

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490894

(13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.22

(51) Int. Cl. A61K 31/513 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.06

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫМИ ПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНАМИ

(31) 63/252,970; 63/330,529

(32) 2021.10.06; 2022.04.13

(33) US

(86) PCT/US2022/045875

(87) WO 2023/059785 2023.04.13

(71) Заявитель:
НАВИР ФАРМА, ИНК. (US)

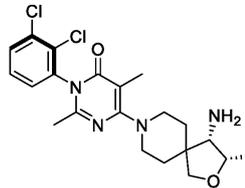
(72) Изобретатель:

Бельтран Педро, Дамбковский Карл,
Лим Джастин, Синкевичюс Керстин,
Уэйд Анна, Уоллес Илай, Вуд Лорен,
Ван Венхейзен Дэвид, Вэнь Сюзанна
(US)

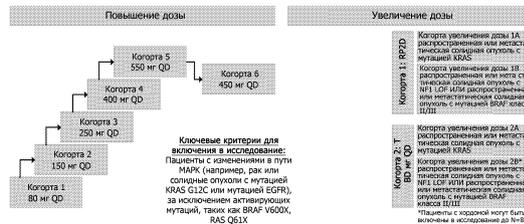
(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) В настоящем изобретении предлагается способ лечения рака или солидной опухоли (например, распространенной или метастатической солидной опухоли) у субъекта терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I)



или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, конформационного изомера, таутомера или их комбинации, где у субъекта имеется одна или несколько мутаций в пути MAPK и/или одна или несколько мутаций в RPTN11. В частности, солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с мутацией KRAS (например, KRAS G12C-положительную солидную опухоль); распространенную или метастатическую солидную опухоль с потерей функции (LOF) NF1 или солидную опухоль с мутацией BRAF класса II/III; или хордому.



A1

202490894

202490894

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫМИ ПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНАМИ

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет по Предварительной заявке на патент США № 63/252,970, поданной 6 октября 2021 г., и № 63/330,529, поданной 13 апреля 2022 г., каждая из которых полностью включена в настоящую заявку для всех целей.

Заявление прав на изобретения, сделанных по принципу федерально поддерживаемого исследования

НЕ ПРИМЕНИМО

Ссылка на «перечень последовательностей», таблицу или приложение со списком компьютерных программ, представленных на компакт-диске

НЕ ПРИМЕНИМО

Предшествующий уровень техники

Протеинтирозинфосфатаза нерецепторного типа 11 (PTPN11, также известная как фосфатаза, содержащая домен Src Homology-2 (SH2)) представляет собой нерецепторную протеинтирозинфосфатазу, кодируемую геном PTPN11. Этот РТР содержит два тандемных домена Src homology-2 (SH2), которые функционируют как фосфотирозин-связывающие домены, каталитический домен и С-концевой хвост. В базальном состоянии белок обычно существует в неактивной, самоингибируемой конформации, в которой N-концевой домен SH2 блокирует активный сайт. При стимуляции сигнальной трансдукцией, опосредованной цитокинами и фактором роста, связывание фосфорилированных белков с доменами SH2 приводит к отмене аутоингибирования, что делает активный центр доступным для дефосфорилирования субстратов PTPN11 (MG Mohl, BG Neel, Curr. Opin. Genetics Dev. 2007, 17, 23–30. KS Grossmann, Adv. Cancer Res. 2010, 106, 53-89. В.К. Huang et. al. Curr. Cancer Drug Targets 2014, 14, 567-588. C. Gordon et. al. Cancer Metastasis Rev. 2008, 27, 179-192.).

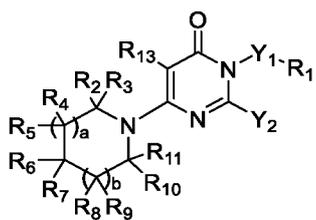
Зародышевые и соматические мутации PTPN11 были зарегистрированы при нескольких заболеваниях человека, приводящих к усилению функции каталитической активности, включая синдром Нунан и синдром LEOPARD; а также множество онкологических заболеваний, таких как ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, нейробластома, миелодиспластический синдром, острый В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома, меланома, острый миелоидный лейкоз и рак молочной железы, легкого и ободочной кишки (MG Mohl, BG Neel, Curr. Opin. Genetics Dev. 2007, 17, 23–30). Недавние исследования показали, что одиночные мутации PTPN11 способны индуцировать синдром Нунан, JMML-подобное миелопролиферативное заболевание и

острый лейкоз у мышей. Эти мутации нарушают аутоингибирование между доменами N-SH2 и каталитическим сайтом, обеспечивая конститутивный доступ субстратов к каталитическому сайту фермента (E. Darian et al, *Proteins*, 2011, 79, 1573-1588. Z-H Yu et al, *JBC*, 2013, 288, 10472, W Qiu et al *BMC Struct. Biol.* 2014, 14, 10).

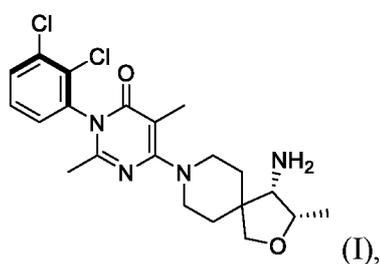
PTPN11 широко экспрессируется в большинстве тканей и играет регуляторную роль в различных сигнальных событиях клеток, которые важны для разнообразия клеточных функций, включая пролиферацию, дифференцировку, поддержание клеточного цикла, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), митогенную активацию, метаболический контроль транскрипционную регуляцию и клеточную миграцию посредством множества сигнальных путей, включая пути Ras-МАРК, JAK-STAT или PI3K-АКТ (Tajan, M. et. al. *Eur. J. Medical Genetics*, 2015, 58, 509-525. Prahallad, A. et. al. *Cell Reports*, 2015, 12, 1978-1985).

Кроме того, появляется все больше доказательств того, что PTPN11/SHP2 участвует в уклонении от иммунитета во время онкогенеза, и, следовательно, ингибитор SHP2 может стимулировать иммунный ответ у онкологических пациентов (*Cancer Res.* 2015 Feb 1;75(3):508-18. T Yokosuka T, *J Exp Med.* 2012, 209(6), 1201. S Amarnath *Sci Transl Med.* 2011, 3, 111pa120. T Okazaki, *PNAS* 2001, 98:24, 13866-71).

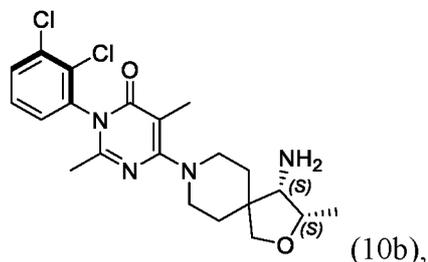
Замещенные соединения пиримин-4(3H)-она относятся к классу соединений, обладающих ингибирующей активностью в отношении PTPN11/SHP2, как описано в международной патентной заявке № PCT/US2019/045903 поданной 9 августа 2019 г. и представлены следующей формулой:



или фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, стереоизомер, конформационный изомер, таутомер или их комбинация, где индексы a и b, Y1, Y2 и R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 и R13 представлены в документе PCT/US2019/045903, который включен в данную заявку полностью и для всех целей. В частности, замещенное соединение пиримин-4(3H)-она представлено формулой (I):



или фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, стереоизомером, конформационным изомером, таутомером или их комбинацией. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представляет собой Соединение (10b), представленное формулой:



имеющее название 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(*R_a*)-(2,3-дихлорфенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он.

Соединение формулы (I), в частности формулы (10b), представляет собой мощный, селективный, перорально активный аллостерический ингибитор фосфатазы, содержащей домен Src Homology-2 (SHP2) (также известной как протеинтирозинфосфатаза нерецепторного типа 11 (PTPN11)), тирозинфосфатазы, которая играет ключевую роль в опосредуемом рецепторной тирозинкиназой (RTK) пути передачи сигнала митоген-активируемой протеинкиназой (MAPK) (Matozaki, 2009). Ключевые компоненты пути MAPK включают малую ГТФазу RAS, серин/треонин-протеинкиназу RAF, митоген-активируемую протеинкиназу (MEK) и киназу, активируемую внеклеточным сигналом (ERK). В клетках SHP2 связывается с фосфорилированными остатками тирозина во внутриклеточном домене RTK, такой как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), что приводит к активации нижестоящего сигнального пути MAPK.

RTK и путь MAPK функционируют для передачи внешних сигналов, способствующих росту, от поверхности клетки к ядру во многих типах клеток. RTK и компоненты пути MAPK, такие как RAS и RAF, часто активируются в результате мутаций в раковых опухолях человека, что приводит к конститутивной активации пути. Несколько ингибиторов путей RTK и MAPK были одобрены для лечения солидных опухолей, при которых активация этих путей является онкогенным фактором, включая ингибиторы RTK, такие как ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, gefитиниб, афатиниб, дакомитиниб, осимертиниб и другие), ингибитор анапластической лимфомной киназы (ALK) (например, кризотиниб, церитиниб и другие) для лечения немелкоклеточного рака легкого с мутацией EGFR и ALK, соответственно, а также ингибиторы MEK (например, траметиниб, кобиметиниб и биниметиниб) и ингибиторы BRAF (например, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб) при меланоме с мутацией BRAF. Кроме того, различные ингибиторы ERK и ингибиторы KRAS проходят клинические испытания, а в 2021 году был одобрен первый

ингибитор KRAS G12C — соторасиб. Однако устойчивость к каждому из ингибиторов этого пути наблюдалась как в клинических, так и в доклинических исследованиях, часто обусловленная компенсаторной активацией или усилением других компонентов пути, включая RTK (Mainardi et al 2018; Ruess et al 2018).

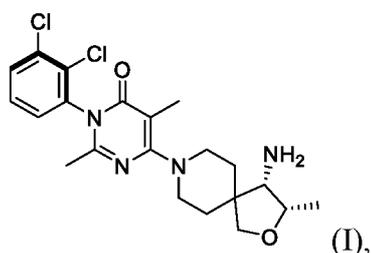
Недавние исследования, включая исследования с соединением формулы (I) или (10b), показали, что ингибирование SHP2 может усиливать активность ингибиторов RTK, MEK и KRAS в неклинических опухолевых моделях. Эти данные позволяют предположить, что ингибирование SHP2 потенциально может ингибировать рост опухолей, которые зависят от активации RTK и/или содержат определенные онкогенные мутации RAS (например, KRAS^{G12C}), включая опухоли, в которых развилась адаптивная резистентность к терапевтическим ингибиторам этих путей.

Ингибирование SHP2 потенциально может стать основным комбинированным лекарственным средством для лечения множества видов рака. Однако сохраняется потребность в эффективных и безопасных терапевтических агентах, например, в монотерапевтических агентах для пациентов, в опухолях которых наблюдаются изменения путей RTK и MAPK. Настоящее раскрытие обеспечивает такую потребность.

Краткое описание

Настоящее раскрытие предлагает способы лечения рака (например, солидных опухолей). В некоторых воплощениях способы включают введение ингибитора SHP2, представленного формулой (I) (например, соединения (10b), как описано в настоящей заявке), субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых воплощениях у субъекта имеется рак, например солидная опухоль, например немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых воплощениях субъект имеет одну или несколько мутаций, таких как одна или несколько мутаций в пути MAPK и/или одна или несколько мутаций в RPTN11. В некоторых воплощениях субъект имеет одну или несколько мутаций в пути MAPK, кроме мутации V600X.

Соответственно, в одном аспекте в настоящем раскрытии предлагается способ лечения рака или солидной опухоли. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (I):



или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, конформационного изомера, таутомера или их комбинации, где субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, включая мутацию V600X, и/или (ii) одну или несколько мутаций в RPTN11.

В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический KRAS G12C-положительный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую KRAS G12C-положительную солидную опухоль при условии, что солидная опухоль не является немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с потерей функции (loss-of-function, LOF) NF1. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический EGFR-положительный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), необязательно прогрессирующий на фоне стандартной терапии ингибитором тирозинкиназы (TKI) EGFR, таким как осимертиниб, эрлотиниб, афатиниб, gefитиниб, или дакомитиниб. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с мутацией KRAS. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с мутацией BRAF класса II/II. В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль представляет собой хордому или саркому нотохорды.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1A-1B демонстрируют репрезентативные кривые зависимости «доза-эффект» соединения (10b) в ферментативном анализе *in vitro*. Фиг. 1A: ферментативная активность SHP2 дикого типа; и фиг. 1B: ферментативная активность фосфатазного домена SHP2.

Фиг. 2A-2B демонстрируют отношения PK/PD и определение IC₅₀ в KYSE-520, обработанной соединением (10b). Фиг. 2A: Отношение PK/PD; и фиг. 2B: Определение IC₅₀.

Фиг. 3 демонстрирует уровни мРНК сигнатурных генов MPAS-plus в ксенотрансплантатных опухолях KYSE-520 у мышей через 4 часа, 16 часов и 24 часа после однократной дозы или пяти доз Соединения (10b) в дозе 25 мг/кг или в дозе 100 мг/кг ежедневно перорально.

Фиг. 4 демонстрирует дозозависимость воздействия соединения (10b) на самцов мышей NOD/SCID после однократной пероральной дозы и продолжительности

воздействия *in vitro* pERK IC₅₀ клеточной линии NSCLC HCC827.

Фиг. 5 демонстрирует противоопухолевую активность соединения (10b) в монотерапии у самок голых мышей BALB/c с моделью ксенотрансплантата, полученного из клеточной линии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) HCC827 (CDX).

Фиг. 6А-6С демонстрируют эффекты жизнеспособности клеток, ингибирование pERK и ингибирование DUSP6 в клеточных линиях NCI-H358 и KYSE-520 после обработки соединением (10b). Фиг. 6А: Жизнеспособность в 3D; фиг. 6В: ингибирование pERK; и фиг. 6С: Ингибирование DUSP6.

Фиг. 7 показана противоопухолевая активность соединения (10b) при монотерапии во всех CDX-моделях.

Фиг. 8 демонстрирует дизайн исследования фазы 1/1В, впервые проведенного на человеке, соединения-ингибитора SHP2 (10b) у пациентов с распространенными солидными опухолями. Когорты расширения А-Д включают распространенный или метастатический НМРЛ с мутацией KRAS G12C (Когорта А), распространенную или метастатическую солидную опухоль, не являющуюся НМРЛ с мутацией KRAS G12C (Когорта В), распространенную или метастатическую солидную опухоль LOF NF1 (Когорта С) и распространенный или метастатический НМРЛ с мутацией EGFR, который прогрессировал на фоне стандартной терапии EGFR ТКИ, при отсутствии доступных стандартов лечения или излечивающих терапий, включая, например, запущенный или метастатический НМРЛ, резистентный к осимертинибу (Когорта D). Сокращения: BOIN = байесовский оптимальный интервальный план; EGFR = рецептор эпидермального фактора роста; FE = влияние приёма пищи; IP = исследуемый продукт; LOF=потеря функции; НМРЛ = немелкоклеточный рак легкого; PK = фармакокинетика; RP2D = рекомендуемая доза фазы 2; ТКИ = ингибитор тирозинкиназы. Сначала будет происходить включение в исследование по повышению дозы, за которым последует одновременное и независимое включение в исследование по расширению когорты установленной дозы и необязательное дополнительное исследование FE/PK. Доза IP, вводимая в рамках исследования по расширению установленной дозы и дополнительного исследования FE/PK (т.е. RP2D), может быть скорректирована на основании решения SRC после анализа всей совокупности данных. Исследование FE/PK можно проводить только в определенных центрах. Зачисление в PK-когарту 2 будет осуществляться по усмотрению спонсора.

Фиг. 9 показано Повышение дозы в исследовании фазы 1/1В, впервые проведенном на человеке. Сокращения: EOT = завершение лечения; IP = исследуемый продукт; LD = последняя доза; QD=один раз в сутки; SRC = Комитет по проверке безопасности. Период лечения будет состоять из последовательных 28-дневных циклов лечения без перерывов в

приеме лекарственных средств. В каждом цикле лечения IP (Соединение (10b)) будет приниматься QD. При отсутствии причины для прерывания дозирования новый цикл будет начат сразу после завершения предыдущего цикла. В каждой дозовой когорте пациентов будут контролировать на предмет дозолимитирующей токсичности в течение первого цикла лечения.

Фиг. 10 демонстрирует исследование расширения установленной дозы в исследовании фазы 1/1B, впервые проведенном на человеке. Когорты расширения A-D включают распространенный или метастатический НМРЛ с мутацией KRAS G12C (Когорта A), распространенную или метастатическую солидную опухоль, не являющуюся НМРЛ с мутацией KRAS G12C (Когорта B), распространенную или метастатическую солидную опухоль NF1 LOF (Когорта C) и распространенный или метастатический НМРЛ с мутацией EGFR, который прогрессировал на фоне стандартной терапии EGFR TKI, при отсутствии доступных стандартов лечения или излечивающих терапий, включая, например, запущенный или метастатический НМРЛ, резистентный к осимертинибу (Когорта D). Сокращения: EGFR = рецептор эпидермального фактора роста; LOF=потеря функции; НМРЛ = немелкоклеточный рак легкого; RP2D = рекомендуемая доза фазы 2; SRC = Комитет по проверке безопасности; ТК = тирозинкиназа. Период лечения будет состоять из последовательных 28-дневных циклов лечения без перерывов в приеме лекарственных средств. В каждом цикле лечения IP (Соединение (10b)) будет приниматься QD. При отсутствии причины для прерывания дозирования новый цикл будет начат сразу после завершения предыдущего цикла. Доза IP, вводимая в исследовании расширения установленной дозы (т.е. RP2D), может быть скорректирована на основании решения SRC после анализа совокупности данных.

Фиг. 11 показан пример дополнительного исследования FE/ПК для исследования фазы 1/1B, впервые проведенного на человеке. Сокращения: EOT = завершение лечения; FE = влияние приёма пищи; IP = исследуемый продукт; LD = последняя доза; ПК = фармакокинетика; QD=один раз в сутки; RP2D = рекомендуемая доза фазы 2; SRC = Комитет по проверке безопасности. Период лечения будет состоять из последовательных 28-дневных циклов лечения без перерывов в приеме лекарственных средств. В каждом цикле лечения IP (Соединение (10b)) будет приниматься QD. При отсутствии причины для прерывания дозирования новый цикл будет начат сразу после завершения предыдущего цикла. Доза IP, введенная в рамках дополнительного исследования (т.е. RP2D), может быть скорректирована на основании решения SRC после анализа совокупности данных. Исследование FE/ПК можно проводить только в определенных центрах. Зачисление в ПК-когорт 2 будет осуществляться по усмотрению спонсора. Трехдневное вымывание для

FE-когорты имеет окно -1/+3 дня.

Фиг. 12А-12В демонстрируют средние концентрации соединения (10b) в плазме в Когортах 1-5 из примера 6. Фиг. 12А: День 1 цикла 1 (C1D1); и фиг. 12В: День 1 цикла 2 (C2D1). Пунктирная линия представляет IC_{50} in vivo (1,5 мкМ) и прогнозируемую эффективную C_{max} (5,3 мкМ).

Фиг. 13А-13Е показано ингибирование pERK соединением (10b) в Когортах 1-5 из Примера 6. Фиг. 13А: Когорта 1; фиг. 13В: Когорта 2; фиг. 13С: когорта 3; фиг. 13D: когорта 4; и фиг. 13Е: Когорта 5. Пунктирная линия представляет IC_{50} 1,5 мкМ. Столбики обозначают PD (%pERK), а закрашенные кружки обозначают PK.

Фиг. 14 демонстрирует схему исследования фазы 1/1В, впервые проведенного на человеке, описанного в Примерах 7 и 8. Исследование включает фазу повышения дозы, включающую 6 когорт. Пациенты, включенные в фазу повышения дозы, имеют изменения пути MAPK, такие как мутации KRAS G12C или мутации EGFR, при условии, что у субъектов нет активирующих мутаций, таких как BRAF V600X или RAS Q61X. Исследование также включает фазу расширения установленной дозы. Обе когорты фазы расширения установленной дозы включают пациентов с распространенными или метастатическими солидными опухолями с мутацией KRAS, распространенными или метастатическими солидными опухолями NF1 LOF или распространенными или метастатическими солидными опухолями с мутацией BRAF класса II/III. В когорте 1 из фазы расширения установленной дозы будет использоваться RP2D, тогда как в когорте 2 из фазы расширения установленной дозы будет использоваться однократная доза (количество будет определено позднее). Сокращения: LOF = потеря функции; RP2D = рекомендуемая доза фазы 2; и SRC = Комитет по проверке безопасности. Период лечения будет состоять из последовательных 28-дневных циклов лечения без перерывов в приеме лекарственных средств. В каждом цикле лечения Соединение (10b) принимают перорально QD. При отсутствии причины для прерывания дозирования новый цикл будет начат сразу после завершения предыдущего цикла. Доза Соединения (10b), вводимая при расширении когорты установленной дозы (т.е. RP2D), может быть скорректирована на основании решения SRC после анализа совокупности данных.

Подробное описание

I. Общее

Настоящее раскрытие относится к способам лечения у субъекта рака или солидной опухоли (например, распространенной или метастатической солидной опухоли) терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I), в частности соединения (10b). Субъект может иметь одну или несколько мутаций в пути MAPK. Одна

или несколько мутаций в пути MAPK могут исключать активирующие мутации, такие как мутации BRAF V600X, мутации в RPTN11 и/или мутации RAS Q61X. Солидная опухоль может представлять собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с мутацией KRAS (например, KRAS G12C-положительный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) или распространенную или метастатическую KRAS G12C-положительную солидную опухоль, отличную от НМРЛ); распространенную или метастатическую солидную опухоль с потерей функции (LOF) NF1 или солидную опухоль с мутацией BRAF класса II/III; или распространенный или метастатический EGFR-положительный НМРЛ, такой как НМРЛ с мутацией EGFR, который прогрессировал на стандартной терапии ингибитором тирозинкиназы (TKI) EGFR или может не иметь доступных стандартов лечения или излечивающей терапии, такой как распространенный или метастатический НМРЛ, резистентный к осимертинибу. Рак или опухоль также могут представлять собой саркомы, такие как хордома.

II. Определения

Используемые в настоящей заявке термины, приведенные ниже, имеют указанные значения.

«Содержать», «включать» и «иметь», а также их производные используются в данной заявке взаимозаменяемо как всеобъемлющие, открытые термины. Например, использование слов «содержащий», «включающий» или «имеющий» означает, что любой элемент, входящий в состав, содержащий или включенный, не является единственным элементом, охватываемым подлежащим предложением, которое содержит глагол.

Когда раскрываются диапазоны значений и используются обозначения «от n1... до n2» или «между n1... и n2», где n1 и n2 — числа, и если не указано иное, это обозначение предназначено для включения самих чисел и диапазона между ними. Этот диапазон может быть целым или непрерывным между конечными значениями и включать их. Например, диапазон «от 1 мг до 3 мг (миллиграмм)», который включает 1 мг, 3 мг и все, что находится между ними, до любого количества значащих данных (например, 1,255 мг, 2,1 мг, 2,9999 мг и т.п.).

«Соль» относится к кислотным или основным солям соединений настоящего раскрытия. Иллюстративными примерами фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты являются соли минеральных кислот (соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и т.п.) и соли органических кислот (уксусной кислоты, пропионовой кислоты, глутаминовой кислоты, лимонной кислоты и т.п.). Примеры фармацевтически приемлемой соли присоединения основания включают соли натрия, калия, кальция, аммония, органического амина, или магния или похожую

соль. Понятно, что фармацевтически приемлемые соли нетоксичны. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, которая включена в данную заявку ссылкой.

«Сольват» относится к соединению, представленному в настоящей заявке, или его соли, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами.

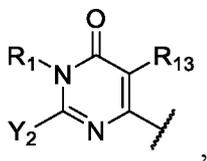
«Гидрат» относится к соединению, которое образует комплекс с молекулой воды. Соединения настоящего раскрытия могут образовывать комплексы с $\frac{1}{2}$ молекулы воды или с 1-10 молекулами воды.

Асимметричные центры существуют в соединениях, раскрытых в данной заявке. Эти центры обозначаются символами «R» или «S» в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Следует понимать, что настоящее раскрытие охватывает все стереохимические изомерные формы, включая диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также d-изомеры и l-изомеры и их смеси. Отдельные стереоизомеры соединений могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных материалов, содержащих хиральные центры, или путем приготовления смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, например превращением в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографическими методами, прямым разделением энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или любым другим подходящим способом. Исходные соединения определенной стереохимии либо коммерчески доступны, либо могут быть получены и разделены различными методами. Кроме того, соединения могут существовать в виде таутомеров; все таутомерные изомеры представлены в данном раскрытии. Кроме того, раскрытые в данной заявке соединения могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. В общем, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

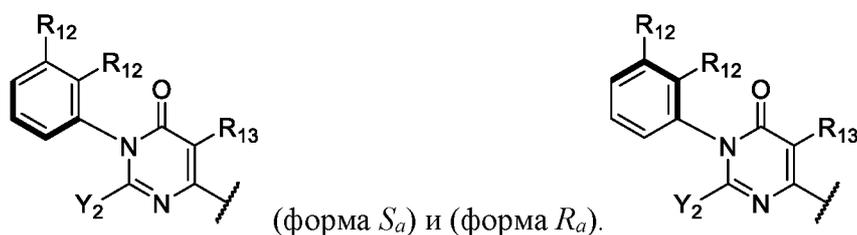
Термин «таутомер», используемый в данной заявке, отдельно или в комбинации, относится к одному из двух или более изомеров, которые быстро взаимопревращаются. Как правило, это взаимное превращение происходит достаточно быстро, так что отдельный таутомер не выделяется в отсутствие другого таутомера. Соотношение количества таутомеров может зависеть от состава растворителя, ионной силы и pH, а также других параметров раствора. Соотношение количества таутомеров может быть различным в конкретном растворе и в микроокружении места биомолекулярного

связывания в указанном растворе. Примеры таутомеров включают таутомеры кето/енол, енамин/имин и лактам/лактим. Дополнительные примеры таутомеров также включают таутомеры 2-гидроксипиридин/2(1H)-пиридон и 2-аминопиридин/2(1H)-иминопиридон.

В соединениях, раскрытых в данной заявке, существуют конформационные изомеры. Когда R1 представляет собой арил или гетероарил в формуле:



арильная или гетероарильная группа может ориентироваться в различных конформациях по отношению к пиримидиноновому фрагменту, как представлено в:



Эти формы обозначаются символами «*S_a*» или «*R_a*» в зависимости от конформации арильной или гетероарильной группы по отношению к пиримидиноновому фрагменту. Примеры форм «*S_a*» и «*R_a*» можно найти в примерах 1-20 международной патентной заявки № PCT/US2019/045903, которая полностью включена в настоящую заявку для всех целей. Соединение формулы (10b) находится по существу в форме «*R_a*».

«Фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям (солям, гидратам, сольватам, стереоизомерам, конформационным изомерам, таутомерам и т.д.), которые пригодны для применения при контакте с тканями пациентов без излишней токсичности, раздражения и аллергической реакции, которые соответствуют разумному соотношению польза/риск и эффективны при целевом применении. Соединения, раскрытые в данной заявке, могут существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, как определено и описано в данной заявке.

«Ингибитор РТПН11» используется в данной заявке для обозначения соединения, которое демонстрирует IC₅₀ по отношению к активности РТПН11, равную концентрации не более чем около 100 микромолярной (мкМ) и, чаще всего, не более чем около 50 мкМ, как измерено в анализе РТПН11, описанном в целом в Международной патентной заявке № PCT/US2019/045903 (например, ферментативная активность рекомбинантных белков РТПН11 человека из примера 21) или ферментативная активность рекомбинантного белка SHP2 человека из примера 1. «IC₅₀» представляет собой такую концентрацию ингибитора, которая снижает активность фермента (например, РТПН11) до полумаксимального уровня.

В некоторых воплощениях соединения, раскрытые в PCT/US2019/045903, демонстрируют IC_{50} не более чем около 10 мкМ для ингибирования РТРН11; в дополнительных воплощениях соединения демонстрируют IC_{50} не более чем около 1 мкМ для ингибирования РТРН11; в дополнительных воплощениях соединения демонстрируют IC_{50} не более чем около 200 нМ для ингибирования РТРН11; в дополнительных воплощениях соединения демонстрируют IC_{50} не более чем около 100 нМ для ингибирования РТРН11; и в дополнительных воплощениях соединения демонстрируют IC_{50} не более чем около 50 нМ для ингибирования РТРН11, измеренную в описанном в данной заявке анализе РТРН11. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) или (10b) демонстрирует IC_{50} не более 50 нМ для ингибирования РТРН11 (например, мутантного фермента РТРН11-E76K).

«Композиция», используемая в настоящей заявке, предназначена для охвата продукта, содержащего указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любого продукта, который получается, прямо или косвенно, в результате комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах. Под «фармацевтически приемлемым» подразумевается, что носитель, разбавитель или эксципиент должны быть совместимы с другими ингредиентами состава и не оказывать вредного воздействия на реципиента.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к веществу, которое способствует введению активного агента и его абсорбции субъектом. Фармацевтические эксципиенты, полезные в настоящем раскрытии, включают, без ограничения указанным, связующие вещества, наполнители, вещества, способствующие скольжению, разрыхлители, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы и красители. Специалист в данной области поймет, что в настоящем раскрытии могут быть полезны и другие фармацевтические эксципиенты.

«Таблетка» относится к твердым фармацевтическим составам с покрытием и без него. Термин «таблетка» также относится к таблеткам, имеющим один, два, три или даже более слоев, при этом каждый из ранее упомянутых типов таблеток может быть без покрытия или с одним или несколькими покрытиями. В некоторых воплощениях таблетки по настоящему раскрытию можно приготовить прессованием вальцами или другими подходящими способами, известными в данной области техники. Термин «таблетка» также включает мини-таблетки, тающие, жевательные, шипучие и перорально распадающиеся таблетки. Таблетки включают соединение формулы (I) или (10b) и один или несколько фармацевтических эксципиентов (например, наполнители, связующие, вещества, способствующие скольжению, разрыхлители, поверхностно-активные вещества, связующие, смазывающие вещества и т.п.). Необязательно также может быть включен

покрывающий агент. Для расчета массовых процентов состава таблетки количество покрывающего агента не включается в расчет. То есть приведенные в данной заявке массовые проценты относятся к таблетке без покрытия.

«Введение» относится к терапевтическому предоставлению соединения или его формы субъекту, например, путем перорального введения.

«Пациент» или «субъект» относится к живому организму, страдающему или склонному к заболеванию или состоянию, которое можно лечить путем введения фармацевтической композиции, как предусмотрено в настоящей заявке. Неограничивающие примеры включают людей, не являющихся человеком приматов (например, обезьян), коз, свиней, овец, коров, оленей, лошадей, бычьих, крыс, мышей, кроликов, хомяков, морских свинок, кошек, собак и других животных, не являющихся млекопитающими. В некоторых воплощениях субъектом является человек. В некоторых воплощениях субъектом является взрослый человек (например, в возрасте по меньшей мере 18 лет).

«Терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, пригодному для лечения или облегчения течения идентифицированного заболевания или состояния или для проявления обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего действия. Точные количества будут зависеть от цели лечения и могут быть установлены клиницистами, фармацевтами и т.п. (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 13, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

«Лечить», «проводить лечение» и «лечение» относятся к любым показателям успеха лечения или облегчения травмы, патологии или состояния, включая любые объективные или субъективные параметры, такие как уменьшение; ремиссия; ослабление симптомов или улучшение переносимости травмы, патологии или состояния пациентом; замедление темпов дегенерации или упадка; менее изнурительную конечную точку дегенерации; улучшение физического или психического самочувствия пациента. Лечение или облегчение симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах; включая результаты физического осмотра, анализа (например, анализа жидкости субъекта, такой как кровь, плазма или моча), анализа изображений, психоневрологического обследования и/или психиатрической оценки.

«Около» означает диапазон значений, включающий указанное значение, которое специалист в данной области техники счел бы достаточно похожим на указанное

значение. В некоторых воплощениях термин «около» означает в пределах стандартного отклонения с использованием измерений, обычно приемлемых в данной области техники. В некоторых воплощениях «около» означает диапазон, простирающийся до +/- 10% от указанного значения. В некоторых воплощениях около означает указанное значение.

Если специально не указано иное, содержание соединения формулы (I) или (10b), например, в таблетированной форме рассчитывают на основе нормализованной массы соединения формулы (I) или (10b) на бессолевой и безводной основе. То есть содержание соли и/или воды в соединении формулы (I) или (10b) не включается в расчет.

«Ингибитор KRAS G12C» в настоящей заявке относится к соединению, которое направленно воздействует на, снижает или ингибирует синтез или биологическую активность KRAS (гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена 2) путем селективной модификации мутантного цистеина 12 в KRAS с мутацией G12C. Ингибитор KRAS G12C может по меньшей мере частично ингибировать киназу KRAS G12C. Ингибитор KRAS G12C может представлять собой селективный ингибитор KRAS G12C (например, обладающий большей селективностью в отношении KRAS, имеющего мутацию G12C, по сравнению с KRAS, имеющим другую мутацию, такую как мутация G12D). В этих случаях селективный ингибитор KRAS G12C может обладать высокой эффективностью в отношении KRAS G12C наряду с низкой аффинностью к другим мутациям KRAS. Ингибитор KRAS G12C может представлять собой ковалентный ингибитор (например, способный ковалентно модифицировать цистеин 12). Ингибитор KRAS G12C может быть нековалентным ингибитором. Ингибитор KRAS G12C может связываться с неактивной («GDP») формой KRAS. Ингибитор KRAS G12C может связываться с активной («GTP») формой KRAS. Ингибитор KRAS G12C может связываться как с неактивной («GDP»), так и с активной («GTP») формами KRAS. Примеры ингибиторов KRAS G12C включают соторасиб (AMG 510), адаграсиб (MRTX-849), MRTX1257, ARS-853, ARS-1620, JNJ-74699157 (ARS-3248), JDQ443, GDC-6036, JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, LY3537982 и LY3499446.

«KRAS-положительный рак» относится к раку, в которой ген KRAS реаранжирован, мутирован или амплифицирован. «KRAS G12C-положительный рак» относится к зраку, в которой ген KRAS G12C реаранжирован, мутирован или амплифицирован.

«Рак, устойчивый к ингибитору KRAS» и/или «рак, который является KRAS-положительным раком, устойчивым к ингибитору KRAS» относятся к раку или опухоли, которые либо благоприятно не реагируют на предшествующее лечение ингибитором KRAS, либо, альтернативно, снова возникают или рецидивируют после положительного

ответа на ингибитор KRAS. «Рак, устойчивый к ингибитору KRAS G12C» и/или «рак, который представляет собой KRAS G12C-положительный рак, устойчивый к ингибитору KRAS G12C» относятся к раку или опухоли, которые не реагируют положительно на предшествующее лечение ингибитором KRAS G12C, или, альтернативно, снова возникают или рецидивируют после положительного ответа на ингибитор KRAS G12C.

«Проявление опухоли нейрофиброматоза 1 типа, например, нейрофибром, устойчивых к ингибитору MEK» или «опухоль NF1, резистентная к ингибитору MEK» относится к NF1, который либо не дает положительного ответа на предшествующее лечение ингибитором MEK, либо, альтернативно, снова возникает или рецидивирует после положительного ответа на ингибитор MEK.

«Ингибитор EGFR» в контексте настоящего документа относится к соединению, которое воздействует на, снижает или ингибирует синтез или биологическую активность рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Ингибитор EGFR может по меньшей мере частично ингибировать киназу EGFR. Ингибитор EGFR может представлять собой селективный ингибитор EGFR. В этих случаях селективный ингибитор EGFR может обладать высокой эффективностью в отношении EGFR наряду с низкой аффинностью к другим родственным киназам. Примеры ингибиторов EGFR включают эрлотиниб, цетуксимаб, панитумумаб, вандетаниб, афатиниб, gefитиниб, осимертиниб, нецитумумаб, бригагиниб, нератиниб, дакомитиниб, амивантамаб (JNJ-61186372), мобоцертиниб (TAK-788), BLU-945, варлитиниб, тарлокситиниб, позитиниб и лапатиниб.

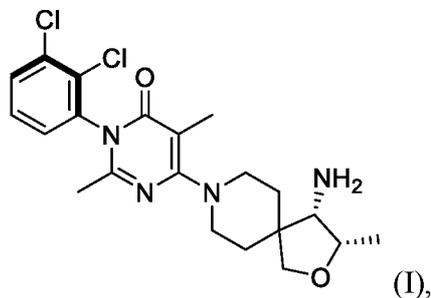
«EGFR-положительный рак» относится к раку, в котором ген EGFR реаранжирован, мутирован или амплифицирован.

«Рак, устойчивый к ингибитору EGFR» и «рак, который представляет собой EGFR-положительный рак, устойчивый к ингибитору EGFR» относятся к раку или опухоли, которая либо благоприятно не реагирует на предшествующее лечение ингибитором EGFR, либо, альтернативно, снова возникает или рецидивирует после положительного ответа на ингибитор EGFR.

«Термины в единственном числе при использовании в отношении группы заместителей или «группы заместителей» в данной заявке, означают по меньшей мере один. Например, если соединение замещено алкилом или арилом, соединение замещено по меньшей мере одним алкилом и/или по меньшей мере одним арилом, где каждый алкил и/или арил необязательно различен. В другом примере, когда соединение замещено группой-заместителем, это означает, что соединение замещено по меньшей мере одной группой-заместителем, где каждая группа-заместитель необязательно отличается.

III. СПОСОБЫ

В одном аспекте в настоящем раскрытии предлагается способ лечения рака или солидной опухоли. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (I):

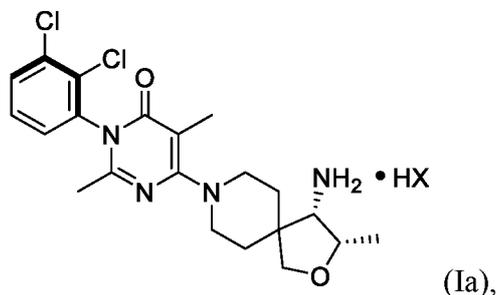


или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, конформационного изомера, таутомера или их комбинации. В некоторых воплощениях субъект имеет одну или несколько мутаций в пути MAPK, например, мутацию, отличную от мутации BRAF, включающую мутацию V600X. В некоторых воплощениях субъект имеет одну или несколько мутаций в RPTN11. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) вводят в качестве монотерапевтического средства.

III-1: Соединение формулы (I)

Соединение формулы (I) может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли или в нейтральной форме, каждая из которых необязательно находится в форме сольвата или гидрата.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты соединения формулы (I) представлена формулой (Ia):



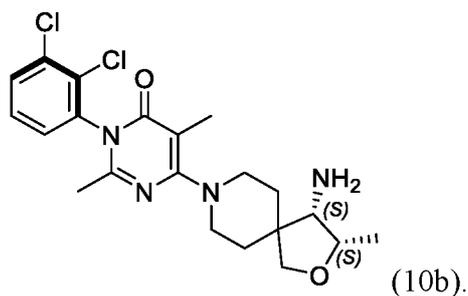
где HX представляет собой присоединение фармацевтически приемлемой кислоты.

Примеры приемлемых солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, азотная, угольная, одноосновная угольная (monohydrogencarbonic), фосфорная, одноосновная фосфорная (monohydrogenphosphoric), двухосновная фосфорная (dihydrogenphosphoric), серная, одноосновная серная (monohydrogensulfuric), йодистоводородная или фосфористая

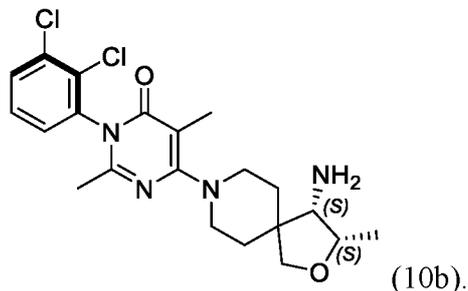
кислоты и т.п., а также соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, пробиновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т.п.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в нейтральной форме.

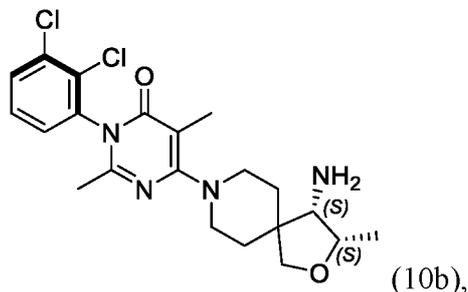
В некоторых воплощениях соединение формулы (I) содержит по существу фрагмент 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ила) с стереохимией, как показано в формуле (10b):



В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится по существу в конформации R_a , как показано в формуле (10b):



В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представлено формулой (10b):

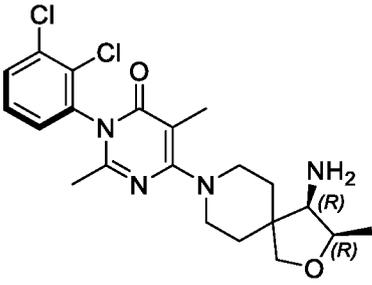
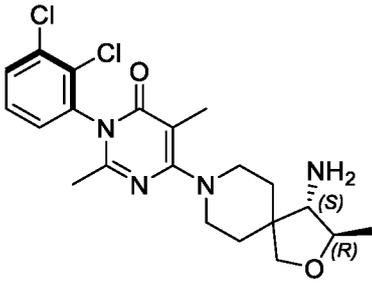
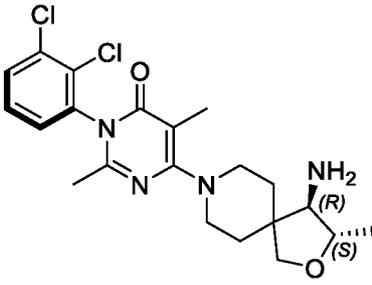
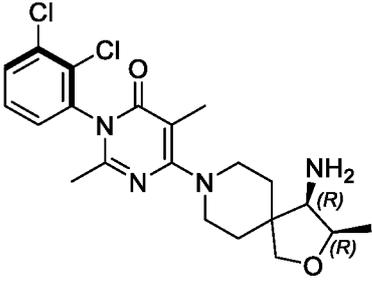
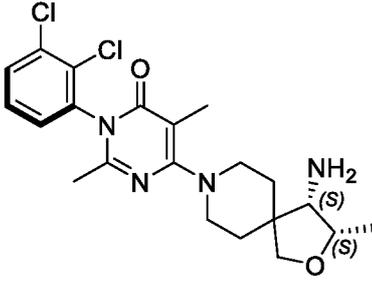
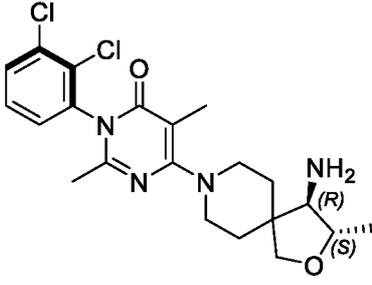
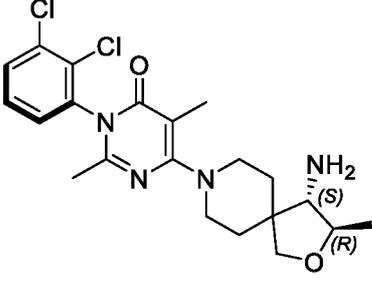
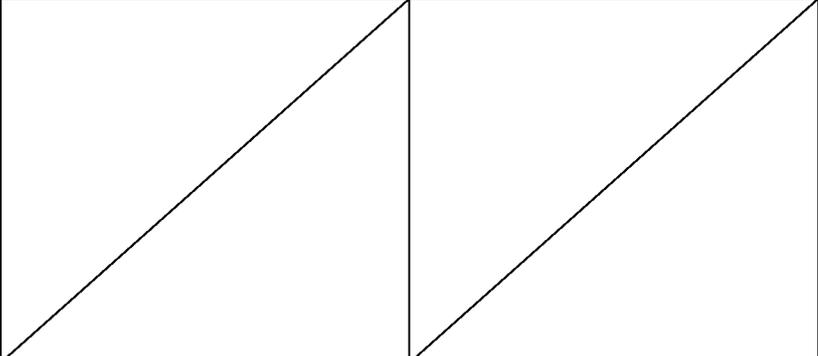


имеющее название 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(R_a)-(2,3-дихлорфенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) или (10b) находится в нейтральной форме.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) включает один или несколько соответствующих энантиомеров, диастереомеров и/или конформационных изомеров

соединения формулы (10b), как представлено формулами, соответственно:

 <p>энантиомер (3R, 4R, Sa)</p>	 <p>диастереомер (3R, 4S, Ra)</p>	 <p>диастереомер (3S, 4R, Sa)</p>
 <p>диастереомер (3R, 4R, Ra)</p>	 <p>диастереомер (3S, 4S, Sa)</p>	 <p>диастереомер (3S, 4R, Ra)</p>
 <p>диастереомер (3R, 4S, Sa)</p>		

В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) имеет чистоту по меньшей мере около 95% площади, определенную с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) имеет чистоту от около 95% площади до около 99% площади, от около 96% площади до около 99% площади, от около 97% площади до около 99% площади или от около 98% площади до около 99% площади, что определено с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) имеет чистоту от около 98% площади до около 99% площади.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) включает один или несколько соответствующих энантиомеров, диастереомеров и/или конформационных изомеров соединения формулы (10b), как представлено формулами выше; и общая площадь одного или нескольких изомеров составляет не более чем около 5% площади, что определяется с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В некоторых воплощениях соответствующие энантиомер, диастереомеры и/или конформационные изомеры соединения формулы (10b) присутствуют в соединении формулы (I) и соответствуют следующим критериям приемлемости: энантиомер ($3R, 4R, S_a$) <0,5 % площади; диастереомер ($3R, 4S, R_a$) <1,2% площади; диастереомер ($3S, 4R, S_a$) <0,5% площади; диастереомер ($3R, 4R, R_a$) <0,5% площади; диастереомер ($3S, 4S, S_a$) <0,5% площади; диастереомер ($3S, 4R, R_a$) <0,5% площади; и диастереомер ($3R, 4S, S_a$) <0,5% площади, каждый из которых определяют с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) имеет чистоту по меньшей мере около 95% площади, где энантиомер ($3R, 4R, S_a$) <0,5% площади; диастереомер ($3R, 4S, R_a$) <1,2% площади; диастереомер ($3S, 4R, S_a$) <0,5% площади; диастереомер ($3R, 4R, R_a$) <0,5% площади; диастереомер ($3S, 4S, S_a$) <0,5% площади; диастереомер ($3S, 4R, R_a$) <0,5% площади; и диастереомер ($3R, 4S, S_a$) <0,5% площади, каждый из которых определяют с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) имеет чистоту от около 95% площади до около 99% площади, от около 96% площади до около 99% площади, от около 97% площади до около 99% площади или от около 98% площади до около 99% площади, где энантиомер ($3R, 4R, S_a$) <0,5% площади; диастереомер ($3R, 4S, R_a$) <1,2% площади; диастереомер ($3S, 4R, S_a$) <0,5% площади; диастереомер ($3R, 4R, R_a$) <0,5% площади; диастереомер ($3S, 4S, S_a$) <0,5% площади; диастереомер ($3S, 4R, R_a$) <0,5% площади; и диастереомер ($3R, 4S, S_a$) <0,5% площади, каждый из которых определяют с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) имеет чистоту от около 98% площади до около 99% площади, при этом энантиомер ($3R, 4R, S_a$) не обнаруживается; диастереомер ($3R, 4S, R_a$) составляет около 0,86% площади; диастереомер ($3S, 4R, S_a$) не обнаруживается; диастереомер ($3R, 4R, R_a$) составляет около 0,07% площади; диастереомер ($3S, 4S, S_a$) не обнаруживается; диастереомер ($3S, 4R, R_a$) не обнаруживается; и диастереомер ($3R, 4S, S_a$) не обнаруживается, каждый из которых определяют с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В некоторых воплощениях соединение любой из формул (I), (Ia) и (10b) находится в сольватной и/или гидратной форме.

III-2: Субъект

В некоторых воплощениях субъектом является человек. В некоторых воплощениях субъект находится под наблюдением практикующего врача, например терапевта. В некоторых воплощениях у субъекта диагностирован зрак (например, как описано в

настоящей заявке). В некоторых воплощениях у субъекта имеется рак, включая солидную опухоль.

У субъекта может быть распространенный (например, первичный или рецидивирующий) или метастатический рак или солидная опухоль с изменениями пути MAPK (например, изменениями пути MAPK, исключая мутации BRAF V600X), которые оцениваются с помощью молекулярной диагностики с использованием соответствующего клинически проверенного и/или одобренного FDA теста и при отсутствии доступных стандартов лечения или излечивающих терапий.

В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация белка RAS (например, KRAS, NRAS или HRAS). В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация белка RAS, отличная от мутации Q61X. В некоторых воплощениях субъект имеет мутацию в KRAS, отличную от мутации KRAS Q61X (например, у субъекта имеется рак, характеризующийся мутацией в KRAS, отличной от мутации KRAS Q61X). В некоторых воплощениях белок KRAS содержит мутацию G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S и/или G13V (например, у субъекта имеется рак, характеризующийся мутацией G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S и/или мутацией G13V в KRAS). В некоторых воплощениях субъект имеет мутацию KRAS, включая мутацию KRAS G12C. В некоторых воплощениях субъект имеет мутацию KRAS, включая мутацию KRAS G12A, мутацию KRAS G12D, мутацию KRAS G12F, мутацию KRAS G12I, мутацию KRAS G12L, мутацию KRAS G12R, мутацию KRAS G12S, мутацию KRAS G12V, мутация KRAS G12Y, мутация KRAS G13D или их комбинацию (например, у субъекта имеется рак, характеризующийся мутацией KRAS, включая мутацию KRAS G12C, мутацию KRAS G12A, мутацию KRAS G12D, мутацию KRAS G12F, мутацию KRAS G12I, мутацию KRAS G12L, мутацию KRAS G12R, мутацию KRAS G12S, мутацию KRAS G12V, мутацию KRAS G12Y, мутацию KRAS G13D или их комбинацию).

В некоторых воплощениях субъект имеет одну или несколько мутаций в пути MAPK при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, содержащей мутацию V600X. В некоторых воплощениях субъект имеет одну или несколько мутаций в пути MAPK, выбранных из группы, состоящей из одной или нескольких мутаций в NRAS, HRAS, CRAF, BRAF, NRAF, MAPK/ERK, MAPK/MEK, NF1, IGFR, PDGFR, VEGFR, FGFR, CCKR, NGFR, EphR, AXLR, KEAP-1, рецепторе TIE, рецепторе RYK, рецепторе DDR, рецепторе RET, рецепторе ROS, рецепторе LTK, рецепторе ROR и рецепторе MuSK. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация NRAS. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация HRAS. В

некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация в CRAF. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация BRAF (за исключением мутации V600X). В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация NRAF. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация MAPK/ERK. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация MAPKK/MEK. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация NF1. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация IGFR. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация PDGFR. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация VEGFR. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация FGFR. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация CCKR. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация NGFR. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация EphR. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация AXL. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация рецептора KEAP-1. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация рецептора TIE. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация рецептора RYK. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация рецептора DDR. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация в рецепторе RET. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация рецептора ROS. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация рецептора LTK. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация рецептора ROR. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация рецептора MuSK.

В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация BRAF (за исключением мутации V600X). В некоторых воплощениях субъект имеет мутацию класса II в BRAF. В некоторых воплощениях субъект имеет мутацию III класса в BRAF.

В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация EGFR. В некоторых воплощениях субъект имеет мутацию EGFR, включая делецию в экзоне 19 EGFR, вставку в экзоне 20 EGFR, мутацию L858X, мутацию T790X, мутацию C797X, мутацию G719X, мутацию L861X, мутацию S768X, мутацию E709X или любую их комбинацию. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация EGFR, включая делецию в экзоне 19 и/или вставку в экзоне 20 EGFR. В некоторых воплощениях у субъекта имеется делеция в экзоне 19 EGFR. В некоторых воплощениях у субъекта имеется вставка в экзоне 20 EGFR.

В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация RPTN11. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация RPTN11, включая мутацию E76K. В некоторых воплощениях у субъекта нет мутации RPTN11. В некоторых воплощениях у субъекта нет мутации E76K в RPTN11.

В некоторых воплощениях у субъекта имеется измеримое заболевание в соответствии с критериями оценки ответа на солидные опухоли (RECIST). В некоторых

воплощениях лечение субъекта соединением формулы (I) или (10b) вызывает измеримое изменение состояния заболевания согласно RECIST.

В некоторых воплощениях субъект имеет адекватные функции органов, включая адекватные гематологические, почечные, печеночные и коагуляционные функции, как определено и описано ниже:

Гематологические

- абсолютное количество нейтрофилов (АКН) ≥ 1500 /мкл;
- тромбоциты $\geq 100\ 000$ /мкл; и
- гемоглобин ≥ 9 г/дл без переливания в течение >2 недель или агенты, стимулирующие эритропоэз (например, ЭПО, Прокрит) в течение >6 недель.

Почечные

- Расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (рассчитывается по формуле сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек)

Печеночные

- Общий сывороточный билирубин $< 2,0 \times$ институциональная верхняя граница нормы (ВГН) или $< 3,0 \times$ институциональная ВГН, если у человека установлен диагноз синдрома Жильбера или гемолитической анемии, подтвержденный исследователем; и
- Аспартатаминотрансфераза/сывороточная глутамат оксалоацетат трансминаза (AST/SGOT) и/или аланинаминотрансфераза/сывороточная глутамат-пируватная трансминаза (ALT/SGPT) $< 2,5 \times$ ВГН или $< 5 \times$ ВГН при наличии метастазов в печени.

Коагуляция

- Международное нормализованное отношение (МНО) или протромбиновое время (ПВ) $\leq 1,5 \times$ ВГН, за исключением случаев, когда пациент получает антикоагулянтную терапию и пока ПВ или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) находится в пределах терапевтического диапазона предполагаемого применения антикоагулянтов; и
- Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) $\leq 1,5 \times$ ВГН, за исключением случаев, когда пациент получает антикоагулянтную терапию и пока ПВ или АЧТВ находится в пределах терапевтического диапазона предполагаемого применения антикоагулянтов.

В некоторых воплощениях перед введением соединения формулы (I) или (10b) субъект не подвергался лечению какой-либо химиотерапией или другой исследуемой терапией, такой как гормональные (включая кортикостероиды), биологические или таргетные агенты, в течение ≥ 3 недель; или у субъекта прошло по меньшей мере 5

периодов полувыведения гормональных (включая кортикостероиды), биологических или таргетных агентов, в зависимости от того, какой из них дольше на момент начала лечения.

В некоторых воплощениях перед введением соединения формулы (I) или (10b) субъекта ранее не лечили противоопухолевой терапией, включающей химиотерапию, гормональную терапию, иммунотерапию или биологическую терапию, таргетную терапию или их комбинацию.

В некоторых воплощениях субъект, который проходил или проходит лечение, включая химиотерапию, гормональную терапию, иммунотерапию или биологическую терапию, таргетную терапию или их комбинацию, лечится соединением формулы (I) или (10b) если субъект прекращает такую противоопухолевую терапию (например, химиотерапию, гормональную терапию, иммунотерапию или биологическую терапию, таргетную терапию или их комбинацию) на период по меньшей мере около трех недель (например, по меньшей мере около четырех недель) или пять (5) периодов полувыведения агента, используемого при противоопухолевой терапии, в зависимости от того, какой период дольше до начала лечения соединением формулы (I) или (10b).

В некоторых воплощениях у субъекта нет одной или более дополнительных активирующих мутаций в RPTN11 (SHP2), MEK или RAS (например, NRAS, HRAS, KRAS; например, мутация Q61X).

В некоторых воплощениях у субъекта нет дополнительного злокачественного новообразования, которое прогрессирует или требует активного лечения, при этом дополнительное злокачественное новообразования включает базальноклеточную карциному кожи, плоскоклеточную карциному кожи, подвергшуюся потенциально излечивающей терапии, или рак шейки матки *in situ*. В некоторых воплощениях у субъекта не было дополнительного злокачественного новообразования в течение предыдущих 3 лет, которое прогрессировало или требовало активного лечения, при этом дополнительное злокачественное новообразования не является немеланоматозным раком кожи, поверхностной уротелиальной карциномой, раком шейки матки *in situ* или любым другим злокачественным новообразованием, подвергшимся лечению, направленному на излечение, которое, как ожидается, не потребует лечения рецидива в ходе исследования.

В некоторых воплощениях у субъекта нет первичной опухоли центральной нервной системы (ЦНС), активного метастаза в ЦНС и/или карциноматозного менингита. В некоторых воплощениях у субъекта нет первичной опухоли центральной нервной системы (ЦНС). В некоторых воплощениях у субъекта нет активного метастаза в ЦНС и/или карциноматозного менингита.

В некоторых воплощениях субъекта, имеющего метастазы в головной мозг, лечат

соединением формулы (I) или (10b), если i) метастазы в головной мозг стабильны (без признаков прогрессирования по данным визуализации в течение по меньшей мере четырех недель до введения соединения формулы (I) или (10b) и любые неврологические симптомы вернулись к исходному уровню); ii) у субъекта нет признаков новых или увеличения метастазов в головном мозге; и iii) субъект не принимает стероиды и/или противосудорожные препараты в течение по меньшей мере 7 дней до введения соединения формулы (I) или (10b), при условии, что у субъекта нет карциноматозного менингита.

В некоторых воплощениях субъект ранее не получал лечение ингибитором SHP2 (например, TNO-155, RMC-4630, RLY-1971, JAB-3068, JAB-3312, PF-07284892 или ERAS601). В некоторых воплощениях субъект ранее не получал лечение соединением формулы (I) или (10b). В некоторых воплощениях субъекта ранее лечили ингибитором SHP2. В некоторых воплощениях субъекта ранее лечили соединением формулы (I) или (10b).

В некоторых воплощениях перед введением соединения формулы (I) или (10b) субъект ранее не принимал или не принимает один или несколько сильных или умеренных индукторов или ингибиторов индукторов CYP3A4 и/или индукторов или ингибиторов P-gp (включая растительные добавки) (например, Приложение 3). В некоторых воплощениях перед введением соединения формулы (I) или (10b) субъект ранее не принимал или не принимает один или несколько сильных или умеренных индукторов или ингибиторов цитохрома P450 (CYP) 3A4 или индукторов P-гликопротеина (P-gp) (включая растительные добавки или пищевые продукты, содержащие сок грейпфрута, карамболы или севильские апельсины) в течение 14 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) после одновременного приема препарата.

В некоторых воплощениях субъект, принимавший или принимающий один или несколько сильных или умеренных индукторов или ингибиторов CYP3A4 и/или индукторов или ингибиторов P-gp (включая растительные добавки) (например, Приложение 3), лечится соединением формулы (I) или (10b), если субъект прекращает такое лечение на период по меньшей мере около пяти (5) периодов полувыведения до начала лечения соединением формулы (I) или (10b) и в течение периода лечения соединением формулы (I) или (10b).

В некоторых воплощениях перед введением соединения формулы (I) или (10b) субъект ранее не принимал или не принимает лекарственное средство, которое является известным субстратом P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, и/или транспортеров

МАТЕ2-К.

В некоторых воплощениях субъект принимал или принимает лекарственное средство, которое является известным субстратом транспортеров P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, МАТЕ1 и/или МАТЕ2-К, и его лечат соединением формулы (I) или (10b) если субъект прекращает прием таких лекарственных средств до начала лечения соединением формулы (I) или (10b) и в течение периода лечения соединением формулы (I) или (10b).

Дополнительные критерии включения и исключения для субъектов, которым может быть полезно лечение соединением формулы (I) или (10b), например субъектов, включенных в исследование фазы 1/1B, впервые проводимое на людях, описаны в Примере 7.

В некоторых воплощениях субъект соответствует всем критериям включения от 1) до 10), как описано в Примере 7. В некоторых воплощениях субъект соответствует всем критериям включения от 1) до 10), как описано в Примере 7, при условии, что субъект не соответствует ни одному из критериев исключения от 1) до 22), как описано в Примере 7.

III-3: Рак/солидная опухоль

В некоторых воплощениях рак выбран из рака поджелудочной железы; рака ободочной кишки; рака прямой кишки; колоректального рака; рака молочной железы; рака яичника; рака эндометрия; рака легкого; рака предстательной железы; рака полости рта и глотки (губы, языка, рта, гортани, глотки), пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника, печени и желчевыводящих путей, костей, соединительной ткани, кожи, шейки матки, матки, тела эндометрия, яичка, мочевого пузыря, почки и других тканей мочевыделительной системы, включая почечно-клеточный рак (ПКР); рака глаза, головного мозга, спинного мозга и других компонентов центральной и периферической нервной системы, а также связанных с ними структур, таких как мозговые оболочки; рака щитовидной железы и других эндокринных желез; болезни Ходжкина; неходжкинских лимфом; множественной миеломы; и гемопозитических раков, включая лейкозы (хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ) и лимфомы, включая лимфоцитарную, гранулоцитарную и моноцитарную лимфому. В некоторых воплощениях рак выбран из аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, акустической невромы, анапластической астроцитомы, базальноклеточной карциномы, бластоглиомы, хондросаркомы, хориокарциномы, хордомы, краниофарингиомы, меланомы кожи, цистаденокарциномы, эндотелиосаркомы, эмбриональной карциномы, эпендимомы, опухоли Юинга, эпителиальной карциномы, фибросаркомы, рака желудка, рака мочеполовых путей, мультиформной глиобластомы, рака головы и шеи,

гемангиобластомы, гепатоцеллюлярной карциномы, гепатомы, саркомы Капоши, крупноклеточного рака, лейомиосарком, лейкозов, липосаркомомы, раков лимфатической системы, лимфомы, лимфангиосаркомы, лимфангиоэндотелиосаркомы, медуллярного рака щитовидной железы, медуллобластомы, менингиомы, мезотелиомы, миеломы, миксосаркомы, нейробластомы, нейрофибросаркомы, олигодендроглиомы, остеогенной саркомы, эпителиального рака яичника, папиллярного рака, папиллярной аденокарциномы, параганглиомы, опухоли паращитовидной железы, феохромоцитомы, пинеломы, плазмоцитомы, ластомы, рабдомиосаркомы, рака сальных желез, семиномы, рака кожи, меланомы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, плоскоклеточной карциномы, карциномы потовой железы, синовиомы, рака щитовидной железы, увеальной меланомы и опухоли Вильмса. В некоторых воплощениях рак выбран из рака молочной железы, рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого), рака эндометрия, рака пищевода, рака яичников, колоректального рака, рака желудка, плоскоклеточного рака, рака предстательной железы и рака поджелудочной железы.

Рак может быть охарактеризован как солидная опухоль или жидкая опухоль. В некоторых воплощениях рак включает солидную опухоль.

Рак или солидная опухоль может представлять собой любой рак или солидную опухоль, реагирующую на лечение ингибитором РТРС11. В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль представляет собой опухоль, в которой один или несколько генов пути МАРК реаранжированы, мутированы или амплифицированы. В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль представляет собой опухоль, в которой один или несколько генов пути МАРК реаранжированы, мутированы или амплифицированы, при условии, что опухоль не вызвана мутацией BRAF, включая мутацию V600X. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой рак легкого, такой как распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой хордому (также называемую нотохордальной саркомой).

В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль представляет собой опухоль, характеризующуюся мутацией белка RAS (например, KRAS, NRAS или HRAS). В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль характеризуется мутацией белка RAS, отличной от мутации Q61X. В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль характеризуется мутацией KRAS. В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль характеризуется мутацией KRAS, отличной от мутации KRAS Q61X. В некоторых воплощениях белок KRAS содержит мутацию G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A,

G13D, G13A, G13C, G13R, G13S и/или G13V (например, у субъекта имеется рак, характеризующийся мутацией G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S и/или мутацией G13V в KRAS). В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль характеризуется мутацией KRAS, включая мутацию KRAS G12C. В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль характеризуется мутацией KRAS, включая мутацию KRAS G12A, мутацию KRAS G12D, мутацию KRAS G12F, мутацию KRAS G12I, мутацию KRAS G12L, мутацию KRAS G12R, мутацию KRAS G12S, мутацию KRAS G12V, мутацию KRAS G12Y, мутацию KRAS G13D или их комбинацию.

В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль представляет собой KRAS G12C-положительный рак или солидную опухоль. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический KRAS G12C-положительный рак или солидную опухоль (например, рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, уротелиальную карциному, рак желудка, мезотелиому или их комбинацию). В некоторых воплощениях KRAS G12C-положительный рак или солидная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, рак аппендикса, колоректальный рак, рак неизвестной первичной формы, рак эндометрия, смешанные типы рака, рак поджелудочной железы, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, рак зародышевых клеток, 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 воплощениях рак представляет собой рак тонкого кишечника, рак аппендикса, рак эндометрия, гепатобилиарный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, герминогенную 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 некоторых воплощениях KRAS G12C-положительный рак или солидная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак аппендикса, рак эндометрия, рак неизвестной первичной формы, рак ампулярного отдела толстого кишечника, рак желудка, рак тонкого кишечника, рак придаточных пазух носа, рак желчных протоков или меланому. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую KRAS G12C-положительную солидную опухоль, выбранную из группы, состоящей из рака легкого, колоректального рака, рака поджелудочной железы,

уротелиальной карциномы, рака желудка, мезотелиомы и их комбинации. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический KRAS G12C-положительный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую KRAS G12C-положительную солидную опухоль при условии, что солидная опухоль не является немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Рак или солидная опухоль также может представлять собой любую опухоль, устойчивую к лечению ингибитором KRAS G12C (например, соторасибом (AMG 510), адаграсибом (MRTX-849), MRTX1257, ARS-853, ARS-1620, JNJ-74699157 (ARS-3248), JDQ443, GDC-6036, JAB-21822, BI 1823911, МК-1084, LY3537982 и LY3499446). В некоторых воплощениях Рак или солидная опухоль устойчивы к ингибитору KRAS G12C. В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль характеризуется внутренней и/или приобретенной устойчивостью к ингибитору KRAS G12C, как определено и описано в настоящей заявке. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой KRAS G12C-положительную солидную опухоль, устойчивую к ингибитору KRAS G12C. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой KRAS G12C-положительную солидную опухоль, характеризующуюся внутренней и/или приобретенной устойчивостью к ингибитору KRAS G12C. В некоторых воплощениях солидная опухоль устойчива к лечению ингибитором KRAS G12C, выбранным из группы, состоящей из соторасиба (AMG 510), адаграсиба (MRTX-849), MRTX1257, ARS-853, ARS-1620, JNJ-74699157 (ARS-3248), JDQ443, GDC-6036, JAB-21822, BI 1823911, МК-1084, LY3537982 и LY3499446. В некоторых воплощениях солидная опухоль устойчива к соторасибу (AMG 510). В некоторых воплощениях солидная опухоль устойчива к адаграсибу (MRTX-849). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой KRAS-положительную солидную опухоль, устойчивую к лечению ингибитором KRAS G12C, выбранным из группы, состоящей из соторасиба (AMG 510), адаграсиба (MRTX-849), MRTX1257, ARS-853, ARS-1620, JNJ-74699157 (ARS-3248), JDQ443, GDC-6036, JAB-21822, BI 1823911, МК-1084, LY3537982 и LY3499446. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой KRAS-положительную солидную опухоль, устойчивую к соторасибу (AMG 510). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой KRAS-положительную солидную опухоль, устойчивую к адаграсибу (MRTX-849). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой KRAS G12C-положительную солидную опухоль, устойчивую к лечению ингибитором KRAS G12C, выбранным из группы, состоящей из соторасиба (AMG 510), адаграсиба (MRTX-849), MRTX1257, ARS-853, ARS-1620, JNJ-74699157 (ARS-3248), JDQ443, GDC-6036,

JAB-21822, BI 1823911, MK-1084, LY3537982 и LY3499446. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой KRAS G12C-положительную солидную опухоль, устойчивую к соторасибу (AMG 510). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой KRAS G12C-положительную солидную опухоль, устойчивую к адаграсибу (MRTX-849).

В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль представляет собой опухоль у субъекта, который имеет одну или несколько мутаций в пути MAPK, выбранных из группы, состоящей из одной или нескольких мутаций в NRAS, HRAS, CRAF, BRAF, NRAF, MAPK/ERK, MAPKK/MEK, NF1, IGFR, PDGFR, VEGFR, FGFR, CCKR, NGFR, EphR, AXL, KEAP-1, рецепторе TIE, рецепторе RYK, рецепторе DDR, рецепторе RET, рецепторе ROS, рецепторе LTK, рецепторе ROR, рецепторе MuSK и их комбинации. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль у субъекта, который имеет одну или несколько мутаций в пути MAPK, выбранных из группы, состоящей из одной или нескольких мутаций в NRAS, HRAS, CRAF, BRAF, NRAF, MAPK/ERK, MAPKK/MEK, NF1, IGFR, PDGFR, VEGFR, FGFR, CCKR, NGFR, EphR, AXL, рецепторе TIE, рецепторе RYK, рецепторе DDR, рецепторе RET, рецепторе ROS, рецепторе LTK, рецепторе ROR, рецепторе MuSK и их комбинации. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль у субъекта, имеющего мутацию в NRAS. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль у субъекта, имеющего мутацию в HRAS. В некоторых воплощениях у субъекта имеется мутация в CRAF. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль у субъекта, имеющего мутацию в NRAF. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль у субъекта, имеющего мутацию в MAPK/ERK. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль у субъекта, имеющего мутацию в MAPKK/MEK. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль у субъекта, имеющего мутацию в NF1. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль у субъекта, имеющего мутацию в IGFR. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль у субъекта, имеющего мутацию в PDGFR. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой

и независимость от RAS). В некоторых воплощениях мутация(и) BRAF относится к классу III (например, имеет нарушенную киназную активность, зависимость от восходящей передачи сигналов и чувствительность к ингибиторам рецепторной тирозинкиназы (RTK)). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой НМРЛ, характеризующийся мутацией BRAF класса II (например, мутацией, отличной от мутации V600X). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой НМРЛ, характеризующийся мутацией BRAF класса III (например, мутацией, отличной от мутации V600X).

Рак или солидная опухоль также может представлять собой любую опухоль, устойчивую к лечению ингибитором (например, ингибиторами MEK: кобиметинибом, траметинибом, биниметинибом, мирдаметинибом, селуметиниб; ингибиторами BRAF: сорафенибом, регорафенибом, вемурафенибом, энкорафенибом, дабрафенибом), который направленно воздействует, снижает или ингибирует синтез или биологическую активность пути MAPK, выбранного из группы, состоящей из одной или нескольких мутаций в NRAS, HRAS, CRAF, BRAF, NRAF, MAPK/ERK, MAPKK/MEK, NF1, IGFR, PDGFR, VEGFR, FGFR, CCKR, NGFR, EphR, AXL, KEAP-1, рецепторе TIE, рецепторе RYK, рецепторе DDR, рецепторе RET, рецепторе ROS, рецепторе LTK, рецепторе ROR, рецепторе MuSK и их комбинации. В некоторых воплощениях солидная опухоль устойчива к ингибитору, который направленно воздействует, снижает или ингибирует синтез или биологическую активность участников пути MAPK, выбранных из группы, состоящей из NRAS, HRAS, CRAF, BRAF, NRAF, MAPK/ERK, MAPKK/MEK, NF1, IGFR, PDGFR, VEGFR, FGFR, CCKR, NGFR, EphR, AXL, KEAP-1, рецептора TIE, рецептора RYK, рецептора DDR, рецептора RET, рецептора ROS, рецептора LTK, рецептора ROR, рецептора MuSK и их комбинации. В некоторых воплощениях солидная опухоль характеризуется внутренней и/или приобретенной устойчивостью к ингибитору, который направленно воздействует, снижает или ингибирует синтез или биологическую активность участников пути MAPK, выбранных из группы, состоящей из NRAS, HRAS, CRAF, BRAF, NRAF, MAPK/ERK, MAPKK/MEK, NF1, IGFR, PDGFR, VEGFR, FGFR, CCKR, NGFR, EphR, AXL, KEAP-1, рецептора TIE, рецептора RYK, рецептора DDR, рецептора RET, рецептора ROS, рецептора LTK, рецептора ROR, рецептора MuSK и их комбинации. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой опухоль у субъекта, который имеет одну или несколько мутаций в пути MAPK, резистентных к ингибитору, который направленно воздействует на, снижает или ингибирует синтез или биологическую активность участников в пути MAPK, выбранных из группы, состоящей из NRAS, HRAS, CRAF, BRAF, NRAF, MAPK/ERK, MAPKK/MEK, NF1, IGFR, PDGFR,

VEGFR, FGFR, CCKR, NGFR, EphR, AXL, KEAP-1, рецептора TIE, рецептора RYK, рецептора DDR, рецептора RET, рецептора ROS, рецептора LTK, рецептора ROR, рецептора MuSK и их комбинации. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой опухоль у субъекта, который имеет одну или несколько мутаций в пути MAPK, характеризующихся внутренней и/или приобретенной устойчивостью к ингибитору, который направленно воздействует на, снижает или ингибирует синтез или биологическую активность участников в пути MAPK, выбранных из группы, состоящей из NRAS, HRAS, CRAF, BRAF, RAF, MAPK/ERK, MAPKK/MEK, NF1, IGFR, PDGFR, VEGFR, FGFR, CCKR, NGFR, EphR, AXL, KEAP-1, рецептора TIE, рецептора RYK, рецептора DDR, рецептора RET, рецептора ROS, рецептора LTK, рецептора ROR, рецептора MuSK и их комбинации.

В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с LOF NF1.

В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с мутацией BRAF класса II/III. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с мутацией BRAF класса II. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с мутацией BRAF класса III.

В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль представляет собой саркому. В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль представляет собой хордому или саркому нотохорды.

В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой EGFR-положительную солидную опухоль. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую EGFR-положительную солидную опухоль (например, рак желчевыводящих путей, рак головного мозга, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак пищевода, рак желудка, плоскоклеточный рак головы и шеи (HNSCC), рак легкого, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы или их комбинацию). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический EGFR-положительный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический EGFR-положительный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), необязательно прогрессирующий на фоне стандартной терапии EGFR TKI. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический EGFR-

положительный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), прогрессирующий на фоне стандартной терапии EGFR TKI.

Солидная опухоль также может представлять собой любую опухоль, устойчивую к лечению ингибитором EGFR (например, селективным ингибитором EGFR или двойным ингибитором EGFR/HER2). В некоторых воплощениях солидная опухоль устойчива к ингибитору EGFR (например, эрлотинибу, цетуксимабу, панитумумабу, вандетанибу, афатинибу, гефитинибу, осимертинибу, нецитумумабу, бригатинибу, нератинибу, дакомитинибу, амивантамабу (JNJ-61186372), мобоцертинибу (ТАК-788), BLU-945, варлитинибу, тарлокситинибу, позитинибу или лапатинибу). В некоторых воплощениях солидная опухоль характеризуется врожденной и/или приобретенной устойчивостью к ингибитору EGFR. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой EGFR-положительную солидную опухоль, устойчивую к ингибитору EGFR. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой EGFR-положительную солидную опухоль, характеризующуюся внутренней и/или приобретенной устойчивостью к ингибитору EGFR. В некоторых воплощениях солидная опухоль характеризуется EGFR-зависимой и/или EGFR-независимой устойчивостью к ингибитору EGFR.

В любом из воплощений стандарт лечения или лечебной терапии для лечения солидной опухоли, как описано в настоящей заявке, недоступен.

III-4: Цикл лечения и коррекция дозы

Лечение соединением формулы (I) или (10b) может включать один или несколько циклов лечения (например, от 1 до 6 курсов лечения, в частности по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более циклов лечения). В некоторых воплощениях лечение включает один или несколько циклов лечения (например, от 1 до 6 курсов лечения, в частности, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более циклов лечения). В некоторых воплощениях лечение включает по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или более циклов лечения. В некоторых воплощениях лечение включает от 2 до 6 циклов лечения. В некоторых воплощениях лечение включает от 3 до 6 циклов лечения. В некоторых воплощениях лечение включает от 4 до 6 циклов лечения. В некоторых воплощениях лечение включает от 5 до 6 циклов лечения. В некоторых воплощениях лечение включает 6 циклов лечения.

После предыдущего цикла лечения доза соединения формулы (I) или (10b) может быть скорректирована (например, повышением или снижением дозы). Корректировка дозы может быть основана, по меньшей мере частично, на оценке безопасности (например, оценке дозолимитирующей токсичности (dose-limiting toxicity, DLT)). В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает повышение или снижение дозы после предыдущего цикла лечения, где повышение или

понижение дозы определяется оценкой дозолимитирующей токсичности (DLT). В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает повышение дозы после предыдущего цикла лечения, если оценка безопасности соответствует принятым критериям Примера 7. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает повышение дозы при второй обработке после первого цикла лечения, если оценка безопасности соответствует принятым критериям Примера 7. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает повышение дозы при третьей обработке после второго цикла лечения, если оценка безопасности соответствует принятым критериям Примера 7. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает повышение дозы при четвертой обработке после третьего цикла лечения, если оценка безопасности соответствует принятым критериям Примера 7. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает повышение дозы при пятой обработке после четвертого цикла лечения, если оценка безопасности соответствует принятым критериям Примера 7. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает повышение дозы при шестом лечении после пятого цикла лечения, если оценка безопасности соответствует принятым критериям Примера 7. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает снижение дозы при третьей обработке после второго цикла лечения в соответствии с критериями Примера 7. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает снижение дозы при четвертой обработке после третьего цикла лечения в соответствии с критериями Примера 7. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает снижение дозы при пятой обработке после четвертого цикла лечения в соответствии с критериями Примера 7. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает снижение дозы при шестой обработке после пятого цикла лечения в соответствии с критериями Примера 7. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает снижение дозы в рамках цикла лечения в соответствии с критериями Примера 7.

В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает от 1 до 6 повышений дозы, необязательно от 1 до 2 снижений дозы. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает от 1 до 6 повышений дозы. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает от 1 до 5 повышений дозы. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает от 2 до 5 повышений дозы. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает от 3 до 5 повышений дозы. В некоторых

воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает 4-5 повышений дозы. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает 5 повышений дозы. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает 1-2 снижения дозы. В некоторых воплощениях введение соединения формулы (I) или (10b) включает одно (1) снижение дозы.

В некоторых воплощениях каждый из одного или более циклов лечения имеет продолжительность около 28 дней, и соединение формулы (I) или (10b) вводят ежедневно. В некоторых воплощениях первый цикл лечения имеет продолжительность около 28 дней, и соединение формулы (I) или (10b) вводят ежедневно. В некоторых воплощениях второй цикл лечения имеет продолжительность около 28 дней, и соединение формулы (I) или (10b) вводят ежедневно. В некоторых воплощениях третий цикл лечения имеет продолжительность около 28 дней, и соединение формулы (I) или (10b) вводят ежедневно. В некоторых воплощениях четвертый цикл лечения имеет продолжительность около 28 дней, и соединение формулы (I) или (10b) вводят ежедневно. В некоторых воплощениях пятый цикл лечения имеет продолжительность около 28 дней, и соединение формулы (I) или (10b) вводят ежедневно. В некоторых воплощениях шестой цикл лечения имеет продолжительность около 28 дней, и соединение формулы (I) или (10b) вводят ежедневно.

III-5: Терапевтически эффективное количество/введение

В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу, составляющую не более чем около 2000 мг соединения формулы (I) или (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу от около 10 мг до около 2000 мг, от около 50 мг до около 2000 мг, от около 80 мг до около 2000 мг, от около 80 мг до около 1000 мг, от около 80 мг до около 700 мг, от около 80 мг до около 550 мг, от около 80 мг до около 400 мг, от около 80 мг до около 250 мг или от около 80 мг до около 150 мг соединения формулы (I) или (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу или в любом подходящем диапазоне. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу от около 80 мг до около 700 мг, от около 80 мг до около 550 мг, от около 80 мг до около 450 мг, от около 80 мг до около 400 мг, от около 80 мг до около 250 мг или от около 80 мг до около 150 мг соединения формулы (I) или (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу или в любом подходящем диапазоне.

В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу, составляющую не более чем около 2000 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях

терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу от около 10 мг до около 2000 мг, от около 50 мг до около 2000 мг, от около 80 мг до около 2000 мг, от около 80 мг до около 1000 мг, от около 80 мг до около 700 мг, от около 80 мг до около 550 мг, от около 80 мг до около 400 мг, от около 80 мг до около 250 мг или от около 80 мг до около 150 мг соединения формулы (10b), в пересчете на бессолевую и безводную основу или в любом подходящем диапазоне. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу от около 80 мг до около 700 мг, от около 80 мг до около 550 мг, от около 80 мг до около 450 мг, от около 80 мг до около 400 мг, от около 80 мг до около 250 мг или от около 80 мг до около 150 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу или в любом подходящем диапазоне. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу около 80 мг, около 150 мг, около 250 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 550 мг или около 700 мг соединения формулы (10b), в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу около 80 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу около 150 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу около 250 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу около 400 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу, составляющую около 450 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу, составляющую около 550 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу около 700 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу.

В общем, соединение формулы (I) или (10b) можно вводить перорально. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) или (10b) вводят перорально. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) вводят перорально. В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) вводят перорально. В некоторых воплощениях

соединение формулы (I) в форме таблетки вводят перорально. В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) в форме таблетки вводят перорально.

В общем, соединение формулы (I) или (10b) можно вводить один или несколько раз (например, 2, 3, 4 или более раз) в сутки. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) или (10b) вводят один, два, три или четыре раза в сутки. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) или (10b) вводят один раз в сутки. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) или (10b) вводят два раза в сутки. В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) вводят один, два, три или четыре раза в сутки. В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) вводят один раз в сутки. В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) вводят два раза в сутки.

Соединение формулы (I) или (10b) может находиться в пероральной лекарственной форме с одной или несколькими дозировками, где соединение формулы (I) или (10b) присутствует в количестве по меньшей мере около 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 50 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 180 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг или 500 мг в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях пероральная лекарственная форма представляет собой таблетированный состав с одной или несколькими дозировками. В некоторых воплощениях состава таблетки соединение формулы (I) или (10b) присутствует в количестве от 1 до 1000 мг, от 1 до 750 мг, от 1 до 500 мг, от 1 до 250 мг, от 30 до 1000 мг, от 30 до 750 мг, от 30 до 500 мг, от 30 до 200 мг, от 30 до 180 мг, от 30 до 120 мг, от 30 до 90 мг, от 50 до 1000 мг, от 50 до 750 мг, от 50 до 500 мг, от 50 до 250 мг, от 100 до 1000 мг, от 100 до 750 мг, от 100 до 500 мг, от 100 до 250 мг, от 200 до 1000 мг, от 200 до 750 мг, от 200 до 500 мг, от 300 до 1000 мг, от 300 до 750 мг, от 300 до 500 мг, от 400 до 1000 мг, от 400 до 750 мг, от 500 до 1000 мг, от 500 до 750 мг, от 600 до 1000 мг, от 5 до 250 мг или от 5 до 100 мг в каждой таблетке в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях состава таблетки соединение формулы (I) или (10b) присутствует в количестве около 5 мг, 10 мг, 30 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг или 1000 мг в каждой таблетке в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях состава таблетки соединение формулы (I) или (10b) присутствует в количестве около 30 мг, 50 мг или 100 мг в каждой таблетке в пересчете на бессолевую и безводную основу.

Соединение формулы (10b) может находиться в лекарственной форме для перорального применения с одной или несколькими дозировками, где соединение формулы (10b) присутствует в количестве по меньшей мере около 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 50 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 180 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг или 500 мг в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях пероральная лекарственная

форма представляет собой таблетированный состав с одной или несколькими дозировками. В некоторых воплощениях состава таблетки соединения формулы (10b) присутствуют в количестве от 1 до 1000 мг, от 1 до 750 мг, от 1 до 500 мг, от 1 до 250 мг, от 30 до 1000 мг., от 30 до 750 мг, от 30 до 500 мг, от 30 до 200 мг, от 30 до 180 мг, от 30 до 120 мг, от 30 до 90 мг, от 50 до 1000 мг, от 50 до 750 мг, от 50 до 500 мг, от 50 до 250 мг, от 100 до 1000 мг, от 100 до 750 мг, от 100 до 500 мг, от 100 до 250 мг, от 200 до 1000 мг, от 200 до 750 мг, от 200 до 500 мг, от 300 до 1000 мг, от 300 до 750 мг, от 300 до 500 мг, от 400 до 1000 мг, от 400 до 750 мг, от 500 до 1000 мг, от 500 до 750 мг, от 600 до 1000 мг, от 5 до 250 мг или от 5 до 100 мг в каждой таблетке в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях состава таблетки соединения формулы (10b) присутствуют в количестве около 5 мг, 10 мг, 30 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг или 1000 мг в каждой таблетке в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях состава таблетки соединения формулы (10b) присутствуют в количестве около 30 мг, 50 мг или 100 мг в каждой таблетке в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях состава таблетки соединения формулы (10b) присутствуют в количестве около 30 мг в каждой таблетке в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях состава таблетки соединения формулы (10b) присутствуют в количестве около 50 мг в каждой таблетке в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях состава таблетки соединения формулы (10b) присутствуют в количестве около 100 мг в каждой таблетке в пересчете на бессолевую и безводную основу.

В некоторых воплощениях соединения формулы (10b) вводят один раз в сутки для обеспечения общей суточной дозы не более чем около 2000 мг соединения формулы (10b). В некоторых воплощениях соединения формулы (10b) вводят один раз в сутки для обеспечения общей суточной дозы от около 80 мг до около 700 мг, от около 80 мг до около 550 мг, от около 80 мг до около 450 мг, от около 80 мг до около 450 мг от около 80 мг до около 400 мг, от около 80 мг до около 250 мг или от около 80 мг до около 150 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях соединения формулы (10b) вводят один раз в сутки для обеспечения общей суточной дозы около 80 мг, около 150 мг, около 250 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 550 мг или около 700 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях соединения формулы (10b) вводят один раз в сутки, чтобы обеспечить общую суточную дозу около 450 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу.

В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) вводят один раз в сутки в течение каждого из одного или нескольких циклов лечения, как описано в настоящей заявке. В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) вводят один раз в сутки, чтобы обеспечить общую суточную дозу около 450 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолеую и безводную основу, во время каждого из одного или нескольких циклов лечения, как описано в данной заявке.

В общем, соединение формулы (I) или (10b) рекомендуется вводить субъекту без еды (например, после ночного голодания (минимум 8 часов) с последующим 2-часовым голоданием после приема дозы). Субъекту разрешается пить воду, за исключением одного (1) часа до и после введения, и при введении субъекту дают воду (например, 240 мл). В некоторых воплощениях соединение формулы (I) или (10b) вводят субъекту, который не принимает пищу в течение по меньшей мере за около 8 часов до введения и по меньшей мере около 2 часов после введения. В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) вводят субъекту, который не принимает пищу в течение по меньшей мере за около 8 часов до введения и по меньшей мере около 2 часов после введения. В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) вводят субъекту во время еды и/или без голодания.

III-б: Эффективность

Первое исследование фазы I/IB на людях может оценить безопасность, переносимость и эффективность соединения формулы (10b) для уменьшения или стабилизации солидных опухолей у субъектов, как обобщено в Примере 7.

Введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (10b) может уменьшить или существенно устранить солидные опухоли у субъектов. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество формулы (I) или (10b) по существу устраняет солидную опухоль. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество формулы (I) или (10b) уменьшает объем солидной опухоли по меньшей мере на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или более. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество формулы (I) или (10b) уменьшает объем солидной опухоли на величину от около 10% до около 90%, от около 10% до около 80%, примерно от 10% до около 70%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 30%, от около 10% до около 20%, от около 20% до около 90%, от около 20% до около 80%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 60%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 30%, от около 30% до около 90%, от около 30% до около 80%, от около 30% до около 70%, от около 30% до около 60%, от около 30% до около 50%, от около 30% до

около 40%, от около 40% до около 90%, от около 40% до около 80%, от около 40% до около 70%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 50%, от около 50% до около 90%, от около 50% до около 80%, от около 50% до около 70%, от около 50% до около 60%, от около от около 60% до около 90%, от около 60% до около 80%, от около 60% до около 70%, от около 70% до около 90%, от около 70% до около 80%, от около 80% до около 90% или в любом диапазоне этих значений. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество формулы (I) или (10b) уменьшает объем солидной опухоли на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90%. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество формулы (10b) уменьшает объем солидной опухоли на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90%, где соединение формулы (10b) вводят один раз в сутки, чтобы обеспечить общую суточную дозу около 450 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу.

Введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (10b) может стабилизировать солидные опухоли у субъектов. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество формулы (I) или (10b) стабилизирует солидную опухоль. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество формулы (10b) стабилизирует солидную опухоль, при этом соединение формулы (10b) вводят один раз в сутки, чтобы обеспечить общую суточную дозу около 450 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу.

Введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (10b) может поддерживать уменьшение или стабилизацию солидных опухолей у субъектов в течение периода времени (например, от 1 до 12 месяцев). В некоторых воплощениях солидная опухоль уменьшается или стабилизируется на период по меньшей мере около одного месяца с помощью терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (10b). В некоторых воплощениях солидная опухоль уменьшается или стабилизируется на период по меньшей мере около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев с помощью терапевтически эффективного количества соединения формула (I) или (10b). В некоторых воплощениях солидная опухоль уменьшается или стабилизируется на период от около 1 до около 12 месяцев, от около 1 до около 6 месяцев, от около 1 до около 3 месяцев или от около 1 до около 2 месяцев.

В некоторых воплощениях субъекта дополнительно оценивают с помощью одного или нескольких тестов (например, тестов согласно таблице 3, таблице 4 и таблице 5) для обеспечения общей оценки, включая фармакокинетические и/или фармакодинамические

профили плазмы. Примеры таких тестов описаны, например, в таблице 3, таблице 4 и таблице 5 Примера 7.

В некоторых воплощениях субъекта дополнительно оценивают по одному или нескольким биомаркерам для определения корреляции одного или нескольких биомаркеров с противоопухолевым ответом. Примеры такой оценки описаны в таблице 3, таблице 4 и таблице 5 Примера 7.

III-7: Пероральная лекарственная форма

Пероральная лекарственная форма, включающая соединение формулы (I) или (10b), может представлять собой любую пероральную лекарственную форму, включающую один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов. Пероральные составы включают таблетки, пилюли, порошки, драже, капсулы, жидкости, пастилки, облатки, гели, сиропы, пастообразные смеси, суспензии и т.д., пригодные для приема внутрь пациентом.

Для приготовления пероральных лекарственных форм, включающих соединение формулы (I) или (10b), фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми или жидкими. Составы в твердой форме включают порошки, таблетки, драже, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или несколько веществ, которые также могут действовать как разбавители, ароматизаторы, связующие, консерванты, агенты, разрыхляющие таблетки, или инкапсулирующий материал. Подробности методов приготовления и введения хорошо описаны в научной и патентной литературе, см., например, последнее издание Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA («Remington's»).

В порошках носитель представляет собой мелкодисперсное твердое вещество, находящееся в смеси с мелкодисперсным активным компонентом. В таблетках активный компонент смешивается с носителем, обладающим необходимыми связывающими свойствами, в подходящих пропорциях и уплотняется до желаемой формы и размера.

Порошки, капсулы и таблетки предпочтительно содержат от 5% или от 10% до 70% активного соединения. Подходящими носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, легкоплавкий воск, масло какао и т.п. Термин «состав» предназначен для включения состава активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, образующего капсулу, в которой активный компонент с другими эксципиентами или без них окружен носителем, который, таким образом, связан с ним. Аналогично включены облатки и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и пастилки можно использовать в качестве твердых

лекарственных форм, подходящих для перорального введения.

Подходящие твердые эксципиенты включают, без ограничения указанным, карбонат магния; стеарат магния; тальк; пектин; декстрин; крахмал; трагакант; легкоплавкий воск; кокосовое масло; углеводы; сахара, включая, без ограничения указанным, лактозу, сахарозу, маннит или сорбит, крахмал из кукурузы, пшеницы, риса, картофеля или других растений; целлюлозу, такую как метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу или натрийкарбоксиметилцеллюлозу; и камеди, включая аравийскую и трагакантовую; а также белки, включая, без ограничения указанным, желатин и коллаген. При желании можно добавить разрыхляющие или солубилизирующие агенты, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар, альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Ядра драже имеют подходящие покрытия, такие как концентрированные растворы сахара, которые также могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены в покрытия таблеток или драже для идентификации продукта или для определения количества активного соединения (т.е. дозировки). Фармацевтические составы лекарственных форм также можно применять перорально, используя, например, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, герметично закрытые капсулы, изготовленные из желатина и с покрытием, таким как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать соединение формулы (I) или (10b), смешанное с наполнителем или связующими веществами, такими как лактоза или крахмалы, смазками, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах соединение формулы (I) или (10b) может быть растворено или суспендировано в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкий полиэтиленгликоль со стабилизаторами или без них.

Для приготовления суппозиторий сначала плавят легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или какао масла, и гомогенно диспергируют в нем соединение формулы (I) или (10b), например, путем перемешивания. Затем расплавленную однородную смесь разливают в формы подходящего размера, дают остыть и тем самым затвердеть.

Составы в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например воду или растворы вода/пропиленгликоль.

Водные растворы, подходящие для перорального применения, можно приготовить путем растворения соединения формулы (I) или (10b) в воде и добавления подходящих

красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей по желанию. Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть приготовлены путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как натуральные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, стеарат полиоксиэтилена), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтилен оксидетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситола (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбита), или продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гекситола (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана). Водная суспензия также может содержать один или несколько консервантов, таких как этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза, аспартам или сахарин. Составы можно регулировать по осмолярности.

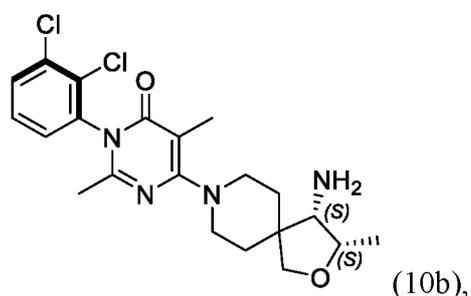
Также включены составы в твердой форме, которые предназначены для конвертации незадолго до применения в составы в жидкой форме для перорального применения. К таким жидким формам относятся растворы, суспензии и эмульсии. Эти составы могут содержать, помимо активного компонента, красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие агенты и т.п.

Масляные суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования соединения формулы (I) или (10b) в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин; или их смесях. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения вкусного перорального состава могут быть добавлены подсластители, такие как глицерин, сорбит или сахароза. Эти составы можно сохранить путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота. В качестве примера инъекционного масляного носителя см. Minto, J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997. Фармацевтические составы, включающие соединение формулы (I) или (10b), также могут быть в форме эмульсий масло в воде. Маслянистая фаза может представлять собой растительное масло или минеральное масло, описанное выше, или их смесь. Подходящие эмульгаторы включают

природные камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как моноолеат сорбитана, и продукты конденсации этих неполных эфиров этиленоксида, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эмульсия также может содержать подсластители и ароматизаторы, как при приготовлении сиропов и эликсиров. Такие составы также могут содержать смягчительное средство, консервант или краситель.

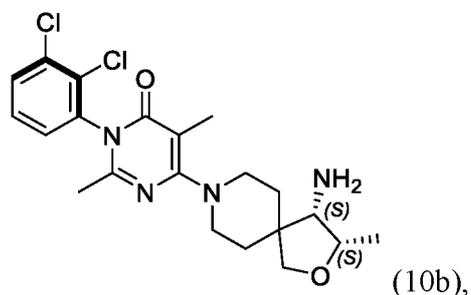
III-8: Воплощения

В одном аспекте в настоящем раскрытии предлагается способ лечения опухоли, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (10b):



или его таутомера, где субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, содержащей мутацию V600X, и/или (ii) одну или несколько мутаций в RTPN11.

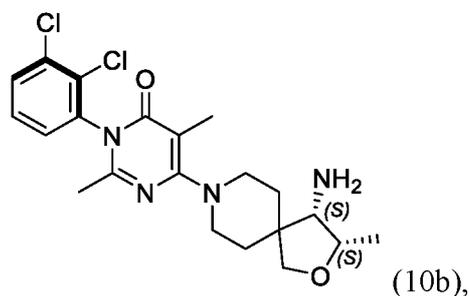
В некоторых воплощениях в настоящем раскрытии предлагается способ лечения распространенной или метастатической KRAS G12C-положительной солидной опухоли, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (10b):



или его таутомера, где субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, содержащей мутацию V600X, и/или (ii) одну или несколько мутаций в RTPN11.

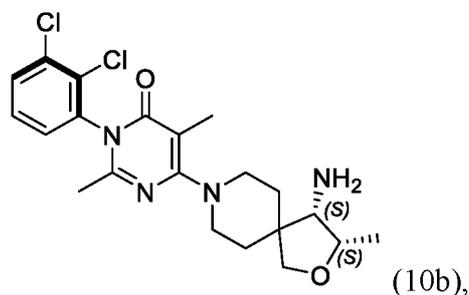
В некоторых воплощениях в настоящем раскрытии предлагается способ лечения

распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (10b):



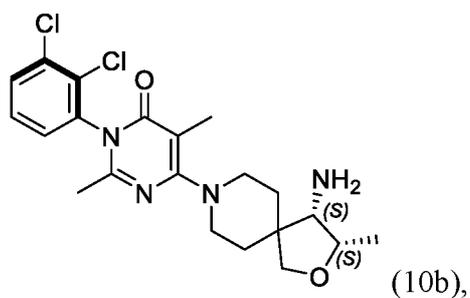
или его таутомера, где субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, содержащей мутацию V600X, и/или (ii) одну или несколько мутаций в RPTN11.

В некоторых воплощениях в настоящем раскрытии предлагается способ лечения распространенного или метастатического KRAS G12C-положительного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (10b):



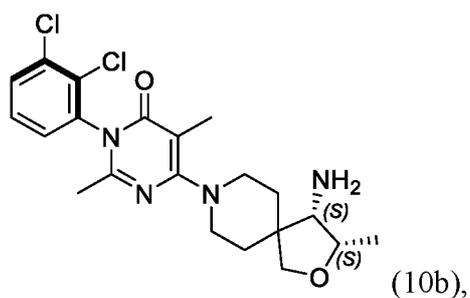
или его таутомера, где субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, содержащей мутацию V600X, и/или (ii) одну или несколько мутаций в RPTN11.

В некоторых воплощениях в настоящем раскрытии предлагается способ лечения распространенной или метастатической KRAS G12C-положительной солидной опухоли при условии, что солидная опухоль не является немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), причем способ включает введение нуждающемуся субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (10b):



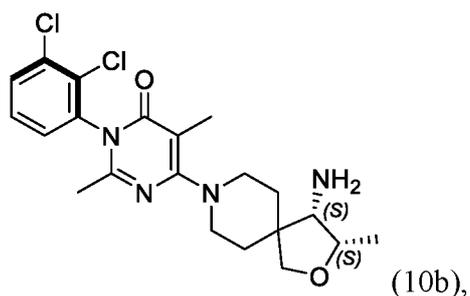
или его таутомера, где субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, содержащей мутацию V600X, и/или (ii) одну или несколько мутаций в RTPN11.

В некоторых воплощениях в настоящем раскрытии предлагается способ лечения распространенной или метастатической солидной опухоли NF1 LOF, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (10b):



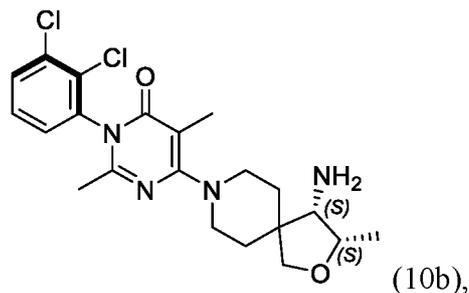
или его таутомера, где субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, содержащей мутацию V600X, и/или (ii) одну или несколько мутаций в RTPN11.

В некоторых воплощениях в настоящем раскрытии предлагается способ лечения распространенного или метастатического EGFR-положительного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), необязательно прогрессирующего на фоне стандартной терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR (TKI), причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество соединения, представленного формулой (10b):



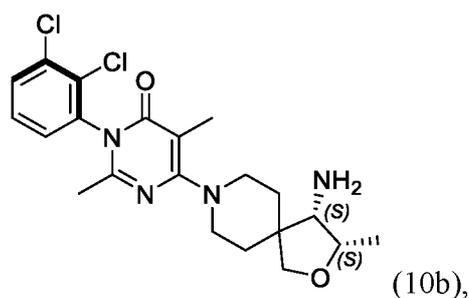
или его таутомера, где субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, содержащей мутацию V600X, и/или (ii) одну или несколько мутаций в RTPN11.

В некоторых воплощениях в настоящем изобретении предлагается способ лечения распространенной или метастатической солидной опухоли с мутантом BRAF класса II/II, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (10b):



или его таутомера, где субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, содержащей мутацию V600X, и/или (ii) одну или несколько мутаций в RTPN11.

В некоторых воплощениях в настоящем раскрытии предлагается способ лечения хордомы, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (10b):



или его таутомера, где субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, содержащей мутацию V600X, и/или (ii) одну или несколько мутаций в RTPN11.

Соединение формулы (10b) описано в соответствии с Разделом III-1: Соединение формулы (I). В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) представляет собой любой из воплощений, описанных в Разделе III-1.

Субъект описан в соответствии с Разделом III-2: Субъект. В некоторых воплощениях субъектом представляет собой любое из воплощений, описанных в Разделе

III-3: Субъект. В некоторых воплощениях субъект имеет мутацию KRAS G12C.

Солидная опухоль описывается в соответствии с Разделом III-3: Рак/солидная опухоль. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой любое из воплощений, описанных в Разделе III-2: Рак/солидная опухоль. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический KRAS G12C-положительный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую KRAS G12C-положительную солидную опухоль при условии, что солидная опухоль не является немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль NF1 LOF. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический EGFR-положительный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), необязательно прогрессирующий на фоне стандартной терапии ингибитором тирозинкиназы (TKI) EGFR. В некоторых воплощениях солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с мутацией BRAF класса II/II. В некоторых воплощениях рак или солидная опухоль представляет собой хордому или саркому нотохорды.

Цикл лечения и корректировка дозы описаны в разделе III-4: Цикл лечения и корректировка дозы. В некоторых воплощениях цикл лечения и корректировка дозы представляют собой любой из воплощений, описанных в Разделе III-4: Цикл лечения и корректировка дозы.

Терапевтически эффективное количество и/или введение формулы (10b) описаны в соответствии с Разделом III-5: Терапевтически эффективное количество/Введение. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество и/или введение формулы (10b) представляют собой любой из воплощений, описанных в Разделе III-5: Терапевтически эффективное количество/Введение. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу, составляющую около 450 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) вводят один раз в сутки, чтобы обеспечить общую суточную дозу около 450 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) вводят один раз в сутки перорально. В некоторых воплощениях соединение формулы (10b) в общей суточной дозе около 450 мг вводят перорально один раз в сутки.

Эффективность описана в соответствии с Разделом III-6: Эффективность. В

некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество и/или введение представляют собой любой из воплощений, описанных в Разделе III-6: «Эффективность». В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество формулы (10b) уменьшает объем солидной опухоли на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90%, где соединение формулы (10b) вводят один раз в сутки, чтобы обеспечить общую суточную дозу около 450 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу. В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество формулы (10b) стабилизирует солидную опухоль, при этом соединение формулы (10b) вводят один раз в сутки, чтобы обеспечить общую суточную дозу около 450 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу.

IV. Наборы

В другом аспекте в настоящем раскрытии предлагается набор для лечения рака или солидной опухоли у субъекта, причем набор включает терапевтически эффективное количество соединения, представленного формулой (I), вместе с инструкцией по эффективному введению, где соединение формулы (I) и субъект определены и описаны в данной заявке.

Субъект описан в соответствии с Разделом III-2: Субъект. В некоторых воплощениях субъектом является любой из воплощений, описанных в Разделе III-2: Субъект.

Рак и/или солидная опухоль описаны в соответствии с Разделом III-3: рак/солидная опухоль. В некоторых воплощениях рак и/или солидная опухоль представляют собой любой из воплощений, описанных в Разделе III-3: Зрак/солидная опухоль.

Соединение формулы (I) описано в соответствии с Разделом III-1: Соединение формулы (I). В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представляет собой любое из воплощений, описанных в Разделе III-1: Соединение формулы (I). В некоторых воплощениях соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (10b).

В некоторых воплощениях набор включает инструкции по введению соединения формулы (I) или (10b). В некоторых воплощениях набор включает инструкции по введению соединения формулы (10b). В некоторых воплощениях такие инструкции включают указания, касающиеся мер безопасности, а также времени и количества введения соединения формулы (I) или (10b). В некоторых воплощениях такие инструкции включают указания, касающиеся мер безопасности, а также времени и количества введения соединения формулы (10b).

V. Список сокращений

Аббревиатура	Определение
AE	Неблагоприятное явление
ALK	Киназа анапластической лимфомы
ALT	Аланинаминотрансфераза (или трансаминаза)
AKN	Абсолютное количество нейтрофилов
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
AST	Аспартатаминотрансфераза (или трансаминаза)
AUC	Площадь под кривой
BVP	BridgeBio Pharma
BOIN	Байесовский оптимальный интервальный план
КД	Кровяное давление
ПАК	Полный анализ крови
cfDNA	Циркулирующая свободная дезоксирибонуклеиновая кислота
CFR	Кодекс федеральных правил
C _{max}	Максимальная концентрация препарата в плазме
ЦНС	Центральная нервная система
CO ₂	Углекислый газ
СРК	Креатининфосфокиназа
CR	Полный(ые) ответ(ы)
КТ	Компьютерная томография
СТСАЕ	Общие терминологические критерии для нежелательных явлений
CYP	Цитохром P450
DLT	Дозолимитирующая токсичность
DOR	Продолжительность ответа
ЭКГ	Электрокардиограмма
ECOG	Восточная кооперативная онкологическая группа
EDC	Электронный сбор данных (система)
EGFR	Рецептор эпидермального фактора роста
EOS	Конец обучения
ERK	Киназа, регулируемая внеклеточными сигналами
FAS	Полный набор анализов
FDA	Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств
FISH	Флуоресцентная гибридизация in situ
GCP	Надлежащая клиническая практика
GLP	Надлежащая лабораторная практика
HBV	Вирус гепатита В
HCV	Вирус гепатита С
HIV	Вирус иммунодефицита человека
HNSTD	Высшая невысокотоксичная доза
ЧС	Частота сердцебиения
IACS	Институт прикладной онкологии
IB	Исследовательский журнал
ICH	Международная конференция по гармонизации
IEC	Независимый комитет по этике
ИГХ	Иммуногистохимия
IND	Заявка на исследование нового лекарственного средства
INR	Международный нормализованный коэффициент
IRB	Наблюдательный совет института
KRAS	Гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена
LD (или LD _i)	Самый длинный диаметр
LOF	Потеря функции

Аббревиатура	Определение
LVEF	Фракция выброса левого желудочка
MAPK	Митоген-активируемая протеинкиназа
MDACC	Онкологический центр Андерсона Техасского университета
MedDRA	Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности
MEK	Митоген-активируемая протеинкиназа
MRI	Магниторезонансная визуализация
MTD	Максимально переносимая доза
MUGA	Многопроекционное радиоизотопное сканирование (радионуклидная ангиография)
NCI	Национальный институт онкологии
NOAEL	Уровень неблагоприятного воздействия не наблюдается
HMPJL	Немелкоклеточный рак легкого
ORR	Частота объективных ответов
PD	Прогрессирующее заболевание
PET	Позитронно-эмиссионная томография
PFS	Выживаемость без прогрессирования
P-gp	P-гликопротеин
PK	Фармакокинетика
PR	Частичный ответ
ПВ	Протромбиновое время
RTPN11	<i>протеинтирозинфосфатаза рецепторного типа 11, ген, кодирующий SHP2</i>
PTT	Частичное тромбопластиновое время
QD	Раз в сутки
RP2D	Рекомендуемая доза фазы 2
RR	Частота дыхания
RTK	Рецепторная тирозинкиназа
RVO	Окклюзия вен сетчатки
SAE	Серьезное неблагоприятное явление
SD	Стабильное заболевание или стандартное отклонение
SGOT	сывороточная глутамат оксалоацетат трансминаза
SGPT	сывороточная глутамат-пируватная трансминаза
SHP2	Белок, содержащий домен Src Homology 2, тирозинфосфатаза 2
SRC	Комитет по проверке безопасности
STD10	чрезвычайно токсичная доза у 10% животных.
SUSAR	Подозрение на неожиданную серьезную побочную реакцию
TEAE	Нежелательное явление, возникшее в результате лечения
Tmax	Время максимальной концентрации в плазме после введения лекарственного средства
BGN	Верхняя граница нормы
US	Ультразвук
USA	Соединенные Штаты Америки
WOCBP	Женщины детородного потенциала

VI. Примеры

Пример 1. Ферментативная активность рекомбинантного белка SHP2 человека *in vitro*

Экспериментальные процедуры

Очистка белка: рекомбинантную ДНК полноразмерного человеческого SHP2 (аминокислоты 1-597) или фосфатазный домен человеческого SHP2 (аминокислоты

Ala237 – Pe529) клонировали в вектор pET30 (Sigma #69909-3), который был модифицирован для включения сайтов протеазы TEV после N-концевой 6x His-метки. Экспрессирующий вектор трансформировали в *E. coli* BL21(DE3) (NEB #C2527H). Белок экспрессировали и очищали с помощью представленной ниже процедуры. Бактериальные клетки из 50 мл ночной культуры инокулировали в 6 л среды TB. Как только культура *E. coli* достигала OD600 0,7, температуру снижали до 18°C и экспрессию рекомбинантного белка индуцировали добавлением 0,5 mM IPTG. После инкубации в течение ночи клетки собирали центрифугированием при 20 000 об/мин в течение 45 мин в центрифуге Sorvall Lynx 6000 (Thermo Fisher) с ротором F9-6x1000 LEX. Осадки клеток хранили при -80°C до очистки. Осадок замороженных клеток ресуспендировали в 50 mM HEPES, 500 mM NaCl, 5 mM имидазола, 5% (об./об.) глицерине и 0,5 mM TCEP при pH 7,5, содержащем полный ингибитор протеазы Roche (Sigma #5056489001), ДНКазу (20 мкг/мл, Gol Biotechnology #D-300-5) и лизоцим (0,5 мг/мл, Gold Biotechnology #L-040-25). Клетки лизировали на льду путем обработки ультразвуком с использованием цифрового ультразвукового дезинтегратора Branson при амплитуде 60% в течение 5 минут. Дебрис осаждали при 20 000 об/мин при 4°C в течение 1 часа с использованием ротора F2-12x50 LEX и центрифуги Sorvall Lynx 6000 (Thermo Fisher). Надосадочную жидкость загружали в колонку, содержащую 2 мл Ni-NTA-агарозной смолы (Qiagen #30230). Колонку промывали 100 мл 50 mM HEPES, 500 mM NaCl, 5 mM имидазола, 5% (об./об.) глицерина, 0,5 mM TCEP при pH 7,5 буфера, с последующей второй стадией промывки с использованием 100 мл 50 mM HEPES, 500 mM NaCl, 30 mM имидазола, 5% (по объему) глицерина, 0,5 mM TCEP в буфере с pH 7,5. Белок SHP2 элюировали с использованием 50 mM HEPES, 500 mM NaCl, 250 mM имидазола, 5% (об./об.) глицерина, 0,5 mM TCEP при pH 7,5. Фракции, содержащие белок SHP2, объединяли и добавляли протеазу TEV в количестве 1 мг TEV на каждые 10 мг белка SHP2. Затем белковый раствор подвергали диализу в течение ночи при 4°C против 50 mM HEPES, 500 mM NaCl, 5 mM имидазола, 5% (по объему) глицерина, 0,5 mM TCEP при pH 7,5 для удаления имидазола и предоставления возможности протеазе TEV расщепить 6xHis-tag, используя диализную трубку Snakeskin (Thermo Fisher #68100). Белковый раствор пропускали через колонку Ni-NTA, собирая проточную жидкость, содержащую белок SHP2 с расщепленной меткой 6xHis. Этот белковый раствор дополнительно очищали в 20 mM Трис, 100 mM NaCl и 2 mM TCEP при pH 7,5, используя эксклюзивную колонку S75 объемом 120 мл (G.E. life sciences #17104401). Белок концентрировали до 10 мг/мл с использованием центробежных концентраторов Amicon Ultra (Sigma #UFC901096) и быстро замораживали. Аликвоты белка хранили при -80°C до тех пор, пока они не потребовались. Конечный продукт имел

чистоту 98% по данным SDS-PAGE. Концентрацию белка SHP2 определяли по поглощению при длине волны 280 нм с использованием рассчитанного молярного коэффициента экстинкции для белка SHP2, равного $72770 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Ферментативный анализ SHP2: Фосфатазную активность полноразмерного человеческого фермента SHP2 дикого типа или фосфатазного домена SHP2 измеряли с использованием флуорогенного 6,8-дифтор-4-метилумбеллиферилфосфата (DiFMUP; Molecular Probes #D6567) в качестве субстрата. Готовили исходный раствор соединения (10b) с последующими серийными разведениями 1:3 в ДМСО (Sigma #D2650). Соединения дополнительно разбавляли в буфере для анализа (62,5 mM HEPES, 125 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1,25 mM TECP, 0,1% BSA) и аликвоты распределяли в 384-луночный черный планшет (Greiner #784900) для достижения конечной концентрации ДМСО менее 0,5%. Очищенный полноразмерный белок SHP2 (250 пМ) инкубировали с увеличивающимися концентрациями соединения (10b) или без него в аналитическом буфере (10-точечное разведение, конечная концентрация до 50000 нМ), содержащем 1 мкМ бистирозилфорфорирированного пептида (Последовательность: H-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-NH₂) в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакцию инициировали добавлением DiFMUP (50 мкМ) при комнатной температуре до конечного реакционного объема 20 мкл в буфере для анализа. Через 1 час измеряли сигнал флуоресценции DiFMUP (Ex:340/Em:460) с использованием планшетного ридера Envision (Perkin Elmer). Анализ с доменом фосфатазы SHP2 проводили с 200 пМ SHP2 237-529 аналогичным образом, за исключением того, что в анализе не использовали 1 мкМ бистирозилфорфорирированного пептида.

Анализ данных: Кривые «доза-реакция» анализировали с использованием аппроксимации кривой регрессии IC₅₀ (программное обеспечение GeneData Screener). Кривые были нормализованы до высокого контроля без ингибитора и низкого контроля без субстрата. Определяли половину максимальной ингибирующей концентрации (IC₅₀) и результаты анализа загружали в программное обеспечение ChemCart (DeltaSoft).

Результаты

Соединение (10b) подавляет ферментативную активность очищенного полноразмерного белка SHP2 человека *in vitro*.

Полноразмерный фермент SHP2 дикого типа принимает автоингибирующую конформацию. Для оценки активности фосфатазы и последующего ингибирования, опосредованного соединениями, ферментативный анализ проводился в присутствии бистирозилфорфорирированного пептида, который связывается с SH2-доменами SHP2 и индуцирует аллостерическую активацию активности фосфатазы. В этих условиях анализа

соединение (10b) мощно ингибировало активность SHP2 дозозависимым образом и имело $IC_{50} 13,2 \pm 10,6$ нМ.

На фиг. 1А показана репрезентативная кривая зависимости «доза-эффект» ингибирования активности SHP2, опосредованного соединением (10b), в присутствии 1 мкМ бистирозилфорфорилированного пептида в ферментативном анализе *in vitro*. Кривая доза-эффект представляет собой среднее значение \pm SEM из двух повторов в одном репрезентативном эксперименте. Соединение (10b) показало $IC_{50} 13,2$ нМ $\pm 10,6$ нМ (среднее значение \pm стандартное отклонение), рассчитанную на основе 34 независимых испытаний. Как показано на фиг. 1А, Соединение (10b) мощно ингибирует активность рекомбинантного полноразмерного фермента SHP2 дикого типа в ферментативном анализе *in vitro*.

Соединение (10b) не подавляет *in vitro* ферментативную активность фосфатазного домена SHP2.

Фиг. 1В показана кривая зависимости «доза-эффект» соединения (10b) от фосфатазной активности фосфатазного домена человеческого SHP2 в ферментативном анализе *in vitro*. Кривая доза-эффект представляет собой среднее значение \pm SEM из шести повторов в одном эксперименте. Соединение (10b) в концентрации до 50 мкМ не подавляло ферментативную активность фосфатазного домена SHP2. Как показано на фиг. 1В, Соединение (10b) не ингибирует активность укороченной формы SHP2, содержащей фосфатазный домен, в ферментативном анализе *in vitro*.

Выводы

Соединение (10b) является мощным ингибитором очищенного полноразмерного фермента человеческого SHP2 дикого типа и имеет $IC_{50} 13,2 \pm 10,6$ нМ. Соединение не подавляет ферментативную активность укороченного SHP2, который содержит фосфатазный домен, что позволяет предположить, что для связывания соединения (10b) необходимы области за пределами фосфатазного домена.

Пример 2. Селективность соединения (10b)

Активность соединения (10b) (1 мкМ) оценивали в отношении панели из 419 киназ человека (включая набор мутантных вариантов, связанных с заболеванием). Анализы проводились с использованием платформы KINOMEscan™ от DiscoverX, которая измеряет взаимодействие соединений с киназами с использованием активных сайт-направленных анализов конкурентного связывания. Достоверным считается смещение лиганда, связывающегося с киназой, на $<35\%$ от контрольного значения. Из 419 протестированных киназ только 4 киназы достигли такого уровня смещения: протеинкиназа C ϵ (PRKCH), 34% контроля; киназа Large tumor suppressor kinase 1

(LATS1), 32% контроля; киназа General control nonderepressible 2 kinase (GCN2), 21% контроля; и киназа Hematopoietic Progenitor Kinase 1 (HPK1), 4,4% контроля.

Для киназы HPK1 построили кривую зависимости от дозы и определили, что Kd соединения (10b) для связывания с этой киназой составляет 9,8 мкМ. HPK1 представляет собой серин/треониновую киназу, ограниченную гематопозитическими клетками, и не экспрессируется ни в каких крупных органах. HPK1 участвует в активации N-концевых киназ c-Jun (JNK), а генетическое нарушение HPK1, как сообщается, усиливает противоопухолевый иммунный ответ Т-клеток и дендритных клеток (Hu et al 1996; Sawasdikosol et al 2012).

Активность соединения (10b) также оценивали по отношению к панели из 14 полноразмерных фосфатаз человека с использованием спектрофлуориметрических биохимических анализов. Эти анализы проводились с использованием платформы Eurofins Panlabs. Никакого значительного ингибирования какой-либо из этих фосфатаз не наблюдалось при концентрации 10 мкМ соединения (10b). В этой концентрации Соединение (10b) не продемонстрировало какого-либо ингибирования человеческого SHP-1.

В дополнение к скринингу киназы и фосфатазы Соединение (10b) (10 мкМ) тестировали на панели из 73 рецепторов и ионных каналов и 12 дополнительных ферментов с использованием платформы Eurofins Serrep. При этом скрининге значимым эффектом считается ингибирование или стимуляция >50%. Эффектов такого масштаба не наблюдалось ни для одной из исследованных мишеней.

Эти результаты показывают, что соединение (10b) является селективным ингибитором SHP2 без существенной нецелевой активности.

Потенциал соединения (10b) ингибировать ток калиевого канала hERG оценивали *in vitro* на клетках яичника китайского хомячка (CHO) с использованием технологии ручной фиксации потенциала целых клеток. Клетки CHO, стабильно трансфицированные кДНК hERG и экспрессирующие активные калиевые каналы hERG, высевали на покровные стекла и помещали в чашки для культивирования для электрофизиологической регистрации тока hERG без соединения (10b) и с ним в концентрациях 0,3, 1, 3, 10, 30, и 100 мкМ (n = 3/на концентрацию).

Токи каналов HERG записывали из отдельных клеток с использованием стандартных методов записи целых клеток. Клетки фиксировали по напряжению при удерживающем потенциале -80 мВ. Ток hERG активировали путем деполяризации при +20 мВ в течение 5 с, после чего ток снова снижали до 50 мВ в течение 5 с, чтобы снять инактивацию и наблюдать дезактивирующий хвостовой ток. Хвостовому току K⁺ через

каналы HERG, наблюдаемому на этой стадии, позволяли стабилизироваться при непрерывной перфузии ванны. Затем клетки подвергали суперфузии соединением (10b) до достижения устойчивого состояния блокады. Стационарное состояние считалось достигнутым, когда были собраны три последовательные совпадающие при наложении текущие записи. Цизаприд использовался в экспериментах в качестве положительного контроля ингибирования hERG, чтобы гарантировать нормальный ответ и хорошее качество клеток hERG.

Соединение (10b) не влияло на активность каналов hERG в концентрациях от 0,3 до 30 мкМ. При 100 мкМ соединение (10b) ингибировало активность hERG на 25,7% по сравнению с контролем-носителем (ДМСО), что указывает на $IC_{50} > 100$ мкМ. Напротив, цизаприд ингибировал ток hERG более чем на 50% при концентрации 0,1 мкМ.

Пример 3. Фармакокинетика однократной дозы соединения (10b)

Фармакокинетические (ПК) параметры соединения (10b) (свободное основание) определяли после однократного внутривенного (IV) и перорального (PO) введения самкам мышей CD-1, самкам мышей C57BL/6 (только PO), самцам крыс Sprague Dawley, самцам собак породы бигль и самцам яванского макака. Дополнительную оценку фармакокинетических свойств соединения (10b) проводили после перорального введения однократной дозы самкам мышей CD-1, самцам крыс Sprague Dawley и самцам собак породы бигль в диапазоне доз от 10 до 300 мг/кг (мыши и крысы) и от 1 до 100 мг/кг (собаки). Растворы для внутривенных доз готовили в смеси 20% ДМСО-60% ПЭГ400-20% воды, а растворы пероральных доз готовили в виде суспензий в 0,5%-ном растворе метилцеллюлозы в воде, если не указано иное. Профили концентрации в плазме были получены на основе серийных отборов образцов у отдельных животных в течение 24 часов после введения дозы, за исключением исследований на мышах, в которых использовались способы комбинированного отбора образцов (т.е. 3 момента отбора образцов на мышью; 9 мышей на группу). Соединение (10b) демонстрировало умеренный клиренс из плазмы у мышей CD-1 (1,54 л/ч/кг) и низкий клиренс из плазмы у крыс Sprague Dawley, собак породы бигль и яванских макаков (0,61, 0,51 и 0,36 л/ч/кг, соответственно). Наблюдаемые объемы распределения в равновесном состоянии были умеренными для разных видов и варьировали от 2,74 л/кг (обезьяна) до 6,05 л/кг (крыса). Значения конечного периода полувыведения ($T_{1/2}$) составляли 2,21, 9,18, 8,23 и 6,44 часа для мышей CD-1, крыс Sprague Dawley, собак породы бигль и яванских макаков, соответственно. После перорального введения в дозах 1-100 мг/кг соединение (10b) абсорбировалось относительно быстро у разных видов, при этом средние значения T_{max} находились в диапазоне от 0,25 до 3,67 часов после приема дозы. При самой высокой дозе

300 мг/кг, введенной мышам CD-1 и крысам Sprague Dawley, средние значения T_{max} оставались 0,25 часа у мышей, тогда как у крыс увеличивались до 8 часов. Наблюдаемая биодоступность при пероральном приеме, подтвержденная для пероральных доз, которые в 3–30 раз превышали соответствующие внутривенные дозы, была от умеренной до высокой (51,2–115%) у разных видов. Воздействие увеличивалось с увеличением уровня дозы у разных видов, пропорционально дозе у мышей и собак и более чем пропорционально дозе у крыс (80-кратное увеличение AUC при 30-кратном увеличении дозировки).

Таблица 1. Фармакокинетические параметры соединения (10b) (свободное основание) у мышей, крыс, собак и обезьян после внутривенного и перорального введения

Внутривенно					
Вид (штамм, пол)	Доза (мг/кг)	Cl _p (л/ч/кг)	V _{dss} (л/кг)	T _{1/2} (ч)	AUC _{0→24} (мкМ*ч)
Мышь (CD-1, самка)	1	1,54	3,84	2,21	1,39
Крыса (SDa, самец)	0,3	0,61	6,05	9,18	3,27
Собака (Бигль, кобель)	1	0,51	5,46	8,23	3,91
Обезьяна (яванский макак, самец)	0,3	0,36	2,74	6,44	1,82
Перорально					
Вид (штамм, пол)	Доза (мг/кг)	T _{max} ^b (ч)	F (%)	C _{max} (мкМ)	AUC _{0→24} (мкМ*ч)
Мышь (CD-1, самка)	10	0,25	84,1	4,17	12,5
Мышь (C57BL/6, «мама»)	10	1,00	--	5,40	39,0
Крыса (SDa, самец)	10	0,92	51,2	3,05	19,1
Собака (Бигль, кобель)	10	0,83	115	6,37	48,2
Обезьяна (яванский макак, самец)	1	2,67	52,3	0,43	4,52

^a Sprague Dawley; и ^b средние значения T_{max}

Пример 4. Фармакодинамика соединения (10b) *in vivo* в опухолях KYSE-520

Обработка соединением (10b) подавляет уровни мРНК DUSP6 в опухолях ксенотрансплантата KYSE-520 дозозависимым образом.

Клетки KYSE-520 (EGFRamp) подкожно имплантировали мышам NSG, где они росли до среднего объема опухоли 340 мм³, что контролировали с помощью штангенциркуля. На этой стадии животных рандомизировали и вводили носитель: соединение (10b) в дозе 25 мг/кг или соединение (10b) в дозе 100 мг/кг перорально. Образцы плазмы и опухоли собирали через 4, 16 и 24 часа после однократного приема. Определяли концентрацию соединения (10b) в плазме и уровни pERK в опухоли. Данные представляют собой среднее значение ± SEM. N=4 мыши на группу.

Когда самкам мышей NSG с подкожными опухолями KYSE-520 вводили однократную пероральную дозу соединения (10b) в дозе 25 мг/кг или 100 мг/кг, наблюдалось дозозависимое и время-зависимое подавление уровней мРНК DUSP6 в опухолях. Через 4 часа после однократного приема обработка Соединением (10b) как в дозе 25 мг/кг, так и в дозе 100 мг/кг сильно подавляла уровни мРНК DUSP6 (подавление

>90%). Через 16 часов после однократного приема обработка Соединением (10b) в дозе 25 мг/кг умеренно подавляла уровни мРНК DUSP6 (подавление <50%), а в дозе 100 мг/кг значительно подавляла уровни мРНК DUSP6 (подавление >50%). Через 24 часа после однократного приема ни одна из обработок существенно не подавляла уровни мРНК DUSP6.

Также наблюдалось дозозависимое подавление мРНК DUSP6 при обработке соединением (10b). Важно отметить, что наблюдалась обратная корреляция между уровнем мРНК DUSP6 (сплошные линии на фиг. 2А) и концентрацией соединения (10b) в плазме (пунктирные линии на фиг. 2А). Для обеих доз, поскольку концентрация в плазме снижалась с 4 до 24 часов после введения, уровни мРНК опухолевого DUSP6 со временем увеличивались. В совокупности данные позволяют предположить, что обработка соединением (10b) подавляла уровни мРНК DUSP6 в опухолях KYSE-520 дозозависимым образом, а уровни мРНК опухоли DUSP6 обратно коррелировали с концентрациями соединения (10b) в плазме.

Фиг. 2А-2В демонстрируют отношения PK/PD и определение IC₅₀ в KYSE-520, обработанном соединением (10b). Фиг. 2А: Отношение PK/PD; и фиг. 2В: Определение IC₅₀.

Соединение (10b) дозозависимо подавляет уровни мРНК генов MPAS-plus в опухолях ксенотрансплантата KYSE-520.

Помимо уровней мРНК DUSP6, с помощью анализа секвенирования исследовали другие гены пути MAPK. Сигнатура MPAS (показатель активности пути MAPK) представляет собой сигнатуру 10 генов, которая отражает активность пути MAPK. Эта сигнатура гена использовалась в клинике для оценки фармакодинамического эффекта ингибитора ERK GDC-0994 на опухоли. На основе сигнатуры MPAS была разработана сигнатура из 13 генов («MPAS-plus»), которая включает 10 генов MPAS и три дополнительных гена, нацеленных на MAPK (ETV1, EGR1 и FOSL1), которые модулируются ингибиторами SHP2 во многих моделях клеточных линий (данные не показаны).

Когда самок мышей NSG с подкожными опухолями KYSE-520 обрабатывали одной пероральной дозой или пятью дозами соединения (10b) в дозе 25 мг/кг или 100 мг/кг, наблюдалось зависимое от дозы и времени подавление сигнатуры MPAS-plus в опухоли. В целом, уровни мРНК большинства генов MPAS-plus наиболее сильно подавлялись через 4 часа как после однократной дозы, так и после пятой дозы, а подавление уменьшалось с 4 часов до 24 часов (фиг. 3), по мере снижения концентрации в плазме. Дозозависимое подавление наблюдалось для многих генов, помимо DUSP6, после

обработки как однократной, так и пятью дозами соединения (10b) (например, ETV1, ETV4 и PHDLA1, через 16 часов после обработки). Среди этих 13 генов в опухоли KYSE-520 некоторые гены более сильно подавлялись соединением (10b) (например, DUSP6 и SPRY4), а некоторые гены подавлялись соединением (10b) в меньшей степени (например, CCND1 и ERHA2). Биологическая адаптация оказалась более очевидной для некоторых транскриптов, таких как FOSL1, чем для DUSP6 (сравните 16 часов после обработки однократной дозой и 16 часов после пятой дозы). Данные мРНК DUSP6, полученные в результате анализа секвенирования (фиг. 3), были идентичны данным, полученным в результате qRT-PCR. Оценка сигнатуры MPAS-plus, включающей DUSP6, может оказаться полезной для определения общей активности передачи сигналов пути MAPK в гетерогенных опухолях пациентов в клиническом исследовании.

Пример 5. Фармакодинамика соединения (10b) *in vivo* в модели CDX HCC827 (EGFRex19del и EGFRamp)

Мышам-самцам NOD/SCID (n=3 на группу) вводили однократную дозу соединения (10b) в дозе 1, 3, 10, 30 и 100 мг/кг перорально через зонд. Плазму собирали через 0,25, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после каждой дозы, а мозг собирали через 24 часа после каждой дозы. Концентрации соединения (10b) определяли с помощью ЖХ-МС/МС.

На фиг. 4 показана дозозависимость соединения (10b) у самцов мышей NOD/SCID после однократного перорального введения и продолжительности его действия в отношении NSCLC HCC827 pERK IC₅₀ *in vitro*. Средняя C_{max} увеличивалась пропорционально дозе (C_{max} для доз 1, 3, 10, 30 и 100 мг/кг составляла 160, 507, 2033, 4873 и 13900 нг/мл, соответственно). AUC_{inf} увеличивалась пропорционально дозе (AUC_{inf} для доз 1, 3, 10, 30 и 100 мг/кг составляла 1031, 3530, 13047, 30596 и 123116 ч*нг/мл, соответственно). Общие уровни в мозге/плазме через 24 часа для доз 1, 3, 10, 30 и 100 мг/кг составляли 0,35, 0,31, 0,30, 0,31 и 0,37, соответственно. AUC и C_{max} соединения (10b) увеличивались пропорционально дозе, что указывает на то, что соединение (10b) не оказывает зависящего от концентрации эффекта на абсорбцию, связывание или клиренс в тестируемом диапазоне доз. Средний общий уровень соединения (10b) в мозге/плазме через 24 часа составил 0,33, что также указывает на то, что соединение (10b) не оказывает зависящего от концентрации эффекта на распределение в мозге в тестируемом диапазоне доз. Как показано на фиг. 4, 10 мг/кг соединения (10b) было достаточно для поддержания целевого покрытия по сравнению с IC₅₀ pERK *in vitro* в клеточной линии НМРЛ HCC827 в течение 16 часов.

Исследование эффективности *in vivo* было проведено для оценки противоопухолевой активности соединения (10b) при монотерапии у самок голых мышей

BALB/c, несущих модель ксенотрансплантата немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), полученную из клеточной линии HCC827, которая содержит делецию экзона 19 EGFR (EGFR_{ex19del}) и амплификацию EGFR (EGFR_{Ramp}). Мышам (n=10 на группу) ежедневно перорально вводили указанные уровни соединения (10b) с 1-го по 28-й день, и наблюдалось дозозависимое уменьшение объема опухоли. На фиг. 5 показана противоопухолевая активность соединения (10b) при монотерапии. Все группы получали дозы QD, PO. Двусторонний дисперсионный анализ со смешанными эффектами: *p < 0,0001 по сравнению с носителем.

Как показано на фиг. 5, группы с дозами соединения (10b) 3, 10 и 30 мг/кг имели статистически значимую противоопухолевую активность при монотерапии по сравнению с группой носителя с ингибированием роста опухоли (TGI) на 41%, 84% и 98%, соответственно. Группа соединения (10b) в дозе 100 мг/кг также имела статистически значимую противоопухолевую активность при монотерапии по сравнению с группой носителя, со средней регрессией опухоли 60%. ED₉₀ для соединения (10b) в этой модели составляла 10 мг/кг, подтверждая, что ~16 часов по сравнению с pERK IC₅₀ обеспечивает эффективность в этой модели ксенотрансплантата. Никакого влияния обработки на массу тела не наблюдалось, все виды обработки хорошо переносились.

Пример 6. Фармакодинамика соединения (10b) *in vivo* в различных клеточных линиях

Оценивали эффективность соединения (10b) на панели линий опухолевых клеток человека с активной передачей сигналов MAPK. Жизнеспособность клеток в системе 3D-культуры оценивали путем измерения люминесценции CellTiter-Glo (CTG) после 8 дней обработки девятью концентрациями соединения (10b). Передачу сигналов пути MAPK оценивали путем измерения уровней белка pERK и уровней мРНК DUSP6 с помощью анализа методом гомогенной разрешенной во времени флуоресценции (HTRF) и количественной полимеразной цепной реакции (qPCR), соответственно. Мощные, дозозависимые эффекты на жизнеспособность клеток наблюдались в NCI-H358, мутантной клеточной линии KRAS^{G12C}, и KYSE-520, клеточной линии с амплифицированным EGFR (EGFR_{Ramp}) после обработки соединением (10b) (фиг. 6A). Эти эффекты жизнеспособности коррелировали с ингибированием pERK (таблица 2, фиг. 6B) и ингибированием DUSP6 (фиг. 6C). Мощные эффекты pERK и жизнеспособности также наблюдались в дополнительных клеточных линиях HCC827 и NCI-H1975 с мутацией EGFR, но минимальные эффекты наблюдались в NCI-H1299, клеточной линии, содержащей NRAS Q61K, мутацию, которая, как было показано, придает устойчивость к ингибированию SHP2.

Таблица 2. Ингибирование pERK соединением (10b)

Клеточная линия	Мутация	DUSP6 (IC ₅₀ , нМ)	pERK (IC ₅₀ , нМ)	3D CTG (IC ₅₀ , нМ)
KYSE-520	EGFRamp	60	73	210
NCI-H1975	EGFRL858R/T790M	--	400	180
HCC827	EGFREx19del	--	460	1200
NCI-H358	KRAS ^{G12C}	820	480	280
NCI-H1299	NRASQ61K	--	>25 000	>25 000

Были проведены исследования эффективности *in vivo* для оценки противоопухолевой активности соединения (10b) при монотерапии на панели модельных ксенотрансплантатов, полученных из клеточных линий (cell line-derived xenograft, CDX). Мышам с ослабленным иммунитетом (n=5-10 на группу), несущим указанные опухоли CDX, ежедневно перорально вводили 100 мг/кг соединения (10b) в течение 21-33 дней, и соединение (10b) имело статистически значимую противоопухолевую активность по сравнению с группой, получавшей только носитель, наблюдаемую во всех моделях CDX (фиг. 7). В CDX-моделях с мутантом KRAS G12C MIA PaCa-2 и NCI-H358 наблюдалось 74% ингибирование роста опухоли (tumor growth inhibition, TGI) и 50%-ную среднюю регрессию опухоли, соответственно. В моделях с изменениями EGFR 77% TGI наблюдалось в модели KYSE-520 с амплификацией EGFR (EGFRamp), а средняя регрессия опухоли на 60% наблюдалась в модели HCC827 с делецией экзона 19 EGFR (EGFREx19del) и амплифицированным EGFR (EGFRamp). Значительная противоопухолевая эффективность наблюдалась также у двух CDX-моделей с приобретенной устойчивостью к ингибиторам EGFR. 84% TGI наблюдалось в CDX-модели HCC827-ER, которая приобрела устойчивость к ингибитору EGFR, такому как эрлотиниб и осимертиниб, посредством амплификации MET (METamp), а средняя регрессия опухоли на 87% наблюдалась в CDX-модели NCI-H1975-OR, которая несет мутации EGFRL858R и EGFRT790M, а также имеет сконструированную мутацию EGFRC797S, которая придает устойчивость к осимертинибу. Никакого влияния обработки на массу тела не наблюдалось, все виды обработки хорошо переносились.

Пример 7. Исследование фазы 1/1B соединения-ингибитора SHP2 (10b), проводимое впервые на человеке, у пациентов с распространенными солидными опухолями

Название исследования: исследование фазы 1/1B соединения-ингибитора SHP2 (10b), проводимое впервые на человеке, у пациентов с распространенными солидными опухолями

Стадия исследования: Фаза 1/1b

ЦЕЛИ:

Основная цель:

Основная цель этого исследования состоит в том, чтобы оценить безопасность, переносимость и максимально переносимую дозу (MTD) и установить рекомендуемую дозу фазы 2 (RP2D) соединения (10b), ингибитора SHP2, у пациентов со специфическими

распространенными или метастатическими солидными опухолями.

Второстепенные цели:

Второстепенными целями исследования являются:

- Оценка предварительной противоопухолевой активности соединения (10b), определенной по объективной частоте ответа (ORR, частота полного ответа + частота частичного ответа), продолжительности ответа (DOR) и выживаемости без прогрессирования (PFS).
- Оценка фармакокинетического (PK) и фармакодинамического профиля соединения (10b)
- Оценка влияния стандартизированной пищи с высоким содержанием жиров/высоким содержанием кал орий на фармакокинетику соединения (10b).

Поисковые цели:

Поисковыми целями исследования являются:

- Оценка биомаркеров, которые коррелируют с ответом
- Характеризация экскреции Соединения (10b) с мочой.
- Детали исследования, включая участие в нем, требования к воздержанию от принятия пищи, результаты исследования Food Effect/PK и запланированные оценки, могут быть изменены.

Исследовательские центры:

Повышение дозы: приблизительно 5

Расширение когорты установленной дозы: приблизительно 20

Дополнительное исследование «Влияние приёма пищи» (FE) и PK (отобранные центры): приблизительно 10.

Планируемое количество пациентов:

Повышение дозы: Ожидается, что в исследование будут включены приблизительно 25 пациентов.

Расширение когорты установленной дозы: ожидается, что до 80 пациентов будут включены в 4 расширенные когорты по 20 пациентов в каждой.

Дополнительное исследование «Влияния приёма пищи» и «PK» (необязательно): до 24 пациентов могут быть включены в 3 когорты FE/PK по 8 пациентов в каждой.

Общее количество участников: приблизительно вплоть до 130 пациентов.

Пациенты, подходящие для участия в исследовании

Примечание. Все критерии включения и исключения применяются к части исследования, посвященной увеличению дозы, части исследования, посвященной расширению когорты установленной дозы, и необязательному дополнительному исследованию FE/PK, если не указано иное.

Критерии включения

Мужчины и небеременные женщины старше 18 лет.

Пациенты должны иметь диагноз распространенной (первичной или рецидивирующей) или метастатической солидной опухоли с изменениями пути MAPK (за исключением BRAF V600X), подтвержденный молекулярной диагностикой с использованием соответствующего клинически валидированного и/или одобренного FDA теста, и не иметь доступных стандартов лечения или излечивающей терапии (изменения пути MAPK включают, например, мутант KRAS G12C; мутант рецептора эпидермального фактора роста (EGFR); см. Приложение 1).0

Только расширение когорты установленной дозы: у пациентов должен быть один из следующих геномно и гистологически определенных типов опухолей:

a. Когорта А: распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией KRAS^{G12C} (НМРЛ) без доступных стандартов лечения или излечивающих терапий.

b. Когорта В: распространенная или метастатическая солидная опухоль с мутацией KRAS^{G12C}, отличная от НМРЛ, без доступных стандартов лечения или излечивающих терапий.

c. Когорта C: распространенная или метастатическая солидная опухоль с потерей функции (LOF) NF1 без доступных стандартов лечения или излечивающих терапий.

d. Когорта D: распространенный или метастатический НМРЛ с мутацией EGFR, прогрессирующий на фоне стандартной терапии TKI EGFR, без доступных стандартов лечения или излечивающих терапий.

Пациенты должны иметь заболевание, измеримое с помощью RECIST v1.1.

Пациенты должны иметь статус работоспособности Восточной кооперативной онкологической группы 0–2 (см. Приложение 2).0

Пациенты должны иметь адекватную функцию органов, как определено ниже:

Гематологические

a. абсолютное количество нейтрофилов ≥ 1500 /мкл

b. тромбоциты $\geq 100\ 000$ /мкл

c. гемоглобин ≥ 9 г/дл без переливания в течение >2 недель или средств, стимулирующих эритропоэз (например, ЭПО, Прокрит) в течение >6 недель

Почечные

d. Расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (рассчитывается по формуле сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек)

Печеночные

e. Общий сывороточный билирубин $< 2,0 \times$ институциональная верхняя граница нормы (ВГН) или $< 3,0 \times$ институциональная ВГН, если у человека установлен диагноз синдрома Жильбера или гемолитической анемии, подтвержденный исследователем.

f. Аспаратаминотрансфераза/сывороточная глутамин-оксалоуксусная трансминаза (AST/SGOT) и/или аланинаминотрансфераза/сывороточная глутамин-пировиноградная трансминаза (ALT/SGPT) $< 2,5 \times$ ВГН или $< 5 \times$ ВГН при наличии метастазов в печени

Коагуляция

g. Международное нормализованное отношение (МНО) или протромбиновое время (ПВ) $\leq 1,5 \times$ ВГН, за исключением случаев, когда пациент получает антикоагулянтную терапию и пока ПВ или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) находится в пределах терапевтического диапазона предполагаемого применения антикоагулянтов.

h. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) $\leq 1,5 \times$ ВГН, за исключением случаев, когда пациент получает антикоагулянтную терапию и пока ПВ или АЧТВ находится в пределах терапевтического диапазона предполагаемого применения антикоагулянтов.

Женщины детородного возраста (WOCBP) ДОЛЖНЫ иметь отрицательный результат теста на хорионический гонадотропин человека в сыворотке, за исключением случаев, когда они являются постоянно стерильными. Методы постоянной стерилизации включают предварительную перевязку маточных труб (≥ 1 года до скрининга), двустороннюю сальпингэктомию, двустороннюю овариэктомию, тотальную гистерэктомию или менопаузу (определяемую как 12 месяцев аменореи подряд и подтвержденную последующей оценкой уровня гормонов).

Пациентки детородного возраста, не стерилизованные навсегда, должны использовать 2 способа контрацепции на протяжении всего исследования и в течение как минимум 90 дней после последней дозы исследуемого продукта (IP). Пациенты мужского пола с партнерами-женщинами должны использовать контрацепцию на протяжении всего исследования и в течение как минимум 105 дней после последней дозы IP. Пациентки или партнерши пациентов мужского пола не должны беременеть или кормить грудью во время участия в этом исследовании.

Пациенты должны иметь способность понимать и быть готовыми подписать письменный документ об информированном согласии (до начала исследования и любых процедур исследования).

По мнению исследователя, пациенты должны быть готовы и способны соблюдать запланированные посещения, план лечения, лабораторные исследования и другие

установленные процедуры исследования.

Критерий исключения

1. Пациенты с активной инфекцией гепатита В (определяется по наличию поверхностного антигена гепатита В [HBsAg]) или наличию ДНК вируса гепатита В), инфекцией гепатита С (определяется по наличию антител к вирусу гепатита С [HCV] и положительной РНК HCV) или инфекция вируса иммунодефицита человека (HIV) с измеримой вирусной нагрузкой.
2. Пациенты с активной инфекцией, требующие внутривенного введения антибиотиков, или другие неконтролируемые интеркуррентные заболевания, требующие госпитализации. Допускаются легкие инфекции (например, инфекции пародонта или инфекции мочевыводящих путей), которые можно лечить пероральными антибиотиками краткосрочного действия.
3. Пациенты с любыми из следующих проблем или нарушений сердечной деятельности:
 - a. Серьезные сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, такие как нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, в течение последних 6 месяцев до начала терапии.
 - b. Клинически значимое заболевание сердца, включая сердечную недостаточность II класса или более высокой степени по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.
 - c. Фракция выброса левого желудочка <50% в анамнезе в течение предыдущих 12 месяцев.
 - d. Средний скорректированный интервал QT в покое >470 мс, полученный на основе трех электрокардиограмм (ЭКГ) с использованием предоставленного аппарата ЭКГ.
 - e. Любые клинически значимые нарушения ритма, проводимости или морфологии ЭКГ покоя (например, блокада сердца третьей степени, блокада сердца II типа по Мобитцу, желудочковые аритмии, неконтролируемая фибрилляция предсердий)
4. Пациенты, принимавшие участие в интервенционном клиническом исследовании в течение последних 4 недель ИЛИ, если применимо, имеющие период полувыведения в пределах 5-кратного периода полувыведения IP, в зависимости от того, что меньше, до визита C1D1 (или C0D1 в обязательном дополнительном исследовании FE/ПК).
5. Получали лучевую терапию или протонную терапию с ограниченным полем облучения для паллиативного лечения в течение 1 недели после начала исследуемого лечения или облучение более 30% костного мозга или с широким полем облучения, и то, и другое в течение 4 недель после начала исследуемого лечения.
6. Пациенты, у которых в течение предыдущих 3 лет был диагностирован другое инвазивное злокачественное новообразование, кроме немеланоматозного рака кожи, подвергавшегося радикальному лечению, поверхностной уротелиальной карциномы, рака шейки матки in situ или любого другого злокачественного новообразования, подвергаемого радикальному лечению, которое, как ожидается, не потребует лечения в случае рецидива во время курса исследования.
7. Пациенты с опухолями, содержащими известные активирующие мутации в BRAF V600X, RPTN11 (SHP2), MEK или RAS Q61.
8. Пациенты с известными первичными опухолями центральной нервной системы (ЦНС).
9. Пациенты с известными активными метастазами в ЦНС и/или карциноматозным менингитом. Пациенты с ранее излеченными метастазами в головной мозг могут участвовать при условии, что они стабильны (без признаков прогрессирования по данным визуализации в течение как минимум 4 недель до первой дозы IP и какие-либо неврологические симптомы вернулись к исходному уровню), не имеют признаков новых или увеличения метастазов в головной мозг и не принимают стероиды и/или противосудорожные препараты в течение как минимум 7 дней до начала введения IP. Это исключение не включает карциноматозный менингит, который исключается независимо от клинической стабильности.
10. Пациенты, перенесшие серьезную операцию в течение 4 недель до включения в

исследование.

Примечание. Сюда не входят пациенты, перенесшие такие процедуры, как установка периферически введенного центрального катетера, торакоцентез, парацентез, биопсия или дренирование абсцесса.

11. Пациенты, ранее получавшие ингибитор SHP2 (например, TNO-155, RMC-4630, RLY-1971).

Примечание: предыдущее лечение ингибитором KRAS^{G12C} не является критерием исключения.

12. Пациенты, которые получали сильные или умеренные индукторы или ингибиторы цитохрома P450 (CYP) 3A4 или индукторы или ингибиторы P-гликопротеина (P-gp) (включая растительные добавки) в течение 14 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) C1D1 (или C0D1 в необязательном дополнительном исследовании FE/ПК) (см. список в Приложении 3).0

13. Пациенты, которые принимают лекарства, которые являются известными субстратами P-gp, белка резистентности рака молочной железы (BCRP), белка множественной лекарственной устойчивости и выведения токсинов (MATE) 1 или MATE 2-K, если не прекращено за 7 дней до C1D1 (или C0D1 в необязательном дополнительном исследовании FE/ПК) и в течение проведения исследования (см. перечни, представленные в Приложении 3 и Приложении 4).00

14. Пациенты с любым заболеванием или терапией, которые, по мнению исследователя, могут представлять риск для пациента, препятствовать участию или сотрудничеству или могут затруднить возможность интерпретации данных исследования, в том числе если ожидается, что основное заболевание будет прогрессировать так, что маловероятно, что пациент пройдет хотя бы 3 цикла лечения по 28 дней каждый.

15. Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее 12 недель после начала введения IP по заключению исследователя.

16. Пациенты с невозможностью глотать пероральные препараты (капсулы, таблетки) без разжевывания, разламывания, раздавливания, вскрытия или иного изменения лекарственной формы препарата.

17. Пациенты с желудочно-кишечными заболеваниями, которые, по мнению исследователя, препятствовали бы абсорбции соединения (10b), которое является пероральным агентом (например, после гастрэктомии, при синдроме короткой кишки, неконтролируемой болезни Крона, целиакии с атрофией ворсинок или хроническом гастрите).

18. Пациенты, находящиеся на диализе.

19. Пациентки женского пола, которые беременны, планируют забеременеть или кормят грудью.

20. Пациенты с известной непереносимостью/гиперчувствительностью к соединению (10b) или его вспомогательным веществам.

21. Только когорты влияния приёма пищи (FE) дополнительного исследования: пациенты, диета которых, по мнению исследователя, несовместима с диетой во время исследования.

22. Только когорты влияния приёма пищи (FE) дополнительного исследования: пациенты с непереносимостью лактозы.

Дизайн исследования

Обзор: Это исследование представляет собой открытое, последовательное когортное, нерандомизированное исследование фазы 1/1b, впервые проводимое на человеке. Исследование состоит из 3 частей: Фаза 1 «Повышение дозы», Фаза 1b «Расширение когорты установленной дозы» и необязательное дополнительное исследование FE/ПК, последнее из которых будет проводиться только в отдельных центрах.

Общий дизайн исследования изображен на фиг. 8. Сначала будет происходить набор в часть исследования по увеличению дозы, за которым последует одновременное и независимое участие в части расширения установленной дозы и необязательном

дополнительном исследовании FE/ПК.

У пациентов, участвующих в повышении дозы и необязательном дополнительном исследовании FE/ПК, будут наблюдаться распространенные или метастатические солидные опухоли с изменениями пути MAPK (за исключением BRAF V600X). Пациенты, которые будут отобраны в исследование расширения установленной дозы, будут распределены по различным когортам исследования (группы A, B, C или D) следующим образом:

- Когорта A: пациенты с распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с мутацией KRAS^{G12C} (НМРЛ).
- Когорта B: пациенты с распространенной или метастатической солидной опухолью с мутацией KRAS^{G12C}, отличной от НМРЛ.
- Когорта C: пациенты с распространенной или метастатической солидной опухолью LOF NF1.
- Когорта D: пациенты с распространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией EGFR, у которых прогрессирование заболевания наблюдалось на фоне стандартной терапии TKI EGFR.

Фиг. 9-11 демонстрируют примеры дизайнов исследования повышения дозы [фиг. 9], исследования расширения когорты установленной дозы [фиг. 10] и необязательного дополнительного исследования FE/ПК [фиг. 11]. Фиг. 14 демонстрирует пример дизайна исследования, включающий периоды повышения дозы и расширение когорты установленной дозы. Каждый из этих разделов может состоять из 30-дневного периода проверки; периода лечения, состоящий из последовательных циклов лечения; периода наблюдения после лечения в течение 28 дней после приема пациентом последней дозы Соединения (10b); и долгосрочного периода наблюдения до 3 лет. Важно отметить, что после скрининга пациенты в дополнительном исследовании FE/ПК будут находиться в дополнительном исследовании до 10 дней (цикл 0), в зависимости от когорты, до C1D1.

Прием дозы будет продолжаться в течение 2 лет, если только пациент не прекратит прием IP или не будет исключен из исследования. Последующий визит после завершения лечения (EOT) будет проведен через 28 дней после приема последней дозы пациентом, если не произойдет одно из следующих событий: смерть, прекращение наблюдения или отзыв согласия. Долгосрочное наблюдение (с телефонным контактом каждые 3 месяца) будет продолжаться до 3 лет, если пациент не будет исключен из исследования.

Основной график оценок для трех частей исследования (повышение дозы, расширение когорты установленной дозы, дополнительное исследование FE/ПК) представлен в таблице 3. Дополнительные оценки для необязательного дополнительного исследования FE/ПК представлены в таблице 4 (группа FE) и таблице 5 (группы FE 1 и 2).

Фаза 1. Повышение дозы.

Во время части исследования, связанной с повышением дозы, Повышение дозы будет соответствовать схеме байесовского оптимального интервала (BOIN). Для соединения (10b) запланировано примерно 6 уровней доз в диапазоне от 80 мг до 700 мг. Схема будет включать ускоренное титрование с использованием размера когорты 1 для когорты 1 при условии, что в когорте 1 не будет наблюдаться нежелательное явление (AE) ≥ 2 степени. Если в когорте одного пациента (группа 1) наблюдается AE ≥ 2 степени тяжести, к этому уровню дозы будут добавлены 2 дополнительных пациента. После этого в каждую из когорт со 2 по 6 будут включены по 3–5 пациентов, чтобы 3 пациента соответствовали критериям для периода оценки DLT (т.е. 75% суточных доз, принимаемых в течение цикла 1) в каждой группе. Пациенты, которые не завершили 21 день приема IP в цикле 1, будут заменены, за исключением пациентов, которые прекратили лечение из-за DLT. В любой момент могут быть включены дополнительные пациенты, если это необходимо для оценки безопасности или если SRC сочтет это необходимым.

Планируемые уровни доз для повышения дозы обозначены следующим образом:

Уровень дозы/группа	Размер когорты (N) a	Соед. (10b) (Планируемая доза) b
---------------------	----------------------	----------------------------------

1	1	80 мг QD
2	3-5	150 мг QD
3	3-5	250 мг QD
4	3-5	400 мг QD
5	3-5	550 мг QD
6*	3-5	700 мг QD
6#	3-6	450 мг QD

Сокращения: QD=один раз в сутки.

*Когорта 6, соответствующая дизайну исследования, показанному на фиг. 9.

#Когорта 6, соответствующая дизайну исследования, показанному на фиг. 14.

a Размер когорты предполагает ускоренное титрование на первом уровне дозы; В данной когорте дозу могут получать до 6 субъектов.

b Повышение дозы, альтернативные уровни дозы или дополнительный уровень дозы (например, седьмая когорта) и/или альтернативные схемы дозирования будут осуществляться после рассмотрения всей совокупности данных о безопасности Комитетом по проверке безопасности (SRC) и после того, как SRC одобрит или даст рекомендации относительно следующей дозовой когорты.

Примечание. Повышение дозы у одного и того же пациента до следующей дозы, одобренной SRC, может быть разрешено после завершения ≥ 2 циклов для пациентов, у которых не наблюдалось токсичности 3-й степени или выше во время предыдущего цикла лечения.

В каждой дозовой когорте пациентов будут контролировать на предмет дозolimитирующей токсичности (DLT) в течение первого цикла лечения.

Для каждого уровня дозы на стадии повышения дозы SRC будет оценивать безопасность (включая DLT) и доступные фармакокинетические и фармакодинамические данные в конце периода оценки DLT (т.е. первых 28 дней лечения [Цикл 1]). SRC будет принимать решения о дозировании и повышении в соответствии с правилами повышения и снижения дизайна BOIN, используя целевой уровень токсичности 27% с порогами повышения и снижения 21,3% и 32,2%, соответственно. Альтернативные уровни доз или дополнительный уровень дозы (например, седьмая когорта) и/или альтернативные схемы дозирования могут быть возможны после рассмотрения всей совокупности данных SRC. Кроме того, в любой момент в когорту могут быть включены дополнительные пациенты, если это необходимо для оценки безопасности или по требованию SRC. RP2D будет выбран после того, как будет достигнуто примерно 21 пациент или число пациентов, получающих однократную дозу, достигнет 12.

Фаза 1b Расширение когорты установленной дозы

Включение в четыре когорты расширения установленной дозы (см. фиг. 10 и 14) будут происходить одновременно и независимо друг от друга. В каждую когорту планируется включить до 20 пациентов. Пациенты будут получать лечение в соответствии с RP2D, установленным в разделе «Повышение дозы». Доза может быть скорректирована на основании решения SRC после анализа всей совокупности данных.

Для каждой когорты расширения установленной дозы будет использоваться двухэтапная схема Саймона для оценки предварительной противоопухолевой активности. На первой стадии в когорту наберут 10 пациентов. Если у первых 10 пациентов, включенных в когорту в дозе, определенной SRC, не наблюдается ответа, когорта будет распущена. Если у первых 10 пациентов наблюдается хотя бы 1 ответ, в когорту будут включены еще 10 пациентов. Если истинный уровень ответа составляет $\geq 30\%$, вероятность отсутствия ответа у первых 10 пациентов в этом дизайне составляет $< 2,8\%$. Истинный уровень ответов 30% имеет статистическую мощность 76%, что позволяет исключить более низкий уровень бездействия в 10% с односторонней ошибкой типа I = 5%. Пациенты с заболеванием и молекулярными изменениями, указанные как подходящие для исследования расширения установленной дозы и получающие лечение в рамках RP2D

либо в части повышения дозы, либо в дополнительном исследовании FE/ПК, могут быть включены в двухэтапное исследование Саймона по усмотрению спонсора.

Дополнительное исследование влияния приёма пищи (FE) и РК

Может быть выполнено необязательное дополнительное исследование FE/ПК. Регистрация в дополнительном исследовании FE/ПК будет происходить одновременно и независимо от расширения дозы. Дополнительное исследование FE/ПК будет включать до 3 когорт. Первая когорта (группа FE) будет включать 68 пациентов, получавших дозу на один уровень ниже, чем доза RP2D при повышении дозы. Две дополнительные группы (РК-когорта 1 и РК-когорта 2) могут быть зачислены по усмотрению спонсора. В РК-когорту 1 и РК-когорту 2 войдет по 6-8 пациентов в каждую. Пациенты в РК-когорте 1 будут получать лечение в дозе RP2D с повышением дозы; Пациенты в РК-когорте 2 будут получать лечение дозами на два уровня ниже, чем доза RP2D при повышении дозы.

Пациенты, включенные в FE-когорту дополнительного исследования, сначала будут следовать оценкам, указанным в таблице 4 (скрининг и Цикл 0), а затем перейдут к таблице 3 (начиная с C1D1 расширения установленной дозы). Пациенты, включенные в РК-когорты дополнительного исследования, сначала будут следовать оценкам, указанным в таблице 5 (скрининг и Цикл 0), а затем перейдут к таблице 3 (начиная с C1D1 расширение когорты установленной дозы).

Во время цикла 0 дополнительного исследования FE/ПК пациентам в когорте FE будут давать однократную дозу соединения (10b) после ночного голодания с последующей оценкой безопасности, РК и фармакодинамической оценки. После 7-дневного вымывания (с момента введения дозы) пациентам будут давать однократную дозу Соединения (10b) после завтрака с высоким содержанием жиров/высоким содержанием калорий с последующей оценкой безопасности, РК и фармакодинамических показателей. После 3-дневного вымывания пациенты продолжат лечение на уровне RP2D, установленном в разделе «Повышение дозы» (начиная с C1D1) или измененном на основании решения SRC после анализа всей совокупности данных.

Пациентам в РК-когортах будут давать однократную дозу соединения (10b) после ночного голодания с последующей оценкой безопасности, РК и фармакодинамической оценки. После 7-дневного вымывания (с момента введения дозы) пациенты продолжат лечение по RP2D, установленному в разделе «Эскалация дозы» (начиная с C1D1) или измененному на основании решения SRC после анализа всей совокупности данных.

Тестируемый продукт, доза и способ применения: начиная с C1D1, IP (Соединение (10b)) будет приниматься один раз в сутки (QD) в каждом 28-дневном цикле лечения; его будут принимать в виде пероральных капсул по 10, 50 и/или 100 мг. Дозирование в цикле 0 дополнительного исследования FE/ПК описано выше.

Сравнительная терапия, доза и способ применения: нет.

Критерии оценки:

Конечные точки:

Первичные конечные точки

Частота и тяжесть АЕ, возникших во время лечения (TEAE), серьезных АЕ (SAE) и DLT

Вторичные конечные точки

- Отклонения в клинических лабораторных параметрах, показателях жизненно важных функций и ЭКГ.

- Противоопухолевая активность, оцениваемая по частоте объективного ответа (ORR, частота полного ответа + частота частичного ответа), продолжительности ответа (DOR) и выживаемости без прогрессирования (PFS).

- РК-параметры соединения (10b) в плазме (включая, помимо прочего: AUC, C_{max}, T_{max}, расчетный период полувыведения) из данных зависимости концентрации в плазме от времени натощак и после еды.

- Фармакодинамические параметры

Исследовательские конечные точки

- Биомаркеры, которые коррелируют с ответом на соединение (10b)
- Параметры выделения соединения (10b) с мочой

Статистические соображения: Для анализа данных будет использоваться описательная статистика. Сводная статистика для непрерывных переменных будет включать среднее значение, стандартное отклонение, медиану и диапазон (минимум/максимум); категориальные переменные будут представлены в виде частотности и процентов.

Фармакокинетические параметры будут определяться на основе индивидуальных профилей концентрации и времени в плазме с использованием некомпартментных способов. Для всех частей исследования АЕ будут кодироваться с использованием Медицинского словаря терминологии регулятивной деятельности по предпочтительному термину и классу системных органов. Максимальная тяжесть и частота будут суммированы. АЕ, возникшие при лечении, будут сведены в таблицу по степени тяжести и взаимосвязи с IP. Кроме того, будут перечислены и обобщены TEAE, приводящие к окончательному прекращению приема IP, а также к смерти или прекращению участия в исследовании. Данные об эффективности (например, ORR) будут суммированы с использованием описательной статистики и представлены по уровню дозы для части исследования, связанной с повышением дозы, и по типу заболевания для части исследования, связанной с повышением дозы. Конечные точки времени до события (например, PFS) будут суммироваться по типу опухоли для части исследования, связанной с повышением дозы, с использованием оценок метода Каплана-Мейера, когда это необходимо. Никакого официального промежуточного анализа не планируется.

Первичный анализ будет проводиться после того, как последний пациент в исследовании расширение когорты установленной дозы завершит либо 6 циклов приема IP, либо прекратит прием IP, либо будет исключен из исследования.

Таблица 3. Примерный график проведения оценочных исследований

	Тест aa	Цикл 1ee				Цикл 2		Последующие циклы ODD (например, 3, 5)	Последующие ЧЕТНЫЕ циклы (например, 4, 6)	Досрочное прекращение (ET)	Последующий наблюдение после EOT	Долгосрочное наблюдение
		1w	2	8	15	1v,cc	15					
День исследования	от -30 до -1	1w	2	8	15	1v,cc	15	1v,cc	1v,cc	(n/a)	LD +28	Каждые 3 месяца
± дней допустимо	0	0	0	±3	±3	±3x	±3	±3	±3	(n/a)	±3	NA
Дозирование												
Введение IP		X	X	X	X	X	X	X	X			
Оценка заболевания												
Повторное сканирование (КТ, МРТ или ПЭТ-КТ)у	X							X (±7 д)			X (±7 d)ff	
Соответствующие опухолевые маркеры	X							X			X	
Период оценки DLT (только повышение дозы)												
См. определение DLT ниже.		X-----X										
Процедуры исследования и осмотр aa												
Оценка приемлемости и информированное согласие j	X	Xj										
Демография k	X											
История болезни l	X	Xh										
ЭКГ в 12 отведениях (три повтора) (QTcF)												
Повышение дозы/расширение когорты установленной дозы	X	Xf	Xb			Xf		Xa		X	X	
Расширение когорты установленной дозы после цикла 0 дополнительного исследования FE/ПК						Xf		Xa		X	X	
MUGA/ECHO	X					Xbb		Xbb		Xbb	Xbb	
Физический осмотр, n	X	Xh		X		X		X	X	X	X	
Статус эффективности ECOG	X	Xi				X		X	X	X	X	
Показатели жизненно важных функций	X	Xa	Xb	Xa		Xa		Xa	Xa	X	X	

	Тест аа	Цикл 1ee				Цикл 2		Последующие циклы ODD (например, 3, 5)	Последующие ЧЕТНЫЕ циклы (например, 4, 6)	Досрочное прекращение (ЕТ)	Последующий наблюдение после ЕОТ	Долгосрочное наблюдение
		1w	2	8	15	1v,cc	15					
День исследования	от -30 до -1	1w	2	8	15	1v,cc	15	1v,cc	1v,cc	(n/a)	LD +28	Каждые 3 месяца
± дней допустимо	0	0	0	±3	±3	±3x	±3	±3	±3	(n/a)	±3	NA
Предыдущие/сопутствующие лекарства	Задokumentируйте любые лекарства или вакцины, которые пациент получает на момент подписания ICF и/или в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) после приема первой дозы IP. Документируйте сопутствующие лекарства, принимаемые с момента подписания ICF до 28 дней после последней дозы IP или даты принятия решения о окончательном прекращении исследуемого лечения.										Документировать последующее противоопухолевое лечение	
АЕ о	Документируйте АЕ от первой дозы IP в течение как минимум 28 дней после последней дозы IP или даты принятия решения о окончательном прекращении исследуемого лечения. Информация о АЕ может быть собрана во время посещений исследования или по телефону.											
Выживание												Xgg
Лабораторные оценки аа												
FSHr	X											
Тест на беременность	X					Xa		Xa		X	X	
HIV, HBV и HCV	X											
Общий анализ крови r	X	Xa, aa	Xb	Xa	Xa	Xa	Xa	Xa	Xa	X	X	
Химия s	X	Xa, aa	Xb	Xa	Xa	Xa	Xa	Xa	Xa	X	X	
Коагуляция (АПТВ, ПВ, МНО)												
Повышение дозы/расширение когорты установленной дозы	X	Xc, aa	Xb			Xc		Xa	Xa	X	X	
Расширение когорты установленной дозы после цикла 0 дополнительного исследования FE/ПК						Xc		Xa	Xa	X	X	
Анализ мочи (сбор разовой мочи)	X	Xa, aa				Xa		Xa	Xa	X	X	
Научные исследования (фармакодинамика/ПК)												
ПК – Образцы крови												
Повышение дозы/расширение когорты установленной дозы ee	X	Xd	Xb	Xa	Xa	Xd		Xg	Xg			

	Тест aa	Цикл 1ee				Цикл 2		Последующие циклы ODD (например, 3, 5)	Последующие ЧЕТНЫЕ циклы (например, 4, 6)	Досрочное прекращение (ET)	Последующий наблюдение после EOT	Долгосрочное наблюдение
		1w	2	8	15	1v,cc	15					
День исследования	от -30 до -1	1w	2	8	15	1v,cc	15	1v,cc	1v,cc	(n/a)	LD +28	Каждые 3 месяца
± дней допустимо	0	0	0	±3	±3	±3x	±3	±3	±3	(n/a)	±3	NA
Расширение когорты установленной дозы после цикла 0 дополнительного исследования FE/ПК		Xa		Xa	Xa	Xd		Xg	Xg			
Фармакодинамический биомаркер – образцы крови/РВМС												
Повышение дозы/расширение когорты установленной дозы		Xf	Xa			Xf		Xg	Xg		X	
Расширение когорты установленной дозы после цикла 0 дополнительного исследования FE/ПК						Xf		Xg	Xg		X	
Циркулирующие в кровотоке опухолевые маркеры t	X					X		X	X		X	
Свежеполученная биопсия опухоли	Xdd					Xe, dd					X e, dd	

Аббревиатуры и сноски к таблице 3

Сокращения: АЕ = нежелательное явление; ALT/SGPT = аланинаминотрансфераза/сывороточная глутамин-пировиноградная трансаминаза; АЧТВ = активированное частичное тромбопластиновое время; AST/SGOT = аспаратаминотрансфераза/сывороточная глутамин-щавелевоуксусная трансаминаза; СА125 = раковый антиген 125; СЕА = карциноэмбриональный антиген; cfDNA = циркулирующая свободная дезоксирибонуклеиновая кислота; СРК = креатинфосфокиназа; CR = полный(ые) ответ(ы); КТ = компьютерная томография; DLT = дозолимитирующая токсичность; ЭКГ = электрокардиограмма; ЭХО = эхокардиограмма; ECOG = Восточная кооперативная онкологическая группа; EOT = завершение лечения; ET=Досрочное прекращение; FE = влияние приёма пищи; FSH = фолликулостимулирующий гормон; HBV = вирус гепатита В; HCV = вирус гепатита С; HIV = вирус иммунодефицита человека; ICF = форма информированного согласия; МНО = международное нормализованное отношение; IP = исследуемый продукт; LD = последняя доза; МРТ = магнитно-резонансная томография; MUGA = многопроекционное радиоизотопное сканирование; NA = неприменимо; РВМС = мононуклеарные клетки периферической крови; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; РК = фармакокинетика; PR = частичный ответ; PSA = простатический специфический антиген; ПВ = протромбиновое время; QTcF=интервал QT с корректировкой Фридеричия; SAE = серьезное неблагоприятное явление; SRC = комитет по проверке безопасности.

a. Образец, собранный до введения дозы.

b. Образец, собранный до введения дозы, т.е. приблизительно 24 ч (± 3 часа) после введения IP предыдущего дня.

c. Образец, собранный до введения дозы и через 4 часа (все моменты времени ± 15 минут) после введения IP. См. сноску aa для дополнительного тайминга оценки образцов, собранных до введения дозы.

d. Образец, собранный до введения дозы, через 0,5 (± 5 мин), 1, 2, 4 и 6 часов (все моменты времени ± 15 мин, если не указано иное) после введения IP.

e. Образец, собранный после введения дозы, через 2–6 часов после введения IP в цикле 2, день 1 (± 7 дней в зависимости от наличия расписания в центре) и во время контрольного визита после EOT (± 7 дней).

f. Образец, собранный до введения дозы, через 2 и 4 часа (все моменты времени ± 15 минут) после введения IP.

g. Образец, собранный до введения дозы, и через 2 часа (все моменты времени ± 15 минут) после введения IP.

h. Анамнез и медицинский осмотр должны быть подтверждены и обновлены с учетом любых результатов, которые могли возникнуть до приема первой дозы C1D1.

i. Если это не было сделано в предыдущие 7 дней.

j. Пригодность должна быть подтверждена перед введением дозы.

k. В том числе год рождения, пол, рост, раса, этническая принадлежность.

l. Включая соответствующий анамнез, текущее состояние здоровья, онкологический анамнез (например, диагноз, степень онкологического заболевания, предыдущая противоопухолевая терапия), радиационный анамнез.

m. Полный медицинский осмотр проводится во время скрининга и EOT/ET; сокращенное обследование (например, определение симптомов по решению исследователя), которое должно проводиться при других посещениях; включает массу как для полного, так и для сокращенного обследования.

n. Неблагоприятные явления в истории болезни будут собираться во время осмотра врача.

o. Серьезные АЕ следует собирать с момента информированного согласия. Смерть исключительно вследствие прогрессирования заболевания не следует регистрировать как SAE, но, как и все случаи смерти, она должна быть отражена на соответствующей странице CRF.

p. Женщины, которые не являются хирургически стерильными для подтверждения постменопаузального состояния.

q. Женщины, которые не являются хирургически стерильными или имеют подтвержденный постменопаузальный период; анализ сыворотки во все моменты времени.

r. Общий анализ крови, лейкоцитарная формула, тромбоциты.

s. Глюкоза, общий белок, альбумин, электролиты [натрий, калий, хлорид, общий CO₂], кальций, фосфор, магний, мочевиная кислота, билирубин (общий, прямой), ALT/SGPT, AST/SGOT, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевиная азот, СРК, холестерин, лактатдегидрогеназа [примечание: анализы должны быть проведены натощак для скрининговых анализов и натощак для всех анализов перед введением дозы].

t. Например, cfDNA.

u. IP будет вводиться один раз в сутки в течение 28-дневного цикла и аналогичным образом во всех циклах, если не будет реализован альтернативный график дозирования на основе обзора SRC. IP следует принимать после ночного голодания продолжительностью не менее 8 часов, а затем после приема дозы следует 2-часовое голодание.

v. Если прерывание приема дозы происходит в конце цикла и прием IP не

возобновляется до первого дня следующего цикла, первым днем следующего цикла будет день возобновления приема IP. Если прием IP прерывается на 15 дней подряд, пациенту следует прекратить прием IP навсегда.

w. Визит C1D1 должен состояться в понедельник, вторник, среду или четверг.

x. Чтобы претендовать на период оценки DLT, пациенты должны принять 21 дозу в течение 28-дневного периода оценки.

y. Повторное сканирование (КТ, МРТ или ПЭТ-КТ) будет проводиться каждые 2 цикла (т.е. каждые 8 недель). Подтверждающие снимки также будут получены как минимум через 4 недели после первоначального документирования объективного ответа (т.е. PR или CR). Тип полученного сканирования определяется исследователем в зависимости от заболевания. Однако тот же способ следует использовать на протяжении всего исследования. Окно (C3D1 ± 7 дней и последующие циклы ± 7 дней) предусматривает проведение оценок сканограмм заболевания. Все сканограммы будут считываться локально.

z. Соответствующие опухолевые маркеры (например, CA125, PSA, CEA) будут оцениваться один раз каждые 2 цикла после завершения первых 2 циклов, следуя тому же графику, что и при повторном сканировании, в зависимости от ситуации.

aa. Оценка общего анализа крови, биохимии, коагуляции и анализа мочи перед введением дозы может быть проведена в пределах 2 дней до запланированного визита. Если скрининговые оценки проводятся в течение 48 часов до C1D1, эти результаты можно использовать в качестве исходных (оценки перед введением дозы) без необходимости повторной оценки.

bb. Окно (± 3 дня) предусматривает каждую оценку MUGA/ECHO, начиная с цикла 2.

cc. Если пациент не будет продолжать следующий цикл (т.е. не продолжит участвовать в исследовании), ему все равно следует пройти все процедуры визита в первый день, за исключением образцов 2-часовой РК и фармакодинамики.

dd. По возможности, у всех пациентов, включенных в исследование, следует собрать биопсию свежей опухоли (скрининг, цикл 2, день 1 [± 7 дней] и контрольный визит после окончания лечения [± 7 дней]). Если биопсия свежей опухоли во время скрининга невозможна, можно использовать архивные биопсии опухоли, собранные в течение 1 года после включения в исследование. Пациенты могут быть включены в исследование, даже если биопсия опухоли не может быть получена по усмотрению медицинского наблюдателя и после консультации с исследователем. Включение в исследование пациентов, у которых не будет проводиться сбор биопсии опухоли, будет

осуществляться в индивидуальном порядке медицинским наблюдателем. Подробную информацию о сборе и обращении с образцами опухолевой ткани см. «Руководство по лабораторным образцам».

ее. Пациенты, которым проводится повышение дозы внутри пациента, будут проходить оценку по графику цикла 1 во время первого цикла с новым уровнем дозы, но без отбора образцов для РК.

ff. Если не завершено в течение 4 недель после контрольного визита после ЕОТ.

gg. Помимо данных о выживаемости, долгосрочное наблюдение будет включать сбор данных о реакции на заболевание и вторичных злокачественных новообразованиях.

Таблица 4. Примерный график оценок для необязательного дополнительного исследования FE/ПК: когорта FE

Цикл	Тест	Обработка																						Цикл 0, день 11 (-1 д/+3 д)
		0																						
День	от -30 до -1	1								2	3	4	8								9	10		
Часы (относительно дозирования)b		0	0,5	1	2	3	4	6	8	24	48	72	0	0,5	1	2	3	4	6	8	24	48		
Дозирование																								
Введение IP b		Xt											Xu											
Оценка заболевания																								
Проведение повторных исследований (КТ, МРТ или ПЭТ-КТ)	X																							
Соответствующий опухолевый маркер (например, CA125, PSA, CEA)	X																							
Процедуры исследования и осмотра																								
Оценка приемлемости и информированное согласиеf	X	Xf																						
Демография	X																							
История болезни h	X	Xk																						
ЭКГ в 12 отведениях (три повтора) (QTcF)	X	Xg		X		X						Xr			X		X							
MUGA/ECHO	X																							
Физический осмотр,j	X	Xk,r																						
Статус эффективности ECOG	X	Xd,r																						
Показатели жизненно важных функций	X	Xg																						
Предыдущие/сопутствующие лекарства		Задокументируйте любые лекарства или вакцины, которые пациент получает на момент подписания ICF и/или в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) после приема первой дозы IP. Документируйте сопутствующие лекарства, принимаемые с момента подписания ICF до 28 дней после последней дозы IP или даты принятия решения о окончательном прекращении исследуемого лечения.																						
AEsl		Документируйте АЕ от первой дозы IP в течение как минимум 28 дней после последней дозы IP или даты принятия решения о окончательном прекращении исследуемого лечения. Информацию о АЕ можно получить во время посещений																						

Перейдите к циклу 1, день 1 Расширения установленной дозы a

Аббревиатуры и сноски для таблицы 4.

Сокращения: АЕ = нежелательное явление; ALT/SGPT = аланинаминотрансфераза/сывороточная глутамин-пировиноградная трансаминаза; АЧТВ = активированное частичное тромбопластиновое время; AST/SGOT = аспаратаминотрансфераза/сывороточная глутамин-щавелевоуксусная трансаминаза; СА125 = раковый антиген 125; СЕА = карциноэмбриональный антиген; cfDNA = циркулирующая свободная дезоксирибонуклеиновая кислота; СРК = креатинфосфокиназа; КТ = компьютерная томография; ЭКГ = электрокардиограмма; ЭХО = эхокардиограмма; ECOG = Восточная кооперативная онкологическая группа; EOT = завершение лечения; ET=Досрочное прекращение; FSH = фолликулостимулирующий гормон; HBV = вирус гепатита В; HCV = вирус гепатита С; HIV = вирус иммунодефицита человека; ICF = форма информированного согласия; МНО = международное нормализованное отношение; IP = исследуемый продукт; LD = последняя доза; МРТ = магнитно-резонансная томография; MUGA = многопроекционное радиоизотопное сканирование; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; РК = фармакокинетика; PSA = простатический специфический антиген; ПВ = протромбиновое время; QTcF=интервал QT с корректировкой Фридеричия

а. Обратитесь к таблице 3 для получения информации об оценках и продолжении исследования по увеличению дозы. Окно для начала введения дозы C1D1 в RP2D: LD + от 2 до 5 дней (2 дня вымывания + вплоть до 3 дополнительных дней).

б. При C0D1 пациентам будут вводить Соединение (10b) натощак (без еды минимум за 8 часов до введения дозы и 2 часа после введения дозы). При C0D8 пациентам будут вводить Соединение (10b) после приема пищи с высоким содержанием жиров/высоким содержанием калорий. Во время расширения установленной дозы (т.е. начиная с C1D1) Соединение (10b) вводят натощак.

с. Мочу для оценки почечной экскреции следует собирать через 0–8 часов после дозы, через 8–24 часа после дозы, через 24–48 часов после дозы и через 48–72 часа после дозы.

д. Если это не было сделано в предыдущие 7 дней.

е. Если это возможно, биопсию свежей опухоли следует собрать у всех пациентов, включенных в исследование. Если биопсия свежей опухоли во время скрининга невозможна, можно использовать архивные биопсии опухоли, собранные в течение 1 года после включения в исследование. Пациенты могут быть включены в исследование, даже если биопсия опухоли не может быть получена по усмотрению медицинского наблюдателя и после консультации с исследователем. Включение в исследование

пациентов, у которых не будет проводиться сбор биопсии опухоли, будет осуществляться в индивидуальном порядке медицинским наблюдателем. Подробную информацию о сборе и обращении с образцами опухолевой ткани см. «Руководство по лабораторным образцам».

f. Включая соответствующий анамнез, текущее состояние здоровья, онкологический анамнез (например, диагноз, степень онкологического заболевания, предыдущая противоопухолевая терапия), радиационный анамнез.

g. Включая дату рождения, пол, рост, расу, этническую принадлежность.

h. Включая онкологический анамнез, радиационный анамнез.

i. Полный медицинский осмотр проводится во время скрининга и EOT/ET; сокращенное обследование (например, определение симптомов по решению исследователя), которое должно проводиться при других посещениях; включает массу как для полного, так и для сокращенного обследования.

j. Неблагоприятные явления в истории болезни будут собираться во время осмотра врача.

k. Анамнез и медицинский осмотр должны быть подтверждены и обновлены с учетом любых результатов, которые могли возникнуть до приема первой дозы COD1.

l. Серьезные АЕ следует собирать с момента информированного согласия. Смерть исключительно вследствие прогрессирования заболевания не следует регистрировать как SAE, но, как и все случаи смерти, она должна быть отражена на соответствующей странице CRF.

m. Женщины, которые не являются хирургически стерильными для подтверждения постменопаузального состояния.

n. Женщины, которые не являются хирургически стерильными или имеют подтвержденный постменопаузальный период; анализ сыворотки во все моменты времени.

o. Общий анализ крови, лейкоцитарная формула, тромбоциты.

p. Глюкоза, общий белок, альбумин, электролиты [натрий, калий, хлорид, общий CO₂], кальций, фосфор, магний, мочевиная кислота, билирубин (общий, прямой), ALT/SGPT, AST/SGOT, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевиная азот, СРК, холестерин, лактатдегидрогеназа [Примечание: анализы должны быть проведены натощак для скрининговых анализов и натощак для всех анализов перед введением дозы].

q. Например, cfDNA.

r. Образец, собранный до введения дозы.

s. Образец до введения дозы собирали приблизительно через 24 часа (± 3 часа)

после введения IP предыдущего дня.

t. Пациентам будут вводить Соединение (10b) натощак (без еды минимум за 8 часов до введения дозы и в течение 2 часов после введения дозы).

u. Пациентам будут вводить Соединение (10b) после приема пищи с высоким содержанием жиров/высоким содержанием калорий.

v. Оценка общего анализа крови, биохимии, коагуляции и анализа мочи перед введением дозы может быть проведена в пределах 2 дней до запланированного визита. Если скрининговые оценки проводятся в течение 48 часов до COD1, эти результаты можно использовать в качестве исходных (оценки перед введением дозы) без необходимости повторной оценки.

w. Образец, собранный до введения дозы и через 4 часа (все моменты времени ± 15 минут) после введения IP. См. сноску v, где указаны дополнительные сроки оценки перед введением дозы.

x. Временные окна для отбора проб после введения дозы (если применимо): 0,5 часа (± 5 минут); временные интервалы от 1 часа до 8 часов (± 15 минут); Временные интервалы от 24 до 72 часов (± 3 часа).

Таблица 5: Примерный график оценок для необязательного дополнительного исследования FE/ПК: ПК-когорты 1 и 2

Цикл	Тест	Обработка														Цикл 0, День 8 (-1 д/+3 д)
		0														
День	от -30 до -1	1							2	3	4	5	6	7		
Часы (относительно дозировки) ^b		0	0,5	1	2	3	4	6	8	24	48	72				
Дозирование																
Введение IP		X _c														
Оценка заболевания																
Проведение повторных исследований (КТ, МРТ или ПЭТ-КТ)	X															
Соответствующий опухолевый маркер (например, CA125, PSA, CEA)	X															
Процедуры исследования и осмотра																
Оценка приемлемости и информированное согласие	X	X _f														
Демография ^g	X															
История болезни ^h	X	X _r														
ЭКГ в 12 отведениях (три повтора) (QTcF)	X	X _q		X		X										
MUGA/ECHO	X															
Физический осмотр ^j	X	X _{q,r}														
Статус эффективности ECOG	X	X _{q, t}														
Показатели жизненно важных функций	X	X _q														
Предыдущие/сопутствующие лекарства	Задокументируйте любые лекарства или вакцины, которые пациент получает на момент подписания ICF и/или в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) после приема первой дозы IP. Документируйте сопутствующие лекарства, принимаемые с момента подписания ICF до 28 дней после последней дозы IP или даты принятия решения о окончательном прекращении исследуемого лечения.															
AEsk	Документируйте АЕ от первой дозы IP в течение как минимум 28 дней после последней дозы IP или даты принятия решения о окончательном прекращении исследуемого лечения. Информацию о АЕ можно получить во время посещений исследования или по телефону.															
Лабораторные оценки																
FSH ⁱ	X															
Тест на беременность ^m	X															
HIV, HBV и HCV	X															
Общий анализ крови ⁿ	X	X _{q,s}								X _u						
Химия ^o		X _{q,s}								X _u						

Перейдите к циклу 1, день 1 Расширения установленной дозы а

Перейдите к циклу 1, день 1 Расширения установленной дозы а

Цикл	Тест	Обработка											Цикл 0, День 8 (-1 д/+3 д)	
		0							2	3	4	5		6
День	от -30 до -1	1							2	3	4	5	6	7
Часы (относительно дозировки)b		0	0,5	1	2	3	4	6	8	24	48	72		
Коагуляция (АПТВ, ПВ, МНО)	X	X _{v,s}					X			X _u				
Анализ мочи (сбор разовой мочи)	X	X _{q,s}												
Научные исследования (фармакодинамические/РК)														
Соединение (10b) РК b		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Фармакодинамический биомаркер – образцы крови/РВМС		X			X		X							
Циркулирующие в кровотоке опухолевые маркерыp	X													
Свежеполученная биопсия опухоли	X _e													
Оценка почечной экскреции														
Моча d					X					X	X	X		

Сокращения и сноски к таблице 5

Сокращения: АЕ = нежелательное явление; ALT/SGPT = аланинаминотрансфераза/сывороточная глутамин-пировиноградная трансаминаза; аЧТВ = активированное частичное тромбопластиновое время; AST/SGOT = аспаратаминотрансфераза/сывороточная глутамин-щавелевоуксусная трансаминаза; СА125 = раковый антиген 125; СЕА = карциноэмбриональный антиген; cfDNA = циркулирующая свободная дезоксирибонуклеиновая кислота; СРК = креатинфосфокиназа; КТ = компьютерная томография; ЭКГ = электрокардиограмма; ЭХО = эхокардиограмма; ECOG = Восточная кооперативная онкологическая группа; FSH = фолликулостимулирующий гормон; HBV = вирус гепатита В; HCV = вирус гепатита С; HIV = вирус иммунодефицита человека; ICF = форма информированного согласия; МНО = международное нормализованное отношение; IP = исследуемый продукт; LD = последняя доза; МРТ = магнитно-резонансная томография; MUGA = многопроекционное радиоизотопное сканирование; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; РК = фармакокинетика; PSA = простатический специфический антиген; ПВ = протромбиновое время; QTcF=интервал QT с корректировкой Фридеричия

а. Обратитесь к таблице 3 для получения информации об оценках и продолжении исследования по увеличению дозы. Окно для начала введения дозы C1D1 в RP2D: LD + 5–10 дней.

б. Временные окна для отбора образцов после введения дозы: 0,5 часа (\pm 5 минут); временные интервалы от 1 часа до 8 часов (\pm 15 минут); Временные интервалы от 24 до 72 часов (\pm 3 часа).

в. Пациентам будут вводить Соединение (10b) натощак (без еды минимум за 8 часов до введения дозы и в течение 2 часов после введения дозы).

г. Мочу для оценки почечной экскреции следует собирать через 0–8 часов после дозы, через 8–24 часа после дозы, через 24–48 часов после дозы и через 48–72 часа после дозы.

д. Если это возможно, биопсию свежей опухоли следует собрать у всех пациентов, включенных в исследование. Если биопсия свежей опухоли во время скрининга невозможна, можно использовать архивные биопсии опухоли, собранные в течение 1 года после включения в исследование. Пациенты могут быть включены в исследование, даже если биопсия опухоли не может быть получена по усмотрению медицинского наблюдателя и после консультации с исследователем. Включение в исследование пациентов, у которых не будет проводиться сбор биопсии опухоли, будет осуществляться в индивидуальном порядке медицинским наблюдателем. Подробную информацию о сборе

и обращении с образцами опухолевой ткани см. «Руководство по лабораторным образцам».

f. Пригодность должна быть подтверждена перед введением дозы.

g. Включая дату рождения, пол, рост, расу, этническую принадлежность.

h. Включая соответствующий анамнез, текущее состояние здоровья, онкологический анамнез (например, диагноз, степень онкологического заболевания, предыдущая противоопухолевая терапия), радиационный анамнез.

i. Полный медицинский осмотр проводится во время скрининга и ЕОТ/ЕТ; сокращенное обследование (например, определение симптомов по решению исследователя), которое должно проводиться при других посещениях; включает массу как для полного, так и для сокращенного обследования.

j. Неблагоприятные явления в истории болезни будут собираться во время осмотра врача.

k. Серьезные АЕ следует собирать с момента информированного согласия. Смерть исключительно вследствие прогрессирования заболевания не следует регистрировать как SAE, но, как и все случаи смерти, она должна быть отражена на соответствующей странице CRF.

l. Женщины, которые не являются хирургически стерильными для подтверждения постменопаузального состояния.

m. Женщины, которые не являются хирургически стерильными или имеют подтвержденный постменопаузальный период; анализ сыворотки во все моменты времени.

n. Общий анализ крови, лейкоцитарная формула, тромбоциты.

o. Глюкоза, общий белок, альбумин, электролиты [натрий, калий, хлорид, общий CO₂], кальций, фосфор, магний, мочевиная кислота, билирубин (общий, прямой), ALT/SGPT, AST/SGOT, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевиная азот, СРК, холестерин, лактатдегидрогеназа [Примечание: анализы должны быть проведены натощак для скрининговых анализов и натощак для всех анализов перед введением дозы].

p. Например, cfDNA.

q. Образец, собранный до введения дозы.

r. Анамнез и медицинский осмотр должны быть подтверждены и обновлены с учетом любых результатов, которые могли возникнуть до приема первой дозы C0D1.

s. Оценка общего анализа крови, биохимии, коагуляции и анализа мочи перед введением дозы может быть проведена в пределах 2 дней до запланированного визита. Если скрининговые оценки проводятся в течение 48 часов до C0D1, эти результаты можно

использовать в качестве исходных (оценки перед введением дозы) без необходимости повторной оценки.

t. Если это не было сделано в предыдущие 7 дней.

u. Образец до введения дозы собирали приблизительно через 24 часа (± 3 часа) после введения IP предыдущего дня.

v. Образец, собранный до введения дозы и через 4 часа (все моменты времени ± 15 минут) после введения IP. См. сноску s, где указаны дополнительные сроки оценки перед введением дозы.

Дозолимитирующая токсичность (DLT) определяется как АЕ или отклонения от нормы лабораторных показателей, исключая токсичность, явно связанную с прогрессированием заболевания или интеркуррентным заболеванием и возникающую в течение первого цикла (28 дней) исследования, которая соответствует любому из следующих критериев:

3 степень продолжительностью более 7 дней или 4 степень отклонения лабораторных показателей аспаратаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы (AST/ALT) и/или билирубина любой продолжительности, за следующими исключениями:

o Для пациентов с 1 степенью AST/ALT исходный уровень (от $> \text{ВГН}$ до $3 \times \text{ВГН}$) значение AST/ALT $> 7,5 \times \text{ВГН}$ будет считаться DLT.

o Для пациентов со 2 степенью AST/ALT на исходном уровне (от $> 3 \times \text{ВГН}$ до $> 5 \times \text{ВГН}$) значение АСТ/АЛТ $> 10 \times \text{ВГН}$ будет считаться DLT.

негематологическая токсичность 3 степени и выше, за исключением:

o Тошнота, рвота или диарея 3 степени продолжительностью менее 72 часов при адекватной поддерживающей терапии.

o Утомляемость 3 степени, продолжающаяся менее недели.

o Нарушение электролитного баланса 3 степени, которое длится менее 72 часов, не является клинически осложненным и разрешается спонтанно или с помощью обычных медицинских вмешательств.

o Амилаза или липаза 3 степени, длительностью менее 72 часов и не связанные с проявлениями панкреатита.

Соответствовать критериям закона Хая (т.е. $\geq 3 \times \text{ВГН}$ ALT и/или AST с $\geq 2 \times \text{ВГН}$ общий билирубин и щелочная фосфатаза $< 2 \times \text{ВГН}$), если только у пациента нет врожденной гипербилирубинемии.

нейтропения 3 степени > 7 дней.

нейтропения 4 степени.

Фебрильная нейтропения [АНК $< 1000/\text{мм}^3$ с однократной температурой во рту

>38,3°C (101°F) или с двумя последовательными температурами во рту $\geq 38^\circ\text{C}$ (100,4°F), измеренными с интервалом не менее 1 часа].

- тромбоцитопения 3 степени с кровотечением 2 степени или выше.
- тромбоцитопения 4 степени или тромбоцитопения, требующая переливания тромбоцитов.
- Анемия 4 степени, угрожающая жизни.
- Токсичности 5 степени.
- Любая другая клинически значимая или стойкая токсичность ≥ 3 степени тяжести, которая может рассматриваться как DLT после рассмотрения SRC.

Приложение 1. Допустимые изменения пути MAPK

KRAS	CCKR
NRAS	NGFR
HRAS	HGFR
CRAF	EphR
BRAF (кроме V600X)	AXLR
NRAF	Рецептор TIE
MAPK/ERK	рецептор RYK
MAPKK/MEK	рецептор DDR
NF1	Рецептор RET
EGFR	рецептор ROS
IGFR	Рецептор LTK
PDGFR	Рецептор ROR
VEGFR	Рецептор MuSK
FGFR	

Приложение 2. Статус эффективности ECOG

Стадия	Статус эффективности ECOG
0	Полностью активен, способен без ограничений продолжать все действия, предшествовавшие заболеванию.
1	Ограничен на тяжелую физическую деятельность, но ходят пешком и способны выполнять работу легкого или сидячего характера, например, легкую работу по дому, офисную работу.
2	Амбулаторный пациент, способный к любому уходу за собой, но неспособный выполнять какую-либо трудовую деятельность. Подъем и более чем около 50% часов бодрствования
3	Способен лишь на ограниченный уход за собой, прикован к кровати или стулу более 50% времени бодрствования.
4	Полностью недееспособен. Не может заниматься уходом за собой. Полностью прикован к кровати или стулу
5	Мёртв

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649-655.

Приложение 3. Примерный перечень исключенных лекарств (может быть изменен)

Лекарство	Лекарственные средства, потенциально влияющие на воздействие Соединение (10b)		Лекарственные средства, на которые потенциально влияет совместное применение Соединение (10b)		
	CYP3A4	P-gp	Субстраты MATE1/2-K	Субстраты P-gp	Субстраты BCRP
Алискирен				X	
Алоглиптин		Ингибитор			
Амбризентан				X	
Амиодарон		Ингибитор			
Ампренавир	Ингибитор (M)				
Апалутамид	Индуктор (S)	Индуктор			
Апиксабан				X	
Апремиласт				X	
Апрепитант	Ингибитор (M)			X	
Азиатский женьшень (<i>Panax ginseng</i>)		Ингибитор			
Асунапревир		Ингибитор			
Атазанавир	Ингибитор (M)			X	
Атазанавир/Ритонавир	Ингибитор (M)				
Аторвастатин				X	X
Авасимиб	Индуктор (S)	Индуктор			
Аватромбопаг				X	
Азитромицин		Ингибитор			
Барицитиниб			X	X	X
Бетриксабан				X	
Боцепревир	Ингибитор (S)			X	
Бозентан	Индуктор (M)				
босутиниб				X	
Будесонид				X	
Канаглифозин		Ингибитор		X	
Капматиниб		Ингибитор			
Каптоприл		Ингибитор			
Карбамазепин	Индуктор (S)	Индуктор			
Карведилол		Ингибитор		X	
Казопитант	Ингибитор (M)				
Церитиниб	Ингибитор (S)				
Циметидин	Ингибитор (M)	Ингибитор			
Ципрофлоксацин	Ингибитор (M)				
Кларитромицин	Ингибитор (S)	Ингибитор			
Клобазам				X	
Клопидогрел		Ингибитор			
Кобицистат	Ингибитор (S)	Ингибитор			

Лекарство	Лекарственные средства, потенциально влияющие на воздействие Соединение (10b)		Лекарственные средства, на которые потенциально влияет совместное применение Соединение (10b)		
	CYP3A4	P-gp	Субстраты MATE1/2-K	Субстраты P-gp	Субстраты BCRP
Кобиметиниб				X	
Кониваптан	Ингибитор (M)	Ингибитор		X	
Куместрол					X
Кремофор EL		Ингибитор			
Кремофор RH		Ингибитор			
Кризотиниб	Ингибитор (M)			X	
Циклоспорин	Ингибитор (M)			X	
Дабигагтран этексилат				X	
Дабрафениб	Индуктор (M)			X	
Даклатасвир		Ингибитор		X	
Данопревир/Ритонавир	Ингибитор (S)				
Дэн шэнь (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)		Индуктор			
Дантролен					X
Даролутамид				X	
Дарунавир	Ингибитор (M)				
Дарунавир/Ритонавир	Ингибитор (M)				
Дигоксин				X	
Дилтиазем	Ингибитор (M)	Ингибитор		X	
Диосмин		Ингибитор			
Долутегравир				X	X
Доксорубицин				X	
Дронедарон	Ингибитор (M)	Ингибитор			
Дувелисиб	Ингибитор (M)			X	X
Эдоксабан				X	
Эфавиренц	Индуктор (M)	Индуктор			
Элаголикс	Индуктор (M)	Ингибитор			
Элексакафтор				X	
Элиглулат		Ингибитор		X	
Элвитегравир/Ритонавир	Ингибитор (S)				
Энзалутамид	Индуктор (S)				
Эритромицин	Ингибитор (M)	Ингибитор			
Эстрон сульфат					X
Этравирин	Индуктор (M)				
Эверолимус				X	
Фалдапревир	Ингибитор (M)				
Федратиниб	Ингибитор			X	

Лекарство	Лекарственные средства, потенциально влияющие на воздействие Соединение (10b)		Лекарственные средства, на которые потенциально влияет совместное применение Соединение (10b)		
	CYP3A4	P-gp	Субстраты MATE1/2-K	Субстраты P-gp	Субстраты BCRP
	(M)				
Фелодипин		Ингибитор			
Фексофенадин				X	
Лимонник китайский		Ингибитор			
Фидаксомидин				X	
Флуконазол	Ингибитор (M)				
Флувоксамин	Ингибитор (M)	Ингибитор			
Фостаматиниб		Ингибитор			
Генистеин		Индуктор			X
Гилтеритиниб				X	
Гинкго (Ginkgo biloba)		Ингибитор			
Глаздегид				X	X
Глекапревир/Пибрентасвир		Ингибитор		X	X
Грейпфрутовый сок	Ингибитор (S)				
Грейпфрутовый сок DS	Ингибитор (S)				
Зеленый чай		Индуктор			
Иделалисид	Ингибитор (S)			X	
Имагиниб	Ингибитор (M)			X	X
Индакатерол				X	
Индинавир	Ингибитор (S)			X	X
Индинавир/Ритонавир	Ингибитор (S)	Ингибитор			
Иринотекан				X	X
Изавуконазол	Ингибитор (M)	Ингибитор			
Истрадефиллин	Ингибитор (M)	Ингибитор			
Итраконазол	Ингибитор (S)	Ингибитор			
Ивакафтор		Ингибитор			
Ивосидениб	Индуктор (S)			X	
Кетоконазол	Ингибитор (S)	Ингибитор			
Лапатиниб		Ингибитор		X	
Ларотректиниб				X	X
Ледипасвир				X	X
Лефамулин	Ингибитор (M)			X	
Ленватиниб				X	X
лерсивирин	Индуктор (M)				
Лесинурад	Индуктор (M)				
Легермовир	Ингибитор (M)				

Лекарство	Лекарственные средства, потенциально влияющие на воздействие Соединение (10b)		Лекарственные средства, на которые потенциально влияет совместное применение Соединение (10b)		
	CYP3A4	P-gp	Субстраты MATE1/2-K	Субстраты P-gp	Субстраты BCRP
Линаглиптин				X	
Лоперамид				X	
Лопинавир	Индуктор (M)			X	
Лопинавир/Ритонавир	Ингибитор (S)	Ингибитор			
Лорлатиниб	Индуктор (M)				
Ловастатин				X	
Лумакафтор	Индуктор (S)				
Клиновиднопыльниковый лимонник (Schisandra sphenanthera)	Ингибитор (M)				
Метформин			X		
Метотрексат					X
Метилпреднизолон				X	
Мибефрадил	Ингибитор (S)	Ингибитор			
Мифепристон	Ингибитор (S)	Ингибитор			
Расторопша пятнистая (Silybum marianum)		Ингибитор			
Мирабегрон		Ингибитор			
Митотан	Индуктор (S)				
Модафинил	Индуктор (M)				
Нафциллин	Индуктор (M)				
Нефазодон	Ингибитор (S)	Ингибитор			
Нелфинавир	Ингибитор (S)	Ингибитор		X	
Нерагиниб		Ингибитор			
Нетупитанг	Ингибитор (M)				
Нифедипин		Ингибитор			
Нилотиниб	Ингибитор (M)				
Нинтеданиб				X	
Нитрендипин		Ингибитор			
Осимергиниб		Ингибитор			
Озанамод					X
Паклитаксел				X	
Панобиностат				X	
Паритапревир/Ритонавир/Омбитасвир	Ингибитор (S)	Ингибитор			
Пароксетин		Ингибитор		X	
Пексидартиниб	Индуктор (M)	Ингибитор			
Фенобарбитал	Индуктор (S)				
Фенитоин	Индуктор	Индуктор			

Лекарство	Лекарственные средства, потенциально влияющие на воздействие Соединение (10b)		Лекарственные средства, на которые потенциально влияет совместное применение Соединение (10b)		
	CYP3A4	P-gp	Субстраты MATE1/2-K	Субстраты P-gp	Субстраты BCRP
	(S)				
пиперин		Ингибитор			
Питавастатин				X	X
Позаконазол	Ингибитор (S)			X	
Пралсетиниб				X	
Празозин				X	X
Примидон	Индуктор (M)				
Пропафенон		Ингибитор			
Кверцетин		Ингибитор			
Хинидин		Ингибитор		X	
Хинин		Ингибитор			
Ранолазин		Ингибитор			
Равуконазол	Ингибитор (M)				
Рибоциклиб	Ингибитор (S)				
Рифабутин	Индуктор (M)	Индуктор			
Рифампин	Индуктор (S)	Ингибитор			
Рифапентин	Индуктор (S)				
Римегепант				X	X
Риоцигуат				X	X
Рисперидон				X	
Ритонавир	Ингибитор (S)	Ингибитор		X	
Ривароксабан				X	
Ролапитант		Ингибитор			
Ромидепсин				X	
Розувастатин					X
Рукапариб		Ингибитор			
Саквинавир	Ингибитор (S)			X	
Саквинавир/Ритонавир	Ингибитор (S)	Ингибитор			
Сарециклин		Ингибитор			
Селексипаг				X	
Семагацистат	Индуктор (M)				
Силодозин				X	
Симепревир		Ингибитор			
Симвастатин				X	
Сиролимус				X	
Софосбувир				X	X
Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир		Ингибитор			
Экстракт зверобоя	Индуктор (S)	Ингибитор			
Сульфасалазин					X
Суворексант		Ингибитор			
Такролимус				X	

Лекарство	Лекарственные средства, потенциально влияющие на воздействие Соединение (10b)		Лекарственные средства, на которые потенциально влияет совместное применение Соединение (10b)		
	CYP3A4	P-gp	Субстраты MATE1/2-K	Субстраты P-gp	Субстраты BCRP
Талазопариб				X	X
Талинолол		Ингибитор		X	
Талвиралин	Индуктор (M)				
Телапревир	Ингибитор (S)	Ингибитор		X	
Телитромицин	Ингибитор (S)	Ингибитор			
Телмисартан		Ингибитор			
Телотристат этил	Индуктор (M)				
Тенофовир алафенамид				X	X
Тезакафтор				X	
Тиоридазин	Индуктор (M)				
Тикагрелор		Ингибитор			
Типранавир				X	
Типранавир/Ритонавир	Ингибитор (S)	Ингибитор			
Тивантиниб		Индуктор			
Тофизопам	Ингибитор (M)				
Толваптан		Ингибитор			
Топотекан				X	X
Тролеандомицин	Ингибитор (S)				
Тукатиниб	Ингибитор (S)	Ингибитор			
Уброгепант				X	X
Умеклидиний				X	
Валбеназин		Ингибитор			
Валсподар (PSC 833)		Ингибитор			
Вандетаниб		Ингибитор			
Велпатасвир		Ингибитор		X	X
Вемурафениб		Ингибитор			
Венетоклакс		Ингибитор		X	X
Верапамил	Ингибитор (M)	Ингибитор		X	
Викейра Пак	Ингибитор (S)				
Винбластин				X	
винкрестин				X	
Воклоспорин		Ингибитор		X	
Ворапаксар		Ингибитор			
Вориконазол	Ингибитор (S)				
Воксилапревир				X	X
Занубрутиниб		Ингибитор			

Приложение 4. Перечень лекарств, которые следует использовать с осторожностью

Субстраты OATP1B1 и/или OATP1B3

Холецистокинин

Элуксадолин

Эстрадиол-глюкуронид

Флувастатин

Глибурид

Натеглинид

Питавастатин

Правастатин

Репаглинид

Пример 8. Первоначальные результаты исследования фазы 1/1B, впервые проведенного на человеке

Первоначальные результаты были получены в группах 1-5 исследования фазы 1/1B, впервые проведенного на человеке, примера 6.

Безопасность соединения (10b)

Соединение (10b) хорошо переносилось в группах 1-5, где соединение (10b) вводили в дозах 80 мг, 150 мг, 250 мг, 400 мг и 550 мг один раз в сутки, соответственно. Никаких данных о безопасности, влияющих на риск или пользу соединения (10b), не сообщалось у 19 пациентов, получивших дозу. У 7 пациентов было зарегистрировано девять (9) серьезных нежелательных явлений (SAE), возникших во время лечения, ни одно из которых не было расценено как связанное с лечением соединением (10b). Никакие нежелательные явления (AE) не привели к прекращению исследования, а также не наблюдалось дозопредельной токсичности (DLT). Заметные нежелательные явления, возникшие во время лечения (treatment-emergent adverse events, TEAE), перечислены в таблице 6.

Таблица 6. Заметные нежелательные явления, возникшие во время лечения (TEAE)

TEAE	Количество пациентов (n = 19)	Стадии			когорты				
Отек	4	✓✓	✓✓		✓	✓		✓	✓
Увеличение LFT	2		✓	✓		✓		✓	
Снижение LVEF	1		✓						
Сыпь	2	✓	✓					✓	✓
Тошнота/рвота	4	✓✓	✓✓			✓		✓✓	✓
Диарея	5	✓x4	✓			✓	✓	✓✓	✓
Запор	1	✓				✓			

Фармакокинетический (ФК) профиль соединения (10b)

Было обнаружено, что соединение (10b) имеет постоянное увеличение

фармакокинетического воздействия в когорте 5, где соединение (10b) вводили в дозе 550 мг один раз в сутки. Данные представлены в таблице 7А и таблице 7В.

Таблица 7А. Фармакокинетическое воздействие соединения (10b) в когортах 1-5 (C1D1 – день 1 цикла 1)

Доза (мг)	N	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (ч)	t _{1/2} (ч)	AUC _{last} (нг·ч/мл)	C _{max} /Д	AUC/Д
80	1	405	2,00	(14,9)	4890	5,06	61,1
150	3	651	2,00	(15,6)	9647	4,34	64,3
250	2*	797	3,00	9,44a	10605	3,19	42,4
400	5	1538	3,00	10,1a	18780	3,85	47,0
550	6	2548	2,67	(13,5)	37700	4,63	68,6

AUC/D рассчитывается с использованием AUC_{last};

Значения t_{1/2} в скобках следует интерпретировать с осторожностью (связано с большой экстраполированной AUC);

*У 1 субъекта с активным гастритом (вызванным *H. pylori*) во время визита для изучения РК наблюдались отклонения от значений РК, и он был исключен из расчета среднего значения; и

a: N=1

Таблица 7В. Фармакокинетическое воздействие соединения (10b) в когортах 1-5 (C2D1 – день 1 цикла 2)

Доза (мг)	N	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (ч)	t _{1/2} (ч)	AUC _{last} (нг·ч/мл)	P/T Соотношение	AR C _{max}	AR AUC
80	1	622	1,00	10	6290	6,82	1,54	1,29
150	3	1119	3,33	10.1a	18200	3.19	1,70	1,90
250	1	1380	2,00	NR	21600	2,81	1,82	1,85
400	3	2267	3.00	(12.3)a	32000	3.42	1,54	1,82

Значения t_{1/2} в скобках следует интерпретировать с осторожностью (связано с большой экстраполированной AUC); и a: N=1

Фиг. 12А-12В демонстрируют средние концентрации соединения (10b) в плазме в Когортах 1-5 из примера 6. Фиг. 12А: День 1 цикла 1 (C1D1); и фиг. 12В: День 1 цикла 2 (C2D1). Пунктирная линия представляет IC₅₀ *in vivo* (1,5 мкМ; IC₅₀ DUXP6 ксекзотрансплантата KYSE-520 составляет 656 нг/мл) и прогнозируемую эффективную C_{max} (5,3 мкМ).

Ингибирование pERK соединением (10b)

Было обнаружено, что соединение (10b) оказывает более глубокое ингибирование pERK в РВМС в когорте 5 (550 мг): ~95% ингибирования наблюдалось через 4 часа после введения дозы, и ингибирование сохранялось через 24 часа после введения дозы.

Фиг. 13А-13Е показано ингибирование pERK соединением (10b) в Когортах 1-5 из Примера 6. Фиг. 13А: Когорта 1; фиг. 13В: Когорта 2; фиг. 13С: когорта 3; фиг. 13Д: когорта 4; и фиг. 13Е: Когорта 5. Пунктирная линия представляет IC₅₀ 1,5 мкМ. Столбики

обозначают ФД (%pERK), а закрашенные кружки обозначают РК.

Сводка

Таким образом, клинический профиль РК/PD соединения (10b) согласуется с доклиническими данными. Соединение (10b) сравнивают с другими ингибиторами SHP2 (например, TNO-155 и RMC-4630), как показано в таблице 8.

Таблица 8. Сравнение соединения (10b) с другими ингибиторами SHP2

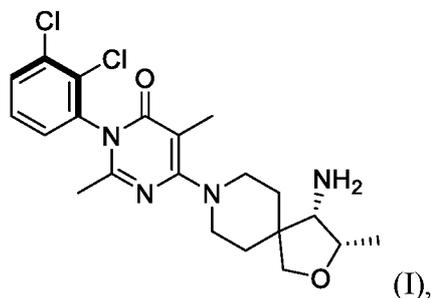
Свойства	TNO-155	RMC-4630	Соединение (10b)
Цель PD определена при максимальной доклинической эффективности	>50% ингибирование мРНК DUSP6 в течение большей части интервала дозирования	Ингибирование pERK >50% в течение интервала дозирования	>50% ингибирование мРНК DUSP6 в течение большей части интервала дозирования
PD человека	Ингибирование мРНК DUSP6 >50% в опухолях при дозе ≥ 20 мг в день	Ингибирование pERK >30% в половине опухолей, проанализированных при дозе ≥ 20 мг в день	95% через 4 часа и 90% через 24 часа ингибирование pERK в PBMC при дозе 550 мг
DLT человека	Снижение LVEF, повышение уровня ферментов печени, диарея	АЕ приводят к отмене дозы у 50% пациентов; диарея, тромбоцитопения, отеки являются наиболее распространенными АЕ.	Нет
Период полувыведения человека	35 часов	28-33 часа	10-16 часов
График дозирования	RP2D не определен; У 95% пациентов была 1 неделя перерыва в приеме препарата (2/3 недели приема, 1 неделя перерыва)	Периодический прием 200 мг D1D2 раз в неделю для улучшения переносимости.	Переносимое непрерывное ежедневное дозирование, когорты 1-5

Профиль и схема дозирования соединения (10b) могут обеспечить гибкость дозирования комбинаций, обеспечивая при этом превосходное целевое покрытие в переносимых дозах.

Хотя в целях ясности понимания вышеописанное изобретение было описано с некоторыми подробностями с помощью иллюстраций и примеров, при этом специалисту в данной области будет понятно, что в рамках прилагаемой формулы изобретения могут быть осуществлены некоторые изменения и модификации. Кроме того, каждая источник, представленный в данной заявке, включен в полном объеме ссылкой в той же степени, как если бы каждый источник был индивидуально включен ссылкой. Если существует конфликт между настоящей заявкой и источником, представленным в настоящей заявке, настоящая заявка имеет преимущественную силу.

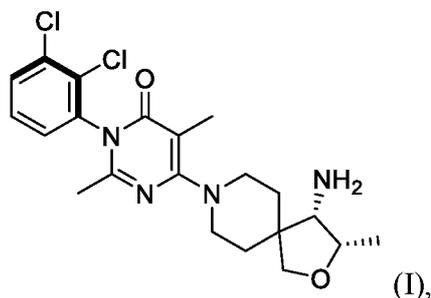
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (I):



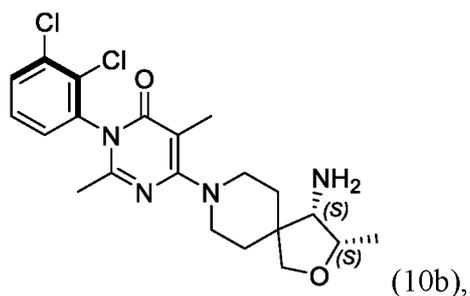
или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, конформационного изомера, таутомера или их комбинации, где субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, включающая мутацию V600X и/или (ii) одну или несколько мутаций в RPTN11.

2. Способ лечения солидной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (I):



или фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, конформационного изомера, таутомера или их комбинации, где субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, включающей мутацию V600X и/или (ii) одну или несколько мутаций в RPTN11.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что соединение формулы (I) представлено формулой (10b):



имеющее название 6-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-(*R_a*)-(2,3-дихлорфенил)-2,5-диметилпиримидин-4(3H)-он.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что субъект имеет мутацию KRAS, включающую мутацию KRAS G12C.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что рак или солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую KRAS G12C-положительную солидную опухоль.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический KRAS G12C-положительный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

7. Способ по п. 5, отличающийся тем, что солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую KRAS G12C-положительную солидную опухоль при условии, что солидная опухоль не является немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

8. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что рак или солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с мутацией KRAS.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что субъект имеет одну или более мутаций в пути MAPK, выбранных из группы, состоящей из одной или более мутаций в KRAS, NRAS, HRAS, CRAF, BRAF, NRAF, MAPK/ERK, MAPKK. /MEK, NF1, IGFR, EGFR, PDGFR, VEGFR, FGFR, CCKR, NGFR, EphR, AXLR, KEAP1, рецепторе TIE, рецепторе RYK, рецепторе DDR, рецепторе RET, рецепторе ROS, рецепторе LTK, рецепторе ROR, рецепторе MuSK и их комбинации.

10. Способ по любому из пп. 1-3 и 9, отличающийся тем, что рак или солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль NF1 LOF.

11. Способ по любому из пп. 1-3 и 9, отличающийся тем, что рак или солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с мутацией BRAF класса II/III.

12. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что рак или солидная опухоль представляет собой хордому или нотохордальную саркому.

13. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что субъект имеет мутацию EGFR, включающую делецию в экзоне 19 EGFR, вставку в экзоне 20, мутацию L858X, мутацию T790X, мутацию C797X, мутацию G719X, мутацию L861X, мутацию S768X, мутацию E709X, или любую их комбинацию.

14. Способ по любому из пп. 1-3 и 13, отличающийся тем, что рак или солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую EGFR-положительную солидную опухоль.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический EGFR-положительный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), необязательно прогрессирующий на фоне стандартной терапии ингибитором тирозинкиназы (TKI) EGFR.

16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что стандарт лечения или излечивающая терапия для лечения зрака или солидной опухоли недоступны.

17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что субъект имеет адекватные функции органов, включая адекватные гематологические, почечные, печеночные и коагулирующие функции.

18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что:

а) субъекта ранее не лечили противоопухолевой терапией, включающей химиотерапию, гормональную терапию, иммунотерапию или биологическую терапию, таргетную терапию или их комбинацию; или

б) субъект прекращает лечение рака, включающее химиотерапию, гормональную терапию, иммунотерапию или биологическую терапию, таргетную терапию или их комбинацию, на период по меньшей мере около трех недель или пять (5) периодов полувыведения агента, используемого при противоопухолевой терапии, в зависимости от того, какой из периодов дольше до начала лечения соединением формулы (I) или (10b).

19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что у субъекта нет одной или нескольких дополнительных активирующих мутаций в RPTN11 (SHP2), MEK или RAS Q61.

20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что у субъекта нет дополнительного злокачественного новообразования, которое прогрессирует или требует активного лечения, первичной опухоли центральной нервной системы (ЦНС), активного метастаза в ЦНС и/или карциноматозного менингита.

21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что субъект ранее не лечился ингибитором SHP2, при условии, что ингибитор SHP2 не является соединением формулы (I) или (10b).

22. Способ по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что лечение включает один или несколько циклов лечения; и введение соединения формулы (I) или (10b) включает повышение или снижение дозы после предыдущего цикла лечения, где повышение или снижение дозы определяется оценкой дозолIMITирующей токсичности (DLT).

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что введение соединения формулы (I) или (10b) включает от 1 до 6 повышенных доз, необязательно от 1 до 2 снижений дозы.

24. Способ по п. 22 или 23, отличающийся тем, что каждый из одного или нескольких циклов лечения имеет продолжительность около 28 дней, и соединение формулы (I) или (10b) вводят ежедневно.

25. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу от около 10 мг до около 2000 мг, от около 50 мг до около 2000 мг, от около 80 мг до около 2000 мг, от около 80 мг до около 1000 мг, от около 80 мг до около 700 мг, от около 80 мг до около 550 мг, от около 80 мг до около 450 мг, от около 80 мг до около 400 мг, от около 80 мг до около 250 мг или от около 80 до около 150 мг соединения формулы (I) или (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу от около 80 мг до около 700 мг, от около 80 мг до около 550 мг, от около 80 мг до около 450 мг, от около 80 мг до около 400 мг, от около 80 до около 250 мг или от около 80 до около 150 мг соединения формулы (I) или (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу.

27. Способ по п. 25 или 26, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу около 80 мг, около 150 мг, около 250 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 550 мг или около 700 мг соединения формулы (I) или (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу.

28. Способ по любому из пп. 25-27, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу около 80 мг соединения формулы (I) или (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу.

29. Способ по любому из пп. 25-27, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу около 150 мг соединения формулы (I) или (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу.

30. Способ по любому из пп. 25-27, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу, составляющую около 250 мг соединения формулы (I) или (10b), в пересчете на бессолевую и безводную основу.

31. Способ по любому из пп. 25-27, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу, составляющую около 400 мг соединения формулы (I) или (10b), в пересчете на бессолевую и безводную основу.

32. Способ по любому из пп. 25-27, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу около 450 мг

соединения формулы (I) или (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу.

33. Способ по любому из пп. 25-27, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу, составляющую около 550 мг соединения формулы (I) или (10b), в пересчете на бессолевую и безводную основу.

34. Способ по любому из пп. 25-27, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу, составляющую около 700 мг соединения формулы (I) или (10b), в пересчете на бессолевую и безводную основу.

35. Способ по любому из пп. 1-34, отличающийся тем, что соединение формулы (I) или (10b) вводят перорально.

36. Способ по любому из пп. 1-35, отличающийся тем, что соединение формулы (I) или (10b) вводят один, два, три раза или четыре раза в сутки.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что соединение формулы (I) или (10b) вводят один раз в сутки.

38. Способ по любому из пп. 1-37, отличающийся тем, что соединение формулы (I) или (10b) вводят субъекту, который не принимает пищу в течение по меньшей мере за около 8 часов до введения и по меньшей мере около 2 часов после введения.

39. Способ по любому из пп. 1-38, отличающийся тем, что максимально переносимую дозу (MTD) и/или дозолIMITирующую токсичность (DLT) определяют в соответствии с оценкой дозолIMITирующей токсичности (DLT).

40. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество формулы (I) или (10b) уменьшает объем рака или солидной опухоли по меньшей мере на около 10%, около 20%, на около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90%.

41. Способ по любому из пп. 1-39, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество формулы (I) или (10b) стабилизирует рак или солидную опухоль.

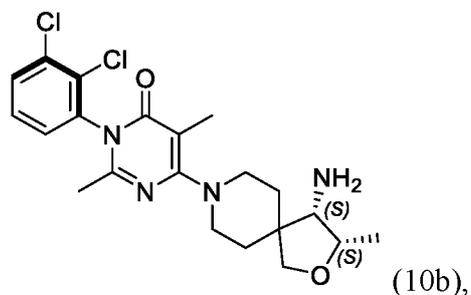
42. Способ по п. 40 или 41, отличающийся тем, что рак или солидная опухоль уменьшаются или стабилизируются на период по меньшей мере около одного месяца.

43. Способ по любому из пп. 40-42, отличающийся тем, что рак или солидная опухоль уменьшаются или стабилизируются на период от около 1 до около 12 месяцев, от около 1 до около 6 месяцев, от около 1 до около 3 месяцев или от около 1 до около 2 месяцев.

44. Способ по любому из пп. 1-43, отличающийся тем, что субъекта дополнительно оценивают по одному или нескольким параметрам Таблицы 3, Таблицы 4 и Таблицы 5, включая фармакокинетические параметры плазмы и/или фармакодинамические параметры.

45. Способ по любому из пп. 1-44, отличающийся тем, что у субъекта дополнительно оценивают наличие одного или нескольких биомаркеров, которые коррелируют с противоопухолевым ответом.

46. Способ лечения опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой (10b):



или его таутомера, где субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, содержащей мутацию V600X, и/или (ii) одну или несколько мутаций в RTPN11.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что опухоль представляет собой распространенный или метастатический KRAS G12C-положительный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

48. Способ по п. 46, отличающийся тем, что опухоль представляет собой распространенную или метастатическую KRAS G12C-положительную солидную опухоль, при условии, что солидная опухоль не является немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

49. Способ по п. 46, отличающийся тем, что опухоль представляет собой солидную опухоль, представляющую собой распространенный или метастатический EGFR-положительный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), необязательно прогрессирующий на фоне стандартной терапии ингибитором тирозинкиназы (TKI) EGFR.

50. Способ по п. 46, отличающийся тем, что опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с мутацией KRAS.

51. Способ по п. 46, отличающийся тем, что опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль NF1 LOF.

52. Способ по п. 46, отличающийся тем, что опухоль представляет собой распространенную или метастатическую солидную опухоль с мутацией BRAF класса II/III.

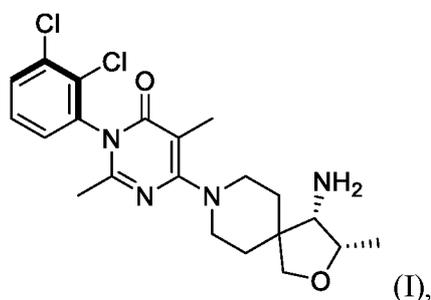
53. Способ по п. 46, отличающийся тем, что опухоль представляет собой хордому или нотохордальную саркому.

54. Способ по любому из пп. 46-53, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество представляет собой общую суточную дозу около 450 мг соединения формулы (10b) в пересчете на бессолевую и безводную основу.

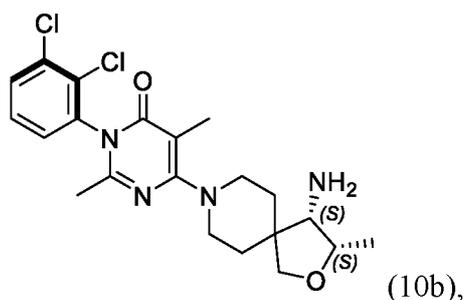
55. Способ по любому из пп. 46-54, отличающийся тем, что соединение формулы (10b) вводят один раз в сутки.

56. Способ по любому из пп. 46-55, отличающийся тем, что соединение формулы (10b) вводят перорально.

57. Набор для лечения рака или солидной опухоли у субъекта, содержащий: терапевтически эффективное количество соединения, представленного формулой (I):

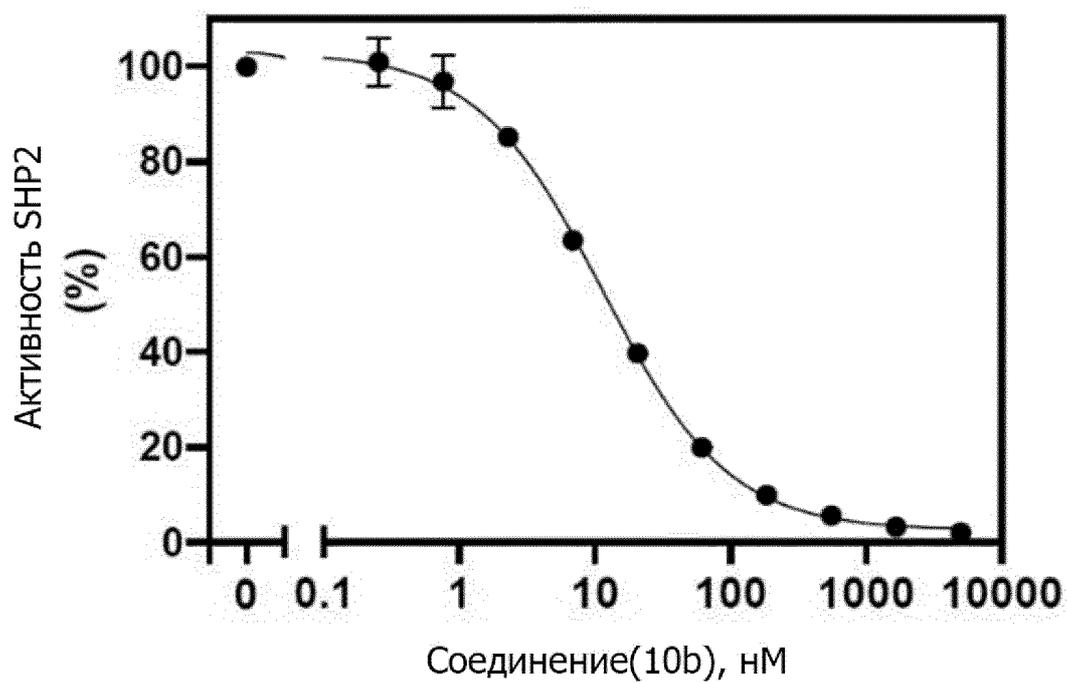


или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, стереоизомер, конформационный изомер, таутомер или их комбинацию; или соединение, представленное формулой (10b):

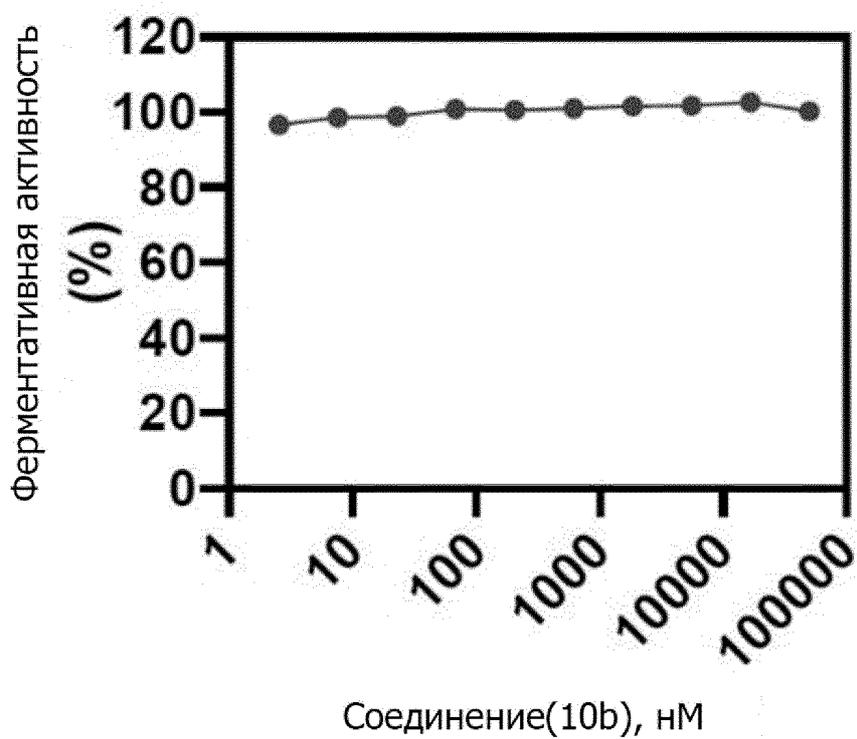


или его таутомер,

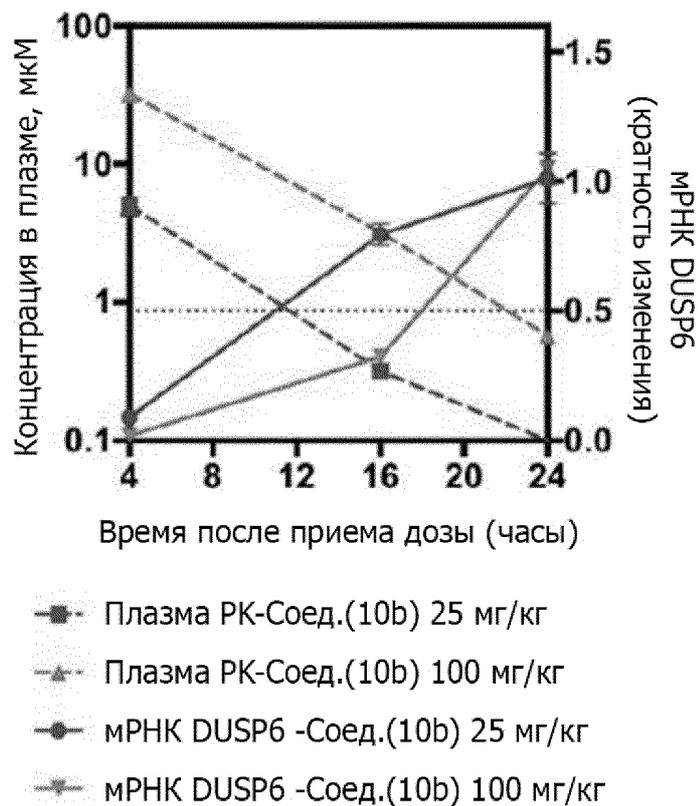
вместе с инструкцией по эффективному введению, при этом субъект имеет (i) одну или несколько мутаций в пути MAPK, при условии, что одна или несколько мутаций в пути MAPK отличаются от мутации BRAF, включающей мутацию V600X, и/или (ii) одну или больше мутаций в RPTN11.



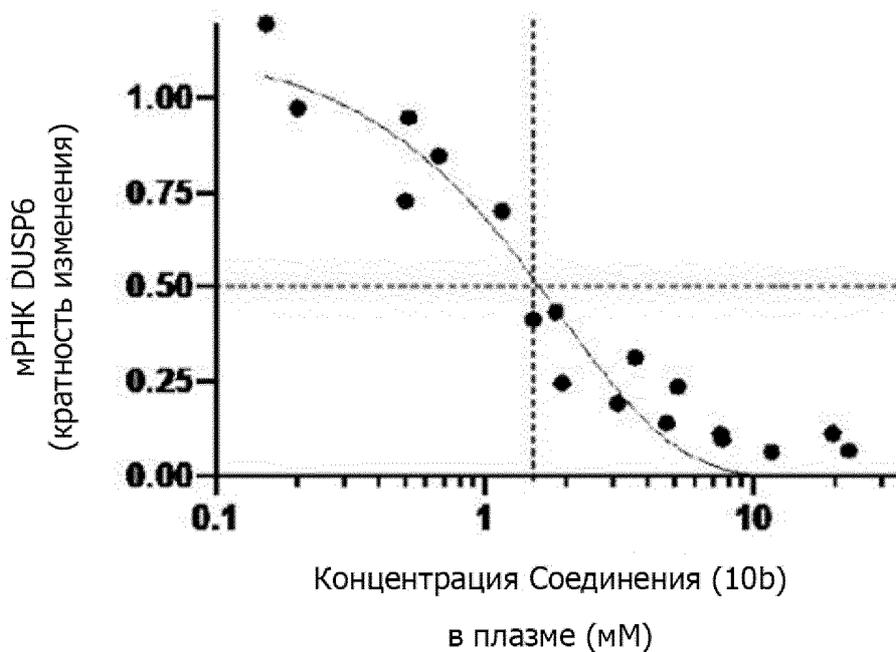
Фиг. 1А



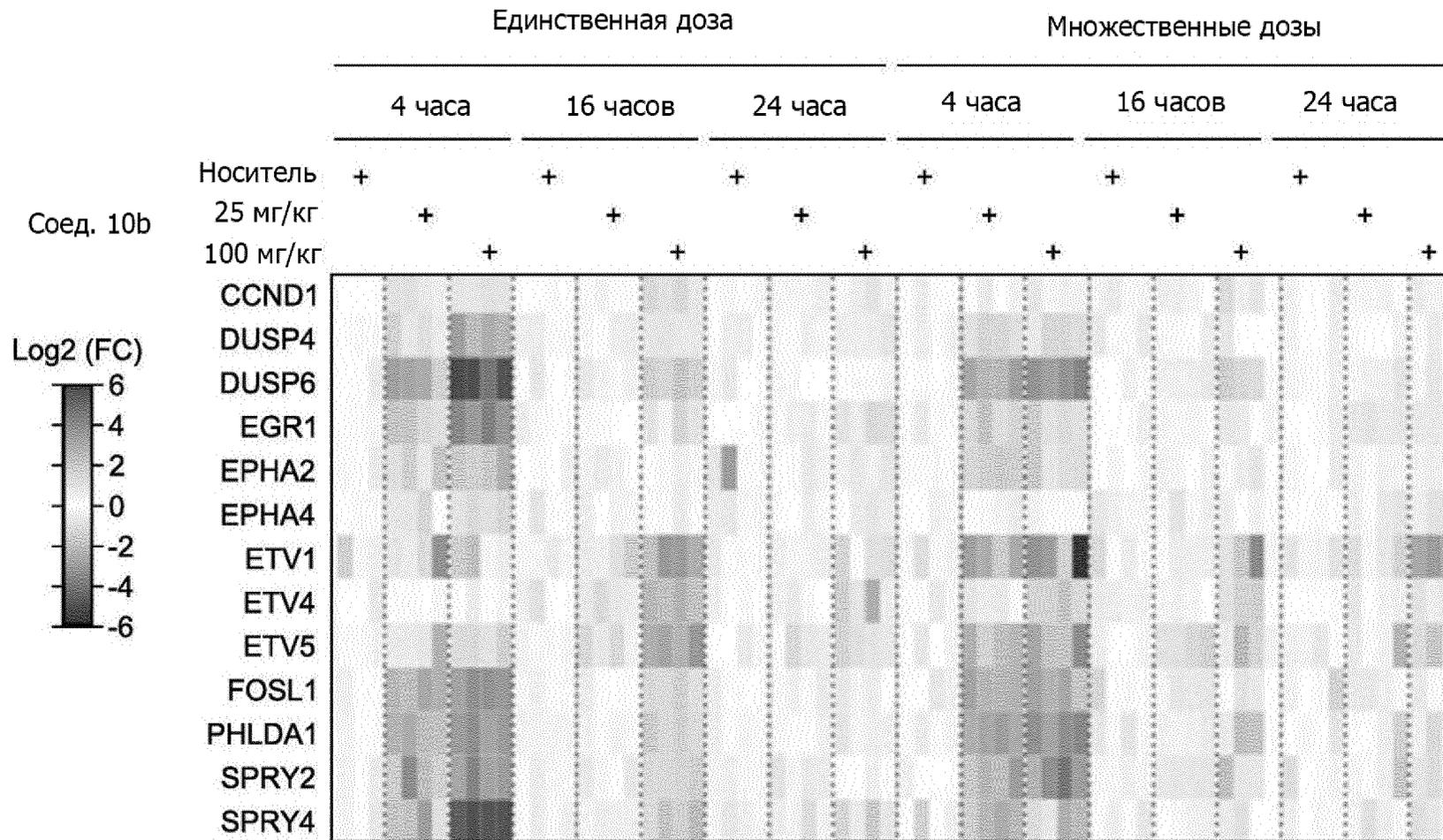
Фиг. 1В



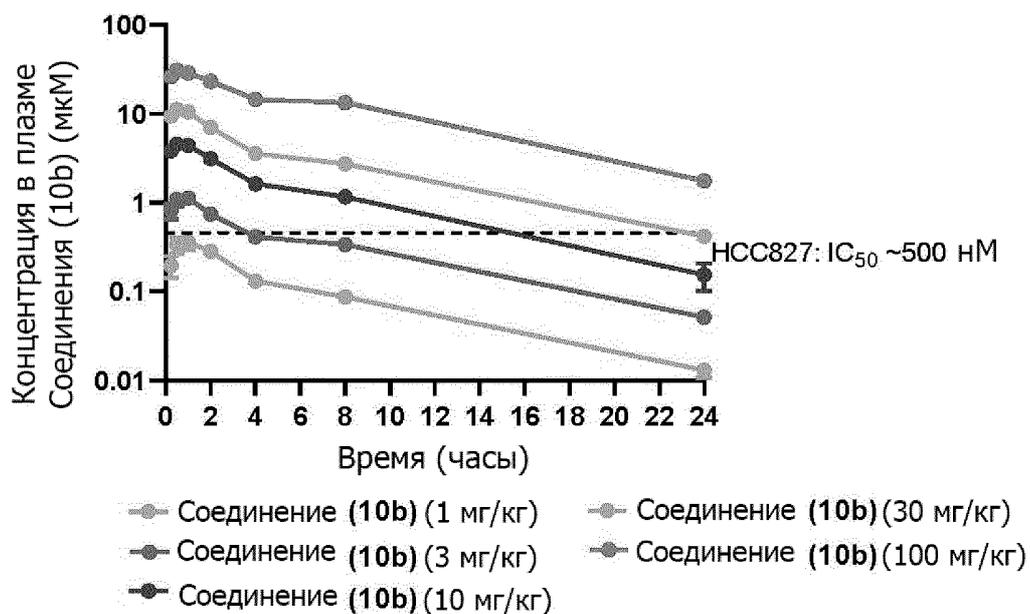
Фиг. 2А



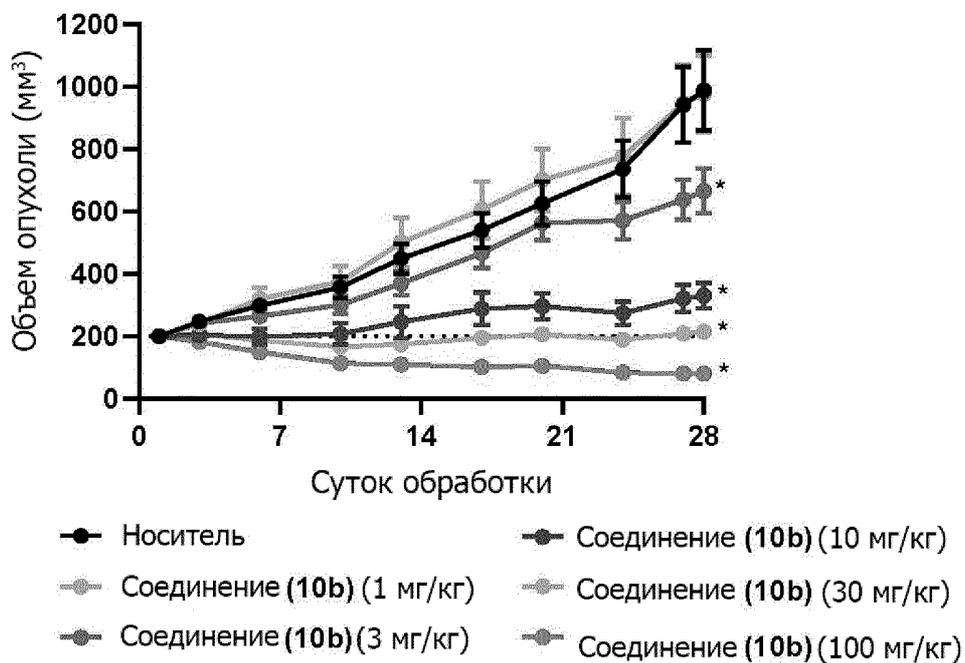
Фиг. 2В



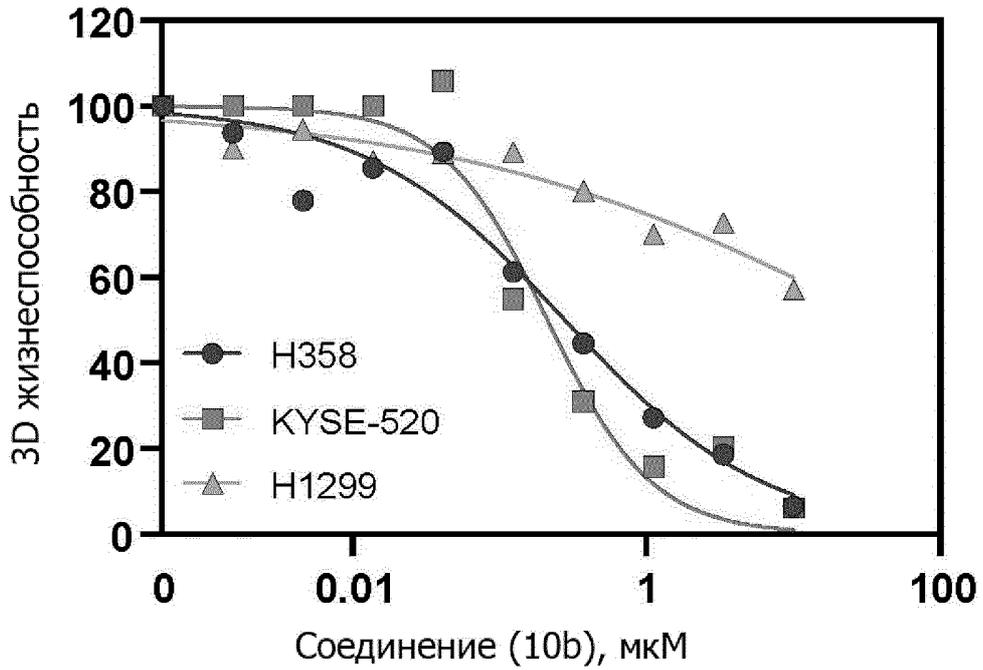
Фиг. 3



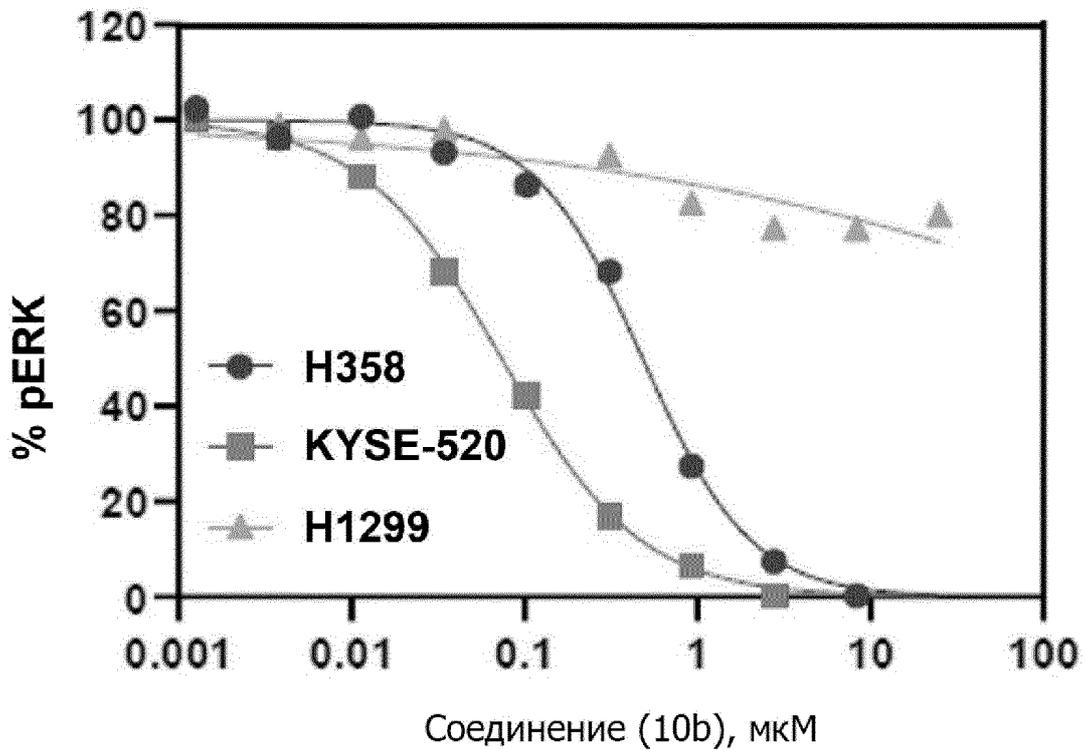
Фиг. 4



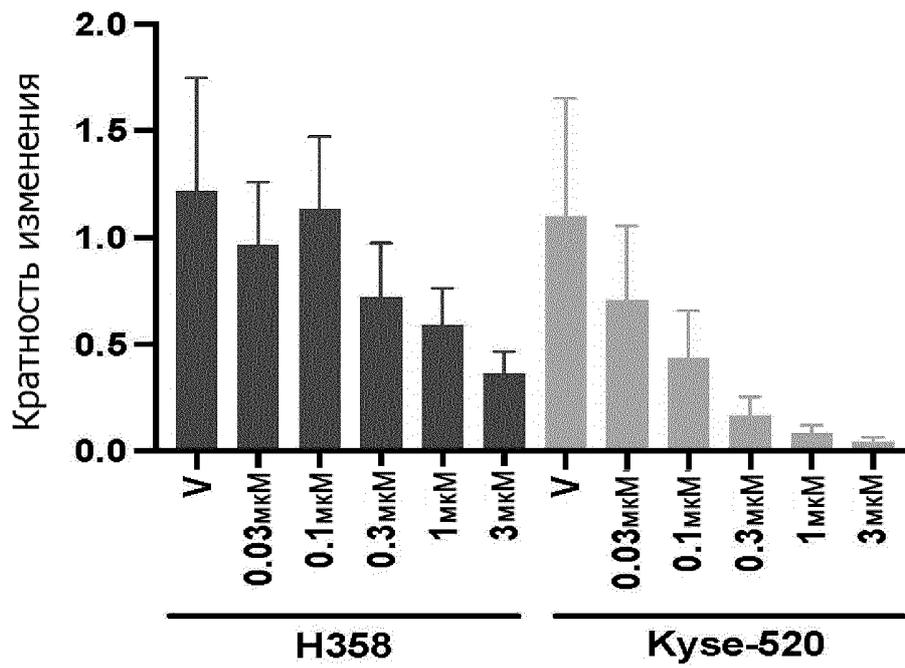
Фиг. 5



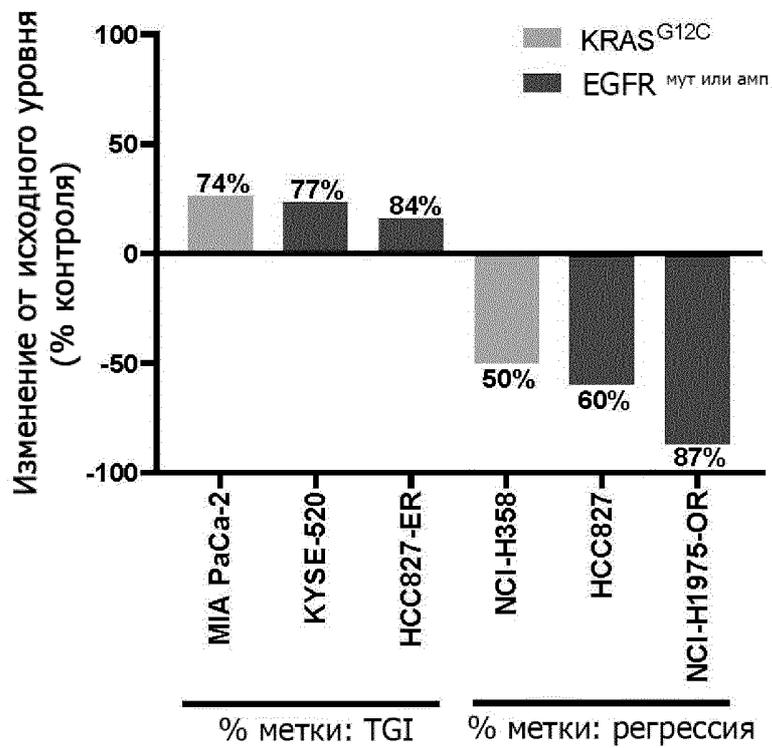
Фиг. 6А



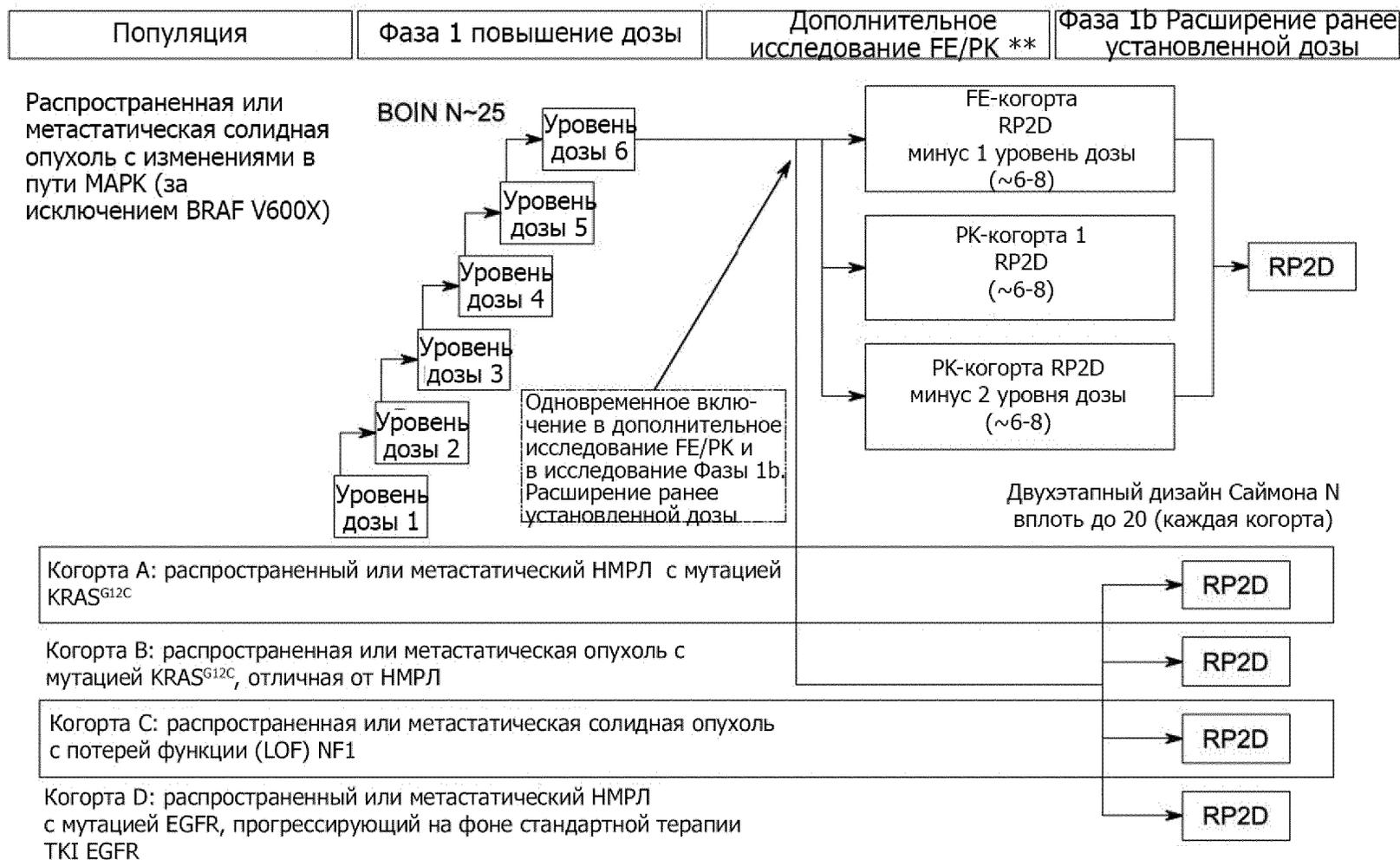
Фиг. 6В



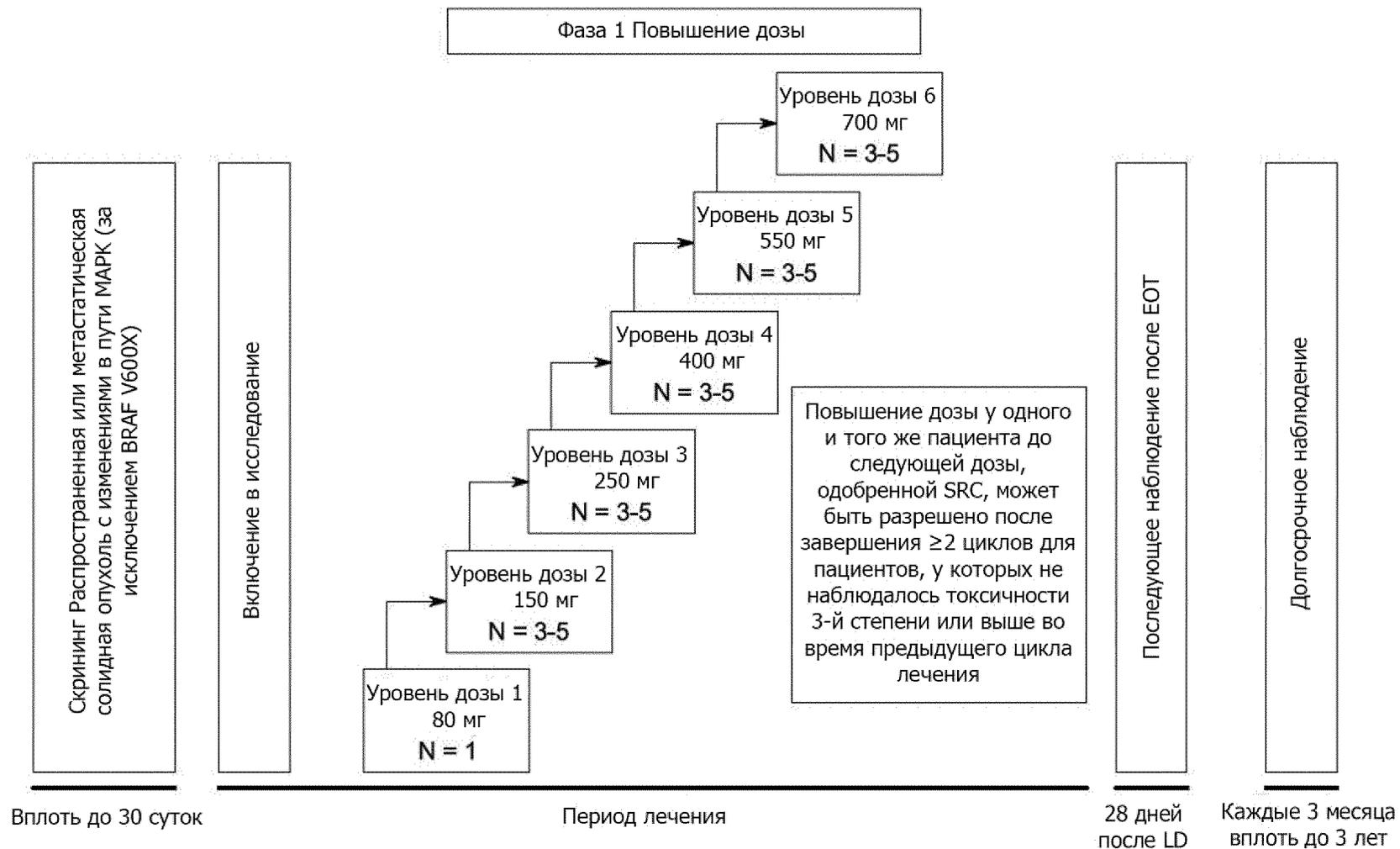
Фиг. 6С



Фиг. 7



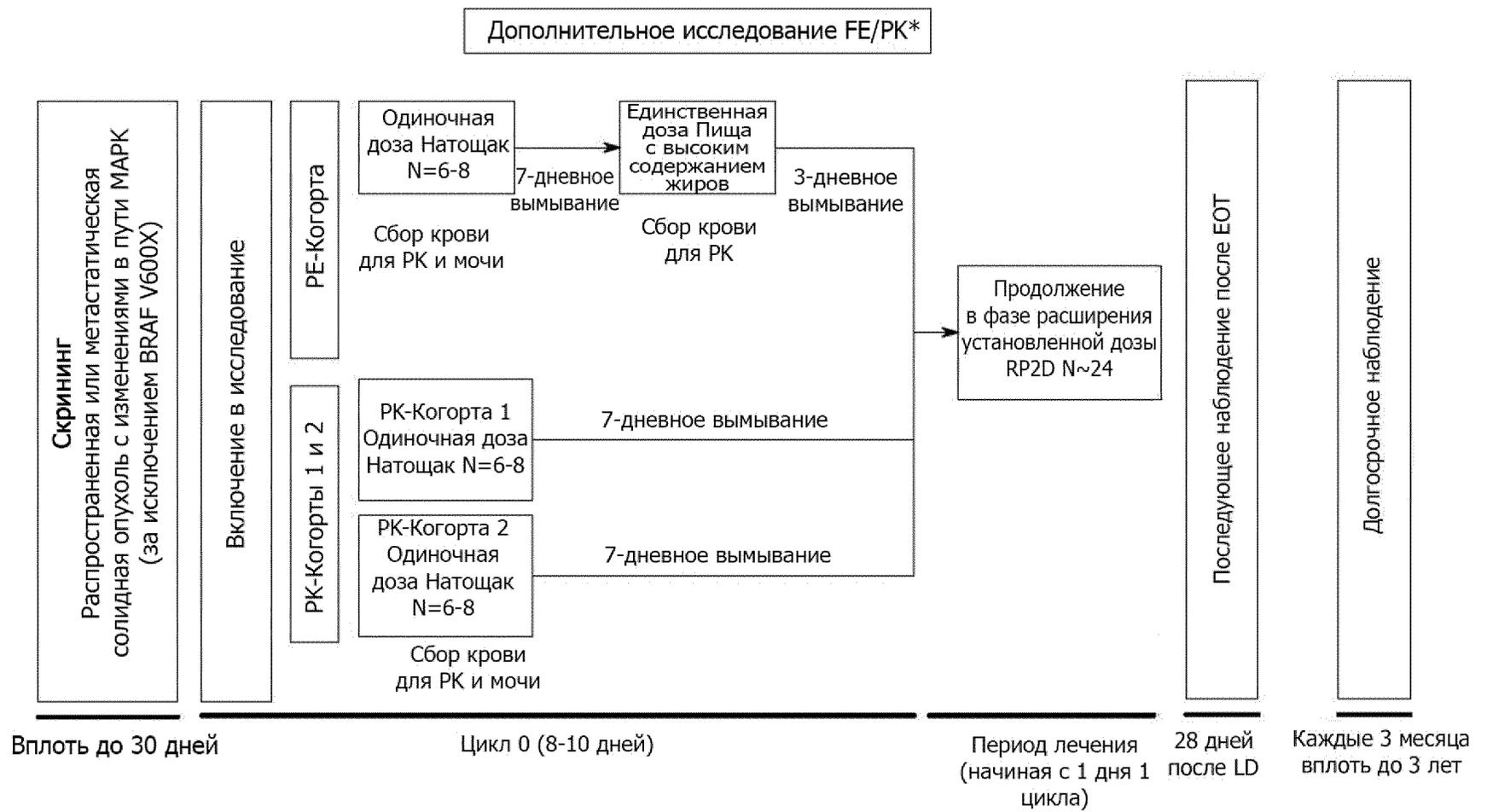
Фиг. 8



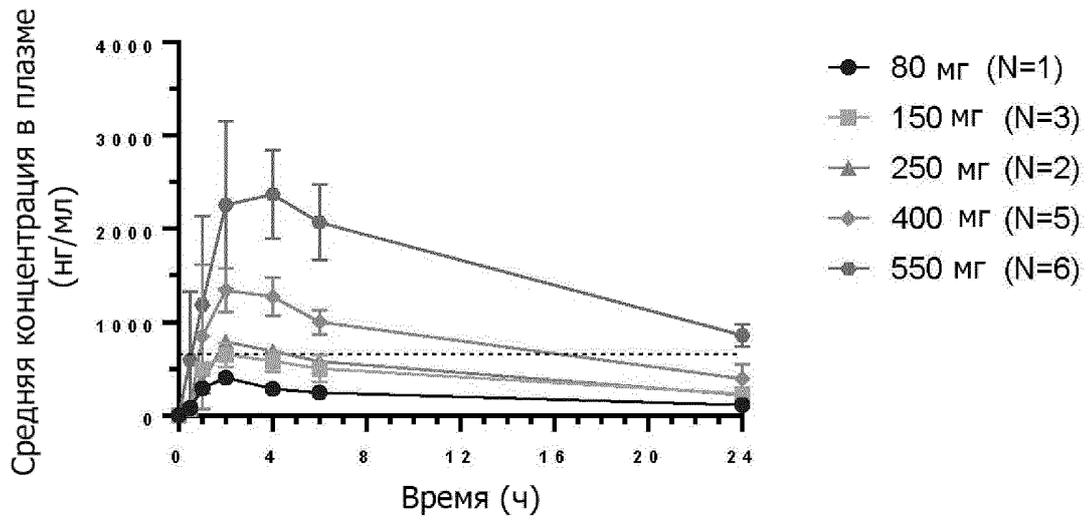
Фиг. 9



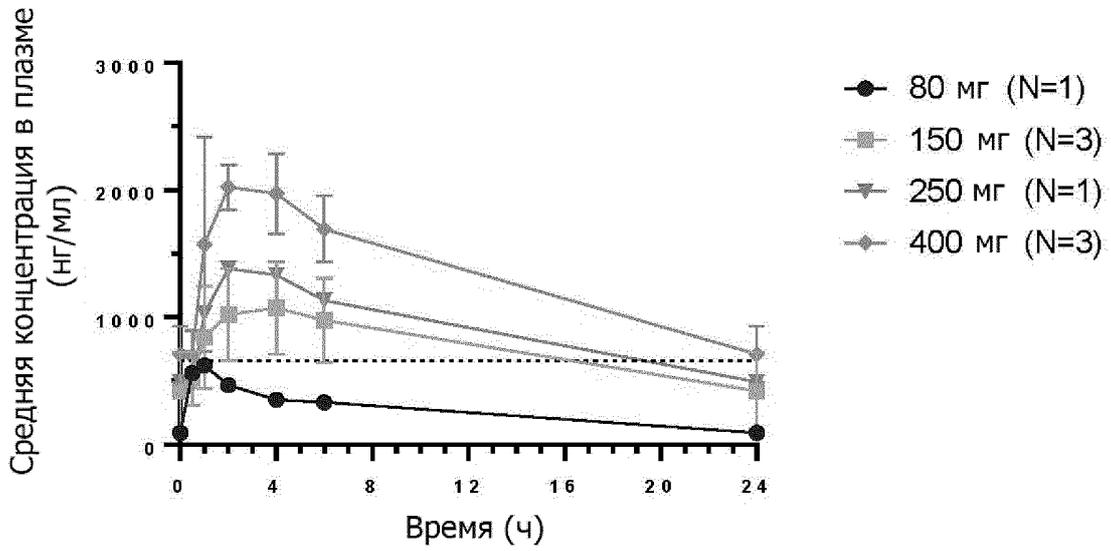
Фиг. 10



Фиг. 11

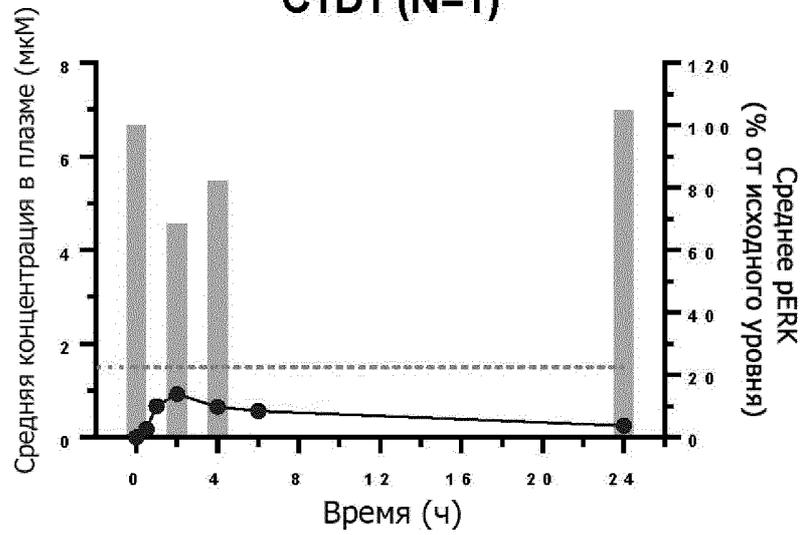


Фиг. 12А



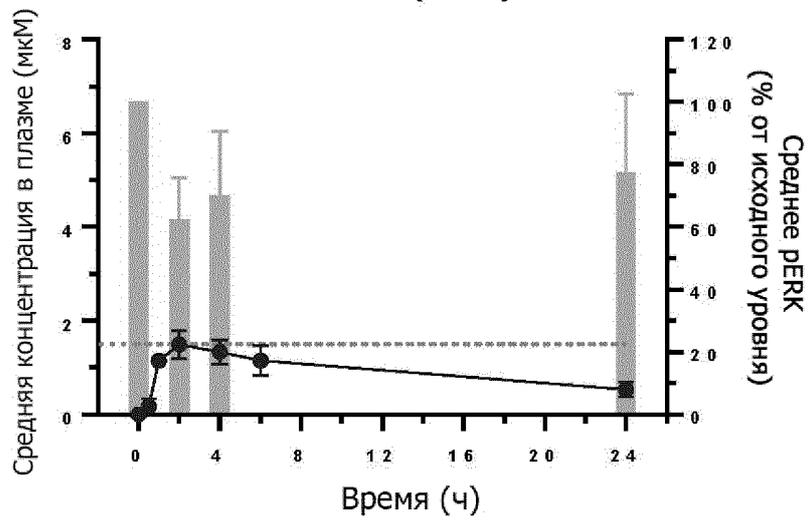
Фиг. 12В

80 мг Соединения (10b)
C1D1 (N=1)

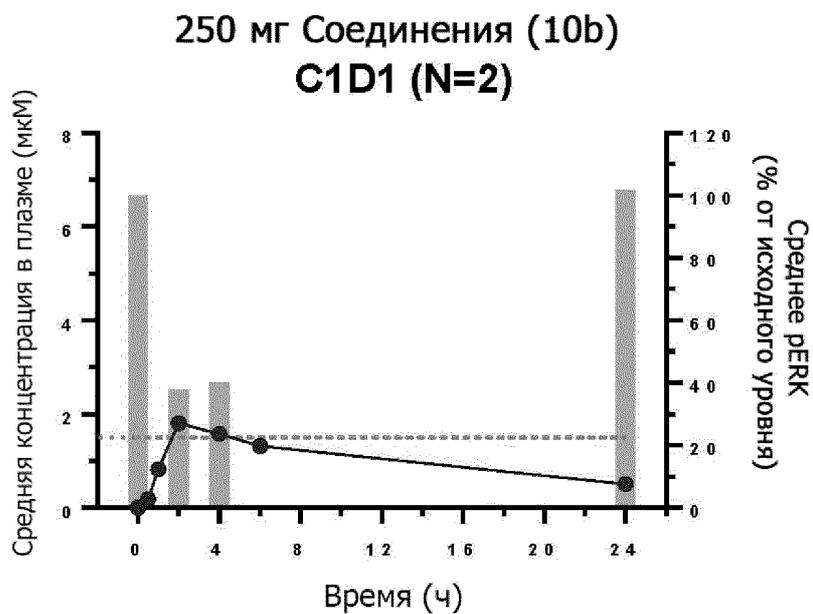


ФИГ. 13А

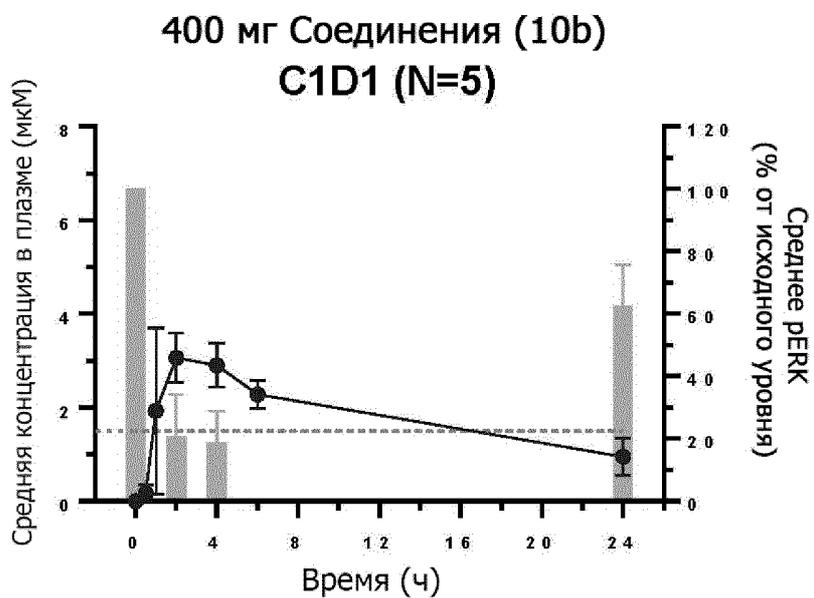
150 мг Соединения (10b)
C1D1 (N=3)



ФИГ. 13В

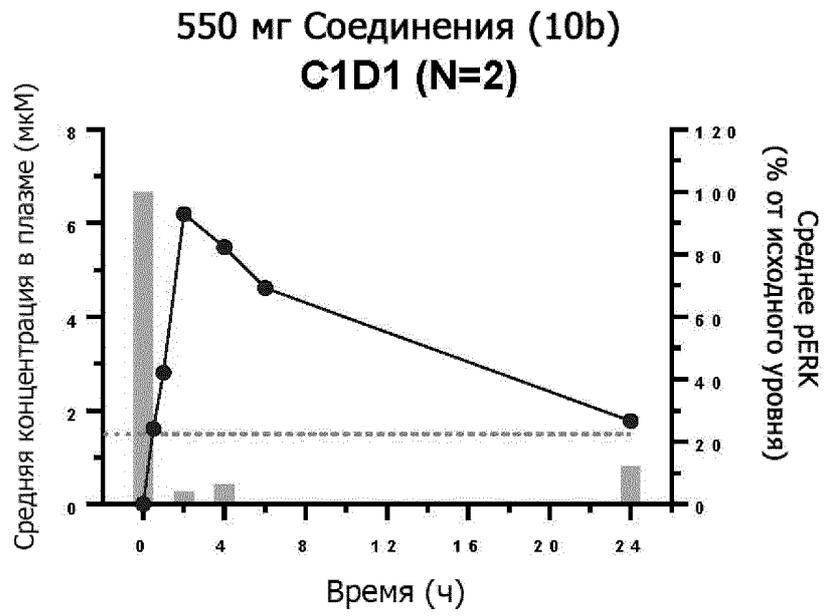


Фиг. 13С



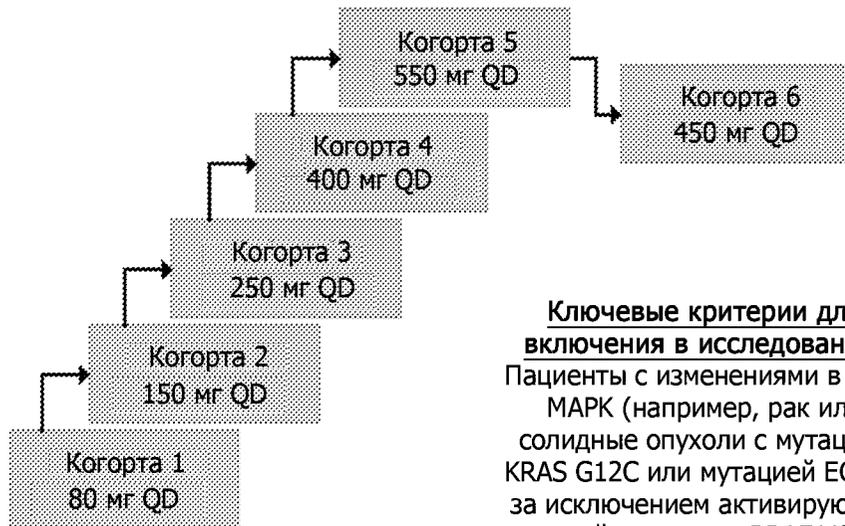
* N=4 в 24ч временной точке

Фиг. 13D



Фиг. 13Е

Повышение дозы



Ключевые критерии для включения в исследование:
 Пациенты с изменениями в пути MAPK (например, рак или солидные опухоли с мутацией KRAS G12C или мутацией EGFR), за исключением активирующих мутаций, таких как BRAF V600X, RAS Q61X

Увеличение дозы

Когорта 1: RP2D
 Когорта увеличения дозы 1A
 распространенная или метастатическая солидная опухоль с мутацией KRAS
 Когорта увеличения дозы 1B
 распространенная или метастатическая солидная опухоль с NF1 LOF ИЛИ распространенная или метастатическая солидная опухоль с мутацией BRAF класса II/III

Когорта 2: T BD мг QD
 Когорта увеличения дозы 2A
 распространенная или метастатическая солидная опухоль с мутацией KRAS
 Когорта увеличения дозы 2B*
 распространенная или метастатическая солидная опухоль с NF1 LOF ИЛИ распространенная или метастатическая солидная опухоль с мутацией BRAF класса II/III

*Пациенты с хордмой могут быть включены в исследование до N=8

Фиг. 14