

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046984**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.05.20

(51) Int. Cl. **A61K 31/4709** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202192443

(22) Дата подачи заявки
2020.03.06

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА AL3818 В КОМБИНАЦИИ С
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ АГЕНТАМИ (В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОМ ПОРЯДКЕ)**

(31) 62/815,266; 62/876,181

(32) 2019.03.07; 2019.07.19

(33) US

(43) 2021.12.17

(86) PCT/US2020/021457

(87) WO 2020/181214 2020.09.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АДВЕНЧЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ЛЛС; ЧЭН ГОЦИН ПОЛ (US)**

(72) Изобретатель:
**Чэн Гоцин Пол, Чэнь Джуди, Ли Чжэ,
Ли Ининь (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) Taurin et al. Endometrial Cancers Harboring Mutated Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Protein Are Successfully Treated With a New Small Tyrosine Kinase Inhibitor in an Orthotopic Mouse Model. 08 August 2017 [Retrieved 08 May 2020] Retrieved from internet URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5735020/pdf/igj-28-152.pdf>>

Han et al. Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302). 13 February 2018 [Retrieved 08 May 2020] Retrieved from internet URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846072/pdf/bjc2017478a.pdf>>

US-A1-20160326138

US-B2-10100034

US-A1-20160354315

(57) Настоящее изобретение относится к комбинированной химиотерапии для лечения рака. Конкретнее, настоящее изобретение относится к новой комбинированной химиотерапевтической схеме, которая относится к комбинации соединения AL3818 (анлотиниб, катеквентиниб) или его фармацевтически приемлемых солей со стандартными химиотерапевтическими агентами на основе платины и другими химиотерапевтическими или иммунотерапевтическими агентами. Комбинация указанных агентов должна обеспечивать более высокую эффективность, чем применение указанных агентов по отдельности.

B1

046984

046984

B1

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительным заявкам на патент США №№ 62/815266, поданной 7 марта 2019 г., и 62/876181, поданной 19 июля 2019 г.

Область техники

Настоящее изобретение относится к комбинированной химиотерапевтической схеме лечения рака. В частности, настоящее изобретение относится к новой комбинированной химиотерапевтической схеме, включающей применение комбинации соединения AL3818 (анлотиниб, катеквентиниб) или его фармацевтически приемлемых солей со стандартными химиотерапевтическими агентами на основе платины и другими химиотерапевтическими или иммунотерапевтическими агентами. Комбинация указанных агентов должна обеспечивать более высокую эффективность, чем применение указанных агентов по отдельности.

Уровень техники

В настоящее время рак обычно лечат при помощи одной методики или комбинации методик, включающих хирургическое вмешательство, радиотерапию, химиотерапию и иммунотерапию. В последние десятилетия наблюдалось быстрое развитие химиотерапии, которое способно обеспечивать гораздо больше возможностей для снижения смертности, вызванной раком. В последние годы иммунотерапия также достигла невероятного прогресса в лечении рака.

Паклитаксел представляет собой хорошо известный препарат для химиотерапии, применяемый для лечения ряда видов рака. Механизм действия паклитаксела заключается в том, что паклитаксел способен стабилизировать полимер микротрубочек в клетках и защищать их от неправильной сборки. Эта функция способна блокировать процесс митоза в раковых клетках.

Карбоплатин и цисплатин представляют собой традиционные химиотерапевтические агенты на основе платины, применяемые для лечения различных видов рака. Механизм их действия как агентов на основе платины заключается в способности образовывать интра- или интермолекулярные связи между молекулами ДНК в клетке. Эта манипуляция способна модифицировать структуру ДНК и ингибировать ее синтез, особенно в раковых клетках.

Протеин-тирозинкиназы (ПТК) представляют собой группу ферментов, катализирующих фосфорилирование тирозиновых остатков в белках. Они играют важную роль в каскадах сигнальной трансдукции клеток от внеклеточных сигналов через мембрану в цитоплазму и даже в ядро. Согласно различным структурам внеклеточных доменов, они могут быть классифицированы как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR), рецептор фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR), рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), и так далее. Множество исследований показали, что нормальные клетки обычно демонстрируют отсутствие активности или низкую активность ПТК, в то время как многие раковые клетки характеризуются сверхэкспрессией ПТК. Очевидно, необычно повышенная активность ПТК тесно коррелирует с ростом опухолевых клеток и ангиогенезом. Поэтому подавление или блокирование активности ПТК может значительно подавлять рост опухолевых клеток. В результате поиск ингибитора ПТК с улучшенной эффективностью и профилем безопасности стал важной целью для проектирования и разработки потенциальных новых противораковых лекарственных средств.

AL3818 (анлотиниб, МНН: катеквентиниб) представляет собой новый многоцелевой ингибитор рецептора тирозинкиназы. Результаты исследований показали, что соединение AL3818 способно ингибировать активность тирозинкиназ, таких как рецептор фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR1, VEGFR2/KDR и VEGFR3). Оно также проявило себя как сильный ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR1, FGFR2 и FGFR3), рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR- α) и даже рецептора фактора стволовых клеток (c-KIT). Эта сильная комбинированная ингибирующая способность делает AL3818 (анлотиниб) хорошим кандидатом на роль многоцелевого ингибитора киназы с потенциально более высокой эффективностью и меньшей токсичностью, чем любые другие конкурирующие продукты, уже одобренные или находящиеся в разработке (см. Shen et al. *Journal of Hematology & Oncology* 2018 11:120).

В патенте США № 8148532 описано соединение AL3818, а в заявке на патент США № 20190002435 описана модель исследования на мышях комбинированных химиотерапевтических агентов совместно с AL3818, показавшая синергетическое противоопухолевое действие.

В настоящем изобретении описана комбинированная схема терапии, основанная на последовательном введении стандартной химиотерапии на основе платины (или иммунотерапии) и соединения AL3818 или его фармацевтически приемлемых солей. Она представляет собой попытку применения соединения AL3818 или его фармацевтически приемлемых солей для ингибирования активности протеин-тирозинкиназ (ПТК) с ингибированием тем самым ангиогенеза, который тесно связан с развитием, инвазией и метастазированием опухолей.

Краткое описание изобретения

Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий следующий режим введения: стандартный химиотерапевтический агент на основе платины и другой химиотерапевтический агент, или каждый из них по отдельности, или иммунотерапевтический агент, в комбинации с AL3818 или его фармацевтически приемлемыми солями в виде повторяющихся циклов с возможностью введения поддерживающей монотерапии AL3818 или его фармацев-

тически приемлемыми солями.

В частности, согласно настоящему изобретению предложена схема комбинированной химио- или иммунотерапии, применяемая для лечения рака у человека.

Соответственно, указанная схема комбинированной химио- или иммунотерапии представляет собой введение субъекту, нуждающемуся в этом, химиотерапевтического или иммунотерапевтического агента вместе с определенным ингибитором тирозинкиназы.

В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический или иммунотерапевтический агент и ингибитор тирозинкиназы вводят последовательно в циклическом режиме.

Один цикл введения химиотерапевтического или иммунотерапевтического агента может варьироваться от 2 до 6 недель (например, 3 недели, 4 недели, 5 недель и 6 недель). В представленной схеме комбинированной химиотерапии химиотерапевтический или иммунотерапевтический агент вводят периодически в 3-недельном цикле (21-дневный цикл) один раз в цикл или в 4-недельном цикле (28-дневный цикл) один или два раза в цикл. В представленной схеме комбинированной химиотерапии химиотерапевтический или иммунотерапевтический агент предпочтительно вводят в 3-недельном цикле (21-дневный цикл) один раз в цикл.

Цикл введения ингибитора тирозинкиназы может варьироваться от 1 до 4 недель. В представленной комбинированной химиотерапевтической схеме ингибитор тирозинкиназы предпочтительно вводят периодически в 3-недельном цикле (21-дневный цикл).

Описанные 21-дневные циклы включают периоды введения и периоды без терапии. Химиотерапевтический или иммунотерапевтический агент вводят субъекту в первый день (день 1) 21-дневного цикла. Ингибитор тирозинкиназы вводят с дня 1 - 21 один или два раза в день. Ингибитор тирозинкиназы предпочтительно вводят субъекту один раз в день в течение двух недель с дня 1 по день 14 или с дня 8 по день 21, оставляя 7 дней (с дня 15 по день 21 или с дня 1 по день 7) периода, свободного от лекарственного средства. Следовательно, описанная схема введения отличается первоначальным введением химиотерапевтического или иммунотерапевтического агента или комбинации 2-3 агентов, 2-недельным периодом введения ингибитора тирозинкиназы и 7-дневным периодом, свободным от ингибитора тирозинкиназы. Процесс введения повторяют, следуя той же схеме.

В некоторых вариантах реализации описанная периодическая комбинированная химиотерапия включает по меньшей мере 1-10 циклов химиотерапевтического или иммунотерапевтического агента (агентов), предпочтительно 1-6 циклов химиотерапевтического или иммунотерапевтического агента (агентов). После завершения 1-10 циклов комбинированной химиотерапии ингибитор тирозинкиназы можно вводить отдельно без применения как химиотерапевтических, так и иммунотерапевтических агентов в качестве поддерживающей терапии, которую можно применять в течение 1-2 лет, предпочтительно 0,5-1 года.

В некоторых вариантах реализации описанная периодическая комбинированная химиотерапия включает непрерывное лечение химиотерапевтическим или иммунотерапевтическим агентом (агентами) с ингибитором тирозинкиназы до возникновения непереносимости или прогрессирования заболевания у пациента.

Ингибитор тирозинкиназы представляет собой AL3818 или его фармацевтически приемлемые соли, или кристаллические формы, и может вводиться, но не ограничивается ими, в количестве, равном или меньшем 12 мг в день в течение периода комбинированной химио- или иммунотерапии, и в количестве, равном или меньшем 16 мг в день во время поддерживающей терапии. Предпочтительно вводят 8 мг в день во время комбинированной химио- или иммунотерапии, и 8 мг, 10 мг или 12 мг в день во время поддерживающей терапии. В некоторых особых обстоятельствах может быть приемлема доза соединения AL3818 или его фармацевтически приемлемых солей, равная 16 мг.

Описанные дозировки рассчитаны для формы свободного основания.

В конкретном варианте реализации химиотерапевтические агенты представляют собой стандартные химиотерапевтические агенты, включая гемицитабин, карбоплатин, цисплатин, паклитаксел или карбоплатин + паклитаксел и цисплатин + паклитаксел.

Описанная схема комбинированной химио- или иммунотерапии может применяться для лечения опухолей, включая, но не ограничиваясь ими, рак яичников, рак эндометрия или рак шейки матки.

В вариантах реализации, включающих рак яичников или рак эндометрия, химиотерапевтические агенты представляют собой паклитаксел и карбоплатин. В вариантах реализации, включающих рак шейки матки, химиотерапевтические агенты представляют собой паклитаксел и цисплатин. В вариантах реализации, включающих устойчивый к препаратам платины рак яичников, химиотерапевтический агент выбран из паклитаксела (еженедельно), пэгилированного липосомального доксорубина (PLD) и топотекана.

В описанной схеме комбинированной химиотерапии ингибитор тирозинкиназы включает, но не ограничивается ими, иматиниба мезилат, сунитиниба малат, эрлотиниба гидрохлорид, дасатиниб, лапатиниба мезилат, нилотиниб, gefитиниб и икотиниба гидрохлорид. В конкретном варианте реализации ингибитор тирозинкиназы представляет собой соединение AL3818 (анлотиниб).

В некоторых вариантах реализации суточная доза соединения AL3818 составляет от 6 мг - 16 мг, в расчете на содержание свободного основания. В более конкретных вариантах реализации, суточная доза

лемых солей, подходящие для перорального введения, включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсулы, пудры, гранулы, микропилюли, пасты, порошки и настойки. Из них предпочтительными фармацевтическими композициями являются таблетки и капсулы. В определенном варианте реализации капсулы являются более предпочтительными фармацевтическими композициями.

Согласно настоящему изобретению предложена схема терапии для лечения рака, включающая введение пациентам суточной пероральной дозы 6-16 мг соединения AL3818 (анлотиниб) или его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации соединение AL3818 (анлотиниб) вводят пациентам в форме фармацевтически приемлемых солей. В другом варианте реализации соединение AL3818 (анлотиниб) вводят пациентам в форме дигидрохлоридной соли. В другом варианте реализации соединение AL3818 (анлотиниб) вводят пациентам в форме гидрохлоридной соли в капсулах. Суточная пероральная доза гидрохлоридной соли соединения AL3818 включает, но не ограничивается ими, 6 мг, 8 мг, 10 мг, 12 мг, 14 мг и 16 мг, указанные дозы рассчитаны на содержание свободного основания. Другой фармацевтически приемлемой солью соединения AL3818 является соль малеиновой кислоты. Соль дималеиновой кислоты соединения AL3818 вводят пациенту с фармацевтическими наполнителями или без них. Предпочтительно фармацевтические наполнители применяют в форме капсулы.

"Пациенты" относятся к млекопитающему, предпочтительно человеку.

21-дневный цикл.

Для удовлетворения существующей потребности согласно настоящему изобретению предложена схема комбинированной химиотерапии для лечения рака, включающая интервальное и последовательное введение пациентам соединения AL3818 (анлотиниб) или его фармацевтически приемлемых солей в комбинации со стандартной химиотерапией на основе платины или с иммунотерапией.

В указанной стандартной химиотерапии или иммунотерапии в качестве одного цикла лечения предпочтительно выбран 21 день. Представленная схема комбинированной химиотерапии использует преимущество 21-дневного цикла и обеспечивает интервальное введение пациентам соединения AL3818 (анлотиниб) или его фармацевтически приемлемых солей в период отдыха.

В качестве нового многоцелевого ингибитора рецептора тирозинкиназы соединение AL3818 или его фармацевтически приемлемые соли могут подавлять аномальную гиперактивность протеин-тирозинкиназ (ПТК) в раковых клетках. Это может ингибировать процесс ангиогенеза метастазирующих видов рака, благодаря чему ингибируется развитие, инвазия и метастазирование опухолей в свободный от терапии период стандартной химиотерапии или иммунотерапии.

Пример 1: исследование фазы 1 дигидрохлорида AL3818 в комбинированной химиотерапии со снижением дозы у пациентов с гинекологической онкологией.

Исследование фазы 1 было разработано для определения рекомендованной дозы для фазы 2 (RP2D), части 2 (фаза 2a) исследования. Кроме того, это исследование было также разработано для изучения безопасности и переносимости добавления перорального введения дигидрохлорида AL3818 к стандартной химиотерапии на основе платины (карбоплатин и паклитаксел) у пациентов путем оценки явлений дозолимитирующей токсичности (ДЛТ).

Пациентами в этом исследовании были женщины с рецидивирующим или распространенным раком эндометрия, яичников и шейки матки.

В представленной схеме комбинированной химиотерапии в первый день 21-дневного цикла пациентам вводили внутривенно стандартные химиотерапевтические агенты на основе платины. В вариантах реализации, включающих рак эндометрия, или рак яичников, или рак шейки матки, в качестве химиотерапевтических агентов были выбраны паклитаксел (инфузия 175 мг/м² в течение 3 часов) и карбоплатин (5/6 согласно местному стандарту в течение приблизительно 30 минут). В варианте реализации, включающем рак шейки матки, вместо карбоплатина могли применять цисплатин (в рекомендованной дозе 75 мг/м²). В качестве стандарта лечения (SOC) пациентов с устойчивым к соединениям платины раком яичников применяли еженедельное введение паклитаксела. Для каждого отдельного пациента применяли 1-6 циклов химиотерапии.

В целом, в представленной схеме комбинированной химиотерапии капсулы дигидрохлорида соединения AL3818 вводили пациентам перорально в течение 14 дней с 7-дневным перерывом в каждом цикле. После внутривенной (в/в) химиотерапии в день 1, дни со дня 2 по день 7 составляли свободный от терапии период. С первого дня второй недели (день 8) вводили пациентам перорально капсулы дигидрохлорида соединения AL3818 (анлотиниб) один раз в день непрерывно в течение двух недель до окончания первого 21-дневного цикла (с дня 8 по день 21).

Со дня 22 (C2D1) (CXDY представляет собой сокращение для цикла X дня Y -например, C2D1 представляет цикл 2 день 1) начинался новый цикл, пациентам вводили паклитаксел и карбоплатин (или цисплатин для рака шейки матки) и со дня 23 по день 28 (C2D2 - C2D7) снова был период, свободный от терапии.

Первый 21-дневный цикл плюс 7 дней (C1D1 - C2D8 или со дня 1 по день 28) являлся критически важным в этой схеме и назывался периодом первичной оценки безопасности. Рекомендованную дозу для фазы 2 (RP2D) получали путем оценки согласно стандарту явлений дозолимитирующей токсичности (ДЛТ) у пациентов в указанный период времени.

Этот период оценки мог быть продлен до конца второго цикла для пациентов, прошедших период первичной оценки безопасности. Со дня 29 (C2D9) капсулы дигидрохлорида соединения AL3818 (анлотиниб) снова ежедневно перорально вводили пациентам в течение 2 недель до дня 42 (C2D21). После начала цикла 3 (C3D1) пациенты имели возможность продолжать химиотерапию плюс AL3818 до 6 циклов, а затем получать монотерапию дигидрохлоридом AL3818 в качестве поддерживающей терапии общей продолжительностью до 12 месяцев. В любое время всего исследования были необходимы исследования, показывающие клиническую пользу, отсутствие прогрессирования заболевания и переносимость после введения лекарственного средства.

В этом варианте реализации, если наблюдались любые серьезные явления дозолимитирующей токсичности (ДЛТ) или другие серьезные побочные действия, в соответствии с уровнем серьезности, указанным пациентом могло потребоваться прекращение лечения, снижение дозы лекарственного средства или переход на другие лекарственные средства.

Всего в этом исследовании участвовало девять пациентов, и дозы дигидрохлорида соединения AL3818 были выбраны из 12 мг, 10 мг и 8 мг (в расчете на форму свободного основания). В результате в каждую группу были распределены, соответственно, три пациента.

В первой группе (12 мг дигидрохлорида AL3818) у двух пациентов из трех наблюдались явления дозолимитирующей токсичности (ДЛТ) в течение первичного периода оценки безопасности. В результате один из пациентов был полностью выведен из указанного исследования, а другой переведен на меньшую дозировку 10 мг и продолжил лечение еще в течение 2 циклов. Единственный пациент, не столкнувшийся с явлениями дозолимитирующей токсичности (ДЛТ), также был переведен на меньшую дозировку 10 мг соединения AL3818 с C3D1 по причине непереносимых побочных действий химиотерапии.

Во второй группе (10 мг дигидрохлорида AL3818) один пациент столкнулся с явлениями дозолимитирующей токсичности (ДЛТ) после введения химиотерапии паклитакселом и 8 доз AL3818 в первом цикле исследования (C1D16), и этот пациент был полностью выведен из исследования. Два других пациента в этой группе успешно прошли период первичной оценки безопасности, но по показаниям некоторые несерьезные побочные действия (не признаваемые стандартом явлениями ДЛТ). По этой причине дозировка AL3818 для указанных двух пациентов была уменьшена до 8 мг, благодаря чему исследование могло быть продолжено.

В третьей группе (8 мг AL3818) никто из пациентов не столкнулся с серьезными явлениями дозолимитирующей токсичности (ДЛТ). Все пациенты благополучно прошли период первичной оценки безопасности и могли продолжать лечение по указанной схеме комбинированной химиотерапии.

Из полученных выше результатов заключили, что в 21-дневном цикле (14 дней лечения, 7 дней отдыха) безопасная суточная доза дигидрохлорида соединения AL3818 составляла 8 мг в комбинации с введением такого химиотерапевтического агента, как паклитаксел и карбоплатин (или цисплатин в варианте реализации с раком шейки матки). Следовательно, рекомендованная доза для фазы 2 (RP2D) в указанной схеме комбинированной химиотерапии составляла 8 мг. Схему с 8 мг также рекомендовали для комбинации со стандартом лечения с еженедельным введением паклитаксела для пациентов с устойчивым к соединениям платины раком яичников.

Суточная дозировка 12 мг AL3818 была слишком высокой при введении совместно с химиотерапией на основе платины. Однако после 6 полных циклов комбинированной химиотерапии эта дозировка может стать приемлемой в течение периода монотерапии в качестве своего рода поддержки.

Все девять субъектов (9/9, 100%), включенных в исследование, сообщали о возникших в ходе лечения нежелательных побочных явлениях (НЯВЛ). Все субъекты получили по меньшей мере одну дозу AL3818. Наиболее распространенными НЯВЛ были тошнота (9,62%), рвота (5,77%), диарея (4,81%), усталость (4,81%), облысение (2,91%), боль в животе (2,88%), гипертензия (2,88%), головокружение (2,88%), инфекции мочевых путей (2,88%) и общая слабость (2,88%). Другие НЯВЛ, наблюдавшиеся с частотой более 1%, включали боль в груди (1,92%), обезвоживание (1,92%), легочную эмболию (1,92%), боль в горле (1,92%) и тромбоцитопению (1,94%).

Эффективность этой комбинированной химиотерапии приведена обобщенно в таблице ниже. В описанном исследовании все пациенты получили по меньшей мере одну пероральную дозу дигидрохлорида AL3818. За исключением трех пациентов, полностью выведенных из указанного исследования по причине тяжелых побочных действий (ТПД), наилучшая реакция шести других пациентов варьировалась от стабилизации заболевания (СЗ) (1/6, 16,7%), частичного отклика (ЧО) (4/6, 66,6%) до полного отклика (ПО) (1/6, 16,7%).

Таблица 1

Эффективность в фазе 1 AL3818 со стандартной химиотерапией а основе платины

№ субъекта	Вид рака	Суточная доза AL3818	Наилучшая реакция
001	Яичников	12 мг	НР/ТПД
002	Яичников	12 мг	ЧО
003	Шейки матки	12 мг	НР/ТПД
004	Эндометрия	10 мг	ЧО
006	Яичников	10 мг	ПО
008	Яичников	10 мг	ПН/ТПД
010	Эндометрия	8 мг	ЧО
011	Эндометрия	8 мг	ЧО
012	Яичников	8 мг	СЗ

1. Суточная доза соединения AL3818 представляла собой начальную дозу, вводимую пациентам, для которых могло быть проведено снижение дозы, если наблюдались серьезные побочные действия.

2. Наилучшая реакция представлена наиболее благоприятным результатом в ходе всего лечения, независимо от прогрессирования заболевания (P3) после этого.

Пример 2: репрезентативный субъект 004 в фазе 1.

Субъект 004 с карциномой эндометрия, включенный в исследование 17.06.2016 г., получал перорально 8 мг дигидрохлорида AL3818 один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения со дня 8 по день 21 и 7 дней без лечения со дня 1 по день 7 в одном цикле) в комбинации со стандартной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином в день 1. Доза была снижена до 8 мг на третий цикл, и аналогичной указанной схеме лечения следовали в течение следующих циклов. Поддерживающая монотерапия составляла 8 мг один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения и 7 дней без лечения). Состояние субъекта улучшалось до окончания лечения 14.03.2018 г., и наилучшей реакцией на лечение был ПО.

Пример 3: репрезентативный субъект 010 в фазе 1.

Субъект 010 с карциномой эндометрия, включенный в исследование 12.05.2016 г., получал перорально 8 мг дигидрохлорида AL3818 один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения со дня 8 по день 21 и 7 дней без лечения со дня 1 по день 7 в одном цикле) в комбинации со стандартной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином в день 1. Аналогичной указанной схеме лечения следовали в течение следующих циклов. Поддерживающая монотерапия составляла 8 мг один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения и 7 дней без лечения). Состояние субъекта улучшалось до окончания лечения 29.06.2017 г. (непереносимость), и наилучшей реакцией на лечение был ЧО.

Пример 4: репрезентативный субъект 011 в фазе 1.

Субъект 011 с карциномой эндометрия, включенный в исследование 12.06.2016 г., получал перорально 8 мг дигидрохлорида AL3818 один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения со дня 8 по день 21 и 7 дней без лечения со дня 1 по день 7 в одном цикле) в комбинации со стандартной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином в день 1. Аналогичной указанной схеме лечения следовали в течение следующих циклов. Поддерживающая монотерапия составляла 8 мг один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения и 7 дней без лечения). Состояние субъекта улучшалось до окончания лечения 13.09.2017 г., и наилучшей реакцией на лечение был ЧО.

Пример 5: репрезентативный субъект 002 в фазе 1.

Субъект 002 с карциномой яичников, включенный в исследование 11.03.2016 г., получал перорально 12 мг дигидрохлорида AL3818 один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения со дня 8 по день 21 и 7 дней без лечения со дня 1 по день 7 в одном цикле) в комбинации со стандартной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином в день 1. Доза была снижена до 8 мг на третий цикл, и аналогичной указанной схеме лечения следовали в течение следующих циклов. Поддерживающая монотерапия составляла 12 мг один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения и 7 дней без лечения). Субъект продемонстрировал непереносимость, и лечение было завершено 06.09.2016 г., и наилучшей реакцией на лечение был ЧО.

Пример 6: репрезентативный субъект 012 в фазе 1.

Субъект 012 с карциномой яичников, включенный в исследование 13.12.2016 г., получал перорально 8 мг дигидрохлорида AL3818 один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения со дня 8 по день 21 и 7 дней без лечения со дня 1 по день 7 в одном цикле) в комбинации со стандартной химиотерапией

паклитакселом и карбоплатином в день 1. Аналогичной указанной схеме лечения следовали в течение следующих циклов. Поддерживающая монотерапия составляла 8 мг один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения и 7 дней без лечения). Состояние субъекта улучшалось до окончания лечения 03.04.2017 г., и наилучшей реакцией на лечение была СЗ.

Пример 7: исследование фазы 2а для первичной оценки эффективности комбинированной химиотерапии с дигидрохлоридом AL3818 у пациентов с гинекологической онкологией.

Фаза 1 была завершена в первом квартале 2017 в одном исследовательском центре для определения рекомендованной дозы для фазы 2 (RP2D). RP2D была определена для дигидрохлорида AL3818 равной 8 мг перорально один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения, 7 дней без лечения) с дня 8 по день 21 цикла совместно с химиотерапией на основе платины в день 1 цикла.

Фаза 2а проходит в настоящее время в четырех исследовательских центрах в США. Первый субъект был включен в исследование в апреле 2017. На декабрь 2018 были включены 48 субъектов с рецидивирующим или метастазирующим раком эндометрия, яичников и шейки матки. 24 субъекта все еще находятся на лечении, и 24 субъекта прекратили лечение. Было включено 21 субъект с раком эндометрия, 9 субъектов прекратили лечение. 8 субъектов прекратили лечение по причине прогрессирования заболевания, 1 субъект прекратил лечение по причине токсичности. 12 субъектов продолжают лечение.

AL3818-US-002 распределение субъектов в фазе 2а	
Эндометрия	21
Яичников	23
Шейки матки	4

Объединя субъектов фазы 1 и фазы 2а, в исследование AL3818-US-002 были включены 24 субъекта с раком эндометрия. 19 субъектов имели поддающиеся оценке ответы к декабрю 2018. Восемь субъектов были включены в фазу 2а исследования в качестве лечения первой линии. Частота объективного ответа (ЧОО) составляла 62,5 % (5/8) и частота контроля заболевания (ЧКЗ) составляла 75 % (6/8). Наблюдалось пять частичных ответов (ЧО) в качестве наилучших откликов.

Одиннадцать субъектов были включены в фазу 1 и фазу 2а исследования в качестве лечения второй и последующих линий. Частота объективного ответа (ЧОО) составляла 54,5 % (6/11) и частота контроля заболевания (ЧКЗ) составляла 82% (9/11). Наблюдался один полный ответ (ПО) и пять частичных ответов (ЧО) в качестве наилучших откликов.

Наиболее распространенными НЯВЛ были боль в животе (4,20 % всех НЯВЛ), облысение (1,3%), анемия (1,8%), артралгия (1,6%), астения (2,2%), боль в спине (1,5%), запор (2,7%), снижение аппетита (2,7%), диарея (6,3%), одышка (1%), носовое кровотечение (3%), усталость (4,5%), метеоризм (1,5%), головная боль (3,2%), гипертензия (3,3%), гипокалиемия (1,3%), гипомагниемия (1%), бессонница (1,3%), тошнота (4,7%), периферическая нейропатия (2%), нейтропения (2%), сниженное количество нейтрофилов (1%), боль в конечности (1,7%), лихорадка (1,2%), тромбоцитопения (1,7%), инфекции мочевых путей (1,3%), рвота (2,8%) и снижение веса (1%).

Все результаты эффективности резюмированы в табл. 2 и табл. 3.

Таблица 2

Эффективность фазы 2а AL3818 со стандартной химиотерапией на основе платины у пациентов с раком эндометрия (декабрь 2018)

№	AL3818+СВ/РАС ВБПЗ (мес)	Первая линия	Линии исследования	Наилучший отклик	Фаза
015	7	1-я		ЧО	2а
016	20 (в период исследования)	1-я		ЧО	2а
017	15		2-я	СЗ	2а
026	8	1-я		СЗ	2а
029	2		3-я	РЗ	2а
037	9		5-я	СЗ	2а
038	8,5		2-я	ПО	2а
046	6	1-я		ЧО	2а
047	9 (в период исследования)		2-я	ЧО	2а
049	6 (в период исследования)		3-я	ЧО	2а
050	3 (хороший СА125)		2-я	РЗ	2а
051	3	1-я		РЗ	2а
054	5 (в период исследования)		2-я	СЗ	2а
058	2 (только СЗ на лекарственном средстве)	1-я		РЗ	2а
059	3 (в период исследования)	1-я		ЧО	2а
061	3 (в период исследования)	1-я		ЧО	2а

Таблица 3
Эффективность фазы 2а AL3818 со стандартной химиотерапией на
основе платины у пациентов с раком яичников (декабрь 2018)

№ субъекта	Наилучший ответ (% снижения)	Предшествующие линии
014	СЗ	1
018	NE (не лечился)	
023	NE (не лечился)	
024	СЗ	1
030	РЗ	1
032(PtR)	ЧО	1
033	NE/непереносимость	
034	Решение исследователей	3
036(PtR)	ЧО	1
038	ЧО	1
043(PtR)	СЗ	6
044	СЗ	3
045	ЧО	5
053(PtR)	СЗ	3
055(PtR)	NE/непереносимость	

PtR: устойчивый к препаратам платины

Пример 8: репрезентативный субъект 015 в фазе 2а.

Субъект 015 с карциномой эндометрия, включенный в исследование 09.04.2017 г., получал перорально 8 мг дигидрохлорида AL3818 один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения со дня 8 по день 21 и 7 дней без лечения со дня 1 по день 7 в одном цикле) в комбинации со стандартной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином в день 1. Аналогичной указанной схеме лечения следовали в течение следующих циклов. Поддерживающая монотерапия составляла 8 мг один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения и 7 дней без лечения). Состояние субъекта улучшалось до окончания лечения 03.11.2017 г., и наилучшей реакцией на лечение был ЧО.

Пример 9: репрезентативный субъект 017 в фазе 2а.

Субъект 017 с карциномой эндометрия, включенный в исследование 24.04.2017 г., получал перорально 8 мг дигидрохлорида AL3818 один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения со дня 8 по день 21 и 7 дней без лечения со дня 1 по день 7 в одном цикле) в комбинации со стандартной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином в день 1. Аналогичной указанной схеме лечения следовали в течение следующих циклов. Поддерживающая монотерапия составляла 8 мг один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения и 7 дней без лечения). Состояние субъекта улучшалось до окончания лечения 01.08.2018 г., и наилучшей реакцией на лечение была СЗ.

Пример 10: репрезентативный субъект 026 в фазе 2а.

Субъект 026 с карциномой эндометрия, включенный в исследование 12.07.2017 г., получал перорально 8 мг дигидрохлорида AL3818 один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения со дня 8 по день 21 и 7 дней без лечения со дня 1 по день 7 в одном цикле) в комбинации со стандартной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином в день 1. Аналогичной указанной схеме лечения следовали в течение следующих циклов. Поддерживающая монотерапия составляла 8 мг один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения и 7 дней без лечения). Состояние субъекта улучшалось до окончания лечения 19.03.2018 г., и наилучшей реакцией на лечение была СЗ.

Пример 11: репрезентативный субъект 037 в фазе 2а.

Субъект 037 с карциномой эндометрия, включенный в исследование 19.10.2017 г., получал перо-

рально 8 мг дигидрохлорида AL3818 один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения со дня 8 по день 21 и 7 дней без лечения со дня 1 по день 7 в одном цикле) в комбинации со стандартной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином в день 1. Аналогичной указанной схеме лечения следовали в течение следующих циклов. Поддерживающая монотерапия составляла 8 мг один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения и 7 дней без лечения). Состояние субъекта улучшалось до окончания лечения 16.07.2018 г., и наилучшей реакцией на лечение была СЗ.

Пример 12: репрезентативный субъект 038 в фазе 2а.

Субъект 038 с карциномой эндометрия, включенный в исследование 29.10.2017 г., получал перорально 8 мг дигидрохлорида AL3818 один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения со дня 8 по день 21 и 7 дней без лечения со дня 1 по день 7 в одном цикле) в комбинации со стандартной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином в день 1. Аналогичной указанной схеме лечения следовали в течение следующих циклов. Поддерживающая монотерапия составляла 8 мг один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения и 7 дней без лечения). Состояние субъекта улучшалось до окончания лечения 09.07.2018 г., и наилучшей реакцией на лечение был ПО.

Пример 13: репрезентативный субъект 046 в фазе 2а.

Субъект 046 с карциномой эндометрия, включенный в исследование 16.03.2018 г., получал перорально 8 мг дигидрохлорида AL3818 один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения со дня 8 по день 21 и 7 дней без лечения со дня 1 по день 7 в одном цикле) в комбинации со стандартной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином в день 1. Аналогичной указанной схеме лечения следовали в течение следующих циклов. Поддерживающая монотерапия составляла 8 мг один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения и 7 дней без лечения). Состояние субъекта улучшалось до окончания лечения 09.09.2018 г., и наилучшей реакцией на лечение был ЧО.

Пример 14: репрезентативный субъект 024 в фазе 2а.

Субъект 024 с карциномой яичников, включенный в исследование 14.08.2017 г., получал перорально 8 мг дигидрохлорида AL3818 один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения со дня 8 по день 21 и 7 дней без лечения со дня 1 по день 7 в одном цикле) в комбинации со стандартной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином в день 1. Аналогичной указанной схеме лечения следовали в течение следующих циклов. Поддерживающая монотерапия составляла 8 мг один раз в день в 21-дневных циклах (14 дней лечения и 7 дней без лечения). Состояние субъекта улучшалось до окончания лечения 27.02.2018 г., и наилучшей реакцией на лечение была СЗ.

Пример 15: последовательное применение комбинированной терапии AL3818 и иммунотерапевтическими агентами.

Исходя из опыта авторов исследования с использованием свободного основания AL3818, его соли HCl (моно- или бис-), его соли бис-малеиновой кислоты и его соли янтарной кислоты, ожидалось комбинированные клинические действия при комбинировании с иммунотерапевтическими агентами, выбранными из PD-1 или PD-L1, SLAMF7, онколитической вирусной терапии, биспецифических рецепторов Т-клеток (BiTE) и агентов Т-клеточной терапии на основе химерных рецепторов антигенов (CAR) Т, таких как ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, блинатумаб, элтузумаб, даратумаб, цемиплимаб, авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб, торипалимаб, синтилимаб, камрелизумаб, тислелизумаб, АК105, KN035, CS1001, талимоген лахерпарепвек, без ограничения лишь ими, при лечении солидных опухолей, выбранных из рака легких, почек, колоректального, желудка, меланомы, головы/шеи, щитовидной железы, поджелудочной железы, печени, простаты, мочевого пузыря, головного мозга, саркомы, молочной железы, яичников, шейки матки и эндометрия; и рака крови, выбранного из ОЛЛ, ХЛЛ, ОМЛ, ХМЛ и множественной миеломы. Аналогичная схема последовательного лечения с ожиданием в течение 0-7 дней, предпочтительно 0 дней или 7 дней, перед введением AL3818 или его фармацевтически приемлемых солей после введения вышеуказанных иммунотерапевтических агентов в качестве способа комбинированной терапии может обеспечивать синергетическое и комбинированное противоопухолевое действие. Проводили исследования в модели ксенотрансплантата опухоли в комбинации с антителом мыши PD-1; результаты для комбинации представлены на фиг. 2 и фиг. 3. Обычно ожидали от 50% до >100% регрессии при *in vivo* ингибировании активности опухоли в линиях клеток различных солидных опухолей, таких как рак легких (такой как, без ограничения: НМКРЛ и МКРЛ), почек, колоректальный, желудка, меланома, головы/шеи, щитовидной железы, поджелудочной железы, печени, простаты, мочевого пузыря, головного мозга, саркома, молочной железы, яичников и шейки матки; и рак крови, такой как ОЛЛ, ХЛЛ, ОМЛ, ХМЛ и множественная миелома.

Пример 16: комбинированная терапия AL3818 с иммунотерапевтическим агентом ниволумабом.

Введение AL3818 и ниволумаба начинали в день 1. Ниволумаб вводили путем инфузии в день 1 и день 15 дважды в 28 дней, для комбинированной терапии по-прежнему будут применять 21 дней в качестве одного цикла. Ниволумаб можно вводить путем инфузии в день 1 один раз в 28 дней, для комбинированной терапии по-прежнему будут применять 21 дней в качестве одного цикла. AL3818 вводили перорально со дня 1 по день 1 и не вводили со дня 15 по день 21 в течение 21-

дневного цикла. Ниволумаб вводили путем инфузии в день 1 и день 15 дважды в 28 дней в начальной дозе 240 мг дважды в 28 дней. Ниволумаб можно, необязательно, вводить путем инфузии в день 1

один раз в 28 дней в дозе 480 мг. AL3818 вводили перорально со дня 1 по день 14 в начальной дозе 12 мг.

Пример 17: исследование фазы I комбинированной терапии AL3818 и ниволумабом.

Лечение субъекта 001 (липосаркома), 002 (синовиальная саркома), 003 (ангиосаркома), 004 (лейомиосаркома), 005 (недифференцированная плеоморфная саркома) и 006 (лейомиосаркома) в дозе 10 мг перорально в дни 1-14 в комбинации с ниволумабом в день 1 и день 15 дважды в 28 дней в дозе 240 мг путем инфузии было завершено с одним фактом ДЛТ (субъект 002). Повышение дозы до 12 мг в комбинированной терапии с ниволумабом и субъекта с раком шейки матки и других субъектов с саркомой проводится в настоящее время.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий следующий режим введения:

химиотерапевтический агент на основе платины и другой химиотерапевтический агент, или каждый из них по отдельности, в комбинации с AL3818 или его фармацевтически приемлемыми солями в повторяющихся циклах с возможностью введения поддерживающей монотерапии AL3818 или его фармацевтически приемлемыми солями,

при этом AL3818 или его фармацевтически приемлемые соли вводят по схеме 14 дней в 21-дневном цикле лечения ежедневно со дня 8 по день 21 и 7 дней отсутствия лечения со дня 1 по день 7 в каждом цикле, и при этом химиотерапевтический агент вводят в первый день (день 1),

где указанный химиотерапевтический агент на основе платины выбран из карбоплатина и цисплатина, а другой химиотерапевтический агент выбран из паклитаксела, пэгилированного липосомального доксорубина (PLD) и топотекана.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанные химиотерапевтические агенты, применяемые для лечения, выбраны из карбоплатина и паклитаксела совместно или паклитаксела еженедельно.

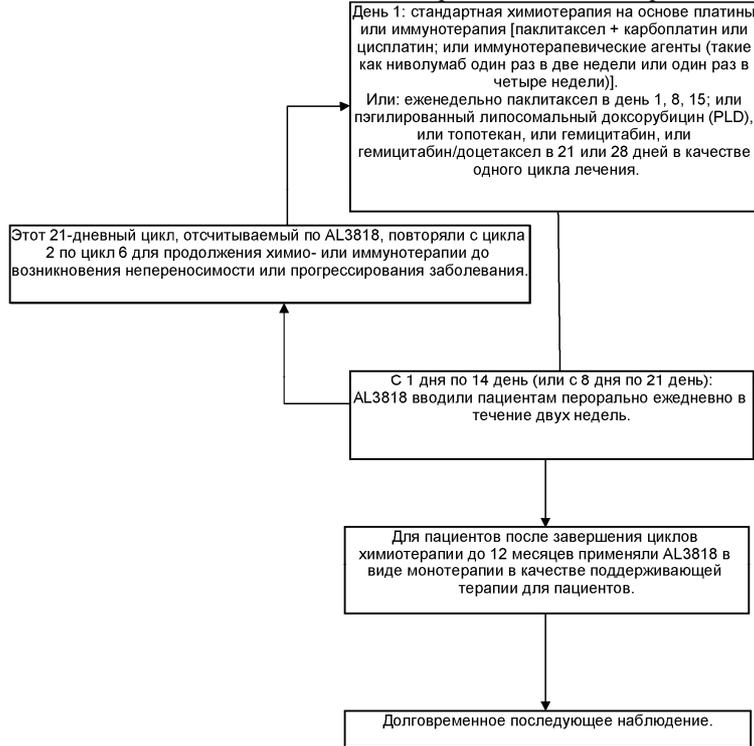
3. Способ по п.1, отличающийся тем, что после введения комбинации химиотерапевтического агента на основе платины и другого химиотерапевтического агента с AL3818 или его фармацевтически приемлемыми солями в течение 1-6 циклов следует поддерживающая монотерапия AL3818 или его фармацевтически приемлемыми солями до возникновения непереносимости или прогрессирования заболевания у пациента.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение AL3818 или его фармацевтически приемлемые соли вводят в суточной дозе 8 мг во время комбинированной терапии и 8 мг во время поддерживающей монотерапии.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение AL3818 или его фармацевтически приемлемые соли вводят в суточной дозе 8 мг во время комбинированной терапии и 10 мг или 12 мг во время поддерживающей монотерапии.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный рак включает рецидивирующий или распространенный рак эндометрия, яичников и шейки матки.

21-дневный цикл схемы комбинированной химиотерапии



Фиг. 1

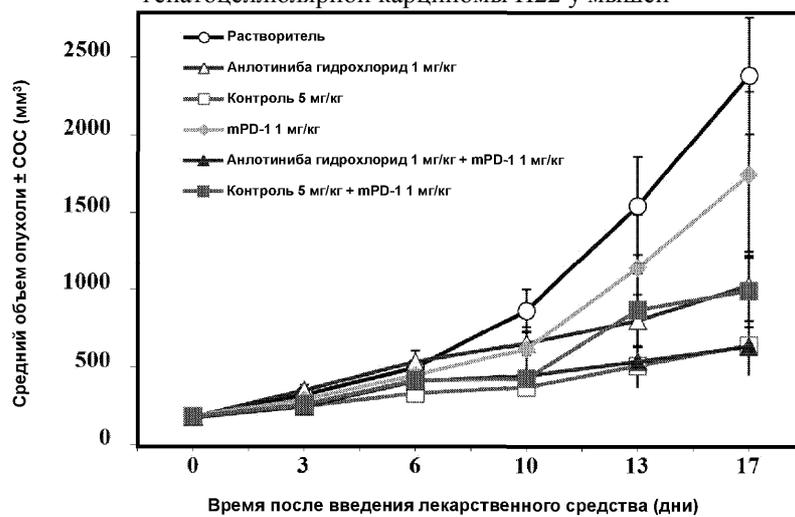
Эффективность применения отдельно анлотиниб гидрохлорид/контроль и в комбинации с антителом PD-1 для лечения подкожно имплантированной гепатоцеллюлярной карциномы H22 у мышей

Группа	Время введения	Путь введения	Средний объем опухоли (мм ³) D0	СОС	Средний объем опухоли (мм ³) D17	СОС	%T/C D17	Процент ингибирования (%)	Значение P	ЧО	ПО	Число животных в каждой группе в начале	Число животных в каждой группе в конце
Растворитель	QDx17	в.ж.	130.1	±5.7	2338.1	±376.4	-	-	-	0	0	10	10
Анлотиниб гидрохлорид 1 мг/кг	QDx17	в.ж.	131.4	±4.7	975.3	±224.9	38.3	61.7	0.0061	0	0	10	10
Контроль 5 мг/кг	QDx17	в.ж.	127.6	±4.0	590.8	±129.5	21.0	79.0	0.0004	0	0	10	10
mPD-1 1 мг/кг	D0,3,7,10,14	ВБ	135.9	±4.6	1696.1	±536.1	70.7	29.3	0.3363	0	2	10	10
Анлотиниб гидрохлорид 1 мг/кг + mPD-1 1 мг/кг	QDx17/D0,3,7,10,14	в.ж./ВБ	131.3	±3.0	583.9	±185.8	20.5	79.5	0.0006	1	1	10	10
Контроль 5 мг/кг + mPD-1 1 мг/кг	QDx17/D0,3,7,10,14	в.ж./ВБ	135.9	±6.4	942.4	±230.5	36.6	63.4	0.0053	1	0	10	10

Примечание: Случайное распределение по группам Анлотиниб гидрохлорид = AL3818 гидрохлорид = AL3818 бисгидрохлорид
 Первое время введения лекарственного средства составляло D0
 ВБ: внутривенная инъекция

Фиг. 2

Влияние отдельного применения анлотиниба гидрохлорида/контроль и в комбинации с антителом к PD-1 на рост подкожно имплантированной гепатоцеллюлярной карциномы H22 у мышей



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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