

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **028420**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.11.30

(21) Номер заявки
201590332

(22) Дата подачи заявки
2013.08.05

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОР B-RAF, ИНГИБИТОР EGFR И, НЕОБЯЗАТЕЛЬНО, ИНГИБИТОР PI3K-АЛЬФА**

(31) **61/680,473**

(32) **2012.08.07**

(33) **US**

(43) **2015.06.30**

(86) **PCT/US2013/053619**

(87) **WO 2014/025688 2014.02.13**

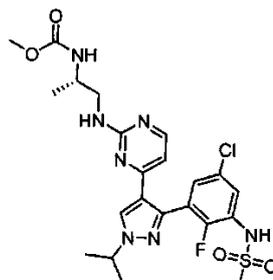
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (СН)

(72) Изобретатель:
**Капонигро Джордано, Стьюарт
Даррин (US), Муту-Де Парсеваль Лор
(СН)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2011025927
WO-A1-2011028540
WO-A1-2011046894
WO-A1-2010029082
WO-A1-2013070996

(57) Изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей ингибитор B-Raf формулы А или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор EGFR, который представляет собой эрлотиниб или цетуксимаб, для одновременного, раздельного или последовательного введения. Изобретение также относится к применению такой комбинации для лечения пролиферативного заболевания и также относится к способу лечения пролиферативного заболевания, которое характеризуется мутацией B-Raf. Способ включает одновременное, раздельное или последовательное введение терапевтически эффективного количества ингибитора B-Raf формулы А или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора EGFR, который представляет собой эрлотиниб или цетуксимаб



Формула А

B1**028420****028420****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Комбинация ингибитора киназы B-Raf и ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, также известного как ErbB-1 или HER-1) и, необязательно, ингибитора фосфатидилинозитол 3-киназы (PI 3-киназы или PI3K), который применяется для лечения пролиферативных заболеваний. Данное изобретение также относится к применению таких комбинаций в лечении пролиферативных заболеваний; к фармацевтическим композициям комбинаций средств и способов лечения субъектов, страдающих пролиферативным заболеванием, включая введение терапевтически эффективного количества такой комбинации субъекту.

Уровень техники

Протеинкиназы представляют собой большое семейство белков, которые играют центральную роль в регулировании широкого спектра клеточных процессов и поддержании контроля над клеточными функциями. Абберантная киназная активность наблюдается на многих стадиях заболевания, включая доброкачественные и злокачественные пролиферативные заболевания, также как и заболевания, обусловленные недопустимой активацией иммунной и нервной систем.

Семейство Raf серин/треониновых киназ включает три члена: C-Raf (или Raf-1), B-Raf и A-Raf. Активирующий аллель B-Raf был идентифицирован в ~70% меланом, 40% папиллярного рака щитовидной железы, 30% низкодифференцированного рака яичников и 10% колоректального рака. Большинство мутаций B-Raf найдены внутри киназного домена с одной заменой (V600E), ответственной за 80%. Мутированные B-Raf белки активируют Raf-МЕК-ERK путь либо посредством повышенной киназной активности по отношению к МЕК либо путем активирования C-Raf. Ингибитор B-Raf в существующей комбинированной терапии ингибирует клеточные процессы, затрагивающие B-Raf киназу, блокируя сигнальный каскад в этих раковых клетках и, в конечном итоге, вызывая остановку роста и/или смерть клеток. Ингибиторы B-Raf, применяемые в существующих комбинациях, в общем и конкретно описаны в опубликованной РСТ патентной заявке WO 2011/025927, которая включена здесь посредством ссылки.

Существует три класса PI3-киназ (PI3K). Ферменты класса I состоят из гетеродимеров, имеющих регуляторный (p85) домен и каталитическую (p110) субъединицу, для которой существует четыре изоформы: p110 α , p110 β , p110 δ и p110 γ . Изоформы α и β экспрессируются убиквитарно; α связана выше по сигнальным путям, главным образом, с рецепторными тирозинкиназами, тогда как β может быть посредником сигналов и от рецепторов, сопряженных с G-белком, и от рецепторных тирозинкиназ. Изоформы δ и γ экспрессируются прежде всего в лимфоцитах и играют важные роли в регуляции иммунных ответов.

Усиление PI3K сигналинга распространено во многих типах человеческого рака и включает дезактивацию гена-супрессора опухолевого роста PTEN, амплификацию/оверэкспрессию или активирующую мутацию некоторых рецепторных тирозинкиназ (например, erbB3, erbB2, EGFR), амплификацию геномных областей, содержащих АКТ, амплификацию PIK3CA (гена, кодирующего p110 α) и мутации в p110 α . Как недавно было найдено, больше чем 30% различных типов солидных опухолей содержат мутации PIK3CA. При такой частоте мутаций PIK3CA является одним из наиболее часто мутированных генов, идентифицированных при человеческих раковых образованиях. Ингибиторы PI3K, применяемые в настоящем способе, имеющие ингибирующую активность для α -изоформы PI3-киназ, описаны в WO 2010/029082, который включен здесь посредством ссылки.

EGFRs являются трансмембранными рецепторами, представленными на клеточной мембране. У них есть внеклеточная связывающая часть, трансмембранная часть и внутриклеточная тирозинкиназная часть. EGFRs играют важную роль в управлении нормальным клеточным ростом, апоптозом и другими клеточными функциями. Нарушение активности EGFR может привести к непрерывной или аномальной активации рецепторов, вызывающей нерегулируемое клеточное деление.

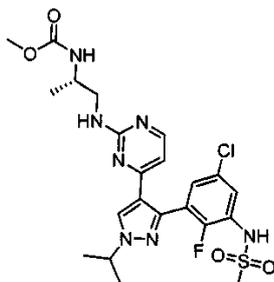
В области техники известны ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста. Как правило, они являются либо низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназ, такими как эрлотиниб и gefитиниб, или моноклональными антителами. Анти-EGFR моноклональные антитела, такие как цетуксимаб и панитумумаб, являются особенно используемыми ингибиторами EGFR для применения по данному изобретению. Цетуксимаб, его препарат и применение для лечения пролиферативных заболеваний раскрыты в патенте США № 6217866, который здесь включен посредством ссылки. Панитумумаб, его препарат и применение для: лечения пролиферативных заболеваний раскрыты в патенте США № 6235883, который здесь включен посредством ссылки.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации, содержащей: а) ингибитор B-Raf, б) ингибитор EGFR и, необязательно, в) ингибитор PI3K, применяемый для отдельного или одновременного или последовательного введения субъекту, нуждающемуся в этом для лечения или профилактики пролиферативного заболевания.

Настоящее изобретение в особенности относится к терапевтической комбинации, содержащей:

а) B-Raf ингибитор формулы



или его фармацевтически приемлемую соль (в дальнейшем в этом документе называемую соединением А).

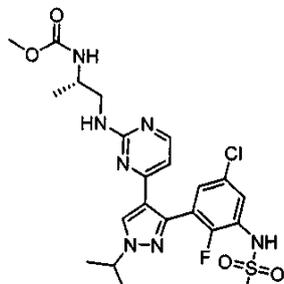
- b) ингибитор EGFR и, необязательно,
- c) PI3K ингибитор.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации, содержащей: а) ингибитор V-Raf, б) ингибитор EGFR и, необязательно, c) ингибитор PI3K, применяемый для раздельного или одновременного или последовательного введения субъекту, нуждающемуся в этом для лечения или профилактики пролиферативного заболевания.

Настоящее изобретение в особенности относится к терапевтической комбинации, содержащей:

- а) V-Raf ингибитор формулы

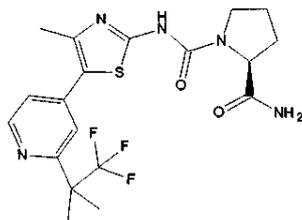


или его фармацевтически приемлемую соль (в дальнейшем в этом документе называемую "соединением А").

- b) ингибитор EGFR и, необязательно,
- c) PI3K ингибитор, в особенности селективный PI3K- α ингибитор.

Настоящее изобретение особенно относится к терапевтической комбинации, в которой ингибитор EGFR является ингибитором тирозинкиназы, таким как эрлотиниб, или ингибитор EGFR является моноклональным антителом, таким как цетуксимаб.

В области техники известны PI3K ингибиторы. Дополнительный ингибитор PI3K в особенности является селективным ингибитором PI3K- α , который представляет собой производное 2-карбоксамид циклоамино мочевины, описанное в WO 2010/029082, (S)-пирролидин-1,2-дикарбоновая кислота 2-амид 1-({4-метил-5-[2-(2,2,2-трифторо-1,1-диметил-этил)пиридин-4-ил]тиазол-2-ил}амид) или его фармацевтически приемлемую соль, формулы



(в дальнейшем в этом документе называемую "соединением В").

Далее здесь двойные комбинации соединения А и EGFR ингибитора, тройные комбинации соединения А, EGFR ингибитора, и ингибитор PI3K формулы I и, более конкретно, двойные комбинации соединения А и цетуксимаба и тройные комбинации соединения А и цетуксимаба и соединения В будут упоминаться как комбинации по изобретению.

Настоящее изобретение, в частности, имеет отношение к комбинации по изобретению, применяемой для раздельного, или одновременного, или последовательного введения субъекту, нуждающемуся в этом для лечения или профилактики пролиферативного заболевания.

Настоящее изобретение также имеет отношение к комбинации по изобретению для применения в приготовлении фармацевтической композиции для лечения пролиферативного заболевания.

Настоящее изобретение дополнительно имеет отношение к комбинации по изобретению для приготовления фармацевтической композиции или лекарственного препарата для лечения пролиферативного

заболевания.

Настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего от пролиферативного заболевания, включающему введение указанному субъекту комбинации по изобретению в количестве, которое является суммарно терапевтически эффективным в отношении пролиферативного заболевания.

Общие термины, использованные здесь, имеют следующее значение, если явным образом не заявлено иначе.

Термины "включающий" и "имеющий в своем составе" использованы здесь в их открытом и неограничивающем смысле, если не указано иное.

Термины "в единственном числе" и подобные ссылки в контексте описания изобретения (особенно в контексте нижеследующей формулы изобретения) должны быть истолкованы как покрывающие и единственное и множественное число, если иначе не обозначено или явно не противоречит контексту. При использовании множественного числа для соединений, солей и т.п. подразумевается, что также может быть использовано единственное число для соединения, соли и т.п.

Термины "комбинация", "терапевтическая комбинация" или "фармацевтическая комбинация" при использовании здесь определяют или фиксируемую комбинацию в форме одной единицы дозировки, или набор составных частей для объединенного введения, где соединение А и соединение В могут быть введены независимо в одно и то же время или отдельно в пределах временных интервалов, которые позволяют, чтобы партнеры по комбинации имели кооперативный, например синергетический, эффект.

Термин "фармацевтическая композиция" определен здесь, как означающий смесь или раствор, содержащий по меньшей мере одно терапевтическое средство, для введения субъекту, например млекопитающему или человеку, для профилактики или лечения конкретного заболевания или состояния, затрагивающего млекопитающее.

Термин "фармацевтически приемлемый" определен здесь, как означающий те соединения, материалы, композиции и/или дозированные формы, которые являются в рамках тщательной медицинской оценки подходящими для контакта с тканями субъекта, например млекопитающего или человека, без чрезмерной токсичности, раздражающего аллергического ответа и других проблемных осложнений, соразмерных с разумным соотношением выгода/риск.

Термин "комбинированное лекарственное средство", используемый в описании заявки, означает, прежде всего, "набор из составных частей" в том смысле, что комбинацию компонентов а) и б), указанную выше, можно вводить независимо или в виде различных фиксированных комбинаций, содержащих известные количества каждого из компонентов а) и б), т.е. одновременно или в разное время. В таком случае компоненты набора из составных частей можно вводить, например, одновременно или в хронологическом порядке, т.е. в разное время и с одинаковыми или различными интервалами для любой составной части набора. Соотношение общих количеств компонента а) и компонента б), которые вводят в виде комбинированного препарата, может изменяться, например, в зависимости от типа субпопуляции пациентов, подлежащих лечению, или от состояния конкретного пациента.

Термин "со-введение" или "совместное введение", используемый в описании заявки, подразумевает как охватывающий введение выбранных терапевтических средств одному и тому же пациенту и также включает режимы лечения, в которых средства не обязательно вводятся тем же самым путем введения или в то же самое время.

Термин "лечить" или "лечение", используемый в описании заявки, включает лечение, освобождающее от, сокращающее или облегчающее по меньшей мере один симптом у пациента или влияющее на задержку прогрессирования болезни. Например, лечение может приводить к уменьшению одного или нескольких симптомов заболевания или к полной ликвидации заболевания, такого как рак. В рамках значения настоящего изобретения термин "лечение" также обозначает остановку, задержку проявления (т.е. период до клинического проявления болезни) и/или снижение риска развития или ухудшения заболевания. Термин "защитить" при использовании здесь означает предотвращение, задержку или излечение или все вместе, если приемлемо, развития, или продолжения, или усугубления заболевания у субъекта.

Термин "суммарно терапевтически активные" или "суммарный терапевтический эффект" обозначает, что терапевтические средства могут быть даны теплокровному животному, в особенности человеку, подлежащему лечению, по отдельности (хронологически разнесенным образом, в особенности последовательным образом) через предпочтительные интервалы времени, при условии демонстрации (предпочтительно синергического) взаимодействия (суммарный терапевтический эффект). Обстоит ли так дело, среди прочего, может быть определено нижеследующим образом: по уровням в крови, показав, что оба соединения присутствуют в крови человека, получающего лечение, по меньшей мере, во время определенных временных интервалов.

Термин "фармацевтически эффективное количество", или "клинически эффективное количество", или "терапевтически эффективное количество" комбинации терапевтических средств является количеством, достаточное для обеспечения заметного улучшения по сравнению с исходным уровнем клинически наблюдаемых признаков и симптомов заболевания, подлежащего лечению комбинацией.

Термин "субъект" или "пациент" при использовании здесь включает животных, которые могут страдать от или быть подвержены раку или другому заболеванию, подразумевая прямо или косвенно рак.

Примеры субъектов включают млекопитающих, например людей, собак, коров, лошадей, свиней, овец, коз, кошек, мышей, кроликов, крыс и трансгенных животных, не относящихся к человеку. В предпочтительном варианте осуществления субъект является человеком, например человеком, страдающим от, имеющим риск заболеть или потенциально могущим заболеть раком.

Термин "около" или "примерно" должен иметь значение в пределах 10%, более предпочтительно в пределах 5% данного значения или интервала значений.

Соединение А и/или соединение В могут быть введены в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Как используется здесь "фармацевтически приемлемая соль", если не обозначено иначе, включает соли кислотных и щелочных групп, которые могут быть представлены в соединениях по настоящему изобретению. Соединения по настоящему изобретению, которые имеют щелочную природу, способны к формированию большого разнообразия солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые могут использоваться для приготовления фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты для таких щелочных соединений по настоящему изобретению, являются теми, которые формируют нетоксичные соли присоединения кислоты, т.е. соли, содержащие фармацевтически приемлемые анионы, такие как ацетат, бензоат, бромид, хлорид, цитрат, фумарат, гидробромид, гидрохлорид, йодид, лактат, малеат, манделат, нитрат, оксалат, салицилат, сукцинат и тартрат.

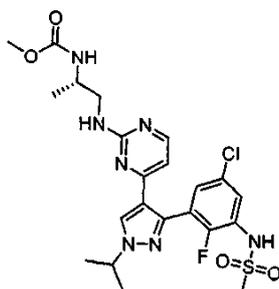
Если иначе не определено, или ясно обозначено в тексте, или неприменимо, ссылка на терапевтические средства, применяемые комбинации по изобретению, включает как свободную основу соединений, так и все фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

Настоящее изобретение особенно имеет отношение к комбинации по изобретению, применяемой для лечения или профилактики пролиферативного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом. В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения комбинация по изобретению применяется для лечения пролиферативного заболевания, включая введение субъекту комбинированной терапии, содержащей эффективное количество соединения А и эффективное количество ингибитора EGFR, такого как моноклональное антитело-ингибитор EGFR, конкретно цетуксимаб. Предпочтительно эти вещества вводятся в терапевтически эффективных дозировках, которые в сумме обеспечивают благоприятный эффект. Введение может быть разделным, одновременным или последовательным.

Настоящее изобретение особенно имеет отношение к комбинации по изобретению, применяемой для лечения или профилактики пролиферативного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом. В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения комбинация по изобретению применяется для лечения или профилактики пролиферативного заболевания, включая введение субъекту тройной комбинированной терапии, содержащей эффективное количество соединения А, эффективное количество ингибитора EGFR, такого как моноклональное антитело-ингибитор EGFR, конкретно цетуксимаб, и эффективное количество селективного ингибитора PI3K- α , конкретно соединения В. Предпочтительно эти средства вводятся в терапевтически эффективных дозировках, которые при комбинировании обеспечивают благоприятный эффект. Введение может быть разделным, одновременным или последовательным.

Настоящее изобретение в особенности относится к комбинации, содержащей:

a) V-Raf ингибитор формулы

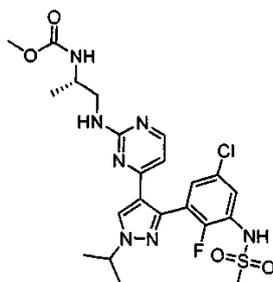


или его фармацевтически приемлемую соль, и

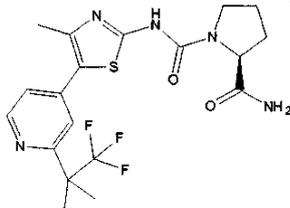
b) ингибитор EGFR, который является цетуксимабом.

Кроме того, настоящее изобретение в особенности относится к тройной комбинации, содержащей:

a) V-Raf ингибитор формулы



- или его фармацевтически приемлемую соль,
 б) ингибитор EGFR, который является цетуксимабом, и
 с) PI3K ингибитор формулы I, в особенности PI3K ингибитор формулы



В одном варианте осуществления пролиферативное заболевание является раком. Термин "рак" использован здесь для обозначения широкого спектра опухолей, включая все солидные опухоли и гематологические злокачественные новообразования. Примеры таких опухолей включают, но не ограничены, доброкачественные или злокачественные опухоли мозга, легких (в особенности мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), плоскоклеточный рак, рак мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, головы и шеи, почек, мочеточника, яичников, простаты, колоректальный рак, опухоли пищевода, яичка, гинекологические (например, маточные саркомы, карциномы фаллопиевых труб, эндометрия, шейки матки, влагалища или наружных половых органов), рак щитовидной железы, поджелудочной железы, рак кости, рак кожи, меланому, рак матки, яичников, ректальный рак, опухоль заднего прохода, прямой кишки, опухоль яичка, болезнь Ходжкина, опухоль пищевода, опухоль тонкого кишечника, опухоли эндокринной системы (например, щитовидной железы, паращитовидной железы или надпочечников), саркомы мягких тканей, уретры, пениса, лейкемии, лимфомы, новообразования центральной нервной системы, саркомы, миеломы, рак желчного пузыря, рак печени, нейрофиброматоз, острый миелобластный лейкоз (AML), миелодиспластические синдромы (MDS) и саркому Капоши.

В дальнейшем варианте осуществления настоящего изобретения пролиферативное заболевание является меланомой, раком легких (включая немелкоклеточный рак легких (NSCLC), колоректальным раком (CRC), раком молочной железы, раком почек, таким как, например, карцинома клеток почечного эпителия (RCC), раком печени, эндометриальным раком, острым миелобластным лейкозом (AML), миелодиспластическим синдромом (MDS), раком щитовидной железы, в частности папиллярным раком щитовидной железы, раком поджелудочной железы, нейрофиброматозом или гепатоклеточной карциномой.

В дальнейшем варианте осуществления настоящего изобретения пролиферативное заболевание является солидной опухолью. Термин "солидная опухоль" особенно означает меланому, рак молочной железы, рак яичника, рак толстой кишки и в общем случае рак желудочно-кишечного тракта, рак шейки матки, рак легких (включая мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы или саркому Капоши. Настоящая комбинация подавляет рост солидных опухолей и также гемобластозов. Далее, в зависимости от типа опухоли и конкретной используемой комбинации может достигаться уменьшение размера опухоли. Раскрытые здесь комбинации по изобретению также пригодны для предотвращения метастазирования опухолей и роста или развития микрометастаз. Раскрыты здесь комбинации по изобретению пригодны для лечения пациентов с неблагоприятным прогнозом, в особенности тех пациентов с неблагоприятным прогнозом, которые имеют метастатическую меланому, колоректальный рак или рак поджелудочной железы.

В следующем варианте осуществления пролиферативное заболевание является меланомой или колоректальным раком, в частности колоректальным раком.

Комбинации по изобретению в особенности применяются для лечения злокачественных опухолей, имеющих генетическое изменение в RAS/RAF/MEK пути сигнальной трансдукции, такое как, например, мутация B-Raf или амплификация гена.

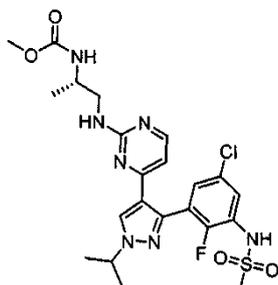
В важном варианте осуществления рак, подлежащий лечению, характеризуется мутацией B-Raf, например B-Raf-мутированный колоректальный рак. В частности, мутация B-Raf является мутацией V600, например, V600E, V600K или V600G мутацией.

Так, настоящее изобретение в особенности относится к способу лечения колоректального рака, характеризуемого мутацией B-Raf, который включает введение терапевтически эффективного количества

комбинации по изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

Конкретнее, настоящее изобретение относится к способу лечения колоректального рака, характеризуемого мутацией В-Raf, который включает введение терапевтически эффективного количества комбинации, включающей:

a) В-Raf ингибитор формулы

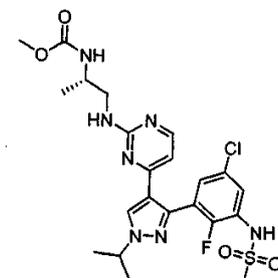


или его фармацевтически приемлемую соль, и

b) ингибитор EGFR, который является цетуксимабом.

Дополнительно, настоящее изобретение в особенности относится к способу лечения колоректального рака, характеризуемого мутацией В-Raf, который включает введение терапевтически эффективного количества тройной комбинации, включающей

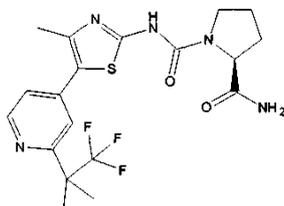
a) В-Raf ингибитор формулы



или его фармацевтически приемлемую соль.

b) ингибитор EGFR, который является цетуксимабом, и

c) PI3K ингибитор формулы I, в особенности PI3K ингибитор формулы



В важном варианте осуществления каждого из этих способов мутация В-Raf является мутацией V600, например V600E, V600K или V600G мутацией.

Природа пролиферативных заболеваний зависит от множества факторов. При определенных условиях можно комбинировать лекарственные средства, действующие по различным механизмам. Однако всего лишь рассмотрение любой комбинации терапевтических средств с различными механизмами действия не обязательно приводит к получению комбинаций с предпочтительным эффектом.

Введение фармацевтической комбинации по изобретению может оказывать не только благоприятное действие, например синергетический терапевтический эффект, например относительно смягчения, замедления прогрессирования или подавления симптомов, но, кроме того, еще более неожиданные благоприятные действия, например снижение побочного действия, более долговременный ответ, улучшенное качество жизни и сниженная смертность по сравнению с монотерапией одним из фармацевтических терапевтических средств, используемых в комбинации по изобретению.

Другим преимуществом является тот факт, что в комбинации по изобретению могут быть использованы более низкие дозы терапевтических средств, например часто не только дозировки должны быть ниже, но и они должны вводиться реже, низкие дозировки могут быть использованы с целью уменьшить побочные эффекты, наблюдаемые в случае введения комбинаций или одного препарата. Это соответствует пожеланиям и требованиям пациента, который должен проходить лечение.

Может быть показано на установленных экспериментальных моделях, что комбинация по изобретению приводит к благоприятным эффектам, описанным здесь прежде. Специалист в данной области техники в состоянии выбрать соответствующую модель с целью подтвердить такие благоприятные эффекты. Фармакологическую активность комбинации по изобретению можно, например, продемонстрировать при клиническом испытании или на экспериментальной модели на животном, как, по существу,

описано здесь ниже.

Определение синергетического взаимодействия между одним или более компонентами, оптимального диапазона для эффекта и абсолютного диапазона дозирования каждого компонента для достижения эффекта может быть окончательно измерено путем введения компонентов в различных диапазонах вес./вес. соотношения и дозах пациентам, нуждающимся в лечении. Для людей сложность и стоимость проведения клинических исследований на пациентах могут сделать непрактичным применение этой формы тестирования как основной модели для совместного действия. Однако наблюдение синергизма в одном виде может прогнозировать эффект в других видах и существующих животных моделях, как описано здесь, чтобы измерить синергетический эффект, и результаты таких исследований с применением фармакокинетических/фармакодинамических методов также могут использоваться для предсказания эффективных диапазонов соотношения доз и абсолютных доз, и плазменных концентраций, которые должны быть достигнуты для других видов. Установленные корреляции между опухолевыми моделями и эффектами, замеченными у человека, свидетельствуют, что синергизм у животных может быть продемонстрирован, например, на моделях ксенотрансплантата или в соответствующих клеточных линиях.

Соединение А обычно вводится перорально в дозе в пределах от 10 до 1000 мг в день, например, или 50 до 450 мг в день. Дневная доза может вводиться по расписанию один раз в день (qd) или два раза в день (bid).

Указания по применению препарата для бренда цетуксимаба ERBUTUX® рекомендует первоначальное введение в дозе 400 мг/м² в виде 120-минутной внутривенной инфузии с последующими дозами 250 мг/м², вводимыми в течение 60 мин. Цетуксимаб вводится в соответствии с указаниями по применению препарата при использовании в настоящих комбинациях. Однако является возможным снижение дозировки. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением цетуксимаб вводится первоначально в дозе от 200 до 400 мг/м² с последующими еженедельными дозами от 125 до 250 мг/м².

Соединение В обычно вводится перорально в дозе в пределах от 30 до 450 мг в день. Дневная доза может вводиться по расписанию один раз в день (qd) или два раза в день (bid).

Целью настоящего изобретения является предоставление фармацевтической композиции, включающей комбинацию по изобретению, которая является суммарно терапевтически эффективной в отношении пролиферативного заболевания. В этой композиции компоненты комбинации соединение А и/или соединение В могут быть введены в виде одного препарата или дозированной лекарственной формы, вводимой параллельно, но отдельно, или могут быть введены последовательно любым подходящим путем. Предпочтительно пероральные лекарственные формы соединения А и соединения В вводятся параллельно, но отдельно.

Моноклональное антитело ингибитор EGFR обычно вводится отдельно в виде внутривенной инфузии, предпочтительно по расписанию один раз в неделю, где ингибитор EGFR является цетуксимабом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение также имеет отношение к комбинации по изобретению для применения в приготовлении фармацевтической композиции или лекарственного препарата для лечения пролиферативного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

Индивидуальные компоненты комбинации комбинации по изобретению могут вводиться отдельно в разное время во время курса терапии или одновременно в разделенных или объединенных формах комбинации. Таким образом, подразумевается, что изобретение включает все такие схемы с одновременным или чередующимся введением, и термин "введение" следует интерпретировать в соответствии с вышеизложенным.

Эффективная доза каждого из компонентов комбинации, применяемая в комбинации по изобретению, может изменяться в зависимости от применяемого конкретного соединения или композиции, способа введения, состояния, подлежащего лечению, и тяжести состояния, подлежащего лечению. Таким образом, схему комбинации по изобретению выбирают в зависимости от множества факторов, включающих способ введения и состояние почек и печени пациента. Средний клиницист или врач может легко определить и прописать эффективное количество одного из терапевтических средств, необходимое для облегчения, противодействия или блокирования прогрессии патологического состояния.

Оптимальные соотношения, индивидуальные и комбинированные дозировки и концентрации компонентов комбинации а) и б) комбинации по изобретению, которые приводят к эффективности без токсичности, основаны на кинетике доступности терапевтических средств в целевых сайтах и определяются с применением способов, известных специалистам в области техники.

Эффективная дозировка каждого из компонентов комбинации может потребовать более частого введения одного из соединений по сравнению с другим соединением в комбинации. Поэтому, чтобы разрешить соответствующее дозирование, упакованные фармацевтические продукты могут содержать одну или более дозированных форм, которые содержат комбинацию компонентов, и одну или более дозированных форм, которые содержат один из компонентов комбинации, но не содержат другого компонента комбинации.

Если комбинация компонентов, которые используются в комбинации по изобретению, применяется в форме, выпускаемой в качестве индивидуальных лекарственных средств, то их доза и способ введения могут соответствовать информации, приведенной на листовке-вкладыше соответствующего лекарствен-

ного средства.

Оптимальная дозировка каждого компонента комбинации для лечения пролиферативного заболевания может быть определена опытным путем для каждого человека с использованием известных методов, и будет зависеть от множества факторов, включая, хотя и не ограничиваясь, степень развития заболевания; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету человека; время и способ введения; и другие лекарственные препараты, принимаемые человеком. Оптимальные дозировка могут быть основаны на результатах типовых исследований и процедур, известных в области техники.

Оптимальная дозировка каждого компонента комбинации, которая может комбинироваться с веществами-носителями для создания единой дозированной формы, будет варьировать в зависимости от индивидуума, получающего лечение, и от конкретного способа введения. В некоторых вариантах осуществления дозированные лекарственные формы, содержащие описанную здесь комбинацию средств, будут содержать количество каждого компонента комбинации, которое, как правило, вводят когда средство вводится само по себе.

Частота дозирования может изменяться в зависимости от применяемого соединения и от конкретного состояния, подлежащего лечению или профилактике. Пациенты могут обычно наблюдаться для определения терапевтической эффективности, используя подходы, подходящее для состояния, подлежащего лечению или профилактике, которые будут хорошо известны специалисту в области техники.

Настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего от пролиферативного заболевания, включающему введение указанному субъекту комбинации по изобретению в количестве, которое является суммарно терапевтически эффективным в отношении пролиферативного заболевания. В особенности, пролиферативное заболевание, подлежащее лечению с помощью комбинации по изобретению, является колоректальным раком, в частности В-Raf-мутированным колоректальным раком, например V600 В-Raf-мутированным колоректальным раком. Дополнительно, лечение может включать хирургию или радиотерапию.

Настоящее изобретение дополнительно относится к комбинации по изобретению для применения в лечении пролиферативного заболевания, в частности рака, в частности В-Raf-мутированного колоректального рака, такого как V600 В-Raf-мутированный колоректальный рак.

Настоящее изобретение предоставляет коммерческая упаковку, включающую в качестве терапевтического средства комбинацию по изобретению, вместе с рекомендациями по одновременному, разделенному или последовательному введению при применении для замедления прогрессирования или для лечения пролиферативного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

Нижеследующие примеры иллюстрируют изобретение, описанное выше; однако они не предназначены для ограничения объема изобретения любым путем. Благоприятное действие фармацевтической комбинации по настоящему изобретению может также быть определено на других тестовых моделях, которые известны специалисту в данной области техники.

Пример 1.

Это - многоцентровое открытое исследование с фазой Ib с повышением дозы и рандомизированной фазой II, которое будет охватывать приблизительно 124 пациента с В-Raf-мутированным метастатическим колоректальным раком (mCRC).

Целью фазы Ib (n~24) было определение максимальной переносимой дозы (MTD) и/или рекомендованной для фазы две дозы (RP2D) и MTD и/или RP2D соединения А в комбинации с соединением В и цетуксимабом. В первой стадии повышения дозы когорты пациентов будут получать лечение двойной комбинацией до тех пор, пока MTD/RP2D двойной комбинации не будет определен. Затем когорты пациентов будут получать лечение тройной комбинацией в течение второй стадии повышения дозы до тех пор, пока MTD/RP2D тройной комбинации не будет определен.

Фаза II (n~100) оценит клиническую эффективность двойной комбинации и тройной комбинации и далее охарактеризует безопасность сочетаний лекарственных препаратов. Лечение будет проводиться в 28-дневных циклах до прогрессирования болезни, недопустимой токсичности, отмены информированного согласия или смерти.

Ответ опухоли будет оценен на месте исследователем согласно методическим рекомендациям, основанным на RECIST версии 1.1. Каждый пациент будет оценен на все потенциальные места опухолевых очагов при скрининге/начале исследования и каждые 6 недель после начала исследуемого лечения до прогрессирования болезни. Диагностическая визуализация при скрининге/начале исследования может быть проведена в течение 21 дня от начала лечения. Оценки опухоли в течение исследования имеют окно ± 7 дней, за исключением первой оценки опухоли после начала исследования. Первая оценка опухоли после начала исследования может быть проведена в течение 6 недель (разрешено окно +7 дней) от начала лечения. Оценка опухоли будет проводиться в конце лечения (± 3 дня), если пациент прекращает лечение по какой-либо причине, отличной от прогрессирования заболевания, и если последняя оценка опухоли проводилась > 21 дней до этого дня. Пациенты, включенные в часть исследования фазы II, которые прекратили лечение по какой-либо причине, отличной от прогрессирования заболевания, должны получать ежемесячные телефонные звонки и проходить оценку опухоли каждые 6 недель (± 7 дней) до прогресси-

рования заболевания или начала последующей противоопухолевой терапии, или смерти, чтобы ни произошло сначала.

Молекулярный пре-скрининг.

Чтобы войти в скрининговую фазу исследования, пациенты должны иметь письменный документ о статусе KRAS дикого типа и мутации BRAF V600, который должен быть получен в месте на новой биопсии опухоли (предпочтительно) или на доступном наиболее недавнем архивном образце опухоли. Информированное согласие на молекулярный пре-скрининг должно быть подписано перед любой связанной с исследованием процедурой молекулярного пре-скрининга (недопустимо, если мутационный статус был уже оценен за пределами исследования).

Период лечения.

Цикл 1 день 1 будет являться началом периода лечения. В течение фазы II исследуемое лечение должно быть начато ≤ 1 -й недели после рандомизации. Исследуемый вид лечения будет проводиться в 28-дневных циклах до прогрессирования болезни, недопустимой токсичности, отмены информированного согласия или смерти.

Окончание лечения (ЕОТ).

Посещение ЕОТ происходит в течение 14 дней после последнего проведения исследуемого лечения (секция 7.1.5). Все участвующие пациенты должны совершить это посещение, даже если они должны были преждевременно прекратить участие.

Период последующего наблюдения.

Период последующего наблюдения начинается после посещения Окончания лечения, и продолжается до завершения всех последующих оценок, включая наблюдения за выживаемостью.

Популяция.

а) Популяция пациентов.

Обе фазы исследования, фаза Ib и фаза II, будут проводиться на взрослых пациентах с метастатическим колоректальным раком (mCRC), несущим KRAS дикого типа и мутацию BRAF V600, чье заболевание прогрессировало несмотря на предыдущую противоопухолевую терапию или для кого никакая дальнейшая эффективная стандартная терапия не доступна.

Пациентам, вовлеченным в это исследование, не разрешено участвовать в параллельных исследованиях препаратов или устройств. Кроме того, пациенты, которые закончили исследование, не должны быть повторно вовлечены на второй курс лечения.

б) Критерии включения.

Пациенты, имеющие право на включение в это исследование, должны соответствовать всем ниже-следующим критериям:

1. Возраст ≥ 18 лет в начале дозирования (фаза Ib) или во время рандомизации (фаза II).
2. Гистологическое или цитологическое доказательство метастатического колоректального рака (mCRC).
3. Прогрессия по меньшей мере после одного предшествующего стандартного режима лечения или не переносят схемы на основе иринотекана.
4. Письменный документ о статусе KRAS дикого типа и мутации BRAF V600 или другой BRAF V600 мутации.
5. Фаза II только: новая биопсия опухоли как исходный уровень.
6. Свидетельство измеримых проявлений болезни, как определено в RECIST v1.1.

Примечание.

Повреждения в областях предшествующей радиотерапии или других местно-регионарных методов лечения (например, подкожная абляция) не должны считаться измеримыми, если только прогресс повреждения не был зарегистрирован после терапии.

7. Продолжительность жизни ≥ 3 месяцев.
8. Общее состояние по ECOG ≤ 2 .
9. Отрицательный сывороточный тест на беременность в течение 72 ч до первой дозы исследуемого лечения для всех женщин с потенциалом рождения ребенка.
10. Способен понять и добровольно подписать форму информированного согласия и способен следовать графику посещений при исследовании и другим требованиям протокола. Письменное информированное согласие должно быть получено до скрининговых процедур.

с) Критерии исключения.

Пациенты, имеющие право на это исследование, не должны соответствовать ни одному из следующих критериев:

1. Фаза II только: предыдущее лечение цетуксимабом, панитумумабом и/или другими ингибиторами EGFR.
2. Фаза II только: предыдущее лечение RAF-ингибиторами, PI3K-ингибиторами и/или другими ингибиторами MEK.
3. Симптоматическое или невылеченное лептоменингеальное заболевание.

4. Симптоматический метастаз в головной мозг. Пациенты, ранее леченые или нелеченый от тех состояний, которые являются бессимптомными, в отсутствие терапии кортикостероидами могут участвовать. Метастаз в головной мозг должен быть стабильным с подтверждением диагностической визуализацией (например, мозговой MRI или СТ, выполненный при скрининге, демонстрирующий отсутствие текущих свидетельств прогрессирующих мозговых метастазов). Пациентам не разрешается получать фермент-индуцирующие противоэпилептические средства.

5. Пациенты с сахарным диабетом, требующим лечения инсулином, и/или с клиническими знаками или с уровнем глюкозы натощак ≥ 140 мг/дл/ 7,8 ммоль/л, историей клинически значительных гестационных сахарных диабетов или задокументированного стероидного сахарного диабета.

6. Известный острый или хронический панкреатит.

7. Клинически значительное заболевание сердца, включая любое из следующих:

застойная сердечная недостаточность, требующая лечения (NYHA grade ≥ 2), LVEF $< 45\%$, как определено MUGA-сканированием или ЭХО, или неконтролируемая гипертония (в соответствии с рекомендациями WHO-ISH), история или присутствие клинически значительных желудочковых экстрасистолий или мерцательной аритмии клинически значительная брадикардия в покое,

нестабильная стенокардия ≤ 3 месяца до начала исследования препарата,

острый инфаркт миокарда (АМІ) ≤ 3 месяца до начала исследования препарата - QTcF > 480 мс.

8. Пациенты с любым следующим лабораторных показателей на момент скрининга/начала исследования:

абсолютное число нейтрофилов (ANC) $< 1500/\text{мм}^3$ [$1,5 \times 10^9/\text{л}$],

тромбоциты $< 100000/\text{мм}^3$ [$100 \times 10^9/\text{л}$],

гемоглобин $< 9,0$ г/дл,

креатинин сыворотки крови $> 1,5 \times \text{ULN}$ или вычисленный, или непосредственно измеренный CrCl $< 50\%$ LLN (нижний предел нормы),

общий билирубин сыворотки крови $> 1,5 \times \text{ULN}$.

AST/SGOT и/или ALT/SGPT $> 2,5 \times \text{ULN}$ или $> 5 \times \text{ULN}$, если имеются метастазы в печень.

9. Недостаточность желудочно-кишечной (GI) функции или заболевание ЖКТ, которое может значительно изменять адсорбцию перорального соединения А/соединения В (например, язвенная болезнь, неконтролируемая тошнота, рвота, диарея, синдром мальабсорбции, резекция тонкой кишки).

10. Предшествующее или сопутствующее злокачественное новообразование. Исключения: удовлетворительно пролеченный базально-клеточный или плоскоклеточный рак кожи; in situ карцинома шейки матки, излеченная радикально и без свидетельств повторения в течение по меньшей мере 3 лет до начала участия в исследовании; или другая солидная опухоль, излеченная радикально, и без свидетельств повторения в течение по меньшей мере 3 лет до начала участия в исследовании.

11. Беременные или кормящие грудью женщины, где беременность определяется как состояние женщины после зачатия и до завершения беременности, подтвержденное положительным hCG лабораторным тестом (> 5 мМЕ/мл).

Женщины с потенциалом рождения ребенка, определяемые как все женщины, физиологически способные к тому, чтобы забеременеть, не допускаются к участию в этом исследовании, если они не используют высокоэффективные методы контрацепции на всем протяжении исследования и в течение 3 месяцев после прекращения приема исследуемого препарата. Высокоэффективные методы контрацепции включают:

полное воздержание,

мужская или женская стерилизация,

комбинация любых двух из нижеследующих (a+b, или a+c, или b+c).

a) Использование оральных, инъекцируемых или имплантированных гормональных методов контрацепции.

b) Размещение внутриматочного устройства (EUD) или внутриматочной системы (IUS).

c) Методы барьерной контрацепции: презерватив или преграждающий колпачок (диафрагма или цервикальные колпачок) со спермицидной пеной/гелем/пленкой/кремом/вагинальным суппозиторием.

Женщинам после менопаузы разрешают участвовать в этом исследовании. Женщин считают относящимися к периоду после менопаузы и не имеющими потенциала рождения ребенка, если они имели 12 месяцев естественной (спонтанной) аменореи с соответствующим клиническим профилем (например, соответствующий возраст, история вазомоторных признаков) или шесть месяцев спонтанной аменореи с сывороточным уровнем фолликулостимулирующего гормона (FSH) > 40 мМЕ/мл или имеют хирургическую двустороннюю овариэктомию (с или без гистерэктомии) или трубную лигатуру по меньшей мере за шесть недель до скрининга. В случае одной только овариэктомии женщина может быть оценена, как не имеющая потенциала рождения ребенка, только тогда, когда ее репродуктивный статус был подтвержден последующей оценкой гормонального уровня.

12. Сексуально активные мужчины должны использовать презерватив во время полового акта, при приеме лекарственного препарата и в течение 3 месяцев после прекращения лечения и не должны стано-

виться отцом ребенка в этот период. Презерватив должен использоваться также мужчинами после вазэктомии для предотвращения передачи препарата через семенную жидкость.

13. История тромбозов или цереброваскулярных событий в течение прошлых 6 месяцев, включая преходящую ишемическую атаку, инсульт, тромбоз глубоких вен или легочную эмболию.

14. Пациенты, которые получали радиационную терапию (которая включает >30% запаса костного мозга), химиотерапию, биологическую терапию (например, антитела) в пределах ≤4 недели (6 недель для нитрозомочевины, митомицина-С), или те, которые получали непрерывное или прерывистое лечение малыми молекулами или исследовательскими средствами в рамках 5 полужизней средства (или ≤4 недели, когда полужизнь неизвестна) до начала исследования препарата, или кто не восстановился от побочных эффектов такой терапии (кроме облысения).

15. Пациенты, которые перенесли любое обширное оперативное вмешательство в течение предшествующих 2 недель до начала исследования препарата, или кто не полностью восстановился от предыдущей хирургии.

16. Известное инфицирование вирусом иммунодефицита человека (HIV).

17. Другое тяжелое, острое или хроническое заболевание или расстройство психики или лабораторная аномальность, которые могут увеличить риск, связанный с участием в исследовании или введением исследуемого препарата, или которые могут оказывать влияние на интерпретацию результатов исследования и по решению исследователя может сделать пациента неподходящим для исследования.

2) Лечение.

а) Исследуемое лечение.

Исследуемые лекарственные препараты, которые будут использоваться в этом исследовании, являются соединением А и соединением В. Другой препарат, который будет использоваться в этом исследовании, является цетуксимабом.

Исследуемые виды лечения.

Двойная комбинация: соединение А и цетуксимаб.

Тройная комбинация: соединение А, соединение В и цетуксимаб.

і) Режим дозирования.

Пациентам назначается (фаза Ib) или рандомизируется (фаза II) один из следующих режимов:

двойная комбинация: соединение А (QD или BID) и цетуксимаб (QW),

тройная комбинация: соединение А (QD или BID), соединение В (QD или BID) и цетуксимаб (QW).

Доза и схема лечения			
Исследуемые виды лечения	Фармацевтическая форма и способ введения	Доза	Частота
Двойная комбинация			
Соединение А	капсула для перорального приема	как назначено	один или два раза в день
цетуксимаб	внутривенная инфузия	400 мг/м ² первоначальная инфузия 250 мг/м ² последующая инфузия	один раз в неделю
Тройная комбинация			
Соединение А	капсула для перорального приема	как назначено	один или два раза в день
Соединение В	таблетка для перорального приема	как назначено	один или два раза в день
цетуксимаб	внутривенная инфузия	400 мг/м ² первоначальная инфузия 250 мг/м ² последующая инфузия	один раз в неделю

Инструкции по введению соединения А или соединения А+соединение В.

Соединение А и соединение В будут вводиться перорально в ежедневном режиме (QD) в виде фиксированной дозы вне зависимости от веса тела или площади поверхности тела. Если новые свидетельства продолжающихся исследований указывают, что режим (бы) два раза в день (BID) может быть предпочтительнее, режим BID как для соединения А, так и/или для соединения В в сочетании с цетуксимабом может быть исследован путем открытия новых когорт в части исследования фазы Ib. Единичный RP2D и схема будут выбраны для части фазы II для каждого препарата.

QD Дозирование.

Пациенты должны получить инструкцию принимать капсулы соединения А (и таблетки соединения В, если применимо) ежедневно утром с большим стаканом воды (~250 мл) спустя приблизительно 1 ч после завершения легкого завтрака (например, не грейпфрутовый сок, тост и джем) в приблизительно одно и то же время каждый день. Пациенты не должны есть в течение еще 1 ч после приема. Если пациент забыл принимать дозу утром, то он или она должен принять дозу в течение 6 ч после пропущенной дозы. Если прошло больше чем 6 ч, то дозу не нужно принимать в тот день, и пациент должен продолжить лечение со следующей запланированной дозой. Если по какой-либо причине завтрак не потреблялся, то пациент все же должен принять запланированную утреннюю дозу со стаканом воды. Если это происходит в дни забора образцов для полного фармакокинетического исследования (full PK), это должно быть задокументировано в eCRF.

ВІD дозирование.

Дозы соединения А (и соединения D, если применимо) должны быть приняты с интервалом 12 ± 2 ч. Пациенты должны получить инструкцию принимать дозы ежедневно с большим стаканом воды (~250 мл) утром спустя приблизительно 1 ч после завершения легкого завтрака и вечером спустя приблизительно 1 ч после завершения приема пищи или полдника в приблизительно одно и то же время дня каждый день. Пациенты не должны есть в течение еще 1 ч после приема. Если по какой-либо причине вечерний прием пищи не потреблялся, то пациент все же должен принять запланированную утреннюю дозу со стаканом воды. Если только одно из двух пероральных лекарственных средств (соединение А, соединение В) принимается ВІD, оба лекарственных средства должны быть приняты вместе утром, и только ВІD лекарственное средство должно быть принято вечером.

Дозы должны приниматься в приблизительно одно и то же время каждый день, за исключением дней, когда намечен сбор крови в клинике, в этом случае пациенты должны принять свои утренние дозы в клинике.

Соединение А и соединение В будут дозированы в одно и то же время для пациентов, которые назначены/рандомизированы для тройной комбинации.

В дни, когда будет намечен сбор крови в клинике, пациенты примут пероральные исследуемые лекарственные средства в клинике под наблюдением исследователя или уполномоченного лица. Во все другие дни пациенты будут принимать пероральные исследуемые лекарственные средства дома.

Контроль уровня глюкозы в плазме натощак.

В дни контроля уровня глюкозы в плазме натощак пациенты должны воздерживаться от еды в течение ночи, минимум 8 ч перед забором крови. Образец крови на уровень глюкозы в плазме натощак должен быть выбран перед введением каких-либо стероидов, если они должны быть введены в тот же день для премедикации цетуксимаба. Легкий завтрак может быть употреблен после забора крови на уровень глюкозы в плазме натощак. Соединение А (и соединение В, если применимо) могут быть приняты через 1 ч после завтрака. Пациенты должны продолжить воздерживаться от еды в течение еще 1 ч после приема соединения А (и соединения В, если применимо).

Забор образцов на РК.

В дни забора образцов на РК пациенты должны воздерживаться от еды в течение ночи, минимум 8 ч перед легким приемом еды для достижения состояния легкой сытости. Образцы РК до приема препарата должны быть забраны непосредственно перед приемом соединения А (и соединения В, если применимо).

При каждом посещении ответственный персонал будет обеспечивать прием соответствующей дозы каждого исследуемого препарата и предоставлять пациенту правильное количество исследуемого препарата(ов) для последующего дозирования. Пациенты должны получить инструкцию возвращать неиспользованные исследуемые препараты на место исследования при каждом посещении.

Пациенты должны получить инструкцию глотать целые капсулы/таблетки, а не жевать или не измельчать их.

Любые дозы, которые были пропущены, должны быть пропущены совсем и не должны быть заменены или приняты во время следующего запланированного дозирования или в последующий день, что бы ни применялось.

Пациенты должны избегать употребления грейпфрутов, гранатов, плодов карамболы, померанцев или продуктов, содержащих сок каждого из них во время всего исследования и предпочтительно за 7 дней до первой дозы исследуемого лекарственного препарата, из-за потенциального взаимодействия СУР3А4 с исследуемыми лекарственными препаратами. Апельсиновый сок разрешен.

В случае возникновения рвоты во время курса лечения никакое повторное дозирование пациента не позволено перед следующей запланированной дозой. Возникновение и частота любой рвоты и/или диареи (или увеличенная частота стула) должны быть отмечены в АЕs разделе eCRF. Кроме того, в дни забора образцов для полного фармакокинетического исследования (full PK) время начала любых эпизодов рвоты в течение первых 4 ч после дозирования в этот день должно быть отмечено в соответствующей записи о введении дозы РК eCRF.

Исследователь или ответственный персонал места исследования должны проинструктировать пациента принимать исследуемые лекарственные препараты согласно протоколу (способствовать выполне-

нию условий). Все дозировки, предписанные и выданные пациенту, и все изменения дозы и все пропущенные во время исследования дозы должны быть зарегистрированы в записи о введении дозы eCRF. Учет препарата должен выполняться на регулярной основе. Пациенты должны получить инструкцию возвращать неиспользованные исследуемые препараты на место исследования в конце каждого цикла. Ответственный персонал будет обеспечивать прием соответствующей дозы каждого исследуемого препарата при каждом визите и предоставлять пациенту правильное количество исследуемого препарата (ов) для последующего дозирования.

Введение цетуксимаба.

Цетуксимаб будет вводиться внутривенно еженедельно в дни 1, 8, 15 и 22 (± 3 дня) каждого цикла в исследовательском центре согласно установленным стандартам. Премедикация должна вводиться как описано, следуя формально установленным стандартам, 30 мин до инфузии цетуксимаба. Первоначально вводимая доза цетуксимаба (цикл 1, день 1) составляет 400 мг/м^2 в виде 120-минутной внутривенной инфузии с последующими еженедельными дозами 250 мг/м^2 , вводимыми в течение 60 мин. Скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин . Тщательное наблюдение является необходимым в течение инфузии и по меньшей мере 1 ч после окончания инфузии.

При возникновении реакции на инфузию в течение введения цетуксимаба инфузия должна быть прервана немедленно, и пациент должен наблюдаться и получать лечение в соответствии с формально установленными стандартами.

Последовательность введения лекарственных средств.

Премедикация с потенциалом изменения pH верхней части желудочно-кишечного тракта (GI) может изменить растворимость соединения А и/или соединения В и, следовательно, его биодоступность. Эти средства включают, но не ограничены, ингибиторы протонного насоса (например, омепразол), H₂-антагонисты (например, ранитидин) и нейтрализующие кислоты средства. Таким образом, пероральная доза соединения А (и соединения В, если применимо) должна вводиться до цетуксимаба и его премедикации, которая предпочтительно должна быть основана на комбинации H₁-антагониста (например, дифенгидрамин) и дексаметазона (10 мг IV). Минимум 1 ч должен пройти от времени введения соединения А (и соединения В, если применимо) до введения премедикации для цетуксимаба. Рекомендуется, чтобы инфузия цетуксимаба происходила через 0,5 ч после пре-медикации (то есть 1,5 ч после приема соединения А/соединения В).

Продолжительность лечения.

Пациенты могут продолжать лечение исследуемым препаратом до случая недопустимой токсичности, прогрессирования заболевания и/или случая, когда лечение прекращено на усмотрение исследователя, или случая отмены информированного согласия.

Руководство по повышению дозы.

Обоснование стартовой дозы.

1) Двойная комбинация.

Стартовая доза для двойной комбинации исследуемых лекарственных препаратов составляет 100 мг QD для соединения А, и 400 мг/м^2 начальная доза (цикл 1, день 1) и 250 мг/м^2 последующие еженедельные дозы в виде внутривенной инфузии для цетуксимаба. Эти стартовые дозы основаны на доступных данных продолжающегося первого исследования на людях соединения А и рекомендуемой дозе цетуксимаба для метастатического колоректального рака согласно этикетке цетуксимаба. Принимая во внимание всю информацию, в настоящее время доступную об отношениях доза-DLT соединения А и цетуксимаба как отдельных средств, и неуверенность по поводу токсичности комбинации, предшествующее распределение норм DLT указывает, что предложенная стартовая доза комбинации соответствует критериям повышения с контролем за передозировкой (EWOC).

2) Тройная комбинация.

Стартовые дозы соединения А, соединения В и цетуксимаба в тройной комбинации основаны на доступных данных для всех трех лекарственных средств. Соединение А и цетуксимаб будут вводиться при 50 и 100% от определенного MTD/РP2D двойной комбинации соответственно. Стартовой дозой соединения В, как ожидается, будет 100 мг QD , которые составят 25% MTD отдельного средства, определенной во время фазы I клинического исследования соединения В при введении пациентам с солидными опухолями.

Не ожидается DDI на уровне PK между соединением В и цетуксимабом. Так как соединение А является ингибитором BCRP, а соединение В - субстрат BCRP, то есть потенциал для повышения воздействия соединения В, в случае совместного введения с соединением А. Учитывая благоприятную биодоступность, наблюдаемую преclinical образом (58% ADME у крыс) и клинически, максимальное возможное увеличение воздействия соединения В, как ожидают, составит меньше чем 60%. Таким образом, стартовой дозой соединения В является 100 мг QD для обеспечения достаточного запаса безопасности. Кроме того, соединение В является ингибитором CYP3A4 с временной зависимостью. Соединение А преимущественно метаболизируется CYP3A4. В соответствии с рекомендованной Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) механистической статической моделью доза 100 мг QD соединения В при введении вместе с соединением А может увеличить плазменное AUC соединения А мак-

симум в 3 раза. Чтобы смягчить потенциальное увеличение содержания соединения А при добавлении соединения В, начальная доза соединения А в тройной комбинации (соединение А, соединение В, цетуксимаб) будет понижена на 50% его MTD/RP2D, определенного во время применения двойной комбинации, как изложено выше. Кроме того, быстрая оценка РК посредством in-life РК анализа будет осуществляться в фазе повышения дозы для тройной комбинации для наблюдения за день 1 и день 8 РК соединения А и соединения В для принятия информированного решения по повышению дозы. В случае наблюдения DDI эффекта и предполагаемой передозировки соединения А может быть осуществлено снижение дозы соединения А.

Прежде чем первый пациент будет дозирован тройной комбинацией байэсовская модель будет обновлена новыми данными, полученными в фазе повышения дозы для двойной комбинации, для подтверждения, что предложенные стартовые дозы для соединения А и соединения В все еще приемлемы (т.е. соответствуют критерию EWOC) при введении с определенной дозой цетуксимаба из двойной комбинации. Если предполагаемая стартовая доза не соответствует критерию, то более низкая доза комбинации, которая удовлетворяет критерию EWOC, будет применена.

Предварительные уровни доз.

Таблицы ниже описывают стартовые дозы, и предварительные уровни доз исследуемых лекарственных препаратов для двойной (соединение А, цетуксимаб) и тройной (соединение А, соединение В, цетуксимаб) комбинации, которые могут быть определены во время этого испытания. Доза цетуксимаба не может быть повышена, но может быть понижена. Дополнительные уровни доз, в настоящее время не определенные, могут быть зарегистрированы, и дополнительные пациенты могут быть включены в исследование уже протестированного уровня дозы, если такие изменения будут расценены как необходимые для обеспечения оптимальных данных по безопасности и переносимости, фармакокинетики и фармакодинамике.

Если когда-либо во время фазы Ib исследований появляющиеся данные от других клинических испытаний с соединением А и/или соединением В укажут, что BID режим дозирования соединения А и/или соединения В должен быть предпочтен, то когорты, получающие BID режим(ы) дозирования, могут быть исследованы в фазе Ib исследования. Если будет принято решение о переходе на BID, то начальная полная ежедневная доза (которая будет вводиться как две разделенных дозы для BID) будет дозой, которая, как ранее было установлено, является хорошо переносимой в качестве единственной ежедневной дозы, ниже MTD и разрешена BLRM.

Уровни дозы выше MTDs/RP2Ds, определенных во время предыдущих исследований отдельного средства для соединения А и соединения В, не будут оцениваться в этом исследовании.

Предварительные уровни доз (двойная комбинация)		
Уровни доз	Соединение А QD	Цетуксимаб еженедельно
-1**	50 мг	Пониженная доза***
1 (стартовая доза) *	100 мг	400 мг/м ² в цикл 1 день 1 и 250 мг/м ² еженедельно
2	150 мг	400 мг/м ² в цикл 1 день 1 и 250 мг/м ² еженедельно
3	200 мг	400 мг/м ² в цикл 1 день 1 и 250 мг/м ² еженедельно
4	300 мг	400 мг/м ² в цикл 1 день 1 и 250 мг/м ² еженедельно
5	400 мг	400 мг/м ² в цикл 1 день 1 и 250 мг/м ² еженедельно

* Возможно, что в течение исследования будут добавлены дополнительные и/или средние и более высокие уровни доз. Когорты могут быть добавлены на любом уровне доз ниже MTD/RP2D в целях более точного понимания безопасности, РК или PD.

** Уровень доз -1 представляет лечебную дозу для пациентов, нуждающихся в снижении дозы от начального уровня.

*** 320 мг/м² в Цикл 1 День 1 и 200 мг/м² еженедельно; или 240 мг/м² в Цикл 1 День 1 и 150 мг/м² еженедельно

Предварительные уровни доз (тройная комбинация)

Уровни доз	Соединение В QD	Соединение А QD	Цетуксимаб еженедельно
-1**	50 мг	50% MTD/RP2D двойной комбинации	Пониженная доза***
1 (стартовая доза) *	100 мг	50% MTD/RP2D двойной комбинации	MTD/RP2D двойной комбинации
2a	100 мг	MTD/RP2D двойной комбинации	MTD/RP2D двойной комбинации
2b	200 мг	50% MTD/RP2D двойной комбинации	MTD/RP2D двойной комбинации
3	200 мг	MTD/RP2D двойной комбинации	MTD/RP2D двойной комбинации
4	300 мг	MTD/RP2D двойной комбинации	MTD/RP2D двойной комбинации
5	400 мг	MTD/RP2D двойной комбинации	MTD/RP2D двойной комбинации

* Возможно, что в течение исследования будут добавлены дополнительные и/или средние и более высокие уровни доз. Когорты могут быть добавлены на любом уровне доз ниже MTD/RP2D в целях более точного понимания безопасности, PK или PD.

** Уровень доз -1 представляет лечебную дозу для пациентов, нуждающихся в снижении дозы от начального уровня. Доза, ниже чем указанная доза, может быть изучена.

*** 320 мг/м² в Цикл 1 День 1 и 200 мг/м² еженедельно; или 240 мг/м² в Цикл 1 День 1 и 150 мг/м² еженедельно

Пример 2.

Эффект комбинирования соединения А или с Р1ЗК α -специфическим ингибитором соединением В или с ингибитором EGFR эрлотинибом был проверен на быстропролиферирующих несущих BRAF мутацию CRC-производных клеточных линиях. Обе комбинации синергетически ингибируют пролиферацию в большинстве клеток, протестированных попарно соединением В и соединением А/эрлотиниб, активными для 7/8 и 6/9 клеточных линий соответственно. Комбинации были активны в клетках, несущих как мутантный, так и аллель дикого типа гена Р1ЗК α . Во всех протестированных клеточных линиях только соединение А показало значительную активность как отдельное средство, хотя клеточные линии с мутациями активации в Р1ЗК α или с потерей PTEN были в основном невосприимчивы ко всем трем компонентам. Наконец, синергизм между составом А и составом В сохранялся, но общая сила антипролиферативного эффекта увеличивалась в случае добавления EGFR-ингибирующего антитела цетуксимаб в качестве третьего средства. В совокупности эти данные подтверждают эффект комбинации соединения А как с ингибитором EGFR, так и с ингибитором Р1ЗК α . Более того, эти результаты свидетельствуют в пользу того, что дополнительный положительный результат может быть получен при одновременном введении всех трех типов ингибиторов.

Клеточная линия	CpdA	CpdA	Эрлотиниб	Результат синергизма						
				CpdA + CpdB		CpdA + эрлотиниб		CpdA + CpdB + 50 нМ цетуксимаб		
IC50 [нМ]	IC50 [нМ]	IC50 [нМ]	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD		
SW1417	CRC	235	>2700	>2700	2,89	0,06	4,55	0,07	3,90	0,05
COLO 205	CRC	5	>2700	>2700	3,80	0,06	4,02	0,06	3,68	0,05
LS411N	CRC	18	>2700	>2700	2,76	0,07	2,00	0,07	3,78	0,07
CL-34	CRC	30	>2700	>2700	4,48	0,01	4,92	0,10	3,11	0,06
MDST8	CRC	319	н/о	>2700	н/о	н/о	1,40	0,14	н/о	н/о
HT-29*	CRC	49	>2700	>2700	4,31	0,06	3,99	0,06	3,85	0,06
RKO*	CRC	1965	>2700	>2700	5,24	0,19	0,83	0,05	4,54	0,05
SNU-C5*	CRC	>2700	>2700	>2700	2,44	0,10	3,51	0,07	3,23	0,08
OUMS-23#	CRC	>2700	>2700	>2700	0,64	0,06	0,77	0,09	н/о	н/о

Действие отдельного соединения и комбинированное действие ингибиторов RAF (соединение А), PI3K α (соединение В) и EGFR (эрлотиниб, цетуксимаб) на пролиферацию девяти BRAF-мутированных CRC-производных клеточных линий. Все клеточные линии экспрессируют белок BRAFV600E, за исключением MDST8, которая экспрессирует вариант BRAFV600K. Клетки, несущие известные или предполагаемые активирующие мутации в гене PI3K α , отмечены (*), и клетки с потерей PTEN отмечены (#). Пролиферация клеток была измерена в 72-часовом анализе клеточного титра gloTM, и все показанные результаты являются результатами по меньшей мере тройных измерений. Показаны значения IC50 для каждого компонента как отдельного соединения и измерения уровня синергизма для каждой комбинации (описано в Lehar J., Krueger A.S., Avery W., et al. (2009). Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity. Nat Biotechnol 27, 659-666.). Взаимодействие считали синергетическим, когда наблюдался результат $\geq 2,0$. Для измерений синергизма в тройной комбинации синергизм соединения А и соединения В был измерен в формате стандартной дозовой матрицы в присутствии фиксированной концентрации цетуксимаба (50 нм).

Пример 3.

Оценка терапевтических взаимодействий между ингибитором В-RAF (соединение А), ингибитором PI3K- α (соединение В) и цетуксимабом была проведена на модели подкожного ксенотрансплантата аденокарциномы человека HT-29. Клетки, как было сообщено, были гетерозиготны по V600E мутанту В-RAF (1799T>А в В-RAF), Р449Т мутанту PI3K- α (13450А в PIK3CA) и точечной мутации и вставке в APC; и были гомозиготны по точечным мутациям в SMAD4 и TP53. В остальных 59 генах, изменения в которых часто ассоциированы с неоплазией, не было найдено дополнительных возможно онкогенных мутаций.

Соединение А хранили при комнатной температуре и суспендировали 2,0 мг/мл раствора 0,5% карбоксиметилцеллюлозе (СМС) и 0,5% Tween® 80 в деионизированной воде (носитель 1).

Свежую суспензию приготавливали каждые две недели и хранили при комнатной температуре.

Соединение В хранили при 4°C и суспендировали 2,5 мг/мл в растворе 0,5% метилцеллюлозы в деионизированной воде (носитель 2). Свежую суспензию приготавливали каждую неделю и хранили при 4°C.

Цетуксимаб (ERBITUX®, ImClone/Bristol Myers Squibb, 2 мг/мл, партия # 10COO39SA) был разалiquочен в начале исследования и хранился при 4°C, свежая аликвота использовалась на каждый день дозирования.

Дозированный раствор паклитаксела 3 мг/мл был приготовлен свежий на каждый день лечения путем разведения аликвот приготовленного на месте стокового раствора паклитаксела (30 мг/мл паклитаксела в 50% этанол: 50% Cremophor® EL) в десять раз 5% декстрозой в воде. Дозированные растворы были свежеприготовлены для одной группы за один раз.

Каждое средство было введено в виде единичной дозы, индивидуально и в двойной, и тройной комбинациях, которые были определены в день 1 (D1) для самок голых мышей с установленной подкожной опухолью. На протяжении исследования велись наблюдения за весом тела (BW) и состоянием здоровья мышей, а также объем опухоли измерялся дважды в неделю. Животных подвергли эвтаназии на D29 после 4 и 24 ч после последней дозы соединения А, и собрали опухоли от трех животных на группу на каждую временную точку. Эффективность была определена в зависимости от средних изменений объема опухоли между D1 и D29. Prism суммирует результаты тестов как недостоверный (ns) при $P > 0,05$, достоверный (обозначаемый "**") при $0,01 < P \leq 0,05$, очень достоверный ("**") при $0,001 \leq P \leq 0,01$ и чрезвычайно достоверный ("**") при $P \leq 0,001$. Результаты представлены в нижеследующей таблице.

Грп	n	Режим лечения				Средний объем, мм ³			T/C или T/T ₀	Статистическая достоверность				регрессия		Среднее BW Nadir		Смерть	
		средство	мг/к г	путь	режим	День 1	День 29	Изменение		vs G1	vs G2	vs G3	vs G4	PR	CR	TR	NTR		
1	10	Носитель 1	--	po	bid x 28	122	1065	943	--	--	--	--	--	0	0	-0,6% день 8	0	0	
		Носитель 2	--	po	qd x 28														
2	10	Соед. А	20	po	bid x 28	122	1016	894	95%	ns	--	--	--	0	0	-0,1% день 8	0	0	
3	10	Соед. В	25	po	qd x 28	122	660	538	57%	ns	--	--	--	0	0	-2,5% день 8	0	0	
4	10	Цетуксимаб	20	ip	biwk x 4	125	955	830	88%	ns	--	--	--	0	0	-1,2% день 8	0	0	
5	10	Соед. А	20	po	bid x 28	125	491	366	39%	ns	ns	ns	--	***	0	0	-0,7% день 4	0	0
		Соед. В	25	po	qd x 28														
6	10	Соед. А	20	po	bid x 28	125	239	114	12%	**	**	--	**	ns	0	0	--	0	0
		Цетуксимаб	20	ip	biwk x 4														
7	10	Соед. В	25	po	qd x 28	125	584	459	49%	ns	--	ns	ns	***	0	0	-1,4% день 4	0	0
		Цетуксимаб	20	ip	biwk x 4														
8	10	Соед. А	20	po	bid x 28	123	120	-3	-2%	***	***	**	***	--	0	0	--	0	0
		Соед. В	25	po	qd x 28														
		Цетуксимаб	20	ip	biwk x 4														
9	10	Паклитаксел	30	iv	qod x 5	122	229	107	11%	**	--	--	--	--	0	0	-10,1% день 11	0	0

Эффективность лечения была определена на D29, день, когда дозирование соединения А было завершено. В целях статистического анализа ΔTV различие в объеме опухоли между D1 (начало дозирования) и днем ожидаемого результата было определено для каждого животного. Для каждой получавшей

лечение группы ответ на день ожидаемого результата был подсчитан по одному из следующих выражений:

$$T/C (\%) = 100 \times \Delta T / \Delta C, \text{ для } \Delta T > 0$$

$$T/TO (\%) = 100 \times \Delta T / TO, \text{ для } \Delta T < 0,$$

где ΔT - средний объем опухоли для получавшей лечение группы на день ожидаемого результата - средний объем опухоли для получавшей лечение группы на D1,

ΔC - средний объем опухоли для контрольной группы на день ожидаемого результата - средний объем опухоли для контрольной группы на D1, и

TO - средний объем опухоли для получавшей лечение группы на D1.

Отрицательные значения T/TO представляют чистое сокращение опухоли для группы. Значение T/C, равное 40% или менее, свидетельствует о потенциальной терапевтической активности.

Ответ на комбинированную терапию (группы 5-8).

В группе 5 соединение А в двойной комбинации с соединением В привело к получению ΔT 366 мм³, что соответствует 39% T/C и недостоверному среднему ингибированию роста опухоли.

Комбинация привела к незначительно лучшему результату по сравнению с монотерапией соединением А в группе 2 и монотерапией соединением В в группе 3.

В группе 6 соединение А в двойной комбинации с цетуксимабом привело к получению ΔT 114 мм³, что соответствует 12% T/C, и достоверному ингибированию роста опухоли ($P < 0,01$). Комбинация привела к достоверно лучшему результату по сравнению с монотерапией соединением А в группе 2 и монотерапией цетуксимабом в группе 4 ($P < 0,01$).

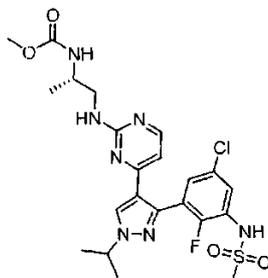
В группе 7 соединение В в двойной комбинации с цетуксимабом привело к получению ΔT 459 мм³, что соответствует 49% T/C, и недостоверному ингибированию. Комбинация привела к недостоверно лучшему результату по сравнению с монотерапией соединением В в группе 3 и монотерапией цетуксимабом в группе 4.

В группе 8 тройная комбинация соединения А, соединения В и цетуксимаба привела к получению ΔT -3 мм³, что соответствует 2% T/TO, и достоверной активности ($P < 0,001$). Комбинация привела к достоверно лучшему результату по сравнению с монотерапией соединением А в группе 2 ($P < 0,001$), монотерапией соединением В в группе 3 ($P < 0,01$) и монотерапией цетуксимабом в группе 4 ($P < 0,001$). Кроме того, она привела к достоверно лучшему результату по сравнению с двойными комбинациями соединение А/соединение В в группе 5 и соединение В/цетуксимаб в группе 7 ($P < 0,01$) и к недостоверно лучшему результату по сравнению с двойной комбинацией соединение А/цетуксимаб в группе 6.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

а) ингибитор В-Raf формулы



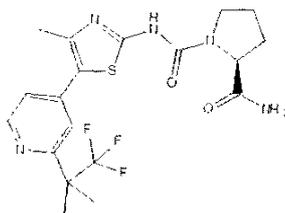
или его фармацевтически приемлемую соль,

б) ингибитор EGFR, который представляет собой эрлотиниб или цетуксимаб, для одновременного, отдельного или последовательного введения.

2. Комбинация по п.1, где ингибитор EGFR представляет собой эрлотиниб.

3. Комбинация по п.1, где ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб.

4. Комбинация по п.1, дополнительно содержащая с) ингибитор PI3K- α , который представляет собой соединение В



или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Комбинация по п.4, где ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб.

6. Применение фармацевтической комбинации по п.1 для лечения пролиферативного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

7. Применение фармацевтической комбинации по п.1 в приготовлении лекарственного препарата для лечения пролиферативного заболевания.

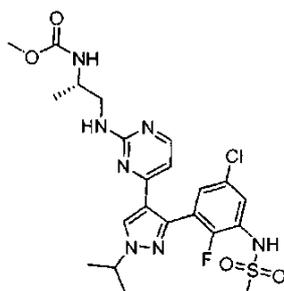
8. Применение по п.7, где пролиферативное заболевание характеризуется мутацией B-Raf.

9. Применение по п.8, где мутация B-Raf является V600 мутацией.

10. Применение по п.8, где пролиферативное заболевание является колоректальным раком.

11. Способ лечения пролиферативного заболевания у пациентов-людей, где пролиферативное заболевание характеризуется мутацией B-Raf, включающий одновременное, раздельное или последовательное введение терапевтически эффективного количества

а) ингибитора B-Raf формулы



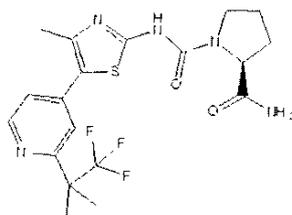
или его фармацевтически приемлемой соли.

б) ингибитора EGFR, который представляет собой эрлотиниб или цетуксимаб.

12. Способ по п.11, где мутация B-Raf является V600 мутацией.

13. Способ по п.11, где пролиферативное заболевание является колоректальным раком.

14. Способ по п.11, дополнительно включающий введение с) ингибитора PI3K- α , который представляет собой соединение В



или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Способ по п.11, где ингибитор B-Raf вводится перорально в количестве от 10 до 1000 мг в день.

16. Способ по п.11, где ингибитор B-Raf вводится перорально в количестве от 50 до 450 мг в день.

17. Способ по п.15, где ингибитор B-Raf вводится один или два раза в день.

18. Способ по п.11, где ингибитор EGFR представляет собой цетуксимаб, который вводится в виде внутривенной инфузии в количестве от 200 до 400 мг/м² с последующими еженедельными дозами от 125 до 250 мг/м².

19. Способ по п.11, где соединение В вводится перорально в количестве от 30 до 450 мг в день.

20. Способ по п.19, где соединение В вводится один или два раза в день.

21. Способ по п.11, где ингибитор B-Raf и цетуксимаб вводятся раздельно.

22. Способ по п.11, где ингибитор B-Raf и соединение В вводятся одновременно.

23. Способ по п.12, где V600 мутация представляет собой V600E мутацию или V600K мутацию.

24. Способ по п.13, где колоректальный рак характеризуется V600E мутацией или V600K мутацией.

