

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490421** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.06

(22) Дата подачи заявки
2022.09.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/4745* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)

**(54) СОТОРАСИБ И АНТИТЕЛО К EGFR ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА,
ПРЕДУСМАТРИВАЮЩЕГО МУТАЦИЮ KRAS G12C**

(31) **63/241,601; 63/298,747; 63/374,012**

(32) **2021.09.08; 2022.01.12; 2022.08.31**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/076052**

(87) **WO 2023/039430 2023.03.16**

(71) Заявитель:

ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Чен Эмили, Фрайберг Грегори,
Мэтер Омар, Хаук Бретт Э.,
Нгармчамнанрит Гатари, Хинери
Хейби, Дутта Сандип (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе предусмотрены способы лечения у пациента рака, предусматривающего мутацию KRAS G12C, включающие введение пациенту соторасиба и антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) в количествах, эффективных для лечения рака. Кроме того, в данном документе предусмотрены способы, дополнительно включающие введение пациенту FOLFIRI (иринотекана, 5-FU и лейковорина).

A1

202490421

202490421

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580627EA/042

СОТОРАСИБ И АНТИТЕЛО К EGFR ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА,

ПРЕДУСМАТРИВАЮЩЕГО МУТАЦИЮ KRAS G12C

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 63/241601, поданной 8 сентября 2021 г., предварительной заявки на патент США № 63/298747, поданной 12 января 2022 г., и предварительной заявки на патент США № 63/374012, поданной 31 августа 2022 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ МАТЕРИАЛА, ПОДАННОГО В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[2] Название текстового файла, содержащего перечень последовательностей, который был создан 23 августа 2022 г. и размер которого составляет 13982 байта, представляет собой "55328P3_Seqlisting.XML". Содержание перечня последовательностей включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[3] Протоонкоген саркомы крыс (RAS) был идентифицирован как онкогенный фактор опухолеобразования при видах рака, таких как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) и колоректальный рак (CRC). Семейство RAS состоит из 3 близкородственных генов, которые экспрессируют гуанозинтрифосфат(ГТФ)-азы, ответственные за регуляцию клеточной пролиферации и выживания. Белки RAS, гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстен (KRAS), гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Харви (HRAS) и гомолог вирусного онкогена RAS нейробластомы (NRAS), могут быть мутационно активированы в кодонах 12, 13 или 61, что приводит к возникновению видов рака у человека. Разные типы опухолей ассоциированы с мутациями в определенных изоформах RAS, при этом KRAS является наиболее часто мутированной изоформой при большинстве видов рака. Хотя роль мутаций KRAS в видах рака у человека была известна на протяжении десятилетий, до недавнего времени не было успешно разработано противораковых средств терапии, специфически целенаправленно воздействующих на мутации KRAS, главным образом потому, что белок считался не поддающимся ингибированию малыми молекулами.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[4] В данном документе описаны способы лечения у пациента рака, предусматривающего мутацию *KRAS G12C*, включающие введение пациенту соторасиба и антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) в количествах, эффективных для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления антитело к EGFR содержит последовательность HCDR1 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 1, последовательность HCDR2 под SEQ ID NO: 2, последовательность HCDR3 под SEQ ID NO: 3, последовательность LCDR1 легкой цепи под SEQ ID NO: 6, последовательность LCDR2 под SEQ ID NO: 7 и

последовательность LCDR3 под SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело к EGFR содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 4 и вариабельную область легкой цепи под SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления антитело к EGFR содержит последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO: 5 и последовательность легкой цепи под SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело к EGFR представляет собой панитумумаб.

[5] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту иринотекана, 5-фтор-1Н-пиримидин-2,4-диона (5-фторурацила, 5-FU) и лейковорина. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту иринотекана, 5-FU и леволейковорина. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту иринотекана и 5-FU.

[6] В различных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В различных вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого и в некоторых случаях является метастатическим или местнораспространенным. В различных вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В различных вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В различных вариантах осуществления рак представляет собой рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбрионально-клеточную опухоль, рак яичника, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[7] На фигуре 1 показан временной профиль средней концентрации в плазме крови после перорального введения 180, 360, 720 или 960 мг соторасиба один раз в сутки в сутки 1, где N указывает число наблюдений в разных точках данных.

[8] На фигуре 2 показан временной профиль средней концентрации в плазме крови после перорального введения 180, 360, 720 или 960 мг соторасиба один раз в сутки в сутки 8, где N указывает число наблюдений в разных точках данных.

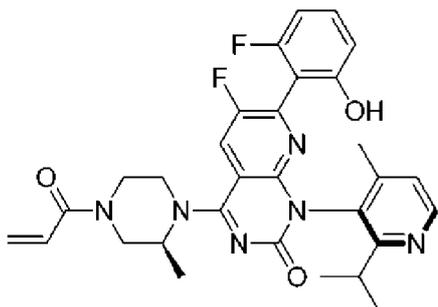
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[9] В данном документе предусмотрены способы лечения у пациента рака, предусматривающего мутацию *KRAS G12C*, включающие введение пациенту соторасиба и антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) в количествах, эффективных для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту иринотекана, 5-FU и лейковорина. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту иринотекана, 5-FU и леволейковорина. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту иринотекана и 5-FU.

[10] Раскрытые в данном документе способы лечения, касающиеся введения пациенту двух или более терапевтических средств (например, соторасиба, антитела к EGFR, иринотекана, 5-FU, лейковорина и т.д.), включают одновременное введение терапевтических средств (например, в пределах 1 часа, в пределах 45 минут, в пределах 30 минут, в пределах 15 минут или в пределах 10 минут друг от друга) и последовательное введение (например, введение с интервалом по меньшей мере 1 час, или по меньшей мере два часа, или по меньшей мере четыре часа, или по меньшей мере шесть часов, или по меньшей мере восемь часов, или по меньшей мере двенадцать часов, или по меньшей мере 24 часа, или по меньшей мере 2 дня, или по меньшей мере 3 дня). Если в данном документе не указано иное, комбинированная терапия двух или более терапевтических средств, обсуждаемых в данном документе, включает как одновременное, так и последовательное введение.

[11] Соторасиб

[12] Соторасиб представляет собой малую молекулу, которая необратимо ингибирует мутантный белок KRAS^{G12C}. Соторасиб также называется AMG 510 или 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-4-[(2*S*)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-оном и характеризуется следующей структурой:



[13] Соторасиб связывается с карманом P2 KRAS, прилегающим к мутантному цистеину в положении 12, и с карманом, связывающим нуклеотид. Ингибитор содержит реакционноспособную в отношении тиола часть, которая ковалентно модифицирует остаток цистеина и фиксирует KRAS^{G12C} в неактивной конформации, связанной с гуанозиндифосфатом (GDP). Это блокирует взаимодействие KRAS с эффекторами, такими как быстро распространяющаяся фибросаркома (RAF), тем самым предотвращая дальнейшую передачу сигналов, включая фосфорилирование киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK) (Cully and Downward, 2008; Ostrem et al., 2013; Simanshu et al., 2017). Инактивация KRAS с помощью РНК-интерференции (RNAi) или ингибирования малыми молекулами ранее продемонстрировала подавление клеточного роста и индукцию апоптоза в линиях опухолевых клеток и ксенотрансплантатах, несущих мутации KRAS (включая мутацию KRAS G12C) (Janes et al., 2018; McDonald et al., 2017; Xie et al., 2017; Ostrem and Shokat, 2016; Patricelli et al., 2016). Исследования с соторасибом подтвердили эти результаты *in vitro*, а также продемонстрировали подавление роста и

регрессию клеток и опухолей, несущих мутации *KRAS G12C* (Canon et al., 2019). См. также инструкцию по медицинскому применению препарата LUMAKRAS® в США, Amgen Inc., Таузанд-Окс, Калифорния, 91320 (редакция 5/2021), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[14] Антитело к EGFR

[15] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). В некоторых вариантах осуществления антитело к EGFR содержит последовательность HCDR1 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 1, последовательность HCDR2 под SEQ ID NO: 2, последовательность HCDR3 под SEQ ID NO: 3, последовательность LCDR1 легкой цепи под SEQ ID NO: 6, последовательность LCDR2 под SEQ ID NO: 7 и последовательность LCDR3 под SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело к EGFR содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 4 и вариабельную область легкой цепи под SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления антитело к EGFR содержит последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO: 5 и последовательность легкой цепи под SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитело к EGFR представляет собой панитумумаб.

[16] Панитумумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело иммуноглобулина (Ig) G2 к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). Панитумумаб связывается с внеклеточным доменом EGFR, предотвращая тем самым его активацию и внутриклеточную передачу сигналов.

[17] Панитумумаб (VECTIBIX®) был одобрен для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком (mCRC) с *RAS* дикого типа (как с *KRAS*, так и с *NRAS*, как определено с помощью одобренного FDA теста для этого применения) в качестве терапии первой линии в комбинации с FOLFOX (лейковорин кальция (фолиновая кислота), фторурацил и оксалиплатин) и в качестве монотерапии при прогрессировании заболевания после предшествующего лечения с помощью химиотерапии, предусматривающей фторпиримидин, оксалиплатин и иринотекан. Рекомендуемая доза составляет 6 мг/кг, вводится в виде IV-инфузии на протяжении 60 минут (1000 мг или меньше) или 90 минут (более 1000 мг) Q2W. См. также инструкцию по медицинскому применению препарата VECTIBIX® в США, Amgen Inc., Таузанд-Окс, Калифорния, 91320 (редакция 8/2021), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[18] FOLFIRI

[19] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту иринотекана, 5-FU и лейковорина. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту иринотекана, 5-FU и леволейковорина.

[20] Схема FOLFIRI предусматривает 180 мг/м² иринотекана в сутки 1, 400 мг/м² рацемического лейковорина в сутки 1 и 400 мг/м² 5-фторурацила посредством болюсного

IV-введения в сутки 1 и 2400 мг/м² путем непрерывной IV-инфузии (IVCI) на протяжении 46-48 часов, начиная с суток 1, Q2W (Руководства Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) по раку толстой, прямой кишки и раку анального канала). Иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином одобрен FDA для лечения первой линии у пациентов с метастатической карциномой толстой или прямой кишки (инструкция по медицинскому применению препарата CAMPTOSAR® в США, Pharmacia and Upjohn Co., Division of Pfizer, Inc., Нью-Йорк, Нью-Йорк, 10017 (редакция 1/2022), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления лейковорин в схеме FOLFIRI может быть заменен на 200 мг/м² левoleyковорина.

[21] Схемы введения доз

[22] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение соторасиба в количестве, находящемся в диапазоне от 240 мг до 960 мг. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту 960 мг соторасиба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту 720 мг соторасиба один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту 480 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту 240 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту 480 мг два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту 240 мг два раза в сутки.

[23] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту панитумумаба один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение панитумумаба в количестве, находящемся в диапазоне от 3,0 мг/кг до 6 мг/кг (например, 3,0 мг/кг, 3,1 мг/кг, 3,2 мг/кг, 3,3 мг/кг, 3,4 мг/кг, 3,5 мг/кг, 3,6 мг/кг, 3,7 мг/кг, 3,8 мг/кг, 3,9 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,1 мг/кг, 4,2 мг/кг, 4,3 мг/кг, 4,4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 4,6 мг/кг, 4,7 мг/кг, 4,8 мг/кг, 4,9 мг/кг, 5 мг/кг, 5,1 мг/кг, 5,2 мг/кг, 5,3 мг/кг, 5,4 мг/кг, 5,5 мг/кг, 5,6 мг/кг, 5,7 мг/кг, 5,8 мг/кг, 5,9 мг/кг или 6 мг/кг), путем IV-введения один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение 6 мг/кг панитумумаба. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение 3 мг/кг панитумумаба.

[24] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают введение пациенту (a) 960 мг соторасиба ежедневно и (b) 6 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают введение пациенту (a) 720 мг соторасиба ежедневно и (b) 6 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают введение пациенту (a) 480 мг соторасиба ежедневно и (b) 6 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают введение пациенту (a)

960 мг соторасиба ежесуточно и (b) 3 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели.

[25] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту иринотекана, 5-FU и лейковорина. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту 400 мг/м² лейковорина путем IV-введения. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту иринотекана, 5-FU и леволейковорина. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту 200 мг/м² леволейковорина путем IV-введения. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту 180 мг/м² иринотекана путем IV-введения. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту 400 мг/м² 5-FU путем IV-введения.

[26] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту путем IV-введения 180 мг/м² иринотекана, 400 мг/м² лейковорина и 400 мг/м² 5-FU один раз в две недели посредством болюсного IV-введения и введение пациенту 2400 мг/м² 5-FU путем непрерывной IV-инфузии на протяжении 46-48 часов.

[27] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение пациенту путем IV-введения 180 мг/м² иринотекана, 200 мг/м² леволейковорина и 400 мг/м² 5-FU посредством болюсного IV-введения и 2400 мг/м² 5-FU путем непрерывной IV-инфузии в течение 46-48 часов один раз в две недели.

[28] В различных вариантах осуществления соторасиб вводят во время приема пищи. В различных вариантах осуществления соторасиб вводят не во время приема пищи.

[29] В различных вариантах осуществления пациент дополнительно нуждается в лечении средством, снижающим кислотность. Средства, снижающие кислотность, включают без ограничения ингибитор протонной помпы (PPI), антагонист H₂-рецепторов (H₂RA) и антацид местного действия. В некоторых вариантах осуществления пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью PPI или H₂RA. Иллюстративные PPI включают без ограничения омепразол, пантопразол, эзомепразол, лансопразол, рабепразол или декслансопразол. Иллюстративные H₂RA включают без ограничения фамотидин, ранитидин, циметидин, низатидин, роксатидин и лафутидин. Иллюстративные антациды местного действия включают без ограничения бикарбонат натрия, карбонат кальция, гидроксид алюминия и гидроксид магния. В некоторых вариантах осуществления пациенту, который в дальнейшем нуждается в лечении средством, снижающим кислотность, не вводят ингибитор протонной помпы или антагонист H₂-рецепторов в комбинации с соторасибом. В некоторых вариантах осуществления пациенту, который в дальнейшем нуждается в лечении средством, снижающим кислотность, не вводят ингибитор протонной помпы или антагонист H₂-рецепторов в комбинации с соторасибом, но вводят антацид местного действия в комбинации с соторасибом. В некоторых вариантах осуществления соторасиб вводится за приблизительно 4 часа до или через

приблизительно 10 часов после антацида местного действия.

[30] В различных вариантах осуществления пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью индуктора CYP3A4. В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводят индуктор CYP3A4 в комбинации с соторасибом. Иллюстративные индукторы CYP3A4 включают без ограничения барбитураты, бригаитиниб, карбамазепин, клобазам, дабрафениб, эфавиренз, элаголикс, энзалутамид, эликарбазепин, глюкокортикоиды, летермовир, лорлатиниб, модафинил, невирапин, оритаванцин, окскарбазепин, перампанел, фенобарбитал, фенитоин, пиоглитазон, рифабутин, рифампицин, телотристан и троглитазон. См., например, Flockhart DA, Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007), www.drug-interactions.medicine.iu.edu, по состоянию на май 2021 г. В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводят сильный индуктор CYP3A4 в комбинации с соторасибом. Иллюстративные сильные индукторы CYP3A4 включают без ограничения фенитоин и рифампицин. См., например, www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers, по состоянию на май 2021 г. В одном варианте осуществления сильные ингибиторы CYP3A4 включают без ограничения омбитасвир и паритапревир и ритонавир и дасабувир, индинавир и ритонавир, типранавир и ритонавир, ритонавир, кобицистат, кетоконазол, тролеандомицин, талапревир, данопревир и ритонавир, элвитегравир и ритонавир, саквинавир и ритонавир, лопинавир и ритонавир, итраконазол, индинавир, вориконазол, мифепристон, мибефрадил, LCL161, кларитромицин, джозамицин, лонафарниб, позаконазол, телитромицин, грейпфрутовый сок DS3, кониваптан, тукатиниб, нефазодон, церитиниб, нелфинавир, саквинавир, рибоциклиб, иделалисиб и боцепревир.

[31] В различных вариантах осуществления пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью субстрата CYP3A4. В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводят субстрат CYP3A4 в комбинации с соторасибом. Иллюстративные субстраты CYP3A4 включают без ограничения абемациклиб, абиратерон, акалабрутиниб, алектиниб, алфентанил, алпразолам, амитриптилин, амлодипин, апиксабан, апрепитант, арипипразол, астемизол, аторвастатин, аванафил, акситиниб, боцепревир, бозутиниб, брекспипразол, бригаитиниб, буспирон, Safergot, кофеин, карбамазепин, карипразин, церитиниб, церивастатин, хлорфенирамин, цилостазол, цизаприд, циталопрам, кларитромицин, клобазам, клопидогрел, кобиметиниб, кокаин, кодеин, колхицин, копанлисиб, кризотиниб, циклоспорин, дабрафениб, даклатасвир, дапсон, дефлазакорт, дексаметазон, декстрометорфан, диазепам, дилтиазем, доцетаксел, долутегравир, домперидон, доксепин, элаголикс, элбасвир/гразопревир, элиглустан, энзалутамид, эплеренон, эритромицин, эсциталопрам, эзомепразол, эстрадиол, фелодипин, фентанил, финастерид, флибансерин, иматиниб, галоперидол, гидрокортизон, ибрутиниб, иделалисиб, индакатерол, индинавир, иринотекан, изавуконазоний, ивабрадин, ивакафтор, лансопразол, ленватиниб, лерканидипин, лидокаин, линаглиптин, ловастатин, мацитентан, метадон, мидазолам, налдемедин, налоксегол, натеглинид, нелфинавир, нератиниб, нетупитант/палоносетрон,

невирапин, нифедипин, нисолдипин, нитрендипин, олапариб, омепразол, ондансетрон, осимертиниб, оспемифен, палбоциклиб, панобиностат, пантопразол, перампанел, пимавансерин, пимозид, помалидомид, понатиниб, прогестерон, пропранолол, кветиапин, хинидин, хинин, регорафениб, рибоциклиб, рилпивирин, рисперидон, ритонавир, ривароксабан, рофлумиласт, ролапитант, ромидепсин, руксолитиниб, салметерол, саквинавир, селексипаг, силденафил, симепревил, симвастатин, сиролimus, сонидегиб, сорафениб, сунитиниб, суворексант, такролимус (fk506), тамоксифен, тасимелтеон, таксол, телапревил, телитромицин, терфенадин, тестостерон, тикагрелор, тофацитиниб, толваптан, Torisel, трамадол, тразодон, валбеназин, вандетаниб, велпатасвир, вемурафениб, венетоклак, венлафаксин, верапамил, вилазодон, винкристин, ворапаксар, вориконазол, залеплон и зипрасидон. См., например, Flockhart DA, Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007), <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>, по состоянию на май 2021 г.

[32] В различных вариантах осуществления пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью субстрата Р-гликопротеина (Р-gp). В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводят субстрат Р-gp в комбинации с соторасибом. Иллюстративные субстраты Р-gp включают без ограничения дабигатрана этексилат, дигоксин, фексофенадин, эверолимус, циклоспорин, сиролimus и винкристин. См., например, www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers, по состоянию на май 2021 г. В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводят субстрат Р-gp в комбинации с соторасибом, где субстрат Р-gp представляет собой субстрат Р-gp с узким терапевтическим окном. Иллюстративные субстраты Р-gp с узким терапевтическим окном включают без ограничения дигоксин, эверолимус, циклоспорин, сиролimus и винкристин.

Характеристики пациентов

[33] В различных вариантах осуществления у пациента имеется рак, в котором было установлено наличие одной или нескольких клеток, экспрессирующих мутантный белок KRAS^{G12C}, до введения соторасиба, как описано в данном документе. Определение мутантного белка KRAS^{G12C} можно оценить, как описано в другом месте данного изобретения.

[34] В некоторых вариантах осуществления пациент, которому был введен соторасиб в способах, описанных в данном документе, ранее получал лечение с помощью другого вида противораковой терапии, например, по меньшей мере одного, такого как один, или два, или три, другого вида системной терапии рака. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал лечение с помощью одного другого вида системной терапии рака, так что комбинированная терапия с использованием соторасиба является терапией второй линии, например, второй линией терапии для лечения метастатического колоректального рака с мутацией KRAS^{G12C}. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал лечение с помощью двух других видов системной терапии рака, так что комбинированная терапия с использованием соторасиба,

предусмотренная в данном документе, является терапией третьей линии, например, третьей линией терапии для лечения метастатического колоректального рака с мутацией KRAS^{G12C}. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал лечение с помощью другого вида системной терапии рака, так что комбинированная терапия с использованием соторасиба является терапией первой линии, например, первой линией терапии для лечения метастатического колоректального рака с мутацией KRAS^{G12C}.

[35] В некоторых вариантах осуществления предшествующая системная терапия рака представляет собой терапию с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. В определенных вариантах осуществления у пациента наблюдается сниженная чувствительность в отношении терапии с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. В некоторых вариантах осуществления пациент устойчив в отношении терапии с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой соторасиб, адаграсиб, GDC-6036, D-1553, JDQ443, LY3484356, BI1823911, JAB-21822, RMC-6291 или APG-1842. В определенных вариантах осуществления ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой соторасиб. В определенных вариантах осуществления ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой адаграсиб. В некоторых вариантах осуществления терапия представляет собой монотерапию. В некоторых вариантах осуществления терапия представляет собой терапию, включающую введение ингибитора KRAS^{G12C}, например, комбинированную терапию, которая включает введение ингибитора KRAS^{G12C} с ингибитором MEK или ингибитором SHP2 (например, соторасиб и траметениб, адаграсиб и траметениб, соторасиб и RMC-4630, адаграсиб и RMC-4630, соторасиб и TNO-155 и адаграсиб и TNO-155). В одном варианте осуществления терапия с помощью ингибитора KRAS^{G12C} представляет собой монотерапию соторасибом. В другом варианте осуществления терапия с помощью ингибитора KRAS^{G12C} представляет собой монотерапию адаграсибом. В некоторых вариантах осуществления предшествующая системная терапия рака не представляет собой терапию с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. RMC-4630 (№ по CAS 2172652-48-9, 6-(2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)сульфанил-3-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]дека-8-ил]-5-метилпирозин-2-ил]метанол) раскрыто в публикации международной патентной заявки № WO2021/142026, например, параграф [0005]. TNO-155 ((3S,4S)-8-(6-амино-5-((2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)тио)пирозин-2-ил)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин) раскрыто в публикации международной патентной заявки № WO 2021/224867, например, параграф [0014].

[36] Применяемый в данном документе термин "чувствительность" относится к тому, каким образом рак реагирует на лекарственное средство, например, соторасиб. В иллюстративных аспектах "чувствительность" означает "восприимчивый к средству лечения" и понятия "чувствительности" и "восприимчивости" ассоциированы положительно в том смысле, что указывается, что рак или опухоль, которые являются восприимчивыми к лечению лекарственным средством, являются чувствительными в отношении этого лекарственного средства. "Чувствительность" в иллюстративных

случаях определена в соответствии с Pelikan, Edward, Glossary of Terms and Symbols used in Pharmacology (Pharmacology and Experimental Therapeutics Department Glossary at Boston University School of Medicine) как способность популяции, индивидуума или ткани относительно способностей других отвечать качественно нормальным образом на конкретную дозу лекарственного средства. Чем меньшая доза требуется для получения эффекта, тем более чувствительной является отвечающая система. "Чувствительность" может быть измерена или описана количественно в пределах точки пересечения кривой доза-эффект с осью значений абсцисс или параллельной ей прямой; такая точка соответствует дозе, конкретно требуемой для получения данной степени эффекта. Аналогично этому "чувствительность" измеряемой системы определена как самая низкая единица внесения (наименьшая доза), требуемая для получения данной степени конечного результата (эффекта). В иллюстративных аспектах "чувствительность" противоположна "устойчивости", и понятие "устойчивость" отрицательно ассоциировано с "чувствительностью". Например, рак, который устойчив в отношении лечения лекарственным средством, не является ни чувствительным, ни восприимчивым в отношении этого лекарственного средства или изначально был чувствителен в отношении лекарственного средства и перестает быть чувствительным вследствие приобретения устойчивости; так что лекарственное средство является неэффективным или больше не является эффективным средством лечения для данной опухолевой или раковой клетки.

[37] Виды предшествующей системной терапии рака включают без ограничения виды химиотерапии и иммунотерапии. Конкретные предполагаемые средства предшествующей системной терапии рака включают без ограничения средства терапии на основе ингибиторов контрольной точки (например, средство терапии на основе антитела к PD1, средство терапии на основе антитела к PDL1), средство химиотерапии на основе платины и средство терапии на основе антитела к EGFR. Некоторые примеры средств терапии на основе антитела к PD1 и средств терапии на основе антитела к PDL1 включают без ограничения пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб, тисиелизумаб, торипалимаб, аспартализумаб, достарлимаб, ретифанлимаб, симтилимаб, пидилизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб и зелувалимаб (AMG 404). Некоторые примеры средств химиотерапии на основе платины включают без ограничения карбоплатин, оксалиплатин, цисплатин, надаплатин, сатраплатин, лобаплатин, триплатину тетранитрат, пикоплатин, ProLindac и ароплатин. Некоторые примеры средств терапии на основе антитела к EGFR включают без ограничения цетуксимаб и панитумумаб.

[38] В некоторых вариантах осуществления пациенту ранее вводили средство системной терапии рака, которое представляет собой средство таргетной терапии, если было идентифицировано, что рак имеет практически значимую мутацию онкогенного фактора в гене рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*), гене киназы анапластической лимфомы (*ALK*) и/или протоонкогене ROS 1 (*ROS1*). Средства таргетной терапии в случае мутаций *EGFR* включают без ограничения эрлотиниб, гефитиниб и афатиниб. Средства таргетной терапии в случае мутаций *ALK* включают без ограничения

кризотиниб, энтректиниб, лорлатиниб, репотректиниб, бригаиниб, алкотиниб, алектиниб, энсартиниб и церитиниб. Средства таргетной терапии в случае мутаций *ROS1* включают без ограничения кризотиниб, энтретиниб, энсартиниб, алкотиниб, бригаиниб, талетректиниб, кабозантиниб, репотректиниб, лорлатиниб и церитиниб.

[39] В некоторых вариантах осуществления пациент не получал предшествующую терапию метастатического заболевания. В некоторых случаях пациент не получал предшествующую терапию рака с мутацией $KRAS^{G12C}$, например, метастатического колоректального рака и рака поджелудочной железы. В таких случаях терапия с использованием соторасиба, предусмотренная в данном документе, является терапией первой линии.

[40] В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал терапию с помощью химиотерапии и антиангиогенного средства. В некоторых вариантах осуществления химиотерапия включает терапию с помощью фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана. В некоторых вариантах осуществления антиангиогенное средство представляет собой антитело к VEGF (например, бевацизумаб и рамуцирумаб), афлиберцепт или регорафениб.

[41] В различных вариантах осуществления у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), составляющий 0, 1 или 2 (см., например, Zubrod et al., 1960). В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), составляющий 0 или 1. Статус 0 указывает на полную активность и способность выполнять всю деятельность, выполняемую до заболевания, без ограничений. Статус 1 указывает на ограничение физической интенсивной активности, но способность передвигаться и способность выполнять легкую или сидячую работу. Статус 2 указывает на способность передвигаться и способность осуществлять уход за собой, но неспособность осуществлять какие-либо виды трудовой деятельности; на ногах более 50% времени бодрствования. Статус 3 указывает на способность осуществлять только ограниченные действия по уходу за собой, прикованность к постели или креслу более 50% времени бодрствования. Статус 4 указывает на полную инвалидность, неспособность осуществлять какой-либо уход за собой и полную прикованность к постели или креслу. Статус 5 указывает на смерть.

[42] В различных вариантах осуществления у пациента имеется рак, который, определен как отличный от MSI-H. Выражение рак с MSI-H относится к раку, клетки которого имеют высокую нестабильность, и означает "с высоким уровнем микросателлитной нестабильности". Определение видов рака с MSI-H может проводиться клиницистом с применением хорошо известных методик, например, на основе панели Bethesda-9, или как описано, например, в патентах США №№ 7521180; 7662595; 10294529 или 10669802.

[43] В различных случаях у пациента имеется рак, который характеризуется как MSI-H. В некоторых случаях рак с MSI-H представляет собой mCRC, и пациенту ранее

вводили ингибитор контрольной точки.

[44] В некоторых случаях рак не характеризуется как MSI-H, например, mCRC, который не характеризуется как MSI-H. В различных случаях пациент не получал предшествующую системную терапию рака с мутацией KRAS G12C (например, mCRC), и рак не характеризуется как MSI-H, т.е. комбинированная терапия с использованием соторасиба является первой линией лечения рака с мутацией KRAS G12C (например, mCRC), который не характеризуется как MSI-H.

[45] В различных случаях у пациента имеется колоректальный рак, и рак не предусматривает мутацию BRAF V600E. Определение мутации BRAF V600E может быть проведено в образце пациента с применением утвержденного теста на мутацию из многочисленных коммерческих источников.

[46] Нежелательные явления

[47] В некоторых вариантах осуществления способы включают введение соторасиба в сниженной общей суточной дозе, когда у пациента возникает нежелательное явление в ответ на начальную общую суточную дозу. Например, в некоторых вариантах осуществления начальная суточная доза составляет 960 мг соторасиба, а сниженная общая суточная доза составляет 480 мг соторасиба. В некоторых вариантах осуществления начальная суточная доза составляет 480 мг соторасиба, а сниженная общая суточная доза составляет 240 мг соторасиба. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение соторасиба во второй сниженной общей суточной дозе, когда у пациента возникает нежелательное явление в ответ на сниженную общую суточную дозу.

[48] Применяемый в данном документе термин "нежелательное явление" или "(AE)" относится к любому неблагоприятному и непреднамеренному признаку (включая аномальные результаты лабораторного исследования), симптому или заболеванию, ассоциированному по времени с применением медицинских лечения или процедуры, которые могут рассматриваться как связанные с медицинскими лечением или процедурой.

[49] В некоторых вариантах осуществления нежелательное явление представляет собой гепатотоксичность (например, повышение активности печеночных ферментов), интерстициальное заболевание легких (ILD)/пневмонит, диарею и/или тошноту/рвоту.

[50] Гепатотоксичность

[51] В некоторых вариантах осуществления нежелательное явление представляет собой гепатотоксичность. Применяемый в данном документе термин "гепатотоксичность" относится к пациенту, имеющему аномальные лабораторные значения печеночных биомаркеров (например, щелочной фосфатазы (ALP), аспартатаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT) и/или общего билирубина (TBL)), если исходные уровни печеночного (печеночных) биомаркера (биомаркеров) у пациента до введения соторасиба не являлись аномальными лабораторными значениями или были ниже, чем те, которые были измерены после введения соторасиба.

[52] Аланинтрансаминаза (ALT), также называемая сывороточной глутаматной

пируватной трансаминазой (SGPT) или аланинаминотрансферазой (ALAT), катализирует перенос аминогруппы от аланина к α -кетоглутарату с образованием пирувата и глутамата. При повреждении печени уровень ALT в крови может повышаться вследствие попадания ALT в кровь из поврежденных или некротизированных гепатоцитов.

[53] Аспартаттрансаминаза (AST), также называемая сывороточной глутаминовой оксалоацетиновой трансаминазой (SGOT или GOT) или аспартатаминотрансферазой (ASAT), катализирует перенос аминогруппы от аспартата к α -кетоглутарату с образованием оксалоацетата и глутамата. Уровень AST может увеличиваться в ответ на повреждение печени. Повышенный уровень AST также может быть результатом повреждения других источников, включая эритроциты, сердечную мышцу, скелетные мышцы, ткань почек и ткань головного мозга. Соотношение уровней AST и ALT можно применять в качестве биомаркера повреждения печени.

[54] Билирубин представляет собой катаболит гема, который выводится из организма печенью. Конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой гепатоцитами приводит к образованию прямого билирубина, водорастворимого продукта, который легко выводится из организма. Непрямой билирубин является неконъюгированным, и сумма прямого и непрямого билирубина составляет общий билирубин. Повышенный уровень общего билирубина может указывать на нарушение функции печени.

[55] Щелочная фосфатаза (ALP) гидролизует фосфатные группы различных молекул и присутствует в клетках, выстилающих желчные протоки печени. Уровни ALP в плазме крови могут повышаться в ответ на повреждение печени и являются более высокими у растущих детей и пожилых пациентов с болезнью Педжета. Однако повышенные уровни ALP обычно отражают заболевание желчевыводящих путей.

[56] В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает нарушением, которое приводит к повышению уровней печеночных биомаркеров. Нарушения, ассоциированные с повышенными уровнями печеночных биомаркеров (такими как показатели AST/ALT и/или TBL), включают без ограничения заболевания гепатобилиарного тракта; вирусный гепатит (например, гепатит A/B/C/D/E, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, ветряную оспу, токсоплазмоз и парвовирус); правостороннюю сердечную недостаточность, гипотонию или любую причину гипоксии печени, вызывающую ишемию; воздействие гепатотоксичных средств/лекарственных средств или гепатотоксинов, включая растительные и пищевые добавки, растения и грибы; наследственные нарушения, вызывающие нарушение глюкуронидации (например, синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра), и лекарственные средства, которые ингибируют глюкуронидацию билирубина (например, индинавир, атазанавир); дефицит альфа-1-антитрипсина; алкогольный гепатит; аутоиммунный гепатит; болезнь Вильсона и гемохроматоз; неалкогольную жировую болезнь печени, включая стеатогепатит, и/или причины, не связанные с печенью (например, рабдомиолиз, гемолиз).

[57] До приема соторасиба исходная функция печени пациента может быть оценена

различными способами, известными из уровня техники, такими как биохимические анализы крови, измеряющие биомаркеры функции печени. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают проведение мониторинга печеночных биомаркеров у пациента и приостановку введения соторасиба пациентам с нарушением функции печени более 2 степени, оцениваемым по уровням AST и/или ALT. В таких вариантах осуществления введение соторасиба приостанавливают до тех пор, пока уровни AST и/или ALT у пациента не улучшатся до степени 1 или выше (исходный уровень).

[58] Степень нежелательного эффекта в отношении аномальной функции печени определяется в данном документе согласно модифицированным общим критериям токсичности (СТС), представленным в таблице 1. См. Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE), опубликованные 27 ноября 2017 г. Национальным институтом рака, включенные в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[59] Таблица 1.

Общие критерии токсичности					
СТЕПЕНИ ТОКСИЧНОСТИ					
ТОКСИЧНОСТЬ	0	1	2	3	4
ALT	WNL	> ULN - 3,0 x ULN, если исходный уровень был нормальным; 1,5-3,0 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 3-5 x ULN, если исходный уровень был нормальным, > 3,0-5,0 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 5-20 x ULN, если исходный уровень был нормальным, > 5,0-20,0 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 20 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 20 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным
AST	WNL	> ULN - 3,0 x ULN, если исходный уровень был нормальным; 1,5-3,0 x исходный	> 3-5 x ULN, если исходный уровень был нормальным, > 3,0-5,0 x исходный	> 5-20 x ULN, если исходный уровень был нормальным, > 5,0-20,0 x исходный	> 20 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 20 x исходный

		уровень, если исходный уровень был аномальным	уровень, если исходный уровень был аномальным	уровень, если исходный уровень был аномальным	уровень, если исходный уровень был аномальным
Билирубин	WNL	> ULN - 1,5 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 1,0-1,5 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 1,5-3 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 1,5-3,0 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 3-10 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 3,0-10 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 10 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 10,0 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным
ALP	WNL	> ULN - 2,5 x ULN, если исходный уровень был нормальным; 2,0-2,5 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 2,5-5,0 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 2,5-5,0 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 5-20 x ULN, если исходный уровень был нормальным; , > 5,0-20,0 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным	> 20 x ULN, если исходный уровень был нормальным; > 20 x исходный уровень, если исходный уровень был аномальным

ALP=щелочная фосфатаза; ALT=аланинаминотрансфераза; AST=аспартатаминотрансфераза; ULN=верхняя граница нормы; WNL= в пределах нормы

[60] Уровни степени 0 характеризуются уровнями биомаркеров в пределах нормы (WNL). Применяемый в данном документе термин "нормальная" функция печени относится к нежелательным эффектам степени 0. Применяемый в данном документе термин "аномальная" функция печени относится к нежелательным эффектам степени 1 и выше.

[61] "Нарушения функции печени степени 1" включают повышения уровня ALT или AST, превышающие ULN и меньшие или равные 3-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; 1,5-3,0 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным. Нарушения функции печени степени 1 также включают повышения уровней билирубина, превышающие ULN и меньшие или равные 1,5-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; более 1,0-1,5 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным. Нарушения функции печени степени 1 также включают повышения уровня ALP, превышающие ULN и меньшие или равные 2,5-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; более 2,0-2,5 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным.

[62] "Нарушения функции печени степени 2" включают повышения уровня ALT или AST, превышающие 3-кратную и меньшие или равные 5-кратной верхней границе нормы (ULN), если исходный уровень был нормальным; более 3,0-5,0 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным. Нарушения функции печени степени 2 также включают повышения уровней билирубина, превышающие 1,5-кратную и меньшие или равные 3-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; более 1,5-3,0 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным. Нарушения функции печени степени 2 также включают повышения уровня ALP, превышающие 2,5-кратную и меньшие или равные 5-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; более 2,5-5,0 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным.

[63] "Нарушения функции печени степени 3" включают повышения уровня ALT, AST или ALP, превышающие 5-кратную и меньшие или равные 20-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; более 5,0-20,0 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным. Нарушения функции печени степени 3 также включают повышения уровней билирубина, превышающие 3-кратную и меньшие или равные 10-кратной ULN, если исходный уровень был нормальным; более 3,0-10 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным.

[64] "Нарушения функции печени степени 4" включают повышения уровней ALT, AST или ALP, превышающие 20-кратную ULN, если исходный уровень был нормальным; более 20 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным. Нарушения функции печени степени 4 также включают повышения уровней билирубина, превышающие в 10 раз ULN, если исходный уровень был нормальным; более 10,0 умножить на исходный уровень, если исходный уровень был аномальным.

[65] ULN для различных показателей функции печени зависит от применяемого анализа, популяции пациентов и нормального диапазона значений указанного биомаркера в каждой лаборатории, но может быть легко определена квалифицированным практикующим специалистом. Иллюстративные значения нормальных диапазонов для здоровой взрослой популяции представлены в таблице 2 ниже. См. Cecil Textbook of Medicine, pp. 2317-2341, W.B. Saunders & Co. (1985).

[66] Таблица 2. - Значения верхней границы нормы (ULN)

ALT	8-20 Ед/л
AST	8-20 Ед/л
Билирубин	0,2-1 мг/дл 3,4-17,1 мкмоль/л
ALP	20-70 Ед/л

[67] В любом из способов, описанных в данном документе, общую суточную дозу соторасиба снижают (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг), если уровень (уровни) AST и/или ALT у пациента повышается (повышаются), например, до уровня степени 2 или 3, когда исходные уровни AST и/или ALT у пациента были ниже уровней степени 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу соторасиба снижают (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг), если уровень (уровни) AST и/или ALT у пациента повышается (повышаются) до уровня степени 1, где исходные уровни AST и/или ALT у пациента были ниже уровней степени 1.

[68] В качестве альтернативы в любом из способов, раскрытых в данном документе, общую суточную дозу соторасиба снижают (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг), если (1) уровни AST и билирубина у пациента повышаются, или (2) если уровни AST или ALP у пациента повышаются, или (3) если уровни ALT и билирубина у пациента повышаются, или (4) если уровни ALT и ALP у пациента повышаются, или (5) если уровни билирубина и ALP у пациента повышаются, например, до уровня степени 1, степени 2, степени 3 или степени 4, где исходные уровни AST, билирубина, ALP и/или ALT у пациента были ниже уровней степени 1, степени 2, степени 3 или степени 4 соответственно. В качестве альтернативы в любом из способов, раскрытых в данном документе, у пациента могут быть повышены три биомаркера функции печени (например, уровни ALT и AST и билирубина или ALT, и AST, и ALP) до уровня степени 1, степени 2, степени 3 или степени 4, где исходные уровни биомаркеров пациента были ниже уровней степени 1, степени 2, степени 3 или степени 4 соответственно.

[69] В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу соторасиба снижают (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг), если уровень ALT и/или AST является в приблизительно 3 раза более высоким относительно верхней границы нормы (ULN). В родственном варианте осуществления аномальный уровень ALT и/или AST является более высоким, чем от приблизительно 3-кратное до приблизительно 5-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 2". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 2 представляет собой аномальный уровень ALT и/или AST, превышающий от приблизительно 3-кратное до приблизительно 5-кратное увеличение относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления аномальный уровень ALP является более высоким, чем от приблизительно 2,5-кратное до приблизительно 5-кратное увеличение относительно

верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 2". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 2 представляет собой аномальный уровень ALP, превышающий от приблизительно 2,5-кратное до приблизительно 5-кратное увеличение относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления аномальный уровень билирубина является более высоким, чем от приблизительно 1,5-кратное до приблизительно 3-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 2". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 2 представляет собой аномальный уровень билирубина, превышающий от приблизительно 1,5-кратное до приблизительно 3-кратное увеличение относительно исходного уровня.

[70] В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу соторасиба снижают (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг), если уровень ALT и/или AST является в приблизительно 5 раз более высоким относительно верхней границы нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу снижают, если уровень ALT, AST или ALP является более высоким, чем от приблизительно 5-кратное до приблизительно 20-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 3". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 3 представляет собой аномальный уровень ALT и/или AST, превышающий от приблизительно 5-кратное до приблизительно 20-кратное увеличение относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления аномальный уровень ALP является более высоким, чем от приблизительно 5-кратное до приблизительно 20-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 3". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 3 представляет собой аномальный уровень ALP, превышающий от приблизительно 5-кратное до приблизительно 20-кратное увеличение относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу снижают, если уровень билирубина является более высоким, чем от приблизительно 3-кратное до приблизительно 10-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 3". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 3 представляет собой аномальный уровень билирубина, превышающий от приблизительно 3-кратное до приблизительно 10-кратное увеличение относительно исходного уровня.

[71] В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу соторасиба снижают (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг), если уровень ALT и/или AST является в приблизительно 20 раз более высоким относительно верхней границы нормы (ULN) (т. е. "отклонением от нормы степени 4"). В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем,

отклонение от нормы степени 4 представляет собой аномальный уровень ALT и/или AST, превышающий приблизительно 20-кратное увеличение относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления аномальный уровень ALP является более высоким, чем приблизительно 20-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 4". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 4 представляет собой аномальный уровень ALP, превышающий приблизительно 20-кратное увеличение относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления общую суточную дозу снижают, если уровень билирубина является более высоким, чем приблизительно 10-кратное увеличение относительно верхней границы нормы (ULN), т. е. "отклонением от нормы степени 4". В некоторых вариантах осуществления, когда пациент характеризуется аномальным исходным уровнем, отклонение от нормы степени 4 представляет собой аномальный уровень билирубина, превышающий приблизительно 10-кратное увеличение относительно исходного уровня.

[72] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают увеличение общей дозы соторасиба (например, с 240 мг до 480 мг или с 480 мг до 960 мг), когда печеночный (печеночные) биомаркер (биомаркеры) у пациента улучшился (улучшились) до степени 1 или выше (например, до исходного уровня).

[73] Тошнота/рвота

[74] В некоторых вариантах осуществления нежелательное явление представляет собой тошноту или рвоту. В некоторых вариантах осуществления тошнота/рвота присутствует, несмотря на соответствующую симптоматическую терапию (например, противорвотную терапию). Применяемый в данном документе термин "тошнота" относится к нарушению, характеризующемуся ощущением тошноты и/или позывом к рвоте.

[75] Степени нежелательного эффекта в отношении тошноты и рвоты определяются в данном документе согласно модифицированным общим критериям токсичности (СТС), представленным в таблице 3. См. Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0 (NCI СТСАЕ), опубликованные 27 ноября 2017 г. Национальным институтом рака, включенные в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[76] Таблица 3.

	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Тошнота	Потеря аппетита без изменения привычек питания	Пероральное потребление уменьшилось без значительной	Недостаточное пероральное потребление калорий или жидкости;	--

		потери веса, обезвоживания или недоедания	показано кормление через зонд, полное парентеральное питание (TPN) или госпитализация	
Рвота	Вмешательство не показано	Амбулаторная IV-гидратация; показано медицинское вмешательство	Показано кормление через зонд, TPN или госпитализация	Опасные для жизни последствия

[77] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают приостановку введения соторасиба пациенту, характеризующемуся тошнотой, равной или выше степени 3, до тех пор, пока состояние пациента не улучшится до ниже или равно степени 1 или исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления, как только состояние пациента улучшится до ниже или равно степени 1 или исходного уровня, способы включают введение пациенту сниженной общей суточной дозы соторасиба (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг).

[78] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают приостановку введения соторасиба пациенту с рвотой, равной или выше степени 3, до тех пор, пока рвота не улучшится до ниже или равно степени 1 или исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления, как только состояние пациента улучшится до ниже или равно степени 1 или исходного уровня, способы включают введение пациенту сниженной общей суточной дозы соторасиба (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг).

[79] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают увеличение общей дозы соторасиба (например, с 240 мг до 480 мг или с 480 мг до 960 мг), когда тошнота у пациента улучшилась до степени 1 или выше (например, до исходного уровня).

[80] Диарея

[81] В некоторых вариантах осуществления нежелательное явление представляет собой диарею. В некоторых вариантах осуществления диарея присутствует, несмотря на соответствующую симптоматическую терапию (например, противодиарейную терапию).

[82] Степени нежелательного эффекта в отношении диареи определяются в данном документе согласно модифицированным общим критериям токсичности (СТС), представленным в таблице 4. См. Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE), опубликованные 27 ноября 2017 г. Национальным институтом рака, включенные в данный документ

посредством ссылки во всей своей полноте.

[83] Таблица 4.

	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Диарея	Увеличение < 4 дефекаций в сутки по сравнению с исходным уровнем; слабое увеличение объема кала относительно исходного уровня	Увеличение на 4-6 дефекаций в сутки по сравнению с исходным уровнем; умеренное увеличение объема кала относительно исходного уровня; ограничение инструментальной активности в повседневной жизни (ADL)	Увеличение на \geq 7 дефекаций в сутки по сравнению с исходным уровнем; показана госпитализация; значительное увеличение объема кала относительно исходного уровня; ограничение ADL по уходу за собой	Опасные для жизни последствия; показано неотложное вмешательство

[84] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают приостановку введения соторасиба пациенту, характеризующемуся диареей, равной или выше степени 3, до тех пор, пока состояние пациента не улучшится до ниже или равно степени 1 или исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления, как только состояние пациента улучшится до ниже или равно степени 1 или исходного уровня, способы включают введение пациенту сниженной общей суточной дозы соторасиба (например, с 960 мг до 480 мг или с 480 мг до 240 мг).

[85] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают увеличение общей дозы соторасиба (например, с 240 мг до 480 мг или с 480 мг до 960 мг), когда диарея у пациента улучшилась до степени 1 или выше (например, до исходного уровня).

[86] Интерстициальное заболевание легких

[87] В некоторых вариантах осуществления нежелательным явлением является интерстициальное заболевание легких (ILD) или пневмонит. В случаях подозрения на ILD или пневмонит уровня любой степени прием соторасиба приостанавливают. В случаях, когда подтверждены ILD или пневмонит и не идентифицировано других причин ILD или пневмонита, прием соторасиба прекращают окончательно.

[88] Ответ на комбинированную терапию с использованием соторасиба

[89] Значения частоты ответа или результаты для пациентов, которым вводили соторасиб в способах, раскрытых в данном документе, можно измерить посредством ряда способов после того, как пациент получает соторасиб в течение подходящего промежутка времени. В различных вариантах осуществления пациенту вводят соторасиб в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 21 месяца или по меньшей мере 23 месяцев, например, в течение 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 15 месяцев, 18 месяцев, 21 месяца или 24 месяцев. В различных вариантах осуществления пациенту вводят соторасиб в течение по меньшей мере 1 месяца. В различных вариантах осуществления пациенту вводят соторасиб в течение по меньшей мере 3 месяцев. В различных вариантах осуществления пациенту вводят соторасиб в течение по меньшей мере 6 месяцев.

[90] Пациент может ответить на комбинированную терапию с использованием соторасиба в виде по меньшей мере стабильного заболевания (SD), как это определено протоколом Критериев оценки ответа при солидных опухолях версии (RECIST) 1.1 (Eisenhauer, et al., 2009). По меньшей мере стабильное заболевание представляет собой заболевание, которое является стабильным заболеванием, продемонстрировало частичный ответ (PR) или продемонстрировало полный ответ (CR) (т. е. "по меньшей мере SD"= $SD+PR+CR$, часто называемое контролем заболевания). В различных вариантах осуществления стабильное заболевание не характеризуется ни достаточным уменьшением размера для того, чтобы отнести к частичному ответу (PR), ни достаточным увеличением, чтобы отнести к прогрессирующему заболеванию (PD). В различных вариантах осуществления у пациента наблюдается по меньшей мере частичный ответ (т. е. "по меньшей мере PR"= $PR+CR$, часто называемый объективным ответом).

[91] Ответ можно измерить по одному или нескольким из уменьшения размера опухоли, подавления или уменьшение роста опухоли, уменьшения целевых или опухолевых очагов поражения, задержки времени до прогрессирования, отсутствия новой опухоли или очага поражения, уменьшения образования новой опухоли, увеличения выживаемости или выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и отсутствия метастазов. В различных вариантах осуществления прогрессирование заболевания пациента может быть оценено путем измерения размера опухоли, опухолевых очагов поражения или образования новых опухолей или очагов поражения, оценивая состояние пациента с применением компьютерной томографии (СТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЕТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), рентгена, ультразвука или некоторой их комбинации.

[92] Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) может быть оценена, как описано в протоколе RECIST 1.1. В различных вариантах осуществления у пациента наблюдается PFS в течение по меньшей мере 1 месяца. В различных вариантах осуществления у пациента наблюдается PFS в течение по меньшей мере 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается PFS в течение по меньшей мере 6 месяцев.

[93] Дополнительные средства оценки ответа подробно описаны в примерах ниже и могут в общем и целом применяться к способам, раскрытым в данном документе.

[94] Виды рака с мутацией KRAS G12C

[95] Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, отметим следующее: соторасиб представляет собой малую молекулу, которая специфически и необратимо ингибирует KRAS^{G12C} (Hong et al., 2020). Hong et al. сообщают, что "[до]клинические исследования продемонстрировали, что [соторасиб] ингибировал практически все выявляемое фосфорилирование киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK), ключевого последующего эффектора KRAS, что приводит к стойкой полной регрессии опухоли у мышей с опухолями KRAS p.G12C". (id., см. также Canon et al., 2019, и Lanman et al., 2020).

[96] Соторасиб оценивали в ходе исследования фазы 1 с повышением и расширением дозы с участием 129 пациентов с гистологически подтвержденным местнораспространенным или метастатическим раком с мутацией *KRAS G12C*, идентифицированной посредством локального молекулярного тестирования опухолевых тканей, включая 59 пациентов с немелкоклеточным раком легкого, 42 пациента с колоректальным раком и 28 пациентов с другими типами опухолей (Hong et al., 2020, на стр. 1208-1209). Hong et al. сообщают, что частота контроля заболевания (95% CI) составляет 88,1% для немелкоклеточного рака легкого, 73,8% для колоректального рака и 75,0% для других типов опухолей (Hong et al., 2020, на стр. 1213, таблица 3). Типами рака, демонстрирующими либо стабильное заболевание (SD), либо частичный ответ (PR), как сообщают Hong et al., были немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, рак неизвестной первичной локализации, рак ампулы толстого кишечника, рак желудка, рак тонкой кишки, синоназальный рак, рак желчных протоков или меланома (Hong et al., 2020, на стр. 1212 (фигура A), и Дополнительное приложение (стр. 59 (фигура S5) и стр. 63 (фигура S6)).

[97] Мутации *KRAS G12C* происходят со значениями частоты изменений, показанными в таблице ниже (Serami et al., 2012; Gao et al., 2013). Например, в таблице показано, что у 11,6% пациентов с немелкоклеточным раком легкого имеется рак, при котором одна или несколько клеток экспрессируют мутантный белок KRAS G12C. Соответственно, соторасиб, который специфически и необратимо связывается с KRAS^{G12C}, пригоден для лечения пациентов, имеющих рак, включая без ограничения виды рака, перечисленные в таблице 5 ниже.

Таблица 5

Тип рака	Частота изменений
Немелкоклеточный рак легкого	11,6
Рак тонкой кишки	4,2
Рак червеобразного отростка	3,6
Колоректальный рак	3,0
Рак неизвестной первичной локализации	2,9
Рак эндометрия	1,3
Смешанные типы рака	1,2
Рак поджелудочной железы	1,0
Гепатобилиарный рак	0,7
Мелкоклеточный рак легкого	0,7
Рак шейки матки	0,7
Эмбриональноклеточная опухоль	0,6
Рак яичника	0,5
Нейроэндокринная опухоль желудочно-кишечного тракта	0,4
Рак мочевого пузыря	0,4
Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования	0,3
Рак головы и шеи	0,3
Рак пищевода и желудка	0,2
Саркома мягких тканей	0,2
Мезотелиома	0,2
Рак щитовидной железы	0,1
Лейкоз	0,1
Меланома	0,1

[98] В различных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В различных вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, колоректальный рак, рак неизвестной первичной локализации, рак эндометрия, смешанные типы рака, рак поджелудочной железы, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбриональноклеточный рак, рак яичника, нейроэндокринный рак желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбриональноклеточную опухоль, рак

яичника, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому. В различных вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, и в некоторых определенных вариантах осуществления метастатический или местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого. В различных вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы.

[99] Способы выявления мутационного статуса *KRAS*, *STK11*, *KEAP1*, *EGFR*, *ALK* и/или *ROS1*

[100] Наличие или отсутствие мутаций *G12C*, *STK11*, *KEAP1*, *EGFR*, *ALK* и/или *ROS1* при раке, как описано в данном документе, можно определить с применением способов, известных из уровня техники. Определить, предусматривает ли опухоль или рак мутацию, можно, например, путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок, путем оценки аминокислотной последовательности белка или путем оценки характеристик предполагаемого мутантного белка или любым другим подходящим способом, известным из уровня техники. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности дикого типа человеческого *KRAS* (нуклеотидная последовательность изложена под № доступа в GenBank BC010502; аминокислотная последовательность изложена под № доступа в GenBank AGC09594), *STK11* (ID гена: 6794; доступно по адресу www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6794; по состоянию на январь 2020 г.), *KEAP1* (ID гена: 9817; доступно по адресу www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9817; по состоянию на январь 2020 г.), *EGFR* (ID гена: 1956; доступно по адресу www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1956; по состоянию на март 2021 г.), *ALK* (ID гена: 238; доступно по адресу www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/238; по состоянию на март 2021 г.) и *ROS1* дикого типа (ID гена: 6098; доступно по адресу www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6098; по состоянию на март 2021 г.) известны из уровня техники.

[101] Способы выявления мутации включают без ограничения анализы, в которых используется полимеразная цепная реакция-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP), анализы, в которых используется полимеразная цепная реакция-одноцепочечный конформационный полиморфизм (PCR-SSCP), анализы, в которых используется ПЦР в режиме реального времени, секвенирование продуктов ПЦР, анализы, в которых используется специфическая ПЦР-амплификация мутантного аллеля (MASA), прямое секвенирование и/или секвенирование нового поколения, реакции удлинения праймера, электрофорез, анализы с лигированием олигонуклеотидных зондов, гибридизационные анализы, анализы TaqMan, анализы SNP-генотипирования, анализы плавления с высокой разрешающей способностью и микрочиповые анализы. В некоторых вариантах осуществления образцы оценивают в отношении мутаций, таких как мутация *KRAS G12C*, посредством ПЦР в режиме реального времени. При ПЦР в режиме реального времени применяют флуоресцентные зонды, специфичные в отношении

определенной мутации, такой как мутация *KRAS G12C*. В случае если присутствует мутация, зонд связывается и выявляется флуоресценция. В некоторых вариантах осуществления мутацию идентифицируют с применением способа прямого секвенирования определенных областей в гене. Данная методика позволяет идентифицировать все возможные мутации в секвенированной области. В некоторых вариантах осуществления для обнаружения наличия или отсутствия инсерционных мутаций могут быть применены гель-электрофорез, капиллярный электрофорез, эксклюзионную хроматографию, секвенирование и/или чипы. В некоторых вариантах осуществления способы включают без ограничения выявление мутанта с применением связывающего средства (например, антитела), специфичного в отношении мутантного белка, электрофорез белков и вестерн-блоттинг и прямое секвенирование пептида.

[102] В некоторых вариантах осуществления для выявления мутаций применяют секвенирование на основе мультиплексной ПЦР, которое может предусматривать ряд ампликонов, что обеспечивает улучшенную чувствительность выявления одного или нескольких генетических биомаркеров. Например, секвенирование на основе мультиплексной ПЦР может предусматривать приблизительно 60 ампликонов (например, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 или 70 ампликонов). В некоторых вариантах осуществления секвенирование на основе мультиплексной ПЦР может предусматривать 61 ампликон. Ампликоны, полученные с применением секвенирования на основе мультиплексной ПЦР, могут включать нуклеиновые кислоты, характеризующиеся длиной, составляющей от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 1000 п. о. (например, от приблизительно 25 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 35 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 50 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 100 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 250 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 500 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 750 п. о. до приблизительно 1000 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 750 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 500 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 300 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 200 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 100 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 80 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 75 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 50 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 40 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 30 п. о., от приблизительно 15 п. о. до приблизительно 20 п. о., от приблизительно 20 п. о. до приблизительно 100 п. о., от приблизительно 25 п. о. до приблизительно 50 п. о. или от приблизительно 30 п. о. до приблизительно 40 п. о.). Например, ампликоны, полученные с применением секвенирования на основе мультиплексной ПЦР, могут включать нуклеиновые кислоты, характеризующиеся длиной, составляющей приблизительно 33 п. о.

[103] В некоторых вариантах осуществления наличие одной или нескольких мутаций, присутствующих в образце, полученном от пациента, выявляют с применением

технологии секвенирования (например, технологии секвенирования нового поколения). Ряд технологий секвенирования известен из уровня техники. Например, способы выявления и определения характеристик циркулирующей опухолевой ДНК во внеклеточной ДНК могут быть описаны в других источниках (см., например, Haber and Velculescu, 2014). Неограничивающие примеры таких методик включают SafeSeqs (см., например, Kinde et al., 2011), OnTarget (см., например, Forshew et al., 2012) и TamSeq (см., например, Thompson et al., 2012).

[104] В некоторых вариантах осуществления наличие одной или нескольких мутаций, присутствующих в образце, полученном от пациента, выявляют с применением цифровой капельной ПЦР (ddPCR), способа, который, как известно, обладает высокой чувствительностью к выявлению мутаций. В некоторых вариантах осуществления наличие одной или нескольких мутаций, присутствующих в образце, полученном от пациента, выявляют с применением других технологий секвенирования, включая без ограничения методики обрыва цепи, шотган-методику, способы секвенирования путем синтеза, способы, в которых используется микрофлюидика, другие технологии захвата или любые другие методики секвенирования, известные из уровня техники, которые пригодны для выявления небольших количеств ДНК в образце (например, ctDNA в образце внеклеточной ДНК).

[105] В некоторых вариантах осуществления наличие одной или нескольких мутаций, присутствующих в образце, полученном от пациента, выявляют с применением способов с использованием чипов. Например, стадию выявления генетического изменения (например, одного или нескольких генетических изменений) во внеклеточной ДНК выполняют с применением ДНК-микрочипа. В некоторых вариантах осуществления ДНК-микрочип может обеспечить выявление еще одной из множества мутаций раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления внеклеточную ДНК амплифицируют перед выявлением генетического изменения. Неограничивающие примеры способов с использованием чипов, которые могут быть применены в любом из способов, описанных в данном документе, включают микрочип на основе комплементарной ДНК (cDNA) (см., например, Kumar et al. 2012; Laere et al. 2009; Mackay et al. 2003; Alizadeh et al. 1996), олигонуклеотидный микрочип (см., например, Kim et al. 2006; Lodes et al. 2009), чип на основе клона бактериальной искусственной хромосомы (BAC) (см., например, Chung et al. 2004; Thomas et al. 2005), микрочип для однонуклеотидного полиморфизма (SNP) (см., например, Mao et al. 2007; Jasmine et al. 2012), матричную сравнительную геномную гибридизацию на основе микрочипов (чип-CGH) (см., например, Beers and Nederlof, 2006; Pinkel et al. 2005; Michels et al. 2007), анализ, в котором применяется инвертируемый молекулярный зонд (MIP) (см., например, Wang et al. 2012; Lin et al. 2010). В некоторых вариантах осуществления микрочип с cDNA представляет собой микрочип от Affymetrix (см., например, Irizarry 2003; Dalma-Weiszhausz et al. 2006), микрочип от NimbleGen (см., например, Wei et al. 2008; Albert et al. 2007), микрочип от Agilent (см., например, Hughes et al. 2001) или микрочип от BeadArray (см., например, Liu et al. 2017). В некоторых

вариантах осуществления олигонуклеотидный микрочип представляет собой ДНК-биочип высокой плотности (см., например, Mockler and Ecker, 2005; Bertone et al. 2006). Другие подходящие способы с использованием чипов известны из уровня техники.

[106] В способах определения того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию, может быть применен ряд образцов. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у пациента, имеющего опухоль или рак. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежий образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой фиксированный в формалине образец, залитый в парафин (FFPE). В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец циркулирующей внеклеточной ДНК и/или циркулирующих опухолевых клеток (СТС). В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывают в клеточный лизат. В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывают в ДНК или РНК. В определенном варианте осуществления образец получают путем резекции, пункционной биопсии (CNB), тонкоигольной аспирации (FNA), сбора мочи или сбора волосяных фолликулов. В некоторых вариантах осуществления для оценки мутационного статуса можно применять тест жидкостной биопсии с применением цельной крови или спинномозговой жидкости.

[107] В различных вариантах осуществления тест, одобренный регуляторным органом, таким как Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), применяют для определения того, есть ли у пациента мутация, например, рак с мутацией *KRAS G12C*, или содержит ли образец опухоли или ткани, полученный от такого пациента, клетки с мутацией. В некоторых вариантах осуществления применяемым тестом на мутацию *KRAS* является набор theascreen® *KRAS RGQ PCR* (Qiagen). Набор theascreen® *KRAS RGQ PCR* представляет собой качественный ПЦР-анализ в режиме реального времени для выявления 7 соматических мутаций в кодонах 12 и 13 онкогена *KRAS* человека (G12A, G12D, G12R, G12C, G12S, G12V и G13D) с применением прибора Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM. Набор предназначен для применения с ДНК, экстрагированной из FFPE-образцов NSCLC или CRC, полученных путем резекции, CNB или FNA. Тестирование в отношении мутаций *STK11*, *KEAP1*, *EGFR*, *ALK* и/или *ROS1* может быть проведено с помощью коммерчески доступных тестов, таких как анализ Resolution Bioscience Resolution ctDx Lung™, который включает 24 гена (в том числе те, которые практически значимы при NSCLC). Образцы тканей могут быть протестированы с применением панели Tempus xT 648.

[108] В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию *KRAS G12C*. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию *STK11*, например, мутацию с потерей функции. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию *KEAP1*, например, мутацию с потерей функции. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий *STK11* дикого типа. В некоторых вариантах

осуществления рак был идентифицирован как имеющий *KEAP1* дикого типа.

[109] В различных вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию *STK11* с потерей функции и *KEAP1* дикого типа. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий мутацию *STK11* с потерей функции и мутацию *KEAP1* с потерей функции. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий *STK11* дикого типа и *KEAP1* дикого типа. В некоторых вариантах осуществления рак был идентифицирован как имеющий *STK11* дикого типа и мутацию *KEAP1* с потерей функции.

[110] Применяемый в данном документе термин "мутация с потерей функции" относится к мутации (например, замене, делеции, усечению или мутации со сдвигом рамки считывания), которая приводит к экспрессии мутантного белка, который больше не проявляет активности дикого типа (например, снижена или устранена биологическая активность или ферментативная активность дикого типа), приводит к экспрессии только фрагмента белка, который больше не проявляет активности дикого типа, или приводит к отсутствию экспрессии белка дикого типа. Например, мутация с потерей функции, затрагивающая ген *STK11* в клетке, может привести к потере экспрессии белка STK11, экспрессии только фрагмента белка STK11 или экспрессии белка STK11, который проявляет пониженную ферментативную активность или вообще не проявляет ее (например, отсутствие ферментативной активности серин/треониновой киназы) в раковой клетке. Аналогично, мутация с потерей функции, затрагивающая ген *KEAP1* в клетке, может привести к потере экспрессии белка KEAP1, экспрессии только фрагмента белка KEAP1 или экспрессии белка KEAP1, который проявляет пониженную активность или вообще не проявляет ее (например, неспособность вступать во взаимодействие или активировать ядерный фактор 2, связанный с эритроидом 2 (NRF2)) в клетке.

Способы выявления экспрессии белка PD-L1

[111] Экспрессия PD-L1 может быть определена посредством способов, известных из уровня техники. Например, экспрессия PD-L1 может быть выявлена с применением PD-L1 ИHC 22C3 pharmDx, одобренного FDA диагностического иммуногистохимического (ИHC) теста *in vitro*, разработанного Dako и Merck в качестве сопутствующего теста при лечении пембролизумабом. Это качественный анализ с применением моноклонального мышинового антитела к PD-L1, клона 22C3 PD-L1 и системы визуализации EnVision FLEX на Autostainer Lin 48 для выявления PD-L1 в FFPE-образцах, таких как ткань немелкоклеточного рака легкого человека. Уровни экспрессии могут быть измерены с применением балла пропорции опухоли (TPS), который измеряет процент жизнеспособных опухолевых клеток, демонстрирующих частичное или полное окрашивание мембран любой интенсивности. Окрашивание может показывать уровень экспрессии PD-L1 от 0% до 100%.

[112] Экспрессия PD-L1 также может быть выявлена с применением PD-L1 ИHC 28-8 pharmDx, одобренного FDA диагностического иммуногистохимического (ИHC) теста *in vitro*, разработанного Dako и Bristol-Myers Squibb в качестве сопутствующего теста при

лечении ниволумабом. В этом качественном анализе применяют моноклональные кроличьи антитела к PD-L1, клон 28-8 и систему визуализации EnVision FLEX на Autostainer Lin 48 для выявления PD-L1 в фиксированном в формалине образце ткани рака человека, залитом в парафин (FFPE).

[113] Другие коммерчески доступные тесты для выявления PD-L1 включают анализ Ventana SP263 (разработанный Ventana в сотрудничестве с AstraZeneca), в котором используют моноклональные кроличьи антитела к PD-L1, клон SP263, и анализ Ventana SP142 (разработанный Ventana в сотрудничестве с Genentech/Roche), в котором применяют кроличьи моноклональные антитела к PD-L1, клон SP142.

[114] В некоторых вариантах осуществления тест, одобренный регуляторным органом, таким как Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), применяют для определения TPS с PD-L1 рака, как раскрыто в данном документе. В различных вариантах осуществления TPS с PD-L1 определяют с применением иммуногистохимического (ИНС) теста. В некоторых вариантах осуществления ИНС-тест представляет собой тест PD-L1 ИНС 22C3 pharmDx. В различных вариантах осуществления ИНС-тест проводят с образцами, полученными, например, путем резекции, CNB или FNA.

[115] В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, составляющим менее 100%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 50%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, составляющим менее 50% или менее 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, равным или более 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 50%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, равным или менее 100%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 50%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, равным или менее 50% или равным или менее 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, составляющим более 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 50%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%. В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, находящимся в диапазоне, ограниченном любым из значений, указанных в предыдущих вариантах осуществления. Например, пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, находящимся в диапазоне от менее 50% до более или равно 1%, от менее или равно 50% до более 1%, от менее или равно 50% до более или равно 1% или от менее 50% до более 1%.

[116] В различных вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, находящимся в диапазоне от менее 50% до более или равно 1%. В некоторых

вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, находящимся в диапазоне от более или равно 0% до менее 1%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, находящимся в диапазоне от более 50% до менее или равно 100%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, составляющим менее 1%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, составляющим 1-49%. В некоторых вариантах осуществления пациент характеризуется баллом TPS с PD-L1, составляющим 50% или больше (т. е. от 50% до 100%).

Варианты осуществления

1. Способ лечения у пациента рака, предусматривающего мутацию *KRAS G12C*, включающий введение пациенту соторасиба и антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) в количествах, эффективных для лечения рака.

2. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение пациенту 960 мг соторасиба ежедневно.

3. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение пациенту 720 мг соторасиба ежедневно.

4. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение пациенту 480 мг соторасиба ежедневно.

5. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение пациенту 240 мг соторасиба ежедневно.

6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, включающий введение пациенту соторасиба один раз в сутки.

7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, включающий введение пациенту соторасиба два раза в сутки.

8. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, включающий введение пациенту антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) один раз в две недели.

9. Способ по варианту осуществления 8, где антитело к EGFR содержит последовательность HCDR1 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 1, последовательность HCDR2 под SEQ ID NO: 2, последовательность HCDR3 под SEQ ID NO: 3, последовательность LCDR1 легкой цепи под SEQ ID NO: 6, последовательность LCDR2 под SEQ ID NO: 7 и последовательность LCDR3 под SEQ ID NO: 8.

10. Способ по варианту осуществления 9, где антитело к EGFR содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 4 и вариабельную область легкой цепи под SEQ ID NO: 9.

11. Способ по варианту осуществления 10, где антитело к EGFR содержит последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO: 5 и последовательность легкой цепи под SEQ ID NO: 10.

12. Способ по варианту осуществления 8, где антитело к EGFR представляет собой панитумумаб.

13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, включающий введение пациенту 6 мг/кг панитумумаба.
14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, включающий введение пациенту 3 мг/кг панитумумаба.
15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, включающий введение пациенту
 - (a) 960 мг соторасиба ежесуточно и
 - (b) 6 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели.
16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, включающий введение пациенту
 - (a) 720 мг соторасиба ежесуточно и
 - (b) 6 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели.
17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, включающий введение пациенту
 - (a) 480 мг соторасиба ежесуточно и
 - (b) 6 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели.
18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-12, включающий введение пациенту
 - (a) 960 мг соторасиба ежесуточно и
 - (b) 3 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели.
19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, дополнительно включающий введение пациенту иринотекана, 5-FU и лейковорина.
20. Способ по варианту осуществления 19, включающий введение пациенту 400 мг/м² лейковорина путем IV-введения.
21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, дополнительно включающий введение пациенту иринотекана, 5-FU и леволейковорина.
22. Способ по варианту осуществления 21, включающий введение пациенту 200 мг/м² леволейковорина путем IV-введения.
23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, включающий введение пациенту 180 мг/м² иринотекана путем IV-введения.
24. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, включающий введение пациенту 400 мг/м² 5-FU путем IV-введения.
25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20 и 23-24, включающий введение пациенту путем IV-введения 180 мг/м² иринотекана, 400 мг/м² лейковорина и 400 мг/м² 5-FU один раз в две недели посредством болюсного IV-введения и введение пациенту 2400 мг/м² 5-FU путем непрерывной IV-инфузии на протяжении 46-48 часов.
26. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18 и 21-24, включающий введение пациенту путем IV-введения 180 мг/м² иринотекана, 200 мг/м² леволейковорина и 400 мг/м² 5-FU посредством болюсного IV-введения и 2400 мг/м² 5-FU путем

непрерывной IV-инфузии на протяжении 46-48 часов один раз в две недели.

27. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, дополнительно включающий введение пациенту иринотекана и 5-FU.

28. Способ по варианту осуществления 27, включающий введение пациенту 180 мг/м² иринотекана путем IV-введения.

29. Способ по варианту осуществления 27, включающий введение пациенту 150 мг/м² иринотекана путем IV-введения.

30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18 и 28, включающий введение пациенту путем IV-введения 180 мг/м² иринотекана и 400 мг/м² 5-FU посредством болюсного IV-введения и 2400 мг/м² 5-FU путем непрерывной IV-инфузии на протяжении 46-48 часов один раз в две недели.

31. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18 и 27, включающий введение пациенту путем IV-введения 150 мг/м² иринотекана и 400 мг/м² 5-FU посредством болюсного IV-введения и 2400 мг/м² 5-FU путем непрерывной IV-инфузии на протяжении 46-48 часов один раз в две недели.

32. Способ по любому из вариантов осуществления 1-31, где рак представляет собой солидную опухоль.

33. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, где рак представляет собой рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, эмбриональноклеточную опухоль, рак яичника, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому.

34. Способ по любому из вариантов осуществления 1-33, где рак представляет собой немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC) или колоректальный рак (CRC).

35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-33, где рак представляет собой немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC).

36. Способ по любому из вариантов осуществления 1-33, где рак представляет собой метастатический рак поджелудочной железы.

37. Способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где пациент ранее получал по меньшей мере один другой вид системной терапии рака.

38. Способ по варианту осуществления 37, где по меньшей мере один вид системной терапии рака выбрана из терапии с помощью ингибитора KRAS^{G12C}, терапии с использованием антитела к PD-1, терапии с использованием антитела к PD-L1 и химиотерапии с использованием платины.

39. Способ по варианту осуществления 37, где по меньшей мере один вид системной терапии рака не представляет собой терапию с помощью ингибитора KRAS^{G12C}.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 1-39, где рак представляет

собой колоректальный рак (CRC).

41. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34 и 39, где пациент ранее получал терапию с помощью фторпиримидина, оксалиплатина, иринотекана и антиангиогенного средства.

42. Способ по варианту осуществления 40 или варианту осуществления 41, где пациент ранее получал лечение с помощью ингибитора контрольной точки.

43. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34 и 40-42, где пациент является устойчивым к терапии с помощью ингибитора KRAS^{G12C}.

44. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34, 36 и 40-43, где пациент ранее получал по меньшей мере один другой вид терапии метастатического заболевания.

45. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34, 36 и 40-43, где пациент ранее получал один другой вид терапии метастатического заболевания.

46. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34 и 40, где пациент не получал предшествующую терапию метастатического заболевания.

47. Способ по любому из вариантов осуществления 1-46, где у пациента отсутствуют активные метастазы в головном мозге или лептоменингеальное заболевание по причине опухоли, не относящейся к опухоли головного мозга.

48. Способ по любому из вариантов осуществления 1-47, где у пациента не наблюдался инфаркт миокарда за 6 месяцев до начала лечения.

49. Способ по любому из вариантов осуществления 1-48, где у пациента наблюдается по меньшей мере стабильное заболевание (SD) через 1, 3 или 6 месяцев терапии с использованием соторасиба и панитумумаба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1.

50. Способ по любому из вариантов осуществления 1-49, где у пациента наблюдается по меньшей мере частичный ответ (PR) через 1, 3 или 6 месяцев терапии с использованием соторасиба и панитумумаба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1.

51. Способ по любому из вариантов осуществления 1-50, где у пациента наблюдается выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) в течение по меньшей мере 3 месяцев.

52. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, где пациент не страдает инфекцией гепатита А, инфекцией гепатита В или инфекцией гепатита С.

53. Способ по любому из вариантов осуществления 1-52, где пациент не страдает интерстициальным пневмонитом или фиброзом легких.

54. Способ по любому из вариантов осуществления 1-53, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью средства, снижающего кислотность.

55. Способ по варианту осуществления 54, где средство, снижающее кислотность, представляет собой ингибитор протонной помпы (PPI), антагонист H₂-рецепторов (H₂RA) или антацид местного действия.

56. Способ по варианту осуществления 54 или варианту осуществления 55, где

средство, снижающее кислотность, представляет собой антацид местного действия, и где соторасиб вводят за приблизительно 4 часа до антацида местного действия или через приблизительно 10 часов после него.

57. Способ по варианту осуществления 55 или варианту осуществления 56, где антацид местного действия представляет собой бикарбонат натрия, карбонат кальция, гидроксид алюминия или гидроксид магния.

58. Способ по любому из вариантов осуществления 1-57, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью ингибитора протонной помпы (PPI) или антагониста H₂-рецепторов (H₂RA).

59. Способ по варианту осуществления 58, где пациенту не вводят PPI или H₂RA в комбинации с соторасибом.

60. Способ по любому из вариантов осуществления 55, 58 или 59, где PPI представляет собой омепразол, пантопразол, эзомепразол, лансопразол, рабепразол или декслансопразол.

61. Способ по любому из вариантов осуществления 55, 58 или 59, где H₂RA представляет собой фамотидин, ранитидин, циметидин, низатидин, роксатидин или лафутидин.

62. Способ по любому из вариантов осуществления 1-61, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью индуктора CYP3A4.

63. Способ по варианту осуществления 62, где пациенту не вводят индуктор CYP3A4 в комбинации с соторасибом.

64. Способ по варианту осуществления 62 или варианту осуществления 63, где индуктор CYP3A4 представляет собой барбитурат, бригаиниб, карбамазепин, клобазам, дабрафениб, эфавиренз, элаголикс, энзалутамид, эсликарбазепин, глюкокортикоид, летермовир, лорлатиниб, модафинил, невирапин, оритаванцин, окскарбазепин, перампанел, фенобарбитал, фенитоин, пиоглитазон, рифабутин, рифампицин, телотристант или троглитазон.

65. Способ по варианту осуществления 62 или варианту осуществления 63, где пациенту не вводят сильный индуктор CYP3A4 в комбинации с соторасибом.

66. Способ по варианту осуществления 65, где сильный индуктор CYP3A4 представляет собой фенитоин или рифампицин.

67. Способ по любому из вариантов осуществления 1-66, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью субстрата CYP3A4.

68. Способ по варианту осуществления 67, где пациенту не вводят субстрат CYP3A4 в комбинации с соторасибом.

69. Способ по варианту осуществления 67 или варианту осуществления 68, где субстрат CYP3A4 представляет собой абемациклиб, абиратерон, акалабрутиниб, алектиниб, алфентанил, алпразолам, амитриптилин, амлодипин, аликсабан, апрепитант, арипипразол, астемизол, аторвастатин, аванафил, акситиниб, боцепревир, бозутиниб, брекспипразол, бригаиниб, буспирон, Cafergot, кофеин, карбамазепин, карипразин,

церитиниб, церивастатин, хлорфенирамин, цилостазол, цизаприд, циталопрам, кларитромицин, клобазам, клопидогрел, кобиметиниб, кокаин, кодеин, колхицин, копанлисиб, кризотиниб, циклоспорин, дабрафениб, даклатасвир, дапсон, дефлазакорт, дексаметазон, декстрометорфан, диазепам, дилтиазем, доцетаксел, долутегравир, домперидон, доксепин, элаголикс, элбасвир/гразопревир, элиглулат, энзалутамид, эплеренон, эритромицин, эсциталопрам, эзомепразол, эстрадиол, фелодипин, фентанил, финастерид, флибансерин, иматиниб, галоперидол, гидрокортизон, ибрутиниб, идеалалисиб, индакатерол, индинавир, иринотекан, изавуконазоний, ивабрадин, ивакафтор, лансопразол, ленватиниб, лерканидипин, лидокаин, линаглиптин, ловастатин, мацитентан, метадон, мидазолам, налдемедин, налоксегол, натеглинид, нелфинавир, нератиниб, нетупитант/палоносетрон, невирапин, нифедипин, нисолдипин, нитрендипин, олапариб, омепразол, ондансетрон, осимертиниб, оспемифен, палбоциклиб, панобиностат, пантопразол, перампанел, пимавансерин, пимозид, помалидомид, понатиниб, прогестерон, пропранолол, кветиапин, хинидин, хинин, регорафениб, рибоциклиб, рилпивирин, рисперидон, ритонавир, ривароксабан, рофлумиласт, ролапитант, ромидепсин, руксолитиниб, салметерол, саквинавир, селексипаг, силденафил, симепревир, симвастатин, сиролimus, сонидегиб, сорафениб, сунитиниб, суворексант, такролимус (fk506), тамоксифен, тасимелтеон, таксол, телапревир, телитромицин, терфенадин, тестостерон, тикагрелор, тофацитиниб, толваптан, Torisel, трамадол, тразодон, валбеназин, вандетаниб, велпатасвир, вемурафениб, венетоклакс, венлафаксин, верапамил, вилазодон, винкристин, ворапаксар, вориконазол, залеплон или зипрасидон.

70. Способ по любому из вариантов осуществления 1-69, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью субстрата Р-гликопротеина (P-gp).

71. Способ по варианту осуществления 70, где пациенту не вводят субстрат Р-gp в комбинации с соторасибом.

72. Способ по варианту осуществления 70 или варианту осуществления 71, где субстрат Р-gp представляет собой этексилат, дигоксин или фексофенадин.

73. Способ по любому из вариантов осуществления 1-72, где рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PD-L1, составляющим 1-49%.

74. Способ по любому из вариантов осуществления 1-73, где рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PD-L1, составляющим менее 1%.

75. Способ по любому из вариантов осуществления 1-74, где рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PD-L1, составляющим 50-100%.

76. Способ по любому из вариантов осуществления 1-75, где рак дополнительно предусматривает мутацию STK11.

77. Способ по любому из вариантов осуществления 1-76, где рак дополнительно предусматривает мутацию KEAP1.

78. Способ по варианту осуществления 76 или варианту осуществления 77, где мутация представляет собой мутацию с потерей функции.

Первый набор альтернативных вариантов осуществления

1. Способ лечения у пациента рака, предусматривающего мутацию *KRAS G12C*, включающий введение пациенту соторасиба и антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) в количествах, эффективных для лечения рака.
2. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение пациенту 960 мг соторасиба ежедневно.
3. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение пациенту 240 мг соторасиба ежедневно.
4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, включающий введение пациенту соторасиба один раз в сутки.
5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, включающий введение пациенту соторасиба два раза в сутки.
6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, включающий введение пациенту антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) один раз в две недели.
7. Способ по варианту осуществления 6, где антитело к EGFR содержит последовательность HCDR1 тяжелой цепи под SEQ ID NO: 1, последовательность HCDR2 под SEQ ID NO: 2, последовательность HCDR3 под SEQ ID NO: 3, последовательность LCDR1 легкой цепи под SEQ ID NO: 6, последовательность LCDR2 под SEQ ID NO: 7 и последовательность LCDR3 под SEQ ID NO: 8.
8. Способ по варианту осуществления 7, где антитело к EGFR содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 4 и вариабельную область легкой цепи под SEQ ID NO: 9.
9. Способ по варианту осуществления 7, где антитело к EGFR содержит последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO: 5 и последовательность легкой цепи под SEQ ID NO: 10.
10. Способ по варианту осуществления 7, где антитело к EGFR представляет собой панитумумаб.
11. Способ по любому из вариантов осуществления 1-10, включающий введение пациенту 6 мг/кг панитумумаба.
12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-10, включающий введение пациенту
 - (a) 960 мг соторасиба ежедневно и
 - (b) 6 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели.
13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-10, включающий введение пациенту
 - (a) 240 мг соторасиба ежедневно и
 - (b) 6 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели.
14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, дополнительно включающий введение пациенту иринотекана, 5-FU и лейковорина.
15. Способ по варианту осуществления 14, включающий введение пациенту 400

мг/м² лейковорина путем IV-введения.

16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, дополнительно включающий введение пациенту иринотекана, 5-FU и леволейковорина.

17. Способ по варианту осуществления 16, включающий введение пациенту 200 мг/м² леволейковорина путем IV-введения.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, включающий введение пациенту 180 мг/м² иринотекана путем IV-введения.

19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-18, включающий введение пациенту 400 мг/м² 5-FU путем IV-введения.

20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-15 и 18-19, включающий введение пациенту путем IV-введения 180 мг/м² иринотекана, 400 мг/м² лейковорина и 400 мг/м² 5-FU один раз в две недели посредством болюсного IV-введения и введение пациенту 2400 мг/м² 5-FU путем непрерывной IV-инфузии на протяжении 46-48 часов.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, 16 и 17, включающий введение пациенту путем IV-введения 180 мг/м² иринотекана, 200 мг/м² леволейковорина и 400 мг/м² 5-FU посредством болюсного IV-введения и 2400 мг/м² 5-FU путем непрерывной IV-инфузии на протяжении 46-48 часов один раз в две недели.

22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, дополнительно включающий введение пациенту иринотекана и 5-FU.

23. Способ по варианту осуществления 22, включающий введение пациенту 180 мг/м² иринотекана путем IV-введения.

24. Способ по варианту осуществления 22, включающий введение пациенту 150 мг/м² иринотекана путем IV-введения.

25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13 и 23, включающий введение пациенту путем IV-введения 180 мг/м² иринотекана и 400 мг/м² 5-FU посредством болюсного IV-введения и 2400 мг/м² 5-FU путем непрерывной IV-инфузии на протяжении 46-48 часов один раз в две недели.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13 и 24, включающий введение пациенту путем IV-введения 150 мг/м² иринотекана и 400 мг/м² 5-FU посредством болюсного IV-введения и 2400 мг/м² 5-FU путем непрерывной IV-инфузии на протяжении 46-48 часов один раз в две недели.

27. Способ по любому из вариантов осуществления 1-26, где рак представляет собой солидную опухоль.

28. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, где рак представляет собой рак тонкой кишки, рак червеобразного отростка, рак эндометрия, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, эмбрионально-клеточную опухоль, рак яичника, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак мочевого пузыря, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, рак головы и шеи, рак пищевода и желудка, саркому мягких тканей, мезотелиому, рак щитовидной железы, лейкоз или меланому.

29. Способ по любому из вариантов осуществления 1-28, где рак представляет собой немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC) или колоректальный рак (CRC).

30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-29, где рак представляет собой немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC).

31. Способ по любому из вариантов осуществления 1-28, где рак представляет собой метастатический рак поджелудочной железы.

32. Способ по любому из вариантов осуществления 1-28, где рак представляет собой колоректальный рак.

33. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, где пациент ранее получал по меньшей мере один другой вид системной терапии рака.

34. Способ по варианту осуществления 33, где по меньшей мере один вид системной терапии рака выбран из терапии с помощью ингибитора KRAS^{G12C}, терапии с использованием антитела к PD-1, терапии с использованием антитела к PD-L1 и химиотерапии с использованием платины.

35. Способ по варианту осуществления 33, где по меньшей мере один вид системной терапии рака не представляет собой терапию с помощью ингибитора KRAS^{G12C}.

36. Способ по любому из вариантов осуществления 1-28, где рак представляет собой метастатический колоректальный рак (mCRC).

37. Способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где пациент ранее получал по меньшей мере один другой вид системной терапии рака.

38. Способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где пациент ранее получал по меньшей мере два других вида системной терапии рака.

39. Способ по варианту осуществления 37 и варианту осуществления 38, где системная терапия рака представляет собой терапию, включающую введение пациенту фторпиримидина, иринотекана и оксалиплатина.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 36-39, где mCRC определен как MSI-H, и системная терапия рака представляет собой терапию, включающую введение пациенту ингибитора контрольной точки.

41. Способ по любому из вариантов осуществления 36-40, где mCRC предусматривает мутацию BRAF V600E, и системная терапия рака представляет собой терапию, включающую введение пациенту энкорафениба и цетуксимаба.

42. Способ по любому из вариантов осуществления 36-41, где системная терапия рака представляет собой адьювантную терапию, и рак прогрессировал во время адьювантной терапии или в пределах шести месяцев после ее завершения.

43. Способ по любому из вариантов осуществления 36-42, где системная терапия рака представляет собой адьювантную терапию после резекции mCRC.

44. Способ по любому из вариантов осуществления 36-43, где у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно ECOG, равный 2 или меньше.

45. Способ по любому из вариантов осуществления 36-44, где у пациента

отсутствуют активные метастазы в головном мозге.

46. Способ по любому из вариантов осуществления 36-45, где у пациента отсутствует лептоменингеальное заболевание.

47. Способ по любому из вариантов осуществления 36-46, где у пациента отсутствует инфекция вируса иммунодефицита человека (HIV).

48. Способ по любому из вариантов осуществления 36-47, где у пациента отсутствует инфекция гепатита В или С.

49. Способ по любому из вариантов осуществления 37-48, где системная терапия рака представляет собой терапию, включающую введение пациенту (i) трифлуридина и типирацила и (ii) регорафениба.

50. Способ по любому из вариантов осуществления 37-49, где системная терапия не представляет собой терапию, включающую введение пациенту ингибитора KRAS^{G12C}.

51. Способ по варианту осуществления 50, где ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой соторасиб.

52. Способ по варианту осуществления 50, где ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой адаграсиб.

53. Способ по любому из вариантов осуществления 37-52, где системная терапия не представляет собой терапию, включающую введение пациенту трифлуридина и типирацила.

54. Способ по любому из вариантов осуществления 37-53, где системная терапия не представляет собой терапию, включающую введение пациенту регорафениба.

55. Способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где пациент ранее не получал другой вид системной терапии рака.

56. Способ по варианту осуществления 55, где у пациента отсутствуют активные метастазы в головном мозге.

57. Способ по варианту осуществления 55 и варианту осуществления 56, где у пациента отсутствует лептоменингеальное заболевание.

58. Способ по любому из вариантов осуществления 55-57, где mCRC не предусматривает мутацию BRAF V600E.

59. Способ по любому из вариантов осуществления 55-58, где mCRC определен как отличный от MSI-H.

60. Способ по любому из вариантов осуществления 55-59, где системная терапия представляет собой терапию, включающую введение пациенту ингибитора KRAS^{G12C}.

61. Способ по варианту осуществления 60, где ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой соторасиб.

62. Способ по варианту осуществления 60, где ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой адаграсиб.

63. Способ по любому из вариантов осуществления 55-62, где у пациента отсутствует дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы.

64. Способ по любому из вариантов осуществления 55-63, где пациент не

характеризуется гомозиготностью по УДФ-глюкуронозилтрансферазе 1A1 (UGT1A1)*28 или у него отсутствует болезнь Жильбера.

65. Способ по любому из вариантов осуществления 55-64, где у пациента отсутствует инфекция гепатита В или С.

66. Способ по любому из вариантов осуществления 55-64, где у пациента отсутствует заболевание сердечно-сосудистой системы класса II или выше по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, инфаркт миокарда менее чем за 6 месяцев до лечения, эпизоды нестабильной аритмии или нестабильная стенокардия.

67. Способ по любому из вариантов осуществления 55-64, где у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно ECOG, равный 1 или меньше.

68. Способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где пациент ранее получал один другой вид системной терапии рака.

69. Способ по варианту осуществления 68, где рак определен как MSI-H, и еще одна другая системная терапия рака представлена ингибитором контрольной точки.

70. Способ по варианту осуществления 68 или варианту осуществления 69, где пациент получал один другой вид системной терапии рака, и рак прогрессировал во время указанной терапии или после нее.

71. Способ по любому из вариантов осуществления 68-70, где один другой вид системной терапии рака представляет собой адъювантную терапию, и где mCRC прогрессировал во время адъювантной терапии или в пределах шести месяцев после ее завершения.

72. Способ по любому из вариантов осуществления 68-70, где mCRC определен как MSI-H, и один другой вид системной терапии рака представляет собой терапию, включающую введение ингибитора контрольной точки.

73. Способ по любому из вариантов осуществления 68-70, где один другой вид системной терапии не представляет собой терапию, включающую введение пациенту ингибитора KRAS^{G12C}.

74. Способ по варианту осуществления 73, где ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой соторасиб.

75. Способ по варианту осуществления 73, где ингибитор KRAS^{G12C} представляет собой адаграсиб.

76. Способ по любому из вариантов осуществления 68-70, где один другой вид системной терапии не представляет собой терапию, включающую введение иринотекана.

77. Способ по любому из вариантов осуществления 68-76, где у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно ECOG, равный 1 или меньше.

78. Способ по любому из вариантов осуществления 68-77, где у пациента отсутствуют активные метастазы в головном мозге.

79. Способ по любому из вариантов осуществления 68-78, где у пациента отсутствует лептоменингеальное заболевание.

80. Способ по любому из вариантов осуществления 68-79, где mCRC не предусматривает мутацию BRAF V600E.

81. Способ по любому из вариантов осуществления 68-80, где у пациента отсутствует дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы.

82. Способ по любому из вариантов осуществления 68-81, где пациент не характеризуется гомозиготностью по УДФ-глюкуронозилтрансферазе 1A1 (UGT1A1)*28 или у него отсутствует болезнь Жильбера.

83. Способ по любому из вариантов осуществления 68-82, где у пациента отсутствует инфекция гепатита В или С.

84. Способ по любому из вариантов осуществления 68-83, где у пациента отсутствует заболевание сердечно-сосудистой системы класса II или выше по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, инфаркт миокарда менее чем за 6 месяцев до лечения, эпизоды нестабильной аритмии или нестабильная стенокардия.

85. Способ по любому из вариантов осуществления 1-84, где у пациента наблюдается по меньшей мере стабильное заболевание (SD) через 1, 3 или 6 месяцев терапии с использованием соторасиба и панитумумаба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1.

86. Способ по любому из вариантов осуществления 1-85, где у пациента наблюдается по меньшей мере частичный ответ (PR) через 1, 3 или 6 месяцев терапии с использованием соторасиба и панитумумаба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1.

87. Способ по любому из вариантов осуществления 1-86, где у пациента наблюдается выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) в течение по меньшей мере 3 месяцев.

88. Способ по любому из вариантов осуществления 1-87, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью средства, снижающего кислотность.

89. Способ по варианту осуществления 88, где средство, снижающее кислотность, представляет собой ингибитор протонной помпы (PPI), антагонист H₂-рецепторов (H₂RA) или антацид местного действия.

90. Способ по варианту осуществления 88 или варианту осуществления 89, где средство, снижающее кислотность, представляет собой антацид местного действия, и где соторасиб вводят за приблизительно 4 часа до антацида местного действия или через приблизительно 10 часов после него.

91. Способ по варианту осуществления 89 или варианту осуществления 90, где антацид местного действия представляет собой бикарбонат натрия, карбонат кальция, гидроксид алюминия или гидроксид магния.

92. Способ по любому из вариантов осуществления 1-91, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью ингибитора протонной помпы (PPI) или антагониста H₂-рецепторов (H₂RA).

93. Способ по варианту осуществления 92, где пациенту не вводят PPI или H2RA в комбинации с соторасибом.

94. Способ по любому из вариантов осуществления 89, 92 или 93, где PPI представляет собой омепразол, пантопразол, эзомепразол, лансопразол, рабепразол или декслансопразол.

95. Способ по любому из вариантов осуществления 89, 92 или 93, где H2RA представляет собой фамотидин, ранитидин, циметидин, низатидин, роксатидин или лафутидин.

96. Способ по любому из вариантов осуществления 1-95, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью индуктора CYP3A4.

97. Способ по варианту осуществления 96, где пациенту не вводят индуктор CYP3A4 в комбинации с соторасибом.

98. Способ по варианту осуществления 96 или варианту осуществления 97, где индуктор CYP3A4 представляет собой барбитурат, бригаиниб, карбамазепин, клобазам, дабрафениб, эфавиренз, элаголикс, энзалутамид, эсликарбазепин, глюкокортикоид, летермовир, лорлатиниб, модафинил, невирапин, оритаванцин, окскарбазепин, перампанел, фенобарбитал, фенитоин, пиоглитазон, рифабутин, рифампицин, телотристан или троглитазон.

99. Способ по варианту осуществления 96 или варианту осуществления 97, где пациенту не вводят сильный индуктор CYP3A4 в комбинации с соторасибом.

100. Способ по варианту осуществления 99, где сильный индуктор CYP3A4 представляет собой фенитоин или рифампицин.

101. Способ по любому из вариантов осуществления 1-100, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью субстрата CYP3A4.

102. Способ по варианту осуществления 101, где пациенту не вводят субстрат CYP3A4 в комбинации с соторасибом.

103. Способ по варианту осуществления 101 или варианту осуществления 102, где субстрат CYP3A4 представляет собой абемациклиб, абиратерон, акалабрутиниб, алектиниб, алфентанил, алпразолам, амитриптилин, амлодипин, апиксабан, апрепитант, арипипразол, астемизол, аторвастатин, аванафил, акситиниб, боцепревир, бозутиниб, брекспипразол, бригаиниб, буспирон, Safergot, кофеин, карбамазепин, карипразин, церитиниб, церивастатин, хлорфенирамин, цилостазол, цизаприд, циталопрам, кларитромицин, клобазам, клопидогрел, кобиметиниб, кокаин, кодеин, колхицин, копанлисиб, кризотиниб, циклоспорин, дабрафениб, даклатасвир, дапсон, дефлазакорт, дексаметазон, декстрометорфан, диазепам, дилтиазем, доцетаксел, долутегравир, домперидон, доксепин, элаголикс, элбасвир/гразопревир, элиглустат, энзалутамид, эплеренон, эритромицин, эсциталопрам, эзомепразол, эстрадиол, фелодипин, фентанил, финастерид, флибансерин, иматиниб, галоперидол, гидрокортизон, ибрутиниб, идеалалисиб, индакатерол, индинавир, иринотекан, изавуконазоний, ивабрадин, ивакафтор, лансопразол, ленватиниб, лерканидипин, лидокаин, линаглиптин, ловастатин, мацитентан,

метадон, мидазолам, налдемедин, налоксегол, натеглинид, нелфинавир, нератиниб, нетупитант/палонсетрон, невирапин, нифедипин, нисолдипин, нитрендипин, олапариб, омепразол, ондансетрон, осимертиниб, оспемифен, палбоциклиб, панобиностат, пантопразол, перампанел, пимавансерин, пимозид, помалидомид, понатиниб, прогестерон, пропранолол, кветиапин, хинидин, хинин, регорафениб, рибоциклиб, рилпивирин, респеридон, ритонавир, ривароксабан, рофлумиласт, ролапитант, ромидепсин, руксолитиниб, салметерол, саквинавир, селексипаг, силденафил, симепревив, симвастатин, сиролимус, сонидегиб, сорафениб, сунитиниб, суворексант, такролимус (fk506), тамоксифен, тасимелтеон, таксол, телапревир, телитромицин, терфенадин, тестостерон, тикагрелор, тофацитиниб, толваптан, Torisel, трамадол, тразодон, валбеназин, вандетаниб, велпатасвир, вемурафениб, венетоклакс, венлафаксин, верапамил, вилазодон, винкристин, ворапаксар, вориконазол, залеплон или зипрасидон.

104. Способ по любому из вариантов осуществления 1-103, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью субстрата Р-гликопротеина (P-gp).

105. Способ по варианту осуществления 104, где пациенту не вводят субстрат P-gp в комбинации с соторасибом.

106. Способ по варианту осуществления 104 или варианту осуществления 105, где субстрат P-gp представляет собой этексилат, дигоксин или фексофенадин.

107. Способ по любому из вариантов осуществления 1-106, где рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PD-L1, составляющим 1-49%.

108. Способ по любому из вариантов осуществления 1-107, где рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PD-L1, составляющим менее 1%.

109. Способ по любому из вариантов осуществления 1-108, где рак характеризуется баллом пропорции опухоли (TPS) с PD-L1, составляющим 50-100%.

110. Способ по любому из вариантов осуществления 1-109, где рак дополнительно предусматривает мутацию STK11.

111. Способ по любому из вариантов осуществления 1-110, где рак дополнительно предусматривает мутацию KEAP1.

112. Способ по варианту осуществления 110 или варианту осуществления 111, где мутация представляет собой мутацию с потерей функции.

Второй набор альтернативных вариантов осуществления

1. Способ лечения у пациента рака, предусматривающего мутацию *KRAS G12C*, включающий введение пациенту (a) соторасиба и (b) антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) в количествах, эффективных для лечения рака.

2. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение пациенту 960 мг соторасиба ежедневно.

3. Способ по варианту осуществления 1, включающий введение пациенту 240 мг соторасиба ежедневно.

4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, включающий введение пациенту соторасиба один раз в сутки.

5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, включающий введение пациенту соторасиба два раза в сутки.

6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, где антитело к EGFR представляет собой панитумумаб.

7. Способ по варианту осуществления 6, включающий введение пациенту 6 мг/кг панитумумаба.

8. Способ по варианту осуществления 6 или варианту осуществления 7, включающий введение пациенту

(a) 960 мг соторасиба ежедневно и

(b) 6 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели.

9. Способ по варианту осуществления 6 или варианту осуществления 7, включающий введение пациенту

(a) 240 мг соторасиба ежедневно и

(b) 6 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели.

10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, дополнительно включающий введение пациенту (c) иринотекана, (d) 5-FU и (e) лейковорина или леволейковорина.

11. Способ по варианту осуществления 10, включающий введение пациенту 400 мг/м² лейковорина путем IV-введения.

12. Способ по варианту осуществления 10, включающий введение пациенту 200 мг/м² леволейковорина путем IV-введения.

13. Способ по любому из вариантов осуществления 10-12, включающий введение пациенту 180 мг/м² иринотекана путем IV-введения.

14. Способ по любому из вариантов осуществления 10-13, включающий введение пациенту 400 мг/м² 5-FU путем IV-введения.

15. Способ по варианту осуществления 10, включающий введение пациенту путем IV-введения 180 мг/м² иринотекана, 400 мг/м² лейковорина и 400 мг/м² 5-FU один раз в две недели посредством болюсного IV-введения и введение пациенту 2400 мг/м² 5-FU путем непрерывной IV-инфузии на протяжении 46-48 часов.

16. Способ по варианту осуществления 10, включающий введение пациенту путем IV-введения 180 мг/м² иринотекана, 200 мг/м² леволейковорина и 400 мг/м² 5-FU посредством болюсного IV-введения и 2400 мг/м² 5-FU путем непрерывной IV-инфузии на протяжении 46-48 часов один раз в две недели.

17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-16, где рак представляет собой солидную опухоль.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, где рак представляет собой метастатический рак поджелудочной железы.

20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, где рак представляет

собой колоректальный рак.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, где рак представляет собой метастатический колоректальный рак (mCRC).

22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где пациент получал по меньшей мере один вид предшествующей системной терапии рака.

23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где пациент получал по меньшей мере два вида предшествующей системной терапии рака.

24. Способ по варианту осуществления 22 и варианту осуществления 23, где системная терапия рака представляет собой терапию, включающую введение пациенту фторпиримидина, иринотекана и оксалиплатина.

25. Способ по любому из вариантов осуществления 21-24, где mCRC определен как MSI-H, и системная терапия рака представляет собой терапию, включающую введение пациенту ингибитора контрольной точки.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 21-25, где mCRC предусматривает мутацию BRAF V600E, и системная терапия рака представляет собой терапию, включающую введение пациенту энкорафениба и цетуксимаба.

27. Способ по любому из вариантов осуществления 21-26, где у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно ECOG, равный 2 или меньше.

28. Способ по любому из вариантов осуществления 21-27, где у пациента отсутствуют активные метастазы в головном мозге.

29. Способ по любому из вариантов осуществления 22-28, где системная терапия не представляет собой терапию, включающую введение пациенту ингибитора KRAS^{G12C}.

30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, где пациент не получал предшествующую системную терапию рака.

31. Способ по варианту осуществления 30, где у пациента отсутствуют активные метастазы в головном мозге.

32. Способ по варианту осуществления 30 или варианту осуществления 31, где mCRC не предусматривает мутацию BRAF V600E.

33. Способ по любому из вариантов осуществления 30-32, где mCRC определен как отличный от MSI-H.

34. Способ по любому из вариантов осуществления 30-33, где системная терапия представляет собой терапию, включающую введение пациенту ингибитора KRAS^{G12C}.

35. Способ по любому из вариантов осуществления 30-34, где у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно ECOG, равный 1 или меньше.

36. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, где пациент получал один вид предшествующей системной терапии рака.

37. Способ по варианту осуществления 36, где, если рак определен как MSI-H, тогда системная терапия рака представлена ингибитором контрольной точки.

38. Способ по варианту осуществления 36 или варианту осуществления 37, где пациент получал системную терапию рака, и рак прогрессировал во время указанной

терапии или после нее.

39. Способ по любому из вариантов осуществления 36-38, где системная терапия не представляет собой терапию, включающую введение пациенту ингибитора KRAS^{G12C}.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 36-38, где системная терапия не представляет собой терапию, включающую введение иринотекана.

41. Способ по любому из вариантов осуществления 36-40, где у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно ECOG, равный 1 или меньше.

42. Способ по любому из вариантов осуществления 36-41, где у пациента отсутствуют активные метастазы в головном мозге.

43. Способ по любому из вариантов осуществления 36-42, где mCRC не предусматривает мутацию BRAF V600E.

44. Способ по любому из вариантов осуществления 1-43, где у пациента наблюдается по меньшей мере стабильное заболевание (SD) через 1, 3 или 6 месяцев терапии с использованием соторасиба и панитумумаба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1.

45. Способ по любому из вариантов осуществления 1-43, где у пациента наблюдается по меньшей мере частичный ответ (PR) через 1, 3 или 6 месяцев терапии с использованием соторасиба и панитумумаба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1.

46. Способ по любому из вариантов осуществления 1-45, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью средства, снижающего кислотность.

47. Способ по варианту осуществления 46, где средство, снижающее кислотность, представляет собой ингибитор протонной помпы (PPI), антагонист H₂-рецепторов (H₂RA) или антацид местного действия.

48. Способ по варианту осуществления 46 или варианту осуществления 47, где средство, снижающее кислотность, представляет собой антацид местного действия, и где соторасиб вводят за приблизительно 4 часа до антацида местного действия или через приблизительно 10 часов после него.

49. Способ по любому из вариантов осуществления 1-48, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью ингибитора протонной помпы (PPI) или антагониста H₂-рецепторов (H₂RA).

50. Способ по варианту осуществления 49, где пациенту не вводят PPI или H₂RA в комбинации с соторасибом.

Примеры

[117] Термин "субъект" применяется на протяжении описания всех примеров взаимозаменяемо с термином "пациент", который нуждается в лечении с помощью одного или нескольких способов, описанных в данном документе.

Пример 1. Соторасиб в комбинации с панитумумабом и необязательно FOLFIRI

[118] Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, отметим следующее. Было показано, что соторасиб в дозе, составляющей 960 мг QD, является

безопасным и эффективным в условиях исследования в ходе исследования 20170543 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03600883>; CodeBreak100). Поскольку устойчивость к соторасибу может быть опосредована положительной регуляцией передачи сигналов через путь рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), добавление ингибитора EGFR к терапии с использованием соторасиба может блокировать вспомогательную активацию передачи сигналов митоген-активируемой киназы (MAPK) и приводить к улучшению противоопухолевой активности. FOLFIRI выбрано в качестве основы химиотерапии, поскольку оно успешно сочеталась с панитумумабом в исследовании фазы 3 метастатического колоректального рака (Peeters et al., 2010). Таким образом, в данном исследовании, исследовании 20190135 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04185883>; CodeBreak 101, подпротокол H), будут изучать соторасиб в комбинации с панитумумабом (моноклональным антителом, нацеленным на EGFR) и необязательно FOLFIRI.

[119] Общий план.

[120] Начато многоцентровое открытое исследование для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики (PK), PD и эффективности соторасиба в комбинации с панитумумабом (или панитумумабом плюс FOLFIRI) у субъектов с распространенным CRC, NSCLC и распространенными солидными опухолями с мутацией *KRAS G12C*.

[121] В сутки, когда образцы PK отбирают в цикле 1, и после приостановки введения любой дозы соторасиба, средства для лечения будут вводить в следующей последовательности: соторасиб, панитумумаб и FOLFIRI, если применимо. Соторасиб будут вводить перорально один раз в сутки (QD). В качестве альтернативы можно применять введение доз два раза в сутки, но общая суточная доза будет такой же. Панитумумаб в дозе, составляющей 6 мг/кг, будут вводить в виде 60-минутной (≤ 1000 мг) или 90-минутной (> 1000 мг) внутривенной (IV) инфузии один раз в 2 недели (Q2W). FOLFIRI состоит из 180 мг/м² иринотекана и 400 мг/м² рацемического лейковорина, вводимых путем IV-инфузии в сутки 1, и 5-фторурацила (5-FU) 400 мг/м² посредством болюсного IV-введения в сутки 1 с последующей непрерывной инфузией в дозе 2400 мг/м², вводимой на протяжении 46-48 часов, начиная с суток 1, при приеме Q2W. Вместо рацемического лейковорина могут применять леволейковорин в дозе, составляющей 200 мг/м².

[122] Первую дозу панитумумаба будут вводить через 2 часа после введения соторасиба. Последующие дозы панитумумаба могут быть введены незамедлительно после введения соторасиба. В когорте В части 1 FOLFIRI будут вводить после панитумумаба.

[123] Исследование будет включать фазу исследования дозы (часть 1) и фазу расширения дозы (часть 2). Когорта А части 1 представляет собой период исследования дозы для изучения безопасности комбинирования соторасиба с панитумумабом. Дозу соторасиба будут начинать с общей суточной дозы, составляющей 960 мг. При необходимости могут быть изучены два более низких уровня дозы соторасиба и 1 более низкий уровень дозы панитумумаба. Когорта В части 1 будет состоять из исследования

дозы соторасиба, панитумумаба и FOLFIRI и начнется после того, как в когорте А части 1 будет определена рекомендуемая доза фазы 2 (RP2D) соторасиба и панитумумаба. Часть 2, состоящая из 8 отдельных когорт, начнется после того, как в когорте А части 1 будет определена доза комбинации соторасиба и панитумумаба, однако определенные когорты начнутся после того, как в когорте В части 1 будет определена доза соторасиба в комбинации с панитумумабом плюс FOLFIRI. 8 когорт в части 2 (т. е. когорты А - Н) представляют собой следующее.

[124] Когорты расширения дозы для соторасиба+панитумумаб

[125] Когорта А: не подвергавшийся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} метастатический колоректальный рак с мутацией *KRAS G12C*, ранее подвергавшийся лечению с помощью фторпиримидина, оксалиплатина, иринотекана и антиангиогенного средства, а при высоком уровне микросателлитной нестабильности (MSI Н) подвергавшийся лечению с помощью ингибитора контрольной точки (CPI), если он одобрен в регионе (n=до 40).

[126] Когорта В: любая солидная опухоль с мутацией *KRAS G12C*, рефрактерная в отношении терапии с использованием ингибитора KRAS^{G12C} (n=до 20).

[127] Когорта С: не подвергавшийся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} NSCLC с мутацией *KRAS G12C*, ранее подвергавшийся лечению с помощью по меньшей мере 1 вида предшествующей системной терапии (n=до 40).

[128] Когорта D: не подвергавшийся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} метастатический колоректальный рак с мутацией *KRAS G12C*, ранее подвергавшийся лечению с помощью 1 предшествующей линии терапии метастатического заболевания (n=до 20). Открытие этой когорты будет зависеть от активности этой комбинации в других когортах данного исследования и от новых данных о комбинации соторасиба.

[129] Когорта Е (когорта с введением два раза в сутки [BID]): не подвергавшийся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} метастатический колоректальный рак с мутацией *KRAS G12C*, ранее подвергавшийся лечению с помощью фторпиримидина, оксалиплатина, иринотекана и антиангиогенного средства, и при MSI-Н подвергавшийся лечению с помощью CPI, если он одобрен в регионе (n=до 40). Открытие этой когорты будет зависеть от активности соторасиба и панитумумаба в других когортах данного исследования и от новых данных о монотерапии соторасиба и его комбинации.

[130] Когорта Н: не подвергавшийся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} рак поджелудочной железы с мутацией *KRAS G12C*, подвергавшийся лечению с помощью по меньшей мере одного вида предшествующей терапии метастатического заболевания или при отказе от стандартного лечения путем химиотерапии или при несоответствии требованиям для стандартного лечения путем химиотерапии (n=до 40).

[131] Когорты расширения дозы для соторасиба+панитумумаб+FOLFIRI

[132] Когорта F: не подвергавшийся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} метастатический колоректальный рак с мутацией *KRAS G12C*, не подвергавшийся лечению с помощью предшествующей терапии метастатического заболевания (n=до 40).

[133] Когорта G: не подвергавшийся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} метастатический колоректальный рак с мутацией *KRAS G12C*, подвергавшийся лечению с помощью по меньшей мере одного вида предшествующей терапии метастатического заболевания.

[134] Для продолжения включения в исследование в соответствующую когорту должно наблюдаться по меньшей мере 2 ответа у первых 20 субъектов в когортах A, C, E, F, G или H в части 2. В части 2 будет подтверждена безопасность и оценены показатели предварительной противоопухолевой активности соторасиба в комбинации с панитумумабом и соторасиба в комбинации с панитумумабом и FOLFIRI.

[135] В целом в исследовании как в части 1, так и в части 2 будут участвовать примерно 310 субъектов.

[136] Часть 1: исследование дозы

[137] Первичная цель части 1 заключается в оценке безопасности и переносимости соторасиба в комбинации с панитумумабом и соторасиба в комбинации с панитумумабом плюс FOLFIRI. Соответственно, первичная конечная точка будет включать оценку дозолIMITИРУЮЩИХ токсических эффектов, нежелательных явлений, возникающих во время лечения и связанных с лечением.

[138] Часть 1, когорта A

[139] - Уровень дозы 1: общая суточная доза 960 мг соторасиба перорально+6 мг/кг панитумумаба IV в сутки 1 Q2W.

[140] - Уровень дозы -1: общая суточная доза 720 мг соторасиба перорально+6 мг/кг панитумумаба IV в сутки 1 Q2W.

[141] - Уровень дозы -2: общая суточная доза 480 мг соторасиба перорально+6 мг/кг панитумумаба IV в сутки 1 Q2W.

[142] Если уровень дозы 1 не переносится и, как предполагается, в первую очередь, вследствие токсичности панитумумаба (такой как сыпь, паронихия и т. д.), можно изучить дозу панитумумаба, составляющую 3 мг/кг, IV в сутки 1 Q2W со снижением дозы соторасиба или без него.

[143] Часть 1, когорта B

[144] Уровень дозы 1: общая суточная доза соторасиба при пероральном приеме, установленная в когорте A части 1, + 6 мг/кг панитумумаба IV (или 3 мг/кг, если это доза, установленная в когорте A части 1) в сутки 1 Q2W ± 180 мг/м² иринотекана в сутки 1, 400 мг/м² лейковорина в сутки 1 и 400 мг/м² 5-FU посредством болюсного IV-введения в сутки 1 и 2400 мг/м² путем непрерывной IV-инфузии (IVCI) на протяжении 46-48 часов, начиная с суток 1, при приеме Q2W. Для исследовательских центров, где вместо рацемического лейковорина применяют леволейковорин, доза леволейковорина составит 200 мг/м².

[145] Уровень дозы -1: общая суточная доза соторасиба при пероральном приеме, установленная в когорте A части 1, + 6 мг/кг панитумумаба IV (или 3 мг/кг, если это доза, установленная в когорте A части 1) в сутки 1 Q2W ± 180 мг/м² иринотекана в сутки 1 и

2400 мг/м² 5-FU путем непрерывной IV-инфузии (IVCI) на протяжении 46-48 часов, начиная с суток 1, при приеме Q2W.

[146] Уровень дозы -2: общая суточная доза соторасиба при пероральном приеме, установленная в когорте А части 1, + 6 мг/кг панитумумаба IV (или 3 мг/кг, если это доза, установленная в когорте А части 1) в сутки 1 Q2W ± 150 мг/м² иринотекана в сутки 1 и 2400 мг/м² 5-фторурацила путем непрерывной IV-инфузии (IVCI) на протяжении 46-48 часов, начиная с суток 1, при приеме Q2W.

[147] Часть 2. Расширение дозы для соторасиба+панитумумаб (и+FOLFIRI, только когорты F и G)

[148] Первичная цель части 2 заключается в оценке безопасности и предварительной противоопухолевой активности соторасиба в комбинации с панитумумабом при не подвергавшемся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} метастатическом CRC с мутацией *KRAS G12C*, подвергавшемся предшествующей химиотерапии и лечению с помощью антиангиогенного средства, а при MSI-H подвергавшемся лечению с помощью CPI, если он одобрен в регионе (когорты А и Е); при любых распространенных солидных опухолях с мутацией *KRAS G12C* с предшествующим воздействием ингибитора KRAS G12C и прогрессированием заболевания при таком лечении (когорта В); при не подвергавшемся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} NSCLC с мутацией *KRAS G12C*, подвергавшемся лечению с помощью по меньшей мере 1 вида предшествующей системной терапии (когорта С); и при не подвергавшемся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} метастатическом CRC с мутацией *KRAS G12C*, подвергавшемся лечению с помощью не более чем 1 предшествующей линии терапии метастатического заболевания (когорта D); и при не подвергавшемся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} метастатическом раке поджелудочной железы с мутацией *KRAS G12C*, подвергавшемся лечению с помощью по меньшей мере 1 предшествующего средства лечения распространенного заболевания или при отказе от стандартного лечения путем химиотерапии или несоответствии требованиям для стандартного лечения путем химиотерапии (когорта H). Соторасиб в комбинации с панитумумабом и FOLFIRI также будут оценивать при не подвергавшемся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} метастатическом CRC с мутацией *KRAS G12C*, не подвергавшемся лечению с помощью предшествующей терапии метастатического заболевания (когорта F) и по меньшей мере одного вида предшествующей терапии метастатического заболевания (когорта G).

[149] Частота объективного ответа (ORR) согласно измерению по RECIST 1.1 обеспечит предоставление первоначального доказательства противоопухолевой активности и будет включена в качестве вторичной конечной точки в эту часть исследования. Другие связанные показатели эффективности, включая PFS, продолжительность ответа, частоту контроля заболевания и время до развития ответа, обеспечат предоставление дополнительного подтверждающего доказательства противоопухолевой активности и будут включены в качестве вторичных конечных точек.

[150] Когорта А: не подвергавшийся воздействию ингибитора KRAS^{G12C}

метастатический колоректальный рак с мутацией *KRAS G12C*, ранее подвергавшийся лечению с помощью фторпиримидина, оксалиплатина, иринотекана и антиангиогенного средства, а при MSI-H подвергавшийся лечению с помощью CPI, если он одобрен в регионе, общая суточная доза соторасиба, установленная в когорте А части 1 данного исследования, перорально+6 мг/кг (или 3 мг/кг, если это доза, установленная в когорте А части 1) панитумумаба IV в сутки 1 Q2W.

[151] Когорта В: любая солидная опухоль с мутацией *KRAS G12C*, рефрактерная в отношении терапии с использованием ингибитора $KRAS^{G12C}$, общая суточная доза соторасиба, установленная в когорте А части 1 данного исследования, перорально+6 мг/кг (или 3 мг/кг, если это доза, установленная в когорте А части 1) панитумумаба IV в сутки 1 Q2W.

[152] Когорта С: не подвергавшийся воздействию ингибитора $KRAS^{G12C}$ NSCLC с мутацией *KRAS G12C*, подвергавшийся лечению с помощью по меньшей мере 1 вида предшествующей системной терапии, общая суточная доза соторасиба, установленная в когорте А части 1 данного исследования, перорально+6 мг/кг (или 3 мг/кг, если это доза, установленная в когорте А части 1) панитумумаба IV в сутки 1 Q2W.

[153] Когорта D: не подвергавшийся воздействию ингибитора $KRAS^{G12C}$ метастатический CRC с мутацией *KRAS G12C*, подвергавшийся лечению с помощью не более чем 1 предшествующей линии терапии метастатического заболевания, общая суточная доза соторасиба, установленная в когорте А части 1 данного исследования, перорально+6 мг/кг (или 3 мг/кг, если это доза, установленная в когорте А части 1) панитумумаба IV в сутки 1 Q2W. Открытие этой когорты будет зависеть от активности этой комбинации в других когортах данного исследования и от новых данных о комбинации соторасиба.

[154] Когорта E (когорта BID): не подвергавшийся воздействию ингибитора $KRAS^{G12C}$ метастатический колоректальный рак с мутацией *KRAS G12C*, ранее подвергавшийся лечению с помощью фторпиримидина, оксалиплатина, иринотекана и антиангиогенного средства, а при MSI-H подвергавшийся лечению с помощью CPI, если он одобрен в регионе, у субъектов, получающих соторасиб согласно графику введения доз BID, общая суточная доза соторасиба, установленная в когорте А части 1 данного исследования, перорально+6 мг/кг (или 3 мг/кг, если это доза, установленная в когорте А части 1) панитумумаба IV в сутки 1 Q2W. Открытие этой когорты будет зависеть от активности соторасиба и панитумумаба в других когортах данного исследования и от новых данных о монотерапии соторасиба и его комбинации.

[155] Когорта H: не подвергавшийся воздействию ингибитора $KRAS^{G12C}$ рак поджелудочной железы с мутацией *KRAS G12C*, подвергавшийся лечению с помощью по меньшей мере одного вида предшествующей терапии метастатического заболевания или при отказе от стандартного лечения путем химиотерапии или при несоответствии требованиям для стандартного лечения путем химиотерапии, общая суточная доза соторасиба, установленная в когорте А части 1 данного исследования, перорально с 6

мг/кг (или 3 мг/кг, если это доза, установленная в когорте А части 1) панитумумаба IV в сутки 1 Q2W.

[156] Когорта F: не подвергавшийся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} метастатический колоректальный рак с мутацией *KRAS G12C*, не подвергавшийся лечению с помощью предшествующей терапии метастатического заболевания, общая суточная доза соторасиба, установленная в когорте В части 1 данного исследования, перорально+6 мг/кг (или 3 мг/кг, если это доза, установленная в когорте В части 1) панитумумаба IV в сутки 1 Q2W+FOLFIRI в дозе, установленной в когорте В части 1.

[157] Когорта G: не подвергавшийся воздействию ингибитора KRAS^{G12C} метастатический CRC с мутацией *KRAS G12C*, подвергавшийся лечению с помощью по меньшей мере одного вида предшествующей терапии метастатического заболевания, общая суточная доза соторасиба, установленная в когорте В части 1 данного исследования, перорально+6 мг/кг (или 3 мг/кг, если это доза, установленная в когорте В части 1) панитумумаба IV в сутки 1 Q2W+FOLFIRI в дозе, установленной в когорте В части 1.

[158] Продолжительность данного исследования для субъектов составит примерно 3 года. Продолжительность скрининга составляет до 28 дней. Запланированная продолжительность лечения субъекта будет составлять время до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Ожидается, что продолжительность лечения отдельного субъекта составит примерно 8 месяцев с последующим визитом с целью наблюдения для оценки безопасности (SFU), который происходит через 30 (+ 3) суток после приема последней дозы исследуемого продукта или средств терапии, предусмотренных протоколом. За субъектами будут наблюдать до момента анализа PFS или 3 года после включения последнего субъекта, в зависимости от того, что наступит позже.

[159] Краткое изложение критериев отбора субъектов:

[160] взрослые субъекты (≥ 18 лет) с метастатическими распространенными солидными опухолями с мутацией *KRAS G12C* по данным молекулярного тестирования образцов биопсии опухоли и получившие по меньшей мере 1 вид предшествующей системной терапии распространенного заболевания будут отобраны для участия в исследовании в когортах А и В части 1 и когортах А - Е и Н части 2. Субъекты из когорты F части 2 не могли получать предшествующую терапию метастатического заболевания. Субъекты в когорте G части 2 должны были получить по меньшей мере один вид предшествующей терапии метастатического заболевания. Критерии отбора в когорту исследования являются следующими.

[161] Когорта А части 1. - Патоморфологически подтвержденный метастатический колоректальный рак с мутацией *KRAS G12C*, идентифицированной посредством молекулярного тестирования, проведенного в соответствии с требованиями страны. В Соединенных Штатах Америки этот тест должен проводиться в лаборатории, сертифицированной согласно Поправкам к программам усовершенствования клинических

лабораторных исследований (CLIA). - У субъектов должна отсутствовать потребность в снижении дозы или непереносимость ингибитора KRAS^{G12C}, если они в прошлом получали лечение с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. Минимум 2 субъекта должны быть не подвергавшимися воздействию ингибитора KRAS^{G12C} на каждом уровне дозы. - Субъекты должны были получить по меньшей мере 1 вид предшествующего лечения распространенного заболевания.

[162] Когорта В части 1. - Патоморфологически подтвержденный метастатический колоректальный рак с мутацией *KRAS G12C*, идентифицированной посредством молекулярного тестирования, проведенного в соответствии с требованиями страны. В Соединенных Штатах этот тест должен проводиться в лаборатории, сертифицированной согласно CLIA. - У субъектов должна отсутствовать потребность в снижении дозы или непереносимость ингибитора KRAS^{G12C}, если они в прошлом получали лечение с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. Минимум 2 субъекта должны быть не подвергавшимися воздействию ингибитора KRAS^{G12C} на каждом уровне дозы. - Если субъект получал предшествующее лечение с помощью FOLFIRI, у субъектов должна отсутствовать потребность в снижении дозы любого компонента схемы FOLFIRI по причине токсичности. - Субъекты должны были получить по меньшей мере 1 вид предшествующего лечения распространенного заболевания.

[163] Когорта А части 2. - Патоморфологически подтвержденный метастатический колоректальный рак с мутацией *KRAS G12C*, идентифицированной посредством молекулярного тестирования, проведенного в соответствии с требованиями страны. В Соединенных Штатах этот тест должен проводиться в лаборатории, сертифицированной согласно CLIA. - Субъекты могли в прошлом не получать лечение с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. - У субъектов должно наблюдаться прогрессирование после получения фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана, а также антиангиогенного средства. - Для субъектов с опухолями, которые, как известно, характеризуются как MSI-H, требуется предшествующая терапия с помощью CPI, если они были клинически способны получить CPI, и если одно из этих средств одобрено для данного показания в регионе или стране.

[164] Когорта В части 2. - Патоморфологически подтвержденная метастатическая распространенная солидная опухоль с мутацией *KRAS G12C*, идентифицированной посредством молекулярного тестирования, проведенного в соответствии с требованиями страны. В Соединенных Штатах этот тест должен проводиться в лаборатории, сертифицированной согласно CLIA. - У субъектов в прошлом должна отсутствовать непереносимость ингибитора KRAS^{G12C}. - Если субъекту ранее требовалось снижение дозы соторасиба, субъект может быть отобран с одобрения медицинского наблюдателя, если исследователь считает, что лечение может быть полезным, и если предыдущее снижение дозы было вызвано токсичностью, которая, по мнению исследователя, может быть не связана с соторасибом. - У субъектов должно наблюдаться прогрессирование в ходе лечения или в пределах 2 месяцев после последней дозы ингибитора KRAS^{G12C}. - Субъекты должны были получить по меньшей мере 1 средство предшествующего лечения

распространенного заболевания, и по меньшей мере 1 из средств предшествующего лечения должно включать ингибитор KRAS^{G12C}.

[165] Когорта С части 2. - Патоморфологически подтвержденный метастатический NSCLC с мутацией *KRAS G12C*, идентифицированной посредством молекулярного тестирования, проведенного в соответствии с требованиями страны. В Соединенных Штатах этот тест должен проводиться в лаборатории, сертифицированной согласно CLIA. - Субъекты могли в прошлом не получать лечение с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. - Субъекты должны были получить по меньшей мере 1 вид предшествующего лечения распространенного заболевания.

[166] Когорта D части 2. - Патоморфологически подтвержденный метастатический CRC с мутацией *KRAS G12C*, идентифицированной посредством молекулярного тестирования, проведенного в соответствии с требованиями страны. В Соединенных Штатах этот тест должен проводиться в лаборатории, сертифицированной согласно CLIA. - Субъекты могли в прошлом не получать лечение с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. - Субъекты должны были получить лечение согласно 1 и не более 1 предшествующей схеме метастатического заболевания.

[167] Когорта E части 2 (введение доз BID). - Патоморфологически подтвержденный метастатический колоректальный рак с мутацией *KRAS G12C*, идентифицированной посредством молекулярного тестирования, проведенного в соответствии с требованиями страны. - Субъекты могли в прошлом не получать лечение с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. - У субъектов должно наблюдаться прогрессирование после получения фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана, а также антиангиогенного средства. - Для субъектов с опухолями, которые, как известно, характеризуются как MSI-H, требуется предшествующая терапия с помощью средства терапии на основе антитела к PD1, если они были клинически способны получить средство терапии на основе антитела к PD1, и если одно из этих средств одобрено для данного показания в регионе или стране.

[168] Когорта H части 2. - Патоморфологически подтвержденный метастатический рак поджелудочной железы с мутацией *KRAS G12C*, идентифицированной посредством молекулярного тестирования, проведенного в соответствии с требованиями страны. В Соединенных Штатах этот тест должен проводиться в лаборатории, сертифицированной согласно CLIA. - Субъекты могли в прошлом не получать лечение с помощью ингибитора KRAS^{G12C}. - Субъекты должны были получить по меньшей мере 1 вид предшествующего лечения метастатического заболевания или отказаться от стандартного лечения путем химиотерапии, или стандартное лечение путем химиотерапии противопоказано. - Неoadьювантная или адьювантная терапия будет считаться линией терапии метастатического заболевания, если у субъекта наблюдалось прогрессирование в ходе проведения неoadьювантной или адьювантной терапии или в пределах 6 месяцев после завершения терапии.

[169] Когорта F части 2. - Патоморфологически подтвержденный метастатический

CRC с мутацией *KRAS G12C*, идентифицированной посредством молекулярного тестирования, проведенного в соответствии с требованиями страны. - Субъекты могли в прошлом не получать лечение с помощью ингибитора *KRAS^{G12C}*. - Субъекты могли не получать никакой предшествующей системной терапии метастатического заболевания.

[170] Когорта G части 2. - Патоморфологически подтвержденный метастатический CRC с мутацией *KRAS G12C*, идентифицированной посредством молекулярного тестирования, проведенного в соответствии с требованиями страны. - Субъекты могли в прошлом не получать лечение с помощью ингибитора *KRAS^{G12C}*. - Субъекты должны были получить по меньшей мере один вид предшествующей системной терапии метастатического заболевания.

[171] Субъекты должны быть готовы пройти биопсию опухоли перед лечением и биопсию опухоли во время лечения, если это клинически осуществимо. Если биопсия опухоли перед лечением неосуществима с медицинской точки зрения или если в образце недостаточно ткани для тестирования, субъекты должны быть готовы предоставить архивные образцы опухолевой ткани (образцы, фиксированные формалином и залитые в парафин [FFPE]), собранные в пределах последних 5 лет, если таковые имеются. Субъектам с предшествующей молекулярно подтвержденной мутацией *KRAS G12C*, у которых нет доступной архивной ткани, может быть разрешено участвовать в исследовании без проведения биопсии опухоли по согласованию с исследователем и медицинским наблюдателем, если биопсия опухоли клинически неосуществима.

[172] Критерии оценки измеримого заболевания согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST вер. 1.1).

[173] Показатель общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), соответствующий 2 или меньше.

[174] Ожидаемая продолжительность жизни, составляющая > 3 месяцев, по мнению исследователя.

[175] Способность принимать пероральные лекарственные препараты и готовность ежедневно фиксировать соблюдение режима применения исследуемого продукта.

[176] Скорректированный интервал QT (QTc) ≤ 470 мс для женщин и ≤ 450 мс для мужчин (на основе среднего значения трех повторностей скрининговой электрокардиограммы).

[177] Субъекты имеют адекватную гематологическую, почечную и печеночную функцию и свертываемость крови. Адекватные показатели гематологических лабораторных исследований являются следующими: - абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, - количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л, - гемоглобин ≥ 9 г/дл.

[178] Адекватные показатели лабораторных исследований почек включают измеренный клиренс креатинина или расчетную скорость клубочковой фильтрации на основе способа расчета согласно "Модификации диеты при заболевании почки" (MDRD), составляющую ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

[179] Адекватные показатели лабораторных исследований печени являются следующими: - AST < 2,5 x верхняя граница нормы (ULN) (при наличии метастазов в печени, ≤ 5 x ULN), - ALT < 2,5 x ULN (при наличии метастазов в печени, ≤ 5 x ULN), - общий билирубин < 1,5 x ULN (< 2,0 x ULN для части 1: когорты А, часть 2: когорты А - Е и когорты Н), - общий билирубин ≤ 1 x ULN для части 1: когорты В, и части 2: когорты F и когорты G.

[180] Адекватные показатели лабораторных исследований свертываемости крови являются следующими: - протромбиновое время (PT) или активированное частичное тромбопластиновое время (PTT) или активированное PTT < 1,5 x ULN, ИЛИ Международное нормализованное отношение (INR) < 1,5 x ULN или в пределах целевого диапазона, если проводится профилактическая антикоагулянтная терапия.

[181] Критерии исключения.

[182] Связанные с заболеванием

[183] Первичная опухоль головного мозга.

[184] Активные метастазы в головном мозге и/или карциноматозный менингит из опухолей, не относящихся к опухолям головного мозга. Фраза "активные метастазы в головном мозге", применяемая в данном документе, относится к раку, который распространился из исходной (первичной, не относящейся к головному мозгу) опухоли в головной мозг. Активные метастазы в головном мозге могут быть оценены по наличию внутричерепных очагов поражения. Следует понимать, что хотя слово "метастазы" употребляется во множественном числе, пациенты, у которых наблюдается только один внутричерепной очаг поражения в соответствии с критериями, указанными ниже, являются пациентами, которые имеют "активные метастазы в головном мозге". В некоторых вариантах осуществления пациент с активными метастазами в головном мозге имеет по меньшей мере один измеримый внутричерепной очаг поражения размером > 5 мм. В некоторых вариантах осуществления пациент с активными метастазами в головном мозге имеет по меньшей мере один измеримый внутричерепной очаг поражения размером > 5 мм, но < 10 мм. В некоторых вариантах осуществления пациент с активными метастазами в головном мозге имеет по меньшей мере один измеримый внутричерепной очаг поражения размером > 10 мм. Пациент не считается пациентом с активными метастазами в головном мозге, если у него были метастазы в головном мозге или он получил лучевую терапию, закончившуюся за по меньшей мере 4 недели до суток 1 исследования, и его отбирают, если он соответствует всем следующим критериям: а) остаточные неврологические симптомы степени более или равно 2; б) на стабильных дозах дексаметазона, если применимо, и с) последующая MRI, выполненная в пределах 30 суток, не продемонстрировала появление новых очагов поражения. Для определения степени любого неврологического симптома, связанного с внутричерепным очагом поражения, см. Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE), опубликованные 27 ноября 2017 г. Национальным институтом рака, включенные в данный документ посредством ссылки

во всей своей полноте.

[185] Другие медицинские состояния

[186] Анамнез или наличие гематологических злокачественных новообразований, если только не проводилось радикальное лечение без признаков заболевания в течение ≥ 2 года.

[187] Другие злокачественные новообразования в анамнезе за последние 2 года, за следующими исключениями: - злокачественное новообразование, лечение которого проводилось с лечебной целью, при отсутствии какого-либо известного активного заболевания в течение более или равно 2 лет до включения в исследование, и лечащий врач считает, что оно имеет низкий риск рецидива; - подвергнутый адекватному лечению рак кожи, не являющийся меланомой, или злокачественное лентиго без признаков заболевания; - подвергнутая адекватному лечению карцинома шейки матки *in situ* без признаков заболевания; - подвергнутая адекватному лечению протоковая карцинома молочной железы *in situ* без признаков заболевания; - интраэпителиальная неоплазия предстательной железы без признаков рака предстательной железы; - подвергнутая адекватному лечению уротелиальная папиллярная неинвазивная карцинома или карцинома *in situ*.

[188] Инфаркт миокарда в пределах 6 месяцев после суток 1 исследования, симптоматическая застойная сердечная недостаточность (согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации выше класса II), нестабильная стенокардия или сердечная аритмия, требующая медикаментозного лечения.

[189] Заболевания желудочно-кишечного (GI) тракта, вызывающие невозможность приема пероральных препаратов, синдром мальабсорбции, необходимость IV-питания, неконтролируемые воспалительные заболевания GI (например, болезнь Крона, язвенный колит).

[190] Исключение инфекции гепатита на основании следующих результатов и/или критериев: - положительный результат теста на поверхностный антиген гепатита В (HepBsAg) (указывает на хронический гепатит В или недавний острый гепатит В); - отрицательный результат теста на HepBsAg с положительным результатом теста на антитело к коровому антигену гепатита В; - положительный результат теста на антитело к вирусу гепатита С: необходимо определить РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), выявляемая РНК вируса гепатита С позволяет предположить хронический гепатит С.

[191] Известный положительный результат теста на вирус иммунодефицита человека (HIV).

[192] Интерстициальный пневмонит или фиброз легких в анамнезе или признаки интерстициального пневмонита или фиброза легких.

[193] Невозможность прервать прием аспирина или других нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAID), за исключением дозы аспирина, составляющей $\leq 1,3$ г в день, на 5-дневный период (8-дневный период для средств

длительного действия, таких как пироксикам).

[194] Имеет активную инфекцию, требующую системной терапии.

[195] Предшествующая/сопутствующая терапия

[196] Противоопухолевая терапия (химиотерапия, терапия с использованием антител, молекулярная таргетная терапия, ретиноидная терапия, гормональная терапия [за исключением субъектов с раком молочной железы в анамнезе, получающих адьювантную гормональную терапию] или исследуемое средство, за исключением соторасиба) в пределах 28 суток от суток 1 исследования; целенаправленно воздействующие малые молекулы-ингибиторы в пределах 14 суток от суток 1 исследования, если только не прошло по меньшей мере 5 периодов полужизни. Для когорты В части 2 не существует требований относительно минимального времени после приема последней дозы соторасиба при условии, что все токсические эффекты, связанные с соторасибом, были устранены до степени 1 или ниже.

[197] Терапевтическая или паллиативная лучевая терапия в пределах 2 недель от суток 1 исследования. Субъекты должны восстановиться от всех токсических эффектов, связанных с лучевой терапией, до степени 1 или ниже в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений (СТСАЕ) версии 5.0.

[198] Получена лучевая терапия легких в дозе > 30 Гр в пределах 6 месяцев от первой дозы исследуемого средства лечения.

[199] Получено кумулятивное облучение до > 25% костного мозга для когорты В части 1, когорты F и когорты G части 2.

[200] Известный дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы для когорты В части 1, когорты F и когорты G части 2.

[201] Известная гомозиготность по УДФ-глюкуронозилтрансферазе 1A1 (UGT1A1)*28 или болезнь Жильбера для когорты В части 1, когорты F и когорты G части 2.

[202] Применение известных чувствительных к цитохрому P450 (CYP) 3A4 субстратов или субстратов Р-гликопротеина (P-gp) (например, с узким терапевтическим окном) в пределах 14 суток или 5 периодов полужизни субстрата CYP3A4 или P-gp или его основного активного метаболита, в зависимости от того, что из них дольше, до начала терапии. Субстраты, чувствительные к CYP3A4, включают абемациклиб, буспирон, изавуконазол, ридафоролимус, АВТ-384, каправирин, итацитиниб, саквинавир, акалабрутиниб, касопитант, ивабрадин, силденафил, алфентанил, кобиметиниб, ивакафтор, симепревир, алиспоривир, кониваптан, L-771688, симвастатин, алморексант, данопревир, левометадил (LAAM), сиролимус, альфа-дигидроэргокриптин, дарифенацин, ломитапид, такролимус, аплавирок, дарунавир, лопинавир, терфенадин, апрепитант, дазатиниб, ловастатин, тикагрелор, асунапревир, дронедарон, лумефантрин, тилидин, атазанавир, эбастин, луразидон, типранавир, аторвастатин, элетриптан, маравирок, толваптан, аванафил, элиглулат (у субъектов с медленным метаболизмом (PM) CYP2D6), мидазолам, триазолам, AZD1305, элвитегравир, мидостаурин, улипристал, BIRL 355,

энтректиниб, налоксегол, варденафил, блонансерин, эплеренон, нератиниб, венетоклакс, бозутиниб, эверолимус, нисолдипин, викривирок, брекканавир, фелодипин, паритапревир, вилаприсан, бротизолам, ибрутиниб, пероспирон, воклоспорин, будесонид, индинавир и кветиапин. Субстраты P-гр с узким терапевтическим окном включают дигоксин, эверолимус, циклоспорин, такролимус, сиролимус и винкристин. Чувствительные к P450 (CYP) 3A4 субстраты с узким терапевтическим окном включают алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, такролимус и сиролимус.

[203] Применение сильных индукторов CYP3A4 (включая растительные добавки, такие как зверобой) в течение 14 суток или 5 периодов полужизни (в зависимости от того, что из них дольше) до начала терапии. Сильные индукторы CYP3A4 включают омбитасвир и паритапревир, ритонавир и дасабувир, индинавир и ритонавир, типранавир и ритонавир, ритонавир, кобицистат, кетоконазол, тролеандомицин, теллапревир, данопревир и ритонавир, элвитегравир и ритонавир, саквинавир и ритонавир, лопинавир и ритонавир, итраконазол, индинавир, вориконазол, мифепристон, мибефрадил, LCL161, кларитромицин, джозамицин, лонафарниб, позаконазол, телитромицин, грейпфрутовый сок DS3, кониваптан, тукатиниб, нефазодон, церитиниб, нелфинавир, саквинавир, рибоциклиб, идедалисиб и боцепревир.

[204] Применение известных ингибиторов CYP3A4 или UGT1A1 за по меньшей мере 1 неделю до начала терапии с использованием иринотекана (только для когорты В части 1 и когорты F и когорты G части 2). Ингибиторы UGT1A1 включают кетоконазол, атазанавир, гемфиброзил и индинавир.

[205] Неустраненные токсические эффекты предшествующей противоопухолевой терапии, определяемые как отсутствие устранения до степени 0 или 1 или до уровней, продиктованных критериями отбора, за исключением алопеции (или любой допускаемой степени) согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE) версии 5.0. Токсические эффекты степени 2 или 3 предшествующей противоопухолевой терапии, которые считаются необратимыми [определяются как присутствующие и стабильные в течение > 6 месяцев], такие как оксалиплатин-индуцированная нейропатия, могут быть допустимыми, если они не описаны иным образом в критериях исключения И есть согласие на допуск как исследователя, так и спонсора.

[206] Субъект не может получать ни йодированное контрастное вещество для СТ-сканирований, ни гадолиний-содержащее контрастное вещество для MRI-сканирований.

[207] Опыт предшествующих/текущих клинических исследований

[208] В настоящее время проводят лечение в другом исследовании исследуемого устройства или лекарственного средства, или прошло менее 28 суток с момента последнего вмешательства в другом(-их) исследовании(-ях) исследуемого устройства или лекарственного средства, за исключением исследований соторасиба, при которых не требуется минимального времени с момента приема последней дозы соторасиба при

условии, что все токсические эффекты, связанные с соторасибом, устранялись до степени 1 или ниже. Другие исследовательские процедуры при участии в этом исследовании исключены.

[209] Другие исключения

[210] Субъект имеет известную чувствительность к любому из продуктов или компонентов, подлежащих введению в ходе введения доз.

[211] Субъекту в прошлом требовалось снижение дозы или отсрочка введения дозы панитумумаба по причине токсичности.

[212] Для субъектов из когорты В части 1 и когорты F и когорты G части 2 субъекту требовалось снижение дозы или отсрочка введения дозы 5-фторурацила или иринотекана в любой предшествующей схеме химиотерапии в прошлом по причине токсичности, насколько известно исследователю.

[213] Насколько известно субъекту и исследователю, субъект, скорее всего, не сможет завершить все требуемые протоколом визиты или процедуры исследования и/или соблюдать все требуемые процедуры исследования (например, оценку клинических исходов).

[214] Анамнез или свидетельство любого другого клинически значимого нарушения, состояния или заболевания (за исключением описанных выше), которые могут представлять риск для безопасности субъекта или мешать оценке, процедурам или завершению исследования.

[215] Субъект женского пола, способный к деторождению, с положительным тестом на беременность, оцененным при скрининге с помощью сывороточного теста на беременность и/или теста мочи на беременность.

[216] Субъект женского пола является беременным, или кормящим грудью, или планирующим забеременеть или кормить грудью во время лечения и в течение еще 7 суток после приема последней дозы соторасиба.

[217] Субъект женского пола является беременным, или находится в периоде лактации/кормления грудью, или планирующим забеременеть или кормить грудью во время лечения и в течение еще 2 месяцев после приема последней дозы панитумумаба.

[218] Субъект женского пола является беременным, или находится в периоде лактации/кормления грудью, или планирующим забеременеть или кормить грудью во время лечения и в течение еще 6 месяцев после приема последней дозы FOLFIRI.

[219] Субъекты женского пола, способные к деторождению, не желающие применять 1 высокоэффективный способ контрацепции во время лечения и в течение еще 7 суток после приема последней дозы соторасиба.

[220] Субъекты женского пола, способные к деторождению, не желающие применять 1 высокоэффективный способ контрацепции во время лечения и в течение еще 2 месяцев после приема последней дозы панитумумаба.

[221] Субъекты женского пола, способные к деторождению, не желающие применять 1 высокоэффективный способ контрацепции во время лечения и в течение еще

6 месяцев после приема последней дозы FOLFIRI.

[222] Субъекты мужского пола, находящиеся в отношениях с партнершей-женщиной, способной к деторождению, которые не желают практиковать половое воздержание (воздерживаться от гетеросексуальных контактов) или применять противозачаточные средства во время лечения и в течение еще 7 суток после приема последней дозы соторасиба.

[223] Субъекты мужского пола, находящиеся в отношениях с беременной партнершей, которые не желают практиковать воздержание или применять презерватив во время лечения и в течение еще 7 суток после приема последней дозы соторасиба.

[224] Субъекты мужского пола, не желающие воздерживаться от донорства спермы во время лечения и в течение еще 7 суток после приема последней дозы соторасиба.

[225] Субъекты мужского пола, находящиеся в отношениях с партнершей-женщиной, способной к деторождению, которые не желают практиковать половое воздержание (воздерживаться от гетеросексуальных контактов) или применять противозачаточные средства во время лечения и в течение еще 6 месяцев после приема последней дозы FOLFIRI.

[226] Субъекты мужского пола, находящиеся в отношениях с беременной партнершей или партнершей, которые не желают практиковать воздержание или применять презерватив во время лечения и в течение еще 6 месяцев после приема последней дозы FOLFIRI.

[227] Субъекты мужского пола, не желающие воздерживаться от донорства спермы во время лечения и в течение еще 6 месяцев после приема последней дозы FOLFIRI.

[228] Цели и конечные точки

Цели	Конечные точки
Первичные	
<p>Оценить безопасность и переносимость соторасиба в комбинации с панитумумабом у взрослых субъектов с распространенными солидными опухолями с мутацией <i>KRAS G12C</i>.</p> <p>Оценить безопасность и переносимость соторасиба в комбинации с панитумумабом и FOLFIRI у взрослых субъектов с распространенным колоректальным раком с мутацией <i>KRAS G12C</i>.</p>	<p>Дозолимитирующие токсические эффекты, нежелательные явления, возникающие в ходе лечения и нежелательные явления, связанные с лечением, и изменения основных показателей жизненно-важных функций, электрокардиограмм (ECG) и клинических лабораторных тестов</p>
Вторичные	

<p>Оценить противоопухолевую активность соторасиба в комбинации с панитумумабом у взрослых субъектов с распространенным колоректальным раком с мутацией <i>KRAS G12C</i>.</p> <p>Оценить противоопухолевую активность соторасиба в комбинации с панитумумабом у взрослых субъектов с распространенными солидными опухолями с мутацией <i>KRAS G12C</i>, рефрактерными в отношении терапии с использованием ингибиторов <i>KRAS G12C</i>.</p> <p>Оценить противоопухолевую активность соторасиба в комбинации с панитумумабом у взрослых субъектов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) с мутацией <i>KRAS G12C</i>.</p> <p>Оценить противоопухолевую активность соторасиба в комбинации с панитумумабом плюс FOLFIRI у взрослых субъектов с распространенным колоректальным раком с мутацией <i>KRAS G12C</i>.</p>	<p>Частоту объективного ответа (ORR), частоту контроля заболевания (DCR), продолжительность ответа (DOR), время до развития ответа (TTR), общую выживаемость (OS), выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) измеряют с помощью компьютерной томографии (СТ) или магнитно-резонансной визуализации (MRI) и оценивают в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1 (RECIST 1.1).</p>
<p>Охарактеризовать фармакокинетику (ПК) соторасиба в комбинации с панитумумабом и в комбинации с панитумумабом и FOLFIRI у взрослых субъектов с распространенными солидными опухолями с мутацией <i>KRAS G12C</i></p>	<p>Фармакокинетические параметры соторасиба, включая без ограничения максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}), время достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}) и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC)</p>
Исследовательские	
<p>Исследовать потенциальные биомаркеры с помощью биохимического и/или генетического анализа образцов крови</p>	<p>Количественная оценка экспрессии биомаркеров на уровнях белка, РНК и ДНК, при необходимости, в образцах</p>

и/или опухолевой ткани	крови и/или опухоли
Исследовать потенциальное взаимодействие иринотекана и соторасиба	Количественно определить уровни иринотекана и SN-38 в плазме крови

[229] Медикаментозная подготовка в схеме FOLFIRI и вспомогательные лекарственные препараты

[230] Перед введением FOLFIRI все субъекты должны получить противорвотные средства (например, дексаметазон перорально или IV, антагонисты рецептора 5-гидрокситриптамина 3 [5-HT₃]). Противорвотные средства следует применять в день лечения, начиная за по меньшей мере 30 минут до введения иринотекана. Альтернативные и дополнительные противорвотные средства могут быть применены при клинических показаниях по усмотрению исследователя или в соответствии со стандартной практикой учреждения или региона. Профилактическое или терапевтическое введение атропина IV или подкожно при холинергических симптомах может быть применено по усмотрению исследователя или в соответствии со стандартной практикой учреждения или региона.

[231] Поддержку факторами роста можно применять по усмотрению исследователя или в соответствии со стандартной практикой учреждения или региона.

[232] Лекарственные препараты для лечения диареи следует применять по усмотрению исследователя или в соответствии со стандартной практикой учреждения или региона.

[233] Исключенные варианты лечения, медицинские устройства и/или процедуры в течение периода исследования

[234] Противоопухолевая терапия, такая как химиотерапия, терапия с использованием антител, молекулярная таргетная терапия, ретиноидная терапия или гормональная терапия (за исключением субъектов с раком молочной железы, получающих ее в качестве адъювантной терапии).

[235] Сильные индукторы CYP3A4 (включая растительные добавки, такие как зверобой), если только они не одобрены руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем.

[236] Известные субстраты, чувствительные к CYP3A4 и/или P-gp, с узким терапевтическим окном, если только они не одобрены руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем.

[237] Ингибиторы CYP3A4 и/или UGT1A1 (только когорты В части 1, когорты F и когорты G части 2), если только они не одобрены руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем.

[238] - Другие исследуемые средства

[239] Целенаправленно воздействующие на EGFR средства на основе антител, кроме панитумумаба.

[240] Если субъекту необходима паллиативная лучевая терапия или хирургическое вмешательство для контроля боли в течение всего периода исследования, следует приостановить прием всех исследуемых лекарственных средств. Субъекту может быть разрешено возобновить прием исследуемого лекарственного средства после обсуждения с руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем.

[241] Дозолимитирующие токсические эффекты.

[242] Окном дозолимитирующей токсичности (DLT) (т. е. период поддающейся оценке DLT) будет представлять собой первые 28 суток лечения с помощью соторасиба и панитумумаба (начальный цикл 1, сутки 1). Градация АЕ будет основываться на рекомендациях, представленных в СТСАЕ версии 5.0. Субъект будет поддаваться оценке DLT, если субъект завершил окно DLT, как описано выше, и получил $\geq 80\%$ запланированной дозы соторасиба и панитумумаба в пределах первых 28 суток или испытал DLT в любое время в течение окна DLT. DLT определяется как любое нежелательное явление, отвечающее критериям, перечисленным ниже, возникающее во время первого цикла лечения и связанного с соторасибом и/или панитумумабом.

[243] (1) Нежелательное явление, которое приводит к окончательному прекращению лечения любым исследуемым продуктом; (2) фебрильная нейтропения; (3) нейтропеническая инфекция; (4) нейтропения степени 4 любой продолжительности; (5) нейтропения степени 3, продолжающаяся > 7 суток; (6) тромбоцитопения степени 3 в течение > 7 суток; (7) тромбоцитопения степени 3 с кровотечением степени ≥ 2 ; (8) тромбоцитопения степени 4 (9) анемия степени 4 (10) степень 4, рвота или диарея (11) рвота степени 3 или диарея степени 3, продолжающаяся более 3 дней, несмотря на оптимальное медицинское обслуживание; (12) тошнота степени ≥ 3 , продолжающаяся 3 суток или больше, несмотря на оптимальное медицинское обслуживание; (13) повышения уровней ALT или AST степени 3, продолжающееся более 5 суток (только для субъектов без метастазирования в печени на исходном уровне); (14) повышения уровней ALT или AST степени 4 любой продолжительности; (15) повышение уровня билирубина степени ≥ 3 ; (16) любое другое АЕ степени ≥ 3 , за следующими исключениями: - исключение из DLT: утомляемость степени $3 < 1$ недели; - исключение из DLT: кожная токсичность панитумумаба степени 3; - исключение из DLT: бессимптомные нарушения баланса электролитов степени 3, которые длятся < 72 часов, не являются клинически осложненными и устраняются спонтанно или отвечают на медицинские вмешательства; - исключение из DLT: изменение уровня амилазы или липаза степени 3, которое не ассоциировано с симптомами или клиническими проявлениями панкреатита; - исключение из DLT: другие отдельные отклонения от нормы показателей лабораторных исследований, которые, по-видимому, не являются клинически значимыми или вредными для пациента и/или могут быть скорректированы путем замены или модификации (например, лимфопения степени 3, гипоальбуминемия степени 3, гипомагниемиа степени 3); - исключение из DLT: инфузионная реакция степени 3. (17) Любой субъект, отвечающий критериям случая соответствия закону Хая (т. е. тяжелое поражение печени,

вызванное лекарственными средствами [DILI]), будет считаться субъектом с DLT. Случай соответствия закону Хая определяется следующим образом: значения уровня AST или ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ И с уровнем общего билирубина в сыворотке крови (TBL), составляющим $> 2 \times \text{ULN}$, без признаков холестаза и без другой явной альтернативной причины, объясняющей наблюдаемые отклонения от нормы показателей лабораторных исследований, связанные с печенью.

[244] Если у субъекта испытывает DLT в течение периода оценки DLT, исследуемое лечение для этого субъекта следует прекратить. Однако если исследователь считает, что терапия приносит субъекту клиническую пользу, терапию можно возобновить с учетом снижения дозы.

[245] Рекомендации по модификации дозы соторасиба при гематологических и негематологических токсических эффектах.

ТОКСИЧНОСТЬ	Рекомендованное действие	
	Приостановите до тех пор, пока:	Заново начните введение доз:
Тошнота, рвота или диарея степени ≥ 3 продолжительностью более 3 суток, несмотря на оптимальное медицинское обслуживание	Восстановите до степени 1 или ниже или до исходной степени	Возобновите введение доз на 1 дозу меньше ^a
Подозрение на интерстициальное заболевание легких (ILD)/пневмонит любой степени тяжести	ILD/пневмонит подтвержден или исключен	если подтверждено, окончательно прекратите лечение соторасибом. если исключено, заново начните лечение с той же дозы, если другие рекомендации по изменению дозы соторасиба не применимы
Любая другая токсичность, связанная с лекарственным средством, степени $\geq 3^b$	Восстановите до степени 1 или ниже или до исходной степени	Возобновите введение доз на 1 дозу меньше ^a

^a Субъектам может быть возобновлено введение в дозе ниже рекомендуемой дозы для повторного начала после обсуждения с медицинским наблюдателем,

^b для субъектов с гепатотоксичностью, см. ниже.

[246] Если лечение соторасибом приостанавливают, лечение панитумумабом также

следует приостановить.

[247] Уровни снижения дозы соторасиба для контроля токсичности у отдельных субъектов представлены в следующей таблице.

Дозы соторасиба (мг QD)		
Начальная доза	Доза -1	Доза -2
960	480	240

QD=один раз в сутки

[248] Рекомендации по гепатотоксичности в отношении соторасиба: рекомендации по проведению мониторинга и контролю субъектов с увеличенным уровнем AST, ALT или щелочной фосфатазы (ALP) представлены в таблице ниже.

<p>Если соблюдены условия для окончательного прекращения лечения (ниже): Участник подлежит окончательному прекращению лечения</p> <p>AST или ALT > 3 x ULN <u>и</u> INR > 1,5 x ULN (для субъектов, не получающих антикоагулянтную терапию) при отсутствии важных альтернативных причин повышения значений уровней AST/ALT</p> <p>ИЛИ</p> <p>AST или ALT > 3 x ULN <u>и</u> TBL > 2 x ULN при отсутствии важных альтернативных причин повышения значений уровней AST/ALT и/или TBL</p> <p>Если условия не выполняются: исключите другие причины^a</p> <p>Если не удалось выявить какие-либо другие причины и нельзя исключить связь соторасиба с увеличением LFT, следуйте приведенным ниже рекомендациям:</p>			
Степень согласно СТСАЕ	Действие соторасиба	Медикаментозное лечение	Проведение мониторинга и последующее наблюдение
<p>Степень 2 для AST или ALT и ALP ≤ 8 x ULN без клинических симптомов, соответствующих гепатиту (боль/болезненные ощущения в правом подреберье, лихорадка, тошнота,</p>	Продолжите	Рассмотрите возможность назначения стероидов ^b	Тщательно проводите мониторинг биохимических показателей функции печени

	Окончательно прекратите лечение соторасибом	
--	--	--

ALP=щелочная фосфатаза; ALT=аланинаминотрансфераза; AST=аспартатаминотрансфераза; CТCAE=Общие терминологические критерии для нежелательных явлений; INR=международное нормализованное отношение; LFT=биохимический показатель функции печени; TBL=общий билирубин; ULN=верхняя граница нормы. ^a Если повышение уровня AST/ALT, вероятно, связано с применением альтернативного средства, прекратите воздействие этиологического фактора и дождитесь снижения до исходного уровня или степени 1, прежде чем возобновить прием соторасиба. ^b Например: преднизон от 1-2 мг/кг/сутки, эквивалент дексаметазона или эквивалент метилпреднизолона с последующим постепенным снижением дозы. Постепенное снижение дозы может произойти после повторного начала приема соторасиба. ^c Тщательный мониторинг при повторном начале (например, ежесуточные LFT x 2, затем еженедельные x 4). Доза соторасиба может быть увеличена после обсуждения с медицинским наблюдателем. ^d Не существует ограничений на число повторных назначений соторасиба при изолированных повышениях уровней щелочной фосфатазы, которые уменьшаются до исходного уровня или степени 1.

^e Снижение дозы ниже 240 мг не допускается. Субъекты могут заново начать прием той же дозы без снижения дозы.

[249] Реакция гепатотоксичности: субъекты с аномальными лабораторными показателями функции печени (т. е. щелочной фосфатазы (ALP), аспартатаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT), общего билирубина (TBL)) и/или международного нормализованного отношения (INR) и/или с признаками/симптомами гепатита (как описано ниже) могут соответствовать критериям приостановки или окончательного прекращения лечения соторасибом.

[250] Следующие правила остановки и/или приостановки применяются к субъектам, у которых не была идентифицирована другая причина изменений уровней печеночных биомаркеров (TBL, INR и трансаминаз). Важные альтернативные причины повышенных значений AST/ALT и/или TBL включают без ограничения заболевания гепатобилиарного тракта; вирусный гепатит (например, гепатит A/B/C/D/E, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, ветряная оспа, токсоплазмоз и парвовирус); правостороннюю сердечную недостаточность, гипотонию или любую причину гипоксии печени, вызывающую ишемию; воздействие гепатотоксичных средств/лекарственных средств или гепатотоксинов, включая растительные и пищевые добавки, растения и грибы; наследственные нарушения, вызывающие нарушение глюкуронидации (например, синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра), и лекарственные средства, которые ингибируют глюкуронидацию билирубина (например,

индинавир, атазанавир); дефицит альфа-1-антитрипсина; алкогольный гепатит; аутоиммунный гепатит; болезнь Вильсона и гемохроматоз; неалкогольную жировую болезнь печени, включая стеатогепатит, и/или причины, не связанные с печенью (например, рабдомиолиз, гемолиз).

[251] Повторное назначение может быть рассмотрено, если обнаружена альтернативная причина нарушений печеночных показателей (ALT, AST, ALP) и/или повышенного уровня TBL и/или отклонения от нормы показателей лабораторных исследований уменьшаются до нормального или исходного уровня, как указано в таблице ниже.

Аналит	Временная приостановка	Окончательное прекращение
TBL	> 3 x ULN в любой момент времени	> 2 x ULN ИЛИ
INR	--	> 1,5 x (для субъектов, не получающих антикоагулянтную терапию) И
AST/ALT	> 5 x ULN в любой момент времени > 3 x ULN с клиническими признаками или симптомами, которые соответствуют гепатиту (такими как боль/болезненные ощущения в правом подреберье, лихорадка, тошнота, рвота и желтуха)	При отсутствии важных альтернативных причин повышения значений AST/ALT и/или TBL > 3 x ULN (когда исходный уровень был < ULN)
ALP	> 8 x ULN в любой момент времени	--

ALP=щелочная фосфатаза; ALT=аланинаминотрансфераза; AST=аспартатаминотрансфераза; INR=международное нормализованное отношение; TBL=общий билирубин; ULN=верхняя граница нормы

[252] Модификации дозы панитумумаба.

[253] Для субъектов, которые испытывают токсические эффекты во время исследования, 1 или несколько доз панитумумаба снижают, приостанавливают или задерживают их введение (вводят с интервалами > 14 суток). Иллюстративные снижения дозы панитумумаба перечислены в таблице ниже.

	Начальная доза	Первое снижение дозы	Второе снижение дозы
Процентное содержание (%)	100	80	60

мг/кг	6	4,8	3,6
-------	---	-----	-----

[254] Иллюстративные рекомендации по модификации дозы панитумумаба вследствие дерматологических токсических эффектов представлены в таблице ниже.

Появление кожного(-ых) симптома(-ов): степень ≥ 3	Введение панитумумаба	Исход	Регуляция дозы
Первоначальное появление	Остановить прием 1 или 2 доз	Улучшено (степень < 3)	Продолжить инфузию в 100% исходной дозе
		Не восстановлено	Прекратить
При втором появлении	Остановить прием 1 или 2 доз	Улучшено (степень < 3)	Продолжить инфузию в 80% исходной дозе
		Не восстановлено	Прекратить
При третьем появлении	Остановить прием 1 или 2 доз	Улучшено (степень < 3)	Продолжить инфузию в 60% исходной дозе
		Не восстановлено	Прекратить
При четвертом появлении	Прекратить	--	--

[255] В случае возникновения тяжелых или опасных для жизни воспалительных или инфекционных осложнений рассмотрите возможность приостановки или прекращения приема панитумумаба, если это клинически целесообразно.

[256] Пациентам рекомендуется пользоваться солнцезащитным кремом и носить головные уборы, а также ограничивать пребывание на солнце во время приема панитумумаба, поскольку солнечный свет способен усугубить любые кожные реакции, которые могут возникнуть. Профилактическая обработка кожи, включающая увлажняющий крем для кожи, солнцезащитный крем (SPF > 15 UVA и UVB) и крем с топическими стероидами (с содержанием гидрокортизона не более 1%), может быть пригодной для контроля кожных токсических эффектов. Субъектам может быть рекомендовано наносить увлажняющий и солнцезащитный крем на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь каждое утро во время лечения, а также наносить средство на основе топического стероида на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь каждый вечер. Лечение кожных реакций должно зависеть от степени тяжести и может включать увлажняющий крем, солнцезащитный крем (SPF > 15 UVA и UVB) и крем с топическими стероидами (с содержанием гидрокортизона не более 1%), наносимые на пораженные участки, и/или антибиотики для перорального применения по предписанию врача.

[257] В случае острого начала или ухудшения легочных симптомов рассмотрите возможность приостановки лечения панитумумабом. Если подтверждено

интерстициальное заболевание легких, прекратите лечение панитумумабом.

[258] При токсических эффектах, отличных от дерматологических или легочных, приостановите лечение панитумумабом при любой токсичности степени 3 или 4, связанной с панитумумабом, за следующими исключениями:

[259] - лечение панитумумабом будет приостановлено только в случае симптоматической гипомагнемии и/или гипокальциемии степени 3 или 4, которая сохраняется, несмотря на агрессивную заместительную терапию магнием и/или кальцием;

[260] - лечение панитумумабом будет приостановлено только в случае тошноты, диареи или рвоты степени 3 или 4, которые сохраняются, несмотря на максимальную симптоматическую терапию.

[261] При токсических эффектах, отличных от дерматологических: если лечение панитумумабом приостановили, его введение можно возобновить, как только нежелательное явление улучшится до степени ≤ 1 или вернется к исходному уровню.

[262] Инфузионные реакции.

[263] Инфузионные реакции могут проявляться в виде лихорадки, озноба, одышки, бронхоспазма, гипотонии или анафилаксии.

[264] Снизьте скорость инфузии на 50% у пациентов, испытывающих инфузионную реакцию легкой или умеренной степени тяжести (степени 1 или 2) в ходе данной инфузии.

[265] Прекратите инфузию у пациентов, испытывающих тяжелые инфузионные реакции. В зависимости от степени тяжести и/или сохранения реакции окончательно прекратите лечение панитумумабом.

[266] Снижение доз FOLFIRI

Лекарственное средство	Начальная доза (мг/м ²)	Уровень дозы -1 (мг/м ²)	Уровень дозы - 2 (мг/м ²)	Уровень дозы - 3 (мг/м ²)
Иринотекан	180	150	120	Прекратить
Лейковорин ^a	400 рацемата лейковорина	400 рацемата лейковорина	400 рацемата лейковорина	Прекратить
5-FU болюс	400	320	240	Прекратить
5-FU 46-48- часовая инфузия	2400	2000	1600	Прекратить

[267] Дозу иринотекана, 5-фторурацила и лейковорина будут рассчитывать на основе роста и веса в сутки 1 цикла 1 и она должна быть пересчитана с применением текущего веса для каждой дозы. Если это предусмотрено политикой учреждения, перерасчет доз FOLFIRI не требуется, если вес субъекта изменяется на < 10%. Причина

изменения доз FOLFIRI должна быть зарегистрирована в CRF каждого субъекта.

[268] Рекомендации по модификации доз FOLFIRI

Модификации доз для следующего цикла в зависимости от наихудшей наблюдаемой токсичности				
Степень токсичности^b	5-FU		Иринотекан	
Тромбоцитопения (после предшествующего лечения)				
0 или 1	Поддерживать дозы	уровень	Поддерживать дозы	уровень
2	Приостановить до восстановления до 1 или ниже. Уменьшить на 1 уровень дозы	до степени	Поддерживать дозы	уровень
3	Приостановить до восстановления до 1 или ниже. Уменьшить на 1 уровень дозы	до степени	Приостановить до восстановления до 1 или ниже. Уменьшить на 1 уровень дозы	до степени
4	Приостановить до восстановления до 1 или ниже. Уменьшить на 2 уровня дозы	до степени	Приостановить до восстановления до 1 или ниже. Уменьшить на 2 уровня дозы	до степени
Нейтропения и лейкопения (после предшествующего лечения)				
0 или 1	Поддерживать дозы	уровень	Поддерживать дозы	уровень
2	Уменьшить на 1 уровень дозы	уровень	Поддерживать дозы	уровень
3	Приостановить до восстановления до 1 или ниже. Уменьшить на 1 уровень дозы	до степени	Приостановить до восстановления до 1 или ниже. Уменьшить на 1 уровень дозы	до степени
4	Приостановить до восстановления до степени	до	Приостановить до восстановления до степени	до

	1 или ниже. Уменьшить на 2 уровня дозы	1 или ниже. Уменьшить на 2 уровня дозы
Нейтропеническая лихорадка или инфекция ^c	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже. Уменьшить на 2 уровня дозы	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже. Уменьшить на 2 уровня дозы
Диарея^d (после предшествующего лечения)		
0 или 1	Поддерживать уровень дозы	Поддерживать уровень дозы
2	Если противодиарейные средства применяли на максимальном уровне, приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или до исходного уровня. Если противодиарейные средства на максимальном уровне не применяли, решение исследователя будет определять необходимость приостановки введения доз. Уменьшить на 1 уровень дозы	Если противодиарейные средства применяли на максимальном уровне, приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или до исходного уровня. Если противодиарейные средства на максимальном уровне не применяли, решение исследователя будет определять необходимость приостановки введения доз. Поддерживать уровень дозы
3	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Уменьшить на 1 уровень дозы	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Уменьшить на 1 уровень дозы
4	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Уменьшить на 2	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Уменьшить на 2

	уровня дозы	уровня дозы	уровня дозы	уровня дозы
Мукозит/стоматит (после предшествующего лечения)				
0, 1 или 2	Поддерживать дозы	уровень	Поддерживать дозы	уровень
3	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Уменьшить на 1 уровень дозы	до	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Поддерживать уровень дозы	до
4	Приостановить до восстановления исходного уровня. Уменьшить на 2 дозы	до	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Поддерживать уровень дозы	до
Рвота (после предшествующего лечения)				
0, 1 или 2	Поддерживать дозы	уровень	Поддерживать дозы	уровень
3	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Поддерживать уровень дозы	до	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Уменьшить на 1 уровень дозы	до
4	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Уменьшить на 1 уровень дозы	до	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Уменьшить на 1 уровень дозы	до
Ладонно-подошвенная эритродизестезия				
0 или 1	Поддерживать дозы	уровень	Поддерживать дозы	уровень
2	Приостановить	до	Приостановить	до

	восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Поддерживать уровень дозы	восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Поддерживать уровень дозы
3	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Уменьшить на 1 уровень дозы	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Поддерживать уровень дозы
Другие негематологические токсические эффекты (кроме алопеции и токсических эффектов, связанных с кожей) ^e		
0, 1 или 2	Поддерживать уровень дозы	Поддерживать уровень дозы
3	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Уменьшить на 1 уровень дозы	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Уменьшить на 1 уровень дозы
4	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Уменьшить на 2 уровня дозы	Приостановить до восстановления до степени 1 или ниже или исходного уровня. Уменьшить на 2 уровня дозы

IV = внутривенно; NCI CTCAE = Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака

^a Снижения дозы лейковорина не будет.

^b NCI CTCAE (версия 5.0)

^c Абсолютное количество нейтрофилов $< 1000/\text{мм}^3$ и температура $\geq 38,5^\circ\text{C}$.

^d Несмотря на максимальную симптоматическую терапию.

^e Билирубин степени 3 и 4, приостановка введения дозы; как только уровень билирубина восстановлен до степени ≤ 1 , требуется снижение дозы 5-FU и иринотекана.

[269] Оценка посредством рентгенологической визуализации

[270] Степень заболевания будут оценивать посредством MRI/СТ с контрастным усилением в соответствии с RECIST вер. 1.1. Чтобы снизить радиационное воздействие на

субъектов, по возможности следует использовать минимально возможную дозу облучения.

[271] Скрининговые томограммы должны быть выполнены в пределах 28 суток до включения в исследование и их будут применять в качестве исходного уровня. Визуализация, выполняемая как часть стандартного лечения и попадающая в окно скрининга, предусмотренное для сканирований, может быть применена в качестве исходного сканирования, если она соответствует требованиям к сканированиям для скрининга. Все последующие сканирования будут выполнять так же, как и при скрининге, с тем же контрастом, предпочтительно на том же сканере. Рентгенологическая оценка должна включать СТ грудной клетки и СТ с контрастным усилением или MRI брюшной полости и таза, а также оценку всех других известных очагов локализации заболевания, как подробно описано в Руководстве по получению и обработке визуализированных изображений.

[272] При скрининге и для всех последующих оценок применяют один и тот же метод визуализации, напряженность поля MRI, а также IV- и пероральные контрастные средства. Не следует применять контрастные средства, специфичные для MRI печени. Чтобы снизить потенциальные проблемы безопасности рекомендуется использовать контрастные средства на основе макроциклического гадолиния в соответствии с рекомендациями Национального института здоровья или, если они более строгие, следовать местным стандартам.

[273] Во время лечения и последующего наблюдения рентгенологическую визуализацию грудной клетки, брюшной полости, таза, а также всех других известных очагов локализации заболевания будут выполнять независимо от цикла лечения каждые 6 ± 1 недель для первых 4 оценок ответа. После 4 (6 недель) оценок ответа рентгенологическую визуализацию и оценку опухоли будут выполнять каждые 12 ± 1 недель. Рентгенологическую визуализацию и оценку опухоли будут проводить до прогрессирования заболевания, начала нового противоракового лечения, смерти, отзыва согласия или до окончания исследования. Визуализация также может быть выполнена чаще, если это клинически необходимо по усмотрению врача-управляющего. Рентгенологический ответ (CR, PR) требует подтверждения с помощью повторного последующего сканирования через по меньшей мере 4 недели после первого документирования ответа и может быть отложен до следующего планового сканирования, чтобы избежать ненужных процедур.

[274] Всем субъектам с NSCLC, субъектам с метастазами в головном мозге в анамнезе и субъектам с признаками и симптомами, указывающими на метастазы в головном мозге, необходимо провести MRI головного мозга в пределах 28 суток до приема первой дозы соторасиба. Впоследствии сканирования головного мозга могут быть выполнены в любое время, если это необходимо по решению врача-управляющего. Все сканирования головного мозга по протоколу должны представлять собой MRI, если MRI не противопоказана, а затем допускается СТ с контрастом.

[275] Оценку посредством рентгенологической визуализации во время визита окончания исследования или во время окончания лечения (ЕОТ) следует выполнять только для субъектов, которые прекратили лечение по причине, отличной от прогрессирования заболевания в соответствии с рекомендациями RECIST ver. 1.1.

[276] Определение ответа заболевания на клиническое ведение субъектов будут оценивать в клинических центрах в соответствии с RECIST ver. 1.1. Томограммы могут быть направлены в центральную рентгенологическую лабораторию для архивирования и (при необходимости) независимой оценки ответа с использованием критериев RECIST ver. 1.1. Исследовательские анализы визуализации могут быть выполнены централизованно и могут включать определение объема опухоли, измерения жизнеспособности опухоли, степени некроза тканей и анализ структуры очага поражения (радиомика).

[277] Критерии оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1)

[278] Определения

[279] Измеримые очаги поражения

[280] Измеримые опухолевые очаги поражения представляют собой узловые очаги поражения с четкими границами, которые можно точно измерить в по меньшей мере 1 измерении с наибольшим диаметром более или равно 10 мм при сканировании СТ/MRI с толщиной среза не более 5 мм. Если толщина среза превышает 5 мм, минимальный размер измеримого очага поражения должен быть в два раза больше толщины среза.

[281] Узловые очаги поражения представляют собой лимфатические узлы, которые следует считать патологически увеличенными и измеримыми; лимфатический узел должен быть размером более или равно 15 мм по короткой оси при оценке посредством СТ/MRI (толщина среза при томографии рекомендуется не более 5 мм). На исходном уровне и при дальнейшем наблюдении измеряется и отслеживается только короткая ось. Размер узла обычно указывается как два измерения в аксиальной плоскости. Меньшая из этих мер является короткой осью (перпендикулярна самой длинной оси).

[282] Облученные очаги поражения представляют собой опухолевые очаги поражения, расположенные в ранее облученной области или в области, подвергавшейся другой локорегионарной терапии, являются неизмеримыми, если до включения в исследование не было продемонстрировано прогрессирование в очаге поражения.

[283] Неизмеримые очаги поражения: все остальные очаги поражения, включая небольшие очаги поражения (наибольший диаметр менее 10 мм или патологические лимфатические узлы размером от более или равно 10 мм, но до менее 15 мм по короткой оси с толщиной среза на изображении СТ не более 5 мм), считаются неизмеримыми и характеризуются как очаги поражения, отличные от очагов-мишеней.

[284] Другие примеры неизмеримых очагов поражения включают: очаги поражения при предшествующем местном лечении: опухолевые очаги поражения, расположенные в ранее облученной области или в области, подвергавшейся другой

локорегинарной терапии, не следует считать измеримыми, если не было продемонстрировано прогрессирование в очаге поражения; очаги поражения, подвергнутые биопсии; категорически неизмеримыми являются кластеры небольших очагов поражения, очагов поражения костной ткани, воспалительных заболеваний молочной железы и лептоменингеальных заболеваний.

[285] Способы измерения

[286] Измерение очагов поражения. Наибольший диаметр выбранных очагов поражения следует измерять в той плоскости, в которой были получены изображения (аксиальная плоскость). Все измерения следует проводить и регистрировать в метрической системе счисления. Все исходные оценки следует выполнять как можно ближе к началу лечения и не более чем за 4 недели до суток 1 исследования.

[287] Способы оценки. Для определения характеристик каждого выявленного и зарегистрированного очага поражения на протяжении всего испытания следует применять один и тот же способ оценки и одну и ту же методику.

[288] СТ/ MRI. Для оценки всех очагов поражения следует применять СТ или MRI с контрастным усилением. Оптимальная визуализация и измерение метастазов при солидных опухолях требует последовательного введения (дозы и скорости) IV-контраста, а также расчета времени сканирования. СТ и MRI следует выполнять с использованием смежных срезов толщиной ≤ 5 мм.

[289] Документирование на исходном уровне "очагов-мишеней" и "отличных от очагов-мишеней" очагов поражения

[290] Очаги-мишени. Все измеримые очаги поражения, максимум до двух (2) очагов поражения на орган и до пяти (5) очагов поражения в целом, репрезентативных для всех вовлеченных органов, должны быть идентифицированы как очаги-мишени, зарегистрированы и измерены на исходном уровне.

[291] -Очаги-мишени следует выбирать на основе их размера (очаги поражения с наибольшим диаметром) и пригодности для точных повторных измерений.

[292] -Патологические лимфатические узлы (с короткой осью ≥ 15 мм) могут быть идентифицированы как очаги-мишени. Все другие патологические узлы (узлы с короткой осью ≥ 10 мм, но < 15 мм) следует считать очагами поражения, отличными от очагов-мишеней.

[293] -Сумму диаметров (наибольший для узловых очагов поражения, короткая ось для узловых очагов поражения) для всех очагов-мишеней рассчитывают и регистрируют как сумму диаметров на исходном уровне. Сумму диаметров на исходном уровне применяют в качестве эталона, с помощью которого определяют характеристики объективного ответа опухоли.

[294] Очаги поражения, отличные от очагов-мишеней. Все другие очаги поражения (или очаги локализации заболевания), включая патологические лимфатические узлы, следует идентифицировать как очаги поражения, отличные от очагов-мишеней, и также регистрировать на исходном уровне. Измерения этих очагов поражения не требуются, и

эти очаги поражения следует рассматривать на протяжении всего исследования как "присутствующие", "отсутствующие" или "однозначное прогрессирование". Кроме того, возможно регистрировать несколько очагов поражения, отличных от очагов-мишеней, затрагивающих один и тот же орган, как один пункт в индивидуальной регистрационной карте (например, "множественные увеличенные тазовые лимфатические узлы" или "множественные метастазы в печени").

[295] Критерии ответа

Оценка очагов-мишеней

* Полный ответ (CR):	Исчезновение всех очагов-мишеней. Любые патологические лимфатические узлы (неважно целевые или не целевые) должны характеризоваться снижением по короткой оси до менее 10 мм.
* Частичный ответ (PR):	По меньшей мере 30% уменьшение суммы диаметров очагов-мишеней, принимая в качестве эталона сумму диаметров на исходном уровне.
* Прогрессирующее заболевание (PD):	По меньшей мере относительное увеличение на 20% и абсолютное увеличение на 5 мм суммы диаметров очагов-мишеней, принимая в качестве эталона наименьшую сумму в исследовании, или появление 1 или более новых очагов поражения.
* Стабильное заболевание (SD)	Не наблюдается ни достаточного уменьшения размера для того, чтобы отнести к PR, ни достаточного увеличения для того, чтобы отнести к PD, принимая в качестве эталона наименьшую сумму диаметров с момента начала лечения.

Оценка очагов поражения, отличных от очагов-мишеней

* Полный ответ (CR):	Исчезновение всех очагов поражения, отличных от очагов-мишеней, и нормализация уровней опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны быть непатологическими по размеру (короткая ось < 10 мм).
* Неполный ответ/стабильное заболевание (SD)	Сохранение одного или нескольких очагов поражения, отличных от очагов-мишеней, или/и поддержание уровней опухолевых маркеров выше границ нормы.
* Прогрессирующее	Однозначное прогрессирование существующих очагов

заболевание (PD)	поражения, отличных от очагов-мишеней, и/или появление одного или нескольких новых очагов поражения. ¹
------------------	---

1 Для достижения "однозначного прогрессирования" на основе нецелевого заболевания должен иметь место такой общий уровень существенного ухудшения нецелевого заболевания, что даже при наличии SD или PR целевого заболевания общая опухолевая нагрузка увеличилась настолько, что требует досрочного прекращения терапии. Умеренного "увеличения" размера 1 или нескольких очагов поражения, отличных от очагов-мишеней, обычно является недостаточным, чтобы отнести к статусу однозначного прогрессирования.

[296] Оценка общего ответа

[297] Наилучшим общим ответом является лучший ответ, зарегистрированный с начала исследуемого лечения до окончания лечения или прогрессирования/рецидива заболевания (принимая в качестве эталона для PD наименьшие показатели, зарегистрированные с момента начала лечения).

[298] В целом, назначение наилучшего ответа субъекта зависит от результатов исследования как целевого, так и нецелевого заболевания, а также принимает во внимание появление новых очагов поражения.

Ответ на момент времени: субъекты с целевым (+/- нецелевым) заболеванием

Очаги-мишени	Очаги поражения, отличные от очагов-мишеней	Новые очаги поражения	Общий ответ
CR	CR	Нет	CR
CR	Не относящийся к CR/не относящийся к PD	Нет	PR
CR	Не оценено	Нет	PR
PR	Не относящийся к PD не все оценено	Нет	PR
SD	Не относящийся к PD не все оценено	Нет	SD
Не все оценено	Не относящийся к PD	Нет	NE
PD	Любые	Да или нет	PD
Любые	PD	Да или нет	PD

NE=не поддается оценке

Ответ на момент времени: субъекты только с нецелевым заболеванием

Очаги поражения, отличные от очагов-мишеней	Новые очаги поражения	Общий ответ
CR	Нет	CR

Не относящийся к CR/не относящийся к PD	Нет	Не относящийся к CR/не относящийся к PD ¹
Не все оценено	Нет	NE
Однозначное PD	Да или нет	PD
Любые	Да	PD

¹ "Не относящийся к CR/не относящийся к PD" предпочтительнее, чем "SD" для нецелевого заболевания, поскольку SD все чаще применяется в качестве конечной точки для оценки эффективности в некоторых испытаниях, поэтому не рекомендуется присваивать эту категорию, когда нет очагов поражения, которые можно измерить.

Общий ответ: требуется подтверждение полного ответа (CR) и частичного ответа (PR)

Общий ответ Первый момент времени	Общий ответ Второй момент времени	Наилучший общий ответ
CR	CR	CR
CR	PR	SD, PD или PR ¹
CR	SD	SD при условии соответствия минимальным критериям продолжительности SD, в противном случае PD
CR	PD	SD при условии соответствия минимальным критериям продолжительности SD, в противном случае PD
CR	NE	SD при условии соответствия минимальным критериям продолжительности SD, в противном случае NE
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	SD при условии соответствия минимальным критериям продолжительности SD, в противном случае PD
PR	NE	SD при условии соответствия минимальным

		критериям продолжительности SD, в противном случае NE
NE	NE	NE

¹ Если CR действительно достигается в первый момент времени, то любое заболевание в последующий момент времени, даже если заболевание соответствует критериям PR относительно исходного уровня, делает заболевание PD в этот момент (поскольку заболевание должно было появиться снова после CR). Наилучший ответ будет зависеть от того, была ли соблюдена минимальная продолжительность SD. Однако иногда можно заявить о "CR", когда последующие сканирования предполагают, что небольшие поражения, вероятно, все еще присутствовали, и на самом деле у субъекта был PR, а не CR в первый момент времени. В таких обстоятельствах первоначальный CR следует заменить на PR, и наилучшим ответом будет PR.

[299] Специальные примечания по оценке ответов

[300] Узловые очаги поражения. Для лимфатических узлов, идентифицированных как очаги-мишени, всегда следует регистрировать фактические измерения по короткой оси, даже если при исследовании узлы регрессируют до размера менее 10 мм. Чтобы быть отнесенным к CR, каждый узел должен иметь короткую ось менее 10 мм, а НЕ характеризоваться полным исчезновением. Измерения короткой оси узлового очага-мишени суммируются с измерениями наибольшего диаметра очага-мишени, чтобы создать сумму диаметров очага-мишени для конкретной оценки (момент времени).

[301] Очага-мишени, которые становятся "слишком малыми для измерения". Во время исследования для всех очагов поражения (узловых и неузловых), зарегистрированных на исходном уровне, должны регистрироваться их измерения при каждой последующей оценке. Если размер очага поражения становится менее 5 мм, точность измерения снижается. Таким образом, очаги поражения размером менее 5 мм считаются "слишком малыми для измерения" и не измеряются. При этом обозначении им присваивается размер по умолчанию 5 мм. Не следует регистрировать размер очага поражения, составляющий менее 5 мм, за исключением случаев, когда очаг поражения полностью исчезает и для измерения можно зарегистрировать "0".

[302] Новые очаги поражения. Термин "новый очаг поражения" всегда относится к наличию нового изменения, которое определено является опухолью. Новые изменения, которые могут быть только опухолью, но могут быть доброкачественными (инфекция, воспаление и т. д.), не отбираются в качестве новых очагов поражения до тех пор, пока эксперт не убедится, что они представляют собой опухоль.

[303] - Если новый очаг поражения является неоднозначным, например, по причине его небольшого размера, продолжение терапии и последующая оценка позволят выяснить, действительно ли он представляет собой новое заболевание. Если повторные томограммы подтвердят явное наличие нового очага поражения, то о прогрессировании следует заявить, применяя дату первоначального сканирования.

[304] - Очаг поражения, идентифицированный в ходе последующего исследования в анатомической области, которую не подвергали сканированию на исходном уровне, считают новым очагом поражения, и это будет указывать на прогрессирование заболевания, независимо от любого ответа, который может наблюдаться в очагах-мишенях или очагах поражения, отличных от очагов-мишеней, присутствующих по сравнению с исходным уровнем.

[305] Субъектов с общим ухудшением состояния здоровья, требующих досрочного прекращения лечения без объективных доказательств прогрессирования заболевания на тот момент, следует классифицировать как имеющих "симптоматическое ухудшение". Следует приложить все усилия для документирования объективного прогрессирования с помощью дополнительной визуализационной оценки даже после прекращения лечения.

[306] В некоторых обстоятельствах может быть трудно отличить остаточное заболевание от рубца или нормальной ткани. Когда оценка полного ответа (CR) зависит от этого определения, рекомендуется дополнительно исследовать остаточный очаг поражения посредством позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой (FDG-PET) или PET/компьютерной томографии (PET/СТ), или, возможно, тонкоигольной аспирации/биопсии для подтверждения статуса CR.

[307] Подтверждающее измерение/продолжительность ответа

[308] Подтверждение ответа. В нерандомизированных испытаниях, где ответ является основной конечной точкой, требуется подтверждение PR и CR, чтобы гарантировать, что идентифицированные ответы не являются результатом ошибки измерения.

[309] Продолжительность общего ответа. Продолжительность общего ответа измеряют с момента первого достижения критериев измерения для CR/PR (в зависимости от того, что зарегистрировано первым) до первой даты объективного документирования рецидива или прогрессирующего заболевания или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

[310] Продолжительность стабильного заболевания. SD измеряют от начала лечения до момента достижения критериев прогрессирования заболевания, принимая в качестве эталона наименьшие показатели, зарегистрированные с момента начала лечения, или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

[311] Общее состояние согласно ECOG и классификация согласно NYHA

Шкала общего состояния согласно ECOG	
Степень	Описания
0	Полностью активен, способен выполнять всю деятельность, выполняемую до заболевания, без ограничений.
1	Ограничен в требующей физических усилий активности, но способен двигаться и выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую

	работу по дому, офисную работу).
2	Способен двигаться и способен осуществлять все действия по уходу за собой, но неспособен выполнять какую-либо трудовую деятельность. Бодрствует приблизительно более 50% часов бодрствования.
3	Способен осуществлять только ограниченные действия по уходу за собой, прикован к постели или креслу более 50% часов бодрствования.
4	Полностью недееспособен. Не может выполнять никаких действий по уходу за собой. Полностью прикован к постели или креслу.
5	Мертв.

Источник: Oken et al., 1982; [0001] ECOG=Восточная объединенная онкологическая группа;

[312] Функциональная классификация согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

[313] Класс I. Никаких ограничений физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной утомляемости, учащенного сердцебиения или одышки.

[314] Класс II. Небольшое ограничение физической активности. В состоянии покоя комфортно, но обычная физическая активность приводит к утомляемости, учащенному сердцебиению или одышке.

[315] Класс III. Выраженное ограничение физической активности. В состоянии покоя комфортно, но меньшая, чем обычная активность вызывает утомляемость, учащенное сердцебиение или одышку.

[316] Класс IV. Невозможно выполнять любую физическую активность без дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности могут присутствовать даже в состоянии покоя. Если предпринимается какая-либо физическая активность, дискомфорт усиливается.

[317] Предварительные результаты (данные по состоянию на 23 апреля 2021 г., на момент окончания сбора данных).

[318] 8 пациентов (5 женщин, 3 мужчины, медианный возраст: 60,5 года [диапазон: 31-79]) включали в исследование дозы для соторасиба в дозе 960 мг QD и панитумумаба в дозе 6 мг/кг IV Q2W. Медиана числа линий терапии метастатического заболевания составила 3,5 (диапазон 1-10); 5 пациентов получали предшествующее лечение с помощью соторасиба. Медиана продолжительности лечения (tx) составила 4,4 месяца (диапазон: 1,4, 8,8). Дозолимитирующие токсические эффекты (DLT) во время периода оценки DLT (первые 28 суток) не наблюдали. Нежелательные явления, связанные с tx (TRAE), любой степени тяжести, связанные с применением соторасиба или панитумумаба, регистрировали у 4 и 8 пациентов соответственно. Никаких TRAE степени

4 или летальных случаев не наблюдали. У двух пациентов наблюдались TRAE при применении панитумумаба, что привело к модификации дозы панитумумаба (1 - акнеформный дерматит, 1 - сухость кожи, сыпь, гипокалиемия, гипомагнемия), и у 1 пациента наблюдалось TRAE при применении соторасиба, что привело к модификации дозы соторасиба (диарея). Имел место 1 случай подтвержденного частичного ответа, 5 случаев стабильного заболевания (SD), 1 случай прогрессирующего заболевания (PD) и 1 случай без оценки, но с клиническим PD. Из пациентов с предшествующим лечением соторасибом у 4 пациентов наблюдалось суммарное уменьшение очагов-мишеней; у 4 пациентов наблюдалось SD и у 1 пациента с PD развились новые очаги поражения, несмотря на уменьшение размера очагов-мишеней. Показатели воздействия соторасиба были аналогичны тем, которые наблюдались в исследовании монотерапии.

[319] Результаты показали, что комбинация соторасиба (960 мг QD) и панитумумаба (6 мг/кг IV Q2W) была безопасной и переносимой с многообещающей эффективностью у получавших предварительное интенсивное лечение пациентов с CRC с мутацией *KRAS G12C*. Нежелательные явления соответствовали известным нежелательным явлениям при применении соторасиба и панитумумаба. См. также Fakhri et al., 2021 (Abstract #3245)

[320] Дополнительные предварительные результаты (данные по состоянию на 6 августа 2021 г., момент окончания сбора данных).

[321] 31 пациент (21 женщина, 10 мужчин, медианный возраст 58 лет, диапазон 31-79) включали в исследование дозы для соторасиба в дозе 960 мг QD и панитумумаба в дозе 6 мг/кг IV Q2W (объединенная когорта А части 1 и части 2). Медиана числа линий терапии метастатического заболевания составила 2; пять пациентов (16,1%) получали предшествующую терапию с использованием соторасиба. На момент окончания сбора данных медиана продолжительности лечения составляла 10,3 недели (диапазон 2,1-48,1 недели). Дозолимитирующие токсические эффекты (DLT) во время периода оценки DLT (первые 28 суток) не наблюдали. Нежелательные явления, связанные с лечением (TRAE), любой степени тяжести регистрировали у 23 (74,2%) пациентов (у 14 (45,2%) пациентов они были связаны с применением соторасиба и у 9 (30,4%) они были связаны с применением панитумумаба). Никаких TRAE степени 4 или летальных случаев не наблюдали. Четыре пациента (12,9%) испытывали TRAE степени 3. Из этих TRAE степени 3 один пациент испытывал гипокалиемию, гипомагнессию, сухость кожи и сыпь степени 3 (связанные с применением панитумумаба), и дозу панитумумаба модифицировали; один пациент испытывал акнеформный дерматит и миалгию степени 3 (связанные с применением панитумумаба), и дозу панитумумаба модифицировали только в отношении акнеформного дерматита; один пациент испытывал диарею степени 3 (связанную с применением соторасиба), и дозу соторасиба модифицировали; один пациент испытывал целлюлит, периферический отек и акнеформный дерматит степени 3 (связанные с применением панитумумаба), дозы соторасиба или панитумумаба не меняли. Из TRAE, приведших к модификации дозы, у 3 пациентов (9,7%) наблюдались TRAE

(диарея, утомляемость и гипокалиемия), и дозу соторасиба модифицировали; и у 2 пациентов (6,5%) наблюдались TRAE (акнеформный дерматит и сухость кожи/сыпь/гипокалиемия/гипомагниемия), и дозу панитумумаба модифицировали. Соторасиб в комбинации с панитумумабом хорошо переносился, без летальных TRAE.

[322] Наблюдаемый ответ опухоли представлен в таблице ниже.

Ответ опухоли, оцененный в ходе централизованной оценки	Когорта А части 1 (N=8) Соторасиб (960 мг) и панитумумаб (6 мг/кг)	Когорта А части 2 (N=18) Соторасиб (960 мг) и панитумумаб (6 мг/кг)	Объединенная когорта части 1+часть 2 (N=26)*
Частота контроля заболевания, n (%)	6 (75,0)	15 (83,3)	21 (80,8)
ORR, % (95% CI) Подтверждено: Подтверждено и не подтверждено	12,5 (0,3, 52,7) 12,5 (0,3, 52,7)	16,7 (3,6, 41,4) 33,3 (13,3, 59,0)	15,4 26,9
Частичный ответ (PR), n (%) Подтверждено Подтверждено и не подтверждено	1 (12,5) 1 (12,5)	3 (16,7) 6 (33,3)	4 (15,4) 7 (26,9)
Стабильное заболевание (SD)**, n (%)	5 (62,5)	12 (66,7)	17 (65,4)
Прогрессирующее заболевание (PD), n (%)	1 (12,5)	2 (11,1)	3 (11,5)
Не выполнено, n (%)	1 (12,5)	1 (5,6)	2 (7,7)

* Набор для анализа эффективности включает всех пациентов, которые получили ≥ 1 дозу исследуемых продуктов, имеют ≥ 1 измеримый очаг поражения при исходной оценке с применением RECIST 1.1 и имеют возможность наблюдаться в течение ≥ 7 недель, начиная с суток 1. ** включает пациентов с неподтвержденным частичным ответом, ожидающих сканирования для подтверждения. ORR, частота объективного ответа

[323] В целом, 27% пациентов (7 из 26) достигли ответа (включая неподтвержденный ответ, ожидающий подтверждения), и 81% пациентов (21 из 26) достигли контроля заболевания. В части 1, когорте А 5 из 8 пациентов, принимавших

участие в исследовании дозы, получали предшествующее лечение с помощью ингибитора KRAS^{G12C}; тем не менее, у большинства из этих пациентов (75%, 6 из 8 пациентов) наблюдалось уменьшение размера очага-мишени (от -14,5% до -100,0%). У большинства пациентов (80%, 4 из 5 пациентов) с предшествующим воздействием ингибитора KRAS^{G12C} наблюдался лучший ответ в виде стабильного заболевания. У четырех из пяти пациентов с предшествующим лечением с помощью ингибитора KRAS^{G12C} наблюдалось уменьшение размера очага-мишени на 14,5-30,3%. Один пациент (не подвергавшийся воздействию ингибитора KRAS^{G12C}) достиг PR в пределах двух месяцев лечения и продолжает лечение на момент окончания сбора данных. У пациента с ответом в этой когорте наблюдали 100% уменьшение размера очага-мишени.

[324] В части 2, когорте А (n=18) в целом 83% пациентов продолжают лечение, при этом 2 пациента продолжают лечение после 6 месяцев. Уменьшение размера очага-мишени (от -2,4% до -61,8%) наблюдали у большинства (83%, 15 из 18 пациентов) в популяции с рефрактерным в отношении химиотерапии метастатическим колоректальным раком (mCRC), получавшей лечение при воздействии в стабильной дозе (часть 2, когорта А, n=18). Это уменьшение, по-видимому, является устойчивым. Среднее время выживаемости без прогрессирования заболевания пока не может быть определено.

[325] Показатели воздействия соторасиба у пациентов, которым вводили как соторасиб, так и панитумумаб, были аналогичны таковым у пациентов, которым вводили только соторасиб (в исследовании CodeBreaK 100 NCT03600883). В сутки 1: t_{max} (ч) 1,0 для комбинированной терапии, 1,9 для монотерапии; C_{max} (мкг/мл) 8,01 для комбинированной терапии, 9,71 для монотерапии; $AUC_{0-24\text{ ч}}$ (ч*мкг/мл) 77,2 для комбинированной терапии, 103 для монотерапии. В сутки 8: t_{max} (ч) 1,0 для комбинированной терапии, 2,0 для монотерапии; C_{max} (мкг/мл) 7,50 для комбинированной терапии, 6,50 для монотерапии; $AUC_{0-24\text{ ч}}$ (ч*мкг/мл) 51,7 для комбинированной терапии, 50,3 для монотерапии.

[326] В совокупности результаты показали, что комбинация соторасиба (960 мг QD) и панитумумаба (6 мг/кг IV Q2W) была безопасной и переносимой с многообещающей эффективностью у рефрактерных в отношении химиотерапии пациентов с CRC с мутацией *KRAS G12C*. Нежелательные явления соответствовали известным нежелательным явлениям при применении соторасиба и панитумумаба. Значения частоты ответа на комбинацию соторасиба и панитумумаба были следующими: 15,4% подтвержденной ORR и 26,9% ORR (включая неподтвержденный ответ, ожидающий подтверждения). Эти значения ORR были численно выше, чем при монотерапии соторасибом в случае CRC с мутацией *KRAS G12C* (7,1% ORR) (Hong et al., 2020). Показатели воздействия соторасиба были аналогичны тем, которые наблюдались в исследовании монотерапии. Соторасиб в комбинации с панитумумабом ассоциирует с сигналами о ранней многообещающей эффективности у пациентов с CRC с мутацией *KRAS G12C*. См. также Fakih et al., 2021 (ePoster #3245).

[327] Дополнительные предварительные результаты (данные по состоянию на 24

июня 2022 г., момент окончания сбора данных).

[328] 40 пациентов (30 женщин, 10 мужчин, медианный возраст 58 лет) включали в исследование дозы для соторасиба в дозе 960 мг QD и панитумумаба в дозе 6 мг/кг IV Q2W (когорта А части 2). Предварительные данные по безопасности у 23 из этих пациентов и данные по эффективности у 18 из этих пациентов включали на момент окончания сбора данных от 6 августа 2021 г., о чем сообщалось выше. Медиана числа линий терапии метастатического заболевания составила 2; семь пациентов (18%) получали предшествующую терапию с использованием регорафениба и 7 пациентов (18%) получали предшествующую терапию с использованием трифлуридина/типирацила (один пациент получал регорафениб в качестве терапии третьей линии и трифлуридин/типирацил в качестве терапии четвертой линии).

[329] Безопасность и переносимость

[330] Нежелательные явления, связанные с лечением (TRAE), любой степени тяжести регистрировали у 37 (93%) пациентов (у 26 (65%) пациентов они были связаны с применением соторасиба и у 37 (93%) они были связаны с применением панитумумаба). Никаких TRAE степени 4 или летальных случаев не наблюдали. Девять пациентов (23%) испытывали TRAE степени 3. TRAE степени 3 включали сыпь (n=2,5%), анемию, утомляемость, периферический отек, целлюлит, пустулезную сыпь, сальмонеллез, кожные инфекции, гипомагниемия, прогрессирование злокачественного новообразования, легочную эмболию, акнеформный дерматит и зуд (каждое по n=1 пациент, 3%). Из TRAE, приведших к модификации дозы, у 6 пациентов (15%) наблюдались TRAE (зуд, сыпь, анемия, диарея, гипокалиемия), и дозу соторасиба модифицировали; и у 10 пациентов (25%) наблюдались TRAE (акнеформный дерматит, сыпь, сухость кожи, конъюнктивит, диарея, гипомагниемия, паронихия, зуд, пустулезная сыпь, нечеткость зрения), и дозу панитумумаба модифицировали. Соторасиб в комбинации с панитумумабом хорошо переносился, без летальных случаев или TRAE степени 4. Прекращение приема ни одного из лекарственных средств не потребовалось.

[331] Фармакокинетика

[332] Показатели воздействия соторасиба у пациентов, которым вводили как соторасиб, так и панитумумаб (n=35), были аналогичны таковым у пациентов, которым вводили только соторасиб (n=32) (в исследовании CodeBreaK 100 NCT03600883). t_{max} (ч), медиана (диапазон): 1,0 (1,0-6,0) для комбинированной терапии, 2,0 (0,3-6,0) для монотерапии; C_{max} (мкг/мл), среднее значение (CV %): 9,64 (55%) для комбинированной терапии, 7,50 (98%) для монотерапии; $AUC_{0-24 ч}$ (ч*мкг/мл), среднее значение (CV %): 65,8 (56%) для комбинированной терапии, 65,3 (82%) для монотерапии. Значения представлены с точностью до 3 значащих цифр, за исключением t_{max} и CV%, которые представлены в виде 2 значащих цифр и ближайшего целого числа соответственно. $AUC_{0-24 ч}$, площадь под кривой зависимости концентрация- время от времени 0-24 часа после введения дозы; C_{max} , максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства; t_{max} , время до достижения C_{max} ; CV, коэффициент вариации.

[333] Эффективность.

Ответ по оценке исследователя	N=40 n (%)
Подтвержденная ORR (95% CI)	12 (30) (16,6, 46,5)
Полный ответ	0
Частичный ответ	12 (30)
Стабильное заболевание*	25 (63)
Прогрессирующее заболевание	3 (8)
DCR (95% CI)	37 (93) (79,6, 98,4)

*Минимальное требование для стабильного заболевания составляло 5 недель.

[334] Наблюдали 30% подтвержденную частоту ответа (ORR) для комбинации соторасиб+панитумумаб у пациентов с рефрактерным в отношении химиотерапии mCRC при частоте контроля заболевания (DCR), составляющей 93%. Проводили анализ подгрупп ORR по локализации первичной опухоли (слева и справа). Никаких явных различий в ответе в зависимости от локализации опухоли не отмечали (слева (n=27, 30% ORR); справа (n=13; 31% ORR)).

[335] Уменьшение очагов-мишеней согласно RECIST наблюдали у 88% пациентов. Медиана (диапазон) продолжительности лечения составила 5,9 (0,5; 11,3) месяца, при этом 25% пациентов продолжали лечение на момент времени окончания сбора данных. Медиана продолжительности ответа составила 4,4 месяца (диапазон 2,8-7,4 месяца).

[336] При медиане последующего наблюдения, составляющей 11,0 месяца, медиана PFS составила 5,7 месяца (см. таблицу ниже).

Оценка по Каплану-Мейеру для PFS	N=40
Медиана PFS, месяцы (95% CI)	5,7 (4,2, 7,6)
Первичная опухоль слева	5,8 (4,2, 7,8)
Первичная опухоль справа	5,5 (3,9, 8,2)
Частота PFS, % (95% CI)	
Через 3 месяца	81,7 (65,4, 90,9)
Через 6 месяцев	41,1 (24,7, 56,7)
Через 9 месяцев	12,3 (3,4, 27,2)

[337] При медиане последующего наблюдения, составляющей 8,8 месяца, медиана OS еще не была достигнута (95% CI: 10,4, NE) (см. таблицу ниже).

Оценка по Каплану-Мейеру для OS	N=40
Медиана OS, месяцы (95% CI)	NE (10,4, NE)

Первичная опухоль слева	NE (10,4, NE)
Первичная опухоль справа	NE (8,7, NE)
Частота OS, % (95% CI)	
Через 3 месяца	97,5 (83,6, 99,6)
Через 6 месяцев	91,5 (75,7, 97,2)
Через 9 месяцев	82,5 (61,8, 92,6)

[338] В совокупности результаты показали, что комбинация соторасиба (960 мг QD) и панитумумаба (6 мг/кг IV Q2W) была безопасной и переносимой с многообещающей эффективностью у рефрактерных в отношении химиотерапии пациентов с CRC с мутацией *KRAS G12C*. Нежелательные явления соответствовали известным нежелательным явлениям при применении соторасиба и панитумумаба. Подтвержденный показатель ORR 30% в 3 раза выше, чем сообщалось ранее для монотерапии соторасибом при CRC с мутацией *KRAS G12C* (7,1% ORR) (Hong et al., 2020) с DCR, составляющей 93%. Никакого очевидного различия в зависимости от местоположения опухоли не наблюдали. Показатели воздействия соторасиба были аналогичны тем, которые наблюдались в исследовании монотерапии. Медиана PFS, составляющая 5,7 месяца, представляется клинически значимой и более продолжительной, чем зарегистрированная при монотерапии соторасибом (медиана PFS: 4,0 месяца, Hong et al., 2020), и данные OS кажутся многообещающими. См. также Kuboki et al., 2022.

[339] Дополнительные предварительные результаты по тройной комбинации (соторасиб, панитумумаб и FOLFIRI) (окончание сбора данных 9 июня 2022 г.).

[340] Как отмечалось ранее, исследование 20190135 представляет собой протокол использования соторасиба для изучения применения соторасиба в комбинации с другими средствами противораковой терапии. В подпротоколе Н этого протокола изучается комбинация соторасиба и панитумумаба, а также комбинация соторасиба, панитумумаба и FOLFIRI. Когорта В части 1 подпротокола Н представляет собой когорту подбора дозы комбинации соторасиба, панитумумаба и FOLFIRI. Фиксацию данных выполняли 9 июня 2022 г. Шесть субъектов включали в первый уровень дозы (соторасиб 960 мг перорально ежедневно, панитумумаб 6 мг/кг внутривенно один раз в две недели, химиотерапия с использованием FOLFIRI один раз в 2 недели) в этой когорте, и не идентифицировали никаких дозолимитирующих токсических эффектов (DLT) в течение 28 суток окна оценки DLT. Эти шесть субъектов характеризовались медианой, составляющей 3 предшествующих линии противораковой терапии (диапазон 1-5), при этом 5 субъектов получали предшествующую химиотерапию с использованием иринотекана, и все шесть субъектов получали предшествующую химиотерапию с использованием фторпиримидина. Частота объективного ответа составила 50% (у 3 из 6 субъектов был подтвержден частичный ответ) и частота контроля заболевания составила 100% (субъекты с полным ответом, частичным ответом или стабильным заболеванием в качестве

наилучшего ответа). Несмотря на то, что число субъектов было небольшим, частота объективного ответа, составляющая 50% в этой популяции, ранее получавшей интенсивное лечение, с медианой, составляющей 3 предшествующих линии терапии, является очень многообещающей и выгодно отличается от частоты ответа, составляющей 10%, наблюдаемой при монотерапии соторасибом в когорте CRC фазы 2 в исследовании 20170543, и 30%, наблюдаемой при применении комбинации соторасиба и панитумумаба в когорте А части 2 подпротокола Н в исследовании 20190135. Первый уровень дозы объявляли рекомендуемой дозой для фазы 2, и включение в когорты расширения дозы в части 2 продолжается, при этом субъектов включают в когорту F части 2 (ранее не подвергавшиеся лечению пациенты с метастатическим колоректальным раком с мутацией KRAS G12C) и когорту G части 2 (ранее подвергавшиеся лечению пациенты с метастатическим колоректальным раком с мутацией KRAS G12C).

Пример 2. Соторасиб в комбинации с панитумумабом по сравнению с трифлуридином и типирацилом или регорафенибом

[341] Это многоцентровое рандомизированное открытое исследование с активным препаратом сравнения фазы 3 для оценки эффективности и безопасности двух разных доз соторасиба и панитумумаба по сравнению с (1) трифлуридином и типирацилом или (2) регорафенибом у ранее подвергавшихся лечению субъектов с метастатическим CRC с мутацией *KRAS G12C*. Исследование будут проводить в примерно 100 центрах. Исследование будет состоять из периода скрининга, периода лечения, последующего наблюдения для оценки безопасности и периода долгосрочного последующего наблюдения. Примерно 153 ранее подвергавшихся лечению субъекта с метастатическим CRC с мутацией *KRAS G12C* будут включать в исследование и подвергать рандомизации 1:1:1 для получения либо соторасиба в дозе 240 мг QD и панитумумаба, либо соторасиба в дозе 960 мг QD и панитумумаба, либо лечения по выбору исследователя ((1) трифлуридина и типирацила или (2) регорафениба). Лечение по выбору исследователя необходимо будет объявить до рандомизации. В настоящее время идет набор участников в это испытание (исследование 20190172, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05198934>; CodeBreak 300).

[342] Субъектов будут стратифицировать по предшествующей антиангиогенной терапии (да по сравнению с нет), времени от первоначальной постановки диагноза метастатического заболевания до рандомизации (≥ 18 месяцев, < 18 месяцев) и статусу согласно ECOG (0 или 1 по сравнению с 2).

[343] Сутки 1 цикла 1 будут определять как первые сутки, когда субъект получает исследуемый лекарственный препарат; оценку опухоли будут проводить (посредством MRI и/или CT) на исходном уровне с интервалами в 8 недель (± 7 дней) до тех пор, пока централизованная оценка независимым экспертом в слепом режиме (BICR) не определит прогрессирование, начало другой противораковой терапии, отзыв согласия, потерю связи для последующего наблюдения или смерть, в зависимости от того, что наступит раньше. CT/MRI последующего наблюдения для оценки безопасности следует проводить только

для субъектов, которые прекратили лечение по причине, отличной от прогрессирования заболевания согласно RECIST 1.1, и у которых не проводили рентгенографическую визуализацию в пределах 8 недель (± 7 суток от визита). Для субъектов, у которых по определению BICR нет прогрессирования, рентгенографические оценки следует продолжать в LTFU каждые 8 недель (± 7 суток) до тех пор, пока BICR не определит прогрессирование, начало другой противораковой терапии, отзыв согласия, потерю связи для последующего наблюдения или смерть, в зависимости от того, что наступит раньше. Оценку и ответ опухоли будут определять при помощи BICR с применением RECIST 1.1. Субъектам с лечением по выбору исследователя будут разрешать перейти на соторасиб и панитумумаб после первичного анализа PFS при условии, что PFS показывает клинически и статистически значимое улучшение PFS в группе(-ах) соторасиба и панитумумаба по сравнению с группой лечения по выбору исследователя и в целом данные по безопасности и эффективности явно обеспечивают предпочтение группе(-ам) соторасиба и панитумумаба. Субъектам, которые ранее остановили лечение по выбору исследователя при прогрессирующем заболевании, определенном при помощи BICR, может быть предложен переход на соторасиб или панитумумаб, если после первичного анализа будет установлено, что переход является целесообразным. Субъектам, которые прекратили лечение до определения с помощью BICR прогрессирующего заболевания, не будут разрешать переход, если только у них впоследствии не будет определено с помощью BICR прогрессирующее заболевание до начала другой системной терапии. Субъектам, которые отзовут согласие, не будут разрешать переход. Субъекты могут прекратить лечение по причине прогрессирования заболевания, непереносимости лечения, приводящей к прекращению лечения, начала другой противораковой терапии или отзыва согласия. Продолжение исследуемого лечения после рентгенологически подтвержденного прогрессирования может быть допущено, если, по мнению исследователя, субъект получает клиническую пользу, клинически стабилен, не имеет неприемлемой токсичности от исследуемого лекарственного средства, согласен на биопсию и получено одобрение медицинского наблюдателя. Для субъектов, которые продолжают лечение после прогрессирования, оценки опухоли будут продолжаться в соответствии с графиком до тех пор, пока субъект не прекратит прием всех исследуемых лекарственных средств.

[344] Для субъектов, которые продолжают лечение после прогрессирования или перехода, дату первого прогрессирования, определенного с помощью BICR, будут применять для первичного анализа PFS, а оценки опухоли субъекта после первого прогрессирования не будут применять при первичном анализе для оценки конечных точек объективного ответа.

[345] У всех субъектов будут собирать информацию касательно типа и продолжительности видов последующей терапии после прогрессирования заболевания, ответа на последующую терапию, даты прогрессирования на последующей терапии и данных о выживаемости. Субъектов, которые прекратили лечение до прогрессирования заболевания согласно RECIST 1.1 (например, вследствие неприемлемой токсичности),

продолжат подвергаться рентгенологическому наблюдению до прогрессирования заболевания, отзыва согласия или начала другой противораковой терапии, а затем дополнительному долгосрочному последующему наблюдению посредством телефонного звонка или визита в клинику для оценки выживаемости и документации противоракового лечения для субъектов, которые не отозвали согласие. За субъектами будут наблюдать в течение 1 года после включения в исследование последнего субъекта или до отзыва согласия, потери связи для последующего наблюдения или смерти субъекта, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[346] Промежуточный анализ безопасности будет проводить независимый комитет по мониторингу данных (DMC) после того, как примерно 75 субъектов будут включать в исследование и получат возможность завершить по меньшей мере 8 недель исследуемого лечения, а затем примерно с 6-месячными интервалами до тех пор, пока последний субъект не прекратит лечение, а затем ежегодно до конца исследования.

[347] Оценки, которые будут проводить в рамках данного исследования, описаны ниже и их будут проводить в моменты времени, указанные в графике проведения оценок (SOA).

[348] Прогрессирование заболевания будут оценивать с применением Критериев оценки ответа при солидных опухолях, версии 1.1 (RECIST вер. 1.1), при оценке BICR.

[349] Безопасность будут контролировать путем оценки серьезных и несерьезных нежелательных явлений (AE), лабораторных тестов безопасности, показателей жизненно важных функций и электрокардиограммы (ECG). Частоту, характер и степень тяжести всех AE будут классифицировать в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака, версии 5.0 (NCI CTCAE вер. 5.0).

[350] Лабораторные тесты безопасности будут включать гематологические, биохимические исследования крови, анализ мочи, функцию щитовидной железы, уровень холестерина и триглицеридов. Оценки показателей жизненно важных функций будут включать артериальное давление и частоту сердечных сокращений; дополнительные данные касательно показателей жизненно важных функций будут собирать только в том случае, если это клинически оправдано.

[351] Оценки PRO/QOL будут проводить с применением инструментов PRO EORTC QLQ-C30, BPI, BFI и вопросов PRO CTCAE, одного вопроса о беспокоящих симптомах (GP5 из FACT G) и EQ-5-D-5L. Баллы PRO будут определять для всех пациентов, для которых инструменты PRO доступны на языке пациента на исходном уровне и в моменты времени, указанные в SOA, и их будут сравнивать между группами лечения. Данные касательно Общей оценки пациента тяжести заболевания и Общей оценки пациента изменения утомляемости и боли будут собирать для облегчения интерпретации данных BFI и BPI.

[352] Будут собирать образцы для ПК-анализов соторасиба и панитумумаба.

[353] Будут собирать образцы для определения опухолевых маркеров.

[354] Дополнительные образцы плазмы крови/крови/биопсии ткани будут собирать для исследовательских биомаркеров для механизмов первичной и вторичной устойчивости.

[355] -Всем субъектам с очагами поражения, поддающимися биопсии (пункционная или тонкоигольная аспирация (FNA)) на момент прогрессирования, будут рекомендовать пройти биопсию при прогрессировании.

[356] -У всех субъектов, получающих лечение соторасибом и панитумумабом, с очагами поражения, поддающимися биопсии, которые желают продолжить лечение после прогрессирования, будут требовать пройти биопсию при прогрессировании, если это осуществимо с медицинской точки зрения, прежде чем продолжить лечение после прогрессирования.

[357] Для этого исследования планируют создать независимый комитет по мониторингу данных (DMC) для рассмотрения данных по безопасности в соответствии с уставом DMC. Промежуточный анализ безопасности будет проводить DMC после того, как примерно 75 субъектов будут включать в исследование и получают возможность завершить по меньшей мере 8 недель исследуемого лечения, а затем примерно с 6-месячными интервалами до тех пор, пока последний субъект не прекратит лечение, а затем примерно ежегодно до конца исследования.

[358] Будут проводить один запланированный первичный анализ PFS для определения превосходства PFS между группой соторасиба и панитумумаба и группой лечения по выбору исследователя. PA PFS произойдет, когда будут наблюдать примерно 60 событий PFS в группе, получающей 960 мг соторасиба и панитумумаба, и в группе лечения по выбору исследователя.

[359] Исследуемые продукты

[360] Соторасиб в дозе, составляющей 240 мг или 960 мг, перорально ежедневно.

[361] Панитумумаб в дозе, составляющей 6 мг/кг, IV Q2W.

[362] Трифлуридин и типирацил от 35 мг/м² до максимально 80 мг на дозу (на основе трифлуридинового компонента) перорально два раза в сутки в пределах одного часа после утреннего и вечернего приема пищи в сутки 1-5 и 8-12 каждого 28-суточного цикла. Округлите дозу с точностью до 5 мг.

[363] Регорафениб в дозе, составляющей 160 мг, перорально ежедневно x 21 сутки каждого 28-суточного цикла. Принимать после еды с низким содержанием жира.

[364] Критерии включения:

[365] возраст \geq 18 лет;

[366] патоморфологически подтвержденная метастатическая колоректальная аденокарцинома;

[367] наличие документального подтверждения мутации *KRAS G12C*, определенной при централизованном тестировании.

[368] Субъекты получают по меньшей мере одну предшествующую линию терапии метастатического заболевания. Субъекты должны были получить и продемонстрировать

прогрессирование или должен наблюдаться рецидив заболевания во время или после применения фторпиримидина, иринотекана и оксалиплатина по поводу метастатического заболевания, за исключением случаев, когда субъект, по мнению исследователя, не является кандидатом для лечения с помощью фторпиримидина, иринотекана или оксалиплатина, и в этом случае субъект может быть отобран после обсуждения исследователя и медицинского наблюдателя при условии, что субъект получил по меньшей мере одну предшествующую линию терапии метастатического заболевания. Субъекты с опухолями, известными как MSI-H, должны получить предшествующую терапию с использованием ингибиторов контрольных точек, если она доступна в регионе, за исключением случаев, когда есть медицинское противопоказание; в этом случае субъект может быть отобран после обсуждения исследователя и медицинского наблюдателя.

[369] Субъекты с опухолями, о которых известно, что они имеют мутацию BRAF V600E, должны получить предшествующее лечение с помощью энкорафениба и цетуксимаба, если они доступны по этому показанию в стране или регионе.

[370] - Адьювантная терапия будет считаться линией терапии метастатического заболевания, если у субъекта имеет место прогрессирование в ходе проведения лечения или в пределах шести месяцев после завершения адьювантной терапии.

[371] - Поддерживающую терапию не рассматривают как отдельную схему терапии.

[372] - Адьювантная терапия, назначаемая после резекции метастатического заболевания, считается линией терапии метастатического заболевания.

[373] - Периоперационная химиотерапия с химиолучевой терапией или без нее при метастатической стадии будет считаться одной линией терапии метастатического заболевания, если она была частью многопрофильного плана хирургического вмешательства.

[374] Субъекты должны быть готовы предоставить архивные образцы опухолевой ткани (образец, фиксированный формалином и залитый в парафин [FFPE], собранный в пределах 5 лет) или согласиться пройти биопсию опухоли перед лечением (эксцизионную или толстоигольную биопсию) до включения в исследование.

[375] Измеримое заболевание согласно критериям RECIST 1.1. Ранее облученные очаги поражения не считают измеримыми, если только они не прогрессировали после облучения.

[376] Показатель общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), соответствующий 2 или меньше.

[377] Ожидаемая продолжительность жизни, составляющая > 3 месяцев, по мнению исследователя.

[378] Адекватную гематологическую функцию и функцию органов-мишеней определяют следующим образом в пределах 2 недель до суток 1 цикла 1.

[379] - ANC $\geq 1,5 \times 10^9$ клеток/л (без поддержки гранулоцитарным

колониестимулирующим фактором в пределах 2 недель от лабораторного теста, применяемого для определения соответствия критериям отбора).

[380] - Уровень гемоглобина $\geq 9,0$ г/дл (без переливания крови в пределах 2 недель от лабораторного теста, применяемого для определения соответствия критериям отбора).

[381] - Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ клеток/л (без переливания крови в пределах 2 недель от лабораторного теста, применяемого для определения соответствия критериям отбора).

[382] - Уровень аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT) $\leq 2,5$ раза верхней границы нормы.

[383] - Уровень билирубина в сыворотке крови $\leq 1,0$ x ULN. У пациентов с болезнью Жильбера уровень прямого билирубина $\leq 1,0$ x ULN.

[384] - Международное нормализованное отношение (INR) и активированное частичное тромбопластиновое время (или частичное тромбопластиновое время) $\leq 1,5$ x ULN. Протромбиновое время (PT) $\leq 1,5$ x ULN может быть применено вместо INR для центров, лаборатории которых не сообщают INR.

[385] - Расчетная скорость клубочковой фильтрации на основе способа оценки согласно "Модификации диеты при заболевании почки" (MDRD) ≥ 30 мл/мин/1,73 м².

[386] - Коррекция по формуле Фредерика (QTcF) ≤ 470 мс.

[387] Способность принимать пероральные лекарственные препараты и готовность ежесуточно фиксировать соблюдение режима применения исследуемого продукта.

[388] Критерии исключения.

[389] Связанные с заболеванием.

[390] Активные метастазы в головном мозге. Фраза "активные метастазы в головном мозге", применяемая в данном документе, относится к раку, который распространился из исходной (первичной, не относящейся к головному мозгу) опухоли в головной мозг. Активные метастазы в головном мозге могут быть оценены по наличию внутричерепных очагов поражения. Следует понимать, что хотя слово "метастазы" употребляется во множественном числе, пациенты, у которых наблюдается только один внутричерепной очаг поражения в соответствии с критериями, указанными ниже, являются пациентами, которые имеют "активные метастазы в головном мозге". В некоторых вариантах осуществления у пациента с активными метастазами в головном мозге имеется по меньшей мере один измеримый внутричерепной очаг поражения размером > 5 мм. В некоторых вариантах осуществления у пациента с активными метастазами в головном мозге имеется по меньшей мере один измеримый внутричерепной очаг поражения размером > 5 мм, но < 10 мм. В некоторых вариантах осуществления у пациента с активными метастазами в головном мозге имеется по меньшей мере один измеримый внутричерепной очаг поражения размером > 10 мм. Пациента не считают пациентом с активными метастазами в головном мозге, если у него были удалены метастазы в головном мозге или он получил лучевую терапию, закончившуюся за по меньшей мере 4 недели до суток 1 исследования, и его отбирают, если он соответствует

всем следующим критериям: а) остаточные неврологические симптомы степени ≤ 2 ; б) на стабильных дозах дексаметазона или его эквивалента в течение по меньшей мере 2 недель, если применимо, и с) последующая MRI, выполненная в пределах 28 суток от суток 1, не продемонстрировала прогрессирование или появление новых очагов поражения. Для определения степени любого неврологического симптома, связанного с внутрисерепным очагом поражения, см. Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE), опубликованные 27 ноября 2017 г. Национальным институтом рака, включенные в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[391] Другие медицинские состояния.

[392] Анамнез или наличие гематологических злокачественных новообразований, если только не проводилось радикальное лечение без признаков заболевания в течение ≥ 2 года.

[393] Другие злокачественные новообразования в анамнезе за последние 3 года, за следующими исключениями:

[394] • злокачественное новообразование, лечение которого проводилось с целью излечения, при отсутствии известного активного заболевания в течение ≥ 3 лет до включения в исследование и с низким риском рецидива по мнению лечащего врача;

[395] • подвергнутый адекватному лечению отличный от меланомы рак кожи или злокачественное лентиго без признаков заболевания;

[396] • подвергнутая адекватному лечению карцинома шейки матки *in situ* без признаков заболевания;

[397] • подвергнутая адекватному лечению протоковая карцинома молочной железы *in situ* без признаков заболевания;

[398] • интраэпителиальная неоплазия предстательной железы без признаков рака предстательной железы;

[399] • подвергнутая адекватному лечению уротелиальная папиллярная неинвазивная карцинома или карцинома *in situ*.

[400] Лептоменингеальное заболевание.

[401] Значимое нарушение со стороны GI, которое приводит к значительной мальабсорбции, необходимости IV-питания или невозможности перорального приема лекарственных препаратов.

[402] Интерстициальный пневмонит или фиброз легких в анамнезе или признаки интерстициального пневмонита или фиброза легких.

[403] Значимое сердечно-сосудистое заболевание, такое как заболевание сердечно-сосудистой системы согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (класс II или выше), инфаркт миокарда в пределах 6 месяцев до рандомизации, эпизоды нестабильной аритмии или нестабильная стенокардия.

[404] Значимое неконтролируемое сопутствующее заболевание, которое, по мнению исследователя или медицинского наблюдателя, может повлиять на соблюдение

протокольных процедур или интерпретацию результатов или которое представляет риск для безопасности субъекта.

[405] Неконтролируемый плевральный выпот, перикардальный выпот или асцит, требующие повторных процедур дренирования с частотой более одного раза в месяц. Субъекты с установленными катетерами PleurX или внутривнутрибрюшинными дренажными катетерами могут быть рассмотрены для участия в исследовании с одобрения медицинского наблюдателя.

[406] Инфекция вируса иммунодефицита человека (HIV) в анамнезе.

[407] Исключение инфекции гепатита на основании следующих результатов и/или критериев.

[408] - Положительный результат теста на поверхностный антиген гепатита В (HepBsAg) (указывает на хронический гепатит В или недавний острый гепатит В).

[409] - Отрицательный результат теста на HepBsAg с положительным результатом теста на антитело к коровому антигену гепатита В (тестирование на антитела к коровому антигену вируса гепатита В для скрининга не требуется, однако, если оно проведено и дает положительный результат, необходимо тестирование на антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В [anti-HBs]. Невыявляемые антитела к HBs в таких условиях указывают на неопределенную и возможную инфекцию и требуют исключения).

[410] - Положительный результат теста на антитело к вирусу гепатита С. Необходимо определить РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции. Выявляемая РНК вируса гепатита С делает субъекта непригодным для отбора.

[411] Если вышеуказанный тест на антитела/антиген не может быть проведен, оцените положительную вирусную нагрузку гепатита В или С.

[412] Предшествующая сопутствующая терапия.

[413] В прошлом субъект получал трифлуридин, типирацил и регорафениб.

[414] Неустраненные токсические эффекты от предшествующей противоопухолевой терапии, определяемые как отсутствие устранения до степени 0 или 1 согласно СТСАЕ версии 5.0 или до уровней, продиктованных критериями отбора, за исключением алопеции (допускается любая степень), невропатии (допускается до степени 2), или токсические эффекты от предшествующей противоопухолевой терапии, которые считают необратимыми [определяются как присутствующие и стабильные в течение > 6 месяцев], или эндокринные АЕ, которые стабильно сохраняются при соответствующей заместительной терапии.

[415] Ранее проведенное лечение с помощью ингибитора KRAS^{G12C}.

[416] Предшествующее лечение с помощью трифлуридина и типирацила у тех субъектов, у которых лечение по выбору исследователя предусматривало бы трифлуридин и типирацил.

[417] Предшествующее лечение с помощью регорафениба у тех субъектов, у которых лечение по выбору исследователя предусматривало бы регорафениб.

[418] Терапевтическая или паллиативная лучевая терапия в пределах 2 недель от

суток 1 исследования. Субъекты должны восстановиться от всей токсичности, связанной с лучевой терапией, до степени 1 или ниже согласно СТСАЕ версии 5.0, за исключением алопеции (допускается любая степень алопеции).

[419] Противоопухолевая терапия (химиотерапия, терапия с использованием антител, молекулярная таргетная терапия, ретиноидная терапия, гормональная терапия [за исключением субъектов с полностью удаленным раком молочной железы в анамнезе без активного заболевания в течение более 3 лет, получающих долгосрочную адъювантную эндокринную терапию] или исследуемое средство) в пределах 4 недель от суток 1 исследования; пожалуйста, обратите внимание, что терапия с использованием бисфосфонатов или антител к RANKL допускается, если это необходимо для лечения гиперкальциемии или предупреждения нарушений со стороны скелета. Также исключают терапию с использованием ингибиторов контрольных точек в пределах 6 недель от суток 1 исследования.

[420] Необходимость снижения дозы панитумумаба в прошлом по причине токсичности.

[421] Применение варфарина. Могут быть разрешены другие антикоагулянты.

[422] Применение известных чувствительных к цитохрому P450 (CYP) 3A4 субстратов и субстратов P-гликопротеина (P-gp) (с узким терапевтическим окном) в пределах 14 суток или 5 периодов полужизни лекарственного средства или его основного активного метаболита, в зависимости от того, что дольше, до суток 1 исследования, которое не было рассмотрено и одобрено руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем.

[423] Применение сильных индукторов CYP3A4 (включая растительные добавки, такие как зверобой) в пределах 14 суток или 5 периодов полужизни (в зависимости от того, что дольше) до суток 1 исследования, которое не было рассмотрено и одобрено руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем.

[424] Если лечение по выбору исследователя предусматривает регорафениб. Применение сильных ингибиторов CYP3A4 (включая травяные добавки, такие как гидрастис канадский) в пределах 14 суток или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) или грейпфрутового сока или продуктов, содержащих грейпфрут, в пределах 7 суток до суток 1 исследования, которое не было рассмотрено и одобрено руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем.

[425] Терапевтические антибиотики для перорального или IV-введения в пределах 2 недель до рандомизации. Допускают применение профилактических антибиотиков.

[426] Опыт предшествующих/текущих клинических исследований:

[427] в настоящее время получает лечение с помощью другого исследуемого устройства или лекарственного средства, проходящего исследование, или прошло менее 4 недель с момента прекращения применения другого(-их) исследуемого устройства или исследуемого(-ых) средства(-ств), или прошло менее 6 недель с момента получения другого(-их) исследуемого(-ых) средства(-ств), проходящего(-их) исследование, если

задействовали ингибитор контрольной точки.

[428] Диагностические оценки:

[429] неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление > 140 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст.) у субъектов, у которых лечение по выбору исследователя предусматривает регорафениб.

[430] Другие исключения.

[431] Субъекты женского пола, способные к деторождению, не желающие применять указанный протоколом способ контрацепции во время лечения и в течение еще следующего периода времени:

[432] - 7 суток после последней дозы соторасиба,

[433] - 2 месяцев после последней дозы панитумумаба,

[434] - 6 месяцев после последней дозы трифлуридина и типирацила,

[435] - 2 месяцев после последней дозы регорафениба.

[436] Субъекты женского пола, которые кормят грудью или которые планируют кормить грудью во время исследования через следующий период времени:

[437] - 7 суток после последней дозы соторасиба,

[438] - 2 месяца после последней дозы панитумумаба,

[439] - 6 месяцев после последней дозы трифлуридина и типирацила,

[440] - 2 месяца после последней дозы регорафениба.

[441] Субъекты женского пола, планирующие забеременеть во время исследования через следующий период времени:

[442] - 7 суток после последней дозы соторасиба,

[443] - 2 месяца после последней дозы панитумумаба,

[444] - 6 месяцев после последней дозы трифлуридина и типирацила,

[445] - 2 месяца после последней дозы регорафениба.

[446] Субъекты женского пола, способные к деторождению, с положительным тестом на беременность, оцененным при скрининге или в сутки 1 с помощью высокочувствительного сывороточного теста или теста мочи на беременность.

[447] Субъекты мужского пола, находящиеся в отношениях с партнершей-женщиной, способной к деторождению, которые не желают практиковать половое воздержание (воздерживаться от гетеросексуальных контактов) или применять противозачаточные средства во время лечения и в течение еще следующего периода времени:

[448] - 7 суток после последней дозы соторасиба,

[449] - 6 месяцев после последней дозы трифлуридина и типирацила,

[450] - 2 месяцев после последней дозы регорафениба.

[451] Субъекты мужского пола, находящиеся в отношениях с беременной партнершей, которые не желают практиковать воздержание или применять презерватив во время лечения и в течение еще следующего периода времени:

[452] - 7 суток после последней дозы соторасиба,

[453] - 6 месяцев после последней дозы трифлуридина и типирацила,

[454] - 2 месяцев после последней дозы регорафениба.

[455] Субъекты мужского пола, не желающие воздерживаться от донорства спермы во время лечения и в течение еще следующего периода времени:

[456] - 7 суток после последней дозы соторасиба,

[457] - 6 месяцев после последней дозы трифлуридина и типирацила,

[458] - 2 месяцев после последней дозы регорафениба.

[459] Обширное оперативное вмешательство в пределах 28 суток от суток 1 исследования.

[460] Субъект имеет известную чувствительность к любому из продуктов или компонентов, подлежащих введению в ходе введения доз.

[461] Насколько известно субъекту и исследователю, субъект, скорее всего, не сможет завершить все требуемые протоколом визиты или процедуры исследования и/или соблюдать все требуемые процедуры исследования.

[462] Анамнез или свидетельство любого другого клинически значимого нарушения, состояния или заболевания (за исключением описанных выше), которые, по мнению исследователя или врача при консультировании, могут представлять риск для безопасности субъекта или мешать оценке, процедурам или завершению исследования.

[463] Исключенные варианты лечения, медицинские устройства и/или процедуры в течение периода исследования.

[464] Противоопухолевая терапия, такая как следующая: (1) химиотерапия, терапия с использованием антител, молекулярная таргетная терапия, ретиноидная терапия или гормональная терапия (за исключением субъектов с раком молочной железы, получающих ее в качестве адьювантной терапии); (2) терапевтическая или паллиативная лучевая терапия в отношении очага(-ов) поражения, отличного(-ых) от очагов-мишеней, может быть допущена для контроля симптомов при условии обсуждения и согласия между исследователем и медицинским наблюдателем перед лучевой терапией. Лечение исследуемыми лекарственными средствами во время лучевой терапии должно быть приостановлено.

[465] Для тех, кто принимает соторасиб или регорафениб: сильные индукторы CYP3A4 (включая растительные добавки, такие как зверобой), если только они не одобрены медицинским наблюдателем.

[466] Для тех, кто принимает регорафениб: сильные ингибиторы CYP3A4 (включая грейпфрутовый сок, продукты, содержащие грейпфрут, или травяные добавки, такие как гидрастис канадский), если только они не одобрены медицинским наблюдателем.

[467] Для тех, кто принимает соторасиб: известные чувствительные к CYP3A4 и/или P-gp субстраты с узким терапевтическим индексом, если только они не одобрены медицинским наблюдателем.

[468] Другие исследуемые средства

[469] Целенаправленно воздействующие на EGFR средства на основе антител,

кроме панитумумаба

[470] Цели/конечные точки.

Цели	Конечные точки
Первичные	
<p>Сравнить выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) у ранее подвергавшихся лечению субъектов с CRC с мутацией KRAS G12C, получающих соторасиб в дозе 240 мг QD и панитумумаб по сравнению с лечением по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб) и соторасиб в дозе 960 мг QD и панитумумаб по сравнению с лечением по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб).</p>	<p>PFS определяют как время от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше, для всех субъектов. Если не указано иное, для определения прогрессирования будут применять RECIST версии 1.1 согласно централизованной оценке независимым экспертом в слепом режиме (BICR).</p>
Вторичные	
<p>Сравнить общую выживаемость (OS) у ранее подвергавшихся лечению субъектов с CRC с мутацией KRAS G12C, получающих соторасиб в дозе 240 мг QD и панитумумаб по сравнению с лечением по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб) и соторасиб в дозе 960 мг QD и панитумумаб по сравнению с лечением по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб).</p>	<p>Общую выживаемость определяют как время от рандомизации до смерти по любой причине.</p>
<p>Оценить эффективность соторасиба в дозе 240 мг QD и панитумумаба по сравнению с лечением по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб) и соторасиба в дозе 960 мг QD и панитумумаба по сравнению с лечением по выбору исследователя</p>	<p>Объективный ответ=полный ответ [CR] + частичный ответ [PR]) по оценке согласно RECIST 1.1. Ответ будут оценивать при помощи BICR. CR и PR требуют подтверждающей повторной оценки через по меньшей мере 4 недели после первого выявления ответа.</p>

<p>(трифлуридин и типирацил или регорафениб), по оценке следующего: частота объективного ответа (ORR).</p>	
<p>Оценить эффективность соторасиба в дозе 240 мг QD и панитумумаба по сравнению с лечением по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб) и соторасиба в дозе 960 мг QD и панитумумаба по сравнению с лечением по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб), по оценке следующего: продолжительность ответа (DOR), время до развития ответа (TTR), частота контроля заболевания (DCR), ORR и PFS по оценке исследователя.</p>	<p>Продолжительность общего ответа определяют как время от первого свидетельства PR или CR до прогрессирования заболевания или смерти вследствие любой причины, в зависимости от того, что наступит раньше. Прогрессирование будет основано на BICR или независимой рентгенологической оценке ответа заболевания согласно RECIST 1.1.</p> <p>Время до развития ответа определяют как время от рандомизации до первого свидетельства PR или CR на основе BICR. Контроль заболевания определяют как CR+PR+стабильное заболевание в течение по меньшей мере 7 недель, измеренные на основе BICR.</p> <p>PFS и ORR на основе оценки исследователя согласно RECIST 1.1.</p>
<p>Оценить безопасность и переносимость соторасиба в дозе 240 мг QD и панитумумаба по сравнению с лечением по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб) и соторасиба в дозе 960 мг QD и панитумумаба по сравнению с лечением по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб).</p>	<p>Частота и степень тяжести нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения, изменения показателей жизненно важных функций и изменения клинических лабораторных тестов.</p>
<p>Оценить влияние соторасиба в дозе 240 мг QD и панитумумаба и соторасиба в дозе 960 мг QD и панитумумаба по сравнению с лечением по выбору исследователя</p>	<p>Изменение относительно исходного уровня с течением времени до недели 8:</p> <ul style="list-style-type: none"> - степень тяжести утомляемости,

<p>(трифлуридин и типирацил или регорафениб) на сообщаемые пациентами утомляемость, боль, физические функции и общее состояние здоровья (исходы, сообщаемые пациентами [PRO]).</p>	<p>измеренная согласно пункту 3 Краткого опросника оценки утомляемости (BFI);</p> <ul style="list-style-type: none"> - степень тяжести боли, измеренная согласно пункту 3 Краткого опросника оценки боли (BPI); - физическое функционирование, измеренное с помощью домена физических функций Основного опросника для оценки основных показателей качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ C30); - общее состояние здоровья, измеренное согласно вопросам 29 и 30 из EORTC QLQ C30.
<p>Оценить и сравнить эффект лечения с помощью соторасиба в дозе 240 мг и панитумумаба по сравнению с лечением по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб) и соторасиба в дозе 960 мг QD и панитумумаба по сравнению с лечением по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб) на другие симптомы, связанные с лечением и заболеванием, и связанное со здоровьем качество жизни относительно лечения по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб).</p>	<p>Изменение относительно исходного уровня с течением времени до 8 недель для всех субшкал Краткого опросника оценки утомляемости и боли и остальных субшкал EORTC QLQ-C30.</p> <p>Суммарные баллы при каждой оценке и изменения относительно исходного уровня баллов по визуальным аналоговым шкалам (VAS), измеренные по EQ5D-5L, уровень 5, EuroQol-5D.</p> <p>Суммарные баллы по одному вопросу о беспокоящих симптомах из шкалы оценки повышенного чувства вины, состоящей из 5 пунктов (GP5), из Функциональной оценки терапии рака - общие сведения (FACT G).</p> <p>Суммарные баллы Общей оценки пациента изменения (по 1 вопросу об утомляемости и боли) в каждый момент времени, указанный в протоколе.</p>

Охарактеризовать фармакокинетику (ПК) соторасиба и панитумумаба.	Фармакокинетические (ПК) параметры соторасиба и панитумумаба, включая без ограничения максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC).
Исследовательские цели	
Оценить связь уровней биомаркеров с клинической активностью.	Биомаркеры, представляющие собой белок, рибонуклеиновую кислоту (РНК) и/или дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), в образцах крови и опухоли. Клинический ответ, включая без ограничения OS, PFS, DOR, объективный ответ.
Оценить время до ухудшения утомляемости и боли при лечении с помощью соторасиба в дозе 240 мг QD и панитумумаба относительно лечения по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб) и с помощью соторасиба в дозе 960 мг QD и панитумумаба относительно лечения по выбору исследователя (трифлуридин и типирацил или регорафениб).	Время до ухудшения степени тяжести боли и утомляемости для подшкал Краткого опросника оценки утомляемости и боли, а также для всех субшкал в EORTC QLQ-C30.

[471] Корректировки дозировки соторасиба, отсрочки, правила приостановки или повторного начала приема, окончательное прекращение

[472] Начальная доза соторасиба, подлежащая применению в исследовании, составит 960 или 240 мг/сутки. Соторасиб будут вводить перорально QD в течение 28-суточного цикла лечения независимо от приема пищи. Субъект должен принимать дозу соторасиба (все таблетки в одно и то же время) независимо от приема пищи примерно в одно и то же время каждые сутки. Дозу соторасиба также не следует принимать более чем на 2 часа раньше целевого времени, рассчитанного на основе дозы предыдущих суток. Если с назначенного времени введения доз прошло 6 часов, прием дозы в эти сутки следует пропустить. Примите следующую дозу, как предписано, на следующие сутки. Не принимайте 2 дозы одновременно, чтобы восполнить пропущенную дозу. Если после

приема соторасиба возникла рвота, не принимайте дополнительную дозу. Примите следующую дозу, как предписано, на следующие сутки.

[473] Введение субъектам, у которых есть трудности с глотанием твердых веществ. Растворите таблетки в 120 мл (4 унциях) негазированной воды комнатной температуры, не измельчая. Никакие другие жидкости применять нельзя. Перемешайте до диспергирования таблеток на мелкие кусочки (таблетки не растворятся полностью) и выпейте незамедлительно или в пределах 2 часов. Внешний вид смеси может варьироваться от бледно-желтого до ярко-желтого. Проглотите дисперсию таблеток. Не разжевывайте кусочки таблетки. Промойте контейнер с помощью еще 120 мл (4 унций) воды и выпейте. Если смесь не употребили незамедлительно, перемешайте ее еще раз и убедитесь, что таблетки диспергировались.

[474] Модификация дозы соторасиба для контроля токсичности у отдельных субъектов представлена в следующей таблице.

Дозы соторасиба (мг QD)		
Начальная доза	Доза -1	Доза -2
960	480	240

QD=один раз в сутки

[475] Субъектам, получающим 240 мг соторасиба, будут разрешать до 2 перерывов в приеме дозы, но дозу соторасиба не будут снижать после возобновления приема соторасиба, если, по мнению исследователя, это считается безопасным и целесообразным с медицинской точки зрения. Субъекты в группе лечения соторасибом в дозе 960 мг, которым требуются снижения более чем на 2 дозы вследствие контроля токсичности, связанной с соторасибом, или находящиеся в группе лечения соторасибом в дозе 240 мг, которым требуются перерыв более чем на 2 дозы вследствие контроля токсичности, связанной с соторасибом, должны окончательно прекратить лечение соторасибом.

Рекомендации по модификации дозы соторасиба при гематологических и негематологических токсических эффектах, связанных с соторасибом		
	Рекомендованное действие	
Токсичность	Приостановите до тех пор, пока:	Заново начните введение доз:

Тошнота, рвота или диарея степени ≥ 3 продолжительностью более 3 суток, несмотря на оптимальное медицинское обслуживание	Восстановите до степени 1 или ниже или до исходной степени	Возобновите введение доз на 1 дозу меньше ^a
Любая другая токсичность, связанная с лекарственным средством, степени $\geq 3^b$	Восстановите до степени 1 или ниже или до исходной степени	Возобновите введение доз на 1 дозу меньше ^a

^a Субъектам может быть возобновлено введение в дозе ниже рекомендуемой дозы для повторного начала после обсуждения с медицинским наблюдателем,

^b для субъектов с гепатотоксичностью, см. ниже.

[476] Если лечение соторасибом приостанавливают, лечение панитумумабом также следует приостановить.

[477] Следующие правила остановки и/или приостановки применяются к субъектам, у которых не была идентифицирована другая причина изменений уровней печеночных биомаркеров (TBL, INR и трансаминаз). Важные альтернативные причины повышенных значений AST/ALT и/или TBL включают без ограничения заболевания гепатобилиарного тракта; вирусный гепатит (например, гепатит A/B/C/D/E, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, ветряная оспа, токсоплазмоз и парвовирус); правостороннюю сердечную недостаточность, гипотонию или любую причину гипоксии печени, вызывающую ишемию; воздействие гепатотоксичных средств/лекарственных средств или гепатотоксинов, включая растительные и пищевые добавки, растения и грибы; наследственные нарушения, вызывающие нарушение глюкуронидации (например, синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра), и лекарственные средства, которые ингибируют глюкуронидацию билирубина (например, индинавир, атазанавир); дефицит альфа-1-антитрипсина; алкогольный гепатит; аутоиммунный гепатит; болезнь Вильсона и гемохроматоз; неалкогольную жировую болезнь печени, включая стеатогепатит, и/или причины, не связанные с печенью (например, рабдомиолиз, гемолиз).

[478] Повторное назначение может быть рассмотрено, если обнаружена альтернативная причина нарушений печеночных показателей (ALT, AST, ALP) и/или повышенного уровня TBL и/или отклонения от нормы показателей лабораторных исследований уменьшаются до нормального или исходного уровня, как указано в таблице ниже.

Аналит	Временная приостановка	Окончательное прекращение
TBL	> 3 x ULN в любой момент времени	> 2 x ULN ИЛИ

INR	--	> 1,5 x (для субъектов, не получающих антикоагулянтную терапию)
	ИЛИ	И
AST/ALT	> 5 x ULN в любой момент времени	При отсутствии важных
	> 3 x ULN с клиническими признаками или симптомами, которые соответствуют гепатиту (такими как боль/болезненные ощущения в правом подреберье, лихорадка, тошнота, рвота и желтуха)	альтернативных причин повышения значений AST/ALT и/или TBL (когда исходный уровень был < ULN)
	ИЛИ	--
ALP	> 8 x ULN в любой момент времени	--

ALP=щелочная фосфатаза; ALT=аланинаминотрансфераза; AST=аспартатаминотрансфераза; INR=международное нормализованное отношение; TBL=общий билирубин; ULN=верхняя граница нормы

[479] Рекомендации по гепатотоксичности в отношении соторасиба: рекомендации по проведению мониторинга и контролю субъектов с увеличенным уровнем AST, ALT или щелочной фосфатазы (ALP) представлены в таблице ниже.

<p>Если соблюдены условия для окончательного прекращения лечения (ниже): Участник подлежит окончательному прекращению лечения</p> <p>AST или ALT > 3 x ULN <u>и</u> INR > 1,5 x ULN (для субъектов, не получающих антикоагулянтную терапию) при отсутствии важных альтернативных причин повышения значений уровней AST/ALT</p> <p>ИЛИ</p> <p>AST или ALT > 3 x ULN <u>и</u> TBL > 2 x ULN при отсутствии важных альтернативных причин повышения значений уровней AST/ALT и/или TBL</p> <p>Если условия не выполняются: Исключите другие причины^a</p> <p>Если не удалось выявить какие-либо другие причины и нельзя исключить связь соторасиба с увеличением LFT, следуйте приведенным ниже рекомендациям:</p>			
Степень согласно СТСАЕ	Действие соторасиба	Медикаментозное лечение	Проведение мониторинга и последующее наблюдение
Степень 2 для AST	Продолжите	Рассмотрите	Тщательно проводите

или ALT и ALP ≤ 8 x ULN без клинических симптомов, соответствующих гепатиту (боль/болезненные ощущения в правом подреберье, лихорадка, тошнота, рвота и желтуха)		возможность назначения стероидов ^b	мониторинг биохимических показателей функции печени
Степень 2 для AST или ALT \leq симптомами Или Степень 3 или 4 для AST или ALT Или 8 x ULN ALP ^d	Первое появление	Начните введение стероидов ^b	Тщательно проводите мониторинг биохимических показателей функции печени Ожидайте уменьшения до исходного уровня или степени 1 и уменьшения или улучшения симптомов гепатита Заново начните при снижении уровня 1 дозы ^{c, e}
	Приостановите		Тщательно проводите мониторинг биохимических показателей функции печени Ожидайте уменьшения до исходного уровня или степени 1 и уменьшения или улучшения симптомов
	Второе появление	Начните введение стероидов ^b	Тщательно проводите мониторинг биохимических показателей функции печени Ожидайте уменьшения до исходного уровня или степени 1 и уменьшения или улучшения симптомов
	Приостановите		

		гепатита Возобновите при дополнительном снижении уровня 1 дозы <u>только с</u> <u>одобрения</u> <u>МЕДИЦИНСКОГО</u> <u>НАБЛЮДАТЕЛЯ</u> ^{c, e}
	Третье появление	НЕ ПРИМЕНИМО
	Окончательно прекратите лечение соторасибом	

ALP=щелочная фосфатаза; ALT=аланинаминотрансфераза; AST=аспартатаминотрансфераза; СТСАЕ=Общие терминологические критерии для нежелательных явлений; INR=международное нормализованное отношение; LFT=биохимический показатель функции печени; TBL=общий билирубин; ULN=верхняя граница нормы ^a Если увеличение уровня AST/ALT, вероятно, связано с применением альтернативного средства, прекратите воздействие этиологического фактора и дождитесь уменьшения до исходного уровня или степени 1, прежде чем возобновить прием соторасиба. ^b Например: преднизон в дозе от 0,25 мг/кг/сутки до 1,0 мг/кг/сутки или эквивалент, с последующим постепенным снижением дозы. ^c Тщательно проводите мониторинг при повторном начале (например, ежедневно LFT x 2, затем еженедельно x 4). Доза соторасиба может быть увеличена после обсуждения с медицинским наблюдателем. ^d Не существует ограничений на число повторных назначений соторасиба при изолированных повышении уровней щелочной фосфатазы, которые уменьшаются до исходного уровня или степени 1.

^e Снижение дозы ниже 240 мг не допускается. Субъекты могут заново начать прием той же дозы без снижения дозы.

[480] Реакция гепатотоксичности: субъекты с аномальными лабораторными показателями функции печени (т. е. щелочной фосфатазы (ALP), аспартатаминотрансферазы (AST), аланинаминотрансферазы (ALT), общего билирубина (TBL)) и/или международного нормализованного отношения (INR) и/или с признаками/симптомами гепатита (как описано ниже) могут соответствовать критериям приостановки или окончательного прекращения лечения соторасибом.

[481] Корректировки дозировки панитумумаба, отсрочки, правила приостановки

или повторного начала приема, окончательное прекращение

[482] Начальная доза панитумумаба, подлежащая применению в исследовании, составит 6 мг/кг Q2W. Панитумумаб будут вводить в виде IV-инфузии в течение 60 минут (< 1000 мг) или 90 минут (> 1000 мг) Q2W. Если первая инфузия переносится, последующие инфузии следует проводить на протяжении 30-60 минут. Вводится с применением встроенного фильтра с низким связыванием белка 0,2 или 0,22 мкм.

[483] Панитумумаб следует вводить через 2 часа (+30 минут) после соторасиба в сутки 1 цикла 1. Для последующих доз панитумумаба нет необходимости ждать 2 часа. Панитумумаб может быть введен незамедлительно после соторасиба, начиная с C1D15. После цикла 1 нет необходимости вводить соторасиб перед панитумумабом, если он принимается в эти сутки в допустимом окне. Дозу панитумумаба рассчитывают исходя из веса в сутки 1 каждого цикла. Однако если это предусмотрено политикой учреждения, перерасчет дозы панитумумаба не требуется, если вес субъекта изменяется на < 10%.

[484] Для субъектов, которые испытывают токсические эффекты во время исследования, 1 или несколько доз панитумумаба снижают, приостанавливают или задерживают их введение (вводят с интервалами > 14 суток). Иллюстративные снижения дозы панитумумаба перечислены в таблице ниже.

	Начальная доза	Первое снижение дозы	Второе снижение дозы
Процентное содержание (%)	100	80	60
мг/кг	6	4,8	3,6

[485] Если прием панитумумаба приостанавливают, прием соторасиба может быть продолжен, если исследователь сочтет его клинически безопасным.

[486] Иллюстративные рекомендации по модификации дозы панитумумаба вследствие дерматологических токсических эффектов представлены в таблице ниже.

Появление кожного(-ых) симптома(-ов): степень ≥ 3	Введение панитумумаба	Исход	Регуляция дозы
Первоначальное появление	Остановить прием 1 или 2 доз	Улучшено (степень < 3)	Продолжить инфузию в 100% исходной дозе
		Не восстановлено	Прекратить
При втором появлении	Остановить прием 1 или 2 доз	Улучшено (степень < 3)	Продолжить инфузию в 80% исходной дозе
		Не восстановлено	Прекратить
При третьем	Остановить	Улучшено (степень < 3)	Продолжить инфузию

появлении	прием 1 или 2 доз	в 60% исходной дозе	
		Не восстановлено	Прекратить
При четвертом появлении	Прекратить	--	--

[487] В случае возникновения тяжелых или опасных для жизни воспалительных или инфекционных осложнений рассмотрите возможность приостановки или прекращения приема панитумумаба, если это клинически целесообразно.

[488] Субъектам, начинающим лечение панитумумабом, следует начать профилактическую обработку кожи до приема первой дозы панитумумаба, если это осуществимо. Профилактическая обработка кожи по клиническим показаниям должна включать увлажняющий крем для кожи, солнцезащитный крем (фактор защиты от солнца [SPF] > 15, ультрафиолета А [UVA] и ультрафиолета В [UVB]), крем с топическими стероидами (с содержанием гидрокортизона не более 1%) и антибиотик для перорального применения (доксидиклин в дозе 100 мг BID или миноциклин в дозе 100 мг QD) (Lacouture et al., 2010). Подробную информацию о частоте применения и участках для применения этих профилактических мер можно найти в инструкции по медицинскому применению и информационной брошюре панитумумаба.

[489] Лечение кожных реакций должно зависеть от степени тяжести и может включать увлажняющий крем, солнцезащитный крем (SPF > 15 UVA и UVB) и крем с топическими стероидами (с содержанием гидрокортизона не более 1%), наносимые на пораженные участки, и/или антибиотики для перорального применения по предписанию врача. Если кожная реакция не устраняется с помощью этих мер, могут быть применены дополнительные меры в соответствии с рекомендациями учреждения по контролю дерматологических токсических эффектов.

[490] Токсичность в отношении легких

[491] В случае острого начала или ухудшения легочных симптомов рассмотрите возможность приостановки лечения панитумумабом. Если подтверждено интерстициальное заболевание легких, прекратите лечение панитумумабом.

[492] Офтальмологическая токсичность

[493] Пациентов, у которых на фоне приема панитумумаба развиваются офтальмологические токсические эффекты, следует наблюдать на предмет признаков кератита или язвенного кератита. Если диагноз язвенного кератита подтвержден, лечение панитумумабом следует прервать или прекратить. Если диагностирован кератит, следует тщательно рассмотреть преимущества и риски продолжения лечения. Субъекты с признаками и симптомами, указывающими на кератит, такими как острое состояние или ухудшение воспаления глаз, слезотечения, чувствительности к свету, нечеткости зрения, боли в глазах и/или покраснения глаз, следует немедленно обратиться к офтальмологу.

[494] Реакции гиперчувствительности

[495] В зависимости от степени тяжести (например, наличия бронхоспазма, отеков,

ангионевротического отека, гипотонии, необходимости парентерального введения лекарственных препаратов или анафилаксии) и/или сохранения реакций гиперчувствительности следует окончательно прекратить лечение панитумумабом.

[496] Токсические эффекты, отличные от дерматологических или токсических эффектов в отношении легких

[497] Приостановить лечение панитумумабом при любой токсичности степени 3 или 4, связанной с панитумумабом, за следующими исключениями:

[498] - лечение панитумумабом будет приостановлено только в случае симптоматической гипомагниемии и/или гипокальциемии степени 3 или 4, которая сохраняется, несмотря на агрессивную заместительную терапию магнием и/или кальцием;

[499] - лечение панитумумабом будет приостановлено только в случае тошноты, диареи или рвоты степени 3 или 4, которые сохраняются, несмотря на максимальную симптоматическую терапию.

[500] Инфузионные реакции

[501] Инфузионная реакция может проявляться в виде лихорадки, озноба, одышки, бронхоспазма или гипотонии.

[502] - Снизьте скорость инфузии на 50% у пациентов, испытывающих инфузионную реакцию легкой или умеренной степени тяжести (степени 1 или 2) в ходе данной инфузии. При необходимости последующие инфузии могут быть введены при сниженной скорости инфузии.

[503] - Прекратите инфузию у пациентов, испытывающих серьезные инфузионные реакции. В зависимости от степени тяжести и/или сохранения реакции окончательно прекратите лечение панитумумабом.

[504] Критерии повторного лечения с помощью панитумумаба

[505] При токсических эффектах, отличных от дерматологических: если лечение панитумумабом приостановили, его введение можно возобновить, как только нежелательное явление улучшится до степени ≤ 1 или вернется к исходному уровню.

[506] Трифлуридин и типирацил

[507] Дозу трифлуридина и типирацила рассчитывают для суток 1 цикла исходя из площади поверхности тела (BSA). В начале последующих циклов, если вес изменяется на более или равно 10%, BSA следует пересчитать и применять для дозирования.

[508] Получите общий анализ крови перед каждым циклом и в сутки 15 каждого цикла.

[509] Не начинайте цикл трифлуридина и типирацила до тех пор, пока не произойдет следующее:

[510] - ANC больше или равно $1500/\text{мм}^3$ или фебрильную нейтропению устранят;

[511] - количество тромбоцитов больше или равно $75000/\text{мм}^3$;

[512] - негематологические нежелательные реакции степени 3 или 4 устранят до степени 0 или 1.

[513] В пределах цикла лечения приостановите прием трифлуридина и типирацила

в любом из следующих случаев:

[514] - ANC менее $500/\text{мм}^3$ или фебрильная нейтропения;

[515] - количество тромбоцитов менее $50000/\text{мм}^3$;

[516] - негематологические нежелательные реакции степени 3 или 4.

[517] После восстановления возобновите прием трифлуридина и типирацила после снижения дозы на $5 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{доза}$ по сравнению с предыдущим уровнем дозы, если возникает следующее:

[518] - фебрильная нейтропения;

[519] - неосложненная нейтропения степени 4 (которая восстановилась до уровня более или равного $1500/\text{мм}^3$) или тромбоцитопения (которая восстановилась до уровня более или равного $75000/\text{мм}^3$), что приводит к отсрочке начала следующего цикла более чем на 1 неделю;

[520] - негематологические нежелательные реакции степени 3 или 4, за исключением тошноты и/или рвоты степени 3, контролируемой противорвотной терапией, или диареи степени 3, поддающейся лечению противодиарейным лекарственным препаратом.

[521] Если, по мнению исследователя, показано более резкое снижение дозы или приостановка введения доз, это допустимо.

[522] Разрешают максимум 3 снижения дозы до минимальной дозы, составляющей $20 \text{ мг}/\text{м}^2$, два раза в сутки. Не повышайте дозу трифлуридина и типирацила после ее снижения.

[523] Регорафениб

[524] В клинических испытаниях отмечалась тяжелая, а иногда и летальная гепатотоксичность (см. USPI регорафениба). Осуществляйте мониторинг функции печени до лечения и во время лечения. Прервите прием, а затем снизьте дозу или прекратите прием регорафениба в случае гепатотоксичности, проявляющейся повышением показателей функции печени или гепатоцеллюлярным некрозом, в зависимости от степени тяжести и сохранения.

[525] Если требуются модификации дозы, снизьте дозу с шагом 40 мг (1 таблетка). Если, по мнению исследователя, показано более резкое снижение дозы или приостановка введения доз, это допустимо. Самая низкая рекомендуемая суточная доза регорафениба составляет 80 мг ежедневно.

[526] Прервите прием регорафениба в следующих случаях:

[527] - ладонно-подошвенный синдром (HFSR) степени 2 [синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (PPES)], который рецидивирует или не улучшается в пределах 7 суток, несмотря на снижение дозы; прервите терапию на минимум 7 суток при HFSR степени 3;

[528] - симптоматическая артериальная гипертензия степени 2;

[529] - любая нежелательная реакция степени 3 или степени 4;

[530] - обострение инфекции любой степени тяжести.

[531] Снизьте дозу регорафениба до 120 мг в следующих случаях:

[532] - при первом появлении HFSR степени 2 любой продолжительности;

[533] - после устранения любой нежелательной реакции степени 3 или 4, за исключением инфекции;

[534] - при повышении уровня AST/ALT степени 3 возобновите лечение только в том случае, если потенциальная польза превышает риск гепатотоксичности.

[535] Снизьте дозу регорафениба до 80 мг в следующих случаях:

[536] - при повторном возникновении HFSR степени 2 при приеме дозы 120 мг;

[537] - после устранения любой нежелательной реакции степени 3 или 4 при приеме дозы 120 мг (за исключением гепатотоксичности или инфекции).

[538] Окончательно прекратите прием регорафениба в следующих случаях:

[539] - отсутствие переносимости дозы 80 мг;

[540] - любое повышение уровня AST или ALT до более чем в 20 раз превышающее ULN;

[541] - любое повышение уровня AST или ALT до более чем в 3 раза превышающее ULN при одновременном повышении уровня билирубина до более чем в 2 раза превышающее ULN;

[542] - повторное повышение уровня AST или ALT до более чем 5 раз превышающее ULN, несмотря на снижение дозы до 120 мг;

[543] - при любой нежелательной реакции степени 4; возобновить только в том случае, если потенциальная польза превышает риски.

[544] Оценки эффективности

[545] Степень заболевания будут оценивать посредством СТ/MRI с контрастным усилением в соответствии с RECIST 1.1 (обсуждается ниже). Всю рентгенологическую визуализацию будут выполнять, как указано в Руководстве по получению и обработке визуализированных изображений, предоставленном центральной рентгенологической лабораторией. Чтобы снизить радиационное воздействие на субъектов, по возможности следует использовать СТ при низкой дозе облучения.

[546] Скрининговые сканирования должны быть выполнены в пределах 28 дней до суток 1 цикла 1. Если имеется несколько скрининговых томограмм, в качестве исходного уровня будут применять те из них, которые ближе всего к суткам 1 цикла 1. Визуализация, выполненная в рамках стандартного лечения до подписания информированного согласия, может быть применена при условии, что ее выполняли в пределах 28 суток от начала исследования и она доступна для отправки в центральную рентгенологическую лабораторию.

[547] Рентгенологическая оценка должна включать СТ/MRI грудной клетки, брюшной полости и таза, а также оценку всех других известных очагов локализации заболевания, как подробно описано в Руководстве по получению и обработке визуализированных изображений.

[548] Всем субъектам, имеющим в анамнезе метастазы в головной мозг,

необходимо выполнить MRI головного мозга. Все сканирования головного мозга у пациентов с метастазами в головном мозге должны представлять собой MRI, если MRI не противопоказана, а затем допускается СТ с контрастом. Визуализацию головного мозга (MRI или СТ) следует выполнять при наличии признаков или симптомов, указывающих на наличие метастазов в центральной нервной системе.

[549] Все последующие сканирования следует выполнять таким же образом (например, с тем же контрастом, напряженностью поля MRI), как и при скрининге, предпочтительно на том же сканере. Если метод визуализации необходимо изменить (например, внеплановое обследование), рекомендуют проконсультироваться с медицинским наблюдателем от Amgen.

[550] Во время лечения и последующего наблюдения рентгенологическую визуализацию грудной клетки, брюшной полости, таза, а также всех других известных очагов локализации заболевания будут выполнять независимо от цикла лечения. Визуализация также может быть выполнена чаще, если это клинически необходимо по усмотрению врача-управляющего. Подтвержденный рентгенологический ответ (полный ответ, PR) требует подтверждения с помощью повторного сканирования через по меньшей мере 4 недели после первого документирования ответа, но может быть выполнен позже при следующем плановом сканировании. Рентгенологическую визуализацию и оценку опухоли будут проводить до начала другой противораковой терапии, отзыва согласия, потери связи для последующего наблюдения или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

[551] Томограммы будут направлять в центральную рентгенологическую лабораторию для архивирования, оценки ответа, включая RECIST 1.1, и/или исследовательского анализа (например, измерения объема и жизнеспособности опухоли). BICR продолжает выполнять оценку опухоли на полученных томограммах до тех пор, пока не будет достигнуто первое прогрессирование по оценке BICR. Томограммы, полученные после первого прогрессирования по оценке BICR, не будут оцениваться BICR на регулярной основе.

[552] Критерии оценки ответа при солидных опухолях версии 1.1 (RECIST 1.1)

[553] Определения.

[554] Измеримые очаги поражения

[555] Измеримые узловые опухолевые очаги поражения

[556] Узловые очаги поражения с четкими границами, которые можно точно измерить в по меньшей мере 1 измерении с наибольшим диаметром ≥ 10 мм при компьютерной томографии (СТ)/MRI с толщиной среза не более 5 мм. Если толщина среза превышает 5 мм, минимальный размер измеримого очага поражения должен быть в два раза больше толщины среза.

[557] Узловые очаги поражения

[558] Лимфатические узлы следует считать измеримыми, если их размер по короткой оси ≥ 15 мм при оценке посредством СТ/MRI (толщина среза при сканировании

рекомендуется не более 5 мм). На исходном уровне и при последующем наблюдении будут измерять и отслеживать только короткую ось.

[559] Кистозные очаги поражения

[560] Кистозные очаги поражения, которые, как считается, представляют собой кистозные метастазы, могут рассматриваться как измеримые очаги поражения, если они соответствуют определению измеримости, описанному выше для узловых очагов поражения.

[561] Очаги поражения костей с идентифицируемыми компонентами мягких тканей

[562] Очаги поражения костей с идентифицируемыми компонентами мягких тканей, которые могут быть оценены с помощью методик визуализации поперечного сечения, таких как СТ или MRI, можно рассматривать как измеримые очаги поражения, если компонент мягких тканей соответствует определению измеримости, описанному выше для узловых очагов поражения.

[563] Клинически измеряемые очаги поражения

[564] Видимые или пальпируемые очаги поражения могут считать измеримыми, если размер их наибольшего диаметра ≥ 10 мм для узловых очагов поражения или размер их наименьшего диаметра ≥ 15 мм для лимфатических узлов. Очаги поражения следует измерять рентгенологически, если это более точно, а если нет, то измерять штангенциркулем.

[565] Облученные очаги поражения

[566] Опухолевые очаги поражения, расположенные в ранее облученной области или в области, подвергавшейся другой локорегионарной терапии, являются неизмеримыми, если до включения в исследование не было продемонстрировано измеримое прогрессирование в очаге поражения.

[567] Неизмеримые очаги поражения

[568] Все остальные очаги поражения, включая небольшие очаги поражения (наибольший диаметр < 10 мм или патологические лимфатические узлы размером от ≥ 10 мм до < 15 мм по короткой оси с толщиной среза на томограмме СТ не более 5 мм), считают неизмеримыми (если толщина среза превышает 5 мм, минимальный размер измеримого очага поражения должен быть в два раза больше толщины среза).

[569]

[570] Другие примеры очагов поражения, обычно считающиеся неизмеримыми, включают следующее:

[571] • очаги поражения при предшествующем местном лечении: опухолевые очаги поражения, расположенные в ранее облученной области или в области, подвергавшейся другой локорегионарной терапии, не следует считать измеримыми, если не было продемонстрировано прогрессирование в очаге поражения;

[572] • категорически не поддаются измерению скопления небольших очагов поражения, очаги поражения костей без компонента мягких тканей, воспалительное

заболевание молочной железы, асцит, плевральный/перикардальный выпот, лимфангит кожи/пульмонит и лептоменингеальное заболевание.

[573] Способы измерения

[574] СТ/ MRI. Для оценки всех очагов поражения следует применять СТ или MRI с контрастным усилением. Оптимальная визуализация и измерение метастазов при солидных опухолях требует последовательного введения (дозы и скорости) IV-контраста, а также расчета времени сканирования. СТ и MRI следует выполнять с использованием смежных срезов толщиной ≤ 5 мм.

[575] PET-СТ. В настоящее время СТ-часть комбинированной позитронно-эмиссионной томографии (PET)-СТ при низкой дозе облучения или с коррекцией ослабления не всегда имеет оптимальное диагностическое качество СТ для применения в измерениях согласно RECIST. Однако, если центр может документально подтвердить, что СТ, выполненная как часть PET-СТ, имеет диагностическое качество, идентичное диагностической СТ (с IV- и пероральным контрастом), тогда СТ-часть PET-СТ может быть применена для измерений согласно RECIST и может быть применена взаимозаменяемо с обычной СТ для точного измерения раковых очагов поражения с течением времени.

[576] Документирование на исходном уровне "очагов-мишеней" и "отличных от очагов-мишеней" очагов поражения

[577] Очаги-мишени. Все измеримые очаги поражения, максимум до двух (2) очагов поражения на орган и до пяти (5) очагов поражения в целом, репрезентативных для всех вовлеченных органов, должны быть идентифицированы как очаги-мишени, зарегистрированы и измерены на исходном уровне.

[578] Очаги-мишени следует выбирать на основе их размера (очаги поражения с наибольшим диаметром) и пригодности для точных повторных измерений.

[579] Патологические лимфатические узлы (с короткой осью ≥ 15 мм) могут быть идентифицированы как очаги-мишени. Все другие патологические узлы (узлы с короткой осью ≥ 10 мм, но < 15 мм) следует считать очагами поражения, отличными от очагов-мишеней.

[580] Лимфатические узлы считают одним органом, поэтому в качестве очагов-мишеней можно идентифицировать максимум 2 измеримых лимфатических узла.

[581] Сумму диаметров (наибольший для узловых очагов поражения, короткая ось для узловых очагов поражения) для всех очагов-мишеней будут рассчитывать и регистрировать как сумму диаметров на исходном уровне. Сумму диаметров на исходном уровне будут применять в качестве эталона, с помощью которого определяют характеристики объективного ответа опухоли.

[582] Очаги поражения, отличные от очагов-мишеней. Все другие очаги поражения (или очаги локализации заболевания), включая патологические лимфатические узлы, следует идентифицировать как очаги поражения, отличные от очагов-мишеней, и также регистрировать на исходном уровне. Измерения этих очагов поражения не требуются, и

эти очаги поражения следует рассматривать на протяжении всего исследования как "присутствующие", "отсутствующие" или "однозначное прогрессирование". Кроме того, возможно регистрировать несколько очагов поражения, отличных от очагов-мишеней, затрагивающих один и тот же орган, как один пункт в индивидуальной регистрационной карте (например, "множественные увеличенные тазовые лимфатические узлы" или "множественные метастазы в печени").

[583] Критерии ответа

[584] Оценка очагов-мишеней

* Полный ответ (CR):	Исчезновение всех неузловых очагов-мишеней. Любые целевые лимфатические узлы должны уменьшаться по короткой оси до < 10 мм, но не исчезать полностью.
* Частичный ответ (PR):	По меньшей мере 30% уменьшение суммы диаметров очагов-мишеней, принимая в качестве эталона сумму диаметров на исходном уровне.
*Прогрессирующее заболевание (PD):	По меньшей мере 20% увеличение суммы диаметров целевых очагов, принимая в качестве эталона наименьшую сумму в ходе исследования (она включает сумму на исходном уровне, если она является наименьшей в ходе исследования). Помимо относительного увеличения на 20% сумма должна также демонстрировать и абсолютное увеличение на по меньшей мере 5 мм. Если у субъекта отсутствуют данные об очаге поражения при оценке заболевания, но критерии PD соблюдены, несмотря на недостающие данные, субъекта будут классифицировать как субъекта с PD.
* Стабильное заболевание (SD)	Ни достаточное пропорциональное уменьшение размера для того, чтобы отнести к PR, ни достаточное увеличение для того, чтобы отнести к PD.
Не оцениваемые (NE)	Когда в определенный момент времени визуализацию/измерение проводят неадекватно или вообще не проводят, ответ субъекта является не оцениваемым (NE) в этот момент времени.

[585] Оценка очагов поражения, отличных от очагов-мишеней

* Полный ответ (CR):	Исчезновение всех неузловых очагов-мишеней и нормализация уровней опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны быть непатологическими по
----------------------	--

	размеру (короткая ось < 10 мм).
Не относящийся к CR/не относящийся к PD	Сохранение одного или нескольких очагов поражения, отличных от очагов-мишеней, и/или поддержание уровней опухолевых маркеров выше границ нормы.
*Прогрессирующее заболевание (PD)	Однозначное прогрессирование существующих очагов поражения, отличных от очагов-мишеней, и/или появление одного или нескольких новых очагов поражения. ¹ Если у субъекта отсутствуют данные об очаге поражения при оценке заболевания, но, несмотря на отсутствие данных, наблюдается однозначное прогрессирование, субъекта будут классифицировать как субъекта с PD.
Не оцениваемые (NE)	Когда в определенный момент времени визуализацию проводят неадекватно или вообще не проводят, ответ субъекта является не оцениваемым (NE) в этот момент времени.

¹ Для достижения "однозначного прогрессирования" на основе нецелевого заболевания должен иметь место такой общий уровень существенного ухудшения нецелевого заболевания, что даже при наличии SD или PR целевого заболевания общая опухолевая нагрузка увеличилась настолько, что требует прекращения терапии. Умеренного "увеличения" размера 1 или нескольких очагов поражения, отличных от очагов-мишеней, обычно является недостаточным, чтобы отнести к статусу однозначного прогрессирования.

[586] Оценка наилучшего общего ответа

[587] Присвоение наилучшего ответа субъекта будет зависеть от результатов исследования как целевого, так и нецелевого заболевания, а также будет учитывать появление новых очагов поражения и подтверждение ответа. Наилучшим общим ответом (BOR) будет наилучший ответ, зарегистрированный на основе всех оценок заболевания после исходного уровня, которые были проведены до прогрессирования заболевания и начала последующего противоракового лечения. С момента приема первой дозы исследуемого лекарственного средства должно пройти по меньшей мере 7 недель при оценке опухоли без рентгенологически подтвержденного прогрессирования заболевания, чтобы соответствовать минимальным критериям продолжительности стабильного заболевания (SD) для присвоения наилучшего общего ответа SD. В целом, субъектов, не поддающихся классификации посредством категорий ответов согласно RECIST 1.1

вследствие неадекватных данных или ранней смерти, будут классифицировать как не оцениваемых (NE) для BOR, но их будут учитывать в знаменателе всех расчетов частоты ответа.

Очаги-мишени	Очаги поражения, отличные от очагов-мишеней	Новые очаги поражения	Общий ответ
Субъекты с целевым (\pm нецелевым) заболеванием			
CR	CR или NA	Нет	CR
CR	Не относящиеся к CR/не относящиеся к PD или NE	Нет	PR
CR	NE	Нет	PR
PR	CR или не относящиеся к CR/не относящиеся к PD или NE или NA	Нет	PR
SD	CR или не относящиеся к CR/не относящиеся к PD или NE или NA	Нет	SD
PD	Любые	Любые	PD
Любые	PD	Любые	PD
Любые	Любые	Да	PD
NE	CR или не относящиеся к CR/не относящиеся к PD или NE или NA	Нет	NE
Субъекты только с нецелевым заболеванием			
NA	CR	Нет	CR
NA	Не относящийся к CR/не относящийся к PD	Нет	Не относящиеся к CR/не относящиеся к PD ^a
NA	CR или не	NE	Не относящиеся к

	относящиеся к CR/не относящиеся к PD		CR/не относящиеся к PD ^a
NA	PD	Любые	PD
NA	Любые	Да	PD
NA	NE	Нет	NE

CR=полный ответ; PD=прогрессирующее заболевание; PR=частичный ответ; NE=не оцениваемые; SD=стабильное заболевание.

^a Согласно RECIST 1.1 "не относящиеся к CR/не относящиеся к PD" предпочтительнее, чем "SD" для нецелевого заболевания, поскольку SD все чаще применяют в качестве конечной точки для оценки эффективности в некоторых испытаниях, поэтому не рекомендуют присваивать эту категорию, когда нет очагов поражения, которые могут быть измерены.

Наилучший общий ответ, когда требуется подтверждение полного ответа (CR) и частичного ответа (PR)^a

Общий ответ, первый момент времени	Общий второй момент времени	ответ, момент	Наилучший общий ответ
CR	CR		CR
CR	PR		SD, PD или PR ^b
CR	SD		SD при условии соответствия минимальным критериям продолжительности SD, в противном случае PD
CR	PD		SD при условии соответствия минимальным критериям продолжительности SD, в противном случае PD
CR	NE		SD при условии соответствия минимальным критериям продолжительности SD, в противном случае NE
PR	CR		PR
PR	PR		PR
PR	SD		SD
PR	PD		SD при условии соответствия минимальным критериям

		продолжительности SD, в
		противном случае PD
PR	NE	SD при условии соответствия
		минимальным критериям
		продолжительности SD, в
		противном случае NE
NE	NE	NE

CR=полный ответ; PD=прогрессирующее заболевание; PR=частичный ответ; NE=не оцениваемые; SD=стабильное заболевание.

^a Если CR действительно достигается в первый момент времени, то любое заболевание в последующий момент времени (сроки см. в разделе "Подтверждение" ниже), даже если заболевание соответствует критериям PR относительно исходного уровня, делает заболевание PD в этот момент (поскольку заболевание должно было появиться снова после CR). Наилучший ответ будет зависеть от того, была ли соблюдена минимальная продолжительность SD. Однако иногда можно заявить о "CR", когда последующие сканирования предполагают, что небольшие очаги поражения, вероятно, все еще присутствовали, и на самом деле у этого субъекта был PR, а не CR в первый момент времени. В таких обстоятельствах первоначальный CR следует заменить на PR, и наилучшим ответом будет PR.

^b Подтвержденный рентгенологический ответ (полный ответ, PR) требует подтверждения с помощью повторного сканирования через по меньшей мере 4 недели после первого документирования ответа, но может быть выполнен позже при следующем плановом сканировании. Рентгенологическую визуализацию и оценку опухоли будут проводить до развития прогрессирующего заболевания по оценке BICR, начала другой противораковой терапии, отзыва согласия, потери связи для последующего наблюдения или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

[588] Специальные примечания по оценке ответов

[589] Очага-мишени, которые становятся "слишком малыми для измерения". Во время исследования для всех очагов поражения (узловых и неузловых), зарегистрированных на исходном уровне, следует регистрировать их измерения при каждой последующей оценке, даже если они очень малы (например, 2 мм). Однако иногда очаги поражения или лимфатические узлы, которые на исходном уровне регистрируют как очаги-мишени, становятся настолько тусклыми на сканировании СТ, что рентгенолог может чувствовать себя неуверенно, присваивая точные размеры, и может сообщить, что они "слишком малы для измерения". В этом случае важно, чтобы значение было зарегистрировано в индивидуальной регистрационной форме. Если рентгенолог считает, что очаг поражения, не являющийся лимфатическим узлом, скорее всего, исчез, измерение следует зарегистрировать как 0 мм. Если предполагается, что очаг поражения присутствует и слабо заметен, но слишком мал для измерения, следует присвоить

значение по умолчанию, составляющее 5 мм (примечание: маловероятно, что это правило будут применять для лимфатических узлов, поскольку в норме они обычно имеют определяемый размер и часто окружены жиром, например, в забрюшинном пространстве; однако если предполагают, что лимфатический узел присутствует и слабо виден, но слишком мал для измерения, в этих обстоятельствах также следует присвоить значение по умолчанию, составляющее 5 мм). Это значение по умолчанию получено из толщины среза СТ 5 мм (но не должно меняться при варьировании толщины среза СТ). Измерение этих очагов поражения потенциально невоспроизводимо, поэтому предоставление этого значения по умолчанию предотвратит ложные ответы или прогрессирование, основанные на ошибке измерения. Однако необходимо еще раз повторить следующее: если рентгенолог способен провести точное измерение, это следует зарегистрировать, даже если он меньше 5 мм.

[590] Новые очаги поражения. Термин "новый очаг поражения" всегда относится к наличию нового изменения, которое определено является опухолью. Если новый очаг поражения выявлен посредством метода, отличного от СТ или MRI, рекомендуют подтверждение посредством СТ или MRI, если только новый очаг поражения однозначно не считают опухолью. Новые обнаружения, которые не являются однозначно опухолью, но могут быть доброкачественными (инфекция, воспаление и т. д.), не выбирают в качестве новых очагов поражения до тех пор, пока эксперт не убедится, что они представляют собой опухоль.

[591] - Если новый очаг поражения является неоднозначным, например, по причине его небольшого размера, продолжение терапии и последующая оценка позволят выяснить, действительно ли он представляет собой новое заболевание. Если дополнительная визуализация подтверждает явное наличие нового очага поражения, то о прогрессировании следует заявить, применяя дату первоначального сканирования.

[592] - Очаг поражения, идентифицированный в ходе последующего исследования в анатомической области, которую не подвергали сканированию на исходном уровне, считают новым очагом поражения, и это будет указывать на прогрессирование заболевания, независимо от любого ответа, который может наблюдаться в очагах-мишенях или очагах поражения, отличных от очагов-мишеней, присутствующих по сравнению с исходным уровнем.

[593] Любая локорегионарная терапия не допускается протоколом.

[594] - Любой субъект, получающий локорегионарную терапию, не разрешенную протоколом во время исследования, которая напрямую влияет на один или несколько очагов-мишеней, выбранных на исходном уровне, будут считать не оцениваемым при всех оценках заболевания, которые проводят на момент или после даты осуществления локорегионарной терапии, за исключением прогрессирования заболевания. Однако если очаг поражения был полностью удален, в случаях когда патология была доброкачественной, субъект по-прежнему будет доступен для оценки на предмет ответа с указанием 0 измерений.

[595] - Если локорегионарную терапию проводили в отношении очага поражения, отличного от очага-мишени, этот очаг поражения всегда будут оценивать как присутствующий, если патология не была доброкачественной.

[596] Очаги поражения, которые дробятся или сливаются во время лечения. Когда неузловые очаги поражения "фрагментируются", наибольшие диаметры фрагментированных частей следует сложить вместе, чтобы рассчитать сумму очагов-мишеней и идентифицировать их как фрагмент исходного очага поражения. Аналогичным образом, по мере слияния очагов поражения можно сохранять плоскость между ними, что поможет получить измерения максимального диаметра каждого отдельного очага поражения. Если очаги поражения действительно слились и больше не могут быть разделены, вектор наибольшего диаметра в этом случае должен быть максимальным наибольшим диаметром для "слившегося очага поражения".

[597] - "Симптоматическое ухудшение" само по себе не квалифицируется как объективное прогрессирование. Если объективное прогрессирование ранее документировали, необходимо приложить все усилия для документирования объективного прогрессирования даже после прекращения лечения.

[598] - В некоторых случаях может быть трудно отличить остаточное заболевание от рубца или нормальной ткани. Когда оценка CR зависит от этого определения, рекомендуют дополнительно исследовать остаточный очаг поражения посредством тонкоигольной аспирации/биопсии для подтверждения статуса CR.

[599] - Если очаг поражения исчезает и появляется снова в последующий момент времени, его следует продолжать измерять. Однако ответ пациента в момент, когда очаг поражения появляется снова, будет зависеть от статуса других его/ее очагов поражения. Например, если опухоль пациента достигла статуса CR, и очаг поражения появился снова, то на момент повторного появления у пациента его будут рассматривать как PD. Напротив, если статус опухоли был PR или SD и один очаг, который исчез, затем появляется снова, его максимальный диаметр следует добавить к сумме оставшихся очагов поражения для расчета ответа: другими словами, повторное появление явно "исчезнувшего" единичного очага поражения среди многих оставшихся само по себе недостаточно для того, чтобы соответствовать требованиям PD: для этого требуется, чтобы сумма всех очагов поражения соответствовала критериям PD.

[600] Подтверждающее измерение/продолжительность ответа

[601] Требуется подтверждение CR и PR, которое должно произойти не позднее, чем через 4 недели после первоначального документирования CR или PR. Если CR ожидает подтверждения и его определяют при оценке, за которой следует 1 или несколько оценок NE и/или оценок PR, так что ответом очага-мишени является CR, а ответом очага поражения, отличного от очага-мишени, является NE, после этого CR может быть подтвержден, если ответ очага поражения, отличного от очага-мишени, возвращается к CR. Аналогичным образом, если PR ожидает подтверждения и он указан в ходе оценки, за которой следует 1 или несколько оценок NE и/или SD, после этого PR может быть

подтвержден. Последующие ответы очага-мишени после CR ограничиваются CR, PD или NE; PD для целевых лимфатических узлов достигается только в том случае, если какой-либо очаг-мишень, представляющий собой лимфатический узел, достигает размера по короткой оси, составляющего ≥ 15 мм.

[602] Общее состояние согласно ECOG и классификация согласно NYHA

Шкала общего состояния согласно ECOG	
Степень	Описания
0	Полностью активен, способен выполнять всю деятельность, выполняемую до заболевания, без ограничений.
1	Ограничен в требующей физических усилий активности, но способен двигаться и выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую работу по дому, офисную работу).
2	Способен двигаться и способен осуществлять все действия по уходу за собой, но неспособен выполнять какую-либо трудовую деятельность. Бодрствует приблизительно более 50% часов бодрствования.
3	Способен осуществлять только ограниченные действия по уходу за собой, прикован к постели или креслу более 50% часов бодрствования.
4	Полностью недееспособен. Не может выполнять никаких действий по уходу за собой. Полностью прикован к постели или креслу.
5	Мертв.

Источник: Oken et al., 1982; [0001] ECOG=Восточная объединенная онкологическая группа;

[603] Функциональная классификация согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

[604] Класс I. Никаких ограничений физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной утомляемости, учащенного сердцебиения или одышки.

[605] Класс II. Небольшое ограничение физической активности. В состоянии покоя комфортно, но обычная физическая активность приводит к утомляемости, учащенному сердцебиению или одышке.

[606] Класс III. Выраженное ограничение физической активности. В состоянии покоя комфортно, но меньшая, чем обычная активность вызывает утомляемость, учащенное сердцебиение или одышку.

[607] Класс IV. Невозможно выполнять любую физическую активность без дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности могут присутствовать даже в

состоянии покоя. Если предпринимается какая-либо физическая активность, дискомфорт усиливается.

Пример 3. Фармакокинетический анализ соторасиба в дозах 960 мг, 360 мг, 180 мг и 240 мг

[608] Предварительные фармакокинетические (ПК) данные доступны для субъектов с распространенными солидными опухолями с определенной мутацией *KRAS G12C* с применением доз в диапазоне от 180 мг до 960 мг PO, QD (исследование 20170543; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03600883>; CodeBreak 100). Наблюдали дозозависимые увеличения при воздействии в сутки 1 при дозе от 180 мг до 960 мг PO, QD. Увеличения при воздействии были менее чем пропорциональным дозе в сутки 1. При многократном введении доз PO, QD в течение 8 суток кумуляции не наблюдалось. Изменение при воздействии дозы от 180 мг до 960 мг PO, QD было менее чем пропорциональным дозе в сутки 8. Наблюдалось быстрое всасывание с t_{max} от 1 до 2 часов после PO введения. На фигуре 1 показан временной профиль средней концентрации в плазме крови после перорального введения 180, 360, 720 или 960 мг соторасиба в сутки 1. На фигуре 2 показаны концентрации после введения доз ежедневно в течение 8 суток (сутки 8). В таблице ниже представлены фармакокинетические параметры, где $AUC_{0-24\text{ ч}}$ представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до 24 часов после введения дозы; C_{max} представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию лекарственного средства во время интервала между введением доз; $t_{1/2,z}$ представляет собой конечный период полужизни; t_{max} представляет собой время достижения C_{max} . Полученные данные представлены как среднее геометрическое значение (арифметическое CV%), за исключением t_{max} и $t_{1/2}$, которые представлены как медиана (диапазон) и среднее арифметическое значение (SD) соответственно. Значения представлены с точностью до трех значащих цифр, за исключением CV% и t_{max} , которые представлены с точностью до 0 десятичных знаков и 2 значащих цифр соответственно.

Фармакокинетический параметр

Доза	N	t_{max} (ч)	C_{max} (мкг/мл)	$AUC_{0-24\text{ ч}}$ (ч•мкг/мл)	$t_{1/2,z}$ (ч)
180 мг					
Сутки 1	6	1,0 (0,50-2,0)	6,88 (51%)	44,0 (56%)	5,95 (1,08) ^a
Сутки 8	6	0,75 (0,50-1,0)	6,44 (67%)	33,5 (85%)	5,96 (2,76) ^b
360 мг					
Сутки 1	25	1,0 (0,50-2,4)	5,86 (68%)	56,8 (84%)	6,56 (1,81) ^c
Сутки 8	25	1,0 (0,25-4,0)	5,97 (46%)	37,4 (50%)	5,71 (1,59) ^d

720 мг					
Сутки 1	11	1,0 (0,50-4,0)	7,57 (59%)	64,0 (68%)	7,06 (1,59) ^e
Сутки 8	11	1,0 (0,50-4,0)	5,45 (50%)	43,9 (49%)	5,06 (1,24) ^f
960 мг					
Сутки 1	25	2,0 (0,25-6,0)	8,33 (59%)	68,0 (77%)	6,00 (2,20) ^g
Сутки 8	25	1,0 (0,50-24)	4,91 (69%)	32,7 (70%) ^h	5,19 (1,12) ⁱ

^aN=5; ^bN=6; ^cN=17; ^dN=19; ^eN=8; ^fN=9; ^gN=18; ^hN=24; ⁱN=16.

Пример 4. Противопоказание для совместного введения соторасиба со средствами, снижающими кислотность, в условиях натощак

[609] В это открытое исследование фазы 1 с фиксированной последовательностью включили 14 здоровых субъектов. Субъекты получали соторасиб в дозе 960 мг в сутки 1, омепразол в дозе 40 мг один раз в сутки в сутки с 4 по 8 и омепразол в дозе 40 мг, а затем соторасиб в дозе 960 мг в сутки 9. Все дозы вводили в условиях натощак. Образцы крови для РК соторасиба собирали до введения дозы и в течение 48 часов после введения дозы соторасиба. Параметры РК соторасиба в плазме крови оценивали с применением некомпартментных способов.

[610] Одновременное введение соторасиба с омепразолом замедляет время до достижения максимальной концентрации соторасиба в плазме крови (t_{max}) на 0,75 часа. Средний конечный период полужизни ($t_{1/2}$) для соторасиба при совместном введении соторасиба с омепразолом был сходным с таковым при введении соторасиба отдельно. Среднее геометрическое значение AUC_{inf} соторасиба (площадь под кривой от момента времени ноль до бесконечности) и C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови) после совместного введения соторасиба с омепразолом (17000 ч*нг/мл и 3100 нг/мл соответственно) были ниже по сравнению с введением соторасиба отдельно (29300 ч*нг/мл и 7200 нг/мл соответственно). Соторасиб был безопасен и хорошо переносился при совместном введении с омепразолом в дозе 40 мг или при отдельном введении у здоровых субъектов.

[611] Результаты указывали на то, что совместное введение соторасиба с омепразолом натощак уменьшало AUC_{inf} соторасиба на 42% и C_{max} на 57% по сравнению с введением соторасиба отдельно.

Пример 5. Противопоказание для совместного введения соторасиба со средствами, снижающими кислотность, в условиях после приема пищи

[612] Это было открытое, перекрестное, одноцентровое исследование фазы 1 с фиксированной последовательностью с целью изучения стратегий смягчения воздействия средств, снижающих кислотность, на воздействие соторасиба. В данном исследовании оценивали РК соторасиба, вводимого отдельно и в комбинации с фамотидином или омепразолом, у здоровых мужчин и женщин (всего 14 субъектов) в условиях после приема

пищи. Субъекты получали однократную дозу соторасиба в сутки 1, вечернюю дозу фамотидина в сутки 3 (за 10 часов до введения соторасиба), однократную дозу соторасиба в сутки 4 с последующей еще одной дозой фамотидина через 2 часа, суточные дозы омепразола с суток 6 по сутки 10 и однократную дозу как омепразола, так и соторасиба в сутки 11. Все введения соторасиба происходили после потребления стандартной калорийной умеренно жирной пищи. Кровь отбирали в заранее определенные моменты времени для определения характеристик концентраций соторасиба в плазме крови. На протяжении всего исследования выполняли мониторинг безопасности и переносимости.

[613] Всего в исследовании приняли участие 15 здоровых субъектов (1 женщина и 13 мужчин). Тринадцать из 14 субъектов получили все виды лечения и завершили исследование.

[614] Отношения геометрических средних, рассчитанных методом наименьших квадратов AUC_{inf} и C_{max} соторасиба составляло 0,622 и 0,654 соответственно при сравнении соторасиба, вводимого совместно с фамотидином, и монотерапии соторасибом в условиях после приема пищи. Отношения геометрических средних, рассчитанных методом наименьших квадратов AUC_{inf} и C_{max} соторасиба составляло 0,430 и 0,349 соответственно при сравнении соторасиба, вводимого совместно с омепразолом, и монотерапии соторасибом. Дозы соторасиба, составляющие 960 мг, были безопасными и хорошо переносились при совместном введении с однократной дозой фамотидина, составляющей 40 мг, и после многократного ежесуточного введения доз омепразола, составляющих 40 мг, в условиях после приема пищи у здоровых субъектов.

[615] Таким образом, совместное введение однократной дозы фамотидина (антагониста H₂-рецепторов) за 10 часов до и через 2 часа после однократной дозы соторасиба в условиях после приема пищи уменьшало C_{max} соторасиба на 35% и AUC на 38%. Кроме того, совместное введение повторных доз омепразола (PPI) и однократной дозы соторасиба уменьшало C_{max} соторасиба на 65% и AUC на 57% в условиях после приема пищи.

Пример 6. Противопоказание для совместного введения соторасиба с сильными индукторами CYP3A4.

[616] В это открытое исследование фазы 1 с фиксированной последовательностью включили 14 здоровых субъектов. Каждый субъект получал соторасиб в дозе, составляющей 960 мг, в сутки 1, 3 и 18 и рифампицин в дозе, составляющей 600 мг, в сутки 3 и сутки с 5 по 19. Образцы крови для РК соторасиба собирали до введения дозы и в течение 48 часов после введения дозы соторасиба. Параметры РК соторасиба в плазме крови оценивали с применением некомпартментных способов.

[617] Результаты

[618] Среднее геометрическое значение AUC_{inf} соторасиба (площадь под кривой от момента времени ноль до бесконечности) и C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови) после совместного введения однократной дозы рифампицина с соторасибом (19600 ч*нг/мл и 5340 нг/мл соответственно) были аналогичны таковым при монотерапии

соторасибом (25600 ч*нг/мл и 6350 нг/мл соответственно). Среднее геометрическое значение AUC_{inf} и C_{max} соторасиба после совместного введения многократных доз рифампицина с соторасибом (12400 ч*нг/мл и 4110 нг/мл соответственно) были ниже по сравнению с таковыми при монотерапии соторасибом (25600 ч*нг/мл и 6350 нг/мл соответственно).

[619] Соторасиб был безопасен и хорошо переносился при совместном введении с рифампицином в дозе, составляющей 600 мг, или при отдельном введении у здоровых субъектов. Однократная доза рифампицина не оказала клинически значимого эффекта на РК соторасиба, указывая на то, что соторасиб не является субстратом OATP1B1. Многократные дозы рифампицина уменьшали AUC_{inf} соторасиба на 51% и C_{max} на 35%, указывая на то, что соторасиб является субстратом CYP3A4, что согласуется с данными *in vitro*.

Пример 7. Противопоказание для совместного введения соторасиба с субстратами CYP3A4.

[620] В этом открытом исследовании фазы 1 с фиксированной последовательностью включали 5 субъектов с NSCLC, ранее не подвергавшимся лечению, которые получали мидазолам однократно, перорально в дозе, составляющей 2 мг, отдельно в сутки 1, соторасиб перорально в дозе, составляющей 960 мг, в сутки с 1 по 14 и мидазолам однократно, перорально в дозе, составляющей 2 мг, примерно в то же время, что и соторасиб перорально в дозе, составляющей 960 мг, в сутки 15. Образцы крови для РК соторасиба собирали до введения дозы и в течение 48 часов после введения дозы соторасиба. Параметры РК соторасиба в плазме крови оценивали с применением некомпартментных способов.

[621] Данные РК мидазолама в плазме крови при однократной дозе получали у 5 субъектов, которые получали мидазолам отдельно и мидазолам при совместном введении с соторасибом после 14 суток многократного ежедневного введения доз соторасиба. Результаты указывали на то, что воздействие в отношении мидазолама уменьшалось при совместном введении с соторасибом после многократного ежедневного введения доз соторасиба. Совместное введение соторасиба с мидазоламом (чувствительным субстратом CYP3A4) уменьшало C_{max} мидазолама на 48% и AUV на 53%.

Пример 8. Противопоказание для совместного введения соторасиба с субстратами P-gp

[622] В это открытое исследование фазы 1 с фиксированной последовательностью включили 14 здоровых субъектов. Каждый субъект получал 0,5 мг дигоксина в сутки 1 и 960 мг соторасиба с последующим получением 0,5 мг дигоксина в сутки 7. Образцы крови для РК дигоксина собирали до введения дозы и в течение 144 часов после введения дозы дигоксина. Измерение образцов проводили с применением валидированных способов на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. Параметры РК оценивали с применением некомпартментных способов. Выполняли мониторинг безопасности и переносимости на протяжении всего

исследования.

[623] Среднее время до достижения максимальной концентрации дигоксина в плазме крови (t_{\max}) и средний конечный период полужизни ($t_{1/2}$) были аналогичными после совместного введения дигоксина с соторасибом по сравнению с таковыми при отдельном введении дигоксина. Среднее геометрическое значение AUC_{inf} дигоксина (площадь под кривой от момента времени ноль до бесконечности) после совместного введения дигоксина с соторасибом (40,3 ч*нг/мл) было аналогичным таковому при отдельном введении дигоксина (33,2 ч*нг/мл). Среднее геометрическое значение C_{\max} дигоксина (максимальная концентрация в плазме крови) после совместного введения дигоксина с соторасибом (3,64 нг/мл) было выше по сравнению с таковым при отдельном введении дигоксина (1,90 нг/мл). Однократные дозы дигоксина, составляющие 0,5 мг, были безопасны и хорошо переносились при введении отдельно или при совместном введении с соторасибом в дозе, составляющей 960 мг.

[624] Результаты указывали на то, что совместное введение дигоксина с однократной дозой соторасиба повышало AUC_{inf} и C_{\max} дигоксина на примерно 21% и 91% соответственно по сравнению с отдельным введением дигоксина.

Пример 9. Соторасиб в комбинации с панитумумабом и необязательно FOLFIRI у ранее не подвергавшихся лечению пациентов с метастатическим колоректальным раком по сравнению с химиотерапией (FOLFOX или FOLFIRI) и необязательно бевацизумабом

[625] В следующем примере описано многоцентровое рандомизированное открытое исследование с активным препаратом сравнения фазы 3 для оценки эффективности и безопасности соторасиба, панитумумаба и FOLFIRI по сравнению с FOLFOX или FOLFIRI с бевацизумабом-awwb или без него у ранее не подвергавшихся лечению пациентов с метастатическим колоректальным раком (mCRC) с мутацией *KRAS G12C*.

[626] Исследование будет состоять из периода скрининга, периода лечения, последующего наблюдения для оценки безопасности и периода долгосрочного последующего наблюдения. Примерно 450 ранее не подвергавшихся лечению пациентов с mCRC с мутацией *KRAS G12C* будут включать в исследование и рандомизировать 1:1 для получения либо соторасиба, панитумумаба и FOLFIRI, либо химиотерапии (FOLFOX или FOLFIRI) с бевацизумабом-awwb или без него.

[627] Субъектов будут стратифицировать по региону, количеству очагов локализации метастатического заболевания в органах (1 по сравнению с > 1) и возрасту (< 70 по сравнению с ≥ 70 лет).

[628] Сутки 1 цикла 1 будут определять как первые сутки, когда субъект получает исследуемый лекарственный препарат; оценку опухоли будут проводить (посредством MRI и/или СТ) на исходном уровне, с интервалом в 8 недель +/- 1 неделя до тех пор, пока BICR не определит прогрессирование, начало другой противораковой терапии, отзыв согласия, потерю связи для последующего наблюдения или смерть, в зависимости от того, что наступит раньше. Оценка и ответ опухоли будут определять при помощи BICR с

применением RECIST 1.1. Субъекты могут прекратить лечение по причине прогрессирования заболевания по оценке BICR, непереносимости лечения, приводящей к прекращению лечения, начала другой противораковой терапии или отзыва согласия.

[629] У всех субъектов будут собирать информацию касательно типа и продолжительности видов последующей терапии после прогрессирования заболевания, ответа на последующую терапию, даты прогрессирования на последующей терапии и данных о выживаемости. Субъектов, которые прекратили лечение до прогрессирования заболевания согласно RECIST 1.1 (например, вследствие неприемлемой токсичности), продолжают подвергаться рентгенологическому наблюдению до прогрессирования заболевания, отзыва согласия или начала другой противораковой терапии, а затем дополнительному долгосрочному последующему наблюдению посредством телефонного звонка или визита в клинику для оценки выживаемости и документации противоракового лечения. За субъектами будут наблюдать в течение 5 лет после рандомизации последнего субъекта или до отзыва согласия, потери связи для последующего наблюдения или смерти субъекта, в зависимости от того, что произойдет раньше. Оценки, которые будут проводить в рамках данного исследования, описаны ниже и их будут проводить в моменты времени, указанные в графике проведения оценок (SOA).

[630] Прогрессирование заболевания будут оценивать с применением Критериев оценки ответа при солидных опухолях, версии 1.1 (RECIST вер. 1.1), при оценке BICR.

[631] Безопасность будут контролировать путем оценки серьезных и несерьезных нежелательных явлений (AE), лабораторных тестов безопасности и показателей жизненно важных функций. Частоту, характер и степень тяжести всех AE будут классифицировать в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака, версии 5.0 (NCI CTCAE вер. 5.0).

[632] Лабораторные тесты безопасности будут включать гематологические, биохимические исследования крови и анализ мочи. Оценки показателей жизненно важных функций будет включать артериальное давление и частоту сердечных сокращений; дополнительные данные касательно показателей жизненно важных функций будут собирать только в том случае, если это клинически оправдано.

[633] Будут собирать образцы для РК-анализов.

[634] Будут оценивать исходы, сообщаемые пациентами (PRO)/качество жизни (QOL).

[635] Будут собирать образцы для определения опухолевых маркеров.

[636] Дополнительные образцы плазмы крови/крово/биопсии ткани будут собирать для исследовательских биомаркеров для механизмов первичной и вторичной устойчивости.

[637] Критерии включения:

[638] - патоморфологически подтвержденная метастатическая колоректальная аденокарцинома;

[639] - централизованное подтверждение мутации *KRAS p.G12C*;

[640] - субъекты должны предоставить архивные образцы опухолевой ткани (образец, фиксированный формалином и залитый в парафин [FFPE], собранный в пределах 5 лет) или пройти биопсию опухоли перед лечением до включения в исследование;

[641] - измеримое заболевание согласно критериям RECIST 1.1.; ранее облученные очаги поражения не считают измеримыми, если только они не прогрессировали после облучения;

[642] - возраст ≥ 18 лет;

[643] - показатель общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), соответствующий ≤ 1 ;

[644] - ожидаемая продолжительность жизни, составляющая > 6 месяцев;

[645] - если предшествующую адъювантную терапию проводили по поводу неметастатического заболевания, она должна быть завершена за по меньшей мере 6 месяцев до идентификации метастатического заболевания;

[646] - адекватную гематологическую функцию и функцию органов-мишеней определяют следующим образом в пределах 10 суток до рандомизации:

[647] - ANC ≥ 1500 клеток/мкл (без поддержки гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в пределах 2 недель от лабораторного теста, применяемого для определения соответствия критериям отбора);

[648] - уровень гемоглобина $\geq 9,0$ г/дл (без переливания крови в пределах 2 недель от лабораторного теста, применяемого для определения соответствия критериям отбора);

[649] - количество тромбоцитов ≥ 100000 /мкл (без переливания крови в пределах 2 недель от лабораторного теста, применяемого для определения соответствия критериям отбора);

[650] - уровень аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT) $\leq 2,5$ раза верхней границы нормы (ULN);

[651] - уровень билирубина в сыворотке крови $\leq 1,0$ x ULN;

[652] - международное нормализованное отношение (INR) и активированное частичное тромбопластиновое время $\leq 1,5$ x ULN;

[653] - креатинин сыворотки крови $\leq 1,5$ x ULN или клиренс креатинина > 30 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта или по данным сбора мочи за 24 часа;

[654] - QTcF ≤ 470 мс у женщин и ≤ 450 мс у мужчин;

[655] - способность принимать пероральный лекарственный препарат и готовность ежесуточно фиксировать соблюдение режима применения исследуемого продукта.

[656] Критерии исключения.

[657] - Предшествующая системная терапия метастатического заболевания.

[658] - Активные метастазы в головном мозге. Фраза "активные метастазы в головном мозге", применяемая в данном документе, относится к раку, который распространился из исходной (первичной, не относящейся к головному мозгу) опухоли в головной мозг. Активные метастазы в головном мозге могут быть оценены по наличию

внутричерепных очагов поражения. Следует понимать, что хотя слово "метастазы" употребляется во множественном числе, пациенты, у которых наблюдается только один внутричерепной очаг поражения в соответствии с критериями, указанными ниже, являются пациентами, которые имеют "активные метастазы в головном мозге". В некоторых вариантах осуществления у пациента с активными метастазами в головном мозге имеется по меньшей мере один измеримый внутричерепной очаг поражения размером > 5 мм. В некоторых вариантах осуществления у пациента с активными метастазами в головном мозге имеется по меньшей мере один измеримый внутричерепной очаг поражения размером > 5 мм, но < 10 мм. В некоторых вариантах осуществления у пациента с активными метастазами в головном мозге имеется по меньшей мере один измеримый внутричерепной очаг поражения размером > 10 мм. Пациента не считают пациентом с активными метастазами в головном мозге, если у него были удалены метастазы в головном мозге или он получил лучевую терапию, закончившуюся за по меньшей мере 4 недели до суток 1 исследования, и его отбирают, если он соответствует всем следующим критериям: а) остаточные неврологические симптомы степени ≤ 2 ; б) на стабильных дозах дексаметазона или его эквивалента в течение по меньшей мере 2 недель, если применимо, и с) последующая MRI, выполненная в пределах 28 суток от суток 1, не продемонстрировала прогрессирование или появление новых очагов поражения. Для определения степени любого неврологического симптома, связанного с внутричерепным очагом поражения, см. Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE), опубликованные 27 ноября 2017 г. Национальным институтом рака, включенные в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[659] - Лептоменингеальное заболевание.

[660] - Известно, что опухоль предусматривает мутацию BRAF V600E.

[661] - Известно, что опухоль характеризуется как MSI-H.

[662] Неустраненные токсические эффекты от предшествующей противоопухолевой терапии, определяемые как отсутствие устранения до степени 0 или 1 согласно CTCAE версии 5.0 или до уровней, продиктованных критериями отбора, за исключением алопеции (допускается любая степень), невропатии (допускается до степени 2), или токсические эффекты от предшествующей противоопухолевой терапии, которые считают необратимыми [определяются как присутствующие и стабильные в течение > 6 месяцев], или эндокринные АЕ, которые стабильно сохраняются при соответствующей заместительной терапии. Для определения степени любого неврологического симптома, связанного с внутричерепным очагом поражения, см. Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE), опубликованные 27 ноября 2017 г. Национальным институтом рака, включенные в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[663] - Противоопухолевая терапия (химиотерапия, терапия с использованием антител, молекулярная таргетная терапия, ретиноидная терапия, гормональная терапия [за

исключением субъекта с полностью удаленным раком молочной железы в анамнезе без активного заболевания в течение более 5 лет, получающего долгосрочную адъювантную эндокринную терапию] или исследуемое средство) в пределах 4 недель от суток 1 исследования; пожалуйста, обратите внимание, что терапия с использованием бисфосфонатов или антител к RANKL допускается, если это необходимо для лечения гиперкальциемии или предупреждения нарушений со стороны скелета.

[664] - Терапевтическая или паллиативная лучевая терапия в пределах 2 недель от суток 1 исследования. Субъект должен восстановиться от токсичности, связанной с лучевой терапией, до степени 1 или ниже согласно СТСАЕ версии 5.0, за исключением алопеции (допускается любая степень алопеции).

[665] - В настоящее время получает лечение с помощью другого исследуемого устройства или лекарственного средства, или прошло менее 4 недель после окончания применения другого исследуемого устройства или исследуемого(-ых) средства(-тв).

[666] - Другие исследовательские процедуры исключены.

[667] - Ранее проведенное лечение с помощью ингибитора KRAS^{G12C}.

[668] - Получено кумулятивное облучение до > 25% костного мозга.

[669] - Известный дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы.

[670] - Известная гомозиготность по UDP-глюкуронозилтрансферазе 1A1 (UGT1A1)*28 или болезнь Жильбера.

[671] - Известная чувствительность к любому из продуктов или компонентов, подлежащих введению в ходе введения доз.

[672] - Субъекту требовалось снижение дозы или отсрочка введения дозы 5-фторурацила или иринотекана в любой предшествующей схеме химиотерапии в прошлом по причине токсичности, насколько известно исследователю.

[673] - Применение известных чувствительных к цитохрому P450 (CYP) 3A4 субстратов и субстратов P-gp (с узким терапевтическим окном) в пределах 14 суток или 5 периодов полужизни лекарственного средства или его основного активного метаболита, в зависимости от того, что дольше, до суток 1 исследования, которое не было рассмотрено и одобрено исследователем и медицинским наблюдателем.

[674] - Применение сильных индукторов CYP3A4 (включая растительные добавки, такие как зверобой) в пределах 14 суток или 5 периодов полужизни (в зависимости от того, что дольше) до суток 1 исследования, которое не было рассмотрено и одобрено руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем.

[675] - Применение известных ингибиторов CYP3A4 или UGT1A1 за по меньшей мере 1 неделю до начала терапии с использованием иринотекана, если только это не было рассмотрено и одобрено исследователем и медицинским наблюдателем.

[676] - Применение антиретровирусных или противовирусных лекарственных средств, потенциально способных взаимодействовать с исследуемым(-ыми) лекарственным(-ми) средством(-ами), если только это не было рассмотрено и одобрено руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем.

[677] - Субъекты женского пола, способные к деторождению, не желающие применять указанный протоколом способ контрацепции во время лечения и в течение еще следующего периода времени: -7 суток после последней дозы соторасиба; - 2 месяцев после последней дозы панитумумаба; - 6 месяцев после последней дозы FOLFIRI; - 9 месяцев после последней дозы FOLFOX; - 6 месяцев после последней дозы бевацизумаба.

[678] - Субъекты женского пола, которые кормят грудью или которые планируют кормить грудью во время исследования через следующий период времени: -7 суток после последней дозы соторасиба; - 2 месяца после последней дозы панитумумаба; - 6 месяцев после последней дозы FOLFIRI; - 3 месяца после последней дозы FOLFOX; - 6 месяцев после последней дозы бевацизумаба.

[679] - Субъекты женского пола, планирующие забеременеть во время исследования через следующий период времени: -7 суток после последней дозы соторасиба; - 2 месяца после последней дозы панитумумаба; - 6 месяцев после последней дозы FOLFIRI; - 9 месяцев после последней дозы FOLFOX; - 6 месяцев после последней дозы бевацизумаба.

[680] - Субъект женского пола, способный к деторождению, с положительным тестом на беременность, оцененным при скрининге или в сутки 1 с помощью высокочувствительного сывороточного теста или теста мочи на беременность.

[681] - Субъекты мужского пола, находящиеся в отношениях с партнершей-женщиной, способной к деторождению, которые не желают практиковать половое воздержание (воздерживаться от гетеросексуальных контактов) или применять противозачаточные средства во время лечения и в течение еще следующего периода времени: - 7 суток после последней дозы соторасиба; - 6 месяцев после последней дозы FOLFIRI; - 6 месяцев после последней дозы FOLFOX; - 6 месяцев после последней дозы бевацизумаба.

[682] - Субъекты мужского пола, находящиеся в отношениях с беременной партнершей, которые не желают практиковать воздержание или применять презерватив во время лечения и в течение еще следующего периода времени: - 7 суток после последней дозы соторасиба; - 6 месяцев после последней дозы FOLFIRI; - 6 месяцев после последней дозы FOLFOX; - 6 месяцев после последней дозы бевацизумаба.

[683] - Субъекты мужского пола, не желающие воздерживаться от донорства спермы во время лечения и в течение еще следующего периода времени: - 7 суток после последней дозы соторасиба; - 6 месяцев после последней дозы FOLFIRI; - 6 месяцев после последней дозы FOLFOX; - 6 месяцев после последней дозы бевацизумаба.

[684] - Применение варфарина. Могут допускаться другие антикоагулянты с одобрения медицинского наблюдателя.

[685] - Известный HIV с количеством CD4+ Т-клеток < 350 клеток/мкл.

[686] - Оппортунистические инфекции в анамнезе, обусловленные синдромом приобретенного иммунодефицита, в пределах последних 12 месяцев.

[687] - Известный гепатит В с определяемой вирусной нагрузкой или гепатит С с

определяемой вирусной нагрузкой.

[688] - Злокачественное новообразование, отличное от CRC, в пределах 5 лет до рандомизации, за исключением заболеваний с незначительным риском метастазов или смерти и подвергнутых лечению с ожидаемым исходом, представляющим собой излечение (например, подвергнутые адекватному лечению карцинома шейки матки *in situ*, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома кожи, локализованный рак предстательной железы, подвергнутый лечению с целью излечения, или протоковая карцинома *in situ*, подвергнутая лечению путем хирургического вмешательства с целью излечения).

[689] - Обширное оперативное вмешательство в пределах 28 суток от суток 1 исследования.

[690] - Значимое неконтролируемое сопутствующее заболевание, которое, по мнению исследователя, может повлиять на соблюдение протокольных процедур или интерпретацию результатов или которое представляет риск для безопасности субъекта.

[691] - Значимое нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, которое приводит к значительной мальабсорбции, необходимости внутривенного питания или невозможности перорального приема лекарственных препаратов.

[692] - Интерстициальный пневмонит или фиброз легких в анамнезе или свидетельство интерстициального пневмонита или фиброза легких на исходной томограмме СТ.

[693] - Свидетельство инфекции коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) в анамнезе, если только это не согласовано с медицинским наблюдателем и соответствует следующим критериям: - отрицательный результат теста на SARS-CoV-2 в соответствии с местным стандартом медицинской помощи в пределах 72 часов от приема первой дозы соторасиба; - отсутствие острых симптомов заболевания, вызванного коронавирусом 2019 (COVID-19), в пределах 10 дней до приема первой дозы соторасиба.

[694] - Значимое сердечно-сосудистое заболевание, такое как заболевание сердечно-сосудистой системы согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (класс II или выше), инфаркт миокарда в пределах 6 месяцев до рандомизации, эпизоды нестабильной аритмии или нестабильная стенокардия.

[695] - Неконтролируемая артериальная гипертензия (SBP > 140 или DB > 90) для субъектов, у которых исследователь намеревается применять бевацизумаб, если субъекта рандомизируют в группу лечения по выбору исследователя.

[696] - Периферическая нейропатия степени ≥ 2 для субъектов, у которых лечение по выбору исследователя предусматривает FOLFOX или FOLFOX и бевацизумаб.

[697] - Терапевтические антибиотики для перорального или внутривенного введения в пределах 2 недель до рандомизации. Допускают применение профилактических антибиотиков.

[698] Исследуемые продукты:

[699] - соторасиб в дозе, составляющей 960 мг или 240 мг, перорально один раз в сутки;

[700] - панитумумаб в дозе, составляющей 6 мг/кг, IV один раз в две недели;

[701] - бевацизумаб-awwb в дозе, составляющей 5 мг/кг, IV один раз в две недели.

[702] FOLFIRI: - иринотекан в дозе, составляющей 180 мг/м², IV один раз в две недели; - лейковорин в дозе, составляющей 400 мг/м², IV один раз в две недели; - 5-фторурацил в дозе, составляющей 400 мг/м², один раз в две недели посредством болюсного IV-введения; - 5-фторурацил в дозе, составляющей 2400 мг/м², IVCI на протяжении 46-48 часов один раз в две недели.

[703] FOLFOX: - оксалиплатин в дозе, составляющей 85 мг/м², IV один раз в две недели; - лейковорин в дозе, составляющей 400 мг/м², IV один раз в две недели; - 5-фторурацил в дозе, составляющей 400 мг/м², один раз в две недели посредством болюсного IV-введения; - 5-фторурацил в дозе, составляющей 2400 мг/м², IVCI на протяжении 46-48 часов один раз в две недели.

[704] Цели/конечные точки.

Цели	Конечные точки
Первичные	
Сравнить выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) у ранее не подвергавшихся лечению субъектов с метастатическим колоректальным раком (mCRC) с мутацией <i>KRAS G12C</i> , получавших соторасиб, панитумумаб и FOLFIRI, по сравнению с химиотерапией по выбору исследователя (FOLFOX или FOLFIRI) с бевацизумабом-awwb или без него.	PFS определяют как время от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше. Прогрессирование будет основано на централизованной оценке независимым экспертом в слепом режиме (BICR) ответа заболевания согласно RECIST версии 1.1.
Вторичные	
Оценить другие показатели эффективности соторасиба, панитумумаба и FOLFIRI по сравнению с химиотерапией по выбору исследователя (FOLFOX или FOLFIRI) с бевацизумабом-awwb или без него.	Объективная выживаемость Объективный ответ=полный ответ [CR] + частичный ответ [PR] по оценке согласно RECIST 1.1. Ответ будут оценивать при помощи BICR. CR и PR требуют подтверждающей повторной оценки через по меньшей мере 4 недели после первого выявления ответа. Продолжительность ответа (DOR).

	<p>Контроль заболевания (DCR).</p> <p>Время до развития ответа (TTR).</p> <p>Глубина ответа (наилучшее процентное изменение суммы диаметров очагов поражения по сравнению с исходным уровнем).</p> <p>PFS, ORR, DOR, DCR, TTR, глубина ответа на основе оценки исследователя согласно RECIST 1.1.</p>
<p>Оценить безопасность и переносимость соторасиба, панитумумаба и FOLFIRI по сравнению с химиотерапией по выбору исследователя (FOLFOX или FOLFIRI) с бевацизумабом-awwb или без него.</p>	<p>Частота и степень тяжести нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения, изменения показателей жизненно важных функций и изменения клинических лабораторных тестов.</p>
<p>Охарактеризовать фармакокинетику (ПК) соторасиба.</p>	<p>ПК-параметры соторасиба, включая без ограничения максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) и концентрации перед введением дозы (остаточные), в зависимости от обстоятельств.</p>
<p>Оценить влияние соторасиба, панитумумаба и FOLFIRI по сравнению с химиотерапией по выбору исследователя (FOLFOX или FOLFIRI) с бевацизумабом-awwb или без него на исходы, сообщаемые пациентами [PRO].</p>	<p>Изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 16, оцененное по данным следующих опросников:</p> <p>Опросник для оценки качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) (QLQ-30) для 5 функциональных шкал, 9 шкал симптомов и шкалы общего состояния здоровья/качества жизни;</p> <p>симптомы, связанные с колоректальным раком, измеряемые с помощью опросника на основе модуля 29 по колоректальному раку из опросника для оценки качества жизни EORTC (EORTC QLQ-CR29);</p> <p>баллы по визуально-аналоговой шкале (VAS), измеренные с помощью опросника</p>

Пример 10. Соторасиб в комбинации с панитумумабом и необязательно FOLFIRI у пациентов с метастатическим колоректальным раком по сравнению с лечением с помощью FOLFIRI и необязательно бевацизумаба

[705] В следующем примере описано многоцентровое рандомизированное открытое исследование с активным препаратом сравнения фазы 3 для оценки эффективности и безопасности соторасиба, панитумумаба и FOLFIRI по сравнению с FOLFIRI с бевацизумабом-awwb или без него у ранее подвергавшихся лечению пациентов с метастатическим колоректальным раком (mCRC) с мутацией *KRAS G12C*.

[706] Исследование будет состоять из периода скрининга, периода лечения, последующего наблюдения для оценки безопасности и периода долгосрочного последующего наблюдения. Примерно 350 ранее подвергавшихся лечению пациентов с mCRC с мутацией *KRAS G12C* будут включены в исследование и рандомизированы 1:1 для получения либо соторасиба, панитумумаба и FOLFIRI, либо FOLFIRI с бевацизумабом-awwb или без него.

[707] Субъектов будут стратифицировать по региону, количеству очагов локализации метастатического заболевания в органах (1 по сравнению с > 1) и возрасту (< 70 по сравнению с ≥ 70 лет).

[708] Сутки 1 цикла 1 будут определять как первые сутки, когда субъект получает исследуемый лекарственный препарат; оценку опухоли будут проводить (посредством MRI и/или CT) на исходном уровне, с интервалом в 8 недель +/- 1 неделя до тех пор, пока BICR не определит прогрессирование, начало другой противораковой терапии, отзыв согласия, потерю связи для последующего наблюдения или смерть, в зависимости от того, что наступит раньше. Оценка и ответ опухоли будут определять при помощи BICR с применением RECIST 1.1. Субъекты могут прекратить лечение по причине прогрессирования заболевания по оценке BICR, непереносимости лечения, приводящей к прекращению лечения, начала другой противораковой терапии или отзыва согласия.

[709] У всех субъектов будут собирать информацию касательно типа и продолжительности видов последующей терапии после прогрессирования заболевания, ответа на последующую терапию, даты прогрессирования на последующей терапии и данных о выживаемости. Субъектов, которые прекратили лечение до прогрессирования заболевания согласно RECIST 1.1 (например, вследствие неприемлемой токсичности), продолжат подвергаться рентгенологическому наблюдению до прогрессирования заболевания, отзыва согласия или начала другой противораковой терапии, а затем дополнительному долгосрочному последующему наблюдению посредством телефонного звонка или визита в клинику для оценки выживаемости и документации противоракового лечения. За субъектами будут наблюдать в течение 5 лет после рандомизации последнего субъекта или до отзыва согласия, потери связи для последующего наблюдения или смерти субъекта, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[710] Оценки, которые будут проводить в рамках данного исследования, описаны

ниже и их будут проводить в моменты времени, указанные в графике проведения оценок (SOA).

[711] - Прогрессирование заболевания будут оценивать с применением Критериев оценки ответа при солидных опухолях, версии 1.1 (RECIST вер. 1.1), при оценке BICR.

[712] - Безопасность будут контролировать путем оценки серьезных и несерьезных нежелательных явлений (AE), лабораторных тестов безопасности и показателей жизненно важных функций. Частоту, характер и степень тяжести всех AE будут классифицировать в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака, версии 5.0 (NCI CTCAE вер. 5.0).

[713] - Лабораторные тесты безопасности будут включать гематологические, биохимические исследования крови и анализ мочи. Оценки показателей жизненно важных функций будет включать артериальное давление и частоту сердечных сокращений; дополнительные данные касательно показателей жизненно важных функций будут собирать только в том случае, если это клинически оправдано.

[714] - Будут собирать образцы для РК-анализов соторасиба.

[715] - Будут оценивать исходы, сообщаемые пациентами (PRO)/качество жизни (QOL).

[716] - Будут собирать образцы для РК-анализов соторасиба.

[717] - Будут собирать образцы для определения опухолевых маркеров.

[718] - Дополнительные образцы плазмы крови/крови/биопсии ткани будут собирать для исследовательских биомаркеров для механизмов первичной и вторичной устойчивости.

[719] Критерии включения.

[720] - Патоморфологически подтвержденная метастатическая колоректальная аденокарцинома.

[721] - Централизованное подтверждение мутации *KRAS G12C*, идентифицированной ранее при местном тестировании.

[722] - Субъекты должны предоставить архивные образцы опухолевой ткани (образец, фиксированный формалином и залитый в парафин [FFPE], собранный в пределах 5 лет) или пройти биопсию опухоли перед лечением до включения в исследование.

[723] - Измеримое заболевание согласно критериям RECIST 1.1. Ранее облученные очаги поражения не считают измеримыми, если только они не прогрессировали после облучения.

[724] - Возраст ≥ 18 лет.

[725] - Показатель общего состояния согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), соответствующий ≤ 1 .

[726] - Ожидаемая продолжительность жизни, составляющая > 6 месяцев.

[727] - Субъект должен был получить одну и только одну предшествующую линию системной терапии метастатического заболевания, и имело место прогрессирование во

время или после этой терапии. Если предшествующая адъювантная терапия проводилась по поводу неметастатического заболевания, ее будут считать линией терапии метастатического заболевания, если метастатическое заболевание идентифицируют в пределах 6 месяцев после окончания адъювантной терапии. Если опухоль характеризуется как MSI-H, субъект должен получить ингибитор контрольной точки для лечения метастатического заболевания, если он доступен в регионе или стране, и у субъекта нет медицинского противопоказания к данной терапии.

[728] - Адекватную гематологическую функцию и функцию органов-мишеней определяют следующим образом в пределах 10 суток до рандомизации:

[729] - $ANC \geq 1500$ клеток/мкл (без поддержки гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в пределах 2 недель от лабораторного теста, применяемого для определения соответствия критериям отбора);

[730] - уровень гемоглобина $\geq 9,0$ г/дл (без переливания крови в пределах 2 недель от лабораторного теста, применяемого для определения соответствия критериям отбора);

[731] - количество тромбоцитов ≥ 100000 /мкл (без переливания крови в пределах 2 недель от лабораторного теста, применяемого для определения соответствия критериям отбора);

[732] - уровень аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT) $\leq 2,5$ раза верхней границы нормы (ULN);

[733] - уровень билирубина в сыворотке крови $\leq 1,0$ x ULN;

[734] - международное нормализованное отношение (INR) и активированное частичное тромбопластиновое время $\leq 1,5$ x ULN;

[735] - креатинин сыворотки крови $\leq 1,5$ x ULN или клиренс креатинина > 30 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта или по данным сбора мочи за 24 часа;

[736] - QTcF ≤ 470 мс у женщин и ≤ 450 мс у мужчин;

[737] - способность принимать пероральный лекарственный препарат и готовность ежедневно фиксировать соблюдение режима применения исследуемого продукта.

[738] Критерии исключения.

[739] - Активные метастазы в головном мозге. Фраза "активные метастазы в головном мозге", применяемая в данном документе, относится к раку, который распространился из исходной (первичной, не относящейся к головному мозгу) опухоли в головной мозг. Активные метастазы в головном мозге могут быть оценены по наличию внутричерепных очагов поражения. Следует понимать, что хотя слово "метастазы" употребляется во множественном числе, пациенты, у которых наблюдается только один внутричерепной очаг поражения в соответствии с критериями, указанными ниже, являются пациентами, которые имеют "активные метастазы в головном мозге". В некоторых вариантах осуществления у пациента с активными метастазами в головном мозге имеется по меньшей мере один измеримый внутричерепной очаг поражения размером > 5 мм. В некоторых вариантах осуществления у пациента с активными метастазами в головном мозге имеется по меньшей мере один измеримый внутричерепной

очаг поражения размером > 5 мм, но < 10 мм. В некоторых вариантах осуществления у пациента с активными метастазами в головном мозге имеется по меньшей мере один измеримый внутричерепной очаг поражения размером > 10 мм. Пациента не считают пациентом с активными метастазами в головном мозге, если у него были удалены метастазы в головном мозге или он получил лучевую терапию, закончившуюся за по меньшей мере 4 недели до суток 1 исследования, и его отбирают, если он соответствует всем следующим критериям: а) остаточные неврологические симптомы степени ≤ 2 ; б) на стабильных дозах дексаметазона или его эквивалента в течение по меньшей мере 2 недель, если применимо, и с) последующая MRI, выполненная в пределах 28 суток от суток 1, не продемонстрировала прогрессирование или появление новых очагов поражения. Для определения степени любого неврологического симптома, связанного с внутричерепным очагом поражения, см. Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0 (NCI CTCAE), опубликованные 27 ноября 2017 г. Национальным институтом рака, включенные в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[740] - Лептоменингеальное заболевание.

[741] - Известно, что опухоль предусматривает мутацию BRAF V600E.

[742] Неустраненные токсические эффекты от предшествующей противоопухолевой терапии, определяемые как отсутствие устранения до степени 0 или 1 согласно CTCAE версии 5.0 или до уровней, продиктованных критериями отбора, за исключением алопеции (допускается любая степень), невропатии (допускается до степени 2), или токсические эффекты от предшествующей противоопухолевой терапии, которые считают необратимыми [определяются как присутствующие и стабильные в течение > 6 месяцев], или эндокринные АЕ, которые стабильно сохраняются при соответствующей заместительной терапии.

[743] - Противоопухолевая терапия (химиотерапия, терапия с использованием антител, молекулярная таргетная терапия, ретиноидная терапия, гормональная терапия [за исключением субъекта с полностью удаленным раком молочной железы в анамнезе без активного заболевания в течение более 5 лет, получающего долгосрочную адъювантную эндокринную терапию] или исследуемое средство) в пределах 4 недель от суток 1 исследования; пожалуйста, обратите внимание, что терапия с использованием бисфосфонатов или антител к RANKL допускается, если это необходимо для лечения гиперкальциемии или предупреждения нарушений со стороны скелета.

[744] - Терапевтическая или паллиативная лучевая терапия в пределах 2 недель от суток 1 исследования. Субъекты должны восстановиться от токсичности, связанной с лучевой терапией, до степени 1 или ниже согласно CTCAE версии 5.0, за исключением алопеции (допускается любая степень алопеции).

[745] - В настоящее время получает лечение с помощью другого исследуемого устройства или лекарственного средства, или прошло менее 4 недель после окончания применения другого исследуемого устройства или исследуемого(-ых) средства(-тв).

- [746] - Другие исследовательские процедуры исключены.
- [747] - Ранее проведенное лечение с помощью ингибитора KRAS^{G12C}.
- [748] - Получено кумулятивное облучение до > 25% костного мозга.
- [749] - Известный дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы.
- [750] - Известная гомозиготность по UDP-глюкуронозилтрансферазе 1A1 (UGT1A1)*28 или болезнь Жильбера.
- [751] - Известная чувствительность к любому из продуктов или компонентов, подлежащих введению в ходе введения доз.
- [752] - Субъекту требовалось снижение дозы или отсрочка введения дозы 5-фторурацила или иринотекана в любой предшествующей схеме химиотерапии в прошлом по причине токсичности, насколько известно исследователю.
- [753] - Предшествующее лечение с помощью иринотекана, назначенное по поводу метастатического заболевания.
- [754] - Применение известных чувствительных к цитохрому P450 (CYP) 3A4 субстратов и субстратов P-gp (с узким терапевтическим окном) в пределах 14 суток или 5 периодов полужизни лекарственного средства или его основного активного метаболита, в зависимости от того, что дольше, до суток 1 исследования, которое не было рассмотрено и одобрено исследователем и медицинским наблюдателем.
- [755] - Применение сильных индукторов CYP3A4 (включая растительные добавки, такие как зверобой) в пределах 14 суток или 5 периодов полужизни (в зависимости от того, что дольше) до суток 1 исследования, которое не было рассмотрено и одобрено руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем.
- [756] - Применение известных ингибиторов CYP3A4 или UGT1A1 за по меньшей мере 1 неделю до начала терапии с использованием иринотекана, если только это не было рассмотрено и одобрено руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем.
- [757] - Применение антиретровирусных или противовирусных лекарственных средств, потенциально способных взаимодействовать с исследуемым(-ыми) лекарственным(-ми) средством(-ами), если только это не было рассмотрено и одобрено руководителем клинических испытаний и медицинским наблюдателем.
- [758] - Субъекты женского пола, способные к деторождению, не желающие применять указанный протоколом способ контрацепции во время лечения и в течение еще следующего периода времени: - 7 суток после последней дозы соторасиба; - 2 месяцев после последней дозы панитумумаба; - 6 месяцев после последней дозы FOLFIRI; - 6 месяцев после последней дозы бевацизумаба.
- [759] - Субъекты женского пола, которые кормят грудью или которые планируют кормить грудью во время исследования через следующий период времени: - 7 суток после последней дозы соторасиба; - 2 месяца после последней дозы панитумумаба; - 7 суток после последней дозы FOLFIRI; - 6 месяцев после последней дозы бевацизумаба.
- [760] - Субъекты женского пола, планирующие забеременеть во время

исследования через следующий период времени: - 7 суток после последней дозы соторасиба; - 2 месяца после последней дозы панитумумаба; - 6 месяцев после последней дозы FOLFIRI; - 6 месяцев после последней дозы бевацизумаба.

[761] - Субъекты женского пола, способные к деторождению, с положительным тестом на беременность, оцененным при скрининге или в сутки 1 с помощью высокочувствительного сывороточного теста или теста мочи на беременность.

[762] - Субъекты мужского пола, находящиеся в отношениях с партнершей-женщиной, способной к деторождению, которые не желают практиковать половое воздержание (воздерживаться от гетеросексуальных контактов) или применять противозачаточные средства во время лечения и в течение еще следующего периода времени: - 7 суток после последней дозы соторасиба; - 6 месяцев после последней дозы FOLFIRI; - 6 месяцев после последней дозы бевацизумаба.

[763] - Субъекты мужского пола, находящиеся в отношениях с беременной партнершей, которые не желают практиковать воздержание или применять презерватив во время лечения и в течение еще следующего периода времени: - 7 суток после последней дозы соторасиба; - 6 месяцев после последней дозы FOLFIRI; - 6 месяцев после последней дозы бевацизумаба.

[764] - Субъекты мужского пола, не желающие воздерживаться от донорства спермы во время лечения и в течение еще следующего периода времени: - 7 суток после последней дозы соторасиба; - 6 месяцев после последней дозы FOLFIRI; - 6 месяцев после последней дозы бевацизумаба.

[765] - Применение варфарина. Могут допускаться другие антикоагулянты с одобрения медицинского наблюдателя.

[766] - Известный HIV с количеством CD4+ Т-клеток < 350 клеток/мкл.

[767] - Оппортунистические инфекции в анамнезе, обусловленные синдромом приобретенного иммунодефицита, в пределах последних 12 месяцев.

[768] - Известный гепатит В с определяемой вирусной нагрузкой или гепатит С с определяемой вирусной нагрузкой.

[769] - Злокачественное новообразование, отличное от CRC, в пределах 5 лет до рандомизации, за исключением заболеваний с незначительным риском метастазов или смерти и подвергнутых лечению с ожидаемым исходом, представляющим собой излечение (например, подвергнутые адекватному лечению карцинома шейки матки *in situ*, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома кожи, локализованный рак предстательной железы, подвергнутый лечению с целью излечения, или протоковая карцинома *in situ*, подвергнутая лечению путем хирургического вмешательства с целью излечения).

[770] - Обширное оперативное вмешательство в пределах 28 суток от суток 1 исследования.

[771] - Значимое неконтролируемое сопутствующее заболевание, которое, по мнению исследователя, может повлиять на соблюдение протокольных процедур или

интерпретацию результатов или которое представляет риск для безопасности субъекта.

[772] - Значимое нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, которое приводит к значительной мальабсорбции, необходимости внутривенного питания или невозможности перорального приема лекарственных препаратов.

[773] - Интерстициальный пневмонит или фиброз легких в анамнезе или свидетельство интерстициального пневмонита или фиброза легких на исходной томограмме СТ.

[774] - Свидетельство инфекции коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) в анамнезе, если только это не согласовано с медицинским наблюдателем и соответствует следующим критериям: - отрицательный результат теста на SARS-CoV-2 в соответствии с местным стандартом медицинской помощи в пределах 72 часов от приема первой дозы соторасиба; - отсутствие острых симптомов заболевания, вызванного коронавирусом 2019 (COVID-19), в пределах 10 дней до приема первой дозы соторасиба.

[775] - Значимое сердечно-сосудистое заболевание, такое как заболевание сердечно-сосудистой системы согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (класс II или выше), инфаркт миокарда в пределах 6 месяцев до рандомизации, эпизоды нестабильной аритмии или нестабильная стенокардия.

[776] - Неконтролируемая артериальная гипертензия (SBP > 140 или DB > 90) для субъектов, у которых исследователь намеревается применять бевацизумаб, если субъекта рандомизируют в группу лечения по выбору исследователя.

[777] - Терапевтические антибиотики для перорального или внутривенного введения в пределах 2 недель до рандомизации. Допускают применение профилактических антибиотиков.

[778] Исследуемые продукты:

[779] - соторасиб в дозе, составляющей 960 мг или 240 мг, перорально ежедневно;

[780] - панитумумаб в дозе, составляющей 6 мг/кг, IV один раз в две недели;

[781] - бевацизумаб-awwb в дозе, составляющей 5 мг/кг, IV один раз в две недели.

[782] FOLFIRI: - иринотекан в дозе, составляющей 180 мг/м², IV один раз в две недели; - лейковорин в дозе, составляющей 400 мг/м², IV один раз в две недели; - 5-фторурацил в дозе, составляющей 400 мг/м², один раз в две недели посредством болюсного IV-введения; - 5-фторурацил в дозе, составляющей 2400 мг/м², IVCI на протяжении 46-48 часов один раз в две недели.

[783] Цели/конечные точки.

Цели	Конечные точки
Первичные	
Сравнить общую выживаемость (OS) у ранее подвергавшихся лечению субъектов с mCRC с мутацией <i>KRAS G12C</i> ,	Общую выживаемость определяют как время от рандомизации до смерти по любой причине.

получающих соторасиб, панитумумаб и FOLFIRI по сравнению с FOLFIRI с бевацизумабом-awwb или без него.	
Ключевые вторичные	
Сравнить выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) у ранее подвергавшегося лечению субъекта с метастатическим колоректальным раком (mCRC) с мутацией <i>KRAS G12C</i> , получающего соторасиб, панитумумаб и FOLFIRI по сравнению с FOLFIRI с бевацизумабом-awwb или без него.	PFS определяют как время от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше. Прогрессирование будет основано на централизованной оценке независимым экспертом в слепом режиме (BICR) ответа заболевания согласно RECIST версии 1.1.
Сравнить частоту объективного ответа (ORR) у ранее подвергавшихся лечению субъектов с mCRC с мутацией <i>KRAS G12C</i> , получающих соторасиб, панитумумаб и FOLFIRI по сравнению с FOLFIRI с бевацизумабом-awwb или без него.	Объективный ответ=полный ответ [CR] + частичный ответ [PR] по оценке согласно RECIST 1.1. Ответ будут оценивать при помощи BICR. CR и PR требуют подтверждающей повторной оценки через по меньшей мере 4 недели после первого выявления ответа.
Вторичные	
Охарактеризовать фармакокинетику (ПК) соторасиба.	ПК-параметры соторасиба, включая без ограничения максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) и концентрации перед введением дозы (остаточные), в зависимости от обстоятельств.
Оценить другие показатели эффективности соторасиба, панитумумаба и FOLFIRI по сравнению с FOLFIRI с бевацизумабом-awwb или без него.	Продолжительность ответа (DOR). Контроль заболевания (DCR). Время до развития ответа (TTR). Глубина ответа (наилучшее процентное изменение суммы диаметров очагов поражения по сравнению с исходным уровнем). PFS, ORR, DOR, DCR, TTR, глубина ответа на основе оценки исследователя

	согласно RECIST 1.1.
Оценить безопасность и переносимость соторасиба, панитумумаба и FOLFIRI по сравнению с FOLFIRI с бевацизумабом-awwb или без него.	Частота и степень тяжести нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения, изменения показателей жизненно важных функций и изменения клинических лабораторных тестов.
Оценить влияние соторасиба, панитумумаба и FOLFIRI по сравнению с FOLFIRI с бевацизумабом-awwb или без него на исходы, сообщаемые пациентами [PRO].	Изменение по сравнению с исходным уровнем на неделе 12, оцененное по данным следующих опросников: Опросник для оценки качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) (QLQ-30) для 5 функциональных шкал, 9 шкал симптомов и шкалы общего состояния здоровья/качества жизни; симптомы, связанные с колоректальным раком, измеряемые с помощью опросника на основе модуля 29 по колоректальному раку из опросника для оценки качества жизни EORTC (EORTC QLQ-CR29); баллы по визуально-аналоговой шкале (VAS), измеренные с помощью опросника Euroqol-5D 5-уровень 5 (EQ-5D-5L).

[784] Все публикации и заявки на патенты, упомянутые в описании, указывают на уровень квалификации специалистов в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все публикации и заявки на патенты включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент была специально и индивидуально указана как включенная посредством ссылки.

[785] Хотя вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстраций и примеров в целях ясности понимания, будет очевидно, что определенные изменения и модификации могут быть реализованы на практике в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

[786] Литературные источники.

Albert et al., 2007, *Nat. Methods*, 4:903-905.

Alizadeh et al., 1996, *Nat. Genet.*, 14:457-460.

- Beers and Nederlof, 2006, *Breast Cancer Res.*, 8(3):210.
- Bertone et al., 2006, *Genome Res.* 16(2):271-281.
- Canon et al., 2019, *Nature* 575(7781), 217.
- Cecil Textbook of Medicine, pp. 2317-2341, W.B. Saunders & Co. (1985)
- Cerami et al. 2012, *Cancer Discov.*, 2(5), 401.
- Chung et al., 2004, *Genome Res.*, 14(1):188-196.
- Инструкция по медицинскому применению препарата CAMPTOSAR® в США, Pharmacia and Upjohn Co., Division of Pfizer, Inc., Нью-Йорк, Нью-Йорк, 10017 (редакция 1/2022)
- CULLY M, DOWNWARD J., 2008, *CELL*, 133:1292.
- Dalma-Weiszhausz et al. 2006 *Methods Enzymol.*, 410:3-28.
- Eisenhauer et al., 2009, *Eur. J. Cancer*, 45:228-247.
- Fakih et al., 2021, Abstract #3245: European Society for Medical Oncology (ESMO), September 16-21, 2021.
- Fakih et al., 2021, ePoster #3245: European Society for Medical Oncology (ESMO), September 16-21, 2021.
- Forshew et al., 2012, *Sci Transl Med.*, 4:136ra68.
- Gao et al., 2013, *Science Signaling*, 6(269), p11.
- Haber and Velculescu, 2014, *Cancer Discov.*, 4:650-61.
- Hong et al., 2020, *N. Engl. J. Med.*, 383, 1207.
- Hughes et al., 2001, *Nat. Biotechnol.*, 19(4):342-347.
- Irizarry, 2003, *Nucleic Acids Res.*, 31:e15.
- Janes et al., 2018, *Cell.*, 172(3):578-589.
- Jasmine et al., 2012, *PLoS One*, 7(2):e31968.
- Kim et al., 2006, *Carcinogenesis*, 27(3):392-404.
- Kinde et al., 2011, *Proc Natl Acad Sci USA*; 108:9530-5.
- Kuboki et al., 2022, European Society for Medical Oncology (ESMO), September 9-13, 2022.
- Kumar et al., 2012, *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 4(1):21-26.
- Laere et al., 2009, *Methods Mol. Biol.*, 512:71-98.
- Lanman et al., 2020, *J. Med. Chem.*, 63, 52.
- Lin et al., 2010, *BMC Genomics*, 11:712.
- Liu et al., 2017, *Biosens Bioelectron*, 92:596-601.
- Lodes et al., 2009, *PLoS One*, 4(7):e6229.
- Инструкция по медицинскому применению препарата LUMAKRAS® в США, Amgen Inc., Таузанд-Окс, Калифорния, 91320 (редакция 5/2021)
- Mackay et al. ,2003, *Oncogene*, 22:2680-2688.
- Mao et al., 2007, *Curr. Genomics* 8(4):219-228.
- McDonald et al., 2017, *Cell*, 170(3):577-592.
- Michels et al., 2007, *Genet. Med.*, 9:574-584.

Mockler and Ecker, 2005, *Genomics*, 85(1):1-15.

Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0 (NCI СТСАЕ), опубликованные 27 ноября 2017 г. Национальным институтом рака

Oken et al., 1982, *Am J Clin Oncol.*, 5(6):649-655.

OSTREM ET AL., 2013, *NATURE*, 503:548-551.

Ostrem and Shokat, 2016, *Nature Rev Drug Discov.*,15(11):771-785.

Patricelli et al., 2016, *Cancer Discovery*, 6:316-329.

Peeters et al., 2010, *J Clin Oncol.*, 28:4706-13

Pinkel et al., 2005, *Nat. Genetics*, 37:S11-S17.

SIMANSHU ET AL., 2017, *CELL*, 170:17-33.

Thomas et al., 2005, *Genome Res.*, 15(12):1831-1837.

Thompson et al., 2012, *PLoS ONE*, 7:e31597.

Инструкция по медицинскому применению препарата VECTIBIX® в США, Amgen Inc., Таузанд-Окс, Калифорния, 91320, редакция 8/2021

Wang et al., 2012, *Cancer Genet.*, 205(7-8):341-55.

Wei et al., 2008, *Nucleic Acids Res.*, 36(9):2926-2938.

WO 2021/142026

WO 2021/224867

Xie et al., 2017, *Front Pharmacol.*, 8:823.

Zubrod et al., 1960, *J Chronic Disease*, 11:7-33.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения у пациента рака, предусматривающего мутацию *KRAS G12C*, включающий введение пациенту (а) соторасиба и (b) антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) в количествах, эффективных для лечения рака.
2. Способ по п. 1, включающий введение пациенту 960 мг соторасиба ежедневно.
3. Способ по п. 1, включающий введение пациенту 240 мг соторасиба ежедневно.
4. Способ по любому из пп. 1-3, включающий введение пациенту соторасиба один раз в сутки.
5. Способ по любому из пп. 1-3, включающий введение пациенту соторасиба два раза в сутки.
6. Способ по любому из пп. 1-5, где антитело к EGFR представляет собой панитумумаб.
7. Способ по п. 6, включающий введение пациенту 6 мг/кг панитумумаба.
8. Способ по п. 6 или п. 7, включающий введение пациенту
 - (а) 960 мг соторасиба ежедневно и
 - (b) 6 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели.
9. Способ по п. 6 или п. 7, включающий введение пациенту
 - (а) 240 мг соторасиба ежедневно и
 - (b) 6 мг/кг панитумумаба путем IV-введения один раз в две недели.
10. Способ по любому из пп. 1-13, дополнительно включающий введение пациенту (с) иринотекана, (d) 5-FU и (е) лейковорина или леволейковорина.
11. Способ по п. 10, включающий введение пациенту 400 мг/м^2 лейковорина путем IV-введения.
12. Способ по п. 10, включающий введение пациенту 200 мг/м^2 леволейковорина путем IV-введения.
13. Способ по любому из пп. 10-12, включающий введение пациенту 180 мг/м^2 иринотекана путем IV-введения.
14. Способ по любому из пп. 10-13, включающий введение пациенту 400 мг/м^2 5-FU путем IV-введения.
15. Способ по п. 10, включающий введение пациенту путем IV-введения 180 мг/м^2 иринотекана, 400 мг/м^2 лейковорина и 400 мг/м^2 5-FU один раз в две недели посредством болюсного IV-введения и 2400 мг/м^2 5-FU путем непрерывной IV-инфузии на протяжении 46-48 часов.
16. Способ по п. 10, включающий введение пациенту путем IV-введения 180 мг/м^2 иринотекана, 200 мг/м^2 леволейковорина и 400 мг/м^2 5-FU посредством болюсного IV-введения и 2400 мг/м^2 5-FU путем непрерывной IV-инфузии на протяжении 46-48 часов один раз в две недели.
17. Способ по любому из пп. 1-16, где рак представляет собой солидную опухоль.
18. Способ по любому из пп. 1-17, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

19. Способ по любому из пп. 1-17, где рак представляет собой метастатический рак поджелудочной железы.
20. Способ по любому из пп. 1-17, где рак представляет собой колоректальный рак.
21. Способ по любому из пп. 1-17, где рак представляет собой метастатический колоректальный рак (mCRC).
22. Способ по любому из пп. 1-36, где пациент получал по меньшей мере один вид предшествующей системной терапии рака
23. Способ по любому из пп. 1-36, где пациент получал по меньшей мере два вида предшествующей системной терапии рака.
24. Способ по любому из п. 22 и п. 23, где системная терапия рака представляет собой терапию, включающую введение пациенту фторпиримидина, иринотекана и оксалиплатина.
25. Способ по любому из пп. 21-24, где mCRC определен как MSI-H, и системная терапия рака представляет собой терапию, включающую введение пациенту ингибитора контрольной точки.
26. Способ по любому из пп. 21-25, где mCRC предусматривает мутацию BRAF V600E, и системная терапия рака представляет собой терапию, включающую введение пациенту энкорафениба и цетуксимаба.
27. Способ по любому из пп. 21-26, где у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно ECOG, равный 2 или меньше.
28. Способ по любому из пп. 21-27, где у пациента отсутствуют активные метастазы в головном мозге.
29. Способ по любому из пп. 22-28, где системная терапия не представляет собой терапию, включающую введение пациенту ингибитора KRAS^{G12C}.
30. Способ по любому из пп. 1-21, где пациент не получал предшествующую системную терапию рака.
31. Способ по п. 30, где у пациента отсутствуют активные метастазы в головном мозге.
32. Способ по п. 30 или п. 31, где mCRC не предусматривает мутацию BRAF V600E.
33. Способ по любому из пп. 30-32, где mCRC определен как отличный от MSI-H.
34. Способ по любому из пп. 30-33, где системная терапия представляет собой терапию, включающую введение пациенту ингибитора KRAS^{G12C}.
35. Способ по любому из пп. 30-34, где у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно ECOG, равный 1 или меньше.
36. Способ по любому из пп. 1-21, где пациент получал один вид предшествующей системной терапии рака.
37. Способ по п. 36, где, если рак определен как MSI-H, тогда системная терапия рака представлена ингибитором контрольной точки.
38. Способ по п. 36 или п. 37, где пациент получал системную терапию рака и, рак

прогрессировал во время указанной терапии или после нее.

39. Способ по любому из пп. 36-38, где системная терапия не представляет собой терапию, включающую введение пациенту ингибитора KRAS^{G12C}.

40. Способ по любому из пп. 36-38, где системная терапия не представляет собой терапию, включающую введение иринотекана.

41. Способ по любому из пп. 36-40, где у пациента наблюдается показатель общего состояния согласно ECOG, равный 1 или меньше.

42. Способ по любому из пп. 36-41, где у пациента отсутствуют активные метастазы в головном мозге.

43. Способ по любому из пп. 36-42, где mCRC не предусматривает мутацию BRAF V600E.

44. Способ по любому из пп. 1-43, где у пациента наблюдается по меньшей мере стабильное заболевание (SD) через 1, 3 или 6 месяцев терапии с использованием соторасиба и панитумумаба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1.

45. Способ по любому из пп. 1-43, где у пациента наблюдается по меньшей мере частичный ответ (PR) через 1, 3 или 6 месяцев терапии с использованием соторасиба и панитумумаба согласно измерению по протоколу RECIST 1.1.

46. Способ по любому из пп. 1-45, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью средства, снижающего кислотность.

47. Способ по п. 46, где средство, снижающее кислотность, представляет собой ингибитор протонной помпы (PPI), антагонист H₂-рецепторов (H₂RA) или антацид местного действия.

48. Способ по п. 46 или п. 47, где средство, снижающее кислотность, представляет собой антацид местного действия, и где соторасиб вводят за приблизительно 4 часа до антацида местного действия или через приблизительно 10 часов после него.

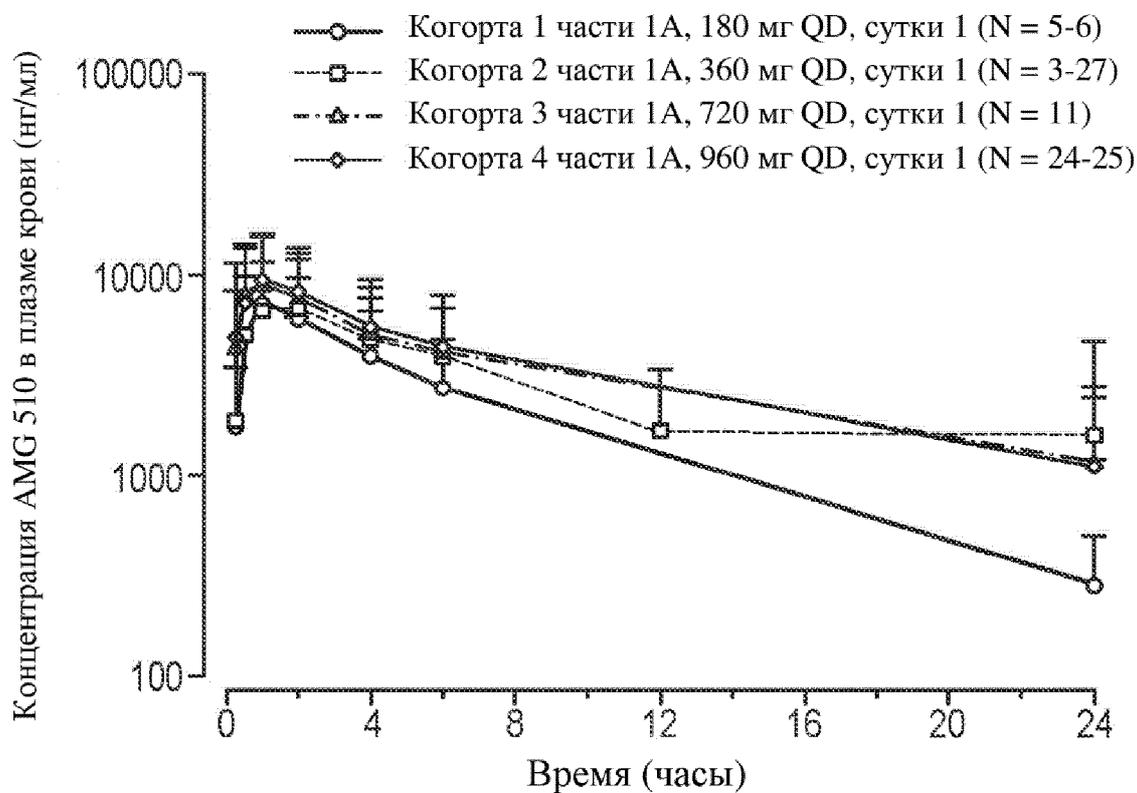
49. Способ по любому из пп. 1-48, где пациент дополнительно нуждается в лечении с помощью ингибитора протонной помпы (PPI) или антагониста H₂-рецепторов (H₂RA).

50. Способ по п. 49, где пациенту не вводят PPI или H₂RA в комбинации с соторасибом.

По доверенности

1/1

Фиг. 1



Фиг. 2

