

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202393209** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2024.03.28**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.06.09**

(51) Int. Cl. *A61K 31/337* (2006.01)  
*A61K 31/5377* (2006.01)  
*A61K 31/555* (2006.01)  
*A61K 33/243* (2019.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОР EGFR ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ**

(31) **2108300.1; 2108302.7**

(32) **2021.06.10**

(33) **GB**

(86) **PCT/GB2022/051450**

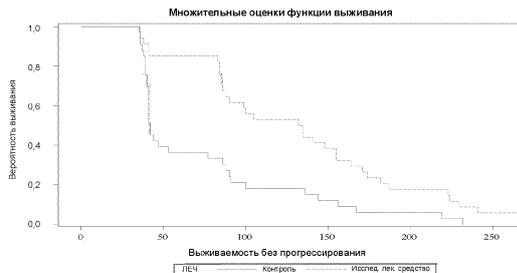
(87) **WO 2022/258977 2022.12.15**

(71) Заявитель:  
**НАТКО ФАРМА ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:  
**Ядла Шешу Бабу, Минени Правин  
Човдари, Гогола Венката Рамана,  
Наннапанени Венкая Човдари (IN)**

(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к лечению рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи (предпочтительно рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи) соединением, которое представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-ил]амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль. Изобретение также относится к лечению рака головы и шеи соединением, которое представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолин-4-ил]амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль, причем лечение рака головы и шеи включает уменьшение размера одной или более опухолей, связанных с раком головы и шеи.



**A1**

**202393209**

**202393209**

**A1**

## ИНГИБИТОР EGFR ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

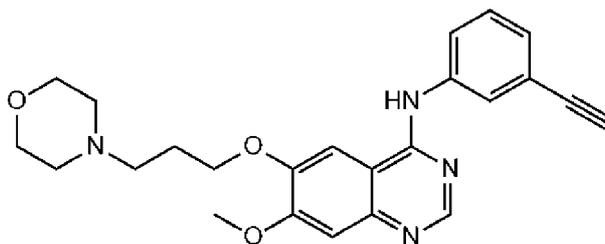
Настоящее изобретение относится к лечению рака головы и шеи.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

За последние несколько лет был достигнут значительный прогресс в лечении солидных опухолей. Тем не менее, многие формы рака остаются неизлечимыми и устойчивы к стандартным видам лечения. Рак головы и шеи — очень трудно поддающийся лечению вид рака, и варианты его лечения ограничены. Особенно трудно поддается лечению рецидивирующая плоскоклеточная карцинома головы и шеи. Для этого вида рака характерны высокий уровень смертности, высокий уровень заболеваемости (в частности, со снижением способности говорить и глотать), и для него отсутствует успешное лечение.

Рак головы и шеи и рецидивирующую и/или метастатическую плоскоклеточную карциному головы и шеи (в частности, когда рецидивирующая и/или метастатическая плоскоклеточная карцинома головы и шеи представляет собой рецидивирующую плоскоклеточную карциному головы и шеи) трудно лечить по ряду причин. Указанный рак является инфильтративным и многоочаговым, и это может препятствовать эффективной резекции. Рак головы и шеи и рецидивирующая и/или метастатическая плоскоклеточная карцинома головы и шеи (в частности, когда рецидивирующая и/или метастатическая плоскоклеточная карцинома головы и шеи представляет собой рецидивирующую плоскоклеточную карциному головы и шеи) также могут быть устойчивыми к стандартным видам терапии.

(3-Этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) представляет собой ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Структура NRC-2694 показана ниже.



Было обнаружено, что NRC-2694 эффективен при некоторых типах рака (WO 2009/090661 A1 и WO 2011/021212 A1). Также было обнаружено, что NRC-2694 вызывает от низкой до умеренной степени ингибирования роста линии клеток рака головы и шеи, пересаженной самкам бестимусных мышей (Parkinson *et al*, Antiviral Research 74 (2007) 43–50).

NRC-2694 можно вводить в виде дигидрохлорида NRC-2694 (известного как NRC-2694-A).

Эффективность специфических терапевтических агентов против различных видов рака предсказать невозможно. Было обнаружено, что ингибиторы киназ, активные против некоторых типов рака, неактивны против других типов рака. Сохраняется потребность в идентификации активного агента, эффективного в лечении рака головы и шеи, и, в частности, агента, способного вызывать регрессию опухоли и уменьшать размер опухоли. Уменьшение размера опухоли особенно важно при раке головы и шеи, поскольку это, вероятно, облегчит пациенту возможность говорить и глотать. Также сохраняется потребность в идентификации активного агента, который эффективен в лечении рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи.

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Было обнаружено, что NRC-2694 является эффективным средством лечения рака головы и шеи и плоскоклеточной карциномы головы и шеи. NRC-2694 способен уменьшать размер опухолей, связанных с раком головы и шеи, и улучшать исходы для пациентов. Это важный шаг вперед в лечении рака головы и шеи. NRC-2694 также способен ингибировать рост опухоли и/или уменьшать размер опухолей, связанных с плоскоклеточной карциномой головы и шеи, и улучшать исходы для пациентов. Это важный прогресс в лечении

плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака с высоким уровнем смертности и малым количеством эффективных вариантов лечения.

Соответственно, в настоящем изобретении предложено соединение для применения в лечении рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи (Р/М ПКГШ) у пациента, причем указанное соединение представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно указанная рецидивирующая и/или метастатическая плоскоклеточная карцинома головы и шеи представляет собой рецидивирующую плоскоклеточную карциному головы и шеи.

Соответственно, изобретение дополнительно относится к соединению для применения в лечении рака головы и шеи у пациента, причем соединение представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль; и лечение рака головы и шеи включает уменьшение размера одной или более опухолей, связанных с раком головы и шеи.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

На фиг. 1 показаны оценки выживаемости без прогрессирования заболевания по методу Каплана — Мейера.

На фиг. 2 показаны результаты оценки эффективности у пациентов, которые продолжали участие на стадии II (монотерапия).

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТАБЛИЦ**

В таблице 1 представлены сводные данные по оценке опухоли у пяти пациентов с рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи, которые обсуждаются в Примере 1.

В таблице 2 представлены демографические данные пациентов в исследовании из Примера 2.

В таблице 3 приведены данные по выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) для исследования из Примера 2.

В таблице 4 представлены данные по частоте объективных ответов (ЧОО) для исследования из Примера 2.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

NRC-2694 имеет систематическое название (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин. NRC-2694 также может называться N-(3-этинилфенил)-7-метокси-6-[3-(4-морфолинил)пропокси]-4-хиназолинамином. NRC-2694 и его соли могут быть получены с помощью стандартных методик синтеза. Синтез NRC-2694 описан в WO 2011/021212 A1.

Соединение представляет собой NRC-2694 или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтически приемлемая соль обычно представляет собой фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль. Как правило, указанное соединение представляет собой гидрохлоридную соль NRC-2694. Например, указанное соединение может представлять собой моногидрохлорид NRC-2694 (NRC-2694-B) или дигидрохлорид NRC-2694 (NRC-2694-A).

Предпочтительно соединение представляет собой дигидрохлорид NRC-2694 (NRC-2694-A).

Рак, который лечат, представляет собой рак головы и шеи. Рак головы и шеи может представлять собой карциному головы и шеи, лимфому головы и шеи, аденокарциному головы и шеи или саркому головы и шеи. Как правило, рак представляет собой карциному головы и шеи.

Рак, который лечат, может представлять собой, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи. Другие формы рака головы и шеи включают лимфому головы и шеи, аденокарциному головы и шеи и саркому головы и шеи.

Рак, который лечат, может представлять собой рецидивирующий и/или метастатический рак и, в частности, рецидивирующую и/или метастатическую плоскоклеточную карциному головы и шеи. Таким образом, плоскоклеточная карцинома головы и шеи может представлять собой плоскоклеточную карциному головы и шеи, которая рецидивировала и/или метастазировала после лечения предыдущего случая плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациента. Предпочтительно рак, который лечат, может представлять собой

рецидивирующий рак и, в частности, рецидивирующую плоскоклеточную карциному головы и шеи. Таким образом, плоскоклеточная карцинома головы и шеи может представлять собой плоскоклеточную карциному головы и шеи, которая рецидивировала после лечения предыдущего случая плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациента. Как правило, рецидивирующая опухоль или очаг развились в течение десятилетнего периода после завершения лечения для удаления, уничтожения или уменьшения размеров более ранних опухолей или очагов. Например, пациент мог ранее страдать от плоскоклеточной карциномы головы и шеи в течение десятилетнего периода, пятилетнего периода или двухлетнего периода перед началом лечения рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи указанным соединением.

Рецидивирующая плоскоклеточная карцинома головы и шеи может представлять собой плоскоклеточную карциному головы и шеи, которая рецидивировала после предыдущего лечения плоскоклеточной карциномы головы и шеи. Например, пациент мог ранее лечиться по поводу плоскоклеточной карциномы головы и шеи ингибитором EGFR (например, эрлотинибом, гефитинибом, лапатинибом, цетуксимабом или вандетанибом, предпочтительно цетуксимабом), иммунотерапией (например, пембролизумабом или ниволумабом), опухоли-агностической терапией (например, ларотректинибом) или химиотерапией (например, 5-фторурацилом, гемцитабином, цисплатином, карбоплатином, паклитакселом или доцетакселом).

Например, пациент мог ранее лечиться по поводу рака головы и шеи (например, плоскоклеточной карциномы головы и шеи) цетуксимабом, пембролизумабом или ниволумабом. Пациент мог ранее лечиться по поводу рака головы и шеи или плоскоклеточной карциномы головы и шеи с помощью лучевой терапии или хирургического вмешательства. Пациент мог ранее получать химиотерапию, например, химиотерапию паклитакселом в комбинации с цисплатином или карбоплатином.

Пациенты с раком головы и шеи (например, рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи) обычно имеют одну или более опухолей (очагов или

карцином) в голове и шее. Пациент может иметь одну или более опухолей, выбранных из опухоли гортани, опухоли гортаноглотки, опухоли носовой полости, опухоли придаточной пазухи, опухоли носоглотки, опухоли полости рта, опухоли ротоглотки и опухоли слюнной железы. У пациента может быть рак гортани, гипофарингеальный рак, рак носовой полости, рак придаточной пазухи, рак носоглотки, рак полости рта, рак ротоглотки или рак слюнной железы.

Рак головы и шеи может представлять собой метастатический рак. Например, рак головы и шеи может представлять собой метастатическую рецидивирующую плоскоклеточную карциному головы и шеи. Рак головы и шеи может метастазировать в лимфатические узлы, легкое, головной мозг, печень или кости или любой другой орган человеческого тела.

Рак головы и шеи может находиться на любой стадии. Рак головы и шеи может представлять собой рак стадии I, стадии II, стадии III или стадии IV. Например, рак головы и шеи может представлять собой рак стадии III или стадии IV.

Рецидивирующая плоскоклеточная карцинома головы и шеи может представлять собой метастатическую рецидивирующую плоскоклеточную карциному головы и шеи. Рецидивирующая плоскоклеточная карцинома головы и шеи может метастазировать в лимфатические узлы, легкое, головной мозг, печень или кости или любой другой орган человеческого тела.

Рецидивирующая плоскоклеточная карцинома головы и шеи может находиться на любой стадии. Рецидивирующая плоскоклеточная карцинома головы и шеи может представлять собой рак стадии I, стадии II, стадии III или стадии IV. Например, рецидивирующая плоскоклеточная карцинома головы и шеи может представлять собой рак стадии III или стадии IV.

Лечение рака головы и шеи может включать уменьшение размера одной или более опухолей, связанных с раком головы и шеи. Таким образом, лечение может вызывать регрессию опухоли при раке головы и шеи. Лечение рака головы и шеи может включать уменьшение количества опухолей или очагов, присутствующих в голове и шее пациента. Лечение рака головы и шеи может дополнительно включать облегчение, ослабление выраженности или предотвращение усугубления симптомов рака головы и шеи. Лечение рака

головы и шеи может дополнительно включать уменьшение прогрессирования рака головы и шеи. Лечение рака головы и шеи может дополнительно включать предотвращение метастазирования рака головы и шеи. Лечение рака головы и шеи может включать уменьшение размера опухоли, связанной с метастазированием рака головы и шеи.

Лечение рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи может включать облегчение, ослабление выраженности или предотвращение усугубления симптомов рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи. Лечение рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи может включать облегчение, ослабление выраженности или предотвращение усугубления симптомов рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи. Как правило, лечение рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи включает уменьшение прогрессирования рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи. Лечение рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи может включать предотвращение или подавление роста опухоли, связанной с рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи, или уменьшение размера опухоли, связанной с рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи. Лечение рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи может включать предотвращение метастазирования рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи. Предпочтительно лечение рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи включает уменьшение размера опухоли, связанной с рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи. Таким образом, лечение может вызывать регрессию опухоли при рецидивирующей плоскоклеточной карциноме головы и шеи. Лечение рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи может включать уменьшение количества опухолей или очагов, присутствующих в голове и шее пациента. Лечение рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи может включать уменьшение размера опухоли, связанной с метастазированием рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи.

Когда лечение уменьшает размер опухоли, связанной с раком головы и шеи или рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи (причем предпочтительно рецидивирующая и/или метастатическая плоскоклеточная карцинома головы и шеи представляет собой рецидивирующую плоскоклеточную карциному головы и шеи), размер опухоли обычно уменьшается от исходного уровня по меньшей мере на 10%. Исходный уровень представляет собой размер опухоли на дату первого начала лечения указанным соединением или до этой даты. Например, исходным уровнем может быть размер опухоли, измеренный с помощью КТ, МРТ или ПЭТ до первого начала лечения (например, в течение двух недель до первого начала лечения). Размер опухоли обычно измеряют в соответствии с версией 1.1 критериев RECIST (например, как описано в публикации Eisenhauer *et al*, *European Journal of Cancer* 45 (2009) 228-247). Таким образом, размер опухоли может уменьшиться по меньшей мере на 10 мм.

Ответ на лечение указанным соединением может быть полным ответом, частичным ответом или стабилизацией заболевания в соответствии с версией 1.1 критериев RECIST. Предпочтительно ответ представляет собой частичный ответ или полный ответ. Полный ответ может включать исчезновение всех целевых очагов. Частичный ответ может включать уменьшение суммы диаметров целевых очагов по меньшей мере на 30%.

Лечение может обеспечить выживаемость без прогрессирования в течение по меньшей мере 45 дней, по меньшей мере 60 дней, по меньшей мере 120 дней или по меньшей мере 180 дней.

Уменьшение размера опухоли может представлять собой уменьшение на более чем 20%, более чем 30% или более чем 50% по сравнению с исходным уровнем. Уменьшение размера опухоли может наблюдаться через 30 дней лечения, через 45 дней лечения или через 60 дней лечения.

Указанное соединение может быть эффективным в лечении рака головы и шеи у пациентов, у которых другие способы лечения не были успешными. Таким образом, рак головы и шеи может представлять собой рак головы и шеи, который устойчив к лучевой терапии и/или химиотерапии. Например, пациент мог ранее подвергаться лучевой терапии или химиотерапии для лечения рака

головы и шеи, и ответ на лучевую терапию или химиотерапию мог представлять собой «ответ отсутствует» или «стабилизация заболевания».

Было обнаружено, что указанное соединение эффективно в лечении рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациентов, у которых другие способы лечения не были успешными. Таким образом, рецидивирующая плоскоклеточная карцинома головы и шеи может представлять собой рецидивирующую плоскоклеточную карциному головы и шеи, устойчивую к лучевой терапии и/или химиотерапии. Например, пациент мог ранее подвергаться лучевой терапии или химиотерапии для лечения рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи, и ответ на лучевую терапию или химиотерапию мог представлять собой «ответ отсутствует» или «стабилизация заболевания».

Рак головы и шеи может быть устойчивым к лечению эрлотинибом и/или гефитинибом. Рецидивирующая плоскоклеточная карцинома головы и шеи может быть устойчивой к лечению эрлотинибом и/или гефитинибом.

Лечение может снижать множественную лекарственную устойчивость, например, во время химиотерапии. Например, лечение может снижать устойчивость к цисплатину, карбоплатину или паклитакселу.

Пациент мог получить по меньшей мере одну линию противораковой терапии до лечения указанным соединением. Пациент мог получить по меньшей мере две линии противораковой терапии до лечения указанным соединением.

Линии противораковой терапии могут быть выбраны из лечения ингибитором EGFR, отличным от NRC-2694 (например, эрлотинибом, гефитинибом, лапатинибом, цетуксимабом или вандетанибом, предпочтительно цетуксимабом), лечения иммунотерапией (например, пембролизумабом или ниволумабом), лечения опухоли-агностической терапией (например, ларотректинибом) и лечения химиотерапией (например, гемцитабином, 5-фторурацилом, цисплатином, карбоплатином, паклитакселом или доцетакселом).

Пациент мог иметь диагноз рака головы и шеи в течение более чем шести месяцев, более чем одного года, более чем двух лет или более чем трех лет. Пациент мог иметь диагноз рецидивирующей и/или метастатической

плоскоклеточной карциномы головы и шеи в течение более чем одного месяца, более чем шести месяцев, более чем одного года, более чем двух лет или более чем трех лет. В частности, у пациента могла быть диагностирована рецидивирующая плоскоклеточная карцинома головы и шеи в течение более чем одного месяца, более чем шести месяцев, более чем одного года, более чем двух лет или более чем трех лет.

Пациент, как правило, представляет собой пациента-человека. Пациент может быть мужского или женского пола. Возраст пациента обычно составляет по меньшей мере 18 лет, например, от 30 до 70 лет или от 40 до 60 лет.

Соединение можно вводить в различных лекарственных формах. Указанное соединение можно вводить перорально, например, в виде таблетки, капсулы, пастилки, таблетки для рассасывания, водной или масляной суспензии, диспергируемого порошка или в виде гранул. В качестве альтернативы, указанное соединение можно вводить парентерально, например, подкожно, внутривенно, внутримышечно, интратернально, трансдермально или путем инфузии. Указанное соединение также можно вводить в виде суппозитория.

Указанное соединение обычно вводят перорально. Указанное соединение предпочтительно вводят в форме таблетки.

Указанное соединение, как правило, приготовлено в виде лекарственной формы для введения с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Например, твердые пероральные формы могут содержать вместе с активным соединением разбавители, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазывающие вещества, например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связующие агенты; например, крахмалы, арабские камеди, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; дезагрегирующие агенты, например крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или крахмалгликолят натрия; шипучие смеси; красители; подсластители; смачивающие агенты, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и в целом нетоксичные и фармакологически неактивные субстанции, применяемые в фармацевтических составах. Такие фармацевтические препараты могут

быть получены известным способом, например, путем смешивания, гранулирования, таблетирования, нанесения сахарного покрытия или нанесения пленочного покрытия.

Жидкие дисперсии для перорального введения могут представлять собой сироп, эмульсию или суспензию. Сироп может содержать в качестве носителя, например, сахарозу или сахарозу с глицерином и/или маннитом и/или сорбитом.

Суспензии и эмульсии могут содержать в качестве носителя, например, натуральную камедь, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт. Суспензия или раствор для внутримышечных инъекций могут содержать вместе с активным соединением фармацевтически приемлемый носитель, например, стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например, пропиленгликоль, и, при необходимости, подходящее количество лидокаина гидрохлорида.

Растворы для инъекций или инфузий могут содержать в качестве носителя, например, стерильную воду или предпочтительно они могут быть в форме стерильных водных изотонических солевых растворов.

Указанное соединение можно вводить пациенту столько раз, сколько требуется для лечения рака головы и шеи или рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи (причем предпочтительно рецидивирующая и/или метастатическая плоскоклеточная карцинома головы и шеи представляет собой рецидивирующую плоскоклеточную карциному головы и шеи). Соединение можно вводить один или два раза в неделю или один, два, три или четыре раза в сутки. Как правило, указанное соединение вводят пациенту один или два раза в сутки. Предпочтительно указанное соединение вводят пациенту один раз в сутки.

Пациенту вводят терапевтически эффективное количество указанного соединения. Типичная доза составляет от 1 мг/сут до 1000 мг/сут в зависимости от возраста и массы тела пациента, подлежащего лечению, степени тяжести рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи и частоты и пути введения. Как правило, указанное соединение вводят пациенту-человеку в дозе от 50 мг/сут до 500 мг/сут. Предпочтительно

указанное соединение вводят пациенту в дозе от 100 мг/сут до 400 мг/сут. Например, суточная доза может составлять от 75 мг/сут до 125 мг/сут, от 125 мг/сут до 175 мг/сут, от 175 мг/сут до 225 мг/сут, от 225 мг/сут до 275 мг/сут, от 275 мг/сут до 325 мг/сут, от 325 мг/сут до 375 мг/сут, от 375 мг/сут до 425 мг/сут или от 425 мг/сут до 475 мг/сут. Суточная доза может составлять приблизительно 100 мг/сут, приблизительно 125 мг/сут, приблизительно 150 мг/сут, приблизительно 175 мг/сут, приблизительно 200 мг/сут, приблизительно 225 мг/сут, приблизительно 250 мг/сут, приблизительно 275 мг/сут, приблизительно 300 мг/сут, приблизительно 325 мг/сут, приблизительно 350 мг/сут, приблизительно 375 мг/сут, приблизительно 400 мг/сут, приблизительно 425 мг/сут, приблизительно 450 мг/сут, приблизительно 475 мг/сут или приблизительно 500 мг/сут. Указанное соединение можно вводить пациенту-человеку натощак или с пищей. Указанное соединение можно вводить пациенту-человеку с пищей или независимо от приема пищи.

Указанное соединение можно вводить пациенту в дозе от 200 мг/сут до 400 мг/сут. Указанное соединение можно вводить пациенту в дозе от 250 мг/сут до 350 мг/сут. Предпочтительно указанное соединение вводят пациенту в дозе от 275 мг/сут до 325 мг/сут. Например, в сутки можно вводить приблизительно 300 мг указанного соединения. Указанное соединение можно вводить в виде одной или более доз в сутки. Как правило, указанное соединение вводят пациенту в количестве от 275 мг до 325 мг в виде однократной дозы один раз в сутки. Указанное соединение можно вводить один раз в сутки в течение по меньшей мере 5 дней, например, один раз в сутки в течение периода от 1 месяца до 6 месяцев.

Указанное соединение можно вводить в качестве монотерапии. В альтернативном варианте указанное соединение можно вводить как часть комбинированной терапии, например, вместе с лучевой терапией, иммунотерапией (например, пембролизумабом или ниволумабом), опухоле-агностической терапией (например, ларотректинибом), химиотерапией (например, 5-фторурацилом, гемцитабином, цисплатином, карбоплатином, паклитакселом или доцетакселом) или с комбинацией перечисленного. Указанное соединение можно вводить как часть комбинированной терапии с

химиотерапией, например, как часть комбинированной терапии с одним или более из 5-фторурацила, гемцитабина, цисплатина, карбоплатина, паклитаксела и доцетаксела. Химиотерапия может включать введение одного или более из цисплатина, карбоплатина и паклитаксела. Указанное соединение можно, например, вводить в комбинации с (a) цисплатином и паклитакселом или (b) карбоплатином и паклитакселом.

Комбинированная терапия может включать одновременное или отдельное введение двух видов лечения. Например, пациент может проходить химиотерапию во время введения указанного соединения. Химиотерапию можно, например, вводить отдельно от лечения указанным соединением, например, один раз каждые две-пять недель.

Соответственно, в настоящем изобретении предложено соединение для применения в лечении, определенном в настоящей заявке, в комбинации с химиотерапией. Указанное соединение может быть предназначено для применения в лечении, определенном в настоящей заявке, в комбинации с (a) цисплатином и паклитакселом или (b) карбоплатином и паклитакселом. В настоящем изобретении также предложена химиотерапия для применения в лечении, определенном в настоящей заявке, в комбинации с указанным соединением. Также предложен продукт, содержащий (i) указанное соединение и (ii) цисплатин и паклитаксел или карбоплатин и паклитаксел, для применения в одновременном, последовательном или отдельном лечении заболевания, определенного в настоящей заявке. Пациент может проходить химиотерапию (a) цисплатином и паклитакселом или (b) карбоплатином и паклитакселом во время введения указанного соединения.

Цисплатин или карбоплатин можно вводить в дозе от 25 мг/м<sup>2</sup> до 175 мг/м<sup>2</sup> общей площади поверхности тела, например, от 75 мг/м<sup>2</sup> до 125 мг/м<sup>2</sup> общей площади поверхности тела. Паклитаксел можно вводить в дозе от 100 мг/м<sup>2</sup> до 250 мг/м<sup>2</sup> общей площади поверхности тела, например, от 150 мг/м<sup>2</sup> до 200 мг/м<sup>2</sup> общей площади поверхности тела.

Изобретение также относится к способу лечения рака головы и шеи у пациента, включающему введение пациенту указанного соединения, представляющего собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-

ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль, причем лечение рака головы и шеи включает уменьшение размера одной или более опухолей, связанных с раком головы и шеи. В изобретении также предложено применение соединения в получении лекарственного средства для лечения рака головы и шеи у пациента, причем указанное соединение представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-ил-пропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль, и при этом лечение рака головы и шеи включает уменьшение размера одной или более опухолей, связанных с раком головы и шеи. Рак, пациент, соединение и лечение могут быть такими, как определено в настоящей заявке для указанного соединения для применения согласно изобретению.

Изобретение также относится к способу лечения рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациента, включающему введение пациенту соединения, представляющего собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль. В частности, изобретение также относится к способу лечения рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациента, включающему введение пациенту соединения, представляющего собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль. Изобретение также относится к применению соединения в получении лекарственного средства для лечения рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациента, причем соединение представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль. В частности, изобретение также относится к применению соединения в получении лекарственного средства для лечения рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациента, причем соединение представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль. Карцинома, пациент, соединение и лечение могут быть такими, как определено в настоящей заявке для указанного соединения для применения согласно изобретению.

Изобретение более подробно описано в следующем примере, который не предназначен для ограничения объема формулы изобретения.

## **ПРИМЕРЫ**

### **Пример 1**

#### *Краткое описание*

Было проведено клиническое исследование I фазы для оценки безопасности, фармакокинетики и противоопухолевой активности NRC-2694-A (дигидрохлорид NRC-2694) у пациентов с рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи.

#### *Цели*

Основные: определить максимально переносимую дозу (МПД) и дозолIMITИРУЮЩУЮ ТОКСИЧНОСТЬ (ДЛТ) NRC-2694-A, вводимого перорально один раз в сутки.

Дополнительные: оценить фармакокинетику и противоопухолевую активность однократных и многократных доз NRC-2694-A.

#### *Исследуемая популяция*

Пациенты с подтвержденным диагнозом распространенных солидных злокачественных новообразований, для которых не существует стандартных вариантов терапии.

#### *Критерии участия в исследовании*

Критерии включения были следующими.

- Пациенты были в возрасте  $\geq 18$  лет, с ожидаемой продолжительностью жизни  $\geq 8$  недель.
- Показатель функционального состояния по шкале ECOG был равен 2 или менее.
- Достаточный костномозговой резерв (количество лейкоцитов не менее  $3000/\text{мм}^3$ , количество нейтрофилов  $\geq 2000/\text{мм}^3$ , количество тромбоцитов

$\geq 100\ 000/\text{мм}^3$  и уровень гемоглобина 8,0 г/дл), функция почек (сывороточный креатинин в норме), функция печени [уровень общего билирубина в  $\leq 2$  раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН) и уровни трансаминаз в сыворотке в  $\leq 2,5$  раза превышают ВГН/ $\leq 5$  раз в случае метастазов в печени и/или обтурационной желтухи]. Пациенты должны иметь отрицательный результат теста на ВИЧ, HbsAg и беременность (для пациенток).

- Пациенты, которые не получали химиотерапию в течение 14 дней (6 недель в случае нитрозомочевины или митомицина С) и лучевую терапию в течение 3 недель и которые не подвергались хирургическому вмешательству в течение 2 недель перед введением дозы.
- Пациенты были готовы практиковать меры предупреждения беременности во время лечения и в течение 2 месяцев после лечения.

Критерии исключения были следующими.

- Пациенты с серьезными заболеваниями, включая активные сердечные, печеночные, эндокринные, почечные или психиатрические расстройства, неадекватно контролируемые текущей терапией.
- Пациенты с метастазами в головной мозг или первичными злокачественными новообразованиями в ЦНС.
- Сопутствующая терапия рака (лучевая терапия, химиотерапия и т. д.)
- Пациентки, которые были беременны или кормили грудью.
- Любое состояние, включая наличие отклонений результатов лабораторных анализов, которое подвергнет субъекта неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании, и которое может затруднить оценку токсичности или измененного метаболизма лекарственного средства.
- Нарушение функции желудочно-кишечного тракта, которое может значительно изменить всасывание исследуемого препарата, а также применение лекарственного средства, изменяющего pH желудка (легкие антациды разрешались, если они принимались за 4 часа до или через 4 часа после введения исследуемого препарата).

*Дизайн исследования*

Было проведено открытое проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование с повышением дозы. Начальная доза, выбранная для этого исследования, составляла 100 мг/сут, а максимальная полученная доза составила 500 мг/сут. Соответствующие критериям участия субъекты находились в отделении больницы в течение 12 дней, после чего пациенты, которые нормально переносили препарат, проходили внебольничное (амбулаторное) лечение.

#### *Оценка исходов*

Безопасность: оценки проводили в период 7 дней перед введением исследуемого препарата, а затем в дни 12, 18, 24, 30, 45, 60, 75 и 90. Однако для оценки ДЛТ и МПД рассматривали данные по безопасности за первые 30 дней.

Оценка фармакокинетики: оценку содержания NRC-2694 в плазме проводили при помощи валидированного метода ЖХ-МС/МС. На основании данных о концентрации в плазме рассчитывали фармакокинетические переменные некомпартментной модели, а именно площадь под фармакокинетической кривой (AUC), максимальную концентрацию в плазме ( $C_{max}$ ), время достижения максимальной концентрации в плазме ( $T_{max}$ ) и константу скорости элиминации, объем распределения, период полувыведения и клиренс для однократной дозы (в день 1), а также в равновесном состоянии (в день 12). Образцы крови отбирали перед введением дозы, через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12 и 24 ч в предварительно наполненные  $K_2$  ЭДТА вакутейнеры.

Оценка опухоли: изменение размера оцениваемой опухоли относительно исходного уровня оценивали в соответствии с критериями RECIST (версия 1.1).

#### *Результаты*

Сводная информация об оценке опухоли у пяти пациентов с рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи приведена в таблице 1.

№ субъекта	Диагноз	Кол-во завершённых дней	Исход

0202	Рак головы и шеи	120	Стабилизация заболевания
0207	Рак головы и шеи	79	Стабилизация заболевания
0211	Рак головы и шеи	120	Стабилизация заболевания
0212	Рак головы и шеи	120	Частичный ответ
0216	Рак головы и шеи	120	Стабилизация заболевания

Таблица 1

Четыре пациента с рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи завершили 120 дней исследования. Частичный ответ с уменьшением размера опухоли в соответствии с критериями RECIST наблюдался у одного пациента (регрессия опухоли). У остальных пациентов наблюдалась стабилизация заболевания.

Фармакокинетические данные показали дозозависимое увеличение концентрации в интервале доз от 100 мг/сут до 500 мг/сут для концентраций как в день 1, так и в день 12.

### *Заключение*

Для однократного ежедневного введения NRC-2694-A продемонстрирован приемлемый профиль безопасности. Для NRC-2694-A наблюдалась пропорциональная дозе зависимость фармакокинетических показателей. МПД NRC-2694-A составила 400 мг/сут. NRC-2694-A продемонстрировал хороший объективный ответ и вызывал уменьшение размера опухоли или прекращение увеличения размера опухоли у пациентов с рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи.

### **Пример 2**

Было проведено клиническое исследование II фазы для оценки эффективности и безопасности NRC-2694-A у пациентов с рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи.

### *Вводная информация*

Рак головы и шеи начинается в плоскоклеточных клетках, которые выстилают влажные поверхности слизистых оболочек внутри областей головы и шеи (например, внутри рта, носа и горла). Согласно оценкам, ежегодно возникает приблизительно 66 470 новых случаев рака полости рта, глотки или гортани, на которые приходится приблизительно 3,5% новых случаев рака в Соединенных Штатах Америки. По оценкам, за тот же период может произойти 15 050 случаев смерти от рака головы и шеи (ГиШ). Плоскоклеточная карцинома или ее вариант являются гистопатологическим типом более чем в 90% этих опухолей.

NRC-2694-A представляет собой малую органическую молекулу, имеющую название IUPAC дигидрохлорид N-(3-этинилфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)-хиназолин-4-амин. Это ингибитор тирозинкиназы для перорального применения, относящийся к классу хиназолинов-ингибиторов EGFR. Усиленная передача сигналов через EGFR часто встречается в опухолях у человека и может быть вызвана различными механизмами. Поскольку усиленная передача сигналов через EGFR играет важную роль в канцерогенезе, ингибирование этого процесса является рациональным подходом к разработке нового химического соединения для лечения таких злокачественных новообразований.

### *Цели исследования*

Основная цель: основная цель заключалась в оценке эффективности NRC-2694-A в комбинации со схемой лечения соединениями платины и паклитакселом в сравнении со схемой лечения только соединениями платины и паклитакселом с точки зрения выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) у пациентов с рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи (Р/М ПКГШ).

Дополнительные цели: дополнительными целями были (а) сравнение частоты объективных ответов у пациентов с Р/М ПКГШ, получавших NRC-2694-A в комбинации со схемой соединения платины плюс паклитаксел, по сравнению со схемой только соединения платины плюс паклитаксел, и (b) сравнение безопасности и переносимости указанных двух схем лечения.

### *Методология*

Исследование представляло собой открытое проспективное рандомизированное многоцентровое исследование NRC-2694-A II фазы с активным контролем у пациентов с гистологически/цитологически подтвержденной ПКГШ с рентгенологически подтвержденным прогрессированием (рецидив и/или метастазирование).

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с ожидаемой продолжительностью жизни  $\geq 3$  месяцев, с рецидивирующим и/или метастатическим заболеванием, для которых была запланирована схема лечения цисплатином/карбоплатином в комбинации с паклитакселом. Те, кто соответствовал всем критериям включения и не соответствовал всем критериям исключения, были рандомизированы для получения либо химиотерапии + NRC-2694-A (группа исследуемого препарата), либо только химиотерапии (контрольная группа).

- **Группа I (группа исследуемого препарата):** NRC-2694-A + цисплатин/карбоплатин и паклитаксел
- **Группа II (контрольная группа):** цисплатин/карбоплатин и паклитаксел

В ходе исследования 300 мг NRC-2694-A вводили один раз в сутки утром независимо от приема пищи, запивая 240 мл воды. Доза цисплатина составляла  $100 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела в виде внутривенной инфузии в течение часа. В соответствии с альтернативным вариантом, доза карбоплатина была основана на целевой площади под кривой (AUC), эквивалентной  $5 \text{ мг/мл/мин}$ , в виде инфузии в течение 1 часа. Выбор соединения платины был оставлен на усмотрение исследователя и зависел от типа соединения платины, полученного во время предшествующей терапии, во

избежание повторения. Паклитаксел вводили в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела в виде инфузии в течение 3 часов.

- **Монотерапия:** после завершения 6 циклов химиотерапии в контрольной группе или в группе исследуемого препарата пациенты получали 300 мг NRC-2694-A один раз в сутки в качестве монотерапии.

#### *Критерии участия в исследовании*

Критерии включения:

1. Пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с ожидаемой продолжительностью жизни  $\geq 3$  месяцев, с рецидивирующим и/или метастатическим заболеванием, для которых была запланирована схема лечения цисплатином/карбоплатином в комбинации с паклитакселом. Также могли участвовать получавшие паллиативную помощь.
2. Показатель функционального состояния по шкале ECOG (Восточной объединенной онкологической группы)  $\leq 2$ .
3. Гистологически подтвержденная плоскоклеточная карцинома головы и шеи. Первичная локализация включает полость рта, ротоглотку, носоглотку, гортаноглотку, гортань и придаточные пазухи носа.
4. Достаточный костномозговой резерв (количество лейкоцитов (WBC) не менее 3000/мм<sup>3</sup>, количество нейтрофилов  $\geq 2000$ /мм<sup>3</sup>, количество тромбоцитов  $\geq 100\ 000$ /мм<sup>3</sup> и уровень гемоглобина 8,0 г/дл), функция почек (сывороточный креатинин в норме), функция печени [уровень общего билирубина в  $\leq 2$  раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН) и уровни трансаминаз в сыворотке в  $\leq 2,5$  раза превышают ВГН/ $\leq 5$  раз в случае метастазов в печени и/или обтурационной желтухи].
5. Пациенты не получали химиотерапию в течение 30 дней (6 недель в случае нитрозомочевины или митомицина С) и лучевую терапию в течение 3 недель и не подвергались хирургическому вмешательству в течение 2 недель перед введением дозы.
6. Измеримый очаг в соответствии с пересмотренными критериями RECIST (версия 1.1).

7. Пациенты, ранее получавшие первичную лучевую терапию, соответствовали критериям участия, если локорегионарный рецидив находился в области облучения и возник по меньшей мере через 6 месяцев после завершения терапии. Если рецидив был вне области облучения, пациент соответствовал критериям участия по меньшей мере через 3 месяца после завершения терапии.
8. Готовность практиковать меры предупреждения беременности во время лечения и в течение 2 месяцев после лечения.
9. Пациенты с отрицательным результатом теста на ВИЧ, HBsAg, ВГС и беременность (для пациенток).

*Критерии исключения:*

1. Пациенты с серьезными заболеваниями, включая активные сердечные, печеночные, эндокринные, почечные или психиатрические расстройства, неадекватно контролируемые текущей терапией.
2. Пациенты с метастазами в головной мозг или первичными злокачественными новообразованиями в ЦНС (центральной нервной системе). Рентгенологическая оценка метастазов в головной мозг проводилась только при наличии у пациента симптомов.
3. Предшествующая терапия, нацеленная на EGFR, предшествующие экспериментальные агенты для лечения рецидивирующего или метастатического заболевания, другие сопутствующие экспериментальные агенты, другое сопутствующее противораковое лечение.

*Критерии оценки*

*Оценка эффективности:*

- Ответ опухоли оценивали с помощью КТ или МРТ на исходном уровне и в конце каждого 6-недельного периода (перед началом следующего цикла) после начала лечения, вплоть до прогрессирования заболевания.

- Выживаемость без прогрессирования рассматривалась как время от даты рандомизации до даты прогрессирования или до даты смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.
- Прогрессирование заболевания оценивали по критериям RECIST версии 1.1.2
- Частота объективных ответов рассматривалась как процент пациентов в каждой группе, достигших полного или частичного ответа на лечение.
  - Полный ответ (ПО): исчезновение всех целевых очагов.
  - Частичный ответ (ЧО): уменьшение суммы диаметров целевых очагов по меньшей мере на 30%.

Оценка безопасности:

Нежелательные явления отслеживались на протяжении всего исследования. Классификация нежелательных явлений проводилась в соответствии с NCI CTCAE версии 5.0 (от 27 ноября 2017 г.).

### ***Результаты***

Всего в исследование было включено 90 пациентов. Из этих пациентов 45 пациентов находились в группе I (NRC-2694-A + химиотерапия) и 45 пациентов — в группе II (только химиотерапия). Из 45 пациентов в группе I 40 пациентов были мужского пола и 5 женского, медиана возраста составила 50 лет (31–66). Из 45 пациентов в группе II 41 пациент был мужского пола и 4 женского, медиана возраста составила 51 год (30–64). Средние рост и масса тела пациентов в группе I перед введением дозы составляли 164,0 см ( $\pm 7,36$ ) и 51,0 кг ( $\pm 9,32$ ) соответственно. Средние рост и масса тела пациентов в группе II перед введением дозы составляли 167,0 см ( $\pm 7,69$ ) и 53,2 кг ( $\pm 9,7$ ) соответственно. Подробная информация о демографических данных пациентов приведена в таблице 2. В исследование были включены пациенты с показателем функционального состояния по шкале ECOG, равным 2 или менее, соответствующие критериям участия. Из 90 включенных пациентов 67 пациентов, которые завершили по меньшей мере 2 цикла химиотерапии или одну рентгенологическую оценку, были отобраны для оценки ответа. Среди этих 67 пациентов 34 пациента находились в группе I и 33 пациента в группе II.

*Таблица 2. Демографические данные пациентов*

	Группа I [NRC-2694-A + химиотерапия] (n = 45)	Группа II [только химиотерапия] (n = 45)
Медиана возраста в годах (диапазон)	50,0 (31–66)	51,0 (30–64)
Женщины, n (%)	5 (11%)	4 (9%)
Мужчины, n (%)	40 (89%)	41 (91%)
Рост в см (станд. откл.)	164,0 (± 7,36)	167,0 (± 7,69)
Масса тела в кг (станд. откл.)	51,0 (± 9,32)	53,2 (± 9,7)

*Оценка эффективности: выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП)*

Обнаружено, что медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) составила 4,38 месяца у пациентов в группе I и 1,38 месяца в группе II (отношение рисков для ВБП 0,436; 95% ДИ 0,264–0,722;  $p < 0,0007$ ). Включение NRC-2694-A в схему химиотерапии паклитакселом и соединением платины было связано со значительным увеличением продолжительности ВБП (таблица 3). Оценки выживаемости без прогрессирования по методу Каплана — Мейера в соответствии с группой лечения показаны на фигуре 1.

*Таблица 3. Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП)*

Параметр	Группа I [NRC-2694-A + химиотерапия] (n = 34)	Группа II [только химиотерапия] (n = 33)
Медиана ВБП	4,38 месяца (133 дня)	1,38 месяца (42 дня)
Отношение рисков	0,436	
(p-значение при уровне значимости 5%)	0,0007	
95% доверительный интервал	0,264/0,722	

*Оценка эффективности: частота объективных ответов (ЧОО)*

Включение NRC-2694-A в схему химиотерапии значимо увеличивало ЧОО у пациентов в группе I по сравнению с этим показателем в группе II. Полные ответы наблюдались у 5 пациентов в группе I по сравнению с 2 пациентами в группе II. Частичные ответы наблюдались у 12 пациентов в группе I по сравнению с 5 пациентами в группе II. ЧОО, наблюдаемая в группе I, составляла 50%, тогда как в группе II она составляла 21%, при р-значении 0,016 (таблица 4).

*Таблица 4. Частота объективных ответов (ЧОО)*

Параметр	Группа I [NRC-2694- A + химиотерапия] (n = 34)	Группа II [только химиотерапия] (n = 33)
ЧОО (ПО + ЧО), n (%)	17 (50)	7 (21)
ПО, n	5	2
ЧО, n	12	5
Отношение шансов (р-значение при уровне значимости 5%)	2,71 (0,016)	

*Оценка эффективности: пациенты, переведенные из группы только химиотерапии в группу NRC-2694-A плюс химиотерапия*

Протокол исследования позволял пациентам, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания в группе II (группа только химиотерапии) после двух циклов химиотерапии, получать NRC-2694-A в дополнение к химиотерапии. Семь таких пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование в группе II после двух циклов, впоследствии получали NRC-2694-A и химиотерапию. Среди этих пациентов два пациента достигли полного ответа, в то время как у двух других наблюдалась стабилизация заболевания, у одного пациента наблюдалось прогрессирование заболевания. Это указывает на то, что пациенты, которые не ответили на химиотерапию и, следовательно,

имели прогрессирование заболевания, продемонстрировали полный ответ после включения NRC-2694-A.

*Оценка эффективности: пациенты, продолжившие участие на стадии II (монотерапия)*

Дополнительно, 11 пациентов, которые завершили лечение на стадии I [группа I (9 пациентов) и группа II (2 пациента)], продолжили лечение на стадии II (монотерапия). Среди 9 пациентов из группы I у 2 был полный ответ, у 4 был частичный ответ, у 2 была стабилизация заболевания и у 1 пациента было прогрессирование заболевания на момент начала монотерапии.

Во время стадии II полный ответ сохранялся у 2 пациентов. Среди 4 пациентов, у которых был частичный ответ на стадии I, у одного пациента сохранился частичный ответ, в то время как у 2 наблюдалась стабилизация заболевания и у 1 — прогрессирование заболевания. У двух пациентов со стабилизацией заболевания в стадии I сохранилась стабилизация заболевания. Однако у 1 пациента, у которого было прогрессирование заболевания на стадии I, сохранилось прогрессирование заболевания.

Примечательно, что 2 пациента из группы II, у которых ранее был частичный ответ и стабилизация заболевания, достигли полного ответа на стадии II. Это указывает на то, что NRC-2694-A имеет положительный терапевтический эффект не только при введении в комбинации с химиотерапией, но также при применении в виде монотерапии.

Результаты для пациентов, которые перешли на стадию II, обобщены на фигуре 2.

### **Обсуждение и заключение**

Рандомизированное исследование II фазы рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи показало значимое увеличение выживаемости без прогрессирования при добавлении NRC-2694-A к химиотерапии паклитакселом и цисплатином/карбоплатином. Устойчивость к цисплатину при лечении рака определяется сверхэкспрессией тирозинкиназных рецепторов EGFR и подавляет гибель клеток путем активации антиапоптотических белков у пациентов с неблагоприятным исходом, которых лечат неоадъювантной

терапией цисплатином. Явление множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) во время химиотерапии является одной из причин ограниченной клинической эффективности химиотерапевтических агентов. Важно отметить, что сверхэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или компонентов любого из связанных с ним сигнальных путей встречается более чем в 90% случаев рака головы и шеи. Повышенная экспрессия белка EGFR или амплификация числа копий гена EGFR связаны с неблагоприятным прогнозом, устойчивостью к лучевой терапии, неэффективностью локорегионарного лечения и повышенной частотой образования отдаленных метастазов. Одной из причин сверхэкспрессии EGFR может быть лучевая терапия, которая является стандартной линией лечения рака головы и шеи, и такая сверхэкспрессия дополнительно приводит к рецидиву заболевания.

Клиническое исследование III фазы пембролизумаба при Р/М ПКГШ, KEYNOTE-048, продемонстрировало ЧОО 36% при применении комбинации пембролизумаба и химиотерапии на основе препаратов платины по сравнению с 26% при монотерапии пембролизумабом в популяции с комбинированным показателем позитивности (CPS) > 20 (Burtness *et al*, *The Lancet*, 2019; 394 (10212): 1915-1928). Кроме того, одна химиотерапия на основе соединений платины без таргетной терапии показала частоту ответа только 19,5%. В том же исследовании цетуксимаб показал ЧОО 35,6% в сочетании с химиотерапией на основе соединений платины (Vermorken *et al*, *New England Journal of Medicine*, 2008; 359 (11): 1116-27).

Напротив, NRC-2694-A продемонстрировал лучшую эффективность с точки зрения ВБП и ЧОО. Добавление NRC-2694-A к химиотерапии сопровождалось значимым увеличением медианы выживаемости без прогрессирования на 3 месяца. Исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение ВБП. Кроме того, NRC-2694-A в сочетании с химиотерапией на основе соединений платины значимо повышал ЧОО по сравнению с только химиотерапией и имел благоприятный профиль безопасности. Пациенты, которые получали NRC-2694-A в качестве монотерапии после завершения химиотерапии, также продемонстрировали объективный ответ. Это наблюдение важно, поскольку в противном случае у этих пациентов было бы прогрессирование заболевания, если бы их не лечили. Следовательно,

продолжение лечения NRC-2694-A после химиотерапии будет держать заболевание под контролем у пациентов, для которых нет других вариантов лечения.

Наблюдалось, что частота ответа при применении NRC-2694-A была лучше, чем при применении одобренных моноклональных антител, а именно цетуксимаба и пембролизумаба. Важно отметить, что все одобренные в настоящее время варианты лечения Р/М ПКГШ являются инъекционными препаратами, которые требуют контролируемого введения лекарственного средства в условиях стационара. Кроме того, на сегодняшний день не существует обладающих активностью при пероральном приеме вариантов лечения, одобренных для Р/М ПКГШ. NRC-2694-A представляет собой обладающий активностью при пероральном приеме ингибитор тирозинкиназы для лечения Р/М ПКГШ.

Таким образом, NRC-2694-A не только улучшил выживаемость без прогрессирования и объективный ответ в сочетании с химиотерапией на основе соединений платины, но также принес пользу пациентам с рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи при применении в виде монотерапии. Очевидно, что NRC-2694-A может быть важным возможным вариантом лечения при рецидивирующем и/или метастатическом раке головы и шеи.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение для применения в лечении рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациента, причем указанное соединение представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль.
2. Соединение для применения по п. 1, причем указанная рецидивирующая и/или метастатическая плоскоклеточная карцинома головы и шеи представляет собой рецидивирующую плоскоклеточную карциному головы и шеи.
3. Соединение для применения по п. 2, причем указанная рецидивирующая плоскоклеточная карцинома головы и шеи представляет собой метастатическую рецидивирующую плоскоклеточную карциному головы и шеи.
4. Соединение для применения по любому из пп. 1–3, причем лечение рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи включает уменьшение размера опухоли, связанной с рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи.
5. Соединение для применения по п. 4, причем размер опухоли уменьшается от исходного состояния по меньшей мере на 10%,  
необязательно при этом размер опухоли определен в соответствии с версией 1.1 критериев RECIST.
6. Соединение для применения по любому из пп. 1–5, причем рецидивирующая и/или метастатическая плоскоклеточная карцинома головы и шеи устойчива к лучевой терапии и/или химиотерапии.
7. Соединение для применения в лечении рака головы и шеи у пациента, причем:

указанное соединение представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль; и

лечение рака головы и шеи включает уменьшение размера одной или более опухолей, связанных с раком головы и шеи.

8. Соединение для применения по п. 7, причем рак головы и шеи представляет собой рецидивирующий рак головы и шеи.
9. Соединение для применения по п. 7 или п. 8, причем указанный рак головы и шеи является метастатическим.
10. Соединение для применения по любому из пп. 7–9, причем рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи.
11. Соединение для применения по любому из пп. 7–10, причем размер опухоли уменьшается от исходного состояния по меньшей мере на 10%,  
необязательно при этом размер опухоли определен в соответствии с версией 1.1 критериев RECIST.
12. Соединение для применения по любому из пп. 7–11, причем рак головы и шеи устойчив к лучевой терапии и/или химиотерапии.
13. Соединение для применения по любому из пп. 1–12, причем указанный пациент получил по меньшей мере одну линию противораковой терапии до лечения указанным соединением.
14. Соединение для применения по любому из пп. 1–13, причем указанный пациент получил по меньшей мере две линии противораковой терапии до лечения указанным соединением.
15. Соединение для применения по любому из пп. 1–14, причем указанный пациент представляет собой пациента-человека.

16. Соединение для применения по любому из пп. 1–15, причем пациент представляет собой пациента мужского или женского пола.
17. Соединение для применения по любому из пп. 1–16, причем пациент представляет собой пациента мужского пола.
18. Соединение для применения по любому из пп. 1–17, причем возраст пациента составляет от 18 до 90 лет.
19. Соединение для применения по любому из пп. 1–18, причем возраст пациента составляет от 30 до 70 лет.
20. Соединение для применения по любому из пп. 1–19, представляющее собой дигидрохлорид NRC-2694 (NRC-2694-A) или моногидрохлорид NRC-2694 (NRC-2694-B).
21. Соединение для применения по любому из пп. 1–20, представляющее собой дигидрохлорид NRC-2694 (NRC-2694-A).
22. Соединение для применения по любому из пп. 1–21, которое вводят пациенту перорально.
23. Соединение для применения по любому из пп. 1–22, которое вводят пациенту в форме таблетки или капсулы.
24. Соединение для применения по любому из пп. 1–23, которое вводят пациенту один или два раза в сутки.
25. Соединение для применения по любому из пп. 1–24, которое вводят пациенту один раз в сутки.
26. Соединение для применения по любому из пп. 1–25, которое вводят пациенту в дозе от 50 мг/сут до 500 мг/сут.

27. Соединение для применения по любому из пп. 1–26, которое вводят пациенту в дозе от 100 мг/сут до 400 мг/сут.
28. Соединение для применения по любому из пп. 1–27, предназначенное для применения в комбинации с (а) цисплатином и паклитакселом или (б) карбоплатином и паклитакселом.
29. Способ лечения рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациента, включающий введение пациенту соединения, представляющего собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль.
30. Применение соединения в получении лекарственного средства для лечения рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациента, причем соединение представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль.
31. Способ лечения рака головы и шеи у пациента, включающий введение пациенту соединения, представляющего собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль,  
при этом лечение рака головы и шеи включает уменьшение размера одной или более опухолей, связанных с раком головы и шеи.
32. Применение соединения в получении лекарственного средства для лечения рака головы и шеи у пациента, причем соединение представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль,  
при этом лечение рака головы и шеи включает уменьшение размера одной или более опухолей, связанных с раком головы и шеи.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**  
**(по ст. 34 РСТ, не для рассмотрения)**

1. Соединение для применения в лечении рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациента, причем указанное соединение представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль.
2. Соединение для применения по п. 1, причем указанная рецидивирующая и/или метастатическая плоскоклеточная карцинома головы и шеи представляет собой рецидивирующую плоскоклеточную карциному головы и шеи.
3. Соединение для применения по п. 2, причем указанная рецидивирующая плоскоклеточная карцинома головы и шеи представляет собой метастатическую рецидивирующую плоскоклеточную карциному головы и шеи.
4. Соединение для применения по любому из пп. 1–3, причем лечение рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи включает уменьшение размера опухоли, связанной с рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи.
5. Соединение для применения по п. 4, причем размер опухоли уменьшается от исходного состояния по меньшей мере на 10%,  
необязательно при этом размер опухоли определен в соответствии с версией 1.1 критериев RECIST.
6. Соединение для применения по любому из пп. 1–5, причем рецидивирующая и/или метастатическая плоскоклеточная карцинома головы и шеи устойчива к лучевой терапии и/или химиотерапии.
7. Соединение для применения в лечении рецидивирующего и/или метастатического рака головы и шеи у пациента, причем:

указанное соединение представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль; и

лечение рака головы и шеи включает уменьшение размера одной или более опухолей, связанных с раком головы и шеи.

8. Соединение для применения по п. 7, причем рак головы и шеи представляет собой рецидивирующий рак головы и шеи.
9. Соединение для применения по п. 7 или п. 8, причем указанный рак головы и шеи является метастатическим.
10. Соединение для применения по любому из пп. 7–9, причем рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи.
11. Соединение для применения по любому из пп. 7–10, причем размер опухоли уменьшается от исходного состояния по меньшей мере на 10%,  
необязательно при этом размер опухоли определен в соответствии с версией 1.1 критериев RECIST.
12. Соединение для применения по любому из пп. 7–11, причем рак головы и шеи устойчив к лучевой терапии и/или химиотерапии.
13. Соединение для применения по любому из пп. 1–12, причем указанный пациент получил по меньшей мере одну линию противораковой терапии до лечения указанным соединением.
14. Соединение для применения по любому из пп. 1–13, причем указанный пациент получил по меньшей мере две линии противораковой терапии до лечения указанным соединением.
15. Соединение для применения по любому из пп. 1–14, причем указанный пациент представляет собой пациента-человека.

16. Соединение для применения по любому из пп. 1–15, причем пациент представляет собой пациента мужского или женского пола.
17. Соединение для применения по любому из пп. 1–16, причем пациент представляет собой пациента мужского пола.
18. Соединение для применения по любому из пп. 1–17, причем возраст пациента составляет от 18 до 90 лет.
19. Соединение для применения по любому из пп. 1–18, причем возраст пациента составляет от 30 до 70 лет.
20. Соединение для применения по любому из пп. 1–19, представляющее собой дигидрохлорид NRC-2694 (NRC-2694-A) или моногидрохлорид NRC-2694 (NRC-2694-B).
21. Соединение для применения по любому из пп. 1–20, представляющее собой дигидрохлорид NRC-2694 (NRC-2694-A).
22. Соединение для применения по любому из пп. 1–21, которое вводят пациенту перорально.
23. Соединение для применения по любому из пп. 1–22, которое вводят пациенту в форме таблетки или капсулы.
24. Соединение для применения по любому из пп. 1–23, которое вводят пациенту один или два раза в сутки.
25. Соединение для применения по любому из пп. 1–24, которое вводят пациенту один раз в сутки.
26. Соединение для применения по любому из пп. 1–25, которое вводят пациенту в дозе от 50 мг/сут до 500 мг/сут.

27. Соединение для применения по любому из пп. 1–26, которое вводят пациенту в дозе от 100 мг/сут до 400 мг/сут.

28. Соединение для применения по любому из пп. 1–27, предназначенное для применения в комбинации с (а) цисплатином и паклитакселом или (b) карбоплатином и паклитакселом.

29. Способ лечения рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациента, включающий введение пациенту соединения, представляющего собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль.

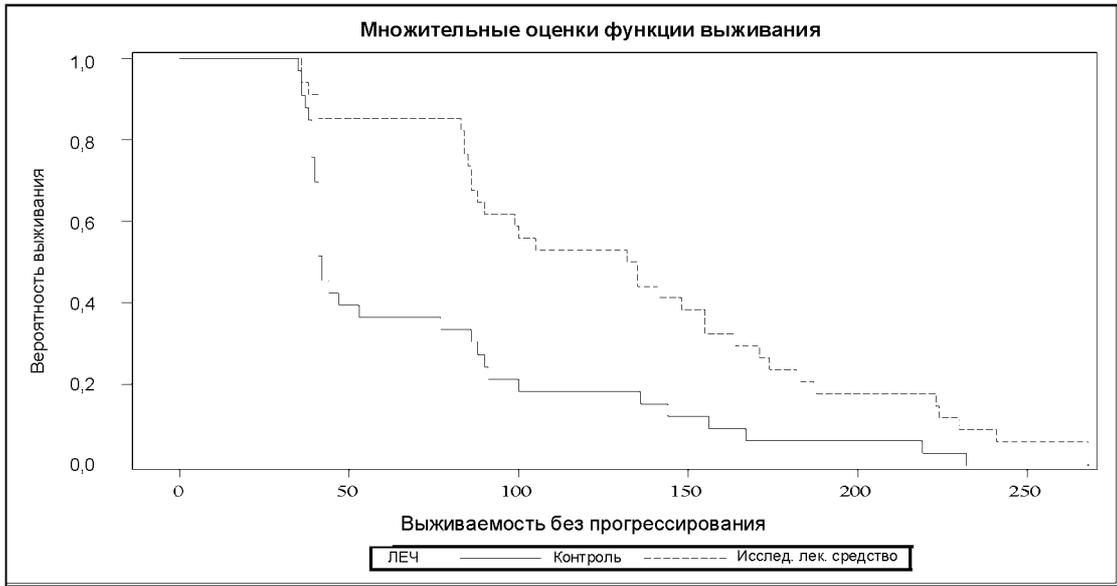
30. Применение соединения в получении лекарственного средства для лечения рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациента, причем соединение представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Способ лечения рецидивирующего и/или метастатического рака головы и шеи у пациента, включающий введение пациенту соединения, представляющего собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль,

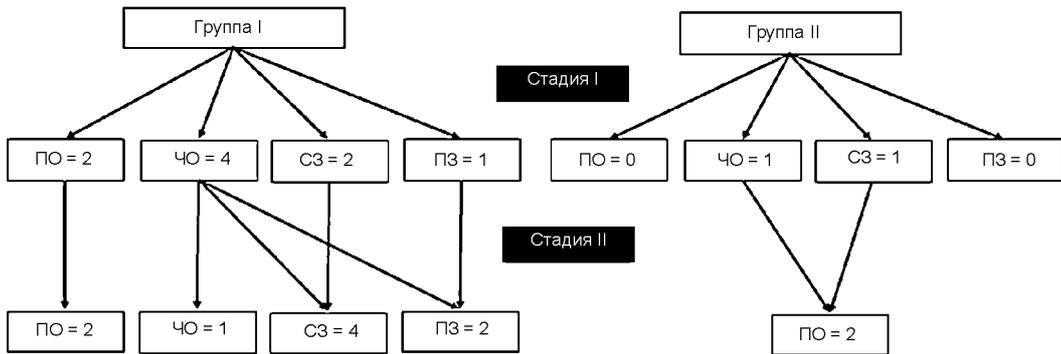
при этом лечение рака головы и шеи включает уменьшение размера одной или более опухолей, связанных с раком головы и шеи.

32. Применение соединения в получении лекарственного средства для лечения рецидивирующего и/или метастатического рака головы и шеи у пациента, причем соединение представляет собой (3-этинилфенил)-[7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)-хиназолин-4-ил]-амин (NRC-2694) или его фармацевтически приемлемую соль,

при этом лечение рака головы и шеи включает уменьшение размера одной или более опухолей, связанных с раком головы и шеи.



**Фигура 1**



**Фигура 2**