

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393502 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.04.02(22) Дата подачи заявки  
2022.08.08(51) Int. Cl. A61K 31/4162 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01)  
A61K 9/28 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01)

## (54) ПЕРОРАЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АНТАГОНИСТ MDM2, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 21190294.5; 22156077.4; 22175571.3

(32) 2021.08.09; 2022.02.10; 2022.05.25

(33) EP

(86) PCT/EP2022/072213

(87) WO 2023/016977 2023.02.16

(71) Заявитель:

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

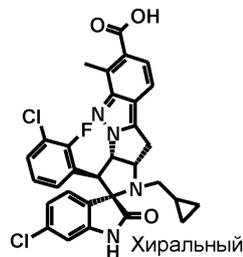
(72) Изобретатель:

Лахмар Мехди Мурад (DE), Гэн  
Цзюньсянь (US), Гремплер Рольф,  
Перес-Питарк Алехандро, Рорбахер  
Марен (DE)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Один аспект настоящего изобретения относится к пероральной фармацевтической композиции, содержащей антагонист MDM2 формулы I



в диапазоне дозы от 30 до 45 мг для применения в лечении рака, причем эту пероральную фармацевтическую композицию вводят в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w), причем этот цикл лечения один раз каждые три недели (D1 q3w) можно повторять столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения. Другой аспект изобретения относится к антагонисту MDM2 формулы I для применения в системном лечении первой линии (первичном лечении) дедифференцированной липосаркомы. Дальнейший аспект изобретения относится к применению антагониста MDM2 формулы I для производства лекарственного средства для лечения p53 дикого типа и не-MDM2-амплифицированной формы рака.

A1

202393502

202393502

A1

ПЕРОРАЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ АНТАГОНИСТ MDM2,  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

5

**1. Уровень техники**

**1.1 Саркомы**

Саркомы представляют собой редкую и гетерогенную группу злокачественных опухолей мезенхимального происхождения, которые составляют <1% всех злокачественных новообразований у взрослых и 12% случаев рака у детей. Примерно 80% сарком происходят из мягких тканей, а остальные — из костей. Выявлено более 100 гистологически и биологически различных подтипов сарком, большинство из которых представляют собой саркомы мягких тканей (STS). Наиболее распространенными подтипами STS у взрослых являются недифференцированные/неклассифицированные STS, недифференцированная плеоморфная саркома (UPS), лейомиосаркома (LMS), желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST) и липосаркома (LPS). Ежегодно в США регистрируется около 13000 новых пациентов с STS (Gamboa *et al*, *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 200-229; Corey *et al*, *Cancer Medicine* 2014, Vol. 3 (5), 1404-1415; Bock *et al*, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, page 2710 ff; Amer *et al*, *J. Clin. Orthopaedics and Trauma* 11 (2020) S479-S484). Проект RARECARE, включающий 76 популяционных онкологических регистров, сообщил, по оценкам, о 23574 новых случаях STS в ЕС каждый год, при этом стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости на 100000 человек варьируется от 3,3 в Восточной Европе до 4,7 в Северной Европе (Stiller *et al*, *European J. Canc.* (2013), Vol. 49, pp. 684-695). В недавнем отчете Orphanet, опубликованном в январе 2021 года, распространенность и заболеваемость STS в Европе оцениваются в 300 случаев на 100000 человек и 4,74 случаев на 100000 человек, соответственно (Orphanet Report Series, Prevalence of rare diseases, No. 1, January 2021).

Хотя хирургическое лечение остается основой лечения локализованного STS, при распространенном/метастатическом STS используется несколько различных схем химиотерапии. Системная терапия первой линии существенно не изменилась за последние 45 лет и по-прежнему основана на химиотерапии,

включающей доксорубицин. Последние испытания с участием пациентов с STS показали медиану выживаемости без прогрессирования (mPFS) 7 месяцев и общую выживаемость (OS) около 18 месяцев. Однако, поскольку прогноз пациентов варьируется от одной гистологии к другой, PFS и OS могут сильно различаться в зависимости от конкретной гистологии STS (Gino *et al*, *Ther Adv Med Oncol*. 2017, Vol. 9 (8), pp 533-550; Savina *et al*, *BMC Medicine* (2017), 15, pp. 78; Tap *et al*, *JAMA*, 2020; Vol. 323 (13): pp. 1266-1276).

LPS составляет 20% STS и включает четыре различных подтипа: высоко дифференцированный и дедифференцированный (более 90% этих опухолей имеют амплификацию MDM2), а также круглоклеточный/миксоидный и плейоморфный подтипы (более низкая распространенность амплификации MDM2 <10%).

Дедифференцированный подтип LPS (DDLPS) встречается у 15–20% всех пациентов с LPS и представляет собой опухоль высокой степени злокачественности, которая метастазирует более чем в 20% случаев (легкие, печень, кости, кожа или мозг) и имеет низкую чувствительность к доксорубину; следующие результаты после терапии 1-й линии были зарегистрированы в небольших ретроспективных испытаниях и указывают на высокую неудовлетворенную медицинскую потребность в этом нишевом показании: ORR < 15% / mPFS: 2-4 месяца / mOS: 8-12 месяцев (Italiano *et al*, *Ann. Oncol.* (2012), Vol. 23, No. 6, pp. 1601-1607; Savina *et al*, *BMC Medicine* (2017), Vol. 15, pp. 78; Langsman *et al*, *Oncol Res Treat*, 2019, Vol. 42, pp. 396-403; Gahvari *et al*, *Curr. Treat. Options in Oncol.* (2020), Vol. 21, pp. 15).

Пациенты, страдающие STS, сообщают о следующих симптомах, которые сильно влияют на их повседневное функционирование: боль (особенно связанная с локализацией опухоли, т. е. боль в животе, мышечная боль, боль в костях), усталость, одышка, а также проблемы с питанием и сном. Эти симптомы усиливаются по мере прогрессирования заболевания, ограничивая их повседневную деятельность и вызывая негативные эмоции, ухудшая их страдания, связанные с заболеванием. Влияние этих симптомов сопоставимо с таковым у пациентов с другими метастатическими видами рака. Симптоматика пациентов с LPS такая же, как и у других пациентов с STS, хотя ощущение боли зависит от локализации опухоли (Winnette *et al*, *Patient* (2017), Vol. 10, pp. 153-162; den Hollander *et al*, *ESMO Open Cancer Horizons* 2020, 5: e000914).

## 1.2 TP53 и MDM2

Белок TP53 (p53), так называемый «хранитель генома», является ключевым белком-супрессором опухолей и основой клеточной противораковой защитной системы организма (Lane *et al*, Nature (1992); Vol. 358 (6381): 15-16). В качестве транскрипционного фактора p53 регулирует несколько нижележащих целевых генов (генов-мишеней), которые участвуют в остановке клеточного цикла или старении, репарации ДНК и апоптозе (Donehower *et al*, Nature (1992); 356 (6366): 215-221; Olivier *et al*, Cold Spring Harbor Perspectives in Biology (2010); 2 (1): a001008-a001008; Levine *et al*, Nature Reviews Cancer 2009, 9 (10): 749-758).

Поэтому в нормальных условиях крайне важно, чтобы внутриклеточные уровни p53 поддерживались на низком базальном уровне, что достигается за счет быстрой (опосредованной протеасомами) деградации p53 (Brooks *et al*. Molecular Cell 2006; 21 (3): 307-315). В клетках, которые подвергаются воздействию сигналов стресса или повреждены, TP53 быстро активируется, в то время как в нормальных клетках, не подвергающихся воздействию сигналов стресса, и в опухолевых клетках, в которых ген TP53 часто мутирует, он находится под контролем. Хотя частота мутаций TP53 значительно различается в зависимости от типа рака, TP53 является одним из наиболее часто мутирующих генов при раке человека: около 50% всех случаев рака имеют мутации или делеции в этом гене (Kandoth *et al*, Nature, 2013, 502 (7471): 333-339; Lawrence *et al*, Nature, 2014, 505 (7484): 495-501). Остальные виды рака человека имеют опухоли со статусом дикого типа TP53, но функция p53 часто ослабляется другими механизмами, включая сверхэкспрессию или амплификацию его ключевого негативного регулятора, человеческого MDM2.

Антагонисты MDM2 блокируют взаимодействие между p53 и его ключевым негативным регулятором, MDM2, и представляют собой новую терапевтическую концепцию лечения рака. Антагонист MDM2 предназначен для восстановления активности p53 в опухолях дикого типа TP53, и несколько антагонистов MDM2 в настоящее время проходят оценку на предмет клинической разработки.

Анализы, описанные в работе Oliner *et al.*, Cold Spring Harb Perspect Med, 2015; 6: a026336, предполагают, что амплификация MDM2 является доминирующим механизмом, посредством которого опухоли человека повышают уровни MDM2 для подавления p53. Поэтому неудивительно, что ожидается, что низкомолекулярные антагонисты гена MDM2 будут обладать

наилучшей терапевтической способностью в отношении опухолей, которые являются диким типом p53 и которые дополнительно MDM2-амплифицированы, таких как, например, липосаркомы, в частности высокодифференцированные и дедифференцированные липосаркомы.

### 5 1.3 MDM2-антагонист формулы I

MDM2-p53 антагонист формулы I



((2'S,3'S,3a'S,10a'S)-6-хлор-3'-(3-хлор-2-фторфенил)-1'-

(циклопропилметил)-6'-метил-2-оксо-1,2,3',3a',10',10a'-гексагидро-1'H-

10 спиро[индол-3,2'-пирроло[2',3':4,5]пирроло[1,2-b]индазол]-7'-карбоновая кислота)

представляет собой новую небольшую молекулу, которая ингибирует взаимодействие между белком-супрессором опухоли p53 (TP53) и его отрицательным регулятором, геном, кодирующим мышинный двойной

15 микробелок 2 (negative regulator murine double minute 2 (MDM2)) (см. WO

2017/060431, пример Ia-34). MDM2 действует как эффективный антагонист TP53 в клетках с WT TP53. В опухолях человека сверхэкспрессия белка MDM2 может быть вызвана амплификацией генов. Ген MDM2 амплифицируется в 7% случаев рака человека всех типов опухолей. Амплификация гена MDM2 происходит с высокой частотой в LPS (>50%) и тем более в высоко дифференцированных и дедифференцированных LPS (>90%). Амплификации MDM2 также встречаются с меньшей частотой при аденокарциноме легких (4,6%), уротелиальной карциноме (9%) и мультиформной глиобластоме (9%).

Ингибирование взаимодействия между TP53 и MDM2 приводит к стабилизации TP53 с последующей индукцией целевого гена, что приводит к остановке клеточного цикла или апоптозу в опухолевых клетках со статусом TP53 дикого типа. Доклинические данные позволяют предположить, что 25 противоопухолевая эффективность антагониста MDM2 формулы I в опухолях,

несущих TP53 дикого типа, основана на двух механизмах действия (MoA):  
 прямая противоопухолевая активность посредством активации функции TP53  
 дикого типа и индукция апоптоза в раковых клетках (MoA1) и  
 иммуномодулирующая активность с синергической эффективностью в сочетании  
 с антагонистами иммунных контрольных точек, такими как, например,  
 антагонисты иммунных контрольных точек, нацеленные на PD-1 (MoA2).

#### **1.4 Эзабенлимаб и другие ингибиторы оси PD-1**

Эзабенлимаб представляет собой полученное от мышей моноклональное  
 антитело IgG4Pro (mAb), нацеленное на антагонист иммунной контрольной  
 точки запрограммированной клеточной смерти-1 человека (PD-1). Связывание  
 лигандов PD-1, PD-L1 и PD-L2, с рецептором PD-1, обнаруженным на Т-клетках,  
 ингибирует пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов. Повышение  
 регуляции лигандов PD-1 происходит в некоторых опухолях, и передача  
 сигналов по этому пути может способствовать ингибированию активного  
 иммунного надзора Т-клеток за опухолями. Эзабенлимаб представляет собой  
 мышинное гуманизованное моноклональное антитело mAb IgG4Pro, нацеленное  
 на человеческий белок (PD-1) и эффективно блокирующее *in vitro*  
 взаимодействия PD-1/PD-L1 и PD-1/PD-L2.

Путем объединения антагониста MDM2 формулы I и эзабенлимаба  
 предполагается синергетическая эффективность за счет иммуномодулирующей  
 активности и индукции противоопухолевого иммунитета на основании  
 доклинических данных на моделях опухолей сингенных мышей (см. WO  
 2018/185135).

Другими ингибиторами оси PD-1, известными в данной области, являются  
 пембролизумаб (анти-PD-1), ниволумаб (анти-PD-1), пидилизумаб (анти-PD-1),  
 тислелизумаб (анти-PD-1), спартализумаб (анти-PD-1), дурвалумаб (анти-PD-  
 L1/L2), атезолизумаб (анти-PD-L1/L2), авелумаб (анти-PD-L1/L2), торипалимаб  
 (анти-PD-L1/L2), цемиплимаб (анти-PD-L1/L2), камрелизумаб (анти-PD-L1/L2),  
 достарлимаб (анти-PD-L1/L2) и цетрелимаб (анти-PD-L1/L2).

## **2. Подробное описание изобретения**

### **ФИГУРЫ**

ФИГУРА 1 представляет собой столбчатую диаграмму для реакции  
 опухоли на лечение антагонистом MDM2 формулы I в зависимости от статуса  
 амплификации MDM2 у пациента для пациентов с липосаркомой только в

испытании 1403-0001 (WDLPS = высоко дифференцированная липосаркома, DDLPS = недифференцированная липосаркома). Каждый столбец представляет лечение одного отдельного пациента.

ФИГУРА 2 показывает анализ чувствительности BLRM (на основе нежелательных явлений на протяжении всех циклов лечения) у всех пациентов, проходивших лечение в группе А испытания 1403-0001: доза 45 мг является наибольшей дозой, соответствующей критериям EWOC.

ФИГУРА 3 представляет собой каскадную диаграмму уменьшения опухоли в ответ на лечение антагонистом MDM2 формулы I отдельно или в комбинации с эзабенлимабом и анти-LAG-3 для всех пациентов в испытаниях 1403-0001 и 1403-0002 в зависимости от статуса амплификации MDM2 у пациента. Каждый столбец представляет лечение одного отдельного пациента.

ФИГУРА 4 представляет собой столбчатую диаграмму для ответа опухоли на лечение антагонистом MDM2 формулы I в зависимости от статуса амплификации MDM2 у пациента для всех пациентов в испытании 1403-0001. Каждый столбец представляет лечение одного отдельного пациента.

ФИГУРА 5 представляет собой диаграмму, демонстрирующую реакцию опухоли на лечение антагонистом MDM2 формулы I в комбинации с антителом PD-1 эзабенлимабом (отмечено буквой «D» для двойной комбинации) и в комбинации с антителом PD-1 эзабенлимабом и анти-LAG 3 антителом BI 754111 (отмечено буквой «T» для тройной комбинации) для испытания 1403-0002. Для двойной комбинации ингибитор MDM2 формулы I вводили перорально в дозе 30 мг/ 45 мг 1 раз в 3 недели (D1/q3w) (10 пациентов/5 пациентов), а эзабенлимаб вводили внутривенно в дозе 240 мг 1 раз в 3 недели (D1/q3w).

Нижняя панель представляет собой каскадную диаграмму уменьшения опухоли в ответ на лечение, а верхняя панель представляет собой столбчатую диаграмму для продолжительности реакции опухоли на лечение.

Аббревиатуры на ФИГУРЕ 3, на ФИГУРЕ 4 и на ФИГУРЕ 5 имеют следующие значения:

Аббревиатура	Форма рака, подразумеваемая под аббревиатурой
DDLPS	Недифференцированная липосаркома
WDLPS	Высоко дифференцированная липосаркома
GIST	Желудочно-кишечная стромальная опухоль
Breast C	Рак молочной железы

<b>Аббревиатура</b>	<b>Форма рака, подразумеваемая под аббревиатурой</b>
Parotid Ca	Ацинозно-клеточная аденокарцинома (околоушная аденокарцинома)
Anal Ca	Анальная карцинома (плоскоклеточный рак)
Adr Cortic Ca	Кортикальная карцинома надпочечников
RhabdomS	Рабдомиосаркома
CRC	Колоректальный рак толстой кишки (аденокарцинома)
Bone C	Рак костей
Jej AdenCA	Аденокарцинома тощей кишки
LeiomyoS	Лейомиосаркома
NSCLC	Немелкоклеточный рак легкого
GCT	Эмбрионально-клеточная опухоль
Aden Cyst Ca	Аденокистозная карцинома (головы и шеи)
Меланома	Меланома
Prostata C	Рак предстательной железы (аденосаркома)
Histio Bone S	Гистиосаркома костей
Appx AdenCa	Аденокарцинома аппендицита
Ureter AdCa	Аденокарцинома мочеточника
Saliv Gld Ca	Карцинома слюнной железы
Uv Melanoma	Увеальная меланома (глаза) (метастатическая злокачественная меланома)
Uroth Ca	Уротелиальная карцинома
ChondroS	Хондросаркома
Prost AdenCa	Аденокарцинома предстательной железы
UPS	Недифференцированная плеоморфная саркома
Uter AdenS	Аденосаркома матки
Bil AdenCa (или Biliary AdenCa или Biliary AdCa)	Аденокарцинома желчевыводящих путей
Biliary Ca	Рак желчевыводящих путей
Endom Ca	Карцинома эндометрия
DermFibroS	Дерматофибросаркома
SqCC (Unk Iry)	Плоскоклеточный рак неизвестной первичной формы
Gast AdenCa	Аденокарцинома желудка
Ovarian C	Рак яичников
Liver AdenCa	Аденокарцинома печени
РАС	Рак поджелудочной железы
МyxLPS	Миксоидная липосаркома
PleomLPS	Плеоморфная липосаркома
OsteoS	Остеосаркома
Esoph Ca	Рак пищевода

Антагонист MDM2 формулы I среди многих других структурно сходных антагонистов MDM2 был впервые описан в WO 2017/060431 как новый вариант лечения большого количества различных видов рака. Однако в WO 2017/060431 не приводятся какие-либо клинические данные, в частности данные о безопасности, данные об эффективности или фармакологические данные клинических испытаний на людях. Кроме того, в WO 2017/060431 также ничего

не говорится об эффективных дозах и режимах дозирования для лечения конкретных видов рака у человека.

Следовательно, целью настоящего изобретения было определение доз и режимов дозирования специфического антагониста MDM2 формулы I, которые приводят к удовлетворительной эффективности лечения у онкологических больных, предпочтительно у пациентов с саркомой мягких тканей, в частности у пациентов с липосаркомой, одновременно демонстрируя приемлемую безопасность для пациентов.

Результаты испытаний Фазы Ia/Ib на людях в Разделе 3 показывают, что диапазон доз от 30 до 45 мг антагониста MDM2 формулы I



который вводят перорально в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w), и при этом этот цикл лечения один раз каждые три недели (D1 q3w) может повторяться столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения, приводит к приемлемой безопасности и убедительным результатам в отношении терапевтической эффективности у пациентов с липосаркомой.

О приемлемой безопасности вышеупомянутых доз и режима дозирования можно сделать вывод на основании анализа чувствительности BLRM, который показал, что как доза 30 мг, так и доза 45 мг соответствовали критерию EWOC для группы А. Доза 45 мг была наивысшей дозой, соответствующей критерию EWOC для группы А.

Кроме того, доза 45 мг антагониста MDM2 формулы I показала в клиническом испытании 1403-0001 также явные признаки активности у двух пациентов с дедифференцированной липосаркомой (DDLPS) со стабилизацией заболевания:

- у первого пациента с DDLPS, получавшего антагонист MDM2 формулы I в качестве терапии третьей линии, наблюдалось уменьшение опухоли на прибл. 10 % на 353 дня (см. Таблицу 4) и

5 - у второго пациента с DDLPS, получавшего антагонист MDM2 формулы I в качестве терапии второй линии, наблюдалось уменьшение опухоли на прибл. 5 % на 709 дней (см. Таблицу 4).

В отличие от этого, сообщалось, что терапия первой линии доксорубицином приводит только к медиане выживаемости без прогрессирования (mPFS) между 2 и 4 месяцами (Italiano *et al*, Ann. Oncol. (2012), Vol. 23, No. 6, pp. 1601-1607, Savina *et al*, BMC Medicine (2017), Vol. 15, pp. 78, Langmans *et al*, Oncol. Res. Treat. (2019), Vol. 42, pp. 396-403).

Кроме того, результаты клинического испытания 1403-0001 также демонстрируют убедительную терапевтическую эффективность антагониста MDM2 формулы I у пациентов с высокодифференцированной липосаркомой (WDLPS). Из семи пациентов с высокодифференцированной липосаркомой в испытании 1403-0001 у трех наблюдался частичный ответ после лечения антагонистом MDM2 формулы I (как показано на Фигуре 1 и на Фигуре 4).

Кроме того, результаты клинического испытания 1403-0001 также демонстрируют убедительную терапевтическую эффективность антагониста MDM2 формулы I в других формах рака дикого типа p53 и MDM2-амплифицированных несаркомных формах: например, у одного пациента с P53 дикого типа, MDM2-амплифицированная аденокарцинома показала частичный ответ с уменьшением опухоли на 54% (см. последнего пациента на Фигуре 3 «Biliary AdCA» из испытания 1403-0001), а у еще одного пациента с p53 дикого типа, MDM2-амплифицированная аденокарцинома поджелудочной железы (PAC) показала частичный ответ в виде уменьшения опухоли на 41 % (см. третьего с конца пациента на Фигуре 3 «PAC» из испытания 1403-0001).

Предварительные признаки терапевтической эффективности комбинированного испытания 1403-0002 (комбинация ингибитора MDM2 формулы I с эзабенлимабом и анти-LAG-3) также можно было наблюдать у одного пациента с MDM2-амплифицированной высоко дифференцированной липосаркомой (WDLPS) с частичным ответом (см. Фигуру 3, четвертый с конца пациент из испытания 1403-0002) и у одного пациента с MDM2-

амплифицированной уротелиальной карциномой с частичным ответом (см. шестого с конца пациента на Фигуре 3 «Uroth Ca» из испытания 1403-0002).

Кроме того, два пациента с дедифференцированной липосаркомой (DDLPS) (один пациент с DDLPS в группе А с режимом дозирования D1 q3w испытания 5 1403-0001 (см. Таблицу 4) и другой пациент с DDLPS в группе В с режимом дозирования D1, D8 в течение 28 дней испытания 1403-0001 (см. Таблицу 5)), оба из которых ранее не получали системной терапии, имели длительную стабилизацию заболевания и продолжали лечение в течение 342 и 542 дней соответственно. Это показывает, что лечение антагонистом MDM2 формулы I 10 также подходит для «лечения первой линии» или «первичного лечения» пациентов с дедифференцированной липосаркомой.

Кроме того, у трех пациентов испытания 1403-0001 с раком, который был определен как P53 дикого типа и «не-MDM2-амплифицированный» (см. Фигуру 4), неожиданно наблюдалась стабилизация заболевания (SD) в течение более 7 15 месяцев: так, например, у

- одного пациента с “не-MDM2-амплифицированной лейомиосаркомой” наблюдалась стабилизация заболевания на срок более 14 месяцев при лечении антагонистом MDM2 формулы I (ФИГ. 4)
- одного пациента с “не-MDM2-амплифицированной хондросаркомой” 20 наблюдалась стабилизация заболевания на срок более 10 месяцев при лечении антагонистом MDM2 формулы I (ФИГ. 4) и
- одного пациента с “не-MDM2-амплифицированной меланомой” наблюдалась стабилизация заболевания на срок более 7 месяцев при лечении антагонистом MDM2 формулы I (ФИГ. 4).

25 Это показывает, что антагонист MDM2 формулы I также пригоден для лечения P53 дикого типа и «типов не-MDM2-амплифицированного рака». Это открытие довольно удивительно, поскольку в научном сообществе амплификация MDM2 широко признана доминирующим механизмом, посредством которого опухоли человека повышают уровни MDM2, чтобы 30 подавить функцию p53 дикого типа (см. Oliner *et al*, Cold Spring Harb Perspect Med, 2015M 6:a026336).

Следовательно, изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции, содержащей антагонист MDM2 формулы I



в диапазоне доз от 30 мг до 45 мг для применения при лечении рака, при этом данную пероральную фармацевтическую композицию вводят в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w), при этом этот цикл лечения один раз каждые три недели (D1 q3w) можно повторять столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения.

Например, этот цикл лечения один раз каждые три недели (D1 q3w) можно повторять 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 раз или даже больше. Количество повторений цикла лечения один раз каждые три недели (D1 q3w) обычно считается полезным для пациента с медицинской точки зрения, пока лечение остается переносимым с точки зрения побочных эффектов и пока лечение остается эффективным, то есть приводит, по крайней мере, к стабилизации заболевания (и к отсутствию прогрессирования заболевания).

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутой пероральной фармацевтической композиции, причем рак, который лечат, представляет собой форму рака p53 дикого типа.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеупомянутой пероральной фармацевтической композиции, причем рак, который лечат, представляет собой саркому мягких тканей.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутой пероральной фармацевтической композиции, причем рак, который лечат, представляет собой липосаркому.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеупомянутой пероральной фармацевтической композиции, причем рак, который лечат, представляет собой высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS) или дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутой пероральной фармацевтической композиции, причем рак, который лечат, представляет собой дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

5 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутой пероральной фармацевтической композиции, причем рак, который лечат, представляет собой высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS).

10 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутой пероральной фармацевтической композиции, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: лейомиосаркома высокой степени злокачественности, лейомиосаркома, желудочно-кишечная стромальная опухоль (GIST), аденосаркома, дерматофибросаркома, остеогенная саркома, рабдомиосаркома, недифференцированная плеоморфная саркома (UPS),  
15 хондросаркома, миксоидная хондросаркома, миксоидная липосаркома, миксофибросаркома, синовиальная саркома и аденосаркома матки.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутой пероральной фармацевтической композиции, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак  
20 желчевыводящих путей, аденокарцинома желчевыводящих путей, аденокарцинома поджелудочной железы, уротелиальная карцинома, внутripеченочная холангиокарцинома, аденокарцинома желудка, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак эндометрия, колоректальный рак, глиобластома и меланома.

25 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутой пероральной фармацевтической композиции, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей, внутripеченочная холангиокарцинома, внепеченочная холангиокарцинома, рак желчного пузыря и ампулярная карцинома.

30 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутой пероральной фармацевтической композиции, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей и аденокарцинома желчевыводящих путей.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеупомянутой пероральной фармацевтической композиции, в которой антагонист MDM2 формулы I присутствует в дозе 45 мг.

5 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутой пероральной фармацевтической композиции, в которой антагонист MDM2 формулы I присутствует в дозе 30 мг.

В следующем варианте осуществления изобретение относится к способу лечения рака, включающему введение терапевтически эффективного количества антагониста MDM2 формулы I



15 пациенту, нуждающемуся в таком лечении, при котором антагонист MDM2 вводят в диапазоне доз от 30 мг до 45 мг в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w) и при этом этот цикл лечения один раз каждые три недели (D1 q3w) можно повторять столько раз, сколько это считается полезным для пациента с медицинской точки зрения.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, представляет собой форму рака p53 дикого типа.

20 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, представляет собой саркому мягких тканей.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, представляет собой липосаркому.

25 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, представляет собой

высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS) или дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, представляет собой дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, представляет собой высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS).

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: лейомиосаркома высокой степени злокачественности, лейомиосаркома, желудочно-кишечная стромальная опухоль (GIST), аденосаркома, дерматофибросаркома, остеогенная саркома, рабдомиосаркома, недифференцированная плеоморфная саркома (UPS), хондросаркома, миксоидная хондросаркома, миксоидная липосаркома, миксофибросаркома, синовиальная саркома и аденосаркома матки.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей, аденокарцинома желчевыводящих путей, аденокарцинома поджелудочной железы, уротелиальная карцинома, внутripеченочная холангиокарцинома, аденокарцинома желудка, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак эндометрия, колоректальный рак, глиобластома и меланома.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей, внутripеченочная холангиокарцинома, внепеченочная холангиокарцинома, рак желчного пузыря и ампулярная карцинома.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей и аденокарцинома желчевыводящих путей.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, в которой антагонист MDM2 формулы I присутствует в дозе 45 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеупомянутому способу, в которой антагонист MDM2 формулы I присутствует в дозе 30 мг.

В следующем варианте осуществления изобретение относится к применению диапазона доз от 30 мг до 45 мг соединения формулы I



для производства пероральной фармацевтической композиции для лечения рака, которую вводят в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w), причем этот цикл лечения один раз каждые три недели (D1 q3w) может повторяться столько раз, сколько считается полезно для пациента с медицинской точки зрения.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше применению, причем рак, который лечат, представляет собой форму рака p53 дикого типа.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше применению, причем рак, который лечат, представляет собой саркому мягких тканей.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше применению, причем рак, который лечат, представляет собой липосаркому.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше применению, причем рак, который лечат, представляет собой высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS) или недифференцированную липосаркому (DDLPS).

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше применению, причем рак, который лечат, представляет собой дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

5 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше применению, причем рак, который лечат, представляет собой высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS).

10 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше применению, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: лейомиосаркома высокой степени злокачественности, лейомиосаркома, желудочно-кишечная стромальная опухоль (GIST), аденосаркома, дерматофибросаркома, остеогенная саркома, рабдомиосаркома, недифференцированная плеоморфная саркома (UPS), хондросаркома, миксоидная хондросаркома, миксоидная липосаркома, миксофибросаркома, синовиальная саркома и аденосаркома матки.

15 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше применению, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей, аденокарцинома желчевыводящих путей, аденокарцинома поджелудочной железы, уротелиальная карцинома, внутripеченочная холангиокарцинома, аденокарцинома желудка, 20 немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак эндометрия, колоректальный рак, глиобластома и меланома.

25 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше применению, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей, внутripеченочная холангиокарцинома, внепеченочная холангиокарцинома, рак желчного пузыря и ампулярная карцинома.

30 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше применению, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей и аденокарцинома желчевыводящих путей.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше применению, в котором антагонист MDM2 формулы I присутствует в дозе 45 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше применению, в котором антагонист MDM2 формулы I присутствует в дозе 30 мг.

В другом варианте осуществления изобретение относится к антагонисту MDM2 формулы I



для применения в системном лечении первой линии (первичном лечении) дедифференцированной липосаркомы (DDLPS).

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для его применения в системном лечении первой линии дедифференцированной липосаркомы (DDLPS), при котором антагонист MDM2 формулы I вводят пациенту, который нуждается в таком лечении, в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w), при этом этот цикл лечения может повторяться столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для его применения в системном лечении первой линии дедифференцированной липосаркомы (DDLPS), при котором антагонист MDM2 вводят пациенту в каждом цикле лечения в диапазоне доз от 30 мг до 45 мг.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для его применения в системном лечении первой линии дедифференцированной липосаркомы (DDLPS), при котором антагонист MDM2 вводят пациенту в каждом цикле лечения в дозе 45 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для его

применения в системном лечении первой линии дедифференцированной липосаркомы (DDLPS), при котором антагонист MDM2 вводят пациенту в каждом цикле лечения в дозе 30 мг.

В другом варианте осуществления изобретение относится к применению антагониста MDM2 формулы I



для производства лекарственного средства для системного химиотерапевтического лечения первой линии (первичного лечения) дедифференцированной липосаркомы (DDLPS).

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше применению антагониста MDM2 формулы I для производства лекарственного средства для системного химиотерапевтического лечения первой линии (первичного лечения) дедифференцированной липосаркомы (DDLPS), при котором антагонист MDM2 формулы I вводят пациенту, который нуждается в таком лечении, в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w), при этом этот цикл лечения может повторяться столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше применению антагониста MDM2 формулы I для производства лекарственного средства для системного лечения первой линии (первичного лечения) дедифференцированной липосаркомы (DDLPS), при котором антагонист MDM2 вводят пациенту в каждом цикле лечения в диапазоне доз от 30 мг до 45 мг.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше применению антагониста MDM2 формулы I для производства лекарственного средства для системного лечения первой линии (первичного лечения) дедифференцированной липосаркомы (DDLPS), при

котором антагонист MDM2 вводят пациенту в каждом цикле лечения в дозе 45 мг.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше применению антагониста MDM2 формулы I для  
5 производства лекарственного средства для системного лечения первой линии (первичного лечения) дедифференцированной липосаркомы (DDLPS), при котором антагонист MDM2 вводят пациенту в каждом цикле лечения в дозе 30 мг.

В следующем варианте осуществления изобретение относится к  
10 применению комбинации 45 мг антагониста MDM2 формулы I



и 240 мг эзабенлимаба для лечения рака, при котором как антагонист MDM2 формулы I, так и эзабенлимаб вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w), при этом этот цикл  
15 лечения может повторяться столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше комбинированному применению 45 мг антагониста MDM2 формулы I и 240 мг эзабенлимаба для лечения рака, при этом рак представляет  
20 собой форму рака p53 дикого типа.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше комбинированному применению 45 мг антагониста MDM2 формулы I и 240 мг эзабенлимаба для лечения рака, при этом рак представляет собой саркому мягких тканей.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше комбинированному применению 45 мг антагониста MDM2

формулы I и 240 мг эзабенлимаба для лечения рака, при этом рак представляет собой липосаркому.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше комбинированному применению 45 мг антагониста MDM2 формулы I и 240 мг эзабенлимаба для лечения рака, при этом рак представляет собой липосаркому, выбранную из группы, состоящей из дедифференцированной липосаркомы (DDLPS) и высоко дифференцированной липосаркомы (WDLPS).

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше комбинированному применению 45 мг антагониста MDM2 формулы I и 240 мг эзабенлимаба для лечения рака, при этом рак представляет собой дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше комбинированному применению 45 мг антагониста MDM2 формулы I и 240 мг эзабенлимаба для лечения рака первой линии.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше комбинированному применению 45 мг антагониста MDM2 формулы I и 240 мг эзабенлимаба для лечения рака, предпочтительно липосаркомы, более предпочтительно дедифференцированной липосаркомы (DDLPS), при котором 45 мг антагониста MDM2 формулы I вводят перорально, а 240 мг эзабенлимаба вводят внутривенно.

В следующем варианте осуществления изобретение относится к антагонисту MDM2 формулы I



для применения при лечении рака, при котором антагонист MDM2 формулы I вводят в комбинации с эзабенлимабом и при этом

○ как антагонист MDM2, так и эзабенлимаб вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w);

- 5 ○ антагонист MDM2 вводят в дозе 45 мг;  
○ эзабенлимаб вводят в дозе 240 мг; и  
○ этот цикл лечения может повторяться столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения.

10 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении рака, при этом рак представляет собой форму рака p53 дикого типа.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении рака, при этом рак представляет собой саркому мягких тканей.

15 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении рака, при этом рак представляет собой липосаркому.

20 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении рака, при этом рак представляет собой липосаркому, выбранную из группы, состоящей из дедифференцированной липосаркомы (DDLPS) и высоко дифференцированной липосаркомы (WDLPS).

25 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении рака, при этом рак представляет собой дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении рака, при этом рак представляет собой высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS).

30 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении рака, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: лейомиосаркома высокой степени злокачественности, лейомиосаркома, желудочно-кишечная стромальная опухоль (GIST), аденосаркома,

дерматофибросаркома, остеогенная саркома, рабдомиосаркома, недифференцированная плеоморфная саркома (UPS), хондросаркома, миксоидная хондросаркома, миксоидная липосаркома, миксофибросаркома, синовиальная саркома и аденосаркома матки.

5 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении рака, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей, аденокарцинома желчевыводящих путей, аденокарцинома поджелудочной железы, уротелиальная карцинома, 10 внутрипеченочная холангиокарцинома, аденокарцинома желудка, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак эндометрия, колоректальный рак, глиобластома и меланома.

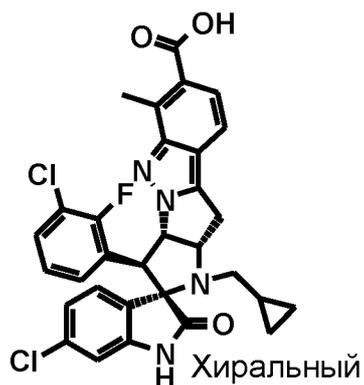
В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении 15 рака, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей, внутрипеченочная холангиокарцинома, внепеченочная холангиокарцинома, рак желчного пузыря и ампулярная карцинома.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к 20 упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении рака, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей и аденокарцинома желчевыводящих путей.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение 25 относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении рака, при этом лечение рака является лечением первой линии.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении рака, в котором 45 мг антагониста MDM2 формулы I вводят перорально, а 240 мг эзабенлимаба вводят внутривенно.

30 В следующем варианте осуществления изобретение относится к способу лечения рака, включающему введение терапевтически эффективного количества антагониста MDM2 формулы I



пациенту, нуждающемуся в таком лечении, при котором антагонист MDM2 формулы I вводят в комбинации с эзабенлимабом и при этом

- как антагонист MDM2, так и эзабенлимаб вводят пациенту в цикле
- 5 лечения один раз каждые три недели (D1 q3w);
- антагонист MDM2 вводят в дозе 45 мг;
  - эзабенлимаб вводят в дозе 240 мг; и
  - этот цикл лечения может повторяться столько раз, сколько считается
- полезным для пациента с медицинской точки зрения.

10 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, представляет собой форму рака p53 дикого типа.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, представляет собой

15 саркому мягких тканей.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, представляет собой липосаркому.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, представляет собой

20 высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS) или дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат,

25 представляет собой дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, представляет собой высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS).

5 В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: лейомиосаркома высокой степени злокачественности, лейомиосаркома, желудочно-кишечная стромальная опухоль (GIST), аденосаркома, дерматофибросаркома, остеогенная саркома, рабдомиосаркома, недифференцированная плеоморфная саркома (UPS), хондросаркома,  
10 миксоидная хондросаркома, миксоидная липосаркома, миксофибросаркома, синовиальная саркома и аденосаркома матки.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей, аденокарцинома  
15 желчевыводящих путей, аденокарцинома поджелудочной железы, уротелиальная карцинома, внутripеченочная холангиокарцинома, аденокарцинома желудка, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак эндометрия, колоректальный рак, глиобластома и меланома.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей, внутripеченочная  
20 холангиокарцинома, внепеченочная холангиокарцинома, рак желчного пузыря и ампулярная карцинома.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей и аденокарцинома  
25 желчевыводящих путей.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеупомянутому способу, при этом лечение рака является  
30 лечением первой линии.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к вышеупомянутому способу, в котором 45 мг антагониста MDM2 формулы I вводят перорально, а 240 мг эзабенлимаба вводят внутривенно.

В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления изобретения эзабенлимаб заменяют в вариантах осуществления, раскрытых в данном документе выше, альтернативным ингибитором оси PD-1, выбранным из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, пидилизумаба, тислелизумаба, спартализумаба, дурвалумаба, атезолизумаба, авелумаба, торипалимаба, цемиплимаба, камрелизумаба, достарлимаба и цетрелимаба. В этих вариантах осуществления наиболее предпочтительно эзабенлимаб заменяют пембролизумабом или ниволумабом.

Следует понимать, что антагонист MDM2 формулы I и эзабенлимаб или другой ингибитор оси PD-1, раскрытый в настоящем документе, обычно вводятся в один и тот же день 1 цикла лечения, т.е. вводятся параллельно или одновременно в один и тот же день. Однако также возможно раздельное, последовательное или поэтапное введение обоих препаратов в разные дни 1. Следует также понимать, что если в вариантах осуществления эзабенлимаб заменяется альтернативным ингибитором оси PD-1, как описано выше, тогда альтернативный ингибитор оси PD-1 обычно дозируется в том же количестве, в котором он дозируется и одобрен в для применения в монотерапии или в других комбинированных способах лечения.

В следующем варианте осуществления изобретение относится к применению антагониста MDM2 формулы I



для производства лекарственного средства для лечения p53 дикого типа и не-MDM2-амплифицированной формы рака.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше применению антагониста MDM2 формулы I для производства лекарственного средства для лечения p53 дикого типа и не-MDM2-амплифицированной формы рака, причем эту p53 дикого типа и не-MDM2-

амплифицированную форму рака выбирают из группы, состоящей из лейомиосаркомы, хондросаркомы и меланомы.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше применению антагониста MDM2 формулы I для производства лекарственного средства для лечения p53 дикого типа и не-MDM2-амплифицированной формы рака, при котором 45 мг антагониста MDM2 формулы I вводят пациенту, который нуждается в таком лечении, в цикле лечения один раз каждые три недели (D1q3w), при этом этот цикл лечения может повторяться столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше применению антагониста MDM2 формулы I для производства лекарственного средства для лечения p53 дикого типа и не-MDM2-амплифицированной формы рака, при котором

- антагонист MDM2 вводят пациенту, который нуждается в таком лечении, в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w);
- антагонист MDM2 вводят в дозе 45 мг;
- этот цикл лечения может повторяться столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения.

В дальнейшем варианте осуществления изобретение относится к антагонисту MDM2 формулы I



для применения в лечении a p53 дикого типа и не-MDM2-амплифицированной формы рака.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении p53-дикого типа и не-MDM2-амплифицированной формы рака, причем

эту p53 дикого типа и не-MDM2-амплифицированную форму рака выбирают из группы, состоящей из лейомиосаркомы, хондросаркомы и меланомы.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении p53-дикого типа и не-MDM2-амплифицированной формы рака, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: лейомиосаркома высокой степени злокачественности, лейомиосаркома, желудочно-кишечная стромальная опухоль (GIST), аденосаркома, дерматофибросаркома, остеогенная саркома, рабдомиосаркома, недифференцированная плеоморфная саркома (UPS), хондросаркома, миксоидная хондросаркома, миксоидная липосаркома, миксофибросаркома, синовиальная саркома и аденосаркома матки.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении p53-дикого типа и не-MDM2-амплифицированной формы рака, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей, аденокарцинома желчевыводящих путей, аденокарцинома поджелудочной железы, уротелиальная карцинома, внутripеченочная холангиокарцинома, аденокарцинома желудка, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак эндометрия, колоректальный рак, глиобластома и меланома.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении p53-дикого типа и не-MDM2-амплифицированной формы рака, причем рак, который лечат, выбирают из группы, состоящей из таких как: рак желчевыводящих путей, внутripеченочная холангиокарцинома, внепеченочная холангиокарцинома, рак желчного пузыря и ампулярная карцинома.

В следующем предпочтительном варианте изобретение относится к упомянутому выше антагонисту MDM2 формулы I для применения в лечении p53-дикого типа и не-MDM2-амплифицированной формы рака, причем

- антагонист MDM2 вводят пациенту, который нуждается в таком лечении, в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w);
- антагонист MDM2 вводят в дозе 45 мг;
- этот цикл лечения может повторяться столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения.

### **3. Результаты**

#### **3.1 Испытания**

##### **3.1.1 Испытание 1403-0001**

Испытание 1403-0001 было первым открытым многоцентровым испытанием Фазы Ia/Ib на людях с увеличением дозы антагониста MDM2 формулы I у 5 пациентов с распространенными или метастатическими солидными опухолями. Часть с повышением дозы Фазы Ia была направлена на определение максимально переносимой дозы (MTD) и рекомендуемой дозы для расширения (RDE) для антагониста MDM2 формулы I на основе безопасности и 10 переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и предварительной эффективности. RDE будет дополнительно изучен в рамках расширенной части испытания Фазы Ib.

Пятьдесят четыре пациента получали антагонист MDM2 формулы I в рамках Фазы Ia клинического испытания 1403-0001 с повышением дозы. 15 Двадцать девять пациентов проходили лечение в Группе А (режим дозирования: прием в первый день 21-дневного цикла, D1 q3w) и двадцать пять пациентов проходили лечение в Группе В (режим дозирования: прием в первый день и восьмой день 28-дневного цикла, D1 D8 q4w). Уровни доз, оцененные в Группе А, составляли 10, 20, 30, 45, 50, 60 и 80 мг. Уровни доз, оцененные в Группе В (в 20 которой дозы вводили в первый день и восьмой день), составляли 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мг.

Группа В (в которой дозы вводили в первый день и восьмой день) получала 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мг.

На основании исследовательского анализа безопасности и эффективности для Группы А в качестве MTD было выбрано 60 мг q3w, а в качестве RDE - 45 мг D1 q3w. Для Группы В в качестве MTD было выбрано 45 мг D1 D8 q4w. Предварительные фармакокинетические (ФК) данные также использовались в качестве вспомогательной информации для принятия решения о дозе. 25

Было решено продолжить фазу расширения (PhIb) с графиком Группы А в 30 дозе 45 мг, поскольку эта доза была самой высокой, отвечающей критерию эскалации с контролем передозировки (критерий EWOC) из анализа байесовской модели логистической регрессии (Bayesian Logistic Regression Model - BLRM), принимая во внимание интересующие нежелательные явления в течение всего периода лечения (а не только в течение периода оценки MTD), как указано в

соответствующем разделе далее. Кроме того, при этой дозе 45 мг, считающейся безопасной в долгосрочной перспективе, антагонист MDM2 формулы I показал, среди прочего, явные признаки активности у двух пациентов с дедифференцированной липосаркомой со стабилизацией заболевания на 353 и 709 дней соответственно.

### **3.1.2 Испытание 1403-0002**

Второе испытание Фазы Ia/Ib (1403-0002) было начато для оценки безопасности и переносимости возрастающих доз антагониста MDM2 формулы I (начиная с уровня дозы 10 мг) в комбинации с фиксированными базовыми дозами моноклонального антитела против PD-1 - эзабенлимаба (в фиксированной дозе 240 мг) и анти-LAG-3 моноклонального антитела LAG3-1, как описано в WO2018/185135 (в фиксированной дозе 600 мг), вводимыми в первый день каждые 21 день (D1 q3w). Это повышение дозы с использованием вышеупомянутой тройной комбинации было преждевременно прекращено и заменено двойной комбинацией (антагонист MDM2 формулы I + моноклональное антитело (mAb) против PD-1 - эзабенлимаб).

### **3.1.3 Определение дозы антагониста MDM2 формулы I в монотерапии, подтвержденное результатами испытания 1403-0001**

#### **3.1.3.1 Краткое описание безопасности для 1403-0001- Группа А**

В течение периода лечения у всех 29 пациентов были зарегистрированы нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми НЯ в предпочтительно употребляемых терминах (сообщалось более чем у 20% пациентов) были тошнота (82,8%), утомляемость (51,7%), рвота (48,3%), анемия и снижение аппетита (по 41,4%), снижение количества тромбоцитов (37,9%), диарея (34,5%) и боль в спине (20,7%). Всего у 27 пациентов (93,1%) было зарегистрировано по меньшей мере 1 НЯ, которые исследователи сочли связанными с антагонистом MDM2 формулы I. Наиболее распространенными НЯ, связанными с приемом препарата (сообщалось более чем у 20% пациентов), были тошнота (72,4%), утомляемость и рвота (по 41,1%), а также снижение количества тромбоцитов (37,9%), снижение аппетита (34,5%), диарея и снижение количества лейкоцитов (по 27,6%) и анемия (24,1%).

Было 15 пациентов (51,7%) со степенью НЯ  $\geq 3$ . Наиболее частым НЯ 3-й степени тяжести было снижение количества тромбоцитов (13,8%), а у 5 пациентов (17,2%) было НЯ 4-й степени. Наиболее часто сообщаемым НЯ 4-й

степени было снижение количества нейтрофилов (10,3%). О летальных НЯ не сообщалось.

У 9 пациентов (31,0%) были серьезные НЯ (СНЯ) во время лечения. Более чем у 1 пациента наблюдались СНЯ, заключающиеся в снижении количества тромбоцитов (6,9%).

У 9 пациентов (31,0%) наблюдались НЯ, приведшие к снижению дозы. У 6 пациентов (20,7%) снижение дозы потребовалось из-за нейтропении и/или тромбоцитопении, у 2 пациентов (6,9%) из-за тошноты и у 1 пациента (3,4%) из-за энтероколита.

Было 2 пациента (6,9%) с НЯ, приведшими к окончательному прекращению лечения, из них у 1 пациента было НЯ в виде тошноты 3-й степени, которое исследователем было оценено как связанное с приемом препарата, и у 1 пациента было НЯ в виде артериальной эмболии 3-й степени тяжести, оцененное исследователем как связанное с приемом лекарственного средства. Снижение дозы не проводилось ни для одного пациента.

Дозолимитирующая токсичность (DLT) была зарегистрирована при всех уровнях доз во всех циклах всего у 9 пациентов (31,0%). При этом у 5 пациентов (17,2%) наблюдались DLT в период оценки MTD (1-й цикл). При уровне дозы 45 мг у 1 пациента наблюдалась DLT - тошнота 3-й степени (8-й день), требующая снижения дозы и терапии (результат восстановился), а у 1 пациента наблюдалась DLT снижения количества тромбоцитов 3-й степени (30-й день), требующая отсрочки начала дозирования 2-го цикла (результат восстановился). При уровне дозы 60 мг у 1 пациента развилась DLT - энтероколит 3 степени (3-й день), потребовавший снижения дозы и терапии (результат восстановился); и при уровне дозы 80 мг у 1 пациента наблюдалось 2 DLT: снижение количества нейтрофилов 4-й степени и тромбоцитопения 4-й степени (обе на 12-й день), что потребовало отсрочки начала дозирования 2-го цикла, снижения дозы и терапии (результат обоих DLT не восстановился), и у 1 пациента была DLT - тромбоцитопения 4 степени (35-й день), требующая отсрочки введения дозы и терапии (результат не восстановился).

Таблица 1 показывает краткое описание безопасности по дозам для пациентов, получавших лечение в испытании 1403-0001 - Группа А.

**Таблица 1:** Краткое описание нежелательных явлений - Группа А - Набор данных пролеченных пациентов

	Соед. I 10 мг		Соед. I 20 мг		Соед. I 30 мг		Соед. I 45 мг		Соед. I 50 мг		Соед. I 60 мг		Соед. I 80 мг		Соед. I всего	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Количество субъектов	1	100	2	100	3	100	6	100	4	100	7	100	6	100	29	100
Субъекты с любыми НЯ	1	100	2	100	3	100	6	100	4	100	7	100	6	100	29	100
Пациенты с дозолимитирующей токсичностью	1	100	1	50	0	0	2	33,3	0	0	1	14,3	4	66,7	9	31
Субъекты, у которых исследователем были выявлены НЯ, связанные с препаратом	1	100	2	100	3	100	5	83,3	3	75,0	7	100	6	100	27	93,1
Субъекты с НЯ, приводящими к снижению дозы исследуемого препарата	0	0	1	50	1	33,3	2	33,3	0	0	2	28,6	3	50	9	31
Субъекты с НЯ, приводящими к прекращению приема исследуемого препарата	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16,7	2	6,9
Дозолимитирующая токсичность	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3,4
Другие нежелательные явления	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16,7	1	3,4
Субъекты с серьезными НЯ	1	100	1	50	0	0	0	0	2	50	3	42,9	2	33,3	9	31,0
Приведшие к смерти	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Угрожающие жизни	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Сохраняется значит. инвалидность/недееспособность	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Требуется или продлевается госпитализация	1	100	1	50	0	0	0	0	2	50	3	42,9	2	33,3	9	31,0
Врожденная аномалия или врожденный дефект	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Другое медицински важное серьезное явление	0	0	0	0	0	0	0	0	1	25,0	0	0	0	0	1	3,4
Субъекты с максимальной оценкой СТС																
Степень 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	14,3	0	0	1	3,4
Степень 2	0	0	1	50	1	33,3	3	50	0	0	1	14,3	2	33,3	8	27,6
Степень 3	1	100	1	50	2	66,7	2	33,3	4	100	5	71,4	0	0	15	51,7
Степень 4	0	0	0	0	0	0	1	16,7	0	0	0	0	4	66,7	5	17,2
Степень 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

У субъекта могут быть серьезные НЯ с несколькими критериями  
5 серьезности.

Проценты рассчитываются с использованием общего количества субъектов на лечение в качестве знаменателя.

Версия MedDRA, используемая для отчетности: 23.1.

CTCAE v5.0 используется для отчетности.

### **3.1.3.2 Краткое описание безопасности для 1403-0001 - Группа В**

В течение периода лечения у всех 25 пациентов были зарегистрированы нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми НЯ в предпочтительно употребляемых терминах (сообщалось более чем у 20% пациентов) были тошнота (92,0%), утомляемость (52,0%), рвота (64,0%), снижение аппетита (по 40,0%), снижение количества тромбоцитов (28,0%), диарея (44,0%) и алопеция (24,0%). Всего у 23 пациентов (92,0%) было зарегистрировано по меньшей мере 1 НЯ, которые исследователи сочли связанными с антагонистом MDM2 формулы I. Наиболее распространенными НЯ, связанными с приемом препарата (сообщалось более чем у 20% пациентов), были тошнота (76,0%), рвота (60,0%), утомляемость (40,0%), диарея (32,0%), снижение количества тромбоцитов и снижение аппетита (по 28,0%) и алопеция (24,0%).

Было 7 пациентов (28,0%) с НЯ, отнесенными к Степени  $\geq 3$ . Наиболее частыми НЯ 3-й степени тяжести были анемия и снижение количества тромбоцитов (по 8,0%), а у 4 пациентов (16,0%) отмечалось НЯ 4-й степени. Наиболее часто сообщаемыми НЯ 4-й степени было снижение количества нейтрофилов и снижение количества тромбоцитов (по 8,0%). О летальных НЯ не сообщалось.

У 9 пациентов (36,0%) были серьезные НЯ (СНЯ) во время лечения. СНЯ, зарегистрированные более чем у 1 пациента, заключались в снижении количества тромбоцитов (8,0%).

У 6 пациентов (24%) были НЯ, приведшие к снижению дозы. У 5 пациентов (20,0%) потребовалось снижение дозы из-за нейтропении и/или тромбоцитопении, а у 1 пациента (4,0%) — из-за диареи.

У 1 пациента (4,0%) было 1 НЯ в виде рвоты 1 степени (по мнению исследователя, связанной с приемом препарата), что привело к окончательному прекращению лечения. Снижение дозы данному пациенту не проводилось, введение дозы было отложено из-за этого явления в 8-м цикле.

В целом у 3 пациентов (12,0%) DLT были зарегистрированы при режимах максимальной дозировки 45 мг и 60 мг для всех циклов. В течение периода оценки MTD (цикл 1) у 1 пациента наблюдалось DLT - снижение количества тромбоцитов 4-й степени (день 36) при уровне дозы 45 мг, что потребовало отсрочки начала приема дозы 2-го цикла (результат восстановился). При уровне дозы 60 мг у 1 пациента наблюдалось 2 DLT: снижение количества нейтрофилов

4 степени (31 день) и тромбоцитопения 4 степени (29 день), что потребовало отсрочки начала введения дозы 2-го цикла, снижения дозы и терапии (результат обоих DLT не восстановился), и у 1 пациента наблюдалось 1 DLT - снижение числа нейтрофилов 3-й степени (29-й день), что потребовало отсрочки введения дозы, снижения дозы и терапии (результат не восстановился).

Таблица 1 показывает краткое описание безопасности по дозам для пациентов, получавших лечение в испытании 1403-0001 - Группа В.

**Таблица 2:** Краткое описание нежелательных явлений - Группа В - Набор данных пролеченных пациентов

	Соед. I 5 мг		Соед. I 10 мг		Соед. I 15 мг		Соед. I 20 мг		Соед. I 30 мг		Соед. I 45 мг		Соед. I 60 мг		Соед. I всего	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Количество субъектов	3	100	3	100	3	100	3	100	4	100	6	100	3	100	25	100
Субъекты с любыми НЯ	3	100	3	100	3	100	3	100	4	100	6	100	3	100	25	100
Пациенты с дозолимитирующей токсичностью	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16,7	2	66,7	3	12,0
Субъекты, у которых исследователем были выявлены НЯ, связанные с препаратом	1	33,3	3	100	3	100	3	100	4	100	6	100	3	100	23	92,0
Субъекты с НЯ, приводящими к снижению дозы исследуемого препарата	0	0	1	33,3	0	0	0	0	2	50	1	16,7	2	66,7	6	24,0
Субъекты с НЯ, приводящими к прекращению приема исследуемого препарата	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16,7	0	0	1	4,0
Дозолимитирующая токсичность	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Другие нежелательные явления	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16,7	0	0	1	4,0
Субъекты с серьезными НЯ	0	0	1	33,3	1	33,3	1	33,3	1	25,0	3	50,0	2	66,7	9	36,0
Приведшие к смерти	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Угрожающие жизни	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Сохраняется значит. инвалидность/недееспособность	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16,7	0	0	1	4,0
Требуется или продлевается госпитализация	0	0	1	33,3	1	33,3	1	33,3	0	0	2	33,3	2	66,7	7	28,0
Врожденная аномалия или врожденный дефект	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Другое медицински важное серьезное явление	0	0	0	0	0	0	1	33,3	1	25,0	1	16,7	0	0	3	12,0
Субъекты с макс. оценкой СТС																
Степень 1	2	66,7	0	0	1	33,3	0	0	2	50,0	0	0	0	0	5	20,0
Степень 2	1	33,3	1	33,3	2	66,7	2	66,7	1	25,0	2	33,3	0	0	9	36,0
Степень 3	0	0	2	66,7	0	0	1	33,3	0	0	3	50,0	1	33,3	7	28,0
Степень 4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	25,0	1	16,7	2	66,7	4	16,0
Степень 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

У субъекта могут быть серьезные НЯ с несколькими критериями серьезности.

Проценты рассчитываются с использованием общего количества субъектов на лечение в качестве знаменателя.

- 5 Версия MedDRA, используемая для отчетности: 23.1.  
СТСАЕ v5.0 используется для отчетности.

### **3.1.3.3 Эффективность**

Первичные сигналы эффективности наблюдались при обеих схемах введения (Группа А и Группа В):

- 10 • 3 частичных ответа (PR) в Группе А (что составляет 10,3 % всех протестированных пациентов): один у пациента с MDM2-амплифицированной аденокарциномой желчевыводящих путей с 54%-ным сокращением опухоли и два у пациентов с MDM2-амплифицированной высококодифференцированной липосаркомой (WDLPS) (см. ФИГ. 3). У одного пациента в Группе А
- 15 продолжительность ответа даже составила более 2 лет (см. Таблицу 4), а у 19 пациентов в Группе А наблюдалась стабилизация заболевания (что составляет 65,5% всех пролеченных пациентов).
- 2 частичных ответа (PR) в Группе В (что составляет 8 % всех протестированных пациентов): один у пациента с MDM2-амплифицированной
- 20 высококодифференцированной липосаркомой (см. Таблицу 5) и один у пациента с MDM2-амплифицированной аденокарциномой поджелудочной железы (РАС) с уменьшением опухоли на 41% (см. ФИГ. 3). У 15 пациентов в Группе В наблюдалось стабилизация заболевание в Группе В (что составляет 60 % всех пролеченных пациентов).

- 25 Более подробная информация представлена в Таблице 3. Четкой разницы между двумя схемами введения (Группа А и Группа В) не наблюдалось.

**Таблица 3: Сравнение эффективности Группы А и Группы В испытания 1403-0001**

	Количество пациентов в группе А (%)	Количество пациентов в группе В (%)	Количество пациентов в обеих группах (%)
Всего леченных	29 (100)	25 (100)	54 (100)
Контроль заболевания	22 (75,9)	17 (68)	39 (72)
Частичный ответ	3 (10,3)	2 (8)	5 (9,2)
Стабильное заболевание	19 (65,5)	15 (60)	34 (62,9)
Прогрессирование заболевания	6 (20,7)	5 (20)	11 (20,3)

	Количество пациентов в группе А (%)	Количество пациентов в группе В (%)	Количество пациентов в обеих группах (%)
Невозможно оценить	1 (3,4)	2 (8)	3 (5,5)
Слишком рано для оценивания	0 (0)	1 (4)	1 (1,8)

В целом у 9% пациентов наблюдался частичный ответ (PR), а у 63% наблюдалась стабилизация заболевания/стабильное заболевание (SD).

Лечение кандидатным лекарственным средством (в данном документе антагонист MDM2 формулы I), приводящее к «ЧАСТИЧНОМУ ОТВЕТУ (PR)», определяется уменьшением на  $\geq 30\%$  суммы диаметров целевых поражений, принимая в качестве эталона сумму диаметров целевых поражений до лечения (= базовая сумма диаметров) в соответствии с критериями RECIST1.1 (Eisenhauer *et al*, Eur. J. Canc. (2009), Vol. 45, pp. 228-247).

Лечение кандидатным лекарственным средством (в данном документе антагонист MDM2 формулы I), приводящее к «ПРОГРЕССИРОВАНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ (PD)», определяется увеличением на  $\geq 20\%$  суммы диаметров целевых поражений, принимая в качестве эталона наименьшую сумму диаметров целевых поражений при исследовании (включая исходную сумму диаметров, если это наименьшая сумма диаметров целевых поражений при исследовании) в соответствии с критериями RECIST1.1 (Eisenhauer *et al*, Eur. J. Canc. (2009), Vol. 45, pp. 228-247).

Лечение кандидатным лекарственным средством (в данном документе антагонист MDM2 формулы I), приводящее к «СТАБИЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ (SD)» определяется ни достаточным уменьшением, чтобы претендовать на PR, ни достаточным увеличением, чтобы претендовать на PD, принимая в качестве эталона наименьшую сумму диаметров целевых поражений в исследовании (включая базовую сумму диаметров, если это наименьшая сумма диаметров в исследовании) в соответствии с критериями RECIST1.1 (Eisenhauer *et al*, Eur. J. Canc. (2009), Vol. 45, pp. 228-247).

При более тщательном анализе только пациентов с липосаркомой, а точнее одиннадцати пациентов с дедифференцированной липосаркомой (DDLPS), приблизительная медиана PFS составила около 10,8 месяцев; у значительного числа пациентов прогрессирование не наблюдалось в течение 9 месяцев, как показано на столбчатой диаграмме на ФИГУРЕ 1. Такая длительная

стабилизация заболевания, начинающаяся с ранних доз (20 мг D1 q3w и 15/15 мг D1 D8 q4w), была заметна, так как пациенты с DDLPS имели один из худших прогнозов среди подтипов липосаркомы с сообщаемой медианой выживаемости без прогрессирования (mPFS) между 2 и 4 месяцами после SOC терапии первой линии доксорубицином (Italiano *et al*, Ann. Oncol. (2012), Vol. 23, No. 6, pp. 1601-1607; Savina *et al*, BMC Medicine (2017), Vol. 15, pp. 78, Langmans *et al*, Onco. Res. Treat. (2019), Vol. 42, pp. 396-403).

Эти данные становятся еще более интересными при рассмотрении индивидуальных профилей пациентов. Действительно, как показано в Таблице 4, у большинства пациентов, у которых наблюдалась длительная стабилизация заболевания при введении антагониста MDM2 формулы I, действительно наблюдался прогресс при предшествующей системной терапии в 1-й, 2-й, а иногда и в последующих линиях терапии.

В таблице 4 ниже показаны характеристики пациентов с липосаркомой, которых лечили антагонистом MDM2 формулы I в группе А.

Действительно, как показано в Таблице 4, у большинства пациентов, у которых наблюдалась длительная стабилизация заболевания при введении антагониста MDM2 формулы I, в самом деле наблюдался прогресс при предшествующей системной терапии в 1-й, 2-й линиях, а иногда и в последующих линиях терапии.

В Таблице 4 ниже показаны характеристики пациентов с липосаркомой, которых лечили антагонистом MDM2 формулы I в группе А.

**Таблица 4: Характеристика пациентов с LPS, которых лечили в Группе А испытания 1403-0001**

ID пациента	Тип опухоли*	статус MDM2**	статус TP53***	Предшествующая системная терапия (количество циклов)	Причина прекращения приёма препарата	Доза (мг) (D1q3w) MDM2i формулы I	Лучший общий ответ (дни воздействия MDM2i формулы I)	Текущий статус пациента (прекращение приёма)
1392001001	WD LPS	AMPL	WT	Исслед. клеточной терапии (13 ц.) Доксорубицин (3 ц.) Эзабенлимаб (5 ц.)	PD -- PD	20	PR (778)	Прекрытие приёма (PD)
1840002002	DDLPS	AMPL		Доксорубицин + Олар (3 ц.)	PD	45	SD (709)	Прекрытие приёма (PD)
1840002004	DDLPS	AMPL		Доксорубицин + Олар (6 ц.) рибоци+траметиниб (24 ц.)	-- --	45	SD (353)	Прекрытие приёма (отказ)

ID пациента	Тип опухоли*	статус MDM2 **	статус TP53 ***	Предшествующая системная терапия (количество циклов)	Причина прекращения приёма препарата	Доза (мг) (D1q3w) MDM2i формулы I	Лучший общий ответ (дни воздействия MDM2i формулы I)	Текущий статус пациента (прекращение приёма)
1392001006	DDLPS	AMPL	WT	Доксорубин + Ифосфомид (2 ц.) Эрибулин (2 ц.) Трабектинин (2 ц.)	PD PD PD	50	SD (107)	Прекрытие приёма
1840003006	DDLPS	AMPL	WT	Доксорубин + Ифосфомид (4 ц.) Палбоциклиб Пембролизумаб (3 ц.)	-- PD PD	50	SD (85)	Прекрытие приёма
1840003004	DDLPS	AMPL		О предшествующей терапии не сообщалось		60	SD (342)	Прекрытие приёма (PD)
1840003008	DDLPS	AMPL	WT	Доцетаксел + Гемцитабин (4 ц.) Доксорубин + Ифосфомид (2 ц.)	PD PD	60	SD (57)	Прекрытие приёма - (PD)
1392001011	WDLPS	AMPL		Доксорубин (6 ц.)	PD	80	PR (228)	Продолжающееся лечение
1840003013	WDLPS	AMPL	WT	Палбоциклиб Пембролизумаб (13 ц.) Селинексор/плацебо (6 ц.)	PD PD PD	80	SD (214)	Продолжающееся лечение

\*: DDLPS - дедифференцированная липосаркома/ WDLPS - высоко дифференцированная липосаркома

\*\* : AMPL - MDM2-амплифицированный

5

\*\*\*: WT - TP53 дикого типа

Что касается Группы А, характеристики пациентов Группы В суммированы в Таблице 5, показывающей, что у большинства пациентов длительная стабилизация наблюдалась при введении антагониста MDM2 формулы I, в то время как прогрессирование наблюдалось при предшествующей терапии в 1-й, 2-й и последующих линиях.

10

**Таблица 5 Характеристика пациентов с LPS, которых лечили в Группе В испытания 1403-0001**

ID пациента	Тип опухоли*	Статус MDM2 **	Статус TP53 ***	Предшествующая системная терапия (количество циклов)	Причина прекращения приёма препарата	Доза (мг) (D1D8q4w) MDM2i формулы I	Лучший общий ответ (дни воздействия MDM2i формулы I)	Текущий статус пациента (прекращение приёма)
1392001005	DDLPS	AMPL	WT	Доксорубин (2 ц.) Ифосфомид (5 ц.) Эрибулин (3 ц.)	PD неизвестно PD	15/15	SD (491)	Прекрытие приёма (PD)
1840002005	DDLPS	AMPL	WT	О предшествующей терапии не сообщалось		20/20	SD (542)	Прекрытие приёма (отказ)
1392001007	DDLPS	AMPL	WT	Доксорубин (3 ц.) Эрибулин (16 ц.)	PD неизвестно	30/30	SD (218)	Прекрытие приёма (PD)

ID пациента	Тип опухоли *	Статус MDM2 **	Статус TP53 ***	Предшествующая системная терапия (количество циклов)	Причина прекращения приёма препарата	Доза (мг) (D1D8q4w) MDM2i формулы I	Лучший общий ответ (дни воздействия MDM2i формулы I)	Текущий статус пациента (прекращение приёма)
18400 03011	WD LPS	AMPL		абемациклиб (23 ц.)	--	30/30	SD (100)	Прекращение приёма (PD)
18400 03009	DDLPS	AMPL		Палбоциклиб (3 ц.)	PD	45/45	SD (274)	Прекращение приёма (AE)
18400 03010	DDLPS	AMPL	WT	Палбоциклиб Доксорубин/Оларат умаб (2 ц.) Доцетаксел + Гемцитабин (1 ц.) Эрибулин (1 ц.) Пембролизумаб (1 ц.) Ифосфомид (1 ц.) Трабектидин (1 ц.) Дакарбазин (1 ц.)	PD PD PD PD PD PD PD	45/45	SD (64d)	Прекращение приёма (PD)
18400 03014	WD LPS	AMPL	WT	Абемациклиб (1 ц.) Палбоциклиб (6 ц.)	-- PD	45/45	SD (127)	Прекращение приёма (PD)
13920 01009	WD LPS	AMPL	WT	Доксорубин (2 ц.) Эрибулин (22 ц.)	PD неизвестно	60/60	SD (105)	Прекращение приёма (PD)
18400 03012	WD LPS	AMPL	WT	Палбоциклиб (3 ц.)	PD	60/60	PR (221)	Продолжающееся лечение

### **3.1.3.4 Анализ байесовской модели логистической регрессии (BLRM)**

Повышение дозы как в группе А, так и в группе В определялось и направлялось BLRM с контролем передозировки (“R13-4803 Neuenschwander B, Branson M, Gsponer T. Critical aspects of the Bayesian approach to phase 1 cancer trials. Stat Med 2008. 27: 2420 – 2439”). На основании дозолимитирующей токсичности (DLT), зарегистрированной в течение периода оценки максимально переносимой дозы (MTD) (Цикл 1), 60 мг в группе А и 45 мг в группе В были предложены в качестве MTD соответственно, поскольку это были самые высокие дозы, отвечающие критериям Эскалации с контролем передозировки (EWOC) из первичного анализа BLRM (апостериорная вероятность того, что уровень DLT превышает 33%, составляет менее 25%), а также критериям MTD для каждого протокола.

Дополнительный BLRM-анализ был проведен для группы А с учетом дополнительных явлений, представляющих интерес в течение всего периода лечения, включая гематологические DLT во всех циклах, гематологические НЯ 4 степени, гематологические НЯ, приводящие к задержке дозы/снижению дозы/прекращению приёма препарата, время восстановления количества тромбоцитов (до более 100000  $10^9$ /л) более 21 дня, а время восстановления числа

нейтрофилов (до более  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) более 21 дня. В результате 45 мг в группе А были самым высоким уровнем дозы, который соответствовал критерию EWOC из этого дополнительного анализа BLRM (апостериорная вероятность частоты явлений, превышающей 40%, составляет менее 25%), как показано в

5 соответствующей Таблице 6 и в анализе чувствительности BLRM на Фигуре 2. Следовательно, в качестве рекомендованной Дозы для расширения (RDE) для фазы Ib испытания было предложено 45 мг. Помимо 45 мг соединений формулы I (что является самой высокой дозой, соответствующей критерию EWOC), также 30 мг соединения формулы I соответствуют критерию EWOC как вторая по

10 величине доза.

**Таблица 6: Количество НЯ (на протяжении всех циклов) учитывается при анализе чувствительности BLRM по уровню дозы у всех пациентов, проходивших лечение в Группе А испытания 1403-0001**

Группа	Доза MDM2i формулы I	Количество оцениваемых пациентов	Количество оцениваемых пациентов с интересующими явлениями
А	10 мг	1	0
А	20 мг	2	1
А	30 мг	3	1
А	45 мг	6	1
А	50 мг	4	1
А	60 мг	7	2
А	80 мг	6	5

15 Результаты анализа чувствительности BLRM показаны на ФИГУРЕ 2 и подтвердили, что доза 45 мг D1 q3w является безопасной дозой для пациентов даже после цикла 1.

### **3.1.3.5 Заключение**

20 54 пациента получали антагонист MDM2 формулы I в виде монотерапии в клиническом исследовании фазы Ia с увеличением дозы (1403-0001), в том числе 29 пациентов в группе А (режим дозирования: D1 каждые 3 недели; диапазон доз: 10-80 мг) и 25 пациентов в группе В (D1 D8 каждые 4 недели; диапазон доз: 5–60 мг). На основании безопасности, BLRM, эффективности и исследовательских анализов ФК и ФД было решено, что антагонист MDM2 формулы I в

25 монотерапии имеет максимально переносимые дозы (MTD) в размере 60 мг для режима дозирования D1 каждые 3 недели (Группа А) и 45 мг для режима дозирования D1 D8 q4w (Группа В). Рекомендуемая доза для расширения (RDE)

антагониста MDM2 формулы I в монотерапии для режима дозирования D1 каждые 3 недели составила 45 мг.

### **3.1.4 Определение дозы антагониста MDM2 формулы I в комбинации с эзабенлимабом, подтвержденное результатами испытания 1403-0002**

#### **3.1.4.1 Безопасность**

Часть испытания 1403-0002 с увеличением дозы, в которой оценивалась первоначальная тройная комбинация антагониста MDM2 формулы I с эзабенлимабом (моноклональным антителом против PD-1) и моноклональным антителом против LAG3, анти-LAG3-1, достигла уровня дозы 45 мг для антагониста MDM2 формулы I без DLT для 2 пациентов, включенных в этот уровень дозы (см. Таблицу 7).

**Таблица 7: Краткое описание нежелательных явлений – 1403-0002**

	Соед. I 10 мг		Соед. I 20 мг		Соед. I 30 мг		Соед. I 45 мг		Соед. I всего	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Количество субъектов	3	100	3	100	3	100	2	100	11	100
Субъекты с любыми НЯ	3	100	3	100	3	100	2	100	11	100
Пациенты с дозолимитирующей токсичностью (цикл один)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Субъекты, у которых исследователем были выявлены НЯ, связанные с препаратом	3	100	3	100	3	100	2	100	11	100
Субъекты с НЯ, приводящими к снижению дозы исследуемого препарата	0	0	0	0	1	33,3	1	50,0	2	18,2
Субъекты с НЯ, приводящими к прекращению приема исследуемого препарата	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Дозолимитирующая токсичность	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Другие нежелательные явления	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Субъекты с иммунозависимыми НЯ	0	0	1	33,3	0	0	0	0	1	9,1
Субъекты с реакциями, связанными с инфузией	1	33,3	0	0	0	0	0	0	1	9,1
Субъекты с серьезными НЯ	0	0	2	66,7	2	66,7	1	50,0	5	45,5
Приведшие к смерти	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Угрожающие жизни	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Сохраняется значит. инвалидность/недееспособность	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Требуется или продлевается госпитализация	0	0	2	66,7	2	66,7	1	50,0	5	45,5
Врожденная аномалия или врожденный дефект	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Другое медицински важное серьезное явление	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Субъекты с максимальной оценкой СТС										
Степень 1	1	33,3	0	0	0	0	0	0	1	9,1
Степень 2	2	66,7	0	0	1	33,3	1	50,0	4	36,4
Степень 3	0	0	3	100	1	33,3	0	0	4	36,4

	Соед. I 10 мг		Соед. I 20 мг		Соед. I 30 мг		Соед. I 45 мг		Соед. I всего	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Степень 4	0	0	0	0	1	33,3	1	50,0	2	18,2
Степень 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Кроме того, 15 пациентов получали двойную комбинацию антагониста MDM2 формулы I (10 пациентов в дозе 30 мг, 5 пациентов в дозе 45 мг) в комбинации с 240 мг эзабенлимаба, вводимыхся D1 каждые 3 недели.

5 - У одного пациента была DLT во время 1-го цикла (Степень 2):  
нейтропения (45 мг антагониста MDM2 формулы I)

- После цикла 1 было зарегистрировано четыре DLT: анемия степени 3 (30 мг антагониста MDM2 формулы I), тромбоцитопения степени 2 (45 мг антагониста MDM2 формулы I), нейтропения степени 3 (45 мг антагониста MDM2 формулы I), тромбоцитопения степени 4 (45 мг антагониста MDM2 формулы I)

10 Нежелательные явления степени  $\geq 3$  наблюдались у восьми пациентов, чаще всего анемия (6 пациентов), тромбоцитопения (4 пациента) и лимфопения (3 пациента).

15 Следовательно, аналогично лечению 30 мг или 45 мг антагониста MDM2 формулы I отдельно в режиме дозирования D1 q3w, также двойная комбинация 30 мг или 45 мг антагониста MDM2 формулы I в комбинации с 240 мг эзабенлимаба (D1 q3w) показывает управляемый профиль безопасности.

#### **3.1.4.2 Краткое описание эффективности для испытания 1403-0002**

20 Одиннадцати пациентам была назначена тройная комбинация антагониста MDM2 формулы I, эзабенлимаба (моноклонального антитела против PD-1) и моноклонального антитела против LAG 3, анти-LAG3-1, начиная с 10 мг D1 q3w до 45 мг D1 q3w антагониста MDM2 формулы I, пока не отказались от применения этой тройной комбинации.

25 Предварительные признаки эффективности наблюдались при 2 частичных ответах (PR) у пациента с MDM2-амплифицированной липосаркомой и у пациента с MDM2-амплифицированной уротелиальной карциномой. Кроме того, у семи пациентов наблюдалась стабилизация заболевания (что составляет 63,6 % всех обследованных пациентов); В Таблице 8 суммированы результаты лечения  
30 пациентов.

**Таблица 8: Краткое описание эффективности для испытания 1403-0002**

	Количество пациентов (%)
Всего леченных	11 (100)
Контроль заболевания	8 (72,5)
Подтвержденный частичный ответ	1 (9,1)
Неподтвержденный частичный ответ	1 (9,1)
Стабильное заболевание	7 (63,6)
Прогрессирование заболевания	2 (18,2)
Невозможно оценить	1 (9,1)

После того как отказались от применения тройной комбинации, испытание 1403-0002 было возобновлено с двойной комбинацией антагониста MDM2 формулы I с эзабенлимабом. Поскольку не ожидалось перекрывающейся токсичности между антагонистом MDM2 формулы I и эзабенлимабом и не планировалось повышение дозы выше уровня 45 мг, 45 мг антагониста MDM2 формулы I также были рекомендованной дозой для комбинированной терапии с 240 мг эзабенлимаба q3w.

Кратко, 26 пациентов (11 пациентов получали тройную комбинацию антагониста MDM2 формулы I с эзабенлимабом и антителом против LAG3, анти-LAG3-1; 15 пациентов получали двойную комбинацию антагониста MDM2 формулы I только с эзабенлимабом) были включены в испытание 1403-0002 (10 пациентов получали дозу 30 мг антагониста MDM2 формулы I, 5 пациентов получали дозу 45 мг антагониста MDM2 формулы I, каждый в комбинации с 240 мг эзабенлимаба, введившихся D1 q3w).

У девяти из 15 пациентов, получивших двойную терапию (антагонист MDM2 формулы I в комбинации с эзабенлимабом), можно было оценить ответ опухоли (см. Фигуру 5):

- у четырех пациентов был подтвержден частичный ответ (PR): один пациент получил дозу 30 мг антагониста MDM2 формулы I в комбинации с 240 мг эзабенлимаба (D1 q3w) и три пациента получили дозу 45 мг антагониста MDM2 формулы I в комбинации с 240 мг эзабенлимабом (D1 q3w) (в том числе два пациента с раком желчевыводящих путей, один с уротелиальной карциномой и один с миксоидной липосаркомой)

- у одного пациента с аденокарциномой был неподтвержденный частичный ответ (PR) (30 мг ингибитора MDM2 формулы I в комбинации с 240 мг эзабенлимаба, D1 q3w)

- У четырех пациентов с различными типами опухолей заболевание было стабильным (см. Фигуру 5).

В целом, как монотерапия, так и комбинированные испытания показали ранние признаки противоопухолевой активности с частичным ответом (PR) в различных типах опухолей - в большинстве MDM2-амплифицированных типов опухолей, как показано на ФИГУРЕ 4 и ФИГУРЕ 5.

### **3.1.5 Стабилизация заболевания также наблюдалась у пациентов с не-MDM2-амплифицированными видами рака**

Как видно из испытания 1403-0001 (обе группы, см. Таблицу 3), в целом у 9% пациентов наблюдался частичный ответ (PR, уменьшение опухоли по меньшей мере на 30%), а в целом у 63% обследованных пациентов наблюдалась стабилизация заболевания (SD, модификация роста опухоли от + 20 % до -30 %).

Как показано на Фигуре 4, устойчивая стабилизация заболевания наблюдается в основном в MDM2-амплифицированных опухолях, как и ожидалось, и это наблюдалось у большинства пациентов с липосаркомой. Однако, как ни удивительно, некоторые случаи устойчивой стабилизации заболевания можно было наблюдать и у пациентов с p53 дикого типа (WT) и с «не-MDM2-амплифицированным раком» (с числом копий (CN) = 1, как определено, например, с помощью FISH (флуоресцентная *in situ* гибридизация, как описано в Song *et al*, Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2017, vol. 25(10), pp. 712-719):

- у одного пациента с «не-MDM2-амплифицированной лейомиосаркомой» наблюдалась стабильное заболевание в течение более 14 месяцев при лечении антагонистом MDM2 формулы I
- у одного пациента с «не-MDM2-амплифицированной хондросаркомой» наблюдалась стабильное заболевание в течение более 10 месяцев при лечении антагонистом MDM2 формулы I
- у одного пациента с «не-MDM2-амплифицированной меланомой» наблюдалась стабильное заболевание в течение более 7 месяцев при лечении антагонистом MDM2 формулы I.

Следовательно, клинические данные неожиданно показывают, что лечение антагонистом MDM2 формулы I также эффективно при опухолях p53 дикого типа, но не-MDM2-амплифицированных опухолях.

### **3.1.6 Фармакокинетика и прогнозирование дозы для человека**

Предварительные фармакокинетические (ФК) данные использовались в качестве вспомогательной информации для принятия решения о дозе.

5 Терапевтическая доза для человека была рассчитана на основе минимальной эффективной  $AUC_{0-168}$ , равной 30700 нМ\*ч (QW), которая была определена в эксперименте с ксенотрансплантатом SJSA-1 на мышах. Для этого учитывали разницу в связывании с белками плазмы между человеком и мышью, что  
10 выражалось в эффективной  $AUC_{0-168}$ , равной 11350 нМ\*ч, при дозировании человеку один раз в неделю (QW). Предполагалось, что терапевтическая доза для человека составит 64 мг (свободная кислота) при дозировании один раз в неделю (QW). Соответствующая  $C_{max}$  была вычислена при 680 нМ.

Предварительные фармакокинетические данные были доступны у первых 45 пациентов, пролеченных в испытании 1403-0001. Исследовательский фармакокинетический анализ основан на запланированных временных точках  
15 забора крови, и результаты могут быть изменены, поскольку еще не все образцы от этих пациентов были проанализированы. Следовательно, AUC могут быть неполными. Кроме того, информация об абсорбции, распределении и выведении антагониста MDM2 формулы I носит описательный характер, учитывая ограниченные исследовательские результаты ФК, доступные к настоящему  
20 моменту времени.

Доступные ФК-результаты показывают, что воздействие антагониста MDM2 формулы I в плазме увеличивается с увеличением дозы, а воздействие ( $C_{max}$  и  $AUC_{0-inf}$ ) превышает прогнозируемое терапевтическое воздействие при  
25 уровнях дозы 15 мг или выше (см. Таблицы 9 и 10). В частности, Таблица 9 показывает, что пациенты, которым вводили 30 мг или 45 мг ингибитора MDM2 формулы I один раз в три недели (D1q3w), показали воздействие ( $C_{max}$  и  $AUC_{0-inf}$ ), которое явно превышало прогнозируемое терапевтическое воздействие. Следовательно, предварительные результаты ФК подтверждают выбор дозы 45 мг (а альтернативно даже 30 мг) в комбинации с режимом дозирования один раз  
30 в три недели (D1 q3w).  $t_{max}$  антагониста MDM2 формулы I обычно составляет от 4 до 6 часов после приема таблетки. Период полувыведения находится в пределах от 27,9 до 60,9 часов. На основании предварительных фармакокинетических данных антагонист MDM2 формулы I имеет низкий клиренс и очень низкий объем распределения у людей.

**Таблица 9: Предварительные среднегеометрические (gMean) (gCV [%]) фармакокинетические параметры антагониста MDM2 формулы I после введения 10 – 80 мг D1 q3w (Группа А)**

Доза [мг]	N	$t_{max}^1$ [ч] (интервал)	$C_{max}$ [нмоль/л] (gCV [%])	$C_{max, norm}$ [нмоль/л/мг] (gCV [%])	$AUC_{0-\infty}$ [нмоль*ч/л] (gCV [%])	$AUC_{0-\infty, norm}$ [нмоль*ч/л/мг] (gCV [%])	% $AUC_{tz-\infty}$ [%] (gCV [%])	$t_{1/2}$ [ч] (gCV [%])	CL/F [мл/мин] (gCV [%])	$V_z/F$ [л] (gCV [%])
10	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---
20	2	5,50 (3,00-8,00)	1160 (7,91)	58,2 (7,91)	---	---	---	---	---	---
30	3	4,00 (4,00-6,00)	2890 (32,6)	96,4 (32,6)	113000 (46,8)	3760 (46,8)	24,6 (13,4)	36,4 (7,24)	7,50 (46,8)	23,6 (46,2)
45	6	4,00 (3,00-6,00)	2710 (62,4)	60,2 (62,4)	137000 (53,6)	3040 (53,6)	29,2 (45,8)	43,7 (40,7)	9,28 (53,6)	35,1 (55,0)
50	4	5,50 (2,00-24,0)	3740 (6,54)	74,8 (6,54)	314000 (37,3)	6280 (37,3)	19,7 (179)	60,9 (58,1)	4,49 (37,3)	23,7 (32,3)
60	7 <sup>2</sup>	5,00 (3,00-8,00)	3270 (26,6)	54,5 (26,6)	163000 (33,4)	2710 (33,4)	3,71 (47,5)	34,9 (11,7)	10,4 (33,4)	31,4 (28,0)
80	2	3,50 (2,00-5,00)	3930 (26,2)	49,2 (26,2)	205000 (29,2)	2570 (29,2)	2,54 (37,1)	27,9 (18,3)	11,0 (29,2)	26,5 (49,4)

5 <sup>1</sup> Медиана и диапазон; gMean - среднее геометрическое; gCV — геометрический коэффициент вариации; --- не рассчитано;

<sup>2</sup> N=7 для  $C_{max}$ ,  $C_{max, norm}$  и  $T_{max}$ ; N=6 для всех других параметров этой группы дозирования.

**Таблица 10: Предварительные среднегеометрические (gMean) (gCV [%]) фармакокинетические параметры антагониста MDM2 формулы I (gCV [%]) после введения 5 – 60 мг D1 D8 q4w (Группа В)**

Доза [мг]	N	$t_{max}^1$ [ч] (интервал)	$C_{max}$ [нмоль/л] (gCV [%])	$C_{max, norm}$ [нмоль/л/мг] (gCV [%])	$AUC_{0-\infty}$ [нмоль*ч/л] (gCV [%])	$AUC_{0-\infty, norm}$ [нмоль*ч/л/мг] (gCV [%])	% $AUC_{tz-\infty}$ [%] (gCV [%])	$t_{1/2}$ [ч] (gCV [%])	CL/F [мл/мин] (gCV [%])	$V_z/F$ [л] (gCV [%])
День 1 5	3	4,00 (2,00-8,00)	260 (46,6)	51,9 (46,6)	17600 (105)	3530 (105)	10,2 (145)	55,3 (49,6)	7,99 (105)	38,2 (40,9)
День 8 5	3	4,00 (3,00-8,00)	336 (12,2)	67,2 (12,2)	19300 (80,1)	3860 (80,1)	30,2 (62,3)	46,2 (52,3)	7,31 (80,1)	29,2 (21,5)
День 1 10	3	6,00 (4,00-24,0)	638 (28,7)	63,8 (28,7)	52300 (70,9)	5230 (70,9)	10,8 (68,6)	52,4 (26,9)	5,39 (70,9)	24,5 (43,6)
День 8 10	3	5,00 (5,00-8,00)	714 (53,3)	71,4 (53,3)	48400 (116)	4840 (116)	31,6 (67,2)	45,9 (58,7)	5,82 (116)	23,1 (40,0)
День 1 15	3	5,00 (4,00-24,0)	831 (14,3)	55,4 (14,3)	37800 (36,4)	2520 (36,4)	2,89 (123)	33,4 (28,9)	11,2 (36,4)	32,3 (21,8)
День 8 15	3 <sup>2</sup>	4,00 (3,00-24,0)	776 (22,9)	51,7 (22,9)	25800 (44,6)	1720 (44,6)	14,8 (8,69)	26,3 (8,37)	16,4 (44,6)	37,3 (35,3)

Доза [мг]	N	$t_{\max}^1$ [ч] (интервал)	$C_{\max}$ [нмоль/л] (gCV [%])	$C_{\max, \text{norm}}$ [нмоль/л/мг] (gCV [%])	$AUC_{0-\infty}$ [нмоль*ч/л] (gCV [%])	$AUC_{0-\infty, \text{norm}}$ [нмоль*ч/л/мг] (gCV [%])	%AUC <sub>tz</sub> [%] (gCV [%])	$t_{1/2}$ [ч] (gCV [%])	CL/F [мл/мин] (gCV [%])	$V_z/F$ [л] (gCV [%])
День 1 20	3	4,00 (3,00-8,00)	1370 (13,8)	68,4 (13,8)	88900 (38,8)	4440 (38,8)	8,63 (116)	50,5 (39,7)	6,34 (38,8)	27,7 (18,5)
День 8 20	3	3,00 (2,00-4,00)	1220 (11,9)	60,9 (11,9)	61100 (50,2)	3050 (50,2)	25,9 (65,3)	38,2 (42,1)	9,22 (50,2)	30,5 (7,77)
День 1 30	4	4,50 (4,00-8,00)	1440 (37,8)	48,0 (37,8)	79900 (25,9)	2660 (25,9)	6,72 (160)	36,2 (17,0)	10,6 (25,9)	33,1 (31,8)
День 8 30	3	4,00 (4,00-6,00)	1330 (18,8)	44,3 (18,8)	64800 (8,95)	2160 (8,95)	18,9 (11,8)	39,5 (7,31)	13,0 (8,95)	44,6 (8,47)
День 1 45	2	4,00 (4,00-4,00)	2330 (42,9)	51,7 (42,9)	96900 (27,4)	2150 (27,4)	4,72 (337)	30,0 (13,3)	13,1 (27,4)	34,0 (41,8)
День 8 45	0	---	---	---	---	---	---	---	---	---
День 1 60	2	6,00 (4,00-8,00)	1960 (137)	32,7 (137)	87700 (299)	1460 (299)	7,08 (3,84)	34,2 (46,9)	19,3 (299)	57,0 (146)
День 8 60	2	16,00 (8,00-24,00)	1890 (6,75)	31,5 (6,75)	---	---	---	---	---	---

<sup>1</sup> Медиана и диапазон; gMean - среднее геометрическое; gCV — геометрический коэффициент вариации; --- не рассчитано;

<sup>2</sup> N=3 для  $C_{\max}$ ,  $C_{\max, \text{norm}}$  и  $T_{\max}$ ; N=2 для всех других параметров этой группы дозирования.

### **3.1.7 Терапии первой линии**

Термин «лечение первой линии» или «терапия первой линии» обычно подразумевает в онкологии назначение системной противораковой терапии пациентам с нерезектабельным/неоперабельным распространенным или/или метастатическим раком в качестве первоначального лечения с паллиативной целью (т.е. неизлечивающее/продлевающее жизнь назначение) (Saini *et al*, Brit. J. Canc. (2021), Vol. 125 pp. 155-163; Judson *et al*, Lancet Oncology (2014), Vol. 15, pp. 415-423).

В испытании 1403-0001 у одного пациента с DDLPS в группе А (см. Таблицу 4) и еще одного пациента с DDLPS в группе В (см. Таблицу 5), оба без предшествующей системной терапии, наблюдалась длительная стабилизация заболевания и успешно продолжалось лечение в течение 342 и 542 дня соответственно. Такая длительная стабилизация заболевания у пациентов с DDLPS без предшествующей системной терапии была примечательной,

поскольку пациенты с DDLPS имеют один из худших прогнозов среди подтипов липосаркомы с сообщаемой медианой выживаемости без прогрессирования (mPFS) от 2 до 4 месяцев даже после стандартного лечения (SOC) терапией первой линии - доксорубицином. Это показывает, что лечение антагонистом MDM2 формулы I также подходит для «лечения первой линии» или «первичного лечения» пациентов с дедифференцированной липосаркомой и, по-видимому, демонстрирует даже лучшую терапевтическую эффективность у пациентов с дедифференцированной липосаркомой, чем хорошо зарекомендовавшее себя SOC лечение доксорубицином.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная фармацевтическая композиция, содержащая антагонист MDM2 формулы I



5

в диапазоне доз от 30 мг до 45 мг для применения в лечении рака, причем эту пероральную фармацевтическую композицию вводят в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w), причем этот цикл лечения один раз каждые три недели (D1 q3w) можно повторять столько раз, сколько считается полезным для

10 пациента с медицинской точки зрения.

2. Пероральная фармацевтическая композиция для применения по п. 1, причем рак, который лечат, представляет собой форму рака p53 дикого типа.

3. Пероральная фармацевтическая композиция для применения по п. 1 или 2, причем рак, который лечат, представляет собой саркому мягких тканей.

15 4. Пероральная фармацевтическая композиция для применения по п.п. 1 - 3, причем рак, который лечат, представляет собой липосаркому.

5. Пероральная фармацевтическая композиция для применения по п.п. 1 - 4, причем рак, который лечат, представляет собой высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS) или дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

20 6. Пероральная фармацевтическая композиция для применения по п.п. 1 - 5, причем рак, который лечат, представляет собой дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

7. Пероральная фармацевтическая композиция для применения по п.п. 1 - 5, причем рак, который лечат, представляет собой высоко дифференцированную

25 липосаркому (WDLPS).

8. Пероральная фармацевтическая композиция для применения по п.п. 1 - 7, в которой антагонист MDM2 формулы I присутствует в дозе 45 мг.

9. Пероральная фармацевтическая композиция для применения по п.п. 1 - 7, в которой антагонист MDM2 формулы I присутствует в дозе 30 мг.

10. Применение диапазона доз от 30 мг до 45 мг соединения формулы I



5 для производства пероральной фармацевтической композиции для лечения рака, которую вводят в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w), причем этот цикл лечения один раз каждые три недели (D1 q3w) можно повторять столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения.

10 11. Применение по п. 10, в котором рак, который лечат, представляет собой форму рака p53 дикого типа.

12. Применение по п. 10 или 11, в котором рак, который лечат, представляет собой саркому мягких тканей.

15 13. Применение по п.п. 10 - 12, в котором рак, который лечат, представляет собой липосаркому.

14. Применение по п.п. 10 - 13, в котором рак, который лечат, представляет собой высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS) или дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

20 15. Применение по п.п. 10 - 14, в котором рак, который лечат, представляет собой дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

16. Применение по п.п. 10 - 14, в котором рак, который лечат, представляет собой высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS).

17. Применение по п.п. 10 - 16, в котором антагонист MDM2 формулы I присутствует в дозе 45 мг.

25 18. Применение по п.п. 10 - 16, в котором антагонист MDM2 формулы I присутствует в дозе 30 мг.

## 19. Антагонист MDM2 формулы I



для применения в системном лечении первой линии (первичном лечении) дедифференцированной липосаркомы (DDLPS).

5 20. Антагонист MDM2 формулы I для применения по п. 19, который вводят пациенту, который нуждается в таком лечении, в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w), при этом этот цикл лечения может повторяться столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения.

10 21. Антагонист MDM2 формулы I для применения по любому из п. 19 или 20, при котором антагонист MDM2 вводят пациенту в каждом цикле лечения в диапазоне доз от 30 мг до 45 мг.

15 22. Антагонист MDM2 формулы I для применения по любому из п.п. 19 - 21, при котором антагонист MDM2 вводят пациенту в каждом цикле лечения в дозе 45 мг.

23. Антагонист MDM2 формулы I для применения по любому из п.п. 19 - 21, при котором антагонист MDM2 вводят пациенту в каждом цикле лечения в дозе 30 мг.

## 24. Применение антагониста MDM2 формулы I



для производства лекарственного средства для системного химиотерапевтического лечения первой линии (первичного лечения) дедифференцированной липосаркомы (DDLPS).

25. Применение антагониста MDM2 формулы I по п. 24, который вводят пациенту, который нуждается в таком лечении, в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w), при этом этот цикл лечения может повторяться столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения.

26. Применение антагониста MDM2 формулы I по любому из п.п. 24 или 25, при котором антагонист MDM2 вводят пациенту в каждом цикле лечения в диапазоне доз от 30 мг до 45 мг.

27. Применение антагониста MDM2 формулы I по любому из п.п. 24 - 26, при котором антагонист MDM2 вводят пациенту в каждом цикле лечения в дозе 45 мг.

28. Применение антагониста MDM2 формулы I по любому из п.п. 24 - 26, при котором антагонист MDM2 вводят пациенту в каждом цикле лечения в дозе 30 мг.

29. Антагонист MDM2 формулы I



для применения в лечении рака, при котором антагонист MDM2 формулы I вводят в комбинации с эзабенлимабом и при этом

- как антагонист MDM2, так и эзабенлимаб вводят пациенту в цикле лечения один раз каждые три недели (D1 q3w);
- антагонист MDM2 вводят в дозе 45 мг;
- эзабенлимаб вводят в дозе 240 мг; и
- этот цикл лечения может повторяться столько раз, сколько считается полезным для пациента с медицинской точки зрения.

30. Антагонист MDM2 для применения по п. 29, при котором рак представляет собой форму рака p53 дикого типа.

31 Антагонист MDM2 для применения по п. 29 или 30, при котором рак представляет собой саркому мягких тканей.

5 32. Антагонист MDM2 для применения по любому из п.п. 29 - 31, при этом рак представляет собой липосаркому.

33. Антагонист MDM2 для применения по любому из п.п. 29 - 32, при этом рак представляет собой липосаркому, выбранную из группы, состоящей из а дедифференцированную липосаркому (DDLPS) и высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS).

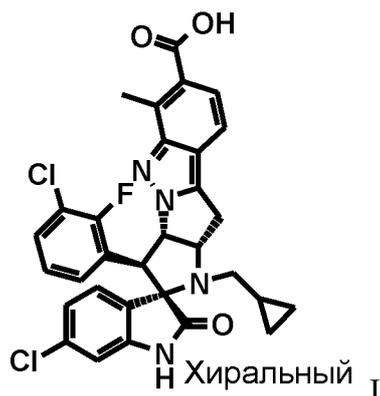
34. Антагонист MDM2 для применения по любому из п.п. 29 - 33, при этом рак представляет собой дедифференцированную липосаркому (DDLPS).

35. Антагонист MDM2 для применения по любому из п.п. 29 - 33, при этом рак представляет собой высоко дифференцированную липосаркому (WDLPS).

36. Антагонист MDM2 для применения по любому из п.п. 29 - 35, при этом лечение рака является лечением первой линии.

37. Антагонист MDM2 для применения по любому из п.п. 29 - 36, при этом 45 мг антагониста MDM2 вводят перорально, а 240 мг эзабенлимаба вводят внутривенно.

38. Применение антагониста MDM2 формулы I



для производства лекарственного средства для лечения p53 дикого типа и не-MDM2-амплифицированной формы рака.

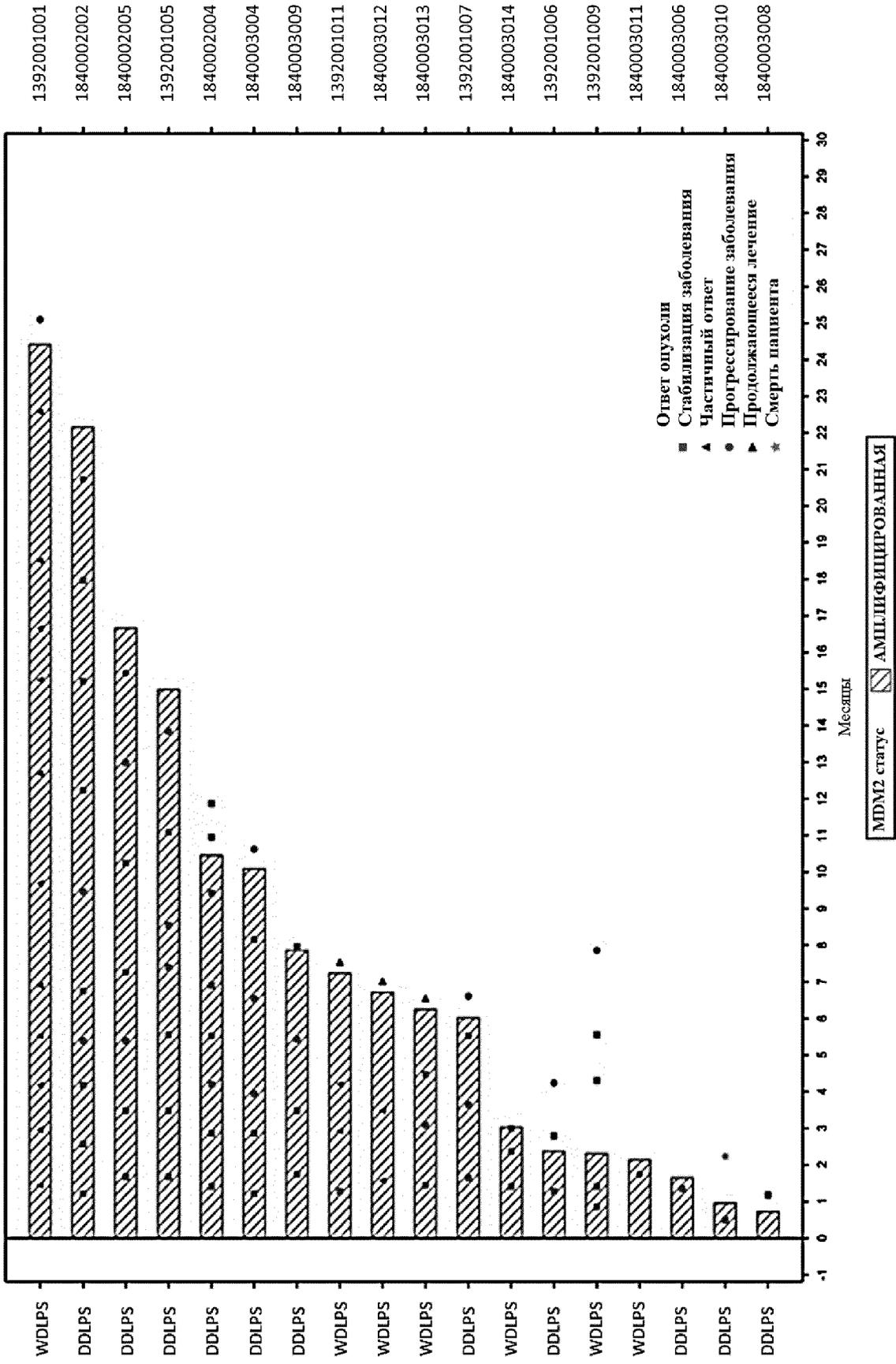
25 39. Применение по п. 38, при котором p53 дикого типа и не-MDM2-амплифицированную форму рака выбирают из группы, состоящей из лейомиосаркомы, хондросаркомы и меланомы.

## 40. Антагонист MDM2 формулы I

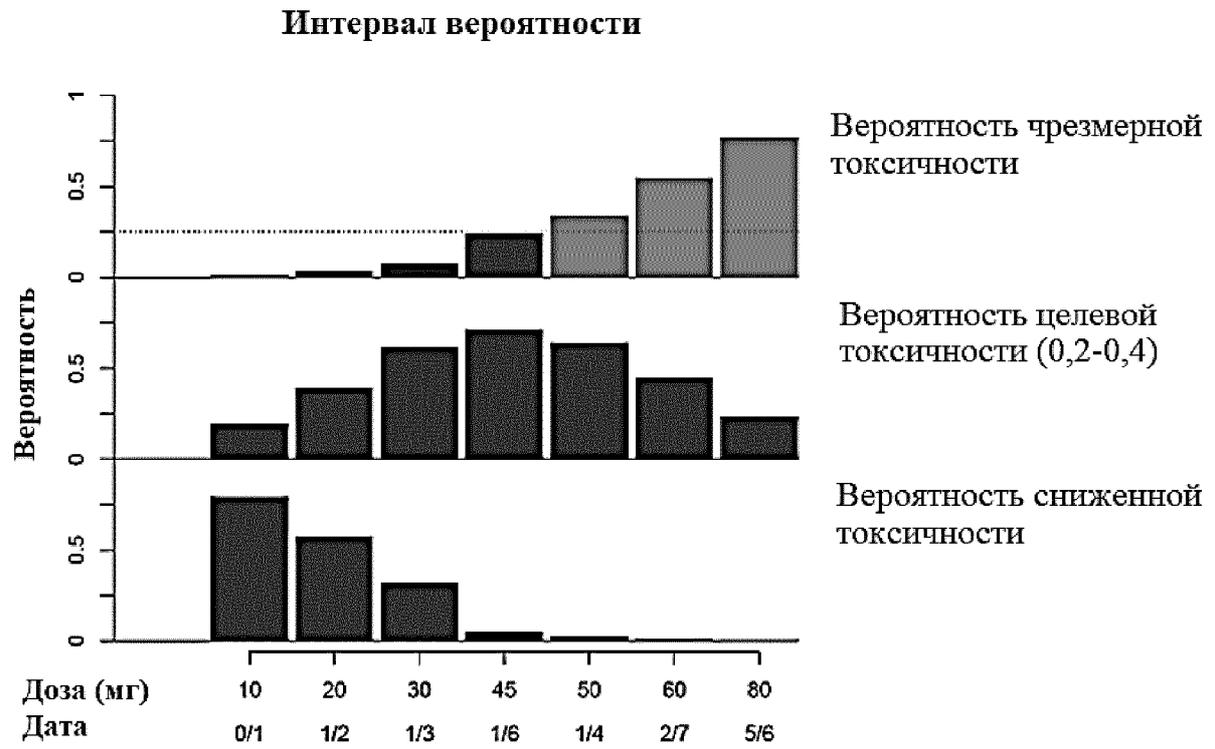


для применения в лечении p53 дикого типа и не-MDM2-амплифицированной формы рака.

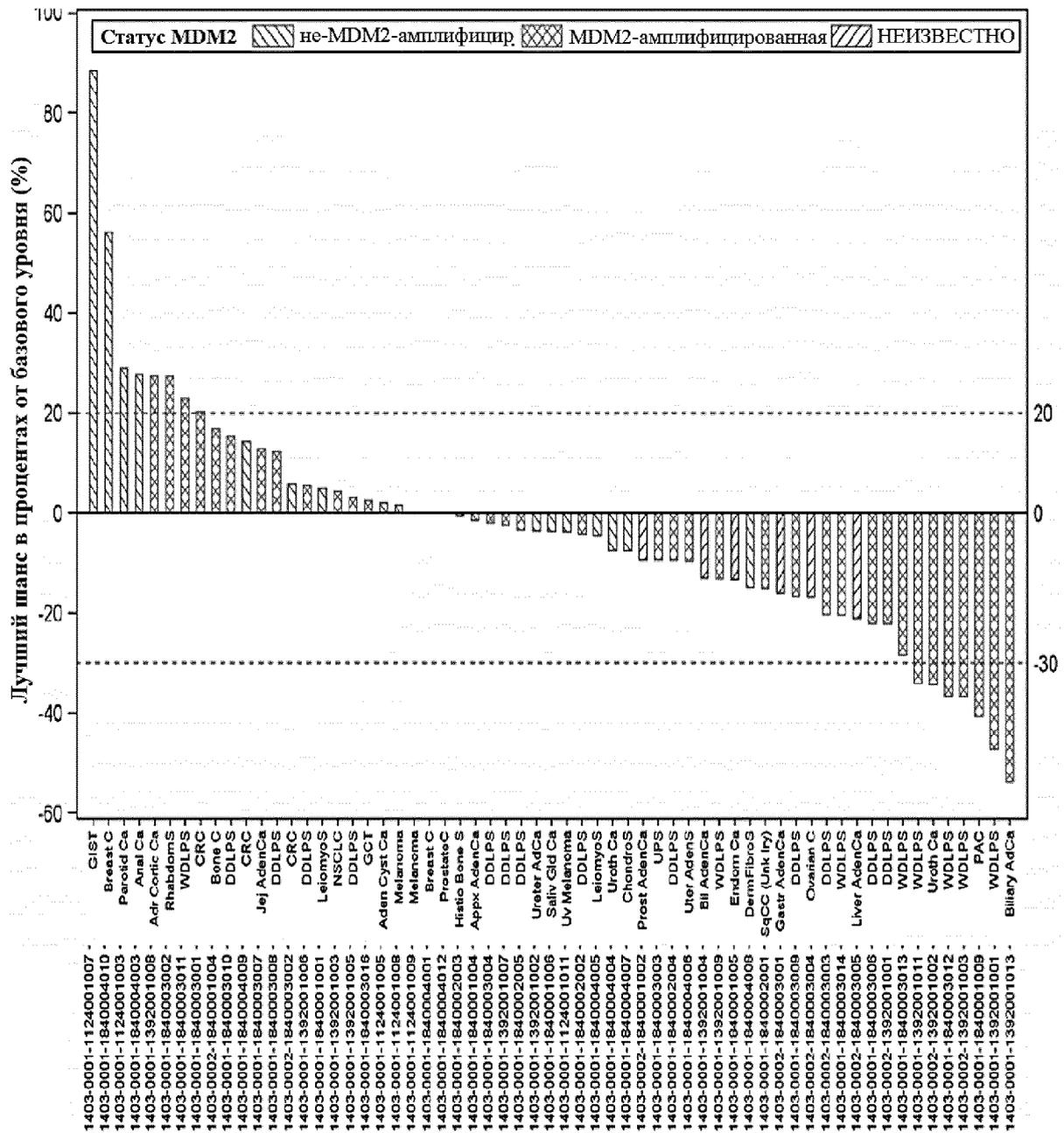
- 5 41. Антагонист MDM2 для применения по п. 40, при котором p53 дикого типа и не-MDM2-амплифицированную форму рака выбирают из группы, состоящей из лейомиосаркомы, хондросаркомы и меланомы.



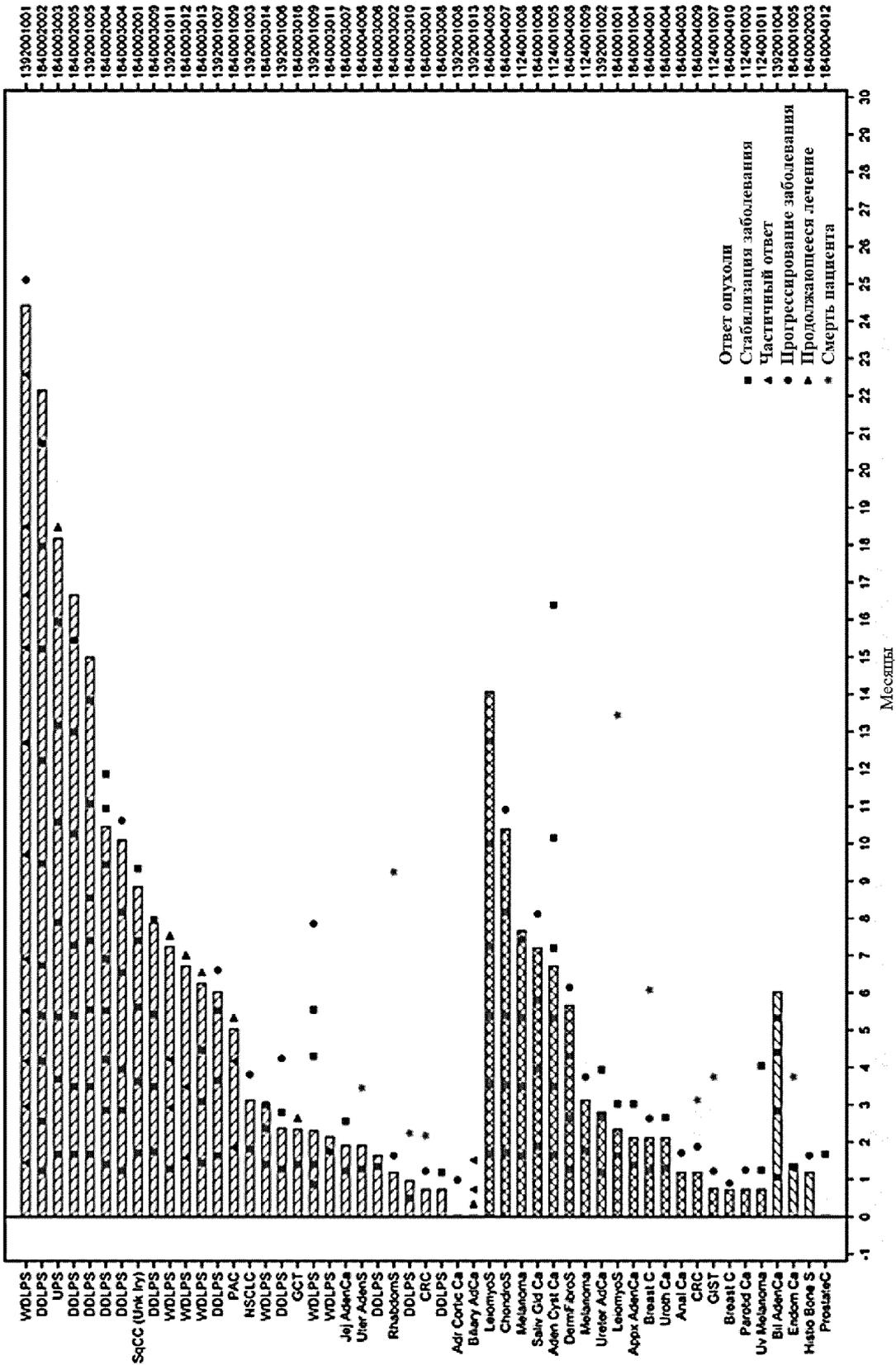
ФИГ. 1



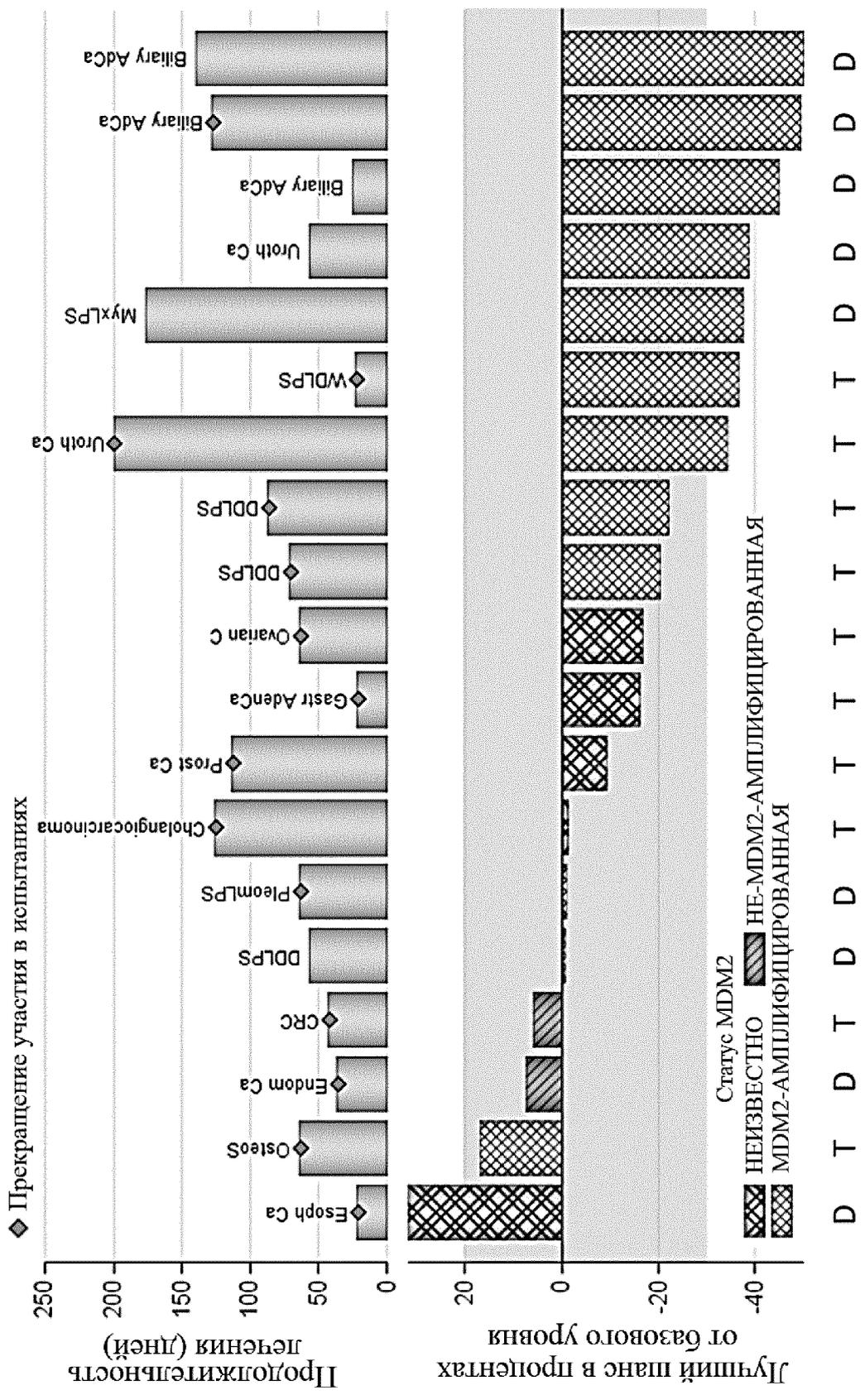
ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5