

(19) C2 (11) 129221 (13) UA

(98) а/с 24, м. Київ, 01135

(85) 2021-12-13

(74) Бочаров Максим Анатолійович, (UA)

(45) [2025-02-12]

(43) [2022-01-12]

(24) 2025-02-13

(22) 2020-05-13

(12) Патент України (на 20 р.)

(21) а202107196

(46) 2025-02-12

(86) PCT/US2020/032686 2020-05-13

(30) 62/847,862 2019-05-14 US 62/867,747 2019-06-27 US

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАКУ DOSING OF KRAS INHIBITOR FOR TREATMENT OF CANCERS

(56) REX KAREN et al. In vivo characterization of AMG 510-a potent and selective KRAS(G12C)covalent small molecule inhibitor in preclinical KRAS(G12C)cancer models. CANCER RESEARCH and ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH (AA LANTA, GA, USA. MARCH 29 - APRIL 03, 2019. 201907. Vol. 79. No. 13. P. 3090 3 LANMAN BRIAN A et al. Discovery of AMG 510, a first-in-human covalent inhibitor of KRAS(G12C) for the treatment of solid tumors. CANCER RESEARCH, and ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH (AACR). ATLANTA, GA, USA. MARCH 29 - APRIL 03, 2019. 201907. Vol. 79. No. 13. Suppl. S. P. 4455 3 B ETHANY HALFORD. Amgen unveils its KRas covalent inhibitor AMG 510. CHEMICAL and ENGINEERING NEWS. 08.04.2019. Vol. 97. No. 14. P. 4 - 4 3 Anonymous. NCT03600883: A Phase 1, Study Evaluating the Safety, Tolerability, PK, and Efficacy of AMG 510 in Subjects With Solid Tumors W KRAS Mutation. Clinicaltrials.gov. 03.04.2019. P. 1 – 5 3

(71) ЕМДЖЕН ИНК. US ЭМДЖЕН ИНК. US AMGEN INC. US

(72) Гінері Гейбі US Хинери Хейби US Henary, Naby US Липфорд Джеймс Расселл US Липфорд Джеймс Расселл US Lip ford, James Russell US Сі Віктор Дж. US Сі Виктор Дж. US Сее, Victor J. US

(73) ЕМДЖЕН ИНК. US ЭМДЖЕН ИНК. US AMGEN INC. US

[illegible]

2. Спосіб за п. 1, де рак являє собою недрібноклітинний рак легені.

4. Спосіб за п. 1, де рак являє собою колоректальний рак.

5. Спосіб за п. 1, де рак являє собою рак підшлункової залози.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, де рак являє собою рак з мутацією G12C KRAS.

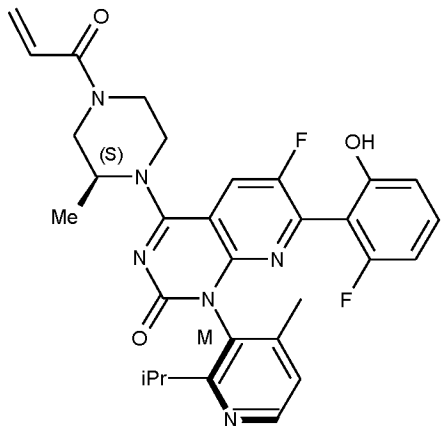
8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, де суб'єкт, до початку терапії за допомогою сполюки, піддавався щонайменше двом іншим видам системної терапії раку.

9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, де сполуку вводять перорально.

10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-9, де сполуку вводять один раз на добу.

11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-10, де сполуку вводять у вигляді таблетки.

Винахід стосується лікування раку у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту сполуки, де сполука являє собою



при цьому сполуку вводять у загальній добовій кількості, що відповідає 960 мг, де рак являє собою недрібноклітинний рак легені, колоректальний рак або рак підшлункової залози.

Дана заявка заявляє пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 62/847862, поданою 14 травня 2019 р., і попередньою заявкою на патент США № 62/867747, поданою 27 червня 2019 р., які обидві включені в даний документ за допомогою посилання в їхньому повному обсязі та для всіх цілей, як якби вони були повністю викладені в даному документі.

Рівень техніки

Мутації гена KRAS часто трапляються в разі раку підшлункової залози, аденокарциноми легені, колоректального раку, раку жовчного міхура, раку щитоподібної залози й раку жовчних проток. Мутації KRAS також спостерігаються у приблизно 25 % пацієнтів із NSCLC, і деякі дослідження засвідчили, що мутації KRAS є негативним прогностичним фактором у пацієнтів із NSCLC. Нещодавно було виявлено, що мутації гомолога вірусного онкогену V-Ki-ras2 саркоми щурів Кірстен (KRAS) зумовлюють стійкість до видів терапії, які цілеспрямовано впливають на рецептор епідермального фактора росту (EGFR), у разі колоректального раку; відповідно, мутаційний статус KRAS може надати важливу інформацію перед призначенням терапії з використанням TKI. Загалом існує необхідність у нових способах медикаментозного лікування пацієнтів із раком підшлункової залози, аденокарциномою легені або колоректальним раком, особливо це стосується тих, у кого були діагностовані такі форми раку, які характеризуються мутацією KRAS, і в тому числі тих, у кого спостерігалось прогресування після хіміотерапії. Онкогенні мутації KRAS за залишками G12, G13 і Q61 являють собою найпоширеніші мутації RAS, виявлені в солідних злоякісних пухлинах. Нещодавно було продемонстровано, що на KRAS^{G12C} можна націлювати ковалентні низькомолекулярні інгібітори, які вступають у реакцію з мутантним цистеїном, що межує із карманом зв'язування II (SIIP), блокуючи KRAS у його неактивному стані, пов'язаному з GDP.

У разі раку людини KRAS є онкогеном, що найбільш часто мутує, і кодує ключовий сигнальний білок у пухлинах. Мутантна форма KRAS^{G12C} містить цистеїн, який було використано для створення ковалентних інгібіторів із багатообіцяючою доклінічною активністю. Автори даного винаходу оптимізували серію інгібіторів із новими зв'язувальними взаємодіями та помітно підвищили ефективність та селективність. Ці зусилля зумовили відкриття AMG 510 (також називається сполукою А в даному документі), першого інгібітора KRAS^{G12C}, що перебуває на стадії клінічного дослідження. У доклінічних дослідженнях лікування за допомогою AMG 510 зумовило регресію пухлин із р. G12C KRAS і значно поліпшило протипухлинну ефективність хіміотерапії й засобів спрямованої дії. В імунокомпетентних мишей лікування за допомогою AMG 510 зумовило прозапальне мікрооточення пухлини й забезпечило вилікування на тривалий час у комбінації з інгібуванням імунних контрольних точок. У вилікуваних мишей не відбувся ріст ізогенних пухлин із р. G12D KRAS, що свідчить про адаптивний імунітет щодо гетерологічних антигенів. У першій когорті з введенням дози AMG 510 продемонстрував попередній доказ клінічної протипухлинної активності та являє собою потенційно трансформувальну терапію для пацієнтів, для яких відсутні ефективні способи лікування.

Онкобілок KRAS являє собою GTPазу, яка є важливим медіатором внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, залучених у ріст і виживання пухлинних клітин. У нормальних клітинах KRAS функціонує як молекулярний перемикач, що забезпечує перебування по черзі у неактивному пов'язаному з GDP та активному пов'язаному з GTP стані. Переходу між цими станами сприяють фактори обміну гуанінових нуклеотидів (GEF), які завантажують GTP і активують KRAS, та гідроліз GTP, який для інактивації KRAS каталізують білки, що активують GTPазу (GAP). Зв'язування GTP з KRAS сприяє зв'язуванню ефекторів для активації шляхів передачі сигналу, включно з RAF-MEK-ERK (MAPK). Соматичні активувальні мутації в KRAS є характерною ознакою раку й запобігають асоціації з GAP, тим самим стабілізуючи зв'язування ефекторів і підсилюючи передачу сигналу KRAS. Пацієнти з пухлинами, що містять мутантну форму KRAS, характеризуються значно гіршими наслідками та гіршим прогнозом. Хоча й існують клінічно схвалені інгібітори декількох білків шляху MAPK (наприклад, MEK, BRAF, EGFR) для певної підгрупи типів пухлин, на сьогодні не існує клінічних молекул, селективних щодо пухлин, що містять мутантну форму KRAS. Крім того, деякі з націлених на шлях MAPK видів терапії протипоказані для лікування пухлин, що містять мутантну форму KRAS, через брак клінічної ефективності. Крім того, не селективні щодо пухлини або мутанта види терапії можуть викликати токсичність щодо мішені через інгібування передачі сигналу MAPK у нормальних клітинах. Це може обмежувати застосовність комбінації таких засобів зі стандартним лікуванням або імунотерапією. Таким чином, існує гостра незадоволена потреба в розробці селективних щодо пухлини видів терапії, які не створюють перешкод для нормальних клітин.

р. G12C KRAS знаходиться у приблизно 13 % випадків аденокарциноми легені, 3 % випадків колоректального раку та 2 % випадків інших солідних пухлин. Мутантний цистеїн залишків KRAS^{G12C}, що розташовується суміжно з карманом (P2), перебуває в неактивній пов'язаній із GDP формі KRAS. Близькість P2 та мутантного цистеїну зумовила великий пошук ковалентних інгібіторів. Перший зареєстрований електрофільний скринінг KRAS^{G12C} зумовив можливу ідентифікацію ARS-1620, що демонструє ефективність *in vivo* на доклінічних моделях із р. G12C KRAS. При цьому ARS-1620 від компанії Aroxas Pharma став важливою віхою в доведенні концепції селективного щодо мутанта інгібування KRAS, його позиціонували як сполуку-інструмент для доклінічних досліджень. Автори

даного винаходу ідентифікували серію нових молекул на основі акриламідів, які використовують борозенку на поверхні KRAS^{G12C}, що раніше не застосовувалася, для значного підвищення ефективності й селективності. Інтенсивний електрофільний скринінг та дизайн на основі структури зумовили відкриття AMG 510, першого інгібітора KRAS^{G12C}, який пройшов клінічне тестування на людях (див. www.clinicaltrials.gov NCT03600883). У даному документі автори даного винаходу представляють переконливу клінічну ефективність AMG 510.

Стислий опис

У даному документі передбачені способи лікування раку, що включають введення суб'єкту, який потребує цього, сполуки А в добовій дозі, що становить 180 мг, 360 мг, 720 мг або 960 мг. У різних випадках добова доза становить 180 мг. У різних випадках добова доза становить 360 мг. У різних випадках добова доза становить 720 мг. У різних випадках добова доза становить 960 мг. Дозу можна вводити перорально. Дозу можна вводити у вигляді однократної добової дози. У різних випадках суб'єкту вводять сполуку А протягом щонайменше одного місяця, або щонайменше трьох місяців, або щонайменше шести місяців.

Суб'єкти, яким вводять сполуку А в способах, розкритих у даному документі, страждають від раку. Рак може являти собою солідну пухлину. Рак може являти собою рак із мутацією G12C KRAS. У деяких випадках рак легені являє собою недрібноклітинний рак легені. У деяких випадках рак являє собою колоректальний рак. У деяких випадках рак являє собою рак підшлункової залози. У різних випадках суб'єкт являє собою людину, яка до початку терапії за допомогою сполуки А піддавалася щонайменше одній (наприклад, щонайменше двом) іншій системній терапії раку.

У різних випадках у суб'єкта, якому вводять сполуку А протягом щонайменше місяця, не спостерігається будь-яких небажаних явищ ступеня 3 або ступеня 4, асоційованих із терапією за допомогою сполуки А. У деяких випадках у суб'єкта не спостерігається будь-яких небажаних явищ ступеня 3 або ступеня 4, асоційованих із терапією за допомогою сполуки А, після щонайменше трьох місяців введення сполуки А. У різних випадках у суб'єкта спостерігається щонайменше стабільне захворювання після введення сполуки А. У деяких випадках у суб'єкта спостерігається щонайменше часткова відповідь після введення сполуки А.

У різних випадках способи, розкриті в даному документі, можуть додатково включати введення хіміотерапевтичного препарату. У деяких випадках хіміотерапевтичний препарат містить антитіло до PD1. У деяких випадках антитіло до PD1 являє собою пембролізумаб (Keytruda), ніволумаб, AUNP-12, AMG 404 або підилізумаб. У деяких випадках хіміотерапевтичний препарат містить антитіло до PDL1. У деяких випадках антитіло до PDL1 являє собою атезолізумаб, MPDL3280A, авелумаб або дурвалумаб. У деяких випадках хіміотерапевтичний препарат містить інгібітор MEK. У деяких випадках інгібітор MEK являє собою траметиніб, пімасертиб, PD-325901, MEK162, TAK-733, GDC-0973 або AZD8330. У деяких випадках хіміотерапевтичний препарат містить інгібітор CDK4/6. У деяких випадках інгібітор CDK4/6 передбачає абемацикліб або палбоцикліб. У деяких випадках хіміотерапевтичний препарат містить інгібітор PI3K. У деяких випадках інгібітор PI3K передбачає AMG 511 або бупарлісіб.

Стислий опис графічних матеріалів

На наступних фігурах PD указує на прогресування захворювання, PR указує на часткову відповідь, а SD указує на стабільне захворювання.

На фігурі 1 показана відповідь біомаркерів CA 19-9 і CAE у пацієнта, який має метастатичну аденокарциному товстої кишки і якому вводять сполуку А в загальній добовій дозі, що становить 360 мг.

На фігурі 2 показані відповіді пухлини у формі недрібноклітинного раку легені (NSCLC), вимірювані за допомогою радіографічних досліджень кожні шість тижнів, для дев'яти пацієнтів із раком NSCLC, які одержують сполуку А в різних загальних добових дозах, як показано.

На фігурі 3 показана відповідь і тривалість лікування пацієнтів із NSCLC, яким вводять сполуку А в наступних загальних добових дозах: верхні чотири стовпчики - 960 мг; наступні шість стовпчиків - 720 мг; наступний стовпчик - 360 мг і нижні три стовпчики - 180 мг.

На фігурі 4 показані відповіді колоректального раку (CRC) та інших солідних пухлин, вимірювані за допомогою радіографічних досліджень кожні шість тижнів, для пацієнтів із CRC та іншим раком у формі солідної пухлини, які одержують сполуку А в різних загальних добових дозах, як показано.

На фігурі 5 показана відповідь і тривалість лікування пацієнтів із CRC та іншими солідними пухлинами, яким вводять сполуку А в наступних загальних добових дозах: верхні два стовпчики - 960 мг; наступні п'ять стовпчиків - 720 мг; наступні одинадцять стовпчиків - 360 мг і нижні три стовпчики - 180 мг.

На фігурі 6 показана ефективність сполуки А у пацієнтів з NSCLC у вигляді зміни маси пухлини відносно вихідного рівня. Верхній індекс "а" у крайньому правому стовпчику вказує на те, що пацієнт характеризувався повною відповіддю на цільовий осередок. Верхній індекс "b" вказує на те, що 1 пацієнт достроково вибув із дослідження через клінічне PD перед 1-ю оцінкою без доступних даних щодо маси пухлини після вихідного рівня, а отже, не показаний на графіку.

На фігурі 7 показана ефективність сполуки А у пацієнтів з NSCLC щодо часу відповіді й тривалості

На фігурі 9 показана імовірність загального виживання пацієнтів із CRC.

На фігурі 9 показана імовірність загального виживання пацієнтів із CRC.

На фігурі 11 показана зміна маси пухлини відносно вихідного рівня в динаміці для пацієнтів із CRC у разі введення всіх чотирьох доз сполуки А (загальна добова доза 180 мг, 360 мг, 720 мг і 960 мг).

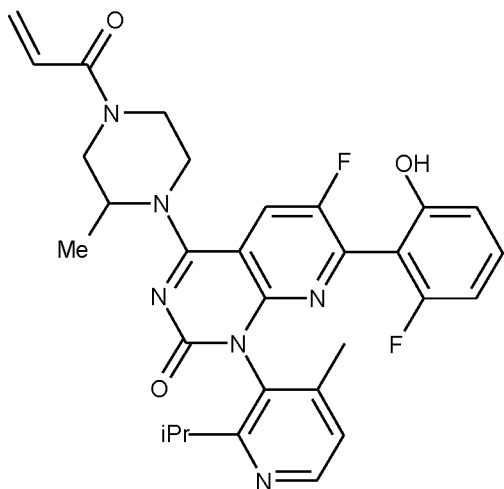
На фігурі 13 показана зміна маси пухлини відносно вихідного рівня в динаміці для підгрупи пацієнтів із CRC, показаної на фігурі 11. Зокрема, на фігурі 13 показані пацієнти, яким вводили дозу сполуки А, що становить 360 мг, щодня.

На фігурі 15 показана зміна маси пухлини відносно вихідного рівня в динаміці для підгрупи пацієнтів із CRC, показаної на фігурі 11. Зокрема, на фігурі 15 показані пацієнти, яким увелили дозу сполуки А, що становить 960 мг. щодня.

На фігурі 17 показаний час до відповіді й лікування в динаміці для пацієнтів із CRC, яким вводили дозу сполуки А, що становить 960 мг, щодня.

На фігурі 19 показаний час до відповіді й лікування в динаміці для пацієнтів із поширеними солідними пухлинами, відмінними від NSCLC і CRC.

У даному винаході передбачені способи лікування форм раку за допомогою введення сполуки А суб'єкту, який потребує цього. Сполука А характеризується структурою



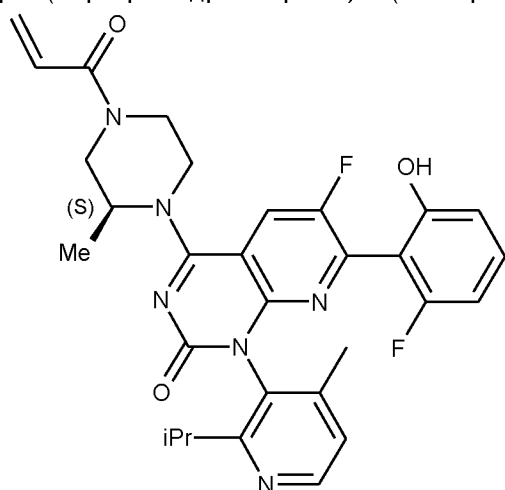
Сполука А може бути наявна у вигляді фармацевтично прийнятної ізотопно міченої версії, де один або декілька атомів замінені атомами з таким самим атомним числом, але атомною масою або масовим числом, відмінним від атомної маси або масового числа, що зазвичай виявляються в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуку А, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню та фтору, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O і ^{18}F відповідно. Ці радіоізотопно мічені сполуки можуть використовуватися для сприяння визначенню або вимірюванню ефективності

сполуки А за допомогою опису, наприклад, місця, або механізму дії, або афінності зв'язування з фармакологічно важливою ділянкою дії. Певні ізотопно мічені версії сполуки А, наприклад ті, у які включений радіоактивний ізотоп, застосовні в дослідженнях розподілу лікарського засобу й/або субстрату в тканинах. Радіоактивні ізотопи тритій, тобто ^3H , і вуглець-14, тобто ^{14}C , є, зокрема, застосовними для даної мети з урахуванням легкості їх уведення і готових засобів для їх виявлення.

Заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може надавати деякі терапевтичні переваги, що впливають із більш високої стійкості до інактивації в процесі метаболізму, наприклад збільшений період напіввиведення *in vivo* або знижені вимоги до дози, та, отже, є більш переважним за деяких обставин.

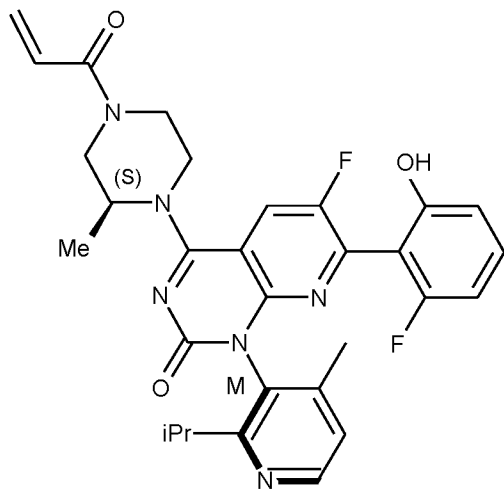
Заміщення позитронно-активними ізотопами, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N , може застосовуватися в дослідженнях із використанням позитронно-емісійної топографії (PET) для визначення ступеня зайнятості рецептора субстратом. Ізотопно мічені сполуки структури (I) можна, як правило, одержувати за допомогою традиційних методик, відомих фахівцям у даній галузі. Ізотопно мічені сполуки, розкриті в даному документі, можна, як правило, одержувати за допомогою традиційних методик, відомих фахівцям у даній галузі.

Сполука А може існувати у вигляді стереоізомера (тобто ізомерів, які відрізняються тільки просторовим розташуванням атомів), у тому числі оптичних ізомерів і конформаційних ізомерів (або конформерів). Сполука А, що згадується в даному документі, якщо не зазначене інше, включає всі стереоізомери як у вигляді чистих препаратів окремих стереоізомерів, так і у вигляді збагачених препаратів кожного стереоізомера та як рацемічні суміші таких стереоізомерів, так і окремі діастереомери й енантіомери, які можуть бути розділені згідно зі способами, відомими фахівцям у даній галузі. У деяких випадках сполука А представлена у вигляді 4-((S)-4-акрилоїл-2-метилпіперазин-1-іл)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)-1-(2-ізопропіл-4-метилпіридин-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-

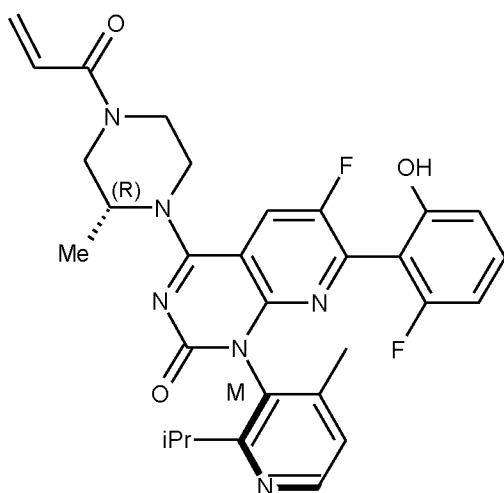


2(1H)-ону:

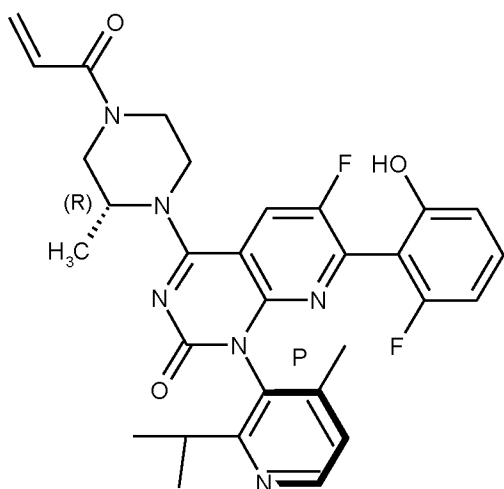
Сполука А може існувати у вигляді атропоізомеру, який є конформаційним стереоізомером, що виникає, коли обертання навколо одинарного зв'язку в молекулі блокується або сильно уповільнюється в результаті стеричних взаємодій з іншими частинами молекули. Сполука А, що згадується в даному документі, якщо не зазначене інше, включає всі атропоізомери у вигляді як чистих препаратів окремих атропоізомерів, так і збагачених препаратів кожного атропоізомеру або неспецифічну суміш кожного атропоізомеру. У тих випадках, коли обертальний бар'єр навколо одинарного зв'язку досить високий, і взаємоперетворення між конформаціями є достатньо повільним, то можуть допускатися розділення і виділення ізомерних видів молекул. Поділ та виділення ізомерних видів молекул відповідно позначається добре відомими й загальноприйнятими символами "M" або "P". У деяких випадках сполука А представлена у вигляді 4-((S)-4-акрилоїл-2-метилпіперазин-1-іл)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)-1-(2-ізопропіл-4-метилпіридин-3-іл)піrido[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону й M-атропоізомеру:



У деяких випадках сполука А представлена у вигляді 4-((R)-4-акрилоїл-2-метилпіперазин-1-іл)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)-1-(2-ізопропіл-4-метилпіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону й М-атропоізомеру:

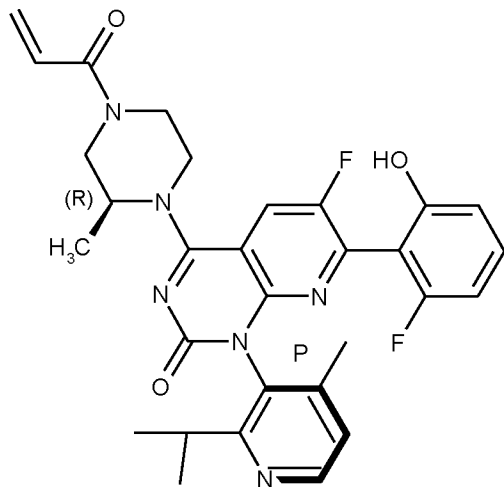


У деяких випадках сполука А представлена у вигляді 4-((S)-4-акрилоїл-2-метилпіперазин-1-іл)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)-1-(2-ізопропіл-4-метилпіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону й Р-атропоізомеру:



У деяких випадках сполука А представлена у вигляді 4-((R)-4-акрилоїл-2-метилпіперазин-1-іл)-6-

фтор-7-(2-фтор-6-гідроксифеніл)-1-(2-ізопропіл-4-метилпіридин-3-іл)піридо[2,3-d]піримідин-2(1H)-ону й Р-атропоізомеру:



У деяких випадках сполука А представлена у вигляді сумішей вказаних вище ізомерів.

Сполука А може бути одержана, як повідомлялося раніше, наприклад, як загалом розкрито у WO 2018/119183 або, зокрема, як розкрито у WO 2018/217651.

Сполуку А можна одержати у вигляді її фармацевтично прийнятної солі. Передбачувані приклади фармацевтично прийнятних солей включають солі приєднання основи та солі приєднання кислоти. Фармацевтично прийнятні солі приєднання основи можуть бути утворені за допомогою металів або амінів, таких як лужні та лужноземельні метали або органічні аміни. Фармацевтично прийнятні солі сполук також можуть бути одержані за допомогою фармацевтично прийнятного катіона. Придатні фармацевтично прийнятні катіони є загальновідомими фахівцям у даній галузі та включають катіони лужного металу, лужноземельного металу, амонію та катіони четвертинного амонію. Також можливим є застосування карбонатів або гідрокарбонатів. Приклади металів, застосовуваних як катіони, являють собою натрій, калій, магній, амоній, кальцій або тривалентне залізо тощо. Приклади придатних амінів включають ізопропіламін, триметиламін, гістидин, N, N'-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, дициклогексиламін, етилендіамін, N-метилглюкамін та прокаїн. Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти включають солі неорганічних або органічних кислот. Приклади придатних солей приєднання кислоти включають гідрохлориди, формиати, ацетати, цитрати, саліцилати, нітрати, фосфати. Інші придатні фармацевтично прийнятні солі є загальновідомими фахівцям у даній галузі та включають, наприклад, солі, утворені за допомогою мурашиної, оцтової, лимонної, щавлевої, винної або мигдальної кислот, за допомогою хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти або фосфорної кислоти; за допомогою органічних карбонових, сульфонових, сульфо- або фосфокислот або N-заміщених сульфамінових кислот, наприклад оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти (TFA), пропіонової кислоти, гліколевої кислоти, бурштинової кислоти, малеїнової кислоти, гідроксималеїнової кислоти, метилмалеїнової кислоти, фумарової кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, молочної кислоти, щавлевої кислоти, глюконової кислоти, глюкарової кислоти, глюкуронової кислоти, лимонної кислоти, бензойної кислоти, коричної кислоти, мигдальної кислоти, саліцилової кислоти, 4-аміносаліцилової кислоти, 2-феноксibenзойної кислоти, 2-ацетоксibenзойної кислоти, ембонової кислоти, нікотинової кислоти або ізонікотинової кислоти, та за допомогою амінокислот, таких як 20 альфа-амінокислот, залучених у синтез білків у природі, наприклад глютамінова кислота або аспарагінова кислота, а також за допомогою фенілоцтової кислоти, метансульфонової кислоти, етансульфонової кислоти, 2-гідроксietансульфонової кислоти, етан-1,2-дисульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, 4-метилбензолсульфонової кислоти, нафталін-2-сульфонової кислоти, нафталін-1,5-дисульфонової кислоти, 2- або 3-фосфогліцерату, глюкозо-6-фосфату, N-циклогексилсульфамінової кислоти (з утворенням цикламатів) або за допомогою інших кислотних органічних сполук, таких як аскорбінова кислота.

Сполуку А можна об'єднувати з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною для забезпечення фармацевтичного складу (також називається взаємозамінно як "композиція"). Допоміжна речовина може являти собою розріджувач або носій. Придатні фармацевтичні складки можуть бути визначені фахівцем у даній галузі залежно від шляху введення та необхідної дози. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18-те вид., Mack Publishing Co, Істон, Пенсильванія, 1990 р.). Складки можуть впливати на фізичний стан, стабільність, швидкість in vivo

вивільнення та швидкість *in vivo* виведення введених засобів. Залежно від шляху введення придатна доза може бути розрахована відповідно до ваги тіла, площі поверхні тіла або розміру органів. Фахівці середньої кваліфікації в даній галузі зазвичай проводять подальше уточнення розрахунків, необхідних для визначення відповідної лікувальної дози, без зайвих експериментів, особливо з урахуванням інформації про дозу та аналізів, розкритих у даному документі, а також фармакокінетичних даних, які можна одержати в клінічних випробуваннях на тваринах або людях. Фрази "фармацевтично прийнятний" або "фармакологічно прийнятний" стосуються молекулярних речовин і композицій, які не спричиняють побічних, алергічних або інших несприятливих реакцій під час введення тварині або людині. Застосовуваний у даному документі термін "фармацевтично прийнятний" включає всі можливі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні та протигрибкові засоби, ізотонічні засоби та засоби, що сповільнюють абсорбцію, тощо. Застосування таких допоміжних речовин для фармацевтично активних речовин є загальновідомим із рівня техніки. За винятком випадків, коли будь-які традиційні середовища або засіб несумісні з терапевтичними композиціями, передбачається їх застосування в терапевтичних композиціях. Додаткові активні інгредієнти також можуть бути включені в композиції. В ілюстративних варіантах здійснення склад може містити суху кукурудзяну патоку, високоолеїнову сафлорову олію, кокосову олію, соєву олію, L-лейцин, трьохосновний фосфат кальцію, L-тирозин, L-пролін, L-лізину ацетат, DATEM (емульгатор), L-глутамін, L-валін, двохосновний фосфат калію, L-ізолейцин, L-аргінін, L-аланін, гліцин, L-аспарагін моногідрат, L-серин, цитрат калію, L-треонін, цитрат натрію, хлорид магнію, L-гістидин, L-метіонін, аскорбінову кислоту, карбонат кальцію, L-глутамінову кислоту, L-цистину дигідрохлорид, L-триптофан, L-аспарагінову кислоту, холінхлорид, таурин, м-інозитол, сульфат двовалентного заліза, аскорбілпальмітат, сульфат цинку, L-карнітин, альфа-токоферилацетат, хлорид натрію, ніацинамід, змішані токоферолі, пантотенат кальцію, сульфат двовалентної міді, тіамінхлориду гідрохлорид, вітаміну А пальмітат, сульфат марганцю, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид, фолієву кислоту, бета-каротин, йодид калію, філохінон, біотин, селенат натрію, хлорид хрому, молібдат натрію, вітамін D3 та ціанокобаламін.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуку А, можуть бути виготовлені традиційним способом, наприклад за допомогою процесів традиційного змішування, розчинення, гранулювання, виготовлення драже, розтирання в порошок, емульгування, інкапсуляції, захоплення або ліофілізації. Належний склад залежить від вибраного шляху введення.

Придатні композиції для перорального введення можуть бути легко складені шляхом об'єднання сполуки А з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, такими як носії, широко відомі з рівня техніки. Такі допоміжні речовини й носії дають можливість скласти сполуку А у вигляді таблеток, пігулок, драже, капсул, рідин, гелів, сиропів, зависей, суспензій тощо для перорального приймання всередину пацієнтом, який підлягає лікуванню. Фармацевтичні препарати для перорального застосування можуть бути одержані шляхом додавання до сполуки А твердої допоміжної речовини, необов'язково здрібнювання одержаної суміші й оброблення суміші гранул після додавання придатних допоміжних засобів для одержання таблеток або ядер драже, якщо потрібно. Придатні допоміжні речовини включають, наприклад, наповнювачі та целюлозні препарати. За необхідності можна додавати речовини для поліпшення розпадання таблеток. Фармацевтично прийнятні інгредієнти є загальновідомими для різних типів складів і можуть являти собою, наприклад, зв'язувальні речовини (наприклад, природні або синтетичні полімери), змащувальні речовини, поверхнево-активні речовини, підсолоджувачі та ароматизатори, матеріали для нанесення покриття, консерванти, барвники, загусники, допоміжні засоби, протимікробні засоби, антиоксиданти та носії для різних типів складів.

У разі якщо терапевтично ефективна кількість сполуки А вводиться перорально, композиція зазвичай перебуває у формі твердого (наприклад, таблетки, капсули, пігулки, порошку або пастилки) або рідкого складу (наприклад, водної суспензії, розчину, настойки або сиропу). В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість сполуки А (наприклад, 960 мг) вводиться перорально у формі таблетки або декількох таблеток (наприклад, 8 × 120 мг таблеток).

У разі введення у формі таблетки композиція може додатково містити функціональну тверду речовину та/або твердий носій, такий як желатин або допоміжний засіб. Таблетка, капсула й порошок можуть містити від приблизно 1 до приблизно 95 % сполуки А і переважно від приблизно 15 до приблизно 90 % сполуки А.

У разі введення у формі рідини або суспензії можна додавати функціональну рідину та/або рідкий носій, такий як вода, вуглеводневий носій або масла тваринного чи рослинного походження. Рідка форма композиції може додатково містити фізіологічний сольовий розчин, розчини цукрових спиртів, розчини декстрази чи інших сахаридів або гліколі. У разі введення в рідкій формі або формі суспензії композиція може містити від приблизно 0,5 до приблизно 90 % за вагою сполуки А і переважно від приблизно 1 до приблизно 50 % сполуки А. В одному варіанті здійснення передбачалося, що рідкий носій є неводним або по суті неводним. Композиція, призначена для введення у формі рідини, може постачатися у вигляді швидко розчинного твердого складу для розчинення або суспензії безпосередньо перед введенням.

У разі якщо терапевтично ефективна кількість сполуки А вводиться за допомогою

внутрішньовенної, шкірної або підшкірної ін'єкції, композиція перебуває у формі апірогенного, прийнятного для парентерального введення водного розчину. Одержання таких прийнятних для парентерального введення розчинів, що мають відповідні рН, ізотонічність, стабільність тощо, знаходиться в межах кваліфікації фахівця в даній галузі. Переважна композиція для внутрішньовенної, шкірної або підшкірної ін'єкції зазвичай містить додатково до сполуки А ізотонічне середовище-носії. Такі композиції можуть бути одержані для введення у вигляді розчинів вільної основи або фармакологічно прийнятних солей у воді, відповідним чином змішаних із поверхнево-активною речовиною, такою як гідроксипропілцелюлоза. Дисперсії також можна одержувати в гліцерині, в рідких поліетиленгліколях та їх сумішах, а також у маслах. За звичайних умов зберігання та застосування такі препарати можуть необов'язково містити консервант для запобігання росту мікроорганізмів.

Ін'єкційні композиції можуть включати стерильні водні розчини, суспензії або дисперсії та стерильні порошки для негайного одержання стерильних ін'єкційних розчинів, суспензій або дисперсій. У всіх варіантах здійснення форма повинна бути стерильною та повинна бути настільки плинною, щоб її можна було легко вводити шприцом. Вона повинна бути стійкою в умовах виготовлення і зберігання та повинна протистояти забруднювальній дії мікроорганізмів, таких як бактерії та гриби, внаслідок необов'язкового включення консерванта. Носій може являти собою розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь та рідкий поліетиленгліколь тощо), їх придатні суміші, а також рослинні олії. У деяких варіантах здійснення передбачалося, що носій є неводним або по суті неводним. Належна плинність може підтримуватися, наприклад, шляхом застосування покриття, такого як лецитин, шляхом підтримання необхідного розміру частинок сполуки у варіанті здійснення у вигляді дисперсії та шляхом застосування поверхнево-активних речовин. Запобігання впливу мікроорганізмів можна забезпечувати різними антибактеріальними й протигрибковими засобами, наприклад парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбіною кислотою, тіомерсалом тощо. У багатьох варіантах здійснення буде переважним включення ізотонічних засобів, наприклад цукрів або хлориду натрію. Пролонговану абсорбцію ін'єкційних композицій можна забезпечувати шляхом застосування в композиціях засобів, що сповільнюють абсорбцію, наприклад моностеарату алюмінію та желатину.

Стерильні ін'єкційні розчини одержують шляхом включення сполуки А в необхідній кількості в придатному розчиннику з різними іншими інгредієнтами, переліченими вище, за необхідності з подальшою стерилізацією шляхом фільтрації. Зазвичай дисперсії одержують шляхом включення різних стерилізованих активних інгредієнтів у стерильне середовище-носії, яке містить основне дисперсійне середовище та необхідні інші інгредієнти з перелічених вище. У варіанті здійснення, що являє собою стерильні порошки, призначені для одержання стерильних ін'єкційних розчинів, переважні способи одержання являють собою методики вакуумного висушування та сублімаційного висушування, які забезпечують одержання порошку активного інгредієнта плюс будь-якого додаткового необхідного інгредієнта з його попередньо стерильно відфільтрованого розчину.

Склади з повільним або уповільненим вивільненням також можуть бути одержані для досягнення контрольованого вивільнення сполуки А в контакт з рідинами організму в шлунково-кишковому тракті та для забезпечення по суті постійного й ефективного рівня активної сполуки в плазмі крові. Наприклад, вивільнення може контролюватися одним або декількома з розчинення, дифузії та іонного обміну. Крім того, підхід із повільним вивільненням може підсилювати абсорбцію через насичувані або обмежувальні шляхи у шлунково-кишковому тракті. Наприклад, для даної мети сполука може бути вбудована в полімерну матрицю із полімеру, що біологічно розкладається, водорозчинного полімеру або суміші обох і необов'язково придатних поверхнево-активних речовин. У даному контексті вбудовування може означати включення мікрочастинок у матрицю полімерів. Склади з контрольованим вивільненням також одержують шляхом інкапсуляції диспергованих мікрочастинок або емульгованих мікрокрапель за допомогою відомих технологій дисперсійного або емульсійного покриття.

Для введення за допомогою інгаляції сполука А доставляється у формі подачі аерозолю, що розпилюється, з упаковок під тиском або за допомогою небулайзера з використанням придатного пропеленту. У варіанті здійснення аерозолю під тиском одиниця дозування може бути визначена шляхом забезпечення клапана для доставки відміряної кількості. Для застосування в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути складені капсули та картриджі, наприклад, із желатину, що містять порошкову суміш сполуки та придатної порошкової основи, такої як лактоза або крохмаль.

Сполука А може бути складена для парентерального введення за допомогою ін'єкції (наприклад, за допомогою болюсної ін'єкції або безперервної інфузії). Склади для ін'єкції можуть бути представлені в стандартній лікарській формі (наприклад, в ампулах або в багатодозових контейнерах) із доданим консервантом. Композиції можуть набувати форм, таких як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних середовищах-носіях, і можуть містити засоби для складання, такі як суспендувальні, стабілізувальні та/або диспергувальні засоби.

Фармацевтичніклади, призначені для парентерального введення, включають водні розчини сполуки А у водорозчинній формі. Крім того, суспензії можна одержувати у вигляді придатних

масляних ін'єкційних суспензій. Придатні ліпофільні розчинники або середовища-носії включають жирні масла або синтетичні естери жирної кислоти. Водні ін'єкційні суспензії можуть містити речовини, які підвищують в'язкість суспензії. Необов'язково суспензія також може містити придатні стабілізатори або засоби, які підвищують розчинність сполуки А і забезпечують одержання висококонцентрованих розчинів. Альтернативно композиція за даним винаходом може бути представлена у формі порошку, призначеного для розбавлення придатним середовищем-носієм (наприклад, стерильною апірогенною водою) перед застосуванням.

Сполука А також може бути складена в композиції для ректального введення, такі як супозиторії або утримувальні клізми (наприклад, що містять традиційні супозиторні основи). На додаток до складів, описаних раніше, сполука А також може бути складена у вигляді депо-препарату. Такі склади тривалої дії можна вводити шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Таким чином, наприклад, сполука А може бути складена з використанням придатних полімерних або гідрофобних матеріалів (наприклад, у вигляді емульсії в прийнятному маслі) або іонообмінних смол або у вигляді помірно розчинних похідних, наприклад у вигляді помірно розчинної солі.

Зокрема, сполуку А можна вводити перорально, букально або сублінгвально у формі таблеток, що містять допоміжні речовини, такі як крохмаль або лактоза, або в капсулах, або вагінальних супозиторіях, або окремо, або в суміші з допоміжними речовинами, або у формі настоек або суспензій, що містять смакоароматичні або забарвлювальні засоби. Такі рідкі препарати можуть бути одержані із застосуванням фармацевтично прийнятних добавок, таких як суспендувальні засоби. Сполуку А також можна ін'єкувати парентерально, наприклад внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно або інтракоронарно. Для парентерального введення сполуку найкраще застосовувати у формі стерильного водного розчину, який може містити інші речовини, наприклад солі або цукрові спирти, такі як маніт або глюкоза, для надання розчину ізотонічності з кров'ю.

Для ветеринарного застосування сполуку А вводять у вигляді придатного прийнятного складу відповідно до звичайної ветеринарної практики. Ветеринарний лікар може легко визначити режим дозування та шлях введення, який є найбільш відповідним для конкретної тварини.

У деяких варіантах здійснення всі необхідні компоненти для лікування порушення, пов'язаного з KRAS, із застосуванням сполуки А або окремо, або в комбінації з іншим засобом або для втручання, традиційно застосовуваного для лікування такого захворювання, можуть бути упаковані в набір. Зокрема, у даному винаході передбачений набір для застосування під час терапевтичного втручання в разі захворювання, що містить упакований комплект лікарських препаратів, які включають сполуку А, а також буфери й інші компоненти, призначені для одержання форм указаних лікарських препаратів, що доставляються, і/або пристрої для доставки таких лікарських препаратів, і/або будь-які засоби, які застосовують у комбінованій терапії із сполукою А, і/або інструкції для лікування захворювання, що містяться в упаковці з лікарськими препаратами. Інструкції можуть бути зафіксовані на будь-якому матеріальному носії, такому як друкований папір або зчитуваний комп'ютером магнітний або оптичний носій, або інструкції можуть надаватися у вигляді посилання на дистанційне комп'ютерне джерело даних, таке як сторінка всесвітньої комп'ютерної мережі, доступна через Інтернет.

"Терапевтично ефективна кількість" означає кількість, ефективну для лікування або попередження розвитку або для послаблення наявних симптомів у суб'єкта, лікування якого здійснюють. Визначення ефективних кількостей знаходиться в межах компетенції фахівців у даній галузі, особливо з огляду на докладне розкриття, представлене в даному документі. Як правило, "терапевтично ефективна доза" стосується такої кількості сполуки А, яка зумовлює досягнення необхідного ефекту. Наприклад, терапевтично ефективна кількість сполуки А знижує активність KRAS на щонайменше 5 % порівняно з контролем, на щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 %, щонайменше 45 %, щонайменше 50 %, щонайменше 55 %, щонайменше 60 %, щонайменше 65 %, щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 % або щонайменше 90 %.

"Терапевтично ефективна кількість" означає кількість, ефективну для лікування або попередження розвитку або для послаблення наявних симптомів у суб'єкта, лікування якого здійснюють. Визначення ефективних кількостей знаходиться в межах компетенції фахівців у даній галузі, особливо з огляду на докладне розкриття, представлене в даному документі. Зазвичай "терапевтично ефективна доза" стосується такої кількості сполуки, яка забезпечує досягнення необхідного ефекту. Наприклад, в одному переважному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість сполуки, розкритої в даному документі, знижує активність KRAS на щонайменше 5 % порівняно з контролем, на щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 %, щонайменше 45 %, щонайменше 50 %, щонайменше 55 %, щонайменше 60 %, щонайменше 65 %, щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 % або на щонайменше 90 %.

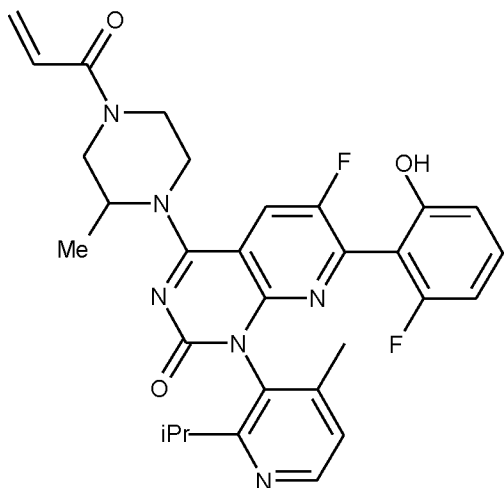
Хоча індивідуальні потреби варіюються, визначення оптимальних діапазонів ефективних кількостей сполуки знаходиться в межах кваліфікації фахівця в даній галузі. Для введення людині в

разі радикального або профілактичного лікування станів і порушень, ідентифікованих у даному документі, наприклад, типові дози сполук за даним винаходом можуть становити від приблизно 0,05 мг/кг/добу до приблизно 50 мг/кг/добу, наприклад щонайменше 0,05 мг/кг, щонайменше 0,08 мг/кг, щонайменше 0,1 мг/кг, щонайменше 0,2 мг/кг, щонайменше 0,3 мг/кг, щонайменше 0,4 мг/кг або щонайменше 0,5 мг/кг і переважно 50 мг/кг або менше, 40 мг/кг або менше, 30 мг/кг або менше, 20 мг/кг або менше або 10 мг/кг або менше, що може становити, наприклад, від приблизно 2,5 мг/добу (0,5 мг/кг x 5 кг) до приблизно 5000 мг/добу (50 мг/кг x 100 кг). Наприклад, дози сполук можуть становити від приблизно 0,1 мг/кг/добу до приблизно 50 мг/кг/добу, від приблизно 0,05 мг/кг/добу до приблизно 10 мг/кг/добу, від приблизно 0,05 мг/кг/добу до приблизно 5 мг/кг/добу, від приблизно 0,05 мг/кг/добу до приблизно 3 мг/кг/добу, від приблизно 0,07 мг/кг/добу до приблизно 3 мг/кг/добу, від приблизно 0,09 мг/кг/добу до приблизно 3 мг/кг/добу, від приблизно 0,05 мг/кг/добу до приблизно 0,1 мг/кг/добу, від приблизно 0,1 мг/кг/добу до приблизно 1 мг/кг/добу, від приблизно 1 мг/кг/добу до приблизно 10 мг/кг/добу, від приблизно 1 мг/кг/добу до приблизно 5 мг/кг/добу, від приблизно 1 мг/кг/добу до приблизно 3 мг/кг/добу, від приблизно 1 мг/добу до приблизно 960 мг/добу, від приблизно 20 мг/добу до приблизно 720 мг/добу, від приблизно 3 мг/добу до приблизно 500 мг/добу, від приблизно 5 мг/добу до приблизно 360 мг/добу, від приблизно 10 мг/добу до приблизно 100 мг/добу, від приблизно 3 мг/добу до приблизно 10 мг/добу, від приблизно 100 мг/добу до приблизно 250 мг/добу. Такі дози можуть бути введені в однократній дозі, або вони можуть бути поділені на кілька доз.

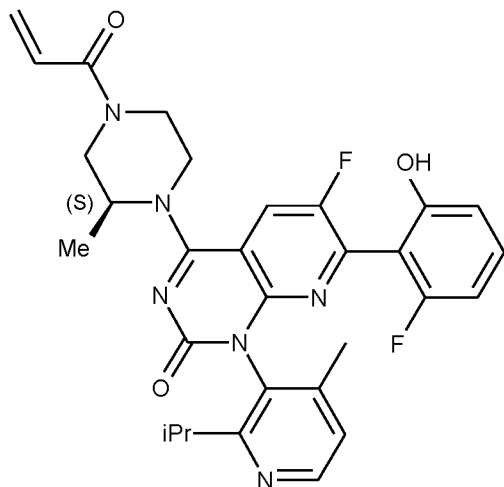
У певних варіантах здійснення сполуку А вводять суб'єкту, який потребує цього, перорально й один раз на добу. У деяких випадках суб'єкту вводять загальну добову кількість, що становить 180 мг, 360 мг, 720 мг або 960 мг. У деяких випадках загальна добова кількість введеної сполуки А становить 180 мг. У деяких випадках загальна добова кількість введеної сполуки А становить 360 мг. У деяких випадках загальна добова кількість введеної сполуки А становить 720 мг. У деяких випадках загальна добова кількість введеної сполуки А становить 960 мг. У деяких випадках сполуку А вводять у розділеній добовій дозі, такій як два, три, чотири, п'ять або шість разів на добу.

ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ

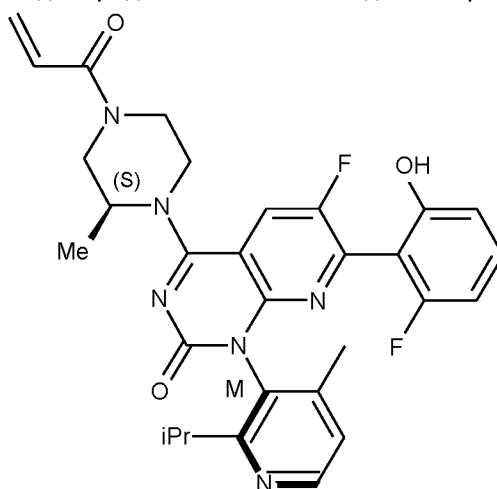
У першому варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування раку, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, сполуки А в добовій дозі, що становить 180 мг, 360 мг, 720 мг або 960 мг, де сполука А характеризується наступною структурою:



У 2-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 1, де сполука А характеризується структурою



У 3-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 1,



де сполука А характеризується структурою

У 4-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1, 2 або 3, де рак являє собою солідну пухлину.

У 5-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1, 2, 3 або 4, де рак являє собою недрібноклітинний рак легені.

У 6-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-4, де рак являє собою колоректальний рак.

У 7-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-4, де рак являє собою рак підшлункової залози.

У 8-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-7, де рак являє собою рак із мутацією G12C KRAS.

У 9-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-8, де суб'єкт до початку терапії за допомогою сполуки А піддавався щонайменше одній іншій системній терапії раку.

У 10-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 9, де суб'єкт піддавався щонайменше двом іншим видам системної терапії раку.

В 11-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-9, де сполуку А вводять перорально.

У 12-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-11, де сполуку А вводять у вигляді однократної добової дози.

У 13-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-12, де у суб'єкта не спостерігається будь-яких небажаних явищ ступеня 3 або ступеня 4, асоційованих із терапією за допомогою сполуки А, після введення сполуки А протягом щонайменше 1 місяця.

У 14-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 13, де у суб'єкта не спостерігається будь-яких небажаних явищ ступеня 3 або ступеня 4, асоційованих

із терапією за допомогою сполуки А, після введення сполуки А протягом щонайменше 3 місяців.

У 15-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-14, де доза сполуки А становить 180 мг.

У 16-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-14, де доза сполуки А становить 360 мг.

У 17-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-14, де доза сполуки А становить 720 мг.

У 18-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-14, де доза сполуки А становить 960 мг.

У 19-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-18, де суб'єкту вводять сполуку А протягом щонайменше одного місяця.

У 20-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-18, де суб'єкту вводять сполуку А протягом щонайменше трьох місяців.

У 21-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-18, де суб'єкту вводять сполуку А протягом щонайменше шести місяців.

У 22-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 19-21, де в суб'єкта спостерігається щонайменше стабільне захворювання (SD).

У 23-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 22, де в суб'єкта спостерігається щонайменше часткова відповідь (PR).

У 24-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-23, де в суб'єкта не спостерігається дозолімітувальна токсичність (DLT).

У 25-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-24, де сполука А являє собою М-атропоізомер.

У 26-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з будь-яким із варіантів здійснення 1-25, що додатково включає введення суб'єкту хіміотерапевтичного препарату.

У 27-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 24, де хіміотерапевтичний препарат містить антитіло до PD1.

У 28-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 25, де антитіло до PD1 являє собою пембролізумаб (Keytruda), ніволумаб, AUNP-12, AMG 404 або піділлізумаб.

У 29-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 26, де хіміотерапевтичний препарат містить антитіло до PDL1.

У 30-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 29, де антитіло до PDL1 являє собою атезолізумаб, MPDL3280A, авелумаб або дурвалумаб.

У 31-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 26, де хіміотерапевтичний препарат містить інгібітор MEK.

У 32-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 31, де інгібітор MEK являє собою траметиніб, пімасертиб, PD-325901, MEK162, TAK-733, GDC-0973 або AZD8330.

У 33-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 26, де хіміотерапевтичний препарат містить інгібітор CDK4/6.

У 34-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 33, де інгібітор CDK4/6 передбачає абемацикліб або палбоцикліб.

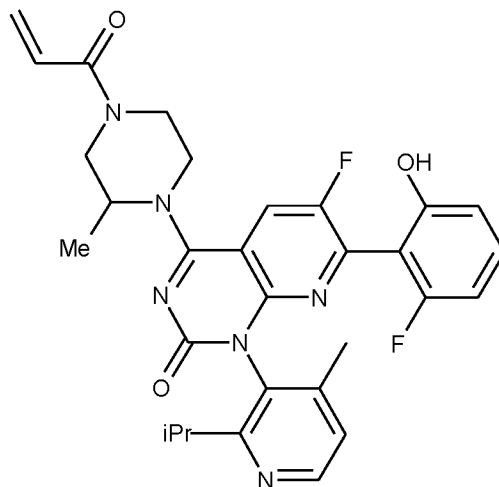
У 35-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 26, де хіміотерапевтичний препарат містить інгібітор PI3K.

У 36-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 35, де інгібітор PI3K передбачає AMG 511 або бупарлісіб.

У 37-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 22, де стабільне захворювання не являє собою ні достатнє пропорційне зменшення розмірів для визначення щодо PR, ні достатнє збільшення для визначення щодо PD.

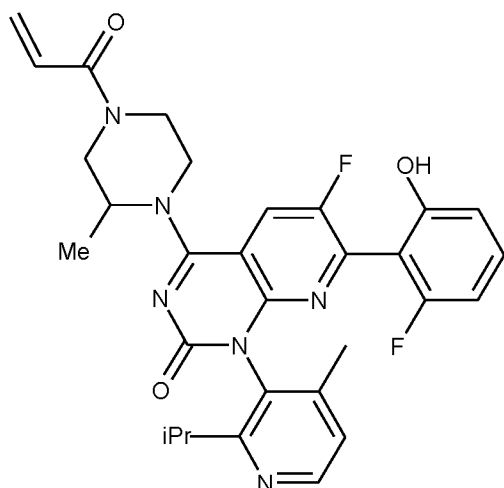
У 38-му варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб згідно з варіантом здійснення 23, де часткова відповідь являє собою зменшення на щонайменше 30 % суми діаметрів цільових осередків.

В альтернативному першому варіанті здійснення в даному винаході передбачена сполука А в добовій дозі, що становить 180 мг, 360 мг, 720 мг або 960 мг для застосування в лікуванні раку, де



сполука А характеризується наступною структурою:

В іншому альтернативному першому варіанті здійснення в даному винаході передбачене застосування сполуки А в добовій дозі, що становить 180 мг, 360 мг, 720 мг або 960 мг в одержанні лікарського препарату для лікування раку, де сполука А характеризується наступною структурою:



Способи застосування сполуки А

У варіантах здійснення способів, розкритих у даному документі, суб'єкту вводять сполуку А в розкритій дозі протягом щонайменше одного місяця, щонайменше шести тижнів, щонайменше двох місяців, щонайменше трьох місяців, щонайменше чотирьох місяців, щонайменше п'яти місяців або щонайменше шести місяців.

У деяких варіантах здійснення способів, розкритих у даному документі, суб'єкту вводять сполуку А в розкритій дозі перорально щонайменше один раз на добу (QD).

У деяких варіантах здійснення способів, розкритих у даному документі, суб'єкту вводять сполуку А в розкритій дозі перорально щонайменше два рази на добу (BID).

У даному винаході передбачений спосіб інгібування передачі сигналів клітин, опосередкованої RAS, що включає приведення клітини в контакт із ефективною кількістю сполуки А. Інгібування передачі сигналів, опосередкованої RAS, можна оцінити й продемонструвати за допомогою широкої різноманітності шляхів, відомих із рівня техніки. Необмежувальні приклади включають демонстрацію (а) зниження GTPазної активності RAS; (b) зниження афінності зв'язування GTP або підвищення афінності зв'язування GDP; (c) підвищення k_{off} GTP або зниження k_{off} GDP; (d) зниження рівнів молекул, які опосередковують передачу сигналу, розташованих нижче на шляху RAS, наприклад зниження рівнів pMEK, pERK або pAKT; і/або (e) зниження ступеня зв'язування комплексу RAS із розташованими нижче за ходом сигнальними молекулами, включаючи без обмеження Raf. Набори та комерційно доступні аналізи можуть бути використані для визначення одного або декількох із вищевказаних.

У даному винаході також передбачені способи застосування сполуки А або фармацевтичних композицій за даним винаходом для лікування хворобливих станів, у тому числі без обмеження станів,

пов'язаних із мутацією G12C KRAS, HRAS або NRAS (наприклад, раку).

У деяких варіантах здійснення передбачений спосіб лікування раку, при цьому спосіб передбачає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки А, розкритої в даному документі. У деяких варіантах здійснення рак опосередкований мутацією G12C KRAS, HRAS або NRAS. У різних варіантах здійснення рак являє собою рак підшлункової залози, колоректальний рак або рак легені (наприклад, недрібноклітинний рак легені (місцево-поширений або метастатичний)). У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак жовчного міхура, рак щитоподібної залози та рак жовчних проток.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачений спосіб лікування порушення у суб'єкта, який потребує цього, де зазначений спосіб включає визначення того, чи є в суб'єкта мутація G12C KRAS, HRAS або NRAS, і, якщо в суб'єкта визначена наявність мутації G12C KRAS, HRAS або NRAS, введення суб'єкту терапевтично ефективної дози сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі.

Розкриті сполуки інгібують незалежний від якірних білків ріст клітин та, отже, мають потенціал до інгібуння метастазів пухлин. Відповідно, в іншому варіанті здійснення в даному винаході передбачений спосіб інгібуння метастазування пухлини, при цьому спосіб включає введення ефективної кількості сполуки А.

Мутації G12C KRAS, HRAS або NRAS також були ідентифіковані у разі гемобластозів (наприклад, форм раку, які уражують кров, кістковий мозок та/або лімфатичні вузли). Відповідно, певні варіанти здійснення спрямовані на введення сполуки А (наприклад, у формі фармацевтичної композиції) пацієнту, який потребує лікування гемобластозу. Такі злоякісні новоутворення включають без обмеження лейкози та лімфоми. Наприклад, сполуку А можна застосовувати для лікування захворювань, таких як гострий лімфобластний лейкоз (ALL), гострий мієлогенний лейкоз (AML), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), дрібноклітинна лімфоцитарна лімфома (SLL), хронічний мієлолейкоз (CML), гострий моноцитарний лейкоз (AMoL) і/або інші види лейкозу. В інших варіантах здійснення сполука А застосовна для лікування лімфом, таких як усі підтипи лімфоми Ходжкіна або неходжкінська лімфома. У різних варіантах здійснення сполука А застосовна для лікування злоякісних новоутворень із плазматичних клітин, таких як множинна мієлома, лімфома із клітин мантийної зони й макроглобулінемія Вальденстрема.

Визначення того, чи передбачає пухлина або рак мутацію G12C KRAS, HRAS або NRAS, може бути виконане шляхом оцінювання нуклеотидної послідовності, що кодує білок KRAS, HRAS або NRAS, шляхом оцінювання амінокислотної послідовності білка KRAS, HRAS або NRAS або шляхом оцінювання характеристик передбачуваного мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS. Послідовність дикого типу KRAS, HRAS або NRAS людини відома з рівня техніки (наприклад, № доступу NP203524).

Способи виявлення мутації в нуклеотидній послідовності KRAS, HRAS або NRAS відомі фахівцям у даній галузі. Такі способи включають без обмеження аналізи, у яких використовується полімеразна ланцюгова реакція-поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP), аналізи, у яких використовується полімеразна ланцюгова реакція-однонитковий конформаційний поліморфізм (PCR-SSCP), аналізи, в яких використовується ПЛР у режимі реального часу, секвенування продуктів ПЛР, аналізи, у яких використовується проведена щодо мутантного алеля специфічна ПЛР - ампліфікація (MASA), пряме секвенування, реакції подовження праймера, електрофорез, аналізи олігонуклеотидного лігування, гібридизаційні аналізи, аналізи TaqMan, аналізи SNP - генотипування, аналізи плавлення з високою роздільною здатністю та мікроматричні аналізи. У деяких варіантах здійснення зразки оцінюють щодо мутацій G12C KRAS, HRAS або NRAS за допомогою ПЛР у режимі реального часу. Під час ПЛР у режимі реального часу застосовують флуоресцентні зонди, специфічні щодо мутації G12C KRAS, HRAS або NRAS. Коли присутня мутація, зонд зв'язується, та виявляється флуоресценція. У деяких варіантах здійснення мутацію G12C KRAS, HRAS або NRAS ідентифікують із застосуванням способу прямого секвенування специфічних ділянок (наприклад, екзон 2 та/або екзон 3) у гені KRAS, HRAS або NRAS. Дана методика дозволить ідентифікувати всі можливі мутації у секвенованій ділянці.

Способи виявлення мутації в білку KRAS, HRAS або NRAS відомі фахівцям у даній галузі. Такі способи включають без обмеження виявлення мутантних KRAS, HRAS або NRAS із застосуванням зв'язувального засобу (наприклад, антитіла), специфічного щодо мутантного білка, електрофорез білків і вестерн-блотинг, а також пряме секвенування пептиду.

У способах визначення того, чи передбачає пухлина або рак мутацію G12C KRAS, HRAS або NRAS, може застосовуватись ряд зразків. У деяких варіантах здійснення зразок відбирають у суб'єкта, який має пухлину або рак. У деяких варіантах здійснення зразок являє собою свіжий зразок пухлини/раку. У деяких варіантах здійснення зразок являє собою заморожений зразок пухлини/раку. У деяких варіантах здійснення зразок являє собою фіксований у формаліні зразок, залитий у парафін. У деяких варіантах здійснення зразок являє собою зразок пухлинних клітин, що циркулюють (CTC). У деяких варіантах здійснення зразок переробляється на клітинний лізат. У деяких варіантах здійснення зразок переробляється на ДНК або РНК.

Даний винахід також стосується способу лікування гіперпроліферативного порушення у ссавця, який передбачає введення зазначеному ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки А або її фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення вказаний спосіб стосується лікування суб'єкта, який страждає на рак, такий як гострий мієлоїдний лейкоз, рак у підлітків, карцинома надниркової залози в дитячому віці, форми раку, пов'язані зі СНІДом (наприклад, лімфома та саркома Капоші), рак анального каналу, рак червоподібного відростка, види астроцитом, атипічний тератоїд, базальноклітинна карцинома, рак жовчних проток, рак сечового міхура, рак кістки, гліома стовбура головного мозку, пухлина головного мозку, рак молочної залози, бронхіальні пухлини, лімфома Беркитта, карциноїдна пухлина, атипічний тератоїд, ембріональні пухлини, ембріонально-клітинна пухлина, первинна лімфома, рак шийки матки, форми раку в дитячому віці, хордома, пухлини серця, хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), хронічний мієлолейкоз (CML), хронічні мієлопроліферативні порушення, рак товстого кишечника, колоректальний рак, краніофарингіома, шкірна Т-клітинна лімфома, позапечінкова протокова карцинома in situ (DCIS), ембріональні пухлини, рак CNS, рак ендометрію, епіндиміома, рак стравоходу, естезіонейробластома, саркома Юїнга, позачерепна ембріонально-клітинна пухлина, позагонадна ембріонально-клітинна пухлина, рак ока, фіброзна гістіоцитома кістки, рак жовчного міхура, шлунковий рак, карциноїдна пухлина шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкові стромальні пухлини (GIST), ембріонально-клітинна пухлина, гестаційна трофобластична пухлина, волосатоклітинний лейкоз, рак голови та шиї, рак серця, рак печінки, лімфома Ходжкіна, гіпофарингеальний рак, внутрішньоочна меланома, пухлини острівців підшлункової залози, нейроендокринні пухлини підшлункової залози, рак нирки, рак гортані, рак губи і ротової порожнини, рак печінки, лобулярна карцинома in situ (LCIS), рак легені, лімфома, метастатичний плоскоклітинний рак шиї із прихованим первинним захворюванням, серединна карцинома, рак ротової порожнини, синдроми множинних ендокринних неоплазій, множинна мієлома/неоплазія плазматичних клітин, фунгоїдний мікоз, мієлодиспластичні синдроми, мієлодиспластичні/мієлопроліферативні неоплазії, множинна мієлома, карцинома із клітин Меркеля, злоякісна мезотеліома, злоякісна фіброзна гістіоцитома кістки й остеосаркома, рак порожнини носа й навколоносових пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкінська лімфома, недрібноклітинний рак легені (NSCLC), рак порожнини рота, рак губ і ротової порожнини, рак ротоглотки, рак яєчників, рак підшлункової залози, папіломатоз, парагангліома, рак навколоносових пазух і порожнини носа, рак навколощитоподібної залози, рак статевого члена, рак глотки, плевропульмональна бластома, первинна лімфома центральної нервової системи (ЦНС), рак передміхурової залози, рак прямої кишки, перехідно-клітинний рак, ретинобластома, рабдоміосаркома, рак слинної залози, рак шкіри, рак шлунка (шлунковий рак), дрібноклітинний рак легені, рак тонкого кишечника, саркома м'яких тканин, Т-клітинна лімфома, рак яєчка, рак горла, тимома й рак виличкової залози, рак щитоподібної залози, перехідно-клітинний рак ниркової миски й сечоводу, трофобластична пухлина, незвичайні форми раку в дітей, рак сечівника, саркома матки, рак піхви, рак вульви або індукований вірусом рак. У деяких варіантах здійснення вказаний спосіб стосується лікування неракового гіперпроліферативного порушення, такого як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз), рестеноз або порушення, пов'язане з передміхуровою залозою (наприклад, доброякісна гіпертрофія передміхурової залози (BPH)).

У деяких варіантах здійснення способи лікування спрямовані на лікування форм раку легені, при цьому способи включають введення ефективної кількості сполуки А (або фармацевтичної композиції, що містить її) суб'єкту, який потребує цього. У певних варіантах здійснення рак легені являє собою недрібноклітинну карциному легені (NSCLC), наприклад аденокарциному, плоскоклітинну карциному легені або великоклітинну карциному легені. У деяких варіантах здійснення рак легені являє собою дрібноклітинну карциному легені. Інші форми раку легені, які можна лікувати за допомогою розкритих сполук, включають без обмеження залозисті пухлини, карциноїдні пухлини та недиференційовані форми карцином.

У даному винаході додатково передбачені способи модулювання активності G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS, здійснювані шляхом приведення білка в контакт із ефективною кількістю сполуки А. Модуляція може інгібувати або активувати активність білка. У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені способи інгібування активності білка, здійснювані шляхом приведення G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS у контакт із ефективною кількістю сполуки А в розчині. У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені способи інгібування активності G12C-мутантного білка KRAS, HRAS або NRAS, здійснювані шляхом приведення у контакт клітини, тканини або органа, які експресують білок, що становить інтерес. У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені способи інгібування активності білка в суб'єкта, у тому числі без обмеження гризунів і ссавців (наприклад, людини), здійснювані за допомогою введення суб'єкту ефективної кількості сполуки А. У деяких варіантах здійснення відсоток модуляції перевищує 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % або 90 %. У деяких варіантах здійснення відсоток інгібування перевищує 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % або 90 %.

У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені способи інгібування активності

G12C KRAS, HRAS або NRAS у клітині, здійснювані шляхом приведення зазначеної клітини в контакт із кількістю сполуки А, достатньою для інгібування активності G12C KRAS, HRAS або NRAS у зазначеній клітині. У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені способи інгібування активності G12C KRAS, HRAS або NRAS у тканині, здійснювані шляхом приведення зазначеної тканини в контакт із кількістю сполуки А, достатньою для інгібування активності G12C KRAS, HRAS або NRAS у зазначеній тканині. У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені способи інгібування активності G12C KRAS, HRAS або NRAS в організмі, здійснювані шляхом приведення зазначеного організму в контакт із кількістю сполуки А, достатньою для інгібування активності G12C KRAS, HRAS або NRAS у зазначеному організмі. У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені способи інгібування активності G12C KRAS, HRAS або NRAS у тварини, здійснювані шляхом приведення зазначеної тварини в контакт із кількістю сполуки А, достатньою для інгібування активності G12C KRAS, HRAS або NRAS у зазначеної тварини. У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені способи інгібування активності G12C KRAS, HRAS або NRAS у ссавця, здійснювані шляхом приведення зазначеного ссавця в контакт із кількістю сполуки А, достатньою для інгібування активності G12C KRAS, HRAS або NRAS у зазначеного ссавця. У деяких варіантах здійснення в даному винаході передбачені способи інгібування активності G12C KRAS, HRAS або NRAS у людини, здійснювані шляхом приведення зазначеної людини в контакт із кількістю сполуки А, достатньою для інгібування активності G12C KRAS, HRAS або NRAS у зазначеної людини. У даному винаході передбачені способи лікування захворювання, опосередкованого активністю G12C KRAS, HRAS або NRAS у суб'єкта, який потребує такого лікування.

ВІДБІР СУБ'ЄКТІВ І ТЕРАПЕВТИЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

У деяких варіантах здійснення суб'єкт, який піддавався лікуванню за допомогою сполуки А в розкритих способах, є суб'єктом, який піддавався щонайменше одному або декільком видам попередньої системної терапії раку (наприклад, сполука А являє собою другу або третю лінію терапії). У деяких варіантах здійснення суб'єкт, який піддавався лікуванню за допомогою сполуки А в розкритих способах, є суб'єктом, який характеризується прогресуванням захворювання після щонайменше однієї попередньої системної терапії раку (тобто сполука А являє собою другу лінію терапії). У деяких варіантах здійснення суб'єкт, який піддавався лікуванню за допомогою сполуки А в розкритих способах, є суб'єктом, який характеризується прогресуванням захворювання після щонайменше двох видів попередньої системної терапії раку (тобто сполука А являє собою третю лінію терапії). Види попередньої системної терапії раку можуть являти собою будь-яку терапію, схвалену регуляторним органом (наприклад, FDA або EMA) як лікування для даного типу та стадії раку. У деяких випадках попередня системна терапія раку являє собою терапію раку, яка ще не схвалена регуляторним органом, але проходить клінічні випробування. Якщо суб'єкт піддавався попередній системній терапії раку, то в деяких випадках суб'єкт не піддавався будь-якій системній терапії раку протягом щонайменше одного місяця, щонайменше двох місяців, щонайменше трьох місяців, щонайменше чотирьох місяців, щонайменше п'яти місяців або щонайменше шести місяців до початку терапії, розкритої в даному документі, за допомогою сполуки А.

У деяких варіантах здійснення в суб'єкта буде спостерігатися підтверджене діагностичними методами патологічне, місцево-поширене або метастатичне злоякісне новоутворення з мутацією p. G12C KRAS, визначеною за допомогою молекулярного тестування. Мутація буде підтверджена за допомогою тестування в центральній лабораторії перед включенням.

У деяких варіантах здійснення для NSCLC суб'єкти могли одержувати комбіновану терапію платиновмісними препаратами й/або види цільової терапії (тобто якщо молекулярне тестування визначило мутації в EGFR, ALK або протоонкогені ROS [ROS1], що кодує тирозин-протеїнкіназу, або експресію ліганду білка програмованої смерті [PD-L1]) перед одержанням AMG 510 (сполуки А).

У деяких варіантах здійснення NSCLC у суб'єктів повинен був прогресувати після одержання імунотерапії з використанням антитіла до PD1 або PD-L1 (у разі відсутності протипоказань) і/або комбінованої хіміотерапії платиновмісними препаратами й цільової терапії (якщо визначали діючі мутації онкогенних факторів [тобто EGFR, ALK і ROS1]). Суб'єкти повинні були одержувати не більш ніж 3 попередні лінії терапії.

У деяких варіантах здійснення для колоректального раку (CRC) суб'єкти повинні були одержувати щонайменше 2 попередні системні схеми під час терапії метастатичних форм раку. Для тих суб'єктів із CRC з пухлинами, які є MSI-H, щонайменше 1 з попередніх системних схем повинна являти собою лікування за допомогою або ніволумабу, або пембролізумабу, якщо вони були клінічно здатні приймати інгібітори й 1 із цих засобів схвалений для цього показання в регіоні або країні.

У деяких варіантах здійснення CRC у суб'єктів повинен був прогресувати після одержання фторпіримідину, й оксаліплатину, й іринотекану. Для тих суб'єктів із CRC з пухлинами, які є MSI-H, щонайменше 1 з попередніх системних схем повинна включати терапію з використанням антитіла до PD1, якщо вони були клінічно здатні приймати інгібітори й 1 із цих засобів схвалений для цього показання в регіоні або країні.

У деяких варіантах здійснення для поширених типів солідних пухлин, відмінних від NSCLC або

CRC, суб'єкти повинні були одержувати щонайменше одну попередню системну терапію, щоб не переносити або бути невідповідними для доступних видів терапії, відомих як такі, що забезпечують клінічну користь.

У деяких варіантах здійснення дози сполуки А не обов'язково можна вводити суб'єкту з їжею, як, наприклад, у разі споживання стандартизованої висококалорійної їжі з високим умістом жирів, або в стані натще (без їжі й рідин, за винятком води, протягом ≥ 10 годин). В одному варіанті здійснення дози сполуки А (наприклад, 960 мг один раз на добу) вводять із їжею або без неї.

За суб'єктом, що піддається терапії, спостерігають щодо небажаних явищ (АЕ) протягом курсу терапії. АЕ, пов'язане з лікуванням, являє собою АЕ, яке пов'язане з лікарським засобом. АЕ, що виникло під час лікування, являє собою АЕ, яке розвивається в суб'єкта, що піддається лікуванню, та не було наявне до початку терапії. У деяких випадках АЕ, що виникло під час лікування, не пов'язане або, як вважається, не пов'язане із самим лікуванням. АЕ характеризуються одним з п'яти ступенів: ступінь 1 являє собою легке АЕ; ступінь 2 являє собою помірне АЕ; ступінь 3 являє собою важке АЕ; ступінь 4 являє собою небезпечне для життя або інвалідизуюче АЕ; і ступінь 5 являє собою смерть, пов'язану з АЕ. У деяких випадках у суб'єкта не спостерігається будь-якого АЕ ступеня 3, яке пов'язане з лікуванням. У деяких випадках у суб'єкта не спостерігається будь-якого АЕ ступеня 3. У деяких випадках у суб'єкта не спостерігається будь-якого АЕ ступеня 4, яке пов'язане з лікуванням. У деяких випадках у суб'єкта не спостерігається будь-якого АЕ ступеня 4. У різних випадках у суб'єкта не спостерігається АЕ ступеня 3 або ступеня 4, яке пов'язане з лікуванням, після введення сполуки А протягом щонайменше одного місяця або щонайменше трьох місяців.

У різних випадках у суб'єкта, що піддається лікуванню за допомогою сполуки А, у способах, розкритих у даному документі, не спостерігається будь-якої дозопімітувальної токсичності (DLT) за дози, що вводиться. DLT являє собою будь-яке АЕ, відповідне критеріям, переліченим нижче, що виникає протягом першого циклу лікування за допомогою сполуки А (від дня 1 до дня 21), де взаємозв'язок із лікарським засобом не можна виключити. Градація АЕ ґрунтується на рекомендаціях, представлених в СТCAE версії 5.0. АЕ для оцінки DLT.

Гематологічна токсичність: фебрильна нейтропенія; інфекція у разі нейтропенії; нейтропенія ступеня 4; тромбоцитопенія ступеня ≥ 3 протягом >7 днів; тромбоцитопенія ступеня 3 із кровотечею ступеня ≥ 2 ; тромбоцитопенія ступеня 4; анемія ступеня 4.

Негематологічна токсичність ступеня ≥ 4 , блювота або діарея; діарея ступеня 3 або блювота ступеня 3, що тривають більш ніж 3 дні, незважаючи на оптимальну медичну підтримку; нудота ступеня ≥ 3 протягом 3 днів або більше, незважаючи на оптимальну медичну підтримку; АЕ будь-якого іншого ступеня ≥ 3 .

У різних випадках у суб'єкта згідно з розкритими способами спостерігається відповідь на терапію. У деяких випадках у суб'єкта спостерігається щонайменше стабільне захворювання (SD) внаслідок уведення сполуки А. У деяких випадках у суб'єкта спостерігається щонайменше часткова відповідь (PR) внаслідок уведення сполуки А. Відповідь суб'єкта оцінюють згідно із критеріями, визначеними RECIST 1.1, наприклад, як обговорювалося в Eisenhauer et al., Eur J Cancer, 45:228-247 (2009). Повна відповідь (CR) являє собою зникнення всіх цільових осередків, і будь-які патологічні лімфатичні вузли характеризуються зменшенням короткої осі до менше ніж 10 мм. Часткова відповідь (PR) являє собою зменшення на щонайменше 30 % суми діаметрів цільових осередків, якщо приймати як еталон суму діаметрів на вихідному рівні. Прогресування захворювання являє собою збільшення на щонайменше 20 % суми діаметрів цільових осередків, якщо приймати як еталон найменшу суму в дослідженні (у тому числі суму на вихідному рівні, якщо вона є найменшою в дослідженні), і при цьому має бути абсолютне збільшення на щонайменше 5 мм додатково до відносного збільшення на 20 %. Стабільне захворювання не являє собою ні достатнє пропорційне зменшення розмірів для визначення щодо PR, ні достатнє збільшення для визначення щодо PD. Контрольований перебіг захворювання відбувається у разі, якщо у пацієнта може чергуватися вияв стабільного захворювання й часткова відповідь. Розмір пухлини можна виміряти за допомогою радіографічного дослідження.

Комбінована терапія

У даному винаході також передбачені способи здійснення видів комбінованої терапії, у яких засіб, для якого відомо, що він модулює інші шляхи, або інші компоненти того самого шляху, або навіть набори цільових ферментів, що перекриваються, застосовують у комбінації із сполукою А або її фармацевтично прийнятною сіллю. В одному аспекті така терапія включає без обмеження комбінацію сполуки А, розкритої в даному документі, з хіміотерапевтичним засобом для забезпечення синергетичного або адитивного терапевтичного ефекту.

На сьогодні у даній галузі відомо багато хіміотерапевтичних препаратів, і їх можна застосовувати в комбінації із сполукою А. У деяких варіантах здійснення хіміотерапевтичний препарат вибраний із групи, що складається з інгібіторів мітозу, алкілувальних засобів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів факторів росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антигормонів, інгібіторів ангіогенезу й антиандрогенів. Необмежувальними прикладами є хіміотерапевтичні засоби, цитотоксичні засоби та

непептидні дрібні молекули, такі як Gleevec® (імаїнібу мезилат), Kyprolis® (карфілзоміб), Velcade® (бортезоміб), Casodex (бікалутамід), Iressa® (гефітініб), Venclexta™ (венетоклакс) та Adriamycin™ (докорубіцин), а також носій хіміотерапевтичних засобів. Необмежувальні приклади хіміотерапевтичних засобів включають алкілувальні засоби, такі як тіотепа і циклофосфамід (Cytoxan™); алкілсульфонати, такі як бусульфан, імпросульфан та піпосульфан; азириди, такі як бензодопа, карбоксон, метуредопа та уредопа; етиленіміни та метиламеламіни, у тому числі альтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід та триметилоломеламін; азотисті іприти, такі як хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорциклофосфамід, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, мехлоретаміну оксиду гідрохлорид, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урациловий іприт; нітрозосечовини, такі як кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, німустин, ранімустин; антибіотики, такі як аклациноміцини, актиноміцин, антраміцин, азасерин, блеомицини, кактиноміцин, каліхемицин, карабіцин, карміноміцин, карцинофілін, Casodex™, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубіцин, епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, мітоміцини, мікофенолова кислота, нугаламіцин, олівоміцини, пепломіцин, потфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, циностатин, зорубіцин; антиметаболіти, такі як метотрексат і 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пуринів, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідинів, такі як анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидеоксиуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин; андрогени, такі як калустерон, дромостанолону пропіонат, епітіостанол, мепітіостан, тестолактон; інгібітори синтезу гормонів кори наднирників, такі як аміноглютетимід, мітотан, трилостан; компенсатори фолієвої кислоти, такі як фролінова кислота; ацеглатон; альдофосфаміду глікозид; амінолевулінову кислоту; амсакрин; бестрабуцил; бісантрен; едотраксат; дефосфамін; демеколцин; діазиквон; елфомітин; еліптинію ацетат; етоглуцид; нітрат галію; гідроксисечовину; лентинан; лонідамін; мітогуазон; мітоксантрон; мопідамол; нітракрин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; подофілінову кислоту; 2-етилгідразид; прокарбазин; PSK; разоксан; сизофіран; спірогерманій; тенуазонову кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриетиламін; уретан; віндезин; дакарбазин; маномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид ("Ara-C"); циклофосфамід; тіотепа; таксани, наприклад паклітаксел та доцетаксел; ретиноєву кислоту; еспераміцини; капецитабін та фармацевтично прийнятні солі, кислоти або похідні будь-якого з наведених вище.

Також як придатні хіміотерапевтичні речовини, що поліпшують стан клітин, включені антигормональні засоби, які виконують функцію регулювання або інгібування дії гормонів на пухлини, такі як антиестрогени, в тому числі, наприклад, тамоксифен (Nolvadex™), ралоксифен, 4(5)-імідазоли, що інгібують ароматазу, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон і тореміфен (фарестон); а також антиандрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, лейпролід та гозерелін; хлорамбуцил; гемцитабін; 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платини, такі як цисплатин та карбоплатин; вінбластин; платина; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоміцин С; мітоксантрон; вінкрисдин; вінорелбін; навелбін; новантрон; теніпозид; дауноміцин; аміноптерин; кселода; ібандронат; камптотецин-11 (CPT-11); інгібітор топоізомерази RFS 2000; дифторметилорнітин (DMFO).

Сполуку А можна застосовувати в комбінації з протираковими лікарськими засобами, що звичайно прописуються, такими як Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, авіцин, абаговомаб, акридину карбоксамід, адекатумумаб, 17-N-аліламіно-17-деметоксигельданамицин, альфарадин, альвоцидид, 3-амінопіридин-2-карбоксальдегід тіосемікарбазон, амонафід, антрацендіон, імунотоксини до CD22, протипухлинні, антитуморогенні трави, апазиквон, атипримод, азатіоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бірікодар, бросталіцин, бріостатин, бутіонінсульфоксимін, CBV (хіміотерапія), калікулін, неспецифічні протипухлинні засоби клітинного циклу, дихлороцтова кислота, дискодермолід, ельсамітруцин, еноцитабін, епотилон, ерибулін, еверолімус, екстекан, ексисулінд, феругінол, фородезин, фосфестрол, режим хіміотерапії ICE, IT-101, імексон, іміквімод, індокарбазол, ірофулвен, ланіквідар, ларотаксел, леналідомід, локантон, луртотекан, мафосфамід, мітозолонід, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, екстракт азиміни, піксантрон, інгібітор протеасоми, ребекаміцин, резиквімод, рубітекан, SN-38, саліноспирамід А, сапацитабін, Stanford V, свайнсонін, талапорфін, тариквідар, тегафур-урацил, темодар, тесетаксел, триплатини тетранітрат, трис(2-хлоретил)амін, троксацитабін, урамустин, вадимезан, вінфлуїнін, ZD6126 або зосуквідар.

Сполука А передбачається для застосування у видах спільної терапії з хіміотерапевтичним препаратом, який являє собою протипухлинний засіб, такий як ацеманан, акларубіцин, альдеслейкін, алемтузумаб, алітретиноїн, альтретамін, аміфостин, амінолевулінова кислота, амрубіцин, амсакрин, анагрелід, анастрозол, ANCEP, анцестим, арглабін, триоксид миш'яку, BAM 002 (Novelos), бексаротен, бікалутамід, броксуридин, капецитабін, целмолейкін, цетрорелікс, кладрибін, клотримазол, цитарабіноксфосфат, DA 3030 (Dong-A), даклізумаб, денілейкін дифтитокс, деслорелін, дексразоксан,

дилазеп, доцетаксел, докозанол, доксеркальциферол, доксифлуридин, доксорубіцин, бромокриптин, кармустин, цитарабін, фторурацил, НІТ-диклофенак, інтерферон альфа, даунорубіцин, доксорубіцин, третиноїн, едельфозин, едреколомаб, ефлорнітин, емітефур, епірубіцин, епоетин бета, етопозиду фосфат, екземестан, екзисулінд, фадрозол, філграстим, фінастерид, флударабіну фосфат, форместан, фотемустин, нітрат галію, гемцитабін, гемтузумабзогаміцин, комбінація гімерацил/отерацил/тегафур, глікопін, гозерелін, гептаплатин, хоріонічний гонадотропін людини, зародковий альфа-фетопротеїн людини, ібандронова кислота, ідарубіцин, іміквімод, інтерферон альфа, інтерферон альфа, природний, інтерферон альфа-2, інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-N1, інтерферон альфа-n3, інтерферон альфакон-1, інтерферон альфа, природний, інтерферон бета, інтерферон бета-1а, інтерферон бета-1b, інтерферон гамма, природний інтерферон гамма-1а, інтерферон гамма-1b, інтерлейкін-1 бета, йобенгуан, іринотекан, ірсогладин, ланреотид, LC 9018 (Yakult), лефлуномід, ленограстим, лентинану сульфат, летрозол, лейкоцитарний альфа-інтерферон, лейпрорелін, левамизол + фторурацил, ліарозол, лобоплатин, лонідамін, ловастатин, мазопрокол, меларсопрол, метоклопрамід, міфепристон, мілтефозин, міримостим, некомплементарна двониткова РНК, мітогуазон, мітолактол, мітоксантрон, молграмостим, нафарелін, налоксон + пентазоцин, нартогратим, недаплатин, нілутамід, носкапін, новий еритропоез-стимулювальний білок, октреотид NSC 631570, опрелвекін, озатерон, оксаліплатин, паклітаксел, памідронова кислота, пегаспаргаза, пегінтерферон альфа-2b, натрію пентозану полісульфат, пентостатин, піцибаніл, пірарубіцин, антитимочитарні поліклональні антитіла кролика, поліетиленгліколь інтерферон альфа-2а, порфімер натрію, ралоксифен, ралтитрексед, разбуриказа, ренію Re 186 етидронат, RII ретинамід, ритуксимаб, ромуртид, самарію (153 Sm) лексидроном, сарграмостим, сизофіран, собузоксан, сонермін, стронцію-89 хлорид, сурамін, тазонермін, тазаротен, тегафур, темопорфін, темозоломід, теніпозид, тетрахлордекаоксид, талідомід, тимальфазин, тиротропін альфа, топотекан, тореміфен, тоситумомаб-йод 131, трастузумаб, треосульфат, третиноїн, трилостан, триметрексад, трипторелін, фактор некрозу пухлини альфа, природний, убенімекс, вакцина від раку сечового міхура, вакцина Маруямі, вакцина на основі лізату меланому, валрубіцин, вертепорфін, вінорелбін, вірулізин, зиностатинстималамер або золедренова кислота; абарелікс; AE 941 (Aeterna), амбамустин, антисенсовий олігонуклеотид, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимаб, децитабін, дексаміноглутетимід, діазиквон, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), енілурацил, етанідазол, фенретинід, філграстим SD01 (Amgen), фулвестрант, галоцитабін, гастрин 17 імунотен, HLA-B7 для генної терапії (Vical), гранулоцитарний макрофаговий колонієстимулювальний фактор, гістамін дигідрохлорид, ібритумомаб тіуксетан, іломастат, IM 862 (Cytran), інтерлейкін-2, іпроксифен, LDI 200 (Milkhaus), леридистим, лінтузумаб, MAb CA 125 (Biomira), протиракове MAb (Japan Pharmaceutical Development), MAb HER-2 і Fc (Medarex), ідіотипічне MAb 105AD7 (CRC Technology), ідіотипічне MAb CEA (Trilex), MAb LYM-1-йод 131 (Techniclone), MAb до поліморфного епітеліального муцину, мічене ітрієм 90 (Antisoma), маримастат, меногарил, мітумомаб, мотексафін гадоліній, MX 6 (Galderma), неларабін, нолатрексед, білок Р 30, пегвізомант, пеметрексед, порфіроміцин, приномастат, RL 0903 (Shire), рубітекан, сатраплатин, феноацетат натрію, спарфозинова кислота, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), тетратіомолібдат, талібластин, тромбopoетин, етилетиопурпурин олова, тирапазамін, протиракова вакцина (Biomira), протимеланомна вакцина (Нью-Йоркський університет), протимеланомна вакцина (інститут Слоуна-Кеттерінга), вакцина на основі онколізату меланому (Нью-Йоркський медичний коледж), вакцина на основі лізатів клітин вірусної меланому (Королівська лікарня Ньюкасла) або валсподар.

Сполуку А можна застосовувати в комбінації з хіміотерапевтичним препаратом, який являє собою інгібітор PD1, інгібітор PDL1, інгібітор MEK, інгібітор PI3K або інгібітор CDK4/6.

Інгібітори KRAS^{G12C} за даним винаходом можна застосовувати в комбінації з інгібіторами MEK. Конкретні інгібітори MEK, які можна застосовувати в комбінаціях за даним винаходом, включають PD-325901, траметиніб, пімасертиб, MEK162 [також відомий як бініметиніб], TAK-733, GDC-0973 і AZD8330. Конкретний інгібітор MEK, який можна застосовувати разом з інгібітором KRAS^{G12C} у комбінаціях за даним винаходом, являє собою траметиніб (торговельна марка: Mekinist®, комерційно доступний від компанії Novartis Pharmaceuticals Corp.). Інший конкретний інгібітор MEK являє собою N-(((2R)-2,3-дигідроксипропіл)окси)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфеніл)аміно)бензамід, також відомий як AMG 1009089, 1009089 або PD-325901. Інший конкретний інгібітор MEK, який можна застосовувати в комбінаціях за даним винаходом, включає кобіметиніб. У деяких випадках інгібітор MEK являє собою CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886, ARRY-438162 або PD-325901.

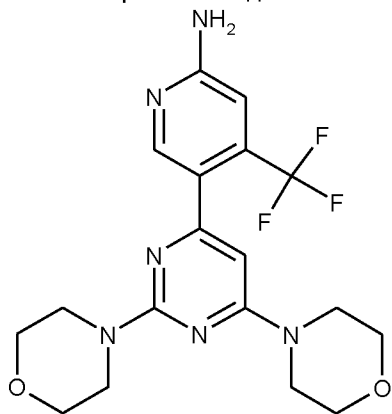
В іншому аспекті сполуку А можна застосовувати в комбінації з одним або декількома засобами, які являють собою інгібітор білка в шляху фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K). Приклади білків у шляху PI3K включають PI3K, mTOR та PKB (також відомий як Akt або AKT). Білок PI3K існує у декількох ізоформах, включно із α , β , δ або γ . Передбачається, що інгібітор PI3K може бути селективним щодо однієї або декількох ізоформ. Під "селективним" передбачається, що сполуки інгібують одну або декілька ізоформ більшою мірою, ніж інші ізоформи. Селективність являє собою

концепцію, добре відому фахівцям у даній галузі, і її можна виміряти за допомогою добре відомих аналізів *in vitro* або аналізів, які базуються на клітинній активності. Переважна селективність передбачає селективність, яка більш ніж у 2 рази, переважно в 10 разів або більш переважно в 100 разів більша стосовно однієї або декількох ізоформ, ніж інших ізоформ. В одному аспекті інгібітори PI3K, які можна застосовувати в комбінації із сполукою А, є селективними інгібіторами PI3K α . В іншому аспекті сполука являє собою селективний інгібітор PI3K δ . Ще в іншому аспекті сполука являє собою селективний інгібітор PI3K β .

Приклади інгібіторів PI3K, які можна застосовувати в комбінації із сполукою А, включають ті, що розкриті в наступних документах: опублікована РСТ-заявка № WO2010/151791, опублікована РСТ-заявка № WO2010/151737, опублікована РСТ-заявка № WO2010/151735, опублікована РСТ-заявка № WO2010151740, опублікована РСТ-заявка № WO2008/118455, опублікована РСТ-заявка № WO2008/118454, опублікована РСТ-заявка № WO2008/118468, опублікована заявка на патент США № US20100331293, опублікована заявка на патент США № US20100331306, опублікована заявка на патент США № US20090023761, опублікована заявка на патент США № US20090030002, опублікована заявка на патент США № US20090137581, опублікована заявка на патент США № US2009/0054405, опублікована заявка на патент США № US2009/0163489, опублікована заявка на патент США № US2010/0273764, опублікована заявка на патент США № US2011/0092504 або опублікована РСТ-заявка № WO2010/108074.

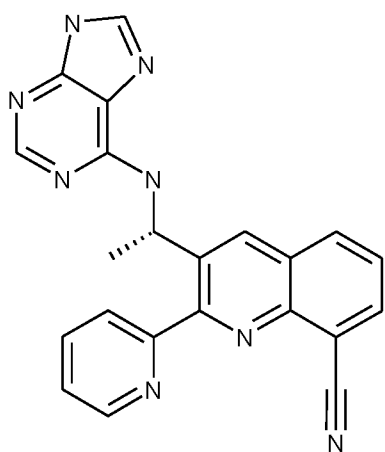
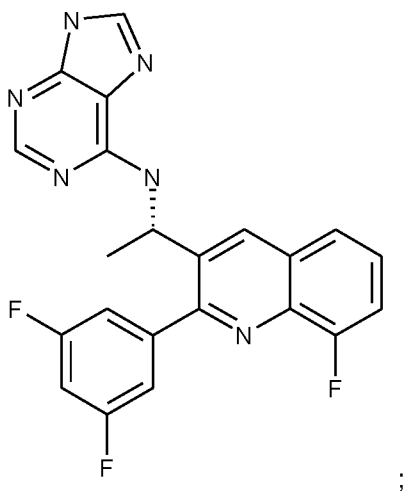
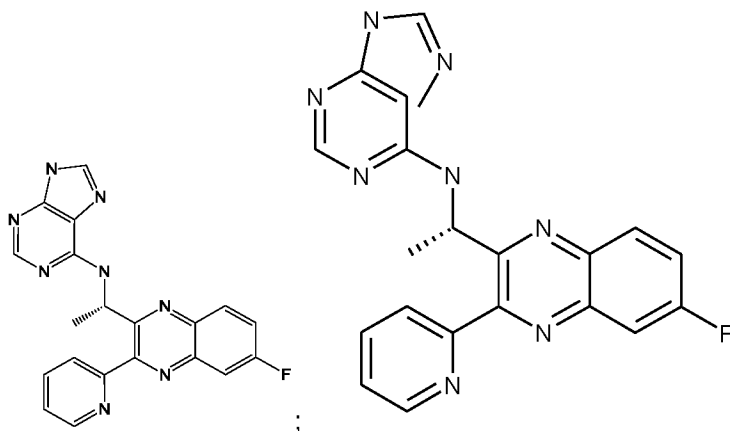
Зокрема, інгібітори PI3K включають без обмеження вортманін, аналоги 17-гідроксивортманіну, описані у WO 06/044453, 4-[2-(1H-індазол-4-іл)-6-[[4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-4-іл]морфолін (також відомий як GDC 0941 і описаний у публікаціях згідно з РСТ № WO 09/036082 і WO 09/055730), 2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(хінолін-3-іл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-c]хінолін-1-іл]феніл]пропіонітрил (також відомий як BEZ 235 або NVP-BEZ 235 і описаний у публікації згідно з РСТ № WO 06/122806), (S)-1-(4-((2-(2-амінопіримідин-5-іл)-7-метил-4-морфолінотієно[3,2-d]піримідин-6-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-гідроксипропан-1-он (описаний у публікації згідно з РСТ № WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-морфолініл)-8-феніл-4H-1-бензопіран-4-он, доступний від Axon Medchem), PI 103 гідрохлорид (3-[4-(4-морфолінілпіридо-[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]піримідин-2-іл]фенолу гідрохлорид, доступний від Axon Medchem), PIK 75 (N'-[(1E)-(6-бромімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)метиле]N, 2-диметил-5-нітробензолсульфоногідразиду гідрохлорид, доступний від Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-диметокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-c]хіназолін-5-іл)-нікотинамід, доступний від Axon Medchem), GDC-0941 бісмезилат (2-(1H-індазол-4-іл)-6-(4-метансульфонілпіперазин-1-ілметил)-4-морфолін-4-іл-тієно[3,2-d]піримідинбісмезилат, доступний від Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-фтор-2-гідроксифеніл)-фуран-2-іл]-мет-(Z)-иліден]-тіазолідин-2,4-діон, доступний від Axon Medchem) і TGX-221 (7-метил-2-(4-морфолініл)-9-[1-(феніламіно)етил]-4H-піридо-[1,2-a]піримідин-4-он, доступний від Axon Medchem), XL-765 і XL-147. Інші інгібітори PI3K включають деметоксивіридин, перифосин, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, паломід 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 й AEZS-136.

Переважні інгібітори PI3K для застосування в комбінації зі сполукою за даним винаходом

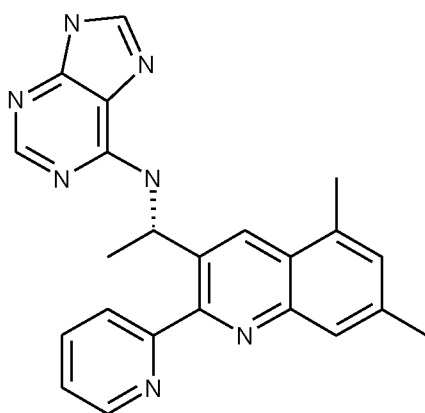


включають

, також відомий як бупарлісіб, досліджувану малу



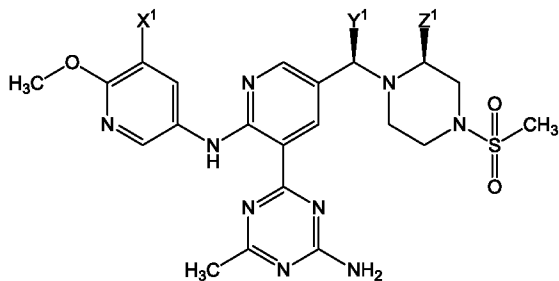
; або



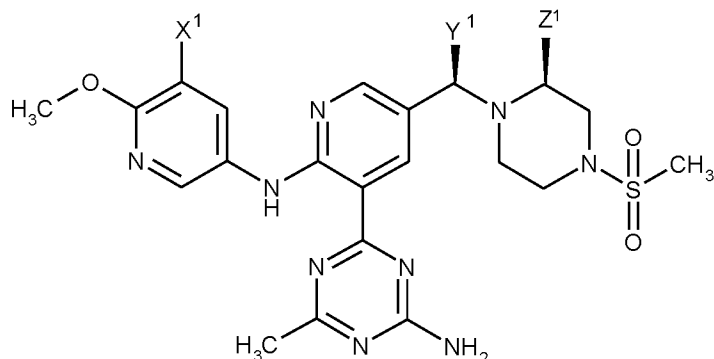
;

або їхню фармацевтично прийнятну сіль.

Також переважними як інгібітор PI3K є сполука формули IIa нижче або її фармацевтично прийнятна сіль,



Ia



IIa, де X^1 являє собою фтор або водень; Y^1

являє собою водень або метил; і Z^1 являє собою водень або метил. Конкретний інгібітор PI3K, який можна застосовувати в комбінаціях, являє собою AMG 511 (також відомий як AMG 2539965 або 2539965), який представлений у прикладі 148 з опублікованої РСТ-заявки WO2010/126895.

Інші інгібітори PI3K, які можна застосовувати в комбінації із сполукою А в комбінаціях, розкритих у даному документі, включають інгібітори всіх типів PI3K, такі як BKM120 і GDC-0941; селективні інгібітори PI3K α , такі як AMG 511 і BYL719; і селективні інгібітори PI3K β , такі як GSK-2636771.

Відомі сполуки, які інгібують як PI3K, так і mTOR (подвійні інгібітори). У ще одному аспекті в даному винаході передбачене використання подвійних інгібіторів PI3K і mTOR для застосування в комбінації з інгібіторами KRAS^{G12C}. Прикладом конкретного подвійного інгібітора є GDC-0980.

mTOR є білком шляху PI3K. Іншим аспектом даного винаходу є застосування інгібітора mTOR у комбінації з інгібіторами KRAS^{G12C}. Інгібітори mTOR, які можна застосовувати в комбінації із сполукою А, включають інгібітори, розкриті в наступних документах: опублікованій РСТ-заявці № WO2010/132598 і опублікованій РСТ-заявці № WO2010/096314. Інгібітори mTOR, які можна застосовувати в комбінації із сполукою А, включають AZD2014 і MLN0128.

РКВ (АКТ) також є білком шляху PI3K. Іншим аспектом даного винаходу є застосування інгібітора АКТ у комбінації із сполукою А. Інгібітори АКТ, які можна застосовувати, включають інгібітори, розкриті в наступних документах: патент США № 7354944, патент США № 7700636, патент США № 7919514, патент США № 7514566, публікація заявки на патент США № US 2009/0270445 А1, патент США № 7919504, патент США № 7897619 або опублікована РСТ-заявка № WO 2010/083246 А1. Конкретні інгібітори АКТ, які можна застосовувати в комбінаціях, включають МК-2206, GDC-0068 і AZD5363.

Сполуку А також можна застосовувати в комбінації з інгібіторами CDK4 і/або 6. Інгібітори CDK 4 і/або 6, які можуть бути використані в комбінаціях за даним винаходом, включають без обмеження розкриті в наступних документах: опублікованій РСТ-заявці № WO 2009/085185 або публікації заявки на патент США № US2011/0097305.

Антитіла до PD-1 включають без обмеження пембролізумаб (Keytruda™), ніволумаб, AUNP-12, AMG401 і підилізумаб. Ілюстративні антитіла до PD-1 і способи їх застосування описані в Goldberg et al., Blood 110(1):186-192 (2007), Thompson et al., Clin. Cancer Res. 13(6):1757-1761 (2007) і Korman et al., у міжнародній заявці № РСТ/JP2006/309606 (публікація № WO 2006/121168 А1), кожне з яких явно включено в даний документ за допомогою посилання.

Сполуку А можна застосовувати в комбінації із засобами, розкритими в даному документі, або іншими придатними засобами залежно від стану, лікування якого здійснюють. Отже, у деяких варіантах здійснення сполука А буде вводитися разом з іншими засобами, описаними вище. Під час застосування в комбінованій терапії сполуку А вводять одночасно або роздільно із другим засобом. Дане введення в комбінації може включати одночасне введення двох засобів у тій самій лікарській формі, одночасне введення в окремих лікарських формах і роздільне введення. Тобто сполуку А і будь-який із засобів, описаних вище, можна складати разом у тій самій лікарській формі та вводити одночасно. Альтернативно сполуку А і будь-який із засобів, описаних вище, можна вводити одночасно, де обидва засоби присутні в окремих складах. В іншому альтернативному варіанті за введенням сполуки А може відразу відбуватися введення будь-якого із засобів, описаних вище, або

навпаки. У деяких варіантах здійснення протоколу роздільного введення сполуку А і будь-який із засобів, описаних вище, вводять з інтервалом декілька хвилин, або з інтервалом декілька годин, або з інтервалом декілька днів.

Приклади

Дослідження фази 1 сполуки А

Перші результати

Дослідження введення доз сполуки А: у дослідження були включені пацієнти, у яких визначили рак, що має мутацію G12C KRAS. Пацієнти були дорослими пацієнтами з місцево-поширеними або метастатичними солідними пухлинами з мутацією G12C KRAS. Усі пацієнти раніше одержували види попередньої стандартної терапії залежно від типу пухлини та стадії захворювання. У жодного пацієнта не спостерігалися активні метастази в головному мозку. Пацієнти в дослідженні введення доз мали наступні діагнози: 14 із недрібноклітинним раком легені (NSCLC); 10 із колоректальним раком (CRC) і два з іншою солідною пухлиною з мутацією G12C KRAS. Сполуку А вводили перорально один раз на добу в розрахунковій дозі. Пацієнтам давали дози сполуки А, що становлять 180 мг, 360 мг, 720 мг або 960 мг, і проводили радіографічні дослідження кожні шість тижнів.

Небажані явища, про які повідомлялося під час приймання сполуки А, показані в таблицях 1 і 2 нижче. Із повідомлених шести серйозних небажаних явищ про жодне не повідомлялося, що воно пов'язане із сполукою А. Із шести серйозних небажаних явищ два були ступеня 3 (1 пневмонія, 1 злоякісне закупорювання жовчних шляхів); одне ступеня 4 (перикардіальний випіт) і три смертельними (1 задишка; 2 метастатичний колоректальний рак). У жодного пацієнта не повідомлялося про будь-які DLT, пов'язані небажані явища ступеня 4 або серйозні пов'язані небажані явища.

Таблиця 1

Небажане явище, що виникло під час лікування

Небажане явище	Ст. 1, n	Ст. 2, n	Ст. 3, n	Усі ступені, n
Будь-яке небажане явище, що виникло під час лікування				25
Знижений апетит	3	3	0	6
Діарея	5	0	1	6
Утома	1	3	1	5
Головний біль	3	1	1	5
Кашель	2	2	0	4
Приплив жару	4	0	0	4
Нудота	4	0	0	4

Таблиця 2

Небажане явище, пов'язане з лікуванням

Небажане явище	Ст. 1, n	Ст. 2, n	Небажане явище	Ст. 1, n	Ст. 2, n
Діарея	3		Метеоризм	1	
Знижений апетит	2		Блювота	1	
Нудота	2		Утома	1	
Підвищений рівень креатинфосфокінази	1		Гіперкаліємія		1
Підвищений рівень або зміна рівня AST	1	1	Зниження абсолютного змісту лейкоцитів	1	
Підвищений рівень або зміна рівня ALT	1	1	Протеїнурія		1
Рівень лужної фосфатази	1	1	Пірексія	1	
Хейліт		1	Артралгія	1	
Сухість у роті	1		Приплив жару	1	

Небажане явище ступеня 3	n				
Анемія	1				
Діарея	1				

^a Пацієнт мав анемію ступеня 2 на вихідному рівні; ^b тривала 2 дні

Індивідуальна відповідь на терапію за допомогою сполуки А. Випадок № 1. Жінка у віці 61 року з діагнозом метастатичного NSCLC з G12C KRAS у 2010 р. одержувала попередню терапію карбоплатином/таксолем із серпня 2010 р. до жовтня 2010 р.; потім карбоплатином/пеметрекседом із жовтня 2016 р. до червня 2017 р.; потім ніволумабом із серпня 2017 р. до квітня 2018 р.; потім вводили сполуку А в дозі 180 мг. У неї спостерігалася часткова відповідь при дозі 180 мг (-34 %) під час одного з її шеститижневих оцінювань. Вона переносила лікарський засіб і продовжувала його введення протягом більш ніж 27 тижнів.

Випадок № 2. Чоловік у віці 59 років із діагнозом метастатичного NSCLC з G12C KRAS у 2013 р. одержував попередню терапію карбоплатином/пеметрекседом із лютого 2014 р. до лютого 2015 р.; ерлотинібом із квітня 2015 р. до червня 2015 р.; ніволумабом із серпня 2015 р. до серпня 2017 р.; дасатинібом із липня 2016 р. до серпня 2017 р.; M3541 (біологічними препаратами, що цілеспрямовано впливають) із жовтня 2017 р. до листопада 2017 р.; потім вводили сполуку А в дозі 360 мг. У нього спостерігалася часткова відповідь (-80 %) під час одного з його шеститижневих оцінювань. Він переносив лікарський засіб і продовжував його введення протягом більш ніж 14 тижнів.

Випадок № 3. Жінка у віці 34 років із діагнозом метастатичної аденокарциноми товстої кишки з G12C KRAS у 2014 р. одержувала попередню терапію FOLFOX і HIPEC у серпні 2015 р., після чого FOLOX до грудня 2015 р.; FOLFIRI із PD у серпні 2016 р.; HIPEC у жовтні 2016 р.; капецитабіном + бевацизумабом у серпні 2017 р.; клінічне випробування фази I у березні-червні 2018 р.; потім була включена в клінічне випробування фази I у жовтні 2018 р. для сполуки А, і їй вводили сполуку А в дозі 360 мг. У неї спостерігалася стабільне захворювання (-18 %) під час одного з її шеститижневих оцінювань. У неї також спостерігалася біохімічна відповідь, де її біомаркери СА 19-9 і САЕ швидко знижувалися після введення сполуки А і залишалися на нижчих рівнях під час курсу терапії за допомогою сполуки А (фігура 1). Вона переносила лікарський засіб і продовжувала його введення протягом більш ніж 22 тижнів.

Відповіді пухлин у вигляді NSCLC. Пацієнти, які мають NSCLC KRAS G12C, одержували добову дозу, що становила 180 мг, 360 мг, 720 мг або 960 мг, і в 9 з 10 досліджуваних пацієнтів спостерігалася щонайменше стабільна відповідь захворювання на терапію, основана на радіографічних дослідженнях, проведених кожні шість тижнів, результати показані на фігурі 2 з розрахунковою дозою, відзначеною під кожною гістограмою. Тривалість і лікування суб'єктів у дослідженні NSCLC також показані на фігурі 3, де верхні чотири стовпчики відповідають пацієнтам, які одержують 960 мг загальної добової дози, наступні шість стовпчиків відповідають пацієнтам, які одержують 720 мг загальної добової дози; наступний стовпчик відповідає пацієнту, який одержує 360 мг загальної добової дози, і нижні три стовпчики відповідають пацієнтам, які одержують 180 мг загальної добової дози.

Відповіді CRC та інших солідних пухлин. Пацієнти, які мають CRC або іншу солідну пухлину з G12C KRAS, одержували добову дозу, що становила 180 мг, 360 мг, 720 мг або 960 мг, і результати 17 з 19 досліджуваних пацієнтів показані на фігурі 4 (у двох не показане прогресування перед тижнем 6, і вони не піддавалися першому шеститижневому оцінюванню). Результати на фігурі 4 основані на радіографічних дослідженнях, проведених під час кожного шеститижневого оцінювання. Тривалість і лікування суб'єктів у дослідженні CRC/інших також показані на фігурі 5, де верхні два стовпчики відповідають пацієнтам, які одержують 960 мг загальної добової дози, наступні п'ять стовпчиків відповідають пацієнтам, які одержують 720 мг загальної добової дози; наступні одинадцять стовпчиків відповідають пацієнтам, які одержують 360 мг загальної добової дози, і нижні три стовпчики відповідають пацієнтам, які одержують 180 мг загальної добової дози.

Результати дослідження фази 1 сполуки А. Тридцять п'ять пацієнтів, що мають рак із G12C KRAS (19 CRC, 14 NSCLC, 2 інших - червоподібного відростка), були включені в дослідження фази 1 для сполуки А. Усі одержували 2 або більше попередніх ліній терапії. Про DLT не повідомлялося. У шістнадцяти пацієнтів повідомлялося про небажані явища, пов'язані із сполукою А, у двох - про пов'язані небажані явища ступеня 3 (анемія й діарея). Найкращі відповіді пухлин наводили в таблиці, і при цьому в дослідженні залишилися 26 пацієнтів. Результати показані нижче в таблиці 3.

Таблиця 3

Небажане явище, пов'язане з лікуванням
Найкраща відповідь пухлини у 29* пацієнтів

	Частота	Тривалість відповіді або стабільне захворювання**
--	---------	---

NSCLC (n=10)		
Часткова відповідь	5 (2 підтверджені)	7,3-27,4 тижня
Стабільне захворювання	4	8,4-25,1 тижня
Прогресування захворювання	1***	Н/д
CRC/інше (n=19)		
Стабільне захворювання	14	7,3-24,0 тижня
Прогресування захворювання	5***	Н/д

* Шість пацієнтів (4 NSCLC; 2 CRC/ інше) не мали змін після вихідного рівня на основі рентгенографічного дослідження на дату припинення збору даних (4 квітня 2019 р.).

**Тривалість відповіді на дату припинення збору даних. Усі 5 пацієнтів із частковою відповіддю все ще перебували на лікуванні на дату припинення збору даних.

***Двоє із цих пацієнтів (1 NSCLC; 1 CR) мали раннє (до 6 тижнів) клінічне прогресування захворювання.

Фармакокінетика сполуки А, що вводиться в дозі 960 мг перорально, була наступною: C_{max} , що становить 7,84 мкг/мл (SD, що становить 8,09); $AUC_{0-24 \text{ год.}}$ - 140 год.*мкг/мл (SD, що становить 117); $t_{1/2,z}$ - 6,5 год. (SD, що становить 4,2-8,0).

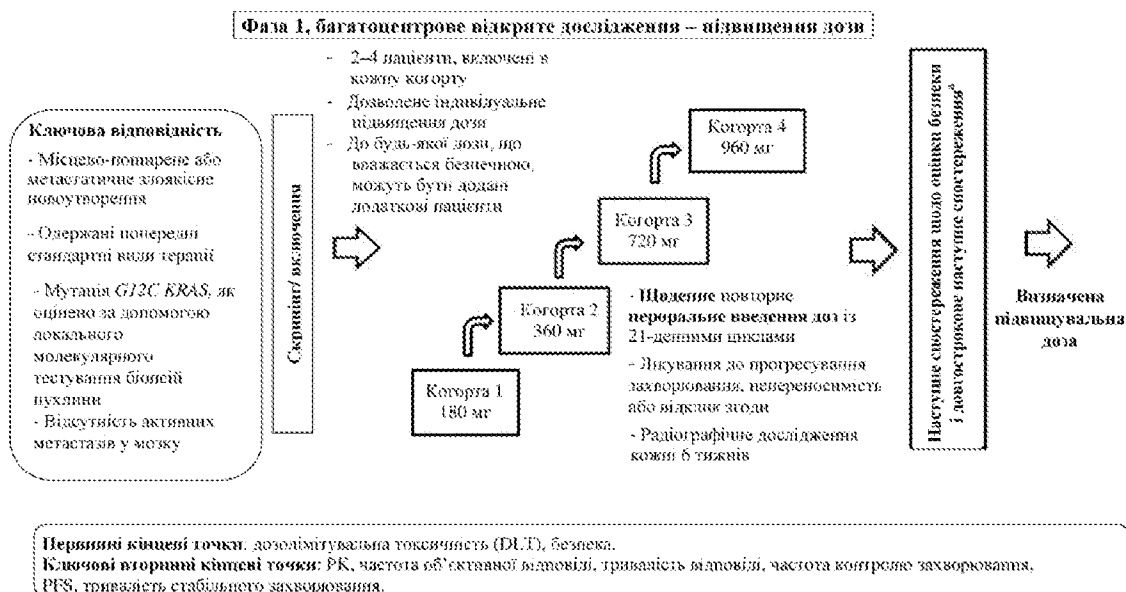
Оновлені результати

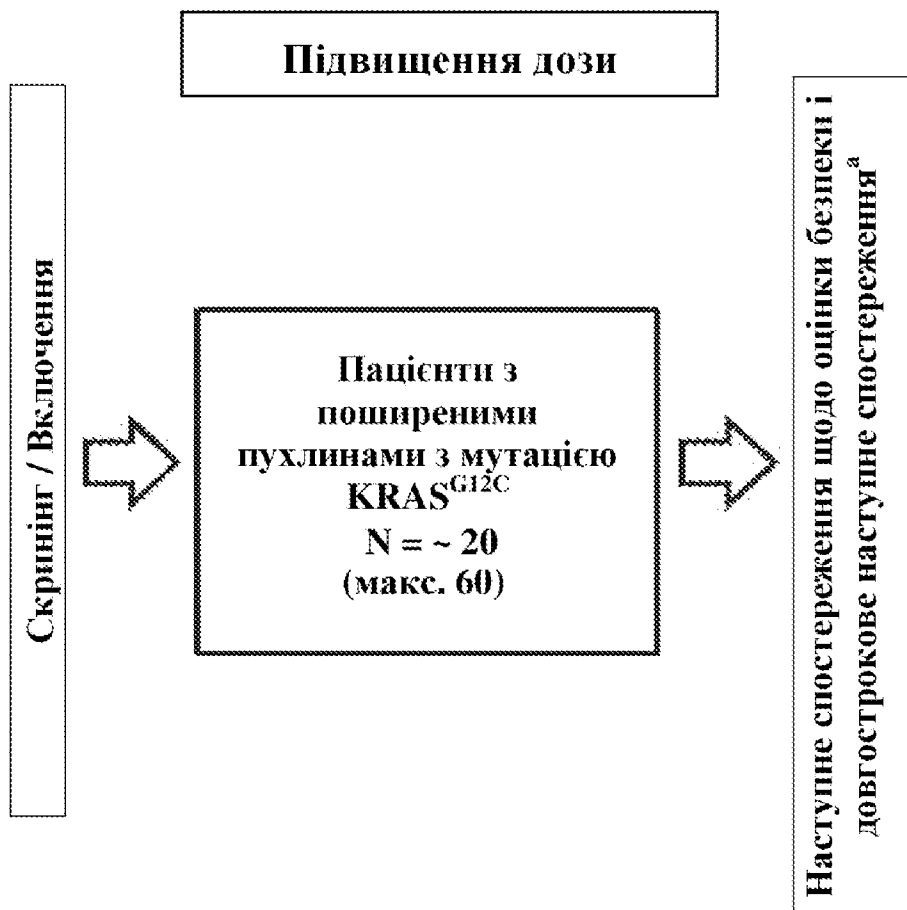
Оновлені результати цього дослідження були представлені у вигляді постера в Govindan, R., et al., "Phase 1 Study of AMG 510, a Novel KRAS^{G12C} Inhibitor, in Advanced Solid Tumors With KRAS p. G12C Mutation" на засіданні Європейського товариства медичної онкології (ESMO) 27 вересня - 1 жовтня 2019 р. у Барселоні, Іспанія, і їхній уміст цим включений у їхньому повному обсязі. Додаткові результати цього дослідження будуть представлені у Fakih, M. G., et al., "CodeBreak 100: activity of AMG 510, a novel small molecule inhibitor of KRAS^{G12C}, in patients with advanced colorectal cancer" і Hong, D. S., et al., "CodeBreak 100: Phase 1 study of AMG 510, a novel KRAS^{G12C} inhibitor, in patients with advanced solid tumors other than non-small-cell lung cancer (NSCLC) and colorectal cancer (CRC)" на засіданні Американського товариства клінічної онкології (ASCO) 29-31 травня 2020 р. (дистанційно), і їхній уміст цим включений у їхніх повних обсягах.

Дослідження також опубліковане як "A Phase 1/2, Study Evaluating the Safety, Tolerability, PK, and Efficacy of AMG 510 in subjects with a Specific KRAS Mutation (CodeBreak 100)", Clinicaltrials.gov, № ідентифікатора NCT03600883, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03600883> (останнє звернення 3 травня 2020 р.), і його вміст цим включений у його повному обсязі.

Наступні дані показують, що сполука А продемонструвала ранню багатообіцяючу протипухлинну активність у пацієнтів із поширеними солідними пухлинами, що несуть мутацію p. G12C KRAS, такими як NSCLC, CRC й інші типи пухлин.

План клінічного дослідження стисло описаний на схемі нижче.





^a30 (+7) днів після закінчення лікування для наступного спостереження стосовно оцінки безпеки; кожні 12 тижнів протягом довгострокового наступного спостереження. PK: фармакокінетика; PFS: виживаність без прогресування.

Пацієнти з недрібноклітинним раком легені (NSCLC)

Перший пацієнт був включений 27 серпня 2018 р. До дати припинення збору даних 17 липня 2019 р. були включені 76 пацієнтів, із них 34 з NSCLC (один із SCLC (цей пацієнт був записаний як SCLC (категорія "інший тип пухлини") на момент припинення збору даних і змінений на NSCLC дослідним центром-учасником після припинення збору даних)). У когорті підвищення доз включили 45 пацієнтів (загальна добова доза 180 мг (N=6), загальна добова доза 360 мг (N=13), загальна добова доза 720 мг (N=11), загальна добова доза 960 мг (N=15)) і в розширену когорті включили 31 пацієнта (загальна добова доза 960 мг (N=31)), що дало в результаті 55 оцінюваних пацієнтів, які пройшли перше 6-тижневе дослідження або характеризувалися раннім прогресуванням захворювання (PD). Із 76 включених пацієнтів 52 продовжували лікування та 24 припинили лікування через PD (N=22) і смерть (N=2). Слід зазначити тут, що жоден із випадків припинення не був спричинений небажаними ефектами, пов'язаними з лікуванням.

Таблиця 4

Вихідні характеристики

Вихідні характеристики	N=76
Медіанний вік (діапазон) - років	59,0 (33,0-78,0)
Жінки - n (%)	40 (52,6)
Тип первинної пухлини - n (%)	
NSCLC	34 (44,7)
CRC	36 (47,4)
SCLC ^a	1 (1,3)
Рак апендикса	3 (3,9)
Рак ендометрію	1 (1,3)
Рак тонкого кишечника	1 (1,3)

Показник загального стану за шкалою ECOG на вихідному рівні - n (%)	
0	20 (26,3)
1	53 (69,7)
2	3 (3,9)
Попередні лінії системної протиракової терапії - n (%)	
1	5 (6,6)
2	9 (11,8)
> 2	62 (81,6)
Число видів попередньої системної протиракової терапії - медіана (діапазон)	4,0 (1-10)

^a Тип пухлини цього пацієнта реєстрували як SCLC (інші типи пухлин) до моменту припинення збору даних; при цьому дослідний центр-учасник оновлював тип пухлини до NSCLC після припинення збору даних. CRC = колоректальний рак; ECOG = Східна об'єднана онкологічна група; NSCLC = недрібноклітинний рак легені; SCLC = дрібноклітинний рак легені.

У наступній таблиці наведена частота небажаних явищ (АЕ) у пацієнтів. Про дозолімітувальну токсичність не повідомлялося. Додатково не повідомлялося про серйозні, пов'язані з лікуванням або смертельні АЕ. Найголовніше АЕ, пов'язані з лікуванням, не призводили до припинення лікування. У результаті визначили 960 мг загальної добової дози сполуки А як підвищувальну дозу та рекомендовану дозу фази 2.

Таблиця 5

Збірні дані частоти небажаних явищ (АЕ) у пацієнтів

	Усі АЕ (N=76) - n (%)	Усі АЕ, пов'язані з лікуванням (N=76) - n (%)
Будь-який ступінь	57 (75,0)	26 (34,2)
Ступінь ≥ 2	44 (57,9)	14 (18,4)
Ступінь ≥ 3	24 (31,6)	6 (7,9)
Ступінь ≥ 4	8 (10,5)	0 (0)
Дозолімітувальна токсичність	0 (0)	0 (0)
Серйозні АЕ	17 (22,4)	0 (0) ^c
Смертельні АЕ	7 (9,2) ^a	0 (0)
АЕ, що призводять до припинення лікування	2 (2,6) ^b	0 (0)

^a Сім пацієнтів характеризувалися наступними смертельними АЕ: задишкою, аспірацією, метастатичним раком легені, метастатичним колоректальним раком і компресійним переломом хребта; жодне не було пов'язане з лікуванням.

^b Два пацієнти з CRC припинили лікування через АЕ метастатичного колоректального раку.

^c Один пацієнт із NSCLC мав респіраторну інфекцію, яка спочатку була зареєстрована як серйозне АЕ, пов'язане з лікуванням, у стислому описі; після стислого опису дослідний центр підтвердив, що вона не була пов'язана з лікуванням, а була основним захворюванням.

CRC = колоректальний рак; NSCLC = недрібноклітинний рак легені.

Частота небажаних реакцій (АЕ), пов'язаних із лікуванням, у пацієнтів докладно показана в таблиці нижче. Таким чином, у 26 із 76 пацієнтів (34,2 %) повідомлялося про АЕ, пов'язані з лікуванням, більшість із яких мали ступінь 1 або 2. У 6 із 76 пацієнтів (7,9 %) повідомлялося про 1 або декілька небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням, ступеня 3 (діарея та анемія). Будь-які небажані явища, пов'язані з лікуванням, ступеня 4 або вище не спостерігалися.

Таблиця 6

Частота небажаних явищ (АЕ), пов'язаних із лікуванням, у пацієнтів

	Будь-який ступінь (N=76) n (%)	Ступінь 3 (N=76) n (%)
Будь-яке АЕ, пов'язане з лікуванням	26 (34,2)	6 (7,9)

Діарея	11 (14,5)	4 (5,3)
Нудота	3 (3,9)	0 (0)
Сухість у роті	2 (2,6)	0 (0)
Біль у животі	1 (1,3)	0 (0)
Хейліт	1 (1,3)	0 (0)
Відрижка	1 (1,3)	0 (0)
Метеоризм	1 (1,3)	0 (0)
Блювота	1 (1,3)	0 (0)
Підвищений рівень ALT	2 (2,6)	0 (0)
Підвищений рівень AST	2 (2,6)	0 (0)
Підвищений рівень лужної фосфатази в крові	2 (2,6)	0 (0)
Підвищений рівень креатинфосфокінази в крові	2 (2,6)	0 (0)
Аланінамінотрансфераза	1 (1,3)	0 (0)
Аспартатамінотрансфераза	1 (1,3)	0 (0)
Зменшена кількість лімфоцитів	1 (1,3)	0 (0)
Зменшена кількість білих кров'яних клітин	1 (1,3)	0 (0)
Анемія	3 (3,9)	3 (3,9)
Лейкопенія	1 (1,3)	0 (0)
Знижений апетит	2 (2,6)	0 (0)
Гіперкаліємія	1 (1,3)	0 (0)
Гіпокаліємія	1 (1,3)	0 (0)
Утома	2 (2,6)	0 (0)
Дисгевзія	1 (1,3)	0 (0)
Периферична нейропатія	1 (1,3)	0 (0)
Артралгія	1 (1,3)	0 (0)
Протеїнурія	1 (1,3)	0 (0)
Носова кровотеча	1 (1,3)	0 (0)
Висип	1 (1,3)	0 (0)
Приплив жару	1 (1,3)	0 (0)

ALT = аланінамінотрансфераза; AST = аспартатамінотрансфераза.

Фармакокінетичний (PK) профіль сполуки А (пероральна загальна добова доза 960 мг) до дати припинення збору даних РК 24 липня 2019 р. (N=32, у тому числі пацієнти з NSCLC і CRC) був наступним (середнє геометричне; % коефіцієнта мінливості (CV)): максимальна концентрація в сироватці крові (C_{max}) 7,50 мкг/мл (98,3 %), площа під фармакокінетичною кривою (AUC) 65,3 год.*мкг/мл (81,7 %) і період напіввиведення ($t_{1/2,z}$) 5,5 год. (1,8). Концентрація в сироватці крові після введення залишалася протягом щонайменше 22 год. вище від 90 % інгібувальної концентрації *in vitro* (IC_{90}) у 2-годинному аналізі фосфорильованої кінази, регульованої позаклітинними сигналами (pERK).

Найкраща відповідь пухлини у пацієнтів з NSCLC за всіх рівнів доз і за дози 960 мг представлена у таблиці нижче.

Таблиця 7

Частота небажаних явищ (AE), пов'язаних із лікуванням, у пацієнтів

Результати лікування за критерієм ефективності	Оцінювані пацієнти (N=23)	Оцінювані пацієнти, які одержують 960 мг (N=13)
Найкраща загальна відповідь		
PR - n (%)	11 (48)	7 (54)
SD - n (%)	11 (48)	6 (46)
PD - n (%)	1 (4)	0 (0)
Частота об'єктивної відповіді ^a	48 %	54 %
Частота контролю захворювання ^b	96 %	100 %

^a Оцінка відповіді ґрунтується на модифікованих критеріях RECIST 1.1.

^b PR або SD у тиждень 6.

PR: часткова відповідь; SD: стабільне захворювання; PD: прогресування захворювання.

Оцінювані пацієнти: пацієнти, які пройшли перше 6-тижневе дослідження або мали раннє PD.

Ефективність сполуки А в пацієнтів з NSCLC показана на фігурі 6 (% зміни суми найбільших діаметрів відносно вихідного рівня порівняно з оцінюваними пацієнтами з NSCLC з доступними даними щодо пухлини після вихідного рівня (N=22)). Слід зазначити, що пацієнти, представлені у крайньому правому стовпчику, що піддавалися лікуванню за допомогою загальної добової дози 960 мг, характеризувалися повною відповіддю на цільовий осередок.

На фігурі 7 показана ефективність сполуки А у пацієнтів із NSCLC з урахуванням часу на відповідь і тривалість лікування (оцінювані пацієнти з NSCLC (N=23) порівняно із тривалістю лікування в тижнях). 11 пацієнтів демонстрували часткову відповідь (PR) з медіанною тривалістю лікування, що становила 15,1 тижня (діапазон 4,1 - 42,3). Продовжували участь у дослідженні 8 із цих 11 пацієнтів. Додатково 11 пацієнтів демонстрували стабільне захворювання (SD) із медіанною тривалістю лікування, що становила 10,0 тижня (діапазон 4,1 - 35,1). Продовжували участь у дослідженні 8 із цих 11 пацієнтів.

Наостанок сполука А продемонструвала ранню багатообіцяючу протипухлинну активність у пацієнтів із поширеними солідними пухлинами, що несуть мутацію р. G12C KRAS, такими як NSCLC. Крім того, виявили, що сполука А характеризувалася сприятливим профілем безпеки за тестованих рівнів доз, при цьому будь-якої дозолімітувальної токсичності не спостерігали й не відзначали кумулятивної токсичності під час тривалого лікування.

Пацієнти з колоректальним раком (CRC)

До дати припинення збору даних 8 січня 2020 р. були включені 42 пацієнти з CRC (когорта 1: 3 пацієнти за загальної добової дози 180 мг, когорта 2: 10 пацієнтів за загальної добової дози 360 мг, когорта 3: 4 пацієнти за загальної добової дози 720 мг, когорта 4: 25 пацієнтів за загальної добової дози 960 мг). Медіана періоду наступного спостереження становила 7,9 місяця (діапазон: 4,2 - 15,9 місяця). Продовжували лікування 8 пацієнтів. Припинили 34 пацієнти через прогресування захворювання (32) і запити від пацієнтів (2). Усі включені пацієнти одержували попередні лінії системної протиракової терапії. 45 % пацієнтів одержували більш ніж 3 лінії терапії.

Таблиця 8

Вихідні характеристики

Вихідні характеристики	N=42
Медіанний вік (діапазон) - років	57,5 (33-82)
Жінки - n (%)	21 (50)
Показник загального стану за шкалою ECOG на вихідному рівні - n (%)	
0	17 (40,5)
1	25 (59,5)
Попередні лінії системної протиракової терапії - n (%)	
1	2 (4,8)
2	11 (26,2)
3	10 (23,8)
> 3	19 (45,2)
Число видів попередньої системної протиракової терапії - медіана (діапазон)	3 (1-4)

ECOG = Східна об'єднана онкологічна група.

У наступних двох таблицях наведена частота небажаних явищ (АЕ) у пацієнтів. У 20 з 42 пацієнтів повідомлялося про небажані явища, пов'язані з лікуванням, більшість із яких характеризувалися ступенем 2 або нижче. Діарею й анемію реєстрували як АЕ, пов'язані з лікуванням, ступеня 3, що виникають в 1 пацієнта кожна. Будь-якої дозолімітувальної токсичності не спостерігали. Як обговорювалося вище, визначили 960 мг загальної добової дози сполуки А як підвищувальну дозу й рекомендовану дозу фази 2.

Таблиця 9

Збірні дані частоти небажаних явищ (АЕ) у пацієнтів

	АЕ, що виникли під час лікування (TEAE), N=42, n (%)	TEAE, пов'язані з лікуванням N=42, n (%)
--	--	--

Будь-який ступінь	38 (90,5)	20 (47,6)
Ступінь ≥ 2	29 (69,0)	9 (21,4)
Ступінь ≥ 3	13 (31,0)	2 (4,8)
Ступінь ≥ 4	3 (7,1)	0 (0,0)
Дозолімітувальна токсичність	0 (0,0)	0 (0,0)
Серйозні АЕ	10 (23,8)	0 (0,0)
Смертельні АЕ	3 (7,1)	0 (0,0)
АЕ, що призводять до припинення лікування	2 (4,8)	0 (0,0)

АЕ: небажане явище.

Таблиця 10

TEAE, пов'язані з лікуванням, будь-якого ступеня, що виникають у > 1 пацієнта

TEAE, пов'язані з лікуванням, будь-якого ступеня, що виникають у > 1 пацієнта	N=42, n (%)
Діарея	8 (19,0)
Утома	4 (9,5)
Нудота	2 (4,8)
Підвищений рівень креатинфосфокінази в крові	2 (4,8)
Анемія	2 (4,8)
Блювота	2 (4,8)

Відповідь пухлини у пацієнтів із CRC за всіх рівнів доз і за загальної добової дози 960 мг представлена в таблиці нижче. Що стосується ефективності, то підтверджену часткову відповідь спостерігали у 3 пацієнтів, всі з яких одержували дозу 960 мг. Відповіді були довгочасними та все ще тривали на момент дати припинення збору даних. Крім того, 29 пацієнтів мали стабільне захворювання, що зумовлювало частоту контролю захворювання, що становила 76,2 %.

Таблиця 11

Відповідь пухлини

Відповідь пухлини	Усі рівні доз N=42, n (%)	Загальна добова доза 960 мг N=25, n (%)
Найкраща загальна відповідь		
Підтверджена часткова відповідь - n (%)	3 (7,1)	3 (12,0)
Стабільне захворювання - n (%)	29 (69,0)	17 (68,0)
Прогресування захворювання - n (%)	9 (21,4)	4 (16,0)
Не виконано - n (%) ^a	1 (2,4)	1 (4,0)
Частота об'єктивної відповіді - % (95 % CI)	7,1 (1,50, 19,48)	12,0 (2,55, 31,22)
Частота контролю захворювання - % (95 % CI)	76,2 (60,55, 87,95)	80,0 (59,30, 93,17)
Тривалість відповіді для 3 пацієнтів - місяці	1,4+, 4,2+, 4,3+	1,4+, 4,2+, 4,3+
Тривалість стабільного захворювання - місяці Медіана (мін., макс.)	4,2 (2,5+, 11,0)	4,2 (2,6, 5,7+)

^a У пацієнта було прогресування захворювання і будь-яке вимірювання після вихідного рівня було відсутнім.

+: цензурований показник.

Вживаність без прогресування (PFS) показана на фігурі 8. Вживаність без прогресування за всіх рівнів доз становила 4,0 місяця (медіана (мін., макс.): 0,7, 11,0) і при 960 мг - 4,2 місяця (медіана (мін., макс.): 1,2, 5,7+; +: цензурований показник). Показники 3-місячної й 6-місячної PFS для всіх доз становили 58,5 % і 20,6 % відповідно. Показник 3-місячної PFS для загальної добової дози 960 мг становив 59,7 %. Загальна вживаність (OS) показана на фігурі 9. Загальна вживаність за всіх рівнів доз становила 10,1 місяця (медіана (мін., макс.): 1,3+, 11,4+; +: цензурований показник; NR: не досягнуто) і при 960 мг NE (2,3, 8,0+). Показник 6-місячної OS становив 76,4 % для всіх доз і 82,9 %

для загальної добової дози 960 мг.

Ефективність сполуки А у пацієнтів із CRC показана на фігурі 10 (% зміни суми найбільших діаметрів відносно вихідного рівня порівняно з оцінюваними пацієнтами з CRC з доступними даними щодо пухлини після вихідного рівня (N=39)). Три пацієнти не були включені в графік на фігурі 10 через відсутність даних щодо пухлини після вихідного рівня (1 PD, 1 SD, 1 не виконаний через клінічне прогресування).

На фігурах 11-15 показана зміна маси пухлини відносно вихідного рівня в динаміці для пацієнтів із CRC у разі введення всіх чотирьох доз сполуки А (фігура 11: загальна добова доза 180 мг, 360 мг, 720 мг і 960 мг) і для індивідуальних доз (фігури 12-15).

На фігурах 16 і 17 показаний час до відповіді й лікування в динаміці для пацієнтів із CRC, яким вводили дозу сполуки А з різними дозами.

Наостанок троє із 42 пацієнтів (7,1 %), що раніше піддавалися лікуванню за допомогою великих доз метастатичного CRC з мутацією p.G12C KRAS, мали довгочасні часткові відповіді на сполуку А. Додатково до 3 пацієнтів 29 пацієнтів досягли контролю захворювання, що зумовлювало частоту контролю захворювання, що становила 76,2 %, і медіану виживання без прогресування (PFS), що становила 4,0 місяця (діапазон: 0,7-11,0). Крім того, сполука А добре переносилася з легкою токсичністю, пов'язаною з лікуванням, у пацієнтів із CRC відповідно до попередніх результатів.

Пацієнти з поширеними солідними пухлинами, відмінними від NSCLC і CRC

До дати припинення збору даних 8 січня 2020 р. були включені 25 пацієнтів із наступними типами пухлин: рак підшлункової залози (10 пацієнтів), рак апендикса (4 пацієнти), рак ендометрію (2 пацієнти), рак невідомої первинної локалізації (2 пацієнти), рак жовчної протоки (1 пацієнт), синоназальний рак (1 пацієнт), рак ампулярного відділу товстої кишки (1 пацієнт), рак тонкої кишки (1 пацієнт), меланома (1 пацієнт), дрібноклітинний рак легені (1 пацієнт) і рак стравоходу (1 пацієнт). 2 пацієнти з раком апендикса одержували загальну добову дозу сполуки А, що становила 360 і 720 мг відповідно. 23 пацієнти, що залишилися, одержували загальну добову дозу сполуки А, що становила 960 мг. Медіана наступного спостереження становила 4,3 місяця (діапазон: 0,1 - 12,6 місяця). За 22 пацієнтами спостерігали протягом ≥ 7 тижнів і оцінювали їх щодо відповіді. До дати припинення збору даних 12 пацієнтів припинили лікування із прогресуванням захворювання як найбільш поширеною причиною. Усі включені пацієнти одержували попередні лінії системної протиракової терапії, і 84 % включених пацієнтів одержували більше ніж 1 попередню лінію.

Таблиця 12

Вихідні характеристики

Вихідні характеристики	N=25
Медіанний вік (діапазон) - років	60,0 (40-75)
Жінки - n (%)	9 (36,0)
Показник загального стану за шкалою ECOG на вихідному рівні - n (%)	
0	7 (28,0)
1	14 (56,0)
2	4 (16,0)
Попередні лінії системної протиракової терапії - n (%)	
1	4 (16,0)
2	5 (20,0)
3	6 (24,0)
> 3	9 (36,0)
Відсутність	1 (4,0)
Число видів попередньої системної протиракової терапії - медіана (діапазон)	3 (1-4)

ECOG = Східна об'єднана онкологічна група.

У наступній таблиці наведена частота небажаних явищ (АЕ) у пацієнтів. ТЕАЕ, пов'язані з лікуванням, зафіксовані для більше ніж одного пацієнта, являли собою діарею (2 з 25 пацієнтів) і втому (2 з 25 пацієнтів). Зафіксовані АЕ, пов'язані з лікуванням, ступеня 3 являли собою діарею (1 з 25 пацієнтів) і пневмонію (1 з 25 пацієнтів). Не спостерігали будь-якої дозопімітувальної токсичності й небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням, що призводять до припинення лікування. Як обговорювалося вище, визначили 960 мг загальної добової дози сполуки А як підвищувальну дозу й рекомендовану дозу фази 2.

Таблиця 13

Збірні дані частоти небажаних явищ (АЕ) у пацієнтів

	Усі АЕ, що виникли під час лікування (TEAE), N=25, n (%)	Усі TEAE, пов'язані з лікуванням N=25, n (%)
Будь-який ступінь	20 (80,0)	9 (36,0)
Ступінь ≥ 2	17 (68,0)	4 (16,0)
Ступінь ≥ 3	15 (60,0)	2 (8,0)
Ступінь ≥ 4	4 (16,0)	0 (0,0)
Дозолімітувальна токсичність	0 (0,0)	0 (0,0)
Серйозні АЕ	13 (52,0)	1 (4,0)
Смертельні АЕ	4 (16,0)	0 (0,0)
АЕ, що призводять до припинення лікування	3 (12,0)	0 (0,0)

АЕ: небажане явище.

Відповідь пухлини у цих пацієнтів представлена у таблиці нижче. 22 пацієнтів оцінювали щодо відповіді пухлини. У 3 була підтверджена часткова відповідь, 13 мали стабільне захворювання, й у 6 було прогресування захворювання. 3 пацієнти, що частково відповіли на лікування, мали рак апендикса, меланому й рак ендометрію відповідно. 13 пацієнтів, які досягають стабільного захворювання, включали 6 із раком підшлункової залози, 2 із раком апендикса, 1 з раком ампулярного відділу товстої кишки, 1 із раком жовчної протоки, 1 із раком ендометрію, 1 із синоназальним раком і 1 з невідомою первинною локалізацією. У 3 пацієнтів із раком підшлункової залози, які досягають стабільного захворювання, було зниження, близьке до 30 %, згідно з RECIST 1.1.

Таблиця 14

Відповідь пухлини

Найкраща відповідь пухлини	Оцінювані пацієнти, N=22
Підтверджена часткова відповідь - n Типи пухлин (n)	3 Апендикса (1) Меланома (1) Ендометрію (1)
Стабільне захворювання - n Типи пухлин (n)	13 Підшлункової залози (6) Апендикса (2) Ампулярного відділу товстої кишки (1) Жовчної протоки (1) Ендометрію (1) Синоназальний рак (1) Невідомої первинної локалізації (1)
Прогресування захворювання - n Типи пухлин (n)	6 Підшлункової залози (2) Апендикса (1) Дрібноклітинний рак легені (1) Стравоходу (1) Рак тонкого кишечника (1)

Ефективність сполуки А в цих пацієнтів показана на фігурі 18 (% зміни суми найбільших діаметрів відносно вихідного рівня порівняно з оцінюваними пацієнтами з доступними даними щодо пухлини після вихідного рівня (N=19)). Три пацієнти не були включені в графік на фігурі 18 через відсутність даних щодо пухлини після вихідного рівня (2 пацієнти, що мають рак апендикса (1 PD, 1 SD), і один пацієнт, що має рак підшлункової залози (PD)).

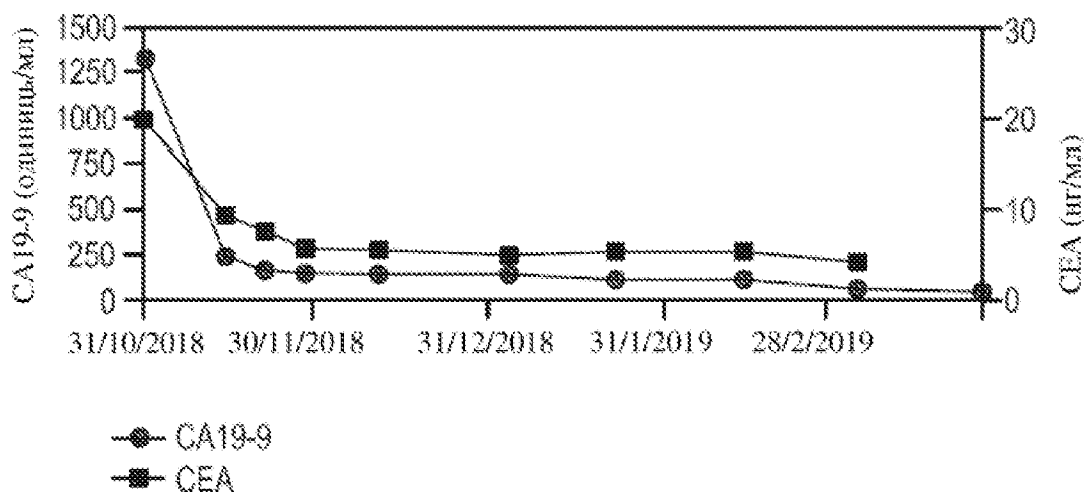
На фігурі 19 показаний час до відповіді й лікування в динаміці для цих пацієнтів.

Наостанок спостерігали протиракову активність, що вселяє надію, у багатьох типах пухлин із G12C KRAS. Підтверджену часткову відповідь спостерігали у 3 пацієнтів із раком апендикса, меланомою та раком ендометрію відповідно. 6 із 8 оцінюваних пацієнтів із раком підшлункової залози досягли стабільного захворювання, при цьому троє з них характеризувалися зменшенням маси пухлини на

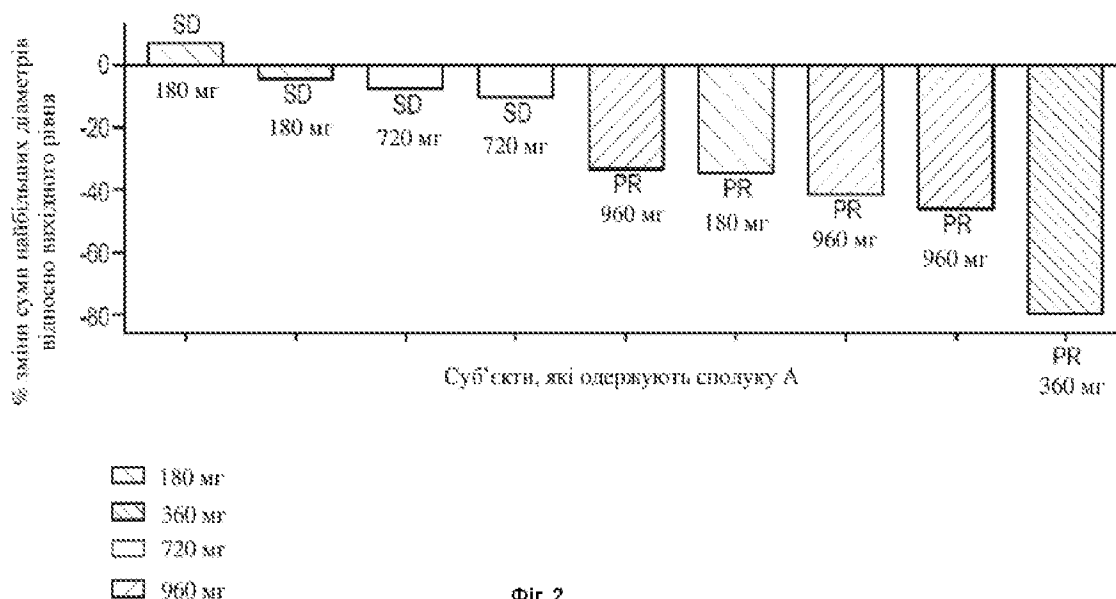
30 %. Токсичність, асоційована із сполукою А, була легкою й добре керованою відповідно до попередніх результатів.

Хоча даний винахід був описаний і проілюстрований із посиланням на певні конкретні варіанти його здійснення, фахівці в даній галузі будуть брати до уваги, що різні адаптації, зміни, модифікації, заміни, видалення або додавання процедур і протоколів можна виконувати без відступу від сутності й обсягу даного винаходу. Отже, передбачається, що даний винахід визначається обсягом нижченаведеної формули винаходу та що така формула винаходу повинна інтерпретуватися настільки широко, наскільки це доцільно.

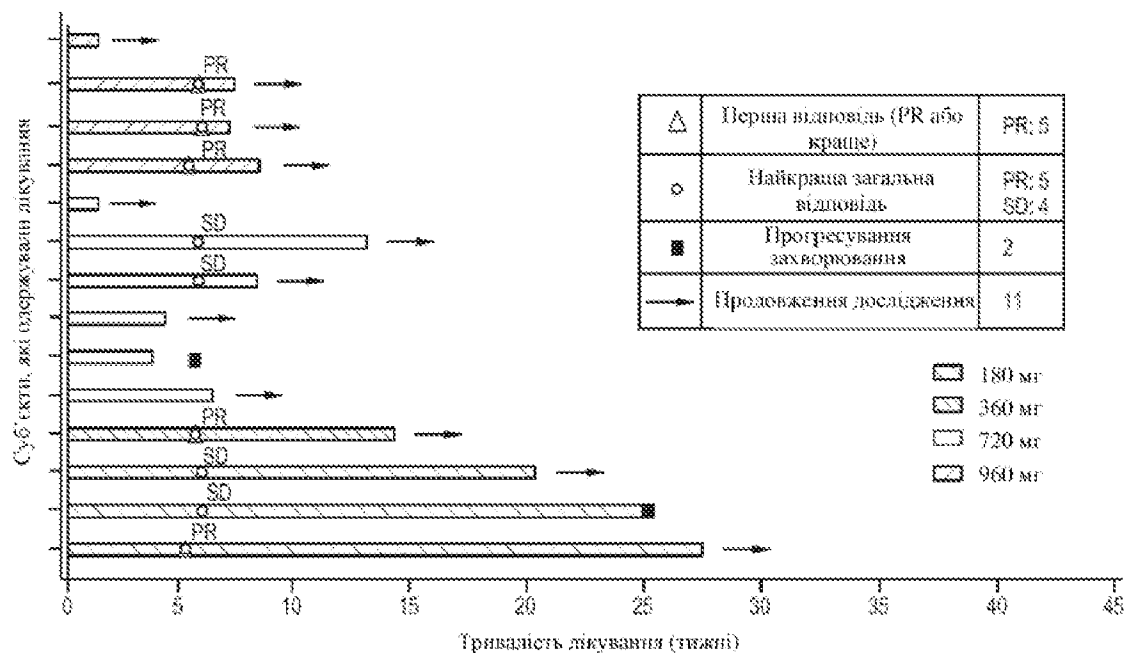
Біомаркери CA19-9 і CEA



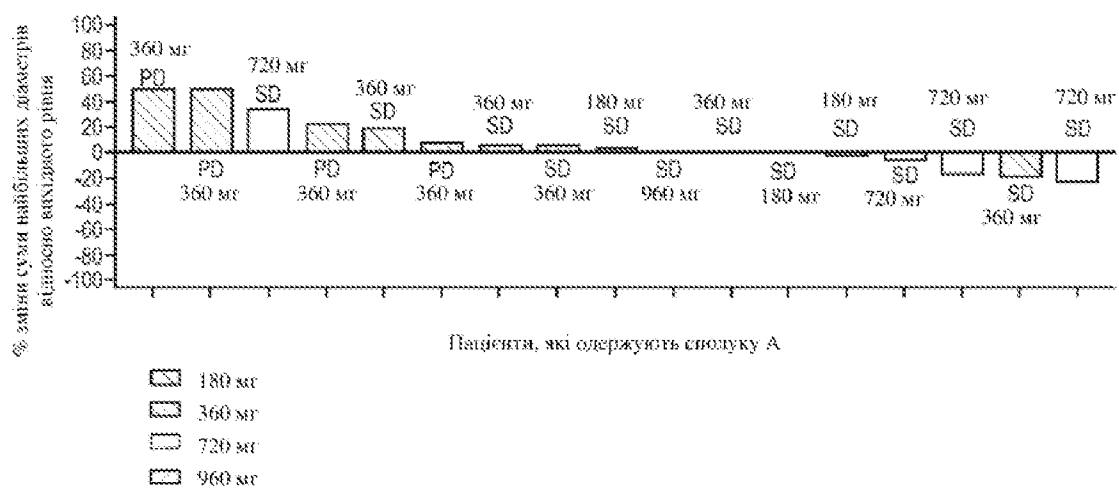
Фиг. 1



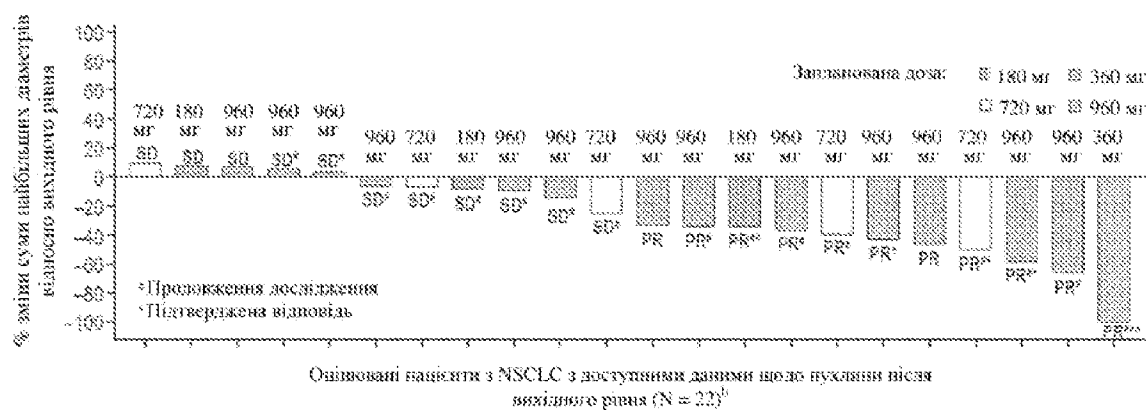
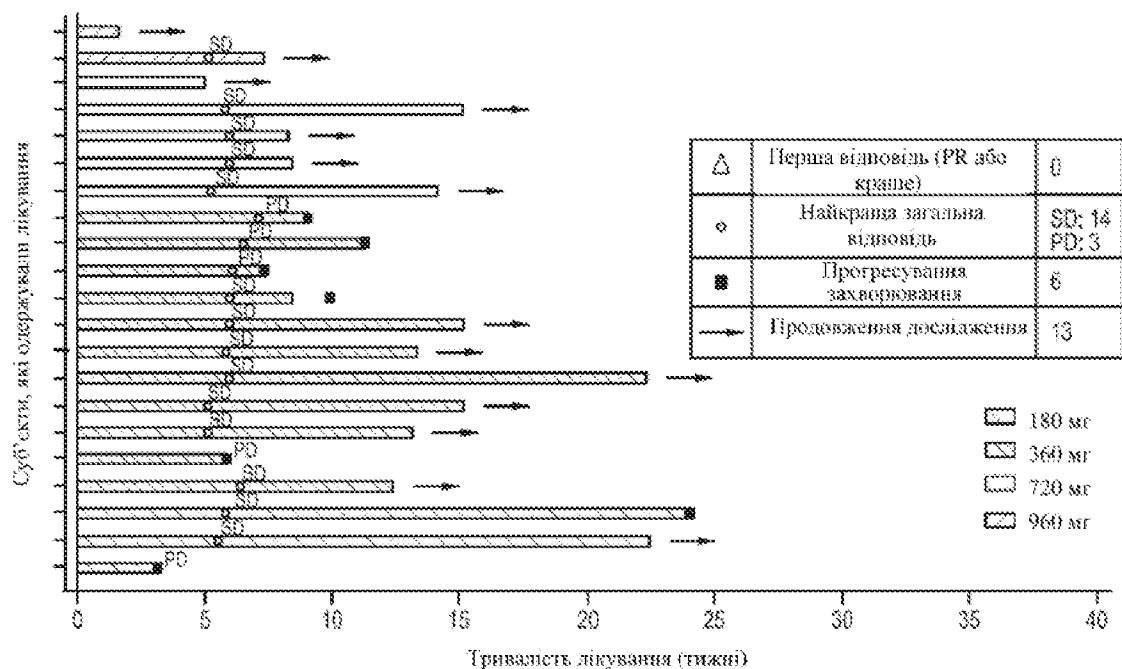
Фиг. 2

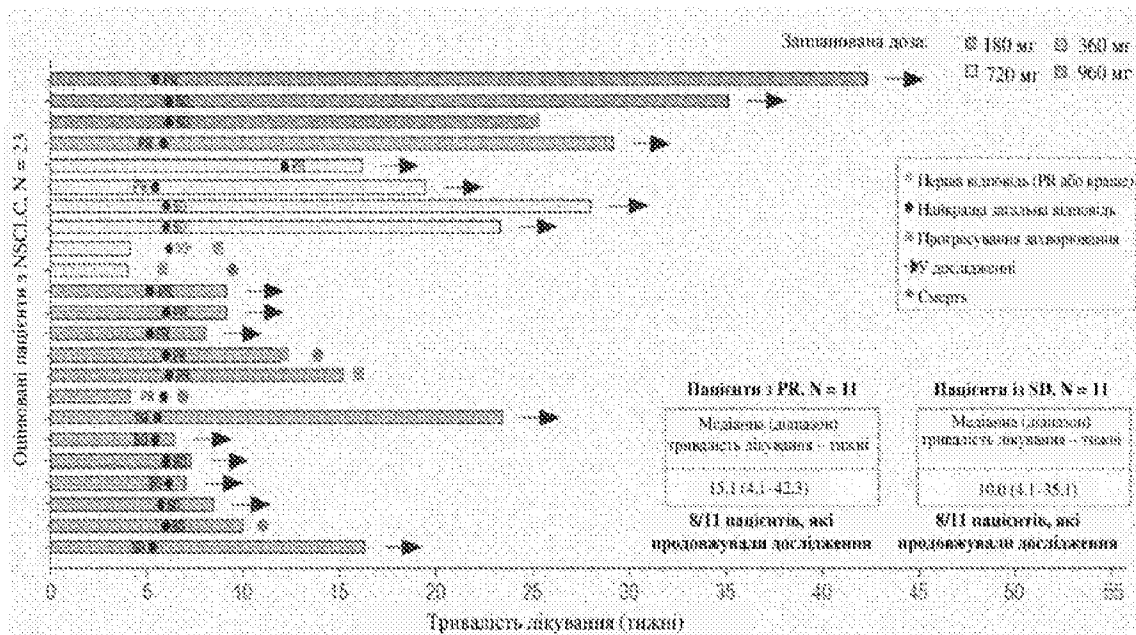


Фіг. 3

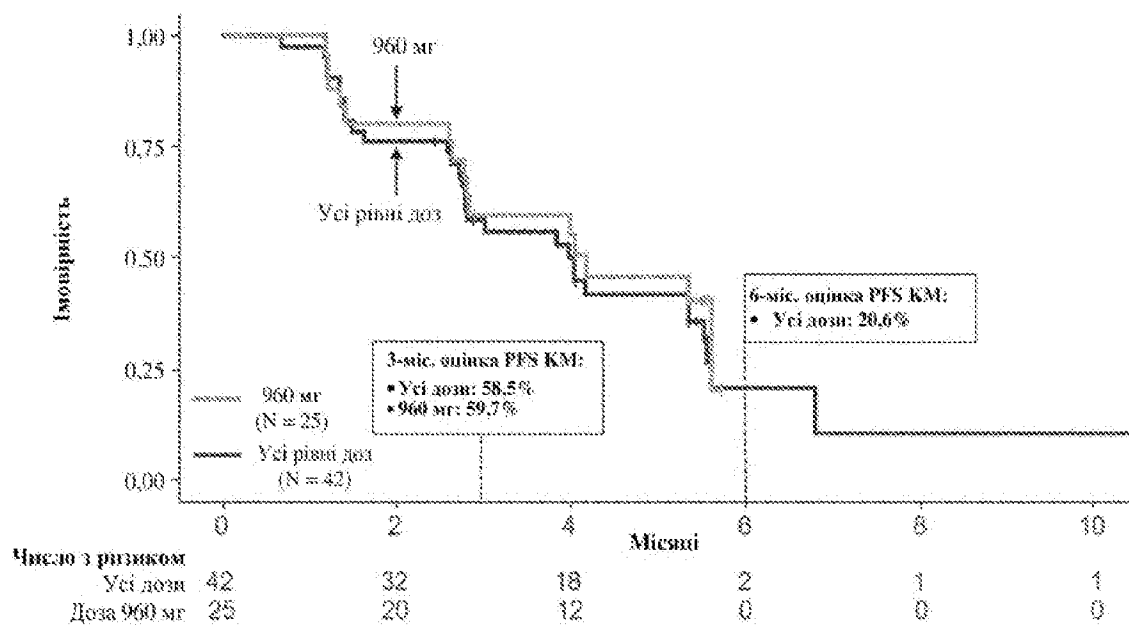


Фіг. 4

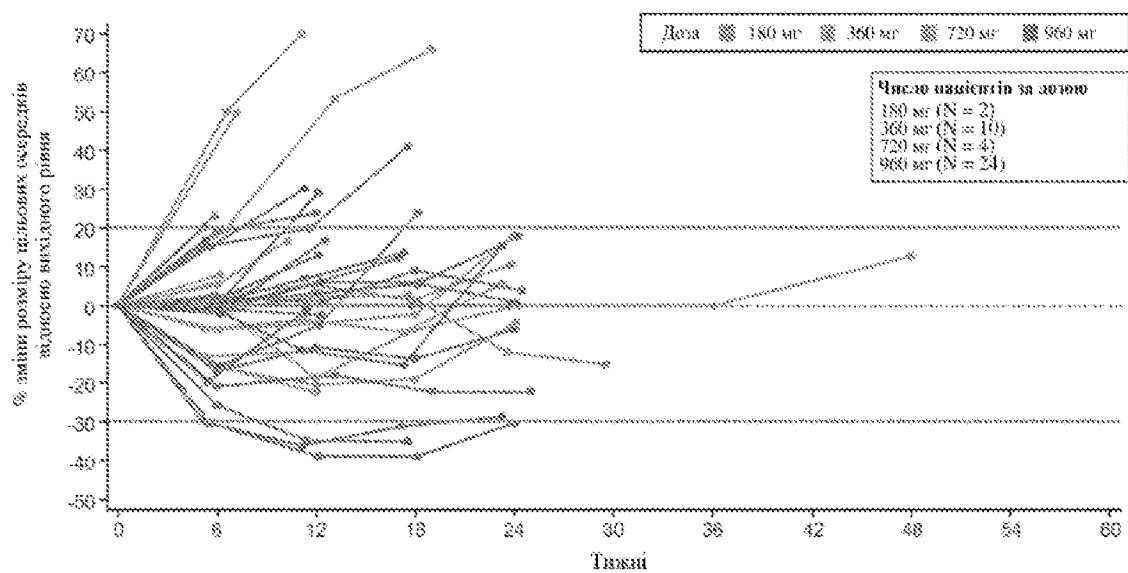




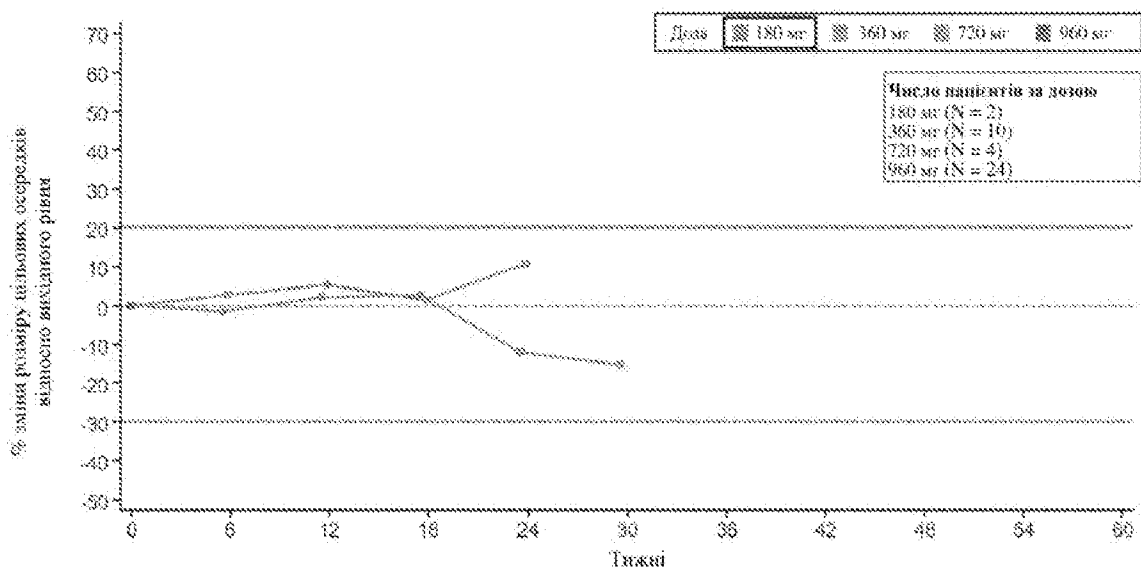
Фіг. 7



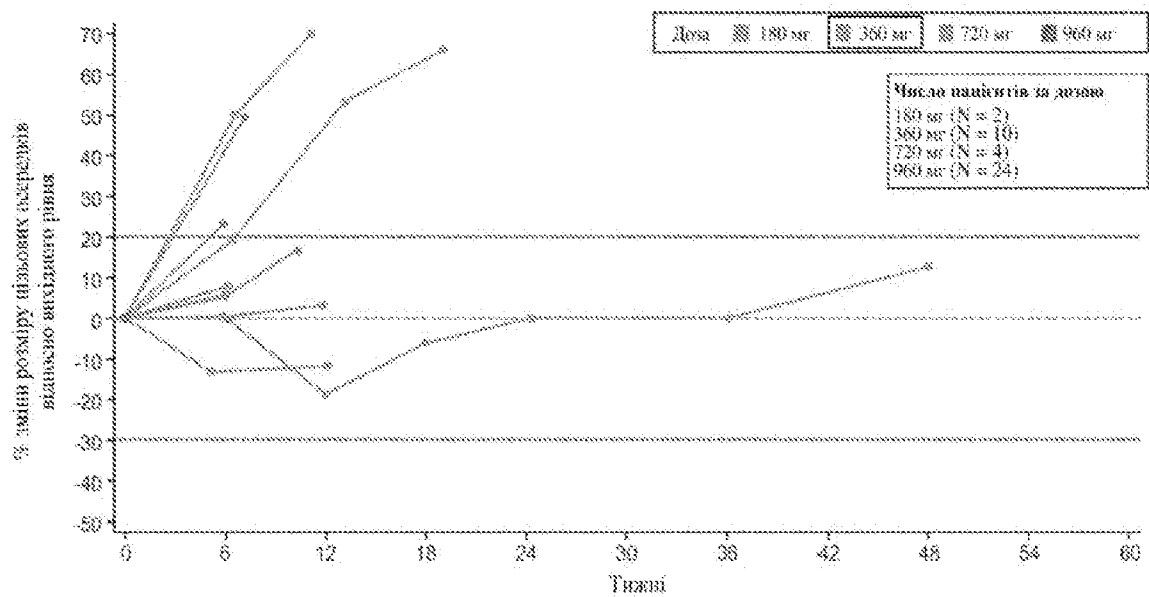
Фіг. 8



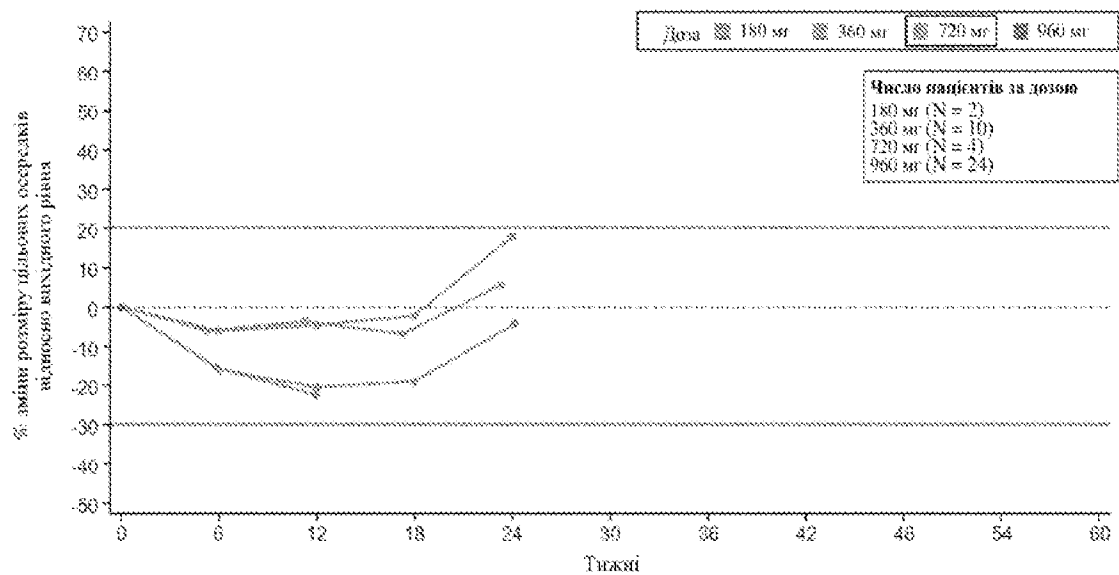
Фиг. 11



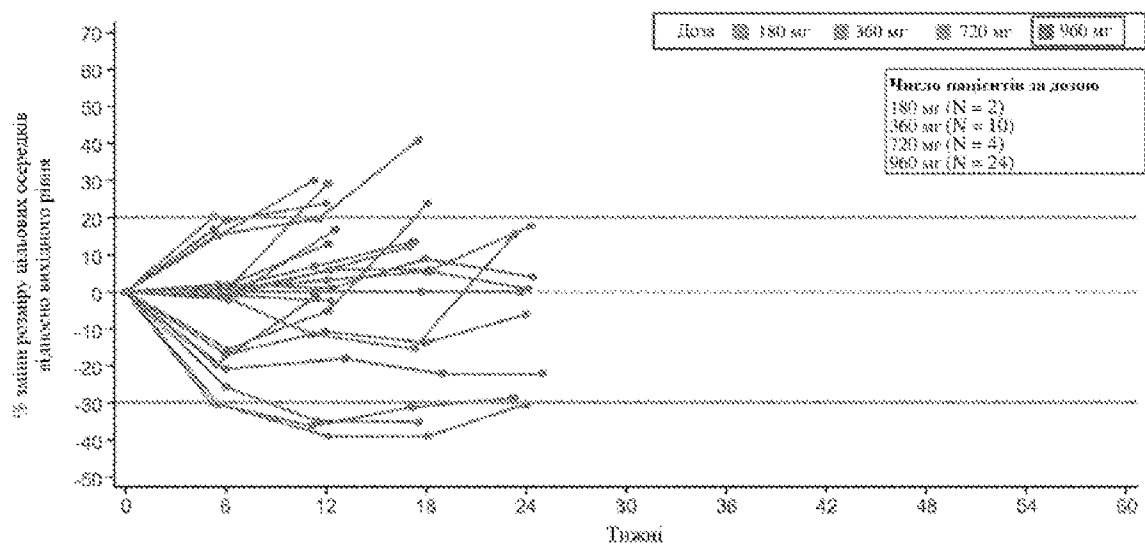
Фиг. 12



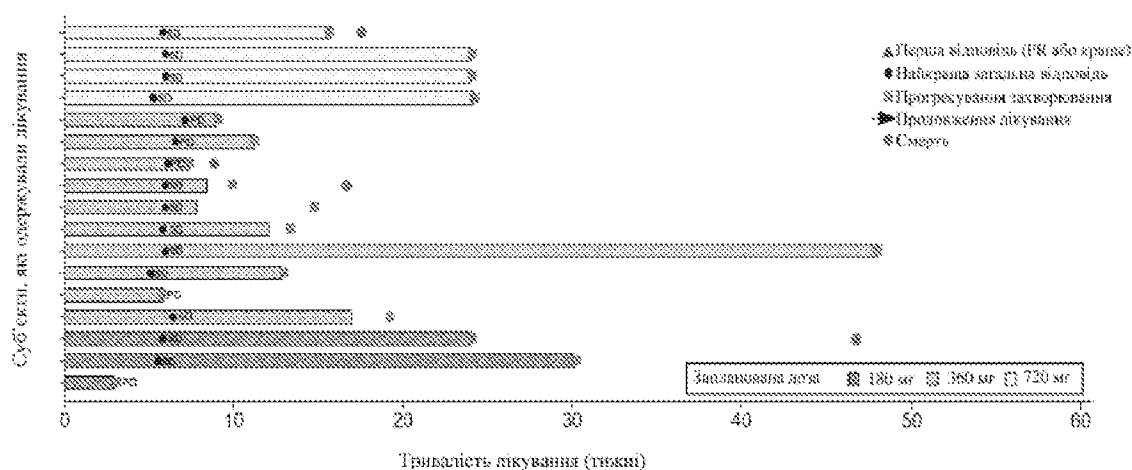
Фіг. 13



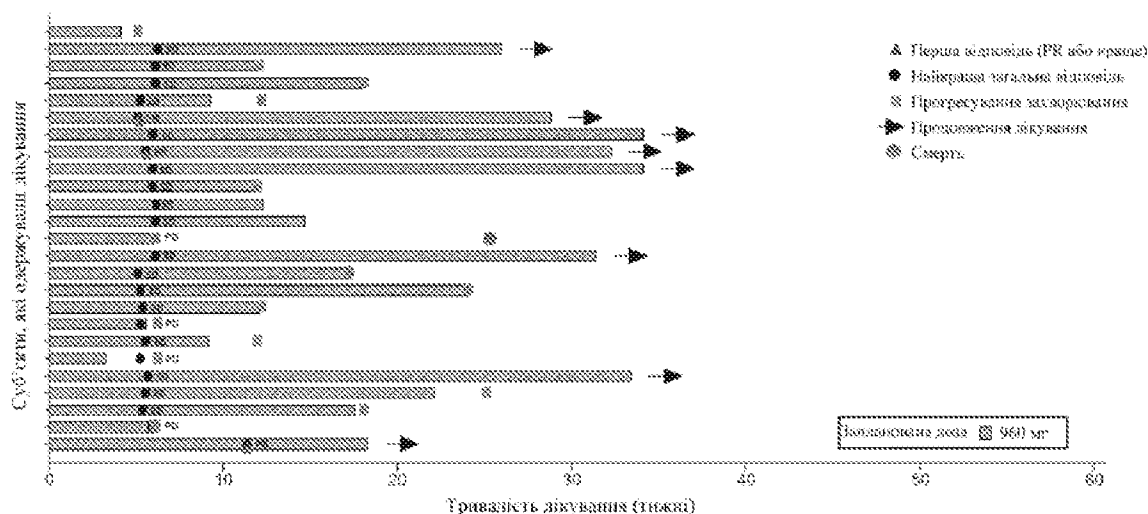
Фіг. 14



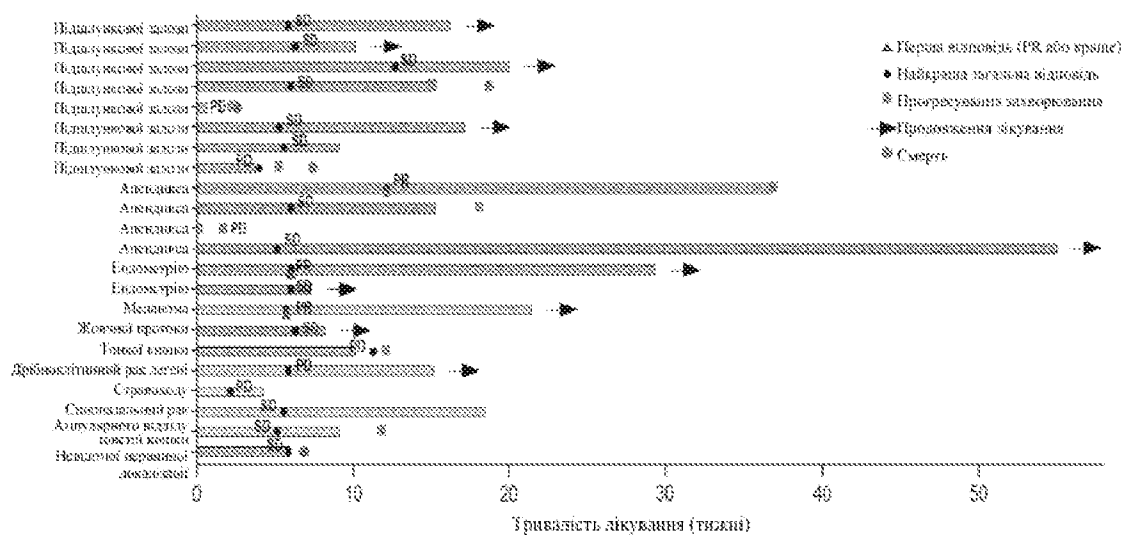
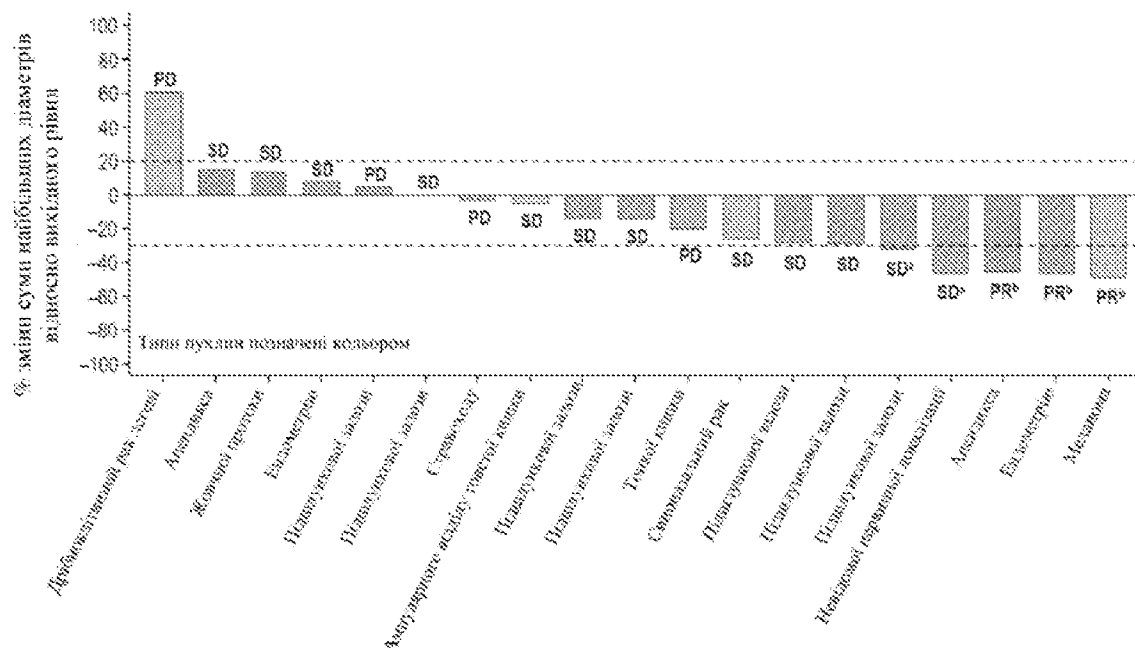
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Provided herein are methods of administering a KRAS G12C inhibitor, namely AMG-510, to a cancer subject. CA19-9 and CEA Biomarkers.