышей CD1 и исследование на самцах крыс линии Спрэг-Дули, токсикологическое исследование в соответствии с требованиями GLP на крысах линии Wistar Han, значения представлены только для самцов в день 1, *временная точка отбора проб для определения C_{\max} составляет 1 час, исследование на крысах линии Wistar Han согласно GLP, значения представляют собой значения в день 1 для самцов, существенных различий между полами или при многократном введении препарата не выявлено, в связи со сложным характером дизайна исследования рассчитывали только средние значения C_{\max} , AUC и T_{\max} . Значения, полученные в исследовании на обезьянах в соответствии с требованиями GLP представляют собой значения для самцов в день 1, без существенных различий между полами или при многократном приеме препарата. Среднее и медианное значение $C_{\max}/\text{дозу}$ составляло 1,5 во всех фармакокинетических исследованиях как на мышах, так и на крысах, и значение AUC/дозу составляла 0,5.

[0067] Концентрацию общего DM1 в плазме и моче также измеряли после этапа восстановления, чтобы обнаружить DM1 в BT1718, любые пептидил-DM1 метаболиты BT1718, другие DM1-содержащие смешанные дисульфиды и свободный DM1. Уровень общего DM1 в плазме и моче увеличивался с увеличением дозы, при этом около 85% общего DM1 выводилось с мочой в течение 48 часов после введения BT1718. В моче было обнаружено небольшое количество исходного BT1718, что указывает на то, что Велосипедный компонент BT1718 может подвергаться протеолитическому расщеплению. Высокая степень выведения общего DM1 с мочой свидетельствует о том, что большая часть DM1, которая выводится, остается конъюгированной с Велосипедным фрагментом (пептидил-DM1), поскольку было продемонстрировано, что свободный DM1 выводится через печень и выводится с желчью и фекалиями и подвергается обширному метаболизму

ферментами Фазы 1 и Фазы 2 [33]. Для несвязанного DM1 не существует надежного метода анализа из-за нестабильности свободного тиола в биологических матрицах.

[0068] Фотоакустические исследования продемонстрировали быстрое проникновение в опухоль по сравнению со специфическим антителом MT1-MMP. Кроме того, исследования биораспределения и распределения в органах Велосипедного фрагмента с радиоактивной меткой у мышей с опухолью показали быстрое накопление радиоактивного вещества в опухоли, достигающее максимума через $12,02 \pm 2,37\%$ начальной дозы/грамм (%ID/г) через 1 час после введения дозы, с последующим снижением до $1,54 \pm 0,06\%$ ID/г через 24 часа, и быстрым выведением из сосудистой сети (в течение 20 минут). Наибольшее накопление радиоактивного вещества было обнаружено в почках и мочевом пузыре вне зависимости от дозы меченого пептида; это свидетельствует либо о ненасыщаемой экскреции, либо о протеолизе с последующей экскрецией через почки. Кроме того, собственный клиренс BT1718 и его Велосипедного компонента N241 был низким при измерении в криоконсервированных гепатоцитах. Незначительный метаболизм с помощью гепатоцитов и распределение Велосипедного компонента, которые наблюдали в визуализирующих исследованиях/исследованиях с радиоактивной меткой *in vivo*, вместе с анализом мочи на общий DM1 в предварительных РК исследованиях являются основанием предполагать иной путь экскреции и метаболизма до неконъюгированного DM1. Сообщалось, что неконъюгированный DM1 с радиоактивной меткой (такой как [³H]-DM1 (91 мкКи/кг, 200 мкг/кг, в/в) быстро и глубоко распространяется в легких, печени, почках, селезенке, сердце, желудочно-кишечном тракте и надпочечниках у крыс. Основной путь экскреции DM1 проходил через желчь/кал, и незначительное количество, экскретировалось с мочой [33], при этом в других органах, таких как сердце, печень, ЖКТ и легкие, наблюдали совершенно другое распределение BT1718 и его метаболитов с небольшим и недолговечным накоплением, что может означать, что можно избежать системной токсичности со стороны этих органов.

[0069] BT1718 имеет высокий плазматический клиренс, приводящий к короткому периоду полувыведения. Согласно доклиническим исследованиям, BT1718 либо выводится в качестве исходного вещества, либо в качестве протеолитических фрагментов/метаболитов. Таким образом, BT1718 имеет совершенно другой путь экскреции и метаболизма до несвязанного DM1. Кроме того, было показано, что

Велосипедные фрагменты проникают в опухоль в течение 20 минут после введения, в отличие от высокомолекулярных ADC.

[0070] Токсикология

[0071] Чтобы убедиться в возможности клинического применения BT1718 при внутривенном введении для BT1718 была проведена серия доклинических исследований безопасности *in vivo*. Исследования включали метод тканевых матриц в тканях человека, крысы и обезьяны и оценку иммуногенности *in vitro* и *in vivo*. Оценки *in vivo* включают исследования токсичности однократных доз на мышах и крысах, исследования с подбором диапазона многократных доз на мышах, крысах, собаках и обезьянах (не соответствующие требованиям GLP) и соответствующие требованиям GLP исследования многократных доз на крысах и обезьянах, состоящие из 28-дневного периода исследования с 28-дневным периодом восстановления. Велосипедный компонент BT1718, N241, вызывал положительные ответы только в 2% когорты доноров (n=50) в исследованиях иммуногенности *in vitro*, что свидетельствует о небольшой вероятности клинической иммуногенности, что также подтверждалось тем, что все образцы сыворотки были отрицательны по отношению к антителам к лекарственному препарату (ADAs) как в случае крыс, так и в случае мышей, при 28-дневном исследовании, соответствующем требованиям GLP. После введения BT1718 основными органами-мишенями оказались гемопоэтическая и лимфоидная тканевая система, почки и мочевого пузыря, печень, нервная система, кожа (изменения, как правило, происходили вблизи места инъекции) и в меньшей степени другие сильно реплицирующиеся ткани, такие как органы репродуктивной системы, ЖКТ и секреторные клетки, такие как ткани надпочечников, поджелудочной железы и слюны. Все проявления токсических эффектов были дозозависимыми, обратимыми или проявляли признаки восстановления во время фазы восстановления, за исключением незначительной аксональной дегенерации и изменений органов репродуктивной системы.

[0072] В исследовании на яванских макаках, которое соответствовало требованиям GLP, установили, что самая высокая неопасная токсическая доза (HNSTD) BT1718 составляет 18 мг/м², которую вводят два раза в неделю, что эквивалентно дозе для человека 0,48 мг/кг. В исследовании на крысах, которое соответствовало требованиям GLP,

максимально переносимая доза (MPD) не была достигнута при максимальной введенной дозе 6 мг/м² два раза в неделю. При такой величине дозы наблюдалась токсичность со стороны почек (без влияния на клиническое состояние), а также яичек. Через 28 дней после отмены препарата было доказано частичное восстановление симптомов токсичности со стороны почек, но не яичек, при данной величине дозы. В исследовании на крысах, которое не соответствовало требованиям GLP, для дозы 9 мг/м², вводимой два раза в неделю, была обнаружена плохая переносимость. Таким образом, максимально переносимой дозой (MPD) для крыс при дозировании два раза в неделю считали дозу, составляющую от 1 до 1,5 мг/кг.

[0073] Тканями-мишенями, на которые воздействовала токсичность ВТ1718 в исследованиях, которые соответствовали требованиям GLP, и исследованиях, не соответствующих требованиям GLP, были следующие ткани:

[0074] Паталогические изменения показателей анализа крови

[0075] Изменения показателей анализа крови наблюдались у крыс, собак и обезьян, которым вводили ВТ1718.

[0076] Обратимая атрофия тимуса и уменьшение зародышевых центров в лимфатических узлах наблюдались у обезьян, которым вводили препарат в дозе 1 мг/кг или 1,5 мг/кг (12 мг/м² или 18 мг/м²) два раза в неделю. Наблюдалось обратимое снижение количества лейкоцитов (WBC) и ретикулоцитов, начиная от 0,5 мг/кг (6 мг/м²) два раза в неделю, и ретикулоцитов, начиная от 1 мг/кг (12 мг/м²) два раза в неделю, в течение периода дозирования (максимум в 0,11 и 0,2 раз соответственно), и снижение количества ретикулоцитов сопровождалось дозозависимым, но незначительным снижением эритроцитов и параметров (в 0,63-0,93 раз). У обезьян, получавших препарат в дозе 1 мг/кг (12 мг/м²) два раза в неделю или более, наблюдалось дозозависимое увеличение количества тромбоцитов (в 1,4-2,5 раз).

[0077] В исследовании на крысах, которое соответствовало требованиям GLP, введение ВТ1718 в дозе 1 мг/кг (6 мг/м²) два раза в неделю вызывало снижение ретикулоцитов (в 0,06 раз у самцов и в 0,37 раза у самок) и эритроцитов (максимум в 0,64 раза), а также увеличение количества тромбоцитов (максимум в 2,3 раза). В лимфатических узлах возникали потеря насыщенности клетками и лимфоидное истощение, однако, в отличие от исследования на

обезьянах, снижения лейкоцитов не наблюдалось. Все гематологические токсические эффекты были обратимыми.

[0078] В исследованиях, не соответствующих требованиям GLP, изменения показателей периферического анализа крови наблюдались у всех видов животных, получавших препарат ВТ1718 в дозах выше МТД; у крыс (1,5 мг/кг; 9 мг/м² два раза в неделю), собак (1 мг/кг; 20 мг/м² два раза в неделю) и обезьян (2 мг/кг; 24 мг/м² один раз в неделю) наблюдалось значительное снижение лейкоцитов (причем наиболее сильное негативное воздействие было на лимфоциты и нейтрофилы) и эритроцитов, коррелирующее с общим снижением клеточности лимфоидной ткани, тимуса и костного мозга. Гематологические токсические эффекты, такие как нейтропения, лейкопения, эритропения и тромбоцитоз, часто встречаются у препаратов, которые влияют на клеточный цикл, и являются клинически контролируемыми.

[0079] Паталогические изменения в почках и мочевом пузыре

[0080] Ожидается, что ВТ1718 и его возможные пептидные метаболиты выводятся через почки и мочевой пузырь.

[0081] В исследовании на крысах, которое соответствует требованиям GLP, наблюдалась дегенерация канальцевого эпителия почек, начиная от 0,2 мг/кг (1,2 мг/м²) два раза в неделю, причем частота возникновения и тяжесть симптомов увеличивались с дозой (от незначительной до умеренной). Умеренная дегенерация почечных канальцев и эпителиальный митоз наблюдались в дозах выше МТД в исследованиях, не соответствующих требованиям GLP, на крысах (>1 мг/кг; 6 мг/м² два раза в неделю), собаках (1 мг/кг; 20 мг/м² два раза в неделю) и мышах (3,3,5 мг/кг; 10 мг/м² три раза в неделю). В ходе исследований, соответствующих требованиям GLP, у обезьян обоих полов не наблюдали паталогических изменений в почках, при этом самая высокая исследуемая доза составляла 1,5 мг/кг (18 мг/м²).

[0082] Умеренная дегенерация коррелировала с повышением уровня креатинина и мочевины. Также наблюдалась базофилия эпителия почечных канальцев, указывающая на восстановление и регенерацию [34]. В исследованиях на крысах, согласующихся с требованиями GLP, были обнаружены признаки улучшения в дегенерации канальцевого эпителия почек на фазе восстановления, и уровни мочевины и креатинина вернулись к

исходному уровню; в исследованиях, не соответствующих требованиям GLP, восстановление не оценивалось.

[0083] Как в исследованиях на крысах, так и в исследованиях на собаках, которые не соответствовали требованиям GLP, наблюдалась дегенерация эпителия мочевого пузыря при дозах выше MTD (однократное введение 40 мг/м² и 14 мг/м², два раза в неделю соответственно). В исследованиях, соответствующих требованиям GLP, ни у одного из видов не наблюдалось паталогических изменений мочевого пузыря. Кроме того, в исследовании уротелия мочевого пузыря человека методом тканевых матриц (ТМА) наблюдалось среднее или сильное окрашивание MT1-MMP (в 2 из 3 срезов у человека). Однако в мочевом пузыре крыс или обезьян окрашивания мембран не наблюдалось.

[0084] Паталогические изменения в нервной системе

[0085] Наиболее распространенным побочным эффектом ингибиторов микроканальцев [35] и антител, конъюгированных с DM1, является периферическая нейропатия. BT1718 вызывал незначительную аксональную дегенерацию в GLP-исследовании на обезьянах, начиная от дозы 1 мг/кг (12 мг/м²) два раза в неделю, что эквивалентно ~ 2,4 мг/м² DM1 два раза в неделю, что не коррелировало с какой-либо явной неврологической недостаточностью (у одного самца из трех, получавших дозу 0,5 мг/кг [6 мг/м²] два раза в неделю, наблюдалась незначительная аксональная дегенерация). Эта дегенерация не наблюдалась в исследовании на крысах и не оценивалась в исследовании на собаках. BT1718 имеет профиль распределения, который сильно отличается от профиля распределения ADC. Кантузумаб мертанзин, достаточно короткоживущий DM1-конъюгированный ADC ($t_{1/2}$ составляет 40 часов), продемонстрировал легкую аксональную дегенерацию у животных, получавших дозы от 58 до 228 мг/м² (0,85 и 3,3 мг/м² DM1) еженедельно [36], что с точки зрения клинических исследований означало наличие некоторых нейросенсорных нежелательных явлений (АЕ), которые не были тяжелыми даже при MTD (дозолимитирующая токсичность (DLT) при повышенной трансаминазе) [37]. IMG901 также имел величину $t_{1/2}$ приблизительно 40 часов и нейросенсорные АЕ были зарегистрированы у 17% всех пациентов (всех степеней тяжести) [38]. Адо-трастузумаб эмтанзин (Т-DM1), который имеет $t_{1/2}$ ~ 4 дня и, следовательно, его распределение существенно отличается от распределения BT1718, демонстрировал умеренную или

тяжелую аксональную дегенерацию при дозах 120 и 360 мг/м² (содержание DM1 составляло 2 и 6 мг/м²). При этой аксональной дегенерации, опосредованной T-DM1, также наблюдали гиперплазию и гипертрофию клеток шванновской оболочки и, в некоторых случаях - нейтрофилы, инфильтрирующие опухоль [31, 32, 39], что не наблюдалось при применении BT1718. С точки зрения клинических исследований эти доклинические результаты после введения T-DM1 означали, что 20% пациентов испытывали периферическую нейропатию [31, 32, 39].

[0086] Паталогические изменения в печени

[0087] В 28-дневном GLP-исследовании при многократном введении на крысах при дозе 1 мг/кг (6 мг/м²) дважды в неделю наблюдалась обратимая атрофия печени от незначительной до легкой степени. Эти результаты коррелировали с обратимым повышением уровней щелочной фосфатазы (ALP) и аспартатаминотрансферазы (AST) и повышением уровня холестерина (ни один из показателей не превышал увеличение в 1,5 раза по сравнению с контрольными значениями). В исследованиях на крысах (3,35 мг/кг; 20,1 мг/м² два раза в неделю) и собаках (1 мг/кг; 20 мг/м² два раза в неделю), не соответствующих требованиям GLP, наблюдалось повышение уровня печеночных ферментов с гистопатологическими корреляциями. В GLP-исследовании на обезьянах токсичность со стороны печени отсутствовала вплоть до самой высокой исследуемой дозы (1,5 мг/кг; 18 мг/м² два раза в неделю). Гепатотоксичность в доклинических и клинических исследованиях ранее наблюдалась только при применении майтанзинового токсина (DM1) и антител, конъюгированных с DM1, однако из-за того, что гипотетически путь выведения BT1718 (через почки) отличается от пути выведения майтанзиноидных соединений (через печень), возможно, через почки и мочевой пузырь, печень может быть избавлена от клинически значимого DLT при повышении уровня ферментов печени (трансаминит), наблюдаемого для других указанных агентов.

[0088] Локальные токсичность (в месте инъекции или вокруг него)

[0089] В исследовании на обезьянах, соответствующем требованиям GLP, на участках вблизи мест инъекции (и иногда удаленных от этого места участков, например, на голеностопном суставе или передних конечностях) у животных, получавших дозу 0,5 мг/кг

(6 мг/м²) два раза в неделю и выше, наблюдали черное окрашивание кожи, которое считалось связанным с активацией меланоцитов, при этом видимость, распределение и частота возникновения этого явления увеличивались с увеличением дозы. Это явление часто сопровождалось шелушением кожи/дерматитом вблизи места инъекции, которое при необходимости лечили с помощью препаратов, разработанных для ветеринарии. Микроскопически эти клинические явления коррелировали с гиперкератозом от незначительной до легкой степени тяжести и эпидермальной гиперплазией, а также пигментацией эпидермиса от незначительной до легкой степени тяжести. Иногда наблюдались воспалительные инфильтраты клеток кожи, но предполагалось, что они являются преходящей воспалительной реакцией, поскольку они наблюдались только у части животных, и не для самой высокой исследуемой дозы (1,5 мг/кг; 18 мг/м² два раза в неделю). Микроскопических изменений кожи у животных на фазе восстановления не наблюдалось, хотя пигментация дермы и кожи все еще была заметной. Механизм развития эпидермальной пигментации может представлять собой поствоспалительную гиперпигментацию, возникновение которой известно для ряда химиотерапевтических средств [40]. Локальная токсичность в месте инъекции не наблюдалась ни у одного другого вида, для которого проводили доклиническое токсикологическое исследование.

[0090] Паталогические изменения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)

[0091] В исследованиях на крысах и обезьянах, соответствующих требованиям GLP, не наблюдалось никаких явлений, связанных с ЖКТ.

[0092] Клинически выраженная токсичность со стороны ЖКТ наблюдалась только в дозах выше MTD в исследованиях на мышах, крысах, собаках и обезьянах, не соответствующих требованиям GLP. Легкая или умеренная дистрофия тонкого кишечника наблюдалась у собак в дозе 1 мг/кг (20 мг/м²) два раза в неделю. Одноклеточный некроз подвздошной кишки наблюдался у крыс в дозе 5,03 мг/кг (30,2 мг/м²) дважды в неделю. У обезьян при однократном введении дозы 3 мг/кг (36 мг/м²) через неделю после введения дозы 1,5 мг/кг (18 мг/м²) наблюдался легкий одноклеточный некроз железистого эпителия слепой кишки с незначительным увеличением митоза эпителиальных клеток в слизистой оболочке слепой кишки и толстой кишки. У мышей наблюдался митоз слизистой оболочки кишечника при однократной дозе 13,4 мг/кг (40,2 мг/м²).

[0093] Паталогические изменения в органах репродуктивной системы

[0094] Паталогические изменения органов репродуктивной системы являются распространенным побочным эффектом агентов, которые влияют на клеточный цикл. В GLP-исследовании на крысах у всех самцов, получавших препарат в дозе 1 мг/кг (6 мг/м²) два раза в неделю, наблюдалась дегенерация яичек/атрофия семенных канальцев и отсутствие спермы. Эти изменения коррелировали со снижением размера и веса яичек и придатков яичек. В исследованиях на обезьянах никаких паталогических изменений в органах репродуктивной системы не наблюдалось.

[0095] Паталогические изменения в надпочечниках

[0096] В GLP-исследовании на крысах надпочечники имели значительно более низкую терминальную массу тела у самцов, получавших препарат в дозе 1 мг/кг (6 мг/м²) два раза в неделю. Также у 2 из 10 самцов, получавших препарат в дозе 0,2 мг/кг (1,2 мг/м²) два раза в неделю, у 3 из 10 самцов, получавших препарат в дозе 0,5 мг/кг (3 мг/м²) два раза в неделю, и у 4 из 10 самцов, получавших препарат в дозе 1 мг/кг (6 мг/м²) два раза в неделю, и у 5 из 10 самок, получавших препарат в дозе 1 мг/кг (6 мг/м²) два раза в неделю, наблюдалась незначительная гипертрофия клубочковой зоны. Изменения были незначительными и считались связанными со стрессом и, следовательно, могут не иметь клинической корреляции. Однако в исследовании ТМА срезы крыс (3 из 3) имели слабое окрашивание МТ1-ММР в клубочковой зоне, что указывает на то, что они могут быть связаны с мишенью. Слабое или умеренное окрашивание мембран наблюдалось во всех срезах человека (3 из 3) в исследовании методом ТМА. Токсикологических паталогических изменений или окрашивания методом ТМА у обезьян не наблюдалось.

[0097] Паталогические изменения в слюнных железах

[0098] Сухость во рту и связанная с ней токсичность являются распространенным побочным эффектом химиотерапии [41], при этом эти симптомы, как правило, исчезают в течение 3-4 недель после лечения. В исследовании методом ТМА на человеке 2 из 3 околоушных срезов человека показали слабое окрашивание мембраны для МТ1-ММР, и, следовательно, слюнные железы могут быть мишенью токсичности.

[0099] Паталогические изменения в поджелудочной железе

[00100] В ряде случаев секреторные клетки поджелудочной железы имели слабое или умеренное специфическое окрашивание МТ1-ММР на срезах поджелудочной железы человека (3 из 3), поэтому существует риск того, что эти клетки могут быть мишенью для токсичности при лечении ВТ1718. В анализе методом ТМА на крысах или собаках не наблюдалось экспрессии, и неожиданно не было обнаружено токсических эффектов *in vivo*.

[00101] Заключение по данным доклинических исследований

[00102] В ходе доклинических исследований было определено, что органами-мишенями для токсичности ВТ1718 являются гемопоэтическая и лимфоидная ткань, почки и мочевого пузыря, печень, нервная система и кожа (изменения, как правило, происходили вблизи места инъекции) и в меньшей степени другие сильно реплицирующиеся ткани, такие как органы репродуктивной системы, ЖКТ и секреторные клетки, такие как надпочечники, поджелудочная железа и ткань слюнной железы. Большинство токсических эффектов были незначительными и обратимыми. Крысы, по-видимому, более чувствительны к ВТ1718, чем другие виды, на которых проводили доклинические исследования (мыши, собаки и обезьяны).

[00103] В GLP-исследовании на яванских макаках было установлено, что HNSTD для ВТ1718 составляет 18 мг/м² два раза в неделю, что эквивалентно дозе для человека 0,48 мг/кг. В GLP-исследовании на крысах максимально переносимая доза (MTD) не была достигнута при максимальной введенной дозе 6 мг/м² два раза в неделю. При такой величине дозы наблюдалась токсичность со стороны почек (без влияния на клиническое состояние), а также яичек. Через 28 дней после отмены препарата было доказано частичное восстановление симптомов токсичности со стороны почек, но не яичек, при данной величине дозы. В исследовании на крысах, которое не соответствовало требованиям GLP, для дозы 9 мг/м², вводимой два раза в неделю, была обнаружена плохая переносимость.

[00104] Таким образом, MTD для крыс при введении препарата два раза в неделю составляла от 1 до 1,5 мг/кг (от 6 до 9 мг/м²). На основании фармакодинамических исследований, наименьшая доза, приводящая к значительному ингибированию роста, составляла 3 мг/м² два раза в неделю (эквивалентная доза для человека [HED] 0,08 мг/кг два

раза в неделю) с 9 мг/м^2 два раза в неделю (HED $0,24 \text{ мг/кг}$ два раза в неделю), демонстрируя стабилизацию заболевания (SD) или более хороший результат в нескольких клеточных и PDX моделях опухолей. Аналогичная эффективность наблюдалась в модели ксенотрансплантата легкого EBC-1, когда BT1718 вводили в дозе 18 мг/м^2 только один раз в неделю. Кроме того, BT1718 приводил к SD и ремиссии в модели PDX легкого, резистентной к доцетакселу. Кроме того, BT1718, вводимый в дозе 30 мг/м^2 (HED $0,8 \text{ мг/кг}$) два раза в неделю, вызывал продолжительную полную ремиссию в различных ксенотрансплантатных моделях опухоли. Степень ответа на BT1718 в этих моделях коррелировала с умеренной или высокой экспрессией MT1-MMP.

[00105] Предлагаемая начальная доза

[00106] Наивысшая нетяжелая токсическая доза (HNSTD), определенная в 28-дневном GLP-исследовании при многократном введении на обезьянах, составляла $1,5 \text{ мг/кг}$ (18 мг/м^2) два раза в неделю. С использованием аллометрического масштабирования и стандартного коэффициента безопасности равного шести согласно рекомендациям ICH (ICH 39), начальная доза для человека составляет 3 мг/м^2 два раза в неделю. В 1-месячном GLP-исследовании на крысах при многократном введении не были определены ни MTD, ни доза тяжелой токсичности у 10% животных (STD_{10}), поэтому на основании самой высокой исследуемой дозы - 1 мг/кг (6 мг/м^2) два раза в неделю с аллометрическим масштабированием и стандартным коэффициентом безопасности равным 10 (ICH S9) начальная доза для человека составляла бы $0,6 \text{ мг/м}^2$ два раза в неделю (что эквивалентно дозе DM1 приблизительно $0,12 \text{ мг/м}^2$ два раза в неделю). Поскольку крыса является наиболее чувствительным видом к BT1718, начальная доза основана на самой высокой дозе, испытанной на крысах.

[00107] Таким образом, предлагаемая начальная доза для исследования Фазы I первого применения препарата у человека (FIH) составляет $0,6 \text{ мг/м}^2$ два раза в неделю.

[00108] Практика клинических исследований (исследования Фазы I/другие соединения того же класса)

[00109] Для BT1718 ранее не проводилось клинических исследований. Тем не менее, клинические исследования проводились для майтанзина, родоначальника DM1, и также для

DM1 как компонента ADC на примере T-DM1, который был одобрен Roche Holding AG под торговым названием Kadcyла®. Нежелательные явления, возникшие при применении конъюгированного DM1, обобщены в **Таблице 4** ниже.

Таблица 4: Обзор нежелательных явлений, возникших при применении конъюгированного DM1

ADC	Мишень	Линкер	Нежелательные явления (АЕ) и клинические результаты
T-DM1 (Kadcyla)	Анти-HER2	SMCC (нерасщепляемый)	В последнем исследовании, GATSBY, при HER2-положительном раке желудка [49, 50] наиболее частыми АЕ были усталость (33%), анемия (21-33%), нейтропения (10%), тромбоцитопения (26%), АЕ со стороны ЖКТ (25%, состоящие из запора, рвоты, диареи, тошноты, боли в животе), трансаминаит (16%), периферическая нейропатия (10%) и сыпь (6%). Все эти АЕ также наблюдались в исследованиях рака молочных желез [51].
IMGN529	анти-CD37	SMCC (нерасщепляемый)	В исследовании Фазы I рецидивирующей или рефрактерной В-клеточной неходжкинской лимфомы (НХЛ) ранняя нейтропения 3-4 степени, связанная с высвобождением цитокинов, была зарегистрирована при дозе 30 мг/м ² (0,8 мг/кг). Профилактическое применение стероидов привело к дальнейшему развитию побочных реакций, вызванных лечением (TEAE, у >20% из 31 пациента), таких как нейтропения (30%), лихорадка (27%), астения (20%) и усталость (20%) [52]. IMGN529 в настоящее время проходит испытания в исследовании Фазы II в комбинации с ритиксумабом (NCT02564744).

AMG595	анти-EGFRvII I	Нерасщепляемый	Фаза I при рецидивирующей глиобластоме многоформной и/или анапластической астроцитоме (NCT01475006). Подобно T-DM1, дозолимитирующая токсичность вызвана тромбоцитопенией и в настоящее время доза препарата составляет до 111 мг/м ² (3 мг/кг) [53], причем полные данные по безопасности еще не опубликованы.
Лорвотузумаб мертанзин IMGN901	анти-CD56	SPP (расщепляемый)	Была проведена серия исследований Фазы I с различными режимами лечения солидных злокачественных новообразований; DLT была вызвана утомляемостью, нейропатией, головной болью или симптомами, подобными менингиту, болью в груди, одышкой и миалгией. Рекомендуемая доза Фазы 2 (RP2D) составляла 60 мг/м ² (3 дня подряд каждые 3 недели). В целом ТЕАЕ наблюдались у 96,9% всех пациентов, большинство из которых представляли собой пациентов 1-й или 2-й степени тяжести. Наиболее частыми ТЕАЕ у пациентов 3 или 4 степени тяжести были гипонатриемия и одышка (8,2% в каждом случае)[38]. Лорвотузумаб мертанзин в настоящее время изучают при режиме дозирования на день 1 и день 8 каждый 21 день в исследованиях Фазы II по гематологическим злокачественным новообразованиям (NCT02420873) и у более молодых пациентов с опухолью Вильмса, рабдомиосаркомой, нейробластомой, плевральной бластомой, злокачественной опухолью оболочки периферического нерва или синовиальной саркомой (NCT02452554).

Кантузума б мертанзин	Анти- CanAg	SPP (расщеп ляемый)	Три исследования Фазы I проводились для солидных опухолей: первая доза каждые 3 недели, вторая доза еженедельно и третья доза три раза в неделю согласно режиму дозирования 3 из 4 недель. При применении один раз каждые 3 недели АЕ включали острое, преходящее и обратимое повышение уровня печеночных трансаминаз, а также тошноту, рвоту, повышенную утомляемость и диарею (Tolcher et al. 2003). RP2D для этого исследования составляла 235 мг/м ² каждые 3 недели (~ 3,9 мг/м ² DM1). При еженедельном введении MTD составляла 115 мг/м ² /неделя (~ 1,9 мг/м ² /неделя DM1), при этом DLT была вызвана острым, преходящим повышением печеночных трансаминаз и обратимой утомляемостью (Helft et al. 2004). В третьем исследовании Фазы I ADC вводили внутривенно (IV) три раза в неделю [37]. MTD составляла 45 мг/м ² (~ 0,75 мг/м ² DM1), а DLT был трансаминитом 3 степени. Также возникали нежелательные явления со стороны печени и гематологические и нейросенсорные нежелательные явления, но они редко были тяжелыми,
MLN2704	Анти- PSMA	SPP (расщеп ляемый)	В первоначальном исследовании Фазы I для оценки многократного введения 3 доз с 4-недельными интервалами MTD не определяли. MLN2704 вводили в дозе до 343 мг/м ² /неделю (около 5,7 мг/м ² DM1). Связанные с препаратом токсические эффекты 3-й степени наблюдались у трех (13%) из 23 пациентов, включая неосложненную фебрильную нейтропению (единственная DLT) у одного пациента, обратимое повышение уровня печеночных трансаминаз,

			<p>лейкопению и лимфопению. Наиболее частые проявления токсичности 1-й или 2-й степени включали усталость, тошноту и диарею. Нейропатия наблюдалась у восьми (35%) из 23 пациентов, в том числе у пяти из шести пациентов, получавших лечение в дозе 343 мг/м² [54]. В дополнительном исследовании Фазы I, в котором изучали несколько режимов дозирования, нейротоксичность была дозозимитирующей, при этом у 44 из 62 пациентов наблюдалась периферическая нейропатия, в том числе у 6 - нейропатия 3/4 степени [55]. Другие частые проявления токсичности включали тошноту (61%), усталость (60%), анорексию (39%) и диарею (39%). В общей сложности 15 пациентов (38%) прекратили лечение в связи с нежелательным явлением.</p>
--	--	--	--

[00110] Ожидаемый профиль безопасности для ВТ1718

[00111] Гематопозитические паталогические изменения

[00112] Паталогические изменения гематологических параметров наблюдались у крыс, собак и обезьян, которым вводили ВТ1718. Гематологические токсические эффекты, такие как нейтропения, лимфопения, эритропения и тромбоцитоз, часто встречаются у препаратов, которые влияют на клеточный цикл, и являются клинически контролируемы. В GLP-исследованиях ВТ1718 наблюдали незначительную лимфопению, эритропению и тромбоцитоз, при этом гистопатологические корреляции наблюдались в исследованиях, не соответствующих требованиям GLP, в дозах выше MTD. ВТ1718, вероятно, вызывает гематологические изменения у пациентов, и поэтому в рамках клинических испытаний проводят стандартные гематологические оценки.

[00113] Паталогические изменения в почках и мочевом пузыре

[00114] Ожидается, что ВТ1718 и его возможные пептидные метаболиты выводятся через почки и мочевой пузырь. В ходе доклинических исследований, у крыс наблюдалась дегенерация канальцевого эпителия почек, степень тяжести и частота возникновения которой зависела от дозы. Также у животных наблюдалось повышение уровней креатинина и мочевины, как правило, в дозах, составляющих или превышающих МТД. Также была обнаружена базофилия эпителия почечных канальцев, указывающая на восстановление и регенерацию [34]. Эпителиальная дегенерация мочевого пузыря наблюдалась в исследованиях, не соответствующих требованиям GLP, как на крысах, так и на собаках (40 мг/м² и 14 мг/м² соответственно) в дозе выше МТД, которая была установлена позднее. Кроме того, уротелий мочевого пузыря имел умеренное или сильное окрашивание МТ1-ММР в проведенных исследованиях методом ТМА (2 из 3 человеческих срезов).

[00115] Паталогические изменения в печени

[00116] У крыс наблюдалась незначительная или легкая обратимая гепатоцеллюлярная атрофия с коррелирующим небольшим повышением уровней ALP, AST и холестерина. Аналогичные результаты были отмечены у собак в высоких дозах, но не у обезьян. Гепатотоксичность является обычным явлением для преимущественно очищенных из печени конъюгатов майтанзина и антитело-майтанзиноид, но может быть незначительной для ВТ1718, учитывая отличный путь почечного клиренса для этого конъюгата майтанзиноида. Однако в качестве меры предосторожности в рамках клинической программы проводят стандартные функциональные тесты печени. Дальнейшие исследования или диагностические исследования с визуализацией начинают по клиническим показаниям.

[00117] Паталогические изменения в нервной системе

[00118] Периферическая нейропатия является распространенным побочным эффектом ингибиторов микроканальцев [35] и была отмечена в качестве нежелательного явления (АЕ), возникшим при применении конъюгатов антитело-DM1. ВТ1718 вызывал незначительную аксональную дегенерацию у обезьян без каких-либо заметных неврологических побочных явлений. Изменение биораспределения и ограниченное системное воздействие могут снизить частоту возникновения нейропатий. Во время

визитов в рамках исследования пациентов проверяют на предмет любых АЕ, связанных с нервной системой. Объективное исследование с учётом симптомов, и дальнейшие исследования или диагностические исследования с визуализацией проводят по клиническим показаниям. Дальнейшие исследования или диагностические исследования с визуализацией начинают по клиническим показаниям.

[00119] Кожа

[00120] У обезьян наблюдались дозозависимые нежелательные явления на коже, включая шелушение, дерматит и повышенную пигментацию. Во время визитов в рамках исследования пациентов проверяют на предмет любых АЕ, связанных с кожей. Кроме того, DM1 и другие химиотерапевтические средства могут вызывать протекание препарата из вены в окружающие ткани и/или представлять собой агенты, которые вызывают нарывы на коже, раздражение или воспаление на коже, или представлять собой эксфолианты (скрабы) [56, 57], и в качестве меры предосторожности VT1718 рассматривают как средство, вызывающее нарывы. Во время каждого визита в рамках исследования пациентов проверяют на предмет наличия признаков протекания препарата из вены в окружающие ткани. При возникновении протекания препарата из вены в окружающие ткани следует соблюдать стандартные локальные правила обращения с веществом, вызывающим нарывы; как правило, следует прекратить инфузию, по возможности провести аспирацию, дать гидрокортизон местно и наблюдать пациента. Роль специфического лечения, такого как согревающее или охлаждающее обертывание, применение диметилсульфоксида (ДМСО) или гиалуронидазы, неизвестна.

[00121] Паталогические изменения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)

[00122] В ходе GLP-исследований на животных, которым вводили VT1718 в дозах ниже MTD влияний на желудочно-кишечный тракт не наблюдалось, при этом в ходе исследований, не соответствующих требованиям GLP, при высоких дозах наблюдались дегенерация и апоптотическая гистопатология. Таким образом, при дозах ниже MTD токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта у людей считается маловероятной. Во время визитов в рамках исследования пациентов проверяют на предмет любых АЕ, связанных с желудочно-кишечным трактом (см. раздел про поджелудочную железу ниже).

При наличии клинических показаний могут быть проведены дальнейшие исследования или диагностические исследования с визуализацией.

[00123] Паталогические изменения в органах репродуктивной системы

[00124] Паталогические изменения органов репродуктивной системы являются распространенным побочным эффектом агентов, которые влияют на клеточный цикл. В GLP-исследовании на крысах у всех самцов, получавших препарат в дозе 1 мг/кг (6 мг/м²) два раза в неделю, наблюдалась дегенерация/атрофия семенных канальцев и отсутствие спермы. В исследованиях на обезьянах никаких паталогических изменений в органах репродуктивной системы не наблюдалось.

[00125] Паталогические изменения в органах репродуктивной системы могут быть возможным побочным эффектом введения ВТ1718. Пациентов информируют о потенциальном влиянии ВТ1718 на фертильность, и пациенты должны соблюдать стандартные методы контрацепции в клинических исследованиях. Исследование Фазы I проводят у пациентов с рефрактерными/рецидивирующими опухолями, прогноз и фертильность которых, вероятно, очень ограничены, поэтому в этом контексте это считается приемлемым риском. Там, где это уместно, для пациентов мужского пола, которые могут быть в состоянии рассмотреть возможность иметь или расширять семью, следует обсудить возможность сохранения спермы. С пациентами, желающими сделать это, необходимо также обсудить их прогноз и возможное влияние предыдущей терапии на выработку, свойства и генетическое здоровье сперматозоидов.

[00126] Паталогические изменения в надпочечниках

[00127] В GLP-исследовании на крысах у части животных наблюдалась незначительная гипертрофия клубочковой зоны при каждой дозе. Кроме того, проведенное исследование методом ТМА на крысах показало, что 3 из 3 срезов имели слабое окрашивание МТ1-ММР в клубочковой зоне, и в 3 из 3 срезах ТМА человека также было отмечено слабое или умеренное окрашивание. Введение ВТ1718 может привести к изменениям функции надпочечников, включая клубочковую зону (секрецию альдостерона). Таким образом, в рамках клинического исследования оценивают артериальное давление (ВР) и стандартные параметры клинического биохимического анализа. Устойчивые необъяснимые гипо-

/гипертензия или измененные уровни калия дополнительно исследуют с использованием сывороточного ренина:альдостерона, кортизола или анализа на адренкортикотропный гормон, в зависимости от обстоятельств, и лечение, такое как восполнение жидкости и стероидов, или, наоборот, лечение антигипертензивными препаратами, проводят по клиническим показаниям.

[00128] Паталогические изменения в слюнных железах

[00129] Сухость во рту и связанная с ней токсичность являются распространенным побочным эффектом химиотерапии [41], при этом эти симптомы, как правило, исчезают в течение 3-4 недель после лечения. В исследованиях на человеке методом ТМА 2 из 3 околоушных срезов человека показали слабое окрашивание мембраны для МТ1-ММР, и, следовательно, слюнные железы могут быть мишенью токсичности.

[00130] Во время визитов в рамках исследования пациентов проверяют на предмет любых АЕ, включая сухость во рту. При наличии клинических показаний проводят дальнейшие исследования или диагностические исследования с визуализацией.

[00131] Паталогические изменения в поджелудочной железе

[00132] Секреторные клетки поджелудочной железы имели слабое или умеренное специфическое окрашивание МТ1-ММР на трех проведенных ТМА, поэтому существует риск того, что эти клетки могут быть мишенью для токсичности при лечении ВТ1718. У крыс или собак не наблюдалось экспрессии ТМА, и не было обнаружено результатов токсичности МТ1-ММР *in vivo*. Можно ожидать, что токсичность проявляется в виде нарушения экзокринной функции поджелудочной железы. Во время визитов в рамках исследования пациентов проверяют на предмет любых АЕ, связанных с ЖКТ (см. также раздел про ЖКТ выше). Вздутие живота, стеаторрея и/или диарея могут быть дополнительно исследованы с помощью оценки фекальной эластазы и лечения, таким как КРЕОН, которое начинают при наличии клинических показаний.

[00133] Обоснование предлагаемого исследования

[00134] Ожидается, что ВТ1718 вызывает селективную гибель опухолевых клеток, так как его действие нацелено на опухолевые клетки, экспрессирующие МТ1-ММР.

Ожидается, что это приведет к объективным радиологическим ответам с приемлемым терапевтическим окном и, в конечном счете, улучшит показатели выживаемости без признаков прогрессирования заболевания (PFS) и общей выживаемости (OS) для пациентов с опухолями, экспрессирующими МТ1-ММР. Доклинические данные показали, что ВТ1718 проявляет активность в соответствующих моделях, а токсикологические исследования показали, что токсичность является контролируемой и обратимой, и, как ожидается, ее можно контролировать в ходе клинических исследований.

[00135] ВТ1718 имеет низкую молекулярную массу (3,5 кДа) по сравнению с другими конъюгированными токсинами, что обеспечивает его быстрое проникновение в опухолевые ткани. Кроме того, согласно доклиническим данным по ФК и токсикокинетике, оценочное значение периода полувыведения составляет от 15 до 30 минут, что является отличием от ADC. Таким образом, гипотетические преимущества ВТ1718 по сравнению с ADC включают снижение системного воздействия на нормальные ткани, способность контролировать токсичность в периоды восстановления, а также улучшение проникновения в опухоль. Другие потенциальные преимущества включают фиксированное соотношение пептид: конъюгат равное 1:1 (ср. ADC, где переменная конъюгация приводит к смешанным популяциям) и более масштабируемое производство в виде малой молекулы (см. биологические препараты, такие как ADC).

[00136] Известно, что избыточная экспрессия МТ1-ММР наблюдается при НМРЛ [3, 4], раке молочной железы [5, 6, 58] и других солидных опухолях [7, 8, 9]. Продолжается работа по выявлению типов опухолей с самой высокой частотой избыточной экспрессии МТ1-ММР. Противоопухолевая активность ВТ1718, как правило, была выше в ксенотрансплантатных моделях, которые имели высокие уровни экспрессии МТ1-ММР, хотя противоопухолевая активность наблюдалась и в некоторых моделях с низкой экспрессией МТ1-ММР. Поскольку большинство видов рака могут экспрессировать некоторое количество МТ1-ММР, и взаимосвязь между эффективностью ВТ1718 и экспрессией МТ1-ММР не полностью описана, для участия в фазе испытаний с повышением дозы отбор пациентов не ограничен на основании уровней экспрессии МТ1-ММР и Фаза с повышением дозы будет проведена для пациентов со всеми типами солидных злокачественных новообразований. В Фазу Па, фазу расширения при оптимальной дозе/режиме(ах) введения, включены пациенты с типами опухолей, которые, как

ожидается, обычно избыточно экспрессируют МТ1-ММР, и где повышенная избыточная экспрессия МТ1-ММР подтверждается во время проспективного скринингового отбора при включении. Подтверждение экспрессии служит проверкой гипотезы о том, что избыточная экспрессия МТ1-ММР, как ожидается, означает благоприятные клинические исходы для пациентов, получавших лечение ВТ1718. В настоящее время в Фазу IIa предложено включить следующие типы опухолей: НМРЛ, трижды негативный РМЖ, рак яичников, саркомы и опухоли, экспрессирующие МТ1.

[00137] Путь введения является внутривенным. Все доклинические исследования эффективности и токсичности проводят при внутривенном введении для обоснования этого метода доставки. Первоначально, подтвержденным доклиническими исследованиями эффективности и токсичности считают дозирование два раза в неделю. Благодаря РК параметрам, частые интервалы дозирования ВТ1718 могут обеспечивать более высокую плотность дозы, а безопасность и показатели РК в ходе клинических исследований могут напрямую коррелировать с результатами доклинических исследований. В ходе фазы с повышением дозы также изучен режим дозирования один раз в неделю, который, как ожидается, является более удобным для пациентов, и предварительные доклинические данные позволяют предположить, что он может обладать аналогичной активностью.

Дополнительные варианты реализации изобретения

Критерии включения

[00138] Как описано в настоящей заявке, пациенты должны соответствовать критериям отбора, перечисленным в **Таблице 8**. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациент соответствует критериям отбора, перечисленным в **Таблице 8**.

Критерии исключения

[00139] Как описано в настоящей заявке, пациентов исключают из исследования, если они удовлетворяют любому из критериев, перечисленных в **Таблице 9**. В некоторых вариантах реализации исключенный пациент отвечает критерию, приведенному в **Таблице 9**.

Доза

[00146] Как описано в настоящей заявке, ВТ1718 вводят внутривенно один раз в неделю в течение трех из четырех недель. Как описано в настоящей заявке, ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю в течение трех из четырех недель.

[00147] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю в дозе примерно 0,6-9,6 мг/м². В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю в дозе примерно 0,6 мг/м². В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю в дозе примерно 1,2 мг/м². В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю в дозе примерно 2,4 мг/м². В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю в дозе примерно 4,8 мг/м². В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю в дозе примерно 7,2 мг/м². В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю в дозе примерно 9,6 мг/м².

[00148] В некоторых вариантах реализации ВТ1718 вводят путем инфузии продолжительностью около 1 часа при каждом введении. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю со скоростью инфузии примерно 0,015-0,245 мг/кг/ч. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю со скоростью инфузии примерно 0,015 мг/кг/ч. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю со скоростью инфузии примерно 0,031 мг/кг/ч. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю со скоростью инфузии примерно 0,061 мг/кг/ч. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю со скоростью инфузии примерно 0,123 мг/кг/ч. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю со скоростью инфузии примерно 0,184 мг/кг/ч. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю со скоростью инфузии примерно 0,245 мг/кг/ч.

[00149] В некоторых вариантах реализации изобретения ВТ1718 вводят в дозе и согласно режиму дозирования, как описано на Фиг. 4 и 5.

Фармакокинетические данные

[00150] В некоторых вариантах реализации CL_p составляет от примерно 10 мл/мин/кг до 12 мл/мин/кг. В некоторых вариантах реализации CL_p составляет примерно 10 мл/мин/кг. В некоторых вариантах реализации CL_p составляет примерно 12 мл/мин/кг. В некоторых вариантах реализации CL_p составляет примерно 11 мл/мин/кг.

[00151] В некоторых вариантах реализации $t_{1/2}$ составляет от примерно 10 мин до 20 мин. В некоторых вариантах реализации $t_{1/2}$ составляет примерно 10 мин. В некоторых вариантах реализации $t_{1/2}$ составляет примерно 11 мин. В некоторых вариантах реализации $t_{1/2}$ составляет примерно 12 мин. В некоторых вариантах реализации $t_{1/2}$ составляет примерно 13 мин. В некоторых вариантах реализации $t_{1/2}$ составляет примерно 14 мин. В некоторых вариантах реализации $t_{1/2}$ составляет примерно 15 мин. В некоторых вариантах реализации $t_{1/2}$ составляет примерно 16 мин. В некоторых вариантах реализации $t_{1/2}$ составляет примерно 17 мин. В некоторых вариантах реализации $t_{1/2}$ составляет примерно 18 мин. В некоторых вариантах реализации $t_{1/2}$ составляет примерно 19 мин. В некоторых вариантах реализации $t_{1/2}$ составляет примерно 20 мин.

Фармацевтически приемлемые композиции

[00152] В соответствии с другим вариантом реализации изобретение относится к композиции, содержащей BT1718 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

[00153] Используемый в настоящей заявке термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, подходящим с медицинской точки зрения для применения в контакте с тканями людей и животных, не обладающим чрезмерной токсичностью, не вызывающим раздражения, аллергической реакции и тому подобного, и обладающим разумным коэффициентом риска. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенный в настоящий документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых,

нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогрупп, полученные посредством добавления неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная и хлорная кислоты, или посредством добавления органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или при помощи других методов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфарат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валератные соли и им подобные.

[00154] Соли, полученные путем взаимодействия с подходящими основаниями, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, соли аммония и соли $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$. Примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и им подобных. Далее, фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные аммониевые, четвертичные аммониевые и аминные катионы, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфонат низших алкилов и сульфонат арилов.

[00155] Используемый в настоящем документе термин «пациент» означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения субъект или пациент представляет собой человека. В других вариантах реализации настоящего изобретения субъект (или пациент) является субъектом (или пациентом) ветеринарного профиля. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения субъект (или пациент) ветеринарного профиля представляет собой собаку, кошку или лошадь.

[00156] Термин "фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель" относится к нетоксичному носителю, адъюванту или наполнителю, который не нарушает фармакологическую активность соединения, с которым он составляет композицию. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению, включают, помимо прочего, ионообменные материалы, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, содержащие целлюлозу вещества, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

[00157] Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или с помощью имплантированного резервуара. Используемый в настоящем документе термин «парентеральный» включает в себя подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, интратермальную, интратекальную, внутripеченочную, внутripочечную и внутричерепную инъекцию или инфузию. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций настоящего изобретения могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть составлены в соответствии с методиками, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, присутствуют вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла.

[00158] С этой целью может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны для приготовления инъекционных лекарственных средств, также пригодны натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать спиртовой разбавитель или диспергатор с длинной цепью, такой как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые обычно используются в рецептуре фармацевтически приемлемых дозированных лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Для целей приготовления композиции можно применять также другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Твины (Tweens), Спаны (Spans) и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно используются при изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других стандартных дозированных лекарственных форм.

[00159] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить перорально в любой перорально приемлемой стандартной дозированной лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения, обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы, пригодные разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании также могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

[00160] Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Их можно получать путем смешивания агента с подходящим не раздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, расплавляется в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00161] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно также вводить местно, особенно когда цель лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего отдела кишечного тракта. Для каждой из этих областей или органов легко приготовить подходящие составы для местного применения.

[00162] Местное применение для нижнего отдела кишечного тракта можно осуществлять в виде ректального суппозитория (см. выше) или в подходящем составе для клизмы. Также можно применять трансдермальные пластыри для местного применения.

[00163] Для местного применения предоставленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. Кроме того, представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде подходящих лосьона или крема, содержащих активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемом носителе. Подходящие носители включают, помимо прочего, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00164] Для офтальмологического применения предлагаемые фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, стерильном физиологическом растворе с отрегулированным рН, или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, стерильном физиологическом растворе с отрегулированным рН, с консервантом или без него, например, бензилалконийхлорид. В альтернативном варианте, фармацевтически приемлемые композиции для офтальмологических применений могут быть приготовлены в виде мази, такой как вазелин.

[00165] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят в соответствии со способами, хорошо известными в области технологии

приготовления лекарственных средств, например, в виде растворов в физиологическом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[00166] В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению готовят в форме для перорального введения. Такие композиции можно вводить с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят с пищей.

[00167] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), трансбуккально, в виде орального или назального спрея, или тому подобными способами, в зависимости от тяжести целевой инфекции. В некоторых вариантах реализации соединения по изобретению можно вводить перорально или парентерально в дозах примерно от 0,01 до 50 мг/кг и предпочтительно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или несколько раз в сутки, для получения желаемого терапевтического эффекта.

[00168] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, помимо прочего, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси. Кроме инертных разбавителей, указанные композиции для перорального приема могут также

содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты.

[00169] Составы для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций можно приготовить в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный состав для инъекций может также представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, можно указать воду, раствор Рингера, удовлетворяющий требованиям или превышающий требования по чистоте, установленные Фармакопеей США, и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. С этой целью можно применять любое мягкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в приготовлении составов для инъекций также можно применять жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00170] Инъекционные препараты могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

[00171] Для того, чтобы продлить действие ВТ1718, часто желательно замедлять абсорбцию соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто посредством использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, отсроченная абсорбция парентерально вводимой формы соединения достигается за счет растворения или суспендирования соединения в масляном носителе. Формы инъекций замедленного всасывания получают путем формирования микрокапсульных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от

соотношения соединения к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают полиортоэфиры и полиангидриды. Составы для инъекций замедленного всасывания также получают путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[00172] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно получить путем смешивания соединения согласно настоящему описанию с подходящими не раздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при комнатной температуре, но становятся жидкими при температуре тела и, следовательно, расплавляются в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

[00173] Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешивают с по меньшей мере одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связывающими агентами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажняющими веществами, такими как глицерин, d) веществами для улучшения распадаемости, такими как агар-агар, карбонат кальция, крахмал из картофеля или тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедляющими растворение веществами, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты.

[00174] Твердые композиции подобного типа можно также использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с применением

таких наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликолей с высокой молекулярной массой и подобными. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть изготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических препаратов. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты и могут также иметь композицию, высвобождающую активный ингредиент (-ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно - с задержкой. Примеры капсулирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и подобные им.

[00175] ВТ1718, или его фармацевтически приемлемую соль, также могут быть в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими вспомогательными веществами, как указано выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть изготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующее высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических препаратов. В таких твердых стандартных дозированных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие стандартные дозированные лекарственные формы могут также содержать, как это принято в обычной практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные средства для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическую целлюлозу. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты и могут также иметь композицию, высвобождающую активный ингредиент (ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно - с задержкой. Примеры капсулирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

[00176] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по данному изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляторы или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает использование трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество обеспечения регулируемой доставки соединения в тело. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования соединения в соответствующей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать либо путем обеспечения контролирующей скоростью мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

ПРИМЕРЫ

[00177] Следующие примеры иллюстрируют изобретение, описанное выше; однако они никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Полезные эффекты фармацевтических соединений, комбинаций и композиций согласно настоящему изобретению также могут быть определены с помощью других тестовых моделей, известных специалисту в данной области техники.

Пример 1:

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗЫ I/IIA ВТ1718 ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТАМ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ НА ПОЗДНЕЙ СТАДИИ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

ЗАДАЧИ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ПЕРВОСТЕПЕННЫЕ ЗАДАЧИ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

[00178] Первостепенные задачи и конечные точки приведены в **Таблице 5** ниже.

Таблица 5: Первостепенные задачи и конечные точки

Первостепенные задачи	Конечные точки
------------------------------	-----------------------

<p><u>Фаза с повышением дозы</u></p> <p>Определение рекомендуемой дозы Фазы II (RP2D) для оценки путем установления максимально переносимой дозы (MTD) и/или максимальной вводимой дозы (MAD) ВТ1718, вводимой пациентам с солидными опухолями на поздней стадии, для одного или нескольких режимов дозирования.</p>	<p>Определение дозы, при которой не более чем у одного из шести пациентов с одинаковой величиной дозы с вероятностью или высокой вероятностью наблюдается DLT, связанная с ВТ1718.</p>
<p><u>Фаза с повышением дозы и фаза расширения</u></p> <p>Оценка профиля безопасности и токсичности ВТ1718 у пациентов с солидными опухолями на поздней стадии.</p>	<p>Определение частоты и причины появления для каждого нежелательного явления (АЕ), вызванного ВТ1718, и его степени тяжести в соответствии с NCI CTCAE версии 4.02.</p> <p>Причину появления для всех АЕ оценивает исследователь.</p>

[00179] Вторые по степени значимости задачи и конечные точки приведены в **Таблице 6** ниже.

Таблица 6: Вторые по степени значимости задачи и конечные точки

Вторые по степени значимости задачи	Конечные точки
<p><u>Фаза с повышением дозы</u></p> <p>Исследование фармакокинетического (ПК) поведения ВТ1718 у человека</p>	<p>Измерение C_{max}, AUC, терминального периода полувыведения ($t_{1/2}$) и других ПК параметров ВТ1718 в плазме как в виде исходной молекулы, так и в виде расщепленной молекулы</p>
<p><u>Фаза с повышением дозы и фаза расширения</u></p> <p>Оценка предварительных сигналов эффективности ВТ1718, в том числе в соответствующих типах опухолей с высокой экспрессией матриксной металлопротеиназы мембранного типа I (MT1-MMP) в Фазе IIa</p>	<p>Оценка противоопухолевого ответа в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1 с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ)</p> <p>Оценка выживаемости без прогрессирования заболевания, выживаемости без прогрессирования заболевания через шесть месяцев и OS (при наличии)</p> <p>Оценка продолжительности ответа</p>

[00180] Третьи по степени значимости задачи и конечные точки приведены в **Таблице 7** ниже.

Таблица 7: Третьи по степени значимости задачи и конечные точки

Третьи по степени значимости задачи	Конечные точки
<p><u>Фаза с повышением дозы и фаза расширения</u></p> <p>Изучение потенциальных прогностических и фармакодинамических биомаркеров ВТ1718 до и после лечения ВТ1718 в опухолевой ткани и строме</p>	<p>Оценка статуса МТ1-ММР с помощью ИГХ в опухолевых тканях, строме, а также других потенциальных поисковых фармакодинамических биомаркеров и DM1, собранных на исходном уровне (baseline) и до, и после лечения ВТ1718.</p> <p>Определение гетерогенности этих биомаркеров (при наличии нескольких образцов в течение участка/времени), сравнение с неопухолевыми тканями (при наличии) и корреляция между архивными и свежими образцами тканей (при наличии).</p>
<p><u>Фаза с повышением дозы и фаза расширения</u></p> <p>Исследование иммуногенности ВТ1718 в крови</p>	<p>Оценка антител к лекарственному средству (ADA) против ВТ1718</p>
<p><u>Фаза с повышением дозы и фаза расширения</u></p> <p>Изучение уровней бесклеточной ДНК (cfDNA) в ответ на ВТ1718 в крови</p>	<p>Оценка уровня cfDNA после лечения и ее применение, помимо прочего, в качестве косвенного показателя эффективности</p>
<p><u>Фаза с повышением дозы и фаза расширения</u></p> <p>Исследование циркулирующих биомаркеров клеточной гибели в ответ на ВТ1718 в крови</p>	<p>Измерение M30 и M65 в диапазоне контрольных моментов времени до и после лечения ВТ1718</p>
<p><u>Фаза с повышением дозы</u></p> <p>Исследование общего DM1-SH и потенциально интактной молекулы в моче</p>	<p>Измерение общего DM1-SH как меры DM1 в ВТ1718, любых пептидил-DM1-метаболитах ВТ1718, других DM1-содержащих смешанных дисульфидах и свободном DM1 в образцах мочи В дополнение, возможное проведение анализа на интактный ВТ1718</p>
<p><u>Фаза расширения</u></p>	

Изучение фармакодинамических эффектов ВТ1718 на образцы ткани и/или крови, включая потенциальные биомаркеры резистентности	Измерение маркеров клеточной гибели в опухоли, стромальной, иммунной +/- здоровой ткани и корреляции со статусом МТ1-ММР, включая побочные эффекты, может быть оценено до и после лечения. Потенциальные биомаркеры устойчивости.
<u>Фаза расширения</u> Изучение возможной корреляции между фармакодинамикой, токсичностью и клинической активностью у пациентов	Изучение возможной корреляции между профилем АЕ, фармакодинамическим и/или опухолевым ответом

[00181] Дизайн клинического исследования

[00182] Исследование представляет собой многоцентровое исследование первого применения препарата у человека (FHN) Фазы I/IIa без контроля плацебо с повышением дозы и фазой расширения у пациентов с солидными опухолями на поздней стадии.

[00183] Клиническое исследование состоит из двух фаз: Фазы I и Фазы IIa (**Фиг. 4**).

[00184] Фаза I, фаза с повышением дозы:

[00185] Фаза I состоит из Этапа 1 и Этапа 2. Этап 2 можно начинать до завершения Этапа 1:

[00186] **Этап 1** - ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю в течение трех из четырех недель до установления RP2D и/или MTD.

[00187] Исследование в когортах 1, 2, 3 и 4, включающих по одному пациенту, с режимом введения два раза в неделю было завершено без существенной токсичности с достижением целевого порогового значения и привело к повышению дозы по схеме 3+3. Исследование в когорте 5 (9,6 мг/м²) завершилось с 2 ДЛТ (гамма-глутамилтрансфераза (GGT), повышенная утомляемость) и начали исследование в когорте с дозой 7,2 мг/м². Также начали повышение дозы раз в неделю (9,6 мг/м²).

[00188] **Этап 2** - ВТ1718 вводят внутривенно **один раз в неделю** в течение трех из четырех недель до установления RP2D и/или MTD.

[00189] Этап 2 начинают в дозе, где на основании данных о токсичности, РК и/или PD, полученных на Этапе 1 ожидается потенциальная биологическая активность. Этот этап проводят согласно повышению фазы по схеме 3+3 и включает по меньшей мере трех

подходящих для оценки пациентов при каждой величине дозы. Повышение дозы составляет до 100% в зависимости от имеющихся данных по безопасности и РК.

[00190] Фаза Па, фаза расширения

[00191] В Фазе Па, расширения при оптимальной дозе/режиме (режимах) дозирования, дополнительно охарактеризована переносимость, и клинический сигнал будет исследован в популяции, дополненной пациентами с типами опухолей, которые, как известно, обычно избыточно экспрессируют МТ1-ММР и где избыточная экспрессия МТ1-ММР подтверждается во время проспективного отбора при включении. В настоящее время предполагают, что эти типы опухолей включают НМРЛ, трижды негативный РМЖ или саркому.

[00192] **Часть А** - ВТ1718 вводят внутривенно **два раза в неделю** при МТД и/или RP2D, установленных на Этапе 1 Фазы I, и Часть А включает 14 пациентов, состоящих из равного количества пациентов с двумя различными МТ1-ММР-положительными опухолями, к которым в настоящее время относятся НМРЛ и трижды негативный РМЖ. По меньшей мере у шести пациентов проводят парные биопсии опухоли: до начала лечения и во время лечения. Фаза Па, Часть А (расширение два раза в неделю) может проходить параллельно с Фазой I, Этапом 2 (повышение дозы один раз в неделю).

[00193] **Часть В** - ВТ1718 вводят внутривенно **один раз в неделю** при МТД и/или RP2D, установленных на Этапе 2 Фазы I, и Часть В включает 14 пациентов, состоящих из равного количества пациентов с двумя различными МТ1-ММР-положительными опухолями, к которым в настоящее время относятся НМРЛ и трижды негативный РМЖ. По меньшей мере у шести пациентов проводят парные биопсии опухоли: до начала лечения и во время лечения. Фаза Па, Часть В (однократное еженедельное расширение) может проходить параллельно с Фазой I, Этапом 1 (двукратное еженедельное увеличение дозы).

[00194] **Часть С и Часть D** - после завершения Частей А и В результаты рассматривает Объединенный комитет по развитию, в результате чего Спонсор, BicycleRD и CI, заключает договор с членами команды. После анализа данных, полученных на сегодняшний день в Фазе I (Этапы 1 и 2) и Фазе Па (Части А и В), принимают решение о том, какую схему дозирования (один или два раза в неделю), какую начальную дозу и при каких параметрах опухоли можно применять препарат. После принятия этого решения, до двух

дополнительных когорт из приблизительно 15-16 пациентов каждая включают в части С и D, соответственно, при этом популяции пациентов выбраны на основе доклинических и клинически новых данных. В настоящее время предполагают, что эти типы опухолей включают НМРЛ, трижды негативный РМЖ или саркому.

[00195] На Фазе I, Этапах 1 и 2, ожидается, что в это исследование включены от 50 до 60 пациентов с солидными опухолями на поздней стадии, опухоли которых прогрессировали в ходе любой подходящей стандартной терапии. Окончательное количество пациентов зависит от количества повышений дозы, необходимых для определения MTD и/или RP2D при одном или нескольких режимах дозирования.

[00196] Спонсор может рассмотреть альтернативные режимы дозирования на основании данных, появляющихся в ходе исследования, например, если препарат является безопасным согласно токсикологическому профилю при режиме дозирования два раза в неделю, можно оценить непрерывное дозирование два раза в неделю. Новые данные, полученные в ходе Этапа I, могут использоваться при принятии решения о переходе к этапам Фазы IIa. Кроме того, в зависимости от выбранных популяций пациентов также может быть рассмотрена возможность увеличения частоты дозирования. При внесении в режим дозирования каких-либо изменений, существенные поправки представляют на утверждение MHRA, REC и HRA. На Фазе IIa, Частях A, B, C и D ожидается, что еще 60-70 пациентов обследуют на предмет наличия трех типов опухолей, которые идентифицированы на основе доклинических и клинических данных, к которым в настоящее время относятся НМРЛ, трижды негативный РМЖ и саркома.

[00197] В Фазе I, Этап 1, ВТ1718 вводят внутривенно **два раза в неделю** в течение трех из четырех недель (дозирование в Дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18). Начальная доза составляет 0,6 мг/м², и каждый цикл длится 28 дней. Пациенты могут продолжать лечение до прогрессирования заболевания (в зависимости от наличия ВТ1718).

[00198] В Фазе I, Этап 2, ВТ1718 вводят внутривенно **один раз в неделю** в течение трех из четырех недель (дозирование в Дни 1, 8 и 15). Начальная доза режима дозирования один раз в неделю составляет до 100% от общей недельной дозы для последней завершенной когорты, которую считают безопасной для режима дозирования два раза в неделю (Фаза I, Этап 1). Пациенты могут продолжать лечение до прогрессирования заболевания (в зависимости от наличия ВТ1718).

[00199] Определение дозолIMITИрующей токсичности (DLT)

[00200] Некоторые определения DLT и MTD взяты из NCI CTCAE версии 4.02. Следует отметить, что не все явления, описанные как DLT, полностью приняты NCI CTCAE; они формируются путем объединения различных явлений для оказания помощи при оценке нежелательных явления (AE).

[00201] По определению, DLT - это вероятно связанное или весьма вероятно **связанное с приемом препарата нежелательное явление, которое возникает в течение Цикла 1 (т.е. первые 28 дней)**, которое удовлетворяет одному или нескольким из следующих критериев, несмотря на надлежащее поддерживающее клиническое лечение (однако при принятии решений по изменению дозы и определении дозы Фазы II учитывают все клинически значимые токсические эффекты):

Нейтропения 4 степени (абсолютное количество нейтрофилов [ANC] $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) в течение \geq семи дней *см. примечание;

Фебрильная нейтропения с нейтропенией 3 или 4 степени ANC $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и однократной температурой $\geq 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ или устойчивой температурой $\geq 38 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение более одного часа);

Клинически значимая инфекция (задокументированная клинически или микробиологически) с нейтропенией 3 или 4 степени (ANC $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$);

Тромбоцитопения 4 степени:

а) в течение \geq пяти дней *см. примечание, или

б) связанная с активным кровотечением, или

в) требующая переливания тромбоцитов.

Токсичность 3 или 4 степени со стороны органов, отличных от костного мозга, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ:

Тошнота 3 степени;

Рвота 3 или 4 степени у пациентов, не получавших оптимального лечения противорвотными средствами; или

Диарея 3 или 4 степени у пациентов, не получавших оптимального лечения противодиарейными препаратами.

Преходящие, бессимптомные биохимические аномалии 3 степени по согласованию со Спонсором и Исследовательской группой, включая главного исследователя (CI).

Смертельное явление;

Любая другая связанная с этим токсичность, которая приводит к прекращению лечения в Цикле 1 или задержке в дозировании на >7 дней (за исключением случаев, когда задержка составляет >7 дней из-за планирования, а не клинического решения);

Любая другая связанная с этим токсичность, которая выше, чем на исходном уровне, и оценивается Спонсором как DLT, включая CI и главных исследователей (PI).

[00202] *Примечание: В случае возникновения нейтропении 4 степени или тромбоцитопении 4 степени необходимо провести полный анализ крови, по крайней мере, в день 7 (нейтропения) и день 5 (тромбоцитопения) после начала явления, чтобы определить, наблюдается ли DLT. Исследователь должен продолжать внимательно следить за пациентом до наступления облегчения до 3 степени или ниже.

[00203] Дозолимитирующую токсичность, определенную выше, учитывают при принятии решений о повышении дозы; однако, если кумулятивная токсичность станет очевидной, это также учитывают при определении либо следующей величины дозы, либо RP2D.

[00204] Определение максимально переносимой дозы

[00205] Если в когорте из трех пациентов наблюдается один случай DLT, как определено выше (см. (раздел о DLT)), в общей сложности до шести пациентов получают лечение при этой величине дозы. Если у одного из шести пациентов наблюдается DLT, повышение дозы продолжают. Если у двух или более из шести пациентов наблюдается DLT, повышение дозы прекращается, и эту дозу определяют как непереносимую. Максимум шесть поддающихся оценке пациентов получают лечение в дозе ниже непереносимой величины дозы для определения MTD.

[00206] MAD определяют как самую высокую полученную дозу. Как правило, MAD представляет собой непереносимую дозу выше MTD, но вместо этого MAD может представлять собой максимальную вводимую дозу, если возможный объем инфузии ограничивает дозу до уровня дозотоксичности.

[00207] RP2D для фаз расширения (Части А и В) и для режима дозирования один раз в неделю, и для режима дозирования два раза в неделю определяют после обсуждения CI, PI и медицинского консультанта Спонсора всех клинически значимых данных о токсичности, эффективности и данных о РК результатах. При определении RP2D учитывают все значимые токсические эффекты, включая все имеющиеся данные по всем циклам и когортам лечения.

[00208] Способы оценки состояния пациента

[00209] Ответ на лечение

[00210] Ответ на лечение оценивают для всех пациентов, которые отвечают критериям отбора, получают $\geq 75\%$ запланированной дозы ВТ1718 и имеют оценку заболевания на исходном уровне и по меньшей мере одну повторную оценку заболевания.

[00211] Для подтверждения полного (CR) или частичного ответа (PR) у пациента требуется повторная оценка по меньшей мере через четыре недели. Для присвоения статуса стабилизации заболевания (SD) последующие измерения должны соответствовать критериям SD по меньшей мере один раз и по меньшей мере через шесть недель после введения начальной дозы ВТ1718.

[00212] Безопасность

[00213] Безопасность оценивают для всех пациентов, которые отвечают критериям отбора и получают по меньшей мере один прием ВТ1718.

[00214] Повышение дозы

[00215] В Фазе I, Этап I, фаза с повышением дозы для одного пациента в этом исследовании, каждый пациент должен получить все запланированные дозы ВТ1718 в течение первого цикла (28-дневный DLT период), чтобы принять решение о повышении дозы до следующей когорты пациентов. Если пациент не получает все запланированные дозы ВТ1718 в течение этого цикла по причинам, отличным от токсичности, может потребоваться дополнительный набор пациентов для оценки, прежде чем может быть принято решение.

[00216] После того, как когорты с повышением дозы расширены в соответствии со схемой 3+3, пациенты должны получить $\geq 75\%$ от запланированной дозы ВТ1718 в течение первого цикла (28-дневный DLT период), чтобы увеличить дозу. Если какие-либо пациенты в когортах, содержащих от трех до шести пациентов, получают $< 75\%$ своих запланированных доз в течение первого цикла (28-дневный DLT период) по причинам, отличным от связанной с ВТ1718 токсичности, может потребоваться привлечение пациентов, подлежащих дальнейшей оценке, до принятия решения.

[00217] ОТБОР ПАЦИЕНТОВ

[00218] Критерии отбора

[00219] Пациент должен соответствовать критериям отбора, перечисленным в **Таблице 8** ниже:

Таблица 8: Критерии включения

№	Описание
1.	Письменное (подписанное и датированное) информированное согласие и возможность сотрудничества для лечения и последующего наблюдения
2.	<p><u>Фаза I, фаза с повышением дозы (Этапы 1 и 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Гистологически или цитологически доказанная солидная опухоль на поздней стадии, которая не поддается традиционному лечению, или в случае которой традиционная терапия не подходит по мнению Исследователя или отклоняется пациентом. <p><u>Фаза IIa, фаза расширения (Части A, B, C и D):</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Гистологически или цитологически доказанная солидная опухоль на поздней стадии, представляющая особый интерес на основании доклинических и клинических данных, которая не поддается традиционному лечению, или в случае которой традиционная терапия не подходит по мнению Исследователя или отклоняется пациентом. Для Части А и Части В в настоящее время к таким опухолям относятся НМРЛ или трижды негативный РМЖ (семь случаев НМРЛ и семь случаев трижды негативного РМЖ в каждой когорте). • По меньшей мере один измеримый пораженный участок в соответствии с критериями RECIST версии 1.1, который имел бы объективное радиологическое прогрессирование во время или после последней терапии • Высокая экспрессия МТ1-ММР, которую определяют с помощью ИГХ-анализа архивного образца опухоли (обязательные свежие образцы опухоли для пациентов без доступных архивных образцов опухоли). • Согласие на парный свежий образец опухоли на исходном уровне и на лечение по меньшей мере у шести пациентов. • Согласие на неопухолевый образец на исходном уровне и на лечение (необязательно) для пациентов с двойной биопсией опухоли.
3.	Продолжительность жизни не менее 12 недель
4.	Общее состояние согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 0 - 1 (Приложение 1)
5.	Гематологические и биохимические показатели в указанных ниже диапазонах. Пациент должен иметь следующие показатели, чтобы удовлетворить критериям включения

Лабораторные анализы	Требуемое значение
Гемоглобин (Hb)	$\geq 9,0$ г/л или $\geq 10,0$ г/л при переливании в течение последних четырех недель
Абсолютное количество нейтрофилов (ANC)	$\geq 1,5 \times 10^9$ /л
Количество тромбоцитов	$\geq 100 \times 10^9$ /л
Билирубин	$\leq 1,5$ р от верхнего предела нормы (ULN)
Аланинаминотрансфераза (ALT), аспаратаминотрансфераза (AST) и щелочная фосфатаза (ALP)	$\leq 2,5$ р чем ULN (или ≤ 5 р чем ULN при наличии метастаз в печени)
Функция почек <u>Либо:</u> Креатинин сыворотки	$\leq 1,5$ р чем ULN
<u>Либо,</u> Расчетный клиренс креатинина (по формуле Райта или формуле Кокрофта и Голта [C&G])	Скорость клубочковой фильтрации (GFR) ≥ 50 мл/мин (нескорректированное значение)
<u>Либо,</u> Изотопный клиренс *	GFR ≥ 50 мл/мин (скорректированное значение)
* Результат клиренса изотопа, который применяют для подтверждения пригодности, если метод расчета по формуле C&G или формуле Райта приводит к скорости клубочковой фильтрации (GFR) =50 мл/мин.	

6.	16 лет или старше на момент получения согласия
7.	Согласие на доступ и анализ любой доступной архивной ткани.

[00220] Критерии исключения

[00221] Критерии исключения приведены в **Таблице 9** ниже.

Таблица 9: Критерии исключения

№	Описание
1.	Лучевая терапия (за исключением паллиативных причин), эндокринная терапия, химиотерапия или исследуемые лекарственные препараты в течение предыдущих четырех недель (шесть недель для нитрозорезов, митомицина С) до лечения (или первая доза иммунотерапии в течение предыдущих 12 недель).
2.	Предшествующая трансплантация костного мозга, миелоабляционное кондиционирование или обширная лучевая терапия более чем 25% костного мозга в течение предыдущих восьми недель после введения первой дозы VT1718.
3.	Продолжающиеся токсические проявления предшествующего лечения, превышающие NCI CTCAE степени 1. Исключение составляют алоpecia, аменорея/олигоспермия и любые другие токсические проявления, которые, по мнению исследователя и медицинского консультанта, не должны служить критерием исключения пациента.

4.	Любые метастазы в ЦНС (если только пациент не проходил местную терапию и метастазы не являются бессимптомными и радиологически стабильными без применения стероидов в течение последних четырех недель).
5.	Наличие злокачественной опухоли, которая может повлиять на соблюдение протокола или интерпретацию результатов, в настоящий момент или ранее. Пациенты с излечимым немеланомным раком кожи, немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря или карциномами <i>in-situ</i> , как правило, пригодны для участия в исследовании.
6.	Пациентки, способные забеременеть (или уже беременные или кормящие грудью). Тем не менее, те пациенты, чья сыворотка или моча дали отрицательный тест на беременность до включения в исследование, и которые соглашаются использовать две формы контрацепции (одна эффективная форма плюс барьерный метод) [пероральная, инъекционная или имплантированная гормональная контрацепция и презерватив; внутриматочное устройство и презерватив; диафрагма со спермицидным гелем и презерватив] или соглашаются на половое воздержание*, начиная с первого введения ВТ1718, на протяжении всего исследования и в течение шести месяцев после него, считаются пригодными
7.	Пациенты мужского пола с возможностью деторождения (за исключением случаев, когда они соглашаются принять меры по отказу от отцовства с использованием барьерного метода контрацепции [презерватив плюс спермицид] или полового воздержания*, начиная с первого введения ВТ1718, на протяжении всего исследования и в течение шести месяцев после него Мужчины с возможностью деторождения также должны быть готовы обеспечить то, чтобы их партнер использовал эффективный метод контрацепции в течение того же времени, например гормональную контрацепцию, внутриматочное устройство, диафрагму со спермицидным гелем или половое воздержание). Мужчинам с беременными или кормящими партнерами следует рекомендовать использовать барьерные методы

	контрацепции (например, презерватив плюс спермицидный гель) для предотвращения воздействия на плод или новорожденного.
8.	Операция, после которой пациент еще не выздоровел.
9.	Высокий медицинский риск из-за незлокачественного системного заболевания, включая активную неконтролируемую инфекцию.
10.	Наличие известной серологически положительной реакции на гепатит В, гепатит С или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).
11.	Параллельная застойная сердечная недостаточность, сердечные заболевания III/IV класса в анамнезе (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов [NYHA]) Приложение 3, ишемия сердца в анамнезе или клинически значимая аритмия сердца в анамнезе.
12.	Наличие ранее известной аллергии на один из компонентов или вспомогательных веществ ВТ1718.
13.	Участие или планирование участия в другом хирургическом клиническом исследовании в ходе участие в исследовании ВТ1718 Фазы I/IIa. Участие в наблюдательном или хирургическом клиническом исследовании, которое не связано с приемом ИЛП и которое, по мнению исследователя и медицинского консультанта, не возлагало бы неприемлемое бремя на пациента, было бы приемлемым.
14.	Любое другое состояние, которое, по мнению исследователя, сделает пациента плохим кандидатом для клинического исследования

*Воздержание считается приемлемым методом контрацепции только в том случае, если это соответствует предпочтительному и обычному образу жизни субъекта. Периодическое воздержание (например, календарь, овуляция, симптоматические, постовуляционные методы) и отмена являются неприемлемыми методами контрацепции.

[00222] Включение пациентов

[00223] Перед включением пациента в исследование исследователь или назначенный представитель должен определить пригодность пациента в течение периода скрининга исследования.

[00224] Соответствующие критериям пациенты должны быть включены в систему электронного сбора данных (EDC) персоналом центра, а затем зарегистрированы в Центре разработки лекарственных средств (CDD), прежде чем они начнут лечение ВТ1718. Соответствующим критериям пациентам в процессе регистрации присваивают номер исследования системой EDC. После включения пациента в исследование CDD отправляет исследователю подтверждение регистрации пациента, включая назначенную величину дозы. Исследуемый препарат можно вводить только после получения подтверждения.

[00225] Лечение

[00226] Выбор начальной дозы и режима дозирования для Фазы I

[00227] Наивысшая нетяжелая токсическая доза (HNSTD), определенная в 28-дневном GLP-исследовании на обезьянах с повторяющейся дозой, составила 18 мг/м² два раза в неделю. Используя аллометрическое масштабирование и применяя стандартный коэффициент безопасности 6 (ICH S9), начальная доза для человека составила бы 3 мг/м² два раза в неделю. В GLP-исследовании на крысах МТD не была достигнута при наивысшей введенной дозе 6 мг/м² два раза в неделю с аллометрическим масштабированием и стандартным коэффициентом безопасности 10 (ICH S9), начальная доза для человека составила бы 0,6 мг/м² два раза в неделю (что эквивалентно дозе DM1 приблизительно 0,12 мг/м² два раза в неделю). Поскольку крыса является более чувствительным к ВТ1718 видом, начальная доза основана на МТD крысы.

[00228] Таким образом, предлагаемая начальная доза для исследования Фазы I первого применения препарата у человека (FII) составляет 0,6 мг/м² два раза в неделю.

[00229] Режим дозирования/схема лечения

[00230] Фаза I, фаза с повышением дозы, Этап 1, режим дозирования/схема лечения

[00231] ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю в течение трех из четырех недель (дозирование в Дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18 +/- 1 день). Каждый цикл лечения состоит из 28 дней, и пациенты могут продолжать лечение до прогрессирования заболевания, в зависимости от наличия ВТ1718. Начальная доза составляет 0,6 мг/м².

[00232] **Фаза I, фаза с повышением дозы, Этап 2, режим дозирования/схема лечения**

[00233] В дополнение к оценке режима дозирования два раза в неделю на Этапе 1 выше, на Этапе 2 также оценивают режим дозирования один раз в неделю. Этап 2 начинают в дозе, в которой ожидается потенциальная биологическая активность на основании имеющихся данных по РК, токсичности и/или PD, полученных на Этапе 1.

[00234] ВТ1718 вводят внутривенно один раз в неделю в течение трех из четырех недель (дозирование в Дни 1, 8 и 15 +/- 1 день). Каждый цикл лечения состоит из 28 дней, и пациенты могут продолжать лечение до прогрессирования заболевания, в зависимости от наличия ВТ1718. Начальная доза режима дозирования один раз в неделю составляет до 100% от общей недельной дозы для последней завершенной когорты, которую считают безопасной для режима дозирования два раза в неделю (Фаза I, Этап 1). Этап 2 включает по меньшей мере трех поддающихся оценке пациентов в соответствии со схемой 3+3 и может быть оценен наряду с отбором пациентов в Фазу IIa, Часть A, при расширении фазы дважды в неделю (см. Фигуру 3).

[00235] Спонсор может рассмотреть альтернативные режимы дозирования на основании данных, появляющихся в ходе исследования, например, если препарат является безопасным согласно токсикологическому профилю при режиме дозирования два раза в неделю, можно оценить непрерывное дозирование два раза в неделю. Новые данные, полученные в ходе Этапа I, могут использоваться при принятии решения о переходе к этапам Фазы IIa. Кроме того, в зависимости от выбранных популяций пациентов также может быть рассмотрена возможность увеличения частоты дозирования. При внесении в режим дозирования каких-либо изменений, существенные поправки представляют на утверждение MHRA, REC и HRA.

[00236] **Фаза IIa, фаза расширения (Часть A)**

[00237] ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю при RP2D и согласно режиму дозирования, определенному на Фазе I, Этап 1. Поскольку Фазу IIa, Часть A, можно начинать, когда определена RP2D для режима дозирования два раза в неделю, это расширение можно оценивать параллельно с набором на продолжающееся повышение дозы один раз в неделю в Фазе I, Этап 2 (см. выше и **Фиг. 4**).

[00238] Фаза IIa, фаза расширения (Часть B)

[00239] ВТ1718 вводят внутривенно два раза в неделю при RP2D и согласно режиму дозирования, определенному на Фазе I, Этап 1. Фазу IIa, фазу расширения Часть B можно начинать после определения RP2D для однократного еженедельного режима дозирования, поэтому это расширение можно оценивать параллельно с продолжающимся повышением дозы дважды в неделю на Фазе I, Этап 1 (если набор на этот этап продолжается) или Фазе IIa, фазе расширения (Часть A).

[00240] Фаза IIa, фаза расширения (Части C и D)

[00241] После завершения Частей A и B анализируют результаты. После анализа данных, полученных на сегодняшний день в Фазе I, Этапах 1 и 2 и Фазе IIa, Части A и B, принимают решение о том, какую схему дозирования (один или два раза в неделю), какую начальную дозу и при каких параметрах опухоли можно применять препарат. После принятия этого решения в Части C и D включают до двух дополнительных когорт, состоящих из приблизительно 15-16 пациентов, каждую из которых выбирают на основании доклинических и клинически новых данных. В настоящее время предполагают, что этим типам опухолей относятся НМРЛ, трижды негативный РМЖ или саркома. Перед началом Частей C и D можно также рассмотреть выборочный биомаркер или пороговый уровень.

[00242] Схема повышения дозы

[00243] Фаза I, фаза с повышением дозы, Этап 1 - (режим дозирования два раза в неделю)

[00244] В Фазе I, фазе с повышением дозы, Этапе 1, увеличение дозы в когортах, содержащих одного пациента, изначально составляет максимум до 100% и зависит от

доступных данных по безопасности и любых доступных РК данных; дозу повышают до возникновения первой токсичности 2 степени согласно СТСАЕ, которая, по мнению исследователей, по меньшей мере, вероятно связана с ВТ1718, или до тех пор, пока доза не превысит 6 мг/м² два раза в неделю (т.е. 12 мг/м² в течение недели). Последующие когорты вернутся к стандартной схеме 3+3 с этапами повышения дозы до 100%, которые определяются доступными данными по безопасности и РК данными. Если у одного пациента среди первых трех пациентов наблюдается DLT, когорту расширяют в общей сложности до шести поддающихся оценке пациентов. Дозу считают переносимой, если менее чем у двух из шести поддающихся оценке пациентов наблюдается DLT.

[00245] В когортах, состоящих из одного пациента, следующий пациент может получить первую дозу ВТ1718, как только предыдущий пациент завершит DLT период (первые 28 дней), а Спонсор и исследовательская группа сочтут безопасным переход в следующую когорту. В когортах пациентов со схемой 3+3 первый пациент находится на наблюдении на предмет токсичности в течение 7 дней с 1-го дня, прежде чем последующие пациенты получают свою первую дозу ВТ1718.

[00246] Пациентов, которые получают менее 75% своих запланированных доз в течение первого цикла (28-дневный DLT период) по причинам, отличным от токсичности, не оценивают для определения DLT при принятии решений о пересмотре дозы и могут быть заменены в когорте. Однако доступная информация по безопасности для этих пациентов может считаться определяющей процентное изменение величины дозы. Чтобы принять решение об увеличении дозы ВТ1718, необходимое количество поддающихся оценке пациентов должно пройти один цикл (приблизительно 28 дней).

[00247] Фаза I, фаза с повышением дозы, Этап 2 - (один раз в неделю)

[00248] В Фазе I, фазе с повышением дозы (Этап 2), увеличение дозы может составлять до 100% от предыдущей величины дозы и зависит от доступных данных по безопасности и РК данных. Если у одного пациента среди первых трех пациентов наблюдается DLT, когорту расширяют в общей сложности до шести поддающихся оценке пациентов. Дозу считают переносимой, если менее чем у двух из шести поддающихся оценке пациентов наблюдается DLT.

[00249] В когортах пациентов со схемой 3+3 первый пациент находится на наблюдении на предмет токсичности в течение 7 дней с 1-го дня, прежде чем последующие пациенты получают свою первую дозу ВТ1718.

[00250] Пациентов, которые получают менее 75% своих запланированных доз в течение первого цикла (28-дневный DLT период) по причинам, отличным от токсичности, не оценивают для определения DLT при принятии решений о пересмотре дозы и могут быть заменены в когорте. Однако доступная информация по безопасности для этих пациентов может считаться определяющей процентное изменение величины дозы. Чтобы принять решение об увеличении дозы ВТ1718, необходимое количество поддающихся оценке пациентов должно пройти один цикл (приблизительно 28 дней).

[00251] Повышение дозы у одного и того же пациента

[00252] Повышение дозы у одного и того же пациента не допускается.

[00253] Расширение величин доз

[00254] Если DLT, как определено выше, наблюдается у одного пациента в когорте из трех пациентов, до шести пациентов получают лечение при этой величине дозы. Если у одного из шести пациентов наблюдается DLT, повышение дозы продолжают. Если у двух или более из шести пациентов наблюдается DLT, повышение дозы прекращается, и эту дозу определяют как непереносимую. Максимум шесть поддающихся оценке пациентов получают лечение в дозе ниже непереносимого уровня для определения MTD.

[00255] MAD определяют как самую высокую полученную дозу. Как правило, MAD представляет собой непереносимую дозу выше MTD, но вместо этого MAD может представлять собой максимальную вводимую дозу, если возможный объем инфузии ограничивает дозу до уровня дозотоксичности.

[00256] Если во время фаз с повышением дозы при RP2D возникает новый тип DLT или у большого количества пациентов наблюдается DLT, величина дозы для новых пациентов в когортах расширения может быть снижена на основании текущего отчета по безопасности. Это постоянно контролируют и также официально оценивают после того, как первые шесть пациентов получают два цикла лечения.

[00257] Модификации доз

[00258] Задержки и снижение дозы

[00259] Пациенты, у которых наблюдается DLT (определенная только в Цикле 1), которая проходит до <степени 1 или до исходного уровня в течение 15 дней после возникновения, могут возобновить лечение с согласия PI, Спонсора и пациента. Дозу следует уменьшить до предыдущей величины дозы. Если АЕ не прошло или не уменьшилось до исходного уровня в течение 15 дней, пациента исключают из исследования. Если у пациента наблюдается DLT при сниженной дозе, такой же или другой токсический эффект, дополнительно дозу не снижают, и пациента исключают из исследования.

[00260] Гематологические токсические эффекты

[00261] У пациентов с гематологическими токсическими эффектами ≥ 3 степени последующие дозы опускают в течение этого цикла до тех пор, пока токсичность не снизится до 3 <степени. При их уменьшении до степени тяжести <3 лечение может возобновиться при той же величине дозы в течение этого цикла.

[00262] Если токсические эффекты 2-й степени, связанные с ВТ1718 (вероятно или очень вероятно), все еще присутствуют, когда пациент должен начать следующий цикл, этот цикл следует отложить до 14 дней, пока токсичность не уменьшится до ≤ 1 -й степени.

[00263] При первом пропуске или отсрочке приема дозы ее можно вводить в той же дозе в следующий раз. Однако, если впоследствии возникнет необходимость пропуска или повторной задержки дозы, доза должна быть снижена до предыдущей величины дозы (если только в исключительных обстоятельствах PI, Спонсор и пациент не согласны с тем, что дальнейшие пропуски/задержки дозы являются целесообразными и обеспечивают эффективный контроль токсичности).

[00264] Если токсичность не уменьшается до степени <2 в течение 15 дней, пациента исключают из исследования.

[00265] Допускается только одно снижение дозы для одного пациента, если только в исключительных обстоятельствах PI, спонсор и пациент не согласятся с тем, что

дальнейшее лечение является целесообразным и что снижение дозы, как ожидается, обеспечит эффективный контроль токсичности.

[00266] Негематологические токсические эффекты:

[00267] 2 степень тяжести

[00268] Для пациентов, которые испытывают клинически значимые негематологические токсические эффекты 2-й степени, связанные с ВТ1718 (вероятно или весьма вероятно), которые не реагируют (<7 дней) на поддерживающее клиническое лечение, опускают последующие дозы в течение этого цикла до тех пор, пока токсичность не снизится до ≤ 1 -й степени.

[00269] Если клинически значимые токсические эффекты 2-й степени, связанные с ВТ1718, все еще присутствуют, когда пациент должен начать следующий цикл, этот цикл следует отложить до 14 дней до тех пор, пока токсичность не снизится до ≤ 1 -й степени.

[00270] При первом пропуске или отсрочке приема дозы ее можно вводить в той же дозе при возобновлении приема. Тем не менее, если впоследствии возникнет необходимость пропуска или повторной задержки дозы, дозу следует уменьшить до предыдущей величины дозы (если, в исключительных обстоятельствах, PI, Спонсор и пациент не согласны с тем, что дальнейшие пропуски/задержки дозы являются подходящими и обеспечивают эффективный контроль токсичности).

[00271] Если токсичность не снизится до \leq степени 1 в течение 15 дней, пациента исключают из исследования.

[00272] Допускается только одно снижение дозы для одного пациента, если, в исключительных обстоятельствах, PI, спонсор и пациент не согласны с тем, что дальнейшее лечение является целесообразным и что снижение дозы, как ожидается, обеспечит эффективный контроль токсичности.

[00273] 3 степень тяжести

[00274] Для пациентов, которые испытывают негематологические токсические эффекты 3-й степени, которые быстро не реагируют (<3 дня) на поддерживающее клиническое лечение, опускают последующие дозы в течение этого цикла до тех пор, пока токсичность не снизится до ≤ 1 -й степени.

[00275] Если клинически значимые токсические эффекты 2-й степени, связанные с ВТ1718, все еще присутствуют, когда пациент должен начать следующий цикл, этот цикл следует отложить до 14 дней, пока токсичность не снизится до ≤ 1 -й степени.

[00276] Когда пациенты возобновляют лечение после проявления негематологических токсических эффектов 3-й степени, доза должна быть снижена до предыдущей величины дозы. Если токсичность не снизится до степени ≤ 1 в течение 15 дней, пациента исключают из исследования.

[00277] Допускается только одно снижение дозы для одного пациента, если, в исключительных обстоятельствах, PI, спонсор и пациент не согласны с тем, что дальнейшее лечение является целесообразным и что снижение дозы, как ожидается, обеспечит эффективный контроль токсичности.

[00278] 4 степень тяжести

[00279] Для пациентов, которые испытывают негематологические токсические эффекты 4-й степени или изменения печеночных ферментов в соответствии с законом Хая (Hy's Law) (билирубин в >2 р чем ULN и ALT/AST в >3 р чем ULN, без каких-либо объяснений, кроме лекарственного препарата), прекращают дальнейшее лечение и их исключают из исследования после подтверждения точности тестирования.

[00280] Продолжительность лечения

[00281] Лечение следует продолжать, пока (a) пациент не попросит об отмене, (b) нет признаков прогрессирования заболевания, (c) пациент испытывает непереносимую токсичность или (d) исследователь не считает, что пациент должен быть исключен из исследования по любой другой причине.

[00282] Если Спонсор и PI согласны с тем, что пациент получает пользу от лечения ВТ1718 (т. е. имеет стабилизацию заболевания или заболевание реагирует на лечение согласно критериям RECIST версии 1.1) и не испытывает каких-либо клинически значимых АЕ, связанных с ВТ1718 степени тяжести 2 или выше, пациент может продолжать лечение до прогрессирования заболевания (в зависимости от наличия ВТ1718), после чего пациента исключают из исследования. Следует собирать информацию о последующем наблюдении согласно протоколу (см. ниже).

[00283] При рассмотрении вопроса о том, следует ли пациенту продолжать лечение, Спонсор рассматривает полный профиль токсичности и эффективности, включая радиологические данные, чтобы подтвердить зарегистрированный объективный ответ для этого пациента. Если Спонсор принимает решение не разрешить пациенту продолжать лечение на основании предоставленной информации или другой полученной информации, или по любой другой причине, то решение Спонсора является окончательным.

[00284] Замена пациентов

[00285] Фаза I, фаза с повышением дозы (Этап 1 и Этап 2)

[00286] Пациентов заменяют другими пациентами, получавшими препарат в той же дозе во время фазы с повышением дозы, если они получают менее 75% запланированной дозы ВТ1718 в течение первого цикла (28-дневный период ДЛТ) по причинам, отличным от токсичности, связанной с ВТ1718 (вероятно или очень вероятно). В когортах с одним пациентом пациенты могут быть заменены, если они не получают все запланированные дозы.

[00287] Фаза II, фаза расширения

[00288] В когортах расширения (Части А, В, С и D) пациентов заменяют, если они получают менее 75% запланированной дозы ВТ1718 в течение первого цикла (29-дневный DLT период) по причинам, отличным от связанной с лекарством (вероятно или очень вероятно) токсичности, если нет доказательств PD.

[00289] Замену пациентов подтверждает спонсор. Могут возникнуть обстоятельства, основанные на новых данных исследования или доступности ВТ1718, в результате чего пациента не заменяют. Спонсор документирует этот факт.

[00290] Сопутствующие лекарственные препараты и лечение

[00291] По медицинским показаниям можно назначать сопутствующие лекарственные препараты. Они включают препараты для симптоматического клинического лечения АЕ, связанных или не связанных с ВТ1718. Подробная информация (включая название и даты начала и прекращения приема сопутствующего препарата) должна быть зарегистрирована

в медицинской карте пациента и внесена в электронную индивидуальную регистрационную карту (eCRF).

[00292] Для контроля боли в костях или других симптомов можно одновременно назначать паллиативную лучевую терапию. Эти облученные участки не оценивают при определении ответа.

[00293] Пациент не должен получать другую противораковую терапию или исследуемые препараты во время исследования.

[00294] Как описано выше, дозирование ВТ1718 также может быть отложено до 15 дней, если это необходимо для контроля токсичности, без необходимости исключения пациента из исследования.

[00295] Меры предосторожности при воздействии солнца

[00296] ВТ1718 поглощает в УФ (ультрафиолетовом) диапазоне (от 290 до 700 нм), в частности, от 290 до 300 нм, с молярным коэффициентом экстинкции $>1000 \text{ л моль}^{-1}\text{см}^{-1}$. Таким образом, хотя для препаратов, содержащих DM-1, не были выявлены признаки фототоксичности у пациентов, необходимо рассмотреть возможность и меры предосторожности в отношении воздействия УФ-излучения во время лечения и в течение одной недели после него. Пациенты должны избегать чрезмерного воздействия солнца, и в дневное время на открытом воздухе пациенты должны носить защитную одежду, включая шляпу и солнцезащитные очки, где это уместно, и наносить солнцезащитный крем широкого спектра действия с высоким коэффициентом защиты от солнца (SPF30 или выше) на любую потенциально подверженную воздействию кожу. Пациентам запрещено посещать солярий.

[00297] ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

[00298] Фармацевтические данные

[00299] Состав ВТ1718

[00300] Лекарственный препарат ВТ1718 поставляют для клинического применения в виде лиофилизированного порошка белого или почти белого цвета для разведения во

флаконе из прозрачного стекла 20 мл типа I с хлорбутиловой пробкой и алюминиевой пломбой. Фактическое содержание лекарственного препарата ВТ1718 во флаконе составляет 21,2 мг.

[00301] Условия хранения

[00302] Все поставки должны храниться в аптеке больницы в защищенной зоне с ограниченным доступом. ВТ1718 следует хранить в оригинальной упаковке при $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ в защищенном от света месте.

[00303] Способ приготовления исследуемого лекарственного препарата (ИМР)

[00304] При приготовлении растворов ВТ1718 для инфузий необходимо следовать надлежащим требованиям стерильности.

[00305] ВТ1718 разводят в 5,0 мл стерильной воды для инъекций (для получения целевого объема раствора 5,3 мл) с получением ВТ1718 в целевой концентрации 4,0 мг/мл для дальнейшего разбавления 5% декстрозой перед внутривенном введении (путем инфузии). Содержимое флакона обеспечивает наличие 20 мг ВТ1718 на флакон исходя из извлекаемого объема 5,0 мл после восстановления.

[00306] Стабильность разбавленного ВТ1718

[00307] Приготовленный раствор для инфузий можно хранить при температуре $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 20 часов, а затем 4 часов при комнатной температуре ($21\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 4\text{ }^{\circ}\text{C}$) перед введением. Инфузию необходимо завершить в течение 2 часов. С микробиологической точки зрения введение следует проводить как можно скорее после приготовления разбавленного препарата.

[00308] Введение ВТ1718

[00309] Перед введением точная доза всегда должна быть дважды проверена вторым квалифицированным специалистом.

[00310] Мониторинг во время инфузии

[00311] Следует проводить мониторинг основных показателей жизнедеятельности (температура, частота пульса, АД) до и после инфузии и измерение этих показателей следует повторять при возникновении каких-либо проблем во время лечения или наблюдения. Пациентам с сахарным диабетом следует делать анализ крови из пальца на содержание глюкозы до и после каждой инфузии ВТ1718 в течение по меньшей мере первых двух циклов, а затем - по клиническим показаниям.

[00312] Пациентам не следует проводить первичную профилактику какой-либо премедикацией до первой инфузии ВТ1718, чтобы полностью оценить любые нежелательные эффекты ВТ1718. Если у пациента проявляются какие-либо нежелательные эффекты по отношению к ВТ1718, то премедикацию можно назначать в качестве вторичной профилактики до любых последующих инфузий (например, дексаметазона, хлорфенамина или противорвотного средства). Тем не менее, если появляющиеся данные по безопасности позволяют предположить, что премедикация необходима в качестве первичной профилактики для всех пациентов, ее проводят до Дня 1 Цикла 1 и для всех последующих инфузий. Спонсор обязан довести это требование до сведения каждого исследователя.

[00313] Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF или GCSF) не следует использовать в качестве первичной или вторичной профилактики во время исследования, а также исключительно для ускорения восстановления костного мозга для увеличения плотности дозы. Однако терапевтическое применение GM-CSF или GCSF разрешено, если существует острая клиническая потребность в поддержке костного мозга (например, терапевтически в случае фебрильной нейтропении). По возможности, следует избегать его применения в рамках первого цикла ВТ1718, поскольку определение продолжительности любой лейкопении, нейтропении, эритропении или тромбоцитопении является частью оценки DLT, однако безопасность и благополучие пациента остаются основной проблемой при принятии клинических решений о поддержке костного мозга.

[00314] Протекание препарата из вены в окружающие ткани/случайное разлитие препарата

[00315] DM1 и другие химиотерапевтические препараты могут вызывать кровоизлияние и/или представлять собой препараты, вызывающие нарывы, раздражение, воспаление или шелушение кожи [56, 57], и в качестве меры предосторожности ВТ1718 рассматривают как

вещество, вызывающее нарывы. Следует обратить особое внимание на расположение канюли, проходимость и любые признаки кровоизлияния во время или после инфузии. При возникновении протекания препарата из вены в окружающие ткани следует соблюдать стандартные локальные правила обращения с веществом, вызывающим нарывы; как правило, следует прекратить инфузию, по возможности провести аспирацию, дать гидрокортизон местно и наблюдать пациента. Роль специфического лечения, такого как согревающее или охлаждающее обертывание, применение диметилсульфоксида (ДМСО) или гиалуронидазы, неизвестна. Во время подготовки, проверки, введения, одноразового использования или устранения разлива ВТ1718 следует носить перчатки и одноразовый фартук.

[00316] ГРАФИК ИССЛЕДОВАНИЙ

[00317] В тех случаях, когда пациент проходит исследования в другой больнице, например, раз в неделю сдает кровь, проходит сканирование и другие исследования, в зависимости от обстоятельств, исследователь несет ответственность за получение и анализ полученных результатов. Эти результаты должны быть доступны для верификации исходных данных (SDV). Все используемые лаборатории должны предоставить лабораторные референсные диапазоны, включая даты вступления в силу, и доказательства аккредитации. Исходные изображения и отчеты результатов сканирования должны быть доступны для сравнения с любым сканированием, выполненным в исследовательском центре, и должны быть выполнены в формате, подходящем для сравнения. Любые подтверждающие данные всех других исследований, кроме результатов, должны быть доступны для SDV или анализа.

[00318] Исследователь или делегат должен информировать Спонсора о любых изменениях нормальных диапазонов лабораторных показателей или любой аккредитации лаборатории и предоставлять любую новую документацию.

[00319] Оценки перед лечением

[00320] Подробная информация обо всех оценках/исследованиях для включенных в исследование пациентов, включая соответствующие даты, требуемые протоколом, должна быть зарегистрирована в медицинской документации.

[00321] Получение письменного информированного согласия

[00322] Письменное информированное согласие должно быть получено от пациента до проведения каких-либо процедур, предусмотренных протоколом.

[00323] Согласие на анализ исходного архивного или свежего скринингового образца опухоли на МТ1-ММР должно быть получено до анализа образца для исследования и до скрининга (предварительное согласие) или во время полного согласия на исследование (основная форма согласия).

[00324] Пациенту должно быть предоставлено достаточное время, чтобы обдумать свою вовлеченность в исследование. Если прошло более 28 дней с момента получения информированного согласия до начала дозирования ВТ1718, исследователь должен рассмотреть вопрос о том, следует ли получить повторное согласие пациента. Если доступна более новая утвержденная версия документа об информированном согласии (ICD), то необходимо получить повторное согласие до проведения каких-либо исследований, специфических для протокола.

[00325] Получать информированное согласие от пациентов и подписывать форму согласия разрешается только PI и Младшим исследователям, на которых возложена ответственность PI и которые подписали журнал делегирования. Все подписи должны быть получены до начала любого медицинского вмешательства, требуемого протоколом. Пациент должен подписать и датировать форму согласия в присутствии исследователя с последующей подписью Исследователя. Информированное согласие должно быть подписано пациентом и PI / Младшим исследователем в один день.

[00326] PI или Младший исследователь должны проинформировать пациента об уровне техники и современных знаниях о нормальном течении их заболевания и течении заболевания при приеме ВТ1718, а также должны убедиться, что пациент осведомлен о следующих моментах:

[00327] Что ВТ1718 является новым препаратом и что точная степень активности в настоящее время неизвестна, но его/ее лечение способствует развитию дальнейших знаний;

[00328] Об известной токсичности ВТ1718 и возможности возникновения побочных эффектов;

[00329] О потенциальной опасности при возникновении беременности (или беременности партнерши пациента) и предоставить ему/ей информацию о соответствующих одобренных медицинским заключением противозачаточных средствах;

[00330] Что он/она может отказаться от лечения либо до, либо в любое время в ходе исследования и что отказ от участия не повлечет за собой никакого наказания или утраты льгот, на которые они имеют право в противном случае;

[00331] С кем связаться для получения ответов на соответствующие вопросы об исследовании и их правах, а также с кем связаться в случае причинения вреда здоровью, связанного с исследованием.

[00332] Предварительный скрининг (Фаза IIa, только фаза расширения)

[00333] Все пациенты фазы IIa, фазы расширения, должны предоставить отдельное письменное согласие перед отправкой архивной ткани или перед получением и отправкой свежего скринингового образца для биопсии опухоли для исследования профиля МТ1-ММР методом ИГХ.

[00334] В течение шести месяцев до получения пациентом первой дозы необходимо выполнить/получить следующее:

[00335] Извлечение архивного образца - извлечение архивного образца опухоли для исследования профиля МТ1-ММР методом ИГХ

[00336] Свежий образец для биопсии опухоли - если архивный образец опухоли недоступен, требуется получить свежий образец для биопсии опухоли для исследования профиля МТ1-ММР методом ИГХ.

[00337] Для тех пациентов, архивный образец для биопсии опухоли которых недоступен или исследование профиля МТ1-ММР методом ИГХ не является окончательным, требуется свежая скрининговая биопсия опухоли для определения пригодности. Свежий скрининговый образец для биопсии опухоли должен быть получен не позднее, чем за восемь недель до включения пациента в исследование.

[00338] Оценки в течение 28 дней до первого введения ВТ1718 (День -28 до введения дозы в День 1 Цикла 1)

[00339] Следующее должно быть выполнено/получено в течение 28 дней до того, как пациент получит первую дозу ВТ1718. Имеющиеся результаты, такие как результаты радиологических измерений, могут быть использованы даже в тех случаях, когда эти исследования проводились до предоставления пациентом согласия на получение информации об исследовании, если они проводились в требуемые временные рамки.

[00340] Демографические данные

[00341] Медицинский анамнез, включая диагноз (гистологический или цитологический), предшествующее лечение, сопутствующие состояния/заболевания, исходные признаки и симптомы и сопутствующее лечение)

[00342] Радиологическая оценка заболевания: радиологические измерения (компьютерная томография [КТ] или магнитно-резонансная томография [МРТ] грудной клетки, брюшной полости, таза и любых других соответствующих участков) – должны быть выполнены в течение четырех недель до того, как пациент получит первую дозу ВТ1718 и оценены согласно RECIST версии 1.1

[00343] Извлечение архивного образца опухоли для ретроспективной оценки экспрессии МТ1-ММР с помощью ИГХ, а также других методов молекулярной патологии в фазе с повышением дозы.

[00344] Биопсия опухоли перед лечением необязательна для пациентов в фазе с повышением дозы (Фаза I, Этапы 1 и 2), обязательна по меньшей мере для шести пациентов в фазе расширения (Фаза IIa, Части А и В).

[00345] Примечание: Биопсия опухоли на исходном уровне до начала лечения (выполняемая в течение 28 дней до первой дозы) не требуется для тех пациентов, которые предоставили свежий скрининговый образец опухоли (для подтверждения пригодности с помощью исследования профиля МТ1-ММР методом ИГХ) в течение восьми недель до первой дозы.

[00346] Дополнительный свежий неопухолевый образец для биопсии: У пациентов, которым проводят биопсию опухоли до лечения, также можно провести необязательную свежую неопухолевую биопсию. Неопухолевую биопсию можно проводить примерно в то же время, что и биопсию опухоли. Это относится к пациентам в фазе с повышением дозы (Фаза I, Этапы 1 и 2) и в фазе расширения (Фаза IIa, Части А и В).

[00347] Клинические оценки заболевания (если применимо)

[00348] Следует отметить, что все АЕ включая SAE, должны контролироваться и регистрироваться в eCRF с момента согласия пациента на любую процедуру, предусмотренную протоколом.

[00349] Оценки в течение 8 дней после включения в исследование

[00350] В течение 8 дней с момента включения в исследование необходимо выполнить следующее:

[00351] Полное физическое обследование

[00352] Рост, вес, площадь поверхности тела (BSA), общее состояние согласно ВОЗ, температура, частота пульса и АД (АД измеряют сидя или лежа после 5 минут отдыха)

[00353] ЭКГ в 12 отведениях;

[00354] Пациентки, способные иметь детей, должны иметь отрицательный результат теста на беременность с помощью хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) (анализ сыворотки или мочи является приемлемым) до первого введения ВТ1718 и только через 30 дней после последнего введения (следует отметить, что более частое тестирование вряд ли уместно, если не учитывать особую обеспокоенность, учитывая степень тяжести заболевания пациентов, их ограниченный прогноз, маловероятность возникновения беременности и восприятия того, как рак повлиял на их будущее/фертильность/семейную жизнь).

[00355] Лабораторные анализы (образцы крови/мочи):

[00356] Общий анализ крови – Hb, лейкоциты с двухточечным дифференциальным подсчетом (нейтрофилы, лимфоциты) и тромбоциты

[00357] Биохимический анализ крови – натрий, калий, кальций скорректированный, магний, фосфат, мочевины, креатинин, альбумин, билирубин, ALP, ALT и/или AST, глюкоза натощак

[00358] Анализ мочи – включая pH, глюкозу, белок и кровь

[00359] Функция почек – креатинин в сыворотке, расчетный клиренс креатинина (по формуле Райта или формуле Кокрофта и Голта) или измерение клиренса изотопа

(сканирование GFR). Результат клиренса изотопа, который следует использовать, если расчет по формуле Кокрофта и Голта / формуле Райта приводит к GFR=50 мл/мин.

[00360] Коагуляционные тесты – включая INR/PT и АРТТ. Следует повторять перед проведением любой биопсии.

[00361] Пациента включают в исследование, как только получено подтверждение, что он соответствует критериям.

[00362] Образцы крови для исследований: для фармакодинамики и генетического анализа.

[00363] **Оценки во время исследования**

[00364] **День 1 каждого цикла**

[00365] В День 1 каждого цикла перед введением ВТ1718 необходимо определить следующее:

[00366] Массу тела и BSA - необходимо повторять в День 1 каждого цикла для расчета дозы, необходимой для введения ВТ1718. Дозу ВТ1718 необходимо пересчитывать только в том случае, если происходит изменение массы тела на 10% или более по сравнению с исходным уровнем, после последней корректировки массы тела или когда дозы снижены из-за токсичности

[00367] ЭКГ в 12 отведениях необходимо снять до введения ВТ1718 и в течение 1,5 часов (+15 минут) после введения ВТ1718 в течение 1-го Дня Цикла 1. В День 1 Цикла 2 следует снять ЭКГ либо до, либо в течение 1,5 часов (+15 минут) после введения ВТ1718. Начиная с Цикла 2 ЭКГ следует повторять до или в течение 1,5 часов (+15 минут) после введения ВТ1718 в День 1 каждые два цикла (например, Цикл 4 День 1, Цикл 6 День 1).

[00368] Общий анализ крови: подробно описано в параграфе [00342].

[00369] Биохимический анализ крови: подробно описано в параграфе [00343]. За исключением исходного уровня определение глюкозы натощак не требуется, поэтому пациенту не требуется посещать больницу натощак;

[00370] Анализ мочи - подробно описано в параграфе [00344]. Эту оценку следует повторить только в День 22 (+/- 1 день) Цикла 1 (т. е. когда введение ВТ1718 не происходит).

[00371] Исследование забора образцов мочи: для анализа РК.

[00372] Образцы крови для исследований: для РК, фармакодинамики и генетического анализа.

[00373] **Перед каждым запланированным введением ВТ1718**

[00374] Физикальное обследование с учётом симптомов: при наличии клинических показаний перед введением ВТ1718 необходимо провести физикальное обследование с учётом симптомов.

[00375] **Общее состояние пациента согласно ВОЗ**

[00376] Жизненно важные показатели: Температуру, частоту пульса и АД (АД следует измерять сидя или лежа после 5 минут отдыха) измеряли до введения ВТ1718 и через 1 час (+/- 15 минут) после инфузии. Эти показатели также необходимо измерять во время инфузии при наличии клинических показаний. Измерения следует повторять только в День 22 (+/- 1 день) Цикла 1 (т. е. когда не происходит введение ВТ1718).

[00377] Пациентам с сахарным диабетом следует делать анализ крови из пальца на содержание глюкозы (не натошак) за 1 час до и через 1 час после (+ 15 мин) каждой инфузии ВТ1718 в течение по меньшей мере первых двух циклов, а затем - по клиническим показаниям.

[00378] Нежелательные явления и сопутствующие препараты: При каждом визите, перед каждым введением ВТ1718, Исследователь, Медсестра клинического исследования или квалифицированный член команды Исследователя должны провести оценку любых АЕ, возникших после предыдущего визита. Даты начала и окончания АЕ вместе с отношением явления к введению ВТ1718 должны быть зарегистрированы в медицинской карте. Все АЕ должны быть классифицированы в соответствии с NCI CTCAE версии 4.02. Любое сопутствующее лечение должно быть зарегистрировано в медицинской карте.

[00379] **Лабораторные анализы:**

[00380] **Общий и биохимический анализы крови:**

[00381] Общий анализ крови: подробно описано в параграфе [00342].

[00382] Основной биохимический анализ крови: натрий, калий, мочеви́на, креатинин, альбумин, билирубин, ALP, ALT и/или AST.

[00383] Фаза I, фаза с повышением дозы, Этап 1 и Фаза IIa, Часть A (дозирование два раза в неделю)

[00384] Во время Цикла 1 лабораторные испытания (как определено выше) должны быть выполнены и проверены до введения ВТ1718 в Дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18. Дополнительные лабораторные анализы также должны проводиться в День 22 (т. е., когда не происходит введение ВТ1718). Лабораторные анализы могут проводиться не позднее чем за 24 часа до введения ВТ1718, но результаты должны быть доступны и рассмотрены исследователем до введения ВТ1718.

[00385] Во время Цикла 2 и далее лабораторные анализы должны выполняться и проверяться до введения ВТ1718 в Дни 1, 8 и 15, а затем, по клиническим показаниям. После шести циклов частота выполнения общего и биохимического анализов крови может уменьшаться по усмотрению PI и Спонсора, но они должны выполняться по меньшей мере в День 1 каждого цикла. Лабораторные анализы могут проводиться не позднее чем за 24 часа до введения ВТ1718, но результаты должны быть доступны и рассмотрены исследователем до введения ВТ1718.

[00386] **Фаза I, фаза с повышением дозы, Этап 2, и Фаза IIa, Часть B (дозирование один раз в неделю)**

[00387] Лабораторные анализы должны быть выполнены и проверены до введения ВТ1718 в Дни 1, 8 и 15. Дополнительные лабораторные анализы также должны проводиться в День 22 (т. е., когда не происходит введение ВТ1718). Лабораторные анализы могут проводиться не позднее чем за 24 часа до введения ВТ1718, но результаты должны быть доступны и рассмотрены исследователем до введения ВТ1718.

[00388] После шести циклов частота выполнения общего и биохимического анализов крови может уменьшаться по усмотрению PI и Спонсора, но они должны выполняться по меньшей мере в День 1 каждого цикла. Лабораторные анализы могут проводиться не позднее чем за 24 часа до введения ВТ1718, но результаты должны быть доступны и рассмотрены исследователем до введения ВТ1718.

[00389] Рентгенографическая оценка заболевания: Рентгенографическую оценку необходимо повторять в конце каждого двух циклов (+/- 7 дней). Оценки могут продолжаться до прогрессирования заболевания вплоть до двух лет и могут проводиться чаще, чем каждые два цикла, если имеются клинические проблемы или подозрения на прогрессирование заболевания. Радиологические измерения (КТ или МРТ грудной клетки, брюшной полости, таза и любых других соответствующих участков), зарегистрированные в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST), версия 1.1

[00390] Клиническая оценка заболевания (если применимо): Эти измерения необходимо повторять в конце каждого двух циклов (+/- 7 дней) до прогрессирования заболевания вплоть до двух лет, или при наличии клинических проблем или подозрений на прогрессирование заболевания.

[00391] Другие оценки во время лечения ВТ1718:

[00392] Биопсия опухоли после лечения является необязательной для пациентов в фазе с повышением дозы (Фаза I, Этапы 1 и 2) и обязательной для по меньшей мере шести пациентов в фазе расширения (Фаза IIa, Части А и В). Биопсию опухоли для оценки фармакодинамики проводят в День 8 Цикла 1 или День 15 (4 +/- 2 часа). Если биопсия не может быть выполнена во время Цикла 1, ее можно выполнить во время Цикла 2, День 8 или День 15 (4 +/- 2 часа).

[00393] Неопухолевая биопсия после лечения является необязательной для пациентов в фазе с повышением дозы (Фаза I, Этапы 1 и 2) и фазе расширения (Фаза IIa, Части А и В). Неопухолевую биопсию для оценки фармакодинамики проводят у того же пациента, которому провели биопсию опухоли после лечения. Неопухолевую биопсию можно проводить примерно в то же время, что и биопсию опухоли в Цикле 1, День 8 или День 15 (4 +/- 2 часа после лечения). Если биопсию не удастся провести во время Цикла 1, ее можно провести во время Цикла 2, День 8 или День 15 (4 +/- 2 часа после лечения).

[00394] Образцы крови для исследований: для фармакодинамики и генетического анализа.

[00395] NB: Оценки для Фазы IIa, фазы расширения Частей С и D проводят после завершения фазы расширения Частей А и В.

[00396] Оценки во время визита на выходе из исследования

[00397] Выход из исследования (off-study), по определению, представляет собой дату принятия решения об исключении пациента из исследования. Оценки во время визита «на выходе из исследования» должны выполняться через 28 дней (+/- 7 дней) после последней дозы ВТ1718. По возможности следует проводить следующие исследования:

[00398] Физикальное обследование с учётом симптомов: при наличии клинических показаний;

[00399] Состояние работоспособности, температура, частота пульса и АД (АД принимается сидя или лежа после 5 минут отдыха);

[00400] Общий анализ крови: подробно описано в параграфе [00342];

[00401] Биохимический анализ крови: подробно описано в параграфе [00343]; определение глюкозы натощак не требуется, поэтому пациенту не требуется посещать больницу натощак;

[00402] Анализ мочи; подробно описано в параграфе [00344];

[00403] Пациентки, способные иметь детей, должны иметь отрицательный результат ХГЧ теста на беременность (подходят анализы сыворотки крови или мочи);

[00404] ЭКГ в 12 отведениях;

[00405] Радиологическую оценку опухолевого заболевания, если только у пациента не было выявлено PD на предыдущем сканировании исследования или оценка не была выполнена в течение предыдущих 28 дней;

[00406] Клиническая оценка заболевания, если применимо;

[00407] Оценка АЕ (также см. выше);

[00408] Обзор сопутствующих лекарственных препаратов; и

[00409] Образцы крови для исследований: для фармакодинамики и генетического анализа.

[00410] Последующие исследования

[00411] Контроль безопасности

[00412] Для отобранных пациентов сбор и мониторинг SAE и АЕ продолжают до 28 дней после последнего введения ВТ1718 или до тех пор, пока пациент не начнет проходить другую противораковую терапию. Любые связанные с препаратом АЕ, продолжающиеся

после этого периода, отслеживают ежемесячно до облегчения до исходного уровня или стабилизации, если только пациент не начнет проходить другое противораковое лечение.

[00413] Если Исследователь узнает о каких-либо АЕ или SAE, связанных с ВТ1718, после этого периода, о них также необходимо сообщить Спонсору в ускоренные сроки.

[00414] Последующее наблюдение за эффективностью лечения и выживаемостью

[00415] Все пациенты должны находиться под наблюдением на предмет первого прогрессирования заболевания и выживаемости до конца исследования. Для тех пациентов, которые больше не находятся на лечении, исследовательская группа исследовательского центра должна проверять статус пациента не реже трех месяцев (через электронные записи данных NHS/HSC или по телефону, только если это уместно), чтобы определить, когда пациент начнет проходить другую системную противораковую терапию или когда возникает PD (если это еще не произошло) и остается ли пациент в живых. Пациенты, которые больше не находятся на лечении, не нуждаются в дальнейших визитах в рамках исследования, но команда исследовательского центра должна проверять статус пациента.

[00416] Если пациент потерян для последующего наблюдения, или его заболевание не прогрессировало, или пациент умер ко времени окончательной блокировки базы данных для отчета о клиническом исследовании (CSR), то информацию цензурируют как «неизвестная прогрессия/смерть» к этому моменту.

[00417] Расписание мероприятий

Таблица 10: Фаза I, Этап 1 и Фаза II, Часть A (прием два раза в неделю).

Наблюдение/ Исследование	Предварительный скрининг (только фаза расширения)	Оценки перед лечением (период скрининга)		Цикл 1							Цикл 2 и далее	На выходе из исследования (Off study)	Последующие исследования	Последующее наблюдение выживаемости	
		В течение 28 дней (от -28 дня до дня 1 перед приемом дозы)	В течение 8 дней до включения в исследование	День 1	День 4	День 8	День 11	День 15	День 18	День 22					
	6 месяцев до 7-го дня											Дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18	На выходе из исследования: (28 ±7 дней после последней дозы IMP)	Не реже одного раза в месяц	До конца испытания
Письменное информированное согласие	X	X													
Архивная или свежая биопсия опухоли для определения профиля МТ1-MMP согласно ICN (a)	X														
Демографические данные		X													
Анамнез		X													
Оценка нежелательных явлений			С даты информированного согласия	Непрерывное наблюдение								X	До облегчения (m)		
Сопутствующая терапия			С даты информированного согласия	Непрерывное наблюдение								X			
Радиологическое исследование заболевания		X		В конце каждого двух циклов (p)								X (l)			
Клиническая оценка		X		В конце каждого двух циклов								X			

Наблюдение/ Исследование	Предварительный скрининг (только фаза расширения)	Оценки перед лечением (период скрининга)		Цикл 1							Цикл 2 и далее	На выходе из исследования (Off study)	Последующие исследования	Последующее наблюдение выживаемости	
				День 1	День 4	День 8	День 11	День 15	День 18	День 22					Дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18
	6 месяцев до 7-го дня	В течение 28 дней (от -28 дня до дня 1 перед приемом дозы)	В течение 8 дней до включения в исследование										На выходе из исследования: (28 ±7 дней после последней дозы IMP)	Не реже одного раза в месяц	До конца испытания
заболевания (если применимо)															
Тест на беременность (b)			X										X		
Физикальное обследование (c)			X	С учётом симптомов (повторять при наличии клинических показаний)								Симптом-направленный (при наличии клинических показаний)			
Рост			X												
Вес (d)			X	X								X (только День 1)			
Площадь поверхности тела (BSA)			X	X								X (только День 1)			
Кровь для общего и биохимического анализа (e) (f)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X (только Дни	X		

Наблюдение/ Исследование	Предварительный скрининг (только фаза расширения)	Оценки перед лечением (период скрининга)		Цикл 1							Цикл 2 и далее	На выходе из исследования (Off study)	Последующие исследования	Последующее наблюдение выживаемости	
				День 1	День 4	День 8	День 11	День 15	День 18	День 22					
	6 месяцев до 7-го дня	В течение 28 дней (от -28 дня до дня 1 перед приемом дозы)	В течение 8 дней до включения в исследование									Дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18	На выходе из исследования: (28 ±7 дней после последней дозы IMP)	Не реже одного раза в месяц	До конца испытания
												1, 8 и 15)			
Коагуляционные тесты (g)			X												
Функция почек			X												
Анализ мочи			X	X						X	X (только День 1)	X			
Анализ крови из пальца на содержание глюкозы до и после введения ВТ1718 (только для пациентов с диабетом) (h)				X	X	X	X	X	X		X				
Электрокардиограмма (ЭКГ) (i)			X	X							X (только ко	X			

Наблюдение/ Исследование	Предварительный скрининг (только фаза расширения)	Оценки перед лечением (период скрининга)		Цикл 1							Цикл 2 и далее	На выходе из исследования (Off study)	Последующие исследования	Последующее наблюдение выживаемости	
				День 1	День 4	День 8	День 11	День 15	День 18	День 22					
	6 месяцев до 7-го дня	В течение 28 дней (от -28 дня до дня 1 перед приемом дозы)	В течение 8 дней до включения в исследование									Дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18	На выходе из исследования: (28 ± 7 дней после последней дозы IMP)	Не реже одного раза в месяц	До конца испытания
											День 1)				
Введение ВТ1718 (+/- 1 день)				X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Температура, артериальное давление (сидя или лежа после 5 минут отдыха) и пульс (q)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Общее состояние согласно ВОЗ			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Биопсия опухоли (j)	X	Или X			X (j)		Или X (j)					Или X (j)			
Необязательная неопухолевая биопсия (o)		X			X (o)		Или X (o)					Или X (p)			
Кровь для РК (k)				<i>Точные сроки см. в лабораторном руководстве</i>											
Кровь для фармакодинамики (k)				<i>Точные сроки см. в лабораторном руководстве</i>											
Кровь для ADA				<i>Точные сроки см. в лабораторном руководстве</i>											

Наблюдение/ Исследование	Предварительный скрининг (только фаза расширения)	Оценки перед лечением (период скрининга)		Цикл 1							Цикл 2 и далее	На выходе из исследования (Off study)	Последующие исследования	Последующее наблюдение выживаемости
				День 1	День 4	День 8	День 11	День 15	День 18	День 22				
	6 месяцев до 7-го дня	В течение 28 дней (от -28 дня до дня 1 перед приемом дозы)	В течение 8 дней до включения в исследование								Дни 1, 4, 8, 11, 15 и 18	На выходе из исследования: (28 ± 7 дней после последней дозы IMP)	Не реже одного раза в месяц	До конца испытания
Образец мочи для РК				Точные сроки см. в лабораторном руководстве										
Контакт для последующего наблюдения за выживаемостью/ прогрессирование (n)														X

- (a) Архивированный образец, если доступен в Фазе I, фазе с повышением дозы (ретроспективный статус МТ1-ММР). Образец опухоли, архивный или свежий, **является обязательным** в Фазе IIa, фазе расширения для подтверждения пригодности пациента. Архивный образец для биопсии опухоли можно получить в течение шести месяцев до введения первой дозы. Свежая скрининговая биопсия опухоли должна быть выполнена/получена в течение восьми недель до первой дозы.
- (b) **Тест на беременность:** Для женщин с возможностью к деторождению.
- (c) Полное **физическое обследование**, которое должно быть выполнено до начала лечения, тогда все последующие обследования могут быть направлены на симптомы и проводиться только по клиническим показаниям
- (d) Скрининг **веса** можно использовать для расчета BSA для Цикла 1.
- (e) **Клинические лабораторные анализы** следует проводить в течение предыдущих семи дней Дня Цикла 1 и до каждого запланированного введения ВТ1718 в Дни 1, 4, 8, 11, 15, 18 и 22 Цикла 1. Начиная с Цикла 2, лабораторные анализы должны выполняться и проверяться до введения ВТ1718 в Дни 1, 8 и 15, а затем - по клиническим показателям После шести циклов частота выполнения общего и биохимического анализов крови может уменьшаться по усмотрению PI и Спонсора, но они должны выполняться по меньшей мере в День 1 каждого цикла. Лабораторные анализы могут проводиться не позднее чем за 24 часа до введения ВТ1718, но результаты должны быть доступны и рассмотрены исследователем до введения ВТ1718. В День 1 каждого цикла должна быть проведена полная биохимическая оценка, а в последующие дни дозирования должна быть проведена основная биохимическая оценка.
- (f) В случае возникновения нейтропении 4 степени или тромбоцитопении 4 степени необходимо провести полный анализ крови, по меньшей мере, в День 7 (нейтропении) и День 5 (тромбоцитопении) после начала явления, чтобы определить, возникла ли дозолимитирующая токсичность. Тщательный мониторинг продолжают до достижения степени тяжести 3 или ниже.
- (g) Повторяется перед биопсией, если она выполнена.
- (h) Выполняется в Цикле 1 и 2 в течение 1 часа **до** и 1 часа (+15 минут) **после** введения ВТ1718, а затем - по клиническим показаниям.
- (i) ЭКГ следует снимать **до** введения ВТ1718 и в течение **1,5 часов (+15 минут) после** введения ВТ1718 в течение Дня 1 Цикла 1. В День 1 Цикла 2 ЭКГ должна быть снята **до или в течение 1,5 часов (+15 минут) после** введения ВТ1718. Начиная с Цикла 2 ЭКГ следует повторять в День 1 каждые два цикла.
- (j) Биопсия опухоли перед лечением; **необязательно** для пациентов, включенных в фазу с повышением дозы (Фаза I, Этапы 1 и 2); **обязательно** для пациентов в фазе расширения (Фаза IIa, Части А и В), если нет архивного образца для скрининга МТ1-ММР; **обязательно** для по меньшей мере шести пациентов в фазе расширения (Фаза IIa, Части А и В).
Биопсия опухоли после лечения; **необязательно** для пациентов в фазе с повышением дозы (Фаза I, Этапы 1 и 2); **обязательно** по меньшей мере для шести пациентов в фазе расширения (Фаза IIa, Части А и В) в Цикле 1 в День 8 или 15, проводят через 4 +/- 2 часа после лечения. Если биопсия не может быть проведена во время Цикла 1, ее можно провести через 4 +/- 2 часа после лечения во время Цикла 2 в День 8 или 15.
- (k) **Отбор образцов для фармакокинетики (PK) и фармакодинамики** - конкретные сроки см. в лабораторном руководстве.
- (l) Если не выполнено в течение предыдущих 28 дней или PD, наблюдаемое при предыдущем сканировании исследования.
- (m) Ежемесячное **наблюдение** требуется ТОЛЬКО для тех AE и SAE, которые считаются связанными с препаратом (высоковероятными, вероятными или возможными) и присутствуют во время визита на выходе из исследования. Ежемесячное наблюдение для продолжения до облегчения, возвращения к исходному уровню, стабилизации или начала пациентом другого противоракового лечения.
- (n) Все пациенты должны находиться под наблюдением на предмет первого прогрессирования заболевания и выживаемости до конца исследования. Для тех пациентов, которые больше не находятся на лечении, исследовательская группа исследовательского центра должна проверять статус пациента по меньшей мере три раза в месяц (через электронные записи данных NHS/HSC или по телефону, только если это уместно), чтобы определить, когда происходит PD (если это еще не произошло) и остается ли пациент в живых.

- (o) Необязательный образец для неопухолевой биопсии также может быть взят у **того же пациента**, у которого была проведена биопсия опухоли до и после лечения (т. е. во время Цикла 1, Дня 8 или 15, или Цикла 2, Дня 8 или 15, исследование проводят 4 +/- 2 часа) в фазе с повышением дозы (Фаза I, Этапы 1 и 2) и фазе расширения (Фаза IIa, Части А и В).
- (p) График проведения КТ/МРТ может меняться в фазе расширения (Фаза IIa) в зависимости от типа опухоли.
- (q) Температура, артериальное давление (сидя или лежа после 5 минут отдыха) и пульс должны быть выполнены до, а затем повторены 1 ч (+/- 15 мин) после введения ВТ1718.

Таблица 11: Фаза I, Этап 2 и Фаза IIa, Часть B (режим дозирования один раз в неделю)

Наблюдение/ Исследование	Предварительный скрининг	Оценки перед лечением (период скрининга)		Цикл 1				Цикл 2 и далее	На выходе из исследования (Off study)	Последующие исследования	Последующее наблюдение выживаемости
		В течение 28 дней (от -28 дня до дня 1 перед приемом дозы)	В течение 8 дней до включения в исследование	День 1	День 8	День 15	День 22				
	6 месяцев до 7-го дня (только фаза расширения)							Дни 1, 8 и 15	На выходе из исследования : (28 ±7 дней после последней дозы IMP)	Не реже одного раза в месяц	До конца испытания
Письменное информированное согласие	X	X									
Архивная или свежая биопсия опухоли для определения профиля МТ1-MMP методом ИГХ (a)	X										
Демографические данные		X									
Анамнез		X									
Оценка нежелательных явлений		С даты информированного согласия		Непрерывное наблюдение				X	До облегчения (m)		
Сопутствующая терапия		С даты информированного согласия		Непрерывное наблюдение				X			
Радиологическое исследование заболевания		X		В конце каждого двух циклов (p)				X (l)			
Клиническая оценка заболевания (если применимо)		X		В конце каждого двух циклов				X			
Тест на беременность (b)			X						X		
Физикальное обследование (c)			X	С учётом симптомов (повторять при наличии клинических показаний)					Симптом-направленный (при		

Наблюдение/ Исследование	Предварительный скрининг	Оценки перед лечением (период скрининга)		Цикл 1				Цикл 2 и далее	На выходе из исследования (Off study)	Последующее исследование	Последующее наблюдение выживаемости
				День 1	День 8	День 15	День 22				
	6 месяцев до 7-го дня (только фаза расширения)	В течение 28 дней (от -28 дня до дня 1 перед приемом дозы)	В течение 8 дней до включения в исследование					Дни 1, 8 и 15	На выходе из исследования : (28 ±7 дней после последней дозы IMP)	Не реже одного раза в месяц	До конца испытания
									наличии клинических показаний)		
Рост			X								
Вес (d)			X	X				X (только День 1)			
Площадь поверхности тела (BSA)			X	X				X (только День 1)			
Кровь для общего и биохимического анализа (e) (f)			X	X	X	X	X	X	X		
Коагуляционные тесты (g)			X								
Функция почек			X								
Анализ мочи			X	X			X	X (только День 1)	X		
Анализ крови из пальца на содержание глюкозы до и после введения ВТ1718 (только для пациентов с диабетом) (h)				X	X	X		X			

Наблюдение/ Исследование	Предварительный скрининг	Оценки перед лечением (период скрининга)		Цикл 1				Цикл 2 и далее	На выходе из исследования (Off study)	Последующие исследования	Последующее наблюдение выживаемости
		В течение 28 дней (от -28 дня до дня 1 перед приемом дозы)	В течение 8 дней до включения в исследование	День 1	День 8	День 15	День 22				
Электрокардиограмма (ЭКГ) (i)	6 месяцев до 7-го дня (только фаза расширения)		X	X				X (только День 1)	X		
Введение ВТ1718 (+/- 1 день)				X	X	X		X			
Температура, артериальное давление (сидя или лежа после 5 минут отдыха) и пульс (q)			X	X	X	X	X	X	X		
Общее состояние согласно ВОЗ			X	X	X	X	X	X	X		
Биопсия опухоли (j)	X	Или X		X (j)		Или X (j)		Или X (j)			
Необязательная неопухольная биопсия (o)		X		X (p)		X (p)		X (p)			
Кровь для РК (k)				<i>Точные сроки см. в лабораторном руководстве</i>							
Кровь для фармакодинамики (k)				<i>Точные сроки см. в лабораторном руководстве</i>							
Кровь для ADA				<i>Точные сроки см. в лабораторном руководстве</i>							
Образец мочи для РК				<i>Точные сроки см. в лабораторном руководстве</i>							

Наблюдение/ Исследование	Предварительный скрининг	Оценки перед лечением (период скрининга)		Цикл 1				Цикл 2 и далее	На выходе из исследования (Off study)	Последующее исследование	Последующее наблюдение выживаемости
				День 1	День 8	День 15	День 22				
	6 месяцев до 7-го дня (только фаза расширения)	В течение 28 дней (от -28 дня до дня 1 перед приемом дозы)	В течение 8 дней до включения в исследование					Дни 1, 8 и 15	На выходе из исследования : (28 ±7 дней после последней дозы IMP)	Не реже одного раза в месяц	До конца испытания
Контакт для последующего наблюдения за выживаемостью/ прогрессирование (n)											X

- (a) Архивированный образец, если доступен в Фазе I, фазе с повышением дозы (ретроспективный статус МТ1-ММР). Образец опухоли, архивный или свежий, **является обязательным** в Фазе IIa, фазе расширения для подтверждения пригодности пациента. Архивный образец для биопсии опухоли можно получить в течение шести месяцев до введения первой дозы. Свежая скрининговая биопсия опухоли должна быть выполнена/получена в течение восьми недель до первой дозы.
- (b) **Тест на беременность:** Для женщин с возможностью к деторождению.
- (c) Полное **физическое обследование**, которое должно быть выполнено до начала лечения, тогда все последующие обследования могут быть направлены на симптомы и проводиться только по клиническим показаниям
- (d) Скрининг **веса** можно использовать для расчета BSA для Цикла 1.
- (e) **Клинические лабораторные анализы** следует проводить в течение предыдущих семи дней Дня Цикла 1 и до каждого запланированного введения ВТ1718 в Дни 1, 8 и 15 (и только в День 22 Цикла 1). После шести циклов частота выполнения общего и биохимического анализов крови может уменьшаться по усмотрению PI и Спонсора, но они должны выполняться по меньшей мере в День 1 каждого цикла. Лабораторные анализы могут проводиться не позднее чем за 24 часа до введения ВТ1718, но результаты должны быть доступны и рассмотрены исследователем до введения ВТ1718. В День 1 каждого цикла должна быть проведена полная биохимическая оценка, а в последующие дни дозирования должна быть проведена основная биохимическая оценка.
- (f) В случае возникновения нейтропении 4 степени или тромбоцитопении 4 степени необходимо провести полный анализ крови, по меньшей мере, в День 7 (нейтропения) и День 5 (тромбоцитопения) после начала явления, чтобы определить, возникла ли дозолимитирующая токсичность. Тщательный мониторинг продолжают до достижения степени тяжести 3 или ниже.
- (g) Повторяется перед биопсией, если она выполнена.
- (h) Выполняется в Циклах 1 и 2, в течение 1 часа **до** и 1 часа (+15 минут) **после** введения ВТ1718, а затем - по клиническим показаниям.
- (i) ЭКГ следует снимать **до** введения ВТ1718 и в течение **1,5 часов (+15 минут) после** введения ВТ1718 в течение Дня 1 Цикла 1. В День 1 Цикла 2 ЭКГ должна быть снята **до или в течение 1,5 часов (+15 минут) после** введения ВТ1718. Начиная с Цикла 2 ЭКГ следует повторять в День 1 каждые два цикла.
- (j) Биопсия опухоли перед лечением; **необязательно** для пациентов, включенных в фазу с повышением дозы (Фаза I, Этапы 1 и 2); **обязательно** для пациентов в фазе расширения (Фаза IIa, Части А и В), если нет архивного образца для скрининга МТ1-ММР; **обязательно** для по меньшей мере шести пациентов в фазе расширения (Фаза IIa, Части А и В).
Биопсия опухоли после лечения; **необязательно** для пациентов в фазе с повышением дозы (Фаза I, Этапы 1 и 2); **обязательно** по меньшей мере для шести пациентов в фазе расширения (Фаза IIa, Части А и В) в Цикле 1 в День 8 или 15, проводят через 4 +/- 2 часа после лечения. Если биопсия не может быть проведена во время Цикла 1, ее можно провести через 4 +/- 2 часа после лечения во время Цикла 2 в День 8 или 15.
- (k) **Отбор образцов для фармакокинетики (РК) и фармакодинамики** - конкретные сроки см. в лабораторном руководстве.
- (l) Если не выполнено в течение предыдущих 28 дней или PD, наблюдаемое при предыдущем сканировании исследования.
- (m) Ежемесячное **наблюдение** требуется ТОЛЬКО для тех АЕ и SAE, которые считаются связанными с препаратом (высоковероятными, вероятными или возможными) и присутствуют во время визита на выходе из исследования. Ежемесячное наблюдение для продолжения до облегчения, возвращения к исходному уровню, стабилизации или начала пациентом другого противоракового лечения.
- (n) Все пациенты должны находиться под наблюдением на предмет первого прогрессирования заболевания и выживаемости до конца исследования. Для тех пациентов, которые больше не находятся на лечении, исследовательская группа исследовательского центра должна проверять статус пациента по меньшей мере три раза в месяц (через электронные записи данных NHS/HSC или по телефону, только если это уместно), чтобы определить, когда происходит PD (если это еще не произошло) и остается ли пациент в живых.
- (o) Необязательный образец для неопухолевой биопсии также может быть взят у того же пациента, у которого была проведена биопсия опухоли до и после лечения (т. е. во время Цикла 1, Дня 8 или 15, или Цикла 2, Дня 8 или 15, исследование проводят 4 +/- 2 часа) в фазе с повышением дозы (Фаза I, Этапы 1 и 2) и фазе расширения (Фаза IIa, Части А и В).

- (р) График проведения КТ/МРТ может меняться в фазе расширения (Фаза IIa) в зависимости от типа опухоли.
- (q) Температура, артериальное давление (сидя или лежа после 5 минут отдыха) и пульс должны быть выполнены до, а затем повторены 1 ч (+/- 15 мин) после введения VT1718.

[00418] ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ

[00419] Заключение по оценке РК и фармакодинамики

Таблица 12: Заключение по оценке РК и фармакодинамики

Биомаркер	Метод анализа	Цель анализа/Обоснование	Тип образца	Группа пациентов	Временные точки и приблизительный объем (один раз в неделю)	Временные точки и приблизительный объем (два раза в неделю)
ВТОРЫЕ ПО СТЕПЕНИ ЗНАЧИМОСТИ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ						
Фармакокинетика ВТ1718	ЖХ/МС/МС	Определение РК профиля ВТ1718.	Кровь (плазма)	Фаза I, фаза с повышением дозы (Этапы 1 и 2) и, возможно, Фаза II, фаза расширения (Части А и В)	До 24 временных точек в течение первых двух циклов. Приблизительно 96 мл.	
ТРЕТЬИ ПО СТЕПЕНИ ЗНАЧИМОСТИ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ						
Фармакокинетика ВТ1718	ЖХ/МС/МС	Определение концентрации DM1-SH в моче, доказательство гипотезы почечного клиренса.	Образец мочи	Фаза I, фаза с повышением дозы (этапы 1 и 2) и, возможно, Фаза II, фаза расширения (Части А и В)	Сбор мочи после введения в День 1 Цикла 1.	
Иммуногенность ВТ1718	ELISA (ИФА)	Оценка потенциала ADA против ВТ1718	Кровь (сыворотка)	Фаза I, фаза с повышением дозы (Этапы 1 и 2) и, возможно, Фаза II, фаза расширения (Части А и В)	Перед введением дозы в День 1 Цикла 1, перед введением дозы в День 1 Цикла 2, перед введением дозы в День 1 Цикла 3 и на выходе из исследования Приблизительно 6 мл на образец	

Биомаркер	Метод анализа	Цель анализа/Обоснование	Тип образца	Группа пациентов	Временные точки и приблизительный объем (один раз в неделю)	Временные точки и приблизительный объем (два раза в неделю)
Экспрессия MT1-ММР	Иммуногистохимия (ИНС), <i>in-situ</i>	Определение корреляции экспрессии MT1-ММР с ответом на лечение, выявление пациентов с наибольшей вероятностью ответа (прогностический биомаркер)	Архивные образцы опухоли, зафиксированный в формалине и залитые парафином (FFPE)/свежие образцы опухоли	Ретроспективный анализ на Фазе I (Этапы 1 и 2) и проспективный отбор на Фазе IIa, фаза расширения (Части А и В)	Не анализировали	Не анализировали
Маркеры гибели клеток, включая, но не ограничиваясь ими, p-гистон H3, каспазу 3, очаги γ H2AX) и задержку пролиферации/роста (включая, но не ограничиваясь Ki67 и Aurora B)	ИГХ или ИФА	Демонстрация доказательств гибели клеток/ингибирования клеточной пролиферации, опосредованной цитотоксической полезной нагрузкой VT1718 (доказательство гипотезы); сравнение результатов с неопухолевым образцом, где это возможно.	Опухолевые и неопухолевые образцы FFPE и свежие лизаты образцов опухолей, где это возможно (для ELISA)	Фаза I, фаза с повышением дозы (Этапы 1 и 2) и Фаза IIa, фаза расширения (Части А и В)	4 +/- 2 часа после лечения в День 8 Цикла 1 или День 15 Цикла 1 (если биопсия невозможна в течение Цикла 1, ее можно провести в течение Цикла 2, Дня 8 или 15 (4 +/- 2 часа после лечения))	
Маркеры иммуностимулирующего ответа после клеточной гибели, индуцированной VT1718, ИГХ иммунных клеток в опухоли	ИНС (мультиплексированный)	Определение наличия инфильтрации иммунных клеток в опухоль	Образцы опухоли FFPE	Фаза IIa, фаза расширения (Части А и В)	4 +/- 2 часа после лечения в День 8 Цикла 1 или День 15 Цикла 1 (если биопсия невозможна в течение Цикла 1, ее можно провести в течение Цикла 2, Дня 8 или 15 (4 +/- 2 часа после лечения))	
Маркеры резистентности (включая, но не ограничиваясь PgP, FAK/pFAK, бета-тубулин)	ИНС	Определение механизма сопротивления	Образцы опухоли FFPE	Фаза IIa, фаза расширения (Части А и В)	Как указано выше	

Биомаркер	Метод анализа	Цель анализа/Обоснование	Тип образца	Группа пациентов	Временные точки и приблизительный объем (один раз в неделю)	Временные точки и приблизительный объем (два раза в неделю)
Циркулирующие биомаркеры (могут включать, но не ограничиваться ими, MMP14, 2, TIMP-1, фактор роста эндотелия сосудов)	ELISA (ИФА)	Определение прогностических биомаркеров в кровотоке	Кровь (плазма)	Фаза IIa, фаза расширения (Части А и В)	День -7; перед введением дозы в День 1 Цикл 1 (C1 D1); 24 часа C1 D1; перед введением дозы C1 D8; перед введением дозы C1 D15; перед введением дозы C3 D1 (первое сканирование для оценки ответа); и на выходе из исследования.	
СТС	Parsotix	Изучение корреляции между экспрессией СТС MMP-МТ1 и опухолью. Возможный прогностический маркер.	Кровь (плазма)	Фаза IIa, фаза расширения (Части А и В)	Перед введением дозы C1 D1, перед введением дозы C1 D8, перед введением дозы C1 D15, перед введением дозы C3 D1; и в исследовании вне исследования.	
cfDNA	ddPCR	Определение прогностического маркера ответа, потенциала корреляции ответа с мутационной нагрузкой, выявление пациентов, ответивших на лечение, по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение, и пациентов с рецидивом.	Кровь (плазма)	Фаза I, фаза с повышением дозы (Этапы 1 и 2) и Фаза IIa, фаза расширения (Части А и В)	До введения дозы C1 D1, до введения дозы C1 D8, до введения дозы C1 D15 и до введения дозы C3 D1; и на выходе из исследования.	
M30/M65	ELISA (ИФА)	Анализ циркулирующих биомаркеров гибели клеток в результате уничтожения опухолевых клеток (доказательство гипотезы).	Кровь (сыворотка)	Фаза I, фаза с повышением дозы (Этапы 1 и 2) и Фаза IIa, фаза расширения (Части А и В)	До введения дозы C1 D1, 24 часа C1 D1, до введения дозы C1 D8 и до введения дозы C1 D15.	До введения дозы C1 D1, 24 часа C1 D1, до введения дозы C1 D4, до введения дозы C1 D8 и до введения дозы C1 D15

Биомаркер	Метод анализа	Цель анализа/Обоснование	Тип образца	Группа пациентов	Временные точки и приблизительный объем (один раз в неделю)	Временные точки и приблизительный объем (два раза в неделю)
					Приблизительно 3 мл на образец.	Приблизительно 3 мл на образец.
Экспрессия МТ1-ММР в циркулирующих миелонных клетках (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы и базофилы) и лимфоидах (Т, N, NK)	Проточная цитометрия	Определение, присутствует ли изменение в экспрессии МТ1-ММР иммунными клетками при лечении, и предоставление каких-либо доказательств инфильтрации иммунных клеток в опухоль из кровотока	РВМС	Фаза IIa, фаза расширения (Части А и В)	До введения дозы С1 D1, до введения дозы С1 D8, до введения дозы С1 D15, С3 D1); на выходе из исследования. Приблизительно 10 мл на образец.	До введения дозы С1 D1, до введения дозы С1 D4, до введения дозы С1 D8, до введения дозы С1 D15, до введения дозы С3 D1); на выходе из исследования. Приблизительно 10 мл на образец.

[00420] Вторые по степени значимости оценки

[00421] Фармакокинетика ВТ1718 (плазма)

[00422] Интактный ВТ1718 и общий DM1 (DM1 в ВТ1718, любые пептидил-DM1 метаболиты ВТ1718 и другие DM1-содержащие смешанные дисульфиды и свободный DM1) измеряют в плазме в соответствии с типовой рабочей инструкцией (SOP) и методиками, валидованными на Фазе I, фазе с повышением дозы (Этапы 1 и 2) и потенциально в Фазе IIa, фазе расширения (Части А и В), в зависимости от появляющихся данных.

[00423] Третьи по степени значимости/исследовательские оценки

[00424] Экспрессия МТ1-ММР в опухолевых тканях

[00425] Для определения экспрессии МТ1-ММР в соответствии с SOP и валидированными методиками разработан валидированный прототип аналитического ИГХ способа. Для ретроспективного измерения экспрессии ММР МТ1 на Фазе I, фазе с повышением дозы (Этапы 1 и 2) используют архивные образцы и необязательно предварительные и последующие биопсии. На фазе IIa, фазе расширения (Части А и В) проводят проспективный анализ МТ1-ММР для отбора пациентов до начала исследования. Кроме того, для определения уровней экспрессии МТ1-ММР до и после лечения требуется по меньшей мере шесть парных свежих биопсий в каждой группе расширения (А и В).

[00426] В зависимости от появляющихся знаний об экспрессии мишени, биологических свойств и доступности опухолевого материала, маркеры инфильтратов иммунных клеток в опухоли также могут быть исследованы с помощью методов молекулярной гистологии.

[00427] Фармакокинетика ВТ1718 (моча)

[00428] Содержание общего DM1 измеряют в моче после Дня 1 Цикла 1 в соответствии с SOP и валидированными методиками. В этих образцах мочи также потенциально измеряют содержание интактного ВТ1718 в зависимости от появляющихся данных.

[00429] Иммуногенность

[00430] Образцы сыворотки анализируют на потенциальную иммуногенность к ВТ1718 в соответствии с согласованными SOP и валидированными методиками на Фазе I, фазе с повышением дозы (Этапы 1 и 2) и, потенциально, на Фазе IIa, фазе расширения (Части А и В), в зависимости от появляющихся данных.

[00431] Маркеры цитотоксичности в образцах опухолей и неопухолевых образцах

[00432] Для измерения содержания маркеров цитотоксичности в соответствии с согласованными SOP и валидированными методиками используют свежие биопсии опухоли и неопухолевые биопсии (при возможности) пациентов Фазы I, фазы с повышением дозы (Этапы 1 и 2).

[00433] Для измерения содержания маркеров цитотоксичности в соответствии с согласованными SOP и валидированными методиками используют свежую парную

биопсию по меньшей мере шести пациентов в каждой Фазе Па, фазе расширения (Части А и В).

[00434] Маркеры резистентности в образцах опухоли

[00435] Для измерения содержания маркеров резистентности в соответствии с согласованными SOP и валидированными методиками в Фазе Па, фазе расширения (Части А и В) используют биопсию опухоли.

[00436] Циркулирующие биомаркеры

[00437] Кровь собирают в определенные моменты времени до и после лечения во время Фазы Па, фазы расширения (Части А и В), в соответствии с согласованными SOP и валидированными методиками.

[00438] Циркулирующие опухолевые клетки

[00439] Содержание циркулирующих опухолевых клеток измеряют в крови в Фазе Па, фазе расширения (Части А и В) в соответствии с согласованными SOP и валидированными методиками. Циркулирующие опухолевые клетки можно хранить и анализировать их содержание в конце исследования.

[00440] Бесклеточная ДНК

[00441] Содержание бесклеточной ДНК измеряют в плазме у пациентов Фазы I, фазы с повышением дозы (Этапы 1 и 2) и Фазы Па, фазы расширения (Части А и В) в соответствии с согласованными SOP и валидированными методиками.

[00442] Циркулирующие иммунные клетки

[00443] Экспрессия МТ1-ММР и других маркеров экспрессии может быть оценена в ряде циркулирующих иммунных клеток, которые, как известно, экспрессируют МТ1-ММР в Фазе Па, фазе расширения (Части А и В), в соответствии с согласованными SOP.

[00444] Циркулирующие маркеры клеточной гибели - М30 и М65

[00445] В ходе исследования у пациентов отбирают образцы для анализа на содержание маркеров клеточной гибели. Для определения содержания маркеров клеточной гибели в

сыворотке на Фазе I, фазе с повышением дозы (Этапы 1 и 2) и Фазе IIa, фазе расширения (Части A и B) в соответствии с согласованными SOP и валидированными методиками используют ELISA анализ содержания M30 и M65.

[00446] ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

[00447] Обязанности исследователя

[00448] Исследователь несет ответственность за мониторинг безопасности пациентов, включенных в исследование, а также за точное документирование и отчетность, как описано в следующих разделах.

[00449] Определения нежелательных явлений

[00450] Нежелательное явление (AE)

[00451] AE - это любое неблагоприятное, нежелательное или незапланированное медицинское явление у пациента, которому вводят исследуемый лекарственный препарат (ИМР), препарат сравнения или одобренный препарат.

[00452] AE может представлять собой признак, симптом, заболевание и/или лабораторное или физиологическое наблюдение, которое может быть или не быть связано с ИМР или препаратом сравнения.

[00453] AE включают, помимо прочего, AE, перечисленные в следующем списке.

[00454] Клинически значимое ухудшение состояния, которое наблюдалось ранее. Эти состояния включают в себя состояния, которые могут полностью вернуться в пределы нормы, а затем снова ухудшиться.

[00455] AE, возникающие в результате передозировки ИМР, где передозировка является случайной или преднамеренной.

[00456] AE, возникающие из-за недостаточной эффективности ИМР, например, если Исследователь подозревает, что серия препарата неэффективна, или если Исследователь подозревает, что ИМР способствует прогрессированию заболевания.

[00457] Серьезные нежелательные явления (SAE)

[00458] Серьезным нежелательным явлением является любое AE, независимо от дозы, причинно-следственной связи или прогнозируемости, которое:

[00459] приводит к смерти;

[00460] представляет угрозу для жизни *;

[00461] требует госпитализации в стационар или продлевает текущую госпитализацию в стационар (в некоторых случаях при госпитализации не составляют отчет о SAE – например, в случаях, когда госпитализация запланирована до включения пациента в исследование; когда госпитализация представляет собой проведение ночи в больнице перед запланированными процедурами, такими как переливание крови);

[00462] приводит к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности;

[00463] представляет собой врожденную патологию или врожденный дефект развития;

[00464] представляет собой любое другое важное с медицинской точки зрения событие.

**

[00465] * Опасное для жизни явление определяют как явление, когда пациент подвергается значительному риску смерти во время нежелательного явления, или когда использование или продолжение использования устройства или другого медицинского изделия может привести к смерти пациента

[00466] ** Важным с медицинской точки зрения явлением считается любое явление, которое может поставить под угрозу пациента или может потребовать вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов. Примеры включают аллергический бронхоспазм (серьезная проблема с дыханием), требующий лечения в отделении неотложной помощи, серьезные дискразию крови (нарушения крови) или судороги/конвульсии, которые не приводят к госпитализации. Развитие наркозависимости или злоупотребления наркотиками также является примером важных с медицинской точки зрения явлений.

[00467] Для SAE с летальным исходом, по возможности, следует указывать причину смерти как SAE с летальным исходом, а не как термин SAE. По возможности отчет о вскрытии предоставляют Спонсору.

[00468] О любой дозе DLT следует сообщать CSM и CRA Спонсора в течение 24 часов после того, как персоналу центра станет известно о DLT. Отдел фармаконадзора Спонсора необходимо ставить в копию любого первоначального или последующего уведомления по электронной почте.

[00469] Другие регистрируемые явления, которые должны рассматриваться как SAE, перечислены ниже.

- [00470] Передозировка с АЕ или без него.
- [00471] Непреднамеренное или случайное воздействие IMP с АЕ или без него, включая, например, разлитие IMP, которое загрязняет персонал.
- [00472] Любые АЕ, которые могут быть связаны с протокольными процедурами и которые могут изменить проведение исследования.
- [00473] О возникновении беременности необходимо составлять отчет и лечить ее так же, как SAE:
- [00474] Беременность. О любой беременности, возникшей у пациента или партнера пациента во время лечения IMP или наступившей в течение шести месяцев после последнего введения IMP, необходимо сообщать в отдел фармаконадзора в форме отчета о беременности в те же сроки, что и о SAE. Об этом следует сообщать даже в том случае, если пациент был исключен из исследования.
- [00475] Если в ходе исследования выявляют другие важные с медицинской точки зрения явления и существует требование сообщать о конкретных явлениях, выходящих за рамки стандартных критериев, об этом сообщают в центр, и обновляют протокол, чтобы отразить это.
- [00476] Подозреваемые, неожиданные, серьезные нежелательные реакции
- [00477] SUSAR - это подозреваемая, неожиданная, серьезная нежелательная реакция. Все АЕ и SAE оценивают Спонсором на предмет серьезности, причинно-следственной связи и прогнозируемости. Отдел фармаконадзора в кратчайшие сроки сообщает о всех SUSAR в соответствующий компетентный орган/органы и соответствующие REC в сроки, указанные в законодательстве (SI 2004/1031 с поправками).
- [00478] Определение причинно-следственной связи нежелательного явления (АЕ)
- [00479] Связь АЕ с ВТ1718 определяют следующим образом.
- [00480] Высокая вероятность
- [00481] Начинается в течение времени, связанного с введением IMP и
- [00482] Нет очевидного альтернативного медицинского объяснения.
- [00483] Вероятно
- [00484] Начинается в течение времени, связанного с введением IMP и
- [00485] Не может быть разумно объяснено известными характеристиками клинического состояния пациента.

- [00486] Возможно
- [00487] Начинается в течение времени, связанного с введением IMP и
- [00488] Причинно-следственная связь между IMP и АЕ является, по меньшей мере, разумной.
- [00489] Маловероятно
- [00490] Временная связь или клиническое состояние пациента таковы, что исследуемый препарат вряд ли имеет связь с наблюдаемым эффектом.
- [00491] Не связанные
- [00492] АЕ определенно не связано с вводимым IMP.
- [00493] Примечание: Связанные с препаратом явления относятся к явлениям, оцениваемым как возможные, вероятные или высоковероятные.
- [00494] Исследователь должен стремиться получить достаточную информацию для определения причинно-следственной связи АЕ (т. е. IMP, другое заболевание, прогрессирующее злокачественное новообразование и т. д.) и должен представить свое мнение о причинно-следственной связи между каждым АЕ и IMP. Это может потребовать проведения дополнительных исследований значимых АЕ на основе клинической оценки их вероятных причинных факторов и/или включения запроса дополнительного мнения специалиста в области АЕ.
- [00495] При оценке причинно-следственной связи АЕ следует учитывать следующие рекомендации:
- [00496] Предыдущий опыт работы с IMP и известность, возникало ли АЕ при введении IMP.
- [00497] Альтернативные объяснения АЕ, такие как сопутствующие лекарственные препараты, сопутствующее заболевание, немедицинская терапия, диагностические тесты, процедуры или влияние вмешивающихся факторов.
- [00498] Время событий между введением IMP и возникновением АЕ.
- [00499] Уровни IMP в крови и признаки передозировки, если таковые имеются.
- [00500] Отмена препарата, то есть, если IMP был отменен или доза была снижена, что произошло с нежелательной реакцией?
- [00501] Повторное назначение препарата, то есть, что происходит при возобновлении введения IMP после устранения АЕ?

[00502] Оценка причинно-следственной связи АЕ должна быть основана на информации, имеющейся на момент составления отчета.

[00503] Прогнозируемость

[00504] Оценка прогнозируемости для ВТ1718 проводит отдел фармаконадзора в соответствии с текущей версией ИВ.

[00505] Сбор информации о безопасности

[00506] Непрохождение скрининга

[00507] Для пациентов, не прошедших скрининг, о SAE необходимо сообщать в отдел фармаконадзора Спонсора с даты получения согласия до даты подтверждения непригодности пациента.

[00508] Пациенты, отвечающие критериям отбора

[00509] Для пациентов, отвечающих критериям отбора, сбор и мониторинг SAE и АЕ начинают с момента предоставления пациентом письменного согласия на участие в исследовании и продолжают до 28 дней после последнего введения ВТ1718 или до начала пациентом другой противораковой терапии.

[00510] Если Исследователю станет известно о каких-либо SAE, связанных с препаратом, после этого 28-дневного периода, о них также необходимо сообщить Спонсору в ускоренные сроки.

[00511] Наблюдение за АЕ и SAE

[00512] Наблюдение за АЕ с возможной, вероятной или высоковероятной причинно-следственной связью продолжают до тех пор, пока явления не устроят, пациент не стабилизируется или пациент не начнет другую противоопухолевую терапию.

[00513] Отдел фармаконадзора регулярно направляет запросы на получение дополнительной информации о SAE в исследовательский центр. Запрашиваемую информацию о последующем наблюдении необходимо сообщать в отдел фармаконадзора в течение 24 часов после получения информации о последующем наблюдении. В случае смертельных случаев или случаев, угрожающих жизни, следует запрашивать информацию

о последующем наблюдении и сообщать в отдел фармаконадзора, как только об этом станет известно.

[00514] Другая информация по безопасности, представляющая интерес

[00515] Изобретатель также собирает информацию о следующих ситуациях, независимо от того, связаны ли они с АЕ или нет:

[00516] Злоупотребление или неправильное использование

[00517] О любых таких случаях следует сообщать так же, как и о SAE.

[00518] Отчетность о SAE для отдела фармаконадзора спонсора

[00519] Обо всех SAE, независимо от их причинно-следственной связи, необходимо сообщать в отдел фармаконадзора в ускоренном порядке.

[00520] SAE необходимо задокументировать в форме отчета о SAE с использованием предоставленных рекомендаций по заполнению.

[00521] Каждый случай SAE необходимо зарегистрировать в отдельной форме отчета о SAE. Для оценки степени тяжести каждого SAE необходимо использовать NCI CTCAE версии 4.02 и фиксировать наихудшую степень тяжести. При появлении новой или измененной информации о ранее зарегистрированном SAE, Исследователь должен сообщить об этом в отдел фармаконадзора с помощью новой формы отчета о SAE.

[00522] Если SAE не зарегистрировано в указанные сроки, при отправке формы отчета о SAE в отдел фармаконадзора необходимо указать причину опоздания.

[00523] Если исследователю становится известно о каких-либо SAE, связанных с препаратом, после того, как пациент выходит из исследования, они также должен сообщить об этом в отдел фармаконадзора в указанные выше сроки.

[00524] Явления, о которых не требуется направлять отчет о SAE в отдел фармаконадзора

[00525] Явления, указанные в этом разделе, не требуют регистрации в качестве SAE в исследовании, за исключением случаев, когда госпитализация продлена по какой-либо причине, а затем должна быть заполнена форма SAE. Тем не менее данные явления необходимо регистрировать в соответствующем разделе eCRF.

[00526] Добровольная госпитализация – Добровольная госпитализация для проведения процедур, которые были запланированы до начала исследования, не является SAE.

Госпитализацию для введения IMP в соответствии с протоколом исследования также не требуется регистрировать в качестве SAE.

[00527] Смерть в связи с прогрессированием заболевания - Случаи смерти в связи с прогрессированием заболевания не требуют заполнения отчета о SAE, если только их не считают связанными с IMP.

[00528] Регистрация нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений в eCRF

[00529] Для пациентов, удовлетворяющих критериям отбора, необходимо регистрировать в eCRF все АЕ, включая SAE. Все сопутствующие лекарственные препараты, включая растительные препараты и добавки, должны быть зарегистрированы. Любая терапия, используемая для лечения явления, должна быть зарегистрирована. eCRF сверяют с базой данных по безопасности во время и в конце исследования. Таким образом, исследовательские центры должны обеспечить согласованность данных, введенных в бумажную форму отчета о SAE (которая используется только отделом фармаконадзора), и данных, введенных в eCRF. Медицинский консультант Спонсора и Исследователь(и) регулярно анализируют данные по безопасности из базы данных по безопасности и клинических данных.

[00530] Срочные меры безопасности

[00531] Спонсор или Исследователь могут принять соответствующие срочные меры безопасности (USM) для защиты пациента клинического исследования от любой непосредственной опасности для его здоровья или безопасности. USM включают процедуры, принятые для защиты пациентов от пандемий или инфекций, представляющих серьезную опасность для здоровья человека.

[00532] USM могут быть приняты без предварительного разрешения компетентного органа.

[00533] В течение трех дней с момента принятия таких мер необходимо уведомить MHRA и REC.

[00534] Если исследовательский центр инициирует USM, Исследователь должен немедленно сообщить об этом Спонсору.

[00535] Уведомление должно включать:

[00536] дату введения USM;

- [00537] кто принял решение; и
- [00538] почему были предприняты такие действия.
- [00539] Затем, в течение трех дней с момента начала USM, Спонсор уведомляет MHRA и REC.

[00540] ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

[00541] Измерение степени тяжести заболевания

[00542] Степень тяжести заболевания необходимо измерять в соответствии с критериями RECIST v1.1, приведенными в Приложении 2.

[00543] Сроки и тип оценки опухоли

[00544] По мнению Исследователя и в соответствии с протоколом, перед тем, как пациент получит свою первую дозу ВТ1718Т, необходимо провести тщательную клиническую и радиологическую оценку злокачественных новообразований. Для отслеживания пораженных участков на протяжении всего исследования необходимо использовать те же методы, с помощью которых обнаруживают поддающиеся оценке пораженные участки на исходном уровне. Для обеспечения совместимости радиологические оценки, используемые для оценки ответа, необходимо выполнять с использованием идентичных методов. Оценка, основанная на визуализации, предпочтительнее оценки с помощью клинического исследования, когда оба метода использовали для оценки противоопухолевого эффекта лечения.

[00545] Все радиологические оценки должны быть выполнены в течение четырех недель (28 дней) до начала лечения ВТ1718. Интервал между последней противораковой терапией и этими измерениями должен составлять не менее четырех недель. Все клинические измерения для оценки ответа необходимо выполнять в течение одной недели после приема первой дозы ВТ1718.

[00546] Полные ответы (CR) и частичные ответы (PR) необходимо подтверждать повторной оценкой не менее чем через четыре недели. После включения в исследование критерии стабилизации заболевания должны выполняться не реже одного раза с максимальным интервалом в шесть недель, который определяется как SD. Для присвоения пациенту статуса CR или PR повторные оценки не требуются.

[00547] Копии сканов должны быть доступны для внешнего независимого анализа по запросу Спонсора.

[00548] Оценки на исходном уровне

[00549] Оценки на исходном уровне должны включать радиологические измерения пораженных участков грудной клетки, брюшной полости и таза с помощью КТ или МРТ и/или другие радиологические измерения по клиническим показаниям или клинические измерения, в зависимости от обстоятельств, например, оценка пальпируемых поражений или измерение опухолевых маркеров. Необходимо задокументировать наличие всех пораженных областей (даже если конкретные пораженные области не отслеживаются для ответа), а результаты измерений всех измеримых пораженных областей необходимо четко внести в отчеты о сканировании. Необходимо указать наличие любых неподдающихся измерениям пораженных областей. Для клинических измерений настоятельно рекомендуется документирование с помощью цветной фотографии, включая линейку для оценки размера пораженного участка, так как это помогает внешнему независимому анализу ответов (см. Приложение 2).

[00550] Оценки во время исследования и на выходе из исследования

[00551] Оценку опухоли необходимо повторять каждые два цикла (+/- 7 дней) или чаще по клиническим показаниям. Все пораженные участки, измеренные на исходном уровне, необходимо измерять при каждой последующей оценке степени тяжести заболевания и четко фиксировать в отчетах о сканировании. Все пораженные участки, неподдающиеся измерению и отмеченные на исходном уровне, необходимо отмечать в отчете о сканировании как присутствующие или отсутствующие.

[00552] Состояние всех пациентов, исключенных из исследования по причинам, отличным от PD, необходимо повторно оценивать во время прекращения лечения, если только оценка опухоли не проводилась в течение предыдущих четырех недель.

[00553] Главный исследователь несет ответственность за то, чтобы рентгенологи были осведомлены о требовании отслеживать и измерять каждый целевой пораженный участок, упомянутый на исходном уровне, и комментировать нецелевые пораженные участки в соответствии с критериями RECIST 1.1.

[00554] Ответ опухоли

[00555] Оценивают ответ у всех пациентов, которые отвечают критериям отбора и получают по меньшей мере один цикл исследуемого препарата и имеют исходную и по меньшей мере одну оценку заболевания после исходного уровня. Пациентов, у которых наблюдаются явные признаки PD без официальной оценки заболевания, считают пациентами, не ответившими на лечение. Подтверждающие повторные оценки требуются по меньшей мере через четыре недели после первоначального указания CR или PR, чтобы пациенту был присвоен статус подтвержденного CR или PR. Для присвоения статуса стабилизации заболевания (SD) последующие измерения должны соответствовать критериям SD по меньшей мере один раз и по меньшей мере через шесть недель после введения начальной дозы ВТ1718.

[00556] Если быстрое прогрессирование опухоли происходит до завершения четырех недель, пациента классифицируют как имеющего раннее прогрессирование.

[00557] Ответ опухоли следует классифицировать как “не поддающийся оценке” только в тех случаях, когда невозможно классифицировать его по другой категории ответа, например, когда оценка исходного уровня и/или последующего наблюдения не выполняется или выполняется ненадлежащим образом.

[00558] Эксперты для анализа, назначенные Спонсором, могут провести независимый анализ оцениваемых объективных ответов Исследователя (CR и PR). Эксперты для анализа включают по меньшей мере одного специалиста, который не является Исследователем в исследовании. Любую оценку независимого рецензента также документируют в окончательном CSR вместе с оценкой, полученной Исследователем. eCRF отражает мнение Исследователя.

[00559] **Регистрация ответа в eCRF**

[00560] Приемлемую общую категорию ответа для каждого визита, которая включает оценку заболевания, необходимо регистрировать в eCRF.

[00561] **Другие определения исхода**

[00562] Токсическая смерть: любая смерть, в которую, как считается, токсичность препарата, вносит значительный вклад.

[00563] Ранняя смерть: смерть в течение первых 28 дней лечения.

[00564] ОТЗЫВ ПАЦИЕНТА ДО ЗАВЕРШЕНИЯ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ

[00565] Исследователь должен приложить все разумные усилия, чтобы сохранить каждого пациента в исследовании в течение всего периода исследования (т.е. до 28 ± 7 дней после последнего введения ВТ1718). Однако, если исследователь исключает пациента из исследования или если пациент отказывается от дальнейшего участия, окончательные оценки «на выходе из исследования» лучше всего следует выполнить перед любым последующим терапевтическим вмешательством. Все результаты оценок и наблюдений вместе с описанием причин выхода из исследования должны быть зарегистрированы в медицинской карте и в eCRF.

[00566] Пациенты, исключенные из исследования из-за нежелательных явлений (клинических или лабораторных), получают лечение и наблюдаются в соответствии с принятой медицинской практикой. Всю соответствующую информацию, касающуюся исхода такого лечения, необходимо зарегистрировать в eCRF и, при необходимости, в форме отчета о серьезном нежелательном явлении (SAE).

[00567] Ниже приведены уважительные причины для того, чтобы Исследователь вывел пациента из исследования.

[00568] Нежелательное явление (AE)/SAE;

[00569] Отзыв согласия;

[00570] Серьезное отклонение от протокола исследования (включая постоянное непосещение пациентами исследовательского центра и постоянное несоблюдение режима исследования);

[00571] Решение Спонсора о прекращении исследования;

[00572] Исключение Исследователем из исследования по клиническим причинам, не связанным с ВТ1718;

[00573] Признаки прогрессирования заболевания;

[00574] Беременность (для пациенток во время исследования)

[00575] ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦА ИССЛЕДОВАНИЯ

[00576] "Окончание исследования" определяется как дата, когда последний пациент завершает визит «после завершения исследования» или заключительный визит

последующего наблюдения (в зависимости от того, какой из этих визитов является последним). Визит «после завершения исследования» планируют на 28 +/-7 дней после приема последней дозы ВТ1718.

[00577] IMP доступен в течение двух лет с последней даты, когда все оставшиеся пациенты начали лечение. После этого всех оставшихся пациентов выводят из исследования и исследование завершают, как указано выше.

[00578] Завершение исследования нельзя объявить до тех пор, пока какой-либо пациент все еще посещает исследование или пока данные исследования все еще собираются, например, данные без прогрессирования заболевания или данные OS.

[00579] Если возможно соглашение, согласно которому пациенты смогут продолжать продолженное или расширенное применение IMP после окончания исследования, это соглашение отличается от исследования и не препятствует объявлению о завершении исследования.

[00580] CDD несет ответственность за информирование MHRA и REC в течение 90 дней после "окончания исследования" о завершении исследования.

[00581] В случае досрочного прекращения исследования (например, из-за токсичности) или временной остановки CDD, CDD уведомляет MHRA и REC в течение 15 дней с момента принятия решения, и дает подробное письменное объяснение прекращения/остановки.

[00582] Набор прекращается, когда:

[00583] Препарат считается слишком токсичным для продолжения лечения до набора необходимого количества пациентов.

[00584] Достигнуто заявленное количество пациентов для набора.

[00585] Достигнуты заявленные цели исследования.

[00586] Независимо от причины прекращения лечения, все данные, доступные для пациентов на момент прекращения последующего наблюдения, должны быть записаны в eCRF. Все причины прекращения лечения должны быть задокументированы.

[00587] При прекращении исследования Спонсор и Исследователи должны обеспечить, чтобы защите интересов пациента уделялось надлежащее внимание.

[00588] **АНАЛИЗ ДАННЫХ И СТАТИСТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ**

[00589] Окончательный анализ проводят после выполнения одного из следующих условий:

[00590] Досрочное завершение исследования

[00591] Достигнуто завершение исследования

[00592] Размер образца

[00593] Фаза I, фаза с повышением дозы

[00594] Количество пациентов, необходимых для Фазы I, зависит от количества величин доз, которые необходимо исследовать для определения МТД. Предполагается, что между Этапами 1 и 2 вводят приблизительно 50-60 пациентов, окончательное количество пациентов зависит от количества требуемых повышений дозы и количества пациентов, подлежащих оценке.

[00595] **Фаза IIa, фаза расширения**

[00596] Часть А и Часть В - 14 пациентов набирают как в Часть А, так и в Часть В для дальнейшей характеристики профиля токсичности и переносимости RP2D. В общей сложности 14 пациентов также позволяют обнаружить частоту ответа 30% и исключить частоту ответа 10% при 80% мощности и уровне значимости 0,2.

[00597] Часть С и D – Для когорт трижды негативного РМЖ или НМРЛ, при использовании 2-стадийной схемы Саймона с мощностью=80% и $\alpha=0,2$, требуется максимум 15 пациентов, чтобы обнаружить желательную частоту ответа 30% и исключить частоту ответа до 10%. Промежуточный анализ проводят после 6 пациентов, если по меньшей мере 1 ответ замечен через четыре месяца, набор продолжают в общей сложности до 15 пациентов. Если ответы не наблюдаются, когорту останавливают из-за бесполезности. Если наблюдаются 3 или более ответов из 15 пациентов, приходят к выводу, что частота ответов не составляет <10% и, скорее всего, составляет $\geq 30\%$.

[00598] Для когорты пациентов с саркомой, с использованием двухстадийной схемы Саймона с мощностью 80% и $\alpha=0,2$, требуется максимум 16 пациентов для определения желаемой клинической пользы в 40% и исключения клинической пользы в 20% случаев. Промежуточный анализ проводят после 11 пациентов, если по меньшей мере 3 ответа/стабилизации заболевания набраны через три месяца, в общей сложности до 16 пациентов. Если наблюдаются менее 3 ответов/стабилизация заболевания, когорту останавливают из-за бесполезности. Если из 16 пациентов наблюдаются 5 или более

ответов или стабилизация заболевания, приходят к выводу, что частота клинической пользы не составляет $<20\%$ и, скорее всего, составляет $\geq 40\%$.

[00599] Таким образом, ожидается, что для каждой когорты в Частях C/D требуется приблизительно 15-16 пациентов, однако пациенты с окончательными типами опухолей, подлежащие набору в Части C и D, могут быть проинформированы с помощью результатов Частей A/B или внешними доказательствами, имеющимися на момент начала фаз исследования.

[00600] Представление данных

[00601] Данные представлены в описательной форме. Переменные анализируют, чтобы определить, выполняются ли критерии для проведения испытания. Анализ включает описание пациентов, которые не соответствовали всем критериям приемлемости, оценку отклонений от протокола, учет IMP и другие данные, которые влияют на общее проведение исследования.

[00602] Исходные характеристики обобщают для всех включенных пациентов. Пациентов, которые умерли или прекратили участие в исследовании до начала лечения или не завершили необходимые наблюдения за безопасностью, описывают и оценивают отдельно.

[00603] Введение препарата описано ниже для всех циклов. Ниже описано введение дозы, модификации дозы или задержки введения и продолжительность терапии.

[00604] Безопасность

[00605] Данные по безопасности собирают с даты получения письменного согласия. Показатели безопасности обобщают с помощью описательной статистики. Лабораторные показатели описывают с использованием NCI CTCAE версии 4.02.

[00606] Нежелательные явления регистрируют для каждой величины дозы и представляют в виде таблиц частоты АЕ по системам организма и наблюдаемой степени тяжести. В таблицах должны быть указаны связанные и несвязанные явления.

[00607] Фармакокинетика

[00608] Данные о концентрации/времени в плазме анализируют с использованием некомпартментных методов. PK параметры, подлежащие определению для интактного VT1718, включают C_{max} , T_{max} , AUC, $t_{1/2}$, общий клиренс (CL_T) и Vd_{ss} . PK параметры, подлежащие определению для общего DM1, включают C_{max} , T_{max} , AUC и $t_{1/2}$.

[00609] Общий DM1-SH измеряют в моче, собранной через 24 часа после первой дозы, чтобы определить процент DM1, выводимого с мочой. Кроме того, можно также оценить интактный VT1718.

[00610] Для VT1718 также проводят оценки иммуногенности и регистрируют их как положительные или отрицательные.

[00611] Фармакодинамика

[00612] Фармакодинамические анализы и отчеты проходят этап контроля качества до их завершения и их подписывает лицо, ответственное за выполнение анализов, и, при необходимости, руководитель отдела обеспечения качества лаборатории.

[00613] Предполагаемые концепции анализа данных могут изменяться в течение всего исследования. В результате данные анализируют по согласованию между лабораторией и Спонсором для каждого анализа после разработки и валидации каждого анализа в соответствии с согласованной SOP.

[00614] Данные представляют в формате и в сроки, согласованные между лабораторией и Спонсором.

[00615] Все собранные фармакодинамические образцы анализируют, как описано выше.

[00616] Противоопухолевая активность

[00617] Документирование противоопухолевой активности является второй по степени важности целью данного исследования. Пациенты должны получить по меньшей мере один цикл исследуемого препарата, чтобы быть пригодными для оценки ответа. В списках данных по когортам представляют объективные ответы, наилучший ответ опухоли, достигнутый каждым пациентом во время исследования, и время до прогрессирования.

[00618] Для каждой когорты сообщают частоту ответа (доля поддающихся оценке пациентов с объективным ответом). Выживаемость без прогрессирования рассчитывают с момента включения в исследование до момента документально подтвержденного прогрессирования заболевания или смерти (в зависимости от того, что наступит раньше).

Пациентов, которые живы и не подвержены прогрессированию или потеряны для последующего наблюдения во время анализа, цензурируют в момент, когда известно, что пациент жив и не подвержен прогрессированию. Общую выживаемость рассчитывают с момента начала исследования до момента смерти по любой причине. Пациентов, которые живы или потеряны для последующего наблюдения во время анализа, цензурируют в момент, когда последний раз было известно, что пациент жив. Длительность ответа измеряют с даты первого сканирования, на котором наблюдался ответ, до даты первого рентгенографического прогрессирования или смерти. Представляют данные по медиане PFS, OS и продолжительности ответа. Также представляют данные по PFS и OS через 6 месяцев. Сообщают о 95% доверительных интервалах.

[00619] ВВЕДЕНИЕ

[00620] Исследование проводят в соответствии с разрешением на проведение клинического исследования и одобрением MHRA, и до начала исследования получают соответствующие REC. Исследование спонсируется и контролируется Cancer Research UK, CDD. Применимые нормативные требования описаны в настоящем разделе.

[00621] Отклонения от протокола и изменения

[00622] Протокол необходимо соблюдать на протяжении всего проведения исследования, если возникает ситуация, когда проведение исследования может не соответствовать протоколу, то исследовательский центр должен связаться с CDD, чтобы обсудить это.

[00623] Поправки к протоколу могут вноситься только Спонсором. Поправка к протоколу может быть рассмотрена назначенным Комитетом по этике, HRA и MHRA. Письменная документация Комитета по этике и HRA (и, при необходимости, MHRA) "положительное заключение" (т. е. одобрение) должна быть получена до того, как поправка может быть реализована и включена в протокол, если это необходимо.

[00624] Серьезное нарушение GCP

[00625] Серьезным нарушением является нарушение, которое, вероятно, повлияет в значительной степени: на безопасность или физическую или психическую неприкосновенность субъектов исследования или на научную ценность исследования.

[00626] Для того, чтобы Спонсор мог выполнить свои обязательства в отношении сообщения о серьезных нарушениях GCP в MHRA в течение семи календарных дней с момента идентификации, персонал исследовательского центра должен информировать Спонсора о любых незапланированных отклонениях от протокола исследования (или принципов GCP) как можно скорее после возникновения отклонения, чтобы Спонсор мог оперативно оценить их.

[00627] **Заполнение электронной индивидуальной регистрационной карты (eCRF)**

[00628] Для сбора данных используют электронные CRF, утвержденные Спонсором. Исследователь несет ответственность за обеспечение точности, полноты, ясности и своевременности данных, сообщаемых в eCRF.

[00629] Вводить или изменять данные в eCRF должен только Исследователь и персонал, подписавший журнал делегирования, предоставленный Спонсором и утвержденный Исследователем. Авторизованных пользователей включают в список пользователей, чтобы получить доступ к eCRF. Все исследования, требуемые протоколом, должны быть отражены в eCRF. Исследователи должны хранить все оригинальные отчеты, записи и изображения, полученных в исследовании для дальнейшего использования.

[00630] Сбор и обработка персональных данных пациентов, включенных в данное клиническое исследование, ограничены теми данными, которые необходимы для исследования эффективности, безопасности, качества и пользы BT1718, используемого в исследовании. Данные необходимо собирать и обрабатывать с соблюдением надлежащих мер предосторожности для обеспечения конфиденциальности пациентов и соблюдения существующих требований по защите конфиденциальности данных в соответствии с существующими правилами. Собранные данные соответствуют Директиве 95/46/ЕС Европейского парламента и Совета от 24 октября 1995 года о защите физических лиц в связи с обработкой персональных данных.

[00631] Уполномоченный персонал вводит данные непосредственно в eCRF. Поправки к данным eCRF вносят непосредственно в систему, а в журнале системного аудита

сохраняют сведения о первоначальном значении (значениях), кто внес изменение, дату и время, а также причину изменения.

[00632] После ввода персоналом данных в eCRF данные удаляют с помощью ручных и автоматических проверок. Запросы направляют на сайт в электронном виде. Уполномоченный персонал должен отвечать на вопросы, внося соответствующие поправки в данные или предоставляя ответ. Ответы на вопросы закрыты или переиздаются в зависимости от обстоятельств.

[00633] После выхода пациента из исследования и полного заполнения eCRF, Исследователь должен предоставить электронную подпись для авторизации всей карты пациента.

[00634] По окончании исследования Спонсор хранит и архивирует все eCRF, а копия PDF предоставляется Исследователю, ответственному за архивирование в центре.

[00635] Проведение испытаний, мониторинг, аудит и инспекция

[00636] Прежде чем начать исследование, необходимо уточнить предварительные условия проведения исследования и провести организационную подготовку совместно с исследовательским центром. Спонсор должен быть немедленно проинформирован о любых изменениях в персонале, участвующем в проведении исследования.

[00637] Во время исследования CRA Спонсора отвечает за мониторинг качества данных в соответствии с SOP. В соответствующих случаях применяют стратегический подход к мониторингу, включая целевую проверку исходных данных.

[00638] Перед началом исследования Исследователя информируют о предполагаемой частоте контрольных визитов. Исследователь получает обоснованное уведомление перед каждым контрольным визитом.

[00639] CRA несет ответственность за:

[00640] анализ протоколов испытаний и сравнение их с исходными документами;

[00641] проверку фармакокинетических и фармакодинамических образцов и их хранение;

[00642] обсуждение проведения исследования и возникающих проблем с Исследователем;

[00643] проверку, что хранение, выдача и извлечение лекарственного препарата являются надежными и подходящими; а также

[00644] убедиться, что имеющиеся объекты остаются приемлемыми.

[00645] В конце исследования все неиспользованные поставки BT1718 должны быть уничтожены на месте (только один раз, когда это разрешено CRA или CSM).

[00646] Спонсор обязан уведомить REC о «завершении исследования».

[00647] В ходе исследования Отдел обеспечения качества CDD или внешние аудиторы, нанятые CDD, могут проводить аудит на месте.

[00648] Главные исследователи, проводящие исследование, допускают возможность инспекции MHRA.

[00649] Проверка исходного документа

[00650] Если это не согласовано в письменной форме, все данные, собранные в eCRF, должны проходить верификацию на основании исходных данных. Таким образом, Исследователь несет ответственность за то, чтобы как он/она, так и его/ее исследовательская группа записывали все соответствующие данные в медицинскую карту. Исследователь должен предоставить CRA прямой доступ к соответствующей исходной документации для проверки данных, введенных в eCRF, с учетом правил защиты данных. Записи в eCRF сравнивают с медицинскими записями для пациентов, а верификацию записывают в eCRF.

[00651] Некоторые исходные данные могут существовать только в электронном виде и их вводят или загружают непосредственно в eCRF.

[00652] Медицинские карты пациентов и другие соответствующие данные также могут быть проверены соответствующим квалифицированным персоналом, независимым от Спонсора, назначенного для аудита исследования, персоналом NHS Trust и регулирующими органами. Подробности остаются конфиденциальными, а имена пациентов не записывают за пределами больницы.

[00653] Отчет о клиническом исследовании

[00654] Промежуточные данные готовят через соответствующие промежутки времени, чтобы дать Исследователю возможность просмотреть данные и проверить полноту

собранный информации. Все клинические данные представлены в конце исследования в окончательных списках данных. Спонсор готовит отчет о клиническом исследовании на основе окончательных списков данных. Отчет представляют Исследователю(ям) для рассмотрения и подтверждения, он точно отражает данные, собранные в ходе исследования. Спонсор предоставляет MHRA и REC сводные результаты исследования.

[00655] Хранение записей

[00656] Во время клинического исследования и после завершения исследования Исследователь должен вести адекватные и точные записи, позволяющие оценить и проверить как проведение клинического исследования, так и качество полученных данных. Эти основные документы (как подробно описано в Главе V Тома 10 (Клинические исследования) Правил, регулирующих лекарственные средства в Европейском Союзе, на основании Раздела 8 Руководства ICH GCP), E6 (R2), включая исходные документы, такие как сканирования, документы, связанные с исследованиями, и копии eCRF, соответствующее заключение аудита и формы отчета о SAE, должны показать, соблюдал ли Исследователь принципы и руководящие указания GCP.

[00657] Все необходимые документы, которые должен хранить Исследователь, должны храниться таким образом, чтобы обеспечить их доступность по запросу регуляторному органу или Спонсору в течение минимального периода, требуемого национальным законодательством, или в течение более длительного периода времени, если это необходимо Спонсору. Записи не должны уничтожаться без предварительного письменного согласия Спонсора.

[00658] Медицинские карты пациентов хранят в соответствии с национальным законодательством и в соответствии с максимальным периодом времени, разрешенным больницей, учреждением или частной практикой.

[00659] Этические соображения

[00660] Перед началом исследования протокол и ICD должны пройти процесс внешнего анализа CDD, быть одобрены Советом по обзору протокола и безопасности и получить положительное заключение назначенного REC.

[00661] Начальник/главный исследователь несет ответственность за обновление информации о пациентах (или их уполномоченных представителях, если применимо)

всякий раз, когда появляется новая информация (по характеру или степени тяжести), которая может повлиять на готовность пациента продолжать участие в исследовании. Главный исследователь должен убедиться, что это задокументировано в медицинских записях пациента, и пациент получил повторное согласие.

[00662] Спонсор и Начальник/Главный исследователь должны обеспечить, чтобы исследование проводилось в соответствии с принципами GCP и требованиями правил клинических исследований Великобритании (SI 2004/1031 и SI 2006/1928 с поправками), руководящими принципами ICH GCP и Хельсинкской декларацией WMA "Этические принципы медицинских исследований с участием людей", принятой 18-й Генеральной ассамблеей WMA, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., со всеми последующими поправками, включая поправку от октября 2013 г.

[00663] Статус пациента во время лечения ВТ1718 показан в **Таблице А** ниже и на Фиг. 6.

Таблица А: Статус пациента во время лечения ВТ1718

Пациент №	Начало лечения	Выход из исследования	Преграждение набора	Продолжительность в днях	Пациент	Месяцы	Статус на 2 января 2019 года
31/001	12.02.2018	13.04.2018		61	31/001	2,03	выход из исследования - прогрессирующее заболевание
31/002	13.03.2018	12.04.2018		29	31/002	0,97	выход из исследования - прогрессирующее заболевание
31/003	24.04.2018	26.10.2018		182	31/003	6,07	выход из исследования - прогрессирующее заболевание
31/004	12.06.2018	17.08.2018		65	31/004	2,17	выход из исследования - прогрессирующее заболевание
31/005					31/005	0,00	непрохождение скрининга
31/006	24.07.2018	22.08.2018		28	31/006	0,93	выход из исследования -

							прогрессирован ие заболевания - пациент заменен как не поддающийся оценке
36/007	7.08.2018	10.09.2018		33	36/007	1,10	выход из исследования - DLT
31/XXX					31/XXX	0,00	непрохождение скрининга - пациенту не присвоен номер
31/008	28.08.2018	31.10.2018		63	31/008	2,10	выход из исследования, прогрессирован ие заболевания
16/009	3.09.2018	4.12.2018		91	16/009	3,03	выход из исследования, прогрессирован ие заболевания
36/010	22.10.2018	продолж ение лечения	2.01. 2019	70	36/010	2,33	продолжение лечения, стабилизация заболевания
36/011	15.10.18	продолж ение лечения	2.01. 2019	77	36/011	2,57	продолжение лечения, стабилизирован ие заболевания
31/012	22.10.2018	продолж ение лечения	2.01. 2019	70	31/012	2,33	продолжение лечения, стабилизация заболевания
16/013	24.10.2018	продолж ение лечения	2.01. 2019	68	16/013	2,27	продолжение лечения, стабилизация заболевания
31/014	29.10.2018	14.11.2018		15	31/014	0,50	выход из исследования, решение врача
16/015	12.11.2018	17.12.2018		35	16/015	1,17	выход из исследования, прогрессирующе е заболевание
36/016	10.12.2018	продолж ение лечения	2.01. 2019	22	36/016	0,73	пациент начал лечение с 10.12.2018

16/017	17.12.2018	продолжение лечения	2.01.2019	15	16/017	0,50	пациент начал лечение с 17.12.2018
31/0XX (номер пациента, назначенный после рандомизации - скорее всего, будет 31/018)	3.01.2019	продолжение лечения	2.01.2019		31/0XX	0,00	скрининг запланирован на 31.12.2018/предлагаемое начало лечения на первой неделе января 2019 г.

[00664] Определения статуса заболевания соответствуют критериям RECIST (Критерии оценки ответа в солидных опухолях) версии 1.1, основанным на документации целевых и нецелевых пораженных участков, как указано в протоколе исследования BT1718. Все клинические измерения для оценки ответа необходимо выполнять в течение одной недели после приема первой дозы BT1718.

[00665] Полные ответы (CR) и частичные ответы (PR) необходимо подтверждать повторной оценкой не менее чем через четыре недели. После включения в исследование критерии стабилизации заболевания должны выполняться не реже одного раза с максимальным интервалом в шесть недель, который определяется как SD. Если быстрое прогрессирование опухоли произойдет до завершения четырех недель, пациента классифицируют как имеющего раннее прогрессирование.

Ацилирование целевой РНК	Оценка нецелевых пораженных участков
Полный ответ (CR): Исчезновение всех целевых очагов поражения в течение по меньшей мере одного месяца	Полный ответ (CR): Исчезновение всех нецелевых пораженных участков и нормализация уровней опухолевых маркеров
Полный ответ неизвестен (CRU): Полный ответ с постоянными аномалиями визуализации неизвестной значимости	
Частичный ответ (PR): Уменьшение суммы наибольшего диаметра измеренных очагов (целевых очагов) не менее чем на 30%, принимая за основу исходную сумму наибольшего диаметра	
Стабилизация заболевания (NR/SD): Отсутствие достаточной уменьшения для соответствия критериям PR или достаточного увеличения для соответствия критериям PD, принимая за основу наименьшую сумму самого длинного диаметра с начала лечения	Неполный ответ или стабилизация заболевания (SD): Устойчивость одного или нескольких нецелевых пораженных участков или/и поддержание уровня опухолевых маркеров выше нормальных пределов

Прогрессирующее заболевание (PD): Увеличение суммы наибольшего диаметра измеренных очагов поражения (целевых очагов поражения) на 20% или более, принимая за основу наименьшую сумму LD, зарегистрированную с начала лечения, или появление одного или нескольких новых очагов поражения	Прогрессирующее заболевание (PD): Появление одного или нескольких новых очагов и/или однозначное прогрессирование существующих нецелевых очагов
--	---

[00666] Проведено открытое исследование Фазы I/IIa у пациентов с солидными опухолями в тяжелой форме один раз в неделю (1 р/нед) и два раза в неделю (2 р/нед).

[00667] 4-недельный цикл: 1 час внутривенной (в/в) инфузии в течение 3 недель с последующим перерывом в течение 1 недели.

Задачи исследования:

[00668] Первые по степени важности

- Предложить рекомендуемую дозу Фазы II (RP2D) путем установления максимально переносимой дозы (MTD) и максимальной вводимой дозы (MAD) для одной или обеих схем дозирования (Фаза I)
- Определить профиль безопасности и переносимости VT1718 (Фаза I/IIa)

[00669] Вторые по степени значимости

- Исследование фармакокинетики (PK) VT1718 у человека (Фаза I)
- Оценка предварительных сигналов эффективности VT1718 при опухолях, экспрессирующих MT1-MMP (Фаза IIa)

[00670] Третьи по степени значимости

- Исследование потенциальных прогностических и фармакодинамических биомаркеров, включая уровни DM1 в опухоли.

[00671] Сводные характеристики пациентов в открытом исследовании Фазы I/IIa приведены в **Таблице В** ниже.

Таблица В. Характеристики пациентов

Характеристики	Пациенты		Тип опухоли	2 р/нед	1/нед
	2 р/нед	1 р/нед			
№ пациента	15	13		1	0

Мужчина/женщина	8/7	6/7	• Рак желудочно-кишечного тракта (нижних отделов)	3	0
				2	1
			• Рак желудочно-кишечного тракта (верхних отделов)	4	3
				0	2
Медианный возраст (диапазон)	56 (27-72)	59 (22-77)	• Рак органов мочеполовой системы	3	3
				1	1
			• Рак гинекологических органов	1	3
			• Рак головы и шеи		
			• Саркома		
			• Рак кожи		
			• Торакальный рак		

[00672] Схема повышения дозы, включая величины доз и номера пациентов, представлена на **Фиг. 8**.

Результаты оценки безопасности и эффективности

[00673] При применении препарата в дозе 9,6 мг/м² 2 р/нед было зарегистрировано два DLT: повышенный уровень GGT (степень 4) и повышенная утомляемость (степень 3), которые были устранены после прекращения или перерыва в лечении препаратом ВТ1718.

[00674] Наиболее распространенным классом нежелательных явлений, зарегистрированных на сегодняшний день, были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта 1-3 степени (18/28 пациентов), включая тошноту, диарею и рвоту.

[00675] Чаще при увеличении дозы возникала периферическая нейропатия 1-2 степени.

[00676] При приеме препарата один раз в неделю ВТ1718, по-видимому, переносится при испытанных величинах дозы с контролируемой токсичностью.

[00677] До настоящего времени объективных ответов (RECIST 1.1) у этой неизбранной популяции не наблюдалось. У 6/20 пациентов наблюдалась стабилизация заболевания во временной точке 8 недель; у одного пациента наблюдалось снижение целевых очагов поражения на ~ 14% в цикле 6 и снижение одного очага поражения на ~45%. Среднее количество полученных циклов составило 3 месяца (n=28).

[00678] Обзор нежелательных явлений: В **Таблице С** приведены явления, связанные с препаратом, зарегистрированные у $\geq 15\%$ пациентов.

Таблица С. Явления, связанные с препаратом, зарегистрированные у $\geq 15\%$ пациентов

СИСТЕМНО-ОРГАНИЧЕСКИЙ КЛАСС	Предпочтительный термин	Количество пациентов, n=28 (частота)
НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ КРОВИ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ	Анемия	7 (25,0%)
	Диарея	10 (35,7%)
СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	Тошнота	12 (42,9%)
	Рвота	9 (32,1%)
	Усталость	9 (32,1%)
ОБЩИЕ РАССТРОЙСТВА И НАРУШЕНИЯ В МЕСТЕ ВВЕДЕНИЯ	Повышение уровня аланинаминотрансферазы	8 (28,6%)
	Повышение уровня аспаратаминотрансферазы	9 (32,1%)
	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	5 (17,9%)
	Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	5 (17,9%)
НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ПИТАНИЯ	Снижение аппетита	9 (32,1%)
СО СТОРОНЫ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	Летаргия	6 (21,4%)
	Периферическая нейропатия	9 (32,1%)

Фармакокинетические результаты

[00679] AUC ВТ1718 приблизительно пропорциональна дозе в диапазоне 0,6-25 мг/м², и значения цикла 2 соответствовали циклу 1.

[00680] Спагетти диаграммы: Концентрация ВТ1718 в плазме в зависимости от времени после первых доз в циклах 1 и 2 показана на **Фиг. 9А, Фиг. 9В и Фиг. 9С**.

[00681] Средний (\pm SD) плазменный клиренс (CL_p) составлял 32,3 (\pm 24,9) л/ч, при этом средний (\pm SD) объем распределения (V_{ss}) составлял 22,9 (37,4) л, что приводило к терминальному периоду полувыведения (t_{1/2}) от 0,2 до 1 ч.

[00682] Точечные графики: График зависимости AUC ВТ1718 от дозы показан на **Фиг. 10А**, и график зависимости C_{\max} ВТ1718 от дозы - на **Фиг. 10В**.

[00683] Данные для всех пациентов: $CL_p = 10$ мл/мин/кг; $t_{1/2} = 18$ мин.

[00684] Данные только для цикла 1: $CL_p = 12$ мл/мин/кг; $t_{1/2} = 18$ мин.

[00685] AUC ВТ1718 увеличивается с увеличением дозы после в/в инфузии в течение 1 часа и согласуется между циклами 1 и 2.

[00686] RP2D для дозировки два раза в неделю, определенной как $7,2$ мг/м². Более высокая общая доза ВТ1718 за цикл была достигнута с использованием дозирования один раз в неделю (увеличение дозы продолжается при 32 мг/м²); поэтому RP2D, используемую в фазе с повышением дозы, применяют только один раз в неделю.

[00687] RP2D оценивают раз в неделю на эффективность у пациентов, выбранных для экспрессии опухолевого МТ1-ММР.

Пример 2:

РК РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВТ1718 У ЧЕЛОВЕКА

РК РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛЯ КОГОРТ 1-5

[00688] Результаты дозирования ВТ1718 в когортах 1-5 показаны на **Фиг. 2**.

[00689] Предварительные клинические фармакокинетические данные для ВТ1718 после 1-часовой внутривенной инфузии показаны в **Таблице 13** ниже.

Таблица 13: Предварительные клинические фармакокинетические данные для ВТ1718 после 1 ч внутривенной инфузии пациентам

Код пациента	Доза (мг/м ²)	CL _p (мл/мин/кг)	V _{ss} (л/кг)	t _{1/2} (мин)
31-001	0,6	Не вычисляли	Не вычисляли	Не вычисляли
31-002	1,2	12,5	0,23	6
31-003	2,4	18,4	0,30	6
31-004	4,8	13,3	0,19	10
31-007	9,6	4,4	0,15	16
31-008	9,6	10,2	0,18	17
16-009	9,6	13,3	0,17	14

n/c = Не вычисляли из-за недостаточного количества данных

Фармакокинетические параметры:
 CL_p = общий клиренс в плазме
 V_{ss} – объем распределения в равновесном состоянии
 t_{1/2} = терминальный период полувыведения из плазмы

[00690] Анализ плазмы ВТ1718 полностью валидирован с достаточным динамическим диапазоном. Измеряют системное воздействие при начальной дозе. Обнаружено, что концентрации в плазме увеличиваются с увеличением дозы и что концентрации в плазме крови соответствуют доклиническим данным (крысы и приматы).

Пример 3:

ПОВЫШЕННАЯ ГИБЕЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОЗЫ ВТ1718

[00691] ВТ1718 увеличивает апоптотическую/некротическую гибель опухолевых эпителиальных клеток, как показано с помощью анализа М30 и М65 (Фиг. 7А - Фиг. 7F). Измерение проводили в сыворотке на С1D1 (до введения дозы) и через 24 часа (после введения дозы), затем до введения каждой дозы в цикле 1. Изменения в содержании маркеров клеточной гибели наблюдались у всех (5/5) пациентов при наивысшей оцениваемой дозе. Все 5 пациентов имели SD при первой оценке заболевания (представлены 2 репрезентативные кривые). Данные могут представлять собой ранний фармакодинамический маркер противоопухолевой активности ВТ1718.

Пример 4:

АНАЛИЗ ДОСТАВКИ DM1 В ОПУХОЛЬ У ПАЦИЕНТОВ

[00692] Разработан метод количественной высокоэффективной жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС) для количественного определения DM1 в образцах тканей.

[00693] DM1 вводили в комплексе с бициклическим пептидом в BT1781. Для определения концентрации свободного DM1 конъюгированную молекулу восстанавливали и затем дериватизировали винилпиридином.

[00694] Та же процедура подготовки образцов, которая использовалась для определения РК в доклинических GLP-исследованиях, применяется для определения DM1 в образцах тканей. Вкратце: после гомогенизации тканей образцы восстанавливают с помощью TSEP до дериватизации винил-пиридином. Дериватизация необходима для стабилизации тиольной группы в DM1, которая сильно реакционноспособна.

[00695] Если не указано иное, обозначение DM1 в данном примере используют для обозначения DM1, полученного из винилпиридина.

[00696] Общий обзор основных этапов метода можно описать следующим образом:

- 1) Гомогенизация тканей
- 2) Восстановление/алкилирование
- 3) Осаждение белка
- 4) Анализ экстракта образца методом ЖХ-МС/МС

[00697] Метод гомогенизации оптимизировали следующим образом:

- 1) Размораживание образцов ткани при комнатной температуре.
- 2) Взвешивание необходимого количества ткани в усиленной пробирке Precellys объемом 2 мл на аналитическом весах.
- 3) Использование массы ткани для расчета объема раствора. Соотношение ткань/ раствор должно составлять 1:30 масса(мг)/объем(мкл). Раствор для гомогенизации: (NaCl (0,9%): SDS (0,2 мг/мл) (50: 50 об./об. %))
- 4) Добавление рассчитанного количества раствора в ткань.
- 5) Перемешивание на вихревой мешалке в течение приблизительно 5 секунд.

6) Предварительное охлаждение образцов на мокрой ледяной бане в течение приблизительно 8 минут

7) Запуск двойного гомогенизатора Precellys-24 при 5000 об/мин на пять сеансов продолжительностью 40 секунд.

8) Центрифугирование образцов гомогената в течение 3 минут при 3000 об/мин при 4 °С с помощью центрифуги 5810-R.

[00698] Для увеличения степени извлечения добавляют SDS в конечной концентрации 0,1 мг/мл. Выход гомогенатов в присутствии SDS выше по сравнению с выходом гомогената в присутствии ацетатного аммониевого буфера. В качестве контроля использовали буферы Milli Q, SDS и ацетат аммония.

[00699] Анализ трех образцов опухоли пациента показал доставку DM1 в опухоль у двух пациентов в соответствии с доклиническими моделями.

[00700] Предварительный анализ общего уровня DM1 в опухоли указывает на локализацию DM1 в опухоли.

[00701] СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pahwa, S., M.J. Stawikowski, and G.B. Fields, Monitoring and Inhibiting MT1-MMP during Cancer Initiation and Progression. *Cancers (Basel)*, 2014. 6(1): p. 416-35.
2. Kessenbrock, K., V. Plaks и Z. Werb, Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment. *Cell*, 2010. 141(1): p. 52-67.
3. Wang, Y.Z., et al., MMP-14 overexpression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Tumor Biol*, 2014. 35(10): p. 9815-21.
4. Zhou, H., et al., Significance of semaphorin-3A and MMP-14 protein expression in non-small cell lung cancer. *Oncology Letters*, 2014. 7(5): p. 1395-1400.
5. Laudanski, P., et al., Increased serum level of membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP/MMP-14) in patients with breast cancer. *Folia Histochem Cytobiol*, 2010. 48(1): p. 101-3.
6. Têtu, B., et al., The influence of MMP-14, TIMP-2 and MMP-2 expression on breast cancer prognosis. *Breast Cancer Research*, 2006. 8(3): p. R28-R28.
7. Akanuma, N., et al., MicroRNA-133a regulates the mRNAs of two invadopodia-related proteins, FSCN1 and MMP14, in esophageal cancer. *Br J Cancer*, 2014. 110(1): p. 189-198.

8. Peng, C.W., et al., Combined features based on MT1-MMP expression, CD11b + immunocytes density and LNR predict clinical outcomes of gastric cancer. *J Transl Med*, 2013. 11: p. 153.
9. Landolt, L., et al., Clear Cell Renal Cell Carcinoma is linked to Epithelial-to-Mesenchymal Transition and to Fibrosis. *Physiol Rep*, 2017. 5(11).
10. Vandembroucke, R.E. and C. Libert, Is there 's new hope for therapeutic matrix metalloproteinase inhibition? *Nat Rev Drug Discov*, 2014. 13(12): p. 904-927.
11. CRUK. <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/lung-cancer/about/types-of-lung-cancer>. 2014.
12. Scagliotti, G.V., et al., Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(21): p. 3543-51.
13. Schiller, J.H., et al., Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002. 346(2): p. 92-8.
14. Borghaei, H., et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373(17): p. 1627-39.
15. Brahmer, J., et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373(2): p. 123-35.
16. Fehrenbacher, L., et al., Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387(10030): p. 1837-46.
17. Hanna, N., et al., Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004. 22(9): p. 1589-97.
18. Herbst, R.S., et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387(10030): p. 1540-50.
19. CRUK, <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/cancer-questions/triple-negative-breast-cancertriple>. 2014.

20. Gradishar, W.J., et al., Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(22): p. 3611-9.
21. Jones, S.E., et al., Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(24): p. 5542-51.
22. Tutt, A., et al., The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012), in San Antonio Breast Cancer Symposium 2014: San Antonio.
23. Pivot, X., et al., Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol*, 2016. 27(8): p. 1525-31.
24. Cortes, J., et al., Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol*, 2010. 28(25): p. 3922-8.
25. Yardley, D.A., et al., EMERGE: A Randomized Phase II Study of the Antibody-Drug Conjugate Glematumumab Vedotin in Advanced Glycoprotein NMB-Expressing Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33(14): p. 1609-19.
26. Bardia, A., et al., Efficacy and Safety of Anti-Trop-2 Antibody Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Heavily Pretreated Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 0(0): crp. JCO.2016.70.8297.
27. Krop, I.E., et al., Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(7): p. 689-99.
28. Francis, M., et al., Bone and Soft Tissue Sarcomas: UK Incidence and Survival:1996 to 2010, 2013 (v2).
29. CRUK, <http://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/soft-tissue-sarcoma>. 2015.
30. Van Glabbeke, M., et al., Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Br J Cancer*, 2002. 110(1): p. 543-9.
31. Poon, K.A., et al., Preclinical safety profile of trastuzumab emtansine (T-DM1): mechanism of action of its cytotoxic component retained with improved tolerability. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013. 273(2): p. 298-313.

32. FDA, CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH, Application No. 25427Orig1s000 Pharmacology review Non-clinical pharmacology and toxicology studies to support Kadcyla (adotrastuzumab emtansine) BLA 125427 for the treatment of patients with HER2-positive, metastatic breast cancer, J.K. Leighton, Editor 2013.
33. Shen, B.Q., et al., Non-Clinical Disposition and Metabolism of DM1, a Component of Trastuzumab Emtansine (T-DM1), in Sprague Dawley Rats. *Drug Metab Lett*, 2015. 9(2): p. 119-31.
34. Seely, J.C. and K.S. Frazier, Regulatory Forum Opinion Piece*: Dispelling Confusing Pathology Terminology: Recognition and Interpretation of Selected Rodent Renal Tubule Lesions. *Toxicol Pathol*, 2015. 43(4): p. 457-63.
35. Grisold, W., G. Cavaletti, and A.J. Windebank, Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol*, 2012. 14 Suppl 4: p. iv45-54.
36. Tolcher, A.W., et al., Cantuzumab mertansine, a maytansinoid immunoconjugate directed to the CanAg antigen: a phase I, pharmacokinetic, and biologic correlative study. *J Clin Oncol*, 2003. 21(2): p. 211-22.
37. Rodon, J., et al., Cantuzumab mertansine in a three-times a week schedule: a phase I and pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008. 62(5): p. 911-9.
38. Shah, M.H., et al., Phase I study of IMGN901, a CD56-targeting antibody-drug conjugate, in patients with CD56-positive solid tumors. *Investigational New Drugs*, 2016. 34: p. 290-299.
39. EMA/749228, Assessment report: Kadcyla International non-proprietary name: Trastuzumab emtansine, Procedure No. EMEA/H/C/002389/0000. European Medicine Agency. EMA/749228/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2013.
40. Sibaud, V., et al., [Pigmentary disorders induced by anticancer agents. part I: chemotherapy]. *Ann Dermatol Venereol*, 2013. 140(3): p. 183-96.
41. CRUK. <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/cancer-drugs/side-effects/your-mouth-and-cancer-drugs>. 2013.
42. Cabanillas, F., et al., Phase I study of maytansine using a 3-day schedule. *Cancer Treat Rep*, 1978. 62(3): p. 425-8.
43. Eagan, R.T., et al., Early clinical study of an intermittent schedule for maytansine (NSC-153858): brief communication. *J Natl Cancer Inst*, 1978. 60(1): p. 93-6.

44. Chahinian, A.P., et al., Phase I study of weekly maytansine given by iv bolus or 24-hour infusion. *Cancer Treat Rep*, 1979. 62(3): p. 1953-60.
45. Chabner, B.A., et al., Initial clinical trials of maytansine, an antitumor plant alkaloid. *Cancer Treat Rep*, 1978. 62(3): p. 429-33.
46. Thake, D.C., et al., Toxicity of Maytansine (NSC 153858) in Dogs and Monkeys. PB - U.S. National Technical Information Service, 1975. Feb 1975, 244628.
47. Muger, G.M. and J.M. Ward, Acute toxicity of maytansine in F344 rats. *Cancer Treat Rep*, 1977. 62(3): p. 1333-8.
48. Jackson, D. and D. Stover, Using the Lessons Learned From the Clinic to Improve the Preclinical Development of Antibody Drug Conjugates. *Pharmaceutical Research*, 2015. 32(11): p. 3458-3469.
49. Shah, M.A., Update on Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. 33(16): p. 1760-1769.
50. Kang, Y.K., et al., A randomized, open-label, multicenter, adaptive phase 2/3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus a taxane (TAX) in patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (LA/MGC/GEJC). in 2016 Gastrointestinal Cancers Symposium 2016, *J Clin Oncol*. p. suppl 4S; abstr 5.
51. Diamantis, N. and U. Banerji, Antibody-drug conjugates—an emerging class of cancer treatment. *British Journal of Cancer*, 2016. 114: p. 362–367.
52. Stathis, A., et al., A Phase I Study of IMGN529, an Antibody-Drug Conjugate (ADC) Targeting CD37, in Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). *Blood*, 2014. 124(21): p. 1760-1760.
53. Wang, J., W.C. Shen, and J.L. Zaro, *Antibody-Drug Conjugates: The 21st Century Magic Bullets for Cancer* 2015: Springer International Publishing.
54. Galsky, M.D., et al., Phase I trial of the prostate-specific membrane antigen-directed immunoconjugate MLN2704 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(13): p. 2147-54.
55. Milowsky, M.I., et al., Phase 1/2 multiple ascending dose trial of the prostate-specific membrane antigen-targeted antibody drug conjugate MLN2704 in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol*, 2016. 34(12): p. 530 e15-530 e21.

56. Kreidieh, F.Y., H.A. Moukadem, and N.S. El Saghir, Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. World Journal of Clinical Oncology, 2016. 7(1): p. 87-97.
57. Carpenito-Moyet, L.J., Nursing Care Plans and Documentation: Nursing Diagnoses and Collaborative Problems 2005: Lippincott Williams & Wilkins.
58. Li, Y., et al., The overexpression membrane type 1 matrix metalloproteinase is associated with the progression and prognosis in breast cancer. American Journal of Translational Research, 2015. 7(1): p. 120-127.

ПРИЛОЖЕНИЯ

[00702] ПРИЛОЖЕНИЕ 1: ШКАЛА ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА СОГЛАСНО ВОЗ (Таблица 14)

Таблица 14: Шкала оценки состояния пациента согласно ВОЗ

Описание вида деятельности	Оценка
Пациент полностью активен, способен осуществлять всю нормальную деятельность без ограничений.	0
Пациент имеет ограничения в деятельности, связанной с физическим напряжением, но представляет собой амбулаторного пациента и способен выполнять работу легкого или сидячего характера, например, легкую домашнюю работу, офисную работу.	1
Пациент представляет собой амбулаторного пациента и способен к полному самообслуживанию, но не способен выполнять какую-либо работу. Около 50% часов бодрствования и более.	2
Пациент способен только к ограниченному самообслуживанию. Пациент находится в постели или кресле более 50% часов бодрствования.	3
Пациент полностью нетрудоспособен. Пациент не способен к самообслуживанию. Пациент полностью привязан к кровати или креслу.	4

ПРИЛОЖЕНИЕ 2: ОЦЕНКА ОТВЕТА ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ЛЕЧЕНИЕ

[00703] Оценку ответа заболевания на лечение в этом исследовании следует выполнять в соответствии с критериями RECIST, указанными ниже.

[00704] Новые критерии оценки ответа при солидных опухолях (критерии RECIST):

[00705] Пересмотренное руководство RECIST (версия 1.1)

[00706] E.A. Eisenhauer et al. (2009) European Journal of Cancer 45: 228-247.

[00707] Следует отметить, что это сокращенный вариант критериев RECIST. Для получения подробных пояснений и в случае сомнений следует обратиться к статье, указанной выше.

[00708] **Возможность определения размера опухоли на исходном уровне**

[00709] **Определения**

[00710] На исходном уровне (at baseline) опухолевые поражения/лимфатические узлы классифицируют как подлежащие измерению или неподлежащие измерению следующим образом:

[00711] **Подлежащие измерению**

[00712] Опухолевые поражения: Должны быть точно измерены по меньшей мере в одном направлении (должен быть зарегистрирован самый длинный диаметр в плоскости измерения) с минимальным размером:

[00713] 10 мм в случае измерения с помощью КТ-сканирования (толщина среза КТ-сканирования не более 5 мм; см. Приложение II, руководство по визуализации).

[00714] 10 мм в случае измерения с помощью калипера в ходе клинического исследования (поражения, которые не могут быть точно измерены с помощью калипера, должны регистрироваться как неподлежащие измерению).

[00715] 20 мм в случае измерения с помощью рентгенографии грудной клетки

[00716] Злокачественные лимфатические узлы: Чтобы считаться патологически увеличенным и измеримым, лимфатический узел должен находиться на расстоянии 15 мм по короткой оси при оценке с помощью КТ (рекомендуется толщина среза КТ не более 5 мм). На исходном уровне и в ходе последующего наблюдения измеряют и отслеживают только короткую ось.

[00717] Не подлежащие измерению

[00718] Все другие поражения, включая небольшие поражения (самый длинный диаметр <10 мм или патологические лимфатические узлы с короткой осью от 10 до <15 мм), а также действительно неподлежащие измерению поражения. Поражения, которые считают действительно неподлежащими измерению, включают: лептоменингеальное заболевание, асцит, плевральный или перикардиальный выпот, воспалительное заболевание молочной железы, лимфангитное поражение кожи или легких, брюшные образования/органомегалия брюшной полости, выявленные при физическом обследовании, которые не поддаются измерению с помощью воспроизводимых методов визуализации.

[00719] Особые соображения относительно измеримости поражения

[00720] Поражения костей, кистозные поражения и поражения, которые ранее лечили местной терапией, требуют особого комментария:

[00721] Поражения костей:

[00722] Сканирование костей, ПЭТ-сканирование или простые пленки не считаются адекватными методами визуализации для измерения поражений костей. Однако эти методы могут быть использованы для подтверждения наличия или исчезновения поражений кости.

[00723] Литические поражения костей или смешанные литико-бластические поражения с идентифицируемыми компонентами мягких тканей, которые могут быть оценены с помощью методов поперечной визуализации, таких как КТ или МРТ, могут рассматриваться как поражения, поддающиеся измерению, если компонент мягких тканей соответствует определению измеримости, описанному выше.

[00724] Бластные поражения костей не поддаются измерению.

[00725] Кистозные поражения:

[00726] Поражения, которые отвечают критериям для радиологически определенных простых кист, не следует рассматривать как злокачественные поражения (ни поддающиеся измерению, ни не поддающиеся измерению), поскольку они по определению являются простыми кистами.

[00727] "Кистозные поражения", которые, как полагают, представляют собой кистозные метастазы, могут рассматриваться как измеримые поражения, если они соответствуют определению измеримости, описанному выше. Однако, если некистозные поражения присутствуют у одного и того же пациента, они предпочтительны для выбора в качестве целевых поражений.

[00728] Поражения с предшествующим местным лечением:

[00729] Опухолевые поражения, расположенные в ранее облученной области или в области, подвергнутой другой локорегиональной терапии, обычно не считаются измеримыми, если не было продемонстрировано прогрессирования поражения. Протоколы исследования должны подробно описывать условия, при которых такие пораженные участки считают измеримыми.

[00730] Спецификации по методам измерений

[00731] Измерение размера пораженного участка

[00732] Все измерения, если он подлежат клиническому измерению, должны быть записаны в метрической терминологии с использованием каллиперов. Все оценки на исходном уровне должны выполняться как можно ближе к началу лечения и никогда не более чем за 4 недели до начала лечения.

[00733] Метод оценки

[00734] Для характеристики каждого выявленного и зарегистрированного пораженного участка на исходном уровне и во время последующего наблюдения следует использовать один и тот же метод оценки и один и та же самая методика. Всегда необходимо проводить оценку на основе визуализации, а не клиническое обследование, за исключением случаев, когда наблюдаемый пораженный участок(стки) не может быть визуализирован, но может быть оценен с помощью клинического обследования.

[00735] Клинические пораженные участки:

[00736] Клинические пораженные участки считаются измеримыми только в том случае, если они поверхностны и имеют диаметр ≥ 10 мм согласно оценке с использованием

каллиперов (например, кожных узелков). В случае поражений кожи предлагается проводить документирование по цветной фотографии, включая линейку для оценки размера поражения. Как отмечалось выше, когда пораженные участки могут быть оценены как клиническим обследованием, так и визуализацией, следует проводить оценку визуализацией, поскольку она является более объективной и также может быть пересмотрена в конце исследования.

[00737] Рентген грудной клетки:

[00738] КТ грудной клетки предпочтительнее рентгенографии грудной клетки, особенно когда прогрессирование является важной конечной точкой, поскольку КТ более чувствительна, чем рентгенография, особенно при выявлении новых очагов поражения. Однако поражения на рентгенограмме грудной клетки можно считать измеримыми, если они четко определены и окружены азрированным легким.

[00739] КТ, МРТ:

[00740] КТ является наилучшим доступным и воспроизводимым в настоящее время методом для измерения пораженных участков, выбранных для оценки ответа. В этом руководстве определена измеримость пораженных участков при КТ-сканировании на основе предположения, что толщина КТ-среза составляет 5 мм или менее. Если толщина среза КТ превышает 5 мм, минимальный размер измеряемого пораженного участка должен быть в два раза больше толщины среза. МРТ также приемлема в определенных ситуациях (например, для сканирования тела). Более подробная информация об использовании КТ и МРТ для оценки объективного ответа опухоли представлена в публикации Eisenhauer et al.

[00741] Ультразвук:

[00742] Ультразвук не полезен для оценки размера пораженного участка и не должен использоваться в качестве метода измерения. Ультразвуковые исследования не могут быть воспроизведены в полном объеме для независимого обзора в более поздние сроки, и, поскольку они зависят от оператора, не может быть гарантировано, что один и тот же метод и измерения проводят от одной оценки к другой (более подробно описано в Приложении II). При выявлении новых пораженных участков с помощью ультразвука в ходе

исследования рекомендуется подтверждение с помощью КТ или МРТ. Если есть опасения по поводу радиационного облучения при КТ, вместо КТ в отдельных случаях может использоваться МРТ.

[00743] Эндоскопия, лапароскопия:

[00744] Использование этих методов для объективной оценки опухоли не рекомендуется. Тем не менее, они могут быть полезны для подтверждения полного патологического ответа при получении биопсии или для определения рецидива в исследованиях, где рецидив после полного ответа или хирургической резекции является конечной точкой.

[00745] Содержание опухолевых маркеров:

[00746] Содержание опухолевых маркеров само по себе не может быть использовано для оценки объективного ответа опухоли. Однако, если содержание маркеров изначально превышает верхний предел нормы, его необходимо нормализовать, чтобы пациент считался полностью ответившим.

[00747] Цитология, гистология:

[00748] Эти методики могут быть использованы для дифференциации PR и CR в редких случаях, если это требуется протоколом (например, остаточные пораженные участки в типах опухолей, таких как опухоли зародышевых клеток, где известные остаточные доброкачественные опухоли могут остаться). Когда известно, что разлитие является потенциальным нежелательным эффектом лечения (например, определенных таксановых соединений или ингибиторов ангиогенеза), цитологическое подтверждение неопластического происхождения любого разлития, которое появляется или ухудшается во время лечения, может быть рассмотрено, если измеримая опухоль соответствует критериям ответа или стабилизации заболевания, чтобы дифференцировать ответ (или стабилизацию заболевания) и PD.

[00749] Оценка ответа опухоли

[00750] Оценка общей опухолевой нагрузки и измеримого заболевания

[00751] Для оценки объективного ответа или будущего прогрессирования необходимо оценить общую опухолевую нагрузку на исходном уровне и использовать ее в качестве сравнения для последующих измерений. Измеримое заболевание определяется наличием по меньшей мере одного измеримого поражения (как подробно описано выше).

[00752] Исходная документация по "целевым" и "нецелевым" пораженным участкам

[00753] Если на исходном уровне присутствует более одного поддающегося измерению пораженного участка, все пораженные участки максимум до пяти пораженных участков (и максимум два пораженных участка на орган), представляющих все вовлеченные органы, должны быть идентифицированы в качестве целевых пораженных участков и зарегистрированы и измерены на исходном уровне (это означает, что в случаях, когда пациенты имеют только один или два участка органов, максимум два и четыре пораженных участка, соответственно, будут зарегистрированы). Доказательства, подтверждающие выбор только пяти целевых очагов поражения, см. анализ на большой проспективной базе данных в статье Vogaerts et al. Целевые очаги поражения должны выбираться на основе их размера (очаги с наибольшим диаметром), быть репрезентативными для всех вовлеченных органов, но, кроме того, должны быть такими, которые поддаются воспроизводимым повторным измерениям. Может случиться так, что в некоторых случаях наибольшее поражение не поддается воспроизводимому измерению, при котором следует выбрать следующее по величине поражение, которое может быть измерено воспроизводимо. Пример на Фиг. 3 публикации Eisenhauer et al.

[00754] Лимфатические узлы заслуживают особого упоминания, поскольку они являются нормальными анатомическими структурами, которые могут быть видны с помощью визуализации, даже если они не связаны с опухолью. Патологические узлы, которые определены как измеримые и могут быть идентифицированы как целевые поражения, должны соответствовать критерию короткой оси ≥ 15 мм с помощью компьютерной томографии. Только короткая ось этих узлов способствует сумме базовой линии. Короткая ось узла - это диаметр, обычно используемый рентгенологами для оценки того, связан ли узел с солидной опухолью. Размер узла обычно указывается как два размера в плоскости, в которой получено изображение (для КТ-сканирования это почти всегда

осевая плоскость; для МРТ плоскость сбора данных может быть осевой, сагитальной или корональной). Меньшая из этих мер - короткая ось. Например, брюшной узел, который, как сообщается, составляет 20 мм x 30 мм, имеет короткую ось 20 мм и квалифицируется как злокачественный измеримый узел. В этом примере в качестве измерения узла следует записать 20 мм. Все другие патологические узлы (с короткой осью ≥ 10 мм, но < 15 мм) следует рассматривать как нецелевые пораженные участки. Узлы с короткой осью < 10 мм считаются непатологическими и не должны регистрироваться или отслеживаться.

[00755] Сумма диаметров (наибольшая для неузловых поражений, короткая ось для узловых пораженных участков) для всех целевых пораженных участков рассчитывают и регистрируют в качестве суммарных диаметров исходного уровня. Если лимфатические узлы должны быть включены в сумму, то, как отмечалось выше, в сумму добавляется только короткая ось. Исходные суммарные диаметры используют в качестве эталона для дальнейшей характеристики любой объективной регрессии опухоли в измеримом измерении заболевания.

[00756] Все другие пораженные участки (или очаги заболевания), включая патологические лимфатические узлы, должны быть идентифицированы как нецелевые поражения и также должны быть зарегистрированы на исходном уровне. Измерения не требуются, и эти пораженные участки следует отслеживать как "присутствующие", "отсутствующие" или в редких случаях "однозначное прогрессирование" (более подробная информация должна следовать). Кроме того, в индивидуальной регистрационной карте (например, "множественные увеличенные тазовые лимфатические узлы" или "множественные метастазы в печень") можно записать несколько нецелевых пораженных участков, затрагивающих один и тот же орган.

[00757] Критерии ответа

[00758] Ацилирование целевой РНК

[00759] Полный ответ (CR): Исчезновение всех целевых пораженных участков. Любые патологические лимфатические узлы (целевые или нецелевые) должны иметь уменьшение по короткой оси до < 10 мм.

[00760] Частичный ответ (PR): Уменьшение суммы диаметров целевых поражений по меньшей мере на 30%, принимая в качестве эталона суммарные диаметры на исходном уровне.

[00761] Прогрессирующее заболевание (PD): Увеличение суммы диаметров целевых очагов не менее чем на 20%, принимая в качестве эталона наименьшую сумму в исследовании (это включает исходную сумму, если она является наименьшей в исследовании). В дополнение к относительному увеличению на 20% сумма также должна демонстрировать абсолютное увеличение не менее чем на 5 мм. (Примечание: появление одного или нескольких новых пораженных участков также считается прогрессированием).

[00762] Стабилизация заболевания (SD): Отсутствие достаточного уменьшения для соответствия критериям PR или достаточного увеличения для соответствия критериям PD, принимая в качестве эталона наименьшие суммарные диаметры во время исследования.

[00763] Специальные примечания по оценке целевых пораженных участков

[00764] Лимфатические узлы.

[00765] Лимфатические узлы, идентифицированные как целевые поражения, всегда должны иметь фактическое измерение по короткой оси (измеренное в той же анатомической плоскости, что и исходное обследование), даже если узлы уменьшаются ниже 10 мм в ходе исследования. Это означает, что при включении лимфатических узлов в качестве целевых пораженных участков "сумма" пораженных участков не может быть равна нулю, даже если соблюдены критерии полного ответа, поскольку нормальный лимфатический узел определяется как имеющий короткую ось <10 мм. Таким образом, индивидуальные регистрационные карты или другие методы сбора данных могут быть разработаны таким образом, чтобы целевые узловые пораженные участки регистрировались в отдельном разделе, где для того, чтобы соответствовать критериям CR, каждый узел должен достичь короткой оси <10 мм. Для PR, SD и PD фактическое измерение коротких осей узлов должно быть включено в сумму целевых очагов поражения.

[00766] Целевые пораженные участки, которые становятся "слишком малыми для измерения".

[00767] Во время исследования все пораженные участки (узловые и неузловые), зарегистрированные на исходном уровне, должны регистрироваться при каждой

последующей оценке, даже если они очень малы (например, 2 мм). Тем не менее, иногда пораженные участки или лимфатические узлы, которые регистрируются как целевые пораженные участки на исходном уровне, становятся настолько слабыми на КТ-сканировании, что рентгенолог может чувствовать неуверенность при определении точного размера, и может сообщить, что они "слишком малы для измерения". Когда это происходит, важно, чтобы значение было записано в индивидуальной регистрационной карте. Если рентгенолог считает, что поражение, вероятно, исчезло, измерение должно быть зарегистрировано как 0 мм. Если считается, что поражение присутствует и слабо видно, но слишком мало для измерения, следует присвоить значение по умолчанию 5 мм. Примечание: Менее вероятно, что это правило используют для лимфатических узлов, поскольку они обычно имеют определяемый размер при нормальных условиях и часто окружены жиром, например, в забрюшинном пространстве; однако, если считается, что лимфатический узел присутствует и слабо виден, но слишком мал для измерения, то в этом случае также следует присвоить значение по умолчанию 5 мм). Это значение по умолчанию получено из толщины среза КТ 5 мм (но не должно изменяться при различной толщине среза КТ). Измерение этих очагов потенциально невоспроизводимо, поэтому при условии, что это значение по умолчанию предотвратит ложные ответы или прогрессирование на основании погрешности измерения. Измерение следует повторить, если рентгенолог может предоставить фактический размер, он должна быть зарегистрирована, даже если он ниже 5 мм.

[00768] Пораженные участки, которые разделяются или объединяются при лечении:

[00769] При "фрагменте" неузловых пораженных участков наибольшие диаметры фрагментированных участков следует суммировать для расчета суммы целевых пораженных участков. Аналогичным образом, по мере объединения очагов может поддерживаться плоскость между ними, которая способствует получению измерений максимального диаметра каждого отдельного очага. Если пораженные участки действительно коалесцировали таким образом, что они больше не разделяются, вектор наибольшего диаметра в этом случае должен быть максимальным наибольшим диаметром для "коалесцируемого пораженного участка".

[00770] Оценка нецелевых пораженных участков

[00771] Хотя некоторые нецелевые пораженные участки могут быть измеримыми, их нет необходимости измерять и вместо этого их следует оценивать только качественно в моменты времени, указанные в протоколе.

[00772] Полный ответ (CR): Исчезновение всех нецелевых пораженных участков и нормализация уровня опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны быть непатологическими по размеру (короткая ось < 10 мм).

[00773] Не CR/не PD: Устойчивость одного или нескольких нецелевых пораженных участков и/или поддержание уровня содержания опухолевых маркеров выше нормальных пределов.

[00774] Прогрессирующее заболевание (PD): Однозначное прогрессирование (см. комментарии ниже) существующих нецелевых пораженных участков. (Примечание: появление одного или нескольких новых пораженных участков также считается прогрессированием).

[00775] Специальные примечания по оценке прогрессирования нецелевого заболевания

[00776] Концепция прогрессирования нецелевого заболевания требует дополнительного объяснения следующим образом:

[00777] Когда у пациента также измеримое заболевание.

[00778] В этих условиях для достижения "однозначного прогрессирования" на основе нецелевого заболевания должен быть общий уровень существенного ухудшения нецелевого заболевания, так что даже при SD или PR при целевом заболевании общая опухолевая нагрузка увеличивается в достаточной степени, чтобы было необходимо прекратить терапию. Незначительное "увеличение" размера одного или нескольких нецелевых пораженных участков обычно не является достаточным для обеспечения качества для однозначного статуса прогрессирования. Таким образом, присваивание статуса общего прогрессирования исключительно на основании изменения нецелевого заболевания при SD или PR целевого заболевания крайне редкое.

[00779] Когда у пациента только неизмеримое заболевание.

[00780] Это обстоятельство возникает в некоторых исследованиях Фазы III, когда оно не является критерием включения в исследование для наличия измеримого заболевания. Здесь

применяются те же общие концепции, что и выше, однако в данном случае нет измеримой оценки заболевания, чтобы учесть в интерпретации увеличения неизмеримого увеличения заболевания. Поскольку ухудшение нецелевого заболевания не может быть легко количественно определено (по определению: если все пораженные участки действительно не поддаются измерению), полезным тестом, который может быть применен при оценке пациентов на однозначное прогрессирование, является рассмотрение вопроса о том, сопоставимо ли увеличение общего увеличения заболевания на основе изменения неизмеримого заболевания по величине с увеличением, которое потребуется для объявления PD для измеримого заболевания: т.е. увеличение опухоли, представляющее собой дополнительное 73% увеличение "объема" (что эквивалентно 20% увеличению диаметра измеримого поражения). Примеры включают увеличение плеврального выпота от "следового" до "крупного", увеличение лимфангитного заболевания от локализованного до широко распространенного или может быть описано в протоколах как "достаточное для того, чтобы требовать изменения терапии". Если наблюдается "однозначное прогрессирование", следует считать, что в этот момент у пациента была общая PD. Хотя было бы идеальным иметь объективные критерии для применения к неизмеримым заболеваниям, сам характер этого заболевания делает это невозможным; поэтому увеличение должно быть существенным.

[00781] Новые пораженные участки

[00782] Появление новых злокачественных пораженных участков обозначает прогрессирование заболевания; поэтому важны некоторые комментарии по обнаружению новых пораженных участков. Конкретных критериев для идентификации новых радиологических поражений не существует; тем не менее, обнаружение нового пораженного участка должно быть однозначным: т. е. не может быть связано с различиями в технике сканирования, изменением способа визуализации или результатами, которые, как полагают, представляют собой нечто иное, чем опухоль (например, некоторые "новые" пораженные участки кости могут быть заживлением или увеличением ранее существовавших пораженных участков). Это особенно важно, когда исходные пораженные участки пациента показывают частичный или полный ответ. Например, некроз поражения

печени может быть указан в отчете КТ как «новый» кистозный пораженный участок, чего не происходит.

[00783] Пораженный участок, выявленный в последующем исследовании в анатомическом месте, который не был отсканирован на исходном уровне, считается новым пораженным участком и указывает на прогрессирование заболевания. Примером этого является пациент с висцеральным заболеванием на исходном уровне, во время исследования которого с помощью КТ или МРТ головного мозга, выявляют метастазы. Метастазы в головной мозг пациента считаются доказательством PD, даже если у него/нее не было визуализации головного мозга на исходном уровне.

[00784] Если новый пораженный участок является сомнительным, например, из-за его небольшого размера, продолжение терапии и оценка последующего наблюдения прояснят, действительно ли он представляет собой новое заболевание. Если повторные сканирования подтверждают наличие определенно нового пораженного участка, то прогрессирование должно быть объявлено с использованием даты первоначального сканирования.

[00785] Хотя оценки реакции фтордезоксиглюкозы (FDG)-позитрон-эмиссионной томографии (PET) нуждаются в дополнительном изучении, иногда целесообразно включить использование FDG-PET сканирования для дополнения КТ сканирования при оценке прогрессирования (особенно возможного "нового" заболевания). Новые очаги поражения на основе FDG-PET могут быть идентифицированы по следующему алгоритму:

[00786] а. Отрицательная FDG-PET на исходном уровне и положительная FDG-PET на момент последующего наблюдения является признаком PD на основании нового пораженного участка.

[00787] б. Отрицательный результат FDG-PET на исходном уровне и положительная FDG-PET при последующем наблюдении:

[00788] Если положительный результат FDG-PET при последующем наблюдении соответствует новому очагу заболевания, подтвержденному КТ, то это PD.

[00789] Если положительный результат FDG-PET при последующем наблюдении не подтвержден в качестве нового очага заболевания на КТ, необходимо провести дополнительное последующее КТ-сканирование, чтобы определить, действительно ли прогрессирование происходит в этом очаге (если это так, датой PD будет дата первоначального аномального сканирования FDG-PET). «Положительный» пораженный

участок при сканировании FDG-PET означает пораженный участок, вызванный FDG, с поглощением, более чем в два раза превышающим поглощение окружающей ткани на изображении с поправкой на затухание.

[00790] Если положительный результат FDG-PET при последующем наблюдении соответствует ранее существовавшему очагу заболевания на КТ, который не прогрессирует на основании анатомических изображений, это не PD.

[00791] Оценка наилучшего общего ответа

[00792] Наилучший общий ответ - это лучший ответ, зарегистрированный с начала приема исследуемого препарата до конца лечения с учетом любого требования для подтверждения. Если ответ не задокументирован до окончания терапии в исследовании, оценки после лечения могут быть рассмотрены при определении наилучшего общего ответа, если альтернативная противораковая терапия не проводилась. Установление наилучшего общего ответа пациента зависит от результатов как целевого, так и нецелевого заболевания, а также учитывает появление новых пораженных участков.

[00793] Ответ в момент времени

[00794] Предполагается, что в каждый момент времени, указанный в протоколе, происходит оценка ответа. В **Таблице 15** приводится сводная информация о расчете общего статуса ответа в каждой временной точке для пациентов с поддающимся измерению заболеванием на исходном уровне.

[00795] Когда пациенты страдают только неизмеримым (поэтому нецелевым) заболеванием, следует использовать **Таблицу 16**.

[00796] Недостающие оценки и нецелесообразное обозначение

[00797] Если визуализация/измерение не выполняется вообще в определенный момент времени, пациент не может быть оценен (NE) в этот момент времени. Если во время оценки выполняется только подмножество измерений пораженного участка, обычно случай также считается NE в этот момент времени, если только не может быть сделан убедительный аргумент, что вклад отдельного отсутствующего поражения (-ов) не изменит ответ назначенной временной точки. Вероятнее всего, это произойдет в случае PD. Например,

если у пациента была исходная сумма 50 мм по трем измеренным очагам поражения и при последующем наблюдении оценивались только два очага поражения, но они давали сумму 80 мм, пациенту присваивают статус PD, независимо от вклада отсутствующего очага поражения.

[00798] Наилучший общий ответ: все моменты времени

[00799] Наилучший общий ответ определяется после того, как станут известны все данные для пациента.

[00800] Наилучший ответ в исследовании определяется как лучший ответ во всех временных точках (например, у пациента, который имеет SD при первой оценке, PR при второй оценке и подтвержден через 4 недели, и PD при последней оценке имеет лучший общий ответ подтвержденного PR). Все CR или PR должны быть подтверждены по меньшей мере через 4 недели, до которых они являются «неподтвержденными» CR или PR. В таком случае дата PR или CR является начальной датой, когда ответ был впервые отмечен, а не датой подтверждающего сканирования. Когда SD считается наилучшим ответом, SD также должно соответствовать указанному в протоколе минимальному времени от исходного уровня. Если минимальное время не соблюдается, когда SD является наилучшим ответом временной точки, наилучший ответ пациента зависит от последующих оценок. Например, пациент, который имеет SD при первой оценке, PD при второй и не соответствует минимальной продолжительности SD, он будет иметь наилучший ответ на PD. Тот же пациент, потерянный для последующего наблюдения после первой оценки SD, будет считаться нецелесообразным. «Положительный» пораженный участок при сканировании FDG-PET означает пораженный участок, вызванный FDG, с поглощением, более чем в два раза превышающим поглощение окружающей ткани на изображении с поправкой на затухание.

Таблица 15: Реакция во временной точке: пациенты с целевым (+/-нецелевым) заболеванием

Целевые пораженные участки	Нецелевые пораженные участки	Новые пораженн	Общий ответ
-----------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	--------------------

		ые участки	
CR	CR	Нет	CR
CR	Нет CR/нет PD	Нет	PR
CR	Не оценивалось	Нет	PR
PR	Нет PD или не все оценивались	Нет	PR
SD	Нет PD или не все оценивались	Нет	SD
Не все оценивались	Нет PD	Нет	NE
PD	Любой	Да или нет	PD
Любой	PD	Да или нет	PD
Любой	Любой	Да	PD

CR = полный ответ, PR = частичный ответ, SD = стабилизация заболевания, PD = прогрессирующее заболевание и NE = нецелесообразно.

Таблица 16: Ответ во временной точке: пациенты только с нецелевым заболеванием

Нецелевые пораженные участки	Новые пораженны е участки	Общий ответ
CR	Нет	CR
Нет CR/нет PD	Нет	Нет CR/нет PD(a) NE
Не все оценивались	Нет	PD
Однозначное PD	Да или нет	PD
Любой	Да	PD

CR = полный ответ, PD = прогрессирующее заболевание и NE = нецелесообразно.

(a) «Нет CR/нет PD» предпочтительнее «стабилизации заболевания» для нецелевого заболевания, поскольку SD все чаще используется в качестве конечной точки для оценки эффективности в некоторых исследованиях, поэтому не рекомендуется присваивать эту категорию, когда никакие пораженные участки не могут быть измерены.

Таблица 17. Лучшие показатели по общему ответу, когда требуется подтверждение CR и PR

Общий ответ	Общий ответ	НАИЛУЧШИЙ общий ответ
Первый момент времени	Последующая временная точка (точки)	
CR	CR	CR
CR	PR	SD, PD или PR(a)
CR	SD	SD при условии соблюдения минимальных критериев для продолжительности SD, в противном случае, PD
CR	PD	SD при условии соблюдения минимальных критериев для продолжительности SD, в противном случае, PD
CR	NE	SD при условии соблюдения минимальных критериев для

		продолжительности SD, в противном случае, NE
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	SD при условии соблюдения минимальных критериев для продолжительности SD, в противном случае, PD
PR	NE	SD при условии соблюдения минимальных критериев для продолжительности SD, в противном случае, NE
NE	NE	NE

CR = полный ответ, PR = частичный ответ, SD = стабилизация заболевания, PD = прогрессирующее заболевание и NE = нецелесообразно.

(а) Если CR действительно наблюдается в первый момент времени, то любое заболевание, наблюдаемое в последующий момент времени, даже заболевание, отвечающее критериям PR относительно исходного уровня, делает заболевание PD в этот момент (поскольку заболевание должно появиться снова после CR). Наилучший ответ зависит от того, соблюдена ли минимальная продолжительность SD. Тем не менее, иногда может быть заявлено «CR», когда последующие сканирования показывают, что небольшие пораженные участки, вероятно, все еще присутствуют, и на самом деле пациент имел PR, а не CR в первый момент времени. В этих условиях исходный CR следует изменить на PR, и наилучшим ответом является PR.

[00801] Специальные примечания по оценке ответа

[00802] Когда лимфоузловое заболевание включается в сумму целевых очагов поражения и лимфоузлы уменьшаются до "нормального" размера (<10 мм), они все еще могут иметь измерение, зарегистрированное при сканировании. Это измерение должно быть записано, даже если узлы являются нормальными, чтобы не завышать прогрессирование, если оно основано на увеличении размера узлов. Как отмечалось ранее, это означает, что у пациентов с CR может отсутствовать общая сумма "ноль" в индивидуальной регистрационной карте (CRF).

[00803] Пациенты с глобальным ухудшением состояния здоровья, требующие прекращения лечения без объективных доказательств прогрессирования заболевания в это время, должны быть зарегистрированы как "симптоматическое ухудшение". Следует приложить все усилия, чтобы задокументировать объективное прогрессирование даже после прекращения лечения. Симптоматическое ухудшение не является показателем объективного ответа: оно является причиной прекращения исследуемой терапии. Статус объективного ответа таких пациентов определяют путем оценки целевого и нецелевого заболевания, как показано в Таблицах 1-3.

[00804] Условия, которые определяют "раннее прогрессирование, раннюю смерть и невыживаемость", специфичны для исследования и должны быть четко описаны в каждом протоколе (в зависимости от продолжительности лечения, периодичности лечения).

[00805] В некоторых случаях может быть трудно отличить остаточное заболевание от нормальной ткани. Когда оценка полного ответа зависит от этого определения, рекомендуется исследовать остаточное поражение (тонкоигольный аспират/биопсия) до присвоения статуса полного ответа. FDG-PET может быть использован для улучшения ответа на CR способом, аналогичным биопсии, в случаях, когда остаточная радиологическая аномалия, как полагают, представляет собой фиброз или рубцевание.

[00806] При сомнительных признаках прогрессирования (например, очень небольшие и неопределенные новые пораженные участки; кистозные изменения или некроз существующих поражений) лечение может быть продолжено до следующей запланированной оценки. Если при следующей запланированной оценке прогрессирование подтверждается, датой прогрессирования должна быть более ранняя дата подозрения на прогрессирование.

[00807] **Продолжительность общего ответа**

[00808] Длительность общего ответа измеряется от момента, когда критерии измерения впервые были соблюдены для CR/PR (в зависимости от того, что было зарегистрировано ранее), до первой даты объективного документирования рецидивирующего или прогрессирующего заболевания (принимая в качестве эталона для прогрессирующего заболевания наименьшие измерения, зарегистрированные в исследовании).

[00809] Длительность общего полного ответа измеряется с момента, когда критерии измерения времени впервые были соблюдены для CR, до первой даты объективного документирования рецидива заболевания.

[00810] Продолжительность стабильного заболевания

[00811] Стабильное заболевание измеряется с начала лечения (в рандомизированных исследованиях, с даты рандомизации) до тех пор, пока не будут соблюдены критерии прогрессирования, используя в качестве эталона наименьшую сумму в исследовании (если исходная сумма является наименьшей, это является эталоном для расчета PD).

ПРИЛОЖЕНИЕ 3: ШКАЛА НЬЮ-ЙОРКСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ АССОЦИАЦИИ (NYHA)

Таблица 18: Шкала Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)

Класс	Описание
<u>Класс I</u> –	пациенты с заболеваниями сердца, но без результирующего ограничения физической активности; обычная физическая активность не вызывает излишней одышки (или усталости, сердцебиения или стенокардии)
<u>Класс II</u> –	пациенты с заболеваниями сердца, приводящими к незначительному ограничению физической активности; пациенты испытывают комфорт при отдыхе; обычная физическая активность приводит к одышке (или усталости, сердцебиению или стенокардии)
<u>Класс III</u> –	пациенты с заболеваниями сердца, приводящими к выраженным ограничениям физической активности; пациенты испытывают комфорт при отдыхе; физическая активность менее обычной вызывает одышку (или усталость, сердцебиение или ангинальную боль)
<u>Класс IV</u> –	пациенты с заболеваниями сердца, приводящими к неспособности осуществлять физическую активность без дискомфорта; симптомы одышки (или стенокардии) могут присутствовать даже в состоянии покоя; при любой физической активности дискомфорт усиливается.

[00812] ПРИЛОЖЕНИЕ 4: Таблица сокращений и определений терминов

Таблица 19: Сокращения и определения терминов

	Сокращение	Определение
A	ABPI	Ассоциация британской фармацевтической промышленности
	ADA	Антилекарственные антитела
	ADC	Конъюгат антитела с лекарственным препаратом
	AE	Нежелательное явление
	ALP	Щелочная фосфатаза
	ALT (АЛТ)	Аланинаминотрансфераза

	Сокращение	Определение
	ALK	Киназа анапластической лимфомы
	ANC (AKH)	Абсолютное количество нейтрофилов
	AST (ACT)	Аспаргатаминотрансфераза
	AUC	Площадь под ROC-кривой
В	BDC	Конъюгат велосипедного лекарства
	BP	Артериальное давление
	BSA	Площадь поверхности тела
С	CDD	Центр по разработке лекарственных средств
	CI	Главный исследователь
	cfDNA	Внеклеточная ДНК
	CLT	Общий клиренс
	C _{max}	Максимальная концентрация лекарственного препарата, достигнутая в плазме
	ЦНС	Центральная нервная система
	CR	Полный ответ
	CRA	Специалист по клиническим исследованиям
	CRUK	Исследования по раку в Великобритании
	CSM	Руководитель клинического исследования
	ТТ (КТ)	компьютерная томография
	CTCAE	Критерии оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений
D	День	Календарный день
	DLT	Ограничивающая дозу токсичность
	DM1	Цитотоксический агент (N2'-деацетил-N2'-(3-меркапто-1-оксопропил)-майтанин)
E	ЭКГ	Электрокардиограмма
	eCRF	Электронная история болезни

	Сокращение	Определение
	EDC ELISA (ИФА) EORTC	Электронный сбор данных Твердофазный иммуноферментный анализ Европейская организация по исследованию и лечению рака
F	FDG (ФДГ) FFPE FIN	Фтордезоксиглюкоза Зафиксированный в формалине и залитый парафином Исследование первого применения препарата у человека
G	GCP GFR GI GIST GLP GMP	Стандарты проведения клинических исследований скорость клубочковой фильтрации Желудочно-кишечный Стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта Свод международных требований к лабораторным исследованиям Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств
Ч	ч Hb HCG (ХГЧ) HED HER2 ВИЧ HNSTD HRA	час концентрация гемоглобина в цельной крови хорионический гонадотропин человека Эквивалентная доза для человека Человеческий эпидермальный рецептор 2 Вирус иммунодефицита человека Наивысшая нетяжелая токсическая доза Управление по исследованиям в области здравоохранения
I	IB ICD ICH GCP	Брошюра исследователей Документ об информированном согласии Международная конференция по гармонизации стандартов проведения клинических исследований

	Сокращение	Определение
	ИНС	Иммуногистохимия
	IMP	Исследуемый лекарственный препарат
	ITF	Документы по исследованию
L	LC/MSMC (ЖХ/МСМС)	Жидкостная хроматография / масс-спектрометрия
M	MAD	Максимальная вводимая доза
	MT1-MMP	матриксная металлопротеиназа мембранного типа I
	мин	минута(ы)
	MHRA	Управление по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения
	MRI (МРТ)	магнитно-резонансная томография
	MTD	максимально переносимая доза
N	NCI	Национальный институт онкологии
	NSCLC (НМРЛ)	Немелкоклеточный рак легких
	NYHA	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
O	ORR (ЧОО)	Частота объективного ответа
	OS	Общая выживаемость
P	PD	прогрессирование заболевания
	PD-1	белок запрограммированной клеточной смерти 1
	PDX	Ксенотрансплантат, полученный у пациента
	PET (ПЭТ)	позитронно-эмиссионная томография
	PI	Руководитель клинических испытаний
	PFS	Выживаемость без признаков прогрессирования заболевания
	PK	Фармакокинетика
	PR	Частичный ответ
R	REC	Комитет по научной этике

	Сокращение	Определение
	RECIST	Критерии оценки объективного ответа при солидных опухолях
	RP2D	Рекомендуемая доза Фазы II
S	SAE	серьезное нежелательное явление
	SD	Стабилизация заболевания
	SDV (ВИД)	Верификация исходных данных
	SOC	Стандарт оказания медицинской помощи
	SOP	Типовая рабочая инструкция
	SUSAR	Подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция
T	T _{1/2}	Период полувыведения
	T-DM1	адо-трастузумаб эмтанзин
	TEAE	Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения
	TK	Токсикокинетика
	TMA	Микроструктура опухоли
	TNBC	Трижды негативный рак молочной железы
U	Великобритания	Великобритания
	ULN	Верхняя граница нормы
	USM	Неотложные меры, связанные с безопасностью
V	V _{dss}	Объем распределения в равновесном состоянии
W	WFI	вода для инъекций
	WBC	лейкоциты
	WHO (ВОЗ)	Всемирная организация здравоохранения

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или композиции, причем достигается терапевтически эффективное значение C_{\max} .
2. Способ по п. 1, где достигнутое значение C_{\max} составляет от примерно 10 нг/мл до примерно 10000 нг/мл.
3. Способ по п. 1 или п. 2, где достигнутое значение C_{\max} составляет от примерно 100 нг/мл до примерно 1000 нг/мл.
4. Способ по любому из пп. 1-3, где ВТ1718 вводят в дозе от примерно 0,3 мг/м² до примерно 45 мг/м².
5. Способ по любому из пп. 1-4, где ВТ1718 вводят в дозе, выбранной из группы, состоящей из примерно 0,6 мг/м², примерно 1,2 мг/м², примерно 2,4 мг/м², примерно 4,8 мг/м², примерно 9,6 мг/м², примерно 19,2 мг/м², примерно 38,4 мг/м² и примерно 45 мг/м².
6. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или композиции, причем достигается терапевтически эффективное значение AUC.
7. Способ по п. 6, где достигнутое значение AUC составляет от примерно 5 нг*ч/мл до примерно 5000 нг*ч/мл.
8. Способ по п. 6 или п. 7, где достигнутое значение AUC составляет от примерно 5 нг*ч/мл до примерно 100 нг*ч/мл.

9. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или композиции, причем достигается значение CL_p от примерно 1 мл/мин/кг до примерно 200 мл/мин/кг.
10. Способ по п. 9, где достигнутое значение CL_p составляет от примерно 1 мл/мин/кг до примерно 100 мл/мин/кг.
11. Способ по п. 9 или п. 10, где достигнутое значение CL_p составляет от примерно 4,4 мл/мин/кг до примерно 20 мл/мин/кг.
12. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или композиции, причем достигается терапевтически эффективное значение V_{ss} .
13. Способ по п. 12, где достигнутое значение V_{ss} составляет от примерно 0,05 л/кг до примерно 20 л/кг.
14. Способ по п. 12 или п. 13, где достигнутое значение V_{ss} составляет примерно 0,2 л/кг.
15. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или композиции, причем достигается терапевтически эффективное значение $t_{1/2}$.
16. Способ по п. 15, где достигнутое значение $t_{1/2}$ составляет от примерно 5 мин до примерно 1440 мин.
17. Способ по п. 15 или п. 16, где достигнутое значение $t_{1/2}$ составляет от примерно 10 мин до примерно 120 мин.

18. Способ по любому из пп. 15-17, где достигнутое значение $t_{1/2}$ составляет от примерно 10 мин до примерно 60 мин.
19. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или композиции, причем наблюдается концентрация DM1-SH в моче, совпадающая с почечной экскрецией.
20. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или композиции, причем достижение терапевтически эффективной дозы определяется наличием биомаркера гибели клеток или ингибирования пролиферации клеток.
21. Способ по п. 20, где биомаркер представляет собой биомаркер гибели клеток.
22. Способ по п. 21, где биомаркер гибели клеток выбран из группы, состоящей из р-гистона H3 и расщепляющей каспазы 3.
23. Способ по п. 20, где биомаркер представляет собой биомаркер ингибирования пролиферации клеток.
24. Способ по п. 23, отличающийся тем, где биомаркер ингибирования пролиферации клеток представляет собой Ki67.
25. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или композиции, причем инфильтрацию иммунных клеток в опухоль наблюдают с помощью маркера иммуностимулирующего ответа в ходе иммуногистохимии (ИГХ) или другого приемлемого способа обнаружения инфильтрации иммунных клеток.

26. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или композиции, причем достижение терапевтически эффективной дозы определяется присутствием циркулирующего биомаркера.

27. Способ по п. 26, где циркулирующий биомаркер выбран из группы, состоящей из ММР14, ММР2, ТИМР-1 и фактора роста сосудистого эндотелия.

28. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или композиции, причем достижение терапевтически эффективной дозы прогнозируют по присутствию биомаркера циркулирующих опухолевых клеток (СТС).

29. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или композиции, причем достижение терапевтически эффективного ответа прогнозируют по присутствию прогностического биомаркера.

30. Способ по п. 29, где прогностический биомаркер представляет собой суммарную внеклеточную ДНК плазмы (cfDNA).

31. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или композиции, причем достижение терапевтически эффективной дозы определяется присутствием циркулирующего биомаркера гибели клеток.

32. Способ по п. 31, где циркулирующий биомаркер гибели клеток выбран из группы, состоящей из М30 и М65.

33. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или

композиции, причем достижение терапевтически эффективной дозы определяется наличием изменения экспрессии МТ1 ММР в иммунных клетках.

34. Способ по п. 33, где иммунные клетки выбраны из группы, состоящей из миелоидных клеток и лимфоидных клеток.

35. Способ по п. 34, где миелоидные клетки выбраны из группы, состоящей из нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и базофилов.

36. Способ по п. 34, где лимфоидные клетки выбраны из группы, состоящей из Т-клеток, В-клеток и НК-клеток.

37. Способ введения ВТ1718 пациенту, нуждающемуся в этом, который включает введение указанному пациенту ВТ1718 или его фармацевтически приемлемой соли и/или композиции, причем ВТ1718 представлен во флаконе из прозрачного стекла типа I объемом 20 мл с хлорбутиловой пробкой и алюминиевым уплотнением.

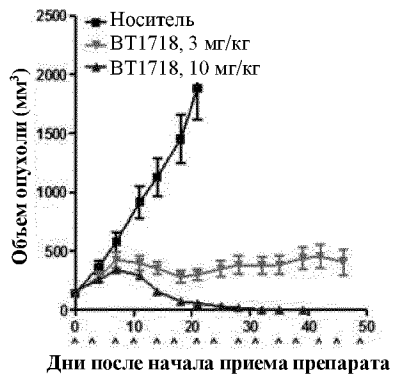
38. Способ по п. 37, где ВТ1718 представляет собой лиофилизированный порошок для разведения белого или почти белого цвета.

39. Способ по п. 38, где флакон содержит примерно 21,2 мг ВТ1718.

40. Способ по любому из пп. 1-39, где пациент представляет собой онкопациента.

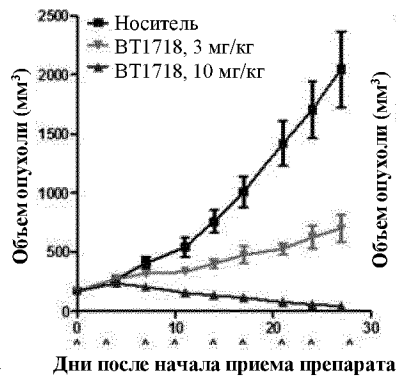
■ Носитель два раза в неделю, ▼ 3 мг/кг ВТ1718 два раза в неделю, ▲ 10 мг/кг ВТ1718 два раза в неделю.

LU-010-0046 легочный PDX
Высокая экспрессия МТ1-ММР



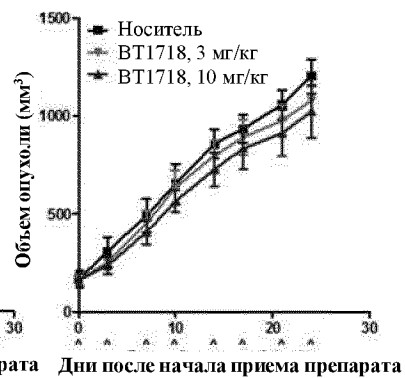
Фиг. 1А

LU-010-0251 легочный PDX
Высокая экспрессия МТ1-ММР

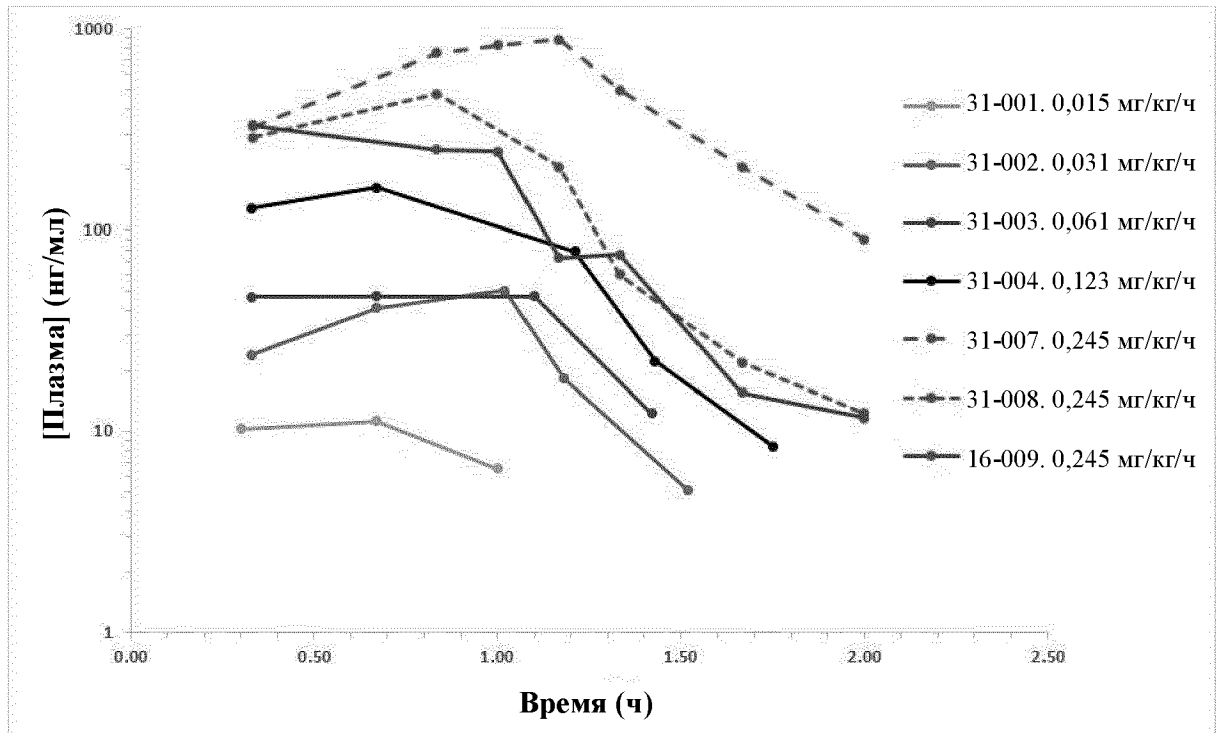


Фиг. 1В

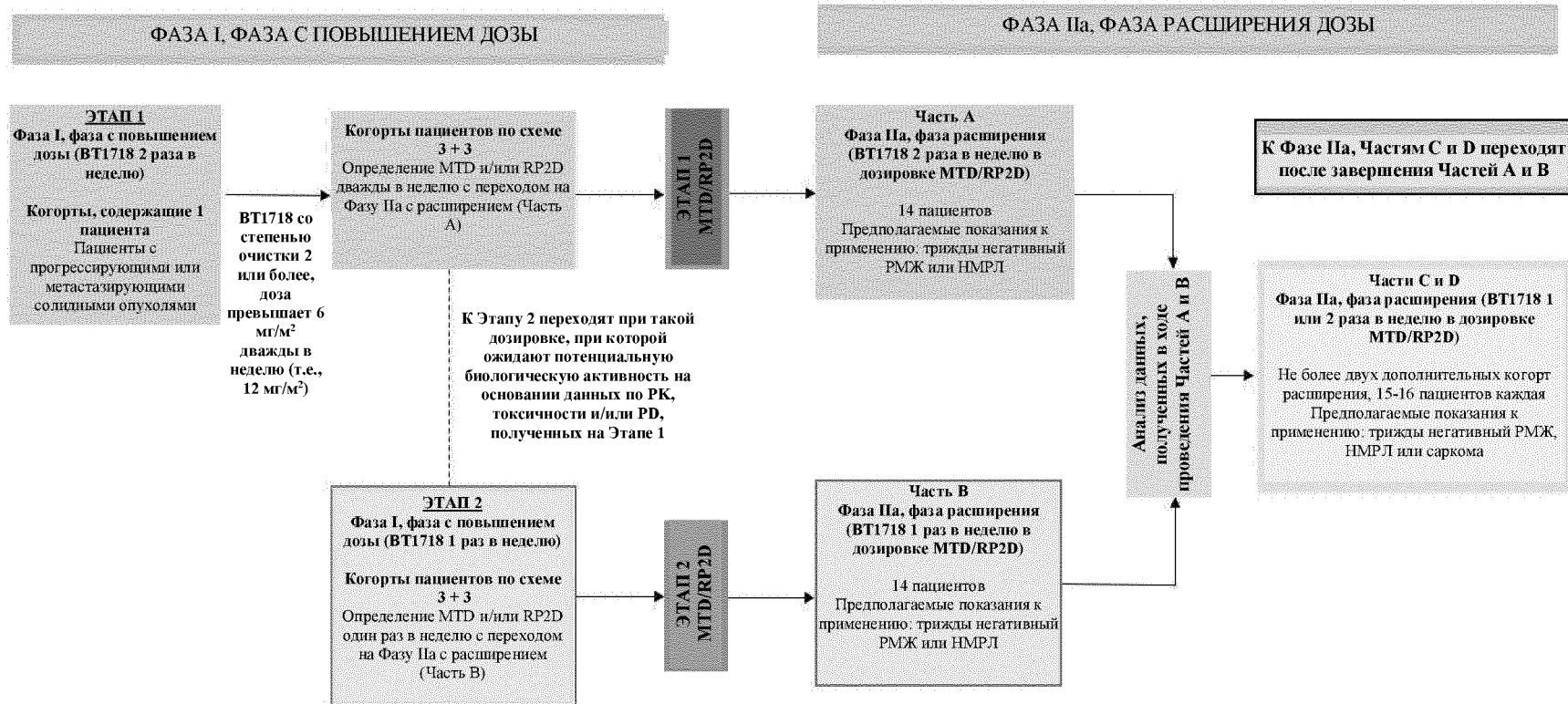
LU-010-0486 легочный PDX
Низкая экспрессия МТ1-ММР



Фиг. 1С



Фиг. 2

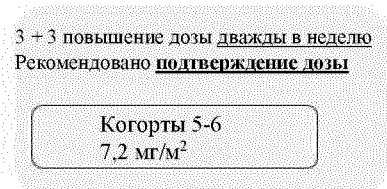
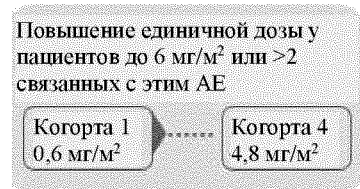


Фиг. 3

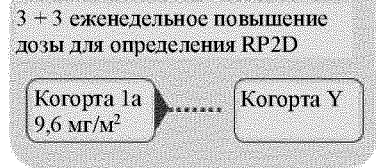
Обзор клинического исследования препарата ВТ1718

Фаза 1

Задачи: безопасность, РК, валидация методики исследования

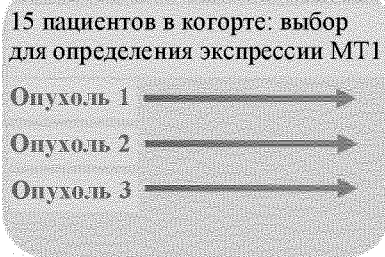


28-дневный цикл
Исследованы два режима
Цель: инфузии небольшого объема раз в неделю

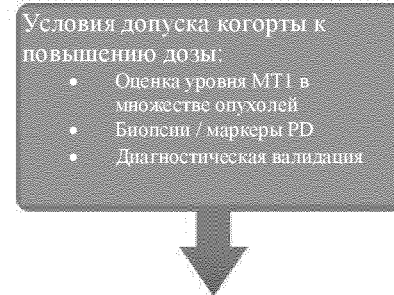


Фаза 2

Задачи: сигнал эффективности



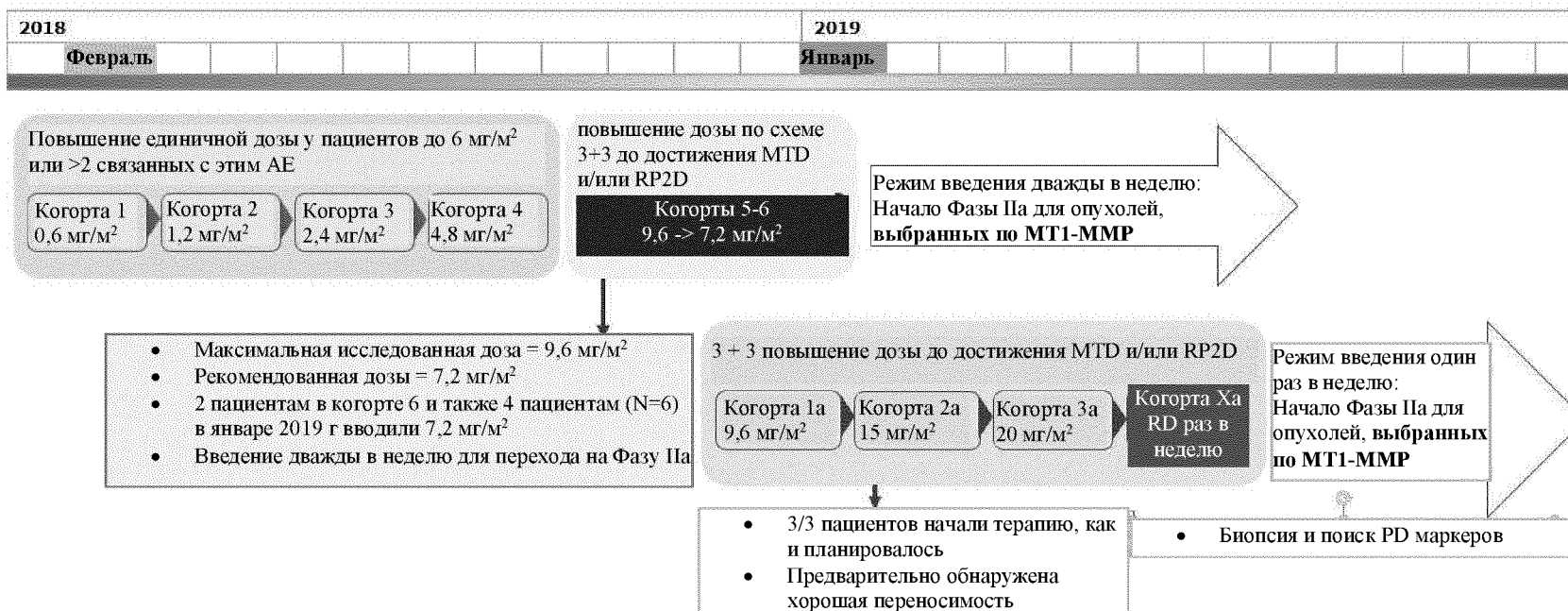
Последующие мероприятия по определению эффективности
Требуются пред- и пост- биопсии Т раз
Выбор пациентов по экспрессии МТ1



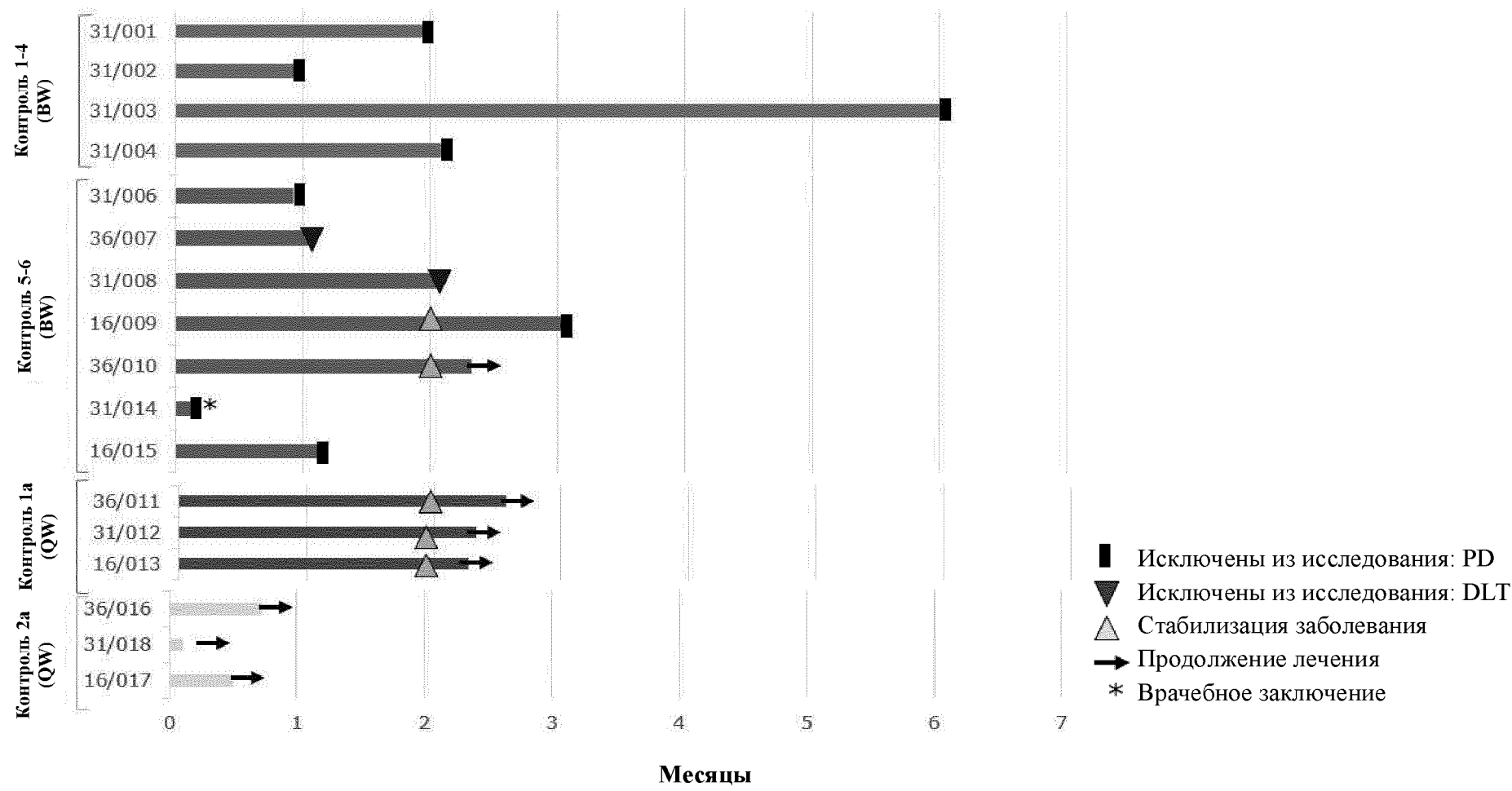
1. Рандомизированные опорные клинические исследования
2. Перспектива раннего выявления с удовлетворительной необходимостью проверки

Фиг. 4

- Фаза 1: безопасность, РК, валидация методики исследования
- Исследованы два режима; предпочтительны инфузии небольшого объема раз в неделю

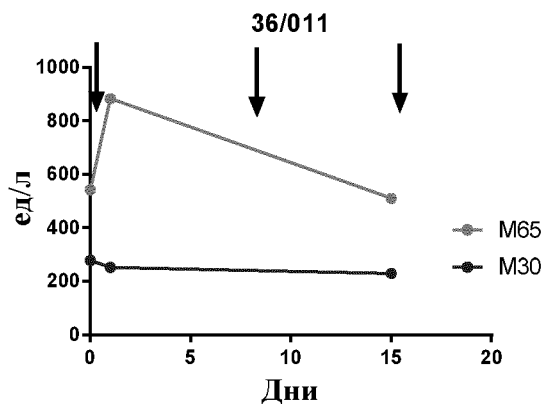


Фиг. 5

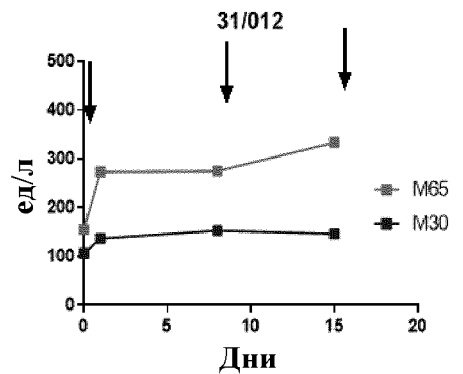


Фиг. 6

9,6 мг/м² Режим введения 1 раз в неделю

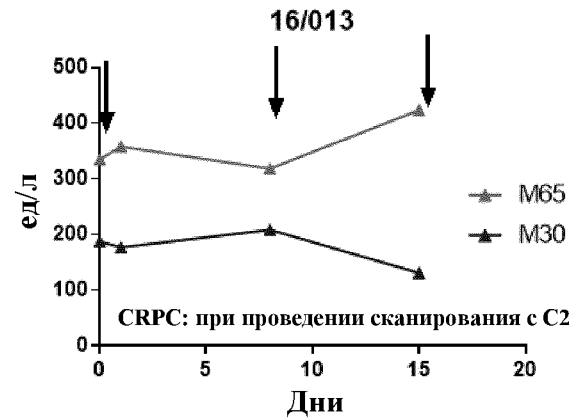


Фиг. 7А



Лейомиосаркома: после того как с помощью ПЭТ с С2 подтвердили стабилизацию заболевания (-17%)

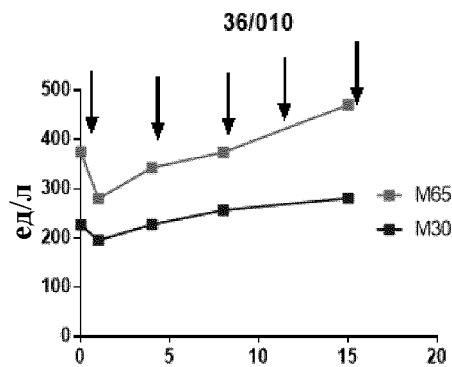
Фиг. 7В



CRPC: при проведении сканирования с С2

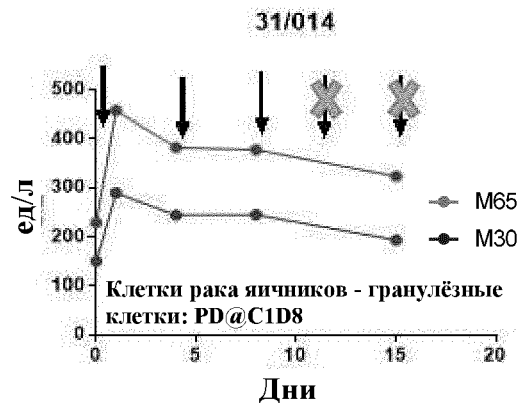
Фиг. 7С

7,2 мг/м² Режим введения два раза в неделю



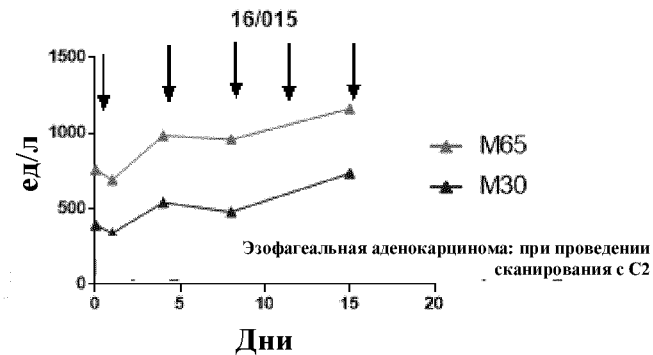
CRPC: после того как с помощью сканирования с С2 подтвердили стабилизацию заболевания

Фиг. 7D



Клетки рака яичников - гранулёзные клетки: PD@C1D8

Фиг. 7Е

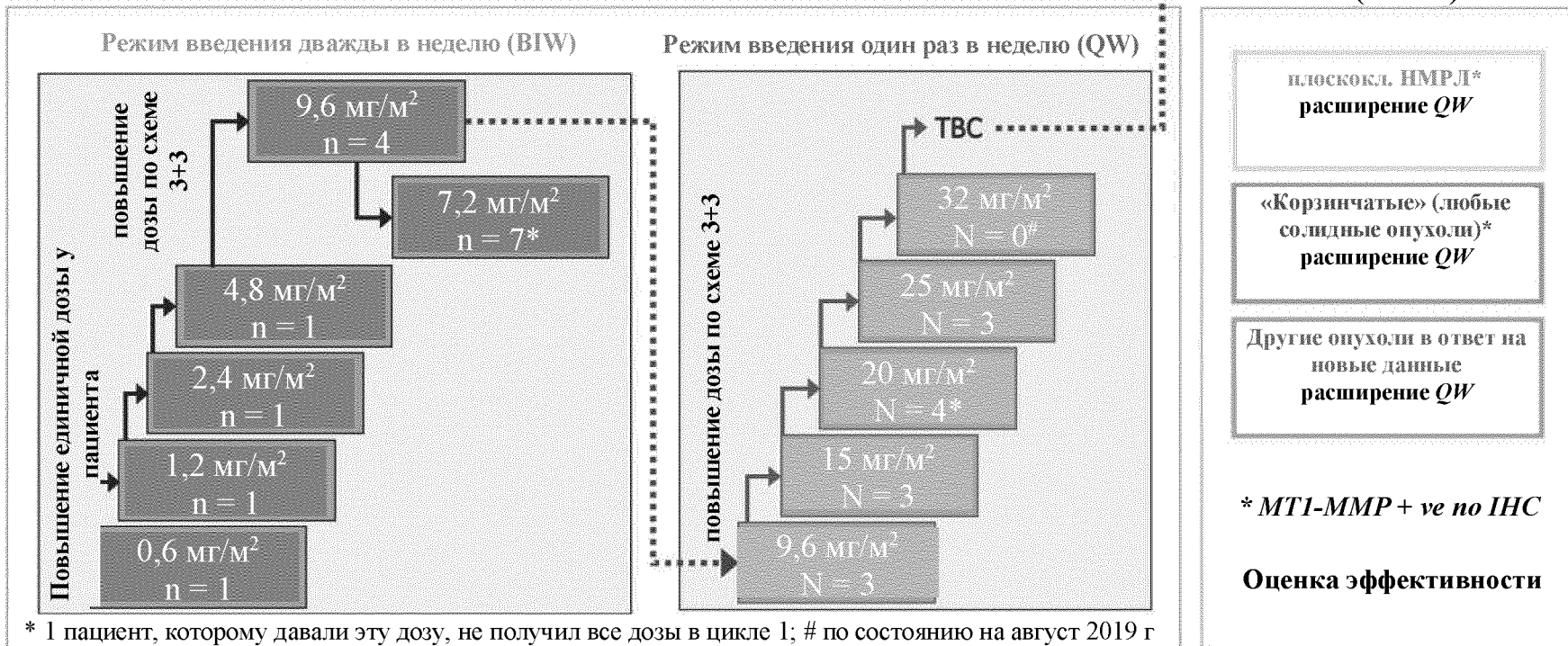


Эзофагеальная аденокарцинома: при проведении сканирования с С2

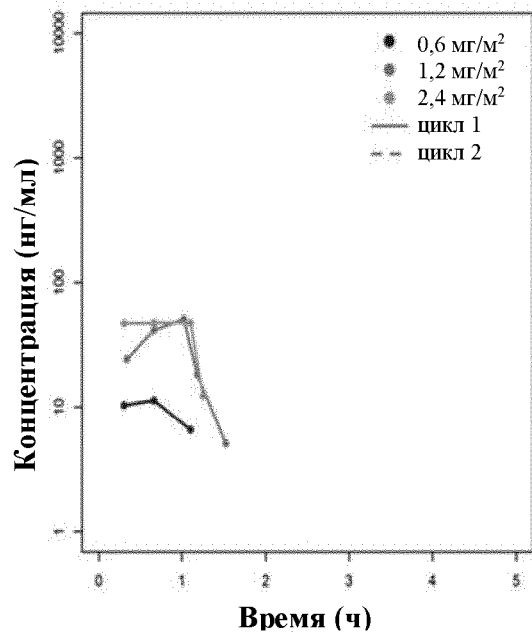
Фиг. 7F

Режим повышения дозы, который включает величины доз и число пациентов

Когорты повышения дозы (RP2D)

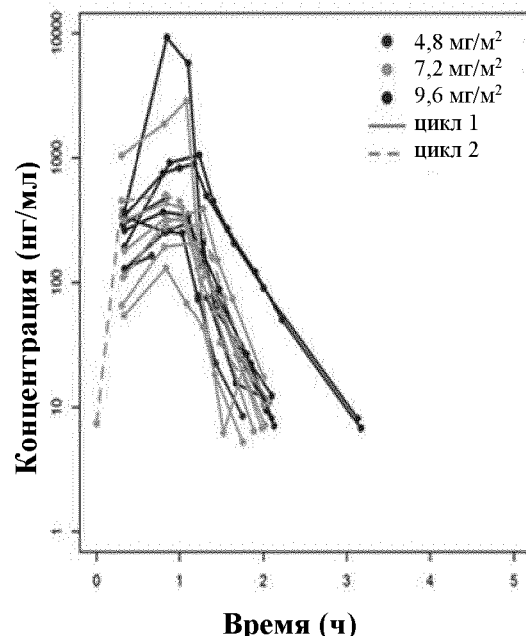


Фиг. 8



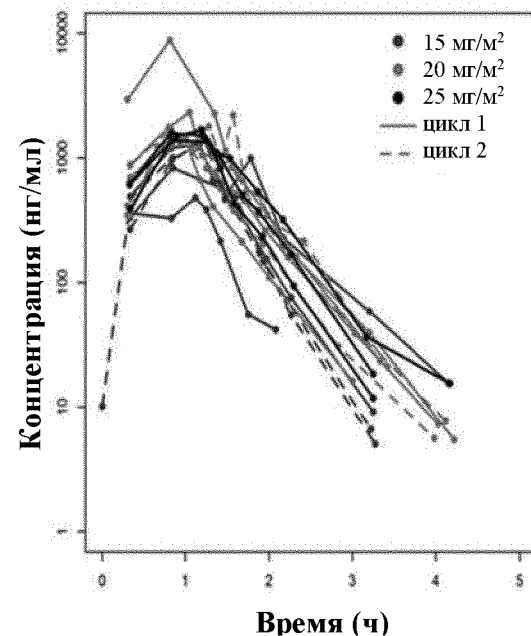
Время (ч)

Фиг. 9А



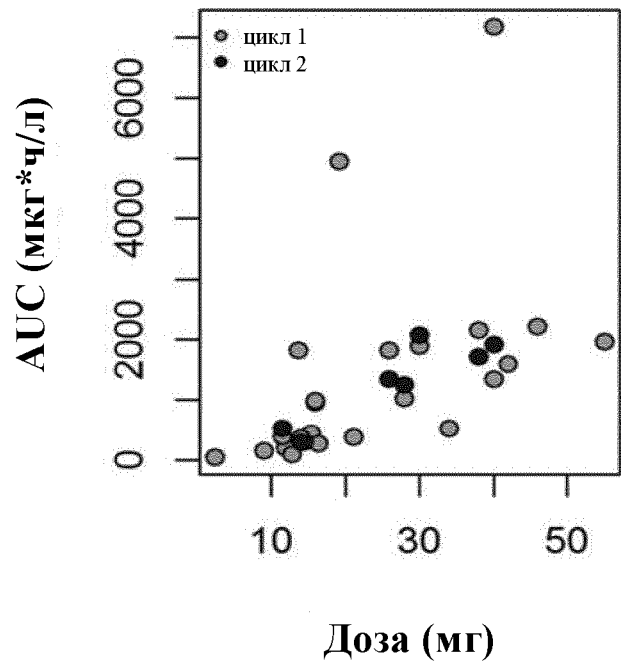
Время (ч)

Фиг. 9В

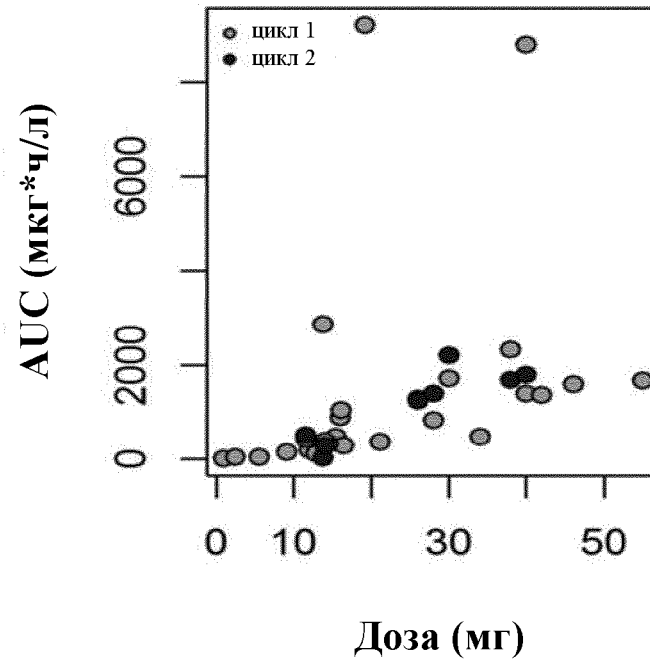


Время (ч)

Фиг. 9С



Фиг. 10А



Фиг. 10В