



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0084830  
(43) 공개일자 2018년07월25일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)<br/>A61P 35/00 (2006.01) C12N 15/11 (2006.01)<br/>C12Q 1/68 (2018.01) C12Q 1/6886 (2018.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 31/5377 (2013.01)<br/>A61K 31/4439 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7015263<br/>(22) 출원일자(국제) 2016년11월30일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년05월30일<br/>(86) 국제출원번호 PCT/IB2016/057208<br/>(87) 국제공개번호 WO 2017/093905<br/>국제공개일자 2017년06월08일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/262,620 2015년12월03일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>노파르티스 아게<br/>스위스 4002 바젤</p> <p>(72) 발명자<br/>디 토마소, 엠마누엘<br/>미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 이상영</p> |
|---|---|

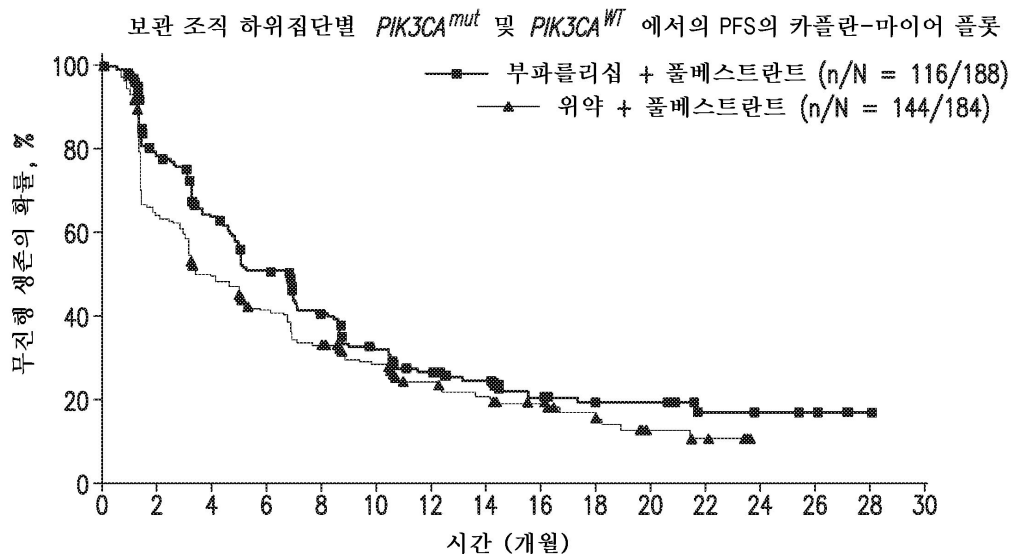
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 ctDNA 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 미리선택된 환자에서의 PI3K 억제제를 사용하는 암의 치료

(57) 요약

본 발명은 부분적으로, 암을 갖는 환자로부터 수득된 혈액 또는 혈청 샘플에서의 PI3K 내의 돌연변이의 존재 또는 부재에 대한 검정에 기초한 선택적 암 치료 요법에 관한 것이다. 암은 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염, 또는 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)를 사용하여 치료된다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)

*C12N 15/11* (2013.01)

*C12Q 1/68* (2018.05)

*C12Q 1/6886* (2018.05)

*C12Q 2600/106* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제의 치료 유효량을 암을 갖는 환자에게 환자가 그의 순환 종양 DNA (ctDNA) 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 2

5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제의 치료 유효량을 암을 갖는 환자에게 환자가 그의 ctDNA 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 투여하는 단계; 또는

5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제 이외의 치료제의 치료 유효량을 암을 갖는 환자에게 환자가 그의 ctDNA 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정되지 않은 것에 기초하여 투여하는 단계

를 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제 이외의 치료제가 폴베스트란트, 트라스투주맙, 라파티닙, 게피티닙, 에를로티닙, 파클리탁셀, 에베롤리무스, 메토틱세이트, 플루오로우라실, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 카페시타빈, 시클로포스파미드, 레트로졸, 토레미펜, 겐시타빈 히드로클로라이드, 고세렐린 아세테이트, 팔보시클립, 메게스트롤 아세테이트, 타목시펜, 팔보시클립, 페르투주맙, 또는 빈블라스틴 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, PI3K 억제제가 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염인 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, PI3K 억제제가 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)인 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 폐암 및 기관지암; 전립선암; 유방암; 췌장암; 결장암 및 직장암; 갑상선암; 간암 및 간내 담관암; 간세포암; 위암; 신경교종/교모세포종; 자궁내막암; 흑색종; 신장암 및 신우암; 방광암; 자궁체부암; 자궁경부암; 난소암; 두경부암; 다발성 골수종; 식도암; 급성 골수 백혈병; 만성 골수 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병; 뇌암; 구강암 및 인두암; 후두암; 소장암; 비-호지킨 림프종; 흑색종; 및 융모성 결장 선종으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 유방암 및 두경부암으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 유방암인 방법.

#### 청구항 9

5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제를 사용하여 암을 갖는 환자를 치료하는 방법이며,

상기 PI3K 억제제를 사용하는 치료를 위한 환자를 환자가 그의 순환 종양 DNA (ctDNA) 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 선택하는 단계; 및

그 후에, 상기 PI3K 억제제의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 10

5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제를 사용하여 암을 갖는 환자를 치료하는 방법이며,

a) 유방암을 갖는 환자로부터의 ctDNA를 포함하는 혈액 또는 혈장 샘플을 ctDNA 내의 PIK3CA 돌연변이의 존재에 대해 검정하는 단계; 및

b) 상기 PI3K 억제제의 치료 유효량을 환자에게 환자가 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, PIK3CA 돌연변이가 PIK3CA 유전자 내의 엑손 1, 2, 5, 7, 9 및/또는 20에서의 돌연변이를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, PIK3CA 돌연변이가 하기 돌연변이 R263Q, R277W, R278W, K331E, K333N, K333N, G353D, E1093K, C1258R, E1624K, E1633K, E1634G, Q1636K, H3140K, H3140R, H3140L, 및/또는 H3139Y 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, ctDNA 내의 PIK3CA 돌연변이의 존재가 폴리머라제 연쇄 반응(PCR), 역전사-폴리머라제 연쇄 반응(RT-PCR), 택맨(TaqMan)-기반 검정, 직접 서열분석 또는 비밍(Beaming)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 기술에 의해 검출되는 것인 방법.

#### 청구항 14

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, PI3K 억제제가 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염인 방법.

#### 청구항 15

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, PI3K 억제제가 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)인 방법.

#### 청구항 16

제14항에 있어서, 투여 단계가 상기 환자당 약 60 mg 내지 약 120 mg을 경구로 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 17

5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염의 치료 유효량이 환자에게 상기 환자가 그의 순환 종양 DNA (ctDNA) 내에 PIK3CA 돌연변이를 포함하는 것으로 결정된 것에 기초하여 투여되는 것을 특징으로 하는, 암을 치료하는 데 사용하기 위한 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염.

#### 청구항 18

제13항에 있어서, 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염의 치료 유효량이 환자에게 상기 환자가 PIK3CA 유전자 내에 하나 이상의 돌연변이 R263Q, R277W, R278W, K331E, K333N, K333N, G353D, E1093K, C1258R, E1624K, E1633K, E1634G, Q1636K, H3140K, H3140R, H3140L, 및/또는 H3139Y를 갖는 것에 기초하여 투여되는 것을 특징으로 하는, 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염.

#### 청구항 19

암을 갖는 환자가 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제를 사용하는 치료에 반응할 가능성을 예측하는 방법이며, 환자로부터 수득된 종양 세포를 포함하는 혈액 또는 혈청 샘플을 PIK3CA 돌연변이의 존재에 대해 검정하는 단계를 포함하고, 여기서

- a) PIK3CA 돌연변이의 존재는 환자가 상기 PI3K 억제제를 사용하는 치료에 반응할 증가된 가능성을 나타내고;
- b) PIK3CA 돌연변이의 부재는 환자가 상기 PI3K 억제제를 사용하는 치료에 반응할 감소된 가능성을 나타내는 것인 방법.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 종양 세포가 순환 종양 세포인 방법.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 샘플이 순환 종양 DNA (ctDNA)를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, PI3K 억제제가 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염인 방법.

#### 청구항 23

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, PI3K 억제제가 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)인 방법.

#### 청구항 24

제9항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 폐암 및 기관지암; 전립선암; 유방암; 췌장암; 결장암 및 직장암; 갑상선암; 간암 및 간내 담관암; 간세포암; 위암; 신경교종/교모세포종; 자궁내막암; 흑색종; 신장암 및 신우암; 방광암; 자궁체부암; 자궁경부암; 난소암; 두경부암; 다발성 골수종; 식도암; 급성 골수 백혈병; 만성 골수 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병; 뇌암; 구강암 및 인두암; 후두암; 소장암; 비-호지킨 림프종; 흑색종; 및 융모성 결장 선종으로부터 선택되는 것인 방법.

## 청구항 25

제9항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 유방암 및 두경부암으로부터 선택되는 것인 방법.

## 청구항 26

제9항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 유방암인 방법.

## 청구항 27

제1항 내지 제16항 및 제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암이 HR+, HER2-음성 국부 진행성 또는 전이성 유방암인 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

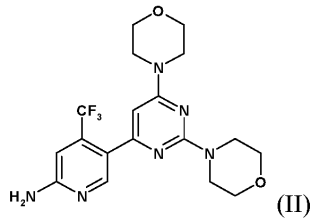
[0001] 본 발명은 암을 갖는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 신규 개인맞춤형 요법, 키트, 정보의 전송가능한 형태 및 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 포스포티로시놀 3-키나제 (PI-3 키나제 또는 PI3K)는, 이노시톨 지질의 D-3' 위치로의 포스페이트의 전달을 촉매하여, 결과적으로 플렉스트린-상동성, FYVE, Phox 및 다른 인지질-결합 도메인을 함유하는 단백질을 종종 형질막에 있는 다양한 신호전달 복합체 내로 도킹시킴으로써 신호전달 캐스케이드에서 제2 메신저로서 작용하는 포스포이노시톨-3-포스페이트 (PIP), 포스포이노시톨-3,4-디포스페이트 (PIP2) 및 포스포이노시톨-3,4,5-트리포스페이트 (PIP3)를 생성하는 지질 및 세린/트레오닌 키나제의 패밀리를 포함한다 (Vanhaesebroeck et al., Annu. Rev. Biochem. 70:535 (2001); Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615 (2001)). 2종의 부류 1 PI3K 중에서, 부류 1A PI3K는 p85 $\alpha$ , p55 $\alpha$ , p50 $\alpha$ , p85 $\beta$  또는 p55 $\gamma$  일 수 있는 조절 서브유닛과 구성적으로 회합된 촉매 p110 서브유닛 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  이소형)으로 구성된 이종이량체이다. 부류 1B 서브-부류는, 2종의 조절 서브유닛 p101 또는 p84 중 1종과 회합된 촉매 p110 $\gamma$  서브유닛으로 구성된 이종이량체인 하나의 패밀리를 구성원을 갖는다 (Fruman et al., Annu. Rev. Biochem. 67:481 (1998); Suire et al., Curr. Biol. 15:566 (2005)). p85/55/50 서브유닛의 모듈 도메인은 활성화된 수용체 및 세포질 티로신 키나제 상의 특정한 서열 배경에서 포스포티로신 잔기와 결합하여 부류 1A PI3K의 활성화 및 국재화를 일으키는 Src 상동성 (SH2) 도메인을 포함한다. 부류 1B PI3K는 펩티드 및 비-펩티드 리간드의 다양한 레퍼토리에 결합하는 G 단백질-커플링된 수용체에 의해 직접적으로 활성화된다 (Stephens et al., Cell 89:105 (1997)); Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615-675 (2001)). 결과적으로, 부류 I PI3K의 생성된 인지질 생성물은 상류 수용체를 증식, 생존, 화학주성, 세포 트래픽킹, 운동성, 대사, 염증 및 알레르기 반응, 전사 및 번역을 포함한 하류 세포 활성화와 연결시킨다 (Cantley et al., Cell 64:281 (1991); Escobedo and Williams, Nature 335:85 (1988); Fantl et al., Cell 69:413 (1992)).

[0003] PI-3 키나제 억제제는 인간에서의 다양한 상태의 치료에 유용한 치료 화합물이다. 종종 Akt 활성화를 통해 생존을 증가시키는 PI3K의 이상 조절은, 인간 암에서 가장 보편적인 사건 중 하나이고, 다중 수준으로 발생하는 것으로 밝혀졌다. 일부 종양에서, p110 $\alpha$  이소형에 대한 유전자, PIK3CA가 증폭되고 그의 유전자 산물의 증가된 단백질 발현이 여러 인간 암에서 입증되었다. 다른 종양에서, 하류 신호전달 경로를 활성화시키는 PIK3CA 내의 체세포 미스센스 돌연변이가 광범위한 인간 암에서 상당한 빈도로 기술되었다 (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005); Samuels et al., Science 304:554 (2004); Samuels et al., Cancer Cell 7:561-573(2005)). 포스포이노시톨-3 키나제의 탈조절은 인간 암 및 증식성 질환과 연관된 흔한 탈조절이다.

[0004] 화학식 (II)의 특정한 피리미딘 유도체 화합물



[0005]

[0006] 및 그의 제약상 허용되는 염은 암의 치료를 위해 사용될 수 있는 범-PI3K 억제제이다. 화학식 (II)의 화합물은 화학 명칭 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민을 갖는다. 이 화합물 및 그의 제조는 W02007/084786에 개시되어 있다. 이러한 피리미딘 유도체는 효과적인 PI3K 억제제인 것으로 입증되어 있고 (예를 들어, W02007/084786 및 문헌 [S. Maira et al., Molecular Cancer Therapeutics 11:317-328 (2012)]), 이는 배양된 인간 암 세포주의 많은 패널에 대해 광범위한 활성을 나타낸다.

[0007] 환자의 유전적 프로파일이 치유적 치료에 대한 환자의 반응성을 결정할 수 있음을 시사하는 증거가 증가하고 있다. 암을 갖는 있는 개체에 이용가능한 수많은 요법을 고려해 볼 때, 예를 들어 특정한 약물에 대한 반응에 영향을 미치는 유전 인자의 결정을 사용하여 환자에게 개인맞춤형 치료 요법을 제공할 수 있다. 이러한 개인맞춤형 치료 요법은 대안적이고 덜 효과적인 치료 요법과 연관될 수 있는 관련 부작용을 최소화하면서 환자에 대한 치료 이익을 최대화할 가능성을 제공한다. 따라서, 환자가 특정한 치료 요법에 대해 반응할 가능성이 있는지의 여부를 예측하는 데 사용될 수 있는 인자를 확인하는 것에 대한 필요성이 존재한다.

### 발명의 내용

[0008] 본 발명은 암을 갖는 환자의 순환 종양 DNA 내의 PIK3CA 돌연변이의 존재가 이러한 환자가 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군, 특히 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염으로부터 선택되는 PI3K 억제제에 반응할 가능성이 더 크다는 것을 예측한다는 발견에 기초한다.

[0009] 한 측면에서, 본 발명은 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제의 치료 유효량을 암을 갖는 환자에게 환자가 그의 순환 종양 DNA (ctDNA) 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 부여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 한 예에서, 방법은 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제의 치료 유효량을 환자에게 환자가 그의 ctDNA 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 부여하는 단계; 또는 대안적으로, 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제 이외의 치료제의 치료 유효량을 환자에게 환자가 그의 ctDNA 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정되지 않은 것에 기초하여 부여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0010] 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제 이외의 치료제의 예는 플베스트란트, 트라스투주맙, 라파티닙, 게피티닙, 에를로티닙, 파클리탁셀, 에베롤리무스, 메토티렉세이트, 플루오로우라실, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 카페시타빈, 시클로포스파미드, 레트로졸, 토레미펜, 겐시타빈 히드로클로라이드, 고세렐린 아세테이트, 팔보시클립, 메게스트롤 아세테이트, 타목시펜, 팔보시클립, 페르투주맙, 또는 빈블라스틴 및 그의 조합이다.

[0011] 본 발명의 방법은 폐암 및 기관지암; 전립선암; 유방암; 췌장암; 결장암 및 직장암; 갑상선암; 간암 및 간내 담



관암; 간세포암; 위암; 신경교종/교모세포종; 자궁내막암; 흑색종; 신장암 및 신우암; 방광암; 자궁체부암; 자궁경부암; 난소암; 두경부암; 다발성 골수종; 식도암; 급성 골수 백혈병; 만성 골수 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병; 뇌암; 구강암 및 인두암; 후두암; 소장암; 비-호지킨 림프종; 흑색종; 및 융모성 결장 선종을 포함하는 임의의 암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 한 예에서, 암은 유방암 및 두경부암으로부터 선택된다. 또 다른 예에서, 암은 유방암, 예컨대 전이성 유방암이다.

[0012] 또 다른 측면에서, 본 발명은 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제를 사용하여 암을 갖는 환자를 치료하는 방법을 포함하며, 이는 상기 PI3K 억제제를 사용하는 치료를 위한 환자를 환자가 그의 순환 종양 DNA (ctDNA) 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 선택하는 단계; 및 그 후에 상기 PI3K 억제제의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0013] 또 다른 측면에서, 본 발명은 PI3K 억제제를 사용하여 암을 갖는 환자를 치료하는 방법을 포함하며, 이는 유방암을 갖는 환자로부터의 ctDNA를 포함하는 혈액 또는 혈장 샘플을 ctDNA 내의 PIK3CA 돌연변이의 존재에 대해 검정하는 단계; 및 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제의 치료 유효량을 환자에게 환자가 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 상기 기재된 방법은 임의의 PIK3CA 돌연변이 예컨대 PIK3CA 유전자 내의 엑손 1, 2, 5, 7, 9 및/또는 20에서의 돌연변이의 존재를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 한 예에서, PIK3CA 돌연변이는 하기 돌연변이 R263Q, R277W, R278W, K331E, K333N, K333N, G353D, E1093K, C1258R, E1624K, E1633K, E1634G, Q1636K, H3140K, H3140R, H3140L, 및/또는 H3139Y 중 하나 이상을 포함한다.

[0015] 상기 기재된 방법은 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR), 역전사-폴리머라제 연쇄 반응 (RT-PCR), 택맨(TaqMan)-기반 검정, 직접 서열분석 또는 비밍(Beaming)에 의해 ctDNA 내의 PIK3CA 돌연변이의 존재에 대해 검출함으로써 수행될 수 있다.

[0016] 한 예에서, 1일당 약 60 mg 내지 약 120 mg의 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염이 상기 환자에게 경구로 투여된다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염의 치료 유효량이 환자에게 상기 환자가 그의 순환 종양 DNA (ctDNA) 내에 PIK3CA 돌연변이를 포함하는 것으로 결정된 것에 기초하여 투여되는 것을 특징으로 하는, 암을 치료하는 데 사용하기 위한 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염을 포함한다. 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염의 치료 유효량은 환자에게 상기 환자가 PIK3CA 유전자 내에 하나 이상의 돌연변이 R263Q, R277W, R278W, K331E, K333N, K333N, G353D, E1093K, C1258R, E1624K, E1633K, E1634G, Q1636K, H3140K, H3140R, H3140L, 및 H3139Y를 갖는 것에 기초하여 투여된다.

[0018] 또 다른 측면에서, 본 발명은 암을 갖는 환자가 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군, 바람직하게는 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염으로부터 선택되는 PI3K 억제제를 사용하는 치료에 반응할 가능성을 예측하는 방법을 포함하며, 이는 환자로부터 수득된 종양 세포를 포함하는 혈액 또는 혈청 샘플을 PIK3CA 돌연변이의 존재에 대해 검정하는 단계를 포함하고, 여기서

[0019] a) PIK3CA 돌연변이의 존재는 환자가 상기 PI3K 억제제를 사용하는 치료에 반응할 증가된 가능성을 나타내고;

[0020] b) PIK3CA 돌연변이의 부재는 환자가 상기 PI3K 억제제를 사용하는 치료에 반응할 감소된 가능성을 나타낸다.

[0021] 한 예에서, 종양 세포는 순환 종양 세포 또는 순환 종양 DNA이다. 본 발명의 방법은 임의의 암 예컨대 폐암 및 기관지암; 전립선암; 유방암; 췌장암; 결장암 및 직장암; 갑상선암; 간암 및 간내 담관암; 간세포암; 위암; 신경교종/교모세포종; 자궁내막암; 흑색종; 신장암 및 신우암; 방광암; 자궁체부암; 자궁경부암; 난소암; 두경부암; 다발성 골수종; 식도암; 급성 골수 백혈병; 만성 골수 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병; 뇌암; 구



강압 및 인두암; 후두암; 소장암; 비-호지킨 림프종; 흑색종; 및 용모성 결장 선종을 치료하는 데 사용될 수 있다. 한 예에서, 암은 유방암 및 두경부암으로부터 선택된다. 또 다른 예에서, 암은 유방암 예컨대 HR+, HER2-음성 국부 진행성 또는 전이성 유방암이다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군, 바람직하게는 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염으로부터 선택되는 PI3K 억제제의 치료 유효량을 전이성 암을 갖는 환자에게 환자가 그의 순환 종양 DNA (ctDNA) 내에 R263Q, R277W, R278W, K331E, K333N, K333N, G353D, E1093K, C1258R, E1624K, E1633K, E1634G, Q1636K, H3140K, H3140R, H3140L, 및 H3139Y를 포함하는 하나 이상의 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 암을 갖는 환자를 치료하는 방법을 포함한다.

[0022] 용어 "제약상 허용되는"은 활성 성분(들)의 생물학적 활성의 유효성을 방해하지 않는 비독성 물질을 의미한다.

[0023] 화합물과 관련하여 용어 "투여하는"은 임의의 경로에 의해 그 화합물을 환자에게 전달하는 것을 지칭하는 데 사용된다.

[0024] 본원에 사용된 "치료 유효량"은 장애 또는 재발 장애를 치료하거나, 예방하거나, 그의 발병을 예방하거나, 치유하거나, 지연시키거나, 그의 중증도를 감소시키거나, 그의 적어도 하나의 증상을 호전시키거나, 또는 이러한 치료의 부재 하에 예상되는 것을 넘어 환자의 생존을 연장시키는 데, 환자 (예컨대 인간)에게 단일 또는 다중 용량 투여시 효과적인, 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제의 양을 지칭한다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분 (예를 들어, 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염)에 적용되는 경우에, 용어는 그 성분 단독을 지칭한다.

[0025] 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 질환에 걸릴 위험이 있거나 또는 질환에 걸린 것으로 의심되는 환자 뿐만 아니라 병에 걸렸거나 또는 질환 또는 의학적 상태를 앓고 있는 것으로 진단된 환자의 치료를 포함한, 예방적 또는 방지적 치료 뿐만 아니라 치유적 또는 질환 조절 치료 둘 다를 지칭하고, 임상 재발의 억제를 포함한다. 치료는 장애 또는 재발 장애를 예방하거나, 치유하거나, 그의 발병을 지연시키거나, 그의 중증도를 감소시키거나, 또는 그의 하나 이상의 증상을 호전시키기 위해, 또는 이러한 치료의 부재 하에 예상되는 것을 넘어 환자의 생존을 연장시키기 위해, 의학적 장애를 갖거나 또는 궁극적으로 장애를 얻을 수 있는 환자에게 투여될 수 있다. 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 단지 예방적 치료만을 구체적으로 지칭하는 데 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0026] 어구 "치료에 반응하다"는 환자가 특정한 치료, 예를 들어 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염 또는 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)가 전달될 때, 상기 치료로부터 임상적으로 의미있는 이익을 나타내는 것을 의미하는 데 사용된다. 유방암의 경우에, 이러한 이익은 다양한 기준 (예를 들어, 실시예 1 무진행 생존 참조)에 의해 측정될 수 있다. 모든 이러한 기준은 암 환자가 주어진 치료에 반응하는지 여부에 대한 허용되는 척도이다. 어구 "치료에 반응하다"는 절대적 반응으로 해석되기 보다는, 비교적으로 해석되도록 의도된다. 예를 들어, PIK3CA 돌연변이를 갖는 환자는 PIK3CA 돌연변이를 갖지 않는 환자보다 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염을 사용하는 치료로부터 더 많은 이익을 가질 것으로 예측된다.

[0027] 어구 "데이터 수신"은 임의의 이용가능한 수단, 예를 들어, 구두로, 전자적으로 (예를 들어, 전자 우편, 디스켓 상 코딩 또는 다른 매체에 의해), 서면 등에 의해 정보 소유물을 획득하는 것을 의미하는 데 사용된다.

[0028] 환자와 관련하여 본원에 사용된 "선택하는" 및 "선택된"은, 미리 결정된 기준을 갖는 특정한 환자, 예를 들어 그의 ctDNA 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖지 않는 환자 또는 그의 ctDNA 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 환자에 기초하여 (그로 인해), 특정한 환자가 보다 넓은 환자군으로부터 구체적으로 선택되는 것을 의미하는 데 사용된다. 유사하게, "암을 갖는 환자를 선택적으로 치료하는"은 미리 결정된 기준을 갖는 특정한 환자, 예를 들어 PIK3CA 돌연변이를 갖지 않는 환자 또는 PIK3CA 돌연변이를 갖는 환자에 기초하여 (그로 인해) 보다 넓은 환자군으로부터 구체적으로 선택되는 암 환자, 바람직하게는 유방암 환자에게 치료를 제공하는 것을 지칭한다. 유사하게, "선택적으로 투여하는"은 미리 결정된 기준, 예를 들어 PIK3CA 돌연변이를 갖는 특정한 환자에 기초하여 (그로 인해) 보다 넓은 환자군으로부터 구체적으로 선택되는 암 환자에게 약물을 투여하는 것을 지칭한다. 선택하는,

선택적으로 치료하는 및 선택적으로 투여하는은 환자에게 표준 치료 요법이 단지 상기 암을 갖는 것에만 기초하여 전달되기 보다는, 특정한 암에 대한 개인맞춤형 요법이 환자의 생물학에 기초하여 전달되는 것을 의미한다.

[0029] 본원에 사용된 "예측하는"은 본원에 기재된 방법이 건강 관리 제공자가 특정한 암, 바람직하게는 유방암을 갖는 개체가 PI3K 억제제를 사용하는 치료에 반응하게 될 또는 보다 우호적으로 반응하게 될 가능성을 결정할 수 있게 하는 정보를 제공하는 것을 나타낸다. 이는 100% 정확도로 반응을 예측하는 능력을 지칭하지 않는다. 대신에, 통상의 기술자는 이것이 증가된 확률을 지칭한다는 것을 이해할 것이다.

[0030] 본원에 사용된 "가능성" 및 "가능성이 있는"은 사건이 발생할 개연성이 얼마인지의 측정이다. 이는 "확률"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 가능성은 추측보다는 높지만, 확신보다는 낮은 확률을 지칭한다. 따라서, 합리적인 사람이 상식, 훈련 또는 경험을 사용하여 상황을 고려하면서 사건이 개연성이 있다고 결론짓는 경우에 사건은 가능성이 있다. 일부 실시양태에서, 가능성이 확인되면, 환자는 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제를 사용하여 치료될 수 있거나 (또는 치료가 계속되거나, 또는 치료가 투여량 증가와 함께 진행될 수 있거나), 또는 환자는 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제를 사용하여 치료되지 않을 수 있다 (또는 치료가 중단되거나, 또는 치료가 저하된 용량과 함께 진행될 수 있음).

[0031] 어구 "증가된 가능성"은 사건이 발생할 확률의 증가를 지칭한다. 예를 들어, 본원의 일부 방법은 환자가 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제를 사용하는 치료에 반응할 증가된 가능성을 나타낼지 여부를 그 환자가 혈액 샘플에, 예를 들어, 그의 ctDNA 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 예측하게 한다.

[0032] 어구 "감소된 가능성"은 사건이 발생할 확률의 감소를 지칭한다. 예를 들어, 본원의 방법은 환자가 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제를 사용하는 치료에 반응할 감소된 가능성을 나타낼지 여부를 그 환자가 혈액 샘플에, 예를 들어, 그의 ctDNA 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정되지 않은 것에 기초하여 예측하게 한다.

## 도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 연구 CBKM120F2302에서의 보관 조직 하위집단별  $PIK3CA^{mut}$  및  $PIK3CA^{WT}$ 에서의 무진행 생존 (PFS)의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 플롯을 보여준다.

도 2는 연구 CBKM120F2302에서의 ctDNA 하위집단별  $PIK3CA^{mut}$  및  $PIK3CA^{WT}$ 에서의 조사자에 따른 무진행 생존 (PFS)의 카플란-마이어 플롯을 보여준다.

도 3은 연구 CBKM120F2302에서의 ctDNA 하위집단별  $PIK3CA^{mut}$ 에서의 조사자에 따른 (a) 부파를리십 + 폴베스트란트의 조합, 및 (b) 위약 + 폴베스트란트의 조합에 대한 가장 긴 직경의 합에서의 기준선으로부터의 최상의 백분율 변화를 나타내는 그래프를 보여준다.

도 4는 연구 CBKM120F2302에서의 ctDNA 하위집단별  $PIK3CA^{mut}$  및  $PIK3CA^{WT}$ 에서의 전체 생존 (OS)의 카플란-마이어 플롯을 보여준다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 발명은 암, 바람직하게는 유방암을 갖는 환자의 순환 종양 DNA (ctDNA) 내의 PIK3CA 돌연변이의 존재 또는 부재가 PI3K 억제제 화합물을 사용하는 요법에 대한 환자의 반응의 가능성을 결정하는 데 사용될 수 있다는 발견에 기초한다. 구체적으로, ctDNA 내의 PIK3CA 돌연변이 예컨대 엑손 9 (E545K) 또는 엑손 20 (H1047R/L)에

서의 돌연변이가 PI3K 억제제 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염을 사용하는 치료에 반응할 가능성이 더 크다는 것이 밝혀졌다. 대조적으로, 그의 ctDNA 내에, 예를 들어, 위치 545 또는 1047에 변이체를 코딩하는 돌연변이를 갖지 않는 환자의 샘플로부터의 핵산 서열은 PI3K 억제제 화합물 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염을 사용하는 치료에 반응할 가능성이 더 작다. 이러한 환자는 대안적 암 요법 예컨대 화학요법제 또는 상이한 PI3K 억제제 (본원에 사용된 바와 같이 PI3K 억제제의 상이한 유형은 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염이 아닌 억제제여야 함)를 사용하여 치료되어야 하고, 화학요법제 또는 대안적 PI3K 억제제를 사용하여 치료될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

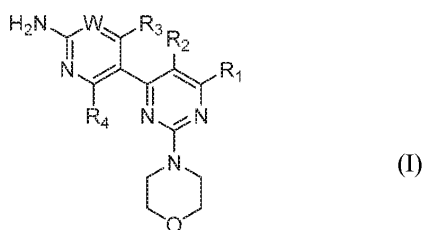
[0035] 본 발명의 방법의 일부 실시양태에서, ctDNA 내의 PIK3CA 돌연변이의 존재 또는 부재는 게놈 서열 또는 핵산 생성물에 대해 검정함으로써 검출될 수 있다.

[0036] PI3K 억제제

[0037] 본원에 개시된 방법을 사용하여 평가되는 환자는 PI3K 억제제를 사용하는 치료에 고려되는 환자이다. 본 발명에 따르면 ctDNA 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 환자는 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택되는 PI3K 억제제, 특히 PI3K 억제제 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 (BKM120 또는 화학식 (II)의 화합물 또는 부파를리십으로도 공지됨) 또는 그의 히드로클로라이드 염을 사용하는 치료에 반응할 가능성이 더 크다.

[0038] PI3 키나제 억제제는 4-[2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일]메틸]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]모르폴린 (GDC 0941로도 공지되고 PCT 공개 번호 WO 09/036082 및 WO 09/055730에 기재되어 있음), 2-메틸-2-[4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디히드로이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐]프로피오나이트릴 (BEZ 235 또는 NVP-BEZ 235로도 공지되고, PCT 공개 번호 WO 06/122806에 기재되어 있음), BKM120 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드) (BYL719로도 공지됨)를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0039] 한 실시양태에서, PI3K 억제제는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되며,



[0040]

[0041] 여기서 W는 CR<sub>w</sub> 또는 N이고,

[0042] R<sub>w</sub>는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[0043] (1) 수소,

[0044] (2) 시아노,

[0045] (3) 할로젠,

[0046] (4) 메틸,

[0047] (5) 트리플루오로메틸,

[0048] (6) 술폰아미드;

[0049] R<sub>1</sub>은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되며:

- [0050] (1) 수소,
- [0051] (2) 시아노,
- [0052] (3) 니트로,
- [0053] (4) 할로겐,
- [0054] (5) 치환 및 비치환된 알킬,
- [0055] (6) 치환 및 비치환된 알케닐,
- [0056] (7) 치환 및 비치환된 알키닐,
- [0057] (8) 치환 및 비치환된 아릴,
- [0058] (9) 치환 및 비치환된 헤테로아릴,
- [0059] (10) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴,
- [0060] (11) 치환 및 비치환된 시클로알킬,
- [0061] (12)  $-COR_{1a}$ ,
- [0062] (13)  $-CO_2R_{1a}$ ,
- [0063] (14)  $-CONR_{1a}R_{1b}$ ,
- [0064] (15)  $-NR_{1a}R_{1b}$ ,
- [0065] (16)  $-NR_{1a}COR_{1b}$ ,
- [0066] (17)  $-NR_{1a}SO_2R_{1b}$ ,
- [0067] (18)  $-OCOR_{1a}$ ,
- [0068] (19)  $-OR_{1a}$ ,
- [0069] (20)  $-SR_{1a}$ ,
- [0070] (21)  $-SOR_{1a}$ ,
- [0071] (23)  $-SO_2NR_{1a}R_{1b}$  여기서
- [0072]  $R_{1a}$ , 및  $R_{1b}$ 는 독립적으로 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0073] (a) 수소,
- [0074] (b) 치환 또는 비치환된 알킬,
- [0075] (c) 치환 및 비치환된 아릴,
- [0076] (d) 치환 및 비치환된 헤테로아릴,
- [0077] (e) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴, 및
- [0078] (f) 치환 및 비치환된 시클로알킬;
- [0079]  $R_2$ 는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되며:
- [0080] (1) 수소,
- [0081] (2) 시아노,
- [0082] (3) 니트로,

- [0083] (4) 할로겐,
- [0084] (5) 히드록시,
- [0085] (6) 아미노,
- [0086] (7) 치환 및 비치환된 알킬,
- [0087] (8)  $-COR_{2a}$ , 및
- [0088] (9)  $-NR_{2a}COR_{2b}$ , 여기서
- [0089]  $R_{2a}$ , 및  $R_{2b}$ 는 독립적으로 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0090] (a) 수소, 및
- [0091] (b) 치환 또는 비치환된 알킬;
- [0092]  $R_3$ 은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되며:
- [0093] (1) 수소,
- [0094] (2) 시아노,
- [0095] (3) 니트로,
- [0096] (4) 할로겐,
- [0097] (5) 치환 및 비치환된 알킬,
- [0098] (6) 치환 및 비치환된 알케닐,
- [0099] (7) 치환 및 비치환된 알키닐,
- [0100] (8) 치환 및 비치환된 아릴,
- [0101] (9) 치환 및 비치환된 헤테로아릴,
- [0102] (10) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴,
- [0103] (11) 치환 및 비치환된 시클로알킬,
- [0104] (12)  $-COR_{3a}$ ,
- [0105] (13)  $-NR_{3a}R_{3b}$
- [0106] (14)  $-NR_{3a}COR_{3b}$ ,
- [0107] (15)  $-NR_{3a}SO_2R_{3b}$ ,
- [0108] (16)  $-OR_{3a}$ ,
- [0109] (17)  $-SR_{3a}$ ,
- [0110] (18)  $-SOR_{3a}$ ,
- [0111] (19)  $-SO_2R_{3a}$ , 여기서
- [0112]  $R_{3a}$ , 및  $R_{3b}$ 는 독립적으로 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고:
- [0113] (a) 수소,
- [0114] (b) 치환 또는 비치환된 알킬,
- [0115] (c) 치환 및 비치환된 아릴,

[0116] (d) 치환 및 비치환된 헤테로아릴,

[0117] (e) 치환 및 비치환된 헤테로시클릴, 및

[0118] (f) 치환 및 비치환된 시클로알킬;

[0119] R<sub>4</sub>는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0120] (1) 수소, 및

[0121] (2) 할로젠.

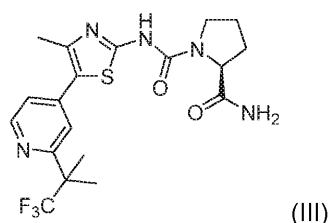
[0122] 화학식 (I)의 화합물의 정의에 사용된 바와 같은 라디칼 및 기호는 그의 전문이 본 출원에 참조로 포함되는 공개 W007/084786에 개시된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0123] 화학식 (I)의 PI3K 억제제 화합물은 그의 유리 염기 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 적합한 염은 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 디글루코네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미-술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 및 운데카노에이트. 또한, 염기성 질소-함유 기는 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드, 및 아이오다이드; 디알킬 술포네이트, 예컨대 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 술포네이트, 장쇄 할라이드, 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸, 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드, 아르알킬 할라이드, 예컨대 벤질 및 페네틸 브로마이드 등과 같은 작용제를 사용하여 4급화될 수 있다.

[0124] 화학식 (I)의 화합물의 적합한 염은 알칼리 및 알칼리 토금속 기반의 양이온, 예컨대 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 염 등, 뿐만 아니라 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 아민 양이온을 추가로 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 염기 부가염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 피리딘, 피콜린, 트리에탄올아민 등, 및 염기성 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신 및 오르니틴을 포함한다.

[0125] 본 발명의 화학식 (I)의 바람직한 화합물은 PI3K 억제제 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 (BKM120으로도 공지됨) 또는 그의 히드로클로라이드 염이다. 이 화합물의 합성은 그의 내용이 본원에 참조로 포함된 WO 2007/084786에 실시예 10으로서 기재되어 있다.

[0126] 또 다른 실시양태에서, W02010/029082에 개시된 바와 같은 다른 PI3K 억제제가 사용될 수 있다. W02010/029082는 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K)의 알파-이소형에 대한 고 선택성 억제 활성을 갖는 것으로 밝혀진 특정한 2-카르복사미드 시클로아미노 우레아 유도체를 기재한다. 본 발명에 적합한 PI3K 억제제는 하기 화학식 (III)을 갖는 화합물이다:



[0127]

[0128] (이하 "화학식 (III)의 화합물" 및 그의 제약상 허용되는 염). 화학식 (III)의 화합물은 화학적 화합물 (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 2-아미드 1-((4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일)-아미드)로도 공지되어 있다. 화학식 (III)의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 및 적합한 제제는 본원에 그 전문이 참조로 포함된 PCT 출원 번호 W02010/029082에 기재되어 있고, 그의 제조 방법은 예를 들어 그의 실시예 15에 기재되어 있다. 화학식 (III)의 화합물은 그에 대한 유리 염기 또는 임의의 제약상 허용되는



염의 형태로 존재할 수 있다. 바람직하게는, 화학식 (III)의 화합물은 그의 유리 염기 형태로 존재한다.

[0129] 본 발명의 PI3K 억제제는 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 및 그의 히드로클로라이드 염 및 (S)-피롤리딘-1,2-디카복실산 2-아미드 1-({4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일}-아미드)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0130] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 PI3K 억제제는 PI3K 억제제 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 (BKM120으로도 공지됨) 또는 그의 히드로클로라이드 염이다.

[0131] PI3K 돌연변이

[0132] 본 발명은 유체 샘플 예컨대 환자로부터의 혈액 샘플 (예를 들어, 혈청 또는 혈장)에서 PIK3CA 돌연변이에 대해 검출하거나 또는 그의 존재를 결정하는 방법을 포함한다. PIK3CA 돌연변이는 관련 기술분야에 공지되어 있다 (문헌 [Mukohara, PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications, Breast Cancer: Targets and Therapy, 2015:7 111-123]; 특정한 돌연변이는 미국 특허 8,026,053에 개시되어 있음). 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 PIK3CA 유전자 내의 엑손 1, 2, 5, 7, 9 및/또는 20에서의 임의의 PIK3CA 돌연변이에 대해 검출하거나 또는 그의 존재를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, PIK3CA 돌연변이는 하기 돌연변이 R263Q, R277W, R278W, K331E, K333N, K333N, G353D, E1093K, C1258R, E1624K, E1633K, E1634G, Q1636K, H3140K, H3140R, H3140L, 및/또는 H3139Y 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0133] 한 예에서, 표 1에 제시된 돌연변이 중 하나 이상이 검출될 수 있다.

유전자	엑손	뉴클레오티드 위치	뉴클레오티드 변화	코돈 위치	아미노산 변화
PIK3CA	1	263	G>A	88	R>Q
PIK3CA	1	277	C>T	93	R>W
PIK3CA	1	277	C>G	93	R>W
PIK3CA	1	278	G>A	93	R>Q
PIK3CA	1	331	A>G	111	K>E
PIK3CA	1	333	G>C	111	K>N
PIK3CA	1	333	G>T	111	K>N
PIK3CA	2	353	G>A	118	G>D
PIK3CA	5	1093	G>A	365	E>K
PIK3CA	7	1258	T>C	420	C>R
PIK3CA	9	1624	G>A	542	E>K
PIK3CA	9	1633	G>A	545	E>K
PIK3CA	9	1634	A>G	545	E>G
PIK3CA	9	1636	C>A	546	Q>K
PIK3CA	20	3140	A>G	1047	H>R
PIK3CA	20	3140	A>T	1047	H>L
PIK3CA	20	3139	C>T	1047	H>Y

표 1

[0134]

[0135] 샘플의 제조

[0136] 본 발명의 방법은 종양 세포를 포함하는 체액 예컨대 환자로부터의 혈액 (예를 들어, 혈청 또는 혈장)에서 PIK3CA 돌연변이에 대해 검출하는 단계를 포함한다. 본원에 사용된 "환자"는 모든 포유동물 예컨대 영장류 (특히 고등 영장류)를 포함한, 인간 또는 동물을 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 환자는 인간이다. 체액 샘플은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 대상체로부터 획득될 수 있다. 세포 DNA를 체액 샘플로부터 추출하는 방법은 또한 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 전형적으로는, 세포는 세제로 용해된다. 세포 용해 후에, 단백질을 다양한 프로테아제를 사용하여 DNA로부터 제거된다.

[0137] 검출

[0138] 샘플에서의 ctDNA의 양이 매우 적기 때문에 고도로 민감한 측정 수단이 ctDNA 내의 PIK3CA 돌연변이의 존재를 결정하는 데 바람직하다. 본 발명의 방법은 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR), 역전사-폴리머라제 연쇄 반응 (RT-PCR), 태깅-기반 검정, 직접 서열분석, 또는 비밍에 의한 ctDNA 내의 PIK3CA 돌연변이의 존재에 대해 검출함으



로써 수행될 수 있다.

- [0139] 한 예에서, 측정은 비밍(BEAMing)으로 공지된 측정을 사용하는 에멀전 중 비드 상에서의 증폭을 사용한다. 비밍은 그의 성분--비드, 에멀전, 증폭, 및 자기--를 따서 명명되었고 단일 DNA 주형 분자를 주형의 수만개의 정확한 카피를 함유하는 단일 비드로 본질적으로 전환시킨다 (문헌 [Dressman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003; 100:8817-22]; 미국 출원 일련 번호 10/562,840; 문헌 [Diehl et al., NATURE METHODS, VOL.3 NO.7, JULY 2006; 및 Li et al., NATURE METHODS, VOL.3 NO.2, FEBRUARY 2006]). 구체적으로, 비밍 방법은 오일 에멀전 중에서 PCR 반응을 수행하여 하나의 분자로부터 유래된 PCR 생성물을 하나의 나노 입자 상에 고정화시키는 단계를 포함한다. 정상 및 돌연변이된 염기는 부위에 형광 염료로 표지되고 이어서 검출된다. 유동 세포측정법이 이어서 혈장 또는 혈청에 존재하는 돌연변이체 PIK3CA DNA의 수준을 정량화하는 데 사용될 수 있다 (예를 들어 문헌 [Higgins et al. (2012) Clin Cancer Res 18: 3462-3469] 참조).
- [0140] 본 발명에 따른 방법에서 임의의 정량 분석이 이것이 각각의 분자에 대해 DNA를 정량적으로 결정할 수 있는 한 사용될 수 있다. 예를 들어, 실시간 PCR 또는 차세대 서열분석기를 포함한 매우 다양한 분자 생물학 기술이 사용될 수 있다. 임의의 유형의 차세대 서열분석기가 이것이 1개의 DNA 분자를 주형으로서 사용하여 DNA 폴리머라제로 DNA 합성을 수행하고 염기 서열을 실시간으로 결정하기 위해 각각의 염기의 반응에 대한 형광, 방출된 광 등을 검출할 수 있는 한 사용될 수 있고, 임의의 염기 인식 방법, 리드 길이, 시약 등이 또한 차세대 서열분석기를 위해 사용될 수 있다.
- [0141] 투여 및 제약 조성물
- [0142] 본 발명에 따라, 본 발명의 PI3K 억제제는 ctDNA 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 환자에서 암의 치료에 사용될 수 있다. 용어 "암"은 예를 들어, 폐암 및 기관지암; 전립선암; 유방암; 췌장암; 결장암 및 직장암; 갑상선암; 간암 및 간내 담관암; 간세포암; 위암; 신경교종/교모세포종; 자궁내막암; 흑색종; 신장암 및 신우암; 방광암; 자궁체부암; 자궁경부암; 난소암; 두경부암; 다발성 골수종; 식도암; 급성 골수 백혈병; 만성 골수 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병; 뇌암; 구강암 및 인두암; 후두암; 소장암; 비-호지킨 림프종; 흑색종; 및 용모성 결장 선종을 포함한, PI3K의 억제에 의해 유익하게 치료될 수 있는 암 질환을 지칭한다.
- [0143] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유방암 및 두경부암으로부터 선택되는 암의 치료에 사용될 수 있다.
- [0144] 바람직한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유방암인 암의 치료에 사용될 수 있다.
- [0145] 추가의 바람직한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유방암인 암의 치료에 사용될 수 있으며, 여기서 유방암은 HR+, HER2-음성 국부 진행성 또는 전이성 유방암이다.
- [0146] 화학식 (I)의 PI3K 억제제 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 바람직하게는 1일에 약 0.001 내지 1000 mg/kg 체중, 및 보다 바람직하게는 1.0 내지 30 mg/kg 체중의 범위의 용량으로 매일 경구로 투여된다. 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 투여량은, 1일에 1인당 약 10 mg 내지 약 2000 mg의 범위이다. 한 예에서, 1.0 내지 30 mg/kg 체중이다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 투여량은, 특히 온혈 동물이 성인 인간인 경우, 약 60 mg/일 내지 약 120 mg/일의 범위이다. 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물의 투여량은 성인 인간에 대해 약 60 mg/일 내지 약 100 mg/일의 범위이다. 본 발명의 PI3K 억제제는 성인 인간에게 1일 1회 계속적으로 (매일) 또는 간헐적으로 (예를 들어, 7일 중 5일) 적합한 투여량으로 경구로 투여될 수 있다. 예를 들어, 포스파티딜이노시톨 3-키나제 억제제 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염은 성인 인간에게 약 60 mg/일 내지 약 120 mg/일의 범위의 투여량으로 경구로 투여된다.
- [0147] 한 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유방암으로부터 선택되는 암의 치료에 사용될 수 있다.
- [0148] 바람직한 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유방암인 암의 치료에 사용될 수 있다.
- [0149] 추가의 바람직한 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 유방암인 암의 치료에 사용될 수 있으며, 여기서 유방암은 HR+, HER2-음성 국부 진행성 또는 전이성 유방암이다.
- [0150] 화학식 (III)의 PI3K 억제제 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 성인 또는 소아에서 바람직하게는 약 1 내

지 6.5 mg/kg의 효과적인 1일 투여량으로 경구로 투여된다. 70 kg 체중의 성인 환자에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 70 mg 내지 455 mg의 1일 투여량으로 경구로 투여된다.

[0151] 특정한 환자에 대한 치료제의 유효량은 치료될 상태, 질환의 진행 정도; 환자의 전반적 건강, 연령, 체중, 성별 및 식이, 투여의 방법 경로 및 용량 및 부작용의 중증도와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Maynard *et al.*, (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla.; Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UK] 참조). 최적 유효 투여량은 관련 기술분야에 널리 공지된 상용 시험 및 절차를 사용하여 확립될 수 있다.

[0152] 데이터

[0153] PIK3CA 핵산 돌연변이의 존재 또는 부재를 결정하는 것을 필요로 하는 본원에 기재된 임의의 방법을 수행하는 데 사용될 수 있고, 의사 또는 유전학 고문 또는 환자 또는 다른 연구원에게 결과가 통지될 수 있다. 구체적으로 결과는 다른 연구원 또는 의사 또는 유전학 고문 또는 환자에게 통신 또는 전송될 수 있는 정보의 전송가능한 형태로 보내질 수 있다. 이러한 형태는 다양할 수 있고, 유형 또는 무형일 수 있다. 결과는 설명적 진술서, 다이어그램, 사진, 차트, 영상 또는 임의의 다른 시각적 형태로 구현될 수 있다. 예를 들어, PCR 생성물의 겔 전기영동의 영상이 결과를 설명하는 데 사용될 수 있다. 변이체의 존재 또는 부재를 보여주는 다이어그램이 또한 시험 결과를 나타내는 데 유용하다. 이들 진술서 및 시각적 형태는 유형 매체 예컨대 종이, 컴퓨터 판독가능 매체 예컨대 플로피 디스크, 콤팩트 디스크 등, 또는 무형 매체, 예를 들어 이메일 형태의 전자 매체 또는 인터넷 또는 인트라넷 상의 웹사이트에 기록될 수 있다. 게다가, 결과는 또한 음향 형태로 기록되고, 전화, 팩스, 무선 휴대 전화, 인터넷 전화 등에 의해 임의의 적합한 매체, 예를 들어 아날로그 또는 디지털 케이블선, 광섬유 케이블 등을 통해 전송될 수 있다. 모든 이러한 형태 (유형 및 무형)가 "정보의 전송가능한 형태"를 구성할 것이다. 따라서, 시험 결과에 대한 정보 및 데이터는 전세계 어디에서나 생성되어 상이한 지역으로 전송될 수 있다. 예를 들어, 유전자형결정 검정이 국외에서 수행되는 경우에, 시험 결과에 대한 정보 및 데이터는 상기 기재된 바와 같은 전송가능한 형태로 생성되고 보내질 수 있다. 전송가능한 형태의 시험 결과는 따라서 미국으로 유입될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 또한 돌연변이가 개체에서 발생하는지 여부에 대한 데이터를 함유하는 정보의 전송가능한 형태를 생성하는 방법을 포괄한다. 정보의 이러한 형태는 PI3K 억제제를 사용하는 치료에 대한 환자의 반응성을 예측하고, 그 정보에 기초하여 치료 과정을 선택하고, 그 정보에 기초하여 환자를 선택적으로 치료하는 데 유용하다.

[0154] 키트

[0155] 본 발명은 표 1에 제시된 바와 같은 PIK3CA 유전자의 특정한 위치에 돌연변이가 존재하는지 여부를 결정하기 위한 키트를 추가로 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 키트는 PI3K 억제제 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염을 사용하는 치료로부터 구체적으로 이익을 얻을 환자를 선택하는 데 유용하다. 키트는 PIK3CA 유전자의 돌연변이를 검출하는 데 유용한 프라이머 및/또는 프로브를 포함할 수 있다. 키트는 핵산 대조군, 완충제, 및 사용에 대한 지침서를 추가로 포함할 수 있다.

[0156] 대안적 실시양태에서, 키트는 PI3K 억제제 화합물 (S)-피롤리딘-1,2-디카복실산 2-아미드 1-((4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에틸)-피리딘-4-일]-티아졸-2-일)-아미드) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하는 치료로부터 구체적으로 이익을 얻을 환자를 선택하는 데 유용하다.

[0157] 본 발명의 다른 특색, 목적 및 이점은 설명 및 도면으로부터, 및 청구범위 및 하기 열거되는 실시양태로부터 명백해질 것이다. 구체적으로, 본 개시내용은 하기 열거되는 실시양태에 열거된 바와 같이, 하기 측면, 유리한 특색 및 구체적 실시양태를 각각 단독으로 또는 조합으로 제공한다:

[0158] 1. 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염의 치료 유효량을 암을 갖는 환자에게 환자가 그의 순환 종양 DNA (ctDNA) 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 투여하는 단계를 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.

[0159] 2. 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염의 치료 유효량을 암을 갖는 환자에게 환자가 그의 ctDNA 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 투여하는 단계; 또는

[0160] 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염 이외의 치료제의 치료 유효량을 암을 갖는 환자에게 환자가 그의 ctDNA 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결

정되지 않은 것에 기초하여 투여하는 단계

- [0161] 를 포함하는, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0162] 3. 상기 열거된 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염 이외의 치료제가 폴베스트란트, 트라스투주맙, 라파티닙, 게피티닙, 에를로티닙, 파클리탁셀, 에베롤리무스, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 카페시타빈, 시클로포스파미드, 레트로졸, 토레미펜, 겐시타빈 히드로클로라이드, 고세렐린 아세테이트, 팔보시클립, 메게스트롤 아세테이트, 타목시펜, 팔보시클립, 페르투주맙 또는 빈블라스틴 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0163] 4. 상기 열거된 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 암이 폐암 및 기관지암; 전립선암; 유방암; 췌장암; 결장암 및 직장암; 갑상선암; 간암 및 간내 담관암; 간세포암; 위암; 신경교종/교모세포종; 자궁내막암; 흑색종; 신장암 및 신우암; 방광암; 자궁체부암; 자궁경부암; 난소암; 두경부암; 다발성 골수종; 식도암; 급성 골수 백혈병; 만성 골수 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병; 뇌암; 구강암 및 인두암; 후두암; 소장암; 비-호지킨 림프종; 흑색종; 및 용모성 결장 선종으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0164] 5. 상기 열거된 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 암이 유방암 및 두경부암으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0165] 6. 상기 열거된 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 암이 유방암인 방법.
- [0166] 7. PI3K 억제제를 사용하여 암을 갖는 환자를 치료하는 방법이며,
- [0167] 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염을 사용하는 치료를 위한 환자를 환자가 그의 순환 종양 DNA (ctDNA) 내에 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 선택하는 단계; 및
- [0168] 그 후에, 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 단계
- [0169] 를 포함하는 방법.
- [0170] 8. PI3K 억제제를 사용하여 암을 갖는 환자를 치료하는 방법이며,
- [0171] a) 유방암을 갖는 환자로부터의 ctDNA를 포함하는 혈액 또는 혈장 샘플을 ctDNA 내의 PIK3CA 돌연변이의 존재에 대해 검정하는 단계; 및
- [0172] b) 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염의 치료 유효량을 환자에게 환자가 PIK3CA 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 것에 기초하여 투여하는 단계
- [0173] 를 포함하는 방법.
- [0174] 9. 상기 열거된 실시양태 중 어느 하나에 있어서, PIK3CA 돌연변이가 PIK3CA 유전자 내의 엑손 1, 2, 5, 7, 9 및/또는 20에서의 돌연변이를 포함하는 것인 방법.
- [0175] 10. 열거된 실시양태 9에 있어서, PIK3CA 돌연변이가 하기 돌연변이 R263Q, R277W, R278W, K331E, K333N, K333N, G353D, E1093K, C1258R, E1624K, E1633K, E1634G, Q1636K, H3140K, H3140R, H3140L, 및/또는 H3139Y 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법.
- [0176] 11. 상기 열거된 실시양태 중 어느 하나에 있어서, ctDNA 내의 PIK3CA 돌연변이의 존재가 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR), 역전사-폴리머라제 연쇄 반응 (RT-PCR), 텍맨-기반 검정, 직접 서열분석, 또는 비밍으로 이루어진 군으로부터 선택되는 기술에 의해 검출되는 것인 방법.
- [0177] 12. 열거된 실시양태 8에 있어서, 투여 단계가 상기 환자당 약 60 mg 내지 약 120 mg을 경구로 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0178] 13. 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염의 치료 유효량이 환자에게 상기 환자가 그의 순환 종양 DNA (ctDNA) 내에 PIK3CA 돌연변이를 포함하는 것으로 결정된 것에 기초하여 투여되는 것을 특징으로 하는, 암을 치료하는 데 사용하기 위한 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염.
- [0179] 14. 열거된 실시양태 10에 있어서, 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일

아민 또는 그의 히드로클로라이드 염의 치료 유효량이 환자에게 상기 환자가 PIK3CA 유전자 내에 하나 이상의 돌연변이 R263Q, R277W, R278W, K331E, K333N, K333N, G353D, E1093K, C1258R, E1624K, E1633K, E1634G, Q1636K, H3140K, H3140R, H3140L, 및/또는 H3139Y를 갖는 것에 기초하여 부여되는 것을 특징으로 하는, 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염.

- [0180] 15. 암을 갖는 환자가 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염을 사용하는 치료에 반응할 가능성을 예측하는 방법이며, 환자로부터 수득된 종양 세포를 포함하는 혈액 또는 혈청 샘플을 PIK3CA 돌연변이의 존재에 대해 검정하는 단계를 포함하고, 여기서
- [0181] a) PIK3CA 돌연변이의 존재는 환자가 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염을 사용하는 치료에 반응할 증가된 가능성을 나타내고;
- [0182] b) PIK3CA 돌연변이의 부재는 환자가 5-(2,6-디-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민 또는 그의 히드로클로라이드 염을 사용하는 치료에 반응할 감소된 가능성을 나타내는 것인 방법.
- [0183] 16. 열거된 실시양태 15에 있어서, 종양 세포가 순환 종양 세포인 방법.
- [0184] 17. 열거된 실시양태 16에 있어서, 샘플이 순환 종양 DNA (ctDNA)를 포함하는 것인 방법.
- [0185] 18. 열거된 실시양태 7 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 암이 폐암 및 기관지암; 전립선암; 유방암; 췌장암; 결장암 및 직장암; 갑상선암; 간암 및 간내 담관암; 간세포암; 위암; 신경교종/교모세포종; 자궁내막암; 흑색종; 신장암 및 신우암; 방광암; 자궁체부암; 자궁경부암; 난소암; 두경부암; 다발성 골수종; 식도암; 급성 골수 백혈병; 만성 골수 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병; 뇌암; 구강암 및 인두암; 후두암; 소장암; 비-호지킨 림프종; 흑색종; 및 융모성 결장 선종으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0186] 19. 열거된 실시양태 7 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 암이 유방암 및 두경부암으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0187] 20. 열거된 실시양태 7 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 암이 유방암인 방법.
- [0188] 21. 상기 열거된 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 유방암이 HR+, HER2-음성 국부 진행성 또는 전이성 유방암인 방법.
- [0189] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는, 본원에 기재된 것들과 유사하거나 또는 동등한 많은 방법 및 물질을 인식할 것이다. 사실상, 본 발명은 어떠한 방식으로든 기재된 방법 및 물질로 제한되지 않는다. 본 발명의 목적을 위해, 하기 용어가 다음과 같이 정의된다.
- [0190] 실시예
- [0191] 실시예 1
- [0192] 연구 CBKM120F2302는, 그의 질환이 AI 요법 동안 또는 그 후에 진행된 HR+, HER2-음성 국부 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 폐경후 여성에서 부파롤리신 + 풀베스트란트 vs. 위약 + 풀베스트란트를 사용하는 치료의 효능 및 안전성을 결정하기 위해 설계된 다기관, 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조 III상 시험이었다.
- [0193] 연구를 위해, 환자를 하기 포함 및 배제 기준에 따라 선택하였다:
- [0194] 포함 기준:
- [0195] ● 국부 진행성 또는 전이성 유방암
- [0196] ● HER2-음성 및 호르몬 수용체-양성 상태 (통상의 유방암 분류 시험)
- [0197] ● 폐경후 여성
- [0198] ● 종양 샘플을 바이오마커 (PI3K 활성화 상태)의 확인을 위해 노파르티스에서 지정한 실험실로 운송하여야 함
- [0199] ● 아로마타제 억제제 치료 동안 또는 그 후의 유방암의 진행 또는 재발
- [0200] ● 고형 종양에서의 반응 평가 기준 1.1에 따른 측정가능한 질환 또는 측정가능한 질환의 부재 하의 비 측정가능한 질환 골 병변
- [0201] ● 실험실 값에 의해 규정된 적절한 골수 및 기관 기능



- [0202] 배제 기준:
- [0203] ● PI3K 억제제, AKT 억제제, mTOR 억제제 또는 폴베스트란트를 사용하는 사전 치료
- [0204] ● 전이성 질환에 대한 하나 초과와 사전 화학요법 라인
- [0205] ● 중후성 뇌 전이
- [0206] ● 코르티코스테로이드 또는 또 다른 면역억제제를 사용하는 증가하는 또는 만성 치료 (> 5일)
- [0207] ● 프로토콜에 규정된 바와 같은 활성 심장 (심장성) 질환
- [0208] ● 불안 (유해 사건에 대한 통상 용어 기준 등급  $\geq 3$ ) 또는 우울증 또는 다른 기분 장애의 병력/증거
- [0209] ● GAD-7 (7-항목 범불안 장애) 기분 척도 점수  $\geq 15$ , PHQ-9 (9-항목 환자 건강 설문지) 점수  $\geq 12$ , 또는 자살 관념에 관한 PHQ-9 질문 9에 대한 양성 반응.
- [0210] 대략 1200명의 환자를 1:1 비로 무작위화하였다. 등록은 활성화된 PI3K 경로 상태를 갖는  $\geq 334$ 명의 환자를 포함한, 최소 842명의 환자가 주요 코호트에서 무작위화될 때까지 계속되었다. 무작위화된 환자를 2개의 코호트 중 1개에 포함시켰다:
- [0211] ● 주요 코호트: 알려진 PI3K 경로 활성화 상태 (활성화된 또는 비-활성화된)를 갖는 환자로 이루어짐
- [0212] ● PI3K 알려지지 않은 코호트: 알려지지 않은 PI3K 경로 상태를 갖는 환자를 포함함
- [0213] 프로토콜에 대한 개정안 2에 따라, 연구 진입에서의 필수적인 혈액 수집을 프로토콜에 대한 개정안 2의 일부로서 2013년 6월에 실행하였다. ctDNA의 시험을 비드, 유화, 증폭, 및 자기 (비밍) 기술을 사용하여 엑손 1, 5, 7, 9, 및 20에서의 PIK3CA 핫-스팟 돌연변이의 존재를 평가하도록 설계하였다. 게다가, ctDNA별 PIK3CA 돌연변이 상태에 기초한 사전명시된 탐색적 PFS 분석을 통계적 분석 계획에서 상술하였다.
- [0214] 프로토콜에 대한 개정안 3에 따라, 전체 집단을 주요 및 PI3K 알려지지 않은 코호트 둘 다를 포함하는 것으로서 규정하고, 전체 HR+, HER2-음성 유방암 집단을 대표하였다.
- [0215] 사이클 1 제1일에 단독으로 투여되는 폴베스트란트 500 mg으로 이루어진 14일 준비 치료 후에, 환자를 사이클 1 제15일에 2개의 치료 부문: 부과플리십 + 폴베스트란트 또는 위약 + 폴베스트란트 중 하나에 무작위화하였다 (1:1). 무작위화를 PI3K 경로 활성화 상태 (활성화된, 비-활성화된, 또는 알려지지 않음) 및 내장 질환 상태 (존재 또는 부재)에 따라 계층화하였다. 내장 질환의 부재를 골 및/또는 피부, 및/또는 결절, 및/또는 유방, 및/또는 연부 조직에만 병변을 갖는 것으로서 규정하였으며; 내장 질환의 존재를 임의의 다른 위치에서의 병변으로 규정하였다.
- [0216] 시험의 1차 목적은 부과플리십 + 폴베스트란트를 사용하는 치료가 하기 집단에서 위약 + 폴베스트란트에 비해 국부 방사선 검토에 따른 무진행 생존 (PFS)을 연장시켰는지 여부를 결정하는 것이었다:
- [0217] ● 전체 집단: PI3K 경로 활성화 상태 (즉 활성화됨, 비-활성화된, 또는 알려지지 않음)와 무관하게 모두 무작위화된 환자
- [0218] ● 주요 코호트: 알려진 PI3K 경로 활성화 상태 (활성화된 또는 비-활성화된)를 갖는 모든 무작위화된 환자
- [0219] ● 활성화된 PI3K 경로 하위집단: 활성화된 PI3K 경로 상태를 갖는 모든 무작위화된 환자
- [0220] PI3K 경로 활성화 상태를 보관 종양 샘플의 분석에 기초하여:
- [0221] ● 생어 서열분석에 의해 평가된 바와 같은 엑손 1, 7, 9, 또는 20 중 하나 이상에서의 PIK3CA 유전자 내의 돌연변이, 및/또는
- [0222] ● 포스포텐신 상동체 (PTEN) 발현의 손실 (면역조직화학 [IHC]에 의해 1+ 수준으로 PTEN을 발현하는 <10%의 종양 세포 및 강도 >1+로 염색되는 어떠한 종양 세포도 없음)
- [0223] 으로서 규정하였다.
- [0224] 연구에 대한 등록을 2012년 9월에 개시하고 2014년 7월에 완료하였다. 총 1147명의 환자를 부과플리십 (1일 100 mg) + 폴베스트란트 (500 mg) (n=576) 또는 위약 + 폴베스트란트 (500 mg) (n=571)를 사용하는 치료를 받도록 무작위로 할당하였다 (1:1). 851명의 환자를 주요 코호트에 무작위화하였다 [부과플리십 + 폴베스트란트:

n= 427; 위약 + 폴베스트란트: n=424] [활성화됨: n=372 (43.7%) 및 비-활성화됨: n=479 (56.2%)]. 이러한 1차 분석에 대한 컷-오프일은 2015년 4월 29일이었다.

- [0225] 종양 평가를 무작위화 날짜 6주 후에 및 후속하여 질환 진행까지 8주마다 수행하였다. 치료 및 추적 단계 동안 종양 평가를 위해 사용된 영상화 데이터를 중앙으로 수집하고 맹검 독립적 검토 위원회에 의해 전향적으로 검토하였다.
- [0226] 모든 환자를 그의 치료 중단에 대한 이유와 무관하게 3개월마다 생존 상태에 대해 추적하였다 (동이가 철회된 경우, 환자가 생존 추적을 거절한 경우, 또는 환자가 추적 소실된 경우 제외). 3-개월 추적 스케줄을 넘어서 추가의 생존 평가를 생존 업데이트가 안전성 또는 조절 필요를 충족시키기 위해 요구되는 경우에 허용하였다.
- [0227] 독립적인 데이터 모니터링 위원회 (IDMC)는 연구 참가자의 안전성, 부파를리십 PK, 및 효능 (PFS에 기초한 무의성으로 인한 조기 중단에 대한 평가 기준)의 모니터링을 담당하였으며, 이는 시험이 가장 높은 과학적 및 윤리적 기준으로 수행되는 것을 보장하고, 보고된 데이터에 기초하여 적절한 권장사항을 제공하였다.
- [0228] 연구 운영 위원회 (SSC)를 프로토콜에 따른 시험의 투명한 관리를 보장하기 위해 수립하였다.
- [0229] 최종 PFS 분석을 미리명시된 수의 사건이 달성된 (2015년 4월 29일 데이터 컷-오프에 상응함) 후에 2015년 6월에 수행하였다.
- [0230] 전체 집단에서의 결과
- [0231] 전체 집단에서, 주요 발견은 하기이다:
- [0232] ● 전체 집단의 기준선 특징은 일반적으로 2개의 치료 부문 사이에서 잘 균형을 이루었고 AI를 포함한 선행 요법의 실패 후 진행성 HR+ 유방암을 갖는 환자 집단과 일치하였다
- [0233] ● 환자 배치: 질환의 진행은 치료 중단에 대한 가장 흔한 이유였다 (부파를리십 + 폴베스트란트 부문에서 환자의 54.3% 및 위약 + 폴베스트란트 부문에서 73%). 유해 사건 (AE)은 부파를리십 + 폴베스트란트 부문에서 13.2% 환자 vs. 위약 + 폴베스트란트 부문에서 1.8% 환자에서 치료 중단에 대한 주된 이유로서 보고되었다 (표 1-1 환자 배치 (전체 분석 세트 - 전체 집단)):

배치 이유	부파플리십 + 폴베스트란트 N=576 n (%)	위약 + 폴베스트란트 N=571 n (%)	모든 환자 N=1147 n (%)
<b>무작위화된 환자</b>			
비치료됨	2 (0.3)	2 (0.4)	4 (0.3)
치료됨	574 (99.7)	569 (99.6)	1143 (99.7)
<b>치료된 환자</b>			
치료 단계 진행 중 <sup>1</sup>	93 (16.1)	94 (16.5)	187 (16.3)
치료 종료	481 (83.5)	475 (83.2)	956 (83.3)
<b>치료되지 않는 이유</b>			
의사의 결정	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
유해 사건	1 (0.2)	0	1 (0.1)
사망	0	1 (0.2)	1 (0.1)
<b>치료 종료에 대한 주된 이유</b>			
진행성 질환	313 (54.3)	417 (73.0)	730 (63.6)
유해 사건(들)	76 (13.2)	10 (1.8)	86 (7.5)
대상체/보호자의 결정	51 (8.9)	18 (3.2)	69 (6.0)
의사의 결정	23 (4.0)	21 (3.7)	44 (3.8)
사망	7 (1.2)	5 (0.9)	12 (1.0)
연구 치료에 대한 비-순응	8 (1.4)	1 (0.2)	9 (0.8)
프로토콜 이탈	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)
추적 소실	1 (0.2)	0	1 (0.1)

<sup>1</sup> 2015년 4월 29일 데이터 컷-오프의 시점에 진행 중인 환자

[0234]

[0235]

연구는 전체 집단 및 주요 코호트 둘 다에서 PFS에 대한 그의 1차 목적을 충족하였고, 보관 중앙 조직에 기초하여 활성화된 PI3K 경로 하위집단에서 연장된 PFS에 대해 부파플리십 + 폴베스트란트 부문에 유리한 추세가 존재하였다 (그러나 이는 통계적 유의성에 도달하지는 않았음) (표 1-2).



[0236] 표 1-2 국부 영상화 검토 (FAS)에 따른 무진행 생존

	전체 집단		주요 코호트		활성화된 PI3K 경로	
	부파를 리십 + 폴베스 트란트 N=576	위약 + 폴베스 트란트 N=571	부파를 리십 + 폴베스 트란트 N=427	위약 + 폴베스 트란트 N=424	부파를 리십 + 폴베스 트란트 N=188	위약 + 폴베스 트란트 N=184
PFS 사건의 수 - n (%)	349(60.6)	435(76.2)	271(63.5)	324(76.4)	116(61.7)	144(78.3)
검열된 수 - n (%)	227(39.4)	136(23.8)	156(36.5)	100(23.6)	72(38.3)	40(21.7)
중앙 PFS (mo)	<b>6.9</b>	<b>5.0</b>	<b>6.8</b>	<b>4.5</b>	<b>6.8</b>	<b>4.0</b>
95% CI	6.8, 7.8	4.0, 5.2	5.0, 7.0	3.3, 5.0	4.9, 7.1	3.1, 5.2
중앙 PFS의 개선 (mo)	1.9		2.3		2.8	
위험 비 (계층화된 Cox 모델)	<b>0.78</b>		<b>0.80</b>		<b>0.76</b>	
95% CI	0.67, 0.89		0.68, 0.94		0.60, 0.97	
단측 p-값 <sup>1</sup> (계층화된 로그 순위 검정)	<0.001		0.003		0.014	

CI - 신뢰 구간; mo - 개월; PFS - 무진행 생존  
<sup>1</sup> 전체 2.5% 유형-1 오차를 제어하는 게이트키퍼 절차에 의해 영향을 받기 때문에, 주요 코호트에서의 PFS는 단측 2% 유의성 수준에서 시험됨. 주요 코호트에서의 PFS가 단측 2% 유의성 수준에서 통계적으로 유의하였기 때문에 PI3K 경로 활성화된 하위집단에서의 PFS는 단측 1% 유의성 수준에서 시험됨. 주요 코호트에서의 PFS가 단측 2% 유의성 수준에서 통계적으로 유의하였기 때문에 전체 집단에서의 PFS는 단측 1.4% 유의성 수준에서 시험됨.  
로그 순위 검정 및 Cox 모델 둘 다는 PI3K 경로 활성화 상태 및 내장 질환 상태에 의해 계층화됨. 활성화된 PI3K 경로 상태 내에서, 계층화된 로그 순위 검정 및 Cox 회귀 모델은 내장 질환 상태에 의해 계층화됨.

[0237]

[0238] 활성화된 PI3K 경로 하위집단에서의 PFS 증가는 단측 p 값에 기초하여 통계적으로 유의하지 않았다. PI3K 경로 활성화를 스크리닝에서 제공된 보관 종양 조직에서 평가하고, 생어 서열분석에 의한 PIK3CA 돌연변이 (엑손 1, 7, 9 또는 20에서의 명시된 돌연변이) 및/또는 번역조각화학에 의한 PTEN 발현의 손실 (<10%의 세포에서 ≤ 1+ 발현)로서 규정하였다. 도 1은 PI3K 활성화된 군 (보관 조직)에 대한 위약 + 폴베스트란트 부문에 비한 부파를리십 + 폴베스트란트 부문에 대한 PFS 생존의 확률 (%)을 보여준다.

[0239]

대략 2개월의 중앙 PFS에서의 일관된 개선이 전체 집단 및 주요 코호트 둘 다에 대해 위약 + 폴베스트란트 부문에 비해 부파를리십 + 폴베스트란트 부문에서 관찰되었다. 2.8개월의 개선이 활성화된 PI3K 경로 하위집단에서 관찰되었다. PFS의 개선이 국부 및 독립적 중앙 영상화 검토 사이에서 일치하였다.

[0240]

전체 반응률 (ORR) 및 임상 이익률 (CBR)은 또한 둘 다 부파를리십 + 폴베스트란트에 유리한 개선을 시사하였다 (표 1-3).

[0241] 표 1-3 객관적 반응률 및 임상 이익률 (전체 분석 세트- 전체 집단)

	부파를리십 + 폴베스트란트 N=576 (%)		위약 + 폴베스트란트 N=571 n (%)	
		95% CI		95% CI
객관적 반응률 (ORR: CR+PR)	11.8	(9.3, 14.7)	7.7	(5.7, 10.2)
반응의 중앙 지속기간 (개월)	7.4		7.5	
임상 이익률 (CR+PR 및 SD+비-CR/비-PD >24주)	43.8	(39.7, 47.9)	42.0	(37.9, 46.2)

[0242]

[0243] ● 부파를리십의 전체 안전성 및 내약성 프로파일은 단일-부분 및 조합 연구에서의 선행 경험 및 PI3K 억제제의 부류 효과와 일치하였으며; 보고된 유해 사건 (AE)은 일반적으로 관리가능하였다 (프로토콜에 제공되는 안내에 기초함).

[0244]

PIK3CA ctDNA 집단에서의 결과

[0245]

임상적으로 관련된 치료 효과가 순환 종양 DNA (ctDNA)에 기초하여 전향적으로 규정된 분석에서 관찰되었다. 순환 종양 DNA를 성공적으로 수집하고 치료에 무작위화된 1147명의 환자 중 587명 (51.2%)에서 분석하였다 (표 1-4). 수집된 모든 587개의 혈장 샘플은 매칭되는 보관 종양 조직 샘플을 가졌다. ctDNA 분석을 사전-계획하고, 데이터를 연구 데이터베이스 잠금 전에 생성하였다. ctDNA 추출 및 비밍 기술을 사용하는 엑손 1, 7, 9 및 20에서의 기능적 핫스팟을 커버하는 15 핫스팟 PIK3CA 돌연변이에 대한 분석의 특정한 목적을 위한 운송 및 저장을 위해 샘플을 적절하게 수집하고 제조하였으며, 이는 PIK3CA 돌연변이를 갖는 추가의 18.5% 샘플을 검출하는 능력을 제공하였다.

[0246]

이들 587명의 환자 중에서, 200명은 ctDNA별  $PIK3CA^{mut}$  이고 387명은 ctDNA별  $PIK3CA^{WT}$  였다. ctDNA별  $PIK3CA^{mut}$  를 갖는 200명의 환자 중, 87명 (43.5%)은 부파를리십 + 폴베스트란트를 사용하는 치료를 받고 113명 (56.5%)은 위약 + 폴베스트란트 요법을 받았다. ctDNA별  $PIK3CA^{WT}$  를 갖는 387명의 환자 중, 199명 (51.4%)은 부파를리십 + 폴베스트란트 및 188명 (48.6%)은 위약 + 폴베스트란트를 사용하는 치료를 받았다. 2015년 4월 29일 데이터 컷-오프에 따르면, 이용가능한 ctDNA 데이터를 갖는 환자의 대략 20%가 연구에서 진행 중이었다.

[0247]

표 1-4 분석 세트

	부파를리십 + 폴베스트란트 N=576 n (%)		위약 + 폴베스트란트 N=571 n (%)		모든 환자 N=1147 n (%)
분석 세트					
전체 분석 세트	576	(100.0)	571	(100.0)	1147 (100.0)
ctDNA 없는 환자	290	(50.3)	270	(47.3)	560 (48.8)
ctDNA 있는 환자	286	(49.7)	301	(52.7)	587 (51.2)
ctDNA 돌연변이체 ( $PIK3CA^{mut}$ )	87	(15.1)	113	(19.8)	200 (17.4)
ctDNA 야생형 ( $PIK3CA^{WT}$ )	199	(34.5)	188	(32.9)	387 (33.7)
안전성 세트	573	(99.5)	570	(99.8)	1143 (99.7)
ctDNA 없는 환자	288	(50.3)	269	(47.2)	557 (48.7)
ctDNA 있는 환자	285	(49.7)	301	(52.8)	586 (51.3)
ctDNA 돌연변이체 ( $PIK3CA^{mut}$ )	87	(15.2)	112	(19.6)	199 (17.4)
ctDNA 야생형 ( $PIK3CA^{WT}$ )	198	(34.6)	189	(33.2)	387 (33.9)
ctDNA - 순환 종양 DNA					

[0248]

[0249] 기준선 인구통계학 및 ctDNA 하위집단에서의 질환 특징은 전체 집단과 일치하였고 AI 요법에 불응성인 HR+, HER2-음성 유방암을 갖는 환자 집단을 반영하였다.

[0250] 환자 배치: 이용가능한 ctDNA 데이터를 갖는 환자의 대략 20%는 연구에서 진행 중이었고 보다 큰 비율의 환자가 데이터 컷-오프의 시점에  $PIK3CA^{mut}$  집단에서 부파클리십 치료 요법을 사용하는 요법을 계속하여 받았다.  $PIK3CA^{mut}$  집단에서 질환의 진행이 치료 중단에 대한 가장 흔한 이유였다 (부파클리십 + 폴베스트란트 부문에서 환자의 49.4% 및 위약 + 폴베스트란트 부문에서 73.5%) (표 1-5).

[0251] 표 1-5 ctDNA 있는 환자에서의 환자 배치

	ctDNA별 $PIK3CA^{mut}$ N=200 부파클리십 + 위약 + 폴베스트란트 N=87 n (%)		ctDNA별 $PIK3CA^{WT}$ N=387 부파클리십 + 위약 + 폴베스트란트 N=199 n (%)	
무작위화된 환자				
비치료됨	0	1 (0.9)	0	0
치료됨	87(100.0)	112 (99.1)	199(100.0)	188(100.0)
치료된 환자				
치료 단계 진행 중	17 (19.5)	13 (11.5)	37 (18.6)	51 (27.1)
치료 종료	70 (80.5)	99 (87.6)	162 (81.4)	137 (72.9)
치료 종료에 대한 주된 이유				
진행성 질환	43 (49.4)	83 (73.5)	107 (53.8)	122 (64.9)
유해 사건	9 (10.3)	3 (2.7)	26 (13.1)	1 (0.5)
대상체/보호자의 결정	8 (9.2)	3 (2.7)	13 (6.5)	6 (3.2)
의사의 결정	6 (6.9)	4 (3.5)	11 (5.5)	7 (3.7)
사망	1 (1.1)	3 (2.7)	3 (1.5)	1 (0.5)
연구 치료에 대한 비- 순응	2 (2.3)	1 (0.9)	1 (0.5)	0
프로토콜 이탈	1 (1.1)	2 (1.8)	0	0
추적 소실	0	0	1 (0.5)	0
ctDNA - 순환 종양 DNA				

[0252]

[0253] ctDNA 하위집단별  $PIK3CA^{mut}$ 에서의 효능 분석은:

[0254] ● 부파클리십 + 폴베스트란트 치료 부문에서의 진행 또는 사망의 위험의 임상적으로 의미있는 44% 감소 (HR 0.56; 95% CI: 0.39, 0.80), 및 위약 + 폴베스트란트 부문과 비교하여 3.2개월에서 7.0개월로의 중앙 PFS의 3.8-개월 연장을 보여주었다 (표 1-6). 어떠한 이러한 PFS 이익도 ctDNA 하위집단별  $PIK3CA^{WT}$ 에서 발견되지 않았으며 (HR 1.05; 95% CI: 0.82, 1.34) 치료 부문 둘 다에 대한 중앙 PFS는 6.8개월이었다.

[0255] 표 1-6 국부 영상화 검토 (FAS)에 따른 ctDNA 있는 환자에서의 무진행 생존 분석

	ctDNA별 <i>PIK3CA</i> <sup>mut</sup>		ctDNA별 <i>PIK3CA</i> <sup>WT</sup>	
	부파플리십 + 폴베스트란 트 N=87	위약 + 폴베스트란 트 N=113	부파플리십 + 폴베스트란 트 N=199	위약 + 폴베스트란 트 N=188
중앙 PFS (mo)	<b>7.0</b>	<b>3.2</b>	<b>6.8</b>	<b>6.8</b>
95% CI	5.0, 10.0	2.0, 5.1	4.7, 8.5	4.7, 8.6
중앙 PFS의 개선 (mo)	3.8		0	
위험 비 (비계층화됨)	<b>0.56</b>		<b>1.05</b>	
95% CI	0.39, 0.80		0.82, 1.34	
CI - 신뢰 구간; ctDNA - 순환 종양 DNA; mo - 개월; PFS - 무진행 생존				

[0256]

[0257] 이는 도 2에 도시된다.

[0258]

● 비부합성이 ctDNA별 *PIK3CA*<sup>mut</sup>인 것으로 여겨진 200개의 샘플에 대해 발견되었으며, 여기서 생어 서열분석에 의해, 보관 조직에서 99개는 돌연변이체이고, 64개는 야생형이고, 36개는 *PIK3CA* 상태에 대해 알려지지 않았다. PFS 이익이 생어 서열분석 돌연변이 상태와 무관하게, ctDNA 하위집단별 *PIK3CA*<sup>mut</sup>에 대한 모든 3개의 생어 하위군에서 유지된다. 생어 *PIK3CA* 야생형을 갖는 64명의 환자에서, 부파플리십 부문에 유리한 4.6개월 vs. 1.5개월의 중앙 PFS (HR=0.58)로의 ~3개월의 임상적으로 의미있는 개선이 있었다 (표 1-7).

[0259]

표 1-7 생어 서열분석에 의한 *PIK3CA* 돌연변이 상태별 및 국부 영상화 검토에 따른 ctDNA *PIK3CA* 돌연변이체 및 WT 하위군에서의 무진행 생존

	N (%)	사전/N (%)		중앙 PFS (mo) (95% CI)		비계층화된 HR (95% CI)
		부과플리십 + 폴베스트란트	위약 + 폴베스트란트	부과플리십 + 폴베스트란트	위약 + 폴베스트란트	
<i>PIK3CA<sup>wt</sup></i>	200 (17.4)	48/87 (55.2)	90/113 (79.6)	7.0 (5.0, 10.0)	3.2 (2.0, 5.1)	<b>0.56 (0.39, 0.80)</b>
생여 돌연변이됨	99 (8.6)	23/42 (54.8)	46/57 (80.7)	7.1 (4.6, 10.0)	3.4 (2.0, 5.3)	<b>0.58 (0.35, 0.96)</b>
생여 야생형	64 (5.6)	17/27 (63.0)	29/37 (78.4)	4.6 (3.3, 15.1)	1.5 (1.4, 5.1)	<b>0.58 (0.32, 1.05)</b>
생여 알러지지 않음	36 (3.1)	7/17 (41.2)	15/19 (78.9)	7.0 (5.0, NE) 14.2)	5.1 (1.4, 14.2)	<b>0.44 (0.18, 1.10)</b>
<i>PIK3CA<sup>wt</sup></i>	387 (33.7)	124/199 (62.3)	126/188 (67.0)	6.8 (4.7, 8.5)	6.8 (4.7, 8.6)	1.05 (0.82, 1.34)
생여 돌연변이됨	40 (3.5)	10/21 (47.6)	10/19 (52.6)	4.4 (1.6, NE)	10.7 (3.0, NE)	1.18 (0.49, 2.85)

생여 아생형	243	(21.2)	82/123	(66.7)	84/120	(70.0)	5.1	(3.5, 8.5)	4.7	(3.3, 8.5)	0.98	(0.72, 1.32)
생여 알리지기	100	(8.7)	31/54	(57.4)	29/46	(63.0)	8.5	(5.7, 8.9)	6.9	(5.1, 14.2)	1.15	(0.69, 1.91)
양음												
CI - 신뢰 구간; ctDNA - 순환 종양 DNA; HR - 위험 비; mo - 개월; NE - 추정가능하지 않음; PFS - 무진행 생존												

● 전체 반응률 및 임상 이익률: 부파를리십 + 폴베스트란트 치료 부문에 대한 ORR은 위약 + 폴베스트란트 부문에 대한 3.5%와 비교하여 18.4%였고 각각의 CBR은 47.1% vs. 31.9%였다. 반응의 중앙 지속기간은 ctDNA 하위 집단별  $PIK3CA^{mut}$ 에서 부파를리십 vs. 대조군 부문에 대해 7.5개월 vs. 4.5개월이었다 (표 1-8).

[0263] 표 1-8 ctDNA 하위집단에서의 객관적 반응률 및 임상 이익률

	ctDNA별 <i>PIK3CA</i> <sup>mut</sup>		ctDNA별 <i>PIK3CA</i> <sup>WT</sup>	
	부파를리십 + 폴베스트란 트 N=87	위약 + 폴베스트란 트 N=113	부파를리십 + 폴베스트란 트 N=199	위약 + 폴베스트란 트 N=188
객관적 반응률 (%)	18.4	3.5	11.6	10.6
95% CI	10.9, 28.1	1.0, 8.8	7.5, 16.8	6.6, 16.0
반응자에 대한 반응의 중앙 지속기간 (개월)	7.5	4.5	7.4	11.1
임상 이익률 <sup>1</sup> (%)	47.1	31.9	42.7	50.0
95% CI	36.3, 58.1	23.4, 41.3	35.7, 49.9	42.6, 57.4

<sup>1</sup> 임상 이익률 = 최상의 반응의 완전 반응, 부분 반응, 또는 ≥24주 동안의  
안정한 질환

CI- 신뢰 구간; ctDNA - 순환 종양 DNA

[0264]

[0265] ● ctDNA 상태별 *PIK3CA*<sup>mut</sup>에 기초한 폭포 플롯은 부파를리십 + 폴베스트란트를 사용하여 치료된 보다 많은 환자가 위약 + 폴베스트란트를 받은 환자들과 비교하여 중앙 수축을 경험하였다는 것을 보여주었다 (도 3)

[0266] ● *PIK3CA*<sup>mut</sup> 하위집단에 대한 OS에서의 부파를리십 + 폴베스트란트 부문에 유리한 추세 (HR 0.62; 95% CI: 0.36, 1.05) (도 4), 그러나 이들 데이터는 현재 미숙하다 (부파를리십 + 폴베스트란트 및 위약 + 폴베스트란트 부문에 대해 데이터 컷-오프일에 각각 21 및 37건의 사망이 보고됨).

[0267] ctDNA 하위집단별 *PIK3CA*<sup>WT</sup>에서의 효능 분석은 하기를 보여주었다:

[0268] ● ctDNA별 *PIK3CA*<sup>WT</sup>로서 카테고리화된 환자에 대해 어떠한 PFS 이익도 없었다 (부문 둘 다에 대한 중앙 PFS는 6.8개월이었음) (HR 1.05; 95% CI: 0.82, 1.34) (표 1-6)

[0269] ● 중앙 PFS의 3.8-개월 연장이 PFS가 생어 서열분석에 의해 결정된 바와 같은 *PIK3CA* 돌연변이를 갖는 276명의 환자에 기초하여 생어 서열분석을 사용하여 보관 중앙 조직에서 분석되는 경우에 관찰되지 않았으며; 중앙 PFS는 부파를리십 + 폴베스트란트 부문에 대해 5.3개월 vs. 위약 + 폴베스트란트 부문에 대해 4.7개월이었다 (HR 0.81; 95% CI: 0.60, 1.08)

[0270] ● OS에서의 어떠한 차이도 ctDNA 하위집단별 *PIK3CA*<sup>WT</sup>에 대한 2개의 치료 부문 사이에서 현재 관찰되지 않았다 (도 4).

[0271] ● 비부합성이 중앙 조직에서의 ctDNA별 *PIK3CA* 돌연변이 상태 평가 vs. 생어 서열분석 사이에서 관찰되었다. 표 1-7에 제시된 바와 같이, ctDNA별 *PIK3CA*<sup>mut</sup>를 갖는 200개의 샘플 중, 보관 중앙 조직에서 99개는 돌연변이 (들)를 갖고, 64개는 *PIK3CA*에 대한 야생형이고, 36개는 *PIK3CA*에 대한 알려지지 않은 상태로 여겨졌다. 비부합성은 또한 ctDNA별 *PIK3CA*<sup>WT</sup>인 것으로 여겨진 387개의 샘플에 대해 발견되었으며 여기서, 생어 서열분석에 의해 보관 중앙 조직에서, 243개는 야생형이고, 40개는 돌연변이체이고, 100개는 *PIK3CA* 상태에 대해 알려지지 않았다



[0272] ● PFS 이익은 생어 서열분석 돌연변이 상태와 무관하게, ctDNA 하위군별  $PIK3CA^{mut}$ 에서 유지되었다 (표 1-7)

[0273] 하기 표 1-9는 연구에서의 보관 종양 조직에서의 PIK3CA 돌연변이 상태에 기초한 치료 요법의 효능의 비교를 제공한다.

[0274] 표 1-9 보관 종양 조직 및 기준선 ctDNA 샘플에서의 PIK3CA 돌연변이 상태에 기초한 연구 요법의 효능

$PIK3CA$ 상태	치료	생어 서열분석에 의해 분석된 보관 종양 샘플에 기초한 데이터		BEAMing 검정에 의해 ctDNA 내의 $PIK3CA$ 에 대해 분석된 혈장 샘플에 기초한 데이터	
		mPFS (95% CI) 개월 사건 n/N	HR (95%CI)	mPFS (95% CI) 개월 사건 n/N	HR (95%CI)
$PIK3CA$ 돌연변이	위약	4.7 (3.2, 6.3) n/N=106/140	0.80 (0.6- 1.08)	3.2 (2-5.1) n/N=90/113	0.56 (0.39- 0.80)
	임상시험 부분	5.3 (4.6, 7.1) n/N=81/136		7 (5-10) n/N=48/87	
Exon 9 돌연변이	위약	3.7 (1.9, 9.4) n/N=45/57	0.80 (0.5- 1.28)	3.2 (1.4-5.1) n/N=41/52	0.6 (0.36- 0.99)
	임상시험 부분	7.9 (4.2, 10.0) n/N=29/51		7.9 (4.6- 10.5) n/N=25/43	
Exon 20 돌연변이	위약	5.0 (3.1, 5.8) n/N=53/71	0.83 (0.56- 1.24)	3.2 (1.4-5.2) n/N=46/55	0.46 (0.26- 0.80)
	임상시험 부분	5.1 (4.2, 6.8) n/N=45/72		7.1 (4.6-NA) n/N=18/36	
야생형	위약	4.2 (3.2, 5.0) n/N=224/292	0.79 (0.65- 0.96)	6.8 (4.7-8.6) n/N=126/188	1.02 (0.79- 1.30)
	임상시험 부분	6.9 (4.6, 7.7) n/N=187/292		6.8 (4.7-8.5) n/N=124/199	

[0275]

[0276] 데이터의 강건성

[0277] 전체적으로, ctDNA 하위집단은 환자 및 질환 특징, 및 선행 요법에 관하여 전체 집단과 일치하였다. 그러나, 몇몇 잠재적인 불균형이 2개의 치료 부분 사이에서 발견되었으며, 이는 치료 이익의 평가에 영향을 미친 것으로 가정되었을 수 있다.

[0278] ctDNA 하위집단별  $PIK3CA^{WT}$ 에 비한 ctDNA 하위집단별  $PIK3CA^{mut}$ 에서 관찰된 치료 효과의 강건성을 추가로 조사하기 위해, 추가의 지지적 분석을 수행하였다.

[0279] 다변량 분석

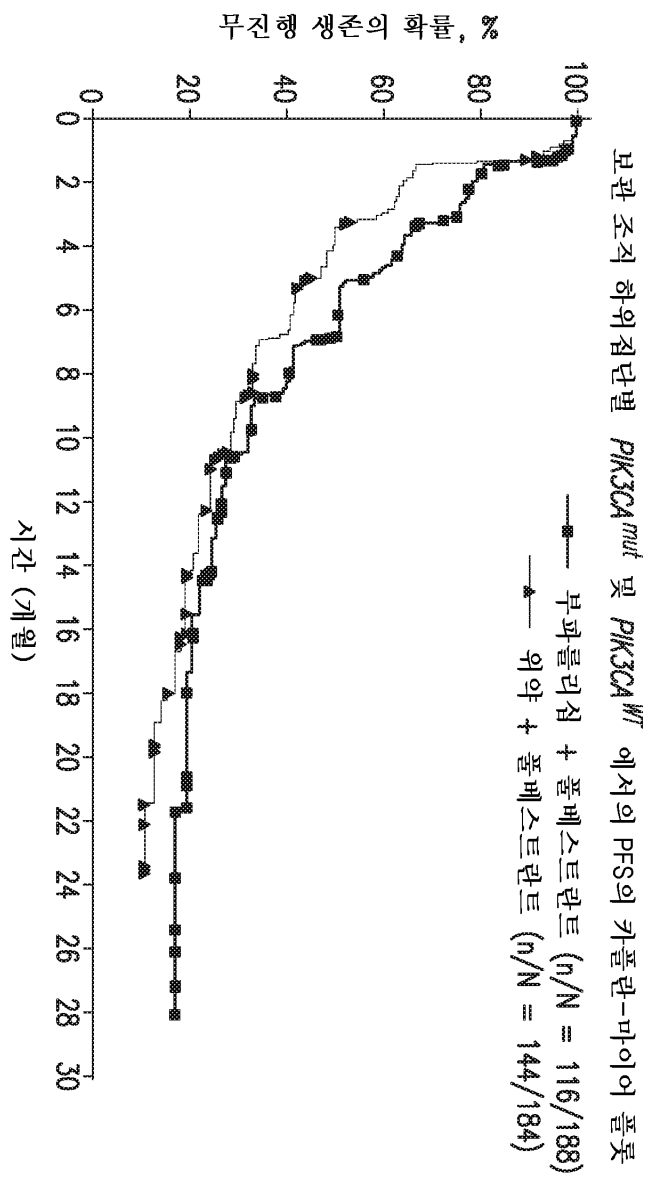
[0280] ctDNA에 걸친, ctDNA 하위집단별  $PIK3CA^{mut}$  및 ctDNA 하위집단별  $PIK3CA^{WT}$  기준선 특징의 후향적 평가는 하기 잠

재적으로 관련된 불균형을 확인시켜주었다:

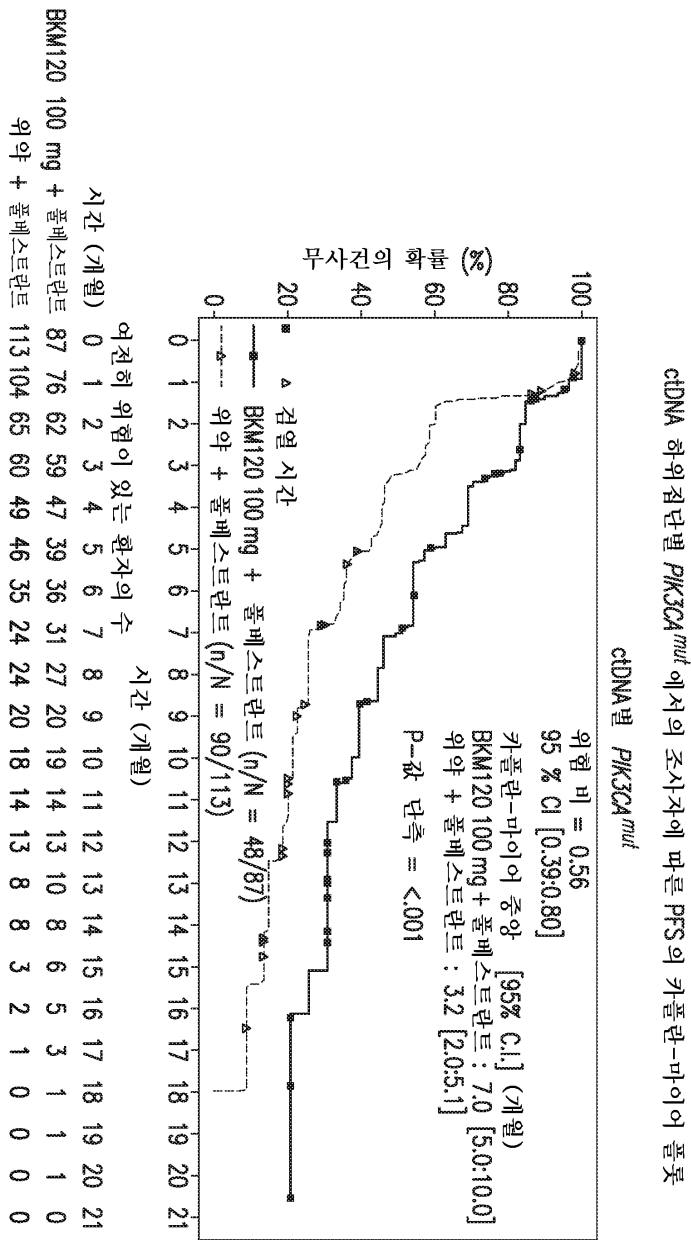
- [0281] ● (부과를리십 + 폴베스트란트 vs. 위약 + 폴베스트란트에 대한) ctDNA 하위집단별  $PIK3CA^{mut}$ 에서:
- [0282] ● 초기 진단에서 연구 진입까지의 중앙 시간: 73.8 vs. 51.3개월
- [0283] ● 내장 질환: 60.9% vs. 68.1%의 환자 (유사한 백분율의 환자가 간 전이로 보고됨에 따라 [3% vs. 36.3%] 폐 전이를 갖는 환자의 비율에서의 차이 [27.6% vs. 37.2%]에 의해 주로 유도됨)
- [0284] ● ctDNA 하위집단별  $PIK3CA^{WT}$ 에서:
- [0285] ● 초기 진단에서 연구 진입까지의 중앙 시간: 78.5 vs. 63.7개월
- [0286] ● 전이성 세팅에서의 화학요법: 20.1% vs. 29.8%
- [0287] 초기 진단 후 진행까지의 중앙 시간은  $PIK3CA^{mut}$  및  $PIK3CA^{WT}$  하위집단 둘 다에 대한 부과를리십 + 폴베스트란트 치료 부문에서 보다 길었다 (이는 따라서 잠재적으로 보다 무통성인 질환을 나타낼 수 있었음). 그러나, 초기 진단에서 연구 진입까지의 시간에서 관찰된 차이는:
- [0288] a. 유사한 차이가 전체 집단 및 모든 하위군에 대해 관찰되었으나 이들은 동일한 크기의 임상 이익으로 전환되지는 않았음
- [0289] b. 이 차이는 초기 진단에서 최초 재발까지의 시간에서 거의 전적으로 설명되었으며; 후속 치료 결과에 대한 질환 예후 (또는 질환 여행)는 모든 환자에 대해 그의 최초 재발 후에 유사한 것으로 나타남
- [0290] c. 가장 최근의 요법에 대한 진행까지의 중앙 시간은 치료 부문 둘 다에 대해 유사하였으며 이는 ctDNA 하위집단별  $PIK3CA^{mut}$ 에 대한 연구 진입의 시간에서의 대등한 질환 상태를 시사함 ( $PIK3CA^{mut}$  집단에서의 약간의 차이, 즉 15.9 vs. 13.6개월)
- [0291] 에 따라 매우 무효화되었다.
- [0292] 이들 불균형을 고려하여, 다변량 Cox 회귀 분석을 수행하여 공변량-조정된 치료 효과 추정치, 즉 조정된 위험 비를 획득하였다. 이들 조정된 위험 비는 1차 위험 비의 강건성 및 ctDNA 하위집단에서 불균형이었던 잠재적인 기준선 예후 인자에 대한 그의 감수성의 평가를 가능하게 한다. 취해진 접근법은 하기와 같았다:
- [0293] ● 공변량-조정된 치료 효과 추정치를 하기 인자: 치료, 공변량: 내장 질환, 진단에서 최초 재발까지의 시간  $\geq$  24개월, 마지막 치료에서 진행까지의 시간  $\geq$  6개월을 사용하여 다변량 Cox 회귀 모델에 기초하여 획득하였다
- [0294] ● 공변량 상호작용에 의한 치료를 내장 질환, 진단에서 최초 재발까지의 시간  $\geq$  24개월, 및 마지막 치료에서 진행까지의 시간  $\geq$  6개월에 대해 조사하였다. 각각의 공변량에 대해, 치료, 공변량, 및 공변량 상호작용에 의한 치료를 포함하는 모델을 고려하였다.
- [0295] 다변량 Cox 분석으로부터의 결과는 치료-공변량 상호작용항이 통계적으로 유의하지 않았기 때문에 치료와 내장 질환, 마지막 치료에서 진행까지의 시간, 또는 진단에서 최초 재발까지의 시간 사이의 상호작용의 증거를 보여 주지 않았다. ctDNA 하위집단별  $PIK3CA^{mut}$ 에서의 공변량-조정된 치료 효과 추정치는 미조정된 위험 비와 일치하였다 (HR 0.56; 95% CI: 0.39, 0.81).
- [0296] 결론적으로, 이들 데이터는 기준선 특징에서 관찰된 불균형이 치료 효과 추정치에 영향을 미치지 않았다는 것을 시사한다.

도면

도면1

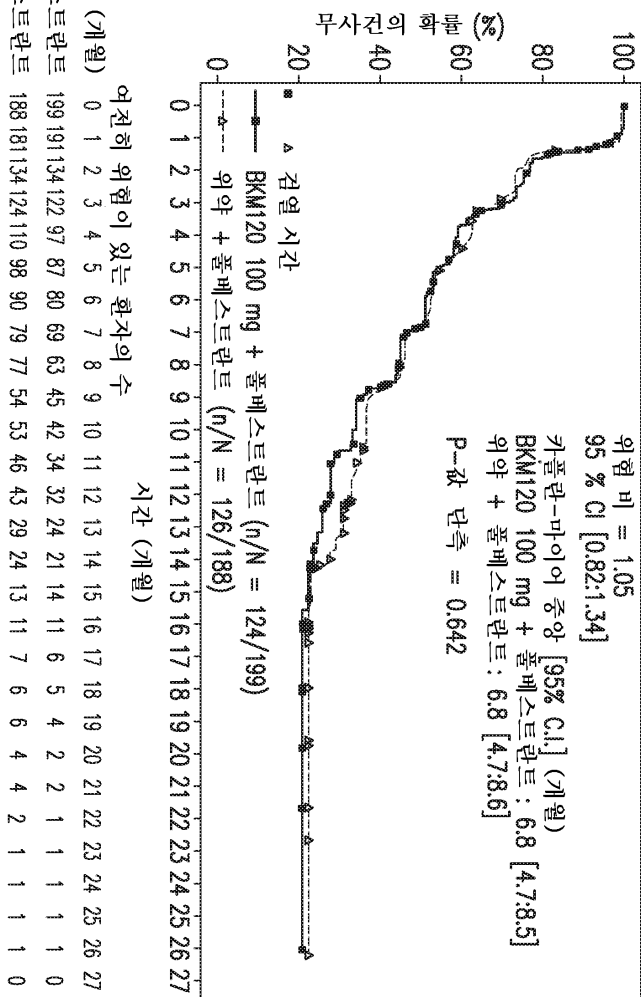


도면2a



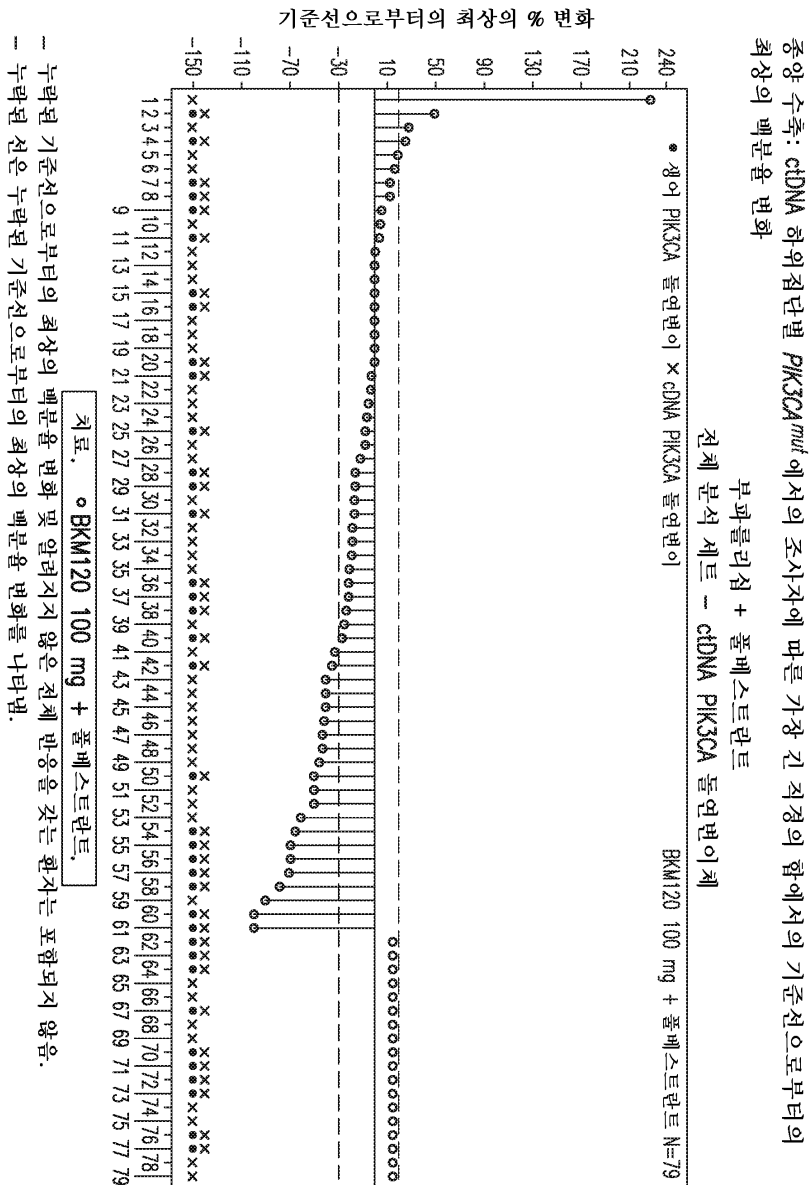
ctDNA 하위집단별 PIK3CA<sup>WT</sup> 에서의 조사자에 따른 PFS의 카플란-마이어 플롯

ctDNA 별 PIK3CA<sup>WT</sup>

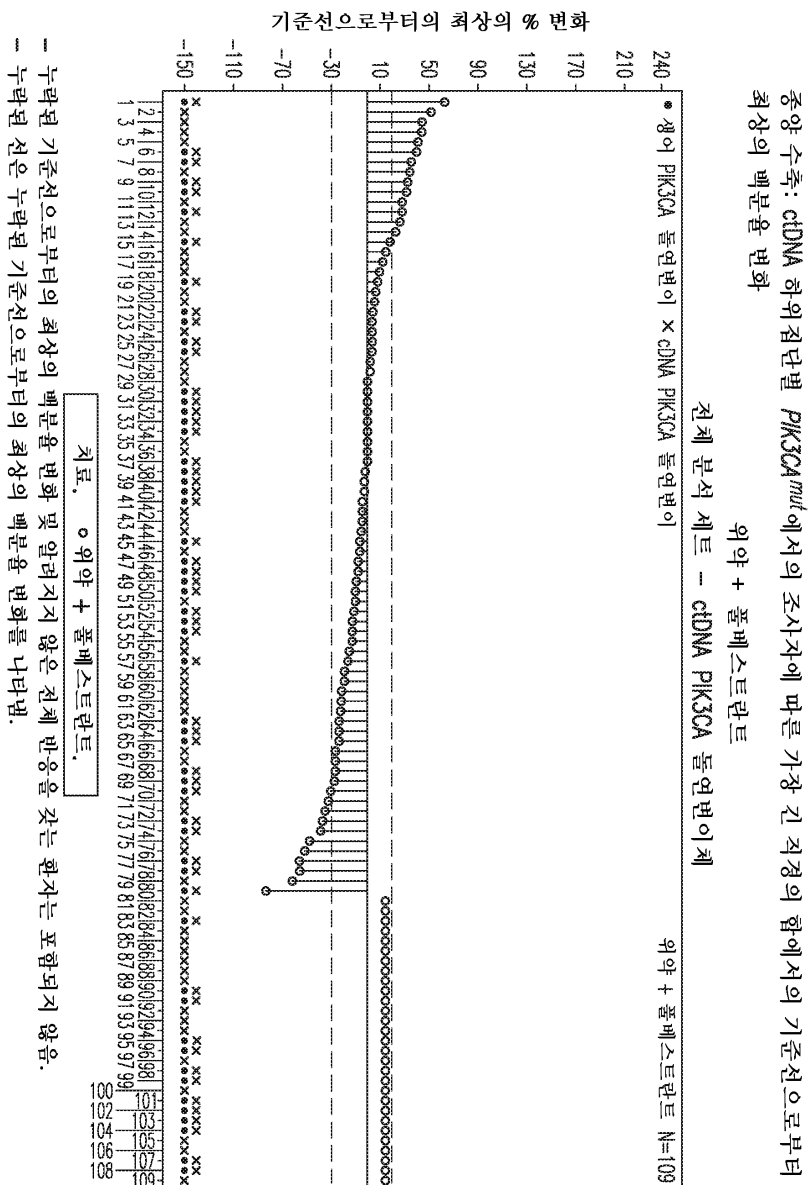


도면2b

도면3a

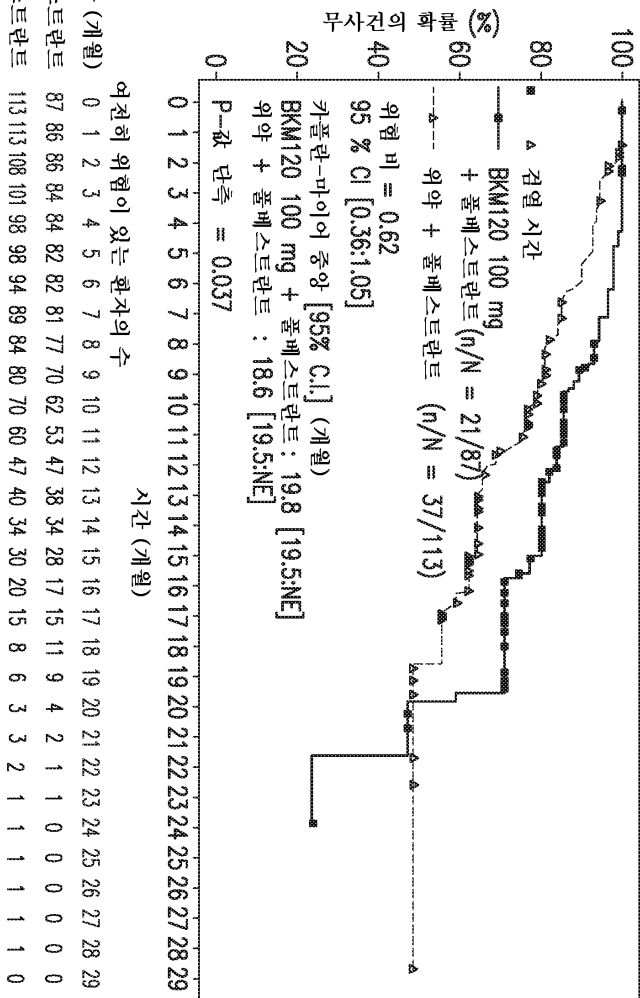


도면3b





cDNA 하위집단별 *PIK3CA<sup>mut</sup>* 에서의 OS의 카플란-마이어 플롯  
cDNA 별 *PIK3CA<sup>mut</sup>*



도면4a

도면4b

