



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119907671 A

(43) 申请公布日 2025. 04. 29

(21) 申请号 202380063188.1

斯翀 M·D·维拉尔德

(22) 申请日 2023.06.29

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

专利代理师 任晓华 彭昶

63/357227 2022.06.30 US

63/486785 2023.02.24 US

63/496447 2023.04.17 US

(51) Int.Cl.

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.02.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/026554 2023.06.29

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2024/006424 EN 2024.01.04

(71) 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 D·M·海曼 巩学千 彭生斌

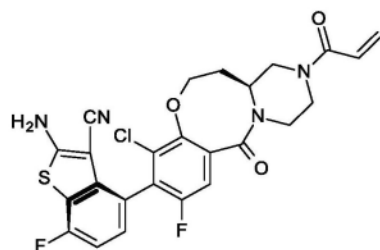
权利要求书6页 说明书108页 附图16页

(54) 发明名称

KRAS G12C抑制剂给药方案

(57) 摘要

本文公开了一种给药方案,其用于向需要此类治疗的患者施用式I化合物:



或其药学上可接

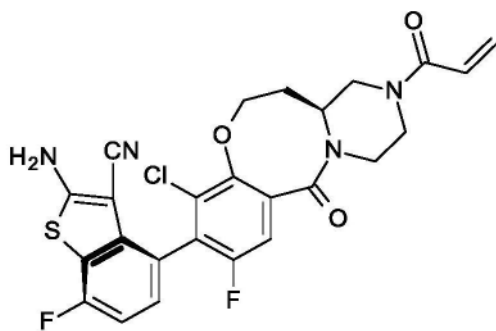
受的盐,或与一种或多种第二治疗剂组合。

背景			
AAGR ANNUAL MEETING 2023 APRIL 14-19 • RACON23			
• KRAS G12C突变为在约13% NSCLC、3% CRC、1% PANC及1-2%其他实体肿瘤中发现的致癌驱动因子 ¹⁻³			
• 使KRAS G12C抑制剂对NSCLC的影响最大化将需要并入IL SOC中,然而现有药物面临抗PD-(L)1组合之毒性挑战			
• LY3537982为GDP结合的KRAS G12C的强效、口服、高选择性抑制剂			
• LY3537982的独特药理学特性允许在较低绝对暴露下的较高目标占用,从而潜在地允许具有更低毒性的更安全组合 ⁴			
	LY3537982	阿达格拉西布(Adgagrobis)	索拉非尼(Sutagrobis)
pERK H358 IC ₅₀ (nM)	0.65 (2h, n=5)	14 (3h) ⁵	13.5 (2h, n=2)
活性RAS H358 IC ₅₀ (nM)	3.35 (2h, n=6)	89.9 (n=1)	47.9 (n=3)
最大不活化速率常数 (k _{inact}) _{IC₅₀} (M ⁻¹ s ⁻¹)	522,000	35,000 ⁶	9,900 ⁶
预测之TO范围	>90%波谷	60% ⁴	45-70% ⁴

¹Biemacki A等人, Cancer Genet 2016 209,195-198; ²Caoon Z等人, Nature 2019, 575,217-223; ³Salem M等人, Ann Oncol 2021, 32 (3增刊) S218; ⁴Peng SB等人, Cancer Res 2021, 81(13增刊) 1249; ⁵Fell JB等人, J Med Chem 2020, 63,6679-93; ⁶Lamm BA等人, J Med Chem 2020, 63, 5245; ⁷使用小鼠异种移植瘤及基于细胞之研究藉由活性/TO衡量预测TO, 临床研究考虑RAS突变, KRAS-GTP水平, GDP-GTP交换及KRAS-GDP与药物之结合及不活化性(相对于人类肿瘤暴露)。对于阿达格拉西布及索拉非尼,使用PD2D-2及和R₁肌来预测TO, CRC, 结直肠癌; NSCLC, 非小细胞肺癌; PANC, 胰腺癌; TO, 目标占用

1. 一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:

向需要此类治疗的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物:



(式 I),

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中施用所述化合物。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所施用的剂量为选自由以下组成的组的最大每日剂量:约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg和约800mg。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述最大每日剂量为约50mg。

5. 根据权利要求3所述的方法,其中所述最大每日剂量为约100mg。

6. 根据权利要求3所述的方法,其中所述最大每日剂量为约200mg。

7. 根据权利要求3所述的方法,其中所述最大每日剂量为约300mg。

8. 根据权利要求3所述的方法,其中所述最大每日剂量为约400mg。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的方法,其中所述KRAS G12C突变型癌症选自由以下组成的组:肺癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌和食管癌。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述KRAS G12C突变型癌症是非小细胞肺癌、胰腺癌或结直肠癌。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述KRAS G12C突变型癌症是非小细胞肺癌或结直肠癌。

12. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述KRAS G12C突变型癌症是非小细胞肺癌。

13. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述KRAS G12C突变型癌症是胰腺癌。

14. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述KRAS G12C突变型癌症是结直肠癌。

15. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述剂量至少每日一次向患者施用。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述剂量选自由约50mg、约100mg、约150mg和约200mg组成的组。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述剂量在胶囊中。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述胶囊含有约25mg或约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

19. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述剂量至少每日两次向患者施

用。

20. 根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中所述剂量以约50mg的剂量至少每日两次向患者施用。

21. 根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中所述剂量以约100mg的剂量至少每日两次向患者施用。

22. 根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中所述剂量以约150mg的剂量至少每日两次向患者施用。

23. 根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中所述剂量以约200mg的剂量至少每日两次向患者施用。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其包括:

监测患者的剂量限制毒性 (DLT); 以及

如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述第二剂量与第一剂量相比有所减少。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述第一剂量选自由约50mg、约100mg、约150mg和约200mg组成的组。

26. 根据权利要求24或25所述的方法,其中所述第二剂量选自由以下组成的组: 5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg和约150mg。

27. 根据权利要求24所述的方法,其中所述第二剂量与所述第一剂量相比减少50mg。

28. 根据权利要求24至27中任一项所述的方法,其中所述第二剂量选自由约50mg、约100mg和约150mg组成的组。

29. 根据权利要求24至28中任一项所述的方法,其中所述DLT包括治疗中出现的不良事件和具有临床意义的判定。

30. 根据权利要求24至29中任一项所述的方法,其中所述DLT在施用所述第一剂量的前21天内发生。

31. 根据权利要求24至30中任一项所述的方法,其进一步包括以下步骤:

(a) 在向需要此类治疗的患者施用选自由约50mg、约100mg和约150mg组成的组的第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐之后,监测患者的DLT; 以及

(b) 如果患者表现出DLT,则施用第三剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述第三剂量与所述第二剂量相比有所减少。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述DLT包括治疗中出现的不良事件和具有临床意义的判定。

33. 根据权利要求31所述的方法,其中所述DLT在施用所述第二剂量的前21天内发生。

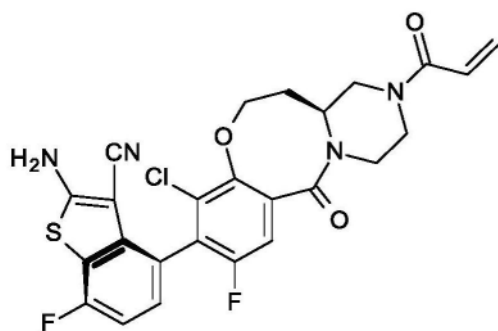
34. 根据权利要求32或33所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为3级以上。

35. 根据权利要求32至34中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为4级。

36. 根据权利要求32至35中任一项所述的方法,其中所述第三剂量与所述第二剂量相比减少50mg。

37. 一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:

向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物：



(式 I) ,

或其药学上可接受的盐。

38. 根据权利要求37所述的方法, 其中所述第二治疗剂选自以下组成的组的一种或多种: PD-1抑制剂或其药学上可接受的盐、PD-L1抑制剂或其药学上可接受的盐、CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐、EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐、ERK抑制剂或其药学上可接受的盐、铂剂或其药学上可接受的盐、抗叶酸剂或其药学上可接受的盐、Aurora A抑制剂或其药学上可接受的盐、以及SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐。

39. 根据权利要求38所述的方法, 其中所述PD-1或PD-L1抑制剂为帕博利珠单抗。

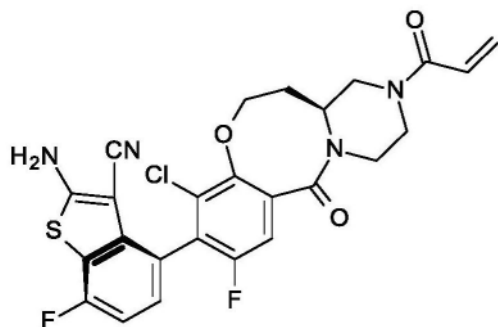
40. 根据权利要求38所述的方法, 其中所述铂剂为顺铂。

41. 根据权利要求38所述的方法, 其中所述铂剂为卡铂。

42. 根据权利要求38所述的方法, 其中所述抗叶酸剂为培美曲塞。

43. 一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法, 其包括:

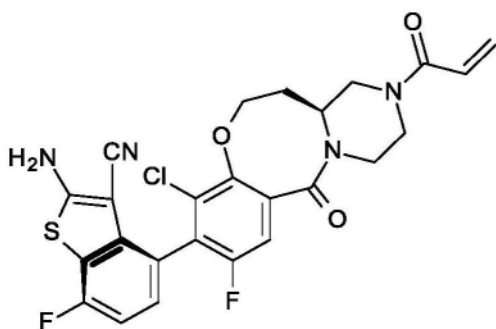
向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物:



(式 I) ,

或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

44. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途:

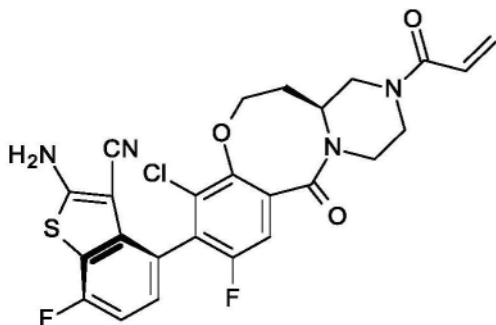


(式 I),

其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以约50mg和约200mg之间的剂量施用。

45. 根据权利要求44所述的用途,其中所述剂量选自由约50mg、约100mg、约150mg和约200mg组成的组。

46. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途:



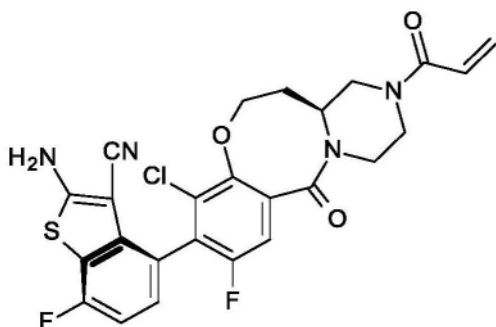
(式 I),

其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以选自由约50mg、约100mg、约150mg和约200mg组成的组的第一剂量施用;

监测患者的DLT;以及

如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述第二剂量与所述第一剂量相比有所减少。

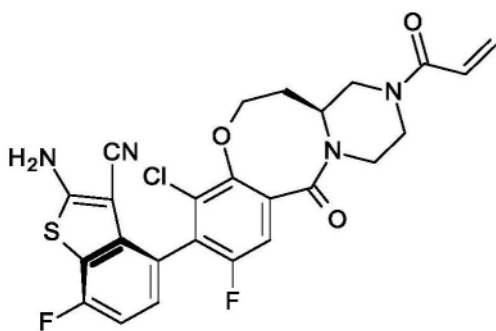
47. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途:



(式 I),

其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

48. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途:



(式 I),

向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。

49. 根据权利要求48所述的用途, 其中所述第二治疗剂选自由以下组成的组: PD-1抑制剂或其药学上可接受的盐、PD-L1抑制剂或其药学上可接受的盐、CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐、EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐、ERK抑制剂或其药学上可接受的盐、铂剂或其药学上可接受的盐、抗叶酸剂或其药学上可接受的盐、Aurora A抑制剂或其药学上可接受的盐、以及SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐的一种或多种。

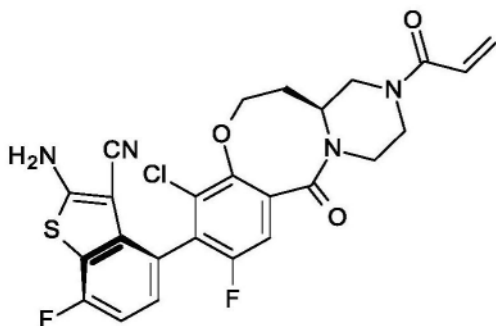
50. 根据权利要求49所述的用途, 其中式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量为选自由约50mg、约100mg和约150mg组成的组的减少的剂量。

51. 根据权利要求50所述的用途, 其中所述减少的剂量为约50mg。

52. 根据权利要求50所述的用途, 其中所述减少的剂量为约100mg。

53. 根据权利要求50所述的用途, 其中所述减少的剂量为约150mg。

54. 式I化合物:



(式 I),

或其药学上可接受的盐, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症, 其中所施用的化合物的剂量在约50mg和约200mg之间。

55. 根据权利要求54所述用途的化合物, 其中所述化合物以约150mg的剂量施用。

56. 根据权利要求54所述用途的化合物, 其中所述化合物以约100mg的剂量施用。

57. 根据权利要求54所述用途的化合物, 向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的化合物。

58. 根据权利要求54所述用途的化合物, 其中:

(b) 向患者施用选自由约50mg、约100mg、约150mg和约200mg组成的组的第一剂量的化合物;

(b) 监测患者的DLT; 以及

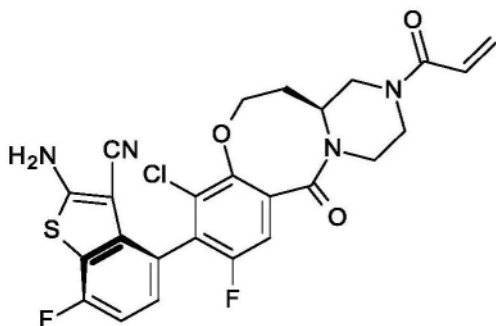
(c) 如果患者表现出DLT, 则施用第二剂量的化合物, 其与所述第一剂量相比有所减少。

59. 根据权利要求58所述用途的化合物, 其中所述第一剂量选自由约50mg、约100mg、约150mg和约200mg组成的组。

60. 根据权利要求58至59所述用途的化合物, 其中所述第二剂量选自由约50mg、约100mg和约150mg组成的组。

61. 一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法, 其包括:

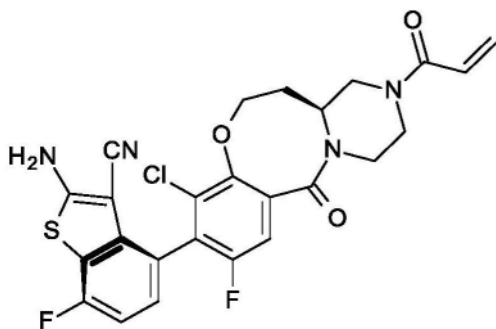
向对其有需要的患者施用剂量在约50mg和200mg之间的式I化合物:



(式 I),

或其药学上可接受的盐, 其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型胰腺癌。

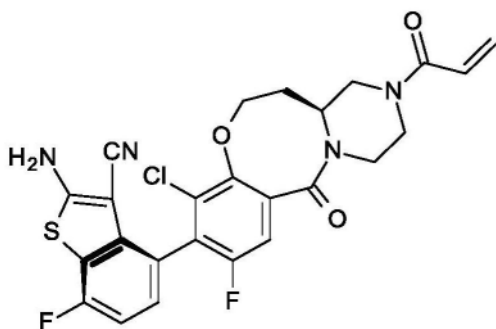
62. 式I化合物:



(式 I),

或其药学上可接受的盐, 其用于治疗KRAS G12C突变型胰腺癌, 其中所施用的化合物的剂量在约50mg和约200mg之间。

63. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途:



(式 I),

其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 其中向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型胰腺癌。

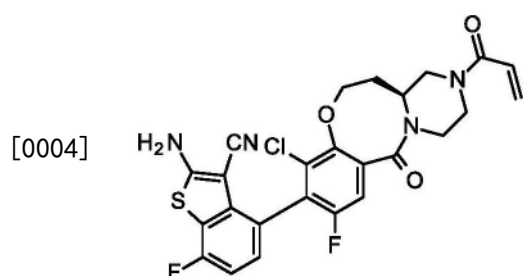
KRAS G12C抑制剂给药方案

[0001] 本公开内容涉及癌症治疗领域。

背景技术

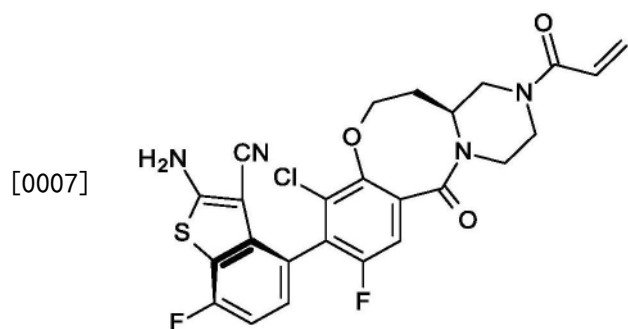
[0002] 已经在约30%的人类癌症中发现了致癌KRas突变,并且已证明这些突变会激活多个下游信号通路。尽管KRas突变普遍存在,但它一直是一个困难的治疗目标。

[0003] WO 2021/118877和US2021/0179633 A1各自公开了可用作KRas G12C抑制剂的化合物或其盐。值得关注的KRas G12C抑制剂的例子是4-[(13aS)-10-氯-8-氟-6-氧代-2-丙-2-烯酰基-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯(benzoxazocin)-9-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈,其具有以下结构:



[0005] 该化合物在WO 2021/118877和US2021/0179633 A1中各自作为实施例35被公开。如其中所公开的,该化合物作为阻转异构体存在。此外,如这些参考文献的制备167和168所讨论的,阻转异构体可使用硅胶快速柱色谱法分离。制备167进一步指出,当用0-30%丙酮/己烷洗脱时,所需的非对映异构体是第二个从硅胶快速柱上洗脱下来的非对映异构体。

[0006] 该第二非对映异构体对应于M阻转异构体。该化合物的名称为4-[(13aS)-10-氯-8-氟-6-氧代-2-丙-2-烯酰基-1,3,4,12,13,13a-六氢吡嗪并[2,1-d][1,5]苯并氧杂氮杂环辛四烯-9-基]-2-氨基-7-氟-苯并噻吩-3-甲腈,M阻转异构体(下文为“式I”),其具有以下结构:



(式I)。

[0008] 式I化合物目前正在进行临床试验(ClinicalTrials.gov标识符:NCT04956640),以评估其在治疗患有可通过抑制KRAS G12C治疗的癌症患者中的效用。

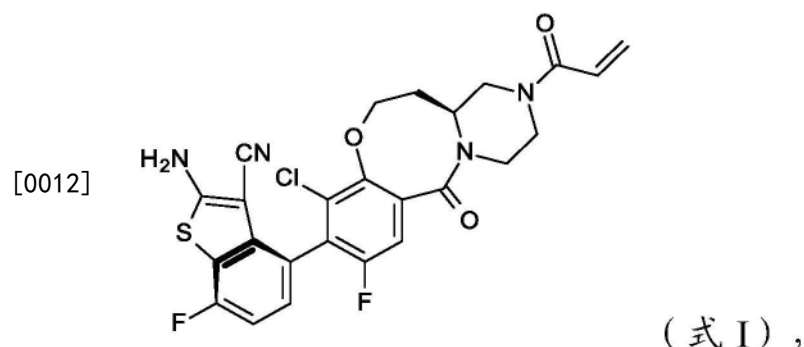
[0009] 开发使用式I化合物,无论是作为单一疗法、与一种或多种其它治疗剂组合、或是作为新辅助、辅助、晚期或转移疗法的一部分来治疗癌症的新治疗方案和实验计划(protocol)将是有用的。开发比当前治疗方案和实验计划更耐受的治疗方案和实验计划将

是有用的。开发比当前治疗方案和实验计划毒性更低的治疗方案和实验计划将是有用的。

发明内容

[0010] 本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐治疗可通过抑制KRAS G12C治疗的癌症的方法和用途。

[0011] 在一个方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物:



[0013] 或其药学上可接受的盐。

[0014] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0015] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0016] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0017] 在再一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0018] 在再一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0019] 在再一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0020] 在再一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0021] 在再一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型胰腺癌。

[0022] 在再一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述KRAS G12C

突变型癌症是KRAS G12C突变型胰腺癌。

[0023] 在再一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型胰腺癌。

[0024] 在再一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型胰腺癌。

[0025] 在又一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括

[0026] 向需要此类治疗的患者施用第一剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,或其药学上可接受的盐;

[0027] 监测患者的剂量限制毒性(DLT);以及

[0028] 如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中第二剂量与第一剂量相比有所减少。

[0029] 在又一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括

[0030] 向需要此类治疗的患者施用第一剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐;

[0031] 监测患者的DLT;以及

[0032] 如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中第二剂量与第一剂量相比有所减少。

[0033] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,与第二治疗剂的一种或多种同时、分开或依次组合。在一个实施方案中,第二治疗剂选自由以下组成的组:PD-1抑制剂或其药学上可接受的盐、PD-L1抑制剂或其药学上可接受的盐、CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐、EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐、ERK抑制剂或其药学上可接受的盐、铂剂或其药学上可接受的盐、抗叶酸剂或其药学上可接受的盐、Aurora A抑制剂或其药学上可接受的盐、以及SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐的一种或多种。

[0034] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0035] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0036] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0037] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗(pembrolizumab)同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0038] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要

的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0039] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0040] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0041] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞(pemetrexed)和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0042] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0043] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0044] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0045] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0046] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0047] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。

[0048] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。

[0049] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。

[0050] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。

[0051] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要

的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。

[0052] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。

[0053] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0054] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0055] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0056] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0057] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0058] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0059] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0060] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0061] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC或CRC。

[0062] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0063] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0064] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要

的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0065] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0066] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0067] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0068] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0069] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0070] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0071] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0072] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC或CRC。

[0073] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0074] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0075] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0076] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0077] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0078] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

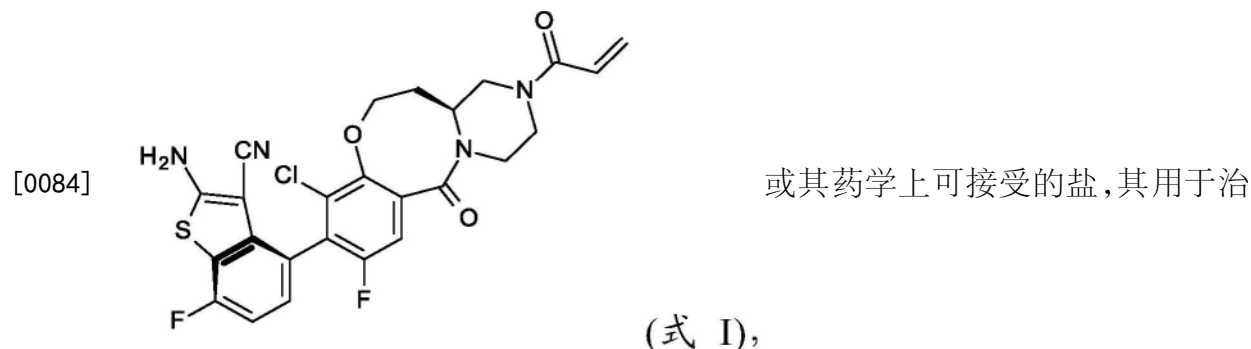
[0079] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与西妥昔单抗(cetuximab)同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0080] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与西妥昔单抗同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0081] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与西妥昔单抗同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0082] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与西妥昔单抗同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0083] 在另一方面,本文公开了式I化合物:



疗KRAS G12C突变型癌症,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以约50mg和约200mg之间的剂量施用。

[0085] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,其中所述化合物以约150mg的剂量施用。

[0086] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以约100mg的剂量施用。

[0087] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0088] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0089] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0090] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0091] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0092] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次(**naïve**)经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案

中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0093] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0094] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0095] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案

中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0096] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在又一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用) 75mg/m²。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0097] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在又一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用) 75mg/m²。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0098] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS

G12C突变型癌症,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0099] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0100] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或

PD-L1 疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前 KRAS G12C 抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 0% 至 100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C 突变型晚期 NSCLC 的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 0% 至 100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 0% 至 49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C 突变型晚期 NSCLC 的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 0% 至 49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 1% 至 49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C 突变型晚期 NSCLC 的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 1% 至 49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于 50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C 突变型晚期 NSCLC 的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于 50%。

[0101] 在另一方面,本文公开了式 I 化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗 KRAS G12C 突变型癌症,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为 150mg 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐,以治疗 KRAS G12C 突变型晚期非鳞状 NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药 (或施用) 200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药 (或施用) 500mg/m²。在又一个实施方案中,顺铂每三周一次给药 (或施用) 75mg/m²。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经 KRAS G12Ci、PD-1 或 PD-L1 疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前 KRAS G12C 抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 0% 至 100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C 突变型晚期 NSCLC 的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 0% 至 100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 0% 至 49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C 突变型晚期 NSCLC 的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 0% 至 49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 1% 至 49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C 突变型晚期 NSCLC 的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 1% 至 49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于 50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C 突变型晚期 NSCLC 的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于 50%。

[0102] 在另一方面,本文公开了式 I 化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗 KRAS G12C 突变型癌症,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为 100mg 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐,以治疗 KRAS G12C 突变型晚期非鳞状 NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药 (或施用) 200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药 (或施用) 500mg/m²。在又一个实施方案中,顺铂每三周一次给药 (或施用) 75mg/m²。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经 KRAS G12Ci、PD-1 或 PD-L1 疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前 KRAS G12C 抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 0% 至 100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C 突变型晚期 NSCLC 的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 0% 至 100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 0% 至 49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C 突变型晚期 NSCLC 的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 0% 至 49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 1% 至 49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C 突变型晚期 NSCLC 的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为 1% 至 49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的

肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0103] 在另一方面, 本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症, 向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中, 帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中, 施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中, 培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在又一个实施方案中, 顺铂每三周一次给药(或施用) 75mg/m²。在又一个实施方案中, 有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中, 有需要的患者已接受至少一种治疗, 其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中, 有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中, 有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中, 有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中, 有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0104] 在另一方面, 本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症, 向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中, 帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中, 施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中, 培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在又一个实施方案中, 卡铂每三周一次给药(或施用) 曲线下面积 (AUC) 5mg/ml/分钟, 最大剂量为750mg。在一个实施方案中, 培美曲塞和卡铂在同一天施用。在又一个实施方案中, 有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中, 有需要的患者已接受至少一种治疗, 其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中, 有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中, 有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中, 有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中, 有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0105] 在另一方面, 本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症, 向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中, 帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在另一个实施

方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12C_i、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0106] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12C_i、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0107] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以约50mg和约200mg之间的剂量施用。

[0108] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以约150mg的剂量施用。

[0109] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以约100mg的剂量施用。

[0110] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中

[0111] 式I化合物或其药学上可接受的盐以选自约50mg、约100mg、约150mg和约200mg组成的组的第一剂量施用；

[0112] 监测患者的DLT；以及

[0113] 如果患者表现出DLT，则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐，其中第二剂量与第一剂量相比有所减少。

[0114] 在另一方面，本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途，其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造，其中

[0115] 式I化合物或其药学上可接受的盐以约150mg的第一剂量给药；

[0116] 监测患者的DLT；以及

[0117] 如果患者表现出DLT，则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐，其中第二剂量与第一剂量相比有所减少。

[0118] 在另一方面，本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途，其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造，其中

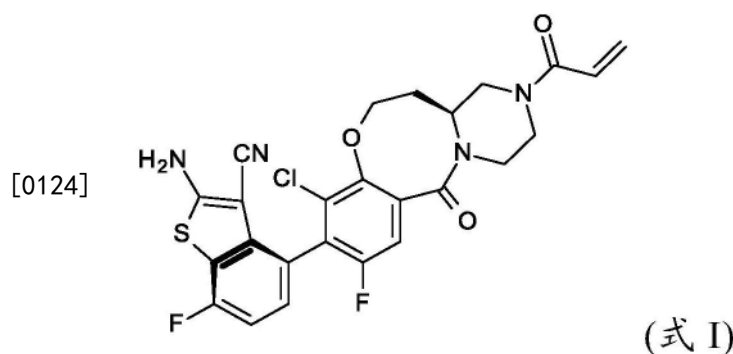
[0119] 式I化合物或其药学上可接受的盐以约100mg的第一剂量给药；

[0120] 监测患者的DLT；以及

[0121] 如果患者表现出DLT，则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐，其中第二剂量与第一剂量相比有所减少。

[0122] 在再一方面，本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途，其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造，其中向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐，其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0123] 在再一方面，本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途：



[0125] 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造，其中向有需要的患者施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐，其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0126] 在另一方面，本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途，其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造，其中所述化合物以选自约50mg、约100mg、约150mg和约200mg组成的组的第一剂量施用；监测患者的DLT；如果患者表现出DLT，则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐，其中第二剂量与第一剂量相比有所减少。

[0127] 在另一方面，本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗KRAS G12C突变型癌症中，其中式I化合物或其药学上可接受的盐以约150mg的第一剂量施用；监

测患者的DLT;如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中第二剂量与第一剂量相比有所减少。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症选自自由以下组成的组:KRAS G12C突变型晚期NSCLC、KRAS G12C突变型肺癌、KRAS G12C突变型结直肠癌、KRAS G12C突变型胰腺癌、KRAS G12C突变型膀胱癌、KRAS G12C突变型宫颈癌、KRAS G12C突变型子宫内膜癌、KRAS G12C突变型卵巢癌、KRAS G12C突变型胆管癌和KRAS G12C突变型食管癌。在另一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症选自自由以下组成的组:KRAS G12C突变型非小细胞肺癌、KRAS G12C突变型胰腺癌或KRAS G12C突变型结直肠癌。在另一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症为KRAS G12C突变型非小细胞肺癌。在另一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症为KRAS G12C突变型胰腺癌。在另一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症为KRAS G12C突变型结直肠癌。

[0128] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0129] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0130] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0131] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0132] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0133] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合

施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0134] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0135] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至

49%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中, 有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0136] 在另一方面, 本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0137] 在另一方面, 本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0138] 在另一方面, 本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0139] 在另一方面, 本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0140] 在另一方面, 本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中, 帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中, 施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中, 培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中, 顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在又一个实施方案中, 有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中, 有需要的患者已接受至少一种治疗, 其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中, 有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中, 有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中, 有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中, 有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0141] 在另一方面, 本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中, 帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中, 施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中, 培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中, 顺铂每三周一次给药(或施用)

75mg/m²。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0142] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0143] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实

施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0144] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗 KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用) 曲线下面积 (AUC) 5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经 KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0145] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗 KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用) 曲线下面积 (AUC) 5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经 KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中, KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0146] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗

KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0147] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0148] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C

抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0149] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0150] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状

态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0151] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0152] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用顺铂至多四个周期。在另一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0153] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化

合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在又一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用顺铂至多四个周期。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0154] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用顺铂至多四个周期。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0155] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用

卡铂至多四个周期。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0156] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用) 曲线下面积 (AUC) 5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用卡铂至多四个周期。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0157] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期非鳞状NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在另一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在又一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用) 曲线下面积 (AUC) 5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用卡铂至多四个周期。在又一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施

方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0158] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0159] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0160] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0161] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0162] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC或CRC。

[0163] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0164] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0165] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0166] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0167] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0168] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施

用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0169] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[[3-氟-6-[(5-甲基-1h-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0170] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[[3-氟-6-[(5-甲基-1h-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0171] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[[3-氟-6-[(5-甲基-1h-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0172] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[[3-氟-6-[(5-甲基-1h-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0173] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC或CRC。

[0174] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0175] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0176] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0177] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0178] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂

量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0179] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0180] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与西妥昔单抗同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0181] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与西妥昔单抗同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0182] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与西妥昔单抗同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0183] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与西妥昔单抗同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

附图说明

[0184] 图1为KRAS G12C背景。

[0185] 图2为LOX0-RAS-20001研究合格性、设计、目标。

[0186] 图3为患者和疾病特征一单一疗法。

[0187] 图4为LY3537982的药代动力学。

[0188] 图5为安全性概况一单一疗法递增(Monotherapy Escalation)。

[0189] 图5A为安全性概况一单药剂量递增。50mg BID在血浆中具有最低的LY3537982浓度。100mg BID是第二低的。150mg BID是第二高的。200mg BID在血浆中具有最高的LY3537982浓度。

[0190] 图6为LY3537982单一疗法剂量递增的功效。

[0191] 图7为NSCLC患者和疾病特征,LY3537982+帕博利珠单抗组合(队列B4)。

[0192] 图8为NSCLC LY3537982+帕博利珠单抗组合(队列B4)的安全性概况。

[0193] 图8A为NSCLC LY3537982+帕博利珠单抗组合(队列B4)的安全性概况。

[0194] 图9为NSCLC LY3537982+帕博利珠单抗组合(队列B4)的安全性概况。

[0195] 图10为NSCLC LY3537982+帕博利珠单抗组合(队列B4)的功效和治疗持续时间。

[0196] 图11为CRC患者和疾病特征,LY3537982+西妥昔单抗组合(队列C2)。

[0197] 图12为CRC LY3537982+西妥昔单抗组合(队列C2)的安全性概况。

[0198] 图13为CRC LY3537982+西妥昔单抗组合(队列C2)的功效和治疗持续时间。

[0199] 图14为进展结论中的LOX0-RAS-20001试验。

具体实施方式

[0200] 下文描述了利用式I化合物或其药学上可接受的盐的方法和用途。

[0201] 定义

[0202] 如本文所用,术语“+14天”或“+14天窗口”是指治疗周期天数之外的额外14天时间段。例如,在向有需要的患者施用一定剂量的式I化合物之前,必须在35天内开始患者的一个帕博利珠单抗的21天周期。需要明确的是,在此实施方案中,帕博利珠单抗的周期必须在向有需要的患者施用一定剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐的35天内开始。

[0203] 使用Clopper-Pearson法计算了95%置信区间。

[0204] 如本文所用,术语“BOR”是指基于使用RECIST标准(1.1版)的研究者评估的最佳总体缓解(best overall response)。SD的BOR的最小持续时间至少为研究药物的首次给药的日期之后6周。

[0205] 如本文所用,术语“CR”是指完全缓解(complete response)。

[0206] 如本文所用,术语“确认的CR”是指确认的完全缓解,其中在缓解的初始记录日期之后至少4周,需要CR的确认。

[0207] 如本文所用,术语“周期”是指治疗周期。在1a期和1b期中,每一个治疗周期均为21天。需要明确的是,在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗不超过三十五个周期。在此实施方案中,帕博利珠单抗与式I化合物或其药学上可接受的盐、培美曲塞和顺铂或卡铂同时、分开或依次组合施用至多四个周期。需要明确的是,在此实施方案中,四个周期后不再施用顺铂或卡铂。在此实施方案中,帕博利珠单抗与培美曲塞同时、分开或依次组合施用至多额外三十一个周期。在此实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗和培美曲塞的额外三十一个周期是在式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂或卡铂的四个周期之外的,因此帕博利珠单抗的周期不超过三十五个。

[0208] 疾病控制率是指具有CR、PR、uPR或SD的最佳总体缓解的患者比例。

[0209] 如本文所用,术语“DOR”是指缓解持续时间,其中DOR(以月为单位)的计算方法为:事件发生日期或检查日期减去缓解开始日期再加上1天,最后除以30.4375。

[0210] 功效可评估分析集定义为所有具有基线且在基线评估后大于或等于一次基线后疾病评估或在首次基线后评估前停止研究治疗的患者。

[0211] 如本文所用,术语“MTD”是指最大可耐受剂量。

[0212] 如本文所用,术语“NE”是指不可估计的。

[0213] 如本文所用,术语“QT延长”是指延迟心室复极化的度量(即心电图测量中Q波起始与T波结束之间的时间延长)。

[0214] 如本文所用,术语“ORR”是指客观缓解率,其中客观缓解率是具有CR或PR的BOR的患者的比例。未经确认的客观缓解率是具有CR、PR或uPR的BOR的患者的比例。

[0215] 总体缓解状态是指患者最后一次疾病评估时的状态,该评估需在数据截止日期或之前进行。

[0216] 如本文所用,术语“PD”是指进展性疾病。

[0217] 如本文所用,术语“Pd”是指钯。

[0218] 如本文所用,术语“PDX”是指患者来源的异种移植植物。

[0219] 如本文所用,术语“PD-1”是指程序性死亡受体1。帕博利珠单抗、纳武单抗

(Nivolumab)、塞普利单抗 (Cemiplimab)、多塔利单抗 (Dostarlimab) 和瑞弗利单抗 (Retifanlimab) 各自为PD-1抑制剂。

[0220] 如本文所用,术语“PD-L1”是指程序性死亡配体1。阿替利珠单抗 (Atezolizumab)、阿维鲁单抗 (Avelumab) 和度伐利尤单抗 (Durvalumab) 各自为PD-L1抑制剂。

[0221] 如本文所用,术语“PR”是指部分缓解。

[0222] 如本文所用,术语“uPR”是指待确认的部分缓解 (partial response pending confirmation), 其中在缓解的初始记录日期之后至少4周,需要PR的确认。

[0223] 如本文所用,术语“确认的PR”是指确认的部分缓解,其中在缓解的初始记录日期之后至少4周,需要PR的确认。

[0224] 如本文所用,术语“RP2D”是指推荐的2期剂量。需要理解的是,RP2D可指单一疗法或组合疗法的各自推荐的2期剂量。

[0225] 如本文所用,术语“RP2D_M”是指推荐的二期单一疗法。

[0226] 如本文所用,术语“SD”是指稳定疾病。

[0227] 如本文所用,术语“TPS”是指肿瘤比例评分。例如,患者可患有如使用抗PD-L1抗体纯系22C3在具有CLIA、ISO/IEC、CAP或按照当地指南的其它类似认证 (包括但不限于适当的IVDR符合性) 的当地或发起人指定的实验室通过IHC所确定的PD-L1阳性 (TPS $\geq$ 1%) 肿瘤。

[0228] 如本文所用,术语“TRAE”是指治疗相关不良事件。

[0229] 如本文所用,术语“TTR”是指达到缓解的时间,其中TTR (以月为单位) 的计算方法为:缓解开始日期减去第一剂量日期再加上1天,最后除以30.4375。

[0230] 如本文所用,术语“ILD”是指间质性肺病。

[0231] 如本文所用,术语“AUC”是指浓度-时间曲线下面积。

[0232] 如本文所用,术语“AST/ALT比率”是指人或动物血液中天冬氨酸转氨酶 (AST) 和丙氨酸转氨酶 (ALT) 的浓度比率。

[0233] 如本文所用,术语“HBsAg”是指乙型肝炎表面抗原。

[0234] 如本文所用,术语“HBV”是指乙型肝炎病毒。

[0235] 如本文所用,术语“AE”是指不良事件。

[0236] 如本文所用,术语“irAE”是指免疫相关不良事件 (immune-related adverse events)。

[0237] 如本文所用,术语“Gy”是指患者的辐射暴露总量。

[0238] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指被认为对临床和/或兽医使用可接受的化合物的盐。关于药学上可接受的盐的例子及其常见制备方法,可参见“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use”P. Stahl等人, 2nd Revised Edition, Wiley-VCH, 2011和S.M. Berge等人, “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66(1), 1-19, Gould, P.L., “Salt selection for basic drugs,” International Journal of Pharmaceutics, 33:201-217 (1986); Bastin, R.J., 等人 “Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities,” Organic Process Research and Development, 4:427-435 (2000)。

[0239] 本文中,“有效量”是指能有效治疗障碍或疾病 (如癌性病变或异常细胞生长和/或细胞分裂的进展) 的剂量。在确定化合物的有效量或剂量时考虑的因素包括: 是否将施用该

化合物或其盐;共同施用其它试剂,如使用;待治疗患者的种类;患者的体型、年龄和一般健康状况;障碍的涉及程度或阶段和/或严重程度;个体患者的反应;施用模式;所施用制剂的生物利用度特征;所选的给药方案;以及其它伴随药物的使用。

[0240] 优选的药物组合物可以配制成用于口服施用的胶囊。胶囊中可以包含有效治疗需要治疗癌症的患者的量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0241] 如本文所用,术语“治疗(treating/to treat/treatment)”包括减缓、减轻或逆转现有症状、障碍或状况的进展或严重程度,其可包括特异性减缓癌性病变的生长或异常细胞生长和/或细胞分裂的进展。

[0242] 如本文所用,术语“患者”是指需要治疗的哺乳动物。优选地,患者是需要治疗癌症(例如患有KRas G12C突变型癌症)的人类。

[0243] 如本文所用,术语“儿科患者”是指在诊断或治疗时年龄未满21岁的患者。

[0244] 术语“儿科”可进一步分为多个亚群,其包括:新生儿(出生至生命的第一个月):婴儿(1个月至两岁):儿童(两岁至12岁):以及青少年(12岁至21岁(直至但不包括第二十二个生日)。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM 等人 Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; 和 Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。

[0245] 在一些实施方案中,儿科患者是指出生至生命的前28天、29日龄至小于两岁、两岁至小于12岁、或12岁至21岁(直至但不包括第二十二个生日)。在一些实施方案中,儿科患者为出生至生命的前28天、29日龄至小于1岁、一月龄至小于四月龄、三月龄至小于七月龄、六月龄至小于1岁、1岁至小于2岁、2岁至小于3岁、2岁至小于七岁、3岁至小于5岁、5岁至小于10岁、6岁至小于13岁、10岁至小于15岁,或15岁至小于22岁。

[0246] 在一个实施方案中,患者是未曾接受过先前KRAS G12C抑制剂(KRAS G12Ci)疗法,并且本文描述为首次接受KRAS G12Ci的人类。患者可能接受过其它治疗,包括手术或其它药物,但未曾接受过KRAS G12Ci疗法。

[0247] 在一个优选实施方案中,患者是已接受过至少一种治疗,包括先前KRAS G12C抑制剂治疗的人类。患者可接受过不限次数的其它疗法,包括手术或一种其它先前疗法,或两种其它先前疗法,三种其它先前疗法,或四种或更多种其它先前疗法。

[0248] 先前KRAS G12Ci疗法要求患者先前已经用KRAS G12Ci(如索托拉西布(sotorasib)或阿达格拉西布(adagrasib))治疗。

[0249] 某些缩写定义如下:“DMEM”是指Dulbecco改良的Eagle培养基;“DPEPhosPdC12”是指二氯双(二苯基膦基苯基)醚钯(II);“ERK”是指细胞外信号调节激酶;“HPLC”是指高效液相色谱;以及“PCR”是指聚合酶链式反应。

[0250] 盐

[0251] 式I化合物可容易地转化为药学上可接受的盐,并可作为药学上可接受的盐分离。盐形成可在加入药学上可接受的酸以形成酸加成盐时发生。盐也可以在氮或氧脱保护,即去除保护基团的同时形成。

[0252] 形式

[0253] 式I化合物可以是例如游离碱或其药学上可接受的盐的形式。在一个实施方案中,

式I化合物不是药学上可接受的盐,例如其为游离碱。在一个替代实施方案中,式I化合物是药学上可接受的盐。在一个优选实施方案中,式I化合物是游离碱。

[0254] 为避免歧义,本文所述剂量均指游离碱(例如所施用的式I化合物的非盐形式)的量。例如,200mg的剂量需要超过200mg的式I化合物的药学上可接受的盐,因为必须包括盐抗衡离子的重量。

[0255] 癌症

[0256] 可以使用本文所述方法和实验计划治疗的癌症包括那些可通过抑制KRAS G12C治疗的癌症。在其它实施方案中,癌症具有一种或多种表达突变KRas G12C蛋白的癌细胞。

[0257] 这些癌症的例子包括但不限于肺癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌和食管癌。

[0258] 在优选实施方案中,癌症是非小细胞肺癌、胰腺癌或结直肠癌。在更优选实施方案中,癌症是非小细胞肺癌或结直肠癌。在更优选实施方案中,癌症是非小细胞肺癌。在更优选实施方案中,癌症是胰腺癌。在更优选实施方案中,癌症是结直肠癌。

[0259] 剂量

[0260] 在一些实施方案中,剂量为约5mg至约250mg、或约25mg至约250mg、或约50mg和约200mg。在一些实施方案中,剂量为5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg或250mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。在一个优选实施方案中,剂量为约50mg、约100mg、约150mg或约200mg。在一个实施方案中,剂量为约50mg。在一个实施方案中,剂量为约100mg。在一个实施方案中,剂量为约150mg。在一个实施方案中,剂量为约200mg。在另一个实施方案中,剂量为约5mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,剂量为约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0261] 如本文所用,术语“剂量”是指一次施用的式I化合物或其药学上可接受的盐的总量。

[0262] 给药频率(或剂量)

[0263] 术语“剂量”是指特定频率下施用的剂量。

[0264] 化合物可根据需要施用。通常,施用为每日一次、每日两次、每日三次或每日四次。在一个优选实施方案中,施用为施用BID(每日两次)。通常,当每日两次施用时,两次剂量为相同强度,例如,两次剂量均为50mg、两次剂量均为100mg、两次剂量均为150mg或两次剂量均为200mg。但如本文其它部分所述,例如如果患者表现出DLT,则剂量可不同。在这种情况下,第二剂量相对于第一剂量会有所减少。或者,第一剂量和第二剂量可低于前一天施用的第一剂量和第二剂量。例如,如果在治疗的第15天施用约150mg作为第一剂量和第二剂量,在治疗的第16天第一剂量和第二剂量相对于第15天的剂量可有所减少;例如,第16天的第一剂量和第二剂量可均为约100mg。

[0265] 在一个实施方案中,施用步骤会持续到患者生命结束。

[0266] 最大每日剂量

[0267] 如本文所用,术语“最大每日剂量”是指在24小时时段内服用的式I化合物或其药学上可接受的盐的总量。最大每日剂量取决于所施用的剂量和给药频率。例如,最大每日剂

量可为50mg、100mg、150mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg或800mg。例如,如果每日一次施用50mg,则该日的最大每日剂量为50mg。如果每日两次施用100mg,则该日的最大每日剂量为200mg。如果每日三次施用150mg,则该日的最大每日剂量为450mg。如果每日四次施用200mg,则该日的最大每日剂量为800mg。

[0268] 剂量限制毒性 (DLT)

[0269] “DLT”定义为如由美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准版本5.0 (NCI CTCAEv5.0) 所定义的治疗引发不良事件 (TEAE) 中的任一者,除非不良事件 (AE) 可明显地与患者潜在疾病、其他医学病况或伴药品 (包括研究者将任何AE归因于单独的组合物) 相关,否则认为临床上显著且在每患者每剂量的研究药物的前21天期间发生。TEAE被定义为在研究药物的首次给药之日或之后 (例如,研究第1天) 至最后一次剂量的研究药物的日后28天 (+14天窗) 期间开始或恶化的AE或开始新颖抗癌治疗的第一个日期,以较早者为准。严重TEAE定义为基于如由美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准版本5.0 (NCI CTCAEv5.0) 所定义的严重性等级分配为3级或更高级别的TEAE。致命TEAE经定义为基于如由美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准版本5.0 (NCI CTCAEv5.0) 所定义的重性等级分配为5级的TEAE。

[0270] 在一个实施方案中,治疗中出现的不良事件是血液毒性、发热性中性粒细胞减少症、肝毒性、黏膜炎、腹泻、眼部毒性、QT延长、确认的ILD、肺炎、便秘、恶心或呕吐、疲劳、AST/ALT比率、肌酐升高、胆红素升高或增加、中性粒细胞减少症、贫血或血小板减少症。

[0271] 如果患者表现出一或多种症状,如毒性、临床上显著不良事件、不耐受性以及药物间相互作用,则药物的剂量可降低。如本文所用,关于DLT的术语“第一剂量”是指在第二或后续剂量之前所施用的式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,第一次剂量不要求仅指第一次向患者施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。例如,第一剂量可指向患者施用的第三或第五剂量,只要第一剂量在患者经历DLT之前。在一个实施方案中,患者呈现出临床上显著不良事件且相对于在鉴别出TEAE之前所施用的剂量,第二次及/或后续剂量减少。

[0272] 减少的剂量应有助于缓解一种或多种症状,并且优选有助于患者坚持治疗。当出现一种或多种症状时,各剂量通常会减少约200mg、约150mg、约100mg或约50mg。当然,剂量不能减少超过原始剂量的量。例如,如果患者接受150mg剂量BID,则不可能减少200mg。在这种情况下,大部分剂量可减少约100mg或约50mg。在一些实施方案中,与第一每日剂量相比,第二每日剂量有所减少。在一个实施方案中,与第一每日剂量相比,第二每日剂量减少了50mg。在另一个实施方案中,与前一天施用的第一和第二每日剂量相比,第一和第二每日剂量有所减少。在一个实施方案中,与第一剂量相比,第二剂量减少50mg,但当第一剂量为50mg时除外,当该第一剂量为50mg时,该第二剂量减少5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg或45mg。在另一个实施方案中,与第一剂量相比,第二剂量减少100mg,但当第一剂量为50mg或100mg时除外,当该第一剂量为50mg时,该第二剂量减少5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg或45mg,当该第一剂量为100mg时,该第二剂量减少5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或95mg。在一个实施方案中,与第一剂量相比,第二剂量减少150mg,但当第一剂量为50mg、100mg或150mg时除外,当该第一剂量为50mg时,该第二剂量减少5mg、10mg、15mg、

20mg、25mg、30mg、35mg、40mg或45mg,当该第一剂量为100mg时,该第二剂量减少5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或95mg,当该第一剂量为50mg时,该第二剂量减少5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg或145mg。

[0273] 如有需要,第二每日剂量可减至第三每日剂量。当出现一种或多种症状时,第二每日剂量通常减至第三每日剂量。第二每日剂量可减少约200mg、约150mg、约100mg或约50mg。如前所述,剂量不能减少超过原始剂量的量。在一个优选实施方案中,第三每日剂量比第二每日剂量少约50mg。需要明确的是,第三每日剂量不一定是单日内的第三剂量。相反,其为如果第二每日剂量引起症状或需要减少(无论是在同一天还是随后一天)时所施用的剂量。例如,如果患者接受引起DLT的150mg剂量BID,则可施用100mg BID的第二每日剂量。如果患者接受引起DLT的100mg BID剂量,则可施用50mg BID的第三每日剂量。

[0274] 剂量减少

[0275] 本文还公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用第一剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐;监测患者的DLT;如果患者出现DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中第二剂量与第一剂量相比有所减少。在一个实施方案中,第一剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。在一个实施方案中,第二剂量选自由以下组成的组:5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg和约150mg。

[0276] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用选自由约50mg、约100mg、约150mg和约200mg组成的组的第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐;监测患者的DLT;如果患者表现出DLT,则施用第三剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中第三剂量与第二剂量相比有所减少。在一个实施方案中,第三剂量与第二剂量相比减少了50mg。

[0277] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量为选自约50mg、约100mg和约150mg组成的组的减少的剂量。

[0278] 方法

[0279] 本文所述的治疗癌症的方法包括以本文所述的给药频率施用本文所述的剂量。所述方法的具体实例在下文中描述。

[0280] 在一个方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变型KRas G12C蛋白的细胞。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。

[0281] 在一个方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多

种表达突变型KRas G12C蛋白的细胞。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。

[0282] 在一个方面,本文公开了一种治疗癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变型KRas G12C蛋白的细胞。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。

[0283] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症选自以下组成的组:KRAS G12C突变型晚期NSCLC、KRAS G12C突变型肺癌、KRAS G12C突变型结直肠癌、KRAS G12C突变型胰腺癌、KRAS G12C突变型膀胱癌、KRAS G12C突变型宫颈癌、KRAS G12C突变型子宫内膜癌、KRAS G12C突变型卵巢癌、KRAS G12C突变型胆管癌和KRAS G12C突变型食管癌。在另一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症选自以下组成的组:KRAS G12C突变型非小细胞肺癌、KRAS G12C突变型胰腺癌或KRAS G12C突变型结直肠癌。在另一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症为KRAS G12C突变型非小细胞肺癌。在另一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症为KRAS G12C突变型胰腺癌。在另一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症为KRAS G12C突变型结直肠癌。

[0284] 在一个方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量约200mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述癌症具有一种或多种表达突变型KRas G12C蛋白的细胞。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。

[0285] 在一个方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中在施用式I化合物或其药学上可接受的盐之后,患者实现部分缓解(PR)。

[0286] 在一个方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中在施用式I化合物或其药学上可接受的盐之后,患者实现完全缓解。

[0287] 在一个方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中在施用式I化合物或其药学上可接受的盐之后,患者实现稳定疾病(“SD”)。

[0288] 在又一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用第一剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐;监测患者的DLT;如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的该化合物或其药学上可接受的盐,其中第二剂量剂量与第一剂量相比有所减少。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症选自以下组成的组:KRAS G12C突变型晚期NSCLC、KRAS G12C突变型肺癌、KRAS G12C突变型结直肠癌、KRAS G12C突变型胰腺癌、KRAS G12C突变型膀胱癌、KRAS G12C突变型宫颈癌、KRAS G12C突变型子宫内膜癌、KRAS G12C突变型卵巢癌、KRAS G12C突变型胆管癌和KRAS G12C突变型食管癌。在另一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症选自以下组成的组:KRAS G12C突变型非

小细胞肺癌、KRAS G12C突变型胰腺癌或KRAS G12C突变型结直肠癌。在另一个实施方案中，KRAS G12C突变型癌症为KRAS G12C突变型非小细胞肺癌。在另一个实施方案中，KRAS G12C突变型癌症为KRAS G12C突变型胰腺癌。在另一个实施方案中，KRAS G12C突变型癌症为KRAS G12C突变型结直肠癌。

[0289] 在另一方面，本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法，其包括向有需要的患者与一种或多种第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中，第二治疗剂选自由以下组成的组：PD-1抑制剂或其药学上可接受的盐、PD-L1抑制剂或其药学上可接受的盐、CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐、EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐、ERK抑制剂或其药学上可接受的盐、铂剂或其药学上可接受的盐、抗叶酸剂或其药学上可接受的盐、Aurora A抑制剂或其药学上可接受的盐、以及SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐的一种或多种。

[0290] 在另一方面，本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法，其包括向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0291] 在另一方面，本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法，其包括向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0292] 在另一方面，本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法，其包括向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0293] 在另一方面，本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法，其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐，以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中，同时、分开或依次组合包括患者已接受过不超过一个帕博利珠单抗的先前周期。在一个实施方案中，帕博利珠单抗每三周一次给药（或施用）200mg。在一个实施方案中，有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中，有需要的患者已接受至少一种治疗，其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中，有需要的患者的肿瘤比例评分（TPS）状态为0%至100%。在又一个实施方案中，KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分（TPS）状态为0%至100%。在又一个实施方案中，有需要的患者的肿瘤比例评分（TPS）状态为0%至49%。在又一个实施方案中，KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分（TPS）状态为0%至49%。在又一个实施方案中，有需要的患者的肿瘤比例评分（TPS）状态为1%至49%。在又一个实施方案中，KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分（TPS）状态为1%至49%。在又一个实施方案中，有需要的患者的肿瘤比例评分（TPS）状态大于或等于50%。在又一个实施方案中，KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分（TPS）状态大于或等于50%。

[0294] 在另一方面，本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法，其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐，以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中，帕博利珠单抗每三周一次给药（或施用）200mg。在一个实施方案中，施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个

实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在一个实施方案中,同时、分开或依次组合包括患者已接受过不超过一个帕博利珠单抗的先前周期。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0295] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0296] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个

实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0297] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用) 75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用顺铂至多四个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0298] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用) 75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用顺铂至多四个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评

分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0299] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用) 75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用顺铂至多四个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0300] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用) 曲线下面积 (AUC) 5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用卡铂至多四个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分 (TPS) 状态大于或等于50%。

[0301] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用) 曲线下面积(AUC) 5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用卡铂至多四个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS) 状态大于或等于50%。

[0302] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用) 曲线下面积(AUC) 5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用卡铂至多四个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在另一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS) 状态为0%至100%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS) 状态为0%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS) 状态为1%至49%。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS) 状态大于或等于50%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS) 状态大于或等于50%。

[0303] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂的组合施用至多四个周期,随后向有需要的患者与帕博利珠单抗和培美曲塞同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS

G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗施用至多额外三十一个周期。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0304] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂的组合施用至多四个周期,随后向有需要的患者与帕博利珠单抗和培美曲塞同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗施用至多额外三十一个周期。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0305] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂的组合施用至多四个周期,随后向有需要的患者与帕博利珠单抗和培美曲塞同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗施用至多额外三十一个周期。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0306] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂的组合施用至多四个周期,随后向有需要的患者与帕博利珠单抗和培美曲塞同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗施用至多额外三十一个周期。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0307] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂的组合施用至多四个周期,随后向有需要的患者与帕博利珠单抗和培美曲塞同

时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗施用至多额外三十一个周期。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0308] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂的组合施用至多四个周期,随后向有需要的患者与帕博利珠单抗和培美曲塞同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗施用至多额外三十一个周期。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0309] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以选自由约50mg、约100mg、约150mg和约200mg组成的组的第一剂量施用;监测患者的DLT;如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中第二剂量与第一剂量相比有所减少。

[0310] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以约150mg的第一剂量施用;监测患者的DLT;如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中第二剂量与第一剂量相比有所减少。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症选自由以下组成的组:KRAS G12C突变型晚期NSCLC、KRAS G12C突变型肺癌、KRAS G12C突变型结直肠癌、KRAS G12C突变型胰腺癌、KRAS G12C突变型膀胱癌、KRAS G12C突变型宫颈癌、KRAS G12C突变型子宫内膜癌、KRAS G12C突变型卵巢癌、KRAS G12C突变型胆管癌和KRAS G12C突变型食管癌。在另一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症选自由以下组成的组:KRAS G12C突变型非小细胞肺癌、KRAS G12C突变型胰腺癌或KRAS G12C突变型结直肠癌。在另一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症为KRAS G12C突变型非小细胞肺癌。在另一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症为KRAS G12C突变型胰腺癌。在另一个实施方案中,KRAS G12C突变型癌症为KRAS G12C突变型结直肠癌。

[0311] KRAS G12C突变状态

[0312] 一个或多个癌细胞的KRAS G12C突变状态可以通过本领域已知的多种检测方法来确定。通常,获取含有一种或多种癌细胞的一个或多个活检样本(biopsies),并进行测序和/或聚合酶链反应(PCR)。循环无细胞DNA也可用于例如晚期癌症中。用于确定突变状态(例如,一种或多种癌细胞或循环无细胞DNA中的G12C突变状态)的测序和PCR技术的非限制性实例包括直接测序、下一代测序、逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)、多重PCR以及焦磷酸测

序和多分析物分析。

[0313] 组合——方法与用途

[0314] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0315] 在一个实施方案中,第二治疗剂选自由以下组成的组:PD-1抑制剂或其药学上可接受的盐、PD-L1抑制剂或其药学上可接受的盐、CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐、EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐、ERK抑制剂或其药学上可接受的盐、铂剂或其药学上可接受的盐、抗叶酸剂或其药学上可接受的盐、Aurora A抑制剂或其药学上可接受的盐、以及SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐的一种或多种。

[0316] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与PD-1或PD-L1抑制剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症。在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是帕博利珠单抗,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是纳武单抗。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是西米普利单抗(cimiplimab)。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是信迪利单抗(sintilimab)。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是阿替利珠单抗。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是阿维鲁单抗。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是度伐利尤单抗。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是洛达匹利单抗(lodapilimab)。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0317] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗以200mg每三周一次静脉内给药。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0318] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在另一个实施方案中,CDK4/CDK6抑制剂是阿贝西利,其中阿贝西利以

150mg BID施用。在另一个实施方案中,CDK4/CDK6抑制剂是哌柏西利 (palbociclib)。在另一个实施方案中,CDK4/CDK6抑制剂是瑞波西利 (ribociclib)。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0319] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0320] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在另一个实施方案中,EGFR抑制剂是厄洛替尼,其中厄洛替尼每日一次施用150mg。在另一个实施方案中,EGFR抑制剂是阿法替尼。在另一个实施方案中,EGFR抑制剂是吉非替尼。在另一个实施方案中,EGFR抑制剂是西妥昔单抗。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0321] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0322] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:向有需要的患者与西妥昔单抗同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0323] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与ERK抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变

型晚期NSCLC或CRC。在另一个实施方案中,ERK抑制剂是Temuterkib,其中Temuterkib每日两次施用400mg。在另一个实施方案中,ERK抑制剂是LTT462。在另一个实施方案中,ERK抑制剂是K0-947。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

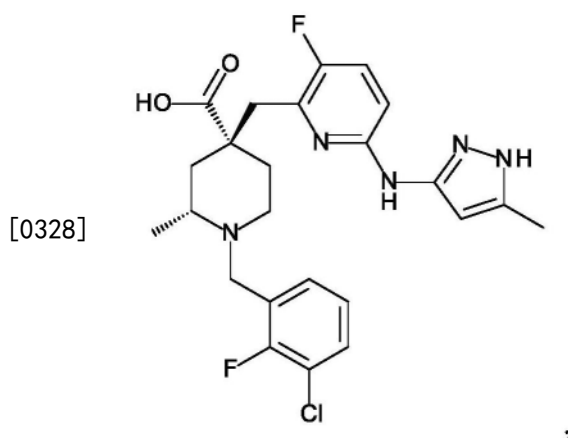
[0324] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC或CRC。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0325] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与铂剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,铂剂是顺铂。在另一个实施方案中,铂剂是卡铂。在另一个实施方案中,铂剂是奥沙利铂。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0326] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,用于与抗叶酸剂同时、分开或依次组合施用,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症。在另一个实施方案中,抗叶酸剂是培美曲塞。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

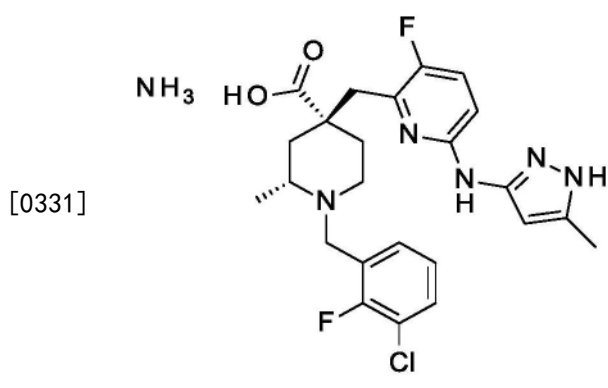
[0327] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以及Aurora A抑制剂或其药学上可接受的盐。在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在另一个实施方案中,Aurora A抑制剂是氨基吡啶化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,Aurora A抑制剂是Aurora A选择性抑制剂或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,Aurora A抑制剂是如WO 2008/063525中所述的alisertib。在另一个实施方案中,Aurora A抑制剂是泛Aurora抑制剂或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,Aurora A抑制剂是如WO 2004/000833中所述的陶扎色替(tozasertib)。在另一个实施方案中,Aurora A抑制剂是如WO 2005/005427中所述的达那色替(danuserib)。在另一个实施方案中,Aurora A抑制剂为(2R,4R)-1-[(3-氯-

2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:

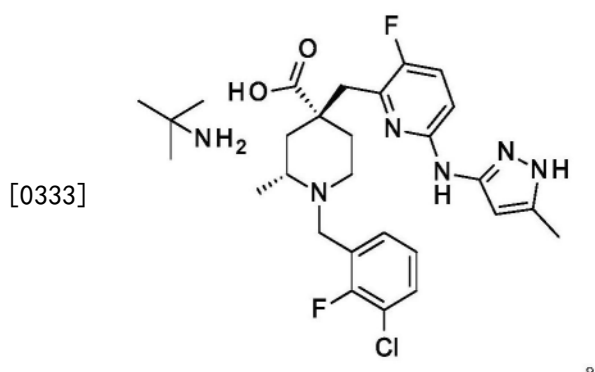


[0329] 或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,所述药学上可接受的盐为胺盐。胺盐的一个实例为 NH_3 胺盐。胺盐的另一个实例为2-甲基丙-2-胺盐。

[0330] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以及(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)盐,其具有以下结构:



[0332] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以及(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1h-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐,其具有以下结构:



[0334] 在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一

个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0335] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0336] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以及SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐。在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC或CRC。在一个实施方案中,SHP2抑制剂是I型SHP2抑制剂或II型SHP2抑制剂。在另一个实施方案中,I型SHP2抑制剂是PHPS1或GS-493,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,I型SHP2抑制剂是NSC-87877或NSC-117199,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,I型SHP2抑制剂是头孢磺啶,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,II型SHP2抑制剂是JAB-3068或JAB-3312,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,II型SHP2抑制剂是RMC-4550或RMC-4630,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,II型SHP2抑制剂是SHP099、SHP244、SHP389、SHP394或TN0155,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,II型SHP2抑制剂是RG-6433或RLY-1971,或其药学上可接受的盐。在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以及RMC-4630。在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以及JAB-3068。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是BBP-398、IACS-15509或IACS-13909,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是X37,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是ERAS-601,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是SH3809,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是HBI-2376,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是ETS-001,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是PCC0208023,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0337] 在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC或CRC。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I

化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0338] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0339] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述第二治疗剂选自由以下组成的组:PD-1抑制剂或其药学上可接受的盐、PD-L1抑制剂或其药学上可接受的盐、CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐、EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐、ERK抑制剂或其药学上可接受的盐、铂剂或其药学上可接受的盐、抗叶酸剂或其药学上可接受的盐、Aurora A抑制剂或其药学上可接受的盐、以及SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐的一种或多种。

[0340] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与PD-1或PD-L1抑制剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗KRAS G12C突变型癌症。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是帕博利珠单抗,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是纳武单抗。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是西米普利单抗。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是信迪利单抗。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是阿替利珠单抗。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是阿维鲁单抗。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是度伐利尤单抗。在另一个实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂是洛达匹利单抗。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0341] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗以200mg每三周一次静脉内给药。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0342] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至

49%。在一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0343] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0344] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。在一个实施方案中,有需要的患者已接受至少一种治疗,其包括先前KRAS G12C抑制剂。在又一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在又一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为0%至49%。在一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态为1%至49%。在一个实施方案中,有需要的患者的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。在一个实施方案中,KRAS G12C突变型晚期NSCLC的肿瘤比例评分(TPS)状态大于或等于50%。

[0345] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用顺铂至多四个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0346] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/

m2。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用顺铂至多四个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0347] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用顺铂至多四个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0348] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用卡铂至多四个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0349] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用卡铂至多四个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0350] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,施用帕博利珠单抗至多三十五个周期。在一个实施方案中,施用卡铂至多四个周期。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0351] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,

其向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂的组合施用至多四个周期,随后向有需要的患者与帕博利珠单抗和培美曲塞同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗施用至多额外三十一个周期。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0352] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂的组合施用至多四个周期,随后向有需要的患者与帕博利珠单抗和培美曲塞同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗施用至多额外三十一个周期。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0353] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗、培美曲塞和顺铂的组合施用至多四个周期,随后向有需要的患者与帕博利珠单抗和培美曲塞同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗施用至多额外三十一个周期。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,顺铂每三周一次给药(或施用)75mg/m²。在一个实施方案中,培美曲塞和顺铂在同一天施用。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0354] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂的组合施用至多四个周期,随后向有需要的患者与帕博利珠单抗和培美曲塞同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗施用至多额外三十一个周期。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用)200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用)500mg/m²。在一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用)曲线下面积(AUC)5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治

疗。

[0355] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂的组合施用至多四个周期,随后向有需要的患者与帕博利珠单抗和培美曲塞同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗施用至多额外三十一个周期。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用) 曲线下面积(AUC) 5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0356] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂同时、分开或依次组合施用剂量为50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中式I化合物或其药学上可接受的盐、帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂的组合施用至多四个周期,随后向有需要的患者与帕博利珠单抗和培美曲塞同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC,其中帕博利珠单抗施用至多额外三十一个周期。在一个实施方案中,帕博利珠单抗每三周一次给药(或施用) 200mg。在一个实施方案中,培美曲塞每三周一次给药(或施用) 500mg/m²。在一个实施方案中,卡铂每三周一次给药(或施用) 曲线下面积(AUC) 5mg/ml/分钟,最大剂量为750mg。在一个实施方案中,培美曲塞和卡铂在同一天施用。在一个实施方案中,有需要的患者是首次经KRAS G12Ci、PD-1或PD-L1疗法治疗。

[0357] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,CDK4/CDK6抑制剂是阿贝西利,其中阿贝西利以150mg BID施用。在另一个实施方案中,CDK4/CDK6抑制剂是哌柏西利。在另一个实施方案中,CDK4/CDK6抑制剂是瑞波西利。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0358] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0359] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合施用剂量在

约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,EGFR抑制剂是厄洛替尼,其中厄洛替尼每日一次施用150mg。在另一个实施方案中,EGFR抑制剂是阿法替尼。在另一个实施方案中,EGFR抑制剂是吉非替尼。在另一个实施方案中,EGFR抑制剂是西妥昔单抗。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0360] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0361] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与西妥昔单抗同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0362] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与ERK抑制剂或其药学上可接受的盐同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,ERK抑制剂是Temuterkib,其中Temuterkib每日两次施用400mg。在另一个实施方案中,ERK抑制剂是LTT462。在另一个实施方案中,ERK抑制剂是KO-947。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0363] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC或CRC。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0364] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与铂剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,铂剂是顺铂。在另一个实施方案中,铂剂是卡铂。在另一个实施方案中,铂剂是奥沙利铂。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由

以下组成的组：约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0365] 在另一方面，本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途，其向有需要的患者剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐，用于与抗叶酸剂同时、分开或依次组合施用，其用于治疗KRAS G12C突变型癌症。在另一个实施方案中，抗叶酸剂是培美曲塞。在一个实施方案中，每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中，每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中，式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自以下组成的组：约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0366] 在另一方面，本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途，其向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐，以及Aurora A抑制剂或其药学上可接受的盐。在另一方面，本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法，其包括向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐，以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在另一个实施方案中，Aurora A抑制剂是氨基吡啶化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，Aurora A抑制剂是Aurora A选择性抑制剂或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，Aurora A抑制剂是如WO 2008/063525中所述的alisertib。在另一个实施方案中，Aurora A抑制剂是泛Aurora抑制剂或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，Aurora A抑制剂是如WO 2004/000833中所述的陶扎色替。在另一个实施方案中，Aurora A抑制剂是如WO 2005/005427中所述的达那色替。在另一个实施方案中，Aurora A抑制剂为(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸，或其药学上可接受的盐。在另一方面，本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法，其包括向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐，以及(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:胺(1:1)盐。在一个实施方案中，式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自以下组成的组：约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0367] 在另一方面，本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途，其向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐，以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。在一个实施方案中，每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中，每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中，式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自以下组成的组：约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0368] 在另一方面，本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途，其向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐，以及SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐。在另一方面，本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法，其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg

和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC或CRC。在一个实施方案中,SHP2抑制剂是I型SHP2抑制剂或II型SHP2抑制剂。在另一个实施方案中,I型SHP2抑制剂是PHPS1或GS-493,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,I型SHP2抑制剂是NSC-87877或NSC-117199,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,I型SHP2抑制剂是头孢磺啉,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,II型SHP2抑制剂是JAB-3068或JAB-3312,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,II型SHP2抑制剂是RMC-4550或RMC-4630,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,II型SHP2抑制剂是SHP099、SHP244、SHP389、SHP394或TN0155,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,II型SHP2抑制剂是RG-6433或RLY-1971,或其药学上可接受的盐。在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以及RMC-4630。在另一方面,本文公开了一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以及JAB-3068。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是BBP-398、IACS-15509或IACS-13909,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是X37,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是ERAS-601,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是SH3809,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是HBI-2376,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是ETS-001,或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,SHP2抑制剂是PCC0208023,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。。

[0369] 在另一方面,本文公开了式I化合物或其药学上可接受的盐用于药物制造的用途,其向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC或CRC。在一个实施方案中,每日一次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,每日两次施用式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量。在一个实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0370] 实施例

[0371] 实施例1

[0372] 肺癌H358异种移植小鼠模型中的抗肿瘤生长活性

[0373] 本试验的目的是确定式I化合物在肺癌H358小鼠异种移植模型中的抗肿瘤活性。将H358肺肿瘤细胞(10×10^6)通过皮下注射植入裸雌性小鼠(Taconic Biosciences)的后腿。每组共使用4只小鼠进行功效研究。当肿瘤大小达到约300mg时,开始通过口服(灌胃)试验化合物或媒介物(20% **Captisol®**, 25mM磷酸盐, pH 2.0在0.2M1体积中)进行治疗,每日一次或两次,持续28天。随时间监测肿瘤生长和体重,以评估功效和毒性体征。汇总结果见表1。在每日两次给药方案下,剂量为30mg/kg时,观察到式I化合物使肿瘤消退67.68%至72.14%。在整个研究过程中,未观察到该化合物导致动物体重明显减轻。

[0374] 表1:肺癌H358异种移植小鼠模型中的抗肿瘤生长活性

[0375]	治疗	剂量 (mg/kg)	给药方案	消退% (第 12 天)	消退% (第 26 天)
	式 I 化合物	30	PO, BID	-72.14	-67.68

[0376] 实施例2

[0377] 其它肺癌模型以及结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌和食管癌模型中的抗肿瘤生长活性

[0378] 除了H358异种移植模型外,在肺癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌和食管癌的有关异种移植或患者来源的异种移植(PDX)模型中,以不同剂量测试式I化合物。对于H1373、HCC44、MiaPaca-2、SW1463、SW837、KYSE-410和UM-UC-3的异种移植模型,通常将5-10x 10⁶个细胞与1:1的基质胶混合(总体积为0.2mL)通过皮下注射植入裸鼠的后腿。通常每组使用4只小鼠进行功效研究。当肿瘤大小达到约200-300mg时,开始通过口服(灌胃)试验化合物或媒介物(20% Captisol, 25mM磷酸盐, pH2.0)体积0.2mL进行治疗。随时间监测肿瘤生长和体重,以评估功效和毒性体征。对于EL3187 PDX模型,将含有肿瘤片段的冷冻小瓶在37℃的水浴中解冻。将肿瘤片段转移到50mL Falcon管中,并将冰冷的DMEM培养基缓慢加入管中至总体积为35mL。然后在4℃下在30x g下离心肿瘤片段2分钟,吸出上清液。重复此洗涤步骤两次并将肿瘤片段重新悬浮在10mL DMEM中,以便植入无胸腺Foxn1nu裸鼠(Envigo RMS, Inc., Mount Comfort, Indiana)。一旦肿瘤体积达到800至1000mm³,即处死动物并使用无菌技术采集肿瘤。将新鲜肿瘤切成10至15mm³的片段,放入冷的Gibco休眠培养基(hibernate medium)中。用10g套管针将肿瘤片段皮下植入动物中。当肿瘤大小达到200至300mm³时,将动物随机分组进行化合物治疗。

[0379] 式I化合物的抗肿瘤生长或消退活性在表2中进行了总结。在表2列出的模型中,EL3187是患者来源的异种移植(PDX)模型,并且所有其它模型都是肿瘤异种移植模型。如表2所示,式I化合物在所有模型中均表现出剂量依赖性的抗肿瘤活性,表明式I化合物对KRasG12C突变的癌症具有活性,包括肺癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌和食管癌。

[0380] 表2:式I化合物在肺癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌和食管癌异种移植或PDX模型中的抗肿瘤生长活性。

[0381]

异种移植/PDX 模型 (肿瘤类型)	式 I 化合物的肿瘤生长抑制率 (%) 或消退 (-%)									
	1 mg/kg		3 mg/kg		5 mg/kg		10 mg/kg		30 mg/kg	
	QD x28	BID x28	QD x28	BID x28	QD x28	BID x28	QD x28	BID x28	QD x28	BID x28
H1373 (肺)					97.9	-26.3	-21.3	-49	-49.7	
HCC44 (肺)					28.3	57.5	32.7	61.8	77	84.1
EL3187 (肺)	52	89.2	-39.8	-91			-96	-96		
MiaPaca-2 (胰腺)					81.7	-36.1	-27	-45.2	-42	-43.6
SW1463 (CRC)					52.5	48.8	78.3	79.5	89.8	98.8
SW837 (CRC)					18.2	83.6	95.2	62.1	83.5	-23.8
KYSE-410 (食管)							25.3	51.5	66.7	61.8
铀-3 (膀胱)					34.3	45.3	33.6	75	83.1	85

[0382] 实施例3

[0383] 在患有KRAS G12C突变型晚期实体肿瘤的患者中式I化合物的研究

[0384] 研究NCT04956640是首次人体、多中心、开放标签的1a/1b期研究,旨在评估口服式I化合物的安全性、耐受性和初步功效。式I化合物正在接受评估作为在患有KRAS G12C突变型晚期实体肿瘤类型(包括但不限于NSCLC和CRC)的患者中的单一疗法和组合疗法的一部分。

[0385] NCT04956640包括1a期剂量递增(NCT04956640的部分A,见表3),随后是1b期剂量扩增(NCT04956640的B至E部分,见表4)。1a期剂量递增阶段,式I单药治疗队列(见表3)将招募任何符合条件的患有KRAS G12C突变型晚期实体肿瘤的患者。1b期剂量扩增阶段将包括12个队列(见表4),以进一步评估安全性和临床活性。

[0386] KRAS G12C突变将通过标准护理测试进行鉴别,如常规地在各参与地点使用患者同意本实验计划之前收集的材料进行。用于招募的分子检测需要在临床实验室改进修正案(Clinical Laboratory Improvement Amendments) (CLIA)、国际标准化组织/国际电工委员会(ISO/IEC)、美国病理学家学会(CAP)或类似认证的实验室中进行。

[0387] 表3:NCT04956640 1a期剂量递增

[0388]

	研究药物 (施用途径)	队列	剂量 ^a	剂量频率 ^a
单一疗法/ 部分A	式I化合物 (PO)	A1	50 mg	BID
		A2	100 mg	BID
		A3	150 mg	BID
		A4	200 mg ^b	BID

[0389] 缩写: BID=每日两次; DL=剂量水平; PO=口服; PK=药代动力学; QD=每日一次; SRC=安全审查委员会

[0390] ^a基于安全性、PK/药效学和功效数据的总体情况, SRC可考虑较低或中等剂量的DL, 以及替代给药方案(即QD)。更高的剂量水平可通过在较低剂量水平下确定的临床安全性支持。

[0391] 表4: NCT04956640 1b期剂量扩增

[0392]

	队列	研究药物 (给药途径)	剂量 ^a (给药频率)
部分 B: KRAS G12C 突 变型晚期 NSCLC	B1	式 I 化合物或其药学上可接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
	B2	式 I 化合物或其药学上可接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
		LY2835219 (阿贝西利) (PO)	150 mg (BID)
	B3	式 I 化合物或其药学上可接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
		厄洛替尼 (PO)	150 mg (QD)
	B4	式 I 化合物或其药学上可接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
		帕博利珠单抗 (IV)	200 mg (Q3W)
	B5	式 I 化合物或其药学上可接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
		Temuterkib (ERK 抑制剂) (PO)	400 mg (QD)
	B6	式 I 化合物或其药学上可接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
		LY3295668 (Aurora A 激酶抑制剂) (PO)	25 mg (BID)
	B7	式 I 化合物或其药学上可接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
		TNO155 (SHP2 抑制剂) (PO)	剂量递增: 20-60 mg (QD) [例如, 20 mg、40 mg 或 60 mg (QD)] (QD; 用药 2 周, 停药 1 周)
	B8	式 I 化合物或其药学上可接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]

[0393]

	队列	研究药物 (给药途径)	剂量 ^a (给药频率)
部分 B: <i>KRAS</i> G12C 突 变型晚期 NSCLC (续)	B9	式 I 化合物或其药学上可 接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
		帕博利珠单抗 (IV)	200 mg (Q3W)
		培美曲塞 (IV)	500 mg/m ² (Q3W)
		顺铂 (IV) 或 卡铂 (IV)	75 mg/m ² (Q3W) 或 AUC 5 mg/ml/分钟 (Q3W) (最大剂量=750 mg)
部分 C: <i>KRAS</i> G12C 突 变型晚期 CRC	C1	式 I 化合物或其药学上可 接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
		Temuterkib (ERK 抑制 剂) (PO)	400 mg (QD)
	C2	式 I 化合物或其药学上可 接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
		西妥昔单抗 (IV)	400 mg/m ² , 负荷剂量 CIDI; 此后每周 250 mg/m ² (QW)
	C3	式 I 化合物或其药学上可 接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
		TNO155 (SHP2 抑制剂) (PO)	剂量递增: 20-60 mg (QD) [例 如, 20 mg、40 mg 或 60 mg (QD)] (QD; 用药 2 周, 停药 1 周)

	队列	研究药物 (给药途径)	剂量 (给药频率)
[0394]	D1	式 I 化合物或其药学上可接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
	E1	式 I 化合物或其药学上可接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
	F1	式 I 化合物或其药学上可接受的盐 (PO)	50-200 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg、150 mg 或 200 mg (BID)]
	G1	式 I 化合物或其药学上可接受的盐 (PO)	50-150 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg 或 150 mg (BID)]
		帕博利珠单抗 (IV)	200 mg (Q3W)
	G2	式 I 化合物或其药学上可接受的盐 (PO)	50-150 mg (BID) [例如, 50 mg、100 mg 或 150 mg (BID)]
		帕博利珠单抗 (IV)	200 mg (Q3W)

[0395] 缩写: BID=每日两次; CRC=结直肠癌; ERK=细胞外信号调节激酶; IV=静脉内; NSCLC=非小细胞肺癌; PO=口服; QD=每日一次; QW=每周一次; Q3W=每3周一次。

[0396] ^a基于安全性、PK/药效学和功效数据的总体情况, SRC可考虑较低或中等剂量的DL, 以及替代给药方案(即QD)。更高的剂量水平可通过在较低剂量水平下确定的临床安全性支持。

[0397] 资格标准:

[0398] 入选标准

[0399] 各患者必须满足以下所有入选标准, 方有资格参与NCT04956640研究:

[0400] 1各患者在签署知情同意书时必须≥18岁。

[0401] 2若患者患有根据实体肿瘤功效评价标准1.1版(RECIST v1.1)的可测量疾病, 则是符合条件的。

[0402] 3患者必须患有疾病, 其肿瘤组织或循环肿瘤脱氧核糖核酸(DNA)中存在KRAS G12C突变的证据, 如由CLIA、ISO/IEC、美国病理学家学会(CAP)或其它类似认证的实验室常

规进行的分子测试所确定。对于剂量递增回填队列和队列E1而言,已在先前KRASG12C抑制剂上进展的NSCLC患者必须具有在中断先前KRASG12C抑制剂之后所收集的血液或肿瘤组织样品中所确认的KRASG12C突变。

[0403] 4各患者必须具有局部晚期、不可切除的和/或转移性癌症的组织学或细胞学上证实的诊断且满足特定队列的标准:

[0404] a) 1a期剂量递增:

[0405] • 患者必须是实验疗法的合适候选者,其中姑息性措施

[0406] (palliative measure)已不再有效,或研究者认为其不恰当或不安全。

[0407] b) 1b期剂量扩增队列B (NSCLC):

[0408] • 患者在如以下基因中不得存在已知的可靶向致癌驱动子 (oncogenic driver) 突变或改变: EGFR、ALK、BRAF (V600E)、MET (外显子14)、ROS1、RET或NTRK1/2/3。

[0409] • 患者必须是实验疗法的合适候选者,在免疫疗法和基于铂的疗法出现进展 (progressing on)、不耐受 (being intolerant

[0410] to) 或不合格 (ineligible) 之后,并且其中姑息性措施已不再有效,或研究者认为其不恰当或不安全。如果研究者认为现有标准治疗不适宜或安全,则必须在病例报告表 (CRF) 中提供并记录其不适宜的理由。此外,如果研究者认为患者对标准治疗不耐受,则必须在CRF中记录药物信息、毒性和等级。

[0411] • 仅队列B9的特定标准

[0412] • 组织学或细胞学上确认的IIIB-IIIC期或IV期NSCLC,先前在晚期/转移性环境中未治疗,并且不适合根治性手术或放射疗法。分期将根据美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期系统 (第8版) 进行。肿瘤的组织学必须主要为非鳞状细胞。不允许鳞状细胞和/或混合的小细胞/非小细胞组织学。

[0413] • 患者可已接受至多一个21天周期的帕博利珠单抗加培美曲塞与顺铂或卡铂,剂量如表4中队列B9所限定。此疗法必须在招募之前21天 (+14天) 内开始。

[0414] • 仅队列B8的特定标准

[0415] • 患者必须至少具有1个未经治疗的、活动性脑转移,定义为直径至少5mm的新发和/或生长性病变,在开始研究治疗之前无任何后续局部治疗,且无需要通过局部区域疗法紧急介入的相关神经症状。患有软脑膜疾病的患者不合格。允许预防性抗惊厥剂,其限制条件为参与者在第1周期第1天 (C1D1) 之前服用稳定剂量 ≥ 14 天,但服用酶诱导的抗癫痫药物的患者必须已中断该疗法,清除期等于药物的5个半衰期。

[0416] • 剩余的B部分队列

[0417] • 患者必须是研究治疗的合适候选者,在免疫疗法和基于铂的疗法出现进展、不耐受或不合格之后。免疫疗法出现进展不耐受或不合格未适用于队列B4中的患者。

[0418] c) 1b期剂量扩增队列C (CRC):

[0419] • 患者必须是实验疗法的合适候选者,且必须已接受过用于治疗晚期或转移性CRC的含氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康的细胞毒性化疗,并且其中姑息性措施已不再有效,或研究者认为其不恰当或不安全。

[0420] • 对于队列C2,仅在研究者判断中,如果患者适合于在西妥昔单抗药品说明书中的西妥昔单抗的标准剂量下起始西妥昔单抗,则患者入选。

- [0421] d) 1b期剂量扩增队列D (除NSCLC和CRC外的实体肿瘤) :
- [0422] • 患者必须患有组织学或细胞学证实的复发性/转移性、不可切除的实体肿瘤 (NSCLC和CRC除外) ,并且具有KRASG12C突变。
- [0423] • 患者必须是实验疗法的合适候选者,其中姑息性措施已不再有效,或研究者认为其不恰当或不安全。
- [0424] e) 1b期剂量扩增队列E (NSCLC) :
- [0425] • 患者必须对KRAS G12C抑制剂有进展。
- [0426] • 患者必须是实验疗法的合适候选者,其中姑息性措施已不再有效,或研究者认为其不恰当或不安全。
- [0427] f) 1b期剂量扩增队列F (胰腺癌) :
- [0428] • 患者必须患有组织学或细胞学证实的复发性/转移性、不可切除的胰腺癌,其具有KRAS G12C突变。
- [0429] • 患者必须是实验疗法的合适候选者,其中姑息性措施已不再有效,或研究者认为其不恰当或不安全。
- [0430] g) 1b期剂量优化部分G (NSCLC)
- [0431] • 如果已知,例如在如以下基因中的活性改变:EGFR、ALK、BRAF (V600E) 、MET (外显子14) 、ROS1、RET或NTRK1/2/3,则患者不得具有在NSCLC中的其它经验证的致癌驱动子。
- [0432] • 患者必须患有经组织学或细胞学上确认的IIIB-IIC期或IV期NSCLC,其先前在晚期/转移性环境中未治疗,且不适合根治性手术或放射疗法。分期将根据AJCC分期系统 (第8版) 进行。
- [0433] • 在向有需要的患者施用式I化合物或其药学上可接受的盐之前,患者可已接受至多一个先前帕博利珠单抗周期。该一个先前帕博利珠单抗周期必须在向有需要的患者施用式I化合物或其药学上可接受的盐之前不超过35天内完成。
- [0434] • 患者可患有如使用抗PD-L1抗体纯系22C3在具有CLIA、ISO/IEC、CAP或按照当地指南的其它类似认证 (包括但不限于适当的IVDR符合性) 的当地或发起人指定的实验室通过IHC所确定的PD-L1阳性 (TPS≥1%) 肿瘤。
- [0435] 5具有东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态为0或1 (参见OkenMM,Creech RH,Tormey DC等人.Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.Am J Clin Oncol.1982;5 (6) :649-655) 。
- [0436] 6具备足够的器官功能,如下表5所限定:
- [0437] 表5:

[0438]	系统	实验室价值
--------	----	-------

[0439]	血液学	
	ANC	$\geq 1.5 \times 10^9/L$
	血小板	$\geq 100 \times 10^9/L$
	血红蛋白	$\geq 9 \text{ g/dL}$
	肝脏	
	TBL	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$, 允许 TBL ≤ 3.0 倍 ULN 且直接胆红素在正常范围内的吉尔伯特综合征患者。
	ALT 和 AST	$\leq 2.5 \times$ 正常上限 (ULN) 或 如果肝脏有肿瘤, 则 $\leq 5 \times \text{ULN}$ 。
	肾脏	
	血清肌酐或实测肌酐清除或 计算肌酐清除	$< 1.5 \times \text{ULN}$ 或 $\geq 50 \text{ mL/min}$ (实测或计算)

[0440] 缩写: ALT=丙氨酸氨基转移酶; ANC=绝对中性粒细胞计数; AST=天冬氨酸氨基转移酶; -G-CSF=粒细胞集落刺激因子; -TBL=总胆红素; -ULN=正常上限。

[0441] 注: 在参与之前14天内不允许进行用于增加患者的血红蛋白含量或开始用于满足参与标准的红血球生成素或G-CSF疗法的输注。如果患者在参与之前接受输注、红血球生成素或G-CSF疗法 >14 天, 则必须在14天窗之后且在参与之前满足上文所列的血液准则。

[0442] 7各患者必须中断所有先前的癌症治疗, 且任何AE (脱发和2级神经病变除外) 已得到解决, 同时, 既往局部疗法、手术、放射疗法或全身性抗癌疗法的所有临床显著毒性反应必须降至 ≤ 1 级或先前基线。因先前治疗未消退但正在接受适当替代疗法 (如甲状腺、肾上腺或垂体、或胰腺) 的患有持续性分泌病的患者被允许参与。

[0443] • 仅对于队列B9: 如果研究者确定在进入研究时这些毒性不需要消退, 并且参与者仍然是研究治疗的合适候选者, 则已出现疗法相关毒性并且与一个周期的帕博利珠单抗加培美曲塞与顺铂或卡铂疗法相关的参与者 (排除标准24中概述的免疫相关毒性除外) 可以入选。

[0444] 8各患者必须已中断先前治疗, 如下表6所限定:

[0445] 表6:

[0446]	先前治疗	开始服用研究药物前的时长
	细胞毒性疗法或靶向试剂, 即小分子抑制剂	≥ 14 天或 ≥ 5 个半衰期, 以时间较短者为准
	大分子的生物试剂, 包括免疫疗法	≥ 21 天
	放射疗法	
	具有姑息意图的有限放射疗法	≥ 7 天
	其它放射疗法	≥ 21 天
	大型手术	≥ 28 天

[0447] 9各患者必须能够吞咽胶囊。

[0448] 10各患者必须同意并遵守与当地关于临床研究参与者避孕方法的规定相一致的

男性或女性避孕措施。

[0449] 11 各有生育潜力的女性 (WOCBP) 患者必须参与之前7天内记录血清或尿液妊娠试验呈阴性。

[0450] 12 各患者必须具有 ≥ 12 周的预期寿命。

[0451] 13 各患者均可靠,愿意在研究期间待命,并愿意遵守研究程序。

[0452] 14 各患者必须能够提供签署的知情同意书。

[0453] 排除标准

[0454] 凡符合以下任一标准的患者,均不得参与LOX0-RAS-20001研究:

[0455] 1 适合以治愈目的进行局部疗法的疾病。

[0456] 2 具有活性真菌、细菌和/或未经治疗的病毒感染,包括人类免疫缺陷病毒 (HIV) 或病毒性 (A、B或C) 肝炎。

[0457] 注:仅对于队列B4、队列B9和部分G:

[0458] a) HIV感染患者必须接受抗逆转录病毒治疗 (ART), 且其HIV感染/疾病得到良好控制,具体限定为:

[0459] • 各接受ART的患者在筛查时必须具有 >350 个细胞/ mm^3 的CD4+T细胞计数。

[0460] • 各接受ART的患者必须实现并维持病毒抑制,其限定为在筛查时和筛查前至少12周内,使用当地可用的检测方法,确认的HIV RNA水平低于50拷贝/mL或合格下限 (低于检测极限)。

[0461] • 各接受ART的患者必须在进入研究 (第1天) 之前至少4周内进行稳定的方案,无药物或剂量改变。

[0462] • 排除患有卡波济氏肉瘤 (Kaposi sarcoma) 和/或多中心Castleman病病史的所有HIV感染患者。

[0463] b) 各HBsAg阳性的患者,如果已接受至少4周的HBV抗病毒治疗,且在随机分组前具有不可检测的HBV病毒载量,则符合条件。

[0464] 注意:各患者在研究介入中维持抗病毒疗法,并在研究介入结束后遵循HBV抗病毒疗法的当地指南。

[0465] 无需进行乙肝筛查测试,除非:

[0466] • 已知的HBV感染史

[0467] • 由当地卫生部门指定

[0468] c) 如果筛查时无法检测到HCV病毒载量,则具有HCV感染史的各患者符合条件。

[0469] 注意:各患者在随机分组前必须至少提前4周完成治愈性抗病毒治疗。

[0470] 无需进行丙肝筛查测试,除非:

[0471] • 已知的HCV感染史

[0472] • 由当地卫生部门指定

[0473] 3 患者存在严重的既往疾病,其在研究者在判断中将排除参与本研究,包括间质性肺病 (ILD)、静息时严重呼吸困难或需要氧疗。

[0474] 4 患者在计划开始使用式I化合物之前6个月内,患有临床显著的活动性心血管疾病、不稳定型心绞痛或心肌梗死病史,或在连续数天的评估中,筛查心电图 (ECG) 上使用Fridericia公式 (QTcF) 计算得出的校正心率QT间期 (QTcF) ≥ 470 毫秒。

[0475] 5患者患有第二种活跃的原发性恶性肿瘤,或者在参与前3年内被诊断和/或治疗过其它恶性肿瘤,但经过根治性治疗的皮肤基底细胞癌、仅接受观察治疗的非转移性前列腺癌、皮肤鳞状细胞癌和/或经过根治性切除的原位宫颈癌和/或乳腺癌除外。

[0476] 6除队列B8患者外的所有患者:患者患有症状性中枢神经系统(CNS)恶性疾病或转移癌或癌性脑膜炎。接受过CNS癌转移治疗的患者,如果目前未接受超过10mg/天泼尼松/泼尼松龙(或等效物)的皮质类固醇治疗,且其疾病无症状且影像学检查至少30天稳定,且在首次研究干预给药前 ≥ 28 天已完成针对CNS的治疗(包括放疗和/或手术),则符合本研究条件。症状和影像学检查显示病情稳定(即重复影像学检查显示 ≥ 28 天内无疾病进展迹象)。随机分组前14天内临床状况稳定,无需类固醇治疗。若患者在C1D1前已稳定服用抗惊厥药物 ≥ 14 天,则允许预防性使用抗惊厥药物,但服用酶诱导型抗癫痫药物的受试者必须中断此类治疗,且清除期需等于药物的5个半衰期。

[0477] 既往/伴发治疗

[0478] 7各患者必须未接受过任何KRAS G12C小分子抑制剂的先前治疗,但以下情况允许接受此类先前疗法:

[0479] a) 1a期剂量递增回填队列(仅NSCLC)

[0480] b) 队列E1

[0481] c) 队列B4

[0482] 8各已用已知为细胞色素P450(CYP) 3A强抑制剂或诱导剂(如酮康唑和利福平)治疗的患者,不符合入选队列B2、B3、B5/C1的条件,除非已中断CYP3A的强抑制剂或诱导剂(或改用其它药物),且在开始研究药物前至少进行了5个半衰期的清除期。接受具有QTc延长风险药物治疗的患者不符合参与队列B7和C3的条件。

[0483] 9对于已接受先前免疫疗法的患者,以下患者将被排除在队列B4、队列B9和部分G之外:

[0484] a) 经历3级免疫相关毒性或引起先前抗PD-1、抗PD-L1或其它免疫治疗永久中断的任何免疫相关毒性

[0485] b) 经历先前免疫疗法期间,使用皮质类固醇后,出现 ≤ 3 级免疫相关不良事件(irAE)且未恢复至1级,但内分泌障碍除外。既往有内分泌不良事件的患者,若其无症状、视为临床稳定且维持适当的替代治疗,则允许入选。

[0486] c) 任何等级:

[0487] i. 眼部irAE,

[0488] ii. 严重神经irAE(如格林-巴利综合征、重症肌无力、脑炎),或

[0489] iii. 严重心血管irAE(如心肌炎)。

[0490] d) 除皮质类固醇外需要免疫抑制剂来管理irAE,或目前需要每天维持剂量 ≥ 10 mg的泼尼松/泼尼松龙(或等效物)用于irAE。

[0491] 10将具有以下任一项的各患者排除在队列B4、队列B9和部分G之外:

[0492] a) 患有在过去2年内需要进行全身性自体免疫治疗(即,使用疾病调节剂、皮质类固醇或免疫抑制药物)的活动性自体免疫疾病。替代疗法(例如针对上腺或垂体不足的甲状腺素、胰岛素或生理学皮质类固醇替代疗法)可不考虑为全身性治疗形式且允许。

[0493] b) 。

[0494] c) 在研究药物的首次给药前30天内已接受活疫苗。活疫苗的实例包括但不限于以下:麻疹、流行性腮腺炎、风疹、水痘/带状疱疹(鸡痘(chicken pox))、黄热病、狂犬病、卡介苗(Bacillus Calmette-

[0495] Guérin, BCG) 和伤寒疫苗。用于注射的季节性流感疫苗一般为灭活病毒疫苗且予以允许;然而,鼻内流感疫苗为减毒活疫苗并且因此不予允许。

[0496] d) 已接受同种异体组织/实体器官移植。

[0497] e) 对帕博利珠单抗和/或其任何辅料有严重超敏反应(≥ 3 级)。

[0498] f) 式I化合物的首次给药的6个月内,接受过 $>30\text{Gy}$ 的肺部放射疗法。

[0499] 注:仅对于队列B9和部分G:

[0500] g) 患者接受用于晚期或转移性疾病之先前全身性疗法(化疗、免疫疗法或生物疗法),除了入选标准4中允许的队列B9参与者以外。如果全身性治疗的最后一次剂量在入选之前至少6个月完成,则接受辅助或新辅助疗法的患者是符合条件的。

[0501] 对于在新辅助或辅助治疗中接受免疫疗法的患者,转移性疾病的复发/复燃应在末次给药后至少6个月发生。

[0502] 注:仅对于队列B9

[0503] h) 患者培美曲塞施用前2天(长效NSAID为5天)、施用当天和施用后2天,不能中断NSAID。

[0504] i) 患者无法或不愿服用叶酸、地塞米松或维生素B12补充剂。

[0505] j) 患者已知对卡铂、顺铂或培美曲塞的任何辅料有超敏反应。

[0506] 其它排除

[0507] 11在试验预计持续期间内(从筛选访视开始至研究药物末次给药后180天),各怀孕、哺乳或预期怀孕或生育的患者。

[0508] 12各已知对研究治疗中的组分有过敏反应的患者。

[0509] 仅对于队列B4、队列B9和部分G,有(非感染性)肺炎/间质性肺病病史且需要使用类固醇治疗的患者,或目前患有肺炎/间质性肺病的患者。

[0510] 患者之前已参与本研究的另一个队列。

[0511] 表7展示了初步NCT04956640 1a期临床药代动力学数据。

[0512] 表7:

[0513]

	50 mg BID	100 mg BID	150 mg BID	200 mg BID
	N=12	N=15	N=17	N=6
Cmax ng/mL	144 (45%)	305 (75%)	368 (51%)	325 (61%)
CL/F L/h	79 (53%)	67.0 (77%)	83.6 (47%)	145 (59%)
AUC ng.h/mL	634 (53%)	1475 (77%)	1795 (47%)	1372 (59%)
t1/2h	3.03 (41%) ^c	3.01 (33%) ^b	3.41 (32%)	2.35 (58%)
C 波谷-Cmin ng/mL	23.8 (90%) ^c	44.9 (73%) TEC90 25 ng/mL	54.5 (60%) TEC90 25 ng/mL	40.3 (73%) TEC90 25 ng/mL

[0514] N代表患者数。^b为14名患者^c为11名患者。

[0515] 200mg BID的剂量已经由在较低剂量水平下确定的NCT04956640的1a期临床安全性支持。200mg BID通过在150mg BID下清除DLT支持。150mg BID通过在100mg BID下清除DLT支持。100mg BID通过在50mg BID下清除DLT支持。更高的剂量水平可通过在较低剂量水平下确定的临床安全性支持。

[0516] 表8展示了包括患者内剂量递增的初步NCT04956640 1a期临床反应数据。

[0517] 表8:

[0518]

起始剂量水平	N	ORR/DCR	SD (按指示)	PR (按指示)	PD (按指示)
剂量水平 1: 50 mg BID	12	0% / 75%	9 (3 CRC, 1 NSCLC 先前 KRAS G12Ci, 1 PANC, 4 其它)	0	3 (1 NSCLC 首次 KRAS G12Ci, 2 NSCLC 先前 KRAS G12Ci)
剂量水平 2:	10	40% / 80%	4 (3 CRC, 1 其它)	4 例 (1 CRC, 1 其它)	2 (2 PANC)

[0519]

100 mg BID			肿瘤类型)	1 NSCLC 先前 KRAS G12Ci, 1 其它肿瘤类型)	
剂量水平 3: 150 mg BID	12 ⁺	18.2%/90.9%	8 (3 CRC, 1 NSCLC 首次 KRAS G12Ci, 2 NSCLC 先前 KRAS G12Ci, 1 PANC, 1 其它肿瘤类型)	2 (1 PANC, 1 其它肿瘤类型)	1 (1 NSCLC 先前 KRAS G12Ci)
剂量水平 4: 200 mg BID	7 [*]	20% / 100%	4 (4 CRC)	1 (其它肿瘤类型)	

[0520] ⁺11名具有扫描数据的患者。^{*}5名具有扫描数据的患者。

[0521] 表9按缓解展示了初步NCT04956640 1a期临床反应数据。

[0522] 表9:

	最佳观察缓解	CRC	首次 KRAS G12Ci 的 NSCLC	先前 KRAS G12Ci 的 NSCLC	PANC	其它肿瘤 类型
	SD (N=24) (63.2%)	13	1.	3	2	6
[0523]	PR (包括未确认 和已确认) (N=7) (18.4%)	1.		1	2	3
	PD (包括未确认 和已确认) (N=7) (18.4%)	1	1	3	2	

[0524] 表10、11和12分别展示了按起始剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐治疗中出现的不良事件的截至2023年1月的初步NCT04956640的1a期、1b期队列B4和1b期队列C2数据。

[0525] 表10A和11A分别展示了初步NCT04956640的1a期和1b期队列B4由起始剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐治疗中出现的不良事件的截至2023年4月的数据。

[0526] 表10:由起始剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐治疗中出现的不良事件的初步NCT04956640 1a期数据

	总计 (N=84)	50 mg BID (N=15)	100 mg BID (N=29)	150 mg BID (N=27)	200 mg BID (N=13)
出现 TEAE 的患者 (Pt), n (%)	80 (95.2)	14 (93.3)	27 (93.1)	26 (96.3)	13 (100.0)
出现与式 I 化合物 相关的 TEAE 的 Pt, n (%)	58 (69.0)	6. (40.0)	19 (65.5)	21 (77.8)	12 (92.3)
出现 TEAE 最大严 重程度 3 或 4 的 Pt, n (%)	28 (33.3)	6. (40.0)	9 (31.0)	9 (33.3)	4. (30.8)
[0527] 出现 TEAE 最大严 重程度 3 或 4 并与 式 I 化合物相关的 Pt, n (%)	4. (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2. (7.4)	2. (15.4)
出现严重 TEAE 的 Pt, n (%)	17 (20.2)	5. (33.3)	8. (27.6)	3. (11.1)	1. (7.7)
出现严重 TEAE 并 与式 I 化合物相关 的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现致命 TEAE 的 Pt, n (%)	2. (2.4)	1. (6.7)	1. (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现致命 TEAE 并 与式 I 化合物相关 的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[0528] 如上表10所示,1a期患者未出现与式I化合物或其药学上可接受的盐相关的严重TEAE。如上表10所示,1a期患者未出现与式I化合物或其药学上可接受的盐相关的致命TEAE。

[0529] 表10A:由起始剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐治疗中出现的不良事件的初步NCT04956640 1a期数据

	总计 (N=109)	50 mg BID (N=16)	100 mg BID (N=32)	150 mg BID (N=48)	200 mg BID (N=13)
[0530]					

[0531]

出现 TEAE 的患者 (Pt), n (%)	99 (90.8)	16 (100)	29 (90.6)	41 (85.4)	13 (100.0)
出现与式 I 化合物相关的 TEAE 的 Pt, n (%)	67 (61.5)	8. (50.0)	19 (59.4)	28 (58.3)	12 (92.3)
出现 TEAE 最大严重程度 3 或 4 的 Pt, n (%)	38 (34.9)	7. (43.8)	14 (43.8)	14 (29.2)	3. (23.1)
出现 TEAE 最大严重程度 3 或 4 并与式 I 化合物相关的 Pt, n (%)	6. (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5. (10.4)	1. (7.7)
出现严重 TEAE 的 Pt, n (%)	25 (22.9)	6. (37.5)	13 (40.6)	5. (10.4)	1. (7.7)
出现严重 TEAE 并与式 I 化合物相关的 Pt, n (%)	1. (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1. (2.1)	0 (0.0)
出现致命 TEAE 的 Pt, n (%)	2. (1.8)	1. (6.3)	1. (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现致命 TEAE 并与式 I 化合物相关的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[0532] 表11:由起始剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐治疗中出现的不良事件的初步NCT04956640 1b期队列B4数据

	总计 (N=16)	50 mg BID (N=4)	100 mg BID (N=6)	150 mg BID (N=6)
出现 TEAE 的患者 (Pt), n (%)	13 (81.3)	2. (50.0)	5. (83.3)	6. (100.0)
出现与式 I 化合物相关的 TEAE 的 Pt, n (%)	11 (68.8)	2. (50.0)	3. (50.0)	6. (100.0)
出现与帕博利珠单抗的 TEAE 的 Pt, n (%)	11 (68.8)	2. (50.0)	3. (50.0)	6. (100.0)
出现 TEAE 最大严重程度 3 或 4 的 Pt, n (%)	6. (37.5)	1. (25.0)	1. (16.7)	4. (66.7)

[0533]

出现 TEAE 最大严重程度 3 或 4 并与式 I 化合物相关的 Pt, n (%)	4. (25.0)	1. (25.0)	1. (16.7)	2. (33.3)
出现 TEAE 最大严重程度 3 或 4 并与帕博利珠单抗相关的 Pt, n (%)	3. (18.8)	1. (25.0)	0 (0.0)	2. (33.3)
出现与式 I 化合物和/或帕博利珠单抗相关的等级 ≥3 的 TEAE 的 Pt, n (%)	4. (25.0)	1. (25.0)	1. (16.7)	2. (33.3)
出现严重 TEAE 的 Pt, n (%)	2. (12.5)	1. (25.0)	0 (0.0)	1. (16.7)
出现严重 TEAE 并与式 I 化合物相关的 Pt, n (%)	1. (6.3)	1(25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现严重 TEAE 并与帕博利珠单抗相关的 Pt, n (%)	1. (6.3)	1. (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现致命 TEAE 的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现致命 TEAE 并与式 I 化合物相关的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现致命 TEAE 并与帕博利珠单抗相关的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[0534] 如上表11所示,1b期队列B4患者未出现与式I化合物相关的TEAE或与帕博利珠单抗相关的致命TEAE。

[0535] 表11A:由起始剂量的式I化合物治疗中出现的不良事件的初步NCT04956640 1b期队列B4数据

[0536]

	总计 (N=25)	50 mg BID (N=5)	100 mg BID (N=14)	150 mg BID (N=6)
出现 TEAE 的患者 (Pt) , n (%)	20 (80.0)	5. (100.0)	9 (64.3)	6. (100.0)
出现与式 I 化合物相关的 TEAE 的 Pt, n (%)	16 (64.0)	4. (80.0)	6. (42.9)	6. (100.0)
出现与帕博利珠单抗的 TEAE 的 Pt, n (%)	18 (72.0)	5. (100)	7. (50.0)	6. (100.0)
出现 TEAE 最大严重程度 3 或 4 的 Pt, n (%)	9 (36.0)	2. (40.0)	3. (21.4)	4. (66.7)
出现 TEAE 最大严重程度 3 或 4 并与式 I 化合物相关的 Pt, n (%)	6. (24.0)	2. (40.0)	2. (14.3)	2. (33.3)
出现 TEAE 最大严重程度 3 或 4 并与帕博利珠单抗相关 的 Pt, n (%)	6. (24.0)	2. (40.0)	2. (14.3)	2. (33.3)
出现与式 I 化合物和/或帕博 利珠单抗相关的等级 ≥3 的 TEAE 的 Pt, n (%)	7. (28.0)	2. (40.0)	3. (21.4)	2. (33.3)
出现严重 TEAE 的 Pt, n (%)	4. (16.0)	1. (20.0)	1. (7.1)	2. (33.3)
出现严重 TEAE 并与式 I 化 合物相关的 Pt, n (%)	1. (4.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现严重 TEAE 并与帕博利 珠单抗相关的 Pt, n (%)	2. (8.0)	1. (20.0)	1. (0.0)	0 (0.0)
出现致命 TEAE 的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现致命 TEAE 并与式 I 化 合物相关的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现致命 TEAE 并与帕博利 珠单抗相关的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[0537] 表12:由起始剂量的式I化合物治疗中出现的不良事件的初步NCT04956640 1b期队列C2数据

	总计 (N=20)	100 mg BID (N=13)	每 150 mg BID (N=7)
出现 TEAE 的患者 (Pt), n (%)	18 (90.0)	11 (84.6)	7. (100.0)
出现与式 I 化合物相关的 TEAE 的 Pt, n (%)	10 (50.0)	6. (46.2)	4. (57.1)
出现与西妥昔单抗的 TEAE 的 Pt, n (%)	15 (75.0)	9 (69.2)	6. (85.7)
出现 TEAE 最大严重程度 3 或 4 的 Pt, n (%)	3. (15.0)	2. (15.4)	1. (14.3)
出现 TEAE 最大严重程度 3 或 4 并与式 I 化合物相关的 Pt, n (%)	2. (10.0)	2. (15.4)	0 (0.0)
出现 TEAE 最大严重程度 3 或 4 并与西妥昔单抗相关 的 Pt, n (%)	1. (5.0)	1. (7.7)	0 (0.0)
出现与式 I 化合物和/或西 妥昔单抗相关的等级 ≥3 的 TEAE 的 Pt, n (%)	2. (10.0)	2. (15.4)	0 (0.0)
出现严重 TEAE 的 Pt, n (%)	1. (5.0)	0 (0.0)	1. (14.3)
出现严重 TEAE 并与式 I 化 合物相关的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现严重 TEAE 并与西妥 昔单抗相关的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现致命 TEAE 的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现致命 TEAE 并与式 I 化 合物相关的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现致命 TEAE 并与西妥 昔单抗相关的 Pt, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[0539] 如上表12所示,1b期队列C2患者未出现与式I化合物相关的严重TEAE。如上表12所示,1b期队列C2患者未出现与西妥昔单抗相关的严重TEAE。如上表12所示,1b期队列C2患者未出现致命的TEAE。

[0540] 如上表10-12所示,截至2023年1月,4名1a期、1b期队列B4和1b期队列C2患者出现了3级以上TEAE。未观察到DLT且未达到MTD。

[0541] 截至2023年1月,1a期、1b期队列B4和1b期队列C2的1名患者因TRAE而减少剂量。截至2023年1月,1a期、1b期队列B4和1b期队列C2中的1名患者因TRAE而永久中断。

[0542] 表13、14和15分别展示了按起始剂量的式I化合物和严重程度的TRAE的截至2023

年1月的初步NCT04956640的1a期、1b期队列B4和1b期队列C2数据。

[0543] 表13:按式I化合物的起始剂量和严重程度的TRAE的初步NCT04956640 1a期数据,

	按严重程度的出现与式 I 化合物相关的 TEAE 的患者 (Pt) , n (%)				
	总计 (N=84)	50 mg BID (N=15)	100 mg BID (N=29)	150 mg BID (N=27)	200 mg BID (N=13)
总计	58 (69.0)	6. (40.0)	19 (65.5)	21 (77.8)	12 (92.3)
1 级	56 (66.7)	6. (40.0)	19 (65.5)	21 (77.8)	10 (76.9)
2 级	14 (16.7)	0 (0.0)	7. (24.1)	5. (18.5)	2. (15.4)
3 级	4. (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2. (7.4)	2. (15.4)
4 级	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5 级	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[0545] 如上表13所示,1a期患者未出现与式I化合物相关的4级或5级TEAE。

[0546] 表14::按式I化合物的起始剂量和严重程度的TRAE的初步NCT04956640 1b期队列B4数据

	按严重程度的出现 TEAE 的患者 (Pt) , n (%)			
	总计 (N=16)	50 mg BID (N=4)	100 mg BID (N=6)	150 mg BID (N=6)
出现与式 I 化合物相关的 TEAE 的 Pt, 总计, n (%)	11 (68.8)	2. (50.0)	3. (50.0)	6. (100.0)

[0548]

1 级, n (%)	10 (62.5)	2 (50.0)	2 (33.3)	6 (100.0)
2 级, n (%)	4 (25.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)
3 级, n (%)	4 (25.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (33.3)
4 级, n (%)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
5 级, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现与帕博利珠单抗 相关的 TEAE 的 Pt, 总计, n (%)	11 (68.8)	2 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)
1 级, n (%)	11 (68.8)	2 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)
2 级, n (%)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)
3 级, n (%)	3 (18.8)	1. (25.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
4 级, n (%)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
5 级, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现与式 I 化合物和/ 或帕博利珠单抗相关 的 TEAE 的 Pt, 总 计, n (%)	12 (75.0)	2 (50.0)	4 (66.7)	6 (100.0)
1 级, n (%)	11 (68.8)	2 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)
2 级, n (%)	5. (31.3)	0 (0.0)	1. (16.7)	4. (66.7)
3 级, n (%)	4 (25.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (33.3)
4 级, n (%)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
5 级, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[0549] 如上表14所示,1b期队列B4患者未出现5级TEAE。在1b期队列B4患者中未观察DLT。在1b期队列B4患者中,在150mg BID下观察到延迟的AST/ALT比率升高。在1b期队列B4患者中,在50mg和100mg BID下未出现剂量减少。在50mg BID下出现一次由于TRAE的中断。

[0550] 表15:按式I化合物的起始剂量和严重程度的TRAE的初步NCT04956640 1b期队列C2数据

	按严重程度分类的 TEAEs 患者 (Pts) 人数 (%)		
	总计 (N=20)	100 mg BID (N=13)	150 mg BID (N=7)
出现与式 I 化合物相关的 TEAE 的 Pt, 总计, n (%)	10 (50.0)	6 (46.2)	4 (57.1)
1 级, n (%)	10 (50.0)	6 (46.2)	4 (57.1)
2 级, n (%)	7 (35.0)	4 (30.8)	3 (42.9)
3 级, n (%)	2 (10.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
4 级, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5 级, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现与西妥昔单抗相关的 TEAE 的 Pt, 总计, n (%)	15 (75.0)	9 (69.2)	6 (85.7)
1 级, n (%)	14 (70.0)	8 (61.5)	6 (85.7)
2 级, n (%)	10 (50.0)	6 (46.2)	4 (57.1)
3 级, n (%)	1 (5.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
4 级, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5 级, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出现与式 I 化合物和/或西妥 昔单抗相关的 TEAE 的 Pt, 总计, n (%)	15 (75.0)	9 (69.2)	6 (85.7)
1 级, n (%)	14 (70.0)	8 (61.5)	6 (85.7)
2 级, n (%)	12 (60.0)	7 (53.8)	5 (71.4)
3 级, n (%)	2 (10.0)	2 (15.4)	0 (0.0)
4 级, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5 级, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[0552] 如上表15所示,1b期队列C2患者未出现4级或5级TEAE。在100mg BID下,在1b期队列C2患者中观察到1次DLT,3级ALT/AST比率升高。10%的1b期队列C2患者因TRAE而降低式I化合物的剂量。无1b期队列C2患者因TRAE而永久中断。

[0553] 7名1a期、1b期队列B4或1b期队列C2患者因毒性在之前中断先前KRAS G12C抑制剂。这7名患者因服用式I化合物而出现的TRAE等级在2级以下。目前,这7名患者均仍在继续治疗。

[0554] 表16、17和18分别展示了按起始剂量的式I化合物的最佳总体缓解、客观缓解率和疾病控制率的截至2023年1月的初步NCT04956640的1a期、1b期队列B4和1b期队列C2数据。表16A展示了按起始剂量的式I化合物的肿瘤类型的最佳总体缓解、客观缓解率和疾病控制

率的初步NCT04956640的1a期数据。表16B展示了接受或未接受先前KRAS G12C抑制剂情况下NSCLC患者的式I化合物的最佳总体缓解、客观缓解率和疾病控制率的初步NCT04956640的1a期数据。

[0555] 表16:按式I化合物起始剂量的最佳总体缓解、客观反应率和疾病控制率的初步NCT04956640 1a期数据

	按起始剂量的式 I 化合物的患者 (Pt) , n (%)				
	总计 (N=75)	50 mg BID (N=14)	100 mg BID (N=24)	150 mg BID (N=25)	200 mg BID (N=12)
最佳总体缓解 (BOR), n (%)					
完全缓解 (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
部分缓解 (PR)	19 (25.3)	2 (14.3)	7 (29.2)	6 (24.0)	4 (33.3)
部分缓解, 待确 认且正在进行中 (uPR)	3 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	1 (4.0)	0 (0.0)
稳定疾病 (SD)	43 (57.3)	9 (64.3)	12 (50.0)	16 (64.0)	6 (50.0)
进展性疾病 (PD)	9 (12.0)	3 (21.4)	2 (8.3)	2 (8.0)	2 (16.7)
不可评估 (NE)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
客观缓解率 (CR+PR)					
患者数, n (%)	19 (25.3)	2 (14.3)	7 (29.2)	6 (24.0)	4 (33.3)
95%置信区间	(16.0, 36.7)	(1.8, 42.8)	(12.6, 51.1)	(9.4, 45.1)	(9.9, 65.1)
确认的和未确认的客 观缓解率 (CR + PR + uPR)					
患者数, n (%)	22 (29.3)	2 (14.3)	9 (37.5)	7 (28.0)	4 (33.3)
95%置信区间	(19.4, 41.0)	(1.8, 42.8)	(18.8, 59.4)	(12.1, 49.4)	(9.9, 65.1)
疾病控制率 (CR+PR+uPR+SD)					
患者数, n (%)	65 (86.7)	11 (78.6)	21 (87.5)	23 (92.0)	10 (83.3)
95%置信区间	(76.8, 93.4)	(49.2, 95.3)	(67.6, 97.3)	(74.0, 99.0)	(51.6, 97.9)

[0558] 如上表16所示,已在式I化合物的各起始剂量水平下观察到了缓解:50mg BID、100mg BID、150mg BID和200mg BID。

[0559] 表16A:按起始剂量的式I化合物的肿瘤类型的最佳总体缓解、客观缓解率和疾病

控制率的初步NCT04956640 1a期数据

	按肿瘤类型的式 I 化合物的患者 (Pt), n (%)				
	总计 (N=75)	NSCLC (N=22)	CRC (N=20)	胰腺癌 (N=12)	其它 (N=21)
最佳总体缓解 (BOR), n (%)					
完全缓解 (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
部分缓解 (PR)	19 (25.3)	4 (18.2)	1 (5.0)	4 (33.3)	10 (47.6)
部分缓解, 待 确认且正在进行 中 (uPR)	3 (4.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (8.3)	1 (4.8)
稳定疾病 (SD)	43 (57.3)	12 (54.5)	16 (80.0)	6 (50.0)	9 (42.9)
进展性疾病 (PD)	9 (12.0)	5 (22.7)	2 (10.0)	1 (8.3)	1 (4.8)
不可评估 (NE)	1 (1.3)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
客观缓解率 (CR+PR)					

[0560]

患者数, n (%)	19 (25.3)	4 (18.2)	1 (5.0)	4 (33.3)	10 (47.6)
95% 置信区间	(16.0, 36.7)	(5.2, 40.3)	(0.1, 24.9)	(9.9, 65.1)	(25.7, 70.2)
确认的和未确认的客观缓解率 (CR + PR + uPR)					
患者数, n (%)	22 (29.3)	4 (18.2)	2 (10.0)	5 (41.7)	11 (52.4)
95% 置信区间	(19.4, 41.0)	(5.2, 40.3)	(1.2, 31.7)	(15.2, 72.3)	(29.8, 74.3)
疾病控制率 (CR + PR + uPR + SD)					
患者数, n (%)	65 (86.7)	16 (72.7)	18 (90.0)	11 (91.7)	20 (95.2)
95% 置信区间	(76.8, 93.4)	(49.8, 89.3)	(68.3, 98.8)	(61.5, 99.8)	(76.2, 99.9)

[0561] 其它肿瘤类型包括胆道癌、胆管癌、软骨肉瘤、远端CBD癌、十二指肠癌、空肠腺癌、肺大细胞神经内分泌癌、鼻恶性黑色素瘤、卵巢瘤、唾液腺样囊性癌、小肠瘤、气管基底样鳞状细胞癌和上尿路尿路上皮癌。

[0562] 表16B:接受或未接受先前KRAS G12C抑制剂的式I化合物的NSCLC患者 (Pt)

[0563]

	接受或未接受先前 KRAS G12C 抑制剂的式 I 化合物的 NSCLC 患者 (Pt), n (%)		
最佳总体缓解 (BOR), n (%)	总计 (N=22)	接受先前 KRAS G12Ci (N=14)	未接受先前 KRAS G12Ci (N=8)
完全缓解 (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
部分缓解 (PR)	4 (18.2)	1 (7.1)	3 (37.5)
部分缓解, 待确认且正在进行中 (uPR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
稳定疾病 (SD)	12 (54.5)	8 (57.1)	4 (50.0)
进展性疾病 (PD)	5 (22.7)	4 (28.6)	1 (12.5)
不可评估 (NE)	1 (4.5)	1 (7.1)	0 (0.0)
客观缓解率 (CR+PR)			

[0564]

患者数, n (%)	4 (18.2)	1 (7.1)	3 (37.5)
95%置信区间	(5.2, 40.3)	(0.2, 33.9)	(8.5, 75.5)
确认的和未确认的客观缓解率, (CR+PR+uPR)			
患者数, n (%)	4 (18.2)	1 (7.1)	3 (37.5)
95%置信区间	(5.2, 40.3)	(0.2, 33.9)	(8.5, 75.5)
疾病控制率 (CR+PR+uPR+SD)			
患者数, n (%)	16 (72.7)	9 (64.3)	7 (87.5)
95%置信区间	(49.8, 89.3)	(35.1, 87.2)	(47.3, 99.7)

[0565] 表17:按式I化合物起始剂量的最佳总体缓解、客观反应率和疾病控制率的初步NCT04956640 1b期队列B4数据

[0566]

特征 统计/类别	按起始剂量的式 I 化合物的患者 (Pt), n (%)			
	总计 (N=13)	50 mg BID (N=1)	100 mg BID (N=6)	150 mg BID (N=6)
最佳总体缓解 (BOR), n (%)				
完全缓解 (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
部分缓解 (PR)	5 (38.5)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)
部分缓解, 待确认且正在进行中 (uPR)	4 (30.8)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)
稳定疾病 (SD)	3 (23.1)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)
进展性疾病 (PD)	1 (7.7)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不可评估 (NE)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
客观缓解率 (CR+PR)				
患者数, n (%)	5 (38.5)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)
95%置信区间	(13.9, 68.4)	(0.0, 97.5)	(4.3, 77.7)	(11.8, 88.2)
确认的和未确认的客观缓解率 (CR + PR + uPR)				
患者数, n (%)	9 (69.2)	0 (0.0)	4 (66.7)	5 (83.3)
95%置信区间	(38.6, 90.9)	(0.0, 97.5)	(22.3, 95.7)	(35.9, 99.6)
疾病控制率 (CR+PR+uPR+SD)				
患者数, n (%)	12 (92.3)	0 (0.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
95%置信区间	(64.0, 99.8)	(0.0, 97.5)	(54.1, 100.0)	(54.1, 100.0)

[0567] 如上表17所示,已在式I化合物的起始剂量水平下观察到了缓解:100mg BID和150mg BID。

[0568] 表18:按式I化合物起始剂量的最佳总体缓解、客观反应率和疾病控制率的初步NCT04956640 1b期队列C2数据

	按起始剂量的式 I 化合物的患者 (Pt), n (%)		
	总计 (N=11)	100 mg BID (N=6)	150 mg BID (N=5)
最佳总体缓解 (BOR), n (%)			
完全缓解 (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
部分缓解 (PR)	3 (27.3)	3 (50.0)	0 (0.0)
部分缓解, 待确认且正在进行中 (uPR)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (40.0)
稳定疾病 (SD)	6 (54.5)	3 (50.0)	3 (60.0)
进展性疾病 (PD)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不可评估 (NE)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
客观缓解率 (CR+PR)			
患者数, n (%)	3 (27.3)	3 (50.0)	0 (0.0)
95%置信区间	(6.0, 61.0)	(11.8, 88.2)	(0.0, 52.2)
确认的和未确认的客观缓解率 (CR + PR + uPR)			
患者数, n (%)	5 (45.5)	3 (50.0)	2 (40.0)
95%置信区间	(16.7, 76.6)	(11.8, 88.2)	(5.3, 85.3)
疾病控制率 (CR+PR+uPR+SD)			
患者数, n (%)	11 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)
95%置信区间	(71.5, 100.0)	(54.1, 100.0)	(47.8, 100.0)

[0570] 如上表18所示,已在式I化合物的两个起始剂量水平下观察到了缓解:100mg BID和150mg BID。

[0571] 表19、20和21分别展示了按起始剂量的式I化合物的缓解持续时间汇总的截至2023年1月的初步NCT04956640的1a期、1b期队列B4和1b期队列C2数据。

[0572] 表19:按起始剂量的式I化合物的缓解持续时间汇总的初步NCT04956640 1a期数据

	按起始剂量的式 I 化合物的患者 (Pt), n (%)				
	总计 (N=75)	50 mg BID (N=14)	100 mg BID (N=24)	150 mg BID (N=25)	200 mg BID (N=12)
CR 或 PR 的最佳 总体缓解的患者, N' (%)	19 (25.3)	2 (14.3)	7 (29.2)	6 (24.0)	4 (33.3)
缓解持续时间 (DOR), n (%)					
[0573] <6 个月	16 (84.2)	2 (100.0)	7 (100.0)	4 (66.7)	3 (75.0)
6 至<9 个月	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)
缓解持续时间 (月) ¹					
中值	6.24	NE	5.45	7.21	6.93
95%置信区间	5.45, 8.18	NE, NE	2.86, 5.45	6.24, 8.18	NE, NE
随访持续时间 (月) ¹					
中值	4.30	4.96	4.17	4.17	4.37
95%置信区间	2.79, 5.62	4.30, 5.62	1.41, NE	1.35, NE	2.79, NE

[0574] ¹估计值基于Kaplan-Meier方法,置信区间为95%,使用Brookmeyer和Crowley法计算。

[0575] 1a期患者的中值治疗时间为3.8个月。

[0576] 表20:分别按起始剂量的式I化合物和严重程度的TRAE的截至2023年1月的初步NCT04956640 1a期、1b期队列B4和1b期队列C2数据

	按起始剂量的式 I 化合物的患者 (Pt), n (%)			
	总计 (N=13)	50 mg BID (N=1)	100 mg BID (N=6)	150 mg BID (N=6)
[0577] CR 或 PR 的最佳总体缓解的患者, N' (%)	5 (38.5)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)
缓解持续时间 (DOR), n (%) <6 个月	5 (100.0)	0 (NE)	2 (100.0)	3 (100.0)

[0578] 1b期队列B4患者的中值治疗时间为2.5个月。

[0579] 表21:按起始剂量的式I化合物的缓解持续时间汇总的初步NCT04956640 1b期队列C2数据

[0580]

	按起始剂量的式 I 化合物的患者 (Pt), n (%)		
	总计 (N=11)	100 mg BID (N=6)	150 mg BID (N=5)
CR 或 PR 的最佳总体缓解的患者, N' (%)	3 (27.3)	3 (50.0)	0 (0.0)
总体缓解状态, n (%)			
删减	3 (100.0)	3 (100.0)	0 (NE)
删减原因, n (%)			
不具有记录的疾病的进展的存活	3 (100.0)	3 (100.0)	0 (NE)
缓解持续时间 (DOR), n (%)			
<6 个月	3 (100.0)	3 (100.0)	0 (NE)

[0581] 表22、23和24分别展示了按起始剂量的式I化合物达到缓解的时间的截至2023年1月的初步NCT04956640的1a期、1b期队列B4和1b期队列C2数据。

[0582] 表22:按起始剂量的式I化合物达到缓解的时间的初步NCT04956640 1a期数据

[0583]

	按起始剂量的式 I 化合物的患者 (Pt), n (%)				
	总计 (N=75)	50 mg BID (N=14)	100 mg BID (N=24)	150 mg BID (N=25)	200 mg BID (N=12)
CR 或 PR 的最佳总体缓解的患者, N' (%)	19 (25.3)	2 (14.3)	7 (29.2)	6 (24.0)	4 (33.3)
达到缓解的时间 (TTR), n (%)					
<2 个月	14 (73.7)	2 (100.0)	5 (71.4)	4 (66.7)	3 (75.0)
2 至<4 个月	2 (10.5)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (25.0)
4 至<6 个月	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)
6 至<9 个月	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
达到缓解的时间 (月)					
中值	1.41	1.25	1.41	1.46	1.33
四分位数范围	1.45	0.13	1.68	2.69	0.87
最小, 最大	1.2, 7.7	1.2, 1.3	1.3, 7.7	1.4, 4.2	1.2, 2.8

[0584] 如上表22所示,1a期患者达到缓解的时间的中值为1.4个月。

[0585] 表23:按起始剂量的式I化合物达到缓解的时间的初步NCT04956640 1b期队列B4数据

	按起始剂量的式 I 化合物的患者 (Pt), n (%)			
	总计 (N=13)	50 mg BID (N=1)	100 mg BID (N=6)	150 mg BID (N=6)
[0586] CR 或 PR 的最佳总体缓解的患者, N' (%)	5 (38.5)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)
达到缓解的时间 (TTR), n (%)				
<2 个月	4 (80.0)	0 (NE)	2 (100.0)	2 (66.7)
2 至 <4 个月	1 (20.0)	0 (NE)	0 (0.0)	1 (33.3)
达到缓解的时间 (月)				
中值	1.38	NE	1.22	1.41
四分位数范围	0.07	NE	0.26	1.61
最小, 最大	1.1, 3.0	NE, NE	1.1, 1.3	1.4, 3.0

[0587] 如上表23所示,1b期队列B4患者达到缓解的时间的中值为1.4个月。

[0588] 表24:按起始剂量的式I化合物达到缓解的时间的初步NCT04956640 1b期队列C2数据

	按起始剂量的式 I 化合物的患者 (Pt), n (%)		
	总计 (N=11)	100 mg BID (N=6)	150 mg BID (N=5)
[0589] 最佳总体缓解为完全缓解 (CR) 或部分缓解 (PR) 的患者, N (%)	3 (27.3)	3 (50.0)	0 (0.0)
达到缓解的时间 (TTR), n (%)			
<2 个月	3 (100.0)	3 (100.0)	0 (NE)
达到缓解的时间 (月)			
中值	1.31	1.31	NE
四分位数范围	0.33	0.33	NE
最小, 最大	1.2, 1.6	1.2, 1.6	NE, NE

[0590] 如上表24所示,1b期队列C2患者达到缓解的时间的中值为1.3个月。

[0591] 1a期、1b期队列B4和1b期队列C2患者达到缓解的时间的中值为1.4个月。在中值为4.2个月的随访中,55%的1a期、1b期队列B4和1b期队列C2患者仍持续治疗。100%的1b期队列B4患者仍持续治疗。

[0592] 表25、26和27分别展示了按起始剂量的式I化合物、先前KRAS抑制剂 (“KRAS G12Ci”)、相对于基线的改变%、以及最佳缓解的截至2023年1月的初步NCT04956640的1a期、1b期队列B4和1b期队列C2数据。

[0593] 表25:按起始剂量的式I化合物、先前KRAS抑制剂 (“KRAS G12Ci”)、相对于基线的改变%、以及最佳缓解的初步NCT04956640 1a期数据

[0594]

患者	起始剂量 (BID)	先前 KRAS G12C ²	%所有目标病变的直径总 和相对于基线的变化	最佳缓解
1	50	Y	50.0	PD
2	150		27.3	PD
3	50		9.7	PD
4	200	Y	5.3	PD
5	150		4.3	SD
6	150		3.8	SD
7	150		3.4	SD
8	200	Y	1.4	SD
9	100		0.7	SD
10	100		0.5	SD
11	150		0.0	SD
12	50		-0.3	SD
13	150		-0.7	SD
14	150	Y	-0.7	SD
15	150	Y	-3.3	PD
16	200		-4.2	SD
17	100	Y	-4.3	SD
18	100		-4.8	SD
19	200		-5.0	SD
20	150		-5.3	SD
21	100		-6.0	SD
22	50		-6.0	SD
23	150		-7.1	SD
24	100		-8.1	SD
25	150		-8.2	SD
26	50		-8.6	SD

[0595]

27	200		-9.6	PD
28	200		-9.9	SD
29	50		-9.9	SD
30	50		-10.5	SD
31	150		-11.5	SD
32	50	Y	-13.0	SD
33	50		-13.1	SD
34	200		-14.3	SD
35	150		-16.7	SD
36	50		-17.1	SD
37	100		-17.3	PD
38	150		-18.8	SD
39	100		-21.1	SD
40	100		-22.4	PD
41	100		-22.7	SD
42	150		-23.3	SD
43	150		-24.0	SD
44	100		-25.1	SD
45	150	Y	-25.8	SD
46	50		-26.8	SD
47	150	Y	-29.7	SD
48	100		-29.8	待确认和进 行中的 PR
49	100		-30.0	SD
50	50		-31.6	确认的 PR
51	100		-32.3	SD
52	200		-32.3	确认的 PR
53	100		-32.3	待确认和进 行中的 PR
54	100		-35.4	确认的 PR
55	150		-37.0	待确认和进 行中的 PR
56	200		-37.5	确认的 PR
57	100	Y	-40.0	SD
58	150		-41.6	确认的 PR
59	100	Y	-44.7	确认的 PR
60	50		-45.0	确认的 PR

[0596]

61	150		-51.0	确认的 PR
62	100		-51.4	确认的 PR
63	150		-52.4	确认的 PR
64	100		-54.0	确认的 PR
65	100		-54.8	确认的 PR
66	100		-57.1	确认的 PR
67	150		-60.3	确认的 PR
68	200		-65.9	确认的 PR
69	150		-67.9	确认的 PR
70	200		-75.0	确认的 PR
71	100		-84.4	确认的 PR
72	150		-91.1	确认的 PR

[0597] 2如果患者已接受至少一次KRAS G12Ci治疗,则填“Y”。如果患者之前未接受过KRAS G12Ci治疗,则留空。

[0598] 一名患者在首次基线后评估之前中断治疗,因此未列入表25。两名患者进行了基线后评估,但截至数据提取时,并非所有目标病变都进行了评估,因此也未列入表25。

[0599] 如上表25所示,接受先前KRAS G12Ci的1a期患者经历PD、稳SD和确认的PR。1a期患者的中值治疗时间为3.8个月。

[0600] 表26:按起始剂量的式I化合物、先前KRAS抑制剂(“KRAS G12Ci”)、相对于基线的改变%、以及最佳缓解的初步NCT049566401b期队列B4数据

[0601]

患者	起始剂量 (BID)	先前 KRAS G12Ci ²	%所有目标病变的直径总和 和相对于基线的变化	最佳缓解
1	150	Y	7.3	SD
2	50	Y	1.1	PD
3	100		0.0	SD
4	100	Y	0.0	SD
5	150		-29.5	待确认和进行中的 PR
6	150	Y	-32.1	确认的 PR
7	150		-38.2	确认的 PR
8	100		-40.9	待确认和进行中的 PR

[0602]

9	100		-45.1	待确认和进行中的 PR
10	150		-49.2	确认的 PR
11	150		-57.7	SD
12	100		-59.4	确认的 PR
13	100		-82.8	确认的 PR

[0603] 1b期队列B4患者的中值治疗时间为2.5个月。

[0604] 表27:按起始剂量的式I化合物、先前KRAS抑制剂(“KRAS G12Ci”)、相对于基线的改变%、以及最佳缓解的初步NCT049566401b期队列C2数据

[0605]

患者	起始剂量 (BID)	先前 KRAS G12Ci ²	%所有目标病变的直径总 和相对于基线的变化	最佳缓解
1	150		-5.7	SD
2	150		-13.6	SD
3	150		-19.4	SD
4	100		-22.0	SD
5	100		-23.4	SD
6	150		-36.7	待确认和进行 中的 PR
7	100		-38.9	确认的 PR
8	150		-45.7	待确认和进行 中的 PR
9	100		-48.7	确认的 PR
10	100		-55.4	确认的 PR
11	100		-67.6	SD

[0606] 1b期队列C2患者的中值治疗时间为1.8个月。

[0607] 表28、29和30分别展示了按起始剂量的式I化合物、先前KRAS抑制剂(“KRAS G12Ci”)、时间、以及参数(其中所述参数标识在相应时间经历的状况)的截至2023年1月的初步NCT04956640的1a期、1b期队列B4和1b期队列C2数据。

[0608] 表28:按起始剂量的式I化合物、先前KRAS抑制剂(“KRAS G12Ci”)、时间、以及参数(其中所述参数标识在相应时间经历的状况)的初步NCT049566401a期数据

[0609]

患者	起始剂量 (BID)	先前 KRAS G12C ²	时间 (月)	参数
1	100		1.4	部分缓解 - 已确认
1	100		4.9	治疗时间
2	50		6.7	进展性疾病
2	50		6.7	治疗时间
2	50		9.8	死亡
3	100		1.2	进展性疾病
3	100		1.4	治疗时间
3	100		1.7	死亡
4	100		1.3	进展性疾病
4	100		2.8	治疗时间
5	150	Y	9.2	治疗时间
6	200		2.5	进展性疾病
6	200		2.7	治疗时间
7	200		1.3	进展性疾病
7	200		1.4	治疗时间
7	200		4.7	死亡
8	100	Y	0.3	治疗时间
9	50	Y	1.3	进展性疾病
9	50	Y	3.6	治疗时间
9	50	Y	8.4	死亡
10	200		1.4	部分缓解 - 已确认
10	200		7.6	治疗时间
10	200		8.3	进展性疾病
11	100		1.4	部分缓解 - 已确认
11	100		6.7	治疗时间
12	200	Y	4.4	治疗时间
13	100	Y	6.4	治疗时间
14	100	Y	3.1	部分缓解 - 已确认
14	100	Y	5.4	治疗时间
15	200		7.4	进展性疾病
15	200		7.6	治疗时间
16	50		2.8	进展性疾病
16	50		2.8	治疗时间
16	50		5.7	死亡
17	50		1.2	进展性疾病

[0610]

17	50		1.3	治疗时间
17	50		1.8	死亡
18	150		6.3	治疗时间
19	200		1.2	部分缓解 - 已确认
19	200		5.8	治疗时间
20	50		5.3	进展性疾病
20	50		7.2	治疗时间
20	50		7.4	死亡
21	150		7.8	治疗时间
22	50		2.7	进展性疾病
22	50		4.3	治疗时间
22	50		11.5	死亡
23	150		11.7	治疗时间
24	50		11.1	进展性疾病
24	50		11.1	治疗时间
25	150	Y	4.1	进展性疾病
25	150	Y	4.2	治疗时间
26	200	Y	3.0	治疗时间
27	100		2.0	治疗时间
28	50	Y	1.0	治疗时间
28	50	Y	1.0	进展性疾病
28	50	Y	1.8	死亡
29	150	Y	1.2	进展性疾病
29	150	Y	1.3	治疗时间
29	150	Y	3.3	死亡
30	50		17.2	治疗时间
31	100		9.5	进展性疾病
31	100		9.5	治疗时间
32	150		1.4	部分缓解 - 已确认
32	150		4.6	治疗时间
33	100		7.7	部分缓解 - 已确认
33	100		13.4	治疗时间
34	150		2.3	治疗时间
35	50		1.3	部分缓解 - 已确认
35	50		7.1	治疗时间
36	200	Y	1.3	进展性疾病
36	200	Y	2.8	治疗时间

[0611]

37	50		1.2	部分缓解 - 已确认
37	50		7.1	治疗时间
38	150		2.1	治疗时间
38	150		3.3	进展性疾病
38	150		4.9	死亡
39	150		1.4	治疗时间
40	200		1.2	部分缓解 - 已确认
40	200		6.7	治疗时间
41	100		4.6	治疗时间
42	150	Y	2.3	治疗时间
43	100		2.3	治疗时间
44	150		1.2	进展性疾病
44	150		1.3	治疗时间
45	100		2.3	治疗时间
46	150		1.4	治疗时间
47	50		2.8	治疗时间
47	50		2.8	进展性疾病
48	50		7.2	治疗时间
49	100		2.8	治疗时间
49	100		2.9	进展性疾病
50	150		1.5	部分缓解 - 已确认
50	150		9.7	进展性疾病
50	150		10.1	治疗时间
51	150		4.1	部分缓解 - 已确认
51	150		11.2	治疗时间
52	150		6.7	进展性疾病
52	150		6.9	治疗时间
53	100		1.1	治疗时间
54	150		4.2	部分缓解 - 已确认
54	150		5.7	治疗时间
55	100		5.5	部分缓解 - 待确认且正在进行中
55	100		5.7	治疗时间
56	150		1.4	部分缓解 - 已确认
56	150		3.9	治疗时间
57	100		2.6	治疗时间
57	100		2.7	进展性疾病

[0612]

58	150		2.8	治疗时间
59	150		2.3	治疗时间
60	100		1.3	部分缓解 - 已确认
60	100		4.1	治疗时间
60	100		4.2	进展性疾病
60	100		7.0	死亡
61	50	Y	5.5	治疗时间
61	50	Y	5.6	进展性疾病
62	150		11.7	治疗时间
63	150		1.4	部分缓解 - 已确认
63	150		7.6	进展性疾病
63	150		9.6	治疗时间
64	100		1.4	部分缓解 - 已确认
64	100		6.9	进展性疾病
64	100		7.1	治疗时间
64	100		10.3	死亡
65	100	Y	2.8	治疗时间
65	100	Y	2.8	进展性疾病
65	100	Y	4.2	死亡
66	100		4.1	治疗时间
66	100		4.1	进展性疾病
66	100		7.6	死亡
67	200		7.1	治疗时间
68	200		2.8	治疗时间
68	200		2.9	进展性疾病
69	150		4.1	治疗时间
69	150		4.1	进展性疾病
69	150		5.3	死亡
70	200		2.8	部分缓解 - 已确认
70	200		7.3	治疗时间
71	100		1.4	部分缓解 - 已确认
71	100		5.5	治疗时间
71	100		5.6	进展性疾病
72	150		2.9	治疗时间
73	100		2.3	治疗时间
74	100		1.2	部分缓解 - 待确认且正在进行中

[0613]

74	100		2.6	治疗时间
75	150		1.2	部分缓解 - 待确认且正在进行中
75	150		2.6	治疗时间

[0614] 表29:按起始剂量的式I化合物、先前KRAS抑制剂(“KRAS G12Ci”)、时间、以及参数(其中所述参数标识在相应时间经历的状况)的初步NCT04956640 1b期队列B4数据

[0615]

患者	起始剂量 (BID)	之前的 KRAS G12Ci ²	时间 (月)	参数
1	100		5.6	治疗时间
2	50	Y	1.1	进展性疾病
2	50	Y	1.1	治疗时间
3	100		1.3	部分缓解 - 已确认
3	100		6.0	治疗时间
4	150		1.4	部分缓解 - 已确认
4	150		4.4	治疗时间
5	100		1.3	部分缓解 - 待确认且正在进行中
5	100		1.8	治疗时间
6	100	Y	1.8	治疗时间
7	150	Y	3.7	治疗时间
8	150	Y	1.1	部分缓解 - 待确认且正在进行中
8	150	Y	2.9	治疗时间
9	100		1.4	部分缓解 - 待确认且正在进行中
9	100		2.1	治疗时间
10	150		3.0	部分缓解 - 已确认
10	150		4.5	治疗时间
11	100		1.1	部分缓解 - 已确认
11	100		5.5	治疗时间
12	150		1.4	部分缓解 - 已确认
12	150		4.1	治疗时间
13	150		1.0	治疗时间

[0616] 表30:按起始剂量的式I化合物、先前KRAS抑制剂(“KRAS G12Ci”)、时间、以及参数(其中所述参数标识在相应时间经历的状况)的初步NCT04956640 1b期队列C2数据

[0617]

患者	起始剂量 (BID)	先前 KRAS G12C ²	时间 (月)	参数
1	100		3.4	治疗时间
2	100		1.3	部分缓解 - 已确认
2	100		4.1	治疗时间
3	100		3.7	治疗时间
4	150		2.3	治疗时间
5	100		1.6	部分缓解 - 已确认
5	100		3.4	治疗时间
6	100		1.2	部分缓解 - 已确认
6	100		4.6	治疗时间
7	150		2.0	治疗时间
8	150		2.1	部分缓解 - 待确认且正在进行中
8	150		2.3	治疗时间
9	150		1.6	治疗时间
10	100		4.4	进展性疾病
10	100		5.1	治疗时间
11	150		1.4	部分缓解 - 待确认且正在进行中
11	150		2.5	治疗时间

[0618] 表31和表32分别展示了按起始剂量的式I化合物的治疗持续时间的截至2023年4月的初步NCT04956640的1a期和1b期队列B4数据。

[0619] 表31:按起始剂量的式I化合物的治疗持续时间的截至2023年4月的初步NCT04956640 1a期数据

[0620]

	总计 (N=109)	50 mg BID (N=16)	100 mg BID (N=32)	150 mg BID (N=48)	200 mg BID (N=13)
式 I 化合物的以月为单位的治疗时间 (TOT), 平均值 (SD)	5.16 (4.1)	6.65 (5.5)	5.11 (3.6)	4.50 (4.0)	5.91 (3.2)
式 I 化合物的以月为单位的治疗时间 (TOT), 中值	4.11	4.99	4.16	2.91	7.10
式 I 化合物的以月为单位的治疗时间 (TOT), Q1, Q3	2.37, 7.16	2.78, 9.05	2.78, 6.75	1.66, 6.21	2.83, 8.18

[0621]	式 I 化合物的以月为单位的 TOT, 最小值, 最大值	0.20, 21.03	0.99, 21.03	0.26, 17.22	0.20, 15.54	1.41, 10.48
	以月为单位的 研究时间, (TOS), 平均值 (SD)	6.88 (4.6)	9.74 (5.8)	6.71 (3.5)	5.31 (4.4)	9.57 (3.7)
	以月为单位的 TOS, 中值	6.08	8.95	6.67	3.58	10.48
	以月为单位的 TOS, Q1, Q3	2.99, 10.12	5.11, 13.21	3.84, 9.35	1.97, 6.80	8.18, 12.75
	以月为单位的 TOS, 最小值, 最大值	0.89, 21.03	1.77, 21.03	1.28, 17.22	0.89, 15.54	3.02, 13.77

[0622] 表32:按起始剂量的式I化合物的治疗持续时间的截至2023年4月的初步NCT04956640队列B4数据

[0623]		总计 (N=25)	50 mg BID (N=5)	100 mg BID (N=14)	150 mg BID (N=6)
	式 I 化合物的以月为单位的 治疗时间 (TOT), 平均值 (SD)	4.17 (3.0)	3.54 (1.4)	3.81 (3.5)	5.53 (2.6)
	式 I 化合物的以月为单位的 TOT, 中值	4.04	4.04	2.53	5.95
	式 I 化合物的以月为单位的 TOT, Q1, Q3	1.41, 5.91	2.79, 4.67	0.85, 5.91	4.86, 7.13
	式 I 化合物的以月为单位的 TOT, 最小值, 最大值	0.33, 9.79	1.41, 4.76	0.33, 9.79	0.95, 8.34
	帕博利珠单抗的以月为单位的 治疗时间 (TOT), 平均值 (SD)	3.76 (3.0)	2.86 (1.6)	3.74 (3.5)	4.54 (2.9)
	帕博利珠单抗的以月为单位的 TOT, 中值	2.66	2.79	2.30	5.19
	帕博利珠单抗的以月为单位的 TOT, Q1, Q3	1.25, 5.62	2.10, 4.04	0.85, 5.91	1.45, 6.37
	帕博利珠单抗的以月为单位的 TOT, 最小值, 最大值	0.33, 9.79	0.72, 4.67	0.33, 9.79	0.72, 8.34
	组合的以月为单位的 治疗时间 (TOT), 平均值 (SD)	3.76 (3.0)	2.86 (1.6)	3.74 (3.5)	4.54 (2.9)
	组合的以月为单位的 TOT, 中值	2.66	2.79	2.30	5.19
	组合的以月为单位的 TOT, Q1, Q3	1.25, 5.62	2.10, 4.04	0.85, 5.91	1.45, 6.37
	组合的以月为单位的 TOT, 最小值, 最大值	0.33, 9.79	0.72, 4.67	0.33, 9.79	0.72, 8.34
	任何治疗的以月为单位的 治疗时间	4.17	3.54	3.81	5.53

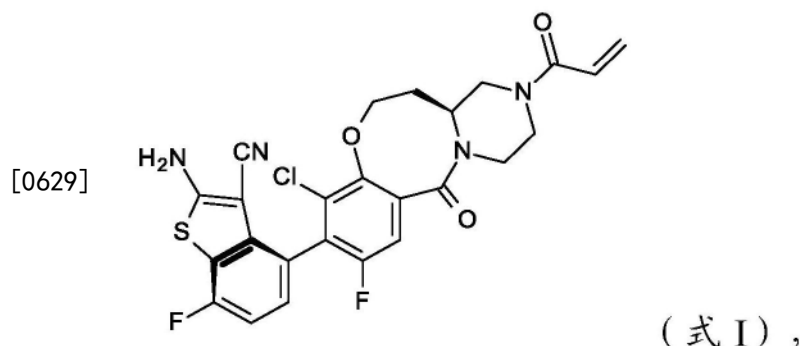
[0624]	(TOT), 平均值 (SD)	(3.0)	(1.4)	(3.5)	(2.6)
	任何治疗的以月为单位的 TOT, 中值	4.04	4.04	2.53	5.95
	任何治疗的以月为单位的 TOT, Q1, Q3	1.41, 5.91	2.79, 4.67	0.85, 5.91	4.86, 7.13
	任何治疗的以月为单位的 TOT, 最小值, 最大值	0.33, 9.79	1.41, 4.76	0.33, 9.79	0.95, 8.34
	以月为单位的研究时间, (TOS), 平均值 (SD)	4.76 (3.0)	4.42 (0.8)	4.02 (3.5)	6.75 (1.7)
	以月为单位的 TOS, 中值	4.76	4.67	2.53	7.34
	以月为单位的 TOS, Q1, Q3	2.40, 6.74	4.04, 4.76	0.85, 5.91	4.86, 8.18
	以月为单位的 TOS, 最小值, 最大值	0.33, 9.79	3.19, 5.42	0.33, 9.79	4.44, 8.34

[0625] 综上所述, 1a期患者对式I化合物耐受良好。式I化合物在1a期患者中, 在不同剂量水平和多种肿瘤类型中均表现出初步功效。

[0626] 1b期队列B4患者和1b期队列C2患者表现出出人意料的有前景的安全性。1b期队列B4患者在50mg BID和100mg BID下的安全性数据较低免疫相关的AE而值得关注, 其中3名1b期队列B4患者接受了4个月以上的治疗。

[0627] 实施方案1. 一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法, 其包括:

[0628] 向需要此类治疗的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物:



[0630] 或其药学上可接受的盐。

[0631] 实施方案2. 根据实施方案1所述的方法, 其中式I化合物的剂量在约50mg和约200mg之间。

[0632] 实施方案3. 根据实施方案1所述的方法, 其中所述剂量为选自以下组成的组的最大每日剂量: 50mg、100mg、150mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg和800mg。

[0633] 实施方案4. 根据实施方案2所述的方法, 其中所述最大每日剂量为约50mg。

[0634] 实施方案5. 根据实施方案2所述的方法, 其中所述最大每日剂量为约100mg。

[0635] 实施方案6. 根据实施方案2所述的方法, 其中所述最大每日剂量为约200mg。

[0636] 实施方案7. 根据实施方案2所述的方法, 其中所述最大每日剂量为约300mg。

[0637] 实施方案8. 根据实施方案2所述的方法, 其中所述最大每日剂量为约400mg。

[0638] 实施方案8-1. 一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法, 其包括向需要此类治疗的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物。

[0639] 实施方案9. 根据实施方案1-8中任一项所述的方法, 其中所述KRAS G12C突变型癌

症选自以下组成的组：肺癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胆管癌和食管癌。

[0640] 实施方案10.根据实施方案1-9中任一项所述的方法,其中所述KRAS G12C突变型癌症是非小细胞肺癌、胰腺癌或结直肠癌。

[0641] 实施方案11.根据实施方案1-10中任一项所述的方法,其中所述KRAS G12C突变型癌症是非小细胞肺癌或结直肠癌。

[0642] 实施方案12.实施方案1-9中任一项的方法,其中KRAS G12C突变型癌症是非小细胞肺癌。

[0643] 实施方案13.根据实施方案1-9中任一项所述的方法,其中KRAS G12C突变型癌症是胰腺癌。

[0644] 实施方案14.根据实施方案1-9中任一项所述的方法,其中KRAS G12C突变型癌症是结直肠癌。

[0645] 实施方案15.根据实施方案1至11中任一项所述的方法,其中所述剂量以约50mg和约200mg之间的剂量至少每日一次向患者施用。

[0646] 实施方案16.根据实施方案15所述的方法,其中所述剂量选自以下组成的组：约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0647] 实施方案17.根据实施方案1至16中任一项所述的方法,其中所述剂量在含有约5mg、约25mg或约50mg式I化合物或其药学上可接受的盐的胶囊中。

[0648] 实施方案18.根据实施方案1至16中任一项所述的方法,其中所述剂量以约50mg和约200mg之间的剂量至少每日两次向患者施用。

[0649] 实施方案19.根据实施方案1至18中任一项所述的方法,其中所述剂量以约50mg的剂量至少每日两次向患者施用。

[0650] 实施方案20.根据实施方案1至18中任一项所述的方法,其中所述剂量以约100mg的剂量至少每日两次向患者施用。

[0651] 实施方案21.根据实施方案1至18中任一项所述的方法,其中所述剂量以约150mg的剂量至少每日两次向患者施用。

[0652] 实施方案22.根据实施方案1至18中任一项所述的方法,其中所述剂量以约200mg的剂量至少每日两次向患者施用。

[0653] 实施方案23.根据实施方案1至22中任一项所述的方法,其中,施用步骤直至患者生命结束。

[0654] 实施方案24.根据实施方案1至23中任一项所述的方法,其包括：

[0655] 监测患者的DLT;以及

[0656] 如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中第二剂量与第一剂量相比有所减少。

[0657] 实施方案25.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括：

[0658] (a) 向需要此类治疗的患者施用第一剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐；

[0659] (b) 监测患者的DLT;以及

[0660] (c) 如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其

中第二剂量与第一剂量相比有所减少。

[0661] 实施方案26.根据实施方案25所述的方法,其中所述第一剂量选自由以下组成的组:约50mg、约100mg、约150mg和约200mg。

[0662] 实施方案27.根据实施方案25或26所述的方法,其中所述第二剂量选自由以下组成的组:5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg和约150mg。

[0663] 实施方案28.根据实施方案25至27中任一项所述的方法,其中第二剂量选自由约50mg、约100mg和约150mg组成的组。

[0664] 实施方案29.根据实施方案24至28中任一项所述的方法,其中所述DLT包括治疗中出现的不良事件和具有临床意义的判定。

[0665] 实施方案30.根据实施方案24至29中任一项所述的方法,其中所述DLT在施用所述第一剂量的前21天内发生。

[0666] 实施方案31.根据实施方案29或30所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件是血液毒性、发热性中性粒细胞减少症、肝毒性、黏膜炎、腹泻、眼部毒性、QT延长、确认的ILD、肺炎、便秘、恶心或呕吐、疲劳、AST/ALT比率、肌酐升高、胆红素升高或增加、中性粒细胞减少症、贫血或血小板减少症。

[0667] 实施方案32.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为血液毒性。

[0668] 实施方案33.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为发热性中性粒细胞减少症。

[0669] 实施方案34.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为肝毒性。

[0670] 实施方案35.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为黏膜炎。

[0671] 实施方案36.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为腹泻。

[0672] 实施方案37.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为眼部毒性。

[0673] 实施方案38.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为QT延长。

[0674] 实施方案39.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为确认的ILD。

[0675] 实施方案40.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为肺炎。

[0676] 实施方案41.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为便秘。

[0677] 实施方案42.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为恶心或呕吐。

[0678] 实施方案43.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的

不良事件为疲劳。

[0679] 实施方案44.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为AST/ALT比率。

[0680] 实施方案45.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为肌酐升高。

[0681] 实施方案46.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为胆红素升高或增加。

[0682] 实施方案47.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为中性粒细胞减少症。

[0683] 实施方案48.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为贫血。

[0684] 实施方案49.根据实施方案29至31中任一项所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为血小板减少症。

[0685] 实施方案50.根据实施方案24至49中任一项所述的方法,其中与第一剂量相比,第二剂量减少50mg,但当第一剂量为50mg时除外,当该第一剂量为50mg时,该第二剂量减少5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg或45mg。

[0686] 实施方案51.根据实施方案24至49中任一项所述的方法,其中与第一剂量相比,第二剂量减少100mg,但当第一剂量为50mg或100mg时除外,当该第一剂量为50mg时,该第二剂量减少5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg或45mg,当该第一剂量为100mg时,该第二剂量减少5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或95mg。

[0687] 实施方案52.根据实施方案24至49中任一项所述的方法,其中与第一剂量相比,第二剂量减少150mg,但当第一剂量为50mg、100mg或150mg时除外,当该第一剂量为50mg时,该第二剂量减少5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg或45mg,当该第一剂量为100mg时,该第二剂量减少5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg或95mg,当该第一剂量为150mg时,该第二剂量减少5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg或145mg。

[0688] 实施方案53.根据实施方案24至49中任一项所述的方法,其中与第一剂量相比,第二剂量减少5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg或195mg。

[0689] 实施方案54.根据实施方案25至53中任一项所述的方法,其进一步包括以下步骤:

[0690] (a) 对需要此类治疗的患者施用选自约50mg、约100mg和约150mg组成的组的第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐;

[0691] (b) 监测患者的DLT;以及

[0692] (c) 如果患者表现出DLT,则施用第三剂量式I化合物或其药学上可接受的盐,其中第三剂量的剂量与第二剂量相比有所减少。

[0693] 实施方案55.根据实施方案54所述的方法,其中所述DLT包括治疗中出现的不良事件和具有临床意义的判定。

[0694] 实施方案56.根据实施方案54所述的方法,其中所述DLT在施用所述第二剂量的前21天内发生。

[0695] 实施方案57.根据实施方案55或56所述的方法,其中所述治疗中出现的不良事件为3级以上。

[0696] 实施方案58.根据实施方案55至57中任一项所述的方法,其其中所述治疗中出现的不良事件为4级。

[0697] 实施方案59.根据实施方案54所述的方法,其中第三剂量与第二剂量相比减少了50mg。

[0698] 实施方案60.根据实施方案1至58中任一项所述的方法,其中在施用式I化合物或其药学上可接受的盐后,患者实现部分缓解。

[0699] 实施方案61.根据实施方案1至58中任一项所述的方法,其中在施用式I化合物或其药学上可接受的盐后,患者实现完全缓解。

[0700] 实施方案62.根据实施方案1至58中任一项所述的方法,其中在施用式I化合物或其药学上可接受的盐后,患者实现稳定疾病。

[0701] 实施方案63.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:

[0702] 向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0703] 实施方案64.根据实施方案63所述的方法,其中所述第二治疗剂选自自由以下组成的组:PD-1抑制剂或其药学上可接受的盐、PD-L1抑制剂或其药学上可接受的盐、CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐、EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐、ERK抑制剂或其药学上可接受的盐、铂剂或其药学上可接受的盐、抗叶酸剂或其药学上可接受的盐、Aurora A抑制剂或其药学上可接受的盐、以及SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐的一种或多种。

[0704] 实施方案65.根据实施方案64所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂为帕博利珠单抗。

[0705] 实施方案66.根据实施方案64所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂为纳武单抗。

[0706] 实施方案67.根据实施方案64所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂为西米普利单抗。

[0707] 实施方案68.根据实施方案64所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂为信迪利单抗。

[0708] 实施方案69.根据实施方案64所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂为阿替利珠单抗。

[0709] 实施方案70.根据实施方案64所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂为阿维鲁单抗。

[0710] 实施方案71.根据实施方案64所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂为度伐利尤单抗。

[0711] 实施方案72.根据实施方案64所述的方法,其中所述PD-1或PD-L1抑制剂为洛达匹

利单抗。

[0712] 实施方案73. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述CDK4/CDK6抑制剂为阿贝西利。

[0713] 实施方案74. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述CDK4/CDK6抑制剂为哌柏西利。

[0714] 实施方案75. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述CDK4/CDK6抑制剂为瑞波西利。

[0715] 实施方案76. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述EGFR抑制剂为厄洛替尼。

[0716] 实施方案77. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述EGFR抑制剂为阿法替尼。

[0717] 实施方案78. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述EGFR抑制剂为吉非替尼。

[0718] 实施方案79. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述EGFR抑制剂为西妥昔单抗。

[0719] 实施方案80. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述ERK抑制剂为Temuterkib。

[0720] 实施方案81. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述ERK抑制剂为LTT462。

[0721] 实施方案82. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述ERK抑制剂为K0-947。

[0722] 实施方案83. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述铂剂为顺铂。

[0723] 实施方案84. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述铂剂为卡铂。

[0724] 实施方案85. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述铂剂为奥沙利铂。

[0725] 实施方案86. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述抗叶酸剂为培美曲塞。

[0726] 实施方案87. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述Aurora A抑制剂选自自由以下组成的组: Aurora A选择性抑制剂或其药学上可接受的盐、alisertib、泛Aurora抑制剂或其药学上可接受的盐、陶扎色替、达那色替、氨基吡啶化合物或其药学上可接受的盐、(2R, 4R) -1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸或其药学上可接受的盐、(2R, 4R) -1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸: 2-甲基丙-2-胺(1:1)盐和(2R, 4R) -1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸: 胺(1:1)盐。

[0727] 实施方案88. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述Aurora A抑制剂为(2R, 4R) -1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸: 2-甲基丙-2-胺(1:1)盐。

[0728] 实施方案89. 根据实施方案64所述的方法, 其中所述SHP2抑制剂选自自由以下组成的组: I型SHP2抑制剂、II型SHP2抑制剂、BBP-398、IACS-15509或IACS-13909、X37、ERAS-601、SH3809、HBI-2376、ETS-001和PCC0208023, 或其药学上可接受的盐。

[0729] 实施方案90. 根据实施方案89所述的方法, 其中所述I型SHP2抑制剂选自自由以下组成的组: PHPS1或GS-493、NSC-87877或NSC-117199、以及头孢磺啶, 或其药学上可接受的盐。

[0730] 实施方案91. 根据实施方案89所述的方法, 其中所述II型SHP2抑制剂选自自由以下组成的组: JAB-3068或JAB-3312、RMC-4550或RMC-4630、SHP099、SHP244、SHP389、SHP394或TN0155、RG-6433和RLY-1971, 或其药学上可接受的盐。

[0731] 实施方案92. 根据实施方案91所述的方法, 其中所述II型SHP2抑制剂选自自由以下组成的组: JAB-3068、RMC-4630、TN0155和RLY-1971, 或其药学上可接受的盐。

[0732] 实施方案93.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:

[0733] 向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0734] 实施方案94.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:

[0735] 向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0736] 实施方案95.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:

[0737] 向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0738] 实施方案96.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:

[0739] 向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC或CRC。

[0740] 实施方案97.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:

[0741] 向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1h-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0742] 实施方案98.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:

[0743] 向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC或CRC。

[0744] 实施方案99.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:

[0745] 向有需要的患者与西妥昔单抗同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC或CRC。

[0746] 实施方案100.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以约50mg和约200mg之间的剂量施用。

[0747] 实施方案101.根据实施方案100所述的用途,其中所述剂量选自由约50mg、约100mg、约150mg和约200mg组成的组。

[0748] 实施方案102.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以选自由约50mg、约100mg、约150mg和约200mg组成的组的第一剂量施用;

[0749] 监测患者的DLT;以及

[0750] 如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中第二剂量与第一剂量相比有所减少。

[0751] 实施方案103.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中向有需要的患者施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0752] 实施方案104.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量在约50mg和约200mg之间的式I化合物或其药学上可

接受的盐。

[0753] 实施方案105.根据实施方案103所述的用途,其中所述第二治疗剂选自以下组成的组:PD-1抑制剂或其药学上可接受的盐、PD-L1抑制剂或其药学上可接受的盐、CDK4/CDK6抑制剂或其药学上可接受的盐、EGFR抑制剂或其药学上可接受的盐、ERK抑制剂或其药学上可接受的盐、铂剂或其药学上可接受的盐、抗叶酸剂或其药学上可接受的盐、Aurora A抑制剂或其药学上可接受的盐、以及SHP2抑制剂或其药学上可接受的盐的一种或多种。

[0754] 实施方案106.根据实施方案105所述的用途,其中式I化合物或其药学上可接受的盐的剂量为减少的剂量。

[0755] 实施方案107.根据实施方案106所述的用途,其中所述减少的剂量为约50mg。

[0756] 实施方案108.根据实施方案106所述的用途,其中所述减少的剂量为约100mg。

[0757] 实施方案109.根据实施方案106所述的用途,其中所述减少的剂量为约150mg。

[0758] 实施方案110.式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症,其中所施用的化合物的剂量在约50mg和约200mg之间。

[0759] 实施方案111.式I化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗患者的KRAS G12C突变型癌症,其中:

[0760] (a) 向患者施用选自约50mg、约100mg、约150mg和约200

[0761] mg组成的组第一剂量的式I化合物;

[0762] (b) 监测患者的DLT;以及

[0763] (c) 如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物,所述第二剂量与所述第一剂量相比有所减少。

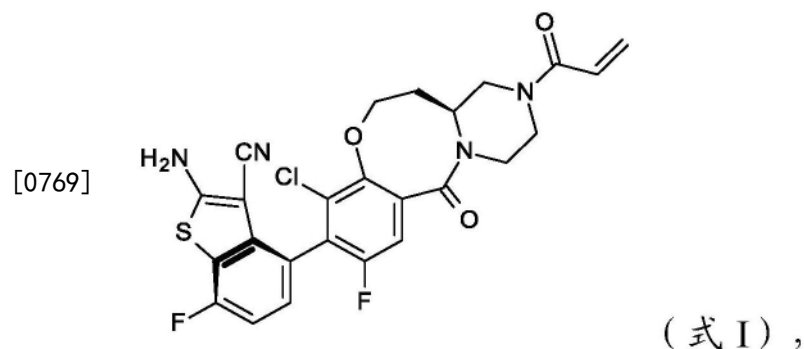
[0764] 实施方案112.根据实施方案111所述的化合物,其中所述第一剂量选自约50mg、约100mg、约150mg和约200mg组成的组。

[0765] 实施方案113.根据实施方案111或112所述的化合物,其中该第二剂量选自以下组成的组:5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg和约150mg。

[0766] 实施方案114.根据实施方案111至113中任一项所述的化合物,其中所述第二剂量选自约50mg、约100mg和约150mg组成的组。

[0767] 实施方案114.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括:

[0768] 向需要此类治疗的患者施用剂量约150mg的式I化合物:



[0770] 或其药学上可接受的盐。

[0771] 实施方案115.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的

患者施用剂量约150mg的式I化合物。

[0772] 实施方案116.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用剂量约150mg的式I化合物,其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0773] 实施方案117.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括

[0774] 向需要此类治疗的患者施用约150mg的第一剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐;

[0775] 监测患者的DLT;以及

[0776] 如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述第二剂量与所述第一剂量相比有所减少。

[0777] 实施方案118.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0778] 实施方案119.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0779] 实施方案120.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0780] 实施方案121.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0781] 实施方案122.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0782] 实施方案123.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0783] 实施方案124.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0784] 实施方案125.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0785] 实施方案126.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0786] 实施方案127.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0787] 实施方案128.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以

治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0788] 实施方案129.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0789] 实施方案130.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0790] 实施方案131.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0791] 实施方案132.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0792] 实施方案133.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0793] 实施方案134.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0794] 实施方案135.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0795] 实施方案136.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0796] 实施方案137.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0797] 实施方案138.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0798] 实施方案139.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0799] 实施方案140.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治

疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0800] 实施方案141.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0801] 实施方案142.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0802] 实施方案143.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0803] 实施方案144.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与TN0155同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0804] 实施方案145.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与西妥昔单抗同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0805] 实施方案146.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与西妥昔单抗同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0806] 实施方案147.一种治疗KRAS G12C突变型癌症的方法,其包括向有需要的患者与西妥昔单抗同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0807] 实施方案148.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以约150mg的剂量施用。

[0808] 实施方案149.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以约100mg的剂量施用。

[0809] 实施方案150.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以约150mg的第一剂量施用;监测患者的DLT;如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述第二剂量与所述第一剂量相比有所减少。

[0810] 实施方案151.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中式I化合物或其药学上可接受的盐以约100mg的第一剂量施用;监测患者的DLT;如果患者表现出DLT,则施用第二剂量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述第二剂量与所述第一剂量相比有所减少。

[0811] 实施方案152.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,其中向有需要的患者施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,其中所述KRAS G12C突变型癌症是KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0812] 实施方案153.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0813] 实施方案154. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0814] 实施方案155. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 向有需要的患者与第二治疗剂同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0815] 实施方案156. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0816] 实施方案157. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0817] 实施方案158. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 有需要的患者与帕博利珠单抗同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0818] 实施方案159. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0819] 实施方案160. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0820] 实施方案161. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 有需要的患者与阿贝西利同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0821] 实施方案162. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0822] 实施方案163. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0823] 实施方案164. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 有需要的患者与厄洛替尼同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0824] 实施方案165. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0825] 实施方案166. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐, 以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0826] 实施方案167. 式I化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造, 有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约50mg

的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0827] 实施方案168.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

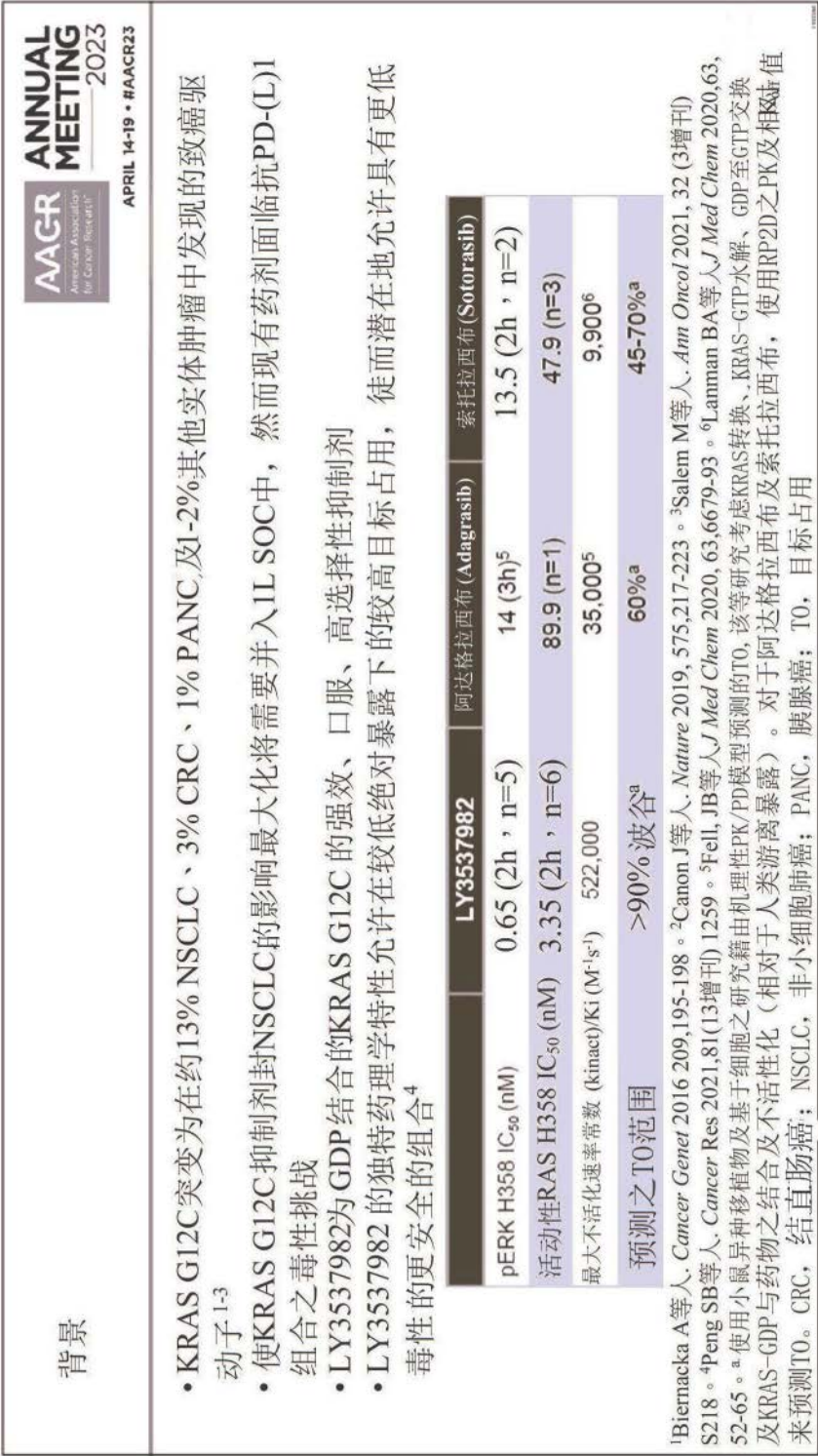
[0828] 实施方案169.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0829] 实施方案170.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,有需要的患者与Temuterkib同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期CRC。

[0830] 实施方案171.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量约150mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0831] 实施方案172.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量约100mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。

[0832] 实施方案173.式I化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗KRAS G12C突变型癌症的药物制造,向有需要的患者与(2R,4R)-1-[(3-氯-2-氟-苯基)甲基]-4-[[3-氟-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-吡啶基]甲基]-2-甲基-哌啶-4-甲酸:2-甲基丙-2-胺(1:1)盐同时、分开或依次组合施用剂量约50mg的式I化合物或其药学上可接受的盐,以治疗KRAS G12C突变型晚期NSCLC。



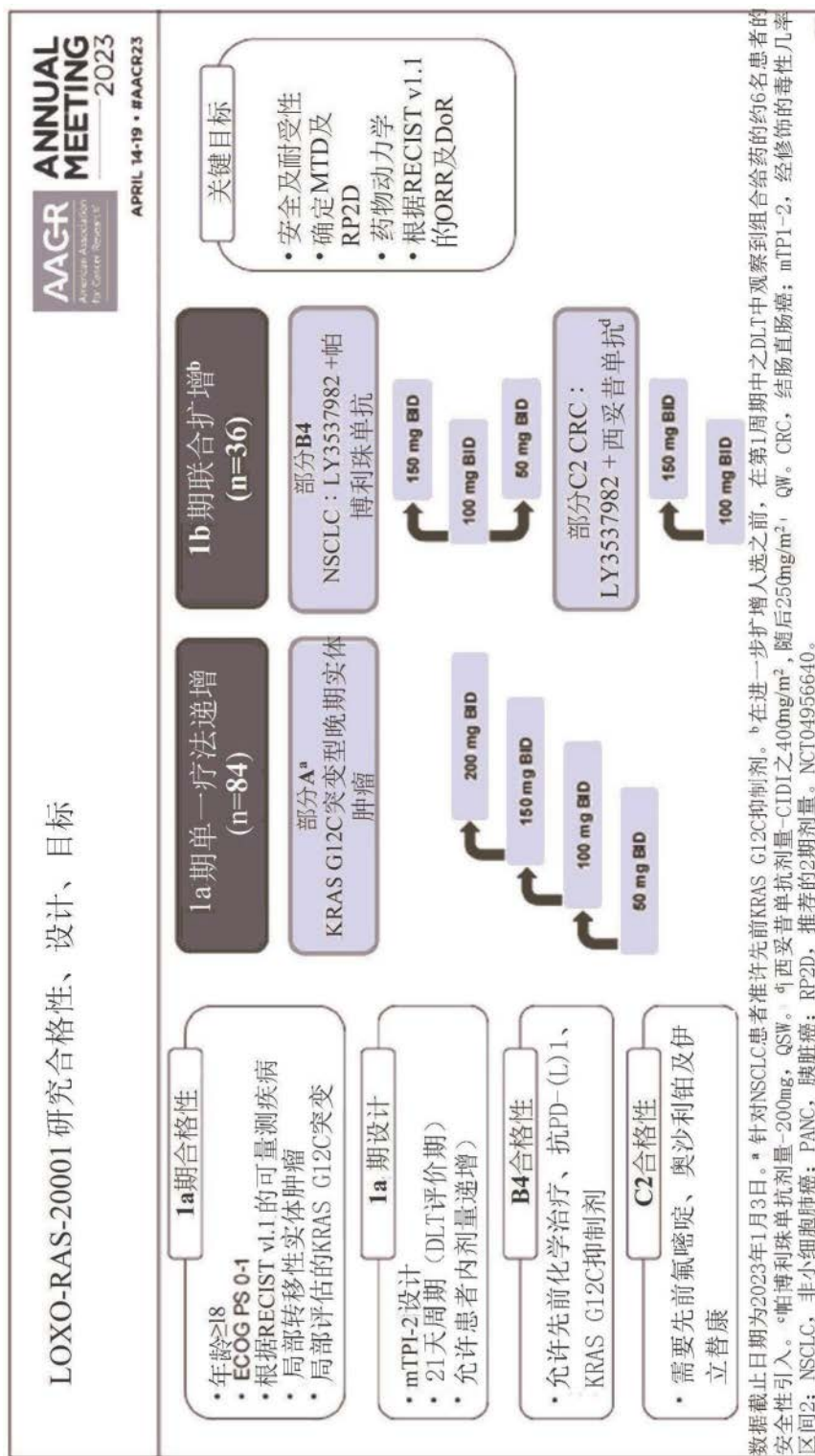
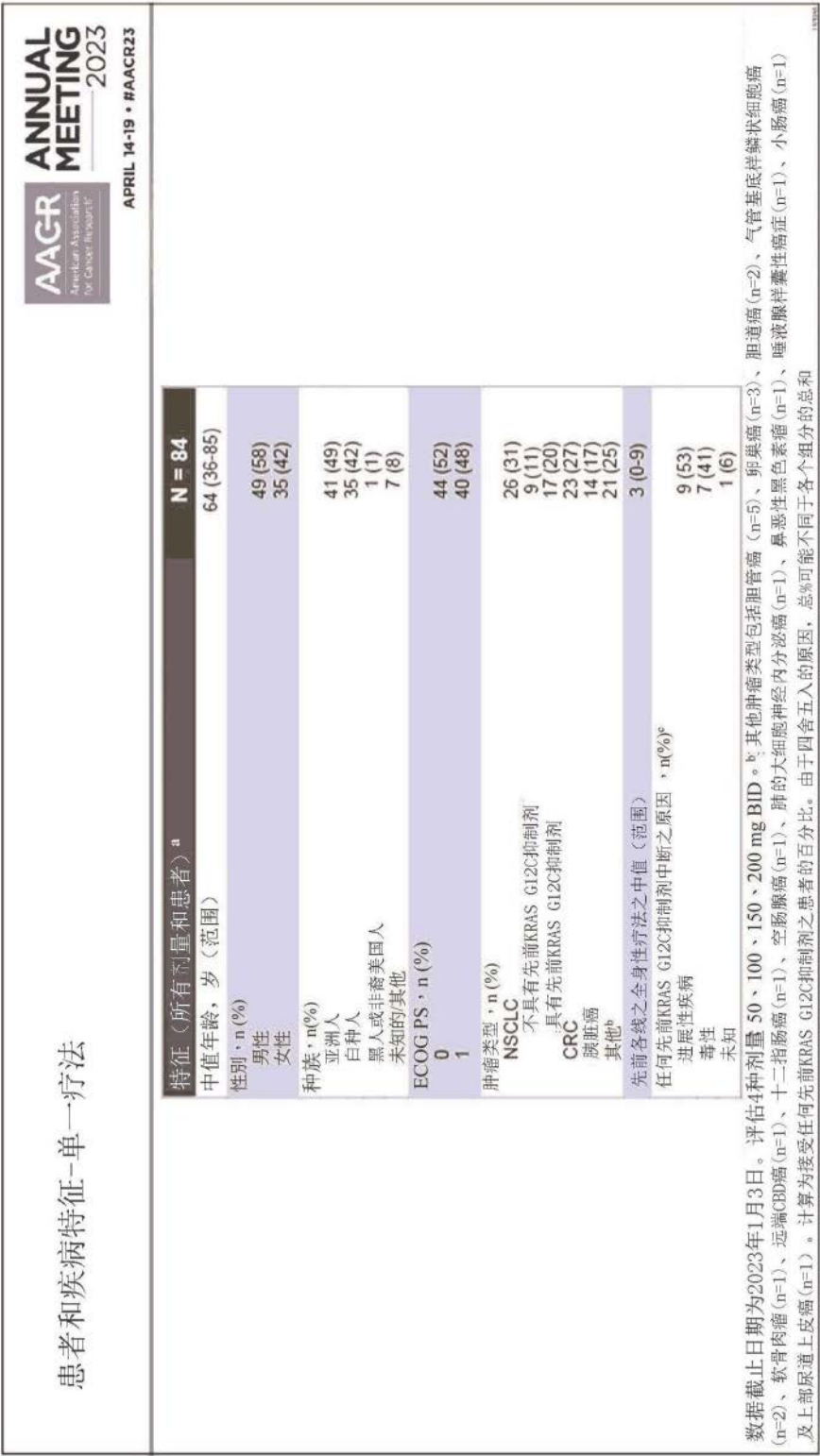


图2



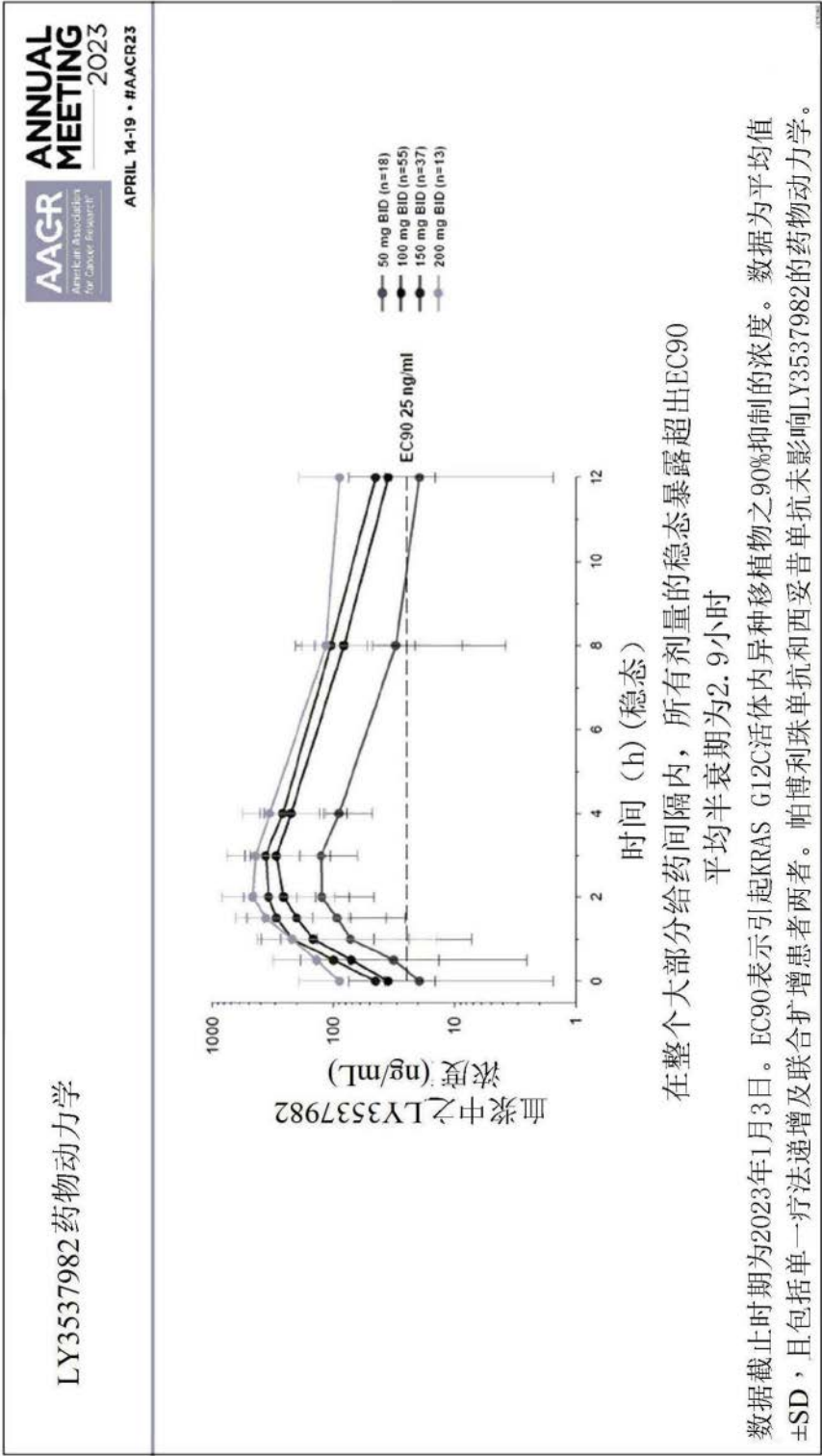


图4

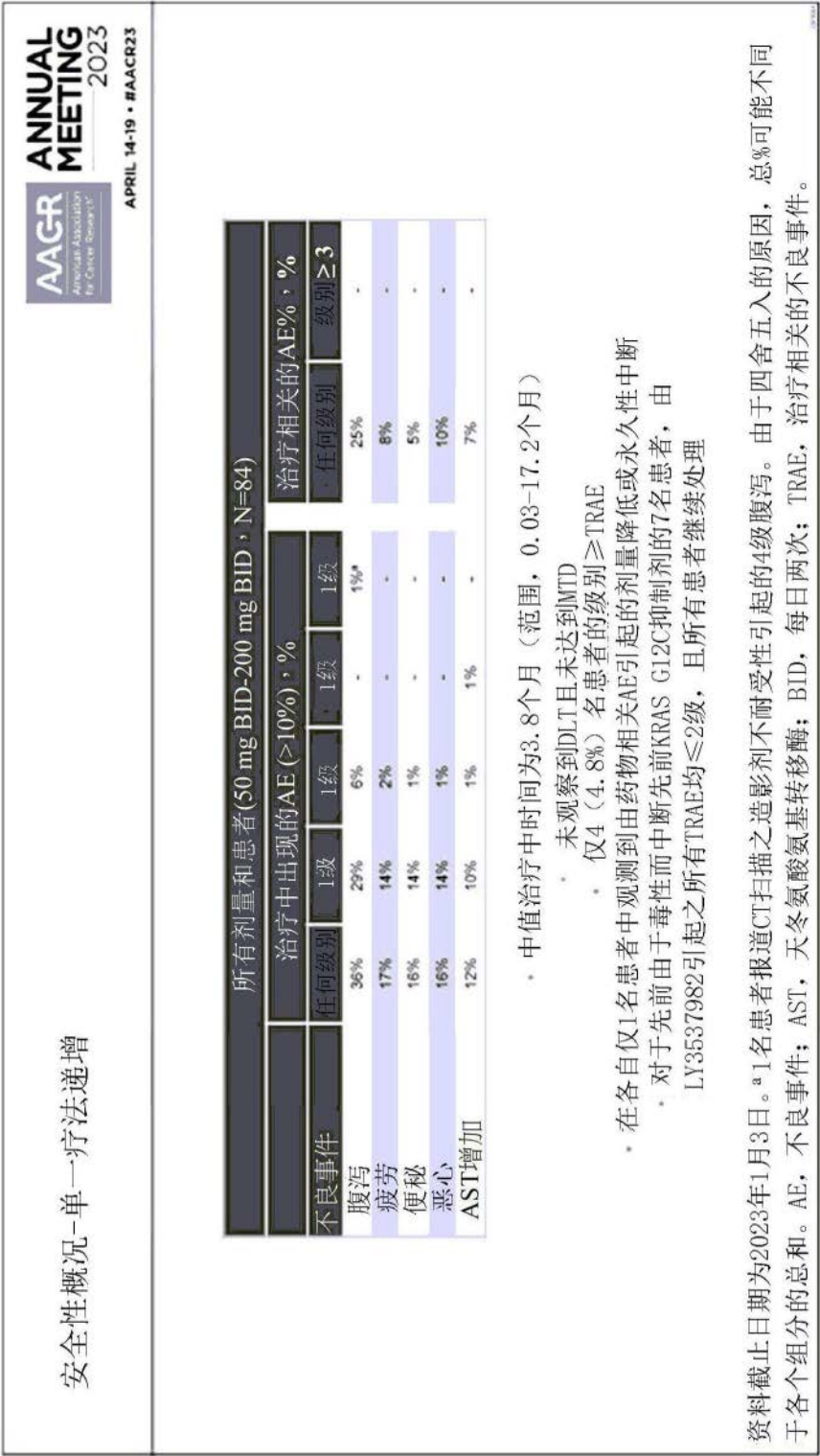


图5

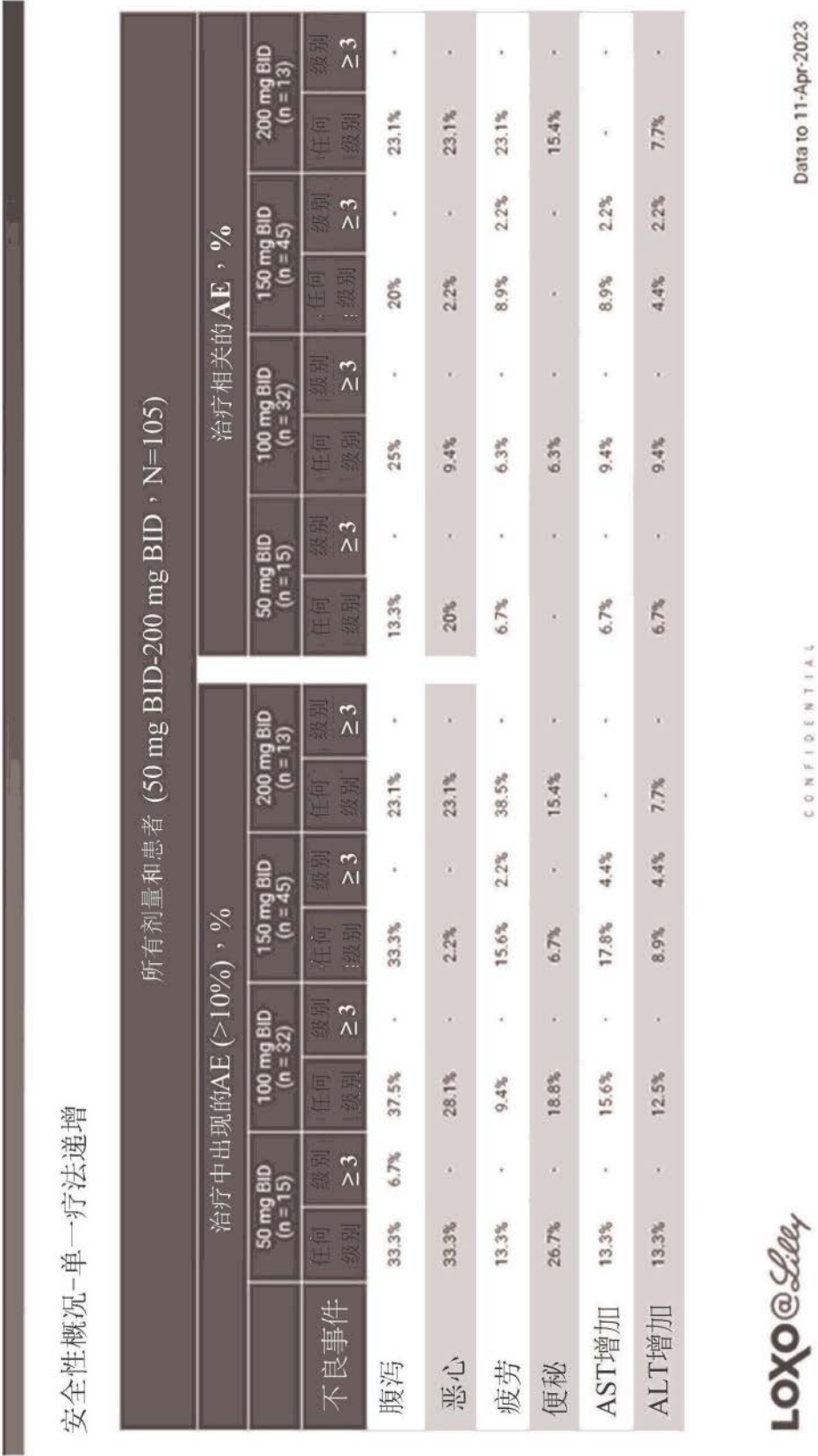


图5A

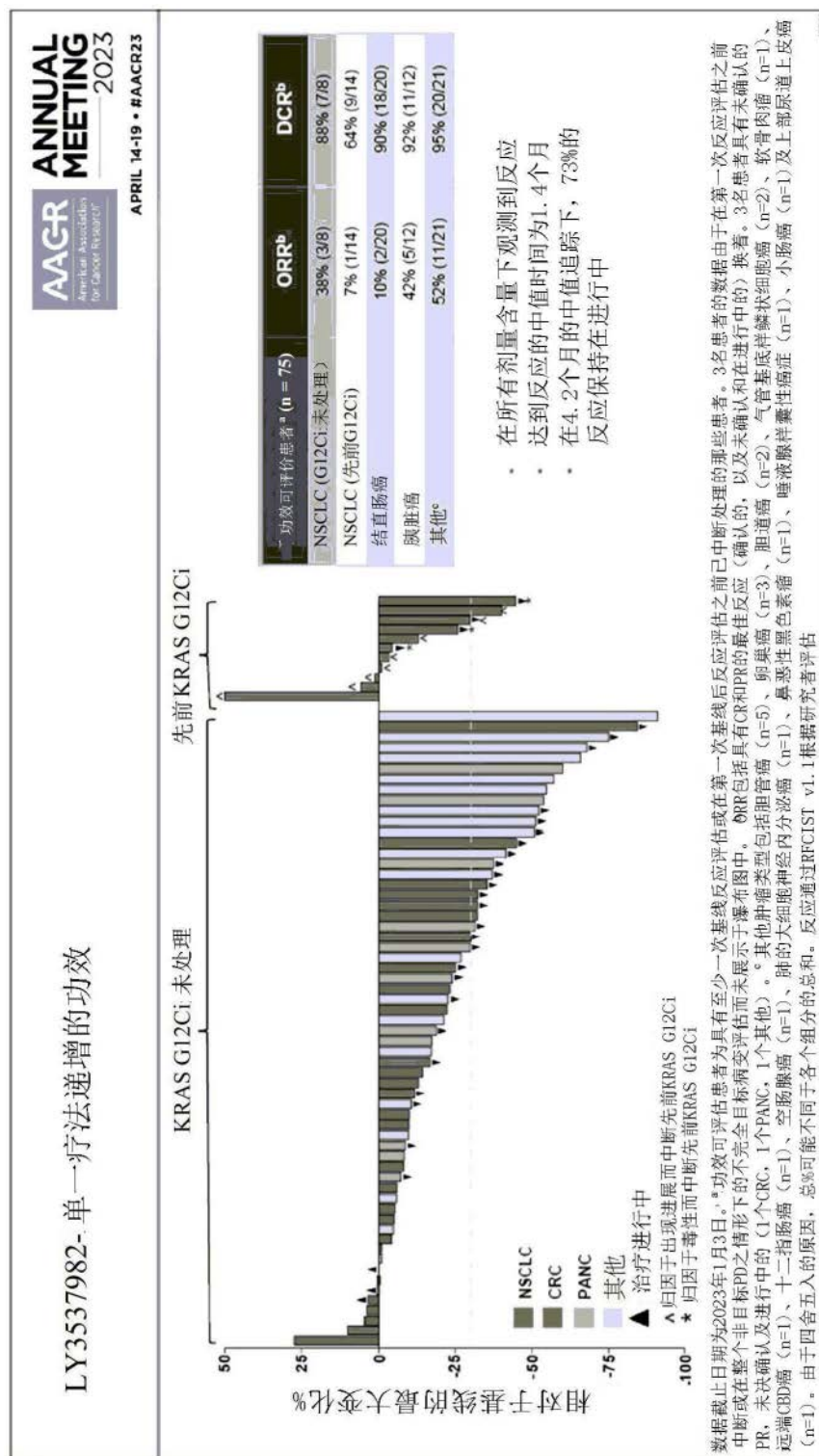


图6

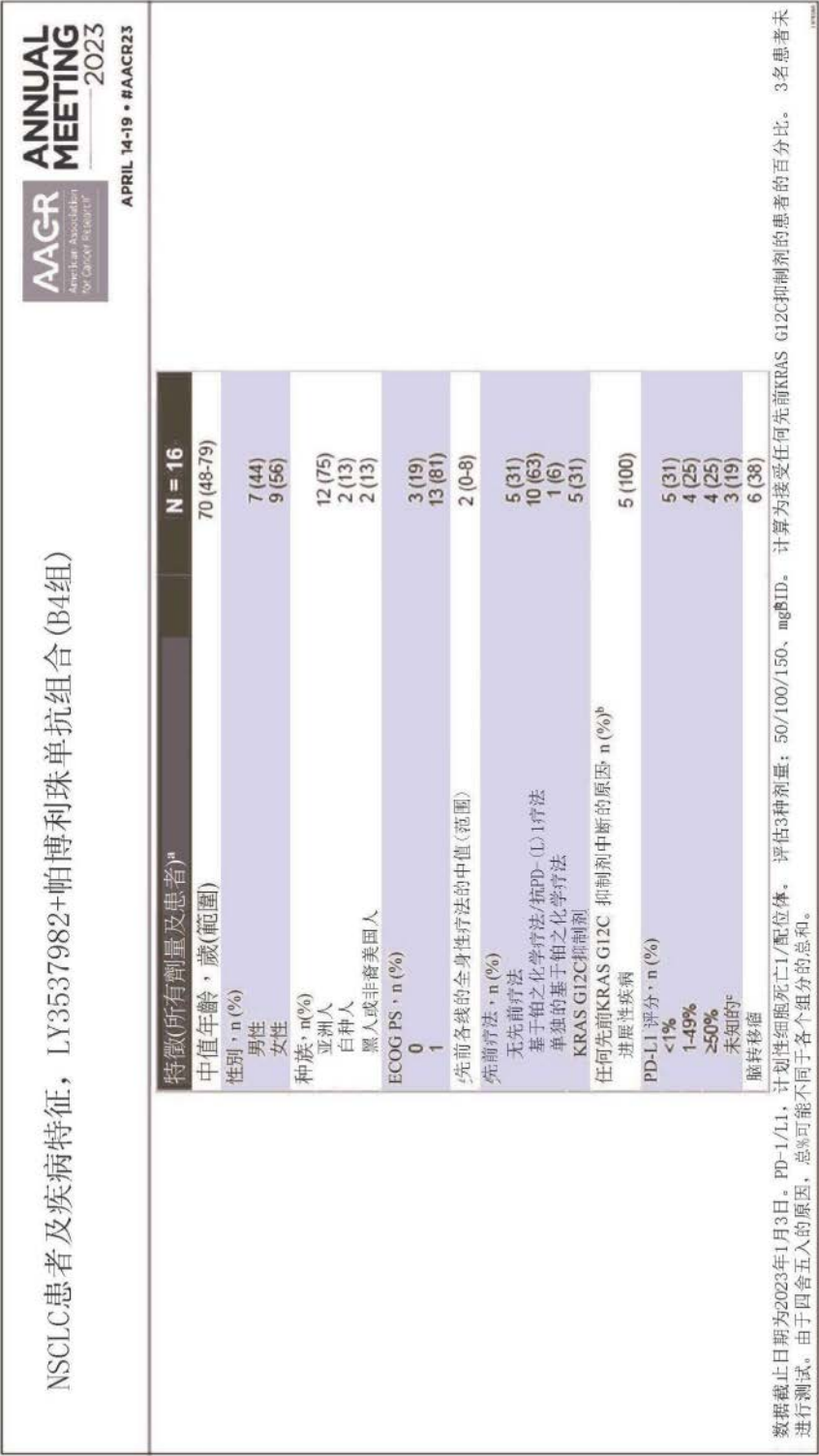


图7

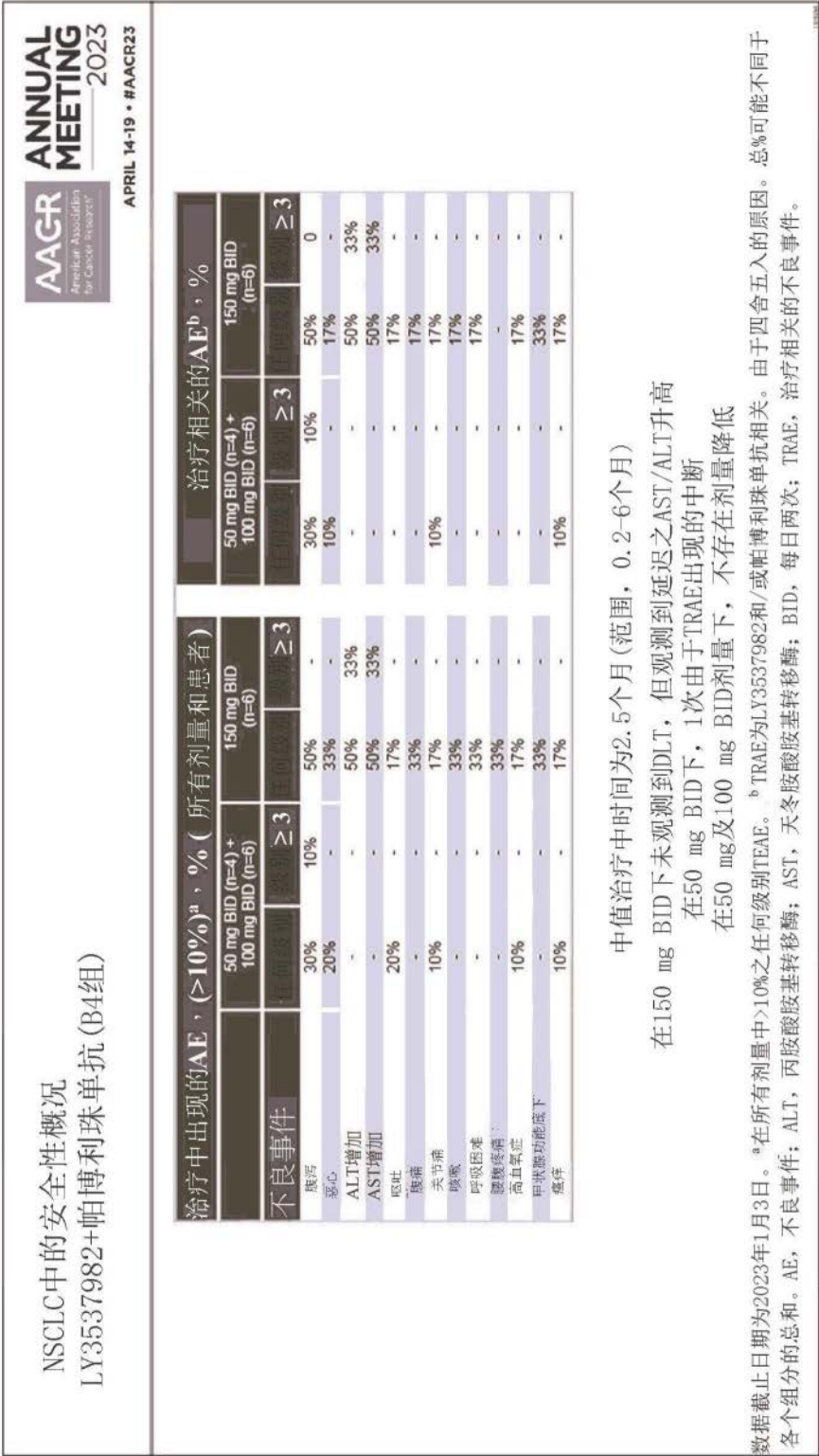


图8

NSCLC中的安全性概况
LY3537982+帕博利珠单抗 (B4组)

治疗中出现的AE，(>10%)，% (所有剂量和患者)					治疗相关的AE ^a ，%					
不良事件	50 mg BID (n=5)		100 mg BID (n=10)		150 mg BID (n=6)		50 mg BID (n=5)	100 mg BID (n=10)		150 mg BID (n=6)
	任何级别	级别≥3	任何级别	级别≥3	任何级别	级别≥3		任何级别	级别≥3	
腹泻	20%	-	30%	20%	50%	-	20%	30%	20%	50%
ALT增加	40%	20%	10%	-	66.7%	33%	40%	10%	-	66.7%
恶心	60%	-	10%	-	33.3%	-	20%	-	-	16.7%
瘙痒	60%	-	10%	10%	33.3%	-	20%	10%	10%	33.3%
呕吐	40%	-	20%	-	33.3%	-	20%	-	-	16.7%
AST增加	20%	-	10%	-	66.7%	33%	20%	10%	-	66.7%
疲劳	20%	-	20%	-	16.7%	-	20%	10%	-	16.7%
腹痛	-	-	-	-	50%	-	-	-	-	16.7%
贫血	20%	-	20%	-	-	-	-	-	-	-
食欲降低	40%	-	-	-	16.7%	-	20%	-	-	-
高氧血症	20%	-	10%	-	16.7%	-	-	-	-	16.7%
甲状腺功能低下	-	-	10%	-	33.3%	-	-	10%	-	33.3%
周边水肿	40%	-	-	-	16.7%	-	-	-	-	16.7%
发热	20%	-	-	-	33.3%	33.3%	-	-	-	-

Loxo@Lilly

^aTRAE为LY3537982和/或帕博利珠单抗相关

CONFIDENTIAL

As of 11 Apr 2023

图8A

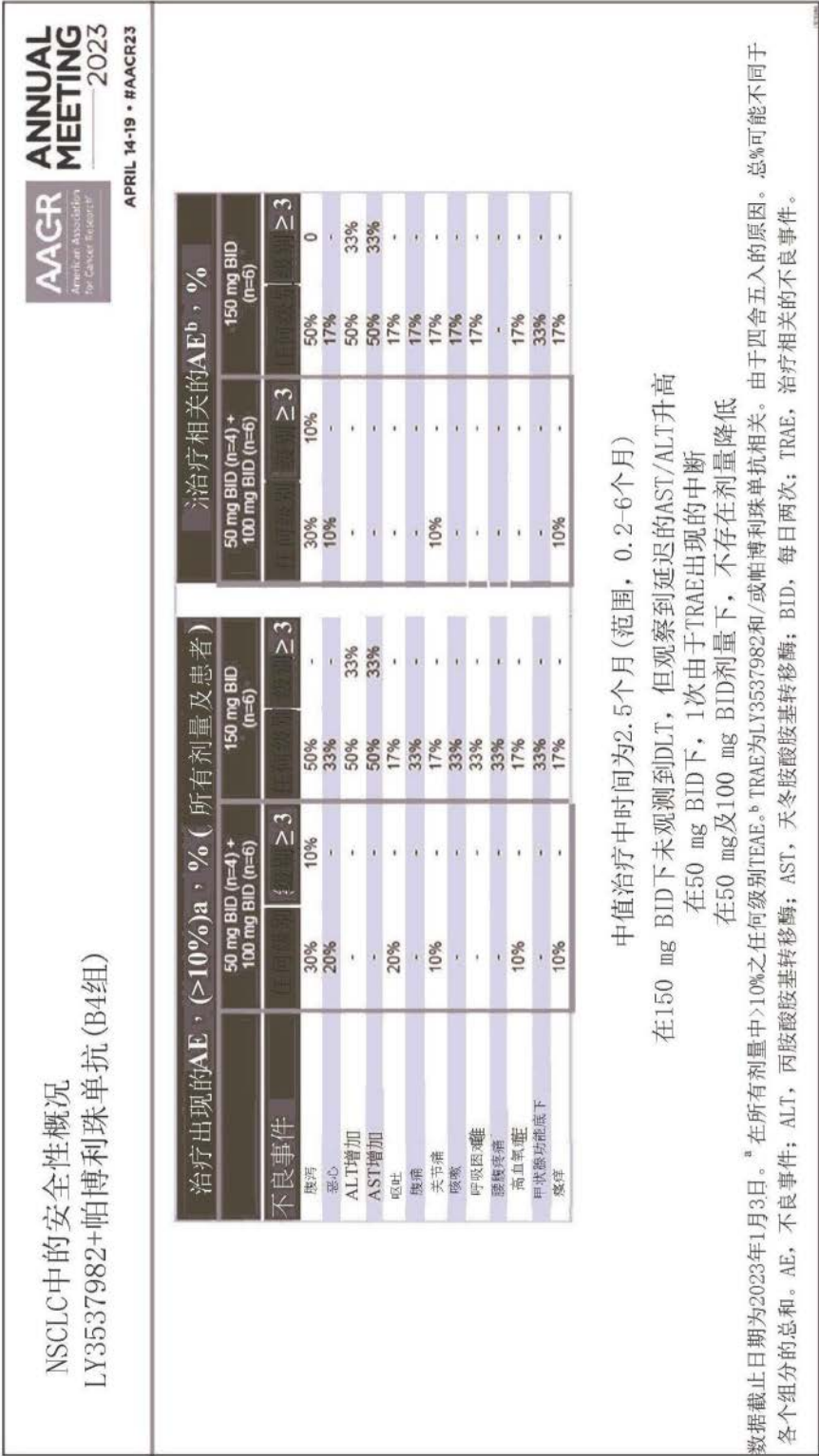


图9

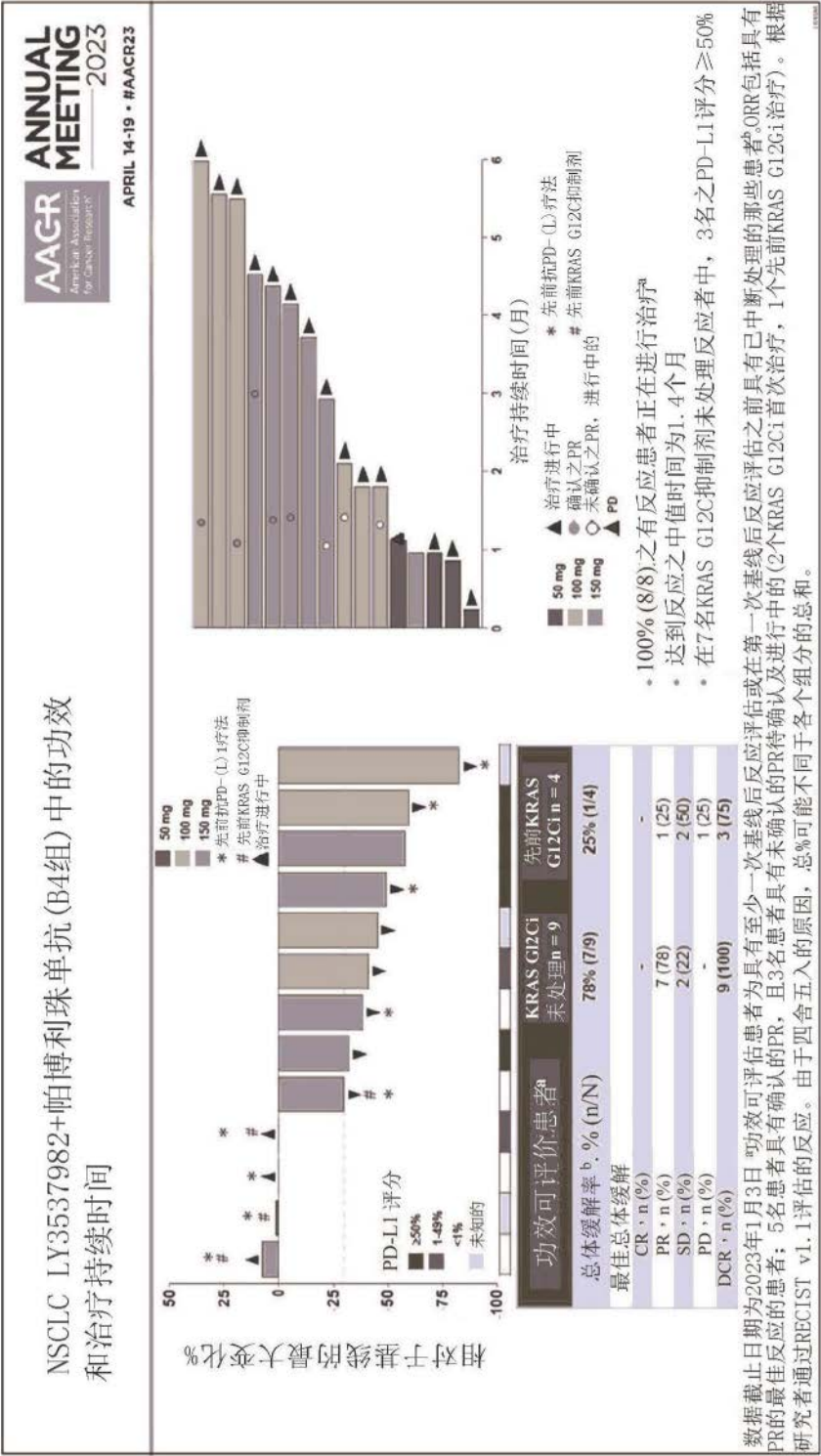


图10

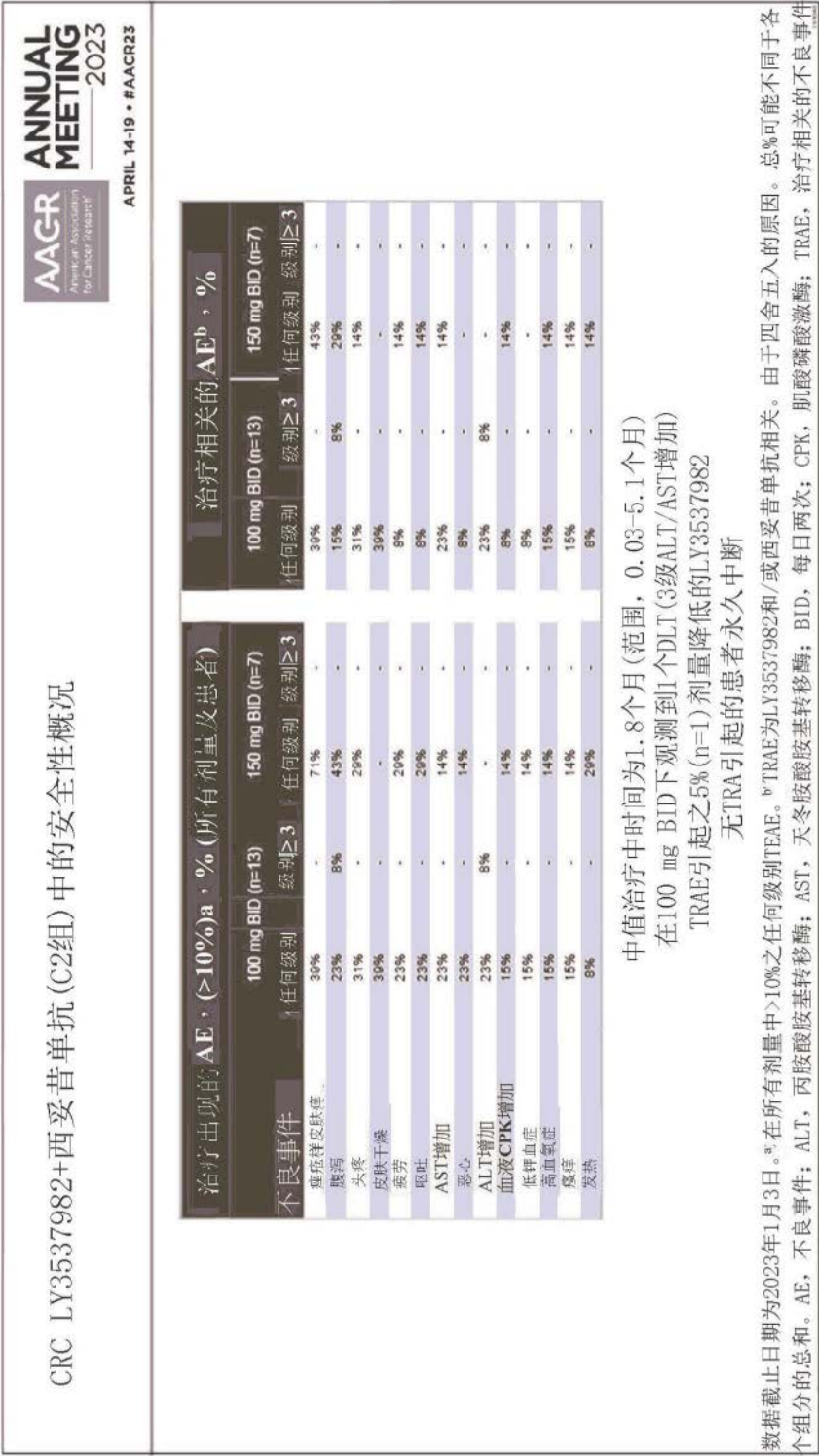


图12

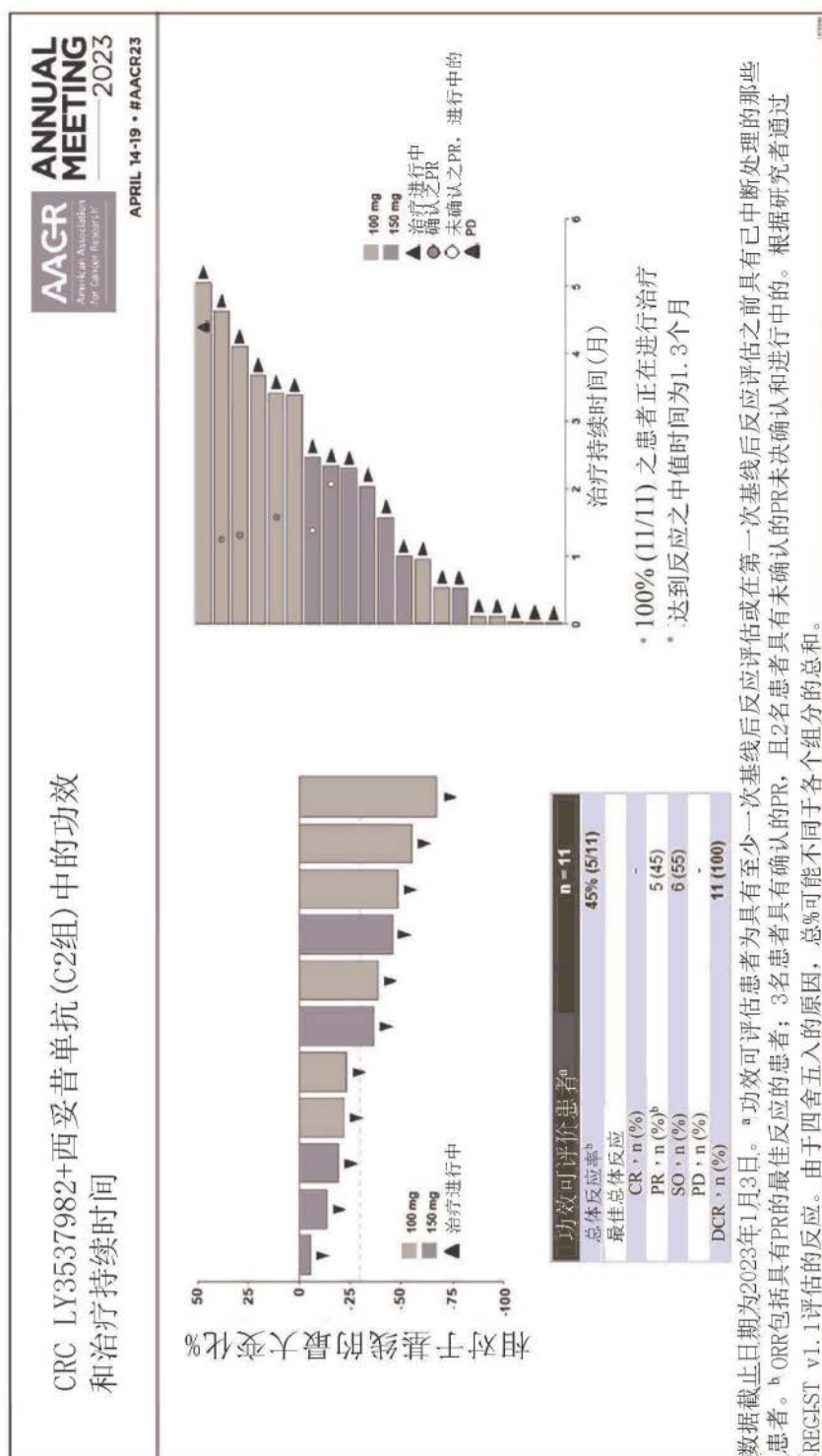


图13

结论	AACR ANNUAL MEETING 2023 APRIL 14-19 • #AACR23 • 在所有剂量含量的多个肿瘤类型中LY3537982单一疗法具有良好耐受性且展现出初步功效 - 在任何剂量含量下未观测到DLT且未监测出MTD - 观测到显著 1/2级TEAE - 不包括高级治疗相关肝毒性的罕见≥3级TRAE - 具有对其他KRAS G12C抑制剂之先前不耐受性的患者的有利安全性 • LY3537982组合展现出有前景的早期安全性概况 - 截止目前观察到，50 mg BID和100 mg BID的帕博利珠单抗NSCLC组合安全性数据具有显著较低的免疫相关AE率，包括有利的肝脏安全性概况 - 目前正在将具有NSCLC的患者招入与帕博利珠单抗组合以及KEYNOTE-189 方案组合的随机化剂量发现组 - 继续具有CRC的患者中与西妥昔单抗的组合
----	--

图14