(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119013026 A
(43)申请公布日 2024.11.22

(21)申请号 202380032303.9
(22)申请日 2023.04.04
(30)优先权数据
63/328,149 2022.04.06 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.09.30
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/017455 2023.04.04
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/196329 EN 2023.10.12
(71)申请人 基因泰克公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 M·A·莫钦特 J·L·舒茨曼 时珍 宋春艳 N·V·德里亚 S·R·乔
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
A61K 31/517(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书5页 说明书35页 附图10页

(54)发明名称

用于治疗癌症的包含GDC-6036和GDC-0077的组合疗法

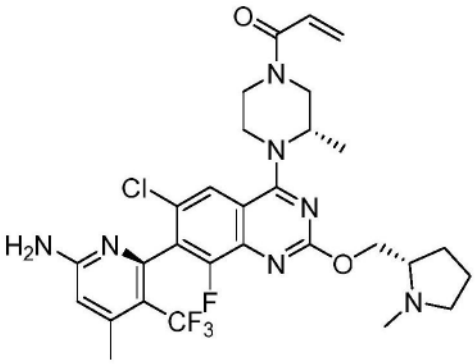
(57)摘要

本文提供的是包含$KRas^{G12C}$抑制剂(例如GDC-6036)和PI3K抑制剂(例如伊那利塞)的组合疗法以及使用此类组合疗法的方法。

CN 119013026 A

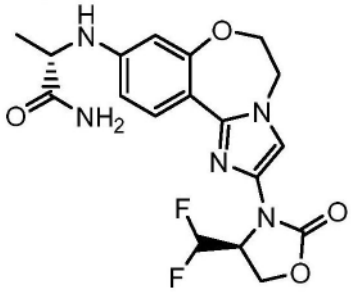
1.一种组合疗法,其包含:

(a)GDC-6036



或其药用盐;和

(b)伊那利塞(inavolisib)



或其药用盐。

2.根据权利要求1所述的组合疗法,其中GDC-6036为其己二酸盐。

3.根据权利要求1或2所述的组合疗法,其中根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用GDC-6036或其药用盐。

4.根据权利要求3所述的组合疗法,其中在包括一个或多个21天周期的给药方案的第1天至第21天QD施用GDC-6036或其药用盐,其中GDC-6036或其药用盐是以片剂或胶囊剂形式经口施用。

5.根据权利要求3所述的组合疗法,其中根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用GDC-6036或其药用盐,其中GDC-6036或其药用盐是以片剂或胶囊剂形式经口施用。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的组合疗法,其中GDC-6036或其药用盐是以约50mg至500mg的量施用。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的组合疗法,其中GDC-6036或其药用盐是以约100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg或800mg的量施用。

8.根据权利要求1至6中任一项所述的组合疗法,其中GDC-6036或其药用盐是以约100mg、200mg或400mg的量施用。

9.根据权利要求1至6中任一项所述的组合疗法,其中GDC-6036或其药用盐是以约200mg的量施用。

10.根据权利要求1至6中任一项所述的组合疗法,其中GDC-6036或其药用盐是以约400mg的量施用。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的组合疗法,其中根据包括一个或多个周期的给

药方案QD施用伊那利塞或其药用盐。

12.根据权利要求11所述的组合疗法,其中在包括一个或多个21天周期的给药方案的第1天至第21天QD施用伊那利塞或其药用盐。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的组合疗法,其中根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用伊那利塞或其药用盐。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的组合疗法,其中所述给药方案包括休息期,其中不施用GDC-6036和伊那利塞中的一者或两者。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的组合疗法,其中伊那利塞是以约3mg、6mg或9mg的量施用。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的组合疗法,其中伊那利塞是以6mg的量施用。

17.根据权利要求1至15中任一项所述的组合疗法,其中伊那利塞是以9mg的量施用。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的组合疗法,其用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的肺癌。

19.根据权利要求18所述的组合疗法,其中所述肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC)。

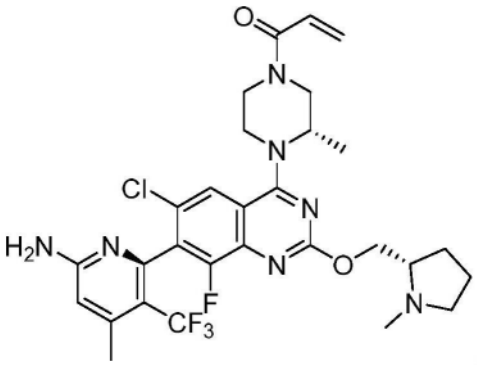
20.根据权利要求1至17中任一项所述的组合疗法,其用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的结直肠癌(CRC)。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的组合疗法,其中在施用之前针对KRasG12C突变的存在对患者进行评估。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的组合疗法,其中在施用之前不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

23.一种治疗患有由$KRas^{G12C}$突变介导的肺癌的患者的此类肺癌的方法,所述方法包括施用有效量的组合疗法,所述组合疗法包含:

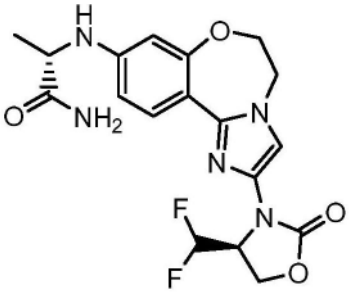
(a)GDC-6036



,

或其药用盐,GDC-6036或其药用盐是根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用;和

(b)伊那利塞



或其药用盐,伊那利塞或其药用盐是根据包括一个或多个周期的所述给药方案QD施用。

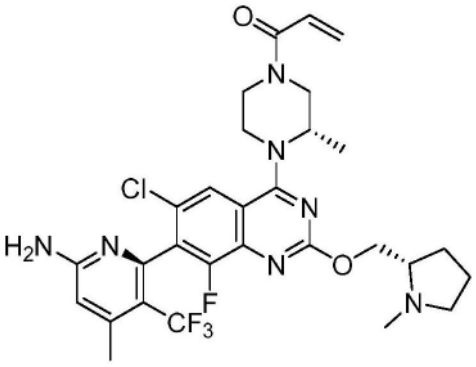
24.根据权利要求23所述的方法,其中所述肺癌为NSCLC。

25.根据权利要求23或24所述的方法,其中所述肺癌为腺癌、鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。

26.一种患有包含KRasG12C突变的实体瘤的患者的此类癌症的方法,

所述方法包括施用有效量的组合疗法,所述组合疗法包含:

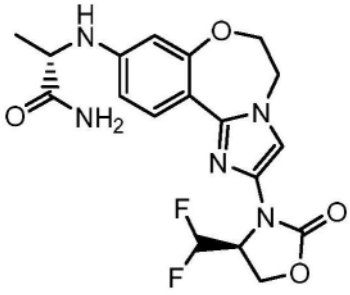
(a)GDC-6036



,

或其药用盐,GDC-6036或其药用盐是根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用;和

(b)伊那利塞



或其药用盐,伊那利塞或其药用盐是根据包括一个或多个周期的所述给药方案QD施用。

27.根据权利要求26所述的方法,其中所述实体瘤为结直肠癌(CRC)。

28.根据权利要求23至27中任一项所述的方法,其进一步包括:

(a)确定取自患有疑似诊断的癌症的患者的样品中KRasG12C突变的不存在或存在;以及

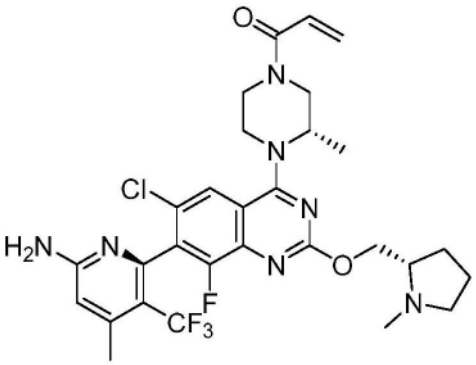
(b)向所述患者施用如本文所述的组合疗法,所述组合疗法包含有效量的GDC-6036或其药用盐和伊那利塞。

29.一种治疗患有包含KRasG12C突变的组织不确定类癌症的患者的此类癌症的方法,所述方法包括施用有效量的组合疗法,所述组合疗法包含:

(i)确定取自患有疑似诊断的癌症的患者的样品中KRasG12C突变的不存在或存在;以及

(ii)在所述患者样品包含KRasG12C突变的情况下,施用有效量的组合疗法,所述组合疗法包含:

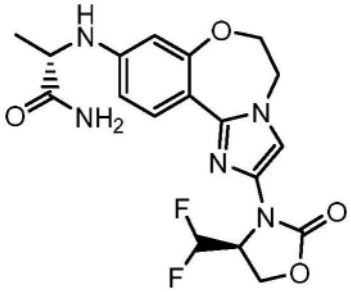
(a)GDC-6036



,

或其药用盐,GDC-6036或其药用盐是根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用;和

(b)伊那利塞



或其药用盐,伊那利塞或其药用盐是根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用。

30.根据权利要求23至29中任一项所述的方法,其中所述给药方案包括一个或多个21天周期。

31.根据权利要求30所述的方法,其中所述给药方案包括休息期,其中不施用GDC-6036和伊那利塞中的一者或两者。

32.根据权利要求23至29中任一项所述的方法,其中所述给药方案包括一个或多个28天周期。

33.根据权利要求23至32中任一项所述的组合疗法,其中GDC-6036为其己二酸盐。

34.根据权利要求23至33中任一项所述的方法,其中GDC-6036或其药用盐是以片剂或胶囊剂形式经口施用。

35.根据权利要求23至34中任一项所述的方法,其中GDC-6036或其药用盐是以约50mg至500mg的量施用。

36.根据权利要求23至35中任一项所述的方法,其中GDC-6036或其药用盐是以约100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg或800mg的量施用。

37.根据权利要求23至36中任一项所述的方法,其中GDC-6036或其药用盐是以约

100mg、200mg或400mg的量施用。

38.根据权利要求23至37中任一项所述的方法,其中GDC-6036或其药用盐是以约200mg的量施用。

39.根据权利要求23至37中任一项所述的方法,其中GDC-6036或其药用盐是以约400mg的量施用。

40.根据权利要求23至39中任一项所述的方法,其中伊那利塞是以约3mg、6mg或9mg的量施用。

41.根据权利要求23至40中任一项所述的方法,其中伊那利塞是以6mg的量施用。

42.根据权利要求23至40中任一项所述的方法,其中伊那利塞是以9mg的量施用。

43.根据权利要求23至42中任一项所述的方法,其中在施用之前不针对突变体PIK3CA的存在对所述患者进行评估。

44.包含GDC-6036或其药用盐和伊那利塞或其药用盐的组合疗法用于治疗如本文所述的肺癌、CRC或胰腺癌的用途。

45.根据权利要求44所述的用途,其中癌症为肺癌或CRC,并且进一步包括给药方案,所述给药方案包括:(i)根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用GDC-6036或其药用盐;以及(ii)根据包括一个或多个周期的所述给药方案QD施用伊那利塞。

46.包含GDC-6036或其药用盐和伊那利塞或其药用盐的组合疗法用于制造药物的用途,所述药物用于治疗肺癌、CRC或胰腺癌。

47.根据权利要求46所述的用途,其中癌症为肺癌或CRC,并且进一步包括给药方案,所述给药方案包括:(i)根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用GDC-6036或其药用盐;以及(ii)根据包括一个或多个周期的所述给药方案QD施用伊那利塞。

48.根据权利要求46所述的用途,其中癌症为CRC,并且进一步包括给药方案,所述给药方案包括:(i)根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用GDC-6036或其药用盐;以及(ii)根据包括一个或多个21天周期的给药方案施用伊那利塞。

49.根据权利要求44至48中任一项所述的用途,其中所述给药方案包括一个或多个21天周期。

50.根据权利要求44至48中任一项所述的用途,其中所述给药方案包括一个或多个28天周期。

用于治疗癌症的包含GDC-6036和GDC-0077的组合疗法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年4月6日提交的美国临时专利申请号63/328149的权益,该专利申请以其全文并入本文并用于实现所有目的。

技术领域

[0003] 本文提供包含$KRas^{G12C}$抑制剂(例如GDC-6036)和PI3K抑制剂(GDC-0077,伊那利塞(inavolisib))的组合疗法以及使用此类组合疗法的方法。

背景技术

[0004] Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)为RAS/MAPK信号转导途径的核心组分,RAS/MAPK信号转导途径是一种传递细胞外生长因子信号来调节细胞增殖、分化和存活的细胞内蛋白质网络。KRAS中的突变可导致包括甘氨酸12(G12)、甘氨酸13和谷氨酰胺61的几种氨基酸的改变,通常可见于实体瘤中并与肿瘤发生和侵袭性肿瘤生长相关联。导致自G12变为半胱氨酸(G12C)的致癌KRAS突变在非小细胞肺癌(NSCLC)(~12%)、结直肠癌(CRC)(~4%)和其他肿瘤类型(≤4%)中很普遍。

[0005] 携带$KRas^{G12C}$突变的晚期肿瘤(以下称为$KRas^{G12C}$阳性肿瘤),包括例如肺癌(例如NSCLC)、CRC和胰腺癌,是无法治愈的且预后较差。晚期$KRas^{G12C}$阳性癌症患者可能自选择化疗和靶向疗法中获益有限,因此限制了有效的可用治疗选项。

[0006] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)是一种脂质激酶,其由生长因子受体和整联蛋白激活后,调节细胞的增殖、存活和迁移。PI3K催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP_2)的磷酸化作用以产生磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP_3),后者是参与AKT和AKT/mTOR通路中其他成分磷酸化作用的第二信使。高达70%的乳腺癌具有某种形式的PI3K/AKT/mTOR通路的分子畸变。PIK3CA(编码PI3K的p110α亚基)突变的激活在乳腺癌和实体瘤恶性肿瘤中非常普遍。

[0007] 虽然PI3Kα抑制剂已得到批准或正处于临床开发中以用于治疗具有PIK3CA突变的激素受体(HR)阳性、HER2阴性、局部晚期或转移性乳癌患者,但仍然需要有效的疗法和组合疗法以用于治疗携带$KRas^{G12C}$突变的诸如肺癌、结直肠癌和胰腺癌的癌症。

发明内容

[0008] 本文提供的是本领域中这些和其他问题的解决方案。

[0009] 在一方面,本文提供了一种组合疗法,其包含如本文所述的GDC-6036或其药用盐和伊那利塞或其药用盐。

[0010] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有由$KRas^{G12C}$突变介导的肺癌的患者的此类肺癌的方法,该方法包括施用有效量的组合疗法,该组合疗法包含:根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用有效量的GDC-6036或其药用盐以及根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用有效量的如本文所述的伊那利塞或其药用盐。在一个此类实施例中,给药方案包括21天或28天。

[0011] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有由$KRas^{G12C}$突变介导的肺癌的患者的此类癌症的方法,该方法包括施用有效量的组合疗法,该组合疗法包含:根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用的如本文所述的GDC-6036或其药用盐以及根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD的有效量的如本文所述的伊那利塞或其药用盐。

[0012] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有由$KRas^{G12C}$突变介导的实体瘤的患者的此类癌症的方法,该方法包括施用有效量的组合疗法,该组合疗法包含:根据包括如本文所述的一个或多个周期的给药方案QD施用的如本文所述的GDC-6036或其药用盐以及根据包括如本文所述的一个或多个周期的给药方案QD的有效量的如本文所述的伊那利塞或其药用盐。

[0013] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有包含$KRas^{G12C}$突变的组织不确定类癌症的患者的此类癌症的方法,该方法包括:(i)确定取自患有疑似诊断的癌症的患者的样品中KRasG12C突变的不存在或存在;以及(ii)在患者样品包含KRasG12C突变的情况下,施用有效量的组合疗法,该组合疗法包含:(a)根据包括如本文所述的一个或多个周期的给药方案QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(b)根据包括如本文所述的一个或多个周期的给药方案QD施用的伊那利塞或其药用盐。

[0014] 在另一方面,本文提供了一种包含GDC-6036或其药用盐和伊那利塞或其药用盐的组合疗法用于治疗如本文所述的肺癌、CRC或胰腺癌的用途。

[0015] 在另一方面,本文提供了一种包含GDC-6036或其药用盐和伊那利塞或其药用盐的组合疗法用于制造药物的用途,该药物用于治疗肺癌、CRC或胰腺癌。

[0016] 在本文所述的方法和用途的实施例中,施用伊那利塞(GDC-0077)不需要针对一种或多种PI3KCA突变的存在进行预先测试或评估。

附图说明

[0017] 图1描绘了使用单独的GDC-6036、单独的GDC-0077或GDC-6036和伊那利塞的组合治疗的拟合肿瘤体积。NCI-H2122对KRAS-G12C抑制的敏感性较低;最大效果为停滞。单独的GDC-6036:TGI=93%;单独的GDC-0077:TGI=74%;组合:TGI=113%。

[0018] 图2描绘了对于施用单独的GDC-6036、单独的GDC-0077或者GDC-6036和伊那利塞的组合的体重变化。所有治疗都具有良好的耐受性。

[0019] 图3A至图3H描绘了GDC-6036+GDC-0077的组合对各种NSCLC KRas G12C突变细胞系的协同作用图。(图3A=H23 P;图3B=YSE410;图3C=H1792;图3D=H2122;图3E=HOP62;图3F=H2030;图3G=HCC4017;且图3H=HCC4019)。

[0020] 图4描绘了在CR5048 CRC异种移植模型中使用单独的GDC-6036、单独的GDC-0077或者GDC-6036和伊那利塞的组合治疗的拟合肿瘤体积。

[0021] 图5A至图5C描绘了GDC-6036+GDC-0077的组合对各种CRC KRas G12C突变细胞系的协同作用图。(图5A=SW1463;图5B=SW837;且图5C=HCC1263)。

具体实施方式

[0022] 定义

[0023] 除非另外定义,否则本文所用的所有科学技术术语的含义与本发明所属领域的普

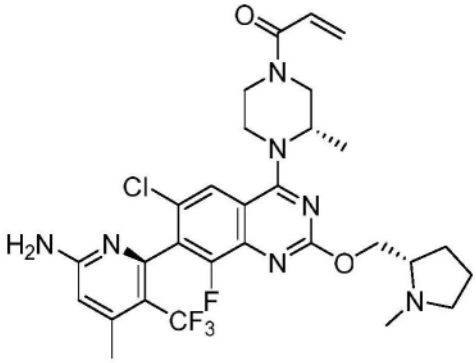
通技术人员通常理解的含义相同。参见例如:Singleton等人,DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY,第2版,J.Wiley&Sons(New York,NY 1994);Sambrook等人,MOLECULAR CLONING,A LABORATORY MANUAL,Cold Springs Harbor Press(Cold Springs Harbor,NY 1989)。与本文所述的任何方法、设备和材料类似或等效的方法、设备和材料均可用于本发明的实践中。

[0024] 提供以下定义旨在有利于理解本文频繁使用的某些术语,并无限制本公开范围之意。本文引用的所有参考文献通过引用整体并入本文。

[0025] 如本文所用,除非另有说明,否则术语"约"和"大约"当指组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比时,意指本领域普通技术人员公认的提供与由指定剂量、量或重量百分比获得的药理作用等效的药理作用的剂量、量或重量百分比。等效剂量、量或重量百分比可在指定剂量、量或重量百分比的30%、20%、15%、10%、5%、1%或更少的范围内。

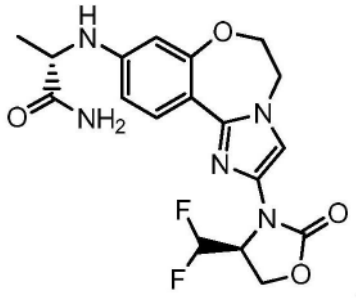
[0026] 如本文所用,"$KRas^{G12C}$抑制剂"指特异性结合至突变体KRas蛋白的共价抑制剂,该蛋白包含在对应于残基12的位置处的Gly至Cys突变。

[0027] "GDC-6036"是指具有以下结构的化合物:

[0028] 

[0029] 其具有以下化学名称:1-((S)-4-((R)-7-(6-氨基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮。在一个实施例中,GDC-6036为己二酸盐。

[0030] 伊那利塞,CAS注册号2060571-02-8,基因泰克公司,美国9650393;命名为(S)-2-((2-((S)-4-(二氟甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-9-基)氨基)丙酰胺,是指具有以下结构的化合物:

[0031] 

[0032] 其具有化学名称(2S)-2-[[2-[(4S)-4-(二氟甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-5,6-二氢咪唑并[1,2-d][1,4]苯并氧氮杂卓-9-基]氨基]丙酰胺。伊那利塞也称为GDC-0077、RG6114或RO7113755。

[0033] 伊那利塞是一种有效的、经口生物利用的、临床阶段的I类PI3Kα同工型(PI3Kα)的

选择性抑制剂,对其他I类PI3Kβ、PI3Kδ和PI3K γ同工型的生化抑制作用的有效性降低了>300倍,并且与野生型(WT)PI3K细胞相比,携带突变体PI3K的肿瘤细胞的效力增加(Braun,M.等人"Discovery of GDC-0077:A highly selective inhibitor of PI3K-alpha that induces degradation of mutant-p110 alpha protein"Abstracts of Papers,254th ACS National Meeting&Exposition,Washington,DC,USA,2017年8月20-24日,MEDI-22;Garland,K.等人"Discovery of novel class of alpha selective PI3K inhibitors"Abstracts of Papers,254th ACS National Meeting&Exposition,Washington,DC,USA,2017年8月20-24日,MEDI-103;Hong,R.等人"GDC-0077is a selective PI3K alpha inhibitor that demonstrates robust efficacy in PIK3CA mutant breast cancer models as a single agent and in combination with standard of care therapies"2017San Antonio Breast Cancer Symposium,2017年12月5-9日,San Antonio,TX,Abstract Publication Number:PD4-14;Edgar,K.等人"Preclinical characterization of GDC-0077,a specific PI3K alpha inhibitor in early clinical development"Cancer Research77(13增刊):Abstract 156 2017年7月)。

[0034] GDC-0077通过与PI3K的ATP结合位点结合来发挥其活性,从而抑制膜结合的4,5-磷脂酰肌醇二磷酸酯(PIP_2)磷酸化为3,4,5-磷脂酰肌醇三磷酸酯(PIP_3)。抑制PIP_2磷酸化为PIP_3会降低AKT和pS6的下游激活,从而导致细胞增殖、代谢和血管生成减少。非临床研究证明,GDC-0077特异性地降解突变体p110α,抑制PIK3CA突变体乳癌细胞系的增殖并诱导其细胞凋亡,在携带PIK3CA突变的人乳癌异种移植模型中抑制肿瘤生长,并减少下游PI3K通路标记(包括蛋白激酶B的磷酸化形式(pAKT)、在苏氨酸246处磷酸化的PRAS40(pPRAS40)和在丝氨酸235/236处磷酸化的S6RP(pS6RP))。

[0035] 术语"药用"是指分子实体和组合物当视情况而定施用于动物(诸如,例如,人)时不产生不利的、过敏的或其他不良反应。

[0036] 本发明的化合物可以是盐的形式,诸如药用盐。"药用盐"包括酸加成盐和碱加成盐两者。"药用酸加成盐"是指与无机酸和有机酸形成的那些盐,所述盐保留了游离碱的生物有效性和性质,并且在生物学上或其他方面均不是非预期的,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等,所述有机酸可以选自脂肪族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸,诸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双氢萘酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。在一个实施例中,该盐由已二酸形成。

[0037] 术语"药用碱加成盐"包括衍生自无机碱的盐,所述无机碱诸如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。具体的碱加成盐是铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。衍生自药用有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,取代胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、氨丁三醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆苯胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。具体的有机无毒碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、氨丁三醇、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0038] 在一些实施例中,盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、三氟乙酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、

富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、丙酮酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸氢盐、苯磺酸盐、乙磺酸盐、丙二酸盐、昔萘酸盐、抗坏血酸盐、油酸盐、烟酸盐、糖精、己二酸盐、甲酸盐、乙醇酸盐、棕榈酸盐、L-乳酸盐、D-乳酸盐、天冬氨酸盐、苹果酸盐、L-酒石酸盐、D-酒石酸盐、硬脂酸盐、糠酸盐(例如,2-糠酸盐或3-糠酸盐)、萘二磺酸盐(萘-1,5-二磺酸盐或萘-1-(磺酸)-5-磺酸盐)、乙磺酸盐(乙烷-1,2-二磺酸盐或乙烷-1-(磺酸)-2-磺酸盐)、异硫氰酸盐(2-羟基乙基磺酸盐)、2-均三甲苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、2,5-二氯苯磺酸盐、D-扁桃酸盐、L-扁桃酸盐、肉桂酸盐、苯甲酸盐、己二酸盐、乙二酸盐、丙二酸盐、甲基苯磺酸盐(2-间苯磺酸盐)、萘磺酸盐(2-萘磺酸盐)、樟脑磺酸盐(樟脑-10-磺酸盐,例如,(1S)-(+)-10-樟脑磺酸盐)、谷氨酸盐、戊二酸盐、马尿酸盐(2-(苯甲酰氨基)乙酸盐)、乳清酸盐、二甲苯酸盐(对二甲苯-2-磺酸盐)和帕莫酸盐(2,2'-二羟基-1,1'-二萘甲烷-3,3'-二羧酸酯)。

[0039] 术语"抑制"和"减少",或这些术语的任何变型,包括任何可测量的降低或完全抑制,以达到预期结果。例如,可以降低约、至多约、或至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多,或其中可衍生的任何范围,与正常相比活性减少。

[0040] 术语"癌症"是指由部分身体中异常细胞不受控制的分裂引起的疾病。在一个实施例中,癌症为肺癌。在另一实施例中,癌症为非小细胞肺癌(NSCLC)。在另一实施例中,癌症为实体瘤。在另一实施例中,癌症为结直肠癌(例如转移性CRC)、乳癌或胰腺癌。如本文所用,"癌症"是指以具有$KRas^{G12C}$突变为特征的癌症。

[0041] 如本文所用,"治疗"包含用有效量的治疗剂(例如,GDC-6036或伊那利塞)或治疗剂的组合(例如,GDC-6036或伊那利塞)进行治疗。在一个实施例中,治疗是指用有效量的GDC-6036或其药用盐和伊那利塞进行治疗。治疗可以是一线治疗(例如,患者可能之前未治疗或不曾接受过先前全身性疗法),或者二线或后续治疗。例如,如果减轻或消除了与本文所述的癌症相关联的一种或多种症状,包括但不限于减少癌细胞增殖(或破坏癌细胞)、减轻由疾病引起的症状、提高罹患疾病的患者的生活质量、减少治疗疾病所需的其他药物的剂量和/或延长患者的生存期,则该患者成功得到"治疗"。

[0042] 术语疾病的"延迟进展"是指推迟、阻碍、减缓、放缓、稳定和/或延缓本文所述的癌症的进展。这种延迟可具有不同的时间长度,具体取决于本文所述癌症的病史和/或待治疗的患者。对于本领域技术人员显而易见的是,充分或显著延迟实际上可以涵盖预防,因为患者不会罹患癌症。

[0043] 在本文中,"有效量"是指本文所述的治疗剂(例如,GDC-6036和/或伊那利塞)实现治疗效果的量。在一些实例中,治疗剂或治疗剂组合的有效量是达到本文提供的临床终点的药剂或药剂组合的量。在一个实施例中,有效量是指GDC-6036或其药用盐的量和伊那利塞的量。本文的有效量可以根据诸如患者的疾病状态、年龄、性别和体重以及药剂在患者中引起预期应答的能力等因素而变化。有效量也是治疗有益作用超过治疗的任何毒性或有害作用的量。在一些实施例中,有效量的药物可具有以下作用:减少癌细胞数量;减小肿瘤大小;抑制(即,减慢或停止)癌细胞向周围器官中的浸润;抑制(即,减慢或停止)肿瘤转移;抑制(即,减慢或停止)肿瘤生长;和/或缓解与疾病相关联的症状中的一种或多种。有效量可以一次或多次施用。本文所述的药物、化合物、药物组合物或组合疗法的有效量可以是足以

直接或间接地进行治疗的量。

[0044] “客观缓解率”或“ORR”是指研究者根据RECIST v1.1确定的在两个连续的≥4周的时期内发生确认的完全缓解或部分缓解的患者百分比。

[0045] “缓解持续时间”或“DOR”是指研究者根据RECIST v1.1确定的从首次发生有记录的客观缓解到疾病进展或因任何原因死亡(以先发生者为准)的时间。

[0046] “无进展存活期”或“PFS”是指研究者根据RECIST v1.1确定的从入组到首次记录的发生疾病进展的日期或因任何原因死亡(以先发生者为准)的时间。

[0047] 如本文所用,“完全缓解”和“CR”是指所有靶病灶消失和(如果适用)肿瘤标志物水平正常化。

[0048] 如本文所用,“部分缓解”和“PR”是指一个或多个非靶病灶持续存在和/或(如果适用)肿瘤标志物水平维持在正常限值以上。PR也可以指靶病灶直径之和减小≥30%,在不存在CR的情况下,出现新病灶,以及非靶病灶发生明确进展。

[0049] “施用期”或“周期”是指包括施用本文所述的一种或多种药剂(例如,GDC-6036和伊那利塞)的时间段以及任选的不包括施用本文所述的一种或多种药剂的时间段。例如,一个周期可为总共21天,并且包括在该周期的每一天施用本文所述的一种或多种药剂(例如,GDC-6036和伊那利塞)。在另一实例中,一个周期的总时长可为28天,并且包括施用本文所述的一种或多种药剂(例如,GDC-6036和伊那利塞)21天以及7天的休息期。“休息期”是指其中不施用本文所述的药剂(即,GDC-6036和伊那利塞)中的至少一者的时间段。在一个实施例中,休息期是指不施用本文所述的药剂(即,GDC-6036和伊那利塞)中的任一者的时间段。如本文所提供的休息期在一些实例中可包括施用并非GDC-6036或伊那利塞的另一种药剂。在此类情况下,在休息期期间施用另一种药剂不应干扰或损害本文所述的药剂的施用。在一情况下,本文所用的周期是指没有休息期的21天周期。在另一实例中,一个周期的总时长可以为28天,并且包括在该周期的每一天QD施用一种或多种本文所述的药剂(例如,GDC-6036和伊那利塞)。

[0050] “给药方案”是指本文所述的施用期,其包括一个或多个周期,其中每个周期可包括在不同时间以不同的量施用本文所述的药剂。

[0051] “QD”是指每天一次施用本文所述的药剂。

[0052] “BID”是指每天两次施用本文所述的药剂。

[0053] “PO”是指口服施用本文所述的药剂。

[0054] “IV”是指静脉内施用本文所述的任何药剂。

[0055] 分级的不良事件是指通过NCI CTCAE确定的严重程度分级等级。在一个实施例中,不良事件根据下表进行分级。

[0056]

等级	严重程度
1	轻度；无症状或轻度症状；仅具有临床或诊断观察；或者不要求干预
2	中度；要求进行极小、局部或非侵入性干预；或限制日常生活中与年龄-适合的工具活动[a]
3	严重或具有医学意义，但不立即危及-生命；要求住院或延长住院时间；致残；或限制日常生活中的自理-活动[b,c]
4	危及生命的后果或要求紧急干预[d]
5	与不良事件相关的死亡[d]

[0057] 术语“患者”是指人类患者。患者可以是成年人。

[0058] 术语“包装插页”用于指治疗产品的商业包装中通常包括的说明书,其含有涉及此类治疗产品的使用的有关适应证、用法、剂量、施用、组合疗法、禁忌和/或警告的信息。

[0059] 如本文所用,“与……组合”是指除了另一种治疗方式之外还施用一种治疗方式,例如,包括施用本文所述的伊那利塞和GDC-6036或其药用盐的治疗方案。这样,“与……组合”是指在向患者施用一种治疗方式之前、期间或之后施用另一种治疗方式。

[0060] 与一种或多种其他药物“同时”施用的药物是在同一治疗周期内,在与一种或多种其他药物的治疗的同一天,以及任选地与一种或多种其他药物同时施用。例如,对于每3周给予的癌症治疗,同时施用的药物各自在3周周期的第1天施用。

[0061] 组合疗法

[0062] 本文提供组合疗法(组合物),其包含如本文所述的$KRas^{G12C}$抑制剂(例如GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐))和PI3K抑制剂(例如伊那利塞)。

[0063] 在一方面,本文提供包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐)和伊那利塞的组合疗法。在一个实施例中,本文所述的组合疗法可用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的某些实体瘤。

[0064] 在一个实施例中,本文所述的组合疗法可用于治疗如本文所述的包含$KRas^{G12C}$突变的某些类型的肺癌。在一个此类实施例中,肺癌为包含$KRas^{G12C}$突变的非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0065] 在另一实施例中,本文所述的组合疗法可用于治疗其他包含$KRas^{G12C}$突变的实体瘤。在一个实施例中,实体瘤为结直肠癌、胰腺癌或乳癌。

[0066] 在一方面,本文提供一种组合疗法,其包含根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用的GDC-6036或其药用盐以及根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用的伊那利塞。在此类实施例中,进行针对突变体KRasG12C的存在的评估并且仅当存在KRasG12C突变时施用本文所述的组合疗法。在一个此类实施例中,不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0067] 在一个实施例中,根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用GDC-6036或其药用盐,并且根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用伊那利塞或其药用盐。在一个此类实施例中,当给药方案包括一个或多个21天周期时,给药方案包括休息期,其中不施用GDC-6036和伊那利塞中的一者或两者。在此类实施例中,组合疗法可用于治疗包含如本

文所述的$KRas^{G12C}$突变的实体瘤(例如肺癌)。在一个此类实施例中,不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0068] 在另一实施例中,根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用GDC-6036或其药用盐,并且根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用伊那利塞或其药用盐。在此类实施例中,组合疗法可用于治疗包含如本文所述的$KRas^{G12C}$突变的实体瘤(例如肺癌)。在一个此类实施例中,不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0069] 在本文所述的组合疗法的一个实施例中,GDC-6036或其药用盐以固定剂量QD施用形式进行施用。在一个实施例中,通过口服(PO)施用,其中GDC-6036或其药用盐被配制为片剂或胶囊剂。在一个此类实施例中,GDC-6036或其药用盐经配制为薄膜包衣片剂(并以该形式施用)。

[0070] 在本文所述的组合疗法的一个实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约5mg至600mg、5mg至500mg、5mg至400mg、5mg至300mg、5mg至250mg、5mg至200mg、5mg至150mg、5mg至100mg、5mg至50mg、5mg至25mg、25mg至600mg、25mg至500mg、25mg至400mg、25mg至300mg、25mg至250mg、25mg至200mg、25mg至150mg、25mg至100mg、25mg至50mg、50mg至800mg、50mg至700mg、50mg至600mg、50mg至500mg、50mg至400mg、50mg至300mg、50mg至250mg、50mg至200mg、50mg至150mg、或50mg至100mg的量QD施用。在另一实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约5mg、25mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400mg或500mg的量施用。在另一实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg或800mg的量施用。在一个此类实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约100mg、200mg或400mg的量施用。在一个此类实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约100至300mg的量施用。在一个此类实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约200mg的量施用。在一个此类实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约300至600mg的量施用。在另一此类实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约400mg的量施用。在一个优选实施例中,本文所述的组合疗法的GDC-6036以己二酸盐形式施用。在此类实施例中,GDC-6036或其药用盐的量是以相对于游离碱形式的量施用。

[0071] 在组合疗法中包含一种或治疗剂可以改变给药方案中每种药剂的功效和给药量。因此,在一个实施例中,GDC-6036或其药用盐的量如本文所述以较低的起始剂量施用持续本文所述的整个或部分周期。在一个实施例中,可以在增加剂量之前以较低剂量施用GDC-6036至少1、2或3天。在一个此类实施例中,GDC-6036或其药用盐的量为200mg起始剂量。在另一此类实施例中,GDC-6036或其药用盐的量为300mg起始剂量。在此类实施例中,GDC-6036的量可以增加50或100mg量(例如200mg起始剂量至250或300mg剂量:300mg剂量至400mg剂量)。在一个实施例中,GDC-6036的起始剂量为200mg,并且剂量增加至400mg。

[0072] 在一些实施例中,伊那利塞是以3、6或9mg的量例如以一个或多个口服片剂形式施用。在一些实施例中,伊那利塞以9mg每日剂量经口施用。在这些实施例中的一些中,伊那利塞是以9mg的量例如以口服片剂形式施用。在一些实施例中,伊那利塞以6mg每日剂量例如以一个或多个口服片剂形式经口施用。在这些实施例中的一些中,伊那利塞是以3mg的量例如以口服片剂形式施用。

[0073] 在一个实施例中,伊那利塞作为本文所述的组合疗法中的组分以6mg QD的量以包括在21天周期中QD施用每种药剂的给药方案施用。在另一实施例中,伊那利塞作为本文所述的组合疗法中的组分以9mg QD的量以包括在21天周期中QD施用每种药剂的给药方案施

用。在另一实施例中,伊那利塞作为本文所述的组合疗法中的组分以3mg QD的量以包括在21天周期中QD施用每种药剂的给药方案施用。在一个此类实施例中,所施用的伊那利塞的量从起始剂量减少至6mg或3mg,如本文所述。

[0074] 在一个实施例中,伊那利塞的量低于起始剂量。在一个此类实施例中,伊那利塞的量为6mg。在一个此类实施例中,伊那利塞的量可以增加至9mg。

[0075] 在一个实施例中,GDC-6036的起始剂量为200mg,并且伊那利塞的起始剂量为6mg。在另一实施例中,GDC-6036的起始剂量为400mg,并且伊那利塞的起始剂量为6mg。在又一实施例中,GDC-6036的起始剂量为200mg,并且伊那利塞的起始剂量为9mg。

[0076] 在一个实施例中,本文所述的组合疗法用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的肺癌。在一个此类实施例中,组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐)和伊那利塞,其中两种药剂均根据给药方案施用,该给药方案包括在21天周期中QD施用每种药剂。在另一此类实施例中,组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐)和伊那利塞,其中两种药剂均根据给药方案施用,该给药方案包括在28天周期中QD施用每种药剂。在此类实施例中,肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC)。在另一此类实施例中,肺癌为腺癌、鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。肺癌可为I期或II期肺癌。在一个实施例中,肺癌为III期或IV期肺癌。

[0077] 在另一实施例中为可用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的肺癌的组合疗法,其中该组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐),其中GDC-6036是根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用;和伊那利塞,其中伊那利塞是根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用。在另一实施例中为可用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的肺癌的组合疗法,其中该组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐),其中GDC-6036是根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用;和伊那利塞,其中伊那利塞是根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用。在一优选的实施例中,肺癌为NSCLC(例如,转移性NSCLC)。

[0078] 在又一实施例中为可用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的肺癌的组合疗法,其中该组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐),其中GDC-6036是根据包括一个或多个21天周期的给药方案以约50mg至500mg的量QD施用;和伊那利塞,其中伊那利塞是根据包括一个或多个21天周期的给药方案以约3mg、6mg或9mg的量QD施用。在一个此类实施例中,伊那利塞是以6mg的量施用。在另一实施例中,伊那利塞是以9mg的量施用。在另一实施例中,伊那利塞是以3mg的量施用。在一个实施例中,肺癌为NSCLC。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。

[0079] 在又一实施例中为可用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的肺癌的组合疗法,其中该组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐),其中GDC-6036是根据包括一个或多个28天周期的给药方案以约50mg至500mg的量QD施用;和伊那利塞,其中伊那利塞是根据包括一个或多个28天周期的给药方案以约3mg、6mg或9mg的量QD施用。在一个此类实施例中,伊那利塞是以6mg的量施用。在另一实施例中,伊那利塞是以9mg的量施用。在另一实施例中,伊那利塞是以3mg的量施用。在一个实施例中,肺癌为NSCLC。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。

[0080] 在又一实施例中为本文所述的可用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的实体瘤的组合疗法。在一个特定实施例中,组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐)和

伊那利塞,其中组合疗法用于治疗包含如本文所述的$KRas^{G12C}$突变的实体瘤。在一个此类实施例中,实体瘤为CRC、乳癌或胰腺癌。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。

[0081] 在另一实施例中为可用于治疗本文所述的包含$KRas^{G12C}$突变的实体瘤的组合疗法,其中该组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐),其中GDC-6036是根据包括一个或多个21天周期的给药方案以如本文所述的量QD施用;和伊那利塞,其中伊那利塞是根据包括一个或多个21天周期的给药方案以约3mg、6mg或9mg的量QD施用。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。

[0082] 在另一实施例中为可用于治疗本文所述的包含$KRas^{G12C}$突变的实体瘤的组合疗法,其中该组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐),其中GDC-6036是根据包括一个或多个28天周期的给药方案以如本文所述的量QD施用;和伊那利塞,其中伊那利塞是根据包括一个或多个28天周期的给药方案以约3mg、6mg或9mg的量QD施用。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。

[0083] 在又一实施例中为本文所述的可用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的组织不确定类癌症的组合疗法。在一个特定实施例中,组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐)和伊那利塞,其中组合疗法用于治疗包含如本文所述的$KRas^{G12C}$突变的组织不确定类癌症。

[0084] 在另一实施例中为可用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的组织不确定类癌症的组合疗法,其中该组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐),其中GDC-6036是根据包括一个或多个21天周期的给药方案以如本文所述的量QD施用;和伊那利塞,其中伊那利塞是根据包括一个或多个21天周期的给药方案以约3mg、6mg或9mg的量QD施用。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。

[0085] 在另一实施例中为可用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的组织不确定类癌症的组合疗法,其中该组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐),其中GDC-6036是根据包括一个或多个28天周期的给药方案以如本文所述的量QD施用;和伊那利塞,其中伊那利塞是根据包括一个或多个28天周期的给药方案以约3mg、6mg或9mg的量QD施用。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。

[0086] 治疗方法

[0087] 在一方面,本文提供了一种治疗患有包含$KRas^{G12C}$突变的肺癌的患者的此类肺癌的方法,该方法包括向患者施用有效量的组合疗法,该组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐)和伊那利塞。

[0088] 在本文提供的方法的一实施例中,肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC)。在本文提供的方法的另一实施例中,肺癌为腺癌、鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。在一个此类实施例中,癌症为肺腺癌。在另一此类实施例中,肺癌为小细胞肺癌。在另一实施例中,肺癌为小细胞肺癌。在又一实施例中,肺癌为腺瘤、类癌瘤或未分化癌。肺癌可为I期或II期肺癌。在一个实施例中,肺癌为III期或IV期肺癌。

[0089] 本文还提供了一种治疗患有包含$KRas^{G12C}$突变的NSCLC的患者的此类癌症的方法(M1),其中该方法包括向患者施用有效量的如本文所述的组合疗法,该组合疗法包含(i)根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD的GDC-6036或其药用盐;和(ii)根据包括一个或

多个21天周期的给药方案QD的伊那利塞。在本文提供的方法的一实施例中,该方法用于治疗腺癌。在本文提供的方法的一实施例中,该方法包括2个或更多个周期。在一个此类实施例中,该方法用于治疗一线NSCLC。

[0090] 本文还提供了一种治疗患有包含$KRas^{G12C}$突变的NSCLC的患者的此类癌症的方法(M2),其中该方法包括向患者施用有效量的如本文所述的组合疗法,该组合疗法包含(i)根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD的GDC-6036或其药用盐;和(ii)根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD的伊那利塞。在本文提供的方法的一实施例中,该方法用于治疗腺癌。在本文提供的方法的一实施例中,该方法包括2个或更多个周期。在一个此类实施例中,该方法用于治疗一线NSCLC。

[0091] 本文还提供一种治疗患有包含$KRas^{G12C}$突变的NSCLC的患者的此类癌症的方法(M3),其中该方法包括向患者施用有效量的如本文所述的包含给药方案的组合疗法,该给药方案包含:(i)根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用50mg至500mg的GDC-6036或其药用盐;以及(ii)根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用约3mg、6mg或9mg的伊那利塞。在一个此类实施例中,给药方案包括休息期,其中不施用GDC-6036和/或伊那利塞中的一者或两者。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。

[0092] 本文还提供一种治疗患有包含$KRas^{G12C}$突变的NSCLC的患者的此类癌症的方法(M4),其中该方法包括向患者施用有效量的如本文所述的包含给药方案的组合疗法,该给药方案包含:(i)根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用50mg至500mg的GDC-6036或其药用盐;以及(ii)根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用约3mg、6mg或9mg的伊那利塞。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。

[0093] 在实施例M1至M4中,方法可进一步包括(a)确定取自患有疑似诊断的癌症的患者的样品中KRasG12C突变的不存在或存在;以及(b)向患者施用如本文所述的组合疗法,该组合疗法包含有效量的GDC-6036或其药用盐和如本文所述的伊那利塞。在一个此类实施例中,方法进一步包括(c)在施用如本文所述的伊那利塞之前不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0094] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有包含$KRas^{G12C}$突变的实体瘤的患者的此类实体瘤的方法(M5),该方法包括向患者施用有效量的组合疗法,该组合疗法包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐)和伊那利塞。在一个此类实施例中,该方法包括向患者施用有效量的如本文所述的组合疗法,该组合疗法包含:(i)根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(ii)根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用的伊那利塞或其药用盐。在一个此类实施例中,给药方案包括休息期,其中不施用GDC-6036和/或伊那利塞中的一者或两者。在一个此类实施例中,休息期为7天。

[0095] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有包含$KRas^{G12C}$突变的实体瘤的患者的此类实体瘤的方法(M6),该方法包括向患者施用有效量的如本文所述的组合疗法,该组合疗法包含:(i)根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(ii)根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用的伊那利塞或其药用盐。在本文提供的方法M5或M6的一个实施例中,方法包括2个或更多个周期。在方法M5或M6的一个此类实施例中,GDC-6036是以约50mg至500mg的量施用,并且伊那利塞是以3mg、6mg或9mg的量施用。

在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。在另一实施例中,针对KRasG12C突变的存在对患者进行评估,但在施用本文所述的组合疗法之前,不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。在本文所述的方法M5或M6的一个实施例中,实体瘤为结直肠癌(CRC)。在一个此类实施例中,CRC为转移性CRC(mCRC)。

[0096] 本文进一步提供了一种治疗患有包含KRasG12C突变的组织不确定类癌症的患者的此类癌症的方法(M7),其中该方法包括(i)确定取自患有疑似诊断的癌症的患者的样品中KRasG12C突变的不存在或存在;以及(ii)在患者样品包含KRasG12C突变的情况下,施用有效量的组合疗法,该组合疗法包含:(a)根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(b)根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用的伊那利塞或其药用盐。在一个此类实施例中,在施用如本文所述的伊那利塞之前,不针对突变体PIK3CA的存在对患者样品进行评估。在方法M7的一个此类实施例中,给药方案包括休息期,其中不施用GDC-6036和/或伊那利塞中的一者或两者。在一个此类实施例中,休息期为7天。

[0097] 本文进一步提供了一种治疗患有包含KRasG12C突变的组织不确定类癌症的患者的此类癌症的方法(M8),其中该方法包括(i)确定取自患有疑似诊断的癌症的患者的样品中KRasG12C突变的不存在或存在;以及(ii)在患者样品包含KRasG12C突变的情况下,施用有效量的组合疗法,该组合疗法包含:(a)根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(b)根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用的伊那利塞或其药用盐。在一个此类实施例中,在施用如本文所述的伊那利塞之前,不针对突变体PIK3CA的存在对患者样品进行评估。

[0098] 在方法M7和M8的一个实施例中,进一步针对诸如本文所述的那些PI3K突变的不存在或存在分析患者样品。

[0099] 在本文所述的方法的一个实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约5mg至600mg、5mg至500mg、5mg至400mg、5mg至300mg、5mg至250mg、5mg至200mg、5mg至150mg、5mg至100mg、5mg至50mg、5mg至25mg、25mg至600mg、25mg至500mg、25mg至400mg、25mg至300mg、25mg至250mg、25mg至200mg、25mg至150mg、25mg至100mg、25mg至50mg、50mg至800mg、50mg至700mg、50mg至600mg、50mg至500mg、50mg至400mg、50mg至300mg、50mg至250mg、50mg至200mg、50mg至150mg、或50mg至100mg的量QD施用。在另一实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约5mg、25mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400mg或500mg的量施用。在另一实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg或800mg的量施用。在另一实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约100mg、200mg或400mg的量施用。在一个实施例中,GDC-6036或其药用盐是以100mg的量如本文所述QD施用。在一个实施例中,GDC-6036或其药用盐是以200mg的量如本文所述QD施用。在一个实施例中,GDC-6036或其药用盐是以400mg的量如本文所述QD施用。在另一实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约100至300mg的量施用。在另一此类实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约300至600mg的量施用。在一个优选实施例中,本文所述的组合疗法的GDC-6036以已二酸盐形式施用。在此类实施例中,GDC-6036或其药用盐的量是以相对于游离碱形式的量施用。

[0100] 在一个实施例中,以6mg的量如本文所述QD施用伊那利塞。在另一实施例中,以9mg的量如本文所述QD施用伊那利塞。在另一实施例中,以3mg的量如本文所述QD施用伊那利塞。

[0101] 在一个实施例中,根据本文所述的方法以200mg的量施用GDC-6036或其药用盐,并且根据本文所述的方法以6mg的量施用伊那利塞。在一个实施例中,根据本文所述的方法以400mg的量施用GDC-6036或其药用盐,并且根据本文所述的方法以6mg的量施用伊那利塞。

[0102] 在一个实施例中,根据本文所述的方法以200mg的量施用GDC-6036或其药用盐,并且根据本文所述的方法以3mg的量施用伊那利塞。在一个实施例中,根据本文所述的方法以200mg的量施用GDC-6036或其药用盐,并且根据本文所述的方法以9mg的量施用伊那利塞。在一个实施例中,根据本文所述的方法以400mg的量施用GDC-6036或其药用盐,并且根据本文所述的方法以3mg的量施用伊那利塞。在一个实施例中,根据本文所述的方法以400mg的量施用GDC-6036或其药用盐,并且根据本文所述的方法以9mg的量施用伊那利塞。

[0103] 在某些情况下,施用的伊那利塞的量可从6mg的起始施用量调整至9mg。在向本文所述的患者施用6mg的如本文所述的伊那利塞并且不能耐受这种施用时,施用至患者的伊那利塞的量可减少至3mg。同样地,当向本文所述的患者施用9mg的如本文所述的伊那利塞并且不能耐受这种施用时,施用至患者的伊那利塞的量可减少至6mg或3mg。如本文所用,“肿瘤不确定性”是指针对如本文所述的$KRas^{G12C}$突变的存在所测试的任何实体瘤。

[0104] 本文提供的方法可以包括施用本文所述的组合疗法作为给药方案的一部分。在一个此类实施例中,给药方案包括一个或多个周期。在另一实施例中,给药方案包括至少2个周期。在另一实施例中,给药方案包括2至3个周期。在又一实施例中,给药方案包含至少4、6、8、10或12个周期。在本文提供的另一方面,给药方案包括2、3、4、5、6、8、10、12、16、18、20、24、30、36、42、48、54、60、66或72个周期。在又一实施例中,给药方案包括约2-72、2-66、2-60、2-54、2-48、2-42、2-36、2-30、2-24、2-18、2-12或2-6个周期。在一个实施例中,给药方案包括在任何数量的周期中施用如本文所述的组合疗法,直到预期缓解(例如PFS、OS、ORR和/或DOR)达到预期结果(例如与本文所述的对照相比PFS、OS、ORR和/或DOR的增加)。在另一实施例中,给药方案包括在任何数量的周期中施用如本文所述的组合疗法,直到出现毒性或患者另外经历一个或多个阻止进一步施用的不良事件(AE)。在此类实施例中,可以调整施用的药剂(例如GDC-6036或其药用盐或者伊那利塞)的量以减少或消除AE并允许给药方案中添加周期。在又一实施例中,给药方案包括以任意数量的周期施用如本文所述的组合疗法直到疾病进展。

[0105] 在一些情况下,本文所述的方法包括施用一种或多种额外疗法,其中额外疗法为一种或多种副作用限制剂(例如,旨在减轻治疗副作用的发生和/或严重程度的药剂,诸如止吐剂、皮质类固醇(例如,泼尼松或等同物,例如,以1至2mg/kg/天的剂量)、激素替代药物等)。

[0106] 如本文所提供的患者必须被评估并具有如本文所述的$KRas^{G12C}$突变的确认测试结果。在一个此类实施例中,患者先前已用一种或多种先前疗法治疗过。本文所述的诊断为患有NSCLC且具有针对$KRas^{G12C}$突变的确认测试结果的患者不得具有已知的伴随第二致癌驱动因素(例如,对于NSCLC:致敏EGFR突变、ALK重排、ROS1重排、BRAF V600E突变、NTRK融合、RET融合;或对于结肠或直肠的腺癌:BRAF V600E突变,ERBB2扩增)。在一个此类实施例中,患者先前已用一种或多种先前疗法治疗过。在一个实施例中,此类第二致癌驱动因素使用NGS确定(例如通过Foundation Medicine,Inc.(FMI)NGS测定确定)。

[0107] 在一个实施例中,如本文所提供的患者必须被评估并具有如本文所述的$KRas^{G12C}$

突变的确认测试结果,并且尚未针对在以下位置中的一者或多者处具有突变的突变体PIK3CA的存在对患者进行评估:88、106、111,、118、345、420、453、542、545、546、1043、1047和1049(例如,H1047、E545、E542、Q546、N345、C420、M1043、G1049、E453、K111、G106、G118和R88)。

[0108] 在一个实施例中,本文所述的患者已接受过$KRas^{G12C}$特异性抑制剂的先前治疗。

[0109] 在另一实施例中,本文所述的患者在施用本文所述的组合疗法之前3周内未接受化学疗法、免疫疗法或生物疗法作为抗癌疗法的治疗,或在施用本文所述的组合疗法之前2周内未接受内分泌疗法作为抗癌疗法的治疗,但以下情况除外:

[0110] (a)使用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂对内分泌敏感的癌症(例如前列腺癌、子宫内膜癌、激素受体阳性乳腺癌)进行的激素疗法;

[0111] (b)由监管机构批准的激酶抑制剂可以在施用本文所述的组合疗法前最多2周使用,前提是任何药物相关的毒性已经彻底解决;或

[0112] (c)在施用本文所述的组合疗法之前的3周内或五个半衰期内用研究药剂进行治疗,以时间较短者为准。

[0113] 在另一实施例中,本文所述的患者在开始施用本文所述的组合疗法之前的4周内未接受放射疗法作为癌症疗法(除了如上所述的对骨转移的姑息性放射和对CNS转移的放射)。在又一实施例中,本文所述的患者在施用本文所述的组合疗法之前2周内未接受对骨转移的姑息性放射。

[0114] 在另一实施例中,本文所述的患者不具有特发性肺纤维化、机化性肺炎(例如,闭塞性细支气管炎)、药物性肺炎或特发性肺炎的病史,或在胸部计算机断层(CT)扫描中活动性肺炎的证据。

[0115] 本文进一步提供本文所述的包含GDC-6036或其药用盐和伊那利塞的组合疗法用于治疗如本文所述的肺癌的用途(UL1)。在一个实施例中,为本文所述的包含GDC-6036或其药用盐和伊那利塞的组合疗法用于治疗如本文所述的NSCLC的用途(UL2)。

[0116] 本文进一步提供组合疗法用于治疗如本文所述的肺癌的用途(UL3),其中组合疗法包含:(i)根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(ii)根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用的伊那利塞。在一个此类实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约50至500mg的量施用。在另一此类实施例中,伊那利塞是以约6mg的量施用。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。在另一实施例中,针对KRasG12C突变的存在对患者进行评估,但在施用本文所述的组合疗法之前,不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0117] 本文进一步提供组合疗法用于治疗如本文所述的肺癌的用途(UL4),其中组合疗法包含:(i)根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(ii)根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用的伊那利塞。在一个此类实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约50至500mg的量施用。在另一此类实施例中,伊那利塞是以约6mg的量施用。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。在另一实施例中,针对KRasG12C突变的存在对患者进行评估,但在施用本文所述的组合疗法之前,不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0118] 本文进一步提供本文所述的组合疗法用于治疗如本文所述的肺癌的用途(UL5),

其中组合疗法包含:(i)根据包括一个或多个21天周期的给药方案以约50至500mg的量QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(ii)根据包括一个或多个21天周期的给药方案以3mg、6mg或9mg的量QD施用的伊那利塞。在一个此类实施例中,给药方案包括如本文所述的2个或更多个周期。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。在另一实施例中,针对KRasG12C突变的存在对患者进行评估,但在施用本文所述的组合疗法之前,不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0119] 本文进一步提供本文所述的组合疗法用于治疗如本文所述的肺癌的用途(UL6),其中组合疗法包含:(i)根据包括一个或多个28天周期的给药方案以约50至500mg的量QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(ii)根据包括一个或多个28天周期的给药方案以3mg、6mg或9mg的量QD施用的伊那利塞。在一个此类实施例中,给药方案包括如本文所述的2个或更多个周期。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。在另一实施例中,针对KRasG12C突变的存在对患者进行评估,但在施用本文所述的组合疗法之前,不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0120] 本文进一步提供本文所述的包含GDC-6036或其药用盐和伊那利塞的组合疗法用于制造药物的用途(UL7),该药物用于治疗如本文所述的肺癌。

[0121] 本文进一步提供本文所述的组合疗法用于制造药物的用途(UL8),该药物用于治疗如本文所述的肺癌,其中组合疗法包含:(i)根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(ii)根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用的伊那利塞。在一个此类实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约50至500mg的量施用。在另一此类实施例中,伊那利塞是以约3mg、6mg或9mg的量施用。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。在另一实施例中,针对KRasG12C突变的存在对患者进行评估,但在施用本文所述的组合疗法之前,不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0122] 本文进一步提供本文所述的组合疗法用于制造药物的用途(UL9),该药物用于治疗如本文所述的肺癌,其中组合疗法包含:(i)根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(ii)根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用的伊那利塞。在一个此类实施例中,GDC-6036或其药用盐是以约50至500mg的量施用。在另一此类实施例中,伊那利塞是以约3mg、6mg或9mg的量施用。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。在另一实施例中,针对KRasG12C突变的存在对患者进行评估,但在施用本文所述的组合疗法之前,不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0123] 在本文所述的用途(UL1-UL8)的此类实施例中,本文所述的患者被诊断患有由$KRas^{G12C}$突变介导的NSCLC。

[0124] 本文进一步提供本文所述的包含GDC-6036或其药用盐和伊那利塞的组合疗法用于治疗如本文所述的实体瘤的用途(UC1)。

[0125] 本文进一步提供本文所述的组合疗法用于治疗如本文所述的实体瘤的用途(UC2),其中组合疗法包含:(i)根据包括一个或多个21天周期的给药方案以约50至500mg的量QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(ii)根据包括一个或多个21天周期的给药方案以3mg、6mg或9mg的量QD施用的伊那利塞。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。在另一实施例中,针对KRasG12C突变的存在对患者进行评估,但在施用本文所述的组合疗法之前,不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0126] 本文进一步提供本文所述的组合疗法用于治疗如本文所述的实体瘤的用途(UC3),其中组合疗法包含:(i)根据包括一个或多个28天周期的给药方案以约50至500mg的量QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(ii)根据包括一个或多个28天周期的给药方案以3mg、6mg或9mg的量QD施用的伊那利塞。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。在另一实施例中,针对KRasG12C突变的存在对患者进行评估,但在施用本文所述的组合疗法之前,不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0127] 在本文所述的用途UC1-UC3的此类实施例中,本文所述的患者被诊断患有由$KRas^{G12C}$突变介导的CRC。

[0128] 本文进一步提供了本文所述的组合疗法用于治疗包含如本文所述的KRasG12C突变的组织不确定类癌症的用途(UA1),其中针对KRasG12C突变的不存在或存在,对取自患有疑似诊断的癌症的患者的样品进行测试;并且在患者样品包含KRasG12C突变的情况下,施用有效量的组合疗法:(a)根据包括一个或多个21天周期的给药方案以约50至500mg QD的量QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(b)根据包括一个或多个21天周期的给药方案以3mg、6mg或9mg的量QD施用的伊那利塞。在此类实施例中,GDC-6036和伊那利塞可以如本文所述并根据本文提供的用途和方法施用。在一个实施例中,GDC-6036以200或400mg施用,并且伊那利塞以6或9mg施用。在另一实施例中,针对KRasG12C突变的存在对患者进行评估,但在施用本文所述的组合疗法之前,不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0129] 本文进一步提供了本文所述的组合疗法用于治疗包含如本文所述的KRasG12C突变的组织不确定类癌症的用途(UA2),其中针对KRasG12C突变的不存在或存在,对取自患有疑似诊断的癌症的患者的样品进行测试;并且在患者样品包含KRasG12C突变的情况下,施用有效量的组合疗法:(a)根据包括一个或多个28天周期的给药方案以约50至500mg QD的量QD施用的GDC-6036或其药用盐;和(b)根据包括一个或多个28天周期的给药方案以3mg、6mg或9mg的量QD施用的伊那利塞。在此类实施例中,GDC-6036和伊那利塞可以如本文所述并根据本文提供的用途和方法施用。在一个实施例中,在施用本文所述的组合疗法之前,不针对突变体PIK3CA的存在对患者样品进行评估。

[0130] 在用途UA1和UA2的一个实施例中,进一步针对诸如本文所述的那些PI3K突变的不存在或存在分析患者样品。

[0131] 组合疗法的开发提出了挑战,包括例如可改善功效同时保持可接受的毒性的组合疗法的药剂的选择。一特定的挑战是需要区分该组合的增量毒性。在本文所述的方法的一个实施例中,本文所述的组合疗法(例如,GDC-6036或其药用盐和伊那利塞)是以包含交错的给药计划的给药方案施用。在一个此类实施例中,相较于对照(例如SOC疗法、单独以本文所述的一种药剂(例如GDC-6036或伊那利塞)治疗),减少了患者的不良事件(AE)的数量或降低了其等级。

[0132] 如普遍所知,当发生不良事件时,存在四种选择:(1)用任选的伴随疗法继续原来的治疗;(2)调整一种或多种药剂在给药方案中的剂量;(3)暂停该给药方案中的一种或多种药剂的施用;或(4)中止该给药方案中的一种或多种药剂的施用。在一个实施例中,施用的GDC-6036的量没有改变。在另一实施例中,施用的伊那利塞的量没有改变。在一个实施例中,当本文所述的药剂(例如GDC-6036或其药用盐或伊那利塞)的施用被中断时,相应药剂的下一次施用发生在GDC-6036恢复施用的同一天。在一个实施例中,GDC-6036或其药用盐

不与食物一起施用(即患者在施用前至少2小时和施用后至少1小时不应进食)。

[0133] 在一个实施例中,本文所述的患者经历了胃肠道毒性,AE等级小于或等于2。在一个此类实施例中,胃肠道毒性是腹泻、恶心或呕吐。在另一实施例中,本文所述的患者经历了光毒性。在此类实施例中,患者在户外应该涂防晒霜和穿防护服。

[0134] 本文所述的患者也可以施用伴随疗法,包括:(a)抗癫痫药物或华法林;(b)口服避孕药或其他允许的维持疗法;(c)止吐药和止泻药,前提是此类药物不应在研究药物初始治疗前预防性施用;(d)根据标准临床实践施用的止痛药;(e)用于骨转移或骨质减少/骨质疏松症的双膦酸盐和狄诺塞麦疗法;或(f)多种维生素剂、钙和维生素C、D和E补充剂。

[0135] 本文所述患者不得同时采用包括以下的疗法:(1)强/中度CYP3A4抑制剂(例如阿扎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、沙奎那韦、克拉霉素、泰利霉素、红霉素、醋竹桃霉素、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、伏立康唑、泊沙康唑、阿瑞匹坦、考尼伐坦、氟伏沙明、地尔硫卓、奈法唑酮、米贝拉地尔、维拉帕米和葡萄柚汁或葡萄柚补充剂)或(2)强/中度CYP3A4诱导剂(例如利福平、卡马西平、苯妥英、奥卡西平、苯巴比妥、依非韦伦、奈韦拉平、依曲韦林、莫达非尼、贯叶金丝桃素(圣约翰草)和环丙孕酮)。

[0136] 在另一实施例中,本文所述的患者不被施用减少胃酸产生的药物,诸如质子泵抑制剂或H2受体拮抗剂。

[0137] 在另一实施例中,本文所述的患者不施用以下任何疗法:

[0138] (a)在施用本文所述的组合疗法之前的3周或五个半衰期(以较短者为准)或在此类治疗期间的任何其他研究性疗法(不包括GDC-6036或伊那利塞);

[0139] (b)旨在治疗癌症的伴随疗法,无论是经FDA批准的还是实验性的,包括化学疗法、放射疗法、免疫疗法、生物疗法、中药疗法或激素疗法,但以下情况除外:

[0140] (i)使用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂对内分泌敏感的癌症(例如前列腺癌、子宫内膜癌、激素受体阳性乳腺癌)进行的激素疗法;

[0141] (ii)激素替代疗法或口服避孕药;

[0142] (c)用于明确进展疾病的放射疗法,但在全身应答情况下新的脑转移除外:已证明其全身性疾病得到控制(定义为已获得临床益处[即PR、CR或SD持续≥3个月])但已经发展出可用放射治疗的脑转移的患者将被允许在研究期间继续接受利用GDC-6036的疗法,直到他们经历其疾病的全身进展和/或大脑的进一步进展(基于研究者评估)。

[0143] (d)奎尼丁或其他抗心律失常药剂;或者

[0144] (e)从第1周期第1天前7天开始或增加造血集落刺激因子(CSF;例如粒细胞CSF;非格司亭,粒细胞/巨噬细胞CSF;沙格司亭、培非格司亭、促红细胞生成素、达贝泊汀和促血小板生成素)的剂量;

[0145] 在此类方法的一实施例中,患者被诊断为患有本文所述的癌症。在此类方法的另一实施例中,样品为取自受试者的肿瘤样品。在一个此类实施例中,在施用本文所述的任何疗法之前采集样品。在另一此类实施例中,样品在施用本文所述的至少一种药剂之前采集。在一些实施例中,可以在用本文所述的组合疗法治疗期间以特定时间间隔采集肿瘤样品以评估治疗。

[0146] 可以通过评估编码K-Ras蛋白的核苷酸序列,通过评估K-Ras蛋白的氨基酸序列,或通过评估假设的K-Ras突变蛋白的特征来确定肿瘤或癌症是否包含$KRas^{G12C}$突变。野生型

人K-Ras的序列(例如登录号NP203524)是本领域已知的。在一个此类实施例中,使用例如免疫组织化学(IHC)或NGS测序来评估来自本文所述患者的样品的$KRas^{G12C}$突变。

[0147] 在本文提供的方法的一实施例中,在根据本文所提供的方法使用组合疗法进行治疗后,患者被诊断发生CR。在本文提供的方法的一实施例中,在根据本文所提供的方法使用组合疗法进行治疗后,患者被诊断发生PR。在本文所提供的方法的一个实施例中,根据本文所提供的方法使用组合疗法治疗之后,患者诊断为具有稳定病情(SD)。

[0148] 本文还提供了在本文所述的患者中抑制肿瘤生长或产生肿瘤消退的方法,这些方法通过施用本文所述的组合疗法来实现。在本文所提供的一个实施例中,为一种抑制患有本文所述的癌症的患者的肿瘤生长的方法,该方法通过以如本文所述的一个或多个周期(例如,21天或28天周期)施用包含GDC-6036或其药用盐和伊那利塞的组合疗法进行。在本文所提供的一个实施例中,为一种抑制患有如本文所述的NSCLC或CRC的患者的肿瘤生长的方法,该方法通过以如本文所述的一个或多个周期(例如,21天或28天周期)施用包含GDC-6036或其药用盐和伊那利塞的组合疗法进行。

[0149] 在本文所提供的一个实施例中,为一种在患有本文所述的癌症的患者中产生或改善肿瘤消退的方法,该方法通过以如本文所述的一个或多个周期(例如,21天或28天周期)施用包含施用GDC-6036或其药用盐和伊那利塞的组合疗法进行。在本文所提供的一个实施例中,为一种在患有本文所述的NSCLC或CRC的患者中产生或改善肿瘤消退的方法,该方法通过以如本文所述的一个或多个周期(例如,21天或28天周期)施用包含施用GDC-6036或其药用盐和伊那利塞的组合疗法进行。

[0150] 试剂盒

[0151] 本文所述的组合疗法可以试剂盒的形式提供,该试剂盒包含用于施用的本文所述药剂中的一种或多种。在一个实施例中,试剂盒包括用于与伊那利塞组合施用的GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐)。在另一实施例中,试剂盒包括与伊那利塞包装在一起的GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐),其中该试剂盒包含分开的每种药剂的配制剂量。

[0152] 本文还提供一种包含GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐)和伊那利塞的制品或试剂盒。在一些情况下,制品进一步包含一种或多种包装插页,其包括用于使用本文所述的药剂治疗实体瘤(例如肺癌或CRC)或延迟其进展的说明。在一个此类实施例中,该癌症为NSCLC。

[0153] 在一些情况下,伊那利塞和GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐)在同一容器或分开的容器中。合适的容器包括例如瓶、小瓶、袋子和注射器。容器可以由多种材料形成,例如玻璃、塑料(诸如聚氯乙烯或聚烯烃)或金属合金(诸如不锈钢或哈氏合金)。在一些情况下,容器容纳制剂,容器上或与容器相关的标签可以指示使用说明。制品或试剂盒还可以包括从商业和用户角度出发期望的其它材料,包括其它缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头、注射器和带有使用说明的包装插页。在一些情况下中,制品进一步包括一种或多种其他药剂(例如,额外化疗剂和抗肿瘤剂)。用于一种或多种试剂的合适容器包括例如瓶、小瓶、袋子和注射器。

[0154] 本文所述的任何制品或试剂盒可包括根据本文所述的任何方法向患者施用GDC-6036或其药用盐(例如GDC-6036已二酸盐)和/或伊那利塞的说明。

[0155] 生物标志物

[0156] 在一个实施例中,在施用如本文所述的组合疗法之前,如本文所述的患者必须针对KRasG12C突变进行评估并具有经确认的KRasG12C突变。在一个此类实施例中,在施用如本文所述的组合疗法之前不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0157] 在一个实施例中,在患者中测量GDC-6036或其药用盐对$KRas^{G12C}$的烷基化。在一个此类实施例中,使用样品进行测量并测试本文提供的$KRas^{G12C}$的烷基化。在另一实施例中,对来自外周血的ctDNA生物标志物(例如,$KRas^{G12C}$)进行评估。

[0158] 在一个实施例中,KRAS/MAPK靶基因(例如,DUSP6、SPRY4)、途径组分(例如,pERK、pS6)和相关生物标志物(例如,Ki67)的调节通过分析配对的治疗前和治疗中新鲜肿瘤活组织检查进行。

[0159] 伊那利塞为I类PI3Kα同工型(p110α)的选择性抑制剂。不受任何特定理论的束缚,通过抑制PIP_2磷酸化为PIP_3,伊那利塞减少下游通路效应子的活化,所述通路效应子包括AKT、PRAS40和S6RP,其可充当以GDC-6036和伊那利塞治疗的PD生物标志物。

[0160] 实施例

[0161] 下文提供了本发明的一些示例性实施例。

[0162] 实施例1.一种组合疗法,其包含:

[0163] (a)如本文所述的GDC-6036或其药用盐;和

[0164] (b)如本文所述的伊那利塞或其药用盐。

[0165] 实施例2.根据实施例1所述的组合疗法,其中GDC-6036为其己二酸盐。

[0166] 实施例3.根据实施例1或2所述的组合疗法,其中根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用GDC-6036或其药用盐。

[0167] 实施例4.根据实施例3所述的组合疗法,其中在包括一个或多个21天周期的给药方案的第1天至第21天QD施用GDC-6036或其药用盐,其中GDC-6036或其药用盐是以片剂或胶囊剂形式经口施用。

[0168] 实施例5.根据实施例3所述的组合疗法,其中根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用GDC-6036或其药用盐,其中GDC-6036或其药用盐是以片剂或胶囊剂形式经口施用。

[0169] 实施例6.根据实施例1至5中任一项所述的组合疗法,其中GDC-6036或其药用盐是以约50mg至500mg的量施用。

[0170] 实施例7.根据实施例1至6中任一项所述的组合疗法,其中GDC-6036或其药用盐是以约100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg或800mg的量施用。

[0171] 实施例8.根据实施例1至6中任一项所述的组合疗法,其中GDC-6036或其药用盐是以约100mg、200mg或400mg的量施用。

[0172] 实施例9.根据实施例1至6中任一项所述的组合疗法,其中GDC-6036或其药用盐是以约200mg的量施用。

[0173] 实施例10.根据实施例1至6中任一项所述的组合疗法,其中GDC-6036或其药用盐是以约400mg的量施用。

[0174] 实施例11.根据实施例1至10中任一项所述的组合疗法,其中根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用伊那利塞或其药用盐。

[0175] 实施例12.根据实施例11所述的组合疗法,其中在包括一个或多个21天周期的给药方案的第1天至第21天QD施用伊那利塞或其药用盐。

[0176] 实施例13.根据实施例1至12中任一项所述的组合疗法,其中根据包括一个或多个28天周期的给药方案QD施用伊那利塞或其药用盐。

[0177] 实施例14.根据实施例1至13中任一项所述的组合疗法,其中所述给药方案包括休息期,其中不施用GDC-6036和伊那利塞中的一者或两者。

[0178] 实施例15.根据实施例1至14中任一项所述的组合疗法,其中伊那利塞是以约3mg、6mg或9mg的量施用。

[0179] 实施例16.根据实施例1至15中任一项所述的组合疗法,其中伊那利塞是以6mg的量施用。

[0180] 实施例17.根据实施例1至15中任一项所述的组合疗法,其中伊那利塞是以9mg的量施用。

[0181] 实施例18.根据实施例1至17中任一项所述的组合疗法,其用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的肺癌。

[0182] 实施例19.根据实施例18所述的组合疗法,其中所述肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0183] 实施例20.根据实施例1至17中任一项所述的组合疗法,其用于治疗包含$KRas^{G12C}$突变的结直肠癌(CRC)。

[0184] 实施例21.根据实施例1至20中任一项所述的组合疗法,其中在施用之前针对KRasG12C突变的存在对患者进行评估。

[0185] 实施例22.根据实施例1至21中任一项所述的组合疗法,其中在施用之前不进行针对突变体PIK3CA的存在的评估。

[0186] 实施例23.一种治疗患有由$KRas^{G12C}$突变介导的肺癌的患者的此类肺癌的方法,所述方法包括施用有效量的组合疗法,所述组合疗法包含:

[0187] (a)根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用的如本文所述的GDC-6036或其药用盐;和

[0188] (b)根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用的如本文所述的伊那利塞或其药用盐。

[0189] 实施例24.根据实施例23所述的方法,其中肺癌为NSCLC。

[0190] 实施例25.根据实施例23或24所述的方法,其中所述肺癌为腺癌、鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。

[0191] 实施例26.一种患有包含KRasG12C突变的实体瘤的患者的此类癌症的方法,所述方法包括施用有效量的组合疗法,所述组合疗法包含:

[0192] (a)根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用的如本文所述的GDC-6036或其药用盐;和

[0193] (b)根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用的如本文所述的伊那利塞或其药用盐。

[0194] 实施例27.根据实施例26所述的方法,其中所述实体瘤为结直肠癌(CRC)。

[0195] 实施例28.根据实施例23至27中任一项所述的方法,其进一步包括:

[0196] (a)确定取自患有疑似诊断的癌症的患者的样品中KRasG12C突变的不存在或存在;以及

[0197] (b)向所述患者施用如本文所述的组合疗法,所述组合疗法包含有效量的GDC-6036或其药用盐和伊那利塞。

[0198] 实施例29.一种治疗患有包含KRasG12C突变的组织不确定类癌症的患者的此类癌症的方法,所述方法包括施用有效量的组合疗法,所述组合疗法包含:

[0199] (i)确定取自患有疑似诊断的癌症的患者的样品中KRasG12C突变的不存在或存在;以及

[0200] (ii)在所述患者样品包含KRasG12C突变的情况下,施用有效量的组合疗法,所述组合疗法包含:

[0201] (a)根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用的如本文所述

[0202] 的GDC-6036或其药用盐;和

[0203] (b)根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用的如本文所述的伊那利塞或其药用盐。

[0204] 实施例30.根据实施例23至29中任一项所述的方法,其中所述给药方案包括一个或多个21天周期。

[0205] 实施例31.根据实施例30所述的方法,其中所述给药方案包括休息期,其中不施用GDC-6036和伊那利塞中的一者或两者。

[0206] 实施例32.根据实施例23至29中任一项所述的方法,其中所述给药方案包括一个或多个28天周期。

[0207] 实施例33.根据实施例23至32中任一项所述的组合疗法,其中GDC-6036为其己二酸盐。

[0208] 实施例34.根据实施例23至33中任一项所述的方法,其中GDC-6036或其药用盐是以片剂或胶囊剂形式经口施用。

[0209] 实施例35.根据实施例23至34中任一项所述的方法,其中GDC-6036或其药用盐是以约50mg至500mg的量施用。

[0210] 实施例36.根据实施例23至35中任一项所述的方法,其中GDC-6036或其药用盐是以约100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg或800mg的量施用。

[0211] 实施例37.根据实施例23至36中任一项所述的方法,其中GDC-6036或其药用盐是以约100mg、200mg或400mg的量施用。

[0212] 实施例38.根据实施例23至37中任一项所述的方法,其中GDC-6036或其药用盐是以约200mg的量施用。

[0213] 实施例39.根据实施例23至37中任一项所述的方法,其中GDC-6036或其药用盐是以约400mg的量施用。

[0214] 实施例40.根据实施例23至39中任一项所述的方法,其中伊那利塞是以约3mg、6mg或9mg的量施用。

[0215] 实施例41.根据实施例23至40中任一项所述的方法,其中伊那利塞是以6mg的量施用。

[0216] 实施例42.根据实施例23至40中任一项所述的方法,其中伊那利塞是以9mg的量施

用。

[0217] 实施例43.根据实施例23至42中任一项所述的方法,其中在施用之前不针对突变体PIK3CA的存在对所述患者进行评估。

[0218] 实施例44.包含GDC-6036或其药用盐和伊那利塞或其药用盐的组合疗法用于治疗如本文所述的肺癌、CRC或胰腺癌的用途。

[0219] 实施例45.根据实施例44所述的用途,其中癌症为肺癌或CRC,并且进一步包括给药方案,所述给药方案包括:(i)根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用GDC-6036或其药用盐;以及(ii)根据包括一个或多个周期的所述给药方案QD施用伊那利塞。

[0220] 实施例46.包含GDC-6036或其药用盐和伊那利塞或其药用盐的组合疗法用于制造药物的用途,所述药物用于治疗肺癌、CRC或胰腺癌。

[0221] 实施例47.根据实施例46所述的用途,其中癌症为肺癌或CRC,并且进一步包括给药方案,所述给药方案包括:(i)根据包括一个或多个周期的给药方案QD施用GDC-6036或其药用盐;以及(ii)根据包括一个或多个周期的所述给药方案QD施用伊那利塞。

[0222] 实施例48.根据实施例46所述的用途,其中癌症为CRC,并且进一步包括给药方案,所述给药方案包括:(i)根据包括一个或多个21天周期的给药方案QD施用GDC-6036或其药用盐;以及(ii)根据包括一个或多个21天周期的给药方案施用伊那利塞。

[0223] 实施例49.根据实施例44至48中任一项所述的用途,其中所述给药方案包括一个或多个21天周期。

[0224] 实施例50.根据实施例44至48中任一项所述的用途,其中所述给药方案包括一个或多个28天周期。

[0225] 以下实例仅以说明而非限制的方式提供。

[0226] 实例

[0227] 实例1:GDC-6036和伊那利塞的组合

[0228] Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)基因编码一种GTP酶,该酶在介导细胞生长和存活信号传导中起着核心作用。KRAS中导致甘氨酸12(G12)、甘氨酸13(G13)和谷氨酰胺61(Q61)氨基酸取代的突变在肿瘤中很常见,并且与肿瘤发生和侵袭性肿瘤生长的维持有关(Der等人,Nature 1983;304(5926):507-13;Parada等人,Nature 1982;297(5866):474-8;Santos等人,Nature 1982;298(5872):343-7;Taparowsky等人,Nature1982;300(5894):762-5;Capon等人,Nature 1983;304(5926):507-13)。$KRAS^{G12C}$突变在非-小细胞肺癌(NSCLC)、结直肠癌和其他肿瘤类型中普遍存在(Prior等人,Cancer Res 2012;72(10):2457-67;Vogelestein等人,Science 2013;339(6127):1546-58)。

[0229] GDC-6036为选择性地靶向$KRAS^{G12C}$,从而导致$KRAS^{G12C}$的共价和不可逆抑制的口服抗癌治疗剂。GDC-6036不靶向KRAS、野生型KRAS或RAS家族的其他成员中的其他突变。用GDC-6036治疗$KRAS^{G12C}$阳性细胞或肿瘤使得KRAS通路信号传导减弱、抑制细胞/肿瘤细胞生长并诱导细胞凋亡。

[0230] 评估单独的GDC-6036(50mg/kg,PO,QD)或其与GDC-0077(25mg/kg,PO,QD)的组合在携带KRas G12C突变的非小细胞肺癌(NSCLC)和结直肠癌(CRC)异种移植肿瘤模型中的体内抗肿瘤功效。单一药剂GDC-6036治疗导致近乎肿瘤停滞(93%的肿瘤生长抑制[TGI]),而使用GDC-0077进行的治疗导致肿瘤生长抑制(74% TGI)。在GDC-6036与伊那利塞组合施用

的情况下,观察到改善的抗肿瘤功效(113% TGI)。

[0231] 小鼠。9至10周龄的雌性裸小鼠获自Charles River Laboratory(Hollister,CA),平均重量为24.5g。将小鼠在基因泰克公司处容置在标准啮齿动物微型隔离笼中,并在植入肿瘤细胞前至少3天使小鼠适应研究条件。仅将看起来健康且没有明显异常的动物用于研究。

[0232] 研究。人非小细胞肺癌NCI-H2122细胞获自American Type Culture Collection(Rockville,MD),并且在K-RAS中具有G12C致癌突变。细胞在体外培养,在对数生长期收获,并以1:1的比例重悬于含有Matrigel(BD Biosciences;San Jose,CA)的Hank平衡盐溶液中。然后将细胞皮下植入160只裸小鼠的右胁肋。向每只小鼠注射100μL体积的$10x10^6$个细胞。监测肿瘤,直至其达到150至290mm3的平均肿瘤体积。基于肿瘤体积将小鼠分成10组,每组n=10只小鼠。在给药开始时,所有组的平均肿瘤体积为213mm^3。

[0233] 向小鼠施用溶媒(150μL 0.5% MC和100μL 0.5% MCT)、50mg/kg GDC-6036(以游离碱当量表示)或25mg/kg GDC-0077(以游离碱当量表示)或GDC-6036与伊那利塞的组合。所有治疗均通过强饲法每天一次(QD)经口(PO)施用,持续21天。研究设计总结于表1中。

[0234] 表1:

[0235]

编号/性别	治疗	剂量水平 (mg/kg)	途径	给药天数	剂量浓度 (mg/mL)
10/F	溶媒	0	PO	21 QD	0
10/F	GDC-6036	50	PO	21 QD	8.33
10/F	GDC-0077	25	PO	21 QD	6.25
10/F	GDC6036 + GDC-0077	50 + 25	PO	21 QD	8.33、6.25

浓度= 浓度; PO= 经口; QD= 每天一次
溶媒对照为 0.5% (w/v) 甲基纤维素 (100 μL) + 0.5% (w/v) 甲基纤维素; 0.2% Tween80 TM (150 μL)。剂量水平和浓度以游离碱当量表示, 且每天给药一次 (QD), 持续 21 天。

[0236] 肿瘤和体重测量。使用Ultra Cal-IV卡尺(型号54-10-111;Fred V.Fowler Co.;Newton,MA)在两个维度(长度和宽度)上测量肿瘤体积,并使用Excel版本14.2.5(Microsoft Corporation;Redmond WA)进行分析。使用下式计算肿瘤体积:

[0237] 肿瘤大小(mm^3)=(较长测量值x较短测量值^2)x 0.5

[0238] 注意到抗肿瘤应答,其中部分缓解(PR)定义为自初始肿瘤体积减少>50%,并且完全缓解(CR)定义为肿瘤体积减少100%。使用Adventura Pro AV812天平(Ohaus Corporation;Pine Brook,NJ)测量动物体重。使用下式计算重量变化百分比:

[0239] 体重变化(%)=[(当前体重/初始体重)-1)x 100]

[0240] 肿瘤生长分析。采用广义相加混合模型(GAMM)分析转化后的肿瘤体积随时间推移的变化,因为该方法解决了来自同一个体的重复测量和结束前的适度退出两者。由于肿瘤通常呈指数增长,因此在分析前对肿瘤体积进行了自然对数变换。通过使用R版本3.4.2(2017-09-28)(R Development Core Team 2008;R Foundation for Statistical Computing;Vienna,Austria)中定制功能产生的拟合(即,具有自动生成的3样条基的回归

样条)来描述每组中肿瘤体积随时间的变化,该R版本集成了来自开源软件包的软件,包括Ime4、mgcv、gamm4、multcomp、settings、plyr以及来自tidyverse的几个软件包,诸如magrittr、dplyr、tidyr和ggplot2。

[0241] 体重分析。还采用广义可加性混合模型(GAMM)分析原体重(即,克)随时间的变化。数据拟合后,将来自所有个体动物和所有组拟合结果的每个时间点的原体重数据标准化并以两种不同方式分别重新绘图:1)标准化为初始体重并报告为百分比以得到体重变化%;和2)标准化为迄今为止的最大体重并报告为百分比以得到体重减轻%。

[0242] 结果。NCI-H2122异种移植物的功效和体重。在使用单独的GDC-6036(50mg/kg,PO,QD)、单一药剂GDC-0077(25mg/kg,PO,QD)或GDC-6036与GDC-0077的双重组合治疗后,在携带人NCI-H2122NSCLC异种移植物的裸小鼠中评估抗肿瘤功效。相对于溶媒对照,单一药剂治疗引起肿瘤生长抑制(TGI),其中GDC-6036引起93% TGI,且GDC-0077引起74% TGI(图1以及表2和表3)。在GDC-6036与伊那利塞的组合情况下观察到改善的抗肿瘤,导致了113% TGI和2/10PR(图1)。如通过体重变化百分比确定的,所有治疗均具有良好耐受性(图2和表2)。

[0243] 表2:单独的GDC-6036和与GDC-0077的组合在人NCI-H2122NSCLC异种移植肿瘤中的抗肿瘤活性

[0244]

治疗	剂量水平 (mg/kg)	TI	PR	CR	%TGI(经估计)	%TGI(下CI)	%TGI(上CI)
溶媒	0	10/10	0	0	0	0	0
GDC-6036	50	10/10	0	0	93	80	100
GDC-0077	25	10/10	0	0	74	60	85
GDC-6036+ GDC-0077	50+25	10/10	0	0	113	107	121
TI=肿瘤发生率; %TGI=肿瘤生长抑制百分比; PR=缓解; CR=部分缓解; CI=置信区间。溶媒对照为0.5%(w/v)甲基纤维素+0.5%(w/v)甲基纤维素; 0.2% Tween80 TM。							

[0245] GDC-6036与伊那利塞的组合正在其他各种携带KRasG12C突变的NSCLC细胞系中进行进一步测试,这些突变包括H23 P、KYSE410、H1792、H2030、HCC4017、HCC4019和HOP62。在某些细胞系中以低至40nM的浓度观察到协同作用(图3A至图3H)。

[0246] GDC-6036与伊那利塞的组合在携带KRasG12C突变的各种CRC细胞系中进行了进一步测试。向GDC-6036中添加GDC-0077可进一步抑制细胞增殖,即使在抗药性最强的细胞系(SW1436)中也是如此。参见图5A至图5C。在CR5048患者来源的异种移植模型中观察到GDC-6036和GDC-0077的组合的协同效应(图4和表3)。

[0247] 表3

[0248]

模型	治疗	剂量水平(mg/kg),时间表	TI	PR	CR	% TGI(估计)	% TGI(CI下限)	% TGI(CI上限)
	溶媒	0(溶媒)	10/10	0	0	0	0	0
CR5048	GDC-6036	30,PO,QD	10/10	0	0	90	78	100
CR5048	GDC-0077	25,PO,QD	10/10	0	0	52	16	73
CR5048	GDC-6036+GDC-0077	30+25	10/10	4	0	97	88	106

CI=置信区间;CR=完全缓解;PR=部分缓解;QD=每天一次;TI=肿瘤发生率。备注:%TGI=基于AUC的肿瘤生长抑制百分比(参见等式的数据分析部分)。溶媒=0.5%(w/v)甲基纤维素

[0249] 在各种人NSCLC和CRC异种移植肿瘤模型和携带KRas G12C突变的细胞系中进行的组合抗肿瘤功效研究表明,KRAS-G12C抑制剂GDC-6036作为单一药剂可抑制肿瘤生长。这些数据表明,相对于引起人NSCLC和CRC异种移植肿瘤模型中的部分肿瘤消退的单一药剂观察结果,GDC-6036与GDC-0077的组合引起抗肿瘤活性改善。

[0250] 实例2:KRAS是高达25%的癌症中最常发生突变的致癌基因,并且与对选择的标准护理疗法的抗性和总体不良预后相关联。尽管已经开发出选择性抑制剂作为抗癌疗法来靶向RAS/MAPK通路中的其他节点,但KRAS癌蛋白被认为是不可成药的,直到最近发现开关II口袋(Ostrem,等人,Nature 2013;503:548-51)。有了这一发现,意在靶向KRAS并且特别是$KRAS^{G12C}$突变的共价小分子抑制剂正在早期临床开发中进行评估。

[0251] 其他$KRAS^{G12C}$抑制剂。AMG 510(索托拉西布)为一种通过将$KRAS^{G12C}$锁定在其非活动GDP结合状态来不可逆地抑制它的小分子。AMG 510目前正在进行的临床研究中进行研究。那些研究中的患者在进入研究之前接受了中位数为3(范围,0至11)的针对转移性疾病的先前抗癌疗法线。总体而言,56.6%的患者报告了与治疗相关的不良事件;11.6%的患者经历了治疗-相关的3级或4级事件,并且1.6%的患者经历了治疗相关的严重不良事件。在超过一名患者中发生的3级事件包括ALT升高、腹泻、贫血、AST升高和碱性磷酸酶升高。一名患者经历了4级治疗相关的ALT升高,并且一名患者因3级治疗相关的ALT和AST升高而中止AMG 510。尽管报告了抗肿瘤活性,但存在与AMG 510相关联的不良事件。在32.2%的NSCLC患者中,患者有经确认的客观缓解,并且患者的中位缓解持续时间为10.9个月(范围,1.1+至13.6)。据报道,NSCLC患者的中位PFS为6.3个月(范围,0.0+至14.9+)(Hong等人,New Eng J Med 2020;383:1207-17)。

[0252] MRTX849为一种突变选择性小分子$KRAS^{G12C}$抑制剂,其正在一项具有$KRAS^{G12C}$突变的晚期实体瘤患者的临床研究中进行评估。最近报告了来自总共17名患者(包括10名NSCLC患者和4名CRC患者)的数据,其中12名患者接受了至少一次治疗中肿瘤评估(包括6名NSCLC患者和4名CRC患者)。大多数患者在进入研究前接受过3次或更多次先前抗癌方案(17名患者

中的12名,71%)。>10%的患者报告了以下治疗相关的不良事件:腹泻、恶心、AST升高、呕吐、疲劳、ALT升高、肌酐升高、腹胀、腹痛、ALP升高、贫血、食欲下降、脱水、口干、味觉障碍、呼吸困难、QT延长、低镁血症和皮疹。3级事件包括疲劳、食欲下降和呼吸困难(各1名患者)。在评估的所有剂量水平中,6名NSCLC患者中的3名和4名CRC患者中的1名实现了PR抗肿瘤活性(Jänne等人,AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics October 2019)。

[0253] GDC-6036。GDC-6036对$KRAS^{G12C}$的特异性和其作用机制导致对$KRAS^{G12C}$的有效和不可逆抑制,并期望实现广泛的治疗指数,将抗肿瘤活性最大化,同时将治疗相关的毒性最小化。针对$KRAS^{G12C}$阳性癌症的特异性疗法可能为携带$KRAS^{G12C}$的晚期癌症患者提供更耐受和有效的治疗选择。

[0254] 体外和体内药理学研究表明,GDC-6036为$KRAS^{G12C}$的高效的和选择性的共价抑制剂,表现出的对$KRAS^{G12C}$阳性癌细胞系生长抑制的选择性是对$KRAS^{G12C}$阴性癌细胞系的超过20,000倍。GDC-6036的作用机制研究表明,除了KRAS靶基因(诸如,DUSP6和SPRY4)外,下游MAPK通路组分(诸如,磷酸化(p)ERK和pS6)也受到抑制并且在$KRAS^{G12C}$阳性癌细胞系中观察到细胞凋亡诱导。此外,GDC-6036具有强效的单一药剂活性,并在$KRAS^{G12C}$阳性肺肿瘤的许多非临床异种移植模型中抑制肿瘤生长。这些体外和体内药理学研究支持使用GDC-6036治疗局部晚期或转移性$KRAS^{G12C}$阳性实体瘤患者。

[0255] 迄今为止完成的非临床毒理学研究的结果提供了对GDC-6036毒性概况的可靠表征,并支持在癌症患者中施用GDC-6036。完成了全面的非临床毒性研究,以评估GDC-6036的潜在单一剂量和重复剂量口服毒性、遗传毒性、光毒性和安全药理学。由于$KRAS^{G12C}$突变不存在于健康动物中,因此没有$KRAS^{G12C}$抑制的药理学相关的非临床物种。

[0256] 来自正在进行的AMG 510和MRTX849作为单一药物的研究的早期I期临床数据表明,$KRAS^{G12C}$抑制剂在转移性NSCLC和CRC患者中具有耐受性并且具有良好的抗肿瘤活性(Janne等人,2019;Hong等人New Eng J Med 2020;383:1207-17)。然而,仍然存在很大的未满足需求,即在NSCLC和CRC中使用此类抑制剂作为单一药剂来改善NSCLC和CRC中报道的抗肿瘤活性和耐久性,同时重要的是保持其可耐受的安全性特征。

[0257] 组合疗法的基本原理。不受任何特定理论的束缚,并且基于对RTK-RAS-MAPK通路的机制理解,假设RAS/MAPK和PI3K/AKT为错综复杂的相互关联的信号传导通路并常常在人类癌症中失调。这两种通路不仅共享共同的上游信号传导输入,而且当一种或另一种由靶向疗法抑制时,它们可以发挥补偿作用。最近的研究还鉴别出,当肿瘤在临床上对KRAS G12C抑制剂产生抗性时,关键PI3K通路组分(包括PIK3CA和PTEN)会出现遗传改变(Awad等人2021;Zhao等人2021),这表明PI3K信号传导通路的活化可能充当对KRAS G12C抑制剂的抗性机制。因此,可能需要同时阻断RAS/MAPK和PI3K/AKT通路二者以使临床获益最大化。GDC 6036(一种高度突变体选择性KRAS G12C抑制剂)与伊那利塞(一种PI3Kα同工型选择性抑制剂)的组合可以基于单一药剂安全性概况和针对致癌靶标选择性提供更好的治疗窗。

[0258] 多项非临床研究已表明,将KRAS G12C抑制剂与PI3K抑制剂组合使用可在多种体外和体内模型中展现出广泛的协同效应,其中大多数模型不携带PI3K通路组分的失调改变(Misale等人2015;Canon等人2019;Lou等人2019)。在机制上,KRAS G12C与PI3K抑制剂的组合能够同时下调磷酸-AKT和磷酸-S6RP二者,从而导致与单独的KRAS G12C抑制剂相比更可

靠地诱导细胞死亡和抑制增殖(Misale等人2018)。与这些观察结果一致,将GDC-6036与伊那利塞组合使用的非临床数据(实例1)也显示出在KRAS G12C-阳性细胞系和多个异种移植小鼠模型中具有与使用单独的任何一种治疗相比更大肿瘤减少的协同作用。

[0259] 在每个21-天周期中,伊那利塞与GDC-6036组合的起始剂量将为6mg PO QD。GDC-6036与伊那利塞的组合预计具有可接受的耐受性。潜在的重叠毒性包括GI毒性和口腔粘膜刺激,并预期可在支持性照护和可能的剂量调整情况下进行监测和管理。

[0260] 患者将具有局部晚期、复发性或转移性不可治愈的实体瘤,其携带KRAS G12C突变并且在经过至少一种可用的标准疗法后已进展;或对于该患者,已证明标准疗法无效或不可耐受或被认为不合适;或对于该患者,研究药剂的临床试验为公认的护理标准。此外,患者可能先前已接受过KRAS G12C抑制剂疗法。

[0261] 生物标志物。本研究将鉴定和/或评估可预测GDC-6036作为单一药剂或与PI3K抑制剂组合的应答的生物标志物(即,预测性生物标志物)、作为早期活性替代物的生物标志物、与进展为更严重的疾病状态相关联的生物标志物(即,预后生物标志物)、与对$KRAS^{G12C}$抑制剂(例如GDC-6036)的获得性抗性相关联的生物标志物、与发生不良事件的易感性相关联的生物标志物或可以导致不良事件监测或研究得到改善的生物标志物(即,安全性生物标志物)、可以提供GDC-6036与伊那利塞组合的活性的证据的生物标志物(即药效学[PD]生物标志物)或可以增加对疾病生物学和药物安全性的知识和理解的生物标志物。相应的生物标志物终点包括血液、血浆和肿瘤组织中的探索性生物标志物与安全性、PK、活性或其他生物标志物终点之间的关系。

[0262] 对患者进行长达28天的筛选,接着进行治疗期和安全性随访期,在此期间,将对患者的安全性结果进行随访,持续到他们的最后一剂研究药物之后的治疗特异性期或直至他们接受另一抗癌疗法,以先发生者为准。

[0263] 在研究员确定不存在不可接受的毒性和明确的疾病进展的情况下,患者可以继续用GDC-6036治疗。

[0264] 在整个研究过程中以及在最后一剂研究治疗之后的治疗特异性期或直至开始另一种抗癌疗法之前(以先发生者为准),将密切监测所有患者的不良事件。不良事件将根据NCI CTCAE v5.0进行分级。

[0265] 伊那利塞为I类PI3Kα同工型(p110α)的选择性抑制剂。通过抑制PIP_2磷酸化为PIP_3,伊那利塞减少下游通路效应子的活化,所述通路效应子包括AKT、PRAS40和S6RP,其可充当利用GDC-6036和伊那利塞治疗的PD生物标志物。

[0266] 来自组织和循环肿瘤DNA评估的$KRas^{G12C}$突变状态。大约12%的NSCLC、4%的CRC、2%的胰腺癌和许多其他实体瘤(患病率各为≤4%)带有$KRas^{G12C}$突变。GDC-6036为有效且高度选择性的抑制剂,其靶向$KRas^{G12C}$,但不靶向KRAS、KRAS的野生型或RAS家族的其他成员中的其他突变。因此,只有携带$KRas^{G12C}$突变的肿瘤患者才有资格接受本文所述的组合疗法施用。KRAS突变状态可以使用FoundationOne® CDx(F1CDx)测定(美国食品和药物管理局(FDA)批准的广泛伴随诊断(CDx)测定)、FoundationOne® Liquid CDx(F1L CDx)测定以及其他FDA批准的(FDA 2020)或经过充分验证的实验室开发的在临床实验室改进法案修正案(CLIA)验证的或等效认证的实验室中进行的测试确定。先前的研究表明$KRas^{G12C}$突变的发生为一个早期事件(Jamal-Hanjani等人,N Engl J Med 2017;376:2109-21),表明对存档

组织的分析为选择$KRas^{G12C}$阳性肿瘤患者进行GDC-6036治疗的充分替代物。

[0267] 药效通路调节。GDC-6036为$KRas^{G12C}$抑制剂,其通过$KRas^{G12C}$的烷基化抑制下游MAPK信号传导,从而将其锁定在其非活性GDP结合状态中。在非临床模型中,由GDC-6036的$KRas^{G12C}$烷基化水平和MAPK通路抑制的程度与对GDC-6036的应答相关。治疗前和治疗中的肿瘤组织收集将能够评估MAPK通路抑制和抗肿瘤活性与GDC-6036治疗的相关性。可以使用MAPK靶基因(例如,DUSP6、SPRY4)的RNA分析或磷酸化下游标志物(例如,pERK、pS6)的免疫组织化学(IHC)分析来评估MAPK途径抑制的程度。此外,治疗中的肿瘤组织活组织检查可以使得能够直接评估由GDC-6036对$KRas^{G12C}$烷基化的水平。这些PD生物标志物的评估可能会为未来的剂量选择提供信息。

[0268] 与对GDC-6036的抗性相关的基因的测序。DNA测序技术,诸如靶向下一代测序(NGS)和全外显子组测序,可以提供独特的机会来鉴定对GDC-6036的应答和/或抗性的生物标志物。癌症相关基因的测序可能导致对GDC-6036抗性的从头和获得性机制的鉴定。

[0269] 蛋白质、RNA和DNA分析。除了蛋白质的突变激活外,RNA的表达水平或DNA的改变也可能调节信号传导途径的活性。肿瘤的RNA剖析将允许对参与研究的患者进行内在亚型分类。对亚型与患者结果之间的潜在关联的分析可以鉴定最有可能对GDC-6036产生应答的患者亚群。

[0270] 用于体细胞肿瘤突变分析的血浆样品和其他生物标志物。越来越多的证据表明,从癌症患者的血液样本中获得的无细胞DNA含有ctDNA,它代表了肿瘤细胞的DNA和突变状态(Diehl等人,2008;Maheswaran等人,2008)。已验证了检测血浆中的癌症相关突变(例如,KRAS)的测定。这些测定的结果可能与肿瘤样本分析确定的突变状态相关。使用ctDNA监测对治疗的应答是人们十分感兴趣的领域,并且可以允许在临床环境中使用早期、非侵入性和可量化的方法来鉴定特异性疗法的候选方案和随时间推移监测癌症的突变状态(Wan等人,Nat Rev Cancer2017;17:223-38)。对在研究治疗期间和患者接受GDC-6036治疗发生进展后不同时间收集的ctDNA进行分析可能有助于鉴定对研究治疗的应答机制和获得性抗性。

[0271] 用于下一代测序的血液样品。下一代测序(NGS)技术可以生成大量的测序数据。由于肿瘤发生过程,肿瘤DNA可能含有已报告和未报告的染色体改变二者。为了帮助控制以前未报告的基因组改变中的测序调用,将采集给药前的血液样品以确定改变是否是体细胞的。

[0272] 纳入标准。患者必须满足关于研究进入的以下标准:

[0273] ●年龄≥18岁;

[0274] ●根据RECIST v1.1可评估或可测量的疾病;

[0275] ●东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况为0或1;

[0276] ●预期寿命≥12周;

[0277] ●在开始研究治疗之前的14天内有足够的血液和器官功能,其由

[0278] 如下内容加以定义:

[0279] ○绝对中性粒细胞计数≥1200/μL;

[0280] ○血红蛋白≥9g/dL;

[0281] ○血小板计数≥100,000/μL;

[0282] ○总胆红素≤1.5×ULN;

[0283] ○血清白蛋白≥2.5g/dL;

[0284] ○AST和ALT≤2.5×ULN,但以下情况除外:

[0285] ■有肝转移记录的患者的AST和/或ALT可能≤5.0×ULN。

[0286] ○基于Cockcroft-Gault肾小球滤过率估算,血清肌酐≤1.5×ULN或肌酐清除率≥50mL/min:

[0287] (140-年龄)×(体重,以kg计)×(如果为女性则为0.85)

[0288] 72×(血清肌酐,单位为mg/dL)

[0289] ●对于育龄期女性:同意保持禁欲(避免异性性交)或使用避孕,并且同意不捐献卵子;

[0290] ●对于未进行手术绝育的男性:同意保持禁欲(避免异性性交)或使用避孕,并且同意不捐献精子;

[0291] ●生物标志物资格的确认:来自中央血液测试或局部血液或肿瘤组织测试的有效结果,记录KRasG12C突变的存在(例如在CLIA或等效认证实验室进行的经过验证的基于聚合酶链式反应(PCR)的测定或NGS测定)。

[0292] 额外纳入标准

[0293] ●具有组织学记录的局部晚期、复发性或转移性不可治愈的恶性肿瘤。

[0294] ○在经过至少一种可用的标准疗法后发生疾病进展;或已证明标准疗法无效或不可耐受;或研究药剂的临床试验为公认的护理标准

[0295] ●空腹血糖≤140mg/dL和糖基化血红蛋白(HbA1c)<7%

[0296] ●患者可能接受过KRasG12C特异性抑制剂的先前治疗。

[0297] ●具有组织学记录的局部晚期、复发性或转移性不可治愈的NSCLC(可能包括单一药剂或与研究或批准的PD-L1/PD-1抑制剂的组合疗法)

[0298] 一般排除标准。将满足以下任何标准的患者排除在外:

[0299] ●无法或不愿意吞服药丸;

[0300] ●无法依从研究和随访程序;

[0301] ●吸收不良综合征或其他会干扰肠吸收的病症;

[0302] ●已知和未治疗的或活跃的中枢神经系统(CNS)转移;

[0303] ●具有经治疗的CNS转移病史的患者,前提为他们符合以下所有标准:

[0304] ○CNS以外的可测量或可评估的疾病;

[0305] ○无颅内出血或脊髓出血史;

[0306] ○没有使用皮质类固醇治疗CNS转移的持续要求,在施用本文所述药剂之前的≥2周中止皮质类固醇,并且没有因CNS转移引起的持续症状;

[0307] ○在第1周期的第1天前7天内未进行立体定向辐射或14天内未进行全脑辐射;

[0308] ○在完成CNS定向疗法与筛选影像学研究之间无中期进展的临床证据;

[0309] ●软脑膜病或癌性脑膜炎;

[0310] ●需要反复进行引流程序(每两周一次或更频繁)的不受控制的胸

[0311] 膜积液、心包积液或腹水;

[0312] ○如果患者已从手术中完全康复,血液动力学稳定且症状改善,则可以允许留置

胸膜或腹腔导管;

[0313] ●在第1周期第1天之前的7天内,任何可能影响患者安全的活动性感染,或需要IV抗生素的严重感染;

[0314] ●临床上显著的肝病史,包括病毒性肝炎或其他肝炎、当前酗酒或肝硬化;

[0315] ●已知的HIV感染;

[0316] ●不受控制的高钙血症(>1.5mmol/L离子钙或钙>12mg/dL或校正后血清钙≥ULN)或需要继续使用双膦酸盐疗法或地诺单抗(denosumab)的症状性高钙血症;

[0317] ●在第1周期第1天之前的4周内有显著损伤或重大外科手术;

[0318] ●患有慢性腹泻、短肠综合征或重大上消化道手术(包括胃切除术)、有炎性肠病(例如,克罗恩病或溃疡性结肠炎)病史或任何活动性肠炎症(包括憩室炎)的患者;

[0319] ●在施用本文所述药剂前3周内用化学疗法、免疫疗法或生物疗法作为抗癌疗法进行治疗,或在施用本文所述药剂前2周内用内分泌疗法作为抗癌疗法进行治疗,但以下情况除外:

[0320] ○使用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂对内分泌敏感的癌症(例如前列腺癌、子宫内膜癌、激素受体阳性乳腺癌)进行的激素疗法;

[0321] ○经监管机构批准的激酶抑制剂可在研究治疗开始前最多2周使用;

[0322] ○在施用本文所述药剂之前的3周内或五个半衰期内用研究药剂进行治疗,以时间较短者为准。

[0323] ●在施用本文所述药剂之前的4周内进行放射疗法(除了对骨转移的姑息性放射和对CNS转移的放射)作为癌症疗法;

[0324] ●在施用GDC-6036前2周内对骨转移进行姑息性放疗;

[0325] ●尚未解决的先前抗癌疗法的不良事件;

[0326] ●筛选前5年内有其他恶性肿瘤病史;

[0327] ●有临床显著心血管功能障碍病史或活动性临床显著心血管功能障碍,包括:

[0328] ○在施用本文所述药剂之前的6个月内有中风或短暂性脑缺血发作史;

[0329] ○在施用本文所述药剂之前的6个月内有心肌梗塞病史;

[0330] ○纽约心脏协会III级或IV级心脏病或需要药物治疗的充血性心力衰竭

[0331] ○不受控制的心律失常、需要药物治疗的室性心律失常病史或活动性室性心律失常;

[0332] ○有症状的或不稳定型心绞痛的冠心病;

[0333] ○先天性长QT综合征或通过使用Fridericia公式校正的QT间期(QTcF)>470ms;

[0334] ○目前使用已知延长QT间期的药物进行治疗;

[0335] ●怀孕或哺乳,或打算在研究期间或在最后一剂GDC-6036后6个月内怀孕;或

[0336] ●具有特发性肺纤维化、机化性肺炎(例如,闭塞性细支气管炎)、药源性肺部炎症或特发性肺部炎症的病史,或在胸部计算机断层扫描(CT)扫描中发现存在活动性肺部炎症的证据;

[0337] 其他排除标准

[0338] ●需要抗高血糖药物的1型和2型糖尿病

[0339] ●研究者和/或研究眼科医生认为,任何并发的眼或眼内病症(例如白内障或糖尿

病性视网膜病)在研究期间需要内科或外科干预以预防或治疗由该病症引起的视力丧失

[0340] ●任何一只眼睛的活动性炎性(例如葡萄膜炎或玻璃体炎)或传染性(例如结膜炎、角膜炎、巩膜炎或眼内炎)病症或者任何一只眼睛中的特发性或自身免疫性相关葡萄膜炎病史

[0341] ●需要每天供应氧气的患者

[0342] ●具有活动性炎性疾病(例如,克罗恩氏病或溃疡性结肠炎)或任何活动性肠道炎症(包括憩室炎)的病史,包括目前接受免疫抑制剂(例如,柳氮磺胺吡啶)的患者被认为患有活动性疾病并且因此不符合资格。

[0343] ●具有与另一PI3K或mTOR抑制剂相关的先前显著毒性病史,需要停止治疗

[0344] 研究治疗制剂、包装和处理。

[0345] GDC-6036将作为活性药物成分(API)粉剂胶囊剂(PIC)制剂以三种规格提供:5mg、25mg和100mg(游离碱当量)。GDC-6036药品应储存在86°F(30℃)或以下,并防止受潮。

[0346] 对于要在家中施用的GDC-6036剂量,应当向患者分配足够数量的胶囊剂或片剂以持续到下一次就诊或维持一个周期。除非患者去诊所就诊,否则患者将自行施用如本文提供的GDC-6036。除非另有指示,否则患者应每天大约在同一时间服用GDC-6036。将根据患者所指定的剂量水平和时间表,指示患者服用胶囊剂或片剂的数量和规格。

[0347] 除非另有指示,否则GDC-6036应空腹服用,即应在施用该剂量前至少2小时以及施用该剂量后1小时避免进食。饮水没有限制。重要的是,GDC-6036胶囊剂或片剂将用至少240mL(8液体盎司)的水整个吞服(不咀嚼)。如果患者错过任何剂量的GDC-6036或吐出胶囊剂或片剂,应指示患者跳过该剂量并以下一预定剂量恢复给药。错过的剂量将不会补上。

[0348] 伊那利塞将由试验委托者作为片剂以两种规格提供:3mg和9mg。伊那利塞将在21天周期内以6mg开始QD PO施用,并且不会超过9mg QD的单一药剂MTD。伊那利塞可与GDC-6036同时施用,期间可喝几口水。除非在研究访诊日将在诊所施用伊那利塞,否则患者将自行施用伊那利塞。

[0349] 除非另有指示,否则患者应每天大约在同一时间施用伊那利塞而无需考虑进食时间。如果患者错过任何剂量的伊那利塞(未在预定给药时间后6小时内服用)或吐出片剂,则患者应跳过该剂量、记录并以下一个计划剂量恢复给药。

[0350] 伴随疗法。伴随疗法由患者在首次施用至少一种本文所述的药剂之前7天前到最后一次施用本文所述的至少一种药剂使用的除本文所述药剂之外的任何药物(例如处方药、非处方药、疫苗、草药或顺势疗法、营养补充剂)组成。

[0351] 允许的疗法。患者可能服用(a)抗癫痫药物或华法林;(b)口服避孕药或合格标准规定的其他允许的维持疗法;(c)止吐药和止泻药不应在研究药物初始治疗前预防性施用;(d)止痛药;(e)用于骨转移或骨质减少或骨质疏松症的双膦酸盐和狄诺塞麦疗法;或者允许多种维生素剂、钙和维生素C、D和E补充剂。

[0352] 预防性疗法。由于与CYP酶和GDC-6036相关的影响而预防性给予的药物包括例如:(1)强/中度CYP3A4抑制剂,包括但不限于以下:阿扎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、沙奎那韦、克拉霉素、泰利霉素、红霉素、醋竹桃霉素、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、伏立康唑、泊沙康唑、阿瑞匹坦、考尼伐坦、氟伏沙明、地尔硫卓、奈法唑酮、米贝拉地尔、维拉帕米和葡萄柚汁或葡萄柚补充剂;(2)强/中度CYP3A4诱导剂,包括但不限于以下:利福平、卡马西平、

苯妥英、奥卡西平、苯巴比妥、依非韦伦、奈韦拉平、依曲韦林、莫达非尼、贯叶金丝桃素(圣约翰草)和环丙孕酮。只要在本文所述任何药剂施用前14天内INR和/或aPTT在治疗限度(根据机构标准)内并且患者在研究治疗启动前≥1周内一直接受稳定剂量的抗凝剂,就使用出于治疗性目的的全剂量口服或胃肠外抗凝剂。药物清单并不意图是全面的。

[0353] 疗法期间强烈建议不要使用香豆素(Coumadin®,华法林)。如果患者需要抗凝疗法,则在临床可行的情况下,建议使用低分子肝素代替香豆素。如果没有临床上可行的香豆素替代品,则必须经常监测INR和凝血酶原时间。

[0354] 禁止疗法。在首次施用本文所述药剂期间和之前至少7天,禁止使用以下伴随疗法:

[0355] ●在首次施用本文所述药剂之前3周或五个半衰期内的研究性疗法,以较短者为准;

[0356] ●旨在治疗癌症的伴随疗法,无论是经FDA批准的还是实验性的,包括化学疗法、放射疗法、免疫疗法、生物疗法、中药疗法或激素疗法,但以下情况除外:

[0357] ○使用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂对内分泌敏感的癌症(例如前列腺癌、子宫内膜癌、激素受体阳性乳腺癌)进行的激素疗法;

[0358] ○激素替代疗法或口服避孕药。

[0359] ●用于明确进展疾病的放射疗法,但在全身应答情况下新的脑转移除外:已证明其全身性疾病得到控制(定义为已获得临床益处

[0360] [即PR、CR或SD持续≥3个月])但已经发展出可用放射治疗的脑转移的患者将被允许在研究期间继续接受利用GDC-6036的疗法,直到他们经历其疾病的全身进展和/或大脑的进一步进展(基于研究者评估);

[0361] ●奎尼丁或其他抗心律失常药;

[0362] ●从第1周期第1天前7天开始或增加造血集落刺激因子(CSF;

[0363] 例如粒细胞CSF;非格司亭,粒细胞/巨噬细胞CSF;沙格司亭、培非格司亭、促红细胞生成素、达贝泊汀和促血小板生成素)的剂量

[0364] 警示性风险

[0365] ●强效CYP3A4抑制剂,包括但不限于以下:阿扎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、沙奎那韦、克拉霉素、醋竹桃霉素、伊曲康唑、酮康唑、伏立康唑、泊沙康唑、考尼伐坦、地尔硫卓、奈法唑酮和米贝拉地尔

[0366] ●强效CYP3A4诱导剂,包括但不限于以下:利福平、卡马西平、苯妥英、奥卡西平、苯巴比妥、奈韦拉平、金丝桃素(圣约翰草)和环丙孕酮

[0367] ●P-gp抑制剂,包括但不限于:利托那韦、环孢素、维拉帕米、红霉素、酮康唑、伊曲康唑、奎尼丁、依克立达(elacridar)和戊司泊达(valspodar)

[0368] ●BCRP抑制剂,包括但不限于:姜黄素、环孢素A、艾曲波帕

[0369] 与GDC-6036相关联的风险。GDC-6036的施用与腹泻、恶心、呕吐和最小至轻度转氨酶升高有关。其他潜在风险包括口腔粘膜刺激。

[0370] 与伊那利塞相关联的风险。基于PI3K和mTOR抑制剂在癌症患者中确定的类效应,以及利用伊那利塞的非临床数据和临床经验,高血糖、口腔炎/口腔黏膜炎、皮疹、腹泻/结肠炎和肺炎为使用伊那利塞的安全问题。鉴于这些不良事件可能需要中断剂量和/或减少

剂量,或者可能导致危及生命的情况,因此需要密切监测和可靠的风险缓解策略。

[0371] .高血糖-对葡萄糖和/或胰岛素代谢的影响为利用PI3K抑制剂的已知影响。在大鼠和狗的毒理学研究中,在所有所测试的剂量下都观察到葡萄糖增加,并且似乎是剂量依赖性的。高血糖在接受伊那利塞治疗的患者中已有报告,并且为鉴别出的关于伊那利塞的风险。因此,需要药物治疗的I型糖尿病或II型糖尿病患者和在基线时空腹血糖升高(空腹血糖>140mg/dL或HbA_{1c}≥7%)的患者将被排除在外。将在基线时评估空腹血糖含量,并将监测空腹血糖含量。应建议患者报告与高血糖相关联的症状,诸如多渴、多尿、多食、视力模糊,或与酸中毒相关的症状,诸如呼吸急促或微弱、意识模糊、疲劳、头痛或嗜睡。应给予患者二甲双胍作为治疗高血糖的一线药剂。

[0372] 口腔炎和口腔黏膜炎。已在使用伊那利塞的情况下报告过治疗相关的口腔炎/口腔黏膜炎。应建议患者立即报告症状。应在出现口腔黏膜炎症的最早迹象时开始干预。如果局部可用,则建议使用不含酒精的地塞米松复合漱口水(5mL中含0.5mg地塞米松)来预防或治疗口腔炎/黏膜炎。按照SWISH研究(Rugo等人2017),患者可以在研究治疗的同时开始使用,每天4次持续8周(以10mL漱口2分钟并吐出),和/或在首次出现症状时反应性地使用。可以实施其他漱口水制剂(例如,局部麻醉剂、抗组胺剂、皮质类固醇、抗酸剂、抗真菌剂和/或抗生素的组合)或局部皮质类固醇(例如,曲安奈德0.05%-0.5%、氟轻松丙酮酯0.025%-0.05%、丙酸氯倍他索0.025%)。患者应避免使用含酒精、过氧化氢、碘或百里香的产品,因为它们可能会加重病况。他们还应避免使用刺激性漱口水(例如Listerine®)。应调整饮食(例如,避免辛辣食物)。

[0373] 胃肠道毒性。在狗中的4周伊那利塞毒理学研究中,观察到GI炎症。患有炎性肠病(诸如克罗恩病或溃疡性结肠炎)和活动性肠道炎症(例如憩室炎)的患者将被排除在外。将通过间隔病史和体格检查密切监测GI影响。腹痛、恶心、呕吐、大便的临床显著变化(例如腹泻、血便)的出现可能需要更频繁的监测,并且如果症状妨碍正常功能,则可能要停用研究药物。应对腹泻的感染性(例如,艰难梭菌(Clostridium difficile)、肠原杆菌和巨细胞病毒)或炎性(例如炎性结肠炎)病因进行临床评估。

[0374] 皮肤病。临床研究中已报告针对其他PI3K抑制剂的治疗相关的皮疹,并且通常呈现为斑丘疹,伴随或不伴随瘙痒。应按照护理标准密切监测和管理皮疹和其他皮肤病事件。

[0375] 使用伊那利塞的其他潜在风险:

[0376] 肺部炎症/肺炎。在狗中的伊那利塞4周毒理学研究中,在最高测试剂量下观察到肺部炎症。这一发现仅在该物种被认为不能耐受的剂量下观察到。在使用其他PI3K抑制剂的临床研究中观察到间质性肺部炎症/肺炎。

[0377] 免疫抑制影响。已知免疫抑制和增加的感染风险与市售的PI3K/mTOR通路抑制剂相关联。毒理学研究表明,在经伊那利塞治疗的动物中,网状红血球、白血球和绝对淋巴细胞计数减少。由于HIV或接受免疫抑制疗法而免疫功能不全的患者将被排除在外。将定期监测患者的循环血球计数的变化,包括白细胞分类计数,并应针对发热和感染迹象进行监测。

[0378] 生殖影响。在4周重复剂量毒性研究中,在一只或多只狗中观察到对雄性生殖功能的潜在不良影响,包括睾丸中细精管内容物和多核精细胞的局部致密以及副睾中上皮细胞变性/坏死。在4周恢复期结束时,一只动物的细精管内容物的局部致密持续存在。

[0379] 眼部毒性。在大鼠中的4周毒理学研究中,在最高伊那利塞剂量组中观察到晶状体

变性(10mg/kg;30只大鼠中的4只)。这一发现的特征在于最小至轻度晶状体纤维肿胀、晶状体纤维分离和/或囊下蛋白质物质积聚。尚不清楚该晶状体发现是伊那利塞的直接影响还是继发于该剂量组中显著高血糖的间接影响。在较低剂量下的大鼠中未观察到伊那利塞相关眼部发现。在狗中,眼部相关发现包括炎症和晶状体纤维肿胀。在施用伊那利塞(用1.5mg/kg治疗并减至1.0mg/kg)3个月的狗中,眼部炎症限于眼角膜缘交界基质中的局部、极少量嗜中性粒细胞浸润。在狗中的4周研究中,在最高剂量组(用5mg/kg治疗并减至3mg/kg)(该剂量被认为是不可耐受的)中观察到边缘和巩膜中的嗜中性粒细胞浸润、轻度眼内炎和低等级葡萄膜炎。这些发现是可逆的,并且可能为全身性泛发性炎性病症的一部分。在3个月的毒性研究中,在施用≥0.3mg/kg伊那利塞的狗中,在0.3mg/kg下的一只雄性狗和一只雌性狗以及用1.5mg/kg治疗并减至1.0mg/kg的一只雄性狗和一只雌性狗中观察到晶状体的赤道区处的纤维出现双侧、可逆、极轻微的肿胀。患有任何并发眼部或眼内病症(诸如白内障或糖尿病性视网膜病变)、将需要医疗或手术干预的患者将被排除在外。此外,患有活动性葡萄膜炎或玻璃体炎、具有葡萄膜炎病史或在眼部具有活动性感染过程的患者亦将被排除在外。

[0380] 治疗中断。如果GDC-6036由于毒性而自先前的研究治疗停用>21天,则不应重新开始研究治疗。对于与研究治疗毒性或疾病进展无关的意外并发医疗事件,GDC-6036可暂停长达21天。

[0381] 不良事件。如本文所定义的不良事件是指在本文所述的组合疗法中施用本文所述的药剂的临床研究受试者中的任何不幸医学事件,而不管因果性归因。术语“严重”和“危重”不是同义词。严重性是指不良事件的强度(例如,分级为轻度、中度或重度,或根据NCI CTCAE);事件本身可能具有相对较小的医学意义(诸如没有任何进一步发现的严重头痛))。

[0382] 待监测的不良事件包括恶心、呕吐、腹泻、口腔炎、粘膜炎、肝炎或ALT或AST升高、胆红素升高或临床黄疸、系统性红斑狼疮、肾炎、暗示过敏的事件、输注介导的反应、CRS、流感样疾病和全身炎症反应综合征、心房颤动、心肌炎、心包炎、血管炎、肌炎、葡萄膜炎、视网膜炎、视神经炎、自身免疫性溶血性贫血、史提芬强生症候群、大疱性皮炎和中毒性表皮坏死松解症。

[0383] 特定于伊那利塞的特别关注的不良事件如下:

[0384] ≥3级高血糖

[0385] ≥3级皮疹

[0386] ≥3级腹泻

[0387] ≥2级肺炎

[0388] ≥2级结肠炎或小肠结肠炎

[0389] ≥3级口腔炎或黏膜发炎

[0390] ≥3级ALT或AST升高

[0391] 在本说明书和权利要求书中,除非上下文另有要求,否则“包括”、“包含”和“含有”这些词是在非排他性意义上使用的。应理解的是,本文所述的实施例包括“由实施例组成”和/或“基本上由实施例组成”。进一步应当理解,如本文所用的“GDC-6036”的表述是指游离碱化合物以及GDC-6036-己二酸盐或其其他药用盐。

[0392] 若提供数值的范围,则应理解的是,介于该范围上限与下限之间的每个中间值(到

下限的单位的十分之一,除非上下文另外明确规定)以及所指定范围内的任何其他指定值或中间值,均涵盖在本文之内。这些小范围的上限和下限可独立地包括在该较小范围内,并且也涵盖在本文之内,以所指定范围内任何明确排除的限值为准。在规定范围包括一个或两个限值的情况下,本文还包括排除那些包括的限值中的一个或两个的范围。

[0393] 对于本发明所涉及的本领域技术人员而言,在受益于上文的描述和相关附图中所提出的教导的情况下,将想到本文阐述的本发明的许多变型例和其他实施例。因此,应当理解的是,本发明不限于所公开的具体实施例,并且变型例和其他实施例旨在包括在所附权利要求的范围内。尽管本文采用了特定的术语,但这些术语仅在通用和描述性的意义上使用,而非出于限制的目的。

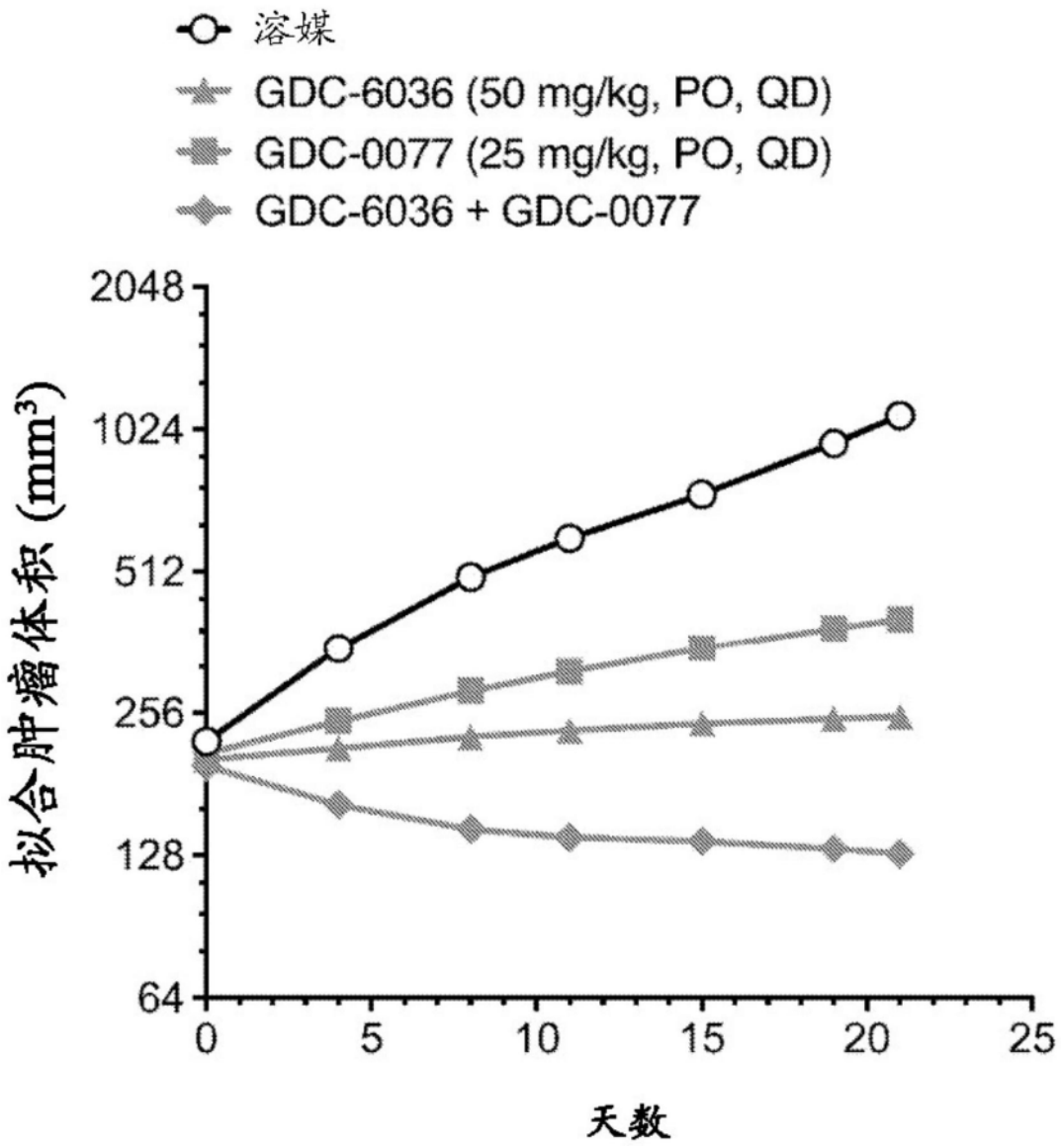

溶媒
GDC-6036 (50 mg/kg, PO, QD)
GDC-0077 (25 mg/kg, PO, QD)
GDC-6036 + GDC-0077
拟合肿瘤体积 (mm³)
2048
1024
512
256
128
64
0
5
10
15
20
25
天数

图1

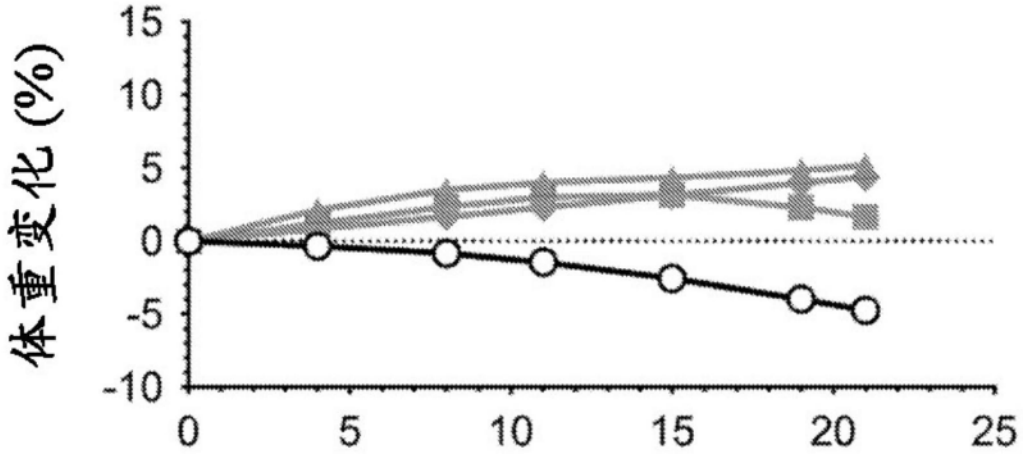

体重变化 (%)
15
10
5
0
-5
-10
0
5
10
15
20
25

图2

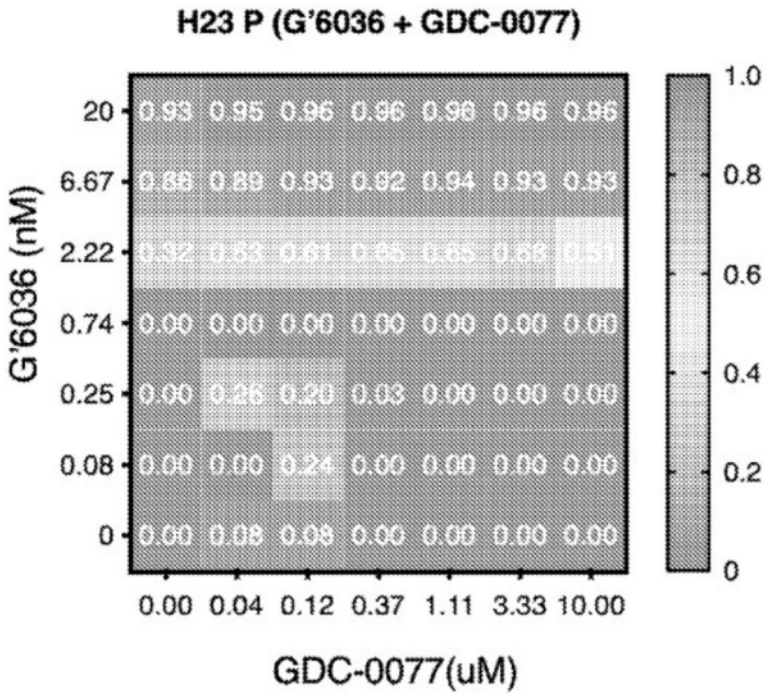

H23 P (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.93 0.95 0.96 0.96 0.96 0.96 0.96
0.88 0.89 0.93 0.92 0.94 0.93 0.93
0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00
0.00 0.26 0.20 0.03 0.00 0.00 0.00
0.00 0.00 0.24 0.00 0.00 0.00 0.00
0.00 0.08 0.08 0.00 0.00 0.00 0.00
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

图3A

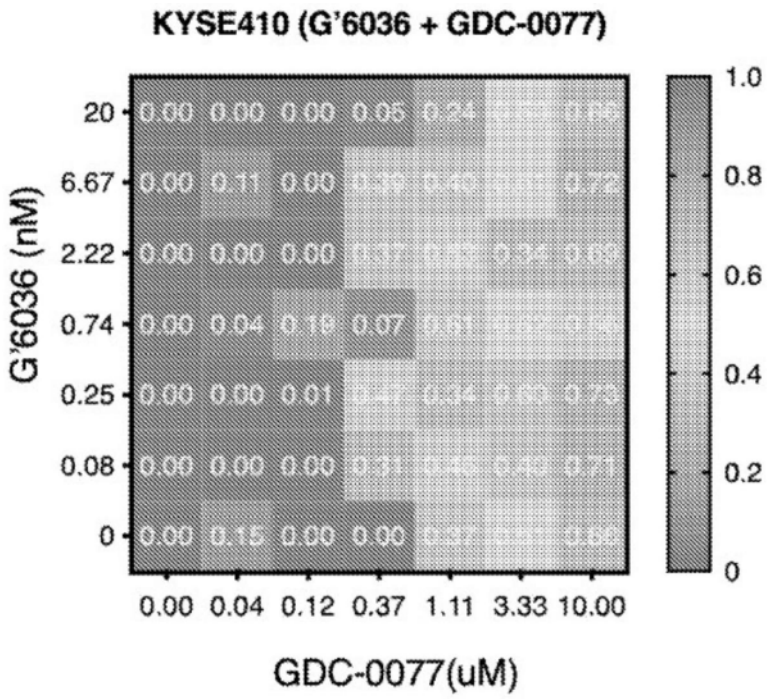

KYSE410 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.00 0.00 0.00 0.05
0.00 0.11 0.00
0.00 0.00 0.00
0.00 0.04 0.19 0.07
0.00 0.00 0.01
0.00 0.00 0.00
0.00 0.15 0.00 0.00
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

图3B

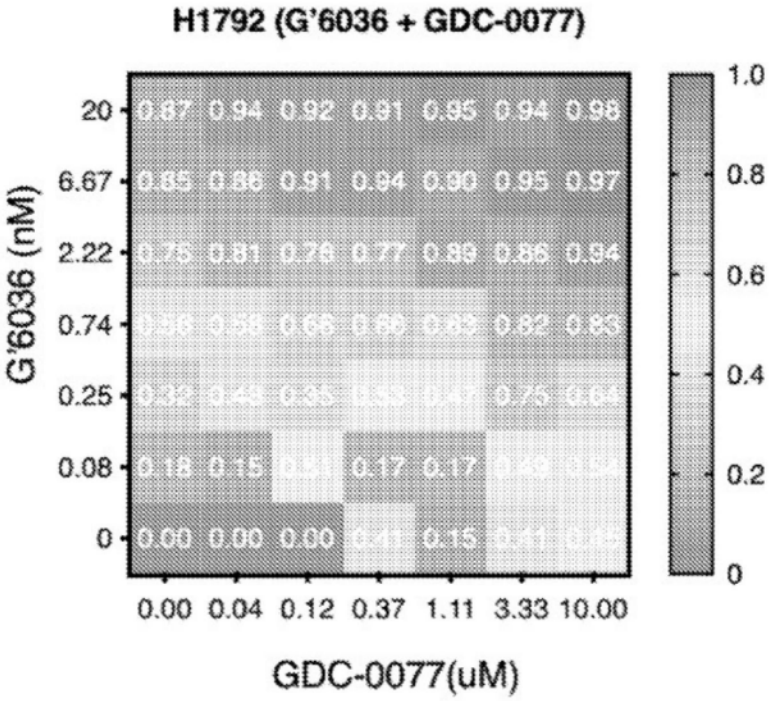

H1792 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.87 0.94 0.92 0.91 0.95 0.94 0.98
0.86 0.91 0.94 0.90 0.95 0.97
0.81 0.77 0.89 0.86 0.94
0.66 0.82
0.18 0.15 0.17 0.17
0.00 0.00 0.00 0.15
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

图3C

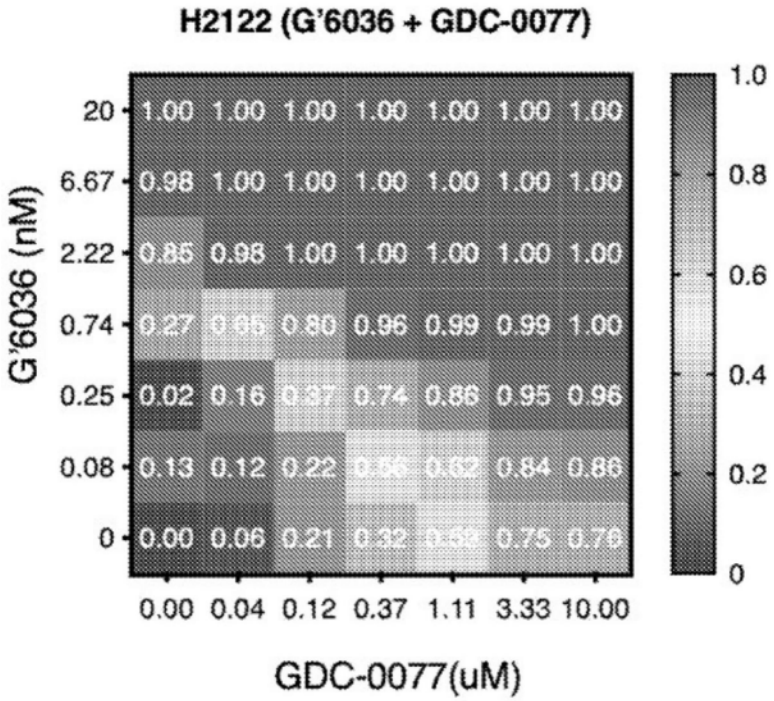

H2122 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
1.00 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00
0.98 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00
0.85 0.98 1.00 1.00 1.00 1.00 1.00
0.27 0.66 0.80 0.96 0.99 0.99 1.00
0.02 0.16 0.37 0.74 0.86 0.95 0.96
0.13 0.12 0.22 0.56 0.62 0.84 0.86
0.00 0.06 0.21 0.32 0.48 0.75 0.79
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

图3D

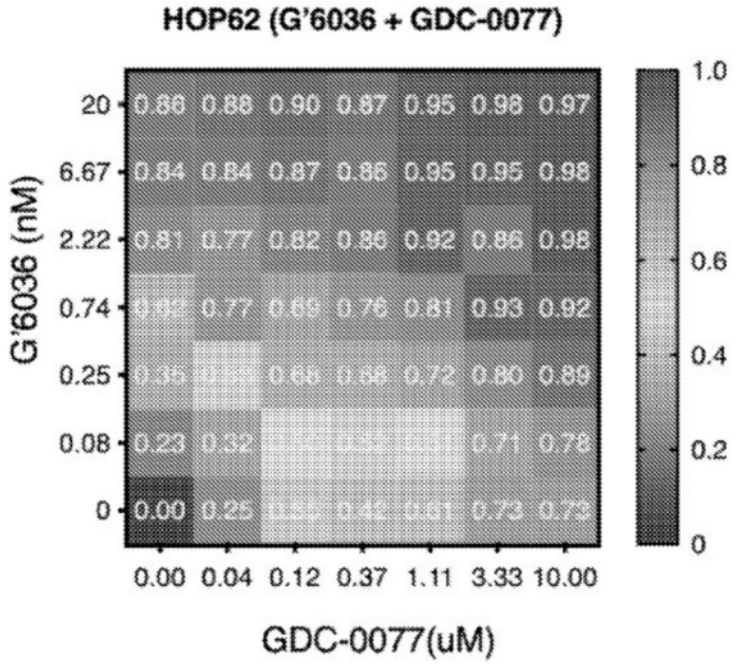

HOP62 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.86 0.88 0.90 0.87 0.95 0.98 0.97
0.84 0.84 0.87 0.86 0.95 0.95 0.98
0.81 0.77 0.82 0.86 0.92 0.86 0.98
0.77 0.69 0.76 0.81 0.93 0.92
0.72 0.80 0.89
0.71 0.78
0.00 0.73 0.72
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

图3E

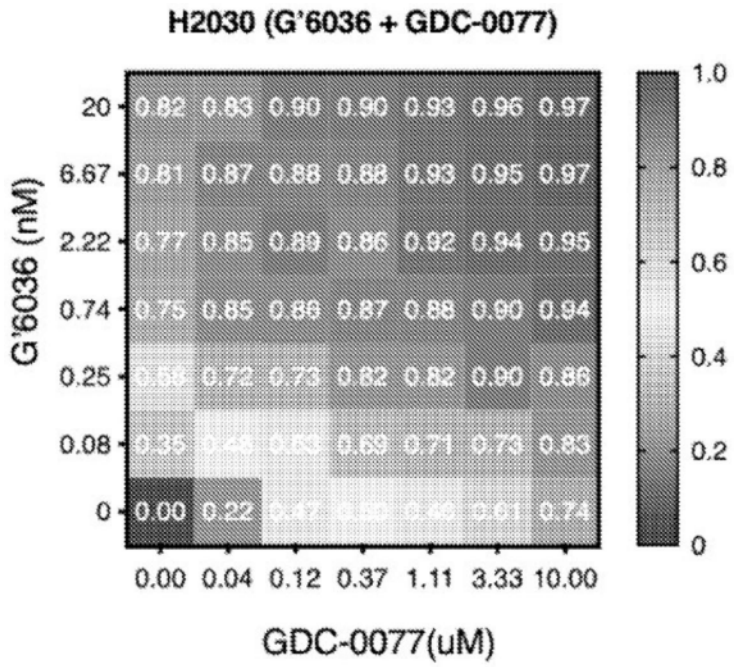

H2030 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.82 0.83 0.90 0.90 0.93 0.96 0.97
0.81 0.87 0.88 0.88 0.93 0.95 0.97
0.77 0.85 0.89 0.86 0.92 0.94 0.95
0.75 0.85 0.86 0.87 0.88 0.90 0.94
0.72 0.73 0.82 0.82 0.90 0.86
0.69 0.71 0.73 0.83
0.00 0.22 0.74
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

图3F

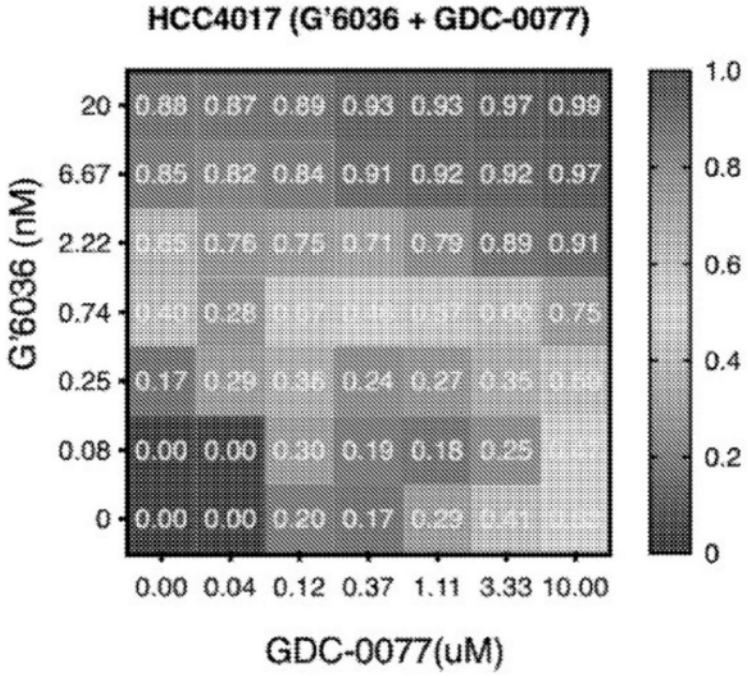

HCC4017 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.87 0.89 0.93 0.93 0.97 0.99
0.82 0.84 0.91 0.92 0.92 0.97
0.76 0.75 0.71 0.79 0.89 0.91
0.28 0.75
0.17 0.29 0.24 0.27
0.00 0.00 0.30 0.19 0.18 0.25
0.00 0.00 0.20 0.17 0.29
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

图3G

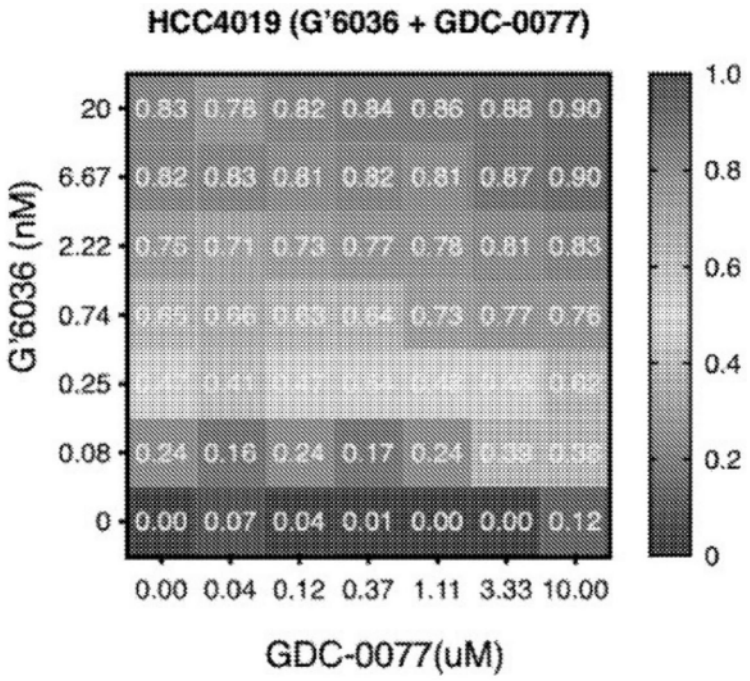

HCC4019 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.83 0.78 0.82 0.84 0.86 0.88 0.90
0.82 0.83 0.81 0.82 0.81 0.87 0.90
0.75 0.71 0.73 0.77 0.78 0.81 0.83
0.24 0.16 0.24 0.17 0.24
0.00 0.07 0.04 0.01 0.00 0.00 0.12
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

图3H

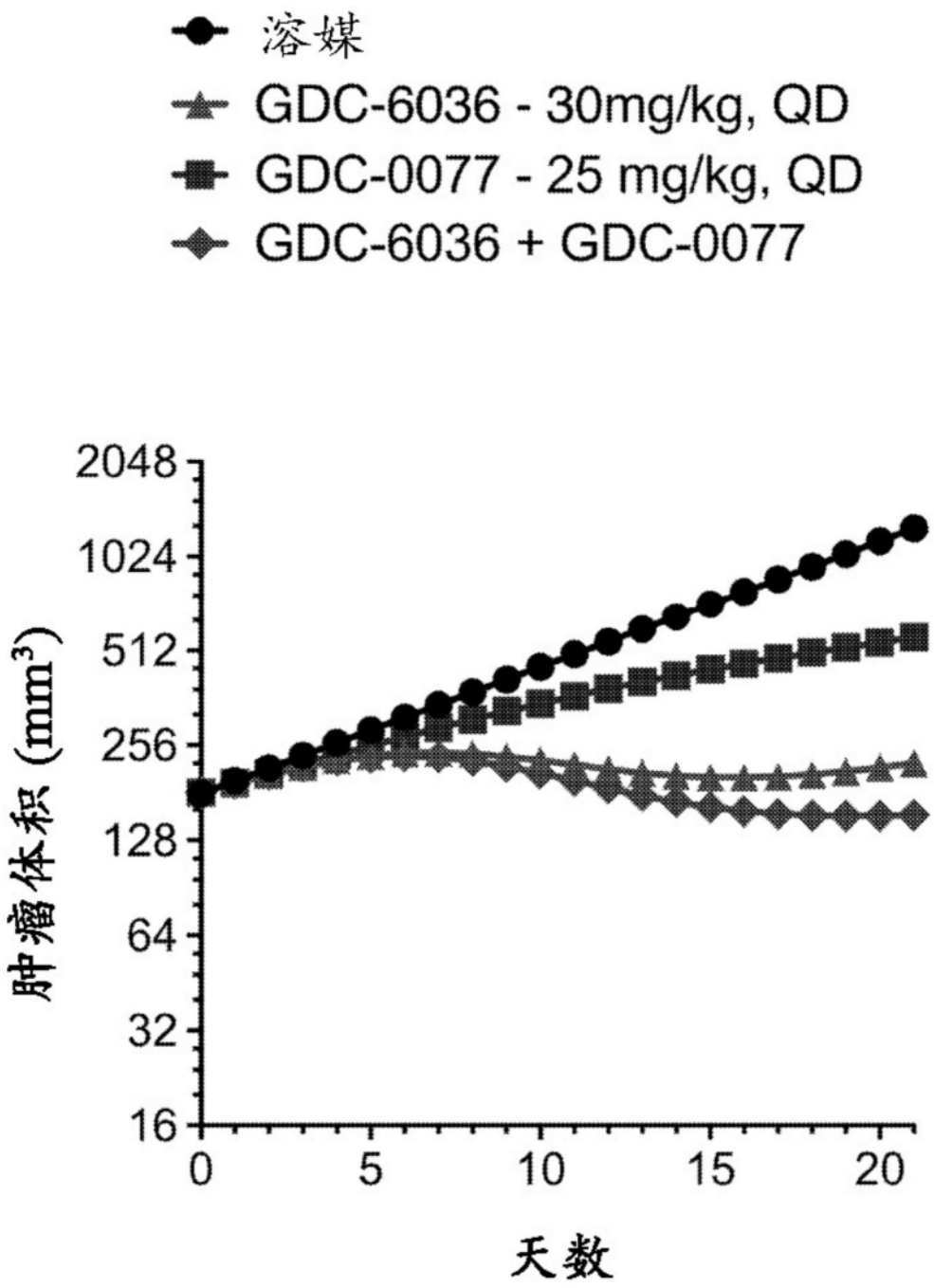

溶媒
GDC-6036 - 30mg/kg, QD
GDC-0077 - 25 mg/kg, QD
GDC-6036 + GDC-0077
肿瘤体积 (mm³)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
0
5
10
15
20
天数

图4

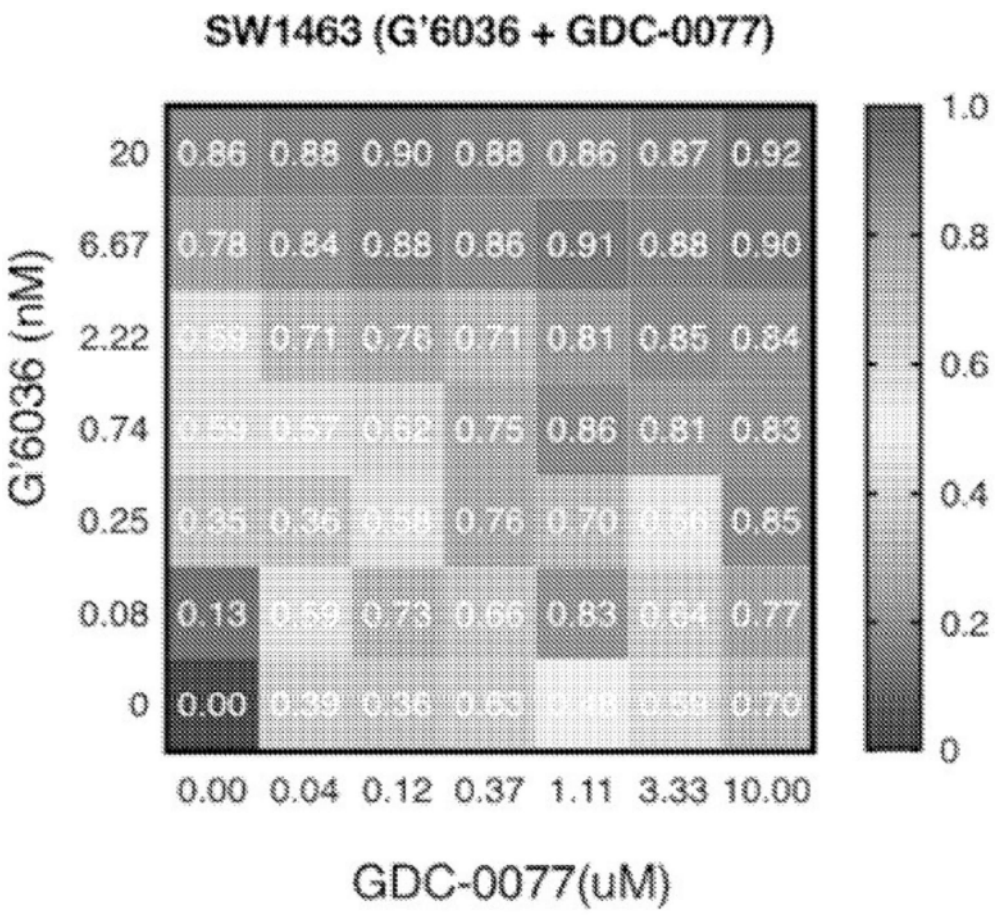

SW1463 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.86 0.88 0.90 0.88 0.86 0.87 0.92
0.78 0.84 0.88 0.86 0.91 0.88 0.90
0.71 0.76 0.71 0.81 0.85 0.84
0.57 0.62 0.75 0.86 0.81 0.83
0.35 0.36 0.76 0.70 0.85
0.13 0.73 0.66 0.83 0.77
0.00 0.39 0.36
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

图5A

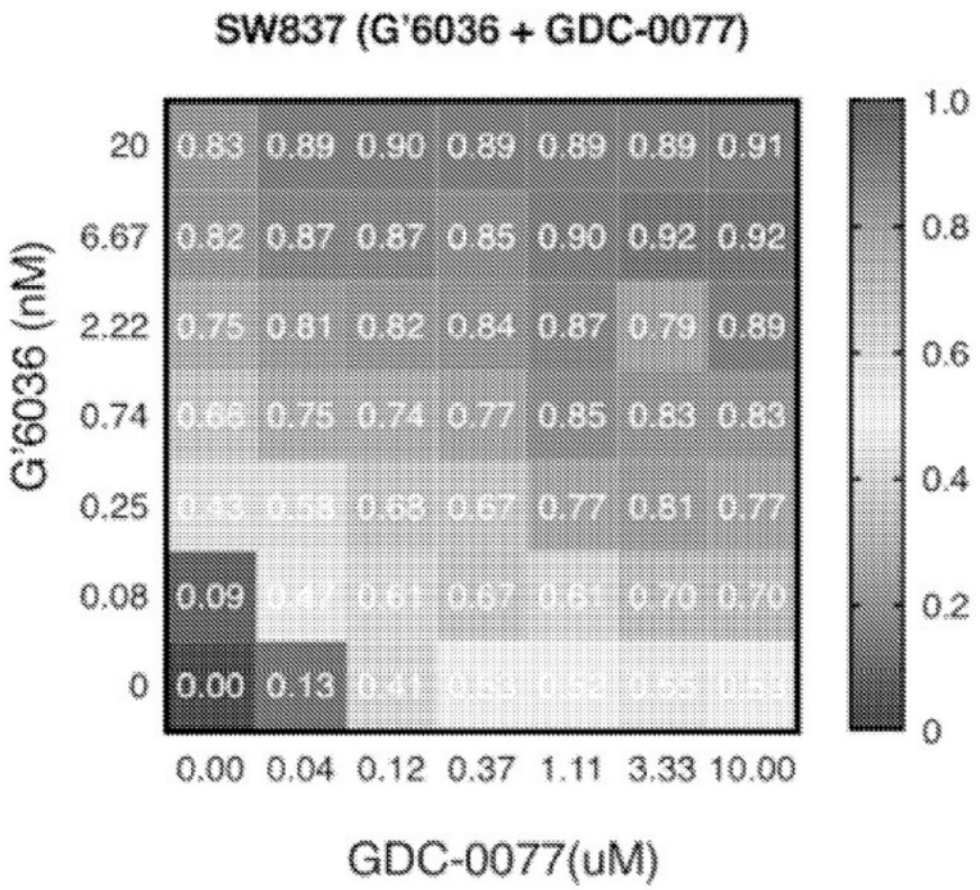

SW837 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.83 0.89 0.90 0.89 0.89 0.89 0.91
0.82 0.87 0.87 0.85 0.90 0.92 0.92
0.75 0.81 0.82 0.84 0.87 0.79 0.89
0.65 0.75 0.74 0.77 0.85 0.83 0.83
0.43 0.58 0.68 0.67 0.77 0.81 0.77
0.09 0.47 0.61 0.67 0.61 0.70 0.70
0.00 0.13 0.41 0.53 0.52 0.55 0.53
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

图5B

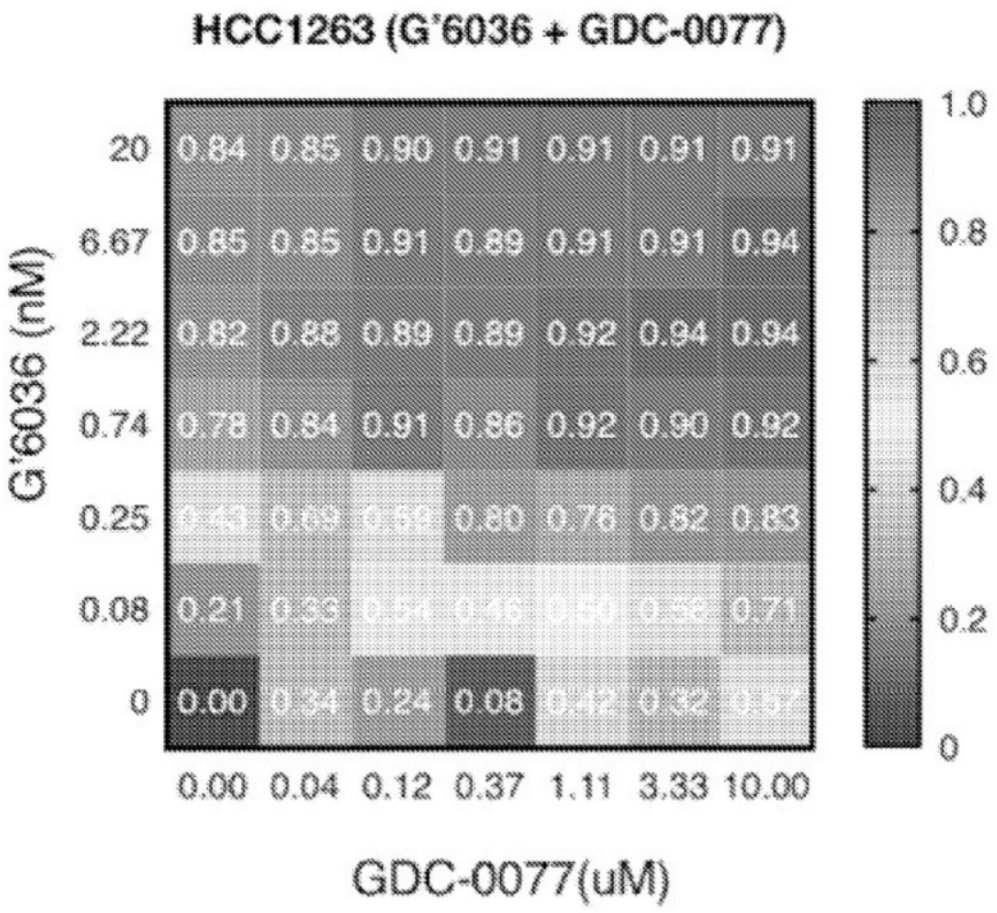

HCC1263 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20
6.67
2.22
0.74
0.25
0.08
0
0.84 0.85 0.90 0.91 0.91 0.91 0.91
0.85 0.85 0.91 0.89 0.91 0.91 0.94
0.82 0.88 0.89 0.89 0.92 0.94 0.94
0.78 0.84 0.91 0.86 0.92 0.90 0.92
0.80 0.76 0.82 0.83
0.21 0.71
0.00
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0

图5C