

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043796**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.26

(51) Int. Cl. **A61K 31/4985** (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(21) Номер заявки
202090103

(22) Дата подачи заявки
2018.06.21

(54) ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ, КОТОРАЯ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ГЕПАТИТА В

(31) 62/523,688

(32) 2017.06.22

(33) US

(43) 2020.04.24

(86) PCT/US2018/038697

(87) WO 2018/237114 2018.12.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Филварофф Эллен, Хедж Кристен М.,
Ли Шаои (US)**

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

(56) US-B2-9403829

ARZUMANYAN et al. 'Pathogenic Mechanisms in HBV- and HCV-associated Hepatocellular Carcinoma', Nature Reviews, 2013, Vol. 13, pp. 123-135. abstract; pg. 125, Col 1, para 2 to Col 2 para 2; pg. 132, Col 1, para 1

LIAW et al. 'Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Type B Hepatitis', Gastroenterology, 1986, Vol. 90, No.2, pp. 263-267. pg.264, Col 1, para 3; Col 2, para 4; Table 1

(57) В данном изобретении представлены способы лечения и/или профилактики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК - НСС - hepatocellular carcinoma), которая характеризуется инфекцией вируса гепатита В (ВГВ - HBV - hepatitis B virus) у пациента, включающие введение эффективного количества 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она, или его фармацевтически приемлемой соли, или его таутомера (в совокупности именуемого в данном изобретении "соединение 1") пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ.

043796

B1

043796

B1

Данная заявка заявляет преимущество и приоритет по предварительной заявке США № 62/523688, поданной 22 июня 2017 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

1. Область техники

В данном документе представлены способы лечения и/или профилактики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК - НСС - hepatocellular carcinoma), которая характеризуется инфекцией вируса гепатита В (ВГВ - HBV - hepatitis B virus) у пациента, включающие введение эффективного количества 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2 (1H)-она или его фармацевтически приемлемой соли или его таутомера (в совокупности именуемого в данном описании "соединение 1") пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Далее в данном описании представлены соединения для использования в таких способах. В частности, в данном документе представлен 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он или его фармацевтически приемлемая соль или таутомер для применения в таких способах.

2. Уровень техники

Связь между аномальным фосфорилированием белка и причиной или следствием заболеваний известна уже более 20 лет. Соответственно, протеинкиназы стали очень важной группой мишеней для лекарств. См. Cohen, *Nat. Rev. Drug Disc.*, 2002, 1: 309-315, Grimmiger et al., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 2010, 9 (12): 956-970. Различные ингибиторы протеинкиназы использовались клинически при лечении широкого спектра заболеваний, таких как рак и хронические воспалительные заболевания, включая диабет и инсульт. См. Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 2001, 268: 5001-5010, *Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer Berlin Heidelberg, 2005, 167.

Протеинкиназы принадлежат к большому и разнообразному семейству ферментов, которые катализируют фосфорилирование белков и играют критическую роль в клеточной передаче сигналов. Протеинкиназы могут оказывать положительные или отрицательные регуляторные эффекты в зависимости от целевого белка. Протеинкиназы участвуют в специфических сигнальных путях, которые регулируют функции клеток, такие как, но не ограничиваясь этим, метаболизм, прогрессирование клеточного цикла, адгезия клеток, сосудистая функция, апоптоз и ангиогенез. Нарушения клеточной передачи сигналов связаны со многими заболеваниями, наиболее охарактеризованными из которых являются рак и диабет. Регуляция трансдукции сигнала цитокинами и связь сигнальных молекул с протоонкогенами и генами-супрессорами опухолей хорошо документированы. Точно так же была продемонстрирована связь между диабетом и связанными с ним состояниями и нерегулируемым уровнем протеинкиназ. См., например, Sridhar et al., *Pharm. Res.*, 2000, 17 (11): 1345-1353. Вирусные инфекции и связанные с ними состояния также были связаны с регуляцией протеинкиназ. Park et al., *Cell*, 2000, 101 (7): 777-787.

Белок, названный mTOR (mammalian target of rapamycin - мишень рапамицина млекопитающих), также называемый FRAP, RAFTI или RAPT1, представляет собой Ser/Thr протеинкиназу из 2549 аминокислот, которая, как было показано, является одним из наиболее важных белков в mTOR/PDK/Akt пути, который регулирует рост и пролиферацию клеток. Georgakis and Younes, *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2006, 6 (1): 131-140. mTOR существует в двух комплексах, mTORC1 и mTORC2. Хотя mTORC1 чувствителен к аналогам рапамицина (таким как темсиrolimus или эверолимус), mTORC2 в значительной степени нечувствителен к рапамицину. Примечательно, что рапамицин не является ингибитором TOR киназы. Несколько ингибиторов mTOR были или проходят оценку в клинических испытаниях лечения рака. Темсиrolimus был одобрен для использования при почечно-клеточном раке в 2007 году, а эверолимус был одобрен в 2009 году для пациентов с почечно-клеточным раком, которые прогрессировали на ингибиторах рецептора фактора роста эндотелия сосудов. Кроме того, сиролimus был одобрен в 1999 году для профилактики отторжения почечного трансплантата. Интересный, но ограниченный клинический успех этих соединений, ингибирующих mTORC1, демонстрирует полезность ингибиторов mTOR при лечении рака и отторжения трансплантата, а также повышенный потенциал для соединений, обладающих ингибирующей активностью как в отношении mTORC1, так и mTORC2.

ГЦК, также известная как злокачественная гепатома, является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью печени и составляет 80-90% первичных опухолей печени. ГЦК является одним из самых распространенных и серьезных злокачественных заболеваний во всем мире, от которого ежегодно умирает более 1 миллиона человек в мире (Parkin et al, *CA Cancer J. Clin.* 1999, 49:33-64; Bruix et al., *Cancer Cell*, 2004, 5:215-219).

Основными факторами риска развития ГЦК являются вирусная инфекция гепатита В или С и алкогольное заболевание печени (Rustgi, *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1987, 16:545-551; Bosch et al, *Semin. Liver Dis.*, 1999, 19:271-285; Bosch et al, *Gastroenterology*, 2004, 127:S5-S16; Moradpour et al, *Eur. J. Gastro & Hepatol*, 2005, 17:477-483; Koike et al, *J. Gastroenterol. Hepatol*, 2008, 23:S87-S91; de Oliveria Andrada, *J. Glob. Infect. Dis.*, 2009, 1:33-37). ГЦК чаще всего возникает в цирротической печени после инфицирования ВГВ или вирусом гепатита С (ВГС - HCV - hepatitis C virus) (Liaw, *Semin. Liver Dis.*, 2005, 25: 40-47; Koike, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, 3: 132-135). ГЦК ассоциируется с инфекцией ВГВ примерно в

50% случаев (Liaw, Semin. Liver Dis., 2005, 25: 40-47). Инфекция ВГС является причиной 70% случаев ГЦК в Японии (Hasan et al, Hepatology, 1990, 12:589-591; El-Serag et al, N. Engl. J. Med, 1999, 340:745-750). В последние годы заболеваемость ГЦК в западных странах увеличивается из-за распространения инфекции ВГС (El-Serag, Hepatology, 2002, 36:S74-83; Trevisani et al, Carcinogenesis, 2008, 29: 1299-1305) и возрастающей частотой неалкогольного стеатоза (Torges et al, Semin. Liver. Dis., 2012, 32(1):30-38).

ГЦК имеет плохой прогноз с медианной выживаемостью менее 2 лет с даты прогнозирования. Уровень выживаемости ГЦК варьируется в зависимости от исследования, но обычно составляет 10-20% в течение 5 лет. ВГС-связанная ГЦК имеет крайне плохой прогноз с медианной выживаемостью менее 16 месяцев. Выживаемость ГЦК, связанной с ВГВ, варьировала от 36 до 67% через 1 год и от 15 до 26% через 5 лет после постановки диагноза. (Nguyen и др., J. Viral. Hepat., 2009, 16 (7): 453-463).

Хотя доступны различные схемы химиотерапии, традиционно химиотерапия не считается эффективным вариантом лечения ГЦК. Частота ответов системной химиотерапии может составлять 10%, а частота ответов при использовании внутриартериальной химиотерапии составляет до 20%. Варианты лечения для пациентов с неоперабельной ГЦК строго ограничены, и остается высокая неудовлетворенная медицинская потребность в эффективных методах лечения этого заболевания.

Цитирование или идентификация любой ссылки в Разделе 2 данной заявки не должно рассматриваться как признание того, что ссылка является предшествующим уровнем техники для данной заявки.

3. Краткое изложение сущности изобретения

В одном аспекте в данном документе представлен способ лечения и/или профилактики ГЦК, характеризуемой инфекцией ВГВ, у пациента, включающий введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В данном документе представлено соединение 1 для применения в таком способе лечения и/или профилактики ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающий введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента. В других вариантах осуществления в данном документе представлен способ предотвращения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающий введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе профилактики ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента.

В некоторых вариантах осуществления ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, представляет собой неоперабельную ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения неоперабельной ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающий введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе лечения неоперабельной ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента. В других вариантах осуществления в данном документе представлен способ предотвращения неоперабельной ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающий введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе предотвращения неоперабельной ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента.

В другом аспекте в данном документе представлен способ лечения и/или профилактики ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающий скрининг биологического тестового образца у пациента на наличие инфекции ВГВ и введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для использования в таком способе лечения и/или профилактики ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, при этом способ включает скрининг биологического тестового образца у пациента на наличие инфекции ВГВ и введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающий скрининг биологического тестового образца у пациента на наличие инфекции ВГВ и введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для использования в таком способе лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, при этом способ включает скрининг биологического тестового образца у пациента на наличие инфекции ВГВ и введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В других вариантах осуществления в данном документе представлен способ предотвращения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающий скрининг биологического тестового образца у пациента на наличие инфекции ВГВ и введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе

4. Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 изображает дизайн исследования для части В клинического исследования примера 6.1.

Фиг. 2 демонстрирует характеристики пациентов для части В ГЦК когорты.

Фиг. 3А и 3В демонстрируют данные фармакокинетики (ФК) соединения 1 (фиг. 3А) и его метаболита М1 (фиг. 3В) у ГЦК-ВГВ-положительных пациентов (n=12) и ГЦК-ВГВ-отрицательных пациентов (n=39).

Фиг. 4 демонстрирует расположение ГЦК популяции подвергавшейся лечению (ППЛ - TP - treated population) по статусу ВГВ.

Фиг. 5А и 5В демонстрируют кривую Каплана-Мейера для общей выживаемости (ОВ - OS - overall survival) для когорты ГЦК. Фиг. 5А демонстрирует ОВ для всех пациентов с ГЦК без дифференциации ВГВ-инфицированных и ВГВ-неинфицированных пациентов. Фиг. 5В демонстрирует ОВ по статусу ВГВ для когорты ГЦК (p=0,19).

Фиг. 6А и 6В демонстрируют кривую Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования (ВБП - PFS - progression free survival) для когорты ГЦК. Фиг. 6А демонстрирует ВБП для всех пациентов с ГЦК без дифференциации ВГВ-инфицированных и ВГВ-неинфицированных пациентов. Фиг. 6В демонстрирует ВБП по статусу ВГВ для когорты ГЦК.

Фиг. 7 демонстрирует наилучшее процентное изменение от начального уровня общей длины целевых поражений у оцениваемых по эффективности ВГВ-инфицированных и ВГВ-неинфицированных пациентов, получающих соединение 1.

Фиг. 8 суммирует данные о выживаемости и ответных реакциях для ВГВ-инфицированных и ВГВ-неинфицированных пациентов, получающих соединение 1.

Фиг. 9 продемонстрирован типичный рентгенографический ответ от двух пациентов с ГЦК, которые инфицированы ВГВ, получавших соединение 1. Пациент А демонстрирует регресс внутригрудных метастазов при первом пересмотре на фоне лечения по сравнению с исходным уровнем. Пациент В демонстрирует регрессию опухоли печени во время первого повторного курса лечения по сравнению с исходным уровнем.

Фиг. 10 демонстрирует примерный ответ альфа-фетопротеина (АФП - AFP -alpha-fetoprotein) у двух пациентов с ГЦК с частичным ответом (ЧО - PR - partial response), получающих лечение соединением 1. Оба пациента демонстрируют раннее клинически значимое, выраженное снижение АФП на фоне лечения по сравнению с исходным повышенным уровнем.

5. Подробное описание сущности изобретения

5.1 Определения

Использование единственного числа в сочетании с термином "содержащий" в формуле изобретения и/или описании может означать "один", но это также согласуется со значением "один или несколько", "по меньшей мере один" и "один или более чем один".

Используемые в данном документе термины "содержащий" и "включающий" могут использоваться взаимозаменяемо. Термины "содержащий" и "включающий" следует толковать как указывающие наличие указанных признаков или компонентов, как указано, но не исключающие наличие или добавление одного или нескольких признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины "содержащий" и "включающий" предназначены для включения примеров, охватываемых термином "состоящий из". Следовательно, термин "состоящий из" может использоваться вместо терминов "содержащий" и "включающий", чтобы обеспечить более конкретные варианты осуществления изобретения.

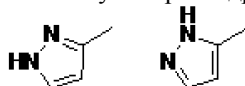
Термин "состоящий из" означает, что предмет имеет по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин "состоящий из" исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического эффекта.

Используемый в данном документе термин "или" следует интерпретировать как включающее "или", означающее любую одну или любую комбинацию. Следовательно, "А, В или С" означает любое из следующего: "А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С". Исключение из этого определения будет иметь место только в том случае, если комбинация элементов, функций, этапов или действий является в некотором роде взаимно исключающей.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль(и)" относится к соли, полученной из фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты или основания, включая неорганическую кислоту и основание и органическую кислоту и основание. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения основания соединения 1 включают, но не ограничиваются ими, соли металлов, полученные из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, полученные из лизина, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, холина, диэтанолamina, этилендиамин, меглюмина (N-метилглюкамина) и прокаина. Подходящие нетоксичные кислоты включают, но не ограничиваются ими, неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антралиловая, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, фуруевая, галактуронозная, глюконозная, глюкуронозная, глутаминовая, гликолевая, бро-

мистоводородная, соляная, изетионная, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфокислота, слизистая, азотная, памовая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионовая, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, винная кислота и п-толуолсульфоновая кислота. Конкретные нетоксичные кислоты включают соляную, бромистоводородную, фосфорную, серную и метансульфоновою кислоты. Примеры конкретных солей, таким образом, включают гидрохлоридные и мезилатные соли. Другие хорошо известны в данной области, см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) or Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

"Таутомер" относится к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм будут зависеть от среды, в которой находится соединение, и могут быть различными в зависимости, например, от того, является ли соединение твердым или находится в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе пиразолы могут проявлять следующие изомерные формы, которые называются таутомерами друг друга:



Как легко понять специалисту в данной области, широкий спектр функциональных групп и других структур может проявлять таутомеризм, и все таутомеры соединения 1 находятся в пределах объема данного изобретения.

Термин "лечение", используемый в данном документе, означает ослабление, полностью или частично, симптомов, связанных с расстройством или заболеванием (например, ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ), или замедление или прекращение дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов.

"Предотвращение", как используется в данном документе, означает предотвращение возникновения, рецидива или распространения, полностью или частично, заболевания или расстройства (например, ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ), или его симптома.

Используемый в данном документе термин "введение" или "вводить" относится к физическому доставлению вещества, когда оно существует вне организма, пациенту, например, путем пероральной, слизистой, внутрикожной, внутривенной, внутримышечной доставки и/или любым другим способом физической доставки описанным в данном документе или известным в данной области. Когда лечат заболевание, расстройство или состояние или его симптом, введение вещества обычно происходит после начала, рецидива или распространения заболевания, расстройства или состояния или симптомов. Когда заболевание, расстройство или состояние или его симптомы предотвращаются, введение вещества обычно происходит до начала, рецидива или распространения заболевания, расстройства или состояния или симптомов.

Термин "эффективное количество" в связи с соединением 1 означает количество отдельно или в комбинации, способное ослабить, полностью или частично, симптом, связанный с ГЦК, или замедлить или остановить дальнейшее прогрессирование или ухудшение этих симптомов, или лечить или предотвращать ГЦК у субъекта, имеющего или подверженного риску ГЦК. Эффективное количество соединения 1, например, в фармацевтической композиции, может быть на уровне, который будет оказывать желаемый эффект; например, от около 0,005 массы тела субъекта до около 10 мг/кг массы тела пациента в стандартной дозе как для перорального, так и для парентерального введения.

Используемый в данном документе термин "комбинация" или введение в комбинации включает введение в виде смеси, одновременное введение с использованием отдельных составов и последовательное введение в любом порядке.

"Последовательный" означает, что между введением активных агентов прошло определенное время. Например, "последовательный" может означать, что прошло более 10 мин между введением отдельных активных агентов. Период времени может составлять более 10 мин, более 30 мин, более 1 ч, более 3 ч, более 6 ч или более 12 ч.

Используемый в данном документе термин "ингибитор иммунной контрольной точки" или "ингибитор контрольной точки" относится к молекулам, которые полностью или частично уменьшают, ингибируют, мешают или модулируют один или несколько белков контрольной точки. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, контрольные белки регулируют активацию или функцию Т-клеток. Неограничивающие примеры ингибиторов контрольных точек включают CTLA-4, CD80, CD86, PD-1, PD-L1 и PD-L2 (Pardoll, Nature Rev. Cancer, 2012, 12: 252-264).

Термины "пациент" и "субъект", используемые в данном документе, включают животное, включая, но не ограничиваясь этим, животное, такое как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индюк, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка, в одном варианте осуществления млекопитающее, в другом варианте осуществления человек.

Используемый в данном документе термин "популяция подвергшаяся лечению" или "ППЛ" относится ко всем зарегистрированным субъектам, которые приняли по меньшей мере 1 дозу соединения 1. Воздействие лекарств и все анализы безопасности основаны на группе лечения.

Используемый в данном документе термин "популяция пригодная для оценки эффективности" или

"популяция ПОЭ" (EE population - efficacy evaluable population) относится ко всем субъектам, которые соответствовали критериям приемлемости, завершили, по меньшей мере, 1 цикл лечения соединением 1, и имели базовую и, по меньшей мере, 1 оценку эффективности после начального уровня. Оценка эффективности означает радиологическую или клиническую оценку опухоли данного типа или оценку опухоли другими подходящими способами, описанными соответствующими критериями ответа опухоли. В частности, оценка эффективности может включать достоверную оценку радиологической опухоли для субъектов с ГЦК. Кроме того, субъекты должны принимать, по меньшей мере, 70% назначенных дней соединения 1 в течение цикла 1 или иметь записи дозирования цикла 2, которые должны быть определены как завершение, по меньшей мере, 1 цикла лечения.

Используемый в данном документе термин "биологический тестовый образец" относится к образцу, взятому из сыворотки, плазмы, крови, сухих пятен крови/плазмы, гепатоцитов, первичной опухоли или мест метастазирования ГЦК, включая, но не ограничиваясь этим, легкие, лимфоузлы, надпочечники, кости, брюшину, воротную вену, мозг, слюну, околушную ткань и др.

Термин "ВГВ-положительный" или "ВГВ-инфицированный", используемый в данном документе взаимозаменяемо, относится к ВГВ-статусу пациентов с ГЦК, который определяется с помощью алгоритма для идентификации субъектов с ГЦК, считающихся инфицированными ВГВ. Переменные, используемые для алгоритма, включают, но не ограничиваются следующими: история болезни ВГВ, история иммунизации, предшествующее или текущее лечение ВГВ, цирроз, связанный с ВГВ, серологическое тестирование на антигены и/или антитела ВГВ, нагрузка ВГВ и наличие ДНК ВГВ. Неограничивающими примерами таких переменных являются наличие поверхностного антигена ВГВ (ГВпАг - HbsAg - HBV surface antigen), присутствие антитела к поверхностному антигену ВГВ (анти-ГВпАг), присутствие антигена сердцевин ВГВ (ГВсАг - HbcAg - HBV core antigen), присутствие антитела к антигену сердцевин ВГВ (анти-ГВсАг), наличие антигена белка оболочки ВГВ (ГВоАг - HBeAg - HBV envelope protein antigen), наличие антитела к антигену белка оболочки ВГВ (анти-ГВоАг), присутствие антигена белка х ВГВ (ГВхАг), наличие антитела к антигену белка х ВГВ (ГВхАг - HBxAg - HBV x-protein antigen), наличие антигена, связанного с сердцевинной ВГВ (ГВссАг - HBcrAg - HBV core-related antigen), наличие антитела к антигену, связанного с сердцевинной ВГВ (анти-ГВссАг), вирусная нагрузка ВГВ, применение анти-ВГВ лекарств, наличие ВГВ ДНК, наличие мРНК ВГВ и присутствие белка ВГВ. Аналогичным образом, термин "ВГВ-отрицательный" или "ВГВ-неинфицированный", используемый в данном документе взаимозаменяемо, относится к ВГВ-статусу пациентов с ГЦК, которые, как считается, не имеют ни ВГВ-инфекции, ни ее истории.

Используемый в данном документе термин "гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), которая характеризуется инфекцией вирусом гепатита В (ВГВ)" определяется как взаимозаменяемый с терминами "ГЦК, ассоциированная с инфекцией ВГВ", "ГЦК, связанная с инфекцией ВГВ", "ГЦК с историей ВГВ-инфекции", "ВГВ-положительная ГЦК", "ВГВ-ассоциированная ГЦК", "ВГВ-связанная ГЦК" или "ВГВ-инфицированная ГЦК".

Термин "вероятность" обычно относится к увеличению вероятности события. Термин "вероятность" при использовании в отношении эффективности ответа большого раком обычно предполагает повышенную вероятность того, что раковый или опухолевый синдром или его симптом будут уменьшены или снижены.

Термин "предсказать" обычно означает, определить или сказать заранее. Например, когда он используется для "прогнозирования" эффективности лечения рака, термин "прогнозировать" может означать, что вероятность исхода лечения можно определить с самого начала, до начала лечения или до того, как период лечения существенно продвинулся.

Используемые в данном документе термины "определение", "измерение", "оценка качества", "оценка" и "анализ", как правило, относятся к любой форме измерения и включают в себя определение, присутствует ли элемент или нет. Эти термины включают как количественные, так и/или качественные определения.

В контексте ГЦК ингибирование может оцениваться по ингибированию прогрессирования заболевания, ингибированию роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, ослаблению симптомов, связанных с опухолью, ингибированию факторов, секретируемых опухолью (таких как, например, АФП), отсроченному появлению первичных или вторичных опухолей, замедленное развитие первичных или вторичных опухолей, снижение частоты возникновения первичных или вторичных опухолей, замедление или уменьшение выраженности вторичных эффектов заболевания, остановка роста опухоли и регрессия опухолей, увеличение времени до прогрессирования (ВДП - TTP - time to progression), увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП - PFS - Progression Free Survival), увеличение общей выживаемости (ОВ), среди других. ОВ, как используется в данном документе, означает время от рандомизации (например, даты первой дозы) до смерти от любой причины и измеряется в популяции с намерением лечить. Термин ВДП в данном описании означает время от рандомизации (например, даты первой дозы) до объективного прогрессирования опухоли; ВДП не включает смертельные случаи. В данном описании ВБП означает время от рандомизации (например, даты первой дозы) до объективного прогрессирования опухоли или смерти. В одном варианте осуществления коэффициенты ВБП вычисляются с использованием

оценок Каплана-Мейера. В одном варианте осуществления коэффициент выживаемости определяют как оценочную долю субъектов, выживающих через 6, 9, 12 месяцев, по оценкам Каплана-Мейера. Используемый в данном документе термин "показатель контроля заболевания" (ПКЗ - DCR - Disease control rate) означает процент субъектов с полным (ПО - CR - complete response) или частичным ответом (ЧО - PR - partial response) или стабильным заболеванием (СЗ - SD - stable disease). Как используется в данном документе, время до ответа (ВДО - TTR - Time To Response) означает время от рандомизации (например, даты первой дозы) до первого документирования ответа ЧО или лучше. Используемый в данном документе термин продолжительность ответа (ПРО - DOR - Duration of response) означает время с момента, когда критерии впервые встречаются для ПО/ЧО (в зависимости от того, что зафиксировано впервые), до первой даты, когда рецидивирующее или прогрессирующее заболевание объективно задокументировано.

В некоторых вариантах осуществления лечение ГПК может оцениваться с помощью критериев оценки ответа в твердых опухолях (RECIST 1.1) (см. Thereasse et al., J. National Cancer Institute, 2000, 92:205-216 and Eisenhauer et al, European J. Cancer, 2009, 45:228-247).

Общие ответы для всех возможных комбинаций опухолевых реакций в целевых и нецелевых поражениях с или без появления новых поражений являются следующими.

Целевые поражения	Нецелевые поражения	Новые поражения	Общий ответ
ПО	ПО	нет	ПО
ПО	Неполный ответ/СЗ	нет	ЧО
ЧО	Не ПЗ	нет	ЧО
СЗ	Не ПЗ	нет	СЗ
ПЗ	любой	Да или нет	ПЗ
Любой	ПЗ	Да или нет	ПЗ
Любой	Любой	Да	ПЗ

ПО=полный ответ; ЧО=частичный ответ; СЗ=стабильное заболевание; и ПЗ=прогрессирующее заболевание.

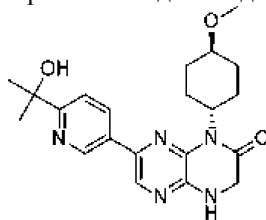
Что касается оценки целевых поражений, полный ответ (ПО) - это исчезновение всех целевых поражений, частичный ответ (ЧО) - это как минимум уменьшение на 30% суммы самого длинного диаметра целевых поражений, принимая за начальный уровень суммарный самый длинный диаметр, прогрессирующее заболевание (ПЗ) - это увеличение суммы самого длинного диаметра целевых поражений, по меньшей мере, на 20%, принимая в качестве ориентира наименьший суммарный самый длинный диаметр, зарегистрированный с начала лечения, или появление одного или нескольких новых поражений, и стабильное заболевание (СЗ) не является ни достаточным уменьшением, чтобы соответствовать частичному ответу, ни достаточным увеличением, чтобы соответствовать прогрессирующему заболеванию, принимая в качестве эталона наименьший суммарный самый длинный диаметр с начала лечения.

Что касается оценки нецелевых поражений, ПО представляет собой исчезновение всех нецелевых поражений и нормализацию уровня опухолевого маркера, неполный ответ (ЧО)/СЗ представляет собой персистенцию одного или нескольких нецелевых поражений и/или поддержание уровня опухолевого маркера выше нормальных пределов, и ПЗ (прогрессирующее заболевание - PD - Progressing Disease) представляет собой появление одного или нескольких новых поражений и/или однозначное развитие существующих поражений, не являющихся мишенями.

В некоторых вариантах осуществления лечение ГЦК может также оцениваться по измененным критериям оценки ответа в твердых опухолях (mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) для ГЦК) (см. Lencioni et al. Semin Liver Dis. 2010 Feb; 30(1): 52-60).

5.2 Соединение 1

В данном документе предоставлены применения для соединения, имеющего структуру:



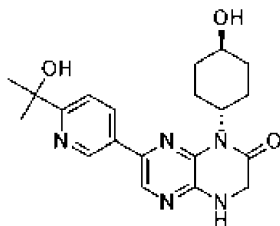
1

и имеющего название 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразина-2(1H)-он, включая его фармацевтически приемлемые соли или таутомеры (совместно именуемые в данном документе "соединение 1").

Соединение 1 может быть получено с использованием реагентов и способов, известных в данной

области, включая способы, представленные в патенте США № 8110578, выданном 7 февраля 2012 г.; патенте США № 8569494, выданном 29 октября 2013 г.; и патенте США № 9359364, выданном 7 июня 2016 года, полное содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки.

Используемый в данном документе термин "метаболит М1" относится к соединению, имеющему структуру



и имеющему название 1-((транс)-4-гидроксициклогексил)-7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]-пиразин-2(1H)-он или его таутомерам.

Следует отметить, что если есть несоответствие между изображенной структурой и именем, данным этой структурой, изображенной структуре должен быть придан больший вес. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, структуру или часть структуры следует интерпретировать как охватывающую все ее стереоизомеры.

5.3 Способы использования и соединение 1 для использования в таких методах

Соединение 1, представленное в данном документе, можно использовать во всех способах, представленных в данном документе. В одном аспекте в данном документе представлен способ лечения и/или профилактики ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающий введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе лечения и/или профилактики ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающий введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента. В других вариантах осуществления в данном документе представлен способ предотвращения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающий введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе профилактики ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающем введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В некоторых вариантах осуществления ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, представляет собой неоперабельную ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения неоперабельной ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающий введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему неоперабельную ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к

Соединению 1 для применения в таком способе лечения неоперабельной ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента. В других вариантах осуществления в данном документе представлен способ предотвращения неоперабельной ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающий введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему неоперабельную ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе предотвращения неоперабельной ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения и/или профилактики ГЦК, ассоциированной с инфекцией ВГВ у пациента, включающий введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, ассоциированную с инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе лечения и/или профилактики ГЦК, ассоциированной с инфекцией ВГВ у пациента. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения ГЦК, ассоциированного с инфекцией ВГВ у пациента, включающий введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, ассоциированную с инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе лечения ГЦК, ассоциированной с инфекцией ВГВ у пациента. В других вариантах осуществления в данном документе представлен способ предотвращения ГЦК, ассоциированной с инфекцией ВГВ у пациента, включающий введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, ассоциированную с инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе профилактики ГЦК, ассоциированной с инфекцией ВГВ у пациента. В одном варианте осуществления ГЦК, ассоциированный с инфекцией ВГВ, представляет собой неоперабельную ГЦК, связанную с инфекцией ВГВ.

скрининг биологического тестового образца у пациента на наличие инфекции ВГВ и введение эффективного количества соединения 1 пациенту, у которого присутствует ранее не подвергавшаяся лечению ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе лечения ранее не подвергавшейся лечению ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, при этом способ включает скрининг биологического тестового образца у пациента на наличие инфекции ВГВ и введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ранее не леченным ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В других вариантах осуществления ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, является ранее подвергавшейся лечению ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в данном документе предложен способ лечения ранее подвергавшейся лечению ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, включающий скрининг биологического тестового образца у пациента на наличие инфекции ВГВ и введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ранее подвергавшуюся лечению ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таком способе лечения ранее подвергавшейся лечению ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, у пациента, при этом способ включает скрининг биологического тестового образца у пациента на наличие инфекции ВГВ и введение эффективного количества соединения 1 пациенту, ранее подвергавшемуся лечению ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В некоторых вариантах осуществления ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, предварительно подвергалась лечению по меньшей мере одной терапией. В некоторых таких вариантах осуществления ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, предварительно подвергалась лечению, по меньшей мере, сорафенибом и/или химиотерапией. В одном варианте осуществления ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, предварительно подвергалась лечению одной терапией. В другом варианте осуществления ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, предварительно подвергалась лечению двумя видами терапии. В еще одном варианте осуществления ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, предварительно подвергалась лечению тремя видами терапии. В других вариантах осуществления ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, предварительно подвергалась лечению четырьмя терапиями. В некоторых таких вариантах осуществления ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, представляет собой предварительно подвергавшуюся лечению ГЦК, при этом предыдущий курс лечения включает сорафениб и/или химиотерапию. В некоторых таких вариантах осуществления ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, представляет собой предварительно подвергавшуюся лечению ГЦК, при этом предыдущая лечение включает, по меньшей мере, сорафениб и/или химиотерапию. В некоторых таких вариантах осуществления ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, представляет собой предварительно подвергавшуюся лечению ГЦК, при этом предыдущий курс лечения включает сорафениб. В некоторых других таких вариантах осуществления ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, представляет собой предварительно подвергавшуюся лечению ГЦК, при этом предшествующее лечение включает, по меньшей мере, химиотерапию.

В еще одном аспекте в данном документе представлен способ выбора пациента с ГЦК для лечения соединением 1, включающий а) получение биологического тестового образца у пациента; б) анализ образца на наличие инфекции ВГВ; в) отбор пациента с ГЦК для лечения соединением 1, если в образце определена инфекция ВГВ. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает этап д) введения эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ выбора пациента с ГЦК для лечения соединением 1, включающий а) получение биологического тестового образца у пациента; б) анализ образца на наличие инфекции ВГВ; в) отбор пациента с ГЦК для лечения соединением 1, если в образце определена инфекция ВГВ; и д) введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Таким образом, в данном документе далее представлено соединение 1 для использования в таком способе отбора пациента, имеющего ГЦК, для лечения соединением 1, при этом способ включает а) получение биологического тестового образца у пациента; б) анализ образца на наличие инфекции ВГВ; в) отбор пациента с ГЦК для лечения соединением 1, если в образце определена инфекция ВГВ; и д) введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ.

В определенных вариантах осуществления ГЦК представляет собой неоперабельную ГЦК. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ выбора пациента с неоперабельной ГЦК для лечения соединением 1, включающий а) получение биологического тестового образца у пациента; б) анализ образца на наличие инфекции ВГВ; в) отбор пациента с неоперабельной ГЦК для лечения соединением 1, если в образце определена инфекция ВГВ. В других вариантах осуществления в данном документе представлен способ выбора пациента с неоперабельной ГЦК для лечения соединением 1, включающий а) получение биологического тестового образца у пациента; б) анализ образца на наличие инфекции ВГВ; в) отбор пациента с неоперабельной ГЦК для лечения соединением 1, если в образце определена инфекция ВГВ; и д) введение эффективного количества соединения 1 пациенту с неоперабельной ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Таким образом, в данном документе далее представлено соединение 1 для применения в таком способе отбора пациента с неоперабельной ГЦК для ле-

менте представлен способ прогнозирования терапевтической эффективности соединения 1 у пациента с неоперабельной ГЦК, включающий: а) получение биологического тестового образца у пациента; б) анализ образца на наличие инфекции ВГВ; в) прогнозирование повышенной вероятности терапевтической эффективности соединения 1 в неоперабельной ГЦК пациента, если в образце определяется инфекция ВГВ; и д) введение эффективного количества соединения 1 пациенту с неоперабельной ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Таким образом, в данном документе далее представлено соединение 1 для применения в таком способе для прогнозирования терапевтической эффективности соединения 1 у пациента с неоперабельной ГЦК, при этом способ включает: а) получение биологического тестового образца у пациента; б) анализ образца на наличие инфекции ВГВ; в) прогнозирование повышенной вероятности терапевтической эффективности соединения 1 в неоперабельной ГЦК пациента, если в образце определяется инфекция ВГВ; и д) введение эффективного количества соединения 1 пациенту с неоперабельной ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ.

В различных методах, представленных в данном документе, инфекция ВГВ определяется по меньшей мере одной из переменных, выбранных из группы, состоящей из: истории болезни ВГВ у пациента, предшествующего или текущего лечения ВГВ, цирроза, связанного с ВГВ, присутствия белков или антигенов ВГВ, наличие антител к белкам или антигенам ВГВ, вирусная нагрузка ВГВ и наличие ДНК ВГВ. В одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется историей ВГВ болезни пациента. В другом варианте осуществления инфекция ВГВ определяется предшествующим лечением ВГВ. В еще одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется текущим лечением ВГВ. В еще одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется циррозом, связанным с ВГВ. В другом варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием белков или антигенов ВГВ. В другом варианте осуществления инфекция ВГВ определяется наличием антител к белкам или антигенам ВГВ. В еще одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется вирусной нагрузкой ВГВ. В еще одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием ДНК ВГВ. В некоторых вариантах осуществления инфекция ВГВ определяется двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью или всеми переменными, выбранными из группы, состоящей из: истории болезни ВГВ у пациента, предшествующего лечения ВГВ, текущего лечения ВГВ, цирроза, связанного с ВГВ, наличие белков ВГВ, присутствие антигенов ВГВ, присутствие антител к белкам ВГВ, присутствие антител к антигенам ВГВ, вирусная нагрузка ВГВ и присутствие ДНК ВГВ.

В другом варианте осуществления в различных способах, представленных в данном документе, инфекция ВГВ определяется по меньшей мере одной из переменных, выбранных из группы, состоящей из: присутствия ГВпАг, присутствия ГВсАг, присутствия ГВоАг, присутствия ГВхАг, присутствия ГВссАг, присутствия анти-ГВпАг, присутствия анти-ГВсАг, присутствия анти-ГВоАг, присутствия анти-ГВхАг, присутствия анти-ГВссАг, вирусной нагрузки ВГВ, применения лекарств от ВГВ, присутствия ДНК ВГВ, наличия мРНК ВГВ и присутствия белка ВГВ. В одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием ГВпАг. В другом варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием ГВсАг. В другом варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием ГВоАг. В другом варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием ГВхАг. В другом варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием ГВссАг. В еще одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием анти-ГВпАг. В еще одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием анти-ГВсАг. В еще одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием анти-ГВоАг. В еще одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется наличием анти-ГВхАг. В еще одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием анти-ГВссАг. В еще одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется вирусной нагрузкой ВГВ. В одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется с использованием лекарств от ВГВ. В одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием ДНК ВГВ. В другом варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием мРНК ВГВ. В еще одном варианте осуществления инфекция ВГВ определяется присутствием белка ВГВ. В другом варианте осуществления инфекция ВГВ связана с отсутствием иммунизации. В некоторых вариантах осуществления инфекция ВГВ определяется двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью, девятью, десятью или всеми переменными, выбранными из группы, состоящей из: присутствия ГВпАг, присутствия ГВсАг, присутствия ГВоАг, присутствия ГВхАг, присутствия ГВссАг, присутствия анти-ГВпАг, присутствия анти-ГВсАг, присутствия анти-ГВоАг, присутствия анти-ГВхАг, присутствия анти-ГВссАг, ВГВ вирусной нагрузки, использование лекарств от ВГВ, наличия ДНК ВГВ, присутствия мРНК ВГВ и присутствия белка ВГВ.

Обнаруженная ДНК ВГВ может быть любым фрагментом генома ВГВ, независимо от того, кодирует ли он белок ВГВ или нет. Обнаруженная мРНК ВГВ может быть любым фрагментом пула мРНК ВГВ. Обнаруженный белок ВГВ может представлять собой любой белок ВГВ или его фрагменты.

В некоторых вариантах осуществления ДНК ВГВ представляет собой ДНК, кодирующую ГВхАг или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления мРНК ВГВ представляет собой мРНК ГВхАг или его фрагментов. В других вариантах осуществления белок ВГВ представляет собой ГВхАг или его фрагменты.

В некоторых вариантах осуществления ДНК ВГВ представляет собой ДНК, кодирующую ГВпАг или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления мРНК ВГВ представляет собой мРНК ГВпАг или его фрагментов. В других вариантах осуществления белок ВГВ представляет собой ГВпАг или его фрагменты.

В некоторых вариантах осуществления ДНК ВГВ представляет собой ДНК, кодирующую ГВсАг или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления мРНК ВГВ представляет собой мРНК ГВсАг или его фрагментов. В других вариантах осуществления белок ВГВ представляет собой ГВсАг или его фрагменты.

В некоторых вариантах осуществления ДНК ВГВ представляет собой ДНК, кодирующую ГВоАг или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления мРНК ВГВ представляет собой мРНК ГВоАг или его фрагментов. В других вариантах осуществления белок ВГВ представляет собой ГВоАг или его фрагменты.

В некоторых вариантах осуществления ДНК ВГВ представляет собой ДНК, кодирующую ГВссАг или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления мРНК ВГВ представляет собой мРНК ГВссАг или его фрагментов. В других вариантах осуществления белок ВГВ представляет собой ГВссАг или его фрагменты.

В различных способах, представленных в данном документе, инфекция ВГВ может быть обнаружена в биологическом образце у пациента. В некоторых вариантах осуществления биологический образец представляет собой образец из сыворотки, плазмы, крови, сухих пятен крови/плазмы, гепатоцитов, первичной опухоли или мест метастазирования ГНК, включая, но не ограничиваясь этим, легкие, лимфатические узлы, надпочечники, кости брюшина, воротная вена, мозг, слюна, околушная ткань и т.д. В некоторых вариантах осуществления инфекция ВГВ обнаруживается серологическими методами. В других вариантах осуществления инфекция ВГВ обнаруживается молекулярными методами. Серологические методы включают, но не ограничиваются ими, иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноферментный хемилюминесцентный или хемилюминесцентный иммуноанализ (CLEIA - chemiluminescent enzyme immunoassay или CLIA - chemiluminescent immunoassay), флуороиммуноанализ с временным разрешением (TRFIA - time resolved fluoroimmunoassay), иммуноанализ хемилюминесцентных микрочастиц (CMIA - chemiluminescent microparticle immunoassay), электрохемилюминесцентный иммуноанализ (ECLIA - electro-chemiluminescent immunoassay) и золотой иммунохроматографический анализ (GICA - golden immunochromatographic assay). Молекулярные методы включают, но не ограничиваются ими, гибридизацию нуклеиновых кислот, амплификацию нуклеиновых кислот (например, ПЦР, ПЦР в реальном времени, мультиплексную ПЦР и анализ разветвленной ДНК), сиквенирование и ферментативное расщепление нуклеиновых кислот. Как серологические, так и молекулярные методы могут проводиться в автоматизированных системах (таких как Abbott AxSYM, Roche Elecsys, Abbott Architect, версия 2.0 CobasAmpliPrep/CobasTaqMan (CAP/CTM)).

В некоторых вариантах осуществления различные анализы выявляют, по меньшей мере, один биомаркер ВГВ, выбранный из группы, состоящей из ГВпАг, анти-ГВпАг, ГВсАг, анти-ГВсАг, ГВоАг, анти-ГВоАг, ГВхАг, анти-ГВхАг, ГВссАг и анти-ГВссАг. В одном варианте осуществления биомаркером является ГВпАг. В другом варианте осуществления биомаркером является анти-ГВпАг. В еще одном варианте осуществления биомаркером является ГВсАг. В еще одном варианте осуществления биомаркером является анти-ГВсАг. В одном варианте осуществления биомаркером является ГВоАг. В другом варианте осуществления биомаркером является анти-ГВоАг. В одном варианте осуществления биомаркером является ГВхАг. В еще одном варианте осуществления биомаркером является анти-ГВхАг. В еще одном варианте осуществления биомаркером является ГВссАг. В другом варианте осуществления биомаркером является анти-ГВссАг. В еще одном варианте осуществления различные анализы обнаруживают два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или все биомаркеры ВГВ, выбранные из группы, состоящей из ГВпАг, анти-ГВпАг, ГВсАг, анти-ГВсАг, ГВоАг, анти-ГВоАг, ГВхАг, анти-ГВхАг, ГВссАг и анти-ГВссАг.

В различных способах, представленных в данном документе, соединение 1 вводят в сочетании со вторым терапевтическим агентом пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В одном варианте осуществления второй терапевтический агент представляет собой сорафениб. В другом варианте осуществления второй терапевтический агент представляет собой 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-дион (соединение 2). В еще одном варианте осуществления второй терапевтический агент представляет собой ингибитор иммунной контрольной точки (например, ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор PD-L2, ингибитор LAG-3, ингибитор TIM3, ингибитор IDO, Агонист OX40, агонист GITR, агонист CD137, агонист CD40, рекомбинантный человеческий интерлейкин-15). В еще одном варианте осуществления соединение 1 вводят в сочетании со вторым и третьим терапевтическими агентами пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В некоторых вариантах осуществления второй и третий терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из сорафениба, соединения 2 и ингибитора контрольной точки иммунитета (например, ингибитор PD-1). В одном варианте осуществления второй и третий терапевтические агенты представляют собой сорафениб и соединение 2. В другом варианте осуществления второй и третий терапевтические агенты

представляют собой сорафениб и ингибитор контрольной точки иммунитета (например, ингибитор PD-1). В еще одном варианте осуществления второй и третий терапевтические агенты представляют собой соединение 2 и ингибитор иммунной контрольной точки (например, ингибитор PD-1). В еще одном варианте осуществления второй и третий терапевтические агенты представляют собой два разных ингибитора иммунной контрольной точки (например, ингибитор PD-1 и ингибитор CTLA-4).

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4. В одном варианте осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело против CTLA-4. Примеры антител против CTLA-4 включают, но не ограничиваются ими, антитела, описанные в патентах США №№ 5811097; 5811097; 5855887; 6051227; 6207157; 6682736; 6984720; и 7605238, каждый из которых полностью включен в данный документ. В одном варианте осуществления антитело против CTLA-4 представляет собой тремелимумаб (также известный как тицилимумаб или CP-675206). В другом варианте осуществления антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (также известный как MDX-010 или MDX-101). Ипилимумаб является полностью человеческим моноклональным антителом IgG, которое связывается с CTLA-4. Ипилимумаб продается под торговым названием Yervoy™.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1. Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1 включают, но не ограничиваются ими, те, что описаны в патентах США №№ 7488802; 7943743; 8008449; 8168757; 8217149 и публикациях патентных заявок PCT WO 2003042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400 и WO 2011161699, которые все включены в данный документ во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой антитело против PD-1. В одном варианте осуществления антитело против PD-1 представляет собой BGB-A317, ниволумаб (также известный как ONO-4538, BMS-936558 или MDX1106) или пембролизумаб (также известный как MK-3475, SCH 900475 или ламбролизумаб). В одном варианте осуществления антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом IgG4 против PD-1 и продается под торговым названием Opdivo™. В конкретном варианте осуществления соединение 1 вводят в комбинации с ниволумабом пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Таким образом, предоставлен способ лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом способ включает введение эффективного количества соединения 1 в сочетании с ниволумабом указанному пациенту. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в способе лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом способ включает введение эффективного количества соединения 1 в сочетании с ниволумабом указанному пациенту. В конкретном варианте осуществления соединение 1 вводят в сочетании с ниволумабом пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом ГЦК предварительно лечится по меньшей мере одной терапией. Таким образом, предоставлен способ лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, ранее леченной по меньшей мере одной терапией, при этом способ включает введение эффективного количества соединения 1 в комбинации с ниволумабом указанному пациенту. В одном таком варианте осуществления предыдущая терапия включает сорафениб или химиотерапию. В одном таком варианте осуществления предыдущая терапия включает сорафениб и химиотерапию. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в способе лечения ГЦК, характеризующемся инфекцией ВГВ, предварительно обработанной по меньшей мере одной терапией, при этом способ включает введение эффективного количества соединения 1 в сочетании с ниволумабом указанному пациенту. В конкретном варианте осуществления соединение 1 вводят в сочетании с ниволумабом пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом ГЦК предварительно лечили сорафенибом. Таким образом, предоставлен способ лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, ранее леченной сорафенибом, при этом способ включает введение эффективного количества соединения 1 в сочетании с ниволумабом указанному пациенту. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в способе лечения ГЦК, характеризующемся инфекцией ВГВ, предварительно обработанной сорафенибом, при этом способ включает введение эффективного количества соединения 1 в сочетании с ниволумабом указанному пациенту. В конкретном варианте осуществления соединение 1 вводят в комбинации с ниволумабом пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом ГЦК предварительно лечили химиотерапией. Таким образом, предоставлен способ лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, ранее леченной химиотерапией, при этом способ включает введение эффективного количества соединения 1 в сочетании с ниволумабом указанному пациенту. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в способе лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, ранее пролеченной химиотерапией, при этом способ включает введение эффективного количества соединения 1 в сочетании с ниволумабом указанному пациенту.

В другом варианте осуществления антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 и продается под торговым названием Keytruda™. В еще одном варианте осуществления антитело против PD-1 представляет собой CT-011, гуманизированное антитело. В еще одном варианте осуществления антитело против PD-1

представляет собой AMP-224, слитый белок. В другом варианте осуществления антитело PD-1 представляет собой BGB-A317. BGB-A317 представляет собой моноклональное антитело, в котором специфически разработана способность связывать Fc-гамма-рецептор I, и которое обладает уникальной характеристикой связывания с PD-1 с высокой аффинностью и превосходной специфичностью к мишени.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой антитело против PD-L1. В одном варианте осуществления антитело против PD-L1 представляет собой MEDI4736 (дурвалумаб). В другом варианте осуществления антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559 (также известный как MDX-1105-01). В еще одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (также известный как MPDL3280A и Tecentriq®).

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L2. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L2 представляет собой антитело против PD-L2. В одном варианте осуществления антитело против PD-L2 представляет собой rHlgM12B7A.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор гена активации 3 лимфоцитов (LAG-3). В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321, растворимый слитый белок Ig (Brignone и др., *J. Immunol.*, 2007, 179, 4202-4211). В другом варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой BMS-986016.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор B7. В одном варианте осуществления ингибитор B7 представляет собой ингибитор B7-H3 или ингибитор B7-H4. В одном варианте осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271, антитело против B7-H3 (Loo et al., *Clin. Cancer Res.*, 2012, 3834).

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3 (Т-клеточный иммуноглобулиновый домен и муциновый домен 3 -T-cell immunoglobulin domain and mucin domain 3) (Fourcade и др., *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 2175-86; Sakuishi и др., *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 2187-94).

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист OX40 (CD134). В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело против OX40. В одном варианте осуществления антитело против OX40 представляет собой антитело против OX-40. В другом варианте осуществления антитело против OX40 представляет собой MEDI6469.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист GITR. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело против GITR. В одном варианте осуществления антитело против GITR представляет собой TRX518.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD137. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело против CD137. В одном варианте осуществления антитело против CD137 представляет собой урелумаб. В другом варианте осуществления антитело против CD137 представляет собой PF-05082566.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD40. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело против CD40. В одном варианте осуществления антитело против CD40 представляет собой CF-870893.

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин-15 (рчИЛ-15 - rhIL-15).

В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор IDO. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой INCB024360. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой индоксимод.

Примеры таких дополнительных агентов включают, но не ограничиваются ими: Abraxane® (частицы паклитаксела, связанного с белком, для инъекционной суспензии (связанного с альбумином)); асе-11; ацивирин; акларубин; акодазол гидрохлорид; акронин; адозелезин; алдеслейкин; альтертамин; амбимицин; аметантрон ацетат; амрубицин; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперлин; азацидин; азетеп; азотимицин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантрон гидрохлорид; биснафид димезилат; бизелезин; блеомицин сульфат; брекинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калуостерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармусти; гидрохлорид карубицина; карзелезин; цедефингол; целекоксиб (ингибитор COX-2); хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибином; мезилат криснатола; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; дактиномицин; даунорубин гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; мезилат дезагуанина; диазиквон; доцетаксел; доксорубин; доксорубин гидрохлорид; дролоксифен; цитрат дролоксифена; дромостанолон пропионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпрома; эпипропидин; эпирубицин гидрохлорид; эрбулозол; гидрохлорид эсорубицина; эстрамусти; эстрамусти фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; флударабин фосфат; фторурацил; флуороцитабин; фосквидон; фостриecin натрия; гемцитабин; гидрохлорид гемцитабина; герцептин; гидроксимочевина; идарубин гидрохлорид; ифосфамид; ильмофосин; ипроплатин; иринотекан; иринотекан гидрохлорид; ацетат ланреотида; лапатиниб; летрозол;

ацетат лейпролида; лиарозол гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лосоксантрон гидрохлорид; масопротексол; майтансин; гидрохлорид мехлорэтаммина; мегестрол ацетат; меленгестрол ацетат; мелфалан; меногарила; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогилин; митомалцин; митомизин; митоспер; митотан; митоксантрон гидрохлорид; микофеноловая кислота; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; паклитаксел; пегаспаргаз; плеомицин; пентамустин; пепломицин сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрон гидрохлорид; пликамицин; полместан; порфимер натрия; порфирамицин; преднимустин; прокарабин гидрохлорид; пурамицин; пурамицин гидрохлорид; пиразофуридин; рибоприн; ромидеспин; сафингол; гидрохлорид сафингола; семустин; симтразен; спарфосат натрия; спарсомизин; спирогермания гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; терапию стволовыми клетками, такую как PDA-001; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; талисомизин; текогалан натрия; таксотер; тегафур; телоксантрон гидрохлорид; темпофорин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотеп; тиазофуридин; тирапазамин; цитрат торемифена; ацетат трестолона; трицирибин фосфат; триметрексамин; триметрексамин глюкуронат; трипторелин; тубулозол гидрохлорид; урациловая горчица; уредеп; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристин сульфат; виндезин; виндезин сульфат; винепидин сульфат; винглицинат сульфат; винлейросин сульфат; винорелбин таратрат; винросидин сульфат; винзолидин сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; и зорубин гидрохлорид.

Другие примеры включают, но не ограничиваются ими: 20-эпи-1,25 дигидроксивитамин D3; 5-этилилурацил; абиратерон; акларубин; ацилфульвен; адеципинол; адозелезин; алдеслейкин; антагонисты ALL-ТК; алтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновая кислота; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализирующий морфогенетический белок-1; антиандроген, рак предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколин глицинат; генные модуляторы апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновая кислота; ара-CDP-DL-PTBA; аргининдеаминаза; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азастерон; азатоксин; азатиоприн; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные бета-лактама; бета-альтеин; бетакламицин B; бетулиновая кислота; ингибитор bFGF; бикалутамид; бизантрен; бисазаридинилспермин; биснафид; бистратен A; бизелезин; брелат; бропиримин; будогитан; бутионинсульфоксимин; кальципотриол; кальфостин C; производные камптотецина; капецитабин; карбоксамид-амино-триазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; полученный из хряща ингибитор; карзелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин B; цетрореликс; хлорины; хлорохиноксалинсульфонамид; цикапрост; циспорфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллизин A; коллизин B; комбретастатин A4; аналог комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; кринатол; криптофицин 8; производные криптофицина A; курацин A; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемизин; цитарабин оксифосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин B; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; десверапамил; диазиквон; дидемнин B; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; 9-дигидротаксол; диоксамицин; дифенилспиромустин; доцетаксел; докосанол; доласетрон; оксифлуридин; доксорубин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эделфосин; эдрекломаб; эфлорнитин; элемен; эмтефур; эпирубицин; эпистерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозид фосфат; экземестан; фазозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; фластерон; флударабин; фтородауноруницин гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостерицин; фотемустина; гадолиний тексафин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; херегулин; гексаметиленбисацетамид; гиперин; ибандроновая кислота; идарубин; идоксифен; идрамантон; илмофизин; иломостат; иматиниб (например, GLEEVEC®), имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; идодоксорубин; 4-ипомеанол; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин B; итастерон; джасплакинолид; кахалалид F; ламелларин-N-триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинан сульфат; лептолестин; летрозол; фактор, ингибирующий лейкемию; лейкоцитарный альфа-интерферон; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный аналог полиамина; липофильный дисахаридный пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; локсорин; луртотекан; лютеций тексафин; лизофилин; литические пептиды; майтансин; манностагин A; маримастат; маскопротексол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матричной металлопротеиназы; меногарила; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; мильтефозин; миримостим; митогуазон; митолактол; аналоги митомизина; митонафид; митотоксиновый фактор роста фибробластов - сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; эрбитукс, хорионический гонадотропин человека; монофосфориллипид A+клеточная стенка микобактерии ск (sk); мопидамол; горчичный противораковый агент; микапероксид B; экстракт микобактериальной клеточной стенки; мирапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестрип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин;

неморубин; неридроновая кислота; нилютаамид; нисамицин; модуляторы оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитрулин; облимерсен (GENASENSE®); O⁶-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; оральный индуктор цитокинов; ормаплатин; осатерон; оксалиплатина; оксауномицин; паклитаксел; аналоги паклитаксела; производные паклитаксела; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновая кислота; панакситрол; паномифрен; парабактин; пазелиптин; пегаспаргаз; пелдезин; пентозан полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлубон; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпин гидрохлорид; пирарубин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена, платиновый комплекс; соединения платины; платино-триаминный комплекс; порфирин натрия; порфирамицин; преднизолон; пропилен-бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммуномодулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроводоросли; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы пуриновой нуклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридоксильированного гемоглобина и полиоксиэтилена; антагонисты raf; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы фарнезил-протеин-трансферазы; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; ретеллиптин деметилированный; рений Re 186 этидронат; ризоксин; рибозимы; RII ретинамид; рохитукин; ромуртид; рохинимекс; рубигинон В1; рубоксил; сафингол; саинтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; производный от старения ингибитор 1 (senescence derived inhibitor 1); смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; сизофиран; собузоксан; борокапнат натрия; фенилацетат натрия; солверол; белок, связывающий соматомедин; сонермин; спарфосиновая кислота; спикамицин D; спиромустин; спленопептин; спонгистатин 1; скваламин; стипамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; суперактивный вазоактивный кишечный пептидный антагонист; сурадиста; сурамин; свансонин; талимустин; метиодид тамоксифена; тауромустин; тазоротен; текогалан натрия; тегафур; телурапирилиум; ингибиторы теломеразы; темпофорин; тенипозид; тетрахлородекаоксид; тетразамин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотрифан; гормон, стимулирующий щитовидную железу; этилэтиопурпурин олова; тирапазамин; титаноцен бихлорид; топсентин; торемифен; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилауридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор, ингибирующий рост уrogenитального синуса; антагонисты урокиназных рецепторов; вапреотид; вариолин В; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; и зиностатин стималамер.

В одном варианте осуществления пациент получил по меньшей мере одну предшествующую терапию по поводу ГЦК. В другом варианте осуществления пациент получал одну предшествующую терапию по поводу ГЦК. В еще одном варианте осуществления пациент получил два предшествующих способа лечения ГЦК. В еще одном варианте осуществления пациент получил три предшествующих способа лечения ГЦК. В другом варианте осуществления пациент ранее не получал терапию по поводу ГЦК. В некоторых вариантах осуществления предшествующая терапия представляет собой системную терапию (например, медикаментозное лечение). В других вариантах осуществления предшествующая терапия представляет собой местно-регионарную терапию (например, лучевую терапию).

В одном варианте осуществления в данном документе представлены способы предотвращения или задержки RECIST (например, RECIST 1.1) ПЗ у пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах предотвращения или отсрочки RECIST (например, RECIST 1.1) ПЗ у пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В одном варианте осуществления в данном документе представлены способы предотвращения или задержки mRECIST для ГЦК ПЗ у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах предотвращения или отсрочки mRECIST для ГЦК БП у пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В одном варианте осуществления предотвращение или задержка ПЗ характеризуется или достигается изменением общего размера целевых поражений, например, между -30% и -20% по сравнению с предварительной обработкой. В другом варианте осуществления изменение размера целевых поражений представляет собой уменьшение общего размера более чем на 30%, например, уменьшение размера поражения-мишени более чем на 50% по сравнению с предварительной обработкой. В другом, профилактика характеризуется или достигается уменьшением размера или задержкой прогрессирования нецелевых поражений по сравнению с предварительным лечением. В одном варианте осуществления профилактика достигается или характеризуется уменьшением количества целевых поражений по сравнению с предварительным лечением. В другом случае профилактика достигается или характеризуется снижением количества или качества нецелевых поражений по сравнению с предварительной обработкой. В одном варианте осуществления профилактика достигается или характеризуется отсутствием или исчезновением целевых поражений по сравнению с предварительной обработкой. В другом, предотвращение достигается или характеризуется отсутствием или исчезновением нецелевых

поражений по сравнению с предварительным лечением. В другом варианте осуществления профилактика достигается или характеризуется профилактикой новых поражений по сравнению с предварительным лечением. В еще одном варианте осуществления профилактика достигается или характеризуется предотвращением клинических признаков или симптомов прогрессирования заболевания по сравнению с предварительным лечением, таким как кахексия или усиление боли, связанные с ГЦК.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предлагаются способы уменьшения размера поражения-мишени у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, по сравнению с предварительным лечением, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах уменьшения размера поражения-мишени у пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, по сравнению с предварительным лечением.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагаются способы уменьшения размера нецелевого поражения у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, по сравнению с предварительным лечением, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах уменьшения размера нецелевого поражения у пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, по сравнению с предварительным лечением.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предлагаются способы достижения уменьшения количества целевых поражений у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, по сравнению с предварительным лечением, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для использования в таких способах для достижения уменьшения количества целевых поражений у пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, по сравнению с предварительным лечением.

В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы достижения снижения количества нецелевых поражений у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, по сравнению с предварительным лечением, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах для достижения снижения количества нецелевых поражений у пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, по сравнению с предварительным лечением.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предлагаются способы достижения отсутствия всех целевых поражений у пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах для достижения отсутствия всех целевых поражений у пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы достижения отсутствия всех нецелевых поражений у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах для достижения отсутствия всех поражений, не являющихся мишенями, у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ.

В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, причем способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к ПО, ЧО или СЗ, как определено RECIST (например, RECIST 1.1 или mRECIST для ГЦК). Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах лечения ГЦК, характеризующихся инфекцией ВГВ, при этом способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к ПО, ЧО или СЗ в соответствии с RECIST (например, RECIST 1.1 или mRECIST для ГЦК).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения ГЦК, характеризуемой инфекцией ВГВ, причем способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к снижению размера целевого поражения, уменьшению при размере поражения не-мишени уменьшение числа целевых поражений, уменьшение числа поражений-не-мишеней и/или отсутствие всех целевых поражений и/или нецелевых по сравнению с предварительной обработкой. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах лечения ГЦК, характеризующихся инфекцией ВГВ, при этом способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к уменьшению размера целевого поражения, уменьшению размера нецелевого повреждения, уменьшению количества целевого повреждения, уменьшению количества нецелевого повреждения и/или отсутствие всех целевых и/или нецелевых повреждений по сравнению с предварительной обработкой.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения ГЦК, характеризуемой инфекцией ВГВ, причем способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к предупреждению или замедлению клинического прогрессирования, такого как ГЦК-связанные кахексия или усиление боли. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах лечения ГЦК, характеризующихся инфекцией ВГВ, при этом способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к предупреждению или замедлению клинического прогрессирования, такого как ГЦК-связанная кахексия или усиление боли.

В одном варианте осуществления в данном документе предоставлены способы улучшения статуса эффективности восточно-кооперативной онкологической группы (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) пациента, имеющего ГЦК, характеризующиеся инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах улучшения статуса показателя восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) у пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ.

В другом варианте осуществления в данном документе предоставлены способы индукции терапевтического ответа, оцениваемые с помощью исхода позитронно-эмиссионной томографии (PET - Positron Emission Tomography) пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, характеризующиеся инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах индукции терапевтического ответа, оцениваемого с помощью исхода позитронно-эмиссионной томографии (PET) у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, причем способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит, например, к снижению метаболической активности опухоли, измеренной с помощью визуализации PET с фтордезоксиглюкозой (FDG-PET). Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах лечения ГЦК, характеризующихся инфекцией ВГВ, при этом способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к снижению метаболической активности опухоли, например, как измерено с помощью PET с фтордезоксиглюкозой (FDG-PET). Также рассматриваются другие агенты молекулярной визуализации для PET, такие как холин, фторхолин (FCH) или фтортилхолин (FEC).

В еще одном варианте осуществления в данном документе предлагаются способы индукции терапевтического ответа, оцениваемого по результатам ангиографии пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для использования в таких способах индукции терапевтического ответа, оцениваемого по результатам ангиографии пациента, имеющего ГЦК, характеризующегося инфекцией ВГВ. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения ГЦК, характеризуемой инфекцией ВГВ, причем способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к уменьшению опухолевых сосудов, что оценивается с помощью ангиографии. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах лечения ГЦК, характеризующихся инфекцией ВГВ, при этом способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к уменьшению опухолевых сосудов в виде оценивается по ангиографии.

В еще одном варианте осуществления в данном документе предложены способы индукции терапевтического ответа, оцениваемого по результатам УЗИ пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах индукции терапевтического ответа, оцениваемого по результатам ультразвукового исследования пациента, имеющего ГЦК, характеризующегося инфекцией ВГВ. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения ГЦК, характеризуемой инфекцией ВГВ, причем способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к снижению массы опухоли, что оценивается с помощью ультразвукографии. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, причем способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к уменьшению массы опухоли по оценкам УЗИ.

В другом варианте осуществления в данном документе предоставлены способы индукции терапевтического ответа, оцениваемого с помощью диффузионно-взвешенного результата МРТ у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количе-

ства соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для использования в таких способах индукции терапевтического ответа, оцениваемого по результатам диффузионно-взвешенной МРТ-оценки у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, причем способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к уменьшению опухолевых очагов, что оценивается по диффузии в МРТ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах лечения ГЦК, характеризующихся инфекцией ВГВ, при этом способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к уменьшению опухолевых очагов как оценивается методом диффузионно-взвешенной МРТ.

В еще одном варианте осуществления в данном документе предложены способы индукции терапевтического ответа, оцениваемого посредством визуализации импульса силы акустического излучения (ARFI - acoustic radiation force impulse) исхода пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах индукции терапевтического ответа, оцениваемого с помощью визуализации импульса силы акустического излучения (ARFI), исхода пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, причем способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к снижению жесткости опухоли, как оценивается ARFI. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах лечения ГЦК, характеризующихся инфекцией ВГВ, при этом способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к снижению жесткости опухоли как по оценке ARFI.

В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, причем способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к снижению уровня АФП. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах лечения ГЦК, характеризующихся инфекцией ВГВ, причем способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к снижению уровня АФП. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагаются способы снижения уровня АФП у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, характеризующемся инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах снижения уровня АФП у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В некоторых таких вариантах осуществления уровень АФП оценивают в биологическом образце пациента, таком как циркулирующие клетки крови и/или биопсия опухоли. В таких вариантах осуществления уровень АФП оценивают путем сравнения уровня АФП до и после введения соединения 1. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы измерения снижения уровня АФП у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, измерение уровня АФП у пациента и сравнение уровня АФП после и до введения соединения 1. Данное изобретение относится к соединению 1 для использования в таких способах измерения снижения уровня АФП у пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающем введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, измерение уровня АФП в крови пациента и сравнение уровня АФП после и до введения соединения 1. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня АФП оценивают в циркулирующих клетках крови. В некоторых вариантах осуществления снижение уровня АФП оценивают при биопсии опухоли. В некоторых вариантах осуществления уровень АФП представляет собой уровень мРНК АФП. В других вариантах осуществления уровень АФП представляет собой уровень белка АФП.

В одном варианте осуществления в данном документе представлены способы ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ у пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В некоторых таких вариантах осуществления ингибирование фосфорилирования оценивают в биологическом образце пациента, таком как циркулирующие клетки крови и/или биопсия опухоли. В таких вариантах осуществления степень ингибирования фосфорилирования оценивают путем сравнения количества фосфо-S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ до и после введения соединения 1. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы изме-

рения ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 или АКТ у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, измерение количества фосфорилированного S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ у пациента и сравнение количества фосфорилированного S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ после и до введения соединения 1. Данное изобретение относится к соединению 1 для использования в таких способах измерения ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 или АКТ у пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом способ включает введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, измерение количества фосфорилированного S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ у пациента и сравнения количества фосфорилированного S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ после и до введения соединения 1. В некоторых вариантах осуществления ингибирование фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ оценивают в циркулирующих клетках крови. В некоторых вариантах осуществления ингибирование фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ оценивают при биопсии опухоли.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предлагаются способы ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ в биологическом образце пациента, имеющего ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, включающие введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, и сравнение количества фосфорилированного S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ в биологическом образце пациента, полученном до и после введения соединения 1, при этом меньшее количество фосфорилированного S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ в биологическом образце полученном после введения соединения 1 относительно количества фосфорилированного S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ в биологическом образце, полученном перед введением соединения 1, указывает на ингибирование. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ в биологическом образце пациента с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом способ включает введение эффективного количества соединения 1 пациенту, имеющему ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, и сравнение количества фосфорилированного S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ в биологическом образце пациента, полученном до и после введения соединения 1, при этом меньше фосфорилированного S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ в биологическом образце, полученном после введения соединения 1, относительно количества фосфорилированного S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ в биологическом образце, полученном до введения соединения 1, указывает на ингибирование. В некоторых вариантах осуществления ингибирование фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ оценивают в циркулирующих клетках крови. В некоторых вариантах осуществления ингибирование фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ оценивают при биопсии опухоли. Ингибирование фосфорилирования S6RP (Ser235/236 и/или Ser240/244), 4E-BP1 (Thr37/46) и/или АКТ (Ser473) может быть измерено с помощью различной методологии, включая проточную цитометрию, ИФА, иммуногистохимию (ИГХ), иммунофлуоресценцию (ИФ) с использованием специфических для фосфорилирования антител.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения ГЦК, характеризующиеся инфекцией ВГВ, причем способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к одному или более из, ингибированию прогрессирования заболевания, ингибированию роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, ослаблению симптомов, связанных с опухолью, ингибированию факторов, секретируемых опухолью (например, АФП), замедленному появлению первичных или вторичных опухолей, замедленному развитию первичных или вторичных опухолей, уменьшению возникновения первичных опухолей или вторичных опухолей, замедление или уменьшение тяжести вторичных эффектов заболевания, остановку роста опухоли и регресс опухолей, увеличение ВДП, увеличение ВБП и/или увеличение ОВ, среди других. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах лечения ГЦК, характеризующихся инфекцией ВГВ, при этом способы включают введение эффективного количества соединения 1 пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ, при этом лечение приводит к одному или более из, ингибированию прогрессирования заболевания, ингибированию роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, ослаблению симптомов, связанных с опухолью, ингибированию факторов, секретируемых опухолью (например, АФП), задержке появления первичных или вторичных опухолей, замедлению развития первичных или вторичных опухолей, уменьшению появления первичных или вторичных опухолей, замедлению или уменьшению тяжести вторичных эффектов заболевания, остановке роста опухоли и регрессу опухолей, повышению ВДП, увеличение ВБП и/или увеличение ОВ, среди других.

Кроме того, в данном документе представлены способы лечения пациентов, которые ранее лечились от ГЦК, а также тех, кто ранее не лечился. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах лечения пациентов, которые ранее лечились от ГЦК, а также тех, кто ранее не лечился. Далее в данном документе представлены способы лечения пациентов, которые перенесли хирургическое вмешательство в попытке лечения ГЦК, а также тех, кто этого не сделал. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах лечения пациентов, перенесших хирургическое вмешательство в попытке лечения ГЦК, а также тех, кто этого не сделал. Поскольку пациенты с

ГЦК имеют гетерогенные клинические проявления и различные клинические результаты, лечение, предоставляемое пациенту, может варьироваться в зависимости от его прогноза. Опытный клиницист сможет легко определить без лишних экспериментов конкретные вторичные агенты (см., например, предварительные заявки США №№ 61/980124 и 61/980125 и патентные публикации США №№ 2015/0297590 и 2015/0297605, каждая из которых включена в данный документ в качестве ссылки в их совокупность), типы операций и виды стандартной лекарственной терапии, не основанной на лекарствах, которые могут быть эффективно использованы для лечения отдельного пациента с ГЦК.

Соединение 1 можно сочетать с лучевой терапией, химиоэмболизацией, радиочастотной абляцией, термическими методами (например, микроволновая абляция, лазерная абляция и криоабляция), нетепловыми методами (например, обратимой электропорацией, необратимой электропорацией и свето-активируемой лекарственной терапией) или хирургическим вмешательством. В определенных вариантах осуществления соединение 1 вводят пациенту, который подвергается лучевой терапии, ранее подвергался лучевой терапии или будет подвергаться лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 вводят пациенту, который подвергается химиоэмболизации, ранее подвергался химиоэмболизации или подвергается химиоэмболизации. В других вариантах осуществления соединения 1 вводят пациенту, который подвергается радиочастотной абляции, ранее подвергался радиочастотной абляции или будет подвергаться радиочастотной абляции. В еще других вариантах осуществления соединения 1 вводят пациенту, который подвергается микроволновой абляции, ранее подвергался микроволновой абляции или будет подвергаться микроволновой абляции. В еще других вариантах осуществления соединения 1 вводят пациенту, который подвергается лазерной абляции, ранее подвергался лазерной абляции или будет подвергаться лазерной абляции. В определенных вариантах осуществления соединения 1 вводят пациенту, который подвергается криоабляции, ранее подвергался криоабляции или будет подвергаться криоабляции. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 вводят пациенту, который подвергается обратимой электропорации, ранее подвергался обратимой электропорации или будет подвергаться обратимой электропорации. В других вариантах осуществления соединения 1 вводят пациенту, который подвергается необратимой электропорации, ранее подвергался необратимой электропорации или будет подвергаться необратимой электропорации. В еще других вариантах осуществления соединения 1 вводят пациенту, который подвергается свето-активируемой лекарственной терапии, ранее подвергался свето-активируемой лекарственной терапии или будет подвергаться свето-активируемой лекарственной терапии. В еще других вариантах осуществления соединения 1 вводят пациенту, который подвергается операции по удалению опухоли, ранее перенес операцию по удалению опухоли или будет подвергаться операции по удалению опухоли.

Кроме того, в данном документе представлены способы снижения, лечения и/или предотвращения неблагоприятных или нежелательных эффектов, связанных с традиционной терапией, включая, но не ограничиваясь этим, хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, гормональную терапию, биологическую терапию и иммунотерапию. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах уменьшения, лечения и/или предотвращения неблагоприятных или нежелательных эффектов, связанных с традиционной терапией, включая, но не ограничиваясь этим, хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, гормональную терапию, биологическую терапию и иммунотерапию. Соединение 1 и другие активные ингредиенты можно вводить пациенту до, во время или после возникновения неблагоприятного эффекта, связанного с обычной терапией.

В некоторых вариантах осуществления ГЦК представляет собой неоперабельную ГЦК. В определенных вариантах осуществления ГЦК является устойчивым по меньшей мере к одной противораковой терапии. В других вариантах осуществления ГЦК рецидивирует или рефрактерен по меньшей мере к одной противораковой терапии. В еще других вариантах осуществления ГЦК является метастатическим.

В каждом из представленных в данном документе вариантов осуществления термин "ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ" является взаимозаменяемым с терминами "ГЦК, ассоциированная с инфекцией ВГВ", "ГЦК, связанная с инфекцией ВГВ", "ГЦК с историей инфекции ВГВ", "ВГВ положительная ГЦК", "ВГВ-ассоциированная ГЦК", "ВГВ-связанная ГЦК" или "ВГВ-инфицированная ГЦК".

5.4 Фармацевтические композиции и пути введения

Композиции, представленные в данном документе, могут использоваться во всех способах, предусмотренных в данном документе.

В данном документе предоставлены композиции, содержащие эффективное количество соединения 1, и композиции, содержащие эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемые носители или средства доставки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, подходит для перорального, парентерального, слизистого, трансдермального или местного введения.

Композиции соединения 1 включают фармацевтические композиции, представленные в патенте США № 9403829, выданном 2 августа 2016 г.; и патенте США № 9604939, выданном 28 марта 2017 года, полное содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки.

Соединение 1 можно вводить пациенту перорально или парентерально в обычных формах препаратов, таких как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, троше, пилюли, суппозитории, инъ-

екции, суспензии и сиропы. Подходящие составы могут быть получены способами, обычно используемыми с использованием обычных, органических или неорганических добавок, таких как наполнитель (например, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее вещество (например, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), дезинтегратор (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропил крахмала, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазывающее вещество (например, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), ароматизатор (например, лимонная кислота, ментол, глицин или апельсиновый порошок), консервант (например, бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (например, лимонная кислота, цитрат натрия или ацетат с кислотой), суспендирующий агент (например, метилцеллюлоза, поливинилпирроликлон или стеарат алюминия), диспергирующий агент (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), разбавитель (например, вода) и распространенный воск (например, масло какао, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество соединения 1 в фармацевтической композиции может быть на уровне, который будет оказывать желаемый эффект; например, от около 0,005 мг/кг массы тела пациента до около 10 мг/кг массы тела пациента в стандартной дозе как для перорального, так и для парентерального введения. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает соединение 1 и подходящие добавки. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит только соединение 1. В еще других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение 1 и подходящие добавки в капсулах. В еще других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение 1 только в капсулах.

Доза соединения 1, которая должна быть введена пациенту, довольно широко варьируется и может зависеть у пациента от решения врача. В общем, соединение 1 можно вводить от одного до четырех раз в день в дозе от примерно 0,005 мг/кг массы тела пациента до примерно 10 мг/кг массы тела пациента у пациента, но указанная выше дозировка может быть соответствующим образом изменена в зависимости от возраста, массы тела и состояния здоровья пациента и типа введения. В одном варианте осуществления доза составляет от примерно 0,01 мг/кг массы тела пациента до примерно 5 мг/кг массы тела пациента, от примерно 0,05 мг/кг массы тела пациента до примерно 1 мг/кг массы тела пациента, от около 0,1 мг/кг массы тела пациента до около 0,75 мг/кг массы тела пациента или от около 0,25 мг/кг массы тела пациента до около 0,5 мг/кг массы тела пациента. В одном варианте осуществления одна доза вводится в день. В другом варианте осуществления две дозы вводят в день. В любом конкретном случае количество вводимого соединения 1 будет зависеть от таких факторов, как растворимость активного компонента, используемый состав и способ введения. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения 1 в фармацевтической композиции составляет примерно 0,01, 0,25, 0,05, 0,75, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0 мг/кг массы тела пациента в стандартной дозировке для перорального применения. В одном варианте осуществления эффективное количество соединения 1 в фармацевтической композиции составляет примерно 0,21 мг/кг массы тела пациента в стандартной дозе для перорального введения. В другом варианте осуществления эффективное количество соединения 1 в фармацевтической композиции составляет около 0,43 мг/кг массы тела пациента в стандартной дозе для перорального введения. В еще одном варианте осуществления эффективное количество соединения 1 в фармацевтической композиции составляет около 0,64 мг/кг массы тела пациента в стандартной дозе для перорального введения.

В другом варианте осуществления в данном документе предлагаются способы лечения или профилактики ГЦК, характеризующиеся инфекцией ВГВ, включающие введение от около 0,375 мг/день до около 750 мг/день, от около 0,75 мг/день до около 375 мг/день, от около 3,75 мг/день до около 75 мг/день, от около 7,5 до около 55 мг/день или от около 18 до около 37 мг/день соединения 1 пациенту, нуждающемуся в этом. Данное изобретение относится к соединению 1 для применения в таких способах лечения или профилактики ГЦК, характеризующихся инфекцией ВГВ, в которых способ включает введение от около 0,375 мг/день до около 750 мг/день, от около 0,75 мг/день до около 375 мг/день, от около 3,75 мг/день до около 75 мг/день, от около 7,5 мг/день до около 55 мг/день или от около 18 мг/день до около 37 мг/день соединения 1 пациенту, нуждающемуся в этом. В конкретном варианте осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают введение 15 мг/день, 30 мг/день, 45 мг/день или 60 мг/день соединения 1 пациенту, нуждающемуся в этом. В другом варианте осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают введение 0,5 мг/день, 1 мг/день, 2 мг/день, 4 мг/день, 8 мг/день, 16 мг/день, 20 мг/день, 25 мг/день, 30 мг/день или 40 мг/день соединения 1 пациенту, нуждающемуся в этом. В конкретном варианте осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают введение соединения 1 в количестве 15 мг/день, 20 мг/день или 30 мг/день пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение 240 мг ниволумаба каждые 2 недели. В некоторых таких вариантах осуществления способы дополнительно включают введение 480 мг ниволумаба каждые 4 недели.

В другом варианте осуществления в данном документе представлены способы лечения или профи-

непрерывным (т.е. ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, например, циклическим (т.е. включая дни, недели или месяцы отдыха без лекарств). В предпочтительном варианте осуществления введение является непрерывным. В другом предпочтительном варианте осуществления соединение 1 вводят в 28-дневных циклах. В предпочтительном варианте осуществления соединения 1 вводят непрерывно в суточной дозе в 28-дневные циклы. В предпочтительном варианте осуществления соединения 1 вводят непрерывно в суточной дозе в 28-дневные циклы в дозе 30 мг/день. В предпочтительном варианте осуществления соединения 1 вводят непрерывно в суточной дозе в 28-дневные циклы в дозе 45 мг/день. В предпочтительном варианте осуществления соединения 1 вводят непрерывно в ежедневной дозировке в 28-дневных циклах в дозе 30 мг/день без периода отдыха между каждым 28-дневным циклом. В предпочтительном варианте осуществления соединения 1 вводят непрерывно в ежедневной дозировке в 28-дневных циклах в дозе 45 мг/день без периода отдыха между каждым 28-дневным циклом.

Соединение 1 можно вводить перорально для удобства. В одном варианте осуществления, когда вводят перорально, соединение 1 вводят с едой и водой. В другом варианте осуществления соединения 1 диспергируют в воде или соке (например, яблочный сок или апельсиновый сок) и вводят перорально в виде суспензии. В другом варианте осуществления, когда вводят перорально, соединение 1 вводят в голодном состоянии. Предпочтительно соединение 1 вводят перорально. В одном предпочтительном варианте осуществления соединения 1 вводят перорально в дозе 30 мг/день. В другом предпочтительном варианте осуществления соединения 1 вводят перорально в дозе 45 мг/день. В предпочтительном варианте осуществления соединения 1 вводят непрерывно в ежедневной пероральной дозировке в 28-дневные циклы в дозе 30 мг/день. В другом предпочтительном варианте осуществления соединения 1 вводят непрерывно в ежедневной пероральной дозировке в 28-дневных циклах в дозе 45 мг/день. В предпочтительном варианте осуществления соединения 1 вводят непрерывно в ежедневной пероральной дозировке в 28-дневных циклах в дозе 30 мг/день без периода отдыха между каждым 28-дневным циклом. В другом предпочтительном варианте осуществления соединения 1 вводят непрерывно в ежедневной пероральной дозировке в 28-дневных циклах в дозе 45 мг/день без периода отдыха между каждым 28-дневным циклом.

Соединение 1 также можно вводить внутривенно, внутримышечно, внутривагинально, интравенно, подкожно, интраназально, эпидурально, подъязычно, интрацеребрально, интравагинально, трансдермально, ректально, слизисто, путем ингаляции или местно в уши, нос, глаза или кожу. Способ введения остается на усмотрение практикующего врача и может частично зависеть от места патологического состояния.

В одном варианте осуществления в данном документе представлены капсулы, содержащие соединение 1 без дополнительного носителя, наполнителя или средства доставки.

В другом варианте осуществления в данном документе предоставлены композиции, содержащие эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый носитель или средство доставки, при этом фармацевтически приемлемый носитель или средство доставки может содержать наполнитель, разбавитель или их смесь. В одном варианте осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

Композиции могут быть в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, парентеральных растворов, таблеток, суппозиторий и суспензий и тому подобного. Композиции могут быть составлены так, чтобы они содержали суточную дозу или подходящую долю суточной дозы в единичной дозе, которая может представлять собой одну таблетку или капсулу или удобный объем жидкости. В одном варианте осуществления растворы получают из водорастворимых солей, таких как гидрохлоридная соль. Как правило, все композиции получают в соответствии с известными способами в фармацевтической химии. Капсулы могут быть приготовлены путем смешивания соединения 1 с подходящим носителем или разбавителем и заполнения нужного количества смеси в капсулах. Обычные носители и разбавители включают, но не ограничиваются ими, инертные порошкообразные вещества, такие как крахмал многих различных видов, порошкообразную целлюлозу, особенно кристаллическую и микрокристаллическую целлюлозу, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, зерновая мука и аналогичные пищевые порошки.

Таблетки могут быть приготовлены прямым прессованием, влажным гранулированием или сухим гранулированием. Их составы обычно включают разбавители, связующие, смазывающие вещества и дезинтеграторы, а также указанное соединение. Типичные разбавители включают, например, различные типы крахмала, лактозы, маннита, каолина, фосфата или сульфата кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия и сахарная пудра. Порошкообразные производные целлюлозы также полезны. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция не содержит лактозы. Типичными связующими для таблеток являются такие вещества, как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и тому подобное. Натуральные и синтетические смолы также удобны, включая акацию, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и тому подобное. Полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски также могут служить связующими.

Смазывающее вещество может быть необходимо в составе таблетки для предотвращения прилипания таблетки к матрице преса. Смазывающее вещество может быть выбрано из таких скользких твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные

масла. Дезинтеграторы таблеток представляют собой вещества, которые набухают при увлажнении, чтобы разрушить таблетку и высвободить соединение. Они включают крахмалы, глины, целлюлозы, альгинаты и камеди. В частности, могут быть использованы, например, крахмалы из кукурузы и картофеля, метилцеллюлоза, агар, бентонит, древесная целлюлоза, порошкообразная натуральная губка, катионообменные смолы, альгиновая кислота, гуаровая смола, цитрусовая целлюлоза и карбоксиметилцеллюлоза, а также лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты сахаром в качестве ароматизатора и герметика или пленкообразующими защитными агентами для изменения свойств таблетки при растворении. Композиции также могут быть составлены в виде жевательных таблеток, например, с использованием таких веществ, как маннит в композиции.

Когда желательно вводить соединение 1 в виде суппозитория, можно использовать типичные основы. Масло какао - это традиционная основа для суппозиториев, которую можно модифицировать путем добавления восков, чтобы немного повысить температуру плавления. Смешивающиеся с водой основы для суппозиториев, включающие, в частности, полиэтиленгликоли различной молекулярной массы, находят широкое применение.

Эффект соединения 1 может быть отсрочен или продлен с помощью правильного состава. Например, медленно растворимый осадок соединения 1 может быть приготовлен и включен в таблетку или капсулу или в виде имплантируемого устройства с медленным высвобождением. Методика также включает изготовление гранул с несколькими различными скоростями растворения и заполнение капсул смесью гранул. Таблетки или капсулы могут быть покрыты пленкой, которая противостоит растворению в течение предсказуемого периода времени. Даже парентеральные препараты могут быть получены длительного действия путем растворения или суспендирования соединения 1 в масляных или эмульгированных носителях, которые позволяют ему медленно диспергироваться в сыворотке.

5.5 Наборы

В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены наборы, содержащие соединение 1. В конкретных вариантах осуществления в данном документе представлены наборы, содержащие стандартную лекарственную форму, содержащую соединение 1 в герметичном контейнере, при этом стандартная лекарственная форма содержит от примерно 1 мг до примерно 100 мг соединения 1. В конкретных вариантах осуществления в данном документе представлены наборы, содержащие стандартную лекарственную форму, содержащую соединение 1 в герметичном контейнере, при этом стандартная лекарственная форма содержит около 5, около 20 или около 50 мг соединения 1.

В других вариантах осуществления в данном документе предлагаются наборы, содержащие соединение 1 и средства для мониторинга реакции пациента на введение соединения 1. В определенных вариантах осуществления пациент имеет ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ. В конкретных вариантах осуществления реакция пациента, поддающаяся измерению, представляет собой ингибирование прогрессирования заболевания, ингибирование роста опухоли, уменьшение первичной и/или вторичной опухоли (опухолей), ослабление связанных с опухолью симптомов, улучшение качества жизни, ингибирование факторов, секретируемых опухолью (например, АФП), задержка появления первичной и/или вторичной опухоли (опухолей), замедленное развитие первичной и/или вторичной опухоли (опухолей), снижение частоты возникновения первичной и/или вторичной опухоли (опухолей), замедление или уменьшение тяжести вторичных последствий заболевания, остановленного роста опухоли и/или регрессии опухолей.

В других вариантах осуществления в данном документе предлагаются наборы, содержащие соединение 1 и средства для мониторинга реакции пациента на введение соединения 1, при этом указанный ответ представляет собой RECIST (например, RECIST 1.1 или mRECIST для ГЦК) или ECOG.

В других вариантах осуществления в данном документе представлены наборы, содержащие соединение 1 и средство для измерения величины ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ у пациента. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат средства для измерения ингибирования фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ в циркулирующих клетках крови и/или биоптатах опухоли пациента. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены наборы, содержащие соединение 1 и средства для измерения степени ингибирования фосфорилирования, оцениваемой путем сравнения количества фосфо-S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ до, во время и/или после введения соединения 1. В определенных вариантах осуществления пациент имеет ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ.

Ингибирование фосфорилирования S6RP, 4E-BP1 и/или АКТ может быть измерено в крови, коже, опухоли и/или циркулирующих опухолевых клетках (СТС -circulating tumor cells) в крови с помощью различных методологий, включая проточную цитометрию, ИФА, ИГХ с использованием специфических для фосфорилирования антител.

В определенных вариантах осуществления, предлагаемые в данном документе наборы содержат количество соединения 1, эффективное для лечения или профилактики ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ.

В некоторых вариантах осуществления наборы, представленные в данном документе, дополнительно содержат инструкции по применению, такие как введение

соединения 1 и/или мониторинг реакции пациента на введение соединения 1.

6. Примеры

6.1 Клиническое исследование 1

Фаза 1/2, многоцентровое открытое исследование (open label) и определением дозы, чтобы оценить безопасность, переносимость, ФК и предварительную эффективность соединения 1, вводимого субъектам перорально.

Исследование было разработано как исследование фазы 1/2, состоящее из двух частей: повышение дозы (dose escalation) (часть А) и расширение дозы (dose expansion) (часть В).

Часть А представляла собой открытое исследование пациентов с различными гематологическими или солидными злокачественными новообразованиями с увеличением дозы. Основными задачами были определение максимальной переносимой дозы (MTD - maximum tolerated dose) и предварительной ФК соединения 1. MTD соединения 1 было определено как 45 мг/день, а не переносимая доза (NTD - nontolerated dose) была определена как 60 мг/день. Данные ФК и ФД поддерживали однократное ежедневное дозирование соединения 1.

Часть В, предварительная фаза поиска эффективности, была открытым исследованием расширения дозы, в котором участвовали субъекты с ГЦК.

Основными целями для части В были (а) определить безопасность и переносимость соединения 1 при пероральном введении и (б) определить предварительное значение ФК соединения 1 после однократного и многократного перорального введения соединения 1.

Вторичные цели части В заключались в следующем: (а) предоставить информацию о предварительной эффективности соединения 1; (б) охарактеризовать ФК М1 (метаболита соединения 1) после перорального введения соединения 1; (с) охарактеризовать ФК соединения 1 и М1 у субъектов с ГЦК; и (д) оценить степень ингибирования фосфорилирования S6RP и/или 4E-BP1 для активности mTORC1 и АКТ и/или других соответствующих биомаркеров для активности mTORC2 в образцах периферической крови и биопсиях опухоли после обработки соединением 1.

Субъекты получали непрерывную ежедневную дозировку соединения 1 в 28-дневных циклах (фиг. 1). Терапия была прекращена, если имелись признаки прогрессирования заболевания, но субъекты продолжали получать соединение 1, пока исследователь считал, что субъекты получали пользу от лечения. Терапия была прекращена, если имелась неприемлемая токсичность или если субъект решил выйти из исследования. С субъектами связывались через 28 дней после последней дозы исследуемого препарата, чтобы оценить состояние побочных эффектов (АЕ - adverse events) и определить, произошли ли какие-либо новые события или смерть. В дополнение к тем субъектам, которые умерли в ходе исследования, примерно 28 участников дали согласие на последующее наблюдение каждые 2 месяца (± 1 неделя) после завершения фазы лечения, чтобы определить дату их смерти и выполнить общий анализ выживаемости.

Критерии включения для отбора исследуемой популяции включают: (1) понимание и добровольное подписание документа об информированном согласии до проведения любых связанных с исследованием оценок/процедур; (2) мужчины и женщины ≥ 18 лет, с гистологически или цитологически подтвержденной прогрессирующей неоперабельной ГЦК, включая субъектов, которые прогрессировали на (или не могли переносить) стандартной противораковой терапии или для которых не существует стандартной противораковой терапии; (3) статус состояния ECOG 0 или 1; (4) субъекты должны иметь следующие лабораторные значения: абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин ≥ 9 г/дл, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, калий в нормальных пределах или корректируемый с помощью добавки, аспаратами-нотрансфераза (AST) и аланинаминотрансфераза (ALT) $\leq 2,5 \times$ верхний предел нормы (ВПН - ULN - upper limit of normal) или $\leq 5,0 \times$ ВПН, сывороточный билирубин $\leq 1,5 \times$ ВПН или $\leq 2 \times$ ВПН креатинин $\leq 1,5 \times$ ВПН или 24-часовой клиренс ≥ 50 мл/мин, отрицательный тест на беременность в сыворотке или моче в течение 48 ч до начала исследуемого лечения у женщин с детородным потенциалом; (5) в состоянии придерживаться графика визитов для исследования и других требований протокола; (6) сохранение фиксированной формалином, залитой парафином архивной опухолевой ткани, либо в опухолевых блоках, либо в разрезанных/смонтированных образцах для анализа генной мутации и/или анализа биомаркера ИГХ. Спонсор предоставил исключение только в исключительных обстоятельствах. (7) удовлетворительная скрининговая биопсия для анализа генной мутации и/или анализа биомаркера ИГХ для доступных опухолей; (8) гистологически подтвержденный ГЦК с измеримым заболеванием. Следующие критерии дополняют или заменяют вышеприведенные критерии, где это применимо: количество тромбоцитов $\geq 60 \times 10^9/\text{л}$, если присутствовала портальная гипертензия, балл по шкале Чайлда-Пью < 7 (т.е. функция печени класса А или выше), по меньшей мере, 4 недели от последней дозы α -интерферона и/или рибавирина, по меньшей мере, 4 недели от предшествующей чрескожной инъекции этанола, радиочастотной абляции, трансартериальной эмболизации или криотерапии с документами о прогрессирующем или рецидивирующем заболевании.

Критерии исключения для отбора исследуемой популяции включают: (1) симптоматические метастазы в центральной нервной системе. Субъектам с метастазами в мозг, которые ранее лечились и были стабильными в течение 6 недель, были допущены. (2) известный острый или хронический панкреатит;

(3) субъекты с любой периферической невропатией ≥ 2 -й степени по общему терминологическому критерию побочных эффектов Национального Института Рака (NCI CTCAE - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events); (4) субъекты с постоянной диареей или мальабсорбцией ≥ 2 степени, несмотря на медицинское лечение; (5) нарушение функции сердца или клинически значимые заболевания сердца, в том числе любое из следующего: фракция выброса левого желудочка (LVEF - left ventricular ejection fraction) $< 45\%$, что определено с помощью сканирования с множественным стробированием (MUGA - multiple gated acquisition) или эхокардиограммы, полной ветви левого пучка или бифасцикулярного блока, врожденный синдром удлинения интервала QT, персистирующие или клинически значимые желудочковые аритмии или мерцательная аритмия, интервал QT с коррекцией Фридеричиа (Qtcf - QT interval with Fridericia correcton) > 460 мсек при скрининге ЭКГ (среднее количество из триплекатных записей), нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда < 3 месяцев до начала введения соединения 1, другие клинически значимые заболевания сердца, такие как застойная сердечная недостаточность, требующая лечения или неконтролируемая гипертензия (артериальное давление $\geq 160/95$ мм рт. ст.); (6) субъекты с диабетом на активном лечении или субъекты с одним из следующего: уровень глюкозы в крови натощак ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л) или гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 6,5\%$; (7) другие сопутствующие тяжелые и/или неконтролируемые сопутствующие заболевания (например, активная или неконтролируемая инфекция), которые могли вызвать неприемлемые риски для безопасности или поставить под угрозу соблюдение протокола; (8) предшествующее системное лечение рака или методы исследования ≤ 5 периодов полувыведения или 4 недель, в зависимости от того, что было короче, до начала исследования лекарственного препарата или те кто не восстановился после побочных эффектов такой терапии. Субъекты должны быть после восстановления от любых последствий недавней лучевой терапии, которые могли бы поставить под сомнение оценку безопасности исследуемого препарата. (9) субъекты, которые перенесли серьезную операцию ≤ 2 недель до начала исследования препарата или которые не оправились от побочных эффектов такой терапии; (10) женщины, которые были беременны или кормили грудью. Взрослые с репродуктивным потенциалом, не использующие 2 формы контроля над рождаемостью: (а) женщины с детородным потенциалом должны были согласиться использовать 2 адекватных метода контрацепции одновременно (один должен быть негормональным) с момента предоставления информированного согласия вплоть до 28 дней после последней дозы соединения 1. Субъекты детородного потенциала, определяемые как сексуально зрелые женщины, которые не подвергались гистерэктомии или двусторонней овариэктомии, или которые не были естественным образом в состоянии постменопаузы (т.е. у которых вообще не было менструаций) в течение по меньшей мере 24 месяцев подряд. (б) субъекты мужского пола с партнерами, которые были женщинами с детородным потенциалом, должны были согласиться с тем, что они или их партнеры будут использовать по крайней мере 2 эффективных метода контрацепции (включая 1 барьерный метод) при участии в репродуктивной сексуальной активности на протяжении всего исследования и избегать зачатие в течение 28 дней после последней дозы соединения 1. (11) субъекты с известной вирусной инфекцией иммунодефицита человека; (12) любое значительное медицинское состояние, лабораторное отклонение или психическое заболевание, которые не позволили бы участнику участвовать в исследовании; (13) любое состояние, включая наличие лабораторных отклонений, которые подвергали субъекта неприемлемому риску, если он/она должны были участвовать в исследовании; (14) любое условие, которое мешало интерпретировать данные исследования; (15) одновременная активная вторая злокачественная опухоль, для которой субъект получал терапию, исключая немеланомный рак кожи или рак *in situ* шейки матки.

Соединение 1 поставлялось в трех дозах: 2,5 мг, 10 мг и 20 мг, содержащих только активный фармацевтический ингредиент в желатиновых капсулах номер 1 красновато-коричневого цвета для перорального применения. Другие вспомогательные вещества не использовались.

ВГВ-статус пациентов с ГЦК

Был разработан алгоритм для идентификации субъектов исследования с ГЦК, которые, как считается, имеют либо хронический ВГВ, либо его историю. Переменные в базе данных клинических испытаний, использованных для этого алгоритма, включали следующее: история ВГВ, предшествующее или текущее лечение ВГВ, цирроз печени, вызванный ВГВ, и серология гепатита (таблица ниже). Обзор с использованием алгоритма идентифицировал 12 субъектов как ВГВ-положительных.

Определение ВГВ-статуса субъектов с использованием алгоритма

Серология ^а				ВГВ лекарства	Окончательное определение статуса ВГВ
ГВпАг	Анти- ГВпАг	Анти- ГВсАг	ВГВ нагрузка		
				+	положительный
			> 20 МЕ/мл		положительный
+		+	+		положительный
+		+			положительный
+			+		положительный
+					положительный
+	+	+	+		положительный
+	+	+			положительный
		+	+		положительный
	+				отрицательный
		+			отрицательный

Анти-ГВс=антитело к антигену сердцевин гепатита В; Анти-ГВп=антитело к поверхностному антигену гепатита В; ГВпАг=поверхностный антиген гепатита В; ВГВ=вирус гепатита В.

а: "+" = Положительная серология для вирусной нагрузки ГВпАг, антиГВп, антиГВс или ВГВ при скрининге или цикле 1 день 1.

Согласно первоначальному протоколу части В, 25 пациентов с ГЦК начали лечение соединением 1 в дозе 45 мг/день. После поправки к протоколу 9, 28 новых пациентов с ГЦК в дополнительной группе были начаты с 30 мг/день. Соответствие дозы 30 мг/день подтверждается данными ФК и ФД из Части А. Соединение 1 вводили перорально, непрерывно, один раз в день, без периода отдыха между каждым 28-дневным циклом. Субъекты продолжали получать соединение 1 до тех пор, пока они получали пользу от лечения, по оценке исследователя. Характеристики пациентов с ГЦК продемонстрированы на фиг. 2.

ФК Анализ

Профили ФК соединения 1 и его метаболита М1 определяли из серийных анализов крови и мочи в течение первого цикла лечения. Плазму и мочу соединения 1 и М1 измеряли с использованием проверенных методов хиральной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии. Нижний предел количественного определения (LLOQ - lower limit of quantification) в плазме составлял 1,00 или 2,00 нг/мл для соединения 1 и 10,0 нг/мл для М1. LLOQ в моче составляло 5,00 нг/мл для соединения 1 и 20 нг/мл для М1.

Были оценены следующие общие параметры ФК:

AUC_{∞} : площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени после введения дозы соединения 1,

AUC_t : площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени 0 до последней измеряемой концентрации в момент времени t ,

AUC_{τ} : площадь под кривой концентрация-время в плазме от 0 до τ , где τ - интервал дозирования,

$AUC\%_{extrap}$: процентная доля AUC_{∞} из-за экстраполяции с последнего количественного значения времени на бесконечность,

C_{max} : пиковая (максимальная) концентрация в плазме,

T_{max} : время достижения максимальной (максимальной) концентрации в плазме,

CL/F : общий клиренс из тела,

CL_{ss}/F : общий клиренс в стационарном состоянии,

V_z/F : очевидный объем распределения,

$Rac(AUC\tau)$: коэффициент накопления на основе $AUC\tau$,

$T_{посл}$: время последней поддающейся измерению концентрации,

$C_{посл}$: последняя поддающаяся измерению концентрация,

λ_z : терминальная константа скорости удаления (первый порядок),

λ_z нижний: нижний предел времени (ч), включенный в расчет λ_z ,

$\lambda_z N$: количество точек данных, использованных при расчете λ_z ,

λ_z верхний: верхний предел времени (ч), включенный в расчет λ_z ,

HL λ_z : конечный время полужизни.

Фиг. 3А и 3В демонстрируют концентрацию в плазме соединения 1 (фиг. 3А) и его метаболита М1 (фиг. 3В) у пациентов с ГЦК, инфицированных ВГВ (n=12), и у пациентов с ГЦК, не инфицированных ВГВ (n=39). В фиг. 3А, совпадение данных о воздействии на ГЦК-инфицированных пациентов с ГЦК и ВГВ-неинфицированных пациентов с ГЦК указывает на то, что воздействие соединения 1 на ВГВ-инфицированных пациентов с ГЦК сравнимо с воздействием, наблюдаемым у ВГВ-неинфицированных пациентов с ГЦК. Аналогичные результаты для воздействия М1 были продемонстрированы на фиг. 3В.

Диспозиция субъектов для пациентов с ГЦК

Все субъекты, включенные в Часть В, были включены в анализ диспозиции субъектов. Причины прекращения исследования включают в себя следующие категории: неблагоприятное воздействие, прогрессирование заболевания, отказ от согласия, смерть, потерянное последующее наблюдение, нарушение протокола и другие.

Информация о расположении пациентов с ГЦК по статусу ВГВ в ППЛ показана на фиг. 4. Из 25 пациентов с ГЦК, зарегистрированных на 45 мг/день лечения соединением 1, 17 были определены как. Из 28 пациентов с ГЦК, зарегистрированных для лечения соединением 1 по 30 мг/день, 24 были определены как ПОЭ. Таким образом, из 53 пациентов с ГЦК, 41 пациент был оценен по эффективности после того, как 13 отозвали до первого достоверного пересмотра. Из общего числа 53 пациентов с ГЦК у 12 было установлено, ВГВ, а у 41, что они не инфицированы ВГВ.

Анализ эффективности

Все анализы эффективности были основаны как на ППЛ популяции, так и на популяции ПОЭ. Субъекты оценивались на эффективность во время циклов 2, 4, 6 и каждые 3 месяца после цикла 6. Основной переменной эффективности был коэффициент ответа. Измеряемые параметры эффективности для ГЦК были готовы после того, как все зарегистрированные субъекты вышли из исследования.

Реакция опухоли на ГЦК была основана на общей оценке исследователя с помощью RECIST. Частота ответов определялась по лучшему общему ответу либо ПО, либо ЧО. Уровень контроля заболеваний (ПКЗ) включает ПО, ЧО и СЗ.

ОВ определяли как время от первой дозы до смерти. Все смерти, независимо от причины смерти, были включены. Субъекты, которые не умерли, отсеивались в зависимости от последней даты контакта, когда было известно, что субъект жив, или на дату клинического прекращения, в зависимости от того, что было раньше.

Среднее время ОВ было рассчитано с использованием метода Каплана-Мейера, и были представлены соответствующие 95% ДИ. Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены на фиг. 5А и 5В.

Медиана ОВ для когорты ГЦК была 6,9 месяцев (фиг. 5А), а средняя ВВП составляла 16 недель (фиг. 6А). Хотя это не было статистически значимым, наблюдалась тенденция к увеличению ОВ у больных с ГЦК, инфицированных ВГВ, по сравнению с пациентами с ГЦК, не инфицированными ВГВ. Например, медианная ОВ для ГЦК-инфицированных пациентов с ГЦК составляла 12,07 месяца, тогда как медианная ОВ для ВГВ-неинфицированных пациентов с ГЦК составляла 5,16 месяца (p=0,19) (фиг. 5В и 8). Рентгенографические ответы целевых поражений суммированы на каскадной диаграмме (фиг. 7). Пять субъектов имели >30% регрессии опухолевого поражения-мишени с лучшими общими ответами по RECIST 1.1 из 3 ЧО, 1 СЗ и 1 ПЗ. Из этих 5 субъектов 3 субъекта с ЧО были ВГВ-положительными, субъект с СЗ был ВГВ-отрицательными, а субъект с ПЗ был ВГВ-отрицательными. Кроме того, показатель контроля заболевания (ПКЗ) для всех субъектов составил 54,7% (95% ДИ: 40,4%, 68,4%). По статусу ВГВ ПКЗ составлял 91,7% (95% ДИ: 61,5%, 99,8%) для субъектов, которые были ВГВ-положительными, и 43,9% (95% ДИ: 28,5%, 60,3%) для тех, кто был ВГВ-отрицательными (p=0,0066) (фиг. 8).

Уровень уменьшения целевой опухоли (т.е. уменьшения поражений в размере по сравнению со скринингом) для всех субъектов составил 45,3% (95% ДИ: 31,6%, 59,6%). По статусу ВГВ, целевой показатель усадки опухоли составлял 66,7% (95% ДИ: 34,9, 90,1%) для субъектов, которые были ВГВ-положительными, и 39,0% (95% ДИ: 24,2%, 55,5%) для тех, кто был ВГВ-отрицательными (данные не продемонстрированы).

Иллюстративные примеры рентгенографического улучшения у двух пациентов, которых лечили соединением 1, продемонстрированы на фиг. 9. Пациент А демонстрирует регресс внутригрудных метастазов при первом пересмотре на фоне лечения по сравнению с исходным уровнем. Пациент В демонстрирует регрессию опухоли печени во время первого повторного курса лечения по сравнению с исходным уровнем.

Оценка АФП и вирусной нагрузки ВГВ у пациентов с ГЦК

Для субъектов с ГЦК исходный уровень и изменение по сравнению с исходным уровнем при ОВП и вирусной нагрузке ВГВ (только у ГВпАг-положительных субъектов) были обобщены с помощью описательной статистики. Кроме того, был проведен тест знаковых рангов Уилкоксона для анализа изменений по сравнению с исходным уровнем в АФП при выбранных запланированных посещениях. Р-значения таких тестов были предоставлены. Изменение по сравнению с исходным уровнем вирусной нагрузки ВГВ анализировали аналогичным образом. Процент субъектов с >50% снижением от исходного уровня в ОВП был суммирован для ППЛ.

Примеры снижения АФП у двух ВГВ-положительных пациентов, которых лечили соединением 1 и продемонстрировали ЧО, продемонстрированы на фиг. 10. Оба пациента демонстрируют раннее клинически значимое, выраженное снижение АФП на фоне лечения по сравнению с исходным повышенным уровнем.

Обсуждение. Для ППЛ ГЦК общий коэффициент ответа (ОКО - ORR - overall response rate) составил 5,7%. Ни один из испытуемых не испытывал ПО. Несмотря на скромную величину, объективный коэффициент ответа сравним с таковым, сообщенным для сорафениба, соединения, одобренного для лечения прогрессирующей ГЦК (Llovet et al, N Engl J Med, 2008, 359:78-90). В общей сложности 49,1% субъектов продемонстрировали лучший ответ СЗ, в результате чего ПКЗ составил 54,7%. По сравнению с предварительной обработкой у 45,3% субъектов наблюдалась регрессия целевого поражения. Для популяции ПОЭ, которая также считается важной подгруппой для оценки опухолевого ответа в ранних фазовых исследованиях, ОКО составлял 7,3%, ПКЗ составлял 68,3%, а скорость регрессии опухоли относительно предварительной обработки составляла 56,1%. Для 3 субъектов, достигших ЧО, средняя продолжительность ответа (ПРО) составила 124,0 дня. Для 26 субъектов с лучшим ответом на СЗ средняя продолжительность СЗ составила 112,0 дней. Для ППЛ средняя медиана ВБП составила 3,7 месяца, а средняя ОВ - 30,0 недели; результаты популяции ПОЭ были очень похожи.

Хотя не всегда статистически значимо, все результаты ответа были численно более благоприятными в подгруппе пациентов с ГЦК, которые были ВГВ-положительными, по сравнению с теми, у кого были другие факторы риска (вирус гепатита С или неинфекционный). Все 3 субъекта, достигшие ЧО, были ВГВ-положительными, давая ОКО 25% по сравнению с 0% в ВГВ-отрицательных подгруппах. ПКЗ составил 91,7% против 43,9%, частота регрессии опухоли относительно исходного уровня составила 66,7% против 39,0%, медиана ВБП составила 14,8 против 14,4 недели, а медиана ОВ составила 52,4 против 22,4 недели. Эти различия не могут быть полностью объяснены дисбалансом базовых характеристик заболевания, хотя ВГВ-позитивные субъекты были моложе, мужчины и в основном азиаты.

Заключение. Лечение соединением 1 показало обнадеживающие предварительные доказательства противоопухолевой активности у субъектов с ГЦК. Это было особенно верно для подмножества пациентов с ГЦК, считающихся ВГВ-положительными. Соединение 1 хорошо переносилось у этих субъектов с профилем побочных эффектов, сравнимым с другими лекарственными средствами, нацеленными на путь mTOR. Исходя из данных по безопасности, ПО и эффективности в этом исследовании, предлагается начальная доза 30 мг в день.

6.2 Клиническое исследование 2

Открытая фаза 2 испытания соединения 1, двойного ингибитора TORC1/TORC2 у пациентов с ВГВ+ прогрессирующая гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), которые получили хотя бы одну предшествующую линию системной терапии.

Показание. Положительные по вирусу гепатита В (ВГВ), неоперабельные субъекты с ГЦК, которые получили хотя бы одну предшествующую линию системной терапии.

Цели. Основными целями испытания являются: Оценить фармакокинетику (ФК), безопасность, переносимость и общий коэффициент ответа (ОКО) соединения 1 у пациентов с ВГВ+ ГЦК, которые получали по меньшей мере одну предшествующую линию системной терапии.

Вторичные цели испытания: Оценить общую выживаемость (ОВ), время до прогрессирования (ВДП), выживаемость без прогрессирования (ВБП), показатель контроля заболевания (ПКЗ), продолжительность ответа (ПРО), время до ответа (ВДО) и коэффициент выживаемости.

Дизайн испытания. Это исследование представляет собой азиатское многорегиональное клиническое исследование (MRCT - multi - regional clinical trial), в котором соединение 1 будет вводиться перорально субъектам с ГЦК-положительным гепатитом В (ВГВ+), которые получали по меньшей мере одну предшествующую линию системной терапии. Он предназначен для открытого исследования фазы 2, в котором оценивают фармакокинетику (ФК), безопасность, переносимость и эффективность перорального соединения 1, вводимого ежедневно, до прогрессирования рентгенологического заболевания (согласно RECIST 1.1) или непереносимой токсичности.

Популяция для исследования. Количество и популяция субъектов: приблизительно 30 ВГВ+, неоперабельных субъектов с ГЦК, которые получали по крайней мере одну предшествующую линию системной терапии, будут включены в это исследование, включая 6 в дозе 15 мг и 24 в дозе 30 мг. Если ОКО у субъектов с начальной дозой 30 мг превышает 15%, то это исследование может быть расширено, чтобы включить дополнительно приблизительно 96 субъектов (приблизительно 120 субъектов, получающих общий уровень начальной дозы 30 мг), используя ОКО в качестве первичного измеряемого параметра, для дальнейшей оценки эффективности и безопасности.

Критерии включения: мужчина или женщина, ≥ 18 лет на момент подписания ICF (Informed Consent Form); Подтвержденный патологический или рентгенологический диагноз ГЦК в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD - American Association for the Study of Liver Disease); Неоперабельная стадия В (промежуточная) или С (продвинутая) ГЦК в соответствии с постановкой стадирования Барселонской клиники рака печени (BCLC -Barcelona Clinic Liver Cancer). Если в наличии стадия В, субъект прогрессировал после или не имел права на хирургиче-

ское или местно-регионарное лечение; ВГВ+ определяется как хроническая ВГВ-инфекция или история ВГВ-инфекции на основе любого из следующих серологических результатов: ГВсАт+, ГВпАг+, ВГВ-ДНК+; Получали как минимум одну предшествующую линию системной терапии (с прогрессированием рентгенологического заболевания во время или после сорафениба и/или химиотерапии). Субъекты с альтернативными методами лечения, такими как регорафениб и/или анти-PD-1-антитела и т.д., одобренные местными органами здравоохранения, могут участвовать в исследовании, если они соответствуют всем другим критериям включения/исключения; Химиотерапия включает FOLFOX (фторурацил, лейковорин и оксалиплатин) или любой другой платиносодержащий режим; Химиотерапия \geq два цикла; Оценка состояния сотоояния ECOG 0 или 1; Удовлетворительные результаты химического анализа сыворотки, о чем свидетельствуют следующие данные: AST (SGOT) и ALT (SGPT) \leq 5 \times верхнего предела нормы (ВПН); Общий билирубин \leq 2 \times ВПН; Креатинин \leq 1,5 \times ВПН или 24-часовой клиренс \geq 50 мл/мин; Адекватная функция костного мозга, о чем свидетельствуют следующее: Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) \geq 1,5 \times 10⁹ клеток/л, тромбоцитов \geq 75 \times 10⁹ клеток/л, гемоглобин \geq 9 г/дл, показатель Чайлда-Пью А (только оценка 5 или 6) без энцефалопатии; Субъекты мужского пола (включая тех, у кого была вазэктомия) должны согласиться использовать презерватив во время полового акта с женщинами с детородным потенциалом и не должны зачать ребенка, начиная с момента подписания ICF (формуляра информированного согласия), во время приема исследуемого препарата и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата; Женщины-субъекты с детородным потенциалом должны обладать следующими характеристиками: Согласится использовать два утвержденных врачом метода контрацепции одновременно или практиковать полное воздержание, начиная с момента подписания ICF, во время приема исследуемого препарата и в течение 28 дней после последней дозы исследуемого препарата. Истинное воздержание: Когда это соответствует предпочтительному и обычному образу жизни субъекта. Периодическое воздержание (например, календарь, овуляция, симптоматические, постовуляционные методы) и абстиненция не являются приемлемыми методами контрацепции. Приемлемые методы контрацепции включают в себя: Оральный, инъекционный или имплантируемый гормональный контрацептив; внутриматочное устройство; барьерный контрацептив со спермицидом; или вазэктомированного партнера, вместе с по меньшей мере одним барьерным методом. Иметь отрицательный результат теста на беременность в сыворотке при скрининге, подтвержденный отрицательным тестом на беременность в моче в течение 72 ч до первой дозы исследуемого препарата (если анализ в сыворотке имел место > 72 ч после первой дозы); Тест на беременность должен иметь чувствительность не менее 25 мМЕ/мл.

Критерии исключения: наличие любого из следующих исключит субъекта из зачисления в исследование: непереносимость сорафениба/регорафениба, например, субъект должен был прекратить прием любого лекарственного средства из-за токсичности; симптоматические метастазы в центральной нервной системе. метастазы в мозг, которые ранее лечились и были стабильными в течение 4 недель до даты первой дозы, разрешены; получали сорафениб/регорафениб в течение 14 дней до скрининга; локорегиональная терапия ГЦК (например, TACE, RFA), системная химиотерапия, гормональная терапия (например, тамоксифен) или исследовательская терапия в течение 4 недель (или 5 периодов полураспада, что короче) до скрининга; Получен положительный результат на ВГВ и вирус гепатита С (ВГС). (ВГС-положительный определяется как положительный по анти-ВГС или РНК ВГС); Ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев; Предшествующая терапия ингибиторами mTOR (TORC1 и/или TORC2), включая сиролimus, темсиролimus, эверолимус и другие исследуемые или одобренные ингибиторы mTOR/PI3K/AKT; Серьезная операция или значительная травма в течение 28 дней до скрининга; Не восстановлено после острых токсических эффектов предшествующей противораковой терапии, лучевой терапии или серьезных операций/значительной травмы при скрининге; Незначительные операции за 7 дней до скрининга (исключая расположение центральных/периферических линий или биопсию кожи); Получение активного, постоянного лечения системными кортикостероидами в преднизоновой эквивалентной дозе \geq 10 мг в день или других модуляторов системной иммунной системы; Неконтролируемый диабет, определяемый как HbA1c > 8%; Предварительная пересадка органов; Постоянная диарея или мальабсорбция \geq 2 степени по Классификации общих терминологических критериев для нежелательных явлений (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events, версия 4.03) Национального института рака (NCI - National Cancer Institute), несмотря на медицинское лечение, или любое значительное желудочно-кишечное расстройство, которое может повлиять на всасывание исследуемого препарата; Клинически значимое кровотечение, особенно из варикозно расширенных вен пищевода, требующее медицинского вмешательства в течение 28 дней до скрининга; Известный анамнез или текущий диагноз инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), независимо от статуса лечения; Одновременная активная вторая злокачественная опухоль, для которой субъект получает терапию, исключая немеланомный рак кожи, непрогрессирующий рак предстательной железы, леченный гормональной терапией, или рак шейки матки in situ. Любой рак, леченный более чем (>) за 5 лет до поступления, разрешен; Неконтролируемое интеркуррентное заболевание, включая, но не ограничиваясь, текущую или активную инфекцию (например, туберкулез), требующую антибиотикотерапии, противогрибковой или противовирусной терапии (кроме терапии против ВГВ), симптоматическую сердечную недостаточность, сердеч-

ную аритмию, острый или хронический панкреатит или психиатрическое заболевание/социальные ситуации, которые ограничивают соблюдение требований исследования; значительные медицинские условия, лабораторные отклонения или психические заболевания, которые могут помешать субъекту полностью соблюдать этот протокол; любое состояние, включая наличие лабораторных отклонений, которое подвергает субъектов неприемлемому риску в случае их участия в исследовании; любое условие, которое ставит под сомнение способность интерпретировать данные из испытания.

Продолжительность испытания. Ожидается, что зачисление примерно 30 субъектов займет около 4 месяцев. Ожидается, что для завершения ФК, оценки безопасности и предварительной оценки эффективности потребуется примерно 4 месяца. Конец исследования определяется либо как дата последнего посещения последнего субъекта, завершившего исследование, либо как дата получения последнего пункта данных (например, даты смерти) от последнего субъекта, который требуется для первичного анализа в зависимости от того, какая дата наступит раньше.

Терапии исследования. Начальная доза соединения 1 будет составлять 15 мг в день в течение 28 дней в каждом цикле для первых 6 полностью оцениваемых (включая результаты ФК) субъектов. При условии, что ограничивающая дозу токсичность (ОДТ-DLT - dose-limiting toxicity) возникает менее чем у 2 из 6 субъектов, завершивших цикл 1, дополнительные 24 субъекта будут зарегистрированы в начальной дозе 30 мг в день. Субъекты, которые переносят уровень дозы 15 мг, могут затем увеличивать дозу до 30 мг по усмотрению исследователя до тех пор, пока не начнется регистрация в группе 30 мг.

Если ОКО у субъектов с начальной дозой 30 мг превышает 15%, то это исследование может быть расширено для включения дополнительных приблизительно 96 субъектов (всего приблизительно 120 субъектов) с использованием ОКО в качестве первичного измеряемого параметра (endpoint) для дальнейшей оценки эффективности и безопасности.

Все субъекты будут получать соединение 1 один раз в день в непрерывных 28-дневных циклах (кроме цикла 1) до появления прогрессирования радиологического заболевания, токсичности, решения субъекта или врача или смерти. По усмотрению исследователя лечение может продолжаться после радиологического прогрессирования до явного симптоматического ухудшения, если нет других вариантов лечения. Прерывания дозы до 3 недель и до двух сокращений дозы (до 20 мг и 15 мг) позволят снизить токсичность. Повторная доза будет разрешена только один раз, если та же токсичность не повторяется при сниженной дозе в течение по крайней мере одного цикла (4 недели).

Необходима противовирусная терапия, и вирусная нагрузка ВГВ-ДНК будет контролироваться у всех субъектов с хронической инфекцией ВГВ. AST/ALT в сыворотке также контролируется.

После прекращения лечения исследуемым лекарственным средством последующая противораковая терапия и статус выживаемости будут наблюдаться у всех субъектов до смерти.

Обзор оценок эффективности. Субъекты будут оцениваться по ответу и прогрессированию опухоли в соответствии с рекомендациями RECIST 1.1 каждые 8 недель (± 5 дней) до прогрессирования радиологического заболевания, смерти или отзыва согласия. mRECIST может также использоваться при расширении исследования, если это необходимо.

Все применяемые противоопухолевые препараты, особенно для ГЦК, после последней дозы исследуемых препаратов будут регистрироваться до смерти или отмены согласия. Прогрессирование заболевания и дата прогрессирования при каждой последующей терапии будут документированы. После прогрессирования заболевания выживаемость будет наблюдаться каждые 8 недель (± 1 неделя) до смерти или отзыва согласия.

Обзор оценки безопасности. Все субъекты будут подвергаться мониторингу на наличие нежелательных явлений, начиная с момента, когда субъект подписывает форму информированного согласия (ICF), до 28 дней после последней дозы исследуемого препарата. Тщательная оценка медицинских условий будет проводиться во время скрининга на соответствие. Жизненно важные показатели, лабораторные оценки (например, химический состав сыворотки, гематология, уровень глюкозы в плазме натощак, гликированный гемоглобин [HbA1c]), электрокардиограмма (ЭКГ) с 12 отведениями и состояние показателей ECOG. Во время испытания необходимо практиковать контрацепцию, чтобы избежать беременности у испытуемых и их партнеров, а женщины с детородным потенциалом будут регулярно проходить тестирование на беременность.

Обзор фармакокинетических оценок. Образцы крови будут отобраны в ходе интенсивного отбора проб у всех 30 субъектов, чтобы оценить ФК соединения 1 и метаболитов у субъектов-азиатов.

Обзор анализа воздействия-ответа. Анализ экспозиции-реакции будет проводиться для оценки взаимосвязей между воздействием соединения 1 и/или М1 и клиническими результатами эффективности и безопасности.

Обзор оценок биомаркеров. Биомаркеры будут оценены. Ингибирование pAKT, pS6RP, p4EB-P1 и/или других соответствующих биомаркеров будет анализироваться в периферической крови и опухоли. Анализы корреляции будут осуществлены для воздействия препарата, побочных эффектов и клинических результатов в зависимости от ситуации.

6.3 Клиническое исследование 3

Фаза 2 открытого (open-label) испытания соединения 1, двойного ингибитора TORC1/TORC2 в сочетании с ниволумабом у пациентов с ВГВ+ прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномой (ГНК), ранее получавших лечение сорафенибом

Показание. Позитивные по вирусу гепатита В (ВГВ), неоперабельная ГЦК, ранее леченные сорафенибом.

Цели. Основными целями испытания являются: Оценить безопасность, переносимость и общий коэффициент ответа (ОКО) соединения 1 в сочетании с ниволумабом у пациентов с ВГВ+ ГЦК, ранее получавших сорафениб.

Вторичные цели испытания: Оценить продолжительность ответа (ПРО), коэффициент выживаемости, показатель контроля заболевания (ПКЗ), время до ответа (ВДО), время до прогрессирования (ВДП), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ).

Дизайн испытания. Это исследование является азиатским многорегиональным клиническим исследованием (MRCT), в котором соединение 1 в низкой дозе и после высокой дозы будет вводиться перорально в сочетании со стандартной дозой ниволумаба пациентам с ВГВ+ прогрессирующей ГЦК, ранее получавших сорафениб. Это открытое исследование фазы 2 для оценки переносимости, безопасности и эффективности соединения 1 в сочетании с ниволумабом.

Популяция для исследования. Количество и популяция субъектов: Приблизительно 30-42 ВГВ+, неоперабельных пациентов с ГЦК, ранее получавших сорафениб, будут зачислены первыми. Если наблюдаемое ОКО комбинированной терапии достигает приблизительно 20%, то это исследование может быть расширено приблизительно до 126 субъектов с использованием ОКО в качестве первичного измеряемого параметра для дальнейшей оценки эффективности и безопасности.

Критерии включения: Мужчина или женщина, ≥ 18 лет на момент подписания ICF; Подтвержденный патологический или рентгенологический диагноз ГЦК в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD); Неоперабельная стадия В (промежуточная) или С (продвинутая) ГЦК в соответствии с стадированием Барселонской клиники рака печени (BCLC). Если присутствует стадия В, субъект прогрессировал после или не имеет права на хирургическое или местно-регионарное лечение; Поддающееся измерению заболевание согласно определению RECIST 1.1; Прогрессирование радиологического заболевания после лечения сорафенибом. Субъекты с альтернативным лечением, таким как регорафениб, одобренный местными органами здравоохранения, могут участвовать в исследовании, если они отвечают всем другим критериям включения/исключения; ВГВ+ определяется как хроническая ВГВ-инфекция или история ВГВ-инфекции на основе любого из следующих серологических результатов: НВсАв +, ГВпАг +, ВГВ-DNA +; Пациенты с активной инфекцией ВГВ должны получать эффективную противовирусную терапию, и их вирусная нагрузка должна быть <500 МЕ/мл до первой дозы исследования; Оценка состояния состояния ECOG 0 или 1; Удовлетворительные результаты химического анализа сыворотки, о чем свидетельствуют следующие данные: AST (SGOT) и ALT (SGPT) ≤ 5 -кратный верхний предел нормы (ВПН), общий билирубин $\leq 2 \times$ ВПН, креатинин $\leq 1,5 \times$ ВПН или 24-часовой клиренс ≥ 50 мл/мин; Адекватная функция костного мозга, о чем свидетельствуют следующее: Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $\geq 1,5 \times 10^9$ клеток/л, тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$ клеток/л, гемоглобин ≥ 9 г/дл, показатель Чайлда - Пью А (только оценка 5 или 6) без энцефалопатии; Субъекты мужского пола (включая тех, у кого была вазэктомия) должны согласиться использовать презерватив во время полового акта с женщинами с детородным потенциалом и не должны зачать ребенка, начиная с момента подписания ICF, во время приема исследуемого препарата и в течение 5 месяцев после последней дозы исследуемого препарата; Субъекты-женщины с детородным потенциалом должны обладать следующими характеристиками: Согласится использовать два утвержденных врачом метода контрацепции одновременно или практиковать полное воздержание, начиная с момента подписания ICF, во время приема исследуемого препарата и в течение 5 месяцев после последней дозы исследуемого препарата. Истинное воздержание: Когда это соответствует предпочтительному и обычному образу жизни субъекта. Периодическое воздержание (например, календарь, овуляция, симптоматические, постовульсионные способы) и абстиненция не являются приемлемыми методами контрацепции. Приемлемые методы контрацепции включают в себя: Оральный, инъекционный или имплантируемый гормональный контрацептив; внутриматочное устройство; барьерный контрацептив со спермицидом; или вазэктомированного партнера, вместе с по меньшей мере одним барьерным методом. Иметь отрицательный результат теста на беременность в сыворотке при скрининге, подтвержденный отрицательным тестом на беременность в моче в течение 72 ч до первой дозы исследуемого препарата (если анализ в сыворотке имел место >72 ч после первой дозы); Тест на беременность должен иметь чувствительность не менее 25 мМЕ/мл.

Критерии исключения: наличие любого из следующих исключит предмет из зачисления: непереносимость сорафениба, т.е. субъект должен был прекратить прием препарата из-за токсичности; симптоматические метастазы в центральной нервной системе. Метастазы, ранее обработанные и стабильные в течение ≥ 4 недель до даты первой дозы разрешены; история печеночной энцефалопатии; получение сорафениба в течение 14 дней до первой дозы исследуемого препарата; локорегиональная терапия ГЦК (на-

пример, TACE, RFA), системная химиотерапия, гормональная терапия (например, тамоксифен) или исследовательская терапия в течение 4 недель (или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что короче) до первой дозы исследуемого препарата; планируется получение местно-региональной терапии ГЦК (например, TACE, RFA) во время испытания; коинфекция вирусом гепатита ВГВ и ВГС/ВГД; ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев; предшествующая терапия ингибиторами mTOR (TORC1 и/или TORC2), включая сиролimus, темсиролimus, эверолимус и другие исследуемые или одобренные ингибиторы mTOR/PDK/AKT; предшествующая терапия любым лекарственным средством, нацеленным на активацию T-клеток или пути контрольных точек (включая те, которые нацелены на PD-1, PD-L1 или PD-L2, CD137 или цитотоксический антиген T-лимфоцитов [CTLA-4]); История аутоиммунных заболеваний; Предыдущий или текущий клинически значимый асцит; Серьезная операция или значительная травма в течение 28 дней до скрининга; Отсутствие восстановления после острых токсических эффектов предшествующей противораковой терапии, лучевой терапии или серьезных операций/значительной травмы при скрининге; Незначительные операции за 7 дней до скрининга (исключая расположение центральных/периферических линий или биопсию кожи); Получение активного, текущего лечения системными кортикостероидами в преднизоновой эквивалентной дозе ≥ 10 мг в день или других модуляторов системной иммунной системы; Неконтролируемый диабет, определяемый как HbA1c $> 8\%$; Предварительная пересадка органов; Постоянная диарея или мальабсорбция ≥ 2 степени по классификации общих терминологических критериев для нежелательных явлений (CTCAE, версия 4.03) Национального института рака (NCI), несмотря на медицинское лечение, или любое значительное желудочно-кишечное расстройство, которое может повлиять на всасывание исследуемого лекарственного средства; Клинически значимое кровотечение, особенно из варикозно расширенных вен пищевода, требующее медицинского вмешательства в течение 28 дней до скрининга; Известный анамнез или текущий диагноз инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), независимо от статуса лечения; Одновременная активная вторая злокачественная опухоль, для которой субъект получает терапию, исключая немеланомный рак кожи, непрогрессирующий рак предстательной железы, леченный гормональной терапией, или рак шейки матки in situ. Любой рак, который лечится >5 лет до включения, разрешен; Неконтролируемое интеркуррентное (intercurrent) заболевание, включая, но не ограничиваясь, текущую или активную инфекцию (например, туберкулез), требующую антибиотикотерапии, противогрибковой или противовирусной терапии (кроме терапии против ВГВ), симптоматическую сердечную недостаточность, сердечную аритмию, острый или хронический панкреатит или психиатрическое заболевание/социальные ситуации, которые ограничивают соблюдение требований обучения; Значительные медицинские состояния, лабораторные отклонения или психические заболевания, которые могут помешать субъекту полностью соблюдать этот протокол; Любое состояние, включая наличие лабораторных отклонений, которое подвергает субъектов неприемлемому риску в случае их участия в исследовании; Любое условие, которое ставит под сомнение способность интерпретировать данные из испытания.

Продолжительность испытания. Ожидается, что зачисление примерно 30-42 субъектов займет около 5 месяцев. Ожидается, что завершение оценки переносимости, безопасности и предварительной эффективности займет примерно 8 месяцев. Конец исследования определяется либо как дата последнего посещения последнего субъекта, завершившего исследование, либо как дата получения последнего пункта данных (например, дата смерти) от последнего субъекта, который требуется для первичного анализа в зависимости от того, какая дата наступит раньше.

Терапии исследований. соединение 1 будет вводиться перорально с различным уровнем суточной дозы (15, 30 или 20 мг) по следующей схеме в сочетании с ниволумабом, принимаемым по стандартной схеме (240 мг каждые 2 недели, внутривенная инфузия). Схема повышения дозы будет основана на модифицированной схеме 3+3.

Первоначально 3 субъекта будут включены в когорту комбинированной терапии с 15 мг соединения 1: Если ограничивающая дозу токсичность (ОДТ), не возникает, 3 новых субъекта будут включены в когорту комбинированной терапии с 30 мг соединения 1. Если происходит 1 ОДТ, дополнительные 3 субъекта будут зачислены в комбинированную когорту 15 мг соединения 1. При условии отсутствия дальнейших ОДТ, 3 новых субъекта будут оцениваться в когорте комбинации 30 мг соединения 1. Если произойдет 2 или более ОДТ, это будет обсуждено с Комитетом по рассмотрению безопасности и главным(и) исследователем(ями), чтобы прекратить испытание или изучить другой подходящий дизайн испытания.

Для начальных 3 субъектов в когорте комбинации 30 мг соединения 1: если не происходит ОДТ, 24 новых субъекта будут зачислены на уровне дозы комбинации 30 мг соединения 1. Если происходит 1 ОДТ, дополнительные 3 субъекта будут зачислены в комбинированную когорту соединения 130 мг. При условии, что у 6 пациентов в когорте комбинации 30 мг соединения 1 происходит не более 1 ОДТ, дополнительные 24 пациента будут включены в когорту комбинации 30 мг соединения 1. Если 2 из 3 или 6 субъектов с уровнем дозы комбинированной терапии 30 мг соединения 1 испытывают ОДТ, 3 новых субъекта будут включены в когорту комбинации 20 мг соединения 1. Если ОДТ не возникает у 3 субъектов при уровне дозы комбинации 1 мг 20 мг, исследование продолжит включение дополнительных 24

субъектов при уровне дозы соединения 1 20 мг комбинированной терапии. Если происходит 1 ОДТ, дополнительные 3 субъекта будут зачислены при том же уровне дозы комбинации 1 20 мг. При условии, что ОДТ встречаются менее чем у 2 из 6 субъектов в когорте комбинации 20 мг соединения 1, исследование продолжит регистрацию дополнительных 24 субъектов в когорте комбинации 20 мг соединения 1. Если у 2 из 3 или 6 субъектов на уровне дозы комбинированной терапии с соединением 1 20 мг наблюдались ОДТ, исследование продолжит регистрацию дополнительных 24 субъектов в когорте комбинации 15 мг соединения 1.

Если ОКО комбинированной терапии при оптимальном уровне дозы достигает примерно 20%, то это исследование будет расширено до примерно 126 субъектов, использующих ОКО в качестве первичного измеряемого параметра, для дальнейшей оценки эффективности и безопасности.

ОДТ включают раннюю гипергликемию, сыпь, усталость и мукозит, любой из которых ≥ 3 степени, и печеночную недостаточность согласно результатам исследования CheckMate 040, которая начинается в течение 6 недель после первой дозы.

Все субъекты будут получать соединение 1 перорально один раз в день в непрерывных 28-дневных циклах в сочетании с внутривенным вливанием ниволумаба каждые 2 недели до появления прогрессирования рентгенологического заболевания (в соответствии с RECIST 1.1), неприемлемой токсичности, решения субъекта или врача, отзыва согласия, или смерти. По усмотрению исследователя лечение может продолжаться после радиологического прогрессирования до явного симптоматического ухудшения, если нет других вариантов лечения.

Необходима противовирусная терапия, и вирусная нагрузка ВГВ-ДНК будет контролироваться у всех субъектов с хронической инфекцией ВГВ. AST/ALT в сыворотке также контролируется.

После прекращения лечения исследуемым лекарственным средством последующая противораковая терапия и статус выживаемости будут наблюдаться у всех субъектов до смерти.

Обзор оценок эффективности. Субъекты будут оцениваться на опухолевый ответ и прогрессирование в соответствии с рекомендациями RECIST 1.1 до прогрессирования радиологического заболевания, смерти или отзыва согласия. mRECIST может также использоваться при расширении испытания, если это необходимо. Оценка опухолевого ответа будет проводиться каждые 6 недель (± 5 дней) в течение первых 24 недель, а затем каждые 12 недель (± 1 неделя).

Все применяемые противоопухолевые препараты, особенно для ГЦК, после последней дозы комбинированного лечения будут регистрироваться до смерти или отзыва согласия. Прогрессирование заболевания и дата прогрессирования при каждой последующей терапии будут документированы. После прогрессирования заболевания выживаемость будет наблюдаться каждые 12 недель (± 1 неделя) до смерти или отзыва согласия.

Обзор оценки безопасности

Все субъекты будут подвергаться мониторингу на наличие нежелательных явлений, начиная с момента, когда субъект подписывает форму информированного согласия (ICF - Informed Consent Form), до 28 дней после последней дозы комбинированного лечения. Тщательная оценка медицинских условий будет проводиться во время скрининга на соответствие. Жизненно важные показатели, лабораторные оценки (например, химический состав сыворотки, гематология, уровень глюкозы в плазме натощак, гликированный гемоглобин [HbA1c]), электрокардиограмма (ЭКГ) с 12 отведениями и состояние показателей ECOG. Во время испытания необходимо практиковать контрацепцию, чтобы избежать беременности у испытуемых и их партнеров, а женщины с детородным потенциалом будут регулярно проходить тестирование на беременность.

Обзор оценок биомаркеров

Биомаркеры будут оценены. Ингибирование pAKT, pS6RP, p4EB-P1 и/или других соответствующих биомаркеров будет анализироваться в периферической крови и опухолевой ткани. Соответствующий анализ будет завершен для воздействия препарата, побочных эффектов и клинических результатов в зависимости от ситуации.

Из вышеизложенного будет понятно, что, хотя конкретные варианты осуществления были описаны в данном документе с целью иллюстрации, могут быть сделаны различные модификации без отклонения от сущности и объема того, что предоставлено в данном документе. Все ссылки, упомянутые выше, включены в данное описание посредством ссылки во всей их полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ прогнозирования ответа на лечение 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном, или его фармацевтически приемлемой солью, или таутомером у пациента с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), причем способ включает: а) получение биологического тестового образца у пациента; б) анализ образца на наличие инфекции вируса гепатита В (ВГВ); в) прогнозирование повышенной вероятности ответа на лечение 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиазин-2(1H)-оном, или его фармацевтически приемлемой солью, или таутомером у пациента с ГЦК,

если в образце определена инфекция ВГВ.

2. Способ прогнозирования терапевтической эффективности 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-она, или его фармацевтически приемлемой соли, или таутомера у пациента с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), причем способ включает: а) получение биологического тестового образца у пациента; б) анализ образца на наличие инфекции вируса гепатита В (ВГВ); с) прогнозирование повышенной вероятности терапевтической эффективности 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-она, или его фармацевтически приемлемой соли, или таутомера у пациента с ГЦК, если в образце определена инфекция ВГВ.

3. Способ по п.1 или 2, дополнительно включающий стадию d) введения эффективного количества 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-она, или его фармацевтически приемлемой соли, или таутомера пациенту с ГЦК.

4. Применение соединения, представляющего собой 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-он, или его фармацевтически приемлемую соль, или таутомер, для лечения или профилактики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), которая характеризуется инфекцией вируса гепатита В (ВГВ) у пациента, где указанное соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, или таутомер вводят в эффективном количестве пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ.

5. Применение соединения, представляющего собой 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-он, или его фармацевтически приемлемую соль, или таутомер, для лечения или профилактики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), которая характеризуется инфекцией вируса гепатита В (ВГВ), у пациента, где пациент с ГЦК подвергается скринингу на ВГВ-инфекцию и указанное соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, или таутомер вводят в эффективном количестве пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ.

6. Применение соединения, представляющего собой 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-он, или его фармацевтически приемлемую соль, или таутомер, для выбора пациента с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), где выбор проводят в соответствии со способом по п.1 и где способ дополнительно включает стадию d) введения эффективного количества 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-она, или его фармацевтически приемлемой соли, или таутомера пациенту, имеющему ГЦК.

7. Применение соединения, представляющего собой 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-он, или его фармацевтически приемлемую соль, или таутомер, для прогнозирования ответа на лечение 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-оном, или его фармацевтически приемлемой солью, или таутомером у пациента с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), где прогнозирование ответа на лечение проводят в соответствии со способом по п.2 и где способ дополнительно включает стадию d) введения эффективного количества 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-она, или его фармацевтически приемлемой соли, или таутомера пациенту, имеющему ГЦК.

8. Применение соединения, представляющего собой 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-он, или его фармацевтически приемлемую соль, или таутомер, для прогнозирования терапевтической эффективности 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-она, или его фармацевтически приемлемой соли, или таутомера у пациента с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), где прогнозирование терапевтической эффективности проводят в соответствии со способом по п.3 и где способ дополнительно включает стадию d) введения эффективного количества 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-она, или его фармацевтически приемлемой соли, или таутомера пациенту, имеющему ГЦК.

9. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по меньшей мере одной из переменных, выбранных из группы, состоящей из: история болезни ВГВ у пациента, предшествующее или текущее лечение ВГВ, цирроз, вызванный ВГВ, присутствие белков или антигенов ВГВ, наличие антител к белкам или антигенам ВГВ, вирусная нагрузка ВГВ и присутствие ДНК ВГВ.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по ВГВ истории пациента.

11. Способ по п.9, отличающийся тем, что инфекцию ВГВ определяют по предшествующему лечению от ВГВ.

12. Способ по п.9, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по текущему лечению от ВГВ.

13. Способ по п.9, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по циррозу, вызванному ВГВ.

14. Способ по п.9, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию белков или антигенов ВГВ.

15. Способ по п.9, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию антител к бел-

кам или антигенам ВГВ.

16. Способ по п.9, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по вирусной нагрузке ВГВ.

17. Способ по п.9, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию ДНК ВГВ.

18. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по меньшей мере одной из переменных, выбранных из группы, состоящей из наличия поверхностного антигена ВГВ (ГВпАг), наличия антигена сердцевин ВГВ (ГВсАг), наличия антигена оболочки ВГВ (ГВоАг), наличия антигена х ВГВ (ГВхАг), наличия антигена, связанного с сердцевинной ВГВ (ГВссАг), наличия антитела к поверхностному антигену ВГВ (анти-ГВпАг), наличия антитела к антигену сердцевин ВГВ (анти-ГВсАг), наличия антитела к антигену оболочки ВГВ (анти-ГВоАг), наличия антитела к антигену х ВГВ (анти-ГВхАг), наличия антитела к антигену, связанному с сердцевинной ВГВ (анти-ГВссАг), применения препаратов ВГВ, вирусной нагрузки ВГВ, присутствия ДНК ВГВ, присутствия мРНК ВГВ и присутствия белка ВГВ.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию ГВпАг.

20. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию ГВсАг.

21. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется присутствием ГВоАг.

22. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию ГВхАг.

23. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию ГВссАг.

24. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию анти-ГВпАг.

25. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию анти-ГВсАг.

26. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию анти-ГВоАг.

27. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию анти-ГВхАг.

28. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию анти-ГВссАг.

29. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по использованию лекарств от ВГВ.

30. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по вирусной нагрузке ВГВ.

31. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию ДНК ВГВ.

32. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию мРНК ВГВ.

33. Способ по п.18, отличающийся тем, что инфекция ВГВ определяется по наличию белка ВГВ.

34. Способ по любому из пп.1-3 или 9-33, отличающийся тем, что 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиперазино[2,3-b]пипразин-2(1H)-он, или его фармацевтически приемлемую соль, или таутомер вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ.

35. Способ по п.34, отличающийся тем, что вторым терапевтическим агентом является сорафениб.

36. Способ по п.34, отличающийся тем, что вторым терапевтическим агентом является 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4H-хиназолин-3-ил)-пиперидин-2,6-дион (соединение 2).

37. Способ по п.34, отличающийся тем, что второй терапевтический агент представляет собой ингибитор иммунной контрольной точки.

38. Способ по любому из пп.1-3 или 9-33, отличающийся тем, что 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиперазино[2,3-b]пипразин-2(1H)-он, или его фармацевтически приемлемую соль, или таутомер вводят в комбинации со вторым и третьим терапевтическими агентами пациенту с ГЦК, которая характеризуется инфекцией ВГВ.

39. Способ по п.38, отличающийся тем, что второй и третий терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из сорафениба, 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4H-хиназолин-3-ил)-пиперидин-2,6-диона и ингибитора иммунной контрольной точки.

40. Способ по п.39, отличающийся тем, что ингибитором иммунной контрольной точки является ниволумаб.

41. Способ по любому из пп.1-3 или 9-40, отличающийся тем, что ГЦК является неоперабельной ГЦК.

42. Способ по любому из пп.1-3 или 9-41, отличающийся тем, что ГЦК представляет собой ранее не подвергавшуюся лечению ГЦК.

43. Способ по любому из пп.1-3 или 9-41, отличающийся тем, что ГЦК представляет собой ранее подвергавшуюся лечению ГЦК, при этом предыдущее лечение включает сорафениб.

44. Способ по любому из пп.1-3 или 9-41, отличающийся тем, что ГЦК представляет собой ранее подвергавшуюся лечению ГЦК, при этом предыдущее лечение включает химиотерапию.

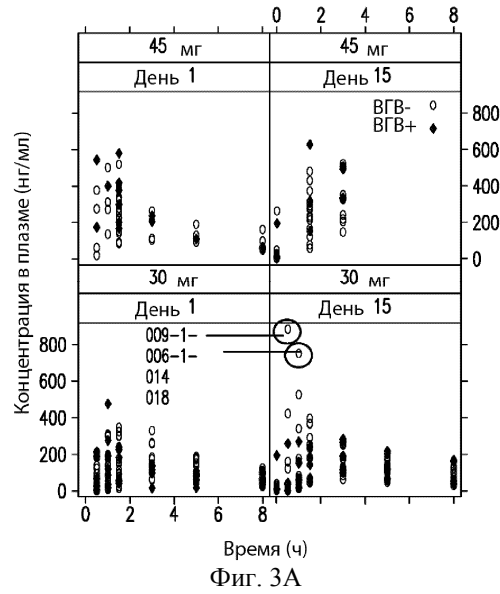


Фиг. 1

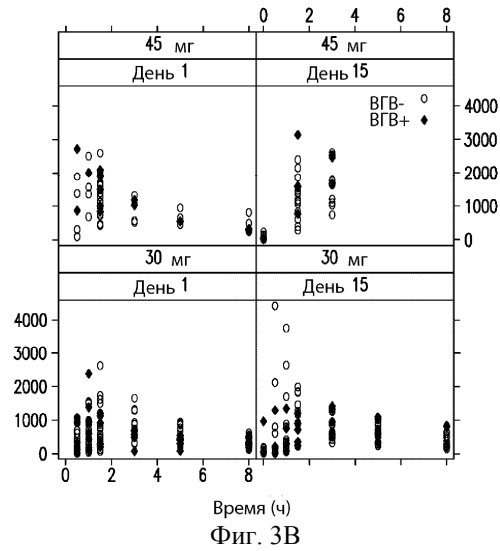
	Характеризация субъекта по ВГВ-статусу (НЛ)			Характеризация субъекта по ВГВ-статусу (ЕЕ)		
	ВГВ+ (n=12)	Не ВГВ (n=41)	Всего (n=53)	ВГВ+ (n=11)	Не ВГВ (n=30)	Всего (n=41)
Средний (диапазон) возраст, лет	57.5 (42 - 77)	60.8 (25 - 84)	60.0 (25 - 84)	55.7 (42 - 67)	59.18 (25 - 77)	58.2 (25 - 77)
Пол, Мужчины (%): Женщины (%)	12 (100%) : 0 (%)	31 (76%) : 10 (24%)	43 (81%) : 10 (19%)	11 (100%) : 0 (0%)	24 (80%) : 6 (20%)	35 (85.4%) : 6 (14.6%)
Раса:						
Азиаты	8 (66.7%)	2 (4.9%)	10 (18.9%)	7 (63.6%)	1 (3.3%)	8 (19.5%)
Африканцы	1 (8.3%)	4 (9.8%)	5 (9.4%)	1 (9.1%)	1 (3.3%)	2 (4.9%)
Европеоиды	1 (8.3%)	30 (73.2%)	31 (58.5%)	1 (9.1%)	23 (76.7%)	24 (58.5%)
Другое/Неизвестно	2 (16.7%)	5 (12.2%)	7 (13.2%)	2 (18.2%)	5 (16.7%)	7 (17.2%)
ECOG PS:						
0	4 (33.3%)	15 (36.6%)	19 (35.6%)	4 (36.4%)	12 (40%)	16 (39%)
1	8 (66.7%)	24 (58.5%)	32 (60.4%)	7 (63.6%)	16 (53.3%)	23 (56.1%)
2	0 (0%)	2 (4.9%)	2 (3.8%)	0 (0%)	2 (6.7%)	2 (4.9%)
Показатель Чайлда — Пью						
A (5-6)	10 (83.3%)	33 (80.5%)	43 (81.1%)	9 (81.8%)	25 (83.3%)	34 (82.9%)
B ((7-9)	1 (8.3%)	3 (7.3%)	4 (7.5%)	1 (9.1%)	2 (6.7%)	3 (7.3%)
Неизвестно	1 (8.3%)	4 (9.8%)	5 (9.4%)	1 (9.1%)	3 (10%)	3 (7.3%)
Цирроз, Да (%): Нет (%)	8 (66.7%) : 4 (33.3%)	26 (63.4%) : 15 (36.6%)	34 (64.2%) : 19 (35.8%)	7 (63.6%) : 4 (36.4%)	20 (66.7%) : 10 (33.3%)	27 (65.9%) : 14 (34.1%)

	Характеризация субъекта по ВГВ-статусу (НЛ)			Характеризация субъекта по ВГВ-статусу (ЕЕ)		
	ВГВ+ (n=12)	Не ВГВ (n=41)	Всего (n=53)	ВГВ+ (n=11)	Не ВГВ (n=30)	Всего (n=41)
Фактор риска ГЦК						
ВГВ	12 (100%)	0 (0%)	12 (22.6%)	11 (100%)	0 (0%)	11 (26.8%)
ВГС	0 (0%)	15 (36.6%)	15 (28.3%)	0 (0%)	10 (33.6%)	10 (24.4%)
Алкоголь	0 (0%)	3 (7.3%)	3 (5.7%)	0 (0%)	3 (10%)	3 (7.3%)
Другое/Неизвестно	6 (50%)	23 (56.1%)	29 (54.7%)	2 (18.2%)	17 (56.7%)	19 (46.3%)
АФП ≥ 15 нг/мл на начальном уровне Да (%): Нет (%)	9 (75%) : 3 (25%)	27 (65.9%) : 14 (34.1%)	36 (67.9%) : 17 (32.1%)	8 (72.7%) : 3 (27.3%)	21 (70%) : 9 (30%)	29 (70.7%) : 12 (29.3%)
Медианная доза СС223 (мг/день) (диапазон)	30.0 (22.8 - 45.0)	30.0 (19.1 - 45.0)	30.0 (19.1 - 45.0)	30.0 (22.8 - 42.5)	30.0 (19.1 - 45.0)	30.0 (19.1 - 45.0)
Медианная продолжительность лечения (дни) (диапазон)	112.5 (19.0 - 419.0)	56.0 (1.0 - 393.0)	64.0 (1.0 - 419.0)	113 (48.0 - 419.0)	70.0 (23.0 - 393.0)	105.0 (23.0 - 419.0)
Медианное количество циклов (диапазон)	4 (1 - 15)	2 (1 - 14)	3 (1 - 15)	4 (4 - 15)	2 (1 - 14)	3 (1 - 15)

Фиг. 2



Фиг. 3А

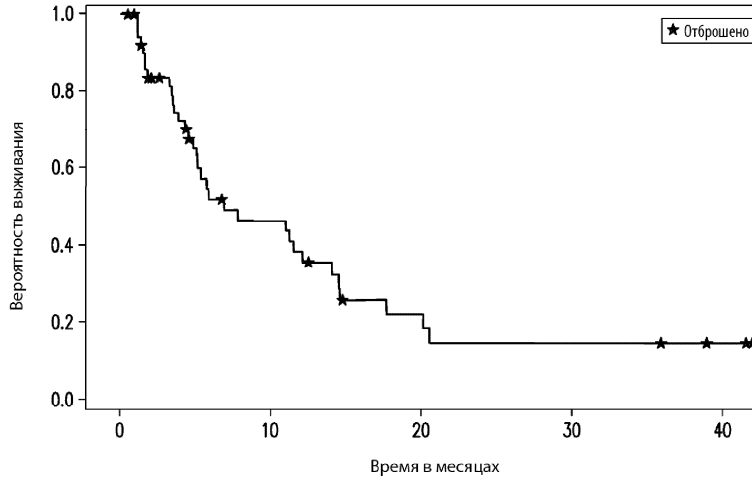


Фиг. 3В

Диспозиция субъектов по VGB статусу – Часть В когорты ГЦК включенной популяции

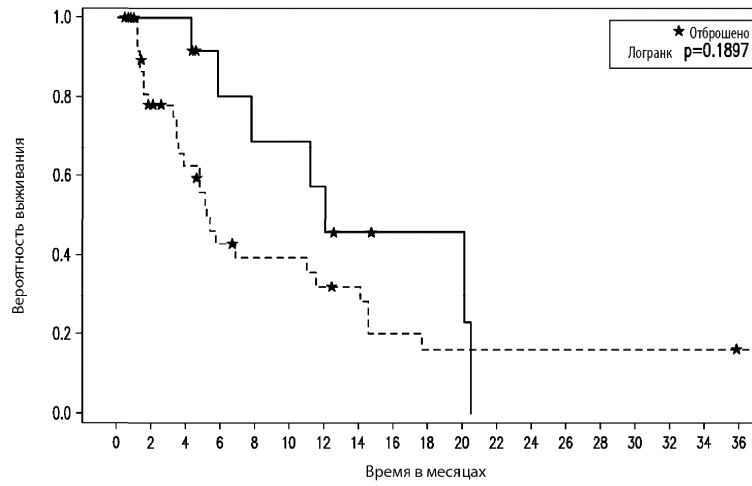
	VGB+		VGB-		Всего	
	(N=12)	(N=41)	(N=41)	(N=53)	(N=53)	(N=53)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Диспозиция субъекта						
Получающий лечение	2	(16.7)	5	(12.2)	7	(13.2)
Прекративший лечение	10	(83.3)	36	(87.8)	46	(86.8)
Причина для прекращения						
Побочный эффект	3	(25.0)	11	(26.8)	14	(26.4)
Прогрессирование заболевания	7	(58.3)	11	(26.8)	18	(34.0)
Отозвано согласие	0		4	(9.8)	4	(7.5)
Смерть	0		5	(12.2)	5	(9.4)
Потерян для наблюдения	0		2	(4.9)	2	(3.8)
Другое	0		3	(7.3)	3	(5.7)

Фиг. 4



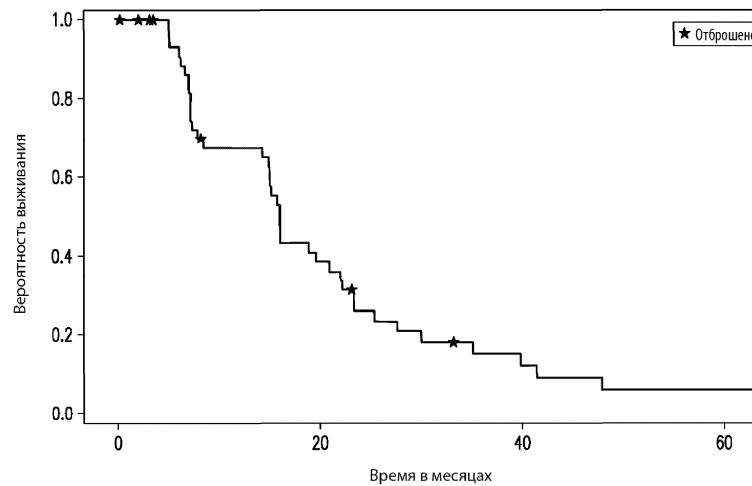
Субъекты	События	Отброшено	Медианное выживание	95% ДИ
53	33	20	6.90	(4.80, 14.07)

Фиг. 5А



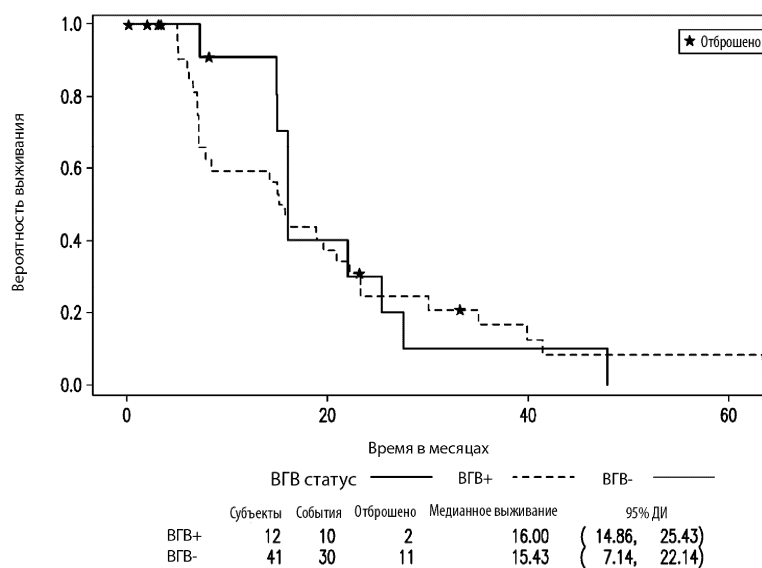
ВГВ статус	Субъекты			События			Отброшено			Медианное выживание			95% ДИ		
	ВГВ+	ВГВ-	Итого	ВГВ+	ВГВ-	Итого	ВГВ+	ВГВ-	Итого	ВГВ+	ВГВ-	Итого	ВГВ+	ВГВ-	Итого
ВГВ+	12	41	53	7	26	33	5	15	20	12.07	5.16	16.90	(5.88, 20.52)	(3.55, 11.54)	(4.80, 14.07)

Фиг. 5В

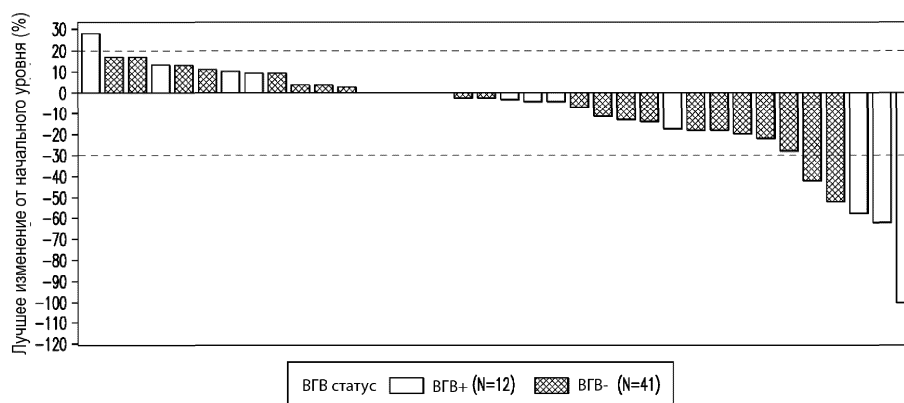


Субъекты	События	Отброшено	Медианное выживание	95% ДИ
53	40	13	16.00	(14.29, 22.00)

Фиг. 6А



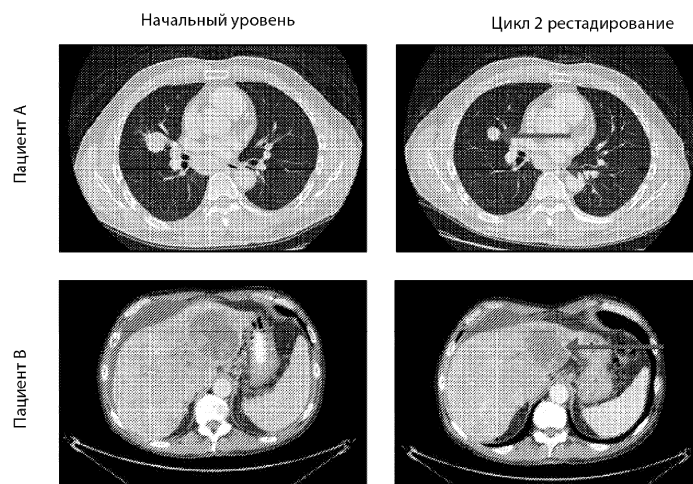
Фиг. 6В



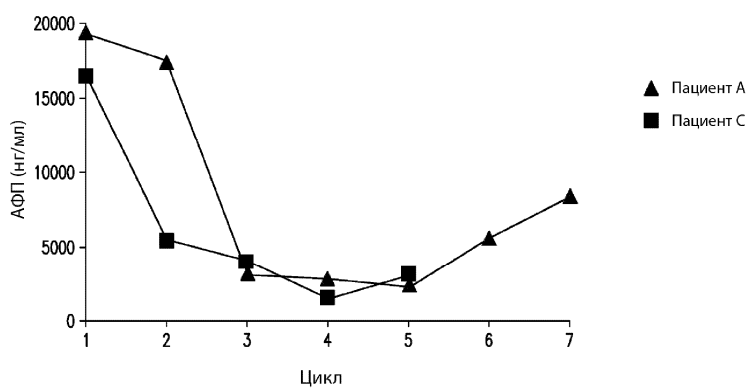
Фиг. 7

Результаты эффективности	ВГВ+	ВГВ-
Медианная общая выживаемость (месяцы)	12.07	5.16
Медианная общая выживаемость без прогрессирования (недели)	16	15.43
Объективная степень ответа	25%	0%
Степень контроля заболевания	91.7%	43.9%
Полный ответ	0	0
Частичный ответ	3	0
Стабильное заболевание	8	18
Прогрессирующее заболевание	1	5

Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2