

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293262** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.02.13

(22) Дата подачи заявки
2021.05.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ ATR ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

(31) 63/022,730; 63/166,291

(32) 2020.05.11; 2021.03.26

(33) US

(86) PCT/EP2021/062307

(87) WO 2021/228758 2021.11.18

(71) Заявитель:
АстраЗенека АБ (SE)

(72) Изобретатель:

Смит Саймон Эндрю, Дин Эмма
Джейн, Клэк Глен (GB), Ли Чиюн
(KR)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении раскрыто применение ингибитора ATR, предпочтительно в комбинации с таксаном, для лечения рака в конкретной подгруппе пациентов, которые ранее получали иммунотерапию.

A1

202293262

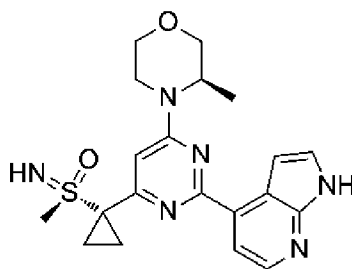
202293262

A1

Ингибиторы ATR для лечения рака

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[001] Настоящее изобретение относится к применению ингибиторов ATR, таких как 4-{4-[(3*R*)-3-метилморфолин-4-ил]-6-[1-((*R*)-*S*-метилсульфонимидоил)циклопропил]пиримидин-2-ил}-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (AZD6738, цераласертиб, соединение (I), представленное ниже, или его фармацевтически приемлемая соль) в лечении рака, отличающемся тем, что ингибитор ATR вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию. Настоящее изобретение также относится к способам лечения, предусматривающим введение ингибиторов ATR пациенту, который ранее получал иммунотерапию, к применению ингибиторов ATR для получения лекарственного препарата для лечения рака у пациентов, которые ранее получали иммунотерапию, к применению фармацевтических композиций, содержащих определенные количества ингибиторов ATR, в терапии рака, а также к наборам, содержащим такие фармацевтические композиции.



(I)

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[002] ATR представляет собой серин-треониновую протеинкиназу и является представителем семейства киназ, родственных фосфатидилинозитол-3-киназе (PI3K). В ходе нормальной репликации ДНК ATR рекрутируется к остановившимся репликативным вилкам, которые могут прогрессировать до двухнитевых разрывов, если их оставить без репарации. ATR также рекрутируется к однонитевой ДНК, покрытой репликационным белком А (RPA), после повреждения однонитевой ДНК или резекции двухнитевых разрывов. Рекрутинг и активация ATR приводят к блокировке клеточного цикла в S-фазе, пока происходит репарация ДНК и остановившаяся репликативная вилка возвращается в рабочее состояние, или к ядерной фрагментации и переходу к запрограммированной гибели клеток (апоптозу).

[003] В результате ожидается, что ингибиторы ATR будут вызывать ингибирование роста опухолевых клеток, зависящих от ATR для репарации ДНК, например, в опухолях с дефицитом ATM. Также предполагается, что в дополнение к такой активности при использовании в качестве монотерапии ингибиторы ATR усиливают активность цитотоксических средств, повреждающих ДНК, и лучевой терапии (посредством ингибирования ATR-зависимых процессов репарации ДНК) при их применении в комбинации.

[004] Иллюстративные ингибиторы ATR включают AZD6738, мощный ингибитор ATR с хорошей селективностью в отношении других представителей семейства PI3K, впервые раскрытый в WO2011/154737. Данное соединение разрабатывается в качестве перорального противоопухолевого средства для пациентов с заболеванием, которое характеризуется зависимостью от функции ATR для репарации ДНК, например опухолями с дефицитом серин/треонин-специфической протеинкиназы, ATM.

[005] Проводятся исследования ингибиторов ATR в отношении различных форм рака, в том числе злокачественной меланомы. Меланома развивается из продуцирующих пигмент клеток, известных как меланоциты кожи, и является наиболее опасной формой рака кожи. В 2015 году насчитывалось 3,1 миллиона человек с активной меланомой, что привело к 59800 смертельным исходам (Vos *et al.*, **Lancet** 388, 1545-1602); в то время как в 2020 году по оценкам Американского онкологического общества на местном уровне будет диагностировано приблизительно 100000 новых случаев заболевания, при этом количество смертельных исходов составит около 7000.

[006] Текущий стандарт лечения меланомы основан на иммунотерапии первой линии, например на применении ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, таких как ниволумаб или пембролизумаб. Пациенты с клинически значимыми мутациями, например с мутациями BRAF, могут получать средства целенаправленного действия. Пациенты могут получать несколько различных линий иммунотерапии, но когда она перестанет быть эффективной, для продолжения лечения может применяться стандартная химиотерапия, такая как двухкомпонентная химиотерапия на основе карбоплатина и паклитаксела или паклитаксел в форме монотерапии. Однако ответ на химиотерапию зачастую является слабым: приблизительно 20% отвечают на двухкомпонентную химиотерапию и лишь около 5% пациентов отвечают на таксаны. Поэтому существует острая потребность в дополнительных подходах, которые можно применять для лечения устойчивых форм рака, таких как меланома, которые более не поддаются иммунотерапии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[007] Неожиданно было обнаружено, что ингибиторы ATR, такие как AZD6738, особенно эффективны у пациентов с раком (в том числе страдающих меланомой), которые ранее получали лечение иммунотерапией, при этом большая часть таких индивидуумов отвечает на последующее ингибирование ATR. Таким образом, пациенты, которые ранее получали иммунотерапию, были определены в качестве целевой популяции для лечения ингибиторами ATR, такими как AZD6738. Более того, ингибирование ATR по-видимому также обеспечивает увеличение частоты ответа при устойчивых к иммунотерапии формах рака на химиотерапию таксанами, такими как паклитаксел.

[008] Без ограничения какой-либо теорией считается, что формы рака, которые подвергали лечению иммунотерапией, могут стать сенсibilизированными к лечению ингибитором ATR, даже после того, как сама иммунотерапия перестанет быть эффективной в лечении заболевания.

[009] Целью настоящего изобретения является обеспечение новых путей применения ингибиторов ATR, таких как AZD6738, в частности в лечении рака.

[0010] В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрен ингибитор ATR для применения в лечении рака, где ингибитор ATR вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

[0011] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака у пациента, представляющего собой человека или животное, нуждающегося в таком лечении, предусматривающий введение ингибитора ATR пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

[0012] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение ингибитора ATR при изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, где лекарственный препарат вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

[0013] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор ATR и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в лечении рака, где фармацевтическую композицию вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

[0014] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрен набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ATR и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и инструкции по применению фармацевтической композиции для лечения рака, где ингибитор ATR вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

ФИГУРЫ

[0015] Фигура 1. Дизайн исследования для клинического испытания, разработанного для оценки терапевтического потенциала AZD6738.

[0016] Фигура 2. Каскадная диаграмма наилучшего % изменения суммы целевых очагов поражения в полной аналитической выборке пациентов, получающих лечение с помощью AZD6738 и паклитаксела. По оси Y представлен % максимального уменьшения опухоли по результатам оценки в соответствии с критериями RECIST v1.1. M = меланома. Столбцы закодированы по наилучшему общему ответу.

[0017] Фигура 3. Столбчатая диаграмма, на которой показаны ответы пациентов с меланомой на комбинированное лечение с помощью AZD6738 и паклитаксела.

[0018] Фигура 4. График по типу "дорожек бассейна", на котором показана продолжительность лечения с помощью AZD6738 и паклитаксела для пациентов с меланомой, а также ответ пациента и статус мутации ATM.

[0019] Фигура 5. Обновленный график по типу "дорожек бассейна", на котором показана продолжительность лечения с помощью AZD6738 и паклитаксела для пациентов с меланомой с непрогрессирующим заболеванием (CR, PR или SD) в качестве наилучшего ответа. Столбцы закодированы по наилучшему ответу.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0020] Настоящее изобретение, подробно описанное в данном описании, не следует интерпретировать как ограниченное каким-либо из приведенных вариантов осуществления или примеров. Специалисту в данной области техники будут очевидны и другие варианты осуществления.

[0021] Формы единственного числа означают "по меньшей мере один". В любом варианте осуществления, где формы единственного числа применяются для обозначения указанного элемента, формы единственного числа могут означать один. В любом варианте осуществления, где формы единственного числа применяются для обозначения указанного элемента, формы единственного числа могут означать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[0022] Если вариант осуществления включает элемент X в форме единственного числа, последующие ссылки на элемент X в форме единственного числа, выделяющей элемент из класса ему подобных, не подразумевают наличия только одного такого элемента. Вместо этого остается актуальной вышеприведенная интерпретация форм единственного числа, так что форма единственного числа, выделяющая элемент из класса ему подобных, также означает "по меньшей мере один". Другими словами, варианты осуществления, содержащие выражение "элемент X, где этот элемент X представляет собой...", следует толковать как "по меньшей мере один элемент X, где по меньшей мере один элемент X представляет собой...".

[0023] "Содержащий" означает, что указанный материал или элемент может содержать другие материалы или элементы. В любом варианте осуществления, где упомянуто "содержащий", указанный материал или элемент может иметь в составе по меньшей мере 10% вес/вес, по меньшей мере 20% вес/вес, по меньшей мере 30% вес/вес или по меньшей мере 40% вес/вес данного материала или элемента (или комбинации материалов или элементов). В любом варианте осуществления, где указано "содержащий", "содержащий" также может означать "состоящий из" (или "состоит из") или "фактически состоящий из" (или "фактически состоит из") указанного материала или элемента.

[0024] "Состоящий из" или "состоит из" означает, что упомянутый материал или элемент полностью сформирован из данного материала или элемента (или комбинации материалов или элементов). В любом варианте осуществления, где указано "состоящий из" или "состоит из", упомянутый материал или элемент может иметь в составе 100% вес/вес данного материала или элемента.

[0025] "Фактически состоящий из" или "фактически состоит из" означает, что указанный материал или элемент состоит почти полностью из данного материала или элемента (или комбинации материалов или элементов). В любом варианте осуществления, где упомянуто "фактически состоящий из" или "фактически состоит из", указанный материал или элемент может иметь в составе по меньшей мере 50% вес/вес, по меньшей мере 60% вес/вес, по меньшей мере 70% вес/вес, по меньшей мере 80% вес/вес, по меньшей мере 90% вес/вес, по меньшей мере 95% вес/вес или по меньшей мере 99% вес/вес данного материала или элемента.

[0026] В любом варианте осуществления, где для определения материала или элемента применяют "представляет собой" или "может представлять собой", "представляет собой" или "может представлять собой" могут означать, что материал или элемент "состоит из" или "фактически состоит из" данного материала или элемента.

[0027] Если упоминается, что "в некоторых вариантах осуществления..." может присутствовать определенный элемент, этот элемент может присутствовать в подходящем варианте осуществления в любой части описания, а не только в подходящем варианте осуществления в том же разделе или текстовой области описания.

[0028] Если признак "выбран из" определенного перечня, признак может быть выбран из перечня, состоящего из указанных альтернатив (т. е. перечня этих альтернатив и никаких других).

[0029] Пункты формулы изобретения являются вариантами осуществления.

Терапевтическое применение

[0030] В одном варианте осуществления предусмотрен ингибитор ATR для применения в лечении рака, где ингибитор ATR вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

[0031] В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака у пациента, представляющего собой человека или животное, нуждающегося в таком лечении, предусматривающий введение ингибитора ATR пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

[0032] В одном варианте осуществления предусмотрено применение ингибитора ATR при изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, где лекарственный препарат вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

[0033] В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор ATR и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в лечении рака, где фармацевтическую композицию вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

Иммунотерапия

[0034] Если пациент "ранее получал иммунотерапию", это предусматривает пациентов, лечение которых иммунотерапией являлось успешным или нет, так что в отношении их формы рака был получен или не был получен ответ на лечение соответственно. Пациенты, которые ранее получали иммунотерапию, могли прекратить предыдущее лечение по причине неэффективности лечения, если рост рака или влияние заболевания на здоровье не удавалось контролировать или более не удавалось контролировать с помощью иммунотерапии. Если такое лечение оказывается неэффективным, рак можно охарактеризовать как устойчивый к иммунотерапии. Первичная устойчивость имеет место, когда некоторое присущее раку свойство препятствует работе иммунотерапии, тогда как приобретенная устойчивость, также известная как вторичная устойчивость, имеет место, когда рак становится устойчивым во время лечения иммунотерапией. Некоторые пациенты могут получать иммунотерапию в качестве адъювантной терапии. Пациенты, у которых возникает рецидив на фоне адъювантной иммунотерапии, также могут рассматриваться как таковые, характеризующиеся первичной устойчивостью к иммунотерапии.

[0035] В некоторых вариантах осуществления рак пациента может быть устойчивым к иммунотерапии.

[0036] В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется первичной устойчивостью к иммунотерапии. В одном варианте осуществления первичная устойчивость определяется в соответствии с рекомендациями Общества иммунотерапии

рака (SITC) как наличие ≥ 6 недель воздействия иммунотерапевтического лекарственного средства и наилучшего ответа в виде прогрессирующего заболевания или стабильного заболевания в течение менее чем 6 месяцев до прогрессирования.

[0037] В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется приобретенной устойчивостью к иммунотерапии. В одном варианте осуществления приобретенная устойчивость определяется в соответствии с рекомендациями SITC как наличие ≥ 6 недель воздействия иммунотерапевтического лекарственного средства и наилучшего ответа в виде полного ответа, прогрессирующего заболевания или стабильного заболевания в течение более чем 6 месяцев до прогрессирования.

[0038] "Иммунотерапия" заключается в использовании собственной иммунной системы пациента для лечения заболевания, например рака. Она предусматривает стимуляцию естественных механизмов защиты иммунной системы пациента, поскольку она обладает лучшей способностью поиска и атаки вредоносных объектов в организме (например, раковых клеток), а также введение лекарственных средств, которые действуют сходным образом с компонентами иммунной системы, восстанавливая или улучшая работу иммунной системы по защите организма (например, с целью поиска и атаки раковых клеток).

[0039] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, терапию Т-клетками с химерными антигенными рецепторами, лечение цитокином, лечение иммуномодулятором, лечение противораковой вакциной, лечение моноклональным антителом и/или лечение онколитическим вирусом.

[0040] К "ингибиторам контрольных точек" относится любое вещество, которое блокирует контрольные точки иммунной системы: ключевые регуляторы иммунной системы, которые при стимуляции могут ослаблять иммунный ответ на иммунологический стимул. Некоторые формы рака могут защищать себя от атаки путем стимуляции мишеней, представляющих собой контрольные точки иммунного ответа, поэтому применяют терапию, влияющую на контрольные точки, которая может блокировать ингибиторные контрольные точки, восстанавливая функцию иммунной системы.

[0041] Примеры ингибиторов контрольных точек включают ингибиторы PD-1 (например, пембролизумаб [Keytruda®], ниволумаб [Opdivo®], цемиплимаб [Libtayo®], спартализумаб [PDR001], камрелизумаб [SHR1210], синтилимаб [IBI308], тислелизумаб [BGB-A317], торипалимаб [JS 001], AMP-224 или AMP-514), ингибиторы PD-L1 (например, атезолизумаб [Tecentriq®], авелумаб [Bavencio®], дурвалумаб [Imfinzi®], KN035, СК-301,

AUNP12, CA-170 или BMS-986189) и ингибиторы CTLA-4 (например, ипилимумаб [Yervoy®] или тремелиумаб).

[0042] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа.

[0043] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и ингибитора CTLA-4.

[0044] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, который представляет собой ингибитор PD-1.

[0045] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, который представляет собой ингибитор PD-L1.

[0046] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, который представляет собой ингибитор CTLA-4.

[0047] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, AMP-224, AMP-514, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, KN035, СК-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, ипилимумаба или тремелиумаба.

[0048] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба и ипилимумаба.

[0049] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из пембролизумаба и ниволумаба.

[0050] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать терапию Т-клетками с химерными антигенными рецепторами.

[0051] При "терапии Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR)" берут некоторое количество Т-клеток из крови пациента, смешивают их со специальным вирусом, который обеспечивает приобретение Т-клетками способности прикрепляться к

опухолевым клеткам, а затем возвращают клетки обратно в организм пациента для того, чтобы они могли найти раковые клетки, прикрепиться к ним и уничтожить их.

[0052] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение цитокином.

[0053] "Цитокины" представляют собой небольшие белки, которые передают сообщения между клетками и стимулируют иммунные клетки атаковать рак.

[0054] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение иммуномодулятором.

[0055] "Иммуномодуляторы" представляют собой лекарственные средства, которые в целом обеспечивают активацию части иммунной системы для лечения определенных типов рака.

[0056] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение противораковой вакциной.

[0057] "Противораковые вакцины" представляют собой вещества, вводимые в организм для запуска иммунного ответа против рака. Их можно применять в профилактических целях или для повышения иммунного ответа организма, что позволяет проводить более эффективное лечение.

[0058] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение моноклональным антителом.

[0059] "Моноклональные антитела" (mAb или MoAb) представляют собой искусственные версии белков иммунной системы. Моноклональные антитела могут быть разработаны для атаки на очень специфическую часть раковой клетки.

[0060] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение онколитическим вирусом.

[0061] В лечении "онколитическим вирусом" применяют вирусы, которые были модифицированы в лаборатории для заражения и уничтожения определенных опухолевых клеток.

[0062] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение одним иммунотерапевтическим средством.

[0063] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может предусматривать лечение более чем одним иммунотерапевтическим средством, например антителом к PD-L1 или к PD-1 в комбинации с антителом к CTLA-4.

Ингибирование ATR

[0064] "Ингибитор ATR" представляет собой любое соединение, которое ослабляет активность фермента ATR в условиях *in vitro* или *in vivo*. Ингибиторы ATR могут быть

селективными или неселективными, низкомолекулярными соединениями или биомолекулами.

[0065] Примеры ингибиторов ATR включают AZD6738, M6620, BAY-1895344, EPT-46464, VE-821 и VX-970.

[0066] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может быть выбран из AZD6738, M6620, BAY-1895344, EPT-46464, VE-821 и VX-970.

[0067] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738.

[0068] В некоторых вариантах осуществления AZD6738 может представлять собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0069] Термин "фармацевтически приемлемый" применяют для указания того, что объект (например, соль, лекарственная форма или вспомогательное средство) подходит для применения на пациентах и/или обладает клиническим или коммерческим преимуществом. Иллюстративный перечень фармацевтически приемлемых солей можно найти в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" под редакцией P. H. Stahl и C. G. Wermuth, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VFICA, 2002 г. или в последующих изданиях.

[0070] В некоторых вариантах осуществления AZD6738 может представлять собой соединение (I) в бессолевой форме (например, в нейтральной или цвиттерионной форме или, например, в форме свободного основания или свободной кислоты).

[0071] В некоторых вариантах осуществления AZD6738 может представлять собой фармацевтически приемлемую соль соединения (I).

[0072] Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения (I) является, например, соль присоединения кислоты. Соль присоединения кислоты соединения (I) может быть образована посредством приведения соединения в контакт с подходящей неорганической или органической кислотой в условиях, известных специалисту в данной области техники.

[0073] Например, соль присоединения кислоты может быть образована с применением неорганической кислоты, выбранной из соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты. Соль присоединения кислоты также может быть образована с применением органической кислоты, выбранной из лимонной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и метансульфоновой кислоты.

[0074] Дополнительной подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения (I) является, например, соль, образуемая в организме человека или животного после введения соединения (I) в указанный организм человека или животного.

[0075] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в дни 1-21 28-дневного цикла.

[0076] "28-дневный цикл" представляет собой один период лечения, который может непрерывно повторяться для указанного пациента или может повторяться с перерывом в лечении (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 30 или 60 дней) между отдельными циклами.

[0077] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в дни 1-14 28-дневного цикла.

[0078] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в дни 1-7 28-дневного цикла.

[0079] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в соответствии со схемой две недели приема/ две недели перерыва (14 дней приема/ 14 дней перерыва) в рамках 28-дневного цикла.

[0080] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в течение 7 дней подряд в пределах 28-дневного цикла.

[0081] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в течение 14 дней подряд в пределах 28-дневного цикла.

[0082] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в общей суточной дозе, составляющей от 30 мг до 500 мг.

[0083] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в общей суточной дозе, составляющей 40 мг, 60 мг, 80 мг, 160 мг, 240 мг, 320 мг или 480 мг.

[0084] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят в общей суточной дозе, составляющей 480 мг.

[0085] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 240 мг (т. е. в общей суточной дозе, составляющей 480 мг, вводимой двумя отдельными частями, каждая из которых составляет 50% от общей суточной дозы).

[0086] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 240 мг в дни 1-21 28-дневного цикла.

[0087] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 240 мг в течение 7 дней подряд в пределах 28-дневного цикла.

[0088] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 240 мг в дни 1-7 28-дневного цикла.

[0089] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки по схеме две недели приема/ две недели перерыва в пределах 28-дневного цикла.

[0090] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 240 мг в течение 14 дней подряд в пределах 28-дневного цикла.

[0091] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR может представлять собой AZD6738, который вводят два раза в сутки в дозах по 240 мг в дни 1-14 28-дневного цикла.

Рак

[0092] "Рак" используют в данном описании как синоним опухоли и очага поражения. Рак может включать первичный рак, а также вторичные формы рака и метастазы. Опухоли могут являться обнаруживаемыми или не обнаруживаемыми, например представлять собой микрометастазы.

[0093] "Лечение рака", "осуществление лечения рака" и подобные термины охватывают лечение существующего рака и/или предупреждение рака. В некоторых вариантах осуществления лечение может проводиться после развития одного или нескольких симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно проводиться при отсутствии симптомов. Например, лечение восприимчивого индивидуума можно начать до появления симптомов (например, ввиду наличия заболевания в анамнезе и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжать после исчезновения симптомов, например, чтобы предупредить или отсрочить их рецидив.

[0094] В некоторых вариантах осуществления лечение рака или осуществление лечения рака может означать осуществление лечения и предупреждения рака.

[0095] В некоторых вариантах осуществления лечение рака или осуществление лечения рака может означать осуществление лечения рака.

[0096] В некоторых вариантах осуществления лечение рака или осуществление лечения рака может означать осуществление предупреждения рака.

[0097] В некоторых вариантах осуществления рак может быть выбран из меланомы, рака желудка, саркомы, рака толстой кишки, нейроэндокринного рака, гепатоцеллюлярного рака, немелкоклеточного рака легкого и плоскоклеточного рака головы и шеи.

[0098] В некоторых вариантах осуществления рак может быть выбран из меланомы, рака желудка, саркомы, рака толстой кишки, нейроэндокринного рака и гепатоцеллюлярного рака.

[0099] В некоторых вариантах осуществления рак может быть выбран из меланомы, рака желудка, немелкоклеточного рака легкого и плоскоклеточного рака головы и шеи.

[00100] В некоторых вариантах осуществления рак может быть выбран из меланомы и рака желудка.

[00101] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой меланому. Известно, что меланома слизистых оболочек и акральная меланома являются особенно трудными для лечения гистологическими подтипами меланомы. Однако ответы при таких подтипах наблюдались у пациентов, лечение которых осуществляли описанными в данном документе средствами лечения.

[00102] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой меланому кожи.

[00103] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой анальную меланому кожи.

[00104] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой акральную меланому.

[00105] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой меланому слизистых оболочек.

[00106] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой рак на ранней стадии, активно прогрессирующий, распространенный (например, местнораспространенный), инвазивный, метастатический и/или устойчивый к лекарственному средству рак.

[00107] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой местнораспространенный рак.

[00108] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой распространенный и/или метастатический рак.

[00109] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой местнораспространенный и/или метастатический рак.

[00110] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой метастатический рак.

[00111] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой метастатическую меланому.

[00112] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой инвазивный рак.

[00113] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой меланому на стадии IV.

[00114] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой меланому на стадии III.

Отбор пациентов

[00115] В некоторых вариантах осуществления рак может быть дефицитным по ATM.

[00116] Если рак является "дефицитным по ATM", раковые клетки экспрессируют меньше белка ATM, чем нормальная нераковая клетка того же типа. Например, раковые клетки могут экспрессировать $\leq 5\%$, $\leq 10\%$, $\leq 20\%$, $\leq 30\%$, $\leq 40\%$, $\leq 50\%$, $\leq 60\%$, $\leq 70\%$, $\leq 80\%$, $\leq 90\%$ или $< 100\%$ от общего белка ATM, экспрессируемого нормальной клеткой того же типа, при анализе посредством иммуногистохимического окрашивания белков, осуществляемого для общего белка ATM, обычно экспрессируемого нормальной клеткой того же типа, при анализе посредством иммуногистохимического окрашивания белков. Раковые клетки, дефицитные по ATM, могут также содержать двухаллельную вредную мутацию в их гене ATM.

[00117] В некоторых вариантах осуществления рак может являться дефицитным по ARID1A.

[00118] Если рак является "дефицитным по ARID1A", раковые клетки экспрессируют меньше белка ARID1A, чем нормальная нераковая клетка того же типа. Например, раковые клетки могут экспрессировать $\leq 5\%$, $\leq 10\%$, $\leq 20\%$, $\leq 30\%$, $\leq 40\%$, $\leq 50\%$, $\leq 60\%$, $\leq 70\%$, $\leq 80\%$, $\leq 90\%$ или $< 100\%$ общего белка ARID1A, обычно экспрессируемого нормальной клеткой того же типа при анализе посредством иммуногистохимического окрашивания белков. Раковые клетки, дефицитные по ARID1A, также могут содержать мутацию в гене ARID1A (например, мутацию, обуславливающую потерю функции, такую как нонсенс-мутация).

[00119] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой меланому, дефицитную по ATM.

[00120] В некоторых вариантах осуществления рак может представлять собой меланому, дефицитную по ARID1A.

[00121] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR вводят пациенту в качестве терапии второй линии, т.е. после того, как иммунотерапия оказалась неэффективной для пациента.

[00122] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ATR вводят пациенту в качестве терапии третьей линии. Пациенты, получающие ингибитор ATR в качестве

терапии третьей линии, до лечения иммунотерапией могли получать лечение ингибиторами BRAF и MEK, такими как дабрафениб и траметиниб.

Клинические свойства

[00123] В одном варианте осуществления предусмотрен ингибитор ATR для применения в лечении рака, где ингибитор ATR вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию, и лечение ингибитором ATR обеспечивает достижение частоты объективных ответов, составляющей от 10% до 50%, от 10% до 40%, от 10% до 35%, от 20% до 35%, от 25% до 40%, от 30% до 35%, более 10%, более 20%, более 30%, более 40%, более 50%, более 60% или более 70%.

[00124] "Частота объективных ответов" представляет собой процент пациентов с измеримым заболеванием на исходном уровне и достигнутым по меньшей мере 1 ответом.

[00125] "Критерии RECIST" (например, критерии RECIST 1.1) изложены на сайте <https://recist.eortc.org/> и описаны в *Eur. J. Cancer* 2016, 62, страницы 132-137.

[00126] В одном варианте осуществления предусмотрен ингибитор ATR для применения в лечении рака, где ингибитор ATR вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию, и лечение ингибитором ATR обеспечивает достижение частоты клинической эффективности, составляющей от 25% до 100%, от 25% до 90%, от 40% до 80% или от 50% до 70%.

[00127] "Частота клинической эффективности" представляет собой частоту объективных ответов, добавленную к % пациентов, у которых наилучший ответ представлял собой стабильное заболевание при первом сканировании, т. е. у которых не было прогрессирования заболевания при первом сканировании (полный ответ + частичный ответ + стабильное заболевание).

[00128] В одном варианте осуществления предусмотрен ингибитор ATR для применения в лечении рака, где ингибитор ATR вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию, и лечение ингибитором ATR обеспечивает достижение выживаемости без прогрессирования, составляющей более 6 месяцев, более 7 месяцев, более 8 месяцев, предпочтительно более 9 месяцев. В одном варианте осуществления лечение ингибитором ATR обеспечивает достижение выживаемости без прогрессирования, составляющей от 3 до 24 месяцев.

[00129] "Выживаемость без прогрессирования" или "PFS" представляет собой период времени во время и после лечения, в течение которого пациент живет без ухудшения заболевания. PFS можно определить с использованием метода Каплана-Мейера.

[00130] В одном варианте осуществления предусмотрен ингибитор ATR для применения в лечении рака, где ингибитор ATR вводят пациенту, который ранее получал

иммунотерапию, и лечение ингибитором ATR обеспечивает достижение продолжительности ответа, составляющей по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, предпочтительно по меньшей мере 5 месяцев. В одном варианте осуществления лечение ингибитором ATR обеспечивает достижение продолжительности ответа, составляющей от 2 до 6 месяцев.

[00131] "Продолжительность ответа" или "DoR" представляет собой период времени, в течение которого опухоль продолжает отвечать на лечение без роста или распространения рака.

[00132] "Общая выживаемость" или "OS" представляет собой период времени от начала лечения, в течение которого пациент остается живым.

[00133] В одном варианте осуществления предусмотрен ингибитор ATR для применения в лечении рака, где ингибитор ATR вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию, и лечение ингибитором ATR не вызывает каких-либо серьезных побочных эффектов у пациента с раком.

[00134] В некоторых вариантах осуществления серьезные побочные эффекты могут быть определены как нежелательные явления степени 4 или 5.

[00135] "Нежелательные явления степени 4 или 5" можно классифицировать в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями для нежелательных явлений (CTCAE).

Комбинированное лечение

[00136] В одном варианте осуществления предусмотрен ингибитор ATR для применения в лечении рака, где ингибитор ATR вводят в комбинации с таксаном пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

[00137] При использовании термина "комбинация", следует понимать, что он относится к одновременному, раздельному или последовательному введению.

[00138] В некоторых вариантах осуществления комбинацию можно вводить одновременно, раздельно и/или последовательно.

[00139] В некоторых вариантах осуществления комбинацию можно вводить одновременно.

[00140] В некоторых вариантах осуществления комбинацию можно вводить раздельно.

[00141] В некоторых вариантах осуществления комбинацию можно вводить последовательно.

[00142] Если введение комбинации является последовательным или раздельным, задержка до введения второго компонента не должна быть такой, которая приводит к потере полезного эффекта комбинации.

[00143] "Таксан" представляет собой дитерпеновое соединение с таксадиеновым ядром. Они могут быть выделены в виде природных продуктов или получены синтетическим или полусинтетическим путем.

[00144] В некоторых вариантах осуществления таксан может быть выбран из паклитаксела, доцетаксела, таксола (кремофора EL-паклитаксела), абраксана (*nab*-паклитаксела) и кабазитаксела.

[00145] В некоторых вариантах осуществления таксан может представлять собой паклитаксел.

[00146] В некоторых вариантах осуществления таксан может представлять собой паклитаксел, который вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла.

[00147] В некоторых вариантах осуществления таксан может представлять собой паклитаксел, который вводят один раз в сутки в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла.

[00148] В некоторых вариантах осуществления таксан может представлять собой паклитаксел, который вводят в количестве 80 мг/м^2 .

[00149] В некоторых вариантах осуществления таксан может представлять собой паклитаксел, который вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла в количестве 80 мг/м^2 .

[00150] В некоторых вариантах осуществления таксан может представлять собой паклитаксел, который вводят один раз в сутки в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла в количестве 80 мг/м^2 .

Наборы

[00151] В одном варианте осуществления предусмотрен набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ATR и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и инструкции по применению фармацевтической композиции в лечении рака, где ингибитор ATR вводят пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

Конкретные варианты осуществления

[00152] В одном варианте осуществления предусмотрен ингибитор ATR для применения в лечении рака, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738, который вводят в комбинации с таксаном пациенту, который ранее получал терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа.

[00153] В одном варианте осуществления предусмотрен ингибитор ATR для применения в лечении рака, выбранного из меланомы, рака желудка, саркомы, рака толстой

кишки, нейроэндокринного рака, гепатоцеллюлярного рака, немелкоклеточного рака легкого и плоскоклеточного рака головы и шеи, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738, который вводят в комбинации с паклитакселом пациенту, который ранее получал терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, AMP-224, AMP-514, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, KN035, СК-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, ипилимумаба или тремелимумаба.

[00154] В одном варианте осуществления предусмотрен ингибитор ATR для применения в лечении меланомы, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738, который вводят в комбинации с паклитакселом пациенту, который ранее получал терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, AMP-224, AMP-514, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, KN035, СК-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, ипилимумаба или тремелимумаба.

[00155] В одном варианте осуществления предусмотрен ингибитор ATR для применения в лечении меланомы, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738, который вводят в комбинации с паклитакселом пациенту, который ранее получал терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из пембролизумаба и ниволумаба.

ПРИМЕРЫ

Сокращения

[00156] АЕ - нежелательное явление

AGC - распространенный рак желудка

ATM - мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок

ATR - белок, связанный с развитием атаксии-телеангиэктазии и Rad3

CRF - форма отчета о болезни (электронная/бумажная)

CSA - соглашение о клинических исследованиях

CSR - отчет о клиническом исследовании

CTCAE - общие терминологические критерии для нежелательных явлений

CtDNA - циркулирующая в кровотоке ДНК опухолевых клеток

DAE - прекращение приема исследуемого продукта по причине нежелательного явления

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕС - Комитет по этике, синоним Институционального наблюдательного совета (IRB) и Независимого комитета по этике (IEC)

ECG - электрокардиограмма

GCP - Надлежащая клиническая практика

ICH - Международная конференция по гармонизации

IP - исследуемый продукт

LSLV - последний визит последнего субъекта

OAE - другое значительное нежелательное явление

PI - главный исследователь

SAE - серьезное нежелательное явление

Протокол клинических испытаний

[00157] **Введение.** Для определения эффективности и дозы AZD6783 было проведено одноцентровое открытое исследование фазы I по изучению AZD6738 в комбинации с паклитакселом на пациентах с метастатическим раком, у которых стандартная химиотерапия оказалась неэффективной, в соответствии со следующим основным протоколом.

[00158] **Основные цели и критерии эффективности**

Основная цель	Критерий эффективности
Оценить безопасность и переносимость AZD6738 в комбинации с паклитакселом.	<ul style="list-style-type: none"> • AE/SAE • Основные показатели жизненно важных функций • Сбор данных по параметрам клинической химии/гематологии • ECG. Для каждой ECG будут регистрироваться следующие параметры: дата и время ECG, частота сердечных сокращения (ударов/мин), QT (мс), QTcB (мс), синусовый ритм (да/нет). • Общая оценка (норма/вне нормы)
Определить максимально переносимую дозу (MTD) AZD6738 при приеме в комбинации с фиксированной дозой паклитаксела у пациентов с рефрактерным раком и оценить профили токсичности и	<ul style="list-style-type: none"> • Виды гематологической токсичности были следующими: <ul style="list-style-type: none"> - нейтропения степени 4, продолжающаяся более 4 дней подряд; - нейтропения степени 3 любой продолжительности, сопровождающаяся лихорадкой $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ и/или системной

<p>дозолимитирующую токсичность (DLT).</p>	<p>инфекцией;</p> <ul style="list-style-type: none"> -тромбоцитопения степени 3 с кровотечением; -любая другая подтвержденная гематологическая токсичность со степенью ≥ 4 по CTCAEv4; •негематологическая токсичность со степенью ≥ 3 по CTCAEv4, предусматривающая: <ul style="list-style-type: none"> -отклонения лабораторных показателей от нормы; -удлинение интервала QTc (> 500 мс); •любая другая токсичность, которая превышает таковую на исходном уровне и является клинически значимой и/или неприемлемой, не отвечает на поддерживающую терапию; •любое явление, в том числе значительные снижения или пропуски доз, расценивались SRC в качестве DLT.
--	--

[00159] **Вторичные цели и критерии эффективности**

Вторичная цель	Критерий эффективности
<p>Получить предварительную оценку противоопухолевой активности AZD6738 в комбинации с паклитакселом.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Частота объективных ответов и частота клинической эффективности (CR+PR+SD). •Общая выживаемость (OS) и выживаемость без прогрессирования (PFS), рассчитанные способом Каплана-Мейера.
<p>Охарактеризовать PK и фармакодинамику (PDс) AZD6738 после однократной дозы</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Концентрации в плазме крови и моче и производные фармакокинетические параметры.

и в равновесном состоянии после введения нескольких доз, при пероральном приеме в виде монотерапии и в комбинации с паклитакселом.	
Получить предварительную оценку активность AZD6738 в опухоли	<ul style="list-style-type: none"> • путем оценки изменений фармакодинамических биомаркеров, которые могут включать функциональное ингибирование ATR, ctDNA и CTC.

[00160] Третичные цели и критерии эффективности

Третичная цель	Критерий эффективности
Оценить биомаркеры чувствительности и устойчивости к AZD6738 при приеме в комбинации с фиксированной дозой паклитаксела.	<p>ретроспективное секвенирование для определения подгруппы нуль-мутантов по ATM, поисковые анализы биомаркеров.</p> <p>оценить чувствительность к AZD6738 по экспрессии ATM посредством применения иммуногистохимического метода и мутационного статуса других генов, ассоциированных с репарацией ДНК.</p> <p>статус в отношении ATM будет оцениваться иммуногистохимическим методом. Также в опухоли будут анализироваться общие гены DDR, в том числе ATR. Данные биомаркеры будут применяться для прогнозирования чувствительности к AZD6738 в комбинации с паклитакселом.</p>
Исследовать прогностические маркеры чувствительности или устойчивости к AZD6738 в комбинации с паклитакселом, которая может наблюдаться в опухоли	<ul style="list-style-type: none"> • Собрать и сохранить диагностические и/или архивные образцы опухоли и любых свежих биоптатов опухоли (до лечения и при прогрессировании) для потенциальных будущих поисковых

<p>(архивной и/или свежезамороженной), полученной от пациентов, которых лечили с помощью AZD6738 в комбинации с паклитакселом, для определения того, существуют ли какие-либо другие биомаркеры, которые могут позволить прогнозировать чувствительность или устойчивость к лечению. Также будет отобран образец прогрессирующей опухоли для исследовательского анализа с целью определения механизмов приобретенной устойчивости к лечению.</p>	<p>исследований факторов, которые могут влиять на развитие и/или ответ на AZD6738 в комбинации с паклитакселом. Будет проводиться секвенирование ДНК следующего поколения из таких образцов и/или другой белковый исследовательский анализ.</p>
<p>Исследовать прогностические маркеры и приобретенную устойчивость к AZD6738 и/или паклитакселу, которая может наблюдаться в циркулирующей в кровотоке ДНК из опухолевых клеток (ctDNA), выделенной из препарата плазмы крови из образцов крови, полученных от пациентов, которых лечили с помощью AZD6738 в комбинации с паклитакселом.</p>	<p>•Геномные подходы, в том числе без ограничения секвенирование следующего поколения и ПЦР, будут использоваться для будущих поисковых исследований факторов, которые позволяют прогнозировать чувствительность к AZD6738 в комбинации с паклитакселом. Образцы, собранные во время лечения, можно применять для выяснения механизмов устойчивости к вариантам лечения.</p>

[00161] **Общий дизайн исследования.** Исследование состояло из двух частей, в каждой из которых оценивали безопасность и переносимость AZD6738 при приеме в комбинации с паклитакселом. Использовали пероральный состав с AZD6738. Первая часть (часть А) была в комбинации с паклитакселом; начальную дозу 40 мг AZD6738 OD повышали до достижения максимально переносимой дозы у пациентов с распространенными солидными злокачественными новообразованиями, которую определяли по дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности. Авторы настоящего изобретения проводили серийную биопсию для дополнительного изучения биологической активности AZD6738 в выбранной(выбранных) дозе(дозах) на основе появляющихся данных по взаимосвязям между PK и PD. Вторая часть (часть В) представляла собой параллельную

расширенную когорту РК с циклом 0 AZD6738 в D1 (7-дневный период вымывания для AZD6738), монотерапией в промежутке D8~D21 (до комбинации с паклитакселом) с последующей комбинированной терапией с еженедельным введением паклитаксела с цикла 1. Авторы настоящего изобретения сделали количество и дозы данных когорт гибкими для того, чтобы можно было вносить коррективы по мере появления данных РК. Первая часть представляла собой основное клиническое испытание. В зависимости от данных, полученных в ходе других текущих исследований с использованием AZD6738, авторы настоящего изобретения вносили изменения в отношении набора минимального или максимального количества пациентов. Повышения дозы проводили в каждой когорте независимо; однако количество и дозы когорт подвергали изменению по мере появления данных РК.

[00162] **Часть А.** Авторы настоящего изобретения проводили испытание фазы I для определения максимальной переносимой дозы (MTD) AZD6738 при введении в комбинации с фиксированной дозой паклитаксела у пациентов с рефрактерным раком. В данной части А авторы настоящего изобретения применяли дизайн "Rolling 6". Схема лечения была следующей. Начальный режим (раз в 4 недели): введение дозы AZD6738 по 40 мг OD, 3 недели приема/1 неделя перерыва; паклитаксела 80 мг/м² в день 1, 8, 15. Данная часть была в комбинации со стандартной дозой паклитаксела; начальную дозу AZD6738 40 мг OD повышали до достижения максимально переносимой дозы у пациентов с метастатическим солидным раком. Каждый цикл состоял из 4 недель. Решение о повышении дозы должно было быть принято после оценки данных о безопасности и переносимости, собранных до момента введения исследуемого лекарственного средства в цикле 2, день 1. Данный период оценки DLT был выбран, поскольку предвидится, что основные виды токсичности, приводящие к прекращению повышения дозы в таких исследованиях (гематологические, желудочно-кишечные, ферменты печени), проявятся в пределах данного периода времени. Дозы и/или схемы для AZD6738 должны были быть определены SRC. Размер когорты от по меньшей мере 3 до 6 пациентов (дизайн "rolling six") использовали для обеспечения улучшения в отношении уровня набора пациентов в когорты, близкие к предполагаемой терапевтической дозе, за счет снижения потребности в поздней замене пациентов, которых стали не поддающимися оценке в течение периода оценки DLT, не ставя под угрозу сбор данных о безопасности. Общее количество пациентов зависело от количества необходимых корректировок дозы. У данных пациентов брали необязательно совпадающие биоптаты для оценки опухоли на предмет соответствующих фармакодинамических биомаркеров, а также для дополнительного изучения переносимости, безопасности и фармакокинетической активности при данных дозах.

Использовали размер когорты максимум 10 пациентов (минимум 2 пациента). Совпадающие биоптаты были определены как образцы на исходном уровне, в D7 и при последующем прогрессировании заболевания (необязательно для данного испытания).

[00163] **Часть В.** Параллельная расширенная часть В изучения РК предназначалась для оценки фармакокинетики. Перед началом цикла 1 (4 недели) части В авторы настоящего изобретения провели фармакокинетическую оценку однократной дозы AZD6738 в течение 4 недель, цикл 0. Часть В была в комбинации со стандартной дозой паклитаксела; начальную дозу AZD6738 40 мг OD повышали до достижения максимально переносимой дозы в ходе части А. Схема лечения была следующей. Начальный режим (раз в 4 недели): введение дозы AZD6738 40 мг OD, 3 недели приема / 1 неделю перерыва; паклитаксела 80 мг/м² в день 1, 8, 15.

[00164] **Критерии включения.** Пациенты считались соответствовавшими требованиям к включению в исследование только в том случае, если были применимы все следующие критерии включения, и не применим ни один из следующих критериев исключения.

1. Предоставление полного информированного согласия до проведения каких-либо процедур, связанных с исследованием.

2. Возраст по меньшей мере 19 лет.

3. Пациенты с рефрактерным раком, у которых стандартная химиотерапия не была эффективной.

4. Предоставление образца опухоли (полученного либо в результате резекции, либо биопсии). Данный критерий был необязательным для данного исследования (т. е. если образец биопсии отсутствовал, он не был критерием исключения).

5. Пациенты были согласны и способны соблюдать протокол на протяжении всего исследования, включая прохождение лечения и плановые визиты и осмотры. В частности, пациенты должны были не принимать пищу (лишь воду для питья) в промежутке времени от по меньшей мере 2 часов до приема дозы до по меньшей мере 1 часа после введения дозы в случае всех доз. Метастатическое заболевание или локальное метастатическое рецидивирующее заболевание, которое было рефрактерным к существующему(существующим) средству(средствам) терапии, о котором(которых) было известно, что оно(они) обеспечивают клиническую пользу, или непереносимым.

6. Показатель общего состояния по шкале ECOG 0-1.

7. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов должна составлять ≥ 3 месяцев с даты предполагаемой первой дозы.

8.Наличие по меньшей мере одного поддающегося измерению очага поражения, который можно было точно оценить с помощью визуализации на исходном уровне и при последующих визитах.

9.Отрицательный тест мочи или сыворотки крови на беременность в пределах 28 дней до исследуемого лечения, подтвержденный до начала лечения. Пациентки детородного возраста должны были использовать надлежащие меры контрацепции (две формы высоконадежных способов), не должны были кормить грудью и должны были иметь отрицательный тест на беременность до начала введения препарата, или пациентки должны были иметь признаки отсутствия детородного потенциала, что отображалось в удовлетворении одного из следующих критериев при скрининге:

(а) быть в постменопаузе – определяется как возраст старше 50 лет и аменорея в течение по меньшей мере 12 месяцев после прекращения всех экзогенных гормональных вмешательств;

(b) иметь документальное подтверждение необратимой хирургической стерилизации путем гистерэктомии, двусторонней овариэктомии или двусторонней сальпингэктомии, но не перевязки маточных труб;

(с) аменорея в течение 12 месяцев и уровни фолликулостимулирующего гормона (FSH), лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови и эстрадиола в плазме крови в постменопаузальном диапазоне согласно установленной норме.

10.Пациенты мужского пола должны были дать согласие на применение барьерную контрацепцию на протяжении всего исследования и в течение одной недели после последней дозы исследуемого лекарственного средства, если половой партнер не имел детородного потенциала.

[00165] Критерии исключения. Пациенты не допускались к участию в исследовании, если выполнялся любой из следующих критериев исключения.

1.Более четырех предшествовавших режимов химиотерапии (за исключением адьювантной химиотерапии) для лечения рака.

2.Любое предыдущее лечение ингибиторами ATR (низкомолекулярными соединениями).

3.Любое предшествующее лечение паклитакселом (доцетаксел разрешался, если по мнению врача опухоль не была абсолютно устойчивой к таксанам).

4.Пациенты со вторым первичным раком, за исключением: надлежащим образом вылеченного отличного от меланомы рака кожи, подвергнутого радикальному лечению рака шейки матки *in situ* или других солидных опухолей, подвергнутых радикальному лечению, без признаков заболевания в течение ≤ 5 лет.

5. Пациенты, не способные проглотить вводимый перорально лекарственный препарат.

6. Лечение любым исследуемым продуктом в течение последних 14 дней перед включением в исследование (или более длительный период в зависимости от определенных характеристик применяемых средств).

7. Пациенты, получающие любую системную химиотерапию, лучевую терапию (кроме таковой для облегчения боли) в пределах 3 недель с момента последней дозы перед началом исследуемого лечения (или более длительный период в зависимости от определенных характеристик применяемых средств). Пациент мог получать стабильную дозу бисфосфонатов или денусомаба при метастазах в кости до и во время исследования, если они были начаты по меньшей мере за 4 недели до лечения.

8. Одновременное применение с известными мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, индинавир, саквинавир, телитромицин, кларитромицин и нелфинавир. Текущий или заверченный прием сопутствующих лекарственных препаратов, растительных добавок и/или пищевых продуктов, которые значительно модулируют активность CYP3A4 или Pgp (периоды вымывания должны были составлять две недели, но три недели в случае зверобоя). Следует отметить, что сюда входят обычные азольные антимикотики и макролидные антибиотики.

9. За исключением алопеции, наличие любых продолжающихся видов токсичности (со степенью > 1 по СТСАЕ), вызванной предшествующей противораковой терапией.

10. Кишечная непроходимость или кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта степени 3 или 4 по СТСАЕ в пределах 4 недель до включения в исследование.

11. ECG в покое с измеримым интервалом QTcF >470 мс в 2 или более моментах времени в пределах 24-часового периода или наличие в семейном анамнезе сведений о синдроме удлиненного интервала QT.

12. Пациенты со следующими проблемами со стороны сердца: неконтролируемая гипертония или гипотензия (BP \geq 150/95 мм рт. ст., несмотря на медикаментозную терапию, BP < 100/60 мм рт. ст. или ортостатическая гипотония с падением BP > 20 мм рт. ст.), фракция выброса левого желудочка < 55%, измеренная с помощью эхокардиографии, фибрилляция предсердия с частотой сокращений желудочков > 100 уд./мин на ECG в состоянии покоя, симптоматическая сердечная недостаточность (класс II-IV по NYHA), предшествующая или текущая кардиомиопатия, тяжелые клапанные пороки сердца, неконтролируемая стенокардия (класс II-IV по Канадскому кардиоваскулярному обществу, несмотря на медикаментозное лечение), острый коронарный синдром в пределах 6 месяцев до начала лечения.

13. Пациенты женского пола, кормящие грудью или вынашивающие ребенка.

14. Любые признаки тяжелого или неконтролируемого системного заболевания, активная инфекция, активный геморрагический диатез или трансплантация почки, в том числе любой пациент, в отношении которого известно, что он был заражен вирусом гепатита В, гепатита С или вирусом иммунодефицита человека (HIV).

15. Диагноз атаксии-телеангиэктазии.

16. Ненадлежащая функция костного мозга и нарушенная функция печени или почек, подтверждающиеся любым из следующих лабораторных показателей:

- (a) гемоглобин $< 9,0$ г/дл (разрешена трансфузия)
- (b) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $< 1,5 \times 10^9$ /л
- (c) лейкоциты (WBC) $\leq 3 \times 10^9$ /л
- (d) количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л (разрешена трансфузия)
- (e) альбумин < 33 г/л
- (f) общий билирубин $< 1,5$ x установленный верхний предел нормы (ULN)
- (g) AST (SGOT)/ALT (SGPT) $> 2,5$ x установленный верхний предел нормы, при этом в случае присутствия метастазов в печени данное соотношение должно составлять > 5 x ULN
- (h) креатинин сыворотки крови $> 1,5$ x установленный ULN
- (i) скорость клубочковой фильтрации (GFR) < 45 мл/мин согласно оценке с помощью стандартной методики в исследовательском центре (т. е. формулы Кокрофта-Голта, MDRD или СКД-EPI, клиренс EDTA или сбор мочи за 24 часа)
- (j) гематурия: +++ при микроскопии или на тест-полоске
- (k) INR $\geq 1,5$ или другие признаки нарушенной синтезирующей функции печени

[00166] Кроме того, критериями исключения из необязательного поискового генетического исследования реципиента считались следующие.

17. Предшествовавшая аллогенная трансплантация костного мозга.

18. Трансфузия цельной крови без обеднения лейкоцитами в пределах 120 дней с даты сбора генетического образца.

[00167] **Исследуемые виды лечения.** AZD6738 вводили пероральными таблетками в комбинации с паклитакселом. Пациенты должны были не принимать пищу (лишь воду для питья) в промежутке времени от по меньшей мере 2 часов до приема дозы до по меньшей мере 1 часа после введения дозы в случае всех доз. AZD6738 поставлялся исследовательским подразделением компании AstraZeneca в виде отдельных бутылок с таблетками. Средства для комбинации поставлялись местными источниками (либо напрямую, либо местная поставка с возмещением затрат). Этикетки были подготовлены исследовательским подразделением компании AstraZeneca в соответствии с надлежащей

производственной практикой и местными нормативными требованиями. Все исследуемые лекарственные средства хранили в надежном месте при соответствующих условиях хранения. Соответствующие условия хранения были указаны на прикрепленной на бутылке этикетке продукта AZD6738 и лекарственного средства для комбинации.

[00168] Начальная доза/схема для AZD6738 составляла 40 мг OD в день в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом в лечении циклами по 4 недели (28 дней). Исследование начиналось с части А (комбинация с паклитакселом), где применяли выбранную начальную дозу AZD6738, составляющую 40 мг один раз в сутки. Пациенты должны были не принимать пищу (лишь воду для питья) в промежутке времени от по меньшей мере 2 часов до приема дозы до по меньшей мере 1 часа после введения дозы в случае всех доз. Перед первым циклом пациенты получали однократную дозу в первый день проведения (цикл 0, день 1) для оценки PK, затем не получали исследуемое лекарственное средство в течение 6 дней. А затем паклитаксел вводили в цикле 1, день 1, день 8 и 15 с повторным введением AZD6738 один раз в сутки с дня 1 по день 21 каждого 28-дневного цикла. Начальная доза/схема для дальнейших частей определялась на основе появляющихся данных о безопасности и переносимости.

[00169] Суточная доза, частота введения доз и схема введения доз в последующих когортах увеличивались или уменьшались в зависимости от данных о безопасности, переносимости, фармакокинетики и появляющихся неклинических данных. Повышение и снижение дозы проводили согласно приведенной ниже схеме в соответствии со следующей логикой:

(а) если в когорте из 3 поддающихся оценке пациентов не наблюдалось дозолимитирующей токсичности (DLT), могло иметь место повышение дозы; увеличение доз было разрешено после того, как был проведен анализ данных как минимум от 3 поддающихся оценке пациентов;

(b) если в группе из 3 или более поддающихся оценке пациентов один пациент испытывал DLT, то когорту расширяли до 6 поддающихся оценке пациентов; если в полной когорте из 6 поддающихся оценке пациентов наблюдалась лишь одна DLT, могло иметь место повышение дозы;

(с) если в группе, состоящей из не более 6 подлежащих оценке пациентов, 2 или больше пациентов испытывают DLT, независимо от количества включенных в исследование пациентов, дозу будут считать непереносимой и набор в когорту и повышение дозы будут прекращать; для лучшего определения MTD может быть рассмотрено использование более низкой промежуточной дозы (снижение).

[00170] Не требовалось минимального периода времени между завершением введения доз последнему поддающемуся оценке пациенту из одной когорты и началом введения доз в последующей когорте. Индивидуально для пациента повышение доз не проводили. После каждого уровня дозы во время фазы повышения дозы исследователи оценивали безопасность, переносимость и фармакокинетику AZD6738 для того, чтобы принять решение о следующей дозе и/или схеме.

[00171] Исходя из появляющихся данных, любые решения, принятые SRC для изменения следующей когорты, были следующими:

(a) модифицировать дозу, частоту доз в сутки или схему для AZD6738* с целью либо увеличения, либо сохранения, либо уменьшения степень воздействия AZD6738 в течение заданного цикла в ответ на появляющиеся данные о переносимости:

(b) повысить дозу AZD6738, если по заключению исследователей доза считается переносимой; или

(c) снизить дозу AZD6738 (для доз выше 20 мг) либо до предыдущего более низкого уровня дозы (максимум до 6 поддающихся оценке пациентов), либо до промежуточного более низкого уровня дозы по определенной схеме, если по заключению исследователей доза считается непереносимой; или

(d) добавить дополнительные дни ко времени перерыва в лечении с помощью AZD6738 после введения дозы паклитаксела с соответствующим сокращением дней лечения с помощью AZD6738, если по заключению исследователей текущая схема считается непереносимой; или

(e) увеличить время перерыва в лечении с помощью AZD6738 перед первым циклом паклитаксела на основании появляющихся данных;

(f) увеличить частоту доз AZD6738 в сутки в зависимости от появляющихся данных; или

(g) уменьшить частоту доз AZD6738 в сутки в зависимости от появляющихся данных.

[00172] Между последовательными когортами могли иметь место изменения лишь 2 из следующих параметров:

(h) доза AZD6738;

(i) частота доз AZD6738 в сутки;

(j) схема для AZD6738.

Однако должно было произойти не более чем 2-кратное увеличение общей дозы в цикле или прогнозируемой Стах по сравнению с предшествующей максимальной переносимой общей дозой в цикле. Схема и доза для паклитаксела были фиксированными.

[00173] **Дозолимитирующая токсичность (DLT).** Доза считалась непереносимой, и повышение дозы прекращали, если из 6 поддающихся оценке пациентов у 2 или более

возникла DLT на некотором уровне дозы. После определения непереносимой дозы необходимо было подтвердить MTD на предыдущем уровне дозы, который был ниже непереносимой дозы, или необходимо было исследовать дозу между непереносимой дозой и последней переносимой дозой. Для определения MTD необходимо было шесть поддающихся оценке пациентов.

[00174] DLT определяли как любую токсичность в периоды цикла 0 (монотерапии) и цикла 1 (комбинация) (т. е. от введения дозы в цикле 0, день 1, до последнего дня введения дозы в цикле 1), к которой относились:

(а) следующие виды гематологической токсичности:

- нейтропения степени 4 (ANC <500 клеток/мм³), продолжающаяся более 4 дней подряд;
- нейтропения степени 3 (ANC от \geq 500 до <1000 клеток/мм³) любой продолжительности, сопровождающаяся лихорадкой \geq 38,5°C и/или системной инфекцией;
- тромбоцитопения степени 3 (от 25000 до <50 000/мм³) с кровотечением;
- любая другая подтвержденная гематологическая токсичность со степенью \geq 4 по CTCAEv4 (для подтверждения отдельного отклонения от нормы при отсутствии клинических признаков, симптомов или других отклоняющихся от нормы результатов исследований, т. е. при подозрении на случайное получение значения, мог потребоваться повтор);

(b) негематологическая токсичность со степенью \geq 3 по CTCAEv4, в том числе:

- отклонения лабораторных показателей от нормы (для подтверждения отдельного отклонения от нормы при отсутствии клинических признаков, симптомов или других отклоняющихся от нормы результатов исследований, т. е. при подозрении на случайное получение значения, мог потребоваться повтор);
- удлинение интервала QTc (> 500 мс);

(c) любая другая токсичность, которая превышала таковую на исходном уровне и была клинически значимой и/или неприемлемой, не отвечала на симптоматическую терапию;

(d) любое явление, в том числе значительные снижения или пропуски доз, расценивались в качестве DLT

SRC;

(e) DLT не включала:

- алопецию любой степени;
- ненадлежащее лечение тошноты и/или рвоты степени 3 и диареи степени 3 (все такие пациенты должны были получать оптимальную противорвотную и/или противодиарейную профилактику и/или лечение);

-любую токсичность, явно не связанную с комбинацией AZD6738/карбоплатин, например, связанную исключительно с исследуемым заболеванием или связанным с заболеванием процессом.

[00175] Оценка эффективности. В данном исследовании оценивали эффективность AZD6738 при применении в комбинации с паклитакселом на пациентах с метастатическим солидным раком. Для оценки ответа пациента на лечение путем определения PFS и ORR использовали критерии RECIST 1.1. Рекомендации RECIST 1.1 для поддающихся измерению, не поддающихся измерению, целевых и нецелевых очагов поражения и критерии объективного ответа опухоли (полный ответ, частичный ответ, стабильное заболевание или прогрессирование заболевания). При каждой последующей оценке в ходе последующего наблюдения необходимо было использовать способы оценки опухолевой массы, использовавшиеся на исходном уровне, СТ- или MRI-сканирования органов грудной клетки, брюшной полости и таза. После оценки на исходном уровне эффективность для всех пациентов необходимо было оценивать с помощью объективных оценок опухоли каждые 8 недель относительно даты введения первой дозы до недели 40, после чего оценки необходимо было проводить каждые 12 недель до объективного прогрессирования заболевания, как определено в RECIST 1.1.

[00176] Если пациент прекращал лечение (и/или получал последующую противораковую терапию) до прогрессирования, то пациент должен был продолжать наблюдаться до объективного прогрессирования заболевания, как определено в RECIST 1.1.

[00177] Категоризация оценки объективного ответа опухоли была основана на критериях ответа RECIST 1.1: CR (полный ответ), PR (частичный ответ), SD (стабильное заболевание) и PD (прогрессирование заболевания). Прогрессирование целевого очага поражения (TL) рассчитывали по сравнению с тем, когда опухолевая масса была минимальной (т. е. наименьшей суммой диаметров, зарегистрированных ранее в исследовании). При отсутствии прогрессирования ответ опухоли (CR, PR, SD) рассчитывали по сравнению с результатами измерений опухоли на исходном уровне, полученными до начала лечения.

[00178] Для любых пациентов с неподдающимся измерению заболеванием только на исходном уровне категоризация оценки объективного ответа опухоли была основана на критериях ответа RECIST 1.1: CR, PD и не-CR/не-PD. Если у исследователя возникали сомнения относительно того, произошло ли прогрессирование, особенно в отношении ответа в NTL (нецелевой очаг поражения), или в отношении появления нового очага поражения, было целесообразно продолжать лечение до следующей запланированной

оценки или ранее при наличии клинических показаний, и статус пациента подлежал переоценке. Если повторные сканирования подтверждали прогрессирование, то дата первоначального сканирования должна была быть установлена в качестве даты прогрессирования.

[00179] Любые другие участки, в которых подозревалось новое заболевание, также должны были быть соответствующим образом визуализированы. Если проводили внеплановую оценку и заболевание пациента не прогрессировало, следовало делать все возможное для проведения последующих оценок во время их плановых визитов. Для достижения статуса "однозначное прогрессирование" на основе нецелевого заболевания должен был быть такой общий уровень значительного ухудшения нецелевого заболевания, чтобы даже при наличии SD или PR в отношении целевого заболевания общая опухолевая масса увеличилась достаточно для того, чтобы вынести решение о прекращении терапии. Умеренного "увеличения" размера одного или нескольких нецелевых очагов поражения обычно было недостаточно для однозначного определения статуса прогрессирования.

[00180] После прогрессирования пациенты должны были оставаться под последующим наблюдением в отношении выживания в течение нескольких недель, как указано в схеме исследования (см. таблицу 1). Важно было как можно точнее следовать схеме оценки.

[00181] **Оценки безопасности и клинические оценки.** Основной целью данного исследования были безопасность и переносимость AZD6783. Связанными критериями эффективности были DLT, AE/SAE, основные показатели жизнедеятельности, клиническая биохимия/гематология и ECG. Лабораторные оценки безопасности включали:

[00182] полные гематологические оценки:

- (a) гемоглобин;
- (b) эритроциты (RBC);
- (c) тромбоциты;
- (d) средний объем клеток (MCV);
- (e) средняя концентрация гемоглобина в клетках (MCHC);
- (f) средний уровень гемоглобина в клетке (MCH);
- (g) WBC;
- (h) лейкоцитарная формула в абсолютных значениях (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы) и абсолютное количество нейтрофилов или количество сегментоядерных нейтрофилов и палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов, оценку которых необходимо было проводить при каждом визите и по клиническим

показаниям; если лейкоцитарные формулы в абсолютных значениях не были доступны, необходимо было представить лейкоцитарные формулы в %;

(i) коагуляция:

-активированное частичное тромбопластиновое время (АРТТ), оценку которого необходимо было проводить на исходном уровне и по клиническим показаниям;

-международное нормализованное соотношение (INR), оценку которого необходимо было проводить на исходном уровне и по клиническим показаниям, если только пациент не получал варфарин; в данном исследовании могли участвовать пациенты, принимающие варфарин; однако было рекомендовано тщательно отслеживать протромбиновое время (INR and АРТТ) по меньшей мере один раз в неделю в течение первого месяца, а затем ежемесячно, если INR было стабильным;

(j) биохимические оценки безопасности:

-натрий

-калий

-кальций

-магний

-креатинин

-общий билирубин

-гамма-глутамилтрансфераза (GGT)

-ALP

-AST

-ALT

-мочевина или азот мочевины в крови (BUN)

-общий белок

-альбумин

-дегидрогеназа молочной кислоты (LDH).

[00183] Анализ мочи: анализ мочи следовало проводить на стадии скрининга и по клиническим показаниям. При необходимости микроскопический анализ необходимо было проводить в местной лаборатории больницы. Если проводили оценку в пределах 7 дней до первой дозы и она соответствовала установленным критериям приемлемости (если применимо), ее не нужно было повторять в день 1 цикла 1, если только исследователь не считал, что она могла значительно измениться.

[00184] Физикальное обследование: проводили полные физикальные обследования, включая оценку следующего: общего вида, состояния органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, брюшной полости, кожи, головы и шеи (включая уши, глаза, нос и

горло), лимфатических узлов, щитовидной железы, брюшной полости, опорно-двигательного аппарата (включая позвоночник и конечности) и нервной системы. Показатель общего состояния оценивали с использованием шкалы ECOG при скрининге и в соответствии со схемой исследования. Показатель общего состояния каждый раз должен был оценивать один и тот же наблюдатель. Если проводили оценку в пределах 7 дней до первой дозы и она соответствовала установленным критериям приемлемости (если применимо), ее не нужно было повторять в день 1 цикла 1, если только исследователь не считал, что она могла значительно измениться.

[00185] ECG: получение ECG требовалось в пределах 7 дней до начала исследуемого лечения, при наличии клинических показаний и при визите для последующего наблюдения после прекращения приема исследуемого лекарственного препарата. ECG в двенадцати отведениях получали после того, как пациент находился в положении лежа на спине по меньшей мере 5 минут в каждом случае. Все ECG в 12 отведениях необходимо было регистрировать в положении пациента лежа на спине. Исследователь или назначенный врач должен был просматривать бумажные копии каждой из периодических ECG в 12 отведениях в каждый из дней исследования, когда их снимали. ECG необходимо было регистрировать при частоте 25 мм/с. Исследователь должен был оценивать все ECG на предмет того, характеризовались ли они наличием клинически значимых отклонений от нормы/ клинически незначимых отклонений от нормы. Если имел место результат с клинически значимым отклонением от нормы, исследователь должен был зарегистрировать его в качестве АЕ в CRF. Копию ECG с указанием номера исследования и E-кода необходимо было включить в документацию исследования.

[00186] Основные показатели жизненно важных функций: рост необходимо было оценивать только на стадии скрининга. Вес необходимо было оценивать на стадии скрининга и по клиническим показаниям в любое другое время. Любые изменения основных показателей жизненно важных функций необходимо было регистрировать в качестве АЕ, если это было применимо. ВР и частоту пульса в положении лежа измеряли с помощью полуавтоматического устройства для регистрации ВР с манжетой соответствующего размера после того, как пациент отдохнул по меньшей мере 10 минут, и оценивали в день 1 цикла 0 и D1, D8, D15 цикла 1, а затем выполняли каждый цикл. (в пределах интервала +/- 7 дней от запланированной даты). Отслеживали ортостатическую гипотонию. Дату и время сбора и измерения регистрировали в соответствующей CRF. Температуру тела измеряли в градусах Цельсия с помощью автоматического термометра на стадии скрининга и по клиническим показаниям в любое другое время. Дату сбора и измерения необходимо было регистрировать в соответствующей CRF.

[00187] Другие оценки безопасности: для всех женщин в пременопаузе с потенциалом деторождения необходимо было проводить два теста на беременность на образцах крови или мочи: один за 28 дней до начала исследуемого лечения, а другой в день 1 исследования до начала лечения. Тесты должны были проводиться местной лабораторией больницы. Если результаты были положительными, пациент не допускался/прекращал участие в исследовании.

[00188] **Сопутствующие лекарственные препараты.** Любые лекарственные препараты (кроме тех, которые исключались протоколом клинического исследования), которые считались необходимыми для здоровья субъекта и не оказывали влияния на испытываемый лекарственный препарат, должны были назначаться по усмотрению исследователя. Исследователь должен был регистрировать все сопутствующие лекарственные препараты, принимаемые субъектом во время исследования, с даты подписания информированного согласия в соответствующем разделе CRF.

[00189] Во время испытания не разрешалось следующее:

(a) профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора;

(b) одновременное применение с известными мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, индинавир, саквинавир, телитромицин, кларитромицин и нелфинавир;

(c) во избежание потенциального снижения степени воздействия лекарственного средства по причине взаимодействия с лекарственными средствами следовало избегать следующих индукторов CYP3A4: фенитоина, рифампицина, рифапентина, рифабутина, карбамазепина, фенобарбитона, невирапина, модафинила и зверобоя;

(d) традиционная китайская медицина с одобренным противораковым показанием.

[00190] **Фармакокинетика.** В цикле 0 частей А, В брали образцы венозной крови (2 мл) для определения концентраций AZD6738 и соответствующих активных метаболитов в плазме крови. Регистрировали дату и время сбора каждого образца. В цикле 0 части А, параллельном расширенном исследовании PK, необходимо было набрать минимум 6 пациентов на когорту в определенных центрах по изучению PK. В цикле 1 частей А, В в представленные моменты времени брали образцы венозной крови (4 мл) для определения концентраций AZD6738 и AZ13368982 (активный метаболит) или паклитаксела и изучения характеристик метаболитов в плазме крови. Необходимо было регистрировать дату и время сбора каждого образца. Образцы необходимо было разделять: один для AZD6738 и соответствующего активного метаболита и один для работы по идентификации метаболита.

[00191] Образцы для определения концентраций AZD6738 и активного метаболита в плазме крови и концентраций AZD6738 в моче, а также концентраций паклитаксела в плазме крови анализировали с помощью соответствующих биоаналитических способов. Анализировали все образцы, все еще находящиеся в пределах известной стабильности представляющих интерес аналитов (т. е. AZD6738 или паклитаксела) на момент поступления в биоаналитическую лабораторию. Кроме того, образцы для изучения фармакокинетики могли быть подвергнуты дополнительным анализам с целью дополнительного изучения присутствия и/или идентичности метаболитов лекарственного средства. Все результаты таких анализов необходимо было сообщать отдельно от отчета о клиническом исследовании.

[00192] **Фармакодинамика.** Ключевой вторичной целью данного исследования были фармакодинамические (PDс) биомаркеры, и их использовали для информирования о степени и продолжительности целевого ингибирования ATR после лечения с помощью AZD6738 на пациентах с AGC. Анализы PDс-биомаркеров также применяли для получения предварительной оценки РК-PD-взаимосвязи AZD6738 у пациентов и определения любых ретроспективных корреляций со статусом в отношении АТМ и ответом на лечение с помощью AZD6738.

[00193] **Биомаркеры.** Для данной фазы I испытания был обязательным сбор образцов крови для изучения PDс-биомаркеров. Образцы периферической крови собирали и анализировали для последующего анализа биомаркеров пути ATR, которые могли включать без ограничения γ -H2AX, pCHK, pATR в образцах очищенных мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC). Периферическую кровь (10 мл) собирали так, как указано в плане исследования, +/- 1 день, если визит приходился на выходные дни. Дополнительные сведения о сборе крови, архивных и свежемороженых тканей, транспортировке и хранении образцов для анализа биомаркеров можно найти в лабораторном руководстве.

[00194] Для всех пациентов необходимо было осуществить запрос на фиксированную в формалине опухолевую ткань, залитую в парафиновые блоки. Если также можно было собрать образцы биопсии на исходном уровне, поиск архивного диагностического материала опухоли по-прежнему настоятельно рекомендовался для того, чтобы получить данные о том, как развилась опухоль с момента постановки диагноза. Принимали архивные образцы первичной или метастатической опухоли, но предпочтение отдавали ткани первичной опухоли. Ткань, полученная в ходе наиболее недавней биопсии, была предпочтительной, если у пациента были архивные образцы ткани из нескольких моментов времени. Свежеприготовленные неокрашенные предметные стекла (минимум 10,

предпочтительно 20), 4 микросреза из архивного блока с опухолью принимались, если блоки с опухолью не могли быть предоставлены, однако предпочтение отдавали блокам с опухолевой тканью.

Собирали образец периферической крови объемом 10 мл для получения плазмы крови для изучения циркулирующей в кровотоке ДНК из опухолевых клеток, для анализа прогностических биомаркеров и для изучения изменений в генетических перестройках и потенциальных механизмов устойчивости к лечению с помощью AZD6738. Образцы крови для ctDNA необходимо было собирать в следующие моменты времени: до лечения, цикл 0, день 1, в цикле 1, день 1, и в каждом цикле, день 1, а также при прекращении терапии.

Результаты клинического испытания

[00195] Для того, чтобы пациент был поддающимся оценке для оценки DLT, они должны были получить по меньшей мере 75% указанной дозы цераласертиба в ходе цикла 1 или испытать DLT в ходе того же периода. Ответы опухолей оценивали каждые 2 цикла в течение первых 10 циклов, затем каждые 3 цикла до прогрессирования с использованием компьютерной томографии в соответствии с критериями RECIST 1.1.

[00196] В клиническое испытание были включены 57 пациентов (33 с меланомой, 15 с раком желудка (GC), 4 с саркомой, 3 с раком толстой кишки, 1 с нейроэндокринным и 1 с гепатоцеллюлярным раком) в соответствии с приведенным выше протоколом, включающим 7 когорт с дозами в диапазоне от 40 мг OD до 240 мг BID. Одна дозолIMITирующая токсичность (DLT) в виде нейтропенической лихорадки имела место в каждой когорте из n=6 поддающихся оценке пациентов при приеме AZD6738 в дозе 160 мг BD и 240 мг BD в дни 1-14. Согласно протоколу, максимально переносимая доза AZD6738 составляла 240 мг BID в дни 1-14.

[00197] Из исходного набора данных наиболее распространенными видами токсичности (все причины, все степени) были потеря аппетита (n=15, 26%), тошнота (n=15, 26%), лейкопения (n=12, 21%) и анемия (n=11, 19%). 51 пациента являлись поддающимися оценке в отношении эффективности, при этом наблюдали следующие результаты: 1 полный ответ (1,9%, меланома), 12 подтвержденных частичных ответов (23,5%; 2 случая рака желудка, 10 случаев меланомы, все из которых имели место после иммунотерапии), 18 случаев стабильного заболевания (35,3%) и 20 случаев прогрессирования заболевания (39,2%). Общая подтвержденная частота ответа при увеличении дозы составляла 25,5%. Подтвержденная частота ответа (на основе оценки клинического исследователя), наблюдаемая конкретно для субъектов с меланомой, составляла 10/30 пациентов или 33,3%.

[00198] Согласно обновленному набору данных, наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими в ходе лечения (все причины, все степени), были анемия (n=27,

47%) и нейтропения, в том числе снижение количества нейтрофилов (n=24, 42%). Сводка по нежелательным явлениям представлена в таблице 3. В группе по изучению эффективности (из 57 пациентов, получивших по меньшей мере одну дозу цераласертиба или паклитаксела) был 1 полный ответ (CR) (1,8%, меланома), 12 подтвержденных частичных ответов (PR) (12/57 [21,1%]), 2 с раком желудка, 10 с меланомой, при этом во всех случаях меланомы пациенты получали предшествующую иммунотерапию), 18 пациентов с наилучшим ответом в форме стабильного заболевания (SD, 31,6%), 22 пациента с прогрессирующим заболеванием (PD) и 4 являлись неподдающимися оценке. На момент прекращения сбора данных три пациента все еще получали исследуемые лекарственные средства. В подгруппе пациентов с меланомой (n=33) ORR составлял 33,3% (95% CI 18,0–51,8), а DCR составлял 60,6% (95% CI 42,1–77,1%). Медиана PFS для пациентов с меланомой составляла 3,60 месяца (95% CI, 2,00–5,78), медиана продолжительности ответа составляла 9,9 месяца (95% CI, 3,7–23,2), а mOS составляла 7,4 месяца (95% CI, 5,7–11,9). Ответы, судя по всему, не были связаны с исходным уровнем LDH, поскольку ответы наблюдались у пациентов с высоким исходным уровнем LDH, что является отрицательным прогностическим показателем при меланоме, что позволяет предположить о полезном эффекте даже в данной группе с плохими терапевтическими результатами (было 8 пациентов с ответом на терапию, из 28 с LDH >ULN). Ответы также, судя по всему, не были связаны с экспрессией PD-L1 (было 6 пациентов с ответом на терапию из 12 с экспрессией PD-L1 ≤5%). Более того, ответы наблюдались при всех гистологических подтипах меланомы, в том числе у 3 из 11 с раком кожи, 3 из 10 с акральным раком и 5 из 11 с раком слизистых оболочек. У двух пациентов с меланомой, которые дали ответ на исследуемое лечение, были ответы на предшествующую иммунотерапию к PD-1; у 6 наилучшим ответом было SD, а у 3 наилучшим ответом было PD.

[00199] В ходе геномного анализа взятой на исходном уровне плазмы крови (27 пациентов) было выявлено обогащение соматическими мутациями NF1 и активирующими мутациями NRAS среди пациентов с меланомой (6/18 и 4/18 соответственно). Циклические изменения уровня интерлейкина-12 наблюдали у трех пациентов с контролем заболевания, что могло отражать иммунологический компонент на механизма ответа.

[00200] На фиг. 2, 3, 4 и 5 представлены выборочные данные клинических испытаний в графической форме.

[00201] Таблица 1А. Клинические характеристики пациентов с меланомой, получавших AZD6738 (цераласертиб) и паклитаксел

Пациенты с меланомой (N=33)	
Предшествовавшее антитело к PD(L)1/	33 (100,0)
Предшествовавшая терапия антителами к CTLA4	0
Предшествовавший ингибитор RAF	6 (18,1)
Предшествовавшие линии химиотерапии	
1 режим	14 (42,4)
2 режима	19 (57,6)
Экспрессия LDH	
≤ULN	5 (15,2)
От >ULN до ≤2x ULN	10 (30,3)
>2x ULN	18 (54,5)
Наилучший ответ на предшествующее антитело к PD1/L1	
CR или PR	4 (12,1)
SD	16 (48,5)
PD	13 (39,4)
Ген BRAF	3 (9,0)
Ген NRAS	6 (18,2)
Метастазы в головной мозг	3 (9,0)
Подтипы меланомы	
Акральная	10 (30,3)
Кожи	11 (33,3)
Слизистых оболочек	11 (33,3)
Неизвестная	1 (3,1)
Меланома стадии IV	33 (100,0)

[00202] Таблица 1В. Клинические характеристики пациентов с меланомой с ответом на терапию, получавших AZD6738 (цэраласертиб) и паклитаксел

	Цераласертиб + паклитаксел (всего n=33; пациентов с ответом на терапию n=11)
Ответы у пациентов с рефракторной ИО	У 7 наилучшим ответом на предшествовавшее лечение ИО было SD У 4 наилучшим ответом на предшествовавшее лечение ИО было PD
Тип устойчивости на предшествовавшее PD-(L)1	Первичных n=19, из которых 5 ответов (26%) Вторичных n=7, из которых 4 ответа (57%) После прекращения приема n=5, из которых 1 ответ (20%) Не поддающихся оценке n=2, из которых 1 ответ (50%), (недостаточная степень воздействия лекарственного средства)
Ответы у всех 3 подтипов меланомы	3 кожи 2 акральная 5 слизистых оболочек 1 неизвестная
Ответы у пациентов с высоким исходным уровнем LDH, плохим прогностическим показателем	3 с \leq ULN 5 с $>$ ULN и \leq 2xULN 3 с $>$ 2xULN
Ответы у пациентов с низкой экспрессией PD-L1 (по оценке исследователя)	У 6/11 экспрессия PD-L1 была 0-5% 5/11 неизвестно
Метастазы в головной мозг	Ни у одного из пациентов с ответом на терапию не было метастаз в головной мозг
Метастазы в печень	4/17 (24%)
Нет четкой связи со статусом BRAF, NRAS или KRAS	У 1 пациента с ответом на терапию была мутация BRAF

Ю: иммунотерапия; SD: стабильное заболевание; PD: прогрессирующее заболевание; PR: частичный ответ; LDH: лактатдегидрогеназа; ULN: верхний предел нормы; первичная и вторичная устойчивость, определяемая в соответствии с рекомендациями SITC.

[00203] Таблица 2. Первичная и вторичная устойчивость к предшествовавшей иммунотерапии у пациентов с меланомой и ответ на AZD6738 (цэраласертиб) и паклитаксел

	Первичная	Вторичная	Ранний рецидив	PD после прекращения приема	NE (не поддающиеся оценке)
Цэраласертиб + паклитаксел	19 (58%)	7 (21%)	Н/П	5 (15%)	2 (6%)
ORR	5 (26%)	4 (57%)			
DCR	11 (58%)	4 (57%)			
PFS	2,2 месяца	10,9 месяца			
OS	7,2 месяца	25,5 месяца			

ORR: частота объективных ответов; DCR: частота контроля заболевания; PFS: выживаемость без прогрессирования; OS: общая выживаемость; первичная и вторичная устойчивость, определяемая в соответствии с рекомендациями SITC.

[00204] Таблица 3. Нежелательные явления, возникающие в ходе лечения, возникающие у >10% пациентов в анализе безопасности, установленные по степени СТСАЕ

	Все пациенты и дозы (N=57)		160 мг ВД, меланома (N=6)		240 мг ВД, меланома (N=9)	
	Любая степень	Степень ≥ 3	Любая степень	Степень ≥ 3	Любая степень	Степень ≥ 3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Пациенты с любым АЕ	57 (100%)	28 (49,1%)	6 (100%)	4 (67%)	5 (56%)	5 (56%)
Анемия	27 (47%)	13 (23%)	5 (83,3%)	3 (50%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)
Нейтропения и сниженное количество нейтрофилов	24 (42%)	17 (30%)	4 (83,3%)	4 (67%)	5 (56%)	5 (56%)

Потеря аппетита	17 (30%) 0	2 0 (33,3%)	2 (22,2%) 0
Тошнота	17 (30%) 1 (2%)	2 0 (33,3%)	3 (33,3%) 0
Алоpecia	15 (26%) 0	2 0 (33,3%)	0 0
Утомляемость	10 (17%) 0	1 (17%) 0	3 (33,3%) 0
Сниженное количество тромбоцитов и тромбоцитопения	7 (12%) 5 (9%)	1 (17%) 1 (17%)	4 (44,4%) 3 (33,3%)
Зуд	7 (12%) 0	2 0 (33,3%)	4 (44,4) 0
Рвота	7 (12%) 1 (2%)	1 (17%) 0	2 (22,2%) 0
Сыпь	7 (12%) 0	2 0 (33,3%)	1 (11,1%) 0

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ингибитор ATR для применения в лечении рака, где ингибитор ATR вводится пациенту, который ранее получал иммунотерапию.
2. Ингибитор ATR для применения по п. 1, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738.
3. Ингибитор ATR для применения по п. 2, где AZD6738 вводится в дни 1-14 28-дневного цикла.
4. Ингибитор ATR для применения по п. 2 или п. 3, где общая суточная доза AZD6738 составляет от 30 мг до 500 мг.
5. Ингибитор ATR для применения по любому из пп. 2-4, где AZD6738 вводится два раза в сутки в дозах 240 мг.
6. Ингибитор ATR для применения по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ATR вводится в комбинации с таксаном.
7. Ингибитор ATR для применения по п. 6, где таксан представляет собой паклитаксел.
8. Ингибитор ATR для применения по п. 6 или п. 7, где таксан вводится в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла.
9. Ингибитор ATR для применения по любому из предыдущих пунктов, где рак выбран из меланомы, рака желудка, саркомы, рака толстой кишки, нейроэндокринного рака, гепатоцеллюлярного рака, немелкоклеточного рака легкого и плоскоклеточного рака головы и шеи.
10. Ингибитор ATR для применения по любому из предыдущих пунктов, где рак выбран из меланомы и рака желудка.
11. Ингибитор ATR для применения по п. 10, где рак представляет собой меланому.
12. Ингибитор ATR для применения по п. 11, где рак представляет собой меланому кожи.
13. Ингибитор ATR для применения по п. 11, где рак представляет собой акральную меланому.
14. Ингибитор ATR для применения по п. 11, где рак представляет собой меланому слизистых оболочек.
15. Ингибитор ATR для применения по любому из предыдущих пунктов, где рак является дефицитным по ATM.
16. Ингибитор ATR для применения по любому из предыдущих пунктов, где рак является дефицитным по ARID1A.

17. Ингибитор ATR для применения по любому из предыдущих пунктов, где иммунотерапия предусматривает лечение ингибитором контрольных точек иммунного ответа.

18. Ингибитор ATR для применения по п. 17, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1 и ингибитора CTLA-4.

19. Ингибитор ATR для применения по п. 17, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, AMP-224, AMP-514, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, KN035, СК-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, ипилимумаба или тремелимумаба.

20. Ингибитор ATR для применения по любому из предыдущих пунктов, где пациент характеризуется первичной устойчивостью к иммунотерапии.

21. Ингибитор ATR для применения по любому из пп. 1-19, где пациент характеризуется приобретенной устойчивостью к иммунотерапии.

22. Ингибитор ATR для применения по любому из предыдущих пунктов, где лечение обеспечивает достижение частоты объективных ответов, превышающей 30%.

23. Ингибитор ATR для применения в лечении рака по п. 1, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738, который вводится в комбинации с таксаном пациенту, который ранее получал терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа.

24. Ингибитор ATR для применения в лечении рака по п. 23, где ингибитор ATR представляет собой AZD6738, который вводится в комбинации с паклитакселом пациенту с меланомой, который ранее получал терапию ингибитором контрольных точек иммунного ответа, выбранным из пембролизумаба, ниволумаба, цемиплимаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, AMP-224, AMP-514, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, KN035, СК-301, AUNP12, CA-170, BMS-986189, ипилимумаба или тремелимумаба.

25. Способ лечения рака у пациента, представляющего собой человека или животное, нуждающегося в таком лечении, предусматривающий введение ингибитора ATR пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

26. Применение ингибитора ATR при изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, где лекарственный препарат вводится пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор ATR и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в лечении рака, где

фармацевтическая композиция вводится пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

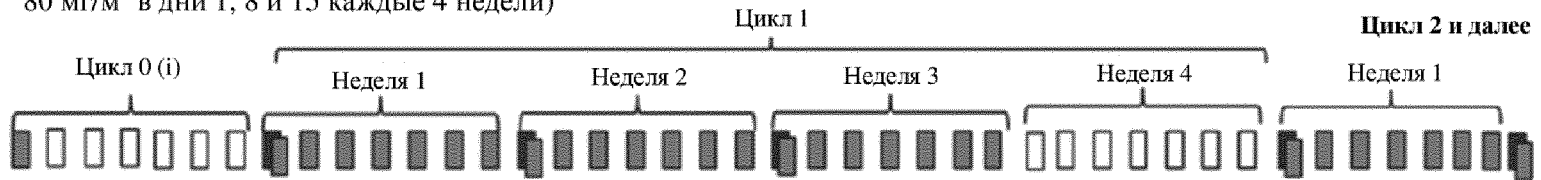
28. Набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор ATR и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и инструкции по применению фармацевтической композиции в лечении рака, где ингибитор ATR вводится пациенту, который ранее получал иммунотерапию.

ЧАСТЬ А: MAD комбинации AZD6738 и паклитаксела
 Любой пациент, подходящий для лечения паклитакселом⁺ (дизайн "rolling 6")
 Цикл 0 (день 1, D2-6 перерыв в приеме AZD6738 → когорта комбинации)

Расширение когорты подтверждения переносимости комбинации 6 пациентов

Начальная схема для "фазы комбинации"

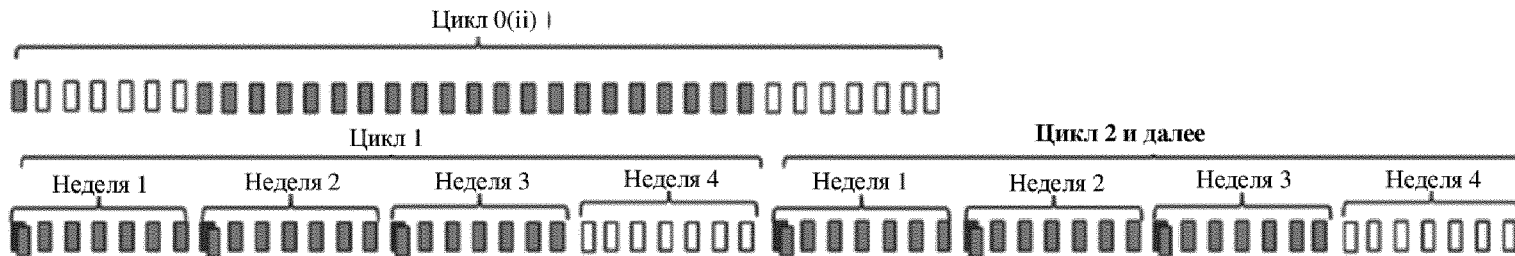
(прерывистое введение доз AZD6738 по 40 мг OD по схеме 3 недели приема/ 1 неделя перерыва, паклитаксел 80 мг/м² в дни 1, 8 и 15 каждые 4 недели)



ЧАСТЬ В: параллельные расширенные когорты РК
 Любой пациент, подходящий для лечения паклитакселом⁺ (когорта из 6 пациентов) [6 × цикл 0(ii)]
 (Когорта с введением AZD6738 по схеме 3 недели приема/ 1 неделя перерыва → когорта комбинации)

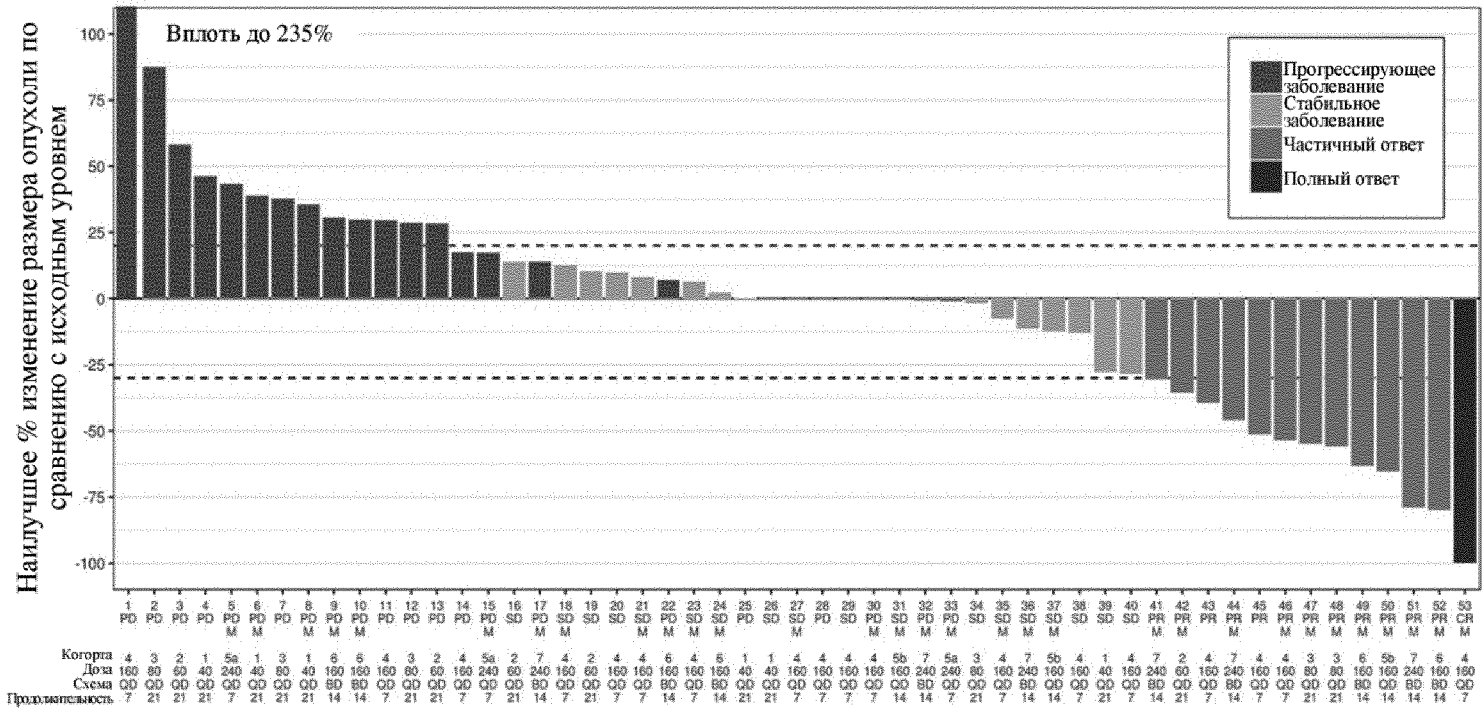
Начальная схема для "фазы комбинации"

(прерывистое введение доз AZD6738 по 40 мг OD по схеме 3 недели приема/ 1 неделя перерыва, паклитаксел 80 мг/м² в дни 1, 8 и 15 каждые 4 недели)



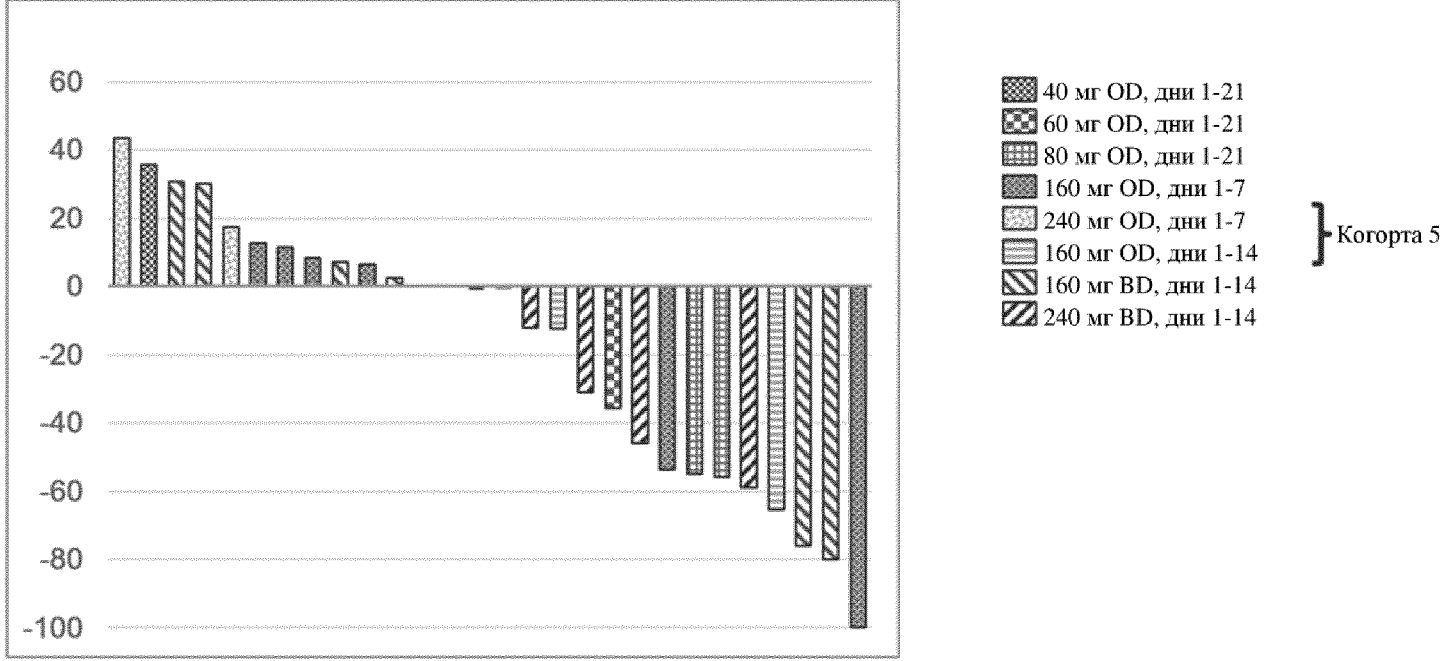
Фигура 1

Фигура 2



Фигура 3

% изменение по сравнению с исходным уровнем



Фигура 4

Пациенты, получившие лечение
(по порядку включения – наиболее недавние сверху)



Фигура 5

