

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392559** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.12.28

(22) Дата подачи заявки
2022.04.26

(51) Int. Cl. **A61K 38/31** (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

(31) **2130118-9**

(32) **2021.05.04**

(33) **SE**

(86) **PCT/SE2022/050404**

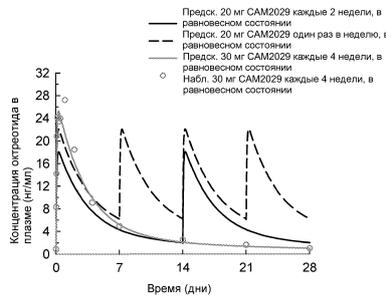
(87) **WO 2022/235186 2022.11.10**

(71) Заявитель:
КАМУРУС АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Тиберг Фредрик (SE)

(74) Представитель:
**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Согласно настоящему изобретению предложены композиции и способы для лечения нейроэндокринных опухолей. Липидную композицию, содержащую 20 мг октреотида, вводят пациенту один раз каждые две недели. Липидная композиция обеспечивает медленное высвобождение октреотида.



Набл.: наблюдаемое; ОСТ: октреотид; Предск.: предсказанное; 1 раз/нед.: один раз в неделю; 1 раз/2 нед.: один раз в 2 недели; 1 раз/4 нед.: один раз в 4 недели; ss: равновесное состояние

202392559

A1

A1

202392559

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявки на патент Швеции № 2130118-9, поданной 4 мая 2021 г., содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой редкие злокачественные новообразования, на которые приходится примерно 0,5% всех впервые диагностированных злокачественных новообразований. НЭО происходят из нейроэндокринных клеток эмбрионального происхождения и, следовательно, могут возникать во многих анатомических участках, таких как гастроэнтеропанкреатический (ГЭП) тракт, легкое или центральная нервная система. Несмотря на некоторые общие морфологические и иммуногистохимические признаки, имеет место значительная неоднородность прогнозов и стратегий лечения в зависимости от первичного участка, гистологической дифференцировки (слабо или хорошо дифференцированная) и стадии. В соответствии с классификацией опухолей Всемирной организации здравоохранения, в версии от 2019 года, нейроэндокринные новообразования подразделяют на НЭО и нейроэндокринные карциномы (НЭК) на основе их молекулярных различий. НЭО дополнительно подразделяют на стадии в соответствии с их гистопатологической характеристикой и их индексом пролиферации (ядерный антиген Ki-67), см. Таблицу 1:

Таблица 1: Критерии классификации и определения стадий нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта и гепатопанкреатобилиарных органов

Терминология	Дифференцировка	Степень дифференцировки	Митотическая активность (митозы/2 мм ²)	Индекс Ki-67
НЭО, стадия 1	Хорошо дифференцированная	Низкая	<2	<3%
НЭО, стадия 2		Промежуточная	2-20	3-20%
НЭО, стадия 3		Высокая	>20	>20%
НЭК, мелкоклеточный тип (МКНЭК, SCNEC)	Слабо дифференцированная	Высокая	>20	>20%
НЭК, крупноклеточный тип (ККНЭК, LCNEC)			>20	>20%
MiNEN	Хорошо или слабо дифференцированная	Вариабельная	Вариабельная	Вариабельная

ККНЭК: крупноклеточная нейроэндокринная карцинома; MiNEN: смешанное нейроэндокринное/нейроэндокринное новообразование; НЭК: нейроэндокринная карцинома; НЭО: нейроэндокринные опухоли; МКНЭК: мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома

[0003] Обзор данных надзора, эпидемиологии и конечных результатов показал, что в 1973 году в Соединенных Штатах Америки (США) заболеваемость составила 1,09 случая на 100000 человек в год, но в последние годы коэффициент заболеваемости НЭО значительно увеличился до приблизительно 7 случаев на 100000 человек в год в 2012 году. В западных странах у большинства пациентов, у которых диагностированы НЭО, такие НЭО представляют собой гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли (ГЭП-НЭО).

[0004] ГЭП-НЭО могут иметь следующие первичные местоположения опухоли: желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, поджелудочная железа, аппендикс, слепая кишка, толстая кишка и прямая кишка. ГЭП-НЭО имеют различный прогноз, основанный на первичном участке заболевания, степени дифференцировки и стадии, экспрессии рецепторов соматостатина и наличии метастазов при постановке диагноза. Выживаемость в случае хорошо дифференцированных, низкоккачественных ГЭП-НЭО является более длительной по сравнению с опухолями высокой степени злокачественности, и НЭО поджелудочной железы имеют более агрессивную биологию, чем НЭО, возникающие в тонком кишечнике.

[0005] Хирургическая резекция первичного и метастатического поражений остается основой лечения НЭО и единственным способом излечения. Однако резекция часто невозможна, поскольку НЭО часто детектируются на более поздней стадии опухоли, когда уже развились метастазы. Удья пациентов с ГЭП-НЭО и прогрессирующим заболеванием вариантами терапии являются аналоги соматостатина (SSA), ингибиторы mTOR, ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб), алкилирующие агенты и нацеленная на рецепторы терапия пептидами, несущими радионуклиды.

[0006] В настоящее время стандартом оказания помощи при начальном лечении неоперабельной или метастатической низкоккачественной ГЭП-НЭО в соответствии с рекомендациями Национальной всеобщей онкологической сети является начало лечения SSA, такими как октреотид или ланреотид. Сандостатин® LAR® (Sandostatin® LAR®) (ацетат октреотида) продается в качестве лекарственного средства для контроля симптомов при ГЭП-НЭО, и ланреотид аутогель (ATG) (соматулин® депо (Somatuline® Depot) или соматулин® аутогель® (Somatuline® Autogel®)) одобрен в США для лечения пациентов с неоперабельными, хорошо или умеренно дифференцированными, местнораспространенными или метастатическими гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями (ГЭП-НЭО) для улучшения выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и увеличения времени до прогрессирования опухоли

или выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с плацебо у пациентов с распространенной НЭО, ранее не получавших лечения. Соматулин вводится медицинскими работниками.

[0007] Одобренная доза сандостатина[®] LAR[®] для лечения распространенной НЭО среднего отдела кишечника составляет 30 мг/месяц, что также является максимальной одобренной дозой для контроля симптомов. Инструкция по применению сандостатина[®] LAR[®] включает несколько предупреждений, касающихся повышенного риска нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как брадикардия и аритмия; лекарственных взаимодействий; повышенного риска желчнокаменной болезни, гипогликемии, гипергликемии и т. д. Учитывая, что на рынке доступно только два препарата, по-прежнему существует потребность в новых средствах лечения, улучшающих контроль симптомов, и/или средствах лечения, улучшающих выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с диагнозом НЭО, в частности, ГЭП-НЭО. Кроме того, существует потребность в средствах лечения, которые обеспечивают пользу для пациента и/или лица, осуществляющего уход, например, путем улучшения качества жизни, простоты введения, например, самостоятельного введения и т. д.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Согласно настоящему изобретению предложена, помимо прочего, липидная композиция, содержащая 20 мг октреотида или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении гастроэнтеропанкреатической нейроэндокринной опухоли, причем указанную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели.

[0009] Дополнительно предложен предварительно заполненный шприц, содержащий липидную композицию, содержащую 20 мг октреотида или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении гастроэнтеропанкреатической нейроэндокринной опухоли, причем указанную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели.

[00010] Дополнительно предложен автоинъектор, имеющий стеклянный отсек, содержащий липидную композицию, содержащую 20 мг октреотида или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении гастроэнтеропанкреатической нейроэндокринной опухоли, причем указанную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[00011] **ФИГ. 1** иллюстрирует дизайн клинического исследования

[00012] На **ФИГ. 2** показаны наблюдаемые или прогнозируемые концентрации октреотида в плазме в равновесном состоянии на основе прогнозируемых параметров фармакокинетики (ФК) и на основе модели популяционной ФК, а также наблюдаемых параметров ФК для сандостатина LAR (Фаза I) у здоровых добровольцев.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00013] Признаки и другие детали настоящего изобретения будут более подробно описаны ниже. Перед дальнейшим описанием настоящего изобретения в настоящем документе приведены некоторые термины, используемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения. Эти определения следует читать с учетом остальной части раскрытия и они понятны обычному специалисту в данной области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины используются в настоящей заявке в значении, соответствующем обычному пониманию специалиста в данной области техники.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[00014] «Лечение» включает любой эффект, например, уменьшение, снижение, модулирование или устранение, который приводит к улучшению состояния, заболевания, нарушения и тому подобного.

[00015] «Индивидуум», «пациент» или «субъект» используются взаимозаменяемо и включают любое животное, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей. Октреотид и его соли (соединение) могут быть введены млекопитающему, такому как человек, а также другим млекопитающим, таким как животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например, домашним животным (например, собакам, кошкам и т.п.), сельскохозяйственным животным (например, коровам, овцам, свиньям, лошадям и т.п.) и лабораторным животным (например, крысам, мышам, морским свинкам и т.п.).

[00016] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» в контексте настоящего документа относится к любым и всем растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, изотоническим и замедляющим всасывание агентам и т. п., которые совместимы с фармацевтическим введением. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники.

[00017] Термин «фармацевтическая композиция» в контексте настоящего документа относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в

настоящем документе, изготовленное с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

[00018] В настоящем описании термин «терапевтически эффективное количество» означает количество рассматриваемого соединения, которое вызовет биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, который предполагается исследователем, ветеринаром, врачом или другим медицинским работником. Соединения согласно настоящему изобретению вводят в терапевтически эффективных количествах для лечения заболевания. В качестве альтернативы, терапевтически эффективное количество соединения представляет собой количество, необходимое для достижения желаемого терапевтического и/или профилактического эффекта, такое как количество, которое приводит к лечению нейроэндокринных опухолей.

[00019] Равновесное состояние представляет собой время, в течение которого концентрация остается стабильной или постоянной при многократном введении лекарственного средства. Равновесное состояние для введения композиций октреотида, раскрытых в настоящем документе, у здоровых добровольцев составляет, по оценкам, от 2 до 3 месяцев, например, примерно 2 месяца.

[00020] Все % указаны по всему тексту настоящего описания по массе, если не указано иное. Процент (%) по массе может быть сокращен, например, как % масс. Кроме того, указанный % масс. представляет собой % от общей массы липидной композиции, включая все компоненты, указанные в настоящем документе, если не указано иное.

Способы

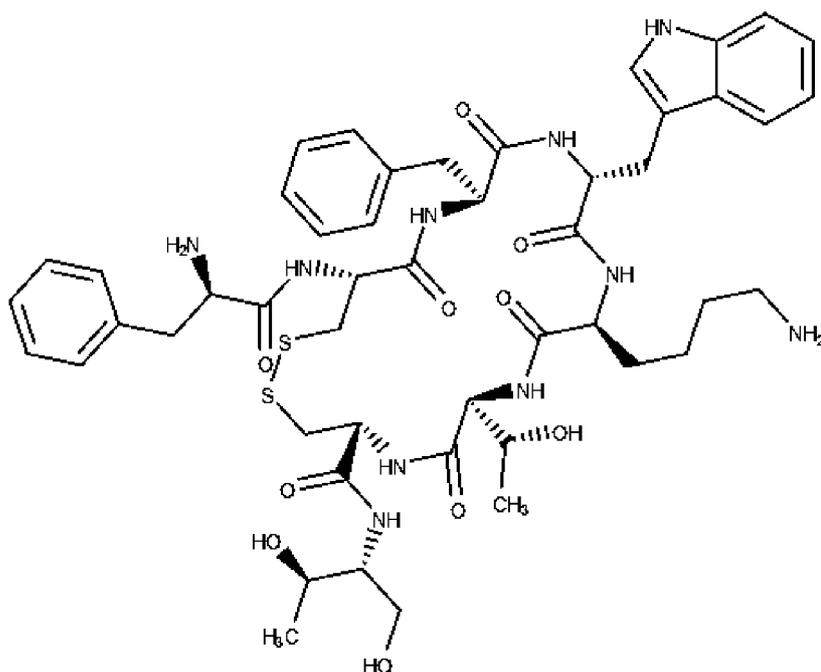
[00021] Согласно настоящему изобретению предложен, помимо прочего, способ лечения нейроэндокринных опухолей с применением липидных композиций, раскрытых в настоящем документе.

[00022] Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения по меньшей мере одной нейроэндокринной опухоли, например, гастроэнтеропанкреатической нейроэндокринной опухоли, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида или его фармацевтически приемлемой соли (например, хлоридной соли), причем указанную липидную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели, и при этом октреотид является единственным фармацевтически активным ингредиентом.

Соединения

[00023] Лекарственный препарат согласно настоящему изобретению представляет собой октреотид 20 мг/мл (хлорид октреотида). Название согласно IUPAC представляет собой (4R,7S,10S,13R,16S,19R)-19-[(2R)-2-амино-3-фенилпропанамидо]-10-(4-аминобутил)-16-бензил-N-[(2R,3R)-1,3-дигидроксипутан-2-ил]-7-[(1R)-1-гидроксиэтил]-13-[(1H-индол-3-ил)метил]-6,9,12,15,18-пентаоксо-1,2-дитиа-5,8,11,14,17-пентаазациклоикозан-4-карбоксамид.

[00024] Октреотид имеет следующую химическую структуру:



и молекулярная масса составляет 1019,3 (свободный пептид, C₄₉H₆₆N₁₀O₁₀S₂).

[00025] Аминокислотная последовательность октреотида представляет собой H₂N-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ол (дисульфидный мостик Cys₂-Cys₇).

[00026] Основной липидной композиции, содержащей 20 мг/мл октреотида (концентрация на основе свободного пептида), является диолеат глицерина и фосфатидилхолин в качестве липидных вспомогательных веществ. Дополнительные вспомогательные вещества в липидной композиции представляют собой этанол (растворитель), пропиленгликоль (соразтворитель). Липидная композиция необязательно включает ЭДТА и этаноламин в качестве дополнительных вспомогательных веществ. Содержание воды в липидной композиции при выпуске препарата составляет не более чем (NMT) 1%, определенное согласно Фарм. США <921>. Липидная композиция содержит хлорид октреотида. В публикации WO2008/152401 (полное раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки), см., например, примеры 4-6, раскрыт способ получения хлорида

октреотида и последующего состава в виде липидной композиции. Дополнительные примеры раскрыты в WO2012/160213 (полное раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки), см., например, примеры 1, 2 и 8. Неактивные вспомогательные вещества, т.е. липиды, диолеат глицерина и фосфатидилхолин, растворитель и соразтворитель и необязательные вспомогательные вещества ЭДТА и этаноламин, а также хлорид октреотида составляют по меньшей мере 80% масс., например, 85% масс. от общей массы лекарственного препарата. Остальные компоненты по существу представляют собой побочные продукты, например, происходящие из липидов. Диолеат глицерина (GDO) также может содержать моноглицериды (не более 2%) и триглицериды (не более 5%). Обычно GDO, используемый в липидной композиции, должен содержать по меньшей мере примерно 93% диолеата глицерина. Фосфатидилхолин также может содержать лизофосфатидилхолин (не более 3%) и триглицериды (не более 2%). Обычно фосфатидилхолин, используемый в липидной композиции, будет содержать по меньшей мере примерно 94% фосфатидилхолина.

[00027] Липидный состав предложен в предварительно заполненном шприце, например, в стеклянном шприце, снабженном небольшой иглой по сравнению со препаратом сравнения (22G), и лекарственный препарат не требует восстановления и считается готовым к использованию. Подходящие шприцы могут представлять собой шприцы, имеющие объем примерно 0,5, примерно 0,75, примерно 1,0, примерно 1,25 и примерно 1,5 мл. Одним из примеров является стеклянный шприц объемом 1 мл, необязательно снабженный небольшой иглой по сравнению с препаратом сравнения (22G).

[00028] Лекарственный препарат сравнения, используемый в настоящем документе, представляет собой сандостатин[®] LAR[®] (также называемый октреотидом LAR), который содержит октреотид в виде ацетатной соли. Он представляет собой октапептид длительного действия с фармакологическими свойствами, имитирующими свойства природного гормона соматостатина. Сандостатин LAR[®] депо (ацетат октреотида для инъекционной суспензии) доступен во флаконе, содержащем стерильный лекарственный препарат, который при смешивании с разбавителем превращается в суспензию, которую вводят в виде ежемесячной внутриягодичной инъекции. Вспомогательные вещества представляют собой сополимер D,L-лактида и гликолида и маннит (E421) во флаконе. Кармеллоза натрия, маннит (E421), полоксамер 188 и вода для инъекций используются в качестве разбавителя/растворителя. Октреотид равномерно распределен в микросферах, которые состоят из биоразлагаемого звездообразного полимера глюкозы, сополимера D,L-молочной и гликолевой кислот. Стерильный маннит добавляют к микросферам для улучшения суспендируемости. В настоящем раскрытии сандостатин LAR также может называться

октреотидом LAR, Oct LAR. Сандостатин LAR поставляется во флаконе и нуждается в восстановлении по меньшей мере за 30 минут перед добавлением в шприц для внутримышечной инъекции с использованием иглы 20G.

[00029] СОМАТУЛИН ДЕПО (ланреотид) или СОМАТУЛИН аутожелъ (ланреотид) (ATG) включает ацетат ланреотида, который является синтетическим циклическим октапептидным аналогом природного гормона соматостатина. Ацетат ланреотида химически известен как [цикло-S-S]-3-(2-нафтил)-D-аланил-L-цистеинил-L-тирозил-D-триптофил-L-лизил-L-валил-L-цистеинил-L-треонинамид, ацетатная соль. Его молекулярная масса составляет 1096,34 (основание), и его аминокислотная последовательность представляет собой:



[00030] Соматулин ДЕПО представляет собой состав с пролонгированным высвобождением для глубокой подкожной инъекции. Он содержит лекарственное вещество ланреотида ацетат, воду для инъекций и уксусную кислоту (для корректировки pH). Соматулин ATG также должен быть восстановлен более чем за 30 минут до подкожной инъекции пациенту с помощью шприца 18G/19G.

[00031] ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

[00032] Настоящее изобретение также относится к липидной композиции, содержащей, состоящей по существу из или состоящей из 20 мг октреотида или его фармацевтически приемлемой соли и диолеата глицерина (GDO), фосфатидилхолина (ФХ), этанола и необязательно пропиленгликоля (PG). Липидные композиции могут быть по существу неводными.

[00033] Липидные композиции могут образовывать депо-композицию при контакте с водной жидкостью. Термин «депо» относится к композиции, которая образуется при воздействии избытка водной жидкости на липидную композицию, например, как это происходит при многочисленных путях парентерального введения, таких как введение в подкожную ткань пациента-человека. Депо, как правило, имеет гораздо более высокую вязкость, чем соответствующая липидная композиция, и обеспечивает постепенное высвобождение октреотида, содержащегося в депо.

Диолеат глицерина (GDO)

[00034] Липидная композиция содержит диолеат глицерина (GDO). GDO может присутствовать в липидной композиции в количестве от 20 до 90% масс. липидной

композиции (например, от 30 до 70% масс., от 33 до 60% масс., от 43 до 60% масс., от 38 до 43% масс.).

[00035] Поскольку GDO может быть получен из природных источников, обычно существует определенная доля «загрязняющего» липида, имеющего другие длины цепи и т. д. В этом контексте «чистый» GDO представляет собой сложный диэфир глицерина и двух C18:1 жирных кислот. Любой другой диацилглицерин считается примесью. В одном аспекте GDO в контексте настоящего документа означает любую коммерческую категорию GDO с сопутствующими примесями (т.е. GDO коммерческой чистоты). Эти примеси могут быть отделены и удалены путем очистки, но, при условии, что категория является постоянной, это редко бывает необходимо. Однако при необходимости «GDO» может представлять собой по существу химически чистый GDO, такой как по меньшей мере 70% чистый GDO (например, по меньшей мере 75% чистый, по меньшей мере 80% чистый, по меньшей мере 85% чистый, по меньшей мере 90% чистый, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95% чистый, по меньшей мере 98% чистый, по меньшей мере 99% чистый (% площади)). Согласно некоторым вариантам реализации содержание диглицеридов в диолеате глицерина составляет от примерно 92% до 100%, например, от примерно 93% до примерно 99%. Содержание олеиновой кислоты (C18:1) в GDO, используемом в настоящей заявке, должно составлять по меньшей мере 80% (например, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%). Согласно некоторым вариантам реализации содержание диглицерида составляет от примерно 93% до примерно 99%, и содержание олеиновой кислоты составляет от примерно 88% до примерно 99% (% площади).

[00036] Любой материал, используемый в липидной композиции, включая GDO, потенциально может включать неизбежные следовые примеси металлов, необязательно включая тяжелые металлы. Типичная максимальная концентрация тяжелых металлов (или элементарных примесей) в GDO составляет 5 м.д.

[00037] Согласно альтернативным вариантам реализации GDO может быть заменен или объединен по меньшей мере с одним другим липидом, например, по меньшей мере одной жирной кислотой и/или сложным эфиром жирной кислоты (липидом). Жирные кислоты/липиды содержат полярную карбоновую кислоту или сложноэфирную «головную группу» с углеводородной цепью, образующей неполярную «хвостовую» группу. Сложные эфиры жирных кислот представляют собой этерифицированные жирные кислоты. Жирные кислоты или сложные эфиры, используемые в липидной композиции, могут быть твердыми или жидкими при комнатной температуре и давлении. Примеры неполярных «хвостовых» групп включают C6-C32 алкильные и алкенильные группы, которые, как правило,

присутствуют в виде длинноцепочечных карбоновых кислот или их сложных эфиров. Они часто описываются со ссылкой на число атомов углерода и число ненасыщенных связей в углеродной цепи. Таким образом, CX:Z обозначает углеводородную цепь, имеющую X атомов углерода и Z ненасыщенных связей. Примеры, в частности, включают такие группы как капроил (C6:0), каприлоил (C8:0), каприлоил (C10:0), лауроил (C12:0), миристоил (C14:0), пальмитоил (C16:0), фитаноил (C16:0), пальмитолеил (C16:1), стеароил (C18:0), олеил (C18:1), элаидоил (C18:1), линолеил (C18:2), линоленоил (C18:3), арахидоноил (C20:4), бегеноил (C22:0) и лигноцериол (C24:9). Когда в настоящем документе делается ссылка на число атомов углерода в «цепи» или «хвосте», это число включает атом углерода -C(O)O-фрагмента, как обычно принято в данной области техники.

[00038] Таким образом, типичные неполярные цепи основаны на жирных кислотах природных сложноэфирных липидов, включая капроновую, каприловую, каприновую, лауриновую, миристиновую, пальмитиновую, фитановую, пальмитолиновую, стеариновую, олеиновую, элаидиновую, линолевую, линоленовую, арахидоновую, бегеновую или лигноцериновую кислоты или соответствующие спирты.

[00039] Липид(ы) может быть насыщенным или ненасыщенным. Например, липид(ы) может содержать по меньшей мере 1% масс. ненасыщенного липида (в пересчете на общее содержание липидов) (например, по меньшей мере 5% масс. (5-100%), по меньшей мере 15% масс. (15-100%), по меньшей мере 30% масс. (30-100%), по меньшей мере 50% масс. (50-100%), по меньшей мере 80% масс. (80-100%)).

[00040] GDO может быть заменен или объединен, например, с пищевым липидом, таким как миндальное масло, масло авокадо, сливочное масло, масло канола, касторовое масло, кокосовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, льняное масло, топленое масло, сало, масло семян льна, масло макадамии, маргарин, горчичное масло, оливковое масло, пальмовое масло, арахисовое масло, масло из семян тыквы, масло рисовых отрубей, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, подсолнечное масло, масло из семян чая, растительное масло или масло грецкого ореха.

[00041] Одним из конкретных примеров является токоферол, который может быть использован для замены GDO.

[00042] При замене GDO по меньшей мере одним другим липидом по меньшей мере один липид может присутствовать в липидной композиции в количестве в диапазоне от 20 до 90% масс. липидной композиции (например, от 30 до 70% масс., от 33 до 60% масс., от 43 до 60% масс., от 38 до 43% масс.). Если липидная композиция содержит как GDO, так и по меньшей мере один дополнительный липид, комбинация также может присутствовать в

липидной композиции в количестве в диапазоне от 20 до 90% масс. липидной композиции (например, от 30 до 70% масс., от 33 до 60% масс., от 43 до 60% масс., от 38 до 43% масс.).

Фосфатидилхолин (ФХ)

[00043] Липидная композиция также содержит фосфатидилхолин (ФХ). ФХ присутствует в количестве в диапазоне от 20 до 80% масс. липидной композиции (например, от 30 до 70% масс., от 33 до 55% масс., от 35 до 55% масс., от 38 до 43% масс.). Соотношения GDO: ФХ могут составлять от 40:60 до 70:30 (например, от 45:55 до 55:45, от 40:60 до 54:46, от 45:55 до 54:46, от 47:53 до 53:47). Соотношения примерно 50:50 (например, от 49:51 до 51:49) могут быть высокоэффективными.

[00044] Согласно альтернативным вариантам реализации ФХ может быть заменен или объединен по меньшей мере с одним другим фосфолипидом. Фосфолипиды могут быть получены из природного источника. В случае ФХ подходящие источники фосфолипидов включают яйцо, сердце (например, крупного рогатого скота), мозг, печень (например, крупного рогатого скота) и растительные источники, включая растительный ФХ, например, из соевых бобов. Такие источники могут обеспечивать один или более компонентов ФХ и/или по меньшей мере один другой фосфолипид. Любой отдельный ФХ или его смесь можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, хотя в большинстве вариантов реализации, описанных в настоящем документе, используются ФХ из яйца, сердца (например, крупного рогатого скота), мозга, печени (например, крупного рогатого скота) и растительных источников, включая растительный ФХ, например, из соевых бобов, или любая их смесь.

[00045] ФХ может быть получен из сои. ФХ может содержать 18:2 жирные кислоты в качестве первичного жирнокислотного компонента с 16:0 и/или 18:1 в качестве вторичных жирнокислотных компонентов. Они могут присутствовать в ФХ в соотношении от 1,5:1 до 6:1. Может быть использован ФХ, имеющий приблизительно 60-65% 18:2, 10-20% 16:0, 5-15% 18:1, при этом остальные преимущественно представляют собой другие 16-углеродные и 18-углеродные жирные кислоты, например, соевый ФХ. Согласно некоторым вариантам реализации ФХ имеет чистоту не менее 90%, не менее 92%, не менее 94%, например, примерно 94%-100% (в пересчете на сухую массу). Максимальное содержание лизофосфатидилхолина составляет примерно 3%, например, не более 3%. Максимальное содержание триглицеридов составляет примерно 2%, например, не более 2%. Согласно некоторым вариантам реализации ФХ, используемый в липидной композиции, имеет чистоту примерно 94%-100% (в пересчете на сухую массу) и содержит не более 3% лизофосфатидилхолина и необязательно не более 2% триглицеридов.

[00046] В качестве альтернативы, компонент ФХ может содержать синтетический диолеоил-ФХ (DOPC). Применение DOPC может обеспечить повышенную стабильность и, таким образом, может быть использовано для композиций, которые должны быть стабильными при длительном хранении и/или которые должны иметь длительный период высвобождения *in vivo*. В данном случае компонент ФХ может содержать по меньшей мере 50% синтетического диолеоил-ФХ (например, по меньшей мере 75% синтетического диолеоил-ФХ) и даже по существу чистый синтетический диолеоил-ФХ. Любой оставшийся ФХ может быть любого типа. DOPC может быть дороже.

[00047] Альтернативные типы фосфолипидов представляют собой синтетические или высокоочищенные ФХ, такие как диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), которые в альтернативных вариантах реализации могут быть использованы в качестве всего или части фосфолипидного компонента. Синтетический диолеоил-ФХ может представлять собой 1,2-диолеоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин, и другие синтетические компоненты ФХ включают DDPС (1,2-дидеканоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); DEPC (1,2-диэрукоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); DLOPC (1,2-дилинолеоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); DLPC (1,2-дилауроил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); DMPC (1,2-димиристоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); DOPC (1,2-диолеоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); DPPC (1,2-дипальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); DSPC (1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); MPPC (1-миристоил-2-пальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); MSPC (1-миристоил-2-стеароил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); PMPC (1-пальмитоил-2-миристоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); POPC (1-пальмитоил-2-олеоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); PSPC (1-пальмитоил-2-стеароил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); SMPC (1-стеароил-2-миристоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); SOPC (1-стеароил-2-олеоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин); и SPPC (1-стеароил-2-пальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин) или любую их комбинацию.

[00048] Альтернативные липидные композиции, которые можно применять в настоящем изобретении, раскрыты в WO2016/066655, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки, в которых липидные матрицы с медленным высвобождением основаны на триациллипидах, которые могут образовывать депо-композиции при воздействии водных жидкостей без необходимости присутствия фосфолипидного компонента, хотя в некоторых вариантах реализации фосфолипид также может присутствовать.

[00049] Альтернативные варианты реализации включают фосфатидилэтанолламин (ФЭ), фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол вместо фосфатидилхолина.

[00050] Поскольку липидные композиции подлежат введению субъекту, такому как пациент, с включением октреотида, компоненты должны быть биосовместимыми. В этом

отношении ФХ (такие как соевый ФХ и/или DOPC) и GDO являются пригодными, поскольку они хорошо переносятся и расщепляются *in vivo* на компоненты, которые естественным образом присутствуют в организме млекопитающих. Подходящие количества каждого компонента, подходящего для комбинации, представляют собой количества, указанные в настоящем документе для отдельных компонентов в любой комбинации. Это также применимо к любым комбинациям компонентов, указанных в настоящем документе, если позволяет контекст.

[00051] При замене ФХ по меньшей мере одним другим фосфолипидом указанный по меньшей мере один фосфолипид может присутствовать в липидной композиции в количестве в диапазоне от 20 до 80% масс. липидной композиции (например, от 30 до 70% масс., от 33 до 55% масс., от 35 до 55% масс., от 38 до 43% масс.). Если липидная композиция содержит как ФХ, так и по меньшей мере один дополнительный фосфолипид, комбинация также может присутствовать в липидной композиции в количестве в диапазоне от 20 до 80% масс. липидной композиции (например, от 30 до 70% масс., от 33 до 55% масс., от 35 до 55% масс., от 38 до 43% масс.). Соотношения GDO и/или по меньшей мере одного липида, отличного от GDO: ФХ и/или по меньшей мере одного фосфолипида, отличного от ФХ, могут составлять от 40:60 до 70:30 (например, от 45:55 до 55:45, от 40:60 до 54:46, от 45:55 до 54:46, от 47:53 до 53:47). Соотношения примерно 50:50 (например, от 49:51 до 51:49) могут быть высокоэффективными.

Растворитель

[00052] Липидная композиция также содержит растворитель этанол. Согласно альтернативным вариантам реализации этанол может быть заменен или объединен по меньшей мере с одним другим биосовместимым органическим растворителем. Поскольку липидная композиция может образовывать депо-композицию после введения (например, *in vivo*), как правило, при контакте с избытком водной жидкости, желательно, чтобы этот растворитель переносился субъектом и мог смешиваться с водной жидкостью, например, биологическими жидкостями, и/или диффундировать или растворяться из липидной композиции в водную жидкость. Таким образом, можно применять растворители, имеющие по меньшей мере умеренную растворимость в воде. Согласно некоторым вариантам реализации липидные композиции содержат полярный соразтворитель.

[00053] Согласно альтернативным вариантам реализации вместо (или в дополнение к нему) этанола растворитель в липидной композиции содержит, состоит по существу из или состоит из по меньшей мере одного растворителя, выбранного из группы, состоящей из: спиртов, аминов, амидов и сложных эфиров. Таким образом, растворитель может содержать по меньшей мере односпиртовой растворитель, такой как этанол, пропанол, изопропанол

или их смеси. Согласно одному варианту реализации растворитель представляет собой этанол. Липидная композиция также может содержать, состоять по существу из или состоять из односпиртового растворителя (например, этанола) и полярного соразтворителя (например, пропиленгликоля). Количество растворителя в липидной композиции может влиять на несколько характеристик, включая, например, вязкость и скорость (и продолжительность) высвобождения. Таким образом, количество растворителя может быть по меньшей мере достаточным для обеспечения смеси с низкой вязкостью, но может быть дополнительно определено таким образом, чтобы обеспечить желаемую скорость высвобождения. Как правило, уровень растворителя от 1 до 30% (например, от 2 до 20%, от 2 до 18%, от 2 до 16%, от 2 до 15%) обеспечит подходящие свойства высвобождения и вязкости. Согласно некоторым вариантам реализации уровень растворителя (например, EtOH) составляет 3-10%, и уровень соразтворителя (например, PG) составляет 3-10%.

[00054] Как указано выше, количество растворителя в липидных композициях может быть по меньшей мере достаточным для обеспечения смеси с низкой вязкостью (например, молекулярного раствора) компонентов липидной композиции и может быть определено для любой конкретной комбинации компонентов стандартными способами.

[00055] Растворитель может представлять собой один растворитель (например, этанол) или смесь подходящих растворителей (например, этанол и PG), но обычно будет иметь низкую вязкость. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой смесь этанола и пропиленгликоля без какого-либо другого растворителя. Вязкость растворителя «низкой вязкости» (отдельного растворителя или смеси) может составлять не более 18 мПа·с при 20°C (например, не более 15 мПа·с при 20°C, не более 10 мПа·с при 20°C, не более 7 мПа·с при 20°C).

[00056] В WO2012/160213 описано, что добавление полярного растворителя в дополнение к односпиртовому растворителю приводит к многочисленным преимуществам, включая снижение вязкости и снижение профиля прорывного высвобождения (burst profile) активного агента. В дополнение к аспектам, описанным ранее для компонента растворителя, в некоторых вариантах реализации растворитель содержит односпиртовой растворитель (например, этанол) и полярный соразтворитель. Термин «полярный соразтворитель» в контексте настоящего документа обозначает растворитель, имеющий диэлектрическую проницаемость (диэл. прониц.) по меньшей мере 28 при 25°C (например, по меньшей мере 30 при 25°C), но не являющийся водой или любой водной жидкостью. Примеры включают пропиленгликоль (диэл. прониц. -32) и N-метил-2-пирролидон (NMP, диэл. прониц. -32). Уровни растворителя, указанные в настоящем документе, могут быть в

равной степени применимы к смесям односпиртового растворителя и полярного соразтворителя, если из контекста не следует иное.

[00057] Согласно другому варианту реализации растворитель содержит, по существу состоит из или состоит из смеси односпиртового растворителя и полярного соразтворителя. Полярный соразтворитель может представлять собой диспиртовой С3-С6 органический растворитель, т. е. С3-С6 органический растворитель, содержащий две гидроксигруппы. Диспиртовой растворитель может представлять собой пропиленгликоль. В случае его присутствия полярный соразтворитель может быть включен на уровне от 2 до 12% масс. липидной композиции (например, от 3 до 10% масс., от 4 до 9% масс.). Этот уровень учитывают как часть диапазонов, указанных выше для растворителя. Согласно одному варианту реализации растворитель содержит, по существу состоит из или состоит из смеси этанола и пропиленгликоля (PG), причем PG считается соразтворителем.

[00058] В случае присутствия как органического односпиртового растворителя, так и полярного соразтворителя, например, этанола и PG, соотношение односпиртового растворителя и полярного соразтворителя может находиться в диапазоне от 20:80 до 70:30 (масс./масс.) (например, от 30:70 до 70:30 (масс./масс.), от 40:60 до 60:40 (масс./масс.)). Количества и соотношение этанола и PG могут оказывать влияние на такие свойства как высвобождение активного агента, вязкость липидной композиции и т. д., признаки, которые все являются важными характеристиками липидных композиций, подходящих для подкожной инъекции активного агента пациенту, нуждающемуся в этом.

[00059] Согласно одному варианту реализации растворитель присутствует на уровне от 1 до 30% масс. (например, от 5 до 15% масс., от 8 до 18% масс., от 8 до 18% масс.) и содержит, состоит по существу из или состоит из смеси этанола и PG, при этом соотношение этанола и PG (масс./масс.) составляет от 30:70 до 70:30 (масс./масс.) (например, от 40:60 до 60:40 (масс./масс.)). Дополнительные примеры представляют собой примерно 4-10% масс. этанола и примерно 4-10% масс. PG, например, примерно 5-8% масс. каждого.

[00060] Даже если полярный соразтворитель присутствует в липидной композиции, при выпуске липидной композиции для продажи общий уровень воды может оставаться на уровнях, описанных в настоящем документе (например, 1,0% масс. или менее, от 0,1 до 1,0% масс.).

[00061] Термин «выпуск» в данном контексте означает выпуск для введения пациенту, т.е. фармацевтический продукт (препарат), одобренный регулирующим органом, например, Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Термин «спецификация при выпуске» означает испытания и пределы, в

соответствии с которыми проводят измерения сырья, промежуточного и конечного препарата перед применением и/или выпуском.

Дополнительный компонент – ЭДТА

[00062] Липидная композиция также может необязательно содержать ЭДТА («этилендиаминтетрауксусная кислота» или «эдетовая кислота»). В настоящем документе термин «ЭДТА» может представлять собой этилендиаминтетрауксусную кислоту как таковую. В качестве альтернативы, ЭДТА, как указано в настоящем документе, может включать саму этилендиаминтетрауксусную кислоту, аналоги ЭДТА и алкиламмониевые соли ЭДТА. Таким образом, в настоящем документе «ЭДТА» включает «ЭДТА, ее аналоги и алкиламмониевые соли ЭДТА», если позволяет контекст. «ЭДТА» не включает динатриевую соль ЭДТА.

[00063] Примеры аналогов ЭДТА включают:

Иминодиуксусную кислоту (IDA) - $(\text{NH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}))_2$;

Нитрилотриуксусную кислоту (NTA) - $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_3$;

Пентетовую кислоту* - $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$;

Эгтазовую кислоту - $\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$;

NOTA - $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2]_3$; и

DOTA - $[\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2]_4$.

* Также известна как «ДТРА»

[00064] Аналоги ЭДТА и их алкиламмониевые соли дополнительно раскрыты и описаны в WO 2018/060212, который включен в настоящую заявку посредством ссылки.

[00065] Алкиламмониевую соль(соли) ЭДТА обеспечивают путем приведения ЭДТА или ее аналога в контакт с подходящим алкиламином, примерами являются:

Этаноламин «ЕТА» $(\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}))$;

Диэтаноламин «DiETA» $(\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2)$;

Меглюмин $(\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH})$;

Трис-гидроксиметиламин «ТРИС» $(\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_3)$;

Этилендиамин $(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$; или

Серинол $(\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2)$.

[00066] Масса катиона алкиламмония Формулы (I) может быть ниже 500 а.е.м. (например, ниже 350, ниже 250 а.е.м.). Могут быть использованы соли ЭДТА, содержащие ион этаноламмония $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3)$. Соль ЭДТА может представлять собой соль ЭДТА с этаноламином (ЕТА) (например, ЭДТА только с ЕТА).

[00067] Липидная композиция также может содержать соли ЭДТА, содержащие анион ЭДТА и по меньшей мере один катион алкиламмония подходящего алкиламина, как описано ранее.

[00068] Считается, что обеспечение ЭДТА и/или ее структурного аналога и подходящего алкиламина, например, этилендиаминтетрауксусной кислоты и этаноламина, или этилендиаминтетрауксусной кислоты и диэтанолламина, позволяет солюбилизовать ЭДТА или ее структурный аналог путем образования алкиламмониевой соли ЭДТА или ее структурных аналогов. В отличие от неорганической натриевой соли ЭДТА, т.е. динатриевой соли ЭДТА, обеспечение алкиламина и ЭДТА или ее структурных аналогов позволяет получать значительные количества ЭДТА в растворе липидных компонентов. Более подробная информация доступна в WO 2018/060212.

Необязательные вспомогательные вещества

[00069] Помимо октреотида или его фармацевтически приемлемой соли, липидная композиция может содержать дополнительное(ые) вспомогательное(ые) вещество(вещества).

[00070] Октреотид, растворенный в липидной композиции, можно сделать стабильным (как стабильным при хранении, так и стабильным *in vivo*) с помощью определенных стабилизирующих добавок. Такие добавки включают, но не ограничиваются перечисленными, сахара (например, сахарозу, трегалозу, лактозу и т. д.), полимеры (например, полиолы, такие как карбоксиметилцеллюлоза), аминокислоты (такие как метионин, глутамат, лизин и т. д.), растворимые в липидах кислотные компоненты, такие как HCl, анионные липиды и/или поверхностно-активные агенты (такие как диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин (POPG) и олеиновая кислота (OA)). Хотя все перечисленное выше представляет собой возможные пути изменения свойств липидных композиций, раскрытых в настоящем документе, ЭДТА обычно считается достаточной для достижения необходимой стабильности липидной композиции.

[00071] Однодозовые форматы, такие как предварительно заполненные шприцы, содержащие липидные композиции, раскрытые в настоящем документе, должны оставаться стабильными и эффективными при хранении до применения, но являются утилизируемыми после однократного применения. По существу неводные липидные композиции обладают повышенной стабильностью при хранении при повышенных температурах, например, при 25°C или даже 40°C. Это обеспечивает преимущества с точки зрения простоты транспортировки и хранения (нет необходимости в охлаждении). Однодозовый формат липидной композиции может иметь стабильность, при которой после хранения в течение 2

месяцев при 25°C (с воздухом в головном пространстве) определенная концентрация октреотида составляет по меньшей мере 95% от первоначально определенной концентрации октреотида, и через 3 месяца определенная концентрация октреотида составляет по меньшей мере 90% от первоначально определенной концентрации октреотида, липидная композиция, раскрытая в настоящем документе, обычно имеет приемлемую стабильность при хранении в течение двенадцати месяцев или дольше.

[00072] Однодозовый формат липидной композиции может иметь стабильность, при которой после хранения в течение 2 месяцев при 40°C (с воздухом в головном пространстве) определенная концентрация октреотида составляет по меньшей мере 85% от первоначально определенной концентрации октреотида, и через 3 месяца определенная концентрация октреотида составляет по меньшей мере 80% от первоначально определенной концентрации октреотида.

[00073] Таким образом, липидные композиции могут необязательно содержать антимикробный или микростатический агент, который включает бактериостатические агенты и консервант. Такие агенты включают хлорид бензалкония, м-крезол, бензиловый спирт или другие фенольные консерванты. Можно применять типичные концентрации, известные в данной области техники. Согласно большинству аспектов и вариантов реализации антимикробные или микростатические агенты не добавляются.

[00074] Эти дополнительные компоненты, если они присутствуют, могут присутствовать в количестве от 0 до 5% по массе (например, от 0,01 до 5% по массе), например, не более 2% по массе или не более 1% по массе.

[00075] Согласно некоторым вариантам реализации липидная композиция не содержит дополнительного вспомогательного вещества, только ЭДТА и алкиламин.

Содержание воды

[00076] Трудно устранить все следы воды (особенно из сырья). Даже если могут быть получены по существу безводные составы, липидные композиции, описанные в настоящем раскрытии, как правило, будут храниться в готовой к использованию форме, например, в шприцах и, возможно, при охлаждении. Шприцы часто не являются полностью герметичными, это означает, что уровень воды в липидной композиции может увеличиваться до заметного уровня с течением времени, например, в течение месяцев, даже если начальный уровень воды является незначительным.

[00077] Начальный абсолютный уровень воды в липидной композиции может составлять от 0 до 1,0% масс. (например, менее 1,0% масс., менее 0,8% масс., менее 0,5% масс.). Например, уровень воды может находиться в диапазоне от 0,1 до 0,9% масс., например, от 0,2 до 0,8% масс. Эти уровни относятся к абсолютному уровню воды, а не к добавленным

уровням воды. Любое неизбежное следовое количество воды, присутствующей в компонентах липидной композиции, включено в данный указанный уровень воды. После 3 месяцев хранения абсолютный уровень воды может составлять не более 1,5% масс. Абсолютные уровни воды могут быть измерены способами, хорошо известными в данной области, такими как титрование по Карлу Фишеру. Например, содержание воды может быть измерено в соответствии с методикой в Фармакопее США (USP 40 - NF 35, USP <921> Определение содержания воды, метод 1a).

[00078] Содержание воды в липидной композиции составляет от 0 до 1,0% масс. (например, менее 1,0% масс., менее 0,8% масс., менее 0,5% масс.), когда препарат липидной композиции выпускается в продажу (например, выпускается для введения пациенту).

[00079] Варианты реализации

[00080] Настоящее изобретение относится к способу лечения по меньшей мере одной нейроэндокринной опухоли (НЭО), включающему, состоящему по существу из или состоящему из введения пациенту, нуждающемуся в этом, липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанную липидную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели.

[00081] Липидную композицию, описанную в настоящем документе, можно вводить пациенту один раз каждые две недели в формате однократной единичной дозы или в форматах многократных доз.

[00082] По меньшей мере одна нейроэндокринная опухоль может представлять собой гастроэнтеропанкреатическую нейроэндокринную опухоль (ГЭП-НЭО).

[00083] Липидная композиция может быть введена пациенту путем подкожной инъекции. Липидная композиция может быть введена пациенту с помощью шприца, предварительно заполненного шприца, автоинъектора или шприц-ручки.

[00084] Липидная композиция может быть введена пациенту не более одного раза каждые две недели (или не более одного раза в неделю) и в объеме примерно 1 мл.

[00085] Липидный состав может быть обеспечен в предварительно заполненном шприце, например, в стеклянном шприце объемом 1 мл, оснащенный небольшой иглой по сравнению с препаратом сравнения (22G), и лекарственный препарат не требует восстановления и считается готовым к использованию.

[00086] Было показано, что биодоступность октреотида или его фармацевтически приемлемой соли выше для липидной композиции согласно настоящему изобретению, вводимой подкожно, чем для сандостатина[®] LAR[®], который вводят в виде внутримышечной инъекции. Завершенные клинические исследования фазы I показали, что высвобождение октреотида из липидной композиции согласно настоящему изобретению

имеет быстрое начало действия, при этом C_{\max} октреотида наблюдается в течение приблизительно от 4 до 24 часов после введения дозы. См. Tiberg et al., *British J. Clin. Pharmacol.* 80(3):460-472 (2015). После этого концентрация в плазме медленно снижалась с течением времени, при этом терапевтические уровни лекарственного средства поддерживались в течение приблизительно 4 недель, что приводило к наблюдаемому подавлению уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в течение 4 недель после введения дозы. Пропорциональную дозе ФК наблюдали в диапазоне доз от 10 до 30 мг липидной композиции. Биодоступность октреотида была приблизительно в 5 раз выше для липидной композиции согласно настоящему изобретению, чем для сандостатина® LAR®.

[00087] В исследовании фазы 2 было показано, что переключение с сандостатина® LAR® (10 мг, 20 мг или 30 мг) на липидную композицию, содержащую октреотид, вводимый подкожно (20 мг один раз в месяц или 10 мг каждые 2 недели), было связано с поддержанием или снижением уровней инсулиноподобного фактора роста-1 (по сравнению со значениями до переключения) и поддержанием уровней гормона роста у пациентов с акромегалией, а также поддержанием или улучшением контроля симптомов, измеренным по эпизодам «приливов» и перистальтики кишечника, у пациентов с НЭО. См. Pavel et al., *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* (2019) 83:375-385. ФК данные из исследования подтвердили результаты исследований на здоровых добровольцах и показали более высокое воздействие октреотида после лечения липидной композицией согласно настоящему изобретению, чем после лечения сандостатином® LAR®.

[00088] Безопасность, включая местную переносимость в месте инъекции, была изучена во всех исследованиях. Профиль нежелательных явлений (НЯ), наблюдаемый при использовании липидной композиции согласно настоящему изобретению, соответствовал тому, который был зарегистрирован для сандостатина® LAR® и октреотида с немедленным высвобождением (IR), при этом наиболее часто сообщаемыми НЯ были преходящие явления и явления легкой и умеренной степени тяжести со стороны ЖКТ.

[00089] Для каждого введения липидной композиции согласно настоящему изобретению пациент может иметь максимальную концентрацию (C_{\max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) менее 45 нг/мл (например, менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл, менее 30 нг/мл), такую как 3-45 нг/мл, такую как 4-40 нг/мл, такую как 5-35 нг/мл. C_{\max} октреотида в равновесном состоянии определяют через 2 месяца лечения. Концентрация октреотида может быть определена с использованием сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, как описано в Karnes et al., *Journal of Chromatography B*, 879 (2011) 2081-2088. Могут использоваться сервисные лаборатории,

такие как PPD[®] лаборатории (<https://www.ppd.com/our-solutions/ppd-laboratories/bioanalytical-lab/>).

[00090] Пациент также может иметь среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 3-24 нг/мл (например, 4-20 нг/мл, 5-15 нг/мл, 5-10 нг/мл) для каждого введения липидной композиции.

[00091] Пациент также может иметь AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1300-6700 нг·ч/мл (например, 1700-5000 нг·ч/мл, 1700-3400 нг·ч/мл), такую как 1550-3500 нг·ч/мл, такую как 1600-3450 нг·ч/мл, такую как 1600-3400 нг·ч/мл, для каждого введения липидной композиции.

[00092] Введение липидной композиции, раскрытой в настоящем документе, обеспечивает депо лекарственного средства, содержащее октреотид, у пациента, причем указанное депо может обеспечивать высвобождение октреотида у пациента в течение примерно двух недель, и при этом пациент может иметь уровни октреотида в плазме крови по меньшей мере примерно 3 нг/мл (например, по меньшей мере примерно 4 нг/мл, по меньшей мере примерно 5 нг/мл, по меньшей мере примерно 6 нг/мл) для каждого введения липидной композиции. Депо может находиться в подкожной ткани пациента.

[00093] Липидная композиция согласно настоящему изобретению может обеспечивать выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), составляющую по меньшей мере 16 месяцев (например, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяц, по меньшей мере 22 месяца, по меньшей мере 23 месяца). ВБП определяют как время от даты первого введения пациенту липидной композиции согласно настоящему изобретению до даты первого прогрессирования заболевания, определенного в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1), или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше.

[00094] Липидная композиция согласно настоящему изобретению может обеспечить улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] (30 мг, вводимые внутримышечно каждые 4 недели). Настоящее изобретение также может обеспечить улучшенную или примерно такую же ВБП, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель) (120 мг, вводимые подкожно каждые 4 недели), как уже упоминалось, ВБП оценивают согласно критериям оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1). Например, варианты реализации настоящего изобретения могут обеспечить улучшенную ВБП по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] (30 мг, вводимые внутримышечно каждые 4 недели) и/или повышенную или примерно такую же ВБП, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель) (120 мг, вводимые подкожно

каждые 4 недели) у пациентов, например, имеющих неоперабельные/метастатические и хорошо дифференцированные гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли (ГЭП-НЭО).

[00095] Липидная композиция, вводимая один раз каждые две недели и содержащая 20 мг октреотида, может обеспечить улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с плацебо или сандостатином[®] LAR[®] (30 мг, вводимые внутримышечно каждые 4 недели) и/или повышенную или примерно такую же выживаемость без прогрессирования, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутожель) (120 мг, вводимые подкожно каждые 4 недели), при этом выживаемость без прогрессирования заболевания определяют рентгенологически в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

[00096] Липидная композиция, вводимая один раз каждые две недели и содержащая 20 мг октреотида, может обеспечить улучшенную общую частоту ответа (ОЧО) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] (30 мг, вводимые внутримышечно каждые 4 недели) и/или соматулином[®] депо (соматулин[®] аутожель) (120 мг, вводимые подкожно каждые 4 недели), определенную в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1). Общая частота ответа может быть выбрана из группы, состоящей из полного ответа и/или частичного ответа.

[00097] Липидная композиция согласно настоящему изобретению может обеспечить улучшенную частоту контроля заболевания (DCR) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] (30 мг, вводимые внутримышечно каждые 4 недели) и/или соматулином[®] депо (соматулин[®] аутожель) (120 мг, вводимые подкожно каждые 4 недели), определенную в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

[00098] Липидная композиция согласно настоящему изобретению может обеспечить улучшенное время до достижения ответа опухоли по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] (30 мг, вводимые внутримышечно каждые 4 недели) и/или соматулином[®] депо (соматулин[®] аутожель) (120 мг, вводимые подкожно каждые 4 недели), определенное в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

[00099] Липидная композиция согласно настоящему изобретению может обеспечить улучшенный показатель общей выживаемости по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] (30 мг, вводимые внутримышечно каждые 4 недели) и/или соматулином[®] депо (соматулин[®] аутожель) (120 мг, вводимые подкожно каждые 4 недели), определенный по показателям общей выживаемости (т. е. время от даты первого введения до даты смерти пациента).

[000100] Липидная композиция может вводиться пациенту один раз каждые две недели до тех пор, пока у пациента не разовьется прогрессирующее заболевание (ПЗ), определяемое

рентгенологически в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1), после чего липидную композицию можно вводить пациенту один раз в неделю. Сообщалось, что увеличение интенсивности дозы или частоты введения доз аналогов соматостатина, таких как октреотид, в целом хорошо переносится, это позволяет предположить, что сокращение интервала введения дозы липидной композиции согласно настоящему изобретению с одного раза каждые две недели до одного раза в неделю вряд ли будет представлять повышенный риск для пациентов.

[000101] Пациент может иметь максимальную концентрацию (C_{max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) менее 45 нг/мл (например, менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл, менее 30 нг/мл), такую как 3-45 нг/мл, такую как 4-40 нг/мл, такую как 5-35 нг/мл, для каждого введения.

[000102] Пациент может иметь среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 6-40 нг/мл (например, 7-30 нг/мл, 7-25 нг/мл) для каждого введения один раз в неделю.

[000103] Пациент также может иметь среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 4-20 нг/мл для каждого введения один раз в неделю.

[000104] Пациент может иметь AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1000-6700 нг·ч/мл (например, 1000-5900 нг·ч/мл, 1200-5000 нг·ч/мл, 1200-4200 нг·ч/мл), такую как 1550-3500 нг·ч/мл, такую как 1600-3450 нг·ч/мл, такую как 1600-3400 нг·ч/мл, для каждого введения один раз в неделю.

[000105] Введение липидной композиции может обеспечить депо лекарственного средства, содержащее октреотид, у пациента, причем указанное депо может обеспечивать высвобождение октреотида у пациента в течение примерно 1 недели, и при этом пациент может иметь уровни октреотида в плазме крови по меньшей мере примерно 5 нг/мл (например, по меньшей мере примерно 7 нг/мл, по меньшей мере примерно 8 нг/мл, по меньшей мере примерно 10 нг/мл) для каждого введения один раз в неделю.

[000106] По сравнению с сандостатином[®] LAR[®], который вводят в виде внутримышечной (в/м) инъекции и который необходимо восстановить перед инъекцией, липидная композиция согласно настоящему изобретению может быть обеспечена в предварительно заполненном шприце без необходимости восстановления. Липидная композиция согласно настоящему изобретению также обеспечивает возможность самостоятельного введения или введения партнером и может быть проще в обращении и введении, что потенциально улучшает удобство для пациента и уход за ним.

[000107] Способ введения липидной композиции согласно настоящему изобретению в виде подкожной инъекции небольшого объема, например, в предварительно заполненном

шприце (т.е. устраняя необходимость восстановления), например, с помощью тонкой иглы, может обеспечить готовый к использованию состав октреотида длительного действия с более высокой биодоступностью октреотида, чем сандостатин® LAR®, и может привести к улучшению качества ухода за пациентом и удобства лечения.

[000108] Настоящее изобретение может не подходить для пациентов с синдромом удлинённого интервала QT, семейным анамнезом идиопатической внезапной смерти или врожденным синдромом удлинённого интервала QT или любым из следующего:

[000109] Факторы риска развития двунаправленной желудочковой тахикардии, включая нескорректированную гипокалиемию или гипомагниемию, сердечную недостаточность в анамнезе или клинически значимую/симптоматическую брадикардию в анамнезе; лечение сопутствующим(и) лекарственным(и) средством(ами) с «известным риском развития двунаправленной желудочковой тахикардии» согласно www.qtdrugs.org, которые не могут быть отменены или заменены безопасным альтернативным лекарственным средством по меньшей мере за 7 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) до первого введения липидной композиции согласно настоящему изобретению; или интервал QTc в исходных условиях, скорректированный по формуле Фредерика (QTcF), составляющий >450 мс для пациентов мужского пола и >470 мс для пациентов женского пола до первого введения липидной композиции согласно настоящему изобретению.

[000110] При введении липидной композиции согласно настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом, прерывание дозирования липидной композиции может не потребоваться пациентам мужского пола, имеющим среднее значение QTcF от 450 мс до 480 мс, и пациентам женского пола, имеющим среднее значение QTcF от 470 мс до 480 мс.

[000111] При введении липидной композиции согласно настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом, для пациентов мужского и женского пола, имеющих среднее значение QTcF от 481 мс до 500 мс, может потребоваться прерывание/приостановка/отсрочка дозирования липидной композиции до тех пор, пока среднее значение QTcF пациента не снизится до 481 мс, после чего дозирование липидной композиции может быть возобновлено.

Примеры вариантов реализации

[000112] Согласно некоторым вариантам реализации, раскрытым в настоящем документе, предложен способ лечения по меньшей мере одной нейроэндокринной опухоли, включающий, состоящий по существу из или состоящий из введения пациенту, нуждающемуся в этом, липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида или его

фармацевтически приемлемой соли, причем указанную липидную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели.

[000113] Согласно некоторым вариантам реализации липидную композицию вводят в виде единичной дозы.

[000114] Согласно некоторым вариантам реализации по меньшей мере одна нейроэндокринная опухоль представляет собой гастроэнтеропанкреатическую нейроэндокринную опухоль.

[000115] Согласно некоторым вариантам реализации октреотид или его фармацевтически приемлемая соль в липидной композиции представляет собой хлорид октреотида.

[000116] Согласно некоторым вариантам реализации октреотид или его фармацевтически приемлемая соль в липидной композиции представляет собой хлорид октреотида, и хлорид октреотида является единственным активным ингредиентом в липидной композиции.

[000117] Согласно некоторым вариантам реализации липидная композиция содержит, состоит по существу из или состоит из октреотида или его фармацевтически приемлемой соли (например, хлорида октреотида), диолеата глицерина, фосфатидилхолина и этанола.

[000118] Согласно некоторым вариантам реализации липидная композиция содержит, состоит по существу из или состоит из октреотида или его фармацевтически приемлемой соли (например, хлорида октреотида), диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола и пропиленгликоля.

[000119] Согласно некоторым вариантам реализации липидная композиция содержит, состоит по существу из или состоит из октреотида или его фармацевтически приемлемой соли (например, хлорида октреотида), диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола и ЭДТА.

[000120] Согласно некоторым вариантам реализации липидная композиция содержит, состоит по существу из или состоит из октреотида или его фармацевтически приемлемой соли (например, хлорида октреотида), диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола, пропиленгликоля и ЭДТА.

[000121] Согласно некоторым вариантам реализации липидная композиция содержит, состоит по существу из или состоит из октреотида или его фармацевтически приемлемой соли (например, хлорида октреотида), диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола, пропиленгликоля, ЭДТА, этаноламина и/или диэтанолamina.

[000122] Согласно некоторым вариантам реализации по меньшей мере 80% масс. липидной композиции (например, по меньшей мере 85% масс., по меньшей мере 90% масс., по меньшей мере 95% масс.) могут содержать октреотид или его фармацевтически приемлемую соль (и любые другие необязательные активные ингредиенты) и липид(ы),

фосфолипид(ы), растворители и, при наличии, ЭДТА (с учетом любой примеси, присущей этим компонентам). Например, по меньшей мере 85% масс. липидной композиции (например, 86% масс., 87% масс., 88% масс., 89% масс.) могут содержать октреотид (например, хлорид октреотида), по меньшей мере один липид (например, диолеат глицерина), по меньшей мере один фосфолипид (например, фосфатидилхолин), по меньшей мере один биосовместимый органический растворитель (например, этанол и пропиленгликоль) и ЭДТА. Эти липидные композиции могут иметь исходное (при выпуске лекарственного препарата) содержание воды менее 1,0% масс. (например, менее 0,9% масс., менее 0,8% масс., менее 0,7% масс., менее 0,6% масс., менее 0,5% масс.) и/или содержание воды менее 1,0% масс. (например, менее 0,9% масс., менее 0,8% масс., менее 0,7% масс., менее 0,6% масс., менее 0,5% масс.) при выпуске препарата липидной композиции для продажи.

[000123] Согласно некоторым вариантам реализации по меньшей мере 85% масс. липидной композиции состоит из хлорида октреотида, диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола и пропиленгликоля.

[000124] Согласно некоторым вариантам реализации по меньшей мере 86% масс. липидной композиции состоит из хлорида октреотида, диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола, пропиленгликоля, ЭДТА, и указанная липидная композиция имеет содержание воды менее 1,0% масс. при выпуске препарата липидной композиции для продажи.

[000125] Согласно некоторым вариантам реализации липидную композицию вводят с помощью шприца, предварительно заполненного шприца, автоинъектора или шприц-ручки.

[000126] Согласно некоторым вариантам реализации липидную композицию вводят путем подкожной инъекции.

[000127] Согласно некоторым вариантам реализации липидную композицию вводят не чаще одного раза каждые две недели и в объеме примерно 1 мл.

[000128] Согласно некоторым вариантам реализации пациент имеет максимальную концентрацию (C_{\max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) менее 45 нг/мл, например, менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл или менее 30 нг/мл, для каждого введения.

[000129] Согласно некоторым вариантам реализации пациент имеет максимальную концентрацию (C_{\max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 3-45 нг/мл, такую как 4-40 нг/мл, такую как 5-35 нг/мл, для каждого введения.

[000130] Согласно некоторым вариантам реализации пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 3-24 нг/мл, такую как 4-20 нг/мл, такую как 5-15 нг/мл или 5-10 нг/мл, для каждого введения.

[000131] Согласно некоторым вариантам реализации пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 4-20 нг/мл для каждого введения.

[000132] Согласно некоторым вариантам реализации пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1300-6700 нг·ч/мл, такую как 1700-5000 нг·ч/мл или 1700-3400 нг·ч/мл, для каждого введения.

[000133] Согласно некоторым вариантам реализации пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1550-3500 нг·ч/мл, такую как 1600-3450 нг·ч/мл, такую как 1600-3400 нг·ч/мл, для каждого введения.

[000134] Согласно некоторым вариантам реализации введение липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида, обеспечивает депо лекарственного средства, содержащее октреотид, у пациента, причем указанное депо обеспечивает высвобождение октреотида у пациента в течение примерно двух недель, и при этом пациент имеет уровни октреотида в плазме крови по меньшей мере примерно 3 нг/мл, например, по меньшей мере примерно 4 нг/мл, примерно 5 нг/мл или примерно 6 нг/мл, для каждого введения.

[000135] Согласно некоторым вариантам реализации депо находится в подкожной ткани пациента.

[000136] Согласно некоторым вариантам реализации липидную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели до тех пор, пока у пациента не разовьется прогрессирующее заболевание (ПЗ), определяемое рентгенологически в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1), после чего липидную композицию необязательно вводят пациенту один раз в неделю.

[000137] Согласно некоторым вариантам реализации способ обеспечивает выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере 16 месяцев, например, по меньшей мере 17 месяцев, например, по меньшей мере 18 месяцев, например, по меньшей мере 19 месяцев, например, по меньшей мере 20 месяцев, например, по меньшей мере 21 месяца, например, по меньшей мере 22 месяцев, например, по меньшей мере 23 месяцев.

[000138] Согласно некоторым вариантам реализации способ обеспечивает улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®].

[000139] Согласно некоторым вариантам реализации способ обеспечивает улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с плацебо или

сандостатином[®] LAR[®] и/или повышенную или примерно такую же выживаемость без прогрессирования заболевания, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутожел), причем выживаемость без прогрессирования заболевания определяют рентгенологически в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

[000140] Согласно некоторым вариантам реализации способ обеспечивает улучшенную общую частоту ответа (ОЧО) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®], определенную в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

[000141] Согласно некоторым вариантам реализации общая частота ответа выбрана из группы, состоящей из полного ответа и/или частичного ответа.

[000142] Согласно некоторым вариантам реализации способ обеспечивает улучшенную частоту контроля заболевания (DCR) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®], определенную в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

[000143] Согласно некоторым вариантам реализации пациент имеет максимальную концентрацию (C_{max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) менее 45 нг/мл, такую как менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл или менее 30 нг/мл, для каждого введения.

[000144] Согласно некоторым вариантам реализации пациент имеет максимальную концентрацию (C_{max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 3-45 нг/мл, такую как 4-40 нг/мл, такую как 5-35 нг/мл, для каждого введения.

[000145] Согласно некоторым вариантам реализации пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 6-40 нг/мл, такую как 7-30 нг/мл или 7-25 нг/мл, для каждого введения один раз в неделю.

[000146] Согласно некоторым вариантам реализации пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 4-20 нг/мл для каждого введения один раз в неделю.

[000147] Согласно некоторым вариантам реализации пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1000-6700 нг·ч/мл, такую как 1000-5900 нг·ч/мл, такую как 1200-5000 нг·ч/мл или 1200-4200 нг·ч/мл, для каждого введения один раз в неделю.

[000148] Согласно некоторым вариантам реализации пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1550-3500 нг·ч/мл, такую как 1600-3450 нг·ч/мл, такую как 1600-3400 нг·ч/мл, для каждого введения один раз в неделю.

[000149] Согласно некоторым вариантам реализации введение липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида, обеспечивает депо лекарственного средства, содержащее

октреотид, у пациента, причем указанное депо обеспечивает высвобождение октреотида у пациента в течение примерно 1 недели, и при этом пациент имеет уровни октреотида в плазме крови по меньшей мере примерно 5 нг/мл, например, по меньшей мере примерно 7 нг/мл, примерно 8 нг/мл или примерно 10 нг/мл, для каждого введения один раз в неделю.

[000150] Согласно некоторым вариантам реализации, раскрытым в настоящем документе, предложен предварительно заполненный шприц, содержащий упомянутую выше липидную композицию и/или любой из раскрытых вариантов указанной композиции.

[000151] Согласно некоторым вариантам реализации, раскрытым в настоящем документе, предложен автоинъектор, имеющий стеклянный отсек, содержащий упомянутую выше липидную композицию и/или любой из раскрытых вариантов указанной композиции.

[000152] Согласно некоторым вариантам реализации стеклянный отсек автоинъектора является частью предварительно заполненного шприца.

[000153] Согласно некоторым вариантам реализации, раскрытым в настоящем документе, предложен набор для введения октреотида или его фармацевтически приемлемой соли, имеющий один или более контейнеров, содержащих 20 мг октреотида или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанный октреотид или фармацевтически приемлемую соль в одном или более контейнерах вводят в соответствии с вышеупомянутым способом и/или любым из раскрытых вариантов указанного способа.

Попунктный перечень вариантов реализации

[000154] E1. Способ лечения по меньшей мере одной нейроэндокринной опухоли, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида или его фармацевтически приемлемой соли, характеризующийся тем, что указанную липидную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели.

[000155] E2. Способ по п. E1, характеризующийся тем, что указанную липидную композицию вводят в виде единичной дозы.

[000156] E3. Способ по пп. E1 или E2, характеризующийся тем, что указанная по меньшей мере одна нейроэндокринная опухоль представляет собой гастроэнтеропанкреатическую нейроэндокринную опухоль.

[000157] E4. Способ по любому из пп. E1-E3, характеризующийся тем, что указанный октреотид или его соль представляет собой хлорид октреотида.

- [000158]** E5. Способ по п. E4, характеризующийся тем, что указанный хлорид октреотида представляет собой единственный активный агент в указанной липидной композиции.
- [000159]** E6. Способ по любому из пп. E1-E5, характеризующийся тем, что указанная липидная композиция дополнительно содержит диолеат глицерина, фосфатидилхолин и этанол.
- [000160]** E7. Способ по п. E6, характеризующийся тем, что указанная липидная композиция дополнительно содержит пропиленгликоль.
- [000161]** E8. Способ по пп. E6 или E7, характеризующийся тем, что указанная липидная композиция дополнительно содержит ЭДТА.
- [000162]** E9. Способ по п. E8, характеризующийся тем, что указанная липидная композиция дополнительно содержит этаноламин и/или диэтаноламин.
- [000163]** E10. Способ по любому из пп. E1-E9, характеризующийся тем, что по меньшей мере 85% масс. указанной липидной композиции состоит из хлорида октреотида, диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола и пропиленгликоля.
- [000164]** E11. Способ по любому из пп. E1-E10, характеризующийся тем, что по меньшей мере 86% масс. указанной липидной композиции состоит из хлорида октреотида, диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола, пропиленгликоля, ЭДТА, и указанная липидная композиция имеет содержание воды менее 1,0% масс. при выпуске препарата для продажи.
- [000165]** E12. Способ по любому из пп. E1-E11, включающий введение указанной липидной композиции с помощью шприца, предварительно заполненного шприца, автоинъектора или шприц-ручки.
- [000166]** E12. Способ по любому из пп. E1-E12, характеризующийся тем, что указанную липидную композицию вводят путем подкожной инъекции.
- [000167]** E14. Способ по любому из пп. E1-E13, включающий введение указанной липидной композиции не чаще одного раза каждые две недели и в объеме примерно 1 мл.
- [000168]** E15. Способ по любому из пп. E1-E14, характеризующийся тем, что указанный пациент имеет максимальную концентрацию (C_{\max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) менее 45 нг/мл, такую как менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл или менее 30 нг/мл, для каждого введения.
- [000169]** E16. Способ по любому из пп. E1-E15, характеризующийся тем, что указанный пациент имеет максимальную концентрацию (C_{\max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 3-45 нг/мл, такую как 4-40 нг/мл, такую как 5-35 нг/мл, для каждого введения.

[000170] E17. Способ по любому из пп. E1-E16, характеризующийся тем, что указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 3-24 нг/мл, такую как 4-20 нг/мл, такую как 5-15 нг/мл или 5-10 нг/мл, для каждого введения.

[000171] E18. Способ по любому из пп. E1-E17, характеризующийся тем, что указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 4-20 нг/мл для каждого введения.

[000172] E19. Способ по любому из пп. E1-E18, характеризующийся тем, что указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1300-6700 нг·ч/мл, такую как 1700-5000 нг·ч/мл или 1700-3400 нг·ч/мл, для каждого введения.

[000173] E20. Способ по любому из пп. E1-E19, характеризующийся тем, что указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1550-3500 нг·ч/мл, такую как 1600-3450 нг·ч/мл, такую как 1600-3400 нг·ч/мл, для каждого введения.

[000174] E21. Способ по любому из пп. E1-E20, характеризующийся тем, что введение указанной липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида, обеспечивает депо лекарственного средства, содержащее октреотид, у пациента, причем указанное депо обеспечивает высвобождение октреотида у указанного пациента в течение примерно двух недель, и при этом уровень октреотида в плазме крови указанного пациента составляет по меньшей мере примерно 3 нг/мл, например, по меньшей мере примерно 4 нг/мл, примерно 5 нг/мл или примерно 6 нг/мл, для каждого введения.

[000175] E22. Способ по п. E21, характеризующийся тем, что указанное депо находится в подкожной ткани указанного пациента.

[000176] E23. Способ по любому из пп. E1-E22, характеризующийся тем, что указанную липидную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели до тех пор, пока у указанного пациента не разовьется прогрессирующее заболевание (ПЗ), определяемое рентгенологически в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1), после чего указанную липидную композицию необязательно вводят указанному пациенту один раз в неделю.

[000177] E24. Способ по любому из пп. E1-E23, характеризующийся тем, что указанный способ обеспечивает выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере 16 месяцев, например, по меньшей мере 17 месяцев, например, по меньшей мере 18 месяцев, например, по меньшей мере 19 месяцев, например, по

меньшей мере 20 месяцев, например, по меньшей мере 21 месяца, например, по меньшей мере 22 месяцев, например, по меньшей мере 23 месяцев.

[000178] E25. Способ по любому из пп. E1-E24, характеризующийся тем, что указанный способ обеспечивает улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания (ВВП) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®].

[000179] E26. Способ по любому из пп. E1-E25, характеризующийся тем, что указанный способ обеспечивает улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания (ВВП) по сравнению с плацебо или сандостатином[®] LAR[®], и/или повышенную или примерно такую же выживаемость без прогрессирования заболевания, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель), причем указанную выживаемость без прогрессирования заболевания определяют рентгенологически в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

[000180] E27. Способ по любому из пп. E1-E26, характеризующийся тем, что указанный способ обеспечивает улучшенную общую частоту ответа (ОЧО) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] и/или улучшенную или примерно такую же ОЧО, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель), определенную в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

[000181] E28. Способ по E27, характеризующийся тем, что указанная общая частота ответа выбрана из группы, состоящей из полного ответа и/или частичного ответа.

[000182] E29. Способ по любому из пп. E1-E28, характеризующийся тем, что указанный способ обеспечивает улучшенную частоту контроля заболевания (DCR) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] и/или улучшенную или примерно такую же DCR, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель), определенную в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

[000183] E30. Способ по любому из пп. E23-E29, характеризующийся тем, что указанный пациент имеет максимальную концентрацию (C_{max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) менее 45 нг/мл, такую как менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл или менее 30 нг/мл, для каждого введения.

[000184] E31. Способ по любому из пп. E23-E30, характеризующийся тем, что указанный пациент имеет максимальную концентрацию (C_{max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 3-45 нг/мл, такую как 4-40 нг/мл, такую как 5-35 нг/мл, для каждого введения.

[000185] E32. Способ по любому из пп. E23-E31, характеризующийся тем, что указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в

равновесном состоянии) 6-40 нг/мл, такую как 7-30 нг/мл или 7-25 нг/мл, для каждого введения один раз в неделю.

[000186] E33. Способ по любому из пп. E23-E32, характеризующийся тем, что указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 4-20 нг/мл для каждого введения один раз в неделю.

[000187] E34. Способ по любому из пп. E23-E33, характеризующийся тем, что указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1000-6700 нг·ч/мл, такую как 1000-5900 нг·ч/мл, такую как 1200-5000 нг·ч/мл или 1200-4200 нг·ч/мл, для каждого введения один раз в неделю.

[000188] E35. Способ по любому из E23-E34, характеризующийся тем, что указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1550-3500 нг·ч/мл, такую как 1600-3450 нг·ч/мл, такую как 1600-3400 нг·ч/мл, для каждого введения один раз в неделю.

[000189] E36. Способ по любому из пп. E23-E35, характеризующийся тем, что введение указанной липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида, обеспечивает депо лекарственного средства, содержащее октреотид, у указанного пациента, причем указанное депо обеспечивает высвобождение октреотида у указанного пациента в течение примерно 1 недели, и при этом уровень октреотида в плазме крови указанного пациента составляет по меньшей мере примерно 5 нг/мл, например, по меньшей мере примерно 7 нг/мл, примерно 8 нг/мл или примерно 10 нг/мл, для каждого введения один раз в неделю.

[000190] E37. Липидная композиция, содержащая 20 мг октреотида или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении по меньшей мере одной нейроэндокринной опухоли, характеризующаяся тем, что указанную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели.

[000191] E38. Композиция по п. E37, характеризующаяся тем, что указанная по меньшей мере одна нейроэндокринная опухоль представляет собой гастроэнтеропанкреатическую нейроэндокринную опухоль.

[000192] E39. Композиция по п. E37 или п. E38, характеризующаяся тем, что указанный октреотид или его соль представляет собой хлорид октреотида.

[000193] E40. Композиция по п. E39, характеризующаяся тем, что указанный хлорид октреотида представляет собой единственный активный агент в указанной липидной композиции.

[000194] E41. Композиция по любому из пп. E37-E40, характеризующаяся тем, что указанная липидная композиция дополнительно содержит диолеат глицерина, фосфатидилхолин и этанол.

- [000195]** E42. Композиция по п. E41, характеризующаяся тем, что указанная липидная композиция дополнительно содержит пропиленгликоль.
- [000196]** E43. Композиция по любому из пп. E37-E42, характеризующаяся тем, что указанная липидная композиция дополнительно содержит ЭДТА.
- [000197]** E44. Композиция по любому из пп. E37-E43, характеризующаяся тем, что указанная липидная композиция дополнительно содержит этаноламин и/или диэтанолламин.
- [000198]** E45. Композиция по любому из пп. E37-E44, характеризующаяся тем, что по меньшей мере 85% масс. указанной липидной композиции состоит из хлорида октреотида, диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола и пропиленгликоля.
- [000199]** E46. Композиция по любому из пп. E37-E45, характеризующаяся тем, что по меньшей мере 86% масс. указанной липидной композиции состоит из хлорида октреотида, диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола, пропиленгликоля, ЭДТА, и указанная липидная композиция имеет содержание воды менее 1,0% масс. при выпуске препарата для продажи.
- [000200]** E47. Композиция по любому из пп. E37-E46, включающая введение указанной липидной композиции с помощью шприца, предварительно заполненного шприца, автоинъектора или шприц-ручки.
- [000201]** E48. Композиция по любому из пп. E37-E47, характеризующаяся тем, что указанную липидную композицию вводят путем подкожной инъекции.
- [000202]** E49. Композиция по любому из пп. E37-E48, включающая введение указанной липидной композиции не чаще одного раза каждые две недели и в объеме примерно 1 мл.
- [000203]** E50. Композиция по любому из пп. E37-E49, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет максимальную концентрацию (C_{\max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) менее 45 нг/мл, такую как менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл или менее 30 нг/мл, для каждого введения.
- [000204]** E51. Композиция по любому из пп. E37-E50, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет максимальную концентрацию (C_{\max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 3-45 нг/мл, такую как 4-40 нг/мл, такую как 5-35 нг/мл, для каждого введения.
- [000205]** E52. Композиция по любому из пп. E37-E51, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 4-20 нг/мл, такую как 5-15 нг/мл или 5-10 нг/мл, для каждого введения.

[000206] E53. Композиция по любому из пп. E37-E52, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 4-20 нг/мл для каждого введения.

[000207] E54. Композиция по любому из пп. E37-E53, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1300-6700 нг·ч/мл, такую как 1700-5000 нг·ч/мл или 1700-3400 нг·ч/мл, для каждого введения.

[000208] E55. Композиция по любому из пп. E37-E54, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1550-3500 нг·ч/мл, такую как 1600-3450 нг·ч/мл, такую как 1600-3400 нг·ч/мл, для каждого введения.

[000209] E56. Композиция по любому из пп. E37-E55, характеризующаяся тем, что введение указанной липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида, обеспечивает депо лекарственного средства, содержащее октреотид, у пациента, причем указанное депо обеспечивает высвобождение октреотида у указанного пациента в течение примерно двух недель, и при этом уровень октреотида в плазме крови указанного пациента составляет по меньшей мере примерно 3 нг/мл, например, по меньшей мере примерно 4 нг/мл, примерно 5 нг/мл или примерно 6 нг/мл, для каждого введения.

[000210] E57. Композиция по п. E56, характеризующаяся тем, что указанное депо находится в подкожной ткани указанного пациента.

[000211] E58. Композиция по любому из пп. E37-E57, характеризующаяся тем, что указанную липидную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели до тех пор, пока у пациента не разовьется прогрессирующее заболевание (ПЗ), определяемое рентгенологически в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1), после чего указанную липидную композицию необязательно вводят указанному пациенту один раз в неделю.

[000212] E59. Композиция по любому из пп. E37-E58, характеризующаяся тем, что введение указанной композиции обеспечивает выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере 16 месяцев, например, по меньшей мере 17 месяцев, например, по меньшей мере 18 месяцев, например, по меньшей мере 19 месяцев, например, по меньшей мере 20 месяцев, например, по меньшей мере 21 месяца, например, по меньшей мере 22 месяцев, например, по меньшей мере 23 месяцев.

[000213] E60. Композиция по любому из пп. E37-E59, характеризующаяся тем, что указанный способ обеспечивает улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®].

[000214] E61. Композиция по любому из пп. E37-E60, характеризующаяся тем, что введение указанной композиции обеспечивает улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с плацебо или сандостатином[®] LAR[®], и/или повышенную или примерно такую же выживаемость без прогрессирования заболевания, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель), причем указанную выживаемость без прогрессирования заболевания определяют рентгенологически в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

[000215] E62. Композиция по любому из пп. E37-E61, характеризующаяся тем, что введение указанной композиции обеспечивает улучшенную общую частоту ответа (ОЧО) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] и/или улучшенную или примерно такую же ОЧО, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель), определенную в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

[000216] E63. Композиция по п. E62, характеризующаяся тем, что указанная общая частота ответа выбрана из группы, состоящей из полного ответа и/или частичного ответа.

[000217] E64. Композиция по любому из пп. E37-E53, характеризующаяся тем, что введение указанной композиции обеспечивает улучшенную частоту контроля заболевания (DCR) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] и/или улучшенную или примерно такую же DCR, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель), определенную в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

[000218] E65. Композиция по любому из пп. E58-E64, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 6-40 нг/мл, такую как 7-30 нг/мл или 7-25 нг/мл, для каждого введения один раз в неделю.

[000219] E66. Композиция по любому из пп. E58-E65, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 4-20 нг/мл для каждого введения один раз в неделю.

[000220] E67. Композиция по любому из пп. E58-E66, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1000-6700 нг·ч/мл, такую как 1000-5900 нг·ч/мл, такую как 1200-5000 нг·ч/мл или 1200-4200 нг·ч/мл, для каждого введения один раз в неделю.

[000221] E68. Композиция по любому из пп. E58-E67, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1550-3500 нг·ч/мл, такую как 1600-3450 нг·ч/мл, такую как 1600-3400 нг·ч/мл, для каждого введения один раз в неделю.

[000222] E69. Композиция по любому из пп. E58-E68, характеризующаяся тем, что введение указанной липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида, обеспечивает депо лекарственного средства, содержащее октреотид, у указанного пациента, причем указанное депо обеспечивает высвобождение октреотида у указанного пациента в течение примерно 1 недели, и при этом уровень октреотида в плазме крови указанного пациента составляет по меньшей мере примерно 5 нг/мл, например, по меньшей мере примерно 7 нг/мл, примерно 8 нг/мл или примерно 10 нг/мл, для каждого введения один раз в неделю.

[000223] E70. Предварительно заполненный шприц, содержащий липидную композицию по любому из пп. E37-E69.

[000224] E71. Автоинъектор, имеющий стеклянный отсек, содержащий липидную композицию по любому из пп. E37-E69.

[000225] E72. Автоинъектор по п. E71, характеризующийся тем, что указанный отсек является частью предварительно заполненного шприца.

[000226] E73. Набор для введения октреотида или его фармацевтически приемлемой соли, имеющий один или более контейнеров, содержащих 20 мг октреотида или его фармацевтически приемлемой соли, характеризующийся тем, что указанный октреотид или его фармацевтически приемлемую соль в указанном одном или более контейнерах вводят в соответствии со способом по любому из пп. E1-E36.

ПРИМЕР 1 Протокол клинического исследования, использованный в настоящей заявке

[000227] 1 СОКРАЩЕНИЯ И ТЕРМИНЫ

¹⁷⁷ Lu	Лютеций-177
⁶⁸ Ga	Галлий-68
НЯ	Нежелательное явление
НЛР	Нежелательная лекарственная реакция
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
ASCO	Американское общество клинической онкологии
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
АТС	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация
АТГ	Аутогель
AUC _{ss}	Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в равновесном состоянии

BIRC	Комитет по независимой оценке в слепом режиме
ИМТ	Индекс массы тела
$C_{av,ss}$	Средняя концентрация в плазме в течение интервала дозирования в равновесном состоянии
ДИ	Доверительный интервал
C_{max}	Максимальная концентрация в плазме
$C_{max,ss}$	Максимальная концентрация в плазме в равновесном состоянии
CR	Полный ответ
КИО	Контрактная исследовательская организация
КТ	Компьютерная томография
СТСАЕ	Общие терминологические критерии для нежелательных явлений
СУР	Цитохром Р450
DCR	Частота контроля заболевания
КМД	Комитет по мониторингу данных
ЭКГ	Электрокардиограмма
ECOG	Восточная объединенная онкологическая группа
эИРК	Электронная индивидуальная регистрационная карта
EORTC QLQ-C30	Основной опросник для оценки качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака
ФДГ	Фтордезоксиглюкоза
GCP	Надлежащая клиническая практика
ГЭП	Гастроэнтеропанкреатический
GI	Желудочно-кишечный
HbA1c	Гемоглобин A1c
МР	Медицинский работник
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
БИ	Брошюра Исследователя
ФИС	Форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
НКЭ	Независимый комитет по этике
В/м	Внутримышечно
ИЛП	Исследуемый лекарственный препарат
IR	Немедленное высвобождение
ЭСО	Экспертный совет организации
ИТТ	Популяция согласно назначенному лечению

Ki-67	Ядерный антиген
LAR	Высвобождение с длительным действием
MedDRA	Медицинский словарь нормативно-правовой деятельности
СМПИ	Смешанная модель для повторных измерений
MPT	Магнитно-резонансная томография
mTOR	Мишень рапамицина у млекопитающих
NCI	Национальный институт онкологии
НЭК	Нейроэндокринные карциномы
НЭО	Нейроэндокринные опухоли
НИЛП	Неисследуемый лекарственный препарат
NOAEL	Уровень отсутствия наблюдаемых нежелательных эффектов
ОЧО	Общая частота ответов
ПЗ	Прогрессирующее заболевание
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
ВБП	Выживаемость без прогрессирования заболевания
ВБП2	Выживаемость без прогрессирования заболевания 2
ВБП-продл.	Выживаемость без прогрессирования заболевания в продленном периоде лечения
PGI-S	Общее впечатление пациента о тяжести заболевания
ФК	Фармакокинетика
РQC	Жалоба на качество препарата
PR	Частичный ответ
PRO	Исход, сообщаемый пациентом
PRRT	Нацеленная на рецепторы терапия пептидами, несущими радионуклиды
QLQ-GINET21	Опросник для оценки качества жизни – модуль для оценки нейроэндокринных карциноидов
QTcF	Интервал QTc, скорректированный по формуле Фредерика
RECIST 1.1	Критерии оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1
СНЯ	Серьезное нежелательное явление
ПСА	План статистического анализа
п/к	Подкожно
СЗ	Стабилизация заболевания
SF-36	Краткая форма-36
SSA	Аналог соматостатина
НЯВЛ	Нежелательное явление, возникшее после начала лечения

TSQM	Опросник удовлетворенности лекарственным средством
BGH	Верхняя граница нормы
США	Соединенные Штаты Америки

[000228] 2 ВВЕДЕНИЕ

[000229] 2.1 Уровень техники

[000230] 2.1.1 Показание

[000231] Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой злокачественные новообразования, на которые приходится примерно 0,5% всех впервые диагностированных злокачественных новообразований. НЭО происходят из нейроэндокринных клеток эмбрионального происхождения и, следовательно, могут возникать во многих анатомических участках, таких как гастроэнтеропанкреатический (ГЭП) тракт, легкие или центральная нервная система (1). Несмотря на некоторые общие морфологические и иммуногистохимические признаки, существует значительное многообразие прогнозов и стратегий лечения в зависимости от первичного участка, гистологической дифференцировки (слабо или хорошо дифференцированная) и стадии опухолей. В соответствии с классификацией опухолей Всемирной организации здравоохранения, версия от 2019 года, нейроэндокринные новообразования подразделяются на НЭО и нейроэндокринные карциномы (НЭК) на основе их молекулярных различий (2). НЭО дополнительно подразделяются на стадии в соответствии с их гистопатологической характеристикой и индексом пролиферации (ядерный антиген Ki-67), см. Таблицу 1 выше.

[000232] Обзор данных надзора, эпидемиологии и конечных результатов показал, что в 1973 году заболеваемость составила 1,09 случая на 100000 человек в год (3). В 2012 году в Соединенных Штатах Америки (США) коэффициент заболеваемости НЭО увеличился примерно до 7 случаев на 100000 человек в год (4). Большинство (50-70%) НЭО, диагностированных в западных странах, представляют собой ГЭП-НЭО (5). ГЭП-НЭО может иметь следующие первичные местоположения опухоли: желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, поджелудочная железа, аппендикс, слепая кишка, толстая кишка и прямая кишка.

[000233] Диагноз ГЭП-НЭО устанавливается патоморфологически. Пациентов дополнительно характеризуют в соответствии с клинической картиной, включая наличие симптомов, связанных с секрецией опухолевых гормонов. Карциноидный синдром является наиболее заметным кластером симптомов, связанных с секрецией серотонина и других вазоактивных пептидных гормонов. Он характеризуется болью в животе и спазмами, тяжелой диареей и приливами, а также возможными сердечными патологиями.

Карциноидный синдром чаще встречается у пациентов с распространенным заболеванием (6).

[000234] Радиологическая визуализация играет важную роль в определении стадии и характеристике экспрессии рецепторов соматостатина при НЭО. Стандартная, затрагивающая разные слои визуализация с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) играет ключевую роль в оценке местоположения и степени заболевания.

[000235] Исследования методом функциональной визуализации для пациентов с НЭО основаны главным образом на экспрессии рецепторов соматостатина опухолью и ранее выполнялись с помощью сцинтиграфии рецепторов соматостатина с использованием меченого индием-111 пентетреотида. В последние годы позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ рецепторов соматостатина с использованием таких методов как ПЭТ/КТ с галлием-68 (^{68}Ga)-DOTATATE стала предпочтительным методом визуализации рецепторов соматостатина в результате ее более высокой чувствительности, сниженного радиационного воздействия и улучшенного удобства для пациентов (однодневное сканирование по сравнению с многодневным).

[000236] ГЭП-НЭО имеют различный прогноз в зависимости от первичного очага заболевания, степени дифференцировки, стадии, экспрессии рецепторов соматостатина и наличия метастазов при постановке диагноза. Выживаемость в случае хорошо дифференцированных, низкоккачественных ГЭП-НЭО является более длительной по сравнению с опухолями высокой степени злокачественности, и НЭО поджелудочной железы обычно имеют более агрессивную биологию, чем НЭО, возникающие в тонком кишечнике. Ретроспективные анализы продемонстрировали, что медиана общей выживаемости для НЭО поджелудочной железы находится в диапазоне от 2 до 5,8 года, в то время как медиана общей выживаемости при НЭО в тонком кишечнике составляет почти 8 лет (4, 7, 8).

[000237] Хирургическая резекция первичных поражений остается основой лечения НЭО и единственным способом излечения. Однако резекция часто невозможна, поскольку НЭО часто детектируются на более поздней стадии опухоли, когда уже развились метастазы (1). У пациентов с ГЭП-НЭО и прогрессированием заболевания в качестве вариантов лечения предложены аналоги соматостатина (SSA), ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб), алкилирующие агенты и нацеленная на рецепторы терапия пептидами, несущими радионуклиды (PRRT) (9-13).

[000238] В настоящее время стандартом оказания помощи при начальном лечении неоперабельной или метастатической низкоккачественной ГЭП-НЭО в соответствии с

рекомендациями Национальной всеобщей онкологической сети является начало лечения SSA, такими как октреотид или ланреотид. Клинические исследования показали, что октреотид с высвобождением с длительным действием (LAR) (сандостатин[®] LAR[®]) и ланреотид аутогель (ATG) (соматулин[®] депо или соматулин[®] аутогель[®]) обеспечивают увеличение времени до прогрессирования опухоли или выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с плацебо у пациентов с распространенной НЭО, ранее не получавших лечения. В исследовании у пациентов с желудочно-кишечной (ЖК) НЭО (исследование PROMID) пациенты, получавшие октреотид LAR в дозе 30 мг/месяц, имели более чем в два раза больший период времени до прогрессирования опухоли (14,3 месяца) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (6,0 месяцев); $p=0,000072$. В целом, у 67% из 42 пациентов, получавших октреотид LAR, была достигнута стабилизация заболевания (СЗ) по сравнению с 37% из 43 пациентов, получавших плацебо (14). В другом исследовании (исследование CLARINET) пациенты с ГЭП-НЭО, получавшие ланреотид ATG, имели значительно более длительную ВБП по сравнению с плацебо (медиана ВБП не достигнута по сравнению с 18,0 месяцами, $p<0,001$; отношение рисков для прогрессирования заболевания или смерти при лечении ланреотидом ATG по сравнению с плацебо 0,47; 95% доверительный интервал [ДИ]: от 0,30 до 0,73) (15). Кроме того, в исследовании с участием 231 пациента (исследование NETTER-1), в котором пациенты с хорошо дифференцированной ГЭП-НЭО (N=117) получали лютеций-177 (¹⁷⁷Lu)-Dotatate плюс октреотид LAR или только октреотид LAR (контроль), медиана ВБП не была достигнута в группе ¹⁷⁷Lu-Dotatate, в то время как она составила 8,4 месяца (95% ДИ: 5,8-9,1) в контрольной группе (N=114) (отношение рисков для прогрессирования заболевания или смерти при введении ¹⁷⁷Lu-Dotatate по сравнению с контролем 0,21; 95% ДИ: от 0,13 до 0,33; $p<0,001$) (16).

[000239] При наличии одобрения доза октреотида LAR для лечения распространенной НЭО среднего отдела кишечника составляет 30 мг/месяц, что также является максимальной одобренной дозой для контроля симптомов. Более высокие дозы октреотида до 120 мг использовали для контроля симптомов у пациентов, которые больше не имеют надлежащего ответа на стандартные дозы. Более высокие дозы также использовали для контроля опухоли, хотя результаты контролируемых исследований отсутствуют (17). В трех исследованиях изучали антипролиферативную эффективность доз, превышающих стандартные, либо октреотида LAR (до 160 мг каждые 2 недели), либо ланреотида (до 15 мг/сутки), при этом была показана стабилизация заболевания у 37-75% пациентов (18-20). В недавно завершеном исследовании CLARINET FORTE (21, 22) эффективность ланреотида ATG 120 мг, вводимого каждые 2 недели, изучали у пациентов с

метастатической или местнораспространенной, неоперабельной, стадии 1 или стадии 2 НЭО поджелудочной железы или среднего отдела кишечника после прогрессирования заболевания при приеме стандартной дозы ланреотида ATG (120 мг каждые 4 недели). Медиана ВВП (первичная конечная точка в исследовании) составила 5,6 месяца (95% ДИ: от 5,5 до 8,3) в когорте НЭО поджелудочной железы (N=48) и 8,3 месяца (95% ДИ: от 5,6 до 11,1) в когорте НЭО среднего отдела кишечника (N=51). В другом исследовании, NETTER-2 (23), проводится изучение того, продлевает ли ^{177}Lu -Dotatate в комбинации с октреотидом LAR ВВП у пациентов с ГЭП-НЭО и опухолями с высокой скоростью пролиферации (стадия 2 и стадия 3) при введении в качестве терапии первой линии по сравнению с лечением высокими дозами (60 мг) октреотида LAR, вводимыми каждые 4 недели. Кроме того, ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что высокие дозы октреотида могут улучшить общую выживаемость и отсрочить другие типы вмешательства (24, 25). В небольшом (N=28) исследовании с последовательными группами увеличение частоты дозирования SSA привело к отсрочке прогрессирования опухоли и отсрочке биохимического прогрессирования (26). Недавние обзоры литературы также свидетельствуют о том, что увеличение дозы или частоты дозирования SSA может обеспечить дополнительный терапевтический эффект при лечении прогрессирующей НЭО (27, 28). Однако из-за характера этих исследований (ретроспективное, ограниченное число пациентов, короткое последующее наблюдение) нельзя сделать окончательные выводы. Проспективные исследования необходимы для более точной оценки эффективности терапии высокими дозами SSA по сравнению с лечением стандартными дозами.

[000240] 2.1.2 SAM2029

[000241] SAM2029 («подкожное депо октреотида») представляет собой новый фармацевтический состав октреотида длительного действия для подкожного (п/к) введения. По сравнению с сандостатином LAR, который вводится в виде внутримышечной (в/м) инъекции и который необходимо восстанавливать перед инъекцией, SAM2029 поставляется в предварительно заполненном шприце без необходимости восстановления. SAM2029 также обеспечивает возможность самостоятельного введения или введения партнером и может быть проще в обращении и введении, что потенциально улучшает удобство для пациента и уход за ним. Кроме того, было показано, что биодоступность октреотида для SAM2029 выше, чем для сандостатина LAR (см. ниже).

[000242] Доклиническая программа разработки SAM2029 включает промежуточные исследования токсичности, фармакокинетики (ФК) и местной переносимости. Кроме того, оценивали носитель FluidCrystal[®] и вспомогательное вещество диолеат глицерина.

Основными эффектами, наблюдаемыми в этих исследованиях, были обратимые реакции в месте инъекции, которые были отмечены для носителя FluidCrystal, составов SAM2029 и диолеата глицерина. Также наблюдали снижение массы тела, что согласуется с фармакологией октреотида. Максимальная концентрация октреотида в плазме (C_{max}) после введения SAM2029 у собак была выше, чем после введения эквивалентной дозы сандостатина LAR, без какой-либо очевидной разницы в токсичности. Безопасность SAM2029 подтверждается доступной обширной базой данных (фармакология, ФК, безопасность и токсичность) октреотида (см. более подробную информацию в Брошюре Исследователя [БИ]) (29). Объем имеющихся данных по безопасности октреотида, доклинические исследования, проведенные с SAM2029, и литература, посвященная репродуктивному и канцерогенному потенциалу вспомогательных веществ, поддерживают текущее исследование фазы 3.

[000243] Клиническая программа для SAM2029 включает 3 завершённых исследования фазы 1 у здоровых добровольцев (исследование однократной дозы [HS-05-194] и 2 исследования с введением многократных доз [HS-07-291 и HS-11-411]) и 1 завершённое исследование фазы 2 с введением многократных доз (HS-12-455) у пациентов с акромегалией или функционирующей НЭО, ранее получавших сандостатин LAR. Кроме того, в настоящее время SAM2029 изучается в США и Европе в 2 многонациональных исследованиях фазы 3 у пациентов с акромегалией. Также продолжается исследование фазы 1, в котором исследуется ФК октреотида после введения SAM2029 с помощью автоинъектора.

[000244] Результаты завершённых клинических исследований фазы 1 показали, что высвобождение октреотида из SAM2029 имело быстрое начало действия, при этом C_{max} октреотида наблюдали в течение приблизительно от 4 до 24 часов после введения дозы. После этого концентрация в плазме медленно снижалась с течением времени, при этом терапевтические уровни лекарственного средства поддерживались в течение приблизительно 4 недель, что приводило к наблюдаемому подавлению уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в течение такого же периода. Пропорциональную дозе ФК наблюдали в диапазоне доз от 10 до 30 мг SAM2029. Биодоступность октреотида была приблизительно в 5 раз выше для SAM2029, чем для сандостатина LAR (исследование HS-11-411).

[000245] В исследовании фазы 2 было показано, что переключение с сандостатина LAR (10 мг, 20 мг или 30 мг) на SAM2029 (20 мг один раз в месяц или 10 мг каждые 2 недели) было связано с поддержанием или снижением уровней инсулиноподобного фактора роста-1 (по сравнению со значениями до переключения) и поддержанием уровней гормона роста

у пациентов с акромегалией, а также поддержанием или улучшением контроля симптомов, измеренным по эпизодам «приливов» и перистальтики кишечника, у пациентов с НЭО. ФК данные из исследования подтвердили результаты исследований на здоровых добровольцах и показали более высокое воздействие октреотида после лечения САМ2029, чем после лечения сандостатином LAR.

[000246] Безопасность, включая местную переносимость в месте инъекции, была изучена во всех исследованиях. Профиль нежелательных явлений (НЯ), наблюдаемый при использовании САМ2029, соответствовал тому, который был зарегистрирован для октреотида LAR и октреотида с немедленным высвобождением (IR), при этом наиболее часто сообщаемыми НЯ были преходящие явления и явления легкой и умеренной степени тяжести со стороны ЖКТ.

[000247] 2.2 Обоснование проведения исследования

[000248] Целевая популяция в текущем исследовании включает взрослых пациентов с гистологически подтвержденной, распространенной (неоперабельной и/или метастатической) и хорошо дифференцированной НЭО предполагаемого гастроэнтеропанкреатического происхождения. SSA (октреотид и ланреотид) часто используют в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенной ГЭП-НЭО. Настоящее исследование направлено на подтверждение эффективности и безопасности САМ2029 (п/к депо октреотида) по сравнению с препаратом сравнения, выбранным Исследователем (октреотид LAR или ланреотид ATG), для лечения пациентов с хорошо дифференцированной ГЭП-НЭО. Как описано выше, ретроспективные и нерандомизированные исследования свидетельствуют о том, что лечение высокими дозами SSA может обеспечить улучшенный контроль заболевания по сравнению с лечением стандартными дозами SSA. Предыдущие исследования с использованием САМ2029 показали, что лечение САМ2029 может обеспечивать более высокие уровни октреотида в плазме крови, чем стандартные дозы октреотида LAR. Пациенты в исследовании будут получать САМ2029 каждые 2 недели или препарат сравнения по выбору (октреотид LAR или ланреотид ATG) каждые 4 недели до прогрессирования заболевания. Затем пациенты в обеих группах лечения имеют возможность переключиться на лечение САМ2029 один раз в неделю, чтобы изучить потенциальные дальнейшие преимущества лечения при более высоком воздействии октреотида.

[000249] 2.3 Оценка соотношения польза/риск

[000250] 2.3.1 Оценка пользы

[000251] Препараты октреотида (сандостатин IR и сандостатин LAR) имеют хорошо охарактеризованные профили эффективности и безопасности с более чем 30-летним

клиническим использованием. САМ2029 имеет тот же активный ингредиент (октреотид), что и сандостатин IR и сандостатин LAR, и, как было показано в предыдущих клинических исследованиях фазы 1 и 2, имеет профиль безопасности, подобный таковому сандостатина LAR (29). Ланреотид представляет собой еще один SSA, одобренный для лечения акромегалии и НЭО, и доступен в виде состава микросфер (с замедленным высвобождением) и насыщенного водного раствора (ланреотид ATG; соматулин аутогель [соматулин депо в США]). Ланреотид имеется на рынке почти 20 лет, и его эффективность и безопасность хорошо установлены.

[000252] В текущем исследовании пациенты будут рандомизированы в 1 из 2 групп лечения: САМ2029 20 мг каждые 2 недели или один из препаратов сравнения (30 мг октреотида LAR или 120 мг ланреотида ATG) каждые 4 недели. Пациенты будут получать исследуемые лекарственные препараты (ИЛП; т.е. САМ2029, октреотид LAR или ланреотид ATG) до прогрессирования заболевания, после чего пациенты как в группе лечения САМ2029, так и в группе лечения препаратом сравнения будут иметь возможность переключиться на лечение САМ2029 в дозе 20 мг один раз в неделю. Более короткий интервал дозирования потенциально может привести к более высокому насыщению рецепторов соматостатина и может дополнительно улучшить клинические исходы.

[000253] Процедура приготовления суспензии октреотида LAR для инъекций включает несколько этапов, включая очень бережное обращение для обеспечения гомогенной суспензии препарата. Из-за внутримышечной инъекции и сложной для обращения подготовительной процедуры введение октреотида LAR должно выполняться обученным медицинским работником (МР). Ожидается, что предоставление САМ2029 в виде готового к использованию состава длительного действия, который вводится в виде подкожной инъекции небольшого объема в предварительно заполненном шприце (то есть устранена необходимость восстановления) с тонкой иглой и с более высокой биодоступностью октреотида, чем для октреотида LAR, приведет к улучшению качества ухода за пациентом и удобства лечения.

[000254] Во время исследования допускается самостоятельное введение или введение партнером САМ2029 в брюшную полость или бедро после соответствующей подготовки под руководством обученного персонала исследования и после того, как пациент или его партнер будет признан способным вводить САМ2029. «Партнер» может быть супругом, родителем, ребенком или братом или сестрой или любым другим лицом, которому пациент доверяет введение инъекции. В исследовании также допускается введение САМ2029 в домашних условиях, что дополнительно облегчит лечение САМ2029.

[000255] **2.3.2 Оценка риска**

[000256] Лекарственный препарат САМ2029 основан на технологии депо для инъекций FluidCrystal. САМ2029 и другие препараты, основанные на этой технологии, были тщательно изучены в клинических исследованиях с фазы 1 по фазу 3. Содержащий бупренорфин препарат Бувидал® (Buvidal®), основанный на технологии депо для инъекций FluidCrystal, был одобрен европейскими и австралийскими органами в ноябре 2018 года для лечения опиоидной зависимости. Все клинические исследования, о которых сообщалось на сегодняшний день, продемонстрировали хорошую или очень хорошую местную переносимость, обычно с легкими или умеренными кратковременными реакциями в месте инъекции, такими как боль в месте инъекции, зуд, эритема, отек и уплотнение, с низкой частотой возникновения. Профиль безопасности бувидала также благоприятен на основании пострегистрационного опыта с более чем 7200 пациенто-лет воздействия по состоянию на 30 ноября 2020 года.

[000257] Активное вещество в САМ2029 (октреотид) хорошо документально описано. Препараты октреотида используются в клинической практике более 30 лет. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) в клинических исследованиях препаратов октреотида были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота, диарея, боль в животе, метеоризм и запор), головная боль, желчнокаменная болезнь, гипергликемия и реакции в месте инъекции (30). Профиль НЯ САМ2029 в клинических исследованиях, выполненных до настоящего времени, соответствовал профилю НЯ сандостатина IR и сандостатина LAR. В клинических исследованиях САМ2029 наиболее часто сообщаемыми НЛР были головная боль и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диарея и боль в животе. Также наблюдали реакции в месте инъекции (например, боль в месте инъекции, эритему, отек и зуд). Локальные реакции в месте инъекции, как правило, были легкой или умеренной интенсивности. Только одно серьезное нежелательное явление (СНЯ), возможно связанное с САМ2029, было зарегистрировано в 4 клинических исследованиях, выполненных на сегодняшний день (коллапс кровообращения у здорового добровольца из-за диареи и рвоты).

[000258] Следует отметить, что, несмотря на то, что предыдущие клинические исследования показали, что биодоступность октреотида была приблизительно в 5 раз выше для САМ2029, чем для сандостатина LAR, отсутствовали существенные различия профилей безопасности (частота или тяжесть НЯ) этих лекарственных средств. Кроме того, ретроспективный анализ литературных данных показал, что увеличение интенсивности дозы или частоты введения доз SSA в целом хорошо переносилось (27), это позволяет предположить, что сокращение интервала между дозами САМ2029 20 мг до дозирования

один раз в неделю в необязательной части исследования для пациентов, у которых наблюдали прогрессирование заболевания при менее частом дозировании SAM2029 или препарата сравнения, как ожидается, не приведет к повышенному риску для пациентов.

[000259] Пациенты будут находиться под тщательным наблюдением с несколькими оценками безопасности на протяжении всего исследования. Параметры, которые будут регулярно отслеживаться, включают показатели жизненно важных функций, гематологические лабораторные оценки, биохимический анализ крови (включая функцию почек и печени, а также гормоны щитовидной железы), анализ мочи, электрокардиограмму (ЭКГ) и ультразвуковое исследование желчного пузыря. У пациентов будут регулярно и тщательно отслеживать НЯ, включая те, которые наблюдали для сандостатина IR и сандостатина LAR. Будет создан Комитет по мониторингу данных (КМД), и КМД будет проводить периодические обзоры данных по безопасности, полученных в ходе исследования. Кроме того, в протоколе предоставлено конкретное руководство по прекращению приема ИЛП и последующему наблюдению для оценки безопасности в отношении НЛР, печеночной токсичности (повышенные значения уровня печеночных ферментов) и удлинению интервала QT. Кроме того, у пациентов, получающих SAM2029 или октреотид LAR, будет проведен отбор образцов для измерения концентраций октреотида в плазме. Также будут взяты образцы крови для квалификации и количественного определения антител к октреотиду для оценки потенциальной иммуногенности.

[000260] Спонсор в сотрудничестве с контрактной исследовательской организацией (КИО), управляющей исследованием, подготовит конкретный план оценки и смягчения рисков, связанных с COVID-19, который будет соблюдаться во время исследования.

[000261] 2.3.3 Общие выводы о соотношении польза/риск

[000262] Было обнаружено, что SAM2029 хорошо переносился в клинических исследованиях, проведенных на сегодняшний день. Общие результаты клинических исследований, выполненных с использованием SAM2029, вместе с данными доклинических исследований безопасности, токсикологии и фармакокинетики подтверждают благоприятный профиль пользы и риска применения SAM2029 для дальнейшей клинической разработки. Исходя из имеющейся информации, считается, что преимущества перевешивают риски в исследуемой популяции пациентов.

[000263] 3 ЦЕЛИ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

[000264] Цели данного исследования и соответствующие конечные точки перечислены в Таблице 2.

Таблица 2: Цели и конечные точки исследования

Первичные цели	Первые конечные точки
<ul style="list-style-type: none"> Оценить превосходство лечения CAM2029 по сравнению с лечением октреотидом LAR или ланреотидом ATG в отношении ВБП у пациентов с неоперабельной/метастатической и хорошо дифференцированной ГЭП-НЭО 	<ul style="list-style-type: none"> ВБП, определяемая как время от даты рандомизации до даты первого документально подтвержденного прогрессирования заболевания в соответствии с RECIST 1.1 или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше, по оценке BIRC
Вторичные цели	Вторичные конечные точки
<ul style="list-style-type: none"> Оценить превосходство лечения CAM2029 по сравнению с лечением октреотидом LAR или ланреотидом ATG в отношении ВБП на основе оценки местного Исследователя 	<ul style="list-style-type: none"> ВБП с использованием RECIST 1.1 по оценке местных Исследователей
<ul style="list-style-type: none"> Сравнить 2 группы лечения в отношении общей выживаемости 	<ul style="list-style-type: none"> Общая выживаемость
<ul style="list-style-type: none"> Оценить 2 группы лечения в отношении ОЧО и DCR 	<ul style="list-style-type: none"> ОЧО, определяемая как доля пациентов с наилучшим общим ответом CR или PR в соответствии с RECIST 1.1. DCR, определяемая как доля пациентов с наилучшим общим ответом CR, PR или SD в соответствии с RECIST 1.1
<ul style="list-style-type: none"> Описать время до ответа опухоли и продолжительность ответа в 2 группах лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Время до ответа и продолжительность ответа в соответствии с RECIST 1.1
<ul style="list-style-type: none"> Оценить потребность в резервном лекарственном средстве для контроля симптомов в 2 группах лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Среднее число инъекций резервного лекарственного средства октреотида в месяц для каждого пациента в течение исследования Общая дозировка и интенсивность дозы резервного лекарственного средства
<ul style="list-style-type: none"> Оценить ФК октреотида после введения CAM2029 	<ul style="list-style-type: none"> Концентрация октреотида в плазме с течением времени
<ul style="list-style-type: none"> Оценить взаимосвязь воздействия октреотида и ответа для CAM2029 	<ul style="list-style-type: none"> Корреляция между концентрацией октреотида и другими конечными точками или показателями в зависимости от обстоятельств
<ul style="list-style-type: none"> Оценить самостоятельное введение или введение партнером CAM2029 под руководством 	<ul style="list-style-type: none"> Доля пациентов/партнеров, признанных компетентными персоналом исследования для введения CAM2029 из числа тех, кто пытается
<ul style="list-style-type: none"> Оценить PRO для качества жизни, связанного со здоровьем, в 2 группах лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение по сравнению с исходным уровнем оценки QLQ-GINET21, SF-36 и по шкале общего состояния здоровья/качества жизни EORTC QLQ-C30
<ul style="list-style-type: none"> Оценить 2 группы лечения в отношении удовлетворенности пациентов лечением 	<ul style="list-style-type: none"> Оценки TSQM с течением времени с использованием всех 4 доменов TSQM (эффективность, побочные эффекты, удобство и общая удовлетворенность)
<ul style="list-style-type: none"> Подтвердить безопасность и переносимость CAM2029 у пациентов с неоперабельной/метастатической и хорошо дифференцированной ГЭП-НЭО 	<ul style="list-style-type: none"> НЯ (включая местную переносимость) Изменения значений лабораторных исследований, показателей жизненно важных функций, считываний ЭКГ и визуализации желчного пузыря

Исследовательские цели	Исследовательские конечные точки
Описать эффект усиленного лечения САМ2029 в открытом продленном периоде лечения	ВБП-продл., определяемая как время от даты рандомизации до даты документально подтвержденного прогрессирования заболевания в соответствии с RECIST 1.1 или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше, в открытом продленном периоде лечения, по оценке BIRC
<ul style="list-style-type: none"> Сравнить 2 группы лечения в отношении ВБП2 на основании оценки местного Исследователя 	<ul style="list-style-type: none"> ВБП2, определяемая как время от даты рандомизации до даты документально подтвержденного прогрессирования в соответствии с RECIST 1.1 при терапии следующей линии или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше
<ul style="list-style-type: none"> Оценить использование ресурсов больницы 	<ul style="list-style-type: none"> Число госпитализированных пациентов Общее число и продолжительность госпитализаций
<ul style="list-style-type: none"> Оценить 2 группы лечения в отношении опыта лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Описать опыт пациентов с режимом исследования и мероприятиями исследования с использованием данных из интервью при выходе пациента из исследования Изучить минимальное важное различие для EORTC QLQ-C30 с использованием интервью при выходе пациента из исследования
<ul style="list-style-type: none"> Оценить 2 группы лечения в отношении впечатления пациентов о тяжести заболевания 	<ul style="list-style-type: none"> Изучить минимальное важное различие для EORTC QLQ-C30 с использованием PGI-S и интервью при выходе пациента из исследования
<ul style="list-style-type: none"> Оценить 2 группы лечения в отношении общего состояния по шкале ECOG 	<ul style="list-style-type: none"> Время до ухудшения общего состояния по шкале ECOG
<ul style="list-style-type: none"> Оценить иммуногенность октреотида у пациентов с метастатической/неоперабельной и хорошо дифференцированной ГЭП-НЭО 	<ul style="list-style-type: none"> Квалификация и количественное определение антител к октреотиду

НЯ: нежелательное явление; ATG: аутогель; BIRC: Комитет по независимой оценке в слепом режиме; CR: полный ответ; DCR: частота контроля заболевания; ЭКГ: электрокардиограмма; ECOG: Восточная объединенная онкологическая группа; EORTC QLQ-C30: Основной опросник для оценки качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака; ГЭП-НЭО: гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли; LAR: высвобождение с длительным действием; ОЧО: общая частота ответа; ВБП: выживаемость без прогрессирования заболевания; ВБП2: выживаемость без прогрессирования заболевания 2; ВБП-продл.: выживаемость без прогрессирования заболевания в продленном периоде лечения; PGI-S: Общее впечатление пациента о тяжести заболевания; ФК: фармакокинетика; PR: частичный ответ; PRO: исходы, сообщаемые пациентами; QLQ-GINET21: Опросник качества жизни – модуль для оценки нейроэндокринных карциноидов; RECIST 1.1: Критерии оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1; SD: стабилизация заболевания; SF-36: Краткая форма-36; TSQM: Опросник удовлетворенности лекарственным средством

[000265] 4 ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

[000266] 4.1 Общий дизайн и план исследования

[000267] Это исследование представляет собой проспективное, многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование фазы 3 в параллельных группах с целью сравнения эффективности лечения САМ2029 в дозе 20 мг каждые 2 недели с лечением препаратом сравнения по выбору Исследователя, то есть октреотидом LAR в дозе 30 мг или ланреотидом ATG в дозе 120 мг каждые 4 недели (группа лечения препаратом сравнения),

у пациентов с распространенной, хорошо дифференцированной ГЭП-НЭО. Приблизительно 300 пациентов будут рандомизированы в 1 из 2 групп лечения в периоде открытого рандомизированного лечения. Пациенты будут находиться под наблюдением до прогрессирования заболевания, и первичный анализ ВБП будет выполнен после 194 явлений (т.е. прогрессирования заболевания) в течение периода рандомизированного лечения.

[000268] Пациенты, у которых наблюдают прогрессирование заболевания (ПЗ) в течение периода рандомизированного лечения, могут вступить в необязательный открытый продленный период лечения, во время которого они будут получать САМ2029 в дозе 20 мг один раз в неделю.

[000269] Обзор дизайна исследования представлен на фиг. 1.

[000270] После первичного анализа ВБП (на основе оценки ПЗ Комитетом по независимой оценке в слепом режиме [BIRC]) пациенты с ПЗ будут находиться под наблюдением до 2 лет. Пациенты, которые все еще находятся в группе лечения препаратом сравнения во время первичного анализа ВБП, будут иметь возможность переключиться на лечение САМ2029 в дозе 20 мг каждые 2 недели, если исследование достигнет первичной цели.

[000271] 4.1.1 Скрининговый период

[000272] При скрининге пациенты должны предоставить письменное информированное согласие на участие в исследовании до выполнения любых процедур, связанных с исследованием. Пригодность к включению в исследование пациента будет подтверждена, и демографические данные, анамнез (включая анамнез и историю лечения ГЭП-НЭО) и предыдущие лекарственные средства будут зарегистрированы. Будут собраны образцы крови и мочи для оценки параметров клинических лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, гормоны щитовидной железы и серология), и будет выполнен сывороточный анализ на беременность (если применимо). Будет выполнено полное физическое обследование и зарегистрированы показатели жизненно важных функций, рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) и ЭКГ. Также будет выполнено ультразвуковое исследование желчного пузыря. Пациенты пройдут КТ или МРТ грудной клетки, таза и брюшной полости. Также будет подтверждено наличие рецепторов соматостатина на поражениях. Пациентам с НЭО 3 стадии настоятельно рекомендуется пройти ПЭТ с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) для определения гетерогенного заболевания и исключения более агрессивного ФДГ-авидного заболевания, которое не является положительным по рецепторам соматостатина и не очень подходит для лечения SSA. Продолжительность скринингового периода составит до 28 дней.

[000273] 4.1.2 Период открытого рандомизированного лечения

[000274] Подходящие для включения в исследование пациенты будут рандомизированы в соотношении 1:1 в 1 из 2 групп лечения в День 1:

- Группа лечения САМ2029 (САМ2029 20 мг, вводимый каждые 2 недели)
- Группа лечения препаратом сравнения (на выбор Исследователя - октреотид LAR 30 мг или ланреотид ATG 120 мг, вводимый каждые 4 недели)

[000275] Рандомизация будет стратифицирована следующим образом:

- Гистологическая стадия по Ki-67 <10% по сравнению с Ki-67 ≥10%
- Происхождение опухоли (поджелудочная железа в сравнении с другим желудочно-кишечным происхождением)
- Предполагаемый выбор препарата сравнения (октреотид LAR или ланреотид ATG)

[000276] В течение периода рандомизированного лечения прогрессирование опухоли будут оценивать каждые 12 недель. Безопасность будут оценивать непрерывно, и у пациентов, получающих САМ2029 или октреотид LAR, будут взяты образцы плазмы крови для оценки концентрации октреотида. Сообщаемую пациентами удовлетворенность лечением будут оценивать с использованием общего опросника и сравнят между САМ2029 и препаратами сравнения. Параметры качества жизни, связанного со здоровьем, также будут оценивать по исходам, сообщаемым пациентами (PRO).

[000277] Пациенты, рандомизированные в группу лечения САМ2029, могут самостоятельно вводить САМ2029 или САМ2029 может быть введен их партнером. Будет оценена выполнимость самостоятельного введения или введения партнером САМ2029 под руководством обученного персонала исследования. Если персонал исследования считает, что пациенты или их партнеры компетентны для введения САМ2029, они могут продолжать вводить САМ2029 каждые 2 недели. Если САМ2029 не вводится самостоятельно или партнером, персонал исследования будет выполнять введения в клинике. Самостоятельное введение или введение партнером в домашних условиях допускается после 3 успешных введений под руководством.

[000278] Пациенты продолжают получать рандомизированное лечение ИЛП (САМ2029/препарат сравнения) в соответствии с графиком до тех пор, пока у них не возникнет любое из следующего:

- Прогрессирование заболевания, подтвержденное BIRC
- Неприемлемая токсичность, которая исключает дальнейшее лечение
- Прекращение лечения по усмотрению Исследователя или пациента
- Потеря для последующего наблюдения
- Смерть

[000279] Всем пациентам с ПЗ (рентгенологически документально подтвержденным в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 [RECIST 1.1]), определенным местным Исследователем, потребуется ускоренный обзор ответа опухоли BIRC. В случаях несоответствия (т.е. BIRC не подтверждает оценку ПЗ Исследователем) пациент должен продолжать лечение ИЛП (если оно является клинически приемлемым) до тех пор, пока BIRC не определит прогрессирование.

[000280] Если пациент прекращает рандомизированное лечение ИЛП, пациента попросят вернуться для визита завершения лечения (см. дополнительную информацию в разделе [000258]).

[000281] 4.1.3 Визит завершения лечения

[000282] У пациентов, которые прекращают лечение ИЛП в течение периода рандомизированного лечения, должен быть запланирован визит завершения лечения в течение 28 дней после даты прекращения лечения ИЛП, во время которого будут выполнены все оценки, перечисленные для визита завершения лечения в Таблице 5. Если решение о прекращении лечения принимается во время регулярного запланированного визита, этот визит может стать визитом завершения лечения, вместо возвращения пациента для дополнительного визита.

[000283] Необходимо заполнить электронную индивидуальную регистрационную карту (эИРК) с указанием даты и причины прекращения лечения. В случае выхода из исследования или если пациент не может вернуться для визита, Исследователь должен определить основную причину преждевременного выхода пациента из исследования и записать эту информацию на странице эИРК, посвященной завершению лечения. Визит завершения лечения не считается завершением исследования.

[000284] Терапия следующей линии может быть начата после визита завершения лечения по усмотрению Исследователя.

[000285] Если пациент прекратил рандомизированное лечение ИЛП из-за ПЗ, пациенты в обеих группах лечения будут иметь возможность начать лечение САМ2029 в дозе 20 мг один раз в неделю в продленном периоде лечения (см. дополнительную информацию в разделе [000263]).

[000286] 4.1.4 Открытый продленный период лечения (необязательный)

[000287] После того, как BIRC подтвердит ПЗ во время лечения ИЛП (САМ2029/препарат сравнения) в периоде рандомизированного лечения, пациенты в обеих группах лечения могут быть переключены на лечение САМ2029 в дозе 20 мг один раз в неделю в продленном периоде лечения, если Исследователь сочтет это полезным для пациента. Визит завершения лечения может быть тем же визитом, что и первый визит в продленном периоде лечения. В

течение этого периода прогрессирование опухоли будут оценивать каждые 12 недель. Безопасность будут оценивать непрерывно, и будут взяты образцы плазмы крови для оценки концентрации октреотида. Сообщаемую пациентами удовлетворенность лечением будут оценивать с использованием общего опросника, и параметры качества жизни, связанного со здоровьем, будут оценивать по PRO.

[000288] Пациенты могут самостоятельно вводить САМ2029 или САМ2029 может быть введен их партнером. Для пациентов, которых лечили препаратом сравнения в течение периода рандомизированного лечения, выполнимость самостоятельного введения или введения партнером САМ2029 будет оцениваться обученным персоналом исследования перед выполнением самостоятельного введения или введения партнером САМ2029 один раз в неделю. Если САМ2029 не вводится самостоятельно или партнером, персонал исследования будет выполнять введения в клинике. Самостоятельное введение или введение партнером в домашних условиях допускается после 3 успешных введений под руководством.

[000289] Лечение САМ2029 будет продолжено до тех пор, пока у пациентов не возникнет любое из следующего:

- Прогрессирование заболевания, подтвержденное BIRC
- Неприемлемая токсичность, которая исключает дальнейшее лечение
- Прекращение лечения по усмотрению Исследователя или пациента
- Потеря для последующего наблюдения
- Смерть

[000290] Всем пациентам с ПЗ (рентгенологически документально подтвержденным в соответствии с RECIST 1.1), определенным местным Исследователем, потребуется ускоренный обзор ответа опухоли BIRC. В случаях несоответствия (т.е. BIRC не подтверждает оценку ПЗ Исследователем) пациент должен продолжать лечение САМ2029 (если оно является клинически приемлемым) до тех пор, пока BIRC не определит прогрессирование.

[000291] После прекращения лечения САМ2029 один раз в неделю пациента попросят вернуться для визита завершения продленного периода лечения (см. Раздел [000269]).

[000292] 4.1.5 Визит завершения продленного периода лечения

[000293] У пациентов, которые прекращают лечение САМ2029 один раз в неделю в течение продленного периода лечения, должен быть запланирован визит завершения продленного периода лечения в течение 28 дней после даты прекращения лечения САМ2029, во время которого будут выполнены все оценки, перечисленные для визита завершения продленного периода лечения в Таблице 6. Если решение о прекращении

лечения принимается во время регулярного запланированного визита, этот визит может стать визитом завершения продленного периода лечения, вместо возвращения пациента для дополнительного визита.

[000294] Необходимо заполнить ЭИРК, указав дату и причину прекращения лечения. В случае выхода из исследования или если пациент не может вернуться для визита, Исследователь должен определить основную причину преждевременного выхода пациента из исследования и записать эту информацию на странице ЭИРК, посвященной завершению продленного периода лечения. Визит завершения продленного периода лечения не считается завершением исследования.

[000295] Терапия следующей линии может быть начата после визита завершения продленного периода лечения по усмотрению Исследователя.

[000296] 4.1.6 Период последующего наблюдения для оценки безопасности

[000297] После прекращения лечения ИЛП (в периоде рандомизированного лечения или продленном периоде лечения) пациенты будут проходить последующее наблюдение для оценки безопасности до 56 дней после введения последней дозы ИЛП, за исключением случаев, когда пациент умирает, потерян для последующего наблюдения или отзывает согласие. Во время последующего наблюдения для оценки безопасности будут отслеживаться НЯ, которые продолжались во время визита завершения лечения/завершения продленного периода лечения, и будут регистрироваться новые СНЯ, оцененные как связанные с ИЛП.

[000298] 4.1.7 Период последующего наблюдения для оценки эффективности

[000299] Пациенты, которые прекращают лечение по причинам, отличным от прогрессирования заболевания, смерти, потери для последующего наблюдения или отзыва согласия, должны продолжать проходить оценки опухоли и оценки PRO каждые 12 недель до тех пор, пока не произойдет одно из следующего:

- Прогрессирование заболевания, подтвержденное BIRC
- Отзыв согласия
- Потеря для последующего наблюдения
- Смерть

[000300] В это время причину завершения исследования необходимо зарегистрировать в ЭИРК. Если пациент начинает новую противоопухолевую терапию до прогрессирования, следует приложить все усилия, чтобы выполнить оценку опухоли до прогрессирования заболевания. Все новые противоопухолевые терапевтические средства, вводимые после последней дозы ИЛП, должны быть зарегистрированы в ЭИРК до тех пор, пока не

произойдет прогрессирование заболевания, смерть, потеря для последующего наблюдения или отзыв согласия.

[000301] 4.1.8 Последующее наблюдение для оценки выживаемости

[000302] Пациенты, которые прекращают лечение ИЛП и/или период последующего наблюдения для оценки эффективности, перейдут в период последующего наблюдения для оценки выживаемости, в течение которого выживаемость будет регистрироваться каждые 12 недель или раньше, если требуется обновление данных по выживаемости для удовлетворения требований по безопасности или нормативных требований. Во время последующего наблюдения для оценки выживаемости виды последующей противоопухолевой терапии, начатой после прекращения лечения ИЛП, будут регистрироваться вместе с датой начала/окончания и датой прогрессирования заболевания во время последующей терапии для оценки времени до прогрессирования заболевания при терапии следующей линии (ВБП2). Пациенты продолжают находиться под наблюдением для оценки выживаемости, независимо от причины прекращения лечения, до смерти, потери для последующего наблюдения или отзыва согласия на последующее наблюдение для оценки выживаемости.

[000303] Информация о выживаемости может быть получена по телефону, и информация будет документально зарегистрирована в первичной документации и соответствующих ЭИРК.

[000304] 4.2 Обоснование общего дизайна исследования, исследуемой популяции, конечных точек и дозы

[000305] 4.2.1 Общий дизайн исследования и выбор препаратов сравнения

[000306] Данное исследование представляет собой рандомизированное открытое многоцентровое исследование в параллельных группах с активным контролем с целью оценки эффективности 20 мг САМ2029, вводимого каждые 2 недели, по сравнению с выбранным Исследователем препаратом сравнения, октреотидом LAR в дозе 30 мг или ланреотидом ATG в дозе 120 мг, вводимым каждые 4 недели. Целью данного исследования является сравнение противоопухолевой активности САМ2029 по сравнению с препаратами сравнения (октреотид LAR или ланреотид ATG) у пациентов с распространенной ГЭП-НЭО. Препараты сравнения широко одобрены при НЭО для контроля симптомов (приливы и диарея), а во многих странах также для отсрочки прогрессирования.

[000307] Пациенты будут рандомизированы в соотношении 1:1, и рандомизация будет стратифицирована на основе индекса Ki-67 опухоли, места происхождения опухоли и выбора препарата сравнения. Стратификацию выполняют для обеспечения баланса ключевых факторов с потенциальным влиянием на ВБП между группами лечения и учета

потенциальной разницы в противоопухолевой эффективности препаратов сравнения. Поскольку первичные конечные точки (ВБП) оцениваются BIRC и поскольку шприцы и интервалы дозирования различаются между САМ2029 и препаратами сравнения, открытый дизайн считается обоснованным.

[000308] Промежуточный анализ общей выживаемости планируется во время первичного анализа ВБП. Окончательный анализ общей выживаемости будет проведен не позднее, чем через 2 года после анализа ВБП. Из-за длительной ожидаемой общей выживаемости в этой популяции окончательный анализ общей выживаемости будет определяться временем, а не явлениями (31).

[000309] Когда ПЗ подтверждена у пациента в периоде рандомизированного лечения, пациенты в обеих группах лечения имеют возможность переключиться на лечение САМ2029 один раз в неделю, чтобы изучить потенциальные преимущества лечения при более частом дозировании октреотида. Недавние обзоры литературных данных и результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что увеличение дозы или частоты дозирования SSA может обеспечить дополнительный терапевтический эффект при лечении прогрессирующей НЭО (16, 21, 22, 27, 28). Увеличение частоты дозирования SSA также будет альтернативой переключению на терапию следующей линии.

[000310] 4.2.2 Выбор исследуемой популяции

[000311] Целевая популяция в текущем исследовании включает взрослых пациентов с гистологически подтвержденной, распространенной (неоперабельной и/или метастатической) и хорошо дифференцированной НЭО предполагаемого гастроэнтеропанкреатического происхождения. SSA (октреотид и ланреотид) часто используют в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенной ГЭП-НЭО. Однако в настоящее время не существует стандарта лечения пациентов с хорошо дифференцированной НЭО 3 стадии. Для пациентов, заболевание которых характеризуется экспрессией рецепторов соматостатина, может быть рассмотрено использование SSA. Хотя пациенты с хорошо дифференцированной НЭО 3 стадии не были включены в исследование CLARINET (которое было ограничено пациентами с ГЭП-НЭО с хорошо/умеренно дифференцированной гистологией и индексом Ki-67 менее 10%) или исследование PROMID (в которое были зачислены пациенты с хорошо дифференцированной НЭО среднего отдела кишечника, более 90% из которых имели заболевание с индексом Ki-67 $\leq 2\%$), SSA все еще могут оказывать антипролиферативный эффект у пациентов с более высокой степенью злокачественности заболевания.

[000312] 4.2.3 Выбор конечных точек

[000313] Общая выживаемость считается наиболее надежной онкологической конечной точкой, но ее будет сложно использовать в качестве первичной конечной точки в этой популяции пациентов, поскольку общая выживаемость является относительно продолжительной. Исследования выживаемости в целом включают длительные периоды последующего наблюдения и последующую терапию рака, которые потенциально затрудняют анализ выживаемости, что делает трудным выполнение анализов (32).

[000314] Вместо этого будет использована ВБП, определяемая как время от рандомизации до первого документально подтвержденного прогрессирования или смерти (в зависимости от того, что наступит раньше). ВБП является рекомендуемой первичной конечной точкой для исследований НЭО (33) и использовалась во многих исследованиях НЭО, в которых изучали влияние на пролиферацию опухоли (15, 16, 21, 23). Эта конечная точка требует меньших размеров выборки и более коротких исследований по сравнению, например, с общей выживаемостью. Первичные конечные точки ВБП будут оцениваться BIRC с использованием стандартных критериев (RECIST 1.1). В качестве вторичной конечной точки также будут исследовать ВБП, оцениваемую местными Исследователями. Другие вторичные конечные точки эффективности в исследовании включают обычно используемые конечные точки в исследованиях НЭО, такие как общая выживаемость, общая частота ответа (ОЧО), частота контроля заболевания (DCR) и время до ответа опухоли. Кроме того, в исследовании будет оценена концентрация октреотида в плазме крови и потребность в симптоматическом резервном лечении, а также будет исследована доля пациентов/партнеров, которые считаются компетентными для самостоятельного введения или введения партнером CAM2029. Качество жизни, связанное со здоровьем, и удовлетворенность пациентов лечением будут оценивать с использованием выбранных PRO. В качестве поисковых конечных точек будет оцениваться ВБП-продл. (определяемая как время от даты рандомизации до документально подтвержденного прогрессирования или смерти по любой причине в продленном периоде лечения, в зависимости от того, что наступит раньше) и ВБП2 (определяемая как время от даты рандомизации до документально подтвержденного прогрессирования в соответствии с RECIST 1.1 при терапии следующей линии или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше). Кроме того, будет оцениваться иммуногенность CAM2029.

[000315] 4.2.4 Обоснование дозы

[000316] Доклинические и клинические данные, поддерживающие использование SSA для контроля роста опухоли, доступны за несколько лет. Эта предпосылка была подтверждена проспективными данными 2 рандомизированных контролируемых исследований (14, 15), которые показали, что октреотид в дозе 30 мг и ланреотид в дозе

120 мг были эффективны для улучшения ВВП при применении доз, используемых для контроля симптомов.

[000317] Выбор дозы САМ2029 основан на результатах завершенных исследований фазы 1 и фазы 2 у здоровых добровольцев и у пациентов с акромегалией или НЭО. Доза 20 мг САМ2029 каждые 4 недели установлена в качестве подходящей начальной и поддерживающей дозы для продолжающихся исследований фазы 3 у пациентов с акромегалией. Однако для пациентов с НЭО предлагается более высокое воздействие октреотида для достижения терапевтических концентраций. В этом исследовании 20 мг САМ2029 будут вводить каждые 2 недели до тех пор, пока у пациента не разовьется ПЗ. После этого у пациента будет возможность увеличить частоту дозирования до 20 мг САМ2029 один раз в неделю, если дальнейшее увеличение дозирования САМ2029 считается возможно полезным для пациента.

[000318] Прогнозируемое системное воздействие (максимальная концентрация в плазме в равновесном состоянии [$C_{max,ss}$] и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в равновесном состоянии [AUC_{ss}]) октреотида для САМ2029 в дозе 20 мг, вводимого каждые 2 недели, и САМ2029 в дозе 20 мг, вводимого один раз в неделю, сравнивали с наблюдаемыми уровнями воздействия у здоровых добровольцев, ранее получавших САМ2029, и с полученными уровнями воздействия в 6-месячном исследовании токсичности на собаках (исследование ТО-07-278). Модель популяционной ФК октреотида для САМ2029 разрабатывали для прогнозирования концентраций в плазме и системного воздействия октреотида после введения САМ2029. ФК модель разрабатывали с использованием нелинейной модели смешанных эффектов на основе данных клинического исследования HS-11-411 (данные в файле). Прогнозируемые концентрации октреотида в плазме для режимов лечения 20 мг САМ2029 каждые 2 недели и 20 мг САМ2029 один раз в неделю показаны на Фиг. 2 и прогнозируемые ФК параметры в равновесном состоянии представлены в Таблице 3. Наблюдаемые данные ФК для 30 мг САМ2029 каждые 4 недели (исследование HS-11-411) добавлены на Фиг. 2 и в Таблицу 3 в качестве сравнения. Прогнозируемые значения $C_{max,ss}$ для 20 мг САМ2029 каждые 2 недели (18 нг/мл) и 20 мг САМ2029 один раз в неделю (22 нг/мл) ниже наблюдаемых значений $C_{max,ss}$ для 30 мг САМ2029 каждые 4 недели (среднее геометрическое значение 28,5 нг/мл, исследование HS-11-411), при которых такое воздействие хорошо переносилось субъектами. Кроме того, прогнозируемые значения $C_{max,ss}$ ниже $C_{max,ss}$ при уровне отсутствия наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL) 60 мг САМ2029 каждые 4 недели в 6-месячном исследовании на собаках (среднее значение $C_{max,ss}$ 101,6 нг/мл; исследование ТО-07-278).

[000319] Прогнозируемое системное воздействие (AUC_{ss}), описываемое как средняя концентрация в плазме в течение интервала дозирования в равновесном состоянии ($C_{av,ss}=AUC_{ss}/\text{интервал дозирования}$), для 20 мг САМ2029 каждые 2 недели (6,4 нг/мл) несколько выше, чем таковое для 30 мг САМ2029 каждые 4 недели (среднее геометрическое значение 5,09 нг/мл, Таблица 3). Однако это значение ниже, чем $C_{av,ss}$ при NOAEL в 6-месячном исследовании на собаках (среднее значение $C_{av,ss}$ равно 9,6 нг/мл на основе AUC_{ss} 6470 нг·ч/мл и интервала дозирования 672 часа при 60 мг САМ2029 каждые 4 недели; исследование ТО-07-278) с пределом безопасности 1,5. Для лечения САМ2029 в дозе 20 мг один раз в неделю прогнозируемое значение $C_{av,ss}$ (13 нг/мл, Таблица 3) незначительно выше, чем $C_{av,ss}$ при NOAEL (9,6 нг/мл).

Таблица 3: Наблюдаемые или прогнозируемые параметры ФК октреотида после введения 2 доз по 20 мг САМ2029 каждые 2 недели, 4 доз по 20 мг САМ2029 один раз в неделю и 1 дозы 30 мг САМ2029 (исследование HS-11-411) здоровым добровольцам

Лечение САМ2029	$C_{max,ss}$ (нг/мл)	AUC_{ss} (нг·ч/мл)	$C_{av,ss}$ (нг/мл)
20 мг 1 раз/2 недели	18 ^a	2150 ^a	6,4 ^a
20 мг 1 раз/неделю	22 ^a	2180 ^a	13 ^a
30 мг 1 раз/4 недели	28,5 ^b	3420 ^b	5,09 ^b

AUC_{ss} : площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в равновесном состоянии; $C_{av,ss}$: средняя концентрация в плазме в течение интервала дозирования в равновесном состоянии; $C_{max,ss}$: максимальная концентрация в плазме в равновесном состоянии; ФК: фармакокинетика; q1w: один раз в неделю; q2w: один раз в 2 недели; q4w: один раз в 4 недели

a Прогнозируемое

b Наблюдаемые данные в исследовании HS-11-411

[000320] 4.3 Продолжительность исследования

[000321] Предполагаемый запланированный первый визит первого пациента: Q2 2021.

[000322] Предполагаемый запланированный первый визит последнего пациента: Q4 2022.

[000323] 4.4 Определение завершения исследования

[000324] После временной точки первичного анализа исследование останется открытым. Пациенты, которые все еще находятся под наблюдением в рамках исследования, продолжат участие в исследовании в соответствии с графиком оценок (Таблица 5 и Таблица 6).

[000325] Пациенты, которые все еще находятся в контрольной группе лечения во время первичного анализа, будут иметь возможность переключиться на лечение САМ2029 в дозе 20 мг каждые 2 недели, если первичная цель исследования будет достигнута.

[000326] Последующее наблюдение для оценки общей выживаемости завершится не позднее, чем через 2 года после первичного анализа ВВП. В это время будет проведен окончательный анализ данных исследования. Будут проанализированы все имеющиеся данные по всем пациентам до этой даты завершения сбора данных.

[000327] Общее завершение исследования определяется как последний указанный в протоколе контакт с последним пациентом, продолжающим участие в исследовании.

[000328] По завершению исследования будут предприняты усилия для продолжения предоставления САМ2029 вне рамок данного исследования посредством альтернативных условий для пациентов, которые, по мнению Исследователя, все еще получают клиническую пользу.

[000329] 5 ОТБОР ИССЛЕДУЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ

[000330] 5.1 Планируемое число пациентов

[000331] Приблизительно 300 пациентов будут рандомизированы: 150 пациентов в группе лечения САМ2029 и 150 пациентов в группе лечения препаратом сравнения.

[000332] 5.2 Критерии включения для исследования

[000333] Пациенты, удовлетворяющие каждому из следующих критериев при скрининге (если не указано иное), будут подходящими для участия в клиническом исследовании:

1. Добровольное и действительное письменное информированное согласие на участие в исследовании, полученное до выполнения любых других процедур, связанных с исследованием
2. Пациент мужского или женского пола ≥ 18 лет
3. Гистологически подтвержденная, распространенная (неоперабельная и/или метастатическая) и хорошо дифференцированная НЭО ГЭП или предполагаемого гастроэнтеропанкреатического происхождения
4. По меньшей мере 1 измеримое поражение в соответствии с RECIST 1.1, определенное с помощью многофазной КТ или МРТ (выполненной в течение 28 дней до рандомизации)
5. Экспрессия рецепторов соматостатина на поражениях, документально подтвержденных КТ/МРТ-сканированиями, оцененная с помощью методов визуализации рецепторов соматостатина в течение 3 месяцев до рандомизации

6. Результаты ФДГ-ПЭТ КТ для пациентов с хорошо дифференцированной НЭО 3 стадии (если выполняли) должны показать, что ФДГ-avidные области заболевания также avidны при визуализации рецепторов соматостатина
7. Общее состояние согласно шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) от 0 до 2
8. Наличие следующих значений лабораторных исследований:
 - a. Абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$
 - b. Тромбоциты $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$
 - c. Гемоглобин ≥ 9 г/дл
 - d. Общий билирубин $\leq 1,5$ раза выше верхней границы нормы (ВГН)*
 - e. Аспаратаминотрансфераза (АСТ) $\leq 3,0 \times \text{ВГН}$ (при наличии метастазов в печени: $\leq 5,0 \times \text{ВГН}$)
 - f. Аланинаминотрансфераза (АЛТ) $\leq 3,0 \times \text{ВГН}$ (при наличии метастазов в печени: $\leq 5,0 \times \text{ВГН}$)
 - g. Клиренс креатинина ≥ 40 мл/мин, определенный по уравнению Кокрофта-Голта

*Пациенты с предыдущим диагнозом синдрома Жильбера могут быть включены, если заболевание не сопровождается другими гепатобилиарными нарушениями и если общий билирубин составляет < 3 мг/дл ($< 51,3$ мкмоль/л) и прямой билирубин $\leq \text{ВГН}$
9. Пациенты женского пола, способные к деторождению, должны быть готовы использовать приемлемый метод контрацепции от скрининга до визита последующего наблюдения для оценки безопасности (см. Раздел [000448])

[000334] 5.3 Критерии исключения для исследования

[000335] Пациенты, удовлетворяющие любому из следующих критериев, не будут являться подходящими для участия в клиническом исследовании:

1. Слабо дифференцированная НЭЖ, аденокарциноид, карциноид бокаловидных клеток, крупноклеточная НЭЖ, мелкоклеточная карцинома или смешанная опухоль
2. Ранее диагностированная множественная эндокринная неоплазия типа 1
3. Опухоль с первичным происхождением вне ГЭП тракта

4. Документально подтвержденные доказательства прогрессирования заболевания во время лечения (включая SSA) местнораспространенного неоперабельного или метастатического заболевания
5. Известные метастазы в центральной нервной системе
6. Последовательное лечение SSA длительного действия в течение более чем 6 месяцев до рандомизации
7. Карциноидные симптомы, которые рефрактерны к лечению (в соответствии с суждением Исследователя) обычными дозами октреотида LAR или ланреотида ATG и/или лечению суточными дозами ≤ 600 мкг октреотида IR
8. Предыдущее лечение с использованием более чем 1 цикла (где 1 цикл означает ≤ 28 дней лечения) разных видов нацеленной терапии, такой как ингибиторы mTOR (например, сиролимус, темсиролимус или эверолимус) или ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (например, сунитиниб, ленватиниб или кабозантиниб), или более чем 1 цикла химиотерапии или интерферона для лечения ГЭП-НЭО
9. Лечение ГЭП-НЭО с использованием транс-артериальной химиоэмболизации или транс-артериальной эмболизации в течение 12 месяцев до скрининга
10. Полученная ранее радиолигандная терапия (PRRT) в любое время
11. Другое первичное злокачественное новообразование в анамнезе, за исключением следующего:
 - a. Стабильная и хорошо дифференцированная микрокарцинома щитовидной железы
 - b. Немеланомный рак кожи или карцинома *in situ* шейки матки, матки или молочной железы, признаки которых отсутствовали у пациента в течение ≥ 3 лет
 - c. Полностью удаленная хирургическим путем неметастатическая меланома
 - d. Первичное злокачественное новообразование, которое полностью удалено хирургическим путем и находится в полной ремиссии в течение ≥ 5 лет
12. Обширное хирургическое вмешательство/хирургическая терапия по любой причине в течение 1 месяца до скрининга, хирургическая терапия локорегионарных метастазов в течение 3 месяцев до скрининга или незначительное хирургическое

вмешательство в течение 14 дней до скрининга. Пациент должен был восстановиться после лечения и должен быть в хорошем клиническом состоянии

13. Критерии исключения, связанные с печенью/поджелудочной железой:
 - a. Активный гепатит. Пациенты без значительной вирусной нагрузки, без острых признаков воспаления и без клинической необходимости в терапии допускаются по усмотрению Исследователя
 - b. Известное заболевание желчного пузыря или желчных протоков, острый или хронический панкреатит
 - c. Желчнокаменная болезнь с симптомами
 - d. Клинически активное или хроническое заболевание печени, включая цирроз печени класса В или С по классификации Чайлд-Пью
14. Пациенты с плохо контролируемым диабетом, о чем свидетельствует уровень гемоглобина A1c (HbA1c) >8,0%
15. Кардиологическое заболевание в анамнезе или текущий диагноз кардиологического заболевания, указывающий на значительный риск для безопасности пациентов, участвующих в исследовании, такое как неконтролируемое или значимое кардиологическое заболевание, включая любое из следующего:
 - a. Инфаркт миокарда в анамнезе, нестабильная стенокардия или аортокоронарное шунтирование в течение 6 месяцев до скрининга
 - b. Неконтролируемая застойная сердечная недостаточность
16. Клинически значимые нарушения сердечного ритма (например, желудочковая тахикардия), полная блокада левой ножки пучка Гиса или атриовентрикулярная блокада высокой степени тяжести (например, бифасцикулярная блокада, блокада типа II по Мобицу и атриовентрикулярная блокада третьей степени тяжести)
17. Синдром удлиненного интервала QT, семейный анамнез идиопатической внезапной смерти или врожденного синдрома удлиненного интервала QT или любое из следующего:
 - a. Факторы риска развития двунаправленной желудочковой тахикардии, включая нескорректированную гипокалиемию или гипомагниемию,

сердечную недостаточность в анамнезе или клинически значимую/симптоматическую брадикардию в анамнезе

- b. Лечение сопутствующим(и) лекарственным(и) средством(ами) с «известным риском развития двунаправленной желудочковой тахикардии» согласно www.crediblemeds.org, которое не может быть отменено или заменено безопасным альтернативным лекарственным средством по меньшей мере за 7 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) до начала лечения ИЛП
 - c. Пациенты с исходным интервалом QTc, скорректированным по формуле Фредерика (QTcF), >450 мс для мужчин и >470 мс для женщин при скрининге
18. Наличие активной или подозреваемой острой или хронической неконтролируемой инфекции, включая активную инфекцию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), или ослабление иммунной системы в анамнезе
 19. Беременность, кормление грудью или планирование беременности во время исследования
 20. Любая известная аллергия, гиперчувствительность или непереносимость октреотида, ланреотида или любого родственного лекарственного средства, или наличие в анамнезе любой гиперчувствительности или непереносимости лекарственного средства, которая, по мнению Исследователя, поставит под угрозу безопасность пациента
 21. Клинически значимые отклонения показателей лабораторных исследований при скрининге, которые, по мнению Исследователя, могут помешать пациенту безопасно участвовать в исследовании
 22. Любое другое противопоказанное серьезное медицинское состояние, которое, по мнению Исследователя, может помешать пациенту безопасно участвовать в исследовании
 23. Любое другое текущее или предшествующее медицинское состояние, которое, по мнению Исследователя или Медицинского наблюдателя Спонсора, может помешать проведению исследования или оценке его результатов
 24. Нежелание или неспособность соблюдать требования протокола или ситуация или состояние, которые, по мнению Исследователя, могут помешать участию в исследовании

25. Участие в любом другом клиническом исследовании по испытанию исследуемого препарата или устройства в течение 3 месяцев до скрининга
26. Работники, аффилированные лица, или члены семьи персонала, непосредственно участвующего в этом исследовании

[000336] 5.4 Критерии включения для открытого продленного периода лечения

[000337] Пациенты должны соответствовать следующим критериям для продолжения лечения САМ2029 в дозе 20 мг один раз в неделю в продленном периоде лечения:

1. Прогрессирование заболевания, подтвержденное BIRC
2. Добровольное и действительное письменное информированное согласие на участие в продленном периоде лечения, полученное до выполнения каких-либо процедур
3. По меньшей мере 6 месяцев лечения ИЛП (САМ2029/препарат сравнения) в периоде рандомизированного лечения до документально подтвержденного прогрессирования заболевания
4. Пациенты женского пола, способные к деторождению, должны быть готовы использовать приемлемый метод контрацепции до визита последующего наблюдения для оценки безопасности (см. Раздел [000448])

[000338] 5.5 Критерии исключения для открытого продленного периода лечения

[000339] Пациенты, удовлетворяющие любому из следующих критериев, не могут участвовать в продленном периоде лечения:

1. Неразрешившееся СНЯ, связанное с лекарственным средством, при котором, по мнению Исследователя, противопоказано лечение САМ2029
2. Клинически значимые симптомы, медицинские состояния, быстрое клиническое ухудшение или другие обстоятельства, которые, по мнению Исследователя, будут препятствовать соблюдению требований протокола, надлежащему сотрудничеству в исследовании или могут помешать пациенту безопасно участвовать в исследовании
3. Беременность

[000340] 5.6 Сообщения, касающиеся образа жизни

[000341] Во время исследования не требуются какие-либо диетические или физические ограничения.

[000342] 5.7 Неудачи скрининга и повторный скрининг

[000343] Неудачи скрининга определяются как пациенты, которые соглашаются участвовать в исследовании, но которых впоследствии не рандомизируют в исследование. Минимальный набор информации о неудачах скрининга необходим для обеспечения прозрачной отчетности об участниках с неудачным скринингом, чтобы удовлетворить требования к публикации Сводных стандартов отчетности исследования и ответить на запросы регулирующих органов. Минимальная информация включает демографические данные, критерии пригодности для включения в исследование, возможную другую информацию о неудачах скрининга и любые СНЯ.

[000344] Пациенты, которые не удовлетворяют критериям включения в исследование, могут пройти скрининг еще раз и должны получить новый скрининговый номер. Если пациент проходит повторный скрининг, перед выполнением процедур повторного скрининга необходимо повторно подписать форму информированного согласия (ФИС). В ЭИРК должно быть четко указано, что пациент прошел повторный скрининг, и исходный скрининговый номер. Однако, если, например, отклонения результатов лабораторных исследований рассматриваются Исследователем как временные и не отражающие обычное состояние пациента, то пациент может быть повторно обследован один раз в течение периода скрининга (с сохранением исходного скринингового номера). Решение о повторном скрининге или повторном обследовании будет приниматься Исследователем в каждом конкретном случае после консультации с Медицинским наблюдателем. Применяемая информация о скрининге и результаты, полученные во время первого скрининга, могут быть использованы для оценки пригодности для включения в исследование во время повторного скрининга.

[000345] 6 СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ

[000346] 6.1 Применяемые средства лечения

[000347] Средства лечения, подлежащие введению в течение периода рандомизированного лечения в этом исследовании, описаны в Таблице 4.

Таблица 4: Исследуемые средства лечения в периоде открытого рандомизированного лечения

Название группы лечения	Группа лечения SAM2029	Группа лечения препаратом сравнения		Резервное лекарственное средство (обе группы)
Название средства лечения	SAM2029 (подкожное депо октреотида)	Октреотид LAR	Ланреотид ATG	Октреотид IR
ИЛП или НИЛП	ИЛП	ИЛП	ИЛП	НИЛП

Лекарственная форма	Раствор для инъекции в готовом к использованию предварительно заполненном шприце	Порошок и растворитель для суспензии для инъекции	Раствор для инъекции в готовом к использованию предварительно заполненном шприце	Раствор для инъекции/инфузии
Уровни дозировки	20 мг каждые 2 недели	30 мг каждые 4 недели	120 мг каждые 4 недели	50, 100 или 500 мкг до 600 мкг в сутки
Путь введения	П/к инъекция	В/м инъекция	Глубокая п/к инъекция	П/к инъекция

ATG: аутогель; в/м: внутримышечно; ИЛП: исследуемый лекарственный препарат; IR: немедленное высвобождение; LAR: высвобождение с длительным действием; НИЛП: неисследуемый лекарственный препарат; п/к: подкожно

[000348] В продленном периоде лечения САМ2029 в дозе 20 мг будет вводиться один раз в неделю в виде п/к инъекции. Резервное лекарственное средство также может быть использовано аналогичным образом, как и в периоде рандомизированного лечения.

[000349] 6.2 Введение ИЛП

[000350] 6.2.1 САМ2029

[000351] Период рандомизированного лечения

[000352] Пациенты, рандомизированные в группу лечения САМ2029 в периоде рандомизированного лечения, будут получать 20 мг САМ2029 в виде п/к инъекции каждые 2 недели в брюшную полость или бедро, независимо от того, кто делает инъекцию (персонал исследования, партнер или пациент).

[000353] Если дата визита не соответствует графику, следует планировать последующие визиты таким образом, чтобы сохранить график визитов относительно визита в День 1. Инъекции не следует вводить в недавно использовавшееся место инъекции. Место инъекции будет регистрироваться. Иллюстрация места инъекции и конкретные инструкции по применению включены в Руководство по процедурам. Доза, дата и точное время введения дозы должны быть зарегистрированы в ЭИРК.

[000354] Самостоятельное введение или введение партнером САМ2029

[000355] САМ2029 может быть введен пациентом самостоятельно или может быть введен партнером пациента. «Партнер» может быть супругом, родителем, ребенком или братом или сестрой, или любым другим лицом, которому пациент доверяет введение инъекции. Допускается самостоятельное введение или введение партнером САМ2029 в брюшную полость или бедро после соответствующего обучения под руководством надлежащим образом обученного персонала исследования. Первое самостоятельное введение или введение партнером предпочтительно следует выполнять в День 1. Персонал исследования будет документально подтверждать, что пациент или партнер понимает инструкции по введению, правильно выполняет инъекцию и вводит полную дозу (см. Руководство по

процедурам, где приведен контрольный список для выполнимости самостоятельного введения или введения партнером). Если пациенты или их партнеры считаются компетентными для введения САМ2029, они могут продолжать самостоятельное введение или введение партнером. Если САМ2029 не вводится самостоятельно или партнером, персонал исследования будет вводить САМ2029. В случае замены партнера, который вводит САМ2029, новый партнер должен пройти соответствующее обучение, как описано выше.

[000356] Введение САМ2029 в домашних условиях

[000357] Первые 3 дозы будут введены самостоятельно или партнером в клинике. Начиная со второй дозы в Месяц 2, САМ2029 может быть введен самостоятельно или партнером в домашних условиях в День 15 каждого месяца. Исследователь выдаст соответствующее число упаковок исследуемого средства лечения для введения в домашних условиях. Пациенты будут использовать дневник пациента для записи дозы(доз), даты(дат) и точного времени введения, места инъекции и того, кто выполнил инъекцию. При следующем визите пациенты вернут использованные шприцы и упаковку персоналу исследования. Персонал исследования документально регистрирует даты введения и подтвердит, была ли введена полная доза. Подробные инструкции будут предоставлены отдельно. Пациентов попросят вернуть любое неиспользованное лекарственное средство и упаковку на регулярной основе или самое позднее во время визита завершения лечения, чтобы обеспечить надлежащую отчетность по лекарственным средствам.

[000358] Важно, чтобы пациенты обращались к Исследователю/персоналу исследования, если у них возникли какие-либо НЯ/СНЯ или какие-либо проблемы, или если есть какие-либо проблемы с лекарственным средством (например, если есть проблемы со шприцем), в течение периода введения САМ2029 в домашних условиях. Если пациенты (или их партнеры) не могут, не уверены или не желают вводить средство лечения в домашних условиях, САМ2029 должен быть введен персоналом исследования.

[000359] Пациентов следует проинструктировать не восполнять пропущенные дозы. Пропущенная доза во время лечения каждые 2 недели определяется как случай, когда полная доза не вводится в течение ± 3 дней от запланированного дня введения дозы. Если доза пропущена, пациент должен продолжить лечение со следующей запланированной дозой, как и планировалось.

[000360] **Продленный период лечения**

[000361] Пациенты, которые самостоятельно или с помощью партнера вводили САМ2029 в дозе 20 мг каждые 2 недели в период рандомизированного лечения, могут продолжать самостоятельно или с помощью партнера вводить САМ2029 в дозе 20 мг один раз в неделю

в течение продленного периода лечения. САМ2029 будет вводиться путем инъекции в брюшную полость или в бедро. Самостоятельное введение или введение партнером в домашних условиях может быть выполнено со второй дозы в Месяц 1.

[000362] Для пациентов, получавших препарат сравнения в периоде рандомизированного лечения, первое самостоятельное введение или введение партнером САМ2029 в продленном периоде лечения предпочтительно должно быть выполнено в День 1 продленного периода лечения. Обученный персонал исследования будет документально подтверждать, что пациент или партнер понимает процесс введения, правильно выполняет инъекцию и вводит полную дозу (см. подробные инструкции выше). Первые 3 дозы будут введены самостоятельно или партнером в клинике. Начиная с четвертой дозы в Месяц 1, пациенты могут самостоятельно вводить САМ2029 или САМ2029 может быть введен партнером в домашних условиях.

[000363] Если САМ2029 вводится в домашних условиях в течение продленного периода лечения, Исследователь выдаст соответствующее число упаковок исследуемого средства лечения для введений в домашних условиях. Пациенты будут записывать в дневник пациента дозу(дозы), дату(даты) и точное время введения, место инъекции и то, кто выполнил инъекцию. При следующем визите пациенты вернут использованные шприцы и упаковку персоналу исследования. Персонал исследования документально подтвердит, что пациент или партнер понимает инструкции по введению, правильно выполняет инъекцию и вводит полную дозу. Подробные инструкции будут предоставлены отдельно. Пациентов попросят вернуть любое неиспользованное лекарственное средство и упаковку на регулярной основе или самое позднее во время визита завершения продленного периода лечения, чтобы обеспечить надлежащую отчетность по лекарственным средствам.

[000364] Важно, чтобы пациенты обращались к Исследователю/персоналу исследования, если у них возникли какие-либо НЯ/СНЯ или какие-либо проблемы, или если есть какие-либо проблемы с лекарственным средством (например, если есть проблемы со шприцем), в течение периода введения САМ2029 в домашних условиях. Если пациенты (или их партнеры) не могут, не уверены или не желают вводить средство лечения в домашних условиях, САМ2029 должен быть введен персоналом исследования.

[000365] Пациентов следует проинструктировать не восполнять пропущенные дозы. Пропущенная доза во время еженедельного лечения определяется как случай, когда полная доза не вводится в течение ± 2 дней от запланированного дня введения дозы. Если доза пропущена, пациент должен продолжить лечение со следующей запланированной дозой, как и планировалось.

[000366] **6.2.2 Препараты сравнения**

[000367] Октреотид LAR

[000368] Октреотид LAR 30 мг будет вводиться каждые 4 недели в период рандомизированного лечения обученным медицинским работником. Октреотид LAR будет вводиться в виде в/м инъекции в ягодичную мышцу в соответствии с местной практикой и нормативными актами. Для инъекций следует использовать чередующиеся места инъекций (правая и левая ягодичная мышцы).

[000369] Ланреотид ATG

[000370] Ланреотид ATG 120 мг будет вводиться каждые 4 недели в период рандомизированного лечения обученным медицинским работником. Ланреотид ATG будет вводиться в виде глубокой п/к инъекции в ягодичную мышцу или бедро в соответствии с местной практикой и нормативными актами. Для инъекций следует использовать чередующиеся места инъекций (правая и левая ягодичная мышцы или бедро).

[000371] 6.2.3 Задержка дозы ИЛП

[000372] Рекомендации по задержке/прерыванию введения дозы ИЛП (SAM2029 или препарата сравнения) в случае НЛР или удлинения QTcF включены в раздел 0, Приложение 1. Все задержки введения дозы предпочтительно должны быть обсуждены с Медицинским наблюдателем перед исполнением.

[000373] 6.3 Введение НИЛП

[000374] Октреотид IR в качестве резервного лекарственного средства (неисследуемый лекарственный препарат [НИМП]) можно вводить путем инъекции самостоятельно для купирования симптомов в соответствии с местной практикой во время исследования и по усмотрению Исследователя, максимум до 600 мкг в сутки. Пациентам, которые не могут достичь контроля симптомов при максимально допустимой дозе, рекомендуется связаться с их Исследователем для получения рекомендаций. Следует избегать введения октреотида IR в течение 24 часов перед каждым визитом в клинику.

[000375] Пациенты будут записывать в дневник пациента дозу(дозы), дату(даты) и точное время введения октреотида IR.

[000376] 6.4 Характеристики и источник поставки, упаковка и маркировка

[000377] Спонсор предоставит SAM2029, обращение с которым будет осуществляться в соответствии с принципами Надлежащей производственной практики. Маркировка должна соответствовать применимым нормативным требованиям.

[000378] Спонсор предоставит октреотид LAR и ланреотид ATG через центрального поставщика, который получит продаваемое лекарственное средство и промаркирует его в соответствии с применимыми нормативными требованиями. Поставщик будет нести

ответственность за распределение октреотида LAR и ланреотида ATG в исследовательские центры.

[000379] Исследователь назначит октреотид IR в качестве резервного лекарственного средства (НИМП) в соответствии с местной практикой.

[000380] 6.5 Условия хранения

[000381] ИЛП (SAM2029 и препараты сравнения) должны быть получены назначенным персоналом в исследовательском центре, находиться в обращении и храниться безопасно и надлежащим образом, а также храниться в безопасном месте, к которому имеют доступ только Исследователь и назначенный персонал исследования. ИЛП следует хранить в соответствии с условиями хранения, указанными на этикетках.

[000382] С октреотидом IR следует обращаться и хранить в соответствии с местными этикетками препарата.

[000383] 6.6 Метод распределения пациентов по группам лечения

[000384] 6.6.1 Набор

[000385] Пациенты будут набраны с помощью методов, выбранных по усмотрению центров. В каждом центре будет вестись журнал скрининга всех прошедших скрининг пациентов.

[000386] 6.6.2 Рандомизация и маскирование

[000387] Это исследование является открытым. Чтобы свести к минимуму систематическую ошибку, пациенты, отвечающие критериям включения в исследование, будут рандомизированы в соотношении 1:1 в 1 из групп лечения (SAM2029 или препарат сравнения) с использованием интерактивной системы рандомизации (интерактивная веб-система или система голосового ответа). Перед началом исследования информация для входа в систему и указания для интерактивной системы рандомизации будут предоставлены каждому исследовательскому центру. Исследователь проспективно выберет либо октреотид LAR, либо ланреотид ATG в качестве потенциального препарата сравнения до того, как пациент будет рандомизирован в исследование.

[000388] Рандомизация будет стратифицирована следующим образом:

- Гистологическая стадия по Ki-67 <10% по сравнению с Ki-67 ≥10%
- Происхождение опухоли (поджелудочная железа в сравнении с другим желудочно-кишечным происхождением)
- Предполагаемый выбор препарата сравнения (октреотид LAR или ланреотид ATG)

[000389] 6.7 Приверженность лечению

[000390] 6.7.1 Распределение и отчетность

[000391] Только подходящие пациенты, участвующие в исследовании, будут получать ИЛП. Только уполномоченный персонал исследования может распределять ИЛП пациентам. После распределения ИЛП не следует повторно маркировать или переназначать для использования другими пациентами.

[000392] Исследователь (или назначенный им персонал) будет вести журнал инъекций с подробным описанием дат и количества ИЛП, введенного каждому пациенту, а также журнал отчетности с подробным описанием дат и количества САМ2029, распределенного каждому пациенту и возвращенного им в случае введения в домашних условиях. Наблюдатель будет проверять отчетность по лекарственным средствам во время исследования.

[000393] 6.7.2 Оценка приверженности

[000394] САМ2029 будет вводиться самостоятельно или с помощью партнера или назначенным персоналом исследования во время исследования. Пациентам будет разрешено самостоятельное введение или введение САМ2029 его/ее партнером с первой инъекции. Начиная со второй инъекции в Месяц 2 в периоде рандомизированного лечения или четвертой инъекции в Месяц 1 в продленном периоде лечения (для пациентов, получавших препараты сравнения в периоде рандомизированного лечения), пациенты могут самостоятельно вводить САМ2029 или САМ2029 может быть введен их партнером в домашних условиях. Пациентам выдадут дневник для регистрации инъекций в домашних условиях.

[000395] Все введения препаратов сравнения будут выполняться медицинским работником.

[000396] Соблюдение режима дозирования будет регистрироваться Исследователем или назначенным лицом. Даты введения средства лечения, включая даты задержек введения средства лечения, также будут регистрироваться в ЭИРК.

[000397] В дни отбора образцов для анализа ФК соблюдение режима дозирования будет обеспечиваться введением ИЛП в клинике, и соблюдение режима дозирования также будет проверяться путем определения октреотида в плазме у пациентов, получающих САМ2029 или октреотид LAR.

[000398] Пациенты получают дневники для регистрации самостоятельного введения октреотида IR.

[000399] 6.8 Возврат и уничтожение

[000400] Если пациент самостоятельно вводит САМ2029 или САМ2029 вводится партнером в домашних условиях, они будут проинструктированы вернуть использованный и неиспользованный САМ2029 персоналу исследования на регулярной основе и не позднее,

чем во время визита завершения лечения/завершения продленного периода лечения. Персонал исследования будет следить, что введена соответствующая доза САМ2029 и что выполнена отчетность по лекарственному средству.

[000401] Весь использованный ИЛП может быть уничтожен в исследовательском центре (в соответствии с местными требованиями) после того, как отчетность по лекарственному средству была завершена и подписана Исследователем.

[000402] Весь неиспользованный ИЛП будет учтен и должен быть уничтожен сертифицированным образом после одобрения Спонсором (либо в исследовательском центре, либо в любом другом сертифицированном центре, например, на складе).

[000403] 6.9 Жалобы на качество препарата и неисправности устройства

[000404] Жалоба на качество препарата (PQC) представляет собой любое письменное, электронное или устное сообщение, где утверждается о наличии недостатков, связанных с неисправностями устройства или идентичностью, качеством, стабильностью, надежностью или безопасностью препарата, включая его маркировку, систему доставки или целостность упаковки.

[000405] Любая PQC, обнаруженная во время первоначальной инвентаризации ИЛП, должна рассматриваться в соответствии с инструкциями, предоставленными в письме о получении; PQC не следует подавать по вопросам, выявленным при открытии или распаковке груза. Любая PQC, обнаруженная после распределения ИЛП пациенту, должна сообщаться как PQC. Впоследствии любое наблюдение PQC требует немедленного уведомления Спонсора в течение 24 часов после получения информации о PQC посредством заполненной и подписанной формы PQC.

[000406] Любой ИЛП, связанный с PQC, должен быть помещен в карантин и удерживаться до получения дальнейших указаний от Спонсора. Для поддержки расследования могут быть запрошены фотографии или физические образцы. ИЛС не должен быть утилизирован.

[000407] Кроме того, информация о PQC должна быть включена в журнал отчетности или эквивалент в поле для комментариев. Наблюдатель может помочь в случае возникновения вопросов, связанных с этим процессом.

[000408] При зачислении пациентов в это исследование исследовательский центр обязан проинструктировать пациентов не использовать ИЛП, если у них есть проблемы, связанные с ИЛП, такие как проблема с маркировкой, ИЛП или целостностью упаковки, и немедленно сообщить об этом, используя контактную информацию, предоставленную на идентификационной карте пациента или в ФИС.

[000409] Если PQC связана с НЯ или СНЯ, это должно быть указано в форме PQC, а событие зарегистрировано на посвященной НЯ странице ЭИРК. В случае СНЯ, о событии должно быть сообщено, как описано в разделе [000529].

[000410] Спонсор оценит PQC и использует информацию в документе для мониторинга безопасности пациента, а также для повышения безопасности и функциональности препарата. Спонсор также несет ответственность за уведомление соответствующих регулирующих органов и держателя регистрационного удостоверения о любой PQC в соответствии с применимым законодательством.

[000411] **6.10 Сопутствующие лекарственные средства/виды терапии**

[000412] Пациент должен уведомлять персонал исследования о любых новых лекарственных средствах, которые он/она принимает после начала исследования. Все лекарственные средства (кроме ИЛП и резервного лекарственного средства) и значимые немедикаментозные виды терапии (включая физиотерапию, травяные/натуральные лекарственные препараты и переливания крови), применяемые во время исследования, должны быть перечислены на странице в ЭИРК, посвященной сопутствующим лекарственным средствам. Исследователь определит, влияет(ют) ли сопутствующее(ие) лекарственное(ые) средство(а) на пригодность пациента для продолжения участия в исследовании.

[000413] Для пациентов, переключенных на терапию следующей линии, терапия должна быть зарегистрирована в ЭИРК.

[000414] **6.10.1 Разрешенные виды сопутствующей терапии**

[000415] Допускаются агенты для поддерживающей терапии и лекарственные средства, необходимые для лечения НЯ или для контроля симптомов рака или сопутствующих заболеваний, например, обезболивающие лекарственные средства, замена ферментов поджелудочной железы, противорвотные средства и противодиарейные средства.

[000416] Октреотид IR может быть использован для купирования симптомов по усмотрению Исследователя, см. дополнительную информацию в разделе [000350]. Следует избегать введения октреотида IR в течение 24 часов перед каждым визитом в клинику.

[000417] **6.10.2 Разрешенная сопутствующая терапия, требующая осторожности и/или действий**

[000418] Во время введения SSA может потребоваться коррекция дозы лекарственных препаратов, таких как бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, инсулин и противодиабетические лекарственные препараты или агенты для контроля жидкостного и электролитного баланса. Кроме того, было обнаружено, что октреотид снижает кишечную

абсорбцию циклоспорина и задерживает абсорбцию циметидина(30). SSA также увеличивают доступность бромокриптина (30, 34).

[000419] Ограниченные опубликованные данные указывают на то, что SSA могут снижать метаболический клиренс соединений, которые, как известно, метаболизируются ферментами системы цитохрома P450 (CYP), что может быть связано с подавлением гормона роста. Поскольку нельзя исключать, что октреотид может иметь этот эффект, другие лекарственные средства, в основном метаболизируемые CYP3A4 и имеющие низкий терапевтический индекс (например, хинидин и терфенадин), следует использовать с осторожностью(30, 35).

[000420] Лекарственные средства с возможным риском развития двунаправленной желудочковой тахикардии должны использоваться пациентами с осторожностью до визита последующего наблюдения для оценки безопасности (см. дополнительную информацию, включая перечень лекарственных средств с возможным риском развития двунаправленной желудочковой тахикардии, Консультативного совета на веб-сайте CERT Аризоны: www.crediblemeds.org). Прерывание лечения ИЛП может быть рассмотрено, если сопутствующее лекарственное средство необходимо только на короткое время.

[000421] Паллиативная лучевая терапия

[000422] Паллиативное облучение разрешено, если оно выполняется исключительно для облегчения боли в костях, но не должно доставляться к целевому поражению. Если паллиативную лучевую терапию начинают после начала лечения ИЛП, причина ее использования должна быть четко документально зарегистрирована, и прогрессирование в соответствии с RECIST 1.1 должно быть исключено.

[000423] Применение бисфосфонатов

[000424] Бисфосфонаты обычно допускаются со следующими оговорками:

- Не разрешена длительная сопутствующая бисфосфонатная терапия для предотвращения метастазов в костях
- Разрешена бисфосфонатная терапия для лечения остеопороза
- Разрешена бисфосфонатная терапия для предотвращения связанных со скелетом явлений у пациентов с метастазами в костях
- Если бисфосфонатную терапию начинают после введения первой дозы ИЛП, прогрессирование заболевания должно быть формально исключено с помощью соответствующей визуализации до начала применения бисфосфонатов

[000425] 6.10.3 Запрещенная сопутствующая терапия

[000426] После начала исследования НЕ допускаются следующие виды лечения:

- Противоопухолевая терапия, такая как химиотерапия, нацеленная терапия (например, эверолимус, сунитиниб и бевацизумаб), PRRT и интерферон не разрешены до визита завершения лечения/завершения продленного периода лечения
- Другие исследуемые лекарственные средства или виды терапии до периода последующего наблюдения для оценки выживаемости
- Лечение лекарственными средствами с известным риском развития двунаправленной желудочковой тахикардии запрещено за 7 дней до скрининга и до визита последующего наблюдения для оценки безопасности (см. дополнительную информацию, включая перечень лекарственных средств с известным риском развития двунаправленной желудочковой тахикардии, Консультативного совета на веб-сайте CERT Аризоны: www.crediblemeds.org). Если пациент нуждается в приеме какого-либо из этих лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, в первую очередь потребуется предварительная отмена ИЛП. Таким образом, следует рассмотреть другие подходящие варианты лечения, чтобы избежать прекращения лечения пациентами в максимально возможной степени.

[000427] 6.11 Критерии выхода из исследования

[000428] 6.11.1 Отмена лечения

[000429] Пациенты могут добровольно прекратить лечение по любой причине в любое время. Если пациент решает прекратить лечение, Исследователь должен приложить все усилия, чтобы определить основную причину этого решения. Причина прекращения должна быть зарегистрирована в карте пациента и на соответствующих страницах ЭИРК.

[000430] Пациенты, прекратившие лечение ИЛП, НЕ должны рассматриваться как вышедшие из исследования. Будут приложены все усилия для сохранения в исследовании пациентов, прекративших лечение ИЛП. Они должны вернуться для проведения оценок, указанных в Таблице 5 и Таблице 6. Если по неизвестной причине они не могут вернуться для этих оценок, следует приложить все усилия (например, по телефону, электронной почте, с помощью письма), чтобы связаться с ними.

[000431] Исследователь должен прекратить лечение пациента ИЛП, если он/она считает, что продолжение будет вредным для благополучия пациента, или если у пациента наблюдаются интеркуррентное заболевание, которое ставит под угрозу способность пациента выполнять требования протокола. Исследователь должен связаться с Медицинским наблюдателем до того, как у пациента будет отменено лечение.

[000432] Лечение ИЛП должно быть прекращено при следующих обстоятельствах:

- Появление НЛР в соответствии с руководством в разделе [000734], Приложение 1
- Беременность (см. раздел [000515])
- Любое отклонение от протокола (включая запрещенную сопутствующую терапию), которое приводит к значительному риску для безопасности пациента или которое будет препятствовать оценке конечных точек эффективности этого исследования, включая значительное несоблюдение протокола и процедур исследования

[000433] В дополнение к общим критериям выхода из исследования, критерии, связанные с токсичностью, перечисленные ниже, также потребуют прекращения лечения ИЛП. Окончательное решение о прекращении лечения ИЛП зависит от суждения Исследователя.

[000434] Критерии прекращения лечения, связанные с печенью

- Уровни АЛТ или АСТ $>8 \times \text{ВГН}$
- Уровни АЛТ или АСТ $>5 \times \text{ВГН}$ в течение более чем 2 недель (за исключением случаев, когда у пациента имеются метастазы в печени)
- Клинически значимые и длительные симптомы снижения функции печени, например, появление хронической усталости, тошноты, рвоты, боли или болезненности в правом верхнем квадранте, зуд кожи или отек ног и лодыжек
- У пациента диагностирован цирроз печени класса С по классификации Чайлд-Пью

[000435] Повторное назначение не рекомендуется при прекращении лечения ИЛП в связи с вышеуказанными критериями.

[000436] Для получения подробной информации о последующем наблюдении за возможными случаями индуцированного лекарственными средствами поражения печени см. Раздел [000736], Приложение 1.

[000437] Критерии прекращения лечения, связанные с сердечной деятельностью

- $QT/QTcF \geq 501$ или увеличение >60 мс от исходного уровня (среднее значение трехкратной ЭКГ) после повторного измерения и подтвержденное центральным считыванием ЭКГ
- Двухнаправленная желудочковая тахикардия
- Полиморфная желудочковая тахикардия
- Признаки/симптомы серьезной аритмии
- Применение лекарственного средства, удлиняющего интервал QT, с известным риском развития двухнаправленной желудочковой тахикардии

- Гипокалиемия ($<3,5$ ммоль/л) или гипомагниемия ($<0,7$ ммоль/л) или клинически значимая гипокальциемия, подтвержденная повторным исследованием, которая является либо новым результатом, либо сопровождается рвотой или диареей и не корректируется лечением

[000438] Для получения подробной информации о ведении удлинения интервала QT см. Раздел [000738], Приложение 1.

[000439] Критерии прекращения лечения, связанные с гипергликемией

- У пациентов с $HbA1c \geq 10\%$ во время 3 последовательных визитов (включая незапланированные визиты), несмотря на предварительное соответствующее ведение, лечение ИЛП должно быть прекращено

[000440] 6.11.2 Выход из исследования

[000441] Пациент может отозвать свое согласие и прекратить участие в исследовании в любое время и по любой причине. Пациентов, отзывавших согласие во время запланированного визита, попросят завершить этот визит в качестве визита завершения лечения/завершения продленного периода лечения. Если они отказываются от согласия вне запланированного визита, их могут спросить, готовы ли они выполнить визит завершения лечения/завершения продленного периода лечения. Причина(ы) прекращения лечения будет надлежащим образом документально зарегистрирована.

[000442] Будут предприняты все усилия для обеспечения того, чтобы все пациенты были проинформированы о важности клинического исследования и сбора данных, которые они предоставляют. Спонсор продолжит сохранять и использовать все результаты исследований, уже собранные для оценки исследования. Биологические образцы, которые уже были собраны, могут храниться до завершения исследования и составления отчета (или в соответствии с требованиями местных нормативных актов).

[000443] Исследователь пройдет обучение, касающееся важности удержания пациентов и мер по предотвращению отсутствия данных. Исследователь должен вести учет всех пациентов, прекративших участие в исследовании до его завершения; причина(ы) прекращения исследования будет документально зарегистрирована. Если пациент решает выйти из исследования, Исследователь должен приложить все усилия для получения и регистрации причины(причин) выхода, если это возможно, хотя пациент не обязан предоставлять такую причину.

[000444] Пациенты, вышедшие из исследования, не будут заменены.

[000445] 6.12 Потеря для последующего наблюдения

[000446] Для пациентов, чей статус неясен, потому что они не могут выполнить визиты исследования без заявления о намерении отозвать согласие, Исследователь должен связаться с пациентом и документально подтвердить шаги, предпринятые для этого, в первичной документации, например, даты телефонных звонков, заказных писем и т. д. Пациент не должен считаться потерянным для последующего наблюдения до тех пор, пока не завершена комплексная проверка. Пациенты, потерянные для последующего наблюдения, должны быть зарегистрированы как таковые в эИРК. Момент времени для последней оценки статуса выживаемости пациента также должен быть зарегистрирован в эИРК.

[000447] 7. ОЦЕНКИ И ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

[000448] 7.1 Процедуры исследования и блок-схемы

[000449] Процедуры исследования для пациентов, которые участвуют в периоде рандомизированного лечения исследования, а затем переходят к периодам последующего наблюдения после лечения, приведены в Таблице 5. Процедуры исследования для пациентов, продолжающих участие в исследовании с периода рандомизированного лечения до продленного периода лечения, а затем до периодов последующего наблюдения после лечения, обобщены в Таблице 6. Первоочередные проблемы с безопасностью следует обсуждать с Медицинским наблюдателем сразу после возникновения или уведомления, чтобы определить, следует ли пациенту продолжать или прекратить исследуемое вмешательство.

[000450] Если применимо и по согласованию со Спонсором визиты или конкретные оценки могут быть проведены в доме пациента или в подходящем альтернативном месте мобильным квалифицированным и делегированным персоналом исследования. В таких случаях Исследователь остается ответственным за надзор и соблюдение процедур протокола. С этой целью термины «клинический визит» и «визит в клинику» в этом протоколе также могут относиться к удаленному визиту.

Таблица 5: График процедур и оценок исследования для периода открытого рандомизированного лечения и периодов последующего наблюдения после завершения лечения и для оценки выживаемости

Период исследования	Скрининг	Период открытого рандомизированного лечения								Последующее наблюдение после завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки выживаемости		
		Месяц 1		Месяц 2	Месяц 3			Месяц 4-н	Месяц 2 и месяц 4-н ^a			Визит завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки безопасности ^b
Номер визита		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-н1	22, н2 ^a	1999	2999		
День ^e	от -28 до -1 или от -7 до -1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Скрининговые процедуры													

^a Введение в День 15 каждого месяца применимо только для пациентов, рандомизированных в группу лечения CAM2029. Начиная со второй инъекции в День 15 в Месяц 2 (M2D15), пациенты могут самостоятельно вводить CAM2029 или CAM2029 может быть введен партнером в домашних условиях в День 15 каждого месяца (за исключением M3D15, который является обязательным визитом для отбора образца для ФК). Если пациенты не вводят CAM2029 в домашних условиях, им могут быть сделаны инъекции персоналом исследования, и будут выполнены оценки, выделенные курсивом в таблице

^b Последующее наблюдение для оценки безопасности может быть выполнено как визит в клинику или как телефонный звонок

^c Последующее наблюдение для оценки эффективности применимо только для пациентов, которые прекращают лечение ИЛП по другим причинам, отличным от ПЗ

^d Визиты в День 8 и День 15 Месяца 3 (M3D8 и M3D15) являются обязательными визитами для взятия образцов для ФК у пациентов, получающих CAM2029 или октреотид LAR. Оценки, выделенные курсивом, будут выполнены для этих пациентов. Пациентам, получающим ланреотид ATG, не нужно выполнять визиты на M3D8 и M3D15

^e Окна визита: для скрининговой оценки см. сноску f, для всех других визитов после оценки исходного уровня существует окно ±3 дня для оценок, за исключением радиологических оценок, где допускается ± 7 дней

Период исследования	Скрининг	Период открытого рандомизированного лечения								Последующее наблюдение после завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки выживаемости		
		Месяц 1		Месяц 2	Месяц 3			Месяц 4-н	Месяц 2 и месяц 4-н ^a			Визит завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки безопасности ^b
Номер визита		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-н1	22, н2 ^a	1999	2999		
День ^e	от -28 до -1 или от -7 до -1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Информированное согласие	X												
Критерии включения/исключения	X	X											
Демографические данные и исходные характеристики													
Демографические данные	X												
Анамнез и история лечения ГЭП-НЭО (включая митотическую активность и индекс Ki-67)	X												
Анамнез	X												

Оценки скринингового визита должны быть проведены в течение 28 дней до рандомизации, за исключением оценок, отмеченных ^f, которые должны быть проведены в течение 7 дней до рандомизации

Период исследования	Скрининг	Период открытого рандомизированного лечения								Последующее наблюдение после завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки выживаемости		
		Месяц 1		Месяц 2	Месяц 3			Месяц 4-n	Месяц 2 и месяц 4-n ^a			Визит завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки безопасности ^b
Номер визита		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-n1	22, n2 ^a	1999	2999		
День ^e	от -28 до -1 или от -7 до -1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Предшествующие лекарственные средства	X												
Общее состояние по шкале ECOG	X ^f	X		X	X			X		X			
Рост, ИМТ	X												
Масса	X	X		X	X			X		X			
Процедуры рандомизации													
Рандомизация		X											
Введение ИЛП													
Введение САМ2029 ^g		X	X	X	X		X	X	X				
Введение препарата сравнения		X		X	X			X					

^g САМ2029 может быть введен самостоятельно или партнером, или введения могут быть выполнены персоналом исследования. Инъекции будут введены п/к в брюшную полость или бедро. Домашнее введение САМ2029 может быть выполнено со второй инъекции (День 15) в Месяц 2

Период исследования	Скрининг	Период открытого рандомизированного лечения								Последующее наблюдение после завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки выживаемости		
		Месяц 1		Месяц 2	Месяц 3			Месяц 4-н	Месяц 2 и месяц 4-н ^a			Визит завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки безопасности ^b
Номер визита		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-н1	22, n2 ^a	1999	2999		
День ^e	от -28 до -1 или от -7 до -1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Введение НИЛП													
Октреотид IR (резервное лекарственное средство) ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

^h Октреотид IR может быть введен самостоятельно путем инъекции для купирования симптомов, но его следует избегать в течение 24 часов перед каждым визитом в клинику

Период исследования	Скрининг	Период открытого рандомизированного лечения								Последующее наблюдение после завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки выживаемости		
		Месяц 1		Месяц 2	Месяц 3			Месяц 4-n	Месяц 2 и месяц 4-n ^a			Визит завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки безопасности ^b
Номер визита		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-n1	22, n2 ^a	1999	2999		
День ^e	от -28 до -1 или от -7 до -1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Визуализация													
Визуализация рецепторов соматостатина	X												
ФДГ-ПЭТ ⁱ	X												
Оценка опухоли	X ^j	Каждые 12 недель от рандомизации до подтверждения прогрессирования заболевания BIRC											
УЗИ желчного пузыря ^k	X							M7 и каждые 6 месяцев после этого					

ⁱ ФДГ-ПЭТ настоятельно рекомендуется для пациентов с 3 стадией

^j КТ/МРТ грудной клетки, брюшной полости и таза и сканирование костей всего тела (если применимо) должны быть выполнены в течение 28 дней до рандомизации

^k Пациентам, которые перенесли полное удаление желчного пузыря, не нужно проходить УЗИ желчного пузыря

Период исследования	Скрининг	Период открытого рандомизированного лечения								Визит завершения лечения	Последующее наблюдение после завершения лечения		Последующее наблюдение для оценки выживаемости
		Месяц 1		Месяц 2	Месяц 3			Месяц 4-н	Месяц 2 и месяц 4-н ^a		Последующее наблюдение для оценки безопасности ^b	Последующее наблюдение для оценки эффективности ^c	
Номер визита		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-н1	22, n2 ^a	1999	2999		
День ^e	от -28 до -1 или от -7 до -1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Фармакокинетика													
Образцы плазмы для измерения октреотида (до введения дозы) ¹		X		X	X		X	M4, M5, M6, M7, M9 От M10 до Mп: при оценке ЭКГ					
Образцы плазмы для измерения октреотида (после введения дозы) ¹		X (24 ч)			M3D1 : 0,5 ч, 2 ч, 5 ч, 24 ч ^m	M3D8 168 ч ^m		M6 и M9: 24 ч От M12 до Mп: 24 ч, если оценивается ЭКГ					
Оценки сердечной деятельности													

Образцы плазмы для измерения октреотида применимы только для пациентов, получавших CAM2029 или октреотид LAR

Период исследования	Скрининг	Период открытого рандомизированного лечения							Визит завершения лечения	Последующее наблюдение после завершения лечения		Последующее наблюдение для оценки выживаемости	
		Месяц 1		Месяц 2	Месяц 3			Месяц 4-н		Месяц 2 и месяц 4-н ^a	Последующее наблюдение для оценки безопасности ^b		Последующее наблюдение для оценки эффективности ^c
Номер визита		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-н1	22, n2 ^a	1999	2999		
День ^e	от -28 до -1 или от -7 до -1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
ЭКГ (до введения дозы)	X ^f	X		X	X			М6 и М9; и затем каждые 3 месяца, только если среднее значение QTcF ≥481 мс в любое время до М10		X			
ЭКГ (через 24 часа после инъекции)		X			X			М6 и 9; и затем каждые 3 месяца, только если					

^m Для пациентов, получающих SAM2029, образцы будут взяты через 0,5, 2, 5, 24 и 168 ч. У пациентов, получающих октреотид LAR, будет отобран только образец через 24 ч

Период исследования	Скрининг	Период открытого рандомизированного лечения								Визит завершения лечения	Последующее наблюдение после завершения лечения		Последующее наблюдение для оценки выживаемости
		Месяц 1		Месяц 2	Месяц 3			Месяц 4-н	Месяц 2 и месяц 4-н ^a		Последующее наблюдение для оценки безопасности ^b	Последующее наблюдение для оценки эффективности ^c	
Номер визита		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-н1	22, н2 ^a	1999	2999		
День ^e	от -28 до -1 или от -7 до -1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
								среднее значение QTcF ≥481 мс в любое время до M10					
Лабораторные оценки													
Общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ гормонов щитовидной железы, HbA1c	X ^f	X		X	X			X		X			
Коагулограмма	X ^f							Каждые 3 месяца					
Гепатит (В, С) и ВИЧ	X												

Период исследования	Скрининг	Период открытого рандомизированного лечения								Последующее наблюдение после завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки выживаемости		
		Месяц 1		Месяц 2	Месяц 3			Месяц 4-н	Месяц 2 и месяц 4-н ^а			Визит завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки безопасности ^б
Номер визита		11	12	21	31	32 ^д	33 ^{а,д}	41-н1	22, н2 ^а	1999	2999		
День ^е	от -28 до -1 или от -7 до -1 ^ф	1	15	1	1	8	15	1	15 ^а	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Анализ сыворотки крови на беременность	X ^г												
Анализ мочи на беременность	X	При наличии клинических показаний								X			
Иммуногенность ^н	X	X (до введения дозы)		X (до введения дозы)				M4, M6, M9, M12, и затем каждые 6 месяцев (до введения дозы)		X			

^а Оценка антител к октреотиду у пациентов, получающих лечение SAM2029 или октреотидом LAR

Период исследования	Скрининг	Период открытого рандомизированного лечения								Визит завершения лечения	Последующее наблюдение после завершения лечения		Последующее наблюдение для оценки выживаемости
		Месяц 1		Месяц 2	Месяц 3			Месяц 4-н	Месяц 2 и месяц 4-н ^a		Последующее наблюдение для оценки безопасности ^b	Последующее наблюдение для оценки эффективности ^c	
Номер визита		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-н1	22, n2 ^a	1999	2999		
День ^e	от -28 до -1 или от -7 до -1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Другие оценки безопасности													
Физическое обследование	X ^f	X		X	X			X		X			
Показатели жизненно важных функций	X ^f	X		X	X			X		X			
НЯ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^o		
Сопутствующие лекарственные средства и процедуры		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^p		

^o Последующее наблюдение за продолжающимися НЯ и регистрация новых СНЯ, оцененных как связанные с ИЛП

^p Только сопутствующие лекарственные средства, связанные с СНЯ

Период исследования	Скрининг	Период открытого рандомизированного лечения								Последующее наблюдение после завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки выживаемости		
		Месяц 1		Месяц 2	Месяц 3			Месяц 4-н	Месяц 2 и месяц 4-н ^a			Визит завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки безопасности ^b
Номер визита		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-н1	22, n2 ^a	1999	2999		
День ^e	от -28 до -1 или от -7 до -1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
PRO													
EORTC QLQ-C30		День 1, каждые 12 недель и в конце лечения до начала терапии следующей линии (если применимо)											
QLQ-GINET21		День 1, каждые 12 недель и в конце лечения до начала терапии следующей линии (если применимо)											
SF-36		День 1, каждые 12 недель и в конце лечения до начала терапии следующей линии (если применимо)											
PGI-S		День 1, каждые 12 недель и в конце лечения до начала терапии следующей линии (если применимо)											
TSQM								Каждые 12 недель и в конце лечения до начала терапии следующей линии (если применимо)					
Интервью при выходе пациента из исследования										X ^g			
Другие оценки													

^g Интервью при выходе пациента из исследования будет выполнено приблизительно через 1 неделю после визита завершения лечения в виде телефонного интервью, независимо от того, переходят ли пациенты на лечение CAM2029 один раз в неделю в продленном периоде лечения или переходят непосредственно к последующему наблюдению для оценки безопасности

Период исследования	Скрининг	Период открытого рандомизированного лечения								Визит завершения лечения	Последующее наблюдение после завершения лечения		Последующее наблюдение для оценки выживаемости
		Месяц 1		Месяц 2	Месяц 3			Месяц 4-n	Месяц 2 и месяц 4-n ^a		Последующее наблюдение для оценки безопасности ^b	Последующее наблюдение для оценки эффективности ^c	
Номер визита		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-n1	22, n2 ^a	1999	2999		
День ^e	от -28 до -1 или от -7 до -1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Регистрация госпитализаций		X	X	X	X			X		X			
Выполнимость самостоятельного введения или введения партнером SAM2029 ^r		X	X	Во время первых 3-х раз самостоятельного введения/введения партнером, а затем собираются только в случае неудачи									
Регистрация причин отмены самостоятельного введения или введения партнером (в зависимости от обстоятельств) ^r		X	X	X	X	X	X	X	X				
Прекращение													

^r Применимо только для пациентов, получающих SAM2029

Период исследования	Скрининг	Период открытого рандомизированного лечения								Последующее наблюдение после завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки выживаемости		
		Месяц 1		Месяц 2	Месяц 3			Месяц 4-н	Месяц 2 и месяц 4-н ^a			Визит завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки безопасности ^b
Номер визита		11	12	21	31	32 ^d	33 ^{a,d}	41-н1	22, n2 ^a	1999	2999		
День ^e	от -28 до -1 или от -7 до -1 ^f	1	15	1	1	8	15	1	15 ^a	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Регистрация терапии следующей линии с момента прекращения приема ИЛП										X	X	X	X
Последующее наблюдение для оценки выживаемости													X

НЯ: нежелательное явление; АТГ: аутогель; ИМТ: индекс массы тела; КТ: компьютерная томография; D: День; ЭКГ: электрокардиограмма; ECOG: Восточная объединенная онкологическая группа; EORTC QLQ-C30: Основной опросник для оценки качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака; ФДГ: фтордезоксиглюкоза; ГЭП-НЭО: гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли; FU: Последующее наблюдение; ч: час; HbA1c: гемоглобин A1c; ВИЧ: вирус иммунодефицита человека; ИЛП: исследуемый лекарственный препарат; IR: немедленное высвобождение; Ki-67: ядерный антиген; LAR: высвобождение с длительным действием; М: Месяц; МРТ: магнитно-резонансная томография; НИМП: неисследуемый лекарственный препарат; ПЭТ: позитронно-эмиссионная томография; PGI-S: Общее впечатление пациента о тяжести заболевания; PRO: исход, сообщенный пациентом; QLQ-GINET21: Опросник по оценке качества жизни – модуль для оценки нейроэндокринных карциноидов; QTcF: интервал QTc, скорректированный по формуле Фредерика; СНЯ: серьезное нежелательное явление; SF-36: Краткая форма-36; TSQM: Опросник удовлетворенности лекарственным средством

Таблица 6: График процедур и оценок исследования для пациентов, участвующих в необязательном открытом продленном периоде лечения

Период исследования	Открытый продленный период лечения (необязательный) ^a				Визит завершения продленного периода лечения	Последующее наблюдение после завершения лечения		Последующее наблюдение для оценки выживаемости
	Месяц E1 ^b	Месяц E1	Месяц с E2 по Eп ^c	Месяц с E2 по Eп ^d		Последующее наблюдение для оценки безопасности ^e	Последующее наблюдение для оценки эффективности ^f	
Номер визита	E11	E12, E13, E14	От E21 до Eп1	От E22, E23, E24 до Eп2, Eп3, Eп4	E1999	E2999		
День ^g	1	8, 15, 22 ^h	1	8, 15, 22	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Процедуры для включения в исследование								

^a Необязательное лечение SAM2029 в дозе 20 мг один раз в неделю для пациентов в обеих группах лечения, у которых наблюдали ПЗ во время лечения ИЛП (SAM2029/препарат сравнения) в периоде рандомизированного лечения

^b Визит в День 1 Месяца 1 в продленном периоде лечения может быть таким же, как и визит завершения лечения в периоде рандомизированного лечения. В этом случае оценки, выполненные во время визита завершения лечения, не нужно повторять

^c Пациенты должны посетить клинику, чтобы выполнить визит в День 1 каждого месяца в течение первых 3 месяцев. После этого пациенты должны посещать клинику в День 1 каждые 3 месяца (т.е. Месяц 6, Месяц 9 и т. д.)

^d Пациенты могут самостоятельно вводить SAM2029 или SAM2029 может быть введен партнером в домашних условиях в Дни 8, 15 и 22 каждого месяца. Если пациенты не вводят самостоятельно SAM2029 или SAM2029 не вводится партнером в домашних условиях, инъекции могут быть выполнены персоналом исследования, и будут выполнены оценки, выделенные курсивом в таблице

^e Последующее наблюдение для оценки безопасности может быть выполнено как визит в клинику или как телефонный звонок

Период исследования	Открытый продленный период лечения (необязательный) ^a				Визит завершения продленного периода лечения	Последующее наблюдение после завершения лечения		Последующее наблюдение для оценки выживаемости
	Месяц E1 ^b	Месяц E1	Месяц с E2 по Eп ^c	Месяц с E2 по Eп ^d		Последующее наблюдение для оценки безопасности ^e	Последующее наблюдение для оценки эффективности ^f	
Номер визита	E11	E12, E13, E14	От E21 до Eп1	От E22, E23, E24 до Eп2, Eп3, Eп4	E1999	E2999		
День ^g	1	8, 15, 22 ^h	1	8, 15, 22	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Критерии включения/исключения для продленного периода лечения	X							
Демографические данные и исходные характеристики								
Общее состояние по шкале ECOG	X		ME2, ME3 и далее каждые 3 месяца					
Масса	X		ME2, ME3 и далее каждые 3 месяца		X			

^f Последующее наблюдение для оценки эффективности применимо только для пациентов, которые прекращают лечение CAM2029 по другим причинам, кроме ПЗ

^g Существует окно ±2 дня для оценок, за исключением радиологических оценок, где допускается ± 7 дней

^h Визиты в День 8 и День 15 Месяца 1 являются обязательными визитами для пациентов, которые получали октреотид LAR или ланреотид ATG в период рандомизированного лечения. Эти пациенты могут самостоятельно вводить CAM2029 или CAM2029 может быть введен партнером или инъекции могут быть выполнены персоналом исследования. Первая самостоятельная инъекция или инъекция партнером предпочтительно должна быть сделана в День 1 Месяца 1

Период исследования	Открытый продленный период лечения (необязательный) ^a				Последующее наблюдение после завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки выживаемости	
	Месяц E1 ^b	Месяц E1	Месяц с E2 по Eп ^c	Месяц с E2 по Eп ^d			Последующее наблюдение для оценки безопасности ^e
Номер визита	E11	E12, E13, E14	От E21 до Eп1	От E22, E23, E24 до Eп2, Eп3, Eп4	E1999	E2999	
День ^g	1	8, 15, 22 ^h	1	8, 15, 22	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель
Введение ИЛП							
SAM2029 один раз в неделю ⁱ	X	X	X	X			

ⁱ SAM2029 может быть введен самостоятельно или партнером, или введения могут быть выполнены персоналом исследования. Инъекции будут введены п/к в брюшную полость или бедро. Для пациентов, которые уже самостоятельно вводили SAM2029 или SAM2029 вводился партнером в период рандомизированного лечения, в домашних условиях введение SAM2029 может быть выполнено со второй инъекции (День 8) в Месяц 1. Для пациентов, которые получали октреотид LAR или ланреотид ATG в период рандомизированного лечения, в домашних условиях введение SAM2029 может быть выполнено с четвертой инъекции (День 22) в Месяц 1

Период исследования	Открытый продленный период лечения (необязательный) ^a				Последующее наблюдение после завершения лечения	Последующее наблюдение для оценки выживаемости		
	Месяц E1 ^b	Месяц E1	Месяц с E2 по Eп ^c	Месяц с E2 по Eп ^d			Визит завершения продленного периода лечения	Последующее наблюдение для оценки безопасности ^e
Номер визита	E11	E12, E13, E14	От E21 до Eп1	От E22, E23, E24 до Eп2, Eп3, Eп4	E1999	E2999		
День ^g	1	8, 15, 22 ^h	1	8, 15, 22	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Введение НИЛП								
Октреотид IR (резервное лекарственное средство) ^j	X	X	X	X	X			
Визуализация								
Оценка опухоли	Каждые 12 недель с момента рандомизации до подтверждения нового прогрессирования заболевания BIRC							
УЗИ желчного пузыря ^k			Каждые 6 месяцев					
Фармакокинетика								
Образцы плазмы для измерения октреотида (до введения дозы)	X		ME2, ME3					

^j Октреотид IR может быть введен самостоятельно путем инъекции для купирования симптомов, но его следует избегать в течение 24 часов перед каждым визитом в клинику

^k Пациентам, которые перенесли полное удаление желчного пузыря, не нужно проходить УЗИ желчного пузыря

Период исследования	Открытый продленный период лечения (необязательный) ^a				Визит завершения продленного периода лечения	Последующее наблюдение после завершения лечения		Последующее наблюдение для оценки выживаемости
	Месяц E1 ^b	Месяц E1	Месяц с E2 по Eп ^c	Месяц с E2 по Eп ^d		Последующее наблюдение для оценки безопасности ^e	Последующее наблюдение для оценки эффективности ^f	
Номер визита	E11	E12, E13, E14	От E21 до Eп1	От E22, E23, E24 до Eп2, Eп3, Eп4	E1999	E2999		
День ^g	1	8, 15, 22 ^h	1	8, 15, 22	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Образцы плазмы для измерения октреотида (после введения дозы)			ME2, ME3 и ME6: 24 ч От ME9 до MEп: 24 ч, если оценивается ЭКГ					
Оценки сердечной деятельности								
ЭКГ (до введения дозы)	X		ME2, ME3		X			
ЭКГ (через 24 часа после инъекции)			ME2, ME3, ME6 и далее каждые 3 месяца, только если среднее значение QTcF ≥481 мс в любое время до ME6					
Лабораторные оценки								
Общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ гормонов щитовидной железы, HbA1c	X		ME2, ME3 и далее каждые 3 месяца		X			
Коагулограмма	X		ME3 и далее каждые 3 месяца					

Период исследования	Открытый продленный период лечения (необязательный) ^a				Визит завершения продленного периода лечения	Последующее наблюдение после завершения лечения		Последующее наблюдение для оценки выживаемости
	Месяц E1 ^b	Месяц E1	Месяц с E2 по Eп ^c	Месяц с E2 по Eп ^d		Последующее наблюдение для оценки безопасности ^e	Последующее наблюдение для оценки эффективности ^f	
Номер визита	E11	E12, E13, E14	От E21 до Eп1	От E22, E23, E24 до Eп2, Eп3, Eп4	E1999	E2999		
День ^g	1	8, 15, 22 ^h	1	8, 15, 22	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
Анализ мочи на беременность	X	При наличии клинических показаний			X			
Иммуногенность	X (до введения дозы)		Каждые 6 месяцев (ME6, ME12 и т. д.) (до введения дозы)		X			
Другие оценки безопасности								
Физическое обследование	X		ME2, ME3 и далее каждые 3 месяца					
Показатели жизненно важных функций	X		ME2, ME3 и далее каждые 3 месяца					
НЯ	X	X	X	X	X	X ¹		
Сопутствующие лекарственные средства и процедуры	X	X	X	X	X	X ^m		

¹ Последующее наблюдение за продолжающимися НЯ и регистрация новых СНЯ, оцененных как связанные с SAM2029

^m Только сопутствующие лекарственные средства, связанные с СНЯ

Период исследования	Открытый продленный период лечения (необязательный) ^a				Визит завершения продленного периода лечения	Последующее наблюдение после завершения лечения		Последующее наблюдение для оценки выживаемости
	Месяц E1 ^b	Месяц E1	Месяц с E2 по Eп ^c	Месяц с E2 по Eп ^d		Последующее наблюдение для оценки безопасности ^e	Последующее наблюдение для оценки эффективности ^f	
Номер визита	E11	E12, E13, E14	От E21 до Eп1	От E22, E23, E24 до Eп2, Eп3, Eп4	E1999	E2999		
День ^g	1	8, 15, 22 ^h	1	8, 15, 22	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
PRO								
EORTC QLQ-C30	Каждые 12 недель и в конце продленного периода лечения до начала терапии следующей линии (если применимо)							
QLQ-GINET21	Каждые 12 недель и в конце продленного периода лечения до начала терапии следующей линии (если применимо)							
SF-36	Каждые 12 недель и в конце продленного периода лечения до начала терапии следующей линии (если применимо)							
PGI-S	Каждые 12 недель и в конце продленного периода лечения до начала терапии следующей линии (если применимо)							
TSQM	Каждые 12 недель и в конце продленного периода лечения до начала терапии следующей линии (если применимо)							
Другие оценки								
Регистрация госпитализаций	X		X		X			
Выполнимость самостоятельного введения или введения партнером ^h	X	Во время первых 3-х раз самостоятельного введения/введения партнером, а затем собираются только в случае неудачи						
Регистрация причин отмены самостоятельного введения или введения партнером (в	X	X	X	X				

^h Применимо только для пациентов, которые не вводили CAM2029 самостоятельно или CAM2029 не вводился партнером в период рандомизированного лечения

Период исследования	Открытый продленный период лечения (необязательный) ^a				Визит завершения продленного периода лечения	Последующее наблюдение после завершения лечения		Последующее наблюдение для оценки выживаемости
	Месяц E1 ^b	Месяц E1	Месяц с E2 по Eп ^c	Месяц с E2 по Eп ^d		Последующее наблюдение для оценки безопасности ^e	Последующее наблюдение для оценки эффективности ^f	
Номер визита	E11	E12, E13, E14	От E21 до Eп1	От E22, E23, E24 до Eп2, Eп3, Eп4	E1999	E2999		
День ^g	1	8, 15, 22 ^h	1	8, 15, 22	≤28 дней после введения последней дозы	29-56 дней после введения последней дозы	Каждые 12 недель	Каждые 12 недель
зависимости от обстоятельств) ^h								
Прекращение								
Регистрация терапии следующей линии с момента прекращения приема ИЛП					X	X	X	X
Последующее наблюдение для оценки выживаемости								X

НЯ: нежелательное явление; ATG: аутогель; BIRC: Комитет по независимой оценке в слепом режиме; E: Продление; ЭКГ: электрокардиограмма; ECOG: Восточная объединенная онкологическая группа; EORTC QLQ-C30: Основной опросник для оценки качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака; FU: Последующее наблюдение; ч: час; HbA1c: гемоглобин A1c; ИЛП: исследуемый лекарственный препарат; IR: немедленное высвобождение; LAR: высвобождение с длительным действием; ME: Месяц в продленном периоде; НИЛП: неисследуемый лекарственный препарат; ПЗ: прогрессирующее заболевание; PGI-S: общее впечатление пациента о тяжести заболевания; PRO: исход, сообщаемый пациентом; QLQ-GINET21: Опросник по оценке качества жизни – модуль для оценки нейроэндокринных карциноидов; QTcF: Интервал QTc, скорректированный по формуле Фредерика; СНЯ: серьезное нежелательное явление; п/к: подкожно; SF-36: Краткая форма-36; TSQM: Опросник удовлетворенности лекарственным средством

[000451] 7.2 Процедуры и оценки при скрининге и в начальных условиях

[000452] Все скрининговые оценки должны быть завершены и рассмотрены, чтобы подтвердить, что потенциальные участники соответствуют всем критериям включения в исследование в разделе [000309] и разделе [000312]. Исследователь будет вести журнал скрининга для записи подробной информации обо всех участниках скрининга и подтверждения соответствия критериям включения в исследование или записи причин неудачи скрининга, в зависимости от обстоятельств.

[000453] Для пациентов, которые участвуют в продленном периоде лечения, критерии включения в исследование в разделе [000314] и разделе [000316] должны быть подтверждены в День 1 данного периода.

[000454] 7.2.1 Информированное согласие

[000455] Исследователь или назначенный персонал исследования объяснит пациенту характер исследования, а также его риски и преимущества. Пациент должен добровольно предоставить письменное информированное согласие по применимой ФИС при скрининге, прежде чем будут выполнены какие-либо процедуры, связанные с исследованием. В медицинской документации пациента должно быть документально подтверждено, что процесс получения согласия был завершен и что письменное информированное согласие было получено от пациента до начала каких-либо процедур, связанных с исследованием. Документация о том, что пациенту было предоставлено достаточное время, чтобы задать Исследователю (или уполномоченному лицу) вопросы об их участии в исследовании, и что подписанная и датированная копия ФИС была предоставлена пациенту, также должна быть включена в медицинскую документацию или клиническую карту.

[000456] 7.2.2 Демографические данные

[000457] Во время скрининга будет зарегистрирован возраст, пол, раса и этническая принадлежность.

[000458] 7.2.3 Анамнез и история лечения ГЭП-НЭО

[000459] Данные по ГЭП-НЭО будут включать диагноз и степень злокачественности рака (включая определение стадии на момент включения в исследование), митотическую активность и индекс Ki-67.

[000460] Будет зарегистрирована полная история лечения ГЭП-НЭО, включая виды предшествующей противоопухолевой терапии в качестве лечения рака и предшествующую эмболизацию или абляционные вмешательства.

[000461] 7.2.4 Анамнез

[000462] Соответствующий другой анамнез, включая хирургические процедуры, в течение 5 лет до скрининга и любой клинически значимый анамнез более чем за 5 лет до скрининга будет собран на основе имеющейся медицинской документации и интервью пациента.

[000463] 7.2.5 Предшествующие лекарственные средства

[000464] Лекарственные средства (рецептурные и безрецептурные, растительные лекарственные средства/натуральные препараты для здоровья или исследуемые лекарственные средства), принятые пациентом в течение 3 месяцев до скрининга, будут зарегистрированы в первичной документации как анамнез приема лекарственных средств. Исследователь определит, влияет(ют) ли предыдущее(ие) лекарственное(ые) средство(а) на пригодность пациента для участия в исследовании.

[000465] 7.2.6 Физическое обследование

[000466] Физическое обследование, включающее все основные системы организма (общий вид, кожу, шею, включая щитовидную железу, глаза, уши, нос, горло, легкие, сердце, живот, спину, лимфатические узлы, конечности и нервную систему), будет выполнено во время скрининга и в моменты времени, указанные в Таблице 5 и Таблице 6. Клинически значимые результаты, которые присутствовали до скрининга, должны быть включены на странице ЭИРК, посвященной анамнезу. Клинически значимые результаты, которые начинаются или ухудшаются после скрининга, должны быть зарегистрированы на странице ЭИРК, посвященной НЯ.

[000467] Рост, массу тела и ИМТ измеряют/рассчитают при скрининге. Масса тела также будет измерена в моменты времени, указанные в Таблице 5 и Таблице 6.

[000468] 7.2.7 Визуализация рецепторов соматостатина

[000469] Визуализация рецепторов соматостатина будет выполнена в сочетании со скринингом с использованием любого доступного метода визуализации, например, сцинтиграфии октреотида или [⁶⁸Ga]-DOTATATE ПЭТ/КТ. Может быть использована любая ранее существовавшая оценка, проведенная в рамках стандартного лечения в течение 3 месяцев до рандомизации. Дата оценки и информация об экспрессии рецепторов соматостатина будут собраны в ЭИРК.

[000470] Кроме того, пациентам с хорошо дифференцированной НЭО 3 стадии настоятельно рекомендуется ФДГ-ПЭТ. Если выполняют ФДГ-ПЭТ, результаты должны показать, что ФДГ-авидные области заболевания также авидны при визуализации рецепторов соматостатина

[000471] 7.2.8 Требования по контрацепции

[000472] Женщины, способные к деторождению, должны согласиться использовать приемлемый метод контроля рождаемости, как определено в ФИС, от скрининга до последующего визита для оценки безопасности и должны согласиться пройти анализ на беременность. Приемлемый(ые) метод(ы) контрацепции включает(ют) следующий(ие):

- Полное воздержание (когда это соответствует предпочтительному и обычному образу жизни пациента). Периодическое воздержание (например, календарь, овуляция, симптотермический и постовуляционный методы) и отмена не являются приемлемыми методами контрацепции
- Женская стерилизация (хирургическая двусторонняя овариэктомия с гистерэктомией или без нее, тотальная гистерэктомия или перевязка маточных труб) по меньшей мере за 6 недель до скрининга. В случае только овариэктомии репродуктивный статус женщины должен быть подтвержден последующей оценкой уровня гормонов
- Мужская стерилизация (по меньшей мере за 6 месяцев до скрининга). Вазэктомизированный партнер-мужчина должен быть единственным партнером для этого пациента
- Барьерные методы контрацепции: женский презерватив со спермицидом или без него или колпачок, диафрагма или губка со спермицидом. Одновременное использование мужских и женских презервативов с любым другим методом контрацепции или без него не разрешается
- Использование пероральных (только прогестин), инъекционных или имплантированных гормональных методов контрацепции или размещение внутриматочной спирали или внутриматочной системы, или других форм гормональной контрацепции, которые имеют сравнимую эффективность (частота неудач <1%), например, гормональное вагинальное кольцо или трансдермальная гормональная контрацепция

[000473] В случае использования оральных контрацептивов женщина должна была принимать один и тот же пероральный контрацептив в течение как минимум 3 месяцев до начала лечения ИЛП.

[000474] Женщины считаются находящимися в постменопаузе и не способными к деторождению, если у них была 12-месячная естественная (спонтанная) аменорея с соответствующим клиническим профилем (т.е. соответствующий возраст, вазомоторные симптомы в анамнезе) или у них была хирургическая двусторонняя овариэктомия (с

гистерэктомией или без нее) или перевязка маточных труб по меньшей мере за 6 недель до скрининга. В случае только овариэктомии женщина считается не способной к деторождению только в том случае, если ее репродуктивный статус был подтвержден последующей оценкой уровня гормонов.

[000475] 7.3 Оценки эффективности

[000476] 7.3.1 Визуализирующие оценки опухоли

[000477] Для определения пригодности пациента для включения в исследование при скрининге будет использоваться оценка местного Исследователя/радиолога на основе RECIST 1.1. Ответ опухоли будет оцениваться локально и централизованно на основе RECIST 1.1 (36). Процесс сбора и передачи изображений в центральную основную лабораторию визуализации описан в руководстве по визуализации. Центральный обзор VIRC описан в Паспорте обзора данных визуализации.

[000478] 7.3.1.1 Визуализация опухоли

[000479] Визуализирующие оценки опухоли должны включать КТ (очень предпочтительно) или МРТ грудной клетки, брюшной полости и таза. МРТ следует в первую очередь использовать, когда КТ противопоказана. Рентгенография грудной клетки может быть использована для оценки метастазов в легких в исключительных случаях и только после подтверждения Спонсора. На протяжении всего исследования у пациента следует использовать одну и ту же методику визуализации в отношении модальности и контрастности. Если визуализацию рецепторов соматостатина выполняют с помощью сцинтиграфии, при скрининге для оценки метастазов в костях должно быть получено сканирование костей всего тела (в качестве альтернативы, МРТ всего тела). Пациенты с метастазами в костях в начальных условиях будут проходить дальнейшие оценки поражений костей, выполняемые в запланированные в протоколе моменты времени для оценок опухоли и в соответствии с институциональной практикой.

[000480] 7.3.1.2 Оценка опухоли

[000481] Для всех пациентов первая визуализирующая оценка опухоли будет выполнена в течение периода скрининга. Любые оценки с помощью КТ, МРТ или сканирования костей всего тела, уже выполненные во время регулярного обследования пациента в течение 28 дней до рандомизации, в том числе до подписания ФИС при скрининге, могут рассматриваться в качестве изображений в исходных условиях для этого исследования, если они соответствуют требованиям к визуализации.

[000482] Пациенты будут проходить визуализирующие оценки опухоли каждые 12 недель в соответствии с процедурами в Таблице 5, Таблице 6 и Таблице 7. Следует соблюдать 12-

недельный интервал, даже если лечение временно приостановлено. После оценок исходного уровня все оценки должны быть выполнены в течение ± 7 дней с запланированного дня оценки. Все визуализирующие оценки исследования будут выполняться до тех пор, пока ПЗ не будет подтверждено BIRC (для получения дополнительной информации см. Раздел [000463]).

[000483] Если пациент прекращает лечение ИЛП по причинам, отличным от рентгенологически подтвержденного ПЗ, визуализация опухоли должна быть выполнена во время визита завершения лечения/завершения продленного периода лечения, если только КТ/МРТ для измерения опухоли не проводили в течение предыдущих 21 дней. Оценки эффективности следует продолжать во время запланированных визитов в соответствии с Таблицей 5, Таблицей 6 и Таблицей 7.

[000484] Все запланированные изображения для всех пациентов должны быть предоставлены в центральную основную лабораторию визуализации. Дополнительная визуализация (включая другие методы), полученная в незапланированные моменты времени для определения прогрессирования заболевания, а также визуализация, полученная по другим причинам, но фиксирующая рентгенологическое прогрессирование, также должна быть предоставлена в центральную основную лабораторию визуализации.

Таблица 7: План визуализирующих оценок

Процедура	Период скрининга: От Дня - 28 до Дня -1	Период рандомизированного лечения, продленный период лечения и периоды последующего наблюдения	Завершение лечения/завершение продленного периода лечения ^a
Визуализация рецепторов соматостатина	Обязательно	Не применимо	Не применимо
ФДГ-ПЭТ	Настоятельно рекомендуется для пациентов с НЭО 3 стадии	Не применимо	Не применимо
Многофазная КТ или МРТ (грудная клетка, брюшная полость, таз)	Обязательно ^b	Каждые 12 недель (± 7 дней)	Обязательно
Сканирование костей всего тела	Только если визуализация рецепторов соматостатина выполняется с помощью сцинтиграфии ^b	При клинических показаниях	При клинических показаниях
КТ или МРТ головного мозга	Только при подозрении на метастазы в головной мозг	При клинических показаниях	При клинических показаниях
Дополнительная визуализация	При клинических показаниях	При клинических показаниях	При клинических показаниях

КТ: компьютерная томография; ФДГ: фтордезоксиглюкоза; ФИС: форма информированного согласия; ИЛП: исследуемый лекарственный препарат; МРТ: магнитно-резонансная томография; НЭО: нейроэндокринные опухоли; ПЗ: прогрессирующее заболевание; ПЭТ: позитронно-эмиссионная томография

- a Оценка опухоли во время визита завершения лечения требуется для пациентов, которые прекращают лечение ИЛП до первой запланированной оценки опухоли после оценки исходного уровня (Неделя 12/Месяц 3). Оценка опухоли также требуется для пациентов, у которых предыдущая оценка опухоли не продемонстрировала ПЗ и была сделана более чем за 21 день до визита завершения лечения/завершения продленного периода лечения
- b Любые оценки с помощью КТ, МРТ или сканирования костей всего тела, уже выполненные во время регулярного обследования пациента в течение 28 дней до рандомизации, в том числе до подписания ФИС при скрининге, могут рассматриваться в качестве исходных изображений для этого исследования при условии, что они соответствуют требованиям к визуализации

[000485] 7.3.2 Определение прогрессирующего заболевания (ВБП)

[000486] ВБП определяется как время от даты рандомизации до даты первого документально подтвержденного прогрессирования заболевания в соответствии с RECIST 1.1 или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше, по оценке VIRC.

[000487] Когда местный Исследователь впервые оценивает рентгенологические доказательства ПЗ, VIRC в центральной основной лаборатории визуализации подтвердит ПЗ. Основная лаборатория визуализации ускорит проверку рентгенологического ПЗ для исследовательского центра и Спонсора. Более подробная информация о централизованном подтверждении ПЗ будет предоставлена в Паспорте обзора данных визуализации.

[000488] Пока Исследователь ожидает результатов обзора BIRC, пациент должен продолжать получать лечение ИЛП, если Исследователь не считает, что продолжение будет вредным для благополучия пациента.

[000489] Если между Исследователем и BIRC существует согласие в определении прогрессирования заболевания, пациент прекратит текущее назначенное лечение ИЛП.

[000490] При наличии расхождений между Исследователем и BIRC в определении прогрессирования заболевания пациент должен продолжать получать лечение ИЛП, если нет медицинской необходимости (т.е. быстрое прогрессирование или клиническое ухудшение) для немедленного изменения терапии. Проведение сканирований у пациентов будет продолжено в соответствии с протоколом до тех пор, пока BIRC не подтвердит ПЗ.

[000491] 7.3.3 Прогрессирование при терапии следующей линии (ВБП2)

[000492] ВБП2 определяется как время от даты рандомизации до даты документально подтвержденного прогрессирования при терапии следующей линии (не включая лечение САМ2029 в продленном периоде лечения) в соответствии с RECIST 1.1 или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше. Для ВБП2 прогрессирование заболевания будет определяться на основании оценки прогрессирования Исследователем. С этой целью виды последующей противоопухолевой терапии, включая дату начала/окончания, причина прекращения лечения и дата прогрессирования заболевания будут зафиксированы в ЭИРК. Для целей ВБП2 нет необходимости продолжать сбор данных по оценке опухоли во время различных видов последующей противоопухолевой терапии.

[000493] 7.3.4 Прогрессирование при приеме САМ2029 в продленном периоде лечения (ВБП-продл.)

[000494] ВБП-продл. представляет собой время от даты рандомизации до даты документально подтвержденного прогрессирования при приеме САМ2029 в дозе 20 мг один раз в неделю в соответствии с RECIST 1.1 или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше, в продленном периоде лечения. Для ВБП-продл. прогрессирование заболевания будет определяться на основании оценки прогрессирования BIRC.

[000495] 7.3.5 Использование резервного лекарственного средства

[000496] На протяжении всего исследования пациенты будут записывать дозу(дозы), дату(даты) и точное время введения октреотида IR в дневник пациента. Следует избегать введения октреотида IR в течение 24 часов перед каждым визитом в клинику.

[000497] 7.3.6 Исходы, сообщаемые пациентами

[000498] 7.3.6.1 Обзор

[000499] Опросники по качеству жизни, связанному со здоровьем, и удовлетворенности пациентов будут применяться во время визитов, указанных в Таблице 5 и Таблице 6. Последняя оценка будет выполнена в начале терапии следующей линии.

[000500] PRO следует применять на местном языке пациента. В этом исследовании будут использоваться только PRO, валидированные на местном языке и предоставленные Спонсором. PRO предпочтительно следует использовать в начале визита исследования до того, как будут выполнены какие-либо исследования или процедуры, и до того, как пациент получит результаты любых исследований, чтобы избежать искажения точки зрения пациента. Пациентам должно быть предоставлено достаточно места и времени для заполнения всех опросников исследования, и все опросники должны быть проверены на полноту. Если отмечены отсутствующие ответы, пациентов следует побудить заполнить любые отсутствующие ответы. Исследователи не должны побуждать пациента к изменению ответов, сообщенных в опросниках. Если пациент отказывается заполнять опросник, это должно быть документально зарегистрировано в первичных записях. Отказ пациента от заполнения опросников исследования не является отклонением от протокола.

[000501] Перед проведением клинического обследования Исследователь должен изучить и оценить заполненные опросники, включая ответы на вопросы и любые незапрашиваемые комментарии, написанные пациентом, на предмет ответов или комментариев, которые могут указывать на потенциальные НЯ или СНЯ. Этот обзор должен быть документально зарегистрирован.

[000502] Интервью, проводимые в связи с визитом завершения лечения (интервью при выходе пациента из исследования), позволят пациентам описать их опыт с режимом исследования и мероприятиями. Эти интервью дадут пациентам возможность сформулировать любые ожидаемые или неожиданные изменения (положительные или отрицательные), связанные с лечением. Пациенты могут описать влияние лечения на их симптомы, важность изменений симптомов и то, как лечение повлияло на их функционирование и деятельность. Кроме того, пациенты могут комментировать другой опыт исследования, включая удобство режима исследования и/или визитов исследования и любые сложные аспекты лечения или участия в исследовании.

[000503] Если НЯ или СНЯ подтверждаются на основе ответов в опросниках или во время интервью при выходе пациента из исследования, явление должно быть зарегистрировано в соответствии с инструкциями в разделе [000514].

[000504] 7.3.6.2 EORTC QLQ-C30

[000505] Основной опросник для оценки качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30, версия 3.0) признан надежным и достоверным показателем, который используется для оценки общего качества жизни онкологических пациентов.

[000506] EORTC QLQ-C30 содержит 30 пунктов и включает как многопунктные шкалы, так и показатели по отдельным пунктам. К ним относятся 5 функциональных шкал (физическое, ролевое, эмоциональное, когнитивное и социальное функционирование), 3 шкалы симптомов (усталость, тошнота/рвота и боль), 6 отдельных пунктов (одышка, бессонница, потеря аппетита, запор, диарея и финансовое влияние) и шкала общего состояния здоровья/качества жизни (37).

[000507] Оценки по всем шкалам и показатели по отдельным пунктам варьируются от 0 до 100. Высокая оценка по шкале представляет собой более высокий уровень ответа. Таким образом, высокая оценка по функциональной шкале представляет собой высокий/здоровый уровень функционирования, высокая оценка по общему состоянию здоровья/качеству жизни представляет собой высокое качество жизни, но высокая оценка по шкале/пункту симптомов представляет собой высокий уровень симптоматики/проблем. Все подсчеты оценок будут соответствовать процедурам подсчета оценок, определенным в Руководстве по подсчету оценок EORTC (38).

[000508] 7.3.6.3 QLQ-GINET21

[000509] Опросник качества жизни EORTC – модуль для оценки нейроэндокринных карцином (QLQ-GINET21) представляет собой специфический для заболевания модуль, который можно использовать с EORTC QLQ-C30 и который разработан для использования у пациентов с НЭО, связанных с ЖКТ, стадии заболевания и методы лечения которых различаются. Этот модуль состоит из 21 вопроса для оценки симптомов заболевания, побочных эффектов лечения, визуализации тела, беспокойств, связанных с заболеванием, социального функционирования, общения и сексуальности. Этот модуль разработан в соответствии с рекомендациями EORTC и, как было показано, является достоверным и чувствительным, специфическим для заболевания инструментом для оценки качества жизни при НЭО кишечника, поджелудочной железы и печени (39).

[000510] 7.3.6.4 SF-36

[000511] Краткая форма-36 (SF-36) является широко используемым стандартизированным инструментом с сильными психометрическими свойствами (40). SF-36 будет использована для оценки самовосприятия общего состояния здоровья по нескольким измерениям (включая общее, физическое и эмоциональное/психиатрическое функционирование). Более

высокие оценки указывают на лучшее качество жизни. SF-36 можно использовать в клинической практике и исследованиях, оценках политики в области здравоохранения и общих опросах населения. Она содержит сводку физического компонента и сводку психического компонента, для обоих из которых более высокая оценка указывает на лучшее состояние здоровья.

[000512] 7.3.6.5 PGI-S

[000513] Инструмент оценки общего впечатления пациента о тяжести заболевания (PGI-S) включен для оценки общего восприятия пациентами своего состояния. PGI-S представляет собой опросник из 1 пункта с использованием сбалансированной шкалы Лайкерта, в котором пациента просят оценить тяжесть конкретного состояния по однокоординатной 5-балльной категориальной шкале. Шкалы PGI были смоделированы на основе шкал общего клинического впечатления, разработанных в 1970-х годах (41). Они просты, непосредственны и легки в использовании и могут быть адаптированы к конкретным условиям и параметрам заболевания.

[000514] 7.3.6.6 TSQM

[000515] Опросник удовлетворенности лекарственным средством (TSQM) представляет собой общий инструмент PRO, предназначенный для измерения удовлетворенности пациентов принимаемым лекарственным средством (42).

[000516] TSQM версии 1.4 будет использоваться для сравнения удовлетворенности пациентов CAM2029 или препаратом сравнения во время исследования. Опросник имеет 4 домена (эффективность, побочные эффекты, удобство и общая удовлетворенность), каждый из которых включает от 3 до 4 пунктов. Ответы оцениваются по шкале от 5 до 7 баллов по каждому пункту. Расчет оценок домена будет выполняться в соответствии с руководством по использованию инструмента. Все оценки домена варьируют от 0 до 100. Более высокие оценки указывают на лучший исход с точки зрения пациента. Опросник TSQM и руководство по его использованию будут включены в Руководство по процедурам.

[000517] Опросник TSQM будет заполнен в начале запланированных визитов исследования в соответствии с Таблицей 5 и Таблицей 6, прежде чем Исследователь проведет какую-либо клиническую оценку.

[000518] 7.3.6.7 Интервью при выходе пациента из исследования

[000519] В назначенных исследовательских центрах пациенты будут проходить телефонное интервью при выходе из исследования приблизительно через 1 неделю после визита завершения лечения, чтобы собрать информацию об опыте пациентов, касающемся

исследования и исследуемого лечения. Предпочтительной целью является проведение интервью с 20 пациентами на группу лечения.

[000520] Интервью будет проводиться по телефону внешним назначенным специалистом по качественному опросу от назначенного поставщика и продлится до 60 минут.

[000521] Персонал исследования соберет контактную информацию для пациента и уведомит интервьюера запланировать интервью. Любая контактная информация будет храниться в зашифрованной базе данных, доступной только для соответствующего персонала исследования и внешних интервьюеров.

[000522] Интервью будут записаны в аудио-формате и расшифрованы на местном языке, обезличены, а затем переведены на английский язык.

[000523] Если пациент описывает потенциальное НЯ во время интервью, персонал исследования должен быть проинформирован об этом как можно скорее. Исследователь оценит и сообщит о любых НЯ/СНЯ, в зависимости от обстоятельств, см. Раздел [000514].

[000524] Более подробная информация будет предоставлена в отдельном Руководстве по проведению интервью.

[000525] 7.3.7 Использование ресурсов (госпитализации)

[000526] Если пациент госпитализирован в течение периода, указанного в Таблице 5 и Таблице 6, причина и дата(ы) госпитализации и выписки из больницы должны быть зарегистрированы в ЭИРК. Ночевка в связи с протокольными процедурами (такими как отбор образцов ФК) не считается госпитализацией.

[000527] 7.3.8 Общее состояние по шкале ECOG

[000528] Общее состояние пациента будет оцениваться в соответствии со шкалой общего состояния ECOG в Таблице 8 (43) в моменты времени, указанные в Таблице 5 и Таблице 6.

Таблица 8: Общее состояние по шкале ECOG

Стадия	Состояние по шкале ECOG
0	Полностью активен, способен выполнять все функции как и до начала заболевания без ограничений
1	Ограничен в физически напряженной активности, но подвижен и способен выполнять легкую работу или работу сидячего характера, например, легкую работу по дому, офисную работу
2	Подвижен и способен к полному обслуживанию себя, но не способен выполнять какую-либо работу. До и примерно более 50% часов бодрствования
3	Способен только к ограниченному обслуживанию себя, прикован к постели или креслу более 50% часов бодрствования
4	Полностью нетрудоспособен. Не способен к обслуживанию себя. Полностью прикован к кровати или креслу.
5	Умер

ECOG: Восточная объединенная онкологическая группа

Источник: Oken et al (43)

[000529] 7.4 Оценки фармакокинетики**[000530] 7.4.1 Сбор и обращение с образцами крови**

[000531] Образцы крови для оценки концентрации октреотида в плазме будут собраны у всех пациентов, получающих САМ2029 или октреотид LAR. Сбор образцов крови будет выполнен в моменты времени, указанные в Таблице 5 и Таблице 6.

[000532] Все образцы крови для анализов октреотида будут взяты либо путем прямой венопункции, либо с помощью постоянной канюли, вставленной в вену предплечья. Образцы крови (2,5 мл) будут собраны для получения 1 мл плазмы для анализа концентрации октреотида в плазме.

[000533] Дата и точное время дозирования, а также дата и точное время сбора образцов крови должны быть зарегистрированы в ЭИРК. Подробные инструкции по сбору, обращению и отправке образцов крови будут предоставлены отдельно.

[000534] 7.4.2 Аналитический метод

[000535] Концентрации октреотида в плазме будут измерены с использованием валидированного метода жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией с нижним пределом количественного определения приблизительно 0,0286 нг/мл.

[000536] 7.5 Оценки безопасности**[000537] 7.5.1 Нежелательные явления и серьезные нежелательные явления****[000538] 7.5.1.1 Определения нежелательных явлений**

[000539] НЯ (синоним: нежелательный опыт) определяется как любое неблагоприятное медицинское явление, связанное с применением лекарственного средства у человека, у пациента или субъекта клинического исследования, получавшего исследуемое лечение, и которое не обязательно имеет причинно-следственную взаимосвязь с этим лечением (т.е. независимо от того, считается ли оно связанным с лекарственным средством). Таким образом, НЯ может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (например, отклонение результатов лабораторных исследований), симптом или заболевание, временно связанное с применением исследуемого лечения, вне зависимости от связи с исследуемым лечением. Пациенты будут проинструктированы связаться с Исследователем в любое время после зачисления, если разовьются какие-либо симптомы.

[000540] НЛР представляет собой любой неблагоприятный и непреднамеренный ответ на исследуемое лечение, оцененный как связанный с любой введенной дозой. НЯ или СНЯ, которым Исследователь присвоил оценку причинно-следственной связи «вероятно связанный» или «возможно связанный», будут рассматриваться Спонсором как связанные с целью определения НЛР и, таким образом, ускоренной отчетности.

[000541] НЯ считается «неожиданным», если характер, тяжесть или исход не соответствуют справочной информации по безопасности.

[000542] Под СНЯ понимают любое неблагоприятное медицинское явление, которое при любой дозе:

- Приводит к смерти
- Представляет угрозу для жизни (явление, при котором пациент подвергался риску смерти во время развития данного явления; это не относится к явлению, которое гипотетически могло бы привести к смерти, если бы было более тяжелым)
- Требуется госпитализации в условиях стационара или продления сроков госпитализации*
- Приводит к постоянной или значительной нетрудоспособности или инвалидности
- Представляет собой врожденную аномалию или порок развития
- Представляет собой другое важное с медицинской точки зрения явление
 - Важные с медицинской точки зрения явления, которые могут не представлять непосредственной угрозы для жизни или могут не привести к смерти или госпитализации, но могут поставить под угрозу пациента или могут потребовать вмешательства для предотвращения одного из других исходов, перечисленных в определении выше, также следует считать серьезными. Это основано на медицинском и научном суждении Исследователя

*Исключения могут быть сделаны, когда госпитализация вызвана:

- Рутинным лечением или мониторингом исследуемого показателя, не связанным с каким-либо ухудшением состояния
- Плановым или заранее запланированным лечением ранее существовавшего состояния, не связанного с исследуемым показателем, которое не ухудшилось
- Поступлением в больницу или другое учреждение для оказания общей помощи, не связанным с каким-либо ухудшением состояния
- Прогрессированием/изменением заболевания

[000543] Другая отчетная информация

[000544] Определенная информация, хотя и не считается СНЯ, должна регистрироваться, сообщаться и отслеживаться, как указано для СНЯ (см. Раздел [000529]), включая следующее:

- Беременность во время воздействия исследуемого лечения. Если беременность подтверждается, прием ИЛП должен быть немедленно прекращен. Информация о воздействии на беременность включает весь период беременности и родов, а также перинатальные и неонатальные исходы, даже если нет отклонений от нормы. Воздействие как на мать, так и на отца считается другой отчетной информацией. В случае воздействия на женщину-партнера пациента мужского пола у данного пациента должна быть собрана необходимая информация при соблюдении конфиденциальности партнера
- Воздействие ИЛП в период лактации с НЯ или без него
- Передозировка ИЛП с НЯ или без него
- Непреднамеренное или случайное воздействие ИЛП с НЯ или без него

[000545] 7.5.1.2 Выявление, документальная регистрация и отчетность о нежелательных явлениях

[000546] Исследователь несет ответственность за то, чтобы все НЯ и СНЯ регистрировались на посвященной НЯ странице ЭИРК и сообщались Спонсору. НЯ будут оцениваться с момента подписания ФИС до визита последующего наблюдения для оценки безопасности. Если есть какие-либо сомнения относительно того, является ли клиническое наблюдение НЯ, о событии следует сообщить.

[000547] Отклонения значений лабораторных исследований регистрируются как НЯ, если Исследователь оценивает их как клинически значимые. Отклонения значений лабораторных исследований, связанные с уже сообщенным медицинским состоянием, не будут сообщаться как отдельные НЯ, но будут использоваться для оценки связанного медицинского состояния (например, повышенный уровень нейтрофилов в случае сообщенной инфекции или повышенный уровень глюкозы у пациента с диабетом).

[000548] При каждом визите пациентам будет задаваться стандартный вопрос, чтобы выявить любые изменения в их самочувствии, связанные с медициной. Их также спросят, были ли они госпитализированы, были ли у них какие-либо несчастные случаи, использовали ли они какие-либо новые лекарственные средства или изменили ли режимы приема сопутствующих лекарственных средств (как отпускаемых по рецепту, так и безрецептурных лекарственных средств).

[000549] Информация, подлежащая сбору, включает исследуемое лечение, тип явления, время начала, дозировку, указанную Исследователем оценку серьезности, тяжести и взаимосвязи с исследуемым лечением, и время разрешения явления, а также любое потребовавшееся лечение или оценки и исход. Также необходимо сообщать о НЯ, возникающих в результате сопутствующих заболеваний, реакций на сопутствующие заболевания или реакций на сопутствующие лекарственные средства. Все НЯ должны отслеживаться до тех пор, пока они не достигнут окончательного исхода, или до визита последующего наблюдения для оценки безопасности, в зависимости от того, что наступит раньше (см. дополнительную информацию в разделе [000540]).

[000550] Для кодирования всех НЯ будет использоваться Медицинский словарь нормативно-правовой деятельности (MedDRA).

[000551] Любое медицинское состояние, которое присутствует во время скрининга пациента, но не ухудшается после этого, не должно сообщаться как НЯ. Однако если оно ухудшается в любое время в ходе исследования, оно должно быть зарегистрировано как НЯ. Прогрессирование заболевания (включая летальные исходы), если оно документально подтверждено с использованием соответствующего метода (RECIST 1.1), не должно сообщаться как НЯ/СНЯ.

[000552] 7.5.1.3 Отчетность о серьезных нежелательных явлениях

[000553] О НЯ, которое соответствует любому из критериев СНЯ (раздел [000515]), необходимо сообщать Спонсору немедленно (в течение 24 часов после того, как Исследователю станет известно о возникновении СНЯ) по контактными данным, перечисленным ниже, с использованием формы отчета о СНЯ для конкретного исследования. Исследователь оценит, существует ли обоснованная возможность того, что исследуемое лечение вызвало СНЯ. Другая отчетная информация, как определено в разделе [000515], также должна сообщаться нижеуказанному контактному лицу немедленно (в течение 24 часов после того, как Исследователю станет известно о возникновении явления).

[000554] Спонсор несет ответственность за уведомление соответствующих регулирующих органов о любых СНЯ в соответствии с применимым законодательством. Исследователь несет ответственность за непосредственное уведомление Независимого этического комитета (НЭК)/Экспертного совета организации (ЭСО) в соответствии с требованиями НЭК/ЭСО.

[000555] 7.5.1.4 Оценка степени тяжести

[000556] Степень тяжести определяется как показатель интенсивности НЯ или СНЯ и будет оцениваться в соответствии с Общими критериями терминологии для нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института рака (NCI). Если степень тяжести по СТСАЕ не существует для НЯ, будет использована легкая, умеренная и тяжелая степень тяжести, соответствующая стадиям 1-3.

[000557] Изменения степени тяжести НЯ должны быть документально подтверждены, чтобы можно было оценить продолжительность явления при каждом уровне интенсивности. НЯ, охарактеризованное как прерывистое, требует документального подтверждения начала и продолжительности каждого эпизода.

[000558] 7.5.1.5 Оценка исхода

[000559] Исход НЯ или СНЯ будет классифицирован с использованием следующих оценок исхода:

0=Неизвестно

1=Восстановился/разрешился

2=Восстановление/разрешение

3=Не восстановился/не разрешился/продолжается

4=Восстановился/разрешился с последствиями

5=Смертельно

[000560] 7.5.1.6 Оценка причинно-следственной связи

[000561] Исследователь оценит взаимосвязь с лечением ИЛП для всех НЯ и СНЯ. Взаимосвязь будет охарактеризована с использованием следующих оценок причинно-следственной связи:

- **Вероятно связанное:** НЯ с обоснованной временной последовательностью относительно введения ИЛП, которое вряд ли связано с сопутствующим заболеванием или другими лекарственными средствами или химическими веществами, и которое следует за клинически обоснованным ответом при отмене (повторная отмена). Информация о возобновлении лечения не требуется для удовлетворения этого определения
- **Возможно связанное:** НЯ с обоснованной временной последовательностью относительно введения ИЛП, но которое также может быть объяснено сопутствующим заболеванием или другими лекарственными средствами или химическими веществами. Информация об отмене препарата может отсутствовать или может быть неясной

- **Не связанное:** НЯ, имеющее временную взаимосвязь с введением лекарственного средства, которая делает причинно-следственную взаимосвязь маловероятной, или при котором другие лекарственные средства, химические вещества или основное заболевание дают правдоподобные объяснения. Отсутствует обоснованная вероятность того, что явление было вызвано исследуемым лечением
- **Не применимо:** Эта оценка может быть использована, например, в тех случаях, когда пациент не получал никакого лечения ИЛП

[000562] 7.5.1.7 Последующее наблюдение за нежелательными явлениями

[000563] Все НЯ должны отслеживаться до тех пор, пока они не достигнут окончательного исхода (см. Раздел [000535]), или до визита последующего наблюдения для оценки безопасности, в зависимости от того, что наступит раньше.

[000564] СНЯ и несерьезные НЯ 3 степени (или тяжелые), которые оцениваются как «возможно связанные» или «вероятно связанные» с ИЛП и которые продолжаются во время визита последующего наблюдения для оценки безопасности, должны отслеживаться на регулярной основе в соответствии с клиническим суждением Исследователя до тех пор, пока не будет установлен конечный исход.

[000565] Исход «восстановление» может быть использован в качестве конечного исхода для явлений, которые стабилизированы (т.е. не ожидается дальнейшего ухудшения) и разрешения которых с течением времени Исследователь ожидает.

[000566] Исход «не восстановилось» может быть использован в качестве конечного исхода для явлений, которые, как ожидается, не разрешатся с течением времени (например, рак).

[000567] СНЯ, о которых пациент спонтанно сообщает Исследователю после визита последующего наблюдения для оценки безопасности и для которых Исследователь оценивает обоснованную возможность причинно-следственной взаимосвязи с ИЛП («возможно» или «вероятно» связанное), должны сообщаться Спонсору Исследователем независимо от времени, которое истекло (явления после завершения исследования).

[000568] 7.5.2 Ожидаемые риски и проблемы с безопасностью исследуемого лекарственного средства

[000569] Наиболее частые НЛР, сообщенные во время терапии октреотидом, включают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушения со стороны нервной системы, нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, а также нарушения обмена веществ и питания.

[000570] Наиболее часто сообщаемыми НЛР в клинических исследованиях с применением октреотида были диарея, боль в животе, запор, тошнота, метеоризм, головная боль, желчнокаменная болезнь, гипергликемия и реакции в месте инъекции. Другими часто сообщаемыми НЛР были головокружение, желчный осадок, дисфункция щитовидной железы (например, снижение уровня тиреотропного гормона, снижение общего Т4 и снижение свободного Т4), жидкий стул, нарушение толерантности к глюкозе, рвота, астения и гипогликемия(30).

[000571] Основываясь на известном профиле безопасности ланреотида, не ожидается, что риски и проблемы с безопасностью будут существенно отличаться от таковых для октреотида (34).

[000572] 7.5.2.1 Сердечно-сосудистая система

[000573] У пациентов, получавших октреотид, сообщалось о брадикардии с частотой в диапазоне от 1% до 10% (30). Таким образом, при введении октреотида может потребоваться коррекция дозы лекарственных препаратов, таких как бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов или агенты для контроля жидкостного и электролитного баланса.

[000574] 7.5.2.2 Желчный пузырь и связанные с ним нарушения

[000575] Октреотид ингибирует секрецию холецистокинина, что приводит к снижению сократительной способности желчного пузыря и повышенному риску образования осадка и камней. Сообщалось о развитии желчных камней у 15-30% реципиентов, длительно получающих сандостатин IR. Распространенность желчных камней в общей популяции (в возрасте от 40 до 60 лет) составляет от 5 до 20% (30). Если желчные камни действительно возникают, то симптомы обычно отсутствуют; если образование камней сопровождается симптомами, то следует использовать терапию желчными кислотами, направленную на растворение, либо хирургическое вмешательство.

[000576] 7.5.2.3 Метаболизм глюкозы

[000577] Октреотид может влиять на регуляцию глюкозы из-за его ингибирующего действия на гормон роста, глюкагон и высвобождение инсулина. Может быть нарушена постпрандиальная толерантность к глюкозе. В некоторых случаях стойкая гипергликемия может быть индуцирована в результате длительного введения. Также сообщалось о гипогликемии (30).

[000578] У пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 1 типа октреотид может влиять на регуляцию глюкозы, и потребность в инсулине может быть снижена. У недиабетиков и диабетиков 2 типа с частично интактными запасами инсулина введение

сандостатина IR приводило к увеличению постпрандиальной гликемии у некоторых субъектов.

[000579] 7.5.3 Клинические лабораторные оценки безопасности

[000580] Клинические лабораторные оценки безопасности будут выполняться при скрининге и во время исследования в моменты времени, указанные в Таблице 5 и Таблице 6.

[000581] Для анализа всех лабораторных оценок будет использоваться центральная лаборатория. Подробная информация о сборах, отгрузке образцов и отчетности о результатах центральной лабораторией будет предоставлена отдельно. Результаты клинических лабораторных оценок безопасности при скрининге должны быть изучены до зачисления, чтобы оценить пригодность пациента для включения в исследование.

[000582] Лабораторные значения, выходящие за пределы нормального диапазона, должны быть оценены на предмет клинической значимости. О клинически значимых отклонениях, присутствующих при скрининге, следует сообщать на посвященной анамнезу странице ЭИРК. Перед зачислением пациента в исследование необходимо обсудить клинически значимые результаты с Медицинским наблюдателем.

[000583] Новые или ухудшившиеся клинически значимые результаты, полученные после скрининга, необходимо зарегистрировать на посвященной НЯ странице ЭИРК.

[000584] Образцы крови для лабораторных оценок будут взяты после оценки показателей жизненно важных функций и ЭКГ (как описано ниже).

[000585] Исследования, необходимые в соответствии с местными требованиями, например, на SARS-CoV-2, могут быть выполнены и проанализированы в местных лабораториях. Такие исследования не будут частью оценок клинического исследования.

[000586] Будут выполнены оценки в Таблице 9:

Таблица 9: Клинические лабораторные исследования

Категория исследования	Наименование исследования
Общий анализ крови	Гематокрит, гемоглобин, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцита, морфология эритроцитов, тромбоциты, число эритроцитов, число лейкоцитов, лейкоциты с определением лейкоцитарной формулы (базофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы)
Биохимический анализ крови	Альбумин, ЩФ, АЛТ, АСТ амилаза, бикарбонат, кальций, хлорид, креатинин, креатинкиназа, ГГТ, липаза, глюкоза в плазме, неорганический фосфор, магний, калий, натрий, общий билирубин (прямой билирубин и непрямой билирубин только у субъектов/пациентов с общим билирубином $>2 \times$ ВГН), общий холестерин, липопротеин низкой плотности, липопротеин высокой плотности, общий белок, триглицериды, азот или мочевины крови, мочевая кислота
Анализ мочи	Макроскопическая панель (билирубин, кровь, глюкоза, кетоны, лейкоциты, pH, белок, удельный вес)
Коагулограмма	Протромбиновое время или МНО, активированное частичное тромбопластиновое время
Щитовидная железа	T3 (свободный), T4 (свободный), ТТГ
Серология	HBsAg, антитела к ВГС (ПЦР требуется для субъектов/пациентов, положительных на антитела к ВГС), вирус ВИЧ и антитела к ВИЧ
Иммуногенность	Антитела к октреотиду
Дополнительные исследования	HbA1c

ЩФ: щелочная фосфатаза; АЛТ: аланинаминотрансфераза; АСТ: аспаратаминотрансфераза; ГГТ: гамма-глутамилтрансфераза; HbA1c: гемоглобин A1c; HBsAg: поверхностный антиген гепатита В; ВГС: вирус гепатита С; ВИЧ: вирус иммунодефицита человека; МНО: международное нормализованное отношение; ПЦР: полимеразная цепная реакция; ТТГ: тиреотропный гормон; ВГН: верхняя граница нормы; WBC: лейкоциты

[000587] Оценки иммуногенности

[000588] Образцы крови для оценки иммуногенности антител к октреотиду будут собраны у пациентов, получавших САМ2029 или октреотид LAR, в соответствии с Таблицей 5 и Таблицей 6. Образцы крови будут отправлены в центральную лабораторию. Подробные описания методов анализа иммуногенности будут предоставлены отдельно.

[000589] Анализы на беременность

[000590] Женщины, способные к деторождению, будут проходить сывороточный анализ на бета-хорионический гонадотропин человека при скрининге. Это будет выполнено центральной лабораторией. Результаты анализа на беременность при скрининге должны быть рассмотрены и подтверждены как отрицательные до зачисления, чтобы оценить пригодность пациента для включения в исследование. Кроме того, анализ мочи на беременность будет выполнен во время других визитов, как указано в Таблице 5 и Таблице 6. Анализы мочи на беременность проводят с помощью тест-полоски локально. Положительный анализ на беременность требует немедленного прерывания лечения ИЛП до тех пор, пока беременность не будет подтверждена с помощью сывороточного анализа на беременность, выполненного центральной лабораторией. В случае подтверждения положительного результата пациент должен быть исключен из исследования.

[000591] 7.5.4 Показатели жизненно важных функций

[000592] Показатели жизненно важных функций включают температуру тела, артериальное давление (систолическое и диастолическое, мм рт. ст.), частоту пульса (удары в минуту) и частоту дыхания (вдохи/мин) и будут собраны в моменты времени, указанные в Таблице 5 и Таблице 6, после периода отдыха по меньшей мере 3 минуты. Более частые обследования могут быть выполнены по усмотрению Исследователя по медицинским показаниям. Показатели жизненно важных функций будут измерены перед выполнением ЭКГ и сбором образцов крови.

[000593] Значимые результаты, присутствующие при скрининге, должны быть включены в посвященную анамнезу страницу эИРК. Значимые результаты, которые начинаются или ухудшаются после скрининга, необходимо регистрировать на посвященной НЯ странице эИРК.

[000594] 7.5.5 Электрокардиограмма

[000595] ЭКГ будет записана, и считывания будут переданы в выбранную центральную лабораторию ЭКГ для анализа. В каждый запланированный момент времени будет выполнена трехкратная ЭКГ в 12 отведениях (3 записи ЭКГ с интервалом приблизительно 2 минуты). Комбинированные значения QTcF из трех повторных ЭКГ будут усреднены, чтобы обеспечить одно значение для каждого пациента. ЭКГ будут записаны при скрининге и в моменты времени, указанные в Таблице 5 и Таблице 6.

[000596] ЭКГ будут записаны после того, как пациент находился в положении лежа в течение по меньшей мере 10 минут. Все ЭКГ должны быть записаны, когда пациент находится в одном и том же физическом положении. ЭКГ будут записаны после оценки

показателей жизненно важных функций и до взятия образцов крови для оценки ФК и клинических лабораторных оценок безопасности.

[000597] Оценки ЭКГ перед введением дозы и в 24-часовой временной точке были выбраны так, чтобы совпадать с минимальными концентрациями и примерно C_{\max} октреотида для САМ2029, на основе результатов ФК исследования HS-11-411. Если при любом визите наблюдается $QTcF \geq 481$ мс, необходимо рассмотреть процедуры по ведению удлинения QT, описанные в разделе [000738], Приложение 1.

[000598] Все оценки ЭКГ будут первоначально оцениваться Исследователем/квалифицированным врачом на предмет любых результатов, требующих немедленной медицинской помощи. Все ЭКГ также будут считываться центральным считывателем ЭКГ. Клиническая значимость любых результатов ЭКГ будет определена Исследователем, в том числе после получения результатов центрального считывания. Однако в клиническую базу данных будут записываться только результаты ЭКГ, предоставленные центральным считывателем.

[000599] О клинически значимых отклонениях, присутствующих при скрининге, следует сообщать на посвященной анамнезу странице эИРК. Перед зачислением пациента в исследование необходимо обсудить клинически значимые результаты со Спонсором. Новые или ухудшившиеся клинически значимые результаты, полученные после скрининга, должны быть зарегистрированы на посвященной НЯ странице эИРК.

[000600] 7.5.6 Ультразвуковое исследование желчного пузыря

[000601] УЗИ желчного пузыря будут выполнены локально во время визитов, указанных в Таблице 5 и Таблице 6. Пациенты с симптомами желчнокаменной болезни при скрининге будут исключены из участия в исследовании (см. Раздел [000312]). Информация о наличии и расположении желчных камней, осадка в желчном пузыре и расширении желчных путей будет зарегистрирована на соответствующей странице эИРК.

[000602] В качестве измерения в начальных условиях можно использовать предыдущее ультразвуковое исследование желчного пузыря, выполненное в течение 3 месяцев до скрининга. При доступности такого УЗИ желчного пузыря выполнение скринингового УЗИ желчного пузыря не требуется.

[000603] Пациентам, которые перенесли полное удаление желчного пузыря, не нужно проходить УЗИ желчного пузыря

[000604] 7.6 Другие оценки - выполнимость самостоятельного введения или введения партнером САМ2029

[000605] Для пациентов, получающих САМ2029, указанные пациенты и их партнеры будут иметь возможность вводить САМ2029 самостоятельно (после соответствующей подготовки и возможности имитации инъекции). Первое самостоятельное введение или введение партнером предпочтительно следует выполнять при первой инъекции. Квалифицированный персонал исследования будет руководить первыми 3 введениями и оценит способность пациента/партнера успешно вводить САМ2029, используя контрольный список, основанный на оценках, использованных в предыдущих исследованиях SSA (44, 45), см. Руководство по процедурам.

[000606] Квалифицированный персонал исследования будет обучать пациента или его партнера, и если обучение будет успешным, то самостоятельное введение или введение партнером может быть проведено под руководством в соответствии с предоставленным контрольным списком. Пациент или его партнер может пройти обучение по введению САМ2029 максимум 3 раза (3 визита). Попытки обучения и результаты будут собраны как «успешные» или «неуспешные» на соответствующей странице ЭИРК.

[000607] Если пациент/партнер будет признан неспособным к введению САМ2029, персонал исследования продолжит введение в запланированные моменты времени, указанные в Таблице 5 и Таблице 6. Если квалифицированный персонал исследования объявит пациента или партнера компетентным для успешного самостоятельного введения или введения партнером САМ2029, он/она будет иметь возможность продолжать самостоятельное введение или введение партнером САМ2029 на протяжении всего исследования.

[000608] Любая проблема во время введения САМ2029 (техническая или связанная с человеческим фактором) и любая причина, по которой пациент решает отменить самостоятельное введение или введение партнером САМ2029, будут регистрироваться в ЭИРК.

[000609] 7.7 Комитет по мониторингу данных

[000610] Для этого исследования будет создан КМД. КМД будет включать как минимум 2 врачей с соответствующей квалификацией в области, к которой относится заболевание, и 1 статистика. КМД будет проводить периодические обзоры данных по безопасности из исследования и будет постоянно изучать НЛР 3 степени тяжести и серьезные НЛР. КМД будет рекомендовать действия Спонсору, в зависимости от обстоятельств. КМД будет проинформирован о том, в какой степени осуществлялся контроль качества данных и анализов, предоставленных им. Члены КМД не будут участвовать в других задачах, связанных с исследованием. Процедуры КМД описаны в Уставе КМД.

[000611] 8 СТАТИСТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ**[000612] 8.1 План статистического и аналитического анализ**

[000613] Полная информация о статистических анализах, которые должны быть выполнены, будет документально зарегистрирована в плане статистического анализа (ПСА), который будет завершен до того, как первый пациент будет рандомизирован в исследование. Этот документ будет включать более подробную информацию об анализируемых популяциях, итоговых стратегиях и любых поправках к предлагаемым анализам, если это необходимо. Любые изменения в ПСА будут изложены в окончательном отчете о клиническом исследовании.

[000614] 8.2 Определение размера выборки

[000615] Односторонний логарифмический ранговый критерий с общим размером выборки 280 пациентов (140 в группе лечения САМ2029 и 140 в группе лечения препаратом сравнения) обеспечит по меньшей мере 85% мощность при 0,025 (одностороннем) уровне значимости для выявления отношения рисков 0,65, когда медианное время до прогрессирования заболевания или смерти в группе сравнения составляет 18 месяцев. При тех же допущениях наблюдаемое отношение рисков 0,755 или менее должно давать значение $p < 0,025$ (одностороннее). Период рандомизированного лечения исследования планируется осуществлять в течение 48 месяцев, из которых набор пациентов (зачисление) происходит в первые 18 месяцев. Предполагается, что профиль набора по периодам времени является однородным. С учетом допущений необходимо 194,3 явления. Частота явлений будет отслеживаться во время исследования. Эти расчеты не скорректированы ни на потенциальную потерю для последующего наблюдения, ни на перекрестный переход между видами лечения.

[000616] С потерей не более 10% в течение 36 месяцев и близкой в 2 группах лечения необходимо в общей сложности 292 пациента. При 15% потере для последующего наблюдения в течение 3 лет необходимо 302 пациента. Расчеты размера выборки выполняли в PASS 16.

[000617] В исследовании также будет оцениваться влияние лечения на общую выживаемость. Предполагая, что медиана времени до смерти в группе сравнения составляет 80 месяцев, ожидаемое число явлений через 48 (72) месяцев составляет приблизительно 77 (114). При истинном отношении рисков 0,75 в пользу лечения САМ2029 мощность составляет приблизительно 24% (33%) с использованием уровня значимости для одностороннего критерия 0,025%. Для контроля общего уровня значимости для анализа общей выживаемости будет использоваться групповой последовательный подход, при

котором разница в общей выживаемости для лечения будет проверяться с помощью стратифицированного логарифмического рангового критерия через 48 месяцев с использованием уровня значимости для одностороннего критерия 0,72% и через 72 месяца с использованием уровня значимости для одностороннего критерия 2,26%.

[000618] 8.3 Общие положения

[000619] Первичный анализ эффективности будет основан на периоде рандомизированного лечения исследования и в нем будет проведено сравнение пациентов, рандомизированных для получения САМ2029, с участниками, рандомизированными для получения препарата сравнения.

[000620] Первичный оцениваемый показатель будет использоваться для анализа первичной конечной точки эффективности, ВВП. Он будет основан на пациентах в популяции «пациентов, которым назначено лечение» (ПТ), которая определяется как все рандомизированные пациенты, получившие по меньшей мере 1 дозу ИЛП, проанализированные в соответствии с их рандомизированным лечением. Популяция интеркуррентных явлений для данного оцениваемого показателя состоит из пациентов, которые вышли из исследования до достижения первичной конечной точки эффективности. Интеркуррентные явления будут обрабатываться с использованием стратегии политики лечения, и потенциальное отсутствие данных после выхода этих пациентов из исследования будет считаться отсутствующим (т.е. считаться не соответствующим критериям ВВП).

[000621] Дополнительные оцениваемые показатели будут указаны для первичной конечной точки эффективности, чтобы провести анализы чувствительности для оценки надежности результатов. В этих анализах чувствительности будут изучены различные методы обработки интеркуррентных явлений и различные предположения для отсутствующих данных. Оцениваемые показатели также будут указаны для анализа вторичных конечных точек. Полная информация будет предоставлена в ПСА.

[000622] Для общей выживаемости запланировано 2 анализа; 1 в конце периода рандомизированного лечения с последующим окончательным анализом общей выживаемости в конце последующего наблюдения для оценки выживаемости.

[000623] Категориальные переменные будут обобщены с использованием частоты и процентов, где знаменателем для расчета является основополагающая популяция для анализа, если не указано иное.

[000624] Непрерывные переменные будут обобщены с помощью описательной статистики, включая число доступных наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение, медиану, минимум и максимум, а также квартили, где это более целесообразно.

[000625] Конечные точки выживаемости будут обобщены путем представления квартилей распределения выживаемости и показателя выживаемости через 12, 24 и 36 месяцев в каждой группе лечения, а также отношения рисков и 95% ДИ для сравнения между группами лечения.

[000626] Для всех конечных точек эффективности будут представлены описательные показатели и 95% ДИ для разницы между 2 группами лечения (САМ2029 и препарат сравнения), если не указано иное.

[000627] Анализы безопасности будут основаны на популяции для анализа безопасности. Параметры безопасности будут представлены в описательной форме.

[000628] Статистические анализы будут выполнены с использованием SAS® версии 9.3 или более поздней.

[000629] **8.4 Распределение пациентов**

[000630] Будут учитываться все пациенты, прошедшие скрининг и зачисленные в исследование. Все случаи прекращения лечения после зачисления будут обобщены по времени и причине прекращения лечения. Пациенты, прошедшие скрининг, но не зачисленные в исследование, будут включены в список.

[000631] **8.5 Отклонения от протокола**

[000632] Основные критерии отклонения от протокола будут установлены до закрытия базы данных.

[000633] **8.6 Популяции для анализа**

[000634] **8.6.1 Популяция для анализа согласно назначенному лечению**

[000635] IT-популяция для анализа включает всех пациентов, которые были рандомизированы в группу лечения. Анализы на основе этой популяции, будут группировать пациентов в соответствии с лечением, для получения которого они были рандомизированы, независимо от фактического полученного лечения.

[000636] Анализы эффективности будут основаны на IT-популяции для анализа.

[000637] **8.6.2 Популяция для полного анализа**

[000638] Популяция для полного анализа включает всех рандомизированных пациентов в IT-популяции для анализа, которые получили по меньшей мере 1 дозу рандомизированного ИЛП.

[000639] **8.6.3 Популяция для анализа по протоколу**

[000640] Популяция для анализа по протоколу определяется как все пациенты в IT-популяции для анализа без существенных отклонений от протокола, которые могли бы повлиять на оценку эффективности. Подробные критерии для определения данной популяции для анализа будут документально зарегистрированы в ПСА.

[000641] 8.6.4 Популяция для анализа фармакокинетики

[000642] Популяция для анализа ФК будет включать всех зачисленных пациентов, которым вводили САМ2029 или октреотид LAR и для которых после введения ИЛП доступен по меньшей мере 1 результат концентрации октреотида в плазме после введения дозы.

[000643] Популяция для анализа ФК будет использована для анализа данных ФК.

[000644] 8.6.5 Популяция для анализа безопасности

[000645] Популяция для анализа безопасности включает всех пациентов, которым ввели по меньшей мере 1 дозу ИЛП. Анализы, основанные на этой популяции, будут группировать пациентов в соответствии с фактическим лечением, которое получили пациенты.

[000646] 8.7 Исследуемая популяция**[000647] 8.7.1 Демографические и другие исходные характеристики**

[000648] Все соответствующие демографические и исходные характеристики будут обобщены с использованием описательной статистики.

[000649] Число и причины выходов из исследования и прекращений лечения будут перечислены и сведены в таблицу по виду лечения.

[000650] 8.7.2 Анамнез и характеристики заболевания

[000651] Анамнез (зарегистрированный при скрининге) будет закодирован с использованием MedDRA, и данные будут перечислены и представлены в описательном виде. Характеристики заболевания также будут перечислены и представлены в описательном виде.

[000652] 8.7.3 Предшествующие и сопутствующие лекарственные средства и виды лечения

[000653] Предшествующие и сопутствующие лекарственные средства будут обобщены отдельно по Анатомо-терапевтическо-химической классификация (АТХ) первого уровня (в алфавитном порядке) и АТХ классификации второго уровня (в порядке убывания частоты).

[000654] История лечения ГЭП-НЭО будет перечислена и обобщена в описательном виде.

[000655] 8.8 Конечные точки эффективности и анализы**[000656] 8.8.1 Отсутствующие значения**

[000657] Обработка отсутствующих данных представлена в разделах, описывающих первичные и вторичные конечные точки. В ходе исследования будут предприняты все усилия для сбора всех данных для всех пациентов. Данные пациентов, которые отзывают

свое согласие на участие в исследовании, будут включены до даты их выхода из исследования.

[000658] Более подробная информация об обработке отсутствующих данных будет представлена в ПСА.

[000659] 8.8.2 Первичные конечные точки эффективности

[000660] Первичной конечной точкой эффективности исследования является ВВП, которая определяется как время от даты рандомизации до даты первого документально подтвержденного прогрессирования заболевания в соответствии с RECIST 1.1 или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше, по оценке BIRC. Первичная конечная точка эффективности, ВВП, будет проанализирована на основе данных ИТТ-популяции для анализа в периоде рандомизированного лечения в соответствии с группой лечения.

[000661] Определение первичного оцениваемого показателя

[000662] Пункты, которые определяют первичный оцениваемый показатель, приведены ниже:

- a) *Популяция, представляющая интерес:* Пациенты с ГЭП-НЭО согласно определению в соответствии с критериями включения/исключения в исследовании
- b) *Переменная (или конечная точка), представляющая интерес:* ВВП, при этом временная точка прогрессирования или смерти будет использоваться в качестве составной переменной. Пациенты без прогрессирования и которые все еще живы, будут подвергнуты цензурированию при анализе в конце исследования
- c) *Описание того, как интеркуррентные явления отражены в представляющем интерес научном вопросе:*
 - Прекращение: Пациенты, которые прекращают лечение ИЛП, будут проанализированы в соответствии со стратегией политики лечения, то есть прекращение не приведет к цензурированию при анализе
 - Отсутствующие значения: Если статус ВВП не может быть определен в конце исследования, пациент будет считаться цензурированным во время последней рентгенологической оценки
 - Резервное лекарственное средство: Пациенты, которые используют резервное лекарственное средство, будут проанализированы в соответствии со стратегией политики лечения, то есть не будет внесено никаких корректировок для использования резервного лекарственного средства

- d) *Сводная информация на уровне популяции для переменной*: Отношение рисков и логарифмический ранговый критерий, стратифицированные по факторам стратификации рандомизации

[000663] Таким образом, предлагаемый *первичный оцениваемый показатель* представляет собой объект, определенный для рассмотрения влияния лечения САМ2029 или препаратом сравнения на снижение риска прогрессирования заболевания или смерти у пациентов с диагнозом в соответствии с определением по критериям включения и исключения.

[000664] Методы статистического анализа

[000665] Следующие статистические гипотезы будут проверены для установления первичной цели по эффективности:

$$H_0: OR \geq 1 \text{ в сравнении с } H_A: OR < 1$$

где «ОР» представляет собой отношение рисков ВБП, и отношение рисков менее 1 указывает на лучший эффект лечения САМ2029, чем для препарата сравнения, в снижении мгновенного риска развития ПЗ или смерти. Первичный анализ эффективности для проверки этой гипотезы и сравнения 2 групп лечения будет стратифицированным логарифмическим ранговым критерием. Стратификация будет основана на факторах стратификации рандомизации. При первичном анализе ВБП будет цензурирована на дату последней надлежащей оценки опухоли, если до даты завершения анализа не наблюдается явления ВБП.

[000666] Стратифицированная регрессионная модель Кокса будет использоваться для оценки отношения рисков ВБП вместе с соответствующим 95% ДИ. Стратификация будет основана на факторах стратификации рандомизации, и цензурирование будет рассчитываться как для логарифмического рангового критерия. Если число пациентов в группе стратификации невелико, этот фактор стратификации не будет использоваться в проверке с помощью логарифмического рангового критерия.

[000667] Вспомогательный анализ и анализ чувствительности

[000668] Будут изучены анализы чувствительности для оценки надежности эффектов лечения для первичной конечной точки эффективности, при этом различные механизмы отсутствующих данных будут изучены с использованием различных подходов подстановки. Полная информация об анализе по протоколу и анализе чувствительности будет указана в ПСА и документально зарегистрирована до рандомизации первого пациента в исследование.

[000669] 8.8.3 Вторичные конечные точки эффективности

[000670] Анализы вторичных конечных точек будут выполнены во время окончательного анализа ВБП.

[000671] 8.8.3.1 ВБП на основании оценки местного Исследователя

[000672] ВБП на основании оценок местного Исследователя будет проанализирована с использованием стратифицированного логарифмического рангового критерия и стратифицированной модели Кокса по тем же правилам, что и при первичном анализе эффективности (см. Раздел 8.8.2). Эффект лечения будет обобщен с помощью отношения рисков с 95% ДИ.

[000673] 8.8.3.2 Общая выживаемость

[000674] Общая выживаемость определяется как время от даты рандомизации до даты смерти по любой причине. Если не известно, что пациент умер, то общую выживаемость будут цензурировать по последней дате, когда известно, что пациент жив.

[000675] Общая выживаемость будет проанализирована с использованием стратифицированного логарифмического рангового критерия и стратифицированной модели Кокса по тем же правилам, что и при первичном анализе эффективности. Эффект лечения будет обобщен с помощью отношения рисков с 95% ДИ.

[000676] Для анализа общей выживаемости будет использоваться предел О'Брайена Флеминга (как реализовано в PASS16). При первом анализе в конце периода рандомизированного лечения наблюдаемое р-значение должно быть менее 0,0072, чтобы сделать вывод о лучшей эффективности. Если исследование продолжается до окончательного анализа приблизительно через 72 месяца после первой рандомизации пациента, р-значение, которое будет использоваться для объявления статистической значимости при окончательном анализе, составит 0,0226 (одностороннее). Используя предел О'Брайена Флеминга для оценки эффективности, лечение SAM2029 будет объявлено эффективным в промежуточный период только в том случае, если будет продемонстрирована подавляющая эффективность.

[000677] 8.8.3.3 Общая частота ответа и частота контроля заболевания

[000678] ОЧО определяется как доля пациентов с наилучшим общим ответом, включая полный ответ (CR) или частичный ответ (PR), согласно BIRC в соответствии с RECIST 1.1. ОЧО будет проанализирована с помощью критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифицированного по факторам стратификации рандомизации.

[000679] DCR определяется как доля пациентов с лучшим общим ответом CR, PR или SD согласно BIRC в соответствии с RECIST 1.1. DCR будет проанализирована с использованием модели, подобной модели для ОЧО.

[000680] 8.8.3.4 Время до ответа опухоли и продолжительность ответа

[000681] Время до ответа опухоли определяется как время от даты рандомизации до первого документально подтвержденного ответа CR или PR согласно BIRC в соответствии с RECIST 1.1 и будет проанализировано с использованием модели, подобной модели для ВБП.

[000682] Длительность ответа применима только к пациентам, у которых лучшим общим ответом является CR или PR в соответствии с RECIST 1.1 на основе данных ответа опухоли в соответствии с обзором BIRC. Дата начала представляет собой дату первого документально подтвержденного ответа CR или PR (т.е. дату начала ответа, а не дату подтверждения ответа), и дата окончания определяется как дата первого документально подтвержденного прогрессирования или смерти из-за первопричинного рака. Пациентов, продолжающих участие в исследовании без прогрессирования заболевания или смерти из-за первопричинного рака, будут цензурировать на дату их последней надлежащей оценки опухоли. Длительность ответа будет обобщена с помощью описательной статистики для всех пациентов в ИТ-популяции для анализа с подтвержденным лучшим общим ответом CR или PR.

[000683] 8.8.3.5 Использование резервного лекарственного средства

[000684] Среднее число инъекций резервного лекарственного средства в месяц для каждого пациента во время исследования, а также общая дозировка и интенсивность дозы будут описаны с помощью сводной статистики.

[000685] 8.8.3.6 Качество жизни, связанное со здоровьем

[000686] Изменение по сравнению с исходным уровнем оценки по QLQ-GINET21, SF-36 и оценки по шкале общего состояния здоровья/качества жизни EORTC QLQ-C30 будет проанализировано в смешанной модели для повторных измерений (MMRM).

[000687] 8.8.3.7 Удовлетворенность пациентов

[000688] Оценки TSQM с течением времени с использованием всех 4 доменов TSQM (эффективность, побочные эффекты, удобство и общая удовлетворенность) будут проанализированы в MMRM с факторами для лечения, визита и их взаимодействия.

[000689] 8.8.4 Поправки на множественность

[000690] Для этого исследования будут проведены проверки двух гипотез. Для контроля общей частоты ошибок типа I на уровне 2,5% (односторонней) будет использована пошаговая процедура закрытой проверки.

[000691] В частности, в конце периода рандомизированного лечения (приблизительно через 48 месяцев) будут проверены следующие упорядоченные гипотезы для сравнения средств лечения:

- Превосходство по ВБП согласно оценке BIRC (первичная конечная точка)
- Превосходство по общей выживаемости

[000692] Если первичный анализ ВБП, проведенный BIRC, не является статистически значимым, то вторичные конечные точки, определенные в иерархической стратегии проверки, не будут проверены. Если анализ ВБП на основе оценки местного Исследователя не является статистически значимым, последующая конечная точка общей выживаемости не будет проверена.

[000693] Обе конечные точки ВБП будут проверены отдельно при уровне значимости 2,5% (односторонний).

[000694] Общая выживаемость будет проверена в двухэтапном подходе, и в конце периода рандомизированного лечения будет проверена при уровне значимости 0,72% (односторонний), то есть $p < 0,0072$ потребуются, чтобы показать улучшенный показатель выживаемости. Если $p > 0,0072$, то исход по общей выживаемости в конце периода последующего наблюдения для оценки выживаемости, приблизительно через 72 месяца после рандомизации первого пациента, будет проверен при уровне значимости для одностороннего критерия 2,26%.

[000695] 8.9 Фармакокинетические анализы

[000696] Популяция для анализа ФК будет использована для всех анализов в этом разделе, если не указано иное.

[000697] Описательная статистика (n , m [число ненулевых концентраций], среднее арифметическое, среднее значение коэффициента вариации в процентах, стандартное отклонение, медиана, среднее геометрическое, среднее геометрическое коэффициента вариации в процентах, минимум и максимум) для концентрации октреотида будет представлена в каждый запланированный момент времени по дозе CAM2029 и октреотида LAR.

[000698] Индивидуальные профили зависимости концентрации от времени будут отображены в графической форме по дозе CAM2029 и октреотида LAR в линейном и полулогарифмическом виде. Кроме того, среднеарифметические (\pm стандартное отклонение) профили зависимости концентрации от времени будут отображены в графической форме в линейном и полулогарифмическом виде. Будут перечислены все отдельные данные о концентрации в плазме для CAM2029 и октреотида LAR.

[000699] Анализы ФК/эффективности: Будет изучена взаимосвязь между воздействием октреотида и ВВП. Также могут быть рассмотрены другие соответствующие конечные точки (такие как ответ опухоли).

[000700] Анализы ФК/безопасности: Взаимосвязь между воздействием октреотида и изменением QTcF относительно исходного уровня будет изучена с использованием линейной модели со смешанным эффектом, включающей концентрацию октреотида в качестве фиксированного эффекта и пациента в качестве случайного эффекта. Также могут быть рассмотрены другие конечные точки безопасности.

[000701] Данные о концентрации в плазме, полученные в этом исследовании (популяция для анализа ФК), будут использованы вместе с данными из других клинических исследований в оценке популяционной ФК. Демографические и исходные данные пациентов (например, возраст, пол, раса, этническая принадлежность, масса тела, ИМТ) и соответствующие лабораторные оценки будут изучены в качестве ковариат, если это необходимо. Общие принципы, изложенные в FDA «Руководство для промышленности»: Популяционная фармакокинетика» (48) будут соблюдаться во время анализа популяционной ФК вместе с любыми применимыми внутренними руководствами и стандартными операционными процедурами. Результаты анализа популяционной ФК будут представлены в отдельном отчете.

[000702] 8.10 Конечные точки и анализы безопасности

[000703] Для всех анализов безопасности будет использована популяция для анализа безопасности.

[000704] Общий период наблюдения будет разделен на 4 взаимоисключающих сегмента:

1. Период до начала лечения: со дня получения информированного согласия пациента до дня, предшествующего введению первой дозы ИЛП
2. Период рандомизированного лечения: со дня введения первой дозы ИЛП до Дня 56 после введения последней дозы ИЛП (т.е. последующее наблюдение для оценки безопасности) или до начала продленного периода лечения (если пациент переходит к этому периоду)
3. Продленный период лечения: со дня введения первой дозы САМ2029 20 мг один раз в неделю до Дня 56 после введения последней дозы (т. е. последующее наблюдение для оценки безопасности)
4. Период после лечения: начиная со Дня 57 после введения последней дозы ИЛП

[000705] 8.10.1 Нежелательные явления

[000706] Сводные таблицы для НЯ будут включать только НЯ, которые начались или ухудшились после первого введения ИЛП, т.е. НЯ, возникшие во время лечения (НЯВЛ). Обзор всех НЯВЛ, включая степень тяжести, взаимосвязь с ИЛП, НЯ в месте инъекции, СНЯ и НЯ, приводящих к отмене или смерти, будет представлен по группам лечения, лечению и в целом.

[000707] НЯВЛ будут обобщены по системно-органному классу и предпочтительному термину MedDRA с указанием числа пациентов в группе, числа и процента пациентов с НЯ, а также числа НЯ. Кроме того, НЯ будут обобщены по степени тяжести, взаимосвязи, исходу и серьезности.

[000708] Кроме того, будут подготовлены сводные таблицы для НЯВЛ с частотой возникновения по меньшей мере 5% или ниже порогового значения, применимого для отчетности.

[000709] СНЯ, НЯ, приведшие к отмене препарата в течение периодов лечения, и НЯ в месте инъекции будут перечислены и сведены в таблицу, если это необходимо. Все случаи смерти (во время лечения и после лечения) будут обобщены.

[000710] Все НЯ, смерти и СНЯ будут перечислены, а те, которые были собраны в течение периодов до и после лечения, будут отмечены.

[000711] Подробная информация об анализах будет представлена в ПСА.

[000712] 8.10.2 Клинические лабораторные оценки безопасности

[000713] Определение степени тяжести для значений лабораторных исследований будет присваиваться программно в соответствии с NCI CTCAE. Расчет степеней тяжести по CTCAE будет основан только на наблюдаемых значениях лабораторных исследований; клинические оценки не будут приниматься во внимание.

[000714] Степень тяжести 0 по CTCAE будет присвоена всем имеющимся значениям, которым не присвоена степень тяжести 1 или выше.

[000715] Для лабораторных исследований, где степени тяжести не определены по CTCAE, результаты будут категоризированы как низкие/нормальные/высокие на основе нормальных диапазонов лабораторных показателей.

[000716] Следующие сводки будут подготовлены отдельно для гематологических и биохимических исследований:

- Перечисление всех лабораторных данных со значениями, помеченными для отображения соответствующих степеней тяжести по CTCAE, если применимо, и классификаций относительно нормальных диапазонов лабораторных показателей

[000717] Для лабораторных исследований, где степени тяжести определены по CTCAE:

- Наихудшая степень тяжести по СТСАЕ после оценки исходного уровня (независимо от исходного статуса). Каждый пациент будет учитываться только один раз для наилучшей степени тяжести, наблюдаемой после оценки исходного уровня
- Таблицы сдвига с использованием степеней тяжести по СТСАЕ для сравнения исходного уровня с наилучшим значением во время лечения

[000718] Для лабораторных исследований, где степени тяжести не определены по СТСАЕ:

- Таблицы сдвига с использованием классификации низкий/нормальный/высокий для сравнения исходного уровня с наилучшим значением во время лечения

[000719] Все значения лабораторных исследований будут представлены в единицах СИ.

[000720] В дополнение к приведенным выше таблицам и перечням в ПСА могут быть указаны другие поисковые анализы, например, графики, отображающие динамику изменений в лабораторных исследованиях с течением времени, или диаграммы размаха.

[000721] 8.10.3 Показатели жизненно важных функций

[000722] Данные для показателей жизненно важных функций будут сведены в таблицу и перечислены. Будут отмечены клинически значимые значения.

[000723] 8.10.4 Электрокардиограмма

[000724] В ходе исследования для каждого пациента будут получены трехкратные ЭКГ в 12 отведениях, включая интервалы ЭКГ. Данные будут перечислены и обобщены в описательной форме.

[000725] Будет представлен категориальный анализ данных по интервалу QT/QTcF на основании числа пациентов, у которых соблюдаются или превышены заранее определенные пределы касательно абсолютных интервалов QT/QTcF или изменений по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, будет составлен перечень этих пациентов (по группе лечения).

[000726] 8.10.5 Физическое обследование

[000727] Результаты физических обследований будут сведены в таблицу и перечислены. Значимые результаты будут отмечены.

[000728] 8.10.6 Визуализация желчного пузыря

[000729] Данные по желчному пузырю будут сведены в таблицу и перечислены.

[000730] 8.11 Поисковые конечные точки и анализы

8.11.1 ВБП-продл.

ВБП-продл. определяется как время от даты рандомизации до даты документально подтвержденного прогрессирования заболевания в соответствии с RECIST 1.1 или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше, в продленном периоде

лечения. Для ВВП-продл. прогрессирование заболевания будет определяться на основании оценки прогрессирования BIRC.

ВВП-продл. будет анализироваться с использованием логарифмического рангового критерия и стратифицированной модели Кокса по тем же правилам, что и при первичном анализе эффективности ВВП. Эффект лечения будет обобщен с помощью отношения рисков с 95% ДИ.

[000731]

[000732] 8.11.2 ВВП2

[000733] ВВП2 представляет собой время от даты рандомизации до даты документально подтвержденного прогрессирования при терапии следующей линии в соответствии с RECIST 1.1 или смерти по любой причине. Документально подтвержденное прогрессирование при терапии следующей линии будет основано на оценке ПЗ местным Исследователем.

[000734] ВВП2 будет анализироваться с использованием логарифмического рангового критерия и стратифицированной модели Кокса по тем же правилам, что и при первичном анализе эффективности ВВП (см. Раздел [000637]). Эффект лечения будет обобщен с помощью отношения рисков с 95% ДИ.

[000735] 8.11.3 Использование ресурсов

[000736] Число госпитализированных пациентов, а также общее число и продолжительность госпитализаций будут описаны с помощью сводной статистики.

[000737] 8.11.4 Интервью при выходе пациента из исследования

[000738] Данные интервью с пациентами будут проанализированы исследователями, обученными для проведения оценок качества. Эти анализы включают обзор полевых записей, стенограмм и форм сбора данных для выявления закономерностей, обнаруженных в данных интервью, и облегчения описания тем и относительной важности концепций на основе опыта участников. Количественные данные, такие как ответы на закрытые вопросы или рейтинговые упражнения, обычно носят описательный характер. Значимые изменения будут установлены с использованием методик выявления концепций и когнитивного разбора.

[000739] 8.11.5 PGI-S

[000740] Данные PGI-S будут обобщены с использованием описательной статистики и использованы в сочетании с другими PRO, включенными в интервью в ходе исследования и при выходе пациента из исследования, для установления минимальной важной разницы по EORTC QLQ-C30.

[000741] 8.11.6 Общее состояние по шкале ECOG

[000742] Время до окончательного ухудшения общего состояния по шкале ECOG определяется как время от даты рандомизации до даты, когда общее состояние по шкале ECOG окончательно ухудшилось по меньшей мере на 1 категорию по сравнению с исходным уровнем. Ухудшение считается окончательным, если отсутствует последующее обратное улучшение общего состояния по шкале ECOG к исходной категории или выше. Пациенты будут подвергнуты цензуре, если не будет наблюдаться окончательного ухудшения общего состояния по шкале ECOG до наступления первого из указанного: (i) дата завершения сбора данных для анализа, и (ii) дата начала терапии следующей линии. Дата цензурирования будет представлять собой дату последней оценки общего состояния до завершения сбора данных/начала терапии следующей линии.

[000743] Время до окончательного ухудшения общего состояния по шкале ECOG будет проанализировано для ИТ-популяции для анализа в соответствии с группой лечения согласно рандомизации и стратами, назначенными при рандомизации. Для каждой группы лечения будут представлены кривые Каплана-Мейера, медианы и 95% ДИ медиан. Отношение рисков для времени до окончательного ухудшения общего состояния по шкале ECOG будет рассчитываться вместе с 95% ДИ с использованием стратифицированной модели Кокса.

[000744] 8.11.7 Оценки иммуногенности

[000745] Будут установлены корреляции между частотой и титром специфичных для лекарственного средства антител против октреотида и параметрами безопасности, ФК и эффективности, собранными в ходе исследования, в зависимости от обстоятельств. Кроме того, будут установлены корреляции между продолжительностью предшествующего лечения октреотидом (если таковое проводилось) и наличием и титром антител к лекарственному средству на момент включения в исследование.

[000746] 8.12 Другие конечные точки и анализы - выполнимость самостоятельного введения САМ2029

[000747] Для пациентов, выбирающих самостоятельное введение или введение партнером САМ2029, будет представлена доля пациентов/партнеров, признанных компетентными персоналом исследования, из тех, кто пытается. Будет приведено число и доля пациентов, нуждающихся в 1, 2 или 3 попытках до достижения успеха или неудачи после максимум 3 попыток.

[000748] Для пациентов/партнеров, признанных компетентными после не более чем 3 попыток, будет перечислено любое неуспешное введение.

[000749] 8.13 Степень воздействия и соблюдение режима лечения

[000750] Воздействие и соблюдение режима лечения будут рассчитаны для каждого пациента и обобщены в описательном виде.

[000751] Продолжительность воздействия в неделях будет обобщена с помощью описательной статистики с использованием популяции для анализа безопасности. Число полученных инъекций также может быть обобщено.

[000752] Число пациентов с задержкой дозы или окончательным прекращением приема ИЛП и причины будут обобщены по группе лечения, и будут перечислены все данные о дозировке.

[000753] 8.14 Промежуточные анализы

[000754] Промежуточный анализ общей выживаемости, выполненный в связи с первичным анализом ВВП, описан в разделе [000637].

[000755] 16 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002.
2. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72.
4. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335-42.
5. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934-59.
6. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas*. 2010;39(6):753-66.
7. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Pancreas*. 2009;38(3):255-8.
8. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, Brais LK, Daskalova A, Heafield R, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(2):187-96.

9. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruzzniewski P, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):69-76.
10. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):514-23.
11. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3906-13.
12. Pavel ME, Wiedenmann B. Novel therapeutic agents for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Horm Metab Res*. 2011;43(12):844-53.
13. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(1):179-91.
14. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4656-63.
15. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(3):224-33.
16. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.
17. Broder MS, Beenhouwer D, Strosberg JR, Neary MP, Cherepanov D. Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide-LAR: a systematic literature review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(6):1945-55.
18. Eriksson B, Renstrup J, Imam H, Oberg K. High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: clinical and biological effects. *Ann Oncol*. 1997;8(10):1041-4.
19. Faiss S, Rath U, Mansmann U, Caird D, Clemens N, Riecken EO, et al. Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Digestion*. 1999;60(5):469-76.
20. Welin S, Janson E, Sundin A, Stridsberg M, Lavenius E, Granberg D, et al. High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advance carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(1):107-12.

21. Efficacy and Safety Study in Pancreatic or Midgut Neuroendocrine Tumours Having Progressed Radiologically While Previously Treated With Lanreotide Autogel® 120 mg (CLARINET FORTE), NCT02651987 [Available from: [Internet] clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02651987].
22. Pavel M, Cwik JB, Lombard-Bohas C, Borbath I, Shah T, Pape UF, et al. 1162MO Efficacy and safety of lanreotide autogel (LAN) 120 mg every 14 days in progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours (NETs): CLARINET FORTE study results [Available from: [Internet] annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2941371-7].
23. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lutathera in Patients With Grade 2 and Grade 3 Advanced GEP-NET (NETTER-2), NCT03972488 [Available from: [Internet] clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972488].
24. Lau SC, Abdel-Rahman O, Cheung WY. Improved survival with higher doses of octreotide long-acting release in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Med Oncol.* 2018;35(9):123.
25. Chadha MK, Lombardo J, Mashtare T, Wilding GE, Litwin A, Raczky C, et al. High-dose octreotide acetate for management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Anticancer Res.* 2009;29(10):4127-30.
26. Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Ferone D, Scarpelli G, Ramundo V, et al. Shortened interval of long-acting octreotide administration is effective in patients with well-differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(3):326-31.
27. Sharp AJ, Hayes AR, Grossman A. High-dose Somatostatin Analogues for Progressive Neuroendocrine Tumours. *European endocrinology.* 2020;16(2):93-5.
28. Diamantopoulos L, Laskaratos FM, Kalligeros M, Shah R, Navalkissoor S, Gnanasegaran G, et al. Antiproliferative Effect Of Above-Label Doses Of Somatostatin Analogs For The Management Of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2020.
30. Sandostatin LAR 30 mg powder and solvent for suspension for injection. SmPC 2020 [Available from: [Internet] medicines.org.uk/emc/product/7828].
31. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology.* 2017;104(1):26-32.

32. FDA Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018 [Available from: [Internet] fda.gov/media/71195/download].
33. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol.* 2011;29(7):934-43.
34. Somatuline Autogel 60 mg, solution for injection in a prefilled syringe. SmPC 2019 [Available from: [Internet] medicines.org.uk/emc/medicine/25104].
35. Sandostatin[®] LAR[®] Novartis. Sandostatin LAR Depot US Package Insert 2019 [Available from: [Internet] accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021008s0431bl.pdf].
36. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
37. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
38. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. On behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
39. Yadegarfar G, Friend L, Jones L, Plum LM, Ardill J, Taal B, et al. Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Br J Cancer.* 2013;108(2):301-10.
40. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.
41. Guy W. 1976. Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology—Revised. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service, Alcohol; Drug Abuse, and Mental Health Administration; National Institute of Mental Health; Psychopharmacology Research Branch; Division of Extramural Research Programs. pp 218-222 [Available from: [Internet] archive.org/details/ecdeuassessmentm1933guyw/page/218/mode/2up].
42. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health and quality of life outcomes.* 2004;2:12.

43. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
44. Salvatori R, Nachtigall LB, Cook DM, Bonert V, Molitch ME, Blethen S, et al. Effectiveness of self- or partner-administration of an extended-release aqueous-gel formulation of lanreotide in lanreotide-naïve patients with acromegaly. *Pituitary.* 2010;13(2):115-22.
45. Salvatori R, Woodmansee WW, Molitch M, Gordon MB, Lomax KG. Lanreotide extended-release aqueous-gel formulation, injected by patient, partner or healthcare provider in patients with acromegaly in the United States: 1-year data from the SODA registry. *Pituitary.* 2014;17(1):13-21.
46. Haybittle JL. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *Br J Radiol.* 1971;44(526):793-7.
47. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer.* 1976;34(6):585-612.
48. FDA. Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics. Draft guidance. July 2019 [Available from: [Internet] fda.gov/media/128793/download].
49. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6 (R2): Guideline for Good Clinical Practice [Available from: [Internet] ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf].
50. World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects [Available from: [Internet] wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/].

17 ПРИЛОЖЕНИЯ

[000756] 17.1 Приложение 1 Руководство по задержке дозы и прекращению лечения

[000757] 17.1.1 Общие рекомендации по ведению нежелательных лекарственных реакций

Таблица 10: Рекомендации по ведению ИЛП при подозрении на нежелательные лекарственные реакции

Степень тяжести токсичности	Рекомендации
Степень тяжести ≤ 2 по СТСАЕ (легкая или умеренная) ^a	Никаких действий не требуется
Степень тяжести ≥ 3 по СТСАЕ (тяжелая) ^a	<p>Отложите лечение до тех пор, пока НЛР не разрешится или не улучшится до степени тяжести ≤ 2 по СТСАЕ (легкая или умеренная).</p> <p>Если НЛР разрешается или улучшается в течение 28 дней, рассмотрите возможность повторного лечения ИЛП. В настоящем исследовании нет возможности снизить уровни доз ИЛП, и если ожидается повторное возникновение НЛР при повторном назначении, то следует рассмотреть возможность окончательного прекращения лечения ИЛП.</p> <p>Если НЛР не разрешается или не улучшается до степени тяжести ≤ 2 по СТСАЕ (легкая или умеренная) в течение 28 дней, прием ИЛП должен быть окончательно прекращен.</p>

НЛР: нежелательная лекарственная реакция; СТСАЕ: Общие терминологические критерии для нежелательных явлений; ИЛП: исследуемый лекарственный препарат

Вышеуказанное руководство в целом применимо к НЛР. В случае изменений функциональных проб печени (см. Раздел [000405]) и изменений интервалов QT см. инструкции в Таблице 11. Обратите внимание, что это только рекомендации. Необходимо учитывать характер НЛР.

a Если для НЛР не существует степени тяжести по СТСАЕ, можно использовать легкую, умеренную и тяжелую степень тяжести, соответствующие стадиям с 1 по 3.

[000758] 17.1.2 Последующее наблюдение за случаями потенциального лекарственного поражения печени

[000759] Необходимо наблюдение за пациентами, которые прекратили лечение по критериям прекращения лечения, связанным с печенью, в разделе REF_Ref4497337 \r \h * MERGEFORMAT [000405]. Оценка должна включать лабораторные исследования, подробный анамнез, физическую оценку и возможность новых поражений печени, обструкций/компрессий и т. д.

- Лабораторные исследования должны включать АЛТ, АСТ, альбумин, креатинкиназу, общий билирубин, прямой и непрямой билирубин, гамма-глутамилтрансферазу, протромбиновое время/международное нормализованное отношение и щелочную фосфатазу

- Следует собрать подробный анамнез, включая соответствующую информацию, такую как обзор употребления этанола, сопутствующих лекарственных средств, растительных лекарственных средств, потребления добавок, анамнез любых ранее существовавших заболеваний печени или факторов риска
- Может потребоваться дополнительное исследование на острую инфекцию гепатита А, В, С или Е и визуализация печени (например, потенциальные метастазы в желчных путях)
- Получение образца для оценки ФК в связи с отбором образцов крови для лабораторных исследований
- Дополнительное исследование на другие гепатотропные вирусные инфекции (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса), аутоиммунный гепатит или биопсия печени могут быть рассмотрены по клиническим показаниям или после консультации со специалистом/гепатологом

[000760] Все случаи, подтвержденные при повторном исследовании, соответствующие лабораторным критериям, определенным выше, без какой-либо другой выявленной альтернативной причины отклонений функциональных проб печени, следует рассматривать как «значимые с медицинской точки зрения», таким образом, соответствующие определению СНЯ (раздел [000515]) и сообщаемые как СНЯ с использованием термина «потенциальное лекарственное поражение печени». Все явления должны отслеживаться, и результат должен быть четко документально зарегистрирован.

[000761] **17.1.3 Конкретные рекомендации по ведению случаев удлинения интервала QTcF**

Таблица 11: Перерывы введения доз для удлинения интервала QTcF

Степень тяжести	Коррекция дозы и рекомендации по ведению
Для всех стадий	<p>Проверьте качество ЭКГ и значение QT и при необходимости повторите.</p> <p>Проанализируйте сывороточные электролиты (калий, кальций, фосфор, магний). Если электролиты значительно выходят за пределы нормального диапазона, как можно скорее скорректируйте их с помощью добавок или соответствующей терапии и повторите анализы электролитов, пока не будет документально подтверждено, что они соответствуют норме.</p> <p>Проведите обзор использования сопутствующих лекарственных средств на предмет возможности удлинения интервала QT.</p> <p>Проверьте соблюдение правильной дозы и введения ИЛП.</p> <p>Рассмотрите возможность сбора сопоставимого по времени образца для оценки ФК; запишите дату и время последнего приема ИЛП.</p>
Стадия 1 Средний QTcF: Мужчины: от 450 мс до 480 мс Женщины: от 470 мс до 480 мс	<p>Прерывание дозы не рекомендуется.</p>
Стадия 2 Средний QTcF: от 481 мс до 500 мс	<p>Приостановите лечение ИЛП.</p> <p>Выполните повторные трехкратные ЭКГ приблизительно через 1 час после первого интервала QTcF ≥ 481 мс.</p> <p>Если QTcF < 481 мс, повторно начните лечение ИЛП.</p> <p>Если QTcF остается ≥ 481 мс, повторите ЭКГ по клиническим показаниям до тех пор, пока интервал QTcF не вернется к < 481 мс.</p> <p>Повторно начните лечение ИЛП.</p> <p>Если QTcF остается ≥ 481 мс или рецидивирует, следует рассмотреть возможность прекращения лечения ИЛП.</p> <p>Повторите ЭКГ через 7 дней и 14 дней после возобновления введения доз (затем по клиническим показаниям) для любого пациента, у которого терапия была прервана из-за QTcF ≥ 481 мс.</p>

Степень тяжести	Коррекция дозы и рекомендации по ведению
Стадия 3 Средний QTcF: ≥ 501 мс или изменение >60 мс относительно исходного уровня или Стадия 4 Двухнаправленная желудочковая тахикардия или полиморфная желудочковая тахикардия, или признаки/симптомы серьезной аритмии	Выполните повторные трехкратные ЭКГ в течение 1 часа после первого интервала QTcF ≥ 501 мс или изменения >60 мс относительно исходного уровня. Если QTcF остается ≥ 501 мс или если изменение относительно исходного уровня остается >60 мс, прекратите лечение ИЛП. Немедленно передайте ЭКГ и подтвердите удлинение/отклонения на основании центральной оценки. Проконсультируйтесь с местным кардиологом (или квалифицированным специалистом) и повторите кардиологический мониторинг, как указано, до тех пор, пока QTcF не вернется к ≤ 500 мс. Повторяйте ЭКГ по клиническим показаниям до тех пор, пока QTcF не вернется к <481 мс.

ЭКГ: электрокардиограмма; ИЛП: исследуемый лекарственный препарат; ФК: фармакокинетика; QTcF: Интервал QTc, скорректированный по формуле Фредерика

[000762] Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано со ссылкой на варианты реализации и примеры, следует понимать, что многочисленные и различные модификации могут быть сделаны без отступления от сущности настоящего изобретения. Соответственно, настоящее изобретение ограничено только следующей формулой изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патенты, процитированные в этом описании, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент была конкретно и отдельно указана для включения в настоящий документ посредством ссылки.

[000763] Пример 2: Фармакокинетическая модель

[000764] Режимы дозирования SAM2029, использованные в настоящей заявке, и соответствующее воздействие октреотида в плазме (C_{max}, AUC и т. д.) для лечения пациентов с ГЭП-НЭО прогнозировали с помощью модели популяционной фармакокинетики (ФК) октреотида. ФК модель разработана с использованием нелинейной модели смешанных эффектов с помощью программного обеспечения NONMEM, как описано Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann AJ, Bauer RJ. NONMEM User's Guides. (1989-2014) Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA. (2014) и на основе концентраций октреотида в плазме у здоровых субъектов, получавших многократные ежемесячные дозы 10, 20 или 30 мг SAM2029 (данные клинического исследования фазы 1 с использованием

САМ2029, опубликованные в Tiberg et al., British J. Clin. Pharmacol. 80(3):460-472 (2015)). ФК параметры, максимальная концентрация в плазме (C_{max}), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) и средняя концентрация в течение интервала дозирования в равновесном состоянии (C_{avg}), используемые в настоящей заявке, основаны на модели популяционной ФК. Воздействие препарата в плазме субъекта, использованное для ФК модели и использованное в клинических исследованиях, получали, как описано Karnes et al, Journal of Chromatography B, 879 (2011), 2081-2088. Модель позволила получить прогнозируемые дозы, раскрытые на фигуре 2, и режим дозирования, раскрытый в настоящей заявке.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[000765] Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем документе, включая те, которые перечислены ниже, настоящим полностью включены посредством ссылки для всех целей, как если бы каждая отдельная публикация или патент была конкретно и отдельно включена посредством ссылки. В случае противоречия настоящая заявка, включая любые определения, приведенные в настоящем документе, будет иметь преимущественную силу.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[000766] Хотя обсуждались конкретные варианты реализации настоящего изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным и не носит ограничительного характера. Многие вариации настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после рассмотрения настоящего описания. Полный объем настоящего изобретения должен быть определен со ссылкой на формулу изобретения, вместе с ее полным объемом эквивалентов и описанием, а также такими вариациями.

[000767] Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакций и т. д., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как модифицированные термином «примерно» во всех случаях. Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, изложенные в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, представляют собой приближенные значения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые необходимо получить согласно настоящему изобретению.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения по меньшей мере одной нейроэндокринной опухоли, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанную липидную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели.
2. Способ по п. 1, в котором указанную липидную композицию вводят в виде единичной дозы.
3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором указанная по меньшей мере одна нейроэндокринная опухоль представляет собой гастроэнтеропанкреатическую нейроэндокринную опухоль.
4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором указанный октреотид или его соль представляет собой хлорид октреотида.
5. Способ по п. 4, в котором указанный хлорид октреотида представляет собой единственный активный агент в указанной липидной композиции.
6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором указанная липидная композиция дополнительно содержит диолеат глицерина, фосфатидилхолин и этанол.
7. Способ по п. 6, в котором указанная липидная композиция дополнительно содержит пропиленгликоль.
8. Способ по п. 6 или п. 7, в котором указанная липидная композиция дополнительно содержит ЭДТА.
9. Способ по п. 8, в котором указанная липидная композиция дополнительно содержит этаноламин и/или диэтанолламин.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором по меньшей мере 85% масс. указанной липидной композиции состоит из хлорида октреотида, диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола и пропиленгликоля.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором по меньшей мере 86% масс. указанной липидной композиции состоит из хлорида октреотида, диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола, пропиленгликоля, ЭДТА, и указанная липидная композиция имеет содержание воды менее 1,0% масс. при выпуске препарата для продажи.

12. Способ по любому из пп. 1-11, включающий введение указанной липидной композиции с помощью шприца, предварительно заполненного шприца, автоинъектора или шприц-ручки.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором указанную липидную композицию вводят путем подкожной инъекции.

14. Способ по любому из пп. 1-13, включающий введение указанной липидной композиции не чаще одного раза каждые две недели и в объеме примерно 1 мл.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором указанный пациент имеет максимальную концентрацию (C_{\max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) менее 45 нг/мл, такую как менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл или менее 30 нг/мл, для каждого введения.

16. Способ по любому из пп. 1-15, в котором указанный пациент имеет максимальную концентрацию (C_{\max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 3-45 нг/мл, такую как 4-40 нг/мл, такую как 5-35 нг/мл, для каждого введения.

17. Способ по любому из п. 1-16, в котором указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 3-24 нг/мл, такую как 4-20 нг/мл, такую как 5-15 нг/мл или 5-10 нг/мл, для каждого введения.

18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 4-20 нг/мл для каждого введения.

19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1300-6700 нг·ч/мл, такую как 1700-5000 нг·ч/мл или 1700-3400 нг·ч/мл, для каждого введения.
20. Способ по любому из пп. 1-19, в котором указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1550-3500 нг·ч/мл, такую как 1600-3450 нг·ч/мл, такую как 1600-3400 нг·ч/мл, для каждого введения.
21. Способ по любому из пп. 1-20, в котором введение указанной липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида, обеспечивает депо лекарственного средства, содержащее октреотид, у пациента, причем указанное депо обеспечивает высвобождение октреотида у указанного пациента в течение примерно двух недель, и при этом уровень октреотида в плазме крови указанного пациента составляет по меньшей мере примерно 3 нг/мл, например, по меньшей мере примерно 4 нг/мл, примерно 5 нг/мл или примерно 6 нг/мл, для каждого введения.
22. Способ по п. 21, в котором указанное депо находится в подкожной ткани пациента.
23. Способ по любому из пп. 1-22, в котором указанную липидную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели до тех пор, пока у указанного пациента не разовьется прогрессирующее заболевание (ПЗ), определяемое рентгенологически в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1), после чего указанную липидную композицию необязательно вводят указанному пациенту один раз в неделю.
24. Способ по любому из пп. 1-23, причем указанный способ обеспечивает выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере 16 месяцев, например, по меньшей мере 17 месяцев, например, по меньшей мере 18 месяцев, например, по меньшей мере 19 месяцев, например, по меньшей мере 20 месяцев, например, по меньшей мере 21 месяца, например, по меньшей мере 22 месяцев, например, по меньшей мере 23 месяцев.
25. Способ по любому из пп. 1-24, причем указанный способ обеспечивает улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®].

26. Способ по любому из пп. 1-25, причем указанный способ обеспечивает улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с плацебо или сандостатином[®] LAR[®], и/или повышенную или примерно такую же выживаемость без прогрессирования заболевания, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель), причем указанную выживаемость без прогрессирования заболевания определяют рентгенологически в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

27. Способ по любому из пп. 1-26, в котором указанный способ обеспечивает улучшенную общую частоту ответа (ОЧО) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] и/или улучшенную или примерно такую же ОЧО, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель), определенную в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

28. Способ по п. 27, в котором указанная общая частота ответа выбрана из группы, состоящей из полного ответа и/или частичного ответа.

29. Способ по любому из пп. 1-28, в котором указанный способ обеспечивает улучшенную частоту контроля заболевания (DCR) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] и/или улучшенную или примерно такую же DCR, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель), определенную в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

30. Способ по любому из пп. 23-29, в котором указанный пациент имеет максимальную концентрацию (C_{\max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) менее 45 нг/мл, такую как менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл или менее 30 нг/мл, для каждого введения.

31. Способ по любому из пп. 23-30, в котором указанный пациент имеет максимальную концентрацию (C_{\max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 3-45 нг/мл, такую как 4-40 нг/мл, такую как 5-35 нг/мл, для каждого введения.

32. Способ по любому из пп. 23-31, в котором указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 6-40 нг/мл, такую как 7-30 нг/мл или 7-25 нг/мл, для каждого введения один раз в неделю.

33. Способ по любому из пп. 23-32, в котором указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 4-20 нг/мл для каждого введения один раз в неделю.

34. Способ по любому из пп. 23-33, в котором указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1000-6700 нг·ч/мл, такую как 1000-5900 нг·ч/мл, такую как 1200-5000 нг·ч/мл или 1200-4200 нг·ч/мл, для каждого введения один раз в неделю.

35. Способ по любому из пп. 23-34, в котором указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1550-3500 нг·ч/мл, такую как 1600-3450 нг·ч/мл, такую как 1600-3400 нг·ч/мл, для каждого введения один раз в неделю.

36. Способ по любому из пп. 23-35, в котором введение указанной липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида, обеспечивает депо лекарственного средства, содержащее октреотид, у указанного пациента, причем указанное депо обеспечивает высвобождение октреотида у указанного пациента в течение примерно 1 недели, и при этом уровень октреотида в плазме крови указанного пациента составляет по меньшей мере примерно 5 нг/мл, например, по меньшей мере примерно 7 нг/мл, примерно 8 нг/мл или примерно 10 нг/мл, для каждого введения один раз в неделю.

37. Липидная композиция, содержащая 20 мг октреотида или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении по меньшей мере одной нейроэндокринной опухоли, характеризующаяся тем, что указанную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели.

38. Композиция по п. 37, характеризующаяся тем, что указанная по меньшей мере одна нейроэндокринная опухоль представляет собой гастроэнтеропанкреатическую нейроэндокринную опухоль.

39. Композиция по п. 37 или п. 38, характеризующаяся тем, что указанный октреотид или его соль представляет собой хлорид октреотида.

40. Композиция по п. 39, характеризующаяся тем, что указанный хлорид октреотида представляет собой единственный активный агент в указанной липидной композиции.
41. Композиция по любому из пп. 37-40, характеризующаяся тем, что указанная липидная композиция дополнительно содержит диолеат глицерина, фосфатидилхолин и этанол.
42. Композиция по п. 41, характеризующаяся тем, что указанная липидная композиция дополнительно содержит пропиленгликоль.
43. Композиция по любому из пп. 37-42, характеризующаяся тем, что указанная липидная композиция дополнительно содержит ЭДТА.
44. Композиция по любому из пп. 37-43, характеризующаяся тем, что указанная липидная композиция дополнительно содержит этаноламин и/или диэтанолламин.
45. Композиция по любому из пп. 37-44, характеризующаяся тем, что по меньшей мере 85% масс. указанной липидной композиции состоит из хлорида октреотида, диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола и пропиленгликоля.
46. Композиция по любому из пп. 37-45, характеризующаяся тем, что по меньшей мере 86% масс. указанной липидной композиции состоит из хлорида октреотида, диолеата глицерина, фосфатидилхолина, этанола, пропиленгликоля, ЭДТА, и указанная липидная композиция имеет содержание воды менее 1,0% масс. при выпуске препарата для продажи.
47. Композиция по любому из пп. 37-46, включающая введение указанной липидной композиции с помощью шприца, предварительно заполненного шприца, автоинъектора или шприц-ручки.
48. Композиция по любому из пп. 37-47, характеризующаяся тем, что указанную липидную композицию вводят путем подкожной инъекции.
49. Композиция по любому из пп. 37-48, предусматривающая введение указанной липидной композиции не чаще одного раза каждые две недели и в объеме примерно 1 мл.

50. Композиция по любому из пп. 37-49, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет максимальную концентрацию (C_{\max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) менее 45 нг/мл, такую как менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл или менее 30 нг/мл, для каждого введения.
51. Композиция по любому из пп. 37-50, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет максимальную концентрацию (C_{\max}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 3-45 нг/мл, такую как 4-40 нг/мл, такую как 5-35 нг/мл, для каждого введения.
52. Композиция по любому из пп. 37-51, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 4-20 нг/мл, такую как 5-15 нг/мл или 5-10 нг/мл, для каждого введения.
53. Композиция по любому из пп. 37-52, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 4-20 нг/мл для каждого введения.
54. Композиция по любому из пп. 37-53, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1300-6700 нг·ч/мл, такую как 1700-5000 нг·ч/мл или 1700-3400 нг·ч/мл, для каждого введения.
55. Композиция по любому из пп. 37-54, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1550-3500 нг·ч/мл, такую как 1600-3450 нг·ч/мл, такую как 1600-3400 нг·ч/мл, для каждого введения.
56. Композиция по любому из пп. 37-55, характеризующаяся тем, что введение указанной липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида, обеспечивает депо лекарственного средства, содержащее октреотид, у пациента, причем указанное депо обеспечивает высвобождение октреотида у указанного пациента в течение примерно двух недель, и при этом уровень октреотида в плазме крови указанного пациента составляет по меньшей мере примерно 3 нг/мл, например, по меньшей мере примерно 4 нг/мл, примерно 5 нг/мл или примерно 6 нг/мл, для каждого введения.

57. Композиция по п. 56, характеризующаяся тем, что указанное депо находится в подкожной ткани пациента.

58. Композиция по любому из пп. 37-57, характеризующаяся тем, что указанную липидную композицию вводят пациенту один раз каждые две недели до тех пор, пока у указанного пациента не разовьется прогрессирующее заболевание (ПЗ), определяемое рентгенологически в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1), после чего указанную липидную композицию необязательно вводят указанному пациенту один раз в неделю.

59. Композиция по любому из пп. 37-58, характеризующаяся тем, что введение указанной композиции обеспечивает выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере 16 месяцев, например, по меньшей мере 17 месяцев, например, по меньшей мере 18 месяцев, например, по меньшей мере 19 месяцев, например, по меньшей мере 20 месяцев, например, по меньшей мере 21 месяца, например, по меньшей мере 22 месяцев, например, по меньшей мере 23 месяцев.

60. Композиция по любому из пп. 37-59, характеризующаяся тем, что указанный способ обеспечивает улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®].

61. Композиция по любому из пп. 37-60, характеризующаяся тем, что введение указанной композиции обеспечивает улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с плацебо или сандостатином[®] LAR[®], и/или повышенную или примерно такую же выживаемость без прогрессирования заболевания, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель), причем указанную выживаемость без прогрессирования заболевания определяют рентгенологически в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

62. Композиция по любому из пп. 37-61, характеризующаяся тем, что введение указанной композиции обеспечивает улучшенную общую частоту ответа (ОЧО) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] и/или улучшенную или примерно такую же ОЧО, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель), определенную в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

63. Композиция по п. 62, характеризующаяся тем, что указанная общая частота ответа выбрана из группы, состоящей из полного ответа и/или частичного ответа.

64. Композиция по любому из пп. 37-53, характеризующаяся тем, что введение указанной композиции обеспечивает улучшенную частоту контроля заболевания (DCR) по сравнению с сандостатином[®] LAR[®] и/или улучшенную или примерно такую же DCR, что и соматулин[®] депо (соматулин[®] аутогель), определенную в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1).

65. Композиция по любому из пп. 58-64, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 6-40 нг/мл, такую как 7-30 нг/мл или 7-25 нг/мл, для каждого введения один раз в неделю.

66. Композиция по любому из пп. 58-65, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет среднюю концентрацию (C_{AV}) октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 4-20 нг/мл для каждого введения один раз в неделю.

67. Композиция по любому из пп. 58-66, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1000-6700 нг·ч/мл, такую как 1000-5900 нг·ч/мл, такую как 1200-5000 нг·ч/мл или 1200-4200 нг·ч/мл, для каждого введения один раз в неделю.

68. Композиция по любому из пп. 58-67, характеризующаяся тем, что указанный пациент имеет AUC для концентрации октреотида в плазме крови (в равновесном состоянии) 1550-3500 нг·ч/мл, такую как 1600-3450 нг·ч/мл, такую как 1600-3400 нг·ч/мл, для каждого введения один раз в неделю.

69. Композиция по любому из пп. 58-68, характеризующаяся тем, что введение указанной липидной композиции, содержащей 20 мг октреотида, обеспечивает депо лекарственного средства, содержащее октреотид, у указанного пациента, причем указанное депо обеспечивает высвобождение октреотида у указанного пациента в течение примерно 1 недели, и при этом уровень октреотида в плазме крови указанного пациента составляет

по меньшей мере примерно 5 нг/мл, например, по меньшей мере примерно 7 нг/мл, примерно 8 нг/мл или примерно 10 нг/мл, для каждого введения один раз в неделю.

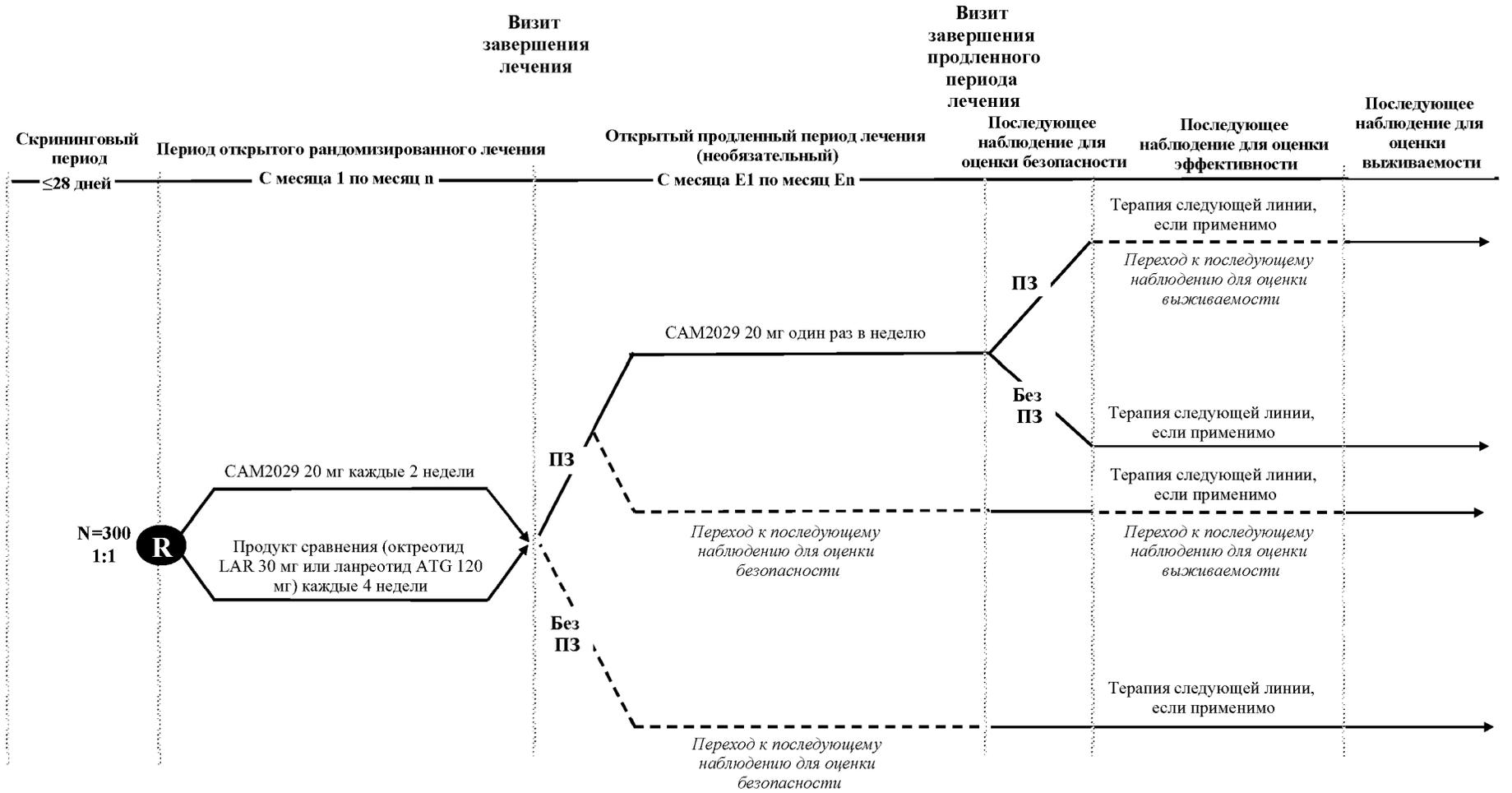
70. Предварительно заполненный шприц, содержащий липидную композицию по любому из пп. 37-69.

71. Автоинъектор, имеющий стеклянный отсек, содержащий липидную композицию по любому из пп. 37-69.

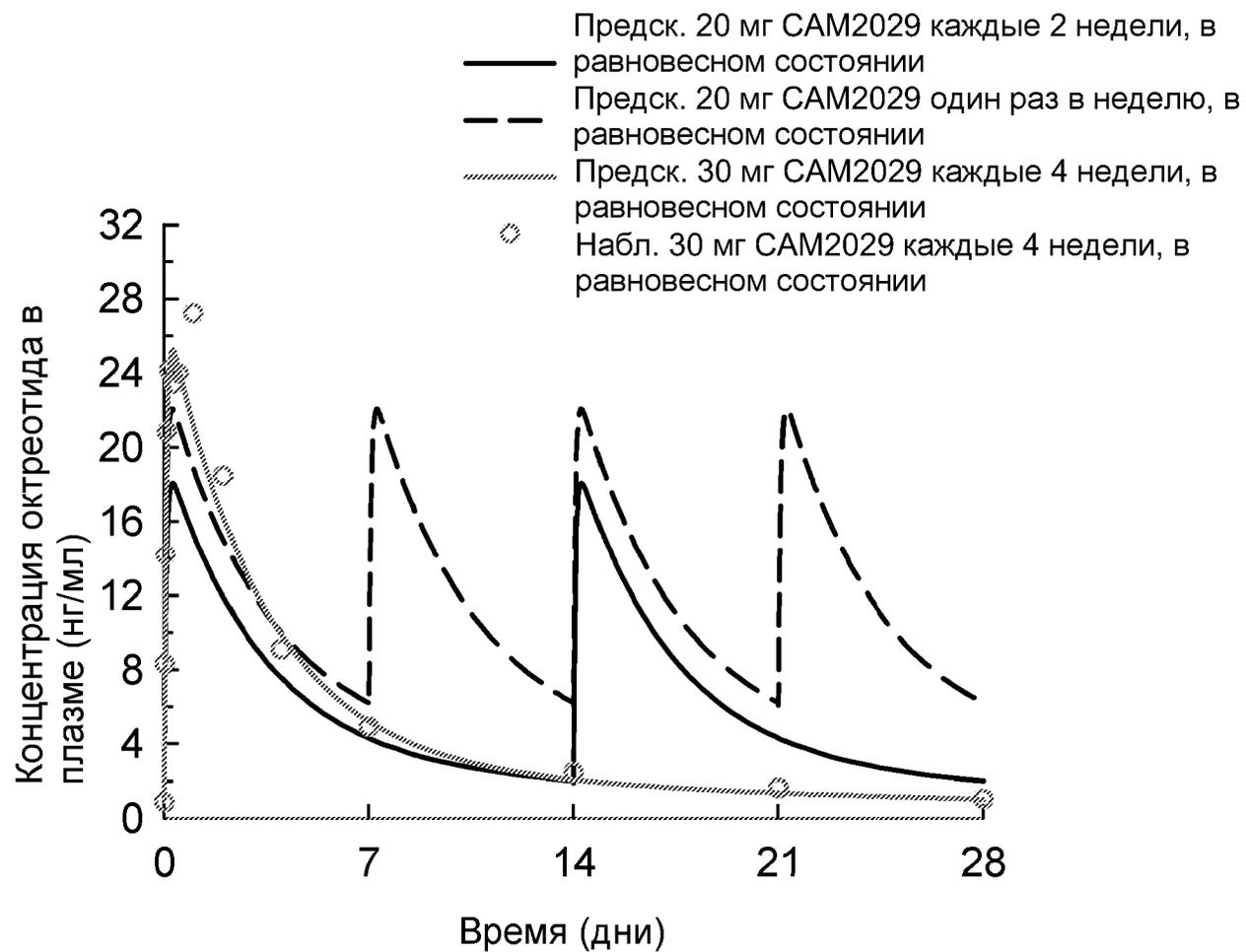
72. Автоинъектор по п. 71, в котором указанный отсек является частью предварительно заполненного шприца.

73. Набор для введения октреотида или его фармацевтически приемлемой соли, имеющий один или более контейнеров, содержащих 20 мг октреотида или его фармацевтически приемлемой соли, в котором указанный октреотид или его фармацевтически приемлемую соль в указанном одном или более контейнерах вводят в соответствии со способом по любому из пп. 1-36.

ФИГ. 1



ФИГ. 2



Набл.: наблюдаемое; ОСТ: октреотид; Предск.: предсказанное; 1 раз/нед.: один раз в неделю; 1 раз/2 нед.: один раз в 2 недели; 1 раз/4 нед.: один раз в 4 недели; ss: равновесное состояние